



**FURAN SÜLFONİLHİDRAZONLARIN VE CU(II) KOMPLEKSLERİNİN  
SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI, KARBONİK ANHİDRAZ I  
İZOENZİMİ (hCAI) ÜZERİNE İNHİBİSYON ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Gökhan PARLAKGÜMÜŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TEMMUZ 2014**

Gökhan PARLAKGÜMÜŞ tarafından hazırlanan “FURAN SÜLFONİLHİDRAZONLARIN VE CU(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI, KARBONİK ANHİDRAZ I İZOENZİMİ (CAI) ÜZERİNE İNHİBİSYON ETKİSİNİN İNCELENMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Doç. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP  
Kimya , Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

**Başkan :** Prof. Dr. Nurcan KARACAN  
Kimya , Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

**Üye :** Doç.Dr. Neslihan ÖZBEK  
Fen Bilgisi Öğretmenliği , Ahi Evran Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 07/07/2014

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....  
Prof. Dr. Şeref SAĞIROĞLU  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Gökhan PARLAKGÜMÜŞ

07.07.2014

FURAN SÜLFONİLHİDRAZONLARIN VE CU(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,  
YAPILARININ AYDINLATILMASI, KARBONİK ANHİDRAZ I İZOENZİMİ (hCAI)  
ÜZERİNE İNHİBİSYON ETKİSİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Gökhan PARLAKGÜMÜŞ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2014

ÖZET

Bu çalışmada, metansülfonik asit hidrazit (msh) ile 2-asetilfuranmetansülfonilhidrozon (mshaf), 2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshfal), 5-nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshnfal) bileşikleri sentezlendi. Furan sülfonilhidrazonların yapısı, element analizi, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR yöntemleri ile belirlendi. 5-Nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshnfal)'un yapısı X-ışını kırınım yöntemi ile desteklendi. Furan sülfonilhidrazonların Cu(II) kompleksleri sentezlendi, yapıları spektroskopik metotlar (FT-IR, LC-MS ve UV-vis), iletkenlik ve manyetik duyarlık ölçümleri ile karakterize edildi. Heteroaromatik sülfonilhidrazonların ve Cu(II) komplekslerinin karbonik anhidraz I izoenzimi (hCAI) üzerindeki inhibisyon etkileri spektrofotometrik yöntemle incelendi ve aktivite parametreleri (Km, Ki ve IC<sub>50</sub>) Lineweaver Burk grafiği ile hesaplandı. Biyolojik aktivite sonuçları, Cu(II) komplekslerinin hCAI izoenzimine karşı daha fazla inhibisyon etkisinin bulunduğunu, özellikle elektron çekici NO<sub>2</sub> grubu içeren mshnfalCu kompleksinin standart inhibitör olarak kullanılan “asetozalamid” e yakın aktifliğe sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca dönüşümlü voltametri (CV) ve diferansiyel puls voltametri (DPV) yöntemleri ile bileşiklerin hCAI izoenzimi üzerine inhibisyon etkisi incelendi. Spektrofotometrik ve elektrokimyasal yöntemle elde edilen enzim inhibisyon sonuçları aynı aktivite eğilimine sahiptir.

Bilim Kodu : 201.1.005  
Anahtar Kelimeler : Furan sülfonilhidrazon, Cu(II) kompleksi, karbonik anhidraz I, enzim inhibisyonu, dönüşümlü voltametri, diferansiyel puls voltametri  
Sayfa Adedi : 103  
Danışman : Doç. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, INVESTIGATION OF ENZYME INHIBITION  
ON CARBONIC ANHYDRASE I ISOENZYME (hCAI) OF  
FURANSULFONYL HYDRAZONES AND THEIR CU(II) COMPLEXES

(MSc Thesis)

Gökhan PARLAKGÜMÜŞ

GAZI UNIVERSITY  
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

July 2014

ABSTRACT

In this work, 2-acetylfuranmethanesulfonylhydrazone (mshaf), 2-furaldehydemethane sulfonylhydrazone (mshfal), 5-nitro-2- furaldehydemethanesulfonyl hydrazone (mshnfal) were synthesized by methanesulfonic acide hydrazide (msh). The structures of the furan sulfonylhydrazones were determined by using elemental analysis, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR methods. The structure of 5-nitro-2- furaldehydemethanesulfonylhydrazone (mshnfal) was also supported with X-ray difraction method. Cu(II) complexes of furan sulfonylhydrazones were synthesized, their structures were characterized with spectroscopic methods (FT-IR, LC-MS and UV-vis), conductivity and magnetic susceptibility measurements. The inhibition effects of the heteroaromatic sulfonylhydrazones and their Cu(II) complexes on carbonic anhydrase I isoenzyme (hCAI) were investigated by using UV-vis spectrophotometer method and the activity parameters (Km, Ki and IC<sub>50</sub>) were calculated by Lineweaver-Burk graph. Biological activity results show that, Cu(II) complexes have higher inhibition effects on hCAI enzyme, especially mshnfalCu complex containing electron withdrawing group NO<sub>2</sub> have close activity with “asetozalamide” used as standard inhibitor. Also, the inhibition effects of the compounds on hCAI isoenzyme were investigated by cyclic voltammetry (CV) and differantial pulse voltammetry (DPV) methods. The enzyme inhibition results obtained by spectrophometric and electrochemical methods have the same activity trend's.

Science Code : 201.1.005

Key Words : furan sulfonylhydrazone, Cu(II) complex, carbonic anhydrase I isoenzyme (hCAI), enzyme inhibition, cyclic voltammetry (CV), differantial pulse voltammetry (DPV)

Page Number : 103

Supervisor : Assoc. Prof. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmanın planlanmasından tez yazımına kadar değerli katkılarını benden esirgemeyen, bilgi ve hoşgörüsünden yararlandığım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP 'e teşekkür ediyorum. Bilimsel birikim ve tecrübeleriyle yardımını esirgemeyen hocalarım, Prof. Dr. Nurcan KARACAN'a, Doç. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN'e, Doç. Dr. Neslihan ÖZBEK'e, Arş. Gör. Dr. Demet UZUN'a ve Dr. Serhat MAMAŞ'a teşekkürlerimi sunarım. Bu tezin tamamlanma sürecinde deneysel çalışmaların en verimli şekilde sürdürülebilirliğini sağlayan çalışma arkadaşlarımdan Firdevs İLBİZ'e ve Özlem TORAMAN'a sonsuz şükranlarımı sunarım. Tezin basımında ve ilgili kurumlara ulaştırılmasında bana yardımcı olan Taha TANYERİ' ne, tezin içerik ve düzeni konusunda yardımcı olan sevgili öğrencilerim Muhammed SAYIN, Mahmut SONGUR'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim. Bugüne kadar her koşulda sevgi ve desteğiyle hep yanımda olan sevgili nişanlım Özge KUZU'ya ve sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2.KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	7
2.1. Sülfonamidler .....	7
2.1.1. Hidrazit ve sülfonilhidrazitler .....	8
2.2. Sülfonamidlerin Sınıflandırılması.....	9
2.2.1. Sistematik sülfonamidler .....	9
2.2.2. Gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler.....	14
2.2.3. Oftalmik enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler .....	14
2.2.4. Üriner enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler .....	15
2.2.5. Yanık tedavisinde kullanılan sülfonamidler .....	15
2.2.6. Vajinal enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler.....	15
2.3. Sülfonamidlerin Metabolit Özelliği .....	15
2.3.1. Antimetabolit etki mekanizması .....	16
2.3.2. Sülfonamidlerin etki mekanizması .....	16
2.3.3. Sülfonamidlerin yapı-etki ilişkisi .....	17
2.4. Nitrofuran Türevleri.....	18
2.5. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri .....	23



**Sayfa**

2.5.1. Göz içi sıvısı yapımında rolü olan karbonik anhidraz inhibitörleri.....	23
2.5.2. Karbonik anhidraz inhibitörlerinin genel fizyolojisi .....	23
2.5.3. Göz içi sıvısı yapımı.....	24
2.5.4. Sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri.....	25
2.5.5. Sistemik KAI'lerin yan etkileri.....	27
2.5.6. Göz hastalıklarında KAI'lerin diğer kullanım alanları.....	28
2.5.7. Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri .....	28
2.5.8. KAI'lerinin oküler kan akımına etkisi.....	30
2.5.9. Topikal KAI'lerin lokal ve sistemik yan etkileri.....	31
2.6. Karbonik Anhidraz İnhibisyonu.....	33
2.7. Karbonik Anhidraz Enzimlerinin Kullanım Alanları .....	34
2.7.1. Yan etkileri.....	35
2.7.2. Kaynak araştırması .....	35
<b>3. MATERYAL VE METODLAR .....</b>	<b>41</b>
3.1. Kimyasal Maddeler .....	41
3.2. Yapı Analizinde Kullanılan Cihazlar.....	41
3.3. Elektrokimyasal Ölçümler .....	41
<b>4. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
4.1. Metan Sülfonik Asit Hidrazit Sentezi.....	43
4.2. Ligandların Sentezi .....	44
4.2.1. 2-Asetifuranmetansülfonilhidrazon sentezi .....	44
4.2.2. 2-Furaldehitmetansülfonilhidrazon sentezi .....	44
4.2.3. 5-Nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon sentezi .....	45
4.3. Komplekslerin Sentezi.....	46
4.3.1. Bis-(2-asetilfuranmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür sentezi .....	46

**Sayfa**

4.3.2. Bis-(2-furaldehitmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür sentezi .....	47
4.3.3. Bis-(5-nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür sentezi	47
4.4. Karbonik Anhidraz I (CAI) Enzim Aktivitesi Tayini .....	48
4.4.1. Esteraz aktivitesi .....	48
4.4.2. Tris-SO <sub>4</sub> hazırlanması .....	49
4.4.3. Karbonik anhidraz I (hCAI) için IC <sub>50</sub> değerin belirlenmesi .....	49
4.4.4. Karbonik anhidraz I (hCAI) için Ki değerin belirlenmesi .....	49
<b>5.ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA .....</b>	<b>51</b>
5.1. Ligandların Deneysel Verileri .....	51
5.1.1. metan sülfonik asit hidrazit sentezi (msh) .....	51
5.1.2. 2-asetilfuranmetansülfonilhidrazon (mshaf) .....	54
5.1.3. 2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshfal) .....	58
5.1.4. 5-nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshnfal) .....	61
5.2. Komplekslerin Deneysel Verileri.....	66
5.2.1. Bis-(2-asetilfuranmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür .....	66
5.2.2. Bis-(2-furanmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür.....	79
5.2.3. Bis-(5-nitro-2-furanmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür .....	74
5.3. Karbonik Anhidraz I (hCAI) İzoenziminin Aktivite Sonuçları .....	77
5.3.1. Km grafikleri.....	79
5.3.2. IC <sub>50</sub> grafikleri.....	82
5.4. Elektrokimyasal Çalışmalar .....	84
5.4.1. Dönüşümlü voltametri (CV) .....	84
5.4.2. Tarama hızı çalışması.....	88
5.4.3. Elektrokimyasal olarak karbonik anhidraz I (CAI) enzim inhibisyonu.....	90
5.4.4. Substrat ile enzim etkileşimi üzerine süre etkisi.....	91

**Sayfa**

5.4.5. Enzim üzerine inhibitör derişimi etkisi.....	91
KAYNAKLAR .....	97
ÖZGEÇMİŞ .....	103

## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

<b>Çizelge</b>	<b>Sayfa</b>
Çizelge 2.1. Göz’de bulunan karbonik anhidraz izoenzimlerinin dağılımı.....	24
Çizelge 2.2. Karbonik anhidraz inhibitörlerinin diğer ilaçlarla etkileşimi.....	27
Çizelge 4.1. Bileşiklere ait deneysel sonuçlar.....	50
Çizelge 5.1. msh’a ait <sup>1</sup> H NMR kimyasal kayma değerleri.....	52
Çizelge 5.2. mshaf bileşiğinin <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C NMR kimyasal kayma değerleri.....	57
Çizelge 5.3. mshfal bileşiğinin <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C NMR kimyasal kayma değerleri.....	60
Çizelge 5.4. mshnfal bileşiğinin <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C NMR kimyasal kayma değerleri .....	64
Çizelge 5.5. Cu(II) komplekslerinin LC-MS verileri.....	67
Çizelge 5.6. Metan sülfonik hidrazit, furan sülfonil hidrazon ve Cu(II) komplekslerinin seçilmiş titreşim dalga sayıları.....	68
Çizelge 5.7. Komplekslerin molar iletkenlik değerleri.....	70
Çizelge 5.8. Standart, ligand ve komplekslerin hCAI izoenzimi üzerine aktivite sonuçları .....	79
Çizelge 5.9. Amin, ligand, Cu(II) kompleksleri ve standartın farklı derişimlerini ilavesiyle ürün pik akımlarındaki değişimler.....	93

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Sülfonamidlerin etki mekanizması.....	2
Şekil 1.2. Bazı yeni nesil sülfamit ilaçları.....	4
Şekil 1.3. Sentezlenen ligand ve kompleksler.....	6
Şekil 2.1. Sülfonamid grubu ve türevleri.....	8
Şekil 2.2. Sülfizoksazol <sup>+</sup> yapısı.....	9
Şekil 2.3. Sülfametazin <sup>+</sup> yapısı.....	10
Şekil 2.4. Sülfasetamid <sup>+</sup> yapısı.....	10
Şekil 2.5. Sülfamerazin <sup>+</sup> yapısı.....	11
Şekil 2.6. Sülfatiazol <sup>+</sup> yapısı.....	11
Şekil 2.7. Sülfametaksazol <sup>+</sup> yapısı.....	11
Şekil 2.8. Sülfadiazin <sup>+</sup> yapısı.....	11
Şekil 2.9. Sülfafenazol <sup>+</sup> yapısı.....	12
Şekil 2.10. Sülfametoksin <sup>+</sup> yapısı.....	13
Şekil 2.11. Sülfadoksin <sup>+</sup> yapısı.....	13
Şekil 2.12. Sülfametoksidazin <sup>+</sup> yapısı.....	13
Şekil 2.13. Sülfametokspiridazin yapısı.....	13
Şekil 2.14. Sülfasalazin <sup>+</sup> yapısı .....	14
Şekil 2.15. Mafenit <sup>+</sup> yapısı.....	15
Şekil 2.16. Antimetabolit etki mekanizması.....	16
Şekil 2.17. Sülfonilamidlerde yapı-etki ilişkisi.....	17
Şekil 2.18. 4-aminobenzensülfonamid.....	17
Şekil 2.19. Nitrofuran türevleri ve sentezi.....	18

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.20. Nifuroksim <sup>+</sup> yapısı.....	19
Şekil 2.21. Nitrofurzon <sup>+</sup> yapısı.....	19
Şekil 2.22. Nifuroksazit <sup>+</sup> yapısı.....	19
Şekil 2.23. Furazolidon <sup>+</sup> yapısı.....	20
Şekil 2.24. Nifurteil <sup>+</sup> yapısı.....	20
Şekil 2.25. Furaltadon yapısı.....	21
Şekil 2.26. Nitrofurantion <sup>+</sup> yapısı.....	21
Şekil 2.27. Edrofuraden <sup>+</sup> yapısı.....	22
Şekil 2.28. Nifurtimoks <sup>+</sup> yapısı.....	22
Şekil 2.29. Nifurpirazin <sup>+</sup> yapısı.....	22
Şekil 2.30. Sistematik karbonikanhidraz inhibitörleri.....	26
Şekil2.31. Topikal karbonikanhidraz inhibitörleri.....	29
Şekil 2.32. hCA-II izoenziminin ligand yapısındaki metal merkezinin şematik olarak gösterilişi.....	33
Şekil 2.33. Karbonik anhidrazın inhibisyonu.....	34
Şekil 2.34. [Cu(NST) <sub>2</sub> (phen)]'in DNA etkileşimi.....	36
Şekil 5.1. msh 'ın 3D-yapısı.....	51
Şekil 5.2. msh bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	52
Şekil 5.3. msh bileşiğinin D <sub>2</sub> O değişim spektrumu.....	53
Şekil 5.4. msh bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	54
Şekil 5.5. mshaf <sup>o</sup> ın 3D-yapısı.....	54
Şekil 5.6. mshaf <sup>o</sup> a ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	55
Şekil 5.7. mshaf <sup>o</sup> a ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	57
Şekil 5.8. mshaf <sup>o</sup> ın FT-IR şekli.....	58
Şekil 5.9. mshfal'ın 3D-yapısı .....	58

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 5.10. mshfal bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	59
Şekil 5.11. mshfal' a ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu .....	60
Şekil 5.12. mshfal ın FT-IR şekli.....	61
Şekil 5.13. mshnfal bileşiğinin X-ışını kırınımı yöntemi ile belirlenen moleküler yapısı.....	62
Şekil 5.14. mshnfal bileşiğinin 3D paket görünüşü.....	62
Şekil 5.15. mshnfal' a ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	63
Şekil 5.16. mshnfal' a ait <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	64
Şekil 5.17. mshnfal' ın FT-IR şekli.....	65
Şekil 5.18. [Cu(mshaf) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> bileşiğinin tahmini açık yapısı.....	66
Şekil 5.19. [Cu(mshaf) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> bileşiğinin LC-MS spektrumu.....	67
Şekil 5.20. mshafCu kompleksinin FT-IR spektrumu.....	68
Şekil 5.21. msh, mshaf ve mshafCu bileşiklerinin 200-900 nm aralığında seyreltik MeOH çözeltisinde alınan UV-vis spektrumları.....	69
Şekil 5.22. [Cu(mshfal) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> bileşiğinin açık yapısı.....	70
Şekil 5.23. [Cu(mshfal) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> bileşiğinin LC-MS spektrumu.....	71
Şekil 5.24. mshfalCu bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	72
Şekil 5.25. msh, mshfal ve mshfalCu bileşiklerinin 200-900 nm aralığında seyreltik MeOH çözeltisinde alınan UV-vis spektrumları .....	73
Şekil 5.26. [Cu(mshnfal) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> bileşiğinin açık yapısı.....	74
Şekil 5.27. [Cu(mshnfal) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub> bileşiğinin LC-MS spektrumu.....	75
Şekil 5.28. mshnfalCu bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	76
Şekil 5.29. msh, mshnfal ve mshnfalCu bileşiklerinin 200-900 nm aralığında seyreltik MeOH çözeltisinde alınan UV-vis spektrumları.....	76
Şekil 5.30. mshaf' ın Lineweaver-Burk yöntemiyle çizilmiş Km grafiği.....	79
Şekil 5.31. mshfal' ın Lineweaver-Burk yöntemiyle çizilmiş Km grafiği.....	80

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 5.32. mshnfal'ın Lineweaver-Burk yöntemiyle çizilmiş Km grafiği.....	80
Şekil 5.33. mshafCu'ın Lineweaver-Burk yöntemiyle çizilmiş Km grafiği.....	80
Şekil 5.34. mshfalCu'ın Lineweaver-Burk yöntemiyle çizilmiş Km grafiği.....	81
Şekil 5.35. mshnfalCu'ın Lineweaver-Burk yöntemiyle çizilmiş Km grafiği.....	81
Şekil 5.36. AAZ'nin Lineweaver-Burk yöntemiyle çizilmiş Km grafiği.....	81
Şekil 5.37. mshaf'ın derişime karşı % aktivite grafiği.....	82
Şekil 5.38. mshfal'ın derişime karşı % aktivite grafiği.....	82
Şekil 5.39. mshnfal'ın derişime karşı % aktivite grafiği.....	83
Şekil 5.40. mshafCu'ın derişime karşı % aktivite grafiği.....	83
Şekil 5.41. mshfalCu'ın derişime karşı % aktivite grafiği.....	83
Şekil 5.42. mshnfalCu'ın derişime karşı % aktivite grafiği .....	84
Şekil 5.43. AAZ'nin derişime karşı % aktivite grafiği.....	84
Şekil 5.44. GC elektrot ile 0,1 M TBATFB içeren asetonitril çözeltilisinde 1 mM (a)mshaf(b)mshfal (c)mshnfal bileşiklerinin msh ile karşılaştırmalı dönüşümlü voltamogramları.....	85
Şekil 5.45. GC elektrot ile 0,1 M TBATFB içeren asetonitril ortamında 1mM msh, mshaf ve mshafCu bileşiklerine ait dönüşümlü voltamogramlar.....	86
Şekil 5.46. GC elektrot ile 0,1 M TBATFB içeren asetonitril ortamında 1mM msh, mshfal ve mshfalCu bileşiklerine ait dönüşümlü voltamogramlar.....	87
Şekil 5.47. GC elektrot ile 0,1 M TBATFB içeren asetonitril ortamında 1mM msh, mshnf ve mshnfalCu bileşiklerine ait dönüşümlü voltamogramlar.....	87
Şekil 5.48. 1 mM (a) msh, (b) mshaf, (c) mshfal, (d) mshnfal, (e) mshafCu, (f) mshfalCu ve (g) mshnfalCu bileşiklerinin farklı tarama hızlarındaki (0,01; 0,05; 0,1 ve 0,5 V/s) dönüşümlü voltamogramları ve log ip-log v grafikleri (Ag/Ag <sup>+</sup> a karşı).....	88
Şekil 5.49. GC elektrot ile pH 7,4 tris tamponu ortamında 5 µL CAI varlığında PNFA (3x10 <sup>-3</sup> M) pik akımlarının üzerine süre etkisini gösteren dönüşümlü voltamogramlar.....	91



**Şekil****Sayfa**

- Şekil 5.50. GC elektrot ile pH 7,4 tris tamponunda PNFA, PNFA + CAI ve PNFA + CAI +msh ( $1 \times 10^{-4}$  M) için elde edilen dönüşümlü voltamogramlar (Ag/AgCl elektrodakarşı)..... 92
- Şekil 5.51. GC elektrodu ile (a)msh (b)standart (c)mshaf (d)mshfal (e)mshnfal (f)mshafCu (g)mshfalCu (h)mshnfalCu inhibitörlerinin farklı derişimlerinde ürünün indirgenme piklerine ait diferansiyel puls voltamogramları (DPV). pH 7,4 Tris tamponu ortamında  $3 \times 10^{-3}$  PNFA, 5  $\mu$ L CAI ve inhibitörler ( $1 \times 10^{-7}$ ,  $5 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$  ve  $1 \times 10^{-4}$  M) varlığında elde edilen voltamogramlar..... 93

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılan bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda verildi.

<b>Simge</b>	<b>Açıklama</b>
<b>v</b>	Gerilme titreşimi
<b>δ</b>	Düzlem içi bükülme
<b>γ</b>	Düzlem dışı bükülme
<b>s</b>	Şiddetli bant
<b>m</b>	Orta şiddetli bant
<b>w</b>	Zayıf şiddetli bant
<b>br</b>	Yayvan bant
<b>d<sub>6</sub>-DMSO</b>	Dötörodimetilsülfoksit
<b>CAI</b>	Karbonik Anhidraz I

<b>Kısaltma</b>	<b>Açıklama</b>
<b>FT-IR</b>	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
<b>LC-MS</b>	Likid Kromatografi Kütle Spektroskopisi
<b>NMR</b>	Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
<b>UV-vis</b>	Ultraviyole Görünür Bölge Spektroskopisi
<b>CV</b>	Dönüşümlü Voltametre
<b>DPV</b>	Diferansiyel Puls Voltametre

## 1. GİRİŞ

Vücudu etkisi altına alan mikroorganizmaları veya parazitleri konakçıya zarar vermeden öldüren ilaçlarla yapılan tedavi şekline kemoterapi (konakçıda hiç ya da çok az toksik etkisi olan, hastalık etkeni mikroorganizmalara veya parazitlere azami toksik etkisi olan ilaçlarla yapılan tedavi şeklidir), bu amaçla kullanılan kimyasallara da kemoterapötik ilaçlar adı verilir. Vücutta kötü huylu tümöre dönüşme eğilimi göstermesi, çabuk çoğalması ve normal vücut hücresinden farklı biyokimyasal özelliklere sahip olması bakımından neoplastik hücreler de bakteri veya diğer patojen mikroorganizmalara benzetilebilir. Bundan dolayı kanser ve diğer neoplazmaların (tümör) tedavisinde de kemoterapötik maddelerden ve kemoterapiden bahsedilebilmektedir. Kısaca bakteri, protozoa, mantar, kurt(helmin) veya virüslerin meydana getirdiği enfeksiyon veya neoplastik hastalıkların tedavisine kemoterapi, kullanılan kimyasal bileşiklere de kemoterapötikler denir.

Antiseptik ve dezenfektanlar olarak topik bileşikler ile, hastalık etkeni esas alınarak yapılan sistemik bileşikler olarak sınıflandırma esas alınmıştır. Buna göre kemoterapötik ilaçların aşağıdaki sırayla anlatılması uygun bulunmuştur;

1. Antibakteriyel ilaçlar
2. Antifungal ilaçlar
3. Antiviral ilaçlar
4. Antiprotozoal ilaçlar
5. Antihelminetik ilaçlar
6. Antikanser ilaçlar
7. Antiseptik ve dezenfektanlar

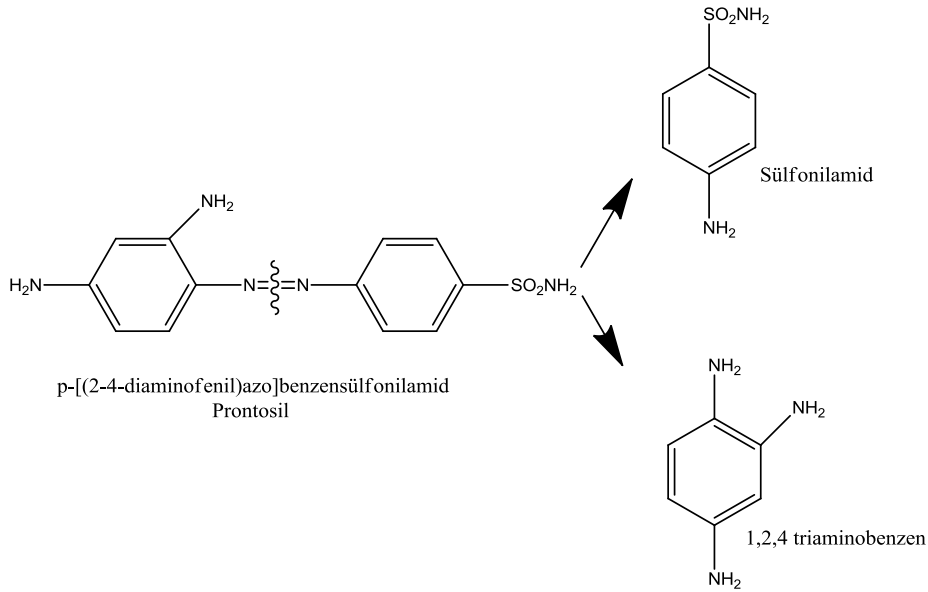
Antibakteriyel ilaçlar yapılarına göre şu şekilde sınıflandırılmıştır :

- a) Sülfonamidler
- b) Antimikobakteriyel ilaçlar
- c) Kinolonlar
- d) Oksazolidinonlar

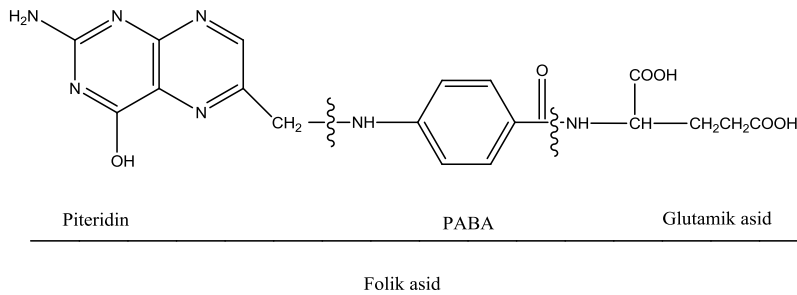
## e) Nitro heterosiklikler

## f) Antibiyotikler

Sülfonamidler ilk ortaya çıktıklarında tedavi alanında devir açan sistemik etkili kemoterapötik önemi olan maddelerdi. Ancak bakteri direncinin giderek artması ve genel olarak daha etkin ve daha az toksik olan antibiyotiklerin tedavi alanına girmesiyle önemlerini kaybetmişlerdir. Buna rağmen günümüzde bazı enfeksiyonların tedavisinde başarı ile kullanılmaktadırlar. Kimyasal yapı olarak tüm sülfonamidlerde ana yapı Sülfanilamid+ yapısıdır. Azoboyar maddelerden biri olan Prontosil 1935 yılında sentezlenmiştir. Yine aynı yıl yapılan çalışmalarda streptokok enfeksiyonunu önlediği görülmüştür. Etki mekanizması 10 yıl sonra açıklanabilmiştir. In vitro ortamda etkisiz olan Prontosil'in organizmada parçalanarak metabolize olduğu ve iki metabolitten birinin (Sülfanilamid) aktif olması nedeni ile etkili olduğu düşünülmüştür (Demirci, f.(eds) 2010).



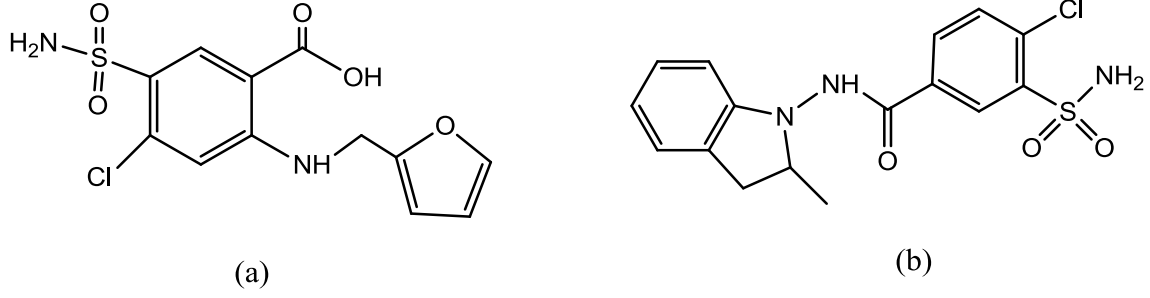
## Sülfonamidlerin etki mekanizması:



Şekil 1.1. Sülfonamidlerin etki mekanizması

Sülfonamidlerin mikroorganizmaya olan etkileri antimetabolit etkidir. Bakteri hücre duvarını yapabilmek için folik aside ihtiyaç duyar. Folik asid sentetaz enzimi yukarıdaki parçaları birbirine bağlayarak folik asid sentezini gerçekleştirir. Folik asidin yapısında PABA bulunur. Eğer bakteri, organizmaya verilen sülfonamid ile karşılaşırsa bunu, kimyasal bakımdan birbirine benzeyen PABA yerine koymaya çalışır. Ancak molekül uzunlukları, genişliği, şekli ve elektronik nedenlerle bu olay gerçekleşemez. Sentez bu safhada son bulur (Şekil 1.1). Hücre duvarı için folik asid üretemeyen bakterinin de üremesi durmuş olur. Bakteriler üzerinde etkinlik için sülfonamid grubunun ( $-SO_2NH_2$ ) pek önemi yoktur ama taşıdığı gruplar yönünden bakıldığında molekülün en önemli kısmını oluşturur. Amid azotuna bağlanan gruplar bileşiğin etki gücünü değiştirir. Benzen halkasına herhangi bir grubun bağlanması genellikle etki kaybıyla sonuçlanır. Sülfonil hidrazitlerin aseton ve ketonla kondenzasyon tepkimesi sülfonil hidrazonlar elde edildi. Bu tepkime, sülfonilhidrazon eldesinde en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Hidrazonların koordinasyon yetenekleri, farmakolojik aktiviteleri, antibakteriyel antifungal ve enzim inhisyon özelliklerinin anlaşılmasıyla bu alanda yapılan çalışmalar hız kazanmıştır. Sülfonamid grubu ( $R-SO_2-NR_1R_2$ ) ve türevlerini (sulfonil hidrazit, sulfonil hidrazon, sülfonil üre v.s.) içeren ilaçlara kısaca SÜLFA ilaçları adı verilmektedir. Sülfa ilaçları antibiyotik olarak kullanılabildikleri gibi, şeker hastalığı (oral antidyabetikler) tedavisinde, idrar söktürücü (diüretik) olarak, göz içi tansiyonu (glokom) ve antiinflamatuvar (antiromatizmal) tedavilerinde de kullanılmaktadır. Sülfonamid'den türetilen sülfonilhidrazon bileşikleri de çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır. Örneğin; benzaldehydarilsülfonilhidazon insanlarda mide kanserine SGC 7901 karşı antineoplastik özellik gösterir, 4-süstitüebenzensülfonilhidrazon antibakteriyel aktivite gösterir, N-arilsülfonil hidrazonlar IMP-1 (metalo- $\beta$ -laktamaz) enzim inhibitörüdür. Aromatik süstitüentlerin hacmi arttıkça inhibitör etkisi artmaktadır. 1980'de glioksilik asit ile  $RSO_2NHNH_2$  nin tepkimesinden elde edilen neoplazma inhibitörü olan alkilsülfonil hidrazonlar,  $RSO_2NHN:CHCO_2H$  ( $R = Ph, stiril, Me, Bu, etc.$ ) *leukemia P-388* kanserine karşı etkilidir. 4-(Arilsulfonilhidrazino) kinaldinler antibakteriyel aktiflik göstermektedir. Aromatik aldehitlerin prazolil ve tienil sulfonilhidrazonları sitotoksik etki göstermektedir. Ftalimidoasetaldehitlerin sülfonilhidrazonları Ehrlich Ascites karsinom hücreleri üzerinde etkindir. Aril hidrazonların metal kompleksleri, tümör, tüberküloz, lepra ve zihin bozuklukları gibi hastalıklarda tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Hidrazon türevlerinin iyi bir şelat oluşturabilmeleri nedeniyle geçiş metalleri ile kararlı bileşikler oluşturduğu

görülmektedir.  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  fonksiyonel grubuna farklı grup ve sübstitüentler takılarak elde edilen yeni nesil sülfonamidler farklı enzim inhibitör özelliği göstermektedirler. Örnek olarak diüretik etki ve göz içi basıncının düzenlenmesinde kullanılan furosemid ve indipamid ilaçları verilebilir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Bazı yeni nesil Sülfonamid ilaçları (a) Furosemid®, (b)İndipamid®

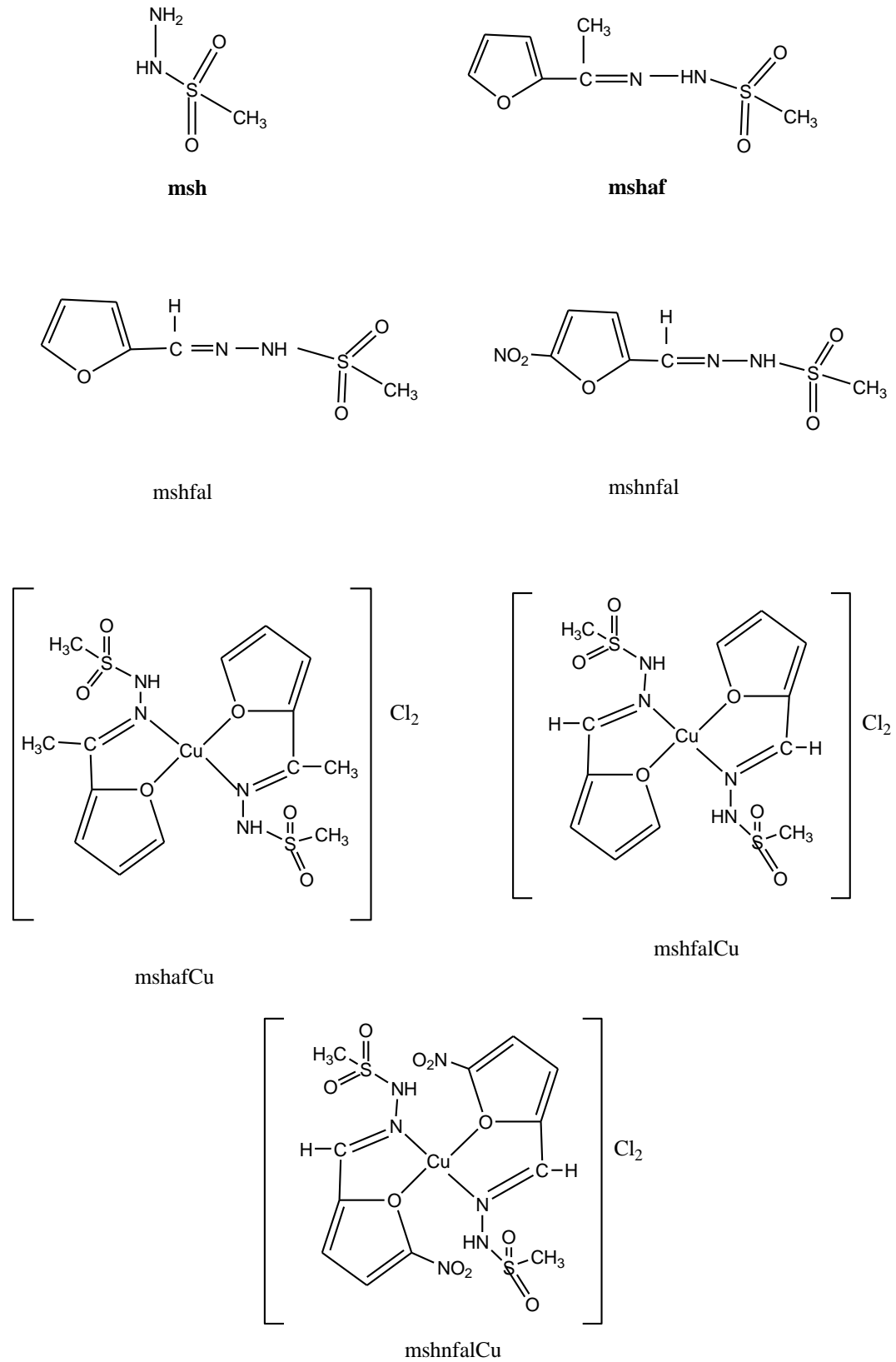
Sülfonamid ve türevleri, antimikrobiyal, antiviral, hipoglisemik ve antitümör etkisine sahiptirler. Anti-tümör etkisi gösterdiği bilinen sülfonamidler ilaç sanayisinde geniş ölçüde kullanılmaktadır [Finlay ve ark., 1990; Plumpe, 1996; Jensen ve ark., 1990; Sülfonamidler aynı zamanda karbonik anhidraz (CA) enzim inhibitörü olarak bilinmektedirler. Sülfonamidler ile CA'nın inhibisyonu kliniksel olarak glaucoma hastalığı, küçük felçler, ödem ve dağ hastalıkları tedavisinde kullanılabilir (Scozzafaua ve ark., 2004; Maren, 2000; Parkkila ve ark., 2004). Karbonik anhidraz enzimi, vücutta metabolizma sonucu oluşan karbondioksiti, suyla etkileştirerek karbonik asite dönüştürür. Karbonik asitin disosiyasyonu ile proton ve bikarbonat iyonları meydana gelir. Dengedeki proton, sodyum katyonu ile yer değiştirerek tutulmasını sağlar. Dolayısıyla, sodyum katyonu ve buna bağlı olarak suyun vücuttan atılması zorlaşır. Sülfonamid türevi bileşikler karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek sodyum ve dolayısıyla su atılımını artırmış olurlar [Demirci, 2010]. Asetazolamid ilk karbonikanhidraz enzimi inhibitörü olarak kullanılan diüretiktir. Ayrıca metazolamid ve diklorfenamid de sülfonamid türevi diüretik bileşiklerdir .

Bu çalışmada, metansülfonik asit hidrazit (msh) bileşiği önceden rapor edildiği gibi elde edildi (Olgun, 2005), daha sonra msh ile yeni furan sülfonilhidrazonlar ve bunların  $\text{ML}_2$  bileşimine sahip Cu(II) kompleksleri sentezlendi (Özdemir ve ark., Sert ve ark., 2004). Bileşiklerin yapıları  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  NMR, LC-MS, FT-IR, X ışını kırınımı, UV-vis, iletkenlik ve manyetik duyarlılık ölçümleri ile aydınlatıldı. Sentezlenen bileşiklerin açık adı ve kısaltması şöyledir:

- 1) metan sülfonik asit hidrazit (msh)
- 2) 2-asetilfuran metansülfonilhidrazon (mshaf)
- 3) 2-furaldehit metansülfonilhidrazon (mshfal)
- 4) 5-nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshnfal)
- 5) Bis-(2-asetilfuranmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür (mshafCu)
- 6) Bis-(2-furaldehitmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür (mshfalCu)
- 7) Bis-(5-nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür (mshnfalCu)

Biyolojik aktivite çalışmalarında metan sülfonik asit hidrazitin, furan sülfonilhidrazonların ve Cu(II) komplekslerinin karbonik anhidraz I izoenzimi (hCAI) üzerine inhibisyon etkisi spektrofotometrik ve voltametrik yöntemlerle incelendi. Cu(II) komplekslerinin enzim aktivitesinin amin ve ligandlardan daha iyi olduğu, heteroaromatik halkaya bağlı NO<sub>2</sub> grubunun enzim inhibisyonunu artırıcı yönde etkilediği belirlendi. Standart inhibitör olarak sülfonamid bileşiği olan asetozalamid kullanıldı.

Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı aşağıda verilmiştir:



Şekil 1.3. Sentezlenen ligand ve kompleksler



## 2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

### 2.1. Sülfonamidler

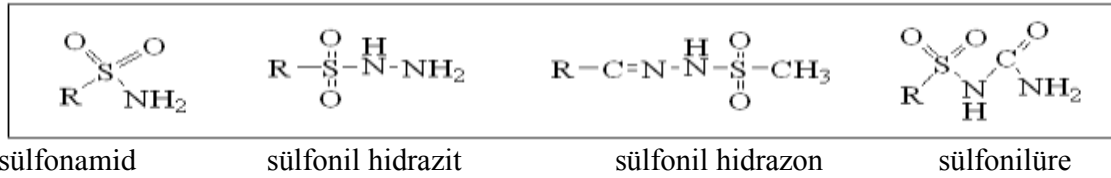
Sülfonamidler, sülfanilamid türevi, bakteriostatik kemoterapötiklerdir. Kimyasal yapıları PABA'ya benzer. Duyarlı bakterilerde folik asid sentezi için p-aminobenzoik asidin (PABA'nın) pteridin ile dihidropteroat sentetaz enzimi eşliğinde birleşmesi gerekir. Sülfonamidler bu enzimi inhibe ederler. Sonuçta "purin bazlarının sentezi yapılamaz ve bakterilerde DNA ve RNA sentezleri bozulur. İnsan hücreleri folik aside permeabl, besinler içindealır. Oysa bakteriler kendileri sentez eder. Bu nedenle sülfonamidler insan hücresinde etkili olmazlar. Sülfonamidler mide-barsak kanalından absorbe edilirler ve vücut sıvılarına ve dokulara iyi nüfuz ederler. Karaciğerde p-amino gruplarının asetillenmesi suretiyle inaktive edilirler. İtrahları esas olarak böbreklerde glomerüllerden filtrasyon suretiyle olur. Antimikrobik spektrumları geniştir. Gram (+) bakterilerden grup A beta-hemolitik streptokoklar ve Strep. pneumonide ve Basillus antracis'in bazı suşlarına etkilidirler. Hemophilus influenzae, E.coli, Proteus mirabilis, Bacillus anthracis, Nocardia, Actinomyces, Chlamydia trachomatis, Plasmodium'lar ve Toxoplasma'lar da sülfonamidlere duyarlıdır.

Sülfonamidlerin en fazla kullanıldıkları enfeksiyonlar şunlardır:

- 1)İdrar yolu enfeksiyonları.
- 2)Solunum yolu enfeksiyonları.
- 3)Nokardiazis tedavisi.
- 4)Toksoplazmozis, klorokine-rezistan Plasmodium falciparum sıtması.
- 5)Ülseratif kolit tedavi ve profilaksisi.
- 6)Trahom ve konjonktivit tedavisinde kullanılırlar (Maren,T.H,2000;425-436).

Sülfonamidler, 1930'larda insanlar üzerinde antibiyotik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sistemik olarak kullanılan ilk ilaç grubu olan sülfonamidler, bakteriyostatik (bakterinin üremesini engeller) olarak etki ederler. Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilerin her ikisine karşı antimikrobiyal aktivite gösterirler. Diüretik ve antidiyabetik olarak kullanılabileceği 1940 ve 1950 ler de keşfedilmiştir. Penisilin ve diğer antibiyotiklerin

bulunması ile önemi kısmen azalmış ise de ilaç karışımlarının (trimethoprim, trimetamin vs.) kullanılması ile 1970' lerin ortalarında önemleri tekrar artmıştır. Spesifik enfeksiyonların tedavisinde halen geniş ölçüde kullanılmaktadırlar. Örneğin, *Chlamydia trachomatis* ATCC VR-571B (insanlarda idrar yolu enfeksiyonuna yol açan bir bakteri), *Calymmatobacterium granulomatis* (cinsel yolla bulaşan Gram-negatif bakteri), *Actinomyce* (ağız enfeksiyonlarına yol açan Gram- pozitif bakteri, *Nocardia* (Gram-pozitif ve vücudun tüm bölgelerine yayılabilen bakteri), *Haemophilus ducrei* (cinsel yolla bulaşan Gram-negatif bakteri), *Haemophilus influenzae* (çocuklarda menenjit hastalığına neden olan Gram-negatif bakteri), *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 (sinüzite neden olan Gram-pozitif bakteri), *Streptococcus pyogenes* (boğaz ağrısı, kızıl, romatizmal ateş oluşturan Gram-pozitif bakteri) gibi mikroorganizmalara karşı spesifik olarak ve penisiline karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kullanılırlar (Herole.R.A.,Velingkar,2011). “Profilaksis” bir hastalığın ortaya çıkmadan engellemesi anlamına gelir ve sülfonamidler streptokokların neden olduğu enfeksiyonlardan ve romatizmal ağrılardan korunmak için uzun süreden beri profilaksis olarak kullanılmaktadır. Aşağıda bazı sülfonamid grubu ve türevleri verilmektedir.



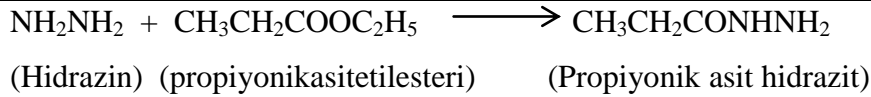
Şekil 2.1. Sülfonamid grubu ve türevleri

### 2.1.1. Hidrazit ve sülfonilhidrazitler

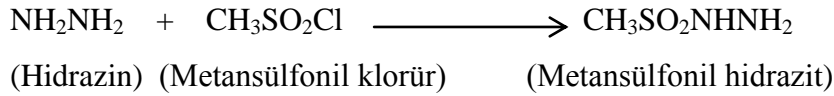
R-CO-NH-NH<sub>2</sub> (Hidrazit)

R-SO<sub>2</sub>-NH-NH<sub>2</sub> (Sülfonilhidrazit)

Hidrazitler, çeşitli yöntemlerle, esterlerden, açıl klorürlerden, karboksilik asitlerden elde edilir. Bu yöntemlerin hepsi açıl karbonunda hidrazinin yer aldığı nükleofilik katılma-ayrılma tepkimesini içerir. Hidrazitler genellikle karboksilik asit veya esterlerinin hidrazin hidrat ile muameleleri ile sentezlenirler.



Sülfonilhidrazitler ise genellikle sülfonil klorürlerin hidrazin hidrat ile tepkimelerinden elde edilirler.

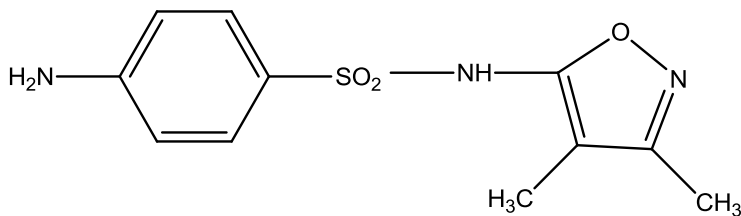


Hidrazitler iskeletlerinde iki azot atomuna sahiptirler, bu nedenle farmakofor olarak davranabilirler. Çeşitli biyolojik aktifliklerinin bulunması bu hipotezi doğrular. Örneğin, tüberküloz tatik aktiflik [Pocker, Y., and Joanjiç, N.], antibakteriyal aktiflik antifungal aktiflik, monoamin oksidaz inhibitör aktifliği. Benzoikasit hidrazithidrazon, piridinkarboksilikasit hidrazit-hidrazon bileşiklerinin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv karşı antitüberküloz aktifliği olduğu bilinmektedir.

## 2.2. Sülfonamidlerin Sınıflandırılması

### 2.2.1. Sistemik sülfonamidler

a) *Kısa etki süreli*; Hızlı absorblanır ve atılırlar. Yarı ömürleri 4-7 saattir. Bunlar sistemik enfeksiyonlarda tercih edilirler. Sülfizoksazol (4-Amino-N-(3,4-dimetil-5-izoksazolil)) etken maddesi içeren ilaçlar aşağıda verilmiştir.

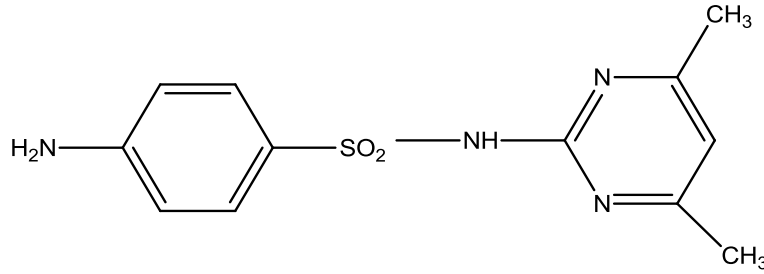


Şekil 2.2. Sülfizoksazol<sup>+</sup> yapısı

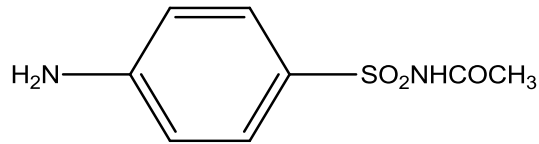
*Gantrisin*: Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Bakterilerin büyüme ve çoğalmalarını durdurur.

*Azo-gantrisin:* Mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolları enfeksiyonlarının başlangıç tedavisi, sistit, prostatit, üretrit, özellikle ağrı, yanma ve sık idrar yapma hissi gibi semptomların giderilmesi; ürolojik müdahaleler, kateterizasyon ve sistoskopi sonucu görülebilecek idrar yolları enfeksiyonlarının profilaksi ve tedavisi.

*Gansol:* Sülfisoksazol topikal olarak duyarlı mikroorganizmaların neden oldukları konjunktivit, korneal ülserler ve gözün diğer yüzeysel enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Klamidyal oftalmik enfeksiyonların tedavisinde sülfisoksazol tedavisinin yanısıra oral tetrasiklin uygulanabilir (Penning,T.D,J.JandBertenshaw,1997).



Şekil 2.3. Sülfametazin<sup>+</sup> yapısı

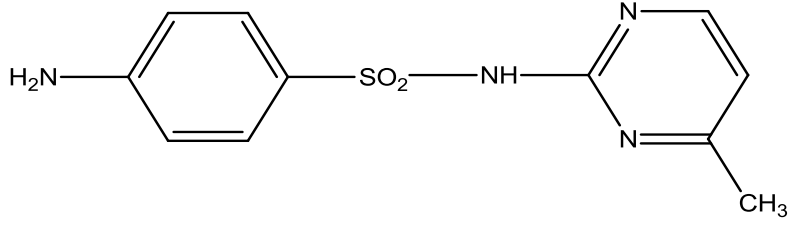


Şekil 2.4. Sülfasetamid<sup>+</sup> yapısı

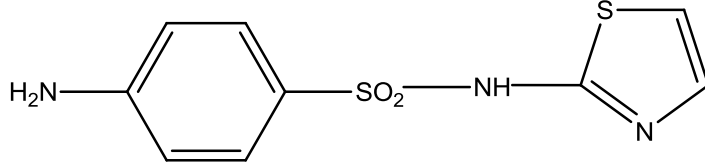
Etken maddesi sülfasetamid (N-[(4-Aminofenil)sülfonil]asetamid N<sup>1</sup>-Asetilsülfanilamid) olan ilaçlar aşağıda verilmiştir;

*Blephamid liquifilm* : Pürülan olmayan blefarit ve blefarokonjunktivit, (seborral, stafilokokal allerjik), pürülan olmayan konjunktivit (allerjik ve bakteriel).

*Optamid* : konjunktivit, kornea ülseri ve duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu diğer yüzeysel göz enfeksiyonlarının tedavisinde ve trahomda sistemik sülfonamid tedavisine yardımcı olarak kullanılır (Ciugureanu,C.Ungureanu,M.,Grosu,G,1993).

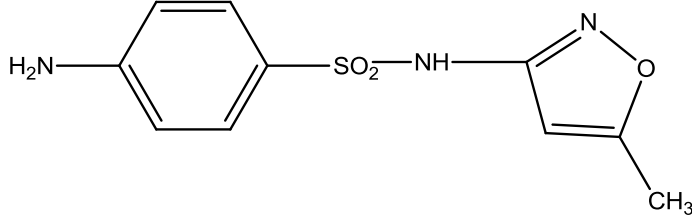


Şekil 2.5. Sülfamerazin<sup>+</sup> yapısı



Şekil 2.6. Sülfatiazol<sup>+</sup> yapısı

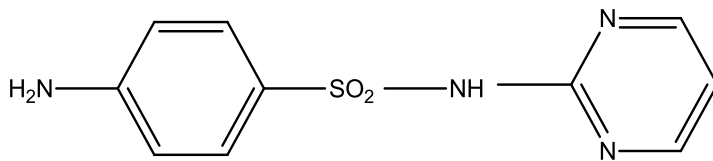
b) *Orta etki süreli*; Bunlar kısa etki süreliyle kıyasla daha yavaş absorblanır atılırlar. Yarı ömürleri 10-12 saattir. Günde iki defa verilirler. Uzun süreli tedavi gerektiren enfeksiyonlarda (özellikle üriner enfeksiyonlar) kullanılırlar.



Şekil 2.7. Sülfametaksazol<sup>+</sup> yapısı

Etken maddesi sülfametaksazol (5-Metil-3-sülfanilamidoizoksazol, N1-(5-Metil-3-izoksazolil)sülfanilamid) olan ilaçlar aşağıda verilmiştir.

*Gantanol* : Antibakteriyal bir sülfonamide türevi olup dihidrofolik asit oluşumunu önleyerek, bakteriyi canlı hücrenin dışına çıkmaya zorlayan bir ilaçtır.



Şekil 2.8. Sülfadiazin<sup>+</sup> yapısı

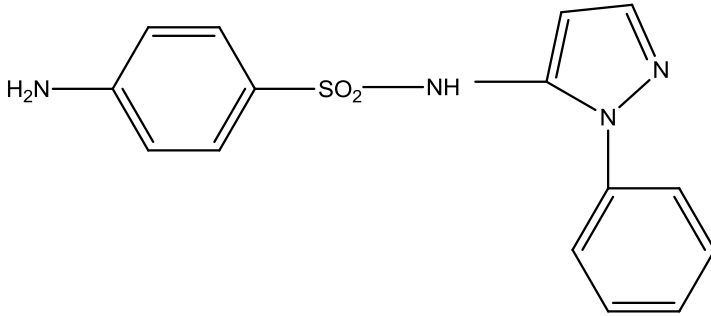
Etken maddesi sülfadiazin (4-Amino-N-2-pirimidinil-benzensülfonamid) olan ilaçlar aşağıda verilmiştir.

*Silvadiazin* : Mantar yayılması, cildin güneş ışığına artmış duyarlılık, interstisyel nefrit, lökopeni, deri nekrozu, Tedavi alan (lar) üzerinde yanma hissi, kahverengimsi-gri deri renk değişikliği kaşıntı veya deri döküntüsü tedavisinde kullanılan bir ilaçtır.

*Silvadene* : Silvadene Krem doğrudan deriye uygulanır..Krem, ikinci ve üçüncü derece yanıklar olan kişilerde yara enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için başka ilaçlar ile birlikte kullanılır. Bu gibi çeşitli bakterilerin hem de mantarlara karşı etkilidir.

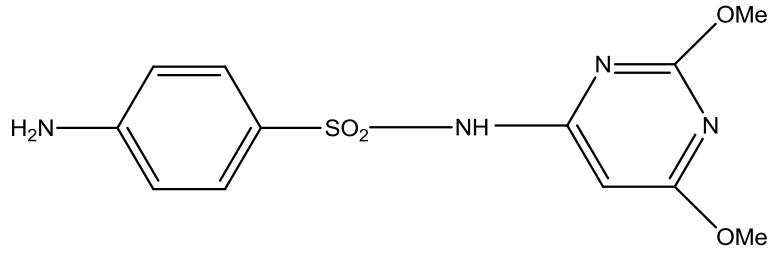
*Silverdin*: Yanık yaralarının enfeksiyonlardan korunmasında, Gram-pozitif ve gram-negatif mikroorganizmalar ve funguslarla enfekte olan yanıkların tedavisinde, diğer cilt lezyon ve yaralarının profilaksi ve tedavisinde endikedir.

*Sulfatrim* : Bu, (örneğin orta kulak, idrar, solunum ve bağırsak sistemi enfeksiyonları gibi), bakteriyel enfeksiyonlar ve çeşitli tedavi etmek için kullanılır. Ayrıca, pnömoni belirli bir tür önlemek ve tedavi etmek için kullanılır.



Şekil 2.9. Sülfafenazol<sup>+</sup> yapısı

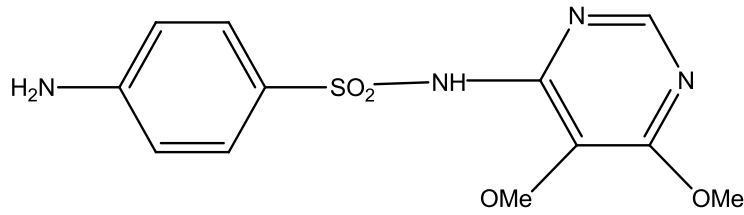
c) *Uzun etki süreli*; Bu türevlerin absorpsiyonları hızlı olup atılımları yavaştır. Yarıömürleri 35-40 saattir.



Şekil 2.10. Sülfametoksin<sup>+</sup> yapısı

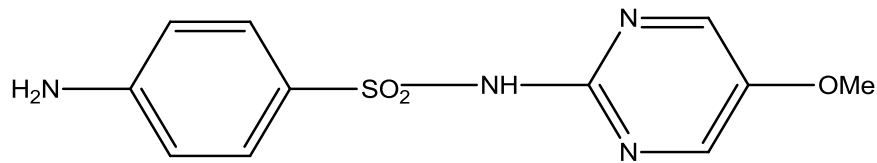
Etken maddesi sülfadimetoksin ( N<sup>1</sup>-(2,6-Dimetoksi-4-pirimidinil)) olan ilaçlar aşağıda verilmiştir.

*Duramid:* Etkisini bakteri hücresinde intermediyer metabolizmayı bozmak suretiyle (bakteriyel antimetabolit) gösterir.

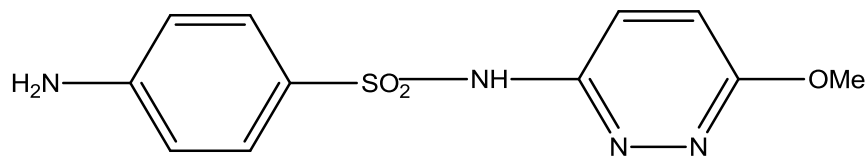


Şekil 2.11. Sülfadoksin<sup>+</sup> yapısı

Bir istisna olarak klorokine rezistan falsiparum sıtmasında kullanılmaktadır. Etken madde olarak sülfadoksin (N<sup>1</sup>-(5,6-Dimetoksi-4-pirimidinil)sülfanilamid) içeren ilaç fanasildir.



Şekil 2.12. Sülfametoksidazin<sup>+</sup> (sülfameter) yapısı



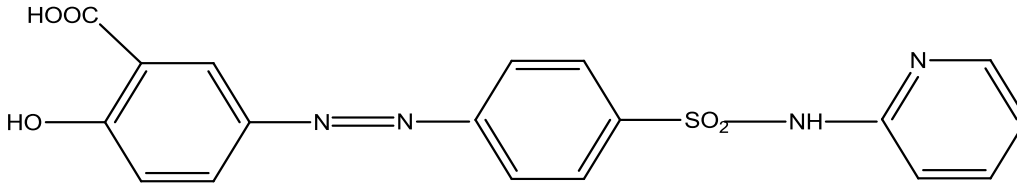
Şekil 2.13. Sülfametoksipiridazin yapısı

Etken madde olarak sülfametoksipiridazin ( $N^1$ -(6-Metoksi-3-piridazinil)sülfanilamid) içeren ilaçlar aşağıda verilmiştir.

*Depo-sulfon(dapson)* : 1940 yılındaleprada(cüzzam) etkinliği saptanan bu ilaç bugün de hastalığın tedavisinde başta gelmektedir.

*Metamid* : Duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu; Safra yolu enfeksiyonları, solunum, ürogenital ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir (Porras,M.C.,Lecumberri,1998).

### 2.2.2. Gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler;



Şekil 2.14. Sülfasalazin<sup>+</sup> yapısı

Etken madde olarak sülfasalazin (5-[4-(2-piridilsülfamoil)fenilazo]salisilik asid) içeren ilaçlar aşağıda verilmiştir.

*Salazopyrin-en* : Steroid olmayan iltihap giderici ilaçlara yanıt vermeyen, eklemlerde ağrı ve şekil bozukluğuna neden olan romatoid artritli hastaların tedavisinde ve iltihaplı barsak hastalıklarının tedavisinde (ülseratif kolit, aktif Crohn hastalığı) kullanılır.

### 2.2.3. Oftalmik enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler;

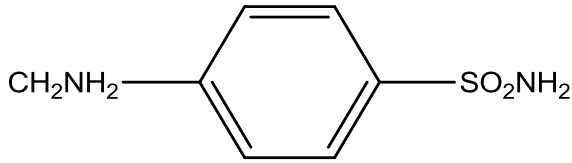
En çok kullanılanlar; *sülfadikramid*, *sülfasetamid sodyum* (Akut herpes simpleks (dendritik keratit), pürülan ve tedavi edilmemiş enfeksiyonlar, vaksinia varisellaıyla kornea ve konjunktivitanın diğer birçok viral rahatsızlıkları, oküler tüberküloz ve göze ait mantar hastalıkları ve bileşimdeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir) ve *sülfizoksazol*'dür (Safrazbekyan,R.R.,Sukasyan,r.s,1979).



#### 2.2.4. Üriner enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler;

En çok kullanılanlar; sülfakarbamid, sülfasetamid, sülfasitin, sülfadiazin, sülfadimetoksin, sülfacetidol, sülfameter, sülfametazin, sülfametizol, sülfametoksazol, sülfametoksipiridazin, sülfafenazol, sülfisomidin ve sülfizoksazol'dür.

#### 2.2.5. Yanık tedavisinde kullanılan sülfonamidler;



Şekil 2.15. Mafenit<sup>+</sup> (Sülfatolamid<sup>+</sup>)

#### 2.2.6. Vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan sülfonamidler;

En çok kullanılanlar; sülfabenzamid, sülfasetamid ve sülfanilamid olup sıklıkla karışım halinde kullanılırlar (Pres,N,Chavez,V.M.,Ticona,E.,Calderon;2001).

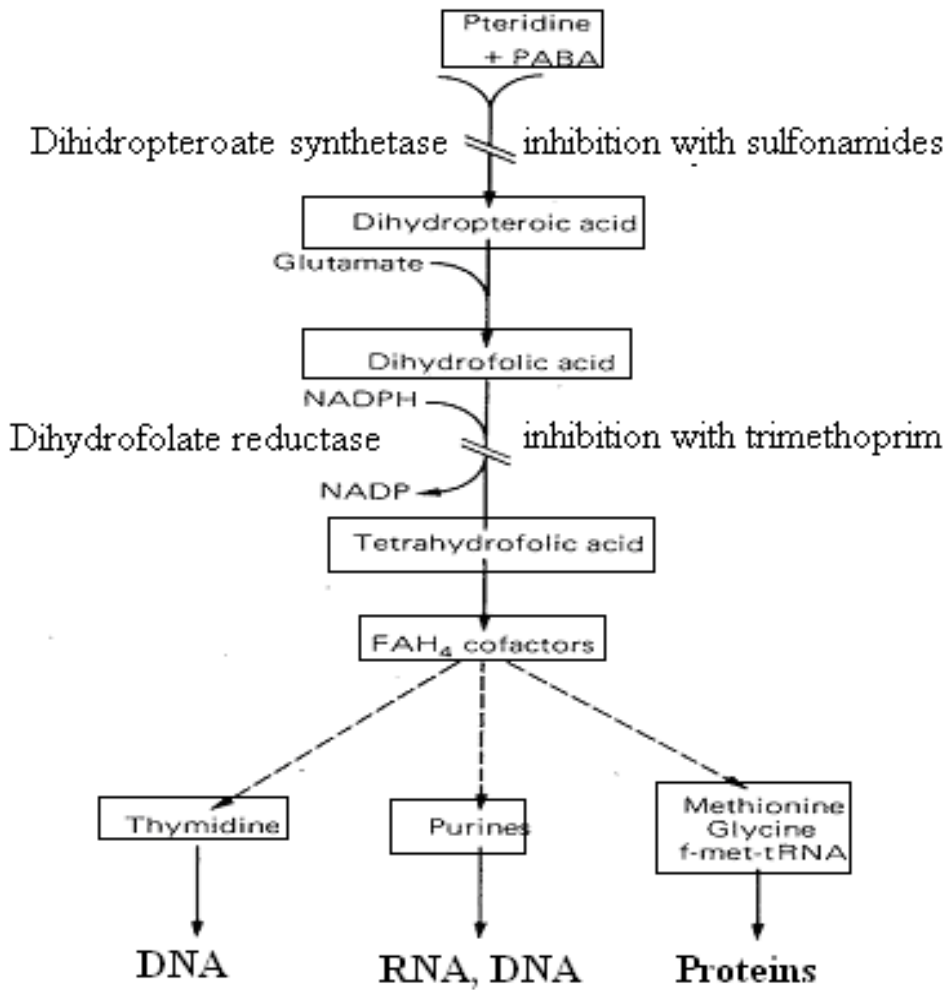
### 2.3. Sülfonamidlerin Metabolit Özelliği

Enzimlerin metabolitlere etkisini engelleyen ya da metabolitlerin başka görevlerini kısıtlayan madde. Canlı organizmalarda gerçekleşen kimyasal tepkimelerde yer alan maddelere metabolit denir. Metabolitler, canlı organizmadaki kimyasal değişimlere, enzimlerle birleşerek katılırlar. Metabolitlerin enzimlerle birleşme yeteneği kimyasal yapılarına bağlıdır. Kimyasal yapısı, kendisini meydana getiren atomların sıralanışı açısından metabolite benzeyen herhangi bir madde, bu metabolitle birleşen enzimle aynı şekilde birleşebilir. Ancak, enzimle birleştikten sonra kimyasal yapısı açısından metabolitle olan bazı küçük farkları nedeniyle, enzimin etkisini engeller.

Bazı metabolitlerin hücrelerin bütünlükleri açısından önemleri, bu hücrelerin metabolizmalarında türden türe hatta aynı kimsede organdan organa değişen niteliklerine bağlıdır. Örneğin paraaminobenzoik asit, insan için önemsiz, ancak bakteriler için önemli bir maddedir. Bu nedenle, sülfamidler ve paraaminosülfonik asit, paraaminobenzoik asitin yerini alarak bakteriler için antimetabolit olarak etki gösterirler.

Merkaptopurin adı verilen bir madde, kimyasal açıdan, nükleik asitin bir bölümü olan adenine benzer. Kanser hücrelerinde adenine olan ihtiyaç normal hücrelerden fazladır. Bu ilaç alındığında, kanser hücreleri normal hücrelerden fazla yıkılırlar. Merkaptopurin, bu nitelikleri nedeniyle başta lösemi olmak üzere birçok kanser türünde yararlı olur. Bazı sülfonamid türevlerinin etken madde olarak kullanıldığı ilaçlarda metabolit özelliği gösterir (Dökmeci,İ,Farmakoloji;1985).

### 2.3.1. Antimetabolit etki mekanizması



\* Gerhard Domagk(1895-1964); 1932 yılında sülfonamidlerin streptokok enfeksiyonundaki küratif etkisini göstermiştir.Bu çalışmasıyla Nobel Ödülü almıştır.

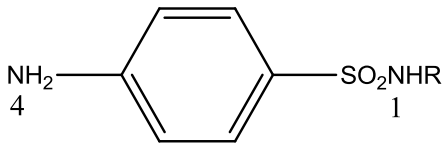
Şekil 2.16. Antimetabolit etki mekanizması

### 2.3.2. Sülfonamidlerin etki mekanizması

- Yarışmalı enzim inhibitörleri

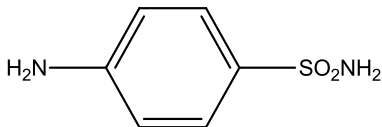
- Bakteriostatik (bakterinin üremesini engelleyici) maddeler
- Bağışıklık sistemi zayıflamış olan hastalar için ideal değildir
- Enzim substratı Mimic - para-aminobenzoik asit (PABA)
- PABA'nın blok erişim bölgesine aktif bağlanma
- Tersinir inhibisyon
- Daha fazla PABA (*para*-Aminobenzoic acid) üretilmesine direnç gösterir

### 2.3.3. Sülfonamidlerin yapı-etki ilişkileri



Şekil 2.17. Sülfonilamidlerde yapı-etki ilişkisi

1. Bileşiğin aktivite gösterebilmesi için amino grubunun 4 nolu konumda bulunması gerekir. Yani amino ve sülfonil grupları birbirlerine göre para konumunda olmalıdırlar.
2. 4 nolu konumdaki  $-NH_2$  grubunun, bileşiğin aktivite gösterebilmesi için serbest veya vücutta kolaylıkla serbest  $-NH_2$  grubuna dönüşebilmesi gerekir.
3. Para konumundaki  $-NH_2$  grubu yerine  $-NO$ ,  $-NHOH$  ve  $N=N$  grupları gelebilir. Bunlar organizmada redüksiyona uğrayıp serbest amino haline dönüşebilen gruplardır.
4. Benzen halkası yerine yapıya diğer bir halkanın girmesi veya benzen halkası üzerine başka grupların süstitüsüyonu aktiviteyi azaltır veya yok eder.
5.  $N^1$ -Monosüstitüsüyonla aktif bileşikler,  $N^1$ -disüstitüsüyonla ise genellikle inaktif bileşikler oluşur (Herole,R.A.,Velinkar,V.S;2011).



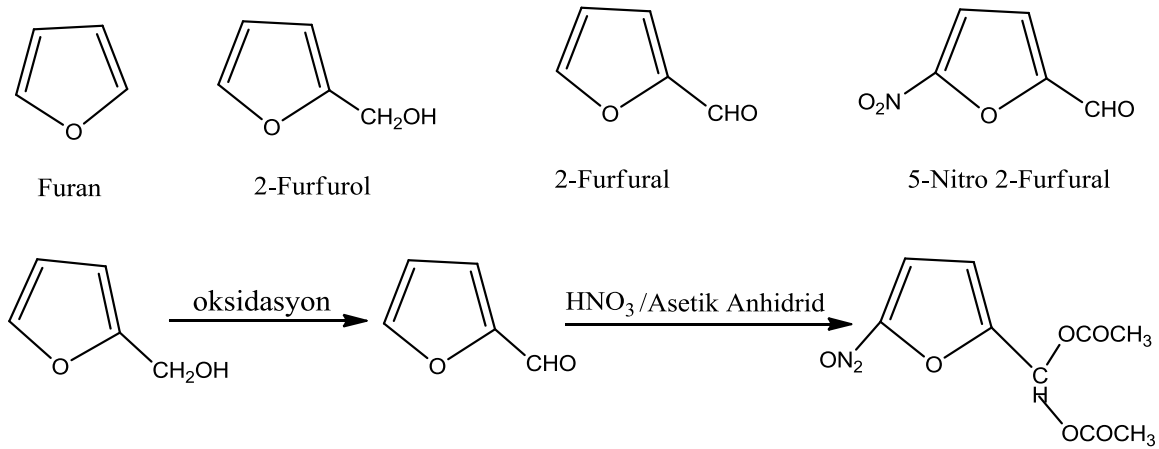
Sülfanilamid<sup>+</sup>

4-aminobenzenesülfonamid

Şekil 2.18. 4-Aminobenzenesülfonamid

## 2.4. Nitrofuran Türevleri

Sistemik antiseptikler (insana doğrudan doğruya haricen veya dahilen uygulanarak sağlanan dezenfeksiyon şekline antiseptis, bu amaçla kullanılan bileşiklere antiseptik bileşikler denir) içinde en önemli grubu oluşturan 5-nitrofuran türevleri 1900'lü yıllarda sentez edilmelerine rağmen, üriner ve gastrointestinal bakteri enfeksiyonlarına karşı antiseptik olarak 1970'li yıllarda tedaviye sokulmuştur. Bu türevlerin çoğu antiprotozoal olarak da etkilidirler.



Şekil 2.19. Nitrofuran türevleri ve sentezi

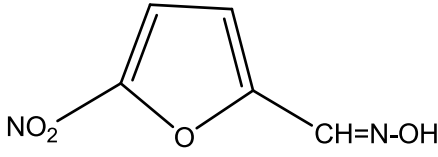
5-Nitrofurfural birçok reaksiyona açıktır. Cannizaro reaksiyonu ile 5-nitrofuranoik asid ve 5-nitrofurfurol, hidroksil amin ile oksim, hidrazin türevleri ile hidrazon türevleri, semikarbazid türevleri ile semikarbazon türevleri ve süstitüe aminler ile Schiff bazı gibi türevlere ulaşmak mümkündür. 5-Nitrofurfural'in bütün bu reaksiyonlara dayalı çok sayıda türevi hazırlanmış, biyolojik özellikleri taranarak bazıları tedaviye sunulmuştur. Bu bileşikler 2 temel grupta toplanabilir:

1. Azometin grubu taşıyanlar
2. Vinil yapısı taşıyanlar

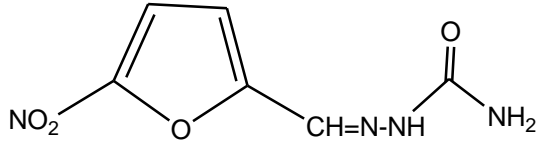
### Azometin grubu taşıyanlar

Bu bileşik grubunda 5-nitrofurfural asiklik veya heterosiklik primer aminlerle azometin bağı oluşturmuşlardır. Genellikle antimikrobiyal etkileriyle bilinen bu bileşikler harici

antiseptik özelliklerinden çok dahili antiseptik olarak (bağırsak ve üriner antiseptiği gibi) kullanılırlar.



Şekil 2.20. Nifuroksim<sup>+</sup> yapısı



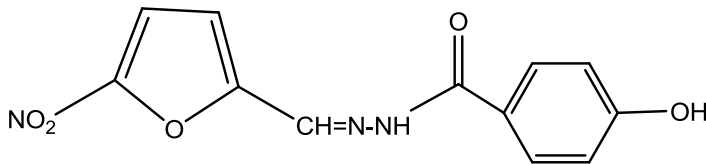
Şekil 2.21. Nitrofurzon<sup>+</sup> yapısı

Etken madde olarak nitrofurazon (5-Nitro-2-furfural semikarbazon) içeren ilaçlar aşağıda verilmiştir ;

*Furazol* :Bağırsakta iyi tolere edilir ve emilir bu sayede bağırsakta amip kistleri ve karaciğer apsisinin tedavisinde kullanılır.

*Furacin* :Bu ilaç enfekte yanıklar için öngörülen bir antibiyotiktir. Bu bakterileri öldürerek çalışır.

*Furaderm* : Bakteriyel cilt enfeksiyonlarında, ameliyat yaralarının ve yanıklarının enfeksiyondan korunmasında (granülasyon dokusunun temiz kalmasını sağlayarak epitelizasyona yardımcı olur) endikedir.



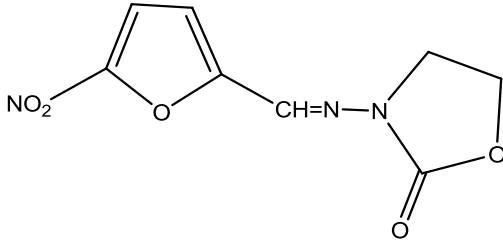
Şekil 2.22. Nifuroksazıt<sup>+</sup> yapısı

Etken madde olarak nifuroksazıt (p-Hidroksibenzoik asid 5-nitro-2-furfurilidenhidrazid) içeren ilaçlar aşağıda verilmiştir;

*Nifuryl*, *Nifkol*, *Diafuryl*, *Erfulyl* ve *Endosin* (*Niforoksazid*) : Sindirim sistemi bozukluklarında, akut ve kronik ishal tedavisinde ve kalın bağırsak tedavisinde kullanılır.

*Ercefuryl* : İnvazif olmayan (genel durum bozukluğu, ateş, enfeksiyon veya toksisite belirtilerinin görülmediği) bakteriyel kökenli olduğu düşünülen akut diyare tedavisinde, rehidratasyona ek olarak kullanılır.

*Nüfro* : Bağırsak antiseptiğidir. İnvazif olmayan bakteriyel kökenli akut diyare tedavisinde endikedir.

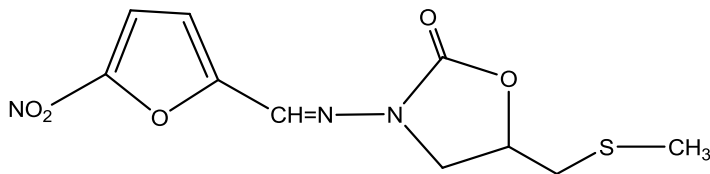


Şekil 2.23. Furazolidon<sup>+</sup> yapısı

Etken madde olarak (3-[(5-Nitro-2-furfuriliden) amino]-2-oksazolidinon) içeren ilaçlar aşağıda verilmiştir:

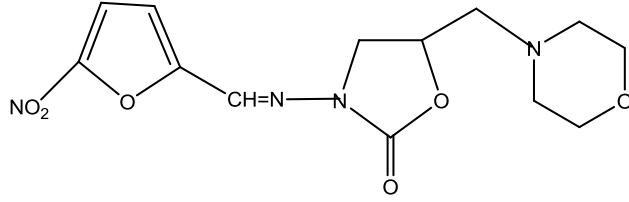
*Furoksan* ve *Diyareks*: Tek hücreli hayvansal mikroorganizmaların veya hassas bakterilerin neden olduğu enterit ve diyarenin spesifik ve semptomatik tedavisinde kullanılır. Diğer ajanların genelde tercih edildiği düşünülmeyle birlikte, *Giardia lamblia*'nın neden olduğu enterit'in tedavisinde ve elektrolit ve mayi kaybının düzeltilmesine yardımcı olarak kolera tedavisinde oral olarak kullanılır.

*Fureks*: Duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu; barsak diyarelerinin tedavisinde endikedir.



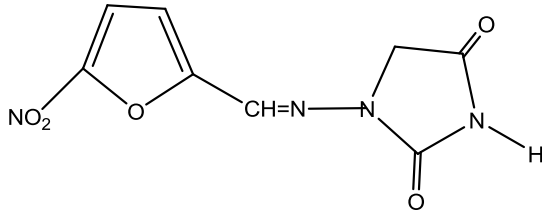
Şekil 2.24. Nifurtel<sup>+</sup> yapısı

Etken madde olarak nifuratel ((±)-5-[(Metiltiyo)metil]-3-[(5-nitro-2-furfuriliden)amino]-2-oksazolidinon) içeren ilaçlar üriner antiseptik olarak kullanılmaktadır.



Şekil 2.25. Furaltadon yapısı

Etken madde olarak furaltadon ((-)-5-Morfolinometil-3-[(5-nitro-2-furfuriliden)amino]-2-oksazolidinon) içeren ilaçlar üriner antiseptik olarak kullanılmaktadır.

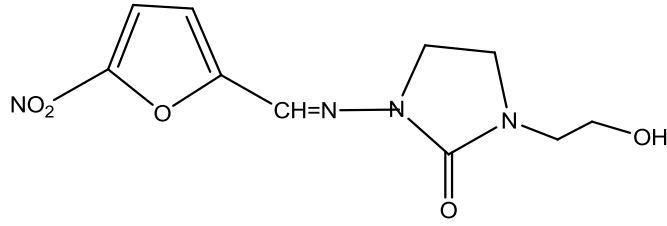


Şekil 2.26. Nitrofurantion<sup>+</sup> yapısı

Etken madde olarak nitrofurantoin ((5-Nitro-2-furfurilidenamino) hidantoin) içeren ilaçlar aşağıda verilmiştir:

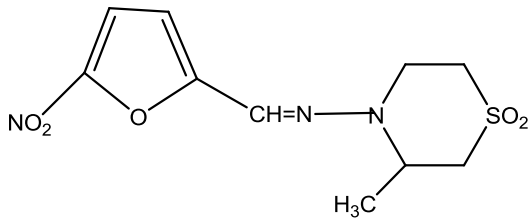
*Piyeloseptyl* : İdrar torbası ile idrar yolunun diğer bölümlerinde görülen enfeksiyonların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılır.

*Uriseptin*: Nitrofurantoin, akut ve kronik piyelit, piyelonefrit, sistit, üretrit, prostatit, bakteri tedavisinde endikedir. İdrar yolları enfeksiyonlarının en sık görülen amilleri *E. coli*, *Enterococcus*, *Stapylococcus aureus* ve bazı Proteus suşları özellikle nitrofurantoine duyarlıdır. Disk veya tüp dilüsyon tekniğiyle Klebsiella aerobacter ve Proteus türlerinin nitrofurantoine duyarlı olduğu gösterilirse bu enfeksiyonlarda da kullanılır. Bütün pseudomonas türleriye nitrofurantoine dirençlidir.



Şekil 2.27. Edrofuraden<sup>+</sup> yapısı

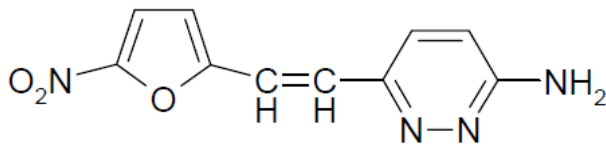
Etken madde olarak edrofuraden ( 1-(2-Hidroksietil)-3-(5-nitro-2- furfurilidenamino)-2-imidazolidinon) içeren ilaçlar üriner antiseptik özellik gösterir.



Şekil 2.28. Nifurtimoks<sup>+</sup> yapısı

Etken madde olarak nifurtimoks (4-[(5-Nitro-2-furfuriliden) amino]-3-metiltiyomorfolin-1,1-dioksit) içeren ilaçlar bağırsak antiseptik özeliği gösterir (Adkins,J.and Faulds,D.1998).

### Vinil grubu taşıyanlar



Şekil 2.29. Nifurpirazin<sup>+</sup> yapısı

Etken madde olarak nifurpirazin (3-Amino-6-[2-(5-nitro-2-furfuryl)vinil]piridazin) içeren ilaçlar; balık ve diğer sucul organizmalar için geniş spektrumlu antibiyotik olarak geliştirilmiştir. Hücre içinde ve labratuvar ortamında yapılan çalışmalar bakteri ve mantar üzerinde öldürücü etki gösterdiği yönündedir.



## 2.5. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) göz hastalıkları alanında kullanılan göz içi basıncını (GİB) düşürücü etkisi en kuvvetli ilaçlar arasındadır. Günümüzde GİB'ını düşürmek için topikal ve sistemik olmak üzere iki formda kullanılmaktadırlar. Bir sistemik KAİ olan asetozolamid, ilk olarak 1954 yılında Becker, Grant, Trotter, Breinin ve Gürtz tarafından glokomlu olgularda GİB'ını düşürmek amacı ile kullanılmıştır.1 1995 yılında ise topikal formu olan dorzolamidin GİB'ını düşürmek için kullanımı FDA (Food and Drug Administration of United States) tarafından onaylanmıştır. Bunu takiben, 1998 yılında bir başka topikal KAİ olan brinzolamid kullanım alanına girmiştir. Avrupa Glokom Cemiyeti, topikal KAİ'lerini glokomun 1. basamak tedavisinde kullanılabilecek ilaçlar arasında göstermektedir (Scozzafaua.A,Mastrolorenzo. 2004).

Karbonik anhidrazlar (KA) tüm vücutta yaygın olarak bulunan ve fizyolojik öneme sahip bir grup enzimdir (Tablo 1). İnsanda CA'nın 14 izoenzimi olduğu gösterilmiştir. Tip I, II ve IV gözde tespit edilmiştir. Tip I ve Tip II hücrelerde intrastoplazmik yerleşim gösterirken Tip IV hücre membranlarına bağlı olarak bulunur (Carter,M.J.1972).

### 2.5.1. Göz içi sıvısı yapımında rolü olan karbonik anhidraz izoenzimleri

*Tip II:* Karbonik anhidraz izoenzimleri arasında en yüksek aktiviteye sahiptir. Sekresyon yapan epitel hücrelerinde ve özellikle siliyer cisimde bulunur (Poyla,J.B.,and Wirtz.1965).

*Tip IV:* İlk olarak böbrek tubulus hücrelerinin membranlarında ve mikrozomlarında bulunmuştur. 1984 yılında ise Wistrand, pigmente siliyer cisim epitelinde Tip IV izoenzimini göstermiştir (Abbate,f.,Coetze,A,Casini;2004).

### 2.5.2. Karbonik anhidraz inhibitörlerinin genel fizyolojisi

KA, CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'dan H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oluşumunu ve H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>'den de CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O degradasyonunu katalizleyen enzimdir. 1940'da Mann ve Keilin aromatik sulfonamidlerin bu enzimi inhibe ettiğini göstermiştir. Ancak KA enziminin izolasyonu dört yıl sonra olmuştur. KA doğada bulunan en aktif enzimlerden biridir. H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oluşumunu ve degradasyonunu 10.000 ila 100.000 kez aktive eder. Sadece memelilerde değil diğer hayvan ve bitkilerde de bulunur.

İnsanda beyin, akciğer, mide, pankreas, karaciğer, böbrekler, kas dokusu ve özellikle alyuvarlar gibi pek çok dokuda gösterilmiştir. İnsan vücudunda bulunan en önemli tampon sistemlerindendir.

Çizelge 2.1. Göz'de bulunan karbonik anhidraz izoenzimlerinin dağılımı

Kornea endoteli	CA-I, CA-II
Lens	CA-I, CA-II, CA-IV
Siliyer cisim	CA-II, CA-IV
Retina pigment epitelyumi	CA-II, CA-IV
Parafoveal konlar	CA-II
Müler hücreleri	CA-II
Koryokapilleris	CA-II

CA: Karbonik anhidraz

### 2.5.3. Göz içi sıvısı yapımı

Göz içi sıvısı siliyer epitelde devamlı surette yapılmaktadır. Yapım hızı 1.8-3.4 ml/dak'dır. 1918'de Seidel aksini ispatlayana kadar, göz içi sıvısının durgun bir sıvı olduğu kabul edilirdi. Göz içi sıvısının yapımı ve kimyasal kompozisyonu difüzyon, ultrafiltrasyon ve aktif transportla gerçekleşir. Difüzyon olayında, maddeler hücre membranından konsantrasyon farkıyla geçerler. Yağda çözünebilen maddeler daha kolay geçerler. Bu olay için enerji gerekmez. Ultrafiltrasyon, fenestralı siliyer kapiller endotelinden siliyer stromaya plazma akışıdır. Enerji gerektirmez. Difüzyon ve aktif transport sonucunda göz içi sıvısının yapımı için gerekli maddelerin rezervi oluşturulur. Aktif transport düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona madde geçişini sağlayan ve enerji gerektiren bir olaydır. Nonpigmente siliyer epitelden arka kamaraya sodyumun konsantrasyon gradyantına karşı geçişi gerçekleşir. Sodyumla birlikte suyun da arka kamaraya hareketi gözlenir. Göz içi sıvısının büyük kısmı aktif sekresyonla oluşmaktadır. Hücre membranından konsantrasyon gradyantına karşı gerçekleşen aktif transport elektro-kimyasal gradyanta karşı geçişi gerçekleşir. Sodyumla birlikte suyun da arka kamaraya hareketi gözlenir. Göz içi sıvısının büyük kısmı aktif sekresyonla oluşmaktadır. Hücre membranından konsantrasyon gradyantına karşı gerçekleşen aktif transport elektro-

kimyasal gradyanta dayalıdır. Aktif transport için gerekli olan enerji Na/KATPaz enzimiyle sağlanır. Na/K-ATPaz siliyer cisim epitelinde yüksek konsantrasyonda bulunur ve pigmentsiz epitelin bazolateral bölgesinde yerleşim gösterir. Na<sup>+</sup> iyonunun arka kamaraya K<sup>+</sup> ile yer değiştirerek pompa aracılığıyla alındığı ve suyunda ozmotik gradyantu takip ederek geldiği düşünülmektedir. Aktif transport sonucunda askorbik asit, bazı aminoasitler ve Cl<sup>-</sup> gibi iyonlar göz içi sıvısında yüksek miktarda bulunurlar. Bu olayın gerçekleşmesiyle göz içi sıvısının oluştuğu tahmin edilmektedir. Nitekim kubain ve digoksin gibi Na/K ATPaz'ı inhibe eden glikozidlerin aynı zamanda GİB'nı düşürdüğü gösterilmiştir. Na/K-ATPaz'dan sonra göz içi sıvı yapımında diğer bir anahtar enzim KA'dır. KA siliyer epitelin pigmentli ve pigmentsiz hücrelerinin bazal ve lateral membranında ve sitoplazmasında bulunur (Özçetin.H.;2001).

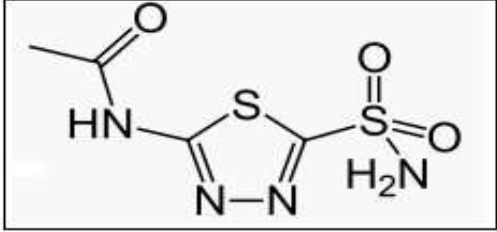
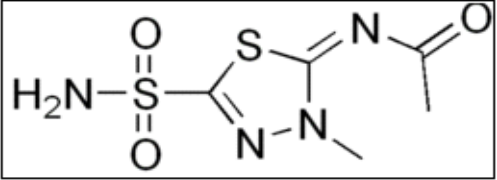
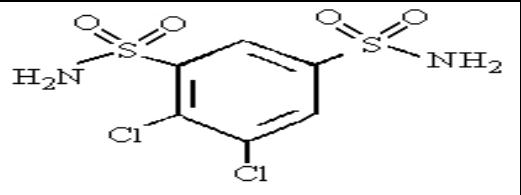


#### KAH

KA enzimi reaksiyonunun birinci basamağını katalizler, ikinci basamak spontan iyon disosiasyonu ile gerçekleşir. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> iyonu göz içi sıvısını aktif transportu için gereklidir. KA ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> rolleri henüz tam olarak bilinmesede HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> yapımının bloke edilmesi göz içi sıvısı yapımının bloke olmasına neden olur (Drance.J.E. and Neufeld.A.H;1984).

#### 2.5.4. Sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri

- Asetazolamid
- Metazolamid
- Diklorfenamid

<p><i>Asetazolamid</i></p>  <p>The chemical structure of Acetazolamid is a 5-membered 1,2,4-thiazolidine ring. It features an acetamido group (-NH-C(=O)-CH<sub>3</sub>) at position 5, a sulfamoyl group (-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) at position 2, and a double bond between the nitrogen at position 4 and the carbon at position 5.</p>	<p>Açık açılı glokom, sekonder glokom ve kapalı açılı glokomda ameliyattan önce ya da sonra göz içi basıncını düşürmek için kullanılır. Asetazolamid ağızdan ya da intravenöz enjeksiyon ile verilir. Solüsyonun pH'sının alkali olması nedeniyle intramusküler uygulanımı ağrılıdır. Asetazolamid sülfanomit grubundan bir ilaçtır, bazen hematolojik bozukluklar, döküntü ve sülfanomitlere bağlı başka yan etkiler ortaya çıkar. Genellikle uzun süre kullanılması tavsiye edilmese de meydana gelen elektrolit bozuklukları ve metabolik asidoz potasyum bikarbonat (efervesan tablet) verilerek düzeltilebilir. Enjeksiyon şekli Türkiye'de bulunmamaktadır</p>
<p><i>Metazolamid</i></p>  <p>The chemical structure of Metazolamid is a 5-membered 1,2,4-thiazolidine ring. It features a sulfamoyl group (-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) at position 2, a methyl group (-CH<sub>3</sub>) at position 4, and an acetamido group (-NH-C(=O)-CH<sub>3</sub>) at position 5.</p>	<p>Bu ajan, asetazolamide iyi bir alternatiftir ve daha uzun etki süresine sahiptir. Böbrek taşları ve kan diskrazilerine neden olabilir. Doz, 50-100 mg günde 2 kez olarak kullanılır. Etkisi 3 saatte başlar, 6 saatte pik yapar ve 10-18 saat sürer</p>
<p><i>Diklorfenamid</i></p>  <p>The chemical structure of Diclofenamid is a benzene ring with two chlorine atoms at the 2 and 4 positions. It has a sulfamoyl group (-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) at the 1 position and another sulfamoyl group (-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) at the 3 position.</p>	<p>Dozu 50-100 mg dır ve günde 2 yada üç kez kullanılır. Etkisi 1 saat içinde başlar 3 saatte pik yapar ve 6-12 saat sürer.</p>

Şekil 2.30. Sistemik karbonhidraz inhibitörleri

### 2.5.5. Sistemik KAI'lerinin yan etkileri

Sistemik KAI'lerinin yan etkileri göz ve göz dışı yan etkiler olarak incelenebilir. Göze ait yan etkileri miyopi dışında oldukça nadirdir. Miyopi, idiosenkrazik reaksiyon sonucu siliyer cisimde ödem oluşması ve lens iris diyaframının öne hareketine bağlanmaktadır. Bir vaka takdiminde ise katarakt cerrahisi öncesi kullanılan oral 500 mg asetozolamid sonrası açığı kapanması glokomu ve koroidal dekolman bildirilmiştir.<sup>8</sup> Sistemik KAI'lerinin en yaygın görülen sistemik yan etkisi el, ayak ve ağız çevresinde uyuşmadır. Anoreksi, kilo kaybı, güçsüzlük, gastrointestinal bozukluklar, libido kaybı, böbrek ve üreter taşı, kolik tarzında böbrek ağrısı, genel malezi durumu, sistemik asidoz (özellikle yaşlı hastalarda), anemi, hipopotasemi, ağızda metalik tat, solunum yetmezliği ve karaciğer yetmezliğidir. Özellikle karaciğer hastalığı olan olgularda kullanımı hepatik ensefalopatiye neden olabilir.<sup>9</sup> Yüksek doz aspirinle birlikte KAI verildiğinde ciddi asit-baz dengesizliği ve salisilat zehirlenmesine neden olabilir. En tehlikeli yan etkileri ise trombositopeni, agranülositoz, aplastik anemi ve nötropenidir. Ciddi yan etkilere bağlı olarak ölüm vakası bildirilmiştir. Yan etkilerin çoğu yüksek dozda KAI kullanımına bağlı olarak meydana gelmekle beraber dozdan bağımsız olarak da ciddi yan etkiler oluşabilmektedir. Diğer yan etkiler arasında; makülopapüler veya ürtikeryal deri lezyonları, Stevens Johnson sendromu, kan ürik asit seviyesinin artışı, hirsutizm, serebral kan akımının ve beyin-omurilik sıvı basıncının geçici artışı gösterilmektedir. Deneysel çalışmalarda ve bir insan olgusunda teratojenik etkileri gösterilmiştir. KAI'leri diğer bazı ilaçlarla etkileşim göstererek bu ilaçların etkilerinde artışa veya azalmaya neden olabilmektedir (Arslan,O,1994).

Çizelge 2.2. Karbonik anhidraz inhibitörlerinin diğer ilaçlarla etkileşimi.

Dijital toksisitesi	Artar
Lityum toksisitesi	Artar
Kan basıncını düşüren ilaçlar	Artar
Oral antidiyabetikler	Azalı
Aspirin toksisitesi	Artar
Kolinesteraz aktivitesi	Azalı
Difenilhidantoin tetiklediği osteoforoz	Artar
Diüretiklerin potasyum kaybı	Artar

### 2.5.6. Göz hastalıklarında KAI'lerinin diğer kullanım alanları

KA II ve IV izoenzimleri retina pigment epitelinde bulunmaktadır. Bu enzimin koryokapillaris ile retina arasındaki sıvı akışında rolü olduğu bilinmektedir. Bu mekanizma nedeni ile retinitis pigmentosa, santral seröz koryoretinopati, üveite bağlı kistoid maküla ödemi, psödotümör kistoid maküla ödemi, Best hastalığına bağlı gelişen maküla ödemi gibi olgularda retinadaki sıvı birikimini azaltmak için kullanılmaktadır. Grover ve arkadaşları kistoid maküler ödemi olan 15 retinitis pigmentozalı (RP) hastaya, topikal KAI uygulamışlardır. Hastaların tedavi öncesi görme değerleri ve optik koherens tomografi (OCT) ölçümleri yapılmış ve 3x1 dorzolamid tedavisi 4 hafta uygulandıktan sonra ölçümler tekrarlanmıştır. Hastaların OCT ile foveal kalınlıkları ve foveal zon kalınlıkları ölçüldüğünde sırasıyla %16 ve %11 azalma olduğu görülmüş ancak 4 hastada başlangıçta düzelme sağlansa da tedavinin devam etmesiyle maküler ödemin arttığı saptanmıştır. Bu nedenle dorzolamidin maküler ödemi azaltmada etkili olduğu ancak uzun süreli kullanımda 'rebound fenomene' yol açabileceği ve hastaların yakın takipte tutulması gerektiği belirtilmektedir. Psödotümör serebri gibi kafa içi basıncının artmasına bağlı oluşan papil ödeminde optik atrofinin önlenmesi amacı ile sistemik KAI'leri kullanılmaktadır.

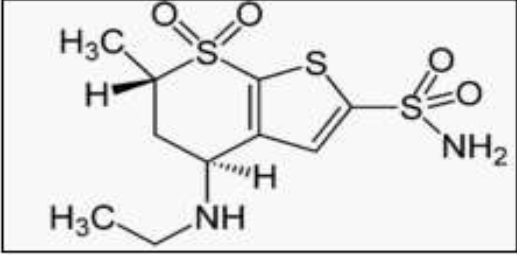
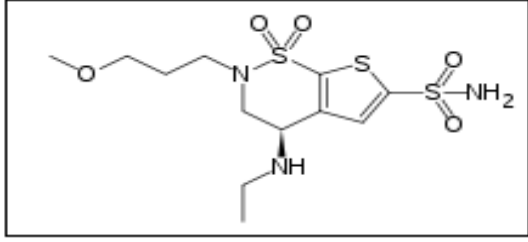
Gerek topikal gerekse sistemik KAI'leri Nd:yag lazer iridotomi, kapsülotomi veya argon lazer iridotomi uygulamalarında akut GİB yükselmesi profilaksisinde de kullanılmaktadır.

Sistemik KAI'lerinin beyin perfüzyonunu artırdığı gösterilmiştir. Flammer ve Drance yapmış oldukları çalışmada, KAI'leri ile oluşturulan asidozda görme alanı testi performansının artışının perfüzyon artışından kaynaklandığını göstermişlerdir (Keha,E.E., ve Küfrevioğlu,1993).

### 2.5.7. Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri

- Dorzolamid
- Brinzolamid

Sistemik KAI'lerinin uzun dönem kullanımındaki ciddi sistemik yan etkilerini ortadan kaldırmak veya en aza indirmek amacı glokumlu olgularda kullanım alanına girmişlerdir.

<p><i>Dorzolamid</i></p>  <p>The chemical structure of Dorzolamid is a thienothiazopyran derivative. It features a central six-membered ring with a sulfur atom at the top and a nitrogen atom at the bottom. The ring is substituted with a methyl group (H<sub>3</sub>C) and a hydrogen atom (H) at the top-left position, a hydrogen atom (H) at the bottom-left position, and an ethylamino group (H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-NH) at the bottom-right position. A thiazole ring is fused to the six-membered ring, and it is substituted with a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) at the 5-position.</p>	<p>Topikal bir karbonik anhidraz inhibitörü olan dorzolamid beta blokerlere dirençli ya da beta blokerlerin kontrendike olduğu hastalarda kullanılmak üzere onaylanmıştır. Tek başına veya topikal bir blokerin yanında kullanılır. Karaciğer bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği, gebelik, emzirenlerde ve hiperkloremik asidozu olanlarda kontrendikedir. Gözde yanma, batma, kaşıntı, ağızda acı tad, bulanık görme, gözlerde yaşarma, konjonktivit, yüzeysel punktat keratit, blefarit, anterior üveit, geçici miyopi; baş ağrısı, sersemlik, bulantı, döküntü ve allerjik reaksiyonlar, üriner sistem taşları yapma gibi yan etkilere sahiptir. Tek başına uygulanırsa günde üç kez, beta blokerle uygulanırsa günde iki kez damlatılır.</p>
<p><i>Brinzolamid</i></p>  <p>The chemical structure of Brinzolamid is a thienothiazopyran derivative. It features a central six-membered ring with a sulfur atom at the top and a nitrogen atom at the bottom. The ring is substituted with a propylamino group (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>) at the top-left position and an ethylamino group (-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) at the bottom-right position. A thiazole ring is fused to the six-membered ring, and it is substituted with a sulfonamide group (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) at the 5-position.</p>	<p>Azopt ticari adıyla %1 konsantrasyonda tedaviye sunulmuş diğer bir topikal karbonik anhidraz inhibitörüdür. Dorzolamid gibi CA-II izoenzimi bloke ederek hümör aköz yapımını azaltan sülfonamid türevi bir ilaçtır [Rosenberg, 1998].</p>

Şekil 2.31. Topikal karbonikanhidraz inhibitörleri

Dorzolamid, bir heterosiklik tieno-tiyopiran olup göze penetrasyon için yeterli lipofiliteye sahiptir. İnsan KA II izoenziminin güçlü bir inhibitörüdür. Dorzolamid, KA II izoenzimine KA I enzime oranla 1000 kez, KA IV izoenzime oranla 38 kez daha fazla afinite gösterir. Göz içi sıvısı yapımından sorumlu gözün siliyer nonpigmente epitel hücrelerinden KA enziminin inhibisyonu Na<sup>+</sup> ve sıvı transportunda bir azalma ile sonuçlanarak HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> iyonu oluşmasını yavaşlatır ve göz içi sıvısı yapımı azalır. Dorzolamid yaygın olarak %

2'lik dozda ve günde 3 kez şeklinde kullanılmaktadır. Ancak günde 2 kez kullanımla arasında GİB düşürücü etkisi yönünden fark olmadığı belirtildiğinden hastaların daha rahat kullanması için günde 2 kez de uygulama önerilmektedir. Bununla beraber Japonya'da % 0.5 ve %1 lik dozda ilaçları da mevcuttur. Dorzolamidin plazma proteinlerine bağlanması orta düzeydedir. Dorzolamid başlıca idrar yoluyla değişmeden atılır; metaboliti de idrar yoluyla atılır. Doz uygulaması bittikten sonra, eritrositlerden lineer olmayan bir şekilde temizlenir ve başlangıçta ilaç konsantrasyonunda hızlı bir düşüşe yol açar, bunu yaklaşık 4 aylık bir yarılanma ömrü ile daha yavaş bir eliminasyon fazı izler (Rosenberg,L.F.,Krupin;1998).

Brinzolamid ise dorzolamide bir yan zincir eklenmesiyle elde edilmiştir ve fizyolojik pH'da dorzolamide göre lipofilitesi daha yüksektir. Dorzolamid, brinzolamid ve asetazolamid için KA II'ye bağlanma sabitleri sırasıyla; 0.51 nM, 0.13±0.03 nM ve 33.8 nM'dür. Bununla birlikte, KA II'nin %50'sini inhibe etmek için gerekli dozları ise brinzolamid için 3.19±0.3 nM, dorzolamid için 3.74±0.02 nM ve asetazolamid için ise 9.04 nM'dür. KA aköz hümeür oluşumu için kilit öneme sahip bir enzimdir. İnsanda aköz yapımı gün içinde yaklaşık 2.8µl/dk, gece ise 1.2µl/dk'dır. Topikal dorzolamid ya da brinzolamid uygulaması sonrası aköz yapımı gün içinde 0.34±µl/dk (%14), 0.47±0.2 µl/dk (%19) azalmakta gece ise, 0.1±0.13 µl/dk (%8) ve 0.16±0.12 µl/ dk (%16) azalmaktadır (Maren,T.H.1983).

### **2.5.8. KAİ'lerinin oküler kan akımına etkileri**

Vazospazm, oküler perfüzyon basıncındaki dengesizlik, kan basıncında düşme gibi vasküler faktörlere bağlı iskeminin glokomatöz hasarı artırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Görme alanındaki defektlerin de peripapiller fokal damar daralmalarına bağlı olabileceği belirtilmektedir. İleri glokom hasarı olan hastalarda santral retinal arter end diyastolik velositesinde sağlıklı bireylere göre bir azalma dikkati çekmektedir. KAİ'lerinin dokuda CO<sub>2</sub>'i artırarak vazodilatasyona neden olduğuna inanılır. Sistemik asetazolamidin retinal kan akımını %37 oranında artırdığı gösterilmiştir. KAİ uygulamasından sonra kan pH'sının düştüğü, Bohr şiftinin aktive olduğu ve hemoglobinden O<sub>2</sub> çekildiği kabul edilir (Orağlı,K.M;2001).



Tamaki ve arkadaşları %1'lik dorzolamid ile 2x1, 20 gün süreyle tedavi ettikleri 11 tavşanda tedavi edilmeyen diğer gözle karşılaştırıldığında dokuda in-vivo olarak kan akım hızında artış olmadığını gözlemlemişlerdir. Benzer şekilde 3 gün 3x1 %2'lik dorzolamid ile tedavi edilen sağlıklı bireylerle plasebo grubu karşılaştırıldığında ve scanning lazer dopler flovmetri değerlendirildiğinde fark görülmemiştir. Bunun aksine Martinez ve arkadaşları renkli dopler görüntülemesinde farklı sonuçlar elde etmiştir. Dorzolamid uygulamasından 2 saat sonra sağlıklı ve glokomatöz gözde santral retinal arterin end-diastolik velositesinde artma ve oftalmik ve santral retinal arterin rezistans indeksinde azalma olduğunu göstermişlerdir.

Sağlıklı bireyde her ne kadar santral retinal arterin pik sistolik velositesi değişmese de glokomatöz gözlerde anlamlı olarak artmaktadır. Sistolik pik akımın indirekt bir ölçüm metodu da oküler pulse amplitüd (OPA) olup, göze giren pulsatil kan miktarını verir ve koroidal kan perfüzyon hakkında bilgi verir. Glokomlu hastalara %0.5 timolol 2x1 uygulandığında GİB'da düşme olduğu ancak OPA'da değişme olmadığı ( $2.1 \pm 0.1$  mmHg) görülmüş, bununla birlikte tedaviye %2'lik 2x1 dorzolamid eklendiğinde OPA'nın  $2.5 \pm 0.2$  mmHg'e (%19) yükseldiği ve GİB'da ek bir düşme sağladığı gözlemlenmiştir.

Normal tansiyonlu glokom hastalarında 2 ve 4 hafta %2'lik dorzolamid 3x1 kullanımından sonra plasebo grubuyla karşılaştırıldığında flörosein anjiografide arteriovenöz geçiş zamanında anlamlı artış görülmüştür (Dodoff,N.,Ozdemir,U.,Karacan,N;1999).

### **2.5.9. Topikal KAI'lerinin lokal ve sistemik yan etkileri**

Topikal KAI'lerine bağlı en yaygın şikayet ağızda acı tat ve yanmadır. Periorbital dermatit oluşumu da bildirilmiştir. Dorzolamid ile yanma şikayetinin daha yaygın olması ilacın düşük pH'sı ( pH 5.5-5.8) ile açıklanmaktadır. Suda çözünebilen dorzolamid'in aksine brinzolamid süspansiyondur ve pH'sı 7.5'dur. Bu nedenle brinzolamid ile yanma ve gözde rahatsızlık hissi daha az olmaktadır. Brinzolamid kullanımında bulanık görme şikayetleri daha sık görülmektedir. Bu ise brinzolamidin süspansiyon formunda olmasından kaynaklanır. Yapılan bir çalışmada brinzolamide bağlı rahatsızlık skoru 0.2-0.4 iken bu oran dorzolamid kullanan hastalarda 1.5-1.7 bulunmuştur. Bu çalışmada brinzolamid kullanan hastaların % 71-81'i hiçbir rahatsızlık hissi olmadığını belirtirken, dorzolamid kullanan hastalarda bu oran %17-20 bulunmuştur. Bununla birlikte brinzolamid'e bağlı

geçici bulanık görme hastaların %20-25'inde görülürken dorzolamid'de bu oran %3.7-3.8 dir. Kornea endotelinde bulunan KA II izoenziminin kornea içerisindeki sıvı dengesinin sağlanması ve dolayısıyla korneanın şeffaflığındaki rolü bilinmektedir. KAI'lerinin bu nedenle sıvı dengesini bozarak korneal ödeme neden olmaları muhtemeldir. Pfeifer, dorzolamid kullanan hastalarda geri dönüşümlü korneal dekompansementasyon, Konowal ve arkadaşları ise geri dönüşümsüz korneal dekompansementasyon bildirmiştir.<sup>39,40</sup> Yapılan bir çalışmada primer açık açılı glokomu veya oküler hipertansiyonu olan hastalarda endotel sayısı 1500 hücre/mm<sup>2</sup> iken, 1 yıllık %2 dorzolamid kullanımı sonucu bu sayı ortalama %3.6 oranında düşmüştür.<sup>41</sup> Normal bireylerdeki yıllık kaybın yaklaşık %0.6 olduğu düşünülürse bu oran dikkat çekici olarak gözükmektedir. Belirgin korneal hastalığı olan olgular ve göz içi operasyonu geçirmiş olgularda bu ilaçların kullanımına dikkat edilmelidir. Diğer topikal kullanılan ilaçlarda olduğu gibi topikal KAI'lerinde de gerek ilacın kendisi gerekse içerdiği prezervan maddelere bağlı olarak oküler yüzeyde bazı istenmeyen değişimler meydana gelebilmektedir. Trusopt (Merk & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.)'ta bulunan benzalkonyum klorid % 0.075 iken Azopt (Alcon Pharmaceuticals Ltd. İsviçre)'taki benzalkonyum klorid konsantrasyonu % 0.01'dir. Topikal dorzolamid kullanımına bağlı kapak ya da konjonktival alerji %4 oranında bildirilmektedir.

Dorzolamide bağlı gelişen kontakt dermatit vakaları da bildirilmiştir. Oküler alerji genellikle inferior bulbar ve palpebral konjonktivada görülür. Semptom ve bulgular ilacın kesilmesiyle düzelir.

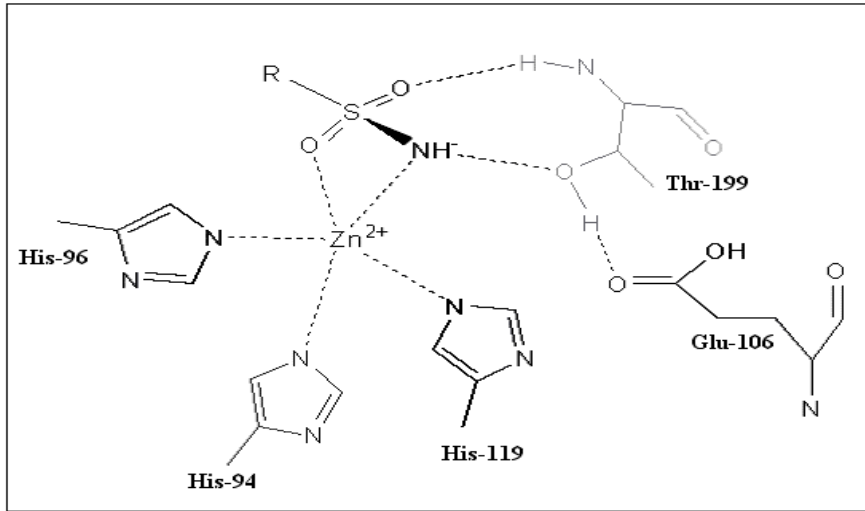
KAI'den etkilenebilecek bir diğer doku da lenstir. Wistrand, insan lensinde en fazla bulunan izoenzimin KA II olduğunu bildirmiştir. Senil kataraktlarda KA aktivitesine rastlanmamıştır. Bununla birlikte sistemik ya da topikal KAI kullanımı sonucu katarakt oluşumu gösterilmemiştir.

Schnyder, dorzolamid kullanımına bağlı steril müköpürülen konjonktivit gelişen 7 vaka bildirmiştir. Dorzolamid kullanan hastalarda antibiyotiklere cevap vermeyen ve bakteriyal kültürü negatif olan tek taraflı konjonktivit gelişmiş ve dorzolamid tedavisinin kesilmesiyle tablo gerilemiştir.



## 2.6. Karbonik Anhidraz İnhibisyonu

Aşağıdaki şekil karbonik anhidrazın inhibisyonunu göstermektedir. Sülfonamidin R  $\text{SO}_2\text{NH}^-$  anyonu enzimde hidroksit anyonu yerine  $\text{Zn(II)}$ 'ye koordine olur (Petri,W.A.,Hardman,2001). İnhibitörün sülfonamid azotuna bağlı proton Thr-199'un hidroksil grubuyla bir hidrojen bağı yapar ve sırayla Glu-106'nın karboksilik grubu Thr-199'un yan zincir hidrojeni ile hidrojen bağı yapar.  $\text{Zn}$ 'ya koordine olan sülfonamid oksijenlerinden biri Thr-199'un  $-\text{NH}$  grubu ile bir hidrojen bağı verirken diğeri  $\text{Zn(II)}$  iyonuyla kısmi koordinasyonda bulunur. Bu etkileşimler CA-II ile tüm sülfonamidler arasında görülür. Sülfonamidin R- $\text{SO}_2\text{NH}_2$  parçası aktif bölge yarığının hidrofobik parçası içinde kalır. Yan zincir ile Ile-91, Val-121, Val-143, Leu-198, Pro-202 ile van der waals etkileşimi yaparken metoksi grup onun hidrofilik parçasına yönelmiş olarak Gln-92, Ser-197 ve Thr-200 ile van der waals bağlantıları yapar (Badger,M.R.1994).



Şekil 2.33. Karbonik anhidrazın inhibisyonu

## 2.7. Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin Kullanım Alanları

Karbonik anhidraz inhibitörlerinin kullanım alanları;

Glokom: Karbonik anhidraz inhibisyonu aköz humörün formasyonunun azaltır ve göz içi basıncını düşürür. Glokomun kronik tedavisinde kullanılır. İdrarın alkalileştirilmesi amacıyla kullanılır. Bu da asit ilaçlarla gelişen zehirlenmelerin tedavisinde ise yararabilir. Epilepsi tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılır. Kronik metabolik alkalozda bikarbonat

tüketimini sağlayarak asit-baz dengesini sağlarlar. Akut dağ hastalığı: Belirli bir yükseklikte ortaya çıkan uykusuzluk, baş ağrısı, bulantı, halsizlik, solunum bozuklukları gibi bulgulara karşı profilaktik (Hastalığı önleyici, koruyucu) olarak kullanılır. Hiperkalemik periodik paralizde üriner yolla  $PO_4$  atılımını sağlarlar. Sirozda kullanılmamalıdır (kontrendikasyon) (Bukowski L,Janowiec M.1996-Buu-Hoi.1953).

### 2.7.1. Yan etkileri

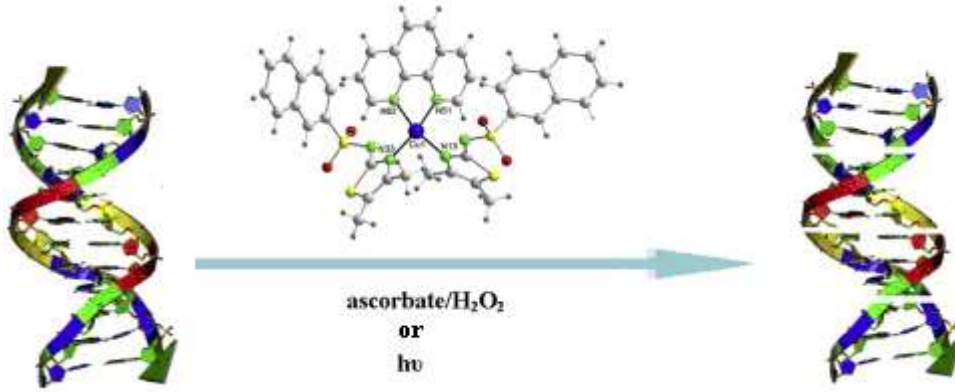
Karbonik anhidraz inhibitörlerinin uzun süreli uygulanmadaki faydaları, sistemik yan etkileri ve zayıf uyum nedeniyle sınırlanmaktadır. Çoğu vakada yan etkilerin şiddeti doza bağlıdır ve doz azaltılarak, başka bir ilaç kullanımına geçilerek ya da yavaş salınan bir preparat kullanılarak önlenmektedir.

- Parmaklarda, ellerde ya da ayaklarda karıncalanma genel ve zararsız bir yakınmadır.
- Yorgunluk, kırıklık, depresyon, kilo kaybı ve libido azalması gibi semptomlar görülebilir.
- Gastrointestinal semptomlar, gastrik irritasyon, abdominal kramplar, diyare, bulantı ve kusma ile karakterizedir.
- Çeşitli yan etkiler; renal taşlar, *Steven Jhonsen* sendromu, kemik iliği depresyonu, geçici miyopiyi kapsar.
- Kanda  $CO_2$  birikimini artırdığından dolayı risk kapsamı alanındadır (Jensen.P.B.,Soeresen;1990).

### 2.7.2. Kaynak araştırması

*García-Giménez ve arkadaşları;* N-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)naphthalene-1-sulfonamide (HNST) ligandı ile çeşitli Cu(II) komplekslerini sentezlemiş ve bu komplekslerin DNA bağlanma, nükleaz aktivitesi, DNA sarmalının foto ayrışması ve sitotostik özelliklerini incelemiştir.

Bu çalışmada komplekslerin sitotostik özellikleri insan kanser hücreleri (Hela, CaCo-2 ve MDA-468) üzerinde değerlendirilmiştir. Düşük  $IC_{50}$  değerlerinden dolayı bu bileşikler özellikle CaCO-2'ye karşı umut vaat eden kemoterapik maddeler olarak öngörülmüştür.



Şekil 2.34. [Cu(NST)<sub>2</sub>(phen)]'in DNA etkileşimi

*Macias ve arkadaşları;* Yeni sulfonamid-Cu(II) komplekslerinin DNA etkileşimini incelemiştir.

*Rami ve arkadaşları;* Bakır(II) komplekslerinin (kuyruklu sulfonamidler ile yapmış olduğu kompleksler) DTPA, DOTA ve tümörle birleşmiş zar izoformu; karbonik anhidraz inhibitörü özelliği göstermiştir.

Bu çalışmada aromatik sulfonamidler ve bunların Cu(II) türevlerinin karbonik anhidraz inhibitör aktivitesi, iki izoenzim (CAII ve CAIX) üzerinde incelenmiştir. Sentezlenen ligandların, CAII izoenzime karşı CAIX izoenzime oranla daha iyi etki gösterdiği ve Cu komplekslerinin ise CAII enzimi üzerinde mükemmel etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.

*Ilies ve arkadaşları;* Heterosiklik sulfonamidlerin metal komplekslerinin gastrik asit sekresyonu dengesizliklerinin tedavisinde, potansiyel farmakolojik ajan olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmada, deney hayvanları üzerine asetazolamid, metazolamid, etoxzalamid ve benzolamid gibi bazı ticari CA inhibitörleri antasit olarak test edilmiştir. Klinik olarak kullanılan karbonik anhidraz (CA) sulfonamid inhibitörlerinin çinko, magnezyum,

alüminyum ve bakır kompleksleri üç gün boyunca günde 2x2500 mg dozunda verildiğinde kronik mide fistülü olan köpeklerde mide asidi ve gastrik asit salgılama parametrelerini büyük ölçüde azaltmıştır. Bunlar gastrik asit salgılama dengesizlikleri için tedavi seçenekleri olarak (tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte kombine halinde) heterosiklik sülfonamidlerin metal kompleksleri umut vaad eden sonuçlar göstermiştir (Parkkila,S,Parkkila,A.K;2004).

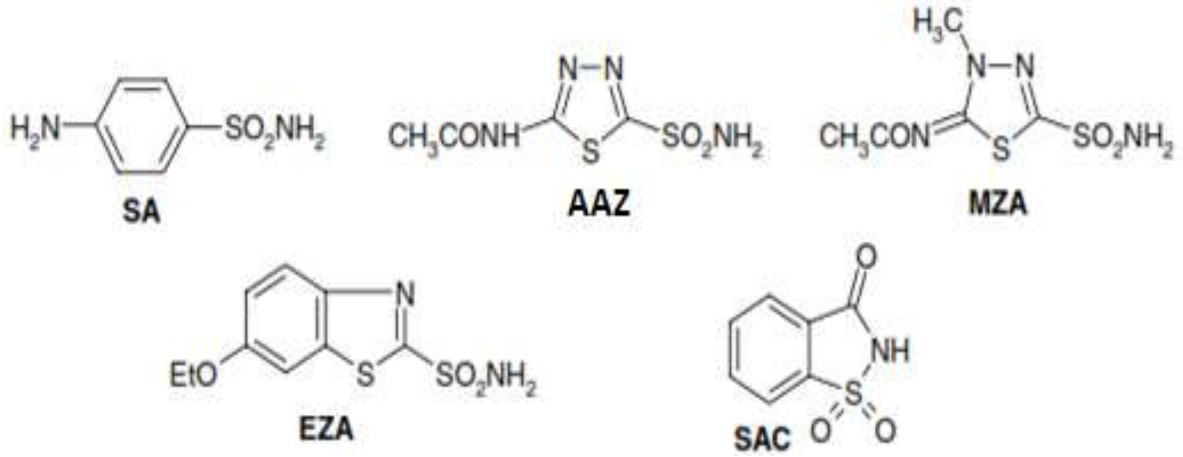
*Briganti ve arkadaşları;* Sülfonamidlerin sodyum tuzundan elde edilen 5-(2-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (klorazolamid) ile Mg(II), Zn(II), Mn(II), Cu(II), Co(II), Ni(II), Cd(II), Pb(II), Al(II), Be(II), Fe(III), La(III) metal kompleksleri elde edilmiş ve CAI, CAII ve CAIV izoenzimleri üzerindeki inhibisyon özellikleri incelenmiştir.

Bu çalışmada, tavşan gözü içine sentezlenen Mg(II), Zn(II), Mn(II) ve benzeri metal kompleksleri uygulanmış ve Cu(II) kompleksinin göz içi basıncını dengelemede çok iyi sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Bileşiklerin CA II izoenzimi üzerine yüksek inhibisyon etkisi gözlenmiştir (Akiba,T;1986).

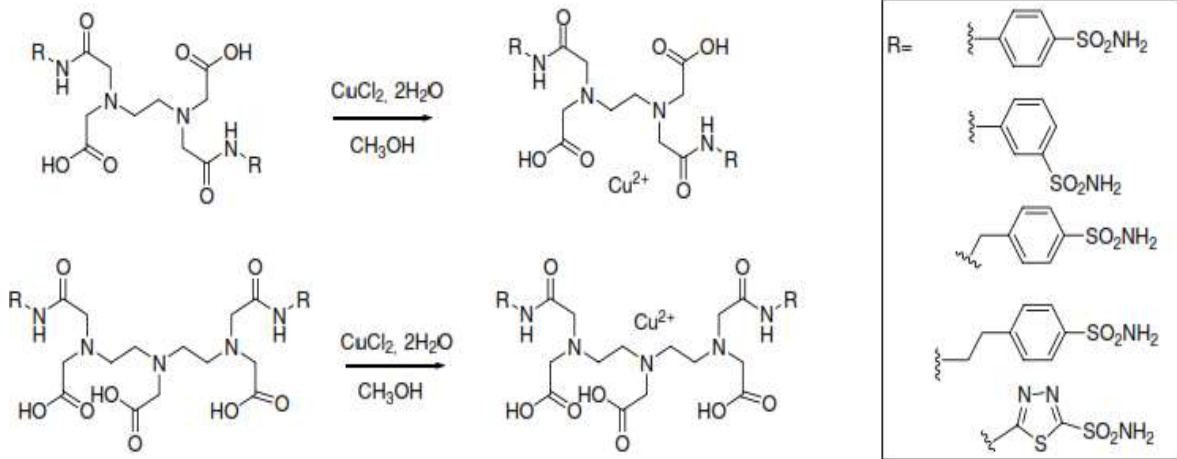
*Supran ve arkadaşları;* Thioxolone ve sülfonamidlerin karbonikanhidraz inhibitörü olarak kullanılabilirliğini göstermişlerdir.

*Kraatz ve arkadaşları;* Sülfonamid türevi olan Su6656 bileşiğinin protein kinaz enzim inhibisyonunu elektrokimyasal yöntemlerle incelemiş ve bazı aromatik bileşiklerle inhibisyon etkisini karşılaştırmıştır.

*Rami ve Arkadaşları;* Asetazolamid (AAZ), metazolamid (MZA), etokzolamid (EZA), sakarin (SAC) gibi klinik kullanımı olan sülfonamid CA inhibitörlerinin (CAIs) çeşitli metal komplekslerinin CA enzimlerine (özellikle CAI ve CAII izoenzimleri) karşı inhibisyon etkisini incelemiş ve komplekslerin sülfonamidlerden 10-100 katı kadar daha etkin inhibitör gücüne sahip olduğunu belirtmiştir. Metal kompleksleri sulu çözeltide çok kararlı değildir, kolaylıkla ayrışarak metal katyonu ve sülfonamidat anyonu oluşturur. Her iki iyon enzimin çeşitli aktif uçlarına bağlanması komplekslerin neden ligandlarından daha kuvvetli enzim inhibisyonu gösterdiğini açıklamaktadır.

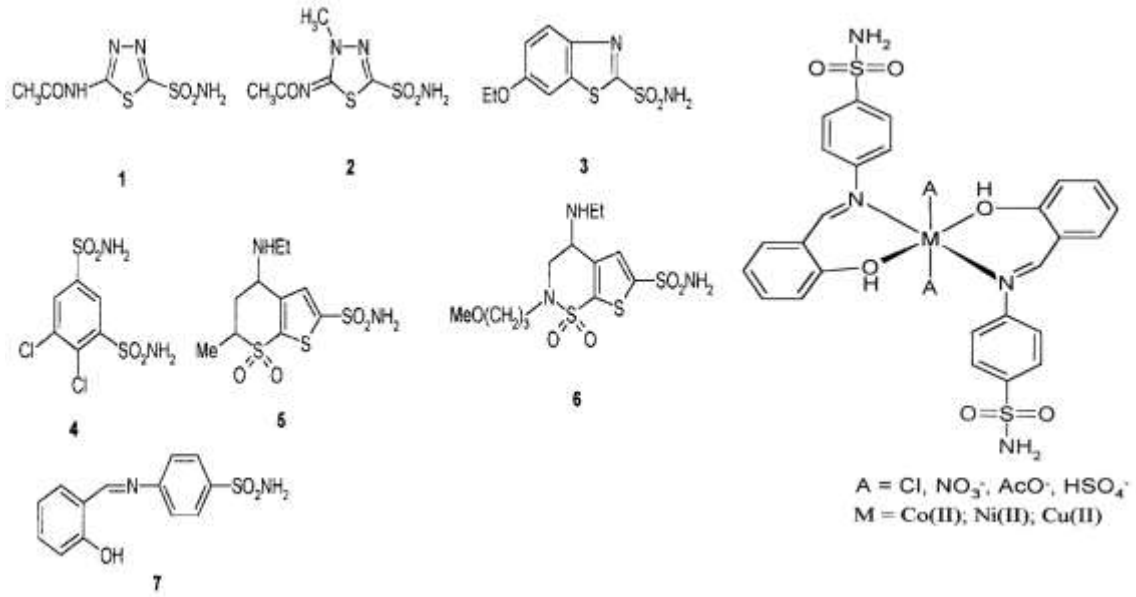


Aynı çalışmada, aromatik/heterosiklik sülfonamidler ve Cu(II) kompleksleri sentezlemiş, bileşiklerin çeşitli CA izoenzimlerine (CAI, CAII, CAIX, CAXII) karşı aktivitelerini klinik inhibitörlerin aktivitesi ile karşılaştırmıştır. Beklendiği gibi Cu(II) komplekslerinin ligandlardan daha aktif olduğunu ve ayrıca CAI e karşı ticari inhibitörlerden daha yüksek enzim inhibisyonu gösterdiğini belirtmiştir. Bazı Cu komplekslerinin CAIX ve CAXII karşı daha düşük derişimlerde inhibisyon seçiciliği göstermesi PET tümör belirteci olarak kullanabilme olasılığını artırmıştır.

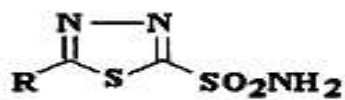


*Hasan ve Arkadaşları;* Aromatik/heterosiklik sülfonamidler ve metal komplekslerinin CAI, CAII ve CAIV izoenzimlerine karşı inhibisyon etkisini incelemiş ve metal komplekslerinin daha kuvvetli inhibitör özelliği gösterdiğini belirtmiştir. Cu(II) ve Co(II) kompleksleri CAII ve CAIV e karşı yüksek aktivite göstermiş ve IC<sub>50</sub> değerleri 15-108 nM olarak hesaplanmıştır.

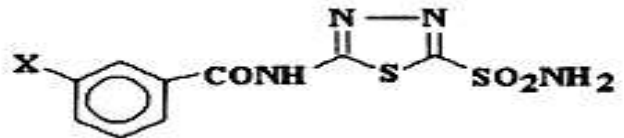
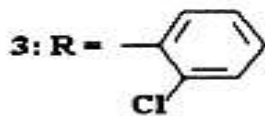




*Jitianu ve arkadaşları*; Çeşitli heteroaromatik sülfonamid bileşikleri ve bunların V(IV), Cr(III), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Ag(I) komplekslerini sentezlemiş, bileşiklerin CA enzimine (CAI ve CAII) karşı inhibisyon aktivitesini standart inhibitörler (asetazolamid ve benzolamid) ile karşılaştırmış ve komplekslerin daha aktif olduğunu belirtmiştir. Elektron çekici NO<sub>2</sub> grubunun bağlı olduğu 5 nolu yapının 4 nolu yapıdan daha aktif olmasını nitro grubunun sülfonamid protonlarını asidik yapmasıyla açıklamıştır.



**1: R = AcNH**  
**2: R = PhSO<sub>2</sub>NH**



**4: X = H**  
**5: X = NO<sub>2</sub>**



### 3. MATERYAL VE METOTLAR

#### 3.1. Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada, hidrazin monohidrat, metansülfonil klorür, 2-asetilfuran, 2-furfural, 5-nitro-furfural ve bakır (II) klorür kimyasalları Aldrich marka, çözücüler ise Analitik saflıkta olmak üzere Merck marka olarak temin edilmiştir.

#### 3.2. Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar

Element analizleri Leco CHNS-932 cihazı ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarlarından alınmıştır.  $^1\text{H}$ -  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları bölümümüzdeki 400 MHz lik Bruker-Spectrospin Avance DPX - 400 Ultra-Shield cihazları ile alınmıştır. LC-MS (ES) spektrumları Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde LCT Premier XE UPLC/MS-TOF sistemi ile yapılmıştır. FT-IR spektrumları bölümümüzdeki Mattson-1000 Model FT-IR spektrofotometresi ile  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$  aralığında ve UV-GB spektrumları UNICAM-UV 2-100 model spektrofotometresi ile  $200\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$  aralığında alınmıştır. Komplekslerin iletkenlikleri bölümümüzde bulunan Orion 5 Star marka multimeter cihazı ile Metanolde hazırlanan ( $20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de)  $1 \times 10^{-3}\text{ M}$  lık 25 mL çözeltileri kullanılarak yapılmıştır. Komplekslerin TGA/DTA eğrileri bölümümüzde bulunan Perkin Elmer Pyris 6 cihazı ile alınmıştır. Termal çalışmada, azot atmosferi kullanılmış ve eğrileri  $30\text{-}400\text{ }^\circ\text{C}$  aralığında  $10\text{ }^\circ\text{C/dak}$ 'lık ısıtma hızı ile alınmıştır. Ayrıca komplekslerin manyetik duyarlılık ölçümlerinin alınmasında bölümümüzde bulunan Sherwood Scientific MKI model Evans terazisi kullanılmıştır. Ligandların ve komplekslerin erime noktası bölümümüzdeki Electrothermal IA marka erime noktası tayin cihazı ile ölçülmüştür.

#### 3.3. Elektrokimyasal Ölçümler

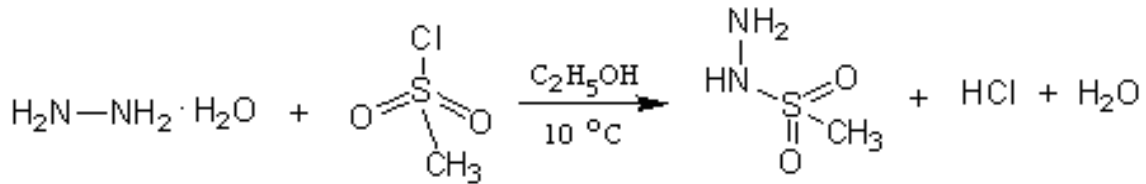
Bütün dönüşümlü voltametri (CV) ve diferansiyel puls voltametri (DPV) çalışmalarında üç elektrot sistemli hücre standına sahip CHI 660B elektrokimyasal analiz cihazı kullanılmıştır.

Deneyleerde, alışma elektrodu olarak 3 mm çapında BAS MF-2012 model GC elektrodu kullanılmıştır. Referans elektrot olarak sulu ortamlarda Ag/AgCl/KCl (doy.) referans elektrodu kullanılırken, susuz ortamlarda Ag/AgNO<sub>3</sub> (0,01 M olacak şekilde, 0,1 M TBATFB/MeCN içerisinde hazırlanmış) elektrodu kullanılmıştır. Karşıt elektrot olarak da Pt tel kullanılmıştır. Elektrotların temizliği ve parlatma işlemi için ilk olarak GC elektrodun yüzeyi P-4000 zımpara kağıdı ile zımparalanmıştır; daha sonra 0,05 μm tanecik boyutuna sahip alümina süspansiyonları ile elektrot dairesel hareketlerle temizlenmiştir. Yüzeyi parlatılmış GC elektrot, ultra saf su ve izopropil alkol/asetonitril çözeltilerinin 1:1 (v/v) karışımında ultrasonik banyoda 10'ar dakika bekletilmifitir ve tekrar asetonitril çözeltisinden geçirilerek kullanılmıştır. İnhibitörler 0,1 M tetrabütilamonyum tetrafloroborat (TBATFB) içeren asetonitril çözeltisinde 1x10<sup>-2</sup> M stok çözelti olacak şekilde hazırlanmıştır. Diğer derişimlerdeki inhibitör çözeltileri stok çözeltiden seyreltilerek hazırlanmıştır.

## 4. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Metan Sülfonik Asit Hidrazit (msh) Sentezi

Metan sülfonil hidrazit (msh) bilinen yöntemlerle sentezlenmiştir (Dodoff,N,Ozdemir,U.,Karacan,N.,Georgieva,M.C.1999). 22,5 g (0,45 mol) hidrazin mono hidrat 11mL etanolde çözülerek su banyosunda 10 °C de karıştırılır ve üzerine 20,6 g (0,18 mol) metan sülfonik klorürün 11mL etanoldeki çözeltisi 1,5 saat boyunca damla damla ilave edilir. Metil sülfonil hidrazit (msh) oluşum tepkimesi ekzotermiktir ve tepkime sırasında buz ilavesi yapılarak sıcaklığın yaklaşık 10 °C de kalması sağlanır. Tepkime denklemi şöyledir:



Tepkime tamamlandıktan sonra yarım saat daha karıştırılır ve viskos bir çözelti elde edilir. Etanolün fazlası homojen bir çözelti elde edilinceye kadar döner buharlaştırıcı kullanılarak geri alınır. Tepkimeye girmemiş hidrazin hidratın fazlasını su fazına almak için çözeltinin pH sı 5 oluncaya kadar % 50'lik fosforik asit ilave edilir. Suda çözülmüş olarak bulunan ürünü eter fazına almak için 7 gün boyunca sürekli ekstraksiyon yapılır. Ürün içeren eter çözeltisindeki eterin fazlası döner buharlaştırıcıda geri alınır. Elde edilen sarı renkli viskos çözelti derin dondurucuda üç gün bekletilir ve çöken ham ürün etilasetattan iki kez kristallendirilir. Oluşan iğne şeklindeki renksiz kristaller etil asetat ve eter ile yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur.

Erime Noktası: 35-37 °C, Verim: %50

Bileşiğin kapalı formülü: C<sub>1</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M<sub>A</sub>= 110,13 g/mol)

Teorik (%) : C 10,90; H 5,45; N 25,45; S 29,09

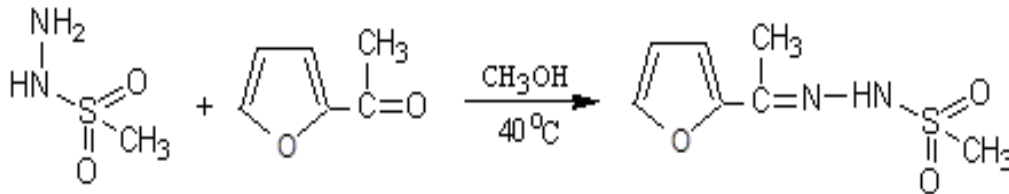
Deneysel (%) : C 10,80; H 5,250; N 25,35; S 28,50

## 4.2. Ligandların Sentezi

Bazı furan sülfonilhidrazonlar; 2-asetilfuranmetansülfonilhidrazon (mshaf), 2-furaldehitmetansülfonilhidrazon(mshfal) ve 5-nitrofuranmetansülfonilhidrazon (mshnfal) hidrazin sentezlenmiştir.

### 4.2.1. 2-Asetilfuranmetansülfonilhidrazon (mshaf) sentezi

100 mL' lik tek boyunlu balon içerisindeki 0,50 g (4,55 mmol) metan sulfonik asit hidrazit (msh) bileşiği 50 mL metanolde çözülür. Çözelti ısıtılarak karıştırılırken 30 mL metanolde çözünmüş 0,58 g (4,55 mmol) 2-asetilfuran çözeltisi damla damla ilave edilir. Yaklaşık 40 °C sıcaklıkta geri soğutucu altında gün boyunca karıştırmaya devam edilir. Çözelti behere alınır, hacmi yarıya inene kadar ısıtılır ve kristallenmeye bırakılır. Yaklaşık bir hafta içerisinde oluşan renkli kristaller 30 mL etilasetat içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve yeniden kristallendirilir. Oluşan renkli kristaller etil asetat ve eter ile yıkanarak 50 °C de etüvde kurutulur.



Erime Noktası: 138-140 °C, Verim; % 69

Bileşiğin kapalı formülü: C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>A</sub>=202,23 g/mol)

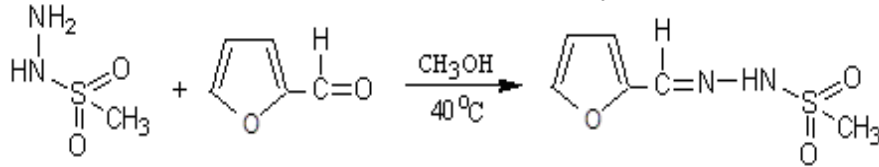
Teorik (%) : C 41,60; H 4,95; N 13,86; S 15,84

Deneysel (%) : C 41,32; H 5,135; N 13,79; S 15,83

### 4.2.2. 2-Furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshfal) sentezi

100 mL' lik tek boyunlu balon içerisindeki 0,50 g (4,55 mmol) metan sulfonik asit hidrazit (msh) bileşiği 50 mL etanolde çözülür. Çözelti ısıtılarak karıştırılırken 20 mL metanolde çözünmüş 0,49 g (4,55 mmol) 2-furaldehit çözeltisi damla damla ilave edilir. Yaklaşık 40

°C sıcaklıkta geri soğutucu altında gün boyunca karıştırmaya devam edilir. Çözelti behere alınır, hacmi yarıya inene kadar ısıtılır ve kristallenmeye bırakılır. Yaklaşık bir hafta içerisinde oluşan renkli kristaller 30 mL etilasetat içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve yeniden kristallendirilir. Oluşan renkli kristaller etil asetat ve eter ile yıkanarak 50 °C de etüvde kurutulur.



Erime Noktası: 105 °C, Verim; % 64

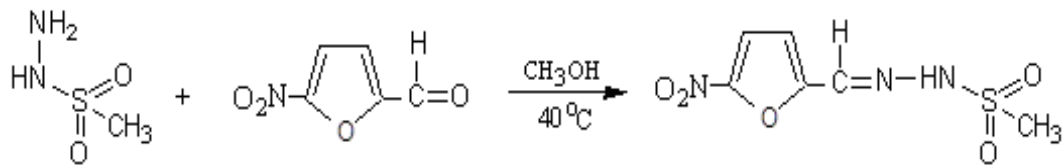
Bileşiğin kapalı formülü: C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (M<sub>A</sub>=188,21 g/mol)

Teorik (%) : C 38,30; H 4,25; N 14,89; S 17,02

Deneysel (%) : C 38,54; H 4,542; N 14,69; S 16,88

#### 4.2.3. 5-Nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshnfal) sentezi

100 mL' lik tek boyunlu balon içerisindeki 0,50 g (4,55 mmol) metan sulfonik asit hidrazit (msh) bileşiği 50 mL etanolde çözülür. Çözelti ısıtılarak karıştırılırken 20 mL metanolde çözülmüş 0,64 g (4,55 mmol) 5-nitro-2-furaldehit çözeltisi damla damla ilave edilir. Yaklaşık 40 °C sıcaklıkta geri soğutucu altında gün boyunca karıştırmaya devam edilir. Çözelti behere alınır, hacmi yarıya inene kadar ısıtılır ve kristallenmeye bırakılır. Yaklaşık bir hafta içerisinde oluşan renkli kristaller 30 mL etilasetat içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve yeniden kristallendirilir. Oluşan renkli kristaller etil asetat ve eter ile yıkanarak 50 °C de etüvde kurutulur.



Erime Noktası: 180 °C, Verim: % 60

Bileşiğin kapalı formülü: C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M<sub>A</sub>=233,20 g/mol)

Teorik (%) : C 30,90; H 3,00; N 18,03; S 13,73

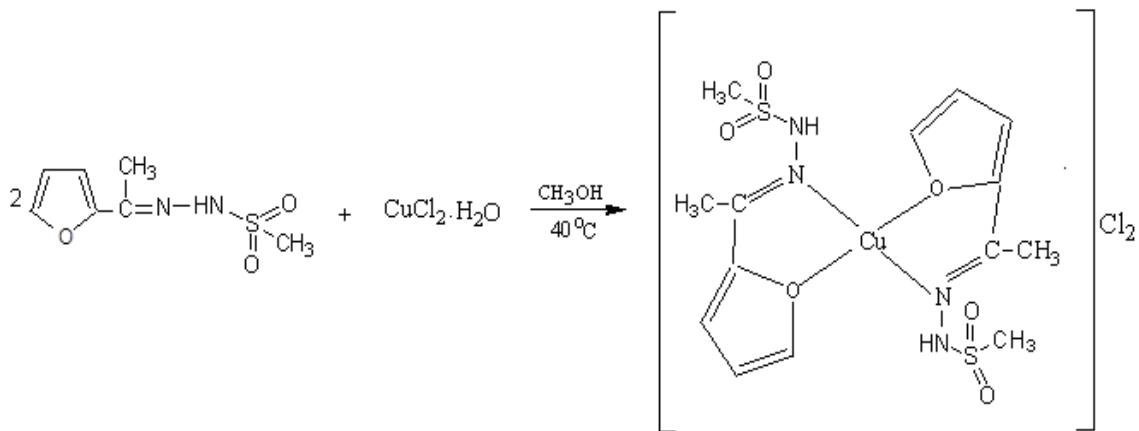
Deneysel (%) : C 30.57; H 3.125; N 17.62; S 13.58

### 4.3. Komplekslerin Sentezi

Furan sülfonilhidrazon ligandlarının bakır(II) kompleksleri; bis-(2-asetilfuranmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür (mshafCu), bis-(2-furaldehitmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür (mshfalCu) ve bis-(2-furaldehitmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür (mshnfalCu) sentezlenmiştir (Ozdemir,U,Kracan,N,Sanlı Sentürk,O,Sert,S. And Ugur,F.2003).

#### 4.3.1. Bis-(2-asetilfuranmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür (mshafCu) sentezi

100 mL'lik bir balonda 50 mL metanol içerisinde 0,30 g (1,48 mmol) 2-asetilfuranmetansülfonilhidrazon (mshaf) ligandı ısıtılarak çözülür. Üzerine 10 mL metanolde çözülmüş yeşil renkli 0,113 g (0,74 mmol) CuCl<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O çözeltisi damla damla ilave edilerek yaklaşık 40 °C sıcaklıkta geri soğutucu altında 2 gün boyunca karıştırmaya devam edilir. Çözelti behere alınır, hacmi yarıya inene kadar ısıtılır ve kristallenmeye bırakılır. Oluşan renkli kristaller 30 mL metil alkol içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve içerisine yaklaşık 10 mL etil asetat ilave edilerek oda koşullarında yeniden kristallendirilir, eter ile yıkanır ve 50 °C de etüvde kurutulur.





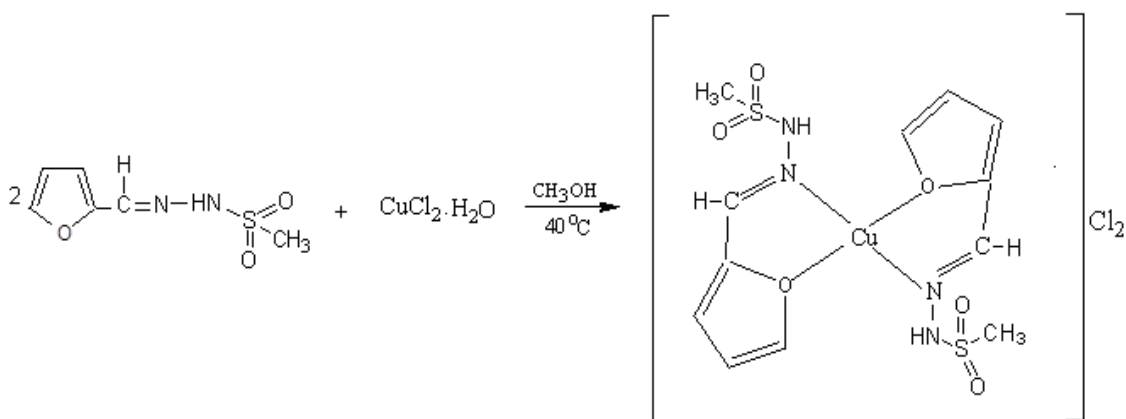
Erime Noktası >200 °C, Verim; %51

Bileşiğin kapalı formülü:  $[\text{Cu}(\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S})_2]\text{Cl}_2$  ( $M_A$ : 538,91 g/mol)

$\mu_{\text{et}} = 2,22$  BM;  $\lambda = 370$  nm, 240 nm;  $\wedge_M = 152,4$  ohm<sup>-1</sup>.cm<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup> (1:2 elektrolit)

#### 4.3.2. Bis-(2-furaldehitmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür (mshfalCu) sentezi

100 mL'lik bir balonda 50 mL metanol içerisinde 0,30 g (1,59 mmol) 2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshfal) ligandı ısıtılarak çözülür. Üzerine 10 mL metanolde çözünmüş yeşil renkli 0,122 g (0,80 mmol)  $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  çözeltisi damla damla ilave edilerek yaklaşık 40 °C sıcaklıkta geri soğutucu altında 2 gün boyunca karıştırmaya devam edilir. Çözelti behere alınır, hacmi yarıya inene kadar ısıtılır ve kristallenmeye bırakılır. Oluşan renkli kristaller 30 mL metil alkol içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve içerisine yaklaşık 10 mL etil asetat ilave edilerek oda koşullarında yeniden kristallendirilir, eter ile yıkanır ve 50 °C de etüvde kurutulur.



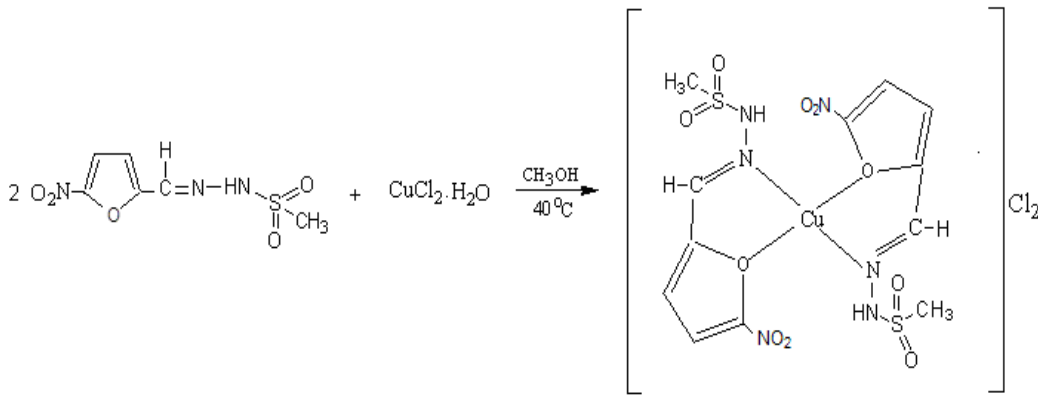
Erime Noktası=130 °C, Verim; % 56

Bileşiğin kapalı formülü:  $[\text{Cu}(\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S})_2]\text{Cl}_2$  ( $M_A$ : 510,85 g/mol)

$\mu_{\text{et}} = 2,28$  BM;  $\lambda = 370$  nm, 240 nm;  $\wedge_M = 122,3$  ohm<sup>-1</sup>.cm<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup> (1:2 elektrolit)

#### 4.3.3. Bis-(5-nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür (mshnfalCu) sentezi

100 mL'lik bir balonda 50 mL metanol içerisinde 0,30 g (1,29 mmol) 2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshnfal) ligandı ısıtılarak çözülür. Üzerine 10 mL metanolde çözülmüş yeşil renkli 0,099 g (0,65 mmol)  $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  çözeltisi damla damla ilave edilerek yaklaşık 40 °C sıcaklıkta geri soğutucu altında 3 gün boyunca karıştırmaya devam edilir. Çözelti behere alınır, hacmi yarıya inene kadar ısıtılır ve kristallenmeye bırakılır. Oluşan renkli kristaller 30 mL metil alkol içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve içerisine yaklaşık 10 mL etil asetat ilave edilerek oda koşullarında yeniden kristallendirilir, eter ile yıkanır ve 50 °C de etüvde kurutulur.



Erime Noktası: 160 °C, Verim; % 48

Bileşiğin kapalı formülü:  $[\text{Cu}(\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_5\text{S})_2]\text{Cl}_2$  ( $M_A$ : 600,85 g/mol)

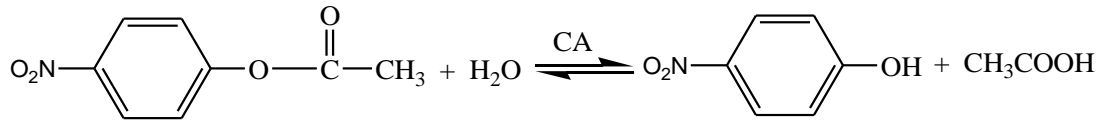
$\mu_{\text{et}}$ : 2,27 BM;  $\lambda = 390 \text{ nm}, 240 \text{ nm}$ ;  $\wedge_M$ : 143.5  $\text{ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  (1:2 elektrolit)

#### 4.4. Karbonik Anhidraz I (CAI) Enzim Aktivitesi Tayini

Karbonik anhidraz I (CAI) enzim aktivitesine karşı furan sülfonilhidrazonlar (mshaf, mshfal, mshnfal) ve Cu(II) kompleksleri (mshafCu, mshfalCu, mshnfalCu) inhibitör olarak kullanılmıştır.

##### 4.4.1. Esteraz aktivitesi

Bu yöntem, karbonik anhidraz I (hCAI) enziminin esteraz aktivitesine sahip olması esasına dayanmaktadır. Karbonik anhidraz, substrat olarak kullanılan p-nitrofenilasetatı p-nitrofenolat'a hidroliz etmekte ve UV-vis spektrofotometresinde 400 nm dalga boyunda absorpsiyon bandı vermektedir. Hidroliz tepkimesi aşağıda verilmiştir.



p-Nitrofenil asetat (substrat)'ın 3 mM stok çözeltisi kullanılarak 0,3 mM; 0,6 mM; 1,0 mM ve 3,0 mM'lık 4 farklı derişimdeki günlük çözeltileri hazırlanır, her bir substrat çözeltisi içine pH=7,4 ayarlı 0,05 M Tris-SO<sub>4</sub> tamponu eklenir ve absorbans 400 nm olarak belirlenir. Daha sonra çözeltilinin içine 0,1 mL enzim ilavesiyle tepkime başlatılır ve tekrar absorbansı ölçülür. Son olarak sentezlenen furan sülfonilhidrazonların ve Cu(II) komplekslerinin ortama ilavesiyle absorbans değışimleri gözlenir. Furan sülfonilhidrazon inhibitörlerinin CA-I enzimi üzerindeki inhibisyon etkilerini belirlemek için K<sub>i</sub> ve IC<sub>50</sub> değerleri (%50 inhibisyona neden olan inhibitör derişimi) değerleri hesaplanır. Referans inhibitör olarak Asetazolamid (N-(5-(aminosulfonyl)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-asetamid) kullanılmış ve benzer ölçümler yapılmıştır (Maren, T, H, 1967).

#### 4.4.2. Tris-SO<sub>4</sub> hazırlanması

6,055 g tris 950 mL destile suda çözülür, 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile pH=7,4 e kadar titre edilir ve toplam hacim 1 L'ye tamamlanır.

#### 4.4.3. Karbonik anhidraz I (hCAI) için IC<sub>50</sub> değerin belirlenmesi

Substrat (p-nitrofenil asetat) derişimi sabit tutularak (3mM), 4 farklı inhibitör derişimi (1×10<sup>-2</sup>, 1×10<sup>-3</sup>, 1×10<sup>-4</sup>, 1×10<sup>-5</sup>M) için yüzde aktivite grafiği çizilir ve %50 inhibisyona sebep olan inhibitör derişimi (IC<sub>50</sub>) hesaplanır (Arslan, 1994).

#### 4.4.4. Karbonik anhidraz I (hCAI) için K<sub>i</sub> değerin belirlenmesi

İnhibitörsüz ve inhibitörlü (sülfonilhidrazonlar ve Cu(II) kompleksleri) ortamda 4 farklı substrat derişiminde aktiviteler belirlenir. Bu amaçla, 3 mM p-nitrofenil asetat stok çözeltisinden kuartz küvetlere 4 farklı derişim için substrat ilavesi yapılır. Küvetlerdeki çözeltilinin toplam hacmi 3 ml olacak şekilde inhibitör çözeltisi, 0,05 M Tris-SO<sub>4</sub> (pH=7,4) tampon çözeltisi ve tamponlanmış enzim çözeltisi ilave edilir. Daha sonra 400 nm de her

bir kuvvet için köre (inhibitörsüz ortam) karşı absorbans değerleri ölçülür. Absorbans değerleri kullanılan aktivite birimi (reaksiyon hızı) L.s/mol cinsinden hesaplanır. Bütün inhibitörler için 4 farklı inhibitör ve substrat derişiminde elde edilen aktivite sonuçları kullanılarak  $1/V - 1/S$  değerleri hesaplanır. Lineweaver Burk grafiği çizilerek  $K_m$  değeri tespit edildi.  $K_m$  ve  $IC_{50}$  değerlerinden yola çıkılarak  $K_i$  değerleri hesaplanır (Pocker,Y.1973).

Çizelge 4.1. Bileşiklere ait deneysel sonuçlar

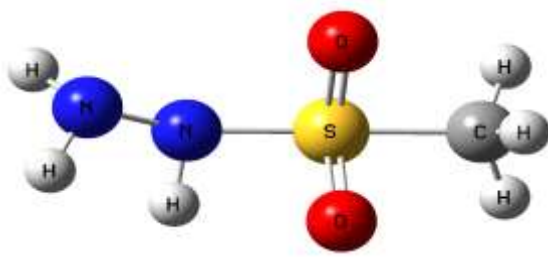
Sembol	Kapalı Formül	$M_A$ (g/mol)	% Verim	e.n. (°C)	$\mu_{et}$ (BM)	$\lambda$ (nm)	$\wedge_M$ (ohm <sup>-1</sup> .cm <sup>2</sup> . mol <sup>-1</sup> ) (Elektro lit tipi)
msh	CH <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	110,13	50	35-37	-	370, 240	-
mshaf	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	202,23	69	138-140	-	370, 305, 245	-
mshfal	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	188,21	64	105	-	370, 305, 245	-
mshnfal	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	233,20	60	180	-	400, 245	-
mshafCu	[Cu(C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	538,91	51	>200	2,22	370, 245	152,4 (1:2)
mshfalCu	[Cu(C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	510,85	56	130	2,28	370, 245	122,3 (1:2)
mshnfalCu	[Cu(C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	600,85	48	160	2,27	390, 240	143,5 (1:2)

## 5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Metan sülfonik asit hidrazitin, furan süfonilhidrazonların ve Cu(II) komplekslerinin yapıları aydınlatılmış ve karbonik anhidraz I (hCAI)) e karşı enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Ligandların yapı karakterizasyonunda elementel analiz, LC-MS,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve FT-IR spektrumları kullanılmıştır. Cu (II) komplekslerinin yapı analizinde ise bazı spektroskopik metotların (LC-MS, FT-IR, UV-vis gibi) yanı sıra manyetik duyarlık ve iletkenlik ölçümleri kullanılmıştır.

### 5.1. Ligandların Deneysel Verileri

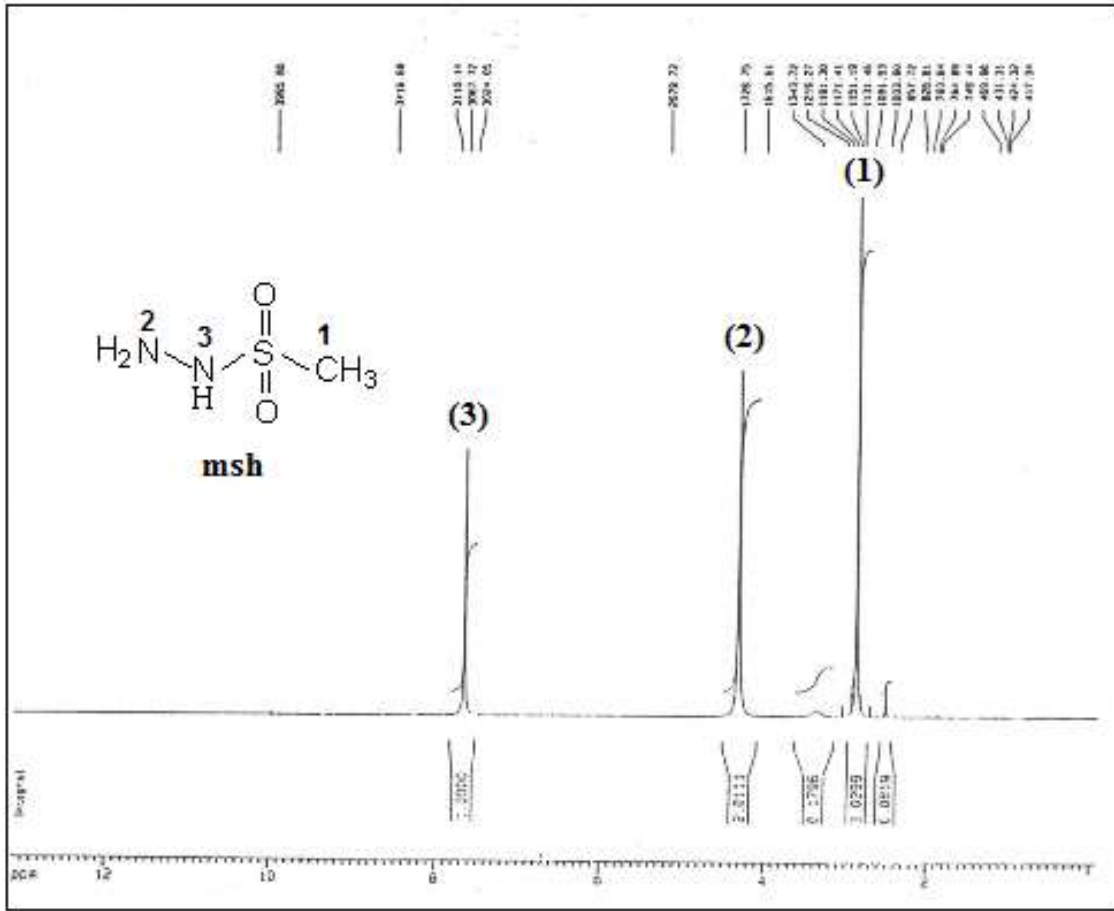
#### 5.1.1. Metan sülfonik asit hidrazit (msh)



Şekil 5.1. msh ın 3D-yapısı

Metan sülfonik asit hidrazit (msh) bileşiğinin DMSO- $d_6$  içindeki  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu Şekil 5.2 de ve  $\text{D}_2\text{O}$ -değişim spektrumu Şekil 5.3 de,  $^1\text{H NMR}$  kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.1. de, IR spektrumu Şekil 5.4. de ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.6. da verilmektedir.

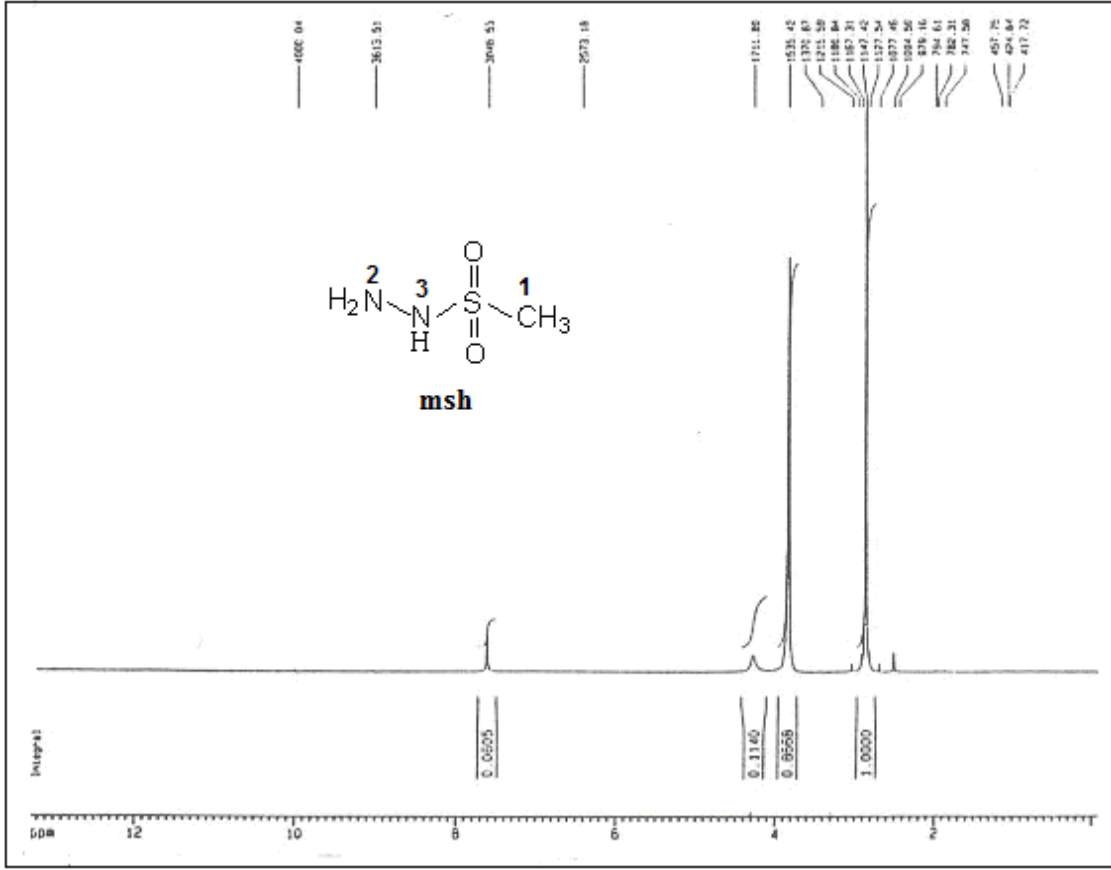
NMR yorumu



Şekil 5.2. msh bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

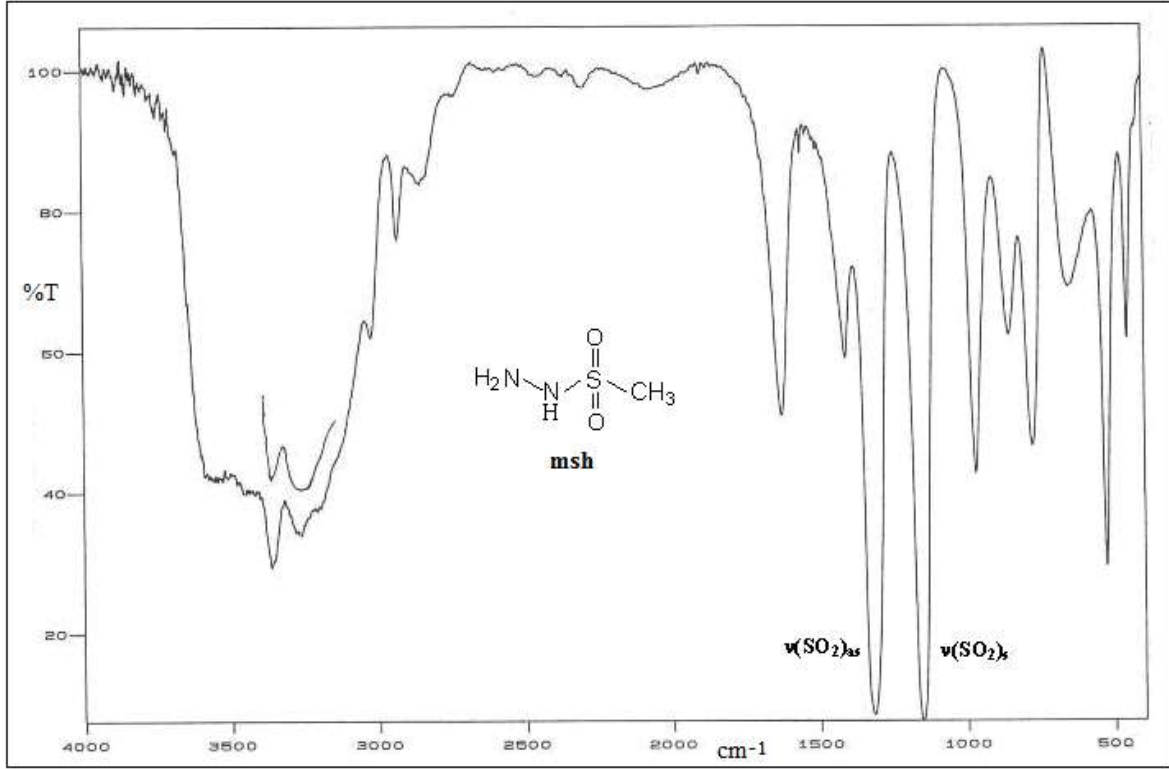
Çizelge 5.1. msh'a ait <sup>1</sup>H NMR kimyasal kayma değerleri

İşaretleme	msh
CH <sub>3</sub>	2,88(s,3H)
CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-
-CH <sub>2</sub> -	-
SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	-
NH <sub>2</sub>	4,32(s,2H)
NH	7,67(s,1H)
NH-C=O	-
O=C-CH <sub>3</sub>	-



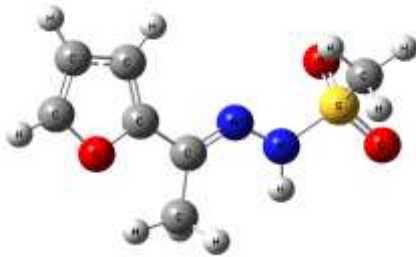
Şekil 5.3. msh bileşiğinin  $\text{D}_2\text{O}$  değişim spektrumu

$\text{DMSO-d}_6$  içindeki  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, 2,88 ppm deki pik  $\text{CH}_3$  (1) protonlarına, 4,32 ppm deki pik ( $\text{NH}_2$ ) (2) primer amine, 7,67 ppm deki pik ise ( $\text{NH}$ ) (3) sekonder amine aittir. Sekonder amin protonu hem  $\text{NH}_2$  hem de  $\text{SO}_2$  ile komşu olduğundan primer amin protonuna oranla daha asidiktir ve daha yüksek kimyasal kayma değeri gösterir (Lenco ve ark., 1999).  $\text{D}_2\text{O}$ -değişim  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda  $\text{CH}_3$  protonlarına ait 2,88 ppm pikinde bir değişim gözlenmezken, azota bağlı hidrojen ile döteryum izotopu kısmen yer değiştirdiğinden primer ve sekonder amin protonlarına ait piklerin şiddeti azalmıştır.  $\text{DMSO-d}_6$  içindeki spektrumların hepsinde 2,5 ppm de görülen pik çözücüye 3,35 ppm deki ise  $\text{DMSO-d}_6$  içindeki  $\text{H}_2\text{O}$ ' ya aittir (Solomons,J.W,2002).

IR yorumu

Şekil 5.4. msh bileşiğinin FT-IR spektrumu

msh bileşiğinin FT-IR spektrumu Şekil 5.4. da verilmiştir. Amin bileşiğindeki asimetric NH<sub>2</sub> gerilme titreşimi,  $\delta_{as}(NH_2)$  3360 cm<sup>-1</sup> de, simetric NH<sub>2</sub> gerilme titreşimi,  $\delta_s(NH_2)$  ise 3300 cm<sup>-1</sup> de gözlenmiştir (Dodoff ve ark., 1999; Özmen ve Olgun, 2008; Bacon ve ark., 1964). Asimetric SO<sub>2</sub> gerilme titreşimi,  $\nu_{as}(SO_2)$  1320 cm<sup>-1</sup> arasında, simetric SO<sub>2</sub> gerilme titreşimi,  $\nu_s(SO_2)$  ise 1156 cm<sup>-1</sup> de gözlenmektedir. SO<sub>2</sub> simetric bükülme titreşimi,  $\delta_{(SO_2)}$  526 cm<sup>-1</sup> de gözlenmiştir. Bileşiklerin IR titreşim frekansları Çizelge 5.6. da verilmiştir.

**5.1.2. 2-Asetilfuranmetansülfonilhidrazon (mshaf)**

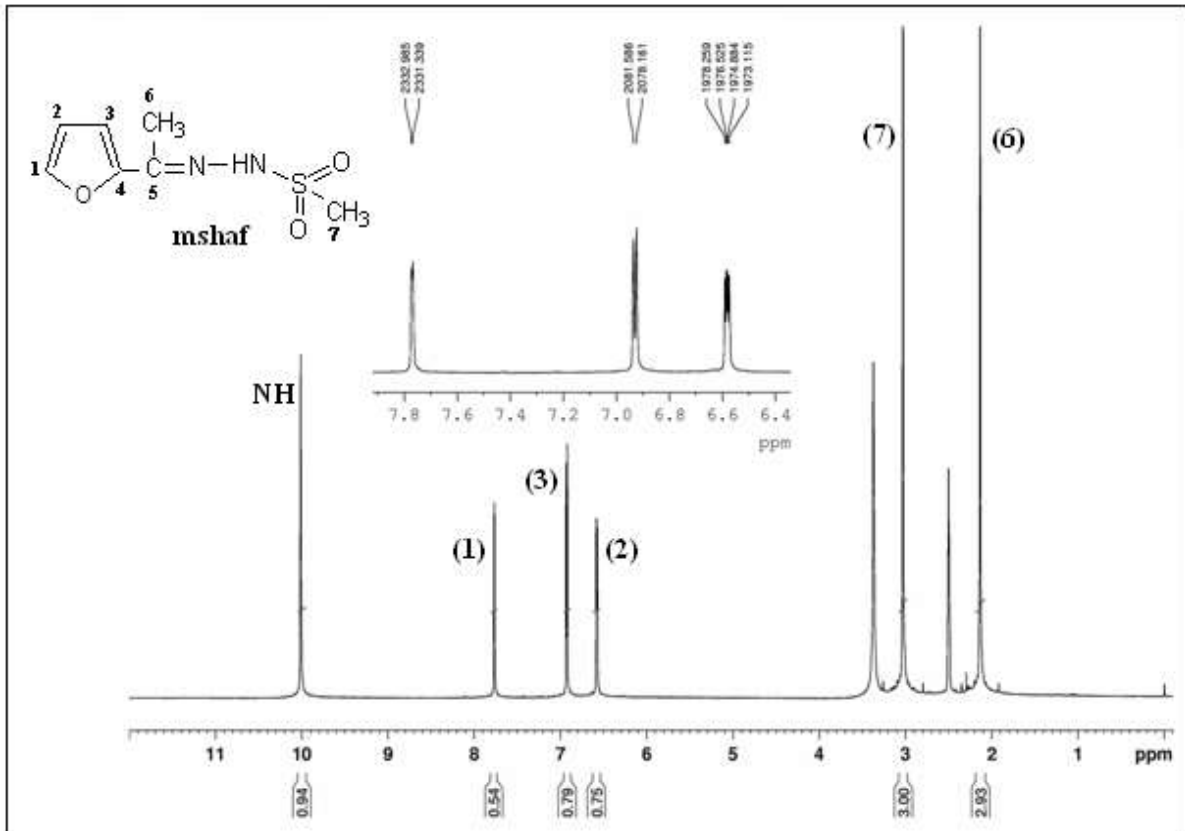
Şekil 5.5. mshaf'in 3D-yapısı



2-Asetilfuranmetansülfonilhidrazon (mshaf) bileşiğinin DMSO-d<sub>6</sub> içindeki <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 5.6 da, <sup>13</sup>C-NMR spektrumu Şekil 5.7 de, IR spektrumu Şekil 5.8. de ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.6. da verilmektedir.

### NMR yorumu

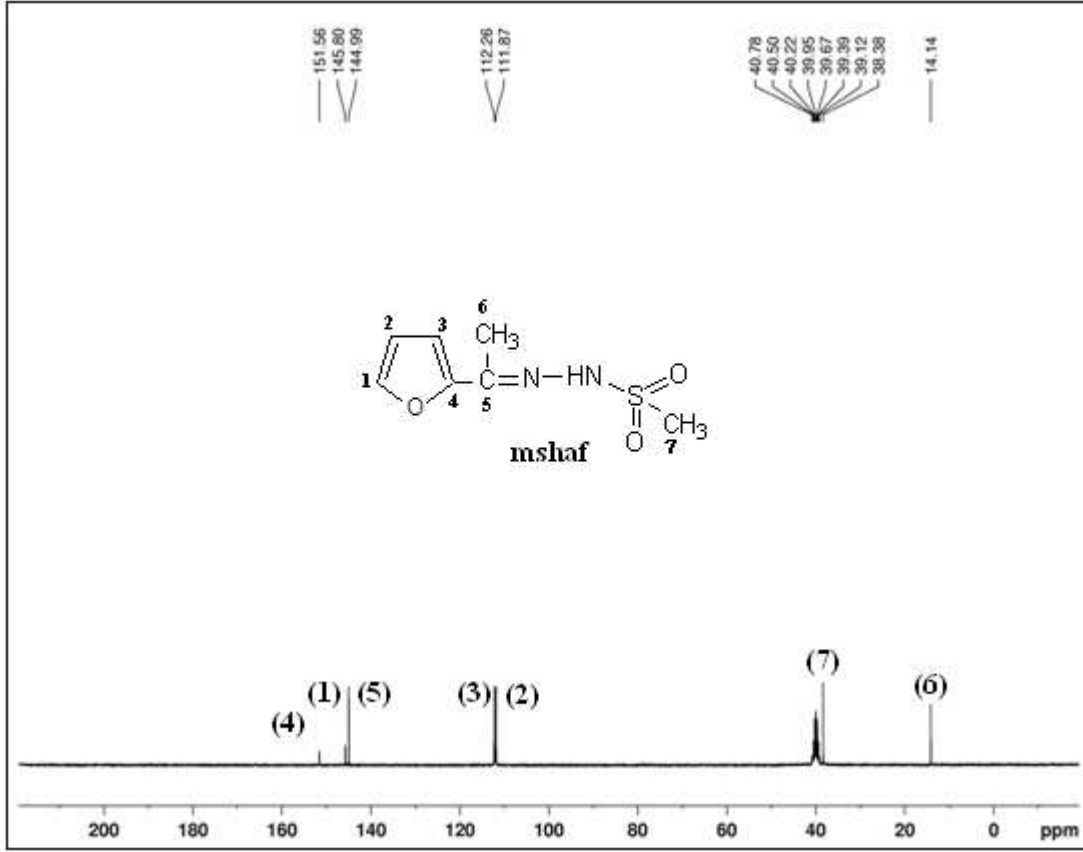
2-Asetilfuranmetansülfonilhidrazon (mshaf) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Şekil 5.6) mshaf'a ait NH protonu 10,22 ppm de tekli pik olarak gözlenmiştir. Furan halkasına ait C(1)-H protonu 7,77 ppm de ikili, C(3)-H protonu 6,94 ppm de ikili ve C(2)-H protonu 6,53 ppm de çoklu pik olarak gözlenmiştir. Alifatik SO<sub>2</sub>-C(7)H<sub>3</sub> protonları 3,15 ppm de tekli ve imin karbonuna bağlı C(6)H<sub>3</sub> protonları 2,27 ppm de tekli pik olarak gözlenmiştir. mshaf bileşiğine ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.2. de verilmiştir.



Şekil 5.6. mshaf'a ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

2-Asetilfuranmetansülfonilhidrazon (mshaf) bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (Şekil 5.7.), Schiff bazı oluşumunu gösteren imin karbonu, C(5)=N 144,99 ppm de gözlenmiştir. Furan halkasına ait C(4) karbonu 151,56 ppm de, C(1)-H karbonu 145,80 ppm de, C(3)-H

karbonu 112,26 ppm de ve C(2)-H karbonu 111,87 ppm de gözlenmiştir. Alifatik SO<sub>2</sub>-C(7)H<sub>3</sub> karbonu 38,38 ppm de ve imine bağlı C(6)H<sub>3</sub> karbonu 14,14 ppm de gözlenmiştir.



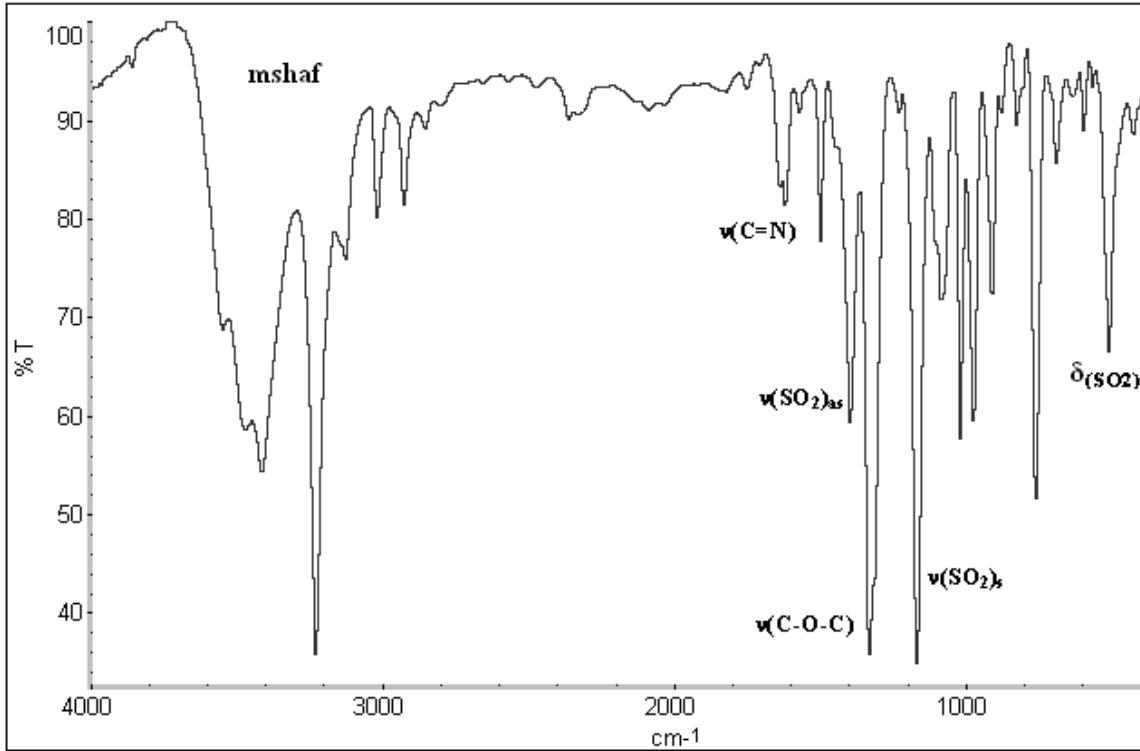
Şekil 5.7. mshaf'a ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

Çizelge 5.2. mshaf bileşiğinin  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kayma değerleri

$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$ , ppm)		$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$ , ppm)	
NH (s,1H)	10,22	C(4)	151,56
C(1)-H (d,1H)	7,77	C(1)-H	145,80
C(3)-H (d,1H)	6,94	C(5)=N	144,99
C(2)-H (dd,1H)	6,53	C(3)-H	112,26
		C(2)-H	111,87
SO <sub>2</sub> -C(7)-H <sub>3</sub> (s,3H)	3,15	SO <sub>2</sub> -C(7)-H <sub>3</sub>	38,38
C(6)-H <sub>3</sub> (s, 3H)	2,27	C(6)-H <sub>3</sub>	14,14

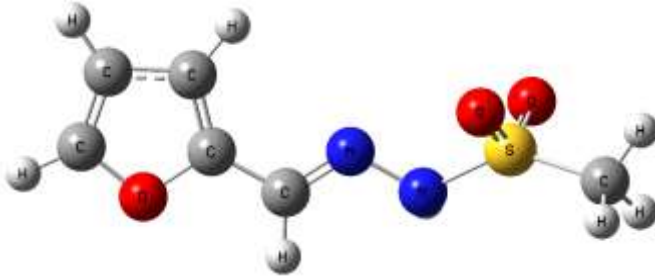
### IR yorumu

2-Asetilfuranmetansülfonilhidrazon (mshaf) bileşiğinin FT-IR spektrumunda (Şekil 5.8.), Schiff bazı oluşumunu gösteren imin (C=N) grubuna ait gerilme titreşimi,  $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$  1622  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenmiştir. msh grubundaki sekonder amine ait gerilme titreşimi,  $\nu_{(\text{NH})}$  3231  $\text{cm}^{-1}$  de şiddetli; alifatik CH a ait gerilme titreşim bandı,  $\nu_{(\text{CH})\text{a}}$  2929  $\text{cm}^{-1}$  de zayıf şiddette; SO<sub>2</sub> ye ait asimetrik gerilme titreşimi,  $\nu_{(\text{SO}_2)\text{as}}$  1333  $\text{cm}^{-1}$  de kuvvetli; simetrik SO<sub>2</sub> gerilme titreşimi,  $\nu_{(\text{SO}_2)\text{s}}$  1166  $\text{cm}^{-1}$  de şiddetli ve keskin bir band; simetrik SO<sub>2</sub> eğilme titreşimi,  $\delta_{(\text{SO}_2)}$  ise 510  $\text{cm}^{-1}$  de şiddetli bir band olarak gözlenmiştir. Furan halkasına ait C-O-C gerilme titreşimi,  $\nu_{(\text{C-O-C})}$  1227  $\text{cm}^{-1}$  de şiddetli ve keskin bir band olarak gözlenmiştir. mshaf'a ait karakteristik titreşim bandları Çizelge 5.6. da verilmiştir.



Şekil 5.8. mshaf ın FT-IR şekli

### 5.1.3. 2-Furaldehitmetansülfolhidrazon (mshfal)

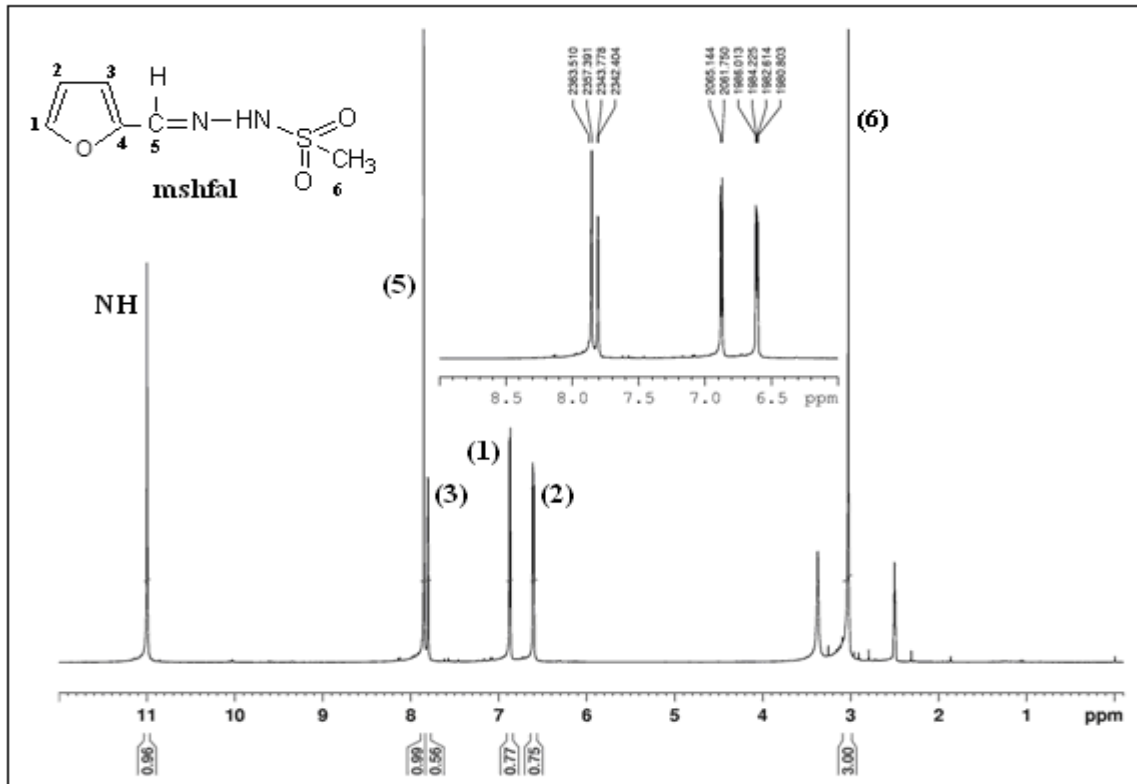


Şekil 5.9. mshfal ın 3D-yapısı

2-Furanmetansülfolhidrazon (mshfal) bileşiğinin DMSO-d<sub>6</sub> içindeki <sup>1</sup>H-NMR spektrumu Şekil 5.10. da, <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Şekil 5.11. de, IR spektrumu Şekil 5.12. de ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.6. da verilmektedir.

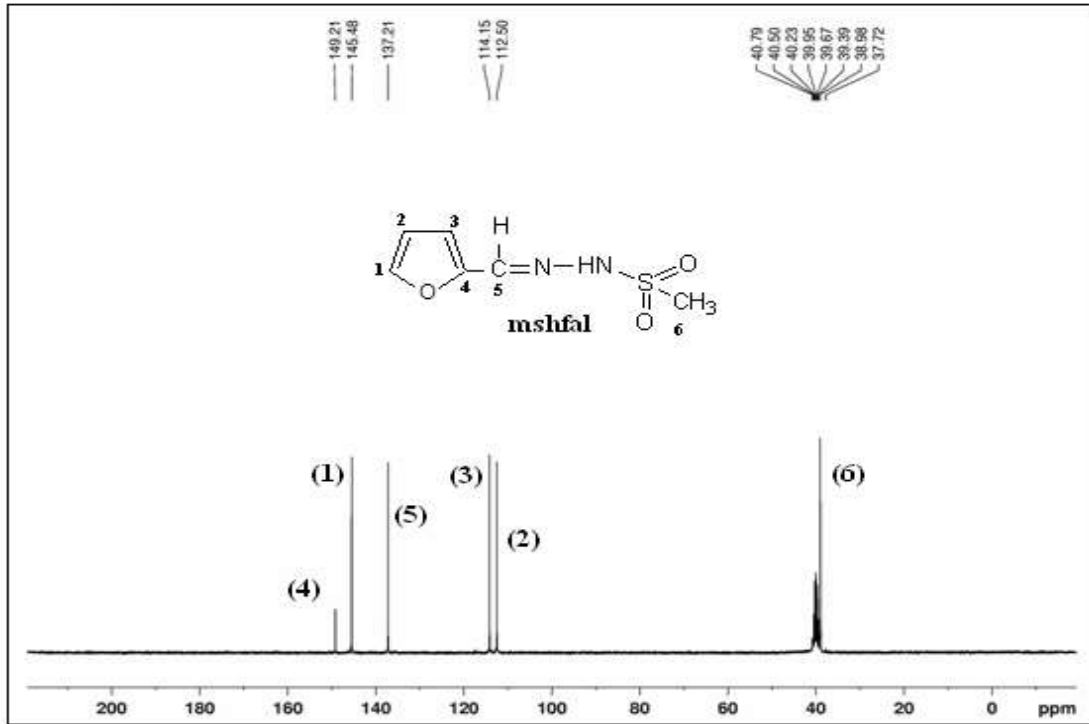
### NMR yorumu

2-Furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshfal) bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (Şekil 5.10.) msh'a ait NH protonu 10,76 ppm de ve Schiff bazı oluşumunu gösteren azometin C(5)H=N protonu 7,87 ppm de tekli pik olarak gözlenmiştir. Furan halkasına ait C(3)-H protonu 7,82 ppm de ikili, C(1)-H protonu 6,90 ppm de ikili ve C(2)-H protonu 6,64 ppm de çoklu pik olarak gözlenmiştir. Alifatik  $\text{SO}_2\text{-C(6)H}_3$  protonları 3,22 ppm de tekli pik olarak en düşük kimyasal kayma değerinde gözlenmiştir. mshfal bileşiğine ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.3. de verilmiştir.



Şekil 5.10. mshfal bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

2-Furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshfal) bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (Şekil 5.11.), Schiff bazı oluşumunu gösteren azometin karbonu, C(5)=N 137,21 ppm de gözlenmiştir. Furan halkasına ait C(4) karbonu 149.21 ppm de, C(1)-H karbonu 145.48 ppm de, C(3)-H karbonu 114.15 ppm de ve C(2)-H karbonu 112,50 ppm de gözlenmiştir. Alifatik  $\text{SO}_2\text{-C(6)H}_3$  karbonu 37,72 de en düşük kimyasal kayma değerinde gözlenmiştir.



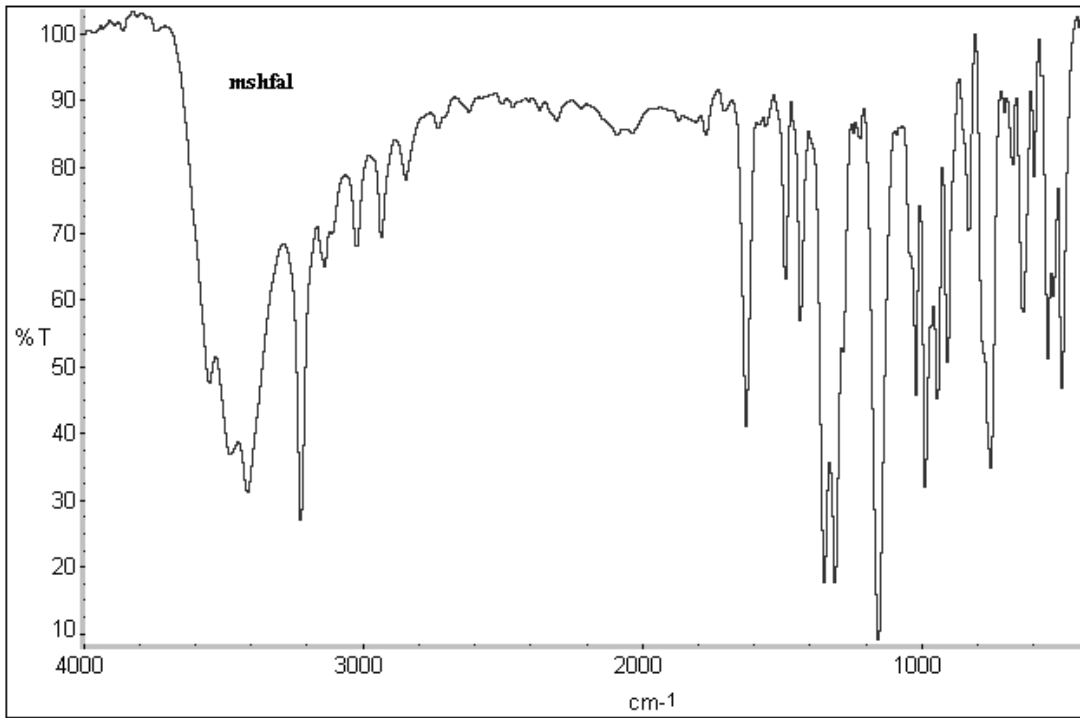
Şekil 5.11. mshfal' a ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

Çizelge 5.3. mshfal bileşiğinin <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C NMR kimyasal kayma değerleri

<sup>1</sup> H-NMR (δ, ppm)		<sup>13</sup> C-NMR (δ, ppm)	
NH (s,1H)	10,76	C(4)	149,21
C(5)H=N (d,1H)	7,87	C(1)-H	145,48
C(3)-H (d,1H)	7,82	C(5)-H=N	137,21
C(1)-H (d,1H)	6,90	C(3)-H	114,15
C(2)-H (dd,1H)	6,64	C(2)-H	112,50
SO <sub>2</sub> -C(6)H <sub>3</sub> (s,3H)	3,22	SO <sub>2</sub> -C(6)	37,72

## IR yorumu

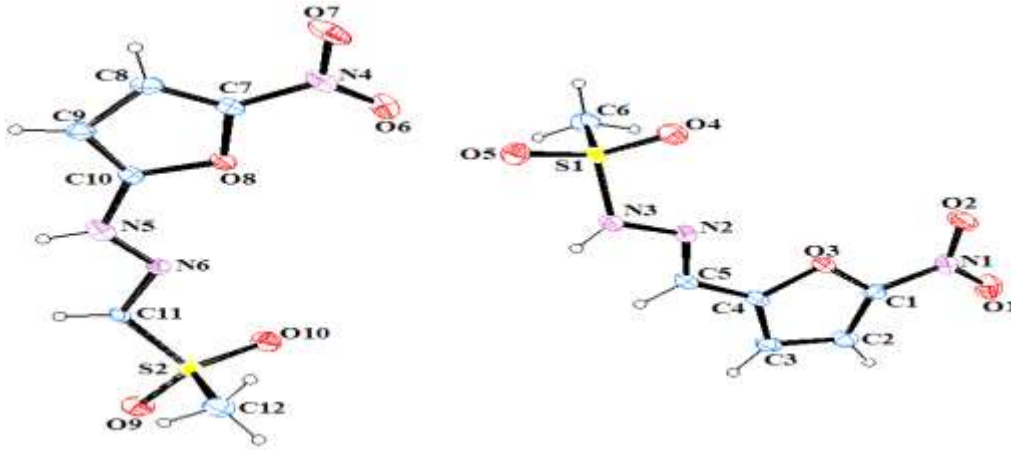
2-Furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshfal) bileşiğinin bileşiğinin FT-IR spektrumunda (Şekil 5.12.), Schiff bazı oluşumunu gösteren azometin (C=N) grubuna ait gerilme titreşimi,  $\nu_{(C=N)}$  1634  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenmiştir. msh grubundaki sekonder amine ait gerilme titreşimi,  $\nu_{(NH)}$  3224  $\text{cm}^{-1}$  de şiddetli; alifatik CH a ait gerilme titreşim bandı,  $\nu_{(CH)a}$  2937-2853  $\text{cm}^{-1}$  de zayıf şiddette;  $\text{SO}_2$  ye ait asimetric gerilme titreşimi,  $\nu_{(\text{SO}_2)\text{as}}$  1346-1312  $\text{cm}^{-1}$  de kuvvetli; simetrik  $\text{SO}_2$  gerilme titreşimi,  $\nu_{(\text{SO}_2)\text{s}}$  1031  $\text{cm}^{-1}$  de şiddetli ve keskin bir band; simetrik  $\text{SO}_2$  eğilme titreşimi,  $\delta_{(\text{SO}_2)}$  ise 541  $\text{cm}^{-1}$  de şiddetli bir band olarak gözlenmiştir. Furan halkasına ait C-O-C gerilme titreşimi,  $\nu_{(C-O-C)}$  1164  $\text{cm}^{-1}$  de şiddetli ve keskin bir band olarak gözlenmiştir. mshfal'a ait karakteristik titreşim bandları Çizelge 5.6. da verilmiştir.



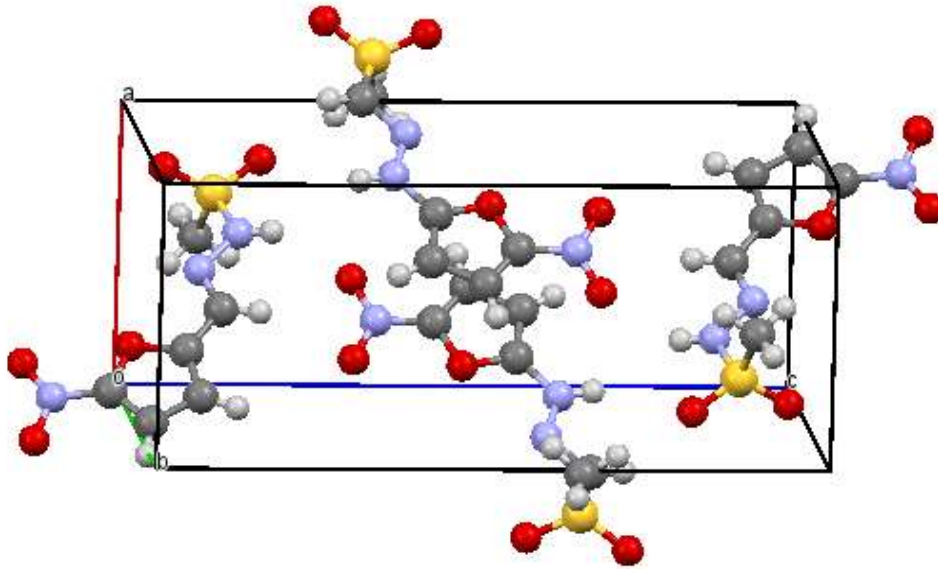
Şekil 5.12. mshfal ın FT-IR şekli

### 5.1.4. 5-nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshnfal)

X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılan 5-nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshnfal) bileşiğinin ORTEP diyagramı Şekil 5.13 de, 3D paket görünümü Şekil 5.14. de verilmiştir.



Şekil 5.13. mshnfaI bileşiğinin X-ışını kırınımı yöntemi ile belirlenen moleküler yapısı



Şekil 5.14. mshnfaI bileşiğinin 3D paket görünüşü

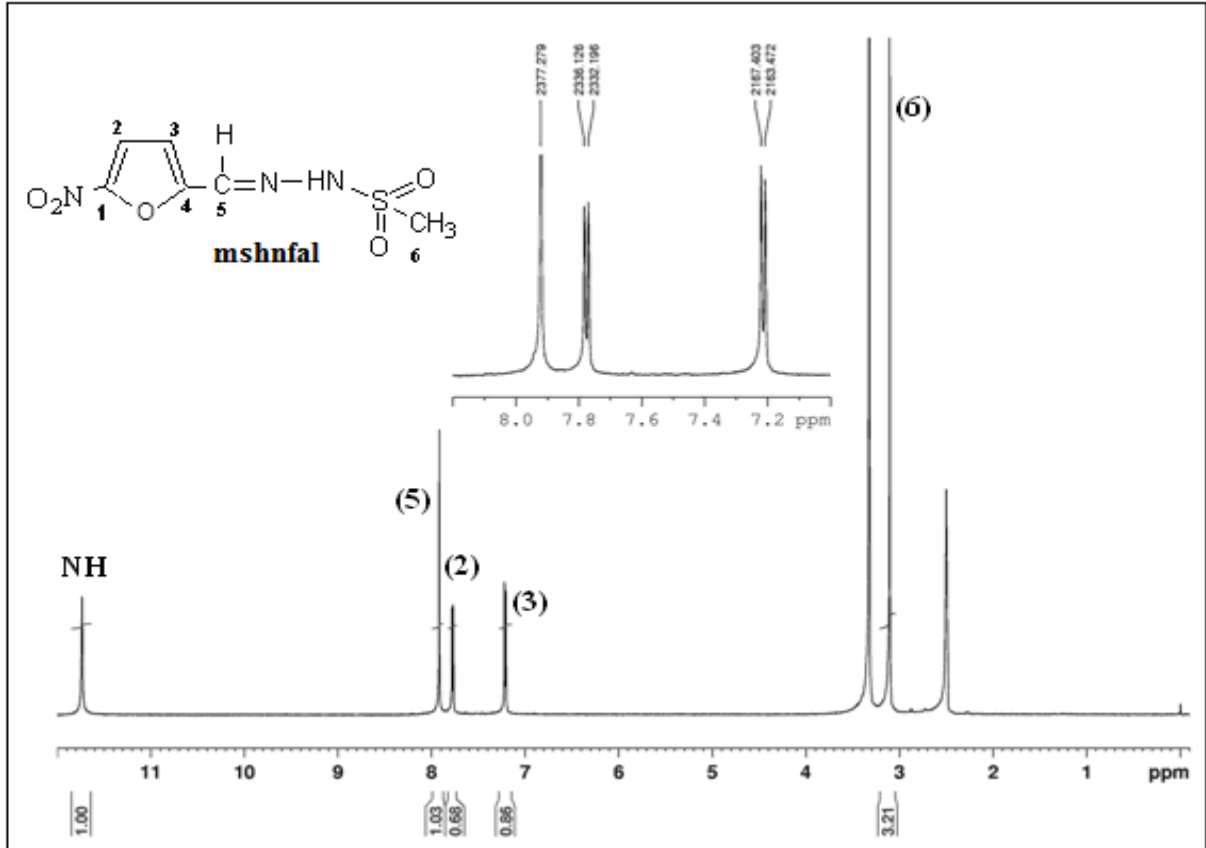
5-Nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshnfaI) bileşiğinin DMSO- $d_6$  içindeki  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu Şekil 5.15 de,  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları Şekil 5.16 da, IR spektrumu Şekil 5.17. de ve seçilmiş titreşim dalga sayıları Çizelge 5.6. de verilmektedir (Abbate,F,2004).

#### NMR yorumu

5-Nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshnfaI) bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda (Şekil 5.15.) msh'a ait NH protonu 11,84 ppm de ve Schiff bazı oluşumunu gösteren azometin C(5)H=N protonu 7,93 de tekli pik olarak gözlenmiştir. Furan halkasına ait C(2)-H protonu 7,78 ppm de ikili ve C(3)-H protonu 7,23 ppm de çoklu pik olarak gözlenmiştir.

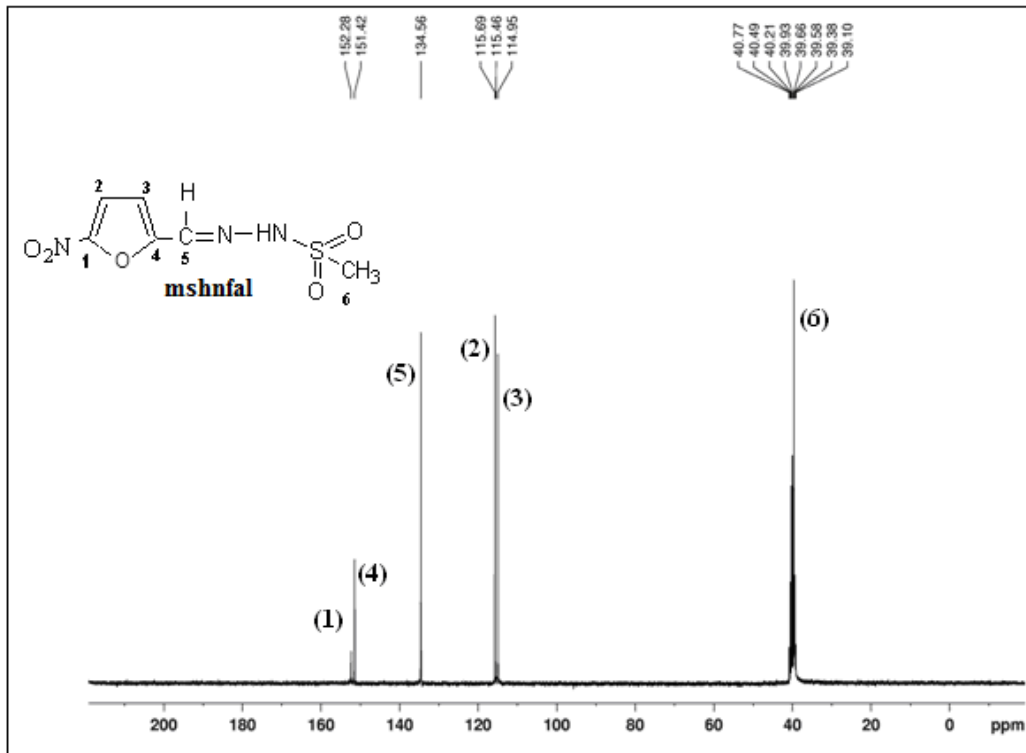


Alifatik  $\text{SO}_2\text{-C(6)H}_3$  protonları 3,11 ppm de tekli pik olarak en düşük kimyasal kayma değerinde gözlenmiştir. mshnfal bileşiğine ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.4. de verilmiştir.



Şekil 5.15. mshnfal' a ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

2-Nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshnfal) bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (Şekil 5.16.), Schiff bazı oluşumunu gösteren azometin karbonu,  $\text{C(5)=N}$  135,56 ppm de gözlenmiştir. Furan halkasına ait  $\text{C(1)-H}$  karbonu 151,98 ppm de,  $\text{C(4)-H}$  karbonu 135,56 ppm de,  $\text{C(2)-H}$  karbonu 117,86 ppm de ve  $\text{C(3)-H}$  karbonu 115,81 ppm de gözlenmiştir. Alifatik  $\text{SO}_2\text{-C(6)H}_3$  karbonu 39,79 de gözlenmiştir.



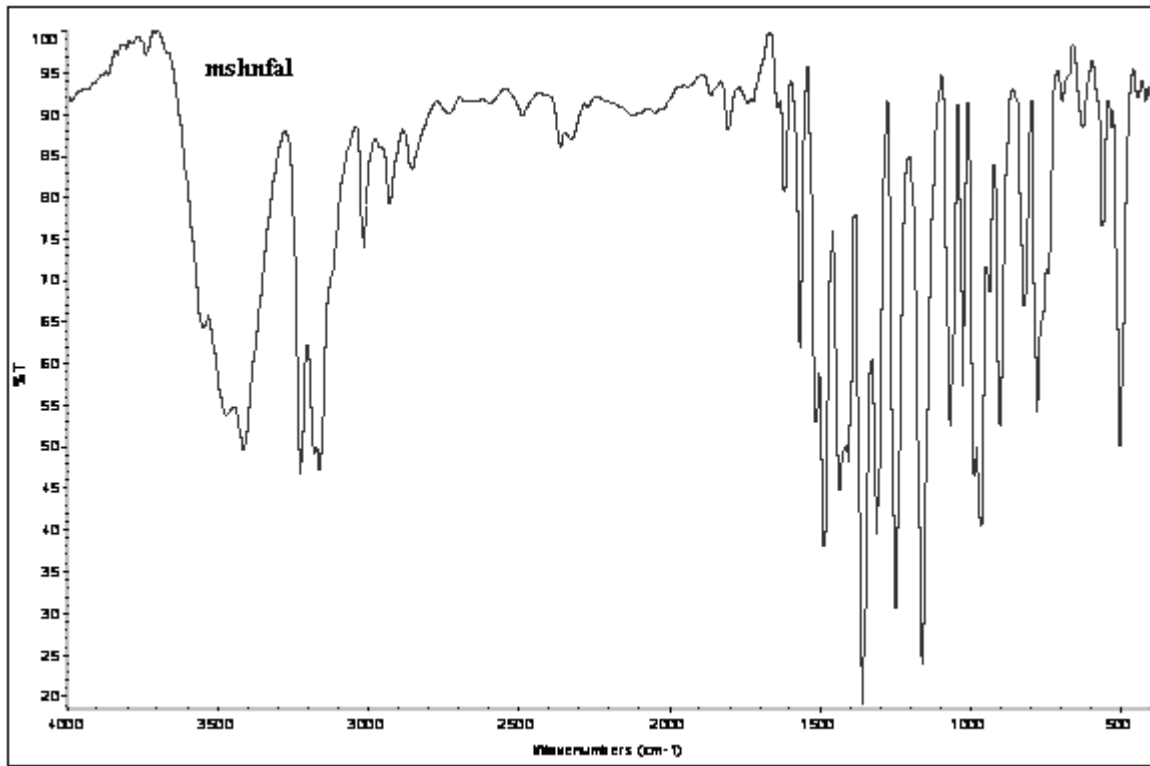
Şekil 5.16. mshnfal' a ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

Çizelge 5.4. mshnfal bileşiğinin  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kayma değerleri

$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$ , ppm)		$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$ , ppm)	
NH (s,1H)	11,84	C(1)-H	153,46
C(5)H=N (d,1H)	7,93	C(4)	151,98
C(2)H (d,1H)	7,78	C(5)H=N	135,56
C(3)H (d,1H)	7,23	C(2)-H	117,86
SO <sub>2</sub> -C(6)H <sub>3</sub> (s,3H)	3,11	C(3)-H	115,81
		SO <sub>2</sub> -C(6)H <sub>3</sub>	39,79

## IR yorumu

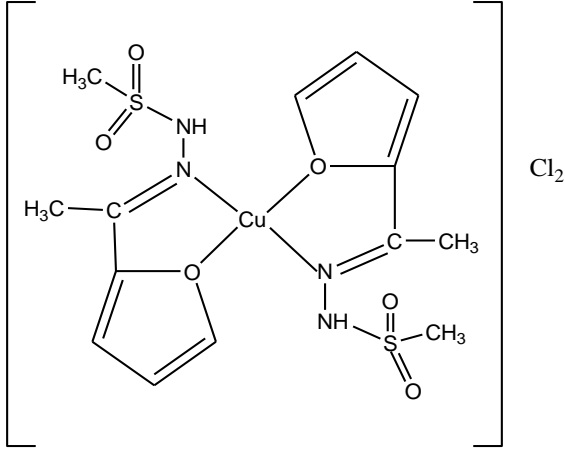
5-Nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazon (mshnfal) bileşiğinin bileşiğinin FT-IR spektrumunda (Şekil 5.17.), Schiff bazı oluşumunu gösteren azometin (C=N) grubuna ait gerilme titreşimi  $\nu_{(C=N)}$  1642-1623  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenmiştir. msh grubundaki sekonder amine ait gerilme titreşimi,  $\nu_{(NH)}$  3320-3168  $\text{cm}^{-1}$  de; alifatik CH a ait gerilme titreşim bandı,  $\nu_{(CH)a}$  2930-2860  $\text{cm}^{-1}$  de zayıf şiddette;  $\text{SO}_2$  ye ait asimetric gerilme titreşimi,  $\nu_{(SO_2)as}$  1358  $\text{cm}^{-1}$  de kuvvetli; simetrik  $\text{SO}_2$  gerilme titreşimi,  $\nu_{(SO_2)s}$  1067  $\text{cm}^{-1}$  de şiddetli ve keskin bir band; simetrik  $\text{SO}_2$  eğilme titreşimi,  $\delta_{(SO_2)}$  ise 564  $\text{cm}^{-1}$  de şiddetli bir band olarak gözlenmiştir. Furan halkasına ait C-O-C gerilme titreşimi,  $\nu_{(C-O-C)}$  1162  $\text{cm}^{-1}$  de şiddetli ve keskin bir band olarak gözlenmiştir. mshnfal'a ait karakteristik titreşim bandları Çizelge 5.6. da verilmiştir.



Şekil 5.17. mshnfal' ın FT-IR şekli

## 5.2. Komplekslerin Deneysel Verileri

### 5.2.1. Bis-(2-asetilfuranmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür

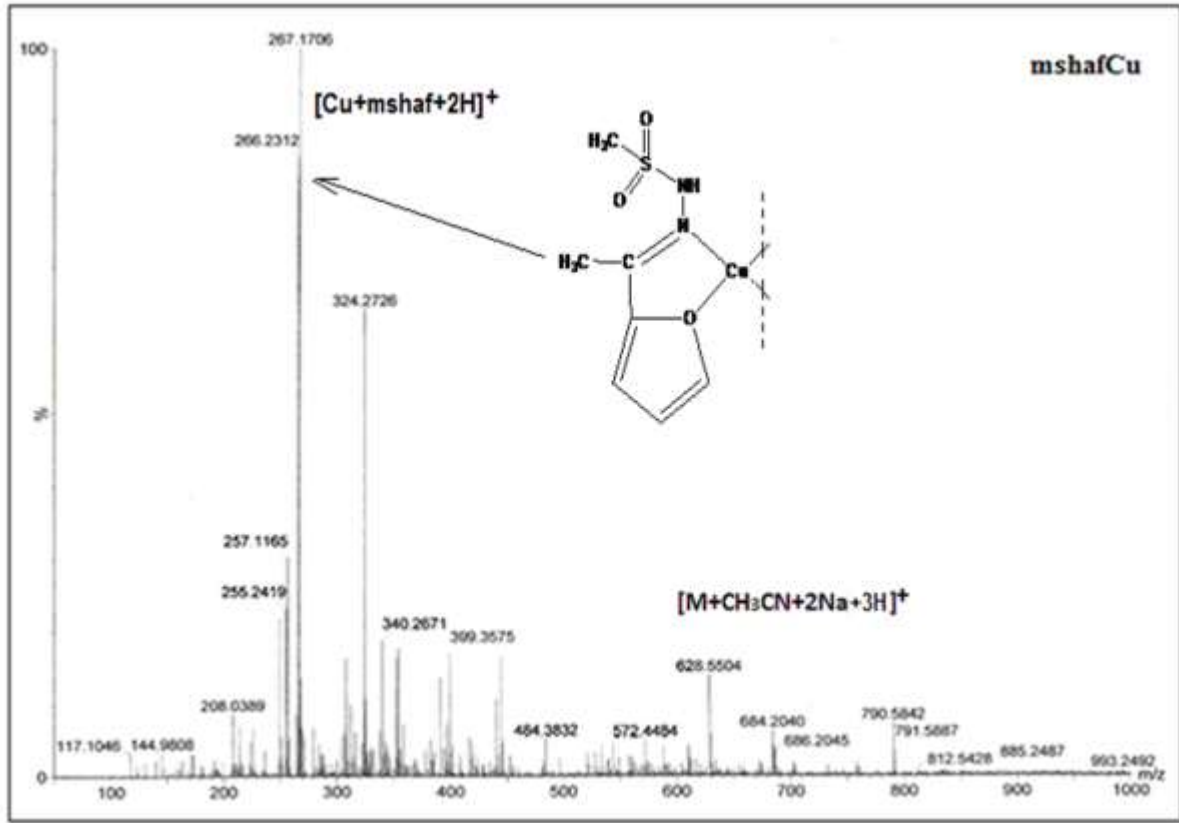


Şekil 5.18.  $[\text{Cu}(\text{mshaf})_2]\text{Cl}_2$  bileşiğinin tahmini açık yapısı

$[\text{Cu}(\text{mshaf})_2]\text{Cl}_2$  bileşiğinin LC-MS spektrumu Şekil 5.19 de ve bu spektruma ait LC-MS verileri Çizelge 5.5 de, FT-IR spektrumu Şekil 5.20. de ve bu spektruma ait titreşim dalga sayıları Çizelge 5.6. da,  $[\text{Cu}(\text{mshaf})_2]\text{Cl}_2$  bileşiğinin  $1 \times 10^{-3}$  M lık 25 mL MeOH ortamında ölçülen molar iletkenlik değerleri Çizelge 5.7. de verilmiştir.

#### LC-MS yorumu

$[\text{Cu}(\text{mshaf})_2]\text{Cl}_2$  ( $M_A$ : 538,91 g/mol) bileşiğine ait kütle spektrumu Şekil 5.19 de verilmiştir.  $[\text{Cu}(\text{mshaf})_2]\text{Cl}_2$  kompleksine ait moleküler iyon,  $[\text{M}]^+$  olarak belirtilmiş ve  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+2\text{Na}+3\text{H}]^+$  ürünü 628,55 de %18,2 bollukta gözlenmiştir.  $[\text{Cu}+\text{mshaf}+2\text{H}]^+$  parçalanma piki 267,17 de temel pik olarak %100 bollukta gözlenmiştir.



Şekil 5.19.  $[\text{Cu}(\text{mshaf})_2]\text{Cl}_2$  bileşiğinin LC-MS spektrumu

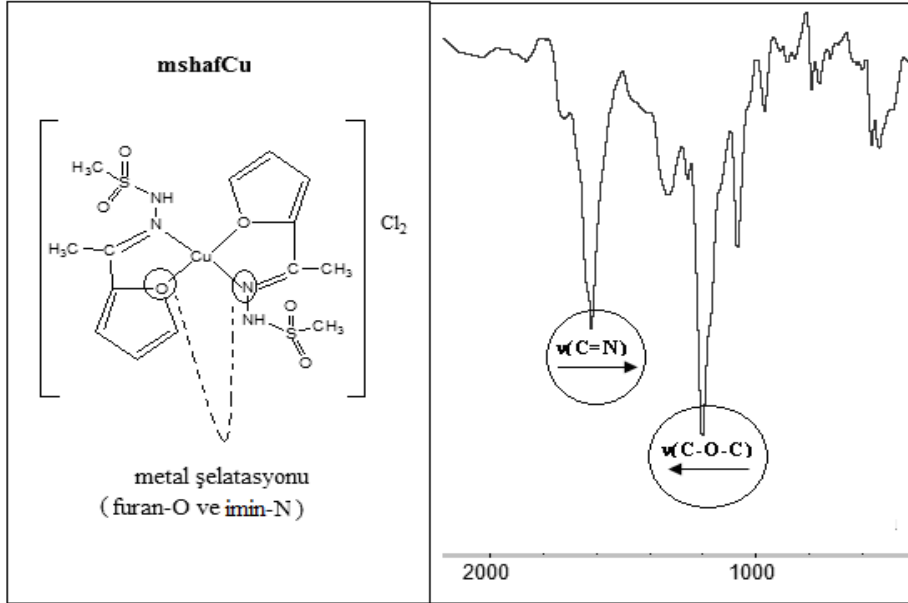
Çizelge 5.5. Cu(II) komplekslerinin LC-MS verileri

Bileşikler	Başlıca gözlenen iyon pikleri (m/z, %)
$[\text{Cu}(\text{mshaf})_2]\text{Cl}_2$ $[\text{M}]^+$	$[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+2\text{Na}+3\text{H}]^+$ (628,55, % 18,2) $[\text{Cu}+\text{mshaf}+2\text{H}]^+$ (267,17, % 100)
$[\text{Cu}(\text{mshfal})_2]\text{Cl}_2$ $[\text{M}]^+$	$[\text{M}-2\text{Cl}+\text{CH}_3]^+$ (454,29, % 12,4) $[\text{M}-2\text{Cl}-\text{SO}_2\text{CH}_3+2\text{CH}_3]^+$ (391,28, % 100)
$[\text{Cu}(\text{mshnfal})_2]\text{Cl}_2$ $[\text{M}]^+$	$[\text{M}+\text{Na}-2\text{H}]^+$ (610,19, % 7,1) $[\text{M}-2\text{Cl}-\text{SO}_2\text{CH}_3+\text{CH}_3]^+$ (465,34, % 100)

### IR yorumu

mshafCu kompleksinin FT-IR spektrumu Şekil 5.20 da verilmiştir. mshaf ligandında  $1622\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen orta şiddetli imin,  $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$  bandı Cu(II) kompleksinde imin-N'dan koordinasyon nedeniyle düşük frekansa kayarak  $\nu_{(\text{C}=\text{N})}$   $1619\text{ cm}^{-1}$  de orta şiddette bir band olarak gözlenmiştir. mshaf' da  $1227\text{ cm}^{-1}$  de furan halkasına ait  $\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$  gerilme titreşim

bandının kompleks oluşumu ile yüksek frekansa kayarak  $1258\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmesi kompleksleşmenin furan-O den olduğunu göstermektedir.  $[\text{Cu}(\text{mshaf})_2]\text{Cl}_2$  kompleksine ait karakteristik titreşim bandları Çizelge 5.6. 'de verilmiştir.



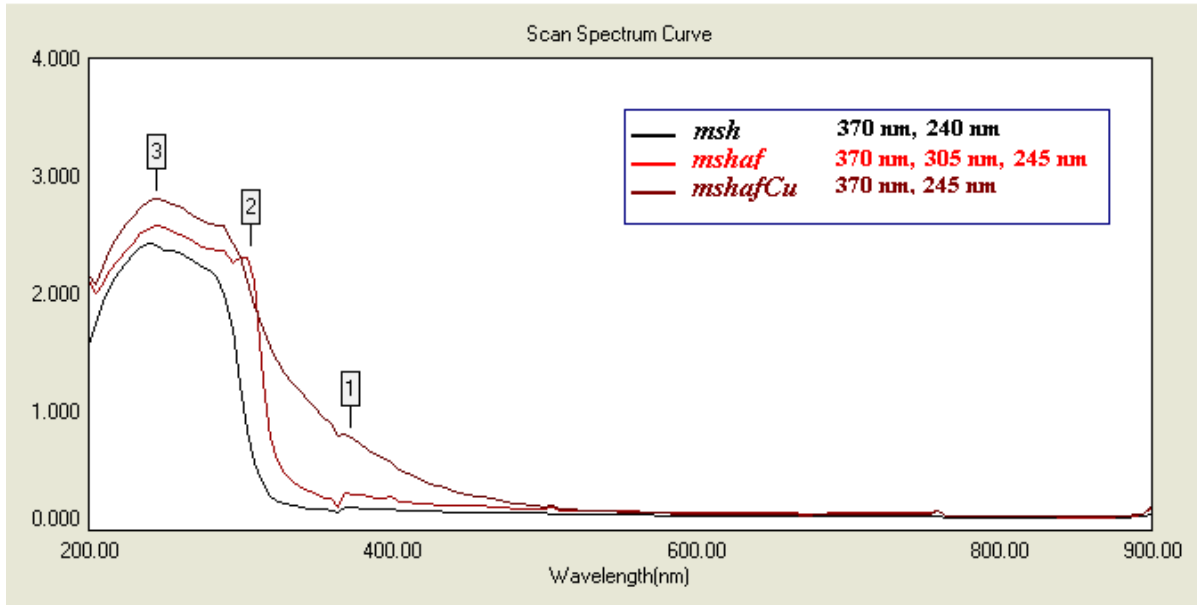
Şekil 5.20. mshafCu kompleksinin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.6. Metan sülfonik hidrazit, furan sülfonilhidrazon ve Cu(II) komplekslerinin seçilmiş titreşim dalga sayıları

Bileşik	$\nu_{(\text{NH}_2)_{\text{as}}}$ $\nu_{(\text{NH}_2)_{\text{s}}}$	$\nu_{(\text{CH})_{\text{ar}}}$	$\nu_{(\text{CH})_{\text{a}}}$	$\nu_{(\text{C}=\text{N})}$	$\nu_{(\text{SO}_2)_{\text{as}}}$	$\nu_{(\text{C}-\text{O}-\text{C})}$	$\nu_{\text{SO}_2(\text{s})}$	$\delta_{\text{NH}}$	$\delta_{(\text{SO}_2)_{\text{s}}}$	$\delta_{(\text{CH})_{\text{ar}}}$
msh	3360 3300	-	2934 2885	-	1320	-	1156s	650	526	-
mshaf	3231	3018	2929 2852	1622	1333	1227	1166	637	510	757
mshafCu	3242	3022	2930 2856	1619	1331	1258	1202	636	534	760
mshfal	3224	3028	2937 2853	1634	1346 1312	1164	1031	639	541	755
msahfalCu	3238	3015	2923 2857	1619	1339- 1303	1206	1087	617	532	787
mshnfal	3220 3168	3021	2930 2860	1642 1623	1358	1162	1067	626	564	779
mshnfalCu	3239	3017	2930 2856	1634 1619	1356	1201	1070	622	566	789

### UV-vis yorumu

msh, mshaf ve mshafCu bileşiklerinin 200-900 nm aralığında seyreltik MeOH çözeltisinde alınan UV-vis spektrumları Şekil 5.21. de verilmiştir. mshafCu kompleksine ait elektronik geçişler 370 nm (1) ve 245 nm (3) de gözlenmiştir.



Şekil 5.21. msh, mshaf ve mshafCu bileşiklerinin 200-900 nm aralığında seyreltik MeOH çözeltisinde alınan UV-vis spektrumları

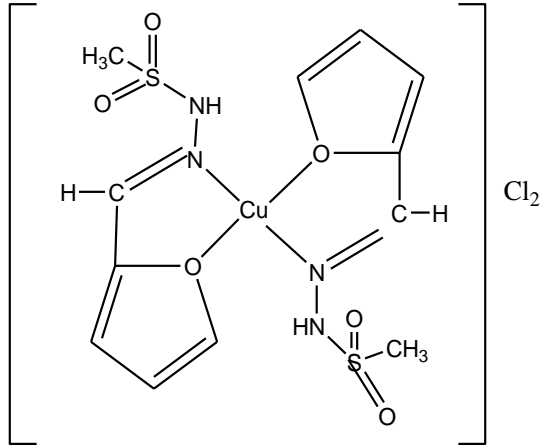
$\text{Cu}(\text{mshaf})_2\text{Cl}_2$  kompleksinin molar iletkenlik değeri  $152.4 \text{ ohm}^{-1}.\text{cm}^2.\text{mol}^{-1}$  olarak bulunmuş ve beklendiği gibi iletken (1:2 iyonik) olduğu belirlenmiştir. Katyonik metal kompleksine 2 tane  $\text{Cl}^-$  anyonu karşıt iyon olarak bağlanmıştır.

Manyetik duyarlılık ölçümüne göre kompleks paramanyetizma göstermektedir ve etkin manyetik momenti ( $\mu_{\text{eff}}$ )=2.22 BM olarak hesaplanmıştır.

Bütün veriler ışığında 2-asetilfuransülfonilhidrazonun iki dişli ligand olarak davrandığı ve Cu(II) iyonuna imin-N dan ve furan-O den bağlandığı düşünülmektedir. Cu(II) kompleksinin dörtlü koordinasyona sahip olduğu ve klorür iyonlarının “karşıt iyon” olarak koordinasyon küresinin dışında bulunduğu belirlenmiştir.  $[\text{Cu}(\text{mshaf})_2]\text{Cl}_2$  kompleksinin tahmini açık yapısı Şekil 5.18. de verilmiştir.

Kompleksler	$\Lambda_M$ (ohm <sup>-1</sup> .cm <sup>2</sup> .mol <sup>-1</sup> ) (iyon tipi)
[Cu(mshaf) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	152.4 (1:2)
[Cu(mshfal) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	122.3 (1:2)
[Cu(mshnfal) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>	143.5 (1:2)

### 5.2.2. Bis-(2-furanmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür



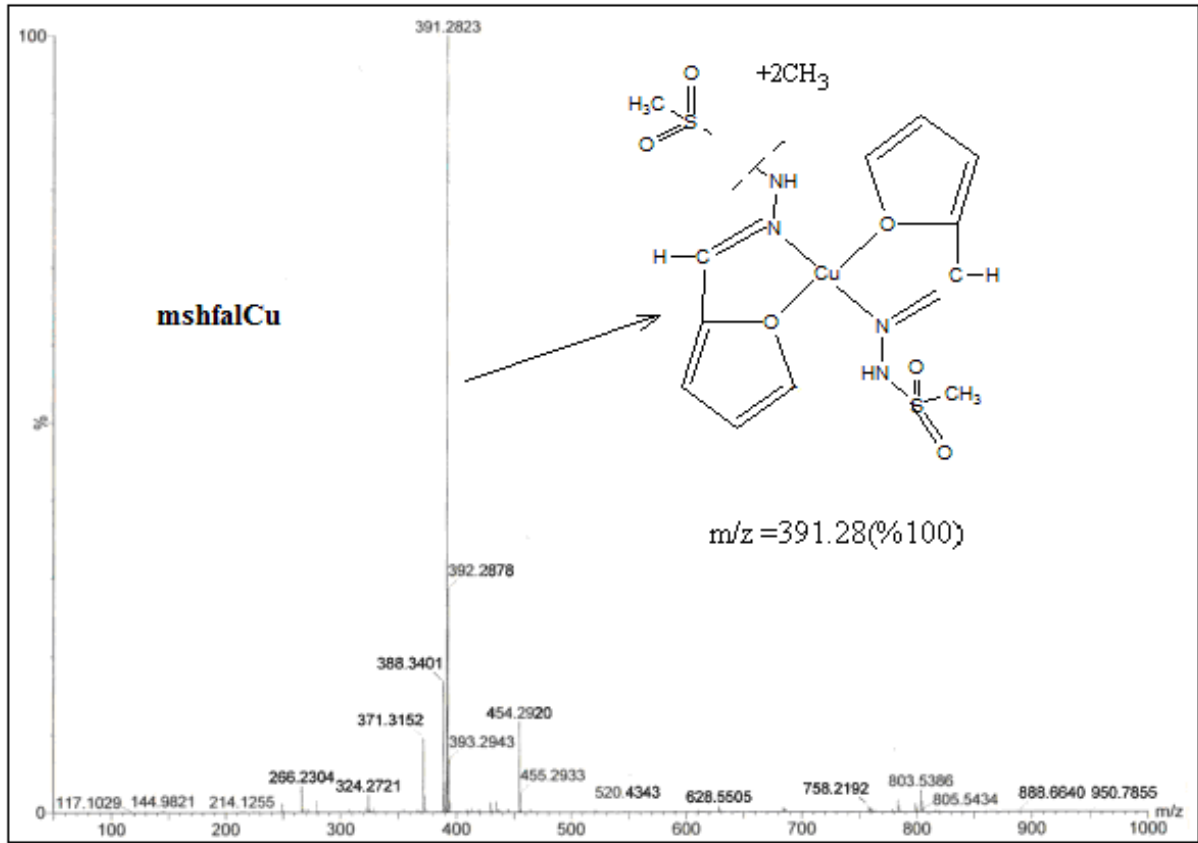
Şekil.5.22. [Cu(mshfal)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> bileşiğinin tahmini açık yapısı

[Cu(mshfal)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> bileşiğinin LC-MS kütle spektrumu Şekil 5.23 de ve bu spektruma ait LC-MS verileri Çizelge 5.6 da, FT-IR spektrumu Şekil 5.24. de ve bu spektruma ait titreşim dalga sayıları Çizelge 5.6. da, [Cu(mshfal)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> bileşiğinin 1x10<sup>-3</sup> M lık 25 mL MeOH ortamında ölçülen molar iletkenlik değerleri Çizelge 5.7. de verilmiştir.

#### LC-MS yorumu

[Cu(mshfal)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (M<sub>A</sub>: 510.5 g/mol) bileşiğine ait kütle spektrumu Şekil 5.23 de verilmiştir. [Cu(mshfal)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> kompleksine ait moleküler iyon [M]<sup>+</sup> olarak belirtilmiş ve [M-2Cl+CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> ürünü 454.29 da %12.4 bollukta gözlenmiştir. [M-2Cl-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>+2CH<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> parçalanma piki 391.28 de temel pik olarak %100 bollukta gözlenmiştir.

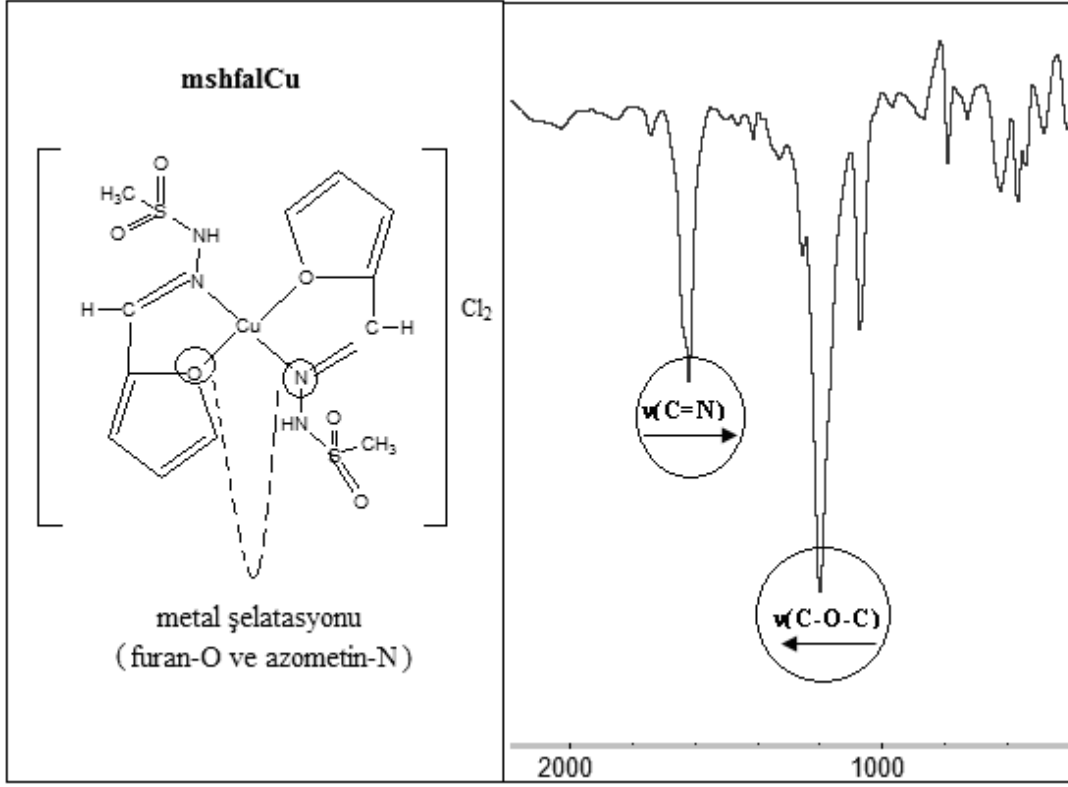




Şekil 5.23.  $[Cu(mshfal)_2]Cl_2$  bileşiğinin LC-MS spektrumu

### IR yorumu

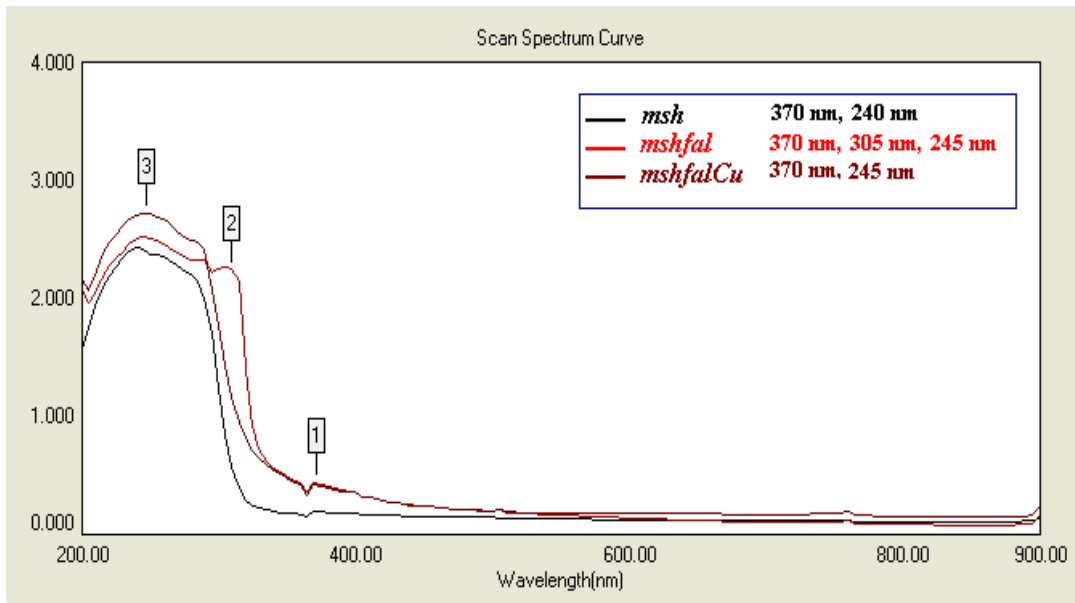
mshfalCu kompleksinin FT-IR spektrumunda (Şekil 5.24.), mshfal ligandında  $1634\text{ cm}^{-1}$  de  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenen orta şiddetli  $\nu_{(C=N)}$  bandı, Cu(II) kompleksinde azometin-N'dan koordinasyon nedeniyle düşük frekansa kayarak  $\nu_{(CH=N)}$   $1619\text{ cm}^{-1}$  de orta şiddette bir band olarak gözlenmiştir. mshfal da  $1164\text{ cm}^{-1}$  de furan halkasına ait  $\nu_{(C-O-C)}$  gerilme titreşim bandının kompleks oluşumu ile yüksek frekansa kayarak  $1206\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmesi kompleksleşmenin furan-O den olduğunu göstermektedir.  $[Cu(mshfal)_2]Cl_2$  kompleksine ait karakteristik titreşim bandları Çizelge 5.6'da verilmiştir.



Şekil 5.24. mshfalCu bileşiğinin FT-IR spektrumu

### UV-vis yorumu

msh, mshfal ve mshfalCu bileşiklerinin 200-900 nm aralığında seyreltik MeOH çözeltisinde alınan UV-vis spektrumları Şekil 5.25 de verilmiştir. mshfalCu kompleksine ait elektronik geçişler 370 nm (1) ve 245 nm (3) de gözlenmiştir.



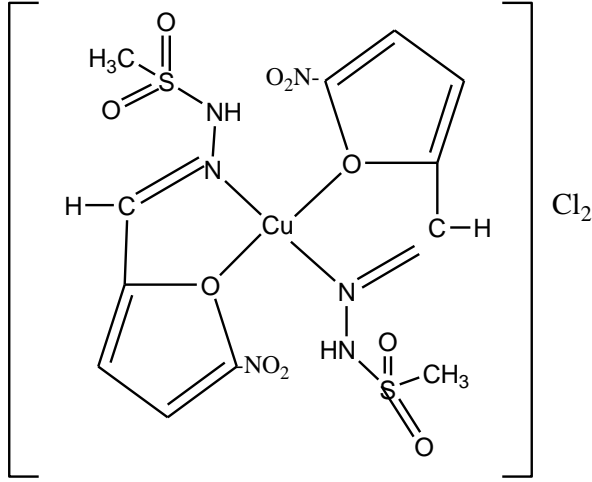
Şekil 5.25. *msh*, *mshfal* ve *mshfalCu* bileşiklerinin 200-900 nm aralığında seyreltik MeOH çözeltisinde alınan UV-vis spektrumları

$\text{Cu}(\text{mshfal})_2\text{Cl}_2$  kompleksinin molar iletkenlik değeri  $122.3 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$  olarak bulunmuş ve beklendiği gibi iletken (1:2 iyonik) olduğu belirlenmiştir. Katyonik metal kompleksine 2 tane  $\text{Cl}^-$  anyonu karşıt iyon olarak bağlanmıştır.

Manyetik duyarlılık ölçümüne göre kompleks paramanyetizma göstermektedir ve etkin manyetik momenti ( $\mu_{\text{eff}}$ )=2.28 BM olarak hesaplanmıştır.

Bütün veriler ışığında 2-furaldehitmetansülfonilhidrazonun iki dişli ligand olarak davrandığı ve Cu(II) iyonuna azometin-N dan ve furan-O den bağlandığı düşünülmektedir. Cu(II) kompleksinin dörtlü koordinasyona sahip olduğu ve klorür iyonlarının “karşıt iyon” olarak koordinasyon küresinin dışında bulunduğu belirlenmiştir.  $[\text{Cu}(\text{mshfal})_2]\text{Cl}_2$  kompleksinin tahmini açık yapısı Şekil 5.22. de verilmiştir.

### 5.2.3. Bis-(5-nitro-2-furanmetansülfonilhidrazon)bakır(II) klorür

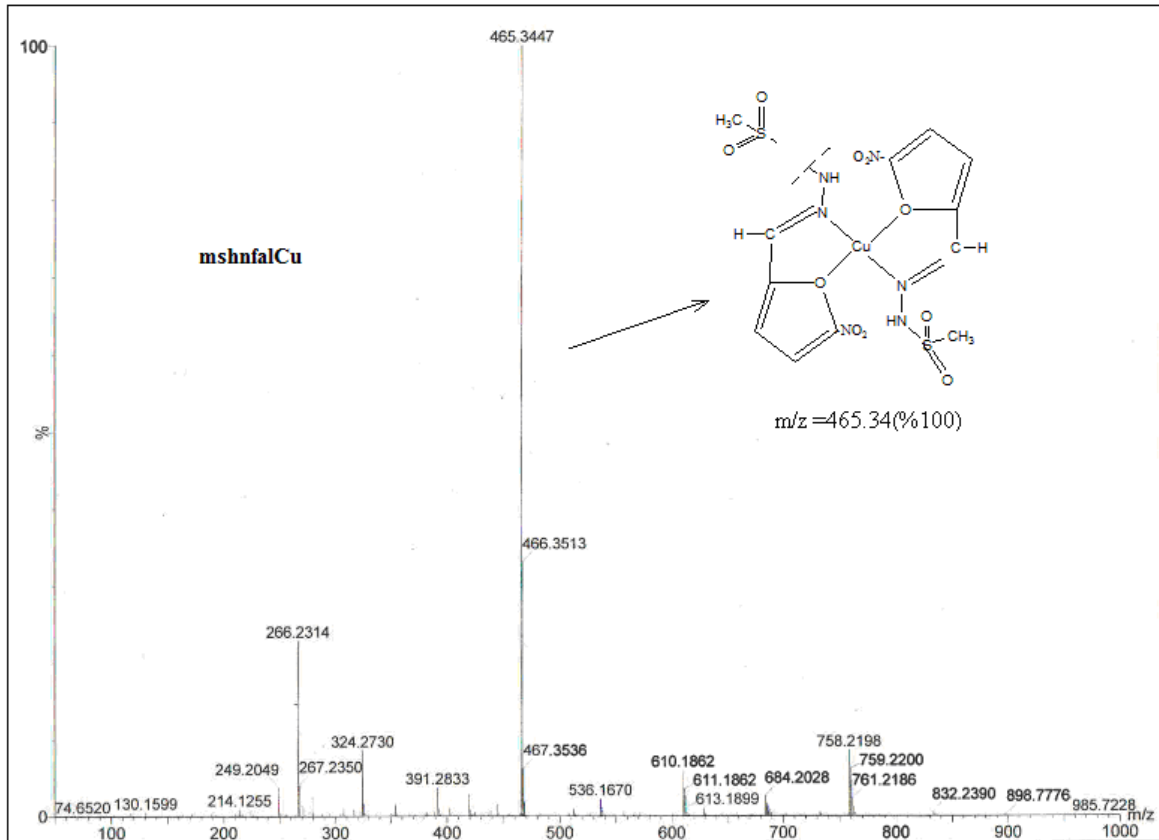


Şekil.5.26. [Cu(mshnfal)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> bileşiğinin tahmini açık yapısı

[Cu(mshnfal)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> bileşiğinin LC-MS kütle spektrumu Şekil 5.27 de ve bu spektruma ait LC-MS verileri Çizelge 5.5. de, FT-IR spektrumu Şekil 5.28. de ve bu spektruma ait titreşim dalga sayıları Çizelge 5.6. da, [Cu(mshnfal)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> bileşiğinin 1x10<sup>-3</sup> M lık 25 mL MeOH ortamında ölçülen molar iletkenlik değerleri Çizelge 5.7. de verilmiştir.

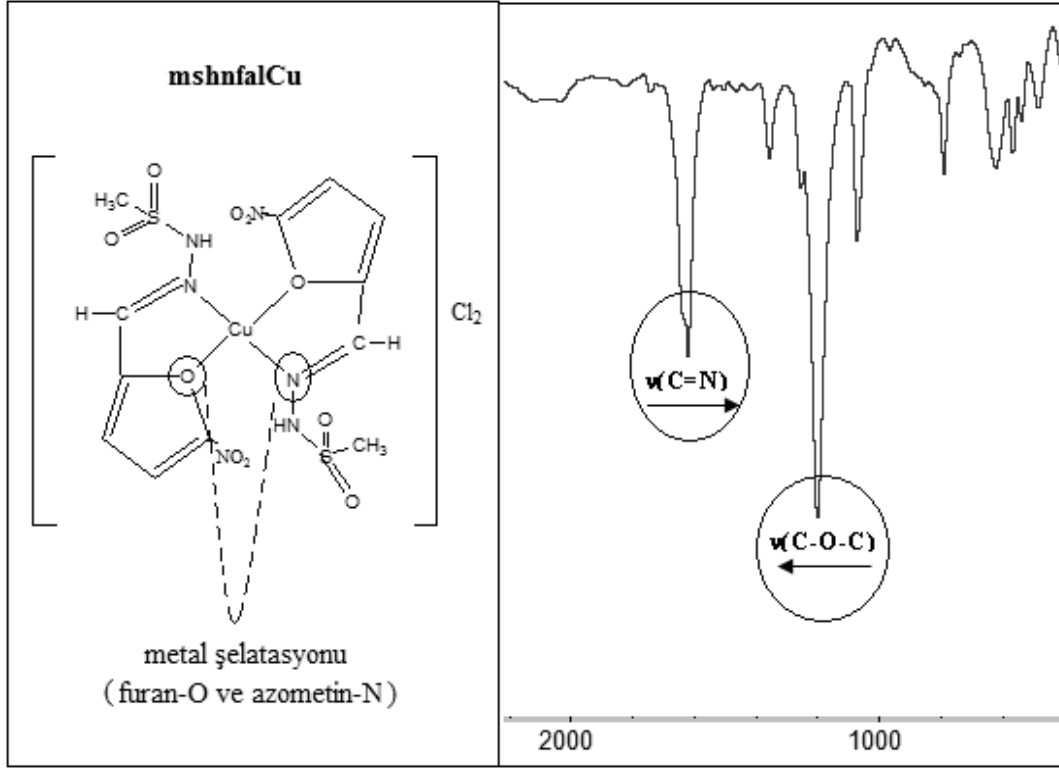
#### LC-MS yorumu

[Cu(mshnfal)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (M<sub>A</sub>: 600.5 g/mol) bileşiğine ait kütle spektrumu Şekil 5.27 de verilmiştir. [Cu(mshnfal)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> kompleksine ait moleküler iyon [M]<sup>+</sup> olarak belirtilmiş ve [M-CH<sub>3</sub>+Na+2H]<sup>+</sup> ürünü 610,19 da %7,1 bollukta gözlenmiştir. [M-2Cl-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>+CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> parçalanma piki 465,34 de temel pik olarak %100 bollukta gözlenmiştir.



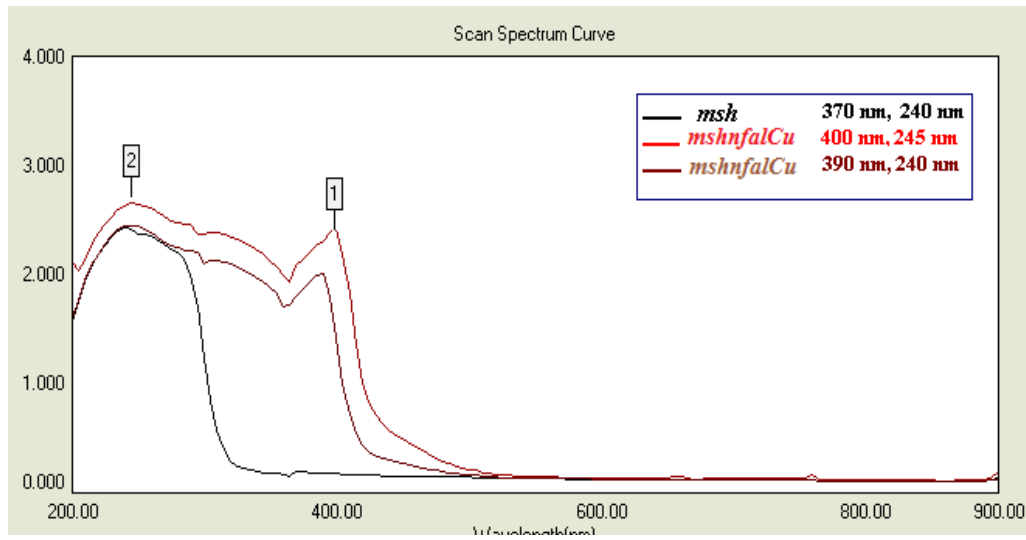
Şekil 5.27. [Cu(mshnfal)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> bileşiğinin LC-MS spektrumu

mshnfalCu kompleksinin FT-IR spektrumu Şekil 5.28. de verilmiştir. mshnfal ligandında 1642 cm<sup>-1</sup> de cm<sup>-1</sup> de gözlenen orta şiddetli  $\nu_{(C=N)}$  bandı, Cu(II) kompleksinde azometin-N'dan koordinasyon nedeniyle düşük frekansa kayarak  $\nu_{(CH=N)}$  1634 cm<sup>-1</sup> de orta şiddette bir band olarak gözlenmiştir. mshnfal da 1162 cm<sup>-1</sup> de furan halkasına ait  $\nu_{(C-O-C)}$  gerilme titreşim bandının kompleks oluşumu ile yüksek frekansa kayarak 1201 cm<sup>-1</sup> de gözlenmesi kompleksleşmenin furan-O den olduğunu göstermektedir. [Cu(mshnfal)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> kompleksine ait karakteristik titreşim bandları Çizelge 5.6'da verilmiştir.



Şekil 5.28. mshnfalCu bileşiğinin FT-IR spektrumu

msh, mshnfal ve mshnfalCu bileşiklerinin 200-900 nm aralığında seyreltik MeOH çözeltisinde alınan UV-vis spektrumları Şekil 5.29 de verilmiştir. mshnfalCu kompleksine ait bazı elektronik geçişler 390 nm (1) ve 240 nm (2) de gözlenmiştir.



Şekil 5.29. msh, mshnfal ve mshnfalCu bileşiklerinin 200-900 nm aralığında seyreltik MeOH çözeltisinde alınan UV-vis spektrumları

[Cu(mshnfal)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> kompleksinin molar iletkenlik değeri 143.5 ohm<sup>-1</sup>.cm<sup>2</sup>.mol<sup>-1</sup> olarak bulunmuş ve beklendiği gibi iletken (1:2 iyonik) olduğu belirlenmiştir. Katyonik metal kompleksine 2 tane Cl<sup>-</sup> anyonu karşıt iyon olarak bağlanmıştır.

Manyetik duyarlılık ölçümüne göre komoleks paramanyetizma göstermektedir ve etkin manyetik momenti ( $\mu_{eff}$ )=2.27 BM olarak hesaplanmıştır.

Bütün veriler ışığında 5-nitro-2-furaldehitmetansülfonilhidrazonun iki dişli ligand olarak davrandığı ve Cu(II) iyonuna azometin-N dan ve furan-O den bağlandığı düşünülmektedir. Cu(II) kompleksinin dörtlü koordinasyona sahip olduğu ve klorür iyonlarının “karşıt iyon” olarak koordinasyon küresinin dışında bulunduğu belirlenmiştir. [Cu(mshfal)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> kompleksinin tahmini açık yapısı Şekil 5.26. da verilmiştir.

### 5.3. Karbonik Anhidraz I (hCAI) İzoenziminin Aktivite Sonuçları

Furan sülfonilhidrazonların ve Cu (II) komplekslerinin karbonik anhidraz I (hCAI) izoenzimi üzerindeki inhibisyon kinetiği incelenmiştir. Referans madde olarak klinik ilaç olan Asetazolamid kullanılmıştır. Çizelge 5.8 de IC<sub>50</sub> (%50 inhibisyona neden olan inhibitör derişimi) ve K<sub>i</sub> (inhibitor-enzim ayrışma sabiti) değerleri verilmiştir. Bir inhibitörün inhibisyon etkisini gösteren en uygun parametreler K<sub>i</sub> ve IC<sub>50</sub> değerleridir (Arslan,O.1994). K<sub>i</sub> sabitinin belirlenmesi için en az dört sabit inhibitör konsantrasyonunda (1×10<sup>-2</sup> M, 1×10<sup>-3</sup> M, 1×10<sup>-4</sup> M ve 1×10<sup>-5</sup> M) çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca her bir inhibitör konsantrasyonu için dört farklı substrat konsantrasyonunda (0,3mM; 0,6mM; 1mM ve 3mM) aktivite tayini yapılmıştır. Her bir bileşik için dört farklı Km değeri (Şekil 5.30 - Şekil 5.36) ve Km değerlerinden 4 farklı Ki değeri hesaplanmış ve ortalaması alınmıştır. Substrat derişimi sabit tutularak (3mM), inhibitörlerin belirli konsantrasyonlarında % aktiviteleri belirlenerek (Şekil 5.37 - Şekil 5.43) ve daha sonra grafik yolu ile %50 inhibisyona sebep olan inhibitör konsantrasyonu hesaplanarak IC<sub>50</sub> değerleri bulunmuştur (Çizelge 5.10). Furan sülfonilhidrazonların ve Cu(II) komplekslerinin IC<sub>50</sub> (1,54×10<sup>-5</sup> – 4,14×10<sup>-4</sup> ) ve Ki (1,61×10<sup>-6</sup> – 2,55×10<sup>-5</sup> ) değerleri standart madde ile kıyaslandığında bileşiklerin karbonik anhidraz I enzimine karşı geniş aralıkta inhibisyon etkisine sahip olduğu görülmüştür.

Bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilendirmesi yapıldığında, nitro gibi elektron çekici bir grubun varlığının sülfonamid protonunu asidiklediği ve enzimle etkileşimi dolayısıyla da enzim inhibisyonu artırdığı, CH<sub>3</sub> gibi elektron sağlayan bir grubun varlığının da enzim inhibisyonunu azalttığı düşünülmektedir (Thu-Cuc,Ng T.1961). Furan sülfonilhidrazonların hCAI enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi; mshaf < mshfal < mshnfal şeklindedir.

Cu(II) komplekslerinin hCAI izoenzimine karşı inhibisyon aktivitesinin ligandlardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Metal kompleksleri sulu çözeltide çok kararlı değildir, kolaylıkla ayrışarak metal katyonu ve sülfonamidat anyonu oluşturur. Her iki iyonun enzimin çeşitli aktif uçlarına kolaylıkla bağlanması, komplekslerin neden ligandlarından daha kuvvetli enzim inhibisyonu gösterdiğini açıklamaktadır.

Sonuç olarak; furan sülfonilhidrazonların ve Cu(II) komplekslerinin hCAI izoenzimi üzerindeki inhibisyon artış sıralaması şöyledir;



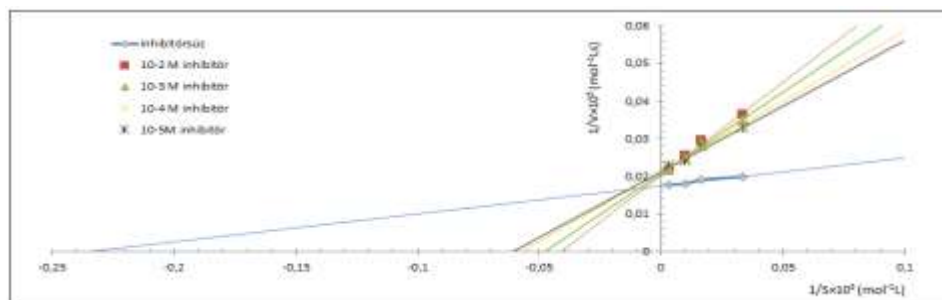


Çizelge 5.8. Standart, ligand ve komplekslerin hCAI izoenzimi üzerine aktivite sonuçları

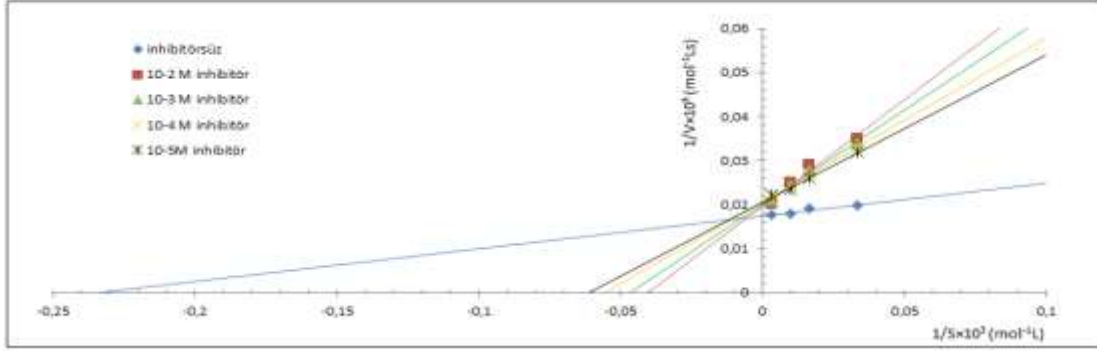
İnhibitör	Km (M)	IC <sub>50</sub> (M)	Ortalama Ki (M)	İnhibisyon türü
mshaf	24,21×10 <sup>-5</sup> 20,78×10 <sup>-5</sup> 17,51×10 <sup>-5</sup> 16,24×10 <sup>-5</sup>	11,16×10 <sup>-4</sup>	2,55×10 <sup>-5</sup>	Yarışmalı
mshfal	24,74×10 <sup>-5</sup> 21,30×10 <sup>-5</sup> 18,04×10 <sup>-5</sup> 16,23×10 <sup>-5</sup>	10,95×10 <sup>-4</sup>	1,28×10 <sup>-5</sup>	Yarışmalı
mshnfal	25,30×10 <sup>-5</sup> 20,80×10 <sup>-5</sup> 17,60×10 <sup>-5</sup> 15,80×10 <sup>-5</sup>	10,15×10 <sup>-5</sup>	5,88×10 <sup>-6</sup>	Yarışmalı
mshafCu	34,80×10 <sup>-5</sup> 30,70×10 <sup>-5</sup> 28,30×10 <sup>-5</sup> 22,30×10 <sup>-5</sup>	7,91×10 <sup>-5</sup>	3,75×10 <sup>-6</sup>	Yarışmalı
mshfalCu	36,57×10 <sup>-5</sup> 32,11×10 <sup>-5</sup> 27,61×10 <sup>-5</sup> 22,30×10 <sup>-5</sup>	7,30×10 <sup>-5</sup>	2,30×10 <sup>-6</sup>	Yarışmalı
mshnfalCu	38,40×10 <sup>-5</sup> 33,70×10 <sup>-5</sup> 28,90×10 <sup>-5</sup> 24,40×10 <sup>-5</sup>	7,03×10 <sup>-5</sup>	1,45×10 <sup>-6</sup>	Yarışmalı
AAZ	64,94×10 <sup>-5</sup> 55,96×10 <sup>-5</sup> 46,97×10 <sup>-5</sup> 39,64×10 <sup>-5</sup>	5,47×10 <sup>-5</sup>	7,03×10 <sup>-6</sup>	Yarışmalı

### 5.3.1. Km grafikleri

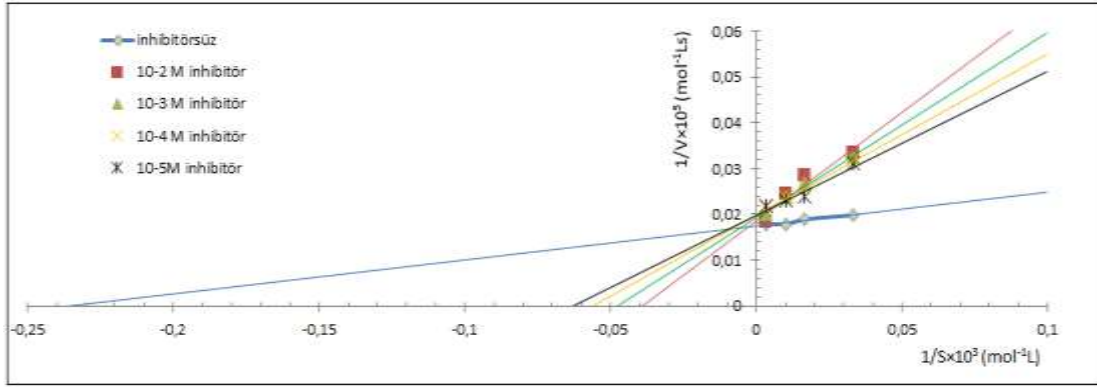
Bileşiklere ait Km grafikleri Şekil 5.30 - Şekil 5.36 de verilmiştir.



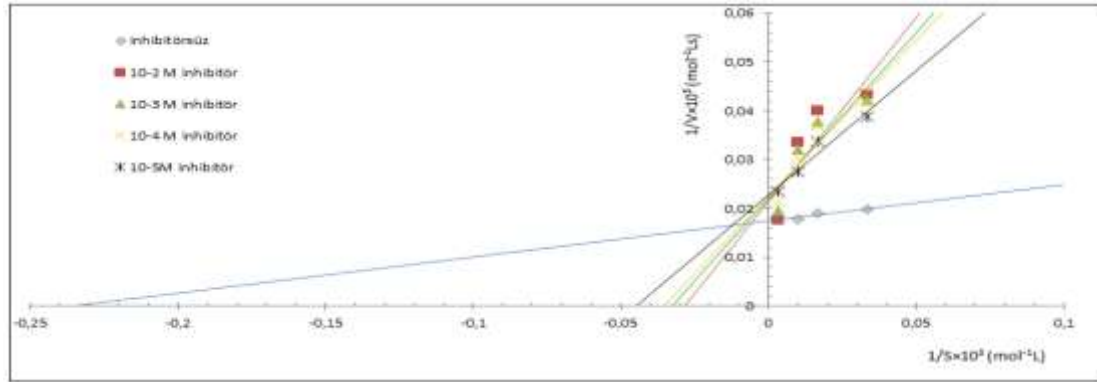
Şekil 5.30. mshaf'ın Lineweaver-Burk yöntemiyle çizilmiş Km grafiği



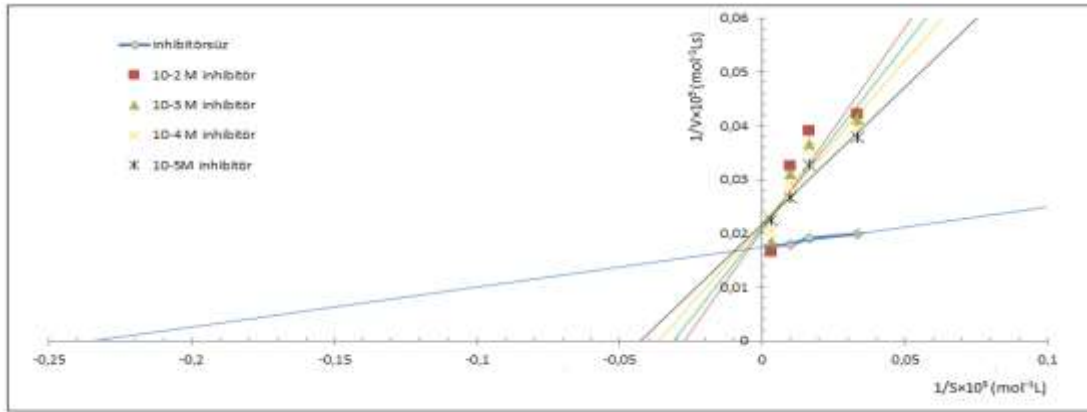
Şekil 5.31. mshfal'ın Lineweaver-Burk yöntemiyle çizilmiş Km grafiği



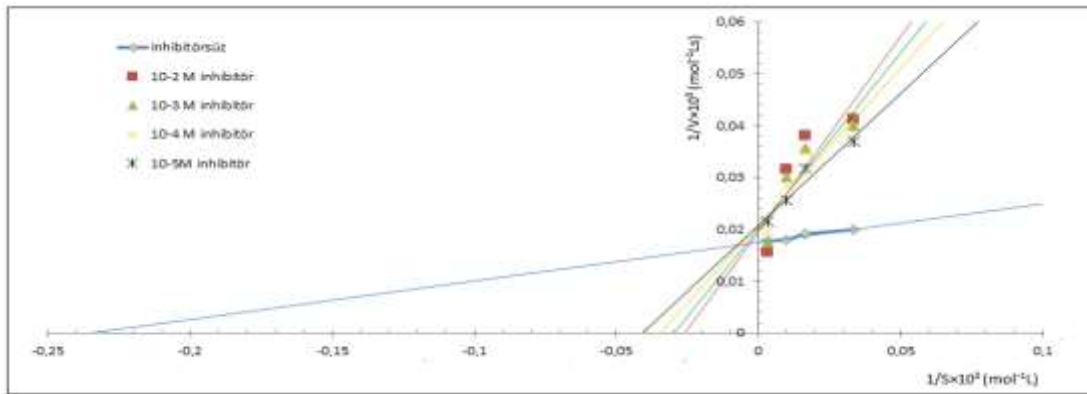
Şekil 5.32. mshnal'ın Lineweaver-Burk yöntemiyle çizilmiş Km grafiği



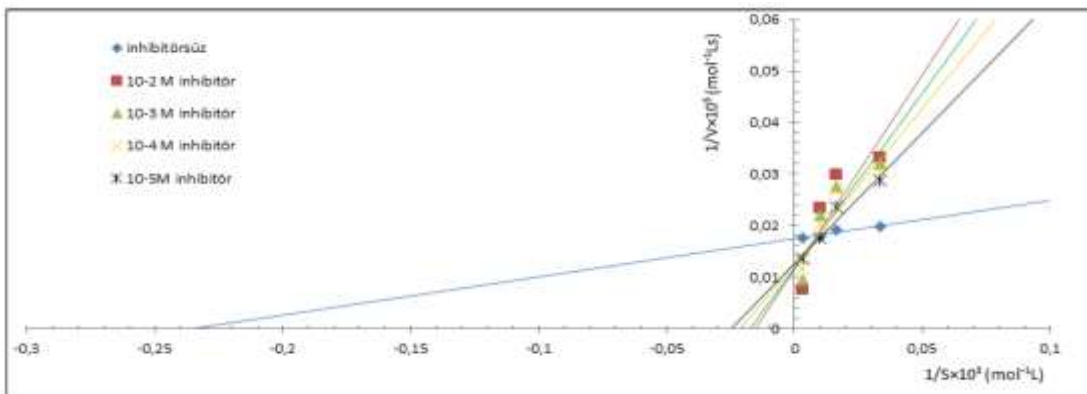
Şekil 5.33. mshafCu'ın Lineweaver-Burk yöntemiyle çizilmiş Km grafiği



Şekil 5.34. mshfalCu'nun Lineweaver-Burk yöntemiyle çizilmiş Km grafiği



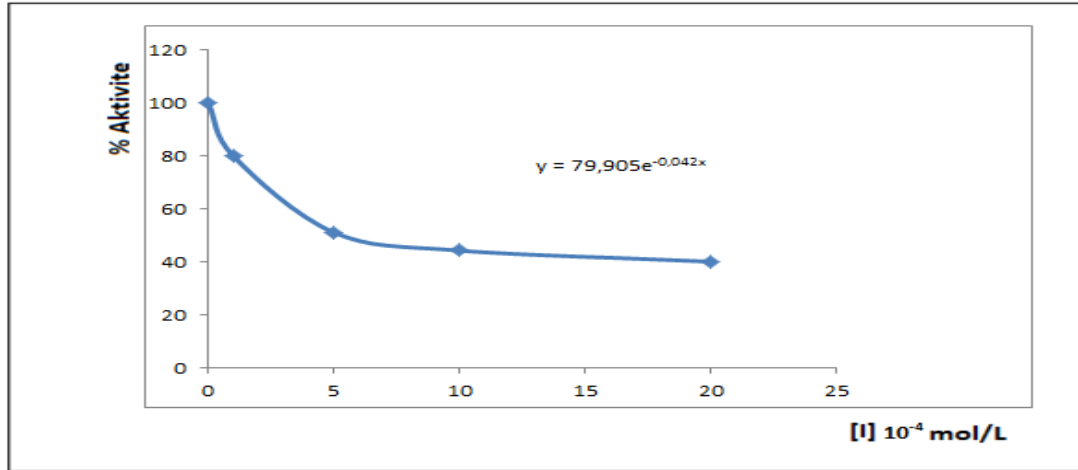
Şekil 5.35. mshnalCu'nun Lineweaver-Burk yöntemiyle çizilmiş Km grafiği



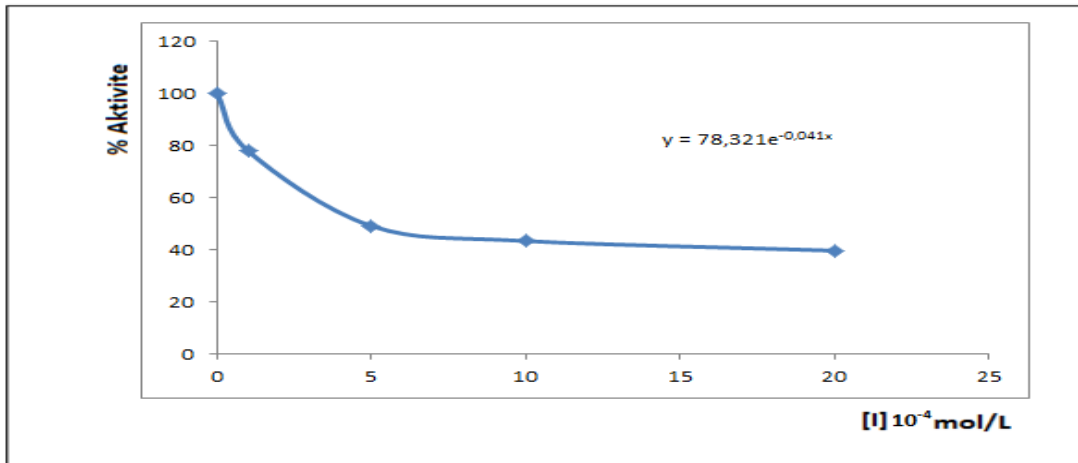
Şekil 5.36. AAZ'nin Lineweaver-Burk yöntemiyle çizilmiş Km grafiği

### 5.3.2. IC<sub>50</sub> grafikleri

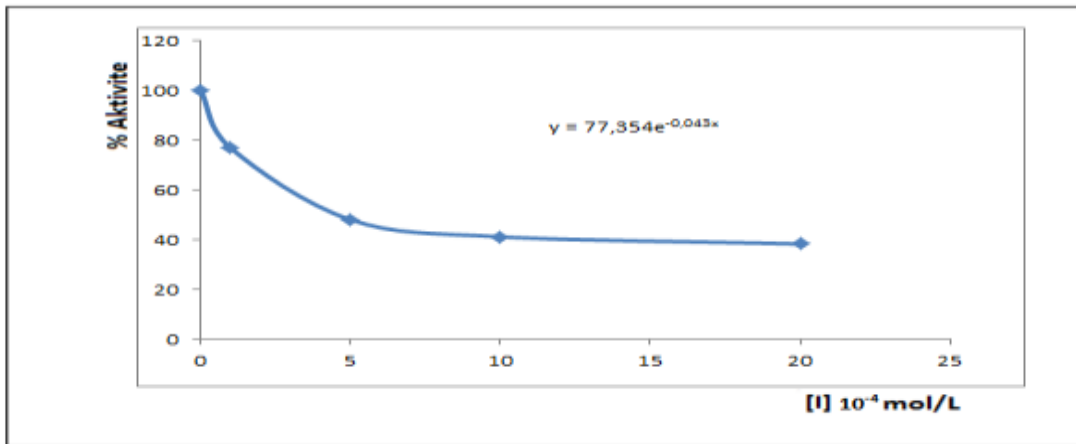
Bileşiklere ait IC<sub>50</sub> grafikleri Şekil 5.37-Şekil 5.43 de verilmiştir.



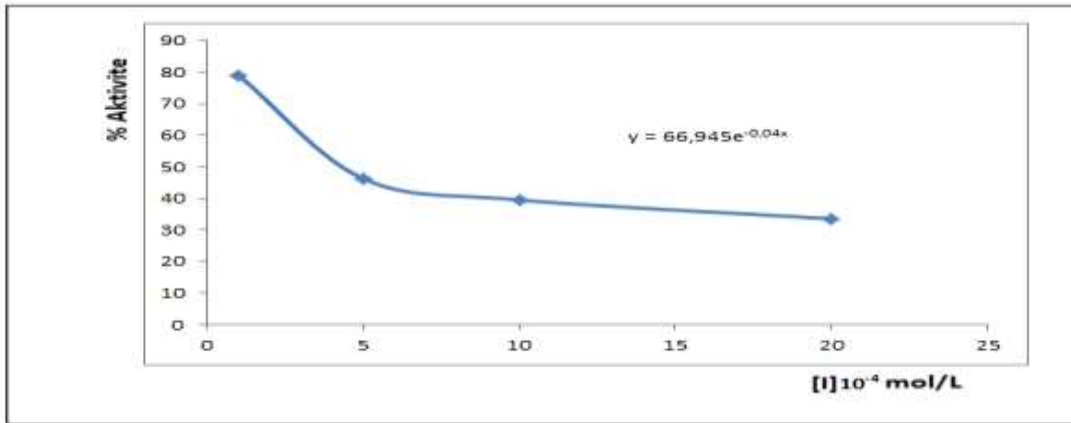
Şekil 5.37. mshaf'ın derişime karşı % aktivite grafiği



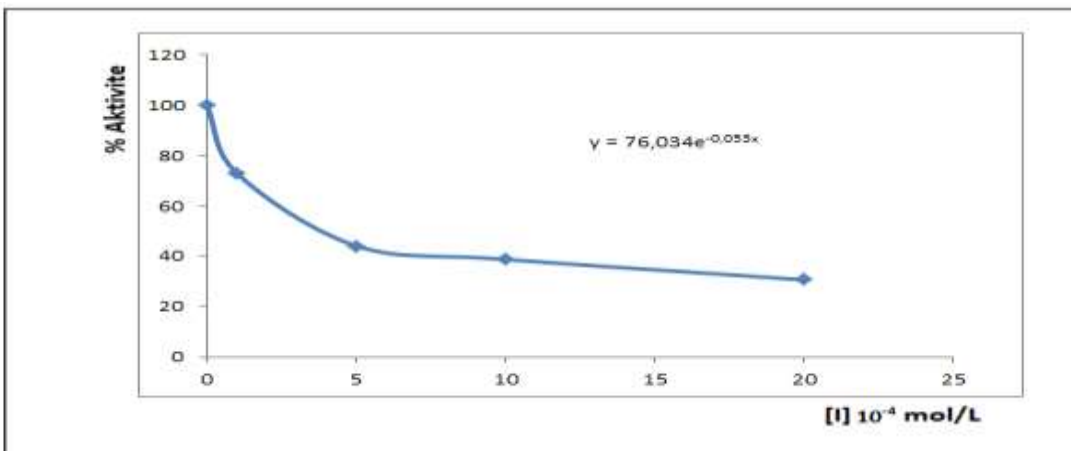
Şekil 5.38. mshfal'ın derişime karşı % aktivite grafiği



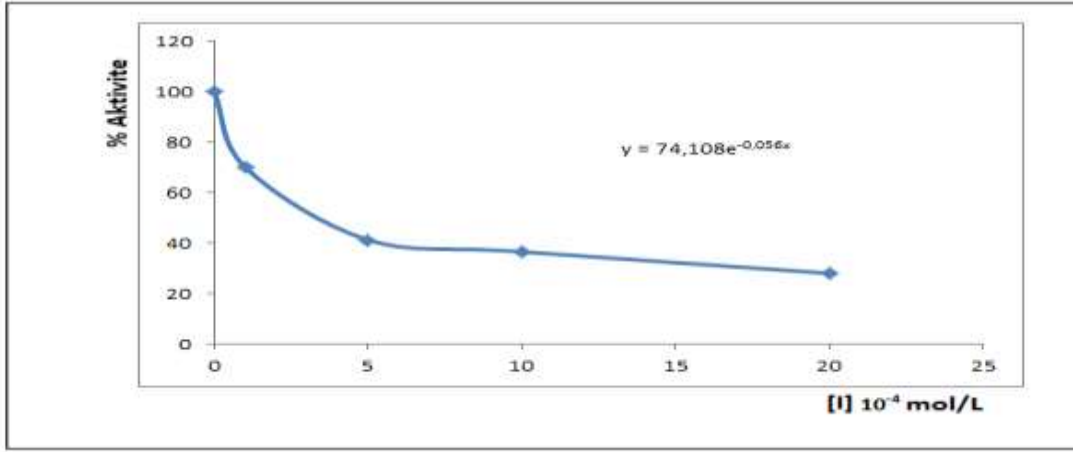
Şekil 5.39. mshnfal'ın derişime karşı % aktivite grafiği



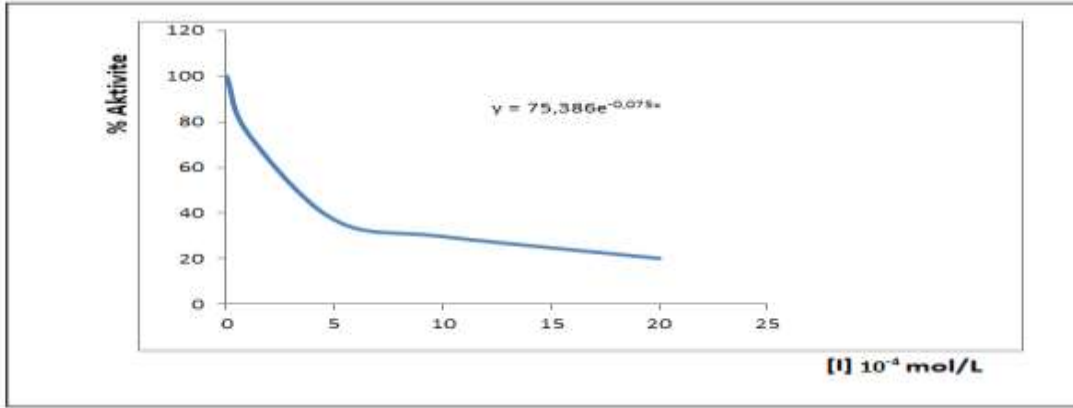
Şekil 5.40. mshafCu'ın derişime karşı % aktivite grafiği



Şekil 5.41. mshfalCu'ın derişime karşı % aktivite grafiği



Şekil 5.42. mshnfalCu'nun derişime karşı % aktivite grafiği



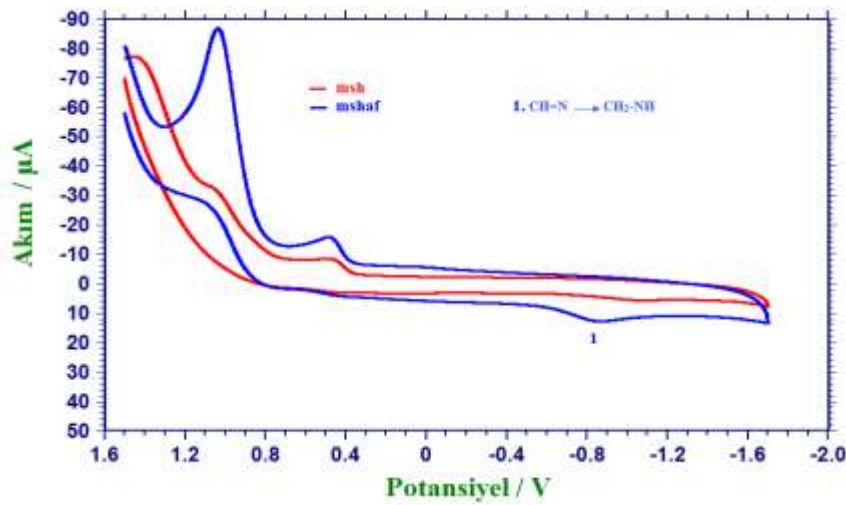
Şekil 5.43. AAZ'nın derişime karşı % aktivite grafiği

## 5.4. Elektrokimyasal Çalışmalar

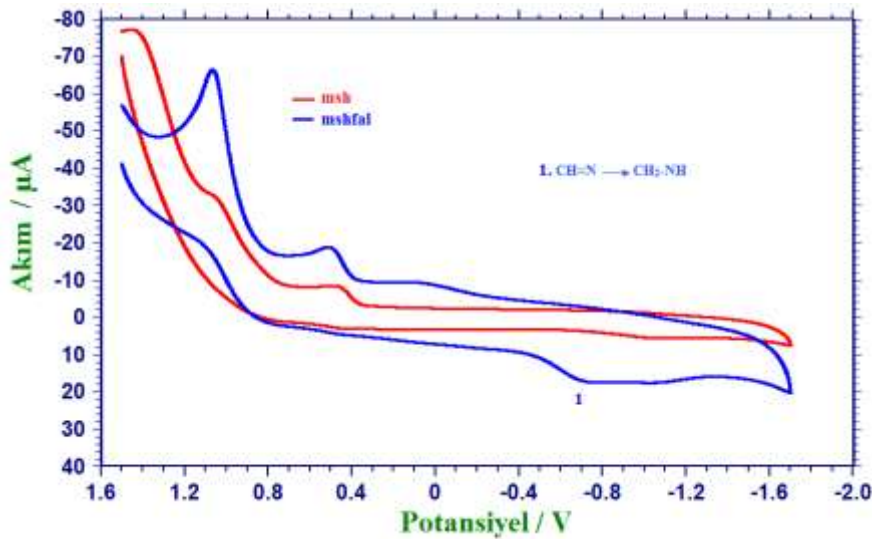
### 5.4.1. Dönüşümlü voltametri (CV)

1 mM'lık amin, ligand ve bakır(II) komplekslerinin susuz ortam olan 0,1 M tetrabutilamonyum tetrafloroborat (TBATFB) içeren asetonitril ortamında dönüşümlü voltamogramları (CV) alınmıştır (Şekil 5.44 - Şekil 5.47). Camsı karbon (GC) elektrot ile 1,5-(-1,7) volt potansiyel aralıklarında  $Ag/Ag^+$  susuz ortam referansına karşı yapılan çalışmalarda, bu bileşiklere ait bazı karakteristik indirgenme piklerine rastlanmıştır. Voltamogramlardan görüldüğü üzere mshaf, mshfal ve mshnfal bileşiklerinde bulunan azometin grubuna ait  $CH=N \rightarrow CH_2-NH$  indirgenme pikleri yaklaşık olarak sırasıyla -0,803 V; -0,772 V ve -0,753 V potansiyellerinde gözlenmiştir. mshnfal bileşiğinde nitro grubuna

ait iki indirgenme piki sırasıyla -1,06 V ve -1,42 V civarında gözlenmiştir. Bu ligandların Cu(II) komplekslerine bakıldığında, şelatasyon nedeniyle C=N grubuna ait indirgenme pikleri gözlenememiştir. Cu(II)→Cu (I)'e indirgenmesine ait pikler ise mshafCu, mshfalCu ve mshnfalCu komplekslerinde sırasıyla 0,452 V; 0,483 V ve 0,673 V; Cu(I) →Cu (0)'a indirgenmesine ait pikler ise sırasıyla 0,215 V; 0,199 V ve 0,325 V potansiyellerinde gözlenmiştir.

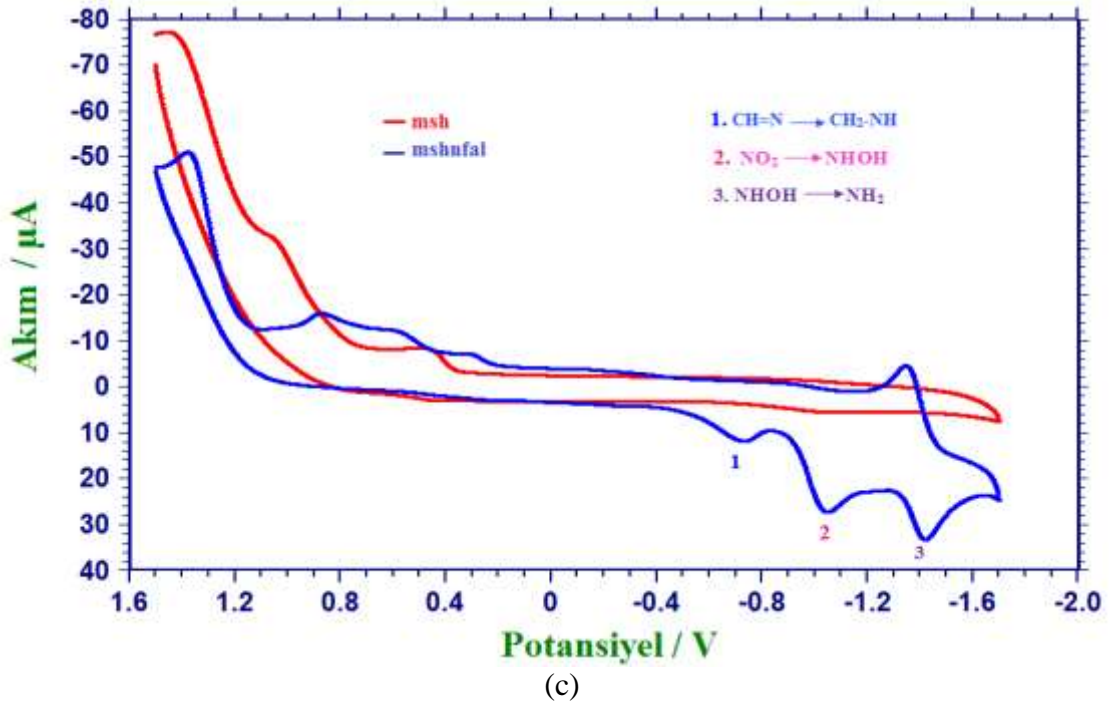


(a)

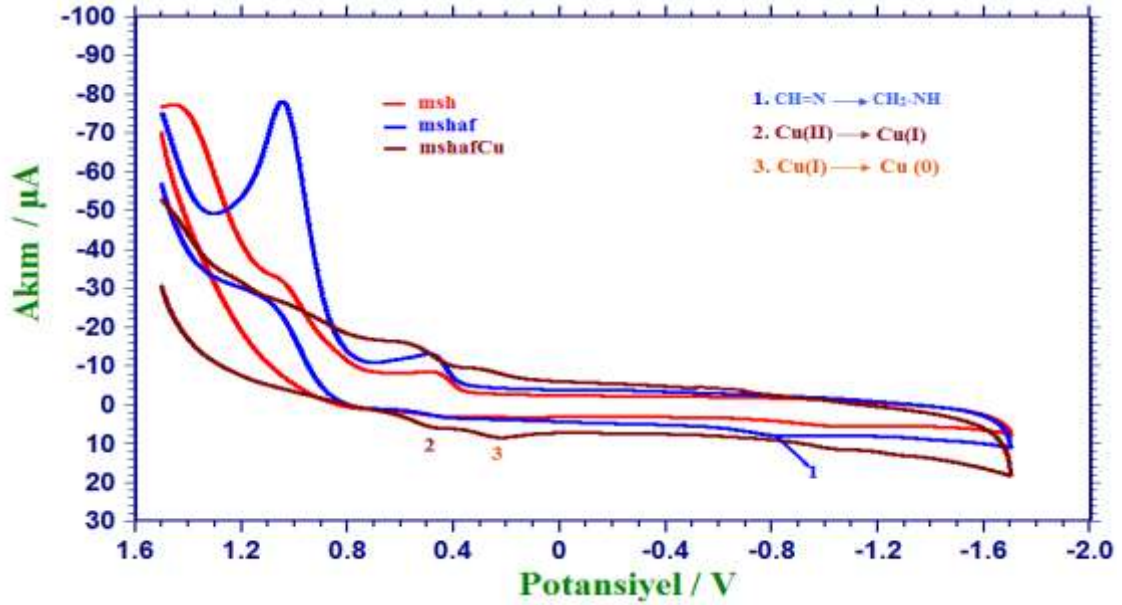


(b)

Şekil 5.44. GC elektrot ile 0,1 M TBATFB içeren asetonitril çözeltisinde 1 mM (a)mshaf (b)mshfal bileşiklerinin msh ile karşılaştırmalı dönüşümlü voltamogramları

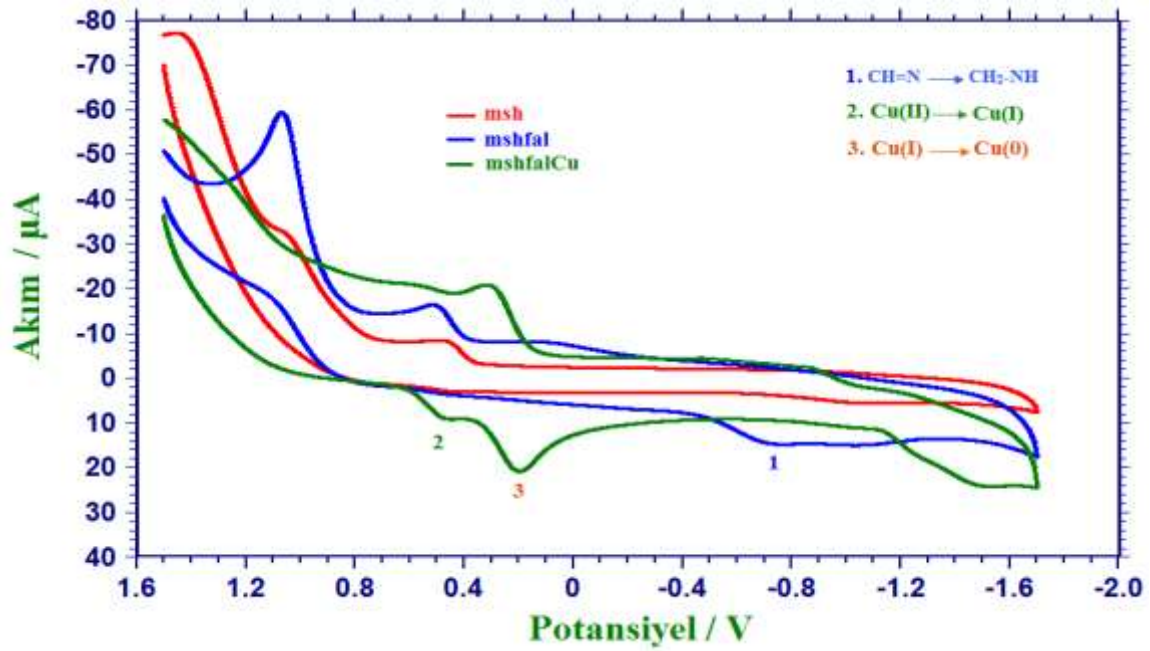


Şekil 5.44. (devamı) GC elektrot ile 0,1 M TBATFB içeren asetonitril çözeltisinde 1 mM (a)mshaf (b)mshfal (c)mshnfal bileşiklerinin msh ile karşılaştırmalı dönüşümlü voltamogramları

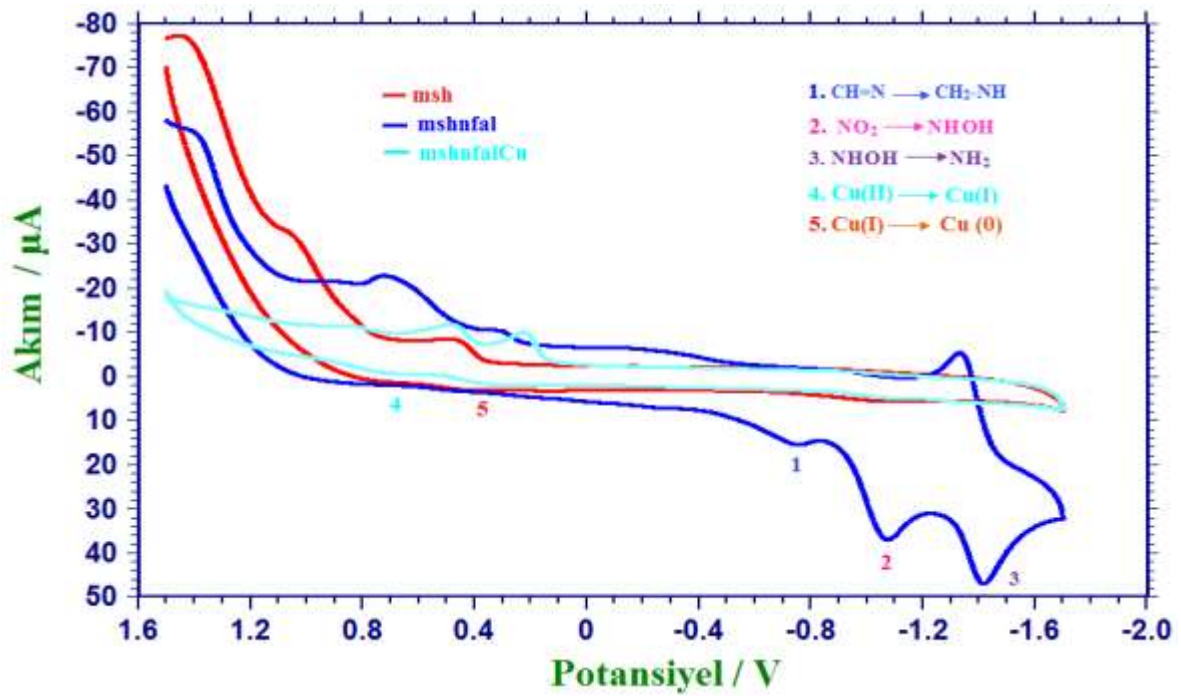


Şekil 5.45. GC elektrot ile 0,1 M TBATFB içeren asetonitril ortamında 1mM msh, mshaf ve mshafCu bileşiklerine ait dönüşümlü voltamogramlar





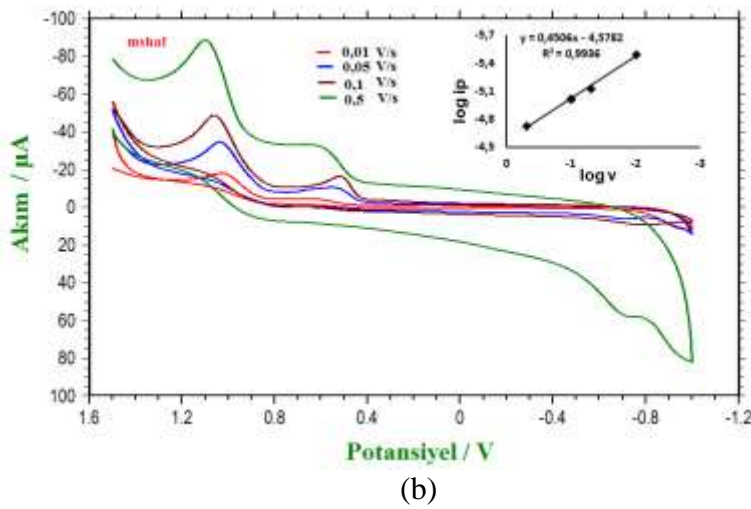
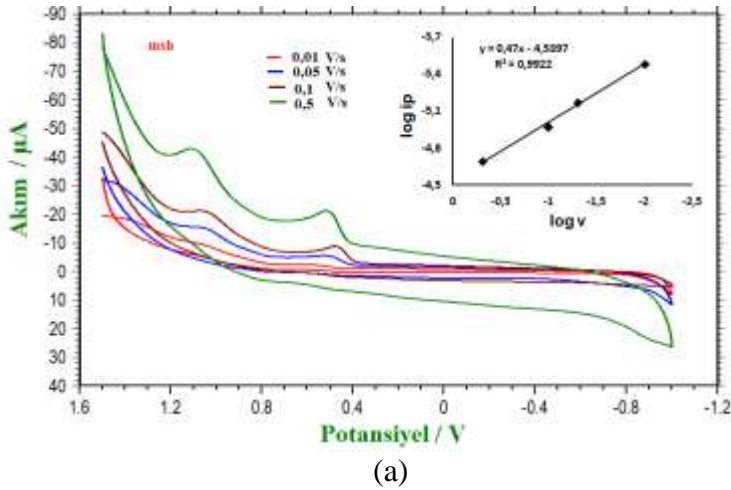
Şekil 5.46. GC elektrot ile 0,1 M TBATFB içeren asetonitril ortamında 1mM msh, mshfal ve mshfalCu bileşiklerine ait dönüşümlü voltamogramlar



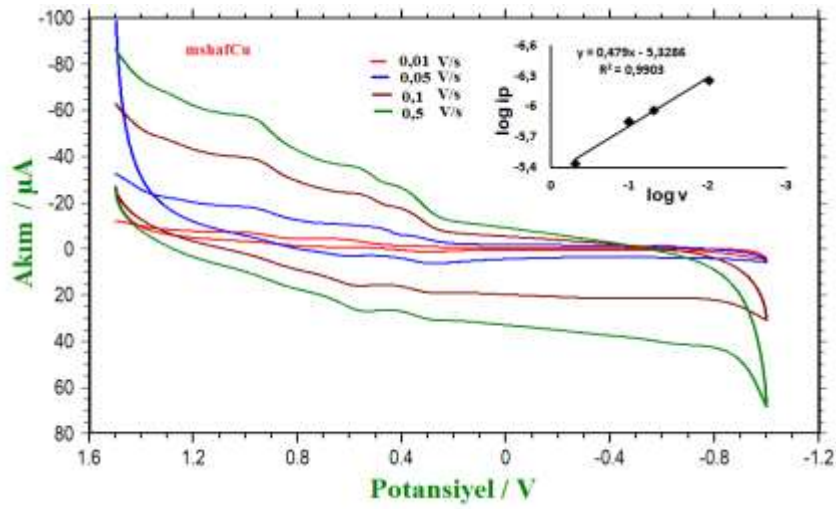
Şekil 5.47. GC elektrot ile 0,1 M TBATFB içeren asetonitril ortamında 1mM msh, mshfal ve mshfalCu bileşiklerine ait dönüşümlü voltamogramlar

### 5.4.2. Tarama hızı çalışması

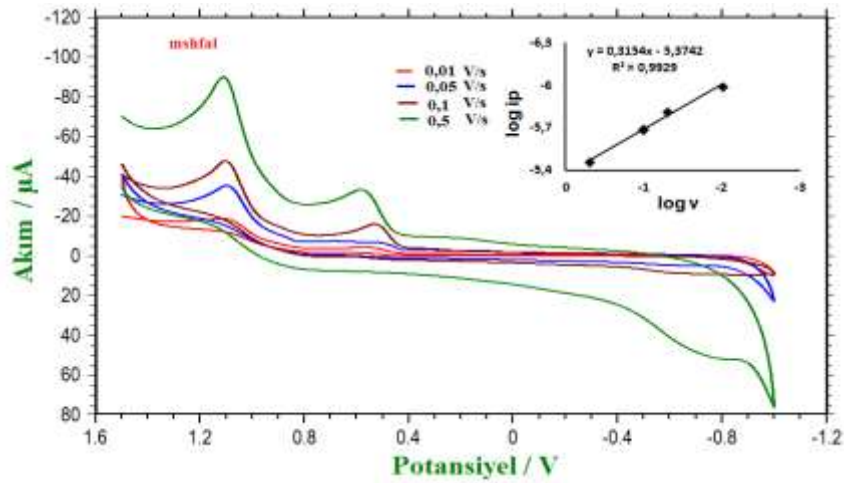
1 mM'lık inhibitör özelliği gösteren bileşiklerin 0,1 M TBATFB içeren asetonitril çözeltisinde 1,5-(-1) V potansiyel aralığında 0,01, 0,05, 0,1 ve 0,5 V/s tarama hızlarındaki CV voltamogramları alınmıştır (Şekil 5.48). Bütün bileşikler için ilk yükseltgenme piki göz önüne alınarak hesaplamalar yapılmıştır. Bu tarama hızlarındaki pik akımlarının logaritma değerleri tarama hızlarının logaritma değerlerine karşı  $\log(i_p)$ - $\log(v)$  grafiğe geçirilmiş ve doğrunun eğimleri bütün bileşikler için yaklaşık 0,5 olarak bulunmuştur. Bu durum, bileşiklerin GC elektrot yüzeyinde yükseltgenmesinin difüzyon kontrollü olduğunu göstermiştir.



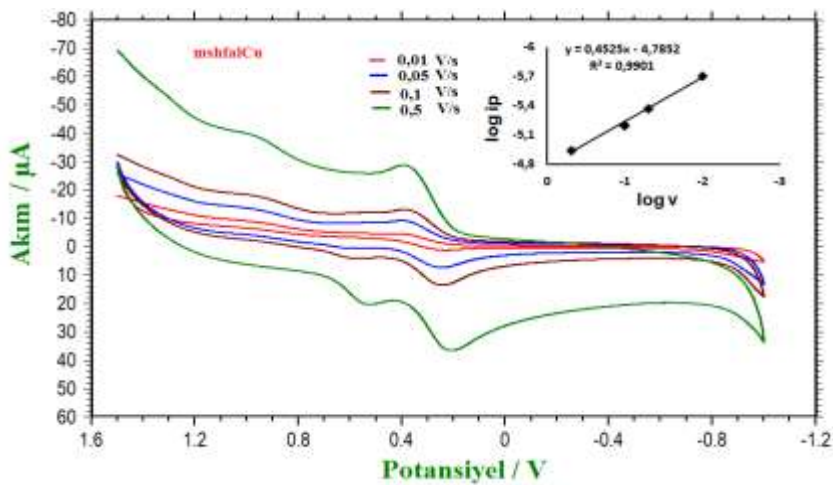
Şekil 5.48. 1 mM (a) msh, (b) mshaf, bileşiklerinin farklı tarama hızlarındaki (0,01; 0,05 0,1 ve 0,5 V/s) dönüşümlü voltamogramları ve  $\log i_p$ - $\log v$  grafikleri (Ag/Ag<sup>+</sup>'a karşı)



(c)

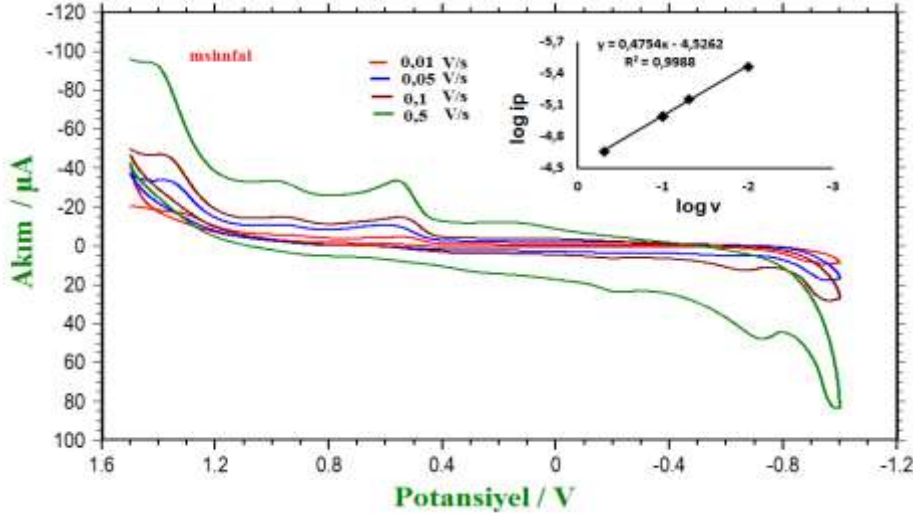


(d)

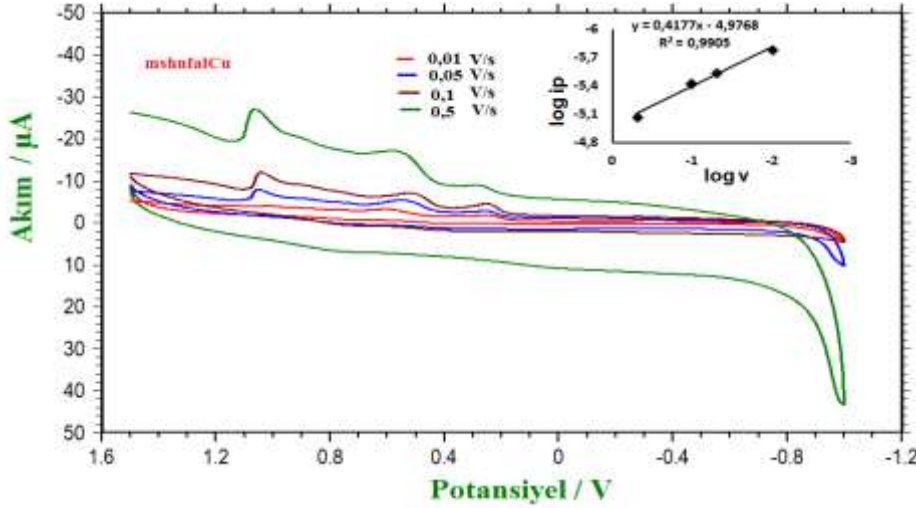


(e)

Şekil 5.48. (devamı) 1 mM (a) msh, (b) mshaf, (c) mshfal, (d) mshnfal, (e) mshafCu, bileşiklerinin farklı tarama hızlarındaki (0,01; 0,05; 0,1 ve 0,5 V/s) dönüşümlü voltamogramları ve  $\log i_p$ - $\log v$  grafikleri ( $\text{Ag}/\text{Ag}^+$ 'a karşı)



(f)



(g)

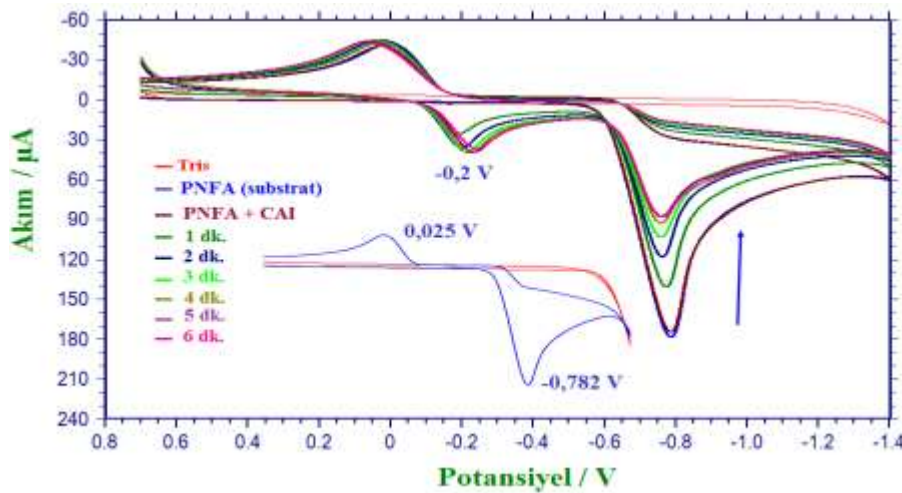
Şekil 5.48. (devamı) 1 mM (a) msh, (b) mshaf, (c) mshfal, (d) mshnfal, (e) mshafCu, (f) mshfalCu ve (g) mshnfalCu bileşiklerinin farklı tarama hızlarındaki (0,01; 0,05; 0,1 ve 0,5 V/s) dönüşümlü voltamogramları ve log ip-log v grafikleri (Ag/Ag<sup>+</sup>'a karşı)

### 5.4.3. Elektrokimyasal olarak karbonik anhidraz I (hCAI) enzim inhibisyonu

İnhibisyon çalışmalarında substrat ile enzim arasında gerçekleşen tepkime sonucu oluşan ürün üzerine inhibitörlerin etkisi elektrokimyasal yöntemle incelenmiştir. Bu amaçla pH 7,4 tamponu ortamında  $3 \times 10^{-3}$  M olacak şekilde substrat (PNFA) ilave edilmiş ve CV alınmıştır. Bu ortama 5 µL enzim ilavesiyle tekrar CV alınmış ve oluşan ürün piki üzerine inhibitörlerin derişim etkisi incelenmiştir.

#### 5.4.4. Substrat ile enzim etkileşimi üzerine süre etkisi

Dönüşümlü voltamogramdan (CV) görüldüğü üzere (Şekil 5.48) substratın pH 7,4 Tris tamponu ortamında biri indirgenme (-0,782 V) ve biri yükseltgenme (0,025 V) olmak üzere 2 piki gözlenmektedir. Ortama enzim ilavesiyle oluşan ürün elektroaktif olup; -0,2 V civarında bir indirgenme piki vermektedir. Zamanla ürün oluşumu artarken substratın piklerinde beklenildiği üzere azalma gözlenmiştir. 5. ve 6. dakikalarda çok fazla bir değişim gözlenmemiştir. Bu nedenle substrat (PNFA) ve CAI enzimi arasındaki etkileşim için uygun süre 6 dakika olarak seçilmiştir.

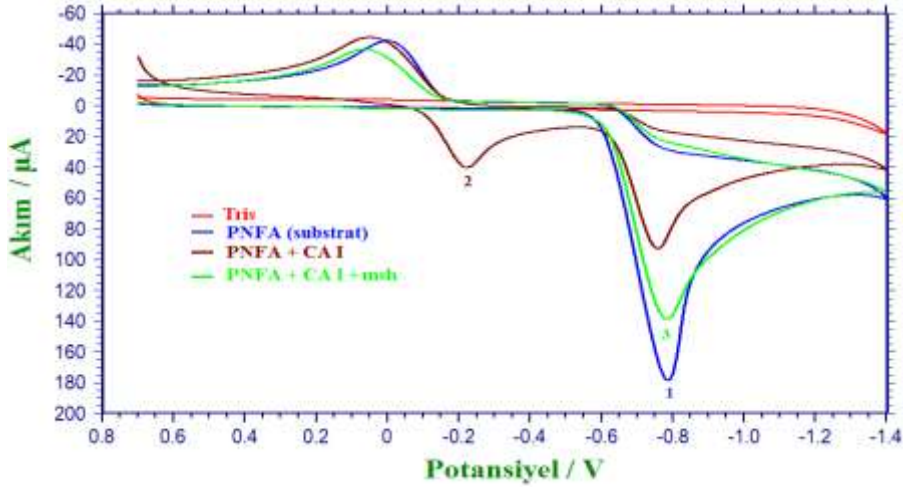


Şekil 5.49. GC elektrot ile pH 7,4 Tris tamponu ortamında 5 µL CAI varlığında PNFA ( $3 \times 10^{-3}$  M) pik akımlarının üzerine süre etkisini gösteren dönüşüm voltamogramlar

#### 5.4.5. Enzim üzerine inhibitör derişimi etkisi

Enzim ile substratın etkileşimi ile oluşan ürünün piki üzerine (6. dakika sonunda) amin, ligand ve komplekslerin farklı derişimlerdeki ( $1 \times 10^{-7}$ - $1 \times 10^{-4}$  M) etkileri diferansiyel puls voltametri (DPV) yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

CV yöntemi ile msh bileşiminin belirli bir derişimde ürün piki üzerine etkisi Şekil 5.50 da gösterilmiştir. Voltamogramdan görüldüğü gibi substrat üzerine enzim ilavesiyle oluşan ürün pik akımı (2),  $1 \times 10^{-4}$  M msh inhibitörü varlığında oldukça azalmıştır. Enzimin etkisini kaybetmesiyle birlikte substrat pik akımında (3) yeniden bir artış olmuştur. Ancak bu artış ortamda sadece substrat varken elde edilen pik akımından (1) daha düşüktür.



Şekil 5.50. GC elektrot ile pH 7,4 Tris tamponunda PNFA, PNFA + CAI ve PNFA + CAI + msh ( $1 \times 10^{-4}$  M) için elde edilen dönüşümlü voltamogramlar (Ag/AgCl elektroda karşı)

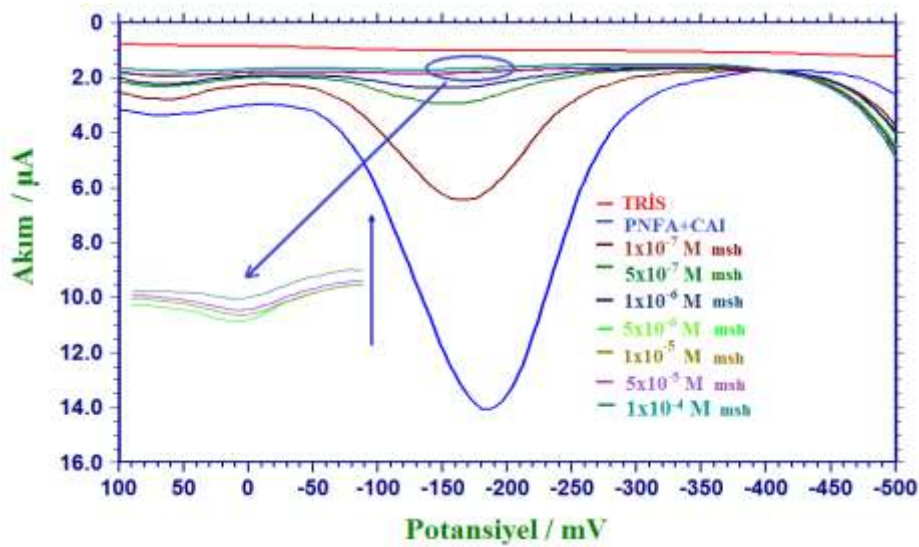
GC elektrot ile pH 7,4 Tris tamponunda PNFA + CAI çözeltisine sentezlenen bileşiklerin ve standartın farklı derişimlerinin ilavesiyle DPV leri alınmıştır (Şekil 5.51). İnhibitör derişimi arttıkça ürün pikinde gözlenen küçülme substrat-enzim etkileşiminin azaldığını yani CAI inhibisyonunun arttığını göstermiştir. İnhibitörler düşük derişimlerde bile yüksek inhibisyon özelliğine sahiptir. Bileşiklerin CAI inhibisyon aktivitesi standart madde (asetazol) ile kıyaslandığında (Çizelge 5.8.) Cu(II) komplekslerinin özellikle de mshnfalCu' ın iyi inhibitör özelliğine sahip olduğu gözlenmiştir (UI-Hassan,19:263-267(2004)). Çizelge 5.9.'da verilen ürün akım değişimlerine bakıldığında, bileşiklerin hCAI enzim inhibitör özelliğinin artış sıralaması şöyledir;

msh < mshaf < mshfal < mshnfal < mshafCu < mshfalCu < mshnfalCu

Çizelge 5.9. Amin, ligand, Cu(II) kompleksleri ve standartın farklı derişimlerinin ilavesiyle ürün pik akımlarındaki değişimler

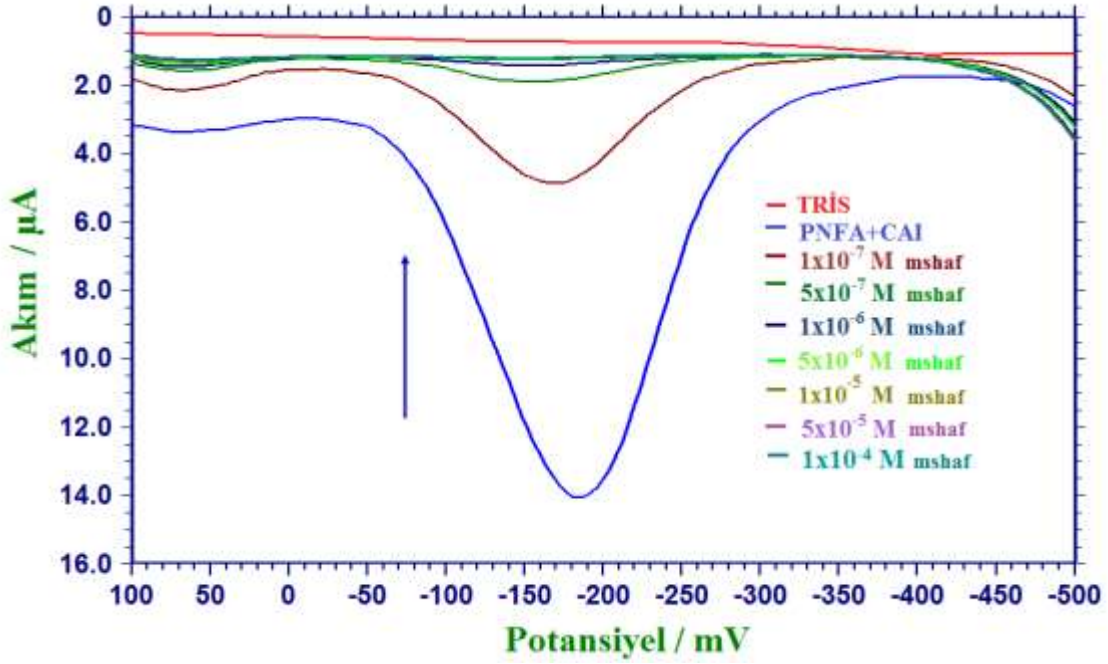
Ürün pik akımları (A)								
	-	$1 \times 10^{-7}$ M	$5 \times 10^{-7}$ M	$1 \times 10^{-6}$ M	$5 \times 10^{-6}$ M	$1 \times 10^{-5}$ M	$5 \times 10^{-5}$ M	$1 \times 10^{-4}$ M
1	$1,164 \times 10^{-5}$	$3,666 \times 10^{-6}$	$1,060 \times 10^{-6}$	$5,303 \times 10^{-7}$	$1,097 \times 10^{-7}$	$1,035 \times 10^{-7}$	$1,025 \times 10^{-7}$	$8,107 \times 10^{-8}$
2	$1,164 \times 10^{-5}$	$3,601 \times 10^{-6}$	$8,092 \times 10^{-7}$	$2,283 \times 10^{-7}$	$8,531 \times 10^{-8}$	$6,422 \times 10^{-8}$	$6,128 \times 10^{-8}$	$5,338 \times 10^{-8}$
3	$1,164 \times 10^{-5}$	$3,416 \times 10^{-6}$	$6,672 \times 10^{-7}$	$1,196 \times 10^{-7}$	$6,809 \times 10^{-8}$	$4,713 \times 10^{-8}$	$4,080 \times 10^{-8}$	$3,206 \times 10^{-8}$
4	$1,162 \times 10^{-5}$	$2,364 \times 10^{-6}$	$4,405 \times 10^{-7}$	$8,712 \times 10^{-8}$	$5,063 \times 10^{-8}$	$3,706 \times 10^{-8}$	$3,396 \times 10^{-8}$	$3,141 \times 10^{-8}$
5	$1,163 \times 10^{-5}$	$2,288 \times 10^{-6}$	$3,646 \times 10^{-7}$	$6,112 \times 10^{-8}$	$4,802 \times 10^{-8}$	$3,284 \times 10^{-8}$	$2,553 \times 10^{-8}$	$1,823 \times 10^{-8}$
6	$1,164 \times 10^{-5}$	$2,135 \times 10^{-6}$	$2,146 \times 10^{-7}$	$5,643 \times 10^{-8}$	$2,820 \times 10^{-8}$	$2,787 \times 10^{-8}$	$1,935 \times 10^{-8}$	$1,478 \times 10^{-8}$
7	$1,166 \times 10^{-5}$	$1,942 \times 10^{-6}$	$1,468 \times 10^{-7}$	$4,824 \times 10^{-8}$	$2,660 \times 10^{-8}$	$1,923 \times 10^{-8}$	$1,335 \times 10^{-8}$	$1,209 \times 10^{-8}$
8	$1,164 \times 10^{-5}$	$1,795 \times 10^{-6}$	$7,168 \times 10^{-8}$	$4,819 \times 10^{-8}$	$2,640 \times 10^{-8}$	$1,334 \times 10^{-8}$	$1,266 \times 10^{-8}$	$1,208 \times 10^{-8}$

1:msh, 2:mshaf, 3:mshfal, 4:mshnfal, 5:mshafCu,6:mshfalCu,7:mshnfalCu, 8:standart

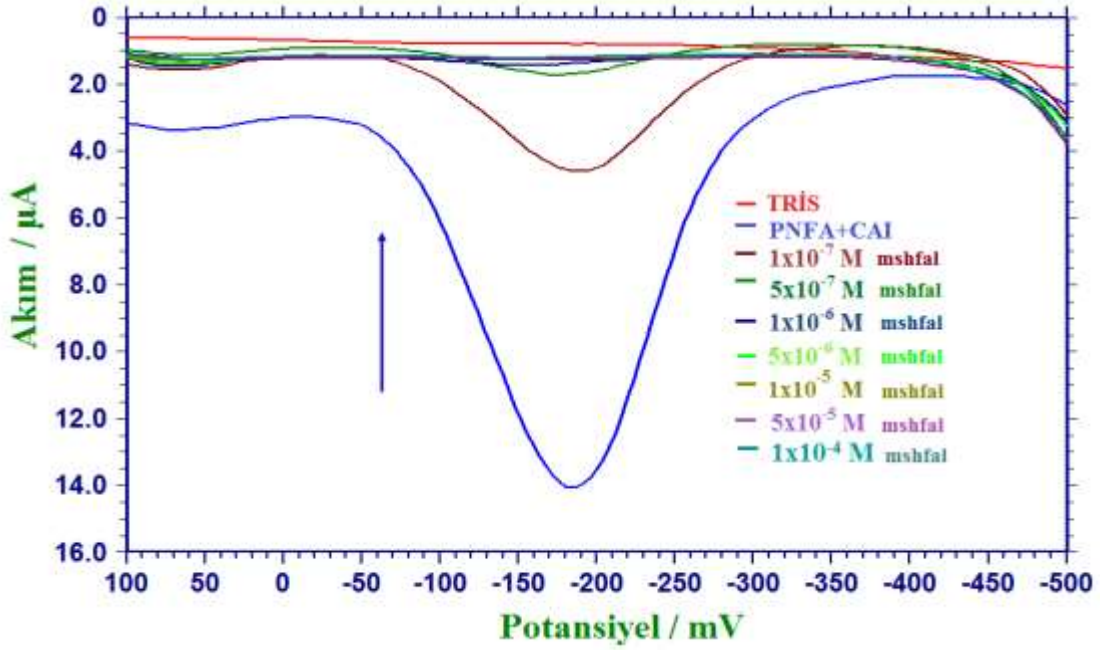


(a)

Şekil 5.51. GC elektrodu ile (a)msh (b)standart (c)mshaf (d)mshfal (e)mshnfal (f)mshafCu (g)mshfalCu (h)mshnfalCu inhibitörlerinin farklı derişimlerinde ürünün indirgenme piklerine ait diferansiyel puls voltamogramları (DPV). pH 7,4 Tris tamponu ortamında  $3 \times 10^{-3}$  PNFA,  $5 \mu\text{L}$  CAI ve inhibitörler ( $1 \times 10^{-7}$ ,  $5 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$  ve  $1 \times 10^{-4}$  M) varlığında elde edilen voltamogramlar



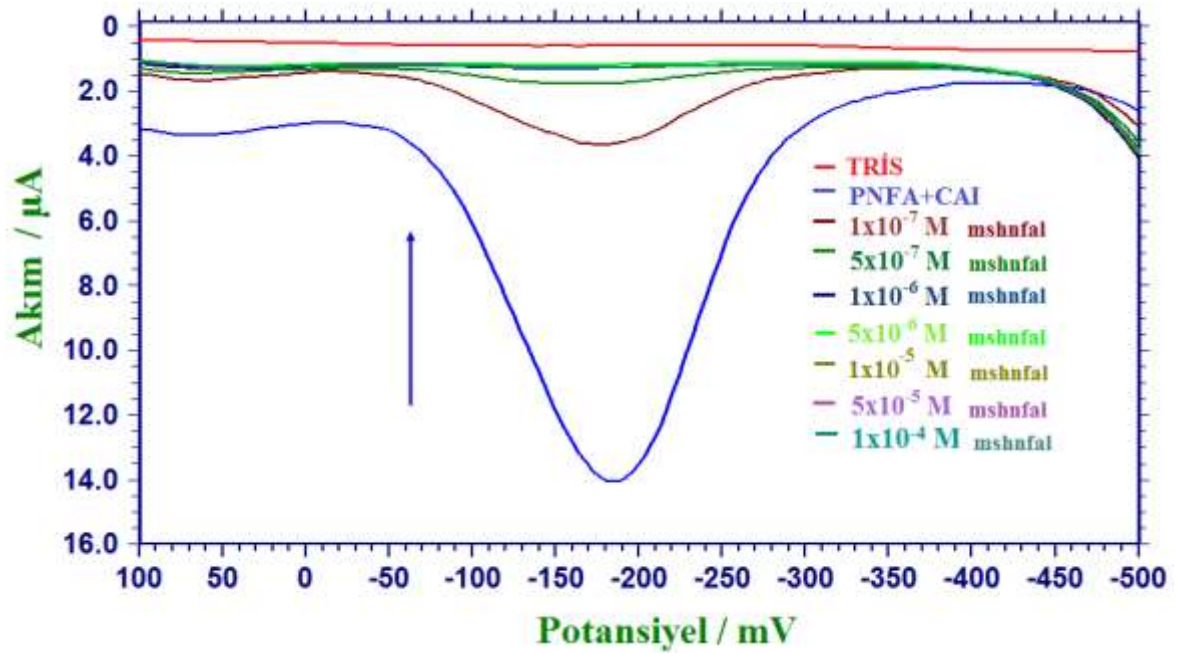
(b)



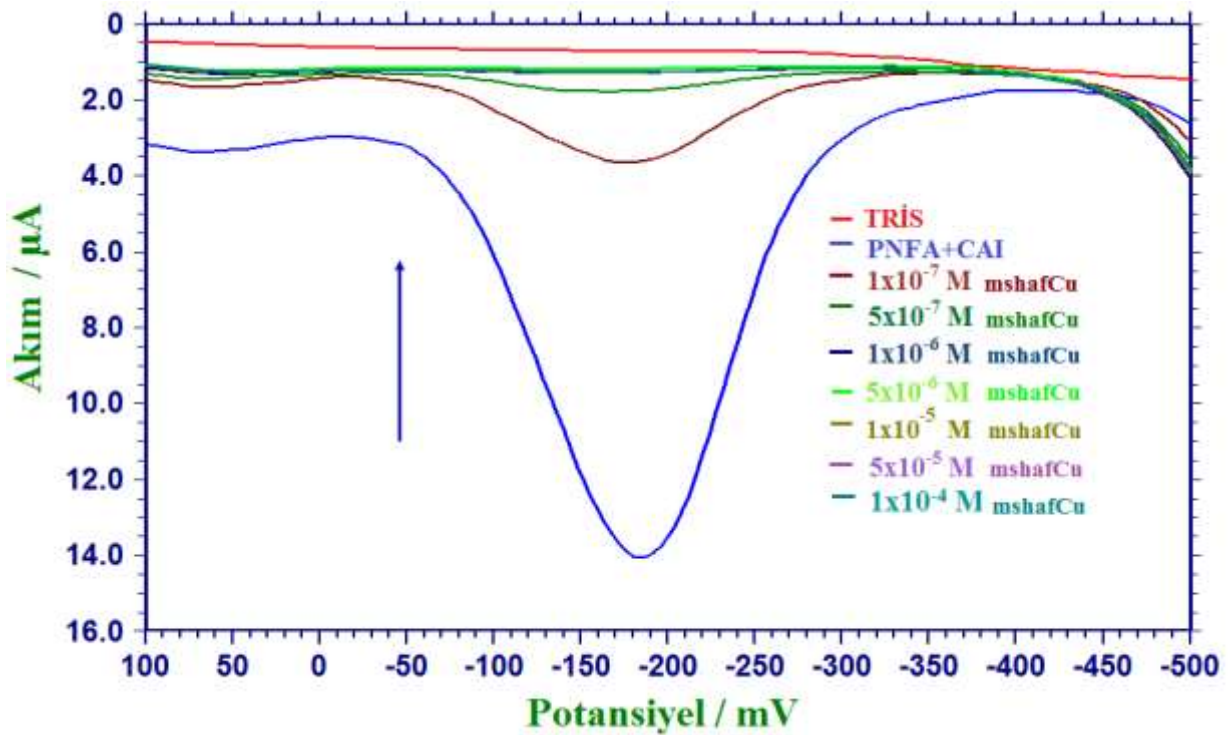
(c)

Şekil 5.51. (devamı) GC elektrodu ile (a)msh (b)standart (c)mshaf (d)mshfal (e)mshnfal (f)mshafCu (g)mshfalCu (h)mshnfalCu inhibitörlerinin farklı derişimlerinde ürünün indirgenme piklerine ait diferansiyel puls voltamogramları (DPV). pH 7,4 Tris tamponu ortamında  $3 \times 10^{-3}$  PNFA, 5  $\mu\text{L}$  CAI ve inhibitörler ( $1 \times 10^{-7}$ ,  $5 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$  ve  $1 \times 10^{-4}$  M ) varlığında elde edilen voltamogramlar



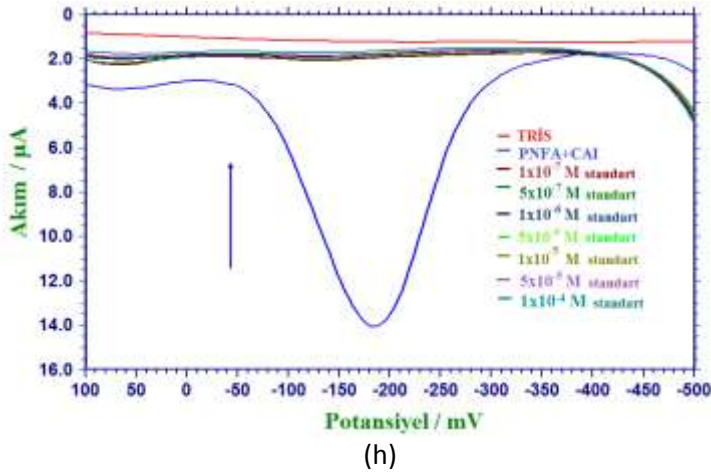
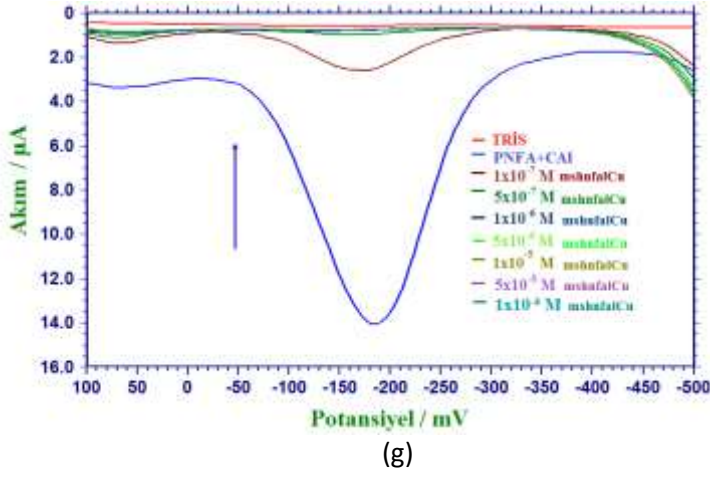
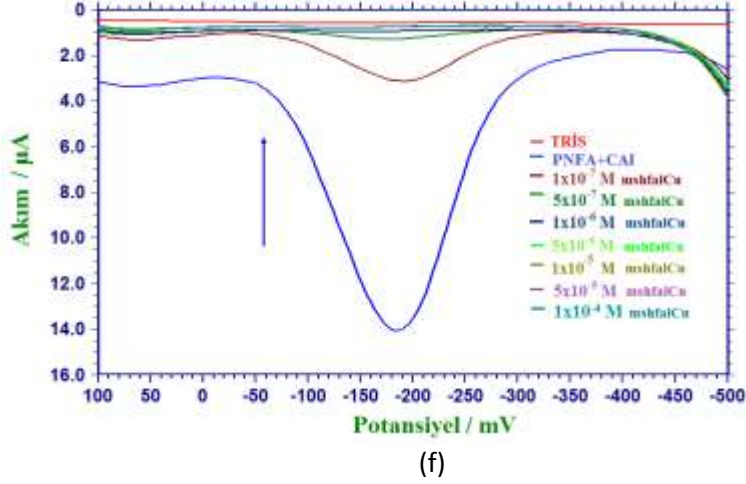


(d)



(e)

Şekil 5.51. (devamı) GC elektrodu ile (a)msh (b)standart (c)mshaf (d)mshfal (e)mshnfal (f)mshafCu (g)mshfalCu (h)mshnfalCu inhibitörlerinin farklı derişimlerinde ürünün indirgenme piklerine ait diferansiyel puls voltamogramları (DPV). pH 7,4 Tris tamponu ortamında  $3 \times 10^{-3}$  PNFA, 5  $\mu$ L CAI ve inhibitörler ( $1 \times 10^{-7}$ ,  $5 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$  ve  $1 \times 10^{-4}$  M ) varlığında elde edilen voltamogramlar



Şekil 5.51. (devamı) GC elektrodu ile (a)msh (b)standart (c)mshaf (d)mshfal (e)mshnfal (f)mshafCu (g)mshfalCu (h)mshnfalCu inhibitörlerinin farklı derişimlerinde ürünün indirgenme piklerine ait diferansiyel puls voltamogramları (DPV). pH 7,4 Tris tamponu ortamında  $3 \times 10^{-3}$  PNFA, 5  $\mu$ L CAI ve inhibitörler ( $1 \times 10^{-7}$ ,  $5 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$  ve  $1 \times 10^{-4}$  M ) varlığında elde edilen voltamogramlar

## KAYNAKLAR

- Abbate, F., Coetzee, A., Casini, A., Ciattini, S., Scozzafava, A., And Supuran, C. T., "Carbonic Anhydrase Inhibitors: X-Ray Crystallographic Structure Of The Adduct Of Human Isozyme II With The Antipsychotic Drug Sulpiride", *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, 14:337-341, (2004).
- Adkins, J. and Faulds, D., "Amprenavir", *Drugs.*, 55(6): 837-842 (1998).
- Akiba, T., Alern, R.J., Eveloff, J., and Warnock, D.G., "Elektronic Sodium/Bicarbonate Cotransport In Rabbit Renal Cortical Basolateral Membrane Vesicles", *J. Clin. Invest.*, 78:1472-1478 (1986).
- Arslan, O., "Glaucoma Hastalığı Tedavisinde Kullanılmaya Aday Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin Sentezi ve İnhibisyon Etkilerinin Araştırılması", Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, (1994).
- Badger, M. R., and Price, G. D., "The Role of Carbonic Anhydrase in Photosynthesis", *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, 45:369-392, (1994).
- Botre, F., Gros, G., and Storey, B.T., "Carbonic Anhydrase From Biochemistry and Genetics To Physiology and Clinical Medicine", VCH Publisher Inc. New York, pp.95-110 (1991).
- Bukowski L., Janowiec M., "1-Methyl-1H-2-imidazo[4,5-b] Pyridinecarboxylic Acid and some of Its Derivatives with Suspected Antituberculous Activity", *Pharmazie* 51:27-30 (1996).
- Buu-Hoi, Ng.Ph., Xuong, Ng. D., Nam, Ng. H., Binon, F., Royer, R.J., "Tuberculostatic Hydrazides and Their Derivs", *Chem. Soc.*, 5:1358 (1953).
- Carter, M.J., "Carbonic Anhydrase: Isoenzymes, Properties, Distribution and Functional Significance", *Biol. Rev.*, 42:465-513 (1972).
- Ciugureanu, C., Ungureanu, M., Grosu, G., "Preparation of Peptide Derivatives of 1,2,4-triazole", *Rev. Med. Chir.*, 97:433 (1993).
- Demirci, F. (Eds.), *Pratik İlaç Bilgisi ve İlaç Şekilleri*, T.C. Anadolu Üniversitesi yayını; no. 2050. Açıköğretim Fakültesi yayını; no. 1084, Eskişehir, (Uzaktan Eğitim Programları: Eczane Hizmetleri Önlisans Programı – Önlisans Programı), ISBN 978-975-06-0733-2, (2010)
- Dodgson, S. J., Tashian, R. E., Gros, G., And Carter, N. D., "The Carbonic Anhydrases. Cellular Physiology and Molecular Genetics", Plenum Press, New York, pp.297-306 (1991).
- Dodoff, N., Ozdemir, U., Karacan, N., Georgieva, M.C., Konstantinov, S.M. Stefanova, M.E., "Schiff bases of methanesulfonylhydrazine. Synthesis, spectroscopic

- characterization, conformational analysis, and biological activity”, J.Chemi. Sci., 54 (12): 1553-1562 (1999).
- Dökmeci, İ., Farmakoloji. Beta Basım ve Yayım, 2. baskı, 1136s, İstanbul, (1985).
- Dökmeci, İ., Farmakoloji. Saray Kitabevleri, İstanbul, 925s (1992).
- Dökmeci, İ., Farmakoloji İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar. Nobel Tıp Kitabevi, 1. Baskı, İstanbul, 976 (1996).
- Drance, J.E., And Neufeld, A.H.,. “Glaucoma: Applied Pharmacology in Medical Treatment”, Grune&Stratton, Orlando, 17: 395–428 (1984).
- Jensen, P.B., Soerensen, B.S., Demant, J.F.E., Sehested, M., Jensen, P.S., Vindeloe, L., Hansen, H.H.,. “Invitro Evaluation of the Potential Aclarubicin in the Treatment of Small Cell Carcinoma of the Lung”, Cancer Res., 50: 3311 (1990).
- Finlay, G. J., Baguley, B. C., Snow, K., Judd, W.,. “Chemoprotection by 9-Aminoacridine Derivatives Against the Cytotoxicity of Topoisomerase II- Directed Drugs”, J. Natl. Cancer Inst., 82: 662 (1990)
- Herole, R.A., Velingkar, V.S.,. “Synthesis, characterization and antimicrobial screening of benzene sulfonamide, 4-amino N- (5-methyl-3-isoxazolyl) monosilver salt and related compounds”, International Journal of Pharmaceutical Chemistry, 2: 45-49 (2011).
- Innocenti F.C.A., Hall R.A., Mühlshlegel F.A., Scozzafava A., Supuran C.T.,. “Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the b-class enzymes from the fungal pathogen *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans* with branched aliphatic/aromatic carboxylates and their derivatives”, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21: 2521-2526 (2011).
- Işık, K., Ozdemir Kocak, F.,. “Antimicrobial activity screening of some sulfonamide derivatives on some *Nocardia* species and isolates”, Microbiological Research, 10: 1016 (2006).
- Keha, E. E. ve Küfrevioğlu, I. O., 1993. Biyokimya. Derya Kitabevi, Trabzon, 34s.
- Khalid, M.K., Maimona, R., Zia-Ullah, S. H., Farhana, K. M., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 11:205(2003).
- Lenco, A., Mealli, C., Paoli, P., Dodoff, N., Kantarcı, Z., Karacan, N.,. “Structure and Vibrational Spectroscopy of Methanesulfonic Acid Hydrazide: an Experimental and Theoretical Study”, New J. Chem., 23: 1253 (1999).
- Lesburg, C.A., and Christianson D.W.,. “X-RAY Crystallographic Studies Oengineered Hydrogen-bond Network In Protein-Zinc Binding-site”, Journal of The American Chemical Society, 117:6838-6844 (1995).

- Maren, T. H., "Carbonic Anhydrase: Chemistry, Physiology and Inhibition", *Physiological Reviews*, 47:595-781 (1967).
- Maren, T. H., Jankowska, L., Sanyal, G., And Edelhauser, H. F., "The Transkorneal Permeability of Sulfonamide Carbonic Anhydrase Inhibitors and Their Effect on Aqueous Humor Secretion", *Exp. Eye. Res.*, 36:457-480, (1983).
- Maren, T.H., "Carbonic anhydrase inhibition in ophthalmology: aqueous humor secretion and the development of sulfonamide inhibitors", in: W.R. Chegwidden, N.D.Carter, Y.H. Edwards (Eds.), *The Carbonic Anhydrases*, Birkhauser Verlag: Basel, New Horizons, pp. 425–436, (2000).
- Orağlı, K. M., *Klinik Oftamoloji*. Nobel Tıp Kitap Evi, İstanbul, 65s (2001).
- Özdemir Ü., Karacan N., Sanlı Sentürk O., Sert S. and Uğur F., "Photochemical Reactions of Metal Carbonyls  $[M(CO)_6$  (M=Cr, Mo,W),  $Re(CO)_5Br$ ,  $Mn(CO)_3Cp$ ] with 2- hydroxyacetophenonemethanesulfonylhydrazone", *Transition Metal Chemistry*, 28: 443-446 (2003).
- Özdemir Ü., Karacan N., Sanlı Sentürk O., Sert S. and Uğur F., "Synthesis and characterization of Metal Carbonyl Complexes of  $[M(CO)_6$  (M= Cr,Mo and W),  $Re(CO)_5Br$  and  $Mn(CO)_3Cp$ ] with Acetonemethanesulfonylhydrazone (amsh) and Methanesulfonylhydrazone (msh)", *Synt. and React. in Inorg and Metal-Org. Chem.*, 34(5): 1057-1067 (2004).
- Özçetin, H., *Göz Tansiyonu ve Glokomlar*, İzmir Tıp Kitabevi, İzmir, 127s (2001).
- Parkkila, S., Parkkila, A.K., Kivela, J., "Role of carbonic anhydrase and its inhibitors in biological science related to gastroenterology, neurology and nephrology", C.T. Supuran, A. Scozzafava, J. Conway (Eds.), *Carbonic Anhydrase:Its inhibitors and Activators*, CRC, Boca Raton, FL, pp. 283–301, (2004).
- Penning, T.D., Taley, J.J. and Bertenshaw, S.R., "Synthesis of 4-[5-substituted or unsubstituted phenyl]-3-substituted-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamides", *J.Med.Chem.*, 40:1347-1365 (1997).
- Petri, W. A, Hardman, J. G., Limbird, L. E. and A. Goodman Gilman, eds., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 1171–1188 (2001).
- Pocker, Y., and Janjic, N., "Molecularity of Water In Enzymic Catalysis Application To Carbonic Anhydrase II", *J. Am. Chem. Soc.*, 111:731-733 (1989).
- Pocker, Y., and Joan, S.Y., "Plant Carbonic Anhydrase. Properties and Carbondioxide Hydration Kinetics", *Biochem.*, 12:5127-5134 (1973).
- Polya, J.B., and Wirtz, A.J., "Studies On Carbonic Anhydrase-II", Occurrence of the Enzyme In Some Invertebrates. *Enzymologia*, 29(1):27-37 (1965).

- Porras, M. C., Lecumberri, J. N. and Castrillon, J.L., "Trimethoprim/sulfamethoxazole and metabolic acidosis in HIV-infected patients", *Annals of Pharmacotherapy*, 32: 185 (1998).
- Press, N., Chavez, V. M., Ticona, E., Calderon, M., Apolinario, I.S., Culotta, A., Arevalo, J. and Gilman, R. H., "Screening for sexually transmitted diseases in human immunodeficiency virus-positive patients in Peru reveals an absence of *Chlamydia trachomatis* and identifies *Trichomonas vaginalis* in pharyngeal specimens", *Clinical Infectious Diseases*, 32: 808 (2001).
- Rosenberg, L.F., Krupin, T., Tang, L.Q., Hong, P.H. and Ruderman, J.M., "Combination of Systemic Acetazolamide and Topical Dorzolamide in Reducing Intraocular Pressure and Aqueous Humor Formation", 105(9):1581-1594 (1998).
- Safrazbekyan, R.R., Sukasyan, R.S., Arzanunts, E.M., "Importance of the Initial Activity of Monoamine Oxidase in the Development of the Activating and Inhibiting Effect of Indiolyl Hydrazides", *Vopr. Med. Khim.*, 25(3):311- 14 (1979)
- Sasaki, S., and Marumo, F., "Effects Of Carbonic Anhydrase Inhibitors on Basolateral Base Transport Of Rabbit Proximal Straight Tubule", *Am. Physiol. Soc.*, pp.947- 95 (1989).
- Scozzafava, A., Mastrolorenzo, A., Spuran, C.T., "Modulation of carbonic anhydrase activity and its applications in therapy", *Expert Opin. Ther. Pat.* 14, 667–702, (2004).
- Schering, A.G., "Preparation of New Carboxylic Hydrazides and Seed Treatment", *Chem. Abstr.*, 68:59334u(1968).
- Solomons, J.W., and Fryhle, C.B., "Organic Chemistry". John Willey & Sons, USA, 1344p (2002).
- Supuran, C.T., and Scozzafava, A., "Carbonic Anhydrase Inhibitors", *Curr. Med. Chem.*, 1: 61-97 (2001).
- Supuran, C. T., Indisulam: An Anticancer Sulfonamide in Clinical Development. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 12:283-287 (2003).
- Thu-Cuc, Ng T., Buu-Hoi, Ng. Ph., Xuong, N. D., "Potential Antifungal Benzhydrazides", *J. Med. Pharm. Chem.*, 3:361 (1961).
- Tobin, A.J., "Carbonic Anhydrase From Parsley Leaves", *J. Biol. Chem.*, 245:2656-2666 (1970).
- Ul-Hassan, M., Chohan, Z.H., *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 19:263-267 (2004).
- Waisser, K., Odlerova, Z., Hougbedji, N., Thiel, W., Mayer, R., "Biological Side Effects of Potential Antituberculotics", *Zentralbl. Mikrobiol.*, 144:355(1989).

- Waisser, K., Odlerova, Z., Hounbedji, N., Thiel, W., Mayer, R.,. “Relation Between Chemical Struvture, Antituberculatic Activity and Hepatotoxicity of 2-alkyl-6-(2-chlorobenzamidol)=benzothiazoles”, *Pharmazie* 45:141(1990).
- Winum, J.Y., Pastorekova, S., Jakubickov L., Montero J.L., Scozzafava A., Pastorek, J., Vullo, D., Innocentia, A. and Supurana, C.T.,. “Carbonic anhydrase inhibitors: synthesis and inhibition of cytosolic/tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with bis-sulfamates”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15: 579–584 (2005).
- Wistand, P.J.,. “The Importance of Carbonic Anhydrase B and C For The Unloading of CO<sub>2</sub> By The Human Erythrocyte”, *Acta Physiol Scand.*, pp.113- 417 (1981).
- Zhong, Di-C., Chena Zhen-F., Liua, Yan-C., Luob, Xu-J., Bartac, C., Liangaba, H.,. Syntheses, crystal structures of Ni(II), Ag(I)-enoxacin complexes, and their antibacterial activity”, *Journal of Coordination Chemistry*, 63, 18: 3146-3154 (2010).





## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : PARLAKGÜMÜŞ, Gökhan  
 Uyruğu : T.C.  
 Doğum tarihi ve yeri : 06.12.1988, Adana  
 Medeni hali : Nişanlı  
 Telefon : 0 (535) 509 14 13  
 e-mail : [parlakgumus@gmail.com](mailto:parlakgumus@gmail.com)



### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi /Kimya Bölümü	2014
Lisans	Niğde Üniversitesi/ Kimya Bölümü	2010
Lise	Özel Adana Başkent Okulları YDA	2005

### İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2014-Halen	Siirt/Pervari İmkb Anadolu Lisesi	Kimya Öğretmeni

### Yabancı Dil

İngilice

### Başarılar

Niğde Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi bölüm ikinciliği

### Hobiler

Yüzme, Kitap Okumak,Şiir Yazmak.



*GAZİ GELECEKTİR..*