

2-AMİNOPİRİDİN İLE 4-OKSO-4-((4-SÜLFOMOİLFENİL)AMİNO)BÜT-2-ENOİK ASİT  
TUZUNUN SENTEZİ, GEÇİŞ METAL KOMPLEKSLERİNİN HAZIRLANMASI VE  
KULLANIM ALANLARININ ARAŞTIRILMASI

Mehmet Melih DEMİREL

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Nisan-2013

2-AMİNOPİRİDİN İLE 4-OKSO-4-((4-SÜLFOMOİLFENİL)AMİNO)BÜT-2-ENOİK ASİT  
TUZUNUN SENTEZİ, GEÇİŞ METAL KOMPLEKSLERİNİN HAZIRLANMASI VE  
KULLANIM ALANLARININ ARAŞTIRILMASI

Mehmet Melih DEMİREL

Dumlupınar Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca  
Kimya Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Doç. Dr. Cengiz YENİKAYA

Nisan-2013

**KABUL VE ONAY SAYFASI**

Mehmet Melih DEMİREL'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "2-Aminopiridin İle 4-Okso-4-((4-sulfomöilfenil)amino)büt-2-enoik Asit Tuzunun Sentezi, Geçiş Metal Komplekslerinin Hazırlanması ve Kullanım Alanlarının Araştırılması" başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

30/04/2013

Üye : Prof. Dr. Zeki KARTAL .....

Üye : Doç. Dr. Cengiz YENİKAYA (Danışman) .....

Üye : Yrd. Doç. Dr. Nurgün BÜYÜKKIDAN .....

Fen Bilimleri Enstitüsün Yönetim Kurulu'nun .... / .... / 2013 gün ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

**2-AMİNOPİRİDİN İLE 4-OKSO-4-((4-SÜLFOMOİLFENİL)AMİNO)BÜT-2-ENOİK  
ASİT TUZUNUN SENTEZİ, GEÇİŞ METAL KOMPLEKSLERİNİN HAZIRLANMASI  
VE KULLANIM ALANLARININ ARAŞTIRILMASI**

Mehmet Melih DEMİREL

Kimya, Yüksek Lisans Tezi, 2013

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cengiz YENİKAYA

**ÖZET**

Bu çalışmada, ilk olarak sülfonilamid (SA) ve maleik anhidritin (MAL) tepkimesinden 4-Okso-4-((4-sulfomoilfenil)amino)büt-2-enoik asit (HSAMAL) bileşiği sentezlenmiş ve sonra HSAMALdan 2-aminopiridin (AP) ile proton transfer tuzu bileşiği (HAPSAMAL) hazırlanmıştır. Ayrıca bu tuzun Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) geçiş metal kompleksleri sentezlenmiştir. Proton transfer tuzunun yapısı <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR, UV-Vis metotları ile aydınlatılmıştır. Amorf haldeki geçiş metal komplekslerinin yapıları ise FT-IR, ICP-OES, UV-Vis, manyetik duyarlılık ve molar iletkenlik sonuçları dikkate alınarak önerilmiştir.

Ayrıca, sentezlenen maddelerin insan eritrosit hCA I ve hCA II izoenzimleri üzerindeki inhibisyon etkilerini belirlemek üzere *in vitro* çalışmalar yapılmıştır. Yeni sentezlenen maddelerin izoenzimlerin esteraz aktivitesini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu maddelerin inhibisyon değerlerinin kontrol bileşiği asetazolamid (AAZ) değerleri ile kıyaslanabilir büyüklükte olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** 2-Aminopiridin, Karbonik Anhidraz İnhibisyonu, Metal Kompleksleri, Proton Transfer Tuzu, Sülfomoil Bileşikleri.

**SYNTHESIS AND STRUCTURAL STUDIES OF PROTON TRANSFER SALT  
BETWEEN 2-AMINOPYRIDINE AND  
4-OXO-4-((4-SULFAMOYLPHENYL)AMINO)BUT-2-ENOIC ACID AND THEIR  
TRANSITION METAL COMPLEXES, AND STUDIES ON THEIR APPLICATIONS**

Mehmet Melih DEMİREL

Chemistry, M.Sc. Thesis, 2013

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Cengiz YENİKAYA

**SUMMARY**

In this study, first, 4-oxo-4-((4-sulfamoylphenyl)amino)but-2-enoic acid (HSAMAL) has been synthesized from the reaction between sulfonylamide (SA) and maleic anhydride (MAL) and second, proton transfer salt ((HAP<sup>+</sup>)(SAMAL<sup>-</sup>)) has been prepared from 2-aminopyridine (AP) and HSAMAL. Five transition metal complexes (Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) of the salt has also been synthesized. The structure of proton transfer compound has been proposed by using <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, UV-Vis techniques. The structure of amorphous metal complexes have been proposed by using FT-IR, ICP-OES, UV-Vis, magnetic susceptibility and molar conductivity techniques.

In addition, *in vitro* studies have been performed to determine the inhibition effects of synthesized compounds on human erythrocyte hCA I and hCA II isoenzymes. It has been observed that synthesized compounds have affected esterase activities of hCA I and hCA II and the inhibition values of these compounds are comparable with the inhibition values of control compound acetazolamide (AAZ).

**Keywords:** 2-Aminopyridine, Carbonic Anhydrase Inhibition, Metal Complexes, Proton Transfer Salt, Sulfamoyl Compounds.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması ve yürütülmesi süresinde beni yönlendiren, benden desteğini ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve hoşgörülerinden her zaman yararlandığım danışman hocam Sayın Doç. Dr. Cengiz YENİKAYA' ya teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmalarım sırasında bana bu çalışma olanağını sağlayan Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Yunus ERDOĞAN'a, çalışmam sırasında yakın ilgi ve alakalarını gördüğüm, Kimya Bölümünün Değerli Öğretim Üyelerine;

Lisans ve yüksek lisans öğrenimim boyunca her türlü bilgi desteğini benden esirgemeyen Sayın Araş. Gör. Dr. Halil İLKİMEN'e;

ICP-OES analizlerinin yapılmasında emeği geçen Teknisyen Erhan BAŞAR'a;

Aktivite çalışmalarımın yapılmasında ve yorumlanmasında yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Metin BÜLBÜL ve Sayın Araş. Gör. Ekrem TUNCA'ya;

FT-IR analizlerinin yapılması sırasında emeği geçen Dumlupınar Üniversitesi, Fizik Bölümü Öğretim Elemanı Sayın Doç. Dr. Zeki KARTAL'a;

Her türlü arkadaşlığı esirgemeyen yüksek lisans arkadaşım Burçin CEYHAN'a;

Hayatıma güzellikleri getiren arkadaşım Nazlı ERDOĞAN'a;

Çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olan ve tüm hayatım boyunca beni destekleyen, maddi manevi her türlü fedakarlığı esirgemeyen BABAM Recep DEMİREL'e, ANNEM Fatma DEMİREL'e, KARDEŞİM Kağan Mert DEMİREL'e tüm yüreğimle teşekkürlerimi sunarım.

Mehmet Melih DEMİREL

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER DİZİNİ VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. ORGANİK BAZLAR.....	2
2.1 Aminler.....	2
2.2 Aminlerin Özellikleri.....	3
2.2.1 Fiziksel özellikleri.....	3
2.2.2 Aminlerin yapısı.....	4
2.2.3 Aminlerin bazlığı.....	4
2.3 Aminlerin Eldesi.....	5
2.3.1 Amonyagın alkillenmesi.....	5
2.3.2 Aromatik aminlerin, nitro bileşiklerinin indirgenmesiyle eldesi.....	6
2.3.3.İndirgeyerek aminleme yöntemiyle primer, sekonder ve tersiyer aminlerin eldesi.....	6
2.3.4 Primer, sekonder ve tersiyer aminlerin nitril, oksim ve amitlerin indirgenmesi ile eldesi.....	7
2.4 Aminlerin Tepkimeleri.....	8
2.4.1 Aminlerin yükseltgenmesi.....	8
2.4.2 Aminlerin nitroz asitle tepkimeleri.....	8
2.4.3 Aminlerin sülfonil klorürlerle tepkimeleri.....	10
2.5 Piridin.....	10
2.5.1 Piridin özellikleri.....	10
2.5.1.1 Piridinlerin yapısı ve fiziksel özellikleri.....	10
2.5.1.2 Piridin bazlığı.....	11
2.5.2 Piridin sentez yöntemleri.....	12
2.5.2.1 1,5-Dikarbonillerin kondensasyonu.....	12

## İÇİNDEKİLER (Devam)

	<u>Sayfa</u>
2.5.2.2 Karbonil bileşikleriyle aldehitlerin kondensasyonu ile piridin sentez.....	13
2.5.2.3 Piridinden 2-aminopiridin eldesi.....	14
3. ORGANİK ASİTLER.....	15
3.1 Dikarboksilli Asitler.....	17
3.2 Açıl Klorürler.....	18
3.3 Karboksilik Anhidritler.....	19
3.4 Esterler.....	19
3.5 Amitler.....	21
3.6 Karboksilik Asitlerin Tepkimeleri.....	22
3.6.1 Açıl klorürlerin eldesi ve tepkimeleri.....	22
3.6.2 Anhidritlerin eldesi ve tepkimeleri.....	23
3.6.3 Esterlerle tepkimeleri.....	24
3.6.4 Karboksilik asitlerde nükleofilik katılma-ayrılma tepkimeleri.....	25
4. SÜLFONİLAMİDLER.....	26
4.1 Sülfonilamidlerin Genel Özellikleri.....	26
4.2 Sülfonilamidlerin Tepkimeleri.....	27
4.3 Sülfonilamidler ve Glokoma Hastalığı.....	28
4.3.1 Karbonik anhidrazın yapısı ve çalışma mekanizması.....	29
5. MALEİK ANHİDRİT.....	30
6. PROTON TRANSFER TUZLARI.....	31
7. DENEYSEL ÇALIŞMA.....	32
7.1 Materyal.....	32
7.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....	32
7.1.2 Analizde kullanılan cihazlar.....	32
7.2 Yöntem.....	33
7.2.1 4-Okso-4-((4-sülfomilfenil)amino)büt-2-enoik asit (HSAMAL) sentezi.....	33
7.2.2 Proton transfer tuzunun sentezi.....	34
7.2.3 Geçiş metal komplekslerinin sentezi.....	34



## İÇİNDEKİLER (Devam)

	<u>Sayfa</u>
7.2.4 <i>In vitro</i> inhibisyon çalışmaları.....	35
7.2.4.1 Sentezlenen bileşiklerin esteraz aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkilerinin incelenmesi.....	35
8. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	36
8.1 <sup>1</sup> H-NMR ve <sup>13</sup> C-NMR Sonuçları.....	36
8.2 FT-IR Sonuçları.....	38
8.3 Elementel Analiz ve ICP-OES Sonuçları.....	40
8.4 UV-Vis Spektrumu Sonuçları.....	41
8.5 Manyetik Duyarlılık ve İletkenlik Sonuçları.....	42
8.6 <i>In vitro</i> İnhibisyon Çalışmalarının Sonuçları.....	43
9. SONUÇLAR.....	45
10. ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR.....	50
EKLER.....	54

## İÇİNDEKİLER (Devam)

1. HSAMAL bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu
2. HSAMAL bileşiğinin  $\text{D}_2\text{O}$  ilaveli  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu
3. HSAMAL bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu
4. HAPSAMAL proton transfer tuzunun  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu
5. HAPSAMAL proton transfer tuzunun  $\text{D}_2\text{O}$  ilaveli  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu
6. HAPSAMAL proton transfer tuzunun  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu
7. Sülfonilamid bileşiğinin FT-IR spektrumu
8. Maleik anhidrit bileşiğinin FT-IR spektrumu
9. HSAMAL bileşiğinin FT-IR spektrumu
10. HAPSAMAL proton transfer tuzunun FT-IR spektrumu
11.  $[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3]$  kompleksinin FT-IR spektrumu
12.  $[\text{Co}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin FT-IR spektrumu
13.  $[\text{Ni}_2(\text{SAMAL})(\text{AP})_2(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})]$  kompleksinin FT-IR spektrumu
14.  $[\text{Cu}(\text{SAMAL})_4(\text{AP})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin FT-IR spektrumu
15.  $[\text{Zn}_2(\text{SAMAL})(\text{AP})(\text{OH})_3]$  kompleksinin FT-IR spektrumu
16. Fe/HAPSAMAL metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-Vis spektrumu
17. Co/HAPSAMAL metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-VİS spektrumu
18. Ni/HAPSAMAL metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-VİS spektrumu
19. Cu/HAPSAMAL metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-VİS spektrumu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1 a) Piridin b)Sülfonilamid c)HSAMAL d) 2-Aminopiridin yapıları.....	1
2.1 Aminlere örnekler ve adları.....	2
2.2 Heterohalkalı aminlere örnekler.....	3
2.3 Aminlerin aralarında ve suyla yaptıkları hidrojen bağları.....	3
2.4 Alkilaminyum iyonunun oluşumu.....	5
2.5 Gaz fazındaki bazı aminlerin baziklik sıralaması.....	5
2.6 Su fazındaki bazı aminlerin baziklik sıralaması.....	5
2.7 Amonyanın alkillenmesi.....	5
2.8 Nitro bileşiklerinin indirgenmesi.....	6
2.9 Nitro bileşiklerin indirgenmesiyle amin eldesi.....	6
2.10 Aminlerin indirgenmesi.....	7
2.11 Nitril, oksim ve amitlerin aminlere indirgenmesi.....	7
2.12 Oksimlerin sodyumla indirgenmesi.....	7
2.13 Aminlerin yükseltgenmesi.....	8
2.14 Primer aminin nitröz asitle tepkimesi.....	9
2.15 Sekonder aminlerin nitröz asitle tepkimesi.....	9
2.16 Tersiyer aminin nitröz asitle tepkimesi.....	9
2.17 Primer ve sekonder aminlerin sülfonil klorürlerle tepkimeleri.....	10
2.18 Piridinin yapısı .....	11
2.19 Piridinin H bağı.....	11
2.20 Piridinyum tuzları oluşum tepkimesi.....	12
2.21 2,3-en-1,5-dionun kondensasyonu.....	12
2.22 2,3-en-1,5-dionun kondensasyonu ve oksitlenmesi.....	12
2.23 2,3-en-1,5-dionun kondensasyonu ve oksitlenmesi.....	13
2.24 Simetrik piridin eldesi.....	13
2.25 Asimetrik piridin eldesi.....	14
2.26 Piridinden 2-aminopiridin eldesi.....	14
3.1 Aminoasitlerin genel yapısı.....	15
3.2 Aminoasitlerde karboksilat iyonu ve aminyum iyonu oluşumu.....	16
3.3 Bazı açıl klorürler.....	18
3.4 Ftalik anhidrit.....	19

## ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.5 Bazı esterlere örnekler.....	19
3.6 Laktonun oluşum mekanizması.....	20
3.7 Laktonların fazla asitle muamelesi.....	20
3.8 Laktit oluşumu.....	20
3.9 Bazı esterlere örnek.....	21
3.10 Laktamlara örnekler.....	21
3.11 Açıl klorürlerin sentezleri.....	22
3.12 Açıl klorürlerin genel tepkimeleri.....	22
3.13 Piridinli ortamda anhidrit eldesi.....	23
3.14 Karboksilik asit sodyum tuzundan anhidrit eldesi.....	23
3.15 Ftalik anhidrit eldesi.....	23
3.16 Anhidrit tepkimeleri.....	24
3.17 Esterleşmenin genel tepkimesi.....	24
3.18 Ftalik anhidritin esterleşme tepkimesi.....	24
3.19 Genel sabunlaşma tepkimesi.....	24
3.20 Nükleofilik katılma-ayrılma mekanizması.....	25
4.1 Genel sülfonilamid oluşum reaksiyonu.....	26
4.2 Sülfonilamidlerin iyonlaşma dengeleri.....	27
4.3 Sülfonilamidlerin hidroliz tepkimesi.....	27
4.4 Heteroaril halojenürden sübtitüe sülfonil amin sentezi.....	27
4.5 <i>N</i> -aril halojenürlerden sübtitüe sülfomol amin türevlerinin sentezi.....	28
4.6 Karbonik anhidraz enziminin dönüşümü.....	28
4.7 Karbonik anhidrazın katalitik mekanizması.....	29
5.1 Maleik anhidritin yapısı.....	30
5.2 Maleik anhidrit eldesi.....	30
6.1 Brønsted-Lowry asit-bazın nötralizasyon tepkimesi.....	31
7.1 HSAMAL sentezi.....	33
7.2 ((HAP) <sup>+</sup> (SAMAL) <sup>-</sup> ) tuzunun sentezi.....	34
9.1 HSAMAL bileşiğinin yapısı.....	46

**ŞEKİLLER DİZİNİ (Devam)**

<b><u>Sekil</u></b>		<b><u>Sayfa</u></b>
9.2	$((\text{HAP})^+(\text{SAMAL})^-)$ proton transfer tuzunun yapısı.....	46
9.3	$[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3]$ kompleksinin yapısı.....	47
9.4	$[\text{Co}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_2].\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin yapısı.....	47
9.5	$[\text{Ni}_2(\text{SAMAL})(\text{AP})_2(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})]$ kompleksinin yapısı.....	47
9.6	$[\text{Cu}(\text{SAMAL})_4(\text{AP})].2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin yapısı.....	48
9.7	$[\text{Zn}_2(\text{SAMAL})(\text{AP})(\text{OH})_3]$ kompleksinin yapısı.....	48

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Bazı aminlerin fiziksel özellikleri ve yapıları.....	4
3.1 Proteinlerde bulunan bazı amino asitler.....	16
3.2 Bazı organik asitler.....	17
3.3 Bazı dikarboksilli asitlerin fiziksel özellikleri.....	18
4.1 Karbonik anhidraz enziminin, CO <sub>2</sub> hidrasyon aktivitesi.....	29
7.1 Geçiş metal komplekslerinin fiziksel özellikleri.....	35
8.1 HSAMAL bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumunun kimyasal kayma değerleri δ(ppm).....	36
8.2 HAPSAMAL proton transfer tuzunun <sup>1</sup> H-NMR ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumunun kimyasal kayma değerleri δ(ppm).....	38
8.3 Başlangıçların ve tuzun bazı FT-IR bantları (cm <sup>-1</sup> ).....	39
8.4 Metal komplekslerinin bazı FT-IR bantları (cm <sup>-1</sup> ).....	40
8.5 Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz ve ICP-OES sonuçları.....	41
8.6 Tüm bileşiklerin DMSO içindeki UV spektrumları (nm(ε <sub>0</sub> )).....	42
8.7 Sentezlenen metal komplekslerinin iletkenlik ve manyetik duyarlılık .....	43
8.8 <i>In vitro</i> inhibisyon çalışmalarından elde edilen esteraz IC <sub>50</sub> ve K <sub>i</sub> değerleri...	44

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
°C	Santigrat derece
g	Gram
mL	Mililitre
Δ	Isı
%	Yüzde
M	Molarite
Hz	Hertz
cm <sup>-1</sup>	Dalga sayısı
nm	Nanometre
<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
CA	Karbonik anhidraz izoenzimi
hCA	İnsan karbonik anhidraz enzimi
DMSO	Dimetil sülfoksit
DMSO-d <sub>6</sub>	Dötero dimetil sülfoksit
FeSO <sub>4</sub> .7H <sub>2</sub> O	Demir(II) sülfat heptahidrat
Co(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O	Kobalt(II) asetat tetrahidrat
Ni(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O	Nikel(II) asetat tetrahidrat
Cu(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	Bakır(II) asetat monohidrat
Zn(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	Çinko(II) asetat dihidrat
AP	2-Aminopiridin
HSAMAL	4-Okso-4-((4-sulfomofilfenil)amino)büt-2-enoik asit
MAL	Maleik anhidrit
SA	Sülfonilamid
UV-Vis	Ultraviyole spektroskopisi
FT-IR	Fourier Transform İnfrared spektroskopisi
<sup>1</sup> H-NMR	Proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
<sup>13</sup> C-NMR	Karbon nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
ICP-OES	İndüktif eşleşmeli plazma optik emisyon spektrometresi

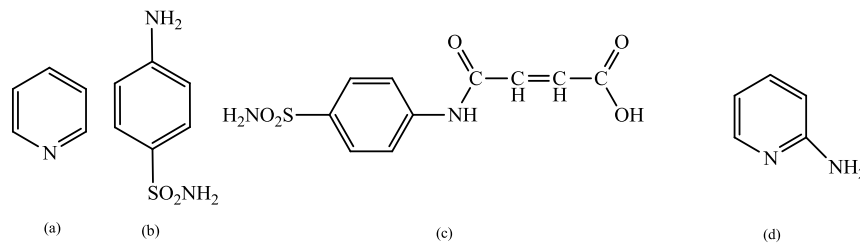
## 1. GİRİŞ

Aminler azot atomuna bir ya da daha fazla alkil veya aril grubunun bağlı olduğu bileşiklerdir. Piridin heterohalkalı aminlerde en yaygın olan bileşiktir (Şekil 1.1a). Piridin, ilk olarak 1849 yılında Anderson tarafından kemik yağının izole edilmesi ile bulunmuştur. Piridin halkası içeren bileşiklerin birçoğu doğada yaygın olarak bulunmaktadır ve ayrıca piridin birçok ilaç, boya ve alkolid'in yapısında da büyük bir rol oynamaktadır.

Sülfonilamidler (Şekil 1.1b) ilk olarak Gelmo tarafından 1907 yılında sentezlenmiştir. Sülfonilamidler baz halinde kokusuz, beyaz, acımsı, kristalize toz halindedirler. Sülfonilamidler, geniş spektrumlu, bakteriyostatik etkili ilaçlardır. Sülfonilamidler ve türevleri glokom, epilepsi, ülser ve bazı kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadırlar. Glokom hastalığının sebebi, göz içi basıncındaki bir yükselmedir. Glokom hastalığı için karbonik anhidraz enzimi önemlidir. Sülfonamidler karbonik anhidraz enzimine bağlanarak onu inaktive eder. Sülfonilamidlerin yapısındaki azot atomlarından birinin yerine çeşitli gruplar bağlanarak, etki gücü fazla olan çok sayıda sülfonilamid bileşikleri türetilir.

Proton transfer tepkimeleri, asit ve bazın nötralleşme tepkimeleridir. Bu tür tepkimelerde asitin protonu, bazın ortaklaşmamış elektronu tarafından transfer edilir. Böylece oluşan (+) ve (-) yüklerin bir araya gelerek oluşturdukları tuzlara proton transfer tuzları denir. Proton transfer tuzlarının, metal iyonları ile reaksiyona girerek oluşturdukları metal kompleksleri genellikle suda çözünebilen iyonik bileşiklerdir. Fizik, kimya ve biyokimyada en önemli temel işlemlerden biri olan proton transfer tepkimeleri, suyun öz iyonlaşması, asit-baz nötralizasyon reaksiyonu ve enzim katalizi gibi reaksiyonlarda önemli bir anahtar görevi görür.

Bu çalışmada kullanılan proton transfer tuzunun asidik bileşeni olan 4-okso-4-((4-sulfomilfenil)amino)büt-2-enoik asit (HSAMAL), yapısında karboksilik asit grubu ve sülfonilamid grubu bulunan bir organik asittir (Şekil 1.1c). Proton transfer tuzunun bazik bileşeni olan 2-aminopiridin (Şekil 1.1d), yapısında elektron verici azot atomu bulunduran bir amindir.



Şekil 1.1 a) Piridin b) Sülfonilamid c) HSAMAL d) 2-Aminopiridin yapıları



## 2. ORGANİK BAZLAR

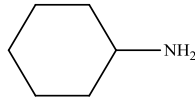
Organik bazlar, Lewis asit-baz tanımına göre bir çift elektron veren bileşiklerdir. Aminler organik bazların önemli bir kısmını oluşturur.

### 2.1 Aminler

Aminler azot atomuna bir ya da daha fazla alkil veya aril grubunun bağlı olduğu bileşiklerdir. Amino asitler, peptitler, proteinler, DNA ve RNA gibi bileşiklerin yapısında bulunan amino (-NH<sub>2</sub>) grubu bir çok önemli biyokimyasal olaylarda aktif rol alırlar (Fessenden and Fessenden, 1990).

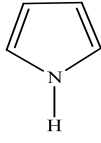
Aminlerin sistematik adlandırmasında NH<sub>2</sub> grubunun bağlandığı zincir ya da halka sisteminin adının sonuna -amin son eki eklenir. Aminler azota bağlanan alkil ya da aril grubunun sayısına bağlı olarak birincil (primer, örneğin RNH<sub>2</sub>), ikincil (sekonder, örneğin R<sub>2</sub>NH) ya da üçüncül (tersiyer, örneğin R<sub>3</sub>N) olarak üç grupta sınıflandırılırlar (Solomons and Fryhle, 1990).

Pek çok ikincil ve üçüncül aminler de benzer şekilde adlandırılır. Yaygın adlandırmada azota bağlı grupların adları belirtilir. Eğer azota ikisi ya da üçü de aynı olan organik gruplar bağlanmışsa di- ya da tri- ön ekleri kullanılır. Sistematik adlandırmada ise süstitüentin azota bağlı olduğunu belirtmek için süstitüent adının önüne *N*- ön eki yazılır (Şekil 2.1) (Solomons and Fryhle, 1990).

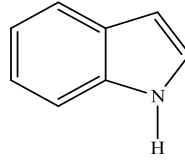
CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	
Metilamin	Etilamin	Sikloheksilamin
(Metanamin)	(Etanamin)	(Sikloheksanamin)
CH <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N
Etilmetilamin	Dietilamin	Trietilamin
( <i>N</i> -metiletanamin)	( <i>N</i> -etiletanamin)	( <i>N,N</i> -dietiletanamin)

**Şekil 2.1** Aminlere örnekler ve adları

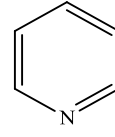
Heterohalkalı (heterosiklik) aminlerden önemli olanlarının yaygın adları vardır. Sistematik adlandırmada, karşılık gelen hidrokarbondaki karbon atomlarının yerine geçen azot atomlarını belirtmek için aza-, diaza-, triaza- ön ekleri kullanılır (Şekil 2.2) (Solomons and Fryhle, 1990).



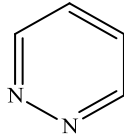
Pirrol (1-azasiklopenta-2,4-dien)



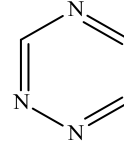
İndol (1-azainden)



Piridin (azabenzen)



1,2-diazabenzen



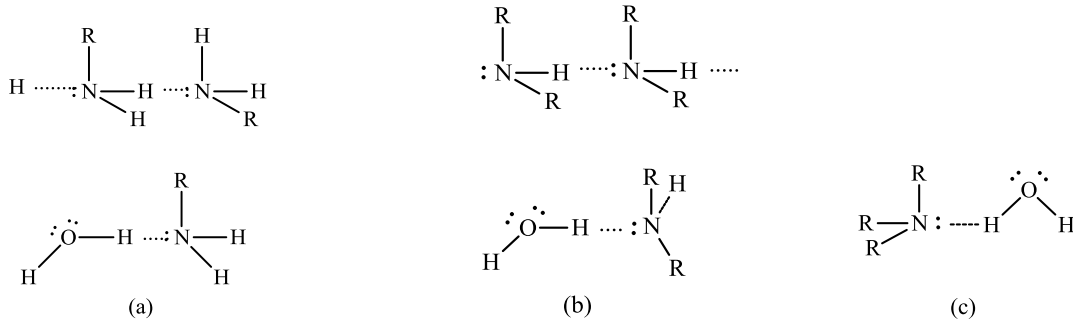
1,2,4-triazabenzen

**Şekil 2.2** Heterohalkalı aminlere örnekler

## 2.2 Aminlerin Özellikleri

### 2.2.1 Fiziksel özellikleri

Yapılarındaki elektronegatif azot atomundan dolayı aminler polar bileşiklerdir. Kaynama noktaları benzer molekül kütleli alkanlardan yüksek, alkollerden düşüktür. Primer ve sekonder aminler hem kendi molekülleri arasında hem de su molekülleri ile güçlü hidrojen bağları oluştururlar. Tersiyer aminler ise kendi aralarında hidrojen bağları oluşturması mümkün olmamasına rağmen su molekülleri ile hidrojen bağı yapabilirler (Şekil 2.3). Bu nedenle, tersiyer aminler benzer molekül kütleli primer ve sekonder aminlerden daha düşük sıcaklıklarda kaynarlar. Küçük molekül kütleli bütün aminler suda çok çözünürler (Çizelge 2.1) (Solomons and Fryhle, 1990).



**Şekil 2.3** Aminlerin aralarında ve suyla yaptıkları hidrojen bağları; a) primer amin, b) sekonder amin, c) tersiyer amin

**Çizelge 2.1** Bazı aminlerin fiziksel özellikleri ve yapıları

Adı	Yapısı	E.N. (°C)	K.N. (°C)	Suda Çözünürlüğü	pKa
<b>Primer Amin</b>					
Metilamin	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	-94	-6	Çok Çözünür	10,64
Etilamin	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-81	17	Çok Çözünür	10,75
Bütilamin	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-51	78	Çok Çözünür	10,61
Benzilamin	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	10	185	Az Çözünür	9,30
Anilin	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	-6	184	3,7	4,58
<b>Sekonder Amin</b>					
Dimetilamin	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	-92	7	Çok Çözünür	10,72
Dietilamin	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	-48	56	Çok Çözünür	10,98
Difenilamin	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NH	53	302	Çözünmez	0,80
<b>Tersiyer Amin</b>					
Trimetilamin	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N	-117	2,9	Çok Çözünür	9,70
Trietilamin	(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N	-115	90	14	10,76
<i>N,N</i> Dimetilalanilin	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3	194	Az Çözünür	5,06

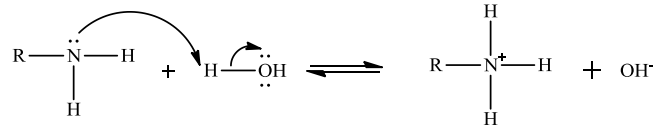
### 2. 2. 2 Aminlerin yapısı

Pek çok aminin azot atomu, amonyaktaki gibi sp<sup>3</sup> melezleşmesi yapmıştır. Üç alkil grubu ya da hidrojen atomları bir düzgün dörtyüzlünün üç köşesine bağlanır, dördüncü köşede ise bir elektron çifti bulunur. Aminin bu şekli, azota bağlı atomların yerleri dikkate alınarak, üçgen piramit diye adlandırılır.

### 2.2.3 Aminlerin bazlığı

Aminler nispeten zayıf bazlardır. Sudan daha güçlü baz olmalarına karşın, hidroksit iyonu, alkoksit iyonu ve karbanyonlardan çok daha zayıftırlar. Aminlerin bazlık kuvvetlerini karşılaştırmanın uygun bir yolu, eşlenik (konjuge) asitleri olan alkilaminyum iyonlarının asitlik sabitlerini ya da pKa değerlerini karşılaştırmaktır. Eğer amin kuvvetli bir baz ise, aminyum iyonu, protonu sıkıca tutacağından zayıf bir asit olacaktır (pKa değeri büyük olacaktır). Diğer yandan, amin zayıf bir baz ise, aminyum iyonu protonu sıkıca tutamayacak ve daha güçlü asit özelliği taşıyacaktır (pKa değeri küçük olacaktır) (Çizelge 2.1).

Aminlerin Çizelge 2.1’ de verilen bazlıklarını (asitliklerini) incelediğimizde, birçok alifatik aminin amonyaktan daha güçlü baz oldukları görülmektedir. Bunun nedenini alkil gruplarının elektron verme özelliğine bağlayabiliriz. Alkil grupları elektron sağlar ve asit-baz tepkimesinden oluşan alkilaminyum iyonunun pozitif yükünü moleküle dağıtarak kararlı kılarlar (Şekil 2.4) (Solomons and Fryhle, 1990).



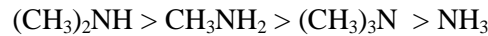
**Şekil 2.4** Alkilaminyum iyonunun oluşumu

Aminler gaz fazında ölçülen bazlık kuvvetlerinin metil grubu sayısı ile artması bu açıklamayı desteklemektedir (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5** Gaz fazındaki bazı aminlerin baziklik sıralaması

Aminlerin gaz fazındaki baziklik sırası sulu fazdakine uymaz. Aynı aminlerin sulu çözeltilerindeki bazlık sırası Çizelge 2.1 yardımıyla aşağıdaki gibidir (Şekil 2.6).

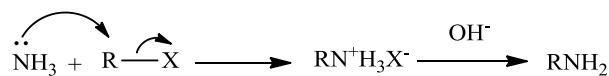


**Şekil 2.6** Su fazındaki bazı aminlerin baziklik sıralaması

## 2.3 Aminlerin Eldesi

### 2.3.1 Amonyakın alkillenmesi

Birincil aminlerin tuzları, amonyak ve alkil halojenürlerden nükleofilik yer değiştirme tepkimeleriyle elde edilebilirler. Amin tuzlarının bir baz ile etkileştirilmesi birincil aminleri verir (Şekil 2.7) (March and Jerry, 1985).

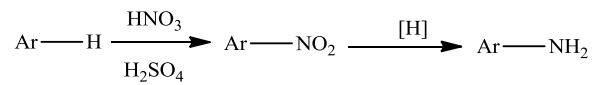


**Şekil 2.7** Amonyakın alkillenmesi

Bu yöntem, aminlerin çoklu alkillenmeleri nedeniyle, sentezlerde sınırlı bir uygulamaya sahiptir. Eğer ortamda aşırı alkil halojenür varsa, bu alkillenme ve proton aktarımının tekrarlanmasıyla, bir miktar tersiyer amin ve hatta biraz da kuarternar amonyum tuzu meydana gelir (Solomons and Fryhle, 1990).

### 2.3.2 Aromatik aminlerin, nitro bileşiklerinin indirgenmesiyle eldesi

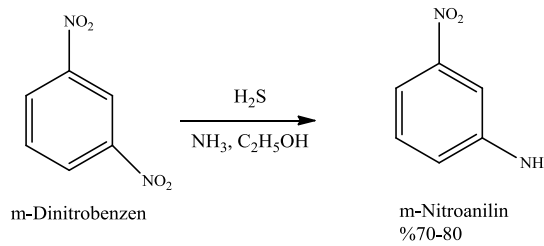
Aromatik aminlerin eldesinde en çok uygulanan yöntem, aromatik bileşiklerin nitrolanması ve sonra nitro grubunun amino grubuna indirgenmesidir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 Nitro bileşiklerinin indirgenmesi

Nitro gruplarının aminlere indirgenmesi çeşitli yollarla yapılabilir. En sık uygulanan yöntem, katalitik hidrojenleme ya da nitro bileşiğinin bir asit ve demir tozu ile tepkimeye sokulmasıdır. Asit yanında çinko, kalay ya da  $\text{SnCl}_2$  gibi bir metal tuzu da kullanılabilir. Nitro grubu amino grubuna indirgenirken  $6e^-$  alır.

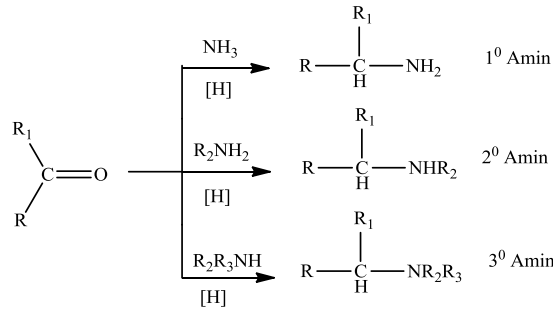
İki nitro grubundan birinin seçimli indirgenmesi çoğu kez sulu amonyak ya da alkol içerisinde hidrojen sülfür ile gerçekleştirilir (Şekil 2.9) (Baralt and Holy, 1984).



Şekil 2.9 Nitro bileşiklerin indirgenmesiyle amin eldesi

### 2.3.3 İndirgeyerek aminleme yöntemi ile primer, sekonder ve tersiyer aminlerin eldesi

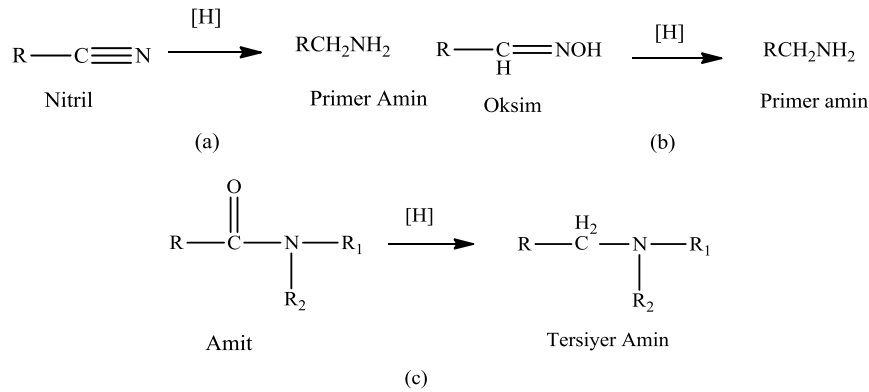
Aldehit ve ketonların amonyak ya da bir amin varlığında katalitik olarak ya da kimyasal olarak indirgenmesi aminleri verir (Şekil 2.10) (Solomons and Fryhle, 1990).



Şekil 2.10 Aminlerin indirgenmesi

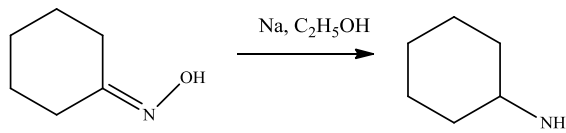
### 2.3.4 Primer, sekonder ve tersiyer aminlerin nitril, oksim ve amitlerin indirgenmesi ile eldesi

Nitriller, oksimler ve amitler aminlere indirgenebilirler. Nitril ve oksimlerin indirgenmesi primer aminleri, amitlerin indirgenmesi ise amidin yapısına göre primer, sekonder veya tersiyer aminleri verebilir (Şekil 2.11) (Solomons and Fryhle, 1990).



Şekil 2.11 (a) Nitril, (b) oksim ve (c) amitlerin aminlere indirgenmesi

İndirgemeler hidrojen ve bir katalizörle ya da  $\text{LiAlH}_4$  ile yapılabilir. Oksimler alkol içerisinde sodyumla elverişli şekilde indirgenirler (Şekil 2.12) (Gordon et al., 1984).



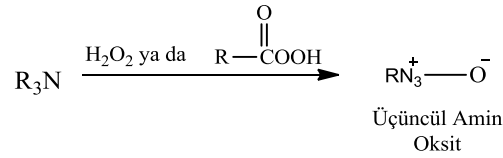
Şekil 2.12 Oksimlerin sodyumla indirgenmesi

## 2.4 Aminlerin Tepkimeleri

Aminlerin tepkime verebilmesinin temeli; azotun, üzerindeki ortaklaşmamış elektron çiftini başka atomlarla ortaklaşabilme özelliğine dayanır.

### 2.4.1 Aminlerin yükseltgenmesi

Primer ve sekonder alifatik aminlerin yükseltgenmesinden, karmaşık yan tepkimeler meydana gelir ve kompleks karışımlar elde edilir. Tersiyer aminler, amin oksitlere yükseltgenebilirler. Yükseltgenme tepkimesi hidrojen peroksit ya da bir peroksi asit kullanılarak yapılabilir (Şekil 2.13).



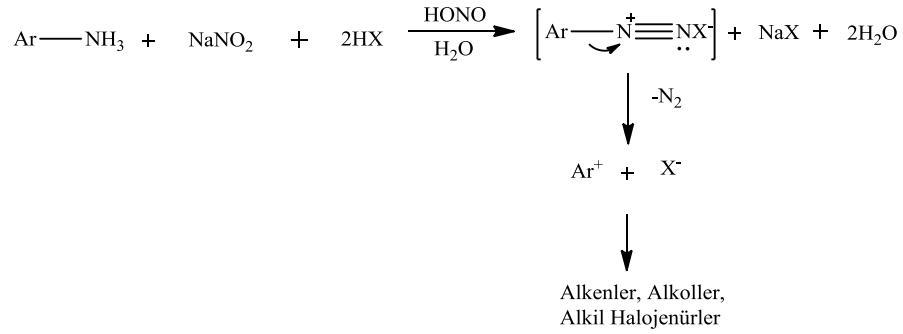
Şekil 2.13 Aminlerin yükseltgenmesi

Arilaminler, hava oksijeni dahil, çeşitli yükseltgenlerle çok kolay yükseltgenirler. Yükseltgenme sadece amino grubuyla sınırlı değildir, halka da yükseltgenir. Aromatik halkada amino grubu bulunduğu zaman, halka üzerindeki diğer grupların yükseltgenmesi gerçekleşmez. Çünkü böyle durumlarda önce halka yükseltgenir (Solomons and Fryhle, 1990).

### 2.4.2 Aminlerin nitröz asitle tepkimeleri

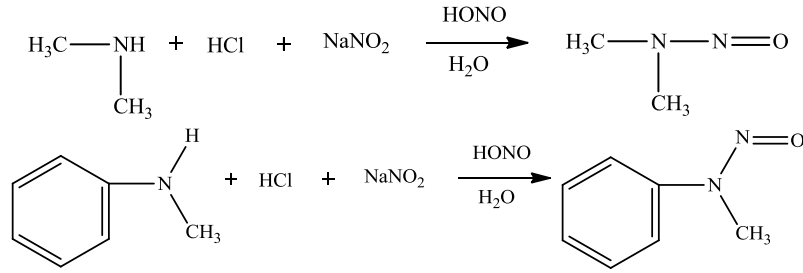
Nitröz asit (HONO) zayıf ve kararsız bir asittir. Genellikle, tepkime ortamında, sodyum nitrit (NaNO<sub>2</sub>) ile kuvvetli bir asidin sulu çözeltisinin etkileştirilmesinden elde edilir. Nitröz asit her sınıf aminle tepkime verir. Elde edilecek ürün, aminin primer, sekonder ya da tersiyer olmasına bağlı olduğu kadar, aminin alifatik ya da aromatik olmasına da bağlıdır.

Birincil alifatik aminler nitröz asit ile, diazolama denilen bir tepkime verirler. Oluşan ürünler çok kararsız alifatik diazonyum tuzlarıdır. Alifatik diazonyum tuzları düşük sıcaklıklarda bile hemen bozunurlar ve azot gazı çıkışıyla birlikte karbokasyonlar oluştururlar. Bu karbokasyonlar proton yitirerek aklenleri, H<sub>2</sub>O ile tepkiyerek alkoller ve X<sup>-</sup> ile tepkiyerek alkil halojenürleri verirler (Şekil 2.14).



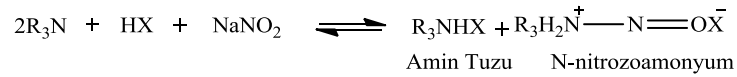
**Şekil 2.14** Primer aminin nitroz asitle tepkimesi

Sekonder alkil ve aril aminlerin her ikisi de nitroz asitle etkileşerek N-nitrozoaminleri verirler. N-nitrozoaminler tepkime karışımından genellikle sarı yağışmsı bir sıvı olarak ayrılırlar (Şekil 2.15) (Renouf, 1880).



**Şekil 2.15** Sekonder aminlerin nitroz asitle tepkimesi

Tersiyer alifatik aminler nitroz asit ile karıştırıldığında; tersiyer amin, bu aminin tuzu ve N-nitrozoamonyum bileşiği arasında bir denge meydana gelir.



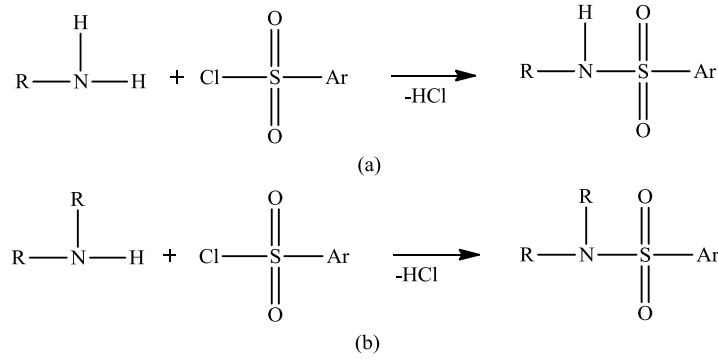
**Şekil 2.16** Tersiyer aminin nitroz asitle tepkimesi

N-nitrozoamonyum bileşikleri düşük sıcaklıklarda kararlı olmakla birlikte, yüksek sıcaklıklarda ve sulu asit çözeltilerinde bozularak aldehit ve ketonları verirler. Ancak bu tepkimenin sentezlerde fazla önemi yoktur.



### 2.4.3 Aminlerin sülfonil klorürlerle tepkimeleri

Primer ve sekonder aminler sülfonil klorürlerle tepkimeye girerek sülfamidleri verirler (Şekil 2.17).



Şekil 2.17 Primer (a) ve sekonder (b) aminlerin sülfonil klorürlerle tepkimeleri

## 2.5 Piridin

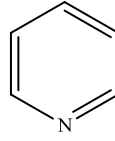
Piridin erime noktası  $-42\text{ }^{\circ}\text{C}$ , kaynama noktası  $115\text{ }^{\circ}\text{C}$  yoğunluğu  $0,98\text{ g/mL}$  olan ve kendine özgü kötü kokuya sahip olan bir bileşiktir. İlk olarak 1849 yılında Anderson tarafından kemik yağının izole edilmesi ile bulunmuştur (Anderson, 1849). Piridin halkası içeren bileşiklerin birçoğu doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Örneğin  $\text{B}_6$  vitamini ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat gibi biyokimyasal olarak büyük öneme sahip moleküllerin yapısında yer alır. Ayrıca piridin birçok ilaç, boya ve alkolid'in yapısında da büyük bir rol oynamaktadır (Acheson, 1979).

Piridin ve bazı türevleri kararlı ve az reaksiyon veren bileşiklerdir. Bir çok reaksiyonda baz olarak kullanılırlar. Piridin çözücü olarak da kullanılmaktadır (Fessenden and Fessenden, 1990).

### 2.5.1 Piridin'in özellikleri

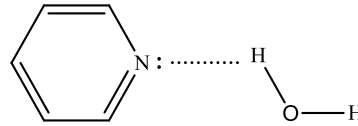
#### 2.5.1.1 Piridin'in yapısı ve fiziksel özellikleri

Piridin teorik olarak benzendeki bir  $=\text{CH}-$  grubunun  $=\text{N}-$  ile yer değiştirmesi sonucu oluşan ve basit formülü  $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$  olan heterohalkalı bir sistemdir (Şekil 2.18).



**Şekil 2.18** Piridin'in yapısı

Piridin yapısı elektronik olarak benzene benzer (Solomons, 2002). Burada halka beş karbon ve bir azot atomu içerir. Halka da bulunan C atomları  $sp^2$  hibritleşmesi yapmışlardır ve p orbitallerinde aromatik pi bulutuna katılan birer elektron taşırlar. Benzen ve piridin'in orbital gösterimi benzerdir. Azot atomu karbon atomuna benzer şekilde  $sp^2$  hibritleşmesi yapmıştır. Piridin, bağlanmadaki benzerlikten dolayı biçim olarak benzene benzer. Piridin düzlem yapıda olup geometrik şekli aşağı yukarı düzgün altıgendir. Aromatik özellik gösterdiği için katılma tepkimelerinden çok yer değiştirme tepkimeleri verme eğilimine sahiptir. Fakat piridin'de bir karbon yerine azot atomunun geçmesi benzenin özelliklerinden birçoğunu değiştirir. Benzen gibi organik çözücülerin birçoğuyla karışabilir. Fakat benzenin tersine suyla tamamen karışır. Bu durumun bir nedeni, piridin'in hidrojen bağı yapabilmesidir (Şekil 2.19) (Cristopher et al., 2011).

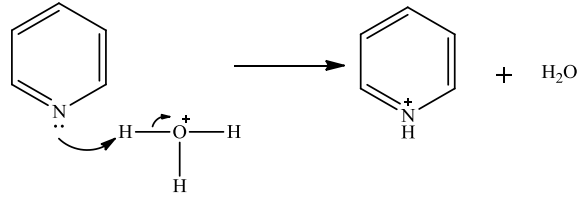


**Şekil 2.19** Piridin'in H bağı

Diğer bir nedeni piridin'in benzenden daha polar olmasıdır. Azot atomu karbone göre daha iyi bir elektron çekicidir. Bundan dolayı elektronlar halkadaki karbonlardan azota doğru kayar, azot kısmen negatifleşirken halkadaki karbonlar kısmen pozitifleşir (Cristopher et al., 2011).

### **2.5.1.2 Piridin'in bazikliği**

Piridin bir tersiyer amindir ve piridindeki azot atomunun  $sp^2$  melez orbitalinde ortaklaşmamış elektron çiftine sahip olmasından dolayı zayıf bir bazdır. Piridin asitlerle tepkimeye girerek piridinyum tuzlarını oluşturur (Şekil 2.20).



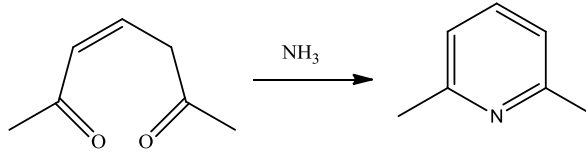
Şekil 2.20 Piridinyum tuzları oluşum tepkimesi

Piridin bazlığı alifatik aminlere göre çok daha zayıftır. Bunun başlıca nedeni azotun melezleşmesindeki farklılıktır. Piridinde azot üzerindeki  $sp^2$  melez orbitalinin s karakteri daha büyüktür ve bu orbitaldeki elektron çifti azot çekirdeğine daha fazla çekilir. Bundan dolayı da bazlığı azalır. Daha büyük s karakteri ortaklaşmamış elektron çiftinin piridindeki azot çekirdeğine daha yakın tutulması sonucu bazlığın azalması gözlenir (Hart et al., 1998).

## 2.5.2 Piridin sentez yöntemleri

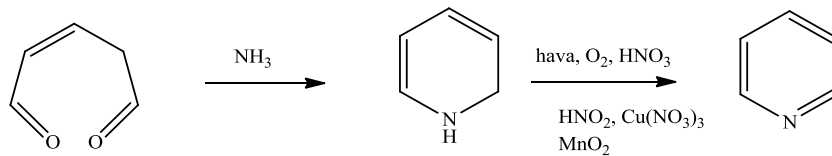
### 2.5.2.1 1,5-Dikarbonillerin kondensasyonu

Amonyak ile 2,3-en-1,5-dionun kondensasyonu en basit bir yaklaşımlardan biridir (Şekil 2.21) (Kelly and Liu, 1985).



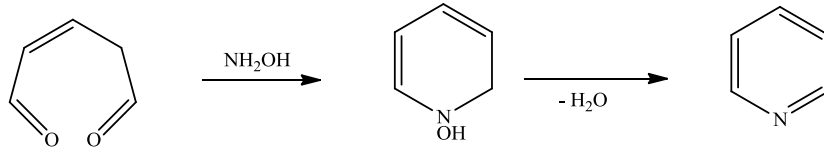
Şekil 2.21 2,3-en-1,5-dionun kondensasyonu

Diğer basit bir yaklaşım, 2,3-en-1,5-dionun kondensasyonunu oksitleme izler (Şekil 2.22) (Kelly and Liu, 1985).



Şekil 2.22 2,3-en-1,5-dionun kondensasyonu ve oksitlenmesi

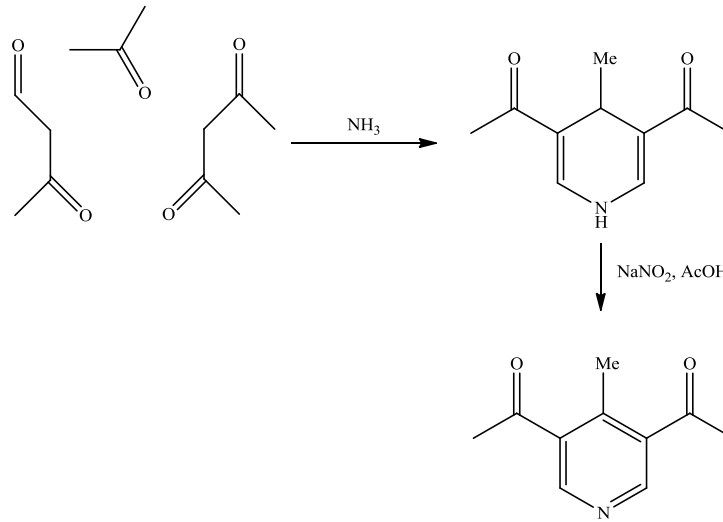
Oksidasyon basamağında amonyak yerine hidroksilaminin kullanılmasından sakınılmalıdır (Şekil 2.23) (Kelly and Liu, 1985).



Şekil 2.23 2,3-en-1,5-dionun kondensasyonu ve oksitlenmesi

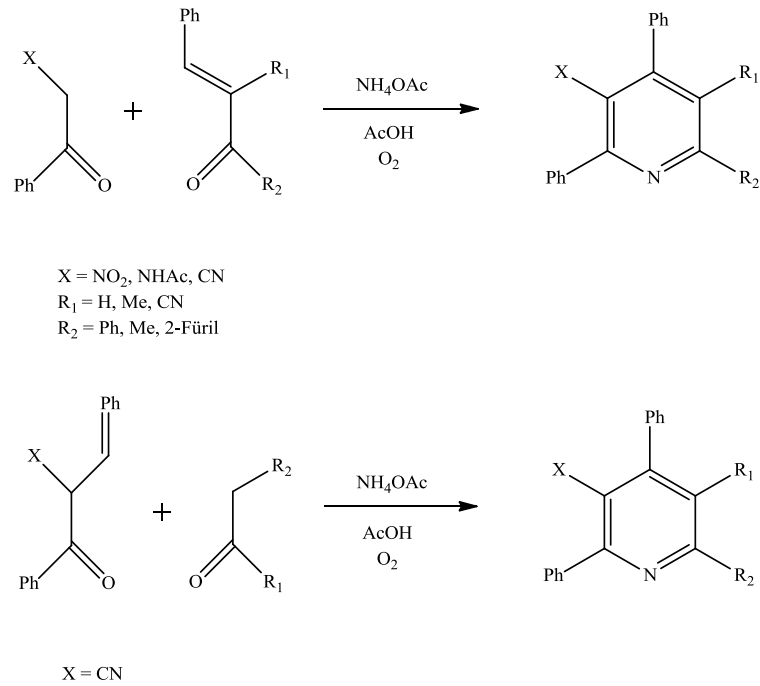
### 2.5.2.2 Karbonil bileşikleriyle aldehitlerin kondensasyonu ile piridin sentezi

Amonyak, 2 mol 1,3-dikarbonil ve bir aldehidin kondensasyonu simetrik piridinleri verir (Şekil 2.24) (Robinson et al., 1998).



Şekil 2.24 Simetrik piridin eldesi

Yukarıdaki reaksiyonun bir yada daha fazla kondensasyonu ile asimetrik piridinlerin sentezi sağlanabilir (Şekil 2.25) (Robinson et al., 1998).

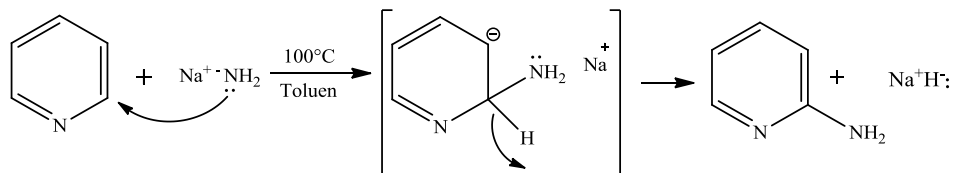


**Şekil 2.25** Asimetrik piridin eldesi

Bu yöntem ile piridin sentezine literatürde sıkça rastlanmaktadır (Eisner and Kuthan, 1972; Maguestiau et al., 1991; Vanden Eynde et al., 1992; Vanden Eynde, 1995; Vanden Eynde and Mayence, 2003; Xia and Wang, 2005; Kumar and Maurya, 2008; Sharma et al., 2006; Debache et al., 2008; Paolis et al., 2008, Ghosh et al., 2012, Guernon and Wu., 2011, Litvic' et al., 2012). Bu yönteme göre; ilk basamakta 1,4-dihidropiridini oluşturan amonyak,  $\beta$ -ketoester ve aldehydin reaksiyonudur. Daha sonraki basamak is oksidasyon basamağıdır.

### 2.5.2.3 Piridinden 2-aminopiridin eldesi

Piridin, sodyum amit ile tepkimeye girerek 2-aminopiridin verir (Şekil 2.25) (Solomons and Fryhle, 1990).



**Şekil 2.25** Piridinden 2-aminopiridin eldesi

### 3. ORGANİK ASİTLER

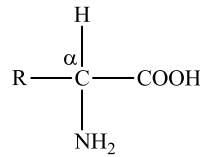
RCOOH genel formülü ile gösterilen organik asitler, bitki asitleri ve karboksilli asitler olarak da bilinmektedir. Genelde beş grup altında toplanmaktadırlar (Solomons and Fryhle, 1990).

**Monokarboksilli Asitler;** Molekül yapısında bir –COOH grubu içeren asitlerdir. Formik asit, asetik asit, doymuş ve doymamış yağ asitleri, valerik asit bu grup asitlere örnektir.

**Polikarboksilli Asitler;** Birden fazla karboksil grubu içeren bileşiklerdir. Düşük dereceli laksatif etkiye sahiptirler. Okzalik asit, süksinik asit ve fumarik asit bu gruba ait bileşiklerdir.

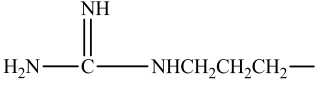
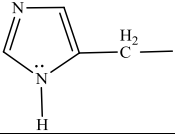
**Hidroksi Asitler;** Yapısında karboksil (COOH) grubu ve hidroksil (OH) grubu içeren bileşiklerdir. İçerdikleri karboksil ve hidroksil grupları ile hem asit hem de alkol özelliği gösterirler. Kalsiyum, magnezyum, bakır, mangan ve demir gibi katyonları etkin şekilde nötralize etmekte ve bu özellikleri sayesinde farmakolojik önem taşımaktadırlar. Sitrik asit, malik asit ve tartarik asit bu gruba ait asitlerdir. Bu asitler, meyve ve sebzelerde çoğunlukla serbest halde, ancak bir kısmı tuz, ester, glikozit gibi değişik bileşikler halinde, ancak daima suda erimiş halde bulunurlar (Cemeroğlu ve Acar, 1986).

**Amino Asitler;** Proteinlerin temel birimleridir. Bir amino asitte  $\alpha$  karbon atomuna bağlı bir karboksilik asit (-COOH) grubu ve amino (-NH<sub>2</sub>) grubu vardır (Şekil 3. 1). Diğer bağlı R grubu ise amino asitin çeşitliliğini gösterir (Tüzün, 1991). Proteinlerden elde edilebilen yirmi iki  $\alpha$ -amino asit vardır ve yan zincirlerinin yapılarına göre üç farklı gruba ayrılır. Bunlardan bazıları çizelge 3.1’de verilmiştir.



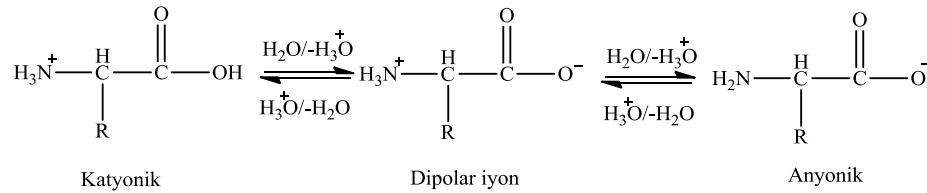
**Şekil 3.1** Aminoasitlerin genel yapısı

**Çizelge 3.1** Proteinlerde bulunan bazı amino asitler

R' nin Yapısı	İsim	pK <sub>a1</sub> α-CO <sub>2</sub> H	pK <sub>a2</sub> α-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	pK <sub>a3</sub> R grubu
<b>Nötr Amino Asitler</b>				
H-	Glisin	2.3	9.6	-
H <sub>3</sub> C-	Alanin	2.3	9.7	-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	Fenilalanin	1.8	9.1	-
H <sub>2</sub> NOCCH <sub>2</sub> -	Asparagin	2.0	8.8	-
H <sub>2</sub> NOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Glutamin	2.2	9.1	-
HS-CH <sub>2</sub> -	Sistein	1.7	10.8	8.3
<b>Bir Asidik (Karboksil) Grup İçeren R</b>				
HOOCCH <sub>2</sub> -	Aspartik Asit	2.1	9.8	3.9
HOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Glutamik Asit	2.2	9.7	4.3
<b>Bir Bazik Grup İçeren R</b>				
H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Lizin	2.2	9.0	10.5*
	Arginin	2.2	9.0	12.5*
	Histidin	1.8	9.2	6.0*

\* pK<sub>a</sub> R grubunun protonlanmış aminine aittir

Amino asitler hem bir bazik grup (-NH<sub>2</sub>) hem de bir asidik grup (-COOH) içerirler. Kuru katı haldeki amino asitler dipolar iyonlar olarak bulunurlar, bu şekilde karboksil grubu bir karboksilat iyonu (-COO<sup>-</sup>) olarak ve amino grubu da aminyum iyonu (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) olarak bulunur. Sulu çözeltilerde, dipolar iyon ile amino asidin anyonik ve katyonik şekilleri arasında bir denge oluşur (Şekil 3.2).

**Şekil 3.2** Amino asitlerde karboksilat iyonu ve aminyum iyonu oluşumu

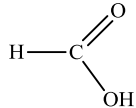
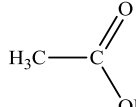
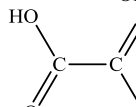
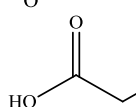
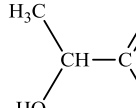
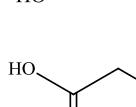
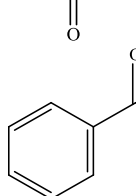
Bir çözeltilerde amino asidin baskın şekli, çözeltinin pH' sına ve amino asidin karakterine bağlıdır. Kuvvetli asidik çözeltide bütün amino asitler öncelikle katyonlar olarak, kuvvetli bazik çözeltilerde ise anyonlar olarak bulunurlar (Solomons and Fryhle, 1990).

Organik asitlerde, asitlik derecesi zincir uzunluğu ile azalır ve karboksil grubunun artan sayısı ile artar. Organik asitlerin sindirimi teşvik edici etkisi vardır. Aromanın etkinliğini düzeltirler. Asit tadı ile iştah açıcı ve serinletici etki gösterirler (Demirci ve Alpaslan, 1996).

Organik asitler, yaygın kullanılan isimlerinin yanında hakim olduğu yere bağlı olarak da adlandırılmaktadır. Çizelge 3.2’de bazı organik asitlerin sistematik adları ve yaygın kullanılan adları belirtilmiştir.

**Aromatik asitler;** bu grup asitler aromatik halka içermektedirler. Pek çoğu benzoik asit ve sinamik asitin türevleridir.

**Çizelge 3.2** Bazı organik asitler

Sistematik Adı	Yaygın Adı	Formülü
Metanoik Asit	Formik Asit	
Etanoik Asit	Asetik Asit	
Etandioik Asit	Okzalik Asit	
Propandioik Asit	Malonik Asit	
2-hidroksipropanoik Asit	Laktik Asit	
Bütandioik Asit	Süksinik Asit	
Benzenkarboksilik Asit	Benzoik Asit	

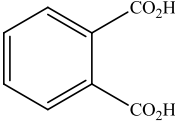
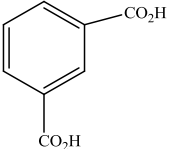
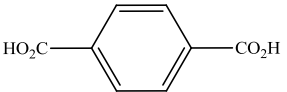
### 3.1 Dikarboksilik Asitler

Bir organik asit molekülüne ikinci bir -COOH grubunun girmesi o asitin erime noktasını yükseltir. Çift karbonlu diasitler daha simetrik olduklarından tek karbonludan daha



yüksek sıcaklıkta erirler. Önemli bazı dikarboksilik asitler ve pKa değerleri çizelge 3.3'de verilmiştir.

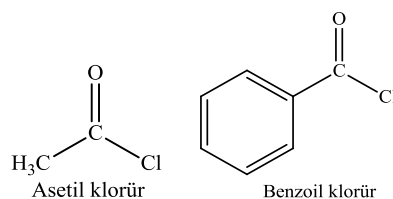
**Çizelge 3.3** Bazı dikarboksilli asitlerin fiziksel özellikleri

Yapısı	Yaygın Adı	E.N.(°C)	pKa <sub>1</sub> ***	pKa <sub>2</sub> ***
HO <sub>2</sub> C—CO <sub>2</sub> H	Oksalik Asit	189 boz.	1,2	4,2
HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	Malonik Asit	136	2,9	5,7
HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	Süksinik Asit	187	4,2	5,6
HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	Glutarik Asit	98	4,3	5,4
cis- HO <sub>2</sub> C—C=C—CO <sub>2</sub> H H      H	Maleik Asit	131	1,9	6,1
trans- HO <sub>2</sub> C—C=C—CO <sub>2</sub> H H      H	Fumarik Asit	287	3,0	4,4
	Ftalik Asit	206-208*	2,9	5,4
	İzoftalik Asit	345 – 348	3,5	4,6
	Tereftalik Asit	**	3,5	4,8

\* bozunma noktası, \*\* süblimleşme noktası, \*\*\*25°C

### 3.2 Açıl Klorürler

Açıl klorürlere asit klorürler de denir. Asit isminin sonundaki –ik asit kelimesinin düşürülüp –il klorür kelimesinin eklenmesiyle adlandırılır (Şekil 3.3).

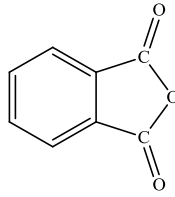


**Şekil 3.3** Bazı açıl klorürler

Açıl klorürler ve karboksilik anhidritler, karşılaştırılabilir molekül kütleli esterlerle aynı aralıkta kaynama noktasına sahiptirler.

### 3.3 Karboksilik Anhidritler

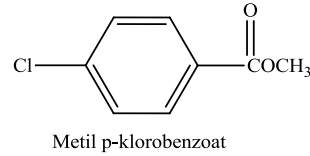
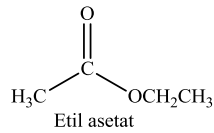
Anhidritler, karboksilik asitlerin sonundaki asit kelimesinin düşürülüp anhidrit kelimesinin eklenmesiyle adlandırılır (Şekil 3.4) (Solomons and Fryhle, 1990).



Şekil 3.4 Ftalik anhidrit

### 3.4 Esterler

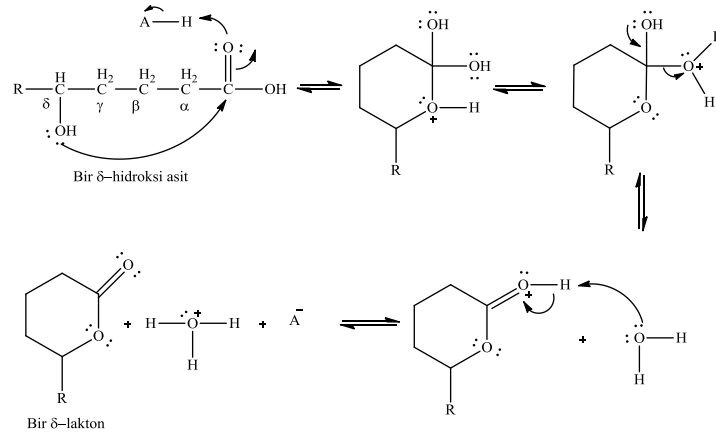
Esterlerin adı alkollerin (il son ekli) ve asitlerin (-at veya -oat son ekli) isimlerinden türetilir. Bu adlandırmada ismin alkolden türetilen kısmı önce gelir (Şekil 3.5) (Solomons and Fryhle, 1990).



Şekil 3.5 Bazı esterlere örnekler

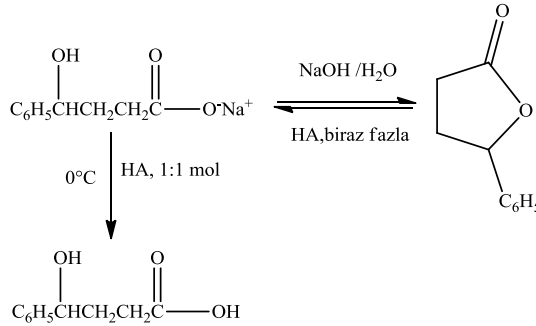
Esterler polar maddelerdir. Fakat oksijen atomlarına bağlı hidrojenleri olmadığı için kendi molekülleri arasında hidrojen bağı oluşturamazlar. Bunun sonucu olarak esterlerin kaynama noktaları aynı molekül kütleli asitler ve alkollere göre daha düşüktür.

Karboksilik asitlerin  $\gamma$  ve  $\delta$  karbon atomlarında hidroksil grupları olduğunda, molekül içi esterleşme tepkimesi sonucu  $\gamma$  veya  $\delta$  **laktonlar** olarak bilinen halkalı esterler oluşur. Tepkime asit katalizlidir (Şekil 3.6).



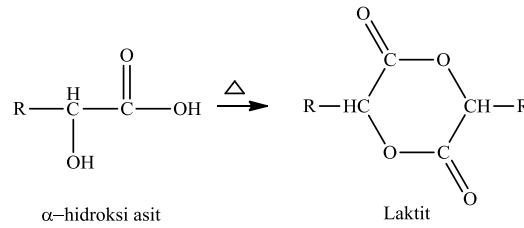
**Şekil 3.6** Laktonun oluşum mekanizması

Laktonlar sulu baz ile diğer esterlerde olduğu gibi hidrolizlenirler. Bununla birlikte, sodyum tuzlarının asitlendirilmesi, özellikle asidin fazlası kullanılırsa, tepkimenin tersine dönerek  $\gamma$  veya  $\delta$  laktonları oluşturmasına yol açabilirler (Şekil 3.7) (Solomons and Fryhle, 1990).



**Şekil 3.7** Laktonların fazla asitle muamelesi

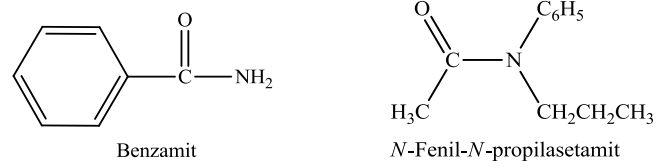
$\alpha$ -Hidroksi asitler ısıtıldığında laktitler denilen halkalı diesterler oluşur (Şekil 3.8).



**Şekil 3.8** Laktit oluşumu

### 3.5 Amitler

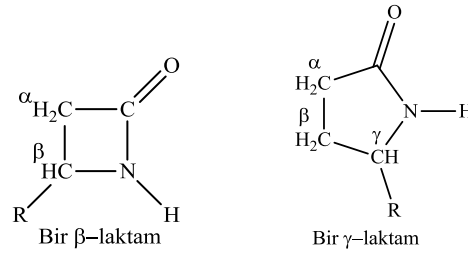
Azot atomu üzerinde süstitüye gruplar bulundurmayan amitler, asidin yaygın isminin sonundaki –ik asit veya sistematik adındaki – oik asit son ekinin düşürülerek amit kelimesinin eklenmesiyle adlandırılırlar. Amitlerin azot atomu üzerindeki alkil grupları, süstitüyent olarak adlandırılır ve süstitüent adına *N*- veya *N,N*-, ön eki ilave edilir (Şekil 3.9) (Solomons and Fryhle, 1990).



Şekil 3.9 Bazı esterlere örnek

Azot atomu üzerinde bir süstitüenti olan veya olmayan amit molekülleri birbirleri ile kuvvetli hidrojen bağları yapabilirler ve bunun sonucu olarak bu tür amitler yüksek erime ve kaynama noktalarına sahiptirler. *N,N*-disüstitüe amit molekülleri ise birbirleri ile kuvvetli hidrojen bağları oluşturmazlar. Bu nedenle daha düşük erime ve kaynama noktasına sahiptirler.

Halkalı amitler **laktamlar** olarak adlandırılırlar. Laktam halkasının büyüklüğü Yunan harfleri kullanılarak gösterilir (Şekil 3.10) (Solomons and Fryhle, 1990).



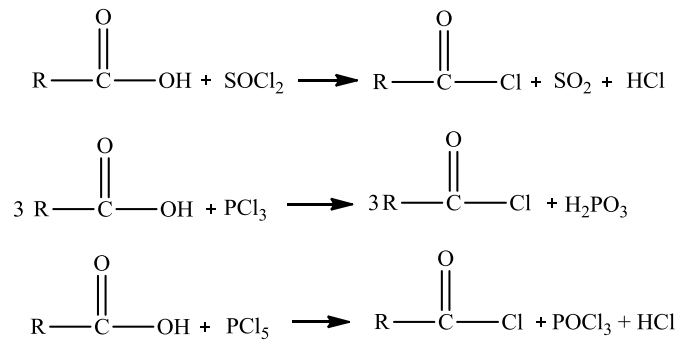
Şekil 3.10 Laktamlara örnekler

$\gamma$ -Laktamlar ve  $\delta$ -laktamlar,  $\gamma$  ve  $\delta$  amino asitlerden kendiliğinden oluşurlar.  $\beta$ -Laktamlar oldukça etkindirler, dört üyeli halkaları gergindir ve nükleofilik reaktiflerin varlığında kolayca açılırlar.

### 3.6 Karboksilik Asitlerin Tepkimeleri

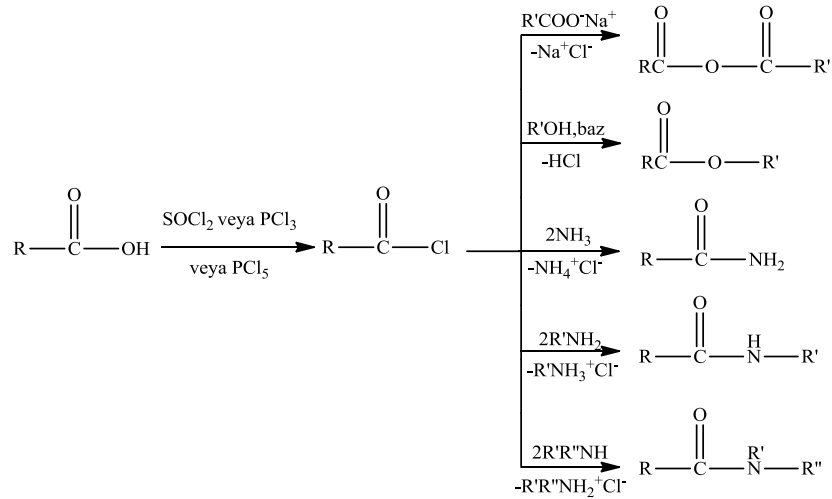
#### 3.6.1 Açıl klorürlerin eldesi ve tepkimeleri

Açıl klorürlerin, asit türevleri içerisinde en etkin türevlerdir, bu nedenle bu bileşiklerin sentezinde fosforik asitin asit klorürü, fosforöz asitin asit klorürü, sülfüröz asitin asit klorürü gibi özel reaktifler kullanılır. Bu reaktiflerin hepsi karboksilik asitlerle tepkimeye girerek iyi verimle açıl klorürleri oluştururlar (Şekil 3.11).



Şekil 3.11 Açıl klorürlerin sentezleri

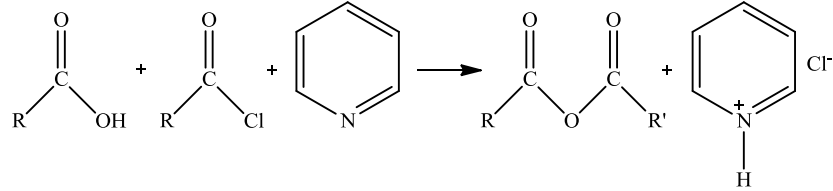
Açıl klorürler, açıl türevleri içerisinde en etkili olanlarıdır. Bundan dolayı daha az etkin olan türevlere kolayca dönüştürülürler (Şekil 3.12).



Şekil 3.12 Açıl klorürlerin genel tepkimeleri

### 3.6.2 Anhidritlerin eldesi ve tepkimeleri

Karboksilik asitler açıl klorürlerle piridinli ortamda tepkimeye girerek karboksilik asit anhidritlerini verir (Şekil 3.13).



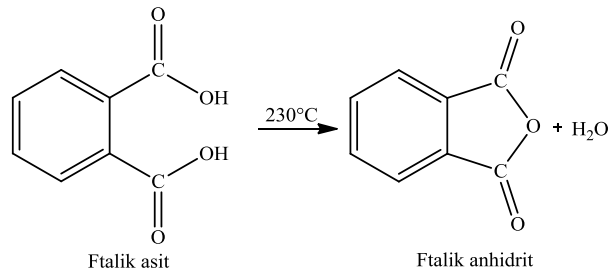
Şekil 3.13 Piridinli ortamda anhidrit eldesi

Karboksilik asitlerin sodyum tuzları da açıl klorürlerle tepkimeye girerek anhidritleri verir (Şekil 3.14).



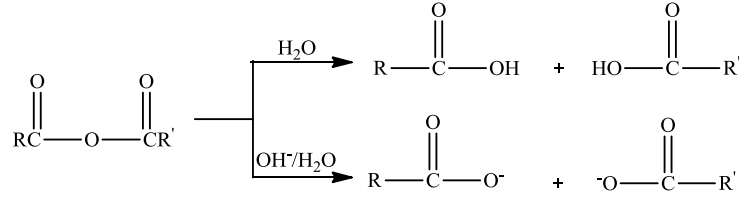
Şekil 3.14 Karboksilik asit sodyum tuzundan anhidrit eldesi

Halkalı anhidritler çoğu zaman basit bir yolla, uygun dikarboksilik asitlerin ısıtılmasıyla hazırlanabilir. Bu yöntem, sadece beş veya altı üyeli halkalı anhidritlerin eldesinde başarılıdır (Şekil 3.15).



Şekil 3.15 Ftalik anhidrit eldesi

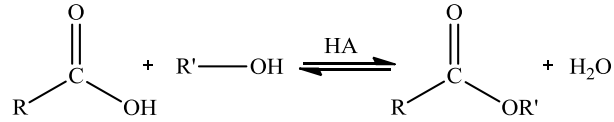
Karboksilik asit anhidritleri oldukça etkin bileşiklerdir. Bu nedenle esterlerin ve amitlerin hazırlanmasında kullanılabilirler. Karboksilik asit anhidritleri aynı zamanda hidroliz tepkimeleri de verirler (Şekil 3.16).



Şekil 3.16 Anhidrit tepkimeleri

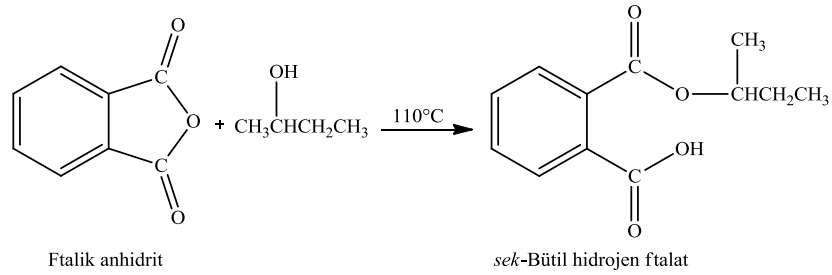
### 3.6.3 Esterlerle tepkimeleri

Karboksilik asitler alkollerle tepkimeye girerek, esterleşme olarak bilinen bir kondensasyon tepkimesi üzerinden esterleri verirler (Şekil 3.17).



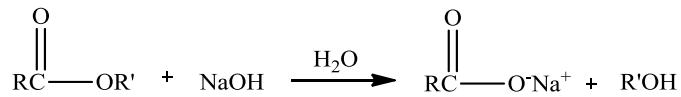
Şekil 3.17 Esterleşmenin genel tepkimesi

Halkalı anhidritler bir eşdeğer mol alkolle tepkimeye girerek hem ester hem de asit olan bileşikler oluştururlar (Şekil 3.18).



Şekil 3.18 Ftalik anhidritin esterleşme tepkimesi

Esterler sadece asidik hidroliz tepkimeleri değil aynı zamanda baz destekli hidroliz tepkimeleri de verirler. Baz destekli hidroliz tepkimeleri sabunlaşma olarak adlandırılır (Şekil 3.19).

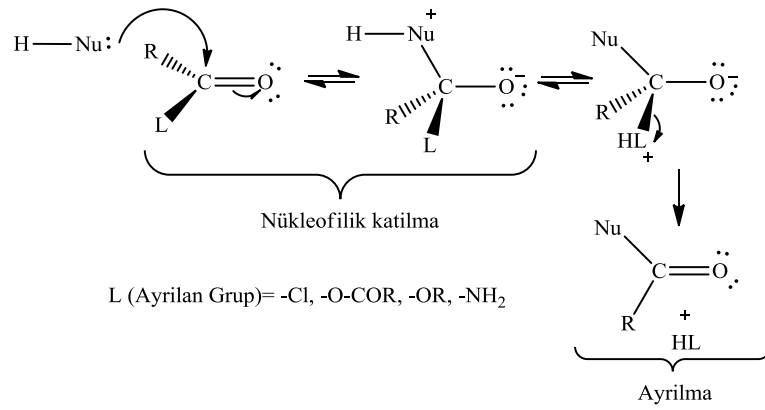


Şekil 3.19 Genel sabunlaşma tepkimesi

Karboksilat iyonu nükleofilik yer deęiřtirmede etkin değildir, çünkü negatif yüklüdür. Sonuç olarak, esterin baz destekli hidrolizi tersinir olmayan bir tepkimedir.

### 3.6.4 Karboksilik asitlerde nükleofilik katılma-ayrılma tepkimeleri

Karboksilik asitlerin tepkimeleri nükleofilik katılma-ayrılma mekanizmasıyla açıl (karbonil) karbonu üzerinden olur. Karboksilik asitlerin tepkimeleri Şekil 3.20'deki mekanizma üzerinden gerçekleşir.



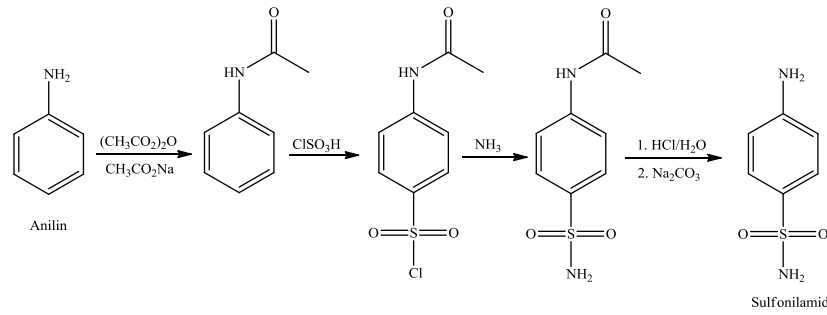
Şekil 3.20 Nükleofilik katılma-ayrılma mekanizması



## 4. SÜLFONİLAMİDLER

### 4.1 Sülfonilamidlerin Genel Özellikleri

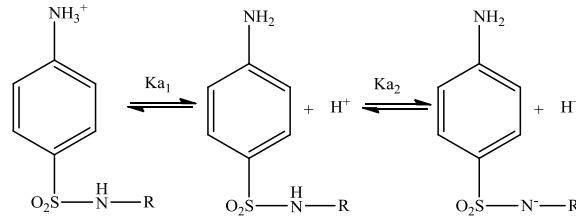
Labarotuvarda sülfonilamid Şekil 4. 1’de gösterildiği gibi sentezlenebilir. Sülfonilamid yapısı ilk olarak Gelmo tarafından 1907 yılında sentezlenmiştir (Gelmo P.). Türevleri ‘‘sülfonilamidler’’ adı altında toplanırlar ve bu bileşiklerde ana grubu, p-aminobenzensülfonilamid yapısı oluşturur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Genel sülfanilamid oluşum reaksiyonu

Yapıdaki azot atomlarından birinin yerine çeşitli gruplar bağlanarak, etki gücü fazla olan çok sayıda sülfonilamid bileşikleri türetilebilir. Bunlara örnek olarak asetamidbenzosülfonilamid verilebilir. Bakteriler üzerinde etkinlik için molekülde p-amino grubunun serbest olarak bulunması esastır (Bevill, 1988; Bywater, 1991; Spoo and Jim, 1995). Sülfonilamidler baz halinde kokusuz, beyaz, acı tatda, kristalize toz halindedirler. Işığa duyarlı olmaları dışında, genellikle dayanıklıdırlar. Su ve HCl’de çözünmezler, eter ve NaOH’de iyi çözünürler. Sülfonilamidler, geniş spektrumlu, bakteriyostatik etkili ilaçlardır. Gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara karşı yüksek aktivite gösterirler (Prescott and Baggot, 1993). Sülfonilamidler, bakterilerin üremesini durdurarak veya gelişmesini engelleyerek etkilerini gösterirler. Çok yüksek yoğunluklarda bakterileri öldürücü etki de oluşturabilirler. Özellikle, bakterilerin hızlı gelişme ve üreme dönemlerinde daha etkilidirler; çünkü, bu esnada hem bakteri ve parazite dışarıdan besin girişi fazladır hem de vücudun savunma sistemleri daha etkindir. Bu sebeple, sülfonilamidler özellikle akut hastalıklarında sıklıkla kullanılır (Allen et al, 1998).

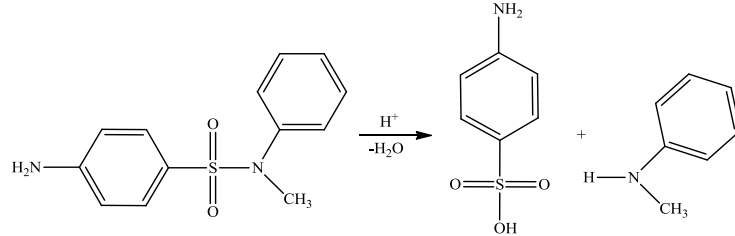
Sülfonilamidler,  $\text{SO}_2$  grubunun indüktif etkisinden dolayı amfoterik davranış gösterirler ve iyonlaşma adımları Şekil 4.2’deki gibidir.



Şekil 4.2 Sülfonamidlerin iyonlaşma dengeleri

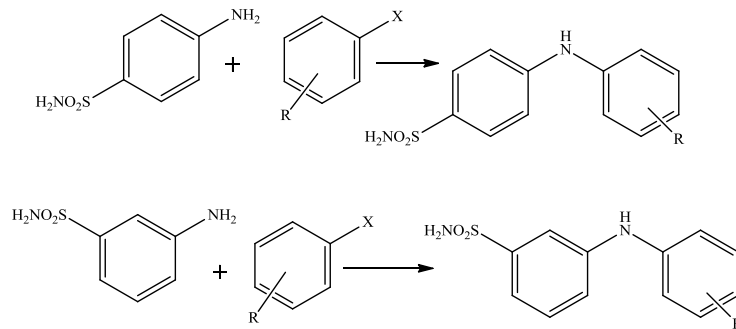
#### 4.2 Sülfonilamidlerin Tepkimeleri

Sülfonilamidler genellikle reaksiyon yatkınlığı olmayan bileşiklerdir. Sülfonilamidlerin hidroliz tepkimesi sonucunda sülfonik asit ve amin oluşur (Şekil 4.3).

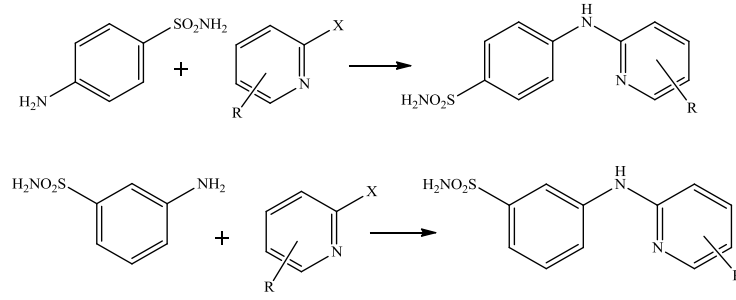


Şekil 4.3 Sülfonilamidlerin hidroliz tepkimesi

Lach ve ark. (2011), (3 veya 4)-aminobenzensülfonilamid ile *N*-aril halojenür (Şekil 4.4) veya heteroaril halojenürlerin (Şekil 4.5) tepkimesiyle süstitüe sülfomoil amin türevlerini sentezlemişlerdir.



Şekil 4.4 Heteroaril halojenürlerden süstitüe sülfomoil amin türevlerinin sentezi

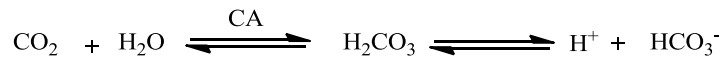


**Şekil 4.5** *N*-aril halojenürlerden sübtitüe sülfomoil amin türevlerinin sentezi

### 4.3 Sülfonilamidler ve Glokom Hastalığı

Glokom, çok sayıda hastalığı içine alan bir terimdir. Son yıllarda dünyada glokom hastası yetmiş milyon civarındadır. Bu hastalığın risk faktörleri; yaş, soy, yüksek göz tansiyonu, diyabet ve çeşitli miyop hastalıkları olup, bu hastalığın diğer bir riski de kalıtım yoluyla aktarılmasıdır. Fakat içlerinde en belirgin olanları yaş, soy ve yüksek göz tansiyonudur. Glokom hastalığının sebebi, göz içi basıncındaki bir yükselme olmasına rağmen, göz içi basıncı normal olan hastalarda glokom hastalığı ile karşı karşıya kalabilirler. Bu hastalığın tedavisi için genellikle sülfonilamid bileşikleri kullanılmaktadır. Glokom hastalığı için karbonik anhidraz enzimi önemlidir. Sülfonamidler, karbonik anhidraz enziminin Zn (II) aktif bölgesine bağlanarak enzimi inhibe ederler. Buna bağlı olarak glokom, epilepsi, ülser ve bazı kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadırlar (Supuran et al., 2000). Kandaki bikarbonat iyonu konsantrasyonu normalden fazla olduğu durumlarda glokom denen, gözün iç basıncının artmasına neden olan bir hastalık gelişir. Sülfonilamid inhibitörü karbonik anhidraz enzimine bağlanarak onu inaktive eder ve reaksiyonu durdurur.

Karbonik anhidraz enzimleri kanda CO<sub>2</sub> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ün birbirine dönüşümde, fizyolojik fonksiyonu bilinen hayvan ve bitkilerin ikisinde de keşfedilen enzimlerdir (Şekil 4.6). Karbonik anhidraz enzimi Roughton ve Meldrum tarafından 1933 yılında keşfedildi (Meldrum and Warter, 1993). 1992 yılında HCA I – HCA VII olarak tanımlanan insan karbonik anhidrazların sayısını en az yedi olduğu düşünülüyordu (Zeng ve Keneth, 1992).



**Şekil 4.6** Karbonik anhidraz enziminin dönüşümü

Supuran ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada memelilerde on dört değişik karbonik anhidraz izoenzimi keşfettiler. Bunların, karbondioksit hidrasyonları ve hücredeki yerleri

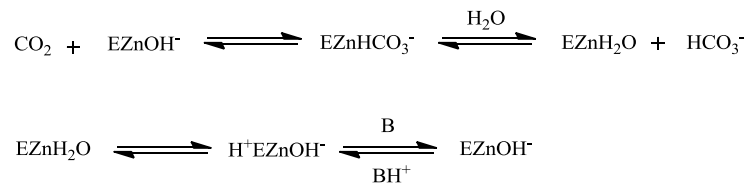
Çizelge 4.1’de verilmiştir (Supuran et al., 2000). CA-V enzimi, CA-V, CA-VA ve CA-VB olarak incelenir. Böylece toplam karbonik anhidraz enzim sayısı on altı olur. CA-VA düşük CA aktivitesine sahiptir, fakat hepatositlerin mitokondrisinde üre devri ve glukoneogenez gibi iki önemli metabolik proseste görev almaktadır. CA-VB izoenziminin insan kalp ve iskelet kasında bulunduğu düşünülmektedir. Deneysel çalışmalarla kanıtlanmamasına rağmen mitokondriyal CA-VA ve CA-VB izoenzimlerinin değişik fizyolojik roller oynadıkları düşünülmektedir.

**Çizelge 4.1** Karbonik anhidraz izoenzimleri, CO<sub>2</sub> hidrasyon aktiviteleri ve hücredeki yerleri

İzoenzim	Karbondiyoksit Hidrasyonu	Hücredeki Yeri
CA I	Düşük (CAII nin % 10’ u)	Sitoplazma
CA II	Yüksek	Sitoplazma
CA III	Çok düşük	Sitoplazma
CA IV	Yüksek	Hücre zarı
CA V	Orta - yüksek	Mitokondride
CA VI	Orta	Salgıda gizlenmiş
CA VII	Yüksek	Sitoplazma
CA-RP VIII	Akatalitik	Büyük olasılıkla sitoplazma
CA IX	Yüksek	Hücre zarında
CA-RP X	Akatalitik	Bilinmiyor
CA-RP XI	Akatalitik	Hücre zarı
CA XII	Düşük	Hücre zarı
CA XIII	Büyük olasılıkla yüksek	Bilinmiyor
CA XIV	Düşük	Hücre zarı

(CA-RP; Protein bağlı karbonik anhidraz enzimi)

#### 4.3.1 Karbonik anhidrazın yapısı ve çalışma mekanizması

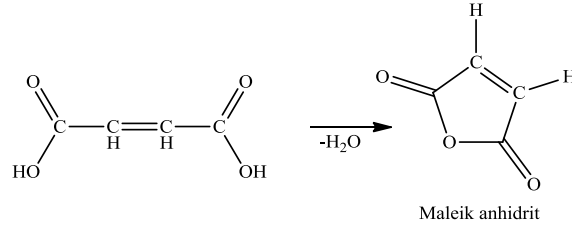


**Şekil 4.7** Karbonik anhidrazın katalitik mekanizması

Şekil 4.7’de gösterildiği gibi karbonik anhidrazın katalizi iki aşamada gerçekleşmektedir. Birinci aşamada enzimin karbondioksit bağlanması ve bikarbonat oluşması gözlenmektedir. İkinci aşama ise proton transferi ve enzimin tekrar başlangıçtaki haline dönmesini içerir (Pocker ve Sarkanen, 1978).

## 5. MALEİK ANHİDRİT

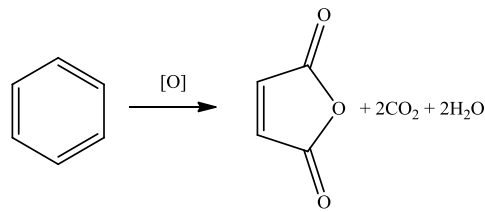
Maleik asitteki karboksil gruplarından bir mol su çıkması ile oluşan bir bileşiktir (Şekil 5.1).



**Şekil 5.1** Maleik anhidritin yapısı

Maleik anhidritin en büyük özelliği, radikal polimerleşmede kompleks oluşturmasıdır. Radikal polimerleşme, devamlılığı olan kontrollü polimerleşme mekanizmalarıdır. Kompleks oluşturucular ise kontrollü büyümeyi sağlayan ve istenilen molekül ağırlığına ulaşılmasına yardımcı olan reaktantlardır. Kompleks oluşturucular polimerleşme eğilimi düşük maddelerin polimerleşmesini sağlamak amacıyla kullanılırlar (Li et al., 1988).

Dört karbon atomu ve bir oksijen atomu içeren halkalı bir yapıya sahiptir ve 202 °C de bozunur. Asetonda çözünür, suda ise hidroliz olur. Yüksek sıcaklıkta katalizörle benzenin oksidasyonu ile üretilir (Şekil 5.2). Otomotiv, inşaat ve zirai endüstrilerde önemli bir yere sahip olan lif takviyeli plastikler için doymamış poliesterlerin üretiminde kullanılır.



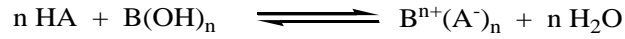
**Şekil 5.2** Maleik anhidrit eldesi

## 6. PROTON TRANSFER TUZLARI

Fizik, kimya ve biyokimyada en temel işlemlerden olan proton transfer tepkimeleri, suyun öziyonlaşması, asit-baz nötralizasyon tepkimesi ve enzim katalizi gibi reaksiyonlarda önemli bir anahtar görevi görür (MacDonald, et al., 2000).

Proton transfer tepkimelerinde asitin protonu, bazın ortaklaşmamış elektronu tarafından transfer edilir. Proton transfer tuzlarının, metal iyonları ile reaksiyona girerek oluşturdukları metal kompleksleri genellikle suda çözünebilen iyonik bileşiklerdir. Reaksiyon gerçekleşirken baz tarafından sağlanan elektron çifti kullanılır. Böylece oluşan (+) ve (-) yüklerin bir araya gelerek oluşturdukları tuzlara proton transfer tuzları denir (Aghabozorg, et al., 2009).

Brønsted asit-baz kavramı moleküller arasındaki proton transferi üzerine odaklanır. Brønsted-Lowry asiti (HA) ile Brønsted-Lowry bazının  $[B(OH)_n]$  proton transfer tepkimesine girmesi sonucunda tuz ve su molekülleri oluşur (Şekil 6.1). Bu tepkime “nötralizasyon tepkimesi” olarak adlandırılır.



**Şekil 6.1** Brønsted-Lowry asit-bazın nötralizasyon tepkimesi

Literatürde rastlanan proton transfer tuzlarında alifatik veya aromatik karboksilik asit ve aminler kullanılmıştır. Piperazin ile okzalik asit (Aghabozorg, et al., 2006); 4-(fenildiazanil)anilin ile tartarik asit (Smith, et al, 2010); 2-amino-6-metilpiridin ile 5-sülfosalisilik asit (Yenikaya, et al., 2011), 2-(aminometil)piridin, 3-(aminometil)piridin, 4-(aminometil)piridin bileşikleri ile 3,5-dinitrobenzoik asit (Ding et al., 2012); 2-amino-3-metilpiridin, etilendiamin ile 2,4-diklor-5-sülfamoilbenzoik asit (Yenikaya et al., 2010); 2-amino-4-metilpiridin ile 2,6-piridindikarboksilik asit (Büyükkıdan et al., 2011); 2-hidroksietilpiperazin ile 2,6-piridindikarboksilik asit (Büyükkıdan et al., 2012); 2-(4-piridin)benzimidazol ile 4-metilbenzoik asit (Novo et al., 1995) bunlar proton transfer tuzlarında kullanılan bazı asit-baz örnekleridir.

## 7. DENEYSEL ÇALIŞMA

### 7.1 Materyal

#### 7.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Bu çalışmada kullanılan, 2-aminopiridin (AP), sülfonilamid (SA), maleik anhidrit (MAL), metal tuzları [ $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ], etanol ve diğer çözücüler Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir.

#### 7.1.2 Analizlerde kullanılan cihazlar

$^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları, Anadolu Üniversitesi, Bitki İlaç ve Bilimsel Araştırma Merkezinde (AUBİBAM) bulunan 500 MHz UltraShield NMR Spektrometrisi ile  $d_6$ -DMSO çözücü ortamında alındı.

Elementel analiz çalışmaları, Atatürk Üniversitesi Fen Ed. Fakültesi, Kimya Bölümünde bulunan, LECO CHNS-932CORPORATION ST. JOSEPH MI USA Model elementel analiz cihazı ile yapıldı.

FT-IR çalışmaları, Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümünde bulunan BRUKER OPTICS VERTEX 70 cihazı ile ATR aparatı kullanılarak yapıldı.

ICP-OES çalışmaları, Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünde bulunan Perkin Elmer Optima 4300 DV ICP-OES cihazı ile yapıldı.

UV-Vis ölçümleri, Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünde bulunan SHIMADZU UV-2550 Spektrometresi ile 200-900 nm aralığında DMSO ortamında maddelerin  $10^{-3}$  M'lık çözeltileri kullanılarak yapıldı. Lambert-Beer eşitliğini kullanılarak  $\epsilon_0$  değerleri hesaplandı.

Molar iletkenlik ölçümleri, Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünde bulunan WTW Cond 315i/SET Model cihazı ile DMSO ortamında  $10^{-3}$  M'lık çözeltileri kullanılarak yapıldı.

Manyetik duyarlılık çalışmaları, Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünde bulunan Sherwood Scientific Magway MSB MK1 cihazı kullanılarak yapıldı. Numune tüpüne madde 1.5-2.5 cm yükseklikte toz halinde dolduruldu. Deneysel olarak manyetik duyarlılığı ( $\mu$ ) ve ortaklaşmamış elektron sayısı (n) aşağıdaki eşitlikler kullanılarak bulundu.

$$\mu = 2.828 \sqrt{\frac{C_{\text{ter}} \cdot l \cdot (R_d - R_b) \cdot T \cdot M_A \cdot 10^{-9}}{m_d - m_b}} \quad \text{ve} \quad \mu = \sqrt{n(n+2)}$$

$C_{\text{ter}}$ : Kalibrasyon sabiti ( $C_{\text{ter}} = 1.011$ ),

$l$ : Tüpe konulan maddenin yüksekliği (cm),

$R_d$ : Dolu tüpün gösterdiği direnç,

$R_b$ : Boş tüpün gösterdiği direnç,

$T$ : Çalışılan mutlak sıcaklık (K),

$M_A$ : Maddenin molekül kütlesi (g/mol),

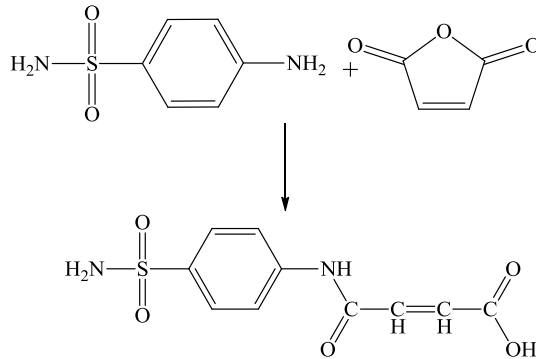
$m_d$ : Dolu tüpün ağırlığı (g),

$m_b$ : Boş tüpün ağırlığı (g).

## 7.2 Yöntem

### 7.2.1 4-okso-4-((4-sulfamoilfenil)amino)büt-2-enoik asit (HSAMAL) sentezi

10 mmol (1,72 g) sülfonilamid bir balonda 10 mL kuru asetonda çözüldü. 10 mmol (0,98 g) maleik anhidrit katı olarak çözelti üzerine ilave edildi. Maleik anhidrit, çözelti içerisinde çözüldüğünde çözeltinin rengi sarı oldu. Otuz dakikalık bir karıştırma işleminden sonra reaksiyon ortamında çöken sarı renkli katı süzüldü, kuru asetonda yıkandı ve kurutuldu (Şekil 7.1).

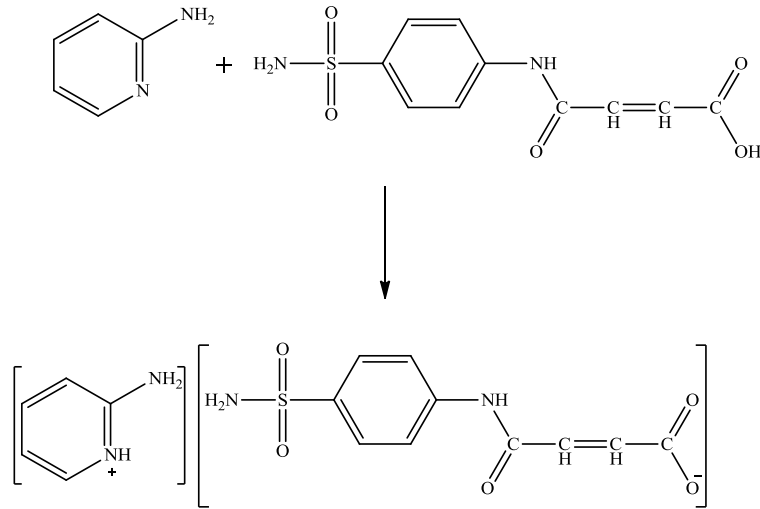


Şekil 7.1 HSAMAL sentezi



### 7.2.2 Proton transfer tuzunun (HAP)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> sentezi

10 mmol (1,18 g) AP bir balon içerisinde 20 mL etanolde çözüldü. 10 mmol (3,88 g) HSAMAL bileşiği ayrı bir balon içerisinde 20 mL etanolde çözüldü ve oda koşullarında 2-aminopiridin çözeltisi üzerine damla damla ilave edildi. 24 saatlik bir karıştırma işleminden sonra reaksiyon ortamında çöken beyaz renkli proton transfer tuzu süzüldü, etanol ile yıkandı ve kurutuldu (Şekil 7.2).



Şekil 7.2 (HAP)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> tuzunun sentezi

### 7.2.3 Geçiş metal komplekslerinin sentezi

Proton transfer bileşiği tuzundan 2 mmol (0,72 g) alınarak ve 25 mL su-etanol (1:1) ile bir balon içerisinde çözüldü. Geçiş metali tuzundan 1 mmol alınarak [0,27 g FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O; 0,25 g Co(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O; 0,25 g Ni(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O; 0,2 g Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O veya 0,22 g Zn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O] ayrı bir balonda 15 mL su içerisinde çözüldü. Çözülen metal tuzu damla damla proton transfer tuzu çözeltisinin üzerine ilave edildi. Yaklaşık 2 hafta çözeltide katı oluşumu gözlenmedi. Daha sonra metal kompleks çözeltileri 0,1 M NaOH ile bazik yapıldı (pH= 8-9). Sonra geçiş metal kompleks çözeltileri oda koşullarında 2 gün boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Bütün metal kompleks çözeltileri amorf olarak çöktü, süzüldü ve kurutuldu. Metal iyonlarından ikisinin (Fe(II) ve Co(II)) SAMAL ile kompleks bileşik yaptığı ICP-OES ve FT-IR çalışmaları ile anlaşılmıştır. Geçiş metal komplekslerinin fiziksel özellikleri Çizelge 7.1'de gösterilmiştir.

**Çizelge 7.1** Başlangıç, proton transfer tuzu ve geçiş metal komplekslerinin fiziksel özellikleri

BİLEŞİK	Kodu	Renk	Mol Kütlesi (g/mol)	Erime Noktası (°C)	Verim(%)
HSAMAL	1	Sarı	270.26	198-201	89
AP	2	Beyaz	94.11	122-126	-
(HAP) <sup>+</sup> (SAMAL) <sup>-</sup>	3	Beyaz	364.38	187-188	92
[Fe <sub>2</sub> (SAMAL)(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> (OH) <sub>3</sub> ]	4	Kahverengi	486.01	213*	43
[Co <sub>2</sub> (SAMAL)(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> (OH) <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O	5	Mor	492.19	268*	56
[Ni <sub>2</sub> (SAMAL)(AP) <sub>2</sub> (OH) <sub>4</sub> (H <sub>2</sub> O)]	6	Yeşil	643.91	328*	37
[Cu(SAMAL) <sub>4</sub> (AP)].2H <sub>2</sub> O	7	Siyah	1272.72	289*	48
[Zn <sub>2</sub> (SAMAL)(AP)(OH) <sub>3</sub> ]	8	Beyaz	545.17	307*	61

\* bozunma noktası

#### 7.2.4 *In vitro* inhibisyon çalışmaları

Bu çalışma Doç. Dr. Metin BÜLBÜL ve grubunun yardımı ile Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

##### 7.2.4.1 Sentezlenen bileşiklerin esteraz aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkilerinin incelenmesi

Yeni sentezlenen bileşiklerinin glokom hastalığı tedavisi için klinikte lokal olarak kullanılan miktar olan %1'lik çözeltileri ile CA enziminin esteraz aktiviteleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiştir. İnsan kanından elde edilen hCA I ve hCA II izoenzimleri için beş farklı uygun inhibitör konsantrasyonunda esteraz aktivite ölçümleri yapılmıştır. İnhibisyon etkisi olan bileşiklerin %Aktivite-[I] grafikleri çizilerek IC<sub>50</sub> değerleri hesaplanmıştır.

## 8. BULGULAR ve TARTIŞMA

### 8.1 <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR Spektrumu Sonuçları

Sentezlenen HSAMAL ve proton transfer tuzunun DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrum değerleri Çizelgeler 8.1 ve 8.2’de, spektrumları Ekler 1-6’da verilmiştir.

HSAMAL bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ek 1, Çizelge 8.1); 7.80 ppm’de gözlenen 4H’lık singlet pik benzen halkasındaki hidrojenlerden (2H<sub>8</sub>, 2H<sub>9</sub>) kaynaklanmaktadır. 1H’lık 6.50 ppm’de gözlenen doublet pik (H<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub> = 11.96 Hz) ile 6.36 ppm’de gözlenen 1H’lık doublet pik (H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub></sub> = 11.95 Hz) alken protonlarından (-CH=CH-) kaynaklanan piklerdir. Yapıda bulunan -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> hidrojenleri (H<sub>12</sub>) ve amit hidrojeni (H<sub>6</sub>) sırayla 7.30 ppm’de 2H’lık singlet ve 10.8 ppm’de 1H’lık singlet pik olarak gözlenmiştir. Yapıdaki karboksil grubunda bulunan proton (H<sub>1</sub>) ise 12.9 ppm’de 1H’lık singlet olarak gözlenmiştir. Örnek çözeltisi üzerine D<sub>2</sub>O ilavesinden sonra çekilen <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ek 2); H<sub>1</sub>, H<sub>6</sub> ve H<sub>12</sub> hidrojenleri gözlenmemiştir.

**Çizelge 8.1** HSAMAL bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumunun kimyasal kayma değerleri δ(ppm)

H <sub>1</sub>	12.9 (1H,s)	C <sup>2</sup>	168 ppm
H <sub>3</sub>	6.50 (1H,d) [ <sup>3</sup> J <sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub> = 11.96 Hz]	C <sup>3</sup>	137 ppm
H <sub>4</sub>	6.36 (1H,d) [ <sup>3</sup> J <sub>H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub></sub> = 11.95 Hz]	C <sup>4</sup>	119 ppm
H <sub>6</sub>	10.8 (1H,s)	C <sup>5</sup>	164 ppm
H <sub>8</sub> ,H <sub>9</sub>	7.80 (4H,s)	C <sup>7</sup>	139 ppm
H <sub>12</sub>	7.30 (2H,s)	C <sup>8</sup> C <sup>9</sup>	132, 131ppm
		C <sup>10</sup>	142 ppm

HSAMAL bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (Ek 3, Çizelge 8.1); 168 ppm’de gözlenen pik karboksil grubu karbonuna (-C<sup>2</sup>OOH), 164 ppm’de gözlenen pik ise amit grubunun karbon atomuna (C<sup>5</sup>) aittir. Sülfamoil grubunun bağlı olduğu karbon (-C<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) piki 142 ppm’de ve -NH grubuna bağlı karbon atomunun (C<sup>7</sup>) piki ise 139 ppm’de gözlenmiştir.

Aromatik bölgede bulunan diğer karbon atomlarının ( $C^8$  ile  $C^9$ ) pikleri ise 132 ve 131 ppm'de gözlenmiştir. Alken karbon atomları sırasıyla 137 ve 119 ppm'de ( $C^3$ ,  $C^4$ ) gözlenmiştir.

(HAP)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> proton transfer tuzunun <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ek 4, Çizelge 8.2); 7.90 ppm'de gözlenen 1H'lık doublet-doublet pik ( $H_{18}$ , [ $^3J_{H_{18}-H_{17}} = 5.07$  Hz,  $^4J_{H_{18}-H_{16}} \sim 3.00$  Hz]), 7.42 ppm'de gözlenen 1H'lık triplet-doublet pik ( $H_{17}$ , [ $^3J_{H_{17}-H_{18},H_{16}} = 7.20$  Hz,  $^4J_{H_{17}-H_{15}} = 2.98$  Hz ]), 6.50 ppm'de gözlenen 1H'lık triplet-doublet pik ( $H_{16}$ , [ $^3J_{H_{16}-H_{17},H_{15}} = 8.72$  Hz,  $^4J_{H_{16}-H_{18}} = 2.69$  Hz ]) ve 6.50 ppm'de gözlenen 1H'lık doublet-doublet pik ( $H_{15}$ , [ $^3J_{H_{15}-H_{16}} = 8.41$  Hz,  $^4J_{H_{15}-H_{17}} = 2.88$  Hz ]) tuzdaki piridin halkasının hidrojenlerinden kaynaklanmaktadır. Tuzdaki piridin halkasında bulunan amin grubu protonları ( $H_{19}$ ) 6.20 ppm'de 2H'lık singlet olarak gözlenmiştir. 1H'lık 6.36 ppm'de gözlenen doublet pik ( $H_3$ ,  $^3J_{H_3-H_4} = 12.14$  Hz) ile 6.33 ppm'de gelen 1H'lık doublet pik ( $H_4$ ,  $^3J_{H_4-H_3} = 12.11$  Hz) alken protonlarından (-CH=CH-) kaynaklanan piklerdir. 7.80 ppm'de gözlenen 4H'lık singlet pik ( $2H_8$ ,  $2H_9$ ) tuzdaki SAMAL grubunun benzen halkasındaki hidrojenlerden kaynaklanmaktadır. Yine aynı gruptaki amit hidrojeninden ( $H_6$ ) kaynaklanan pik 11.3 ppm'de 1H'lık singlet olarak ortaya çıkmıştır. Sülfomoil grubunda bulunan hidrojenlerden ( $H_{12}$ ) kaynaklanan pik ise 7.30 ppm'de 2H'lık singlet olarak gözlenmiştir. Tuzda yaklaşık 13 ppm civarında beklenen HSAMAL'a ait -COOH hidrojeni ( $H_1$ ) gözlenememiştir. Bu hidrojenin AP'deki  $N_{13}$ 'e transfer olduğu düşünülmektedir ( $H_{13}$ ). NMR spektrumu için hazırlanan tuz çözeltisinde asidik H'nin  $H_1 \rightleftharpoons H_{13}$  tersinir tepkimesine uğradığı düşünülmektedir. Bu nedenle  $H_1$  veya  $H_{13}$  NMR spektrumunda gözlenememiştir. Aynı tuzun katı örnek ile FT-IR spektrumu alındığında  $H_{13}$ 'ün varlığı belirlenmiştir. Örnek çözeltisi üzerine D<sub>2</sub>O ilavesinden sonra çekilen <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ek 5);  $H_6$ ,  $H_{12}$  ve  $H_{19}$  hidrojenleri de döteryum ile yer değiştirdikleri için gözlenememiştir.

Bu çalışmada hazırlanan proton transfer tuzunun; AP ve HSAMAL oranı <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki integrasyon oranlarından yararlanarak 1:1 olarak bulunmuştur.

Tuzun <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (Ek 6); 168 ppm'de gözlenen pik karboksil grubundaki karbondan ( $C^2OO^-$ ) ve 164 ppm'de gözlenen pik ise amid grubuna bağlı karbon atomuna ( $C^5$ ) aittir. 142 ppm'de gözlenen pik benzenin -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> grubuna bağlı karbon atomundan ( $C^{10}$ ), 139 ppm'de gözlenen pik ise benzenin -NH grubuna bağlı karbon atomundan ( $C^7$ ) kaynaklanmaktadır. Yapıda bulunan aromatik karbon atomları 159 ( $C^{14}$ ), 147 ( $C^{18}$ ), 138 ( $C^{15}$ ), 132 ( $C^9$ ), 131 ( $C^8$ ), 112( $C^{17}$ ) ve 109 ( $C^{16}$ ) ppm'de ortaya çıkmıştır. Alken karbon atomları ise 119 ( $C^4$ ) ve 127 ( $C^3$ ) ppm'de gözlenmiştir.

**Çizelge 8.2** (HAP)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> proton transfer tuzunun <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumunun kimyasal kayma değerleri δ(ppm)

H <sub>19</sub>	6.20 (2H,s)	C <sup>2</sup>	168 ppm
H <sub>18</sub>	7.90 (1H,dxd) [ <sup>3</sup> J <sub>H18-17</sub> = 5.07 Hz, <sup>4</sup> J <sub>H18-16</sub> = 2.38 Hz ]	C <sup>3</sup>	127 ppm
H <sub>17</sub>	7.42 (1H,txd) [ <sup>3</sup> J <sub>H17-18</sub> = 7.20 Hz, <sup>4</sup> J <sub>H17-15</sub> = 2.98 Hz ]	C <sup>4</sup>	119 ppm
H <sub>16</sub>	6.50 (1H,txd) [ <sup>3</sup> J <sub>H16-17,15</sub> = 8.72 Hz, <sup>4</sup> J <sub>H16-18</sub> = 2.69 Hz ]	C <sup>5</sup>	164 ppm
H <sub>15</sub>	6.50 (1H,dxd) [ <sup>3</sup> J <sub>H15-16</sub> = 8.41 Hz, <sup>4</sup> J <sub>H15-17</sub> = 2.84 Hz ]	C <sup>7</sup>	139 ppm
H <sub>13</sub>	Gözlenemedi	C <sup>8</sup>	131 ppm
H <sub>3</sub>	6.36 (1H,d) [ <sup>3</sup> J <sub>H3</sub> = 12.14 Hz]	C <sup>9</sup>	132 ppm
H <sub>4</sub>	6.33 (1H,d) [ <sup>3</sup> J <sub>H4</sub> = 12.11 Hz]	C <sup>10</sup>	142 ppm
H <sub>6</sub>	11.3 (1H,s)	C <sup>14</sup>	159 ppm
H <sub>8</sub> H <sub>9</sub>	7.80 (4H,s)	C <sup>15</sup>	138 ppm
H <sub>12</sub>	7.30 (2H,s)	C <sup>16</sup>	109 ppm
		C <sup>17</sup>	112 ppm
		C <sup>18</sup>	147 ppm

## 8.2 FT-IR Sonuçları

(HAP)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> proton transfer tuzu, başlangıç maddeleri (HSAMAL ve AP) ve metal kompleks bileşiklerinin FT-IR değerleri Çizelge 8.3 ve 8.4’de, spektrumları Ekler 7-15’de verilmiştir. Spektrumlarda önerilen yapıları destekleyen titreşim bantları mevcuttur.

(HAP)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> proton transfer tuzunun FT-IR spektrumunda, ν(N-H) gerilmelerinden kaynaklanan şiddetli titreşim bantları 3442 ve 3303 cm<sup>-1</sup>, HSAMAL da 3352, 3263 ve 3212 cm<sup>-1</sup>, AP de 3447 ve 3307 cm<sup>-1</sup> gözlenmiştir. Tuzda 2707 ve 2549 cm<sup>-1</sup>’de gözlenen zayıf ν(N<sup>+</sup>-H) titreşim bantlarının gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir. Tuz ve başlangıç maddelerinin yapılarındaki alken ve aromatik ν(C-H) gerilmelerinden kaynaklanan zayıf titreşim bantları, 3060-3013 cm<sup>-1</sup> ve 3083-3063 cm<sup>-1</sup> aralığında ortaya çıkmaktadır. ν(C=O) gerilmelerinin titreşim bantları HSAMAL’da 1695 cm<sup>-1</sup> (amit) ve 1630 cm<sup>-1</sup> (asit) de gözlenirken, (HAP)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> da 1677 cm<sup>-1</sup> (amit) ve 1633 cm<sup>-1</sup> (asit) gözlenmektedir. 1581-1401 cm<sup>-1</sup> aralığındaki titreşim bantları yapılarındaki ν(C=N) ve ν(C=C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. HSAMAL da 1191 ve 1162 cm<sup>-1</sup>, (HAP)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup>’da ise 1332 ve 1161 cm<sup>-1</sup> de gözlenen titreşim bantları ise ν(S=O) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca AP

ve (HAP)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup>'da piridin halkasının dalgalanma titreşimi sırasıyla 751 ve 768 cm<sup>-1</sup>'de gözlenmiştir.

**Çizelge 8.3** Başlangıçların ve tuzun bazı FT-IR bantları (cm<sup>-1</sup>)

	SA	MAL	1	2	3
v(OH)	-	-	2900(br)	-	-
v(NH <sub>2</sub> )	3478(s)	-	3352(m)	3447(s)	3432(s)
	3375(s)		3263(m)	3307(s)	3303(s)
	3267(s)		3212(w)		
	3216(w)				
v(NH) <sup>+</sup>	-	-	-	-	2707(m)
					2590(w)
					2549(m)
v(C-H) <sub>Ar</sub>	3063(w)	-	3068(w)	3073(m)	3083(w)
v(C-H) <sub>Alk.</sub>	-	3060(m)	3013(w)	-	3041(m)
v(C=O) <sub>asit</sub>	-	1783(s)	1695(m)	-	1677(m)
v(C=O) <sub>amit</sub>	-	-	1630(m)	-	1633(s)
v(C=N)	1629(s)	1591(w)	1549(s)	1601(s)	1581(s)
v(C=C)	1595(s)	1566(w)	1496(s)	1561(s)	1561(s)
	1557(s)	1462(w)	1468(s)	1492(s)	1496(s)
	1503(s)		1425(s)	1443(s)	1408(s)
	1439(w)		1401(s)		
v(S=O)	1313(s)	-	1191(w)	-	1332(s)
	1148(s)		1162(s)		1161(s)
v(Py)	-	-	-	751(s)	768(s)

(br; yayvan, s; şiddetli, m; orta şiddetli, w; zayıf)

Metal komplekslerinin FT-IR spektrumlarında, yapıdaki su ve (OH)<sup>-</sup> gruplarından kaynaklanan v(O-H) titreşimleri 3433-3394 cm<sup>-1</sup> de gözlenmiştir. Fe(II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II) metal kompleksleri için v(N-H) grubundan kaynaklanan gerilim pikleri 3359-3103 cm<sup>-1</sup> aralığında gözlenmiştir. Co(II) metal kompleksinde ise v(N-H) grubundan kaynaklanan gerilim pikleri yayvan v(O-H) gerilim piklerinin altında kaldığı için gözlenememiştir. Tüm metal komplekslerin önerilen yapılarında gözlenmesi gereken alken ve aromatik v(C-H) pikleri de v(O-H) gerilim piklerinin altında kaldığı için gözlenememiştir. v(C=O) gerilmesinin titreşim bantları, Fe(II) kompleksi için 1655 cm<sup>-1</sup> (amit) ve 1638 cm<sup>-1</sup> (asit), Co(II) kompleksi için 1667 cm<sup>-1</sup> (amit) ve 1634 cm<sup>-1</sup> (asit), Ni(II) kompleksi için 1674 cm<sup>-1</sup> (amit) ve 1630 cm<sup>-1</sup> (asit), Cu(II) kompleksi için 1692 cm<sup>-1</sup> (amit) ve 1659 cm<sup>-1</sup> (asit) ve Zn(II) kompleksi için 1667 cm<sup>-1</sup> (amit) ve 1638 cm<sup>-1</sup> (asit) dir. Tüm metal komplekslerinde; 1690-1344 cm<sup>-1</sup> aralığında aromatik (ve alken) v(C=C) ve v(C=N) gerilmeleri, 1260-1069 cm<sup>-1</sup> aralığında v(S=O) gerilmeleri, 565-520 cm<sup>-1</sup> ve 477-422 cm<sup>-1</sup> aralığında M-O ve M-N gerilmeleri gözlenmiştir. Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinde piridin halkasına ait dalgalanma titreşimi 768-695 cm<sup>-1</sup> aralığında

gözlenirken, bu pikler Fe(II) ve Co(II) komplekslerinde gözlenmemiştir. Bu durum Fe(II) ve Co(II)'nin tuz yerine sadece SAMAL ile kompleks yaptığını göstermektedir.

**Çizelge 8.4** Metal komplekslerinin bazı FT-IR bantları (cm<sup>-1</sup>)

	4	5	6	7	8
v(OH)	3394(br)	3433(br)	3416(br)	3428(br)	3409(br)
v(NH <sub>2</sub> )	3359(w)	-	3303(w)	3351(w)	3305(w)
	3313(w)		3272(w)	3312(w)	3272(w)
	3296(w)		3235(w)	3232(w)	3239(w)
	3251(w)		3113(w)	3103(w)	3180(w)
v(C-H) <sub>Ar</sub>	-	-	-	-	-
v(C-H) <sub>Alk.</sub>	2919(w)	2926(w)	2926(w)	2956(m)	2919(w)
v(C=O) <sub>asit</sub>	1655(m)	1667(w)	1674(m)	1692(m)	1667(m)
v(C=O) <sub>amit</sub>	1638(m)	1634(w)	1630(w)	1659(m)	1638(m)
v(C=N)	1487(m)	1591(s)	1592(s)	1690(s)	1637(s)
v(C=C)	1344(s)	1562(s)	1563(s)	1590(s)	1561(s)
		1545(s)	1493(s)	1529(s)	1497(s)
		1493(s)	1405(s)	1442(s)	1435(m)
v(S=O)	1157(w)	1187(m)	1259(m)	1260(m)	1258(w)
	1115(w)	1157(m)	1187(w)	1158(m)	1183(w)
	1069(w)	1124(w)	1157(s)	1095(s)	1136(m)
v(Py)	-	-	768(w)	732(s)	695(s)
v(M-O)	565(s)	520(w)	548(w)	537(m)	556(w)
v(M-N)	422(s)	431(w)	477(w)	438 (m)	468(w)

(br; yayvan, s; şiddetli, m; orta şiddetli, w; zayıf)

### 8.3 Elementel Analiz ve ICP-OES Sonuçları

(HAP)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> proton transfer tuzunun Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metal komplekslerinin ICP-OES sonuçları ve HSAMAL'ın elementel analiz sonuçları Çizelge 8.5'de verilmiştir. Deneysel olarak elde edilen değerlerin hem teorik elementel analiz değerleri ile hem de diğer spektroskopik çalışmalar sonucu ortaya konulan yapılar ile uyum içinde olduğu gözlenmiştir.

ICP-OES sonuçlarına göre, FeSAMAL ve CoSAMAL komplekslerinde SAMAL:Metal oranları 1:2, NiHAPSAMAL, CuHAPSAMAL ve ZnHAPSAMAL komplekslerinde HAP:SAMAL:Metal oranı ise sırasıyla 2:1:2, 1:4:1, 1:1:2 olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlardan Fe(II) ve Co(II) komplekslerinde AP kompleks oluşumuna katılmadığı düşünülmektedir.

**Çizelge 8.5** Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz ve ICP-OES sonuçları

Bileşik	Kapalı formülü	% Deneysel (% Teorik)				
		C	H	N	S	M
HSAMAL	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	43.86 (44.44)	3.73 (3.73)	10.32 (10.37)	11.70 (11.86)	-
[Fe <sub>2</sub> (SAMAL)(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> (OH) <sub>3</sub> ]	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>11</sub> SFe <sub>2</sub>	-	-	-	-	22.98 (23.04)
[Co <sub>2</sub> (SAMAL)(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> (OH) <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>11</sub> SCo <sub>2</sub>	-	-	-	-	23.95 (23.01)
[Ni <sub>2</sub> (SAMAL)(AP) <sub>2</sub> (OH) <sub>4</sub> (H <sub>2</sub> O)]	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O <sub>9</sub> SNi <sub>2</sub>	-	-	-	-	18.23 (17.90)
[Cu(SAMAL) <sub>4</sub> (AP)].2H <sub>2</sub> O	C <sub>45</sub> H <sub>48</sub> N <sub>10</sub> O <sub>22</sub> S <sub>4</sub> Cu	-	-	-	-	4.99 (4.97)
[Zn <sub>2</sub> (SAMAL)(AP)(OH) <sub>3</sub> ]	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> SZn <sub>2</sub>	-	-	-	-	23.99 (24.50)

#### 8.4 UV-Vis Sonuçları

Sentezlenen başlangıç maddelerinin, proton transfer tuzunun ve metal komplekslerinin DMSO çözücüsü içinde alınan UV-Visible absorpsiyon spektrumları ve  $\epsilon_0$  değerleri Çizelge 8.6, spektrumları ise Ekler 16-19'de verilmiştir.

(HAP)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> ve metal komplekslerinin DMSO içinde alınan spektrumlarında  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişleri tuz için 315 ve 309 nm; Fe(II) kompleksi için 288 ve 273 nm; Co(II) kompleksi için 379 ve 284 nm; Ni(II) kompleksi için 383 ve 296 nm; Cu(II) kompleksi için 301 ve 241 nm; Zn(II) kompleksi için 292 ve 285 nm olarak gözlenmiştir. Komplekslerdeki metal iyonunun d $\rightarrow$ d elektronik geçişleri, Fe(II) kompleksi için 728 nm; Co(II) kompleksi için 776 nm; Ni(II) kompleksi için 764 nm; Cu(II) kompleksi için 745 nm'de gözlenmiştir. Zn(II) kompleksinde, Zn(II) iyonu d<sup>10</sup> yapılı olduğu için d $\rightarrow$ d geçişi gözlenmemiştir.

Çalışılan tüm bileşiklerin UV-Vis spektrumları incelendiğinde, n $\rightarrow$  $\pi^*$  elektronik geçişlerine rastlanmamıştır. Bu geçişlerin, şiddetli  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişlerinin altında kaldığı düşünülmektedir. Ayrıca  $\pi \rightarrow \pi^*$  ve d $\rightarrow$ d geçiş şiddetlerinin ( $\epsilon_0$ ) beklenen değerler aralığında olduğu gözlenmiştir.



**Çizelge 8.6** Tüm bileşiklerin DMSO içindeki UV spektrumları (nm( $\epsilon_0$ ))

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>		
	301(43400)	327(43400)	315(37760)		
	290(33540)	303(43400)	309(31090)		
<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	
288(26470)	379(210)	383(440)	301(36700)	292(13650)	
273(6490)	284(1730)	296(4290)	241(4150)	285(12710)	
728(20)	776(60)	761(350)	74(220)	-	

### 8.5 Manyetik Duyarlılık Ve Molar İletkenlik Sonuçları

Sentezlenen metal komplekslerinin deneysel ve teorik manyetik duyarlılık sonuçları Çizelge 8.7’de verilmiştir. Deneysel olarak elde edilen değerler ile teorik değerlerin ve önerilen yapıların uyum içerisinde olduğu gözlenmiştir.

Sentezlenen  $[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3]$  kompleksinin manyetik duyarlılığı deneysel olarak 8.95 BM bulunmuştur. 8 eşleşmemiş elektron için hesaplanan manyetik duyarlılık değeri 8.94 BM’dir (Çizelge 8.7). Buradan, 2 Fe(II) iyonu ( $d^6$ ), 2 ligand molekülü ile kompleks oluştururken her bir Fe(II) iyonunun üzerinde dört eşleşmemiş elektron taşıdığı söylenebilir.

Sentezlenen  $[\text{Co}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  kompleksinin manyetik duyarlılığı deneysel olarak 6.8 BM bulunmuştur. 6 eşleşmemiş elektron için hesaplanan manyetik duyarlılık değeri 6.93 BM’dir (Çizelge 8.7). Buradan, 2 Co(II) iyonu ( $d^7$ ), 2 ligand molekülü ile kompleks oluştururken her bir Co(II) iyonunun üzerinde üç eşleşmemiş elektron taşıdığı söylenebilir.

Sentezlenen  $[\text{Ni}_2(\text{SAMAL})(\text{AP})_2(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})]$  kompleksinin manyetik duyarlılığı deneysel olarak 4.84 BM bulunmuştur. 4 eşleşmemiş elektron için hesaplanan manyetik duyarlılık değeri 4.9 BM’dir (Çizelge 8.7). Buradan, 2 Ni(II) iyonu ( $d^8$ ), 2 ligand molekülü ile kompleks oluştururken her bir Ni(II) iyonunun üzerinde iki eşleşmemiş elektron taşıdığı söylenebilir.

Sentezlenen  $[\text{Cu}(\text{SAMAL})_4(\text{AP})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin manyetik duyarlılığı deneysel olarak 1.67 BM bulunmuştur. 1 eşleşmemiş elektron için hesaplanan manyetik duyarlılık değeri 1.73 BM’dir (Çizelge 8.7). Buradan, Cu(II) iyonu  $d^9$  elektronik dağılımına sahip olduğu söylenebilir.

Sentezlenen  $[\text{Zn}_2(\text{SAMAL})(\text{AP})(\text{OH})_3]$  kompleksinin manyetik duyarlılığına bakılmadı. Bunun nedeni ise, Zn(II) iyonunun  $d^{10}$  elektronik dağılıma sahip olmasıdır.

DMSO çözücüsü içinde ( $10^{-3}$  M) yapılan iletkenlik ölçümleri Çizelge 8.7’de verilmiştir. İletkenlik ölçümleri sonucunda yapılarında tamamlayıcı iyon bulunmayan  $[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3]$ ,  $[\text{Ni}_2(\text{SAMAL})(\text{AP})_2(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})]$  ve  $[\text{Zn}_2(\text{SAMAL})(\text{AP})(\text{OH})_3]$  komplekslerinin iletkenlikleri DMSO çözücüsü içinde sırasıyla 37.5, 3.8 ve 4.0  $\mu\text{S}/\text{cm}$  olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar kompleks yapılarının beklediği gibi iyonik olmadığını göstermektedir. Yapılarında tamamlayıcı iyon bulunan  $[\text{Co}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$  ve  $[\text{Cu}(\text{SAMAL})_4(\text{AP})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  komplekslerinde iletkenlik sonuçları DMSO içerisinde 11.2 ve 3.9  $\mu\text{S}/\text{cm}$  olarak gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre bütün komplekslerin iyonik olmadığı bulunmuştur (Geary, 1971) ve buda önerilen yapıları desteklemektedir.

**Çizelge 8.7** Sentezlenen metal komplekslerinin iletkenlik ve manyetik duyarlılık değerleri (BM: Bohr magnetonu, n: ortaklaşmamış elektron sayısı,  $\Omega$ :  $\mu\text{S}/\text{cm}$ )

	Manyetik duyarlılık değerleri (BM)				İletkenlik değerleri ( $\Omega$ )
	$\mu_{\text{Deneyysel}}$	$\mu_{\text{Teorik}}$	n	$d^x$	DMSO
$[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3]$	8.95	8.94	8	$d^6$	37.5
$[\text{Co}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	6.80	6.93	6	$d^7$	11.2
$[\text{Ni}_2(\text{SAMAL})(\text{AP})_2(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})]$	4.84	4.90	4	$d^8$	3.8
$[\text{Cu}(\text{SAMAL})_4(\text{AP})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.67	1.73	1	$d^9$	3.9
$[\text{Zn}_2(\text{SAMAL})(\text{AP})(\text{OH})_3]$	0	0	0	$d^{10}$	4.0

### 8.6 *In vitro* İnhibisyon Çalışmalarının Sonuçları

Başlangıç maddelerinin (SA, MAL, HSAMAL, AP), sentezlenen proton transfer tuzu, metal kompleksleri ve kontrol bileşiği olan asetazolamid (AAZ) karbonik anhidraz izoenzimleri olan hCA I ve hCA II nin esterez aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkileri *in vitro* olarak çalışılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar MAL ve AP’nin hem hCA I hem de hCA II üzerinde herhangi bir inhibisyon etkisine sahip olmadığını göstermiştir. SA, HSAMAL ve sentezlenen türev bileşikler ise bu enzimler üzerinde inhibisyon etkisi göstermiştir. Çizelge 8.8’deki değerlere bakıldığında HSAMAL’ın inhibisyon etkisinin zayıf olduğu, ancak  $(\text{HAP})^+(\text{SAMAL})^-$  proton transfer tuzunun ise kayda değer bir şekilde güçlü inhibisyon etkisi gösterdiği anlaşılmaktadır. Proton transfer tuzunun metal kompleksleri de tuzun kendisine benzer şekilde güçlü inhibisyon potansiyeline sahiptir. Bu değerler kontrol bileşiği olan AAZ ile kıyaslandığında yeni sentezlenen bileşiklerin inhibisyon etkisinin AAZ den daha fazla olduğu görülmektedir. Proton transfer tuzu ve metal komplekslerinin  $\text{IC}_{50}$  ve  $\text{K}_i$  değerleri arasında çok büyük farklılıklar bulunmamakla birlikte en güçlü inhibisyon etkisini

[Cu(SAMAL)<sub>4</sub>(AP)].2H<sub>2</sub>O bileşiği göstermiştir (hCA I ve hCA II için esteraz IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 0,34 ve 0,12 µM, K<sub>i</sub> değerleri 0,15 ve 0,07 µM). Metal komplekslerinin inhibisyon değerleri arasındaki farklılıklar liganın bağlanma şekline ve bağlanan ligan sayısına göre değişebilir.

Sonuç olarak bileşiklerin hCA I ve hCA II üzerinde güçlü inhibisyon potansiyeline sahip olması, glokom tedavisi için daha ileri çalışmalar olan *in vitro* çalışmalarda da kullanılabileceğini göstermektedir.

**Çizelge 8.8** *In vitro* inhibisyon çalışmalarından elde edilen esteraz IC<sub>50</sub> ve K<sub>i</sub> değerleri

Madde	Esteraz IC <sub>50</sub> (µM)		K <sub>i</sub> (µM)	
	hCA I	hCA II	hCA I	hCA II
SA	6,12	5,20	4,60	3,80
MAL	İNHİBE ETMEDİ			
AAZ	4,21	3,12	3,10	2,20
1	164,37	151,21	102,00	93,41
2	İNHİBE ETMEDİ			
3	0,77	0,64	0,22	0,19
4	1,53	1,32	0,81	0,78
5	2,06	2,10	1,21	1,05
6	2,42	0,62	2,24	0,54
7	0,34	0,12	0,15	0,07
8	1,26	0,76	0,81	0,78

## 9. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında, 2-aminopiridin ve 4-okso-4-((4-sulfomofilfenil)amino)büt-2-enoik asitin proton transfer tuzu (HAP)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> ve bunların beş geçiş metal kompleksi (FeHAPSAMAL, CoHAPSAMAL, NiHAPSAMAL, CuHAPSAMAL, ZnHAPSAMAL) sentezlenmiştir. Proton transfer tuzlarının tamamı ve beş metal kompleksi amorf halde elde edilmiştir. Proton transfer tuzunun yapısı <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR, UV-Vis, molar iletkenlik, ve elementel analiz metotları ile aydınlatılmıştır. Amorf olarak elde edilen geçiş metal komplekslerinin yapıları ise, elementel analiz ICP-OES, FT-IR, UV-Vis, manyetik duyarlılık ve molar iletkenlik ile önerilmiştir.

Sentezlenen tüm maddeler DMSO, DMF, su/etanol (1:1) gibi polar çözücülerde çözünmektedir.

Sentezlenen bileşiğin ve tuzun DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları incelenerek, HSAMAL'ın ve (HAP)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup>'in protonlarından kaynaklanan kimyasal kayma değerleri ile yapıları açıklanmıştır.

Bu çalışmada sentezlenen HSAMAL bileşiğinin ve tuzun IR spektrumlarına bakıldığında  $\nu(\text{N-H})$  gerilmelerinden kaynaklanan pikler gözlenmiştir. Tuzda  $\nu(\text{N}^+\text{-H})$  titreşim bandının gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir. Metal komplekslerinde, Co metal kompleksi hariç diğer komplekslerde  $\nu(\text{N-H})$  grubundan kaynaklanan gerilim pikleri gözlenmiştir. Co metal kompleksinde  $\nu(\text{N-H})$  grubundan kaynaklanan gerilim pikleri yayvan  $\nu(\text{O-H})$  gerilim piklerinin altında kaldığı için gözlenmemiştir.

Sentezlenen bileşiğin, proton transfer tuzunun ve metal komplekslerinin DMSO içerisinde alınan UV-Visible spektrumları ile  $\pi \rightarrow \pi^*$  ve  $n \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişleri ve metal komplekslerdeki metal iyonlarının  $d \rightarrow d$  geçişlerinin dalga boyları belirlenmiş ve bu geçişler  $\epsilon_0$  değerleri ile desteklenmiştir.

Metal komplekslerinin manyetik duyarlılık çalışmalarında; metal tuzlarının Fe(II) (d<sup>6</sup>), Co(II) (d<sup>7</sup>), Ni(II) (d<sup>8</sup>), Cu(II) (d<sup>9</sup>) ve Zn(II) (d<sup>10</sup>) şeklinde kaldığı ve sırasıyla dört, üç, iki, bir ve sıfır tane eşleşmemiş elektron taşıdığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar diğer spektroskopik analizler ile uyum içerisinde.

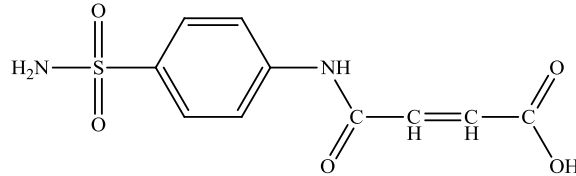
İletkenlik ölçümleri sonucunda Fe(II), Ni(II), Zn(II) metal komplekslerinin yapılarında tamamlayıcı iyon bulunmayan bulunmamaktadır. Co(II) ve Cu(II) metal komplekslerinin yapılarında ise tamamlayıcı iyon bulunmaktadır. Bu sonuçlara göre yapıların 1:1 oranında iyonik (+1 yüklü bir iyon, -1 yüklü bir iyon) olduğu gözlenmiştir.

Deneysel olarak elde edilen element analiz ve ICP-OES sonuçları spektroskopik çalışmalar sonucunda önerilen yapılardan hesaplanan element miktarları ile uyum içerisindedir.

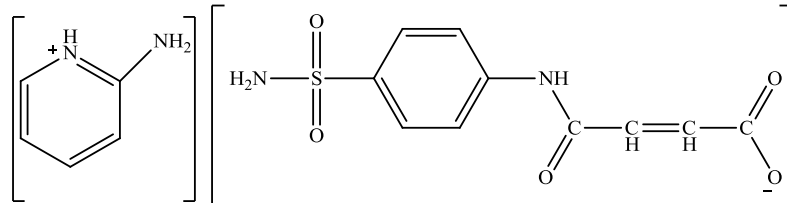
Tuzdaki HSAMAL:AP oranı;  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarından elde edilen integrasyon verilerine göre 1:1 olduğu belirlenmiştir. Metal komplekslerinde ise HSAMAL:AP:Metal oranı elementel analiz ve ICP-OES sonuçlarına göre belirlenmiştir. Buna göre FeSAMAL ve CoSAMAL komplekslerinde SAMAL:Metal oranı 1:2, NiAPSAMAL, CuAPSAMAL ve ZnAPSAMAL komplekslerinde AP:SAMAL:Metal oranı ise sırasıyla 2:1:2, 1:4:1, 1:1:2 olduğu bulunmuştur. Fe ve Co komplekslerinde AP yapıya katılmadığı düşünülmektedir.

*In vitro* çalışmalar sonucunda yeni sentezlenen bileşikler karbonik anhidraz izoenzimleri olan hCA I ve hCA II üzerinde inhibisyon etkisine sahip olduğu gözlenmiştir. Buradan hareketle bu bileşiklerin daha ileri çalışmalar olan *in vivo* çalışmalarda kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

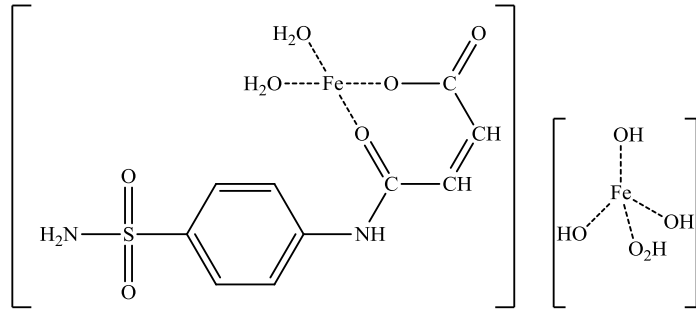
Sentezlenen HSAMAL, proton transfer tuzunun  $(\text{HAP})^+(\text{SAMAL})^-$  ve amorf haldeki metal komplekslerinin (4-8) yapıları Şekiller 9. 1-7’de sırasıyla verilmiştir. Bu yapıların önerilmesinde, yukarıda tartışılan deneysel sonuçlar, yük denkliliği ve daha önce yapılmış benzer çalışmalar dikkate alınmıştır (Lazarou, et al, 2008; Yenikaya et al, 2010; Ding et al, 2012).



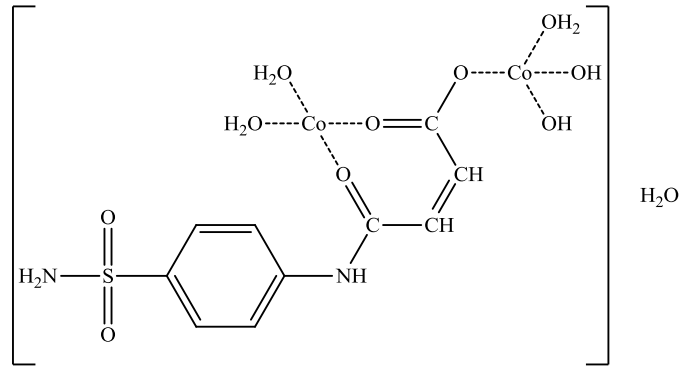
Şekil 9.1 HSAMAL bileşiğinin yapısı



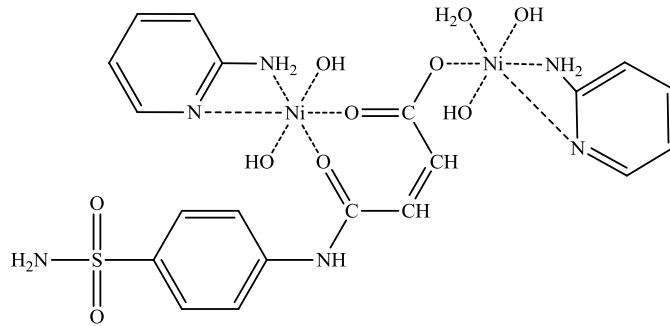
Şekil 9.2  $(\text{HAP})^+(\text{SAMAL})^-$  proton transfer tuzunun yapısı



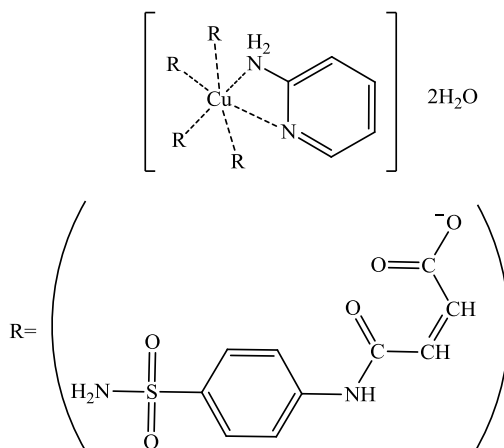
**Şekil 9.3**  $[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3]$  kompleksinin yapısı



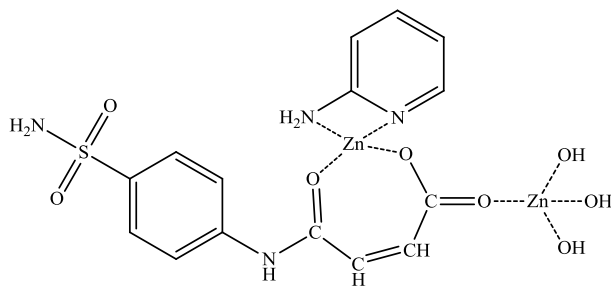
**Şekil 9.4**  $[\text{Co}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  kompleksinin yapısı



**Şekil 9.5**  $[\text{Ni}_2(\text{SAMAL})(\text{AP})_2(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})]$  kompleksinin yapısı



Şekil 9.6 [Cu(SAMAL)<sub>4</sub>(AP)].2H<sub>2</sub>O kompleksinin yapısı



Şekil 9.7 [Zn<sub>2</sub>(SAMAL)(AP)(OH)<sub>3</sub>] kompleksinin yapısı

## 10. ÖNERİLER

1. Amorf yapılı proton transfer tuzu ve metal komplekslerinin kristallendirme çalışmalarına kullanılan çözücü ve ortam koşulları değiştirilerek devam edilmelidir.
2. Tezde sentezlenen proton transfer tuzlarının değişik geçiş metalleri veya lantanit tuzları ile metal kompleksleri sentezlenip, yapıları aydınlatılabilir.
3. Tezde sentezlenen bileşiklerin hidrataz aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkileri *in vitro* olarak çalışılmalıdır. Ayrıca tüm inhibisyon çalışmaları *in vivo* olarak da tekrarlanmalıdır.
4. Tezde sentezlenen bileşiklerin farklı biyolojik özellikleri (antibakteriyel, antiglutamat, antiparkinson, antifungal, antitümör ve antiviral gibi) incelenebilir.
5. Farklı 2-hidrojenbenzimidazol türevi bileşikleri ile karboksilik asit türevlerinin proton transfer tuzları ve bunların geçiş metal kompleksleri sentezlenebilir. Yeni sentezlenecek bileşiklerin biyolojik özellikleri araştırılabilir.
6. Proton transfer yoluyla bir araya getirilen asitler ve bazlar farklı bir yapı içinde (aminler gibi) bir araya getirilebilir ve bunların geçiş metal kompleksleri sentezlenerek, farklı biyolojik özellikleri incelenebilir.



## KAYNAKLAR DİZİNİ

- Acheson, M. 1976, "An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds", 3rd ed. New York: John Wiley & Sons Inc.
- Aghabozorg, H., Ghadermazi, M., Sheshmani, S., 2006, "A novel proton transfer compound: piperazinium oxalate monohydrate", *Acta Cryst.*, E62, o3287-o3289 p. (2006)
- Aghabozorg, H., Sadrkhanlou, E., Shokrollahi, A., Ghaedi, M. and Shamsipur, M., 2009, "Synthesis, characterization, crystal structures, and solution studies of Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes obtained from pyridine-2,6-dicarboxylic acid and 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline", *J Iranian Chem. Soc.*, 6(1), 55-70 p.
- Allen, R.G., L.S. Pereira, D. Raes, and Smith, M. 1998, "Crop evapotranspiration: Guidelines for computing crop water requirements", *Irr and Drain*, UN-FAO, Rome, Italy, p 56.
- Anderson, 1849, "A general first benzenesulfonamide", *T. Transactions of Royal Society of Edinburg*, 16, 123 p.
- Baralt, E. and Holy, N., 1984, "Hydrogenation of nitro compounds with an anthranilic acid polymer-bound catalyst", *J. Org. Chem.*, 1984, 49 (14), pp 2626–2627.
- Bevil, R. F. (1988), "Sulfonamides. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*", Ed: N. H. Booth, 6 th Edition, Iowa State University, Ames, p. 785-795.
- Büyükkıdan, N., Yenikaya, C., Sarı, M., Keşli, R., İlkimen, H., Bülbül, M. and Büyükgüngör O., 2012, "Synthesis, characterization and biological evaluation of novel Cu(II) complexes with proton transfer salt of 2,6-pyridinedicarboxylic acid and 2-amino-4-methylpyridine", *J Coor. Chem.*, 64(19), 3353-3365 p.
- Büyükkıdan, N., Yenikaya, C., Sarı, M., Keşli, R., İlkimen, H., Bülbül, M. and Büyükgüngör O., 2011, "Synthesis, characterization and biological evaluation of novel Cu(II) complexes with proton transfer salt of 2,6-pyridinedicarboxylic acid and 2-amino-4-methylpyridine", *J Coor. Chem.*, 64(19), 3353-3365 p.
- Bywater, R. J. 1991, "Sulphonamides and diaminopyrimidines. In: *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*", Eds: G. C. Brander, D. M. Pugh, R. J. Bywater, W. L. Jenkins, 5 th Ed, Baillere Tindali, London, p: 489-494.
- Cemeroğlu, B. ve Acar, J., 1986, "Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi", *Gıda Teknolojisi Derneği Yayın No: 6*, s.29-30, Ankara.
- Christopher, M. H., Craine, L. E., Hart, D. J. and Hart, H., 2011, "Organik Chemistry Book", 4<sup>th</sup> edition
- Debache, A., Boulcina, R., Belfaitah, A., Rhouati, S., Carboni, B., 2008, "One-Pot Synthesis of 1,4-Dihydropyridines via a Phenylboronic Acid Catalyzed Hantzsch Three-Component Reaction", 509-512
- Demirci, M. ve Alpaslan, M., 1996, "Gıda Kimyası", *Trakya Üniversitesi Tekirdağ Ziraat Fakültesi*, 142s.
- Ding, X., H., Cui L., F., Li Y., H., Wang S. and Huang W., 2012, "Proton-transfer supramolecular salts resulting from 3,5-dinitrobenzoic acid and aminomethyl pyridine", *New J. Chem.*, ,36, 1884-1890 (2012)

### KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- Dunstan, P.O., 2003, "Organic solvents for the characterisation of coordination compounds", *Thermo Chem. Acta*, 404, 117- 123
- Eisner, U. and Kuthan, J., 1972, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", *Chem. Rev.*, 72, 1.
- Fessenden, R. J. and Fessenden, S. S., 1990, "Organic Chemistry Brooks", Cole publishing company, 4<sup>th</sup> edition, California, USA.1108-1114s.
- Geary, W.J. 1971, "The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds", *Coor. Chem. Rev.* 7(1), 81-122 p.
- Gelmo, P., 1908, "Über Sulfamide der p-Amidobenzolsulfonsäure, *J Praktische Chemie*", 77, 369-382 (first report).
- Ghosh, S., Saikh, F., Das, J. and Pramanik, K., 2012, "Hantzsch 1,4-dihydropyridine synthesis in aqueous ethanol by visible light, Department of Chemistry", Jadavpur University, Kolkata 700032, India
- Gordon, H. J., Martin, J. C. and McNab, H., 1984, "The formation of enaminoenaminones from *N*-alkylaminomethylene derivatives of Meldrum's acid", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1984, 2129-2132
- Guernon, J. M., Wu, Y.-J., 2011, "3-Bromocyclohexane-1,2-dione as a useful reagent for Hantzsch synthesis of thiazoles and the synthesis of related heterocycles", Department of Neuroscience Chemistry, Bristol-Myers Squibb Research and Development, Wallingford, USA
- Hart, H., Hart, D.J., Craine, L.E., 1998, *Organic Chemistry*, 9<sup>th</sup> ed.
- Kalafatçioğlu, N., 2005, "Bazı Alkil Sübtitüe Piridin Türevlerinin Asitlik ve Bazlık Davranışlarının Teorik Olarak İncelenmesi", *Osmangazi Üni. Fen Bil. Ens.. Yüksek Lisans Tezi*
- Kelly and Liu, 1985, "One-Pot Synthesis of 1,4-Dihydropyridines via a Phenylboronic Acid", *JACS*, 107, 4998-4999.
- Kumar, A., Maurya, A. R., Synlett, 2008, "Efficient Synthesis of Hantzsch Esters and Polyhydroquinoline Derivatives in Aqueous Micelles", 883-885.
- Lach, F., Pasquet, M.J., Chabanne, M., 2011, "A general route to unsubstituted *N*-aryl and heteroarylamino benzenesulfonamide", *Tetrahedron Letters*, 52 (16), 1882–1887 p.
- Lazarou, K. N., Perlepes, S. P., Psycharis, V., Raptopoulou, C. P., 2008, "Synthetic study of the ternary copper(II)/maleamate(-1)/1,10-phenanthroline reaction system: Mononuclear, dinuclear and polymeric complexes", *Polyhedron* 27, 2131–2142 p.
- Li, X., Chen, G., Li, S., Qin, A. and Yu, T., 1988, "Studies on mechanismis of photoinitiated copolymerization of maleic anhydride with vinyl acetate", *MAKROMOL CHEM., RAPID COMMUN*, 9, s.195- 202.
- Litvic', M., Regovic', M., Šmic, K., Lovric', M., Filipan-Litvic', M., 2012, "Remarkably fast and selective aromatization of Hantzsch esters with MoOCl<sub>4</sub> and MoCl<sub>5</sub>: A chemical model for possible biologically relevant properties of molybdenum-containing enzymes", *BELUPO Pharmaceuticals, Inc.*, 3676-3681p.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

MacDonald, J.C., Dorrestein, P.C., Pilley, M.M., Foote, M.M., Lundburg, J.L., Henning, R.W., Schultz, A.J. and Manson, J.L., 2000, "Design of layered crystalline materials using coordination chemistry and hydrogen bonds", *J Am. Chem. Soc.*, 122, 11692-11702 p.

March and Jerry, 1985, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 3rd ed., New York: Wiley, ISBN 0-471-85472-7

Meldrum, N. U. and Warter, F. J., 1933, "Roughton Carbonic anhydrase Its preparation and properties", *J Physiol* December 5, 80 (2) 113-142 p.

Novo, M., Mosquera, M., Prieto, R., 1995, "Excited-State Behavior of 2-(4'-Pyridyl)benzimidazole in Aqueous Solution: Proton-Transfer Processes and Dual Fluorescence", *J. Phys. Chem.*, 99 (40), p 14726–14732

Öğretir, C., Demirayak, Ş., 1985, "Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Fizikokomyasal Özelliklerinin İncelenmesi", TBAG Proje, Anadolu Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Eskişehir

Paolis, O. De, Baffoe, J., Landge, S. M., Török, B., 2008, "Multicomponent Domino Cyclization-Oxidative Aromatization on a Bifunctional Pd/C/K-10 Catalyst: An Environmentally Benign Approach toward the Synthesis of Pyridines", *Synthesis* (21), 3423-3428.

Pocker, Y., and Sarkanen, S., 1978. "Carbonic Anhydrase: Structure, Catalytic Versatility and Inhibition. *Adv. Enzymol*", *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology* Book 47. cilt (47):149–274.

Prescott, JJ and Baggot, DJ., 1993, "Antimicrobial therapy in veterinary medicine", International Book Distributing Co., India, p 564-565.

Renouf, 1880, "Dimetilaminin reaction of nitrous acid, *Chemische Berichte*", vol. 13, p. 2172

Robinson and Paradosi, 1998, "Excited-State Behavior of 2-(4'-Pyridyl)benzimidazole in Aqueous Solution", *J. Het. Chem.*, 35, 65.

Sharma, G. V. M., Reddy, K. L., Lakshmi, P. S., Krishna, P. R., 2006, "Generated 'HCl'; - An Efficient Catalyst for Solvent-Free Hantzsch Reaction at Room Temperature: Synthesis of New Dihydropyridine Glycoconjugates", *Pyridines: from lab to production: from lab to production* Book, 55-58.

Smith, G., Wermuth U. D. and Young, D. J., 2010, "Phenyl-ring rotational disorder in the two-dimensional hydrogen-bonded structure of the 1:1 proton-transfer salt of the diazo-dye precursor 4-(phenyldiazenyl)aniline (aniline yellow) with L-tartaric acid", *Acta Cryst.*, C66, o345-o348 p.

Spo, J. W., Jim, J. E., 1995, "Chemotherapy of microbial diseases. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*", Ed: H.R. Adams, Iowa State University Press, p: 753-773.

Solomons G., Fryhle G., 1990, *Organik Kimya* 7.Baskı 810s.

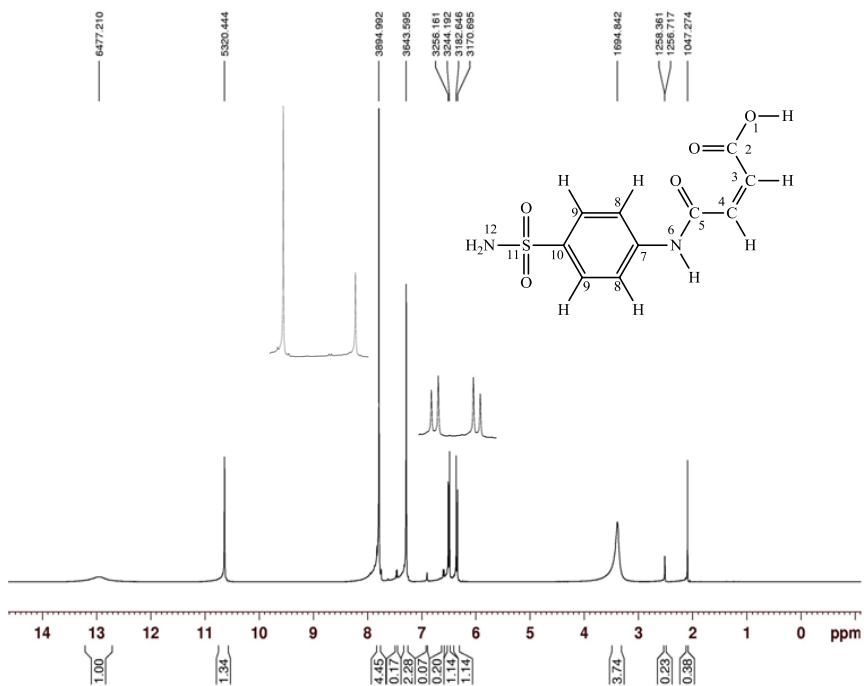
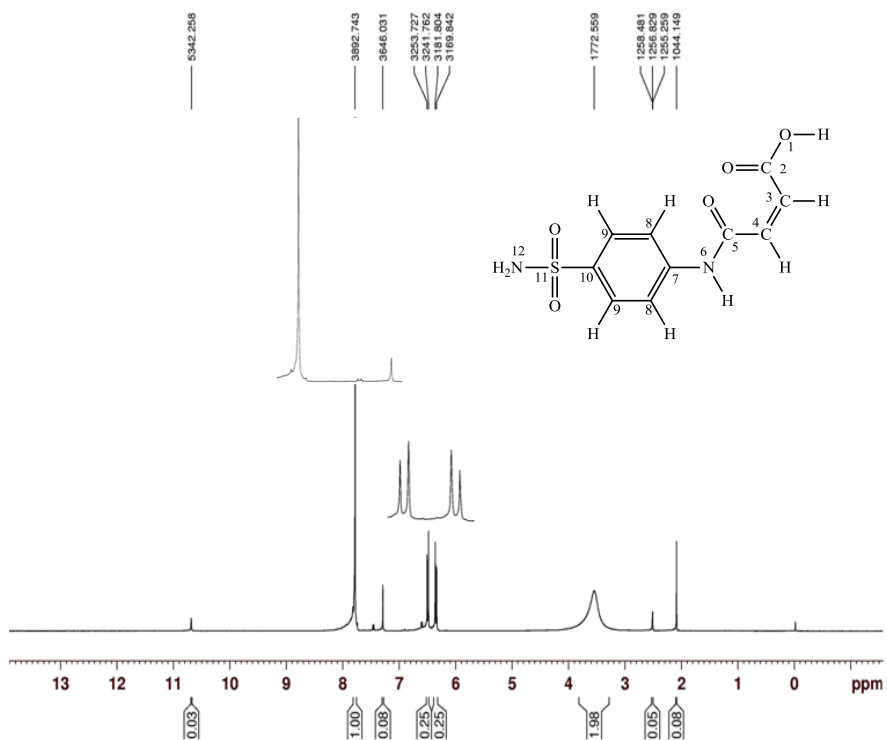
Supuran, C. T., Briganti, F., Tilli, S., Chegwiddden, W. R., Scozzafava, A., 2000, "Carbonic Anhydrase Inhibitors: Sulfonamide as Antitumor Agents", *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 9:703-714.

Tüzün, C., 1988, *Organik Kimya*, Okan Yayın Dağıtım, Ankara, s. 96

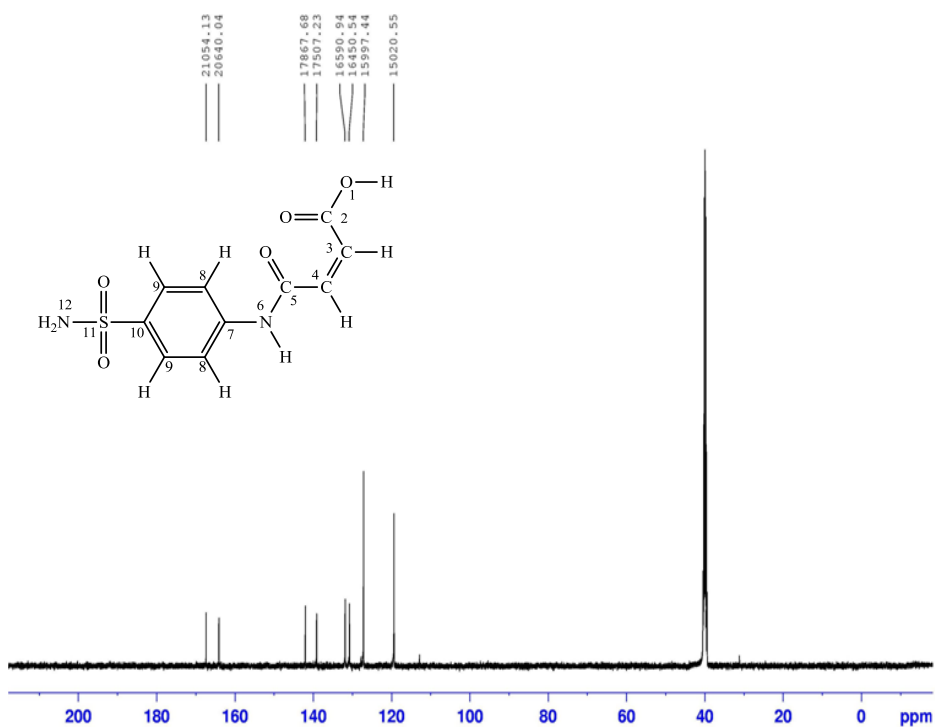
**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Tüzün, C., 1991, *Biyokimya*, Palme Yayınları, Ankara s.83
- Vanden Eynde, J.J. and Mayence, A., 2003, Synthesis and Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines under Microwave Irradiation, *A. Molecules*, 8, 381-391.
- Vanden Eynde, J.J., Delfosse, F., Mayence, A., Van Haverbeke, Y., 1995, Aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with manganese dioxide and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, *Tetrahedron*, 51, 6511
- Vanden Eynde, J.J., Mayence, A., Maquestiau, A., 1991, Ultrasound-promoted aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by clay-supported cupric nitrate, *Tetrahedron Lett.*, 32, 3839.
- Vanden Eynde, J.J., Mayence, A., Maquestiau, A., 1992, A novel application of the oxidizing properties of pyridinium chlorochromate : aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines, *Tetrahedron*, 48, 463.
- Xia, J., Wang G., 2005, “One-Pot Synthesis and Aromatization of 1,4-Dihydropyridines in Refluxing Water”, *Synthesis*, (14): 2379–2383.
- Yang, L., Crans, D.C., Miller, S.M., La Cour, A., Anderson, O.P., Kaszynski, P.M., Godzala, M.E., Austin, L.D., Wilsky, G.R., *Inorg. Chem.*41 (2002) 4859
- Yenikaya, C., Sarı, M., Bülbül, M., Ilkimen, H., Çelik, H. and Büyükgüngör, O., 2010, “Synthesis, characterization and antiglaucoma activity of a novel proton transfer compound and a mixed-ligand Zn(II) complex”, *Bioorg. Med. Chem.*, 18(2), 930-938 p.
- Yenikaya, C., Sarı, M., Bülbül, M., Ilkimen, H., Çınar, B. and Büyükgüngör, O., 2011, “Synthesis and characterization of two novel proton transfer compounds and their inhibition studies on Carbonic Anhydrase isoenzymes”, *J Inhi. Enzyme Med. Chem.*, 26(1), 104–114 p.
- Zheng, Y.-J., and Keneth, K.M., 1992, “Mechanism of the Human Carbonic Anhydrase II Catalyzed Hydration of Carbon Dioxide”, *Journal of American Chemical Society*, 114(26):10498-10507.

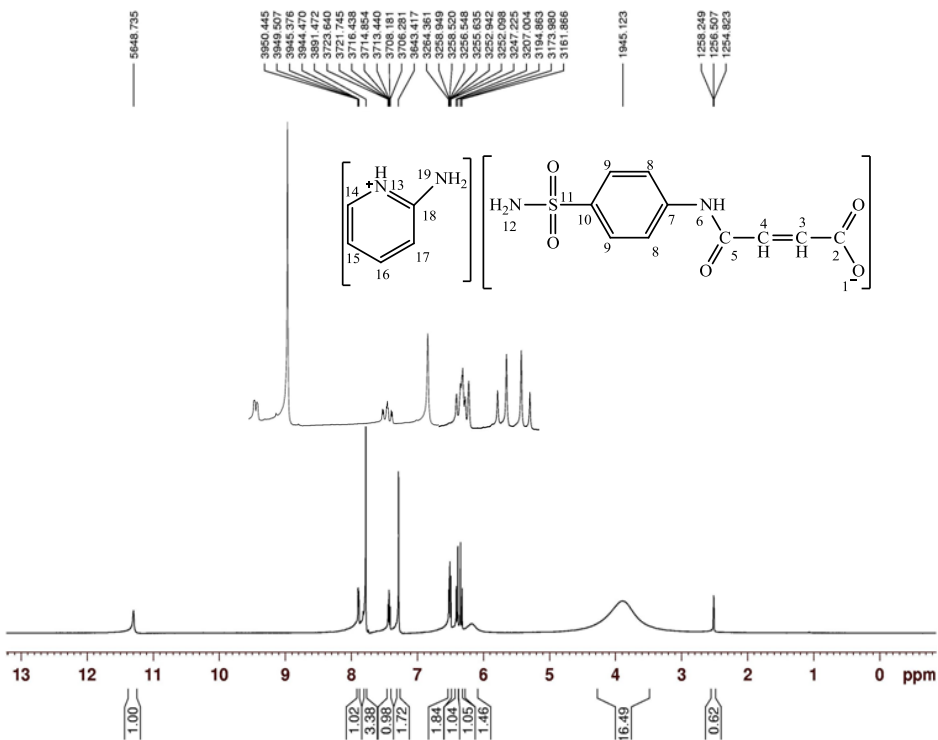
## EKLER

EK 1. HSAMAL bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumuEK 2. HSAMAL bileşiğinin  $\text{D}_2\text{O}$  ilaveli  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

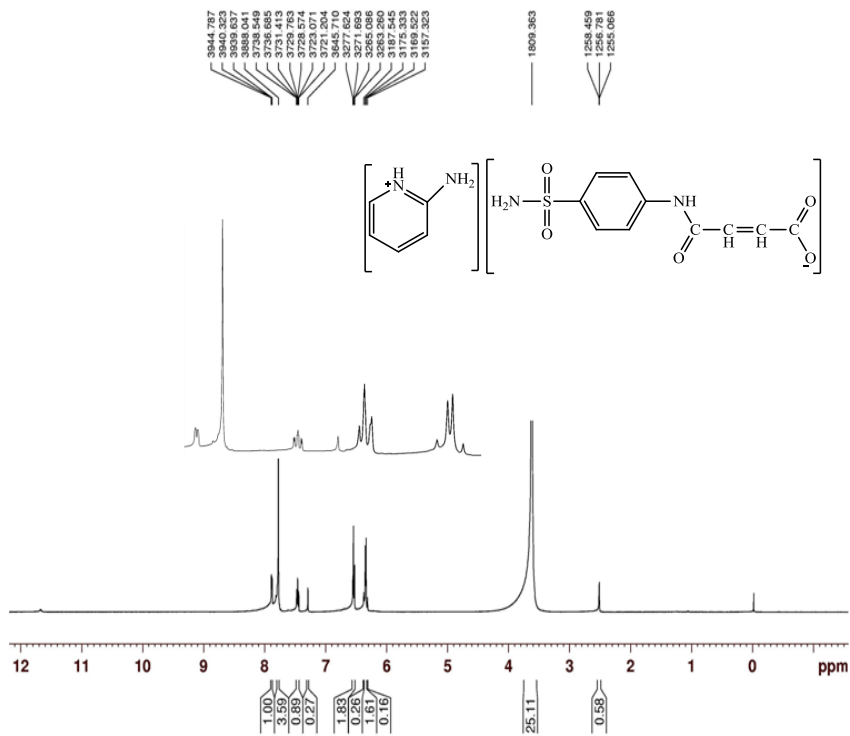
### EK 3. HSAMAL bileşğinin $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



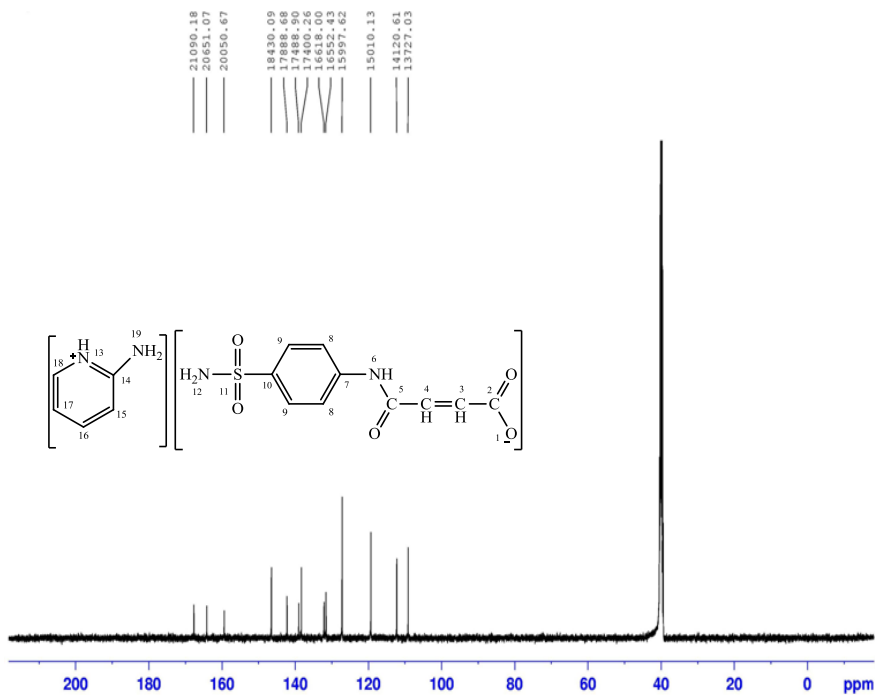
### EK 4. HAPSAMAL proton transfer tuzunun $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

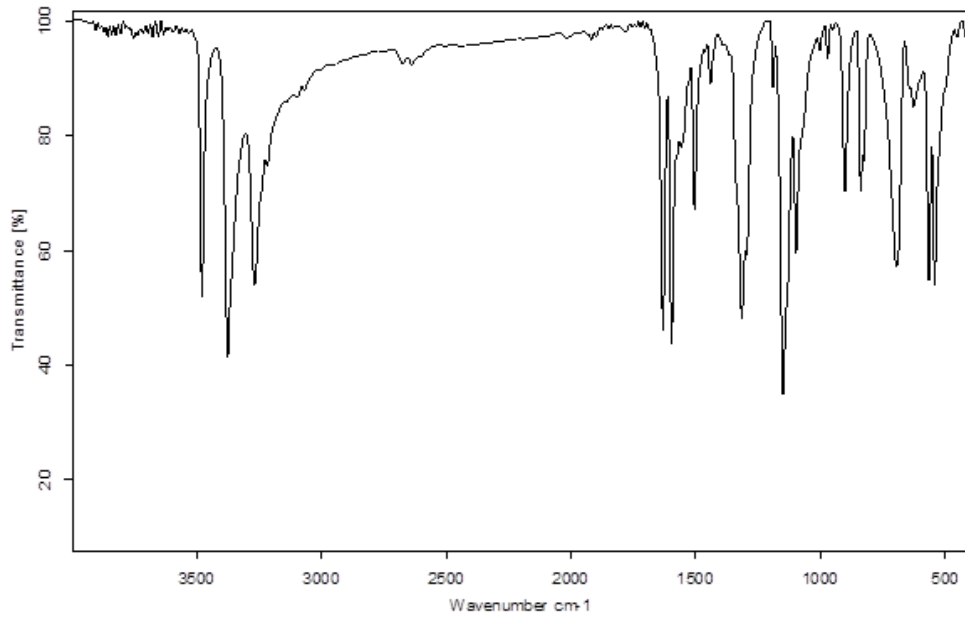
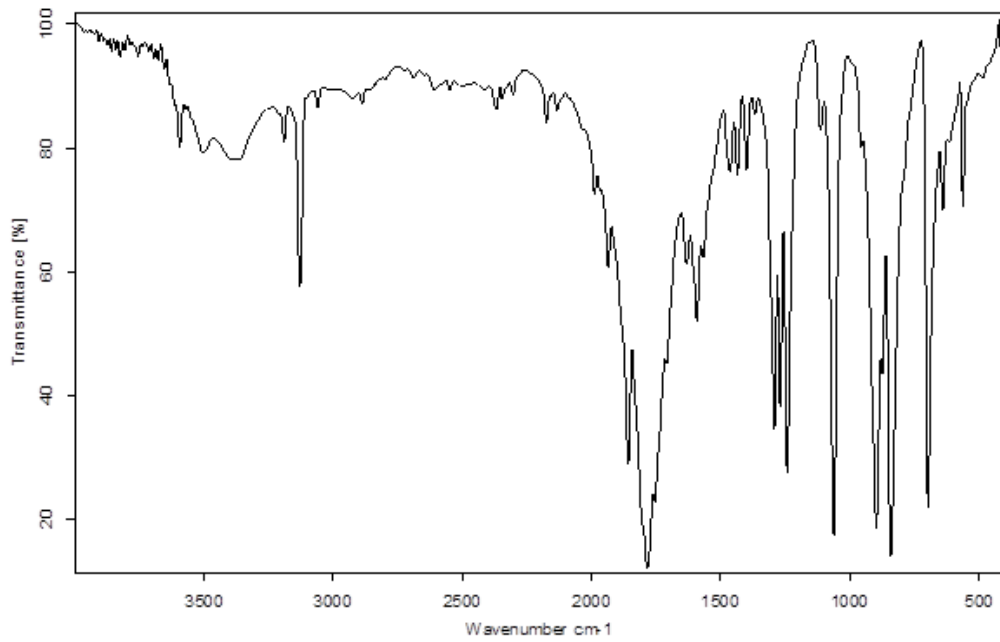


### EK 5. HAPSAMAL proton transfer tuzunun D<sub>2</sub>O ilaveli <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

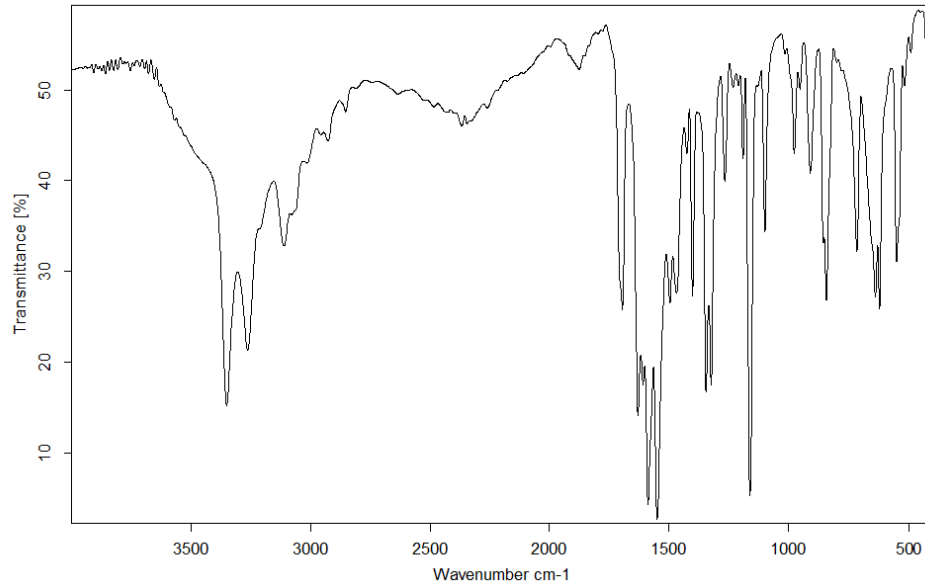
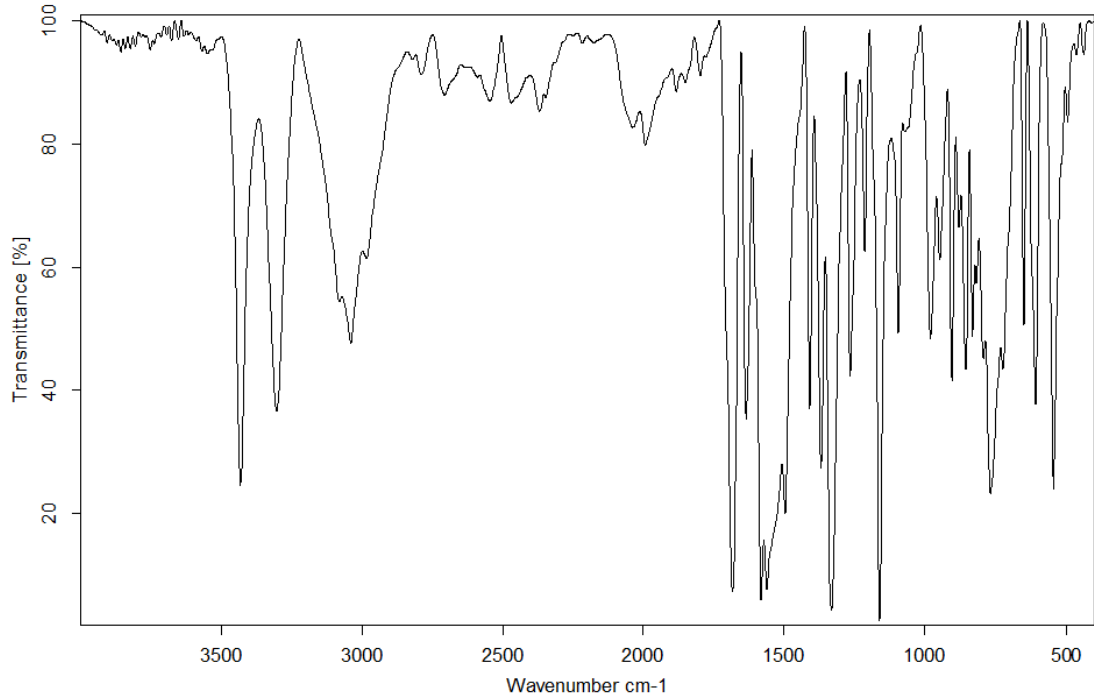


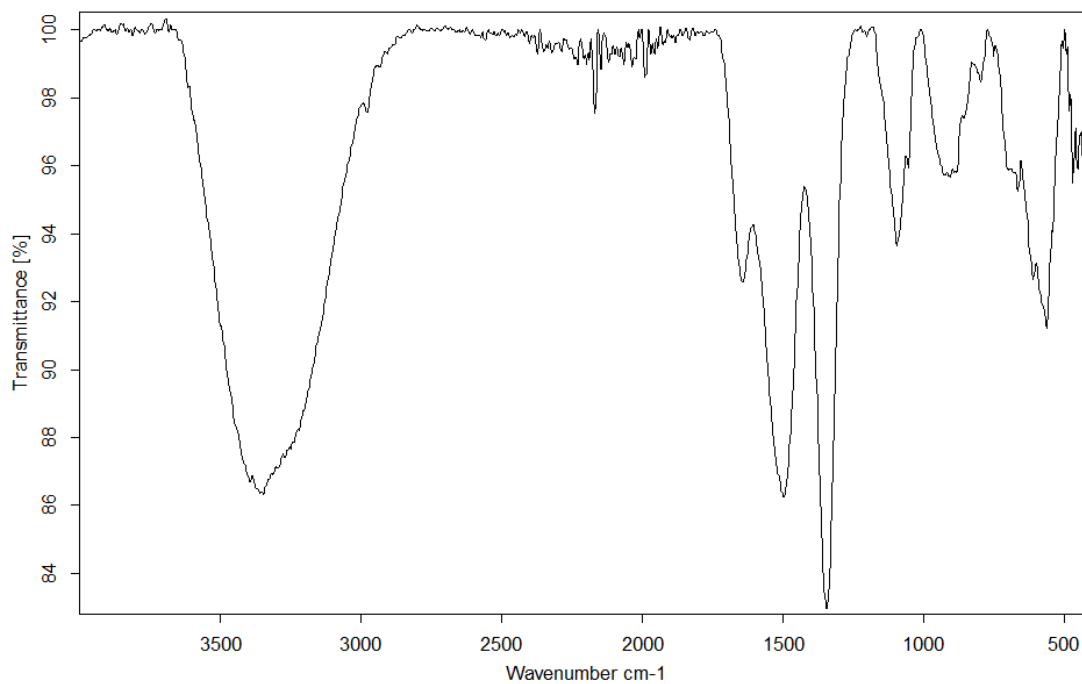
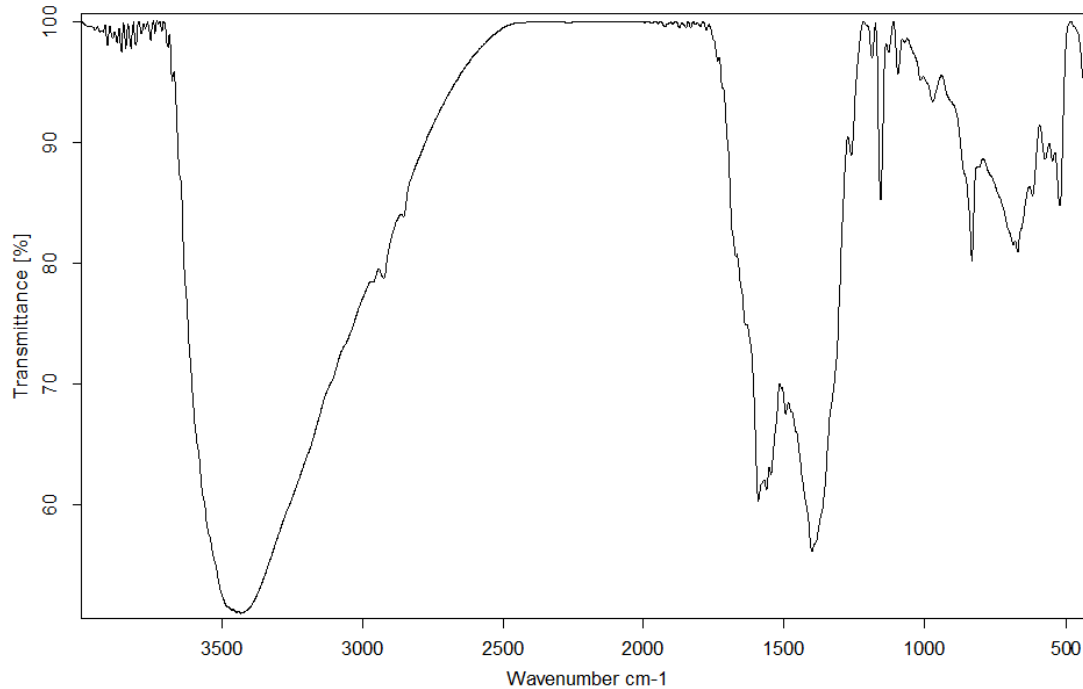
### EK 6. HAPSAMAL proton transfer tuzunun <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

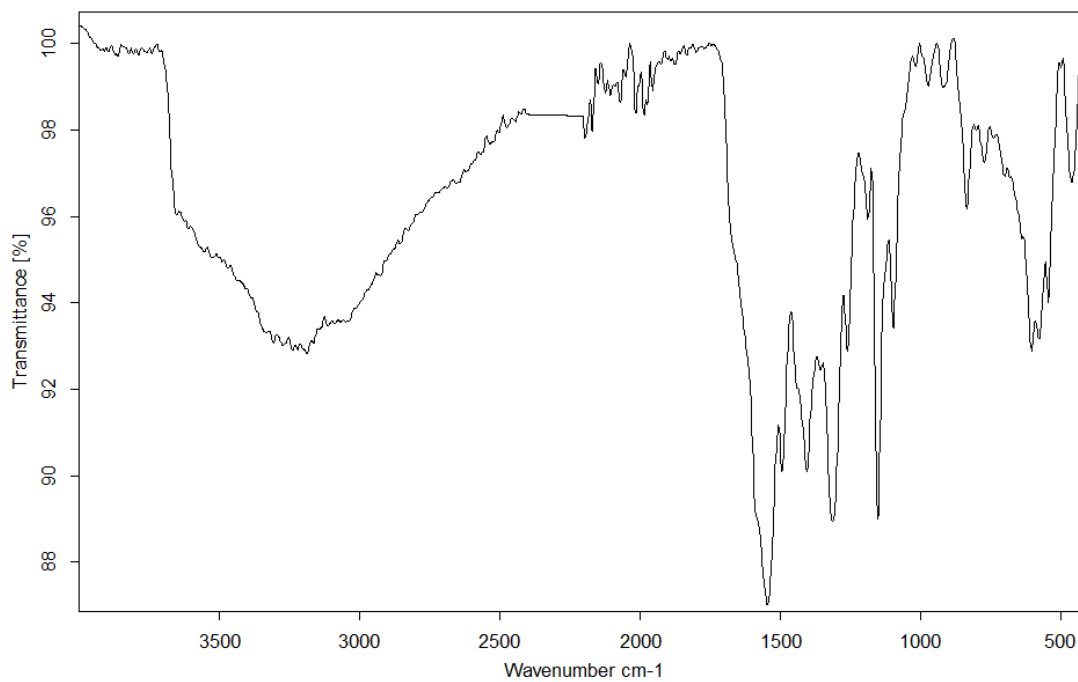
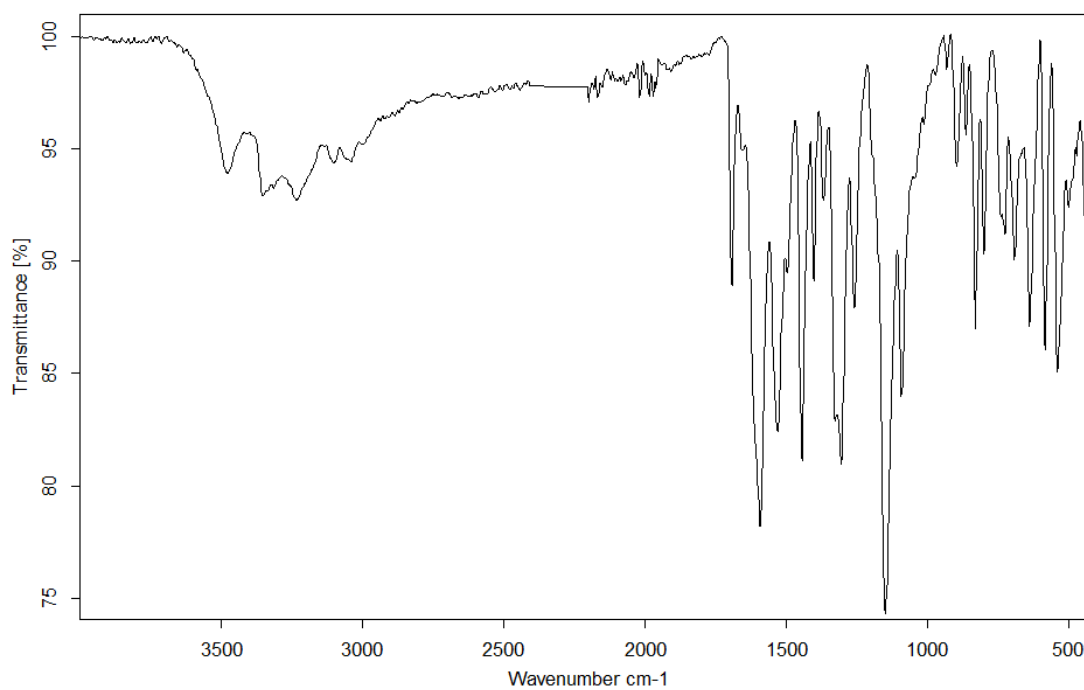


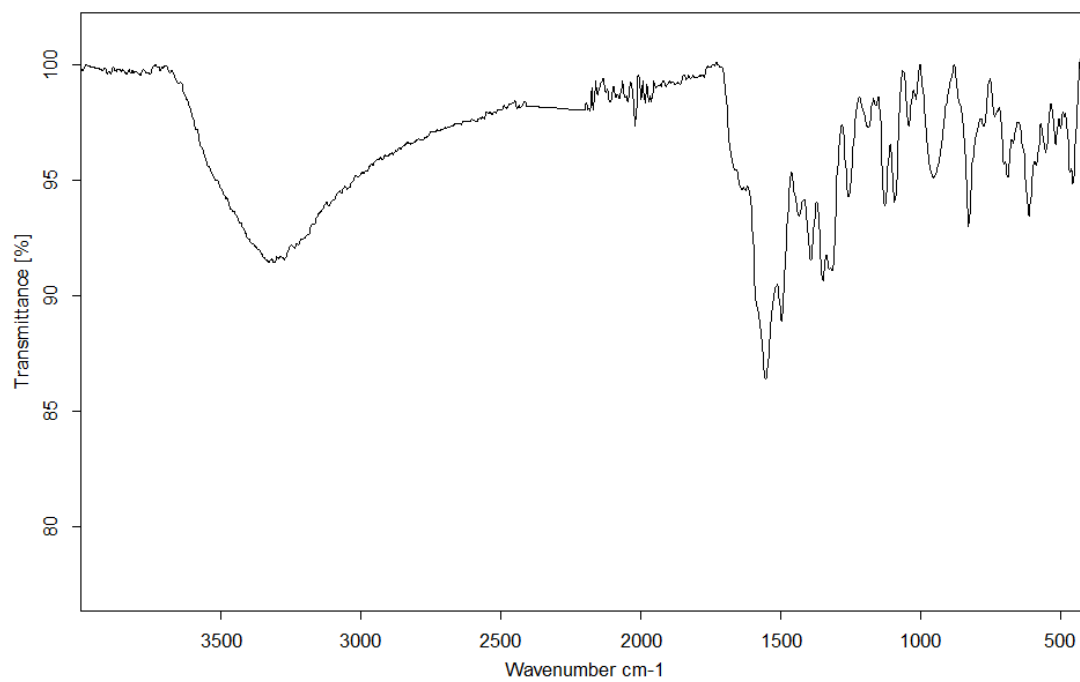
**EK 7. Sülfanilamid bileşiminin FT-IR spektrumu****EK 8. Maleik anhidrit bileşiminin FT-IR spektrumu**



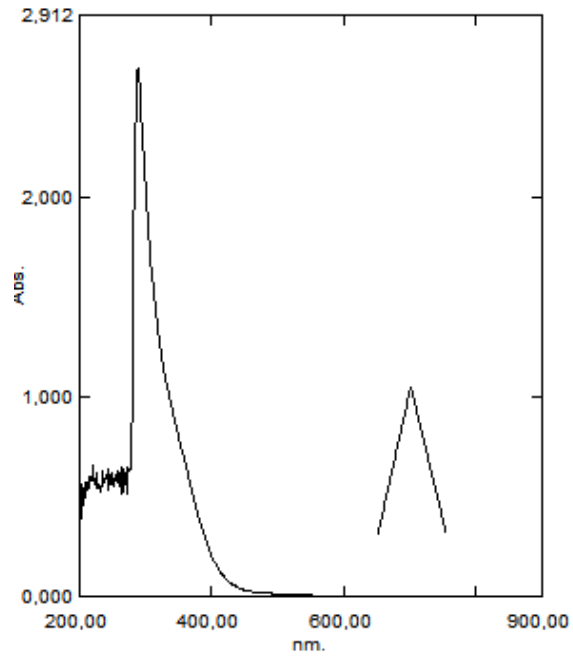
**EK 9. HSAMAL bileşinin FT-IR spektrumu****EK 10. HAPSAMAL proton transfer tuzunun FT-IR spektrumu**

**EK 11.  $[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3]$  kompleksinin FT-IR spektrumu****EK 12.  $[\text{Co}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  kompleksinin FT-IR spektrumu**

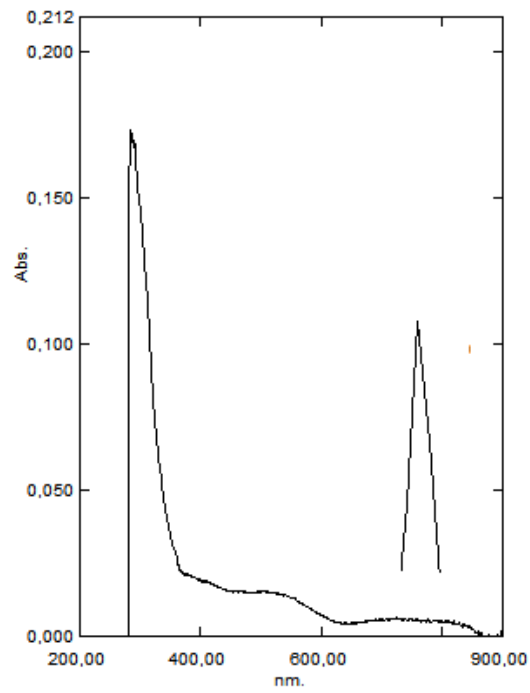
**EK 13.  $[\text{Ni}_2(\text{SAMAL})(\text{AP})_2(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})]$  kompleksinin FT-IR spektrumu****EK 14.  $[\text{Cu}(\text{SAMAL})_4(\text{AP})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin FT-IR spektrumu**

**EK 15.  $[\text{Zn}_2(\text{SAMAL})(\text{AP})(\text{OH})_3]$  kompleksinin FT-IR spektrumu**

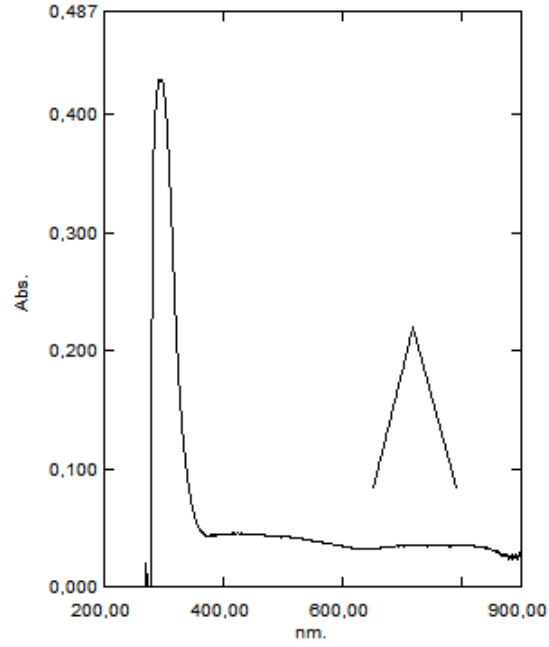
**EK 16.  $[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_3]$  metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-Vis spektrumu**



**EK 17.  $[\text{Co}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-Vis spektrumu**



**EK 18.**  $[\text{Ni}_2(\text{SAMAL})(\text{AP})_2(\text{OH})_4(\text{H}_2\text{O})]$  metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-VİS spektrumu



**EK 19.**  $[\text{Cu}(\text{SAMAL})_4(\text{AP})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-VİS spektrumu

