

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

Burçin CEYHAN  
Yüksek Lisans Tezi  
Kimya Anabilim Dalı  
Nisan-2013

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

Burçin CEYHAN

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**

Burçin CEYHAN'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı 2-HİDROJENBENZİMİDAZOL İLE 4-OKSO-4-((4-SÜLFOMOİLFENİL)AMİNO)BÜT -2-ENOİK ASİT TUZUNUN SENTEZİ, GEÇİŞ METAL KOMPLEKSLERİNİN HAZIRLANMASI VE KULLANIM ALANLARININ ARAŞTIRILMASI başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğın 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 Enstitüsünün Yönetim Kurulu'nun ... / ... / .... gün ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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

Burçin CEYHAN

Kimya Anabilim Dalı, 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, HSAMAL' dan 2-hidrojenbenzimidazol (Bİ) ile proton transfer tuzu bileşiği (HBİSAMAL) hazırlanmıştır. Ayrıca bu tuzun Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) geçiş metal kompleksleride 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-Hidrojenbenzimidazol, Karbonik Anhidraz İnhibisyonu, Metal Kompleksleri, Proton Transfer Tuzu, Sülfomoil bileşikleri.

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

Burçin CEYHAN

Chemistry Department, M. S. Thesis, 2013

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. 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 sulfonamide (SA) and maleic anhydride (MAL) and second, proton transfer salt (HBİ)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> has been prepared from 2-hydrogenbenzimidazole (Bİ) and HSAMAL. Five transition metal complexes (Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) of the salt have 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 structures 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-Hydrogenbenzimidazole, 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.

Çalışmam sırasında yakın ilgi ve alakasını gördüğüm hiçbir fedakarlığı esirgemeyen Sayın Halil İLKİMEN'e;

Tez çalışmalarım sırasında bana bu çalışma olanağını sağlayan Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Yunus ERDOĞAN'a;

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 Prof. Dr. Zeki KARTAL'a;

Arkadaşlığımı esirgemeyen yüksek lisans arkadaşım Melih DEMİREL'e;

Çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olan ve tüm hayatım boyunca beni destekleyen, maddi manevi her türlü fedakarlığı esirgemeyen bitanecik Annem Güلزade CEYHAN'a, canım babam Bayram CEYHAN'a, abim Mehmet CEYHAN'a tüm yüreğimle teşekkürlerimi sunarım.

Burçin CEYHAN

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET .....	iv
SUMMARY .....	v
TEŞEKKÜR .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xiii
1. GİRİŞ .....	1
2. BENZİMİDAZOL .....	2
2.1. Genel Özellikleri.....	2
2.1.1. Fiziksel özellikleri .....	2
2.1.2. Asidik karakter .....	3
2.1.3. Baziklik ve elektronik yapı .....	3
2.1.4. Benzimidazollerde hidrojen bağı.....	4
2.1.5. Kimyasal özellikleri.....	4
2.2. Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri.....	5
2.2.1. Açillenmiş <i>o</i> -nitroarilaminlerden eldesi .....	5
2.2.2. <i>o</i> -Fenilendiamin ile nitrillerden eldesi .....	6
2.2.3. <i>o</i> -Fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan eldesi .....	6
2.2.4. <i>o</i> -Fenilendiaminler ve asit türevlerinden eldesi .....	7
2.2.5. <i>o</i> -Fenilendiaminler ile iminoeterler veya iminotiyo eterlerden eldesi .....	8
2.2.6. Benzimidazollerin diğer türevlerinin eldesi .....	8
2.2.7. 2-Hidrojen benzimidazol eldesi.....	9
2.2.7.1. Karboksilli asitler ile seyreltik HCl'li ortamda ısıtılarak eldesi .....	9
2.2.7.2. Karboksilik asit türevleriyle etkileşiminden eldesi.....	10
2.3. Benzimidazollerin Fizyolojik Özellikleri .....	11
3. ORGANİK ASİTLER.....	13
3.1. Dikarboksilik Asitler .....	16
3.2. Açıl Klorürler .....	16
3.3. Karboksilik Anhidritler .....	17
3.4. Esterler .....	17
3.5. Amitler .....	19
3.6. Karboksilik Asitlerin Tepkimeleri .....	20
3.6.1. Açıl klorürlerin eldesi ve tepkimeleri .....	20
3.6.2. Anhidritlerin eldesi ve tepkimeleri .....	21
3.6.3. Esterlerle tepkimeleri.....	22
3.6.4. Karboksilik asitlerde nükleofilik katılma-ayırılma tepkimeleri .....	23

## İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
4. SÜLFONİLAMİDLER .....	24
4.1. Sülfonilamidlerin Genel Özellikleri .....	24
4.2. Sülfonilamidlerin Tepkimeleri.....	25
4.3. Sülfonilamidler ve Glokom Hastalığı .....	26
4.3.1. Karbonik anhidrazin yapısı ve çalışma mekanizması.....	27
5. MALEİK ANHİDRİT .....	28
6. PROTON TRANSFER TUZLARI .....	29
7. DENEYSEL ÇALIŞMA .....	30
7.1. Materyal .....	30
7.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	30
7.1.2. Analizlerde kullanılan cihazlar.....	30
7.2. Yöntem.....	31
7.2.1. 2-Hidrojenbenzimidazol sentezi (Bİ) .....	31
7.2.2. 4-Okso-4-((4-sülfomofilfenil)amino)büt-2-enoik asit sentezi (HSAMAL) .....	31
7.2.3. Proton tranfer tuzunun sentezi (HBİ) <sup>+</sup> (SAMAL) <sup>-</sup> .....	32
7.2.4. Geçiş metal komplekslerinin sentezi .....	32
7.2.5. <i>In vitro</i> inhibisyon çalışmaları.....	33
7.2.5.1. Sentezlenen bileşiklerin esteraz aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkilerinin incelenmesi.....	33
8. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	34
8.1. <sup>1</sup> H-NMR ve <sup>13</sup> C-NMR Spektrum Sonuçları .....	34
8.2. FT-IR Sonuçları .....	37
8.3. Elementel Analiz ve ICP-OES Sonuçları.....	39
8.4. UV-Vis Spektrumu Sonuçları.....	39
8.5. Manyetik Duyarlılık ve İletkenlik Sonuçlar .....	40
8.6. <i>In vitro</i> İnhibisyon Çalışmalarının Sonuçları.....	41
9. SONUÇLAR.....	43
10. ÖNERİLER .....	47
KAYNAKLAR DİZİNİ .....	48



## İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

### EKLER

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. Bİ bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu
5. Bİ bileşiğinin  $\text{D}_2\text{O}$  ilaveli  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu
6. Bİ bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu
7.  $(\text{HBİ})^+(\text{SAMAL})^-$  bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu
8.  $(\text{HBİ})^+(\text{SAMAL})^-$  bileşiğinin  $\text{D}_2\text{O}$  ilaveli  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu
9.  $(\text{HBİ})^+(\text{SAMAL})^-$  bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu
10. Formik asit bileşiğinin FT-IR spektrumu
11. *o*-Fenilendiamin bileşiğinin FT-IR spektrumu
12. Sülfonilamid bileşiğinin FT-IR spektrumu
13. Maleik anhidrit bileşiğinin FT-IR spektrumu
14. HSAMAL bileşiğinin FT-IR spektrumu
15. Bİ bileşiğinin FT-IR spektrumu
16.  $(\text{HBİ})^+(\text{SAMAL})^-$  proton transfer tuzunun FT-IR spektrumu
17.  $[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_3]$  kompleksinin FT-IR spektrumu
18.  $[\text{Co}(\text{Bİ})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2]$  kompleksinin FT-IR spektrumu
19.  $[\text{Ni}_2(\text{Bİ})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_4]$  kompleksinin FT-IR spektrumu
20.  $[\text{Cu}(\text{Bİ})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2].2\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin FT-IR spektrumu
21.  $[\text{Zn}(\text{Bİ})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2].\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin FT-IR spektrumu
22.  $[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_3]$  metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-Vis spektrumu
23.  $[\text{Co}(\text{Bİ})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2]$  metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-Vis spektrumu
24.  $[\text{Ni}_2(\text{Bİ})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_4]$  metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-Vis spektrumu
25.  $[\text{Cu}(\text{Bİ})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2].2\text{H}_2\text{O}$  metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-Vis spektrumu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. a) 2-Hidrojenbenzimidazol b) Sülfonilamid c)HSAMAL yapıları.....	1
2.1. İmidazol ve benzimidazol yapıları. ....	2
2.2. Benzimidazollerin tautomerik yapısı. ....	2
2.3. Benzimidazolün protonlanma reaksiyonu.....	3
2.4. Benzimidazolün bazikliğini gösteren oluşum reaksiyonları. ....	4
2.5. (2,5 veya 2,6)-Dimetilbenzimidazol sentezi. ....	5
2.6. 1,2-Dinitro-3,4,5,6-tetrametilbenzenden benzimidazol sentezi. ....	5
2.7. Nitrillerden benzimidazol eldesi. ....	6
2.8. Aldehit veya ketonlardan benzimidazol eldesi.....	6
2.9. Benzimidazollerin ketonlarla muamele reaksiyonu. ....	7
2.10. 4-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzonitril sentez reaksiyonu. ....	7
2.11. Bis-benzimidazol sentez reaksiyonu. ....	7
2.12. Metilbenzimidazol eldesi. ....	8
2.13. 2-(Siyanometil) benzimidazol elde reaksiyonu. ....	8
2.14. 2-Benzilbenzimidazol elde reaksiyonu. ....	8
2.15. Mebendazol sentezi reaksiyonu. ....	9
2.16. 2-Amino-5(6)-benzoil-1 <i>H</i> -benzimidazol eldesi reaksiyonu. ....	9
2.17. 2 <i>H</i> -benzimidazol eldesi reaksiyonu. ....	9
2.18. Bis(benzimidazol) eldesi reaksiyonları.....	10
2.19. Karboksamitlerden 2 <i>H</i> -benzimidazol eldesi. ....	10
2.20. Dikarboksilikdiamitlerden bisbenzimidazol eldesi. ....	10
2.21. Esterlerden 2 <i>H</i> -benzimidazol eldesi. ....	10
2.22. Anhidritlerle 2 <i>H</i> -benzimidazol eldesi. ....	11
2.23. Benzimidazol, guanin ve adenin yapısı. ....	11
3.1. Aminoasitlerin genel yapısı. ....	13
3.2. Amino asitlerde karboksilat iyonu ve aminyum iyonu oluşumu. ....	14
3.3. Bazı açıl klorürler.....	16
3.4. Ftalik anhidrit. ....	17
3.5. Bazı esterlere örnekler. ....	17
3.6. Laktonun oluşum mekanizması.....	18
3.7. Laktonların fazla asitle muamelesi. ....	18
3.8. Laktit oluşumu. ....	18

## ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.9. Bazı esterlere örnek. ....	19
3.10. Laktamlara örnekler. ....	19
3.11. Açıl klorürlerin sentezleri. ....	20
3.12. Açıl klorürlerin genel tepkimeleri. ....	20
3.13. Piridinli ortamda anhidrit eldesi. ....	21
3.14. Karboksilik asit sodyum tuzundan anhidrit eldesi. ....	21
3.15. Ftalik anhidrit eldesi. ....	21
3.16. Anhidrit tepkimeleri. ....	22
3.17. Esterleşmenin genel tepkimesi. ....	22
3.18. Ftalik anhidritin esterleşme tepkimesi. ....	22
3.19. Genel sabunlaşma tepkimesi. ....	22
3.20. Nükleofilik katılma-ayırılma mekanizması. ....	23
4.1. Genel sülfanilamid oluşum reaksiyonu. ....	24
4.2. Sülfonamidlerin iyonlaşma dengeleri. ....	25
4.3. Sülfonilamidlerin hidroliz tepkimesi. ....	25
4.4. <i>N</i> -aril halojenürlerden sübtitüe sülfomoil amin türevlerinin sentezi. ....	25
4.5. Heteroaril halojenürlerden sübtitüe sülfomoil amin türevlerinin sentezi. ....	26
4.6. Karbonik anhidraz enziminin dönüşümü. ....	26
4.7. Karbonik anhidrazın katalitik mekanizması. ....	27
5.1. Maleik anhidritin yapısı. ....	28
5.2. Maleik anhidrit eldesi. ....	28
6.1. Brønsted-Lowry asit-bazın nötralizasyon tepkimesi. ....	29
7.1. 2-Hidrojenbenzimidazol sentezi. ....	31
7.2. HSAMAL sentezi. ....	32
7.3. (HBİ) <sup>+</sup> (SAMAL) <sup>-</sup> tuzunun sentezi. ....	32
9.1. HSAMAL bileşiğinin yapısı. ....	44
9.2. Bİ bileşiğinin yapısı. ....	44
9.3. (HBİ) <sup>+</sup> (SAMAL) <sup>-</sup> proton transfer tuzunun yapısı. ....	44
9.4. [Fe <sub>2</sub> (SAMAL)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>3</sub> ] kompleksinin yapısı. ....	45
9.5. [Co(Bİ)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> ] kompleksinin yapısı. ....	45
9.6. [Ni <sub>2</sub> (Bİ)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>4</sub> ] kompleksinin yapısı. ....	45
9.7. [Cu(Bİ) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> ].2H <sub>2</sub> O kompleksinin yapısı. ....	45
9.8. [Zn(Bİ) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O kompleksinin yapısı. ....	46

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Proteinlerde bulunan bazı amino asitler. ....	14
3.2. Bazı organik asitler.....	15
3.3. Bazı dikarboksilli asitlerin fiziksel özellikleri. ....	16
4.1. Karbonik anhidraz izoenzimleri, CO <sub>2</sub> hidrasyon aktiviteleri ve hücredeki yerleri. ....	27
7.1. Bİ, HSAMAL, (HBİ) <sup>+</sup> (SAMAL) <sup>-</sup> ve geçiş metal komplekslerinin fiziksel özellikleri. ...	33
8.1. HSAMAL bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri δ(ppm).....	34
8.2. Bİ bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri δ(ppm). ....	35
8.3. (HBİ) <sup>+</sup> (SAMAL) <sup>-</sup> proton transfer tuzunun <sup>1</sup> H-NMR ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri δ(ppm). ....	36
8.4. Bİ, HSAMAL, (HBİ) <sup>+</sup> (SAMAL) <sup>-</sup> ve başlangıç maddelerinin bazı FT-IR bandları (cm <sup>-1</sup> ).....	38
8.5. (HBİ) <sup>+</sup> (SAMAL) <sup>-</sup> ve metal komplekslerinin bazı FT-IR bandları (cm <sup>-1</sup> ). ....	38
8.6. Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz ve ICP-OES sonuçları. ....	39
8.7. Tüm bileşiklerin DMSO içindeki UV spektrumları [nm(ε <sub>0</sub> )]. ....	40
8.8. Sentezlenen metal komplekslerinin iletkenlik ve manyetik duyarlılık değerleri (BM: Bohr magnetonu, n: ortaklaşmamış elektron sayısı, Ω: μS/cm). ....	41
8.9. <i>In vitro</i> inhibisyon çalışmalarından elde edilen esteraz IC <sub>50</sub> ve K <sub>i</sub> değerleri. ....	42

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b><u>Simgeler</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
%	Yüzde
$\Delta$	Isı
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat derece
$\text{cm}^{-1}$	Dalga sayısı
g	Gram
Hz	Hertz
M	Molarite
mL	Mililitre
nm	Nanometre
<b><u>Kısaltmalar</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
BI	2-Hidrojenbenzimidazol
CA	Karbonik anhidraz izoenzimi
$^{13}\text{C}$ -NMR	Karbon nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
$\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Kobalt(II) asetat tetrahidrat
$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Bakır(II) asetat monohidrat
$d_6$ -DMSO	Döteryumdimetil sülfoksit
DMSO	Dimetil sülfoksit
$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	Demir(II) sülfat heptahidrat
FT-IR	Fourier transform infrared spektroskopisi
hCA	İnsan karbonik anhidraz enzimi
$^1\text{H}$ -NMR	Proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
HSAMAL	4-Okso-4-((4-sulfomoilfenil)amino)büt-2-enoik asit
ICP-OES	İndüktif eşleşmeli plazma optik emisyon spektrometresi
MAL	Maleik anhidrit
NADP	Nikotin adenin dinükleotid fosfat
$\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Nikel(II) asetat tetrahidrat
SA	Sülfonilamid
UV-Vis	Ultraviyole spektroskopisi
$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Çinko(II) asetat dihidrat

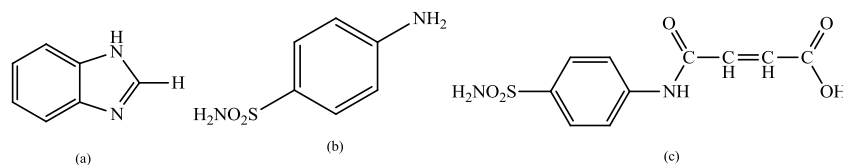
## 1. GİRİŞ

İmidazol halkasına 4,5-konumundan bir benzen halkasının kaynaşmış olduğu halkalı yapı benzimidazol olarak tanımlanır. Benzimidazollerin en önemli özelliklerinden birisi kimyasal dayanıklılığıdır. Bu çalışmada benzimidazol türevlerinden 2-hidrojenbenzimidazol kullanılmıştır (Şekil 1.1a). 2-Süstitübenzimidazol bileşiklerinin sentezinde genellikle Philips yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntem *o*-fenilendiamin ve karboksilli asitlerin seyreltik HCl ile ısıtılması esasına dayanır.

Sülfonamidler (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 glokoma, epilepsi, ülser ve bazı kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadırlar. Glokoma hastalığının sebebi, göz içi basıncındaki bir yükselmedir. Glokoma 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 türetilebilir.

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 çözünebilir 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-sulfomofilfenil)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-hidrojenbenzimidazol, yapısında elektron verici azot atomu bulunduran bir imidazol türevidir.

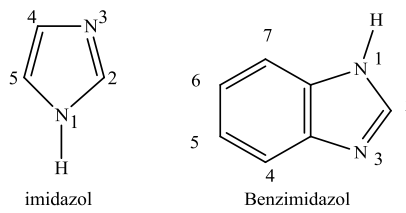


Şekil 1.1 a) 2-Hidrojenbenzimidazol b) Sülfonilamid c) HSAMAL yapıları

## 2. BENZİMİDAZOL

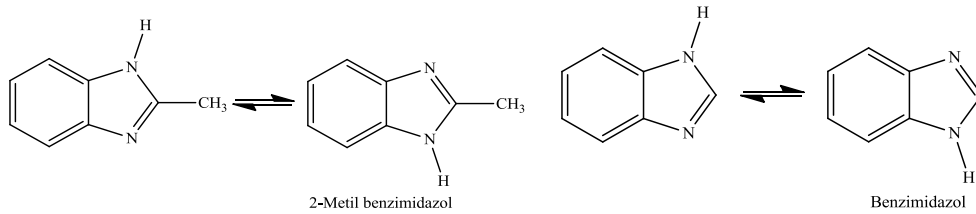
### 2.1 Genel Özellikleri

İmidazol halkasına 4,5–konumundan bir benzen halkasının kaynaşmış olduğu halkalı yapı benzimidazol olarak tanımlanır. Halkalı yapı için 1,3-benzimidazol denilse de serinin ana bileşiğinin adı benzimidazoldür (Elderfield et al, 1957). Benzimidazol halkasının değişik konumları imino grubu 1 numara olacak şekilde numaralandırılır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 İmidazol ve benzimidazol yapıları

Benzimidazoller bir serbest imido hidrojenine sahip olduklarından aşağıdaki örneklerde görüldüğü gibi tautomeri gösterirler (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Benzimidazollerin tautomerik yapısı

#### 2.1.1 Fiziksel özellikleri

Benzimidazoller, genellikle kristal yapıda, yüksek erime ve kaynama noktasına sahip, polar çözücüler içinde çözünen, apolar çözücülerde çözünürlükleri sınırlı olan katı bileşiklerdir.

Benzimidazoller, serbest imido hidrojeni bulunduran tautomerik sistemlerdir. İmido hidrojenindeki süstitüsyon erime ve kaynama noktasının düşmesine neden olur. Çünkü *N*-süstitüe benzimidazoller hidrojen bağı yapamazlar.

Benzimidazoller ile imidazollerin pek çok açıdan benzerliği vardır. Her iki yapıda asidik ve bazik karakterlere sahiptir. Benzimidazoldeki –NH– grubu çok zayıf bazik göreceli

olarak güçlü asidik özellik gösterir. Çoğu benzimidazol sulu asit ve sulu baz çözeltilerinde çözünürler. Benzimidazoller, imidazollere göre suda daha az çözünürler. Bazı benzimidazoller sıcak suda kristallenebilirler.

### 2.1.2 Asidik karakter

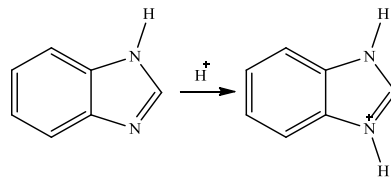
Benzimidazollerin, asidik karakterleri metallerle tuz oluşturmasıyla ortaya çıkmaktadır. Benzimidazollerin kaynar suda hazırlanan çözeltilerine gümüş nitrat çözeltisi ilave edildiğinde az çözünen gümüş tuzları oluşur. Ayrıca bakır, kobalt, kadmiyum ve çinko iyonlarının amonyaklı çözeltileri ile de benzer tuzlar oluşur.

Grignard reaktifleri ile tepkime vererek *N*-magnezyum halojenürleri oluşturmaları benzimidazollerin, asidik yapısını göstermektedir. İmido hidrojeninin süstitüsüyonu sonucu oluşan *N*-süstitübenzimidazollerde asidik karakter ortadan kalkar.

Benzimidazollerin asidik özelliğini etkileyen önemli bir etken benzen halkası üzerindeki süstitüe gruplardır. Elektronegatif gruplar benzimidazollerin asitliğini arttırmaktadır. Örneğin nitrobenzimidazoller yeterince güçlü asitler olup sulu amonyak ve sodyum karbonat içerisinde çözünürler. 2-Metil-(4,6 veya 5,7)-dinitrobenzimidazol kararlı amonyak tuzları oluşturmaktadır. 5-Nitrobenzimidazolün pKa'sının 10.86 olması asitliğin yeterince güçlü olduğunu göstermektedir.

### 2.1.3 Baziklik ve elektronik yapı

Benzimidazoller asitlerle tuz oluşturabilecek kadar bazik bileşiklerdir. Bazik özellik tersiyer azottaki bir çift elektrondan ileri gelir. Benzimidazol (pKa= 5.5), imidazol'e (pKa= 7.0) göre daha zayıf bir bazdır. Bunun sebebi imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjügasyondur (Şekil 2.3).

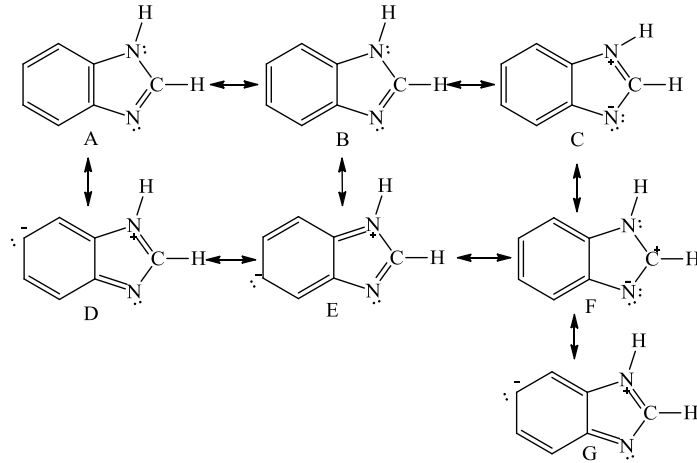


Şekil 2.3 Benzimidazolün protonlanma reaksiyonu

Benzimidazol halkası içerisindeki konjügasyonun olması yapının kararlılığını arttıran bir etkendir (Şekil 2.4). Bu artan kararlılık aynı zamanda bazikliğin imidazollere göre daha düşük olmasına da neden olmaktadır. Benzen halkası üzerindeki süstitüe gruplar da bazikliği



etkilemektedir. Elektron çekici gruplar bazikliği azaltırken, elektron salıcı gruplar bazikliği arttırmaktadır.



**Şekil 2.4** Benzimidazolün bazikliğini gösteren oluşum reaksiyonları

Şekil 2.4 benzimidazolün benzen ve azot kısmı üzerindeki konjugasyonu göstermektedir.

#### 2.1.4. Benzimidazollerde hidrojen bağı

1-Konumunda süstitüe grup bulundurmeyen benzimidazoller yüksek derecede bir arada bulunmakta, fakat bu birliktelik imido hidrojeni yer değiştirdiği zaman engellenmektedir. Bu etkileşim bir molekülün imido hidrojeni ile bir diğer molekülün tersiyer azotu arasında oluşan hidrojen bağlarıdır. Bu nedenle 1-süstitüebenzimidazoller imido hidrojeni bulundurmadıkları için daha düşük erime ve kaynama noktasına sahiptirler.

#### 2.1.5 Kimyasal özellikleri

Benzimidazollerin en önemli özelliklerinden birisi de kimyasal dayanıklılıklarıdır. Asitler ve bazlarla kuvvetli şekilde etkileşmeye bile direnç gösterirler.

İmidazol halkası yükseltgenmeye karşı çok dirençlidir. Benzimidazol potasyum permanganat ile etkileştirildiğinde benzen halkası yükseltgenerek parçalanır ve 4,5-imidazolkarboksilik asit oluşur.

Benzimidazoldeki imidazol halkası indirgenmeye karşı da çok dirençlidir. Hatta benzen halkası bile indirgenmeye karşı direnç gösterir.

Benzimidazolün kimyasal etkinliği, azotların tuz oluşumu, açillenme ve alkillenme tepkimeleri ile benzen halkasının elektrofilik süstitüsyon tepkimesinden oluşmaktadır (Hoffmann, 1953).

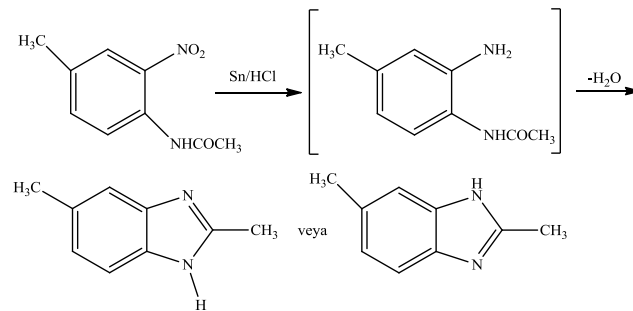
## 2.2 Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri

Benzimidazol sentez yöntemlerinde çoğunlukla *o*-fenilendiamin ya da bunu verecek süstitüe türevlerinin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı görölmektedir.

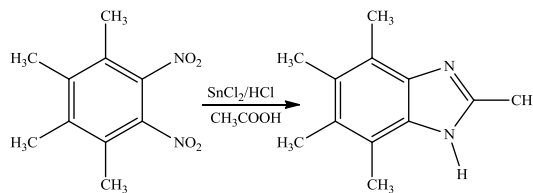
### 2.2.1 Açillenmiş *o*-nitroarilaminlerden eldesi

İlk benzimidazol sentezi 1872 yılında Hoebrecke tarafından, 2-nitro-4-metilasetanilidin indirgenmesi ile gerçekleştirilerek (2,5 veya 2,6) dimetil benzimidazol türevine ulaşılmıştır (Şekil 2.5).

*o*-Dinitrobenzen türevlerinin kalay klorür ile hidroklorik asit ve asetik asit varlığında, izole edilmeksizin indirgenmesi benzimidazol yapısının oluşmasına neden olmaktadır. 1,2-dinitro-3,4,5,6-tetrametilbenzen'in aynı indirgenme koşullarında asetik asit ile muamelesi sonucu 2,4,5,6,7-pentametilbenzimidazol oluşmaktadır (Şekil 2.6) (Smith and Harris, 1935; Smith and Moyle, 1936).



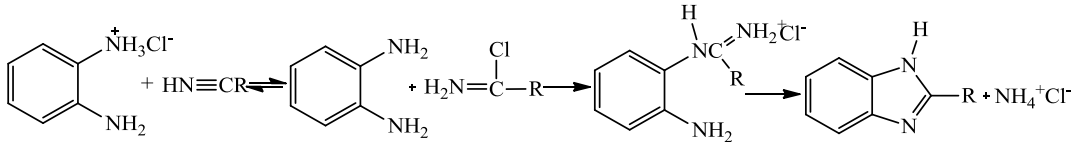
Şekil 2.5 (2,5 veya 2,6)-Dimetilbenzimidazol sentezi



Şekil 2.6 1,2-Dinitro-3,4,5,6-tetrametilbenzenden benzimidazol sentezi

### 2.2.2 *o*-Fenilendiamin ile nitrillerden eldesi

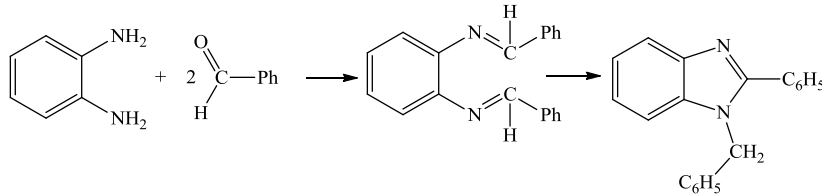
*o*-Fenilendiamin'in mono HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200°C de reaksiyonuyla 2-alkil/arilsübstitübenzimidazol yapısı elde edilmektedir (Şekil 2.7) (Wagner, 1940; Holljes and Wagner, 1944).



Şekil 2.7 Nitrillerden benzimidazol eldesi

### 2.2.3 *o*-Fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan eldesi

Bir mol *o*-fenilendiamin ile iki mol aldehit arasından Schiff bazını izleyerek, benzimidazol yapısının oluşumuna ait reaksiyon ile 1-benzil-2-fenilbenzimidazol yapısı sentezlenmiştir (Şekil 2.8) (Hinsberg, 1886; Hinsberg, 1887).



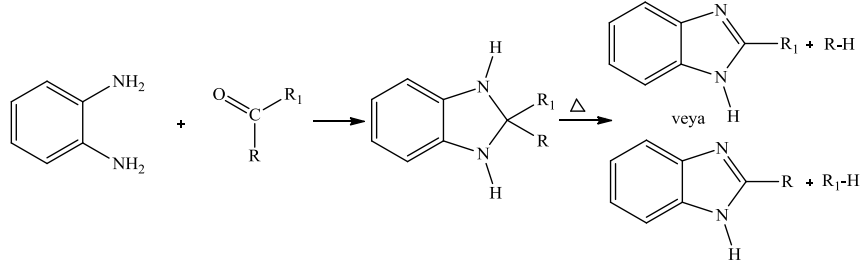
Şekil 2.8 Aldehit veya ketonlardan benzimidazol eldesi

Weidenhagen (1936), aldehitlerle gerçekleştirilen reaksiyonlardaki verimin düşüklüğünü, katalizör olarak, bakır asetat kullanımı ile gideren bir yöntem önermiştir.

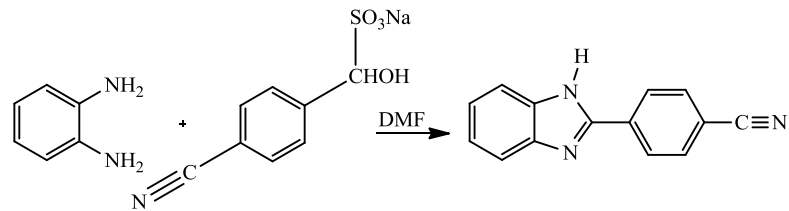
*o*-Fenilendiamin, ketonlarla muamele edildiğinde 2,2-disübstitüe benzimidazolleri vermekte ve bu oluşan ürün ısıtıldığı zaman 2-sübstitübenzimidazol ve hidrokarbon yapılarını vermek üzere parçalanmaktadır (Şekil 2.9) (Elderfield and Kreysa, 1948 ; Elderfield and Mc Carthy, 1951).

*o*-Fenilendiamin ile 4-siyanobenzaldehitin sodyum bisülfid tuzu DMF içerisinde reaksiyona sokularak 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)benzonitril elde edilmektedir (Şekil 2.10) (Ridley et al., 1965).

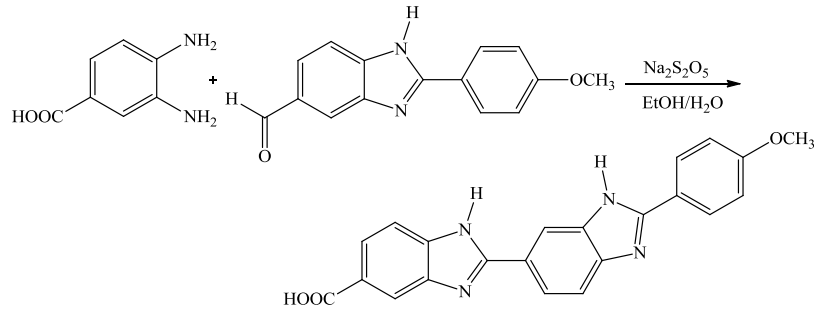
2-(4-Metoksifenil)benzimidazol-5-karboksaldehit, sodyum piro-sülfüt varlığında 3,4-diaminobenzoik asit ile reaksiyona girmiş ve bis-benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiştir (Şekil 2.11) (Ji et al., 2001).



Şekil 2.9 Benzimidazollerin ketonlarla muamele reaksiyonu



Şekil 2.10 4-(1H-benzimidazol-2-il)benzonitril sentez reaksiyonu

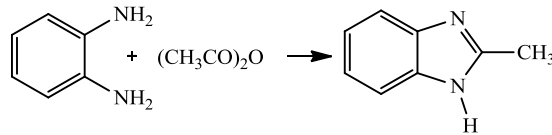


Şekil 2.11 Bis-benzimidazol sentez reaksiyonu

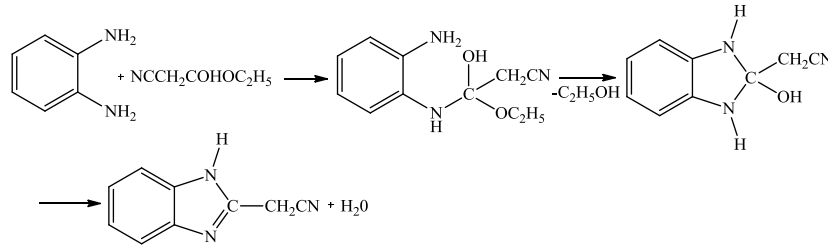
## 2.2.4 *o*-Fenilendiaminler ve asit türevlerinden eldesi

Asit türevi bir açıl klorür, anhidrit, ester, amit veya amidin olabilir. Tepkimeler aminoliz reaksiyonları gibi düşünülebilir. Tepkimede diamin grubu aminolizleyici ve asit türevi de karbonil bileşiği gibi davranır. İlk adımda bir karbonil grubuna bir -NH grubunun katılımı gerçekleşir ve sonra halka kapanması olur. *o*-Fenilendiaminler asetik anhidrit ile geri soğutucu altında kaynatıldığında 2-metilbenzimidazole dönüşürler (Şekil 2.12). Benzer tepkimeler açıl halojenürler için de geçerlidir.

Esterler ve amitler bu tepkimelerde çok kullanılmamışlardır. Bununla beraber bazı tepkimeler diğer asit türevleri ya da serbest asitler ile sentezlenemediğinde bir ester ya da bir amit kullanılarak benzimidazol sentezlenir. Örneğin *o*-fenilendiamin etilsiyanoasetat ya da siyanoasetamid ile ısıtıldığı zaman 2-(siyanometil)benzimidazol oluşturmaktadır (Şekil 2.13) (Coopeland and Day, 1943).



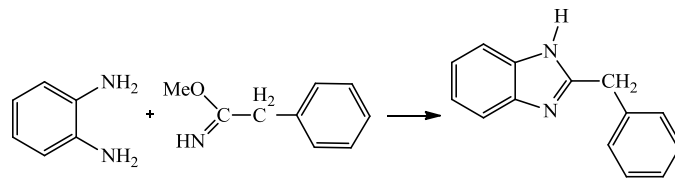
Şekil 2.12 Metilbenzimidazol eldesi



Şekil 2.13 2-(Siyanometil) benzimidazol elde reaksiyonu

### 2.2.5 *o*-Fenilendiaminler ile iminoeterler veya iminotiyo eterlerden eldesi

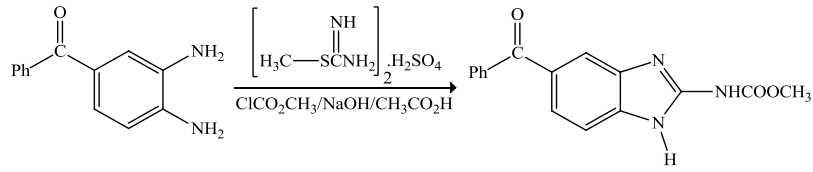
*o*-Fenilendiamin ile fenasetiminometilelerin, metanoldeki çözeltisinin ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazol oluşmaktadır (Şekil 2.14) (King and Acheson, 1949).



Şekil 2.14 2-Benzilbenzimidazol elde reaksiyonu

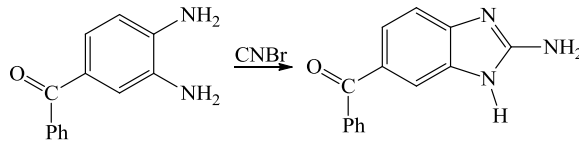
### 2.2.6 Benzimidazollerin diğer türevlerinin eldesi

*o*-Fenilendiaminler ile 2-metiltiyopsödüre sülfat ve metilkloroformat karışımı arasından, bazik ortamda 1*H*-benzimidazol-2-karbamatlar elde edilmektedir (Şekil 2.15). Antihelmantik etkili mebendazol bu yolla sentezlenmiştir (Raeymaekers et al., 1978).



Şekil 2.15 Mebendazol sentezi reaksiyonu

3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojenbromür sulu ortamda muamele edildiğinde, 2-amino-(5 veya 6)-benzoil-1*H*-benzimidazol elde edilir (Şekil 2.16) (Ohemeng and Roth, 1991).



Şekil 2.16 2-Amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol eldesi reaksiyonu

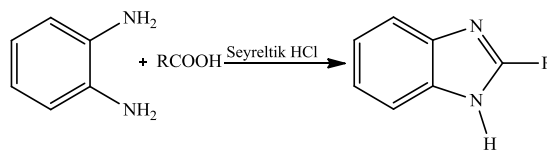
### 2.2.7 2-Hidrojen benzimidazol eldesi

Benzimidazol türevlerinden olan ve bu çalışmada kullanılan 2*H*-benzimidazol'un sentez yöntemlerinde genellikle *o*-fenilendiamin veya türevlerinin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı görülmektedir.

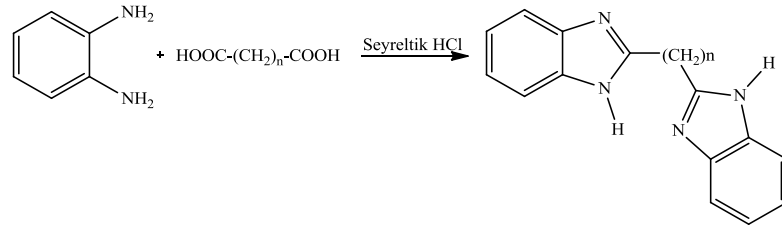
#### 2.2.7.1 Karboksilli asitler ile seyreltik HCl'li ortamda ısıtılarak eldesi

Bazı 2-sübstitübenzimidazol türevi bileşiklerin sentezleri, Philips yöntemine göre *o*-fenilendiamin ve karboksilli asitlerin, seyreltik hidroklorik asit ile ısıtılması sonucu gerçekleştirilmektedir (Şekil 2.17) (Philips, 1930).

Bu yöntemde monokarboksilli asitlerin kullanılması ile 2-sübstitüe-1*H*-benzimidazol, dikarboksilli asitlerin kullanılması durumunda ise bis(benzimidazol) türevleri elde edilmektedir (Şekil 2.18).



Şekil 2.17 2*H*-benzimidazol eldesi reaksiyonu

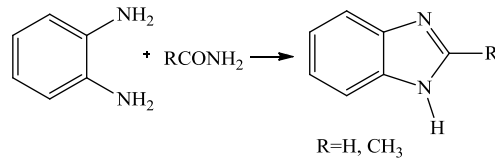


Şekil 2.18 Bis(benzimidazol) eldesi reaksiyonları

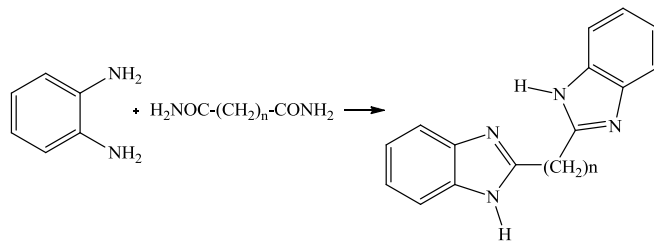
### 2.2.7.2 Karboksilik asit türevleriyle etkileşiminden eldesi

*o*-Fenilendiamin ile karboksamitlerin etkileşimi sonucunda 2-süstitüe-1*H*-benzimidazoller (Şekil 2.19), dikarboksilikdiamitlerin kullanılmasıyla da bisbenzimidazoller elde edilebilmektedir (Şekil 2.20). Reaksiyon, etilen glikol içerisinde gerçekleştirilmektedir (Çakır, 1988).

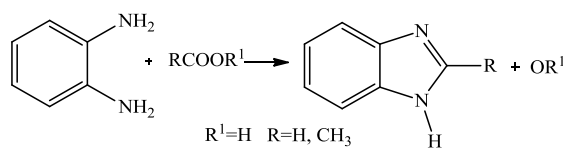
1,2-Fenilendiamin ve esterlerin oda sıcaklığında sulu etanol çözeltisi içindeki reaksiyonu ile 2-süstitüe-1*H*-benzimidazoller elde edilmektedir (Şekil 2.21) (Chatterjee and Wolski, 1966).



Şekil 2.19 Karboksamitlerden 2*H*-benzimidazol eldesi

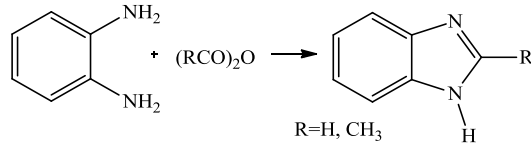


Şekil 2.20 Dikarboksilikdiamitlerden bisbenzimidazol eldesi



Şekil 2.21 Esterlerden 2*H*-benzimidazol eldesi

Anhidritlerle etkileşim sonucu da benzimidazol türevleri elde edilebilmektedir (Şekil 2.22).



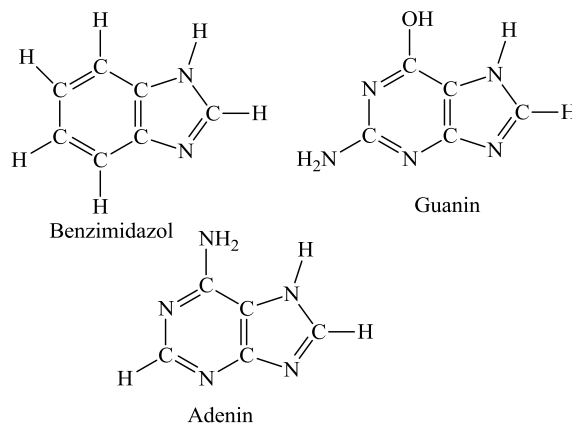
Şekil 2.22 Anhidritlerle 2H-benzimidazol eldesi

### 2.3 Benzimidazollerin Fizyolojik Özellikleri

Benzimidazol türevleri bakteri ve maya gelişimini engellemektedir. Ayrıca benzimidazoller genellikle değişik fizyolojik özellikler gösteren ilginç heterosiklik bileşiklerdir. Örneğin; antibakteriyel, antihistaminik, antifungal, anthelmintik, antialerjik, antineoplastik, lokal analjezik, vazodilatör, spazmotik gibi aktivitelere sahiptir.

Benzimidazolün benzen halkasında bir amino grubunun süstitüsyonu aktiviteyi herhangi bir ölçüde etkilemez. Ancak 2-konumundaki karbon üzerindeki bir süstitüsyon etkinliğin azalmasına yol açmaktadır. Enzim sistemlerine bağlanmada imidazol halkasındaki N-H grubu gerekli olduğundan (1 veya 3)-numaralı azot üzerindeki hidrojenin yerine bir grup geçmesiyle etkinlik azalır ya da yok olur.

Benzimidazolün virüs oluşumuna inhibitör etkisi 5(6)-konumuna veya 4(7)-konumuna -NH<sub>2</sub> grubunun bağlanması ile tersine döner. Ortaya çıkan bu bileşikler sırasıyla guanin ve adenin olarak bilinir (Şekil 2.23) (Wooley, 1944).



Şekil 2.23 Benzimidazol, guanin ve adenin yapısı



B<sub>12</sub> vitamini 5,6-dimetilbenzimidazolün bir türevi gibi kabul edilebilir. 5,6-Dimetilbenzimidazol- $\alpha$ -D-ribofuranosido-3-fosfat, B<sub>12</sub> vitamininin hidroliz ürünleri arasındadır (Folkers, 1950).

İmidazol çekirdeğinin metalik iyonların bir kısmı ile kolayca koordine olduğu bilinmektedir. Bu kolay koordine olabilme özelliği B<sub>12</sub> vitamini ve hemoglobinde önemli rol oynar (Ghosh, 1951).

Alkil sübtitüe benzimidazoller grip hastalığının Lee bakterisinin çoğalmasına inhibitör etki gösterir (Tamm et al., 1953). Bu amaçla 2-izopropil-5-metil-, 2-N -bütil-5-metil-, 2-etil-5-metil- ve 2,4,5,6,7-pentametilbenzimidazoller oldukça etkin bileşiklerdir.

2-Alkilaminometil ve 2-dialkilaminometilbenzimidazoller lokal anestezik ve aynı zamanda analjezik etkiye sahip bileşiklerdir (Carl and Day, 1941).

2-Aminobenzimidazoller ve metil sübtitüe türevlerinin kediler ve tavşanlar üzerindeki denemelerinden bu bileşiklerin kalbin çalışma düzenini bozduğu tespit edilmiştir. Aynı deney koşullarında 2-amino-5-klorbenzimidazol ve 2-amino-1-fenilbenzimidazol ise etkisizdir. Etkin bileşiklerdeki benzen halkasında metil sübtitüsyonunun artışı ile birlikte bileşiğin etkinliği de artmaktadır.

### 3. ORGANİK ASİTLER

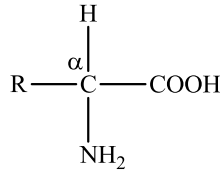
RCOOH genel formülü ile gösterilen organik asitler, bitki asitleri ve karboksilli asitler olarak da bilinmektedir. Genelde beş grup altında toplanmaktadırlar (Solomons and Fryhle, 1990).

**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.

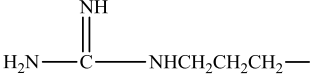
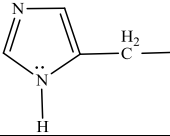
**Hidroksi Asitler;** Yapısında karboksil (COOH) grubu ve hidroksil (OH) grubu içeren bileşiklerdir. İçerdikleri karboksil ve hidroksil grupları ile hem asit hem de alkol özelliği gösterirler. Kalsiyum, magnezyum, bakır, mangan ve demir gibi katyonları etkin şekilde nötralize etmekte ve bu özellikleri 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 22  $\alpha$ -amino asit vardır ve yan zincirlerinin yapılarına göre üç farklı gruba ayrılır. Bunlardan bazıları Çizelge 3.1’de verilmiştir.



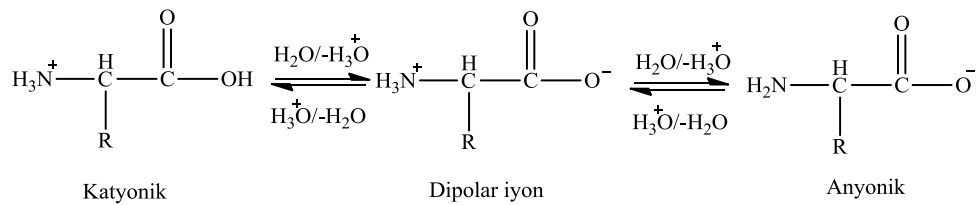
**Şekil 3.1** Aminoasitlerin genel yapısı

**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 Bazık 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 <sup>b</sup>
	Arginin	2.2	9.0	12.5 <sup>b</sup>
	Histidin	1.8	9.2	6.0 <sup>b</sup>

pK<sub>a</sub>, R grubunun protonlanmış aminine aittir.

Amino asitler hem bir bazık 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

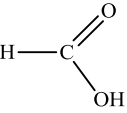
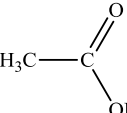
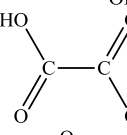
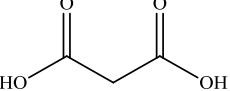
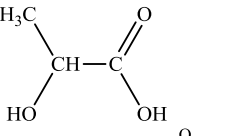
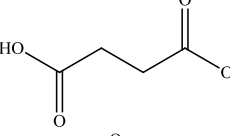
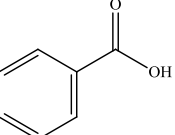
Bir çözeltilerde amino asidin baskın şekli, çözeltinin pH' sına ve amino asidin karakterine bağlıdır. Kuvvetli asidik çözeltilerde bütün amino asitler öncelikle katyonlar olarak, kuvvetli bazık çözeltilerde ise anyonlar olarak bulunurlar (Solomons and Fryhle, 1990).

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

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.

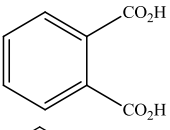
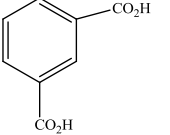
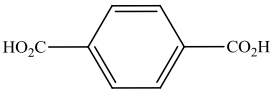
**Çizelge 3.2** Bazı organik asitler

Sistematik Adı	Yaygın Adı	Formülü	Hakim Olduğu yere göre Adı
Metanoik Asit	Formik Asit		Karıncı Asidi
Etanoik Asit	Asetik Asit		Sirke Asidi
Etandioik Asit	Okzalik Asit		-
Propandioik Asit	Malonik Asit		-
2-Hidroksipropanoik Asit	Laktik Asit		Süt Asidi
Bütandioik Asit	Süksinik Asit		Kehlibar Asidi
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.

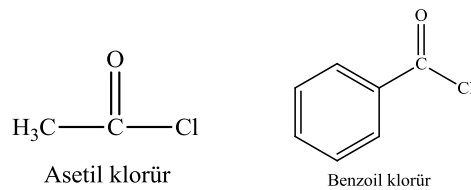
**Çizelge 3.3** Bazı dikarboksilli asitlerin fiziksel özellikleri

Yapısı	Yaygın Adı	E.N.(°C)	pKa <sub>1</sub> <sup>***</sup>	pKa <sub>2</sub> <sup>***</sup>
HO <sub>2</sub> C—CO <sub>2</sub> H	Oksalik Asit	189 *	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— $\begin{array}{c} \text{C}=\text{C} \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ —CO <sub>2</sub> H	Maleik Asit	131	1,9	6,1
trans- HO <sub>2</sub> C— $\begin{array}{c} \text{C}=\text{C} \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ —CO <sub>2</sub> 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).

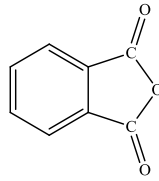


**Şekil 3.3** Bazı açıl klorürler

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

### 3.3 Karboksilik Anhidritler

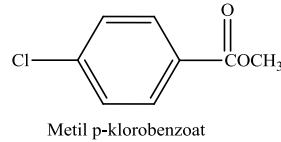
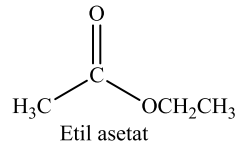
Anhidritler, karboksilik asitlerin sonundaki asit kelimesinin düşürülüp anhidrit kelimesinin eklenmesiyle adlandırılır (Şekil 3.4) (Solomons and Fryhle, 1990).



Şekil 3.4 Ftalik anhidrit

### 3.4 Esterler

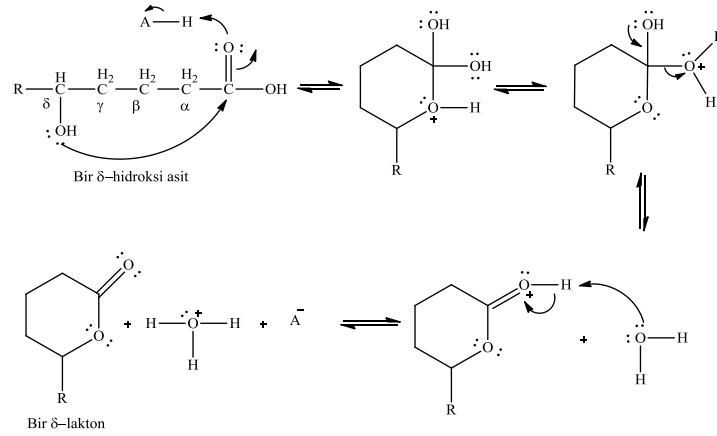
Esterlerin adı alkollerin (il son ekli) ve asitlerin (-at veya -oat son ekli) isimlerinden türetilir. Bu adlandırmada ismin alkolden türetilen kısmı önce gelir (Şekil 3.5) (Solomons and Fryhle, 1990).



Şekil 3.5 Bazı esterlere örnekler

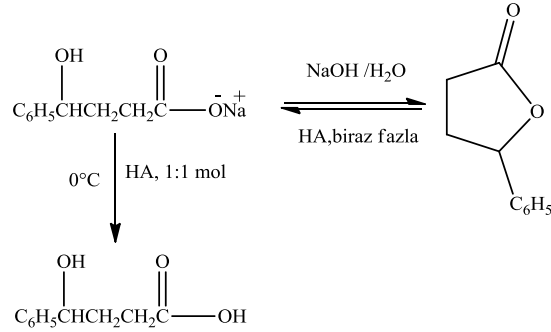
Esterler polar maddelerdir. Fakat oksijen atomlarına bağlı hidrojenleri olmadığı için kendi molekülleri arasında hidrojen bağı oluşturamazlar. Bunun sonucu olarak esterlerin kaynama noktaları aynı molekül kütleli asitler ve alkollere göre daha düşüktür.

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).



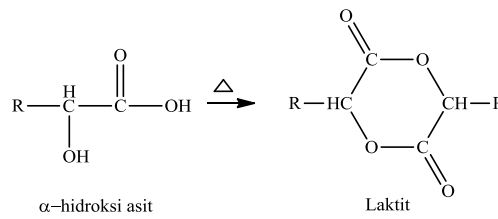
**Şekil 3.6** Laktonun oluşum mekanizması

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

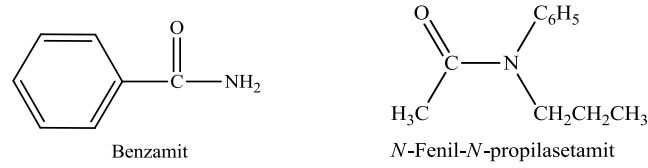
$\alpha$ -Hidroksi asitler ısıtıldığında laktitler denilen halkalı diesterler oluşur (Şekil 3.8).



**Şekil 3.8** Laktit oluşumu

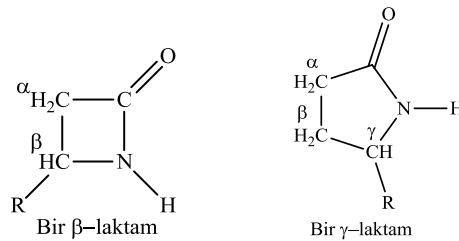
### 3.5 Amitler

Azot atomu üzerinde süstitüe gruplar bulundurmeyan 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, süstitüent 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

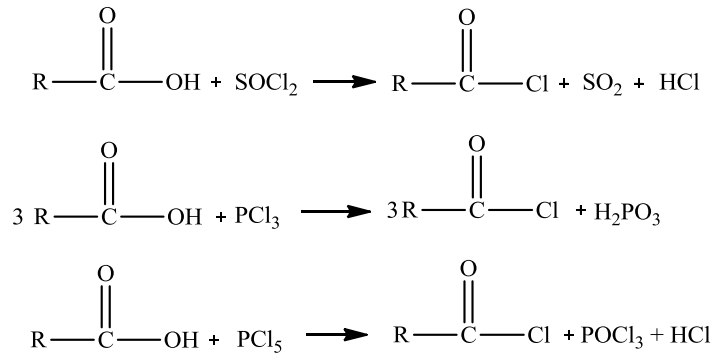
γ-Laktamlar ve δ-laktamlar, γ ve δ amino asitlerden kendiliğinden oluşurlar. β-Laktamlar oldukça etkindirler, dört üyeli halkaları gergindir ve nükleofilik reaktiflerin varlığında kolayca açılırlar.



### 3.6 Karboksilik Asitlerin Tepkimeleri

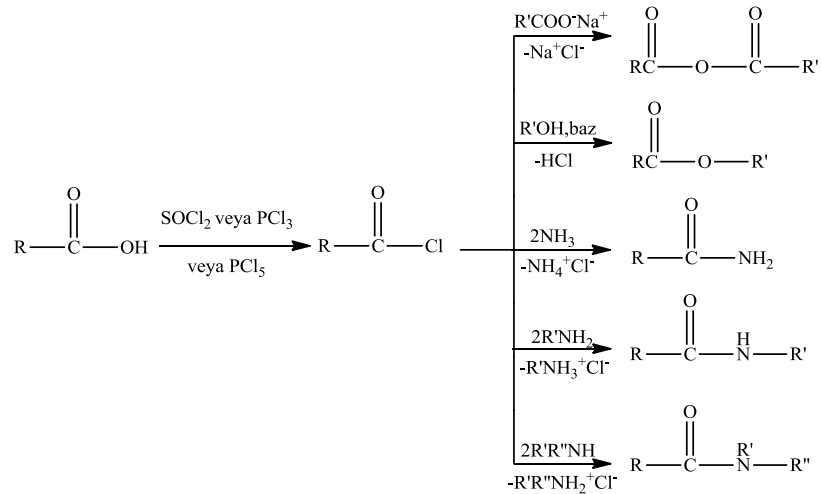
#### 3.6.1 Açıl klorürlerin eldesi ve tepkimeleri

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

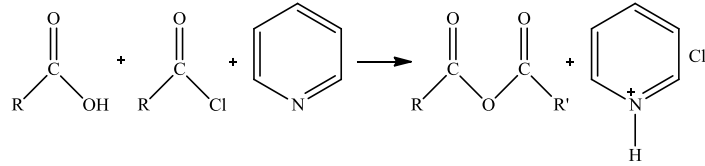
Açıl klorürler, açıl türevleri içerisinde en etkili olanlarıdır. Bundan dolayı daha az etkin olan türevlere kolayca dönüştürülürler (Şekil 3.12).



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).



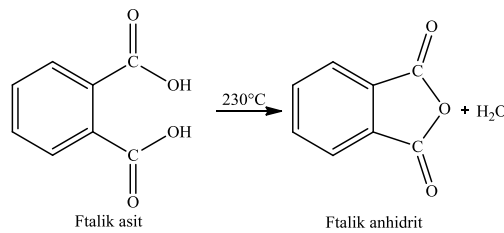
Şekil 3.13 Piridinli ortamda anhidrit eldesi

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



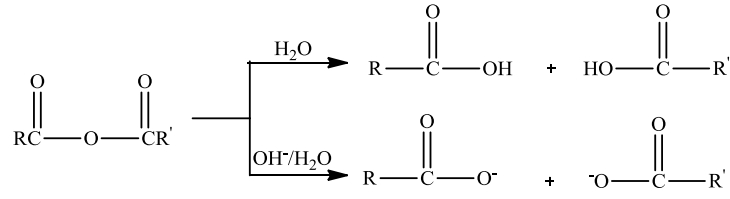
Şekil 3.14 Karboksilik asit sodyum tuzundan anhidrit eldesi

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

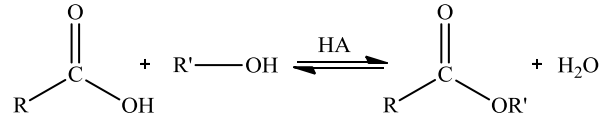
Karboksilik asit anhidritleri oldukça etkin bileşiklerdir. Bu nedenle esterlerin ve amitlerin hazırlanmasında kullanılabilirler. Karboksilik asit anhidritleri aynı zamanda hidroliz tepkimeleri de verirler (Şekil 3.16).



Şekil 3.16 Anhidrit tepkimeleri

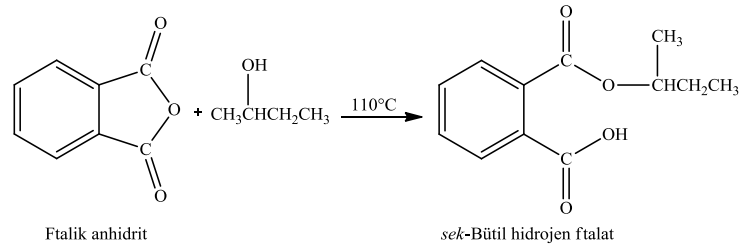
### 3.6.3 Esterlerle tepkimeleri

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



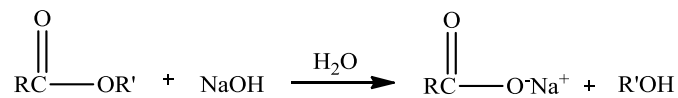
Şekil 3.17 Esterleşmenin genel tepkimesi

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).

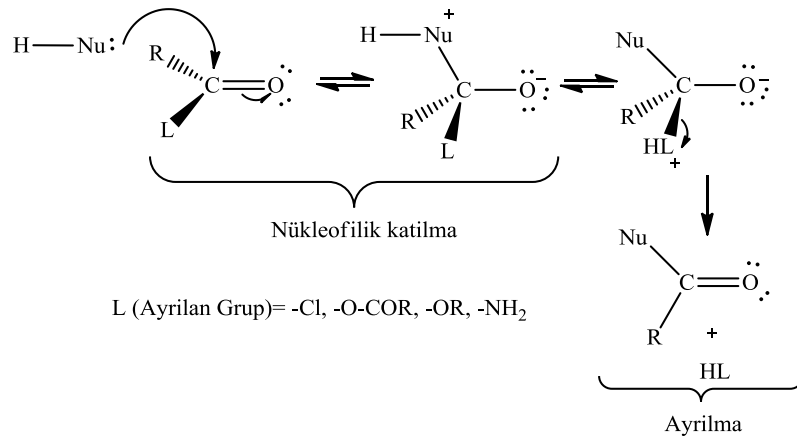


Şekil 3.19 Genel sabunlaşma tepkimesi

Karboksilat iyonu nükleofilik yer deęiřtirmede etkin deęildir, 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.

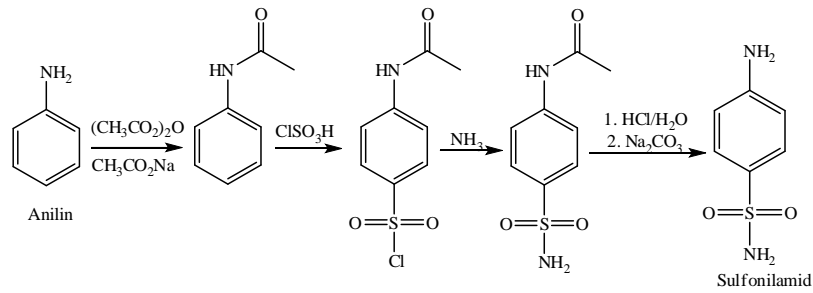


Şekil 3.20 Nükleofilik katılma-ayrılma mekanizması

## 4. SÜLFONİLAMİDLER

### 4.1 Sülfonilamidlerin Genel Özellikleri

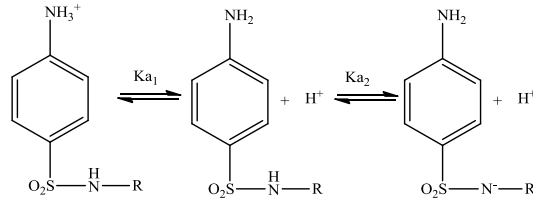
Labarotuvarda sülfonilamid Şekil 4. 1’de gösterildiği gibi sentezlenebilir. Sülfonamid yapısı ilk olarak Gelmo tarafından 1907 yılında sentezlenmiştir (P.Gelmo). Türevleri “sülfonilamidler” adı altında toplanırlar ve bu bileşiklerde ana grubu, p-aminobenzensülfonilamid yapısı oluşturur (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Genel sülfanilamid oluşum reaksiyonu

Yapıdaki hidrojen 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 tat da, 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).

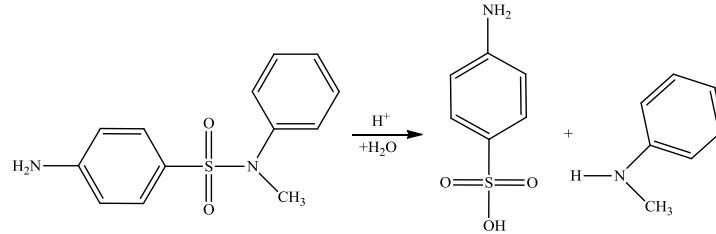
Sülfonilamidler, -SO<sub>2</sub> grubunun indüktif etkisinden dolayı amfoterik davranış gösterirler ve iyonlaşma adımları Şekil 4.2’ deki gibidir.



**Şekil 4.2** Sülfonamidlerin iyonlaşma dengeleri

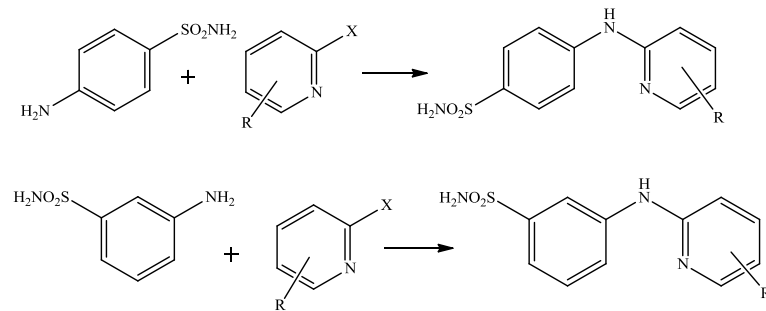
#### 4.2 Sülfonilamidlerin Tepkimeleri

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

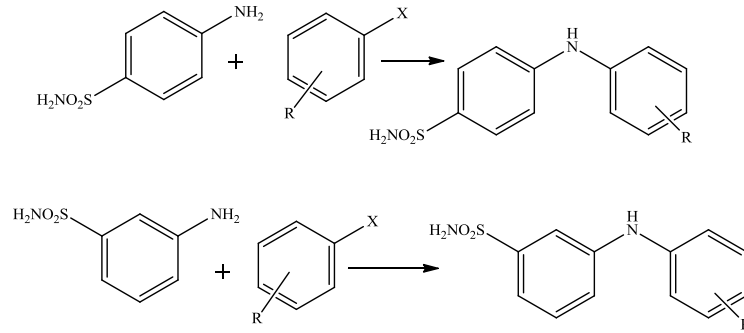


**Şekil 4.3** Sülfonilamidlerin hidroliz tepkimesi

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



**Şekil 4.4** *N*-aril halojenürlerden sübtitüe sülfomilamin türevlerinin sentezi

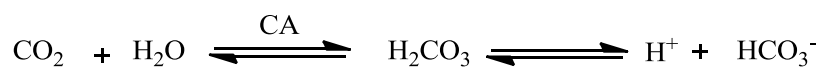


Şekil 4.5 Heteroaril halojenürlerden sübtitüe sülfomoil amin türevlerinin sentezi

### 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. Sülfonamid inhibitörü karbonik anhidraz enzimine bağlanarak onu inaktive eder ve reaksiyonu durdurur.

Karbonik anhidraz enzimleri kanda  $\text{CO}_2$  ve  $\text{HCO}_3^-$  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 Roughton, 1993). 1992 yılında HCA I – HCA VII olarak tanımlanan insan karbonik anhidrazların sayısını en az yedi olduğu düşünülüyordu (Zeng and Keneth, 1992).



Şekil 4.6 Karbonik anhidraz enziminin dönüşümü

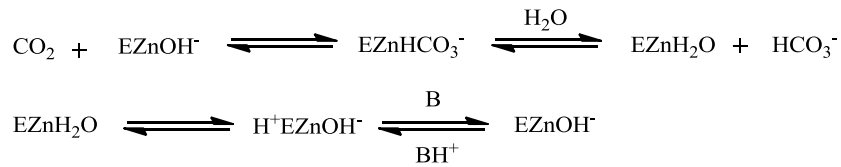
Supuran ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada memelilerde on dört değişik karbonik anhidraz izoenzimi keşfettiler. Bunların, karbondioksit hidrasyonları ve hücredeki yerleri Çizelge 4.1 de verilmiştir (Supuran et al., 2000). CA V enziminin ayrıca CA V, CA VA ve CA VB olmak üzere iki türevi vardır. 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	Karbondioksit 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



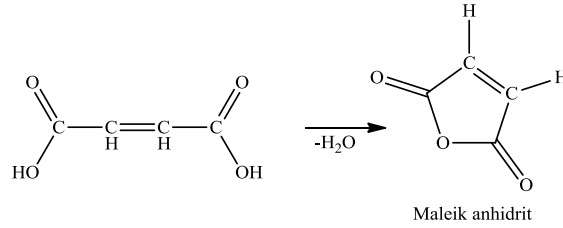
**Şekil 4.7** Karbonik anhidrazın katalitik mekanizması

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



## 5. MALEİK ANHİDRİT

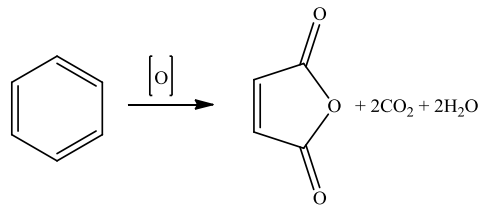
Maleik asitteki karboksil gruplarından bir mol su çıkması ile oluşan bir bileşiktir (Şekil 5.1).



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, *o*-fenilendiamin (OFDA), formik asit, sülfonilamid (SA), maleik anhidrit (MAL), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, metal tuzları [FeSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O, Co(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O, Ni(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O, Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, Zn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O], etanol ve diğer çözücüler Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir.

#### 7.1.2 Analizlerde kullanılan cihazlar

<sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları, Anadolu Üniversitesi, Bitki İlaç ve Bilimsel Araştırma Merkezinde (AUBİBAM) bulunan 500 MHz UltraShield NMR Spektrometrisi ile d<sub>6</sub>-DMSO çözücü ortamında alındı.

Elementel analiz çalışmaları, Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde bulunan LECO CHNS-932 CORPORATION 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<sup>-3</sup> M'lık çözeltileri kullanılarak yapıldı. Lambert-Beer eşitliğini kullanarak ε<sub>0</sub> değerleri hesaplandı.

Molar iletkenlik ölçümleri, Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünde bulunan WTW Cond 315i/SET Model cihazı ile DMSO ortamında 10<sup>-3</sup> 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 (μ) 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),

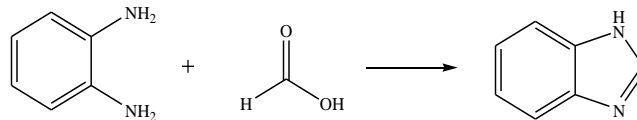
$m_d$ : Dolu tüpün ağırlığı (g),

$m_b$ : Boş tüpün ağırlığı (g).

## 7.2 Yöntem

### 7.2.1 2-Hidrojenbenzimidazol sentezi (Bİ)

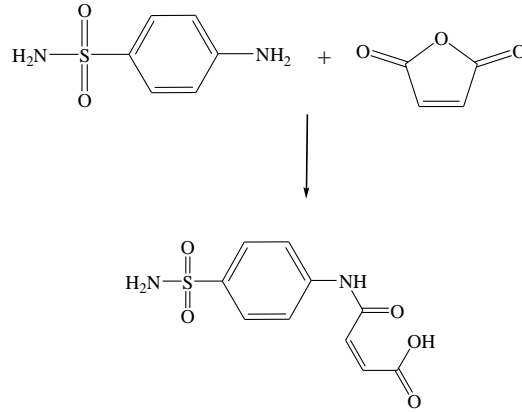
1,1 g OFDA (10 mmol) ile %98 lik 4 mL formik asit (24 mmol) bir balonda karıştırıldı. Karışım iki saat yağ banyosunda geri soğutucu altında ısıtıldı. Daha sonra buz banyosunda soğutuldu ve üzerine 4 mL soğuk su ilave edildi. Yavaş yavaş katı  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ilave edilerek ortamın pH'ı 7-8 yapıldı. Ortamda çöken katı madde süzüldü ve su ile tekrar kristallendirildi (Şekil 7.1).



Şekil 7.1 2-Hidrojenbenzimidazol sentezi

### 7.2.2 4-Okso-4-((4-sülfomoiifenil)amino)büt-2-enoik asit sentezi (HSAMAL)

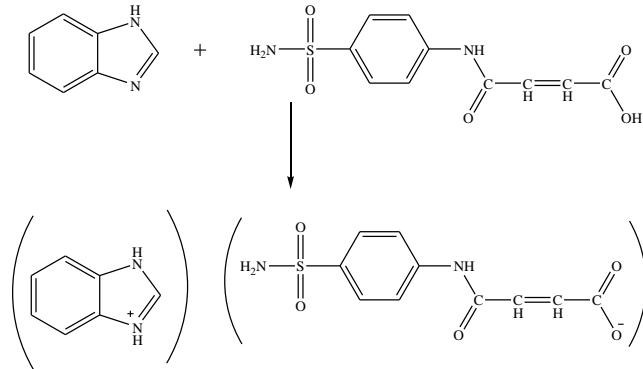
1,72 g Sülfonilamid (10 mmol) bir balonda 10 mL kuru asetonda çözüldü. 0.98 g maleik anhidrit (10 mmol) katı olarak çözelti üzerine ilave edildi. Maleik anhidrit, çözelti içerisinde çözüldüğünde çözeltinin rengi sarı oldu. Otuz dakikalık bir karıştırma işleminden sonra reaksiyon ortamında çöken sarı renkli katı süzüldü, kuru asetonda yıkandı ve kurutuldu (Şekil 7.2).



Şekil 7.2 HSAMAL sentezi

### 7.2.3 Proton transfer tuzunun sentezi (HBİ)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup>

1,18 g Bİ (10 mmol) bir balon içerisinde 20 mL etanolde çözüldü. 3,88 g HSAMAL bileşiği (10 mmol) ayrı bir balon içerisinde 20 mL etanolde çözüldü ve oda koşullarında benzimidazol çözeltisi üzerine damla damla ilave edildi. 2 saat su banyosunda reflaks yapıldı ve 24 saatlik bir karıştırma işleminden sonra reaksiyon ortamında çöken beyaz renkli proton transfer tuzu süzüldü, etanol ile yıkandı ve kurutuldu (Şekil 7.3).



Şekil 7.3 (HBİ)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> tuzunun sentezi

### 7.2.4 Geçiş metal komplekslerinin sentezi

0,77 g Proton transfer tuzu bileşiği (2 mmol) 25 mL su-etanol ile 100 mL lik balon içerisinde çözüldü. Geçiş metali tuzundan 1 mmol alınarak [0,27 g FeSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O; 0,247 g Co(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O; 0,198 g Ni(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O; 0,246 g Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O veya 0,217 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 seyreltik 0,1 M NaOH ile bazik yapıldı (pH' ı 8-9). Sonra geçiş metal kompleks çözeltileri oda koşullarında 2 gün boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Bütün metal kompleks çözeltileri içerisinde amorf katı gözlendi. Katı madde süzüldü, yıkandı ve kurutuldu. Metal iyonlarından birinin (Fe(II)) SAMAL ile kompleks yaptığı, diğer dördünün (Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) ise Bİ ile kompleks bileşik yaptığı ICP-OES çalışması ile anlaşılmıştır. Geçiş metal komplekslerinin fiziksel özellikleri Çizelge 7.1 de gösterilmiştir.

**Çizelge 7.1** Bİ, HSAMAL, (HBİ)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> ve geçiş metal komplekslerinin fiziksel özellikleri

Bileşik	Kodu	Renk	Mol Kütle (g/mol)	Erime Noktası °C	% Verim
HSAMAL	1	Sarı	270,26	198-201	89
Bİ	2	Beyaz	118,14	170-171	86
(HBİ) <sup>+</sup> (SAMAL) <sup>-</sup>	3	Beyaz	388,40	141	79
[Fe <sub>2</sub> (SAMAL)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>3</sub> ]	4	Kahverengi	468,00	204*	72
[Co(Bİ)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> ]	5	Mor	365,25	280*	70
[Ni(Bİ)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>4</sub> ]	6	Yeşil	338,57	318 *	64
[Cu(Bİ)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> ].2H <sub>2</sub> O	7	Kırmızı	405,89	294*	78
[Zn(Bİ) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O	8	Beyaz	389,71	190*	76

\*bozunma sıcaklığı

### 7.2.5 *In vitro* inhibisyon çalışmaları

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

#### 7.2.5.1 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 Spektrum Sonuçları

Sentezlenen HSAMAL, Bİ 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 8.1-3'de ve spektrumları Ekler 1-9 da verilmiştir.

HSAMAL bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ek 1-3, 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 spektrumlarının kimyasal kayma değerleri δ(ppm)

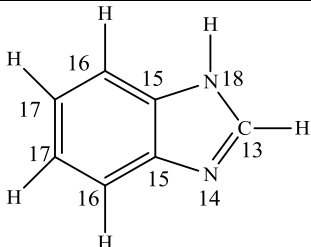
H <sub>1</sub>	12.9 (1H,s)	C <sub>2</sub>	168 ppm
H <sub>3</sub>	6.50 (1H,d) [ <sup>3</sup> J <sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub> = 11.96 Hz]	C <sub>5</sub>	164 ppm
H <sub>4</sub>	6.36 (1H,d) [ <sup>3</sup> J <sub>H<sub>4</sub>-H<sub>3</sub></sub> = 11.95 Hz]	C <sub>10</sub>	142 ppm
H <sub>6</sub>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

Bİ bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spekturumunda (Ekler 4-6, Çizelge 8.2); 8.20 ppm de gözlenen 1H'lık singlet pik imid grubuna bağlı hidrojeni ( $H_{13}$ ) göstermektedir. 2H'lık 7.60 ppm de gözlenen doublet-doublet pik ( $H_{16}$ ,  $^3J_{H_{16}-H_{17}} = 5.97$  Hz,  $^4J_{H_{16}-H_{17}} = 2.76$  Hz) ile 7.20 ppm de gözlenen 2H'lık triplet-doublet pik ( $H_{17}$ ,  $^3J_{H_{17}-H_{16,17}} = 6.02$  Hz,  $^4J_{H_{17}-H_{16}} = 2.87$  Hz) benzimidazol halkasındaki aromatik protonlardan kaynaklanan piklerdir. Yapıda bulunan azot atomuna bağlı proton ( $H_{18}$ ) tautomeriden dolayı spekturumda gözlenememiştir.

**Çizelge 8.2** Bİ bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spekturumlarının kimyasal kayma değerleri  $\delta(\text{ppm})$

			
$H_{13}$	8.2 (1H,s)	$C_{16}$	144 ppm
$H_{16}$	7.60 (2H,dxd) [ $^3J_{H_{16}-H_{17}} = 5.97$ Hz, $^4J_{H_{16}-H_{17}} = 2.76$ Hz]	$C_{17}$	122 ppm
$H_{17}$	7.20 (2H,txd) [ $^3J_{H_{17}-H_{16,17}} = 6.02$ Hz, $^4J_{H_{17}-H_{16}} = 2.87$ Hz]	$C_{15}$	138 ppm
$H_{18}$	-	$C_{13}$	116 ppm

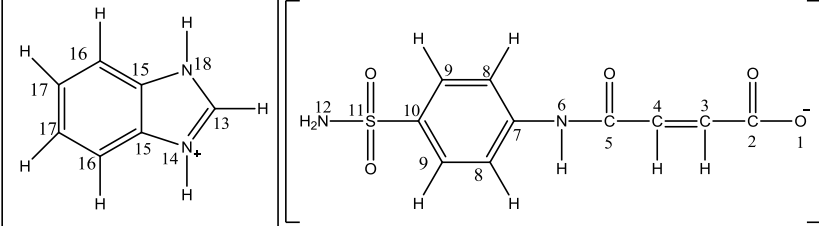
Bİ bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spekturumunda (Ek 6, Çizelge 8.2); 144 ppm de gözlenen pik ( $C_{16}$ ) ile 122 ppm de gözlenen pik aromatik bölgedeki karbonlardan ( $C_{17}$ ) kaynaklanmaktadır. Aromatik bölgedeki diğer karbonlardan ( $C_{15}$ ) kaynaklanan pik 138 ppm de gözlenmiştir. İmid grubuna bağlı karbon atomuna ( $C_{13}$ ) ait pik ise 116 ppm de ortaya çıkmıştır.

$(\text{HBİ})^+(\text{SAMAL})^-$  proton transfer tuzunun  $^1\text{H-NMR}$  spekturumunda (Ekler 7-9, Çizelge 8.3); 8.20 ppm de gözlenen 1H'lık singlet pik benzimidazol halkasındaki imid grubuna bağlı hidrojeni ( $H_{13}$ ) göstermektedir. Spekturumda 7.80 ppm de gözlenen 4H'lık singlet pik tuzun SAMAL kısmındaki aromatik hidrojenleri ( $2H_8, 2H_9$ ), 7.20 ppm de 2H'lık gözlenen singlet pik ise  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  deki hidrojenleri ( $H_{12}$ ) göstermektedir. 2H'lık 7.20 ppm de gözlenen triplet-doublet pik ( $H_{17}$ ,  $^3J_{H_{17}-H_{16,17}} = 6.02$  Hz,  $^4J_{H_{17}-H_{16}} = 2.86$  Hz) ile 7.60 ppm de gelen 2H'lık doublet-doublet pik ( $H_{16}$ ,  $^3J_{H_{16}-H_{17}} = 5.98$  Hz,  $^4J_{H_{16}-H_{17}} = 2.99$  Hz) benzimidazol halkasındaki aromatik protonlardan kaynaklanmaktadır. 1H'lık 6.49 ppm de gözlenen doublet pik ( $H_3$ ,  $^3J_{H_{3-4}} = 12.00$  Hz) ile 6.34 ppm'de gelen 1H'lık doublet pik ( $H_4$ ,  $^3J_{H_{4-3}} = 11.90$  Hz) alken



protonlarından (-CH=CH-) kaynaklanan piklerdir. 10.80 ppm'de 1H'lık singlet pik amit protonundan (H<sub>6</sub>) kaynaklanmıştır. Tuzda yaklaşık 13 ppm civarında beklenen HSAMAL' a ait -COOH hidrojeni (H<sub>1</sub>) gözlenememiştir. Bu hidrojenin Bİ' deki N<sub>14</sub>'e transfer olduğu düşünülmektedir (H<sub>14</sub>). NMR spektrumu için hazırlanan tuz çözeltisinde asidik hidrojenin H<sub>1</sub> ⇌ H<sub>14</sub> tersinir tepkimesine uğradığı düşünülmektedir. Bu nedenle H<sub>1</sub> veya H<sub>14</sub> NMR spektrumunda gözlenememiştir. Aynı tuzun katı örnek ile FT-IR spektrumu alındığında H<sub>14</sub>' ün varlığı belirlenmiştir. Ayrıca Bİ' de bulunan azota bağlı diğer hidrojen atomu (H<sub>18</sub>) tautomeriden dolayı spektrumda gözlenememiştir. Bu çalışmada hazırlanan proton transfer tuzunun Bİ:HSAMAL oranı <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki integrasyon oranlarından yararlanarak 1:1 olarak bulunmuştur. Örnek çözeltisi üzerine D<sub>2</sub>O ilavesinden sonra çekilen <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ek 8); H<sub>6</sub> ve H<sub>12</sub> hidrojenleri de döteryum ile yer değiştirdikleri için gözlenememiştir.

**Çizelge 8.3** (HBİ)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> proton transfer tuzunun <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri δ(ppm)

			
H <sub>13</sub>	8.20 (1H,s)	C <sub>2</sub>	168 ppm
H <sub>16</sub>	7.60 (2H,dxd) [ <sup>3</sup> J <sub>H16-H17</sub> = 5.98 Hz, <sup>4</sup> J <sub>H16-H17</sub> = 2.99 Hz]	C <sub>5</sub>	164 ppm
H <sub>17</sub>	7.20 (2H,txd) [ <sup>3</sup> J <sub>H17-H16,17</sub> = 6.02 Hz, <sup>4</sup> J <sub>H17-H16</sub> = 2.86 Hz]	C <sub>10</sub>	142 ppm
H <sub>14</sub> , H <sub>18</sub>	Gözlenemedi	C <sub>7</sub>	139 ppm
H <sub>3</sub>	6.49 (1H,d) [ <sup>3</sup> J <sub>H3-4</sub> = 12.00 Hz]	C <sub>13</sub>	116 ppm
H <sub>4</sub>	6.34 (1H,d) [ <sup>3</sup> J <sub>H4-3</sub> = 11.90 Hz]	C <sub>3</sub> , C <sub>4</sub>	127, 119 ppm
H <sub>6</sub>	10.80 (1H,s)	C <sub>16</sub>	143 ppm
H <sub>8</sub> , H <sub>9</sub>	7.80 (4H,s)	C <sub>15</sub>	138 ppm
H <sub>12</sub>	7.20 (2H,s)	C <sub>9</sub>	132 ppm
		C <sub>8</sub>	131 ppm
		C <sub>17</sub>	123 ppm

Tuzun <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (Ek 9, Çizelge 8.3); 168 ppm de gözlenen pik karboksil grubundaki karbondan (C<sub>2</sub>) ve 164 ppm de gözlenen pik ise amit grubunun karbon (C<sub>5</sub>) atomuna aittir. 142 ppm de gözlenen pik sülfomoil grubunun bağlı olduğu karbonu (C<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>HN<sub>2</sub>), 139 ppm de gözlenen pik ise benzenin -NH grubuna bağlı karbonunu (C<sup>7</sup>) göstermektedir. Yapıda bulunan aromatik karbon atomları 143 (C<sub>16</sub>), 138 (C<sub>15</sub>), 132 (C<sub>9</sub>), 131 (C<sub>8</sub>) ve 123 (C<sub>17</sub>) ppm de

gözlenmiştir. Alken karbon atomları 127 ( $C_3$ ) ve 119 ( $C_4$ ) ppm'de gözlenmiştir. 116 ppm de gözlenen pik ise imid grubu karbonuna ( $C_{13}$ ) aittir.

## 8.2 FT-IR Sonuçları

$(HB\dot{I})^+(SAMAL)^-$  proton transfer tuzu, başlangıç maddeleri (HSAMAL ve Bİ) ve metal kompleks bileşiklerinin FT-IR değerleri Çizelge 8.4-5, spektrumları Ekler 10-21'de verilmiştir. Spektrumlarda önerilen yapıları destekleyen titreşim bantları mevcuttur.

$(HB\dot{I})^+(SAMAL)^-$  proton transfer tuzunun FT-IR spektrumunda (Ek 16),  $\nu(N-H)$  gerilmelerinden kaynaklanan şiddetli titreşim bandları 3365, 3322 ve 3266  $cm^{-1}$  gözlenmiştir. Aynı bandlar HSAMAL' da 3352, 3263 ve 3212  $cm^{-1}$ , Bİ' de ise 3349  $cm^{-1}$  de gözlenmiştir. Tuzda üç tane  $\nu(N-H)$  piki ve 2757 ve 2586  $cm^{-1}$  de gözlenen zayıf ve yayvan  $\nu(N^+-H)$  titreşim bandları önerilen yapıyı desteklemektedir. Tuz ve başlangıç maddelerinin yapılarındaki alken ve aromatik  $\nu(C-H)$  gerilmelerinden kaynaklanan zayıf titreşim bandları, Bİ' de 3061  $cm^{-1}$ , HSAMAL' da 3068  $cm^{-1}$ , tuzda ise 3066  $cm^{-1}$  de ortaya çıkmaktadır.  $\nu(C=O)$  gerilmelerinin titreşim bantları HSAMAL' da 1695  $cm^{-1}$  (amit) ve 1630  $cm^{-1}$  (asit) de gözlenirken,  $(HB\dot{I})^+(SAMAL)^-$  da 1668  $cm^{-1}$  (amit) ve 1626  $cm^{-1}$  (asit) de gözlenmektedir. 1626-1401  $cm^{-1}$  aralığındaki titreşim bandları yapılarındaki  $\nu(C=N)$  ve  $\nu(C=C)$  gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. HSAMAL' da 1162  $cm^{-1}$ ,  $(HB\dot{I})^+(SAMAL)^-$  da ise 1169  $cm^{-1}$  de gözlenen titreşim bandı ise  $\nu(S=O)$  gerilmelerinden kaynaklanmaktadır.

Metal komplekslerinin FT-IR spektrumlarında (Ekler 17-21, Çizelge 8.5), yapıdaki su ve  $OH^-$  gruplarından kaynaklanan  $\nu(O-H)$  titreşimleri 3416-3345  $cm^{-1}$  aralığında gözlenmiştir. Tüm metal komplekslerinde  $\nu(N-H)$  grubundan kaynaklanan gerilim pikleri yayvan  $\nu(O-H)$  gerilim piklerinin altında kaldığı için gözlenememiştir.  $\nu(C=O)$  gerilmesinin titreşim bandı, Fe(II) kompleksi için 1655  $cm^{-1}$  (amit) ve 1638  $cm^{-1}$  (asit) de gözlenmiştir. Diğer metal iyonlarında kompleksleşme tuz yerine Bİ ile gerçekleşmiştir, bu nedenle  $\nu(C=O)$  titreşim bantları diğer komplekslerde gözlenmemiştir. Fe(II) kompleksinin  $\nu(S=O)$  düşük titreşim bandı ise 1118  $cm^{-1}$  olarak gözlenmiştir. Aynı şekilde  $\nu(S=O)$  titreşim bandı diğer Bİ komplekslerinde de gözlenememiştir. Tüm komplekslerde 3106-3050  $cm^{-1}$  aralığında aromatik  $\nu(C-H)$  ve/veya alken  $\nu(C-H)$  gerilmeleri, 1643-1420  $cm^{-1}$  aralığında aromatik  $\nu(C=C)$  ve  $\nu(C=N)$  gerilmeleri, 617-532  $cm^{-1}$  ve 477-458  $cm^{-1}$  aralığında M-O ve M-N gerilmeleri gözlenmiştir.

**Çizelge 8.4** Bİ, HSAMAL, (HBİ)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> ve başlangıç maddelerinin bazı FT-IR bandları (cm<sup>-1</sup>)

	SA	MAL	OFDA	FORMİK ASİT	1	2	3
v(OH)	-	-	-	3110(br)	2900(br)	-	-
v(NH <sub>2</sub> )	3478(s)	-	3362(s)	-	3352(m)	3349(s)	3365(s)
	3375(s)		3284(s)		3263(m)		3322(w)
	3267(s)		3282(s)		3212(w)		3266(s)
	3216(w)		3179(s)				
v(NH) <sup>+</sup>	-	-	-	-	-	-	2757(m)
							2586(m)
v(CH) <sub>Ar.</sub>	3063(w)	3128(m)	3028(w)	-	3068(w)	3061(w)	3066(m)
v(C=O) <sub>amit</sub>	-	-	-	-	1630(m)	-	1626(s)
v(C=O) <sub>asit</sub>	-	1783(s)	-	1682(s)	1695(m)	-	1668(m)
v(C=N)/	1629(s)	1591(w)	1629(s)	-	1549(s)	1626(m)	1625(m)
v(C=C)	1595(s)	1566(w)	1589(w)		1496(s)	1582(m)	1606(m)
	1557(s)	1462(w)	1498(w)		1468(s)	1544(m)	1525(m)
	1503(s)		1457(w)		1425(s)	1455(m)	
	1439(w)				1401(s)		
v(S=O)	1313(s)	-	-	-	1162(s)	-	1169(s)
	1148(s)						

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

**Çizelge 8.5** (HBİ)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> ve metal komplekslerinin bazı FT-IR bandları (cm<sup>-1</sup>)

	3	4	5	6	7	8
v(OH)	-	3345(br)	3447(br)	3420(br)	3447(br)	3416(br)
v(NH <sub>2</sub> )	3365(s)	-	-	-	-	-
	3322(w)					
	3266(s)					
v(NH) <sup>+</sup>	2757(m)	-	-	-	-	-
	2586(m)					
v(C-H) <sub>Ar.</sub>	3066(m)	-	3077(w)	3106(w)	3050(w)	3080(w)
v(C=O) <sub>amit</sub>	1626(s)	1655(w)	-	-	-	-
v(C=O) <sub>asit</sub>	1668(m)	1638(w)	-	-	-	-
v(C=N)/	1625(m)	1643(m)	1586(w)	1591(w)	1561(w)	1579(w)
v(C=C)	1606(m)	1592(m)	1561(w)	1560(w)	1542(w)	1545(w)
	1525(m)	1544(m)	1543(w)	1543(w)	1509(w)	1468(s)
		1526(m)	1459(w)	1507(w)	1467(w)	1434(w)
		1511(m)	1420(w)	1459(w)		
		1495(m)				
v(S=O)	1169(s)	1118(s)	-	-	-	-
v(M-O)	-	532(w)	552(w)	617(m)	555(w)	552(w)
v(M-N)	-	458(s)	463(w)	477(w)	476(w)	469(w)

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

### 8.3 Elementel Analiz ve ICP-OES Sonuçları

(HBİ)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> proton transfer tuzunun ICP-OES sonuçları ile Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metal komplekslerinin ICP-OES sonuçları ve HSAMAL' in elementel analiz sonuçları Çizelge 8.6'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 kompleksinde SAMAL:metal oranı 1:2, CoBİ, NiBİ, CuBİ, ZnBİ komplekslerinde Bİ:metal oranları ise sırasıyla 2:1, 1:2, 2:1, 2:1 olduğu bulunmuştur.

Bu sonuçlardan tüm metal iyonlarının tuz ile kompleks oluşumuna katılmadığı, bunun yerine tuzu oluşturan SAMAL ile (Fe(II)) veya Bİ ile (Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)) kompleks yaptığı anlaşılmıştır.

**Çizelge 8.6** 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)	3.703 (3.73)	10.32 (10.37)	11.70 (11.86)	-
[Fe <sub>2</sub> (SAMAL)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>3</sub> ]	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> SFe <sub>2</sub>	-	-	-	-	23.87 (23.83)
[Co(Bİ)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> ]	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Co	-	-	-	-	16.14 (16.17)
[Ni <sub>2</sub> (Bİ)(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>4</sub> ]	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Ni <sub>2</sub>	-	-	-	-	34.67 (34.60)
[Cu(Bİ) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> ].2H <sub>2</sub> O	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> Cu	-	-	-	-	15.66 (15.69)
[Zn(Bİ) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> ].H <sub>2</sub> O	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> Zn	-	-	-	-	16.78 (16.79)

### 8.4 UV-Vis Spektrumu Sonuçları

Sentezlenen başlangıç maddelerinin, proton transfer tuzunun ve metal komplekslerinin DMSO çözücüsü içinde alınan UV-Visible absorpsiyon spektrumları ve ε<sub>0</sub> değerleri Çizelge 8.7, spektrumları ise Ekler 22-25'de verilmiştir.

(HBİ)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> ve metal komplekslerinin DMSO içinde alınan spektrumlarında,  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişleri tuz için 290 ve 303 nm; Fe(II) kompleksi için 258 ve 284 nm; Co(II) kompleksi için 282 ve 292 nm; Ni(II) kompleksi için 286 ve 416 nm; Cu(II) kompleksi için 283 ve 292 nm; Zn(II) kompleksi için 282 nm olarak gözlenmiştir. Komplekslerdeki metal iyonunun  $d \rightarrow d$  elektronik geçişleri, Fe(II) kompleksi için 733 nm; Co(II) kompleksi için 724 nm; Ni(II) kompleksi için 763 nm; Cu(II) kompleksi için 757 nm'de gözlenmiştir. Zn(II) kompleksinde, Zn(II) iyonu  $d^{10}$  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 8.7** Tüm bileşiklerin DMSO içindeki UV spektrumları [nm( $\epsilon_0$ )]

1	2	3	4
301(43400)	367(380)	303(48170)	284(11390)
290(33540)	284(13630)	290(33540)	258(2880)
			733(110)
5	6	7	8
292(3030)	416(30)	292(2500)	282(7120)
282(5320)	286(12550)	283(3880)	-
724(90)	763(30)	757(80)	-

### 8.5 Manyetik Duyarlılık ve İletkenlik Sonuçları

Sentezlenen metal komplekslerinin deneysel ve teorik manyetik duyarlılık sonuçları Çizelge 8.8 de verilmiştir. Deneysel olarak elde edilen değerler ile teorik değerlerin ve önerilen yapıların uyum içerisinde olduğu gözlenmiştir.

Sentezlenen  $[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_3]$ ,  $[\text{Co}(\text{Bİ})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2]$ ,  $[\text{Ni}_2(\text{Bİ})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_4]$ ,  $[\text{Cu}(\text{Bİ})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ve  $[\text{Zn}(\text{Bİ})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  komplekslerinin manyetik duyarlılığı deneysel olarak sırasıyla 4.79, 3.74, 2.71, 1.69 ve 0 BM bulunmuştur. Bu değerler komplekslerde sırasıyla 4, 3, 2, 1 ve 0 eşleşmemiş elektron sayılarını işaret eder (Çizelge 8.8). Buradan, Fe(II) iyonunun  $d^6$ , Co(II) iyonunun  $d^7$ , Ni(II) iyonunun  $d^8$ , Cu(II) iyonunun  $d^9$  ve Zn(II) iyonunun  $d^{10}$  elektronik dağılımına sahip olduğu söylenebilir. Bunlar Şekil 8. 1 de önerilen yapıları desteklemektedir.

DMSO çözücüsünün içinde ( $10^{-3}$  M) yapılan iletkenlik ölçümleri Çizelge 8.8 de verilmiştir. İletkenlik ölçümleri sonucunda  $[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_3]$ ,  $[\text{Co}(\text{Bİ})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2]$ ,  $[\text{Ni}_2(\text{Bİ})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_4]$ ,  $[\text{Cu}(\text{Bİ})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ve  $[\text{Zn}(\text{Bİ})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  komplekslerinin iletkenliklerinin 1-6.5  $\mu\text{S}/\text{cm}$  aralığında olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre sentezlenen bütün komplekslerin iyonik olmadığı bulunmuştur (Geary., 1971) ve buda önerilen yapıları desteklemektedir.

**Çizelge 8.8** Sentezlenen metal komplekslerinin iletkenlik ve manyetik duyarlılık değerleri (BM: Bohr magnetonu, n: ortaklaşmamış elektron sayısı,  $\Omega$ :  $\mu\text{S}/\text{cm}$ )

	Manyetik değerleri (BM)		n	duyarlılık $d^x$	İletkenlik değerleri ( $\Omega$ ) DMSO
	$\mu_{\text{Deneysel}}$	$\mu_{\text{Teorik}}$			
$[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_3]$	4.79	4.89	4	$d^6$	6.5
$[\text{Co}(\text{Bİ})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2]$	3.74	3.87	3	$d^7$	2
$[\text{Ni}_2(\text{Bİ})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_4]$	2.71	2.82	2	$d^8$	2.2
$[\text{Cu}(\text{Bİ})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1.69	1.73	1	$d^9$	1
$[\text{Zn}(\text{Bİ})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	0	0	0	$d^{10}$	2.5

### 8.6 *In vitro* İnhibisyon Çalışmalarının Sonuçları

Başlangıç maddeleri (SA, MAL, HSAMAL, Bİ), 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 Bİ'nin hem hCA I hem de hCA II üzerinde herhangi bir inhibisyon etkisine sahip olmadığını göstermiştir. SA, HSAMAL ve sentezlenen türev bileşikleri ise bu enzimler üzerinde inhibisyon etkisi göstermiştir. Çizelge 8.9'daki değerlere bakıldığında HSAMAL'ın inhibisyon etkisinin nispeten zayıf olduğu, ancak  $(\text{HBİ})^+(\text{SAMAL})^-$  proton transfer tuzunun ise kayda değer bir şekilde güçlü inhibisyon etkisi gösterdiği anlaşılmaktadır.  $(\text{HBİ})^+(\text{SAMAL})^-$  proton transfer tuzunun metal kompleksleri ise enzimler üzerinde ılımlı inhibisyon potansiyellerine sahiptir. Bu sonuçlar, bileşiklerin yapılarındaki değişimin inhibisyon potansiyelini büyük oranda değiştirebileceğini göstermektedir.

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

**Çizelge 8.9** *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	0,81	0,72	0,56	0,35
4	40,11	37,38	25,30	20,00
5	10,20	9,51	8,12	7,42
6	34,50	33,20	28,00	25,60
7	27,10	23,83	19,30	17,20
8	12,40	11,10	8,20	7,90

## 9. SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında, 2-hidrojenbenzimidazol ve 4-okso-4-((4-sulfomilfenil)amino)büt-2-enoik asitin proton transfer tuzu (HBİ)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> ve bunların beş geçiş metal kompleksi ([Fe<sub>2</sub>(SAMAL)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(OH)<sub>3</sub>], [Co(Bİ)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>], [Ni<sub>2</sub>(Bİ)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>], [Cu(Bİ)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>].2H<sub>2</sub>O, [Zn(Bİ)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O) sentezlenmiştir. Proton transfer tuzu ve beş metal kompleksi amorf halde elde edilmiştir. Proton transfer tuzunun yapısı <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR, IR, UV-Vis 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 spektrumları incelenerek, HSAMAL'ın ve (HBİ)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup>'in protonlarından kaynaklanan kimyasal kayma değerleri ile yapıları açıklanmıştır. <sup>1</sup>H-NMR sonuçları, <sup>13</sup>C-NMR sonuçları ile desteklenmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen geçiş metal komplekslerin 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  $\nu(\text{N-H})$  grubundan kaynaklanan gerilim pikleri yayvan  $\nu(\text{O-H})$  gerilim piklerinin altında kaldığı için  $\nu(\text{N-H})$  grubundan kaynaklanan gerilim pikleri gözlenmemiştir.

Sentezlenen bileşiğin, proton transfer tuzunun ve metal komplekslerinin DMSO içerisinde alınan UV-Visible spektrumları ile  $\pi \rightarrow \pi^*$  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>) elektronik yapısına sahip olduğu ve sırasıyla dört, üç, iki, bir ve sıfır tane eşleşmemiş elektron taşıdığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar diğer spektroskopik analizler ile uyum içerisinde.

İletkenlik ölçümleri sonucunda tüm metal komplekslerinin yapılarında tamamlayıcı iyon bulunmadığı anlaşılmıştır. Deneysel olarak ICP-OES ile elde edilen metal analizi

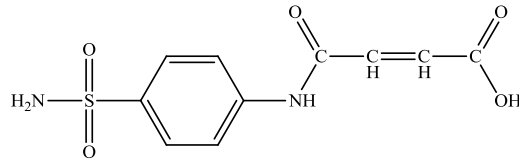


sonuçları spektroskopik çalışmalar sonucunda önerilen yapılardan hesaplanan element miktarları ile uyum içerisindedir.

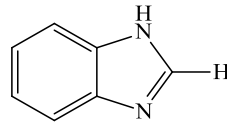
Tuzdaki HSAMAL:Bİ oranı;  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarından elde edilen integrasyon verilerine göre 1:1 olarak belirlenmiştir. Metal komplekslerinde ise HSAMAL:Bİ:Metal oranı ICP-OES sonuçlarına göre belirlenmiştir. Buna göre FeSAMAL kompleksinde SAMAL:metal oranı 1:2, CoBİ, NiBİ, CuBİ ve ZnBİ komplekslerinde Bİ:Metal oranı ise sırasıyla 2:1, 1:2, 2:1, 2:1 olduğu bulunmuştur.

*In vitro* çalışmalar sonucunda yeni sentezlenen bileşiklerin 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.

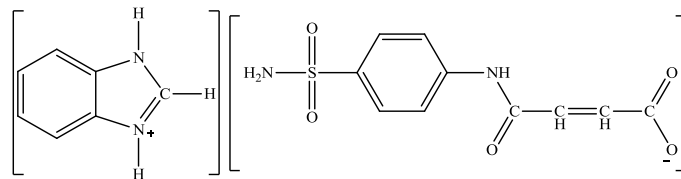
Sentezlenen HSAMAL, Bİ ve proton transfer tuzunun yapısı  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$ , FT-IR, UV-Vis sonuçları ile ve amorf yapıdaki metal komplekslerinin (4-8) yapıları Şekil 9.1-8'de sırasıyla verilmiştir. Bu yapıların önerilmesinde, yukarıda tartışılan deneysel sonuçlar, yük denkliliği ve daha önce yapılmış benzer çalışmalar dikkate alınmıştır (Lazarou, et al, 2008; Yenikaya et al, 2010; Ding et al, 2012).



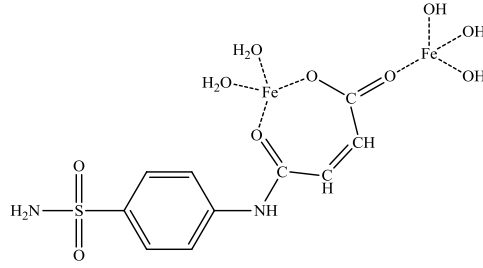
Şekil 9.1 HSAMAL bileşiğinin yapısı



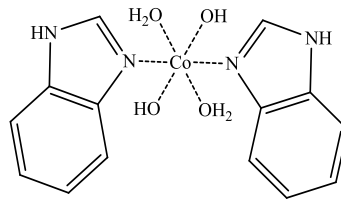
Şekil 9.2 Bİ bileşiğinin yapısı



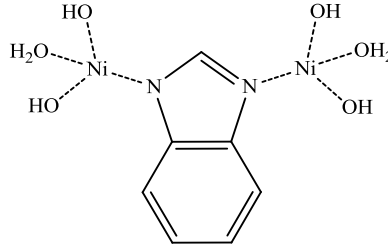
Şekil 9.3 (HBİ)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> proton transfer tuzunun yapısı



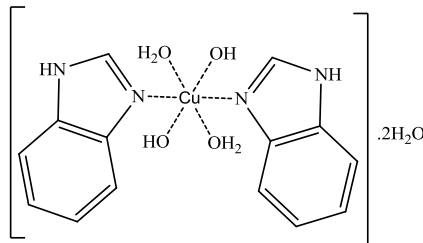
Şekil 9.4  $[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_3]$  kompleksinin yapısı



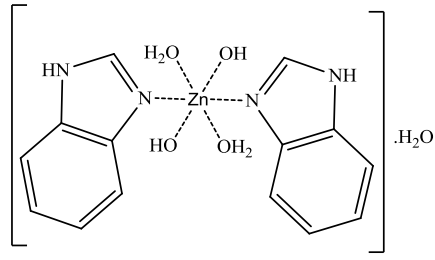
Şekil 9.5  $[\text{Co}(\text{BI})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2]$  kompleksinin yapısı



Şekil 9.6  $[\text{Ni}_2(\text{BI})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_4]$  kompleksinin yapısı



Şekil 9.7  $[\text{Cu}(\text{BI})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2].2\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin yapısı



**Şekil 9.8**  $[\text{Zn}(\text{BI})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  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 (imidazoller gibi) bir araya getirilebilir ve bunların geçiş metal kompleksleri sentezlenerek, farklı biyolojik özellikleri incelenebilir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

- Aghabozorg, H., Ghadermazi, M., Sheshmani, S., 2006, A novel proton transfer compound: piperazinium oxalate monohydrate”, *Acta Cryst.*, E62, o3287-o3289 p.
- 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.
- 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., İlkimen, H., Karahan, C., Darcan, c. And Şahin e., 2012, Synthesis, Characterization And Antimicrobial Activity Of A Novel Proton Salt And İts Cu(II) Complex, *Russian j. Coord. Chem.*, (in press).
- 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 Coord. Chem.*, 64(19), 3353-3365 p.
- Bywater, R. J., 1991, Sulfonamides 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., 489-494 p.
- Carl, H., Roeder And Allan R.Day., 1941, New Compounds. Bicyclohexylidene-2,2 –Sulfone *J.Am. Chem. Soc.*, 63 (11), 3236–3236 P.
- Cemeroğlu, B., and Acar, J., 1986, Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi., *Gıda Teknolojisi Derneği Yayın.*, No: 6, s.29-30, Ankara.
- Chatterjee, S., Wolski, J., 1966, Heterocyclic Systems. I., *Synthesis of Selected Chemical Society.*, 1409-1419.
- Coopeland, A.B., Day A.R., 1943, The Preparation And Reactions Of 2-Benzimidazolecarboxylic Acid And 2-Benzimidazoleacetic Acid, *J. Am. Chem. Soc.*, 65:1072-1075.
- Çakır, B., Büyükbingöl, E., Uçucu, Ü., Abbasoglu, U., Noyanalpan, N., 1988, Benzimidazole Derivatives: Bis-Benzimidazoles and Their Antifungal Activities, *Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi.*, 5(1): 71- 77.
- Demirci, M., 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.
- Elderfield, R. C., Kreysa, F. J., 1948, The Reaction of o-Phenylenediamine and of 8-Amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Derivatives with Carbonyl Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, 70 : 44-48.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Elderfield, R. C., Mc Cartyh, J. R., 1951, The Reaction of o-Phenylenediamines with Carbonyl Compounds. Aliphatic Ketones, J. Am. Chem. Soc., 73 : 975-984.
- Folkers, K., 1951, Carcinolytic Compounds. II. 1-(1'-Glycityl)-Benzimidazoles, J.Am. Chem. Soc., 73,332.
- Folkers, K., 1950, CheAmylase Action Under Conditions Of Unfavorable Temperature Or Hydrogen Ion concentration, J.Am Chem. Soc., 72,1866-1867.
- Folkers, K., 1952, Vitamin B<sub>12</sub>. XVIII. The Degradation Of Vitamin B<sub>12</sub> To 1- $\alpha$ -D-Ribofuranosyl-5,6-Dimethylbenzimidazole, J.Am. Chem. Soc., 74,2856.
- 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, Uber Sulfamide der p-Amidobenzolsulfonsäure, *J Praktische Chemie*, 77, 369-382 (fist report).
- Ghosh, J., 1951, The Tautomeric Character of Imidazole Ring, *Indian. Chem. Soc.*, 28,710.
- Hinsberg, O., 1867, Ueber die Einwirkung einwerthiger Aldehyde der Fettreihe auf m-p-toluene diamin, *Ber.*, 20 : 1585-1591.
- Hinsberg, O., 1886, *Berichte Der Deustchen Chemischen Gesellschaft*, Zur Constitution Der Aldehydine, *Ber.*, 19 : 2025-2027.
- Hoebrecker, F., 1872, Eine Neue Synthese von Benzimidazole Derivaten, *Ber.*, 69: 2263-2266.
- Hoffmann, K., 1953, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds Imidazole and Its Derivatives*, Part 1, Interscience Publishers Inc., s. 247-261.
- Holljes, E. L., Wagner, E. C., 1944, Some Reactions of Nitriles as Acid Anammonides, *J. Org. Chem.*, 9 : 31-49.
- Ji, Y.H., Bur, D., Hasler, W., Schmitt, V. R., Dorn, A., Bailly, C., Waring, M., Hochstrasser, R., Leupin, W., 2001, Tris-benzimidazole Derivatives: Design, synthesis and DNA Sequence Recognition, *Bioorg. Med. Chem.*, 9 : 2905-2919.
- King, F.E., Acheson, R.M., 1949, The Synthesis of Benzimidazoles from ortho-Phenylenediamines and Imino-ethers, *J. Chem. Soc.*, 1396-1400.
- Küçükbay, H., Çetinkaya, E., and Durmaz R., 1944, Some Biological Effects Produced By Benzimidazole And Their Reversal By Purines , *J.Biol.Chem.*, 152,225.
- Lach F., Pasquet M. J., Chabanne M., 2011, A general route to unsubstituted N-aryl and heteroarylaminobenzenesulfonamides, *Tetrahedron Letters.*, 52 (16), 1882–1887 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.
- 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.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Meldrum, N. U., and Warter, F. J., 1933, Roughton Carbonic anhydrase Its preparation and properties, *J Physiol* December 5, 80 (2) 113-142.
- Mete, A., Elderfield, R. C., 1957, *Heterocyclic Compounds*, Vol.5 Jhon Wiley and Sons, Inc., Süstitüe benzimidazoller ve fosfor içeren o-fenilendiamin türevlerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, Doktora Tezi, İnönü Üniv., Malatya.
- 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.*, 1995, 99 (40), pp 14726–14732.
- Ohemeng, K. A., Roth, B., 1991, Receptor-Based Design of Novel Dihydrofolate Reductase Inhibitors : Benzimidazole and Indole Derivatives, *J. Med. Chem.*, 34 : 1383-1394.
- Phillips, M., 1930, Hydrolysis of Diacetyl-*o*-diamines, *Journal of the piperazinium oxalate monohydrate*, *Acta Cryst.*, E62, 3287-3289 p.
- Pocker, Y., and Sarkanen, S., 1978, Carbonic Anhydrase: Structure, Catalytic Versatility and Inhibition. *Adv. Enzymol*, (47):149–274.
- Prescott, JJ and Baggot, DJ., 1993, Antimicrobial therapy in veterinary medicine, *International BookDistributing Co., India*, p 564-565.
- Raeymaekers, A. H. M., Vangelder, J. L. H., Roevens, L. F. C., Janssen, P .A. J., 1978, Synthesis and Anthelmintic Activity of Alkyl-(5-acyl-1H-benzimidazol-2-yl) Carbamates, *Arzneim.- Forsch/Drug Res.*, 28(1) : 586-594.
- Ridley, H. F., Spickett, R. G. W., Timmes, G. M., 1965, A New Synthesis of Benzimidazoles and Aza-analogs, *J. Heterocyclic Chem.*, 2 : 453-456.
- Shriner, R. L., Upson, R. W., 1941, Bis(Benzimidazolyl)ethanes, *Journal of Indian Chemical Society.*, 43(10): 660-662.
- 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.
- Smith, L. I., Moyle, C. L., 1936, The jacobson Reaction, *J.Am.Chem.Soc.*, 58: 1-10.
- Smith, L. I., Harris, S. A., 1935, Studies on the Polymethylbenzenes. The Nitration of Pentamrthybenzene and of Hexamethyl – and Hexaethylbenzene, *J.Am.Chem.Soc.*, 57 : 1289-1292.
- Solomons, G. , Fryhle, G., 1990, *Organik Kimya* 7.Baskı 810s.
- Supuran, C. T., Briganti, F., Tilli, S., Chegwidde, W. R., Scozzafava, A., 2000, Carbonic Anhidrase Inhibitors: Sulfonamide as Antitumor Agents, *Bioorganic&Medicinal Chemistry.*, 9:703-714.
- Tamm et al., 1953, Influenza Virus Multiplication By Alkyl Derivatives of Benzimidazole : I. Kinetic Aspects of Inhibition by 2,5-Dimethylbenzimidazole As Measured by Infectivitytitrations, *J. Exptl. Med.*, 98,219,227.
- Tüzün, C., 1988, *Organik Kimya*, Okan Yayın Dağıtım., Ankara s.96.

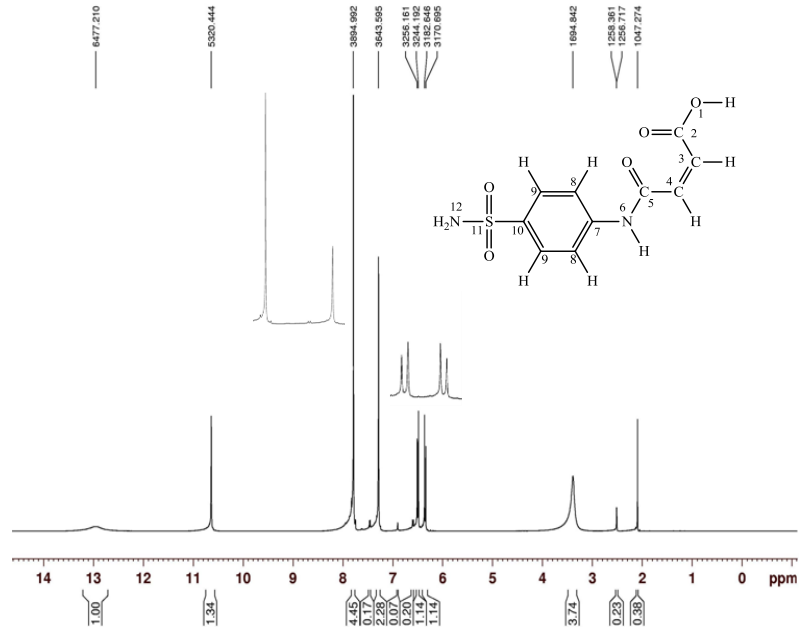
**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- Tüzün, C., 1991, Biyokimya Palme Yayınları., Ankara s.83.
- Wagner, E. C., 1940, Some Reactions of Amidines as Ammono-Carboxylic Acids or Esters, *J. Org. Chem.*, 5 : 133-141.
- Woolley, D.W., 1944, Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purinis, *J. Biol. Chem.*, 152, 225-232.
- 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., 2002, *Inorg. Chem.*, 41,4859.
- 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 Merz, K. M., 1992, Mechanism of the Human Carbonic Anhydrase II Catalyzed Hydration of Carbon Dioxide, *Journal of American Chemical Society.*, 114(26):10498-10507.

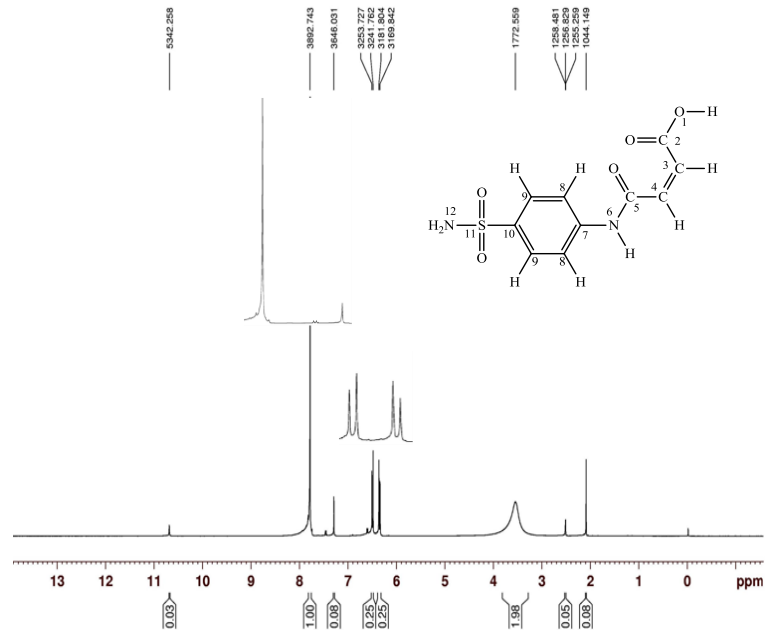


## EKLER

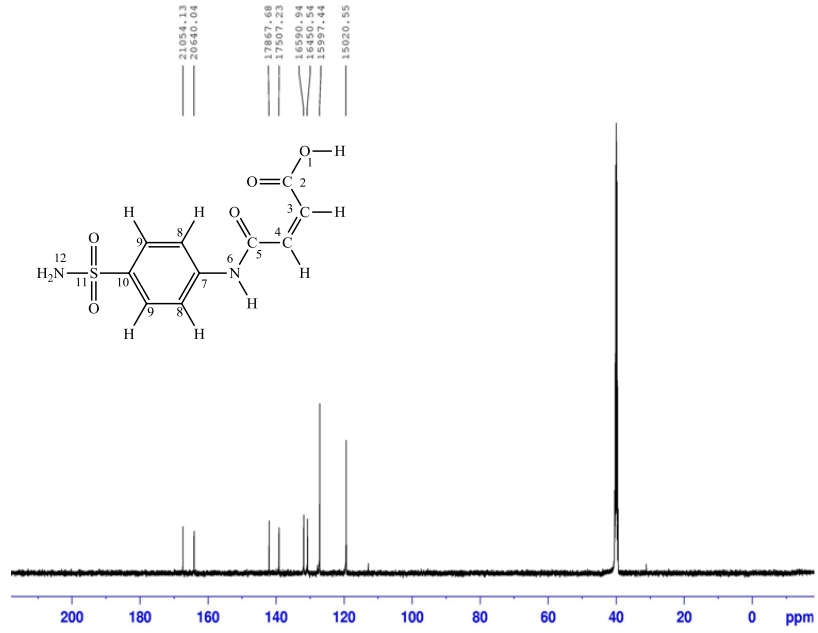
### EK 1. HSAMAL bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



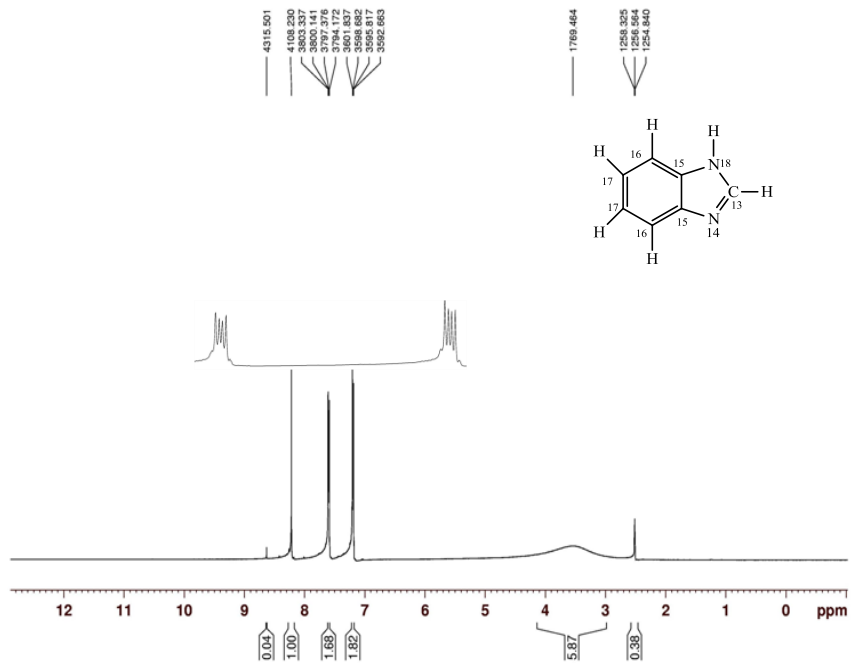
### EK 2. HSAMAL bileşiğinin $\text{D}_2\text{O}$ ilaveli $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



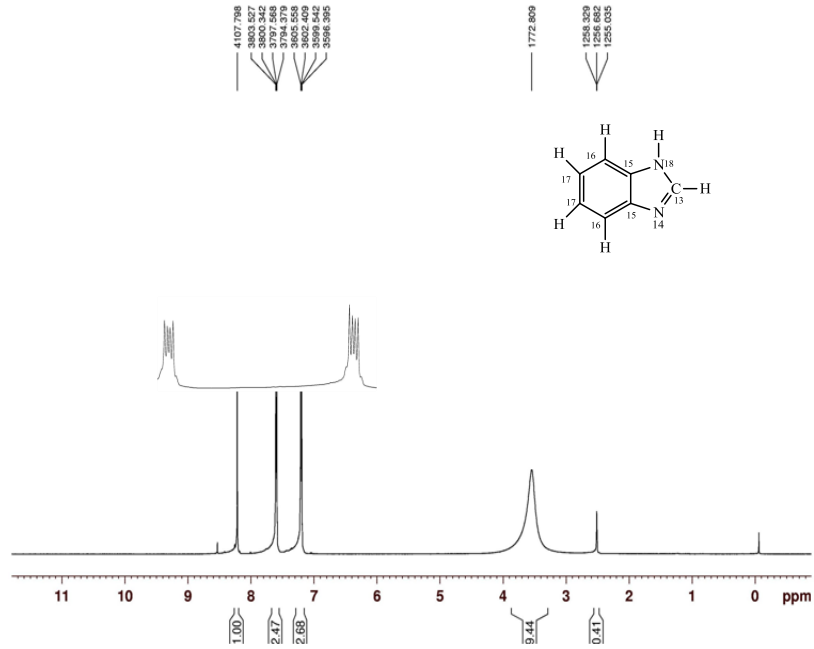
### EK 3. HSAMAL bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



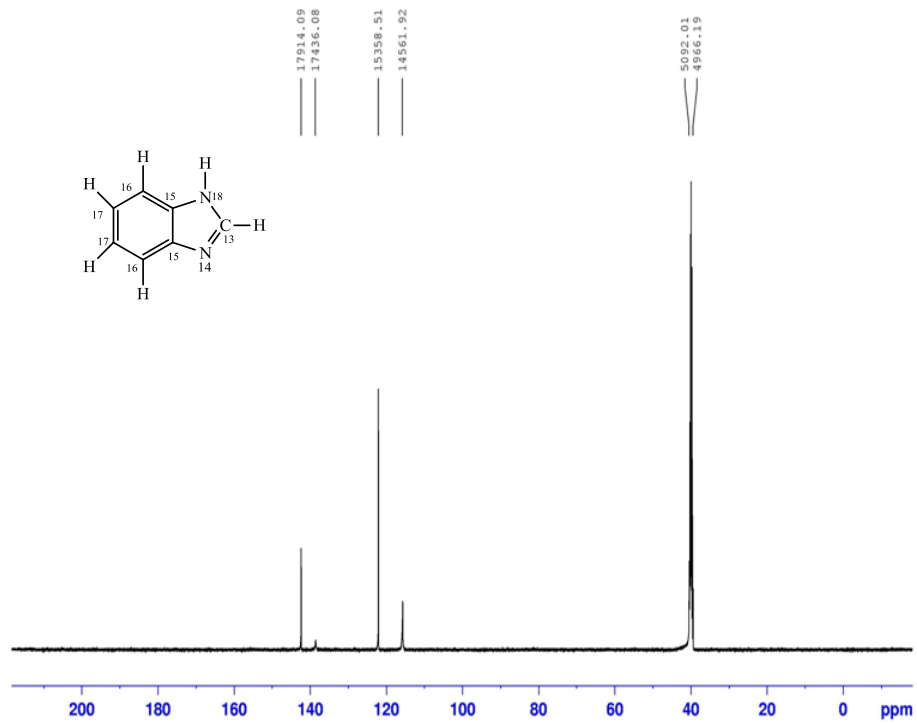
### EK 4. Bİ bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



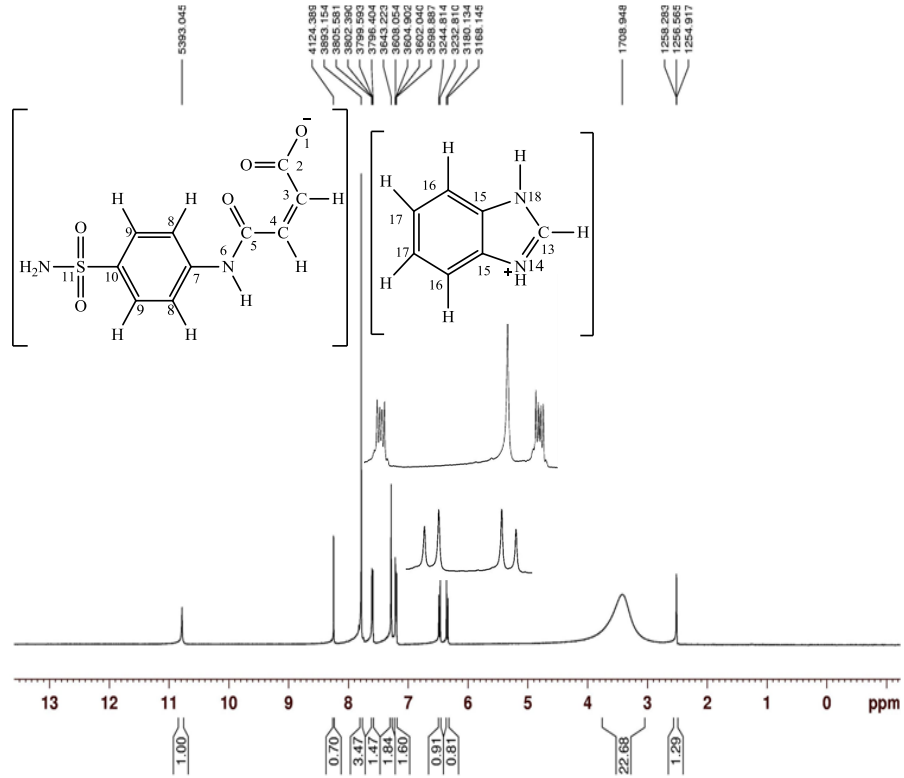
### EK 5. Bİ bileşiğinin D<sub>2</sub>O ilaveli <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



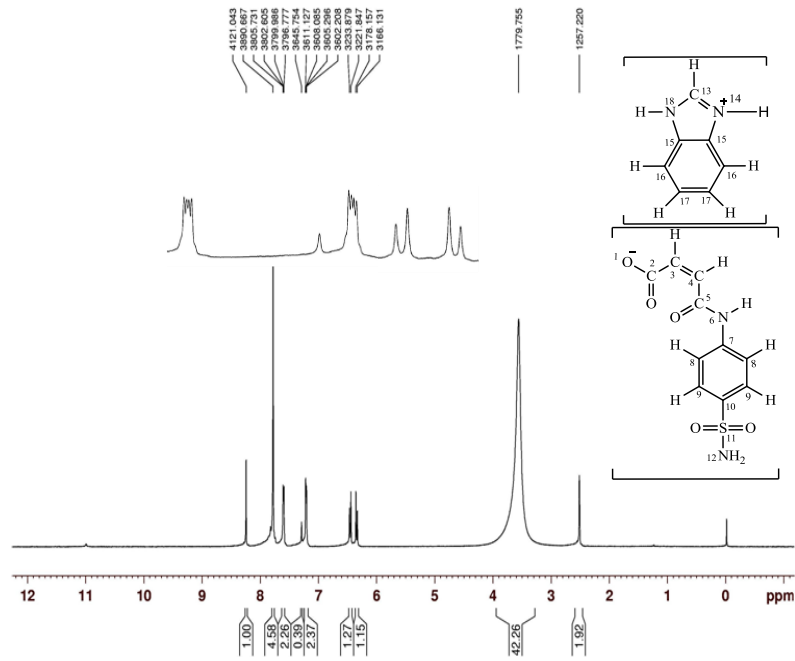
### EK 6. Bİ bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



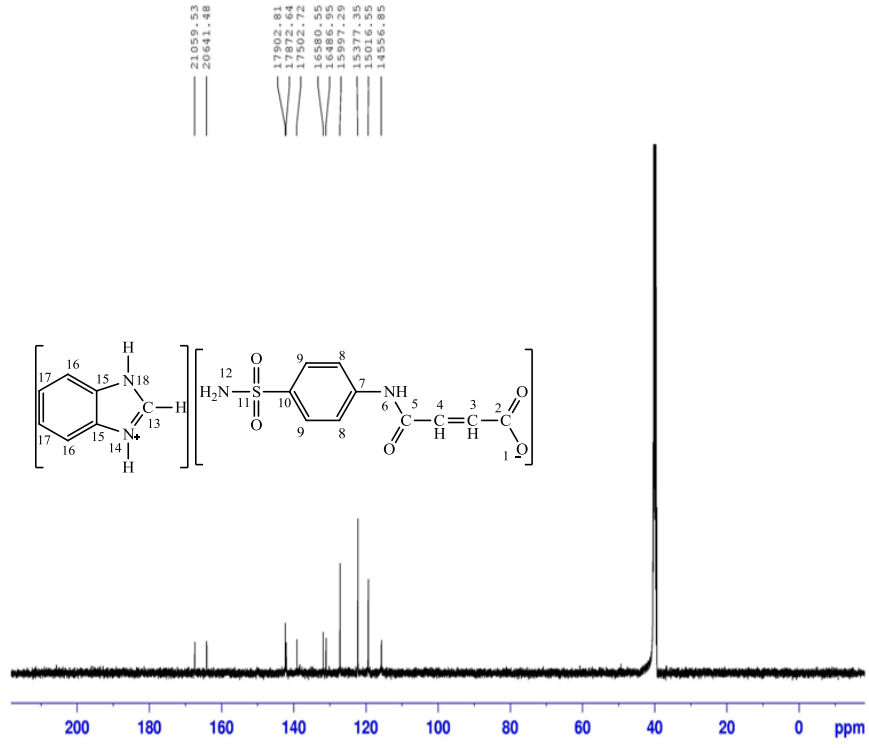
**EK 7. (HBI)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**



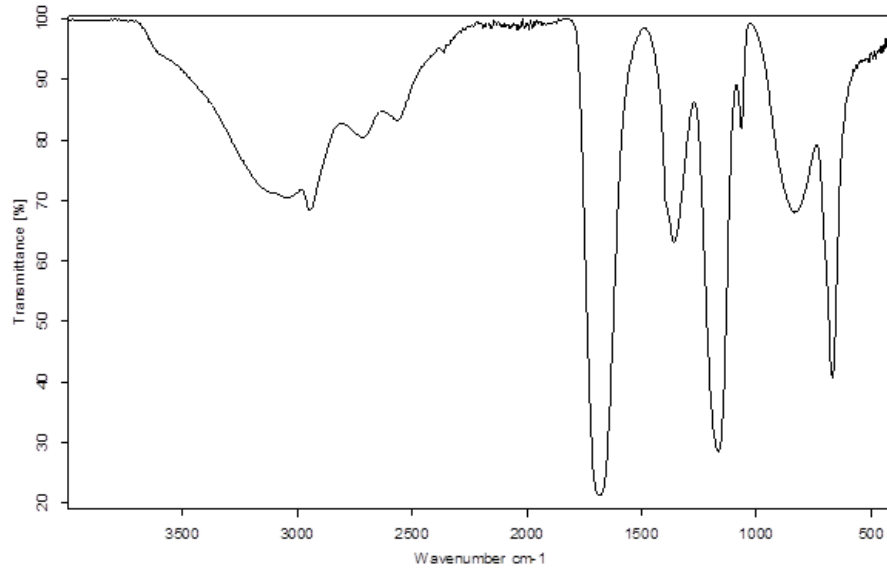
**EK 8. (HBI)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> bileşğinin D<sub>2</sub>O ilaveli <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**



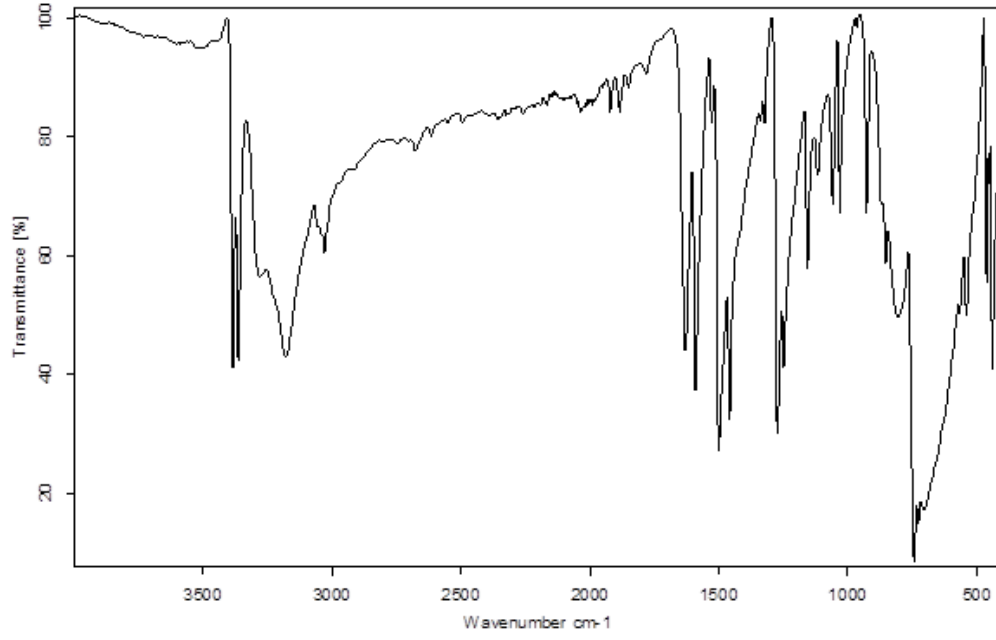
### EK 9. (HBI)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



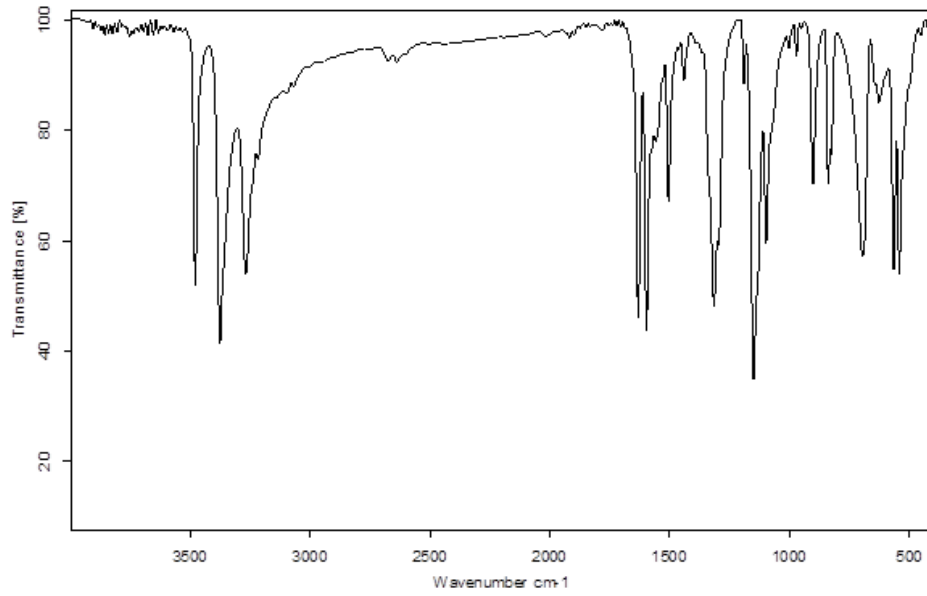
### EK 10. Formik asit bileşiminin FT-IR spektrumu



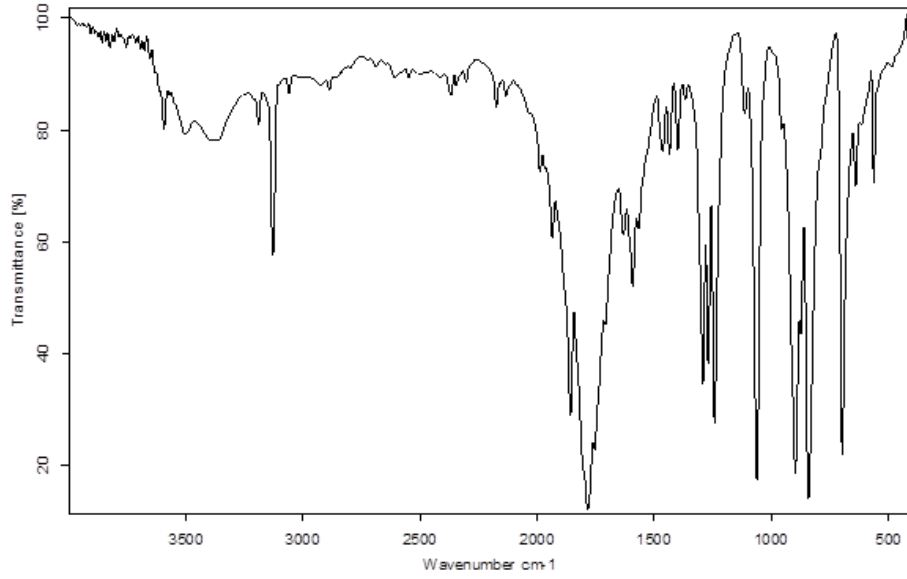
### EK 11. *o*-Fenilendiamin bileşğinin FT-IR spektrumu



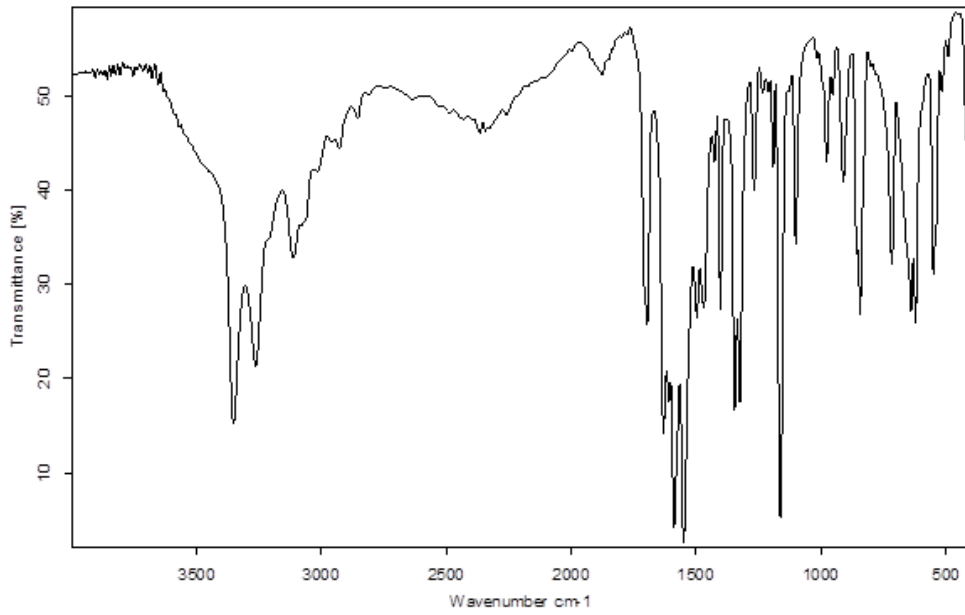
### EK 12. Sülfonilamid bileşğinin FT-IR spektrumu



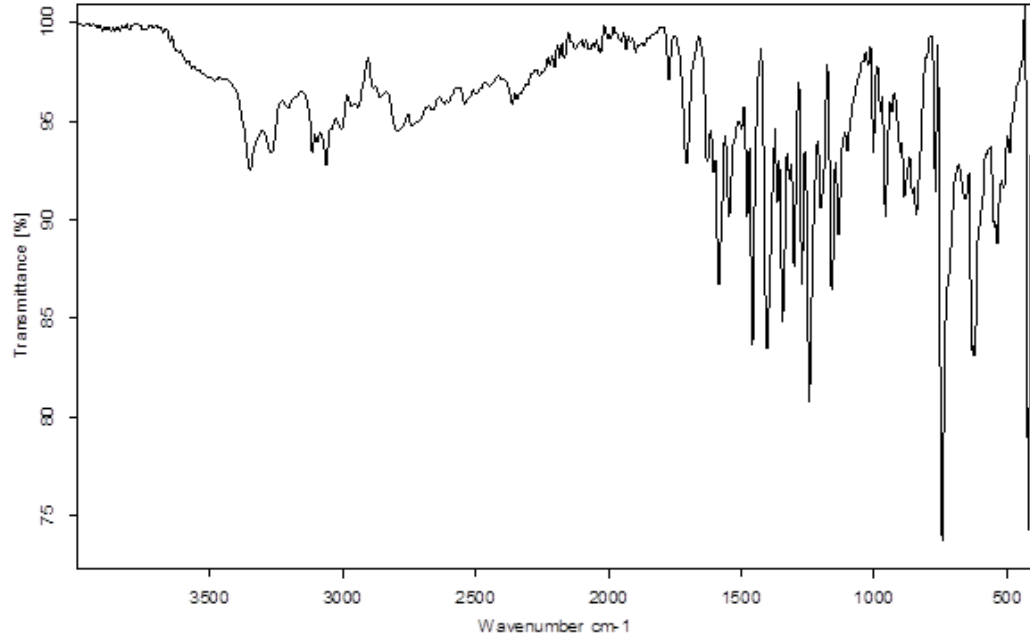
### EK 13. Maleik anhidrit bileşinin FT-IR spektrumu



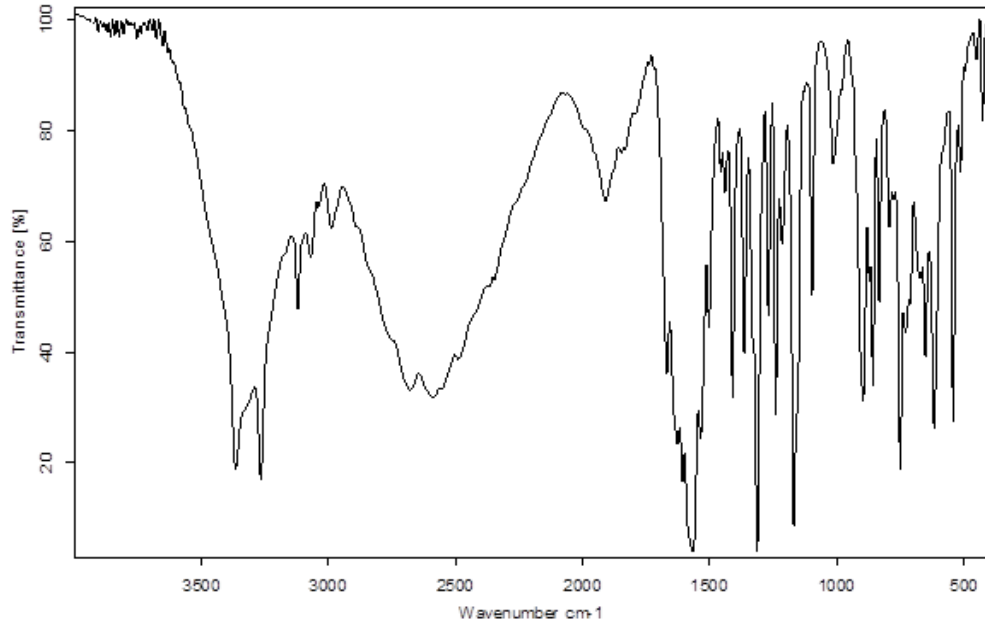
### EK 14. HSAMAL bileşinin FT-IR spektrumu



### EK 15. Bİ bileşinin FT-IR spektrumu

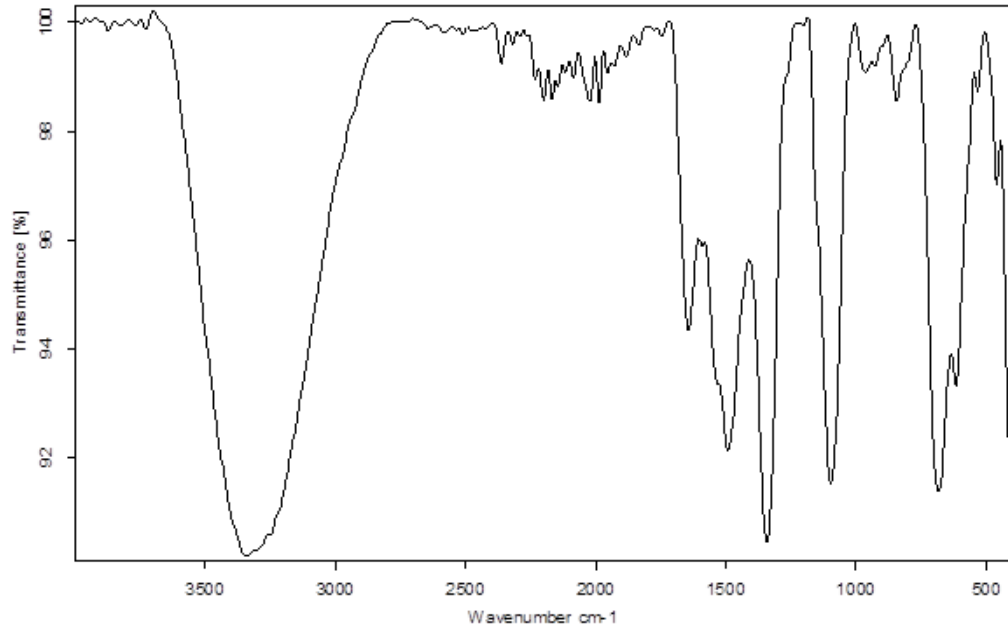


### EK 16. (HBİ)<sup>+</sup>(SAMAL)<sup>-</sup> proton transfer tuzunun FT-IR spektrumu

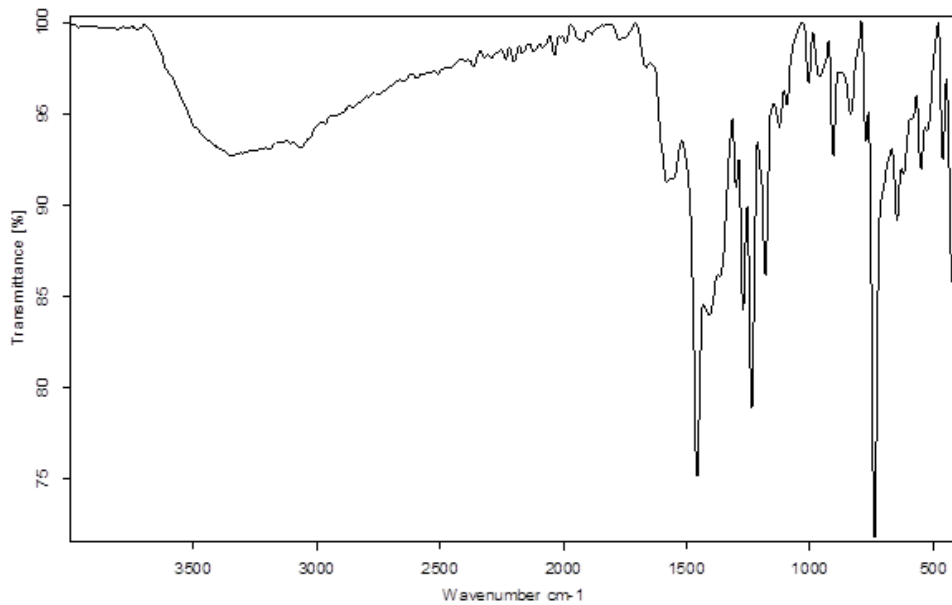




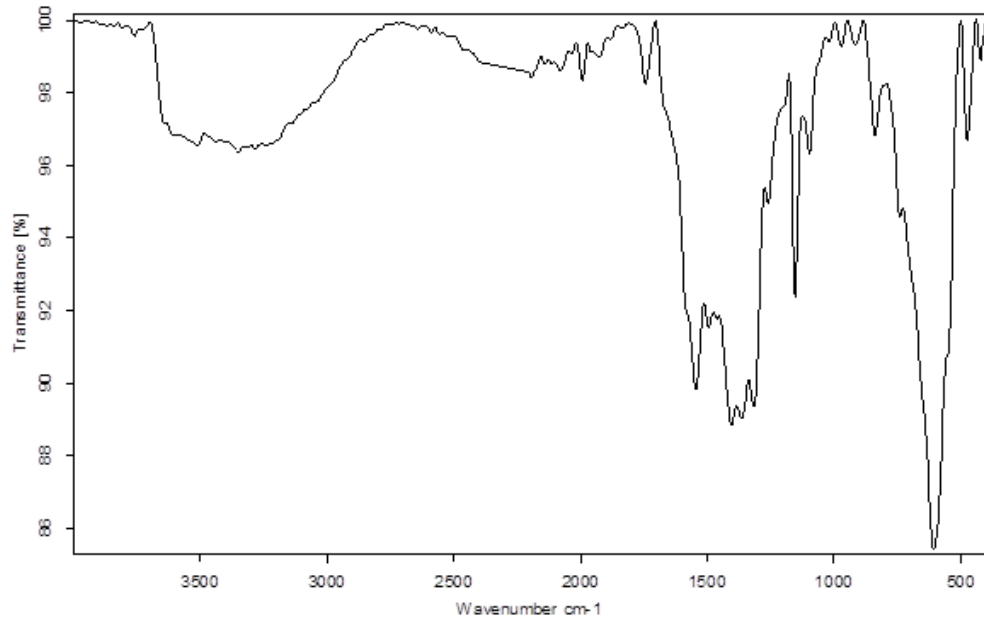
**EK 17.  $[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_3]$  kompleksinin FT-IR spektrumu**



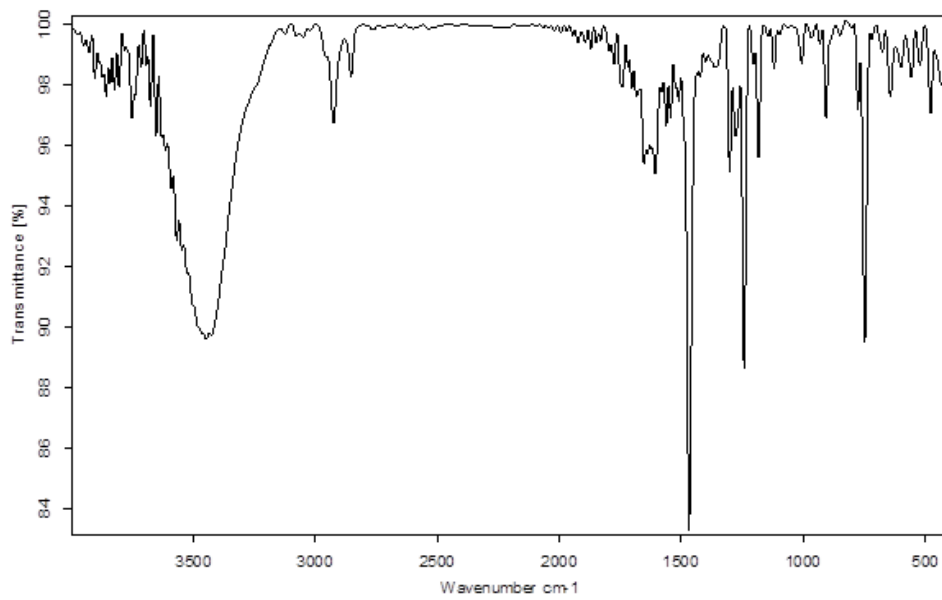
**EK 18.  $[\text{Co}(\text{BI})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2]$  kompleksinin FT-IR spektrumu**



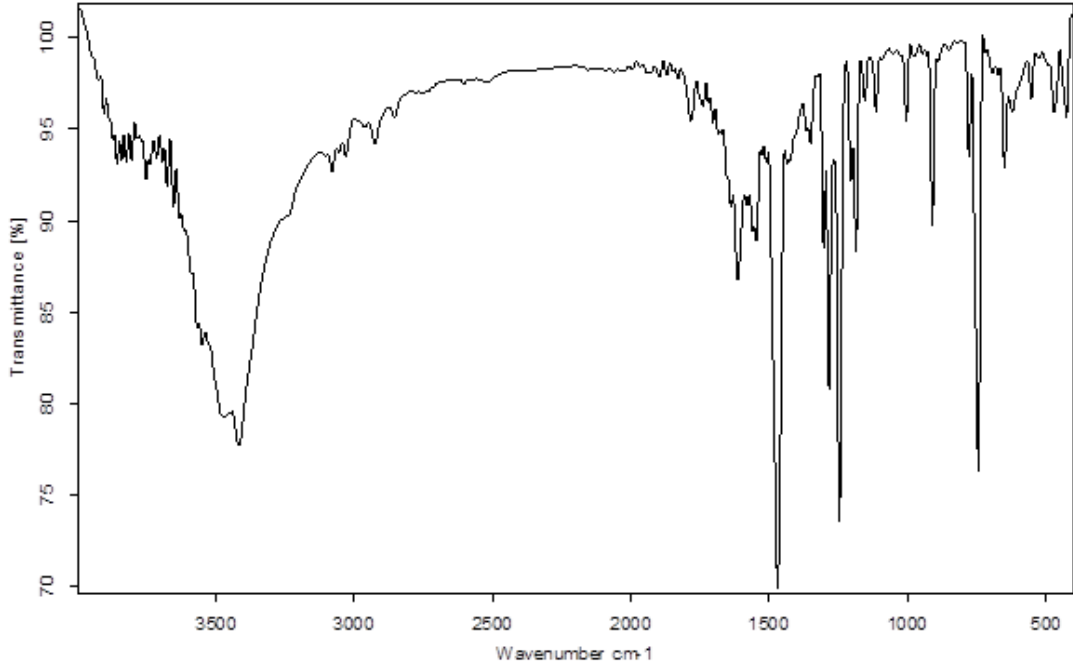
**EK 19.  $[\text{Ni}_2(\text{B})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_4]$  kompleksinin FT-IR spektrumu**



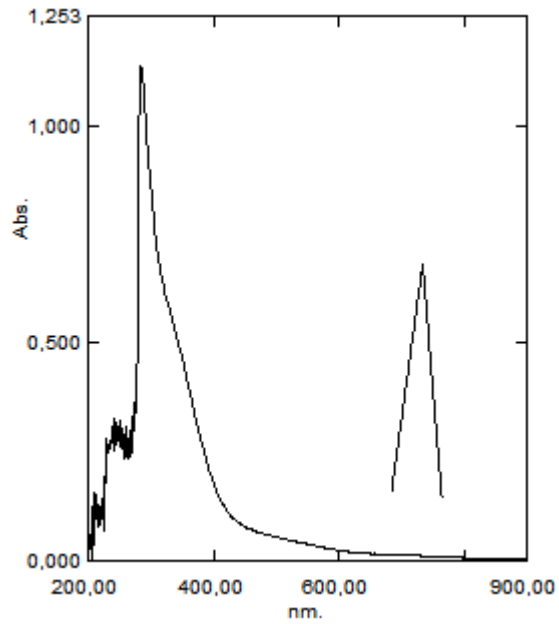
**EK 20.  $[\text{Cu}(\text{B})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  kompleksinin FT-IR spektrumu**



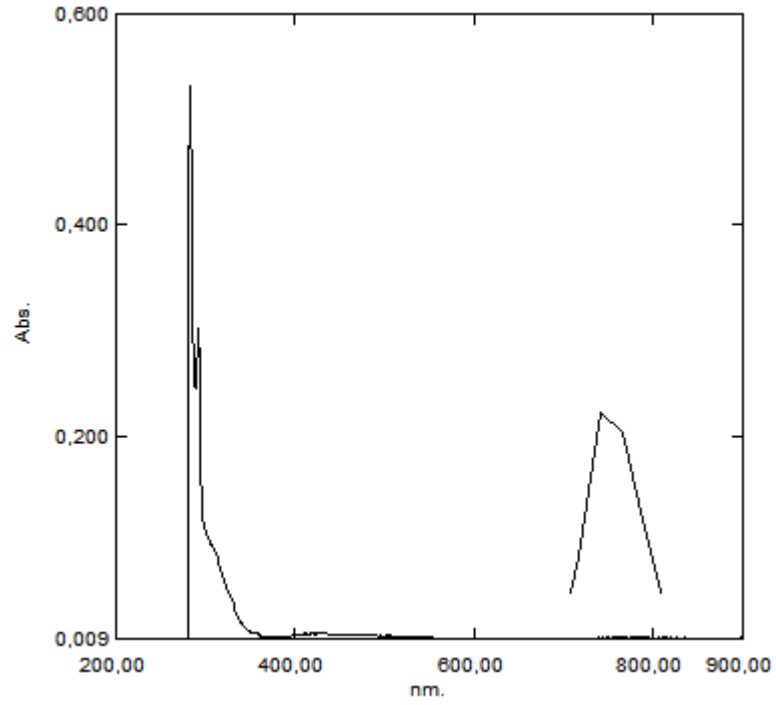
**EK 21.  $[\text{Zn}(\text{BI})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$  kompleksinin FT-IR spektrumu**



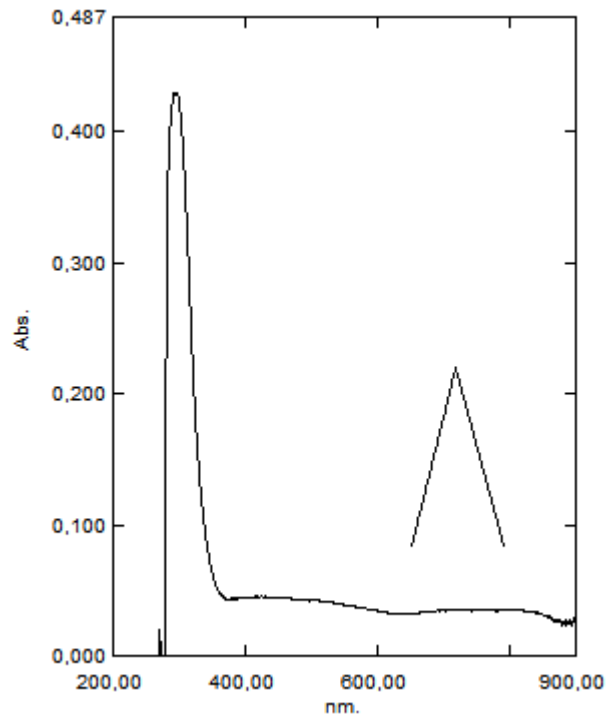
**EK 22.  $[\text{Fe}_2(\text{SAMAL})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_3]$  metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-Vis spektrumu**



**EK 23. [Co(Bİ)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>] metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-Vis spektrumu**



**EK 24. [Ni<sub>2</sub>(Bİ)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>] metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-Vis spektrumu**



**EK 25.  $[\text{Cu}(\text{BI})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{OH})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  metal kompleksinin DMSO içerisindeki UV-Vis spektrumu**

