

4-BENZOİL-1,5-DİFENİL-N-(5-SÜLFAMOİL-1,3,4-TİYADİAZOL-  
2-İL)-1*H*-PİRAZOL-3-KARBOKSAMİD'İN BAZI GEÇİŞ  
METALLERİYLE YENİ KOMPLEKLERİNİN SENTEZİ,  
KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTESİNİN  
İNCELENMESİ

Murat SERDAR

Yüksek Lisans

Kimya Anabilim Dalı

Kasım-2007

4-BENZOİL-1,5-DİFENİL-N-(5-SÜLFAMOİL-1,3,4-  
TİYADİAZOL-2-İL)-1H-PIRAZOL-3-KARBOKSAMİD'İN  
BAZI GEÇİŞ METALLERİYLE YENİ KOMPLEKSLERİNİN  
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK  
AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

Murat SERDAR

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

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nurgün BÜYÜKKIDAN

KASIM - 2007

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Murat SERDAR' ın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "4-Benzoil-1,5-Difenil-N-(5-Sülfamoil-1,3,4-Tiyadiazol-2-il)-1H-Pirazol-3-Karboksamit'in Bazı Geçiş Metalleriyle Yeni Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitesinin İncelenmesi" başlıklı bu çalışma jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

15/11 / 2007

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

Üye : Yrd. Doç. Dr. Cengiz YENİKAYA .....

Üye : Doç. Dr. Şükrü ŞENTÜRK .....

Fen Bilimleri Enstitüsün Yönetim Kurulu'nun ... / ... / 2007 gün ve ... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

*Sevgili Babama...*

**4-BENZOİL-1,5-DİFENİL-N-(5-SÜLFAMOİL-1,3,4-TİYADİAZOL-2-İL)-1H-PIRAZOL-3-KARBOKSAMİD'İN  
BAZI GEÇİŞ METALLERİYLE YENİ KOMPLEKLERİNİN  
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK  
AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ**

Murat SERDAR

Kimya, Yüksek Lisans Tezi, 2007

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Nurgün BÜYÜKKIDAN

**ÖZET**

Aromatik sulfonamidler karbonik anhidraz enziminin inhibitörleri olarak oldukça iyi bilinmektedirler. Aynı zamanda sulfonamidlerin metal kompleksleri de karbonik anhidrazın inhibitörleridir. Karbonik anhidraz inhibitörleri, glokomun tedavisinde göz içi basıncını (IOP) düşürmekte kullanılırlar.

Bu çalışmada 4-Benzoil-1,5-difenil-*N*-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1*H*-pirazol-3-karboksamit'in Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) komplekslerinin sentezi amaçlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopileri, X-ışını difraksiyonu ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmaya çalışılmıştır. Sentezlenen komplekslerin, insan eritrosit karbonik anhidraz enzimleri (CA-I ve CA-II) üzerinde inhibisyon etkileri, pH-stat ve UV spektroskopisi yöntemleri ile incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Glokom, inhibisyon, Karbonik anhidraz, metal kompleksleri, pirazol karboksilik asit türevleri.

**THE SYNTHESIS, CHARACTERISATION AND THE  
INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE NOVEL  
COMPLEXES OF 4-BENZOYL-1,5-DIPHENYL-N-(5-SULFAMOYL-1,3,4-  
THIADIAZOL-2-YL)-1H-PYRAZOLE-3-CARBOXAMIDE WITH SOME  
TRANSITION METALS**

Murat SERDAR

Chemistry, M.S. Thesis, 2007

Thesis Supervisor: Assoc.Prof. Nurgün BÜYÜKKIDAN

**SUMMARY**

Aromatic sulfonamides are well known as inhibitors of the carbonic anhydrase enzyme. The metal complexes of sulfonamides are also potent inhibitors of the carbonic anhydrase. Carbonic anhydrase inhibitors, which reduce aqueous production with a corresponding decrease in intraocular pressure (IOP), have been used as ocular hypotensive agents for the treatment of glaucoma.

In this study the syntheses of Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) complexes of the 4-Benzoyl-1,5-diphenyl-*N*-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide were aimed. The structures of synthesized compounds were elucidated by using IR, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR spectroscopies, X-ray diffraction method and elemental analysis. The inhibitory effect of synthesized compounds were experimented on human erythrocyte carbonic anhydrase (CA-I ve CA-II) by using pH-stat and UV spectroscopy methods.

**Keywords:** Carbonic Anhydrase, glaucoma, inhibition, metal complexes, pyrazole carboxylic acid derivatives.

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tez çalışmam boyunca beni yönlendiren, ilgisini ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve hoşgörülerinden yararlandığım danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Nurgün BÜYÜKKIDAN'a ayrıca pratik zekası ile beni yönlendiren Yrd. Doç. Dr. Bülent BÜYÜKKIDAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmalarım sırasında Kimya Bölümünün imkanlarını sunan Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Yunus ERDOĞAN'a, sağlam kişiliğı ile beni her zaman destekleyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Cengiz YENİKAYA'ya, Kimya Bölümündeki değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite ve inhibisyon değerlerinin ölçümünü büyük bir titizlikle yapan Yrd. Doç. Dr. Metin BÜLBÜL ve çalışma arkadaşlarına, IR analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Fizik Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Zeki KARTAL'a teşekkür ederim.

Ayrıca tüm hayatım boyunca yanımda olup beni her zaman destekleyen aileme saygı ve sevgilerimi sunarım.

**Murat SERDAR**

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Pirazol ve Pirazol Türevleri.....	4
1.1.1. Pirazol'ün tarihçesi .....	4
1.1.2. Pirazol ve pirazol türevlerinin sentezi ve literatür özeti.....	7
1.1.2.1. M-S (31) bileşiğinin reaksiyonları.....	9
1.1.2.2. Termoliz sonucu gerçekleşen siklokatalıma reaksiyonları.....	10
1.1.2.3. M-S'nin (31) direkt siklokatalıma reaksiyonları.....	14
1.1.2.4. M-S'nin (31) nükleofillerle verdiği reaksiyonlar.....	17
1.2. Pirazol Türevlerinin Metal Kompleksleri.....	22
2. SÜLFONAMİDLER.....	24
2.1. Sülfonamidlerin Sentezi Ve Literatür Özeti.....	24
2.2. Sülfonamid Türevlerinin Metal Kompleksleri.....	29
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	31
3.1. Materyal.....	31
3.1.1. Araştırmanın amacı.....	31
3.1.2. Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler.....	32
3.1.3. Deneyleerde faydalanılan araç ve cihazlar.....	32
3.2. Yöntem.....	32
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	33
4.1 Ligandların Sentezi.....	33
4.1.1. 5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (62) bileşiğinin sentezi.....	33
4.1.2. 4-Benzoil-1,5-difenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksamit (81) bileşiğinin sentezi.....	33



## İÇİNDEKİLER (devamı)

	<u>Sayfa</u>
4.2. Metal Komplekslerinin Sentezi.....	34
4.2.1. $[\text{CoL}_2(\text{H}_2\text{O})_2].2\text{DMF}$ (83) kompleksinin sentezi .....	34
4.2.2. <i>Cis</i> - $[\text{NiL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (85) kompleksinin sentezi.....	36
4.2.3. $[\text{CuL}_2].5\text{H}_2\text{O}$ (87) kompleksinin sentezi.....	39
4.2.4. $[\text{ZnL}_2].\text{MeOH}.2\text{H}_2\text{O}$ (89) kompleksinin sentezi.....	41
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA .....	44
5.1 Sentezlenen Komplekslerin Biyolojik Aktiviteleri.....	50
6. KAYNAKLAR DİZİNİ.....	52

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. 1. 2. 1	$\beta$ -diketon ile hidrazinin reaksiyonu..... 7
1. 1. 2. 2	Simetrik olmayan $\beta$ -diketon (25) ile hidrazinin reaksiyonu..... 7
1. 1. 2. 3	Etil-3-hidroksi-3-fenilakrilat (26) ile okzalil klorür reaksiyonu ..... 7
1. 1. 2. 4	(28) Bileşiğinin ile okzalil klorür reaksiyonu ..... 8
1. 1. 2. 5	4- Benzoil-5-fenil-2,3 furandion (31) ile alkol reaksiyonu ..... 8
1. 1. 2. 6	Keto-enol tautomerizasyonları ..... 9
1.1.2.2.1	4- benzoil-5-fenil-2,3 furandionun (31) dekarboksilasyonu ..... 10
1.1.2.2.2	(33) Bileşiğinin [4 + 2] ve [4 + 4] siklokatalıma reaksiyonları..... 11
1.1.2.2.3	(33) Bileşiğinin fonksiyonel gruplarla reaksiyonu..... 12
1.1.2.2.4	(33) Bileşiğinin fonksiyonel gruplarla reaksiyonu..... 13
1.1.2.3.1	M-S (31) bileşiğinin siklokatalıma reaksiyonu..... 14
1.1.2.3.2	M-S (31) bileşiğinin siklokatalıma reaksiyonu ..... 15
1.1.2.3.3	M-S (31) bileşiğinin siklokatalıma reaksiyonu ..... 16
1.1.2.4.1	M-S (31) bileşiğinin alkol ile reaksiyonu ..... 17
1.1.2.4.2	M-S (31) bileşiğinin fenilamin ile reaksiyonu ..... 17
1.1.2.4.3	M-S (31) bileşiğinin fenilhidrazinle reaksiyonu ..... 18
1.1.2.4.4	M-S (31) bileşiğinin hidrazin hidratla reaksiyonu ..... 19
1.1.2.4.5	M-S (31) bileşiğinin hidrazinle reaksiyonu ..... 20
1.1.2.4.6	M-S (31) bileşiğinin $\gamma$ - piron (55) ile reaksiyonu..... 20
1.1.2.4.7	M-S (31) bileşiğinin tiyöüre ile reaksiyonu ..... 21
1.1.2.4.8	M-S (31) bileşiğinin tiyöüre ile reaksiyonu..... 22
2. 1. 1	5-(3 $\alpha$ -Hidroksi -5- $\beta$ -kolanamido)-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (72) bileşiğinin sentezi ..... 27
2. 1. 2	5-(3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -dihidroksi-5- $\beta$ -kolanamido)-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (73) bileşiğinin sentezi ..... 28
2. 1. 3	5-(3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Trihidroksi-5- $\beta$ -kolanamido)-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (74) bileşiğinin sentezi..... 28
2. 1. 4	5-(3,7,12-Triokso-5- $\beta$ -kolanamido)-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (75) bileşiğinin sentezi..... 28
4. 1. 1. 1	5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (62) bileşiğinin sentezi..... 33
4. 1. 2. 1	4-Benzoil -1,5-difenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit (81) bileşiğinin sentezi..... 33
4. 2. 1. 1	[CoL <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ].2DMF kompleksinin (83) sentezi..... 34

**ŞEKİLLER DİZİNİ (devamı)**

<b><u>Sekil</u></b>		<b><u>Sayfa</u></b>
4. 2. 1. 2	[CoL <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ].2DMF kompleksinin (83) 1H-NMR spektrumu.....	35
4. 2. 2. 1	<i>Cis</i> -[NiL <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] kompleksinin (85) sentezi .....	36
4. 2. 2. 2	<i>Cis</i> -[NiL <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] kompleksinin (85) 1H-NMR spektrumu .....	37
4. 2. 2. 3	<i>Cis</i> -[NiL <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] kompleksinin (85) molekül yapısı .....	38
4. 2. 3. 1	[CuL <sub>2</sub> ].5H <sub>2</sub> O kompleksinin (87) sentezi .....	39
4. 2. 3. 2	[CuL <sub>2</sub> ].5H <sub>2</sub> O kompleksinin (87) 1H-NMR spektrumu .....	40
4. 2. 4. 1	[ZnL <sub>2</sub> ].MeOH.2H <sub>2</sub> O kompleksinin (89) .....	41
4. 2. 4. 2	[ZnL <sub>2</sub> ].MeOH.2H <sub>2</sub> O kompleksinin (89) 1H-NMR spektrumu .....	42
4. 2. 4. 3	[ZnL <sub>2</sub> ].MeOH.2H <sub>2</sub> O kompleksinin (89) 13C-NMR spektrumu .....	43

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>		<u>Sayfa</u>
5. 1	Sentezlenen bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri .....	45
5. 2	Sentezlenen bileşiklerin FT-IR bantları (cm <sup>-1</sup> ) .....	46
5. 3	Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz sonuçları.....	47
5. 4	Sentezlenen bileşiklerin ve L (81) Ligantının DMSO-d <sub>6</sub> içerisindeki <sup>1</sup> H-NMR spektrumunun kimyasal kayma değerleri δ(ppm).....	48
5. 5	Sentezlenen [ZnL <sub>2</sub> ].MeOH.2H <sub>2</sub> O (89) bileşiği ve L (81) ligantının DMSO-d <sub>6</sub> içerisindeki <sup>13</sup> C-NMR spektrumunun kimyasal kayma değerleri δ(ppm).....	49
5. 6	Hidrataz aktivitesi üzerine ligantın (81) ve 83, 85, 87, 89 komplekslerinin inhibisyon etkisi sonuçları .....	50
5. 7	Esteraz aktivitesi üzerine ligantın (81) ve sentezlenen 83, 87, 89 komplekslerinin inhibisyon etkisi ve I <sub>50</sub> ( M ) sonuçları.....	50
5. 8	Esteraz aktivitesi üzerine ligantın (81) ve sentezlenen 83, 87, 89 komplekslerinin K <sub>i</sub> sonuçları.....	51

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİSİ

### Simgeler

$^{\circ}\text{C}$	Derece Santigrat
N	Normalite
nm	Nanometre
R	Alkil Gurubu
$\alpha$	Alfa
$\beta$	Beta
$\gamma$	Gama
$\delta$	Sigma
Ph	Fenil
g	Gram
$\text{cm}^{-1}$	Dalga Sayısı

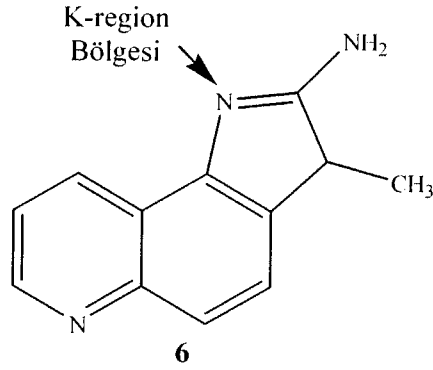
### Kisaltmalar

### Açıklama

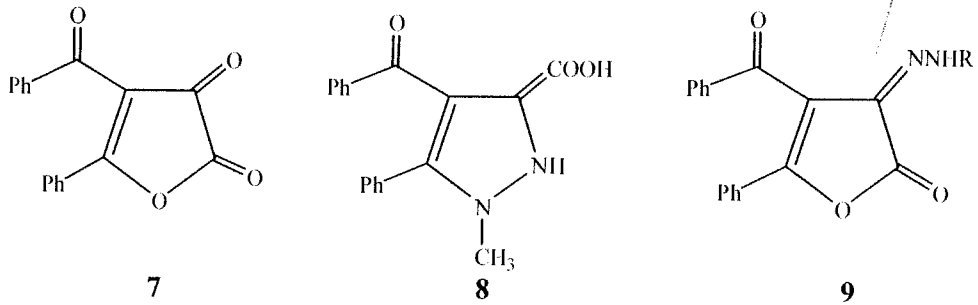
$^1\text{H-NMR}$	Proton-Nükleer Manyetik Rezonans
$^{13}\text{C-NMR}$	Karbon-Nükleer Manyetik Rezonans
IR	İnfraret Spekturumu
ppm	Milyonda Bir Kısım
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DMF	Dimetil Formamid
MHz	Mega Hertz
e.n.	Erime Noktası
b.n.	Bozunma Noktası
$I_{50}$	Enzim Aktivitesini Yarıya Düşüren İnhibitör Konsantretörüdür
$K_i$	İnhibisyon Denge Sabiti
M-S	4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion
S-1	4-Etoksikarbonil-5-fenil-2,3-furandion
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
$K_M$	Maksimum Hızın Yarisına Ulaştığındaki Substrat Konsantrasyonu
$V_{\text{max}}$	Maksimum Hız



etkisi incelenmiş ve aktif bölgelerinin olması gerektiği düşünülmüştür ve iki kuaterner karbon atomuyla sarılmış bir yapı tespit edilmiştir. Bu aktif bölgeye K-region adı verilir (6) [2].

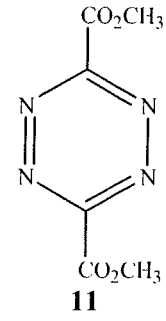
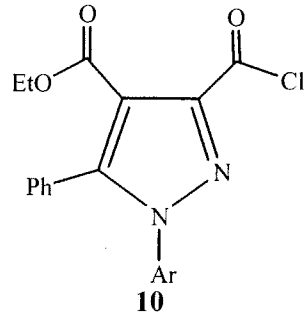


Aynı şekilde pirazol asitlerinin kanserojen etki gösterebilmeleri için azot ve kükürt gibi aktif bölgelerinin olması gerektiği düşünülmüştür. Ancak daha sonra bunun doğru olmadığı anlaşılınca bu aktif bölgelerde meydana gelen metabolik olayın antitoksik ve antikanserojen olduğu tespit edilmiştir (7, 8, 9).

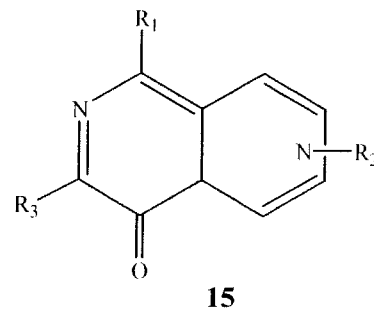
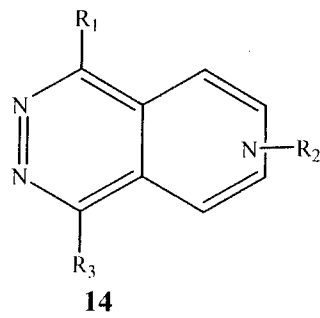
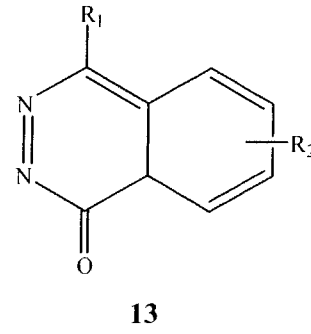
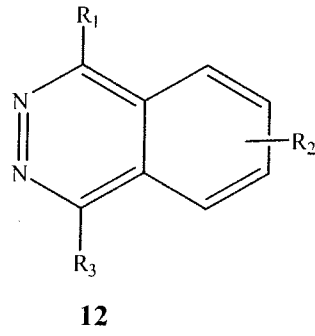


Benzeri hidrokarbonların kanserojen etkileri üzerine çeşitli hipotezler üretilmiştir [3]. Örneğin bay-region, di-region ve bir elektron oksidasyon aktivasyon teorileri bunlardan bazılarıdır [4]. Ancak ileri sürülen teorilerle bu durum açıklanmıştır [16]. Son yıllarda yapılan çalışmalar bazı aromatik bileşiklerdeki azot atomunun varlığının, süstitüsyon pozisyonuna bağlı olarak biyolojik aktiviteyi artırdığı veya azalttığını göstermiştir (10).

Saraçoğlu ve Menzek son yıllarda yaptıkları çalışmalar ile azo aromatik bileşiklerinin sentezini amaçlamışlardır (11) [4].



Bu bileşiklerin (11-15) yüksek tansiyonu, alerjiyi, astımı, histamini önleyici, bronş genişletici, idrar söktürücü ve tüberküloza yönelik mikroplara karşı aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Bu bileşiklerin (11-15) ayrıca kasılmayı önlediği, kas gevşetme aktivitesi gösterdiği, kan pıhtı hücre kümelerini inhibe ettiği ve diyabetik hastalıkların tedavisinde aktif oldukları belirtilmiştir. [4-13].



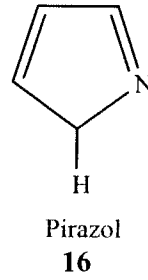
(R: H, OH, Ph, Alkil)



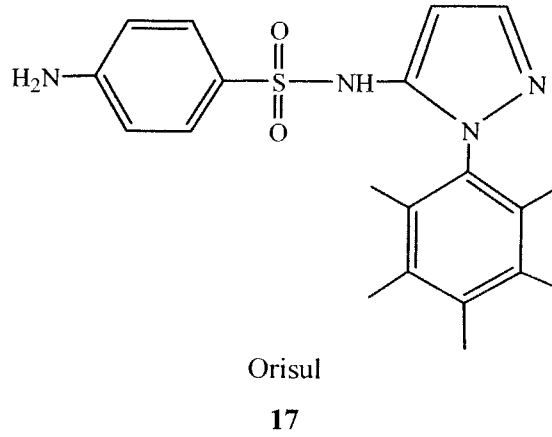
## 1.1. Pirazol ve Pirazol Türevleri

### 1.1.1. Pirazol'ün tarihçesi

Pirazol (**16**) kimyasına olan ilgi, pirazol türevlerinin antipretik (ateş düşürücü) etkisinin keşfedilmesiyle (Knorr,1884) başlamıştır. Bu etkisi sonucu bileşiğin isimlendirilmesinde antipirin adı günümüzde de kullanılır [14].



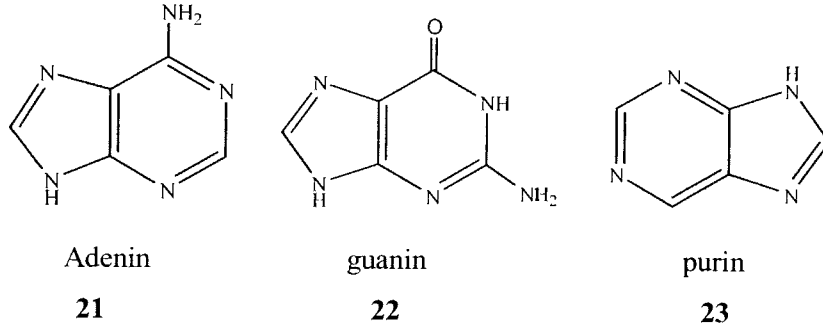
Alkil pirazoller çok önemli olan bakteriyostatik, bakteriyosidal ve fungisidal etkiler gösterirler [4]. Özellikle pirazol halkası içeren sulfonamidler, örneğin Orisul (**17**) bakteriyostatik etki göstermektedir [15-16].



Alkil ve aril pirazollerin merkezi sinir sistemi üzerinde de etkisi olduğu bildirilmiştir [15]. Ayrıca pirazol ve pirazol türevlerinin, birçok enzim üzerindeki aktivitesi araştırılmıştır. Örneğin karaciğerde bulunan alkoldehidrogenas ve tirozinamino transferas enzimleri üzerinde inhibisyon etkisi denenmiştir [16,17]. Pirazol halkası içeren stereoidal yapıdaki bileşiklerin psikofarmakolojik maddeler olabilecekleri de ileri sürülmüştür. Ayrıca, primidino pirazoller de kansere karşı



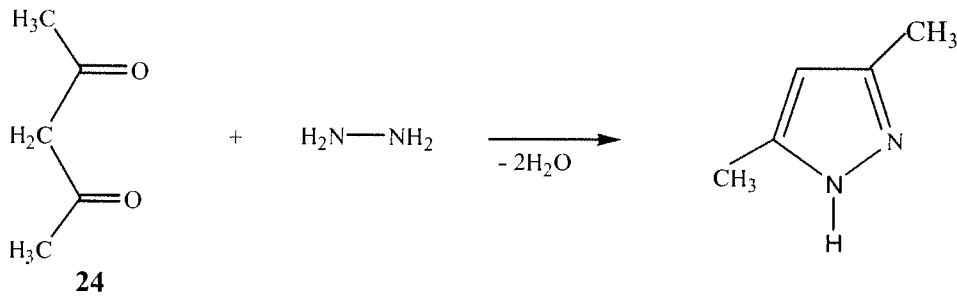
Son 20-30 yıl boyunca pirazol heterosiklik sistemlerinin sentezi ve özelliklerinin araştırılmasında artan bir ilgi gözlenmiştir [15]. Pirazol karboksilli asitlerin bazı türlerinin, kanserojen ve genotoksik etkileri, DNA'ya kovalent bağlanması ile oluştuğu düşünülmektedir. Bu bağlanma yapılardan OH'ın çıkmasıyla oluşan karbokasyonun, ya da nükleofilik uçlarının DNA'nın yapısında bulunan adenin, (21) guanin (22) ve purin (23) bazlarının aktif amino grubuna olmaktadır. Çeşitli dihidrodiol-epoksitlerin reaktivitesinin tahmini için teorik çalışmalar da yapılmıştır. Pirazol karboksilli asitlerin mutajen yada kanserojen etki gösterebilmeleri için metabolik aktivasyona gerek vardır.



Pirazol karboksilli asit türevleri, önemli biyolojik aktiviteye sahip olmalarından dolayı ilaç çalışmalarında dikkatleri üzerine çekmişlerdir. Bu bileşikler, antitümör, antiinflamatuvar, antiülser, anestezik, antiaritmik, herbisidal, mollusidal, antiviral, antimikrobiyal, antiglokom, antidepresan ve antianemik aktivite göstermektedirler. Bu nedenle pirazol karboksilik asit bileşikleri çok sayıda biyolojik tıbbi ve zirai alanlarda kullanılmaktadırlar.

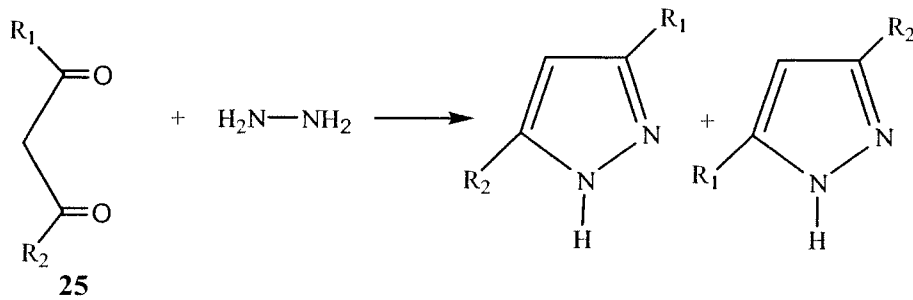
### 1.1.2. Pirazol ve pirazol türevlerinin sentezi ve literatür özeti

Pirazol ve türevlerinin en fazla kullanılan sentez yolu; bir asidin varlığında hidrazin ya da mono sübtitüe hidrazin ile  $\beta$ -diketonun (**24**) reaksiyonudur (Şekil 1.1.2.1) [19].



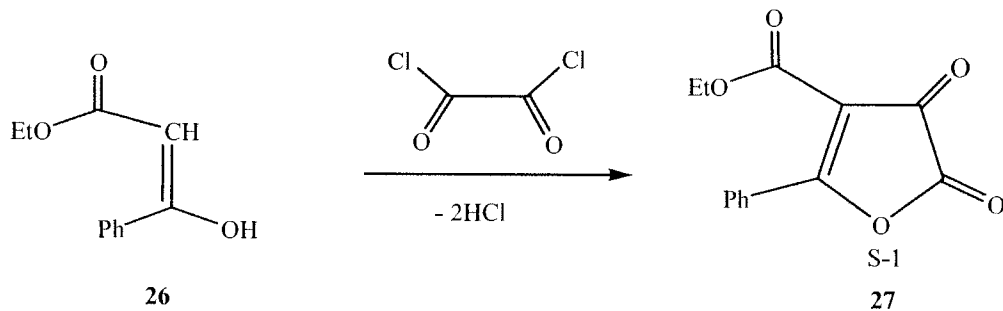
Şekil 1.1.2.1  $\beta$ -diketon ile hidrazinin reaksiyonu

Bu metod, simetrik olmayan  $\beta$ -diketonların (**25**) kullanımında, izomerik pirazol oluşumu nedeniyle simetrik olmayan pirazol türevi sentezlemek için uygun değildir (Şekil 1.1.2.2) [20].



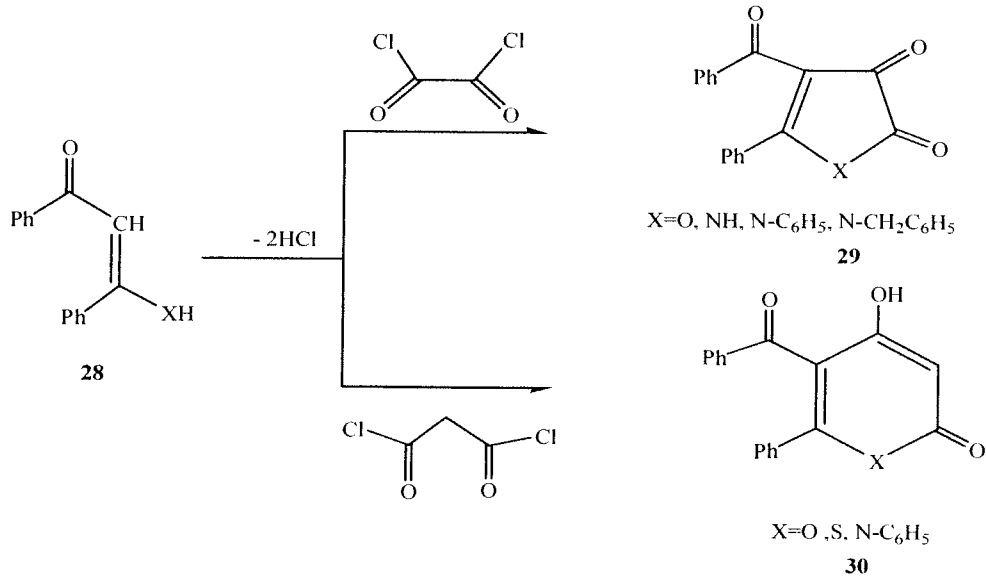
Şekil 1.1.2.2 Simetrik olmayan  $\beta$ -diketon (**25**) ile hidrazinin reaksiyonu

S-1 (4-etoksikarbonil-5-fenil-2,3-furandion) (**27**) bileşiği, etil-3-hidroksi-3-fenilakrilat (**26**)'in etil benzoil asetat'ın okzalilklorür ile kondenzasyon reaksiyonu sonucunda oluşan oldukça aktif heterosiklik bir bileşiktir (Şekil 1.1.2.3).



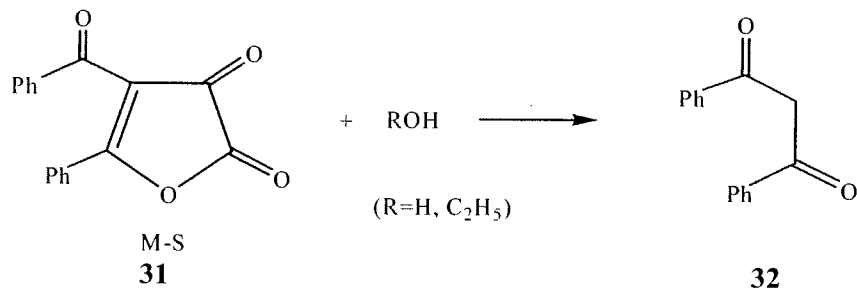
Şekil 1.1.2.3 Etil-3-hidroksi-3-fenilakrilat (**26**) ile okzalil klorür reaksiyonu

Dibenzoil metan türevinin (**28**) okzalil klorür ile siklokondenzasyonu sonucu beşli dion (**29**), malonil klorürle siklokondenzasyonundan ise  $\alpha$ -piron (**30**) sistemleri elde edildiği bilinmektedir [21, 22] (Şekil 1.1.2.4).



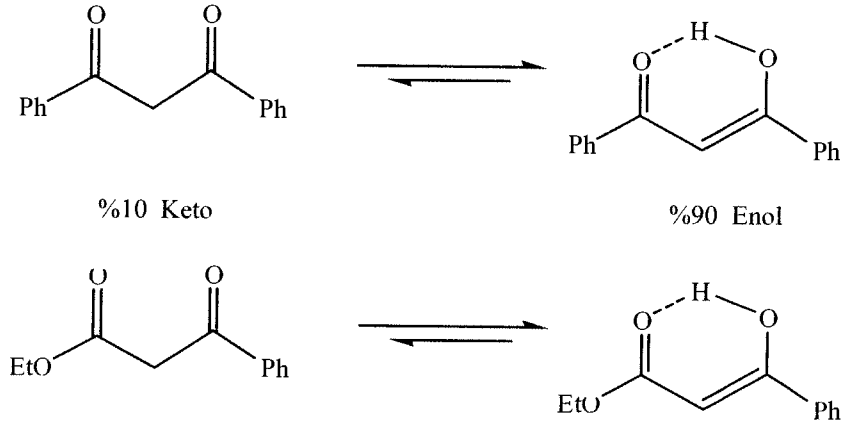
Şekil 1.1.2.4 (**28**) Bileşiğinin okzalil klorür ile reaksiyonu

Aktif bir heterosiklik bileşik olan 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion (**31**) bileşiği lakton halkası ihtiva etmesi sebebiyle de birçok heterosiklik bileşiğin başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadırlar. 4-Etoksikarbonil-5-fenil-2,3-furandion (**27**) yeni sentezlenmiş bir madde olduğundan henüz reaksiyonları geniş bir şekilde araştırılmamıştır. Ancak benzer yapıda olan M-S (**31**) bileşiğinin çok çeşitli reaksiyonlar verebilen aktif bir heterosiklik bileşik olduğu bilinmektedir [23]. M-S (**31**) bileşiği, aşırı aktifliği sebebiyle, su ve etil alkol gibi nükleofillerle parçalanarak dibenzoil metan ve okzalik asidin dietilesterine dönüşmekte, bu nedenle, vakumda P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> üzerinde saklanmaktadır (Şekil 1.1.2.5) [21, 24].



Şekil 1.1.2.5 4- Benzoil-5-fenil-2,3 furandion (**31**) ile alkol reaksiyonu

Gerek M-S'nın (31) sentezi için gerekli olan dibenzoil metan (32), gerekse S-1'in (27) çıkış maddesi olan etil benzoil asetat bir seri reaksiyonlar sonucunda elde edilir. Bilindiği üzere 1,3-dikarbonil yapısındaki bu bileşikler aşağıdaki gibi keto-enol tautomer özelliği gösterirler (Şekil 1.1.2.6).



Şekil 1.1.2.6 Keto-enol tautomerizasyonları

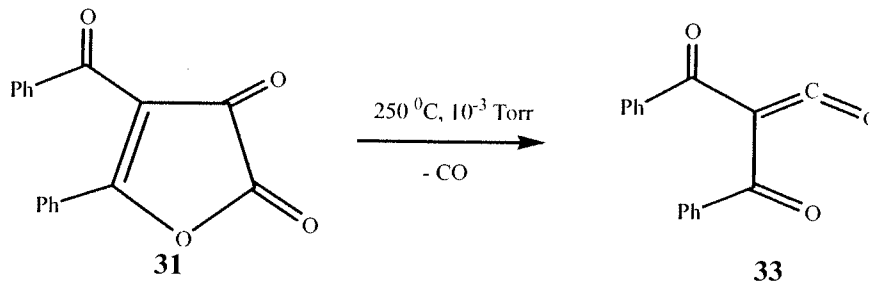
#### 1.1.2.1. M-S (31) bileşiğinin reaksiyonları

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar araştırıldığında [1-81], M-S (31) bileşiğinin üç tür reaksiyon verdiği tespit edilmiştir.

- 1-Termoliz sonucu gerçekleşen siklokatalizma reaksiyonları.
- 2-Direkt siklokatalizma reaksiyonları.
- 3-Nükleofillerle verdiği reaksiyonlar.

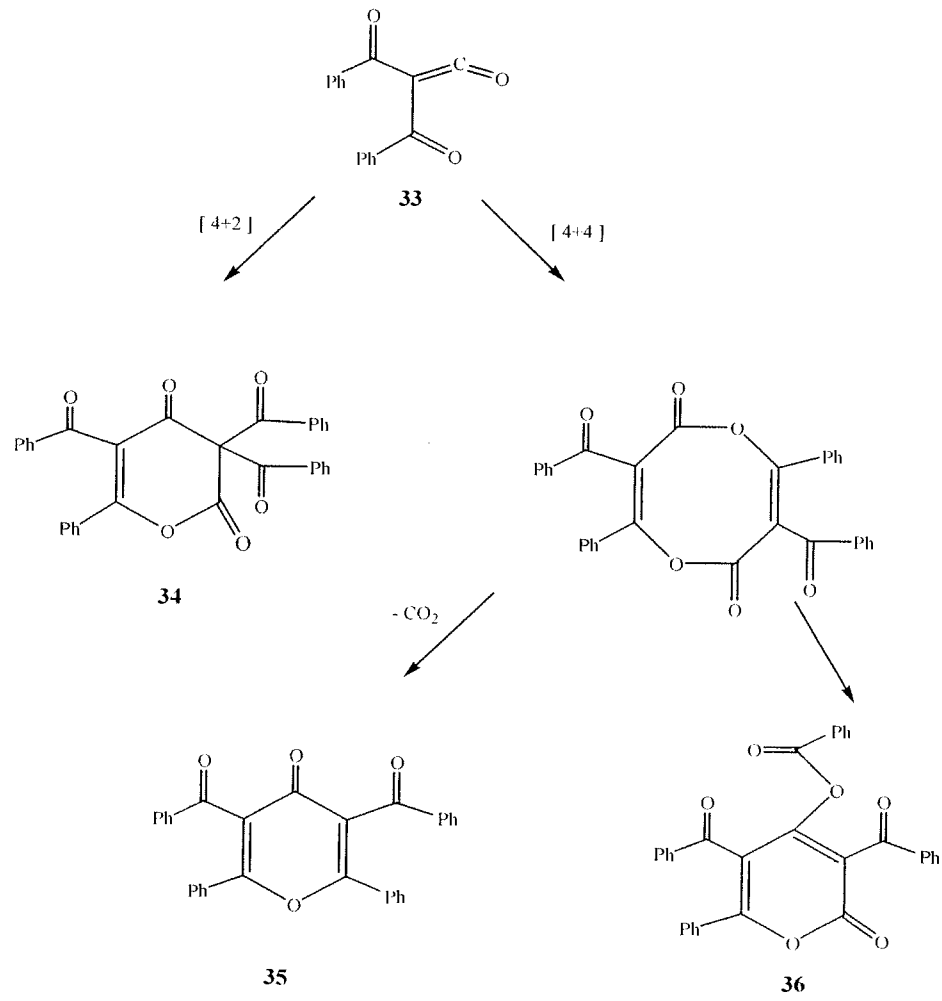
### 1.1.2.2. Termoliz sonucu gerçekleşen siklokatılma reaksiyonları

Bu tür siklokatılma reaksiyonları M-S'nin (31) uygun şartlardaki termolizinde 1 mol CO (karbon monoksit) kaybetmesi ile oluşan diaçil keten ara kademe ürünü üzerinden yürümektedir. Neticede [2+4] ve [4+4] siklokatılma reaksiyonları gerçekleşmektedir. Nitekim M-S'nin (31) gaz fazı piroliz yöntemi kullanılarak yapılan termolizinde, molekülden 1 mol CO ayrılarak dibenzoil keten (33) oluştuğu belirlenmiştir (Şekil 1.1.2.2.1) [25, 26, 27].



Şekil 1.1.2.2.1 4- Benzoil-5-fenil-2,3 furandionun (31) dekarboksilasyonu

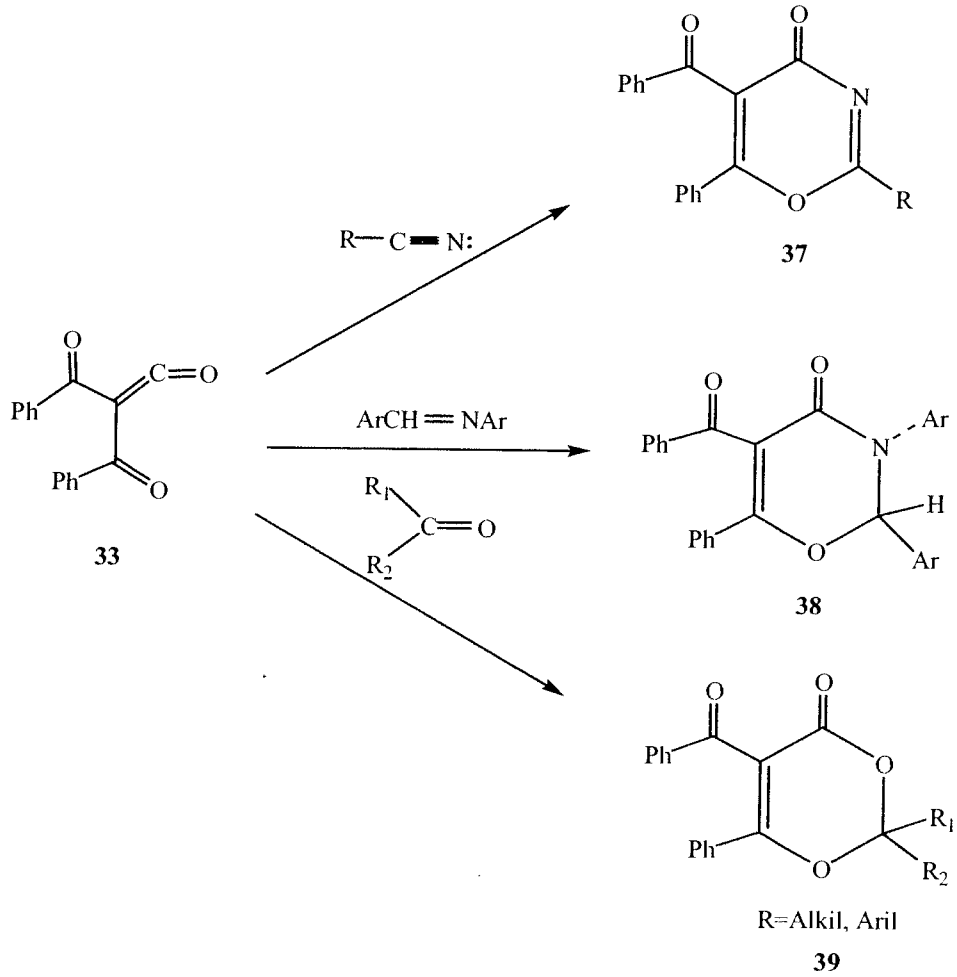
Çeşitli karbosiklik ve heterosiklik bileşiklerin elde edilmesi bakımından, siklokatılma reaksiyonları, organik kimyada önemlidir. Bilindiği üzere [2+1], [2+2], [2+3], [2+4] şeklinde türlere ayrılan siklokatılmalardan [2+4] şeklinde olanlar Diels-Alder reaksiyonları olarak tanınmaktadır. M-S'nin (31) termolizi ile ara kademedede oluşan dibenzoil keten (33) üzerinden, çeşitli dienofillerle, Diels-Alder reaksiyonları sonucunda çok sayıda yeni bileşik sentezlenmiştir. Termolizle dekarbonillendirme sonucu meydana gelen dibenzoil keten (33) eğer ortamda siklokatılma yapacak substrat bulamazsa, reaksiyon ortamına göre iki şekilde dimerleşir [27, 28]. Örnek olarak, 130 °C de çözelti fazında M-S'nin (31) termolizi neticesinde oluşan dibenzoil keten (33) bileşiğinin [4+4] siklokatılma ile dibenzoil-difenil-dioksazin-2,6-dion türevi (35, 36) bileşiklerinin ve [4+2] siklokatılma ile 3,5-dibenzoil-6-fenil-2-piron (33) türevi olan bileşiğin oluştuğu belirlenmiştir (Şekil 1.1.2.2.2) [27].



Şekil 1.1.2.2.2 (33) Bileşiğinin [4 + 2] ve [4 + 4] siklokatılma reaksiyonları

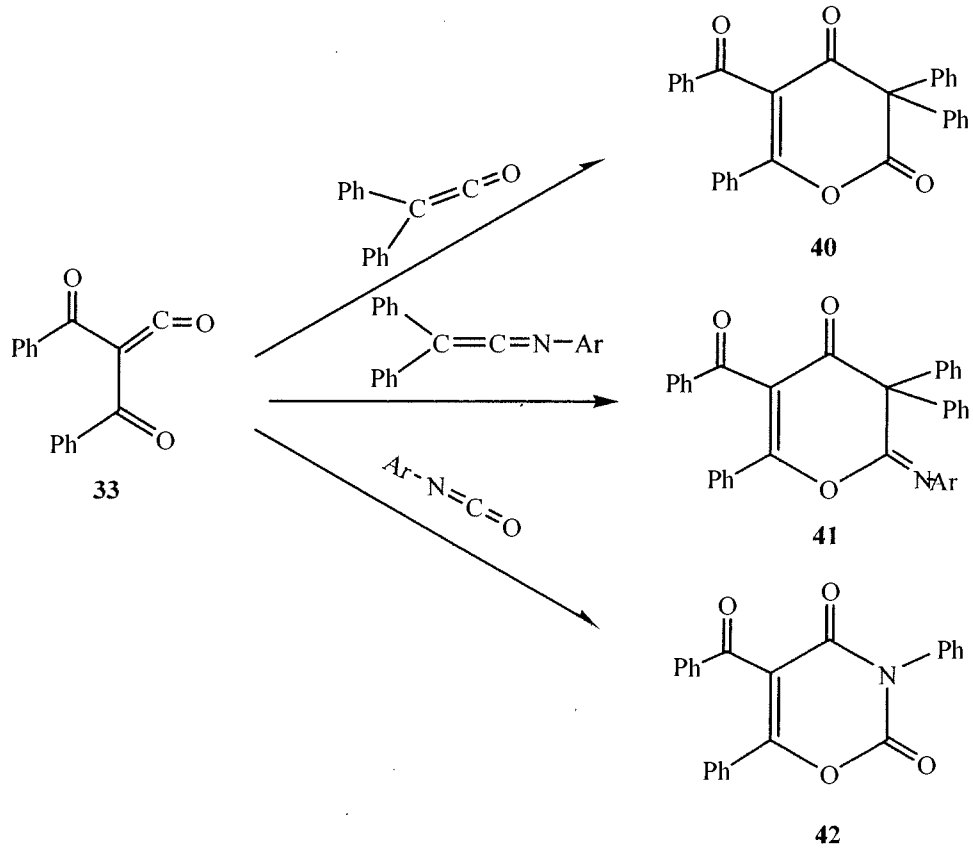


M-S (31) bileşiğinin dekarboksilasyonu sonucu oluşan yeni bileşiğin (33) nitriller, Schiff bazları ve ketonlarla reaksiyonlarından birçok yeni 1,3-oksazin ve 1,3-dioksin türevleri (37, 38, 39) elde edilir (Şekil 1.1.2.2.3) [25, 28, 29, 30, 31,].



Şekil 1.1.2.2.3 (33) Bileşiğinin fonksiyonel gruplarla reaksiyonu

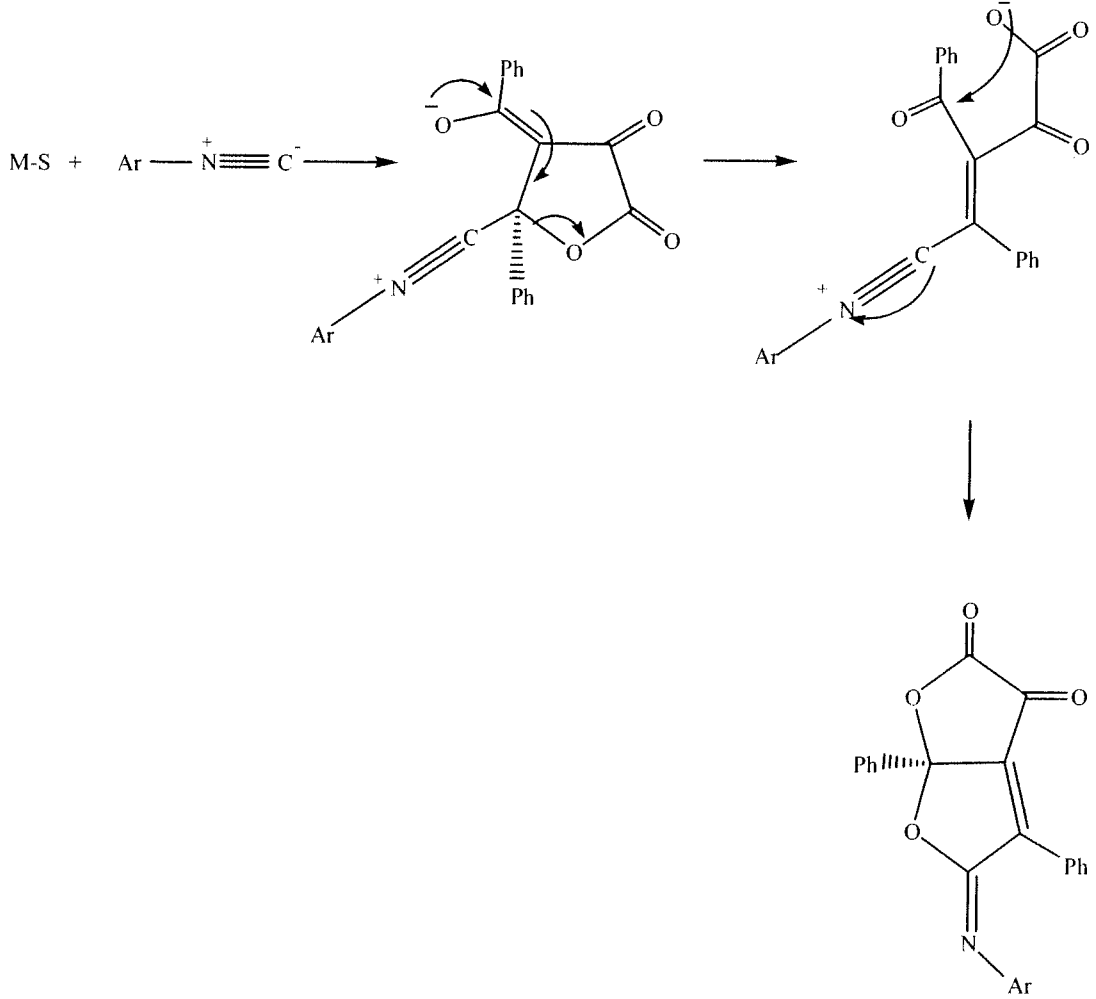
Ketenler, ketiminler ve izosiyanatlar da (33) bileşiği ile benzer altılı heterosiklik bileşikler (40, 41, 42) verir (Şekil 1.1.2.2.4).



Şekil 1.1.2.2.4 (33) Bileşiğinin fonksiyonel gruplarla reaksiyonu

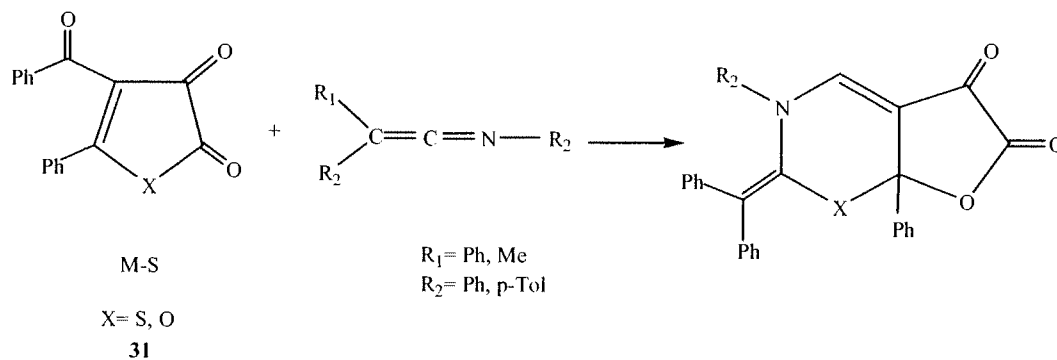
### 1.1.2.3. M-S'nin (31) direkt siklokatalıma reaksiyonları

M-S'nin (31) çeşitli dienofillerle, dibenzoil keten (33) oluşturmadan, doğrudan kendisi de siklokatalıma reaksiyonları verebilmekte, bu reaksiyonlarda M-S'nin (31) bizzat kendisi bir heterodien gibi davranmaktadır (Şekil 1.1.2.3.1) [28].



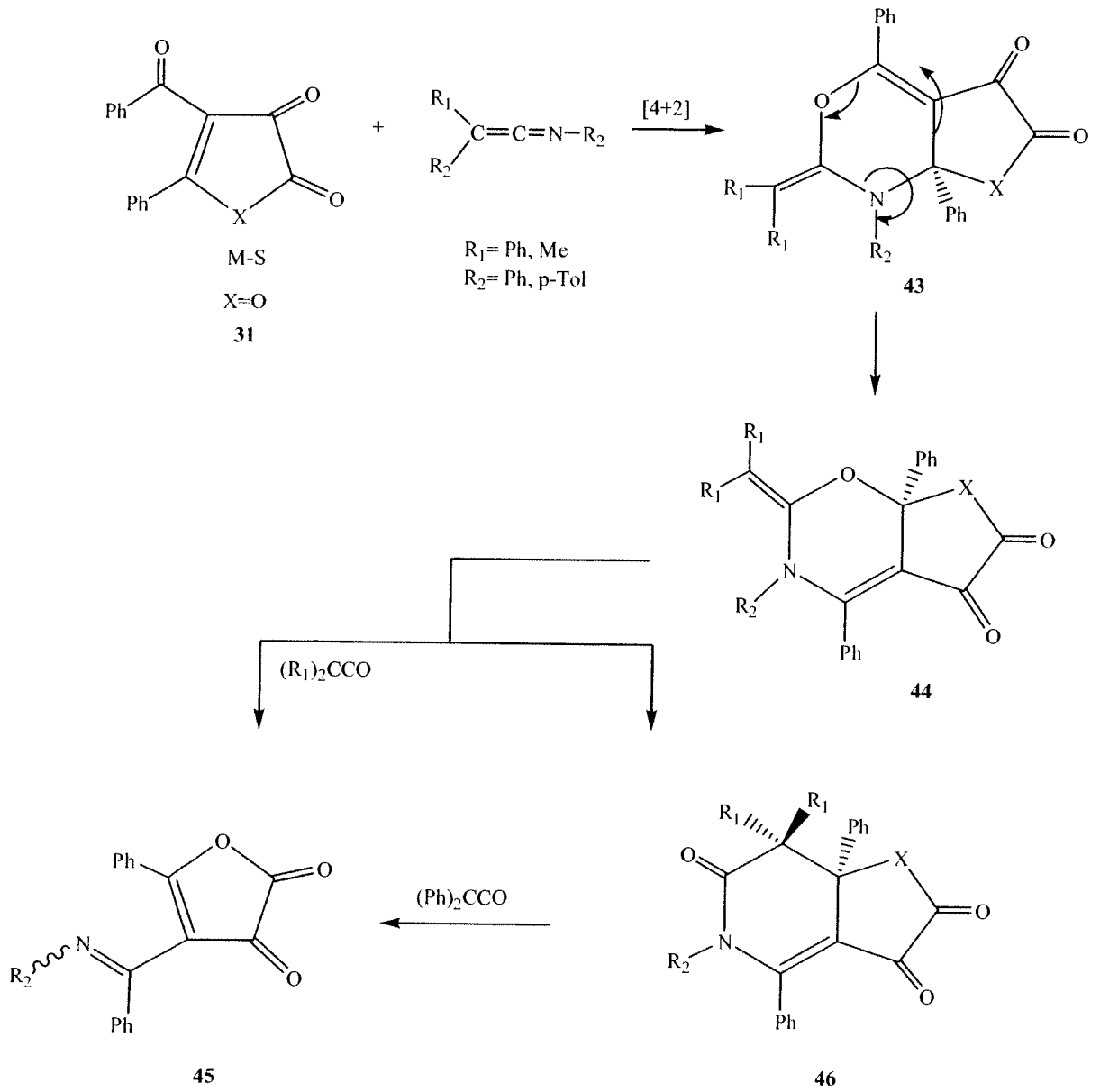
Şekil 1.1.2.3.1 M-S (31) bileşiminin siklokatalıma reaksiyonu

M-S'nın (31) [4+2] siklokatalıma reaksiyonlarına; ketiminler, aril izosiyanatlar ve aril alkil karbodiimidlerle verdiği reaksiyonlar örnek olarak gösterilebilir (Şekil 1.1.2.3.2) [32].



**Şekil 1.1.2.3.2** M-S (31) bileşiğinin siklokatalıma reaksiyonu

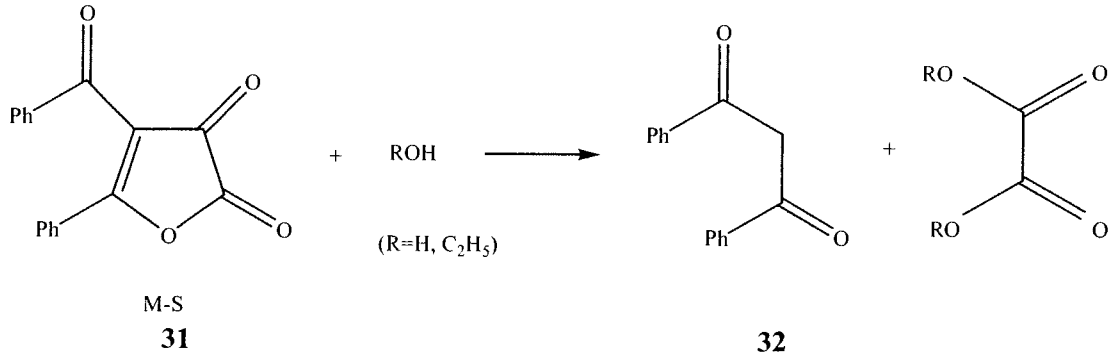
M-S'nın (31) çeşitli arilizosiyanatlarla reaksiyonlarında ise önce bir mol izosiyanatın [4+2] siklokatalması gerçekleşmekte (43, 44), ardından  $(R_1)_2\text{CCO}$  yapısının ayrılması ve çevrilmeler neticesinde ikinci ve üçüncü mol izosiyanatın katılmasıyla pirolo-[2,3-d]-pirimidin (45, 46) sistemleri oluşmaktadır (Şekil 1.1.2.3.3) [2].



Şekil 1.1.2.3.3 M-S (31) bileşiğinin siklokattılma reaksiyonu

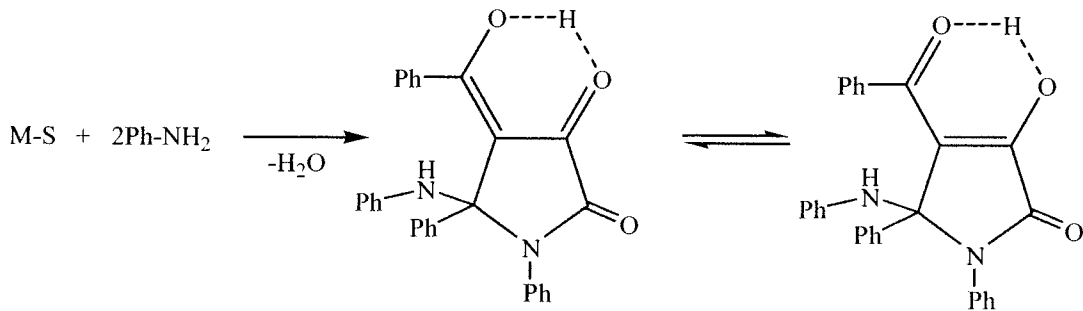
#### 1.1.2.4. M-S'nın (31) nükleofillerle verdiği reaksiyonlar

Daha önce bahsedildiği gibi M-S (31) bileşiği su ve etil alkol gibi nükleofillerle hızlı bir şekilde etkileşir ve bu etkileşme sonucu, kendisini oluşturan dibenzoil metan (32) ile okzalik asit (veya okzalik asit esteri) vererek bozunur (Şekil 1.1.2.4.1) [21, 22, 25].



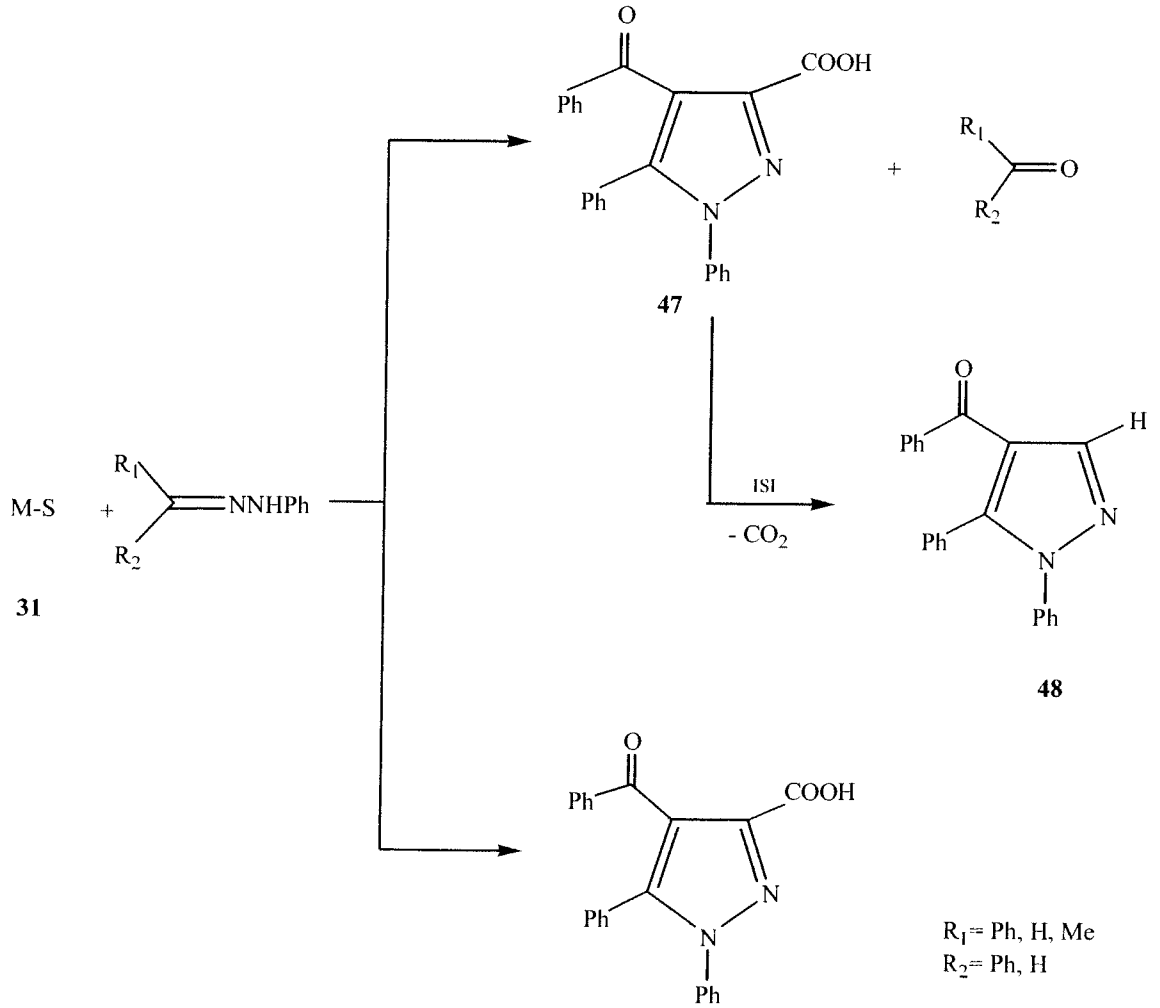
Şekil 1.1.2.4.1 M-S (31) bileşiğinin alkol ile reaksiyonu

Su ve etil alkol reaksiyonlarında görüldüğü gibi, M-S (31) bileşiği nükleofillere karşı oldukça aktiftir. Bu yüzden, değişik türden birçok nükleofille kolayca reaksiyon vermektedir. Bu reaksiyonlar sonucu, nükleofilin yapısına ve reaksiyon şartlarına göre değişen çeşitli heterosiklik bileşikler oluşmaktadır. Nükleofil olarak, değişik türde aminler kullanılarak yapılan reaksiyonlar sonucu 2,3-pirolidion türevleri elde edilmiştir (Şekil 1.1.2.4.2) [33].



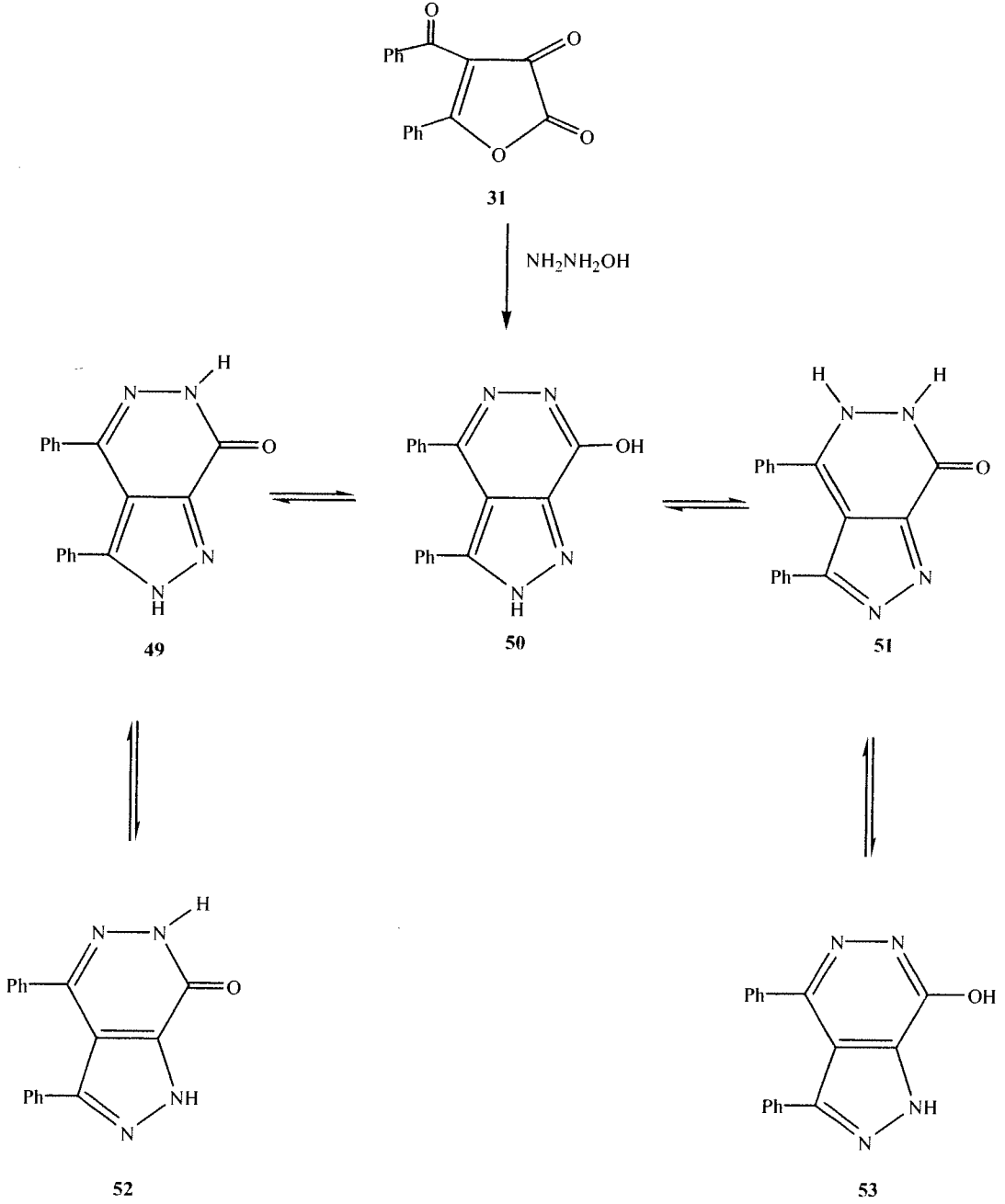
Şekil 1.1.2.4.2 M-S (31) bileşiğinin fenilamin ile reaksiyonu

Diğer ilginç bir reaksiyon da M-S'nın (31) fenil hidrazin ile verdiği reaksiyonda pirazol-3-karboksilli asit (47, 48) türevlerini vermesidir (Şekil 1.1.2.4.3).



Şekil 1.1.2.4.3 M-S (31) bileşiğinin fenil hidrazinle reaksiyonu

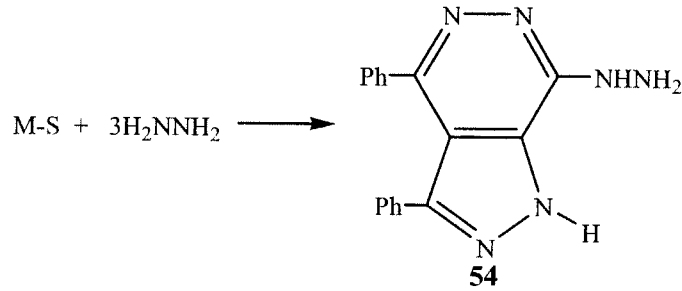
M-S'nın (31) hidrazin hidratla yapılan nükleofilik katılma reaksiyonu ise izole edilemeyen bir ara ürün olan N-substitüe olmayan pirazol asit (50) üzerinden direkt olarak, hızlı bir tautomer dönüşüm türleri arz eden, heterobisiklik türevlerini oluşturmaktadır (49-53) (Şekil 1.1.2.4.4).



Şekil 1.1.2.4.4 M-S (31) bileşiğinin hidrazin hidratla reaksiyonu

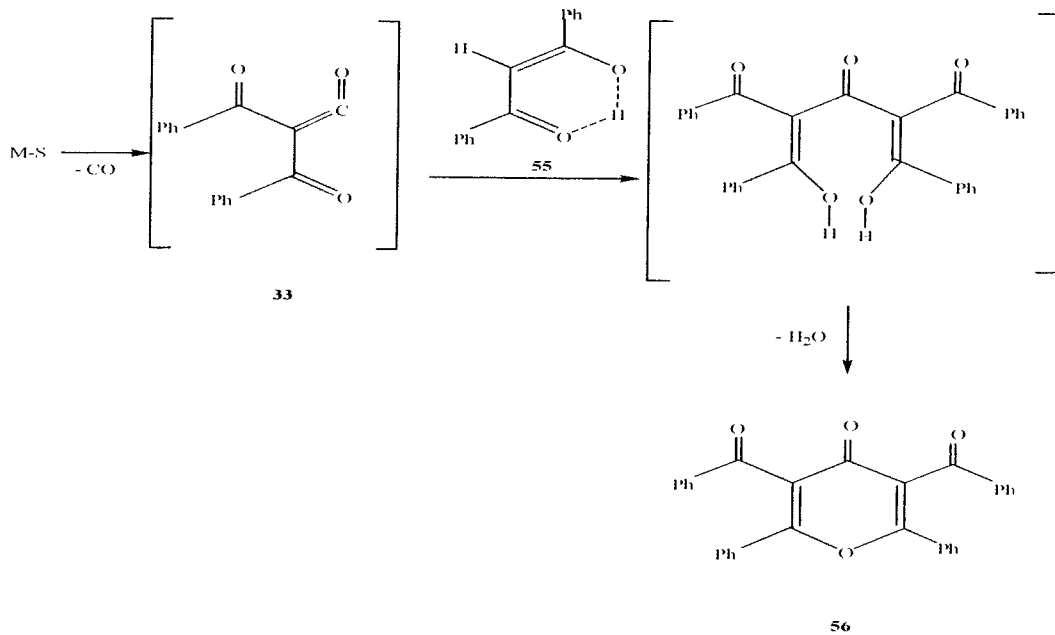


M-S (**31**) bileşimini susuz hidrazinle, tek basamaklı bir reaksiyon sonucu hidrazino pirazolopiridazin (**54**) türevine dönüşebilmektedir (Şekil 1.1.2.4.5). Ayrıca oluşan bu bileşiğin bazı salisil aldehitlerle hidrazon türevlerini verdiği rapor edilmiştir [23].



Şekil 1.1.2.4.5 M-S (**31**) bileşiminin hidrazinle reaksiyonu

M-S'nin (**31**) pirolizi ile düşük bir verimle elde edilen dibenzoil keten (**33**) ile  $\gamma$ -piron (**55**)'nun kaynar ksilendeki reaksiyonu sonucunda yüksek verimle ve tek ürün olarak  $\gamma$ -piron (**55**)'un bir türevi olan bileşik (**56**) sentezlenmiştir (Şekil 1.1.2.4.6) [23].

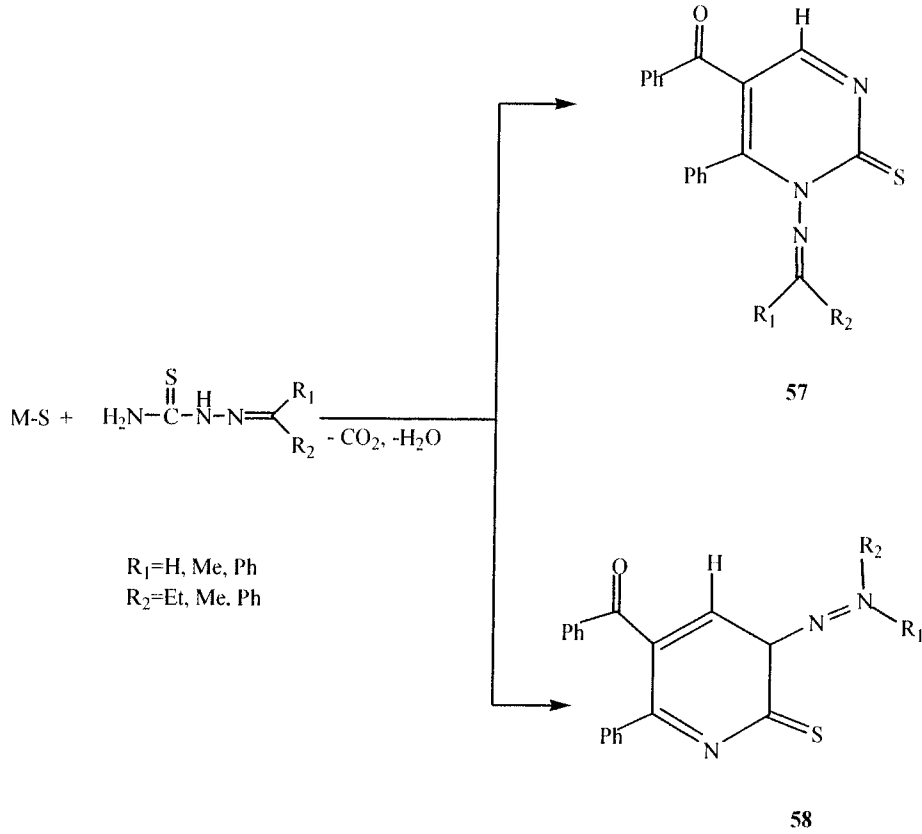


Şekil 1.1.2.4.6 M-S (**31**) bileşiminin  $\gamma$ -piron (**55**) ile reaksiyonu

Bu reaksiyonun dibenzoil keten (**33**) ara kademe ürünü üzerinden yürüdüğü tahmin edilmektedir (Şekil 1.1.2.4.6). M-S'nin (**31**) gerek pirol ile gerekse dibenzoil metanla (**32**) verdiği bu reaksiyonlar, hem M-S'nin (**31**) hem de M-S'nin (**31**) ara kademe ürünü olan

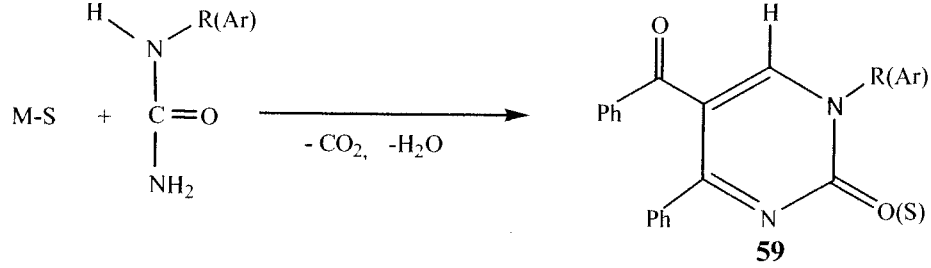
dibenzoil ketenin (**33**) aktif metilen grupları ile reaksiyon verebildiğini ortaya koyması bakımından önem arz etmektedir.

M-S'nin (**31**) çeşitli semi ve tiyosemikarbazonlarla yapılan, nükleofilik katılma reaksiyonları sonunda, yeni pirimidin türevleri (**57**, **58**) elde edilmiştir (Şekil 1.1.2.4.7) [34].



Şekil 1.1.2.4.7 M-S (**31**) bileşiğinin tiyosemikarbazon ile reaksiyonu

Ayrıca M-S'nin (31) üre, tiyöüre ve bunların alkil-aril türevleriyle yapılan nükleofilik katılma reaksiyonları sonucunda ise, çeşitli N-alkil pirimidin-2-on ve N-alkil pirimidin-2-tiyonlar (59) sentezlenmiştir (Şekil 1.1.2.4.8) [34].

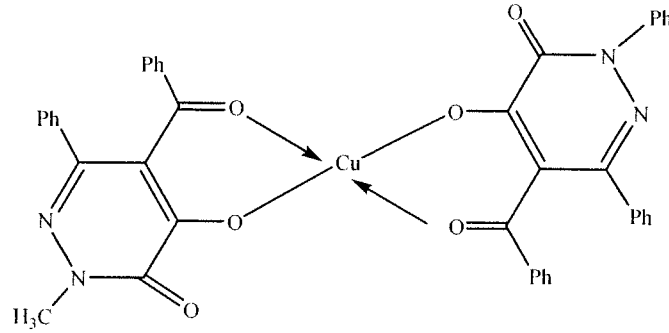


Şekil 1.1.2.4.8 M-S (31) bileşiğinin tiyöüre ile reaksiyonu

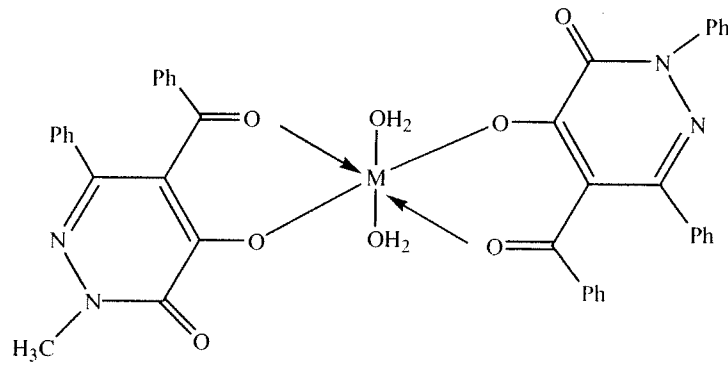
## 1.2. Pirazol Türevlerinin Metal Kompleksleri

Pirazol türevleri, biyolojik aktiviteye sahip oldukları gibi bunların metal komplekslerinin de biyolojik aktivite gösterdikleri gözlenmiştir. Metal–ligant koordinasyon bileşikleri birçok önemli biyolojik proses de yer almaktadır [35-37]. Genellikle kanser tedavisinde kullanılan metal komplekslerinden en önemlileri platin bileşikleridir [38, 40]. Ancak platin içermeyen çok sayıda metal bileşikleri de dikkate değer ölçüde antikanserojen aktivitesi göstermektedirler [41]. Son zamanlarda pirazol içeren bazı ligantların oluşturduğu metal komplekslerinin sentezi kanserli hücrelerin tedavisinde yeni bir umut kaynağı olmuştur [42-45]. Pirazollerin koordinasyon yapıları dikkatleri üzerine çekmesinin yanında genel olarak geçiş metalleri kimyasında özel olarak da organometalik ve biyoinorganik kimyada geniş uygulama alanları bulmuştur [45-47]. Pirazol türevlerinin bazı metal kompleksleri ateş düşürücü ve romatizma ilaçlarında, aynı zamanda zararlı bitki ve küfleri yok etmesinden dolayı tarım ilaçlarında geniş bir kullanım alanına sahiptir [45-47].

Pridazin türevlerinin metal kompleksleri ve sulfametoksi pridazinin Cu(II), Ni(II), Co(II) ve Ag(I) komplekslerinin, Gram–pozitif, Gram–negatif bakterilerine ve mantarlara karşı büyük ölçüde iltihap giderici özelliğe ve antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları rapor edilmiştir [48, 49]. 5-Benzoil-4-hidroksi-2-metil-6-fenil-2H-pridazin-3-on bileşiğinin anti bakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip Cu(II), Ni(II), Co(II), Cd(II) ve Zn(II) kompleksleri sentezlenmiştir (60, 61) [50].



60



M:Co(II), Cd(II), Ni(II), Zn(II)

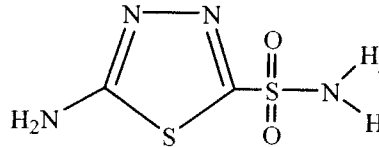
61

Yapılan incelemeler sonucunda; metal komplekslerin, kendisinin elde edildiği liganta göre Gram-pozitif, Gram-negatif bakteri ve mantarlara karşı daha fazla antimikrobiyal aktivite gösterdiği saptanmıştır. Sentezlenen kompleksler arasında özellikle Ni(II) ve Cd(II) bileşiklerinin yeni antimikrobiyal madde olarak kullanılmasının umut verici olduğu belirtilmiştir [50].

## 2. SÜLFONAMİDLER

### 2.1. Sülfonamidlerin Sentezi ve Literatür Özeti

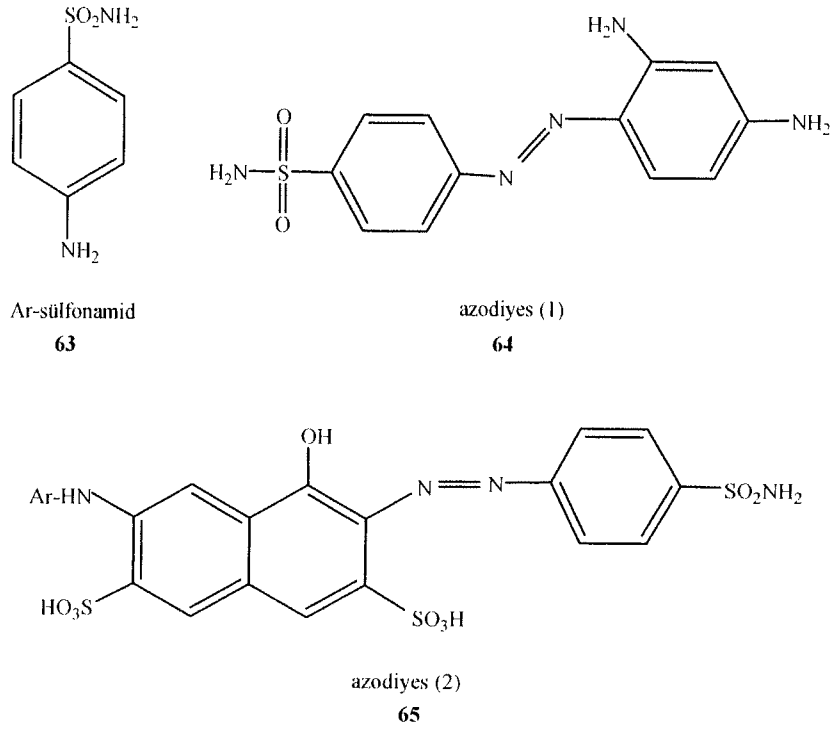
Karbonik anhidraz (CA),  $\text{CO}_2$ 'in  $\text{HCO}_3^-$  ve  $\text{H}^+$  iyonlarına iki basamakta dönüşümlü hidratasyonunu katalizleyen, çinko iyonlu metaloenzimlerden biridir. İnsan gözünde CA-I, CA-II, ve CA-IV karbonik anhidraz izo enzimleri bulunur. Karbonik anhidraz inhibitörleri, aköz humorun salgılanmasıyla oluşan yüksek göz içi basıncını (IOP) düşürdükleri için, glokom hastalığı tedavisinde etkili olarak kullanılırlar. Yapılan araştırmalarda 5-amino-1,3,4-tiyodiazol-2-sülfonamid (**62**) halkasına sahip bileşiklerin, genelde CA enzimi üzerinde iyi inhibisyon gösterdiği görülmüştür.



5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid  
**62**

CA enziminin sülfonamidlerle inhibisyonu Mann ve Keilin (1940)'in sülfonamid bileşiğini keşfetmesiyle başlamıştır. Bu çalışma; tansiyonu yükselten benzotiyadiazin, diüretik bileşikler, antiglokom ajanı olarak kullanılan sülfonamidler, bazı antitiroid ilaçları, hipoglisemik sülfonamidler ve son olarak da kanser tedavisinde kullanılan yeni bileşiklerin sentezi gibi önemli çalışmalara yol açmıştır [5, 6, 7, 51].

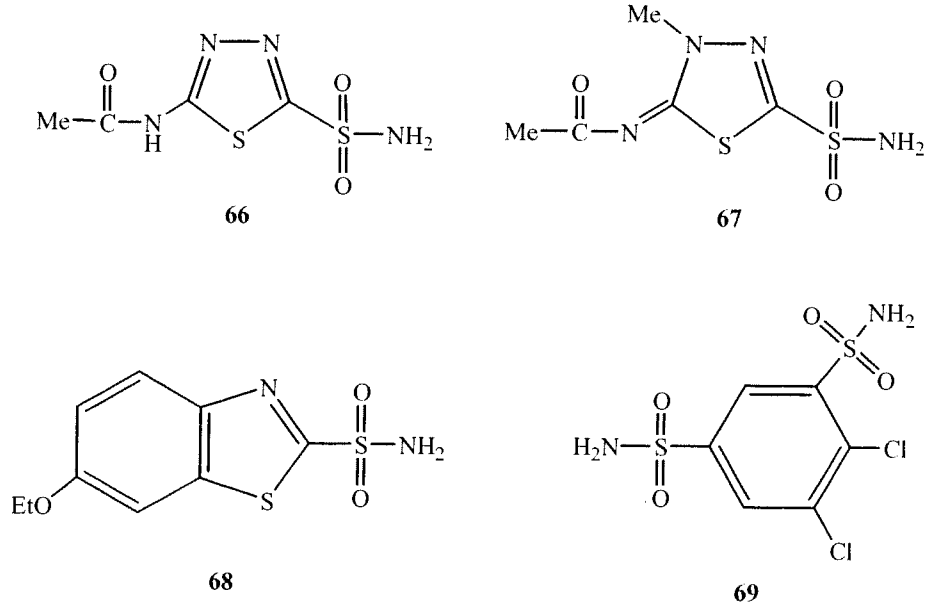
Krebs (1948)'e göre CA'nın güçlü inhibitörleri,  $\text{ArSO}_2\text{NH}_2$ 'nin (**63**) tipi olan süstitüe olmamış aromatik sülfonamidlerdir. Böyle bir bileşiğin inhibisyon potansiyeli, sülfonamid grubunun N(azot) atomunun süstitüsyonuyla çok büyük oranda azaltılır. Güçlü bir yapı-aktivite korelasyonunun başlaması, kısa zamanda bazı değerli ilaçların sentezlenmesine sebep olmuştur. Krebs (1948) tarafından bulunan aktif yapılar arasında, sülfonamidlerden türetilmiş azodiyes bileşikleri (**64**) ve (**65**) vardır.



2002 yılına kadar dünyada glokom hastalığı 70 milyona ulaşmıştır. Glokom, çok sayıda hastalığı içine alan bir terimdir. Bununla birlikte açık halka glokom hastalığı, şimdiye kadar en yaygın hastalık türü olarak bilinmektedir. Glokom hastalığı için risk faktörleri; yaş, soy, yüksek göz tansiyonu, diyabet, sistemik hipertansiyon, çeşitli miyop hastalıkları ve kalıtım yoluyla aktarılmasıdır. Bunlardan en güçlü risk faktörleri yaş, soy ve yüksek göz tansiyonudur. Göz içi basıncındaki bir yükselme (IOP) öncelikle glokom hastalığına neden olur. Fakat göz içi basıncının 22 mm Hg'dan daha düşük (yani normal) hastaların %20'sinde de glokom hastalığına rastlanmaktadır. Glokomu en iyi tanımlayanlar, görme bölgesi ile ilgili baştaki sinirleri karakterize eden optik nöropati uzmanlarıdır. Bu hastalığın tedavisi için sülfonamid bileşikleri kullanılmaktadır.

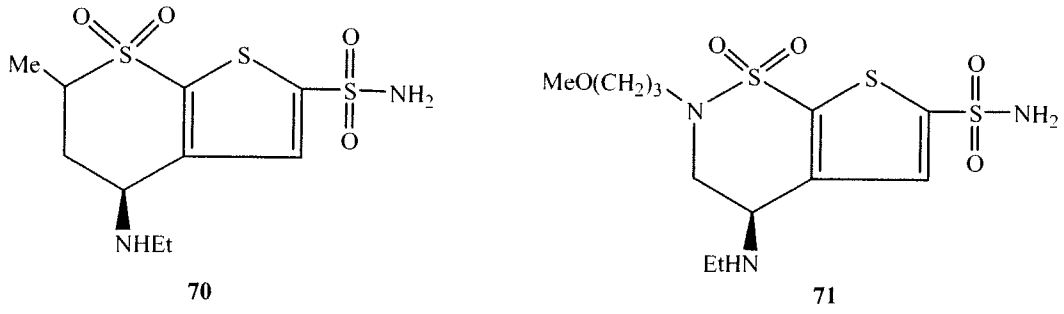
Glokom tedavisinde ağırlıklı olarak 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (**62**) türevleri kullanılmaktadır. Bu hastalığın oral olarak tedavisinde şimdiye kadar 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (**62**) bileşiği türevlerinin de içinde bulunduğu 4 çeşit sistemik inhibitör kullanılmıştır. Bu bileşikler asetazolamid (**66**), metazolamid (**67**), etokzolamid (**68**) ve diklorfenamid (**69**) bileşikleridir [3, 51]. Sistemik inhibitörler, yükselen göz içi basıncını (IOP) düşürmekte kullanılır. Bu inhibitörler, silyer epitel enzimlerini (CA-II ve CA-IV) inhibe etmesiyle, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> oranında bir azalma sağlar. Bu yüzden humor aköz salgılanmasında %25-30 azalma sağladığından, bu inhibitörler glokom hastalığı tedavisinde kullanılırlar. Fakat bu ilaçlar,

gözün yanında diğer dokulardaki CA enzimlerini de etkilemekte ve dolayısıyla büyük yan etkiler göstermektedirler [5, 9].



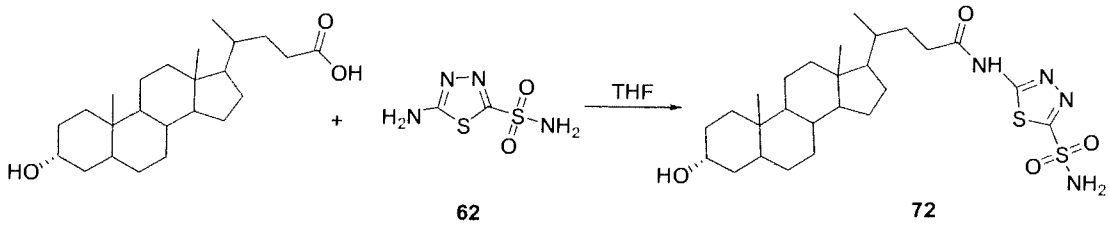
Bunlardan (66) ve (69) bileşikleri; mide, akciğer, böbrekler ve kandaki CA izo enzimlerini (CA-I, CA-II, CA-IV, CA-V ve CA-VII), gözdeki CA izo enzimlerinden daha çok inhibe etmektedir. Bu da (66) ve (69) bileşiklerinin lokal olarak göze uygulanması gerektiğini ortaya koymaktadır. Fakat (66) ve (69) bileşikleri gibi klinikte kullanılan ilaçların hiçbirinin, suda çözünürlük problemlerinden dolayı etkili konsantrasyonları sağlanamadığından henüz damla haline getirilememiş ve ağızdan alınmaktadır [5, 9].

Yüksek IOP' yi düşürürken, diğer dokulardaki CA izo enzimlerinin inhibe olmaması için göze lokal olarak uygulanabilecek ilaçlara ihtiyaç duyulmuştur [55]. Bu sebepten dolayı ilk kez ilaç olarak kullanılmak üzere dorzolamid (70) bileşiği sentezlenmiş ve 1995'te kliniklerde kullanılmaya başlanmıştır. İkinci olarak da, yapı olarak dorzolamide (70) benzeyen brinzolamid (71) bileşiği sentezlenmiş ve 1999'da kliniklerde kullanılmaya başlanmıştır. Böylece glaukom tedavisi için kullanılan sistemik ilaçların arasına bu iki ilaç da katılmıştır. Bu iki ilaç (70 ve 71), daha önceden ilaç olarak kullanılan bileşiklerle karşılaştırıldığında; daha az yan etkisi olmakla birlikte, lokal olarak uygulanması sebebiyle gözde yalnızca istenilen CA izo enzimlerini inhibe etmektedir [56].



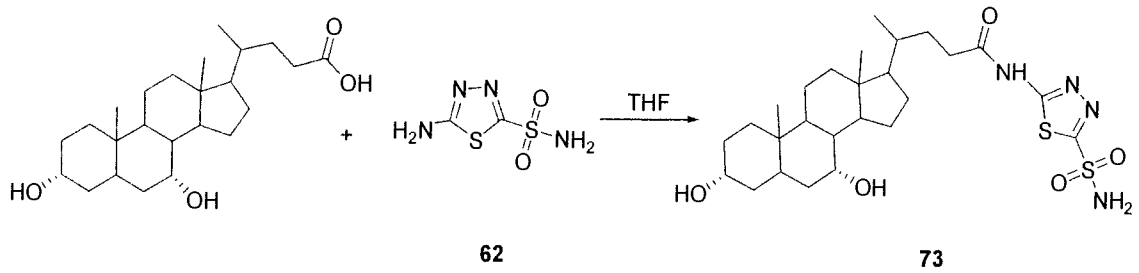
Son yıllardaki çalışmalarda ise (70) ve (71) bileşiklerinin de; göz yanmaları, tahriş, yara oluşması ve dönüşümsüz tümör oluşumlarına sebep oldukları bulunmuştur [53]. CA izo enzimlerinin fizyolojik ve fizyopatolojik fonksiyonlarında rol oynayan inhibitörlerden, 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (62) halkasına sahip safra asitleri türevleri sentezlenmiştir [4].

Bülbül ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda CA inhibisyonun da 1,3,4-tiyodiazol halkasına bağlanan sübtitüe lipit molekülünün rolü araştırılmıştır [81]. Bunun için güçlü bir CA inhibitörü olan asetazolamidin temel bileşeni olan 5-amino-1,3,4-tiyodiazol-2-sülfonamid (62) bir metabolizma ürünü olan safra asitleri ile amitleşme reaksiyonları gerçekleştirmiştir (Şekil 2.1.1, Şekil 2.1.2, Şekil 2.1.3, Şekil 2.1.4).

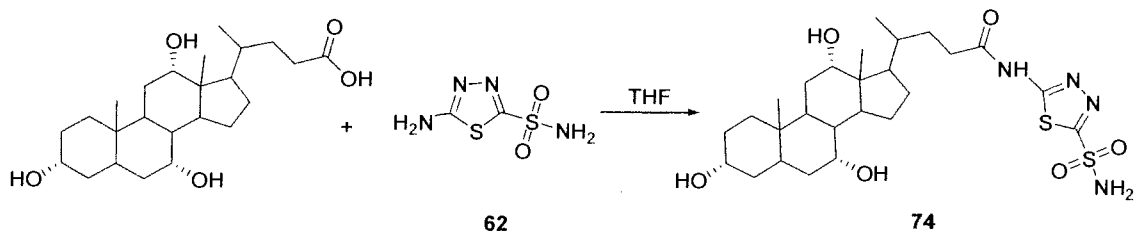


**Şekil 2.1.1** 5-(3 $\alpha$ -Hidroksi-5- $\beta$ -kolanamido)-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (72) bileşiğinin sentezi

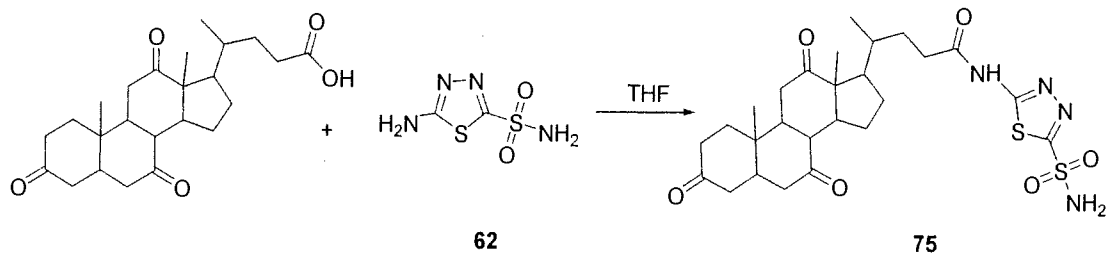




**Şekil 2.1.2** 5-(3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -dihidroksi-5- $\beta$ -kolanamido)-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (73) bileşiminin sentezi



**Şekil 2.1.3** 5-(3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Trihidroksi-5- $\beta$ -kolanamido)-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (74) bileşiminin sentezi



**Şekil 2.1.4** 5-(3,7,12-Triokso-5- $\beta$ -kolanamido)-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (75) bileşiminin sentezi

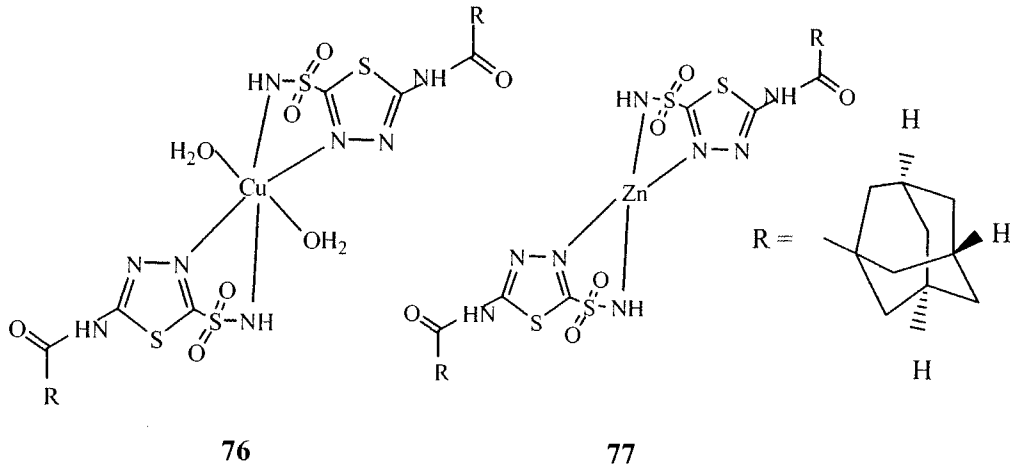
## 2.2. Sülfonamid Türevlerinin Metal Kompleksleri

Birçok alanda sülfonamidin koordinasyon kimyasına dikkate değer oranda bir ilgi vardır. Azot üzerindeki elektron yoğunluğunun elektronegatif oksijen atomları üzerine çekilmesi nedeniyle nötral sülfonamidler zayıf ligantlar olarak beklenir. Ancak, sülfonamidin azot atomuna bağlı olan hidrojenin kolay ayrılabilir olması nedeniyle sülfonamid anyonları etkili  $\sigma$ -verici ligantlar olarak davranır. Enzimin aktif olduğu sülfonamid kısmının metal ile koordine olabilmesi farmakolojik maddelerin bu ailesinin bir avantajıdır.

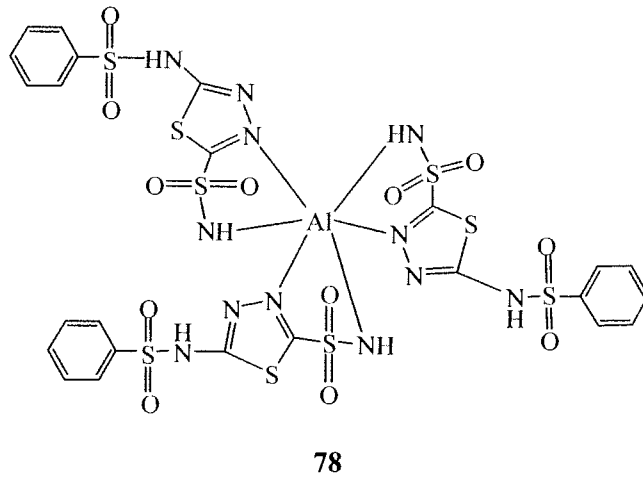
Yüksek omurgalılarda CA'nın önemli rol oynaması nedeni ile, CA inhibitörü özelliklerine sahip olan bileşikler başlıca aromatik/heterosiklik sülfonamidler (asetazolamid (66), metazolamid (67), etoksozolamid (68), diklorofenamid (69) gibi), glokom ve çeşitli nörolojik/nöromuskolar bozukluklar (esas olarak titreme ve Parkinson hastalığı), asit-baz dengesizliği veya diüretikler olarak farklı patolojik durumların tedavisinde 45 yıldan daha fazladır kullanılmaktadır.

Asetazolamid (66), metazolamid (67), etoksozolamid (68), dorzolamid (69) vs. gibi heterosiklik sülfonamid moleküllerinin içinde kalabalık heteroatomların bulunması (azot ve /veya sülfür) metal iyonları ile kompleks oluşturmak için onları cazip ligant haline getirir [56]. Heterosiklik sülfonamidler ile yapısal olarak ilgili spektroskopik ve X-ışını kristallografisi yöntemiyle karakterize edilen [57-72] birçok metal kompleksi rapor edilerek [56-72] farklı izo enzimlerin inhibisyonu için incelenmiştir [1-30]. Ligant olarak daha çok incelenenler asetazolamid (66) ve metazolamid (67) gibi tiyadiazol sülfonamidlerdir. Gerçekten de metal kompleksleri için sadece bu üç sülfonamidin X-ışını kristal yapıları mevcuttur [56, 58, 65, 66].

Borras ve çalışma arkadaşları asetazolamidin (66) yeni türevlerinin Cu(II) (76) ve Zn(II) (77) komplekslerini sentezleyerek asetazolamidin (66) bu komplekslerdeki farklı koordinasyon özelliklerini incelemişlerdir [78, 79].



Bununla beraber etoksozolamid (68) ve dorzolamidin (69) kompleksleri de bulunmaktadır [56, 57, 61]. Heterosiklik sülfonamidlerin metal komplekslerinin (76, 77 vb.) CA inhibitörü özelliklerinin türetildikleri sülfonamidlere göre 10 ile 100 kat daha fazla olduğu görülmüştür [11]. Bu güçlü inhibisyonun, sülfonamid anyonuna ve metal iyonlarına ilgisinden ileri geldiği koordinasyon bileşiklerinin seyreltik çözeltide çözünmesi ile bulunmuştur. Güçlü CA inhibisyonu gösteren sülfonamidin metal kompleksleri ile ilgili birkaç ilginç uygulama rapor edilmiştir. Yüksek lipofilik tiyadiazol sülfonamidin kendisi CA inhibitörü özelliği göstermediği halde; çinko ve bakır komplekslerinin (76) ve (77) (nanomolar CA II ve CA IV inhibitörleri) normal ve glokom hastalığı bulunan tavşanlara uygulanması sonucu çok etkili IOP düşürücü madde olduğu gözlenmiştir [68]. Daha sonra bunun gibi birçok diğer metal kompleksinin de buna benzer etki gösterdiği rapor edilmiştir [68, 69, 70]. Benzolamid kompleksi (78) gibi, bazı alüminyum sülfonamid komplekslerinin de köpeklerde etkili antisekretör maddesi olarak davrandığı gözlenmiştir [72].



Kronik gastrit fistüllü köpeklerin CA-I enzimi üzerinde günde 2x250 mg dozunda bileşik (78) veya asetazolamid (66), etoksozolamid (68) ilgili Zn(II) ve Mg(II)'in kompleksleri ile 3 gün denemeden sonra gastrit asit parametrelerinde bu enzim inhibitörlerini almayan hayvanlara göre kesin olarak bir azalma olduğu kayıt edilmiştir [72]. Zn(II), Mg(II) ve Al(III) sülfonamid kompleksleri belki de çift mekanizma ile hareket ederek antiülser maddelerinin yeni sınıfını oluşturabilir.

Yukarıda bahsedildiği gibi metal komplekslerinin (76, 77, 78) CA-I inhibitör özelliklerinin, elde edildikleri sülfonamidlere göre 10 ile 100 kat daha fazla etkili olmasının yanı sıra klinik olarak gastrit asit tedavisinde kullanılan asetazolamid (66) (veya etoksozolamid 68)'in metal komplekslerinin asetazolamidin (66) kendisi ile karşılaştırıldığında daha az yan etkiye sahip olduğu gözlenmiştir [56].

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Araştırmanın amacı

Pirazol türevlerinin biyolojik ve kemoterapik yönden önemi bilinmektedir [81]. Pirazol halkası bulunduran bisiklik yapıdaki hetero sistemlerden bazılarının, özellikle bir kısım pirazola-pridazin türevlerinin biyolojik aktiviteleri sebebiyle bazı hastalıkların tedavisinde kullanıldıkları da rapor edilmiştir [81].

Karbonik Anhidraz enzimi inhibitörlerinin glokom hastalığı tedavisinde kullanılması ve daha önce bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların; suda klorlu bileşikleri halinde çözülmesi ve ağızdan alınan ilaçların da diğer dokularda çok sayıda yan etkisi olmasından dolayı, antiglokem reaktifi olabilecek yeni bileşiklerin sentezi hedeflenmiştir. Literatürlerden [45, 75-81] edinilen bilgilere göre, karbonik anhidraz inhibitörlerinin metal komplekslerinin enzim üzerinde daha çok inhibisyon etkisine sahip olduğu görülmüştür. Aynı zamanda metallerin inhibitörlerin aktif konumuna bağlanması nedeniyle yan etkilerinin azalacağı öngörülmektedir. Bu amaçla güçlü bir CA inhibitörü olan pirazol karboksilik asitlerinin sülfonamid türevleri ile metal komplekslerinin sentezi amaçlanmıştır.

Bunun için, 4-Benzoil-1,5-difenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamid (81) ligantının bazı geçiş metal komplekslerinin eldesi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

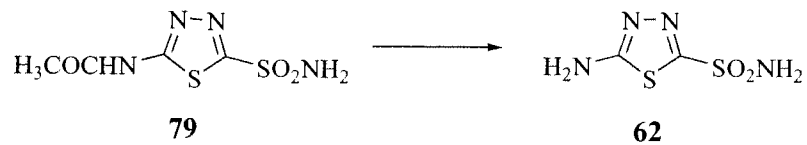


## 4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

### 4.1. Ligandların Sentezi

#### 4.1.1. 5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (62) bileşiğinin sentezi

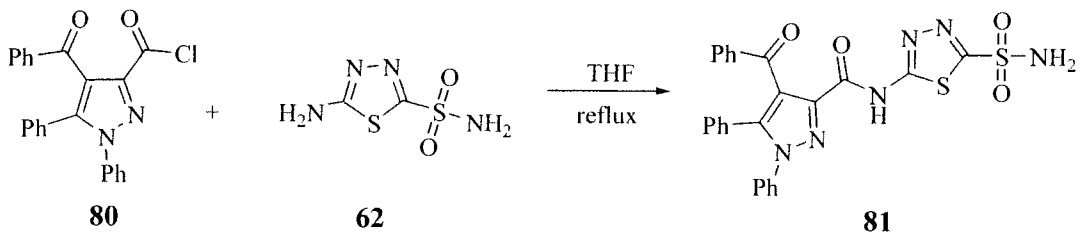
Bu bileşik literatürde [81] belirtilen yöntemle göre 5-asetilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamidin (79) asidik hidrolizi ile hazırlanmıştır.



Şekil 4.1.1.1 5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (62) Bileşiğinin Sentezi

#### 4.1.2. 4-Benzoil-1,5-difenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit (81) bileşiğinin sentezi

Bu bileşikler literatürde [80] belirtilen yöntemle göre 4-Benzoil -1,5-difenil-1H-pirazol -3-karbonil klorür (80) bileşiğinin THF içerisindeki çözeltisine 5-asetilamino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (62) bileşiği 1:2 mol oranında eklendi ve geri soğutucu altında yaklaşık 4-5 saat refluks edilmesi ile hazırlanmıştır.



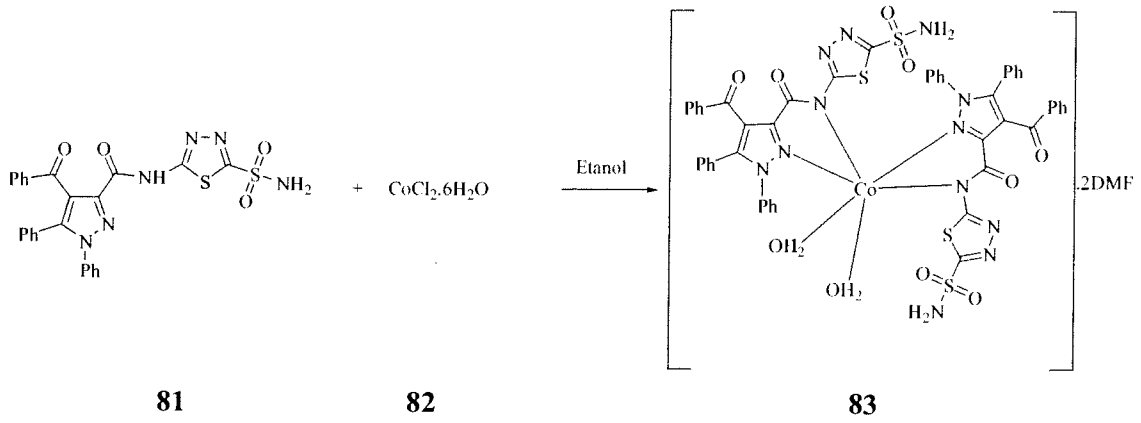
Şekil 4.1.2.1 4-Benzoil-1,5-difenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit (81) Bileşiğinin Sentezi

[CoL<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>].2DMF, *cis*-[NiL<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>], [CuL<sub>2</sub>].5H<sub>2</sub>O ve [ZnL<sub>2</sub>].MeOH.2H<sub>2</sub>O sentezlenen komplekslerin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spektrumları ve X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatılmaya çalışılmış olup tezin sonuçlar kısmında yer almaktadır.

## 4.2. Metal Komplekslerinin Sentezi

### 4.2.1 $[\text{CoL}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{DMF}$ (**83**) kompleksinin sentezi

20 ml Etanol içerisinde çözülmüş olan 4-Benzoil-1,5-difenil-N-(sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1*H*-pirazol-3-karboksamit (**81**) ( $0.2\text{g}$ ,  $3.77 \times 10^{-4}$  mol) çözeltisine  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 'ın (**82**) ( $0.0897\text{g}$ ,  $1.89 \times 10^{-4}$  mol) etanol deki çözeltisi damla damla ilave edildi. Çözeltinin 3 gün oda sıcaklığında karıştırılması ile açık pembe çökelek oluştu. Oluşan çökelek süzülerek etanol ile yıkandı ve N,N-dimetil formamid içerisinde kristallendirilerek pembe kristaller elde edildi (verim: %63,16) b.n:  $143,5^\circ\text{C}$ .



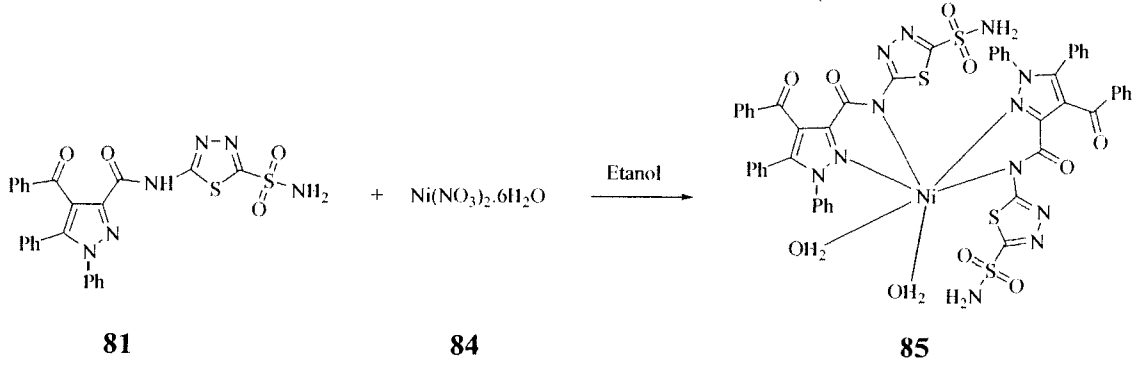
Şekil 4.2.1.1  $[\text{CoL}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{DMF}$  (**83**) Kompleksinin Sentezi



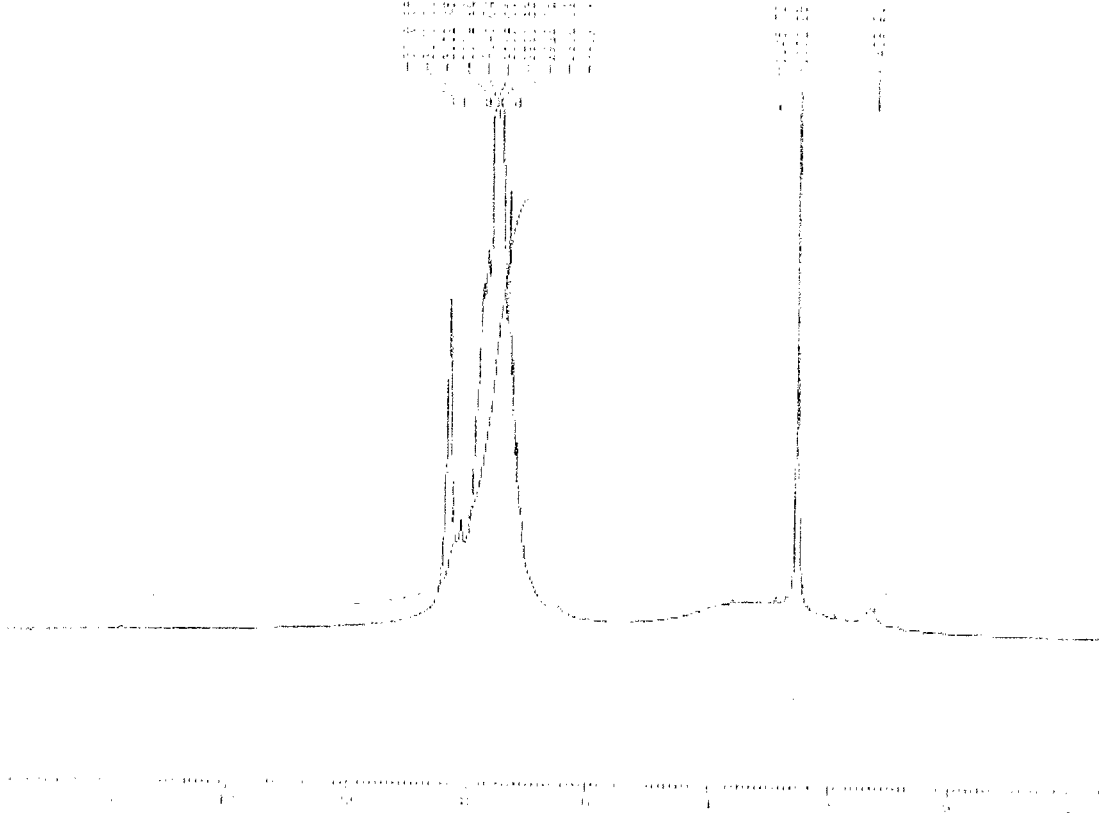


#### 4.2.2. *Cis*-[NiL<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] (**85**) kompleksinin sentezi

20 ml Etanol içerisinde çözülmüş olan 4-Benzoil-1,5-difenil-N-(sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1*H*-pirazol-3-karboksamit (**81**) (0.2g,  $3.77 \times 10^{-4}$  mol) çözeltisine Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O'nun (**84**) (0.0549g,  $1.89 \times 10^{-4}$  mol) etanol deki çözeltisi damla damla ilave edildi. Çözeltinin 30 dk. Oda sıcaklığında karıştırılması ile çözeltinin rengi önce soluk yeşil daha sonra da açık maviye dönüşerek çökelek oluştu. Reaksiyonun tamamlanması için karıştırmaya 24 saat devam edildi. Oluşan çökelek süzülerek etanol-eter ile yıkandı ve N,N-dimetil formamid içerisinde kristallendirilerek mavi kristaller elde edildi (verim: %70,16) b.n: 310°C.



Şekil 4.2.2.1 *Cis*-[NiL<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] (**85**) Kompleksinin Sentezi



**Şekil 4.2.2.2** *Cis*-[NiL<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] (85) Kompleksinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

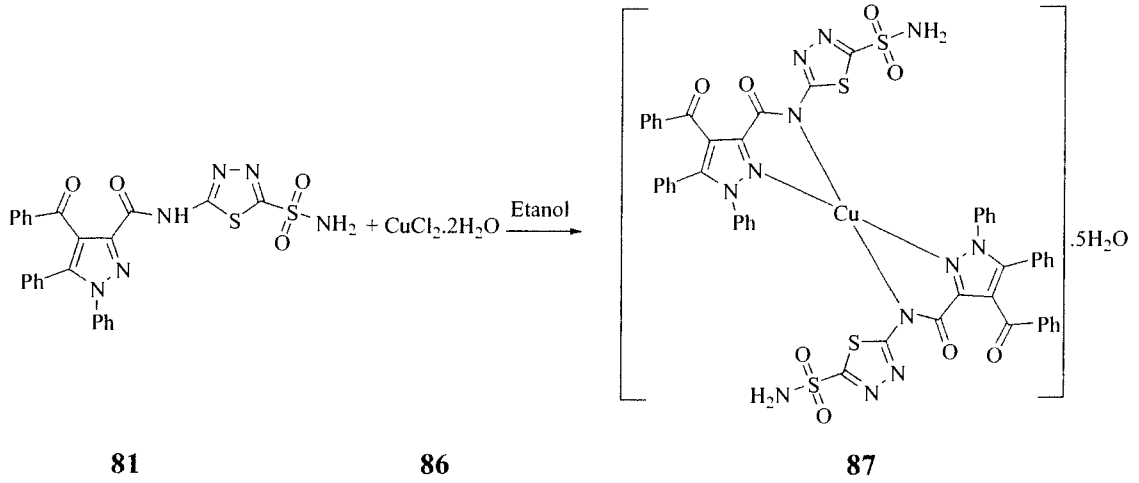
Bileşik (85)'in yapısı <sup>1</sup>H-NMR, IR spektroskopisi, elementel analiz ve tek kristal X-ışını difraksiyonu yöntemi ile aydınlatılmaya çalışılmıştır (Çizelge 5.2-5.4; Şekil 4.2.2.3). Bileşiğin (85) DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınmış <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Şekil 4.1.2.2.2) incelendiğinde; δ= 6,39-8,13 ppm ve δ= 8.15-8.60 ppm aralığındaki sinyaller aromatik halka protonlarına aittir. NH<sub>2</sub> protonları δ= 7,52 ppm, H<sub>2</sub>O protonları ise δ=1.80 ppm'de görülmektedir.

Bileşik (85)'in X-ışını difraksiyon çalışması için uygun tek kristalleri DMF içerisinde elde edilmiştir. Kompleksin (85) moleküler yapısı Şekil 4.2.2.3'de verilmiştir.

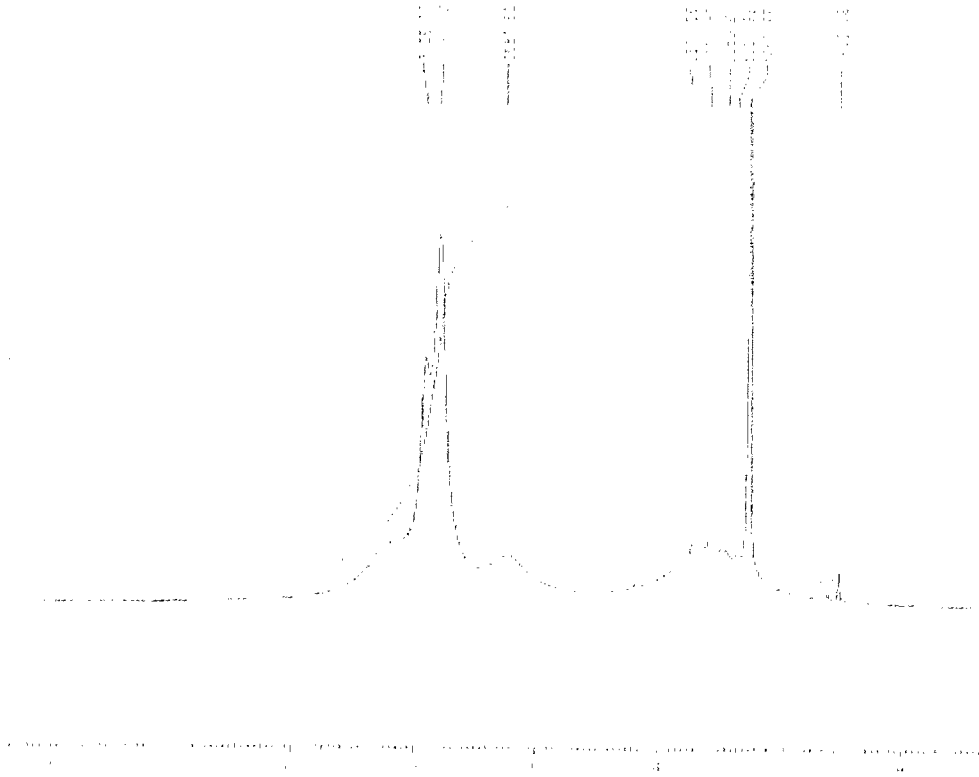


#### 4.2.3. $[\text{CuL}_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (87) kompleksinin sentezi

20 ml Etanol içerisinde çözülmüş olan 4-Benzoil-1,5-difenil-N-(sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1*H*-pirazol-3-karboksamid (**81**) (0.2g,  $3.77 \times 10^{-4}$  mol) çözeltisine  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 'ın (**86**) (0.032g,  $1.89 \times 10^{-4}$  mol) etanol deki çözeltisi damla damla ilave edildi. Çözeltinin 30 dk. Oda sıcaklığında karıştırılması ile açık yeşil çökelek oluştu. Reaksiyonun tamamlanması için karıştırmaya 24 saat devam edildi. Oluşan çökelek süzülerek etanol ile yıkandı ve N,N-dimetil formamid içerisinde kristallendirilerek yeşil renkli kristaller elde edildi (verim: %59,17) b.n:259°C.



Şekil 4.2.3.1  $[\text{CuL}_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (87) Kompleksinin Sentezi

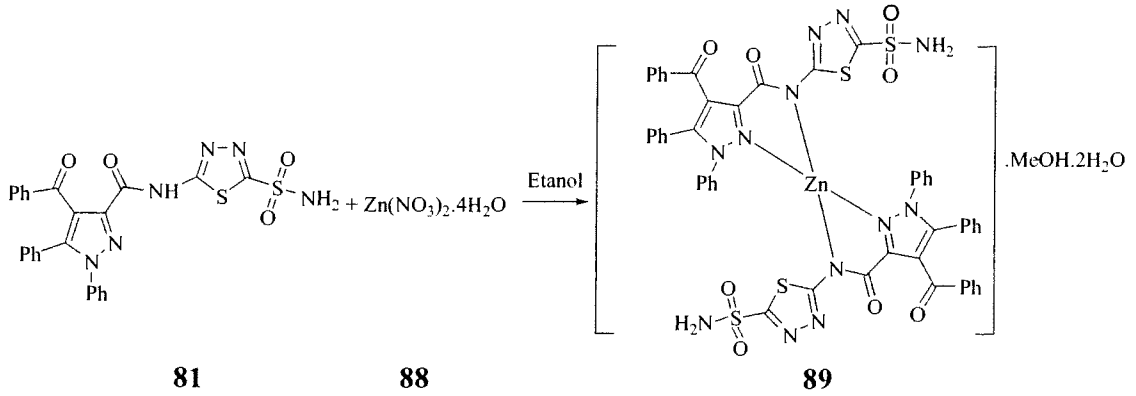


**Şekil 4.2.3.2 [CuL<sub>2</sub>].5H<sub>2</sub>O (87) Kompleksinin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu**

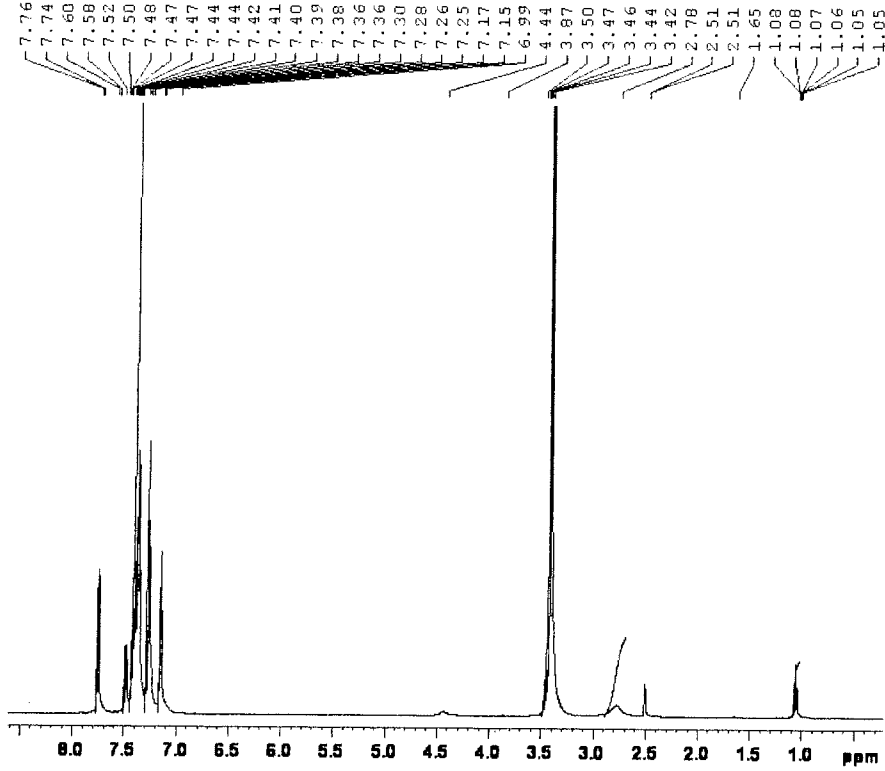
Bileşik (87)'nin yapısı <sup>1</sup>H-NMR, IR spektroskopisi, elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılmaya çalışılmıştır (Çizelge 5.2-5.4). Bileşiğin (87) DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınmış <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Şekil 4.2.3.2) incelendiğinde;  $\delta = 6,39-8,29$  ppm ve  $\delta = 8,31-8,82$  ppm aralığındaki sinyaller aromatik halka protonlarına aittir. NH<sub>2</sub> protonları  $\delta = 7,66$  ppm, H<sub>2</sub>O protonları ise  $\delta = 2,80$  ppm'de görülmektedir. Spektrumda ayrıca  $\delta = 2,40$  ppm'de gözlenen pik DMSO 'dan ileri gelmektedir.

#### 4.2.4. $[ZnL_2].MeOH.2H_2O$ (89) kompleksinin sentezi

20 ml Etanol içerisinde çözülmüş olan 4-Benzoil-1,5-difenil-N-(sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1*H*-pirazol-3-karboksamit (**81**) ( $0.2g, 3.77 \times 10^{-4}$  mol) çözeltisine  $Zn(NO_3)_2.4H_2O$ 'ın (**88**) ( $0.0494g, 1.89 \times 10^{-4}$  mol) etanol deki çözeltisi damla damla ilave edildi. Çözeltinin 1 gün oda sıcaklığında karıştırılması ile berrak olan rengin değişmediğini gözlemledik. Çökmeyi gerçekleştirmek için 0,1 N NaOH ( etanol deki ) çözeltisi damla damla ilave edilerek uygun pH aralığında ( pH=8-9) çökme sağlandı. Oluşan beyaz çökelek süzülerek etanol-eter ile yıkandı ve N,N-dimetil formamid/Metanol karışımı içerisinde kristallendirilerek beyaz kristaller elde edildi (verim: %64,34) b.n:231°C.

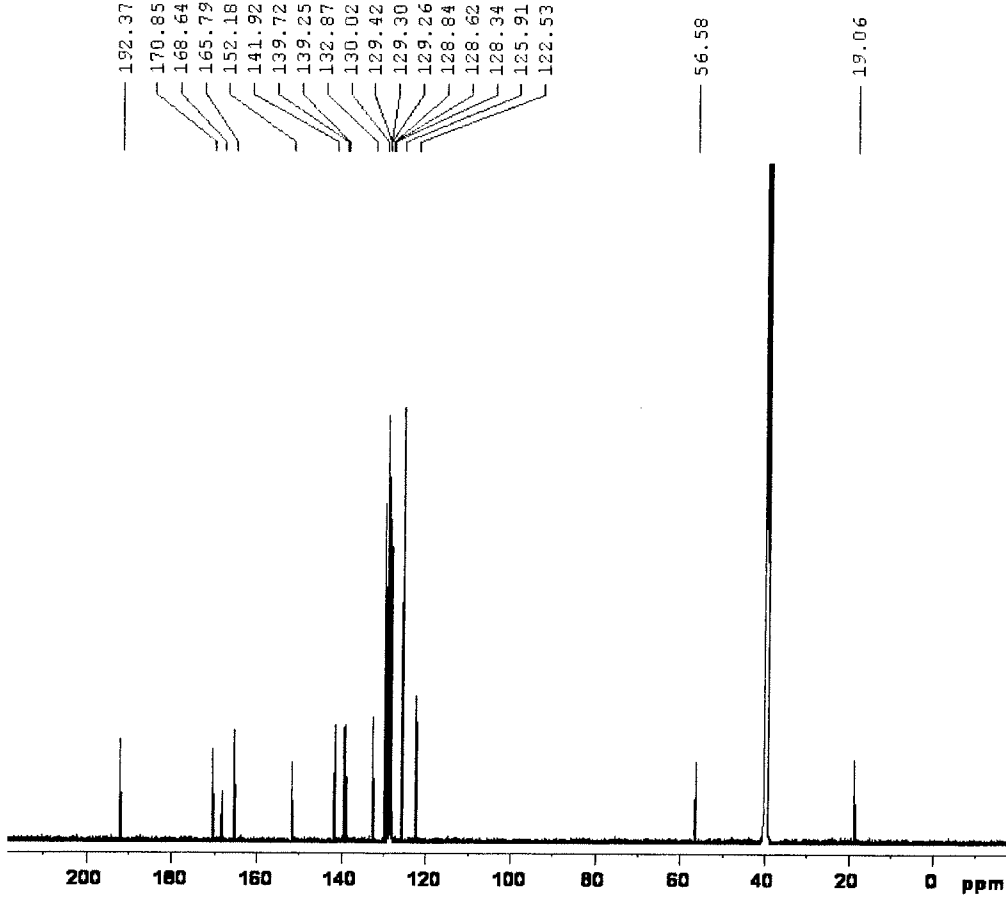


Şekil 4.2.4.1  $[ZnL_2].MeOH.2H_2O$  (89) Kompleksinin Sentezi



Şekil 4.2.4.2  $[ZnL_2].MeOH.2H_2O$  (**89**) Kompleksinin  $^1H$ -NMR Spektrumu

Bileşik (**89**)'un yapısı  $^1H$ -NMR,  $^{13}C$ -NMR, IR spektroskopisi, elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılmaya çalışılmıştır (Çizelge 5.2-5.5). Bileşiğin (**89**) DMSO- $d_6$  içerisinde alınmış  $^1H$ -NMR spektrumu (Şekil 4.2.4.2) incelendiğinde;  $\delta= 7,17$ - $7,75$  ppm aralığındaki sinyaller aromatik halka protonlarına aittir.  $NH_2$  protonları  $\delta= 7,76$  ppm,  $H_2O$  protonları ise  $\delta=2,78$  ppm'de görülmektedir. Spektrumda ayrıca  $\delta=3,47$  ppm'de gözlenen pikin kristallendirme esnasında kullanılan metanolden ileri geldiği düşünülmektedir.



Şekil 4.2.4.3  $[ZnL_2].MeOH.2H_2O$  (89) Kompleksinin  $^{13}C$ -NMR Spektrumu

Bileşik (89)'un  $DMSO-d_6$  içerisinde alınmış  $^{13}C$ -NMR spektrumu (Şekil 4.2.4.3) incelendiğinde; gözlenen 18 sinyal yapı ile uyum içindedir.  $\delta=192,37$  ppm'de benzoil (C=O) karbonili,  $\delta=170,85$  ppm'de amid karbonili görülmektedir.  $\delta=165,79$ ;  $\delta=168,64$  ppm'de görülen iki pik tiyadiazol halkasındaki kuaterner karbon atomlarından,  $\delta=152,18$ ;  $141,92$ ;  $139,72$ ;  $139,25$  ppm'de görülen dört pik ise pirazol halka karbonlarından ileri gelmektedir. Geriye kalan  $\delta=132,87$ - $122,53$  ppm aralığındaki 10 sinyal ise diğer aromatik halka karbonlarına aittir.  $56,58$  ppm ve  $40$  ppm'de gözlenen pikler metanol ve DMSO çözücülerinden kaynaklanmaktadır.  $19,06$  ppm'de gelen pik ise safsızlıktır. Bileşiğe ait  $^{13}C$ -NMR spektrumları Çizelge 5.5'de verilmiştir.



## 5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin bir kısmı, gerek sentezlenen bileşik gerekse reaksiyon yönünden yeni olduklarından, bunlar için gerekli sentez yöntemleri çeşitli denemeler sonucunda ortaya çıkarılmıştır. Genel preparatif çalışma metotları dahilinde kimyasal reaksiyonların hızı ve çevrimi üzerinde etkili olan, sıcaklık, zaman, pH, konsantrasyon, kullanılan çözücü ve reaktiflerin yapısı gibi etkenler göz önünde bulundurularak en uygun reaksiyon şartları bulunmaya çalışılmıştır. Bunun için her reaksiyonda, değişik çözücüler, farklı sıcaklık zaman ve pH aralıklarında taramalar yapıldı. Reaksiyonun gidişi sürekli İTK ile kontrol edildi.

Sentezlenen bileşikler vakum altında kurutulduktan sonra yapıları aydınlatılmıştır. Yapı aydınlatılmasında ise elementel analiz, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR ve X-ışını analiz yöntemlerinden faydalanılmıştır. Bu spektroskopi cihazlarından elde edilen spektrumların yorumlanması ile organik bileşiklerdeki fonksiyonel grupların tespiti ve yapılarının aydınlatılması işlemleri yapılmıştır. Elde edilen spektrumların yorumlanarak değerlendirilmesinde korelasyon tabloları ve bazı yardımcı kitaplar kullanılmıştır [8].

Bu tez çalışmasında 5-Amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid (**62**) ile 4-Benzoil-1,5-difenil-1H-pirazol-3-karbonil klorür (**80**) bileşiğinin reaksiyona sokulması sonucunda oluşan 4-Benzoil-1,5-difenil-N-(5-sülfamoil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-karboksamit (**81**) ligantının bazı geçiş metalleri [Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)] ile komplekslerinin [(**83**), (**85**), (**87**), (**89**)] sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen geçiş metal komplekslerinin yapıları çeşitli spektroskopik yöntemler ile karakterize edilmeye çalışılmıştır. Sentezlenen maddelerin bazı fiziksel özellikleri, FT-IR bantları, DMSO içerisindeki <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrum değerleri, elementel analiz sonuçları çizelgeler halinde sırasıyla verilmiştir.

Çizelge 5. 1. Sentezlenen bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri

Bileşik	Kapalı Formülü	Mol Kütlesi(g/mol)	Renk	% Verim	Erime Noktası (°C)
L	$C_{25}H_{18}N_6O_4S_2$	530,58	Beyaz	79	162
$[CoL_2(H_2O)_2].2DMF$	$C_{56}H_{52}N_{14}O_{12}S_4Co$	1300,290	Açık Pembe	63,16	143,5*
<i>Cis</i> - $[NiL_2(H_2O)_2]$	$C_{50}H_{38}N_{12}O_{10}S_4Ni$	1153,866	Açık Mavi	70,16	310*
$[CuL_2].5H_2O$	$C_{50}H_{44}N_{12}O_{13}S_4Cu$	1212,76	Açık Yeşil	59,13	259*
$[ZnL_2].MeOH.2H_2O$	$C_{51}H_{42}N_{12}O_{11}S_4Zn$	1193,00	Renksiz	64,34	231*

\*: Bozunma Noktası

**Çizelge 5. 2.** Sentezlenen bileşiklerin FT-IR bantları ( $\text{cm}^{-1}$ )

Bileşik	(N-H)	(O-H)	(Ar-H)	(C=O)	(C=N)	(C=C)
L	3300	-	3066	1657	-	1592 - 1428
$[\text{CoL}_2(\text{H}_2\text{O})_2].2\text{DMF}$	3400 - 3280	3400	3062	1667	1611	1594 - 1445
<i>Cis</i> - $[\text{NiL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	3401 - 3280	3586	3059	1654	1610	1594 - 1445
$[\text{CuL}_2].5\text{H}_2\text{O}$	3302	3545	3063	1659	1629	1597 - 1497
$[\text{ZnL}_2].\text{MeOH}.2\text{H}_2\text{O}$	3343 - 3288	3403	3059	1660	1596	1532 - 1425

Sentezlenen bileşiklerin IR değerleri Çizelge 5.2’de verilmiştir. L ligantının sentezlenen komplekslerin IR spektrumlarında Şekil 4.2.1.1, 4.2.2.1, 4.2.3.1, 4.2.4.1’deki yapıları destekleyen titreşim bantları mevcuttur. 3401 ve 3280  $\text{cm}^{-1}$  deki titreşim bantları N-H grubunun yapıda bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca 3586-3403  $\text{cm}^{-1}$  deki zayıf bant yapıdaki -OH grubunun titreşiminden kaynaklanmaktadır. 3063-3059  $\text{cm}^{-1}$  deki titreşim bantları aromatik C-H gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. 1597-1425  $\text{cm}^{-1}$  deki titreşim bantları C=C gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. 1667-1654  $\text{cm}^{-1}$  deki titreşim bantları C=O gerilmelerine aittir. 1629-1596  $\text{cm}^{-1}$  deki gözlenen bantlar ise sülfonamidler için spesifik olan C=N grubunun gerilmesinden ortaya çıkmıştır.

**Çizelge 5. 3.** Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz sonuçları

Bileşik	Kapalı Formülü	% Teorik		
		% Deneysel		
		C	H	N
[CoL <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ].2DMF	C <sub>56</sub> H <sub>52</sub> N <sub>14</sub> O <sub>12</sub> S <sub>4</sub> Co	(51,73)	(4,03)	(15,08)
		51,81	3,88	15,10
<i>Cis</i> -[NiL <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]	C <sub>50</sub> H <sub>38</sub> N <sub>12</sub> O <sub>10</sub> S <sub>4</sub> Ni	(52,05)	(3,32)	(14,57)
		51,45	3,32	15,22
[CuL <sub>2</sub> ].5H <sub>2</sub> O	C <sub>50</sub> H <sub>44</sub> N <sub>12</sub> O <sub>13</sub> S <sub>4</sub> Cu	(49,52)	(3,66)	(13,86)
		49,24	3,51	11,67
[ZnL <sub>2</sub> ].MeOH.2H <sub>2</sub> O	C <sub>51</sub> H <sub>42</sub> N <sub>12</sub> O <sub>11</sub> S <sub>4</sub> Zn	(51,36)	(3,55)	(14,09)
		51,37	4,25	15,55

Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin deneysel olarak bulunan elementel analiz sonuçları ile hesaplanan teorik değerler Çizelge 5.3'de verilmiştir. Deneysel olarak bulunan değerler ile teorik olarak bulunan değerlerin uyum içerisinde olması önerilen yapıların doğru olabileceğini göstermiştir. Elementel analiz sonuçlarına göre metal-ligant kompleks bileşiminde L/M oranının 2:1 olduğu bulunmuştur.

**Çizelge 5.4.** Sentezlenen bileşiklerin ve L (**81**) ligantının DMSO-d<sub>6</sub> içerisindeki <sup>1</sup>H-NMR spektrumunun kimyasal kayma değerleri δ(ppm)

Bileşik	δ(ppm)		
	Deneysel		
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}- \\   \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}-\text{NH}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	Ar-H
L	13,20	6,39	7,07-7,77
[CoL <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ].2DMF	-	8,24	8,25-9,36
<i>Cis</i> -[NiL <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]	-	7,52	6,39-8,13 ve 8,15-8,60
[CuL <sub>2</sub> ].5H <sub>2</sub> O	-	7,66	6,39-8,29 ve 8,31-8,82
[ZnL <sub>2</sub> ].MeOH.2H <sub>2</sub> O	-	7,76	7,17-7,75

Sentezlenen komplekslerinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumları Çizelge 5.4'de verilmiştir. 8,24-7,52 ppm'de gözlenen pikler SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> grubundan, 9,36-6,39 ppm'de gözlenen pikler ise Ar-H gruplarındaki H pikleridir. Ligantın (**81**) <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 13.20 ppm'de gözlenen -NH- gerilmesinin sentezlenen Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinde gözlenmemesinin nedeni; ligantın metale literatürde [81] belirtildiği gibi sülfonamid grubundaki azottan değil, pirazol halkasındaki azot ve yapıdaki diğer amid azotu üzerinden bağlanmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca sentezlenen Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinin alınan IR spektrumlarında SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>' e ait çatal pikler gözlenmiştir (Çizelge 5.2).

**Çizelge 5.5.** Sentezlenen  $[ZnL_2].MeOH.2H_2O$  (**89**) bileşiği ve L (**81**) ligantının DMSO- $d_6$  içerisindeki  $^{13}C$ -NMR spektrumunun kimyasal kayma değerleri  $\delta$ (ppm).

Bileşik	$\delta$ (ppm)				
	Deneysel (Teorik)				
	Benzoil C=O	Amid C=O	Kuaterner karbon atomları	Pirazol halka karbon atomları	Diğer aromatik karbon atomları
L	193,18 (196,3)	166,50 (162,6)	163,30; 160,32 (152,31; 142,3)	147,01;143,83; 140,39 (139,9; 139,4; 135,1)	139,30 – 124,70 (139,7 – 120,2)
$[ZnL_2].MeOH.2H_2O$	192,37 (196,3)	170,85 (165)	165,79; 168,64 (142)	152,18; 141,9; 139,72; 139,25 (139,7 – 139,2)	132,87 – 122,53 (135,1 – 120,2)

- Teorik Veriler Chemoffice Ultra 2005 9,0 paket programı ile hesaplanmıştır.

L (**81**) ligantının ve sentezlenen  $[ZnL_2].MeOH.2H_2O$  komplekslerinin DMSO- $d_6$  içerisinde alınan  $^{13}C$ -NMR spektrumunda, yapıda bulunan farklı çevrelere sahip 18 adet karbona ait piklerin tamamı mevcuttur. 135,1-120,2 ppm'de gelen pikler aromatik karbon atomlarına, 139,7-139,2 ppm'de gelen pikler pirazol halka karbon atomlarına, 142 ppm'de gelen pikler kuaterner karbon atomlarına, 165 ppm'de gelen pikler amid (C=O) karbonlarına, 196,3 ppm'de gelen pikler ise benzoil (C=O) karbonlarının varlığını göstermektedir ve bu pikler teorik olarak bulunan pikler ile uyum içindedir (Çizelge 5.5).

### 5.1 Sentezlenen Komplekslerin Biyolojik Aktiviteleri

İnsan eritrosit CA-I ve CA-II enzimlerinin hidrataz aktivitesi üzerinde, yeni sentezlenen bileşiklerin (83, 85, 87, 89) ve ligantın (81) inhibisyon etkileri; glokom hastalığı tedavisi için klinikte lokal olarak kullanılan miktar olan %1'lik çözeltileri hazırlanarak, enzim üzerine tatbik edilmek suretiyle araştırıldı. Bunun için eritrositlerden saflaştırılan HCA-I ve HCA-II izo enzimleri için beş farklı uygun inhibitör konsantrasyonunda hidrataz aktivite ölçümü yapıldı. İnhibisyon etkisi olan bileşiklerin (81, 83, 85, 87, 89) %aktivite-[I] grafikleri literatürde [81] belirtildiği şekilde çizilerek, bu grafiklerden  $I_{50}$  değerleri hesaplandı.

**Çizelge 5.6.** Hidrataz aktivitesi üzerine ligantın (81) ve 83, 85, 87, 89 komplekslerinin inhibisyon etkisi sonuçları

Bileşik No	İnhibitör	$I_{50}$ ( M )	
		HCA-I	HCA-II
81	L	$2,56 \times 10^{-5}$	$4 \times 10^{-6}$
83	$[\text{CoL}_2(\text{H}_2\text{O})_2].2\text{DMF}$	$4,7 \times 10^{-7}$	$2,15 \times 10^{-7}$
85	<i>Cis</i> - $[\text{NiL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	$1,0 \times 10^{-7}$	$2,0 \times 10^{-7}$
87	$[\text{CuL}_2].5\text{H}_2\text{O}$	$5,0 \times 10^{-7}$	$1,0 \times 10^{-7}$
89	$[\text{ZnL}_2].\text{MeOH}.2\text{H}_2\text{O}$	$2,1 \times 10^{-7}$	$2,0 \times 10^{-7}$

**Çizelge 5.7.** Esteraz aktivitesi üzerine ligantın (81) ve 83, 87, 89 komplekslerinin inhibisyon etkisi ve  $I_{50}$  ( M ) sonuçları

Bileşik No	İnhibitör	$I_{50}$ ( M )	
		HCA-I	HCA-II
81	L	$2,9 \times 10^{-6}$	$4,6 \times 10^{-7}$
83	$[\text{CoL}_2(\text{H}_2\text{O})_2].2\text{DMF}$	$6,0 \times 10^{-8}$	$1,2 \times 10^{-7}$
87	$[\text{CuL}_2].5\text{H}_2\text{O}$	$1,57 \times 10^{-7}$	$2,8 \times 10^{-7}$
89	$[\text{ZnL}_2].\text{MeOH}.2\text{H}_2\text{O}$	$1,2 \times 10^{-7}$	---

$K_i$  değerlerini bulmak için; insan eritrosit CA-I ve CA-II izo enzimlerinin esteraz aktivitesi üzerinde yeni sentezlenen bileşiklerin (83, 85, 87, 89) inhibisyon etkileri; enzim üzerine tatbik edildiği deneylerde, inhibitörlü ve inhibitörsüz olarak dört farklı substrat

konsantrasyonu için esteraz aktivite ölçümleri yapılarak ve hız değerleri bulundu. Bu değerlerden faydalanılarak her bir inhibitörün, insan eritrosit CA-I ve CA-II enzimleri için ayrı ayrı Lineweaver Burk grafikleri çizildi. Bu grafiklerden elde edilen denklemlerden,  $K_M$  ve  $V_{max}$  değerleri bulundu. Bu değerler yarışmasız veya yarışmalı inhibitörler için kullanılan eşitlikte yerine konularak  $K_i$  değerleri hesaplandı.

**Çizelge 5.8.** Esteraz aktivitesi üzerine ligantın (**81**) ve sentezlenen **83**, **87**, **89** komplekslerinin  $K_i$  sonuçları

Bileşik No	İnhibitör	$K_i$	
		HCA-I	HCA-II
81	L	$8 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-7}$
83	$[\text{CoL}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{DMF}$	$2,56 \times 10^{-5}$	---
87	$[\text{CuL}_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	$3,08 \times 10^{-5}$	$4,73 \times 10^{-5}$
89	$[\text{ZnL}_2] \cdot \text{MeOH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$1,36 \times 10^{-5}$	---

Çizelgelerde görüldüğü gibi **83**, **87**, **89** bileşikleri insan eritrosit karbonik anhidraz enzimi üzerine etkili bir inhibisyon özelliğine sahiptir. Ancak **85** numaralı Ni(II) kompleksi insan eritrosit karbonik anhidraz enzimi üzerine inhibisyon etkisi göstermemiştir.  $10^{-6}$  ve daha küçük  $K_i$  ve  $I_{50}$  değerlerini gösteren bileşikler etkili inhibisyon özelliğine sahiptirler [81].

$[\text{NiL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  kompleksinin tek kristal X-ışını difraksiyonu yöntemi ile molekül yapısının tayinine çalışılmıştır. Bu kompleksin moleküler yapısı 4.2.2.3'de verilmiştir. Yukarıda bahsedilen spektroskopik yöntem analiz sonuçlarından kobalt(II), nikel(II), bakır(II) ve çinko(II) komplekslerinin yapıları Şekil 4.2.1.1, 4.2.2.1, 4.2.3.1, 4.2.4.1'deki gibi önerilmiştir.

Yapılarında su ve çözücü bulunan komplekslerde suyun ve çözücünün metale nasıl bağlandığı termogravimetrik analiz yöntemleri ile belirlenecektir. Bu çalışma kısa zamanda yapılacaktır.



## 6. KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 9. Baskı, Hacettepe- Taş, 2000.
- [2] Kollenz, G., Ott, W., Ziegler, E., Peters, E.M., Peters, K., Von Schnering, H.G., Formacek, V. and Quast, H., 1984. Struktur der 1:1 addukte Von arylisocyaniden an furandion. *Liebigs Ann. Chem.*, 1137-1164.
- [3] Supuran, C.T. and Scozzafava, A., 2000. Carbonic anhydrase inhibitors- Part 94. 1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 867-874.
- [4] Bülbül, M., Saraçoğlu, N., Küfrevioğlu, Ö.İ., Çiftçi, M., Bile acid derivatives of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide as new carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis and investigation of inhibition effects, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2002, **10**, 2561-2567.
- [5] Maren, T.H. and Jankowska, L., 1985. Ocular pharmacology of sulfonamides : The cornea as barrier and depot. *Cur. Eye. Res.*, 4, 399.
- [6] Drew, J., 2000, *J. Science*. 287, 1960.
- [7] Owa, T. And Nagasu, T., 2000. *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10, 1725.
- [8] Günzler ve Böck, 1975; Williams ve Fleming, 1975; Weast 1980; Meritt ve Sertle, 1981; Silverstein ve ark., 1991; Balcı, 2000
- [9] Supuran, C.T. and Scozzafava, A., Carbonic anhydrase inhibitors- Part 94. 1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, **35**, 867-874.
- [10] Maren, T.H. and Jankowska, L., Ocular pharmacology of sulfonamides: *The cornea as barrier and depot. Cur. Eye. Res.*, 1985, **4**, 399.
- [11] Supuran, C.T. *Rev. Roum. Chim.*, 1992, **37**, 849.
- [12] Young, R. W.; Wood, K. H.; Eichler, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, **78**, 4649.
- [13] Kasımoğulları, R., Bülbül, M., *yayına hazırlanıyor*
- [14] Şener, A., 2002, Studies on the Reactions of Cyclic Oxalyl Compounds With Hydrazines or Hydrazones: Synthesis and Reactions of 4-Benzoyl-1-(3-Nitrophenyl)-5-Phenyl-1H-Pyrazole-3-Carboxylic Acid, *J. Heterocycl. Chem.* 39, 869-875.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [15] A.N.Kost and I.I. Grandberg "Progress in Pyrazole Chemistry" in "Advances in Heterocyclic Chemistry", A.R. Katritzky and A.J. Boulton, eds, Academic Press Inc., New York, 1966, p. 347-429.
- [16] M.Reynier, H.Theorell and J.SjovalI, *Chem. Abstr.*, 71, 67546s (1969).
- [17] L.K. Clay, W.D. Watkins, and R.C. Murphy, *Chem. Abstr.*, 87, 47894f (1977).
- [18] Akçamur, Y., Penn, G., Ziegler, E., Sterk, H., Kollenz, G., Peters, K., Peters, E.M., von Scnering, H.G., 1986. Reactionen mit cyclischen Oxalylverbindungen, XXIV. Zur Reaction von 4-benzoil-5-fenil-furan-2,3-dion mit phenyl hydrazonen bzw. Phenylhydrazin. *Monat. Chem.*, 117:231-245.
- [19] Joule, J.A., Mills, K. and Smith, G.F., 1995, *Heterocyclic Chemistry*, Stanley Thorns Ltd., 394-405.
- [20] Koyuncu, Ü.G., 2003, Metil Grubunun Pirazol Molekülünde Asit Katalizli Hidrojen Döteryum Değişimi Tepkime Hızlarına Etkisinin Teorik Olarak İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Eskişehir. 5-6.
- [21] Ziegler, E., Eder, M., Belegatis, C. and Prewedourakis, E., 1967. Reaktionen von.
- [22] Ött, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1976. Cyclocondensation von Oxalyl Chlorid mit 1,3-H Aktiven Carbonyl-verbindingen. *Synthesis*, No:8, 546.
- [23] Şener, A., 1997. Reactions with various Nucleophile of 4-benzoyl-1,5-diphenyl-pirazol-3-carboxylic acid, *J.Heterocycl.Chem.* 34, 221-224.
- [24] Kollenz, G., Ziegler, E., Ott, W. Und Igel, H., 1976. Zur reaction von furandion mit
- [25] Ziegler, E., Kollenz, G., Igel, H., 1971. Cycloadditionen nach Thermolyse Furandionen. *Monat. Chem.* 102; 1769.
- [26] Wentrup, C. And Kollenz, G., 1985. <sup>13</sup>C and <sup>17</sup>O-lakoling Studies of Novel Rearrangements with Dioxoheterocycles. *Synthesis and Applications of Izoitoically Labeled Compounds*, 515-516.
- [27] Wentrup, C., Winter, H.W., Gross, G., Netsch, K.P., Kollenz, G., Ott, W. Und Biedermann, A.G., 1984. Acyl and Thioacyl Ketenes. *Angew. Chem.*, Vol.23, No:10, 800-802.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)

- [28] Kollenz, G. ve Akçamur, Y., 1981. Cycloadditionen Nach Thermolyse Heterocyclischer Fünfring-dionen. İstanbul Üniv.Fen Fak.Mec., Seri C: 46.59-74.
- [29] Kollenz, G., Igel, H. und Ziegler, E.,1972.Synthesis Heterobicyclic Compounds.,679-680.
- [30] Kollenz, G., Ziegler, E., Ott, W., 1973. Synthesis of 5-benzoyl-6-phenyl-1,3-oxazinones.Organic Preparations and Procedures.Int., 5(6) : 261-264.
- [31] Ziegler, E., Kollenz, G. and Ott, W., 1973. Reaktionen von Furandion mit Schiffshen Basen.Synthesis,11:679-680.
- [32] Kollenz, G., Penn, G., Ott, W., Peters, K., Peters, E.M., Von Schnering, H.G., 1987.Heteroanalogous deazapurines via novel 4+2 cycloadditione. *Heterocycles*, 26:625
- [33] Penn, G., 1984.( Diss. Univ. Graz., P. 53 ff. Terpetsching E., 1986. Dipl. Univ. Graz. Sano T., Horiguchi Y., Toda J., Imafuku K., Tsuda Y., 1984). Reaktions offurandione with arylamin. *Chem. Pharm. Bul.*,32: 497.
- [34] Akçamur, Y., Altural, B.,Sarıpınar, E., Kollenz, G., Kappe, O., Peters, K., Peters, E.M. and Von Schnering, H.G., 1988.A Convenient Synthesis of Functionalized 1-H-Pyrimidine-2-Thiones.J.Heterocycl.Chem.,25:1419-1422.
- [35] Sönmez, M., *J. Polish, Cem.* 2003, **77**, 397,
- [36] Sönmez, M., Şekerci, M., *Synth. Rezct. Inorg. Met. Org. Chem.* 2003, **33** (10), 1747.
- [37] Sönmez, M., Şekerci, M., *Synth. Rezct. Inorg. Met. Org. Chem.* 2004, **34** (3), 485.
- [38] Kepler (Ed.), B.K., *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*, VCH, Weinheim, 1993, 369.
- [39] Wong, E., Giandomenico, C.M., *Chem. Rev.* 1999, **99**, 2451.
- [40] Clarke, M.J., Zhu, F., Frasca, D.R., *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 2511.
- [41] Gokhale, N., Padhye, S., Rathbone, D., Bilington, D., Lowe, P., Schwalbe, C., Newton, C., *Inorg. Chem. Commun.* 2001, **4**, 26-29.
- [42] Trofimenko, S., *Chem. Rev.* 1993, **93**, 943.



**KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)**

- [58] Sumalan, S.L.; Casanova, J.; Alzuet, G.; Borrás, J., Castineiras, A.; Supuran, C.T. *Inorg. Biochem.*, 1996, **62**, 31.
- [59] Supuran, C.T.; Almajan, G.L. *Main Group Met. Chem.*, 1995, **18**, 347.
- [60] Supuran, C.T. *Metal Based Drugs*, 1995, **2**, 327.
- [61] Supuran, C.T. *Metal Based Drugs*, 1995, **2**, 331.
- [62] Supuran, C.T.; Scozzafava, A. *J. Enz. Inhib.*, 1997, **12**, 37.
- [63] Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. *Metal Based Drugs*, 1997, **4**, 27.
- [64] Borja, P.; Alzuet, G.; Server-Carrio, J.; Borrás, J.; Supuran, C.T. *Main group Met. Chem.*, 1998, **21**, 279.
- [65] Alzuet, G.; Casanova, J.; Borrás, J.; García-Granda, S.; Gutierrez-Rodriguez, A.; Supuran, C.T. *Inorg. Chim. Acta*, 1998, **273**, 334.
- [66] Supuran, C.T., Scozzafava, A.; Saramet, I.; Banciu, M.D. *J. Enz. Inhib.*, 1998, **13**, 117.
- [67] Supuran, C.T.; Mincione, F.; Scozzafava, A.; Briganti, F.; Mincione, G.; Ilies, M.A. *Eur. J. Med. Chem.*; 1998, **33**, 247.
- [68] Supuran, C.T.; Scozzafava, A.; Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti, F.; Mincione, G.; Jitianu, M. *Eur. J. Med. Chem.*; 1999, **34**, 585.
- [69] Briganti, F.; Tilli, S.; Mincione, G.; Mincione, F.; Menabuoni, L.; Supuran, C.T. *J. Enz. Inhib.*; 2000, **15**, 185.
- [70] Mastrolerenzio, A.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. *J. Enz. Inhib.*, 2000, **15**, 517.
- [71] Ilies, M.A.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. *Metal Based Drugs*, 2000, **7**, 57.
- [72] Obata, N. and Takizawa, T., 1969. A Simple Synthesis Pirandion Derivatives (1). *Tetrahedron Lett.*, 3403.
- [73] Zeeh, B., 1968. Struktur der [2+1] addukte von arylisocyaniden an Furandion. *Chem. Ber.*, 101:1753

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devamı)**

- [74] Zeeh, B., 1969. Struktur der [2+1] Addukte von Alkylisocyaniden an Furandion. Chem. Ber.,102:678.
- [75] Ott, W., Terpetshing, E., Sterk, H., Kollenz, G., 1987. Struktur der cycloaddukte von alkylimien an furandion eine rinchtigstellung. *Synthesis*, 176-179.
- [76] Ott, W., Kollenz, G., Ziegler, E., 1975. Reaktionen von Furandion mit Schiffschen Basen. *Synthesis*, No: 7, 433-434.
- [77] Ott, W., 1976. Cycloadditionen von iminen furandion unter ringer weiterung. *Synthesis*, 478-479.
- [78] Pedregosa, J.C.; Casonova, J.; Alzuet, G.; Borrás, J.; Garcia-Granda, S.; Diaz, M. R.; Gutierrez- Rodriguez, A.; *Inorganica Chimica Acta*, 1995, **232**, 117-124.
- [79] Alzuet, G.; Ferrer-Llusar, S.; Borrás, J.; Server-Carrio, J.; Martinez-Manez, R.; *J. Inorg. Biochem.*, 1999, **75**, 189-198.
- [80] Kalender., S. Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Yüksek Lisans Tezi, 2007.
- [81] Bülbül., M. Erzurum Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Doktora Tezi, 2003.