

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**BAZI YENİ SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ, BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ VE KANTİTATİF YAPI – ETKİ
İLİŞKİLERİNİN (QSAR) DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mustafa DURGUN

KİMYA ANABİLİM DALI

**ŞANLIURFA
2014**

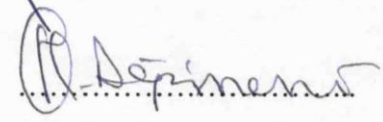
Prof. Dr. Hasan TÜRKMEN danışmanlığında, Mustafa DURGUN' un hazırladığı “**Bazı Yeni Sülfonamit Türevlerinin Sentezi, Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi ve Kantitatif Yapı – Etki İlişkilerinin (QSAR) Değerlendirilmesi**” konulu bu çalışma 13/06/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

İmza

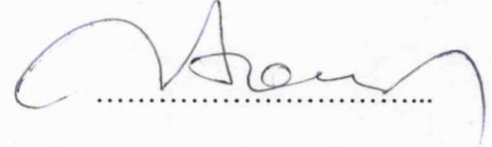
Danışman : Prof. Dr. Hasan TÜRKMEN



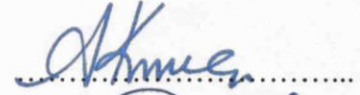
Üye : Prof. Dr. Mustafa DEĞİRMENÇİ



Üye : Prof. Dr. Murat KOCA



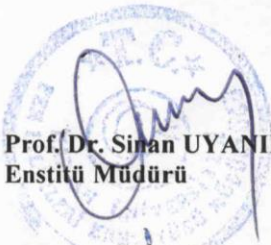
Üye : Prof. Dr. Ahmet KILIÇ



Üye : Prof. Dr. Nurten AKSOY



Bu Tezin Kimya Anabilim Dalında Yapıldığını ve Enstitümüz Kurallarına Göre Düzenlendiğini Onaylarım.



Prof. Dr. Sinan UYANIK
Enstitü Müdürü

**Bu Çalışma HÜBAK tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 12040**

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ÖZET | i |
| ABSTRACT | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | iv |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | v |
| SİMGELER DİZİNİ | vi |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR | 3 |
| 2.1. Enzimler | 4 |
| 2.2. Karbonik Anhidraz Enzimi | 7 |
| 2.2.1. Karbonik anhidraz enziminin metabolizmadaki yeri | 8 |
| 2.2.2. Karbonik anhidraz enziminin metabolizmadaki katalitik mekanizması | 11 |
| 2.3. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri | 13 |
| 2.3.1. Karbonik anhidraz inhibitörleri olan sülfonamidlerin etki mekanizması | 15 |
| 2.3.2. Karbonik anhidraz inhibitörü olan sülfonamidler | 17 |
| 2.4. Schiff Bazları | 22 |
| 2.4.1 Schiff bazlarının sentezi | 22 |
| 2.5. İmin Grubu İçeren Bileşiklerin NaBH ₄ ile İndirgenmesi | 26 |
| 2.6. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR) | 28 |
| 2.6.1. İlaç etken maddesi bileşikleri araştırma-geliştirme çalışmaları | 29 |
| 2.6.2. SAR (Yapı-Etki İlişkisi) ve QSAR (Kantitatif Yapı-Etki İlişkisi) | 31 |
| 3. MATERYAL ve YÖNTEM | 36 |
| 3.1. Materyal | 36 |
| 3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler | 36 |
| 3.1.2. Kullanılan kimyasallar | 36 |
| 3.1.3. Kullanılan cihazlar | 37 |
| 3.2. Yöntem | 38 |
| 3.2.1. İmin grubu içeren sülfonamidlerin sentezi için genel yöntem | 38 |
| 3.2.2. İmin grubu bileşiklerin (S ₁ -S ₁₁ ve H ₁ -H ₁₁) fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri | 39 |
| 3.2.3. Amin grubu içeren sülfonamidlerin sentezi için genel yöntem | 59 |
| 3.2.4. Amin grubu bileşiklerin (S _{1r} -S _{11r} ve H _{1r} -H _{11r}) fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri | 60 |
| 3.2.5. X ışını kırınımı (XRD) yöntemiyle kristal yapı analizi | 79 |
| 3.2.6. Karbonik anhidraz inhibisyon aktivitesi tayini | 79 |
| 3.2.7. Kantitatif yapı – etki ilişkilerinin (QSAR) değerlendirilmesi | 81 |
| 4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA | 85 |
| 4.1. Sülfonamid Türevlerinin Sentezi ve Fiziksel Özellikleri | 85 |
| 4.1.1. Sentez | 85 |
| 4.1.2. Sentezlenen bileşiklerin fiziksel özellikleri | 88 |
| 4.2. Sülfonamid Türevlerinin Spektroskopik Özellikleri | 91 |
| 4.2.1. IR Spektrumları | 91 |
| 4.2.2. ¹ H NMR Spektrumları | 95 |
| 4.2.3. ¹³ C NMR Spektrumları | 99 |
| 4.2.4. Kütle Spektrumları | 101 |
| 4.3. Elementel Analiz Verileri | 102 |
| 4.4. S-11 Bileşiğinin Kristal Yapı Analizi | 105 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.5. Karbonik Anhidraz İnhibisyon Aktivitesi Tayini | 109 |
| 4.6. Kantitatif Yapı – Etki İlişkilerinin (QSAR) Değerlendirilmesi | 120 |
| 5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER..... | 134 |
| KAYNAKLAR | 136 |
| ÖZGEÇMİŞ | 146 |
| EKLER..... | 148 |
| EK 1 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları | 148 |
| EK 2 Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H NMR Spektrumları | 171 |
| EK 3 Sentezlenen Bileşiklerin ¹³ C NMR Spektrumları | 193 |
| EK 4 Sentezlenen Bileşiklerin LC-MS/MS Spektrumları | 215 |

ÖZET

Doktora Tezi

BAZI YENİ SÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ, BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ VE KANTİTATİF YAPI – ETKİ İLİŞKİLERİNİN (QSAR) DEĞERLENDİRİLMESİ

Mustafa DURGUN

Harran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hasan TÜRKMEN
Yıl: 2014, Sayfa: 223

Bu çalışmada, sülfanilamid ve 4-(2-aminoetil)benzenesülfonamid ile sübstitue benzaldehit türevlerinin kondensasyon reaksiyonu sonucu imin sülfonamid türevleri (**S_I-S_{II}** ve **H_I-H_{II}**) sentezlenmiştir. İmin bileşiklerinin (**S_I-S_{II}** ve **H_I-H_{II}**) NaBH₄ ile indirgenme reaksiyonu sonucu amin sülfonamid türevleri (**S_{III}-S_{III}** ve **H_{III}-H_{III}**) elde edilmiştir. NMR spektrumları ve LS-MS/MS ile teyit edildiği gibi tüm sülfonamid türevleri yüksek verimde ve saflıkta elde edilmiştir. Tüm sentezlenen bileşiklerin yapısı elementel analiz, FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve Kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Ayrıca 4-[(4-(dimetilamino)benziliden)amino]benzenesülfonamid (**S_{II}**) bileşiğinin yapısı X-ışını kırınımı yöntemiyle aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşikler, insan karbonik anhidraz izoformları: sitosolik izoenzim hCA I ve II, ayrıca, transmembran tümör-bağlantılı izoenzim hCA IX ve XII karşı inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Genellikle yeni amin bileşikler, imin bileşikler ve kliniklerde kullanılan bileşikler ile kıyaslandığında daha yüksek inhibitör özelliği göstermiştir. Ayrıca sülfonamid türevlerinin, hCA IX izoenzimine karşı kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) araştırılmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Sülfonamid, İmin, İndirgenme, Karbonik Anhidraz İnhibitörleri, Qsar

ABSTRACT

PhD Thesis

SYNTHESIS OF SOME NEW SULFONAMIDE DERIVATIVES, INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES AND EVALUATION OF QUANTITATIVE STRUCTURE – ACTIVITY RELATIONSHIPS (QSAR)

Mustafa DURGUN

Harran University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Hasan TÜRKMEN
Year: 2014, Page: 223

In this study the derivatives of imine sulfonamide (**S_I-S_{II}** and **H_I-H_{II}**) were synthesised by condensation reaction of sulfanilamide and 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide with substituted benzaldehydes derivatives. The derivatives of amine sulfonamide (**S_{II}-S_{III}** and **H_{II}-H_{III}**) were prepared by reduction reaction of imine compounds (**S_I-S_{II}** and **H_I-H_{II}**) with NaBH₄. All the sulfonamide derivatives were obtained in high yield and purity as confirmed by NMR spectra and LC-MS/MS profile. The structures of all the synthesized compounds were identified by elemental analysis, FT IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and Mass Spectra. The structure of the 4-[(4-(dimethylamino)benzylidene)amino]benzenesulfonamide (**S_{II}**) was also determined by X-ray diffraction method. The derivatives of sulfonamides have been investigated as inhibitors of the human carbonic anhydrase (CA, EC 4.2.1.1) isoforms: the cytosolic isozymes hCA I and II, as well as, the transmembrane tumor-associated isozymes hCA IX and XII. Generally, the new amine compounds showed highest inhibitory properties against the isozymes compared to the imine and some of the clinically used compounds. Also, quantitative structure–activity relationships (QSAR) studies on the sulfonamide derivatives have been investigated to hCA IX isozym.

KEY WORDS: Sulfonamide, Imine, Reduction, Carbonic Anhydrase Inhibitors, Qsar

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının seçimi, planlanma ve yürütülmesinde, benden ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve hoşgörüsünden yararlandığım ve beni sabırla dinleyen, maddi ve manevi konuda hertürlü yardımda bulunan değerli hocam sayın Prof. Dr. Hasan TÜRKMEN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin hazırlanması sırasında bana gerek bilgi, gerekse maddi-manevi her konuda yardımlarını esirgemeyen bölümümüz öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet KILIÇ'a, tez izleme komitemde bulunan, bölümümüz öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa DEĞİRMENCİ' ye ve Adıyaman Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Murat KOCA'ya, Harran Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden Doç. Dr. Mahmut ULUSOY ve diğer öğretim elemanlarına teşekkür ederim.

Yaptığım çalışmada sentezlenen bileşiklerin, biyolojik aktivite değerlerinin ölçülmesinde yardımlarını esirgemeyen, İtalya - Florense Üniversitesi Kimya Bölümü'nden Prof. Dr. Claudiu T. Supuran ve Mariangela Ceruso' ya, QSAR (Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri) çalışmalarının yapılması ve değerlendirilmesinde yardımcı olan Akdeniz Üniversitesi Eğitim Fakültesi İlköğretim Bölümü Fen Bilgisi Eğitimi Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Erol EROĞLU'na ve Harran Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü öğretim elemanlarından Arş. Gör. Nuri YORULMAZ'a, X-Ray analizi için Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Ertan ŞAHİN'e, Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Tuncer HÖKELEK' e ve Aksaray Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Fen Bilgisi Eğitimi Anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Tuncay TUNÇ' a teşekkür ederim.

Ayrıca bize bu çalışmamız da maddi olarak destekte bulunan HÜBAK' a ve bugüne kadar hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme ve sevdiklerime teşekkürlerimi sunuyorum.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Şekil 2.1. Enzimin sübstrat'a etkisi | 5 |
| Şekil 2.2. Dönüşümlü yarışmasız inhibisyon | 6 |
| Şekil 2.3. Karbonik anhidraz enziminin (hCA II) aktif kısmının sulu çözeltide uygun geometrik şekli | 8 |
| Şekil 2.4. Doku da gerçekleşen iyon transferleri | 10 |
| Şekil 2.5. Karbonik anhidraz enzimi ile katalizlenen CO ₂ -hidrasyon reaksiyonu için katalitik mekanizma şeması..... | 12 |
| Şekil 2.6. Karbonik anhidraz enzimi ile CO ₂ ' nin katalitik hidrasyonu | 13 |
| Şekil 2.7. Karbonik anhidraz inhibitör mekanizmasının şematik gösterimi (A: Tetrahedral Yapı – Yerdeğiştirme; B: Trigonal-bipramit Yapı – Katılma) | 14 |
| Şekil 2.8. (A): KA IX / asetazolamit kompleksinin stereo gösterimi (Alterio ve ark., 2009); (B): Triazinil-sülfonamit / hCA II kompleksinin X-ray kristal yapısının gösterimi (Ceruso ve ark., 2013) | 16 |
| Şekil 2.9. Şekil 2.9. Bir sülfonamit bileşiği / hCA II kompleksinin gösterimi (Mincione ve ark., 2011) | 17 |
| Şekil 2.10. Kliniklerde kullanılan karbonik anhidraz inhibitörleri..... | 19 |
| Şekil 2.11. Schiff bazlarının sentezi için genel şema | 23 |
| Şekil 2.12. Schiff bazlarının indirgenmesi için genel mekanizma şeması..... | 27 |
| Şekil 2.13. İlaç etken maddesi bileşikleri araştırma- geliştirme yol şeması | 31 |
| Şekil 3.1. İmin grubu içeren sülfonamitlerin eldesi için genel reaksiyon..... | 38 |
| Şekil 3.2. Amin grubu içeren sülfonamitlerin eldesi için genel reaksiyon | 59 |
| Şekil 4.1. Birinci seri sülfonamitlerin (S₁-S₁₁ ve S_{1i}-S_{11i}) eldesi için genel reaksiyon | 86 |
| Şekil 4.2. İkinci seri sülfonamitlerin (H₁-H₁₁ ve H_{1i}-H_{11i}) eldesi için genel reaksiyon | 87 |
| Şekil 4.3. S-11 molekülünün ORTEP çizimi..... | 108 |
| Şekil 4.4. S-11 molekülünde moleküller arası H bağları..... | 108 |
| Şekil 4.5. Deneysel Ki'ye karşı Model 1' e göre hesaplanan Ki değerlerinin grafiği | 131 |
| Şekil 4.6. Deneysel Ki'ye karşı Model 2' e göre hesaplanan Ki değerlerinin grafiği | 131 |
| Şekil 4.7. Deneysel Ki'ye karşı Model 3' e göre hesaplanan Ki değerlerinin grafiği | 131 |
| Şekil 4.8. Deneysel Ki'ye karşı Model 4' e göre hesaplanan Ki değerlerinin grafiği | 132 |
| Şekil 4.9. Deneysel Ki'ye karşı Model 5' e göre hesaplanan Ki değerlerinin grafiği | 132 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Çizelge 4.1. Bileşiklerin (S_1-S_{11} ve $S_{1i}-S_{11i}$) fiziksel özellikleri | 89 |
| Çizelge 4.2. Bileşiklerin (H_1-H_{11} ve $H_{1i}-H_{11i}$) fiziksel özellikleri..... | 90 |
| Çizelge 4.3. Bileşiklerin (S_1-S_{11} ve $S_{1i}-S_{11i}$) FT-IR frekansları (KBr, cm^{-1})..... | 93 |
| Çizelge 4.4. Bileşiklerin (H_1-H_{11} ve $H_{1i}-H_{11i}$) FT-IR frekansları (KBr, cm^{-1}) | 94 |
| Çizelge 4.5. Bileşiklerin (S_1-S_{11} ve $S_{1i}-S_{11i}$) 1H -NMR kimyasal kayma verileri (δ , ppm)..... | 97 |
| Çizelge 4.6. Bileşiklerin (H_1-H_{11} ve $H_{1i}-H_{11i}$) 1H -NMR kimyasal kayma verileri (δ , ppm) | 98 |
| Çizelge 4.7. Bileşiklerin (S_1-S_{11} ve $S_{1i}-S_{11i}$) elementel analiz sonuçları..... | 103 |
| Çizelge 4.8. Bileşiklerin (H_1-H_{11} ve $H_{1i}-H_{11i}$) elementel analiz sonuçları | 104 |
| Çizelge 4.9. S_{11} bileşiğine ait kristalografik bilgiler | 106 |
| Çizelge 4.10. S_{11} bileşiğine ait hidrojen bağ geometrisi (Å , $^\circ$)..... | 106 |
| Çizelge 4.11. S_{11} bileşiğine ait geometrik parametreler (bağ uzunlukları (Å), bağ ve dönme açıları ($^\circ$))..... | 107 |
| Çizelge 4.12. Standart olarak kullanılan karbonik anhidraz inhibitörlerin inhibisyon sabitleri | 112 |
| Çizelge 4.13. (S_1-S_{11} ve $S_{1i}-S_{11i}$) bileşiklerinin inhibisyon sabitleri | 113 |
| Çizelge 4.14. (H_1-H_{11} ve $H_{1i}-H_{11i}$) bileşiklerinin inhibisyon sabitleri..... | 114 |
| Çizelge 4.15. Standart olarak kullanılan karbonik anhidraz inhibitörlerin seçicilik oranları | 117 |
| Çizelge 4.16. (S_1-S_{11} ve $S_{1i}-S_{11i}$) bileşiklerinin seçicilik oranları | 118 |
| Çizelge 4.17. (H_1-H_{11} ve $H_{1i}-H_{11i}$) bileşiklerinin seçicilik oranları | 119 |
| Çizelge 4.18. Sülfonamidlerin kantitatif yapı-etki analizleri (QSAR) modelleri | 121 |
| Çizelge 4.19. Model denklemlerde kullanılan moleküler diskriptörler (tanımlayıcılar) | 122 |
| Çizelge 4.20. Moleküllerin (S_1-S_{11} ve $S_{1i}-S_{11i}$) deneysel ölçülmüş ve 5 farklı modelle hesaplanmış biyolojik aktivite verileri..... | 125 |
| Çizelge 4.21. Moleküllerin (H_1-H_{11} ve $H_{1i}-H_{11i}$) deneysel ölçülmüş ve 5 farklı modelle hesaplanmış biyolojik aktivite verileri..... | 126 |
| Çizelge 4.22. Her bir molekül için modellerde yer alan moleküler tanımlayıcıların sayısal değerleri | 127 |
| Çizelge 4.23. Model 1 de yer alan moleküler tanımlayıcıların birbiri ile olan korelasyonu | 132 |
| Çizelge 4.24. Model 2 de yer alan moleküler tanımlayıcıların birbiri ile olan korelasyonu | 133 |
| Çizelge 4.25. Model 3 de yer alan moleküler tanımlayıcıların birbiri ile olan korelasyonu | 133 |
| Çizelge 4.26. Model 4 de yer alan moleküler tanımlayıcıların birbiri ile olan korelasyonu | 133 |
| Çizelge 4.27. Model 5 de yer alan moleküler tanımlayıcıların birbiri ile olan korelasyonu | 133 |

SİMGELER DİZİNİ

| | |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| CAE | Karbonik Anhidraz Enzimi (Carbonic Anhydrase Enzyme) |
| CAI | Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (Carbonic Anhydrase Inhibitors) |
| DFT | Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (Density Functional Theory) |
| hCA | İnsan Karbonik Anhidraz Enzimi (Human Carbonic Anhydrase Enzyme) |
| IC ₅₀ | Enzimin %50' sini İnhibe Eden İnhibitörün Molar Konsantrasyonu |
| IR | İnfrared Spektroskopisi |
| Ki | İnhibisyon Sabiti |
| LC/MS-MS | Kütle Spektroskopisi |
| NMR | Nükleer Manyetik Rezonans |
| QSAR | Kantitatif Yapı - Etki İlişkileri (Quantitative Structure-Activity Relationships) |
| XRD | X Işım Kırınımı (X-Ray Diffraction) |
| GİB | Göz İçi Basıncı |

1. GİRİŞ

Sülfonamidler, $-SO_2NH_2$ grubu içeren organik sülfür bileşikler olup, bakterilerin büyümesini önleyen antibakterial aktiviteye sahip, antimikrobiyal özellik gösteren bileşiklerdir (Domagk, 1935). Sülfonamidlerin keşfi insan kemoterapötik tarihinin önemli bir dönüm noktasıdır (Cribb ve ark., 1996).

1935 yılında prontosil adlı boyanın in vivo olarak aktif bir bileşik olan süfanilamid'e metabolize olduğu ve bu aktif bileşiğin farelerdeki streptokok enfeksiyonlarını önlediği bulunmuştur. Bu gelişmeyi, sırasıyla, 1939 ve 1941 yılında süfanilamid ve sülfadiazin'in tedaviye girmesi izlemiştir. Böylece sülfonamidler insanlarda sistemik bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi veya tedavisi için kullanılan ilk kemoterapötikler olma ünvanını almışlardır (Carey, 2003). 1935 yılından bugüne kadar, biyolojik aktivite özelliğinin iyileştirilmesi amacıyla yönelik olarak, daha etkili ve daha az toksisite olan çeşitli türevde sülfonamidler sentezlenmiştir.

$-SO_2NH_2$ fonksiyonel grubuna farklı grup ve süstitüentler takılarak elde edilen yeni sülfonamidler farklı enzimler için inhibitör özelliği göstermekte ve birçok hastalığın tedavisi için kullanılmaktadır. Örnek olarak, Glokom tedavisinde karbonik anhidraz inhibitörleri olarak kullanılan asetazolamid, dorzolamid bileşikler (Becker, 1954; Maren, 1995), HIV-I *aspartil proteas* inhibitörü olan ve AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan Amprenavir bileşiği (Adkins ve Faulds, 1998), Romatoid artrit (eklem rahatsızlığı) tedavisinde kullanılan Celecoxib bileşiği (Penning ve ark., 1997) halen ilaç olarak (sülfonamid türevleri halinde) kullanılmaktadır. Ayrıca sülfonamid türevleri bakteriyel enfeksiyonlar, hipertansiyon ve gut önlenmesi ve tedavisinde, antitümör, ağrı kesici, epilepsi, antifungal, antiülser, diüretik ve nörolojik rahatsızlıklarda ilaç ve antibiyotik olarak halen kliniklerde kullanılmaktadır (Supuran ve Scozzafava, 2001; Brzozowski ve ark., 2011; Rami ve ark., 2011; Isık ve Özdemir Kocak, 2006). Bu bileşikler, aynı zamanda önemli bir sitosolik izoenzim I ve II inhibitörleridir (Pastorekova, 2004).

Daha sonraları, biyolojik etkiye sahip moleküllerin fiziksel yapılarına bağlı olarak kimyasal ve biyolojik proseslerin açıklanmasına çalışılmıştır. Bu süreçte, biyolojik çevrede bazı benzer moleküllerin ilaç ve toksik eğilimlerine bağlı olarak birçok çalışmada molekülün fiziksel özellikleri ile biyolojik aktivitesi arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Hansch ve Fujita'nın (1964) geliştirmiş olduğu bir yöntemle moleküllerin fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasında bir ilişki olduğu ilk defa somut bir şekilde ortaya konulmuştur. Bundan sonra bilim adamları bir takım istatistiksel analiz yöntemleri kullanarak molekülün elektronik, sterik ve hidrofobik özellikleri ile biyolojik aktivitesi arasında ilişkiye dair çok sayıda çalışmalar yapmaya başlamışlardır. Genel olarak bunlara QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) çalışmaları denilmiş ve Türkçe'de ise bu çalışmalar "Kantitatif Yapı - Etki İlişkileri" çalışmaları olarak adlandırılmıştır (Akı-Şener ve Yalçın, 2003).

Yapılan bu çalışmada; sülfanilamid (4-Aminobenzen-sülfonamid) ve 4-(2-Aminoetil) benzen-sülfonamid ile değişik aromatik aldehitlerin reaksiyonundan imin bileşikleri ve bu bileşiklerin NaBH_4 ile indirgenmesinden de karşılık gelen amin bileşikleri sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, Kütle spektroskopisi ve elementel analiz yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Ayrıca 4-[(4-(dimetilamino)benziliden)amino]benzen-sülfonamid (**S₁₁**) bileşiğinin yapısı X-ışını kırınımı (XRD) yöntemiyle aydınlatılmıştır. Diğer taraftan elde edilen bileşiklerin insan karbonik anhidraz izoenzimleri'ne (hCA I, hCA II, hCA IX ve hCA XII) karşı inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Son olarak da, hCA IX izoenzimine karşı elde edilen biyolojik aktivite sonuçları ile moleküllere ait hesaplanmış fizikokimyasal parametreler kullanılarak kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) kurulmuştur.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Sülfonamidler, bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmış kemoteropitiklerdir (Domagk, 1935; Supuran ve Scozzafava, 2000, 2001, 2007). Daha sonraları biyolojik aktivite özelliğinin iyileştirilmesi amacıyla yönelik olarak çeşitli sülfonamid türevleri sentezlenmiştir. $-SO_2NH_2$ fonksiyonel grubuna farklı grup ve sübstitüentler takılarak elde edilen yeni nesil sülfonamidler farklı alanlarda biyolojik özellik göstermektedir.

Glokom, karbonik anhidraz enzimlerinin etkisiyle göz içi basıncının yükselmesi sonucu; görme sinirinin giderek zayıflamasına ve buna bağlı olarak fonksiyonel bozuklukların ve tahribatın ortaya çıkmasına ve böylece görme kaybına yol açan ciddi bir hastalıktır. Diğer bir deyişle papillada çukurlaşma ve atrofi (organların beslenme bozuklukları veya fonksiyon eksikliği sebebiyle hücrelerin hacminin veya sayısının azalması sonucu küçülmesi) ile görme alanında değişikliklere yol açan bir "optik nöropatidir" (Shields, 1987; Maren ve ark., 1983; Crick; 1977).

Karbonik anhidraz inhibitörleri (sülfonamid türevleri) karbonik anhidraz enziminin etkisini düşürerek, göz içi basıncın azalmasına yardımcı olur. İlk karbonik anhidraz inhibitörü olarak sülfonamid türevi olan sülfanilamid (**SLA**) bileşiğinin Mann ve Keilin (1940) tarafından kullanılması çok sayıda hastalığın tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan kapsamlı bir ilaç topluluğunun gelişmesine yol açmıştır.

Başlangıçta diüretik olarak kullanılan oral Karbonik Anhidraz İnhibitörleri`nin göz içi basıncını da azalttığı ilk kez 1954 yılında Becker tarafından bildirilmiştir. Yine aynı yıl glokom tedavisi için karbonik anhidraz inhibitörü olan Asetozolamid (Acetazolamide) (**AAZ**) sentezlenmiş olup ve halen glokom tedavisi için tablet olarak kullanılmaktadır (Becker,1954). İlk topikal karbonik anhidraz inhibitör olan Dorzolamid (**DZA**) 1995 yılında Maren tarafından sentezlenmiştir (Maren, 1995).

Şu anda kliniklerde kullanılan ve piyasada ilaç olarak satılan karbonik anhidraz inhibitörleri (Asetazolamit, Dorzolamit) sülfonamit türevleridir. 1998 yılında Türkmen tarafından Sheffield Üniversitesinde yapılan çalışmalarda biyolojik aktivitesi (*in vitro*) yüksek olan yeni karbonik anhidraz inhibitörleri sentezlenmiş ve halen Harran Üniversitesinde bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu konu ile ilgili olarak bugüne kadar yapılan çalışmalardan bazıları kaynaklar kısmında belirtilmiştir (Maren, 1995; Türkmen, 1998; Supuran ve Scozzafava, 2000; Sugrue, 2000; Chen ve ark., 2000, Türkmen ve ark. 2005; Durgun, 2005; Brzozowski ve ark., 2011; Rami ve ark., 2011).

Ayrıca AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan Amprenavir bileşiği (Adkins ve Faulds, 1998), Romatoid artrit (eklem rahatsızlığı) tedavisinde kullanılan Celecoxib bileşiği (Penning ve ark., 1997) halen ilaç olarak (sülfonamit türevleri halinde) kullanılmaktadır. Ayrıca sülfonamit türevleri antitümör, ağrı kesici, epilepsi ve nörolojik rahatsızlıklarda ilaç, pozitron emisyon tomografisi ve manyetik rezonans belirlenmesinde diagnostik teşhis metaryali, antiülser, diüretik ilaçların gelişmesinde yol gösterici ve antibiyotik olarak halen kliniklerde kullanılmaktadır. Tümör tedavisinde de halen klinik denemelerde sülfonamit türevleri olan asetazolamit, methazolamit, ethoxazolamit, diklorofenamit, dorzolamit ve brinzolamit kullanılmaktadır (Supuran ve Scozzafava, 2001; Isık ve Özdemir Kocak, 2006; Rami ve ark., 2011). Sülfonamitler, antibakteriyal ajanlar olarak dünyada çok yaygın kullanılmaktadır. Ayrıca sentezlenmiş olan sülfonamit türevlerinin kompleksleri de yapılmıştır. Bu konu ile de ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur (Arslan 2001; Ozbek ve ark., 2007).

2.1. Enzimler

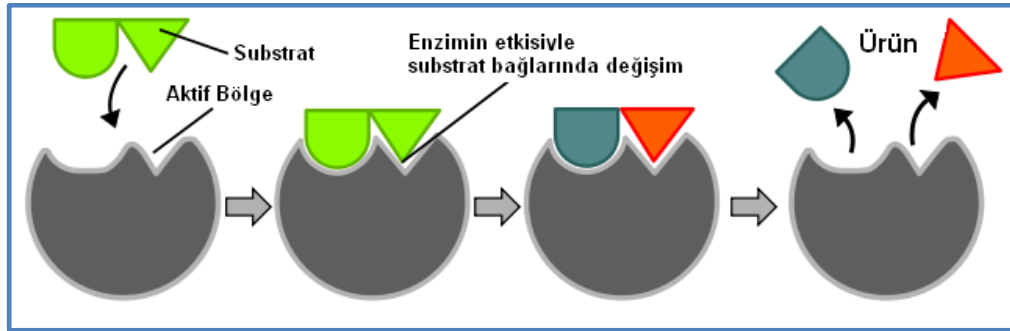
Enzimler, canlı organizmalardaki kimyasal reaksiyonları hızlandıran ve %100'lük bir ürün verimi sağlayan (hiçbir yan ürün oluşmasına fırsat vermeden) biyolojik (çoğunlukla Protein yapısında olan) katalizörlerdir. Vücuttaki tüm reaksiyonlar enzimler tarafından yürütülürler ancak bu tepkime sırasında yapısal değişikliğe uğramazlar. Enzimlerle katalizlenen reaksiyonların çoğu katalizlenmeyen

reaksiyonlara göre kat kat daha hızlıdır. Tipik olarak, her enzim molekülü saniyede 100 ile 1000 substrat molekülünü ürüne çevirme yeteneğine sahiptir. Enzimlerin büyük bir kısmının etki gösterebilmesi için protein yapılı olmayan bir kofaktöre gereksinimi vardır. Kofaktör, koenzim adı verilen organik bir bileşik veya metal iyonlu olabilir. Kofaktör olarak metal iyonu kullanan enzimlere metaloenzim denir (Keha ve Küfrevioğlu, 2004; Cammack ve ark., 2006).

Enzimde, substrata bağlanan ve tepkimeyi yürüten bölge aktif merkez (veya aktif bölge) olarak adlandırılır. Enzim bu bölge vasıtasıyla substratı ürüne dönüştürür. Aşağıdaki denklemde ve Şekil 2.1.'de enzimin substrata etkisi açık bir şekilde gösterilmektedir.



E: Enzim, S: Substrat, ES: Enzim-Substrat Kompleksi, P: Ürün



Şekil 2.1. Enzimin substrat'a etkisi

Enzimler;

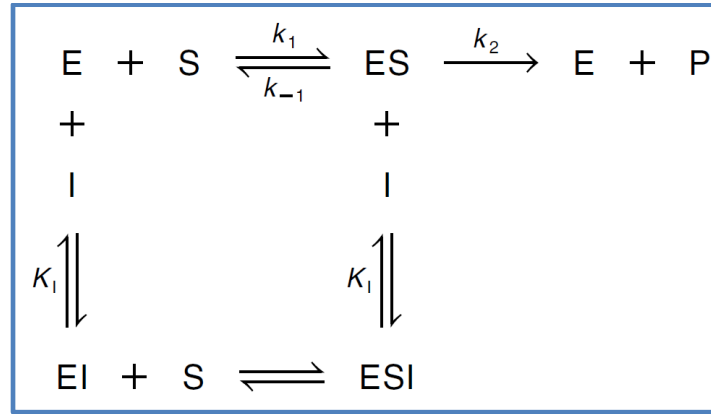
- Kimyasal tepkimelerden değişmeden çıkar; tekrar tekrar kullanılır. Bir süre sonra yapısı bozulan enzimler parçalanır ve hücrede yeniden üretilir.
- Genellikle çift yönlü çalışırlar.
- Her hücrede tepkime çeşidi kadar enzim çeşidi vardır.

Enzimler ileri ve geri tepkimeyi eşit derecede katalizler. Dengeyi değil, ona ulaşma hızını değiştirirler. Örneğin, karbonik anhidraz, substratların

konsantrasyonuna bağlı olarak tepkimesini her iki yönde de katalizleyebilir. Enzimlerin reaksiyon hızları bazı faktörler tarafından etkilenmektedir. Bu etkenler arasında substrat ve enzim konsantrasyonu, pH, sıcaklık, iyonik şiddeti, inhibitör ve aktivatör konsantrasyonu sayılabilir (Keha ve Küfrevioğlu, 2004; Cammack ve ark., 2006).

Enzim aktivitelerinin, bazı bileşikler tarafından azaltılması ve hatta yok edilmesi olayına inhibisyon adı verilir. Buna sebep olan bileşiklere de inhibitör denilir. İnhibitörler genellikle küçük molekül ağırlığına sahip bileşikler veya iyonlardır.

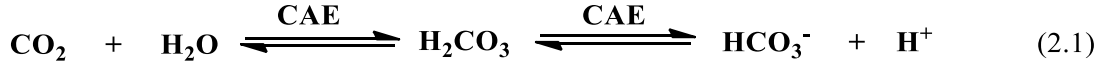
Bir inhibitörün enzime bağlanması bir substratın enzimin aktif bölgesine girmesini durdurabilir ve/veya enzimin kataliz yapmasını engelleyebilir. İnhibitör bağlanması tersinir (dönüşümlü) veya tersinmez (dönüşümsüz) olabilir. Dönüşümsüz inhibitörler genelde enzim ile reaksiyona girip onu kimyasal olarak değiştirir. Dönüşümlü inhibisyonunda, enzime inhibitör etkilemesi bir denge reaksiyonu şeklindedir (Şekil 2.2.). Sülfonamid grubu içeren karbonik anhidraz inhibitörleri dönüşümlü yarışmasız inhibisyon sınıfına girmektedir (Duffel ve ark., 1986).



Şekil 2.2. Dönüşümlü yarışmasız inhibisyon

2.2. Karbonik Anhidraz Enzimi

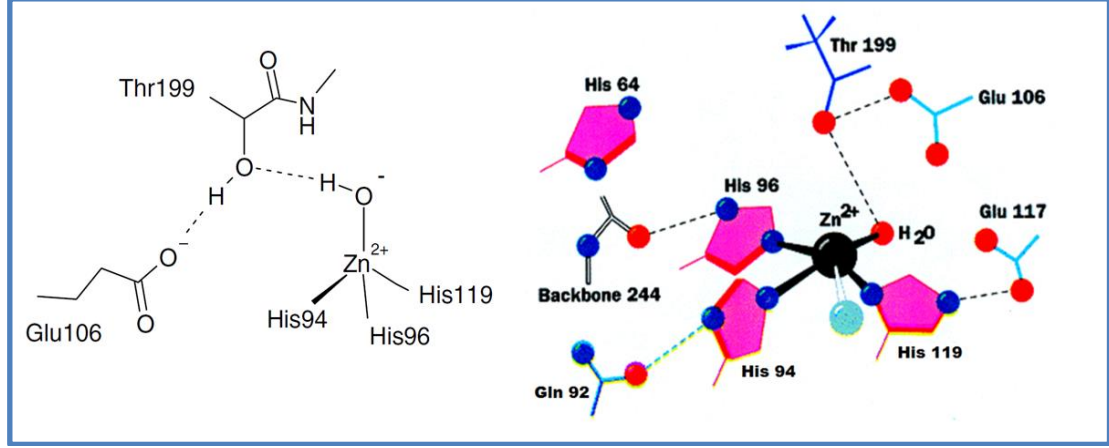
Karbonik Anhidraz (CA, EC 4.2.1.1) enzimi ilk defa 1933 yılında Roughton ve Meldrum tarafından insan eritrositlerinde bulunmuştur. Bu enzim CO₂ nin katalitik hidrasyonundan ve dehidrasyonundan sorumludur (Maren, 1967). CO₂ ve H₂CO₃ veya ortamın pH'sına göre HCO₃⁻ ve CO₃²⁻ iyonları arasında dönüşümleri katalizleyen bir enzimdir (Denklem 2.1). Ayrıca metalloenzimlerin bir üyesi olup eritrositler dahil birçok dokuda pH düzenleyici enzim olarak karakterize edilmiştir (Beydemir, 2000). Karbonik anhidraz enzimi Zn(II) tipi enzimlerinden en önemlilerinden biri olup, CO₂ nin hidrasyonunda çift yönlü etki yapar ve CO₂' yi bikarbonat iyonuna dönüştürür (Maren, 1967; Coleman, 1998).



Bir canlı türünde aynı reaksiyonu katalizleyen ve farklı kimyasal yapıya sahip enzimlere izoenzim denir. İnsanları da içine alan yüksek yapılı omurgalıların organlarındaki farklı doku ve hücrelerine yerleşmiş, 16 farklı karbonik anhidraz izoenzimi tespit edilmiş ve bağlı olduğu proteinlere göre de belirlenmiştir. Bu izoenzimlerin, katalitik etkinlik ve inhibitör bağlama özelliklerinde bazı önemli farklar bulunmaktadır. Bu izoenzimlerin hücre içindeki yerleşimleri de oldukça farklıdır; bu karbonik anhidraz izoenzimlerden CA, I, II, III, VII ve XIII olmak üzere beş tanesi sitozoliktir. CA-IV, CA-IX, CA XII ve CA XIV ise membrana bağlıdır. CA-VA ve VB mitokondriyal, CA-VI tükürük ve süt de salgılanır ve üç tanesi nonkataliktir (VIII, X, XI) (Supuran ve Scozzafava, 2001, 2007; Chegwidde ve ark., 2000; Pocker ve Sarkanen, 1979).

Karbonik anhidraz enziminin etken yeri onu çevreleyen His94, His96, His119 ve su molekülüne bağlı Zn(II) dir. CA enziminin reaksiyonlarının katalizinde, Zn⁺² iyonunun büyük önemi vardır. Yapılan X-ray kristalografî sonuçları, metal iyonunun bir H₂O veya OH⁻ iyonu ve üç histidin rezidüsü (His-94, His-96, His-119) tarafından üç azot atomuyla koordine edilen, aktif bölgedeki 15 Å⁰ derinliğindeki bir oyuğun tabanında olduğunu göstermektedir ve Zn(II)-H₂O/OH⁻ ise proteindeki diğer gruplara

(Thr 199, Glu 106) hidrojen bağlarıyla tutunmuş ve bir dolaylı kabuk oluşturmuştur (Şekil 2.3.) (Kimura, 1994; Supuran ve Scozzafava, 2001, 2007).



Şekil 2.3. Karbonik anhidraz enziminin (hCA II) aktif kısmının sulu çözeltide uygun geometrik şekli

2.2.1. Karbonik anhidraz enziminin metabolizmadaki yeri

Aktif bölgesinde Zn(II) iyonu bulunduran karbonik anhidraz enzimi, CO₂'nin su ile birleşmesini katalize eder ve oluşan H₂CO₃ kararlı bir bileşik olmadığından tamamına yakın bir kısmı iyonize olur. Böylece vücuttaki birçok dokuda bu iyonların birikimini sağlayarak, vücut sıvılarının dengelerinin kurulmasında da son derece önemlidir. Ayrıca, bu tür enzimler, çok sayıda prokaryot ve ökaryotlarda bulunur ve solunum, metabolik karbondioksit'in taşınması ve fotosentez gibi çok önemli fonksiyonlara sahiptir (Supuran ve Scozzafava, 2001, 2007).

Eritrositlerde hCA I izoenzimi yanında hCA II izoenzimi de bulunmaktadır. Bu izoenzimlerin en önemli fonksiyonu ise, doku kılcal damarlarında, metabolizma ürünü olan CO₂'i H₂CO₃'e, akciğer pulmoner kapilerde ise H₂CO₃'i CO₂'e dönüştürmesi reaksiyonunu katalizleyerek solunum olayında yer almasıdır.

hCA II ve hCA IV izoenzimleri, göz lensi, kornea ve silyer epitelyumda bulunmaktadır. Glokom hastalığı tedavisi için yapılan araştırmalar sonucunda gözdeki hCA II izoenziminin önemi anlaşılmıştır. Son yıllarda hCA XII izoenziminin de glokomda da etkili olduğu bulunmuştur (Liao ve ark., 2003). Göz retinasında

bulunan hCA II enzimi göz içi basıncı oluşumunun başlıca sorumlusudur. Glokom hastalığı, yüksek göz içi basıncından (intraocular pressure, IOP veya GİB) ileri gelmekte ve dönüşümsüz körlüğe neden olabilmektedir. Göz içi basıncı'nın tek kontrol noktası göz içi sıvısıdır (humor aköz). Karbonik anhidraz enziminin humor aközün salgılanmasında uyarıcı etkisi vardır. Bu enzimin inhibisyonu ile siliyer epitelinin salgı aktivitesi % 25–30 oranında azalmaktadır (Renzi ve ark., 2000). Glokomlu hastalarda, göz içi basıncını düşürmenin en etkili yolu hCA II enzim aktivitesini engellemektir. Bu amaçla basta asetazolamit (**AAZ**) olmak üzere aromatik/heterosiklik sülfonamid bileşikler uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (Supuran ve Scozzafava, 2000, 2001, 2003, 2007).

hCA IX, hCA XII, hCARP VIII gibi bazı izoenzimler, onkojenez (tümör oluşumu) ve tümör ilerlemesinde rol almakta, tümörlerde çok bol miktarda bulunmaktadır. Rahim boynu, göğüs, mesane ve küçük olmayan hücreli akciğer kanserlerinde, hCA IX ve hCA XII enzimlerinin etkisiyle (asitlenmesi sonucu), kanserli hücrelerin buldukları doku dışında doğrudan ya da kan-lenf damarlarıyla başka bölgelere sıçramaktadır. Ayrıca bu enzimler mide-bağırsak mukozası ve mide-bağırsak ile ilgili dokularda da mevcuttur (Cecchi ve ark., 2004; Supuran ve Scozzafava, 2000, 2001, 2007).

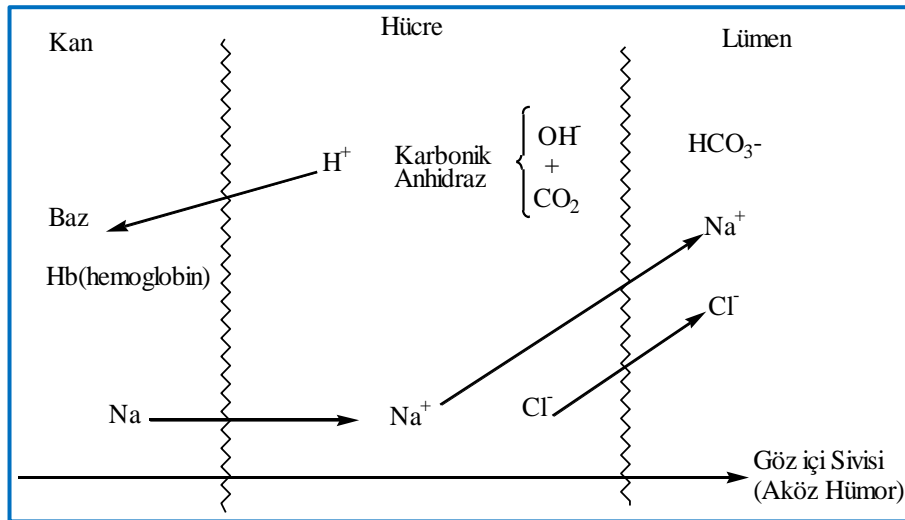
Karbonik anhidraz izoenzimleri, seker hastalığı, yağ, üre, tümör oluşumuna yol açan etkenler ve çok zehirli çeşitli patojenlerin gelişmesini içine alan fizyolojik ve patolojik süreçlerle ilgili olan geniş bir enzim ailesidir. Diüretikler ve antiglokom ilaçlarının yanı sıra, hCA inhibitörlerinin, yeni anti-obezite, anti-kanser ve antienfeksiyon ilaçları olarak kullanımındaki önemi son yıllarda yaygın bir biçimde vurgulanmaktadır. Kırmızı kan hücrelerinde de bu reaksiyon gerçekleşir ve pH'sının 7.4'de dengelenmesini sağlayarak doğal bir tampon çözelti gibi çalışır. Böbreğin alkalileri tasarruf etmesini, asidi, idrar çıkarmasını ve böylece ekstraselüler sıvının asit-baz dengesinin korunmasını sağlar (Supuran ve Scozzafava, 2000, 2001, 2007).

Gözde korpus siliyare'de hümör aközün oluşumu karbonik anhidraz enzimi tarafından sağlanır. Enzimin inhibisyonu hümör aköz salgılanmasının azalmasına ve

böylece göz içi basıncı yüksek hastalarda bu basıncının normale dönmesini sağlar. Mide de salgı hücrelerinde H^+ meydana gelmesi karbonik anhidraz enziminin etkisiyle CO_2 nin katalitik hidratasyonu sonucu olmaktadır. Fakat mide salgı hücrelerindeki karbonik anhidraz izoenzim türü, asetazolamit ve benzeri ilaçlar tarafından belirgin derecede inhibe edilemezler.

Aynı durum göz içindeki korpüs siliare cisminde görülmektedir. Gözdeki hücrelerden Na , HCO_3^- iyonlarıyla hümör aköza taşınır. Bu olay ozmotik basınçla olmaktadır. Ozmotik basıncın dengesini sağlamak için su molekülleri de hücrelerden hümör aköza geçerler. Bu iki bölge arasında hümör aköz tarafında üretimine dayalı yükselişten kaynaklanan dengesizlik olursa (yaklaşık $0,2$ mikrolitre min^{-1} mmHg) göz içi basıncında (GİB) bir yükselme olmaktadır (Maren, 1967).

Omurgalılarda, bu enzimlerin fizyolojik fonksiyonları son 70 yıldır geniş bir şekilde incelenmektedir. Metalloenzimlerin bu büyük ailesi hakkında hala geniş bir bilgiye sahip olunamamış ve işleyişi tam olarak bilinmemektedir. Sistemin basitleştirilmiş uyarlaması aşağıdaki şekilde verilmiştir (Şekil 2.4.). Bu sistem beyin ve omurilikte ki sıvıda ve pankreasta gerçekleşen olaya oldukça benzemektedir (Drance ve Neufeld, 1984; Supuran ve Scozzafava, 2001, 2007).



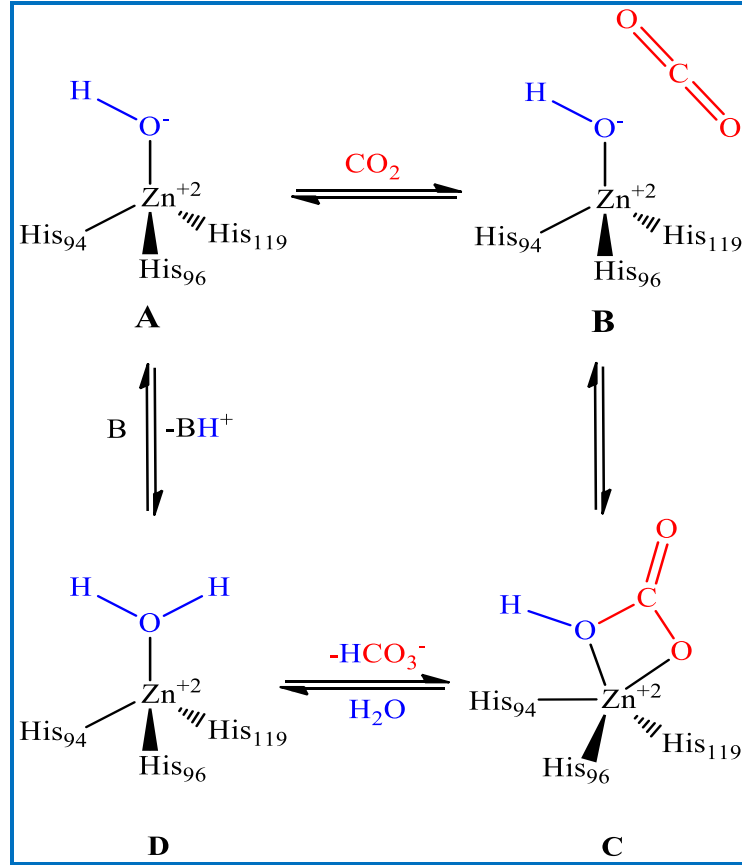
Şekil 2.4. Doku da gerçekleşen iyon transferleri

2.2.2. Karbonik anhidraz enziminin metabolizmadaki katalitik mekanizması

Son yetmiş yıldır yapılan çalışmalar sonucu, karbonik anhidraz enziminin katalitik mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda; bu enzimin metabolizmada son derece önemli olması, çözelti ortamında kararlı olması ve uygun şartlar altında aktivitesi kaybolmadan uzun süre bekletilmesi gibi özelliklere sahip olduğu anlaşılmıştır. Karbonik anhidraz enzimi, Zn(II) iyonu ve ona bağlı bir su veya hidroksil grubu ihtiva etmektedir. Ayrıca aktif bölge yakınındaki amino asitler, proton verici ve proton gradiyenti oluşturacak şekilde düzenlenmişlerdir (Supuran ve Scozzafava, 2001, 2007)

Karbonik anhidraz hidrolizleyici etkisine sahip bir enzimdir (Maren ve ark., 1983). Çinkoya (Zn(II)) bağlı H₂O, Glu-106 rezidüsünün karboksilat grubuna sırayla köprü oluşturan Thr-199 rezidüsünün hidroksil grubuyla, hidrojen bağı etkileşimleri sonucu tutunmaktadır. Bu etkileşimler, çinko bağlı su moleküllerinin nükleofilitesini arttırmakta ve molekül nükleofilik atak için uygun bir yerdeki (hCA II için; enzimin etrafında bölgede bulunan Val121, Val143 ve Leu198) CO₂ molekülüne doğru hareket etmektedir (Supuran ve Scozzafava, 2001, 2003, 2007; Lindskog, 1997).

Karbonik anhidraz enziminin hidroliz mekanizması 1997 yılında Lindskog tarafından yapılan bir derleme çalışmasında detaylı olarak incelenmiştir. Karbonik anhidraz enziminde bulunan Zn(OH)₂ ve H₂O'nun CO₂'ye nasıl etki ettiği Şekil 2.3., 2.5. ve 2.6.' da verilen genel formül ve reaksiyon denklemleri üzerinde daha iyi anlaşılacaktır (Briganti ve ark., 1997; Supuran ve Scozzafava, 2003, 2007).

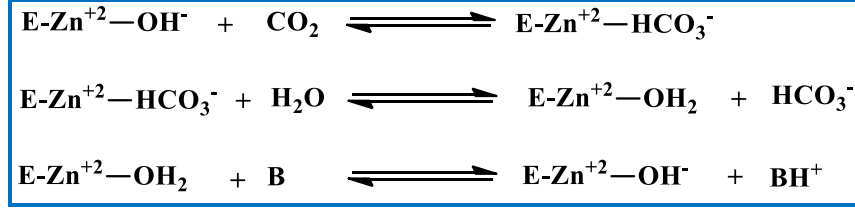


Şekil 2.5. Karbonik anhidraz enzimi ile katalizlenen CO₂-hidrasyon reaksiyonu için katalitik mekanizma şeması

Başlama basamağında Histidin-64 Zn(II)'ye su molekülü üzerinden bağlanmaktadır. Zn(II)'ye bağlı su molekülünde bulunan bir proton, Histidin-64 proteinine geçmekte ve ikinci aşamada ise ortamdaki kuvvetli baz Histidin-64 de bulunan protonu koparmaktadır (A). Oluşan Zn(OH)⁻ (hidroksil ligandı, güçlü nükleofilik yapısıyla) CO₂'ye çok hızlı etki eder ve geçiş halini oluşturur (B). Bu geçiş halinden sonra bikarbonat iyonu içeren ürün kompleksi oluşur (C). Son olarak ürün kompleksinde bulunan HCO₃⁻ su ile çok hızlı bir şekilde yer değiştirir ve çözeltiliye geçer. Bunun sonucunda, Zn(II) iyonuna su molekülü bağlanır ve bu da enzimin asit formuna dönüşmesini sağlar (D). Bu olay metabolizmada devamlı olmaktadır.

Yukarıda açıklamaya çalıştığımız karbonik anhidraz enziminin katalitik reaksiyon mekanizması basitçe, aşağıda Şekil 2.6.'da verilen birkaç reaksiyon

basamağı üzerinden gerçekleşmektedir (Pocker ve Stone, 1967, Supuran ve Scozzafava, 2007; Lindskog, 1997).



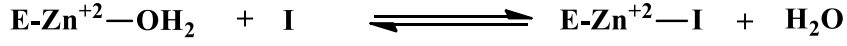
Şekil 2.6. Karbonik anhidraz enzimi ile CO₂' nin katalitik hidrasyonu

2.3. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

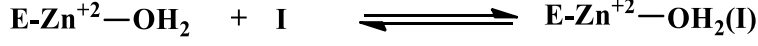
Karbonik anhidraz enzimi, hidrataz aktivitesi yanında esteraz aktivitesine de sahiptir, ancak fizyolojik açıdan hidrataz aktivitesi daha önemlidir. Bu sayede organizmanın asit-baz dengesinin düzenlenmesinde bu enzim önemli rol üstlenir. Bu dengenin bozulduğu durumlarda, örneğin göz içi tansiyonunda, tümör oluşumu ve ilerlemesinde, karbonik anhidraz enzim aktivitesine inhibitörler ile müdahale edilerek enzim aktivitesini azaltmak sıklıkla uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bu açıdan karbonik anhidraz inhibitörleri klinik olarak önemli bileşiklerdir (Supuran ve Scozzafava, 2001, 2007; Lindskog, 1997).

Karbonik anhidraz inhibitörleri iki sınıfta incelenmektedir. Bunlardan birincisi, trigonal bipramit yapısıyla enzimin metal kısmıyla kompleks yapmış anyonlar ve ikincisi, tetrahedral yapıdaki çinko ligandı tarafından süstitüe edilmesiyle enzimin Zn(II) iyonuna bağlanan dallanmamış sülfonamidlerdir (Şekil 2.7.). Sülfonamid grubundan(SO₂NH₂) bir proton ayrılarak oluşan iyonik yapı hali (SO₂NH⁻), azot atomu üzerinden karbonik anhidraz izoenziminin Zn(II) iyonuna tetrahedral yapı ile bağlanmaktadır.

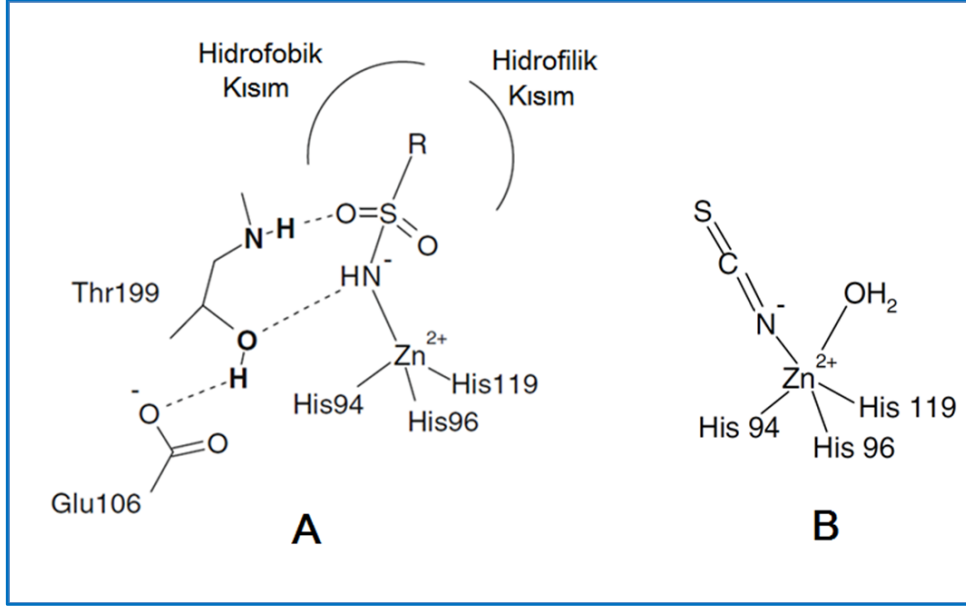
Aşağıdaki denklemde görüldüğü gibi, tetrahedral yapıda yer değiştirme reaksiyonu olurken, trigonal-bipramit yapıda katılma reaksiyonu gerçekleşmektedir (Supuran ve Scozzafava, 2001, 2007; Lindskog, 1997; Stams ve Christianson, 2000).



(Tetrahedral Yapı – Yerdeğiştirme)



(Trigonal-bipramit Yapı – Katılma)

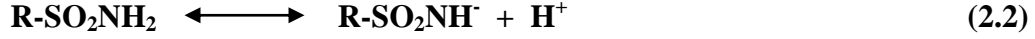


Şekil 2.7. Karbonik anhidraz inhibitör mekanizmasının şematik gösterimi (A: Tetrahedral Yapı – Yerdeğiştirme; B: Trigonal-bipramit Yapı – Katılma)

Karbonik anhidraz inhibitörleri, kimyasal olarak sülfonamid bileşiklerinin türevlerini oluşturan ilaçlardır. Glokom hastalığında, inhibitörler, doğrudan karbonik anhidraz enzimine etki etmek suretiyle, bu enzimi inhibe ederek ve daha düşük bir oranda asidoz oluşturarak hüner aköz salgılanmasını azaltarak göz içi basıncını (GİP) düşürürler. Karbonik anhidraz inhibitörleri, sistematik olarak hastalara verildiklerinde akut glokomların kısa süreli tedavisinde fayda sağlarlar da, uzun süreli kullanımlarda genellikle yüksek görme kaybı riski taşıyan hastalar için kullanımı uygundur (Orağlı, 2001).

Karbonik anhidraz enziminin en güçlü organik inhibitörleri, R-SO₂NH₂ yapısına sahip aromatik veya heterosiklik sülfonamid bileşikleridir. Sülfonamidlerin

en çarpıcı özelliklerinden birisi, Şekil 2.7. ve aşağıdaki reaksiyon denklemi incelendiğinde daha iyi anlaşılacaktır (Denklem 2.2).



Sülfonamitlerin, kolaylıkla iyonik yapı kazanmaları enzim üzerine inhibisyon etkisi için son derece önemlidir. Sülfonamitlerin enzimle etkileşmesi, öncelikle R-SO₂NH⁻ bileşiğindeki N atomunun karbonik anhidraz enziminin aktif bölgesinde bulunan Zn(II) ile iyonik bir bağlanması ile olurken, ikinci olarak da hidrofobik etkileşmelerle inhibitörün enzimin diğer kısımlarına bağlanması ile bu etkileşme tamamlanmış olur (Şekil 2.7.). Sülfonamit grubu içeren bileşiklerin, karbonik anhidraz enzimine güçlü bir şekilde bağlanması ve enzimin aktivitesini düşürmesi (inhibitör özellik göstermesi), bu iki etkinin toplamının bir sonucudur (Lindskog, 1997; Maren, 1987; Maren ve Conroy, 1993, Arslan, 2001; Supuran ve Scozzafava, 2001, 2007).

2.3.1. Karbonik anhidraz inhibitörleri olan sülfonamitlerin etki mekanizması

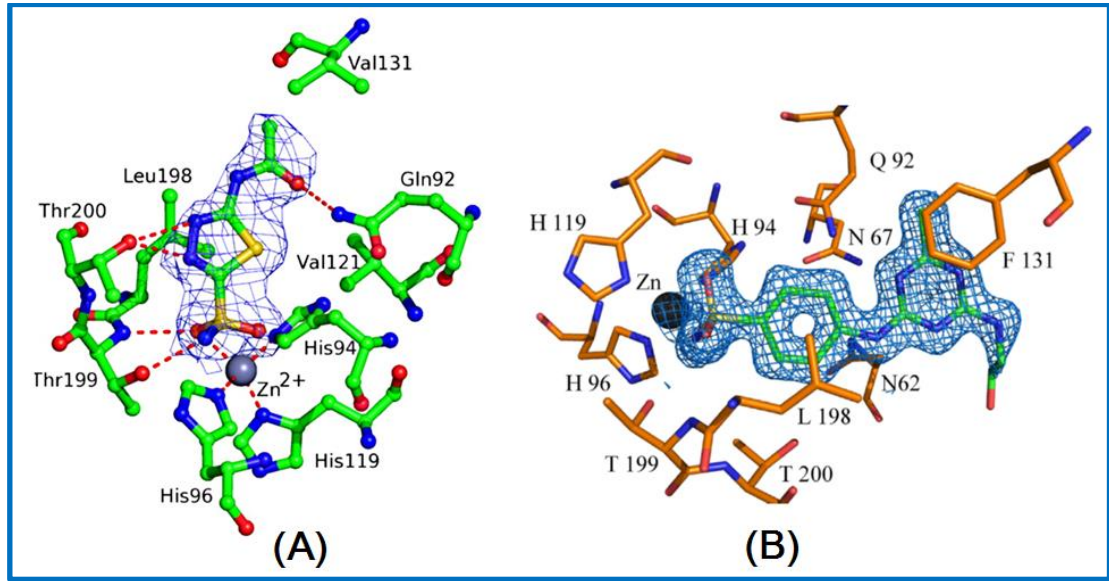
Zn(II) iyonuna koordine olmuş aromatik veya heterosiklik sülfonamit bileşiğinin (R-SO₂NH₂), enzimin Zn(II) iyonuna direk ve onun etrafında bulunan Thr199 ile hidrojen bağı yaparak tetrahedral bir yapıda bağlanması inhibitör etkinliği bakımından oldukça önemlidir.

Sülfonamit grubu içeren bu tür inhibitörlerin, karbonik anhidraz izoenzimlerine (hCA I, II ve IV) bağlanması konusunda yapılan X-ray kristalografik yapı çalışmalarında; sülfonamit grubundan bir proton ayrılması sonucunda oluşan -SO₂NH⁻ grubu, (i) enzimin Zn(II) ile koordine olmuştur. (ii) -SO₂NH⁻ grubundaki NH ise Glu106'nın karboksilat grubuna köprü oluşturan Thr199'un hidroksil grubuyla, hidrojen bağı etkileşimleri sonucu tutunmaktadır. (iii) -SO₂NH⁻ grubunun oksijen atomlarından biride Thr199 omurga yapısında bulunan NH ile H bağı yapmaktadır. Bu yapı enzim ile inhibitörün yaptığı en kararlı konformasyondur

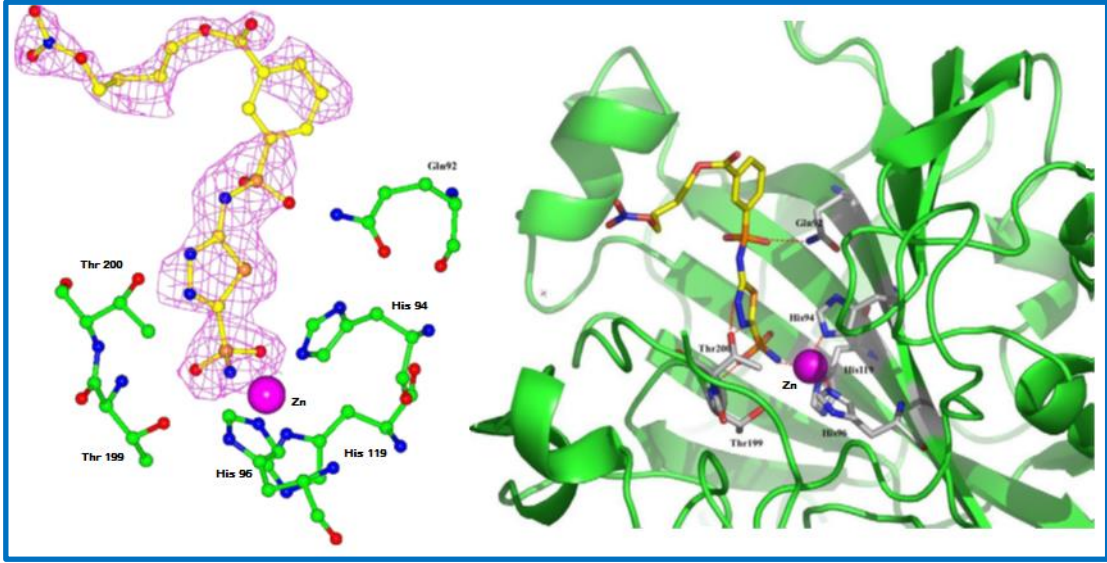
(Şekil 2.7. ve 2.8.) (Roughton ve Booth,1946; Supuran ve ark., 2003; Supuran ve Scozzafava, 2001, 2007).

Sülfonamitlerin kuvvetli şekilde karbonik anhidraz enzimini tutması karbonik anhidrazdaki aktif yerin sülfonamidin farklı kısımlarıyla çok yönlü etkileşmesinin bir sonucudur. Karbonik anhidraz enzimi ve sülfonamitlerin oluşturduğu komplekslerin kristal yapısı, sülfonamit gruplarının Zn(II) iyonlarıyla bağlanma düzenini açık bir şekilde göstermektedir (Şekil 2.8. ve 2.9.).

Cecchi ve ark. (2004), Alterio ve ark. (2009), Ceruso ve ark. (2013), Mincione ve ark. (2011), Supuran ve ark. (2003) Supuran ve Scozzafava, (2001, 2007)' nin yaptığı çalışmalar incelendiğinde, karbonik anhidraz enzimi ile inhibitör olan bazı sülfonamit bileşiklerinin yaptığı kompleksler, XRD yapıları ve üç boyutlu yapı çizimleri ile daha iyi anlaşılmaktadır (Şekil 2.8. ve 2.9.).



Şekil 2.8. (A): KA IX / asetazolamid kompleksinin stereo gösterimi (Alterio ve ark., 2009); (B): Triazinil-sülfonamid / hCA II kompleksinin X-ray kristal yapısının gösterimi (Ceruso ve ark., 2013)



Şekil 2.9. Şekil 2.9. Bir sülfonamid bileşiği / hCA II kompleksinin gösterimi (Mincione ve ark., 2011)

Krebs'in (1948) açıklamasına göre, $-SO_2NH_2$ grubunda farklı gruplar içermeyen (dallanmamış) aromatik ve heterosiklik sülfonamidler en güçlü ve seçici inhibitörlerdir. Sülfonamidin inhibitör etkisini, herhangi bir N-dallanmış kısmı düşürürken, etkin bir inhibitör etkisi için $-SO_2NH_2$ grubunun dallanmamış olması kabul edilir ki, bu grup enzimin Zn(II) iyonuna direkt olarak bağlanmaktadır, büyük olasılıkla etkinliğini düşük olmasının sebebi aktif yerin sterik engel tarafından kısıtlanmasıdır ((Lindskog ve Silverman, 2000; Coleman, 1998; Maren, 1967).

2.3.2. Karbonik anhidraz inhibitörü olan sülfonamidler

Karbonik anhidraz inhibitörü olan sulfanilamid (SLA)'nin Mann and Keilin (1940) tarafından keşfi, ilaç olarak kullanılabilecek yeni bileşiklerin sentezi için bilimsel anlamda bir dönüm noktası olmuştur. Örneğin, glokom tedavisinde enzim inhibitörü olarak kullanılan, sülfonamid bileşikler, antihipertansiyon ve diüretik tipi ilaçlar, antitiroit ilaçları, hipoglisemik sülfonamidler ve yeni tip antikanser ilaçlarıdır (Supuran ve ark., 2003; Supuran ve Scozzafava, 2001, 2007).

Aromatik veya heterosiklik halkalı $-SO_2NH_2$ yapısındaki sülfonamid bileşiklerinin 74 yıl önceki keşfinden bu yana karbonik anhidraz enzimine karşı

güçlü inhibe etkisi olduğu görülmüştür (Maren, 1967; Mann ve Keilin 1940; Supuran ve Scozzafava, 2000, 2003).

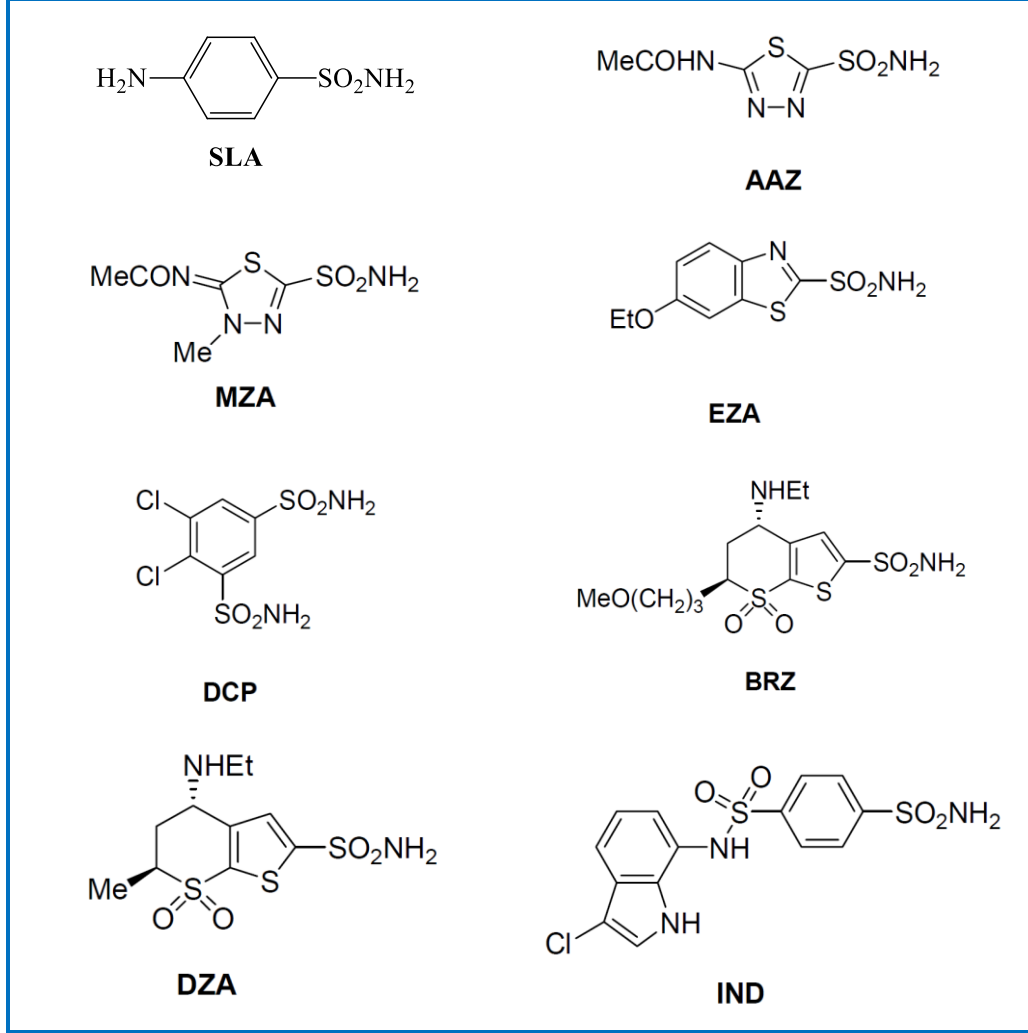
Dört sistematik sülfonamid bileşiği karbonik anhidraz inhibitörü olarak uzun zamandır kliniklerde antiglokom ilaçları olarak kullanılmaktadır. Bunlar; asetazolamit (**AAZ**), methazolamit (**MZA**), ethokszolamide (**EZA**) ve diklorofenamide (**DCP**) dir. Daha sonra, tümörlerin tedavisi için antikanser ilaç olarak, indisulam da (**IND**) (N-(3-kloro-7-indolil)-1,4-benzendisülfonamid, E7070) bu gruba katılmıştır (Şekil 2.10.) (Supuran ve Scozzafava, 2000, 2003; Supuran, 2003).

Sistemik inhibitörler, yükselen göz içi basıncını (GİP) düşürmekte kullanılır. Bu inhibitörler, karbonik anhidraz enzimlerini (hCA II, hCA IV ve hCA XII) inhibe etmesiyle, HCO_3^- oranında bir azalma sağlar. Bu yüzden humor aköz salgılanmasında % 25-30 azalma sağlandığından, bu inhibitörler glokom hastalığı tedavisinde kullanılırlar. Fakat bu inhibisyon, gözden daha çok diğer dokulardaki CA enzimlerini de etkilediğinden, oldukça büyük yan etkilere sahip olmaktadır (Maren, 1967, Supuran ve Scozzafava, 2000).

Karbonik anhidraz inhibitörleri enzimi etkileyerek yüksek göz içi basıncını düşürürken, diğer dokulardaki hCA izoenzimlerinin inhibe olmaması için, göze lokal uygulanabilecek ilaçlara ihtiyaç duyulmuştur. Bu sebepten dolayı, karbonik anhidraz enzimi inhibitörlerinin lokal kullanımı 1989 yılında ortaya atılmış ve bu inhibitörlerin iyi tolere edildiği, göz içi basıncını düşürmede etkili olduğu görülmüştür.

1954 yılından beri sistemik yolla kullanılan asetazolamit, metazolamit, ethoksozolamit ve diklorfenamit lokal bir etkiye sahip değildir (Supuran ve ark., 2000). İlk topikal karbonik anhidraz inhibitör olan Dorzolamit (**DZA**) 1995 Yılında Maren tarafından sentezlenmiştir (Maren, 1995). 1998'de Aicon firması tarafından % 1' lik konsantrasyonda Azopt ticari adıyla tedaviye sunulmuş olan Brinzolamit (**BRZ**) ise diğer topikal karbonik anhidraz inhibitörlerindedir. Brinzolamit de, dorzolamit

gibi hCA II izoenzimini bloke ederek hümör aköz yapımını azaltan bir diğer topikal olarak kullanılan sülfonamid türevi bir ilaçtır (Silver, 2000; Mincione ve ark., 2011).



Şekil 2.10. Kliniklerde kullanılan karbonik anhidraz inhibitörleri

Sülfonamidler insanlarda glokom gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmakla birlikte bazı türevlerinin birçok tümör hücrelerinin büyümesini engelleyen güçlü inhibitörler olduğu da belirlenmiştir (Sugrue, 2000; Supuran ve Scozzafava, 2000, 2002, 2007; Supuran ve ark., 2003). Sülfonamidler'in metabolizmada birçok etkilerinin yanında, düşük maliyet, düşük toksisite ve mükemmel aktiviteye sahip olmaları da önemlidir. Gelişen teknoloji ve yapılan çalışmalar ile bu önemli gelişimler ortaya çıkmaktadır. Bizim burada üzerinde hedeflediğimiz ve çalışma yaptığımız konu, glokom veya tümör tedavisi için kullanılan ve karbonik anhidraz

enzimine karşı inhibitör özelliği gösteren sülfonamid grubu taşıyan yeni bileşikleri sentezlemek ve bu bileşiklerin in vitro biyolojik aktivitelerini incelemek ayrıca yapı ile aktivite arasında ki ilişkiyi araştırmaktır.

Poulsen ve ark. (2005), 4-karboksibenzensülfonamidlerin allil ester türevlerini sentezlemişler ve bovin karbonik anhidraz II (bCA II) ye karşı inhibitör aktivitelerini (Ki: 4.7-9.3 nM) incelemişlerdir.

Smaine ve ark. (2008), bir seri 2-süstitüe-1,3,4-thiadiazol-5- sülfamid bileşiklerini sentezlemişler ve karbonik anhidraz izoformlarından sitozolik CA I ve CA II ve membran bağlantılı CA IV ve mitokondriyal CA VA ve VB üzerinde inhibitör etkinliklerini incelemişlerdir.

Carta ve ark. (2009), sülfanilamid veya metanilamid'in fenol veya aminle reaksiyonu sonucu bir seri diazenilbenzensülfonamid bileşikleri sentezlemişler ve karbonik anhidraz izoenzimlerine (hCA I, hCA II, hCA IX ve hC XII) karşı inhibitör etkinliklerini incelemişlerdir. Elde ettikleri bu bileşikler sitozolik izoformlardan hCA I ve hCA II' ye karşı orta veya düşük dereceli inhibitör aktivitesi gösterirken transmembrana bağlı tümör bağlantılı izoformlar olan hCA IX ve hCA XII' ye karşı çok iyi (Ki: 3.5-63 nM) aktivite göstermişlerdir. Ayrıca bu inhibitörlerin hCA IX' un hCA II üzerindeki seçicilik oranlarına bakıldığında (15-104) bu bileşiklerin tümör bağlantılı izoenzim üzerinde seçici olduğu görülmektedir.

Brzowski ve ark. (2010), bir seri 1- substituted 1,4-dihidro-4-okso-3-piridinsülfonamid bileşiklerini sentezlemişler ve karbonik anhidraz enzimi olan dört izoenzim (hCA I, hCA II, hCA IX ve hC XII)' e karşı inhibitör etkinliklerini incelemişlerdir. Sentezlenen bu bileşikler, hCA I' e karşı 1.09-12.1 µM, hCA II' e karşı 50.5-172 nM, hCA IX' e karşı 5.2-118 nM, hCA XII' e karşı 8.7-381 nM aralığında Ki değerleri bulunmuştur. İçindeki bazı bileşiklerin kliniklerde kullanılan inhibitörlerden daha etkili olduğu görülmüştür. Yine aynı yıl, Brzowski ve ark. (2010), yaptığı başka bir çalışmada 4-substituted-3-piridinsülfonamid bileşikleri sentezlemiş ve karbonik anhidraz enzimlerine (hCA I, hCA II, hCA IX ve hCXII)' e

karşı inhibitör etkinliklerini incelemişlerdir. Benzer bir çalışma da Brzozowski ve ark. (2011), tarafından yapılmıştır.

Kaya ve ark. (2012), yeni dioksoakridin sülfonamid bileşiklerini, halkalı 1,3-diketon, sulfanilamide (4-aminobenzensülfonamid) ve aromatik aldehytlerden sentezlemiş ve karakterize etmiştir. Ayrıca eritrosit hücrelerinden elde edilmiş hCA I ve hCA II üzerinde inhibitör etkilerini hidrataz ve esteraz yöntemlerle incelemiştir.

Ceruso ve ark. (2013), siyanuril florür ile sülfanilamid yada 4-aminoetilbenzensülfonamid bileşiklerinin reaksiyonuyla süstitüe olmuş flor içeren triazinilbenzensülfonamid bileşiklerini sentezlemişler ve daha sonra amin, aminalkol, amino asit yada amino asit esterleriyle bu bileşikleri çeşitlendirmişlerdir. Ayrıca, karbonik anhidraz enzimi olan dört izoenzim (hCA I, hCA II, hCA IX ve hC XII)' e karşı inhibitör etkinliklerini incelemişlerdir.

2.4. Schiff Bazları

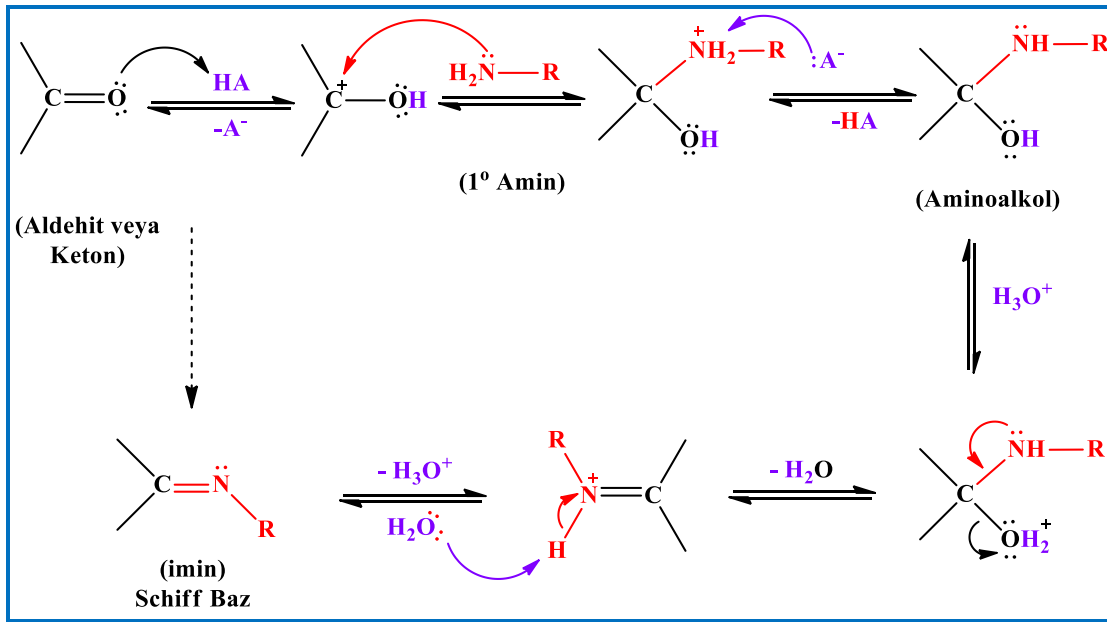
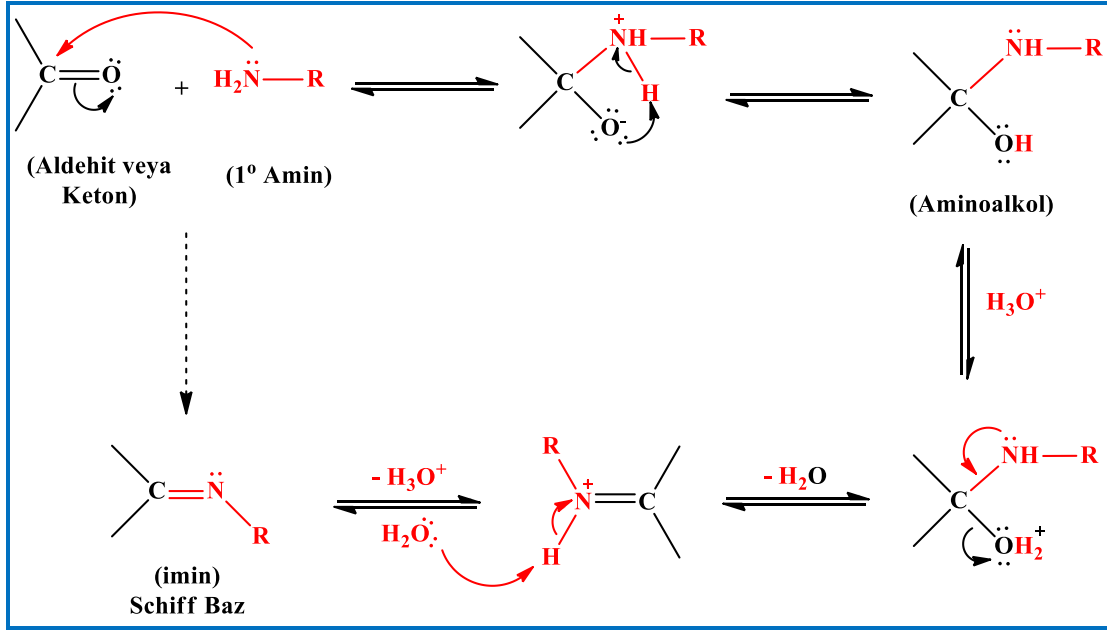
Schiff bazları, primer (birincil) aminler ile aldehit veya ketonların kondenzasyonundan elde edilen, yapılarında karakteristik C=N çift bağı bulunduran ve bundan dolayı da “imin” veya “azometin” bileşikleri olarak da adlandırılan bileşiklerdir. Kaynaklarda, bu bileşiğin ilk defa 1869’da Alman kimyacı Hugo Schiff tarafından sentezlendiği (Schiff, 1869), ligand olarak ise 1930’larda Pfeiffer ve arkadaşları tarafından kullanıldığı belirtilmiştir (Pfeiffer ve ark., 1931).

Schiff bazları $R-CH=N-R_1$ genel formülüyle gösterilirler. Burada R ve R_1 alkil veya aromatik gruplarının türevleridir. Schiff bazları iyi azot donör ligandı ($-C=N$) olarak da bilinmektedir. Schiff bazlarının oluşum reaksiyonlarında asit katalizör olarak kullanılırsa, reaksiyon daha hızlı gerçekleşir. Aksi takdirde reaksiyon yavaşlar. Burada asit su molekülünün ayrılması için gereklidir. Schiff bazları, tepkimeye giren karbonil bileşiğinin aldehit veya keton olmasına bağlı olarak aldimin veya ketimin olarak isimlendirilebilir (Fessenden ve Fessenden, 1990; Solomons ve Fryhle, 2002).

2.4.1 Schiff bazlarının sentezi

Yukarıda da belirtildiği üzere, schiff bazları, primer amin grubu içeren bileşiklere, aromatik veya alifatik aldehit veya keton bileşiklerinin katılarak, su ayrılması sonucu elde edilen bileşiklerdir.

Karbonil bileşikleriyle primer (birincil) aminlerin reaksiyonundan elde edilen Schiff bazlarının oluşum mekanizması iki basamaklıdır. Birinci basamakta, birincil aminle karbonil grubunun kondenzasyonundan bir karbinolamin ara bileşiği meydana gelir (nükleofilik aminin, kısmi pozitif yük taşıyan karbonil karbonuna katılması, sonra azotun bir proton kaybetmesi ve oksijene bir proton bağlanması). İkinci basamakta ise bu karbinolamin ara bileşiğinin dehidratasyonu sonucunda “imin” veya “azometin” bileşikleri oluşur (Şekil. 2.11.).



Şekil 2.11. Schiff bazlarının sentezi için genel şema

Aromatik aldehitler düşük sıcaklıkta ve uygun bir çözücü ortamında birincil aminlerle kolayca reaksiyona girerler. Aromatik aldehitlerin aromatik aminlerle kondensasyonunda, para pozisyonunda elektron çekici bir grubun aldehitte bulunması halinde reaksiyon hızının arttığı, aminde bulunması halinde ise reaksiyon hızının azaldığı tespit edilmiştir. Aromatik aldehitler ile oluşan N-süstitüe imin bileşiklerinde ikili bağ içeren karbon atomu üzerinde bir veya iki aromatik grubu

bulduğundan dolayı, bu bileşikler rezonans nedeniyle kararlıdır. Ayrıca, azot atomu üzerinde alkil grubu yerine aril grubu içeren bileşikler daha da kararlıdır.

İmin bileşiklerinin oluşturulmasında katalizör olarak kuvvetli asitlerden kaçınılmalıdır. Çünkü zayıf asitlerle (genelde, formik asit veya asetik asit) iyi sonuçlar alınabilmektedir (Kasumov ve ark., 2005; Subudhi ve ark., 2007; Carradori ve ark., 2013; Kılıç ve ark., 2014). Çünkü zayıf asitlerle reaksiyonda karbokatyon oluşur ve oluşan karbonil grubunun elektrofil gücü artar. İmin oluşumu çok düşük ve çok yüksek pH'da yavaştır ve genel olarak pH 4 ve 5 arasında en hızlı gerçekleşir. Eğer imin oluşumu için önerilen mekanizma dikkate alınırsa neden asit katalizörün gerekli olduğu daha iyi anlaşılabilir. Önemli basamak, protonlanmış oksijenin bir su molekülü kaybederek iminyum iyonu haline geldiği basamaktır. Asit, alkol grubunu protonlayarak, zayıf ayrılan bir grubu (-OH), iyi ayrılan bir gruba (H₂O) çevirir. Eğer hidronyum (H₃O⁺) iyonu derişimi çok yüksekse tepkime daha yavaş ilerler, çünkü birincil aminin kendisi de önemli oranda protonlanır ve bu da ilk basamakta gerekli nükleofil derişimini azaltacak bir etkidir. Hidronyum iyon derişimi çok az ise, tepkime yine yavaşlar; çünkü protonlanmış aminoalkol derişimi azalır. En uygun koşul 4-5 arasındaki bir pH değeridir (Fessenden ve Fessenden, 1990; Solomons ve Fryhle, 2002).

Aldehitler birincil aminlerle kolayca Schiff bazı verebildikleri halde, ketonlardan Schiff bazı elde edilmesi oldukça zordur. Ketonlardan Schiff bazı elde edebilmek için reaksiyon sırasında açığa çıkan su ile azeotrop oluşturan bir çözücü seçilmesi, katalizör seçimi, uygun pH aralığı ve uygun reaksiyon sıcaklığının seçimi gibi çok sayıda faktörün dikkate alınması gerekir. Aldehitler ile kıyaslandığında, ketonlarda bulunan ekstra karbondan dolayı karbonil üzerinde elektron yoğunluğu artmakta ve ketonun karbon atomu daha az elektrofilik olmaktadır. Bu yüzden, ketonlar aldehitlere göre reaksiyona girme yatkınlığı daha azdır ve imin bileşikleri elde edilirken genellikle aldehitler tercih edilir. (Patai, 1970; Fessenden ve Fessenden, 1990; Solomons ve Fryhle, 2002; Gökçe, 2009).

Ul-Hassan ve ark. (2001), sülfanilamit ve salisilaldehit'den elde edilmiş Schiff bazı ligandının Co(II), Ni(II) ve Cu(II) komplekslerini sentezleyerek hCA I, hCA II ve hCA IV izoenzimlere karşı inhibitör etkinliklerini incelemiştir. En iyi aktifliği, Co(II) ve Cu(II) komplekslerinin hCA II' ye karşı (Ki: 15-39 nM) ve hCA IV' e karşı (Ki: 72-108 nM) gösterdiğini bulmuşlardır.

Coombs ve ark. (2005), sülfanilamit yada aminobenzothiazol ve salisilaldehit'den elde edilmiş bileşiklerin Pd(II) komplekslerini sentezleyerek bu bileşiklerin *Aspergillus niger* ve *Aspergillus flavus* üzerinde antifungal özelliklerini incelemiştir.

Lin ve ark. (2008), iki seri (4-benzilidenamino- ve 4-feniliminomethyl-) benzensülfonamit türevlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin *cyclo-oxogenase* (COX) enzimleri olan COX-1 ve COX-2' ye karşı inhibitör aktivitelerini incelemiştir. Ayrıca bu enzimlere karşı seçicilik oranlarını da araştırmışlardır.

Mohamed ve ark. (2008), mikrodalga yöntemiyle bir seri sülfanilamit Schiff bazı bileşiği sentezlemiş ve göğüs ve akciğer tümörlerine karşı antitümör aktivitelerini de incelemiştir.

Khalil ve ark. (2009), sülfanilamit ile p-dimetilaminobenzaldehit'in kondenzasyonu sonucu elde edilen 4[(4-dimetilaminobenziliden)amino] benzensülfonamit bileşiğini bir asit baz indikatörü olarak kullanılmasını araştırmışlardır.

Chohan (2009), Chohan ve ark. (2012), Chohan ve Shad (2012), sülfonamit grubu içeren bileşikleri ve bu bileşiklerin Cu (II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II) komplekslerini de sentezlemişlerdir. Ayrıca bu ligand ve komplekslerin antibakteriyal, antifungal, sitotoksik ve antimikrobiyal gibi biyolojik aktif özelliklerini de incelemiştir.

2.5. İmin Grubu İçeren Bileşiklerin NaBH_4 ile İndirgenmesi

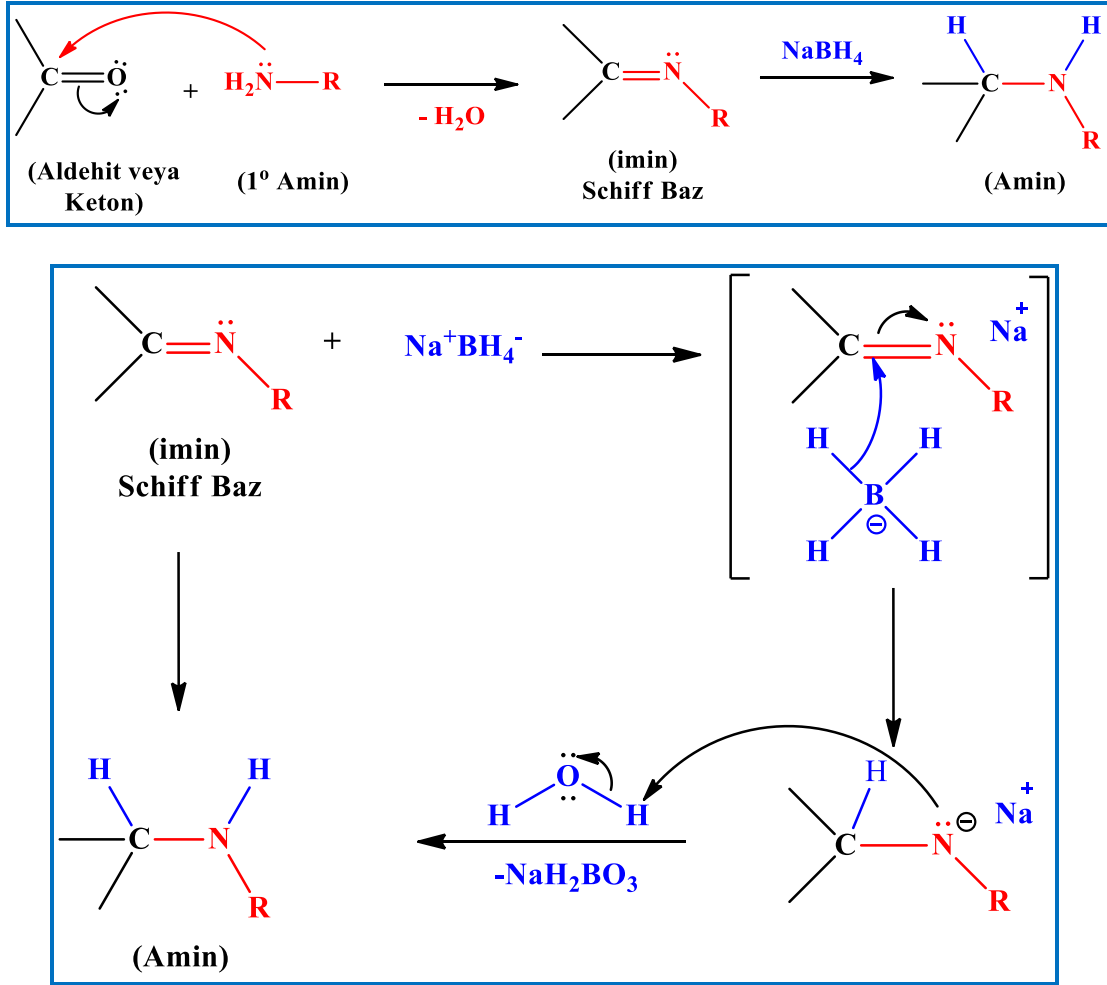
Birincil aminler ile aldehit veya ketonların kondenzasyonundan elde edilen Schiff bazlarının indirgenmesi sonucu sekonder amin bileşikleri oluşur. Buna, indirgen aminasyon (aynı zamanda indirgen alkilasyon olarak da bilinir) denir. Bu, aminleri oluşturmak için en önemli yol olarak kabul edilir ve ilaç sektöründe kullanılan aminlerin çoğu bu şekilde yapılır (Warren ve Wyatt, 2008).

Burada; amin oluşumu iki adımda gerçekleşmektedir. Birinci adımda imin grubu oluşmakta, ikinci adımda ise, aynı reaksiyon ortamında imin grubunun indirgenmesi ile amin bileşiği elde edilmektedir. Bu şekilde yapılan deneylerde, daha karmaşık yapılar sentezlemek için gereken zaman ölçüsü de azalmaktadır. Çözücü ve tepken madde az kullanılan ve atom ekonomik olan böyle reaksiyonlar, çevre dostu ve düşük maliyetlidir.

Sodyum tetrahidroborat olarak da bilinen sodyum borohidür, NaBH_4 formüllü bir inorganik bileşiktir. Genellikle beyaz katı toz halinde bulunan bu bileşik, laboratuarda ve teknik ölçekte, kimya alanında geniş bir uygulama alanı bulan, çok yönlü bir indirgendir (Touchette, 2006; Warren ve Wyatt, 2008).

NaBH_4 (sodyum borhidür) den daha az reaktif olan $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ (sodyum siyanoborhidür) ve $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (Sodyum triasetoksihidroborat) gibi hafif indirgeyici maddeler de bulunmaktadır. Bu nedenle, genel olarak baştan aldehit ve amin ihtiva eden bir karışıma ilave edilebilir ve sadece elde edilen imin bileşiği ile reaksiyona girerler, aldehit ile reaksiyona girmezler. Bu nedenle, bu reaktifler, kemo-seçici indirgeme ajanına örnektir (Touchette, 2006).

Aldehit veya ketonların kondenzasyonundan elde edilen imin grubu içeren bileşiklerin indirgenmelerine ilişkin genel reaksiyon denklemi Şekil 2.12.'de gösterilmiştir. (Touchette, 2006; Esteves-Souza, 2004).



Şekil 2.12. Schiff bazlarının indirgenmesi için genel mekanizma şeması

Carradori ve ark. (2013), değişik diaminler ve salisilaldehit türevleri ile bir seri salen tipi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşikleri NaBH₄ ile indirgeyerek karşılık gelen sekonder aminlere dönüştürmüşler ve daha sonra karbonik anhidraz izoenzimlerine (hCA I, hCA II, hCA IX ve hC XII) karşı inhibitör etkinliklerini incelemişlerdir.

Brooker ve ark. (2003), 6-diformilpiridazine ve iki mol *o*-aminophenol ile bis fenol pridazine içeren Schiff bazı sentezlemiş ve NaBH₄ ile indirgeyerek karşılık gelen sekonder amin elde etmişlerdir.

Billman ve Deesing (1957), N-benzilidineanilin tipi Schiff bazlarının NaBH₄ ile indirgenmesinde, benzen halkasına bağlı olan nitro, kloro gibi grupların

etkilenmediğini, sadece imin gruplarının indirgenmediğini ve karşılık gelen sekonder amine dönüştüğünü bulmuşlardır.

Kılıç ve ark. (2014), 3,5-di-tert-butilsalisilaldehit ve 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin'in reaksiyonu sonucu oluşan Schiff bazını NaBH_4 ile indirgeyerek karşılık gelen amin'e dönüştürmüş ve bu salen / salan tipi ligantların $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ve BPh_3 ile bor komplekslerini sentezlemiş ve aromatik ketonların hidrojen transferi ile karşılık gelen alkol türevlerine dönüştürülmesinde katalizör özelliklerini incelemişlerdir.

2.6. Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR)

İnsanlığın korkulu rüyası haline gelen kolera, sifilis (frengi), sıtma gibi birçok bulaşıcı hastalığın tedavisi, 20. yüzyılın ilk yarısında bulunan antimalaryal ilaçlar, sülfanilamidler, penisilin ve diğer bazı antibiyotik ve antibakteriyel bileşiklerle gerçekleşmiştir. Akı-Şener ve Yalçın'ın (2003) ifade ettiği gibi; 1900' lü yıllardan itibaren araştırmacılar, yeni ilaç olabilecek bileşiklere ulaşabilmek için elde edecekleri bileşiklerin moleküler yapıları ile biyolojik etkileri arasında rol oynayan ilişkileri tanımlama çalışmalarına ilgi duymaya başlamışlardır. Zaman içerisinde bu çalışmalar geliştirilerek, bileşiklerde kantitatif yapı-etki ilişkilerinin çözümlenmesine aracı olan çeşitli teknikler ortaya çıkarılmıştır.

Geliştirilen bu teknikler,

1. Yeni ilaç etken maddesi olan kimyasal bileşikler geliştirme,
2. Daha ideal etkili bileşiklere ulaşma,
3. Etki mekanizmalarını tanımlayabilme, şeklinde sıralanabilir.

Günümüzde, bilgisayar destekli olarak ilaç etken madde ile yapı-etki ilişkilerinin çözümlenmesine yardımcı olan bu teknikleri başlıca iki grupta toplamak mümkündür (Akı-Şener ve Yalçın, 2003).

1. Kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) analiz teknikleri. (Matematiksel yöntemleri medisinal kimyaya uygulayan ve kantitatif yapı-etki ilişkilerini (QSAR) geliştiren Hansch ve Fujita, Free ve Wilson bu döneme imzalarını atan araştırmacılar olmuşlardır.)
2. Üç boyutlu moleküler modelleme teknikleri.

Özgün bir ilacın araştırılması ve geliştirilmesi çalışmalarında, emek, zaman ve yatırım maliyetlerini en aza indirebilmek amacıyla birçok yeni teknikler geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam edilmektedir. Geliştirilen bu tekniklerle, araştırma harcamalarını daha ekonomik düzeyde tutabilecek yeni yaklaşımlar üretilmeye çalışılmaktadır. Diğer taraftan, bu uygulamalar, çeşitli bilim dalları arasındaki koordinasyonu da arttırarak, multidisipliner araştırmaları zorunlu hale getirmiştir.

Orijinal bir ilacın tasarımı, sentezi ve piyasada yer alabilmesi birbirini takip eden üç temel süreçten başarılı bir şekilde geçilmesi sonucunda mümkün olabilmektedir. Bu sürecin tümü göz önüne alındığında, orijinal bir ilacın ortaya çıkışında mutlak gereksinim duyulan ve en önemli basamağı oluşturan, özgün ilaç etken maddesi bileşiklerin tasarımı ve eldesi ile ilgili çalışmaların rolü ve önemi daha iyi anlaşılacaktır (Akı-Şener ve Yalçın, 2003).

2.6.1. İlaç etken maddesi bileşikleri araştırma-geliştirme çalışmaları

Akı-Şener ve Yalçın'ın 2003 yılında yazdıkları kitapta, ilaçların ortaya çıkışı ile ilgili olarak çok önemli tespitlerde bulunmuşlar ve ilaç etken maddesi bileşikleri araştırma- geliştirme yollarını şematik olarak göstermişlerdir (Şekil. 2.13). Bu bilgilere göre; bugüne kadar gerçekleştirilen çalışmalar gözden geçirildiğinde, özgün ilaç etken maddesi olarak kullanılan kimyasal bileşiklerin, aşağıda ki yol ve yöntemler aracılığı ile elde edilmiş oldukları görülür.

1. Rastlantısal (Şans eseri),
2. Biyolojik Etki Tarama (Screening),
3. Kimyasal Çeşitleme (Modifikasyon) ve

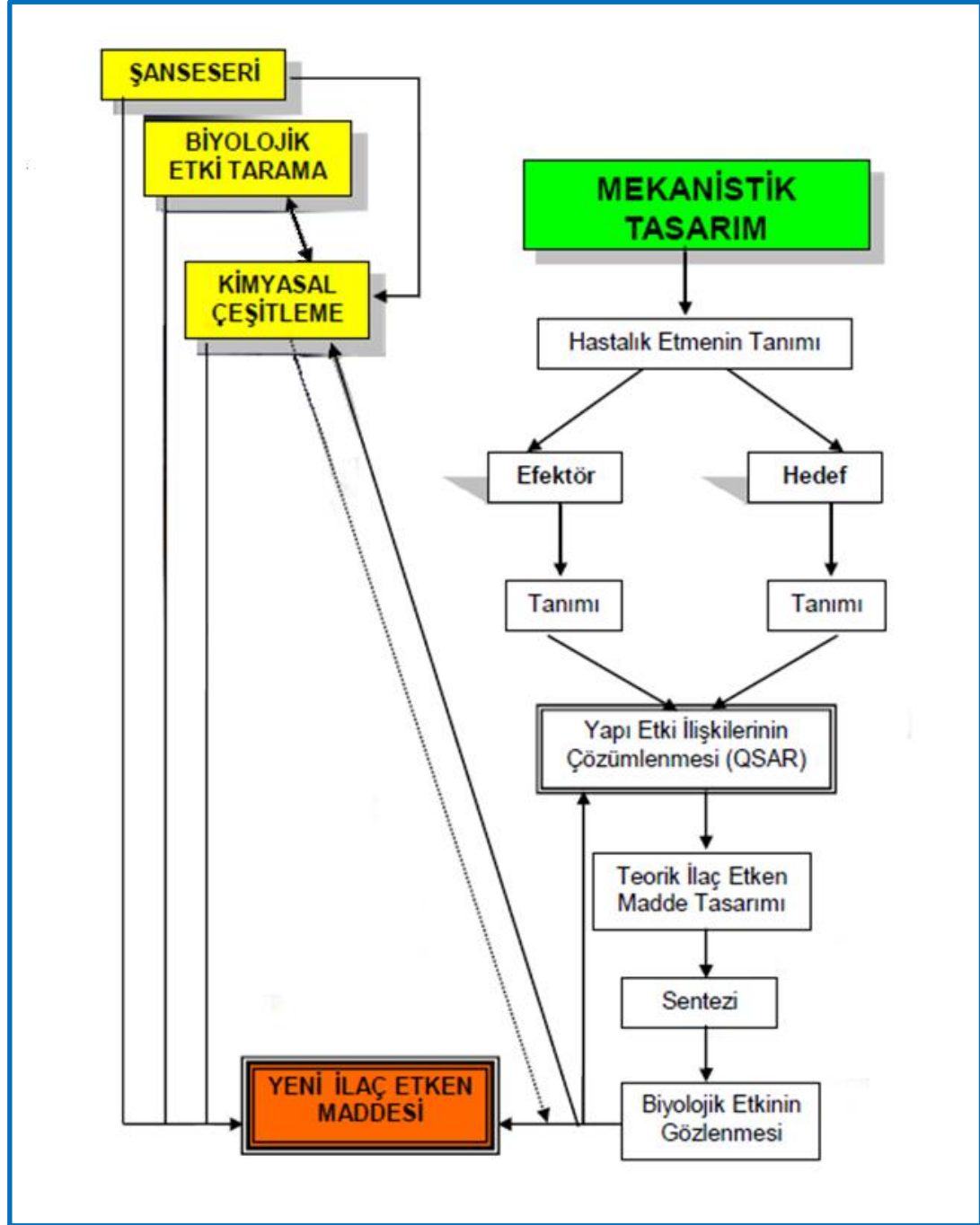
4. Mekanistik Tasarım

İlaçlar bazen **şans eseri (rastlantısal)** ile bulunabilir, ancak ilaçların büyük kısmı kendine has (karakteristik) hastalıkları tedavi etmek amacı ile organize araştırmalar sonucu bulunmaktadır.

Biyolojik etki tarama yöntemi; Bu yöntemin amacı, çok sayıda sentezlenmiş kimyasal bileşiğin veya doğal ürünün biyolojik aktivitelerini saptamak için belirli bir tarama testinden geçirilerek, araştırılan kimyasal yapılar arasında etkili olan bileşiği açığa çıkarmaktır. Bu yöntemde bileşiklerin aynı test grubu üzerindeki aktivite sonuçları birbiriyle kıyaslanmaktadır.

Kimyasal çeşitleme yöntemi; Yapısı ve aktivitesi bilinen bir ilaç etken maddesi üzerinde etki değişikliklerini gözlemek amacıyla bu bileşiklerin grup ya da atomları üzerinde modifikasyonlar yaparak kimyasal yapısını çeşitlendirmek ve biyolojik etkisini incelemektir.

Mekanistik ilaç tasarımı; bu yöntemde ise, tüm çalışmalar moleküler düzeyde gerçekleştirilir. Bu yöntemin esas amacı, hastalıkla ilgili olarak, hastalığın kendisi, hedefi ve bu hastalığın tedavisinde kullanılacak ilaçlarla olan ilişkilerinin araştırılıp, tanımlanarak açıklığa kavuşturulması ve elde edilen verilerin yeni bileşiklerin tasarım çalışmalarında kullanılmasıdır. Hastalığın kendisi, hedefi ve bu hastalığın tedavisinde kullanılacak ilaçlarla olan ilişkiler kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) analiz teknikleri ile tanımlanır ve daha etkin moleküler yapılara ulaşmak amacıyla önermeler elde edilir.



Şekil 2.13. İlaç etken maddesi bileşikleri araştırma- geliştirme yol şeması

2.6.2. SAR (Yapı-Etki İlişkisi) ve QSAR (Kantitatif Yapı-Etki İlişkisi)

SAR (Yapı-Etki İlişkisi) (Structure-Activity Relationships) terimi bileşiklerin kimyasal yapıları ile biyolojik ve farmakolojik aktiviteleri arasındaki ilişkinin kalitatif olarak belirlenmesi anlamına gelir. Yani bir molekül aktif veya inaktif

şeklinde sınıflandırılır. Bileşiklerin yapı-aktivite ilişkisi açıklanırken, genellikle fonksiyonel grupların etkisi, stereokimyasal yapısı, büyüklüğü ve şekli dikkate alınır. Yapı-aktivite ilişkisine diğer katkılar ise kimyasal reaktiflik, elektronik etkiler, rezonans ve indüktif etkilerdir (Yazar, 2008; Akı-Şener ve Yalçın, 2003).

QSAR (Kantitatif Yapı-Etki İlişkisi) (Quantitative Structure-Activity Relationships) bir molekülün farmakolojik, toksikolojik ve biyolojik aktivitesinin (etkisinin) kantitatif tahminini yapar. Bu metot, benzer bileşik serisinden ortaya çıkan yapı ve aktivite bilgilerini temel alır (Yazar, 2008; Akı-Şener ve Yalçın, 2003).

Hansch ve ark. (1962), başlattığı çalışmalar sonucunda ortaya çıkan ve İngilizce, "Quantitative Structure Activity Relationships" olarak adlandırılan tanımdaki kelimelerin baş harflerinin biraraya getirilmesi ile oluşturulan QSAR terimi, günümüzde, kantitatif yapı-etki (yapı-aktivite) ilişkilerini belirtmek üzere dünyanın her yerinde kullanımı benimsenir duruma gelmiştir.

Kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) analizleri, kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri (fizikokimyasal/yapısal özellikleri) ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel ve istatistiksel yöntemlerle nicel olarak çözümlenme çalışmalarıdır (Denklem 2.3).

$$\log (I/C) = k_1\pi+k_2\sigma+k_3\dots\dots\dots (2.3)$$

Burada C, moleküller için deneysel ölçülmüş biyolojik aktivite (K_i, IC₅₀, LD₅₀, vb.) değerleri, k₁, k₂ ve k₃ ise nümerik sabitler, π ve σ ise hesaplanmış moleküler tanımlayıcı değerleridir.

Moleküler Tanımlayıcı: Kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerin nicel analizinde, o moleküle ait hesaplanmış ve/veya deneysel ölçülmüş fizikokimyasal sabitler (parametreler) kullanılır.

Hansch ve ark. (1962, 1964), antimikrobiyal ve bazı enzim inhibitör etkiler başta olmak üzere farklı biyolojik aktiviteler ile benzeş (homolog) dizinler içeren çeşitli bileşikler ve yapıları birbiri ile benzeşmeyen bazı moleküllerin, aşağıda verilen korelasyon denklemi aracılığıyla, kantitatif yapı-etki ilişkilerini gösteren matematiksel çözümlemeyi ortaya çıkarmışlardır (Denklem 2.4) (Akı-Şener ve Yalçın, 2003; Güler, 2005)

Biyolojik Etki = f (Fizikokimyasal özellikler) + Diğer Etkenler

Biyolojik Etki = f (Hidrofobik + Elektronik + Sterik + Yapısal) + Diğer Etkenler

$$\log I/C = fh(x)h + fe(x)e + fs(x)s + c \text{ (sabite)} \quad (2.4)$$

Analizlerde kullanılan birçok parametre bulunmaktadır. Bunlardan hidrofobik, elektronik ve sterik özellikteki fizikokimyasal bazı parametreler aşağıda verilmiştir.

- Dağılma Katsayı Sabiti
- Pi Süstitüent Sabiti
- Van-der-Waals kuvveti
- İyonizasyon Sabiti
- Rezonans Etkisi
- HOMO Enerjisi
- LUMO Enerjisi
- Dipol Moment
- Elektronegativite
- Oluşum Entalpisi
- Entropi
- Toplam Enerji vb.

Clare ve Supuran (1999), birincil ve ikincil sülfonamid grubu ihtiva eden benzensülfonamidlerin sentezini yapmışlardır. Bu bileşiklerin karbonik anhidraz enzimlerinin bazı izo enzimleri üzerinde güçlü inhibitör etki gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca QSAR analizi çalışmalarında da bulunmuşlardır. QSAR analizi

sonrasında biyolojik aktifliğe etki eden moleküler tanımlayıcılar; HOMO ve LUMO enerjileri, dipol moment, lipofilik özellik şeklinde sıralanabilir.

Eroğlu ve ark. (2007), biyolojik aktif özelliği olan (karbonik anhidraz inhibitörleri) 18 tane sülfonamid bileşiğinin (8 tane sülfanilamid türevidir, 5 tanesi asetazolamid türevidir ve 5 tanesi de standart olarak kliniklerde kullanılan sülfonamidler) QSAR çalışmasını yapmıştır. Bu çalışmada DFT metodu ile B3LYP and 6-31G (d) temel setini kullanmıştır. Bazı moleküler tanımlayıcılar ile 18 tane sülfonamid bileşiğinin biyolojik aktivite (hCA II) sonuçlarını karşılaştırarak QSAR çalışmasını ortaya koymuşlardır.

Eroğlu ve Türkmen (2007), biyolojik aktif özelliği olan (karbonik anhidraz inhibitörleri) değişik aromatik veya heterosiklik sülfonamid bileşiklerinin QSAR çalışmasını yapmıştır. Bu çalışmada DFT metodu ile B3LYP ve 6-31G (d) temel seti kullanılmıştır. Bazı moleküler tanımlayıcılar ile 18 tane sülfonamid bileşiğinin biyolojik aktivite (hCA II) sonuçlarını karşılaştırarak QSAR çalışmasını ortaya koymuşlardır.

Eroğlu (2008), karbonik anhidraz (hCA II) inhibitör özelliği gösteren sülfonamid grubu içeren Schiff bazları' nın QSAR çalışmasını yapmıştır. Geometrik, topolojik quantum-mekanik ve elektronik tipi moleküler tanımlayıcıdan 12 tane farklı tanımlayıcı kullanmıştır.

Srivastava ve ark. (2012), karbonik anhidraz inhibitörü olan 29 adet benzen sülfonamid bileşiği üzerinde QSAR çalışması yapmıştır. HOMO, LUMO, molekül ağırlığı, toplam enerji, mutlak sertlik, elektronegativite gibi moleküler tanımlayıcıları kullanarak bu bileşiklerin aktivite değerleri arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır.

Sonuç olarak; QSAR analizleri, kimyasal bileşiklerin moleküler tanımlayıcıları (fizikokimyasal/yapısal özellikleri) ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel ve istatistiksel yöntemlerle nicel olarak çözümlenebilir çalışmalarıdır. Çözümlenebilir sonuç bir grup molekülün biyolojik etkisine, moleküllerin hangi

moleküler tanımlayıcıların katkıda bulunduğu bir matematiksel denklemle ortaya konulur. Bu konu ile ilgili olarak bugüne kadar yapılan çalışmalardan bazıları kaynaklar kısmında belirtilmiştir (Hansch ve Fujita, 1964; Kubinyi, 1993; Güler, 2005; Melagraki ve ark., 2006).

Literatüre bakıldığı zaman yeni sülfonamid grubu içeren bileşiklerin ve ayrıca bu bileşiklerin komplekslerinin sentezi, biyolojik aktifliklerinin incelenmesi, kantitatif yapı etki ilişkileri (QSAR) ile ilgili birçok farklı çalışma mevcuttur. Fakat bu tezde literatürden farklı olarak yeni sülfonamid bileşiklerin sentezi, insan karbonik anhidraz izoenzimleri'ne (hCA I, hCA II, hCA IX ve hCA XII) karşı inhibitör aktiviteleri ve hCA IX izoenzimi' ne karşı elde edilen biyolojik aktivite sonuçları ile moleküllere ait hesaplanmış fizikokimyasal parametreler kullanılarak kantitatif yapı-etki ilişkisi (QSAR) analizi yapılmış ve tüm sentez, karakterizasyon, biyolojik aktivite sonuçları ve QSAR ilişkileri birlikte verilmiştir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler

- Çeşitli ebatlarda balonlar, değişik soğutucular, damlatma hunileri, ayırma hunileri, huniler, erlenmayerler, beherler, bütretler, kılcal borular, geri soğutucular.
- Manyetik ısıtıcı karıştırıcılar, manyetik balıklar.
- Soğutucu olarak su buz banyosu, buz dolabı.
- Sıcaklık ölçümleri için -30 ile 360 °C arasını gösteren dijital termometre.
- İnce Tabaka Kromatografisi (TLC) için TLC Aliminyum Plakalar DC-Alufolien 60F 254 TLC (Merck). Kolon kromatografisi için kolonlar ve silikajel (Silikagel 60 (0.015-0.040 mm)) (Merck).

3.1.2. Kullanılan kimyasallar

- **Sülfanilamit (4-Aminobenzensülfonamit) veya 4-(2-Aminoetil) benzensülfonamit:** İmin grubu bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi (birincil amin) olarak kullanılan madde Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Salisilaldehit, 3-5-dibromo-2-hidroksi-benzaldehit, benzaldehit, 2-hidroksi-3-metilbenzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 4-metilbenzaldehit, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit, 4-benziloksibenzaldehit, 3,5-dikloro-2-hidroksi-benzaldehit, 4-dimetilaminobenzaldehit:** İmin grubu bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi (aldehit) olarak kullanılan maddeler Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.

- **Asetik asit ve formik asit:** İmin grubu bileşiklerin sentezinde katalizör olarak kullanılan madde Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Metanol ve Etanol:** İmin ve amin grubu bileşiklerin sentezinde ve kristallendirilmesinde çözücü olarak kullanılan madde Merck veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **NaBH₄ (Sodyum Borhidrür):** İmin grubu bileşiklerin indirgenmesiyle amin grubu bileşiklerin eldesinde indirgeyici olarak kullanılan madde Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Dietil Eter, Kloroform, Tetrahidrofuran (THF), Diklorometan (DCM), Etil Asetat, Aseton, Asetonitril:** Sentezlenmiş ürünlerin saflaştırılmasında, kristallendirilmesinde, çözücü olarak kullanılan maddeler Merck ve/veya Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.

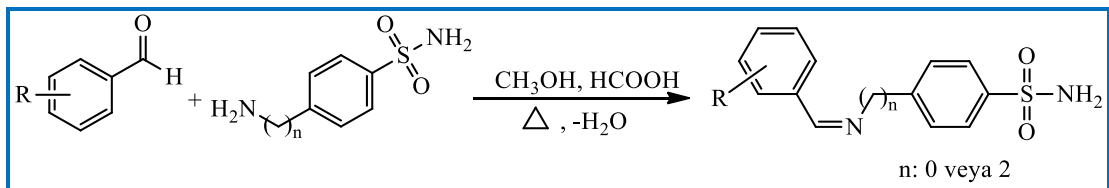
3.1.3. Kullanılan cihazlar

- **¹H NMR:** Agilent 400 MR, 400 MHz NMR Spektrometre Harran Üniversitesi Merkezi Laboratuvarı.
- **¹³C NMR:** Agilent 400 MR, 100 MHz NMR Spektrometre Harran Üniversitesi Merkezi Laboratuvarı.
- **İnfrared Spektrometresi:** Perkin Elmer Spektrum Two IR spektrometre.
- **Elementel Analiz:** CHNS-932 LECO İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Merkezi
- **Kütle Spektrometresi:** Shimadzu LCMS 8040 Model Sıvı Kromatografi-3'lü Quadropole Kütle Spektrometresi (LC-MS /MS) Dicle Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi.
- **Erime Noktası Tayin Cihazı:** Stuart Scientific Melting Point Apparatus.
- **Dönerli Buharlaştırıcı:** Heidolph Laborota 4003 Rotary Evaporator
- **UV Lambası:** Camag UV-Lamp (254-366 nm).
- **Hassas Terazisi:** Sartorius CP 224 S.
- **X-Ray Cihazı:** Bruker SMART BREEZE CCD Diffractometer Aksaray Üniversitesi, Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi.

3.2. Yöntem

3.2.1. İmin grubu içeren sülfonamitlerin sentezi için genel yöntem

Hedeflediğimiz bileşikleri sentezlemek için sülfanilamit (4-aminobenzensülfonamit) ve 4-(2-aminoetil) benzensülfonamit'in değişik aromatik aldehitler (salisilaldehit, 3-5-dibromo-2-hidroksi-benzaldehit, benzaldehit, 2-hidroksi-3-metilbenzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 4-metilbenzaldehit, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit, 4-benziloksibenzaldehit, 3,5-dikloro-2-hidroksi-benzaldehit, 4-dimetilaminobenzaldehit) ile kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1.). Mikrodalga yöntemi, çözücüsüz ortamda, katalizörsüz vb. yöntemlerle daha önceden sentezlenen bazı bileşikler formik asit katalizörlüğünde yeniden sentezlenmiştir. Reaksiyon sistemi kurulduktan sonra reaksiyon balonuna 30 mL metanol ve/veya etanol içinde çözülmüş sülfonamit (10 mmol) koyuldu ve manyetik karıştırıcı ile karıştırılmaya başlandı. Daha sonra bu karışımın üzerine 30 mL metanol ve/veya etanol içinde çözülmüş uygun aromatik aldehit (10 mmol) damla damla eklenmeye başlandı ve 10 dakika manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına katalizör görevi görmesi için birkaç damla formik asit eklendi. Bu işlemler sonucunda reaksiyona oda koşullarında 20 dakika devam edildi. Daha sonra reaksiyonun sıcaklığı artırılmaya başlandı ve geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Reaksiyon ortamından alınan numune örneklerinin ince tabaka kromatografisi ve IR spektroskopisi ile takibi sonucu reaksiyonların gerçekleştiği ve tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda koşullarına kadar soğuması beklenildi. Daha sonra elde edilen ürün (çözelti veya çökelti halinde) behere konuldu ve oda sıcaklığında beklemeye alındı. Katı ürün süzüldü, soğuk etanolle yıkandı ve kurutuldu. Daha sonra metanol/etanol karışımında yeniden kristallendirildi ve vakumda 40 °C de kurutuldu.

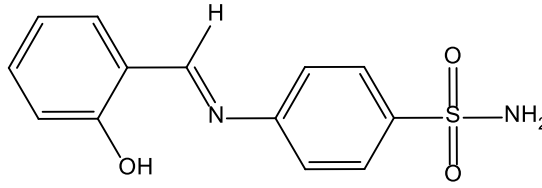


Şekil 3.1. İmin grubu içeren sülfonamitlerin eldesi için genel reaksiyon

3.2.2. İmin grubu bileşiklerin (S₁-S₁₁ ve H₁-H₁₁) fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri

4-(2-Hidroksibenzilidenamino)benzensülfonamit (S-1)

4-(2-Hidroksi-benzilidenamino)benzensülfonamit (S-1), sülfanilamit (4-aminobenzensülfonamit) ile salisilaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Supuran ve ark., 1996; Subudhi ve ark., 2007; Mohamed ve ark., 2013).



Verim: % 85; **Renk:** Sarı; **Erime Noktası:** 212-213 °C (Lit.: 212 °C (Mohamed ve ark., 2013), 209-210 °C (Supuran ve ark., 1996)); C₁₃H₁₂N₂O₃S (276.31 g/mol) (%): C, 56.51; H, 4.38; N, 10.14; S, 11.60, Bulunan (%): C, 56.42; H, 4.45; N, 10.26; S, 11.45.

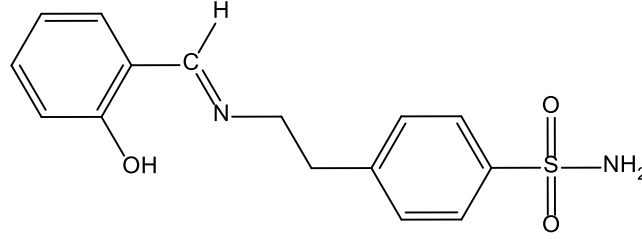
FT-IR (KBr disk, ν_{\max} /cm⁻¹): 3341 (OH), 3245 (NH₂), 3100-3450 (O-H...N yayvan), 3062 (Ar-C-H), 1616 (-CH=N-), 1311 (asimetrik), 1164 (simetrik) (S=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 12.62 (1H, s, -Ar-OH), 8.99 (1H, s, -CH=N-), 7.39 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.87-7.89 (2H, d, J = 8.8, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.54-7.57 (2H, d, J = 8.8, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.69-7.71 (1H, d, J = 9.6, Ar-C-H (C'₆)), 7.47-7.43 (1H, t, J = 17.6, Ar-C-H (C'₄)), 6.98-7.02 (2H, m, Ar-C-H (C'₃, C'₅)).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 166.44 (-C=N-), 160.68 (Ar-C-OH (C'₂)), 151.67 (Ar-C-N (C₄)), 142.43 (Ar-C-SO₂NH₂ (C₁)), 134.36 (Aromatik (C'₄)), 132.99 (Aromatik (C'₆)), 127.52 (Aromatik (C₂, C₆)), 122.26 (Aromatik (C₃, C₅)), 119.81 (Aromatik (C'₅)), 117.15 (Aromatik (C'₁)), 112.48 (Aromatik (C'₃)).

4-(2-((2-Hidroksibenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-1)

4-(2-((2-Hidroksibenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-1), 4-(2-aminoetil)benzensülfonamit ile salisilaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Coombs, 2005).



Verim: % 70; **Renk:** Açık Sarı; **Erimme Noktası:** 148-150 °C (Lit.: 141 °C (Coomb ve ark., 2005)); $C_{15}H_{16}N_2O_3S$ (304.36 g/mol) (%): C, 59.19; H, 5.30; N, 9.20; S, 10.54, Bulunan (%): C, 59.15; H, 5.35; N, 9.28; S, 10.45.

FT-IR (KBr disk, ν_{max}/cm^{-1}): 3329 (OH), 3254 (NH₂), 3100-3450 (O-H...N yayvan), 3053 (Ar-C-H), 2820-2970 ν (-CH₂CH₃), 1632 (-C=N-), 1323 (asimetrik), 1154 (simetrik) (S=O).

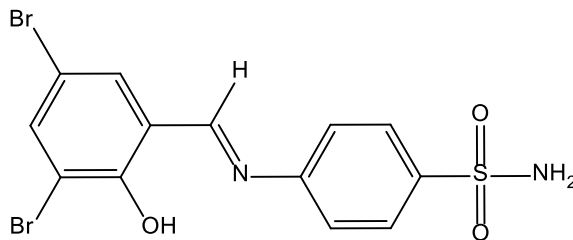
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 13.36 (1H, s, -Ar-OH), 8.51 (1H, s, -CH=N-), 7.29 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.76-7.74 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.46-7.44 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.38-7.40 (1H, d, $J= 7.6$, Ar-C-H (C'₆)), 7.31-7.33 (1H, m, Ar-C-H (C'₄)), 6.84-6.89 (2H, m, Ar-C-H (C'₃, C'₅)), 3.86-3.89 (2H, t, $J= 13.6$, N-CH₂), 3.02-3.05 (2H, t, $J= 14$, Ar-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 166.63 (-C=N-), 161.01 (Ar-C-OH, (C'₂)), 144.17 (Aromatik C₄), 142.54 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 132.75 (Aromatik C'₄), 132.05 (Aromatik C'₆), 129.72 (Aromatik C₂, C₆), 126.12 (Aromatik C₃, C₅), 118.96 (Aromatik C'₁), 116.90 (Aromatik C₅ ve C₃), 59.64 (N-CH₂), 36.75 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 305.05 [M+H].

4-(3-5-Dibromo-2-hidroksi-benzilidenamino)benzensülfonamit (S-2)

4-(3-5-Dibromo-2-hidroksi-benzilidenamino)benzensülfonamit (S-2), sülfanilamit (4-aminobenzenesülfonamit) ile 3-5-dibromo-2-hidroksi-benzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (White ve ark., 1950).



Verim: % 85; **Renk:** Parlak Kırmızı; **Erime Noktası:** 246-248 °C; C₁₃H₁₀Br₂N₂O₃S (434.10 g/mol) (%): C, 35.97; H, 2.32; N, 6.45; S, 7.39, Bulunan (%): C, 35.77; H, 2.25; N, 6.55; S, 7.30.

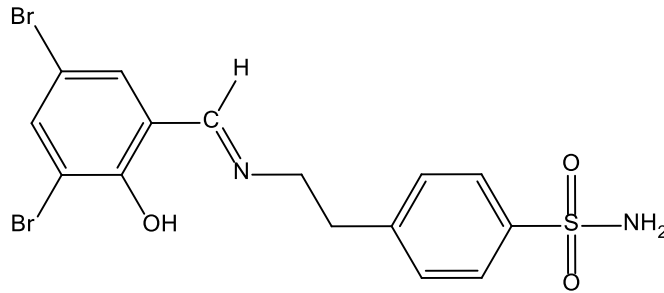
FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3313 (OH), 3237 (NH₂), 3130-3550 (O-H...N yayvan), 3051 (Ar-C-H), 1621 (-C=N-), 1325 (asimetrik), 1161 (simetrik) (S=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 14.12 (1H, s, -Ar-OH), 9.03 (1H, s, -CH=N-), 7.43 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.99-7.98 (1H, d, *J*= 2.4, Ar-C-H (C'₄)), 7.91 (1H, s, Ar-C-H (C'₆)), 7.92-7.93 (2H, d, *J*= 6, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.62-7.65 (2H, d, *J*= 8.8, Ar-C-H (C₃, C₅)).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 164.65 (-C=N-), 157.43 (Ar-C-OH), 149.59 (Ar-C-N), 143.29 (Ar-C-SO₂NH₂), 138.43(Aromatik C'₄), 135.03 (Aromatik C'₆), 127.61 (Aromatik C₂, C₆), 122.53 (Aromatik C₃, C₅), 121.35 (Aromatik C'₁), 112.00 (Aromatik C'₅), 110.23 (Aromatik C'₃).

4-(2-((3,5-Dibromo-2-hidroksi-benziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-2)

4-(2-((3,5-Dibromo-2-hidroksi-benziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-2), 4-(2-aminoetil)benzensülfonamit ile 3,5-dibromo-2-hidroksi-benzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 75; **Renk:** Koyu Sarı; **Erime Noktası:** 207-209 °C; C₁₅H₁₄Br₂N₂O₃S (462.16 g/mol) (%): C, 38.98; H, 3.05; N, 6.06; S, 6.94, Bulunan (%): C, 38.82; H, 3.15; N, 6.17; S, 6.88.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3396 (OH), 3260, 3163 (NH₂), 3100-3450 (O-H...N yayvan), 3054 (Ar-C-H), 2850-2970 ν (-CH₂CH₃), 1644 (-C=N-), 1329 (asimetrik), 1165 (simetrik) (S=O).

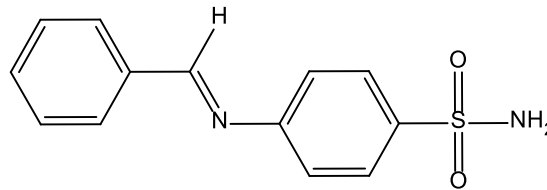
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 14.56 (1H, s, -Ar-OH), 8.48 (1H, s, -CH=N-), 7.29 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.76-7.73 (2H, d, *J*= 8.4, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.45-7.43 (2H, d, *J*= 8.4, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.532-7.525 (1H, d, *J*= 2.8, Ar-C-H (C'₆)), 7.772-7.766 (1H, d, *J*= 2.4, Ar-C-H (C'₄)), 3.93-3.89 (2H, t, *J*= 13.6, N-CH₂), 3.05-3.08 (2H, t, *J*= 13.6, Ar-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 165.92 (-C=N-), 157.27 (Ar-C-OH), 143.14 (Aromatik C₄), 142.79 (Ar-C-SO₂NH₂), 138.39 (Aromatik C'₄), 134.36 (Aromatik C'₆), 133.21 (Aromatik C'₁), 129.69 (Aromatik C₂, C₆), 126.24 (Aromatik C₃, C₅), 118.19 (Aromatik C'₅), 105.37 (Aromatik C'₃), 55.49 (N-CH₂), 35.87 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 462.90 [M+H].

4-(Benzilidenamino)benzensülfonamit (S-3)

4-(Benzilidenamino)benzensülfonamit (S-3), sülfanilamit (4-aminobenzenesülfonamit) ile benzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. (Supuran ve ark., 1996, Lin ve ark., 2008; Mohamed ve ark., 2013)



Verim: % 80; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 189 °C (lit: 188-190 °C (Lin ve ark., 2008), 190 °C (Mohamed ve ark., 2013)); C₁₃H₁₂N₂O₂S (260.31 g/mol) (%): C, 59.98; H, 4.65; N, 10.76; S, 12.32, Bulunan (%):C, 59.78; H, 4.73; N, 10.93; S, 12.21.

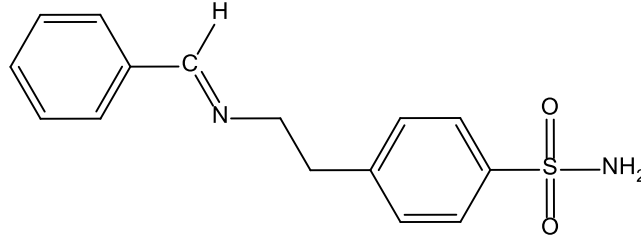
FT-IR (KBr disk, ν_{max}/cm⁻¹): 3295, 3165 (NH₂), 3002 (Ar-C-H), 1622 (-C=N-), 1334 (asimetrik), 1151 (simetrik) (S=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 8.55 (1H, s, -CH=N-), 7.33 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.92-7.90 (2H, d, *J*= 8.8, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.82-7.84 (2H, d, *J*= 8.4, Ar-C-H (C'₂, C'₆)), 7.34-7.36 (3H, m, Ar-C-H (C'₃, C'₄, C'₅)), 7.16-7.18 (2H, d, *J*= 8.8, Ar-C-H (C₃, C₅)).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 162.26 (-C=N-), 155.14 (Ar-C-N), 141.25 (Ar-C-SO₂NH₂), 137.03(Aromatik C'₁), 131.31 (Aromatik C'₄), 128.94 (Aromatik C'₂, C'₆), 128.28 (Aromatik C'₃, C'₅), 127.37 (Aromatik C₂, C₆), 121.64 (Aromatik C₃, C₅). Mass (m/z): 260.062 (Lin ve ark., 2008).

4-(2-((Benziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-3)

4-(2-((Benziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-3), 4-(2-aminoetil)benzensülfonamit ile benzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 70; **Renk:** Beyazımsı; **Erime Noktası:** 176-178 °C; C₁₅H₁₆N₂O₂S (288.36 g/mol) (%): C, 62.48; H, 5.59; N, 9.71; S, 11.12, Bulunan (%): C, 62.37; H, 5.50; N, 9.85; S, 11.05.

FT-IR (KBr disk, ν_{max}/cm⁻¹): 3318, 3181 (-NH₂), 3060, 3031 (Ar-C-H), 2842-2955 ν(-CH₂CH₃), 1645 (-C=N-), 1331 (asimetrik), 1154 (simetrik) (S=O).

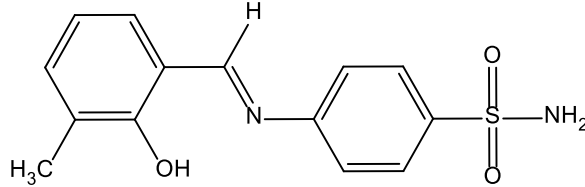
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 8.29 (1H, s, -CH=N-), 7.26 (2H, yayvan, SO₂NH₂), 7.74-7.69 (4H, m, Ar-C-H (C₂, C₃, C₅, C₆)), 7.46-7.43 (5H, m, Ar-C-H), 3.852-3.816 (2H, t, J= 14.4, N-CH₂), 3.03-2.99 (2H, t, J= 14.4, Ar-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 161.77 (-C=N-), 144.68 (Aromatik C₄), 142.36 (Ar-C-SO₂NH₂), 136.45 (Aromatik C'₁), 131.10 (Aromatik C'₄), 129.78 (Aromatik C'₂, C'₆), 129.12 (Aromatik C'₃, C'₅), 128.26 (Aromatik C₂, C₆), 126.02 (Aromatik C₃, C₅), 61.80 (N-CH₂), 37.02 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 289.10 [M+H].

4-(2-hidroksi-3-metilbenzilidenamino)benzensülfonamit (S-4)

4-(2-Hidroksi-3-metilbenzilidenamino)benzensülfonamit (S-4), sülfanilamit (4-aminobenzenesülfonamit) ile 2-hidroksi-3-metilbenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 85; **Renk:** Sarı; **Erime Noktası:** 168-170 °C; C₁₄H₁₄N₂O₃S (290.34 g/mol) (%): C, 57.92; H, 4.86; N, 9.65; S, 11.04, Bulunan (%): C, 57.78; H, 4.75; N, 9.76; S, 11.10.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3356 (OH), 3259 (NH₂), 3160-3450 (O-H...N yayvan), 3061 (Ar-C-H), 2932 (Ar-CH₃), 1614 (-C=N-), 1318 (asimetrik), 1159 (simetrik) (S=O).

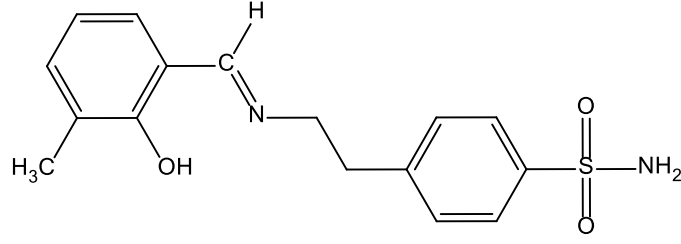
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 13.244 (1H, s, -Ar-OH), 8.983 (1H, s, -CH=N-), 7.39 (2H, s, SO₂NH₂), 7.89-7.87 (2H, d, J = 8.8, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.59-7.56 (2H, d, J = 8.8, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.49-7.47 (1H, d, J = 8, Ar-C-H (C'₆)), 7.34-7.32 (1H, d, J = 7.2, Ar-C-H (C'₄)), 6.92-6.88 (1H, t, J = 14.8, Ar-C-H (C'₅)), 2.21 (3H, s, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 166.50 (-C=N-), 159.24 (Ar-C-OH), 151.01 (Ar-C-N), 142.54 (Ar-C-SO₂NH₂), 135.15 (Aromatik (OH) C₄), 131.45 (Aromatik (OH) C₆), 127.54 (Aromatik SO₂ tarafi 2C), 125.67 (Aromatik (OH) C₅), 122.30 (Aromatik N tarafi, 2C), 119.29 (Aromatik (OH) C₃), 118.62 (Aromatik (OH) C₁), 15.64 (Ar-CH₃).

LC-MS/MS Mass (m/z): 291.05 [M+H].

4-(2-((2-hidroksi-3-metilbenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-4)

4-(2-((2-Hidroksi-3-metilbenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-4), 4-(2-aminoetil)benzensülfonamit ile 2-hidroksi-3-metilbenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 80; **Renk:** Açık Sarı; **Erime Noktası:** 186-187 °C; C₁₆H₁₈N₂O₃S (318.39 g/mol) (%): C, 60.36; H, 5.70; N, 8.80; S, 10.07, Bulunan (%): C, 60.28; H, 5.65; N, 8.90; S, 10.02.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3364 (OH), 3259 (NH₂), 3100-3450 (O-H...N yayvan), 3056, 3113 (Ar-C-H), 2850-2965 (-CH₂CH₃, CH₃), 1631 (-C=N-), 1338 (asimetrik), 1167, 1146 (simetrik) (S=O).

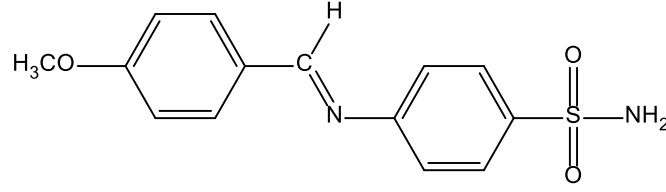
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 13.65 (1H, s, -Ar-OH), 8.49 (1H, s, -CH=N-), 7.28 (2H, s, SO₂NH₂), 7.76-7.74 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.47-7.45 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.22-7.19 (2H, m, Ar-C-H (C'₄, C'₆)), 6.80-6.76 (1H, t, $J= 15.2$, Ar-C-H (C'₅)), 3.90-3.87 (2H, t, $J= 13.2$, N-CH₂), 3.06-3.03 (2H, t, $J= 13.6$, Ar-CH₂), 2.15 (3H, s, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 166.96 (-C=N-), 159.36 (Ar-C-OH), 144.16 (Aromatik C₄), 142.54 (Ar-C-SO₂NH₂), 133.56 (Aromatik C'₄), 129.79 (Aromatik C'₆), 129.69 (Aromatik C₂, C₆), 126.13 (Aromatik C₃, C₅), 125.32 (Aromatik C'₃), 118.45 (Aromatik C'₁), 118.11 (Aromatik C'₅), 59.50 (N-CH₂), 36.76 (Ar-CH₂), 15.70 (Ar-CH₃).

LC-MS/MS Mass (m/z): 319.10 [M+H].

4-(4-metoksibenzilidenamino)benzensülfonamit (S-5)

4-(4-Metoksibenzilidenamino)benzensülfonamit (S-5), sülfanilamit (4-aminobenzenesülfonamit) ile 4-metoksibenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Kolloff ve Hunter., 1940, Supuran ve ark., 1996, Lin ve ark., 2008, Idemudia ve ark., 2012; Mohamed ve ark., 2013)



Verim: % 80; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 197-198 °C (lit:195-197 °C (Lin ve ark., 2008); 199-201 °C (Idemudia ve ark., 2012); 205 °C Mohamed ve ark., 2013); $C_{14}H_{14}N_2O_3S$ (290.34 g/mol) (%): C, 57.92; H, 4.86; N, 9.65; S, 11.04, Bulunan (%):C, 57.78; H, 4.78; N, 9.73; S, 11.12.

FT-IR (KBr disk, ν_{max}/cm^{-1}): 3277, 3146 (NH₂), 3068, 3025 (Ar-C-H), 2960-2840 (Al-C-H), 1610 (-C=N-), 1332 (asimetrik), 1151 (simetrik) (S=O), 1269 (Ar-O-C).

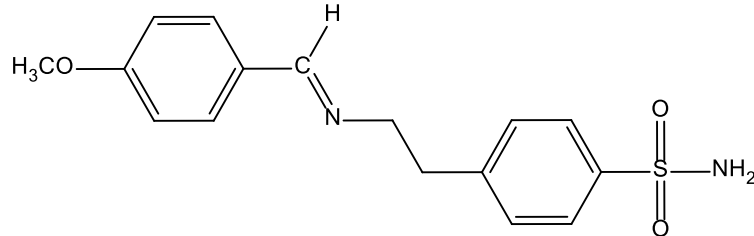
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 8.53 (1H, s, -CH=N-), 7.32 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.90-7.88 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.35-7.32 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C'₂, C'₆)), 7.83-7.81 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.08-7.06 (2H, $J= 8.8$, Ar-C-H (C'₃, C'₅)), 3.83 (3H, s, -O-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 162.75 (-C=N-), 162.27 (C-O-CH₃, C'₄), 155.14 (Ar-C-N), 141.21 (Ar-C-SO₂NH₂), 131.30 (Aromatik C'₂, C'₆), 128.98 (Aromatik C'₁), 127.36 (Aromatik C₂, C₆), 121.62 (Aromatik C₃, C₅), 114.81 (Aromatik C'₃, C'₅), 55.92 (-O-CH₃).

Mass (m/z): 290.073 (Lin ve ark., 2008).

4-(2-((4-Metoksibenziliden)amino)etil)benzensülfonamid (H-5)

4-(2-((4-Metoksibenziliden)amino)etil)benzensülfonamid (H-5), 4-(2-aminoetil)benzensülfonamid ile 4-metoksibenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 70; **Renk:** Krem; **Erime Noktası:** 185 °C; C₁₆H₁₈N₂O₃S (318.39 g/mol) (%): C, 60.36; H, 5.70; N, 8.80; S, 10.07, Bulunan (%): C, 60.32; H, 5.61; N, 8.92; S, 10.01.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3327, 3178 (-NH₂), 3077, 3034 (Ar-C-H), 2840-2970 (-CH₂CH₃), 1642 (-C=N-), 1332 (asimetrik), 1156 (simetrik) (S=O), 1255 (Ar-O-C);

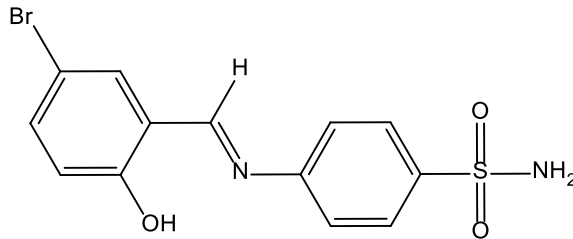
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 8.20 (1H, s, -CH=N-), 7.27 (2H, yayvan, -SO₂NH₂), 7.73-7.71 (2H, d, J = 8.4, Ar-C-H (C'₂, C'₆)), 7.66-7.63 (2H, d, J = 8.8, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.45-7.42 (2H, d, J = 8.4, Ar-C-H (C'₃, C'₅)), 6.99-6.97 (2H, d, J = 8.8, Ar-C-H (C₃, C₅)), 3.78 (3H, s, -O-CH₃) 3.80-3.76 (2H, t, J = 13.6, N-CH₂), 3.01-2.97 (2H, t, J = 14.4, Ar-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 161.64 (-C=N-), 160.95 (Aromatik C'₄ (Ar-C-O-CH₃) C₄), 144.78 (Aromatik C₄), 142.32 (Ar-C-SO₂NH₂), 129.86 (Aromatik C'₂, C'₆), 129.78 (Aromatik C₂, C₆), 129.31 (Aromatik C'₁), 126.00 (Aromatik C₃, C₅), 114.51 (Aromatik C'₃, C'₅), 61.78 (N-CH₂), 55.74 (-O-CH₃), 37.18 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 319.10 [M+H].

4-(5-Bromo-2-Hidroksi-benzilidenamino)benzensülfonamit (S-6)

4-(5-bromo-2-Hidroksi-benzilidenamino)benzensülfonamit (S-6), sülfanilamit (4-Aminobenzen-sülfonamit) ile 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Shad, 2010).



Verim: % 85; **Renk:** Turuncu; **Erime Noktası:** 217-219 °C (Lit. 212-214 °C, Shad, 2010); C₁₃H₁₁BrN₂O₃S (355.21 g/mol) (%):C, 43.96; H, 3.12; N, 7.89; S, 9.03, Bulunan (%):C, 43.90; H, 3.07; N, 7.98; S, 8.96.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3360 (OH), 3270 (NH₂), 3150-3450 (O-H···N yayvan), 3094, 3068 (Ar-C-H), 1616 (-C=N-), 1336 (asimetrik), 1154 (simetrik) (S=O), 2450-3550 (O-H···N yayvan geniş).

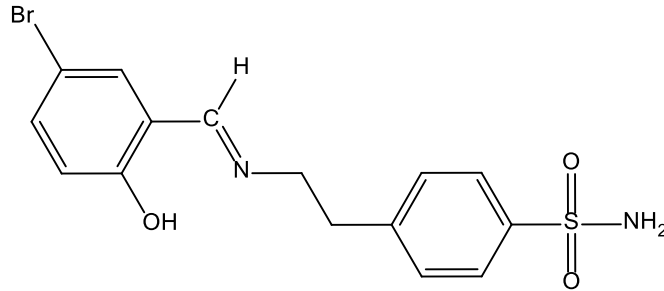
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 12.50 (1H, s, -Ar-OH), 8.94 (1H, s, -CH=N-), 7.40 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.92-7.91 (1H, d, $J= 2.8$, Ar-C-H (C'₆)), 7.90-7.88 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.60-7.57 (1H, m, Ar-C-H (C'₄)), 7.547-7.525 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 6.99-6.97 (1H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C'₃)).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 163.54 (-C=N-), 159.64 (Ar-C-OH (C'₂)), 151.66 (Ar-C-N (C₄)), 142.66 (Ar-C-SO₂NH₂ (C₁)), 136.51 (Aromatik C'₄), 134.13 (Aromatik C'₆), 127.54 (Aromatik C₂, C₆), 122.27 (Aromatik C₃, C₅), 121.82 (Aromatik C'₁), 119.63 (Aromatik C'₃), 110.61 (Aromatik C'₅).

Mass spectrum (ESI) [M]⁺ = 354.5 (Shad, 2010).

4-(2-((5-Bromo-2-Hidroksi-benziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-6)

4-(2-((5-Bromo-2-hidroksi-benziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-6), 4-(2-aminoetil) benzensülfonamit ile 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Chohan ve ark., 2012).



Verim: % 75; **Renk:** Sarı-Yeşil; **Erime Noktası:** 178-180 °C (Lit. 184-186 °C, Shad, 2010); C₁₅H₁₅BrN₂O₃S (383.26 g/mol) (%):C, 47.01; H, 3.94; N, 7.31; S, 8.37, Bulunan (%): C, 46.92; H, 3.87; N, 7.41; S, 8.30.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3355 (OH), 3270 (NH₂), 3160-3500 (O-H···N yayvan), 3120, 3062 (Ar-C-H), 2830-2950 (-CH₂CH₃), 1635 (-C=N-), 1342 (asimetrik), 1154 (simetrik) (S=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 13.49 (1H, s, -Ar-OH), 8.51 (1H, s, -CH=N-), 7.29 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.75-7.73 (2H, d, $J=8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.63-

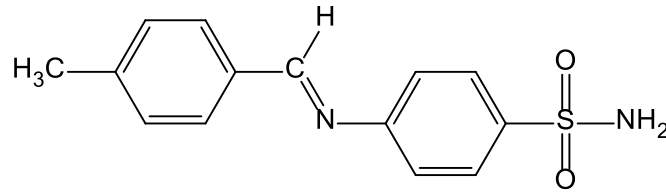
7.62 (1H, d, $J= 2.4$, Ar-C-H (C'₆)), 7.46-7.43 (3H, m, Ar-C-H (C'₄, C₃, C₅)), 6.84-6.82 (1H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C'₃)), 3.90-3.87 (2H, t, $J= 13.2$, N-CH₂), 3.06-3.02 (2H, t, $J= 14.0$, Ar-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 165.43 (-C=N-), 160.55 (Ar-C-OH (C'₂)), 144.01 (Aromatik C₄), 142.58 (Ar-C-SO₂NH₂ (C₁)), 135.22 (Aromatik C'₄), 133.86 (Aromatik C'₆), 129.70 (Aromatik C₂, C₆), 126.14 (Aromatik C₃, C₅), 120.61 (Aromatik C'₁), 119.54 (Aromatik C'₃), 109.48 (Aromatik C'₅), 59.42 (N-CH₂), 36.54 (Ar-CH₂).

Mass Spektrum (ESI) [M]⁺ = 382.6 (Shad, 2010; Chohan ve ark., 2012).

4-(4-Metilbenzilidenamino)benzensülfonamit (S-7)

4-(4-metilbenzilidenamino)benzensülfonamit (S-7), sülfanilamit (4-aminobenzenesülfonamit) ile 4-metilbenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Lin ve ark., 2008; Kimura ve ark., 1999)



Verim: % 85; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 196-198 °C (lit:198-200 °C (Lin ve ark., 2008); C₁₄H₁₄N₂O₂S (274.34 g/mol) (%): C, 61.29; H, 5.14; N, 10.21; S, 11.69, Bulunan (%): C, 61.21; H, 5.06; N, 10.27; S, 11.63.

FT-IR (KBr disk, ν_{\max} /cm⁻¹): 3286, 3186 (NH₂), 3085, 3043 (Ar-C-H), 1622 (-C=N-), 1334 (asimetrik), 1154(simetrik) (S=O).

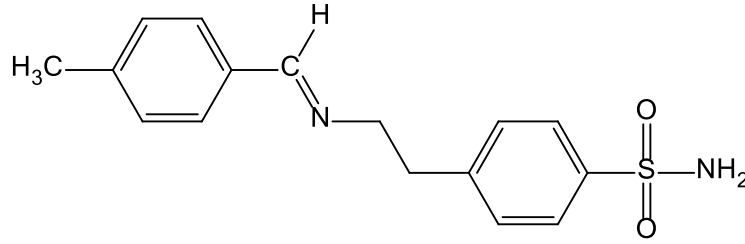
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 8.57 (1H, s, -CH=N-), 7.33 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.84-7.84 (2H, d, $J= 2.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.82-7.82 (2H, d, $J= 3.2$, Ar-C-H (C'₂, C'₆)), 7.37-7.36 (2H, d, $J= 2$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.35-7.34(2H, $J= 2$, Ar-C-H (C'₃, C'₅)), 2.37 (3H, s, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 162.93 (-C=N-), 154.96 (Ar-C-N (C₄)), 142.60 (Ar-C-SO₂NH₂), 141.46 (Ar-C-CH₃ (C'₄)), 133.56 (Aromatik C'₁),

129.96 (Aromatik C₂, C₆), 129.44 (Aromatik C₃, C₅), 127.36 (Aromatik C₂, C₆), 121.65 (Aromatik C₃, C₅), 21.67(Ar-CH₃); Mass (m/z): 274.077 (Lin ve ark., 2008).

4-(2-((4-Metilbenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-7)

4-(2-((4-Metilbenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-7), 4-(2-aminoetil)benzensülfonamit ile 4-metilbenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 65; **Renk:** Krem; **Erime Noktası:** 177-179 °C; C₁₆H₁₈N₂O₂S (302.39 g/mol) (%): C, 63.55; H, 6.00; N, 9.26; S, 10.60, Bulunan (%):C, 63.48; H, 5.91; N, 9.37; S, 10.53.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3302, 3165 (-NH₂), 3068, 3030 (Ar-C-H), 2840-2960 (-CH₂,CH₃), 1642 (-C=N-), 1333 (asimetrik), 1155 (simetrik) (S=O).

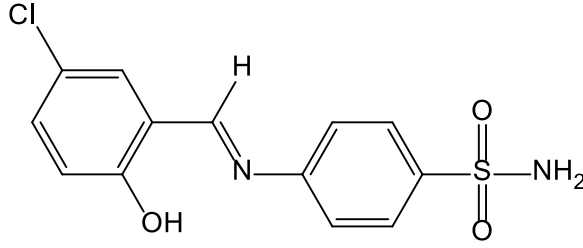
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 8.23 (1H, s, -CH=N-), 7.26 (2H, s, -SO₂NH₂ (C₁)), 7.73-7.71 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.60-7.58 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H, (C₂, C₆)), 7.44-7.42 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.25-7.23 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃,C₅)), 3.82-3.79 (2H, t, $J= 14$, N-CH₂), 3.01-2.98 (2H, t, $J= 14$, Ar-CH₂), 2.33 (3H, s, Ar -CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 161.54 (-C=N-), 144.72 (Aromatik C₄), 142.34 (Ar-C-SO₂NH₂), 140.87 ((Ar-C-CH₃)), 133.89 (Aromatik C₁), 129.78 (Aromatik C₂, C₆), 129.70 (Aromatik C₃, C₅), 128.26 (Aromatik C₂, C₆), 126.00 (Aromatik C₃, C₅), 61.82 (N-CH₂), 37.08 (Ar-CH₂), 21.49 (-Ar-CH₃).

LC-MS/MS Mass (m/z): 303.10 [M+H].

4-(5-Kloro-2-hidroksi-benzilidenamino)benzensülfonamit (S-8)

4-(5-Kloro-2-hidroksi-benzilidenamino)benzensülfonamit (S-8), sülfanilamit (4-aminobenzenesülfonamit) ile 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Chohan ve Shad, 2012).



Verim: % 85; **Renk:** Parlak Turuncu; **Erime Noktası:** 199-201 °C (Lit. 196-198 °C, Chohan ve Shad, 2012); $C_{13}H_{11}ClN_2O_3S$ (310.76 g/mol) (%): C, 50.24; H, 3.57; N, 9.01; S, 10.32, Bulunan (%):C, 50.16; H, 3.53; N, 9.13; S, 10.23.

FT-IR (KBr disk, ν_{max}/cm^{-1}): 3359 (OH), 3270 (NH₂), 3150-3550 (O-H...N yayvan), 3107, 3077 (Ar-C-H), 1618 (-C=N-), 1336 (asimetrik), 1154 (simetrik) (S=O).

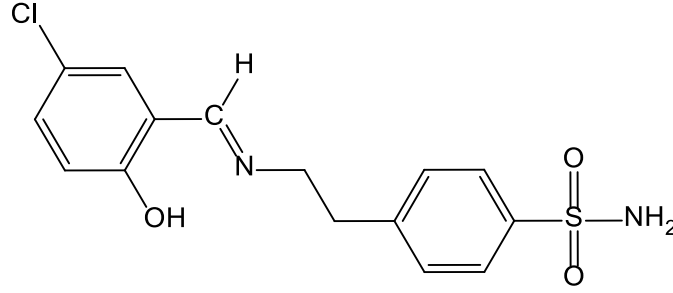
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 12.48 (1H, s, -Ar-OH), 8.95 (1H, s, -CH=N-), 7.40 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.90-7.88 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.792-7.785 (1H, d, $J= 2.8$, Ar-C-H (C'₆)), 7.55-7.53 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.49-7.46 (1H, m, Ar-C-H (C'₄)), 7.04-7.02 (1H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C'₃)).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 163.61 (-C=N-), 159.244 (Ar-C-OH, C'₂), 151.67 (Ar-C-N, C₄), 142.66 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 133.75 (Aromatik C'₄), 131.15 (Aromatik C'₆), 127.54 (Aromatik C₂, C₆), 122.27 (Aromatik C₃, C₅), 123.25 (Aromatik C'₅), 121.21 (Aromatik C'₁), 119.22 (Aromatik C'₃).

Mass spectrum (ESI) [M]⁺ = 310 (Chohan ve Shad, 2012).

4-(2-((5-Kloro-2-hidroksi-benziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-8)

4-(2-((5-Kloro-2-hidroksi-benziliden)amino)etil) benzensülfonamit (H-8), 4-(2-aminoetil)benzensülfonamit ile 5-kloro-2-Hidroksi-benzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Chohan ve Shad, 2012).



Verim: % 75; **Renk:** Sarı-Yeşil; **Erime Noktası:** 169-171 °C (Lit. 166 °C, Chohan ve Shad, 2012); $C_{15}H_{15}ClN_2O_3S$ (338.81 g/mol) (%): C, 53.17; H, 4.46; N, 8.27; S, 9.46, Bulunan (%):C, 53.11; H, 4.38; N, 8.35; S, 9.41.

FT-IR (KBr disk, ν_{max}/cm^{-1}): 3355 (OH), 3269, 3254 (NH_2), 3100-3500 (O-H...N yayvan), 3120, 3072 (Ar-C-H), 2850-2950 (-CH₂), 1636 (-C=N-), 1342 (asimetrik), 1154 (simetrik) (S=O).

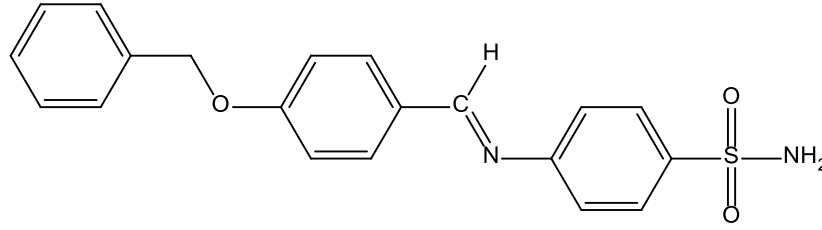
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 13.44 (1H, s, -Ar-OH), 8.49 (1H, s, -CH=N-), 7.27 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.740-7.72 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.49-7.49 (1H, d, $J= 2.4$, Ar-C-H (C'₆)), 7.44-7.42 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.33-7.30 (1H, m, Ar-C-H (C'₄)), 6.88-6.85 (1H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C'₃)), 3.89-3.85 (2H, t, $J= 13.2$, N-CH₂), 3.04-3.01 (2H, t, $J= 14.0$, Ar-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 165.46 (-C=N-), 160.05 (Ar-C-OH, (C'₂)), 144.00 (Aromatik C₄), 142.57 (Ar-C-SO₂NH₂ (C₁)), 132.42 (Aromatik C'₄), 130.90 (Aromatik C'₆), 129.69 (Aromatik C₂, C₆), 126.12 (Aromatik C₃, C₅), 122.18 (Aromatik C'₁), 119.98 (Aromatik C'₅), 119.04 (Aromatik C'₃), 59.45 (N-CH₂), 36.53 (Ar-CH₂).

Mass Spektrum (ESI) [M]⁺ = 338.08 (Chohan ve Shad, 2012).

4-(4-Benziloksibenzilidenamino)benzenesülfonamit (S-9)

4-(4-Benziloksibenzilidenamino)-benzenesülfonamit (S-9), sülfanilamit (4-Aminobenzenesülfonamit) ile 4-benziloksibenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 75; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 217-219 °C; C₂₀H₁₈N₂O₃S (366.43 g/mol) (%): C, 65.55; H, 4.95; N, 7.64; S, 8.75, Bulunan (%): C, 65.47; H, 5.01; N, 7.77; S, 8.69.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3337, 3253 (NH₂), 3068, 3025 (Ar-C-H), 2950-2850 (Alifatik C-H), 1627 (-C=N-), 1293 (asimetrik), 1156 (simetrik) (S=O), 1247 (Ar-O-C).

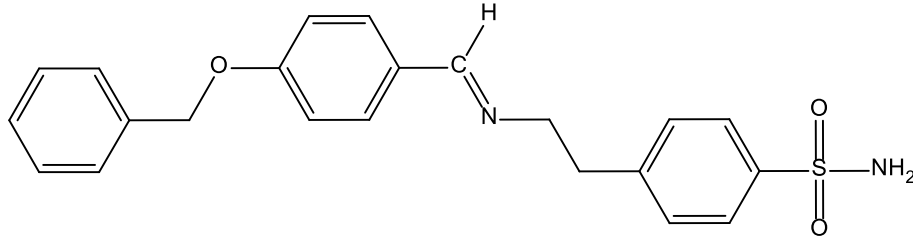
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 8.59 (1H, s, -CH=N-), 7.33 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.92-7.90 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.84-7.82 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C'₂, C'₆)), 7.49-7.39 (5H, m, Ar-C-H (3. Benzen)), 7.34-7.36 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.18-7.16 (2H, $J= 8.8$, Ar-C-H (C'₃, C'₅)), 5.21 (2H, s, Ar-O-CH₂-Ar).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 162.26 (-C=N-), 161.84 (C-O-CH₂, C'₄), 155.13 (Ar-C-N, C₄), 141.25 (Ar-C-SO₂NH₂), 137.03 (Aromatik C''₁ (3. Benzen)), 129.17 (Aromatik C'₁ (2. benzen)), 128.45 (Aromatik C''₄ (3. Benzen)), 131.31 (Aromatik C'₂, C'₆), 127.37 (Aromatik C₂, C₆), 128.94 (Aromatik C''₃, C''₅ (3. benzen)), 128.28 (Aromatik C''₂, C''₆ (3. benzen)), 121.64 (Aromatik C₃, C₅), 115.94 (Aromatik C'₃, C'₅), 69.93 (Ar-CH₂-O-Ar).

LC-MS/MS Mass (m/z): 367.05 [M+H].

4-(2-((4-Benziloksibenziliden)amino)etil)benzenesulfonamid (H-9)

4-(2-((4-Benziloksibenziliden)amino)etil) benzenesulfonamid (H-9), 4-(2-aminoetil) benzenesulfonamid ile 4-benziloksibenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 60; **Renk:** Beyazımsı; **Erime Noktası:** 189-192 °C; C₂₂H₂₂N₂O₃S (394.49 g/mol) (%): C, 66.98; H, 5.62; N, 7.10; S, 8.13, Bulunan (%): C, 66.90; H, 5.55; N, 7.17; S, 8.09.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3343, 3150 (-NH₂), 3086, 3060, 3029 (Ar-C-H), 2950-2850 (-CH₂), 1639 (-C=N-), 1323 (asimetrik), 1164 (simetrik) (S=O), 1232 (Ar-O-C).

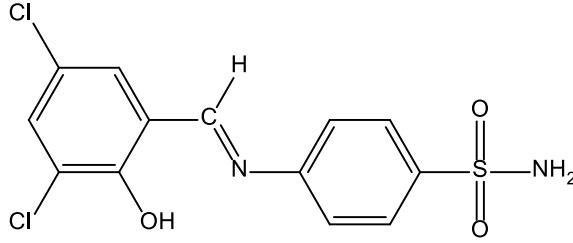
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 8.18 (1H, s, -CH=N-), 7.25 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.72-7.70 (2H, d, J = 8.4, Ar-C-H, C₂, C₆ (2. Benzen)), 7.64-7.62 (2H, d, J = 8.8, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.45-7.30 (7H, m, Ar-C-H (C₃, C₅, 3. Benzen)), 7.05-7.03 (2H, d, J =8.8, Ar-C-H (C'₃,C'₅)), 5.13 (2H, s, Ar-CH₂-O-Ar), 3.78-3.75 (2H, t, J = 13.6, N-CH₂), 2.985-2.949 (2H, t, J = 14.4, Ar-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 160.89 (-C=N-), 160.971 (Aromatik (Ar-C-O-CH₂-Ar) C'₄), 144.76 (Aromatik C₄), 142.30 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 137.19 (Aromatik C''₁ (3. Benzen)), 129.84 (Aromatik C'₂, C'₆ (2. benzen)), 129.76 (Aromatik C''₃, C''₅ (3. Benzen)), 129.49 (Aromatik C'₁(2. benzen)), 128.90 (Aromatik C₂, C₆), 128.36 (Aromatik C''₄ (3. Benzen)), 128.19 (Aromatik C₃, C₅), 125.95 (Aromatik C''₂, C''₆ (3. Benzen)), 115.34 (Aromatik C'₃, C'₅ (2. Benzen)), 69.77 (Ar-CH₂-O-Ar), 61.76 (N-CH₂), 37.15 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 395.10 [M+H].

4-(3,5-Dikloro-2-Hidroksi-benzilidenamino)benzensülfonamit (S-10)

4-(3,5-Dikloro-2-hidroksi-benzilidenamino)benzensülfonamit (S-10), sülfanilamit (4-aminobenzenesülfonamit) ile 3,5-dikloro-2-hidroksi-benzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 85; **Renk:** Parlak Kırmızı; **Erime Noktası:** 242-244 °C; $C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_3S$ (345.20 g/mol) (%): C, 45.23; H, 2.92; N, 8.12; S, 9.29, **Bulunan (%)**: C, 45.19; H, 2.80; N, 8.25; S, 9.20.

FT-IR (KBr disk, ν_{max}/cm^{-1}): 3344 (OH), 3245 (NH₂), 3120-3600 (O-H...N yayvan), 3063 (Ar-C-H), 1619 (-C=N-), 1324 (asimetrik), 1159 (simetrik) (S=O).

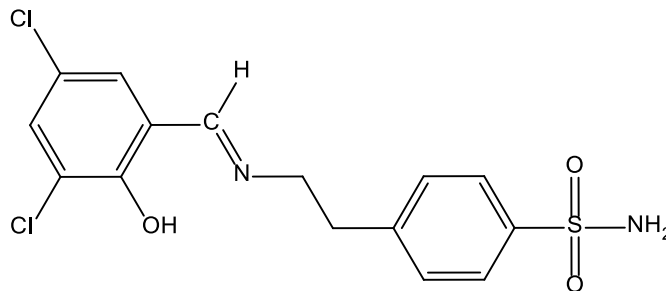
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 13.99 (1H, s, -Ar-OH), 9.54 (1H, s, -CH=N-), 7.43 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.93-7.91 (2H, d, $J=8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.80-7.79 (1H, d, $J=2.8$, Ar-C-H (C'₆)), 7.772-7.765 (1H, d, $J=2.8$, Ar-C-H (C'₄)), 7.65-7.62 (2H, d, $J=8.8$, Ar-C-H (C₃, C₅)).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 164.99 (-C=N-), 156.15 (Ar-C-OH, (C'₂)), 149.77 (Ar-C-N, (C₄)), 143.29 (Ar-C-SO₂NH₂, (C₁)), 133.18 (Aromatik C'₄), 131.36 (Aromatik C'₆), 127.61 (Aromatik C₂, C₆), 122.85 (Aromatik C'₅), 122.51 (Aromatik C₃, C₅), 122.21 (Aromatik C'₃), 121.00 (Aromatik C'₁).

LC-MS/MS Mass (m/z): 342.95 [M-H].

4-(2-((3,5-Dikloro-2-Hidroksi-benziliden)amino)etil)benzensülfonamid (H-10)

4-(2-((3,5-Dikloro-2-hidroksi-benziliden)amino)etil) benzensülfonamid (H-16), 4-(2-Aminoetil)benzensülfonamid ile 3,5-dikloro-2-hidroksi-benzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 70; **Renk:** Koyu Sarı; **Erime Noktası:** 204-206 °C; C₁₅H₁₄Cl₂N₂O₃S (373.25 g/mol) (%): C, 48.27; H, 3.78; N, 7.51; S, 8.59, Bulunan (%): C, 48.19; H, 3.75; N, 7.58; S, 8.52.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3400 (OH), 3258, 155 (NH₂), 3150-3450 (O-H...N yayvan), 3061 (Ar-C-H), 2850-2970 (-CH₂), 1647 (-C=N-), 1329 (asimetrik), 1167 (simetrik) (S=O).

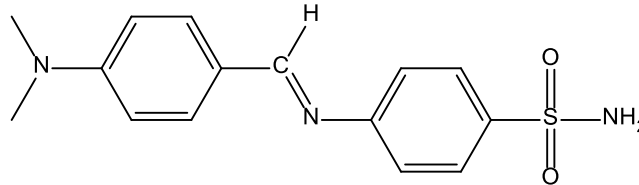
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 14.48 (1H, s, -Ar-OH), 8.52 (1H, s, -CH=N-), 7.31 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.77-7.75 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.58-7.58 (1H, d, $J= 2.4$, Ar-C-H (C'₄)), 7.47-7.45 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.41-7.40 (1H, d, $J= 2.8$, Ar-C-H (C'₆)), 3.94-3.91 (2H, t, $J= 13.6$, N-CH₂), 3.10-3.06 (2H, t, $J= 14$, Ar-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 165.99 (-C=N-), 162.26 (Ar-C-OH), 143.22 (Aromatik, C₄), 142.79 (Ar-C-SO₂NH₂, (C₁)), 133.09 (Aromatik C'₄), 130.60 (Aromatik C'₆), 129.72 (Aromatik C₂, C₆), 126.25 (Aromatik C₃, C₅), 124.31 (Aromatik C'₅), 118.43 (Aromatik C'₁), 117.82 (Aromatik C'₃), 55.84 (N-CH₂), 35.94 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 373.00 [M+H].

4-(4-Dimetilaminobenzilidenamino)benzensülfonamit (S-11)

4-(4-Dimetilaminobenzilidenamino)benzensülfonamit (S-11), sülfanilamit (4-aminobenzensülfonamit) ile 4-dimetilaminobenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Supuran ve ark., 1996; Lin ve ark., 2008; Khalil ve ark., 2009; Mohamed ve ark., 2013).



Verim: % 85; **Renk:** Açık Sarı; **Erime Noktası:** 230-232 °C (lit:226-227 °C (Supuran ve ark., 1996), 212-214 °C (Lin ve ark., 2008), 222-225 °C (Khalil ve ark. 2009)); C₁₅H₁₇N₃O₂S (303.38 g/mol) (%): C, 59.38; H, 5.65; N, 13.85; S, 10.57, Bulunan (%):C, 59.31; H, 5.60; N, 13.96; S, 10.48.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3321, 3282 (NH₂), 3086, 3047 (Ar-C-H), 2950-2800 (-CH₃), 1605 (-C=N-), 1331 (asimetrik), 1149 (simetrik) (S=O), 1231 (Ar-N-C).

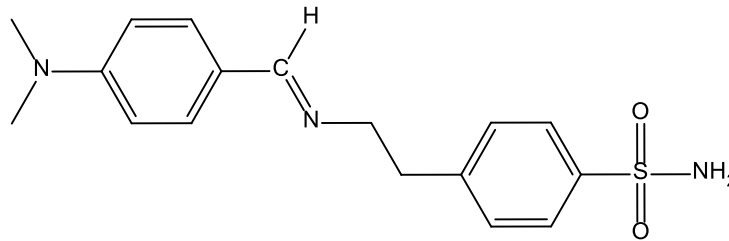
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 8.41 (1H, s, -CH=N-), 7.27 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.79-7.77 (2H, d, J = 8.8, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.75-7.73 (2H, d, J = 9.2, Ar-C-H (C'₂, C'₆)), 7.30-7.28 (2H, d, J = 8.8, Ar-C-H (C₃, C₅)), 6.79-6.77 (2H, J = 8.8, Ar-C-H (C'₃, C'₅)), 3.01 (6H, s, N-(CH₃)₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 162.15 (-C=N-), 155.73 (Ar-C-N, C₄), 153.14 (C-N-CH₃, C'₄), 140.54 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 131.14 (Aromatik C₂, C₆), 127.32 (Aromatik C'₂, C'₆), 123.78 (Aromatik C'₁), 121.53 (Aromatik C₃, C₅), 111.87 (Aromatik C'₃, C'₅), 40.14 (-N-(CH₃)₂).

Mass (m/z): 303.1041 (Lin ve ark., 2008).

4-(2-((4-Dimetilaminobenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-11)

4-(2-((4-Dimetilaminobenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-17), 4-(2-aminoetil)benzensülfonamit ile 4-dimetilaminobenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Supuran ve ark., 1997).



Verim: % 65; **Renk:** Krem; **Erime Noktası:** 225-227°C (Lit. 225-226 °C, Supuran ve ark., 1997); C₁₇H₂₁N₃O₂S (331.43 g/mol) (%): C, 61.61; H, 6.39; N, 12.68; S, 9.67
Bulunan (%): C, 61.55; H, 6.35; N, 12.77; S, 9.62.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3303, 3156 (-NH₂), 3064, 3021 (Ar-C-H), 2800-2950 (-CH₂, -CH₃), 1638 (-C=N-), 1325 (asimetrik), 1157 (simetrik) (S=O), 1232 (Ar-N-C).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 8.09 (1H, s, -CH=N-), 7.27 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.73-7.71 (2H, d, J = 8.4, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.52-7.50 (2H, d, J = 8.8, Ar-C-H (C'₂, C'₆)), 7.44-7.42 (2H, d, J = 8.4, Ar-C-H (C₃, C₅)), 6.72-6.70 (2H, d, J =

8.8, Ar-C-H (C'₃, C'₅), 3.75-3.72 (2H, t, *J*= 14, N-CH₂), 2.95 (6H, s, N-(CH₃)₂), 2.98-2.95(2H, t, *J*= 14, Ar-CH₂).

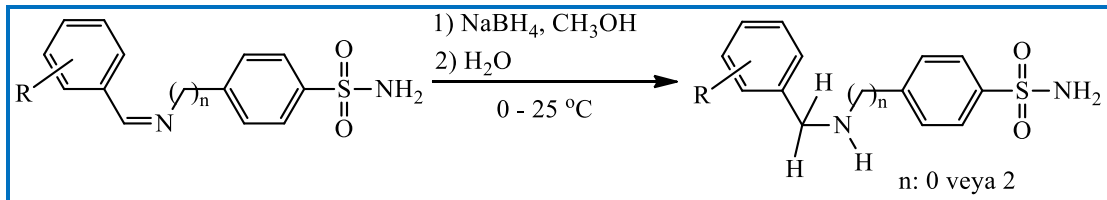
¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 161.21 (-C=N-), 152.27 (Aromatik (Ar-C-N-(CH₃)₂) C'₄), 144.94 (Aromatik C'₁), 142.27 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 124.35 (Aromatik C₄), 129.77 (Aromatik C₂, C₆), 129.57 (Aromatik C₃, C₅), 125.98 (Aromatik C'₂, C'₆), 111.96 (Aromatik C'₃, C'₅), 61.93 (N-CH₂), 40.24 (-N-(CH₃)₂); 37.41 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 332.10 [M+H].

3.2.3. Amin grubu içeren sülfonamitlerin sentezi için genel yöntem

Hedeflediğimiz bileşikleri sentezlemek için sülfanilamid (4-aminobenzensülfonamid) ve 4-(2-aminoetil) benzensülfonamid'in değişik aromatik aldehitler ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiş imin grubu taşıyan bileşikler, NaBH₄ ile indirgenerek karşılık gelen sekonder aminlere dönüştürülmüştür (Şekil 3.2.).

Bu amaçla, elde edilmiş olan bileşiklerin (10 mmol) metanol veya etanol (60 ml) de süspansiyonları/çözeltileri hazırlandı. Üzerlerine ayrı ayrı 70 mmol NaBH₄, 1 saat süreyle küçük porsiyonlar halinde önce buz banyosunda 0 °C'de ilave edildi. Süspansiyonlar renkli iken, NaBH₄ ilavesiyle çözünmeyen madde çözülmeye başladı ve çözelti berraklaştı. Daha sonra reaksiyonlara 20 saat oda sıcaklığında devam edildi. Reaksiyon ortamından alınan numune örneklerinin ince tabaka kromatografisi yöntemi ve IR spektroskopisi ile takibi sonucunda reaksiyonların gerçekleştiği ve tamamlandığı gözlemlendi. Daha sonra çözücü 10 ml kalıncaya kadar uçuruldu ve üzerine 30 ml buzlu su ilave edildi ve sonrasında asetik asit ile asitlendirildiğinde ürünün çöktüğü gözlemlendi. Oluşan ürünlerin bazılarının sudaki çözünürlüğü az olduğundan 2 saat kadar sulu süspansiyon şeklinde bekletildi, süzülde ve kurutuldu, Daha sonra aseton, metanol, kloroform, diklorometan, kloroform veya asetonitril ile çözüldü, çözünmeyen kısımdan ayrıldı. Diklorometan veya kloroformda iyi çözünenler ise sulu ortamdakiler bu çözücülerle ekstarkte edildi, organik faz ayrıldı, çözücüsü uzaklaştırıldı ve kurutuldu. Daha sonra etanol–metanol (30/70) de yeniden kristallendirildi. Daha sonra elde edilen ürünler vakumda 40 °C de kurutulmaya bırakıldı.

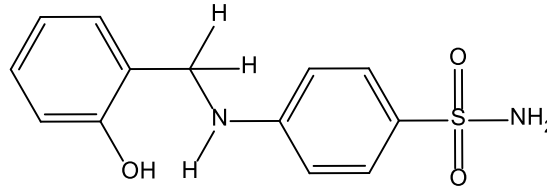


Şekil 3.2. Amin grubu içeren sülfonamitlerin eldesi için genel reaksiyon

3.2.4. Amin grubu bileşiklerin (S_{1i}-S_{11i} ve H_{1i}-H_{11i}) fiziksel, analitik ve spektroskopik verileri

4-(2-Hidroksi-benzilamino)benzensülfonamid (S-1i)

4-(2-Hidroksi-benzilamino)benzensülfonamid (S-1i), 4-(2-hidroksi-benzilidenamino)benzensülfonamid (S-1) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 65; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 185-187 °C (Lit.: 183 °C (Emile ve ark. 1936)); C₁₃H₁₄N₂O₃S (278.33 g/mol) (%): C, 56.10; H, 5.07; N, 10.06; S, 11.52, Bulunan (%): C, 56.25; H, 4.98; N, 10.20; S, 11.45.

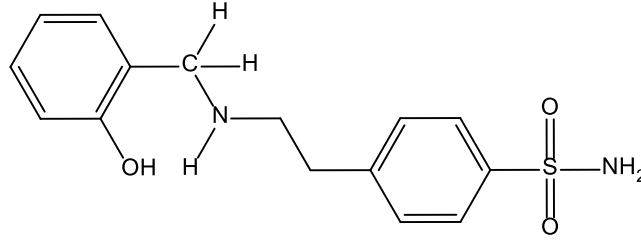
FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3337 (OH), 3253 (NH, NH₂), 3077 (Ar-C-H), 2853, 2942 (Alifatik -C-H), **1616 (-C=N- (Kayboldu))**, 1295 (asimetrik), 1154 (simetrik) (S=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 9.54 (1H, s, -Ar-OH), 6.86 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.44-7.47 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 6.58-6.60 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 6.76 (1H, s, -Ar-NH), 7.11-7.09 (1H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C'₆)), 6.69-6.73 (1H, t, $J= 16$, Ar-C-H (C'₅)), 7.01-7.05 (1H, t, $J= 15.2$, Ar-C-H (C'₄)), 6.79-6.82 (1H, d, $J= 9.2$, Ar-C-H (C'₃)), 4,23-421 (2H, d, -Ar-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 155.44 (Ar-C-OH, C'₂), 151.86 (Ar-C-N, (C₄)), 130.41 (Ar-C-SO₂NH₂, (C₁)), 128.46 (Aromatik C'₄), 128.14 (Aromatik C'₆), 127.72 (Aromatik C₂, C₆), 111.30 (Aromatik C₃, C₅), 119.23 (Aromatik C'₅), 125.26 (Aromatik C'₁), 115.36 (Aromatik C'₃), 41.28 (Ar-CH₂-N-).

4-(2-((2-Hidroksibenzil)amino)etil) benzensülfonamit (H-1i)

4-(2-((2-Hidroksibenzil)amino)etil)benzensülfonamit (H-1i), 4-(2-((2-hidroksibenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-1) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 75; **Renk:** Beyazımsı; **Erime Noktası:** 134-136 °C; C₁₅H₁₈N₂O₃S (306.38 g/mol) (%): C, 58.80; H, 5.92; N, 9.14; S, 10.47, Bulunan (%): C, 58.75; H, 5.88; N, 9.20; S, 10.43.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3347 (OH), 3225 (NH, NH₂), 3053, 3030 (Ar-C-H), 2840-2980 ν (-CH₂CH₃), **1632 (-C=N-) kayboldu**, 1320 (asimetrik), 1147 (simetrik) (S=O).

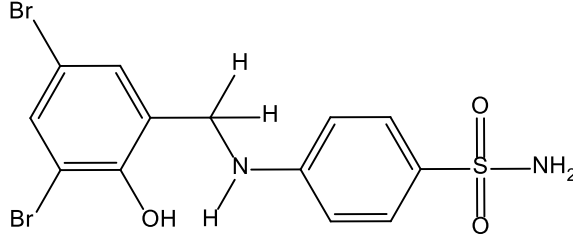
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 7.72-7.74 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.39-7.41 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 6.67-6.72 (2H, m, Ar-C-H (C'₃, C'₅)), 7.05-7.07 (2H, m, Ar-C-H (C'₄, C'₆)), 6.92-7.40 (4H, yayvan, NH, OH, NH₂), 3.81 (2H, s, Ar-CH₂-N), 2.76-2.85 (4H, m, N-CH₂CH₂-Ar).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 157.58 (Ar-C-OH, C'₂), 144.80 (Aromatik C₄), 142.34 (Ar-C-SO₂NH₂), 129.03 (Aromatik C'₆), 128.27 (Aromatik C'₄), 129.49 (Aromatik C₂, C₆), 126.10 (Aromatik C₃, C₅), 124.80 (Aromatik C'₁), 118.92 (Aromatik C'₅), 115.75 (Aromatik C'₃), 50.71 (Ar-CH₂-N), 49.94 (N-CH₂-CH₂), 35.53 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 307.05 [M+H].

4-(3,5-Dibromo-2-hidroksi-benzilamino)benzensülfonamit (S-2i)

4-(3,5-Dibromo-2-hidroksi-benzilamino)benzensülfonamit (S-2i), 4-(3,5-dibromo-2-hidroksi-benzilidenamino)benzensülfonamit (S-2) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 55; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 163 °C; $C_{13}H_{12}Br_2N_2O_3S$ (436.12 g/mol) (%): C, 35.80; H, 2.77; N, 6.42; S, 7.35, Bulunan (%): C, 35.72; H, 2.55; N, 6.55; S, 7.28.

FT-IR (KBr disk, ν_{max}/cm^{-1}): 3438 (O-H), 3353, 3266 (NH, NH₂), 3116, 3085 (Ar-C-H), 2830-2965 (Alifatik -C-H), **1621 (-C=N-) kayboldu**, 1307, 1325 (asimetrik), 1138 (simetrik) (S=O).

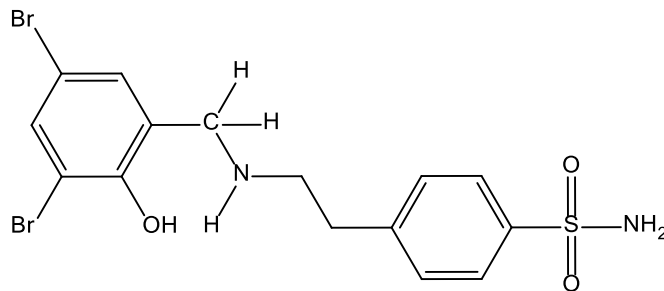
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 9.65 (1H, s, -Ar-OH), 6.92 (2H, s, -SO₂NH₂), 6.90 (1H, yayvan, N-H), 7.614-7.608 (1H, d, $J= 2.4$, Ar-C-H (C₄)), 7.254-7.248 (1H, d, $J= 2.4$, Ar-C-H (C₆)), 7.50-7.52 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 6.59-6.61 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 4.32 (2H, s, -Ar-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 151.42 (Ar-C-OH, C'₂), 151.26 (Ar-C-N, C₄), 133.13 (Aromatik C₁), 129.98 (Ar-C-SO₂NH₂), 131.32 (Aromatik C'₄), 131.20 (Aromatik C'₆), 127.89 (Aromatik C₂, C₆), 112.85 (Aromatik C'₅), 111.77 (Aromatik C'₃), 111.52 (Aromatik C₃, C₅), 41.82 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 434.85 [M-H].

4-(2-((3,5-Dibromo-2-Hidroksi-benzil)amino)etil) benzensülfonamit (H-2i)

4-(2-((3,5-Dibromo-2-hidroksi-benzil)amino)etil)benzensülfonamit (H-2i), 4-(2-((3,5-dibromo-2-hidroksibenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-2) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 75; **Renk:** Beyazımsı; **Erime Noktası:** 230-232 °C; C₁₅H₁₆Br₂N₂O₃S (464.17 g/mol) (%): C, 38.81; H, 3.47; N, 6.04; S, 6.91, Bulunan (%): C, 38.70; H, 3.45; N, 6.15; S, 6.80.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3100-3500 (O-H...N yayvan), 3279, 3163 (NH₂), 3051, 3024 (Ar-C-H), 2840-2980 ν (-CH₂CH₃), **1644 (-C=N-) kayboldu**, 1332 (asimetrik), 1157 (simetrik) (S=O).

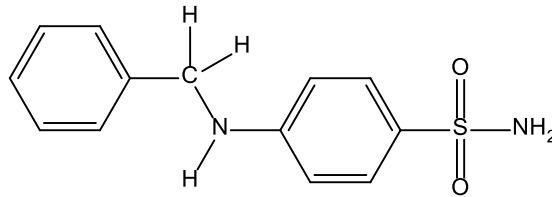
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 7.71-7.74 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.39-7.41 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.517-7.523 (1H, d, $J= 2.4$, Ar-C-H (C'₄)), 7.224-7.218 (1H, d, $J= 2.4$, Ar-C-H (C'₆)), 4.50-5.00 (4H, yayvan, NH, OH, NH₂), 3.93 (2H, s, Ar-CH₂-N), 2.79-2.86 (4H, m, N-CH₂CH₂-Ar).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 155.99 (Ar-C-OH, C'₂), 143.94 (Aromatik C₄), 142.55 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 132.99 (Aromatik C'₄), 130.49 (Aromatik C'₆), 126.32 (Aromatik C'₁), 129.46 (Aromatik C₂, C₆), 126.18 (Aromatik C₃, C₅), 111.02 (Aromatik C'₅), 108.68 (Aromatik C'₃), 51.02 (Ar-CH₂-N), 49.01 (N-CH₂-CH₂), 34.76 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 464.90 [M+H].

4-(Benzilamino)-benzensülfonamit (S-3i)

4-(Benzilamino)benzensülfonamit (S-3i), 4-(benzilidenamino)benzen-sülfonamit (S-3) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 80; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 174-176 °C (lit:175 °C (Emile ve ark., 1936)) C₁₃H₁₂N₂O₂S (262.33 g/mol) (%): C, 59.52; H, 5.38; N, 10.68; S, 12.22, Bulunan (%):C, 59.65; H, 5.27; N, 10.90; S, 12.11.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3395, 3343, 3264 (NH, NH₂), 3106, 3029 (Ar-C-H), 2868-2954 (Ar-CH₂), **1622 (-C=N-) kayboldu**, 1294 (asimetrik), 1147 (simetrik) (S=O).

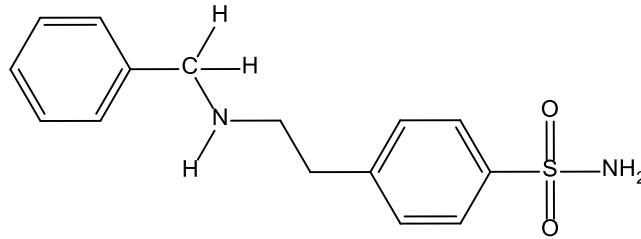
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 7.48-7.46 (2H, d, *J*= 8.8, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.31-7.320 (4H, m, Ar-C-H (C'₂, C'₃, C'₅, C'₆)), 7.25 (1H, yayvan, Ar-NH-C); 6.96-6.99 (1H, t, Ar-C-H (C'₄)), 6.883 (2H, s, -SO₂NH₂), 6.60-6.63 (2H, d, *J*= 9.2, Ar-C-H (C₃, C₅)), 4.33-4.31 (2H, d, *J*= 6, Ar-CH₂-N).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 151.66 (Ar-C-N, C₄), 139.82(Aromatik C'₁), 130.72 (Ar-C-SO₂NH₂), 128.81 (Aromatik C'₃, C'₅), 127.74 (Aromatik C₂, C₆), 127.53 (Aromatik C'₂, C'₆), 127.23 (Aromatik C'₄), 111.54 (Aromatik C₃, C₅), 46.29 (Ar-CH₂-N).

LC-MS/MS Mass (m/z): 263.10 [M+H].

4-(2-((Benzil)amino)etil)benzensülfonamit (H-3i)

4-(2-((Benzil)amino)etil)benzensülfonamit (H-3i), 4-(2-((benziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-3) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 70; **Renk:** Beyazımsı; **Erime Noktası:** 184 °C; C₁₅H₁₈N₂O₂S (290.38 g/mol) (%): C, 62.04; H, 6.25; N, 9.65; S, 11.04, Bulunan (%): C, 61.50; H, 6.34; N, 9.75; S, 10.85.

FT-IR (KBr disk, ν_{max}/cm⁻¹): 3329, 3190 (NH₂), 3305 (N-H), 3085, 3029 (Ar-C-H), 2840-2950 ν(-CH₂CH₃), **1645 (-C=N-) kayboldu**, 1328 (asimetrik), 1153 (simetrik) (S=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 7.73-7.71 (2H, d, *J*= 8, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.40-7.38 (2H, d, *J*= 8.4, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.30-7.29 (4H, m, Ar-C-H (C'₂, C'₃, C'₅, C'₆)), 7.27 (2H, s, NH₂), 7.23-7.12 (1H, m, Ar-C-H (C'₄)), 3.71 (2H, s, Ar-CH₂-N), 2.780-2.74 (4H, m, N-CH₂CH₂-Ar), 2.09 (1H, s (yayvan), N-H).

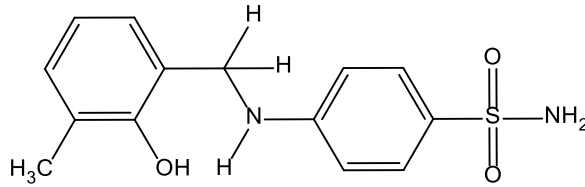
¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 145.38 (Aromatik C₄), 142.19 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 141.34 (Aromatik C'₁), 129.49 (Aromatik) C'₃, C'₅), 128.53

(Aromatik C₂, C₆), 128.34 (Aromatik C₃, C₅), 126.94 (Aromatik C'₄), 126.03 (Aromatik C'₂, C'₆), 53.27 (Ar-CH₂-N), 50.45 (N-CH₂-), 36.02 (-CH₂-Ar).

LC-MS/MS Mass (m/z): 291.10 [M+H].

4-(2-Hidroksi-3-metil benzilamino)-benzensülfonamit (S-4i)

4-(2-Hidroksi-3-metilbenzilamino)benzensülfonamit (S-4i), 4-(2-hidroksi-benzylidenamino)benzensülfonamit (S-4) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 75; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 177 °C; C₁₄H₁₆N₂O₃S (292.35 g/mol) (%): C, 57.52; H, 5.52; N, 9.58; S, 10.97, Bulunan (%): C, 57.45; H, 5.55; N, 9.66; S, 11.10.

FT-IR (KBr disk, ν_{\max} /cm⁻¹): 3358 (OH), 3257, 3123 (NH, NH₂), 3034 (Ar-C-H), 2861-2953 (Ar-CH₂-N, Ar-CH₃), **1614 (-C=N-)** (*kayboldu*), 1327 (asimetrik) (KAYNAK), 1156, 1136 (simetrik) (S=O).

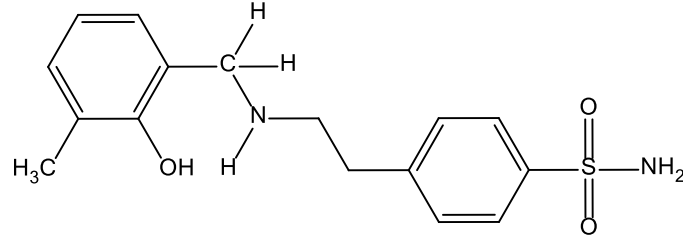
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 8.43(1H, yayvan, -Ar-OH), 6.75 (1H, yayvan), CH₂-NH-CH₂, 6.86 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.47-7.44 (2H, d, *J*= 8.8, Ar-C-H (C₂, C₆)), 6.59-6.57 (2H, d, *J*= 8.8, Ar-C-H (C₃, C₅)), 6.96-6.94 (2H, d, *J*= 7.6, Ar-C-H (C'₄, C'₆)), 6.684-6.647 (1H, t, *J*= 14.8, Ar-C-H (C'₅)), 4.27-4.260 (2H, d, *J*= 5.2, Ar-CH₂-N-), 2.17 (3H, s, Ar-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 153.15 (Ar-C-OH, C'₂), 151.85 (Ar-C-N, C'₄), 130.48 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 129.64 (Aromatik C'₄), 127.72 (Aromatik C₂, C₆), 126.04 (Aromatik C'₁, C'₆), 125.03 (Aromatik C'₃), 119.71 (Aromatik C'₅), 111.37 (Aromatik C₃, C₅), 41.95 (Ar-CH₂-N), 16.96 (Ar-CH₃).

LC-MS/MS Mass (m/z): 291.10 [M-H].

4-(2-((2-Hidroksi-3-metilbenzil)amino)etil) benzensülfonamit (H-4i)

4-(2-((2-Hidroksi-3-metilbenzil)amino)etil) benzensülfonamit (H-4i), 4-(2-((2-hidroksi-3-metilbenziliden)amino)etil) benzensülfonamit (H-4) ile NaBH_4 'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 60; **Renk:** Açık Kahverengi; **Erime Noktası:** 137-140 °C; $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (320.41 g/mol) (%): C, 59.98; H, 6.29; N, 8.74; S, 10.01, Bulunan (%): C, 60.08; H, 6.25; N, 8.90; S, 9.95.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3310 (OH), 3217 (NH, NH_2), 3064, 3107 (Ar-C-H), 2840-2995 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_3 , CH_2), **1631 (-C=N-) kayboldu**, 1326 (asimetrik), 1160 (simetrik) (S=O).

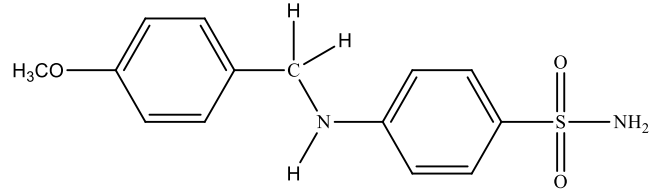
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 400 MHz, δ ppm): 3.20-3.80 (2H, yayvan, NH, OH), 7.27 (2H, yayvan, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$), 7.73-7.71 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C_2 , C_6)), 7.39-7.37 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C_3 , C_5)), 6.92-6.94 (1H, d, $J= 7.2$, Ar-C-H (C'_4)), 6.84-6.82 (1H, d, $J= 6.4$, Ar-C-H (C'_6)), 6.57-6.61 (1H, t, $J= 14.8$, Ar-C-H (C'_5)), 3.85 (2H, s, Ar- CH_2 -N), 2.83-2.78 (4H, m, N- CH_2 - CH_2 -Ar), 2.06 (3H, s, Ar- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , TMS, 100 MHz, δ ppm): 156.49 (Ar-C-OH, C'_2), 144.49 (Aromatik C_4), 142.42 (Ar-C- SO_2NH_2 , C_1), 129.52 (Aromatik C'_4), 129.43 (Aromatik C_2 , C_6), 126.34 (Aromatik C'_6), 126.13 (Aromatik C_3 , C_5), 124.19 (Aromatik C'_1), 122.95 (Aromatik C'_3), 118.41 (Aromatik C'_5), 51.92 (Ar- CH_2 -NH-), 49.59 (N- CH_2), 35.28 (Ar- CH_2), 16.06 (Ar- CH_3).

LC-MS/MS Mass (m/z): 321.15 [M+H].

4-(4-Metoksibenzilamino)-benzensülfonamit (S-5i)

4-(4-Metoksibenzilamino)benzensülfonamit (S-5i), 4-(4-metoksibenziliden-amino)benzensülfonamit (S-5) ile NaBH_4 'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 70; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 181-183 °C (lit:177-178 °C (Kollof ve Hunter, 1940)); C₁₄H₁₆N₂O₃S (292.35 g/mol) (%): C, 57.52; H, 5.52; N, 9.58; S, 10.97, Bulunan (%):C, 57.48; H, 5.58; N, 9.73; S, 11.05.

FT-IR (KBr disk, ν_{\max} /cm⁻¹): 3388, 3333, 3258 (NH, NH₂), 3074, 3035 (Ar-C-H), 2955-2835 (Al-C-H), **1610 (-C=N-) kayboldu**, 1305 (asimetrik), 1161(simetrik) (S=O), 1247 (Ar-O-C).

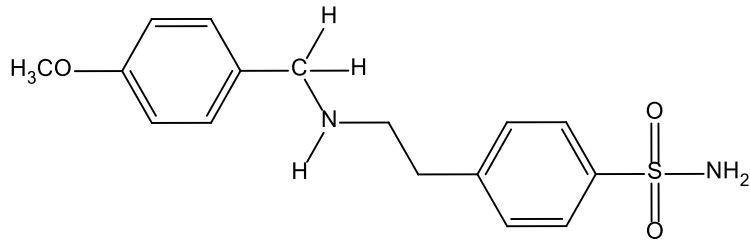
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 6.86 (2H, s, -SO₂NH₂), 6.89 (1H, s, yayvan, N-H), 7.46-7.44 (2H, d, J = 8.8, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.25-7.22 (2H, d, J = 8.8, Ar-C-H (C'₂, C'₆)), 6.88-6.86 (2H, d, J = 9.2, Ar-C-H (C₃, C₅)), 6.61-6.59(2H, J = 8.8, Ar-C-H (C'₃, C'₅)), 4.24-4.22 (2H, d, Ar-CH₂-N), 3.698 (3H, s, -O-CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 158.64 (C-O-CH₃, C'₄), 151.65 (Ar-C-N, C₄), 131.54 (Aromatik C'₁), 130.59 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 128.80 (Aromatik C'₂, C'₆), 127.69 (Aromatik C₂, C₆), 114.22 (Aromatik C'₃, C'₅), 111.53 (Aromatik C₃, C₅), 55.48 (-O-CH₃), 45.75 (Ar-CH₂-N).

LC-MS/MS Mass (m/z): 291.10 [M+H].

4-(2-((4-Metoksibenzil)amino)etil) benzensülfonamit (H-5i)

4-(2-((4-Metoksibenzil)amino)etil)benzensülfonamit (H-5i), 4-(2-((4-metoksibenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-5) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 70; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 196 °C; C₁₆H₂₀N₂O₃S (320.41 g/mol) (%): C, 59.98; H, 6.29; N, 8.74; S, 10.01, Bulunan (%): C, 60.05; H, 6.20; N, 8.85; S, 9.93.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3297, 3211 (-NH₂), 3064, 3016 (Ar-C-H), 2820-2950 (-CH₂, CH₃), **1642 (-C=N-) kayboldu**, 1315 (asimetrik), 1146 (simetrik) (S=O), 1246 (Ar-O-C).

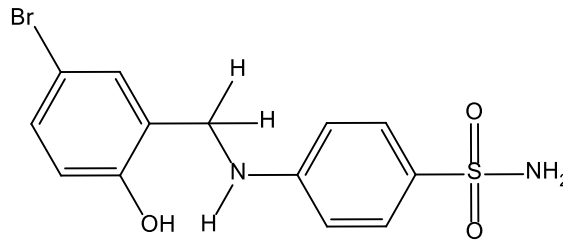
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 7.24 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.71-7.69 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.37-7.35 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.19-7.17 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H, (C'₂, C'₆)), 6.84-6.82 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C'₃, C'₅)), 3.70 (3H, s, -O-CH₃), 3.61 (2H, s, Ar-CH₂-N), 2.78-2.74 (2H, t, $J= 13.2$, N-CH₂), 2.71-2.67 (2H, t, $J= 13.6$, Ar-CH₂), 1.97 (1H, yayvan, -NH-).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 158.41 (Aromatik (Ar-C-O-CH₃, C'₄), 145.38 (Aromatik, C₄), 142.16 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 133.21 (Aromatik C'₁), 129.46(Aromatik C₂, C₆, C₃, C₅), 126.00 (Aromatik C'₂, C'₆), 113.91 (Aromatik C'₃, C'₅), 55.42 (-O-CH₃), 52.64 (Ar-CH₂-N), 50.30 (N-CH₂), 35.98 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 321.10 [M+H].

4-(5-Bromo-2-hidroksi-benzilamino)-benzensülfonamit (S-6i)

4-(5-Bromo-2-hidroksi-benzilamino)-benzensülfonamit (S-6i), 4-(5-bromo-2-hidroksi-benzilidenamino)-benzensülfonamit (S-6) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 60; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 213-215 °C; C₁₃H₁₃BrN₂O₃S (357.22 g/mol) (%):C, 43.71; H, 3.67; N, 7.84; S, 8.98, Bulunan (%):C, 43.61; H, 3.59; N, 7.94; S, 8.92.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3370 (OH), 3278 (NH, NH₂), 3073, 3047 (Ar-C-H), 2820-2965 (Alifatik -C-H), **1616 (-C=N-) kayboldu**, 1342 (asimetrik), 1142 (simetrik) (S=O).

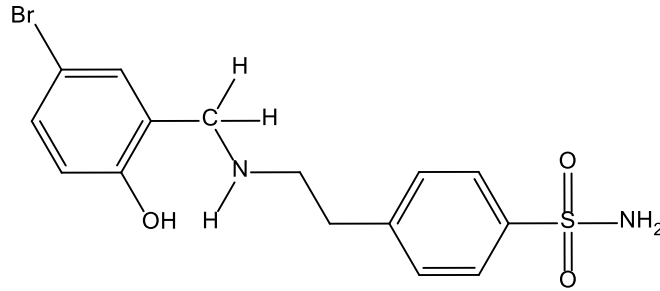
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 9.94 (1H, s, -Ar-OH), 6.88 (2H, s, -SO₂NH₂), 6.82 (1H, yayvan, N-H), 7.49-7.46 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.21-7.18 (2H, m, $J= 2.4$, Ar-C-H (C'₄,C'₆)), 6.78-6.76 (1H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃)), 6.60-6.58 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (N tarafı)), 4.20-4.22 (2H, d, $J= 6$, -Ar-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 154.82 (Ar-C-OH, C'₂), 151.53 (Ar-C-N, C₄), 130.82 (Aromatik C'₁), 130.65 (Aromatik C'₆), 130.54 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 128.36 (Aromatik C₃), 127.83 (Aromatik C₂, C₆), 117.50 (Aromatik C'₄), 111.36 (Aromatik C'₅), 110.49 (Aromatik C₃, C₅), 40.85 (Ar-CH₂-).

LC-MS/MS Mass (m/z): 357.00 [M-H].

4-(2-((5-Bromo-2-hidroksi-benzil)amino)etil) benzensülfonamit (H-6i)

4-(2-((5-Bromo-2-hidroksi-benzil)amino)etil)benzensülfonamit (H-6i), 4-(2-((5-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-6) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 75; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 189-191 °C; C₁₅H₁₇BrN₂O₃S (385.28 g/mol) (%):C, 46.76; H, 4.45; N, 7.27; S, 8.32, Bulunan (%):C, 46.65; H, 4.40; N, 7.38; S, 8.26.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3390 (OH), 3213 (NH, NH₂), 3081, 3041 (Ar-C-H), 2800-2980 (-CH₂CH₃), **1635 (-C=N-) kayboldu**, 1332, 1319 (asimetrik), 1150 (simetrik) (S=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 7.71-7.74 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.41 - 7.39 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.27-7.27 (1H, d, $J= 8.4$, Ar-

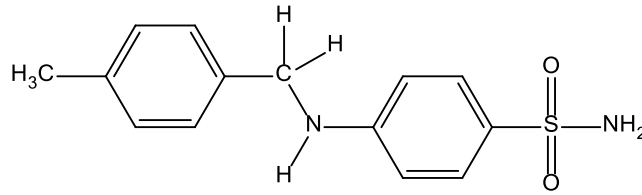
C-H (C'₆), 7.21-7.18 (1H, m, Ar-C-H (C'₄)), 6.67-6.65 (1H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C'₃)), 7.17-7.37 (2H, yayvan, NH₂), 3.00-5.00 (1H, yayvan, OH), 3.78 (2H, s, Ar-CH₂-N), 2.74-2.84 (4H, m, N-CH₂CH₂-Ar), 1.23 (1H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 156.68 (Ar-C-OH, C'₂), 144.78 (Aromatik C₄), 142.34 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 131.32 (Aromatik C'₆), 130.60 (Aromatik C'₁), 129.49 (Aromatik C₂, C₆), 127.97 (Aromatik C'₄), 126.10 (Aromatik C₃, C₅), 117.78 (Aromatik C'₃), 110.04 (Aromatik C'₅), 49.92 (Ar-CH₂-N), 49.56 (N-CH₂-CH₂), 35.54 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 386.95 [M+H].

4-(4-Metilbenzilamino)-benzensülfonamit (S-7i)

4-(4-Metilbenzilamino)-benzensülfonamit (S-7i), 4-(4-metilbenzilidenamino)-benzensülfonamit (S-7) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 70; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 194-196 °C; C₁₄H₁₆N₂O₂S (276.35 g/mol) (%): C, 60.85; H, 5.84; N, 10.14; S, 11.60, Bulunan (%):C, 60.79; H, 5.88; N, 10.23; S, 11.54.

FT-IR (KBr disk, ν_{\max} /cm⁻¹): 3387, 3329, 3257 (NH, NH₂), 3096, 3028 (Ar-C-H), 2850-2950 (Al-C-H), **1622 (-C=N-) kayboldu**, 1301 (asimetrik), 1156 (simetrik) (S=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 6.86(2H, s, -SO₂NH₂), 6.93 (1H, s, N-H), 7.46-7.43 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.21-7.19 (2H, d, $J= 8$, Ar-C-H (C'₂, C'₆)), 7.12-7.10 (2H, $J= 7.6$, Ar-C-H (C'₃, C'₅)), 6.60-6.58 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 4.27-4.25 (2H, d, $J= 4.8$, Ar-CH₂-N), 2.24 (3H, s, Ar-CH₃).

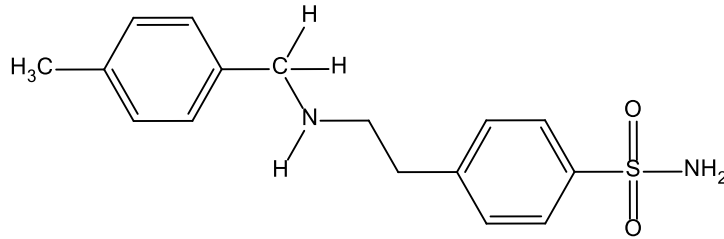
¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 151.66 (Ar-C-N, C₄), 136.69 (Aromatik C'₁), 136.24 (Ar-C-CH₃, C'₄), 130.62 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 129.36

(Aromatik C₂, C₆), 127.69 (Aromatik C'₂, C'₆), 127.49 (Aromatik C'₃, C'₅), 111.53 (Aromatik C₃, C₅), 46.05 (Ar-CH₂-N), 21.10 (Ar-CH₃).

LC-MS/MS Mass (m/z): 277.10 [M+H].

4-(2-((4-Metilbenzil)amino)etil) benzensülfonamit (H-7i)

4-(2-((4-Metilbenzil)amino)etil)benzensülfonamit (H-7i), 4-(2-((4-metoksibenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-7) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 65; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 185-187 °C; C₁₆H₂₀N₂O₂S (304.41 g/mol) (%): C, 63.13; H, 6.62; N, 9.20; S, 10.53, Bulunan C, 63.09; H, 6.55; N, 9.25; S, 10.50.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3334, 3309, 3198 (NH, -NH₂), 3064, 3033 (Ar-C-H), 2800-2950 (-CH₂, CH₃), **1642 (-C=N-) kayboldu**, 1329 (asimetrik), 1152 (simetrik) (S=O), 1263 (-N-C).

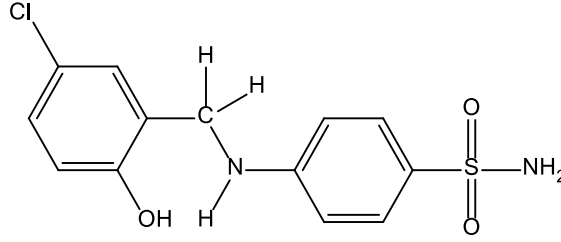
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 7.24 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.71-7.69 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.37-7.35 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.16-7.14 (2H, d, $J= 8$, Ar-C-H (C'₂, C'₆)), 7.08-7.06 (2H, d, $J= 8$, Ar-C-H (C'₃, C'₅)), 3.63 (2H, s, Ar-CH₂-N), 2.78-2.75 (2H, t, $J= 13.2$, N-CH₂), 2.71-2.68 (2H, t, $J= 14$, Ar-CH₂), 2.24 (3H, s, Ar-CH₃), 2.01 (1H, yayvan, -NH-).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 145.37 (Aromatik C₄), 142.16 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 138.21 (Aromatik C'₁), 135.84 (Aromatik C'₄), 129.46 (Aromatik C'₂, C'₆), 129.08 (Aromatik C'₃, C'₅), 128.28 (Aromatik C₂, C₆), 126.00 (Aromatik C₃, C₅), 61.82 (Ar-CH₂-N), 50.35 (N-CH₂), 35.98 (Ar-CH₂), 21.12 (Ar-CH₃).

LC-MS/MS Mass (m/z): 305.10 [M+H].

4-(5-Kloro-2-Hidroksi-benzilamino)-benzensülfonamit (S-8i)

4-(5-Kloro-2-hidroksi-benzilamino)benzensülfonamit (S-8i), 4-(5-kloro-2-Hidroksi-benzilidenamino)benzensülfonamit (S-8) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 60; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 195-197 °C; C₁₃H₁₃ClN₂O₃S (312.77 g/mol) (%): C, 49.92; H, 4.19; N, 8.96; S, 10.25, Bulunan (%):C, 50.02; H, 4.11; N, 9.02; S, 10.17.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3368 (OH), 3337, 3262 (NH, NH₂), 3077, 3051 (Ar-C-H), 2850-2965 (Alifatik -C-H), **1618 (-C=N-) kayboldu**, 1323 (asimetrik), 1138 (simetrik) (S=O).

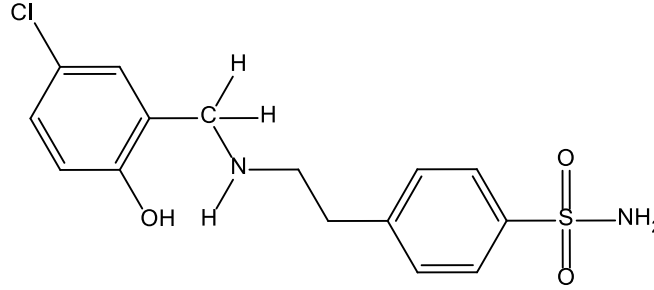
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 9.93 (1H, s, -Ar-OH), 6.89 (2H, s, -SO₂NH₂), 6.86 (1H, yayvan, N-H), 7.50-7.48 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.10-7.07 (2H, m, $J= 2.4$, Ar-C-H (C'₄, C'₆)), 6.84-6.82 (1H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C'₃)), 6.620-6.59 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 4.23-4.22 (2H, d, $J= 6$, -Ar-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 154.38 (Ar-C-OH, C'₂), 151.56 (Ar-C-N, C₄), 130.83 (Aromatik C'₄), 127.84 (Aromatik C₂, C₆), 127.76 (Aromatik C'₁), 127.70 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 122.85 (Aromatik C'₅, C'₆), 116.95 (Aromatik C'₃), 111.38 (Aromatik C₃, C₅), 40.92 (Ar-CH₂-).

LC-MS/MS Mass (m/z): 311.00 [M-H].

4-(2-((5-Kloro-2-hidroksi-benzil)amino)etil)benzensülfonamit (H-8i)

4-(2-((5-Kloro-2-hidroksi-benzil)amino)etil)benzensülfonamit (H-8i), 4-(2-((5-kloro-2-hidroksibenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-8) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 60; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 183-186 °C; C₁₅H₁₇ClN₂O₃S (340.83 g/mol) (%): C, 52.86; H, 5.03; N, 8.22; S, 9.41, Bulunan (%):C, 52.77; H, 4.96; N, 8.27; S, 9.36.

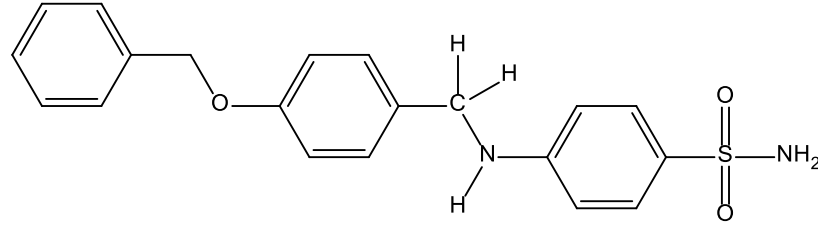
FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3386 (OH), 3212 (NH, NH₂), 3081, 3030 (Ar-C-H), 2800-2970 (-CH₂CH₃), **1636 (-C=N-) kayboldu**, 1321 (asimetrik), 1150 (simetrik) (S=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 7.73-7.71 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.41-7.39 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.153-7.147 (1H, d, $J= 2.4$, Ar-C-H (C'₆)), 7.09-7.06 (1H, m, Ar-C-H (C'₄)), 6.71-6.69(1H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C'₃)), 7.36-7.19 (2H, yayvan, NH₂), 3.00-6.00 (2H, yayvan, NH, OH), 3.77 (2H, s, Ar-CH₂-N), 2.82-2.77 (4H, m, N-CH₂CH₂-Ar).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 156.22 (Ar-C-OH, C'₂), 144.79 (Aromatik C₄), 142.33 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 129.49 (Aromatik C₂, C₆), 128.49 (Aromatik C'₄), 127.10 (Aromatik C'₆), 127.40 (Aromatik C'₅), 126.09 (Aromatik C₃, C₅), 122.39 (Aromatik C'₁), 117.19 (Aromatik C'₃), 49.93 (Ar-CH₂-N), 49.63 (N-CH₂-CH₂), 35.54 (Ar-CH₂); LC-MS/MS Mass (m/z): 341.05 [M+H].

4-(4-Benziloksibenzilamino)benzenesulfonamid (S-9i)

4-(4-Benziloksibenzilamino)benzenesulfonamid (S-9i), 4-(4-benziloksibenzilidenamino)benzenesulfonamid (S-9) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 70; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 183-185 °C; C₂₀H₂₀N₂O₃S (368.45 g/mol) (%): C, 65.20; H, 5.47; N, 7.60; S, 8.70, Bulunan (%):C, 65.11; H, 5.39; N, 7.67; S, 8.63.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3339, 3253 (NH, NH₂), 3060, 3032 (Ar-C-H), 2950-2850 (Alifatik C-H), **1627 (-C=N-) kayboldu**, 1323 (asimetrik), 1148 (simetrik) (S=O), 1245 (Ar-O-C).

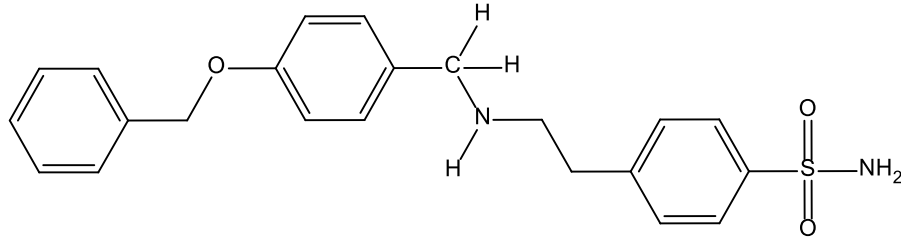
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 7.36 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.48-7.45 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.41-7.31 (5H, m, Ar-C-H (3. Benzen)), 7.26-7.24 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C'₂, C'₆)), 6.97-6.95 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 6.62-6.60 (2H, $J= 9.2$, Ar-C-H (C'₃, C'₅)), 6.91 (1H, yayvan, -NH-Ar), 5.07 (2H, s, Ar-O-CH₂-Ar), 4.25-4.24 (2H, d, $J= 5.6$, Ar-CH₂-N-).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 157.74 (C-O-CH₂, C'₄), 151.68 (Ar-C-N, C₄), 137.62 (Ar-C''₁ (3. Benzen)), 131.83 (Aromatik C'₁), 130.62 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 128.23 (Ar-C''₄ (3. Benzen)), 128.86 (Aromatik C'₂, C'₆), 127.83 (Aromatik C''₃, C''₅ (3. Benzen)), 128.09 (Aromatik C₂, C₆), 127.71 (Aromatik C''₂, C''₆ (3. benzen)), 115.14 (Aromatik C'₃, C'₅), 111.55 (Aromatik C₃, C₅), 69.61 (Ar-CH₂-O-Ar), 45.76 (Ar-CH₂-N-).

LC-MS/MS Mass (m/z): 369.05 [M+H].

4-(2-((4-Benziloksibenzil)amino)etil)benzensülfonamid (H-9i)

4-(2-((4-Benziloksibenzil)amino)etil)benzensülfonamid (H-9i), 4-(2-((4-metoksibenziliden)amino)etil)benzensülfonamid (H-9) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 55; **Renk:** Beyazımsı; **Erime Noktası:** 150-152 °C; C₂₂H₂₄N₂O₃S (396.50 g/mol) (%): C, 66.64; H, 6.10; N, 7.07; S, 8.09, Bulunan (%):C, 66.58; H, 6.01; N, 7.16; S, 8.05.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3365, 3280, 3181 (-NH, -NH₂), 3064, 3053, 3033 (Ar-C-H), 2950-2800 (-CH₂), **1639 (-C=N-) kayboldu**, 1339 (asimetrik), 1158 (simetrik) (S=O), 1250 (Ar-O-C).

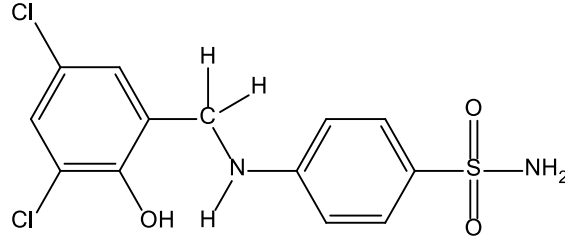
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 7.26 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.72-7.70 (2H, d, J = 8.4, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.45-7.30 (7H, m, Ar-C-H (C₃, C₅ ve 3. Benzen)), 7.208-7.186 (2H, d, J = 8.8, Ar-C-H, C'₂, C'₆ (2. Benzen)), 6.94-6.91 (2H, d, J = 8.8, Ar-C-H, C'₃, C'₅ (2. Benzen)), 5.07 (2H, s, Ar-CH₂-O-Ar), 3.62 (2H, s, Ar-CH₂-N), 3.79-2.76 (2H, t, J = 13.2, N-CH₂), 2.72-2.69 (2H, t, J = 13.6, Ar-CH₂), 1.99 (1H, yayvan, Ar-CH₂-NH-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 157.51 (Aromatik (Ar-C-O-CH₂-Ar, C'₄), 145.40 (Aromatik C₄), 142.17 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 137.69 (Aromatik C''₁ (3. Benzen)), 133.52 (Aromatik C₁(2. Benzen)), 129.51 (Aromatik C₂, C₆ (2. Benzen)), 129.48 (Aromatik C''₃, C''₅ (3. Benzen)), 128.85 (Aromatik C₂, C₆), 128.20 (Ar-C''₄ (3. Benzen)), 128.07 (Aromatik C₃, C₅), 126.02 (Aromatik C''₂, C''₆ (3. Benzen)), 114.85 (Aromatik C'₃, C'₅ (2. Benzen)), 69.58 (Ar-CH₂-O-Ar), 52.65 (Ar-CH₂-N), 50.34 (N-CH₂), 36.00 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 395.10 [M+H].

4-(3,5-Dikloro-2-Hidroksi-benzilamino)benzenesülfonamid (S-10i)

4-(3,5-Dikloro-2-hidroksi-benzilamino)benzenesülfonamid (S-10i), 4-(3,5-dikloro-2-hidroksi-benzilidenamino)benzenesülfonamid (S-10) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 85; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 174-176 °C; $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O_3S$ (347.22 g/mol) (%): C, 44.97; H, 3.48; N, 8.07; S, 9.23, Bulunan (%): C, 44.95; H, 3.43; N, 8.13; S, 9.19.

FT-IR (KBr disk, ν_{max}/cm^{-1}): 3352 (OH), 3263 (NH, NH₂), 3120, 3092 (Ar-C-H), 2850-2950 (Alifatik -C-H), **1619 (-C=N-) kayboldu**, 1308, 1325 (asimetrik), 1156, 1138(simetrik) (S=O).

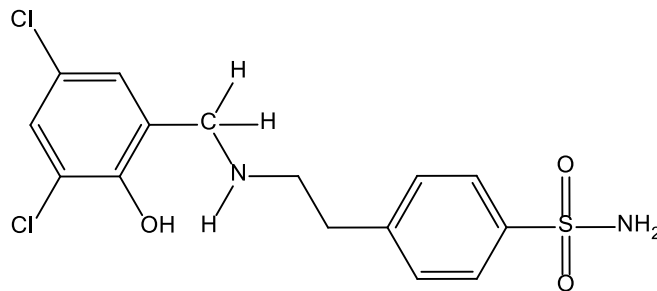
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 9.77 (2H, yayvan, -Ar-OH, N-H), 6.89 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.50-7.48 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.37-7.36 (1H, d, $J= 2.8$, Ar-C-H (C'₄)), 7.083-7.077 (1H, d, $J= 2.4$, Ar-C-H (C'₆)), 7.60-7.58 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 4,30 (2H, s, -Ar-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 151.29 (Ar-C-OH, C'₂), 150.14 (Ar-C-N, C₄), 131.14 (Aromatik C'₁), 130.83 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 127.87 (Aromatik C₂, C₆), 127.60 (Aromatik C'₄), 126.55 (Aromatik C'₅), 123.61 (Aromatik C'₆), 122.17 (Aromatik C'₃), 111.48 (Aromatik C₃, C₅), 41.61 (Ar-CH₂-).

LC-MS/MS Mass (m/z): 344.95 [M-H].

4-(2-((3,5-Dikloro-2-hidroksi-benzil)amino)etil)benzensülfonamit (H-10i)

4-(2-((3,5-Dikloro-2-hidroksi-benzil)amino)etil)benzensülfonamit (H-10i), 4-(2-((3,5-dikloro-2-hidroksi-benziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-10) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 75; **Renk:** Beyazımsı; **Erime Noktası:** 230-232 °C; C₁₅H₁₆Cl₂N₂O₃S (375.27 g/mol) (%): C, 48.01; H, 4.30; N, 7.46; S, 8.54, Bulunan (%): C, 47.95; H, 4.27; N, 7.49; S, 8.49.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3100-3500 (O-H...N yayvan), 3296, 3171 (NH, NH₂), 3064, 3025 (Ar-C-H), 2840-2980 (-CH₂), **1647 (-C=N-) kayboldu**, 1336 (asimetrik), 1156 (simetrik) (S=O).

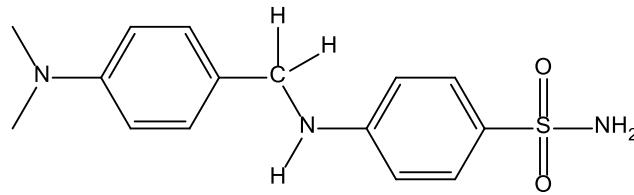
¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 7.75-7.73 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.42-7.40 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.33-7.32 (1H, d, $J= 2.4$, Ar-C-H (C'₄)), 7.10-7.11 (1H, d, $J= 2.4$, Ar-C-H (C'₆)), 5.80-4.40 (4H, yayvan, NH, OH, NH₂), 3.94 (2H, s, Ar-CH₂-N), 2.87-2.81 (4H, m, N-CH₂CH₂-Ar).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 154.22 (Ar-C-OH, C'₂), 144.05 (Aromatik C₄), 142.54 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 129.49 (Aromatik C₂, C₆), 127.70 (Aromatik C'₄), 127.15 (Aromatik C'₆), 126.88 (Aromatik C'₁), 126.18 (Aromatik C₃, C₅), 121.48 (Aromatik C'₅), 120.83 (Aromatik C'₃), 50.97 (Ar-CH₂-N), 49.17 (N-CH₂-CH₂), 34.88 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 375.00 [M+H].

4-(4-Dimetilaminobenzilamino)benzensülfonamit (S-11i)

4-(4-Dimetilaminobenzilamino)-benzensülfonamit (S-11i), 4-(4-dimetilaminobenzilidenamino)-benzensülfonamit (S-11) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 70; **Renk:** Beyazımsı; **Erime Noktası:** 181-183 °C (lit:177-178 °C (Kollof ve Hunter, 1940)); C₁₄H₁₆N₃O₂S (305.40 g/mol) (%): C, 58.99; H, 6.27; N, 13.76; S, 10.50, Bulunan (%):(%): C, 58.90; H, 6.21; N, 13.88; S, 10.47.

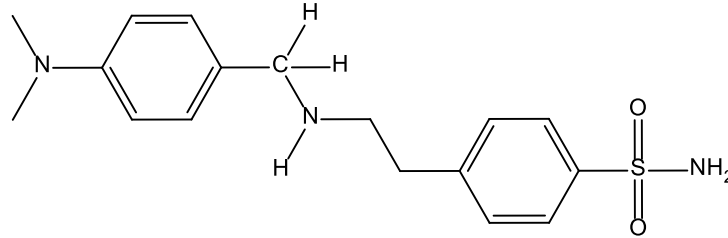
FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3384, 3352, 3256 (NH, NH₂), 3107, 3073 (Ar-C-H), 2950-2800 (-CH₃, -CH₂), **1605 (-C=N-) kayboldu**, 1308 (asimetrik), 1152 (simetrik) (S=O), 1239 (Ar-N-C).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 6.87 (2H, s, -SO₂NH₂), 5.90 (1H, s, N-H), 7.46-7.44 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.16-7.14 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 6.69-6.67 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C'₂, C'₆)), 6.62-6.60 (2H, $J= 8.8$, Ar-C-H (C'₃, C'₅)), 4.19-4.17 (2H, d, $J= 6$, Ar-CH₂-N), 2.84 (6H, s, N-(CH₃)₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 151.78 (Ar-C-N, C₄), 150.03 (C-N-(CH₃), C'₄), 130.39 (Aromatik C'₁), 128.99 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 128.49 (Aromatik C'₂, C'₆), 127.66 (Aromatik C₂, C₆), 112.93 (Aromatik C'₃, C'₅), 111.50 (Aromatik C₃, C₅), 45.95 (Ar-CH₂-N), 40.75 (-N-(CH₃)₂); LC-MS/MS Mass (m/z): 306.10 [M+H].

4-(2-((4-Dimetilaminobenzil)amino)etil)benzensülfonamit (H-11i)

4-(2-((4-Dimetilaminobenzil)amino)etil)benzensülfonamit (H-11i), 4-(2-((4-dimetilaminobenziliden)amino)etil)benzensülfonamit (H-11), ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 60; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 169-172 °C; C₁₇H₂₃N₃O₂S (333.45 g/mol) (%):C, 61.23; H, 6.95; N, 12.60; S, 9.62, Bulunan (%): C, 61.14; H, 6.82; N, 12.74; S, 9.54.

FT-IR (KBr disk, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3330, 3293, 3198 (-NH, -NH₂), 3064, 3012 (Ar-C-H), 2750-2950 (-CH₂, CH₃), **1638 (-C=N-) kayboldu**, 1322 (asimetrik), 1149 (simetrik) (S=O), 1230 (Ar-N-C).

¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm): 7.26 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.72-7.70 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₂, C₆)), 7.39-7.36 (2H, d, $J= 8.4$, Ar-C-H (C₃, C₅)), 7.10-7.08 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C'₂, C'₆)), 6.66-6.64 (2H, d, $J= 8.8$, Ar-C-H (C'₃, C'₅)),

3.57 (2H, s, Ar-CH₂-N), 2.84 (6H, s, N-(CH₃)₂), 2.77-2.75 (2H, t, *J*= 6.4, N-CH₂), 2.72-2.70 (2H, t, *J*= 6.8, Ar-CH₂), 1.85 (1H, yayvan, -NH-).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm): 149.85 (Aromatik (Ar-C-N-(CH₃)₂) C'₄), 145.45 (Ar-C-N, C₄), 142.15 (Ar-C-SO₂NH₂, C₁), 129.48 (Aromatik C₂, C₆), 129.15 (Aromatik C₃, C₅), 128.84 (Aromatik C'₁), 126.02 (Aromatik C'₂, C'₆), 112.76 (Aromatik C'₃, C'₅), 52.85 (Ar-CH₂-N), 50.32 (N-CH₂), 40.80 (-N-(CH₃)₂), 36.00 (Ar-CH₂).

LC-MS/MS Mass (m/z): 334.15 [M+H].

3.2.5. X ışını kırınımı (XRD) yöntemiyle kristal yapı analizi

Bu tez çalışmasında, 4-(4-dimetilaminobenzilidenamino)benzensülfonamit (S₁₁) bileşiğinin tek kristali elde edilmiş ve moleküler yapısının aydınlatılması amacıyla X-ışını kırınımı tekniği kullanılmış ve veriler toplanmıştır. XRD analizi için molekülün, metanol/etanol/kloroform (3:1:1) içerisinde doygun çözeltisi hazırlanmış ve buzdolabında yavaş buharlaşma ile sarı renkli tek kristali elde edilmiştir. Elde edilen tek kristalin X-ışını kırınım verileri, Aksaray Üniversitesi, Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezindeki Bruker SMART BREEZE CCD difraktometresi ile toplanmıştır. Tek kristal difraktometrelerinden toplanan bu X-ışını kırınım verileri kullanılarak kristal yapının analizi yapılmıştır. Veri toplama: APEX2 (Bruker, 2012); hücre arıtma: SAINT (Bruker, 2012); veri indirgeme SAINT; yapı çözme: SHELXS97 (Sheldrick, 2008); yapı iyileştirme: SHELXL97 (Sheldrick, 2008); moleküler grafik: ORTEP-3 Windows için (Farrugia, 2012) programları kullanıldı.

3.2.6. Karbonik anhidraz inhibisyon aktivitesi tayini

Genelde inhibitörlerin etkinliğinin ölçülmesinde ve birbiriyle kıyaslanmasında Ki değerleri kullanılır. Ki (inhibisyon sabiti, enzim-inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti), IC₅₀ ye göre (Enzimin %50'sini inhibe eden inhibitör konsantrasyonu) daha kullanışlıdır. Çünkü IC₅₀, Ki gibi bir sabit olmadığından, inhibitör ölçüsü olarak kullanılması tavsiye edilemez (Naqui, 1983).

Sentezlediğimiz tüm bileşiklerin ((**S₁-S₁₁** ve **S_{1f}-S_{11f}**) ve (**H₁-H₁₁** ve **H_{1f}-H_{11f}**)) ve kliniklerde standart olarak kullanılan maddelerin, karbonik anhidraz enzimlerine (sitosolik izoformları hCA I, hCA II ve (trans membran) kanser izoformları hCA IX, hCA XII) karşı stop-flow tekniği ile CO₂ hidrasyon deney yöntemi kullanılarak inhibitör aktiviteleri incelenmiş ve Ki değerleri Çizelge 4.12., 4.13 ve 4.14.'de verilmiştir. Ayrıca standart klinik olarak kullanılan maddeler ile sentezlediğimiz bütün bileşiklerin inhibisyon sabitleri (Ki)'den yola çıkarak hCA IX ve hCA XII izoenzimlerinin, hCA I ve hCA II izoenzimleri üzerindeki inhibisyonlarının seçicilik oranları da araştırılmıştır.

Standart klinik olarak kullanılan karbonik anhidraz inhibitörleri; asetazolamit (**AAZ**), methazolamit (**MZA**), ethokszolamide (**EZA**) ve diklorofenamide (**DCP**) indisulam (**IND**), Dorzolamit (**DZA**), Brinzolamit (**BRZ**)' dir.

İnhibitörlerin CO₂ hidrasyon aktivitesi ölçümü aşağıdaki şekilde yapılmıştır (Bu çalışma; İtalya, Florensa, Florensa Üniversitesi, Kimya Bölümü'nde, Mariangela Ceruso ve Claudiu T. Supuran tarafından yapılmıştır).

- Bir Applied Photophysics (Oxford, UK) stopped-flow cihazı ile karbonik anhidraz enzimiyle katalizlenen CO₂ hidrasyon aktivitesi ölçülmüştür (Khalifah, 1971).
- Bu ölçüm, maksimum absorbansı 557 nm'de yapılmıştır. İndikatör olarak 0.2 mM Fenol kırmızısı, tampon olarak 20 mM Hepes (*4-(2-hidroksiethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid*) ve iyonik gücün sabit tutulması için de 20 mM NaClO₄ kullanılmıştır. 10–100 saniye periyodunda karbonik anhidraz enzimi ile katalizlenen CO₂ hidrasyon reaksiyonu için başlangıç oranları ölçülmüştür.
- Kinetik parametreleri ve inhibisyon sabitlerinin belirlenmesi için, CO₂ konsantrasyonu 1.7-17 mM arasında değişmektedir.
- Her bir inhibitörün başlangıç hızını belirlemek için reaksiyonun ilk başlangıcında % 5-10' un da en az altı defa denenmiştir.

- Katalizörsüz oranları aynı şekilde belirlenmiş ve toplam gözlenen oranlarından çıkarılmıştır.
- İnhibitörün ve enzimin stok çözeltisi (1 mM) destillenmiş deiyonize su (damıtılmış ve iyonu giderilmiş) ve DMSO % 10-20 (v/v) içinde hazırlanmış ve 1 nM ye destillenmiş deiyonize su ile seyreltilmiştir.
- İnhibitör ve enzim çözeltileri birlikte analiz edilmeden önce, E-I kompleks oluşumuna imkan vermek amacıyla, oda sıcaklığında 15 dakika boyunca ön inkübasyona tabi tutulmuştur.
- İnhibisyon sabitleri (K_i), PRISM 3 lineer olmayan en küçük kareler yöntemleri ve Cheng-Prusoff denklemi kullanılarak elde edilmiştir (Casey, 2004; Vullo, 2005, Alley, 1988). Bu sabitler, en az üç farklı tespitlerin ortalamasını temsil etmektedir.
- Bütün karbonik anhidrazlar, rekombinasyon sonucu oluşturulan proteinlerinden elde edilmiştir (Wilkinson ve ark., 2006; Tanc ve ark., 2013; Alterio ve ark., 2012; Supuran, 2008, 2013, Kazancıoğlu ve ark., 2012, Davis ve ark., 2013).

3.2.7. Kantitatif yapı – etki ilişkilerinin (QSAR) değerlendirilmesi

Bu çalışmada, sentezlenen moleküllerin moleküler parametreleri (tanımlayıcıları) iki farklı kuantum kimyasal yöntemle hesaplanmıştır. Bunlardan birincisi DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi) ikincisi ise yarı-deneysel kuantum kimyasal bir yöntem olan AM1' dir. DFT (Parr ve Weiato, 1989) ile moleküler tanımlayıcıların hesaplanmasında B3LYP (Becke, 1993) fonksiyoneli ile 6-31G+(d,p) baz kümesi kullanılmıştır. Ancak, daha hassas hesaplama sonuçlarına ulaşabilmek için göreceli olarak büyük çekirdekli atomlar, S, Cl ve F, için daha büyük bir baz kümesi olan 6-31G++(2d,2p) tercih edilmiştir. DFT hesaplamaları Gaussian03 (Frisch ve ark., 2003) yazılımı ile yapılırken AM1 hesaplamaları Ampac (Dewar ve ark., 1997) yazılımı ile yapılmıştır. Her bir molekül için 500'den fazla başta kuantum kimyasal olmak üzere elektrostatik, topolojik, geometrik ve termodinamik temelli moleküler tanımlayıcı hesaplanmıştır. Hesaplanan bu moleküler tanımlayıcılar ile Bölüm 4.5'de verilen moleküllerin K_i değerleri

CodessaPro (Codessa, 2004) yazılımına yüklenmiştir. CodessaPro yazılımında moleküler tanımlayıcılar ile hCA IX izoenzimine karşı ölçülmüş K_i verileri Çoklu Regresyon (Multi Linear Regression: MLR) analizine tabi tutularak Çizelge 4.18'de de verilen QSAR modelleri elde edilmiştir.

MLR algoritması ile elde edilen QSAR eşitliği neticede mutlak değil istatistik analiz sonucu ulaşılan bir eşitliktir ve istatistiksel olarak elde edilen eşitliğin geçerliliğinin ölçütü, N , R^2 , R^2_{CV} , s^2 ve F gibi istatistiksel parametreler ile verilir. Bir QSAR denkleminde istatistiksel parametrelerin tanımı aşağıdaki gibidir (Akı-Şener ve Yalçın, 2003).

N , Gözlem sayısı (Modeli oluşturmada kullanılan molekül sayısı): Qsar modeli oluştururken regresyon çalışmasına alınan molekül sayısıdır.

R^2 , Korelasyon belirleme katsayısı: İstatistikte, lineer regresyon modellerinde bağımsız değişkenler ile bağımlı değişken arasında oluşan korelasyonun uyum mertebesini veren bir parametredir. 0-1 aralığında değişir. 0 bağımsız değişkenler ile bağımlı değişken arasında hiç korelasyon yok anlamına gelirken, 1 mükemmel bir korelasyon olduğu anlamına gelir. Değer 1 e yaklaştıkça iki değişken arasındaki ilişkinin güçlü, sıfıra yaklaştıkça zayıf olduğu kabul edilir. R^2 ise bu uyumu yüzde oranında gösteren bir ölçüttür. Bir modelde, bağımsız değişkenler (moleküler tanımlayıcı) sayısı arttıkça R^2 değeri artar. Ancak buna paralel F değeri artmadıkça modelin istatistik seviyesinin arttığı anlamına gelmez. R^2 aşağıdaki ifade ile verilir (Denklem 3.1, 3.2 ve 3.3).

$$r^2 = 1 - \Sigma \Delta^2 / S_{yy} \quad (3.1)$$

$$S_{yy} = \Sigma (y_{obs} - y_{mean})^2 = \Sigma y^2 - (\Sigma y)^2 / n \quad (3.2)$$

$$\Sigma \Delta^2 = SSQ = \Sigma (y_{obs} - y_{calc})^2 \quad (3.3)$$

Burada, N (n), modeli oluşturmada kullanılan molekül sayısı; $y_{obs.}$, QSAR çalışmasına alınan her bir molekülün ölçülmüş deneysel biyolojik aktivite değeri; y_{mean} , molekülün ölçülmüş deneysel biyolojik aktivite değerlerinin ortalama değeri ve $y_{calc.}$ ise elde edilen modelin hesapladığı biyolojik aktivite değeri.

R^2_{CV} , Çapraz validasyon (Cross-Validated) korelasyon belirleme katsayısı:

$$R^2_{CV} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (3.4)$$

$$y_i = y_{i-obs}, \bar{y} = y_{mean} \text{ ve } \hat{y}_i = y_{i-calc}.$$

R^2_{CV} , çapraz validasyon korelasyon belirleme katsayısı elde edilen regresyon denklemin tahmin yapabilme kabiliyetinin bir ölçüsüdür. Modelin bu alanda sağladığı önerme gücünün doğruluk ve geçerliliğinin ölçülmesi için bu yöntem uygulanır. Yukarıdaki denklemde, y_{i-obs} , i .’ci molekülün ölçülmüş deneysel biyolojik aktivite değeri, y_{mean} , molekülün ölçülmüş deneysel biyolojik aktivite değerlerinin ortalama değeri ve y_{i-calc} , i .’ci molekülün kümeden atıldığında kalan moleküllerle elde edilen regresyon denklemi ile i .’ci molekülün tahmin edilmiş biyolojik aktivitesi. Çapraz-validasyon işleminin uygulanması sonucu belirlenen ve modelin önerme gücünü belirten R^2_{CV} değeri ne kadar korelasyon katsayısı (R^2) değerine yakınsa modelin başka moleküllerin aktivitelerini tahmin yapabilme kabiliyeti o kadar yüksek demektir (Denklem 3.4).

s^2 , Regresyon denkleminin standart sapması:

$$s^2 = \frac{\sum \Delta^2}{n - k - 1} = \frac{(1 - r^2) \cdot S_{yy}}{n - k - 1} \quad (3.5)$$

Lineer regresyon denkleminin korelasyon mertebesini veren bir başka parametre de standart sapmasıdır. Bu parametre sadece hesaplanan ve deneysel biyolojik aktivite değerlerinin uyum derecesine bağlı değil aynı zamanda serbestlik derecesine ($DF=N-k-1$) bağlıdır. Burada DF , serbestlik derecesi, k , modeldeki moleküler tanımlayıcı sayısı ve N de modeli oluşturan molekül sayısı. s^2 değeri ne kadar sıfıra yakın ise modelin istatistik değeri iyi olduğu anlamına gelir (Denklem 3.5).

F, Fischer testi:

$$F = \frac{r^2 \cdot (n - k - 1)}{k \cdot (1 - r^2)} \quad (3.6)$$

Bu test bir QSAR modelinde, model tarafından açıklanabilen varyans (değişiklik) ile açıklanamayan varyansın oranıdır (Denklem 3.6). Bu oran büyüdükçe modelin önemi artar. *F* değerinin birden küçük olması modelin tamamen anlamsız olduğu bilgisini verir. Denkleme bakıldığında *k* değerine bağlı olduğu görülür. *k* değeri arttığında *F* değeri artmıyorsa eklenen yeni moleküler tanımlayıcıların modele artı bir katkısı yoktur demektir. Bir başka deyişle, farklı sayıda *k*’ lardan oluşan modellerden hepsi aynı *F* değerini veriyorsa, en az *k* içeren model en iyisidir. Fisher testi değeri, korelasyon denklemiyle elde edilen modellerin, ne derecede geçerli olduğunu göstermektedir. Denkleme ait *F* değeri, *F* değerleri tablosundaki değerden daha yüksek olmalıdır. Bu çalışmada, örneğin, model 1 için, $n = 44$, $k = 5$ $SD = 38$ dir. % 95 güven aralığında *F* testi çizelge değeri $F(5, 38, 0.05) = 2.4625$ ’ dir.

Yukarıda bahsedilen moleküler tanımlayıcıların hesaplanmasında iki farklı yol izlenmiştir. Bunlardan birincisinde moleküllerin nötral formu üzerinden moleküler tanımlayıcılar hesaplanırken, ikincisinde $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubundan bir hidrojen (proton) uzaklaştırılarak $-\text{SO}_2\text{NH}^-$ formu üzerinden moleküler tanımlayıcılar hesaplanmıştır. Bu QSAR çalışmalarında ilk defa yapılan durumdur. Bunun yapılmasının sebebi, x-ışınları kırınımı çalışmaları, sülfonamidlerin hCA aktif bölgesi içerisinde Zn(II) atomuna bağlanırken $-\text{SO}_2\text{NH}^-$ şeklinde olduğu yani NH_2 grubundan bir hidrojenin ayrıldığını ortaya koymaktadır. Bizde sülfonamidlerin bir proton ayrılmış $-\text{SO}_2\text{NH}^-$ formundan hesaplayacağımız moleküler tanımlayıcılarla elde edilecek QSAR modellerinin daha iyi sonuçlar verebileceğini varsayarak bunu denedik.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

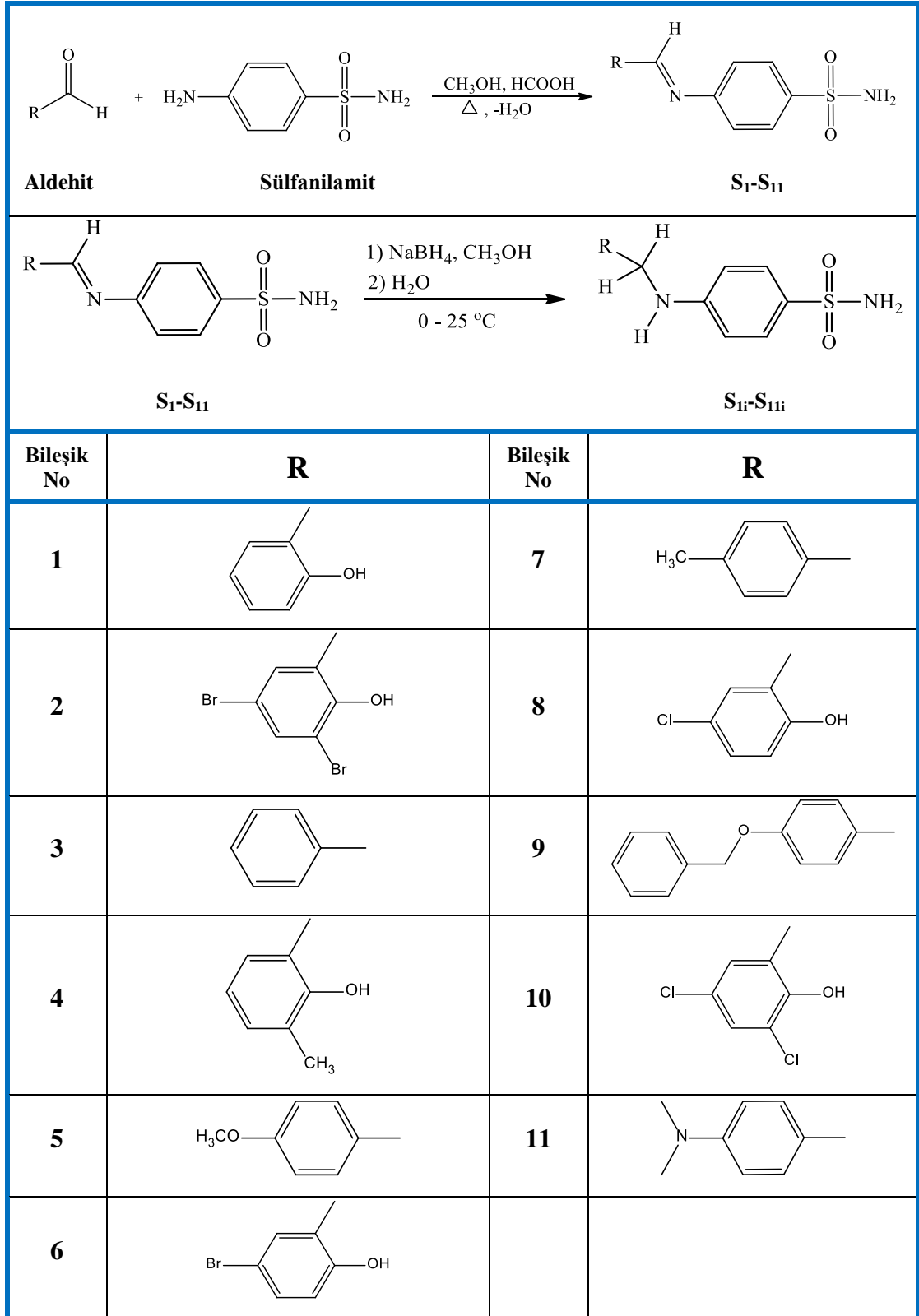
4.1. Sülfonamit Türevlerinin Sentezi ve Fiziksel Özellikleri

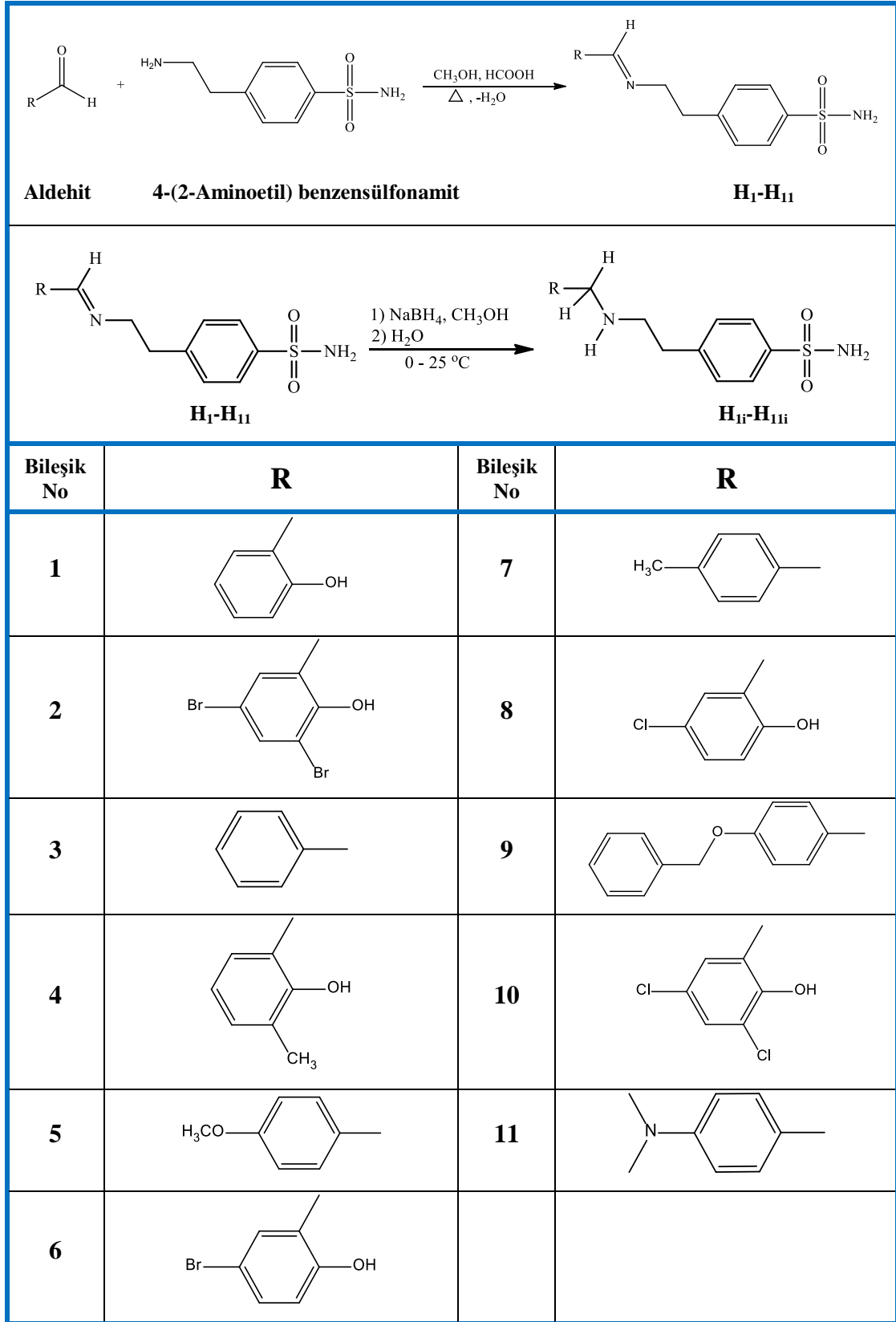
4.1.1. Sentez

Sülfonamit türevlerini sentezlemek için, bu çalışmanın ilk basamağında, sülfanilamit (4-aminobenzensülfonamit) ve 4-(2-aminoetil)benzensülfonamit'in değişik aromatik aldehytler (salisilaldehit, 3-5-dibromo-2-hidroksi-benzaldehit, benzaldehit, 2-hidroksi-3-metilbenzaldehyt, 4-metoksibenzaldehit, 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 4-metilbenzaldehyt, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit, 4-benziloksibenzaldehit, 3,5-dikloro-2-hidroksi-benzaldehit, 4-dimetilaminobenzaldehit) ile kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (**S₁-S₁₁** ve **H₁-H₁₁**) (Şekil 4.1. ve 4.2.). Bileşiklerin, ilk serisi (**S₁-S₁₁**), sülfanilamit (4-aminobenzensülfonamit) ile değişik aromatik aldehytler'in 1:1 mol oranında, formik asit katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. İkinci serisi (**H₁-H₁₁**) için ise 4-(2-aminoetil)benzensülfonamit kullanılmış ve hedeflediğimiz bileşikler kolayca elde edilmiştir.

Bu çalışmanın ikinci basamağında, sülfanilamit (4-aminobenzensülfonamit) ve 4-(2-aminoetil)benzensülfonamit'in değişik aromatik aldehytler ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiş imin grubu taşıyan bileşikler (**Birinci Seri: S₁-S₁₁** ve **İkinci Seri: H₁-H₁₁**), NaBH₄ ile indirgenerek karşılık gelen sekonder aminlere dönüştürülmüştür (**S_{1i}-S_{11i}** ve **H_{1i}-H_{11i}**) (Şekil 4.1. ve 4.2.).

Bu çalışma sonunda iki seri olarak elde edilmiş ((**S₁-S₁₁** ve **S_{1i}-S_{11i}**) ve (**H₁-H₁₁** ve **H_{1i}-H_{11i}**)) bileşiklerin saflıkları, n-hekzan/etil acetate/metanol (5/3/2) çözeltisinde, ince tabaka kromatografi'si (TLC) ile 256 nm ve 366 nm de UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görülmüştür.

Şekil 4.1. Birinci seri sülfonamidlerin (S₁-S₁₁ ve S_{1I}-S_{1II}) eldesi için genel reaksiyon

Şekil 4.2. İkinci seri sülfonamitlerin (H₁-H₁₁ ve H_{1I}-H_{1II}) eldesi için genel reaksiyon

4.1.2. Sentezlenen bileşiklerin fiziksel özellikleri

Sentezlenen bütün bileşikler ((**S₁-S₁₁** ve **S_{1i}-S_{11i}**) ve (**H₁-H₁₁** ve **H_{1i}-H_{11i}**)) oda sıcaklığında hava ve neme karşı oldukça kararlıdır. Bu bileşikler, DMSO, DMF, Asetonitril, Metanol (ısıtılınca) de iyi çözünürken, etanol, kloroform, diklorometan'da kısmen, hekzanda ise çözünmediği görüldü. Elde edilen imin grubu içeren bileşiklerin (**S₁-S₁₁** ve **H₁-H₁₁**) verimleri % 70-85 arasında değişirken, indirgenmiş olan amin grubu bileşiklerin (**S_{1i}-S_{11i}** ve **H_{1i}-H_{11i}**) verimleri ise % 55-80 arasında olduğu gözlenmiştir. Bazı imin grupları daha önce sentezlenmiş ve erime noktaları sentezlediğimiz bileşiklerle uyum içinde olduğu görülmüştür. Ayrıca kaynak olarak da Bölüm 3.2'de belirtilmiştir. (**S₁-S₁₁** ve **H₁-H₁₁**) bileşiklerinin erime noktaları 148-248 °C arasında değişirken, (**S_{1i}-S_{11i}** ve **H_{1i}-H_{11i}**) bileşiklerinin erime noktaları ise 134-215 °C arasındadır. İmin grubu içeren bileşikleri beyaz, turuncu, turuncu-kırmızı, sarı, yeşil-sarı iken, indirgenmiş olan amin grubu bileşiklerin çoğunun renkleri beyaz olduğu görülmüştür. Sentezlenen bütün bileşiklerin ((**S₁-S₁₁** ve **S_{1i}-S_{11i}**) ve (**H₁-H₁₁** ve **H_{1i}-H_{11i}**)) verimi (%), rengi ve erime noktaları Çizelge 4.1. ve 4.2.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Bileşiklerin (S_I-S_{II} ve S_{II}-S_{III}) fiziksel özellikleri

| Bileşik No | Verim (%) | Renk | Erime Noktası (°C) |
|------------|-----------|----------------|--------------------|
| S-1 | 85 | Sarı | 212-213 |
| S-2 | 85 | Parlak Kırmızı | 246-248 |
| S-3 | 80 | Beyaz | 189 |
| S-4 | 85 | Sarı | 168-170 |
| S-5 | 80 | Beyaz | 197-198 |
| S-6 | 85 | Turuncu | 217-219 |
| S-7 | 85 | Beyaz | 196-198 |
| S-8 | 85 | Parlak Turuncu | 199-201 |
| S-9 | 75 | Beyaz | 217-219 |
| S-10 | 85 | Parlak Kırmızı | 242-244 |
| S-11 | 85 | Açık Sarı | 230-232 |

| Bileşik No | Verim (%) | Renk | Erime Noktası (°C) |
|------------|-----------|-----------|--------------------|
| S-1i | 65 | Beyaz | 185-187 |
| S-2i | 55 | Beyaz | 163 |
| S-3i | 80 | Beyaz | 174-176 |
| S-4i | 75 | Beyaz | 177 |
| S-5i | 70 | Beyaz | 181-183 |
| S-6i | 60 | Beyaz | 213-215 |
| S-7i | 70 | Beyaz | 194-196 |
| S-8i | 60 | Beyaz | 195-197 |
| S-9i | 70 | Beyaz | 183-185 |
| S-10i | 85 | Beyaz | 174-176 |
| S-11i | 70 | Beyazımsı | 181-183 |

Çizelge 4.2. Bileşiklerin (**H_I-H_{II}** ve **H_{II}-H_{III}**) fiziksel özellikleri

| Bileşik No | Verim (%) | Renk | Erime Noktası (°C) |
|------------|-----------|------------|--------------------|
| H-1 | 70 | Açık Sarı | 148-150 |
| H-2 | 75 | Koyu Sarı | 207-209 |
| H-3 | 70 | Beyazımsı | 176-178 |
| H-4 | 80 | Açık Sarı | 186-187 |
| H-5 | 70 | Krem | 185 |
| H-6 | 75 | Sarı-Yeşil | 178-180 |
| H-7 | 70 | Krem | 177-179 |
| H-8 | 75 | Sarı-Yeşil | 169-171 |
| H-9 | 70 | Beyazımsı | 189-192 |
| H-10 | 80 | Koyu Sarı | 204-206 |
| H-11 | 70 | Krem | 225-227 |

| Bileşik No | Verim (%) | Renk | Erime Noktası (°C) |
|------------|-----------|-----------------|--------------------|
| H-1i | 75 | Beyazımsı | 134-136 |
| H-2i | 75 | Beyazımsı | 130-132 |
| H-3i | 70 | Beyaz | 184 |
| H-4i | 60 | Açıl Kahverengi | 137-140 |
| H-5i | 70 | Beyaz | 196 |
| H-6i | 75 | Beyaz | 189-191 |
| H-7i | 65 | Beyaz | 185-187 |
| H-8i | 60 | Beyaz | 183-186 |
| H-9i | 55 | Beyazımsı | 150-152 |
| H-10i | 75 | Beyazımsı | 230-232 |
| H-11i | 60 | Beyaz | 169-172 |

4.2. Sülfonamit Türevlerinin Spektroskopik Özellikleri

4.2.1. IR Spektrumları

Sentezlenen bütün bileşiklerin ((S₁-S₁₁ ve S₁₁-S_{11i}) ve (H₁-H₁₁ ve H₁₁-H_{11i})) FT-IR spektrumları katı KBr diskleri halinde 400 – 4000 cm⁻¹ aralığında alınmıştır. Tüm bileşiklerin FT-IR spektrumları Ek-1.'de verilmiştir. Ayrıca, seçilmiş karakteristik frekansları (cm⁻¹) Çizelge 4.3. ve 4.4.'de özetlenmiştir. Bileşiklerin FT-IR spektrumları incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür.

Çalışmamızın ilk basamağında; sentezlediğimiz imin grubu içeren bileşiklerin (S₁-S₁₁ ve H₁-H₁₁) FT-IR spektrumları incelendiğinde; 1700 cm⁻¹ civarlarında (-C=O) aldehitlere ve 3350-3500 cm⁻¹ aralığında (-NH₂) aminlere özgü piklerin kaybolması ve 1605-1647 cm⁻¹ aralığında yeni keskin piklerin oluşması, azometin (-C=N-) grubunun oluştuğunun en belirgin göstergesidir. Bazı bileşiklerin yapısında hidroksi (-OH) grubu bulunduğundan böyle bileşiklerde O-H gerilme titreşimleri, H bağlarından dolayı 3600-3100 cm⁻¹ arasında geniş bantlar şeklinde veya keskin fenolik pik olarak da gözlenmiştir. Alifatik C-H gerilme pikleri 2820-2970 cm⁻¹ aralığında, sadece S₄, S₅, S₇, S₉, S₁₁ ve H₁-H₁₁ bileşiklerinde görülmüş, fakat diğer bileşiklerde alifatik C-H grupları olmadığından dolayı görülmemiştir. Aromatik C-H bağına ait gerilme titreşim pikleri, 3002–3120 cm⁻¹ aralığında zayıf pik halinde gözlemlenmiştir. Sülfonamit grubuna ait asimetric S=O pikleri 1293–1342 cm⁻¹ arasında, simetric S=O pikleri ise 1146–1167 cm⁻¹ arasında gözlemlenmiştir. Sülfonamit grubuna ait (-NH₂) gerilme titreşim pikleri ise 3180-3300 cm⁻¹ arasında gözlemlenmiştir. Yukarıda yapılan değerlendirmeler ışığında elde edilen bulgular, önerilen yapıdaki bileşiklerin oluştuğunu desteklemektedir ve sonuçlar literatürde verilen değerlerle uyum içerisindedir (Supuran ve ark., 1996; Supuran ve ark., 1997; Coombs ve ark., 2005; Lin ve ark., 2008; Chohan ve Shad, 2012; Chohan ve ark., 2012; Kılıç ve ark., 2014).

Çalışmamızın ikinci basamağında; elde ettiğimiz imin grubu taşıyan bileşikler, NaBH_4 ile indirgenerek karşılık gelen sekonder aminlere (S_{11} - S_{11i} ve H_{11} - H_{11i}) dönüştürülmüştür. Bu bileşiklerin FT-IR spektrumları incelendiğinde; molekül yapılarından da anlaşılacağı üzere, azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubunun indirgenerek ($-\text{C}-\text{N}-$) grubuna dönüşmesiyle, $1605-1647 \text{ cm}^{-1}$ aralığında çıkan ($-\text{C}=\text{N}-$) grubundan kaynaklanan keskin pikler kaybolmuş ve yeni oluşan ($-\text{N}-\text{H}$) ve (CH_2) bağları için gerilme titreşim pikleri gözlemlenmiştir. Bu da imin gruplarının indirgenerek amin grubuna dönüştüğünün en büyük kanıtıdır. Yeni oluşan ($-\text{N}-\text{H}$) piki, fenolik ($-\text{OH}$) ve sülfonamit grubuna ait ($-\text{NH}_2$) gerilme piklerinin olduğu bölgelerde çıktığı için tam olarak gözlemlenememiştir. Bazı bileşiklerin yapısında hidroksi ($-\text{OH}$) grubu bulunduğundan böyle bileşiklerde O-H gerilme titreşimleri, H bağlarından dolayı $3600-3100 \text{ cm}^{-1}$ arasında geniş bantlar şeklinde veya keskin fenolik pik olarak da gözlenmiştir. S_1 , S_2 , S_3 , S_6 , S_8 , S_{10} bileşiklerinde Alifatik C-H gerilme pikleri, alifatik grup olmadığından görülmemiştir, ancak indirgendikten sonra, yeni oluşan ($-\text{CH}_2-$)'den kaynaklanan C-H gerilme pikleri $2820-2980 \text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenmiştir. Aromatik C-H bağına ait gerilme titreşim pikleri $3024-3120 \text{ cm}^{-1}$ aralığında zayıf pik halinde gözlemlenmiştir. Sülfonamit grubuna ait asimetric S=O pikleri $1293-1342 \text{ cm}^{-1}$ arasında keskin, simetric S=O pikleri ise $1146-1167 \text{ cm}^{-1}$ arasında keskin olarak gözlemlenmiştir. Sülfonamit grubuna ait ($-\text{NH}_2$) gerilme titreşim pikleri ise $3180-3350 \text{ cm}^{-1}$ arasında gözlemlenmiştir. Yukarıda yapılan değerlendirmeler ışığında elde edilen bulgular, önerilen yapıdaki bileşiklerin oluştuğunu desteklemektedir ve sonuçlar literatürde verilen değerlerle uyum içerisindedir (Brooker ve ark., 2003; Esteves-Souza, 2004; Carradori ve ark., 2013; Kılıç ve ark., 2014).

Çizelge 4.3. Bileşiklerin (S_I-S_{II} ve S_{II}-S_{III}) FT-IR frekansları (KBr, cm⁻¹)

| Bileşik No | (NH ₂) | (-O-H / O-H...N) | (Ar-C-H) | (Al-C-H) | (C=N) | (S=O) As | (S=O) S |
|------------|--------------------|------------------|------------|-----------|-------|----------|---------|
| S-1 | 3245 | 3341, 3100-3450 | 3062 | - | 1616 | 1311 | 1164 |
| S-2 | 3237 | 3313, 3130-3550 | 3051 | - | 1621 | 1325 | 1161 |
| S-3 | 3295, 3165 | - | 3002 | - | 1622 | 1334 | 1151 |
| S-4 | 3259 | 3356, 3160-3450 | 3061 | 2932 | 1614 | 1318 | 1159 |
| S-5 | 3277, 3146 | - | 3068, 3025 | 2960-2840 | 1610 | 1332 | 1151 |
| S-6 | 3270 | 3360, 3150-3550 | 3094, 3068 | - | 1616 | 1336 | 1154 |
| S-7 | 3286, 3186 | - | 3085, 3043 | - | 1622 | 1334 | 1154 |
| S-8 | 3270 | 3359, 3150-3550 | 3107, 3077 | - | 1618 | 1336 | 1154 |
| S-9 | 3337, 3253 | - | 3068, 3025 | 2950-2850 | 1627 | 1293 | 1156 |
| S-10 | 3255 | 3344, 3120-3600 | 3063 | - | 1619 | 1324 | 1159 |
| S-11 | 3321, 3282 | - | 3086, 3047 | 2950-2800 | 1605 | 1331 | 1149 |

| Bileşik No | (NH ₂ / NH) | (-O-H / O-H...N) | (Ar-C-H) | (Al-C-H) | (C=N) | (S=O) As | (S=O) S |
|------------|------------------------|------------------|------------|-----------|-------|------------|------------|
| S-1i | 3253 | 3337 | 3077 | 2853-2942 | - | 1295 | 1154 |
| S-2i | 3353, 3266 | 3438 | 3116, 3085 | 2830-2965 | - | 1307, 1325 | 1138 |
| S-3i | 3395, 3343, 3264 | - | 3106, 3029 | 2868-2954 | - | 1294 | 1147 |
| S-4i | 3257, 3123 | 3358 | 3034 | 2861-2953 | - | 1327 | 1156, 1136 |
| S-5i | 3388, 3333, 3258 | - | 3074, 3035 | 2835-2955 | - | 1305 | 1161 |
| S-6i | 3278 | 3370 | 3073, 3047 | 2820-2965 | - | 1342 | 1142 |
| S-7i | 3387, 3329, 3257 | - | 3096, 3028 | 2850-2950 | - | 1301 | 1156 |
| S-8i | 3337, 3262 | 3368 | 3077, 3051 | 2850-2965 | - | 1323 | 1138 |
| S-9i | 3339, 3253 | - | 3060, 3032 | 2950-2850 | - | 1323 | 1148 |
| S-10i | 3263 | 3352 | 3120, 3092 | 2850-2950 | - | 1308, 1325 | 1156, 1138 |
| S-11i | 3384, 3352, 3256 | - | 3107, 3073 | 2950-2800 | - | 1308 | 1152 |

Çizelge 4.4. Bileşiklerin (**H_I-H_{II}** ve **H_{II}-H_{III}**) FT-IR frekansları (KBr, cm⁻¹)

| Bileşik No | (NH ₂) | (-O-H / O-H...N) | (Ar-C-H) | (Al-C-H) | (C=N) | (S=O) As | (S=O) S |
|------------|--------------------|------------------|------------------|-----------|-------|----------|------------|
| H-1 | 3254 | 3329, 3100-3450 | 3053 | 2820-2970 | 1632 | 1323 | 1154 |
| H-2 | 3260, 3163 | 3396, 3100-3450 | 3054 | 2850-2970 | 1644 | 1329 | 1165 |
| H-3 | 3318, 3181 | - | 3060, 3031 | 2842-2955 | 1645 | 1331 | 1154 |
| H-4 | 3259 | 3364, 3100-3450 | 3056, 3113 | 2850-2965 | 1631 | 1338 | 1167, 1146 |
| H-5 | 3327, 3178 | - | 3077, 3034 | 2840-2970 | 1642 | 1332 | 1156 |
| H-6 | 3270, 3256 | 3355, 3160-3500 | 3120, 3062 | 2830-2950 | 1635 | 1342 | 1154 |
| H-7 | 3302, 3165 | - | 3068, 3030 | 2840-2960 | 1642 | 1333 | 1155 |
| H-8 | 3269, 3254 | 3355, 3100-3500 | 3120, 3072 | 2850-2950 | 1636 | 1342 | 1154 |
| H-9 | 3343, 3150 | - | 3086, 3060, 3029 | 2950-2850 | 1639 | 1323 | 1164 |
| H-10 | 3258, 3155 | 3400, 3150-3450 | 3061 | 2850-2970 | 1647 | 1329 | 1167 |
| H-11 | 3303, 3156 | - | 3064, 3021 | 2800-2950 | 1638 | 1325 | 1157 |

| Bileşik No | (NH ₂ / NH) | (-O-H / O-H...N) | (Ar-C-H) | (Al-C-H) | (C=N) | (S=O) As | (S=O) S |
|------------|------------------------|------------------|------------------|-----------|-------|------------|---------|
| H-1i | 3225 | 3347 | 3053, 3030 | 2840-2980 | - | 1320 | 1147 |
| H-2i | 3279, 3163 | 3100-3500 | 3051, 3024 | 2840-2980 | - | 1332 | 1157 |
| H-3i | 3329, 3190, 3305 | - | 3085, 3029 | 2840-2950 | - | 1328 | 1153 |
| H-4i | 3217 | 3310 | 3107, 3064 | 2840-2995 | - | 1326 | 1160 |
| H-5i | 3297, 3211 | - | 3064, 3016 | 2820-2950 | - | 1315 | 1146 |
| H-6i | 3213 | 3390 | 3081, 3041 | 2800-2980 | - | 1332, 1319 | 1150 |
| H-7i | 3334, 3309, 3198 | - | 3064, 3033 | 2800-2950 | - | 1329 | 1152 |
| H-8i | 3212 | 3386 | 3081, 3030 | 2800-2970 | - | 1321 | 1150 |
| H-9i | 3365, 3280, 3181 | - | 3064, 3053, 3033 | 2800-2950 | - | 1339 | 1158 |
| H-10i | 3296, 3171 | 3100-3500 | 3064, 3025 | 2840-2980 | - | 1336 | 1156 |
| H-11i | 3330, 3293, 3198 | - | 3064, 3012 | 2750-2950 | - | 1322 | 1149 |

4.2.2. ¹H NMR Spektrumları

Sentezlenen bütün bileşiklerin ((S₁-S₁₁ ve S_{1i}-S_{11i}) ve (H₁-H₁₁ ve H_{1i}-H_{11i})) ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆ içinde alınmış ve tüm kimyasal kayma değerleri ppm olarak Bölüm 3’de verilmiştir. Tüm bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları Ek-2.’de verilmiştir. Ayrıca, seçilmiş karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm) Çizelge 4.5. ve 4.6.’da özetlenmiştir. Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür.

Çalışmamızın ilk basamağında; sentezlediğimiz imin grubu içeren bileşikler’ in (S₁-S₁₁ ve H₁-H₁₁) ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde; bileşiklerin yapısında bulunan azometin (-CH=N-) grubundaki tek protona ait pik, 8.18-9.54 ppm aralığında singlet olarak gözlemlenmiştir. S₁, S₂, S₄, S₆, S₈, S₁₀ ve H₁, H₂, H₄, H₆, H₈, H₁₀ bileşiklerinin yapısında bulunan hidroksil (-OH) grubundan kaynaklanan tek protona ait pik, 11.12-14.55 ppm aralığında singlet veya yayvan şekilde gözlemlenmiştir. -SO₂NH₂ grubundaki iki protondan kaynaklanan pik, 7.23-7.43 ppm aralığında singlet veya yayvan şekilde gözlemlenmiştir. Aromatik halkalara ait protonlardan kaynaklanan pikler ise singlet, dublet, triplet veya multipl olarak 7.989-6.695 ppm aralığında gözlemlenmiştir. H₁-H₁₁ grubu bileşiklerde, N-CH₂-CH₂-Ar grubundan dolayı, N-CH₂-’deki iki protondan kaynaklanan pik, 3.80-.3.95 ppm aralığında triplet olarak ve -CH₂-Ar’deki iki protondan kaynaklanan pik ise 2.90-.3.10 ppm aralığında triplet olarak gözlemlenmiştir. Ayrıca, S₄ ve H₄’de bulunan (Ar-CH₃) protonlarına ait pik, singlet olarak 2.21 ve 2.15 ppm’de gözlenmiştir. S₅ ve H₅’de bulunan (Ar-O-CH₃) protonlarına ait pik, singlet olarak 3.83 ve 3.79 ppm’de gözlenmiştir. S₇ ve H₇’de bulunan (Ar-CH₃) protonlarına ait pik, singlet olarak 2.37 ve 2.33 ppm’de gözlenmiştir. S₉ ve H₉’de bulunan (Ar-CH₂-O-Ar) protonlarına ait pik, singlet olarak 5.21 ve 5.13 ppm’de gözlenmiştir. S₁₁ ve H₁₁’de bulunan (Ar-N (CH₃)₂) protonlarına ait pik, singlet olarak 3.01 ve 2.95 ppm’de gözlenmiştir. Yukarıda yapılan değerlendirmeler sonucunda; integral oranlarının yapıdaki proton sayılarıyla ve sonuçların literatürde verilen değerlerle uyum içerisinde olması, önerilen yapıdaki bileşiklerin oluştuğunu desteklemektedir

(Supuran ve ark., 1996; Supuran ve ark., 1997; Coombs ve ark., 2005; Lin ve ark., 2008; Chohan ve Shad, 2012; Chohan ve ark., 2012; Kılıç ve ark., 2014).

Çalışmamızın ikinci basamağında; imin grubu bileşiklerin indirgenerek amin grubuna dönüşüp dönüşmediğini öğrenmenin en temel yollarından biri de $^1\text{H-NMR}$ sonuçlarını birbiriyle kıyaslamaktır. Sentezlediğimiz amin grubu içeren bileşikler' in ($\text{S}_{1i}\text{-S}_{11i}$ ve $\text{H}_{1i}\text{-H}_{11i}$) $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde; azometin ($-\text{CH}=\text{N}-$) grubunun indirgenerek ($-\text{CH}_2\text{-NH}-$) grubuna dönüşmesiyle, 8.18-9.54 ppm aralığında singlet olarak gözlemlenen pikler kaybolmuş ve yeni oluşan CH_2 grubundaki iki protondan kaynaklanan hafif yarılmış dublet veya singlet pikler ($\text{S}_{1i}\text{-S}_{11i}$) için 4.20-4.33 veya ($\text{H}_{1i}\text{-H}_{11i}$) için ise 3.61-3.93 ppm'de görülmüştür. Bu da imin gruplarının indirgenerek amin grubuna dönüştüğünün en büyük kanıtıdır. $\text{S}_1, \text{S}_2, \text{S}_4, \text{S}_6, \text{S}_8, \text{S}_{10}$ ve $\text{H}_1, \text{H}_2, \text{H}_4, \text{H}_6, \text{H}_8, \text{H}_{10}$ bileşiklerinin yapısında bulunan hidroksil ($-\text{OH}$) grubundan kaynaklanan tek protona ait pik, S bileşikleri için; 8.43-9.93 ppm, H bileşikleri için; 3.0-7.4 ppm aralığında singlet veya yayvan şekilde gözlemlenmiştir. $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubundaki iki protondan kaynaklanan pik, 7.4-4.4 ppm aralığında singlet veya yayvan şekilde gözlemlenmiştir. Aromatik halkalara ait protonlardan kaynaklanan pikler ise singlet, dublet, triplet veya multipler olarak 7.778-6.569 ppm aralığında gözlemlenmiştir. $\text{H}_{1i}\text{-H}_{11i}$ grubu bileşiklerde, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$ grubundaki protonlardan kaynaklanan pikler triplet veya multipler olarak 2.90-2.50 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, S_{4i} ve H_{4i} 'de bulunan (Ar-CH_3) protonlarına ait pik, singlet olarak 2.17 ve 2.06 ppm'de gözlenmiştir. S_{5i} ve H_{5i} 'de bulunan (Ar-O-CH_3) protonlarına ait pik, singlet olarak 3.70 ve 3.70 ppm'de gözlenmiştir. S_{7i} ve H_{7i} 'de bulunan (Ar-CH_3) protonlarına ait pik, singlet olarak 2.24 ve 2.24 ppm'de gözlenmiştir. S_{9i} ve H_{9i} 'de bulunan ($\text{Ar-CH}_2\text{-O-Ar}$) protonlarına ait pik, singlet olarak 5.06 ve 5.06 ppm'de gözlenmiştir. S_{11i} ve H_{11i} 'de bulunan ($\text{Ar-N}(\text{CH}_3)_2$) protonlarına ait pik, singlet olarak 2.85 ve 2.84 ppm'de gözlenmiştir. Yukarıda yapılan değerlendirmeler sonucunda; integral oranlarının yapıdaki proton sayılarıyla ve sonuçların literatürde verilen değerlerle uyum içerisinde olması, önerilen yapıdaki bileşiklerin oluştuğunu desteklemektedir (Brooker ve ark., 2003; Esteves-Souza, 2004; Carradori ve ark., 2013; Kılıç ve ark., 2014).

Çizelge 4.5. Bileşiklerin (S_I-S_{II} ve S_{II}-S_{III}) ¹H-NMR kimyasal kayma verileri (δ, ppm)

| Bileşik No | (-OH / O-H ^{...} N) | (-CH=N-) | (-NH ₂) | (Ar-C-H) | (Ar-CH ₂ -N-) |
|------------|------------------------------|--------------|---------------------|----------------------|--------------------------|
| S-1 | 12.62 (1H, s) | 8.99 (1H, s) | 7.39 (2H, s) | 7.893-6.978 (8H, m) | - |
| S-2 | 11.12 (1H, s) | 9.03 (1H, s) | 7.43 (2H, s) | 7.989-7.624 (6H, m) | - |
| S-3 | - | 8.55 (1H, s) | 7.33 (2H, s) | 7.918-7.160 (9H, m) | - |
| S-4 | 13.24 (1H, s) | 8.98 (1H, s) | 7.39 (2H, s) | 7.892-6.884 (7H, m) | - |
| S-5 | - | 8.53 (1H, s) | 7.32 (2H, s) | 7.903 -7.062 (8H, m) | - |
| S-6 | 12.50 (1H, s) | 8.94 (1H, s) | 7.40 (2H, s) | 7.917-6.965 (7H, m) | - |
| S-7 | - | 8.57 (1H, s) | 7.33 (2H, s) | 7.843-7.343 (8H, m) | - |
| S-8 | 12.48 (1H, s) | 8.95 (1H, s) | 7.40 (2H, s) | 7.901-7.016 (7H, m) | - |
| S-9 | - | 8.55 (1H, s) | 7.33 (2H, s) | 7.917-7.160 (13H, m) | - |
| S-10 | 13.99 (1H, s) | 9.54 (1H, s) | 7.43 (2H, s) | 7.930-7.623 (6H, m) | - |
| S-11 | - | 8.41 (1H, s) | 7.27 (2H, s) | 7.793-6.766 (8H, m) | - |

| Bileşik No | (-OH / O-H ^{...} N) | (-CH=N-) | (-NH ₂) | (Ar-C-H) | (Ar-CH ₂ -N-) |
|------------|------------------------------|----------|---------------------|----------------------|--------------------------|
| S-1i | 9.54 (1H, s) | - | 6.85 (2H, s) | 7.465-6.579 (8H, m) | 4.225-4.211 (2H, d) |
| S-2i | 9.65 (1H, s) | - | 6.92 (2H, s) | 7.614-6.591 (6H, m) | 4.32 (2H, s) |
| S-3i | - | - | 6.88 (2H, s) | 7.778-6.603 (9H, m) | 4.329-4.314 (2H, d) |
| S-4i | 8.43 (1H, y) | - | 6.86 (2H, s) | 7.466-6.571 (7H, m) | 4.268-4.255 (2H, d) |
| S-5i | - | - | 6.86 (2H, s) | 7.459-6.585 (8H, m) | 4.238-4.223 (2H, d) |
| S-6i | 9.94 (1H, s) | - | 6.88 (2H, s) | 7.486-6.579 (7H, m) | 4.217-4.202 (2H, d) |
| S-7i | - | - | 6.86 (2H, s) | 7.456-6.576 (8H, m) | 4.267-4.252 (2H, d) |
| S-8i | 9.93 (1H, s) | - | 6.89 (2H, s) | 7.501-6.594 (7H, m) | 4.234-4.219 (2H, d) |
| S-9i | - | - | 7.36 (2H, s) | 7.475-6.601 (13H, m) | 4.251-4.237 (2H, d) |
| S-10i | 9.77 (1H, s) | - | 6.89 (2H, s) | 7.498-7.577 (6H, m) | 4.30 (2H, s) |
| S-11i | - | - | 6.87 (2H, s) | 7.465-6.596 (8H, m) | 4.186-4.171 (2H, d) |

Çizelge 4.6. Bileşiklerin (**H_I-H₁₁** ve **H_{1i}-H_{11i}**) ¹H-NMR kimyasal kayma verileri (δ, ppm)

| Bileşik No | (-OH / O-H ⁺ N) | (-CH=N-) | (-NH ₂) | (Ar-C-H) | (Ar-CH ₂ -N-) |
|-------------|----------------------------|--------------|---------------------|----------------------|--------------------------|
| H-1 | 13.36 (1H, s) | 8.51 (1H, s) | 7.29 (2H, s) | 7.758-6.844 (8H, m) | - |
| H-2 | 14.55 (1H, s) | 8.48 (1H, s) | 7.29 (2H, s) | 7.772-7.432 (6H, m) | - |
| H-3 | - | 8.29 (1H, s) | 7.26 (2H, y) | 7.738-7.429 (9H, m) | - |
| H-4 | 13.65 (1H, s) | 8.49 (1H, s) | 7.28 (2H, s) | 7.758-6.757 (7H, m) | - |
| H-5 | - | 8.20 (1H, s) | 7.27 (2H, s) | 7.734 -6.969 (8H, m) | - |
| H-6 | 13.49 (1H, s) | 8.51 (1H, s) | 7.29 (2H, s) | 7.753-6.819 (7H, m) | - |
| H-7 | - | 8.23 (1H, s) | 7.26 (2H, s) | 7.730-7.227 (8H, m) | - |
| H-8 | 13.44 (1H, s) | 8.49 (1H, s) | 7.27 (2H, s) | 7.441-6.854 (7H, m) | - |
| H-9 | - | 8.18 (1H, s) | 7.23 (2H, s) | 7.716-7.032 (13H, m) | - |
| H-10 | 14.48 (1H, s) | 8.52 (1H, s) | 7.31 (2H, s) | 7.771-7.399 (6H, m) | - |
| H-11 | - | 8.09 (1H, s) | 7.27 (2H, s) | 7.729-6.695 (8H, m) | - |

| Bileşik No | (-OH / O-H ⁺ N) | (-CH=N-) | (-NH ₂) | (Ar-C-H) | (Ar-CH ₂ -N-) |
|--------------|----------------------------|----------|---------------------|----------------------|--------------------------|
| H-1i | 7.4-6.9 (1H, y) | - | 7.4-6.9 (2H, y) | 7.715-6.671 (8H, m) | 3.81 (2H, s) |
| H-2i | 4.5-5.0 (1H, y) | - | 4.5-5.0 (2H, y) | 7.715-7.218 (6H, m) | 3.93 (2H, s) |
| H-3i | - | - | 7.27 (2H, s) | 7.731-7.197 (9H, m) | 3.71 (2H, s) |
| H-4i | 3.8-3.2 (1H, y) | - | 7.27 (2H, s) | 7.727-6.569 (7H, m) | 3.85 (2H, s) |
| H-5i | - | - | 7.24 (2H, s) | 7.706 -6.817 (8H, m) | 3.61 (2H, s) |
| H-6i | 3.0-5.0 (1H, y) | - | 7.370-7.165 (2H, y) | 7.735-6.645 (7H, m) | 3.78 (2H, s) |
| H-7i | - | - | 7.24 (2H, s) | 7.706-7.062 (8H, m) | 3.63 (2H, s) |
| H-8i | 3.0-5.0 (1H, y) | - | 7.36-7.19 (2H, s) | 7.734-6.687 (7H, m) | 3.77 (2H, s) |
| H-9i | - | - | 7.26 (2H, s) | 7.720-6.913 (13H, m) | 3.62 (2H, s) |
| H-10i | 5.8-4.4 (1H, y) | - | 5.8-4.4 (2H, y) | 7.750-7.101 (6H, m) | 3.94 (2H, s) |
| H-11i | - | - | 7.25 (2H, s) | 7.718-6.638 (8H, m) | 3.57 (2H, s) |

4.2.3. ¹³C NMR Spektrumları

Sentezlenen bütün bileşiklerin ((S₁-S₁₁ ve S₁₁-S_{11i}) ve (H₁-H₁₁ ve H_{1i}-H_{11i})) ¹³C-NMR spektrumları DMSO-d₆ içinde alınmış ve tüm kimyasal kayma değerleri ppm olarak Bölüm 3’de verilmiştir. Tüm bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları Ek-3.’de verilmiştir. Ayrıca, seçilmiş karakteristik kimyasal kayma değerleri (ppm) Çizelge 4.7. ve 4.8.’de özetlenmiştir. Bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür.

Çalışmamızın ilk basamağında; sentezlediğimiz imin grubu içeren bileşikler’ in (S₁-S₁₁) ve (H₁-H₁₁) ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde; bileşiklerin yapısında bulunan azometin (-CH=N-) grubundaki karbona ait pik, 160.89-166.96 ppm aralığında gözlemlenmiştir. S₁, S₂, S₄, S₆, S₈, S₁₀ ve H₁, H₂, H₄, H₆, H₈, H₁₀ bileşiklerinin yapısında bulunan hidroksil (-OH) grubunun bağlı olduğu aromatik karbondan kaynaklanan pikler, 156.15-162.26 ppm aralığında gözlemlenmiştir. (S₁-S₁₁) bileşiklerinde -SO₂NH₂ grubunun bağlı olduğu aromatik halkadaki dördüncü karbon azot ile bağ yaptığı için, bu karbondan kaynaklanan pikler 149.59-155.14 ppm aralığında, ayrıca, S₅, S₉, S₁₁ ve H₅, H₉, H₁₁ bileşiklerinin yapısında bulunan grupların (sırasıyla; -metoksi, -benziloksi ve -dimetilamino) O veya N üzerinden aromatik halkaya bağlı olduğu aromatik karbondan kaynaklanan pikler, 152.27-162.27 ppm aralığında, (H₁-H₁₁) bileşiklerinde -SO₂NH₂ grubunun bağlı olduğu aromatik halkadaki dördüncü karbondan kaynaklanan pikler 143.14-144.78 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Tüm bileşiklerde -SO₂NH₂ grubu aromatik halkaya kükürt üzerinden bağlı olduğundan aromatik halkadaki birinci karbondan kaynaklanan pikler 140.54-143.29 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Aromatik halkadaki diğer karbonlardan kaynaklanan pikler ise 105.37-137.19 ppm aralığında gözlemlenmiştir. H₁-H₁₁ grubu bileşiklerde, N-CH₂-CH₂-Ar grubundan dolayı, N-CH₂-’deki karbondan kaynaklanan pik, 55.49-61.93 ppm aralığında ve -CH₂-Ar’deki karbondan kaynaklanan pik ise 35.87-37.41 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, S₄ ve H₄’de bulunan (Ar-CH₃) metil karbonundan kaynaklanan pik, 15.64 ve 15.70 ppm’de gözlenmiştir. S₅ ve H₅’de bulunan (Ar-O-CH₃) metil karbonundan

kaynaklanan pik, 55.92 ve 55.74 ppm'de gözlenmiştir. S₇ ve H₇'de bulunan (Ar-CH₃) metil karbonundan kaynaklanan pik, 21.67 ve 21.49 ppm'de gözlenmiştir. S₉ ve H₉'de bulunan (Ar-CH₂-O-Ar) metilen karbonundan kaynaklanan pik, 69.93 ve 69.77 ppm'de gözlenmiştir. S₁₁ ve H₁₁'de bulunan (Ar-N(CH₃)₂) metil karbonundan kaynaklanan pik, 40.14 ve 40.24 ppm'de gözlenmiştir. Yukarıda yapılan değerlendirmeler sonucunda; spektrumlarda çıkan piklerin yapıdaki karbon sayılarıyla ve sonuçların literatürde verilen değerlerle uyum içerisinde olması, önerilen yapıdaki bileşiklerin oluştuğunu desteklemektedir (Supuran ve ark., 1996; Supuran ve ark., 1997; Coombs ve ark., 2005; Lin ve ark., 2008; Chohan ve Shad, 2012; Chohan ve ark., 2012; Kılıç ve ark., 2014).

Çalışmamızın ikinci basamağında; imin grubu bileşiklerin indirgenerek amin grubuna dönüşüp dönüşmediğini öğrenmenin en temel yollarından biri de ¹³C-NMR sonuçlarını birbiriyle kıyaslamaktır. Sentezlediğimiz amin grubu içeren bileşiklerin (S_{1i}-S_{11i}) ve (H_{1i}-H_{11i}) ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde; azometin (-CH=N-) grubunun indirgenerek (-CH₂-NH-) grubuna dönüşmesiyle, azometin (-CH=N-) grubundaki karbona ait 160.89-166.96 ppm aralığında gözlemlenen pikler kaybolmuş ve yeni oluşan CH₂ grubundaki karbondan kaynaklanan pikler 40.85-46.29 veya 49.92-61.82 ppm'de görülmüştür. Bu da imin gruplarının indirgenerek amin grubuna dönüştüğünün en büyük kanıtıdır. S_{1i}, S_{2i}, S_{4i}, S_{6i}, S_{8i}, S_{10i} ve H_{1i}, H_{2i}, H_{4i}, H_{6i}, H_{8i}, H_{10i} bileşiklerinin yapısında bulunan hidroksil (-OH) grubunun bağlı olduğu aromatik karbondan kaynaklanan pikler, 151.29-157.58 ppm aralığında gözlemlenmiştir. (S_{1i}-S_{11i}) bileşiklerinde -SO₂NH₂ grubunun bağlı olduğu aromatik halkadaki dördüncü karbon N ile bağ yaptığı için, bu karbondan kaynaklanan pikler 150.14-151.86 ppm aralığında, ayrıca, S_{5i}, S_{9i}, S_{11i} ve H_{5i}, H_{9i}, H_{11i} bileşiklerinin yapısında bulunan grupların (sırasıyla; -metoksi, -benziloksi ve -dimetilamino) O veya N üzerinden aromatik halkaya bağlı olduğu aromatik karbondan kaynaklanan pikler, 149.85-158.64 ppm aralığında, (H_{1i}-H_{11i}) bileşiklerinde -SO₂NH₂ grubunun bağlı olduğu aromatik halkadaki dördüncü karbondan kaynaklanan pikler 143.94-145.15 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Tüm bileşiklerde -SO₂NH₂ grubu aromatik halkaya S üzerinden bağlı olduğundan aromatik halkadaki birinci karbondan kaynaklanan pikler 127.70-142.55 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Aromatik

halkadaki diğer karbonlardan kaynaklanan pikler ise 108.68-137.69 ppm aralığında gözlemlenmiştir. H_{1i} - H_{11i} grubu bileşiklerde, $N-CH_2-CH_2-Ar$ grubundan dolayı, $N-CH_2$ 'deki karbondan kaynaklanan pik, 49.01-50.45 ppm aralığında ve $-CH_2-Ar$ 'deki karbondan kaynaklanan pik ise 34.76-36.02 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca, S_{4i} ve H_{4i} 'de bulunan ($Ar-CH_3$) metil karbonundan kaynaklanan pik, 16.96 ve 16.06 ppm'de gözlenmiştir. S_{5i} ve H_{5i} 'de bulunan ($Ar-O-CH_3$) metil karbonundan kaynaklanan pik, 55.48 ve 55.42 ppm'de gözlenmiştir. S_{7i} ve H_{7i} 'de bulunan ($Ar-CH_3$) metil karbonundan kaynaklanan pik, 21.10 ve 21.12 ppm'de gözlenmiştir. S_{9i} ve H_{9i} 'de bulunan ($Ar-CH_2-O-Ar$) metilen karbonundan kaynaklanan pik, 69.61 ve 69.58 ppm'de gözlenmiştir. S_{11i} ve H_{11i} 'de bulunan ($Ar-N(CH_3)_2$) metil karbonundan kaynaklanan pik, 40.75 ve 40.80 ppm'de gözlenmiştir. Yukarıda yapılan değerlendirmeler sonucunda; spektrumlarda çıkan piklerin yapıdaki karbon sayılarıyla ve sonuçların literatürde verilen değerlerle uyum içerisinde olması, önerilen yapıdaki bileşiklerin oluştuğunu desteklemektedir (Brooker ve ark., 2003; Esteves-Souza, 2004; Carradori ve ark., 2013; Kılıç ve ark., 2014

4.2.4. Kütle Spektrumları

Teorik moleküler kütle, bir molekülde bulunan atomların atom kütlelerinin toplamı olarak hesaplanabilir. Deneysel moleküler kütle ise doğrudan kütle spektrometre ile ölçülebilir. Kütle spektrometresinde küçük bir molekülün moleküler kütlesi her elementin en yaygın izotopunun kütlesi cinsinden belirtilir. Molekülün yapısında C ve H ler olduğunda, bunların izotoplarının doğada bulunma yüzdeleri ihmal edilebilecek durumda olduğundan bulunan kütle değerleri ortalama molekül ağırlıklarına eşit sayılır. Fakat, molekülde Cl ve Br varsa, Cl'un izotopları için (^{35}Cl : %75.5 ve ^{37}Cl : % 24.5), Br'un izotopları için (^{79}Br : % 50.5 ve ^{81}Br : %49.5), doğada bulunma yüzdeleri ihmal edilmeyecek bir değerde olduğundan, kütle spektrumlarında her iki izotop için de pik görünmektedir. Düşük kütleli izotopu içeren parçacık moleküler iyon sayılır (Fessenden ve Fessenden, 1990; Gündüz, 2012; Erdik, 2000).

Elde ettiğimiz bileşiklerin, sıvı kromatografi bağlantılı elektrosprey iyonlaşmalı (ESI) kütle spektrumları (LS-MS/MS) (asetonitril içerisinde, % 0.1 formik asit, 5 mmolar amonyum format), Ek 4.'de verilmiştir. Ayrıca elde ettiğimiz bileşiklerin molekül ağırlıkları ve (M+H) veya (M-H) modundaki moleküler iyon piklerinin değeri kütle/yük oranları (m/z) şeklinde Bölüm 3.2.'de verilmiştir. Örneğin, **S₄** nolu bileşiğin molekül ağırlığı 290.34' dür. Kütle spektrumu (Ek 4.9.) incelendiğinde, moleküler iyon piki (ESI) [M+H] şeklinde m/z 291.05'de görülmektedir. **S₄** nolu bileşiğin indirgenerek molekülde ki imin yapısına iki hidrojen katılmasıyla oluşan **S_{4i}** nolu bileşiğin molekül ağırlığı 292.35' dir. Kütle spektrumu (Ek 4.10.) incelendiğinde, moleküler iyon piki (ESI) [M-H] şeklinde m/z 291.10'de görülmektedir. **H₇** nolu bileşiğin molekül ağırlığı 302.39' dür. Kütle spektrumu (Ek 4.19) incelendiğinde, moleküler iyon piki (ESI) [M+H] şeklinde m/z 303.10' da görülmektedir. **H₇** nolu bileşiğin indirgenerek molekülde ki imin yapısına iki hidrojen katılmasıyla oluşan **H_{7i}** nolu bileşiğin molekül ağırlığı 304.41' dir. Kütle spektrumu (Ek 4.20.) incelendiğinde, moleküler iyon piki (ESI) [M+H] şeklinde m/z 305.10' da görülmektedir. Diğer bileşiklerin kütle spektrum grafikleri Ek 4.' de verilmiştir. Kütle spektrumları verileri ile önerilen yapılardaki molekül ağırlıklarının uyum içerisinde olması, bu bileşiklerin oluştuğunu desteklemektedir (Lin ve ark., 2008; Chohan, 2009; Chohan ve Shad, 2012; Chohan ve ark., 2012).

4.3. Elementel Analiz Verileri

Elde edilen bileşiklerin elementel analiz sonuçları (C, H, N ve S) Çizelge 4.7. ve 4.8.'de verilmiştir. Bu maddelerin deneysel olarak bulunan yüzde atom ağırlıkları ile teorik olarak hesaplanan değerleri birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Elde edilen değerler ile hesaplanan değerlerin kabul edilebilir aralıktadır (Lin ve ark., 2008; Chohan ve Shad, 2012; Chohan ve ark., 2012). Deneysel olarak elde edilen sonuçlar ile hesaplanan değerlerin birbiriyle uyumlu olması, önerilen yapıları desteklemektedir.

Çizelge 4.7. Bileşiklerin (S_I-S_{II} ve S_{II}-S_{III}) elementel analiz sonuçları

| Bileşik No | Kapalı Formülü | Molekül Ağırlığı (g/mol) | Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan) | | | |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|----------------|------------------|------------------|
| | | | C | H | N | S |
| S-1 | C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S | 276.31 | 56.51 (56.42) | 4.38 (4.45) | 10.14 (10.26) | 11.60 (11.45) |
| S-2 | C ₁₃ H ₁₀ Br ₂ N ₂ O ₃ S | 434.10 | 35.97 (35.77) | 2.32 (2.25) | 6.45 (6.55) | 7.39 (7.30) |
| S-3 | C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ S | 260.31 | 59.98 (59.78) | 4.65 (4.73) | 10.76 (10.93) | 12.32 (12.21) |
| S-4 | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S | 290.34 | 57.92 (57.78) | 4.86 (4.75) | 9.65 (9.76) | 11.04 (11.10) |
| S-5 | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S | 290.34 | 57.92 (57.78) | 4.86 (4.78) | 9.65 (9.73) | 11.04 (11.12) |
| S-6 | C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ S | 355.21 | 43.96 (43.90) | 3.12 (3.07) | 7.89 (7.98) | 9.03 (8.96) |
| S-7 | C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ S | 274.34 | 61.29 (61.21) | 5.14 (5.06) | 10.21 (10.27) | 11.69 (11.63) |
| S-8 | C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S | 310.76 | 50.24 (50.16) | 3.57 (3.53) | 9.01 (9.13) | 10.32 (10.23) |
| S-9 | C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ S | 366.43 | 65.55 (65.47) | 4.95 (5.01) | 7.64 (7.77) | 8.75 (8.69) |
| S-10 | C ₁₃ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S | 345.20 | 45.23 (45.19) | 2.92 (2.80) | 8.12 (8.25) | 9.29 (9.20) |
| S-11 | C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂ S | 303.38 | 59.38 (59.31) | 5.65 (5.60) | 13.85 (13.96) | 10.57 (10.48) |

| Bileşik No | Kapalı Formülü | Molekül Ağırlığı (g/mol) | Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan) | | | |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|----------------|------------------|------------------|
| | | | C | H | N | S |
| S-1i | C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S | 278.33 | 56.10 (56.25) | 5.07 (4.98) | 10.06 (10.20) | 11.52 (11.45) |
| S-2i | C ₁₃ H ₁₂ Br ₂ N ₂ O ₃ S | 436.12 | 35.80 (35.72) | 2.77 (2.55) | 6.42 (6.55) | 7.35 (7.28) |
| S-3i | C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S | 262.33 | 59.52 (59.65) | 5.38 (5.27) | 10.68 (10.90) | 12.22 (12.11) |
| S-4i | C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S | 292.35 | 57.52 (57.45) | 5.52 (5.55) | 9.58 (9.66) | 10.97 (11.10) |
| S-5i | C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S | 292.35 | 57.52 (57.48) | 5.52 (5.58) | 9.58 (9.73) | 10.97 (11.05) |
| S-6i | C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ S | 357.22 | 43.71 (43.61) | 3.67 (3.59) | 7.84 (7.94) | 8.98 (8.92) |
| S-7i | C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S | 276.35 | 60.85 (60.79) | 5.84 (5.88) | 10.14 (10.23) | 11.60 (11.54) |
| S-8i | C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S | 312.77 | 49.92 (50.02) | 4.19 (4.11) | 8.96 (9.02) | 10.25 (10.17) |
| S-9i | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S | 368.45 | 65.20 (65.11) | 5.47 (5.39) | 7.60 (7.67) | 8.70 (8.63) |
| S-10i | C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S | 347.22 | 44.97 (45.95) | 3.48 (3.43) | 8.07 (8.13) | 9.23 (9.19) |
| S-11i | C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S | 305.40 | 58.99 (58.90) | 6.27 (6.21) | 13.76 (13.88) | 10.50 (10.47) |

Çizelge 4.8. Bileşiklerin (H_1-H_{11} ve $H_{1i}-H_{11i}$) elementel analiz sonuçları

| Bileşik No | Kapalı Formülü | Molekül Ağırlığı (g/mol) | Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan) | | | |
|------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------------------|----------------|------------------|------------------|
| | | | C | H | N | S |
| H-1 | $C_{15}H_{16}N_2O_3S$ | 304.36 | 59.19 (59.15) | 5.30 (5.35) | 9.20 (9.28) | 10.54 (10.45) |
| H-2 | $C_{15}H_{14}Br_2N_2O_3S$ | 462.16 | 38.98 (38.82) | 3.05 (3.15) | 6.06 (6.17) | 6.94 (6.88) |
| H-3 | $C_{15}H_{16}N_2O_2S$ | 288.36 | 62.48 (62.37) | 5.59 (5.50) | 9.71 (9.85) | 11.12 (11.05) |
| H-4 | $C_{16}H_{18}N_2O_3S$ | 318.39 | 60.36 (60.28) | 5.70 (5.65) | 8.80 (8.90) | 10.07 (10.02) |
| H-5 | $C_{16}H_{18}N_2O_3S$ | 318.39 | 60.36 (60.32) | 5.70 (5.61) | 8.80 (8.92) | 10.07 (10.02) |
| H-6 | $C_{15}H_{15}BrN_2O_3S$ | 383.26 | 47.01 (46.92) | 3.94 (3.87) | 7.31 (7.41) | 8.37 (8.30) |
| H-7 | $C_{16}H_{18}N_2O_2S$ | 302.39 | 63.55 (63.48) | 6.00 (5.91) | 9.26 (9.37) | 10.60 (10.53) |
| H-8 | $C_{15}H_{15}ClN_2O_3S$ | 338.81 | 53.17 (53.11) | 4.46 (4.38) | 8.27 (8.35) | 9.46 (9.41) |
| H-9 | $C_{22}H_{22}N_2O_3S$ | 394.49 | 66.98 (66.90) | 5.62 (5.55) | 7.10 (7.17) | 8.13 (8.09) |
| H-10 | $C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_3S$ | 373.25 | 48.27 (48.19) | 3.78 (3.75) | 7.51 (7.58) | 8.59 (8.52) |
| H-11 | $C_{17}H_{21}N_3O_2S$ | 331.43 | 61.61 (61.55) | 6.39 (6.35) | 12.68 (12.77) | 9.67 (9.62) |

| Bileşik No | Kapalı Formülü | Molekül Ağırlığı (g/mol) | Elementel Analiz Hesaplanan (Bulunan) | | | |
|------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------------------|----------------|------------------|------------------|
| | | | C | H | N | S |
| H-1i | $C_{15}H_{18}N_2O_3S$ | 306.38 | 58.80 (59.75) | 5.92 (5.88) | 9.14 (9.20) | 10.47 (10.43) |
| H-2i | $C_{15}H_{16}Br_2N_2O_3S$ | 464.17 | 38.81 (38.70) | 3.47 (3.45) | 6.04 (6.15) | 6.91 (6.80) |
| H-3i | $C_{15}H_{18}N_2O_2S$ | 290.38 | 62.04 (61.50) | 6.25 (6.34) | 9.65 (9.75) | 11.04 (10.85) |
| H-4i | $C_{16}H_{20}N_2O_3S$ | 320.41 | 59.98 (60.08) | 6.29 (6.25) | 8.74 (8.90) | 10.00 (9.95) |
| H-5i | $C_{16}H_{20}N_2O_3S$ | 320.41 | 59.98 (60.05) | 6.29 (6.20) | 8.74 (8.85) | 10.01 (9.93) |
| H-6i | $C_{15}H_{17}BrN_2O_3S$ | 385.28 | 46.76 (46.65) | 4.45 (4.40) | 7.27 (7.38) | 8.32 (8.26) |
| H-7i | $C_{16}H_{20}N_2O_2S$ | 304.41 | 63.13 (63.09) | 6.62 (6.55) | 9.20 (9.25) | 10.53 (10.50) |
| H-8i | $C_{15}H_{17}ClN_2O_3S$ | 340.83 | 52.86 (52.77) | 5.03 (4.96) | 8.22 (8.27) | 9.41 (9.36) |
| H-9i | $C_{22}H_{24}N_2O_3S$ | 396.50 | 66.64 (66.58) | 6.10 (6.01) | 7.07 (7.16) | 8.09 (8.05) |
| H-10i | $C_{15}H_{16}Cl_2N_2O_3S$ | 375.27 | 48.01 (47.95) | 4.30 (4.27) | 7.46 (7.49) | 8.54 (8.49) |
| H-11i | $C_{17}H_{23}N_3O_2S$ | 333.45 | 61.23 (61.14) | 6.95 (6.82) | 12.60 (12.74) | 9.62 (9.54) |

4.4. S-11 Bileşiminin Kristal Yapı Analizi

Bu tez çalışmasında elde edilen 4-(4-dimetilaminobenzilidenamino)-benzen-sülfonamit (S₁₁) bileşiğine ait tek kristalin X-ışını kırınımı verileri SHELX97 programı kullanılarak toplandı. Bu veriler SHELXL97 programı ile arıtılmış ve molekülün kristal yapısı tayin edilmiştir. Kristal yapı analizi sonucunda elde edilen kristalografik bilgiler Çizelge 4.9.'da, bileşiğin bazı geometrik parametreleri (bağ uzunlukları (Å), bağ ve dönme açıları (°), hidrojen bağı geometrisi (Å, °)) Çizelge 4.10. ve 4.11.'de, bileşiğin moleküler yapısı ise Şekil 4.3. ve 4.4.'de verilmiştir.

Bu molekül, C₁₅H₁₇N₃O₂S kapalı formülüne sahip, benzen halkaları arasında ki dihedral (iki düzlemlili) açıları 69.88 (4)° olan düzlemsel olmayan bir yapıya sahiptir. Kristal yapısı incelendiğinde sülfonamit azot atomunun hidrojen atomu ile azometin grubunun azot atomu arasında (N—H···N) ve sülfonamit azot atomunun hidrojen atomu ile bir sülfonamit'in oksijen atomu arasında (N—H···O) hidrojen bağının olduğu görülmüştür. Molekül yapısı ile ilgili diğer veriler aşağıdaki tablo ve şekillerde özetlenmiştir. Bileşiğin molekül yapısı ile ilgili geometrik parametreleri literatürle uyum içerisindedir (Allen ve ark., 1987; Loughrey ve ark., 2009; Idemudia ve ark., 2012). Bu bileşiğin kristal yapısı ile ilgili daha fazla veri ve bilgi yayınlanan makalede mevcuttur (Durgun ve ark., 2014).

Çizelge 4.9. S₁₁ bileşiğine ait kristalografik bilgiler

| Kristal Veri | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂ S | F(000) = 640 |
| Mr = 303.38 | Dx = 1.370 Mg m ⁻³ (Yoğunluk) |
| Monoklinik, P2 _{1/c} | Mo Kα radiation, λ = 0.71073 Å |
| Hall symbol: -P 2ybc | θ = 2.3–28.3° |
| a = 16.8982 (5) Å | μ = 0.23 mm ⁻¹ |
| b = 9.0273 (3) Å | T = 296 K |
| c = 9.8405 (3) Å | Prizmatik, sarı |
| β = 101.552 (3)° | 0.35 × 0.22 × 0.15 mm |
| V = 1470.71 (8) Å ³ (Brim Hücre Hacmi) | |
| Z = 4 | |
| Veri Toplama | |
| Bruker SMART BREEZE CCD diffractometre | 19398 (Ölçülen yansıma) |
| Radyasyon kaynağı: ince odaklı kapatılmış tüp | 3644 (Bağımsız yansıma) |
| Grafit monokromatör | 3133 [I > 2σ(I)] (Gözlenen yansıma) |
| φ ve ω taramaları | Rint = 0.025 |
| Emilim düzeltme: multi-tarama | θmax = 28.3°, θmin = 1.2° |
| SADABS; Bruker, 2012 | h = -22→22, k = -7→12, l = -11→13 |
| Tmin = 0.924, Tmax = 0.987 | |
| Arıtım | |
| R[F ₂ > 2σ(F ₂)], wR(F ₂), S : 0.040, 0.116, 1.08 | |
| Yansımaların sayısı: 3644 | |
| Parametrelerin sayısı : 204 | |
| Δρmax, Δρmin (e Å ⁻³): 0.37, -0.29 | |

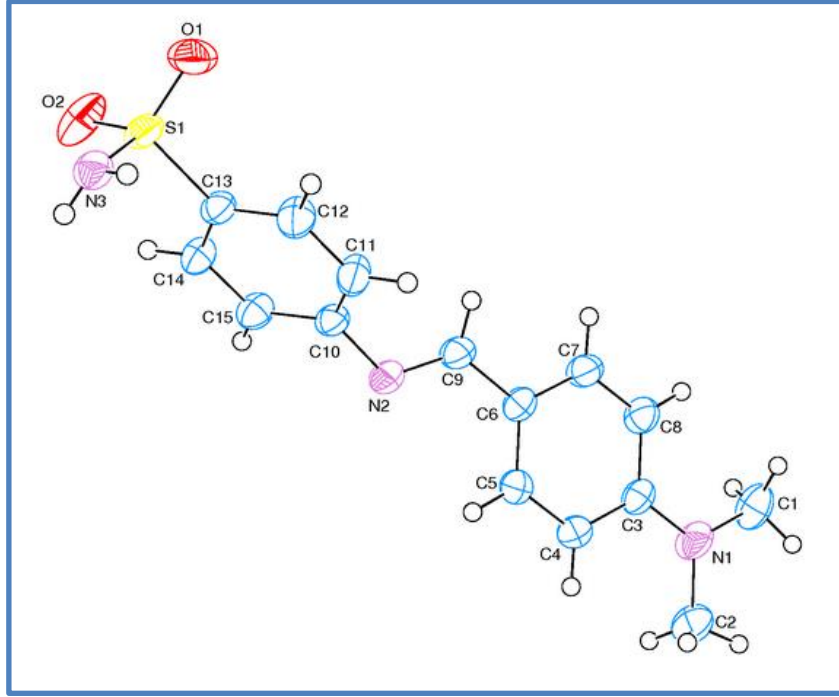
Çizelge 4.10. S₁₁ bileşiğine ait hidrojen bağ geometrisi (Å, °)

| D—H...A | D—H | H...A | D...A | D—H...A |
|---------------------------|------------|------------|-----------|---------|
| N3—H31...N2 ⁱ | 0.80 (3) | 2.18 (3) | 2.981 (2) | 177 (2) |
| N3—H32...O2 ⁱⁱ | 0.832 (19) | 2.494 (19) | 3.321 (2) | 174 (2) |

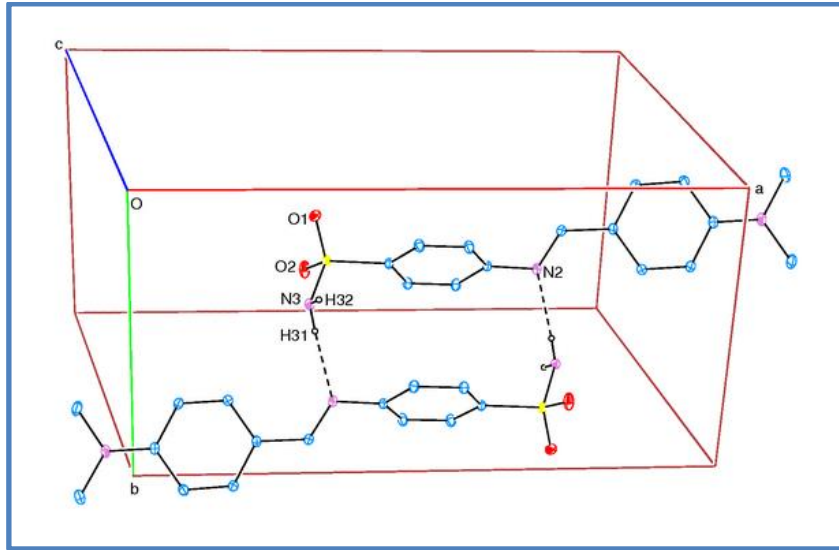
Simetri kodları: (i) -x+1, -y+1, -z; (ii) x, -y+1/2, z-1/2.

Çizelge 4.11. S₁₁ bileşiğine ait geometrik parametreler (bağ uzunlukları (Å), bağ ve dönme açıları (°))

| Bağ Uzunlukları (Å) | | | |
|----------------------------|--------------|----------------|--------------|
| S1—O1 | 1.4340 (13) | C4—H4 | 0.9300 |
| S1—O2 | 1.4239 (13) | C5—H5 | 0.9300 |
| S1—N3 | 1.6023 (13) | C6—C5 | 1.393 (2) |
| S1—C13 | 1.7664 (13) | C6—C9 | 1.4534 (18) |
| N1—C1 | 1.447 (2) | C7—C8 | 1.3809 (19) |
| N1—C2 | 1.444 (2) | C7—H7 | 0.9300 |
| N2—C9 | 1.2762 (19) | C9—H9 | 0.904 (18) |
| N2—C10 | 1.4163 (16) | C10—C15 | 1.389 (2) |
| N3—H31 | 0.81 (2) | C10—C11 | 1.390 (2) |
| C1—H1A | 0.9600 | C11—H11 | 0.9300 |
| C1—H1B | 0.9600 | C12—C11 | 1.385 (2) |
| C3—N1 | 1.3647 (18) | C12—H12 | 0.9300 |
| C3—C4 | 1.409 (2) | C13—C12 | 1.377 (2) |
| C4—C5 | 1.376 (2) | C13—C14 | 1.3869 (19) |
| Bağ Açılı (°) | | | |
| O2—S1—O1 | 118.37 (9) | C6—C5—H5 | 119.3 |
| O1—S1—N3 | 106.72 (8) | C5—C6—C9 | 122.76 (13) |
| O1—S1—C13 | 107.24 (7) | C7—C6—C5 | 117.57 (13) |
| O2—S1—N3 | 107.64 (8) | C6—C7—H7 | 119.0 |
| O2—S1—C13 | 107.86 (7) | C8—C7—C6 | 122.00 (14) |
| N3—S1—C13 | 108.72 (7) | C8—C7—H7 | 119.0 |
| C2—N1—C1 | 117.24 (14) | N2—C9—C6 | 124.09 (13) |
| C3—N1—C1 | 121.77 (14) | N2—C9—H9 | 120.7 (11) |
| C9—N2—C10 | 117.63 (12) | C6—C9—H9 | 115.2 (11) |
| S1—N3—H31 | 114.2 (14) | C11—C10—N2 | 120.62 (13) |
| S1—N3—H32 | 111.8 (14) | C15—C10—N2 | 119.72 (12) |
| H32—N3—H31 | 116 (2) | C15—C10—C11 | 119.52 (12) |
| N1—C1—H1A | 109.5 | C10—C11—H11 | 119.8 |
| N1—C2—H2A | 109.5 | C12—C13—S1 | 118.35 (11) |
| N1—C3—C4 | 120.90 (14) | C12—C13—C14 | 120.80 (12) |
| N1—C3—C8 | 121.80 (14) | C14—C13—S1 | 120.84 (11) |
| Dönme Açılı (°) | | | |
| O1—S1—C13—C12 | 37.32 (14) | C4—C3—N1—C2 | -1.0 (2) |
| O1—S1—C13—C14 | -144.13 (13) | C8—C3—N1—C1 | -5.5 (2) |
| O2—S1—C13—C12 | 165.83 (13) | C8—C3—N1—C2 | 176.71 (16) |
| O2—S1—C13—C14 | -15.62 (14) | N1—C3—C4—C5 | 178.58 (15) |
| N3—S1—C13—C12 | -77.72 (14) | C8—C3—C4—C5 | 0.8 (2) |
| N3—S1—C13—C14 | 100.83 (13) | N1—C3—C8—C7 | -177.33 (15) |
| C10—N2—C9—C6 | 174.08 (13) | N2—C10—C11—C12 | -178.14 (14) |
| C9—N2—C10—C11 | -53.6 (2) | N2—C10—C15—C14 | 178.40 (13) |
| C9—N2—C10—C15 | 130.68 (15) | S1—C13—C12—C11 | -179.80 (12) |
| C4—C3—N1—C1 | 176.79 (15) | S1—C13—C14—C15 | -179.94 (11) |



Şekil 4.3. S-11 molekülünün ORTEP çizimi



Şekil 4.4. S-11 molekülünde moleküller arası H bağları

4.5. Karbonik Anhidraz İnhibisyon Aktivitesi Tayini

Sülfonamid grubu içeren karbonik anhidraz inhibitörü bileşiklerinin, *invitro* ve *invivo* deneylerde hem antiglokom hemde antitümör özellik gösterdiği bilinmektedir (Lindskog, 1997; Mincione ve ark., 2011; Ceruso ve ark., 2013). Bu yüzden yeni bu tür bileşiklerin yapılması ve ilaç olarak geliştirilmesi hedeflenirken HCA-II (antiglokom aktivite için) veya HCA-IX, XII (antitümör aktivite için) karşı aktifliğinin de göz önünde tutulması gerekir.

Elde edilen bileşiklerin enzimlere karşı inhibitör etkinlikleri, Bölüm 3.2 de anlatıldığı yöntemle incelenerek K_i (inhibisyon sabiti) değerleri bulunmuş ve seçicilik oranları da belirlenip yorumlanmıştır. Benzer çalışmalar literatürde mevcuttur (Supuran ve Scozzafava, 2001, 2003, 2007; D'Ambrosio ve ark. 2008; Carta ve ark., 2009; Mincione ve ark., 2011; Ceruso ve ark., 2013; Alafeefy, 2013).

Sentezlediğimiz tüm bileşiklerin ((S_1-S_{11} ve $S_{11}-S_{11i}$) ve (H_1-H_{11} ve $H_{11}-H_{11i}$)) ve kliniklerde standart olarak kullanılan maddelerin, karbonik anhidraz enzimlerine (sitosolik izoformları hCA I, hCA II ve (trans membran) kanser izoformları hCA IX, hCA XII) karşı stop-flow tekniği ile CO_2 hidrasyon deney yöntemi kullanılarak inhibitör aktiviteleri incelenmiş ve K_i değerleri Çizelge 4.12., 4.13. ve 4.14.'de verilmiştir.

Standart klinik olarak kullanılan karbonik anhidraz inhibitörleri; asetazolamit (**AAZ**), methazolamit (**MZA**), ethokszolamide (**EZA**) ve diklorofenamit (**DCP**), indisulam (**IND**), Dorzolamit (**DZA**), Brinzolamit (**BRZ**)' dir. Bu bileşiklerin K_i değerleri Cecchi ve ark. (2004), Supuran ve Scozzafava (2007), D'Ambrosio ve ark. (2008), Mincione ve ark. (2011)' nın yaptığı çalışmalarda da mevcuttur.

Elde edilen bileşiklerin sitosolik izoformları'ndan hCA I enzimi üzerinde yapılan inhibisyon etkinliklerinin sonuçları (K_i) incelendiğinde; S_1-S_{11} (K_i : 421 – >50000 nM) serisi içinde en etkili inhibitörün S_{11} (K_i : 421 nM) ve $S_{11}-S_{11i}$ (K_i : 17.9 – 48.7 nM) serisi içinde en etkili inhibitörün S_{7i} (K_i : 17.9 nM) olduğu tespit edilmiştir.

İkinci grup seri olan, **H₁-H₁₁** (Ki: 351 – 454 nM, **H₉** hariç) bileşikleri içinde en etkili inhibitörün **H₆** (Ki: 351 nM) ve Ki:1696 nM olan **H₉** bileşiğinin ise en az aktif olduğu görülmüştür. **H_{1i}-H_{11i}** (Ki: 4.3 – 44.9 nM, **H_{2i}** hariç) bileşikleri içinde ise en etkili inhibitörün **H_{3i}** (Ki: 4.3 nM), Ki: 405 nM olan **H_{2i}** bileşiğinin ise en az aktif olduğu görülmüştür. Elde edilen bileşiklerin kendi aralarında kıyaslanmasında; imin grubu bileşiklerin (**S₁-S₁₁**) ve (**H₁-H₁₁**) düşük etkili inhibitör oldukları, buna karşın amin grubu bileşiklerin ise (**S_{1i}-S_{11i}**) ve (**H_{1i}-H_{11i}**) daha güçlü inhibitör oldukları görülmüştür (Çizelge 4.13., 4.14.). Standart klinik olarak kullanılan maddeler ile elde edilen bileşiklerin kıyaslanmasında; imin grubu bileşiklerin (**S₁-S₁₁**) ve (**H₁-H₁₁**) inhibitör etkinliklerinin çok düşük olduğu, **H_{2i}** (Ki: 405 nM) haricinde ki amin grubu bileşiklerin ise (**S_{1i}-S_{11i}**) ve (**H_{1i}-H_{11i}**) daha güçlü inhibitör oldukları görülmüştür. Sonuç olarak; **H_{3i}, H_{5i}, H_{7i}, H_{1i} H_{4i}** (Ki: 4.3-7.2 nM) bileşikleri bu izoenzim'in en güçlü inhibitörleridir. **S_{1i}-S_{11i}**, ve **H_{6i}, H_{8i}, H_{11i}** (Ki: 12.4 – 48.7 nM) bileşikleri AAZ (Ki: 250 nM) den daha güçlü, EZA (Ki: 25), IND (Ki: 31) MZA (Ki: 50) ile yakın değerlerde inhibitör etkinliği göstermektedir.

Elde edilen bileşiklerin sitosolik izoformları'ndan hCA II enzimi (glokomda etkili izoenzim) üzerinde yapılan inhibisyon etkinliklerinin sonuçları (Ki) incelendiğinde; **S₁-S₁₁** (Ki: 248 – 469 nM, **S₉** hariç) serisi içinde en etkili inhibitörün **S₆** (Ki: 248 nM) ve **S_{1i}-S_{11i}** (Ki: 1.7 – 3.4 nM) serisi içinde en etkili inhibitörün **S_{3i}** (Ki: 1.7 nM) olduğu tespit edilmiştir. İkinci grup seri olan, **H₁-H₁₁** (Ki: 277 – 819 nM) bileşikleri içinde en etkili inhibitörün **H₁₀** (Ki: 10.1 nM) ve **H_{1i}-H_{11i}** (Ki: 4.2 – 315 nM) bileşikleri içinde ise en etkili inhibitörün **H_{9i}** (Ki: 4.2 nM) olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin kendi aralarında kıyaslanmasında; imin grubu bileşiklerin (**S₁-S₁₁**) ve (**H₁-H₁₁**) düşük etkili inhibitör oldukları, buna karşın amin grubu bileşiklerin ise (**S_{1i}-S_{11i}**) ve (**H_{1i}-H_{11i}**) daha güçlü inhibitör oldukları görülmüştür (Çizelge 4.13 ve 4.14). Standart klinik olarak kullanılan ile elde edilen bileşiklerin kıyaslanmasında (**S₁-S₁₁**), (**H₁-H₁₁**) ve **H_{1i}** ve **H_{2i}** bileşiklerinin inhibitör etkinliklerinin çok düşük olduğu, **S_{2i}, S_{3i}, S_{4i}, S_{5i}, S_{7i}, S_{8i}, S_{10i}, S_{11i}** (Ki: 1.7-2.6 nM) bileşiklerinin ise daha güçlü inhibitör oldukları görülmüştür. Sonuç olarak; standart olarak kullanılan inhibitörlerle karşılaştırıldığında; **S_{2i}, S_{3i}, S_{4i}, S_{5i}, S_{7i}, S_{8i}, S_{10i}, S_{11i}** (Ki:1.7-2.6 nM) bileşikleri bu izoenzim'in en güçlü inhibitörleridir. (**S_{1i}-S_{11i}**) ve **H_{1i}**

ve H_{2i} haricindeki (H_{1i} - H_{11i}) bileşikleri DCP (Ki: 38) bileşiğinden daha güçlü, S_{1i} , H_{3i} , H_{4i} , H_{5i} , H_{6i} , H_{8i} , H_{11i} (Ki: 6.6 - 12.7 nM) bileşikleri ise AAZ, MZA, EZA, DZA, IND (Ki: 8-15 nM) ile yakın değerlerde inhibitör etkinliği göstermektedir.

Elde edilen bileşiklerin transmembran izoformları'ndan hCA IX enzimi (tümör bağlantılı izoenzim) üzerinde yapılan inhibisyon etkinliklerinin sonuçları (Ki) incelendiğinde; S_1 - S_{11} (Ki: 23.7 – 952 nM) serisi içinde en etkili inhibitörün S_7 (Ki: 23.7 nM) ve S_{1i} - S_{11i} (Ki: 2.1 – 2.9 nM) serisi içinde en etkili inhibitörün S_{7i} (Ki: 2.1 nM) olduğu tespit edilmiştir. İkinci grup seri olan, H_1 - H_{11} (Ki: 39.1 – 295 nM) bileşikleri içinde en etkili inhibitörün H_{11} (Ki: 10.1 nM) ve H_{1i} - H_{11i} (Ki: 2.9 – 15.6 nM) bileşikleri içinde ise en etkili inhibitörün H_{9i} (Ki: 1.1 nM) olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin kendi aralarında kıyaslanmasında; imin grubu bileşiklerin (S_1 - S_{11}) ve (H_1 - H_{11}) düşük etkili inhibitör oldukları, buna karşın amin grubu bileşiklerin ise (S_{1i} - S_{11i}) ve (H_{1i} - H_{11i}) daha güçlü inhibitör oldukları görülmüştür (Çizelge 4.13 ve 4.14). Standart klinik olarak kullanılan maddeler ile elde edilen bileşiklerin kıyaslanmasında; imin grubu bileşiklerin (S_1 - S_6) ve (H_1 - H_{10}) inhibitör etkinliklerinin çok düşük olduğu, (S_7 - S_{11}) ve H_{11} bileşiklerinin inhibitör etkinlikleri ise standart klinik olarak kullanılan bileşikler ile yakın değerlerde olduğu görülmüştür. Ayrıca, amin grubu bileşiklerin (S_{1i} - S_{11i}) ve (H_{1i} - H_{11i}) ise daha güçlü inhibitör oldukları görülmüştür. Sonuç olarak; S_{1i} - S_{11i} (Ki: 2.1–2.9 nM) ve H_{1i} - H_{11i} (Ki: 2.9 – 15.6 nM) bileşikleri bu izoenzimin en güçlü inhibitörleridir.

Elde edilen bileşiklerin trans membran izoformları'ndan hCA XII enzimi (tümör bağlantılı ve glokom oluşumunda etkili) üzerinde yapılan inhibisyon etkinliklerinin sonuçları (Ki) incelendiğinde; S_1 - S_{11} (Ki: 7.5 – 38.5 nM) serisi içinde en etkili inhibitörün S_{10} (Ki: 7.5 nM) ve S_{1i} - S_{11i} (Ki: 3 – 427 nM, S_{11i} hariç (Ki: >50000)) serisi içinde en etkili inhibitörün S_{1i} (Ki: 3 nM) olduğu tespit edilmiştir. İkinci grup seri olan, H_1 - H_{11} (Ki: 46.8 – 3115 nM) bileşikleri içinde en etkili inhibitörün H_1 (Ki: 46.8 nM) ve H_{1i} - H_{11i} (Ki: 5.7 – 90.5 nM) bileşikleri içinde ise en etkili inhibitörün H_{7i} (Ki: 5.7 nM) olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin kendi aralarında kıyaslanmasında; S grubu bileşikleri içinde en etkili inhibitörün S_{1i} (Ki: 3 nM) olduğu S_{11i} (Ki: >50000) bileşiğinin ise etkinliğinin çok az olduğu

görülmüştür. **H** grubu bileşiklerde **H₂-H₁₁** (K_i: 397 – 3115 nM) bileşiklerinin düşük etkili, **H₁** ve **H₁₁-H_{11i}** (K_i: 5.7 – 90.5 nM) bileşiklerin ise orta dereceli etkili inhibitör oldukları görülmüştür (Çizelge 4.13. ve 4.14.). Standart klinik olarak kullanılan bileşikler (AAZ, MZA, DZA, BRZ ve IND (K_i: 3-6 nM)) ile elde edilen bileşikler kıyaslandığında, sadece **S₁₁** (K_i: 3 nM) bileşiğinin etkinliği eşit veya daha iyi olduğu görülmüştür. EZA (K_i: 22 nM) ve DCP (K_i: 50 nM) ile kıyaslandığında (**S₁-S₁₁** ve **S_{2i}, S_{3i}, S_{8i}**) ve (**H_{1i}, H_{3i}-H_{11i}**) bileşiklerini ise daha iyi veya yakın değerinde inhibitör etkinliği göstermektedir. Diğer bileşiklerin ise inhibitör etkinliği çok düşüktür.

Çizelge 4.12. Standart olarak kullanılan karbonik anhidraz inhibitörlerin inhibisyon sabitleri

| Bileşik | K _i (nM) | | | |
|---------|---------------------|--------|--------|---------|
| | hCA I | hCA II | hCA IX | hCA XII |
| AAZ | 250 | 12 | 25 | 6.0 |
| MZA | 50 | 14 | 27 | 3.4 |
| EZA | 25 | 8 | 34 | 22.0 |
| DCP | 1200 | 38 | 50 | 50.0 |
| DZA | 50000 | 9 | 52 | 3.5 |
| BRZ | 45000 | 3 | 37 | 3.0 |
| IND | 31 | 15 | 24 | 3.4 |

Çizelge 4.13. (S_I-S₁₁ ve S_{ii}-S_{11i}) bileşiklerinin inhibisyon sabitleri

| Bileşik No | K _I (nM) | | | |
|------------|---------------------|--------|--------|---------|
| | hCA I | hCA II | hCA IX | hCA XII |
| S-1 | 428 | 258 | 952 | 10.3 |
| S-2 | >50000 | 251 | 360 | 38.5 |
| S-3 | >50000 | 289 | 454 | 11.1 |
| S-4 | 463 | 264 | 465 | 11.6 |
| S-5 | >50000 | 464 | 883 | 11.2 |
| S-6 | 458 | 248 | 257 | 10.4 |
| S-7 | >50000 | 469 | 23.7 | 9.9 |
| S-8 | >50000 | 404 | 47.9 | 9.4 |
| S-9 | >50000 | >50000 | 36.0 | 9.7 |
| S-10 | 442 | 290 | 35.6 | 7.5 |
| S-11 | 421 | 328 | 41.5 | 8.8 |

| Bileşik No | K _I (nM) | | | |
|------------|---------------------|--------|--------|---------|
| | hCA I | hCA II | hCA IX | hCA XII |
| S-1i | 48.7 | 8.1 | 2.9 | 3 |
| S-2i | 42.3 | 2.1 | 2.3 | 31.9 |
| S-3i | 20.0 | 1.7 | 2.2 | 19.8 |
| S-4i | 24.8 | 2.2 | 2.3 | 131 |
| S-5i | 21.9 | 1.8 | 2.2 | 427 |
| S-6i | 42.5 | 3.4 | 2.6 | 213 |
| S-7i | 17.9 | 1.9 | 2.1 | 121 |
| S-8i | 30.7 | 2.6 | 2.4 | 21 |
| S-9i | 37.9 | 3.5 | 2.5 | 404 |
| S-10i | 20.9 | 2.3 | 2.2 | 138 |
| S-11i | 21.5 | 1.9 | 2.4 | > 50000 |

Çizelge 4.14. (H₁-H₁₁ ve H_{1i}-H_{11i}) bileşiklerinin inhibisyon sabitleri

| Bileşik No | K _I (nM) | | | |
|------------|---------------------|--------|--------|---------|
| | hCA I | hCA II | hCA IX | hCA XII |
| H-1 | 393 | 474 | 138 | 46.8 |
| H-2 | 421 | 377 | 163 | 837 |
| H-3 | 437 | 386 | 220 | 1427 |
| H-4 | 448 | 619 | 295 | 1107 |
| H-5 | 442 | 600 | 231 | 1045 |
| H-6 | 351 | 413 | 187 | 397 |
| H-7 | 308 | 433 | 123 | 1084 |
| H-8 | 384 | 365 | 106 | 2142 |
| H-9 | 1696 | 819 | 230 | 1470 |
| H-10 | 454 | 277 | 190 | 1950 |
| H-11 | 453 | 374 | 39.1 | 3115 |

| Bileşik No | K _I (nM) | | | |
|------------|---------------------|--------|--------|---------|
| | hCA I | hCA II | hCA IX | hCA XII |
| H-1i | 5.3 | 110 | 3.9 | 90.5 |
| H-2i | 405 | 315 | 4.1 | 85.6 |
| H-3i | 4.3 | 8.0 | 4.3 | 6.3 |
| H-4i | 7.2 | 8.5 | 3.7 | 10.5 |
| H-5i | 4.6 | 12.7 | 4.3 | 37.7 |
| H-6i | 12.4 | 7.6 | 4.3 | 11.1 |
| H-7i | 4.5 | 4.6 | 10.2 | 5.7 |
| H-8i | 17.0 | 6.6 | 15.6 | 9.5 |
| H-9i | 15.5 | 4.2 | 2.9 | 8.5 |
| H-10i | 44.9 | 29.5 | 4.1 | 11.3 |
| H-11i | 15.6 | 10.7 | 3.47 | 43.1 |

Standart klinik olarak kullanılan maddeler ile sentezlediğimiz bütün bileşiklerin inhibisyon sabitleri (K_i)’den yola çıkarak hCA IX ve hCA XII izoenzimlerinin, hCA I ve hCA II izoenzimleri üzerindeki inhibisyonlarının seçicilik oranları da araştırılmıştır (Türkmen ve ark., 2005; Smaine ve ark. 2008; Carta ve ark., 2009; D’Ambrosio ve ark. 2008; Alafeefy, 2013). Standart klinik olarak kullanılan maddeler ile sentezlediğimiz bütün bileşiklerin seçicilik oranları Çizelge 4.15., 4.16. ve 4.17.’de verilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin bazıları hCA IX veya hCA XII üzerinde iyi seçicilik özellik gösterirken bazıları da hCA I veya hCA II üzerinde iyi seçicilik göstermiştir. Bu olay, iyi seçicilik özellik gösteren bu bileşiklerin ilgili enzimlere karşı yatkınlığının göstergesidir ki bu da belirtilen bileşiklerin ilgili enzimler üzerinde inhibitör etkisinin daha fazla olduğunu belirtir. Burada bileşiklerin inhibitör etkinliklerini değil, bileşiğin hangi enzime karşı seçici olduğunu araştırmaktayız. Örneğin; standart klinik olarak kullanılan AAZ bileşiği için, hCA IX’ un hCA II üzerinde ki inhibisyonu incelendiğinde seçicilik oranı 0.48’ dir. Burada, çıkan değer < 1 olduğu için AAZ bileşiği hCA IX’den daha çok hCA II inhibitörüdür. Yani, AAZ bileşiği sitosolik izoenzim olan hCA II’ ye karşı, hCA IX den daha iyi inhibitör aktivitesi gösterir.

hCA IX’ un hCA I üzerindeki inhibisyonunun seçicilik oranları incelendiğinde; (S_1 - S_{11}) bileşikleri arasında, S_2 , S_3 , S_5 , S_7 , S_8 ve S_9 bileşikleri en yüksek seçicilik oranlarına sahip oldukları görülmektedir (sırasıyla; >138.89 , >110.13 , >56.63 , >2109.70 , >1043.84 , >1388.89). Bu da, bu bileşiklerin hCA IX ‘e karşı hCA I’den daha seçici olduklarını gösterir. S_{10} ve S_{11} bileşiklerinin seçicilik oranları ise sırasıyla 12.42, 10.14’ dür. Bu bileşiklerin 12 veya 10 defa hCA IX ‘e karşı hCA I’den daha iyi inhibitör olduğu sonucu çıkarılabilir. Aynı durumda S_i ve H grubu bileşikleri incelendiğinde tüm değerlerin >1 olduğu görülmektedir. Burada da, bu bileşiklerin hCA IX’ a karşı hCA I’den daha seçici olduklarını gösterir. Sadece, S_1 ve H_{71} bileşiklerinin seçicilik oranları 0.45 ve 0.44 olduğundan bu bileşikler hCA I’e karşı daha seçicidirler. S_4 bileşiğinin ise seçicilik oranı 1’dir. Hem hCA IX’ a hem de hCA

I'e karşı inhibisyon sabiti (K_i) en düşük (inhibitör etkinliği en yüksek) olan S_{7i} bileşiğinin seçicilik oranı 8.524' dür.

hCA IX' un hCA II üzerindeki inhibisyonunun seçicilik oranları incelendiğinde; standart klinik olarak kullanılan bileşiklerin seçicilik oranları 1'den küçüktür. BRZ' nin seçicilik oranı 0.08'dir. Buda demek oluyor ki bu bileşikler, sitosolik izoenzim olan hCA II' ye karşı, hCA IX den daha iyi inhibitör aktivitesi göstermektedir ve hCA II' ye karşı daha seçicidir. (S_1-S_{11}) bileşikleri arasında, S_9 bileşiğinin en yüksek seçicilik oranına (>1388.89) sahip olduğu görülmektedir. Bu da, bu bileşiklerin hCA IX 'e karşı hCA II'den daha seçici olduklarını gösterir. S_7 , H_{1i} ve H_{2i} bileşiklerinde ise göze çarpan bir seçicilik (19.79, 28.21 ve 76.83) vardır. Bu bileşiklerin hCA IX 'e karşı hCA II'den daha iyi inhibitör olduğu sonucu çıkarılabilir. Diğer bileşikler ise çok yüksek seçicilik oranlarına sahip değildirler. Hem hCA IX' a hem de hCA I'e karşı inhibisyon sabiti (K_i) en düşük (inhibitör etkinliği en yüksek) olan S_{3i} bileşiğinin seçicilik oranı 0.773' dür.

hCA XII' un hCA I üzerindeki inhibisyonunun seçicilik oranları incelendiğinde; standart klinik olarak kullanılan bileşiklerin seçicilik oranları 1'den büyüktür. BRZ ve DZA'nın seçicilik oranları 15000.00 ve 14285.71'dir. Buda demek oluyor ki bu bileşikler, hCA XII' ye karşı, hCA I'den daha iyi inhibitör aktivitesi göstermektedir ve hCA XII' ye karşı daha seçicidir. (S_1-S_{11}) bileşikleri arasında, S_2 , S_3 , S_5 , S_7 , S_8 ve S_9 bileşiklerinin hCA XII' ye karşı en yüksek seçicilik oranlarına sahip oldukları görülmektedir. S_1 , S_4 , S_6 , S_{10} , S_{11} , S_{1i} ve H_1 bileşiklerinde ise hCA XII' ye karşı orta seviyede bir seçicilik söz konusudur. S_{11i} bileşiğinin seçicilik oranı incelendiğinde değeri 0.000 dır. Yani bu bileşiğin hCA XII 'a karşı inhibisyon sabiti çok yüksek olduğundan bu enzime karşı seçicilik özelliği bulunmamaktadır. S_{5i} ve S_{9i} bileşiklerinin seçicilik oranı ise 0.051 ve 0.094'dür. Bu bileşiklerde hCA I'e karşı daha seçici ve daha iyi inhibitörlerdir. Diğer bileşiklerin seçicilik oranları ise ilgili çizelgelerde verilmiştir.

hCA XII' un hCA II üzerindeki inhibisyonunun seçicilik oranları incelendiğinde; standart klinik olarak kullanılan bileşiklerin bazıları (EZA ve DCP)

hCA II' ye karşı seçici iken bazıları da (AAZ, MZA, DZA ve IND) hCA XII' ye karşı seçicidir. Elde edilen bileşiklerden S_9 ' un seçicilik oranı >5154.64 olduğundan bu bileşik hCA XII' ye karşı en yüksek seçicilik oranına sahiptir. (S_1 - S_{11}) ve H_1 bileşikleri ise 6.52-47.37 (S_9 hariç) arasında seçicilik gösterdiğinden dolayı hCA XII' ye karşı ortalama bir değere sahiptir. S_{11i} bileşiğinin seçicilik oranı incelendiğinde değeri 0.000 dır. Yani bu bileşiğin hCA XII 'a karşı inhibisyon sabiti çok yüksek olduğundan bu enzime karşı seçicilik özelliği bulunmamaktadır. S_{5i} ve S_{9i} bileşiklerinin seçicilik oranı ise 0.004 ve 0.009'dür. Bu bileşiklerde hCA II'e karşı daha seçici ve daha iyi inhibitörlerdir. Diğer bileşiklerin seçicilik oranları ise ilgili çizelgelerde verilmiştir.

Çizelge 4.15. Standart olarak kullanılan karbonik anhidraz inhibitörlerin seçicilik oranları

| Bileşik | Seçicilik Oranları | | | |
|---------|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | hCA I / hCA IX | hCA II / hCA IX | hCA I / hCA XII | hCA II / hCA XII |
| AAZ | 10.00 | 0.48 | 41.67 | 2.00 |
| MZA | 1.85 | 0.52 | 14.71 | 4.12 |
| EZA | 0.74 | 0.24 | 1.14 | 0.36 |
| DCP | 24.00 | 0.76 | 24.00 | 0.76 |
| DZA | 961.54 | 0.17 | 14285.71 | 2.57 |
| BRZ | 1216.22 | 0.08 | 15000.00 | 1.00 |
| IND | 1.29 | 0.63 | 9.12 | 4.41 |

Çizelge 4.16. (S_I-S_{II} ve S_{II}-S_{III}) bileşiklerinin seçicilik oranları

| Bileşik | Seçicilik Oranları | | | |
|---------|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | hCA I / hCA IX | hCA II / hCA IX | hCA I / hCA XII | hCA II / hCA XII |
| S-1 | 0.45 | 0.27 | 41.55 | 25.05 |
| S-2 | >138.89 | 0.70 | >1298.70 | 6.52 |
| S-3 | >110.13 | 0.64 | >4504.50 | 26.04 |
| S-4 | 1.00 | 0.57 | 39.91 | 22.76 |
| S-5 | >56.63 | 0.53 | >4464.29 | 41.43 |
| S-6 | 1.78 | 0.96 | 44.04 | 23.85 |
| S-7 | >2109.70 | 19.79 | >5050.51 | 47.37 |
| S-8 | >1043.84 | 8.43 | >5319.15 | 42.98 |
| S-9 | >1388.89 | >1388.89 | >5154.64 | >5154.64 |
| S-10 | 12.42 | 8.15 | 58.93 | 38.67 |
| S-11 | 10.14 | 7.90 | 47.84 | 37.27 |

| Bileşik | Seçicilik Oranları | | | |
|---------|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | hCA I / hCA IX | hCA II / hCA IX | hCA I / hCA XII | hCA II / hCA XII |
| S-1i | 16.793 | 2.793 | 16.233 | 2.700 |
| S-2i | 18.391 | 0.913 | 1.326 | 0.066 |
| S-3i | 9.091 | 0.773 | 1.010 | 0.086 |
| S-4i | 10.783 | 0.957 | 0.189 | 0.017 |
| S-5i | 9.955 | 0.818 | 0.051 | 0.004 |
| S-6i | 16.346 | 1.308 | 0.200 | 0.016 |
| S-7i | 8.524 | 0.905 | 0.148 | 0.016 |
| S-8i | 12.792 | 1.083 | 1.462 | 0.124 |
| S-9i | 15.160 | 1.400 | 0.094 | 0.009 |
| S-10i | 9.500 | 1.045 | 0.151 | 0.017 |
| S-11i | 8.958 | 0.792 | 0.000 | 0.000 |

Çizelge 4.17. (H_1 - H_{11} ve H_{1i} - H_{11i}) bileşiklerinin seçicilik oranları

| Bileşik | Seçicilik Oranları | | | |
|---------|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | hCA I / hCA IX | hCA II / hCA IX | hCA I / hCA XII | hCA II / hCA XII |
| H-1 | 2.85 | 3.43 | 8.40 | 10.13 |
| H-2 | 2.58 | 2.31 | 0.50 | 0.45 |
| H-3 | 1.99 | 1.75 | 0.31 | 0.27 |
| H-4 | 1.52 | 2.10 | 0.40 | 0.56 |
| H-5 | 1.91 | 2.60 | 0.42 | 0.57 |
| H-6 | 1.88 | 2.21 | 0.88 | 1.04 |
| H-7 | 2.50 | 3.52 | 0.28 | 0.40 |
| H-8 | 3.62 | 3.44 | 0.18 | 0.17 |
| H-9 | 7.37 | 3.56 | 1.15 | 0.56 |
| H-10 | 2.39 | 1.46 | 0.23 | 0.14 |
| H-11 | 11.59 | 9.57 | 0.15 | 0.12 |

| Bileşik | Seçicilik Oranları | | | |
|---------|--------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | hCA I / hCA IX | hCA II / hCA IX | hCA I / hCA XII | hCA II / hCA XII |
| H-1i | 1.36 | 28.21 | 0.06 | 1.22 |
| H-2i | 98.78 | 76.83 | 4.73 | 3.68 |
| H-3i | 1.00 | 1.86 | 0.68 | 1.27 |
| H-4i | 1.95 | 2.30 | 0.69 | 0.81 |
| H-5i | 1.07 | 2.95 | 0.12 | 0.34 |
| H-6i | 2.88 | 1.77 | 1.12 | 0.68 |
| H-7i | 0.44 | 0.45 | 0.79 | 0.81 |
| H-8i | 1.09 | 0.42 | 1.79 | 0.69 |
| H-9i | 5.34 | 1.45 | 1.82 | 0.49 |
| H-10i | 10.95 | 7.20 | 3.97 | 2.61 |
| H-11i | 4.46 | 3.06 | 0.36 | 0.25 |

4.6. Kantitatif Yapı – Etki İlişkilerinin (QSAR) Değerlendirilmesi

Kantitatif Yapı-Etki Analizleri (QSAR) yüksek ve yan-etkisi az ilaçların geliştirilmesi çalışmalarında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. QSAR metodunun temeli, halihazırda biyolojik etkisi (bu çalışma bağlamında inhibisyon sabiti, K_i) deneysel olarak ölçülmüş bir grup molekülü kullanarak, bu moleküllerin biyolojik etkisine artırıcı ya da azaltıcı yönde katkı yapan moleküler parametrelerin istatistiksel analiz metotları kullanarak tespit edilmesi esasına dayanır. Biyolojik etkiye artırıcı veya azaltıcı yönde etki eden moleküler parametreler bir kere belirlendikten sonra, istenildiği kadar sanal molekül bilgisayar ortamında oluşturularak bu moleküllerin ilgili parametreleri hesaplanması yoluyla eğer bu moleküller sentezlenecek olursa deneysel olarak göstereceği biyolojik aktiviteyi (etkiyi) önceden hesaplamamıza imkân vermektedir (Yazar, 2008; Güler, 2005).

Bu çalışmada, sentezlenen moleküllerin moleküler parametreleri (tanımlayıcıları) iki farklı kuantum kimyasal yöntemle hesaplanmıştır. Bunlardan birincisi DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi) ikincisi ise yarı-deneysel kuantum kimyasal bir yöntem olan AM1' dir. Hesaplanan bu moleküler tanımlayıcılar ile Bölüm 4.5'de verilen moleküllerin K_i değerleri CodessaPro (Codessa, 2004) yazılımına yüklenmiştir. CodessaPro yazılımında moleküler tanımlayıcılar ile hCA IX izoenzimine karşı ölçülmüş K_i verileri Çoklu Regresyon (Multi Linear Regression: MLR) analizine tabi tutularak Çizelge 4.18'de de verilen QSAR modelleri elde edilmiştir. Bu çizelgede verilen QSAR modellerinden Model 1, Model 2 ve Model 3 moleküllerin $-SO_2NH$ (gruptan bir hidrojen ayrılmış) formundan elde edilen moleküler tanımlayıcılar ile elde edilmiştir (Çizelge 4.19.). Model 4 ve Model 5 ($-SO_2NH_2$ formunda) ile istatistiksel açıdan karşılaştırıldıklarında daha iyi oldukları görülmektedir (Clare ve Supuran, 1999; Eroğlu ve ark., 2007; Eroğlu ve Türkmen, 2007; Eroğlu, 2008; Srivastava ve ark. 2012).

Model denklemlerde; bağımlı değişken ile diskriptörler (tanımlayıcılar) arasında yüksek bir korelasyon değeri olmalı ve bağımsız değişkenler (diskriptörler (tanımlayıcılar)) arasında “interkorelasyon” bulunmamalıdır.

Çizelge 4.18. Sülfonamitlerin kantitatif yapı-etki analizleri (QSAR) modelleri

| | | | | | |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|---------------|------------|
| Model 1 | N= 44, R²=0.8247 F=35.75 s²=9200.4062, R_{CV}=0.6376 (5, Ki-CA IX) | | | | |
| | | X | ±ΔX | t-test | |
| | 0 | 2.1804e+03 | 5.3530e+02 | -4.0733 | Sabit sayı |
| | 1 | 6.1643e+04 | 8.8135e+03 | -6.9942 | (D1) |
| | 2 | 3.5193e+04 | 5.6051e+03 | -6.2787 | (D2) |
| | 3 | -7.9759e+05 | 1.7945e+05 | -4.4447 | (D3) |
| | 4 | -1.7403e+04 | 3.9082e+03 | -4.4531 | (D4) |
| Model 2 | N=44, R²=0.8246 F=35.74 s²=9202.2344, R_{CV}=0.6213 (5, Ki-CA IX) | | | | |
| | | X | ±ΔX | t-test | |
| | 0 | -7.6419e+04 | 1.8121e+04 | -4.2171 | Sabit sayı |
| | 1 | 5.9015e+04 | 8.8197e+03 | 6.6913 | (D1) |
| | 2 | 3.1724e+04 | 5.6736e+03 | 5.5916 | (D2) |
| | 3 | -7.4535e+05 | 1.7792e+05 | -4.1892 | (D3) |
| | 4 | 7.0667e+03 | 1.6173e+03 | 4.3694 | (D6) |
| 5 | 4.5112e+03 | 1.6164e+03 | 2.7909 | (D7) | |
| Model 3 | N=44, R²=0.7345 F=36.89 s²=13235.3799, R_{CV}=0.6049 (3, Ki-CA IX) | | | | |
| | | X | ±ΔX | t-test | |
| | 0 | 2.3793e+03 | 5.8613e+02 | 4.0594 | Sabit ayı |
| | 1 | 3.5998e+04 | 6.7081e+03 | 5.3664 | (D2) |
| | 2 | 4.5898e+01 | 1.0059e+01 | 4.5627 | (D8) |
| 3 | -9.2144e+05 | 2.0036e+05 | -4.5989 | (D3) | |
| Model 4 | N=43, R²=0.7237 F=19.38 s²=14778.9697, R_{CV}=0.5998 (5, Ki-CA IX) | | | | |
| | | X | ±ΔX | t-test | |
| | 0 | -1.4864e+05 | 2.6812e+04 | -5.5438 | Sabit sayı |
| | 1 | 1.1410e+03 | 3.7376e+02 | 3.0527 | (D9) |
| | 2 | 1.2260e+04 | 2.2555e+03 | 5.4357 | (D10) |
| | 3 | -6.5245e+04 | 1.6664e+04 | -3.9153 | (D15) |
| | 4 | 1.4620e+03 | 4.5460e+02 | 3.2160 | (D11) |
| 5 | 3.1447e+02 | 1.0359e+02 | 3.0358 | (D12) | |
| Model 5 | N= 43, R²=0.7001 F=17.28 s²=16037.8535, R_{CV}=0.5770 (5, Ki-CA IX) | | | | |
| | | X | ±ΔX | t-test | |
| | | -1.4225e+05 | 2.3942e+04 | -5.9413 | Sabit sayı |
| | | 1.1472e+03 | 3.4217e+02 | 3.3526 | (D9) |
| | | 1.1529e+04 | 2.0969e+03 | 5.4980 | (D10) |
| | | 1.2284e+04 | 4.8187e+03 | 2.5492 | (D13) |
| | | 2.3237e+02 | 7.3133e+01 | 3.1774 | (D14) |
| | 1.4181e+03 | 4.8458e+02 | 2.9265 | (D11) | |

Çizelge 4.19. Model denklemlerde kullanılan moleküler diskriptörler (tanımlayıcılar)

| | |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| D1 | Avg electroph. react. index for a N atom (N atomunun ortalama elektrofilik reaksiyon indeksi) |
| D2 | Max partial charge for a O atom [Zefirov's PC] (Oksijen atomunun maksimum kısmi yükü) |
| D3 | Avg 1-electron react. index for a O atom (O atomunun ortalama 1 elektron reaksiyon indeksi) |
| D4 | HACA-1/TMSA [Zefirov's PC] (Hidrojen alıcı yüzey alanının molekülün toplam yüzey alanına oranı) |
| D5 | Avg valency of a O atom (O atomunun ortalama değeri) |
| D6 | Max resonance energy for a C-H bond (C-H bağlarının maksimum rezonans enerjisi) |
| D7 | ESP-FPSA-3 Fractional PPSA (PPSA-3/TMSA) [Quantum-Chemical PC] (Kısmi pozitif yüzey alanının molekülün toplam yüzey alanına oranı) |
| D8 | Min total interaction for a H-N bond (N-H bağının minimum toplam etkileşimi) |
| D9 | Min total interaction for a C-H bond (C-H bağının minimum toplam etkileşimi) |
| D10 | Max resonance energy for a C-H bond (C-H bağlarının maksimum rezonans enerjisi) |
| D11 | Max net atomic charge for a N atom (N atomunun maksimum net atomik yükü) |
| D12 | ESP-FNSA-2 Fractional PNSA (PNSA-2/TMSA) [Quantum-Chemical PC] (Kısmi negatif yüzey alanının molekülün toplam yüzey alanına oranı) |
| D13 | Min 1-electron react. index for a N atom (N atomunun minimum 1 elektron reaksiyon indeksi) |
| D14 | Tot entropy (300K) / # of atoms (Atomların toplam entropisi) |
| D15 | Min 1-electron react. index for a O atom (O atomunun minimum 1 elektron reaksiyon indeksi) |

QSAR modellerinin analizi

44 adet sülfonamid molekülünün hCA IX'a karşı ölçülmüş K_i verileri ile kuantum kimyasal yöntemle hesaplanmış moleküler tanımlayıcılar kullanılarak MLR algoritması ile elde edilen 5 adet QSAR modeli Çizelge 4.18.'de verilmektedir. Model denklemlerde kullanılan moleküler diskriptörler (tanımlayıcılar) da Çizelge 4.18'de verilmektedir. Model 1, 2 ve 3 moleküllerin SO_2NH^- (gruptan bir hidrojen ayrılmış) formundan elde edilen moleküler tanımlayıcılar ile elde edilmiştir. Model 4 ve 5 ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$ formunda) ile karşılaştırıldığında istatistiki açıdan daha iyi değerlerdedir. Bu bize sülfonamidlerin moleküler tanımlayıcılarının hesaplanmasında SO_2NH^- (gruptan bir hidrojen ayrılmış) formlarının kullanılmasının daha uygun olduğunu göstermektedir. Çizelge 4.18.'den görüldüğü üzere tüm 5 modelde oldukça yüksek R^2 değerine sahiptir. Bu 5 model ile hesaplanan K_i ve deneysel ölçülen K_i

değerleri Çizelge 4.20. ve 4.21.'de verilmektedir. Şekil 4.5.-4.9.'da modellere göre hesaplanan ve deneysel olarak ölçülen K_i verilerinin grafiği çizilmiş ve bu grafikten elde edilen regresyon eğrisi gösterilmektedir. Grafikler üzerindeki R^2 değerlerinin 1'e yakın oluşu, bu modellerin istatistiksel olarak güçlü olduğunun kanıtıdır. Ayrıca tüm modellerin R^2_{CV} değerlerinin de yüksek olması ($R^2_{CV} > 0.57$) yeni sanal moleküllerin K_i değerlerini tahmin etmede kullanılacak yeterlilikte olduğunun delili sayılabilir.

Bu 5 farklı modeli oluşturmada 15 farklı moleküler tanımlayıcı yer almıştır. Yer alan moleküler tanımlayıcıların sayısal değerleri Çizelge 4.22.'de verilmektedir. Bu moleküler tanımlayıcılar arasında bir korelasyonun olup olmadığını anlamak için, elde edilen model denklemlerde yer alan tanımlayıcıların interkorelasyon matrisi oluşturulmuştur (Çizelge 4.23.-4.27.). İki tanımlayıcı arasında korelasyon katsayısının düşük olması, bu iki tanımlayıcının birbirinden bağımsız olduğunu gösterir. Çizelge 4.23.-4.27. incelendiğinde aynı modelde yer alan moleküler tanımlayıcılar arasındaki interkorelasyonun oldukça küçük olduğu görülmektedir. Buda modellerin güvenilirliğini artıran bir parametredir.

Model 1 incelendiğinde oksijen atomu ile ilgili moleküler tanımlayıcılar tarafından baskın geldiği görülmektedir. Bunun yanında moleküllerin NH_2 grubundaki *azot atomunun ortalama elektrofilik reaksiyon indeksindeki* artış aktiviteyi (K_i değerini) pozitif yönde desteklerken, *hidrojen alıcı yüzey alanının molekülün toplam yüzey alanına oranındaki* artış aktiviteyi (K_i değerini) azaltıcı yönde etki etmektedir.

Model 2'de benzer bir durum gözlenmektedir. Modeli oluşturan moleküler tanımlayıcılar $-SO_2NH$ grubundaki *oksijen ve azot atomlarının üzerindeki kısmi yükler ve molekülün yüzey alanı* ile ilgilidir. Bu modelde de *oksijen atomu bir elektron reaksiyon indeksi* en büyük negatif katsayı değeri ile aktiviteyi belirlemede en baskın moleküler tanımlayıcı durumdadır.

Model 3, model 2 ve model 1 de bulunan oksijen atomu ile ilgili iki moleküler tanımlayıcı yanında *N-H bağındaki etkileşimi* tasvir eden bir moleküler tanımlayıcıdan oluşmaktadır.

Model 4 ve 5'i elde etmede 43 molekül kullanılmıştır. **H₇₁** nolu molekülün moleküler tanımlayıcılarını çıkan sorunlar nedeniyle hesaplanamamış ve küme dışına alınmıştır. Model 4 ve 5'in diğer modellerden temel farkı, moleküler tanımlayıcılar moleküllerin nötral formlarından (-SO₂NH₂) hesaplanmıştır. Her iki modelde de diğer 3 modelden farklı olarak *C-H bağı ile ilgili* moleküler tanımlayıcılar aktiviteyi belirlemede birer unsur olarak yer almaktadır. İlk 3 modelde *oksijen atomu bir elektron reaksiyon indeksi* en baskın moleküler tanımlayıcı iken model 4 ve 5 de *oksijen atomu minimum bir elektron reaksiyon indeksi* ve *azot atomu minimum bir elektron reaksiyon indeksi* baskın moleküler tanımlayıcılar olarak ortaya çıkmaktadır.

Çizelge 4.20. Moleküllerin (S_I-S_{II} ve S_{II}-S_{III}) deneysel ölçülmüş ve 5 farklı modelle hesaplanmış biyolojik aktivite verileri

| Bileşik No | Ölçülmüş CA IX K _i (nM) | Model 1 Hesaplanan K _i (nM) | Model 2 Hesaplanan K _i (nM) | Model 3 Hesaplanan K _i (nM) | Model 4 Hesaplanan K _i (nM) | Model 5 Hesaplanan K _i (nM) |
|------------|------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| S-1 | 952 | 952.6931 | 952.9169 | 952.0759 | 520.6232 | 577.6587 |
| S-1i | 2.9 | -9.3320 | 64.2681 | 15.0133 | 48.9662 | -21.0160 |
| S-2 | 360 | 255.4752 | 264.2827 | 314.1303 | 235.9914 | 273.0087 |
| S-2i | 2.3 | -33.8599 | 10.9084 | -24.0077 | 55.2192 | 128.4025 |
| S-4 | 454 | 223.6715 | 301.8805 | 127.3965 | 441.8636 | 435.4700 |
| S-4i | 2.2 | -17.6068 | 5.4894 | 22.6719 | 74.0975 | -14.3769 |
| S-5 | 465 | 465.8618 | 533.3534 | 395.3647 | 589.5685 | 547.6258 |
| S-5i | 2.3 | -19.7155 | 64.7223 | 16.1890 | 133.1555 | 94.6857 |
| S-7 | 883 | 658.0522 | 582.8322 | 484.0376 | 680.0281 | 574.4033 |
| S-7i | 2.2 | 78.5995 | 51.0022 | -19.6681 | 59.0452 | 85.8885 |
| S-8 | 257 | 302.4691 | 301.1796 | 425.2033 | 317.3706 | 273.6411 |
| S-8i | 2.6 | -55.5534 | -82.6525 | -39.8965 | 42.4077 | 50.7319 |
| S-10 | 23.7 | 211.3311 | 177.4769 | 129.3934 | 257.6466 | 341.8854 |
| S-10i | 2.1 | -21.4215 | -69.4780 | 21.3708 | -21.9311 | -130.8037 |
| S-14 | 47.9 | 299.8990 | 300.0981 | 415.4048 | 50.3253 | 138.4521 |
| S-14i | 2.4 | -96.7553 | -42.0218 | -36.8432 | -11.8818 | 13.1345 |
| S-15 | 36.0 | 96.7943 | 58.6114 | 178.4334 | 187.1906 | 208.8186 |
| S-15i | 2.5 | 113.4159 | 65.0775 | 17.8200 | 9.0394 | -22.2876 |
| S-16 | 35.6 | -6.5368 | -25.8497 | 26.1067 | 219.3158 | 232.9955 |
| S-16i | 2.2 | 4.4293 | 62.7073 | 20.0525 | -14.7009 | 64.6117 |
| S-17 | 41.5 | 120.7316 | -2.7782 | 116.0737 | 128.4431 | 111.1308 |
| S-17i | 2.4 | -43.2720 | -75.1761 | -1.5064 | -48.9286 | -106.6389 |

Çizelge 4.21. Moleküllerin (H_1-H_{11} ve $H_{1i}-H_{11i}$) deneysel ölçülmüş ve 5 farklı modelle hesaplanmış biyolojik aktivite verileri

| Bileşik No | Ölçülmüş CA IX K_i (nM) | Model 1 Hesaplanan K_i (nM) | Model 2 Hesaplanan K_i (nM) | Model 3 Hesaplanan K_i (nM) | Model 4 Hesaplanan K_i (nM) | Model 5 Hesaplanan K_i (nM) |
|------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| H-1 | 138 | 138.1196 | 121.6297 | 178.0482 | 218.8783 | 255.2555 |
| H-1i | 3.9 | -0.0387 | 38.6951 | 5.8153 | -23.0146 | 76.6081 |
| H-2 | 163 | 150.8964 | 225.6196 | 173.1840 | 215.9224 | 184.0055 |
| H-2i | 4.1 | 18.4430 | 73.4986 | 19.6380 | -104.0950 | -54.7739 |
| H-4 | 220 | 148.5727 | 173.1265 | 172.9559 | 152.1152 | 169.9584 |
| H-4i | 4.3 | -22.8489 | 34.7531 | 7.8948 | 65.3037 | 88.9721 |
| H-5 | 295 | 326.5150 | 346.5023 | 189.4821 | 386.8022 | 354.1565 |
| H-5i | 3.7 | 3.6946 | 24.2308 | 3.1136 | 2.4866 | 2.6981 |
| H-7 | 231 | 285.0862 | 282.4924 | 162.0196 | 194.9028 | 261.7705 |
| H-7i | 4.3 | 109.3313 | 81.7544 | 2.1899 | - | - |
| H-8 | 187 | 90.2878 | 134.3210 | 167.2231 | 314.6418 | 142.6530 |
| H-8i | 4.3 | 16.7677 | 5.2225 | 22.8424 | 7.4511 | -23.7334 |
| H-10 | 123 | 132.2053 | 121.5507 | 172.6508 | 17.8671 | 97.4131 |
| H-10i | 10.2 | -17.7017 | -6.6320 | 8.2696 | -69.9428 | -101.9020 |
| H-14 | 106 | 118.8425 | 113.9091 | 177.1947 | 144.5191 | 74.4864 |
| H-14i | 15.6 | 17.5116 | -19.0818 | 15.5391 | -12.1758 | -48.6721 |
| H-15 | 230 | 97.8369 | -6.8638 | 173.5018 | 214.7030 | 276.4333 |
| H-15i | 2.9 | 106.4529 | 27.1091 | 7.2941 | -61.3412 | 10.5655 |
| H-16 | 190 | 155.8040 | 183.5933 | 172.7420 | -3.1058 | 72.3453 |
| H-16i | 4.1 | -5.5358 | 7.3971 | -2.8864 | -82.8037 | -91.4144 |
| H-17 | 39.1 | 196.5850 | 92.8027 | 173.3316 | 82.0122 | 41.0517 |
| H-17i | 3.47 | 18.5751 | 10.3781 | 7.9059 | -53.5776 | -84.6576 |

Çizelge 4.22. Her bir molekül için modellerde yer alan moleküler tanımlayıcıların sayısal değerleri

| Molekül | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | D8 |
|---------|------------|---------|-------------|------------|--------|---------|--------|---------|
| S-1 | 4.6158e-03 | -0.0647 | -1.4462e-04 | 0.0129 | 1.6235 | 11.1170 | 0.1071 | 16.7290 |
| S-1i | 2.9757e-04 | -0.0825 | -4.1258e-06 | 0.0103 | 1.6189 | 11.1210 | 0.1087 | 13.0880 |
| S-2 | 4.6067e-03 | -0.0824 | -1.4384e-04 | 0.0176 | 1.6437 | 11.0880 | 0.1249 | 16.7560 |
| S-2i | 6.0707e-05 | -0.0825 | 3.7633e-05 | 9.2692e-03 | 1.6296 | 11.1020 | 0.1366 | 13.0750 |
| S-4 | 5.4332e-03 | -0.0824 | 5.7635e-05 | 4.8941e-03 | 1.3773 | 11.1170 | 0.1103 | 16.7370 |
| S-4i | 3.6084e-04 | -0.0825 | -1.0548e-05 | 3.5770e-03 | 1.3698 | 11.1160 | 0.1017 | 13.1280 |
| S-5 | 5.3433e-03 | -0.0824 | -2.3278e-04 | 0.0118 | 1.6321 | 11.1270 | 0.0991 | 16.7420 |
| S-5i | 3.0510e-04 | -0.0825 | -9.6709e-07 | 0.0106 | 1.6131 | 11.1200 | 0.1108 | 13.1770 |
| S-7 | 5.0534e-03 | -0.0824 | -3.2949e-04 | 4.3351e-03 | 1.6365 | 11.1240 | 0.1026 | 16.7350 |
| S-7i | 1.9857e-04 | -0.0825 | 3.6019e-05 | 3.4348e-03 | 1.6320 | 11.1220 | 0.1122 | 13.1400 |
| S-8 | 5.1426e-03 | -0.0824 | -2.6463e-04 | 0.0221 | 1.6361 | 11.0990 | 0.0889 | 16.7520 |
| S-8i | 1.0567e-04 | -0.0825 | 5.4947e-05 | 9.6790e-03 | 1.6231 | 11.1040 | 0.1151 | 13.0770 |
| S-10 | 5.1282e-03 | -0.0824 | 5.5319e-05 | 4.6243e-03 | 1.3772 | 11.0990 | 0.1146 | 16.7340 |
| S-10i | 3.3529e-04 | -0.0825 | -8.9856e-06 | 3.6297e-0 | 1.3697 | 11.1020 | 0.1076 | 13.1310 |
| S-14 | 5.1946e-03 | -0.0824 | -2.5408e-04 | 0.0219 | 1.6343 | 11.0990 | 0.0897 | 16.7500 |
| S-14i | 4.2940e-04 | -0.0825 | 5.4632e-05 | 0.0133 | 1.6247 | 11.1080 | 0.1135 | 13.1370 |
| S-15 | 2.1433e-05 | -0.0824 | 2.2737e-06 | 3.5344e-03 | 1.6358 | 11.1240 | 0.1071 | 16.7370 |
| S-15i | 4.0018e-07 | -0.0825 | -5.2133e-06 | 2.5779e-03 | 1.6305 | 11.1210 | 0.1126 | 13.1290 |
| S-16 | 4.7698e-03 | -0.0824 | 1.6871e-04 | 0.0188 | 1.6391 | 11.0900 | 0.1070 | 16.7550 |
| S-16i | 3.6662e-04 | -0.0825 | -7.4240e-06 | 0.0102 | 1.6290 | 11.1010 | 0.1382 | 13.1300 |
| S-17 | 3.9474e-03 | -0.0824 | 6.9587e-05 | 4.9497e-03 | 1.3757 | 11.0940 | 0.1002 | 16.7300 |
| S-17i | 9.2288e-04 | -0.0825 | 1.5302e-05 | 5.9355e-03 | 1.3723 | 11.0930 | 0.1167 | 13.1200 |

Çizelge 4.22. (devam)

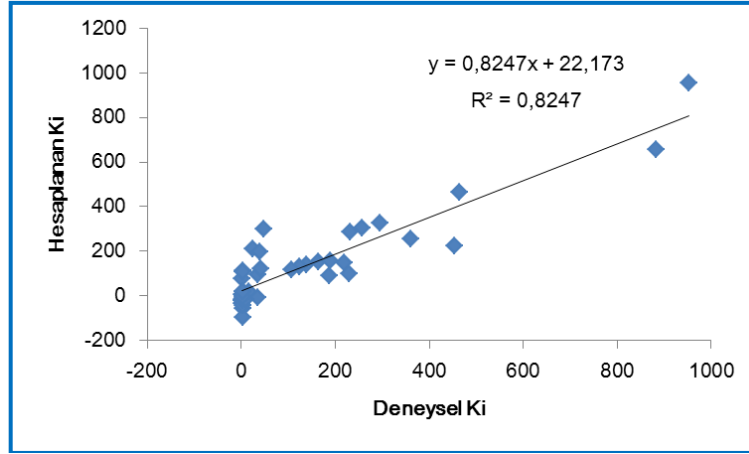
| Molekül | D9 | D10 | D11 | D12 | D13 | D14 | D15 |
|---------|---------|---------|---------|---------|-------------|--------|-------------|
| S-1 | 12.1620 | 11.1090 | -0.1790 | -2.5775 | 4.3574e-04 | 4.5123 | -2.3356e-03 |
| S-1i | 11.9450 | 11.1100 | -0.2865 | -2.3702 | -0.0118 | 4.2613 | -1.2297e-04 |
| S-2 | 12.1600 | 11.0750 | -0.2103 | -2.3178 | 2.0481e-04 | 5.1012 | -3.8468e-03 |
| S-2i | 11.9510 | 11.0980 | -0.2865 | -1.9380 | -9.3442e-05 | 4.8504 | -2.8596e-04 |
| S-4 | 12.1760 | 11.1050 | -0.1652 | -2.3419 | -9.5886e-03 | 4.4755 | -1.9054e-04 |
| S-4i | 12.0120 | 11.1040 | -0.2876 | -2.2167 | -0.0123 | 4.2865 | 2.5107e-04 |
| S-5 | 12.1490 | 11.1160 | -0.2177 | -2.7465 | 2.4378e-04 | 4.3462 | -3.9857e-03 |
| S-5i | 12.0180 | 11.1130 | -0.3174 | -2.4084 | -7.0743e-03 | 4.1879 | -4.4970e-04 |
| S-7 | 12.1690 | 11.1110 | -0.1736 | -2.4183 | 3.7486e-04 | 4.3347 | -3.3921e-03 |
| S-7i | 11.9810 | 11.1090 | -0.3161 | -2.3233 | -1.2857e-03 | 4.2172 | -2.7323e-04 |
| S-8 | 12.1570 | 11.0820 | -0.2127 | -2.3303 | 2.4728e-04 | 4.7838 | -3.9453e-03 |
| S-8i | 11.9450 | 11.0980 | -0.2871 | -1.9081 | -3.1280e-04 | 4.5610 | -6.3964e-05 |
| S-10 | 12.1730 | 11.0920 | -0.1674 | -2.3284 | 4.6225e-04 | 4.2146 | 1.5356e-04 |
| S-10i | 12.0130 | 11.0940 | -0.2874 | -2.1354 | -0.0121 | 4.2684 | 2.5748e-04 |
| S-14 | 12.1580 | 11.0810 | -0.2120 | -2.3466 | -8.2351e-03 | 4.6909 | -8.5352e-05 |
| S-14i | 11.9910 | 11.0950 | -0.3073 | -2.0725 | -1.0635e-03 | 4.4839 | -2.3597e-04 |
| S-15 | 12.0400 | 11.1100 | -0.1734 | -2.8019 | -9.6864e-03 | 3.9786 | -1.2702e-04 |
| S-15i | 12.0210 | 11.1100 | -0.2878 | -2.8420 | -0.0119 | 3.8917 | -4.8545e-04 |
| S-16 | 12.1610 | 11.0750 | -0.2089 | -2.4524 | 1.8337e-04 | 4.9167 | -4.1912e-03 |
| S-16i | 11.9880 | 11.0950 | -0.3080 | -2.0495 | -6.3725e-04 | 4.7020 | -1.5006e-04 |
| S-17 | 12.1460 | 11.0860 | -0.1818 | -2.3581 | -6.8965e-03 | 4.1294 | 6.8371e-05 |
| S-17i | 12.0410 | 11.0860 | -0.2597 | -2.1836 | -3.2451e-03 | 3.9930 | 4.6209e-05 |

Çizelge 4.22. (devam)

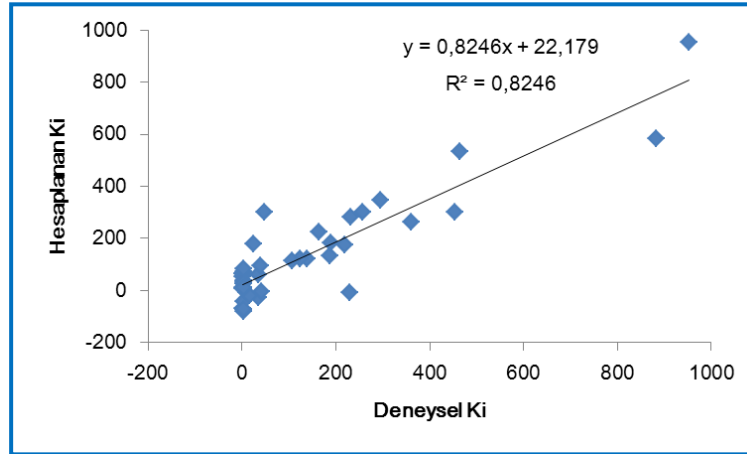
| Molekül | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | D8 |
|---------|------------|---------|-------------|------------|--------|---------|--------|---------|
| H-1 | 3.5648e-03 | -0.0826 | -5.3063e-06 | 0.0132 | 1.6198 | 11.1090 | 0.0982 | 16.7160 |
| H-1i | 3.1330e-04 | -0.0826 | 5.5230e-07 | 9.3517e-03 | 1.6199 | 11.1190 | 0.1077 | 13.0840 |
| H-2 | 4.5429e-03 | -0.0826 | 9.7478e-07 | 0.0163 | 1.6398 | 11.1040 | 0.1173 | 16.7360 |
| H-2i | 5.4254e-05 | -0.0826 | -1.4345e-05 | 8.3551e-03 | 1.6296 | 11.1040 | 0.1398 | 13.0860 |
| H-4 | 4.0839e-03 | -0.0826 | 4.0902e-07 | 6.5676e-03 | 1.3733 | 11.1100 | 0.1022 | 16.7200 |
| H-4i | 3.4331e-04 | -0.0826 | 1.8113e-07 | 3.1568e-03 | 1.3728 | 11.1150 | 0.1126 | 13.1220 |
| H-5 | 5.5380e-03 | -0.0826 | -1.7217e-05 | 0.0102 | 1.6300 | 11.1250 | 0.0952 | 16.7260 |
| H-5i | 2.1589e-04 | -0.0826 | 3.5341e-06 | 8.6768e-03 | 1.6205 | 11.1170 | 0.1094 | 13.0850 |
| H-7 | 4.0180e-03 | -0.0826 | 1.2280e-05 | 6.0094e-03 | 1.6344 | 11.1210 | 0.1120 | 16.7200 |
| H-7i | 1.9085e-04 | -0.0826 | 6.6226e-06 | 2.7906e-03 | 1.6340 | 11.1220 | 0.1151 | 13.1270 |
| H-8 | 2.9261e-03 | -0.0826 | 6.5444e-06 | 0.0133 | 1.6241 | 11.1030 | 0.1207 | 16.7180 |
| H-8i | 1.0425e-04 | -0.0826 | -1.8024e-05 | 8.6111e-03 | 1.6236 | 11.1040 | 0.1234 | 13.0820 |
| H-10 | 3.8183e-03 | -0.0826 | 5.4080e-07 | 6.5613e-03 | 1.3733 | 11.1030 | 0.1052 | 16.7160 |
| H-10i | 3.4024e-04 | -0.0826 | -1.7580e-07 | 2.8665e-03 | 1.3728 | 11.1040 | 0.1207 | 13.1230 |
| H-14 | 3.1193e-03 | -0.0826 | -4.2762e-06 | 0.0128 | 1.6227 | 11.1030 | 0.1119 | 16.7180 |
| H-14i | 3.6575e-04 | -0.0826 | -9.9977e-06 | 9.0736e-03 | 1.6218 | 11.1030 | 0.1175 | 13.0840 |
| H-15 | 4.5313e-05 | -0.0826 | -3.1923e-08 | 3.2780e-03 | 1.6349 | 11.1200 | 0.0994 | 16.7230 |
| H-15i | 6.7343e-07 | -0.0826 | 7.3448e-07 | 2.5226e-03 | 1.6330 | 11.1170 | 0.1124 | 13.1200 |
| H-16 | 4.7637e-03 | -0.0826 | 1.3569e-06 | 0.0166 | 1.6358 | 11.1040 | 0.1052 | 16.7340 |
| H-16i | 1.3320e-04 | -0.0826 | 1.0101e-05 | 8.7813e-03 | 1.6260 | 11.1040 | 0.1282 | 13.0860 |
| H-17 | 4.1864e-03 | -0.0826 | 2.0736e-09 | 4.1890e-03 | 1.3732 | 11.1040 | 0.0924 | 16.7200 |
| H-17i | 1.0858e-03 | -0.0826 | 4.1864e-07 | 3.3996e-03 | 1.3729 | 11.1040 | 0.1148 | 13.1270 |

Çizelge 4.22. (devam)

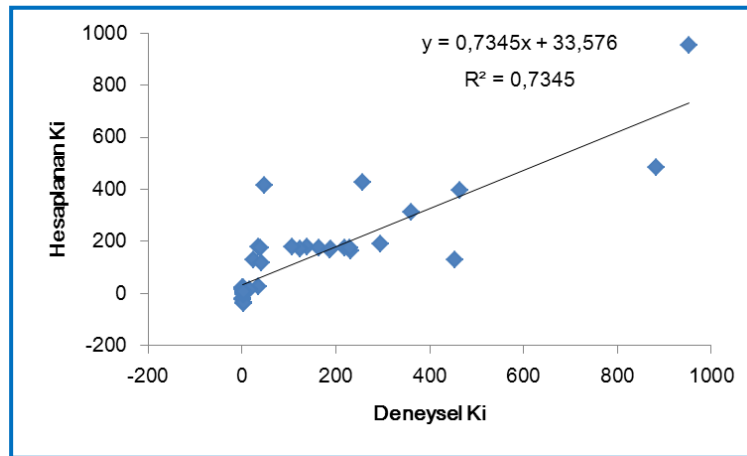
| Molekül | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | D8 |
|---------|------------|---------|-------------|------------|--------|---------|--------|---------|
| H-1 | 3.5648e-03 | -0.0826 | -5.3063e-06 | 0.0132 | 1.6198 | 11.1090 | 0.0982 | 16.7160 |
| H-1i | 3.1330e-04 | -0.0826 | 5.5230e-07 | 9.3517e-03 | 1.6199 | 11.1190 | 0.1077 | 13.0840 |
| H-2 | 4.5429e-03 | -0.0826 | 9.7478e-07 | 0.0163 | 1.6398 | 11.1040 | 0.1173 | 16.7360 |
| H-2i | 5.4254e-05 | -0.0826 | -1.4345e-05 | 8.3551e-03 | 1.6296 | 11.1040 | 0.1398 | 13.0860 |
| H-4 | 4.0839e-03 | -0.0826 | 4.0902e-07 | 6.5676e-03 | 1.3733 | 11.1100 | 0.1022 | 16.7200 |
| H-4i | 3.4331e-04 | -0.0826 | 1.8113e-07 | 3.1568e-03 | 1.3728 | 11.1150 | 0.1126 | 13.1220 |
| H-5 | 5.5380e-03 | -0.0826 | -1.7217e-05 | 0.0102 | 1.6300 | 11.1250 | 0.0952 | 16.7260 |
| H-5i | 2.1589e-04 | -0.0826 | 3.5341e-06 | 8.6768e-03 | 1.6205 | 11.1170 | 0.1094 | 13.0850 |
| H-7 | 4.0180e-03 | -0.0826 | 1.2280e-05 | 6.0094e-03 | 1.6344 | 11.1210 | 0.1120 | 16.7200 |
| H-7i | 1.9085e-04 | -0.0826 | 6.6226e-06 | 2.7906e-03 | 1.6340 | 11.1220 | 0.1151 | 13.1270 |
| H-8 | 2.9261e-03 | -0.0826 | 6.5444e-06 | 0.0133 | 1.6241 | 11.1030 | 0.1207 | 16.7180 |
| H-8i | 1.0425e-04 | -0.0826 | -1.8024e-05 | 8.6111e-03 | 1.6236 | 11.1040 | 0.1234 | 13.0820 |
| H-10 | 3.8183e-03 | -0.0826 | 5.4080e-07 | 6.5613e-03 | 1.3733 | 11.1030 | 0.1052 | 16.7160 |
| H-10i | 3.4024e-04 | -0.0826 | -1.7580e-07 | 2.8665e-03 | 1.3728 | 11.1040 | 0.1207 | 13.1230 |
| H-14 | 3.1193e-03 | -0.0826 | -4.2762e-06 | 0.0128 | 1.6227 | 11.1030 | 0.1119 | 16.7180 |
| H-14i | 3.6575e-04 | -0.0826 | -9.9977e-06 | 9.0736e-03 | 1.6218 | 11.1030 | 0.1175 | 13.0840 |
| H-15 | 4.5313e-05 | -0.0826 | -3.1923e-08 | 3.2780e-03 | 1.6349 | 11.1200 | 0.0994 | 16.7230 |
| H-15i | 6.7343e-07 | -0.0826 | 7.3448e-07 | 2.5226e-03 | 1.6330 | 11.1170 | 0.1124 | 13.1200 |
| H-16 | 4.7637e-03 | -0.0826 | 1.3569e-06 | 0.0166 | 1.6358 | 11.1040 | 0.1052 | 16.7340 |
| H-16i | 1.3320e-04 | -0.0826 | 1.0101e-05 | 8.7813e-03 | 1.6260 | 11.1040 | 0.1282 | 13.0860 |
| H-17 | 4.1864e-03 | -0.0826 | 2.0736e-09 | 4.1890e-03 | 1.3732 | 11.1040 | 0.0924 | 16.7200 |
| H-17i | 1.0858e-03 | -0.0826 | 4.1864e-07 | 3.3996e-03 | 1.3729 | 11.1040 | 0.1148 | 13.1270 |



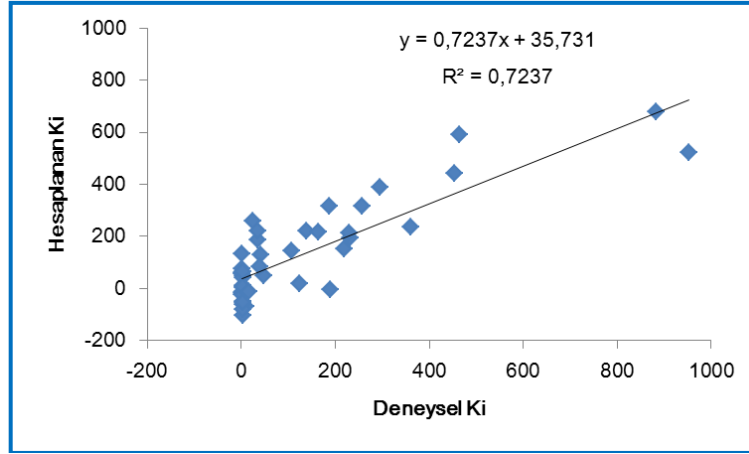
Şekil 4.5. Deneysel Ki'ye karşı Model 1' e göre hesaplanan Ki değerlerinin grafiği



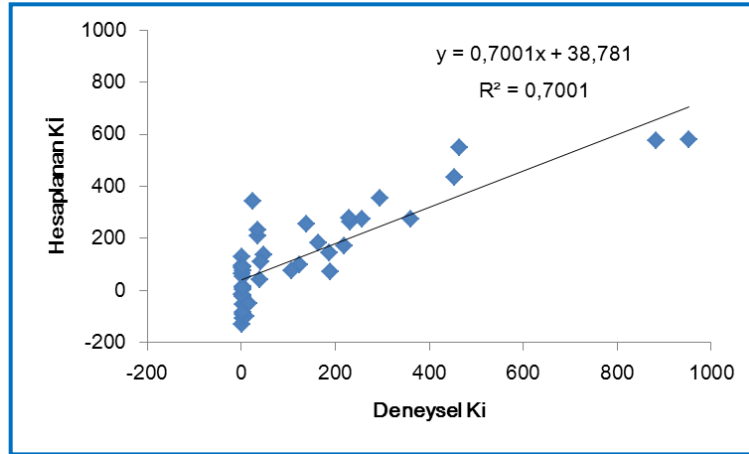
Şekil 4.6. Deneysel Ki'ye karşı Model 2' e göre hesaplanan Ki değerlerinin grafiği



Şekil 4.7. Deneysel Ki'ye karşı Model 3' e göre hesaplanan Ki değerlerinin grafiği



Şekil 4.8. Deneysel Ki'ye karşı Model 4' e göre hesaplanan Ki değerlerinin grafiği



Şekil 4.9. Deneysel Ki'ye karşı Model 5' e göre hesaplanan Ki değerlerinin grafiği

Çizelge 4.23. Model 1 de yer alan moleküler tanımlayıcıların birbiri ile olan korelasyonu

| | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 |
|----|---------|---------|---------|---------|--------|
| D1 | 1.0000 | | | | |
| D2 | 0.1811 | 1.0000 | | | |
| D3 | -0.3793 | -0.2165 | 1.0000 | | |
| D4 | -0.1262 | -0.0204 | 0.0151 | 1.0000 | |
| D5 | -0.0620 | 0.0856 | -0.2443 | -0.2490 | 1.0000 |

Çizelge 4.24. Model 2 de yer alan moleküler tanımlayıcıların birbiri ile olan korelasyonu

| | D1 | D2 | D3 | D6 | D7 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| D1 | 1.0000 | | | | |
| D2 | 0.1811 | 1.0000 | | | |
| D3 | -0.3793 | -0.2165 | 1.0000 | | |
| D6 | -0.1732 | 0.1115 | -0.1566 | 1.0000 | |
| D7 | -0.4989 | -0.0591 | 0.3344 | -0.2584 | 1.0000 |

Çizelge 4.25. Model 3 de yer alan moleküler tanımlayıcıların birbiri ile olan korelasyonu

| | D2 | D8 | D3 |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| D2 | 1.0000 | | |
| D8 | 0.1606 | 1.0000 | |
| D3 | -0.2165 | -0.2899 | 1.0000 |

Çizelge 4.26. Model 4 de yer alan moleküler tanımlayıcıların birbiri ile olan korelasyonu

| | D9 | D10 | D15 | D11 | D12 |
|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| D9 | 1.0000 | | | | |
| D10 | -0.2620 | 1.0000 | | | |
| D15 | 0.0746 | 0.0725 | 1.0000 | | |
| D11 | 0.6259 | -0.1463 | -0.1865 | 1.0000 | |
| D12 | -0.3410 | -0.4907 | -0.1792 | -0.2785 | 1.0000 |

Çizelge 4.27. Model 5 de yer alan moleküler tanımlayıcıların birbiri ile olan korelasyonu

| | D9 | D10 | D13 | D14 | D11 |
|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| D9 | 1.0000 | | | | |
| D10 | -0.2620 | 1.0000 | | | |
| D13 | -0.0697 | -0.0860 | 1.0000 | | |
| D14 | 0.3322 | -0.5495 | 0.0750 | 1.0000 | |
| D11 | 0.6259 | -0.1463 | 0.0579 | 0.0835 | 1.0000 |

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Aromatik veya heterosiklik $-SO_2NH_2$ yapısındaki sülfonamid bileşiklerinin karbonik anhidraz enzimine karşı güçlü inhibe etkisi olduğu görülmüştür (Mann ve Keilin 1940; Maren, 1967; Supuran ve Scozzafava, 2000, 2003). Bizimde üzerinde çalıştığımız bu konuda aromatik yada heterosiklik bileşiklerin karbonik anhidraz enzimine karşı güçlü inhibe etkisinin olduğu literatürde bilindiği için aromatik sülfonamidlerden olan sülfanilamid (4-aminobenzensülfonamid) ve 4-(2-aminoetil)benzensülfonamid'in türevleri sentezlenmiş, sentezlenen bileşiklerin *in-vitro* çalışmaları yapılmıştır.

Yapılan bu çalışmada; sülfanilamid (4-Aminobenzensülfonamid) ve 4-(2-Aminoetil) benzensülfonamid ile değişik aromatik aldehytlerin (salisilaldehit, 3-5-dibromo-2-hidroksi-benzaldehit, benzaldehit, 2-hidroksi-3-metilbenzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 5-bromo-2-hidroksi-benzaldehit, 4-metilbenzaldehit, 5-kloro-2-hidroksi-benzaldehit, 4-benziloksibenzaldehit, 3,5-dikloro-2-hidroksi-benzaldehit, 4-dimetilaminobenzaldehit) reaksiyonundan imin bileşikleri (**S₁-S₁₁** ve **H₁-H₁₁**) ve bu bileşiklerin NaBH₄ ile indirgenmesinden de karşılık gelen amin bileşikleri (**S_{1i}-S_{11i}** ve **H_{1i}-H_{11i}**) sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, Kütle spektroskopisi ve elementel analiz yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Ayrıca 4-[(4-(dimetilamino)benziliden)amino]benzensülfonamid (**S₁₁**) bileşiğinin yapısı X-ışını kırınımı (XRD) yöntemiyle aydınlatılmıştır.

Diğer taraftan elde edilen bileşiklerin ((**S₁-S₁₁** ve **S_{1i}-S_{11i}**) ve (**H₁-H₁₁** ve **H_{1i}-H_{11i}**)) ve kliniklerde standart olarak kullanılan maddelerin, insan karbonik anhidraz izoenzimlerine (sitosolik izoformları hCA I, hCA II ve (trans membran) kanser izoformları hCA IX, hCA XII) karşı stop-flow tekniği ile CO₂ hidrasyon deney yöntemi kullanılarak inhibitör aktiviteleri incelenerek *K_i* (inhibisyon sabiti) değerleri bulunmuş ve seçicilik oranları da belirlenip yorumlanmıştır.

Son olarak da, hCA IX izoenzimine karşı elde edilen biyolojik aktivite sonuçları ile moleküllere ait hesaplanmış fizikokimyasal parametreler kullanılarak kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) kurulmuştur. 44 adet sülfonamid molekülünün CA IX'a karşı ölçülmüş Ki verileri ile kuantum kimyasal yöntemle hesaplanmış moleküler tanımlayıcılar kullanılarak MLR algoritması ile 5 adet QSAR modeli elde edilmiştir. Model 1, 2 ve 3 moleküllerin SO_2NH^- (gruptan bir hidrojen ayrılmış) formundan elde edilen moleküler tanımlayıcılar ile elde edilmiştir. Model 4 ve 5 ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$ formunda) ile karşılaştırıldığında istatistiki açıdan daha iyi değerlerdedir. Bu bize sülfonamidlerin moleküler tanımlayıcılarının hesaplanmasında SO_2NH^- (gruptan bir hidrojen ayrılmış) formlarının kullanılmasının daha uygun olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, sentezlediğimiz yeni bileşiklerin bir kısmının *in vitro* aktivite sonuçlarının klinik olarak kullanılan ilaçlardan daha güçlü olması nedeniyle *in vivo* aktivite çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Bu bağlamda sağlık bilimleri alanında çalışan araştırmacılarada yeni bilimsel çalışma yapma imkanı sağlanabilir. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda bu tür bileşiklerin antibakteriyel, antifungus, antiglokem özellikleri yanında antiobezite ve antikanser özelliklerinin de bulunduğu göz önüne alınırsa bu türden bileşiklerin önemi anlaşılacaktır. Bu nedenle aromatik ve heterosiklik yeni sülfonamidlerin sentezleri yapılarak daha güçlü inhibitörler elde edilmesi durumunda glükem, kanser, obezite, vb. gibi çağımızın büyük hastalıklarının tedavisi için önemli adımlar atılmış olabilir düşüncesindeyiz.

Bu konunun uzun süredir ilgi çekici ve devamlı gelişen ve gelişmeye açık olduğu göz önünde bulundurulduğunda; bu tez kapsamında yapılmış olan çalışmalar dikkate alınarak daha sonraki çalışmalara da ışık tutabilir. Yaptığımız bu çalışmalar (sentez, spektroskopi, biyolojik etkinlik, kantitatif yapı-etki ilişkisi), disiplinlerarası alanlarda kullanılabilme özelliğine sahip olduğundan ayrı bir öneme sahiptir. Ayrıca, bu çalışmaların daha sonra yapılacak olan bilimsel çalışmalara da yardımcı olacağı açıktır. Sülfonamid türevleriyle ilgili yeni çalışmaların yapılması büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmaların yeni projelerle devam ettirilmesi ülkemiz ve bilim dünyasına büyük katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- ADKINS, J. and FAULDS, D., 1998. Amprenavir. *Drugs*, 55(6): 837-842.
- AKI-ŞENER, E. ve YALÇIN, İ., 2003. Farmasötik/Medisinal Kimyada İlaç Etken Madde Tasarım Yöntemleri-1 Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri (QSAR). Ankara Üniversitesi Basım Evi, Ankara, 320s.
- ALAFEEFY, A. M., ISIK, S., ABDEL-AZIZ, H. A., ASHOUR, A. E., VULLO, D., AL-JABER, N. A. and SUPURAN C. T., 2013. Carbonic anhydrase inhibitors: Benzenesulfonamides incorporating cyanoacrylamide moieties are low nanomolar/subnanomolar inhibitors of the tumor-associated isoforms IX and XII. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21: 1396–1403.
- ALLEN, F. H., KENNARD, O., WATSON, D. G., BRAMMER, L., ORPEN, A. G. and TAYLOR, R., 1987. Tables of bond lengths determined by X-Ray and neutron diffraction. part I. Bond lengths in organic compounds. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*: S1–19.
- ALLEY, M. C., SCUDIERO, D. A., MONKS, P. A., HURSEY, M. L., CZERWINSKI, M. J., FINE, D. L., ABBOTT, B. J., MAYO, J. G., SHOEMAKER, R. H. and BOYD, M. R., 1988. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tTetrazolium Assay. *Cancer Res.*, 48: 589-601.
- ALTERIO, V., HILVO, M., FIORE, A.D., SUPURAN, C. T., PAN, P., PARKKILA, S., SCALONI, A., PASTOREK, J., PASTOREKOVA, S., PEDONE, C., SCOZZAFAVA, A., MONTI, S. M. and SIMONE, G. D., 2009. Crystal structure of the catalytic domain of the tumor-associated human carbonic anhydrase IX. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 106 (38): 16233–16238.
- ALTERIO, V., DI FIORE, A., D'AMBROSIO, K., SUPURAN, C. T. and DE SIMONE, G., 2012. Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases: How to design specific drugs targeting 15 different isoforms?. *Chem. Rev.*, 112 (8): 4421-4468.
- ARSLAN, O., 2001. Inhibition of Bovine Carbonic Anhydrase by New Sulfonamide Compounds. *Biochemistry (Moscow)*, 66 (9): 1206-1208.
- BECKE, A.D., 1993. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.*, 98: 5648-5652.
- BECKER, B., 1954. Decrease in intraocular pressure in man by carbonic anhydrase inhibitor Diamox. *Am J Ophthalmol*, 37: 13-25.
- BEYDEMİR, S., CİFTÇİ, M., ÖZMEN, İ., OKUROĞLU M.E.B., ÖZDEMİR H. and KUFREVİOĞLU O. İ., 2000. Effects of some medical drugs on enzyme activities of carbonic anhydrase from human erythrocytes in vitro and from rat Erythrocytes in vivo. *Pharmacological Research*, 42: 187-191.
- BILLMAN J.H. and DIESING A.C., 1957. Reduction of Schiff Bases with Sodium Borohydride *J. Org. Chem.*, 22 (9): 1068–1070.
- BRIGANTI, F., MANGANI, S., ORIOLI, P., SCOZZAFAVA, A., VERNAGLIONE, G. and SUPURAN, C.T., 1997. Carbonic anhydrase activators: X-ray crystallographic and spectroscopic investigations for the interaction of isozymes I and II with Histamine. *Biochemistry*, 36: 10384-10392.

- BROOKER, S., IREMONGER, S. and PLIEGER P.G., 2003. A new bis(phenol-armed) pyridazine-containing Schiff base ligand: synthesis, complexation and reduction to the amine ligand analogue. *Polyhedron*, 22: 665-671.
- BRUKER 2012. APEX2, SAINT and SADABS. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA.
- BRZOZOWSKI, Z., SŁAWIŃSKI, J., GDANIEC, M., INNOCENTI, A. and SUPURAN, C. T., 2011. Carbonic anhydrase inhibitors. Synthesis, molecular structures, and inhibition of the human cytosolic isozymes I and II and transmembrane isozymes IX, XII (cancer-associated) and XIV with novel 3-pyridinesulfonamide derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46: 4403-4410.
- BRZOZOWSKI, Z., SŁAWIŃSKI, J., INNOCENTI, A. and SUPURAN, C. T., 2010. Carbonic anhydrase inhibitors. Regioselective synthesis of novel 1-substituted 1,4-dihydro-4-oxo-3-pyridinesulfonamides and their inhibition of the human cytosolic isozymes I and II and transmembrane cancer-associated isozymes IX and XII. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 3656-3661.
- BRZOZOWSKI, Z., SŁAWIŃSKI, J., SĄCZEWSKI, F., INNOCENTI, A. and SUPURAN, C. T., 2010. Carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis and inhibition of the human cytosolic isozymes I and II and transmembrane isozymes IX, XII (cancer-associated) and XIV with 4-substituted 3-pyridinesulfonamides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 2396-2404.
- CAMMACK, R., ATTWOOD, T. K, CAMPBELL, P. N, PARISH, J. H., SMITH, A.D., STIRLING, J.L. and VELLA, F., 2006. *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*, Second Edition, Oxford University Press. 736p.
- CAREY F.A., 2003. *Organic Chemistry*. 5th Edition, University of Virginia Charlottesville, McGraw Hill Higher Education, 1191p.
- CARRADORI, S., De MONTE, C., D'ASCENZIO, M., SECCI, D., CELİK, G., CERUSO, M., VULLO, D., SCOZZAFAVA, A. and SUPURAN, C. T., 2013. Salen and tetrahydrosalen derivatives act as effective inhibitors of the tumor-associated carbonic anhydrase XII—A new scaffold for designing isoform-selective inhibitors. *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23: 6759–6763.
- CARTA, F., MARESCA, A., SCOZZAFAVA, A., VULLO, D. and SUPURAN, C.T., 2009. Carbonic anhydrase inhibitors. Diazenylbenzenesulfonamides are potent and selective inhibitors of the tumor-associated isozymes IX and XII over the cytosolic isoforms I and II. *Biorganic & Medicinal Chemistry*, 17: 7093–7099.
- CASEY, J. R., MORGAN, P. E., VULLO, D., SCOZZAFAVA, A., MASTROLORENZO, A. and SUPURAN, C. T., 2004. Carbonic anhydrase inhibitors. Design of selective, membrane-impermeant inhibitors targeting the human tumor-associated isozyme IX. *J. Med. Chem.*, 47: 2337-2347.
- CECCHI, A., WINUM, J. Y., INNOCENTI, A., VULLO, D., MONTERO, J. L., SCOZZAFAVA, A. and SUPURAN, C. T., 2004. Carbonic anhydrase inhibitors: synthesis and inhibition of cytosolic/tumor-associated carbonic

- anhydrase isozymes I, II, and IX with sulfonamides derived from 4-isothiocyanato-benzolamide. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14 (23): 5775-5780.
- CERUSO, M., VULLO, D., SCOZZAFAVA, A. and SUPURAN, C. T., 2013. Inhibition of human carbonic anhydrase isoforms I–XIV with sulfonamides incorporating fluorine and 1,3,5-triazine moieties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21: 6929–6936.
- CHEGWIDDEN, W. R., DODGSON, S. J., and SPENCER, I. M., 2000. In the *Carbonic Anhydrase New Horizons*. Birkhauser Verlag, Basel, 343-363.
- CHEN, H. H., GROSS S., LIAO, J., MCLAUGHLIN, M., DEAN T.R., SLY W.S. and MAY J.A., 2000. 2H-Thieno[3,2-e]- and [2,3-e]-1,2- thiazine-6-sulfonamide 1,1-dioxides as Ocular Hypotensive Agents: Synthesis, Carbonic Anhydrase Inhibition and Evaluation in the Rabbit. *Bioorg Med Chem.*,(8): 957–975.
- CHOHAN, Z.H. and SHAD H.A., 2012. Metal-based new sulfonamides: Design, synthesis, antibacterial, antifungal, and cytotoxic properties. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 27 (3): 403–412.
- CHOHAN, Z.H., 2009. Metal-based antibacterial and antifungal sulfonamides: synthesis, characterization, and biological properties. *Transition Met Chem.*, 34: 153–161.
- CHOHAN, Z.H., SHAD, H.A. and SUPURAN, C. T., 2012. Synthesis, characterization and biological studies of sulfonamide Schiff's bases and some of their metal derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 27(1): 58–68.
- CLARE B. W. and SUPURAN, C. T., 1999. Carbonic Anhydrase Inhibitors. Part.61. Quantum Chemical QSAR of a Group of Benzenedisulfonamides. *Eur. J. Med. Chem.*, 34: 463-474.
- CODESSA (Comprehensive Descriptors for Structural and Statistical Analysis), Semichem, 7204,Mullen, Shawnee, KS 66216 USA, Copyright© Semichem and the University of Florida, 1995-2004.
- COLEMAN, J.E., 1998. Zinc Enzymes. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, (2): 222-234.
- COOMBS, R.R., RINGER, M.K., BLACQUIERE, J.M., SMITH, J.C., NEILSEN, J.S., UH, Y.S., GILBERT, J.B., LEGER, L.J., ZHANG, H.W., IRVING, A.M., WHEATON, S.L., VOGELS, C.M., WESTCOTT, S.A., DECKEN, A. and BAERLOCHER, F.J., 2005. Palladium(II) Schiff base complexes derived from sulfanilamides and aminobenzothiazoles. *Transition Metal Chemistry*, 30:411–418.
- CRIBB, A.E., LEE, B.L., TREPANIER, L.A. and SPIELBERG, S. P., 1996. Adverse reactions to sulphonamide and sulphonamide-trimethoprim antimicrobials: clinical syndromes and pathogenesis. *Adverse Drug React Toxicol Rev.*, 15(1): 9-50.
- CRICK, R.P., 1977. Glaucoma: The way ahead : proceedings of a symposium held at Bristol University, MCS Consultant, Kent, 60p.
- D'AMBROSIO, K., VITALE, R. M., DOGNÉ, J. M., MASEREEL, B., INNOCENTI, A., SCOZZAFAVA, A., DE-SIMONE, G. and SUPURAN, C. T., 2008. Carbonic Anhydrase Inhibitors: Bioreductive Nitro-Containing Sulfonamides with Selectivity for Targeting the Tumor Associated Isoforms IX and XII. *J. Med. Chem.*, 5: 3230–3237.

- DAVIS, R. A., VULLO, D., MARESCA, A., SUPURAN, C. T. and POULSEN, S. A., 2013. Natural product coumarins that inhibit human carbonic anhydrases. *Bioorg. Med. Chem.*, 21: 1539-1543.
- DEWAR, M.J. C. S, ZOEBISCH E. G., HEALY, E. F. and STEWART, J. J. P., 1993. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model [Erratum to document cited in CA103(2):11627f]. *J. Am. Chem. Soc.*, 115:5348-5356.
- DOMAGK, G., 1935. Eine neue Klasse von Desinfektionsmitteln. *Dt Med Wocheschr*, 61: 250-255.
- DRANCE S.M. and NEUFELD A.H., 1984. Glaucoma: Applied pharmacology in medical treatment. Orlando, Grune & Stratton, Chapt, 17: 395-428.
- DUFFEL, M. W., ING, I. S., SEGARRA T. M., DIXSON J. A., BARFKNECHT C. F. and SCHOENWALD R. D., 1986. N-Substituted sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors with topical effects on intraocular pressure. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 29(8):1488-1494.
- DURGUN, M., 2005. Glokom Tedavisinde kullanılan yeni Sülfanilamid Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 83s.
- DURGUN, M., TÜRKMEN, H., TUNÇ T. and HÖKELEK, T., 2014. 4-[(4-(dimethylamino)benzylidene)amino]benzenesulfonamide. *Acta Crystallographica Section E*, E70 (6): o726-o727.
- EMILE, P., GOISSEDET, C. and LUDOVIC, D. R., 1936. Preparation of P-(Benzylamino) benzenesulphonamides. Choisy Le Roi, France, assignors to Societe des Usines Chimiques Rhone- Pouienc, Paris, France No Drawing. Application July-2, 1936, Serial No. 88,592. Patent; Soc. Usines Chim. Rhone-Poulenc; US2111768.
- ERDİK, E., 2000. Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Kitabevi, 5. Baskı, Ankara, 531s.
- EROGLU, E., 2008. Some QSAR Studies for a Group of Sulfonamide Schiff Base as Carbonic Anhydrase CA II Inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.*, 9:181-197.
- EROGLU, E. and TURKMEN, H., 2007. A DFT-based quantum theoretic QSAR study of aromatic and heterocyclic sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors against isozyme CA-II. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 26: 701-708.
- EROGLU, E., TURKMEN, H., GÜLER, S. PALAZ, S. and OLTULU, O., 2007. A DFT-Based QSARs Study of Acetazolamide/Sulfanilamide Derivatives with Carbonic Anhydrase (CA-II) Isozyme Inhibitory Activity. *Int. J. Mol. Sci.*, 8: 145-155.
- ESTEVEVES-SOUZA, A., ECHEVARRIA A., SANT'ANNA, C. M. R. and NASCIMENTO, M.G., 2004. Estudo experimental E Teórico Da Redução De Bases De Schiff Derivadas Da 3,3-Difenilpropilamina. *Quim. Nova*, 27(1): 72-75.
- FARRUGIA, L. J., 2012. WinGX and ORTEP for Windows: an update *J. Appl. Cryst.* 45, 849–854.
- FESSENDEN, R.J. and FESSENDEN, J.S., 1990. Organic Chemistry, 4. ed, , Çev. Edi. Tahsin Uyar, Güneş Kitabevi, 4. Baskı, 1992, Ankara, 1229 s.
- FRISCH, M. J., TRUCKS, G. W., SCHLEGEL, H. B., SCUSERIA, G. E., ROBB, M. A., CHEESEMAN, J. R., MONTGOMERY, J. A., VREVEN, T. J. R.,

- KUDIN, K. N., BURANT, J. C., MILLAM, J. M., IYENGAR, S. S., TOMASI, J., BARONE, V., MENNUCCI, B., COSSI, M., SCALMANI, G., REGA, N., PETERSSON, G. A., NAKATSUJI, H., HADA, M., EHARA, M., TOYOTA, K., FUKUDA, R., HASEGAWA, J., ISHIDA, M., NAKAJIMA, T., HONDA, Y., KITAO, O., NAKAI, H., KLENE, M., LI, X., KNOX, J. E., HRATCHIAN, H. P., CROSS, J. B., ADAMO, C., JARAMILLO, J., GOMPERTS, R., STRATMANN, R. E., YAZYEV, O., AUSTIN, A. J., CAMMI, R., POMELLI, C., OCHTERSKI, J. W., AYALA, P. Y., MOROKUMA, K., VOTH, G. A., SALVADOR, P., DANNENBERG, J. J., ZAKRZEWSKI, V. G., DAPPRICH, S., DANIELS, A. D., STRAIN, M. C., FARKAS, O., MALICK, D. K., RABUCK, A. D., RAGHAVACHARI, K., FORESMAN, J. B., ORTIZ, J. V., CUI, Q., BABOUL, A. G., CLIORD, S., CIOSLOWSKI, J., STEFANOV, B. B., LIU, G., LIASHENKO, A., PISKORZ, P., KOMAROMI, I., MARTIN, R. L., FOX, D. J., KEITH, T., AL-LAHAM, M. A., PENG, C. Y., NANAYAKKARA, A., CHALLACOMBE, M., GILL, P. M. W., JOHNSON, B., CHEN, W., WONG, M. W., GONZALEZ, C., POPLER, J., 2003. Gaussian 03, Revision B.03, A. Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA.
- GÜLER, S., 2005. Bazı Moleküllerin Fizikokimyasal Özellikleri ile Biyolojik Aktivitesi Arasındaki İlişkinin QSAR Yöntemi İle Araştırılması. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 97s.
- GÜNDÜZ, T., 2012. İnrümentel Analiz. Gazi Kitapevi, 11. Baskı, Ankara, 1357s.
- GÖKÇE, B., 2009. Tiyadiazol Türevleri Bilesiklerin Karbonik Anhidraz İnhibitörü Olarak İnsan Karbonik Anhidraz Enzimi Üzerinde İnhibisyon Etkilerinin Araştırılması. Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kütahya, 81s.
- HANSCH, C., MALONEY, P. P., FUJITA, T. and MUIR, R.M. 1962. Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients. *Nature*. 194: 178-180.
- HANSCH, C. and FUJITA, T., 1964. Additions and Corrections ρ - σ - π Analysis: A Method for The Correlation of Biological and Chemical Structure. *J.Amer.Chem. Soc.*, 86:1616-1620.
- HANSCH, C., FUJITA, T. and IWASA, J., 1964. A New Substituent Constant π , Derived from Partition Coefficients. *J. Amer. Chem. Soc.*, 86: 5175-5180.
- IDEMUDIA, O. G., SADIMENKO, A. P., AFOLAYANA, A.J. and HOSTENB, E.C., 2012. 4-[(4-Methoxybenzylidene)amino]- benzenesulfonamide. *Acta Cryst.*, E68, o1599.
- ISIK, K. and OZDEMİR KOCAK, F., 2009. Antimicrobial activity screening of some sulfonamide derivatives on some Nocardia species and isolates. *Microbiological Research*, 164(1): 49-58.
- KASUMOV, V.T., KÖKSAL, F. and SEZER, A., 2005. Synthesis, spectroscopic and redox properties of a novel series of copper(II) complexes of N-alkyl-3,5-Bu^t 2-salicylaldimines. Generation of the directly coordinated Cu(II)-phenoxyl radical complexes. *Polyhedron*, 24: 1203-1211.
- KAYA, M., BASAR, E., ÇAKIR, E., TUNCA, E. and BÜLBÜL M., 2012. Synthesis and characterization of novel dioxoacridine sulfonamide derivatives as new carbonic anhydrase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 27(4): 509-514

- KAZANCIOĞLU, E. A., GUNEY, M., SENTURK, M. and SUPURAN, C. T., 2012. Simple methanesulfonates are hydrolyzed by the sulfatase carbonic anhydrase activity. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 27(6): 880-885.
- KEHA, E. E. ve KÜFREVIÖĞLU, Ö. İ., 2004. *Biyokimya, Aktif Yayınevi, İstanbul*, 642s
- KHALIFAH, R.G., 1971. The carbon dioxide hydration activity of carbonic anhydrase. I. Stop-flow kinetic studies on the native human isoenzymes B and C. *J. Biol. Med.*, 246: 2561-2573.
- KHALIL, R. A., JALIL, A. H. and ABD-ALRAZZAK, A. Y., 2009. Application of a Schiff base derived from sulfanilamide as an acid-base indicator. *Iran. Chem. Soc.*, 6(2): 345–352.
- KILIC, A., AYDEMİR, M., DURGUN, M., MERİC, N., OCAK, Y.S., KELES, A. and TEMEL, H., 2014. Fluorine/phenyl chelated boron complexes: Synthesis, fluorescence properties and catalyst for transfer hydrogenation of aromatic ketones. *Journal of Fluorine Chemistry*, 162: 9–16.
- KIMURA, E., 1994. In *Progress in Inorganic Chemistry*: Kartin, K.D. Ed.; John Wiley & Sons, New York (41): 443-491.
- KIMURA, T., NOGUCHI, Y., NAKAO, A., SUZUKI, K., USHIYAMA, S., KAWARA, A. and MIYAMOTO, M., 1999. 1,2-diphenylpyrrole derivatives, their preparation and their therapeutic uses United States Patent Patent Number: 5,908,858.
- KOLLOFF, H. G. and HUNTER, J.H., 1940. Sulfanilamide Compounds. II. Arylidine Derivatives of N1-Substituted Sulfanilamides. *Journal of the American Chemical Society*, 62: 158-160.
- KREBS H.A., 1948. Inhibition of Carbonic Anhydrase by Sulfonamides. *Biochem J.*, (43): 525–528.
- KUBINYI, H., 1993. QSAR, Hansch Analysis and Reletad Approaches, Methods and Principles in Medicinal Chemistry, Vol.1, VCH, Weiheim.
- LIN, S. J., TSAI, W. J., CHIOU, W. F., YANG, T. H. and YANG, L. M., 2008. Selective COX-2 inhibitors. Part 2: Synthesis and biological evaluation of 4-benzylideneamino- and 4-phenyliminomethyl-benzenesulfonamides *Bioorg. Med. Chem.*, 16(5): 2697–2706.
- LINDSKOG, S. and SILVERMAN D. W., 2000. The Catalytic Mechanism of Mammalian Carbonic Anhydrases. In: Chegwidde WR, Edwards Y, Carter N, editors. *The carbonic anhydrases—New Horizons*; Basel: Birkhäuser Verlag; 175–196.
- LINDSKOG, S., 1997. Structure and Mechanism of Carbonic Anhydrase. *Pharmacol. Ther.*, 74(1): 1-20.
- LOUGHREY, B.T., WILLIAMS, M.L. and HEALY, P.C., 2009. 4-(Benzylideneamino) benzenesulfonamide. *Acta Cryst.*, E65: o2087.
- MANN, T. and KEILIN, D., 1940. Sulphanilamide as a Specific Carbonic Anhydrase Inhibitor. *Nature*, 146:164–165.
- MAREN, T. H., JANKOWSKA, L., SANYAL, G. and EDELHAUSER, H. F., 1983. The transcorneal permeability of sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors and their effect on aqueous humor secretion. *Exp Eye Res.*, 36: 457–480.
- MAREN, T. H., 1995. The Development of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors. *J. Glaucoma*, 4:49-62.

- MAREN, T.H., 1967. Carbonic anhydrase: Chemistry, Physiology and Inhibition. *Physiol Rev.*, 47: 595–781.
- MAREN, T.H., 1987. Carbonic Anhydrase: General Perspectives and Advances in Glaucoma Research. *Drug Dev. Res.*, 10: 255-276.
- MAREN, T.H. and CONROY, C.W., 1993. A New Class of Carbonic Anhydrase Inhibitor. *J. Biol. Chem.*, 268: 26233-26239.
- MELAGRAKI, G., AFANTITIS, A., SARIMVEIS, H., IGGLESSI-MARKOPOULOU, O. and SUPURAN, C.T., 2006. QSAR study on para-substituted aromatic sulfonamides as carbonic anhydrase II inhibitors using topological information indices. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14: 1108–1114.
- MELDRUM, N. U. and ROUGHTON, F. J. W., 1933. Carbonic anhydrase. Its preparation and properties. *J. Physiol.*, 80(2): 113-142.
- MINCIONE, F., BENEDINI, F., BIONDI, S., CECCHI, A., TEMPERINI, C., FORMICOLA, G., PACILEO, I., SCOZZAFAVA, A., MASINI, E. and SUPURAN, C. T., 2011. Synthesis and crystallographic analysis of new sulfonamides incorporating NO-donating moieties with potent antiglaucoma action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21, 3216–3221.
- MOHAMED, S. S., TAMER, A. R., BENSABER, S. M., JAEDA, M. I., ERMELI, N. B. & ALLAFI, A. A., MREMA, I. A., ERHUMA, M., HERMANN, A. and GBAJ, A. M., 2013. Design, synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of sulfanilamide-imines derivatives as potential anticancer agents. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 386: 813–822.
- NAQUI, A., 1983. What does ic₅₀ mean?. *Biochemical Journal Letters*, 215: 429-430.
- ORAĞLI, K. M., 2001. *Klinik Oftalmoloji*. Nobel Tıp Kitap Evleri Ltd. Ştd., İstanbul, 65s.
- OZBEK, N., KATIRCIOGLU, H., KARACAN, N. and BAYKAL, T., 2007. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new aliphatic sulfonamide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15:5105–5109.
- PARR, R. and WEITAO, Y. 1989. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Pres, New York, 344p.
- PASTOREKOVA, S., PARKKILA, S., PASTOREK, J. and SUPURAN, C.T., 2004. Carbonic anhydrases: current state of the art, therapeutic applications and future prospects. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, 19(3): 199–229.
- PATAI, S., 1970. *Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Wiley, Newyork. 238-247.
- PENNING, T. D., TALEY, J. J. and BERTENSHAW, S. R., 1997. Synthesis of 4-[5-substituted or unsubstitutedphenyl]-3-substituted-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamides. *J. Med. Chem.*, 40:1347-1365.
- PFEIFFER, P., BREITH, E., LUBBE, E. and TSUMAKI, T., 1932. Theylische Orthokondensierte Nebervalenzringe. *Annalen Der Chemie*, 492: 81-127.
- PFEIFFER, P., BUCHHOLZ, E. and BAUER, O., 1931. Innere Komplexsalze von Oxyaldiminen und Oxyketiminen. *J.Prakt. Chem.*, 129:163-177.
- POCKER, Y. and SARKANEN, S., 1979. Carbonic anhydrase; Structure, catalytic versatility and inhibition. *Advances in Enzymology*, 49:149-273.

- POCKER, Y. and STONE, J. T., 1967. The Catalytic Versatility of Erythrocyte Carbonic Anhydrase . III. Kinetic Studies of The Enzyme-Catalyzed Hydrolysis of P- Nitrophenil Acetat. *Biochemistry*,6: 668-678.
- POULSEN, S. A., BORNAGHI, L. F., and HEALY, P. C., 2005. Synthesis and structure–activity relationships of novel benzene sulfonamides with potent binding affinity for bovine carbonic anhydrase II. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15: 5429–5433.
- RAMI, M., INNOCENTI, A., MONTERO, J.L., SCOZZAFAVA, A., WINUM, J.Y. and SUPURAN, C.T., 2011. Synthesis of rhodamine B–benzenesulfonamide conjugates and their inhibitory activity against human *alpha* and bacterial/fungal *beta*-carbonic anhydrases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 21: 5210–5213.
- RENZI, G., SCOZZAFAVA, A. and SUPURAN, C. T., 2000. Carbonic anhydrase Inhibitors: Topical Sulfonamide Antiglaucoma Agents Incorporating Secondary Amine Moieties. *Bioorg. Med. Chem.*, 10:673-676.
- ROUGHTON, F. J. W. and BOOTH, V. H., 1946. The Effect of Substrate Concentration pH and Other Factors Upon the Activity of Carbonic Anhydrase. *J. Biochem.*, 40: 319-330.
- SCHIFF, H., 1869. Untersuchungen Über Salicinderivate, *Annalen der Chemie*, 150:193-200.
- SHAD, H.A., 2010. Synthesis of metal based derivatives of sulfonamides and their biological evaluation, Bahauddin Zakariya University Doctor of Philosophy, Multan-PAKISTAN, 289p.
- SHELDRIK, G. M., 2008. A short history of *SHELX*. *Acta Cryst. A*64, 112–122.
- SHIELDS, M. B., 1987. Textbook of Glaucoma Study Guide for glaucoma, 2nd ed., Williams&Wilkins, 549, Baltimore.
- SILVER L.H., 2000. Dose-response Evaluation of the ocular hypotensive effect of brinzolamide ophthalmic suspension (Azopt). Brinzolamide dose-response study group. *Surv Ophthalmol*, 44:147–153.
- SMAINE, F.Z., PACCHIANO, F., RAMI, M., BARRAGAN-MONTERO V., VULLO, D., SCOZZAFAVA, A., WINUM, J.Y. and SUPURAN, C.T., 2008. Carbonic anhydrase inhibitors: 2-Substituted-1,3,4-thiadiazole-5-sulfamides act as powerful and selective inhibitors of the mitochondrial isozymes VA and VB over the cytosolic and membrane-associated carbonic anhydrases I, II and IV. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18: 6332–6335.
- SOLOMONS T.W.G. ve FRYHLE C.B., 2002. *Organik Kimya, Literatür Yayıncılık Dağıtım, İstanbul*, 1350s.
- SRIVASTAVA, P., SRIVASTAVA, S., SON A. K. and SINGH, R. K., 2012. Quantitative structure-activity relationship study of benzene sulfonamides as inhibitor of carbonic anhydrase based on quantum chemical descriptor. *Journal of Computational Methods in Molecular Design*, 2(3):99-106.
- STAMS, T. and CHRISTIANSON, D. W., 2000. X-ray Crystallographic Studies of Mammalian Carbonic Anhydrase Isozymes. In *The Carbonic Anhydrases—New Horizons*; Chegwidde, W. R., Edwards, Y., Carter, N., Eds.; Birkhäuser Verlag: Basel, 159–174.

- SUBUDHI, B. B., BHATTA, D. and PANDA, P. K., 2007. Antimicrobial activity evaluation of metal complexes of 4- (2'-hydroxy phenyl imino) phenyl sulphonamide. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(4): 245-250.
- SUGRUE M.F., 2000. Pharmacological and Ocular Hypotensive Properties of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Progr Ret Eye Res*, 19: 87-112.
- SUPURAN, C. T., 2013. Carbonic anhydrase inhibitors: an editorial. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 23(6): 677-679.
- SUPURAN, C. T., 2012. Structure-based drug discovery of carbonic anhydrase inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 27:759-772.
- SUPURAN, C.T., NICOLAE, A. and POPESCU, A., 1996. Carbonic anhydrase inhibitors. Part 35. Synthesis of Schiff bases derived from sulfanilamide and aromatic aldehydes: the first inhibitors with equally high affinity towards cytosolic and membrane-bound isozymes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 31(6): 431-438.
- SUPURAN, C.T., 2003. Indisulam: an anticancer sulfonamide in clinical development. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 12 (2): 283-287.
- SUPURAN, C.T. and SCOZZAFAVA, A., 2000. Carbonic Anhydrase inhibitors and Their Therapeutic Potential. *Exp. Opin. Ther. Patents*, (10): 575-600.
- 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.
- SUPURAN, C.T., and SCOZZAFAVA, A., 2000. Carbonic Anhydrase inhibitors and Their Therapeutic Potential. *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10: 575-600.
- SUPURAN, C.T., and SCOZZAFAVA, A., 2001. Carbonic Anhydrase Inhibitors *Curr. Med. chem.*, 363 (1): 61-97.
- SUPURAN, C.T. and SCOZZAFAVA, A., 2007. Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15: 4336-4350.
- SUPURAN, C.T., CASINI, A. and SCOZZAFAVA, A., 2003. Inhibitors Protease Inhibitors of the Sulfonamide Type: Anticancer, Anti-inflammatory, and Antiviral Agents. *Medicinal Research Reviews*, 23(5): 535-558.
- SUPURAN, C.T., SCOZZAFAVA, A. and CASINI, A., 2003. Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Medicinal Research Reviews*, 23 (2): 146-189.
- SUPURAN, C.T., SCOZZAFAVA, A., POPESCU, A., BOBES-TUREAC, R., BANCIU, A., CREANGA, A., BOBES-TUREAC, G. and BANCIU, M.D., 1997. Carbonic anhydrase inhibitors. Part 43. Schiff bases derived from aromatic sulfonamides: towards more specific inhibitors for membrane-bound versus cytosolic isozymes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 32 (5): 445-452.
- TANC, M., CARTA, F., BOZDAG, M., SCOZZAFAVA, A. and SUPURAN, C. T., 2013. 7-Substituted-sulfocoumarins are isoform-selective, potent carbonic anhydrase II inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 21(5), 4502-4510.
- TOUCHETTE, K. M., 2006. Reductive Amination: A Remarkable Experiment for the Organic Laboratory *Journal of Chemical Education* 83 (6): 929-930.
- TURKMEN, H., 1998. New Functionalised Sulfonamides as Inhibitors of Carbonic Anhydrase for Glaucoma Therapy. University of Sheffield, PhD Thesis, Sheffield-U.K., 144p.
- TURKMEN, H., DURGUN, M., YILMAZTEKİN, S., EMUL, M., INNOCENTI, A.; VULLO, A., SCOZZAFAVA, A. and SUPURAN, C.T., 2005. Carbonic

- anhydrase inhibitors. Novel sulfanilamide/acetazolamide derivatives obtained by the tail approach and their interaction with the cytosolic isozymes I and II, and the tumor-associated isozyme IX. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15: 367-372.
- UL-HASSAN, M., SCOZZAFAVA, A., CHOCHAN, Z.H. and SUPURAN, C.T., 2001. Carbonic anhydrase inhibitors: Metal complexes of a sulfanilamide derived Schiff base and their interaction with Isozymes I, II and IV *Journal of Enzyme Inhibition*, 16: 499–505.
- VULLO, D., INNOCENTI, A., NISHIMORI, I., PASTOREK, J., SCOZZAFAVA, A. and SUPURAN, C.T., 2005. Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the transmembrane isozyme XII with sulfonamides a new target for the design of antitumor and antiglaucoma drugs?. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15: 963-969.
- WARREN, S. and WYATT, P., 2008. *Organic synthesis the disconnection approach*. 2nd ed., Oxford: Wiley-Blackwell, 344p.
- WHITE, B. J., WITT, N. F., BILES J. A. and POE, C. F., 1950. Optical-crystallographic identification of sulfanilamide *analytical chemistry* 22: 950-951.
- WILKINSON, B. L., BORNAGHI, L. F., HOUSTON, T. A., INNOCENTI, A., SUPURAN, C. T. and POULSEN, S. A., 2006. A novel class of carbonic anhydrase inhibitors: glycoconjugate benzene sulfonamides prepared by "click-tailing". *J. Med. Chem.*, 49(22): 6539-6548.
- YAZAR, Y., 2008. Adenosin Bilesik Serisinin Anti-Tümör İnhibitörü Elektron Konformasyon-Genetik Algoritma (Ec-Ga) Yöntemi ile QSAR İncelemesi. Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kayseri, 132s.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Mustafa DURGUN
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyet
Doğum Yeri ve Tarihi : Kozan- 1982
Telefon : 0533 697 86 97
Faks :
e-mail : mustafadurgun@harran.edu.tr,
mustafadurgun2002@yahoo.com

EĞİTİM

| Derece | Adı, İlçe, İl | Bitirme Yılı |
|---------------|--------------------------------------------------------------|--------------|
| Lise | : Bucak Lisesi, Kozan, Adana | 1996 |
| Üniversite | : Harran Üniversitesi, Şanlıurfa | 2001 |
| Yüksek Lisans | : Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa | 2005 |
| Doktora | : Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa | 2014 |

İŞ DENEYİMLERİ

| Yıl | Kurum | Görevi |
|--------------|--------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2002 - | Harran Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü | Araştırma Görevlisi |

UZMANLIK ALANI

Sentez, Spektroskopi, Schiff Bazları, Oksimler, Karbonik Anhidraz İnhibitörleri, QSAR

YABANCI DİLLER

İngilizce

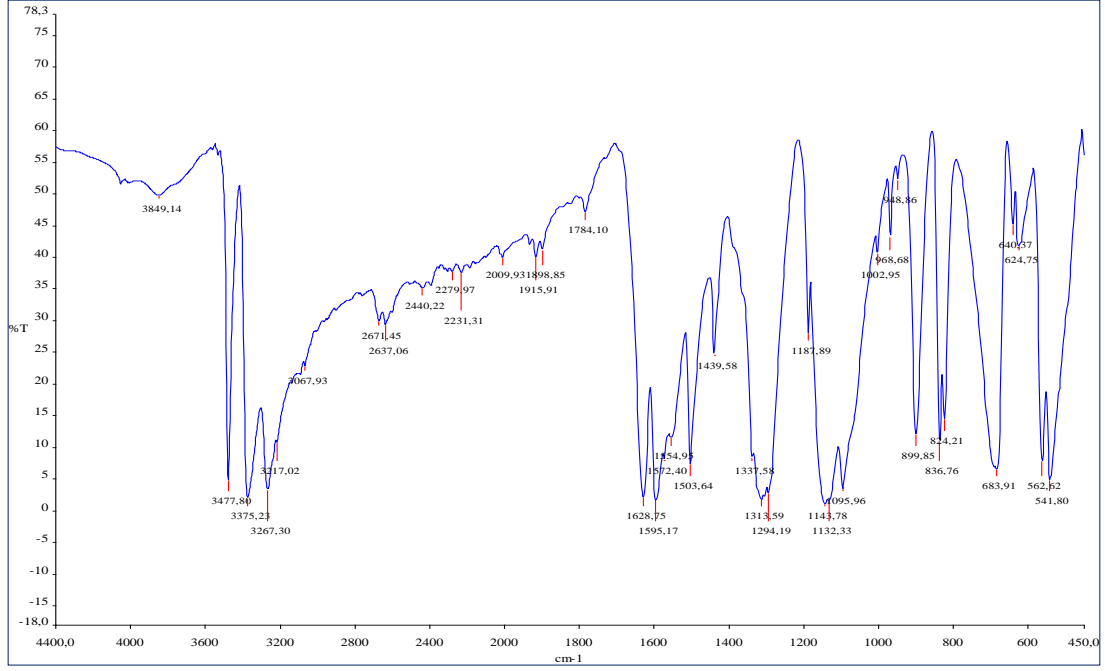
YAYINLAR

1. DURGUN, M., TÜRKMEN, H., TUNÇ T. and HÖKELEK, T., 2014. 4-[(4-(dimethylamino)benzylidene)amino]benzenesulfonamide. Acta Crystallographica Section E, E70 (6): o726-o727.

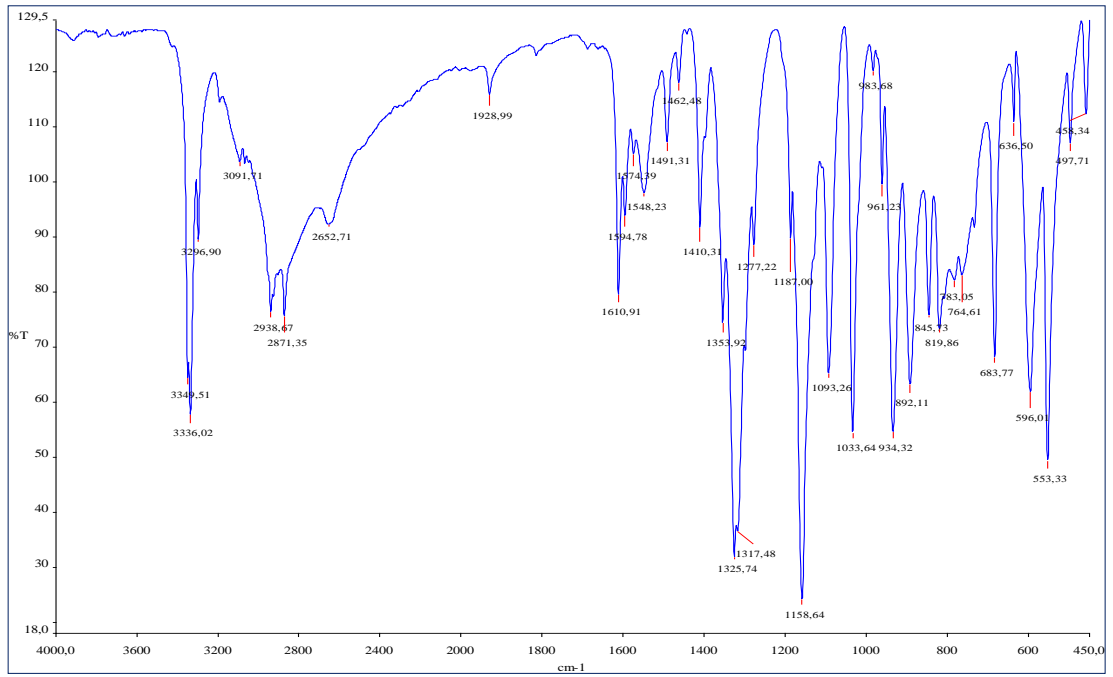
2. TÜRKMEN, H., DURGUN, M., YILMAZTEKİN, S., EMUL, M., INNOCENTI, A.; VULLO, A., SCOZZAFAVA, A. and SUPURAN, C.T., 2005. Carbonic anhydrase inhibitors. Novel sulfanilamide/acetazolamide derivatives obtained by the tail approach and their interaction with the cytosolic isozymes I and II, and the tumor-associated isozyme IX. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15: 367-372.
3. TÜRKMEN, H., DURGUN, M., 2003. Synthesis And Investigation of Biological Activities Of Novel Sulfanilamide for Glaucoma Therapy” 4rd International Symposium on Pharmaceutical Chemistry, p. 303-304, Hacettepe University, 17-19 September. İstanbul (Yüksek Lisans tezinden yapılmıştır).

EKLER

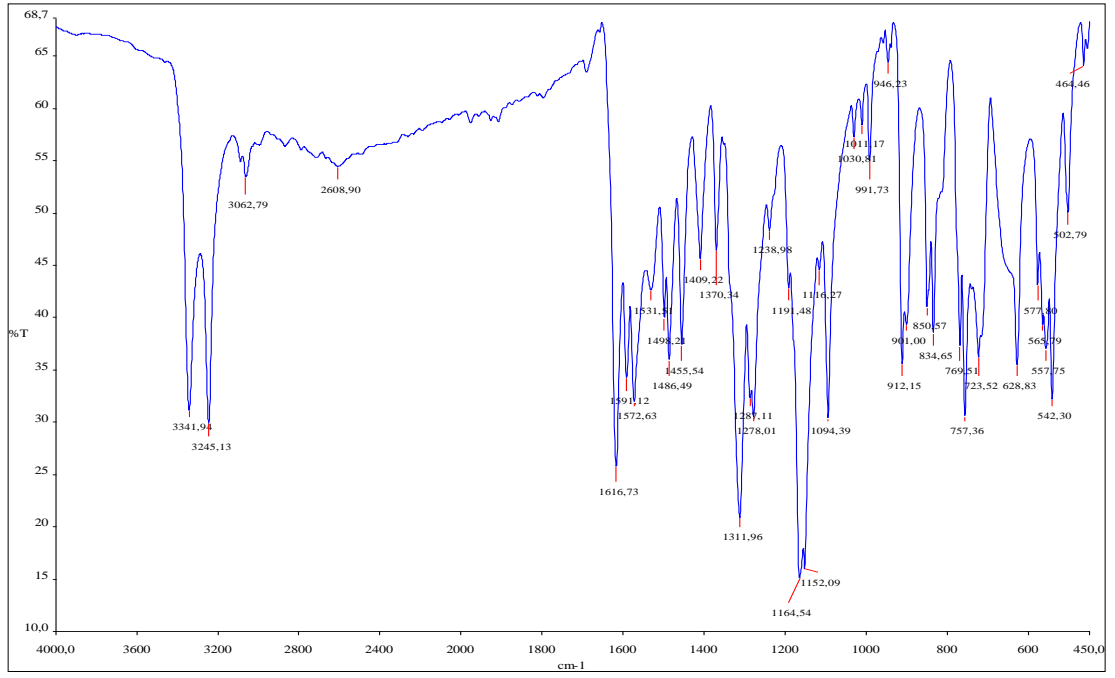
EK 1 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları



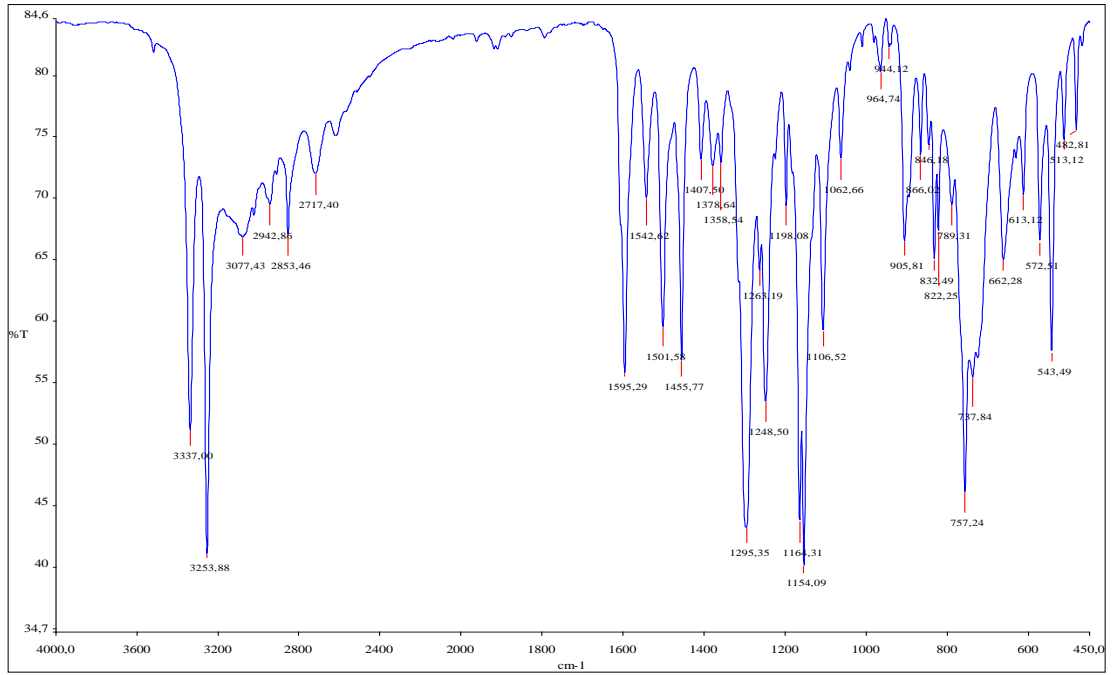
Ek Şekil 1.1. Sulfanilamid' in KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



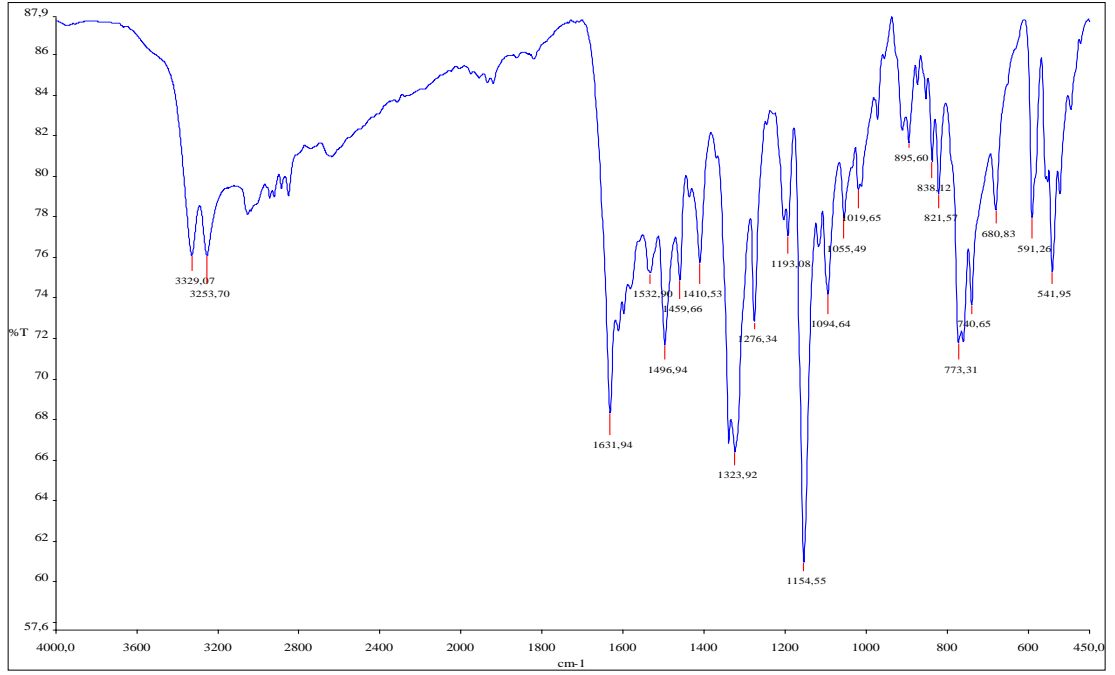
Ek Şekil 1.2. 4-(2-Aminoetil)benzenesulfonamid' in KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



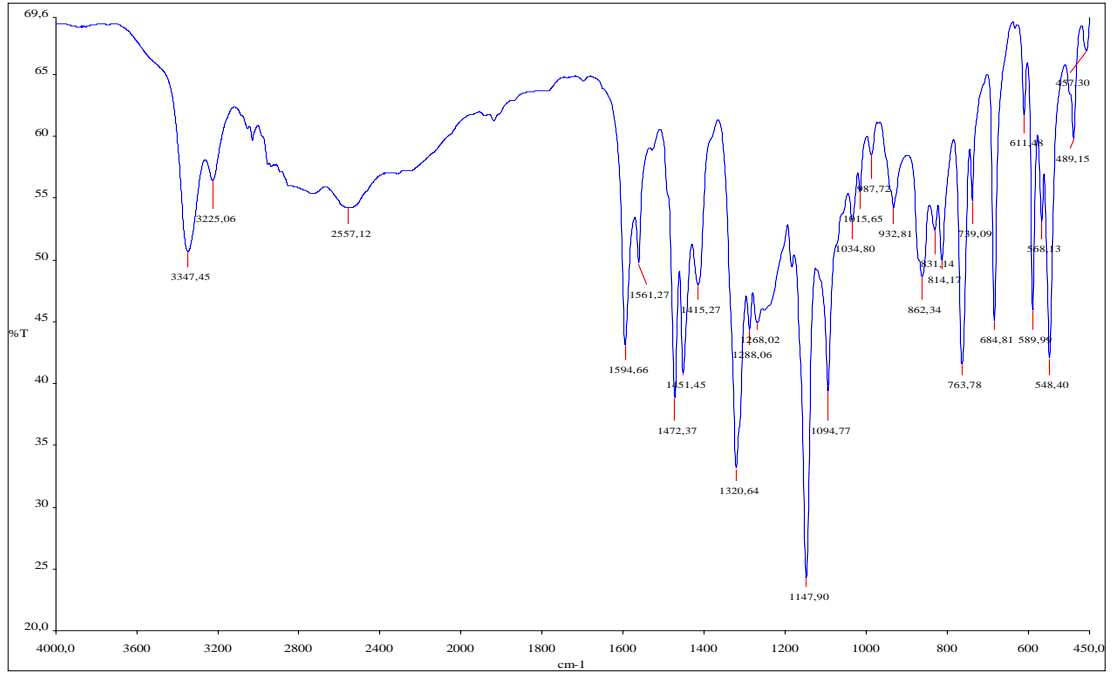
Ek Şekil 1.3. (S-1) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



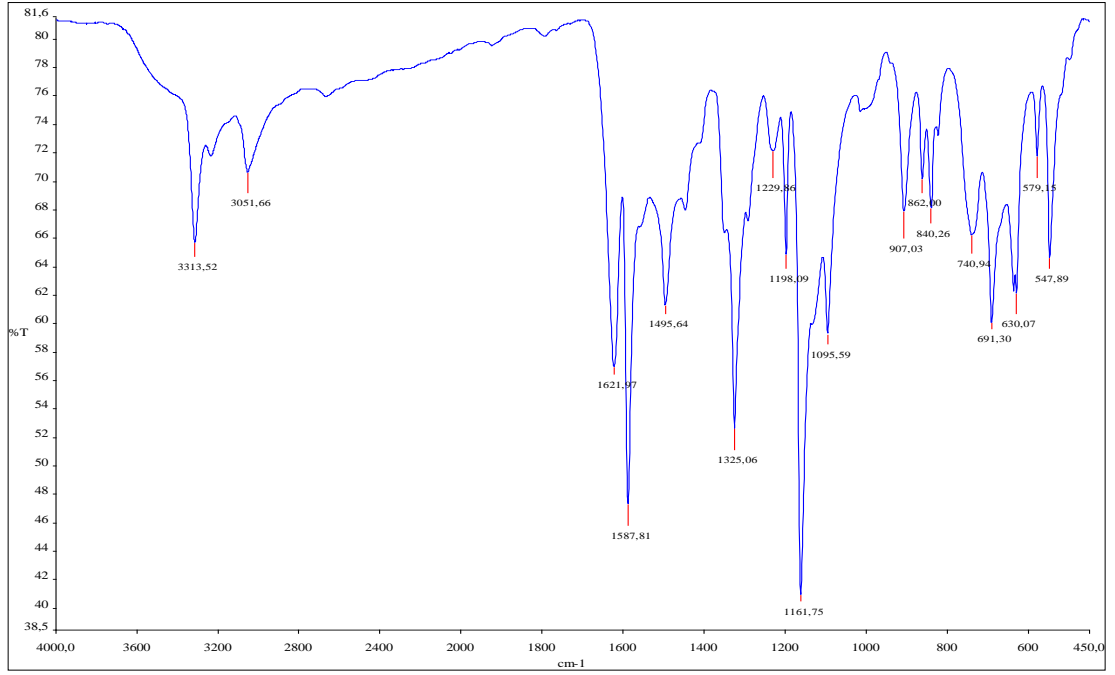
Ek Şekil 1.4. (S-1i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



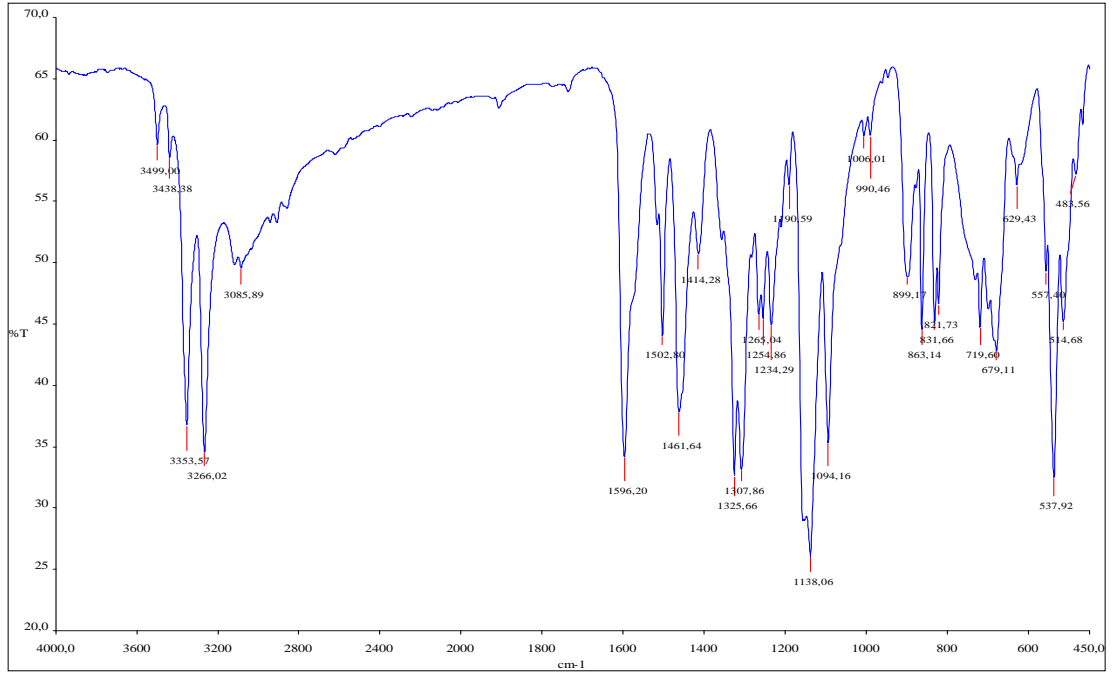
Ek Şekil 1.5. (H-1) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



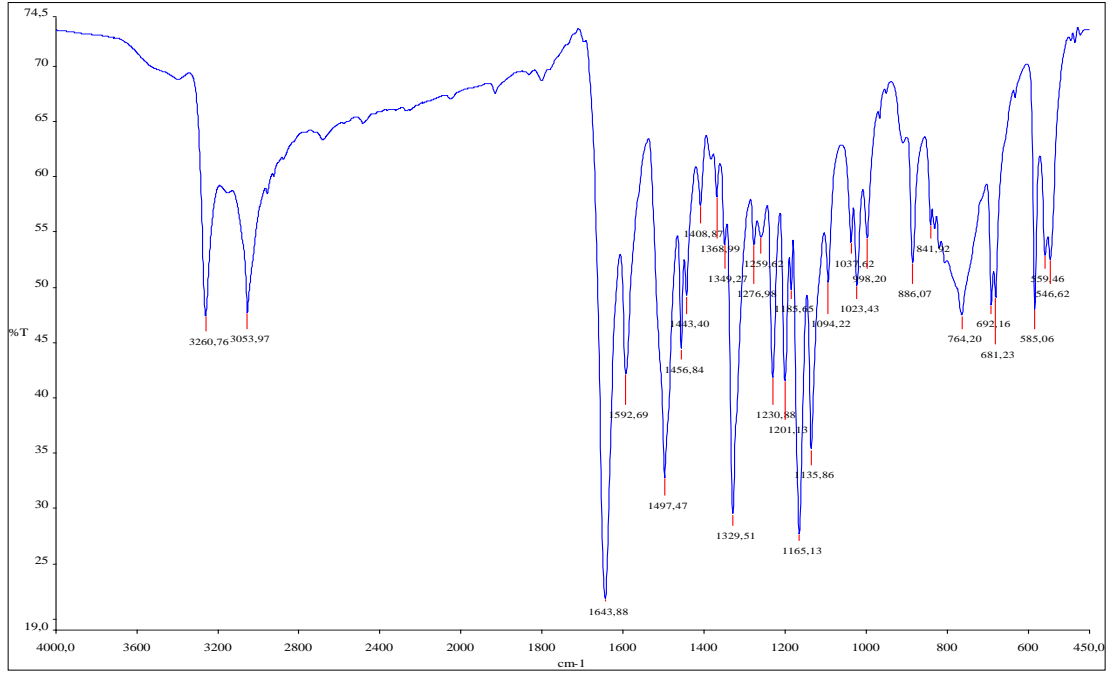
Ek Şekil 1.6. (H-1i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



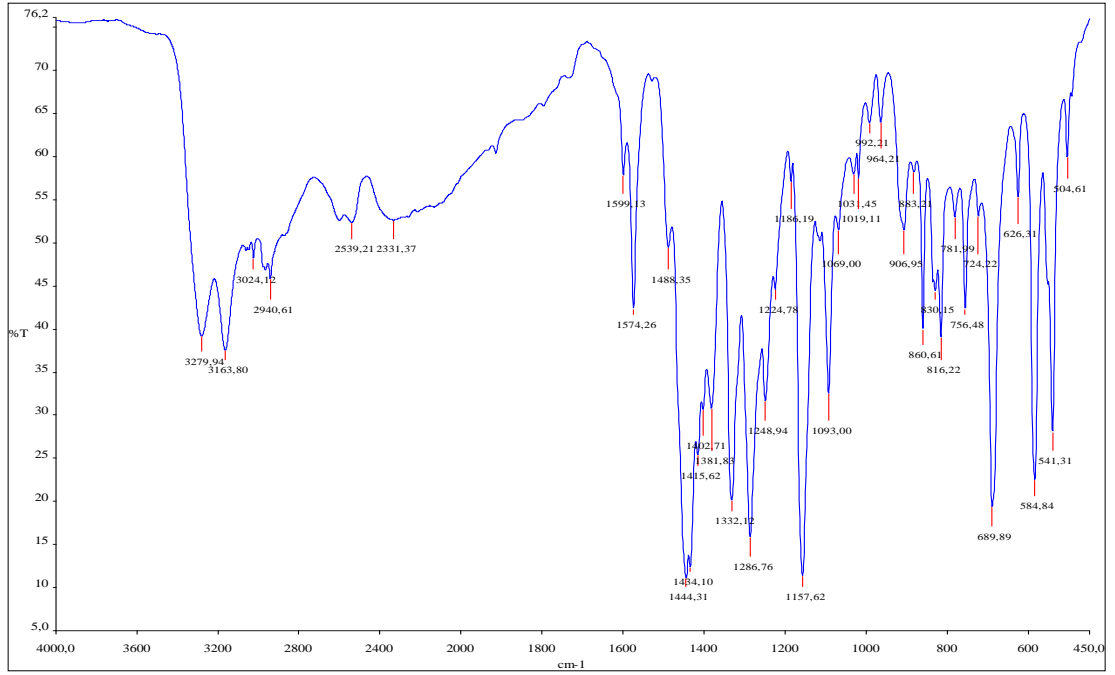
Ek Şekil 1.7. (S-2) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



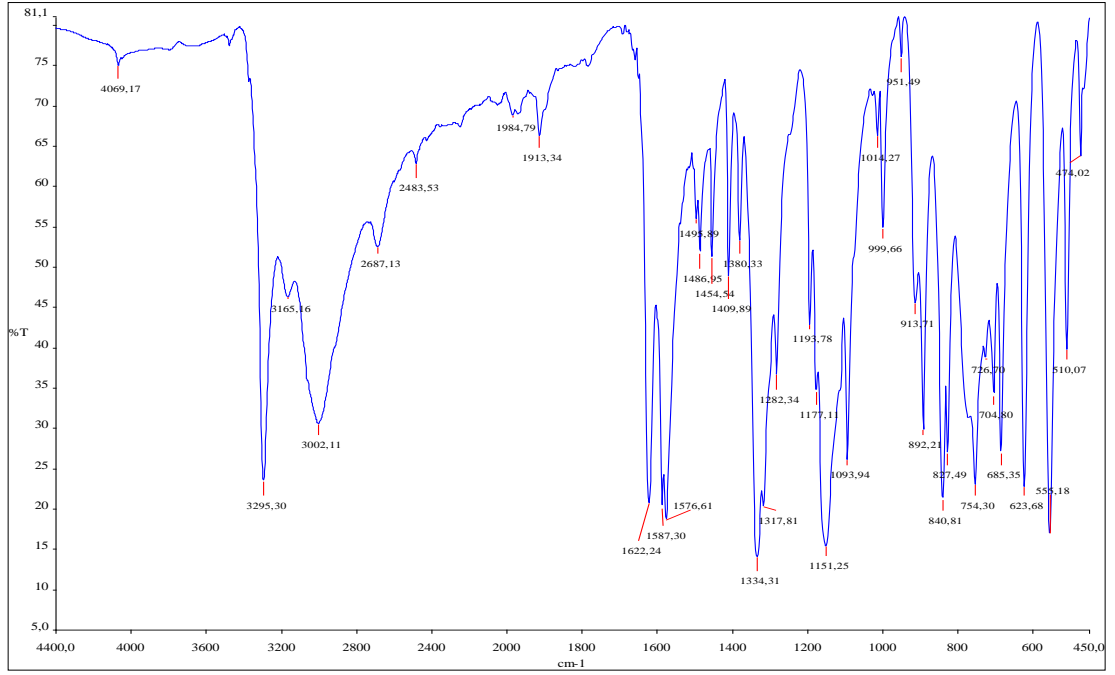
Ek Şekil 1.8. (S-2i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



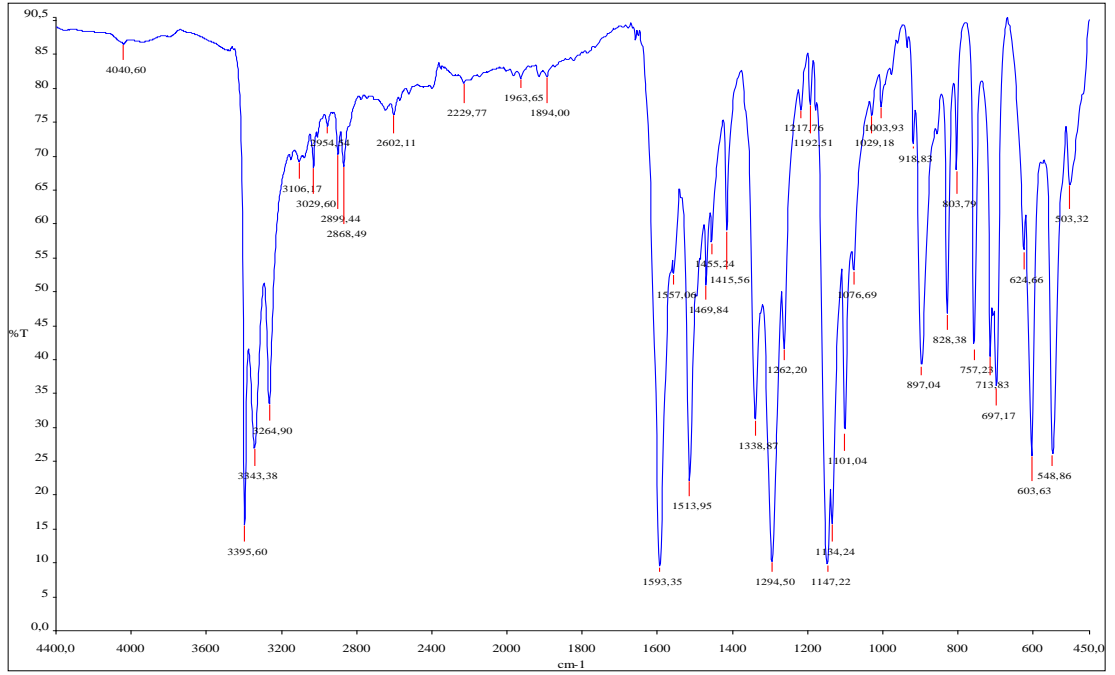
Ek Şekil 1.9. (H-2) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



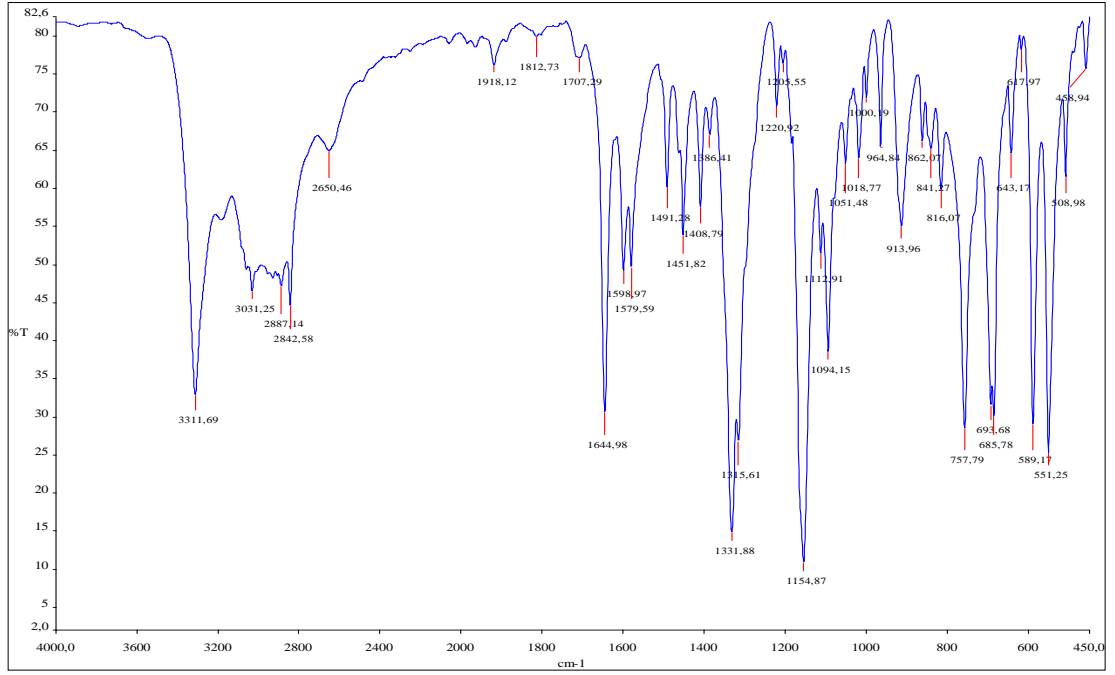
Ek Şekil 1.10. (H-2i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



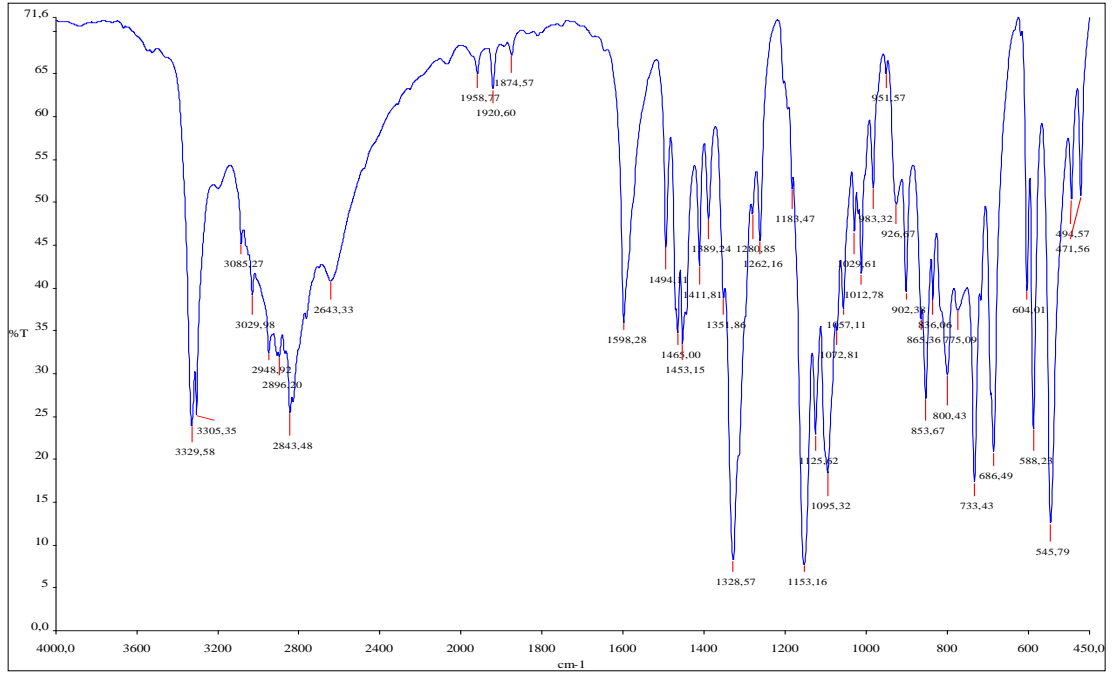
Ek Şekil 1.11. (S-3) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



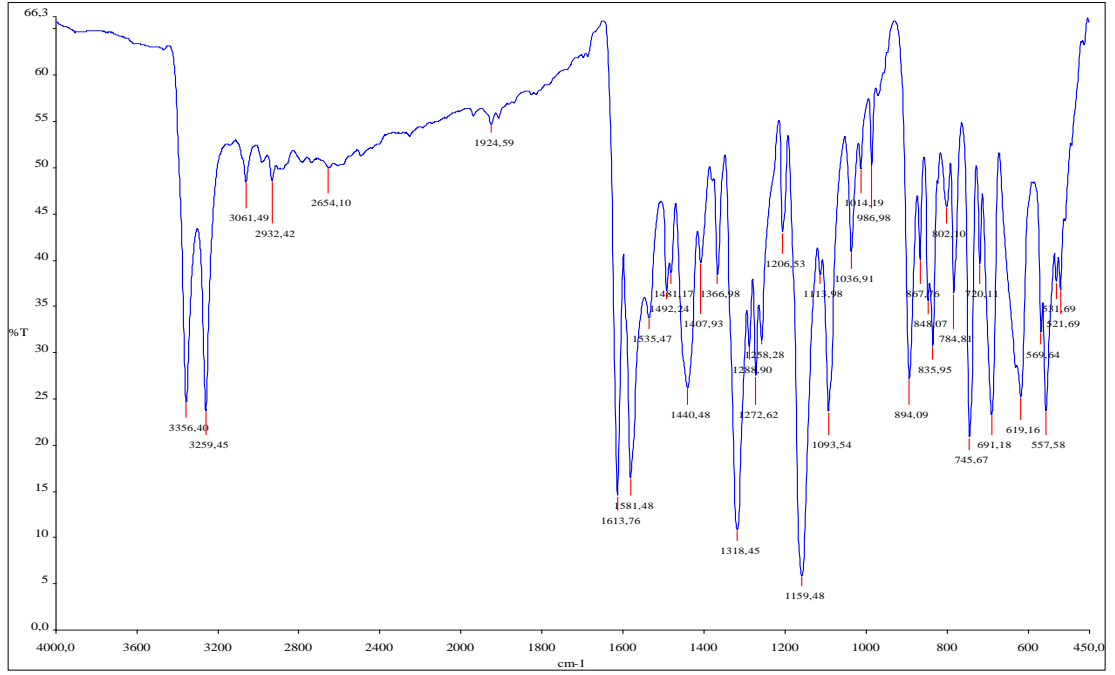
Ek Şekil 1.12. (S-3i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



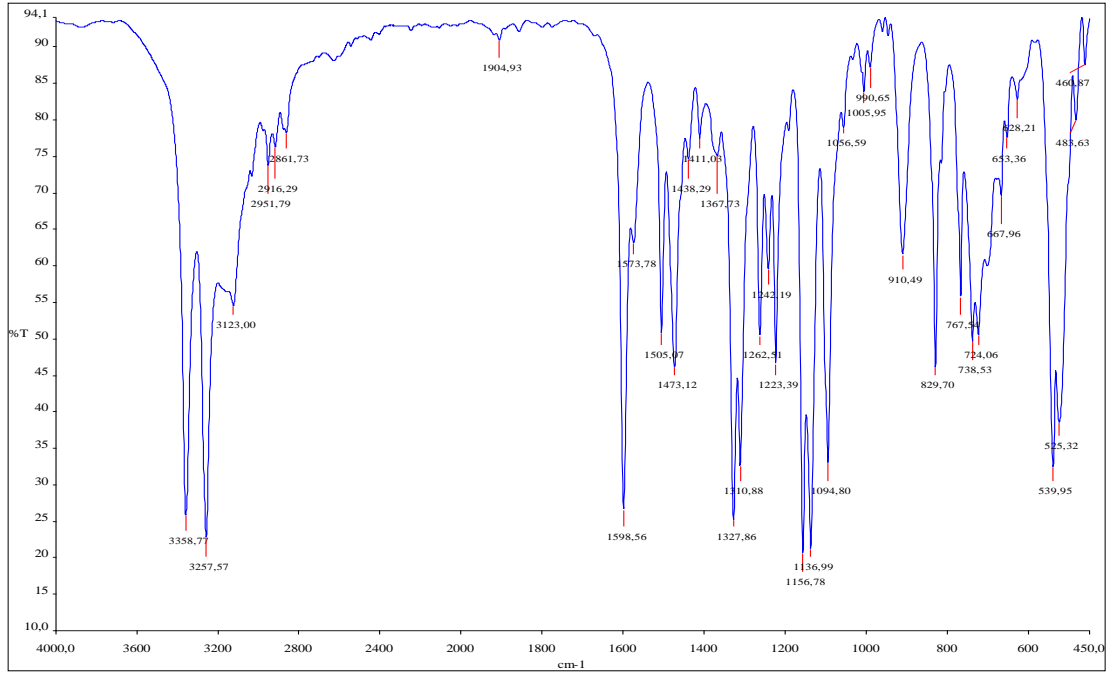
Ek Şekil 1.13. (H-3) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



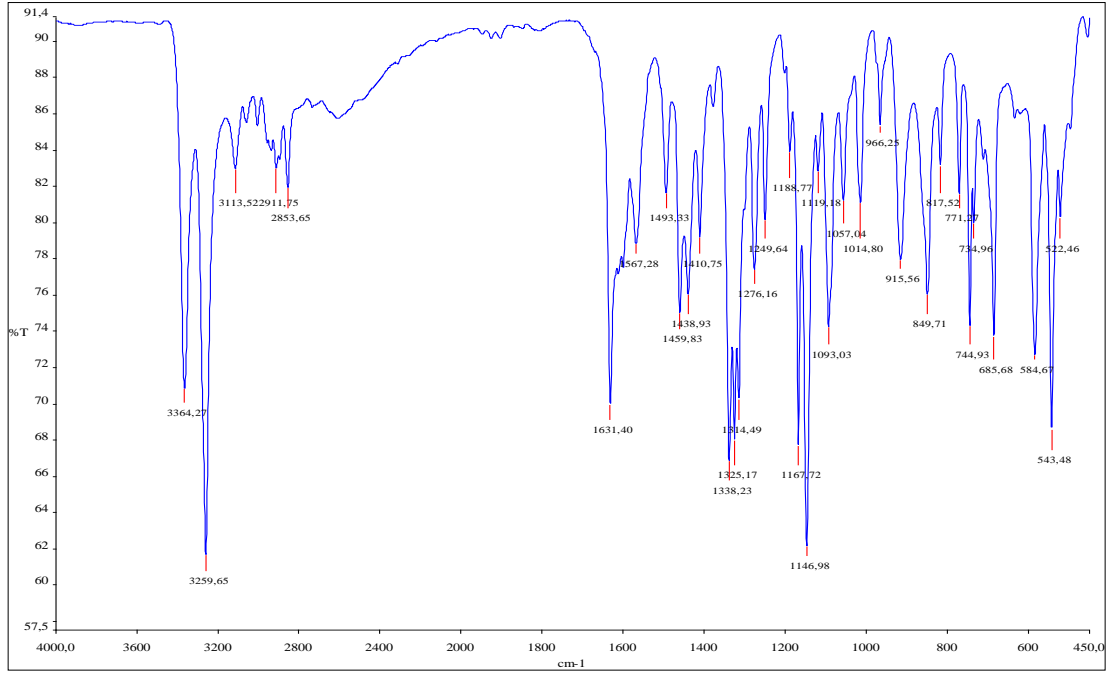
Ek Şekil 1.14. (H-3i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



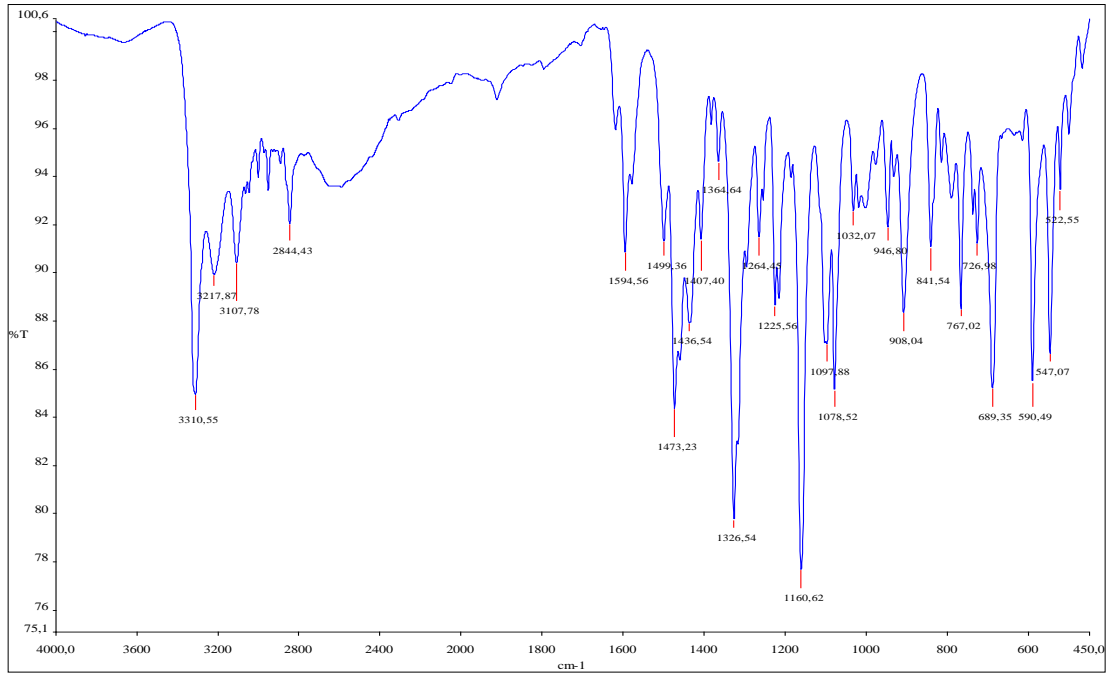
Ek Şekil 1.15. (S-4) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



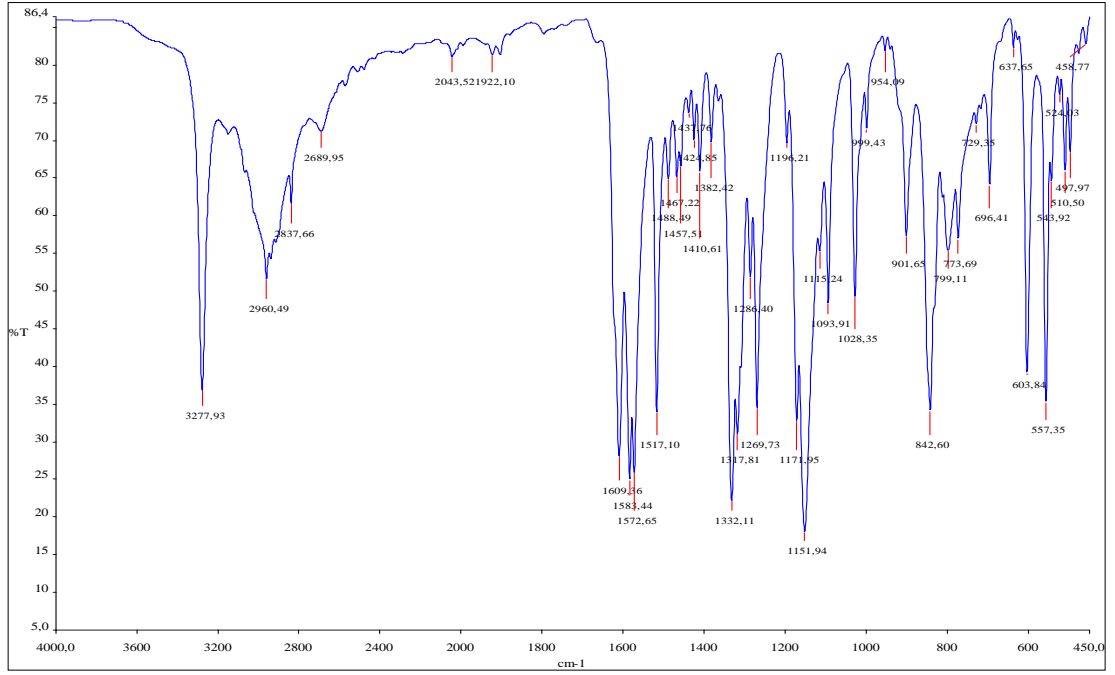
Ek Şekil 1.16. (S-4i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



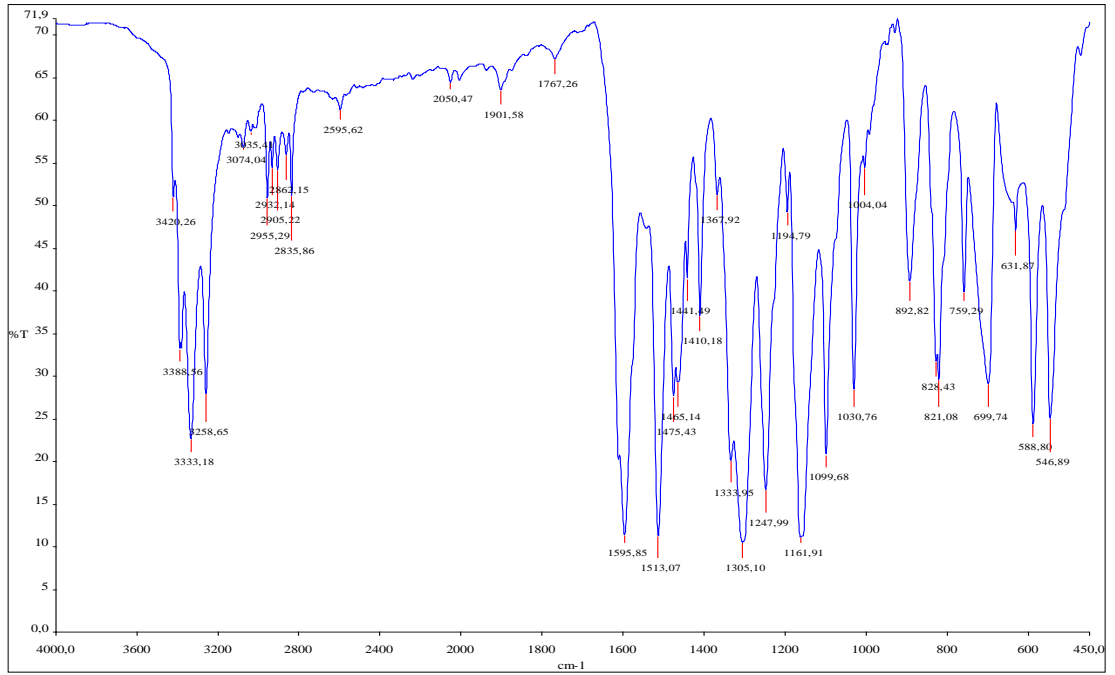
Ek Şekil 1.17. (H-4) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



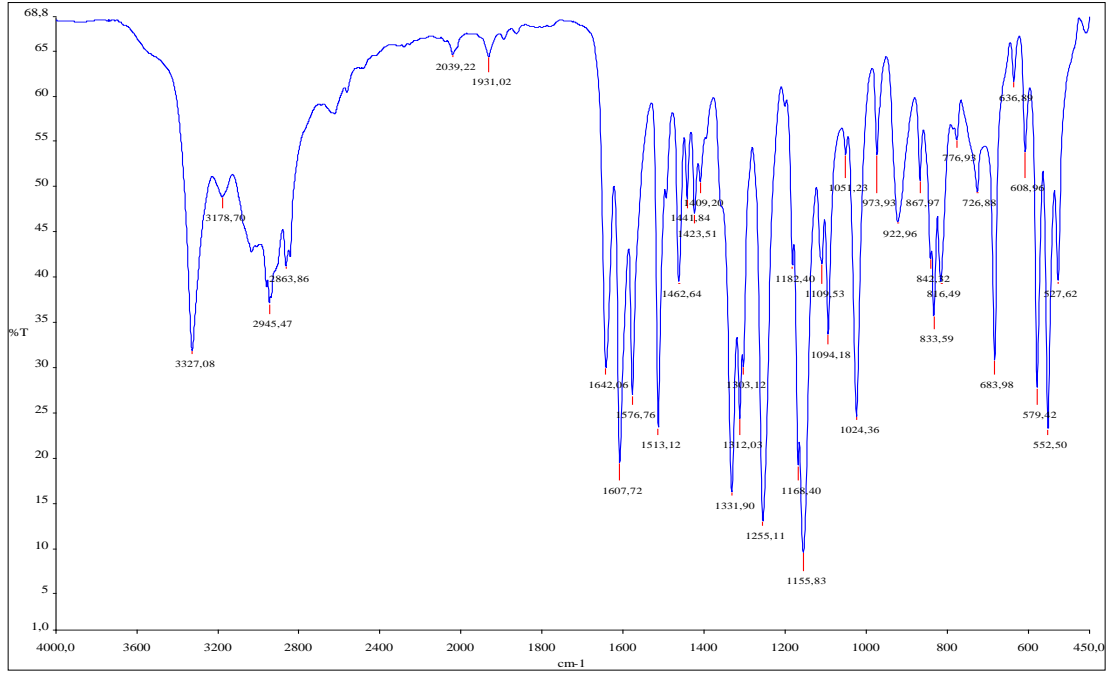
Ek Şekil 1.18. (H-4i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



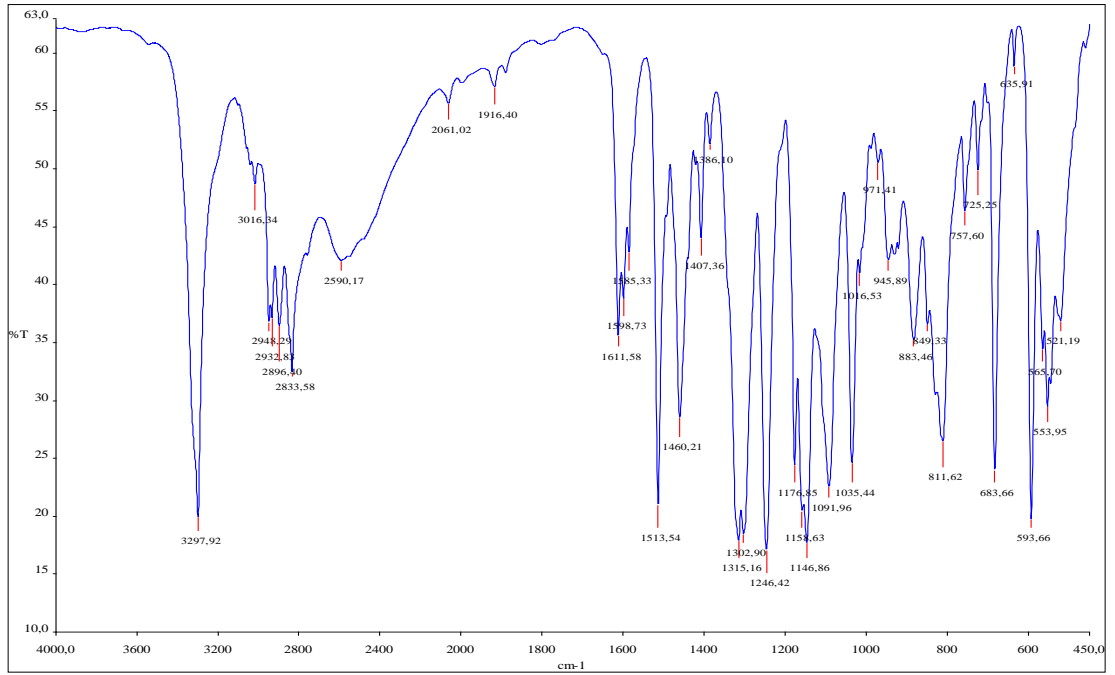
Ek Şekil 1.19. (S-5) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



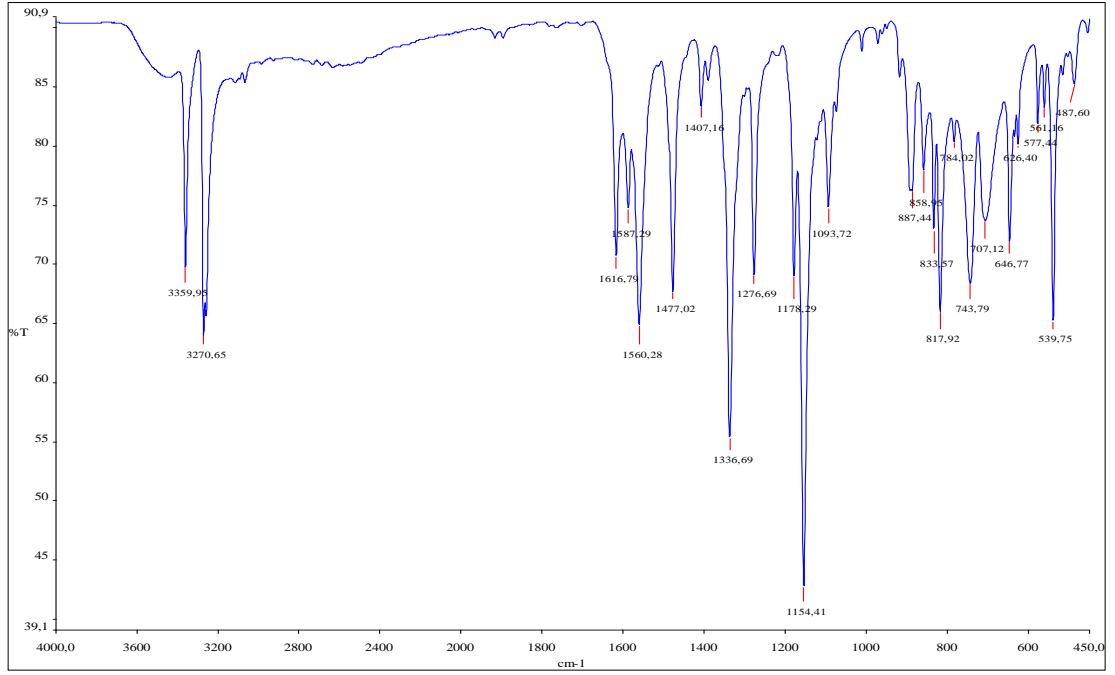
Ek Şekil 1.20. (S-5i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



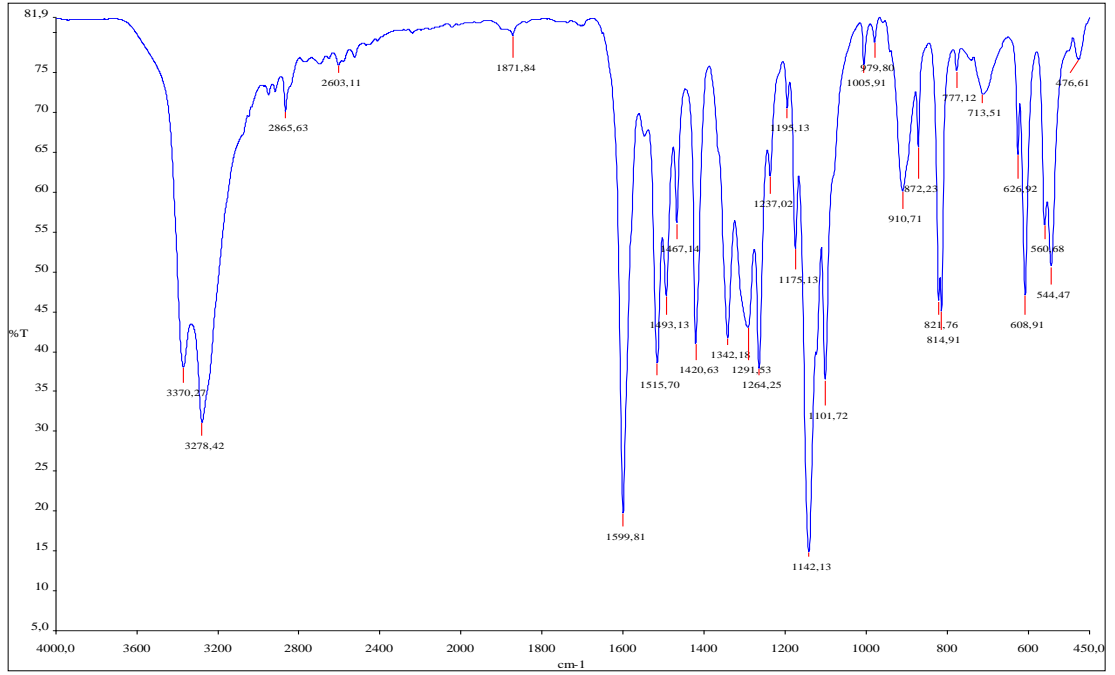
Ek Şekil 1.21. (H-5) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



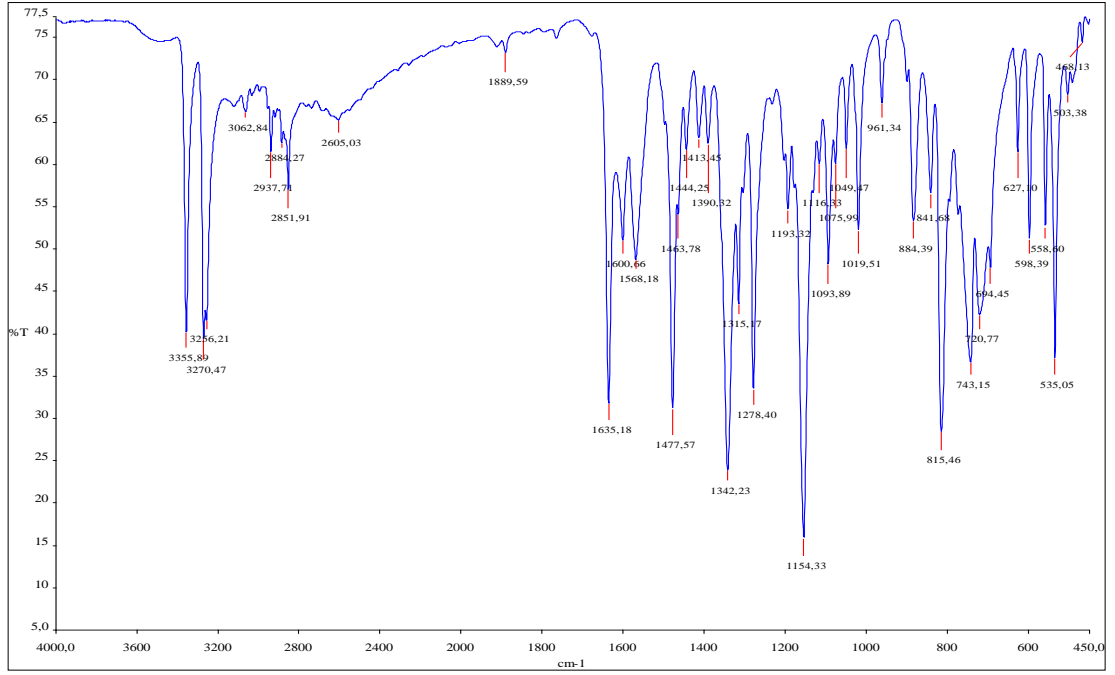
Ek Şekil 1.22. (H-5i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



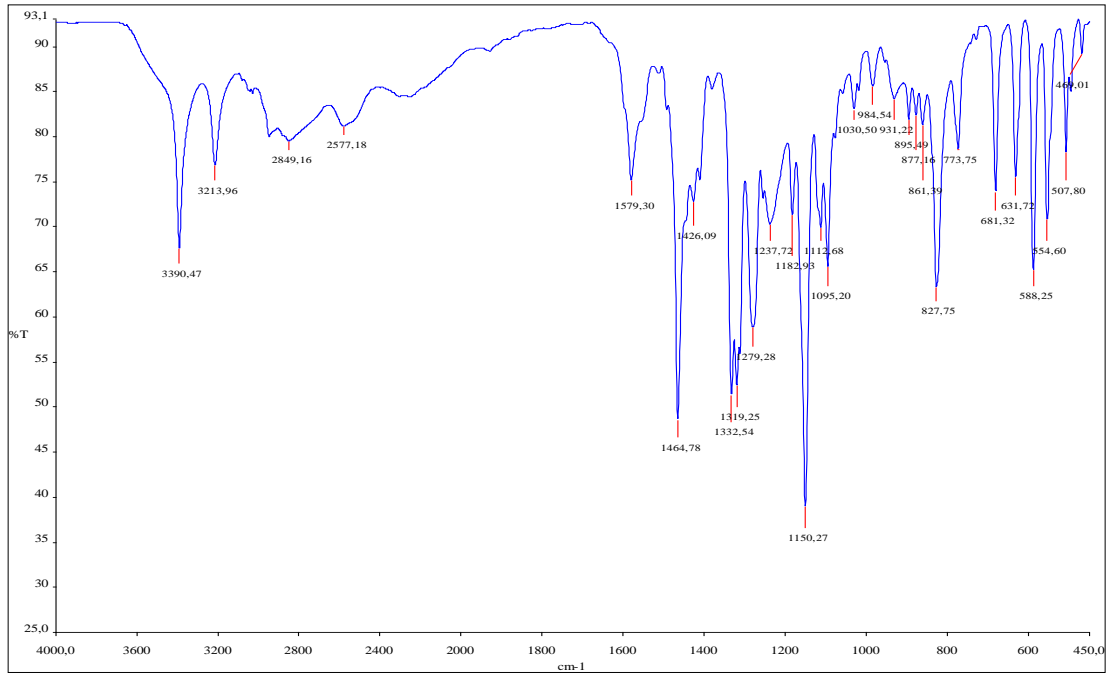
Ek Şekil 1.23. (S-6) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



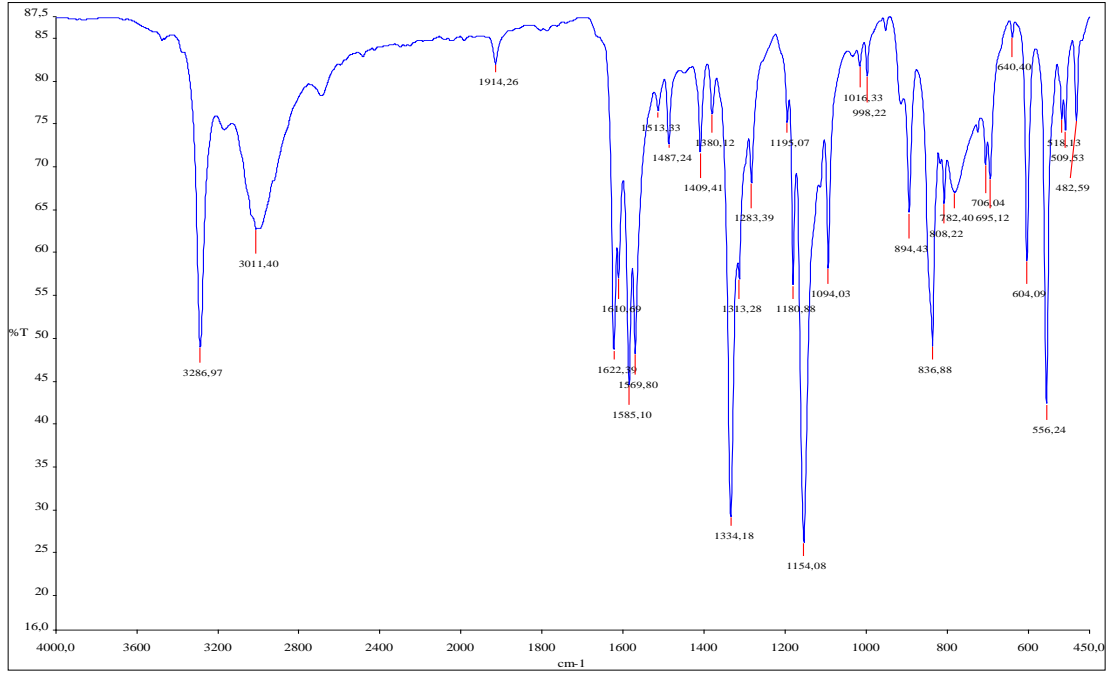
Ek Şekil 1.24. (S-6i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



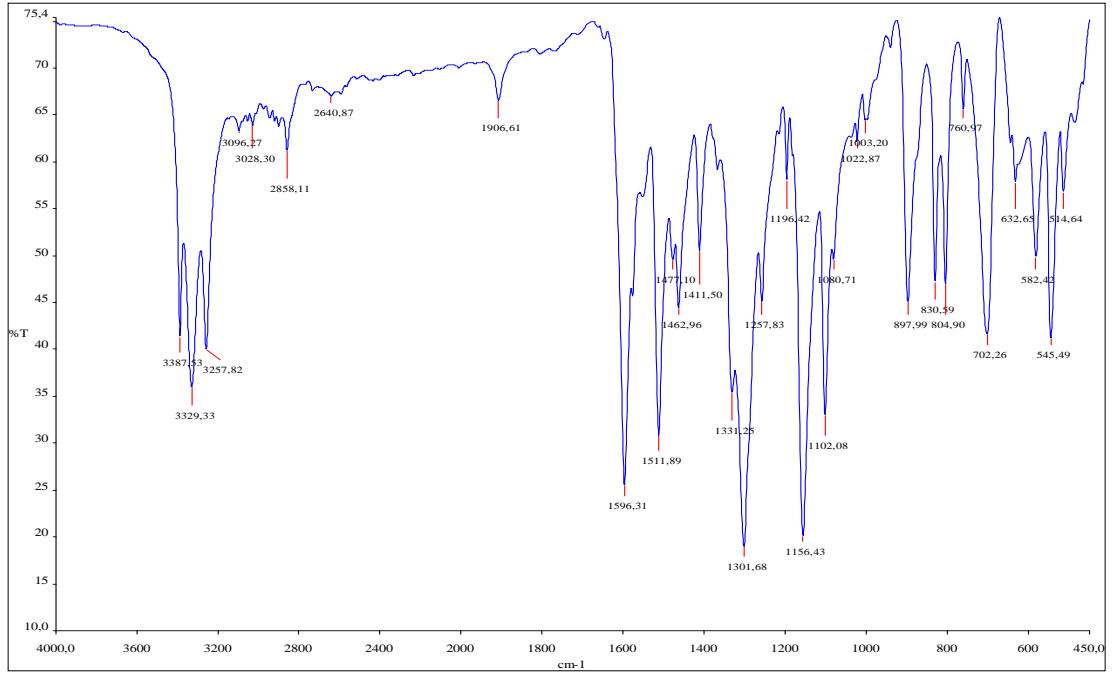
Ek Şekil 1.25. (H-6) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



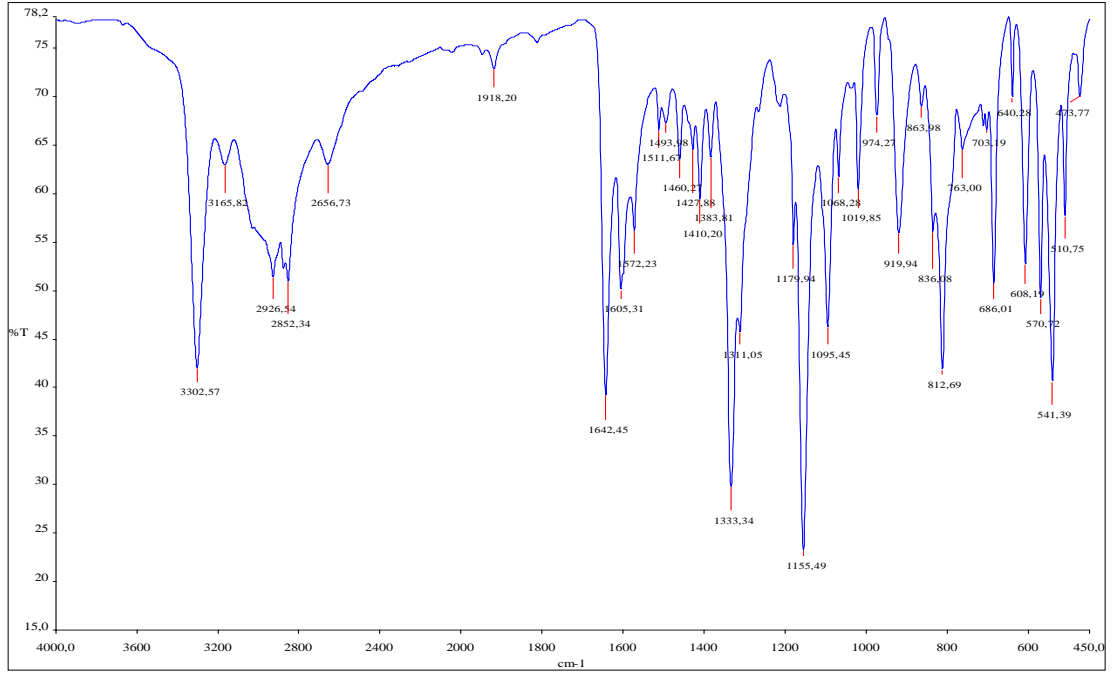
Ek Şekil 1.26. (H-6i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



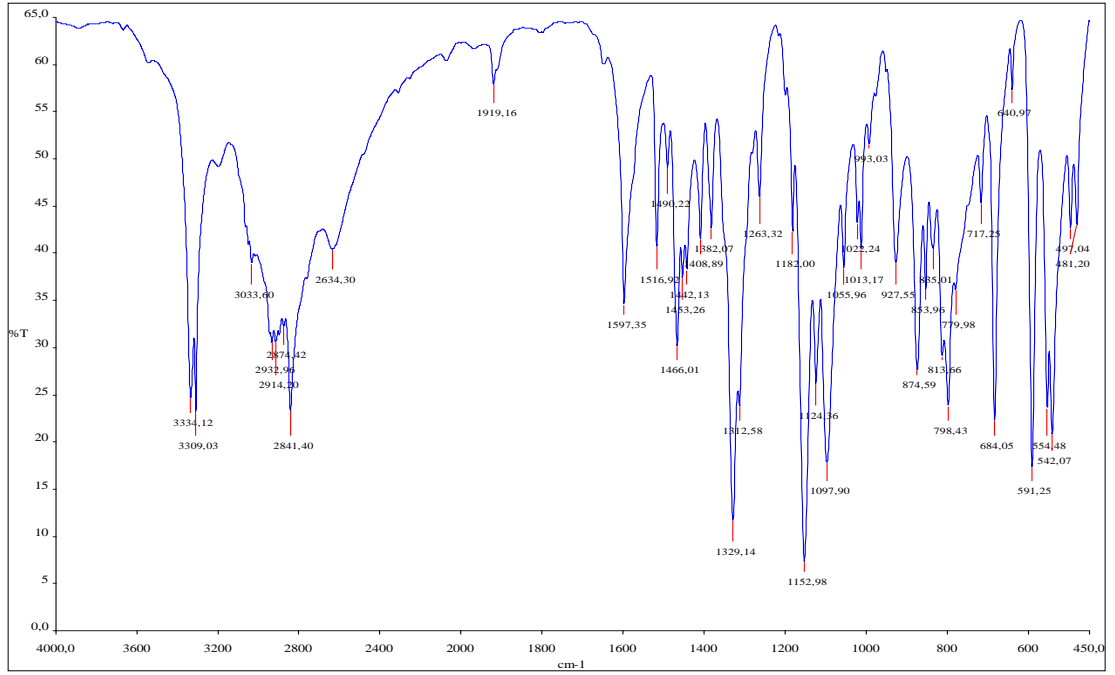
Ek Şekil 1.27. (S-7) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



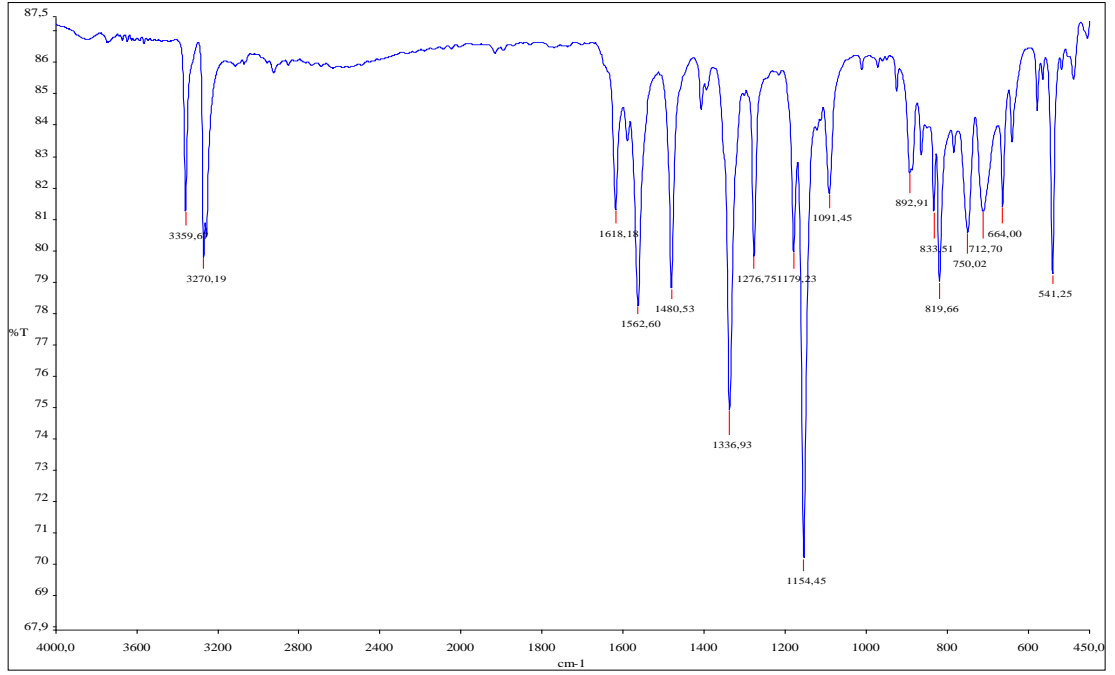
Ek Şekil 1.28. (S-7i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



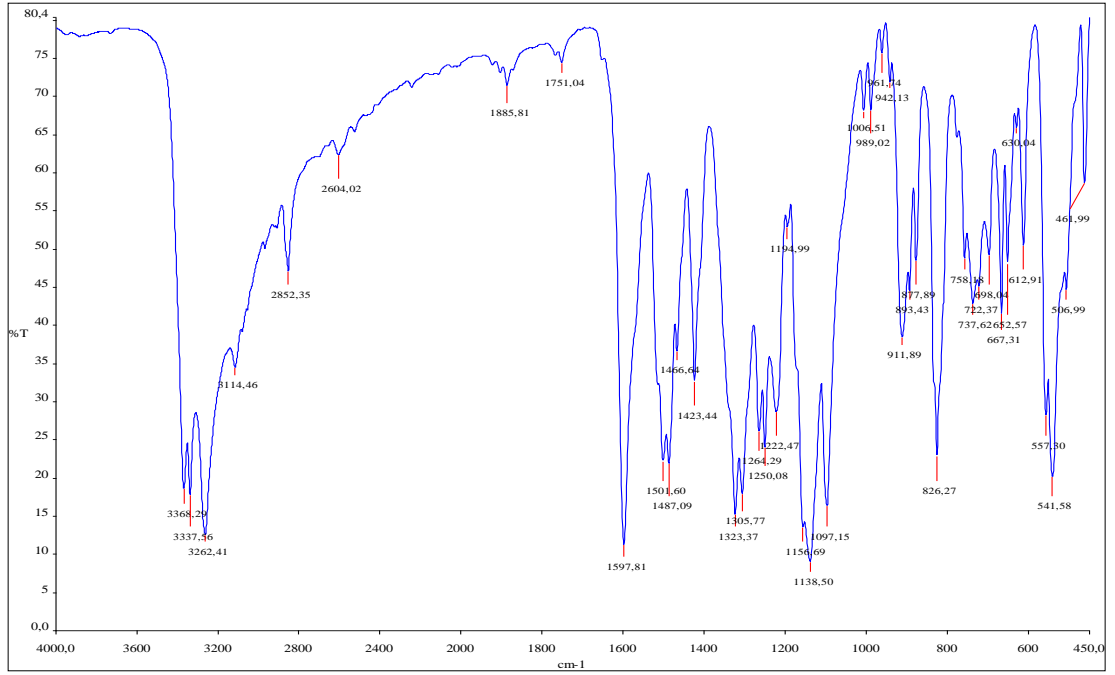
Ek Şekil 1.29. (H-7) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



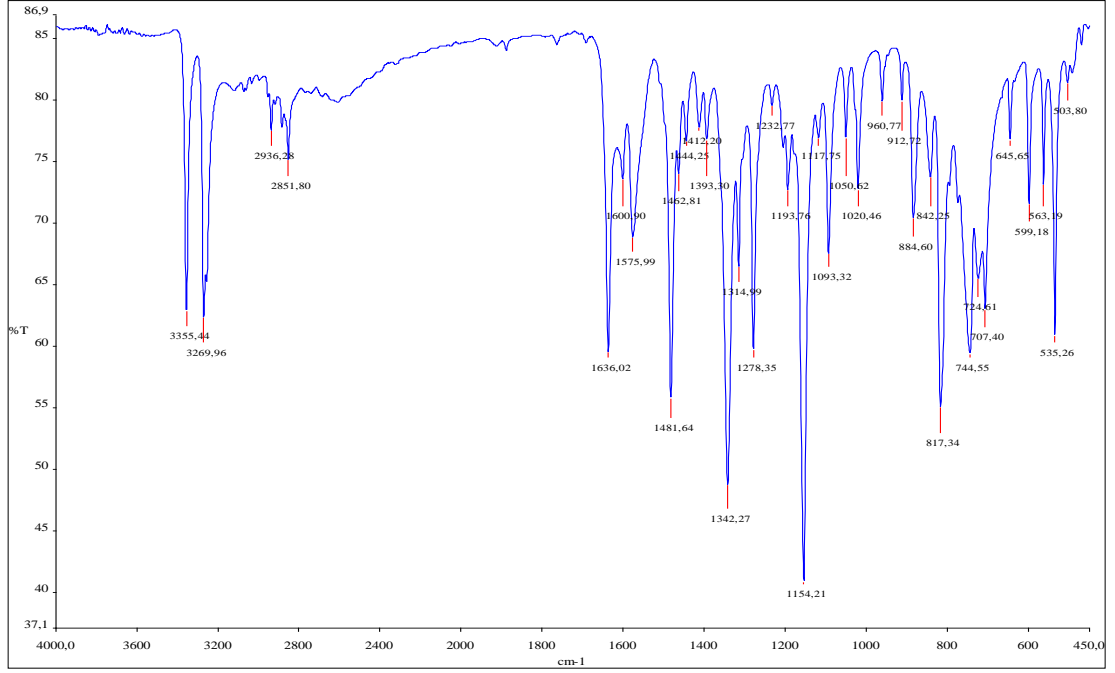
Ek Şekil 1.30. (H-7i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



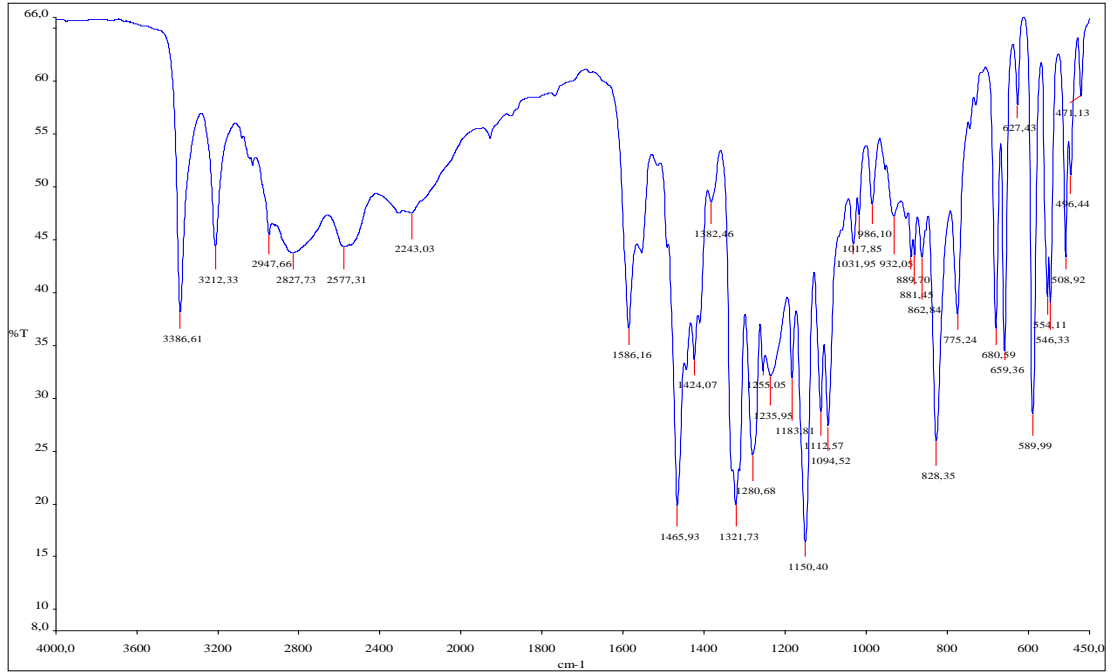
Ek Şekil 1.31. (S-8) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



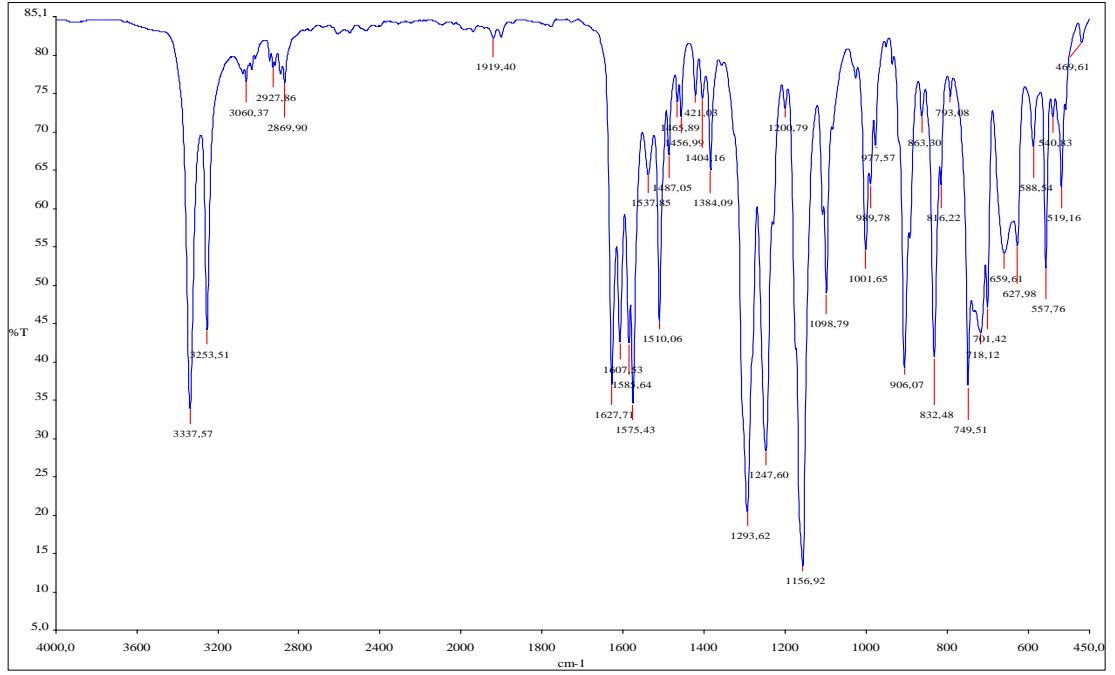
Ek Şekil 1.32. (S-8i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



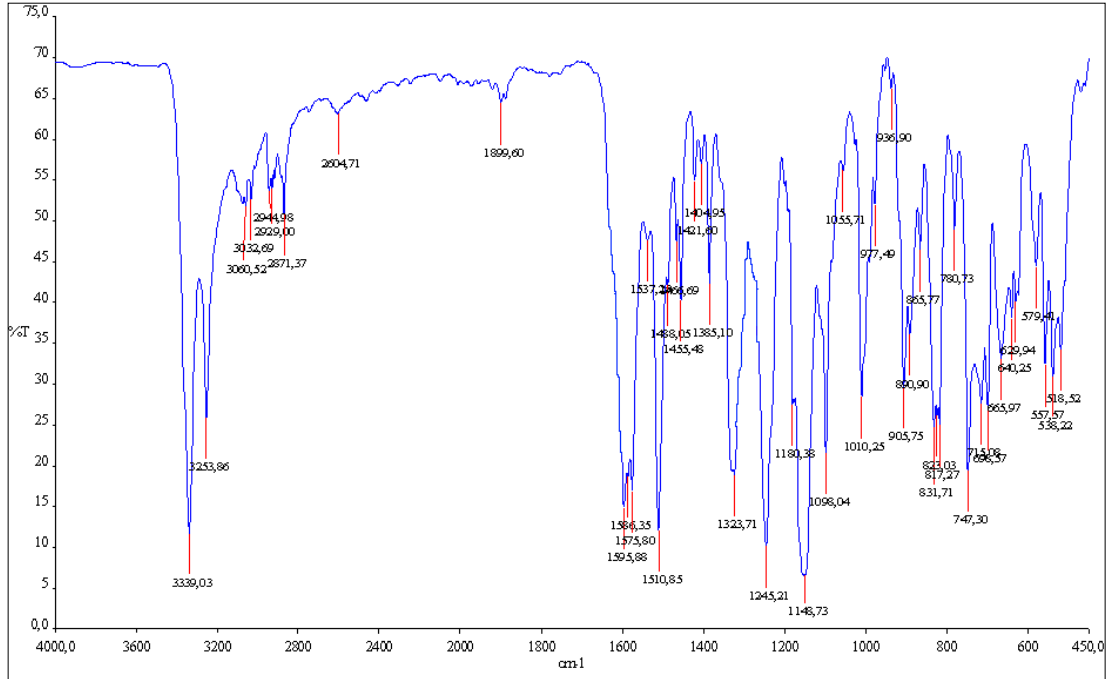
Ek Şekil 1.33. (H-8) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



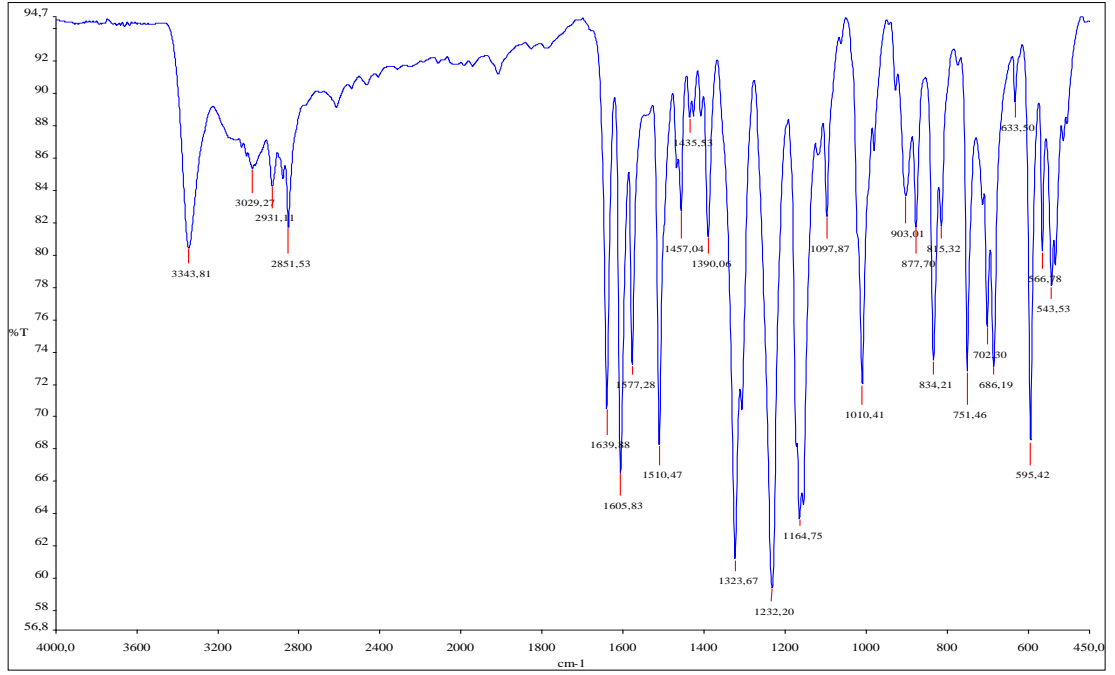
Ek Şekil 1.34. (H-8i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



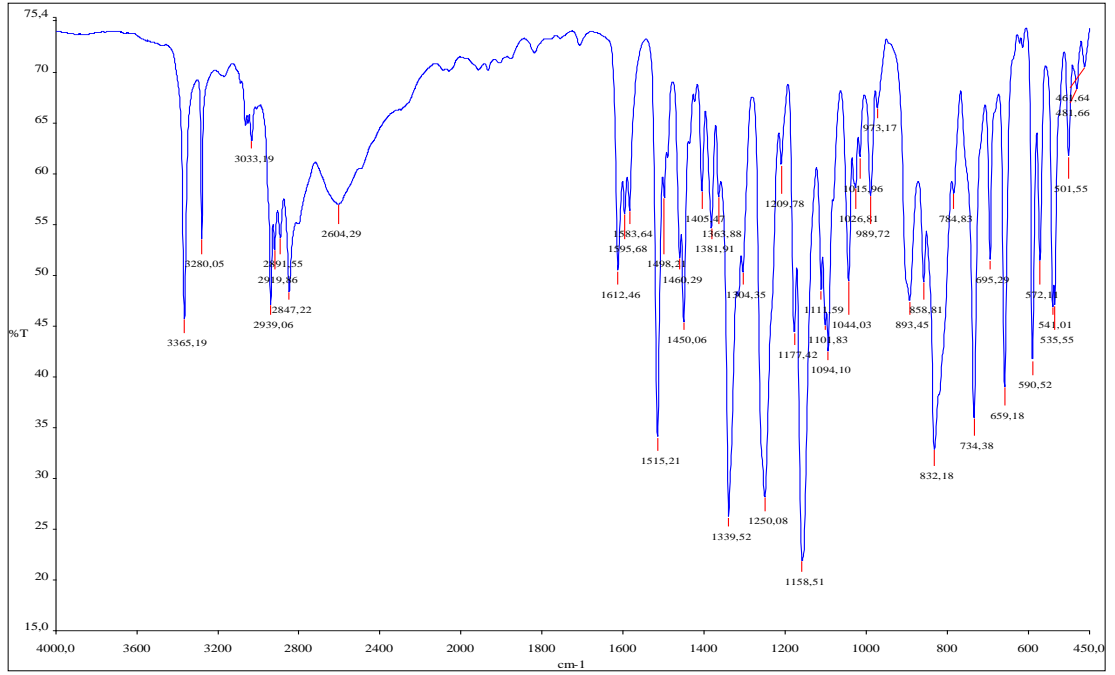
Ek Şekil 1.35. (S-9) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



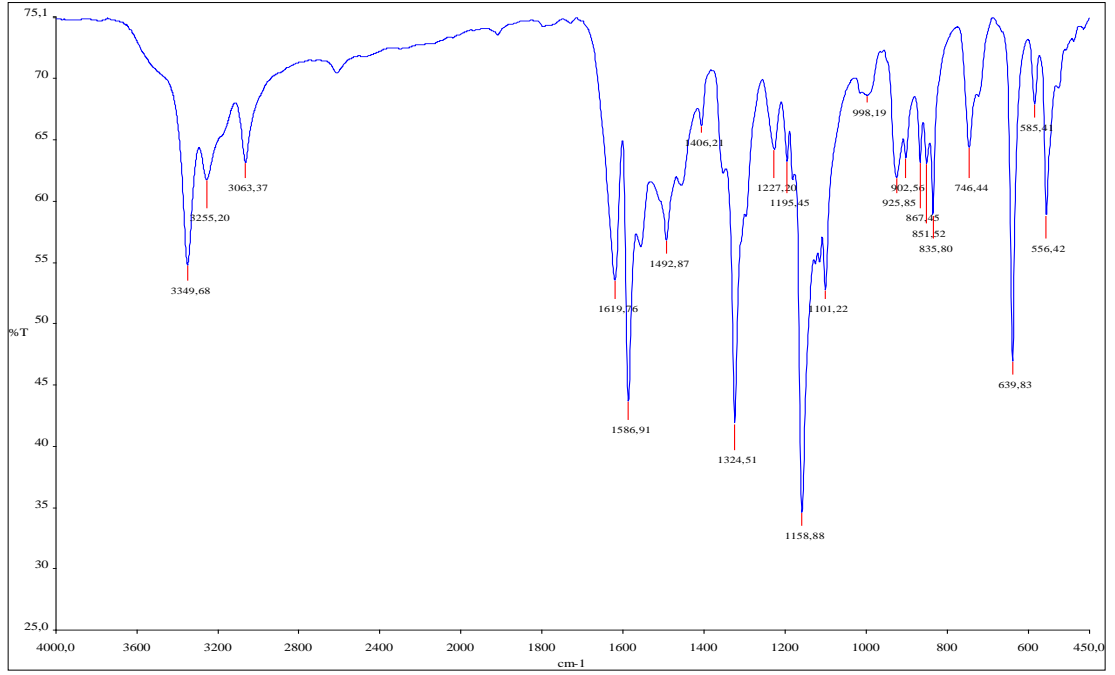
Ek Şekil 1.36. (S-9i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



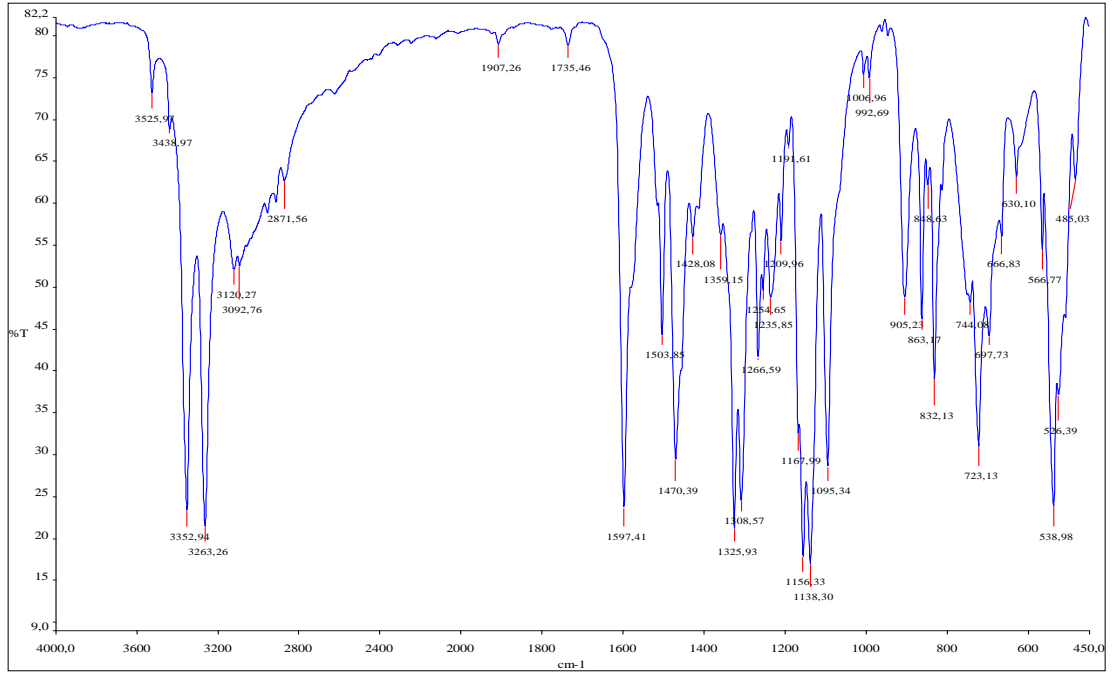
Ek Şekil 1.37. (H-9) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



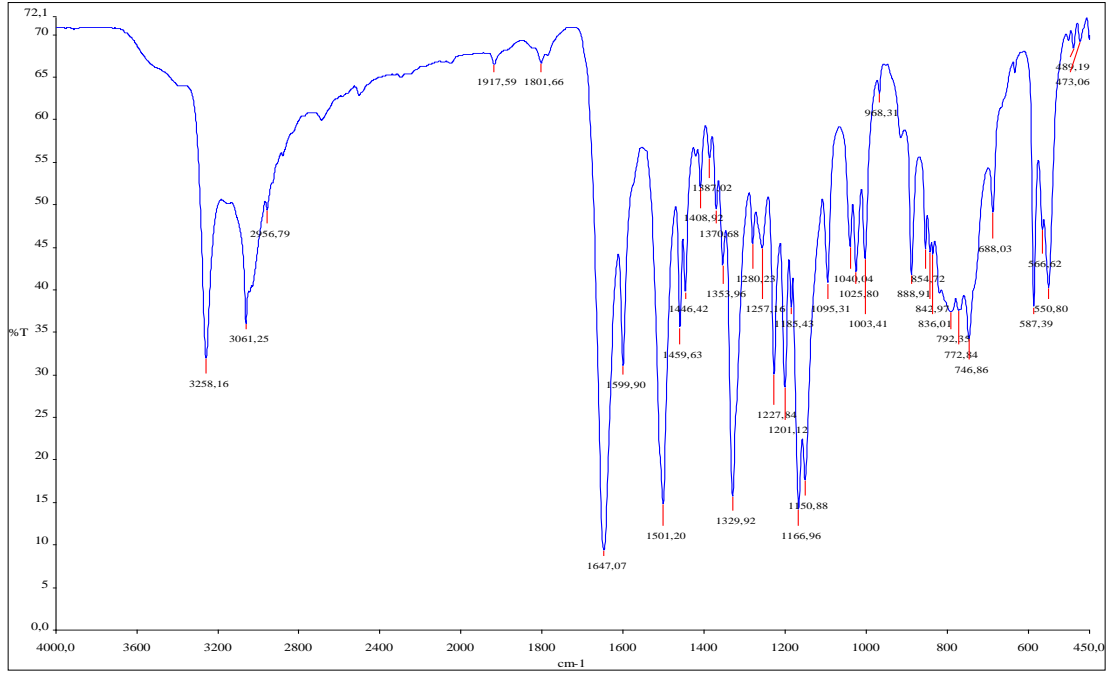
Ek Şekil 1.38. (H-9i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



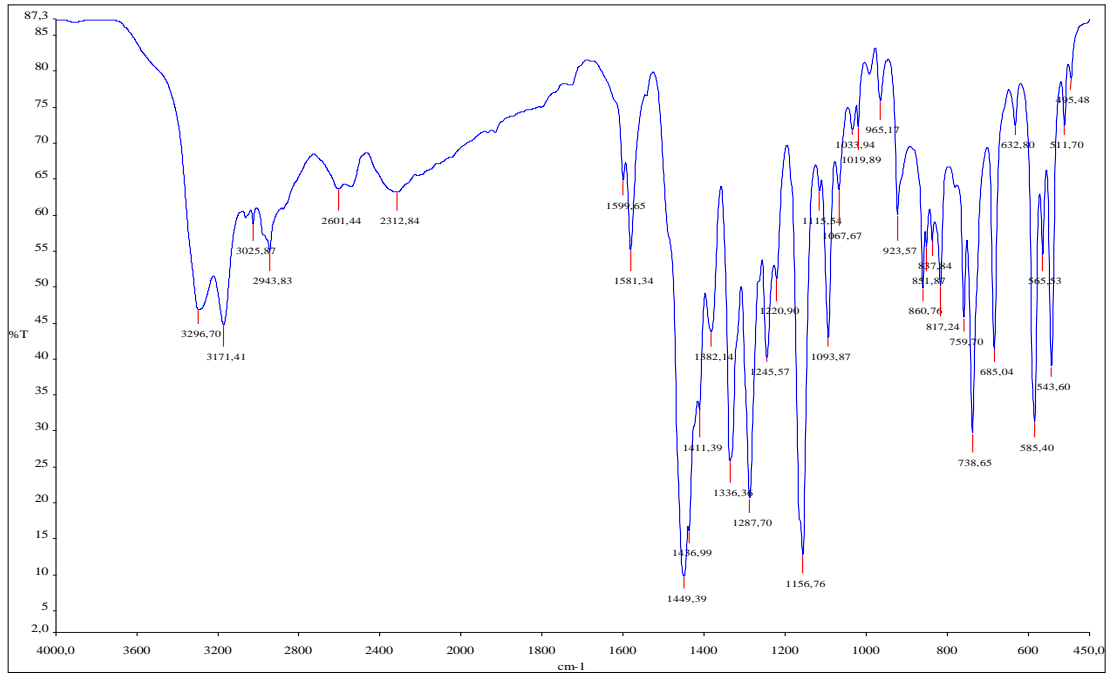
Ek Şekil 1.39. (S-10) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



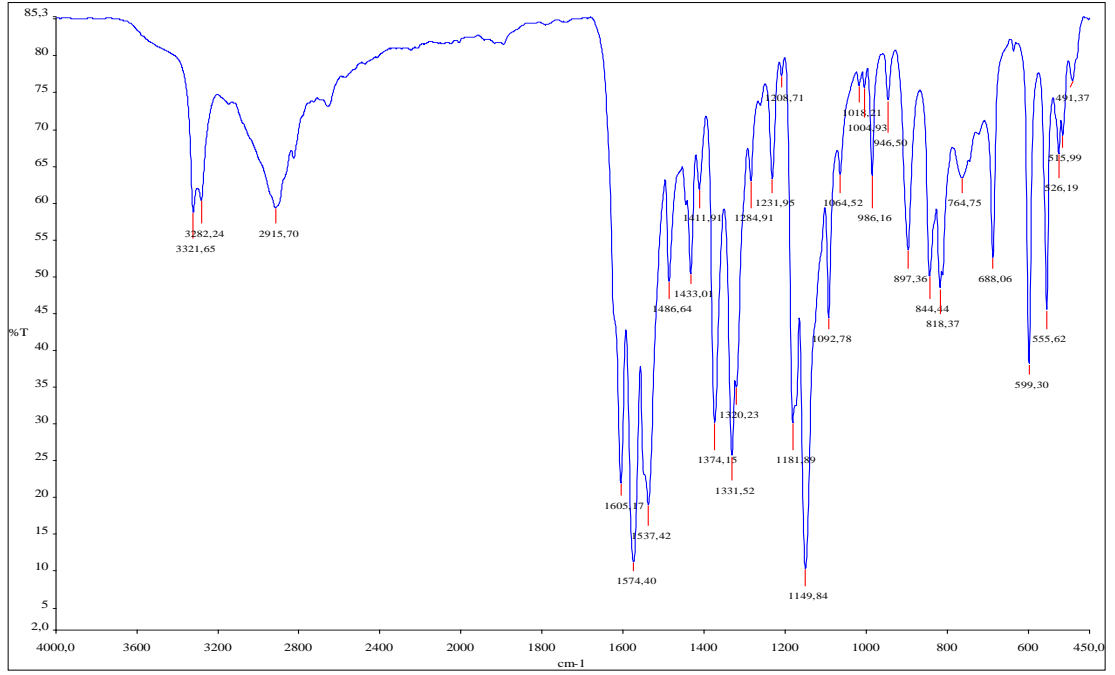
Ek Şekil 1.40. (S-10i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



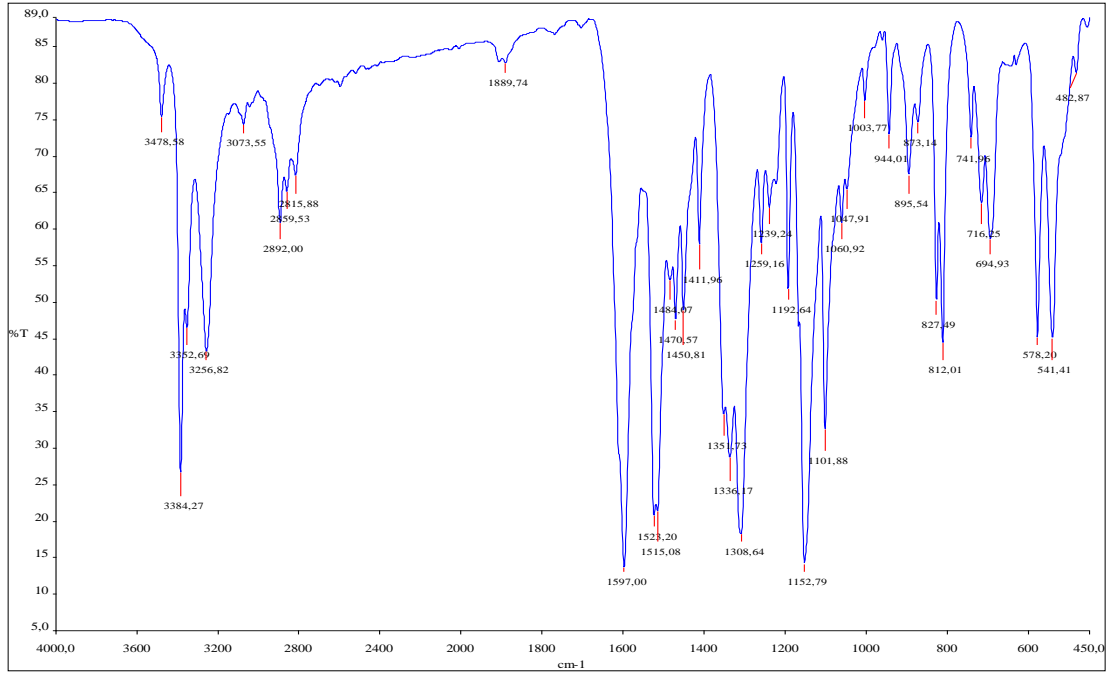
Ek Şekil 1.41. (H-10) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



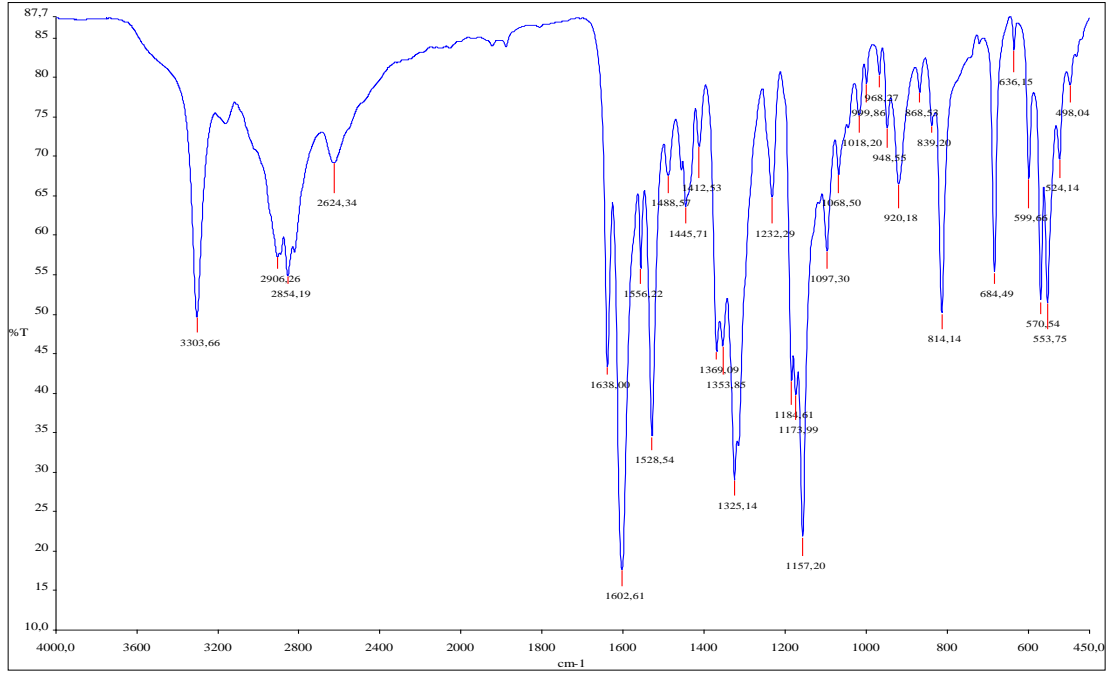
Ek Şekil 1.42. (H-10i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



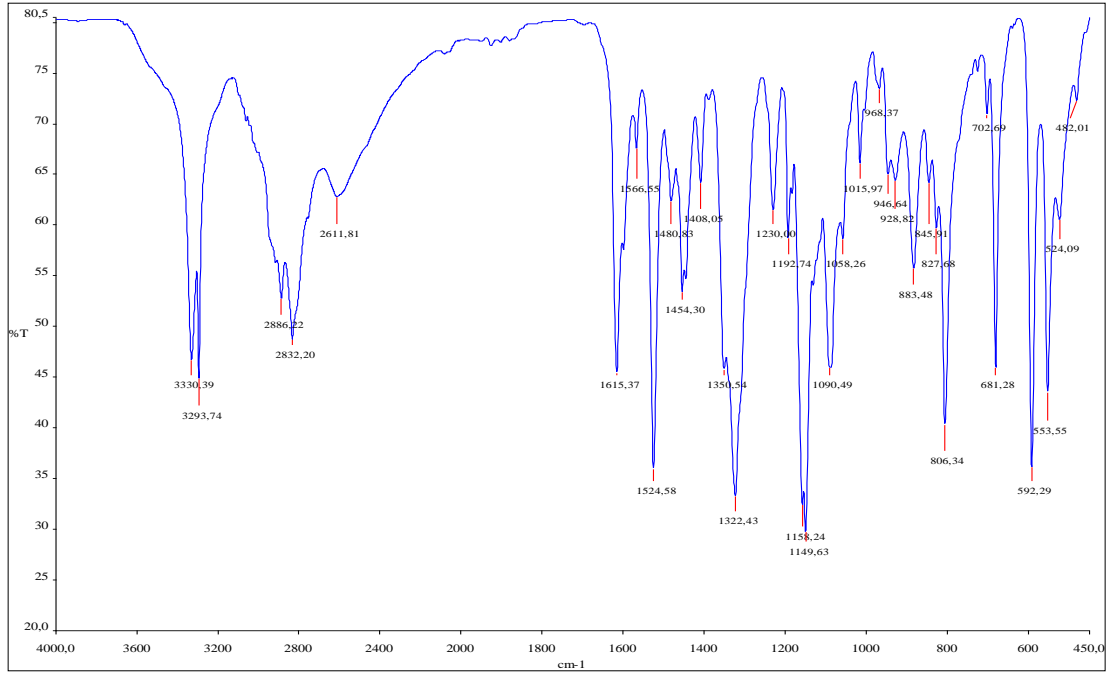
Ek Şekil 1.43. (S-11) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu



Ek Şekil 1.44. (S-11i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu

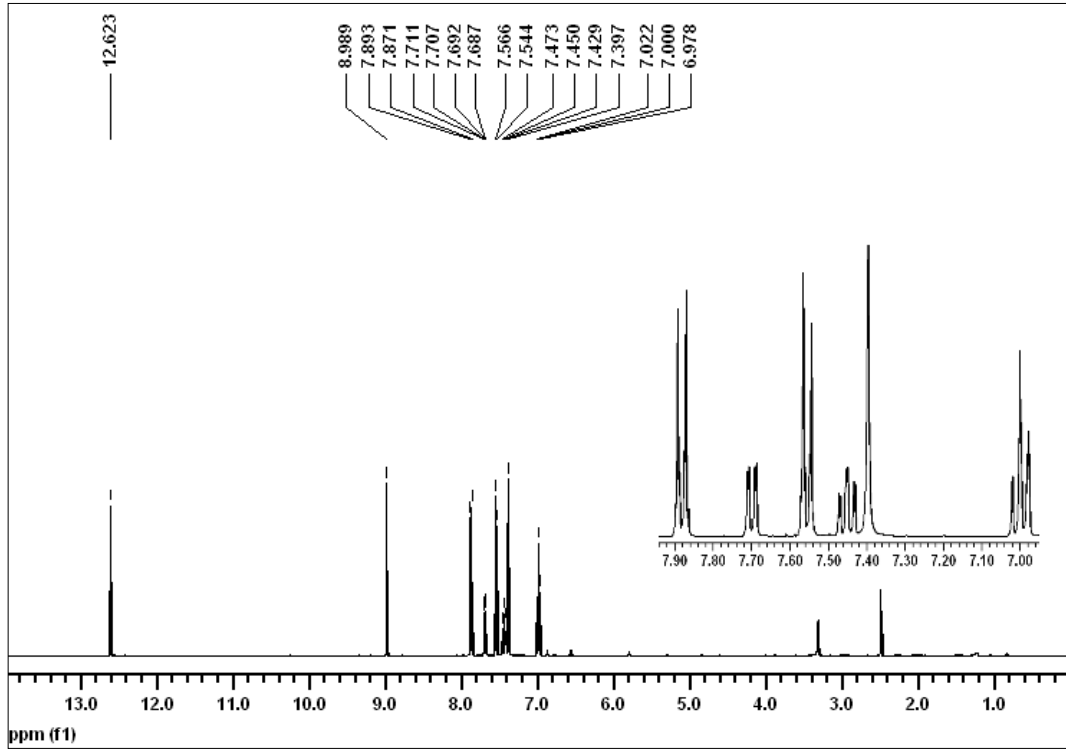


Ek Şekil 1.45. (H-11) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu

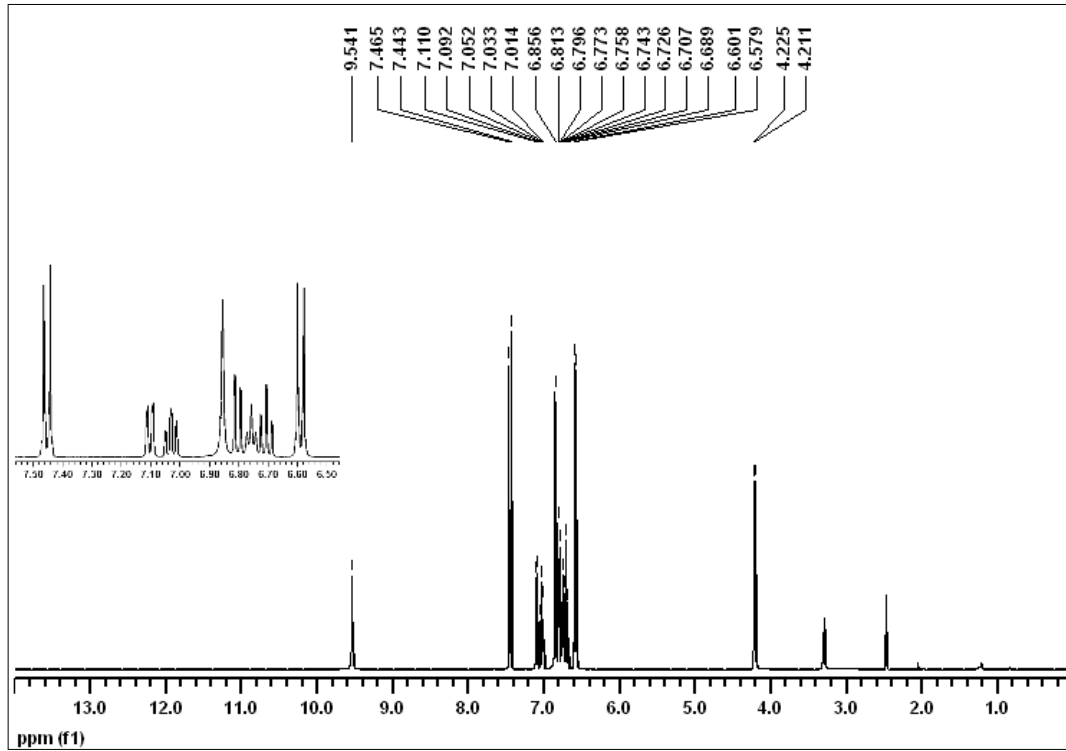


Ek Şekil 1.46. (H-11i) nolu bileşiğin KBr tabletleri ile hazırlanmış FT-IR spektrumu

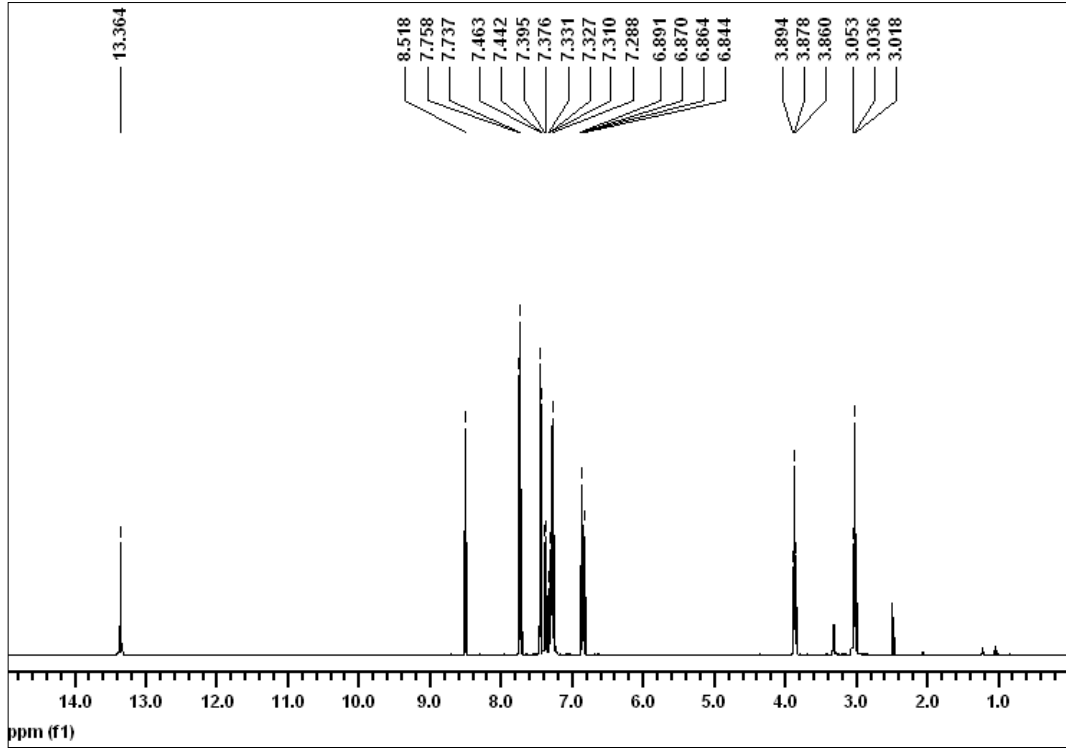
EK 2 Sentezlenen Bileşiklerin ^1H NMR Spektrumları



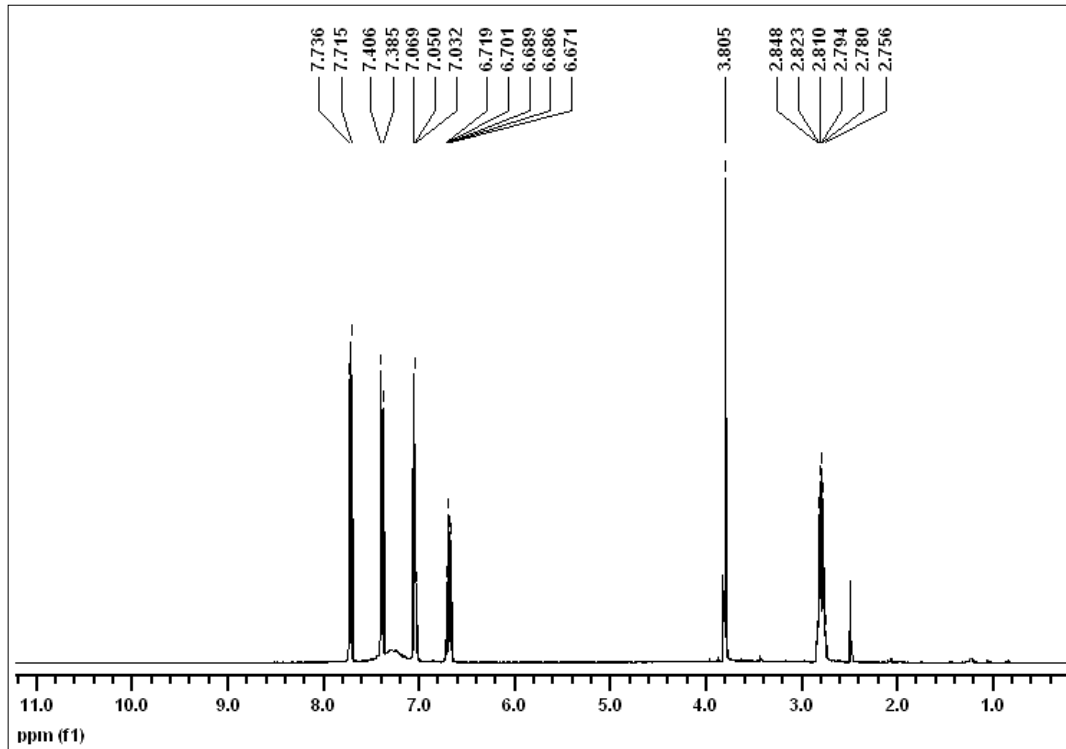
Ek Şekil 2.1. (S-1) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



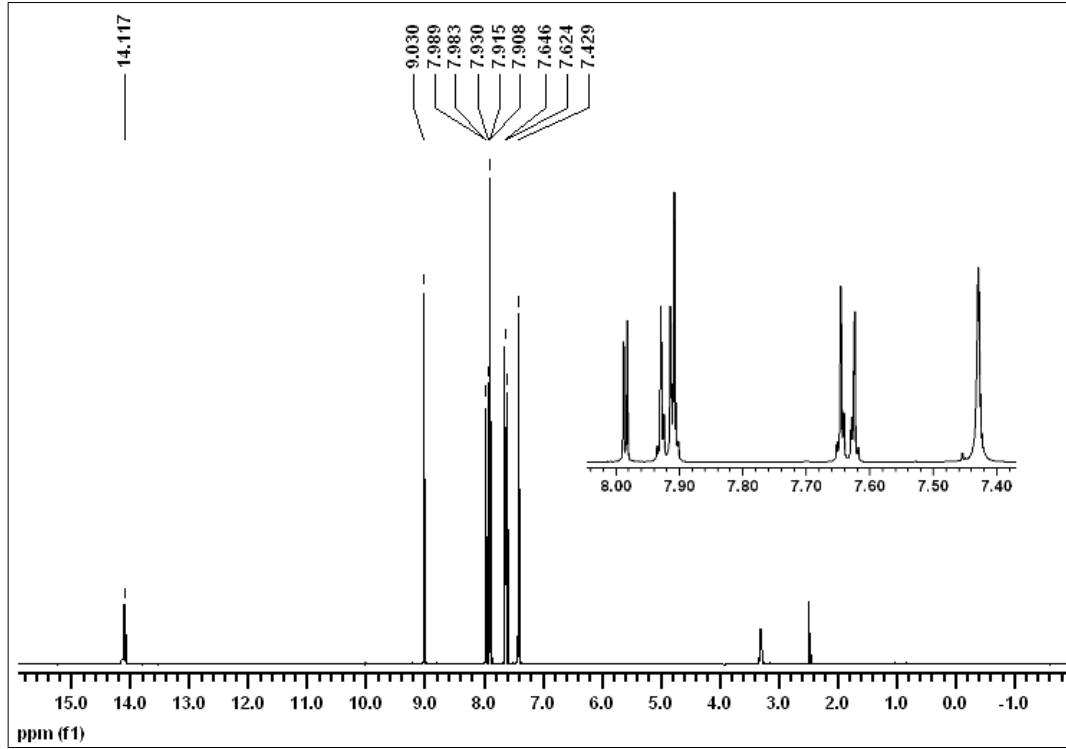
Ek Şekil 2.2. (S-1i) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



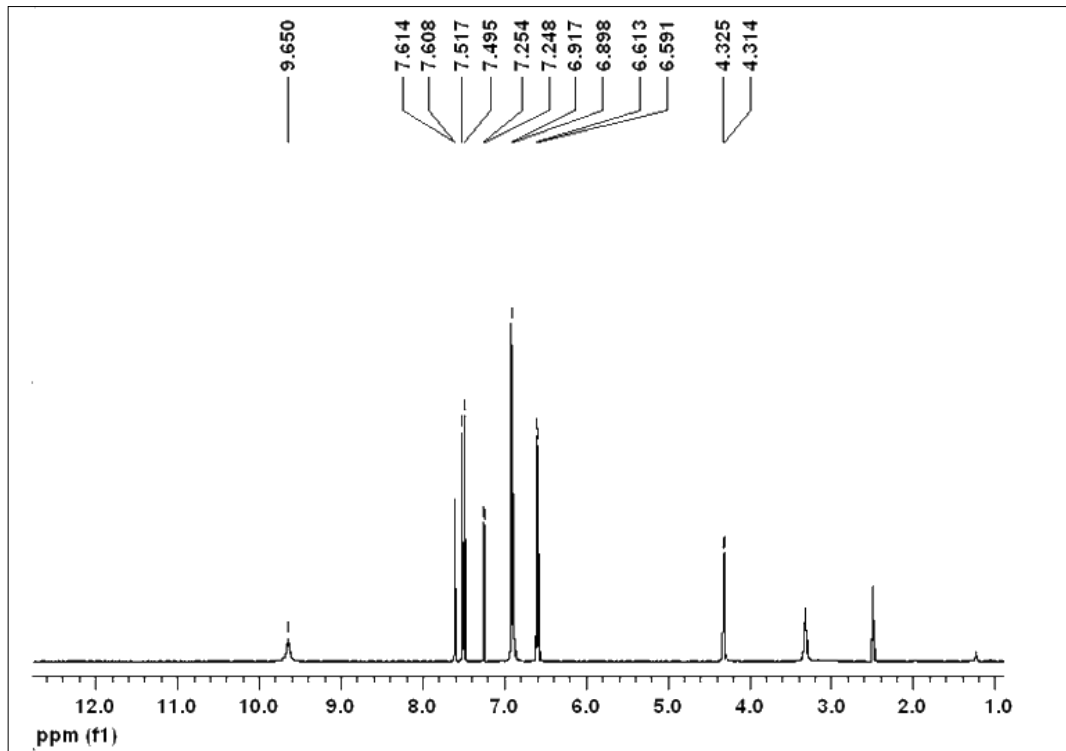
Ek Şekil 2.3. (H-1) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



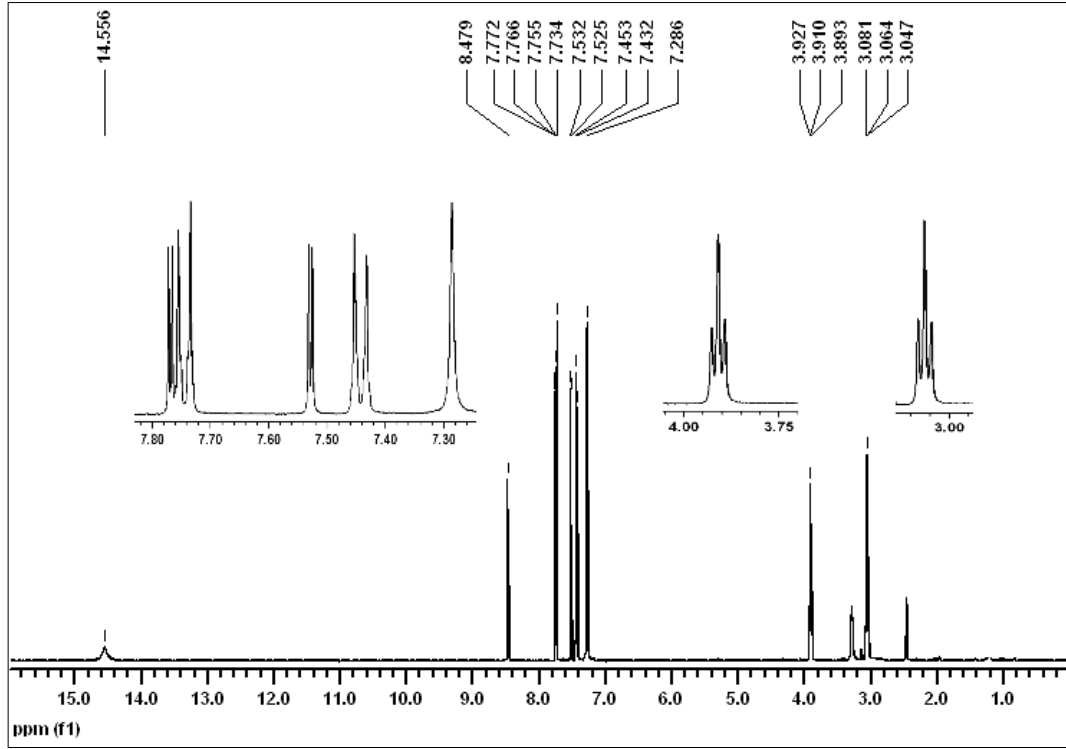
Ek Şekil 2.4. (H-1i) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



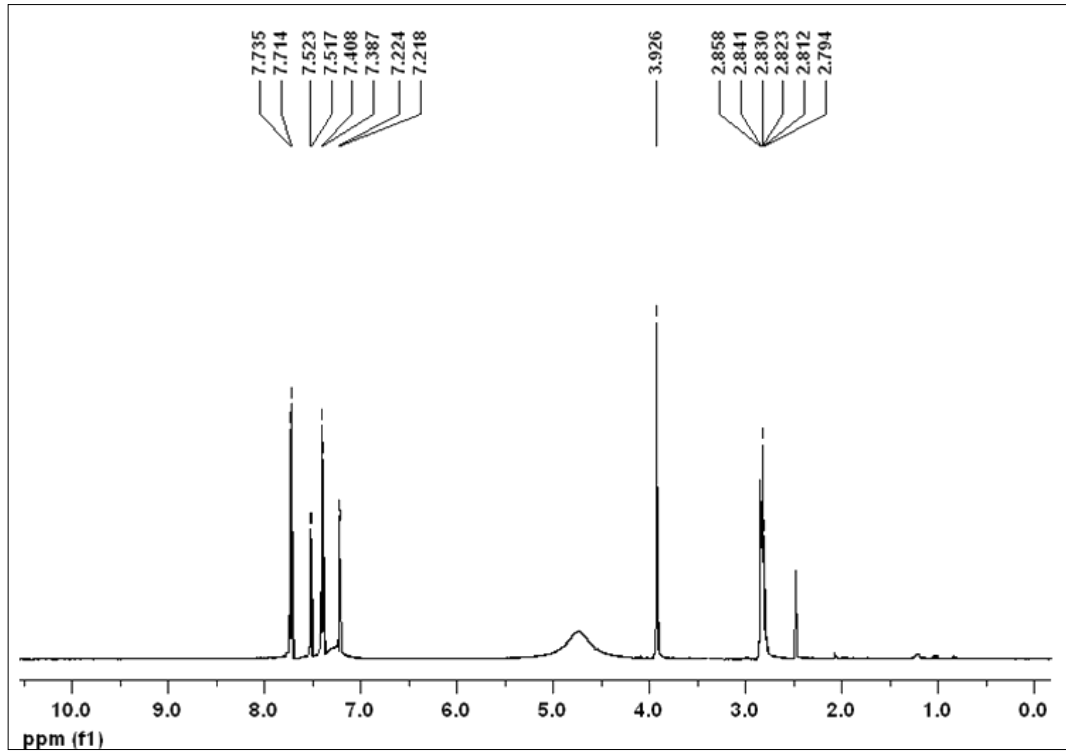
Ek Şekil 2.5. (S-2) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



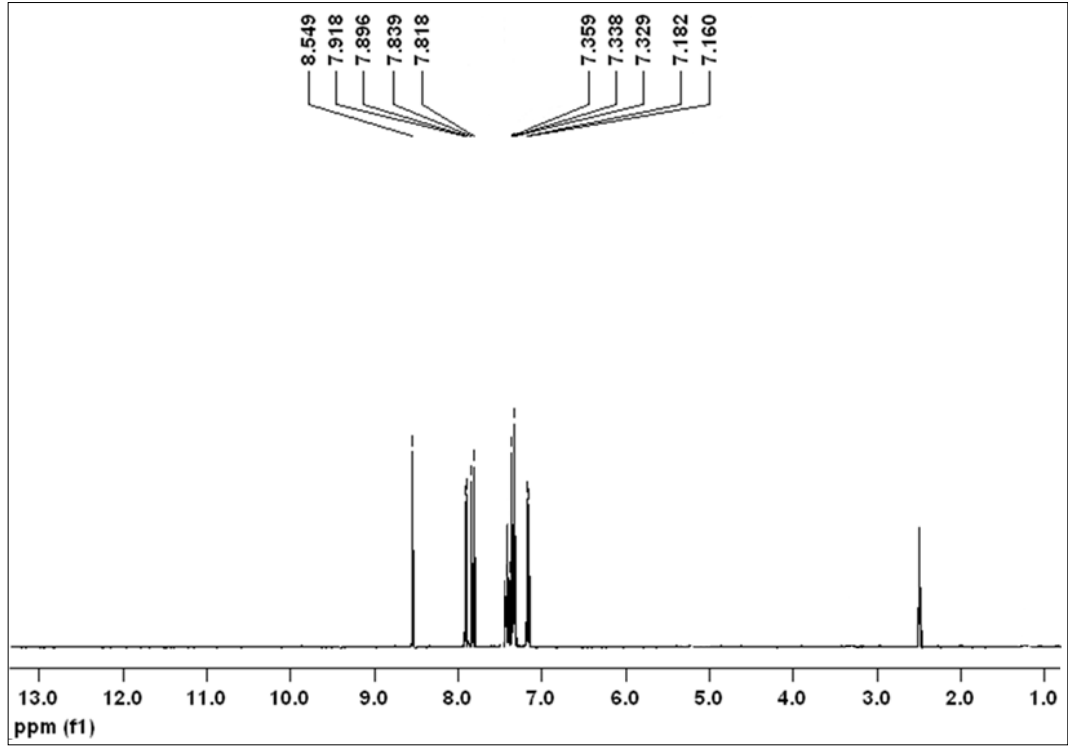
Ek Şekil 2.6. (S-2i) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



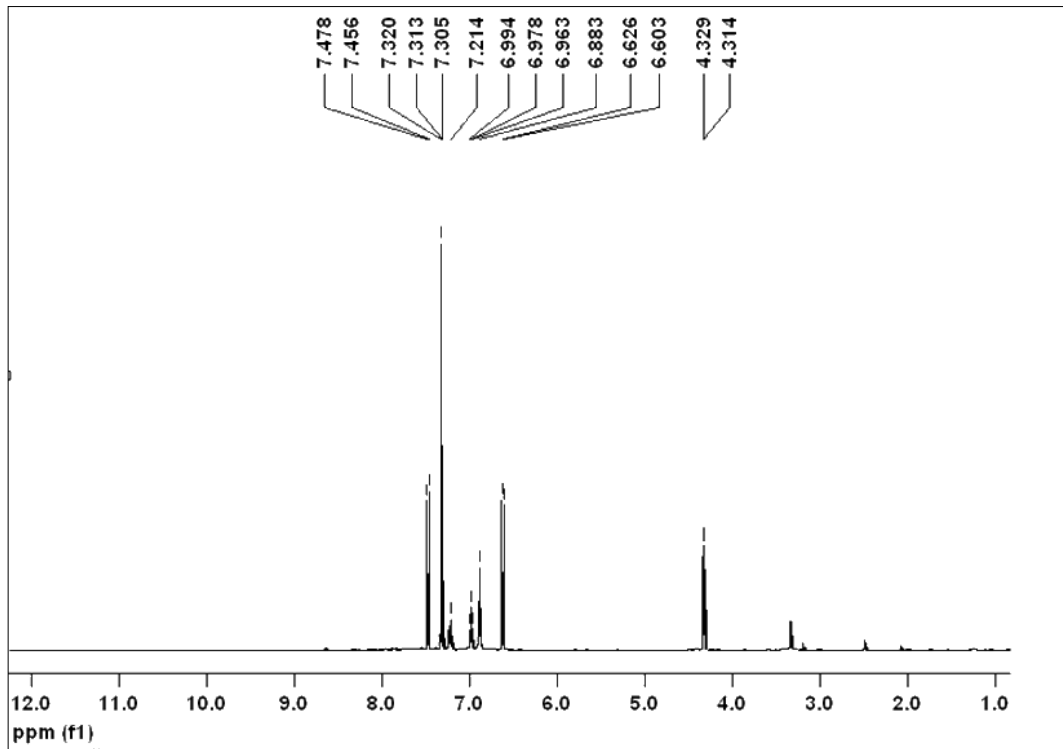
Ek Şekil 2.7.(H-2) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



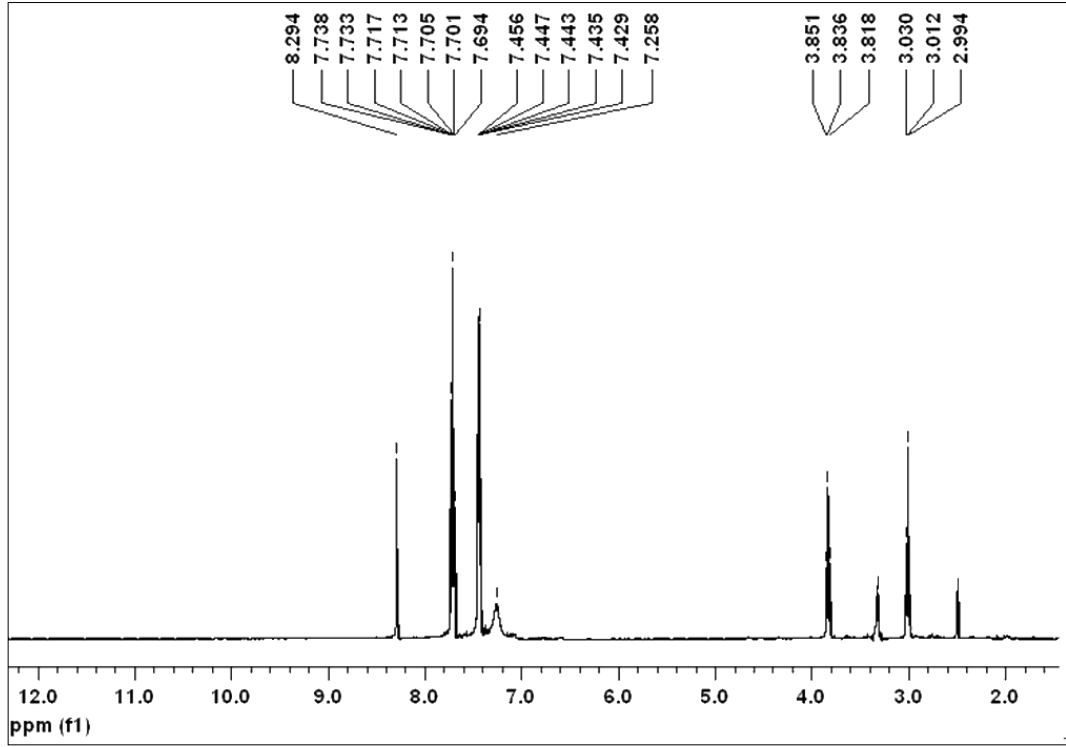
Ek Şekil 2.8. (H-2i) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



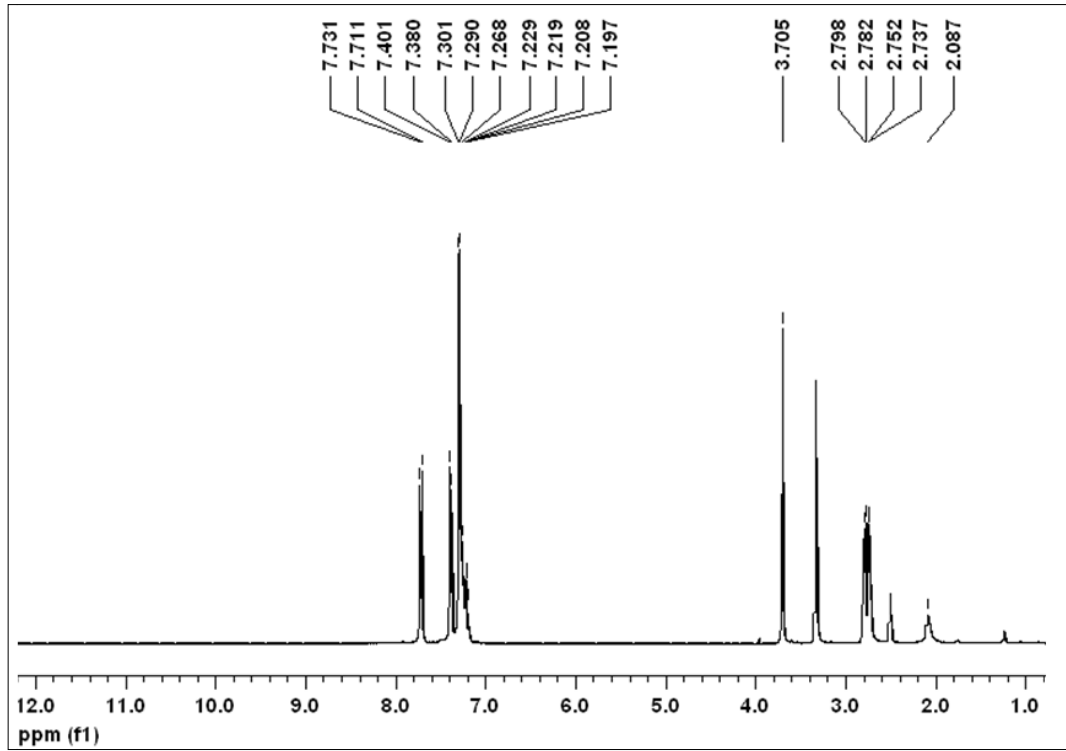
Ek Şekil 2.9. (S-3) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



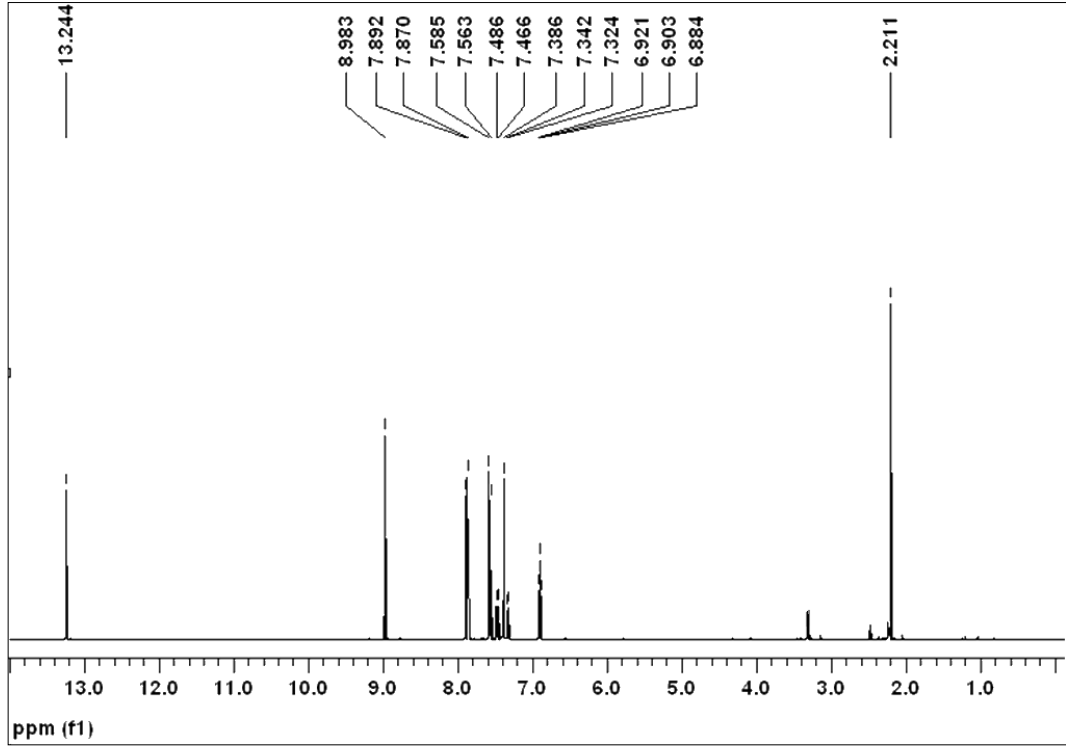
Ek Şekil 2.10. (S-3i) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



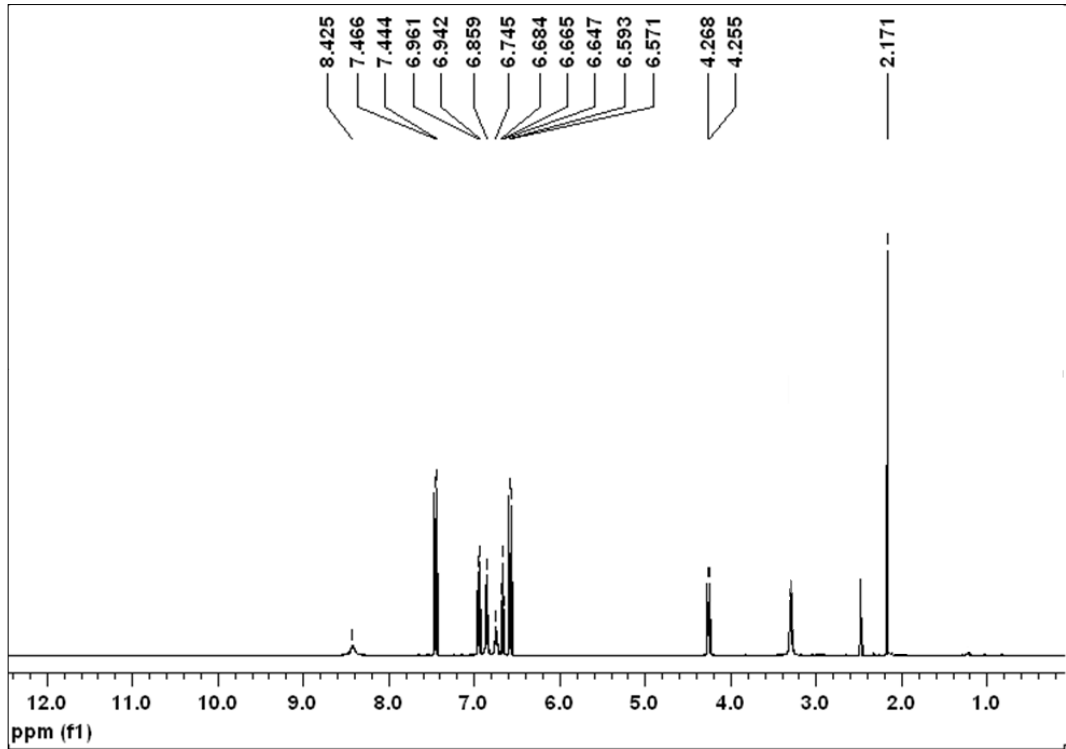
Ek Şekil 2.11. (H-3) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



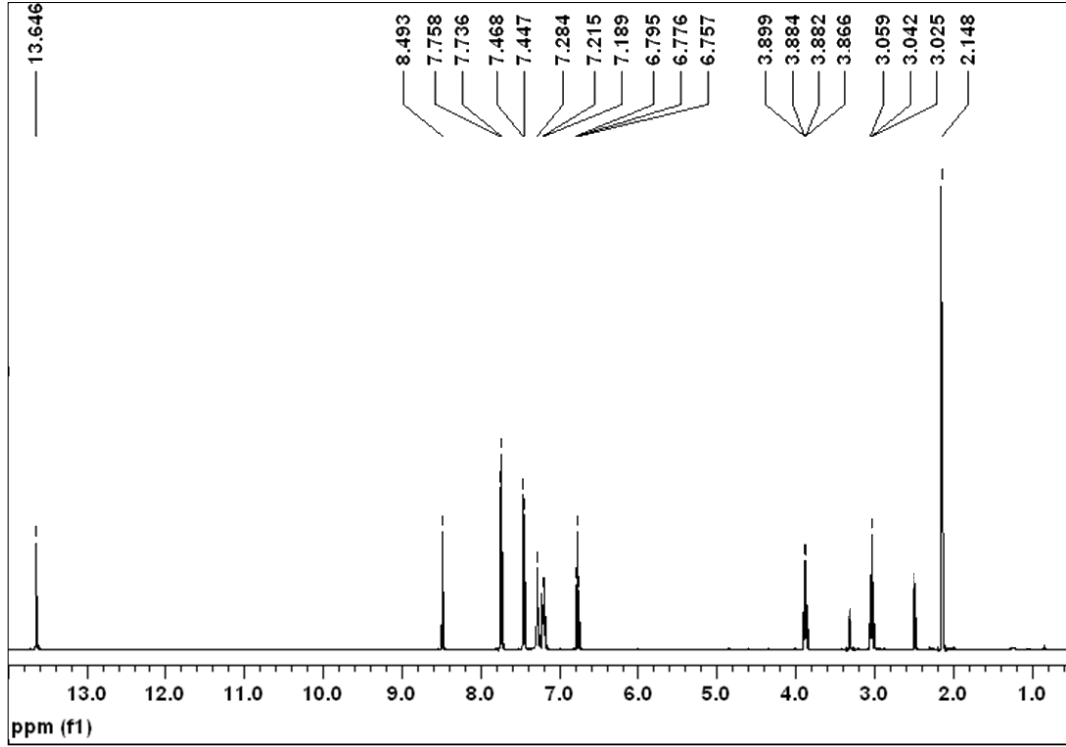
Ek Şekil 2.12. (H-3i) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



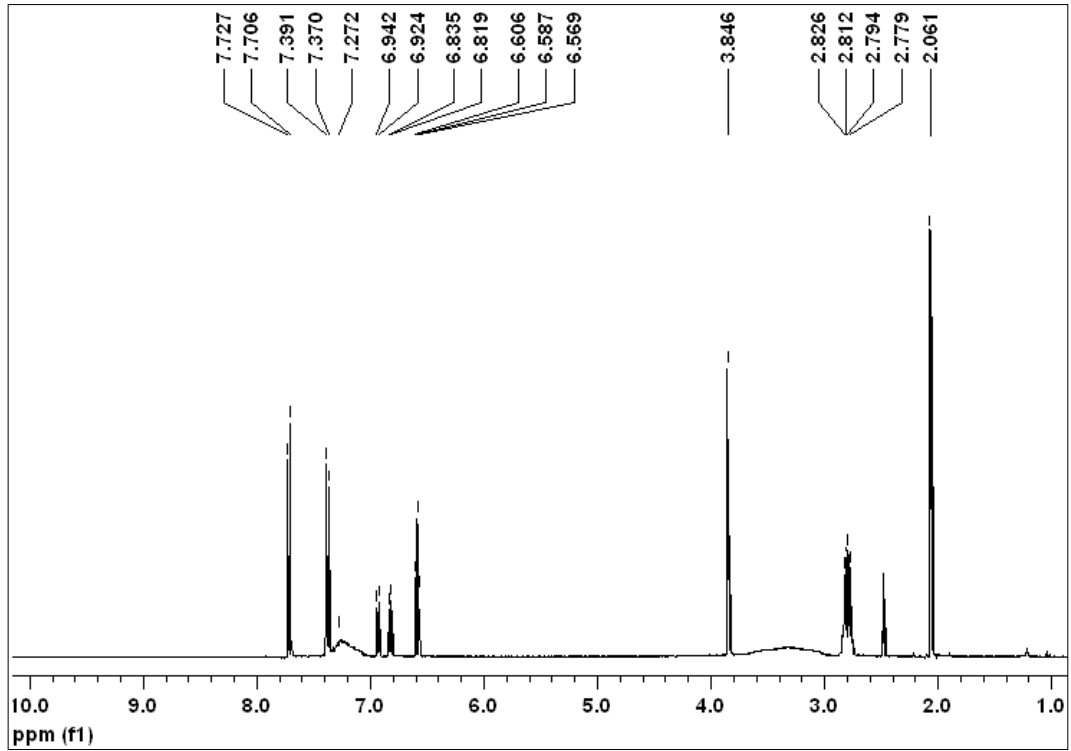
Ek Şekil 2.13. (S-4) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



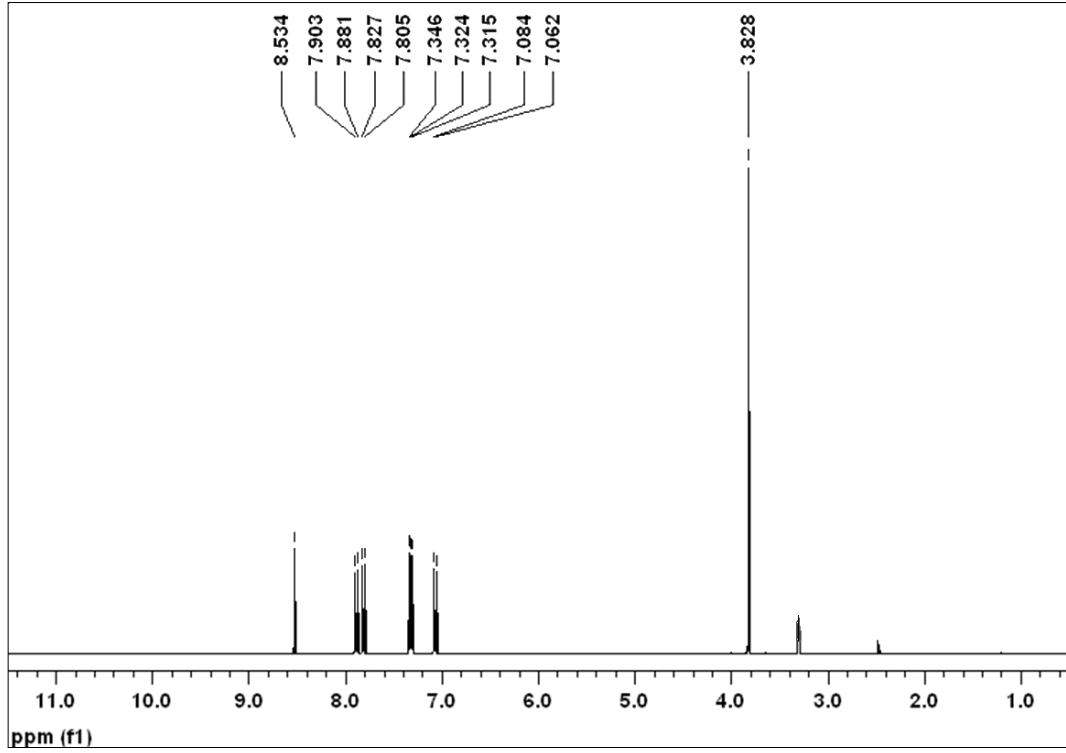
Ek Şekil 2.14. (S-4i) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



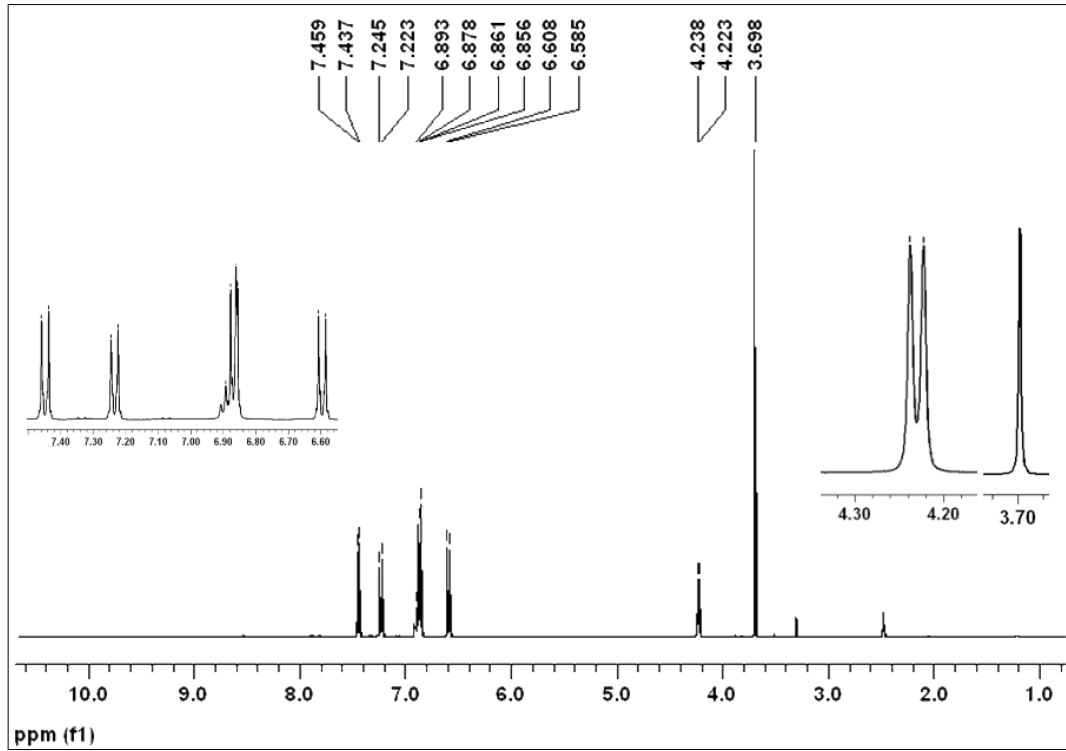
Ek Şekil 2.15. (H-4) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



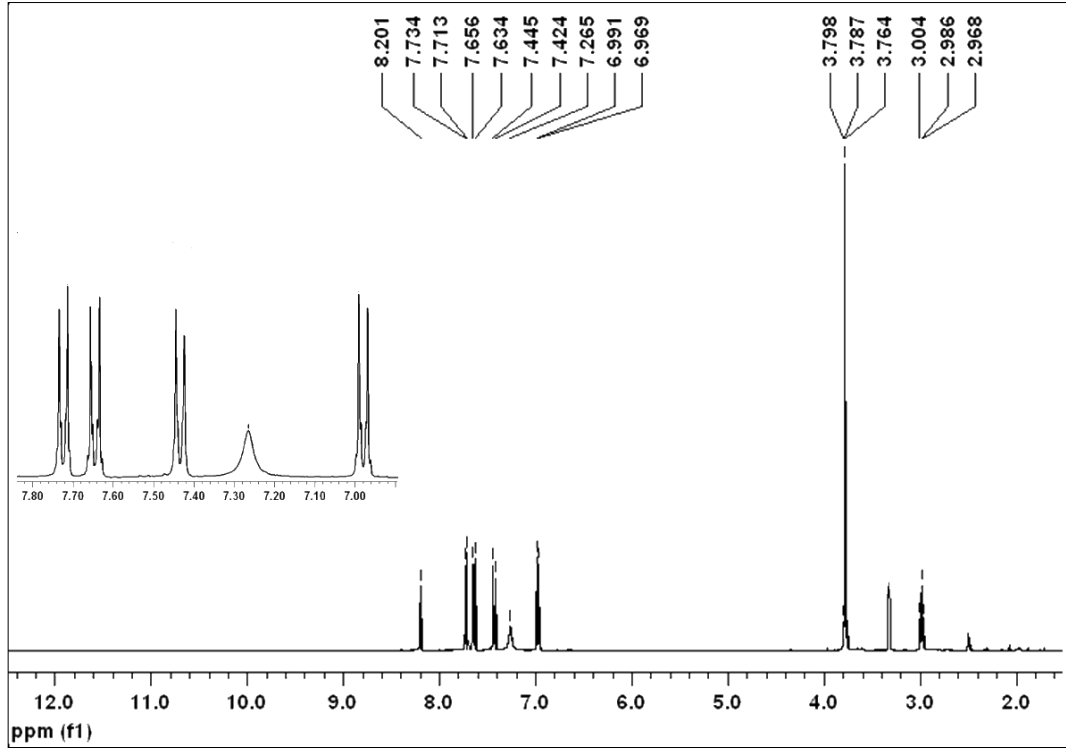
Ek Şekil 2.16. (H-4i) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



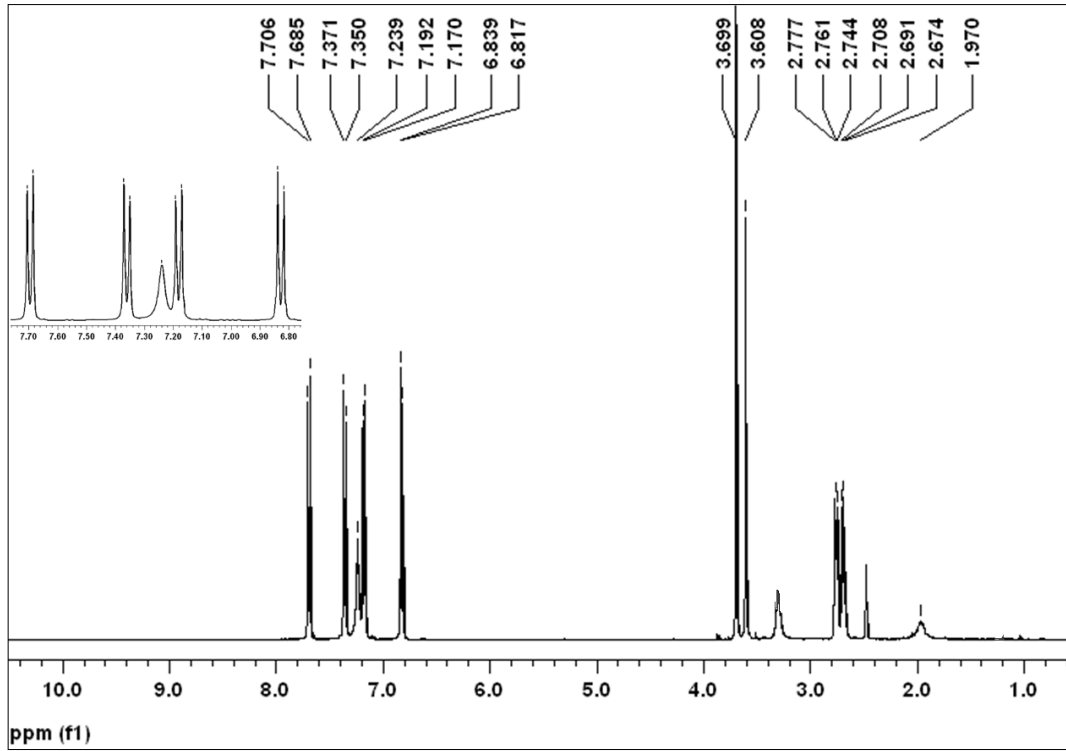
Ek Şekil 2.17. (S-5) nolu bileşimin ^1H NMR spektrumu



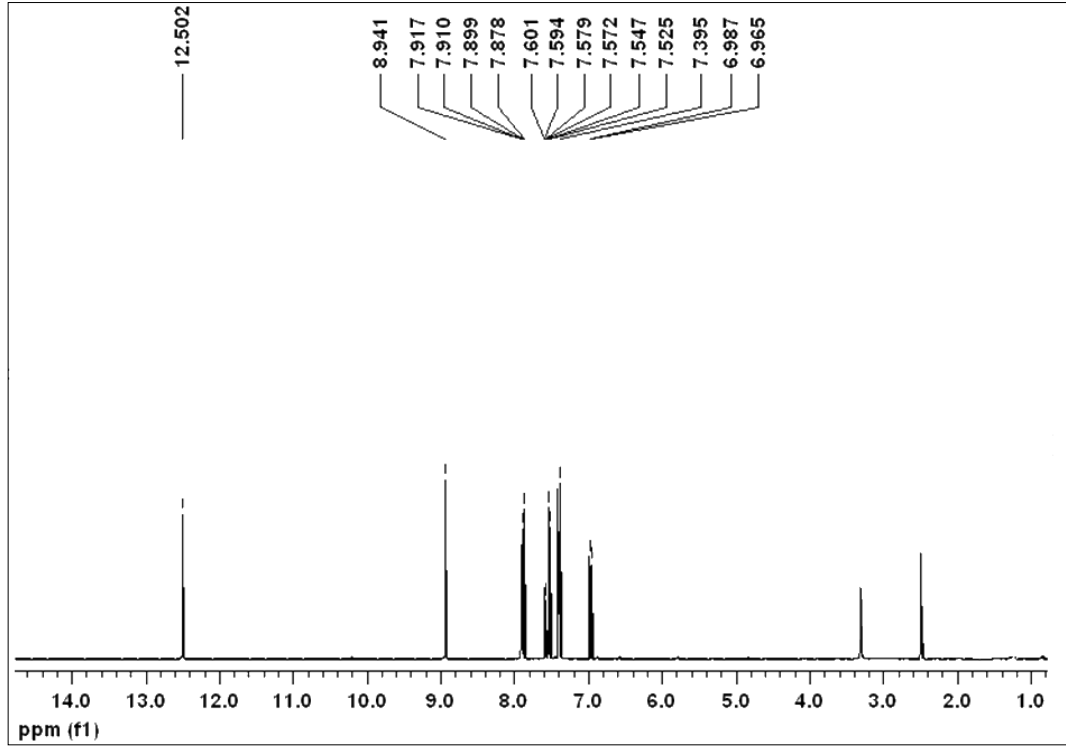
Ek Şekil 2.18. (S-5i) nolu bileşimin ^1H NMR spektrumu



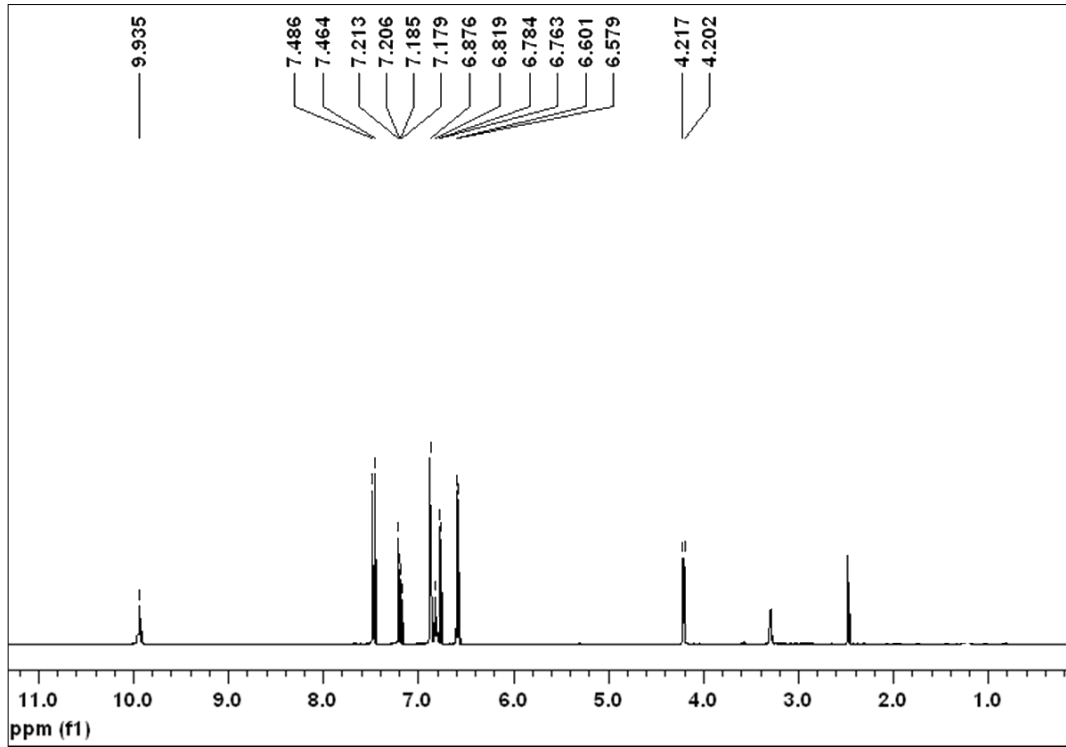
Ek Şekil 2.19. (H-5) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



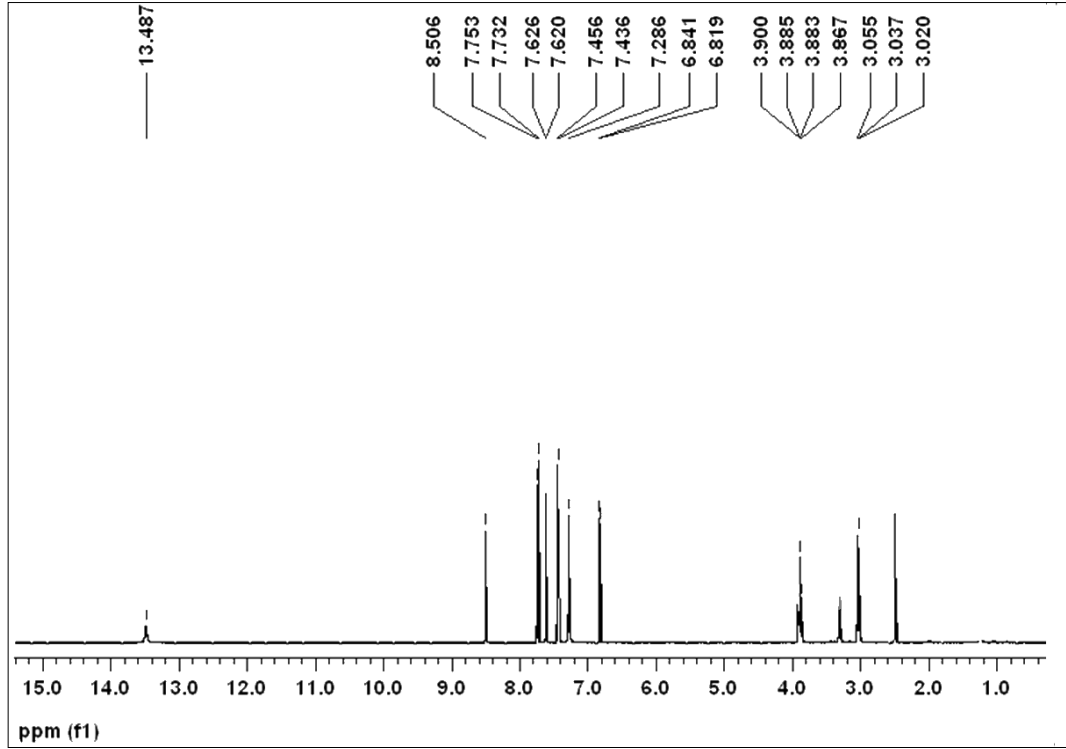
Ek Şekil 2.20. (H-5i) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



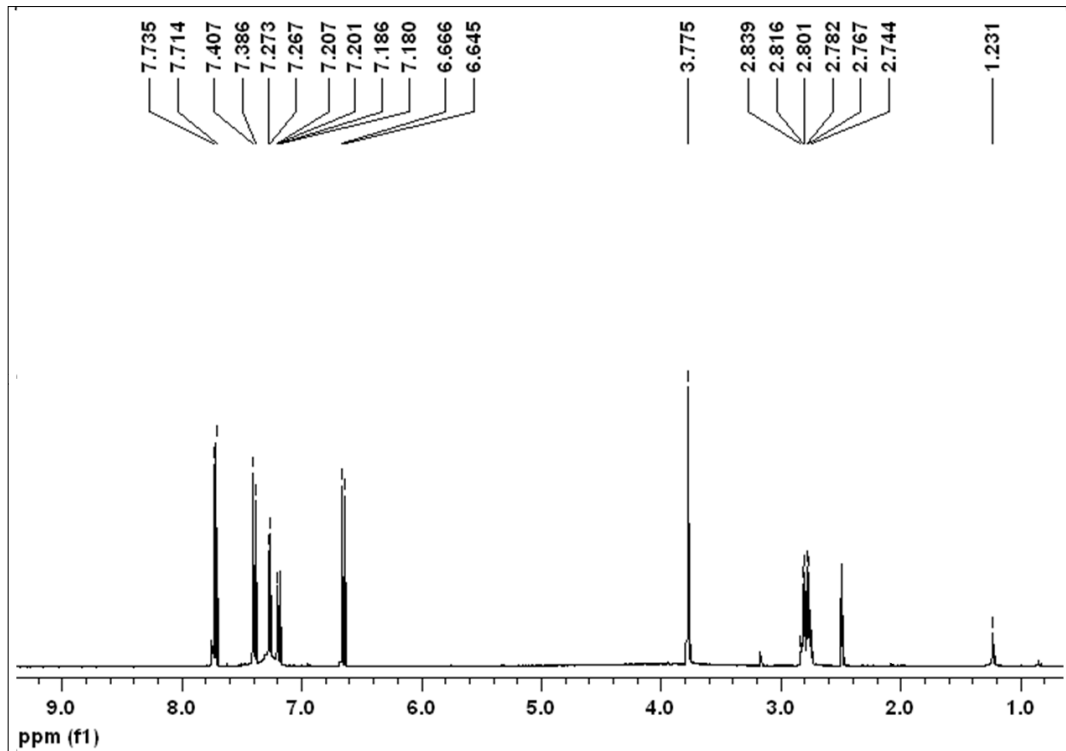
Ek Şekil 2.21. (S-6) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



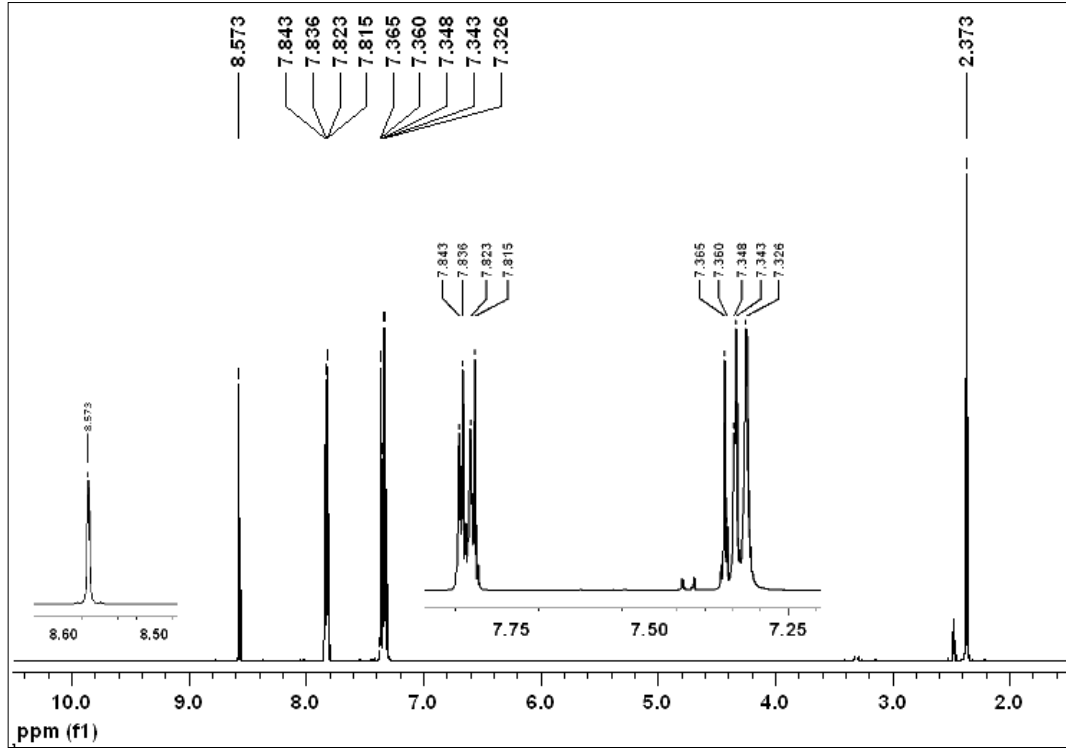
Ek Şekil 2.22. (S-6i) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



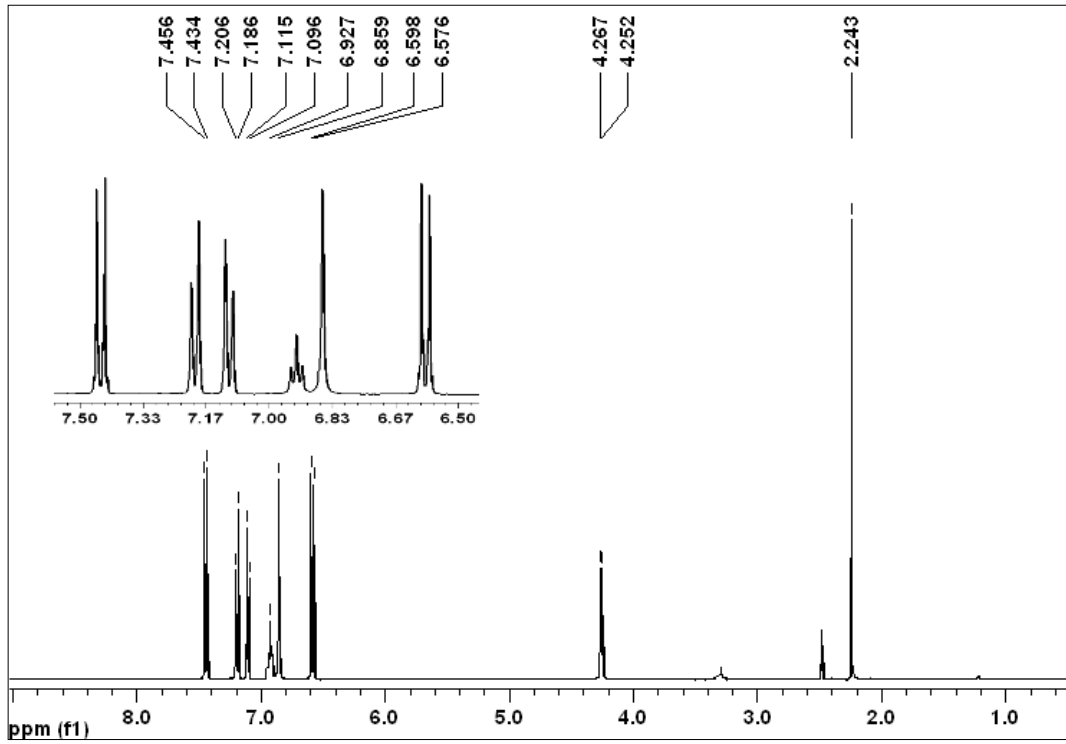
Ek Şekil 2.23. (H-6) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



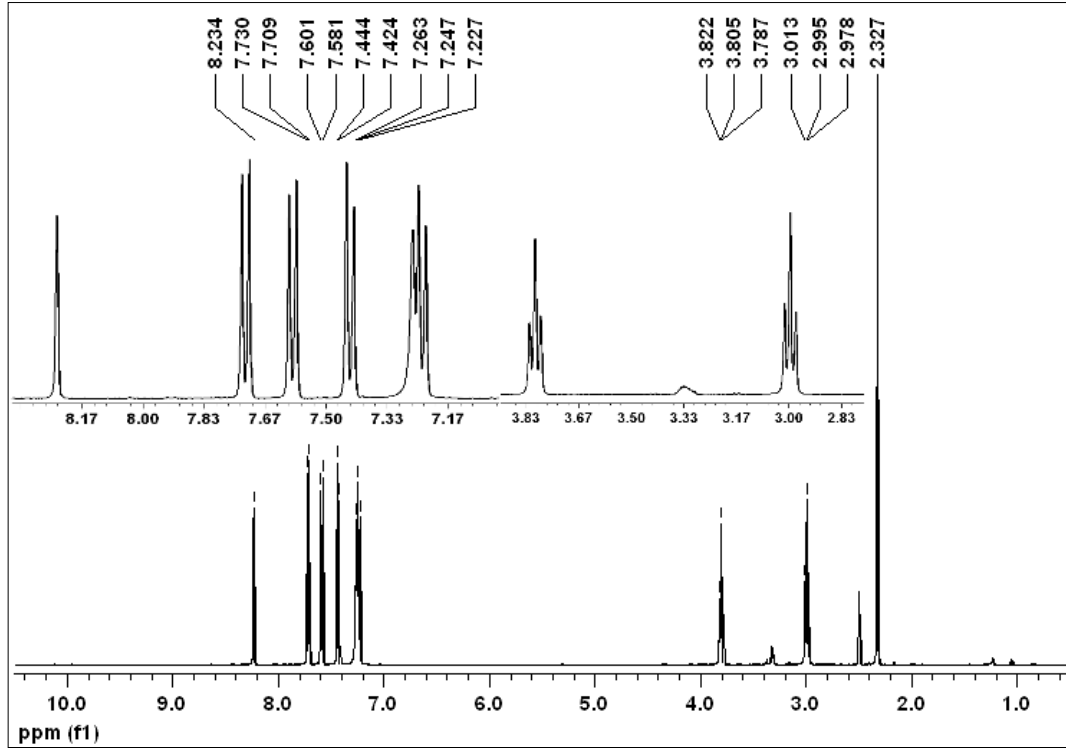
Ek Şekil 2.24. (H-6i) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



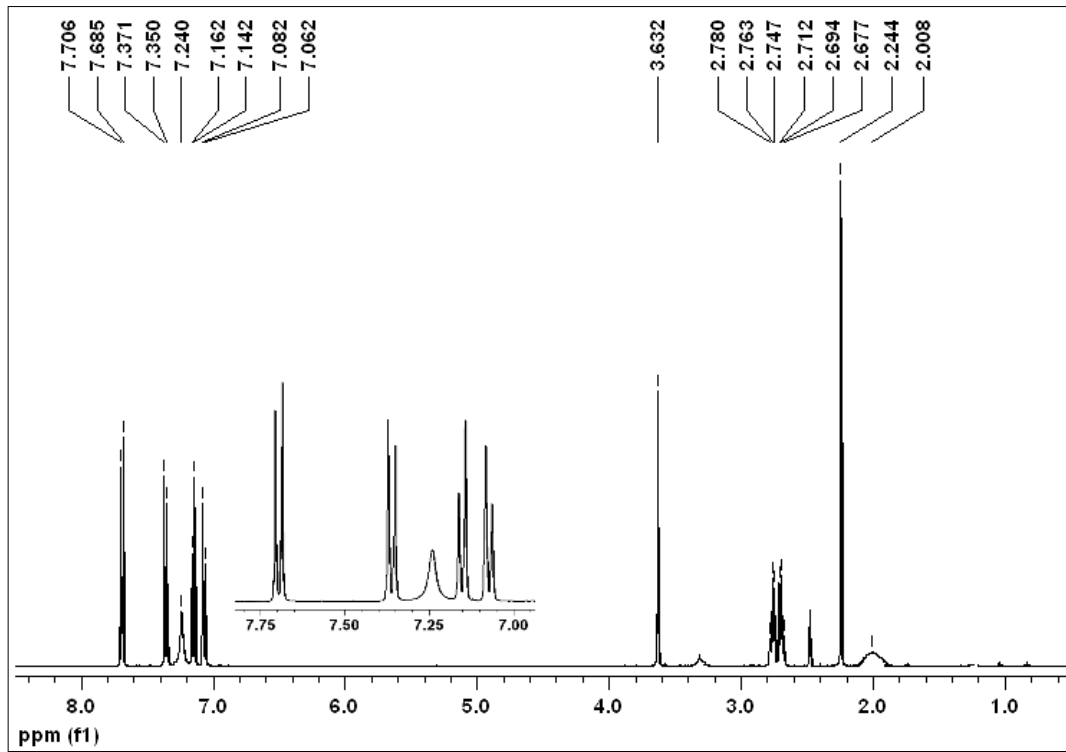
Ek Şekil 2.25. (S-7) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



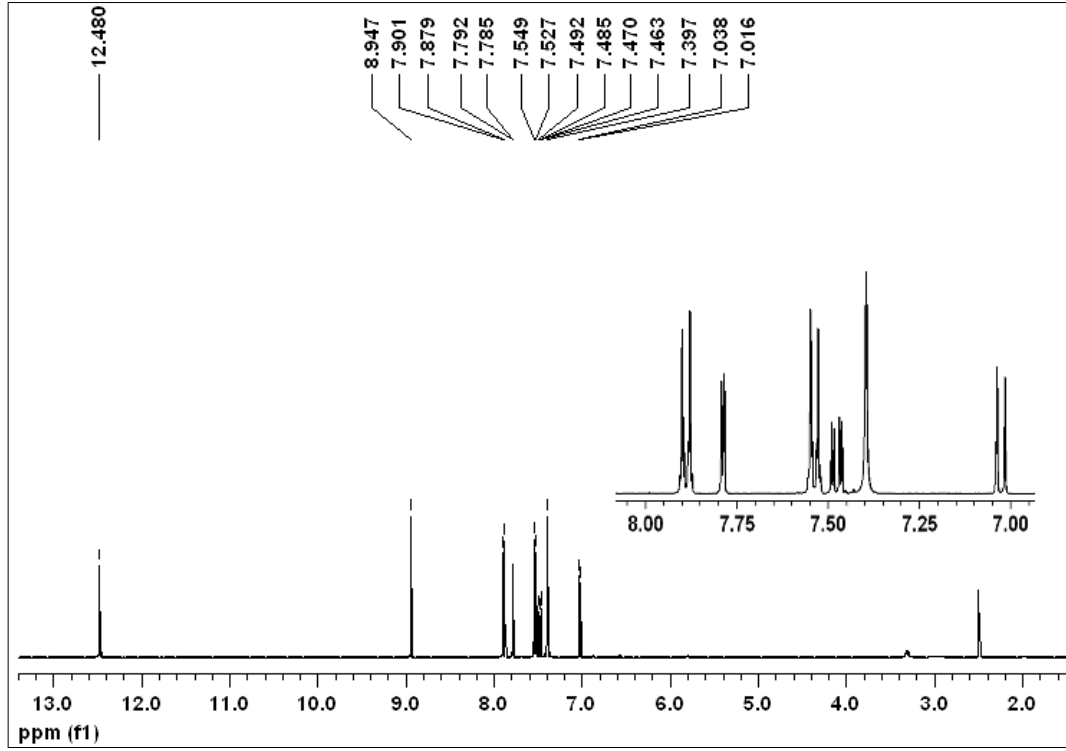
Ek Şekil 2.26. (S-7i) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



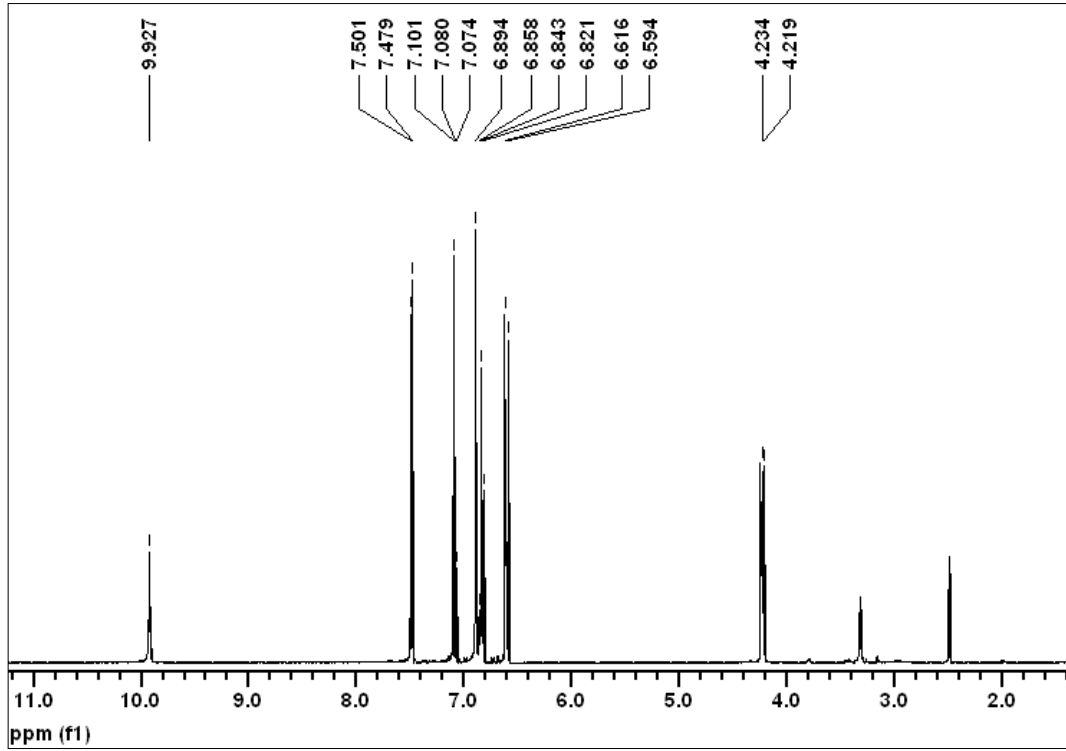
Ek Şekil 2.27. (H-7) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



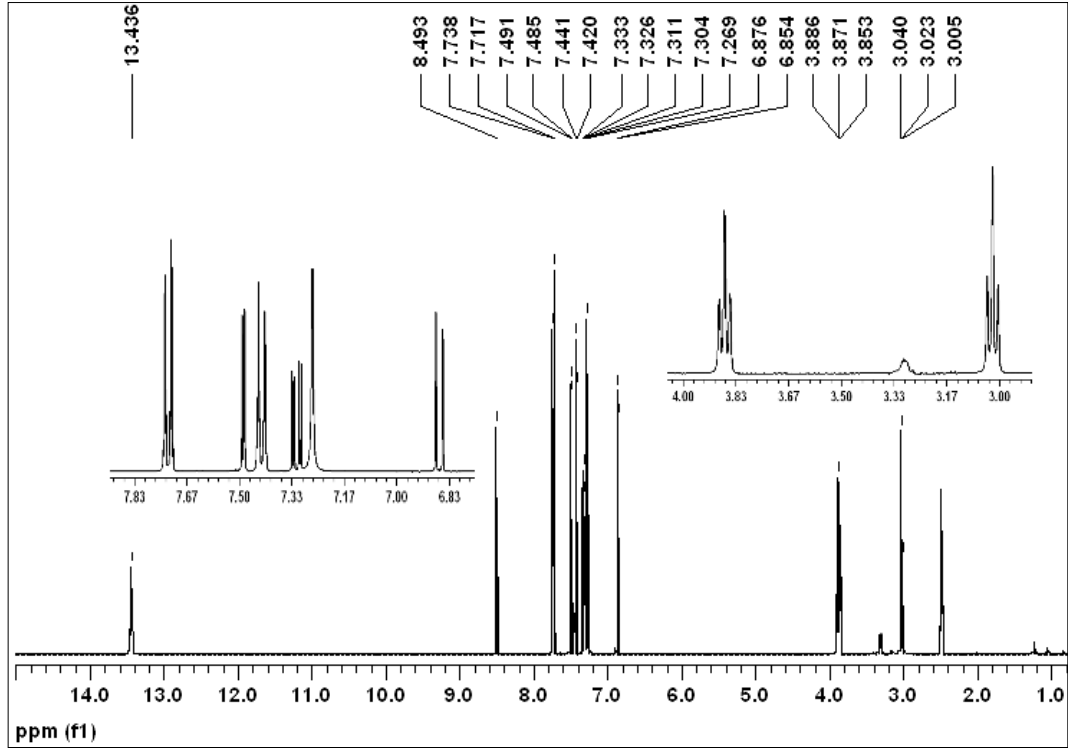
Ek Şekil 2.28. (H-7i) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



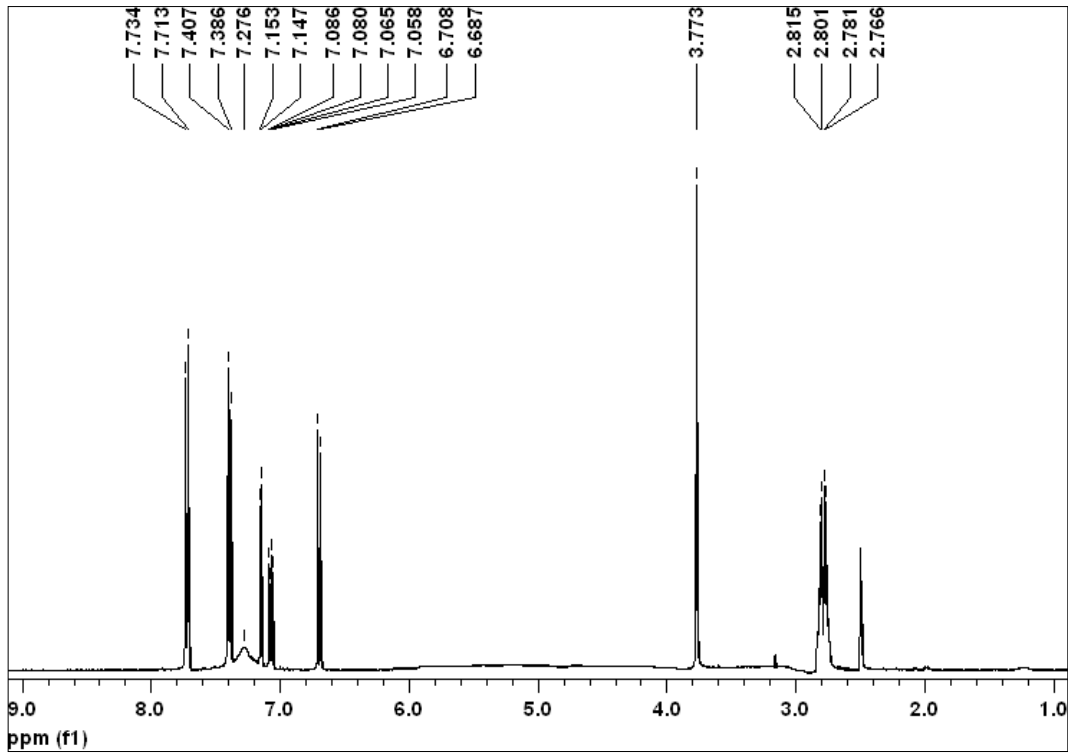
Ek Şekil 2.29. (S-8) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



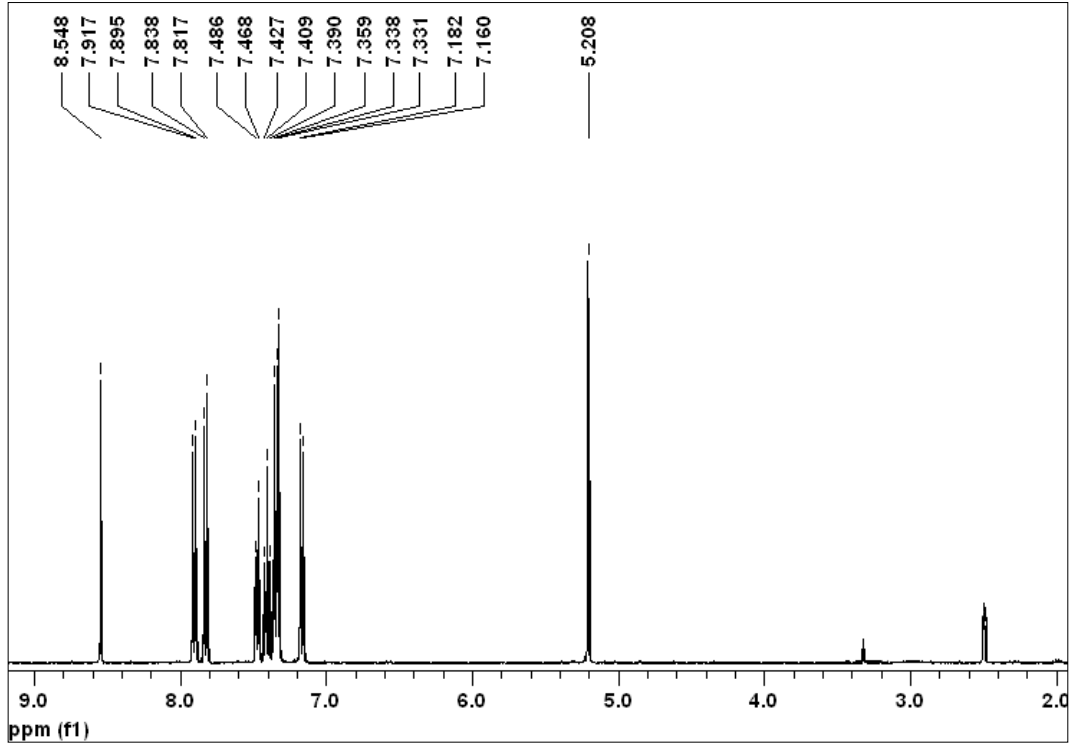
Ek Şekil 2.30. (S-8i) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



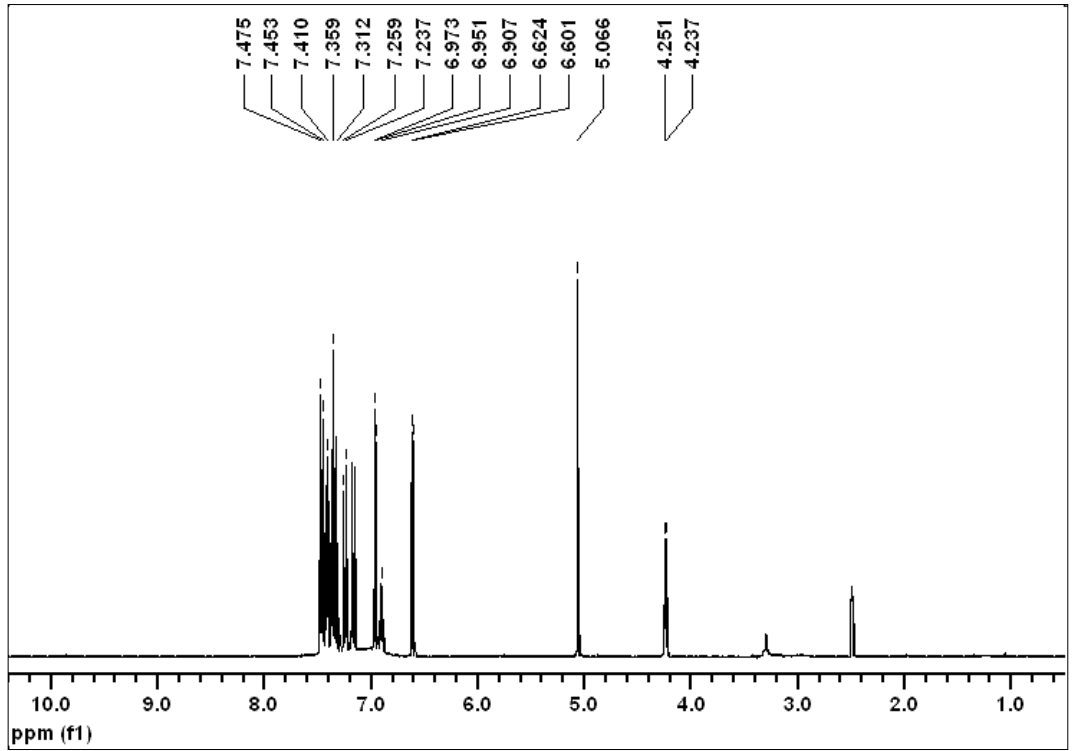
Ek Şekil 2.31. (H-8) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



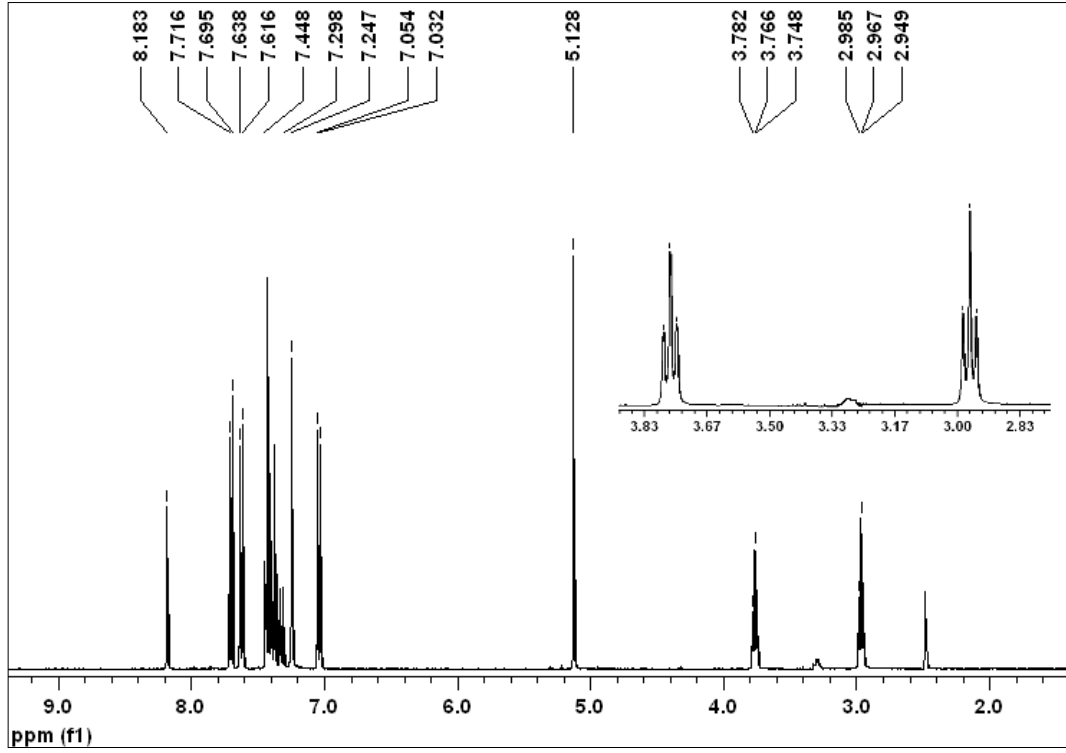
Ek Şekil 2.32. (H-8i) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



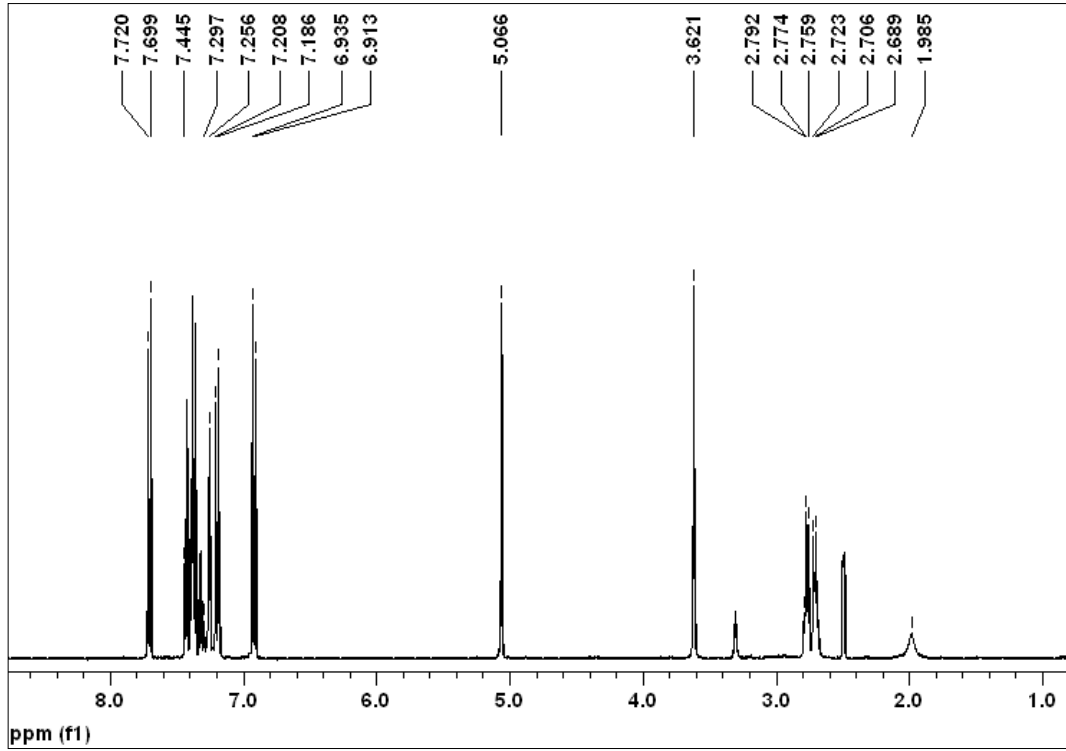
Ek Şekil 2.33. (S-9) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



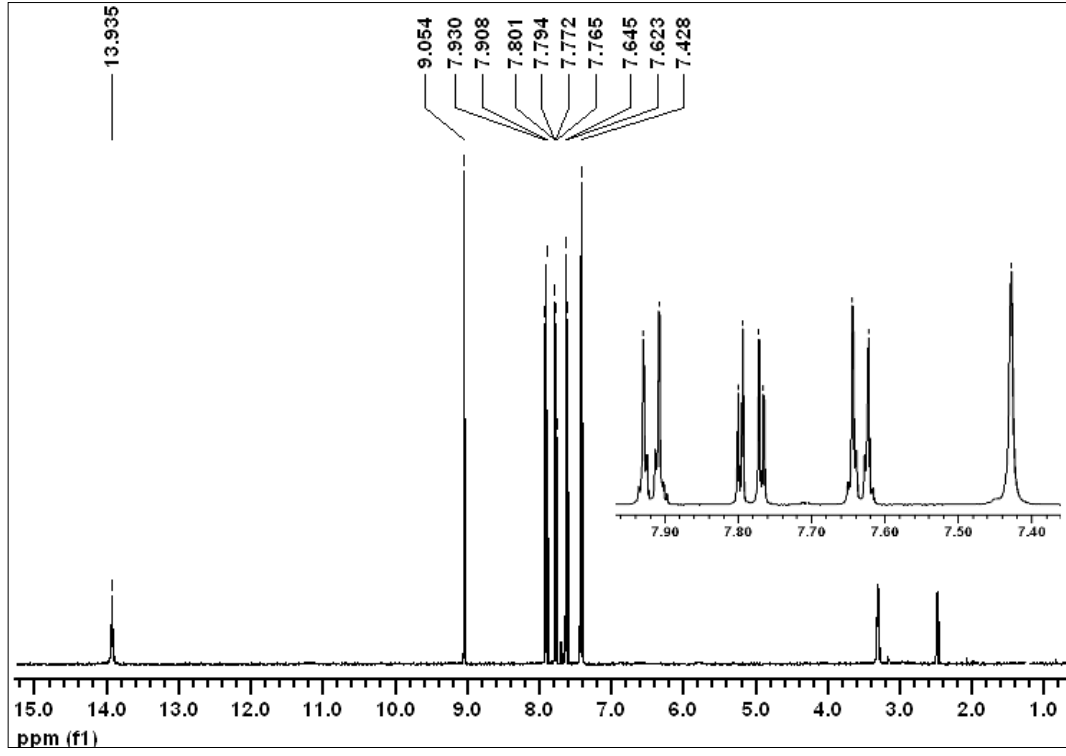
Ek Şekil 2.34. (S-9i) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



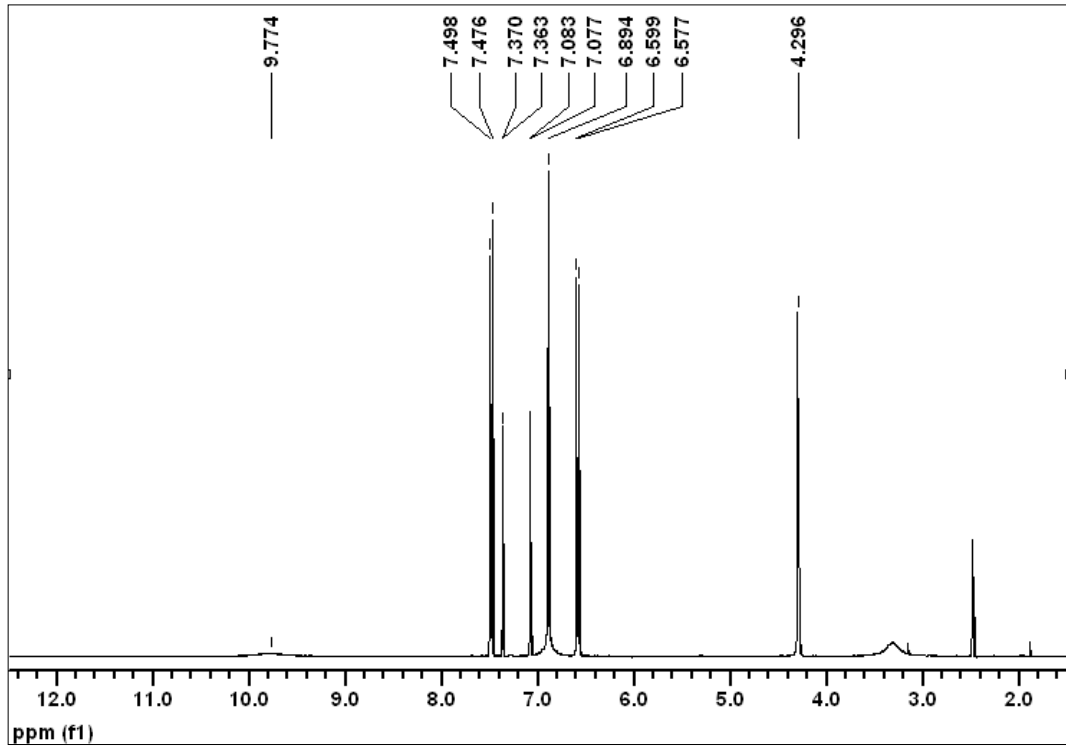
Ek Şekil 2.35. (H-9) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



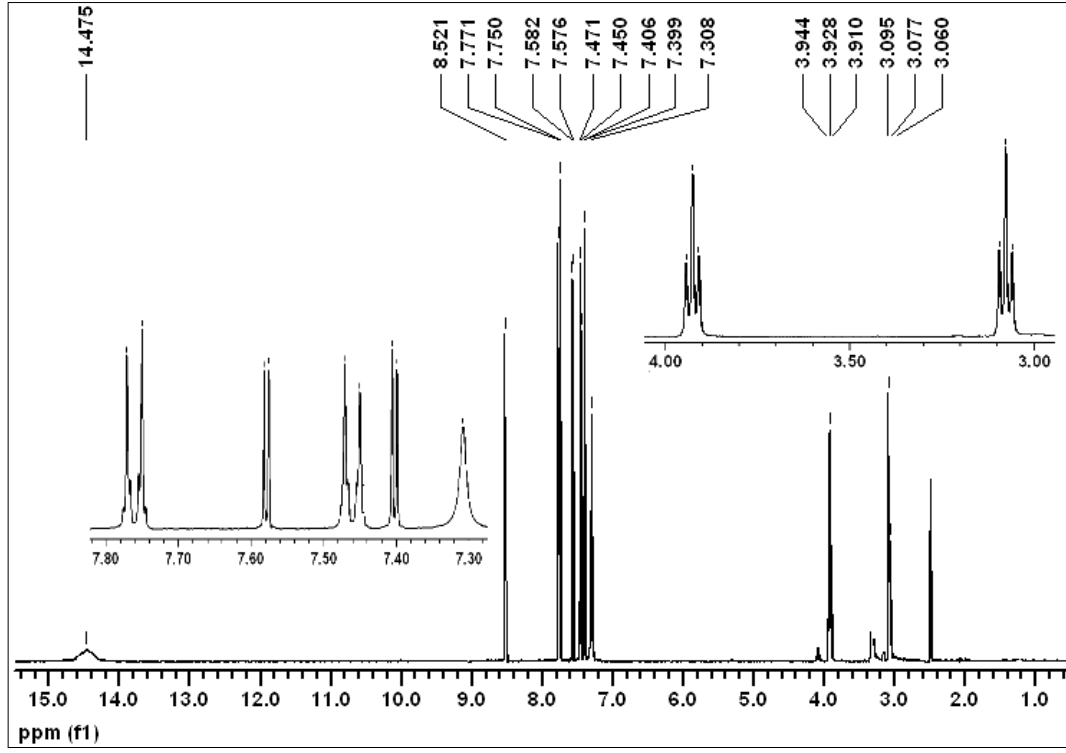
Ek Şekil 2.36. (H-9i) nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



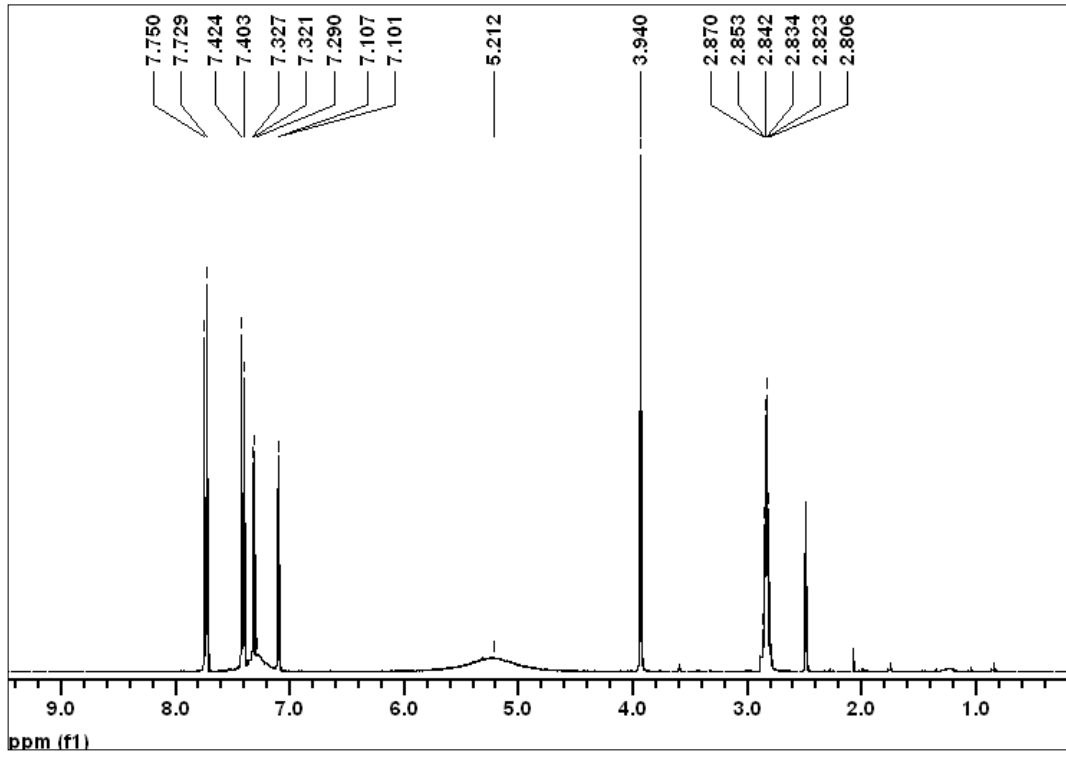
Ek Şekil 2.37. (S-10) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



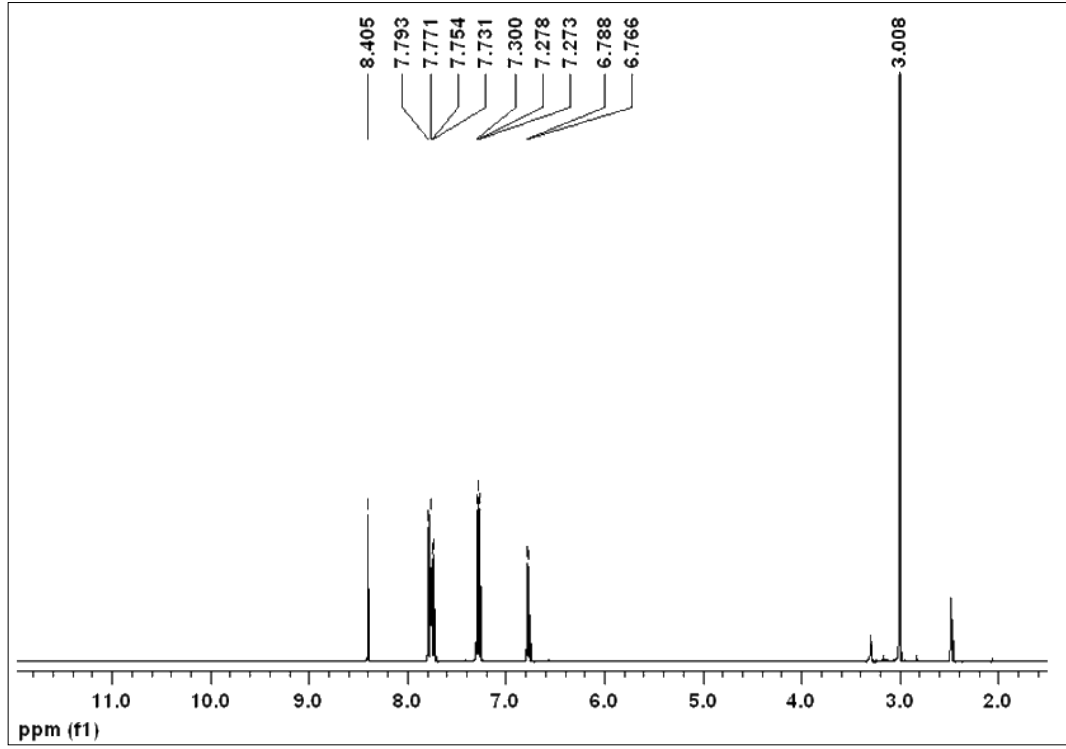
Ek Şekil 2.38. (S-10i) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



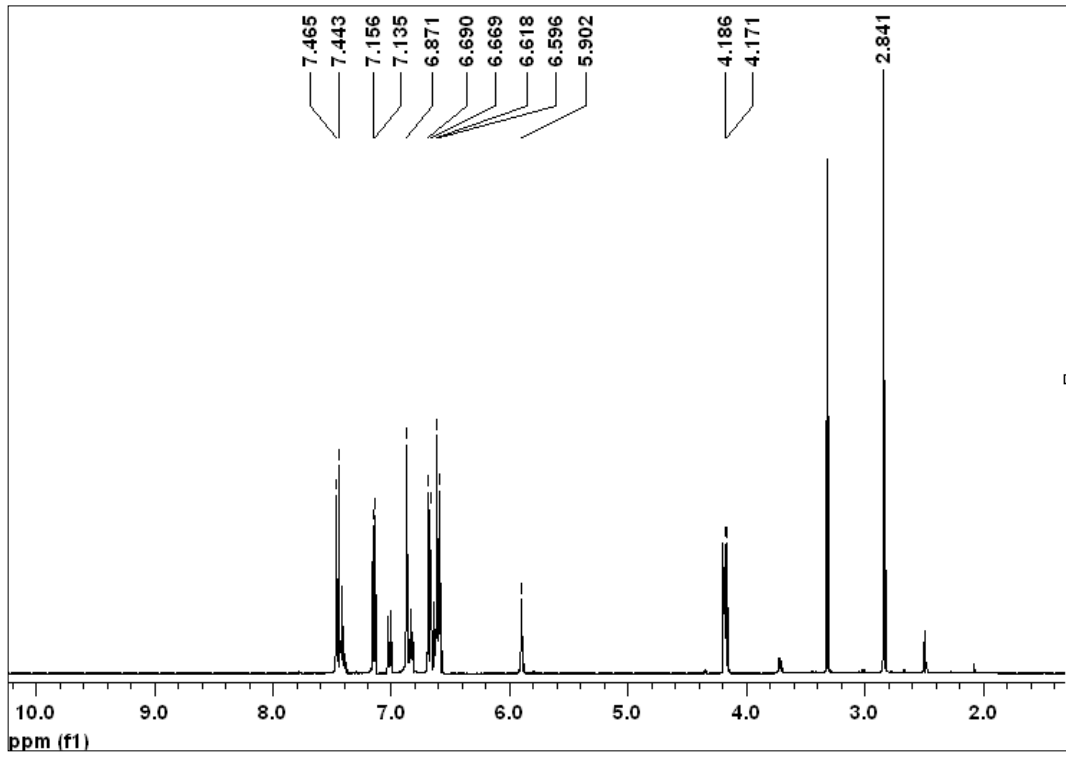
Ek Şekil 2.39. (H-10) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



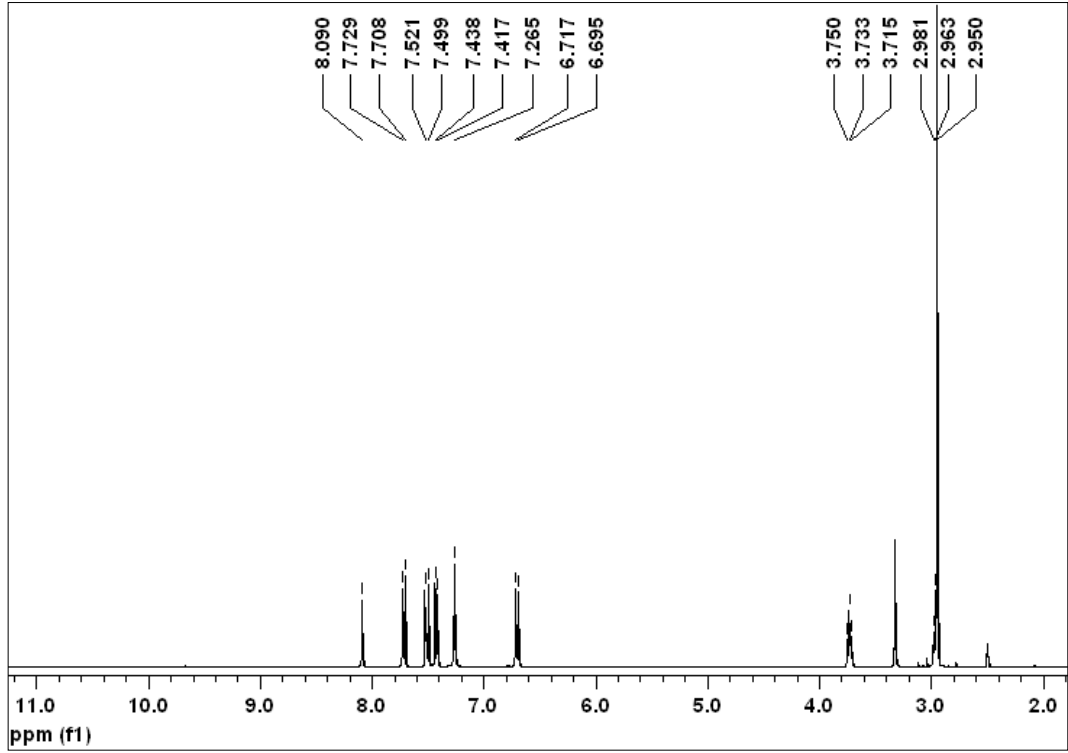
Ek Şekil 2.40. (H-10i) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



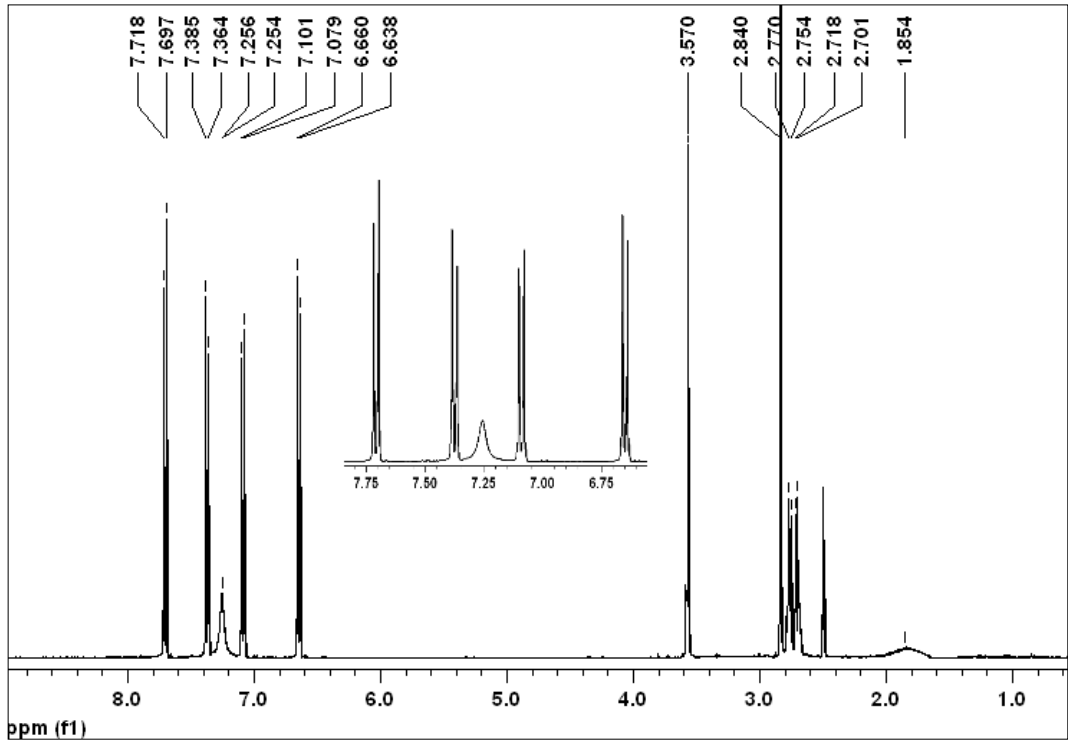
Ek Şekil 2.41. (S-11) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu



Ek Şekil 2.42. (S-11i) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu

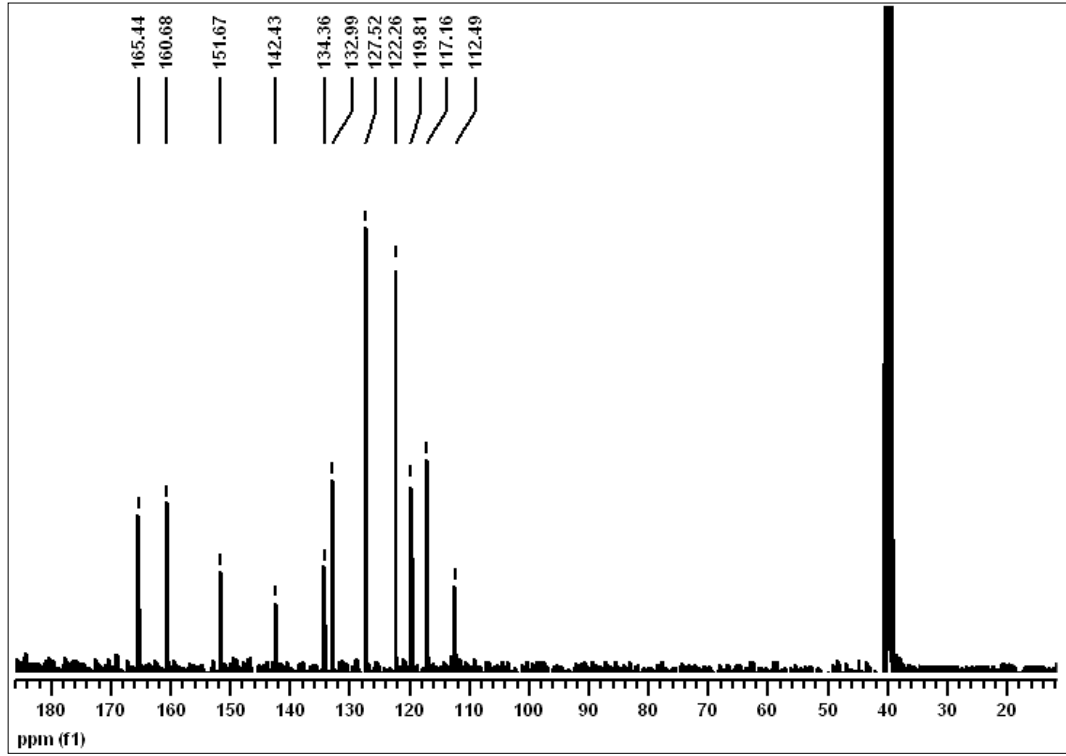


Ek Şekil 2.43. (H-11) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu

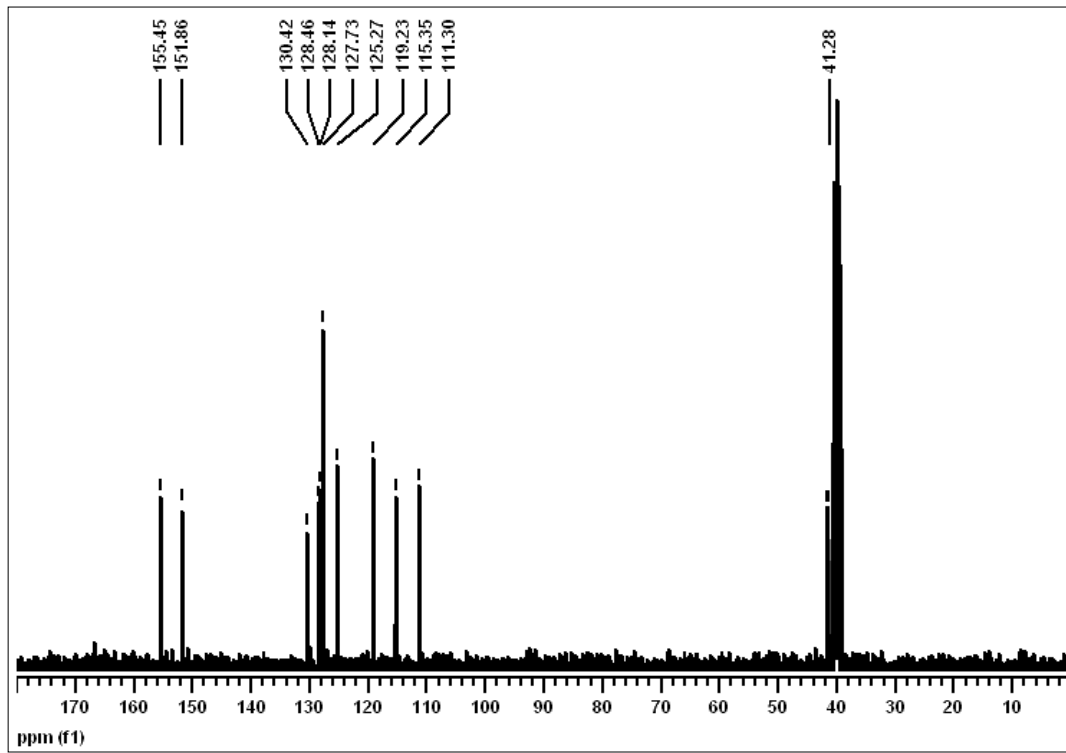


Ek Şekil 2.44. (H-11i) nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumu

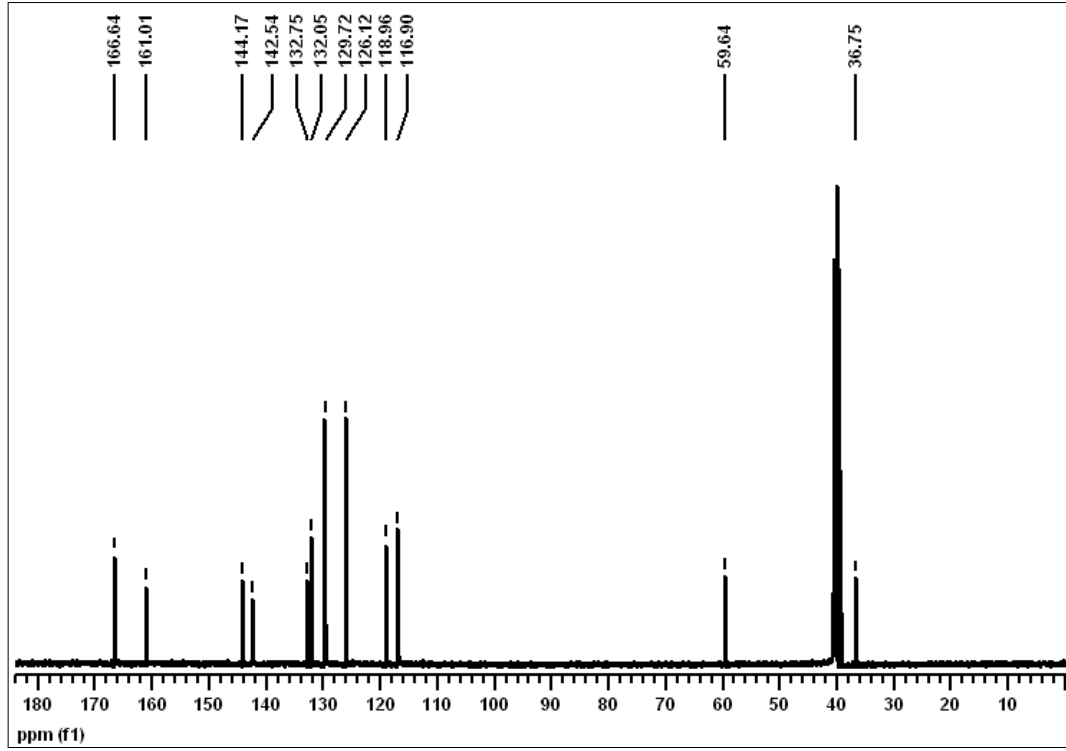
EK 3 Sentezlenen Bileşiklerin ^{13}C NMR Spektrumları



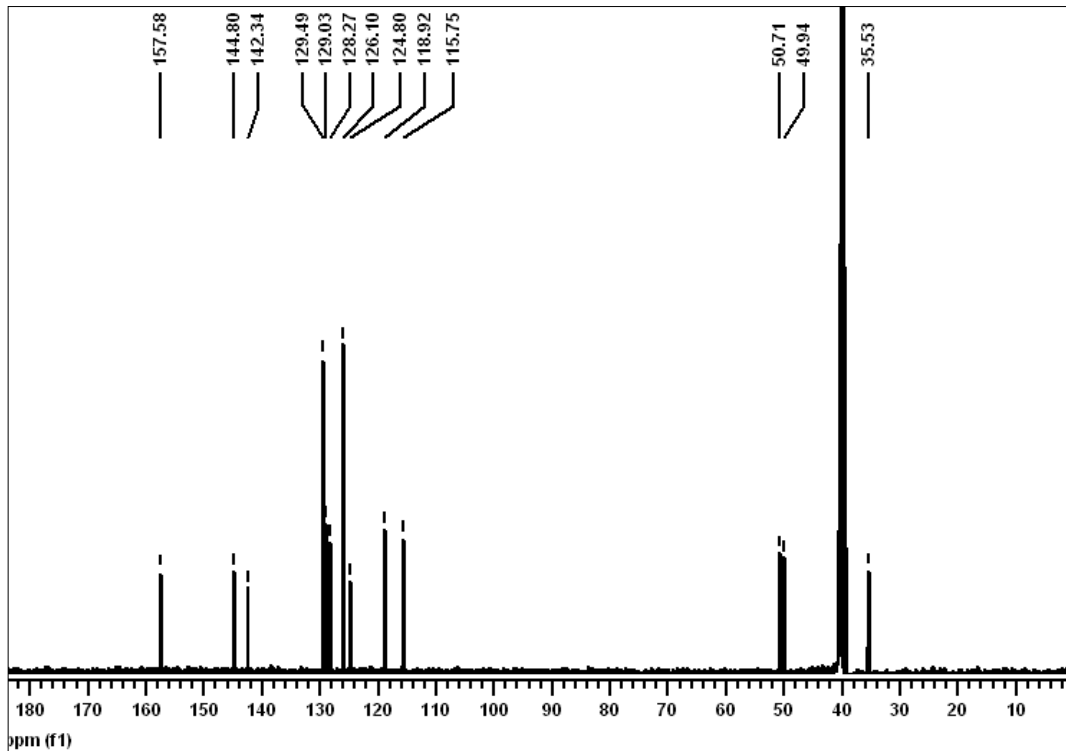
Ek Şekil 3.1. (S-1) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



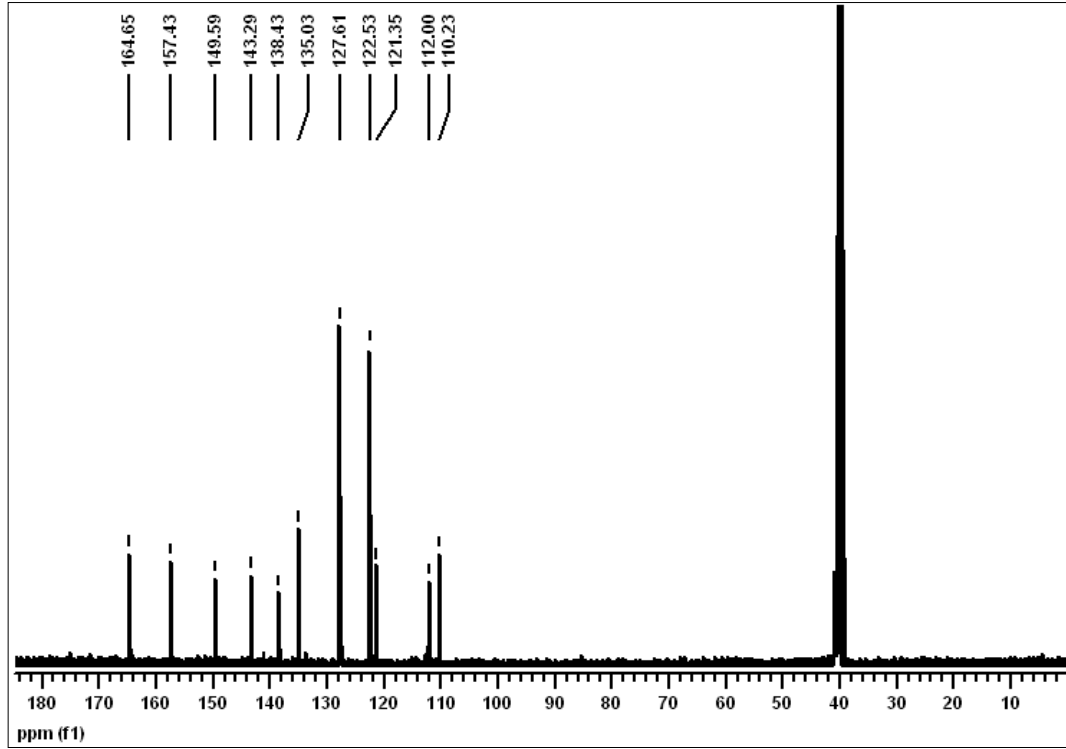
Ek Şekil 3.2. (S-1i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



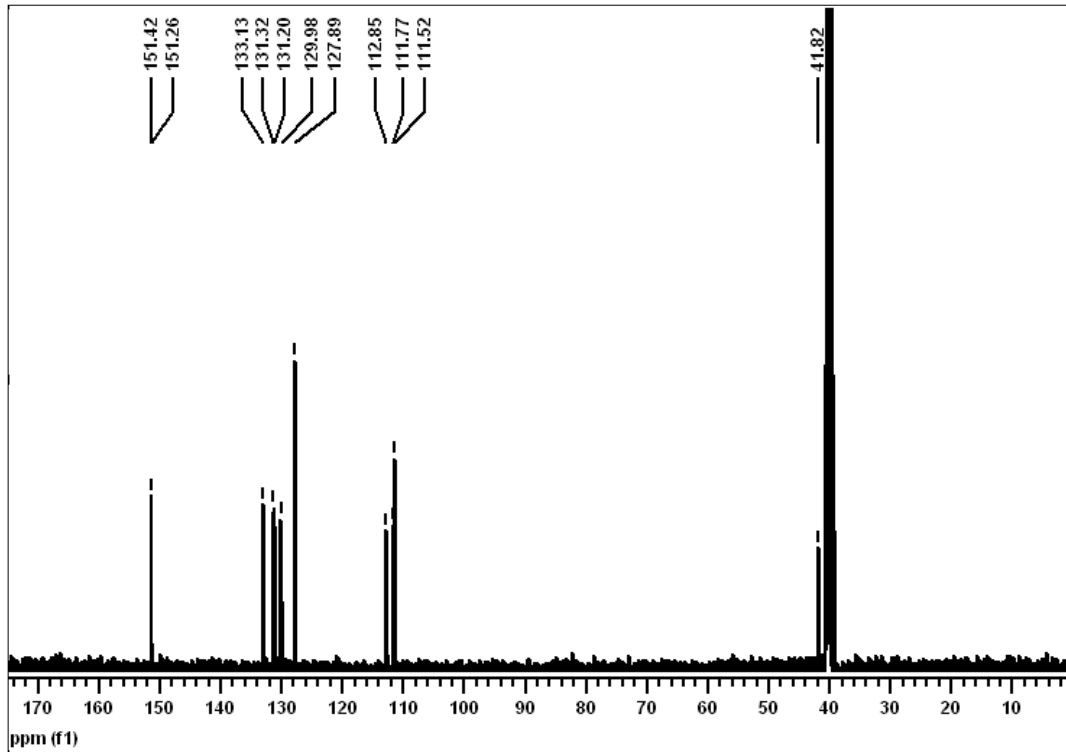
Ek Şekil 3.3. (H-1) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



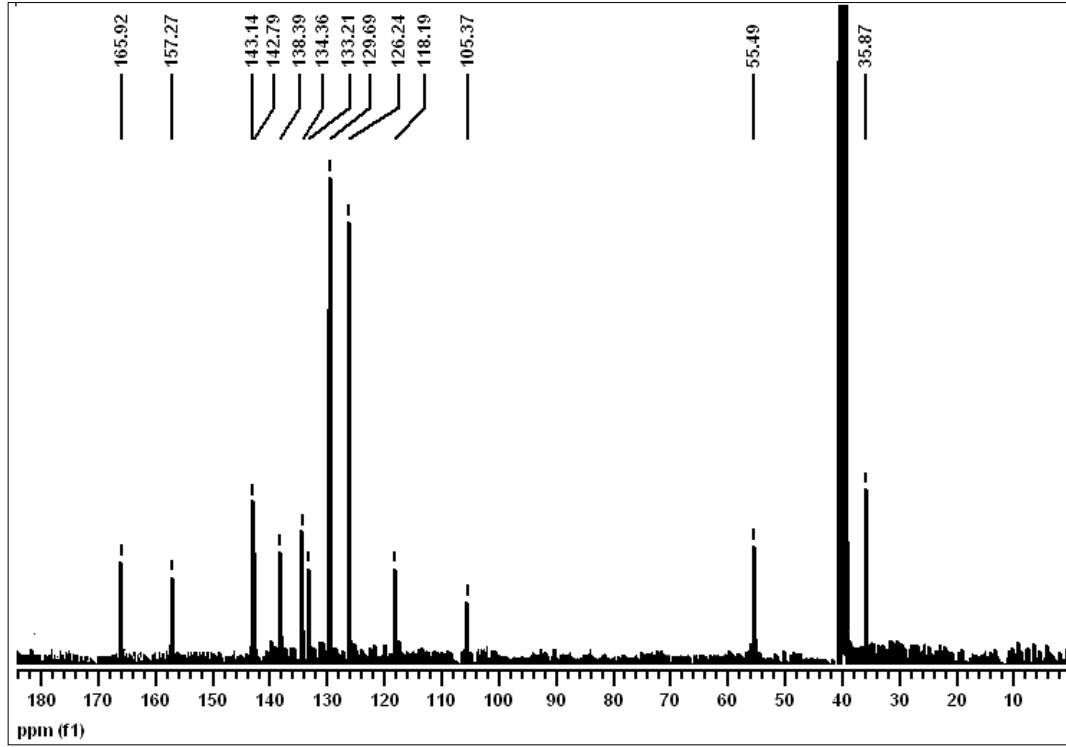
Ek Şekil 3.4. (H-1i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



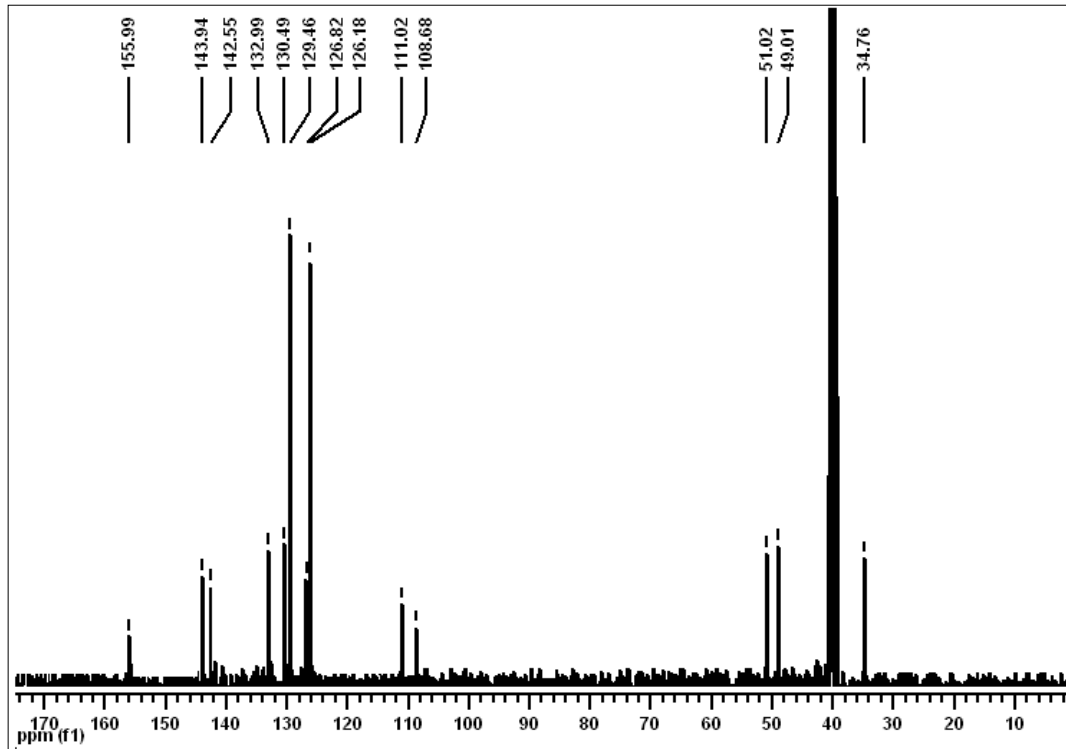
Ek Şekil 3.5. (S-2) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



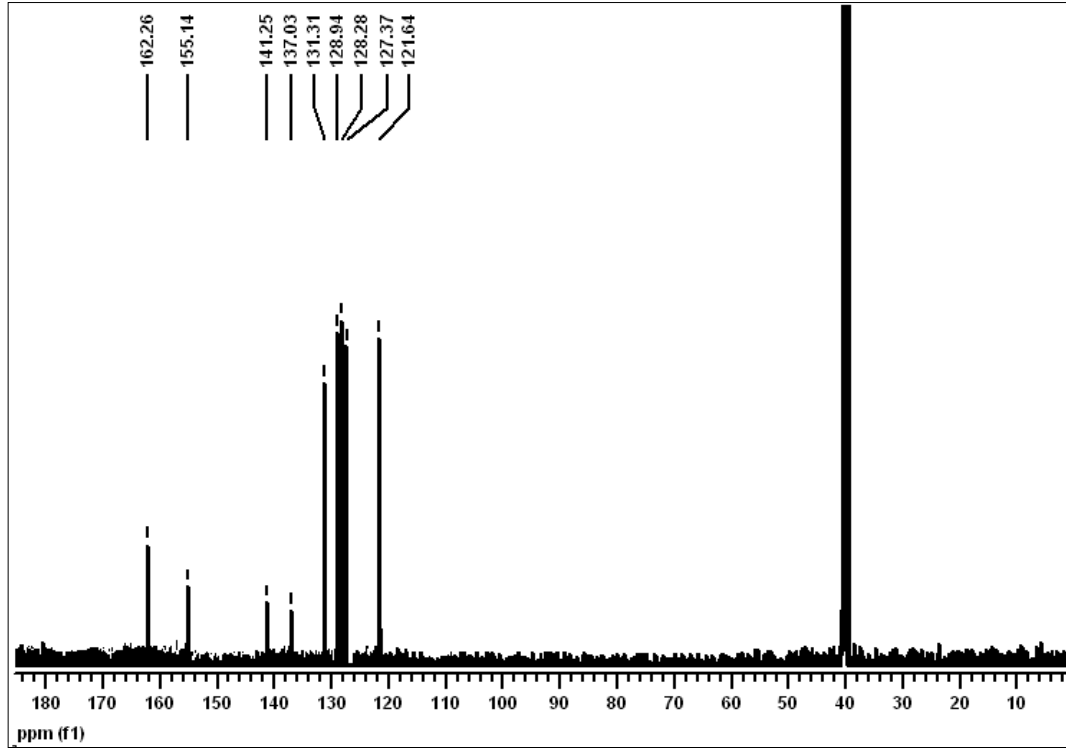
Ek Şekil 3.6. (S-2i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



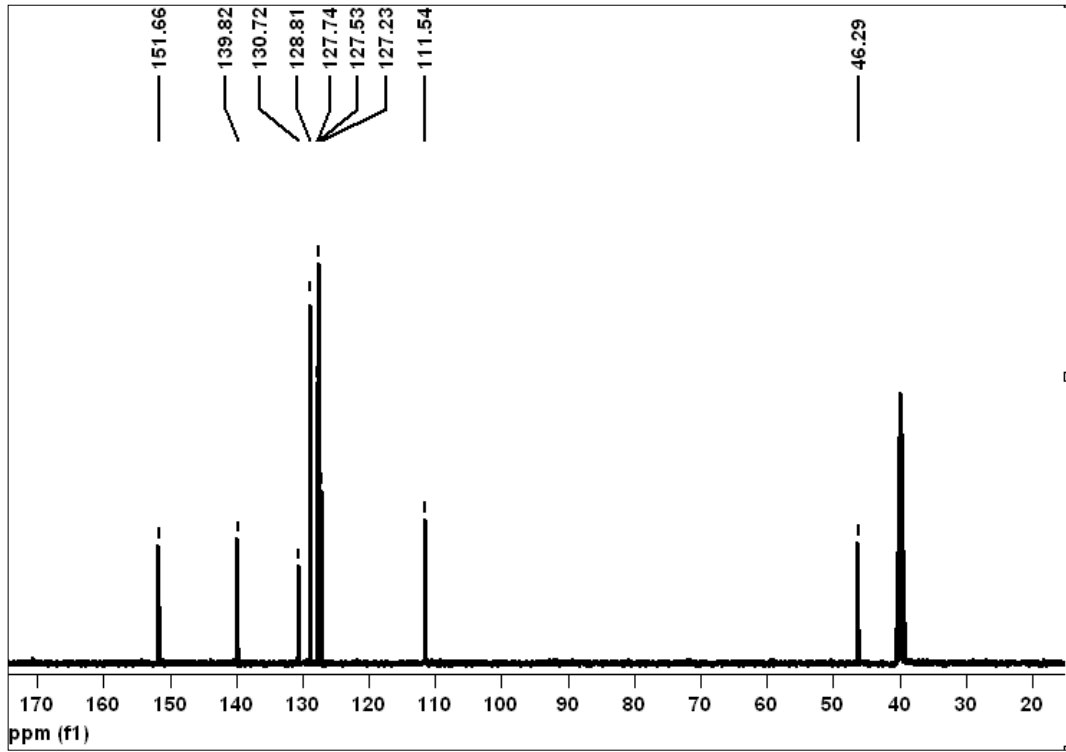
Ek Şekil 3.7. (H-2) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



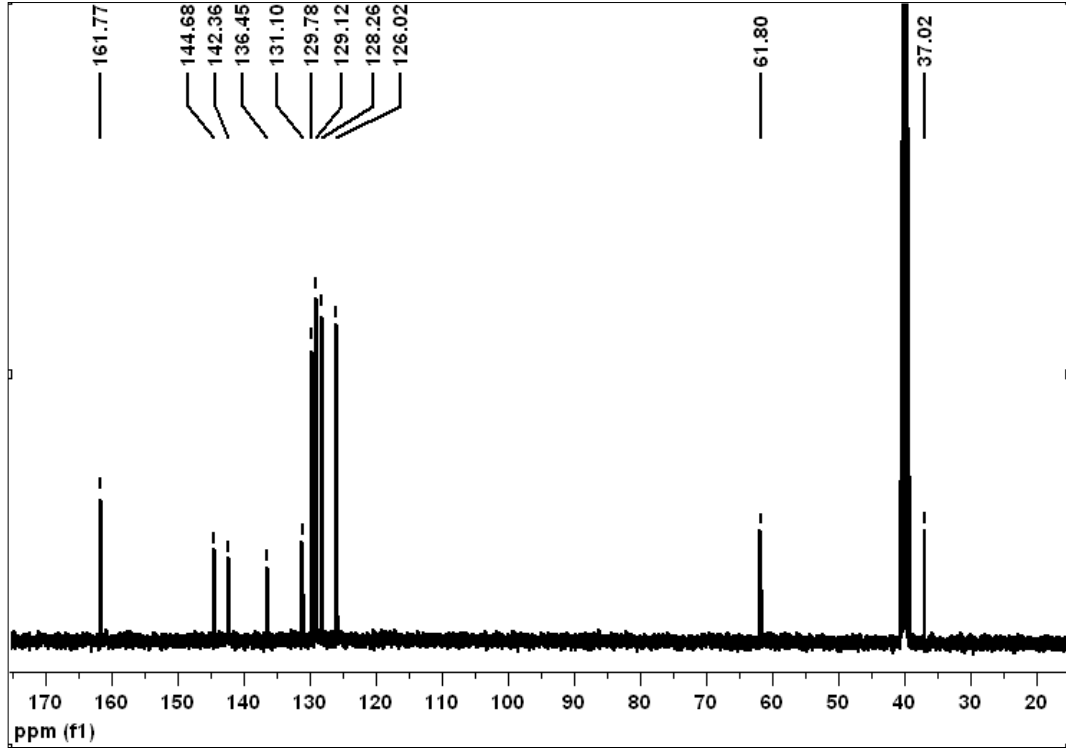
Ek Şekil 3.8. (H-2i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



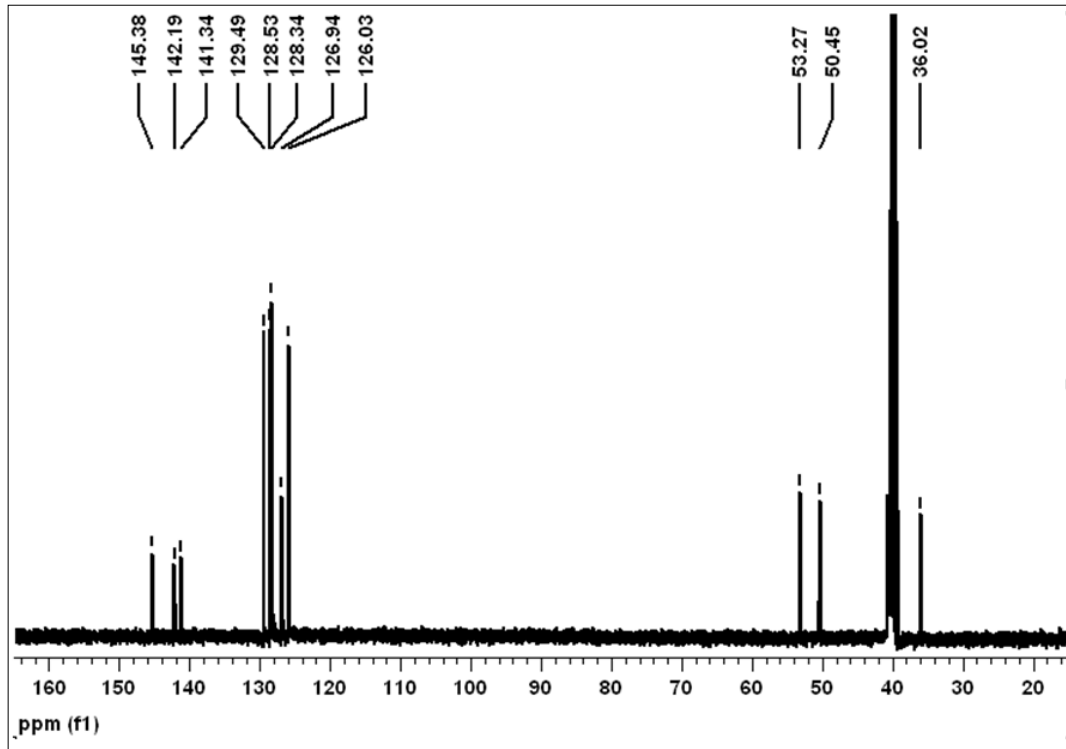
Ek Şekil 3.9. (S-3) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



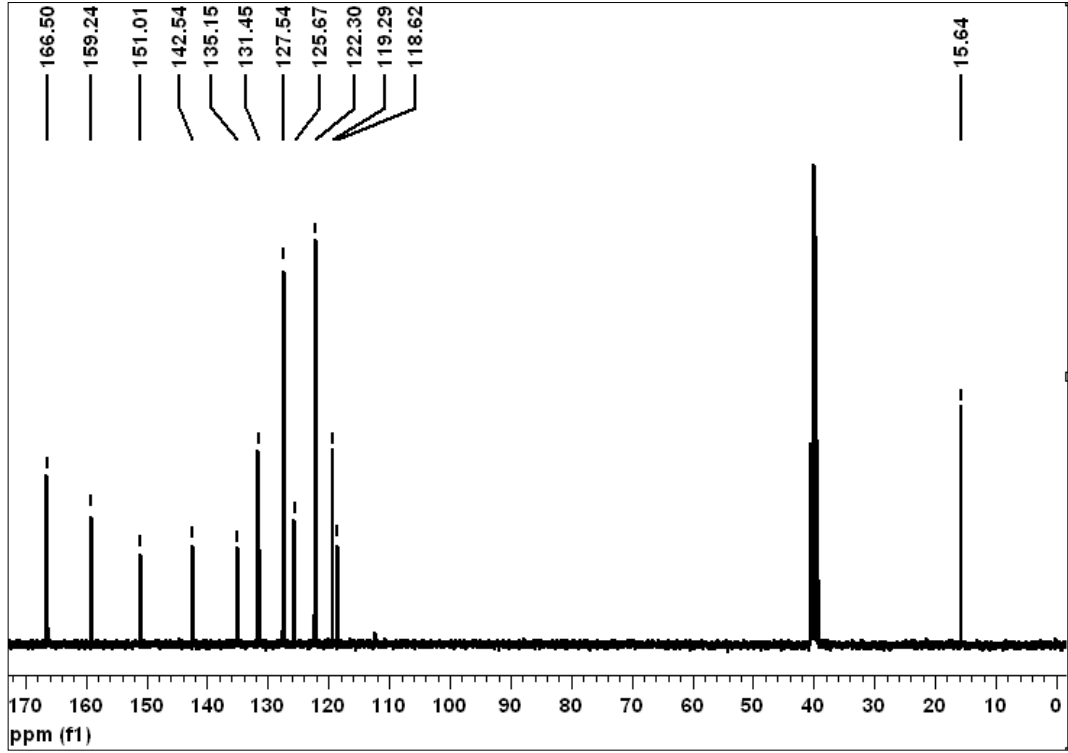
Ek Şekil 3.10. (S-3i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



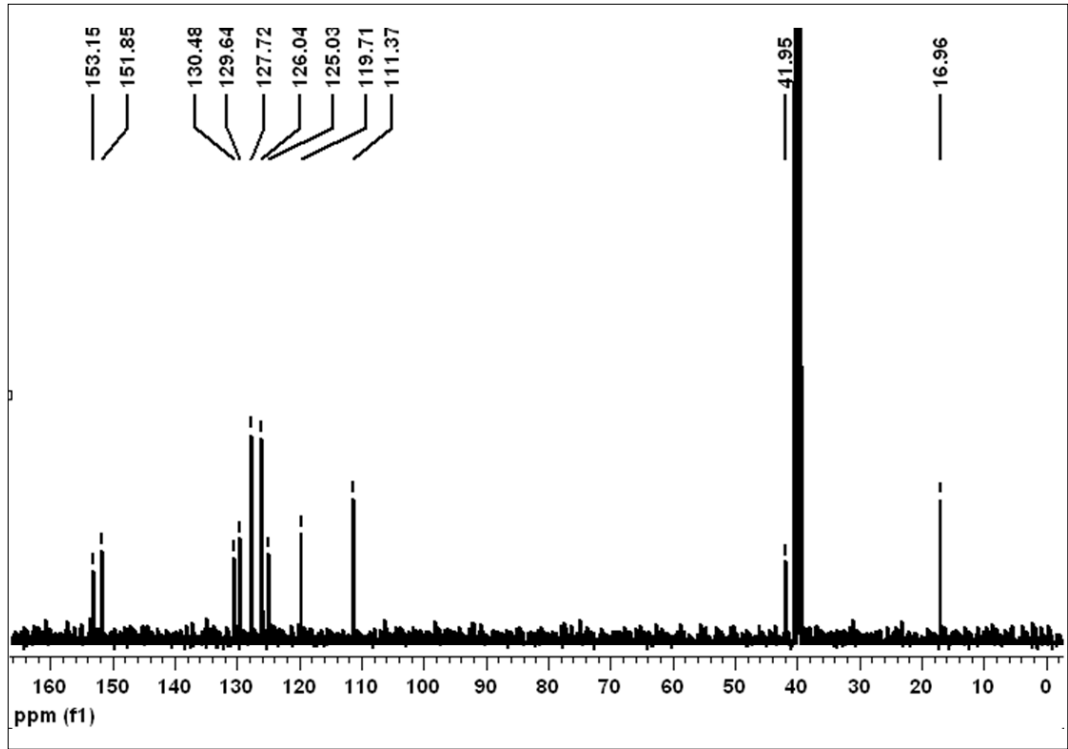
Ek Şekil 3.11. (H-3) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



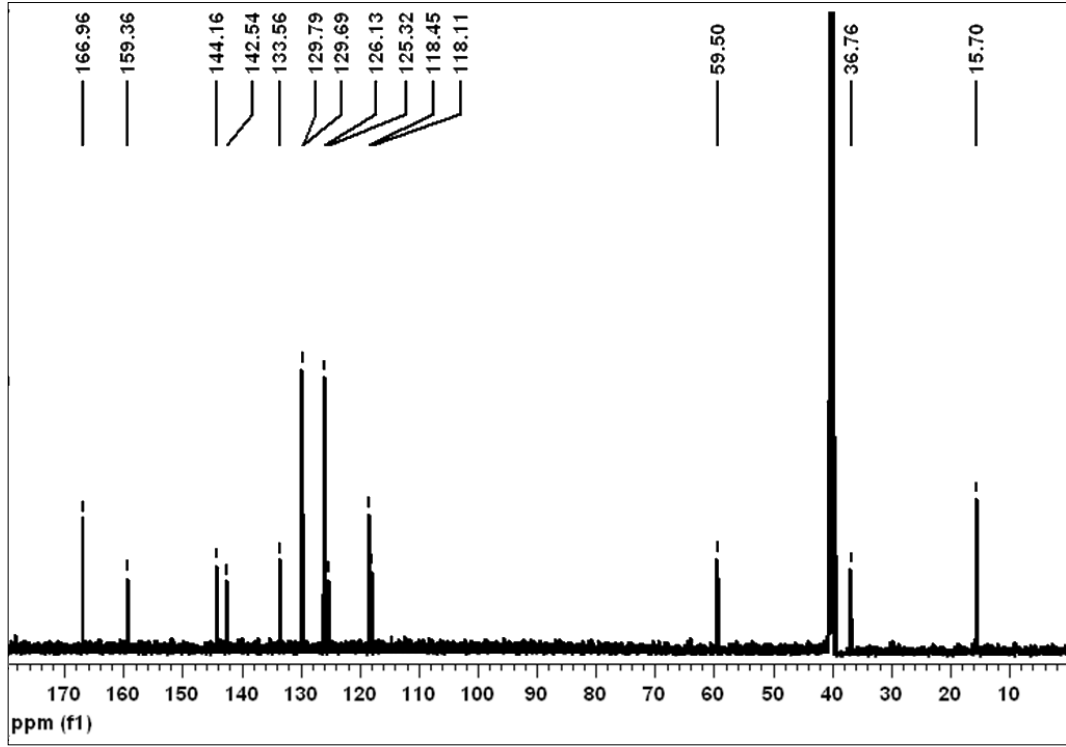
Ek Şekil 3.12. (H-3i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



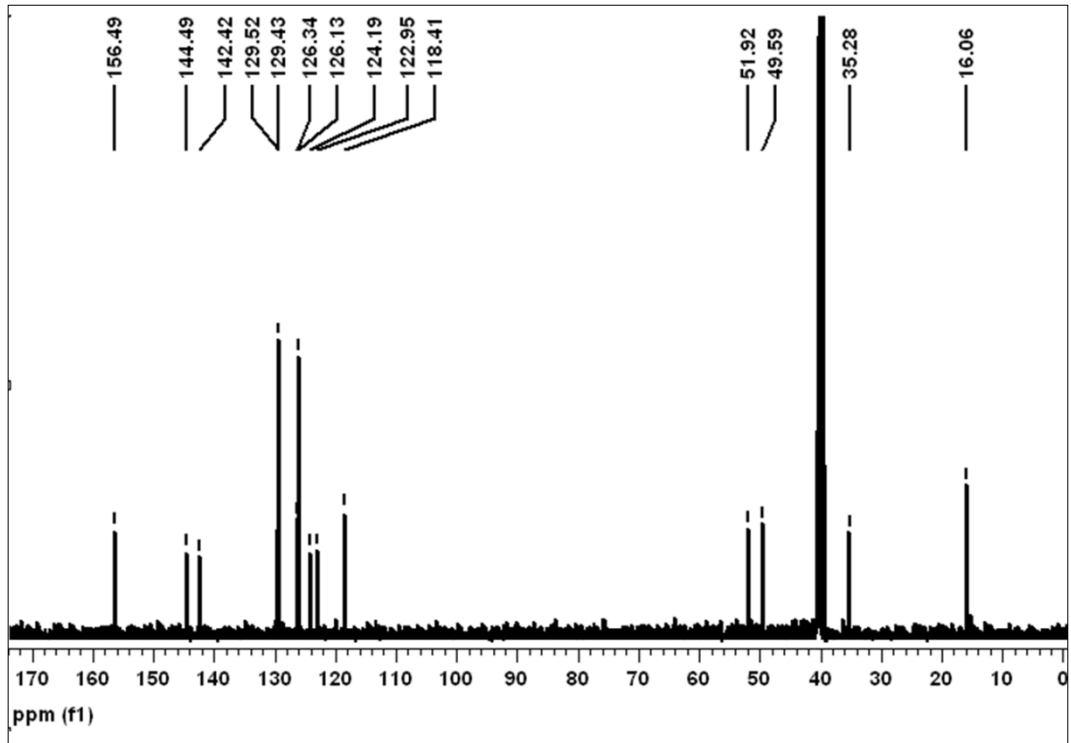
Ek Şekil 3.13. (S-4) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



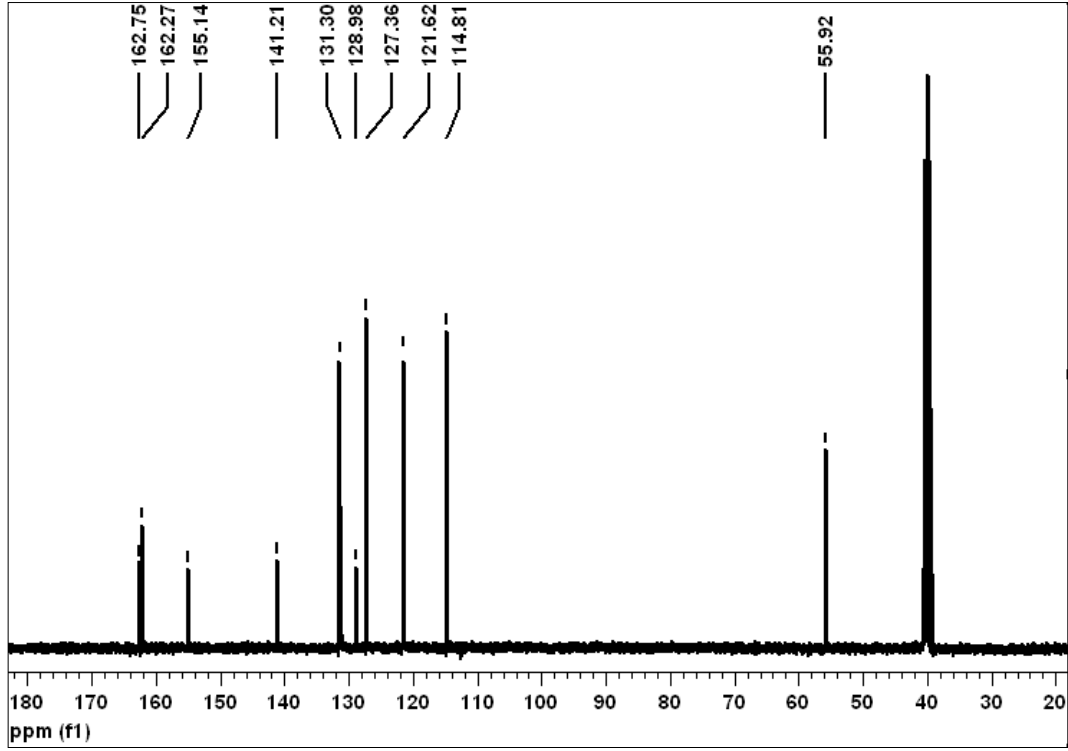
Ek Şekil 3.14. (S-4i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



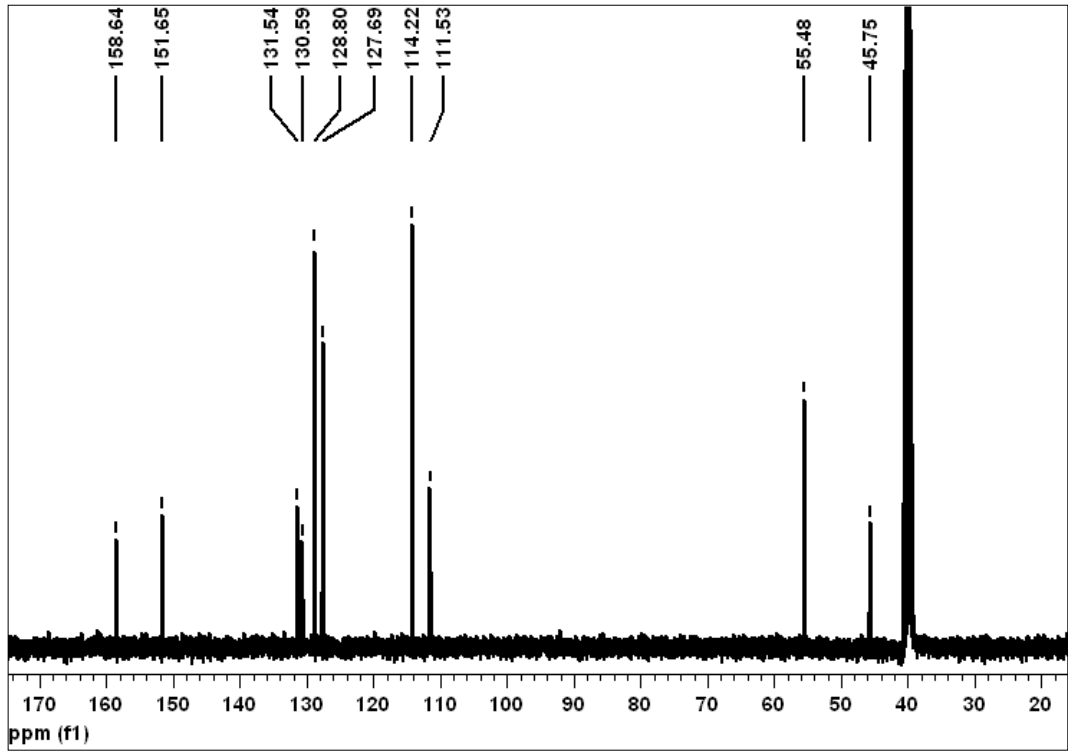
Ek Şekil 3.15. (H-4) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



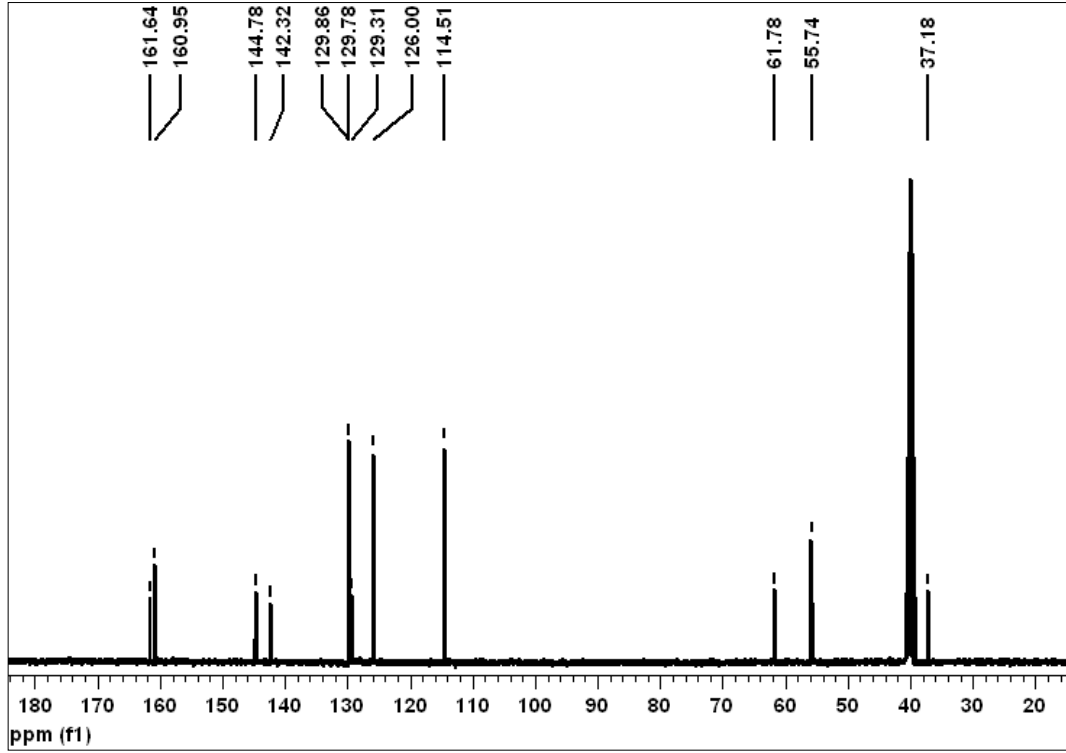
Ek Şekil 3.16. (H-4i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



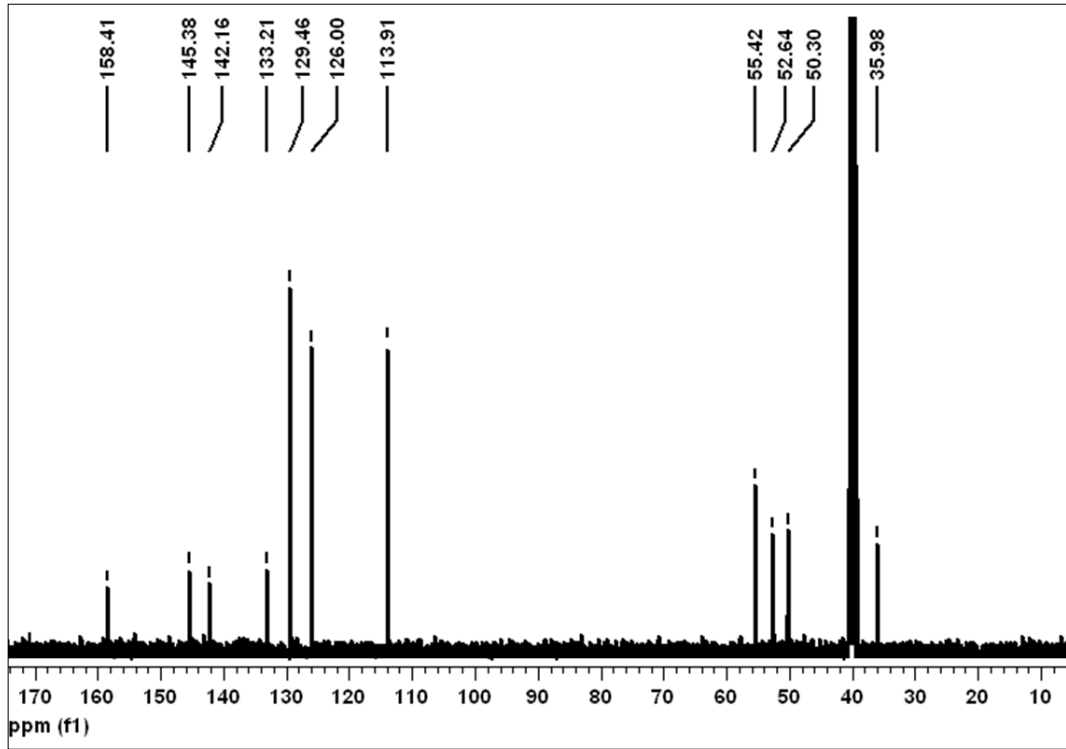
Ek Şekil 3.17. (S-5) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



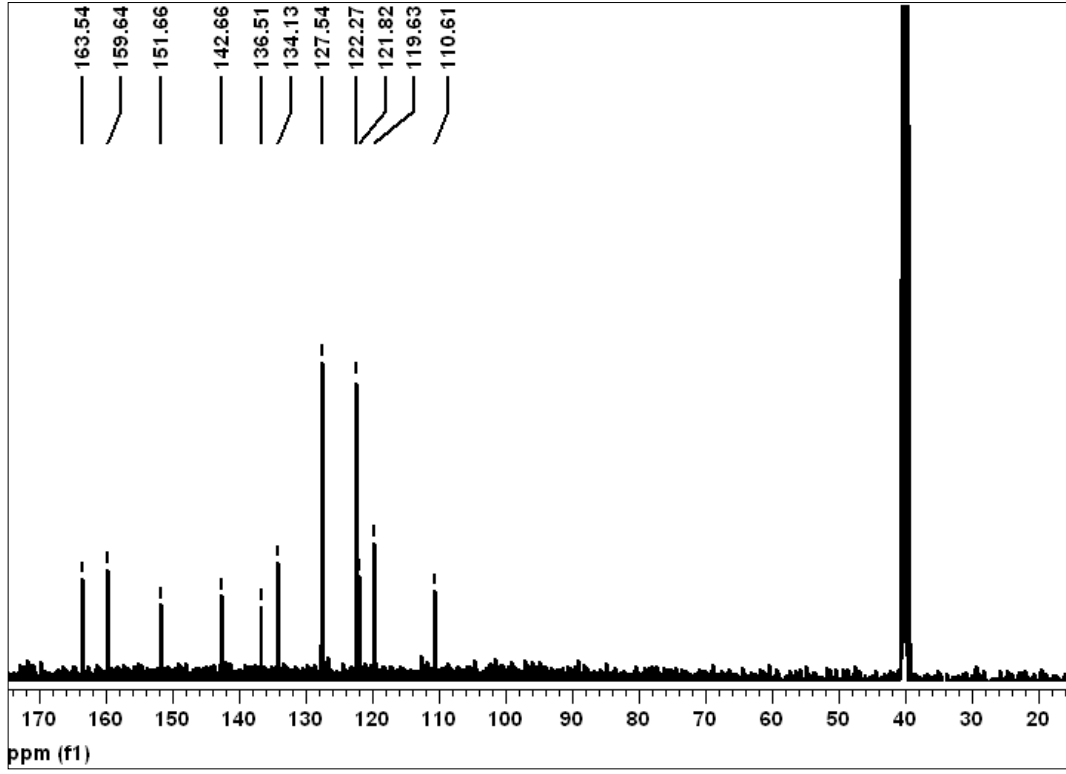
Ek Şekil 3.18. (S-5i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



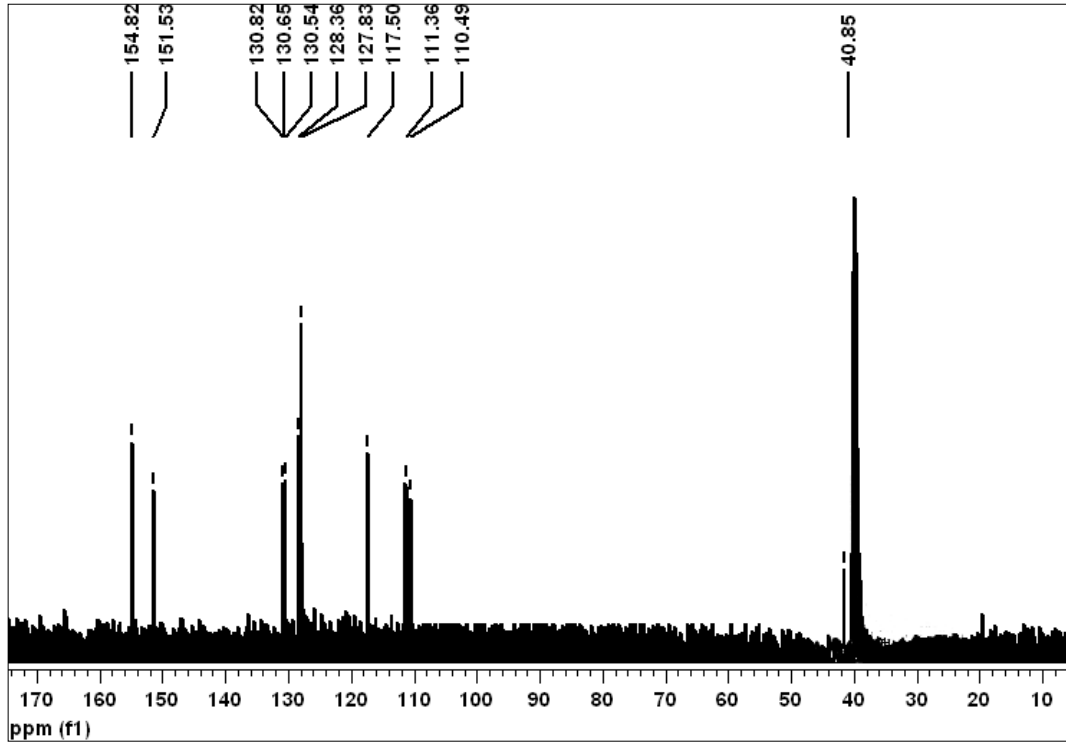
Ek Şekil 3.19. (H-5) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



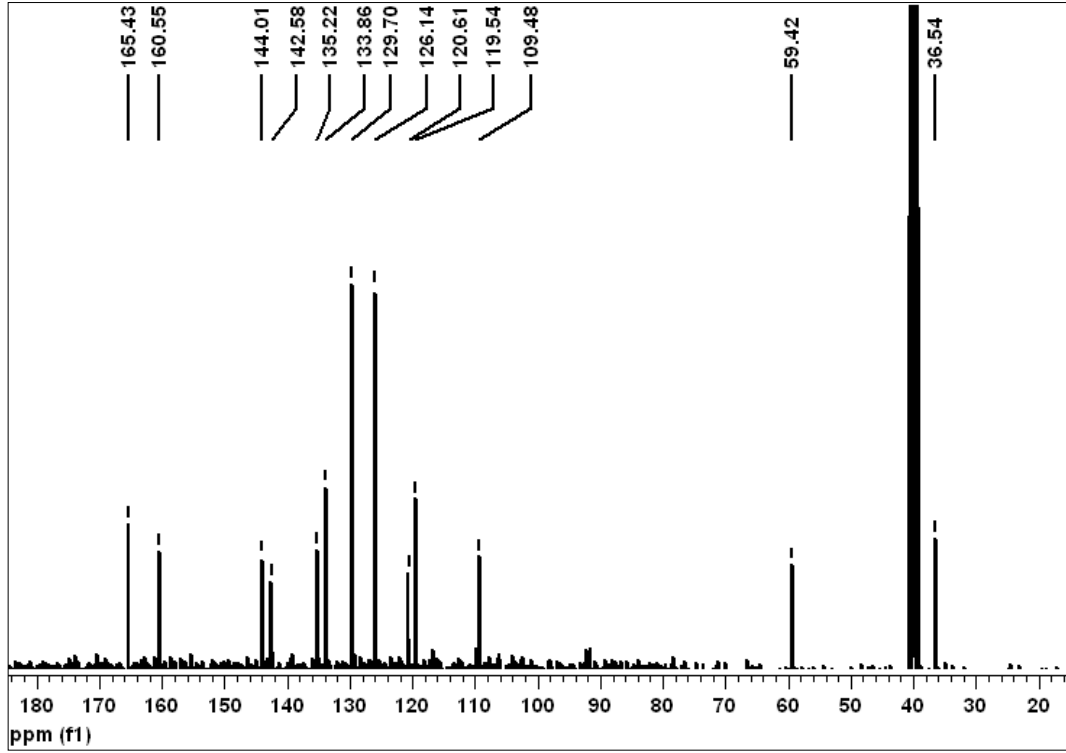
Ek Şekil 3.20. (H-5i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



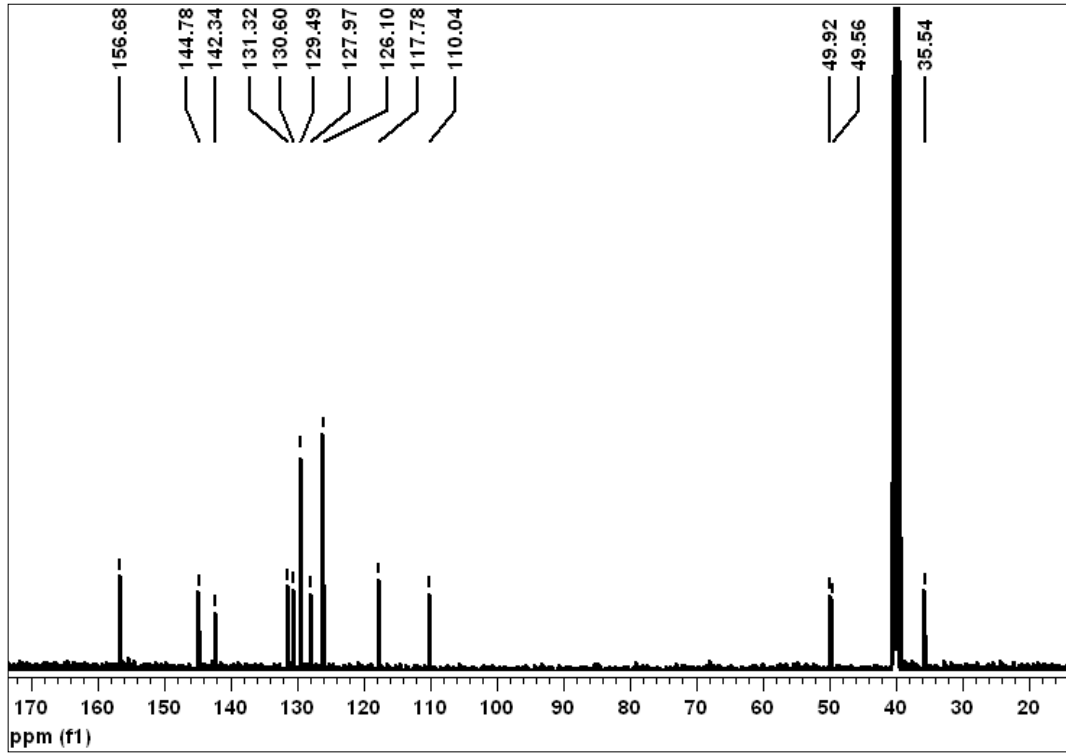
Ek Şekil 3.21. (S-6) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



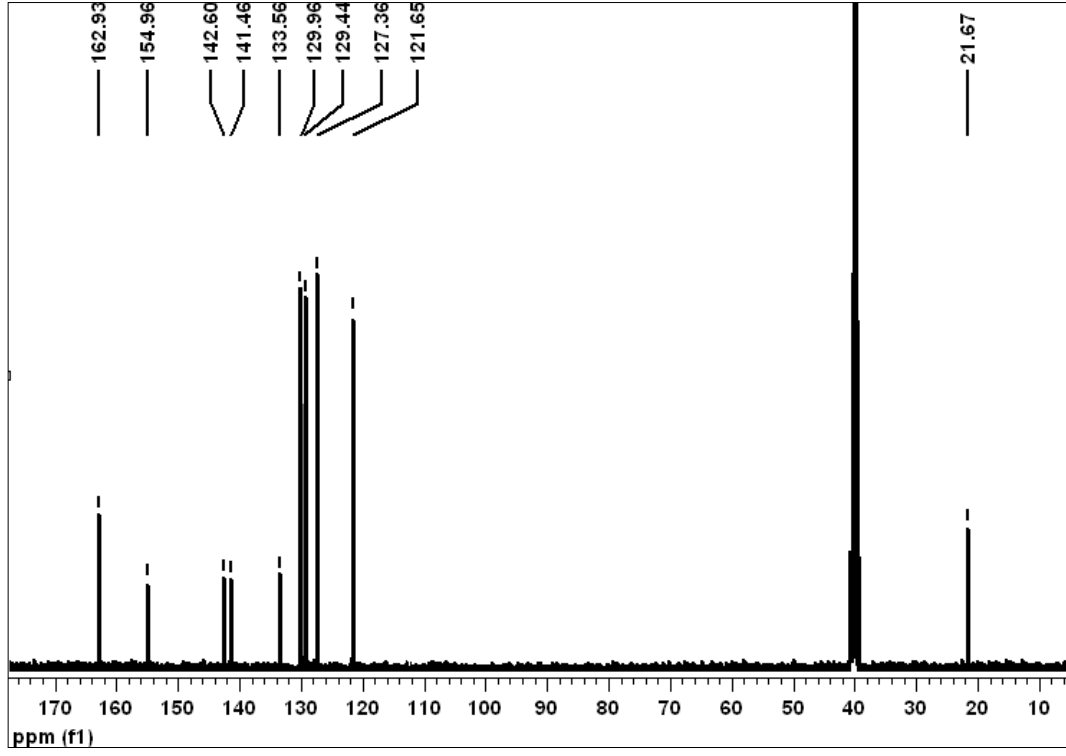
Ek Şekil 3.22. (S-6i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



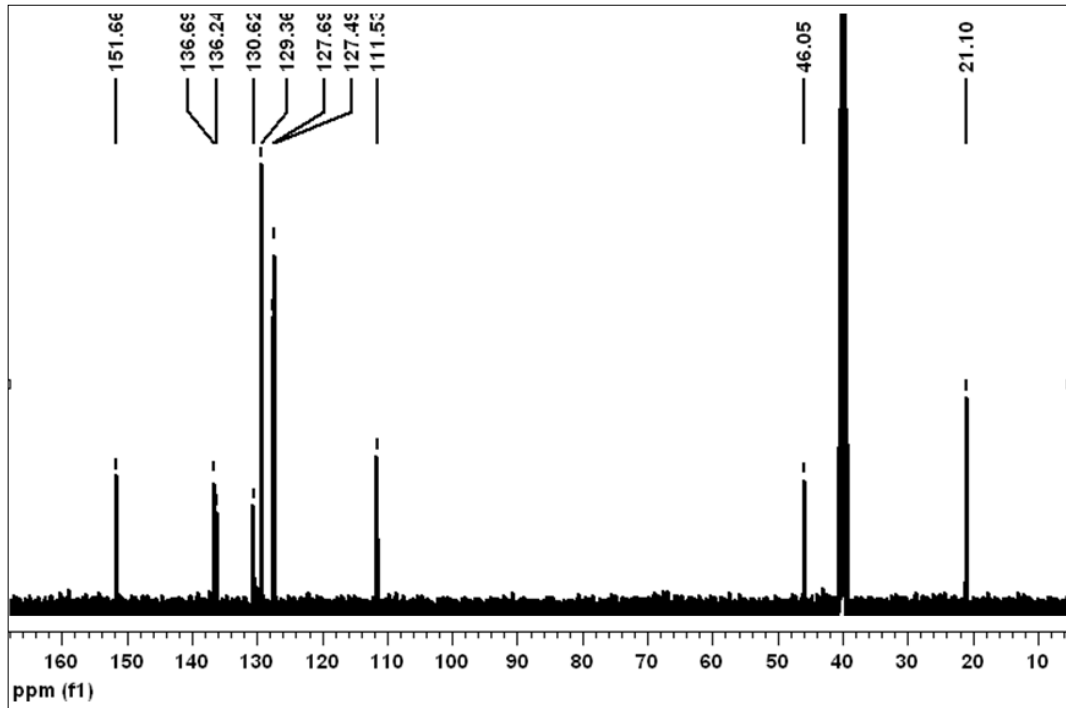
Ek Şekil 3.23. (H-6) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



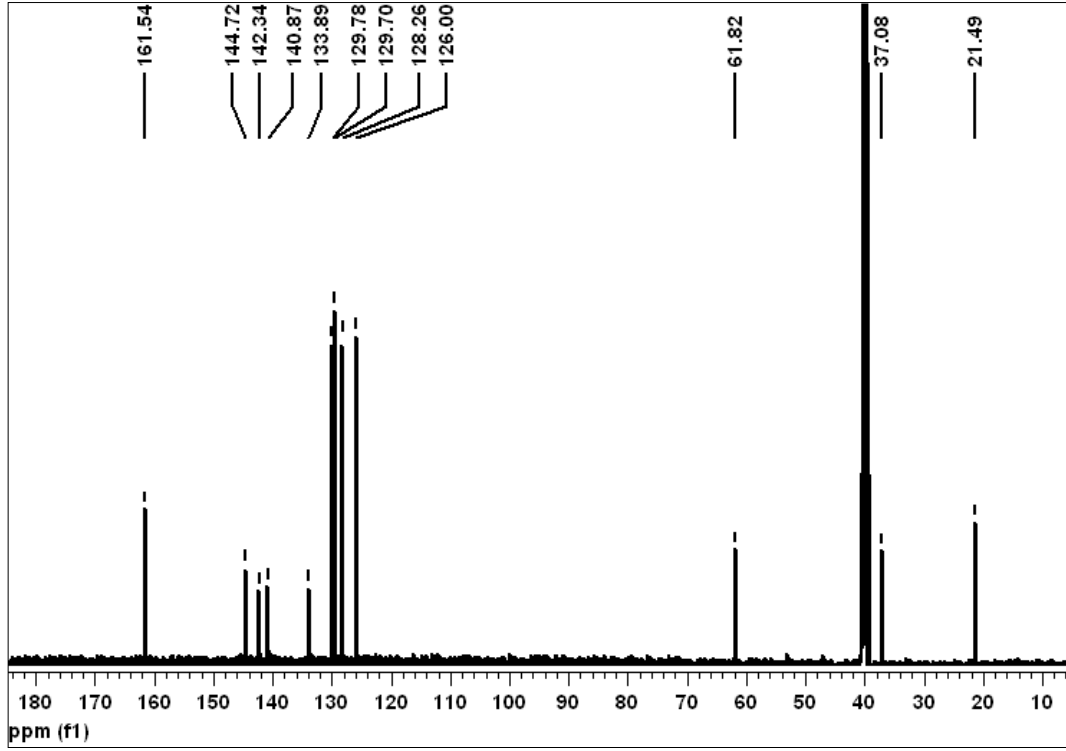
Ek Şekil 3.24. (H-6i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



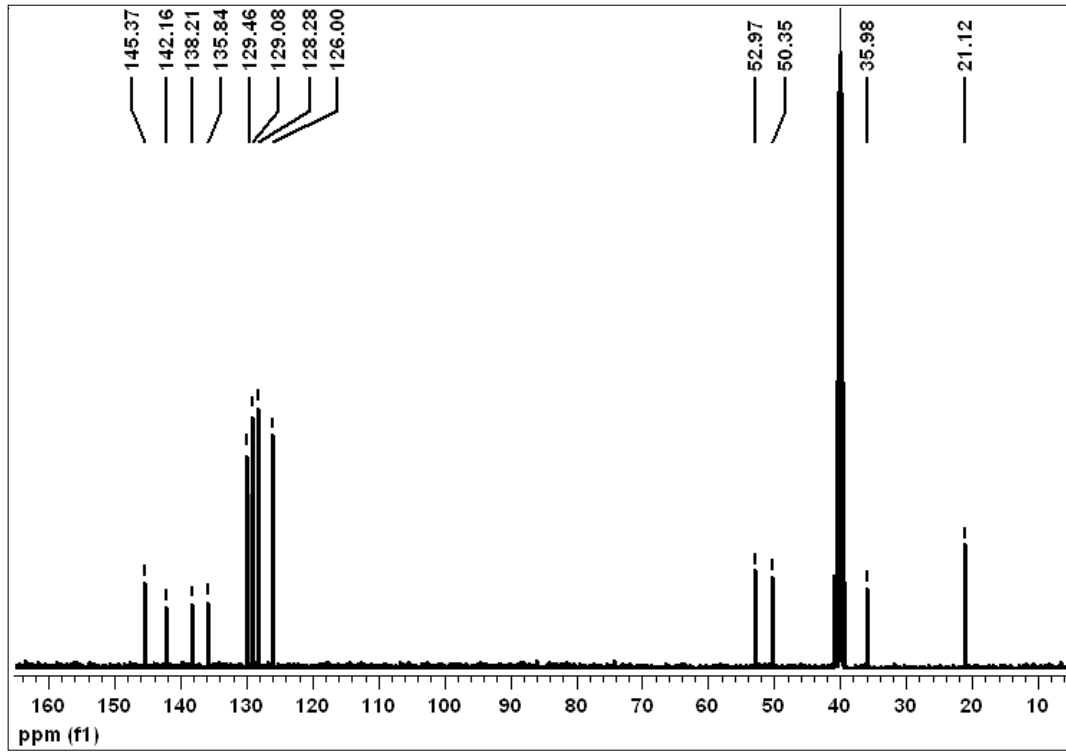
Ek Şekil 3.25. (S-7) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



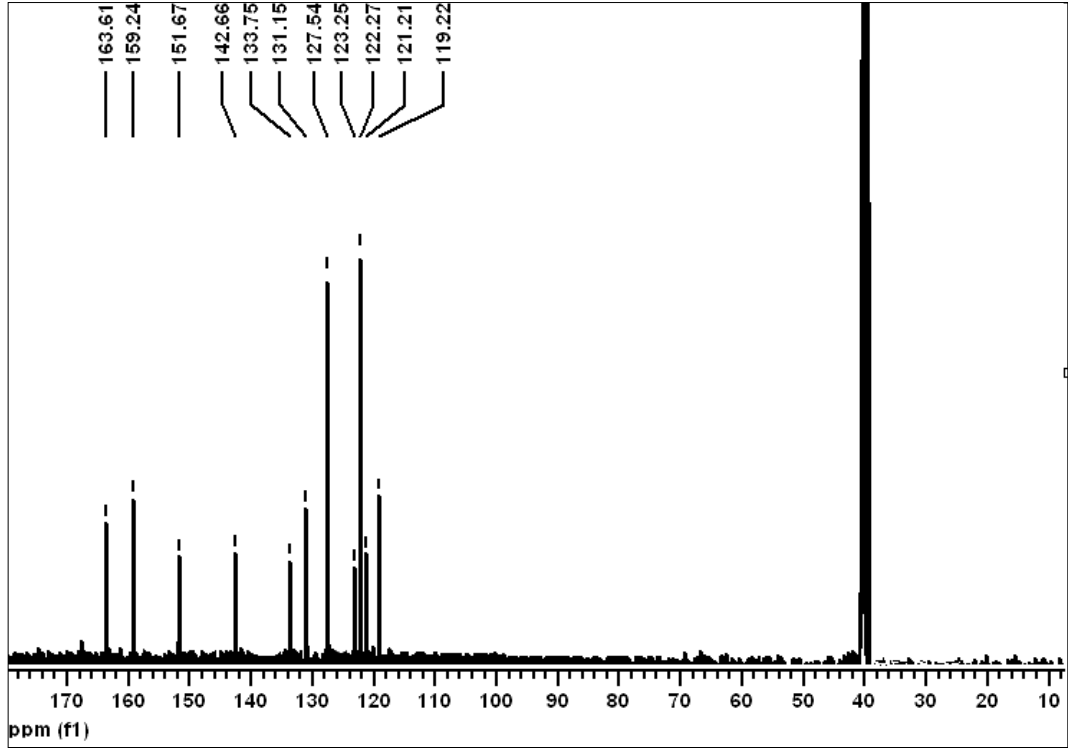
Ek Şekil 3.26. (S-7i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



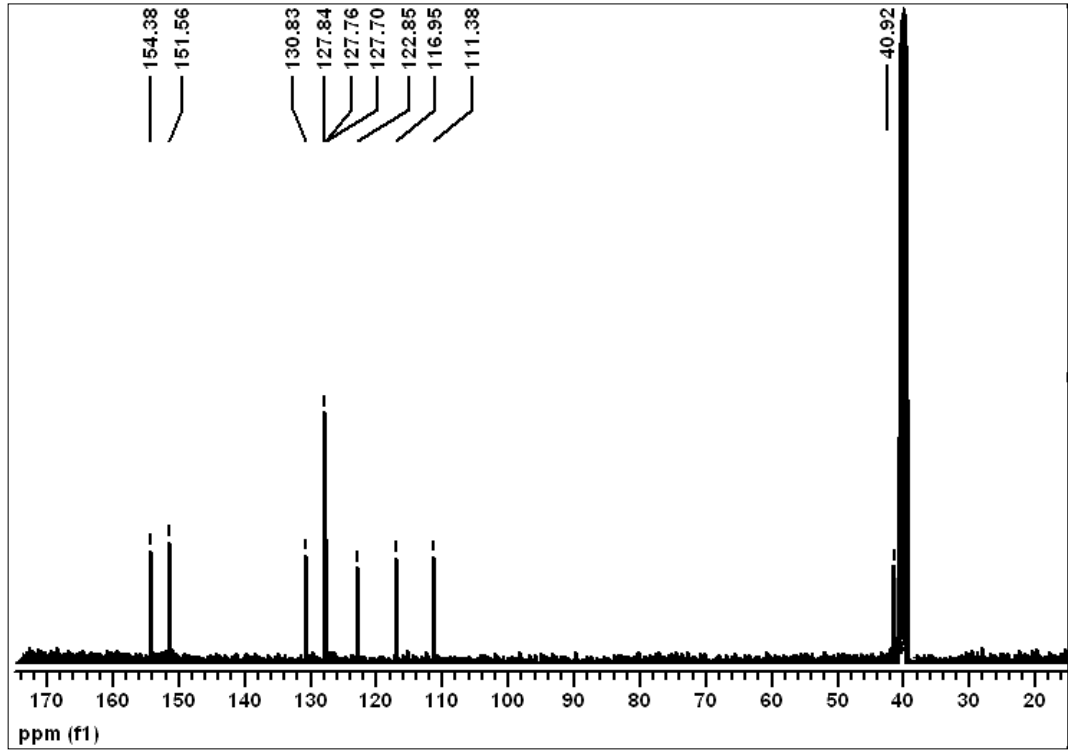
Ek Şekil 3.27. (H-7) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



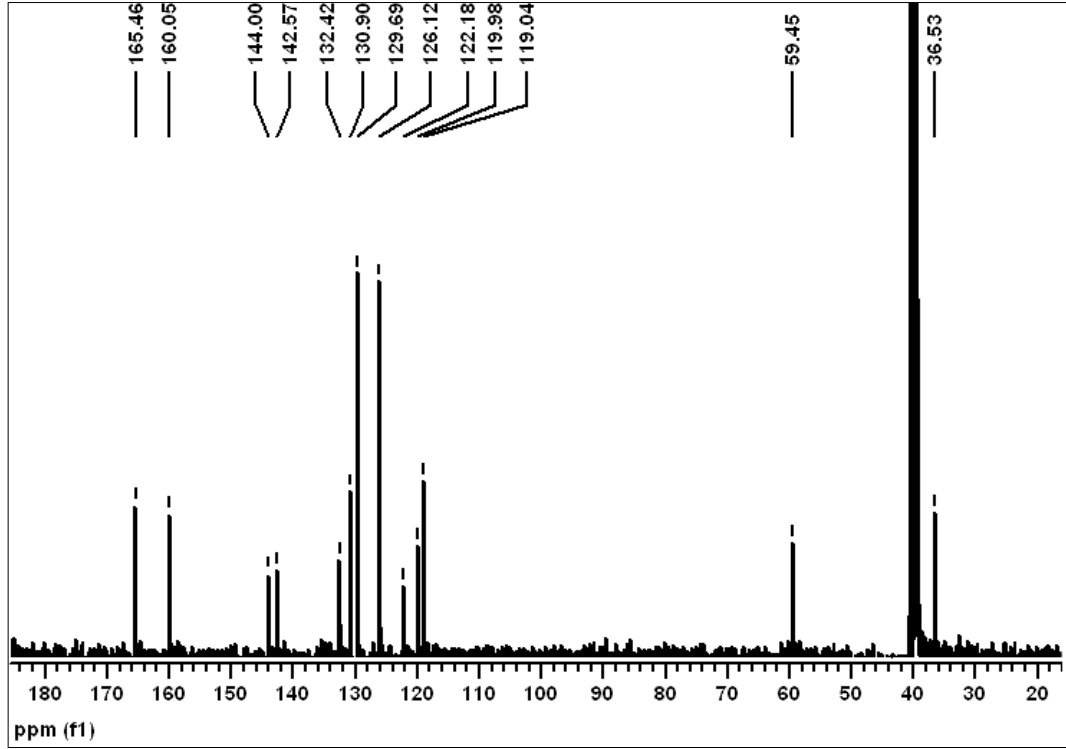
Ek Şekil 3.28. (H-7i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



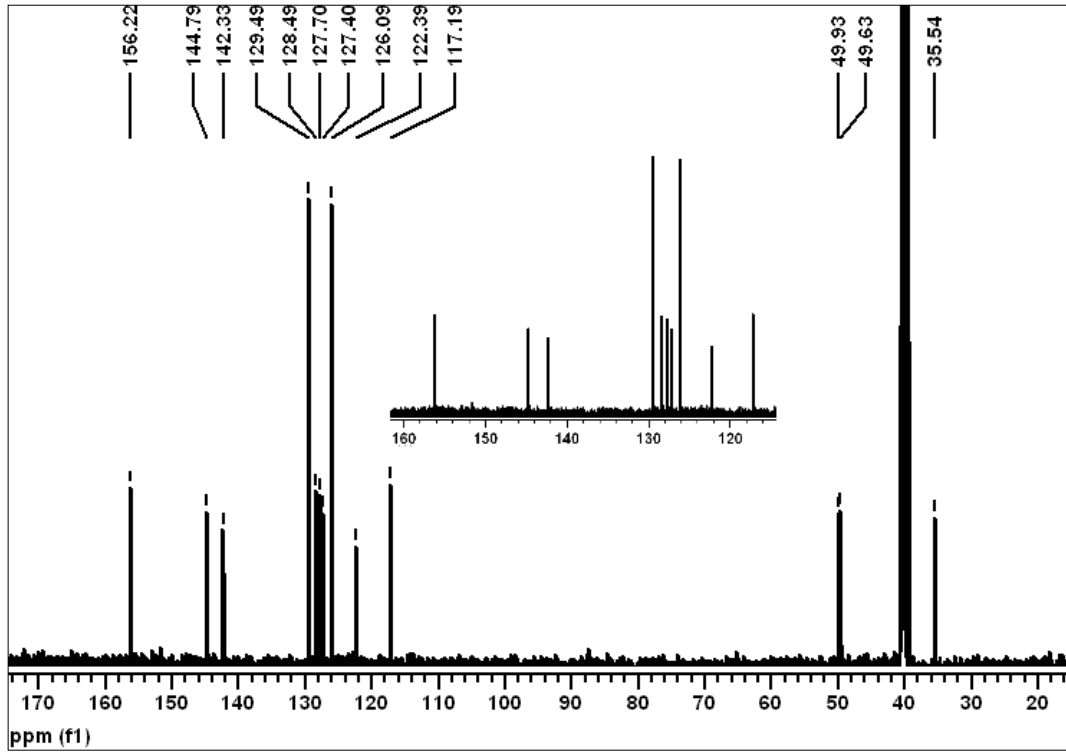
Ek Şekil 3.29. (S-8) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



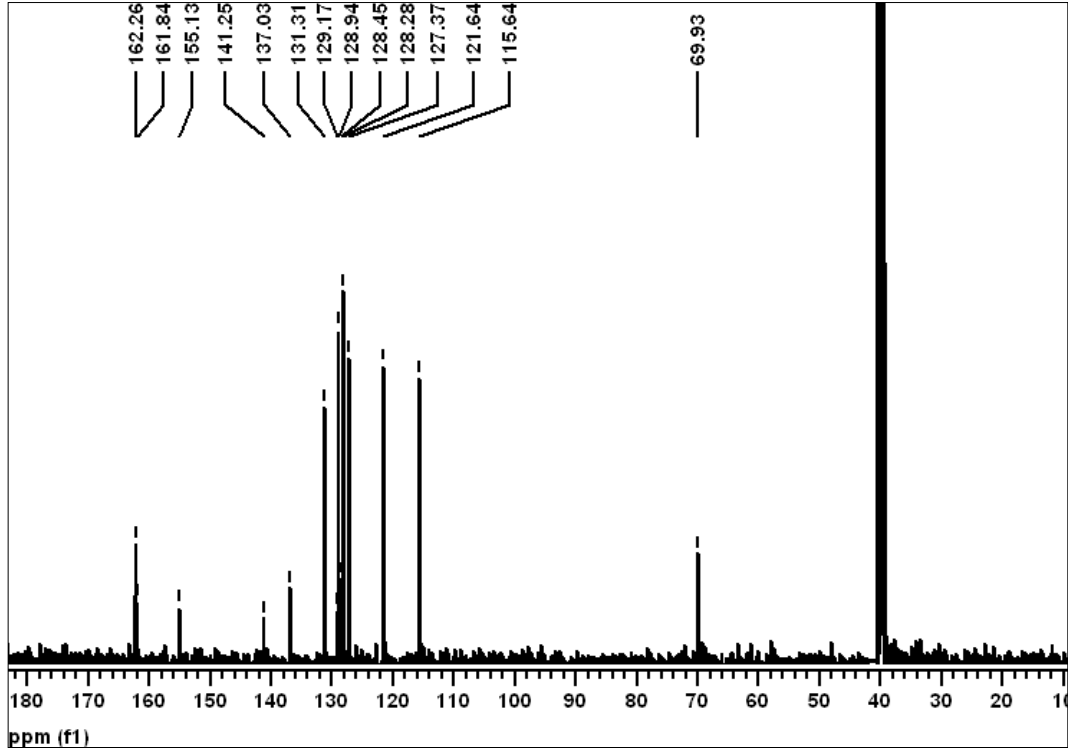
Ek Şekil 3.30. (S-8i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



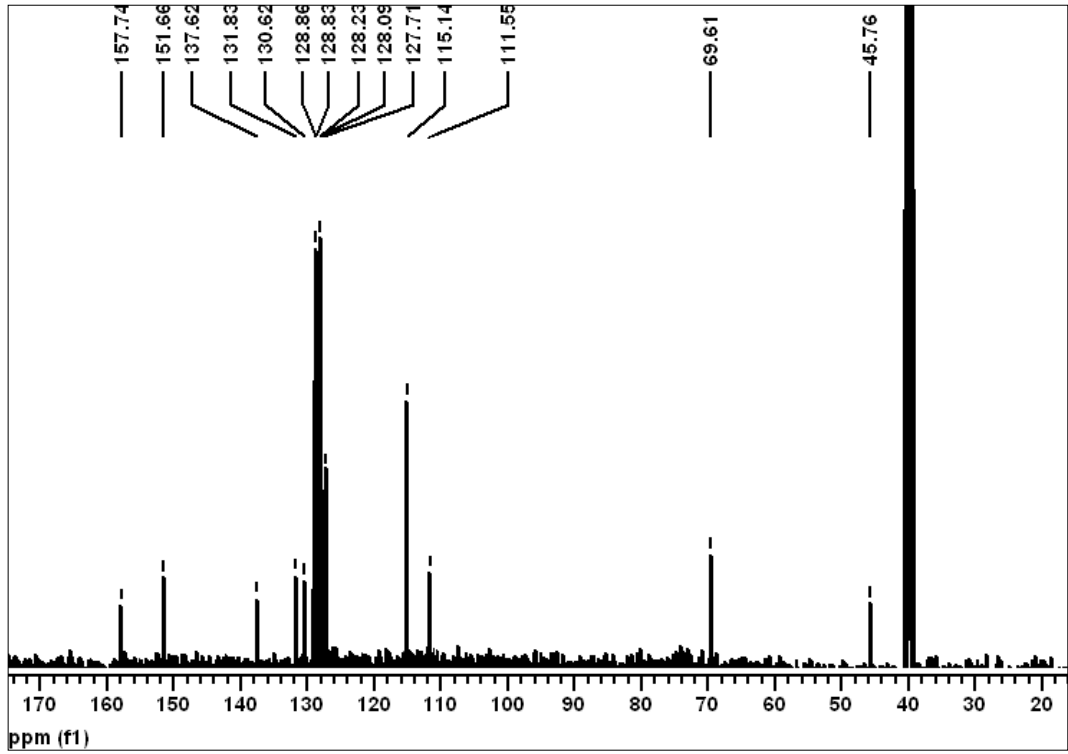
Ek Şekil 3.31. (H-8) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



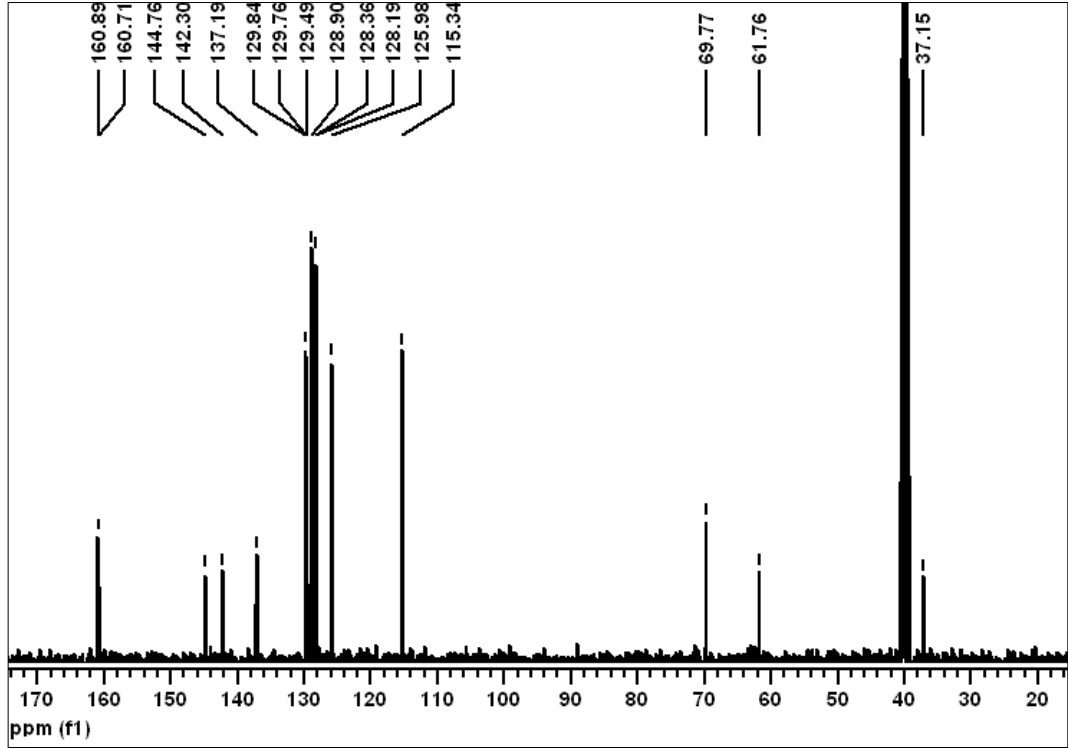
Ek Şekil 3.32. (H-8i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



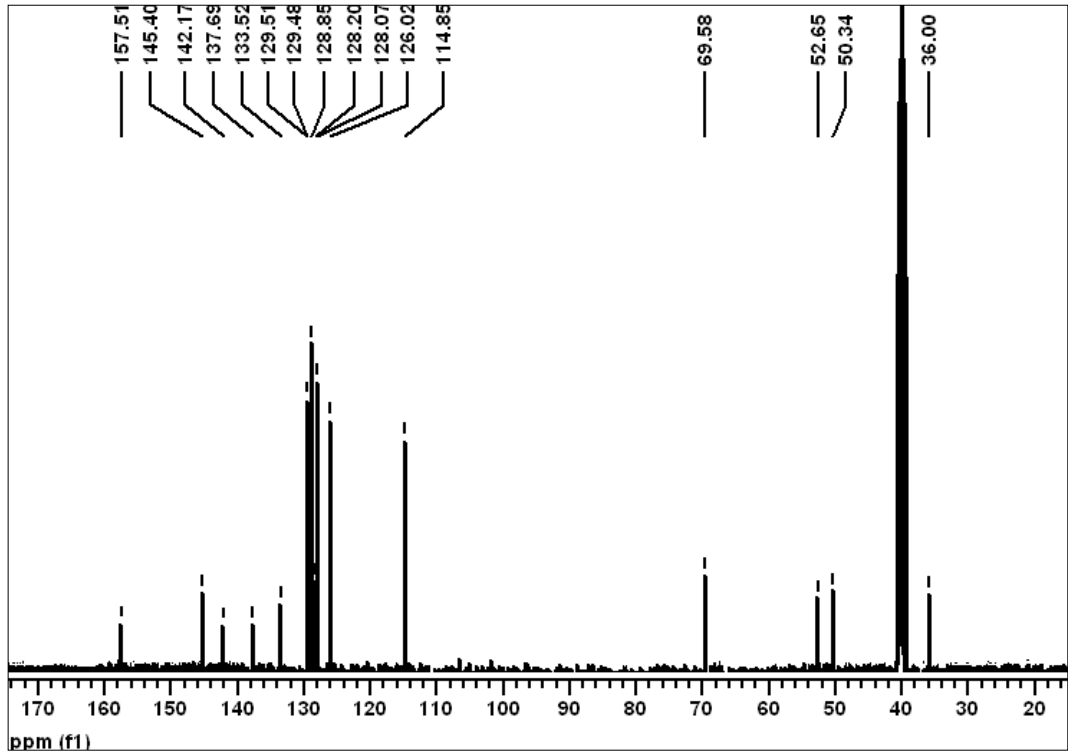
Ek Şekil 3.33. (S-9) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



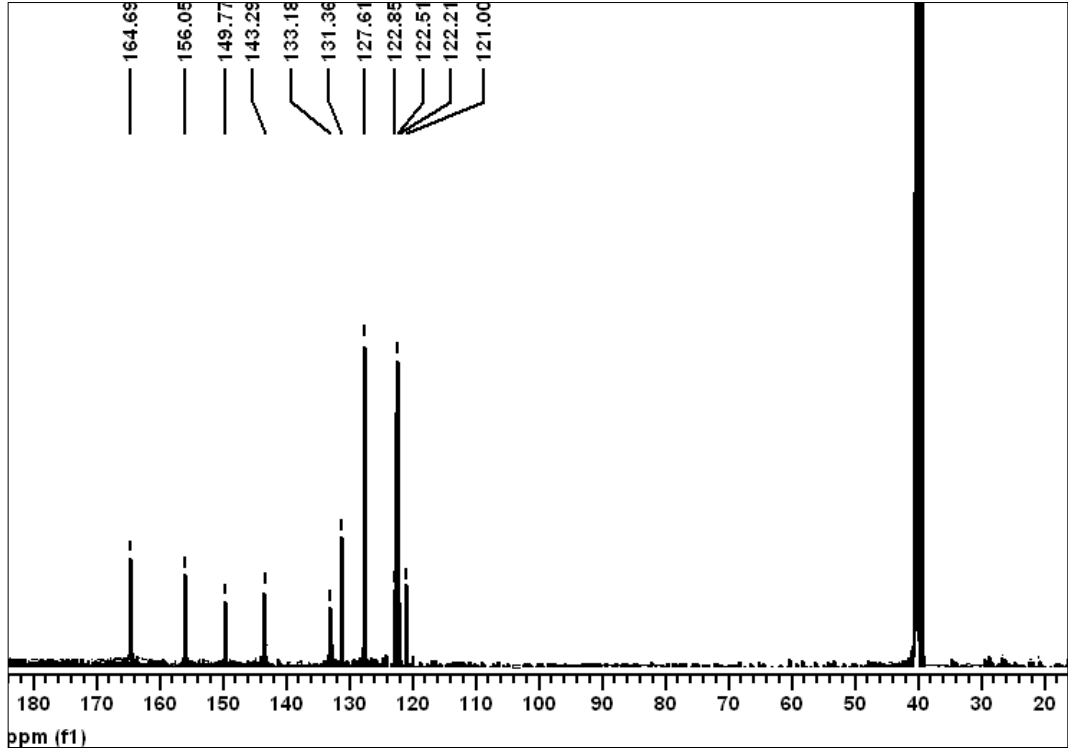
Ek Şekil 3.34. (S-9i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



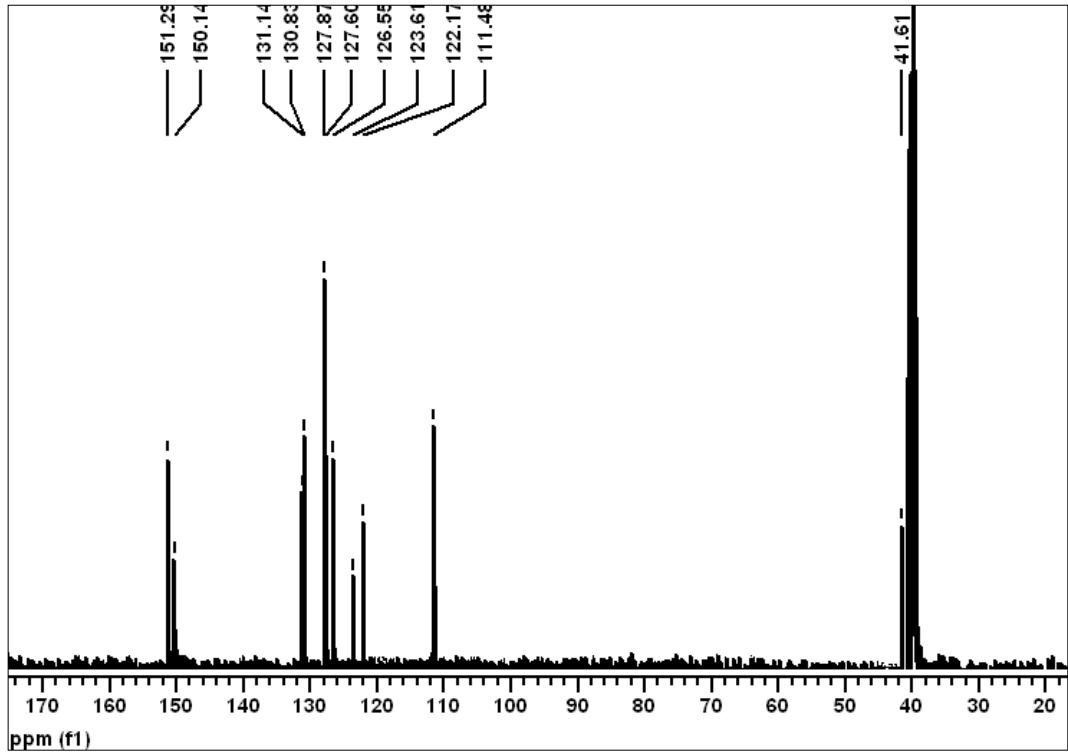
Ek Şekil 3.35. (H-9) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



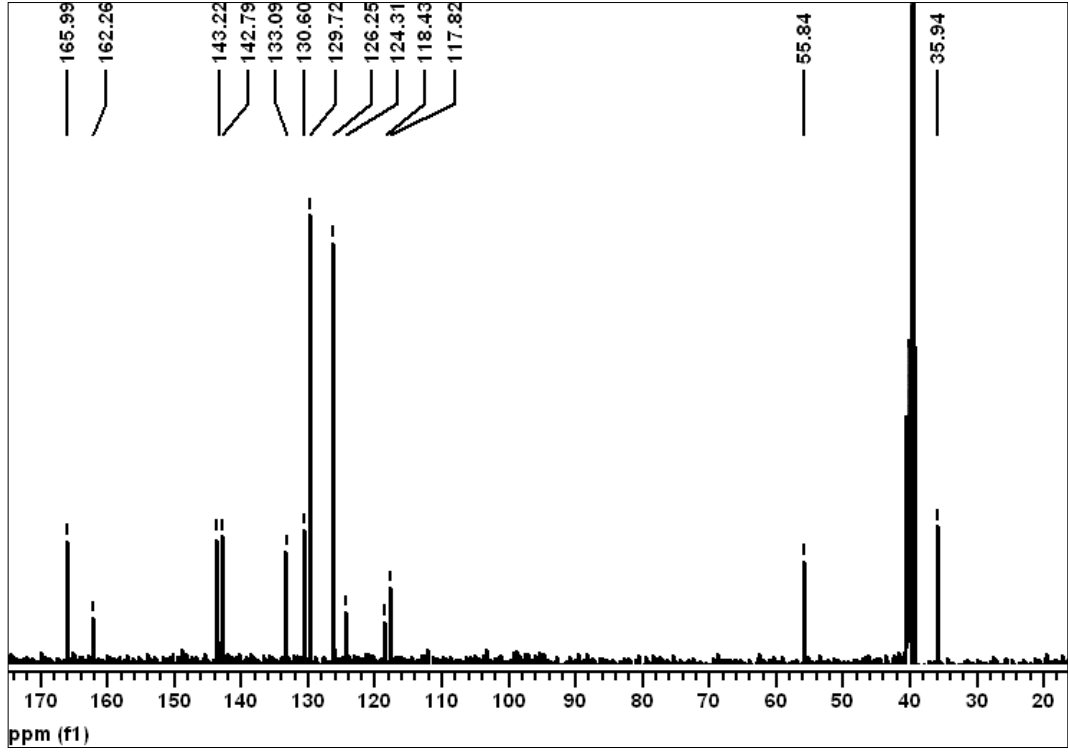
Ek Şekil 3.36. (H-9i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



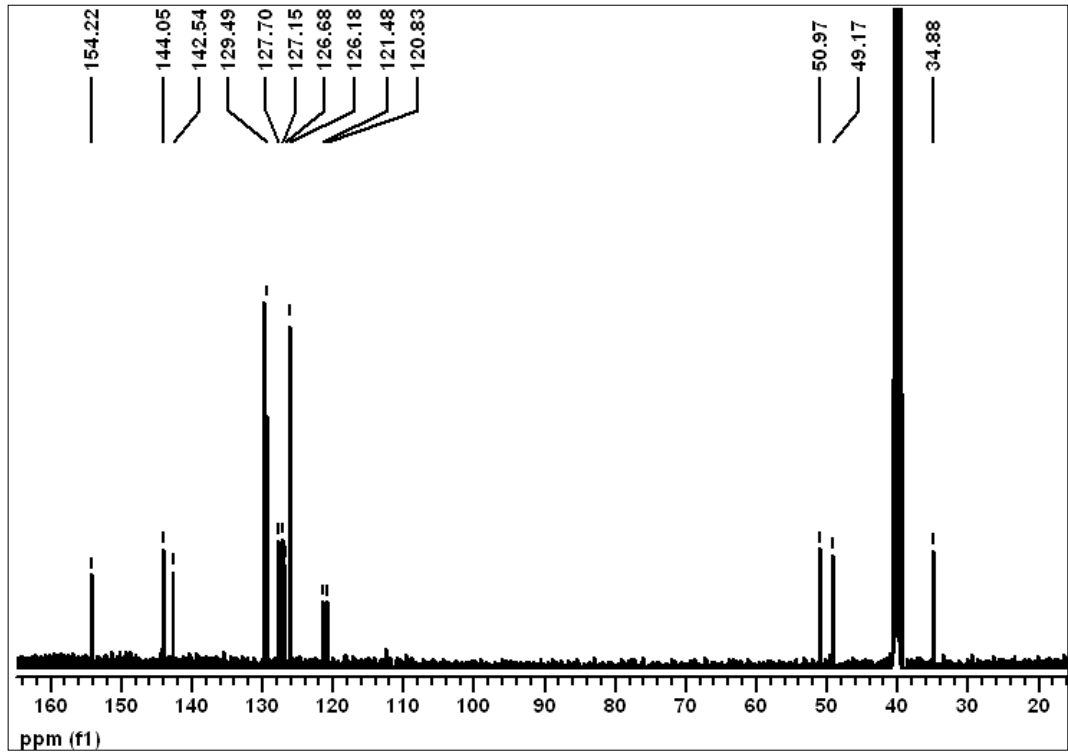
Ek Şekil 3.37. (S-10) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



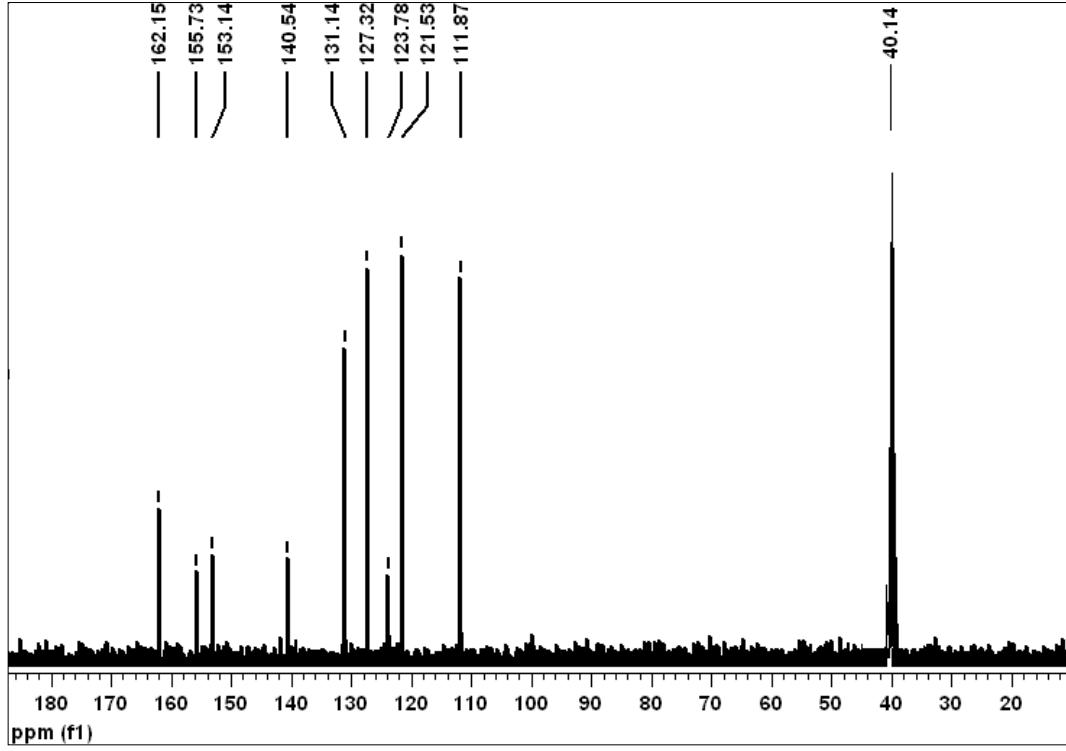
Ek Şekil 3.38. (S-10i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



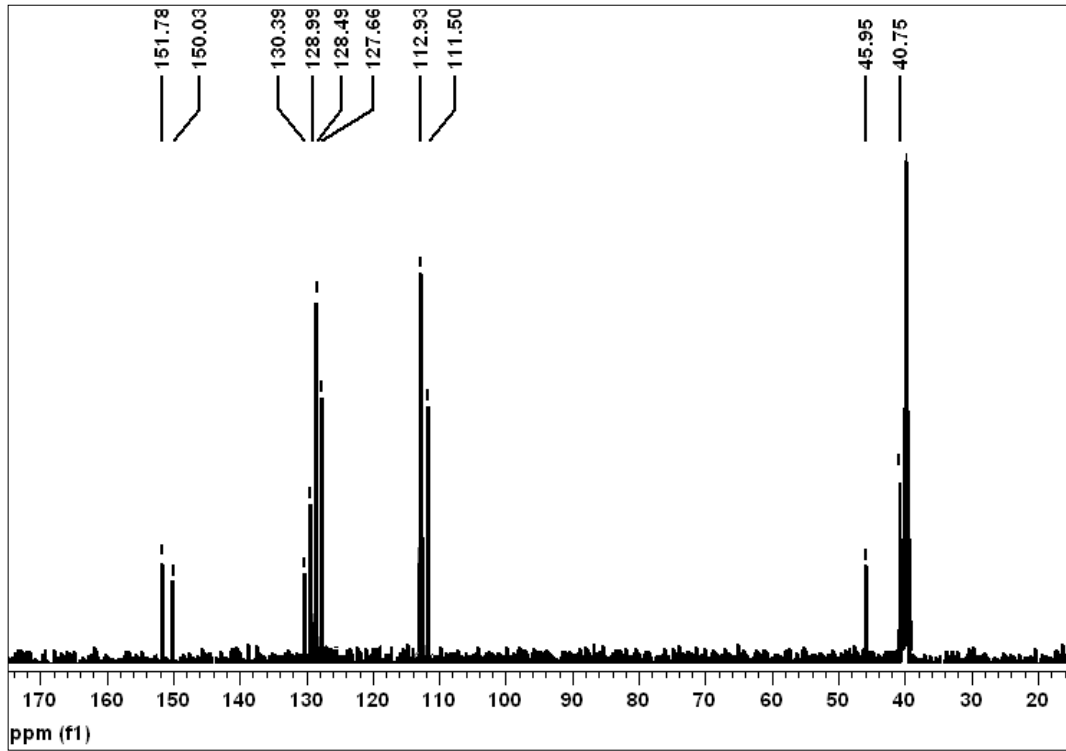
Ek Şekil 3.39. (H-10) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



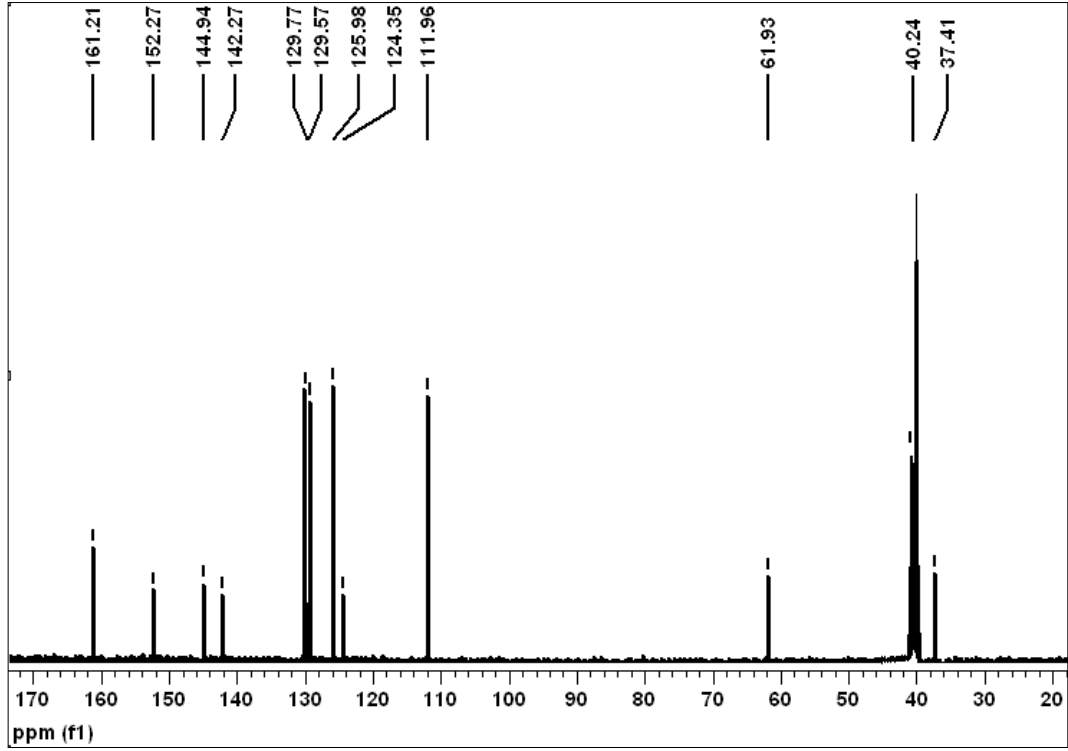
Ek Şekil 3.40. (H-10i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



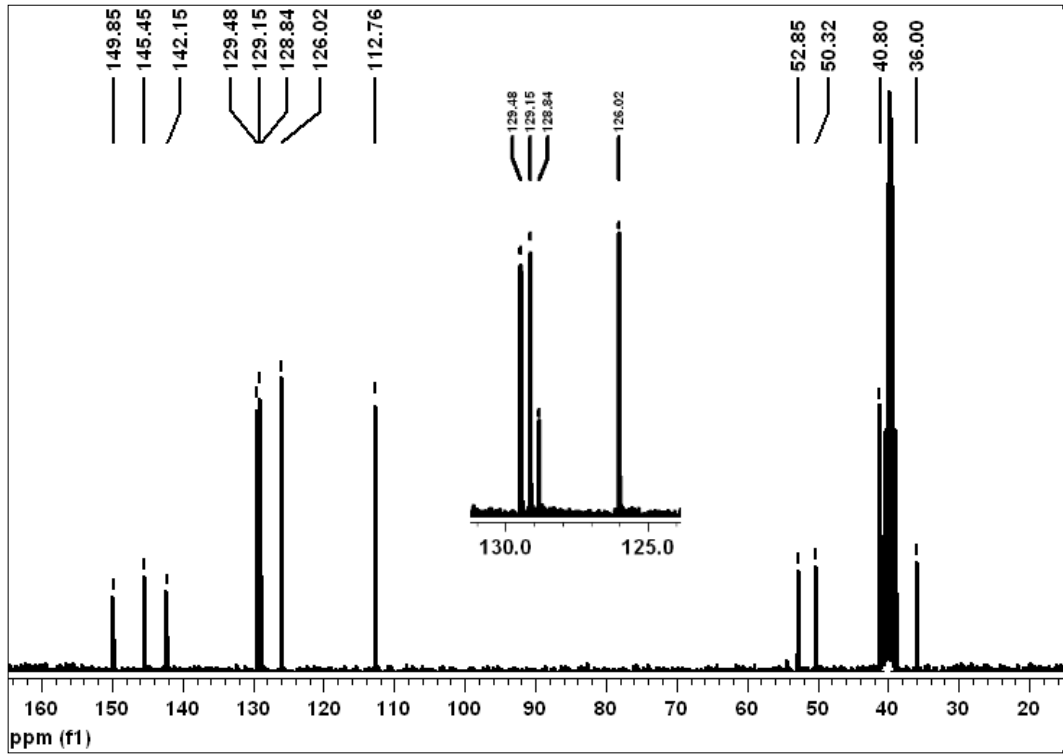
Ek Şekil 3.41. (S-11) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



Ek Şekil 3.42. (S-11i) nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

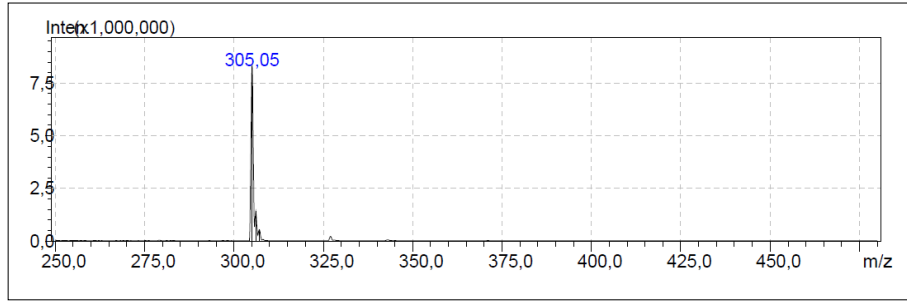


Ek Şekil 3.43. (H-11) nolu bileşğin ^{13}C NMR spektrumu

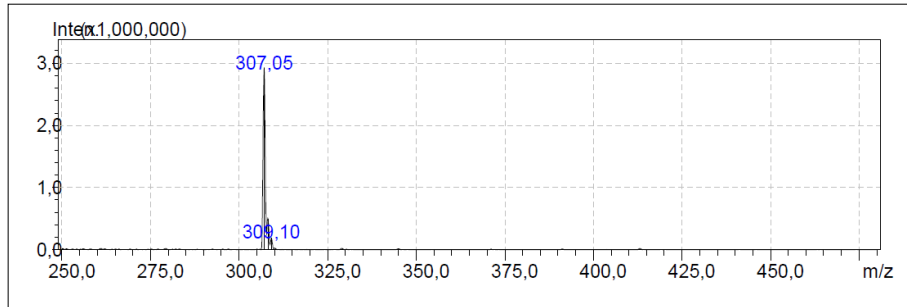


Ek Şekil 3.44. (H-11i) nolu bileşğin ^{13}C NMR spektrumu

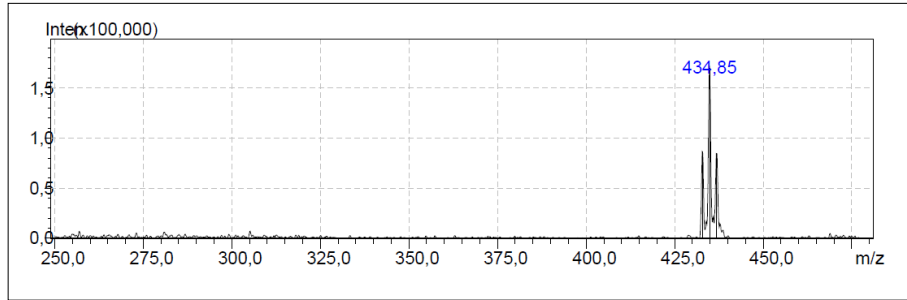
EK 4 Sentezlenen Bileşiklerin LC-MS/MS Spektrumları



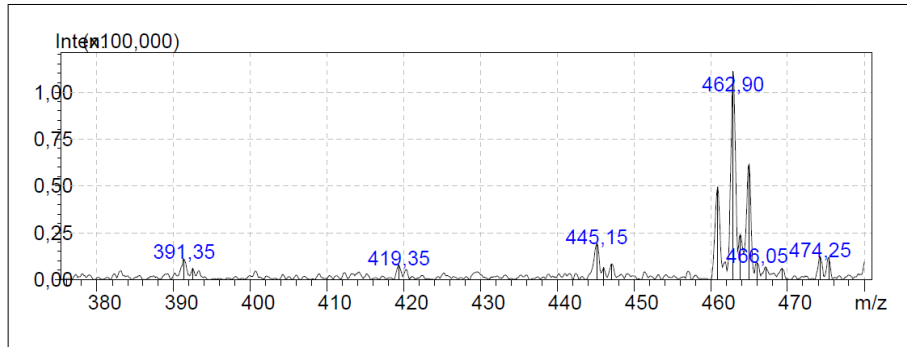
Ek Şekil 4.1. (H-1) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



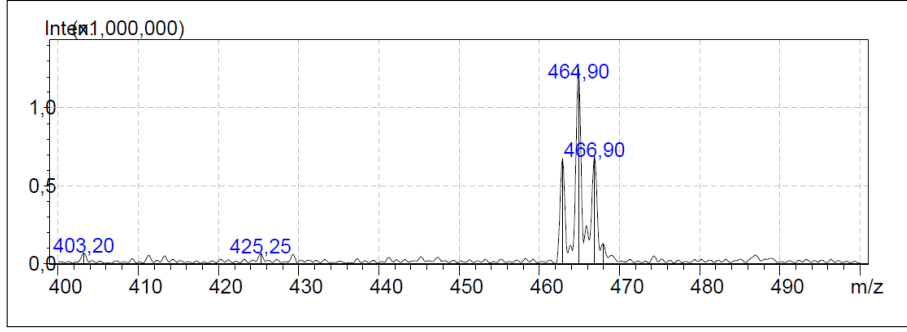
Ek Şekil 4.2. (H-1i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



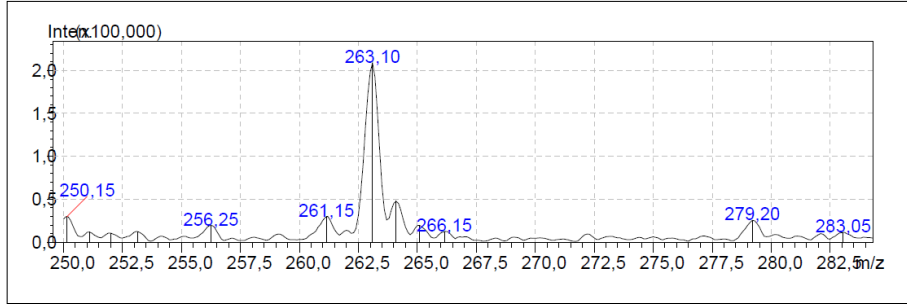
Ek Şekil 4.3. (S-2i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



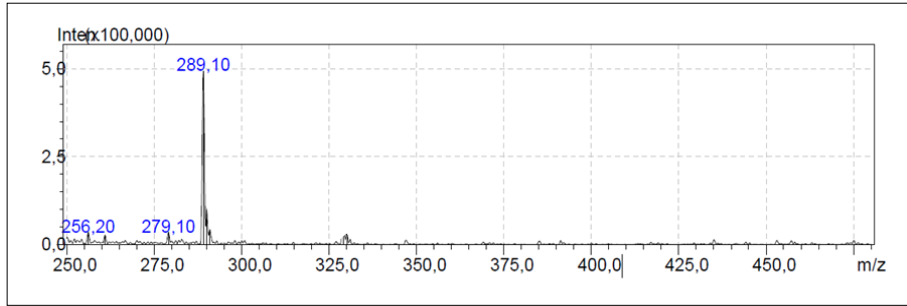
Ek Şekil 4.4. (H-2) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



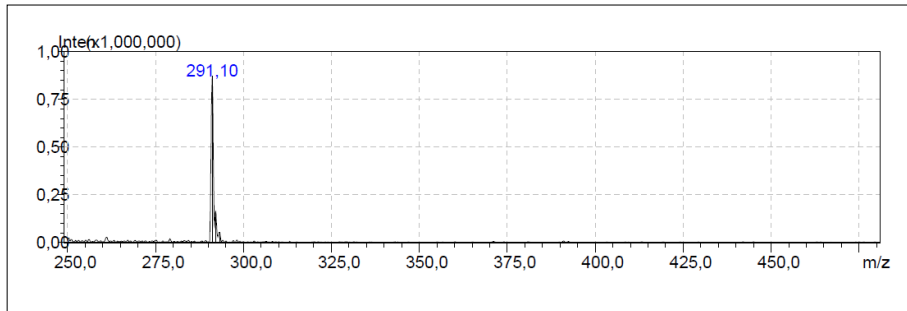
Ek Şekil 4.5. (H-2i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



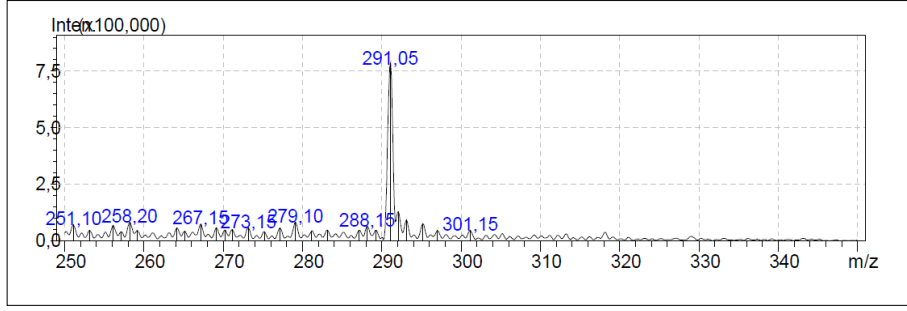
Ek Şekil 4.6. (S-3i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



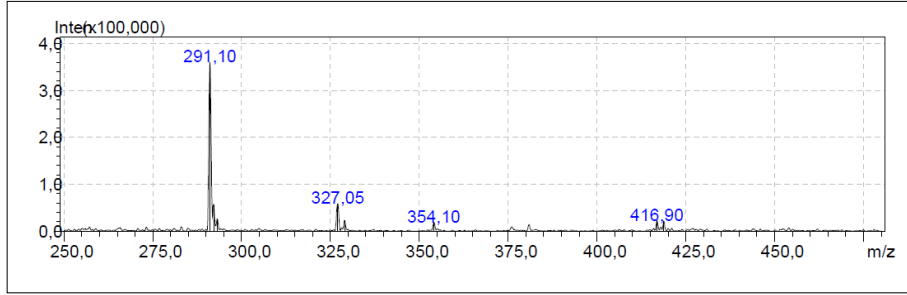
Ek Şekil 4.7. (H-3) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



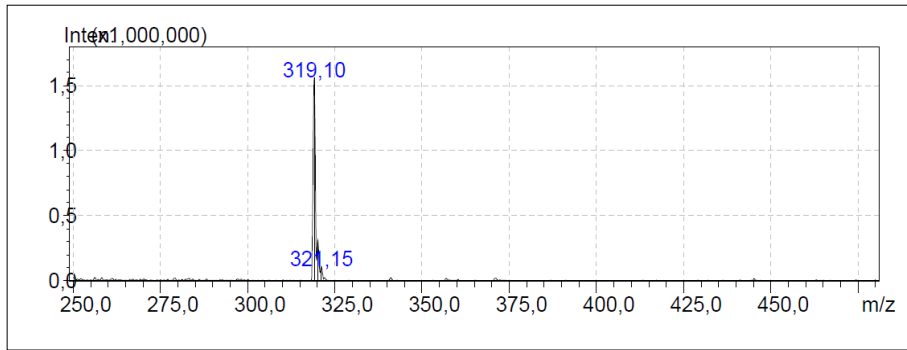
Ek Şekil 4.8. (H-3i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



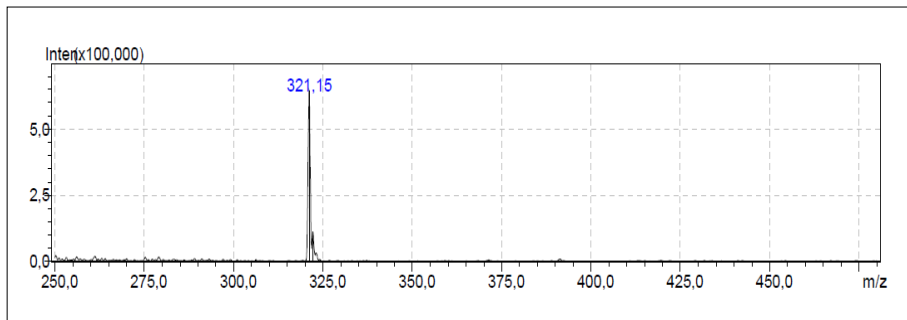
Ek Şekil 4.9. (S-4) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



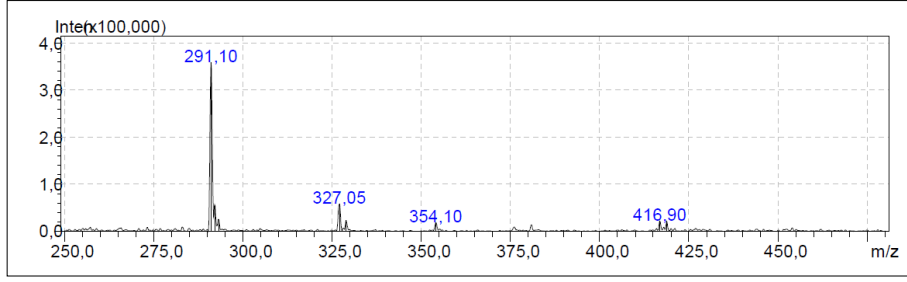
Ek Şekil 4.10. (S-4i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



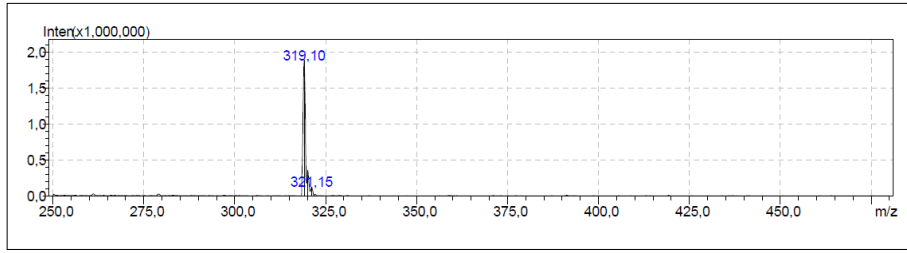
Ek Şekil 4.11. (H-4) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



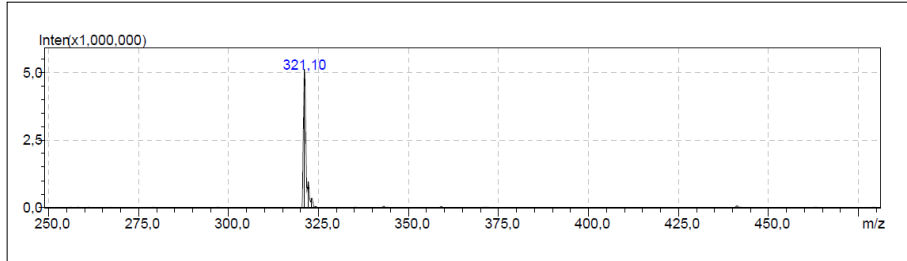
Ek Şekil 4.12. (H-4i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



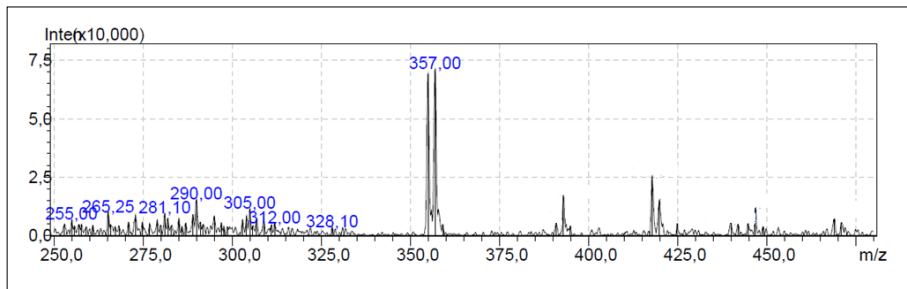
Ek Şekil 4.13. (S-5i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



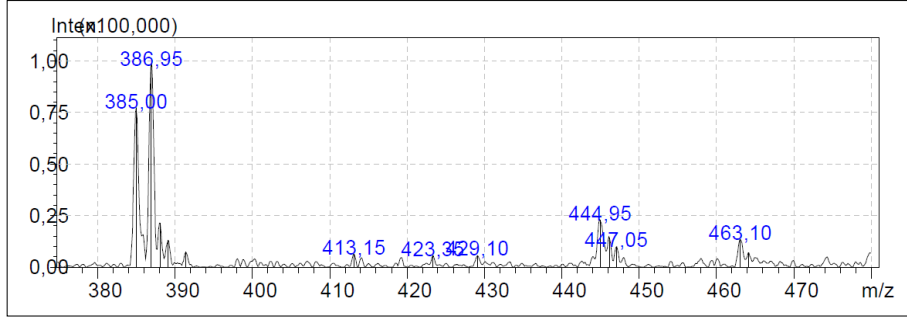
Ek Şekil 4.14. (H-5) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



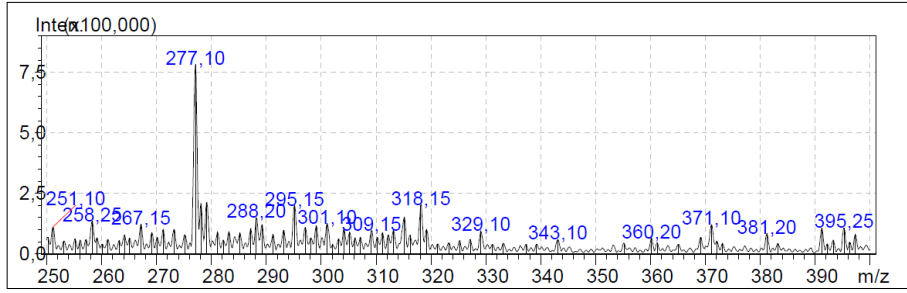
Ek Şekil 4.15. (H-5i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



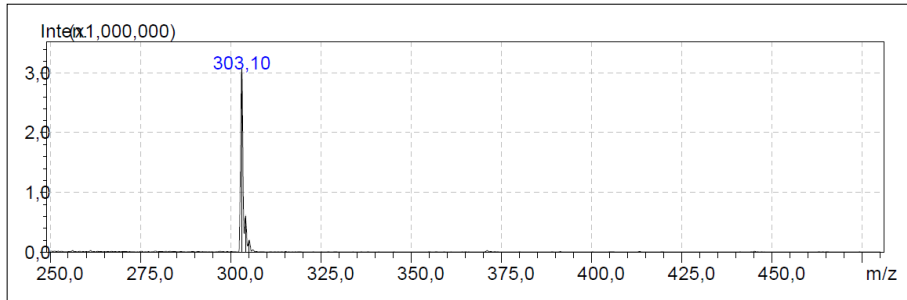
Ek Şekil 4.16. (S-6i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



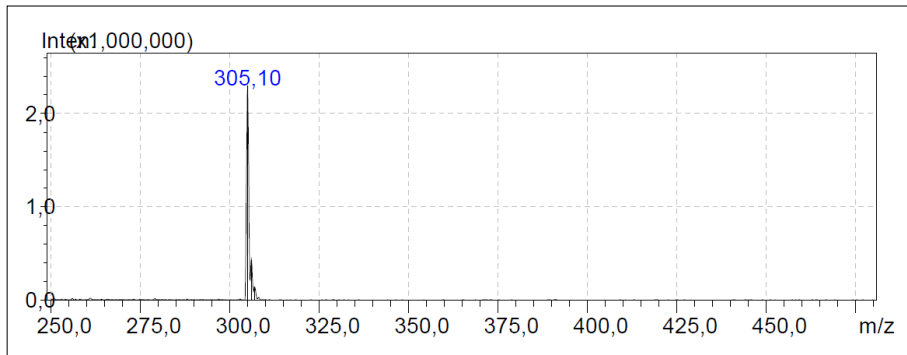
Ek Şekil 4.17. (H-6i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



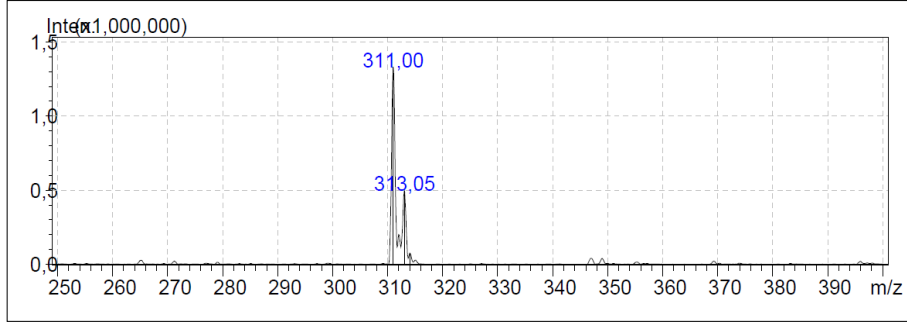
Ek Şekil 4.18. (S-7i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



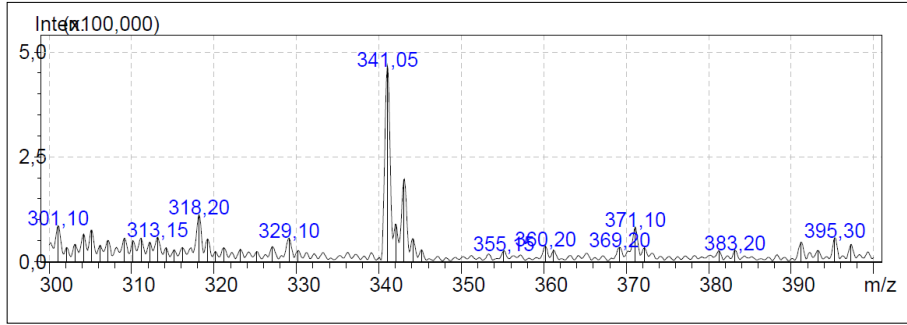
Ek Şekil 4.19. (H-7) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



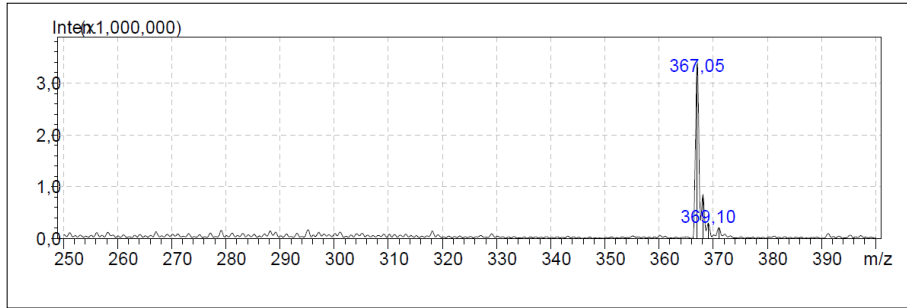
Ek Şekil 4.20. (H-7i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



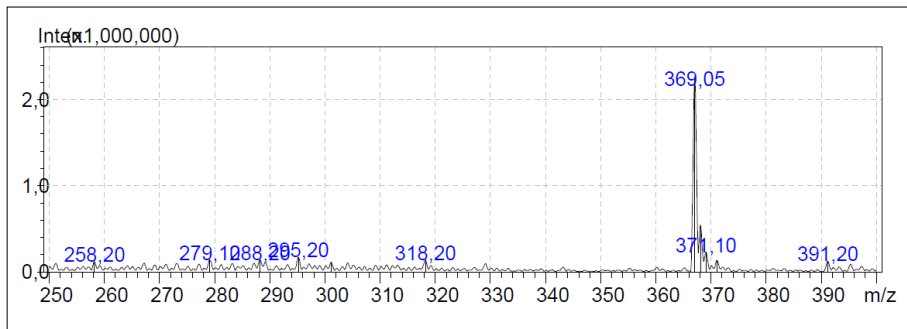
Ek Şekil 4.21. (S-8i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



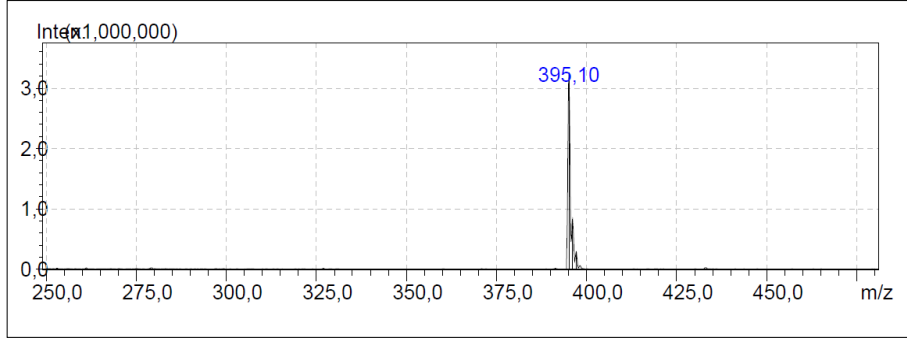
Ek Şekil 4.22. (H-8i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



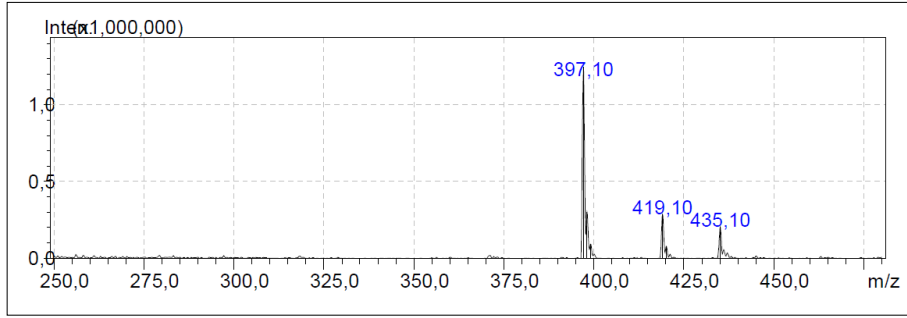
Ek Şekil 4.23. (S-9) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



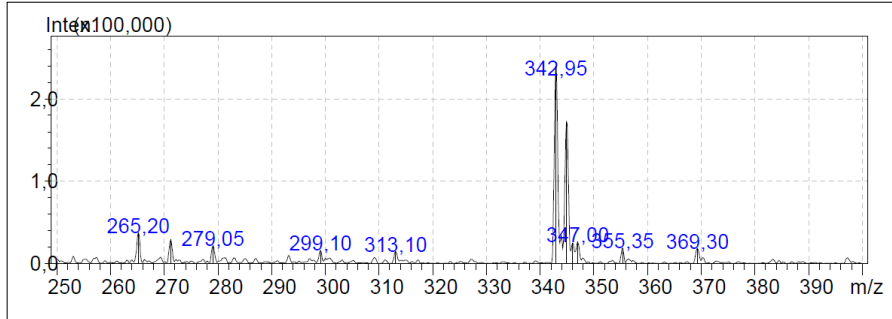
Ek Şekil 4.24. (S-9i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



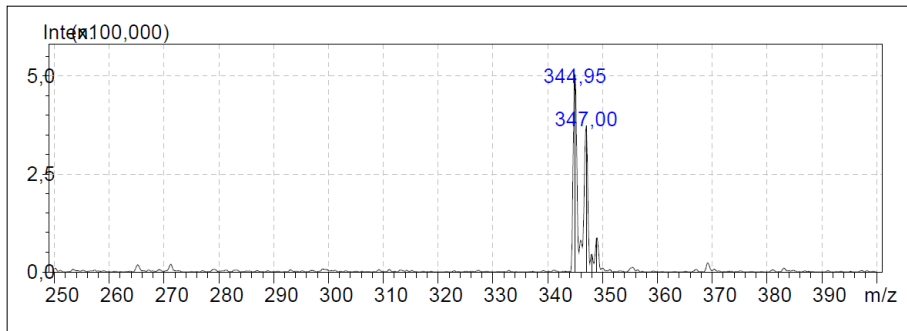
Ek Şekil 4.25. (H-9) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



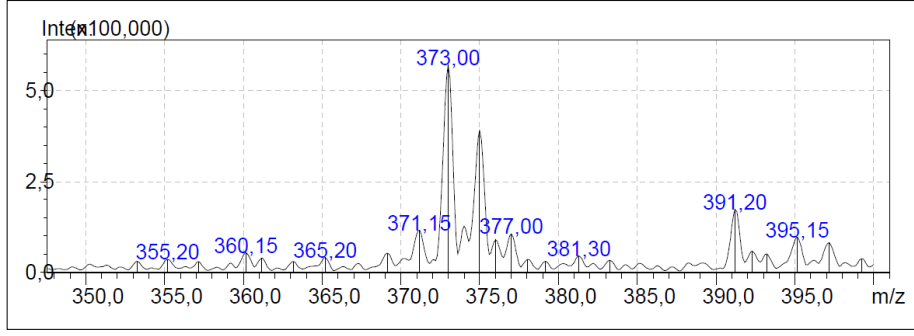
Ek Şekil 4.26. (H-9i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



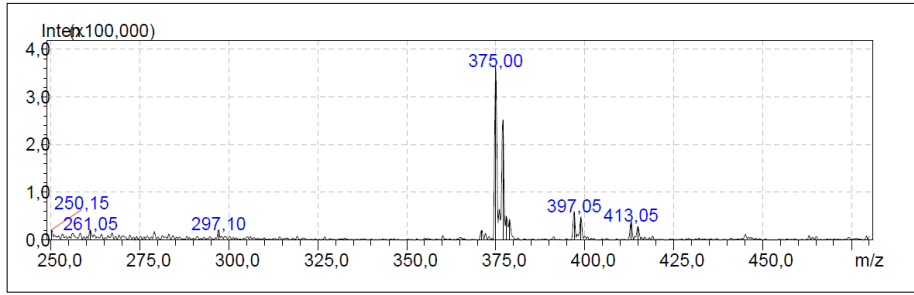
Ek Şekil 4.27. (S-10) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



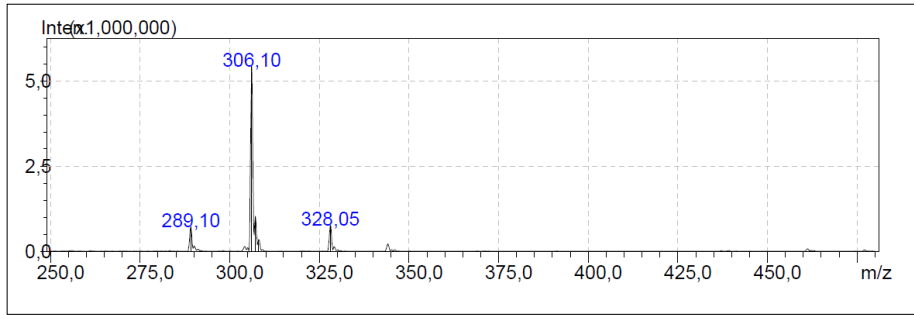
Ek Şekil 4.28. (S-10i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



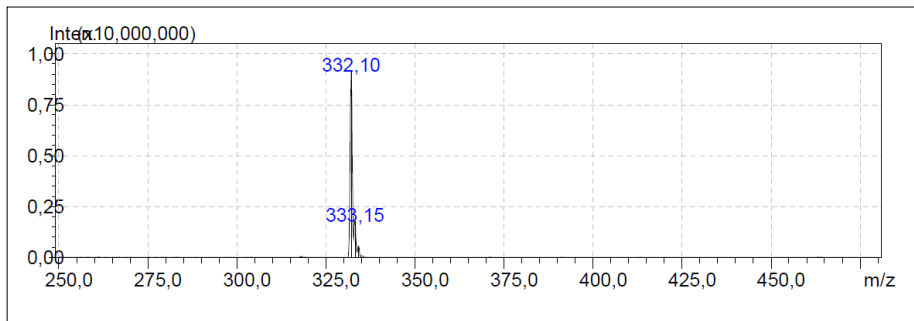
Ek Şekil 4.29. (H-10) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



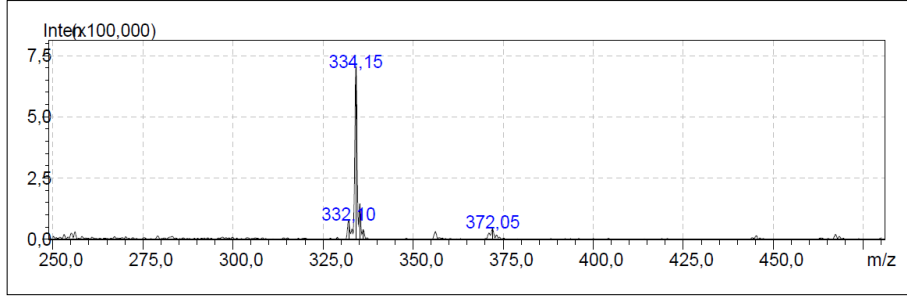
Ek Şekil 4.30. (H-10i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Ek Şekil 4.31. (S-11i) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Ek Şekil 4.32. (H-11) nolu bileşiğin LC-MS/MS spektrumu



Ek Şekil 4.33. (H-11i) nolu bileşigin LC-MS/MS spektrumu