

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

**N-HETEROARİL İÇEREN TRİAZOL SÜLFONAMİT
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**



YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ahmet BALCI

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa ARSLAN

Ekim 2017

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**N-HETEROHALKALI GRUP İÇEREN TRİAZOL
SÜLFONAMİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

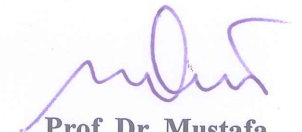
Ahmet BALCI

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 27 / 11 / 2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr.
Mustafa ARSLAN
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Mustafa
KÜÇÜKİSLAMOĞLU
Üye


Yrd. Doç. Dr.
Sezen SİVRİKAYA
Üye

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir şekilde tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Ahmet BALCI

24.10.2017

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam sayın Prof. Dr. Mustafa ARSLAN'a ve aynı ortamda çalıştığım, deneyim ve bilgileri ile çalışmalarına yardımcı olan diğer hocalarım; Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU'na, Doç. Dr. Mustafa ZENGİN'e ve Doç. Dr. Hayriye GENÇ'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, Kimya Bölümünün değerli öğretim üyelerine, çalışanlarına ve tüm personeline teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen değerli bilim insanları Tuna DEMİRCİ, Raşit Fikret YILMAZ, Selime ATMACA, Kübra KURTULMUŞ, Ali KESTANE, Gökay AYDIN' a ve ismini sayamadığım tüm arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Öğrenim hayatım süresince maddi ve manevi her türlü destekleriyle yanımda olan Babam Ömer BALCI, Annem Nezahat BALCI, Ablam Tuba BALCI ve bilim yolculuğunda desteğini gördüğüm Dostum Kadir TURGUT'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY	ix
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Triazol Bileşikleri.....	3
2.2. Triazol Bileşiklerinin Sentezi.....	4
2.2.1. Hidrazin türevleri kullanılarak gerçekleştirilen sentezler	4
2.2.2. Nitril iminler ve triazinler kullanılarak gerçekleştirilen yöntemler	5
2.2.3. Farklı heterosiklik sistemler ile triazollerin sentezi	7
2.2.4. Mikrodalga ile 1,2,4-triazollerin sentezi	7
2.2.5. 1-aza-2-azonal tuzlarının nitriller ile dipolar siklokatılma tepkimeleri	8
2.3. Triazollerin Farmakolojik Özellikler	8
BÖLÜM 3. SÜLFONAMİTLER	12
3.1. Sülfonamitlerin sentezi	13

3.1.1. Koburger sülfonamit sentezi	13
3.1.2. Fuster sülfonamit sentezi	14
3.1.3. Bonk sülfonamit sentezi.....	14
3.2. Sülfonamitlerin yer değiştirme reaksiyonları.....	15
3.2.1. Alkilleme.....	15
3.2.2. Açılleme	15
3.2.3. Karbondisülfür ile tepkime	16
3.3. Sülfonamitlerin biyolojik özellikleri.....	16
3.3.1. Sülfonamitlerin biyolojik aktiviteleri.....	17
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOD	23
4.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	23
4.2. Deneysel Çalışmalar	24
4.2.1. Genel sentez yöntemleri.....	24
4.2.1.1. Yöntem A: Heterosiklik bileşiklerin N-propargillenmesi	24
4.2.1.2. Yöntem B: Azidosulfonamit sentezi.....	25
4.2.1.3. Yöntem C: Triazolsubstitüe sülfonamit bileşiklerinin sentezi	25
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR VE SONUÇLAR.....	27
4.1. Sülfonamit bileşiklerinin sentezi.....	27
BÖLÜM 5.	
TARTIşMA VE ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR.....	36
EKLER.....	44
ÖZGEÇMİş	56

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

α	: Alfa
Ar	: Aril
AAZ	: Asetazolamit
β	: Beta
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat derece
cm	: Santimetre
^{13}C	: Karbon
d	: Dublet (ikili)
DMF	: N,N-dimetil formamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
EtOH	: Etanol
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometre
g	: Gram
^1H	: Proton
MHz	: Megahertz
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
ppm	: Milyonda bir
s	: Singlet (tekli)
δ	: Kimyasal kayma

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Triazol Yapısı.....	4
Şekil 2.2. Hidrazin türevlerini kullanarak sentezi.....	5
Şekil 2.3. Nitril iminler ve triazinler kullanarak sentezi	6
Şekil 2.4. Nitril iminler ve triazinler kullanarak sentezi	6
Şekil 2.5. Diğer heterosiklik sistemlerin dönüşümü yoluyla triazollerin sentezi.....	7
Şekil 2.6. Mikrodalga ışınlaması altında 1,2,4-triazollerin sentezi.....	8
Şekil 2.7. 1-aza-2-azionalen tuzlarının nitriller ile dipolar sikloprevansiyonu.....	8
Şekil 2.8. 4-(R), 5-(R) içeren triazol	9
Şekil 2.9. Riboz, N-glikozid.....	9
Şekil 2.10. Meme kanserini önleyen aromataz inhibitörleri	10
Şekil 2.11. Thienopyrimido-1,2,4-triazol Örneği	11
Şekil 3.1. Sülfonilamitlerin genel yapısı	12
Şekil 3.2. Sülfonilamit türevi ilaçlar	13
Şekil 3.3. Koburger sülfonil amit sentezi.....	14
Şekil 3.4. Fuster sülfonilamit sentezi	14
Şekil 3.5. Triklorisosiyanürik asit	14
Şekil 3.6. Bonk sülfonilamit sentezi	15
Şekil 3.7. 4-amino benzensülfonilamit alkilasyonu	15
Şekil 3.8. 4-amino benzensülfonilamit açılması	16
Şekil 3.9. 4-amino benzensülfonilamit'in karbonsülfür reaksiyonu	16
Şekil 3.10. Folik asit sentezinin engellenmesi	18
Şekil 3.11. Antibakteriyel olarak kullanılan bazı bileşikler	19
Şekil 3.12. Antibakteriyel olarak piyasada kullanılan sulfonilamit bileşikleri	20
Şekil 3.13. CA inhibitörleri olarak kullanılan bileşikler	21
Şekil 3.14. Antimaleriyal sistein proteas enzim inhibitörleri.....	21

Şekil 3.15. COX II inhibitörleri	21
Şekil 4.1. Azidosülfonamit sentezi.....	25
Şekil 4.2. Triazolsubstitie sülfonamit bileşikleri sentezi	25
Şekil 6.1. 1,3-dipolar siklo katılma sonucu oluşan D1 molekülü için önerilen mekanizma.....	34



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Yüksek omurgalı α -CA izozimleri karbonik anhidraz aktiviteleri sülfonamid inhibitörlere karşı afiniteleri ve hücre-altı yerleşimi	17
Tablo 3.2. CA II izoenziminin memelilerde doku dağılımı ve işlevi.....	17
Tablo 4.1. N- Heterosiklik bileşiklerin propargillenmesi	24
Tablo 5.1. Heterosiklik grup içeren triazolsülfonamid bileşikleri listesi.....	27
Tablo 5.2. Sentezlenen bileşiklerin IC ₅₀ değerleri	32

ÖZET

Anahtar Kelimeler: Sülfonamid, Heterosiklik, Sülfonamit, CA

Triazol bileşikleri, antifungal ve antiviral özellikler gibi önemli farmakolojik aktivitelere sahip olduklarından dolayı çok fonksiyonel heterosiklik bileşikler olarak düşünülmektedir ve flukonazol, itrakonazol, ravukonazol, vorikonazol ve posakonazol gibi ticari olarak kullanılan türevleri de mevcuttur. Sülfonamitler (sülfo ilaçlar) çeşitli hastalıklara karşı kemoterapik ajanlar olarak yaygın ve sistematik şekilde kullanılan ilk ilaçlardır. Sülfonamitin antibakteriyel ve enzim aktivite özelliklerinin keşfedilmesiyle bilimsel çalışmaların ilgi odağı olmuştur.

İnsan anotomisindeki işleyiş bozukluklarına enzimlerin etki ettikleri günümüzde bilinen bir gerçektir. Bu işleyiş bozukluklarını gidermenin yolu duruma sebep olan enzimlerin devre dışı bırakılması ya da aktivitesinin artırılması veya azaltılması ile olabilir. Bu enzimleri kontrol etmenin yolu enzimlerdeki metal gruplarına bağlanabilen fonksiyonel gruplu kimyasal bileşiklerden geçer. Bu bağlamda, yeni etki gösterme potansiyeli olan sülfonamit bileşikleri sentezlenmiştir.

Bu çalışmada, N-heterosiklik bileşiklerin propargil bromürün DMF içinde bazik ortamda alkillenmesi ile N-propargilheterosiklik bileşikler elde edilmiştir. Azidosülfonamit bileşiğinde, hazırlanan sülfonilamit diazonyum tuzu ve sodyum azidin tepkimesi ile elde edilmiştir. Azidosülfonilamit bileşiğinin N-propargilheterosiklik bileşiklere 1,3-dipolar katılması ile hedef bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen son ürünlerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR spektrumları ile doğrulanmıştır.

Bu çalışmada; heterosiklik grup taşıyan 11 yeni sülfonamit bileşiği (6a-k) sentezlendi ve saflaştırılmış insan karbonik anhidraz I ve II'nin aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkileri değerlendirildi. Tüm sentezlenmiş bileşiklerin CA isoenzim aktivitesini inhibe ettiği görüldü. Bu bileşiklerden 6a hCA I için (IC_{50} : 0.52 μM) ve 6a hCA II için (IC_{50} : 0.34 μM) daha çok inhibe ettiği gözlemlenmiştir.

SYNTHESIS OF N-HETEROARYL BEARING TRIAZOLOSULFONAMIDE COMPOUNDS

SUMMARY

Keywords: Sulfonamide, Heterocyclic, Sulfonamide, CA

Triazol compounds are considered multifunctional heterocyclic compounds because they possess important pharmacological activities such as antifungal and antiviral activities, and fluconazole, itraconazole, ravuconazole, voriconazole and posaconazole are commercially available. Sulphonamides (sulpho drugs) are the first drugs that are widely and systematically used as chemotherapeutic agents against various diseases. The discovery of antibacterial and enzyme activity properties of sulfonamides have been a focus of scientific work.

It is a known fact that enzymes have an effect on the malfunctioning of the human anotomy. The way to eliminate these malfunctions may be by increasing, decreasing the activity or to eliminate of the enzymes that cause it. The way to control these enzymes is through with functional groups of chemical compounds that can bind to metal groups in enzymes. Taking this into consideration, new derivatives thereof were synthesized by the reaction of sulfonamide, thionyl and alkyls which effects have been revealed in previous studies.

In this study, N-propargylheterocyclic compounds were obtained by alkylation of N-heterocyclic compounds with propargyl bromide in DMF in basic medium. The azido sulphonamide was prepared by reacting the prepared sulfonylamide diazonium salt and sodium azide. The target compounds were synthesized by the 1,3-dipolar addition of the azidosulfonylamide compound to the N-propargylheterocyclic compounds. Structures of the synthesized final products were verified by elemental analysis, ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR spectrometers.

New 11 N-Heteroaryl bearing triazolosulfonamide compounds (6a-k) were synthesized and their inhibitory effects on the activity of purified human carbonic anhydrase I and II were evaluated. The results showed that all the synthesized compounds inhibited the CA isoenzyme activity. Among them, 6a was found to be the most active (IC_{50} : 0.52 μM) for hCA-I and 6a (IC_{50} : 0.34 μM) for hCA-II.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Triazol bileşikler, antifungal ve antiviral özellikleri başta olmak üzere önemli farmakolojik aktivitelere sahip olduklarından dolayı çok fonksiyonel heterosiklik bileşikler olarak düşünülmektedir ve flukonazol, itrakonazol, ravukonazol, vorikonazol ve posakonazol türevleri ticari olarak kullanılmaktadır.

Sülfonamitler, genel olarak yapısında $-SO_2NH_2$ grubu içeren organik bileşiklerdir. Mikrobiyal aktiviteyi önleyen bir yapıya sahip olduklarından dolayı antimikrobiyal özellikteki yapılardır [1]. Bu bileşiklerin en önemli yanları ise bulunuşlarından bu yana kemoterapi tedavilerinde önemli rol almalarıdır [2].

1900 lü yılların başında bu tür bileşiklerin in vivo etki gösterdikleri tespit edilmiş ve hayvan üzerinde yapılan deneyler de Streptokok enfeksiyonlarında kullanılabileceği görülmüştür. Bu gelişimin ardından devam eden yıllarda sülfadiazin ve sülfanil amit yapıları güncel hayatımızda bakteriyel enfeksiyon tedavisinde kullanımına kemoterapik özelliklerinden dolayı başlanılmıştır [3].

Sülfonamit yapısının içerisinde ihtiva ettiği $-SO_2NH_2$ grubuna farklı sübstitüentler eklenerek elde edilen yeni organik bileşiklerin ise enzim inhibitörü olarak etki gösterdiğinin keşfinden sonra bir çok hastalığın iyileştirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu yapılara verilebilecek en iyi örnek Glokom tedavisinde karbonik anhidraz inhibitörleri olarak kullanılan asetazolamit, dorzolamit yapılarıdır [4, 5], HIV-I aspartil proteas inhibitörü olan ve AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan Amprenavir bileşiği ise ve AIDS tedavisinde aspartil proteas inhibitörü özelliğinden dolayı kullanılmaktadır [6], Bunun dışında sülfonamit bileşiklerinin türevleri ağrı kesici, antiülser, hipertansiyon antitümör ve epilepsi tedavisinde halen günümüzde

kullanılmaktadır [7–9]. Sülfonamit türevleri sitosolik izoenzim I ve II inhibitörleri olarak da uzun yıllar kullanılmıştır [10].

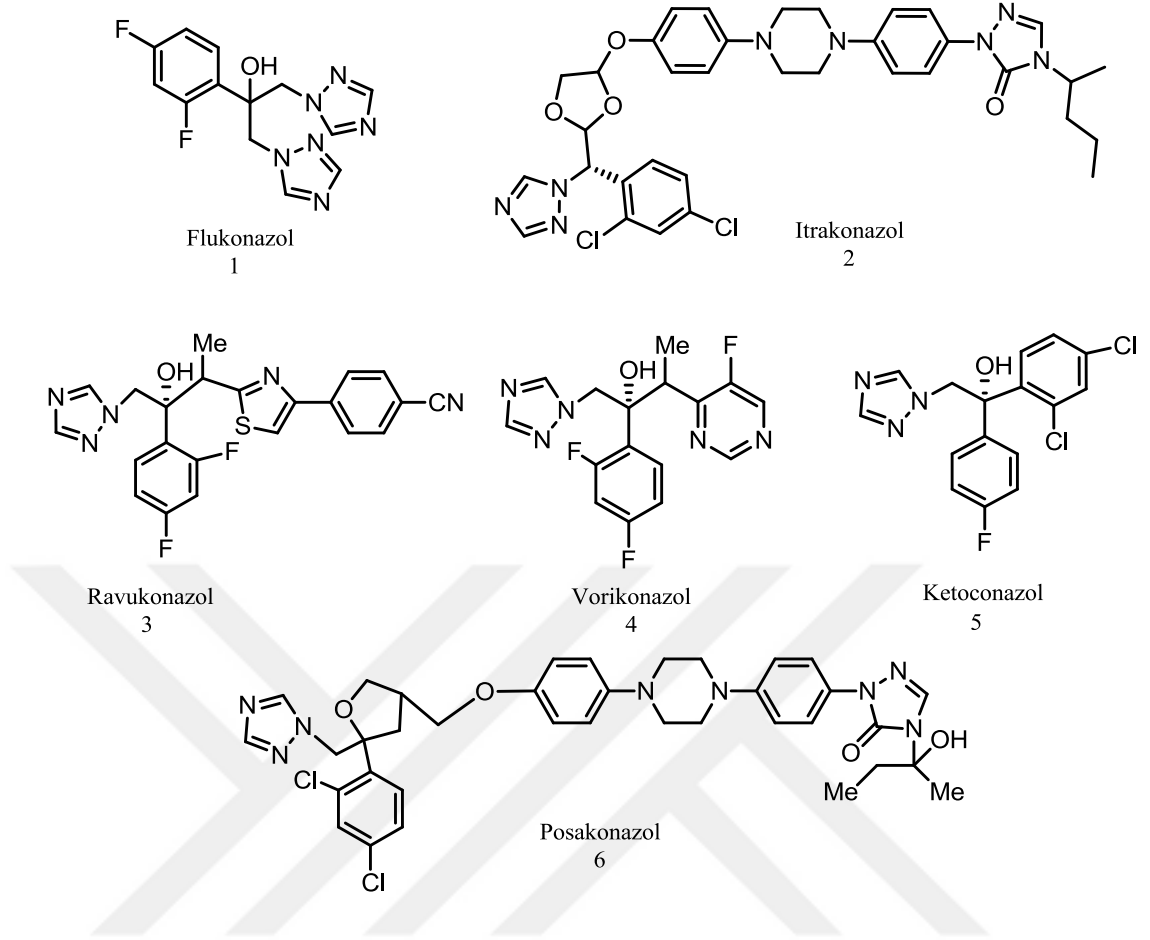
Yakın geçmişte ise sentezlenen organik bileşiklerin teorik olarak hesaplanan fiziksel özellikleri ile deneysel olarak ortaya çıkan sonuçlar karşılaştırılmaya başlanmıştır. Hansch ve ark. (1964) uyguladığı bir metod ile sülfonamit yapılarının fizikokimya özellikleri ile gösterdikleri biyolojik aktivitelerin arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır [11]. Bu çalışmanın ardından bilim dünyasında organik bileşiklerin sterik, hidrofobik ve elektronik özellikleri ile biyolojik aktivite ilişkisini konu alan bir çok bilimsel çalışma yayınlamıştır. Bunlara en önemli olanları ise QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) çalışmaları olmuştur [12].

Yapılan çalışmada; 4 amino sülfonamit azit türevine çevrilmiş, daha sonra bu yapı propargil grubu taşıyan heterosiklik bileşiklere 1,3-dipolar katılmasıyla triazol grubu içeren sülfonamit bileşiklerine döndürülmüştür. Elde edilen bileşiklerin yapıları FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve elementel analiz yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Bunun dışında bu bileşiklerin hCA I, hCA II enzimlerine karşı inhibitör aktiviteleri Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarlarında incelenmiştir.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Triazol Bileşikleri

Triazol bileşikleri, antifungal ve antiviral aktiviteler gibi önemli farmakolojik aktivitelere sahip olduklarından dolayı çok fonksiyonel heterosiklik bileşikler olarak düşünülmektedir. Flukonazol **1** [13, 14], itrakonazol **2** [15], ravukonazol **3** [16], vorikonazol **4** [17], ketoconazol **5** [18] ve posakonazol **6** [19] ticari olarak kullanılan antifungal ilaç örnekleri Şekil 2.1.'de gösterilmiştir. Bu bileşik türlerinin etkisi, mantar zarlarında ana steroid olan ergosterolün biyosentezinin, 14- α -metil-steroidlerin birikimi ve fungal membranların parçalanması ile ortaya çıkan 14- α -demetilasyonun engellenmesine dayanması üzerine kuruludur [13, 20].

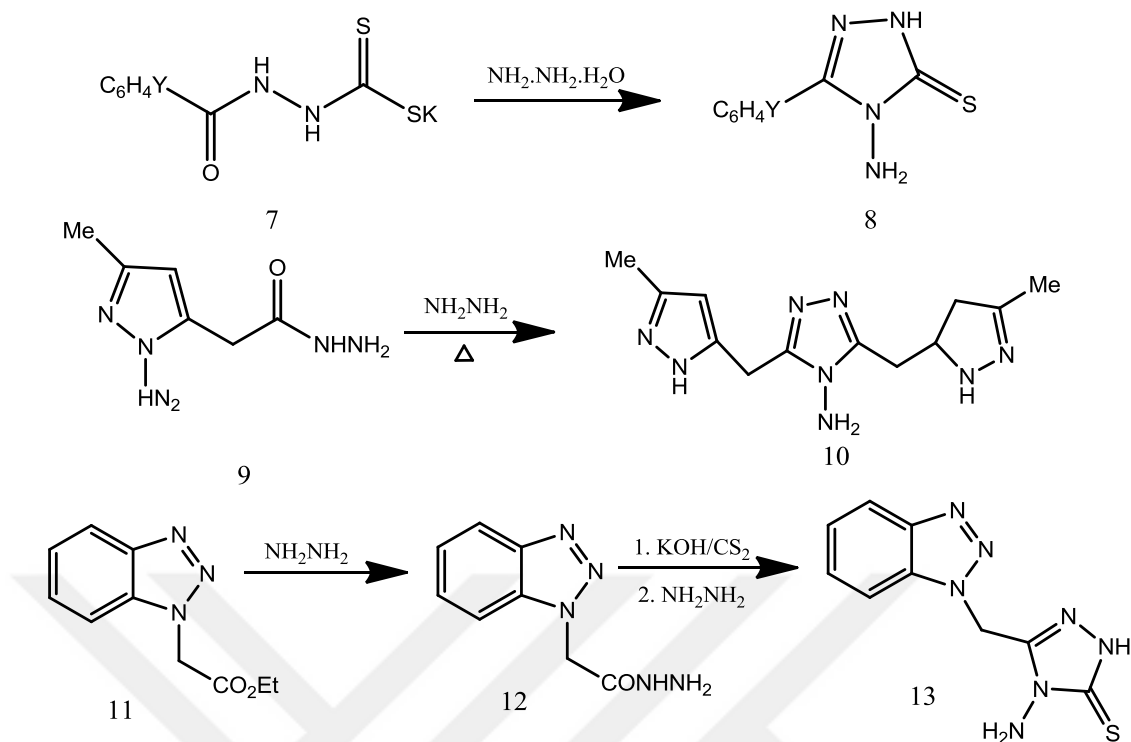


Şekil 2.1. Triazol Yapısı [1]

2.2. Triazol Bileşiklerinin Sentezi

2.2.1. Hidrazin türevleri kullanılarak gerçekleştirilen sentezler

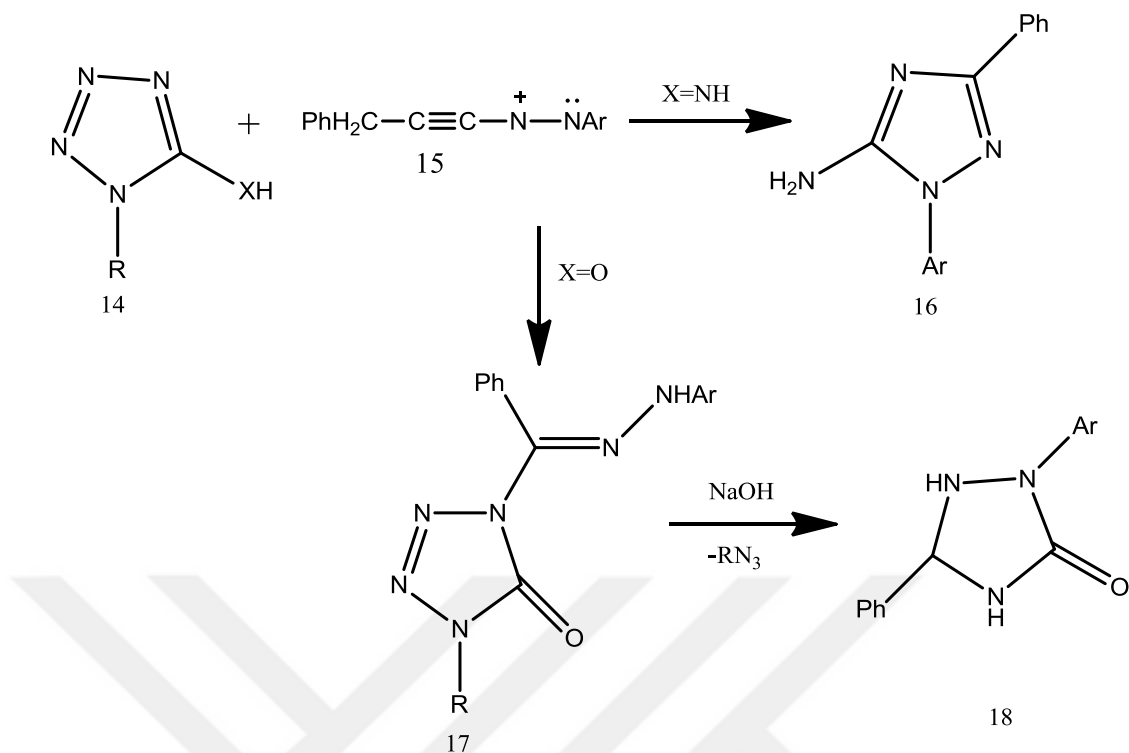
Hidrazin veya süstitüe hidrazinlerin uygun elektrofiller ile tepkimesi, triazollerin hazırlanması için en yaygın yöntemlerden birisidir. Hidrazinlerden triazol sentezi [21][22] Şekil 2.2.'de verilmiştir.



Şekil 2.2. Hidrazin türevlerini kullanarak sentezi [2]

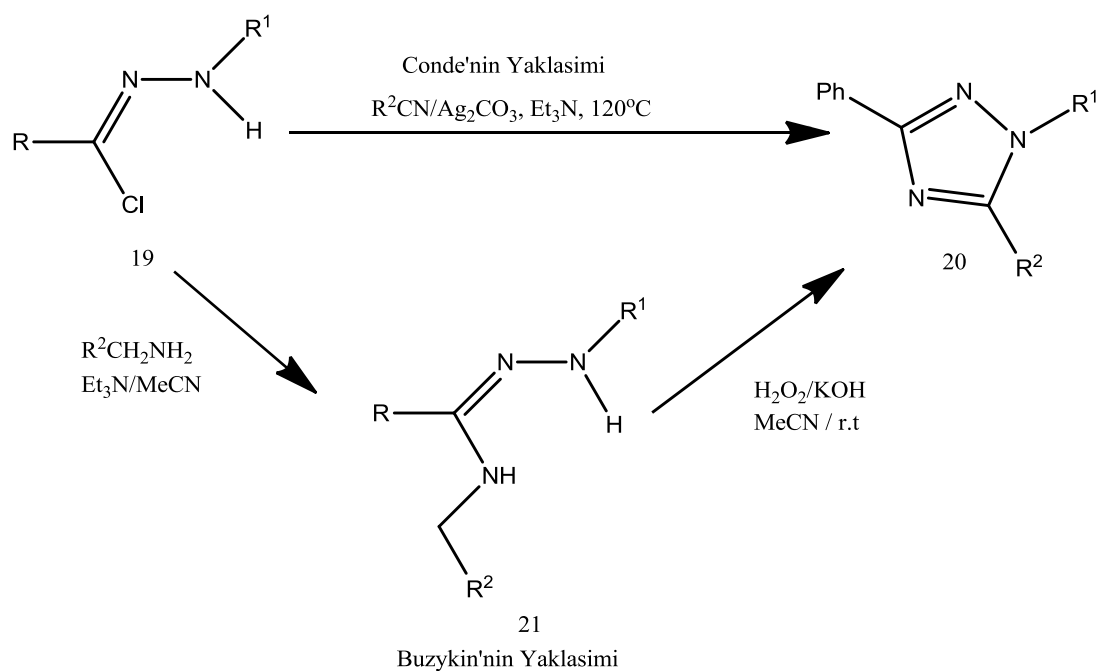
2.2.2. Nitril iminler ve triazinler kullanılarak gerçekleştirilen sentezler

1,3-Dipolar katılmada, triazollerin sentezi için nitriliminler yoğun bir şekilde kullanılmıştır. Bu yöntemin bir örneği, triazol vermek üzere nitril iminin tetrazolle ($\text{X} = \text{NH}$) tepkimesidir. Bu bileşiğin tetrazol ile ($\text{X} = \text{O}$) tepkimesi ve bununla bir baz ile yapılan muamele sonucunda triazolinon bileşiğini verir (Şekil 2.3.)[23].



Şekil 2.3. Nitril iminler ve triazinler kullanarak sentezi [3]

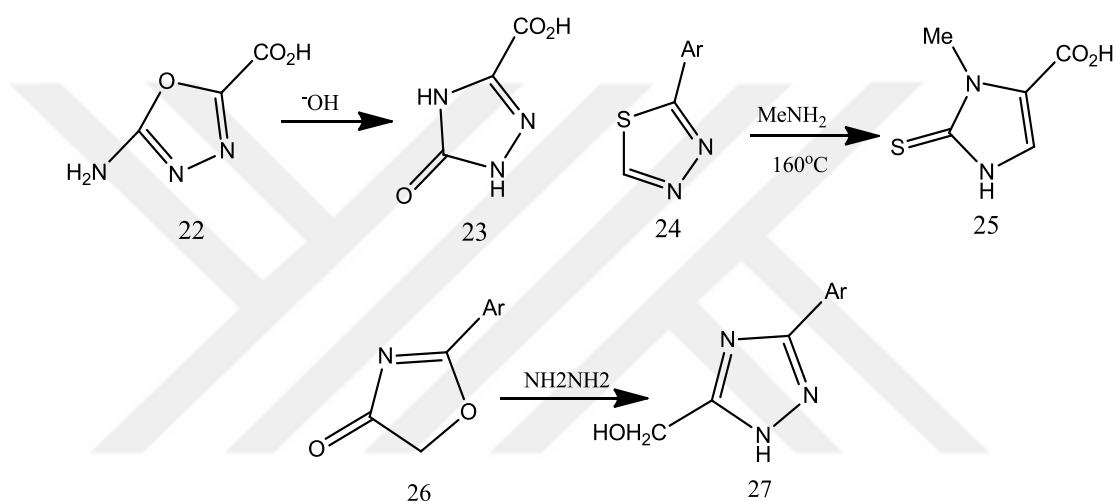
Gümüş karbonat ve trietilamin varlığında in situ üretilen 1,3,5-trisubstitüe edilmiş 1,2,4-triazollerin geliştirilmiş bir sentezi [24] nitril imin'in 1,3-dipolar katılmasıdır (Şekil 2.4.) [25]



Şekil 2.4. Nitril iminler ve triazinler kullanarak sentezi [4]

2.2.3. Farklı heterosiklik sistemler ile triazollerin sentezi

Triazol olmayan bir halka sisteminin bir triazol haline dönüştürülmesi genellikle, beş üyeli bir halkada başka bir heteroatoma azot ilave edilmesini içerir. Süreç genellikle heterohalkanın nükleofilik halka açılışını takiben halka kapanması ve diğer atomun kaybı ile ilgilidir. Bu alandaki yeni materyal Polya [26] tarafından 1984 yılında incelendikten sonra ortaya çıkmış ve sadece bazı tipik örnekler [27, 28] Şekil 2.5.'de gösterilmiştir.

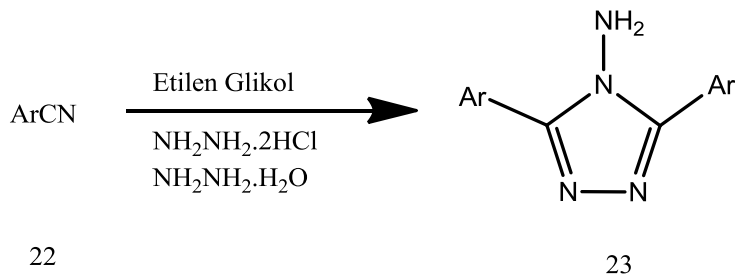


Şekil 2.5. Diğer heterosiklik sistemlerin dönüşümü yoluyla triazollerin sentezi [5]

2.2.4 Mikrodalga ile 1,2,4-triazollerin sentezi

Mikrodalga ışınlama ile tepkime birçok yararlı organik kimyasalın iyi verim ve yüksek seçicilik ile hızlı bir şekilde sentezlenmesi için yaygın olarak kullanılan bir yöntem haline gelmiştir [29–33].

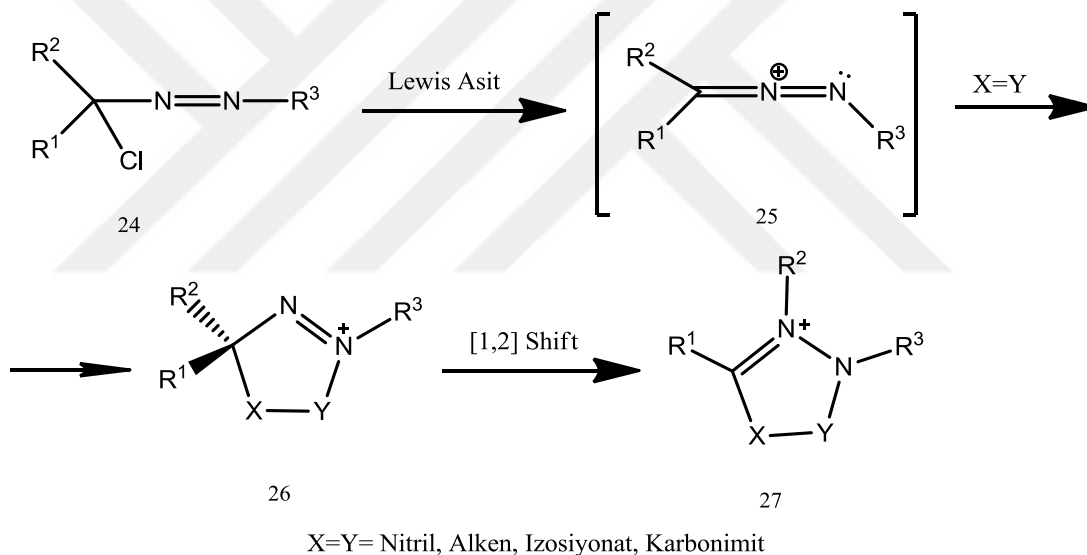
Mikrodalga yöntemini kullanılarak, yakın zamanda 1,2,4-triazol türevi bileşikler sentezlenmiştir. Bentiss ve ark. [34], mikrodalga ışınlama altında etilen glikol içindeki $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ varlığında aromatik nitrillerin hidrazin ile reaksiyonundan 3,5-disüstitüe 4-amino-1, 2,4-triazollerini 23 sentezledi. Şekil 2.6.'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Mikrodalga ışınlaması altında 1,2,4-triazollerin sentezi [6]

2.2.5. 1-aza-2-azonalen tuzlarının nitriller ile dipolar siklokatılma tepkimeleri

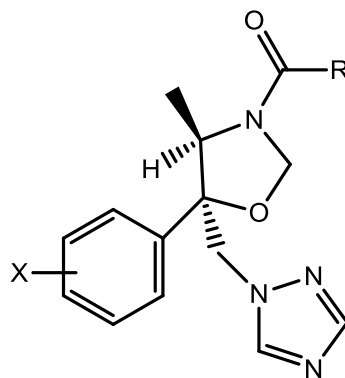
Jochims ve ark. [35], (E)-1-(2-kloro-alkan-2-il)-2, (2-kloro-1, 2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) ile hazırlanan yeni bir karbenyum iyonu üzerinden lewis asitleri eşliğinde farklı heterosiklikleri elde etmişlerdir [36–38] Şekil 2.7.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.7. 1-aza-2-azonalen tuzlarının nitriller ile dipolar sikloprevansiyonu [7]

2.3. Triazollerin Farmakolojik Özellikleri

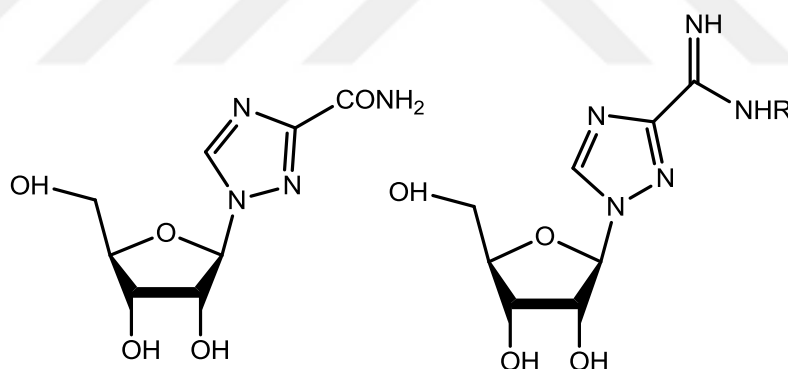
Bazı 3-amino-1-*H*-1, 2,4-triazol bileşikleri herbisit olarak kullanılmaktadır. Bu arada bazı etanol kaynaklı davranış etkileri için katalaz inhibitörleri [39] ve blokörler olarak tanımlanmıştır [40]. Oksazolidin halkaları içeren triazollerin sadece bazı enantiyomerlerinin farelerde *Candida albicans* enfeksiyonlarına karşı aktif olduğu bildirilmiştir [41].



28

Şekil 2.8 4 (R), 5 (R) içeren triazol [8]

Riboz N-glikozid 29 [42] 3-aminokarboniltriazol parçası içeren geniş spektrumlu bir antiviral madde olmasıdır. Hem RNA hem DNA virüslerine karşı etkindir ve alt solunum yolu viral hastalık için, bir aerosol içinde hem de influenza, lassa ateş ve Hantaan virüsü tedavisinde kullanılır [43, 44]. Amidin ve guanidin türevleri, antiviral aktivite [45] çalışmalarında geniş bir yer almaktadır.

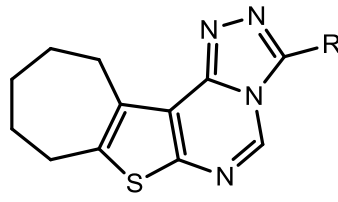


29

30

Şekil 2.9. Riboz, N-glikozid [9]

Bazı triazol türevleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri [46] olarak kabul edilmektedir. Ayrıca çeşitli 1,2,4-triazol türevleri fungusit [47], böcek öldürücü [48], antimikrobiyal [49] ve antiastmatik [50] ajan, antikonvülsan [46], antidepresan [51] ve bitki büyüme düzenleyicileri [52] olarak kullanılmaktadır. Buna ek olarak, vorozol, letrozol ve anastrozol gibi triazol kısımlarına sahip bileşiklerin meme kanserini önleyen çok etkili aromataz inhibitörleri olduğu ortaya çıkmıştır [53, 54].

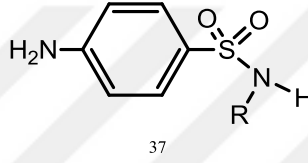


36

Şekil 2.11. Thienopyrimido-1,2,4-triazol Örneği [11]

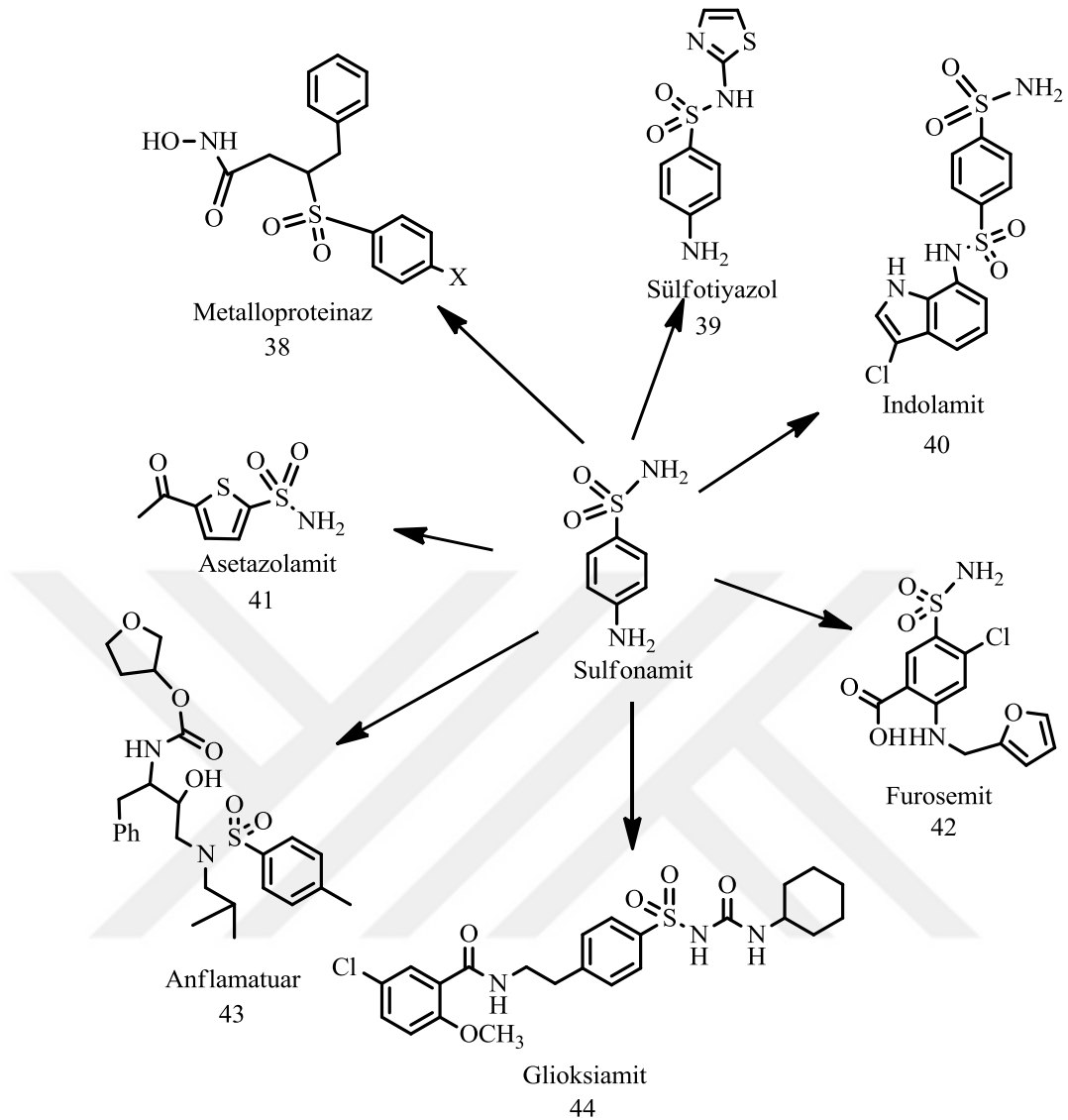
BÖLÜM 3. SÜLFONAMİTLER

Sülfonamitler birçok hastalıklarda kemoterapi tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır [62]. Sülfonilamit yapısı ilk bulunuşu 1900 yılların başında Koburger tarafından sentezlenmiştir [63].



Şekil 3.1. Sülfonilamitlerin genel yapısı [12]

Sülfonamit yapısının biyolojik aktivitelerinin keşfedilmesiyle birçok bilimsel araştırma konusunun ilgi odağı haline gelmiş ve birçok türevinin sentezlenerek yaşayan metabolizmalar üzerindeki etkileri incelenmiştir [64].

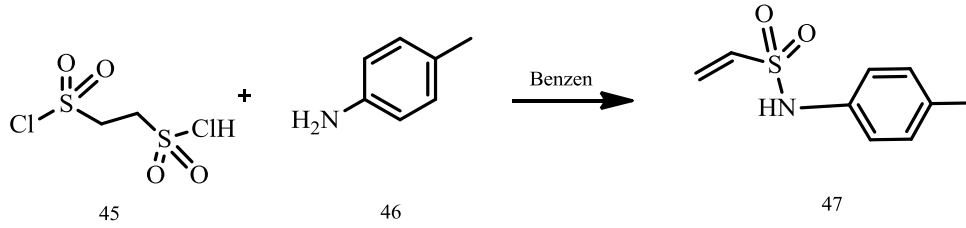


Şekil 3.2. Sülfonilamid türevi ilaçlar [13]

3.1. Sülfonamidlerin sentezi

3.1.1. Koburger sülfonamid sentezi

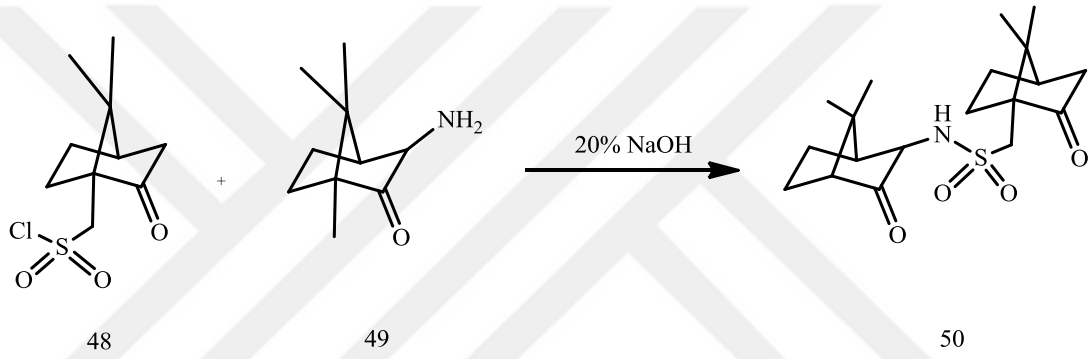
1900 yılların başlarında sülfonilamid sentezi alkil sülfonil klorürlerden yararlanılarak amin türevleriyle yer değiştirme reaksiyonu üzerinden gerçekleştirilmiştir [63].



Şekil 3.3. Koberger sülfonilamit sentezi [14]

3.1.2. Fuster sülfonamit sentezi

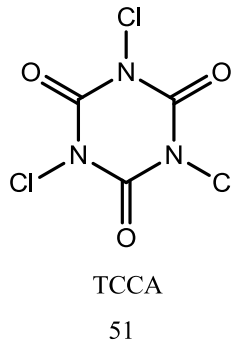
1914 yılında kamfor türevi sülfonilamitlerin sentezi için Fuster ve arkadaşları çeşitli denemeler gerçekleştirmiştir (Şekil 3.4.) [65].



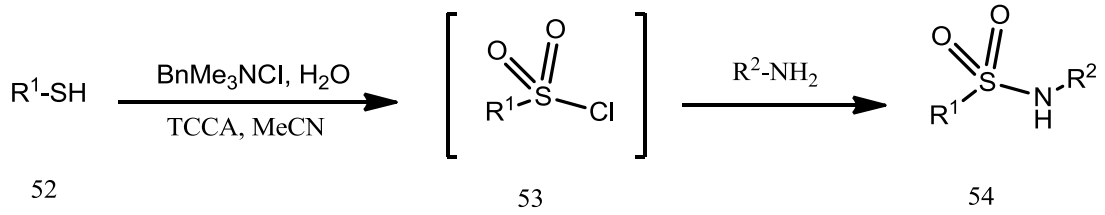
Şekil 3.4. Fuster sülfonilamit sentezi [15]

3.1.3. Bonk sülfonamit sentezi

Tiyoller ve sülfidlerin oksidasyonu klor gazının altında gerçekleştirilmiştir. Bonk tiyonillerin buzlu su ve sülfonilamitlerin sentezinde kullanılmasını geliştirdi. Bu sentez su ve BnMe_3NCl 'ün triklorizosiyanürikasit (Şekil 3.5.) ile gerçekleştirildi (Şekil 3.6.) [53].



Şekil 3.5. Triklorisosiyanürik asit [16]



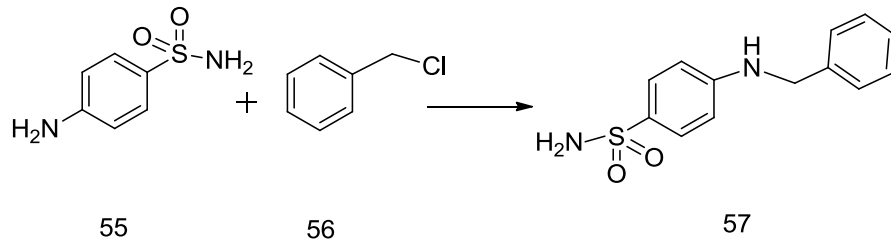
Şekil 3.6. Bonk sülfonilamit sentezi[17]

3.2. Sülfonamitlerin yer değıştirme reaksiyonları

Sülfonilamitlerin yapısında ihtiva ettiğı amin grupları vasıtasıyla yer değıştirme tepkimesi gerçekleştirirler. Sülfonil yapısındaki -NH_2 , yapının diğerkısımlarındaki -NH_2 göre daha düşük elektrofilik özellik göstermektedir.

3.2.1. Alkilleme

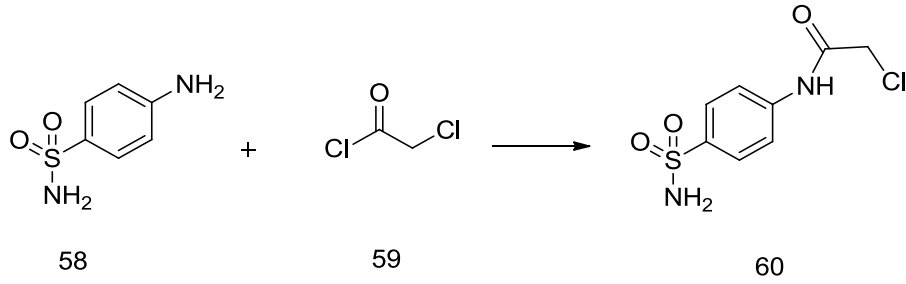
Alkilasyon reaksiyonları genel olarak kullanılan amin grubuna bağılı olarak bazik ortamda gerçekleşmektedir. 4-amino benzensülfonamit'in reaksiyonunda piridin kullanılarak oda sıcaklığında gerçekleştirilebilir. (Şekil 3.7.) [66].



Şekil 3.7. 4-amino benzensülfonilamit alkilasyonu [18]

3.2.2. Açılleme

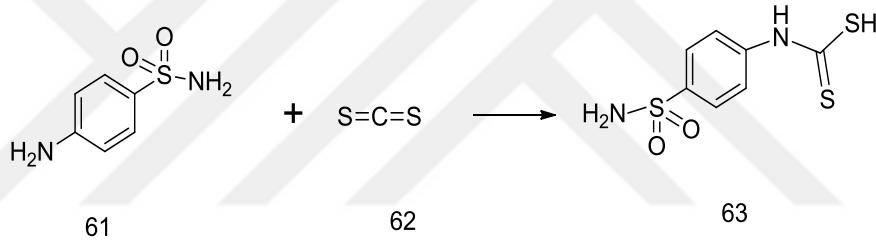
Açılleme işlemi ise karbonil grubunda bulunan karbonun pozitif yüklenmesinden dolayı daha rahat bir şekilde gerçekleşmektedir. 4-aminobenzenesülfonamit'in açılasyonunda zayıf bazlar eşliğinde tepkime kolayca gerçekleştirilebilir. Tepkimenin en basit örneğı ise potasyumkarbonat ilavesiyle buz banyosunda açılklorür eklenmesinden sonra oda sıcaklığında gece boyu karıştırılarak gerçekleşebilmektedir. (Şekil 3.8.) [67].



Şekil 3.8. 4-amino benzenesülfonilamit açılması [19]

3.2.3. Karbondisülfür ile tepkime

Karbondisülfür tepkimesi birden fazla ürünün gözlemlendiği bir reaksiyon çeşididir. Kükürt atomunun tepkimeye gireceği amin grubu arasındaki ilişki çok önemli rol almaktadır. Bu etkileşmeden dolayı tepkimenin gerçekleşme zamanı çok kısadır (Şekil 3.9.) [68].



Şekil 3.9. 4-amino benzenesülfonilamit'in karbondisülfür reaksiyonu [20]

3.3. Sülfonamitlerin biyolojik özellikleri

Sülfonamit bileşikler kemoterapik tedavi edici olarak tıp dünyasında çokça yer almaktadır. Bu bileşiklerin bakteriler kullanmaları için pteridin ile dihidropteroaz sentetaz enzimi ile birlikte ortamda olması gerekmektedir ve uygulamada purin bazları üretilmesini engellenmiş olur ve hücre yöneticisi olan DNA'nın şifrelenmesi bozulur kendini düzeltemez ve hücre yaşamı sonlanır [69]. Sülfonamitler bunun dışında birçok enzim aktivitesinde önemli rol oynamaktadır.

Tablo 3.1. Yüksek omurgalı α -CA izozimleri karbonik anhidraz aktiviteleri sülfonamid inhibitörlere karşı afiniteleri ve hücre-altı yerleşimi [1].

izozim	Katalitik aktivitesi(CO ₂ hirasyonu)	Sülfonamitlere karşı afinite	Hücre-altı yerleşimi
CAI	Orta	Orta	Sitozol
CAII	Yüksek	Çok yüksek	Sitozol
CAIII	Çok düşük	Çok düşük	Sitozol
CAIV	Yüksek	Yüksek	Memran-bağlı
CAVA	Düşük-vasat	Yüksek	Mitokondri
CAVB	Yüksek	Yüksek	Mitokondri
CAVI	Orta	Yüksek	Tükürük ve süt
CAVII	Yüksek	Çok yüksek	Sitozol
CARPVIII	Katalitik değil	-	Sitozol
CAIX	Orta- Yüksek	Yüksek	Memranlar arası
CARPX	Katalitik değil	-	Salgı
CARPXI	Katalitik değil	-	Salgı
CAXII	Düşük	Çok yüksek	Memranlar arası
CAXIII	Orta	Orta- Yüksek	Sitozol
CAXIV	Orta	Yüksek	Memranlar arası
CAXV	Düşük	Bilinmiyor	Memran-bağlı

Tablo 3.2. CA II izoenziminin memelilerde doku dağılımı ve işlevi [2].

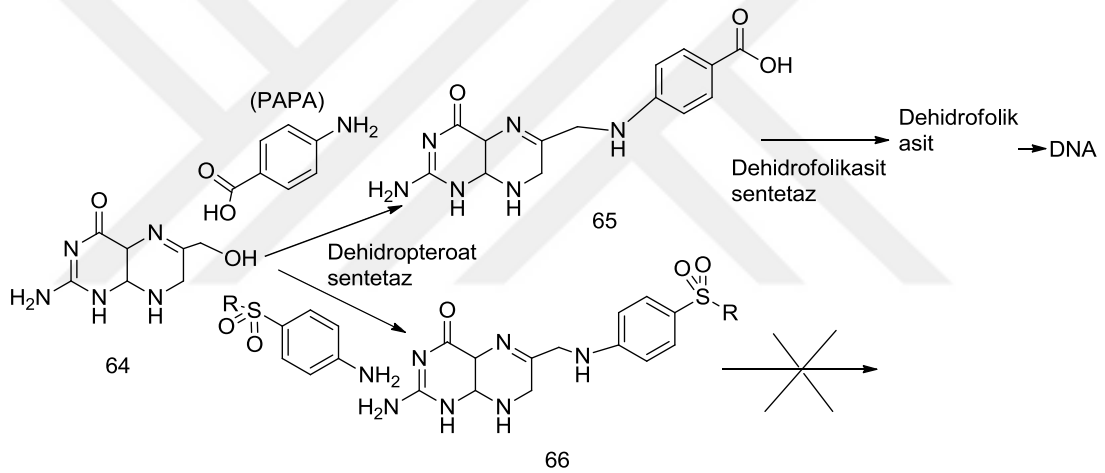
Doku Dağılımı	İşlevsel Roller
Yemek borusu ve larinks epiteli	Mideden yemek borusu ve daha yukarı bölgelere mide içeriğinin geri akımını engeller
Kemik osteoklast hücreleri	Kemik resorpsiyonu
Göz	Aköz humörün üretimi
Testis	Sperm hareketliliği
Böbrek	İdrar asidifikasyonu
Beyin	BOS salgısı
Akciger	Gaz değişimi
Eritrositler	Gaz değişimi
Gastrointestinal epiteli	H ⁺ salgısı, HCO ₃ ⁻ salgısı

3.3.1. Sülfonamidlerin biyolojik aktiviteleri

Kimya ve ilaç sektöründe sülfonamidler biyolojik aktivitelerinden dolayı çok büyük öneme sahip bileşiklerdir. Sülfonamidler, bakteriyel enfeksiyonların ve bunların neden oldukları mikroorganizmaların tedavisi için bugün hala kullanılan sentetik bakteriyostatik antibiyotiklerin önemli bir sınıfını oluştururlar. Bu bileşikler 1941

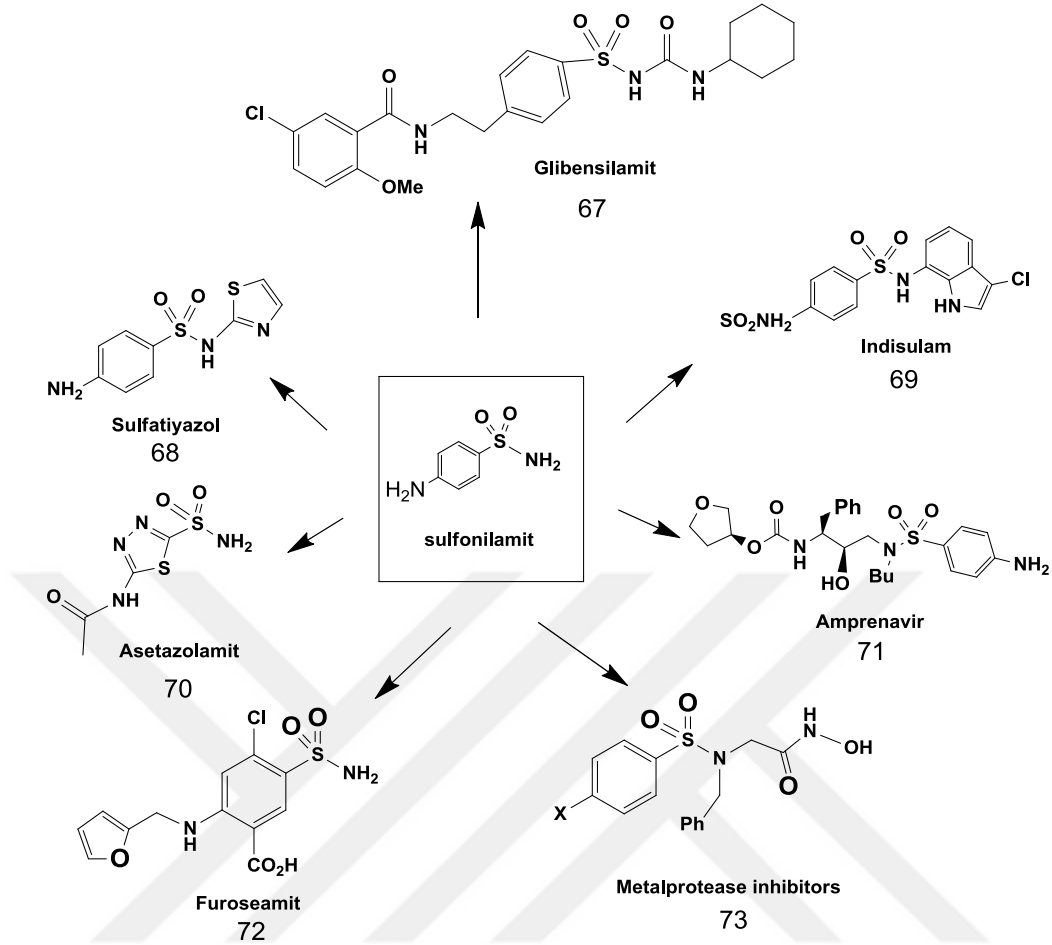
yılında penisilinin piyasaya arz edilmesine kadar bakteriyel enfeksiyonlara karşı kullanılmakta ve sülfö ilaç olarak bilinmekteydi.

Antibakteriyel olarak ilk kullanılan sulfonamid olan ve prontosil olarak bilinen kırmızı azo boyar madde in vivo olarak streptokok enfeksiyonuna karşı aktiftir ve bakteri ile bağırsakta sulfonilamide metabolize olmaktadır Sülfonilamid türevi bileşikler bu enzimin inhibisyonunu sağlamaktadır. Pürin nükleotidlerinin sentezi için folikasit temel bir maddedir. Sülfonamidlerin folikasit sentezleyen bakterileri inhibe ettiğinde DNA replikasyon ve transmisyonu ile RNA sentezi sistemi de çökerek hücre büyümesini engellenmesiyle hücre yaşamına son vermektedir (Şekil 3.10.) [70].



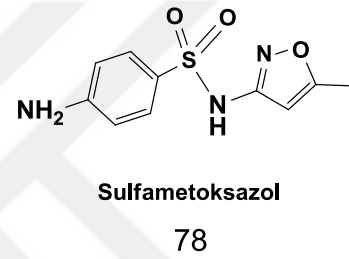
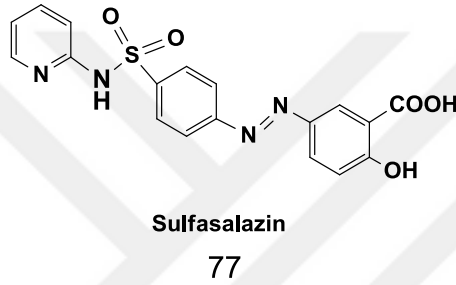
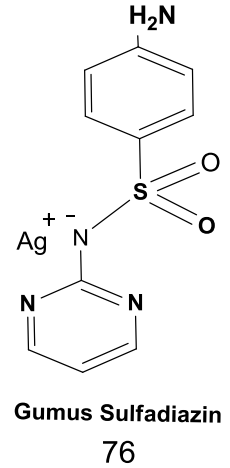
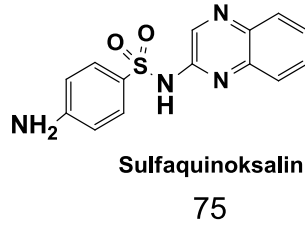
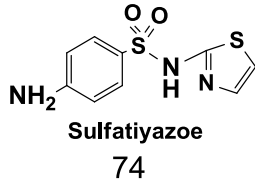
Şekil 3.10. Folik asit sentezinin engellenmesi [21]

Sulfonilamid türevi bileşiklerin farmakolojik ajan olarak geliştirildiği ve geniş bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Örneğin aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi, Glibensilamid hipoglisemik ajan, E7070 antikanser, amprenavir HIV terapide, furosemid diüretik, asetazolamid karbonik anhidraz enzim inhibitör, sülfotiazol ise antibakteriyel olarak kullanılmaktadır (Şekil 3.11.) [71].



Şekil 3.11. Antibakteriyel olarak kullanılan bazı bileşikler [22]

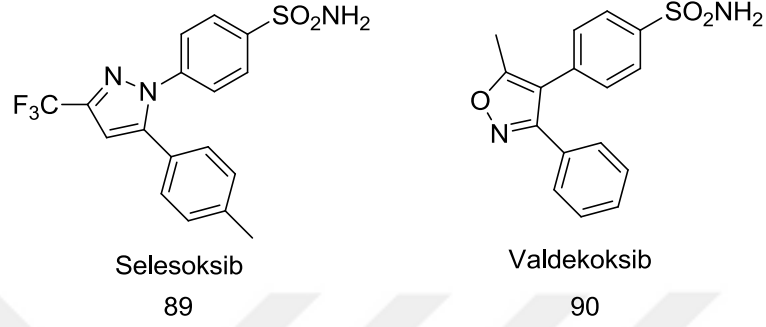
Sulfatiazole, Sulfaquinoxaline, silver Sulfadiazine (Silvadene®), Sulfasalazine (Azulfidine®), and Sulfamethoxazole (Gantanol®) ilaçları antibakteriyel olarak halen piyasada kullanılan sulfonilamit bileşikleridir (Şekil 3.12.) [72].



Şekil 3.12. Antibakteriyel olarak piyasada kullanılan sulfonilamid bileşikleri [23]

Ayrıca sulfonamid türevi bileşikler böbrek ve kan hücrelerinde bulunan iyi bir karbonik anhidraz (CA) enzim inhibitörü olarak bilinmektedir. CA, vücuttan CO₂ salınımını dokudan kana ve kandan da akciğerlere aktarılmasını kontrol eder. Bu bileşikler birçok hastalığın klinik müdahalelerinde kullanılmaktadır [73]. Sulfonamidler CA'yı inhibe ederek 50 yıldan beri kan basıncını düşürücü ajan olarak kalp rahatsızlığı, göz tansiyonu, epilepsi ve potansiyel antikanser ajan olarak kullanılmaktadır. Klinik olarak Asetazolamid, metazolamid, etokazolamid, diklorofenamid, dorzolamid, ve brinzolamid CA inhibitörleri olarak kullanılmaktadır (Şekil 3.13.) [74].

1999 yılından sonra COX inhibitörü olarak da kullanılan sülfonamidlerden selesoksib ve vadesoksib aril sülfonamidleri seçici olarak COX II inhibitörü olarak tıp alanında ağrı ve enflamatuvar ilaç olarak kullanılmaktadır ve nonsteroid anti-enflamatuvar ilaç olan aspirinde olduğu gibi hiçbir yan etkiye rastlanmamıştır (Şekil 3.15.) [77].



Şekil 3.15. COX II inhibitörleri [26]

BÖLÜM 4. MATERYAL VE METOD

4.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneyisel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde BUCHI Rotavapor R-114 ve HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı. Kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvünde yapıldı.

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları ELEKTROTHERMAL 2000 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edildi.

^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

Bileşiklerin IR spektrumları Perkin Elmer Spectrum Two cihazı ile elde edildi.

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri Leco CHNS-932 cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

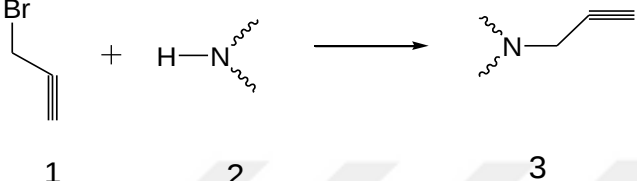
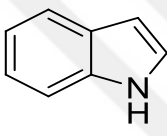
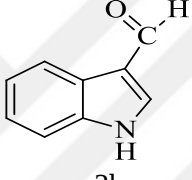
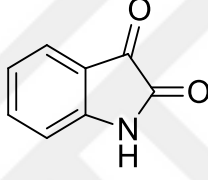
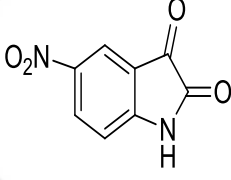
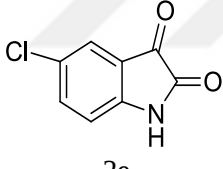
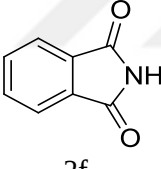
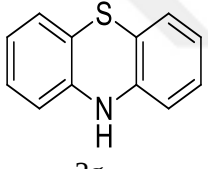
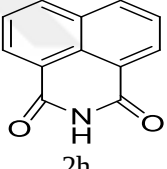
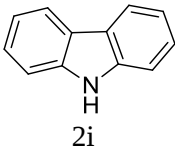
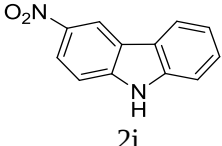
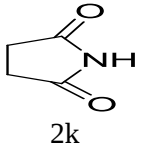
Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar; Fluka, Merck, Alfa Easer ve Sigma firmalarından temin edildi.

4.2. Deneysel Çalışmalar

4.2.1. Genel sentez yöntemleri

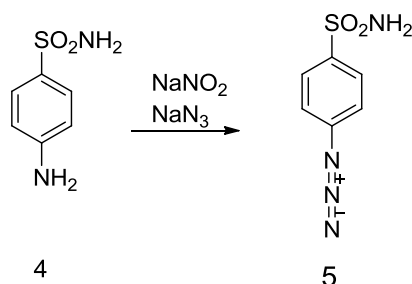
4.2.1.1. Yöntem A: N-Heterosiklik bileşiklerin propargillenmesi

Tablo 4.1. N- Heterosiklik bileşiklerin propargillenmesi [27]

			
 2a	 2b	 2c	 2d
 2e	 2f	 2g	 2h
 2i	 2j	 2k	

DMF içinde çözülmüş heterosiklik bileşik (1 mmol) bulunan tepkime balonuna KOH (1 mmol) and TBAB (10%) katıldı ve tepkime karışımı 0 °C' ye kadar soğutuldu. Sonra, propargilbromür (1,2 mmol) ilave edildi ve gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı ve ürün CHCl₃ da kristallendirilerek saflaştırıldı.

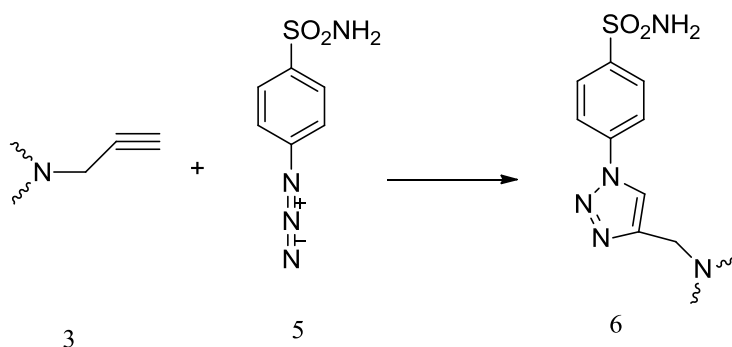
4.2.1.2. Yöntem B: Azidosülfonamit sentezi



Şekil 4.1. Azidosülfonamit sentezi [28]

Sulfonilamit (0,5 g, 3 mmol) 10 ml 6 M HCl, THF (5 mL) and DMF (5 mL) içerisinde çözüldü 0 °C'ye soğutuldu. Sodyum nitrit (248 mg, 3,6 mmol) 15 ml soğuk suda çözünerek yavaşça yukarıdaki karışıma eklendi ve 25 dakika 0 °C'de karıştırıldı. Sonra, Sodyum azide (282 mg, 4,4 mmol) karışıma eklendi ve gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Etilasetat ile ekstraksiyon yapıldı ve 1 M NaOH, doymuş NaHCO₃ ve tuz çözeltisi ile sırasıyla yıkandı. Organik faz MgSO₄ ile kurutuldu ve çözücü vakumda buharlaştırıldı. Ürün CHCl₃ da kristallendirilerek saflaştırıldı.

4.2.1.3. Yöntem C: Triazolsülfonamit bileşiklerinin sentezi



Şekil 4.2. Triazolsülfonamit bileşikleri sentezi [29]

N-propargil heterosiklik bileşik (1,5 mmol) iki boyunlu ve üzerine CaCl₂ tüpü takılmış destilasyon balonunda DMF içerisinde çözüldü. Üzerine sülfonil azid (1,5 mmol), askorbik asit (0,15 mmol) ve 2 ml su içerisinde çözülmüş CuSO₄ (0,15 mmol) ilave edildi ve 8 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon karışımına

doymuş NH_4Cl çözeltisi ve eter eklendi. Eter fazı ayrılıp NaCl çözeltisi ile yıkandı. Na_2SO_4 ile kurutuldu ve eter rotary evaporatör ile uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün asetonda kristallendirilerek saflaştırıldı.

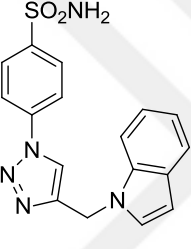
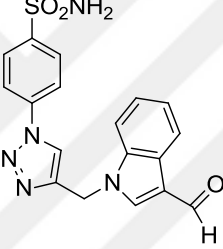
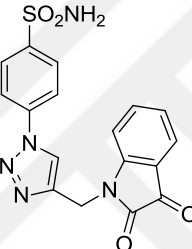
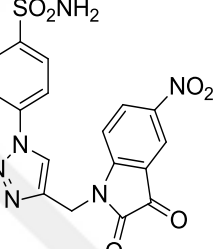
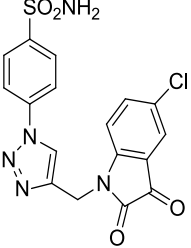
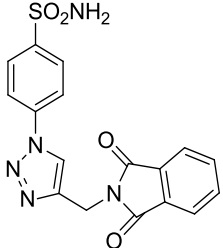
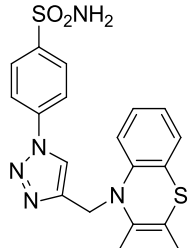
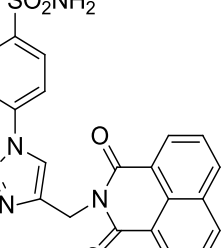
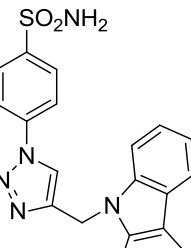
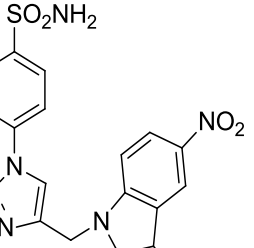
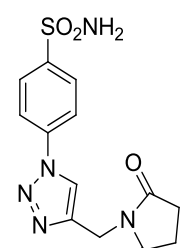


BÖLÜM 5. DENEYSEL BULGULAR VE SONUÇLAR

5.1. Sülfonamit bileşiklerinin sentezi

Sentezi gerçekleştirilen heterosiklik grup içeren triazolsülfonamit bileşikleri Tablo 5.1.'de verilmiştir.

Tablo 5.1. Heterosiklik grup içeren triazolsülfonamit bileşikleri listesi

 6a	 6b	 6c	 6d
 6e	 6f	 6g	 6h
 6i	 6j	 6k	

4-(4((1H-indol-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzensülfonamit (**6a**) bileşiği yöntem C kullanılarak % 75 verimle elde edildi. Erime noktası: 250-52 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (v, cm⁻¹): 3366 (NH₂), 3146 (=C-H), 1312 and 1155(S=O); ¹H NMR (300 MHz; ppm; DMSO) δ 5.55 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.98-7.03 (1H, t), 7.10-7.15 (1H, t), 7.48(2H, s, NH₂), 7.51-7.62 (3H, m), 7.96-7.98 (2H, d), 8.05-8.07 (2H, d), 8.87 (1H, s); ¹³C NMR (75 MHz; ppm; DMSO) δ 145.7, 144.5, 139.1, 136.2, 129.3, 128.9, 128.1, 122.5, 121.9, 121.1, 121.0, 119.9, 110.7, 101.8, 31.37; Hesaplanan: C₁₇H₁₅N₅O₂S: C, 57.78; H, 4.28; N, 19.82; O, 9.05; S, 9.07. Bulunan: C, 57.99; H, 4.58; N, 19.98; O, 9.45; S, 9.46.

1-((1-(4-sülfamoilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-3-karbaldehit (**6b**) bileşiği yöntem C kullanılarak % 70 verimle elde edildi. Erime noktası: 316-17 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (v,cm⁻¹) : 3398 (NH₂), 3118 (=C-H), 2803 (C-H, aldehyde), 1320 ve 1159(S=O); ¹H NMR (300 MHz; ppm; DMSO) δ 5.73 (2H, s), 7.24-7.40 (3H, m), 7.51 (2H, s, NH₂), 7.75-7.77 (1H, d), 7.98-8.01 (2H, d), 8.08-8.13 (2H, d), 8.46 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.95 (1H, s); ¹³C NMR (75 MHz; ppm; DMSO) δ 185.5, 144.6, 144.4, 141.5, 139.1, 137.5, 128.2, 125.4, 124.4, 123.3, 123.1, 121.7, 121.0, 118.2, 112.0, 42.1; Hesaplanan: C₁₈H₁₅N₅O₃S: C, 56.68; H, 3.96; N, 18.36; O, 12.58; S, 8.41. Bulunan: C, 56.48; H, 3.78; N, 18.56; O, 12.79; S, 8.71.

4-(4-((2,3-dioksoindolin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) benzensülfonamit (**6c**) bileşiği yöntem C kullanılarak % 78 verimle elde edildi. Erime noktası: 282-84 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (v, cm⁻¹) : 3367 (NH₂), 3146 (=C-H), 1743 (C=O) 1322 ve 1159(S=O); ¹H NMR (300 MHz; ppm; DMSO) δ 5.08 (2H, s), 7.12-7.23 (2H, m), 7.51 (2H, s, NH₂), 7.58-7.67 (2H, m), 7.97-8.00 (2H, d), 8.05-8.08 (2H, d), 8.97 (1H, s); ¹³C NMR (75 MHz; ppm; DMSO) δ 183.6, 158.5, 150.6, 144.5, 143.8, 139.0, 138.8, 128.2, 125.2, 124.1,

122.7, 120.7, 118.3, 111.7, 35.6; Hesaplanan: $C_{17}H_{13}N_5O_4S$: C, 53.26; H, 3.42; N, 18.27; O, 16.69; S, 8.36. Bulunan: C, 53.56; H, 3.73; N, 18.49; O, 16.92; S, 8.16.

4-(4-((5-nitro-2,3-dioksoindolin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzensülfonamit (**6d**) bileşiği yöntem C kullanılarak % 80 verimle elde edildi. Erime noktası: 266-68 °C. 1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}) : 3400 (NH_2), 3095 ($=C-H$), 1615 ($C=O$); 1336 (NO_2), 1316 ve 1157($S=O$); 1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO) δ 5.17 (2H, s), 7.43-7.46 (1H, d), 7.51 (2H, s, NH_2), 7.96-7.98 (2H, d), 8.01-8.04 (2H, d), 8.27 (1H, s), 8.49-8.53 (1H, d), 8.94 (1H, s); ^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO) δ 181.5, 159.0, 154.8, 144.5, 143.8, 143.4, 139.0, 133.6, 128.2, 122.8, 120.8, 119.8, 118.8, 112.2, 31.3; Hesaplanan: $C_{17}H_{12}N_6O_6S$: C, 47.66; H, 2.82; N, 19.62; O, 22.41; S, 7.49. Bulunan: C, 47.86; H, 2.99; N, 19.88; O, 22.61; S, 7.74.

4-(4-((5-kloro-2,3-dioksoindolin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzensülfonamit (**6e**) bileşiği yöntem C kullanılarak % 82 verimle elde edildi. Erime noktası: 287-89 °C. 1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}) : 3388 (NH_2), 3091 ($=C-H$), 1607 ($C=O$), 829 (Cl); 1318 ve 1156($S=O$); 1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO) δ 5.10 (2H, s), 7.24-7.26 (1H, d), 7.53 (2H, s, NH_2), 7.66-7.72 (2H, d), 7.98-8.01 (2H, d), 8.05-8.08 (2H, d), 8.95 (1H, s); ^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO) δ 182.5, 158.3, 149.1, 144.5, 143.7, 139.0, 137.6, 128.3, 128.2, 124.7, 122.7, 120.8, 119.8, 113.5, 35.7; Hesaplanan: $C_{17}H_{12}ClN_5O_4S$: C, 48.87; H, 2.89; Cl, 8.49; N,16.76; O,15.32; S, 7.67. Bulunan: C, 49.05; H, 3.05; Cl, 8.65; N,16.96; O,15.74; S, 7.96.

4-(4-((1,3-dioksoisindolin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzensülfonamit (**6f**) bileşiği yöntem C kullanılarak % 78 verimle elde edildi. Erime noktası: 273-75 °C. 1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}) : 3467 (NH_2), 3252 ($=\text{C-H}$), 1716 (C=O), 1314 ve 1155(S=O); ^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO) δ 4.92 (2H, s), 7.50 (2H, s, NH_2), 7.80-7.95 (4H, m), 7.94-7.97 (2H, d) 8.05-8.08 (2H, d), 8.89 (1H, s); ^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO) δ 168.05, 144.7, 144.4, 135.4, 135.2, 132.3, 128.0, 124.0, 123.9, 120.8, 33.6; Hesaplanan: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 53.26; H, 3.42; N, 18.27; O, 16.69; S, 8.36. Bulunan: C, 53.63; H, 3.72; N, 18.63; O, 16.99; S, 8.62.

4-(4-((10H-Fenotiyazin-10-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzensülfonamit (**6g**) bileşiği yöntem C kullanılarak % 85 verimle elde edildi. Erime noktası: 230-32 °C. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}) : 3361 (NH_2), 3062 ($=\text{C-H}$), 1320 ve 1156(S=O); ^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO) δ 5.24 (2H, s), 6.91-7.01 (4H, m), 7.11-7.16 (4H, m), 7.53 (2H, s, NH_2), 7.96-7.99 (2H, d), 8.10-8.13 (2H, d), 8.84 (1H, s); ^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO) δ 145.7, 144.6, 144.4, 139.1, 128.2, 128.1, 127.4, 123.4, 123.2, 122.5, 120.8, 116.4, 44.4; Hesaplanan: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$: C, 57.91; H, 3.93; N, 16.08; O, 7.35; S, 14.72. Bulunan: C, 58.18; H, 3.83; N, 16.35; O, 7.62; S, 14.92.

4-(4-((1,3-diokso-1H-benzo[d,e]isokinolin-2(3H)-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzensülfonamit (**6h**) bileşiği yöntem C kullanılarak % 72 verimle elde edildi. Erime noktası: 306-08 °C. ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}) : 3364 (NH_2), 3101 ($=\text{C-H}$), 1707 (C=O), 1326 ve 1158(S=O); ^1H NMR (300 MHz; ppm; DMSO) δ 5.42 (2H, s), 7.49 (2H, s, NH_2), 7.89-7.97 (4H, m), 8.06-8.09 (2H, d), 8.50-8.56 (4H, t), 8.86 (1H, s); ^{13}C NMR (75 MHz; ppm; DMSO) δ 163.9, 146.2, 144.3, 135.2, 131.6, 129.5, 128.1, 127.9, 124.5, 122.7, 122.0, 120.7, 118.6, 36.8; Hesaplanan: $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 58.19; H, 3.49; N, 16.16; O, 14.77; S, 7.40; Bulunan: C, 58.65; H, 3.72; N, 16.36; O, 14.97; S, 7.62.

4-(4-((9H-karbazol-9-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzensülfonamit (**6i**) bileşiği yöntem C kullanılarak % 86 verimle elde edildi. Erime noktası 286-87 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν, cm⁻¹) : 3317 (NH₂), 3099 (=C-H), 1315 ve 1155(S=O); ¹H NMR (300 MHz; ppm; DMSO) δ 5.76 (2H, s), 7.18-7.23 (2H, t), 7.43-7.78 (2H, t), 7.48 (2H, S, NH₂), 7.78-7.80 (2H, d), 7.92-7.95 (2H, d), 8.02-8.05 (2H, d), 8.12-8.15 (2H, d), 8.91 (1H, s); ¹³C NMR (75 MHz; ppm; DMSO) δ 145.3, 144.4, 140.4, 139.1, 128.1, 126.4, 122.9, 122.3, 120.9, 119.8, 110.3, 38.1, 31.3; Hesaplanan: C₂₁H₁₇N₅O₂S: C, 62.52; H, 4.25; N, 17.36; O, 7.93; S, 7.95. Bulunan: C, 62.82; H, 4.66; N, 17.16; O, 7.73; S, 8.25.

4-(4-((3-nitro-9H-karbazol-9-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzensülfonamit (**6j**) bileşiği yöntem C kullanılarak % 82 verimle elde edildi. Erime noktası 310-12 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν, cm⁻¹) : 3326 (NH₂), 3143 (=C-H), 1333 (NO₂), 1330 ve 1162(S=O); ¹H NMR (300 MHz; ppm; DMSO) δ 5.89 (2H, s), 7.30-7.35 (1H, t), 7.50 (2H, s, NH₂), 7.55-7.60 (1H, t), 7.87-8.04 (6H, m), 8.34-8.41 (2H, t), 8.94 (1H, s), 9.17-9.19 (1H, m); ¹³C NMR (75 MHz; ppm; DMSO) δ 144.6, 144.5, 143.7, 141.7, 140.9, 139.0, 128.1, 123.0, 122.8, 122.6, 122.0, 121.5, 120.9, 117.9, 111.3, 110.6, 38.6; Hesaplanan: C₂₁H₁₆N₆O₄S: C, 56.24; H, 3.60; N, 18.74; O, 14.27; S, 7.15. Bulunan: C, 56.54; H, 3.39; N, 18.94; O, 14.50; S, 7.55

4-(4-((2,5-dioksopiyrrolidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzensülfonamit (**6k**) bileşiği yöntem C kullanılarak % 72 verimle elde edildi. Erime noktası 227-28 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla Ek 1’de verilmiştir.

IR (ν, cm⁻¹) : 3333 (NH₂), 3112 (=C-H), 1688 (C=O), 1329 ve 1163(S=O); ¹H NMR (300 MHz; ppm; DMSO) δ 2.64 (4H, s), 4.69 (2H, s), 7.52 (2H, s, NH₂), 8.00-8.06 (2H, d), 8.08-8.09 (2H, d), 8.77 (1H, s); ¹³C NMR (75 MHz; ppm; DMSO) δ 177.8, 144.5, 144.3, 139.1, 128.2, 122.3, 120.9, 33.95, 28.84; Hesaplanan C₁₃H₁₃N₅O₄S: C,

46.56; H, 3.91; N, 20.88; O, 19.08; S, 9.56. Bulunan: C, 46.06; H, 4.21; N, 20.68; O, 19.28; S, 9.76.

Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Oktay Aslan ve grubu tarafından Karbonik anhidraz I ve II enzim çalışmaları gerçekleştirilmiş olup sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 5.2.).

Tablo 5.2. Sentezlenen bileşiklerin IC₅₀ değerleri.

Bileşikler	hCA I IC ₅₀ μ M	hCA II IC ₅₀ μ M
6a	0.52	0.34
6b	0.59	0.43
6c	0.84	0.75
6d	1.00	1.01
6e	0.77	0.51
6f	0.79	0.94
6g	0.96	0.42
6h	0.61	0.35
6i	0.91	0.37
6j	0.77	0.38
6k	1.36	1.80

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

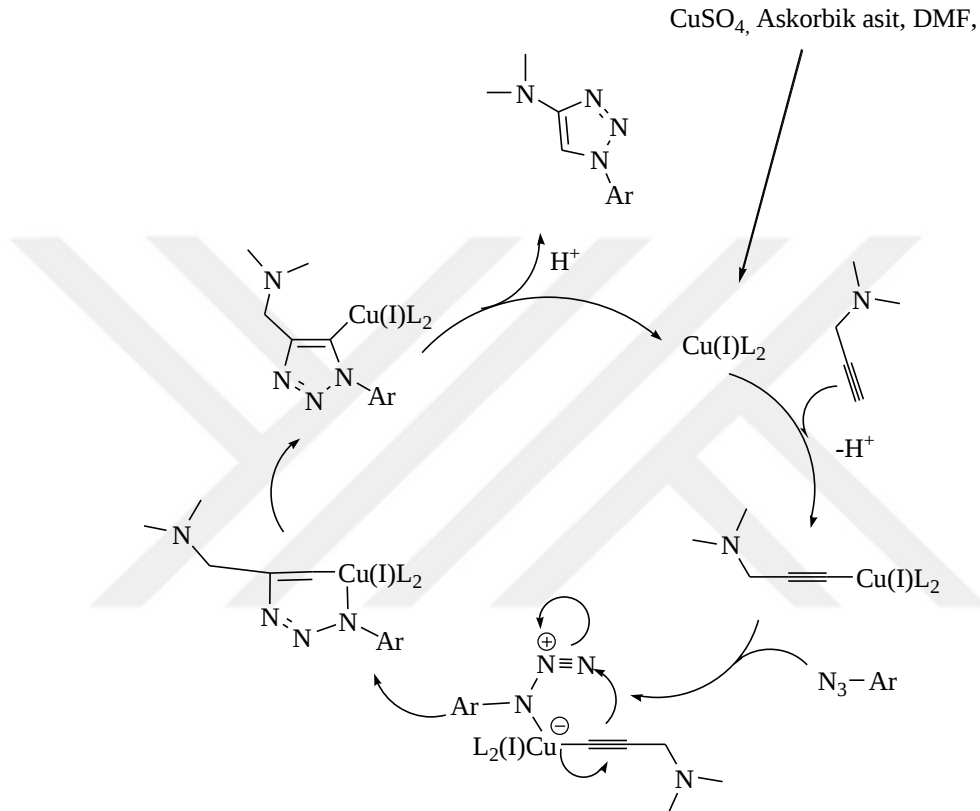
N-heterosiklik bileşiklerin propargillenmesi, N-heterosiklik bileşikler ve propargilbromür ile DMF içerisinde KOH-TBAB katalizörü eşliğinde oda sıcaklığında gerçekleşmiştir. Sülfonil azit bileşiği (5) ise sülfonilamit ve sodyumnitritin asidik (sule HCl) ortamda tepkimesinden elde edilmiştir. Hedef ürünler (6a-k) ise bu basamaklarda sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin (3 ve 5) sodium askorbat ve bakır (II) sülfat eşliğinde DMF içinde 1,3-dipolarsiklik katılması ile sentezi gerçekleşmiştir.

Elde edilen bileşiklerin yapıları, ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve elementel analiz ile aydınlatıldı. ^1H NMR spektrumlarından elde edilen bilgilere göre aromatic protonlar 7.0 ila 8.50 ppm arasında ve sülfonilamit bileşiğinin NH_2 grubundaki protonlar ise 7.50 ppm civarında singlet olarak rezonans olmaktadır. Triazol halkasına bitişik olan CH_2 grubunun protonları ise 4.50-6.00 ppm ve triazol halkasındaki $=\text{C-H}$ protonunda 9.00 ppm civarlarında görünmektedir. ^1H NMR analiz sonuçlarına ilave olarak, ^{13}C NMR ve IR spektrumları da bileşiklerin yapılarını doğrulamaktadır. Karbon NMR spektrumundan karbonil karbonu pikleri 190 ve 163 ppm civarında görünmektedir. IR spektrumundan spesifik pikler ise 3300 ve 3500 cm^{-1} lerde NH_2 ve 1700'lerde ise karbonil grubuna ait pikler görülmektedir. Literatür bilgilerinde mevcut olan [78] S=O grubuna ait 1300 lerde asimetrik gerilme ve 1100'lerde ise simetrik gerilme pikleri olan iki adet pik gözlemlenmiştir.

1,3-dipolar katılma tepkimeleri için heterosiklik bileşikler ile propargil bromürün reaksiyonu sonucunda dipolarofil moleküller olarak N-propargil heterosiklik bileşikler fluoren sentezlendi. Bu bileşiklerin sülfamoilazit ile 1,3-dipolar siklokatılmaları sonucunda 1,2,3-triazol bileşikleri elde edildi. 1,2,3-triazol

bileşikleri boyamaddeleri, optik parlaticılar, korozyon önleyiciler, farmasetikler ve tarımsal kimyasallar olarak kullanılırlar [79-85]. Ayrıca antibakteriyal, herbisidal, fungisidal, antialerjik ve anti-HIV gibi biyolojik aktiviteye sahiptirler [80-83, 86].

1,3-dipolar siklokatılmalar için önerilen mekanizma Şekil 6.1’de gösterilmektedir.



Şekil 6.1. 1,3-dipolar siklo katılma sonucu oluşan D1 molekülü için önerilen mekanizma [27].

Yukarıdaki mekanizmaya göre, CuSO_4 askorbik asit ile Cu (I) tuzuna indirgenir. Burada dipolarofil molekül olan alkin önce katalizör olarak kullanılan Cu (I) tuzuna bağlanır. Daha sonra 1,3 dipol molekülü olan azit Cu (I) tuzuna katılarak molekül içi halka kapanması gerçekleşir. Düzenlenme sonucunda katalizör olarak kullandığımız Cu (I) molekülden ayrılarak 1,2,3-triazol türevi olan bileşikler elde edilmiş olur.

Sentezlenen bileşiklerin enzim etkinliği Tablo 4’den anlaşılacağı üzere, hCA I ve hCA II enzimlerini inhibe etmiştir ve yapı-aktivite ilişkileri aşağıdaki şekilde açıklanabilir.

Bu bileşiklerin inhibisyon sabitleri h CA I için 0,52 ile 1,50 μM arasında ve hCA II için ise 0,34 ile 1,84 μM arasında değişmektedir. Bunlardan CA I ve CA II için en etkin **6a** kodlu bileşik olurken en az etkin olanı ise **6k** kodlu bileşiktir. CA inhibisyonunu en çok grupların çevresi etkiler. Substitüe grupların enzim üzerindeki amino asitler ile hidrofobik ve hidrofilik etkileşmelerinden dolayı inhibisyon özellikleri farklılıklar göstermektedir. Indol, isatin ve karbazol gibi büyük gruplar hidrofobik ve van der Waals etkileşmelerinden dolayı küçük gruplara göre (süksinimit gibi) karbonik anhidraz enzim aktivitesine karşı daha etkilidir. Bu etkileşmeler küçük gruplarda daha az görülür.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, sülfonamit ve karbonik anhidraz literatürüne yeni bir seri bileşik kazandırılmıştır. Bu çalışmada elde edilen ürünlerin anti-inflamatuvar, anti-bakteriyal, anti-hiperlipidemik, antialerjik, fungisidal, anti-HIV ve enzim inhibisyonu gibi biyolojik aktiviteleri incelenebilir.

KAYNAKLAR

- [1] Domagk, G.,: ine neue Klasse von Desininfektionsmitteln. Dt Med Wocheschr., 250–255, 1935.
- [2] Cribb, A.E., Lee, B.L., Trepanier, L.A. ve Spielberg, S. P.,: Adverse reactions to sulphonamide and sulphonamide-trimethoprim antimicrobials: clinical syndromes and pathogenesis. Advers. Drug React Toxicol Rev., (15), 9–50, 1996.
- [3] F.A., C.,: Organic Chemistry. University of Virginia, Charlottesville, 2003.
- [4] Becker, B.,: The mechanism of the fall in intraocular pressure induced by the carbonic anhydrase inhibitor, diamox. Am J Ophthalmol., (39), 177–184, 1955.
- [5] Maren, T.H.,: The Development of Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors. J. Glaucoma., (4), 49–62, 1995.
- [6] Adkins, J. and Faulds, D.,: Amprenavir. Drugs., (55), 837–842, 1998.
- [7] Supuran, C.T., Casini, A., Scozzafava, A.,: Protease inhibitors of the sulfonamide type: Anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents. Med. Res. Rev., (23), 535–558, 2003.
- [8] Brzozowski, Z., Slawiski, 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. Eur. J. Med. Chem., (46), 403–4410, 2011.
- [9] Isik, K., Özdemir-Kocak, F.,: Antimicrobial activity screening of some sulfonamide derivatives on some Nocardia species and isolates. Microbiol. Res., (164), 49–58, 2009.
- [10] Pastorekova, S., Parkkila, S., Pastorek, J. and Supuran, C.T.,: No Title. J. Enzym. Inhib. Med. Chem., (19), 199–229, 2004.

- [11] Hansch, C., Fujita, T.,: Additions and Corrections - ρ - σ - π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure. J. Am. Chem. Soc., (86), 1616–1626, 1964.
- [12] Akı-Şener, E. ve Yalçın, G.,: Farmasötik/Medisinal Kimyada İlaç Etken Madde Tasarım Yöntemleri-1 Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri. Ankara Üniversitesi Basım Evi, Ankara, 2003.
- [13] Vanden Bossche, H., Ausma, J., Bohets, H., Vermuyten, K., Willemsens, G., Marichal, P., Meerpoel, L., Odds, F., Borgers, M.,: The Novel Azole R126638 Is a Selective Inhibitor of Ergosterol Synthesis in *Candida albicans*, *Trichophyton* spp., and *Microsporum canis*. Antimicrob. Agents Chemother., (48), 3272–3278, 2004.
- [14] Narayanan, A., Chapman, D.R., Upadhyaya, S.P., Bauer, L.,: Conversion of 4-amino-4 H -1,2,4-triazole to 1,3-bis(1 H -azol-1-yl)-2-aryl-2-propanols and 1-phenacyl-4-[(benzoyl or 4-toluenesulfonyl)-imino]-(1 H -1,2,4-triazolium) Ylides. J. Heterocycl. Chem., (30), 1405–1412, 1993.
- [15] Bailey, E.M., Krakovsky, D.J., Rybak, M.J.,: The triazole antifungal agents: a review of itraconazole and fluconazole. Pharmacotherapy., (10), 146–53, 1990.
- [16] Jenna Roberts, Kathleen Schock, Susan Marino, and V.T.A.,: Efficacies of Two New Antifungal Agents, the Triazole Ravuconazole and the Echinocandin LY-303366, in an Experimental Model of Invasive Aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother., (44), 3381–338, 2000.
- [17] Sanati, H., Belanger, P., Fratti, R., Ghannoum, M.,: A new triazole, voriconazole (UK-109,496), blocks sterol biosynthesis in *Candida albicans* and *Candida krusei*. Antimicrob. Agents Chemother., (41), 2492–6, 1997.
- [18] Ryley, J.F., McGregor, S., Wilson, R.G.,: Activity of ICI 195,739--a novel, orally active bistriazole--in rodent models of fungal and protozoal infections. Ann. N. Y. Acad. Sci., (544), 310–28, 1988.
- [19] Oakley, K.L., Moore, C.B., Denning, D.W.,: In vitro activity of SCH-56592 and comparison with activities of amphotericin B and itraconazole against *Aspergillus* spp. Antimicrob. Agents Chemother., (41), 1124–1126, 1997.
- [20] Massal, S., Santol, R. Di, Retico, A., Artico, M., Simonettp, N., Fabrizi, G., Lamba, D., La, R.,: Antifungal agents . 1 . Synthesis and antifungal activities of estrogen-like imidazole and triazole derivatives. (7), 495–502, 1992.

- [21] El-Khawass, S.M., Habib, N.S.,: Synthesis of 1,2,4-triazole, 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine derivatives of benzotriazole. *J. Heterocycl. Chem.*, (26), 177–181, 1989.
- [22] Duro, J.A., Ontoria, J.M., Sastre, A., Schäuffer, W., Torres, T.,: Triazolate-containing macrocyclic transition-metal complexes derived from bis(3-aminopropyl)amine and 3,5-diacyl-1,2,4-triazoles. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.*, 2595–2599, 1993.
- [23] Moderhack, D.,: Ring Transformations in Tetrazole Chemistry. *J. für Prakt. Chemie/Chemiker-Zeitung*, (340), 687–709, 1998.
- [24] Paulvannan, K., Chen, T., Hale, R.,: An Improved Synthesis of 1,2,4-Triazoles using Ag_2CO_3 . *Tetrahedron*, (56), 8071–8076, 2000.
- [25] Buzykin, B.I., Bredikhina, Z.A.,: An Approach to 1-Aryl-1,2,4-triazoles. *Synthesis (Stuttg.)*, (1993), 59–61, 1993.
- [26] J. B. Polya, : *Comp. Heterocycl. Chem.* 1984.
- [27] Sitte, A., Wessel, R., Paul, H.,: Umwandlung von 1,3,4-Thiadiazolinen in 1,2,4-Triazole durch Dimroth-Umlagerung. *Monatshefte für Chemie*, (106), 1291–1298, 1975.
- [28] E. J. Brown, E. E. Nunn, and J.B.P.,: Contents pages. *J. Chem. Soc. C Org.*, P001, 1970.
- [29] Luque, R., Balu, A.M., Macquarrie, D.J.,: *Microwaves in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, 2012.
- [30] Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B., Westman, J.,: Microwave assisted organic synthesis—a review. *Tetrahedron*, (57), 9225–9283, 2001.
- [31] L. Perreux and A. Loupy, : No Title. *Tetrahedron*, (57), 9199, 2001.
- [32] Larhed, M., Moberg, C., Hallberg, A.,: Microwave-Accelerated Homogeneous Catalysis in Organic Chemistry. *Acc. Chem. Res.*, (35), 717–727, 2002.
- [33] Nüchter, M., Müller, U., Ondruschka, B., Tied, A., Lautenschläger, W.,: Microwave-Assisted Chemical Reactions. *Chem. Eng. Technol.*, (26), 1207–1216, 2003.

- [34] Bentiss, F., Lagrenée, M., Barbry, D.,: Accelerated synthesis of 3,5-disubstituted 4-amino-1,2,4-triazoles under microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.*, (41), 1539–1541, 2000.
- [35] Q. Wang, J. C. Jochims, S. Köhlbrandt, L. Dahlenburg, M. Al-Talib, A. Hamed, A.E.-H.I.,: 1,2,4-Triazolium Salts from The reaction of 1-aza-2-azoniaallene Salts With Nitriles. *Synthesis (Stuttg.)*, 710, 1992.
- [36] Wang, Q., Troll, C., Fischer, H., Jochims, J.C., Amer, A.,: On the Reaction of 1-Aza-2-azoniaallene Salts with Carbodiimides. *Chem. Ber.*, (126), 2519–2524, 1993.
- [37] Wang, Q., Amer, A., Mohr, S., Ertel, E., Jochims, J.C.,: [3+2]-cycloadditions of 1-Aza-2-azoniaallene cations to multiple bonds. *Tetrahedron.*, (49), 9973–9986, 1993.
- [38] Al-Masoudi, I.A., Al-Soud, Y.A., Al-Salihi, N.J., Al-Masoudi, N.A.,: 1,2,4-Triazoles: Synthetic approaches and pharmacological importance. (Review). *Chem. Heterocycl. Compd.*, (42), 1377–1403, 2006.
- [39] Konorev, E.A., Struck, A.T., Baker, J.E., Ramanujam, S., Thomas, J.P., Radi, R., Kalyanaraman, B.,: Intracellular catalase inhibition does not predispose rat heart to ischemia-reperfusion and hydrogen peroxide-induced injuries. *Free Radic. Res. Commun.*, (19), 397–407, 1993.
- [40] Aspberg, A., Söderbäck, M., Tottmar, O.,: Increase in catalase activity in developing rat brain cell reggregation cultures in the presence of ethanol. *Biochem. Pharmacol.*, (46), 1873–1876, 1993.
- [41] Konosu, T., Tajima, Y., Miyaoka, T., Oida, S.,: Concise synthesis of optically active oxirane precursors for the preparation of triazole antifungals using the Friedel-Crafts reaction of (S)-2-tosyloxypionyl chloride. *Tetrahedron Lett.*, (32), 7545–7548, 1991.
- [42] Witkowski, J.T., Robins, R.K., Sidwell, R.W., Simon, L.N.,: Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *J. Med. Chem.*, (15), 1150–1154, 1972.
- [43] Hanna, N.B., Dimitrijevič, S.D., Larson, S.B., Robins, R.K., Revankar, G.R.,: Synthesis and single-crystal X-ray diffraction studies of 1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-sulfonamide and certain related nucleosides. *J. Heterocycl. Chem.*, (25), 1857–1868, 1988.
- [44] Jenkins, T.C., Stratford, I.J., Stephens, M.A.,: 3-Nitro-1,2,4-triazoles as hypoxia-selective agents. *Anticancer. Drug Des.*, (4), 145–60, 1989.

- [45] Kini, G.D., Robins, R.K., Avery, T.L.,: Synthesis and antitumor activity of ribavirin imidates. A new facile synthesis of ribavirin amidine (1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamidine hydrochloride). *J. Med. Chem.*, (32), 1447–9, 1989.
- [46] Bovy, P.R., Reitz, D.B., Collins, J.T., Chamberlain, T.S., Olins, G.M., Corpus, V.M., McMahon, E.G., Palomo, M.A., Koepke, J.P., Smits, G.J., McGraw, D.E., Gaw, J.F.,: Nonpeptide Angiotensin II Antagonists: N-Phenyl-1H-pyrrole Derivatives Are Angiotensin II Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.*, (36), 101–110, 1993.
- [47] Heubach, G., B. Sachse, and H.B.,: Ger. Offen Pat. 2826760, 1980.
- [48] Tanaka, G.,: Triazole derivatives. (973), 7495, 1975.
- [49] Moulin, A., Bibian, M., Blayo, A.-L., El Habnoui, S., Martinez, J., Fehrentz, J.-A.,: Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted-1,2,4-triazoles. *Chem. Rev.*, (110), 1809–1827, 2010.
- [50] Naito, Y., Akahoshi, F., Takeda, S., Okada, T., Kajii, M., Nishimura, H., Sugiura, M., Fukaya, C., Kagitani, Y.,: Synthesis and Pharmacological Activity of Triazole Derivatives Inhibiting Eosinophilia. *J. Med. Chem.*, (39), 3019–3029, 1996.
- [51] Shuet-Hing Lee Chiu and Su-Er W. Huskey,: Species Differences in N-Glucuronidation, 1996.
- [52] R. Elliott, R. L. Sunley, and D.A.G.,: UK Pat. Appl. GB. 175301, 1987.
- [53] Goss, P.E., Strasser-Weippl, K.,: Aromatase inhibitors for chemoprevention. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, (18), 113–130, 2004.
- [54] Santen, R.J.,: Inhibition of aromatase: insights from recent studies. *Steroids.*, (68), 559–567, 2003.
- [55] Chen, S., Kao, Y.-C., Laughton, C.A.,: Binding characteristics of aromatase inhibitors and phytoestrogens to human aromatase. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, (61), 107–115, 1997.
- [56] I. Chaaban and O. O. Oji,: Synthesis And Preliminary Antibacterial Activity Of 3-(2-Arylamino-1, 3, 4-Thiadiazol-5-Yl)-4-Hydroxy-4'-Substituted Sulfamoylazobenzenes. *J. Indian Chem Soc.*, (61), 523, 1984.

- [57] Omar, A.-M.M.E., Aboulwafa, O.M.,: Synthesis and anticonvulsant properties of a novel series of 2-substituted amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazole derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, (21), 1415–1418, 1984.
- [58] Članak, I. znanstveni,: Synthesis and antimicrobial evaluation of naphtho[2,1-b]pyrano[2,3-d]pyrimidine and pyrano[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine derivatives. *Acta Pharm.*, (54), 13–26, 2004.
- [59] Takaoka, M., Manabe, S., Yamoto, T., Teranishi, M., Matsunuma, N., Masuda, H., Goto, N.,: Comparative study of goitrogenic actions of 3-substituted 1, 2, 4-triazoles in rats. *J. Vet. Med. Sci.*, (56), 341–6, 1994.
- [60] El-Gazzar, A.B.A., Hegab, M.I., Swelam, S.A., Aly, A.S.,: Studies with Polyfunctionality Substituted Heterocycles: Novel Syntheses of Thienopyrimido-1,2,4-triazoles. *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.*, (177), 123–136, 2002.
- [61] S. W. Schneller, J. I. May, and E. De Clercq,: The Synthesis and Antiviral Properties of 8-Amino-3-[(2 hydroxyethoxy) methyl]-1, 2, 4-triazolo-[4, 3-a] pyrazine. *Croat. Chem. Acta.*, (596), 307, 1984.
- [62] Autenrieth, W., Koburger, J.,: Ueber die Einwirkung aromatischer Amine auf Aethylendisulfochlorid und über Vinylsulfonderivate. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft.*, (36), 3626–3634, 1903.
- [63] Le Berre, A., Petit, J.,: Sur la dioxo-1,1 thiazétidine-1,2 (éthanesultame). *Tetrahedron Lett.*, (13), 213–216, 1972.
- [64] Drews, J.,: Drug Discovery: A Historical Perspective. *Science* (80-.), (287), 1960–1964, 2000.
- [65] Forster, M. O., Kunz, E.,: Forster, M. O., Kunz, E. *J. Chem. Soc.*, (105), 1732, 1914.
- [66] Mishra, A.K., Kumar, A.,: Recent Advances in Development of Sulfonamide Derivatives and Their Pharmacological Effects- A Review. *Am. J. Pharmacol. Sci.*, (3), 18–24, 2015.
- [67] Zeevaart, J.G., Wang, L., Thakur, V. V, Leung, C.S., Tirado-, J., Bailey, C.M., Domaoal, R.A., Anderson, K.S., William, L.,: NIH Public Access. (130), 9492–9499, 2009.

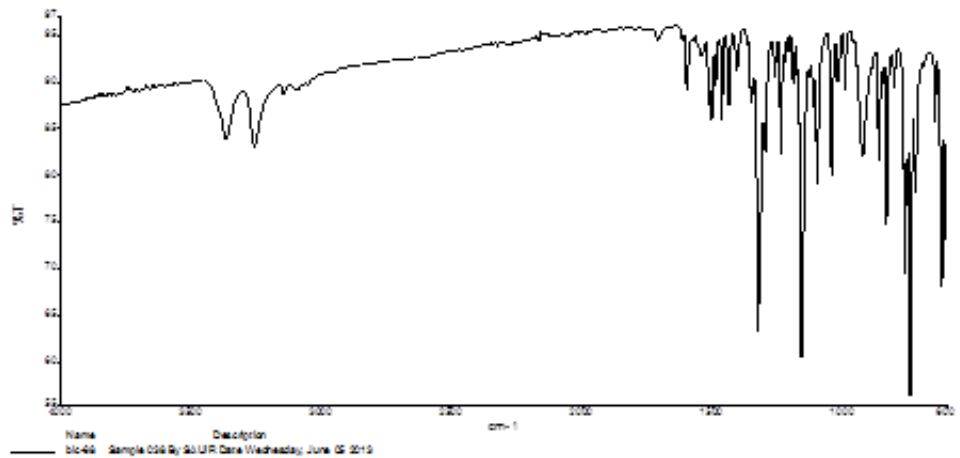
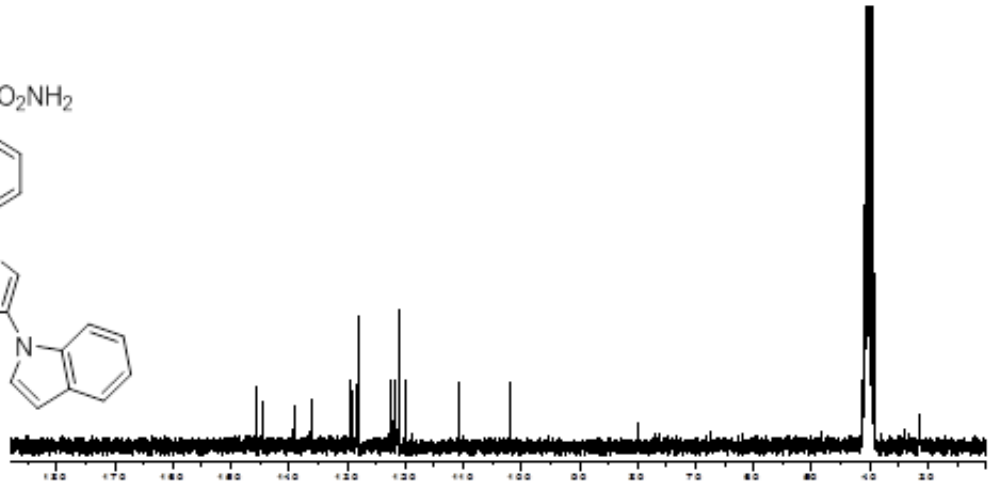
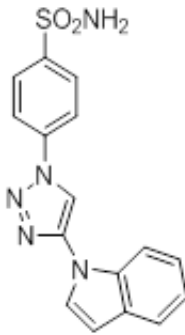
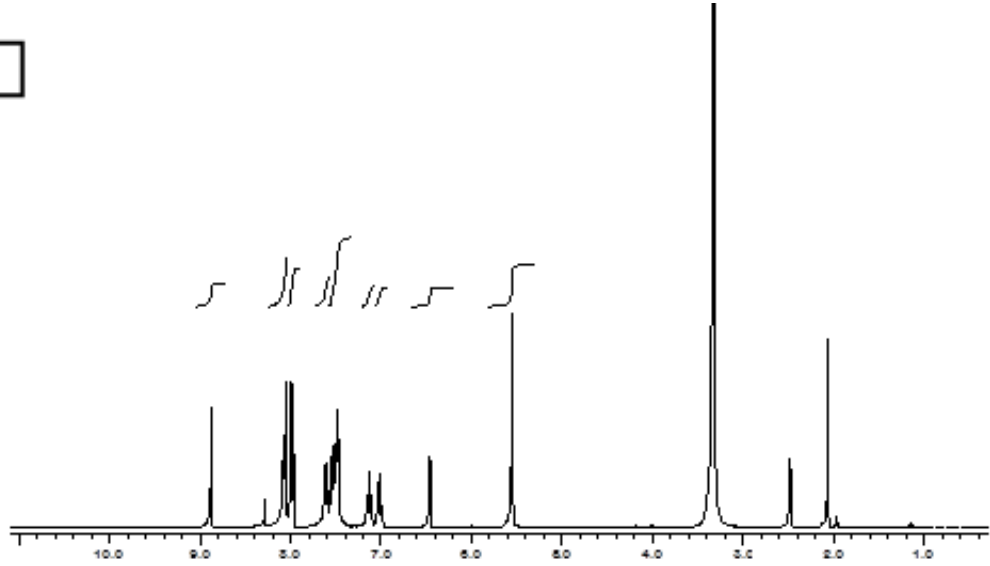
- [68] Sriram, D., Yogeewari, P., Dhakla, P., Senthilkumar, P., Banerjee, D., Manjashetty, T.H.,: 5-Nitrofurantoin derivatives: Synthesis and inhibitory activities against growing and dormant mycobacterium species. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (19), 1152–1154, 2009.
- [69] Maren, T.H.,: Relations Between Structure and Biological Activity of Sulfonamides. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, (16), 309–327, 1976.
- [70] Patrick, G.L.,: An Introduction to Medicinal Chemistry. 2009.
- [71] Suparan, C.; Innocenti, A.; Mastrolorenzo, A.; Scozzafava, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2004, 4, 189-200.
- [72] <http://www.vitacost.com/science/hn/Drug/Sulfonamides.htm>; Erişim Tarihi 19.11.2004.
- [73] Vullo, D.; Franchi, M.; Gallori, E.; Pastorek, J.; Scozzafava, A.; Pastorekova, S.; Supuran, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 13, 1005-1009.
- [74] Supuran, C.; Scozzafava, A.; Menabuoni, L.; Minicione, F.; Briganti, F.; Minicione, G. *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 4542-4551.
- [75] Roush, W. R.; Gwaltney, S. L.; Cheng, J.; Scheidt, K.; McKerrow, J. H.; Hansell, E.J. *Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 10994-10995.
- [76] Shenai, B. R.; Lee, B. J.; Alvarez-Hernandez, A.; Chong, P. Y.; Emal, C. D.; Neitz, J.; Roush, W. R.; Rosenthal, P. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003, 47, 154-160.
- [77] Fenton, C.; Keating, G. M.; Wagstaff, A. *Drugs* 2004, 64, 1231-1261.
- [78] Şen E, Alim Z, Duran H, İşgör MM, Beydemir Ş, Kasımoğulları R, Ok S. Inhibitory effect of novel pyrazole carboxamide derivatives on human carbonic anhydrase enzyme. *J. Enzyme Inhib. and Med. Chem.* 2013; 28 (2): 328-336.
- [79] Lia, P., Wang, L., One-Pot Synthesis of 1,2,3-Triazoles from Benzyl and Alkyl Halides, Sodium Azide and Alkynes in Water Under Transition-Metal-Catalyst Free Reaction Conditions, *Lett. in Org. Chem.*, 4, 23-26, 2007.
- [80] Gallardo, H., Conte, G., Bryk, F., Lourenço, M.C., Costa, M.S., Ferreira, V.F., Synthesis and evaluation of 1-alkyl-4-phenyl-[1,2,3]-triazole derivatives as antimycobacterial agent, *J. Braz. Chem. Soc.*, 18, 1285-1291, 2007.

- [81] Lu, L.H., Wu, J.H., Yang, C.H., Preparation of 1H-1,2,3-Triazoles by Cuprous Ion Mediated Cycloaddition of Terminal Alkyne and Sodium Azide, *Journal of the Chinese Chemical Society*, 55, 414-417, 2008.
- [82] Abu-Orabi, S.T., 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Substituted Benzyl Azides with Acetylenic Compounds, *Molecules*, 7, 302-314, 2002.
- [83] Tao, L., Zhang, L.L., Shen, S.J., Han, X.P., Microwave-Promoted Rapid Synthesis of 1-Aryl-1, 2, 3-Triazoles, *Chinese Chem. Lett.*, 12, 9, 763-764, 2001.
- [84] Mekni, N., Baklouti, A., Regioselective Synthesis of Triazole-Oligomers Via 1,3-Dipolar Cu(I)-Catalyzed Cycloaddition, *J. Soc. Chim. Tunisie*, 11, 15-20, 2009.
- [85] Singh, R.J., A facile synthesis of novel 1, 2, 3-triazole derivatives, *Int. J. Appl. Chem.*, 2009.
- [86] Lee, B.Y., Park, S.R., Jeon, H.B., Kim, K.S., A new solvent system for efficient synthesis of 1,2,3-triazoles, *Tetrahedron Lett.*, 47, 5105-5109, 2006.

EKLER

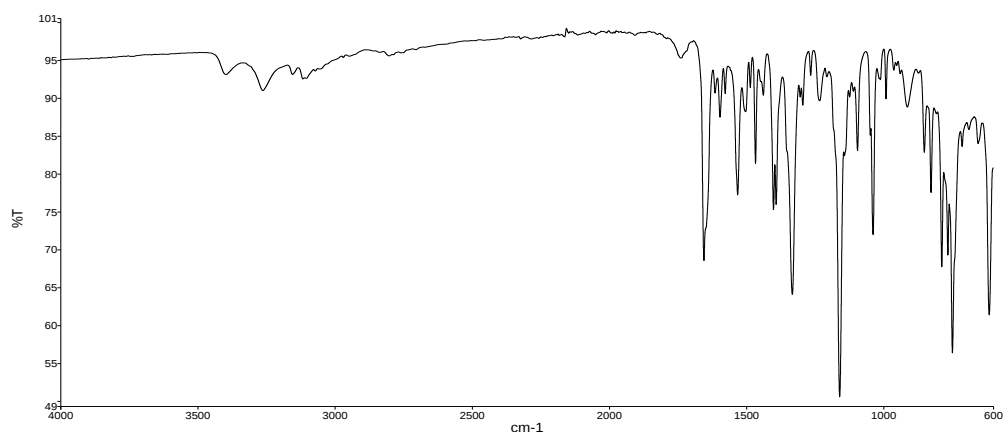
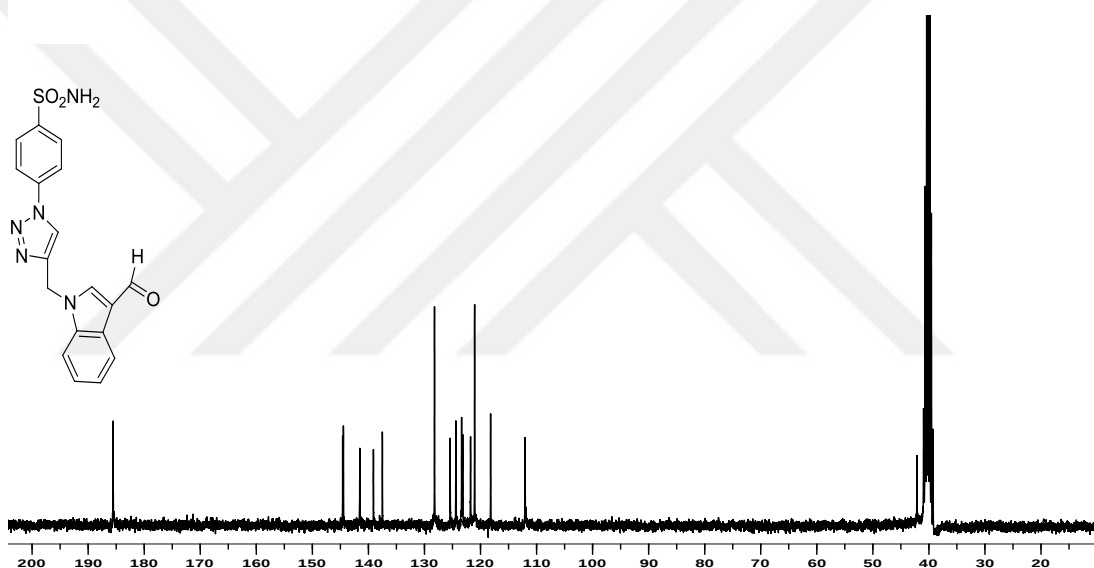
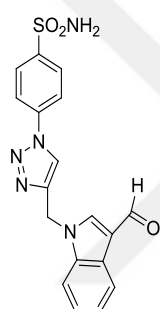
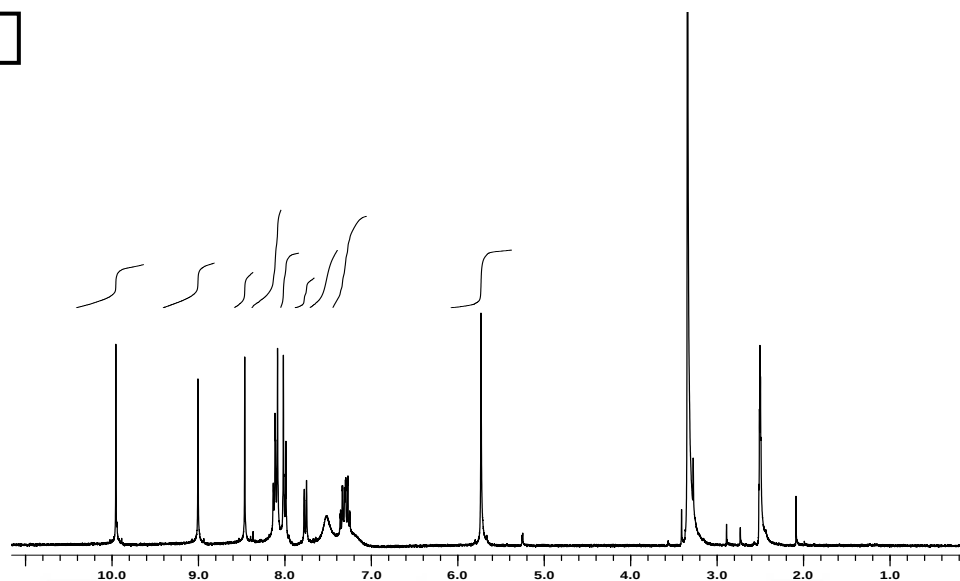
Ek 1: Sentezlenen 6a – 6k Bileşiklerinin Proton, Karbon ve FTIR Spektrumları

6a



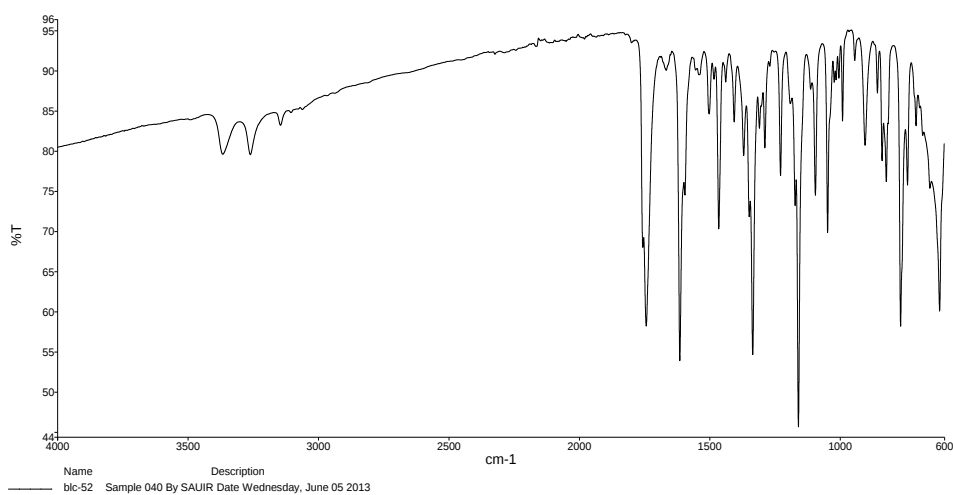
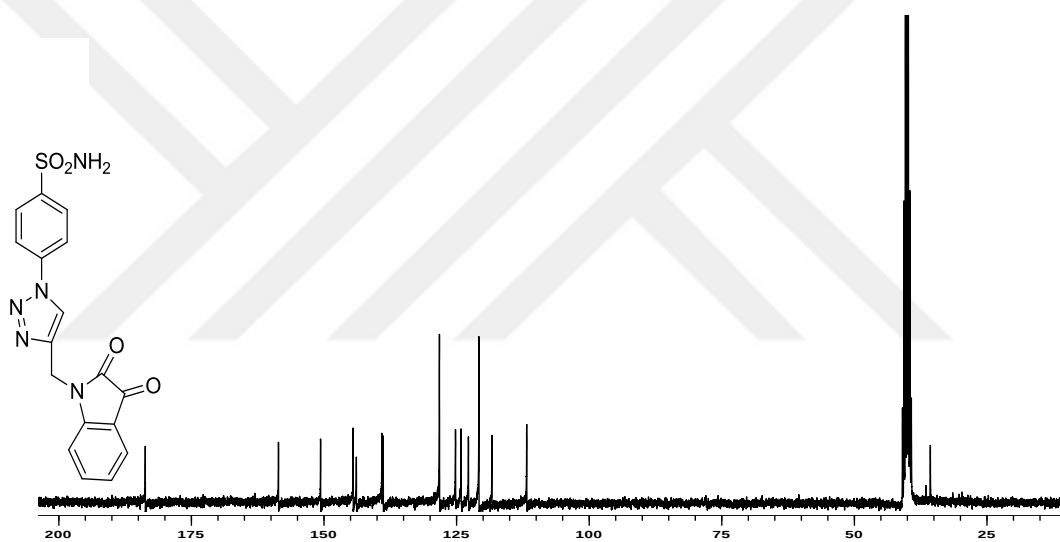
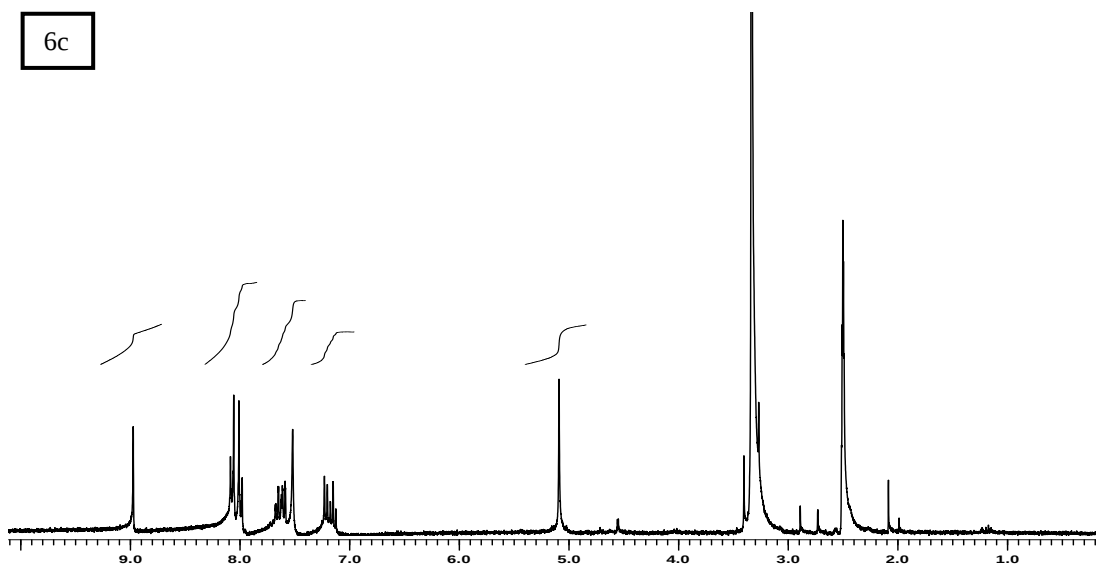
Name: Description:
6a-48 Sample 058 By S0 UIR Date Wednesday, June 05 2013

6b

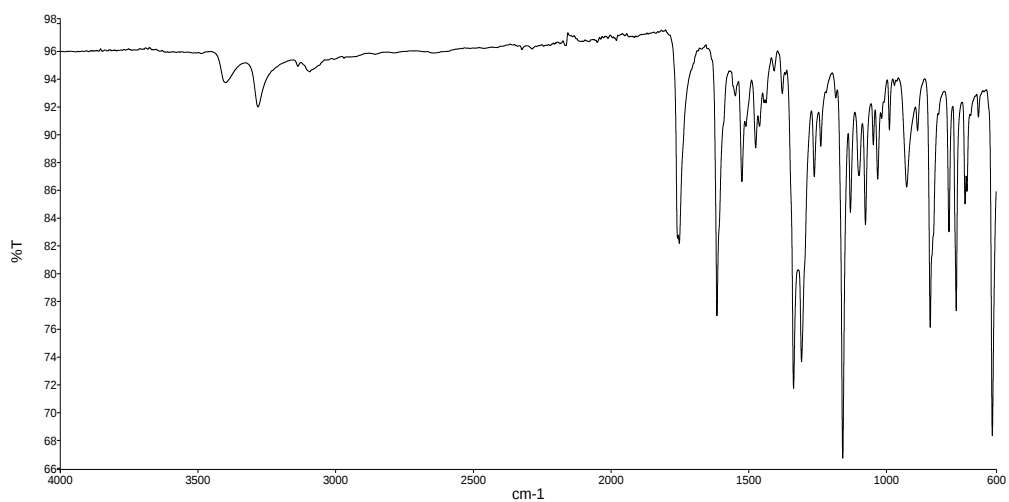
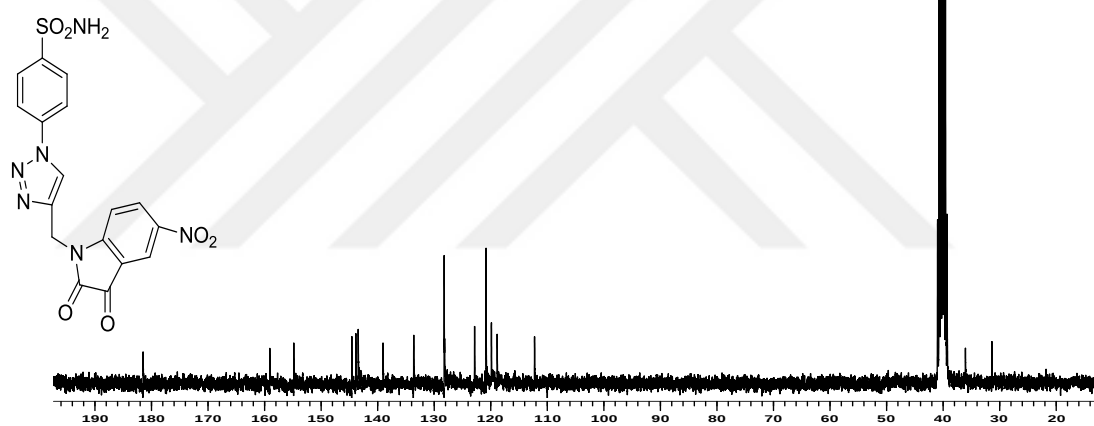
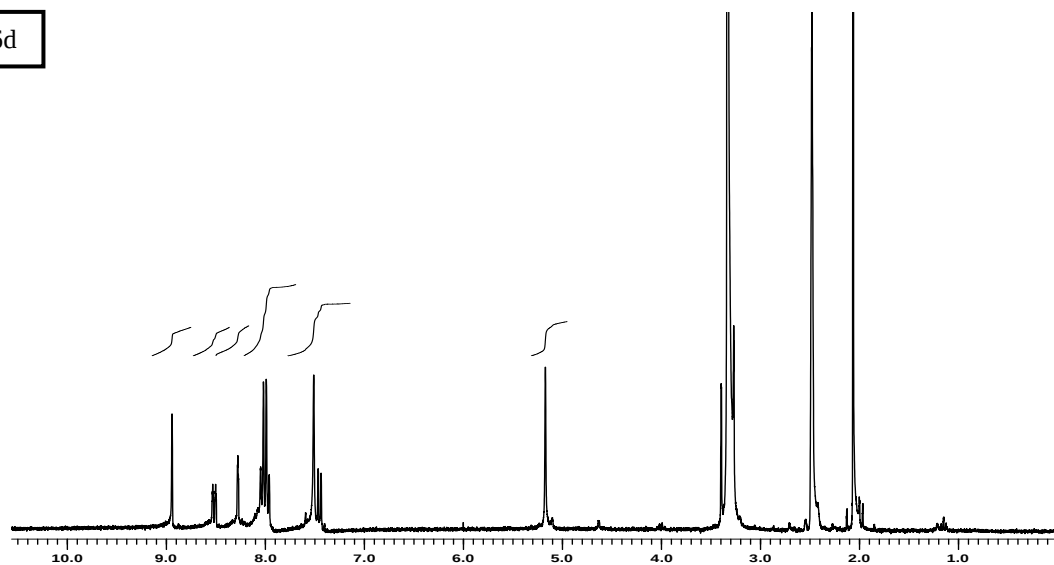


Name
Description
b1c-47 Sample 001 By SAUIR Date Wednesday, June 05 2013

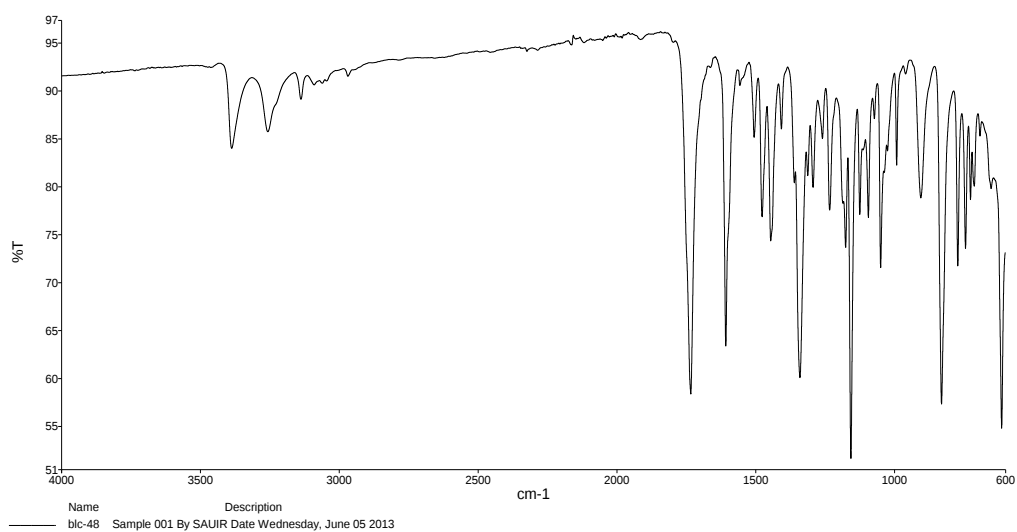
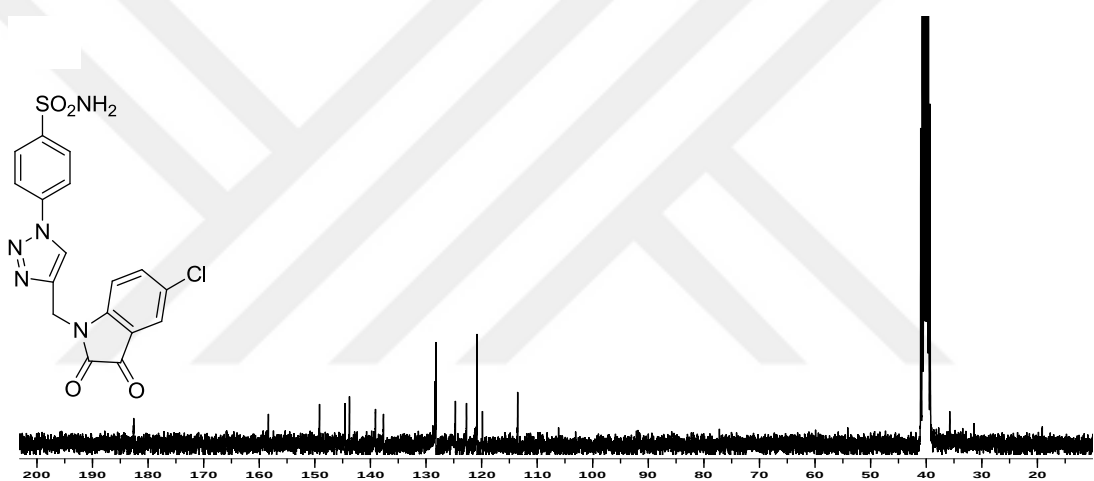
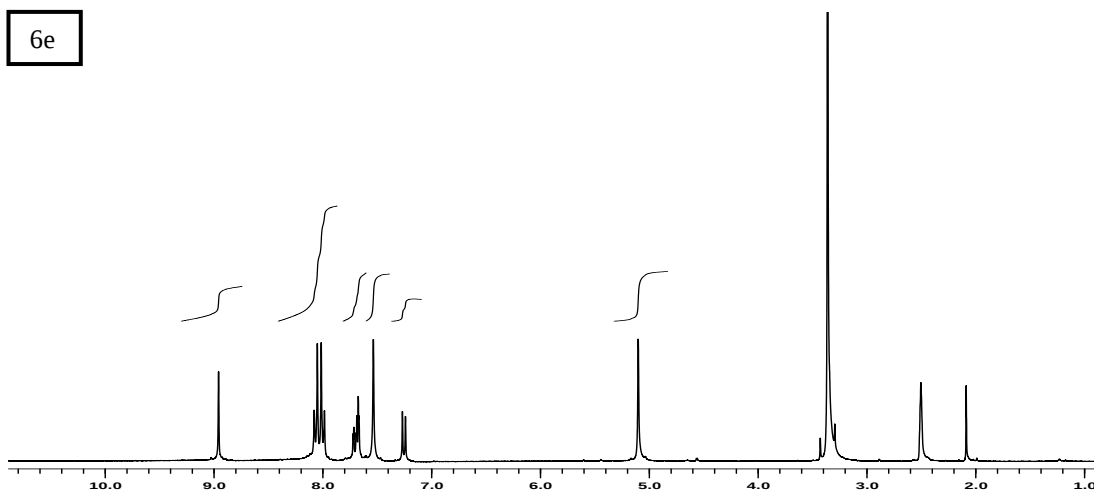
6c



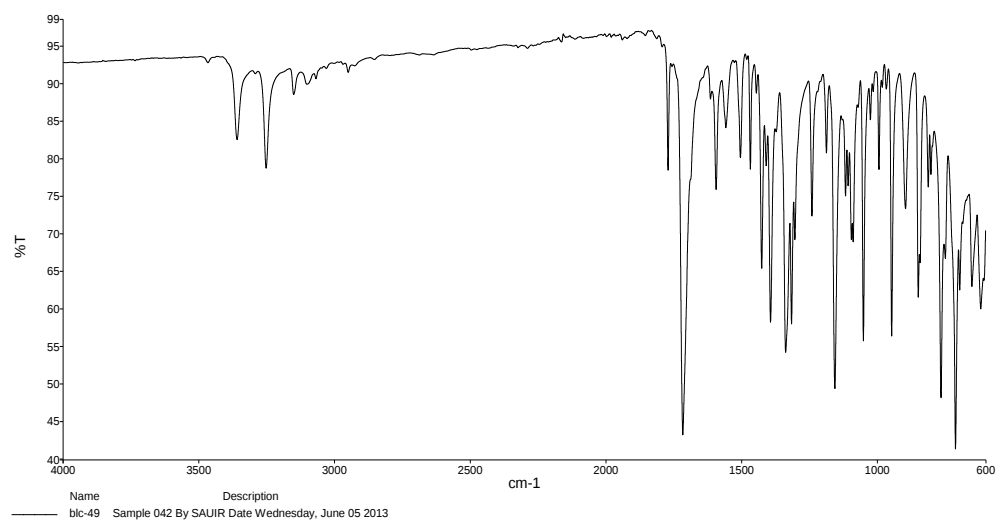
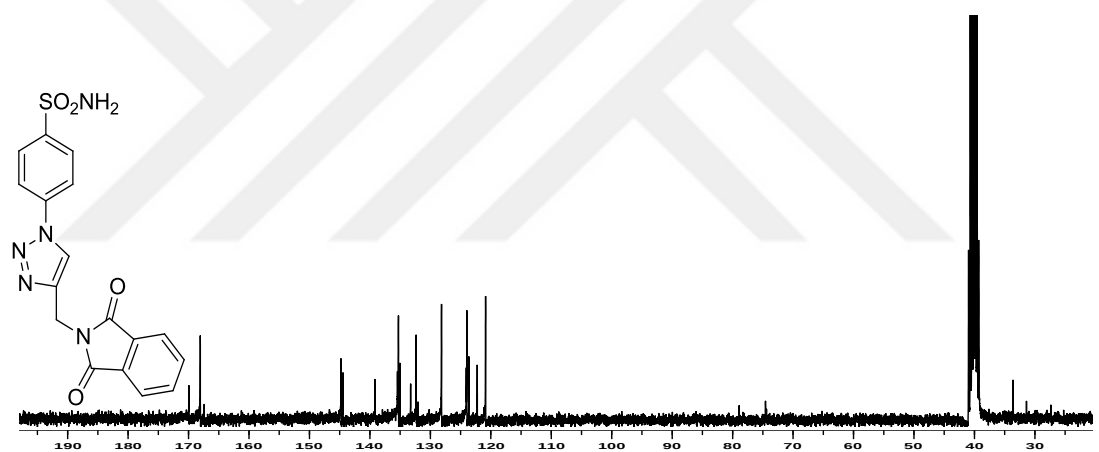
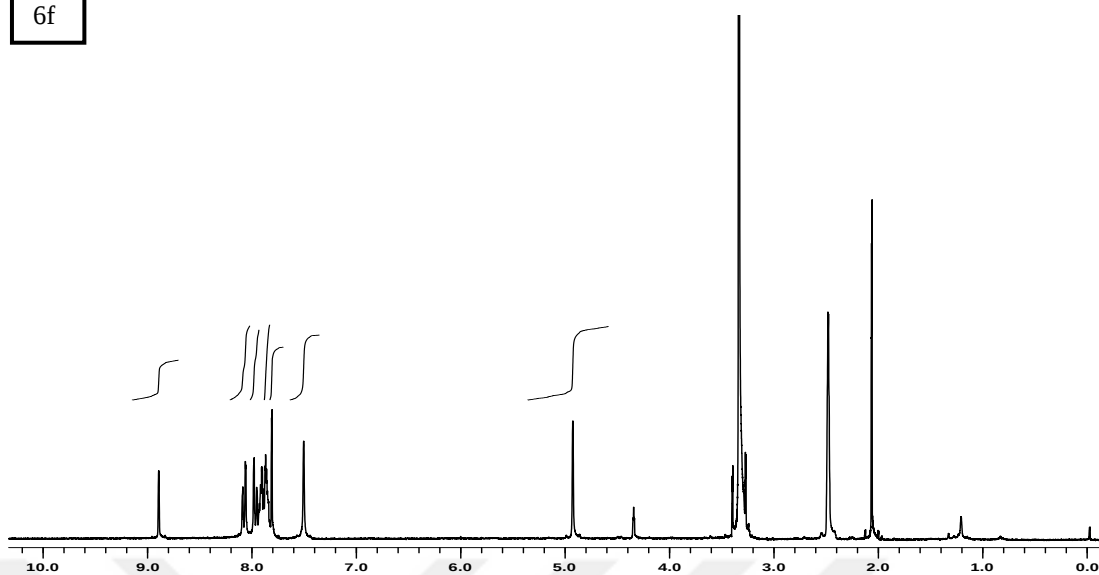
6d



Name
Description
blc-30 Sample 041 By SAUIR Date Wednesday, June 05 2013

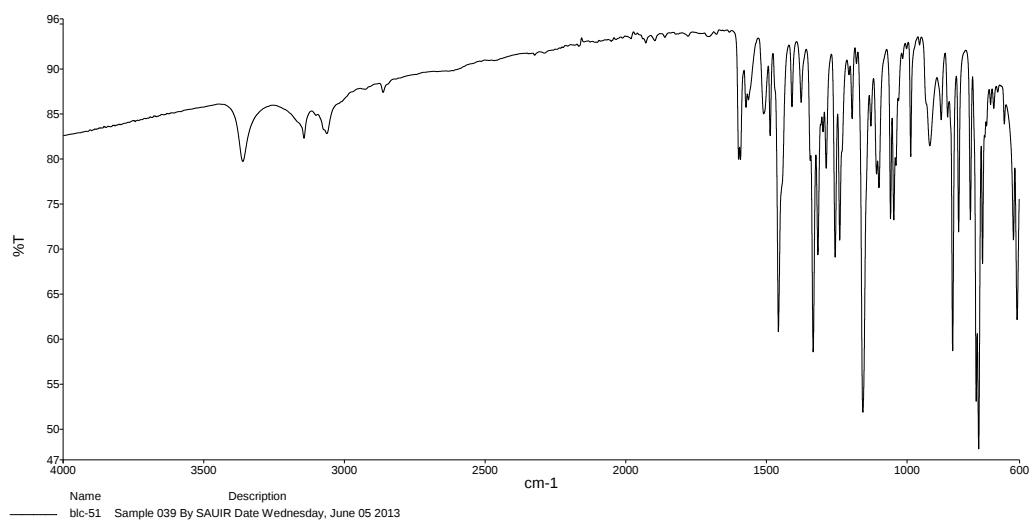
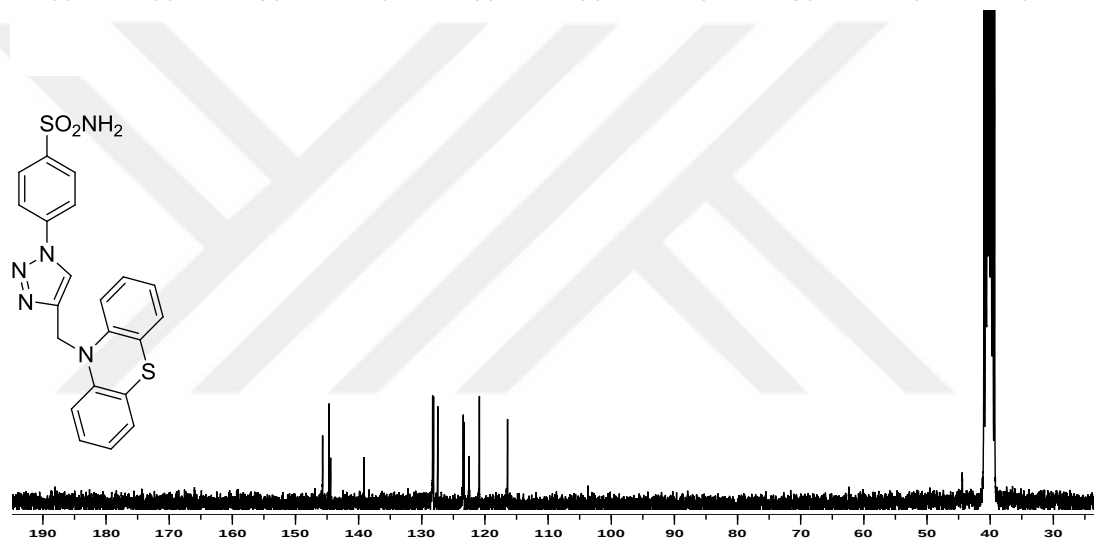
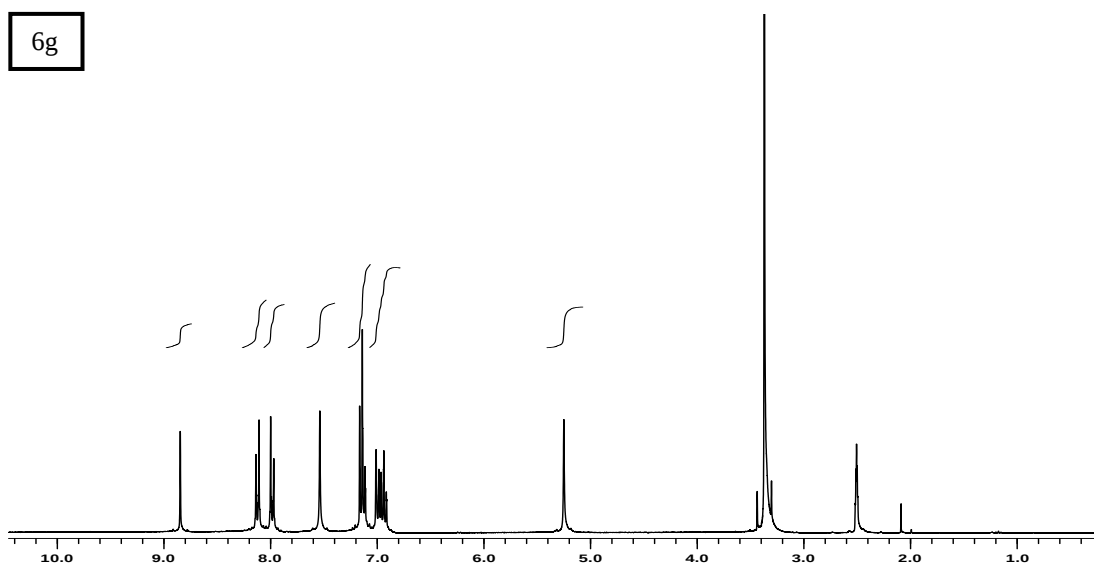


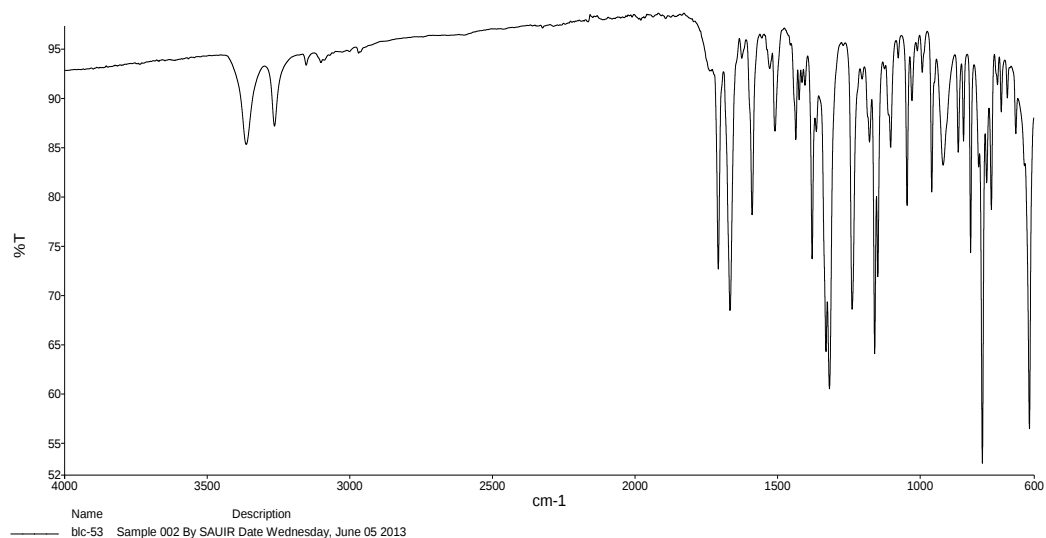
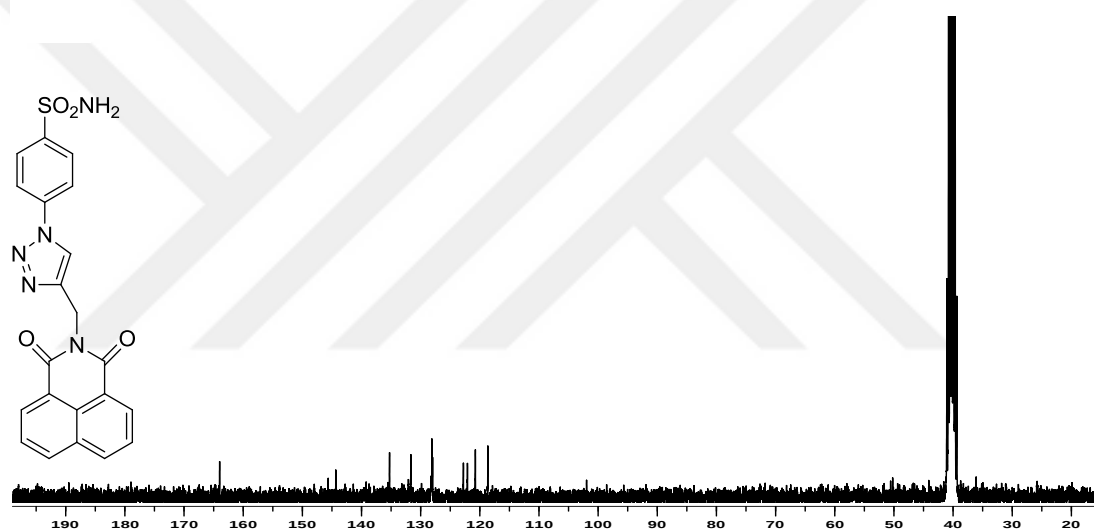
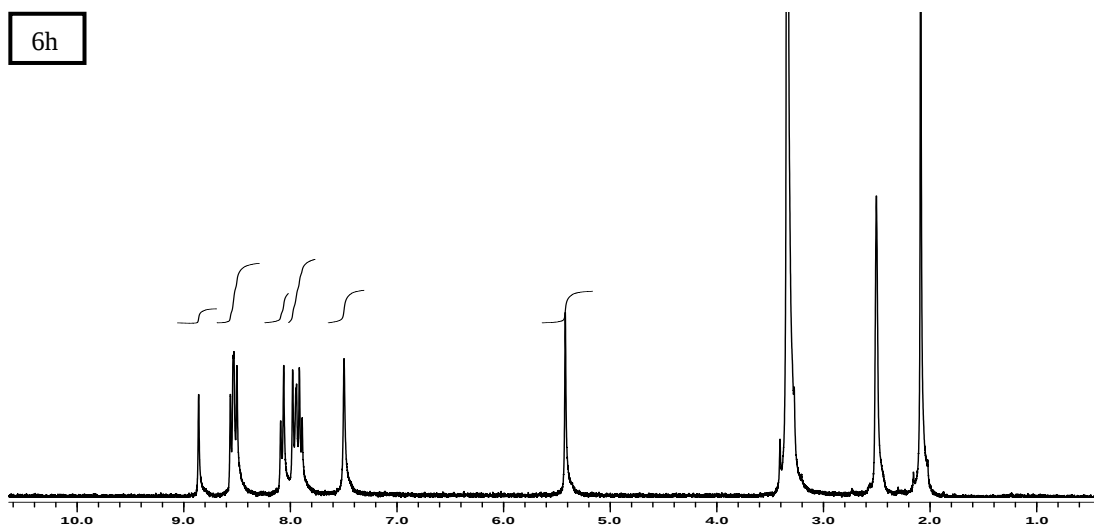
6f



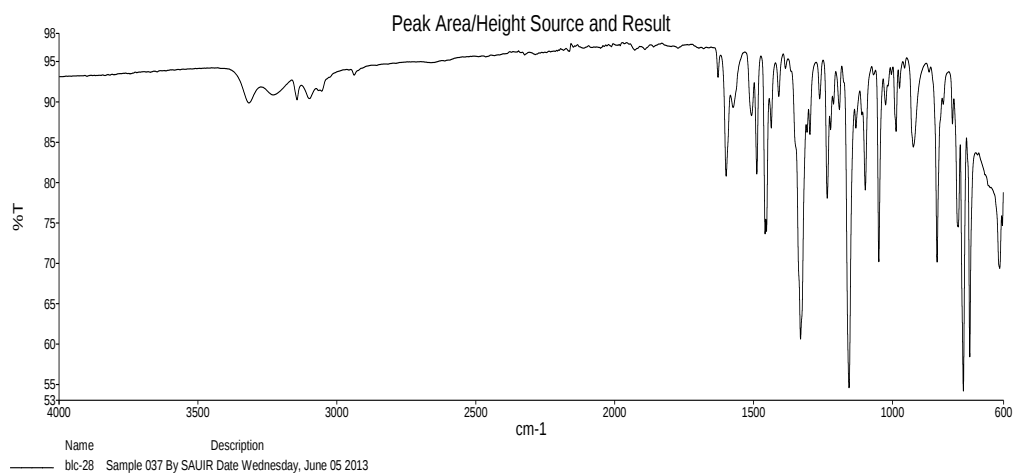
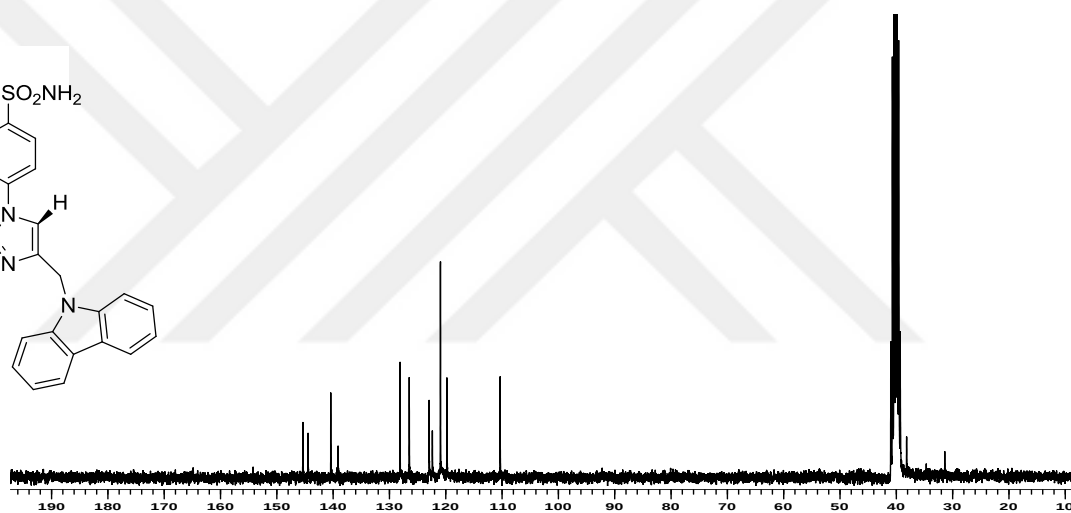
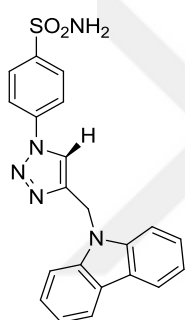
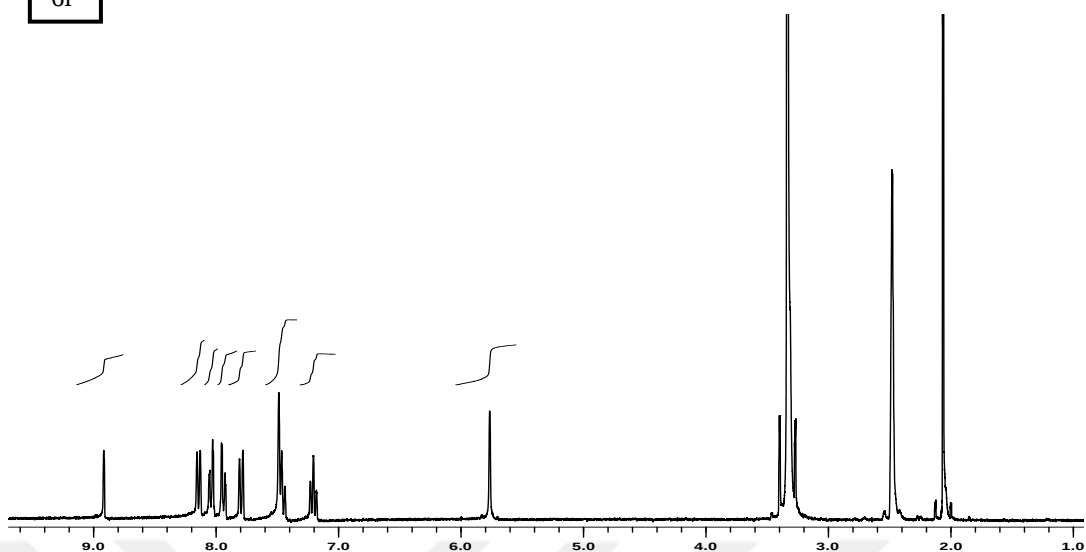
Name: blc-49
Description: Sample 042 By SAJIR Date Wednesday, June 05 2013

6g

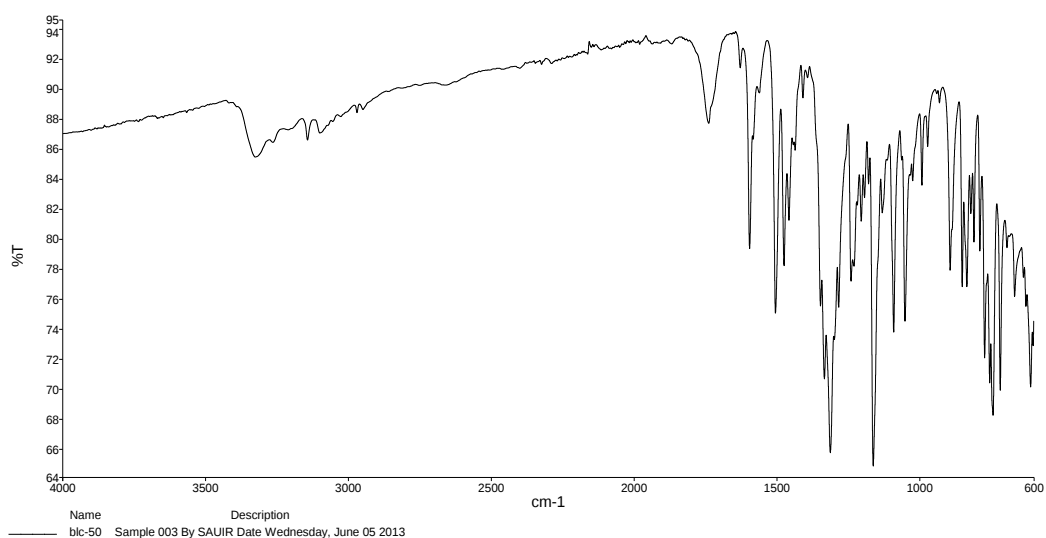
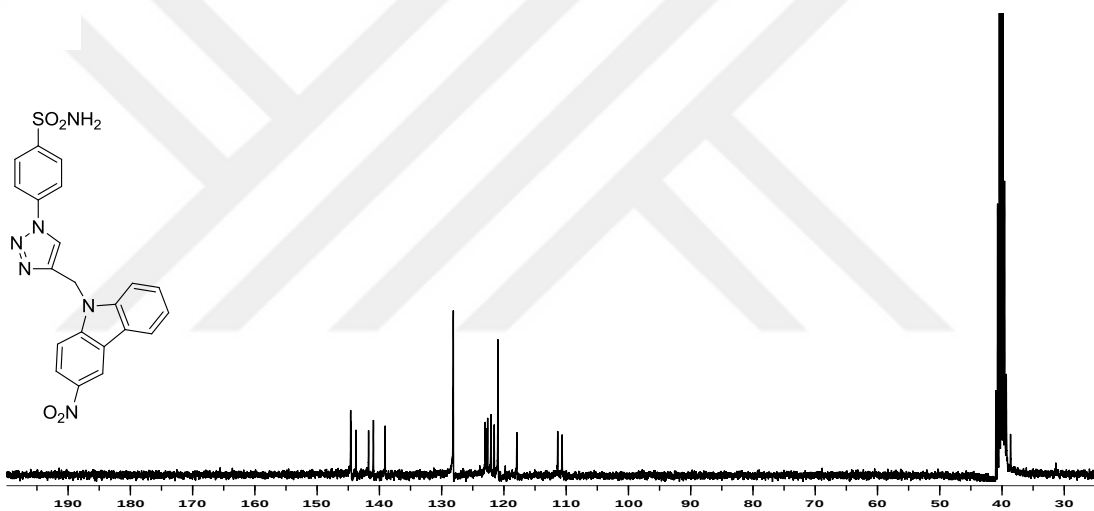
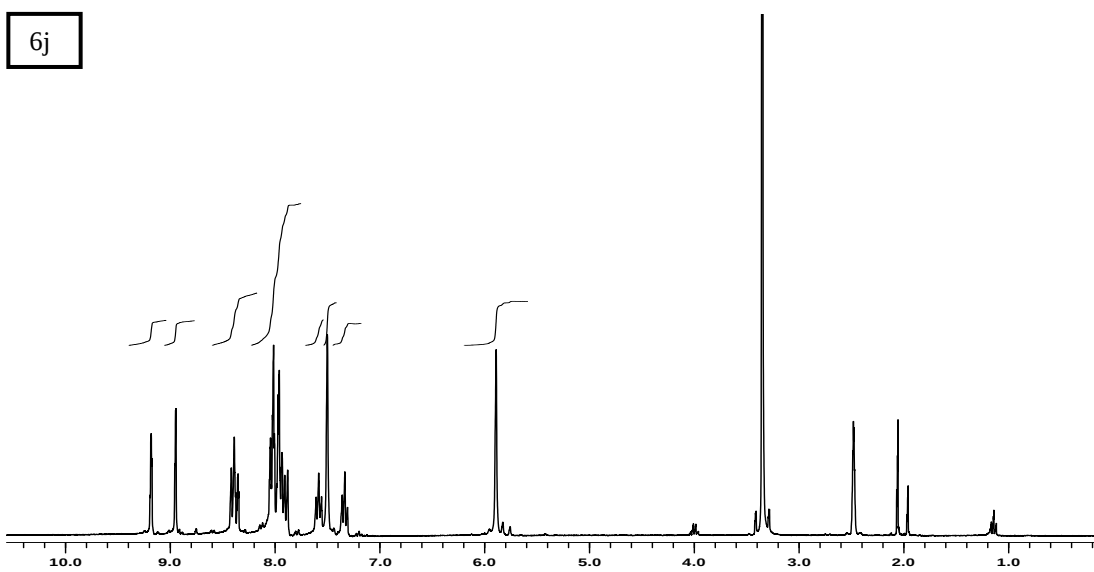


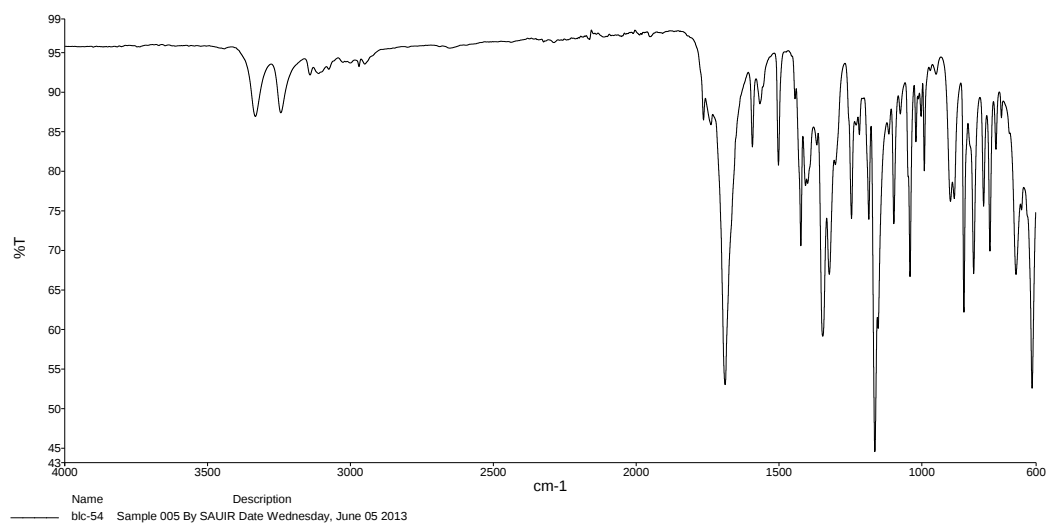
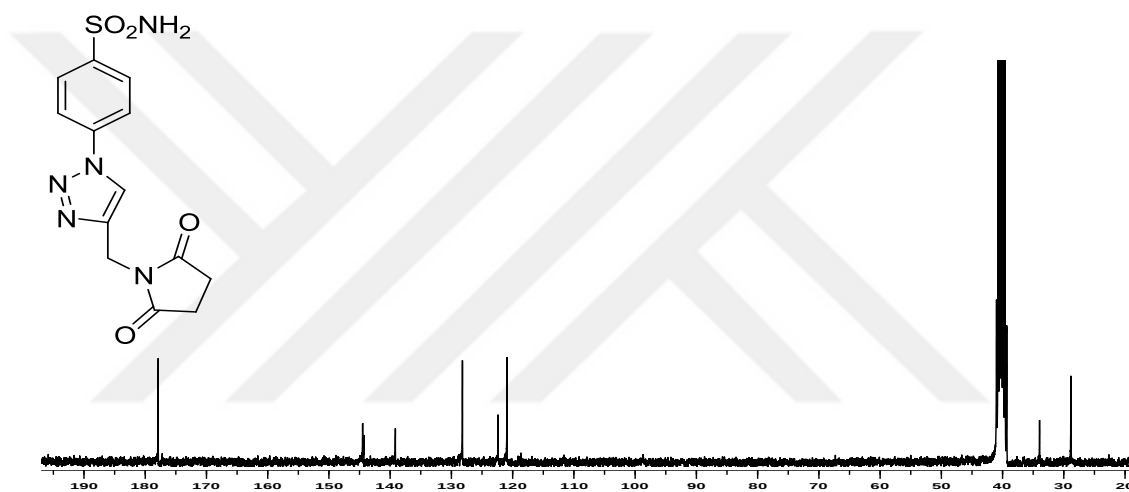
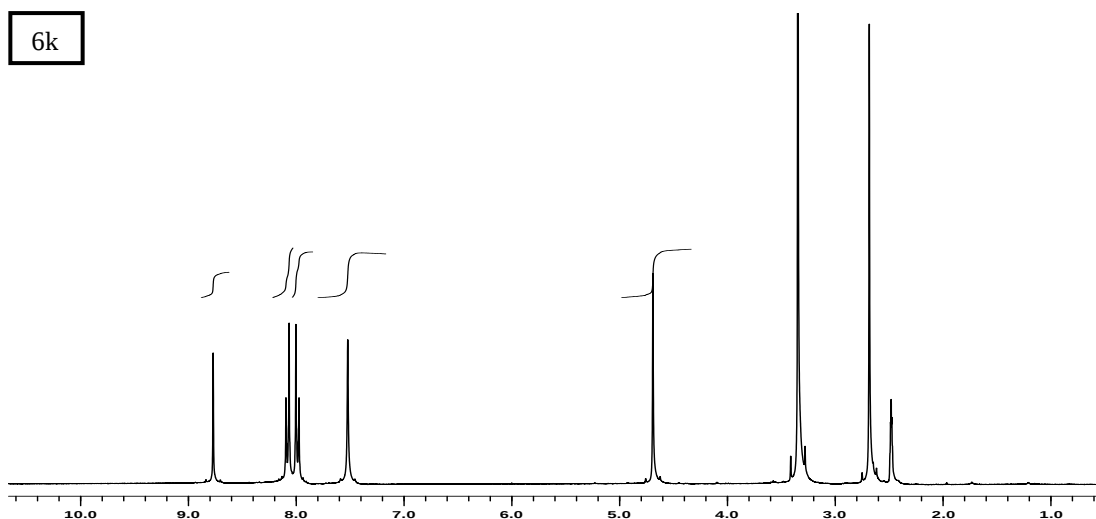


6i



6j





ÖZGEÇMİŞ

19.12.1989 tarihinde Kocaeli'nin Gebze ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğretimini Darıca'da tamamladıktan sonra 2007 yılında Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 2011-2012 öğretim yılı bahar döneminde Kimya Bölümünü bitirdi. 2012-2013 eğitim yılı güz döneminde Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalında Tezli Yüksek Lisans öğretimine başladı. Öğretimi başlamış olduğu Tezli Yüksek Lisans programında tez aşamasında devam etmektedir.

