

**T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
ORGANİK KİMYA ANABİLİM DALI
KİMYA BİLİM DALI**

**SÜLFONAMİT GRUBU BAĞLI
1,2,3-TRİAZOL HALKASI İÇEREN BAZI
MONOSAKKARİTLERİN SENTEZİ**

Kimyager BEYZA ISPARTALOĞLU

**Danışman
Doç.Dr. Kadir AY**



MANİSA-2015

TEZ ONAYI

Beyza ISPARTALOĞLU tarafından hazırlanan "**Sülfonamit grubu bağlı 1,2,3-triazol halkası içeren bazı monosakkaritlerin sentezi**" adlı tez çalışması

10.09.2015 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri önünde Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Organik Kimya Anabilim Dalı**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak başarı ile savunulmuştur.

Danışman **Doç.Dr. Kadir AY**
Celal Bayar Üniversitesi

Jüri Üyesi **Doç. Dr. Tamer KARAYILDIRIM**
Ege Üniversitesi

Jüri Üyesi **Doç. Dr. Mehmet Sabih ÖZER**
Celal Bayar Üniversitesi

TAAHHÜTNAME

Bu tezin Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya Bölümü'nde, akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

Beyza ISPARTALOĞLU

İÇİNDEKİLER

SEMBOL LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
TEŞEKKÜRLER	XII
ÖZET.....	XIII
ABSTRACT.....	XV
GRAFİKSEL ÖZET	1
1.GİRİŞ	2
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sülfonamitler.....	4
2.2. Azido-Monosakkarit Bileşikler	7
2.3. [1,2,3]-Triazol Bileşikleri	9
2.4. Klik (Click) Kimyası.....	11
2.5. Klik Tepkimeleri: Huisgen Tepkimesinden Bakır Katalizli Azit-Alkin Siklokatılma Tepkimesine (CuAAC) Geçiş	12
2.6. Karbohidrat ve/veya Sülfonamit Esaslı 1,2,3-Triazol Ürünleri ve Biyolojik Aktiviteleri	16
3.MATERYAL VE YÖNTEM	27
3.1.Materyal	27
3.1.1.Kullanılan Aletler.....	27
3.1.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler	28
3.2.Yöntem.....	28
4.DENEYSEL KISIM.....	29
4.2. Uç alkin grubu içeren sülfonamit türevlerinin Sentezi	29
4.2.1. <i>N</i> -Asetilbenzen sülfonamit (A1) sentezi	29
4.2.2. 4-Asetamido- <i>N</i> -(prop-2-inil)benzensülfonamit (A2) Sentezi	29
4.2.3. 4-Amino- <i>N</i> -(prop-2-inil)benzensülfonamit (A3) sentezi	30
4.3. Azit (-N3) Grubu İçeren Monosakkaritlerin Sentezi	31
4.3.1. 2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -asetil- β -D-glukopiranozil azit (B1) sentezi.....	31
4.3.2. 2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -asetil- β -D-galaktopiranozil azit (C1) Sentezi	32
4.3.3. 6-Azido-6- <i>deoksi</i> -1,2;3,4-di- <i>O</i> -izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (D2) Sentezi	32

4.3.4.	2,3;5,6-Di-O-izopropiliden- β -D-mannofuranozil azit (E2) sentezi	34
4.4.	Bakır Katalizli Alkin Azit Siklokatılma (CuAAC) Tepkimeleri (Klik Tepkimeleri) için genel sentez yöntemi.....	35
4.4.1.	4-([4'-Asetamidobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-asetil- β -D-glukopiranozil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (B1A2) sentezi.....	36
4.4.2.	4-([4'-Asetamidobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',4'',6'' tetra-O-asetil- β -D-galaktopiranozil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (C1A2) sentezi.....	37
4.4.3.	4-([4'-Asetamidobenzensülfonil]amino}metil)-1-(6''-deoksi-1'',2'',3'',4''-di-O-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz-6''-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (D2A2) sentezi	38
4.4.4.	4-([4'-Asetamidobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',5'',6''-di-O-izopropiliden- β -D-mannofuranozil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (E2A2) sentezi.....	39
4.4.5.	4-([4'-Aminobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-asetil- β -D-glukopiranozil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (B1A3) sentezi.....	40
4.4.6.	4-([4'-Aminobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-asetil- β -D-galaktopiranozil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (C1A3) sentezi.....	41
4.4.7.	4-([4'-Aminobenzensülfonil]amino}metil)-1-(6''-deoksi-1'',2'',3'',4''-di-O-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz-6''-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (D2A3) sentezi	42
4.4.8.	4-([4'-Aminobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',5'',6''-di-O-izopropiliden- β -D-mannofuranozil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (E2A3) sentezi	43
5.	BULGULAR	45
6.	SONUÇ-YORUM	56
	KAYNAKLAR	58
	EKLER.....	64
	EK1: SENTEZLENEN MADDELERİN YAPISAL ANALİZ SPEKTRUMLARI.....	64
	ÖZGEÇMİŞ	122

SEMBOL LİSTESİ

°C	Santigrat Derece
g	Gram
mg	Miligram
mL	Mililitre
%	Yüzde
ppm	Milyonda Bir Kısım
M	Molarite
Ekiv:	Ekivalent
Δ	Kimyasal kayma değeri, ppm
$[\alpha]_D^{21}$	21 °C de 589nm de ölçülmüş optik çevirme açısı
Å	Angström
J	Yarılma sabiti
M	Multiplet (Çoklu pik)
MHz	Megahertz
s	Singlet (Tekli pik)
t	Triplet (üçlü pik)
$^1\text{H-NMR}$	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
d	Yoğunluk
d	Dublet (İkili pik)
dd	Dubletin dubleti (İkilinin ikilisi pik)
ddd	Dubletin dubletin dubleti pik

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Deneyin Genel Gösterimi	1
Şekil 2.1. Bactrimin ana etkin maddeleri	4
Şekil 2.2. Prontosil yapısı	4
Şekil 2.3. Acetazolamit (3), Topiramet (4), Dorzolamit (5) ve Sultiam (6) yapısı.....	5
Şekil 2.4. Fosamprenavir (7), Darunavir (8), Famotidin (9) yapısı	6
Şekil 2.5. Sildenafil sitrat (10), amprenavir (11), celecoxib (12) yapısı.....	7
Şekil 2.6. Anomerik halojenür türevlerinden glikozil azit eldesi	9
Şekil 2.7. 1° hidroksillerin tosilatlarından azit türevlerinin eldesi.....	9
Şekil 2.8. Tazobaktam (23), Tiyoldioksit (TSAO) (24), Karboksiamidotriazol (CAI) (25), Sefatrizin (26) yapısı	11
Şekil 2.9. Huisgen tepkimesi mekanizması	14
Şekil 2.10. Bakır katalizli azit-alkin siklokatalizma tepkimesi	14
Şekil 2.11. CuAAC tepkimesinin katalizör ile yürüme şeması	15
Şekil 2.12. Klasik olmayan biyoizosterlere örnekler	16
Şekil 2.13. 1,2,3-triazol bileşiklerinin, amitlerin biyoizosterleri olarak davranışı	17
Şekil 2.14. Klik kimyası uygulama örnekleri	19
Şekil 2.15. Sülfonamit içerikli triazol yapı örnekleri.....	20
Şekil 2.16. Sülfonamit-triazol analoğu örnekleri	20
Şekil 2.17. Klik Kimyası uygulaması	21
Şekil 2.18. Sülfanilamit esaslı 1,2,3-triazol bileşikleri sentezi.....	21
Şekil 2.19. 1,4-disüstitüe triazol bileşikleri sentez örnekleri.....	22
Şekil 2.20. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri	22
Şekil 2.21. Esteraz Enzimi ile gerçekleştirilen reaksiyon.....	233
Şekil 2.22. Cu(I) katalizörlüğünde azido arılsülfonamid bileşiği ile gerçekleşen Klik reaksiyonu	24
Şekil 2.23. 1,4-disubstituted- β -D-glukosil triazol türevler	25
Şekil 2.24. Klik Kimyası Uygulaması	25
Şekil 2.25. Klik reaksiyonu Uygulaması	26
Şekil 5.1. Bakır katalizli alkin azit siklokatalizma (CuAAC) tepkimesiyle elde edilen yeni N-asetil sülfonamit- ve sülfonamit- türevi monosakkarit 1,2,3-triazoller.....	46
Şekil 5.2. N-Asetil sülfonamit- (B1A2, C1A2, E2A2) ve 4-aminosülfonamit- (B1A3, C1A3, E2A3) türevi monosakkarit 1,2,3-triazollerin, NOESY spektrumlarında gözlenen etkileşimler	55
Şekil E 1.1.1. Bileşik A1 in KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu	64
Şekil E 1.1.2. Bileşik A2 nin KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu	65
Şekil E 1.1.3. Bileşik A3 ün KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu.....	65
Şekil E 1.1.4. Bileşik B1 in KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu.....	66
Şekil E 1.1.5. Bileşik C1 in KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu	66
Şekil E 1.1.6. Bileşik D2 nin KBr disk üzerindeki FTIR spektrumu	67
Şekil E 1.1.7. Bileşik E2 nin KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu.....	67
Şekil E 1.1.8. Bileşik B1A2 nin KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu.....	68
Şekil E 1.1.9. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu	68
Şekil E 1.1.10. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	69
Şekil E 1.1.11. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	69

Şekil E 1.1.12. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	70
Şekil E 1.1.13. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	70
Şekil E 1.1.14. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin ¹³ C nmr (100 MHz) spektrumu	71
Şekil E 1.1.15. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin NOESY spektrumu.....	71
Şekil E 1.1.16. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin NOESY spektrumu.....	72
Şekil E 1.1.17. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin NOESY spektrumu.....	72
Şekil E 1.1.18. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin genişletilmiş NOESY spektrumu	73
Şekil E 1.1.19. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin genişletilmiş NOESY spektrumu	73
Şekil E 1.1.20. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin HMQC spektrumu.....	74
Şekil E 1.1.21. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin genişletilmiş HMQC spektrumu	74
Şekil E 1.1.22. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin genişletilmiş HMQC spektrumu	75
Şekil E 1.1.23. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin genişletilmiş HMQC spektrumu	75
Şekil E 1.1.24. CDCl ₃ içinde bileşik B1A2 nin genişletilmiş HMQC spektrumu	76
Şekil E 1.1.25. Bileşik B1A2 nin LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler	76
Şekil E 1.1.26. Bileşik C1A2 nin KBr disk içerisindeki FTIR Spektrumu	77
Şekil E 1.1.27. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu	77
Şekil E 1.1.28. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	78
Şekil E 1.1.29. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	78
Şekil E 1.1.30. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin ¹³ C nmr (100 MHz) spektrumu	79
Şekil E 1.1.31. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin NOESY spektrumu	79
Şekil E 1.1.32. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş NOESY spektrumu	80
Şekil E 1.1.33. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş NOESY spektrumu.....	80
Şekil E 1.1.34. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş NOESY spektrumu.....	81
Şekil E 1.1.35. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin HSQC spektrumu	81
Şekil E 1.1.36. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş HSQC spektrumu.....	82
Şekil E 1.1.37. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş HSQC spektrumu.....	82
Şekil E 1.1.38. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş HSQC spektrumu.....	83
Şekil E 1.1.39. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin HMBC spektrumu.....	83
Şekil E 1.1.40. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş HMBC spektrumu	84
Şekil E 1.1.41. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş HMBC spektrumu	84
Şekil E 1.1.42. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş HMBC spektrumu	85
Şekil E 1.1.43. CDCl ₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş HMBC spektrumu.....	85
Şekil E 1.1.44. Bileşik C1A2 nin LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler	86
Şekil E 1.1.45. Bileşik D2A2 nin KBr disk içerisindeki FTIR Spektrumu	86
Şekil E 1.1.46. CDCl ₃ içinde bileşik D2A2 nin ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu	87
Şekil E 1.1.47. CDCl ₃ içinde bileşik D2A2 nin genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	87
Şekil E 1.1.48. CDCl ₃ içinde bileşik D2A2 nin genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	88
Şekil E 1.1.49. CDCl ₃ içinde bileşik D2A2 nin genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	88
Şekil E 1.1.50. CDCl ₃ içinde bileşik D2A2 nin ¹³ C nmr (100 MHz) spektrumu	89
Şekil E 1.1.51. Bileşik D2A2 nin LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler	89
Şekil E 1.1.52. Bileşik E2A2 nin KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu.....	90
Şekil E 1.1.53. CDCl ₃ içinde bileşik E2A2 nin ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu	90

Şekil E 1.1.54. CDCl ₃ içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	91
Şekil E 1.1.55. CDCl ₃ içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	91
Şekil E 1.1.56. CDCl ₃ içinde bileşik E2A2 nin ¹³ C nmr (100 MHz) spektrumu	92
Şekil E 1.1.57. CDCl ₃ içinde bileşik E2A2 nin NOESY spektrumu.....	92
Şekil E 1.1.58. CDCl ₃ içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş NOESY spektrumu	93
Şekil E 1.1.59. CDCl ₃ içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş NOESY spektrumu	93
Şekil E 1.1.60. CDCl ₃ içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş NOESY spektrumu	94
Şekil E 1.1.61. CDCl ₃ içinde bileşik E2A2 nin HMQC spektrumu.....	94
Şekil E 1.1.62. CDCl ₃ içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş HMQC spektrumu	95
Şekil E 1.1.63. CDCl ₃ içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş HMQC spektrumu	95
Şekil E 1.1.64. CDCl ₃ içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş HMQC spektrumu	96
Şekil E 1.1.65. CDCl ₃ içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş HMQC spektrumu	96
Şekil E 1.1.66. Bileşik E2A2 nin LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler	97
Şekil E 1.1.67. Bileşik B1A3 ün KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu.....	98
Şekil E 1.1.68. CDCl ₃ içinde bileşik B1A3 ün ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu	98
Şekil E 1.1.69. CDCl ₃ içinde bileşik B1A3 ün genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	99
Şekil E 1.1.70. CDCl ₃ içinde bileşik B1A3 ün genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	9999
Şekil E 1.1.71. CDCl ₃ içinde bileşik B1A3 ün genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	100
Şekil E 1.1.72. CDCl ₃ içinde bileşik B1A3 ün ¹³ C nmr (100 MHz) spektrumu	100
Şekil E 1.1.73. CDCl ₃ içinde bileşik B1A3 ün NOESY spektrumu.....	101
Şekil E 1.1.74. CDCl ₃ içinde bileşik B1A3 ün genişletilmiş NOESY spektrumu	101
Şekil E 1.1.75. CDCl ₃ içinde bileşik B1A3 ün HSQC spektrumu	102
Şekil E 1.1.76. CDCl ₃ içinde bileşik B1A3 ün genişletilmiş HSQC spektrumu.....	102
Şekil E 1.1.77. CDCl ₃ içinde bileşik B1A3 ün HMBC spektrumu	103
Şekil E 1.1.78. CDCl ₃ içinde bileşik B1A3 ün genişletilmiş HMBC spektrumu.....	103
Şekil E 1.1.79. Bileşik B1A3 ün LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler	104
Şekil E 1.1.80. Bileşik C1A3 ün KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu.....	104
Şekil E 1.1.81. CDCl ₃ içinde bileşik C1A3 ün ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu	105
Şekil E 1.1.82. CDCl ₃ içinde bileşik C1A3 ün genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	105
Şekil E 1.1.83. CDCl ₃ içinde bileşik C1A3 ün genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	106
Şekil E 1.1.84. CDCl ₃ içinde bileşik C1A3 ün ¹³ C nmr (100 MHz) spektrumu	106
Şekil E 1.1.85. CDCl ₃ içinde bileşik C1A3 ün NOESY spektrumu	107
Şekil E 1.1.86. CDCl ₃ içinde bileşik C1A3 ün genişletilmiş NOESY spektrumu	107
Şekil E 1.1.87. CDCl ₃ içinde bileşik C1A3 ün HSQC spektrumu.....	108
Şekil E 1.1.88. CDCl ₃ içinde bileşik C1A3 ün genişletilmiş HSQC spektrumu.....	108
Şekil E 1.1.89. Bileşik C1A3 ün LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler	109
Şekil E 1.1.90. Bileşik D2A3 ün KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu.....	109
Şekil E 1.1.91. CDCl ₃ içinde bileşik D2A3 ün ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu	110
Şekil E 1.1.92. CDCl ₃ içinde bileşik D2A3 ün genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	110
Şekil E 1.1.93. CDCl ₃ içinde bileşik D2A3 ün genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu.....	111
Şekil E 1.1.94. CDCl ₃ içinde bileşik D2A3 ün ¹³ C nmr (100 MHz) spektrumu	111

Şekil E 1.1.95. CDCl ₃ içinde bileşik D2A3 ün NOESY spektrumu	112
Şekil E 1.1.96. CDCl ₃ içinde bileşik D2A3 ün genişletilmiş NOESY spektrumu	112
Şekil E 1.1.97. CDCl ₃ içinde bileşik D2A3 ün genişletilmiş NOESY spektrumu	113
Şekil E 1.1.98. CDCl ₃ içinde bileşik D2A3 ün genişletilmiş NOESY spektrumu	113
Şekil E 1.1.99. CDCl ₃ içinde bileşik D2A3 ün HMQC spektrumu	114
Şekil E 1.1.100. CDCl ₃ içinde bileşik D2A3 ün genişletilmiş HMQC spektrumu	114
Şekil E 1.1.101. CDCl ₃ içinde bileşik D2A3 ün genişletilmiş HMQC spektrumu	115
Şekil E 1.1.102. Bileşik D2A3 ün LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler	115
Şekil E 1.1.103. Bileşik E2A3 ün KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu	116
Şekil E 1.1.104. CDCl ₃ içinde bileşik E2A3 ün ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu	116
Şekil E 1.1.105. CDCl ₃ içinde bileşik E2A3 ün genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu	117
Şekil E 1.1.106. CDCl ₃ içinde bileşik E2A3 ün genişletilmiş ¹ H nmr (400 MHz) spektrumu	117
Şekil E 1.1.107. CDCl ₃ içinde bileşik E2A3 ün ¹³ C nmr (100 MHz) spektrumu	118
Şekil E 1.1.108. CDCl ₃ içinde bileşik E2A3 ün NOESY spektrumu	118
Şekil E 1.1.109. CDCl ₃ içinde bileşik E2A3 ün genişletilmiş NOESY spektrumu	119
Şekil E 1.1.110. CDCl ₃ içinde bileşik E2A3 ün genişletilmiş NOESY spektrumu	119
Şekil E 1.1.111. CDCl ₃ içinde bileşik E2A3 ün HMQC spektrumu	120
Şekil E 1.1.112. CDCl ₃ içinde bileşik E2A3 ün genişletilmiş HMQC spektrumu	120
Şekil E 1.1.113. Bileşik E2A3 ün LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler ...	1211

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. <i>N</i> -Asetil sülfonamit türevi monosakkarit 1,2,3-triazollerin bazı analiz sonuçları	47
Tablo 2. Sülfonamit türevi monosakkarit 1,2,3-triazollerin bazı analiz sonuçları	48
Tablo 3. <i>N</i> -Asetil sülfonamit türevi monosakkarit 1,2,3-triazollerin (B1A2, C1A2, D2A2, E2A2) CDCl ₃ içindeki ¹ H NMR (400 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri ve yarımlama sabitleri ($J_{H,H}$; Hz).....	50
Tablo 4. <i>N</i> -Asetil sülfonamit türevi monosakkarit 1,2,3-triazollerin (B1A2, C1A2, D2A2, E2A2) CDCl ₃ içindeki ¹³ C NMR (100 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri (¹³ C NMR ve 2D-NMR spektrumlarından).....	50
Tablo 5. Sülfonamit türevi monosakkarit 1,2,3-triazollerin (B1A3, C1A3, D2A3, E2A3) CDCl ₃ içindeki ¹ H NMR (400 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri ve yarımlama sabitleri ($J_{H,H}$; Hz)	54
Tablo 6. Sülfonamit türevi monosakkarit 1,2,3-triazollerin (B1A3, C1A3, D2A3, E2A3) CDCl ₃ içindeki ¹³ C NMR (100 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri (¹³ C NMR ve 2D-NMR spektrumlarından)	54

KISALTMALAR LİSTESİ

Ac	Asetil
Ar	Aril
AZA	Asetazolamid
BRZ	Brizolamid
Bn	Benzil
bs	Broad singlet (geniş tek pik)
Bz	Benzoi
CA	Karbonik Anhidraz
Ca(OH)₂	Kalsiyum Hidroksit
CH₂Cl₂	Diklorometan
CHCl₃	Kloroform
¹³C-NMR	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
COSY	Korelasyon spektroskopisi
Cu	Bakır
CuAAC	Bakır katalizörlü Azit- Alkin Siklokatılma Reaksiyonları
CuSO₄	Bakır Sülfat
DCP	Dichlorophenamide
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DRZ	Dorzolamid
e.n	Erime Noktası
ESI	Elektron spre y iyonlaşma metodu
EtOAc	Etil Asetat
EZA	Ethoxazolamide
FT-IR	Fourier transform infrared spektroskopisi
h	Saat
¹H-NMR	Manyetik Rezonans Spektroskopisi
H₂O	Su
HCl	Hidroklorik asit
HMBC	Heteronükleer çoklu bağ etkileşimi

HMPA	Hekzametilfosforamit
HMQC	Heteronükleer çoklu kuantum tutarlılık spektroskopisi
hCA	İnsan Karbonik Anhidraz
HRMS	Yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi
HSQC	Heteronükleer tek kuantum tutarlılık spektroskopisi
Hz	Hertz
IR	Kızılötesi radyasyon spektroskopisi
i.t.k.	İnce tabaka kromatografisi
K₂CO₃	Potasyum Karbonat
MeOH	Metil Alkol
MZA	metazolamid
Na	Sodyum
NaN₃	Sodyum Azit
Ni	Nikel
NH₃	Amonyak
NaN₃	Sodyum azit
Na₂SO₄	Sodyum sülfat
NOESY	Nükleer overhauser etkisi spektroskopisi
NMR	Nükleer manyetik rezonans
OH	Hidroksil
PABA	Paraamino Benzen Sülfonilamit
Pd	Paladyum
Pt	Kurşun
r.t.	Oda sıcaklığında
Ru	Rutenyum
SOCl₂	Tionil klorür
TBAI	Tetrabütil Amonyum iyodür

t-BuOH	Tersiyer Bütil alkol
THF	Tetra Hidro Furan
Ts	<i>p</i> -Toluensülfonil (Tosil)
Tos-Cl	<i>p</i> -Toluensülfonil klorür (Tosil klorür)
UV	Mor ötesi

TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmamı **CBÜ-BAP 2014-054** nolu proje ile destekleyen Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Bu araştırma için beni yönlendiren, fikirleri ile ışık tutan, çalışmam için gerekli imkanları sağlayan, yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Kadir Ay'a şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın deneysel kısmı süresince yapıcı eleştiri ve her türlü yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr Emriye AY ve Araştırma Görevlisi Erkan HALAY hocama teşekkürü borç bilirim.

Bu sene aramızdan ayrılan babam Akil ISPARTALOĞLU'na her zaman bana inandığı ve hep arkamda olduğu için, bize her zaman dürüstlüğü, saygı duymayı ve aile bağlılığını öğrettiği için, öğrenim hayatım ve geri kalan hayatım boyunca her zorlukta ailem yanımda olduğu için çok teşekkür ederim.

Her zaman desteklerini esirgemeyen dostlarım Özcan ŞAHAN, Tuğba İNDERE, Pınar ÖZDEMİR, Seden FİLİZ ve Zeynep DALKIRAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Beyza ISPARTALOĞLU

Manisa 2015

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Sülfonamit Grubu Bağlı 1,2,3-Triazol Halkası İçeren Bazı Monosakkaritlerin Sentezi

Beyza ISPARTALOĞLU

Celal Bayar Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Organik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Kadir AY

Bu çalışmada, potansiyel biyolojik aktiviteye sahip 1,2,3-triazol köprülü sülfonamit monosakkaritleri elde ettik. Bunun için önce, *N*-asetilbenzensülfonil klorürden başlanarak 4-asetamido-*N*-(prop-2-inil)benzensülfonamit (**A2**) ve 4-amino-*N*-(prop-2-inil)benzensülfonamit (**A3**) bileşikleri ve monoazit, monosakkaritler (**B1**, **C1**, **D2**, **E2**), uygun başlangıç maddelerinden literatüre göre sentezlendi. 2,3,4,6-Tetra-*O*-asetil- β -D-glukopiranozil azit (**B1**), 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- β -D-galaktopiranozil azit (**C1**), 6-azido-6-*deoksi*-1,2;3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (**D2**), 2,3;5,6-di-*O*-izopropiliden- β -D-mannofuranozil azit (**E2**), THF:*t*-BuOH:H₂O (3:1:1) çözücü karışımında CuSO₄.5H₂O-sodyum askorbat katalizörlüğünde 55 °C’de 4 saat ısıtılarak **A2** ve **A3** bileşikleri ile bakır katalizli alkin azit siklokatalizma (CuAAC) tepkimesine (Klik tepkimesi) sokuldu. Klik tepkimesi ürünleri olan 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazol bileşikleri, silika jel kolon kromatografisi ile saflaştırılarak 4-([4'-asetamidobenzenesülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-asetil- β -D-glukopiranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (**B1A2**, %78), 4-([4'-asetamido benzenesülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-asetil- β -D-galaktopiranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (**C1A2**, %83), 4-([4'-asetamidobenzenesülfonil]amino}metil)-1-(6''-*deoksi*-1'',2'',3'',4''-di-*O*-izopropiliden-

α -D-galaktopiranoz-6''-il)-1*H*-1,2,3-triazol (**D2A2**, %86), 4-([4'-asetamidobenzen sülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',5'',6''-di-*O*-izopropiliden- β -D-mannofuranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (**E2A2**, %77), 4-([4'-aminobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-asetil- β -D-glukopiranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (**B1A3**, %76), 4-([4'-aminobenzen sülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-asetil- β -D-galaktopiranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (**C1A3**, %78), 4-([4'-aminobenzensülfonil]amino}metil)-1-(6''-deoksi-1'',2'',3'',4''-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz-6''-il)-1*H*-1,2,3-triazol (**D2A3**, %81), 4-([4'-aminobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',5'',6''-di-*O*-izopropiliden- β -D-mannofuranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (**E2A3**, %75) elde edildi. Literatürde bulunmayan yeni 8 bileşiğin yapı aydınlatmaları için FTIR, ¹H-, ¹³C-, NOESY-, HSQC-, HMQC-, HMBC- NMR, LC-ESI-MS gibi modern spektroskopik yöntemler kullanıldı.

Anahtar Sözcükler: CuAAC, klik tepkimesi, sülfonamit, triazol, monosakkarit, azit

2015, 122 sayfa

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

Synthesis of Some Monosaccharides Containing 1,2,3-Triazole Ring Linkaged Sulfonamide Group

Beyza ISPARTALOĞU

Celal Bayar University
Graduate School of Applied and Natural Sciences
Department of Organic Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Kadir AY

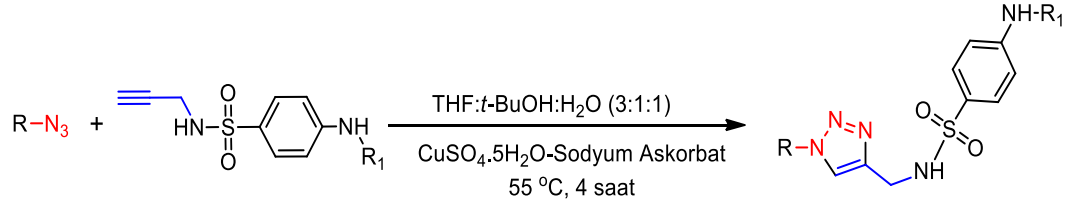
In this study, we are synthesized the 1,2,3-triazole-bridged sulfonamide monosaccharides, which have potential biological activity. For this purpose, 4-acetamido-*N*-(prop-2-ynyl)benzenesulfonamide (**A2**) and 4-amino-*N*-(prop-2-ynyl)benzenesulfonamide (**A3**) compounds were synthesized from *N*-acetylbenzenesulfonyl chloride and monoazido monosaccharides (**B1**, **C1**, **D2**, **E2**) from appropriate starting materials according to literature. The copper(I)-catalyzed azide alkyne cycloaddition (**CuAAC**) reaction (click reaction) of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl azide (**B1**), 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl azide (**C1**), 6-azido-6-*deoxy*-1,2;3,4-di-*O*-isopropylidene- α -D-galactopyranose (**D2**), 2,3;5,6-di-*O*-isopropylidene- β -D-mannofuranosyl azide (**E2**) with the compounds of **A2** and **A3** were separately performed in THF:*t*-BuOH:H₂O (3:1:1) in the catalyst of CuSO₄·5H₂O-sodium ascorbate in 55°C for 4h. The obtained products 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole compounds, 4-([4'-acetamidobenzenesulfonyl]amino)methyl)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**B1A2**, %78), 4-([4'-acetamido benzenesulfonyl]amino)methyl)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**C1A2**, %83), 4-([4'-acetamidobenzenesulfonyl]amino)methyl)-1-(6''-*deoxy*-1'',2'';3'',4''-di-*O*-isopropylidene- α -D-galactopyranose-6''-yl)-1*H*-1,2,3-triazole (**D2A2**, %86), 4-([4'-acetamidobenzenesulfonyl]amino)methyl)-1-(2'',3'';5'',6''-di-*O*-isopropylidene- β -D-mannofuranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**E2A2**, %77), 4-([4'-aminobenzenesulfonyl]amino)methyl)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**B1A3**, %76), 4-([4'-aminobenzene

sulfonyl]amino}methyl)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**C1A3**, %78), 4-([4'-amino benzenesulfonyl]amino}methyl)-1-(6''-deoxy-1'',2'',3'',4''-di-*O*-isopropylidene- α -D-galactopyranose-6''-yl)-1*H*-1,2,3-triazole (**D2A3**, %81), 4-([4'-aminobenzenesulfonyl]amino}methyl)-1-(2'',3'';5'',6''-di-*O*-isopropylidene- β -D-mannofuranosyl)-1*H*-1,2,3-triazole (**E2A3**, %75), were purified by column chromatography over silica gel. The structures of these new 8 compounds not found in literature were elucidated on the basis of FTIR, ¹H-, ¹³C-, NOESY-, HSQC-, HMQC-, HMBC- NMR, LC-ESI-MS spectroscopic methods.

Key words: CuAAC, click reaction, sulfonamide, triazole, monosaccharide, azide

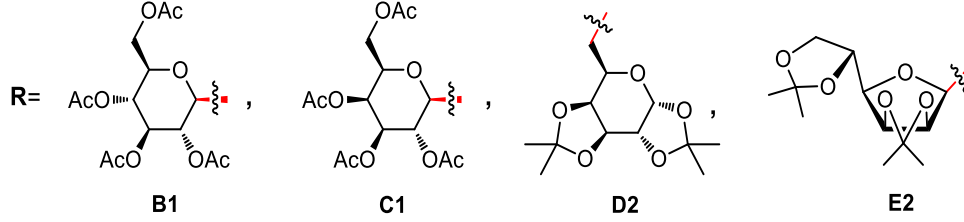
2015, 122 pages

GRAFİKSEL ÖZET



R=**B1** ve $R_1=\text{Ac}$ ise **B1A2** (%78),
R=**C1** ve $R_1=\text{Ac}$ ise **C1A2** (%83),
R=**D2** ve $R_1=\text{Ac}$ ise **D2A2** (%86),
R=**E2** ve $R_1=\text{Ac}$ ise **E2A2** (%77);
R=**B1** ve $R_1=\text{H}$ ise **B1A3** (%76),
R=**C1** ve $R_1=\text{H}$ ise **C1A3** (%78),
R=**D2** ve $R_1=\text{H}$ ise **D2A3** (%81),
R=**E2** ve $R_1=\text{H}$ ise **E2A3** (%75)

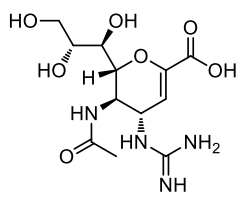
$R_1 = \text{Ac, H}$



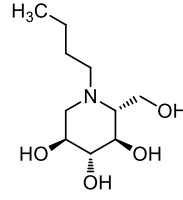
Şekil 1. Deneyin Genel Gösterimi

1.GİRİŞ

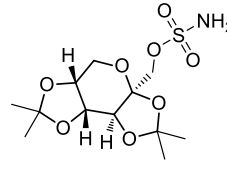
Karbohidratlar yeryüzünde en yaygın olarak bulunan organik moleküller olup canlılarda bulunan bu tür bileşiklerin üçüncü büyük grubunu oluşturur. Tüm canlılar için önem taşıyan karbohidratlar, bitki ve hayvan metabolizmasında temel rol oynamakta ve çeşitli amaçlarla kullanılmaktadırlar. Toksik özellikleri bulunmamakla beraber, monosakkaritler hücre içerisinde enerji üretiminden, DNA ve RNA'nın yapı taşlarına kadar pekçok yerde görev almaktadırlar. İlgili bileşikler, türevlendirilerek biyolojik aktivite gösteren çok sayıda bileşiğin sentezinde kullanılmakla beraber bu bileşiklerden ilaç olarak bugün tıpta kullanılanlardan bazıları; zanamivir (antiviral), miglustat (tip 1 Gaucher hastalığında), topiramate (antiepilepsi), voglibose (α -glukozidaz inhibitörü) 'dur.



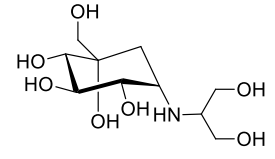
Zanamivir (Relenza)



Miglustat (Zavesca)



Topiramate (Topamax)



Voglibose (Glustat)

Söz konusu şeker bileşiklerinin farmakofor grup içeren türevlerinin sentez çalışmaları tüm dünyada devam etmektedir. Monosakkaritler, çok sayıda OH ve aldehit, keton grupları içerdiğinden ve toksik özellikleri bulunmadığından ilaç üretimi için potansiyel bileşiklerdir. Bu ve bunun gibi daha birçok neden ile karbohidratlar, biyolojik sistemler içerisinde sınırsız öneme sahiptir ve hatta glikobiyoloji biliminin değerlendirilmesi ve değerinin artmasına yol açmıştır.

Sülfonamidler ve triazol bileşikler ayrı ayrı biyolojik aktivite potansiyeli gösteren bileşiklerdir. Sülfonamidlerin, bakteriyel enfeksiyonların tedavi ve önlenmesindeki antimikrobiyel özellikleri 90 yıl öncesinde keşfedilmiş ve antifungal, antiviral, antitümör, anti-inflamatuar, karbonik anhidraz inhibisyon gibi çeşitli farmakolojik aktiviteleri nedeniyle son yıllarda biyoloji ve tıp alanlarında büyük ilgi uyandırmıştır. Triazol bileşikler de sülfonamid yapıları gibi potansiyel aktivite özelliğine sahip olmakla beraber gösterdikleri biyolojik aktivite

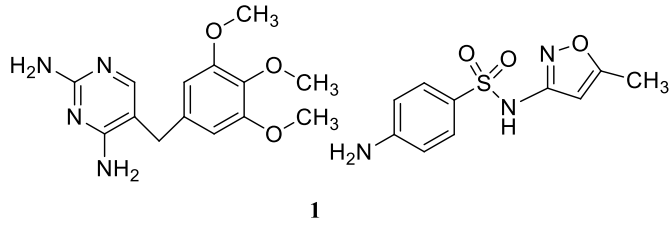
çeşitliliği (antifungal, antikanser, antibakteriyel, muskarinik, anti-HIV, hipokolesterolemik, antihipertansiyon, antitüberküloz, antiproliferatif) açısından bilim insanlarına daha geniş bir yelpazede olanak sunmaktadır ve bu özellikleri sayesinde giderek artan popüleriteye sahip konumdadırlar.

Yukarıda bahsi geçen sebeplerden dolayı çalışmamızda, insan hayatında önemli yere sahip olan karbohidrat ve sülfonamid moleküllerini içeren, biyolojik aktivite potansiyeli gösterme olasılığı yüksek, 1,2,3-triazol halkalı bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

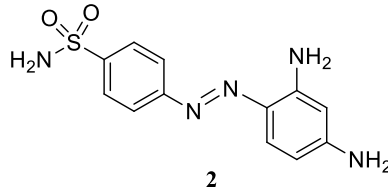
2.1. Sülfonamidler

Sülfonamidler, 90 yıl önce elde edildiklerinden bu tarafa, insan biyolojik sistemindeki bakteriyel enfeksiyonların engellenmesi ve/veya giderilmesi amaçlı antimikrobiyel madde olarak kullanılan etkin moleküllerdir. *Gram*-(+) ve *Gram*-(*-*) mikroorganizmalara karşı aktivite gösterirler. Penisilin ve diğer antimikrobiyel ilaçların elde edilmesi ve pek çok mikroorganizmada sülfonamitlere karşı direnç gelişmesiyle enfeksiyon tedavisindeki kullanımları azalmıştır. 1970’li yıllarda trimetoprim ile sülfometaksazolün kombinasyonunun (1) (Bactrim) tedaviye girmesiyle spesifik enfeksiyonlarda yeniden kullanım alanı bulmuşlardır[1].



Şekil 2.1. Bactrimin ana etkin maddeleri [1]

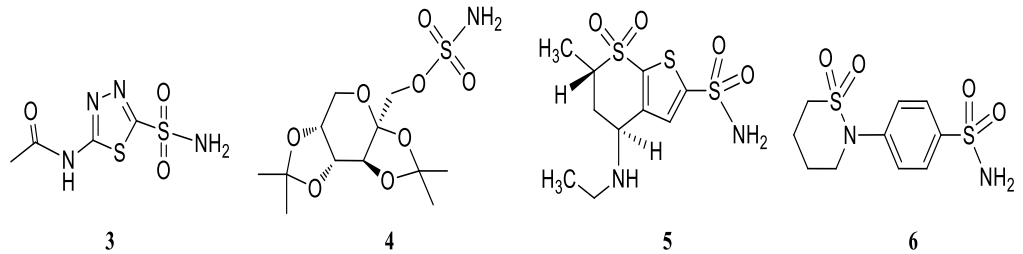
Gerhard Domagk ve grubu 1935 yılında bir sülfonamid türevidir olan prontosil {4-(2,4-diamino-fenilazo)benzensülfonamid} (2) isimli azo boyar maddesinin *in vivo* aktivitesi olduğunu belirlemiş ve kan zehirlenmesinde tedavi amacı ile kullanmıştır. Bu çalışmaları ile Domagk, 1939 yılında Nobel Tıp Bilim Ödülü’nü almıştır[2, 3].



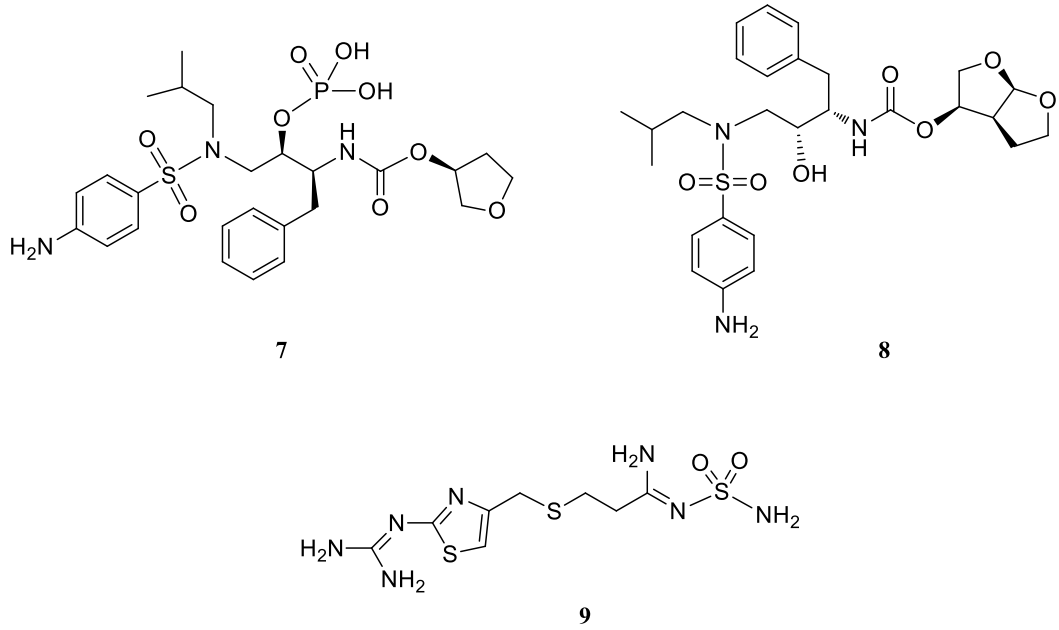
Şekil 2.2. Prontosil yapısı [2]

Tedavinin başarılı olmasıyla sülfonamid grubu içeren prontosilin kemoterapik etkisi üzerine araştırmalar artmıştır. 1936 yılında Fransa’da Jacques ve Therese Trefouel ekibi Pastör Enstitüsü’nde prontosilin antibakteriyel etkisinin, redüktif hidrolizi ile oluşan sülfonilamitten kaynaklandığını saptamıştır[4]. Antimikrobiyel aktivite özelliğinin iyileştirilmesi amacıyla yönelik olarak devam eden çalışmalarda bugüne kadar başta sülfonilamitteki -SO₂- grubuna bağlı primer aminden yola çıkılarak binlerce türev sentezlenmiş ve antimikrobiyel etki gösteren sülfonamid ve türevlerini içeren ilaçlar literatürde kısaca “**Sülfa İlaçları**” adını almıştır[5].

Sülfonamid moleküllerinin çeşitli farmakolojik aktiviteleri (antifungal, antiviral, antitümör, anti-enflamatuvar, karbonik anhidraz inhibisyon), son yıllarda biyoloji ve tıp alanında artan bir ilgi görmelerine neden olmuştur [6-11]. 2000’li yıllardan sonra özellikle sülfonamidlerin spesifik enzim inhibitör ve antagonist özellikleri üzerinde pek çok çalışma gerçekleştirilmiştir. Örneğin; sülfonamid ailesinden, acetazolamit (3), topiramet (4), dorzolamit (5) ve sultiam (6) gibi etken maddeler (antikonvulsant etki) çeşitli ilaçlarda glokom, epilepsi, hipertansiyon tedavisi amacıyla kullanılmaktadırlar [12]. Proteaz inhibitörü oldukları için de antiretroviral etken maddesi olarak fosamprenavir (7), darunavir (8) gibi bileşikler de HIV/AIDS tedavisinde yararlıdırlar. H₂-reseptör antagonist özelliği dolayısı ile de Famotidin (9) etken madde olarak peptik ülser ve reflü tedavisinde rol alan sülfonamid türevleri arasında yer almaktadır [5].

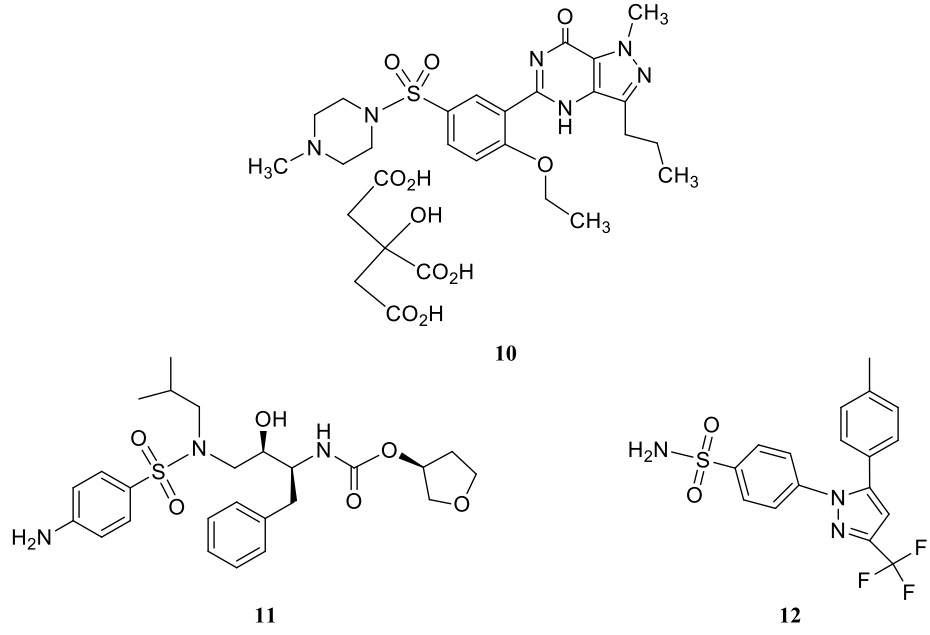


Şekil 2.3. Acetazolamit(3), Topiramet(4), Dorzolamit(5) ve Sultiam(6)yapısı [12]



Şekil 2.4. Fosamprenavir (7), Darunavir (8), Famotidin (9) yapısı [5]

Bunun yanında, sülfonamidler, fenilamino ve sülfonil amino grupları aracılığıyla yaptıkları metal koordinasyonu ve böylece biyolojik aktivite için gereklilikleri sağlamaları sayesinde supramoleküler kimya ve supramoleküler biyokimya alanlarında da giderek artan bir ilgi odağı haline gelmişlerdir [13, 14]. Bunlardan DHPS (dihidropteroat sintaz) enzim inhibitörü olan klasik sülfonamidler, geniş spektrumlu antibiyotikler olmakla birlikte maliyetlerinin düşük oluşu, düşük toksisite göstermesi nedeniyle uzun yıllar çok sayıda enfeksiyon tedavisinde kullanılmışlardır [1]. Bakterilerin direnç kazanmaları nedeniyle günümüzde trimetoprim, tetroksoprim veya diaminopirimidin gibi dihidrofolat redüktaz inhibitörleriyle kombine edilmiş karışımları şeklinde daha çok idrar yolu enfeksiyonları, toksoplazmozis ve nokardiyoz enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. -SO₂NH₂ fonksiyonel grubuna farklı grup ve süstitüentler takılarak elde edilen yeni nesil sülfonamidler farklı enzim inhibitör özelliği göstermektedirler. Örnek olarak PDE5 (*fosfodiesteraz tip 5*) inhibitörü olan sildenafil sitrat (Viagra®) (10), HIV-I *aspartil proteas* inhibitörü olan ve AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan amprenavir (Agenerase®) (11), COX-2 inhibitörü olan osteoartrit, romatoid artrit tedavisinde kullanılan celecoxib (Celebrex®) (12) verilebilir[15-18].



Şekil 2.5. Sildenafil sitrat (**10**), Amprenavir (**11**), Celecoxib (**12**) yapısı [15-18]

HIV virüsünün hızla yayılması, hastanelerde SARS gibi yeni mikrobiyel unsurların ortaya çıkması ve yayılması tehditleri, bakterilerin antimikrobiyel dirençlerinin gelişmesi (MDR *Mycobacterium tuberculosis* ve “vankomisin” dirençli *Staphylococcus aureus* gibi) ile birleşince, enfeksiyon hastalıkları insan sağlığını tehdit eder boyuta gelmiş ve dünya çapında halk sağlığı açısından oluşan kaygıları arttırmıştır. Ayrıca *Bacillus anthracis* ve *Yersinia pestis* gibi bakterilerin biyolojik silah olarak kullanılmaları da enfeksiyon hastalıkları ile ilgili yeni çalışmaların yapılmasını zorunlu kılmakta, yeni, daha etkili ve daha güvenli antimikrobiyel ajanlar için acil ihtiyacı vurgulamaktadır [19-22]. Bu konudaki çalışmalar, antimikrobiyel aktivite gösteren yeni ilaçların sürekli olarak sentezlenmesi şeklinde devam etmektedir.

2.2. Azido-Monosakkarit Bileşikler

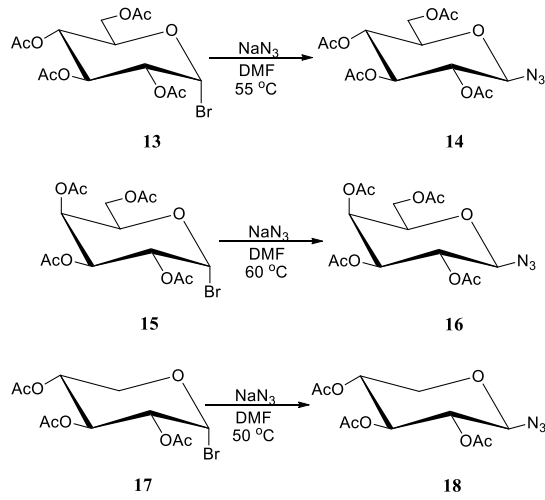
Azit bileşikleri, birçok uygulamada kullanılan, yüksek enerjiye sahip moleküllerdir. Organik azitler geniş bir yelpazedeki organik tepkimelerde rol alma yeteneğine sahip olmakla birlikte özellikle klik tepkimelerinin önemli bir bileşenidirler. Azit grupları dipol karakterleri nedeni ile hem nükleofil hem de

elektrofil olarak davranabilmekte ve dipolar siklokatılma tepkimelerine uygun zemini hazırlayabilmektedirler [23].

Azido-şekerler çok sayıda biyolojik aktif bileşiğin (aminoşekerler, nükleozitler, glikozillenmiş heterohalkalar ve diğer birçok kompleks doğal bileşikler) eldesinde kullanılan çok yönlü başlangıç maddeleri olarak bilinmektedirler. İlk azit grubu içeren şeker yani glikozil azit Bertho tarafından 1930 yılında rapor edilmiş ve bu tarihten itibaren, şekerlerin farklı pozisyonlarına azit grubu takılması için çeşitli metotlar geliştirilmiştir [24].

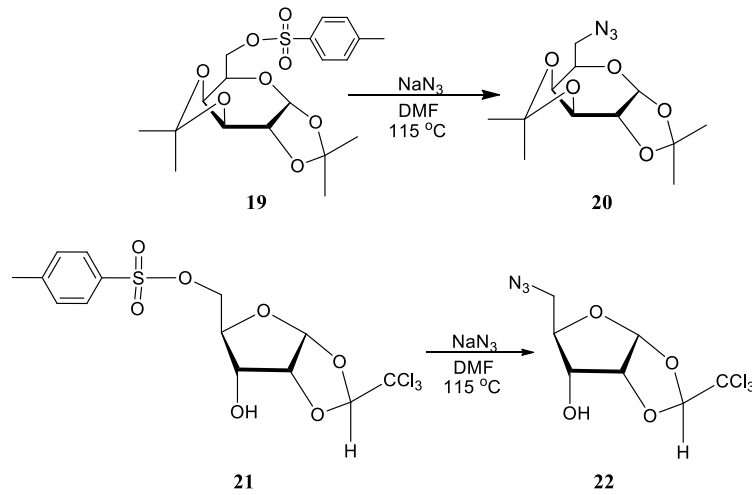
Azit gruplarının özellikle glikobiyoloji alanında, son 10 yıl içerisinde oluşturduğu en önemli atılım, ilgili gruplara dayalı geliştirilen bakır katalizli azit-alkin siklokatılma ve Staudinger tepkimeleridir. Azit ve alkin gruplarının canlı hücre içerisindeki polisakkarit ve proteinlerle birleşme olanaklarının bulunması bu tür tepkimelere, hücre içerisinde seçimli etiketleme ve çeşitli biyomoleküllerin sentezine olanak sağlama imkanı vermekte ve bu doğrultuda önemlerini arttırmaktadır [24, 25].

Glikozil azitlerin eldesine yönelik kullanılan başlıca yöntemler arasında, tüm -OH gruplarının asetillenerek ya da izopropiliden gruplar ile korunmuş olduğu anomerik halojenür türevlerinin (**13**, **15**, **17**) sodyum azit ile etkileştirilmesi yer almaktadır [23, 26-29] (**Şekil 2.6.**). Söz konusu prosedürde tek dezavantaj, çok basamaklı sentezlerde, anomerik halojenürlerin kararsız oluşları nedeniyle tek başlarına izole edilmeden doğrudan tepkimeye sokularak azit türevlerine (**14**, **16**, **18**) geçiş zorunluluğudur [30].



Şekil 2.6. Anomerik halojenür türevlerinden glikozil azit eldesi [23,26-29]

Birincil (1°) karbonlara bağlı hidroksillerin azit grubuna dönüştürülmesi işlemi de $\text{S}_{\text{N}}2$ tepkimesi üzerinden yürümektedir. Bu işlem için de sülfonat esterleri gibi iyi ayrılan bir grup ile türevlendirme (**19**, **21**) yapıldıktan sonra molekülün NaN_3 ile yüksek sıcaklıkta etkileştirme yoluna gidilmesi tercih edilmekte ve azido-şeker türevleri (**20**, **22**) elde edilmektedir [26, 31, 32].



Şekil 2.7. 1° hidroksillerin tosilatlarından azit türevlerinin eldesi [26,31,32]

2.3. [1,2,3]-Triazol Bileşikleri

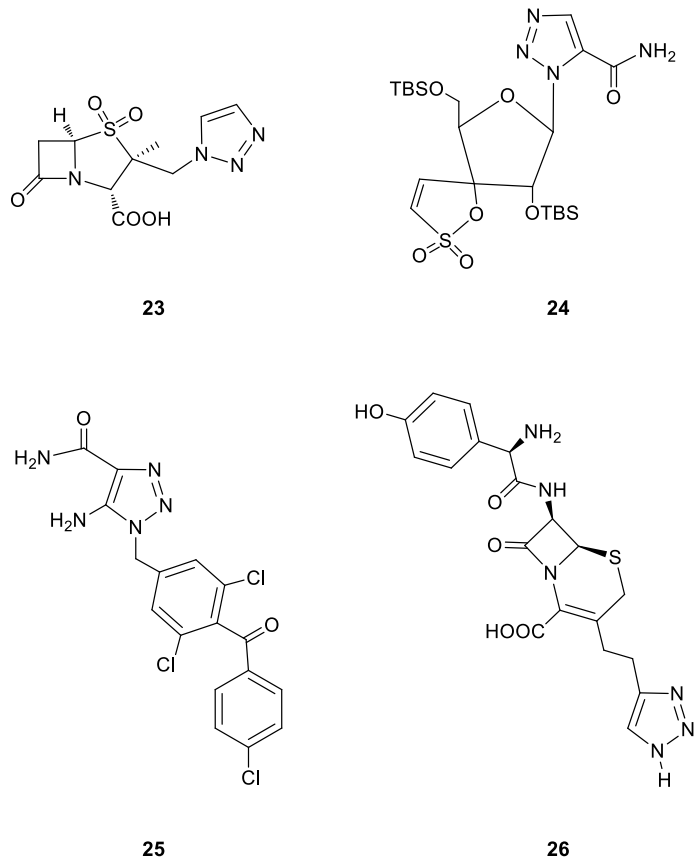
1,2,3-Triazol molekülleri, heterosiklik bileşikler şemsiyesi altında, önemli bir grup olarak yer almaktadır. 1,2,3-triazol halka sistemi, sentetik organik kimya

alanındaki kullanışlılığı ve gösterdikleri farmakolojik özellikleri nedeniyle büyük çapta araştırmalara konu olmuş ve hali hazırda da olmaya devam etmektedir.

Tüm alanlardaki (boyar maddeler, floresan beyazlatıcılar, polimerlerin fotostabilizörleri, optik parlatici maddeler, korozyon inhibitörleri, fotoğrafik fotoresptörler, ilaç ve zirai kimyasallar) kullanım ve yararları, tamamı ile senteze dayanan 1,2,3-triazol bileşikleri; tipik biyolojik koşullara ve hemen hemen bütün fonksiyonel gruplara karşı olan toleransı ve hidrojen bağı yapabilme kapasitelerinden gelen sulu çözeltilerdeki yüksek çözünürlüğü nedeniyle çeşitli polimerik taşıyıcı sistemlerin ve dendrimerlerin sentezinde, misellerin çapraz bağlanmalarında ve çeşitli nanopartiküler taşıyıcı sistemlerin yüzeylerini modifiye etmek amacıyla yapılan sentezlerde hedeflenmektedir [33, 34]. Yine literatürde belirtilen 1,2,3-triazol bileşiklerinin kararlılığı, sentezlendikleri tepkimesi biyokonjugasyon için son derece ideal hale getirmekte ve bunun sonucunda oligonükleotitlerin, proteinlerin, polisakkaritlerin, virüslerin ve *E. coli* gibi bakterilerin çeşitli substratlara bağlanmaları bu yaklaşım kullanılarak başarılı bir şekilde gerçekleştirilmektedir [35-37].

Sentetik olarak üretilmiş 1,2,3-triazol grubu içeren bileşikler doğada bulunmamakla beraber, çeşitli biyolojik aktiviteye (antifungal, antikanser, antibakteriyel, muskarinik, anti-HIV, hypokolesterolemik, antihipertansiyon, antitüberküloz, antiproliferatif) sahip olmaları, söz konusu bileşiklerin tıbbi kimya alanındaki önemini inkar edilemez konuma getirmiş, 1,2,3-triazol grupları farmakofor grup (bir ilaç bileşiminin etkidenden sorumlu ana fonksiyonel grup) olarak nitelendirilmiş ve pek çok bilim insanı ve grup tarafından ilgili alanda değerlendirilmeye yönelik sentezleri gerçekleştirilmiştir [38-41].

Günümüze kadar, gösterdikleri aktivite ve kullanımları açısından en bilinen tirazol bileşikleri arasında antibiyotik etkisini engelleyen β -laktamaz enzimini inhibe edici özellik gösteren tazobaktam (23), AIDS tedavisinde kullanılan *t*-butildimetilsililspiroaminookza tiyoldioksit (TSAO) (24), anti-kanser özellik göstermesi sebebi ile kemoterapide kullanılan karboksiamidotriazol (CAI) (25) ve antibiyotiklerde kullanılan aktif madde sefatrizin (26) yer almaktadır [39, 42].



Şekil 2.8. Tazobaktam (**23**), Tiyoldioksit (TSAO) (**24**), Karboksiamidotriazol (CAI) (**25**), Sefatrizin (**26**) yapısı [39,42]

Verilen başlıca örnekler ve literatürde yer alan diğer 1,2,3-triazol bileşiklerinin sentezlenmesi amacıyla kullanılan; Huisgen'in sıcaklık katalizli azit-alkin 1,3-dipolar [3+2] siklokatılma tepkimesi ve klik kimyası sınıflandırması altındaki bakır katalizli azit-alkin [3+2] siklokatılma (CuAAC) ve rutenyum katalizli azit-alkin [3+2] siklokatılma tepkimeleri (RuAAC) geçmişten bugüne popülaritesini yitirmeden devam ettirmektedir.

2.4. Klik (Click) Kimyası

Klik kimyası, kombinasyonel kimyadan hedef odaklı *in vitro* kimyasına kadar geniş bir yelpazede uygulama alanı olan, ilaç tasarımıyla fayda sağlayacak aktif bileşiklerin belirlenmesi ve çeşitli modifikasyonlarla daha aktif ve klinik olarak kullanıma uygun ilaçlara dönüştürülmesinde rol oynayan, biyomedikal alanda güçlü bir yöntem olarak gelişimini halen sürdürmektedir. Söz konusu

tepkimenin popülaritesinin günümüzde halen giderek artmasını ve onu bu denli önemli kılan neden sorgulandığında karşımıza cevap olarak 1,2,3-triazol bileşiklerinin farmakolojik olarak taşıdığı önem çıkmaktadır[43].

Moleküler biyoloji, sensörler ve mikroelektronik alanındaki anlayabildiğimiz boyuttaki mevcut gelişmeler, keskin sınırlarla tanımlanmış yapısal malzemeler ve yüzeyler için artan bir ihtiyaç yaratmaktadır. İnsan yapımı söz konusu materyaller, protein, DNA ve şekerler gibi doğal makro moleküllerin en üstün yapısal ve işlevsel özelliklerine ulaşmak için çaba göstermektedirler. Bu sınırlamaları göz önünde bulundurarak, malzeme, polimer ve hatta biyoteknoloji alanındaki araştırmacılar, söz konusu alanlarda karşılaşılan ve geniş bir yelpazedeki farklı fonksiyonel grupların varlığında etkili olarak kullanılabilen bağlanma stratejileri hakkında sürekli devam eden bir araştırma temposu içerisinde yer almaktadırlar. Başarılı bağlanma stratejileri geliştirmek için, yüksek seçicilik, diğer fonksiyonel gruplara karşı ılımlılık, su ve diğer protik çözücülere karşı uyumluluk ve en önemlisi iyi bir kantitatif verime sahip olma gibi kilit gerekliliklerin sağlanması gerekir. Malzeme bilimciler ve biyoteknoloji alanındaki çalışanlar, bu doğrultuda ilerlemek ve hedefe ulaşmak için gün geçtikçe ileri sentetik organik kavramlara yönelmişlerdir. Bu doğrultuda en çarpıcı örnek, kuşkusuz klik kimyası kavramının, literatürde 2004 yılında çıkan ilk çalışmanın ardından, malzeme bilimi araştırmacıları tarafından kabul görmesidir. Sharpless ve arkadaşlarının, 2001 yılında literatüre kazandırdığı ve klik kimyasının gelişiminde dönüm noktası olarak nitelendirilen çalışmada, klik kimyası, işlevsel yeni bileşiklerin hızlı sentezi ve bu doğrultuda kombinasyonel bileşik kütüphanelerinin oluşmasını sağlayan bir seri güçlü, güvenilir ve seçici tepkimeler dizisi olarak nitelendirilmiştir [44].

2.5. Klik Tepkimeleri: Huisgen Tepkimesinden Bakır Katalizli Azit-Alkin Siklokatılma Tepkimesine (CuAAC) Geçiş

Klik tepkimeleri, karbon-heteroatom bağlarının oluşumu ile bağlantılı, 20 kcal/mol'den daha yüksek bir termodinamik enerji ile indüklenmektedir. Bu çerçevede, klik kimyası belli bir tepkime türü ile sınırlı olmayıp, farklı mekanizmalara sahip, aynı mantık doğrultusunda ilerleyen bir dizi farklı

tepkimesine kendi bünyesi içerisinde yer veren bir sentetik filozofi olarak bilim dünyasındaki yerini almıştır. İlgili tepkimelerin gerçekleşmesi için gerekli olan bu entalpi değeri tepkimelerin;

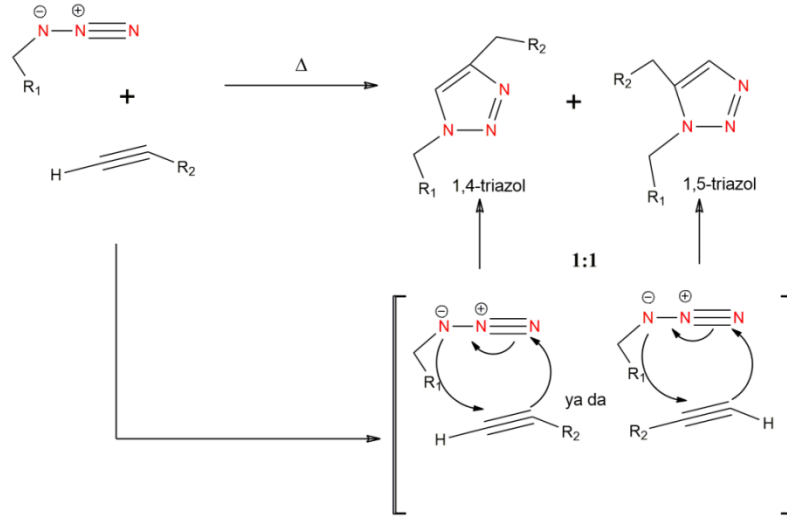
- Basit tepkime koşullarında (çözücü seçimsiz, havaya ve suya karşı hassas değil),
- Kısa süre içerisinde,
- Fonksiyonel gruplara karşı toleranslı,
- Yüksek seçicilik ile,
- Yüksek verim ve yüksek saflıkta,

gerçekleşmesini sağlamaktadır [45].

Günümüzde klik tepkimeleri;

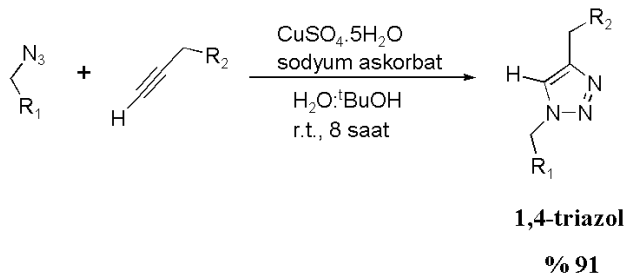
- Siklokatılma tepkimeleri: 1,3-dipolar siklokatılma, hetero-Diels-Alder siklokatılma
- Nükleofilik halka açılma tepkimeleri: epoksitler, aziridin, episülfür bileşikleri gibi gergin heterohalkalı bileşiklerin nükleofiller ile verdikleri tepkimeler
- Aldol tipi olmayan karbonil kimyası: üre, tiyoüre, hidrazon, oksim, eter, amit ve aromatik heterohalkalı bileşiklerin oluşumuna yönelik tepkimeler
- C–C çoklu bağlarına katılmalar: epoksit oluşumu, dihidroksilasyon, Michael katılmaları gibi tepkimeler olmak üzere 4 ana grup altında sınıflandırılmaktadır [46].

Bu sınıflandırmaya giren tepkimeler arasından en geniş uygulama alanı bulanı (farmosötik bilimler, materyal bilimleri ve polimer kimyası) Huisgen tepkimesi olarak da bilinen 1,3-dipolar [3+2] siklokatılma tepkimeleridir [47]. Bir azit grubu ile bir alkin grubu arasında gerçekleşen ve 1,3-dipolar halkalanma ile sonuçlanan Huisgen tepkimesi [48], yavaş gerçekleşen ve 1,4- ve 1,5-disüstitüe ürünlerin eşit oranlarda oluştuğu bir mekanizmaya sahip (**Şekil 2.9**) ve seçimli olmayan bir tepkime olması nedeni ile temelde klik kimyası içerisinde sınıflandırılmamaktadır [49].



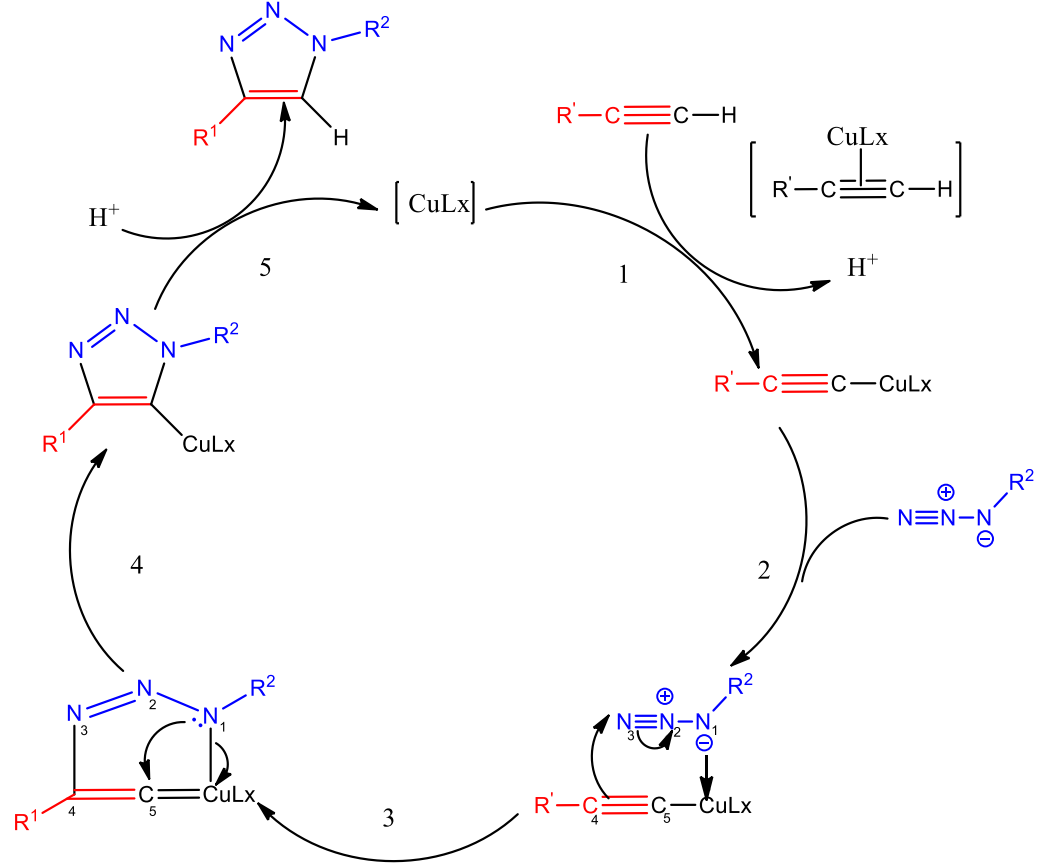
Şekil 2.9. Huisgen tepkimesi mekanizması [49]

Söz konusu tepkimenin atılım yaparak klik tepkimeleri arasına girebilmesi, prosesin çeşitli metal katalizörleri {Ru, Ni, Pd, Pt, Cu(I)} ile hızlandırılması ve yerseçimliliğinin (regioselektivitesinin) artırılarak veriminin önemli ölçüde iyileştirilmesi sonucunda mümkün kılınmıştır. Sharpless ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladığı ve klik kimyasının temellerinin atıldığı çalışmada, Huisgen prosesinin bakır katalizörlüğünde gerçekleştiği durumda sadece 1,4-disüstitüe ürünün oluştuğu ve bu bağlamda tepkime seçimliliği, verimi ve hızında kayıtsız kalınamayacak ölçüde bir artışın olduğu rapor edilmiştir ve bu tür tepkimeler **"bakır katalizli azit-alkin siklokatılma"** (CuAAC) tepkimesi olarak tanımlanmıştır (Şekil 2.10.). Bu amaçla kullanılan en yaygın katalizör Cu(I) tuzları olmakla beraber söz konusu katalitik ortam ya Cu(I) tuzlarının direkt kullanılması ya da Cu(II) tuzlarının sodyum askorbat veya metalik bakır gibi bir indirgeyici vasıtası ile Cu(I)'e indirgenmesi sonucu sağlanmaktadır [50].



Şekil 2.10. Bakır katalizli azit-alkin siklokatılma tepkimesi [50]

CuAAC tepkimesinin mekanizmasını açıklamak için yapılan çalışmalarda, 1,4- ve 1,5-disübstitüe ürünlerinin oluşumunda katalizörün işlevine önem verilmiştir (Şekil 2.11.).

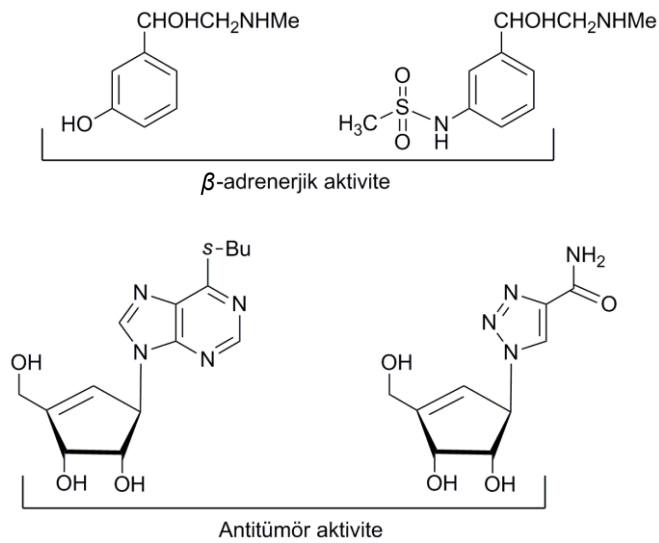


Şekil 2.11. CuAAC tepkimesinin katalizör ile yürüme şeması [47]

Şekil 2.11.'de görüldüğü üzere birbirini ardarda takip eden basamaklar dizisinde, öncelikle azot atomu (N_1), Cu-asetilen kompleksinde ikinci bakıra bağlı ligandlardan birinin yerine geçer ve bu da azitin C-5'e yapacağı nükleofilik atağı aktive eder. Yakınlık ve elektronik faktörler vasıtasıyla, alkin C-4'ünün, azit N_3 'üne saldırısı kolaylaşır ve metalohalka oluşur. N_1 'deki ortaklanmamış elektronlar, triazol halkasını oluşturmak üzere C-5'e saldırdığında metalohalka daralır. Triazol halkası oluşur oluşmaz Cu dimeri ikinci bir terminal alkin ile kompleksleşir ve bu kompleks uygun olmayan yapısı nedeni ile halkaya dahil olamaz. Son protonlama basamağı ile de Cu(I), başka substratlara (alkin) bağlanmak ve yeni bir katalitik döngüye katılmak üzere 1,2,3-triazol bileşiğinden ayrılır [47].

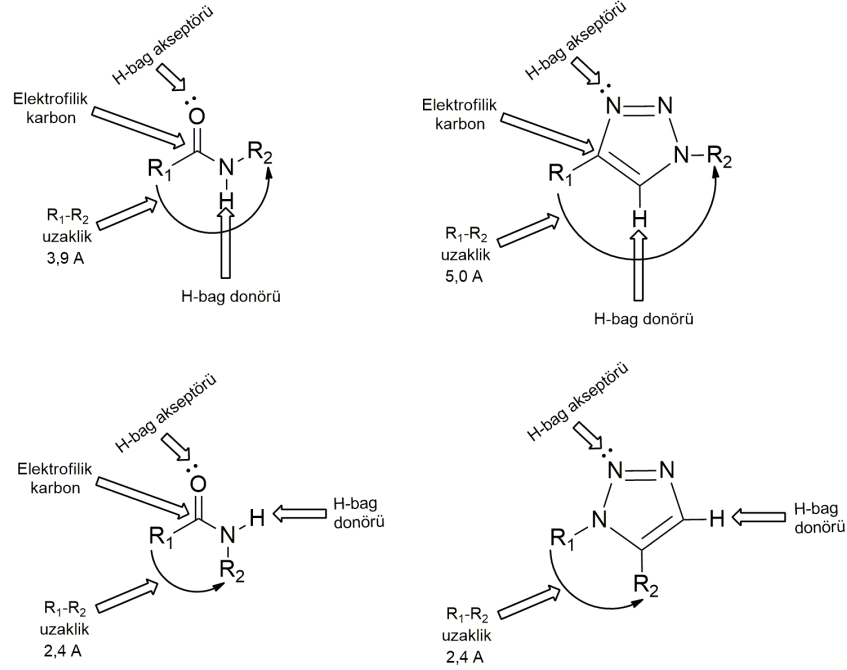
2.6. Karbohidrat ve/veya Sülfonamid Esaslı 1,2,3-Triazol Ürünleri ve Biyolojik Aktiviteleri

1,2,3-triazol gruplarının önemini belirtmek amacı ile bilim dünyasında (özellikle farmasötik bilimlerde) kullanılan bir diğer terim de "**biyoizoster**" kavramıdır. Söz konusu kavramın kullanılışı, Langmuir (1919) tarafından, aynı sayıda atom ve değerlik elektronu içeren molekül veya iyonları belirtmek için tanımlanmış "**izosterizm**" terimine dayanmaktadır. Friedman (1951) izosterizmden hareketle, en geniş izoster tanımına uyacak ve benzer biyolojik aktivite gösterecek türler için "**biyoizoster**" terimini türeterek ilgili kavramın kullanılabileceğini belirtmiştir. **Biyoizosterizm**; bir bileşiği oluşturan atom ya da molekül gruplarının, benzer fiziksel/kimyasal özellik gösteren başka atom ya da moleküller ile yer değiştirmesi sonucu aynı biyolojik niteliğe sahip bileşiklerin oluşturulması anlamına gelmektedir. **Biyoizoster** ise; bir bileşiğe büyük ölçüde benzer biyolojik aktivite kazandıran, aynı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip sübstitüentler ya da gruplar olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, sadece atom ya da grupların değiştiği klasik biyoizosterizm gösteren moleküllerin yanı sıra, aynı sayıda atom içermeyen ancak benzer elektronik yük dağılımı ve aktivite gösteren bileşikler için klasik olmayan biyoizoster terimi de kullanılmaktadır [51, 52](Şekil 2.12.).



Şekil 2.12. Klasik olmayan biyoizosterlere örnekler [51,52]

Biyoizosterizm, triazol bileşikleri açısından değerlendirildiğinde, 1,2,3-triazol bileşikleri, proteinlerin yapısındaki aminoasitleri birbirlerine bağlayan peptit bağlarına benzetilmiş ve bu sebeple amit bileşikleri ile aralarında gerek elektronik gerekse bağ yapma gibi birçok özellik açısından karşılaştırma yapılmak suretiyle iki grup birbirinin biyoizosteri olarak nitelendirilmiştir [53](Şekil 2.13.).



Şekil 2.13. 1,2,3-triazol bileşiklerinin, amitlerin biyoizosterleri olarak davranışı [53]

Şekil 2.13.'de görüldüğü üzere, triazol halkası, üzerindeki "R" gruplarının süstitüsyon durumuna göre amit grubu ile yapısal benzerlik göstermektedir. 1,4-disüstitüe triazol bileşiğinin, süstitüsyon yönelimleri de dikkate alındığında yapısal olarak Z-amit bağına taklit ettiği görülmektedir. Oldukça polar özellikteki karbonil grubunun oksijeni üzerindeki ortaklanmamış elektronlar, triazol yapısında azot üzerindeki ortaklanmamış çift ile taklit edilirken, amit yapısındaki N-H bağının donör (başka bir hetero atom ile bağ yapma) özelliği ise triazol halkasında asetilen protonunun donör özelliği ile örtüşmektedir. Ayrıca bir diğer önemli özellik ise, amit yapısındaki karbonil karbonunun yine triazol yapısındaki kuaterner asetilen karbonu tarafından taklit edilmesidir. İki yapı arasındaki tek farklılık, süstitüentler arası uzaklık (amit yapısında iki atom, triazol yapısında ise

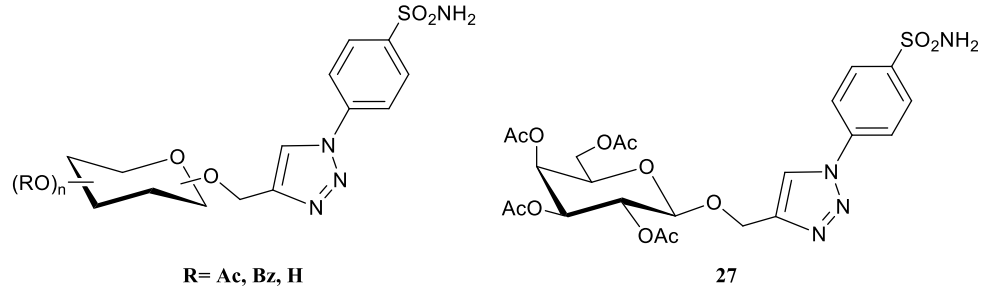
üç atom uzaklıkta) farkının 1,1 Å gibi az bir sapma farkıdır. Yine aynı şekilde görüldüğü gibi, 1,5-disüstitüe triazol halkası ise *E*-amit bağına taklit etmektedir. 1,5-disüstitüe yapıda, H- bağı yapma (akseptör, donör) kapasitesi olan kısımlar benzerlik gösterirken, daha önemli kısım olan elektrofilik özellikteki karbonil karbonu yerine negatif yüklenmiş azot atomunun bulunması 1,5-disüstitüe yapıyı 1,4-disüstitüe yapıya göre daha az aktif yapmaktadır. Bu nedenden dolayı yapılan literatür araştırmalarında 1,5-disüstitüe yapının 1,4-disüstitüe yapıya göre nadir rapor edilen bileşikler olduğu görülmektedir[53].

Klik kimyası, Sharpless ve araştırma grubu tarafından revize edilerek bilim dünyasına tanıtıldıktan ve literatüre kazandırılan ilk yayınlardan sonra, son yıllarda katlanarak büyüyen bir çalışma alanına dönüşmüştür. 2005 yılında çalışma alanı hakkında yapılan literatür taramasında 100 civarı yayın ve 800 civarı atıf tespit edilmiş iken, 2008 yılında bu rakamlar 600'den fazla yayın ve 10.000'den fazla atıf olarak artış göstermiştir. Günümüzde ise, 08.05.2015 tarihli Web of Science® bilimsel arama motoru ile yapılan literatür taramasında, "*Click Chemistry*" anahtar kelimesi kullanılması sonucunda 11.551 adet yayın ve yaklaşık 100.000 atıf bulunması, hala popülaritesini yitirmediği, aksine geniş bir çalışma alanına hitap etmesi (farmosötik bilimler, materyal bilimleri, polimer kimyası, biyoteknoloji) nedeni ile ilginin giderek arttığı yönünde izlenim vermektedir. Aynı arama motoru ile "*Carbohydrate and click*" terimlerinin birlikte taratılması sonucunda ise ilk makalesi 2004 yılında çıkan karbohidrat-triazol türevleri konusunda 529 adet yayın tespit edilmiş ve ilgili yayın ve atıf sayılarının yıllar bazında sürekli artan bir yönelim içerisinde olduğu görülmüştür. Söz konusu alanın multidisipliner kimya başlığı altında, sentez-biyolojik aktivite ilişkilendirmesi sonucu da sınıflandırıldığı düşünüldüğünde karbohidratlar ile yapılan çalışmaların önemi çok daha iyi kavranarak bilim dünyası tarafından yadsınamaz bir ilgi odağı haline geldiği anlaşılmaktadır [54].

Sülfonamit yapıları da daha önce değinildiği gibi hem karbohidratlar ile birlikte hem de triazol bileşikleri yapısı içerisinde genel yapının aktivitesini arttıran gruplar olarak günümüze kadar önemlerini yitirmeden gelmişlerdir. Söz konusu grupların karbohidrat yapıları içerisinde aktif olarak kullanılmalarının 1980'li yıllara dayandığı yapılan literatür taramalarından tespit edilmiştir. Yine

ilgili grupların, klik kimyası çerçevesinde triazol bileşikleri içerisinde yer almaları ise 2005 yılından sonra ele alınmıştır. Güncel yapılan literatür taramalarında, farklı sülfonamit türevlerinin sentezlenmeye devam edildiği ve ilgili moleküllerin yapı-aktivite ilişkilerinin sürekli olarak takip edilerek bileşik kütüphanelerinin oluşturulduğu, bu bağlamda söz konusu bileşiklerin hali hazırda önemlerinin azalmadığı görülmektedir [55, 56].

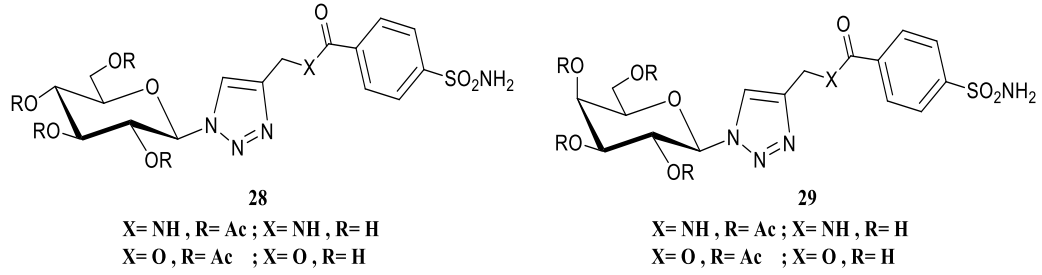
Wilkinson ve grubu [57], karbonik anhidraz inhibisyon özellik yakalamak amaçlı gerçekleştirdikleri çalışmada, *p*-azidobenzensülfonamit ve farklı şekerlerin (glukoz, galaktoz, arabinoz, riboz, maltoz) *O*-propinil glikozit türevlerinden yola çıkarak klik kimyasına başvurmuşlar ve bir seri triazol bileşiği elde etmişlerdir. Elde edilen bileşiklerin çeşitli karbonik anhidraz enzimlerine (hCA I, hCA II, hCA IX) karşı inhibisyon özellikleri incelenmiş, hCA II ve tümör bağlantılı hCA IX enzimlerine karşı azımsanmayacak bir inhibisyon aktivitesi, **27** no'lu galaktoz türevi için tespit edilmiştir.



Şekil 2.14. Klik kimyası uygulama örnekleri [57]

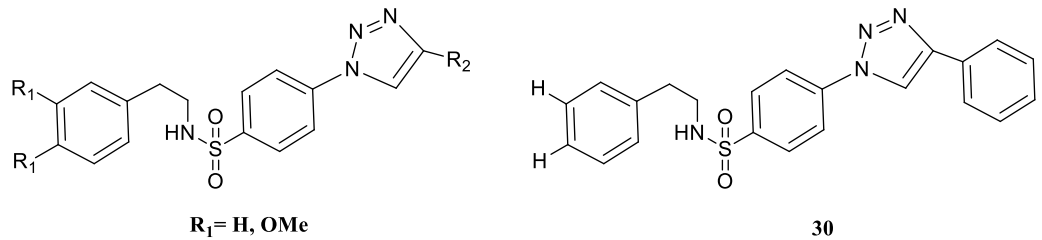
Wilkinson ve arkadaşlarının [58] gerçekleştirdiği başka bir çalışmada, 7 farklı karbohidrat yapısının (glukoz, galaktoz, arabinoz, *N*-asetilglukozamin, glukuronik asit, metil- α -D-glukopiranozit) azit türevi ile 4-karboksibenzensülfonamit bileşiğinin ester ve amit yapılarının proparjillenmesi sonucu elde edilmiş alkin yapılarının klik kimyası aracılığıyla kombinasyonları sentezlenmiş ve bileşik kütüphaneleri oluşturulmuştur. Elde edilen bileşikler, grubun diğer çalışmalarında olduğu üzere karbonik anhidraz aktivite testlerine tabi tutulmuş, standartlar ile yapılan karşılaştırmalarda glukoz (**28**) ve galaktoz

(29) türevleri ile sentezlenen sülfonamit içerikli triazol yapılarının standartlara göre daha iyi inhibisyon aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir.



Şekil 2.15. Sülfonamit içerikli triazol yapı örnekleri [58]

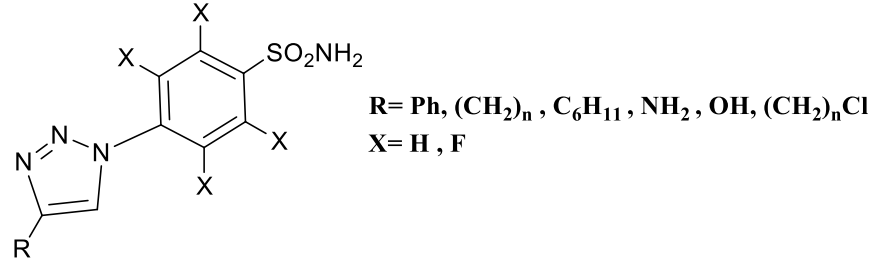
Pingaew ve grubu [56], azidobenzensülfonamit bileşiği ve çeşitli aromatik ve bisiklik yapıların alkin türevlerinden yola çıkarak bir seri sülfonamit-triazol analogu sentezlemişler ve elde ettikleri yapıların HuCCA-1, HepG2, A549 ve MOLT-3 kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivite testleri gerçekleştirilmiştir. Bileşik kütüphanesinden 30 no'lu bileşiğin HepG2 ($IC_{50}= 9.07 \mu M$) ve HuCCA-1 ($IC_{50}= 8.65 \mu M$) kanser hücrelerine karşı gösterdiği aktivitenin, kullanılan standart ilaca göre çok daha fazla olduğu tespit edilmiş ve söz konusu bileşik aktivitesinin ilaç geliştirme çalışmaları için yol gösterici olduğu kanaatine varılmıştır.



Şekil 2.16. Sülfonamit-triazol analogu örnekleri [56]

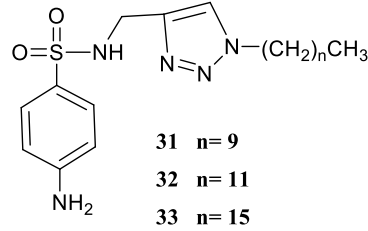
Pala ve arkadaşları [59], klik kimyası tekniği aracılığıyla, azido-süstitüe sülfonamit ve çeşitli alkin bileşikleri (aril, alkil, sikloalkil, amino-/hidroksi/alkilhalojen süstitüe) kullanılarak bir seri benzen- ve 2,3,5,6-tetraflorobenzensülfonamit bileşikleri sentezlemişlerdir. Söz konusu bileşiklerin karbonik anhidraz inhibisyon aktivite testleri (hCA I, II, IX ve XII enzimlerine

karşı) sonucunda azımsanmayacak seviyede inhibe edici aktivite tespit etmişlerdir.



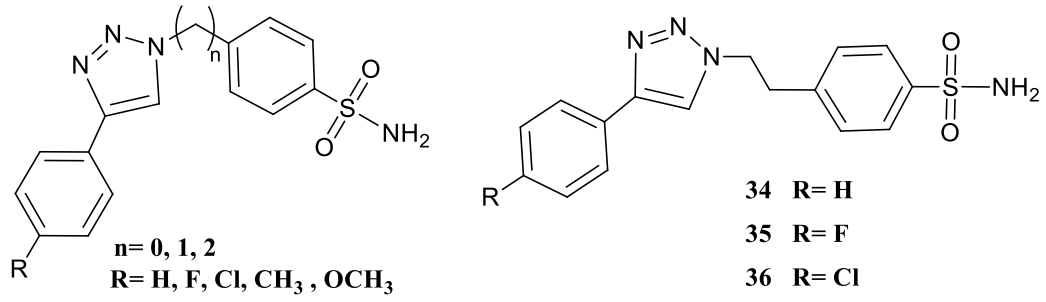
Şekil 2.17. Klık Kimyası uygulaması [59]

Wang ve arkadaşları [55], gerçekleştirdikleri çalışmada bir seri sülfanilamit esaslı 1,2,3-triazol bileşiklerini sentezlemişler ve elde ettikleri bileşik kütüphanesinin çeşitli mikroorganizmalara karşı antibakteriyel ve antifungal aktivitesini test etmişlerdir. Söz konusu bileşiklerden **31**, **32** ve **33** no'lu analogların 32-64 µg/mL minimum inhibisyon konsantrasyon değeri ile, kloramfenikol referans ilaç ile karşılaştırıldığında önemli seviyede aktivite gösterdiği tespit edilmekle beraber tüm bileşiklerin zayıf antifungal aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir.



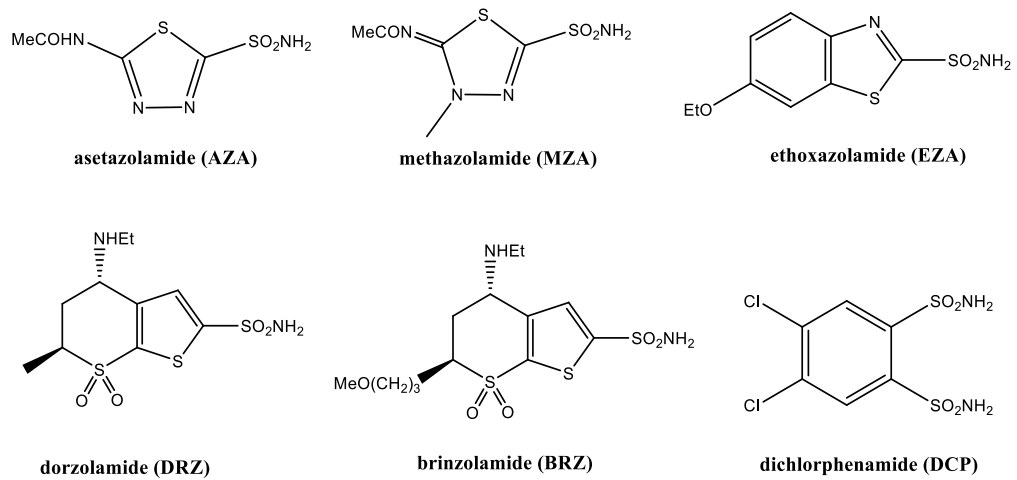
Şekil 2.18. Sülfanilamit esaslı 1,2,3-triazol bileşiklerini sentezi [55]

Kaur ve arkadaşları [60], klasik benzensülfonamit yapısının çeşitli türevleri ve farklı aromatik halka süstitüe alkin türevlerinden yola çıkarak oluşturdukları 1,4-disüstitüe triazol bileşiklerini siklooksijenaz-1 ve 2 (COX-1, COX-2) enzimi inhibisyon aktivite testlerine tabi tutmuşlardır. Elde ettikleri bileşiklerden **34**, **35** ve **36**'nın oldukça yüksek inhibisyon etkisine (IC₅₀= 0.17-1.1 µM) sahip oldukları sonucuna varılmıştır.



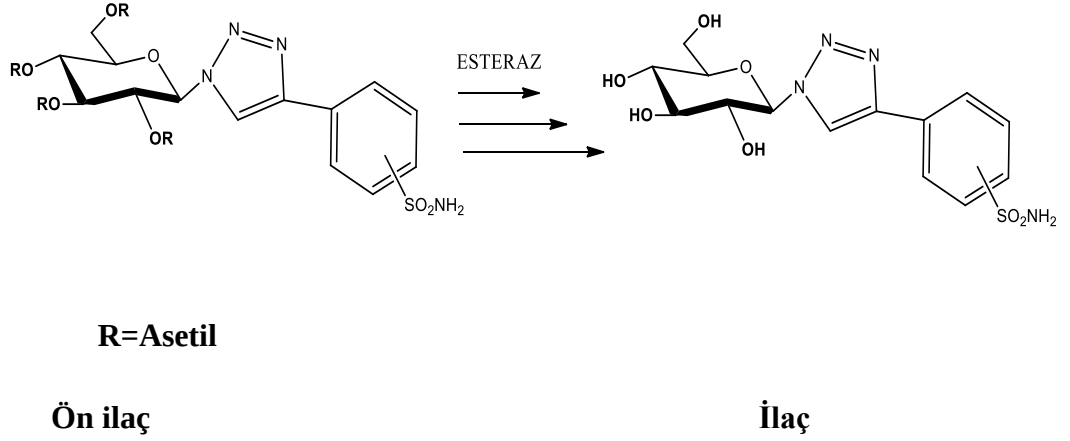
Şekil 2.19. 1,4-disüstitüe triazol bileşikleri sentez örnekleri [60]

Wilkinson ve arkadaşları [61] insan Karbonik Anhidraz(hCA) izoenzim hCA-I,II ve tümör bağlantılı enzimatik aktivitesini inhibe etmek için Glikokonjugat Benzen sülfamidleri sentezleyerek kabiliyetleri açısından incelemiştir. hCA enzimi düzensizliği obezite, hafıza kaybı, depresyon gibi etkileri mevcut olduğu bildirilmiştir. Birincil aril ve heteroaril sülfonamid CA inhibitörleri antihipertansif, antiglokom, antitiroid ve hipoglisemik ilaçlar için klinik dayanak noktası haline geldiği belirtilmiştir. Aril- ve heteroaril sülfonamidler, asetazolamid (AZA), metazolamid (MZA) etoxazolamide (EZA) ve bis-sülfonamid, dichlorophenamide (DCP) sistemik CA inhibitörleri 40 yılı aşkın bir süredir klinik olarak kullanıldığı bildirilmiştir. Asetazolamid AZA idrar söktürücü etkisiyle klinik olarak kullanıldığı bildirilmiştir. Dorzolamid (DRZ) ve Brizolamid (BRZ) hCA-II ve hCA-III'ün güçlü inhibitörleri olmakla beraber glokom tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir.



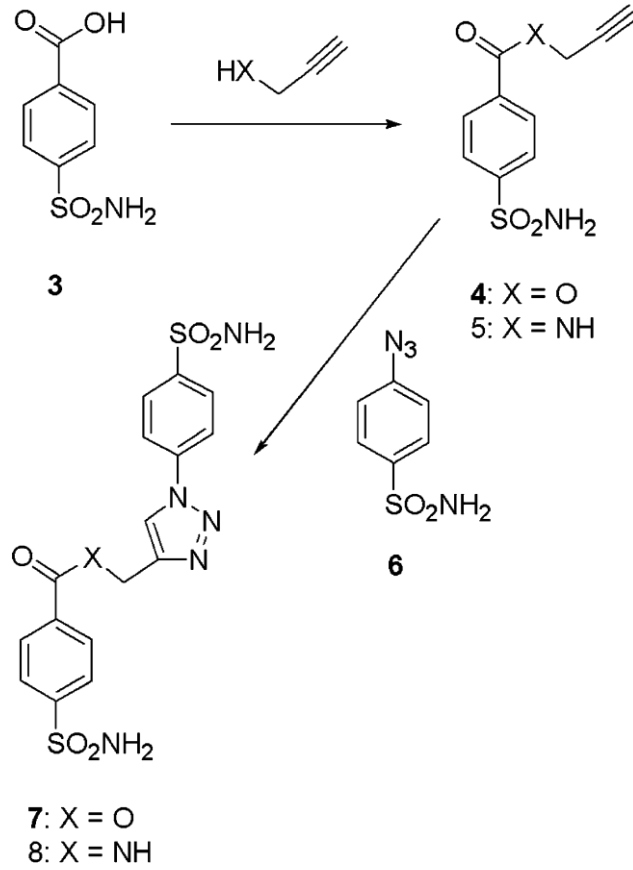
Şekil 2.20. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri [61]

Carroux ve arkadaşları [62] yapmış oldukları çalışmalarında Cu katalizörlüğünde Benzen sülfonamide bağlı uç alkin grubu ve şekere bağlı azit grubunun Klik reaksiyonu sonucunda oluşan ürünün ön ilaç olarak kullanıldığı, esteraz enzimi ile gerçekleştirilen 2. basamak reaksiyonda oluşan ürünün ilaç olarak kullanıldığı bildirilmiştir. Ön ilaç olarak kullanılan bu bileşiğin membran geçirgenliğinin iyi olduğunu ancak CA inhibitörü olarak zayıf kaldığını belirtmişlerdir. Esteraz enzimi ile gerçekleştirilen reaksiyonlarda oluşan ilacın membran geçirgenliğinin iyi olmadığı belirtilirken iyi bir CA inhibitörü olduğu bildirilmiştir.



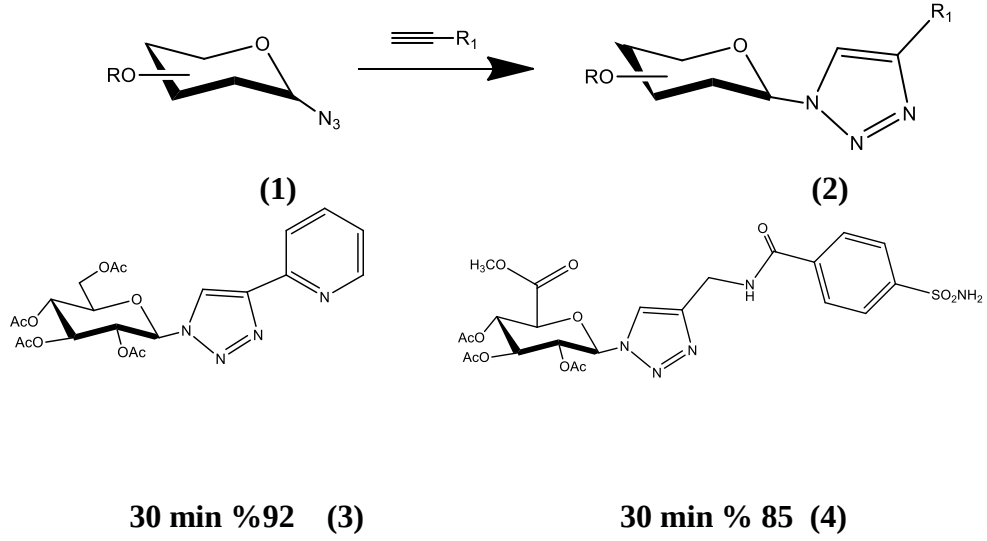
Şekil 2.21. Esteraz Enzimi ile gerçekleştirilen reaksiyon [62]

Wilkinson ve arkadaşlarının [63] yapmış olduğu çalışmada 4-karboksibenzen sülfonamid bileşiğine (1) uç alkin grubu içeren bileşiğin eklenmesi sonucu gerçekleşen reaksiyonlarda 2. ve 3. bileşikler oluşmuştur. 2. ve 3. bileşiklerin Cu(I) katalizörlüğünde azido arilsülfonamid bileşiği(4) gerçekleşen Klik reaksiyonu sonucu oluşan Bis-arilsülfonamid (5) *Mycobacterium smegmatis*'in çoğalmasını engellerken aynı aktiviteyi *Escherichia coli* yada *Staphylococcus aureus* için sağlanamadığı söylenmiştir. Bis-arilsülfonamid(6) bakteri çoğalmasını çok az engellediği belirtilmiştir.



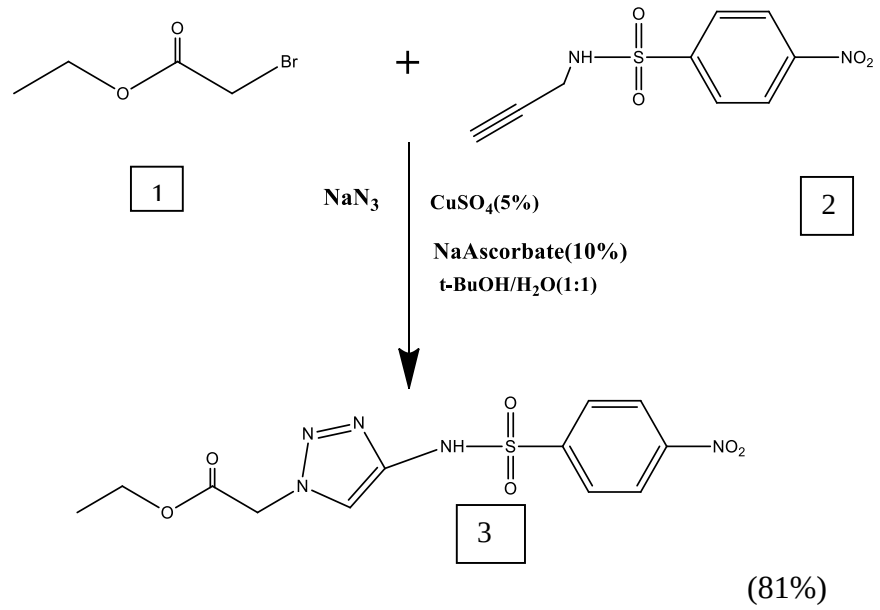
Şekil 2.22. Cu(I) katalizörlüğünde azido arilsülfonamid bileşiği ile gerçekleşen Klık reaksiyonu [63]

Wilkinson ve arkadaşları [64] literatürde yer alan Huisgen 1-3 dipolarsiklo katılma reaksiyonundan yola çıkarak karbohidrat kimyasında sentetik yarar sağlaması beklenen glukozil triazol yapıların klık reaksiyonu kullanılarak sentezlenmesiyle ilgili çalışmalarda bulunmuşlardır. CuSO₄ /askorbat eşliğinde 2,3,4,6- tetra-*o*-asetil- β -D-glukopironosil azid (1) ile uç alkin grubu reaksiyonu sonucunda yüksek verimde 1,4-disubstituted- β -D-glukosil triazol (2) türevleri meydana getirmiştir. Reaksiyonlar sonucu oluşan ürünlere örnek olarak 3. ve 4. yapılar verilmiştir. Cu katalizörlüğünde gerçekleştirilen reaksiyonlar oda sıcaklığında, kısa zamanda ve yüksek verimde gerçekleştiği için tercih sebebi olduğu söylenilmektedir.



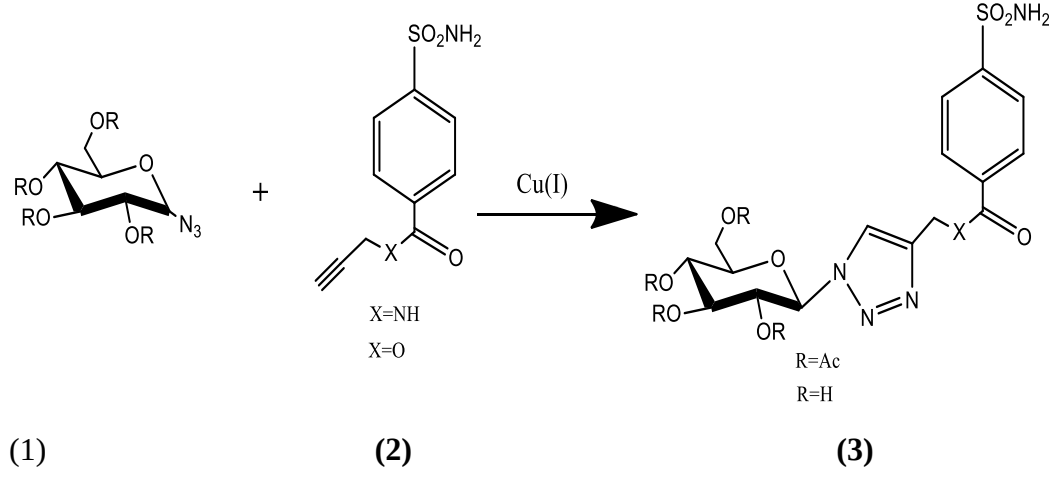
Şekil 2.23. 1,4-disubstituted- β -D-glukosil triazol türevleri [64]

Odlo ve arkadaşları [65] etil bromasetatın (1) sodyum azit ile reaksiyona girmesiyle oluşan yapının uç alkin grubu içeren bileşikle (2) CuSO_4 (5%), NaAskorbat (10%) ve t-BuOH/ H_2O (1:1) varlığında tepkimesi sonucu 81% verimle 3. yapı oluştuğunu belirtmişlerdir. Uygulanan yöntemin sadeliği ve yüksek verimde gerçekleşmesi sebebiyle ilaç keşiflerinde araştırmalara örnek teşkil edeceğini düşünmüşlerdir.



Şekil 2.24. Klık Kimyası Uygulaması [65]

Wilkinson ve arkadaşları [66] 1. Bileşik ve 2. Bileşiğin Cu(I) katalizörlüğü eşliğinde Klık reaksiyonları sonucu Karbonik Anhidraz inhibitörü olarak kullanılmak üzere yeni bileşikler elde ettiklerini iddia etmişlerdir.



Şekil 2.25. Klık reaksiyonu Uygulaması [66]

3.MATERYAL VE YÖNTEM

3.1.Materyal

3.1.1.Kullanılan Aletler

Deneyde kullanılan maddeler, Precisa XB 2204 model olan hassas terazide tartıldı. Çözgenleri uzaklaştırmak için kullanılan döner buharlaştırıcının modeli Heidolph Laborota 4001, kullanılan pompa ise KNF Lab N840.3FT.18 modeldir. Reaksiyonları izlemek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisi (İ.t.k) kullanıldı. İnce tabaka kromatografisi (itk) ve kolon kromatografisi sırasıyla alüminyum üzerine silika jel kaplanmış tabakalar G-60 F₂₅₄ (Merck 5554) ve 70-230 mesh silika jel (Merck 7734) ile yapıldı. Tabaka üzerinde maddelerin oluşturduğu noktalar sülfürik asitin etanollü çözeltisi (% 5 lik) kullanılarak ve 100 °C de ısıtılarak ya da UV-254 lamba ışığı altında görüldü.

Elde edilen ürünleri saflaştırmada kolon kromatografisi, kristalizasyon ve preparatif ayırma yöntemlerinden yararlanıldı. Bileşiklerin erime noktaları, BI 9200 Branstead Electrothermal erime noktası tayin cihazında açık kapiler tüp kullanılarak belirlendi ve düzeltilme yapılmadı. IR spektrumları Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spektrometresi ile KBr disk yöntemi kullanılarak alındı. Optik çevirme açıları, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde Rudolph Research Analytical Autopol II otomatik polarimetre ile 0,5 dm tüpte verilen sıcaklıklarda ölçüldü. ¹H NMR (400 MHz), ¹³C NMR (100 MHz), NOESY, HMQC, HSQC ve HMBC spektrumları Ege Üniversitesi EBİLTEM NMR Uydu Laboratuvarında Varian AS 400 NMR spektrometresi ile kaydedildi. LC-MS (ESI) spektrumları Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezinde (GRÜMLAB) Agilent LC/MS-TOF Spektrometresi (HPLC Ünitesi: 1260 Infinity Series ve TOF-MS Ünitesi: Agilent 6230) kullanılarak kaydedildi. Çözücüler ve reaktifler Merck, Sigma-Aldrich ve Alfa Aesar firmalarından satın alındı. Tüm çözücüler indirgenmiş basınçta uzaklaştırıldı.

3.1.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler

Piridin: Merck	PPh ₃ : Merck
DMF: Carlo Erba	NaN ₃ : Merck
TsCl: Merck	NaOAc: Merck
DCCI: Applichem	H ₂ SO ₄ : Carlo Erba
Benzil Amin: Fluka	1-Feniletil Amin: Aldrich
LiAlH ₄ : Fluka	CH ₃ I: Merck
Toluen: Merck	2,2 DMP: Merck
Metanol: Merck	CH ₂ Cl ₂ : Merck

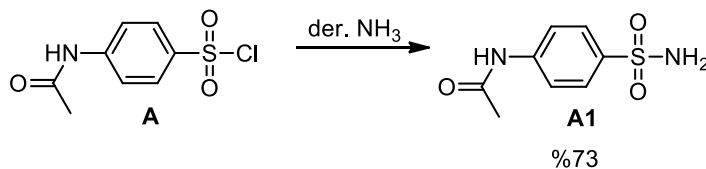
3.2.Yöntem

İnce tabaka kromatografisi için silikajel (Merck 5554), kolon kromatografisi için silikajel (Merck 7734) kullanıldı. Tabakalara %20'lik H₂SO₄ çözeltisi püskürtülüp, yaklaşık 3 dakika 120 °C 'de ısıtılarak itk noktaları belirlendi. Çözgenler moleküler sieve (type 4Å) ile kurutularak kullanıldı. İ.t.k ve kolon kromatografisi için genellikle diklorometan-metanol (9:1), (8:2), (8,5:1,5); toluen-metanol (9:1); hekzan-etilasetat (2:1) çözgen sistemleri kullanıldı ve her reaksiyon için kullanılan sistemler ayrıca deneysel bölümde belirtildi. Kuru ortam gerektiren reaksiyonlar argon atmosferi altında gerçekleştirildi.

4.DENEYSEL KISIM

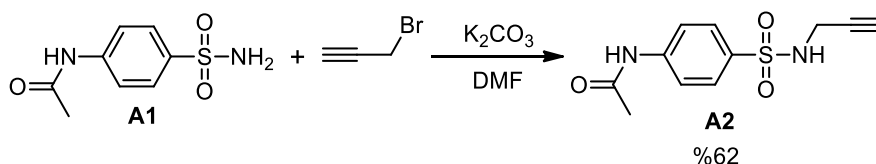
4.2. Uç alkin grubu içeren sülfonamit türevlerinin Sentezi

4.2.1. *N*-Asetilbenzen sülfonamit (**A1**) sentezi



2,0 g (0,0086 mol) *N*-asetilbenzen sülfonil klorür (**A**) 10 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Üzerine 6 mL %26'lık sulu NH₃ çözeltisi eklendi ve oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkime, ince tabaka kromatografisi (itk) (CH₂Cl₂:MeOH, 8:2) ile kontrol edilerek, 4 saatin sonunda bitirildi. Çözücü döner buharlaştırıcıda düşük basınç altında uçuruldu ve kalıntı kaynar metanolden kristallendirilerek, 1,34 g beyaz renkli katı *N*-asetilbenzen sülfonamit (**A1**) elde edildi (verim %73; e.n. 216-218 °C, Lit. e.n. [55,67] 217-219 °C). Bileşik **A1**, literatürde yer alan bir bileşik olmasından dolayı erime noktası karşılaştırması ve IR spektrumu yardımıyla tanımlandı. IR cm⁻¹ (KBr disk içinde) (Şekil E 1.1.1.); 3368, 3292 ve 3208 (primer ve sekonder N-H pikleri), 2932 (Alifatik C-H), 1658 (C=O), 1594 ve 1526 (Aromatik, C=C), 1318 ve 1154 (SO₂).

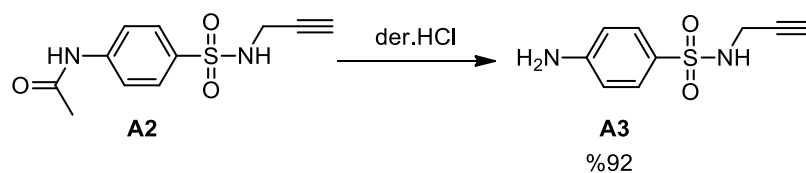
4.2.2. 4-Asetamido-*N*-(prop-2-inil)benzensülfonamit (**A2**) Sentezi



Bileşik **A1** in eldesinden sonra proparjil türevini elde etmek amacıyla, ilk olarak 1,1 g alınarak (0,0051 mol) 10 mL DMF içerisinde çözülür ve üzerine 0,9 g (0,0061 mol) susuz K₂CO₃ eklenerek 20 dakika oda sıcaklığında karıştırılır. Üzerine 0,82 mL (0,00765 mol) proparjil bromür (toluen içinde %80'lik, d=1,335 g/mL) eklenir. Tepkime karışımı 50 °C'de, İ.t.k kontrolü yapılarak

(CH₂Cl₂:MeOH, 5:0,3) 12 saat karıştırıldıktan sonra tepkime bitirilir. Karışım kaba süzgeç kağıdı ile süzülür ve süzöntü düşük basınçta döner buharlaştırıcıda uçurulur. Kalan katı, silika jel kolon kromatografisi ile CH₂Cl₂:MeOH (100:0,5) çözücü sistemi kullanılarak 4-asetamido-*N*-(prop-2-inil)benzensülfonamit (**A2**) elde edilir (Açık sarı katı; 0,8 g, verim %62; e.n. 124-126 °C, lit. e.n. [55] 126-128 °C). Bileşik **A2**, literatürde [55] yer alan bir bileşik olması sebebi ile yapı tayini erime noktası karşılaştırması ve IR spektroskopisi yardımıyla gerçekleştirildi. IR cm⁻¹ (KBr disk) (**Şekil E 1.1.2.**); 3418 , 3578, 3308 ve 3288 (C≡C-H, sekonder N-H pikleri), 2932 (Alifatik C-H), 2120 (C≡C gerilme piki), 1676 (C=O), 1596 ve 1542 (Aromatik, C=C), 1324 ve 1156 (-SO₂-).

4.2.3. 4-Amino-*N*-(prop-2-inil)benzensülfonamit (**A3**) sentezi

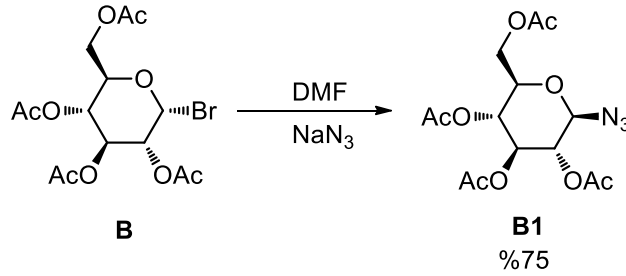


Bileşik **A2** den 0,256 g (0,0010 mol) alınarak 7 mL EtOH içerisinde çözüldü ve üzerine 1 mL der. HCl (%36'lık, d=1,17 g/mL) ile 1 mL saf su eklenerek geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkime, ince tabaka kontrolü (CH₂Cl₂:MeOH, 5:0,3) yapılarak 2 saat sonra bitirildi. Tepkime karışımı, sodyum hidroksit çözeltisi ile pH kağıdı ile kontrol edilerek nötrleştirildi. Karışım CH₂Cl₂ (3×15 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz ayrıldıktan sonra susuz sodyum sülfatla kurutuldu, süzülür ve düşük basınç altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. 4-Amino-*N*-(prop-2-inil)benzensülfonamit (**A3**) bileşiği elde edildi (Sarı renkli katı, 0,192 g, verim %92; e.n. 131-132 °C, lit. e.n. [55] 131-132 °C). **Bileşik A3**, literatürde[55] yer alan bir bileşik olması, yapı tayini erime noktası karşılaştırması ve IR spektroskopisi (**Şekil E 1.1.3.**) yardımıyla gerçekleştirildi. IR cm⁻¹ (KBr disk içinde) (**Şekil E 1.1.3.**); 3352, 3438 ve 3288 (C≡C-H, primer ve sekonder N-H pikleri), 2932 (Alifatik C-H), 2120 (C≡C gerilme piki), 1592 ve 1438 (Aromatik, C=C), 1318 ve 1154 (-SO₂-).

4.3. Azit (-N₃) Grubu İçeren Monosakkaritlerin Sentezi

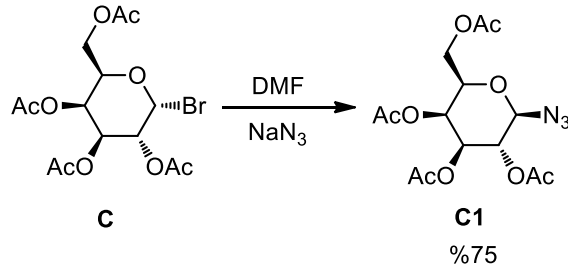
Satın alınan 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- α -D-glukopiranozil bromür (**B**) ve 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- α -D-galaktopiranozil bromür (**C**) bileşikleri, DMF içerisindeki geleneksel azitleme yöntemiyle ilgili bileşiklerin azit türevleri (**B1** ve **C1**) elde edildi.

4.3.1. 2,3,4,6-Tetra-*O*-asetil- β -D-glukopiranozil azit (**B1**) sentezi



2,3,4,6-Tetra-*O*-asetil- α -D-glukopiranozil bromür (**B**) (5,0 g; 0,012 mol) 50 mL DMF içerisinde çözüldü. Üzerine NaN₃ (8,0 g; 0,12 mol) ilave edilir ve İ.t.k. (Tol:MeOH, 9:1) kontrolü yapılarak 60 °C’de karıştırıldı. 3 saat sonra tepkime bitirilerek 250 mL buzlu-suya döküldü. Ürün, beyaz renkli olarak çöken katı süzülerek ayrıldı. Metanol-su karışımından kristallendirilerek saf 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- β -D-glukopiranozil azit bileşiği (**B1**) elde edildi (3,4 g, verim: %75; e.n.: 124-126 °C, Lit. [68] e.n.: 126-127 °C). İlgili bileşik, literatürde yer alan bir bileşik olması sebebi ile yapı tayin çalışmaları, erime noktası karşılaştırması ve IR spektroskopisi yardımıyla gerçekleştirildi. IR cm⁻¹ (KBr disk içinde) (**Şekil E 1.1.4.**); 2970-2809 (Alifatik C-H), 2118 (-N₃), 1755 (C=O), 1058 (C-O-C)

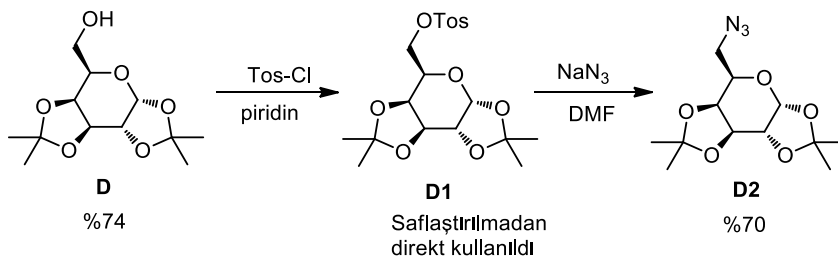
4.3.2. 2,3,4,6-Tetra-*O*-asetil- β -D-galaktopiranozil azit (**C1**) Sentezi



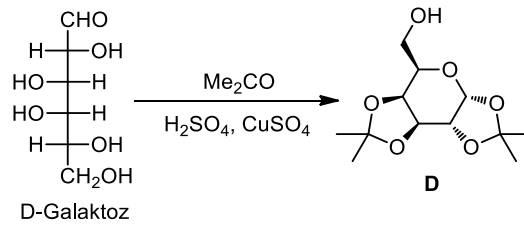
2,3;4,6-Tetra-*O*-asetil- α -D-glukopiranozil bromür (**C**) (5,0 g; 0,012 mol) 50 mL DMF içerisinde çözüldü. Üzerine NaN₃ (8,0 g; 0,12 mol) ilave edilir ve i.t.k. (Tol:MeOH, 9:1) kontrolü yapılarak 60 °C’de karıştırıldı. 3 Saat sonra tepkimeye son verilerek buzlu-suya (250 mL) döküldü. Ürün, beyaz renkli olarak çöken katı halinde süzülerek ayrıldı. Ham katı, kaynar metanolden kristallendirilerek saf azit bileşiği (**C1**) elde edildi (3,63 g, verim %75; e.n. 96-97 °C, Lit. e.n. [68] 94-95 °C). Bileşik **C1** literatürde yer alan bir bileşik olmasından dolayı yapı tayin çalışması, erime noktası karşılaştırması ve IR spektroskopisi yardımıyla gerçekleştirildi. IR cm⁻¹ (KBr disk) (Şekil E 1.1.5.); 2985 (Alifatik C-H), 2125 (-N₃), 1736 (C=O), 1083 (C-O-C).

Yukarıdaki iki epimer şeker bileşiğinin azit türevlerinin (**B1** ve **C1**) sentezlenmesinin ardından, koruyucu grupları ile farklı olan 1,2;3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (**D**) bileşiği ele alındı. Ticari olarak satın alınan bu bileşik literatür [69] göre, öncelikle kolay ayrılan grup olan tosil klorür reaktifi ile tosil türevine (**D1**) dönüştürüldü ve hemen ardından sodyum azit ile yer değiştirme tepkimesi sonucu, azit türevi (**D2**) elde edildi.

4.3.3. 6-Azido-6-deoksi-1,2;3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (**D2**) Sentezi



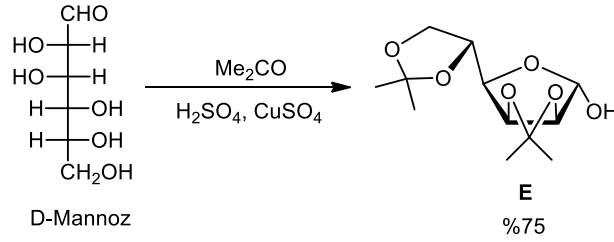
Kuru D-galaktoz (22,5 g, 120 mmol) alınarak kuru aseton (500 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine der. H₂SO₄ (4 mL) ile susuz CuSO₄ (50,0 g, 310 mmol) eklenerek bir gece boyunca oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Ertesi gün i.t.k. kontrolünde (Tol:MeOH, 9:1) bitirilen tepkime karışımından CuSO₄ süzülerek uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen süzütünün pH 1 sulu Ca(OH)₂ ile 8'e ayarlandı. Karışım döner buharlaştırıcıda, düşük basınç altında çözücüsü uzaklaştırıldı ve kırmızı şurup 1,2:3,4-di-O-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz bileşiği (**D**) elde edildi. [26] Verim %74 (lit. verim %79). Elde edilen bileşik, ayrıca bir saflaştırma yapılmadan, bir sonraki tepkimede doğrudan kullanıldı.



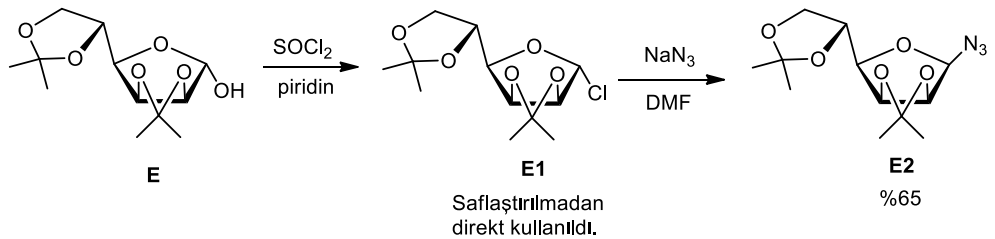
1,2:3,4-Di-O-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (**D**) bileşiği (6,0 g, 0,023 mol) 100 mL piridin içerisinde çözüldü. Bu karışıma, ayrı bir yerde hazırlanan, 50 mL piridin içerisinde çözülen Tos-Cl (10 g, 0,052 mol) çözeltisi damla damla ilave edildi ve oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. İ.t.k. (Tol:MeOH: 9:1) yardımıyla kontrol edilerek 24 saat sonra tepkimeye son verildi ve karışım buzlu suya (250 mL) döküldü. Karışım CH₂Cl₂ (3×100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda düşük basınç altında uzaklaştırıldı. [69] Elde edilen ürünlerdeki düşük yüzdeli safsızlıklar dikkate alınmayarak, içerisinde 6-O-tosil-1,2:3,4-di-O-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (**D1**) bileşiğinin bulunduğu şurup şeklindeki tepkime karışımı (6,0 g ham ürün) 60 mL DMF içerisinde çözüldü ve üzerine NaN₃ (4,0 g, 0,061 mol) ilave edildi. Karışım, i.t.k. (Tol:MeOH: 9:1) kontrolü ile 135 °C'de geri soğutucu altında 3 saat karıştırıldı. Tepkime bitirildikten sonra karışım buzlu suya (250 mL) döküldü. Karışım CH₂Cl₂ ile (3×50 mL) ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve döner buharlaştırıcıda düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi (Toluen:Metanol, 100:2) ile saflaştırma işlemine tabi tutularak 6-azido-6-deoksi-1,2:3,4-di-O-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (**D2**) bileşiği saf olarak elde edildi (Açık sarı renkli şurup, 2,90 g,

verim %70). İlgili bileşik, literatürde [41] yer alan bir bileşik olması sebebi ile yapı tayin çalışmaları IR spektroskopisi yardımıyla gerçekleştirildi. IR cm^{-1} (KBr disk üzerinde) (**Şekil E 1.1.6.**); 2990-2887 (Alifatik C-H), 2104 ($-\text{N}_3$), 1070 (C-O-C).

4.3.4. 2,3;5,6-Di-O-izopropiliden- β -D-mannofuranozil azit (**E2**) sentezi



Kuru D-mannoz (20 g, 110 mmol), kuru aseton (200 mL) içerisinde çözüldü ve üzerine der. H_2SO_4 (6 damla) ile susuz CuSO_4 (30 g, 190 mmol) eklenerek bir gece boyunca karışmaya bırakıldı. Ertesi gün TLC kontrolünde (Toluen:MeOH, 9:1) bitirilen tepkime karışımı süzülerek CuSO_4 uzaklaştırıldıktan sonra, pH sulu $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ile 8'e ayarlandı. Karışım celit ile doldurulmuş Hirsch hunisinden süzülür ve döner buharlaştırıcıda, düşük basınç altında çözücü uzaklaştırıldı. Kalan beyaz katı kaynar heksandan kristallendirilerek 2,3:5,6-di-O-izopropiliden- α -D-mannofuranoz (**E**) elde edildi. [70] Verim %75, e.n. 124-125 $^\circ\text{C}$ (lit. verim %85, lit. e.n. 123-124 $^\circ\text{C}$).



2,3:5,6-Di-O-izopropiliden- α -D-mannofuranoz (**E**) (10 g, 0,038 mol) 50 mL piridin ve 120 mL CHCl_3 karışımında çözüldü. Tepkime karışımı buz banyosu içerisinde alınarak 30 mL SOCl_2 (0,41 mol, 30 mL, $d=1,638 \text{ g/mol}$) yavaş yavaş eklendi ve tepkime karışmaya bırakıldı.[29] İ.t.k (Tol:MeOH, 9:1) kontrolü ile 5

saat sonra tepkime tamamlanarak buzlu-suya (100 mL) döküldü. Ardından CH₂Cl₂ (3×50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutulur, süzüldü, düşük basınç altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen şurup 2,3;5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-mannofuranozil klorür (**E1**) bozunma potansiyeli yüksek bir bileşik olması sebebi ile bekletilmeden DMF içerisinde (100 mL) çözöldü ve üzerine NaN₃ (9,0 g, 0,138 mol) ilave edildi ve 80 °C’de geri soğutucu altında karıştırıldı. İ.t.k. kontrolü (Tol:MeOH, 9:1) yapılarak 10 saat devam eden tepkime, karışımın buzlu suya (250 mL) dökölmesiyle sonlandırıldı. Tepkime karışımı CH₂Cl₂ (3×50 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzöldü, düşük basınç altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisinde (Toluen:Metanol, 100:2) saflaştırıldı. 2,3;5,6-di-*O*-izopropiliden- β -D-mannofuranozil azit (**E2**) bileşigi saf olarak elde edildi (Beyaz katı; 7,1 g, verim %65, e.n. 74-75 °C).

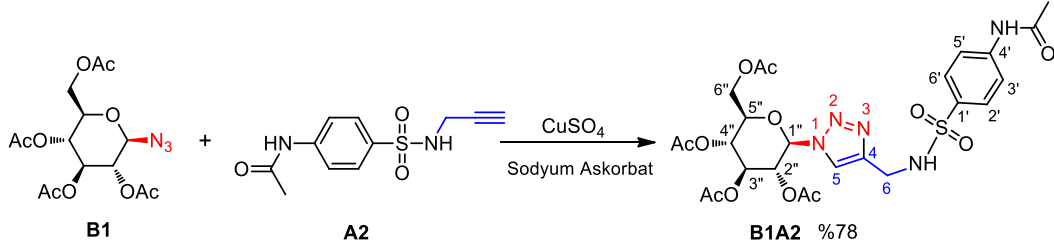
Bileşik **E2** literatürde [29, 71] yer alan bir bileşik olması sebebi ile yapı tayin çalışmaları IR spektroskopisi yardımıyla gerçekleştirildi. IR cm⁻¹ (KBr disk içinde) (**Şekil E 1.1.7.**); 2987-2937 (Alifatik C-H), 2122 (-N₃), 1068 (C-O-C).

4.4. Bakır Katalizli Alkin Azit Siklokatalıma (CuAAC) Tepkimeleri (Klik Tepkimeleri) için genel sentez yöntemi

0,0011mol Sülfonamit türevi uç alkin (**A2** ya da **A3**) ve 0,0014 mol monosakkarit türevi azit (**B1**, **C1**, **D2** ve **E2**) 10 mL THF:*t*-BuOH:H₂O (3:1:1) çözücü karışımında çözüldü. Üzerine 1,4×10⁻⁴ mol CuSO₄.5H₂O ve 3,5×10⁻⁴ mol sodyum askorbat eklendi. Tepkime geri soğutucu altında 55 °C de 4 saat karıştırıldı. Tepkime takibi CH₂Cl₂:MeOH (5:0,3) i.t.k. çözücü karışımı ile yapıldı. Tepkime bittikten sonra karışıma 10 mL su ve 10 mL derişik NH₃ çözeltisi eklendi. Karışım etilasetat (3×30 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Ayrılan organik faz, susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzöldü, düşük basınç altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi yardımıyla (CH₂Cl₂:MeOH, 100:0,5) saflaştırıldı. Kolondan alınan ve i.t.k yardımıyla birleştirilen saf fraksiyonlar düşük basınç altında döner

buharlaştırıcıda uçuruldu. Sırasıyla **B1A2**, **C1A2**, **D2A2**, **E2A2**, **B1A3**, **C1A3**, **D2A3**, **E2A3** bileşikleri saf olarak elde edildi.

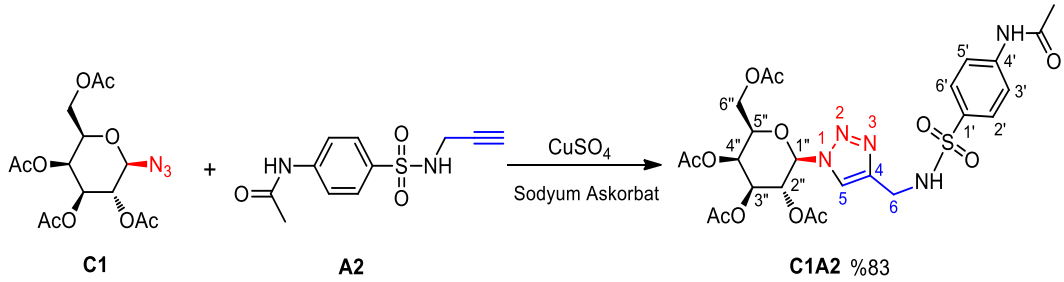
4.4.1. 4-([4'-Asetamidobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-asetil-β-D-glukopiranozil)-1H-1,2,3-triazol (**B1A2**) sentezi



Genel sentez yöntemi 4.4.'e göre 2,3,4,6-tetra-O-asetil-β-D-glukopiranozil azit (**B1**) ile 4-asetamido-N-(prop-2-inil)benzensülfonamit (**A2**) tepkimeye sokularak 4-([4'-asetamidobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-asetil-β-D-glukopiranozil)-1H-1,2,3-triazol (**B1A2**) bileşiği elde edildi. Beyaz renkli katı, verim %78; e.n. 128-131 °C, $[\alpha]_D^{21}$ -36,8 (c 0,25, CHCl₃). IR cm⁻¹ (KBr disk içinde) (**Şekil E 1.1.8.**); 3484 ve 3370 (-NH-), 3146 ve 3112 (-C=C-H triazol ve Aromatik C-H), 2958 (Alifatik C-H), 1756 (-C=O), 1594 ve 1530 (Aromatik, C=C), 1372 ve 1156 (-SO₂-), 1040 (C-O-C); ¹H NMR (**Şekil E 1.1.9-13**), ¹³C NMR (**Şekil E 1.1.14.**), NOESY (**Şekil E 1.1.15.-19.**), HMQC (**Şekil E 1.1.20.-24.**) spektrumlarından elde edilen veriler yorumlandı ve beklenen yapı (**B1A2**) doğrulandı. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) (**Şekil E 1.1.9.-13.**); δ = 8,31 (bs, 1H, CO-NH), 7,76 (s, 1H, triazol-CH, H-5), 7,70 (d, 2H, H-3' ve H-5', J= 8,8 Hz), 7,62 (d, 2H, H-2' ve H-6'), 5,84-5,82 (m, 1H, H-1''), 5,43-5,37 (m, 2H, H-2'' ve H-4''), 5,26-5,21 (m, 1H, H-3''), 4,66 (d, 1H, J_{6a,6b}=16,0 Hz, H-6a), 4,42 (d, 1H, H-6b), 4,29 (dd, 1H, J_{5'',6''a}=4,8 Hz, J_{6''a,6''b}=12,4 Hz, H-6''a), 4,17 (dd, 1H, J_{5'',6''b}=2,0 Hz, H-6''b), 4,02 (ddd, 1H, J_{4'',5''}= 10,3 Hz, H-5''), 2,18 (s, 3H, N-CO-CH₃), 2,07, 2,05, 2,00 ve 1,83 (s, 12H, asetil-CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (**Şekil E 1.1.14.**); δ = 170,7, 170,0, 169,3, 169,1, 169,0, (5×asetil-C=O), 143,3, 133,9, 128,6, 119,3 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5' ve C-6', 6×C-benzen), 142,4 (C-4, triazol-C=CH), 122,3 (C-5, triazol-CH=C), 85,7 (C-1''), 75,1 (C-5''),

72,6, 70,4 (C-2'' ve C-4''), 68,0 (C-3''), 61,6 (C-6''), 41,3 (C-6, CH₂-triazol), 24,5 (CH₃-CO-N), 20,7, 20,5, 20,2 (4×asetil-CH₃) ppm. LC-MS *m/z* (ESI) (Şekil E 1.1.25.): C₂₅H₃₁N₅O₁₂SK [M+K] için hesaplanan 664,1327, bulunan 664,4516.

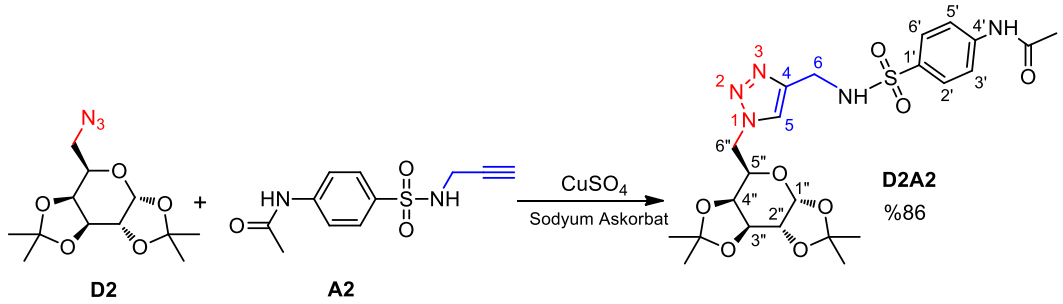
4.4.2. 4-([4'-Asetamidobenzensülfonil]amino)metil)-1-(2'',3'',4'',6'' tetra-O-asetil-β-D-galaktopiranozil)-1H-1,2,3-triazol (C1A2) sentezi



Genel sentez yöntemi 4.4.'e göre 2,3,4,6-tetra-O-asetil-β-D-galaktopiranozil azit (C1) ile 4-asetamido-N-(prop-2-inil)benzensülfonamit (A2) tepkimeye sokularak 4-([4'-asetamidobenzensülfonil]amino)metil)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-asetil-β-D-glukopiranozil)-1H-1,2,3-triazol (C1A2) bileşiği elde edildi. Beyaz katı, verim %83; e.n. 147-149 °C, $[\alpha]_D^{21}$ -25,6 (c 0,25, CHCl₃). IR cm⁻¹ (KBr disk içinde) (Şekil E 1.1. 26.); 3476 ve 3380 (-NH-), 3240 ve 3148 (-C=C-H triazol ve Aromatik C-H), 2942 (Alifatik C-H), 1758 (-C=O), 1632, 1598 ve 1504 (Aromatik, C=C), 1372 ve 1152 (-SO₂-), 1092 (C-O-C). ¹H NMR (Şekil E 1.1.27.-29.), ¹³C NMR (Şekil E 1.1.30.), NOESY (Şekil E 1.1.31.-34.), HSQC (Şekil E 1.1.35.-38.), HMBC (Şekil E 1.1.39.-43.) spektrumlarından elde edilen veriler yorumlandı ve beklenen yapı (C1A2) doğrulandı. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) (Şekil E 1.1.27-29); δ = 8,41 (bs, 1H, CO-NH), 7,90 (s, 1H, triazol-CH, H-5), 7,69 (d, 2H, H-3' ve H-5', *J* = 8,4 Hz), 7,60 (d, 2H, H-2' ve H-6'), 5,80 (d, 1H, *J*_{1'',2''} = 9,2 Hz, H-1''), 5,52-5,47 (m, 2H, H-2'' ve H-4''), 5,25 (dd, 1H, *J*_{3'',4''} = 3,2 Hz, H-3''), 4,51 (d, 1H, *J*_{6a,6b} = 16,0 Hz, CH_a-triazol, H-6a), 4,44 (d, 1H, CH_b-triazol, H-6b), 4,26 (t, *J*_{4'',5''} = 0,0 Hz, *J*_{5'',6''a} = *J*_{5'',6''b} = 6,4 Hz, H-5''), 4,16 (d, 2H, H-6''a ve H-6''b), 2,14 (s, 3H, asetil-CH₃), 2,21, 2,02, 1,97 ve 1,82 (s, 12H, 4×asetil-CH₃), 2,14 (s, 3H, N-CO-CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (Şekil E 1.1.30); δ = 170,5, 170,1, 169,8 ve 168,9 (4×asetil-C=O), 169,0 (N-C=O),

143,3, 133,9, 128,5, 119,1 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', 6×C-benzen), 142,4 (C-4, triazol-C=CH), 122,4 (C-5, triazol-CH=C), 86,2 (C-1''), 74,0 (C-5''), 70,6 (C-3''), 68,1 (C-2''), 66,9 (C-4''), 61,3 (C-6''), 41,2 (C-6, CH₂-triazol), 24,5 (CH₃-CO-N), 20,7, 20,5, 20,2 (4×asetil-CH₃) ppm. LC-MS m/z (ESI) (Şekil E 1.1.44): C₂₅H₃₁N₅O₁₂S [M] için hesaplanan 625,1690, bulunan 625,3660; C₂₅H₃₂N₅O₁₂S [M+H] için hesaplanan 626,1798, bulunan 626,4085.

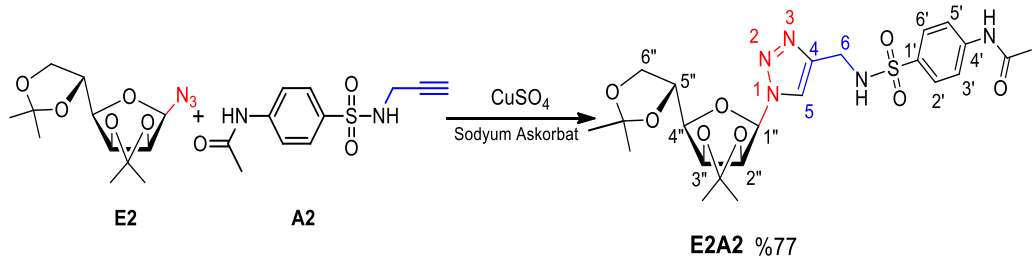
4.4.3. 4-([4'-Asetamidobenzensülfonil]amino}metil)-1-(6''-deoksi-1'',2'';3'',4''-di-O-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz-6''-il)-1H-1,2,3-triazol (D2A2) sentezi



Genel sentez yöntemi 4.4.'e göre 6-azido-6-deoksi-1,2;3,4-di-O-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (**D2**) ile 4-asetamido-N-(prop-2-inil)benzensülfonamid (**A2**) tepkimeye sokularak 4-([4'-asetamidobenzensülfonil]amino}metil)-1-(6''-deoksi-1'',2'';3'',4''-di-O-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz-6''-il)-1H-1,2,3-triazol (**D2A2**) bileşiği elde edildi. Beyaz katı, verim %86; e.n. 122-124 °C, $[\alpha]_D^{21}$ -49,6 (c 0,25, CHCl₃). IR cm⁻¹ (KBr disk içinde) (Şekil E 1.1.45); 3376 ve 3282 (-NH-), 3146 ve 3058 (-C=C-H triazol ve Aromatik C-H), 2990-2938 (Alifatik C-H), 1702 (-C=O), 1594 ve 1532 (Aromatik, C=C), 1380 ve 1158 (-SO₂-), 1068 (C-O-C). ¹H NMR (Şekil E 1.1.46-49), ¹³C NMR (Şekil E 1.1.50) spektrumlarından elde edilen veriler yorumlandı ve önerilen molekül yapısı (**D2A2**) doğrulandı. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) (Şekil E 1.1.46-49); δ = 8,54 (bs, 1H, CO-NH), 7,75 (s, 1H, triazol-CH, H-5), 7,73 (d, 2H, H-3' ve H-5', J = 8,8 Hz), 7,63 (d, 2H, H-2' ve H-6'), 5,49 (d, 1H, $J_{1'',2''}$ = 5,2 Hz, H-1''), 4,61 (dd, 1H, $J_{2'',3''}$ = 2,4 Hz, $J_{3'',4''}$ = 7,2 Hz, H-3''), 4,54 (dd,

1H, $J_{5'',6''a}= 4,0$ Hz, $J_{6''a,6''b}=14,0$ Hz, H-6''a), 4,43 (s, 2H, $J_{6a,6b}=0,0$ Hz, CH₂-triazol, H-6a ve H-6b), 4,29 (dd, 1H, H-2''), 4,41 (dd, 1H, $J_{5'',6''b}= 8,0$ Hz, H-6''b), 4,14 (d, 1H, H-4''), 4,12-4,07 (m, 1H, H-5''), 2,15 (s, 3H, asetil-CH₃), 2,10 (bs, 1H, NH-SO₂), 1,47, 1,34, 1,35, 1,25 (s, 12H, 4×izopropiliden-CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (Şekil E 1.1.50); $\delta = 168,9$ (C=O), 142,2, 134,4, 128,6, 119,2 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', 6×C-benzen), 142,5 (C-4, triazol-C=CH), 125,1 (C-5, triazol-C=CH), 109,9 ve 109,0 (2×C(CH₃)₂), 96,1 (C-1''), 71,0, 70,7, 70,3, 67,1 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''), 50,5 (C-6''), 41,3 (C-6, CH₂-triazol), 25,9, 24,8, 24,6, 24,3 (4×izopropiliden-CH₃ ve 1×asetil-CH₃) ppm. LC-MS m/z (ESI) (Şekil E 1.1.51): C₂₃H₃₂N₅O₈S [M+H] için hesaplanan 538,1972, bulunan 538,1986.

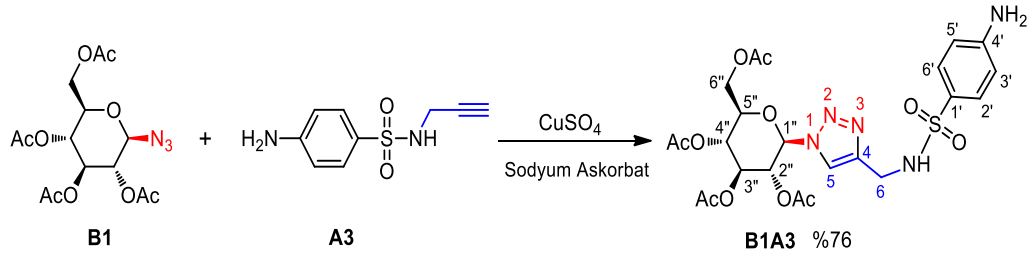
4.4.4. 4-([4'-Asetamidobenzensülfonil]amino)metil)-1-(2'',3'';5'',6''-di-O-izopropiliden-β-D-mannofuranozil)-1H-1,2,3-triazol (E2A2) sentezi



Genel sentez yöntemi 4.4.'e göre 2,3;5,6-di-O-izopropiliden-β-D-mannofuranozil azit (E2) ile 4-asetamido-N-(prop-2-inil)benzensülfonamit (A2) tepkimeye sokularak 4-([4'-asetamidobenzensülfonil]amino)metil)-1-(2'',3'';5'',6''-di-O-izopropiliden-β-D-mannofuranozil)-1H-1,2,3-triazol (E2A2) bileşiği elde edildi. Beyaz katı, verim %77, e.n. 120-122 °C, $[\alpha]_D^{21}$ 27,2 (c 0,25, CHCl₃). IR cm⁻¹ (KBr disk içinde) (Şekil E 1.1.52); 3450 ve 3366 (-NH-), 3186 ve 3112 (-C=C-H, triazol ve Aromatik C-H), 2998-2940 (Alifatik C-H), 1698 (-C=O), 1594 ve 1534 (Aromatik, C=C), 1374 ve 1158 (-SO₂-), 1070 (C-O-C). ¹H NMR (Şekil E 1.1.53-55), ¹³C NMR (Şekil E 1.1.56), NOESY (Şekil E 1.1.57-60), HMQC (Şekil E 1.1.61-65) spektrumlarından elde edilen veriler yorumlandı

ve beklenen yapı (**E2A2**) doğrulandı. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) (**Şekil E 1.1.53-55**); δ = 8,28 (bs, 1H, CO-NH), 7,95 (s, 1H, triazol-CH, H-5), 7,63 (d, 2H, H-3' ve H-5', J = 8,8 Hz), 7,56 (d, 2H, H-2' ve H-6'), 5,49 (d, 1H, $J_{1'',2''}$ = 3,6 Hz, H-1''), 4,93 (dd, 1H, $J_{3'',4''}$ = 7,6 Hz, H-3''), 4,87 (dd, 1H, $J_{2'',3''}$ = 5,6 Hz, H-2''), 4,53 (s, 2H, $J_{6a,6b}$ = 0,0 Hz, CH_2 -triazol, H-6a ve H-6b), 4,53-4,48 (m, 1H, H-5''), 4,54 (dd, 1H, $J_{5'',6''a}$ = 6,4 Hz, $J_{6''a,6''b}$ = 8,8 Hz, H-6''a), 4,05 (dd, 1H, $J_{5'',6''b}$ = 4,0 Hz, H-6''b), 3,76 (dd, 1H, $J_{3'',4''}$ = 7,6 Hz, $J_{4'',5''}$ = 3,6 Hz, H-4''), 2,15 (s, 3H, asetil- CH_3), 1,91 (bs, 1H, NH-SO_2), 1,55, 1,45, 1,39, 1,33 (s, 12H, 4×izopropiliden- CH_3) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) (**Şekil E 1.1.56**); δ = 169,0 (C=O), 142,3, 134,0, 128,1, 119,0 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', 6×C-benzen), 142,2 (C-4, triazol-C=CH), 124,5 (C-5, triazol-C=CH), 113,9 ve 109,5 ($2\times\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 88,8 (C-1''), 79,6 (C-3''), 79,3 (C-4''), 79,1 (C-2''), 72,6 (C-5''), 66,8 (C-6''), 41,5 (C-6, CH_2 -triazol), 27,0, 25,5, 25,1, 24,1 (4×izopropiliden- CH_3), 24,6 (asetil- CH_3) ppm. LC-MS m/z (ESI) (**Şekil E 1.1.66**): $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]$ için hesaplanan 538,1972, bulunan 538,0590.

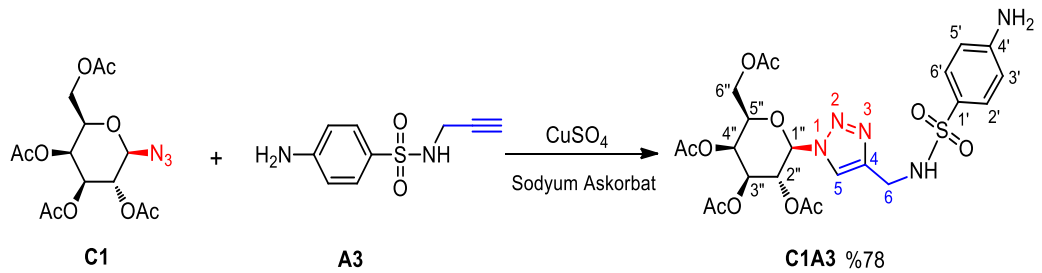
4.4.5. 4-([4'-Aminobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-asetil- β -D-glukopiranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (**B1A3**) sentezi



Genel sentez yöntemi 4.4.'e göre 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- β -D-glukopiranozil azit (**B1**) ile 4-amino-*N*-(prop-2-inil)benzensülfonamit (**A3**) tepkimeye sokularak 4-([4'-asetamidobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-*O*-asetil- β -D-glukopiranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (**B1A3**) bileşiği elde edildi. Beyaz renkli katı, verim %76; e.n. 68-70 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -28,8 (c 0,25, CHCl_3). IR cm^{-1} (KBr disk içinde) (**Şekil E 1.1.67**); 3484, 3378 (-NH- ve -NH₂), 3228 ve 3150 (-C=C-H, triazol, Aromatik C-H), 2994 (Alifatik C-H), 1756 (-

C=O), 1674, 1598 ve 1456 (Aromatik, C=C), 1378 ve 1152 (-SO₂-), 1040 (C-O-C); ¹H NMR (Şekil E 1.1.68-71), ¹³C NMR (Şekil E 1.1.72), NOESY (Şekil E 1.1.73-74), HSQC (Şekil E 1.1.75-76), HMBC (Şekil E 1.1.77-78), spektrumlarından elde edilen veriler yorumlandı ve bileşik **B1A3** ün yapısı doğrulandı. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) (Şekil E 1.1. 68-71); δ = 7,61 (s, 1H, triazol-CH, H-5), 7,58 (d, 2H, H-2' ve H-6', J= 8,4 Hz), 6,65 (d, 2H, H-3' ve H-5'), 5,81 (d, 1H, J_{1'',2''}=9,2 Hz, H-1''), 5,41-5,37 (m, 2H, H-2'' ve H-4''), 5,23 (dd, 1H, J_{2'',3''}= J_{3'',4''}=9,6 Hz, H-3''), 4,39 (d, 2H, J_{6a,6b}=8,0 Hz, H-6a ve H-6b), 4,28 (dd, 1H, J_{5'',6''a}=5,2 Hz, J_{6''a,6''b}=12,8 Hz, H-6''a), 4,14 (dd, 1H, J_{5'',6''b}=2,0 Hz, H-6''b), 3,99 (ddd, 1H, J_{4'',5''}= 10,1 Hz, H-5''), 2,06, 2,03, 2,00 ve 1,83 (s, 12H, asetil-CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (Şekil E 1.1.72); δ = 170,5, 169,8, 169,3, 168,9, (4×asetil-C=O), 151,0, 129,6, 127,4, (C-1', C-2', C-4', ve C-6', 4×C-benzen), 143,7 (C-4, triazol-C=CH), 122,1 (C-5, triazol-CH=C), 114,0 (C-3' ve C-5'), 85,6 (C-1''), 74,9 (C-5''), 72,6, 70,4 (C-2'' ve C-4''), 67,8 (C-3''), 61,7 (C-6''), 41,4 (C-6, CH₂-triazol), 20,7, 20,5, 20,1 (4×asetil-CH₃) ppm. LC-MS m/z (ESI) (Şekil E 1.1.79): C₂₃H₃₁N₅O₁₁S [M+2H] için hesaplanan 585,1741, bulunan 585,3712.

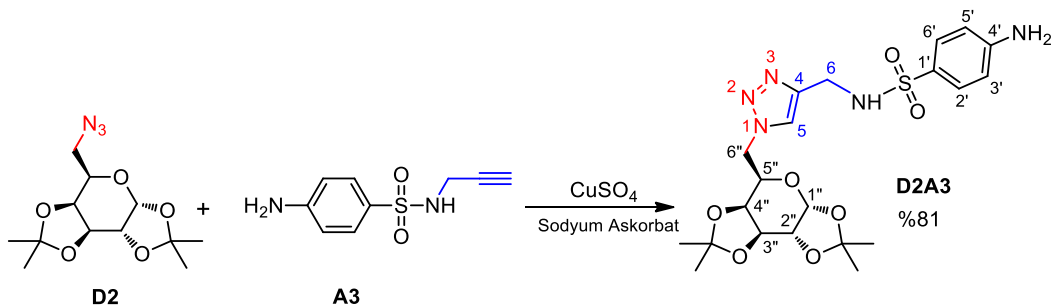
4.4.6. 4-([4'-Aminobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-asetil-β-D-galaktopiranozil)-1H-1,2,3-triazol (C1A3) sentezi



Genel sentez yöntemi 4.4.'e göre 2,3,4,6-tetra-O-asetil-β-D-galaktopiranozil azit (**C1**) ile 4-amino-N-(prop-2-inil)benzensülfonamit (**A3**) tepkimeye sokularak 4-([4'-asetamidobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',4'',6''-tetra-O-asetil-β-D-glukopiranozil)-1H-1,2,3-triazol (**C1A3**) bileşiği elde edildi. Beyaz katı, verim %78; e.n. 124-126 °C, [α]_D²¹-38,4 (c 0,25, CHCl₃).

IR cm⁻¹ (KBr disk içinde) (**Şekil E 1.1. 80**); 3474, 3382 (-NH- ve -NH₂), 3252 ve 3148 (-C=C-H, triazol, Aromatik C-H), 2978 (Alifatik C-H), 1754 (-C=O), 1598 ve 1436 (Aromatik, C=C), 1372 ve 1152 (-SO₂-), 1092 (C-O-C). ¹H NMR (**Şekil E 1.1.81-83**), ¹³C NMR (**Şekil E 1.1.84**), NOESY (**Şekil E 1.1. 85-86**), HSQC (**Şekil E 1.1.87-88**), spektrumlarından elde edilen veriler yorumlandı ve molekül yapısı (**C1A3**) doğrulandı. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) (**Şekil E 1.1.81-83**); δ = 7,86 (s, 1H, triazol-CH, H-5), 7,56 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz, H-2' ve H-6'), 6,61 (d, 2H, H-3' ve H-5'), 5,79 (d, 1H, *J*_{1'',2''}= 9,2 Hz, H-1''), 5,54-5,49 (m, 2H, H-2'' ve H-4''), 5,24 (dd, 1H, *J*_{2'',3''}= 10,2 Hz, *J*_{3'',4''}= 3,2 Hz, H-3''), 4,44 (s, 2H, CH_a-triazol, H-6a ve CH_b-triazol, H-6b), 4,29 (bs, 1H, NH), 4,24-4,21 (m, H-5''), 4,18-4,16 (m, 2H, H-6''a ve H-6''b), 2,23, 2,03, 1,98 ve 1,84 (s, 12H, 4×asetil-CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (**Şekil E 1.1.84**); δ = 170,4, 170,1, 169,8 ve 168,9 (4×asetil-C=O), 150,8 (C-1', benzen), 127,3 (C-4' benzen), 129,6 (C-2', C-6', benzen), 144,0 (C-4, triazol-C=CH), 122,3 (C-5, triazol-CH=C), 113,9 (C-3', C-5'-benzen), 86,2 (C-1''), 74,0 (C-5''), 70,7 (C-3''), 67,9 (C-2''), 66,8 (C-4''), 61,2 (C-6''), 41,2 (C-6, CH₂-triazol), 20,7, 20,6, 20,5, 20,2 (4×asetil-CH₃) ppm. LC-MS m/z (ESI) (**Şekil E 1.1.89**): C₂₅H₃₀N₅O₁₁S [M+2H] için hesaplanan 585,1741, bulunan 585,3714.

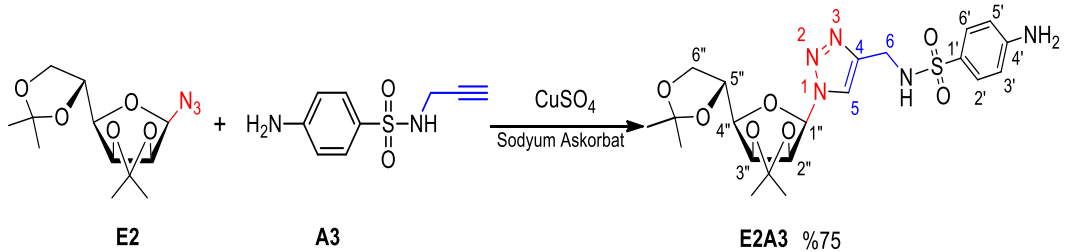
4.4.7. 4-([4'-Aminobenzensülfonil]amino}metil)-1-(6''-deoksi-1'',2'';3'',4''-di-O-izopropiliden-α-D-galaktopiranoz-6''-il)-1H-1,2,3-triazol (D2A3) sentezi



Genel sentez yöntemi 4.4.'e göre 6-azido-6-deoksi-1,2;3,4-di-O-izopropiliden-α-D-galaktopiranoz (**D2**) ile 4-amino-N-(prop-2-inil) benzensülfonamit (**A3**) tepkimeye sokularak 4-([4'-

asetamidobenzensülfonil]amino}metil)-1-(6''-deoksi-1'',2'',3'',4''-di-O-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz-6''-il)-1H-1,2,3-triazol (**D2A3**) bileşiği elde edildi. Beyaz katı, verim %81; e.n. 107-108 °C, $[\alpha]_D^{21}$ -62,4 (c 0,25, CHCl₃). IR cm⁻¹ (KBr disk içinde) (**Şekil E 1.1.90**); 3466, 3374 (-NH- ve -NH₂), 3238 ve 3148 (-C=C-H, triazol, Aromatik C-H), 2990 ve 2936 (Alifatik C-H), 1634, 1598 ve 1460 (Aromatik, C=C), 1386 ve 1152 (-SO₂-), 1068 (C-O-C). ¹H NMR (**Şekil E 1.1.91-93**), ¹³C NMR (**Şekil E 1.1.94**), NOESY (**Şekil E 1.1.95-98**), HMQC (**Şekil E 1.1. 99-101**) spektrumlar yorumlandı ve molekül yapısı (**D2A3**) doğrulandı. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) (**Şekil E 1.1.91-93**); δ = 7,70 (s, 1H, triazol-CH, H-5), 7,60 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H-2' ve H-6'), 6,61 (d, 2H, H-3' ve H-5'), 5,48 (d, 1H, *J*_{1'',2''} = 5,2 Hz, H-1''), 4,61 (dd, 1H, *J*_{2'',3''} = 2,4 Hz, *J*_{3'',4''} = 7,6 Hz, H-3''), 4,53 (dd, 1H, *J*_{5'',6''a} = 4,4 Hz, *J*_{6''a,6''b} = 14,0 Hz, H-6''a), 4,43-4,41 (m, 3H, CH₂-triazol, H-6a, H-6b ve H-6''b), 4,29 (dd, 1H, H-2''), 4,22 (bs, 1H, NH), 4,16-4,10 (m, 2H, H-4'' ve H-5''), 1,47, 1,37, 1,34, 1,26 (s, 12H, 4×izopropiliden-CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (**Şekil E 1.1.94**); δ = 150,7, 130,0, 127,4, 113,9 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', 6×C-benzen), 142,6 (C-4, triazol-C=CH), 124,9 (C-5, triazol-C=CH), 109,8 ve 109,0 (2×C(CH₃)₂), 96,1 (C-1''), 70,9, 70,7, 70,3, 67,1 (C-2'', C-3'', C-4'', C-5''), 50,3 (C-6''), 41,5 (C-6, CH₂-triazol), 25,9, 24,9, 24,4 (4×izopropiliden-CH₃) ppm. LC-MS m/z (ESI) (**Şekil E 1.1.102**): C₂₃H₃₀N₅O₇S [M+H] için hesaplanan 496,1866, bulunan 496,1823.

4.4.8. 4-([4'-Aminobenzensülfonil]amino}metil)-1-(2'',3'',5'',6''-di-O-izopropiliden- β -D-mannofuranozil)-1H-1,2,3-triazol (**E2A3**) sentezi



Genel sentez yöntemi 4.4.'e göre 2,3,5,6-di-O-izopropiliden- β -D-mannofuranozil azit (**E2**) ile 4-amino-N-(prop-2-inil)benzensülfonamit (**A3**) tepkimeye sokularak 4-([4'-asetamidobenzensülfonil]amino}metil)-1-

(2'',3'';5'',6''-di-*O*-izopropiliden- β -D-mannofuranozil)-1*H*-1,2,3-triazol (**E2A3**) bileşiği elde edildi. Beyaz katı, verim %75; e.n.127-129 °C, $[\alpha]_D^{21}$ 25,6 (c 0,25, CHCl₃). IR cm⁻¹ (KBr disk içinde) (**Şekil E 1.1.103**); 3468, 3376 (-NH- ve -NH₂), 3244 ve 3142 (-C=C-H, triazol, Aromatik C-H), 2988 ve 2940 (Alifatik C-H), 1634, 1598 ve 1460 (Aromatik, C=C), 1382 ve 1152 (-SO₂-), 1070 (C-O-C). ¹H NMR (**Şekil E 1.1.104-106**), ¹³C NMR (**Şekil E 1.1.107**), NOESY (**Şekil E 1.1.108-110**), HSQC (**Şekil E 1.1.111-112**) spektrumlar yorumlandı ve molekül yapısı (**E2A3**) doğrulandı. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) (**Şekil E 1.1.104-106**); δ = 7,89 (s, 1H, triazol-CH, H-5), 7,51 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz', H-2' ve H-6'), 6,55 (d, 2H, H-3' ve H-5), 6,04 (d, 1H, *J*_{1'',2''}= 3,6 Hz, H-1''), 4,91 (dd, 1H, *J*_{3'',4''}= 3,6 Hz, H-3''), 4,82 (dd, 1H, *J*_{2'',3''}= 5,8 Hz, H-2''), 4,51-4,46 (m, 3H, CH₂-triazol H-6a, H-6b ve H-5''), 4,27 (bs, 1H, NH), 4,12 (dd, 1H, *J*_{5'',6''a}= 6,0 Hz, *J*_{6''a,6''b}=8,8 Hz, H-6''a), 4,04 (dd, 1H, *J*_{5'',6''b}= 4,0 Hz, H-6''b), 3,74 (dd, 1H, *J*_{4'',5''}= 7,6 Hz, H-4''), 1,53, 1,44, 1,37, 1,30 (s, 12H, 4×izopropiliden-CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (**Şekil E 1.1.107**); δ = 150,8, 134,0, 128,1, 113,8 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', 6×C-benzen), 142,7 (C-4, triazol-C=CH), 124,4 (C-5, triazol-C=CH), 113,8 ve 109,5 (2×C(CH₃)₂), 88,8 (C-1''), 79,6 (C-3''), 79,3 (C-4''), 79,2 (C-2''), 72,6 (C-5''), 66,8 (C-6''), 41,4 (C-6, CH₂-triazol), 27,0, 25,5, 25,1, 24,1 (4×izopropiliden-CH₃) ppm. LC-MS m/z (ESI) (**Şekil E 1.1.113**): C₂₃H₃₂N₅O₈SK [M+H+K] için hesaplanan 577,1609, bulunan 577,2151.

5.BULGULAR

Hedeflenen sülfonamit triazol bileşiklerinin sentezi için ticari olarak satılan *N*-asetilbenzen sülfonil klorür bileşiği literatüre uygun olarak derişik amonyak ile tepkiye sokularak *N*-asetilbenzen sülfonamit (**A1**) bileşiği %73 verimle elde edildi. Elde edilen **A1** bileşiği klik tepkimesi için proparjil bromür ile tepkimeye sokularak 4-Asetamido-*N*-(prop-2-inil)benzensülfonamit (**A2**) bileşiği elde edildi. Sonra asetil koruma grubu çıkarılarak tepkimelerde kullanılacak olan diğer bileşik, 4-Amino-*N*-(prop-2-inil)benzensülfonamit (**A3**) %92 verimle elde edildi. Bakır katalizli halkalanma tepkimesi için alkin türevi bileşikler sentezinin ardından monosakkarit türevi azit bileşikler sentezlenmeye başlandı.

2,3,4,6-Tetra-*O*-asetil- α -D-glukopiranozil bromür (**B**) ve 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- α -D-galaktopiranozil bromür (**C**) bileşikler NaN_3 ile $\text{S}_{\text{N}}2$ yerdeğıştirme tepkimelerine sokularak sırasıyla 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- β -D-glukopiranozil azit (**B1**) ve 2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- β -D-galaktopiranozil azit bileşikler elde edildi.

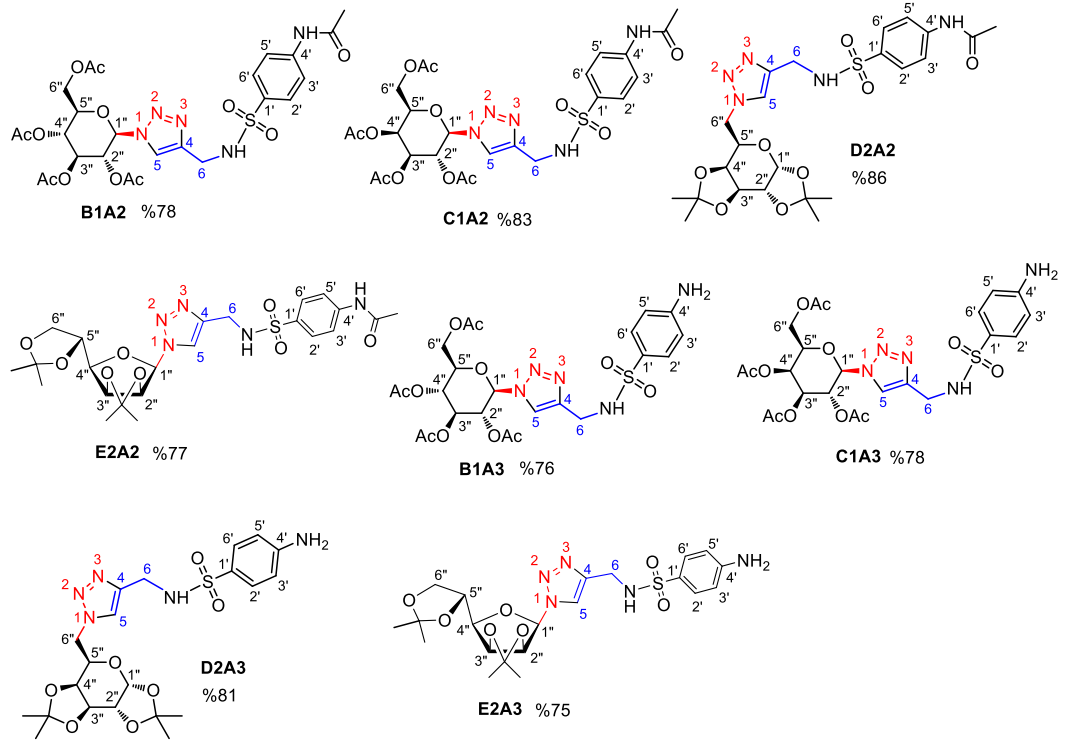
6-Azido-6-*deoksi*-1,2;3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (**D2**) bileşğinin sentezi için önce kuru D-galaktoz asit katalizörlüğünde aseton ile 1,2;3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (**D**) bileşğine dönüştürüldü, sonra serbest 6-OH grubu tosil klorürle tepkimeye sokularak 6-*O*-tosil-1,2;3,4-di-*O*-izopropiliden- α -D-galaktopiranoz (**D1**) bileşiği elde edildi. Tosil bileşiği NaN_3 ile yerdeğıştirme tepkimesi yapılarak 3 basamakta **D2** bileşiği elde edildi.

D-Mannoz türevi olan 2,3;5,6-di-*O*-izopropiliden- β -D-mannofuranozil azit (**E2**) bileşğinin sentezi için galaktoz türevinde olduğı gibi önce asetonla koruma tepkimesi yapıldı. Elde edilen 2,3;5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-mannofuranoz (**E**) bileşiği, sonra tıyonil klorür ile tepkimeye sokularak 2,3;5,6-di-*O*-izopropiliden- α -D-mannofuranozil klorür bileşiği elde edildi. Bu bileşik NaN_3 ile tepkimeye sokularak **E2** elde edildi.

Başlangıç maddesi olarak kullanılan ve yukarıda verilen tüm bileşikler literatürde bulunduğı için kapsamlı yapı tayinleri yapılmamış, sadece erime noktası ve FTIR spektrumları alınmıştır. Özellikle monosakkarit türevi azit

bileşiklerinin FTIR spektrumlarında (Şekil E 1.1.4, 5, 6 ve 7) -N₃ grubuna ait 2100 cm⁻¹ civarında keskin pik gözlemlendi.

Proparjil türevi sülfonamidler (A2 ve A3) ile 4 adet monosakkarit türevi azit bileşiği ayrı ayrı kullanılarak, THF:t-BuOH:H₂O (3:1:1) çözücü karışımı içinde CuSO₄·5H₂O ve sodyum askorbat kullanılarak 55 °C de Bakır Katalizli Alkin Azit Siklokatılma (CuAAC) tepkimesi yapılarak yerseçimli olarak Şekil 5.1 de verilen bileşikler elde edildi. Yapılan tepkimede diğer ürün de itk da gözlemlenebilecek kadar az olmasına rağmen yapı tayinlerinde problem çıkarmaması için silika jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Şekil 5.1 de verilen 8 adet bileşik literatürde bulunmayan yeni bileşiklerdir.



Şekil 5.1. Bakır katalizli alkin azit siklokatılma (CuAAC) tepkimesiyle elde edilen yeni *N*-asetil sülfonamid- ve sülfonamid- türevi monosakkarit 1,2,3-triazoller

Bu bileşiklere ait bazı deneysel veriler **Tablo 1** ve **2** de verilmiştir. Deneysel kısım bölümünde sentezi gerçekleştirilmiş tüm bileşiklerin yapı tayinlerde önemli

olan optik çevirme açıları ve kütle spektrumları da verilmiştir. **Tablo 1** verilen bilgiler incelendiğinde bileşiklerin FTIR spektrumlarından elde edilen bilgilerden 1,2,3-triazol halkasının ve yapıda bulunan 2 adet -NH- ve -SO₂- grubuna ait pikler belirlendi.

Tablo 1. N-Asetil sülfonamit türevi monosakkarit 1,2,3-triazollerin bazı analiz sonuçları

Bileşik No	FTIR spektrumlarından (cm ⁻¹)						% Verim	E.N. (°C)
	2×NH	-C=C-H triazol ve Aromatik C-H	C=O	Aromatik, C=C	-SO ₂ -	C-O-C		
B1A2	3484, 3370	3146 ve 3112	1756	1594 ve 1530	1372 ve 1156	1040	78	128-131
C1A2	3476, 3380	3240 ve 3148	1758	1598 ve 1504	1372 ve 1152	1092	83	147-149
D2A2	3376, 3282	3146 ve 3058	1702	1594 ve 1532	1380 ve 1158	1068	86	122-124
E2A2	3450, 3366	3186 ve 3112	1698	1594 ve 1534	1374 ve 1158	1070	77	120-122

Tablo 2 de ise sülfonamit bileşiğinin NH-asetil grubundaki asetil grubu yerine NH₂ grubu olan 1,2,3-triazol monosakkarit bileşiklerinin verileri bulunmaktadır. Bu bilgilerden -NH-, -NH₂, -SO₂-, C=O ve C=C gruplarının piklerine ulaşıldı.

Ancak bu bilgiler tam bir yapı tayini için yeterli olmadığından NMR ve kütle spektrumları da kullanılarak, proje önerisinde verilen bileşiklerin yapı tayinleri gerçekleştirildi.

1,2,3-Triazol köprülü monosakkarit sülfonamitlerin yapı tayini için ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları alınmıştır. Bu spektrumlar ekler kısmında verilmiştir. Bu spektrumlardan elde edilen veriler **Tablo 3-6** da detaylı olarak verilmiştir. Tablolardaki bazı verileri tam olarak doğrulamak için iki boyutlu

NOESY, HMQC ve HSQC spektrumları da alınmıştır. Bu spektrumlar da, ekler bölümünde her bileşik için ayrı ayrı verilmiştir.

Tablo 2. Sülfonamit türevi monosakkarit 1,2,3-triazollerin bazı analiz sonuçları

Bileşik no	FTIR spektrumlarından (cm ⁻¹)						%Verim	E.N. (°C)
	NH, NH ₂	-C=C-H triazol ve Aromatik C-H	C=O	Aromatik, -C=C-	-SO ₂ -	C-O-C		
B1A3	3484, 3378	3228 ve 3150	1756	1674, 1598 ve 1456	1378 ve 1152	1040	76	68-70
C1A3	3474, 3382	3252 ve 3148	1754	1634, 1598 ve 1436	1372 ve 1152	1092	78	124-126
D2A3	3466, 3374	3238 ve 3148	-	1634, 1598 ve 1460	1386 ve 1152	1068	81	107-108
E2A3	3468, 3376	3244 ve 3142	-	1634, 1598 ve 1460	1382 ve 1152	1070	75	127-129

Monosakkarit türevi azitler (**B1**, **C1**, **D2** ve **A2**) ve 4-asetamido-*N*-(prop-2-inil)benzensülfonamitin (**A2**) klik tepkimesinden oluşan 1,4-disüstitüe-[1,2,3]-triazol bileşiklerin **Tablo 3** te verilen H-nmr spektrumlarından elde edilen veriler incelendiğinde, triazol grubuna ait CH ve triazol grubuna bağlı metilen (-CH₂-) ait pikler tepkimenin olduğunu göstermektedir. **B1A2**, **C1A2**, **D2A2**, **E2A2** ye ait bileşiklerde H-5 protonu 7,76 ila 7,95 ppm de singlet pik triazol-CH na ait pikini göstermektedir. Anomerik merkezde azit grubu içeren glukopiranoz (**B1A2**) ve galaktopiranoz (**C1A2**) bileşiklerinde triazol grubuna bağlı metilen (-CH₂-) ait pikleri, AB sitemi şeklinde 4,66 ve 5,51 ppm de dublet (H-6a) ve 4,42 ve 4,44 ppm de dublet (H-6b) olarak 16 Hz lik bir yarımla gözlendi. 6-Azido-galaktopiranoz türevi (**D2A2**) ve anomerik mannofuranoz grubu (**E2A2**) içeren diğer iki bileşikte ise metilen pikleri singlet olarak gözlendi (**Tablo 3**). Ayrıca triazol-CH grubu ve metilen protonları arasındaki beklenen etkileşimler NOESY spektrumlarında gözlendi (**Şekil 5.2**).

Monosakkarit iskeletindeki H-1" ve H-2" arasındaki yarıma sabitlerinden anomerik merkezin α - mı yoksa β - konfigürasyonunda olduğunu bulunmasında kullanılır. $J_{1'',2''}$ yarıması 2-6 Hz arasında ise halkadaki H-1" ve H-2" *cis*- konumunda, 6-10 Hz arasında ise *trans*- konumunda olduğunu gösterir. Dihedral açıdan kaynaklanan bu yarıma sabiti farkı **Tablo 3** teki verilerle kıyaslandığında, **C1A2**, **D2A2**, **E2A2** bileşiklerinin $J_{1'',2''}$ değerleri sırasıyla 9,2, 5,2 ve 3,6 Hz olması, anomerik merkez konfigürasyonlarının β -, α - ve α - olduğunu gösterir. Glukopiranoz türevi **B1A2** bileşiğinde ise, H-1" ve H-2" multiyet çıktığından yarıma sabiti değerleri belirlenememesine rağmen **Tablo 5** te aynı monosakkarit azitten yapılan **B1A3** bileşiğinin $J_{1'',2''}$ değerinin 9,2 Hz olması anomerik merkezin β - konfigürasyonunda olduğunu gösterir. Bileşiklerdeki monosakkarit gruplarının diğer proton pikleri de **Tablo 3** te verilmiştir.

B1A2, **C1A2**, **D2A2**, **E2A2** bileşiklerinin *N*-asetil benzensülfonil amit grubuna ait pikleri CO-NH- grubuna ait asidik NH piki 8,28 ila 8,54 ppm arasında geniş singlet olarak gözlemlendi. SO₂-NH- pikleri ise **B1A2**, **C1A2** bileşiklerinde gözlenmezken, **D2A2**, **E2A2** bileşiklerinde sırasıyla 2,10 ve 1,91 ppm de geniş singlet olarak gözlemlendi. Benzen halkasının protonları ise 7,73 ila 7,53 ppm arasında yaklaşık 8,8 Hz lik yarıma sabitine sahip 2 şer protonluk dubletler olarak gözlemlendi.

Tablo 3. *N*-Asetil sülfonamit türevi monosakkarit 1,2,3-triazollerin (**B1A2**, **C1A2**, **D2A2**, **E2A2**) CDCl₃ içindeki ¹H NMR (400 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri ve yarıлма sabitleri ($J_{H,H}$; Hz)

Bileşik no	CO-NH-	H-5	H-3' ve H-5'	$J_{2',3'} \approx J_{5',6'}$	H-2' ve H-6'	H-1''	$J_{1'',2''}$	H-2''	$J_{2'',3''}$	H-3''	$J_{3'',4''}$	H-4''	$J_{4'',5''}$	H-5''	$J_{5'',6''a}$	$J_{5'',6''b}$	H-6''a	$J_{6''a,6''b}$	H-6''b	H-6a	$J_{6a,6b}$	H-6b	N-CO-CH ₃	-NH-SO ₂	Asetil-ya da isopropiliden CH ₃
B1A2	8,31 bs	7,76 s	7,70 d	8,8	7,62 d	5,84-5,82 M	-	5,43-5,37 m	-	5,26-5,21 m	-	5,43-5,37 m	-	4,02 ddd	4,8	2,0	4,29 dd	12,4	4,17 dd	4,66 d	16,0	4,42 d	2,18 s	-	2,07 s, 2,05 s, 2,00 s, 1,83 s
C1A2	8,41 bs	7,90 s	7,69 d	8,4	7,60 d	5,80 D	9,2	5,52-5,47 m	-	5,25 dd	3,2	5,52-5,47 m	0,0	4,26 t	6,4	6,4	4,16 d	0,0	4,16 d	4,51 d	16,0	4,44 d	2,14 s	-	2,21 s, 2,02 s, 1,97 s, 1,82 s
D2A2	8,54 bs	7,75 s	7,73 d	8,8	7,63 d	5,49 D	5,2	4,29 d	2,4	4,61 dd	7,2	4,14 d	0,0	4,12-4,07 m	4,0	8,0	4,54 s	14,0	4,41 dd	4,43 s	-	4,43 s	2,15 s	2,10 bs	1,47 s, 1,34 s, 1,35 s, 1,25 s
E2A2	8,28 bs	7,95 s	7,63 d	8,8	7,56 d	5,49 D	3,6	4,87 dd	5,6	4,93 dd	7,6	3,76 dd	3,6	4,53-4,48 m	6,4	4,0	4,54 dd	8,8	4,05 dd	4,53 s	-	4,53 s	2,15 s	1,91 bs	1,55 s, 1,45 s, 1,39 s, 1,33 s

Tablo 4. *N*-Asetil sülfonamit türevi monosakkarit 1,2,3-triazollerin (**B1A2**, **C1A2**, **D2A2**, **E2A2**) CDCl₃ içindeki ¹³C NMR (100 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri (¹³C NMR ve 2D-NMR spektrumlarından)

Bileşik no	Asetil-C=O	C-1', C-2', C-3', C-4', C-5' ve C-6'-Benzen	C-4, triazol-C=CH	C-5, triazol-CH=C	2×C(CH ₃) ₂	C-1''	C-2''	C-3''	C-4''	C-5''	C-6''	C-6, CH ₂ -triazol	CH ₃ -CO-N	4×asetil-CH ₃ ya da izopropiliden-CH ₃
B1A2	170,7, 170,0, 169,3, 169,1, 169,0	143,3, 133,9, 128,6, 119,3	142,4	122,3	-	85,7	70,4	68,0	72,6	75,1	61,6	41,3	24,5	20,7, 20,5, 20,2
C1A2	170,5, 170,1, 169,8, 169,0, 168,9	143,3, 133,9, 128,5, 119,1	142,4	122,4	-	86,2	68,1	70,6	66,9	74,0	61,3	41,2	24,5	20,7, 20,5, 20,2
D2A2	168,9	142,2, 134,4, 128,6, 119,2	142,5	125,1	109,9 ve 109,0	96,1		71,0, 70,7, 70,3, 67,1			50,5	41,3		25,9, 24,8, 24,6, 24,3
E2A2	169,0	142,3, 134,0, 128,1, 119,0	142,2	124,5	113,9 ve 109,5	88,8	79,1	79,6	79,3	72,6	66,8	41,5	24,6	27,0, 25,5, 25,1, 24,1

B1A2, C1A2, D2A2, E2A2 bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumlarından elde edilen bilgiler **Tablo 4** te verilmiştir. Buradan elde edilen veriler HMQC ve HSQC spektrumlarındaki H-C ilişkileri kullanılarak eşleştirildi ve **Tablo 4** teki bilgilere ulaşıldı.

B1A2, C1A2 bileşiklerinde monosakkarit ve sülfonamit gruplarında asetil grupları içerdiğinden ^{13}C -NMR da C=O grubu yaklaşık 170 ppm de ve CH_3 grupları ise 20 ppm civarında birden fazla pik gözlemlendi. **D2A2, E2A2** bileşiklerinde sadece sülfonamit grubuna ait bir asetil grubu içerdiğinden 169 ppm civarında bir C=O piki gözlemlendi. Ayrıca bu bileşiklerde aseton türevi koruyucu izopropiliden grupları bulunduğundan 20 ppm civarında CH_3 pikleri görülmektedir(**Tablo 4**).

Sülfonamit grubuna ait benzen halkasının karbon atomları ise 119 ve 143 ppm arasında görüldü. Bize tepkimenin olduğunu gösteren triazol halkası ve bu halkaya bağlı metilen grubudur. Bileşiklerdeki (**B1A2, C1A2, D2A2, E2A2**) 1,2,3-triazol köprüsündeki C-4 karbon atomu ($-\underline{\text{C}}=\text{CH}$) piki 142 ppm civarında ve C-5 ($-\underline{\text{CH}}=\text{C}$) ise 122-125 ppm arasında çıkmıştır(**Tablo 4**). Triazol halkasına bağlı metilen grubu ise 41-42 ppm arasında gözlemlendi. **Tablo 4** teki monosakkaritlere ait veriler kıyaslandığında **D2A2** bileşiğinin (**Şekil 5.1.**) C-6" sı 50,5 ppm de çıkarak yukarı alanda çıkmıştır. Bu durum triazol halkasının C-6" dan bağlı olmasının sonucudur. Azot atomunun ortaklanmamış elektronları bu karbon atomu üzerindeki elektron yoğunluğunu artırdığından daha yüksek frekansta rezonansa gelmesine neden olmuştur.

İlk sentezlediğimiz bileşik olan **C1A2** nin yapısını çok daha kolay tanımlayabilmek için ayrıca HMBC spektrumu (**Şekil E 1.1.39-43**) da alınmıştır. Bu spektrumdaki 4,5 ppm civarındaki 2 protonluk dublet AB sistemi piklerinin 41,2, 122,4 ve 142,4 ppm deki karbon atomlarıyla etkileşimleri ve 7,90 ppm deki 1 protonun 142,4 ppm deki karbon atomuyla etkileşimi bize triazol halkası ve bu halkaya bağlı metilen ($-\text{CH}_2-$) grupları hakkında bilgi verdi. 4,5 ppm civarındaki dubletlerin ve 41,2 deki karbonun triazol halkasına bağlı metilen protonu ve karbonu olduğunu, 122,4 teki triazol C-5 ve 142,4 ppm deki triazol C-4 atomu olduğunu, 7,90 ppm deki 1 protonluk singletin ise triazol halkasındaki bir protona ait olduğunu göstermiştir. Triazol halkası aromatik bir halka olduğundan NMR spektrumlarında aromatik bölgede pik vermektedir.

Şekil 5.2. de gösterilen NOESY etkileşimleri yardımıyla da sentezlenen bileşiklerdeki protonların konumları büyük oranda doğrulanmıştır.

Monosakkarit türevi azitler ve 4-amino-*N*-(prop-2-inil)benzensülfonamitin (**A3**) klik tepkimesinden oluşan 1,4-disüstitüe-[1,2,3]-triazol bileşiklerinin (**B1A3**, **C1A3**, **D2A3**, **E2A3**), **B1A2**, **C1A2**, **D2A2**, **E2A2** bileşiklerinden tek farkı moleküllerdeki sülfonamit grubundaki asetil grubunun bulunmamasıdır. Bu yapıyı elde etmek için **A3** bileşiği **A2** bileşiğinin derişik HCl ortamında hidrolizinden elde edildi. Daha sonra **A3** ve monosakkarit türevi azitlerle (**B1**, **C1**, **D2** ve **A2**) klik tepkimesi gerçekleştirildi. Glukopiranoz (**B1A3**), galaktopiranoz (**C1A3** ve **D2A3**) ve mannofuranoz (**E2A3**) türevi olan bu bileşiklerin ¹H- ve ¹³C- NMR spektrumlarından elde edilen veriler **Tablo 5** ve **6** da gösterilmiştir.

B1A2, **C1A2**, **D2A2**, **E2A2** bileşiklerinde olduğu gibi triazol halkasındaki proton 7,61-7,89 ppm arasında değışen değerlerde singlet olarak gözlenirken, buna bağı metilen protonları ise; **B1A3** için 4,39 ppm de 8,0 Hz lik iki protonluk dublet, **C1A3** için 4,44 ppm de iki protonluk singlet, **D2A3** için 4,43-4,41 ppm de multiplet (H-6''b ile birlikte) ve **E2A3** için 4,51-4,46 ppm de multiplet (H-5'' ile birlikte) gözlendi(**Tablo 5**). Multipletlerdeki protonların NOESY, HMQC ya da HSQC ilişkilerinden yararlanılarak doğrulandı.

4-Aminobenzenesülfonamit bileşiğinin -NH₂ protonlarına ait pikler hiçbir bileşikte gözlenmezken -SO₂-NH- grubuna ait geniş singlet NH pikleri ise sadece **B1A3** bileşiğinde gözlenmedi(**Tablo 5**). -NH-, -NH₂, -OH, -COOH gibi hareketli protonları içeren yapılarda, bu piklerin gözlenmemesi durumuyla bazen karşılaşılabılır. Bileşiklerdeki aromatik benzen protonları H-2' ve H-6' 7,51-7,60 ppm arasında yaklaşık 8,4 Hz lik dubletler şeklinde gözlenirken, -NH₂ grubuna komşu H-3' ve H-5' 6,55-6,65 ppm de dublet olarak görüldü(**Tablo 5**). Bu protonların yukarı alana kaymasının sebebi, NH₂ grubunun halkayı elektronca zenginleştirmesi sonucunda bu protonların rezonansa gelmesi için daha yüksek enerji gereksinimidir.

B1A3, **C1A3**, **D2A3**, **E2A3** bileşiklerinin ¹³C-NMR spektrumlarından elde edilen bilgilerde (**Tablo 6**) ise; **B1A2**, **C1A2**, **D2A2**, **E2A2** bileşiklerinde olduğu gibi 142-144 ppm arasında C-4 ve 122-125 ppm arasında ise C-5 karbon atomları ve triazol halkasına bağı metilen karbonu ise yaklaşık 41 ppm de gözlendi. Bileşiklerdeki benzen karbonları 120-151 ppm arasında gözlenirken, -NH₂ grubuna *ortho*-konumundaki C-3' ve C-5' benzen karbon atomları üzerindeki elektron yoğunluğunu rezonansla artırdığından bu piklerin

yukarı alana kaydığı gözlemlendi. -NH₂ karbonunun bağlı olan C-4' ise elektronegatiflikten dolayı elektron yoğunluğunu azalttığından aşağı alana (150 ppm lere) kaydığı da yine spektrumlardan elde edilen bilgiler arasındadır(**Tablo 6**). Ayrıca, **B1A3** ve **C1A3** bileşiklerinde 4 er adet asetil grubu iğerdiğinden karbonil grubuna ait pikler 168-170 ppm lerde görölürken **D2A3** ve **E2A3** bileşiklerinde asetil grubu iğermediğinden bu pikler görölmedi, ancak bu bileşikler izopropiliden koruyucu grup iğerdiğinden metil pikleri 24-27 ppm lerde gözlemlendi. Monosakkarit halkasına ait ¹H ve ¹³C nmr pikleri de **Tablo 5** ve **6** verilmiştir. Proton ve karbon atomlarını doğru belirlemek i}in 2D-NOESY, HMQC ve HSQC NMR spektrumlarından da yararlanıldı. H-H atomları arasında gözlenen NOESY etkileşimleri **şekil 5.2.** de moleküllerin üzerinde gösterilmiştir. 1,5-disübstitüe ürün elde edilmiş olsaydı triazol halkasının metilen grubu ile şeker moleküllerindeki H-1'' ya da H-2'' arasında NOESY etkileşimlerini gözlememiz mümün olabilirdi.

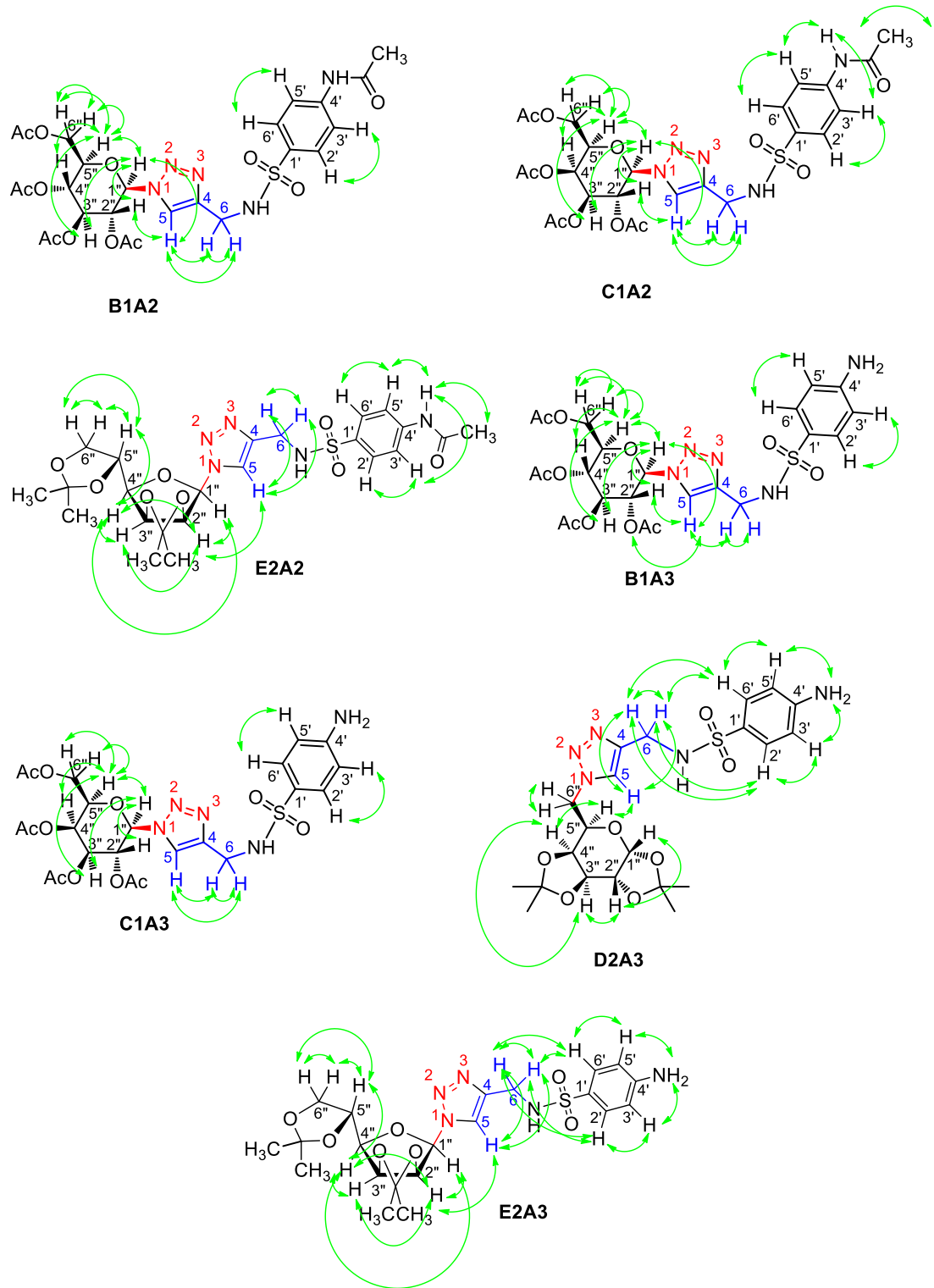
Sentezi yapılan 8 adet literatürde bulunmayan yeni 1,2,3-triazol köprülü monosakkarit sülfonamit bileşiklerinin (**B1A2**, **C1A2**, **D2A2**, **E2A2**, **B1A3**, **C1A3**, **D2A3**, **E2A3**) LC-MS (ESI) spektrumları alınarak molekül ağırlıkları doğrulanmıştır. Molekül ağırlıkları deneysel kısımda ve kütle spektrumları ise **Ekler** bölümünde verilmiştir. İyonlaşma yöntemi olarak ESI kullanılmasının diğer yöntemlere göre daha yumuşak koşullarda ger}ekleşmesinden dolayı, sadece molekül ağırlığının belirlendiği durumlarda moleküler piki gözlemlemek çoğunlukla mümkündür.

Tablo 5. Sülfonamit türevi monosakkarit 1,2,3-triazollerin (**B1A3**, **C1A3**, **D2A3**, **E2A3**) CDCl₃ içindeki ¹H NMR (400 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri ve yarımlama sabitleri ($J_{H,H}$; Hz)

Bileşik no	H-5	H-2' ve H-6'	$J_{2,3}=J_{5,6'}$	H-3' ve H-5'	H-1''	$J_{1'',2''}$	H-2''	$J_{2'',3''}$	H-3''	$J_{3'',4''}$	H-4''	$J_{4'',5''}$	H-5''	$J_{5'',6''a}$	$J_{5'',6''b}$	H-6''a	$J_{6''a,6''b}$	H-6''b	H-6a	$J_{6a,6b}$	H-6b	-NH-SO ₂ -	Asetil-ya da isopropiliden CH ₃
B1A3	7,61 s	7,58 d	8,4	6,65 d	5,81 D	9,2	5,41-5,37 m	9,6	5,23 dd	9,6	5,41-5,37 m	10,1	3,99 ddd	5,2	2,0	4,28	12,8	4,14 dd	4,39 d	8,0	4,39 d	-	2,06 s, 2,03 s, 2,00 s, 1,83 s
C1A3	7,86 s	7,56 d	8,4	6,61 d	5,79 D	9,2	5,54-5,49 m	3,2	5,24 dd	10,2	5,54-5,49 m	-	4,24-4,21 m	-	-	4,18-4,16 m	-	4,18-4,16 m	4,44 s	-	4,44 s	4,29 bs	2,23 s, 2,03 s, 1,98 s, 1,84 s
D2A3	7,70 s	7,60 d	8,8	6,61 d	5,48 D	5,2	4,29 d	2,4	4,61 dd	7,6	4,16-4,10 m	-	4,16-4,10 m	4,4	-	4,53 dd	14,0	4,43-4,41 m	4,43-4,41 m	-	4,43-4,41 m	4,22 bs	1,47 s, 1,37 s, 1,34 s, 1,26 s
E2A3	7,89 s	7,51 d	8,4	6,55 d	6,04 D	3,6	4,82 dd	5,8	4,91 dd	3,6	3,74 dd	7,6	4,51-4,46 m	6,0	4,0	4,12 dd	8,8	4,04 dd	4,51-4,46 m	-	4,51-4,46 m	4,27 bs	1,53 s, 1,44 s, 1,37 s, 1,30 s

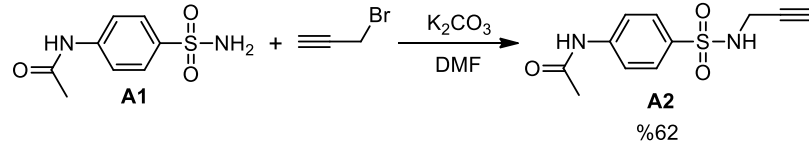
Tablo 6. Sülfonamit türevi monosakkarit 1,2,3-triazollerin (**B1A3**, **C1A3**, **D2A3**, **E2A3**) CDCl₃ içindeki ¹³C NMR (100 MHz) kimyasal kayma (δ) değerleri (¹³C NMR ve 2D-NMR spektrumlarından)

Bileşik no	Asetil-C=O	C-1', C-2', C-3', C-4', C-5' ve C-6'-Benzen	C-4, triazol-C=CH	C-5, triazol-CH=C	2×C(CH ₃) ₂	C-1''	C-2''	C-3''	C-4''	C-5''	C-6''	C-6, CH ₂ -triazol	4×asetil-CH ₃ ya da izopropiliden- CH ₃
B1A3	170,5, 169,8, 169,3, 168,9	151,0, 129,6, 127,4, 114,0 (C-3' ve C-5')	142,2	124,5	-	85,6	70,4	67,8	72,6	74,9	61,7	41,4	20,7, 20,5, 20,1
C1A3	170,4, 170,1, 169,8, 168,9	150,8, 129,6, 127,4, 113,9 (C-3' ve C-5')	144,0	122,3	-	86,2	67,9	70,7	66,8	74,0	61,2	41,2	20,7, 20,6, 20,5, 20,2
D2A3	-	150,7, 130,0, 127,4, 113,9 (C-3' ve C-5')	142,6	124,9	109,8 ve 109,0	96,1		70,0, 70,7, 70,3, 67,1			50,3	41,5	25,9, 24,9, 24,4
E2A3	-	150,8, 134,0, 128,1, 113,8 (C-3' ve C-5')	142,7	124,4	113,8 ve 109,5	88,8	79,2	79,6	79,3	72,6	66,8	41,4	27,0, 25,5, 25,1, 24,1

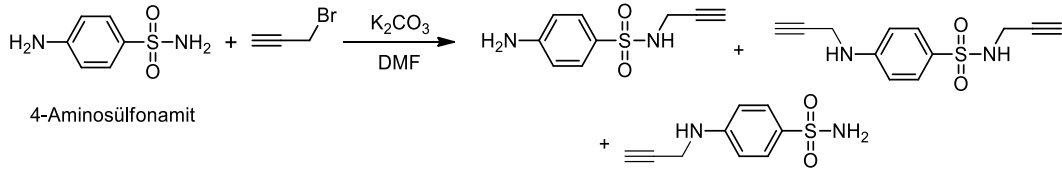
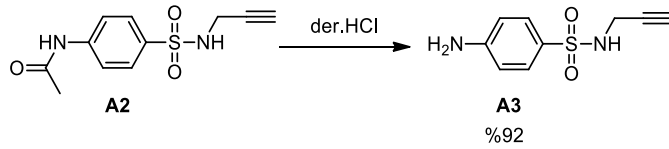


Şekil 5.2. *N*-Asetil sülfonamit- (**B1A2**, **C1A2**, **E2A2**) ve 4-aminosülfonamit- (**B1A3**, **C1A3**, **E2A3**) türevi monosakkarit 1,2,3-triazollerin, NOESY spektrumlarında gözlenen etkileşimler

6.SONUÇ-YORUM

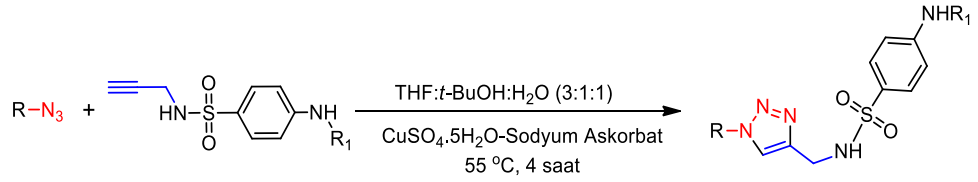


Bu sentez yolunda bileşik **A1**'in propargil türevini elde etmek amacıyla, DMF ortamında K_2CO_3 varlığında **A1**'in propargil bromür ile tepkimesinden **A2** elde edildi. Bu bileşiğin de hidroliziyle 4-Amino-*N*-(prop-2-inil)benzensülfonamit (**A3**) elde edildi. 4-aminosülfonamit üzerinden yapılacak tepkimelerde en az üç farklı ürün oluşabilecek ve bu hem ayrışmayı zorlaştırıp hem de verimi düşürecekti. Bu sebeple alkin türevi sülfonamit, 4-asetamidobenzenesülfonilamin bileşiği kullanılarak sentezlendi. Asetil grubu asidik ortamda hidrolizlenerek oldukça yüksek verimle **A3** elde edildi.



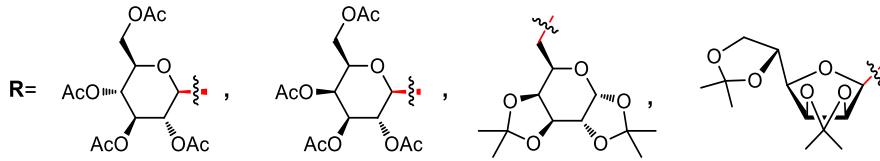
Hedeflenen triazol köprülü sülfonamit monosakkaritlerin sentezi için, literatürde bilinen monosakkaritlerin azit türevleri uygun başlangıç maddeleri kullanılarak sentezlendi. Monosakkaritlerden mono-azit türevlerini elde etmek için asetil ve aseton kullanılarak koruyucu grup takılması yapıldı. Bu monosakkaritlerden iki tanesi anomerik azit grubu içeren glukopiranoz (**B1**) ve galaktopiranoz (**C1**) türevi bileşikler iken, bir tanesi 6-*deoksi*-galaktopiranoz (**D2**) türevi azit ve sonuncusu ise anomerik azit türevi mannofuranos (**E2**) türevleri idi. 4 farklı azit türevi kullanılarak bakır katalizli alkin azit siklokatalıma (CuAAC) (klik tepkimesi) gerçekleştirildi. Klik tepkimelerinde tepkime ortamına Cu(I) tuzları eklenerek yapılmak yerine ortama $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ve NaAskorbat eklenerek Cu(I)'in ortamda

oluşturulmasıyla gerçekleştirildi. Tepkimede literatürde bol miktarda örneği bulunan THF:*t*-BuOH:H₂O (3:1:1) çözücü karışımı kullanıldı ve oldukça iyi sonuçlar alındı. Tepkime ilk denemelerinde oda sıcaklığında denendi, ancak 3 gün geçmesine rağmen i.t.k de hala başlangıç maddeleri olduğunu gözleyince sıcaklığı arttırılarak, en etkili sıcaklığın 55 °C olduğu bulundu. Bu sıcaklıktan daha yüksek sıcaklıklarda diğer yer izomeri olan 1,5-katılma ürünündeki artışın daha fazla olduğunu i.t.k. de gözlemlendi ve optimum tepkime süresi 4 saat olarak bulundu. NMR ve diğer analiz işlemlerinde safsızlık oluşturmaması için yan ürün 1,5-yerizomerleri, silika jel kolon kromatografisi kullanarak ayrıldı. Sırasıyla **B1A2**, **C1A2**, **D2A2**, **E2A2**, **B1A3**, **C1A3**, **D2A3**, **E2A3** bileşikler saf olarak elde edildi.



R=**B1** ve R₁=**Ac** ise **B1A2** (%78),
R=**C1** ve R₁=**Ac** ise **C1A2** (%83),
R=**D2** ve R₁=**Ac** ise **D2A2** (%86),
R=**E2** ve R₁=**Ac** ise **E2A2** (%77);
R=**B1** ve R₁=**H** ise **B1A3** (%76),
R=**C1** ve R₁=**H** ise **C1A3** (%78),
R=**D2** ve R₁=**H** ise **D2A3** (%81),
R=**E2** ve R₁=**H** ise **E2A3** (%75)

R₁ = Ac, H



Bu 8 adet yeni triazol bileşiğinin yapı tayinleri FTIR, ¹H ve ¹³C NMR, NOESY, HSQC, HMQC ve HMBC, LC-MS gibi modern spektroskopik yöntemler kullanılarak belirlendi.

1,2,3-Triazol halkası içeren, 8 adet yeni bileşikteki sülfonamit grubunun antibakteriyel özellikleri ve monosakkaritlerin metabolizmadaki önemi ve toksisitesinin olmaması göz önünde bulundurulduğunda bu bileşiklerin biyolojik aktivite gösterme potansiyellerinin oldukça yüksek olması beklenir.

KAYNAKLAR

1. Özalp DEA. *Farmakoloji (Genişletilmiş 3.baskı.)*. **2002**, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul,
2. Wainwright M and Kristiansen JE. On the 75th anniversary of Prontosil. *Dyes and Pigments*. **2011**, 88, 3, 231-234.
3. Hansch C, Sammes PG and Taylor JB. *Comprehensive Medicinal Chemistry: The Rational Design, Mechanistic Study & Therapeutic Application of Chemical Compounds* **1990**, Pergamon Pres., Oxford, UK, , 9780080370613, 255.
4. Pres N, Chavez Vm, Ticona E, Calderon M, Apolinario Is, Culotta A, Arevalo J and Rh G. Clinical Infectious Diseases. *Natasha Press, Society of America, USA*. **2001**, 32, 808.
5. Tamura Y, Watanabe F, Nakatani T, Yasui K, Fuji M, Komurasaki T, Tsuzuki H, Maekawa R, Yoshioka T and Kawada K. Highly selective and orally active inhibitors of type IV collagenase (MMP-9 and MMP-2): N-sulfonylamino acid derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1998**, 41, 4, 640-649.
6. Isik S, Kockar F, Aydin M, Arslan O, Guler OO, Innocenti A, Scozzafava A and Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors: inhibition of the β -class enzyme from the yeast *Saccharomyces cerevisiae* with sulfonamides and sulfamates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2009**, 17, 3, 1158-1163.
7. Gawin R, De Clercq E, Naesens L and Koszytkowska-Stawińska M. Synthesis and antiviral evaluation of acyclic azanucleosides developed from sulfanilamide as a lead structure. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2008**, 16, 18, 8379-8389.
8. Bouissane L, El Kazzouli S, Léonce S, Pfeiffer B, Rakib E, Khouili M and Guillaumet G. Synthesis and biological evaluation of N-(7-indazolyl) benzenesulfonamide derivatives as potent cell cycle inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2006**, 14, 4, 1078-1088.
9. Weber A, Casini A, Heine A, Kuhn D, Supuran CT, Scozzafava A and Klebe G. Unexpected nanomolar inhibition of carbonic anhydrase by COX-2-selective celecoxib: new pharmacological opportunities due to related binding site recognition. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2004**, 47, 3, 550-557.
10. Song C-Z, Zhou C-H and Yuan Y. Advance in sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors. *Chinese New Drugs Journal*. **2007**, 16, 18, 1438-1443.
11. Supuran CT. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature reviews Drug discovery*. **2008**, 7, 2, 168-181.

12. Dauban P and Dodd RH. Synthesis of cyclic sulfonamides via intramolecular copper-catalyzed reaction of unsaturated iminoiodinanes. *Organic Letters*. **2000**, 2, 15, 2327-2329.
13. Zhou C, Gan L, Zhang Y, Zhang F, Wang G, Jin L and Geng R. Review on supermolecules as chemical drugs. *Science in China Series B: Chemistry*. **2009**, 52, 4, 415-458.
14. Zhou C, Zhang F, Gan L, Zhang Y and Geng R. Research in supramolecular chemical drugs. *Science in China Series B: Chemistry*. **2009**, 39, 208-252.
15. Noss MB, Christ GJ and Melman A. Sildenafil: a new oral therapy for erectile dysfunction. *Drugs Today*. **1999**, 35, 3, 211.
16. Brock G. Sildenafil citrate (Viagra®). *Drugs Today*. **2000**, 36, 125-134.
17. Adkins JC and Faulds D. Amprenavir. *Drugs*. **1998**, 55, 6, 837-842.
18. Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, Carter JS, Collins PW, Docter S, Graneto MJ, Lee LF, Malecha JW and Miyashiro JM. Synthesis and biological evaluation of the 1, 5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1 H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *Journal of Medicinal Chemistry*. **1997**, 40, 9, 1347-1365.
19. Greenfield RA and Bronze MS. Prevention and treatment of bacterial diseases caused by bacterial bioterrorism threat agents. *Drug discovery today*. **2003**, 8, 19, 881-888.
20. Hadjoudis E, Rontoyianni A, Ambroziak K, Dziembowska T and Mavridis IM. Photochromism and thermochromism of solid trans-N, N'-bis-(salicylidene)-1, 2-cyclohexanediamines and trans-N, N'-bis-(2-hydroxy-naphylidene)-1, 2-cyclohexanediamine. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. **2004**, 162, 2, 521-530.
21. Dismukes WE. Antifungal therapy: lessons learned over the past 27 years. *Clinical Infectious Diseases*. **2006**, 42, 9, 1289-1296.
22. Goossens H. European status of resistance in nosocomial infections. *Chemotherapy*. **2005**, 51, 4, 177-181.
23. Györgydeák Z and Thiem J. Synthesis and transformation of glycosyl azides. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. **2006**, 60, 103-182.
24. Bräse S, Gil C, Knepper K and Zimmermann V. Organic azides: an exploding diversity of a unique class of compounds. *Angewandte Chemie International Edition*. **2005**, 44, 33, 5188-5240.

25. Hein JE and Fokin VV. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper (I) acetylides. *Chemical Society Reviews*. **2010**, 39, 4, 1302-1315.
26. Hanessian S. *Preparative carbohydrate chemistry*. **1997**, CRC Press, 0824798023, 3-21.
27. Györgydeák Z, Szilágyi L and Paulsen H. Synthesis, structure and reactions of glycosyl azides. *Journal of Carbohydrate Chemistry*. **1993**, 12, 2, 139-163.
28. Masuda M and Shimizu T. Synthesis of Novel α,ω -Type 1-Glucosamide and 1-Galactosamide Bolaamphiphiles. *Journal of Carbohydrate Chemistry*. **1998**, 17, 3, 405-416.
29. Doboszewski B. Easy synthesis of 1-allyl-1-deoxy- β - and α -D-lyxofuranoses. *Journal of carbohydrate chemistry*. **2002**, 21, 1-2, 79-88.
30. Beckmann HS and Wittmann V. *Azides in carbohydrate chemistry*. **2010**, Brase S and BK (Editör), John Wiley & Sons: Chichester, UK, 978-0-470-51998-1, 469-490.
31. Reitz AB, Tuman RW, Marchione CS, Jordan Jr AD, Bowden CR and Maryanoff BE. Carbohydrate biguanides as potential hypoglycemic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. **1989**, 32, 9, 2110-2116.
32. Ay K and Halay E. The Newest Member of the Family of Chloralose: Synthesis of β -Ribochloralose and Some Derivatives. *Journal of Chemistry*. **2013**, 2013,
33. Katz E and Willner I. Integrated nanoparticle–biomolecule hybrid systems: synthesis, properties, and applications. *Angewandte Chemie International Edition*. **2004**, 43, 45, 6042-6108.
34. Kratz F, Abu Ajaj K and Warnecke A. Anticancer carrier-linked prodrugs in clinical trials. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. **2007**, 16, 7, 1037-1058.
35. Link AJ and Tirrell DA. Cell Surface Labeling of Escherichia coli via Copper (I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition. *Journal of the American Chemical Society*. **2003**, 125, 37, 11164-11165.
36. Seo TS, Li Z, Ruparel H and Ju J. Click chemistry to construct fluorescent oligonucleotides for DNA sequencing. *The Journal of Organic Chemistry*. **2003**, 68, 2, 609-612.
37. Wang Q, Chan TR, Hilgraf R, Fokin VV, Sharpless KB and Finn M. Bioconjugation by copper (I)-catalyzed azide-alkyne [3+ 2] cycloaddition. *Journal of the American Chemical Society*. **2003**, 125, 11, 3192-3193.

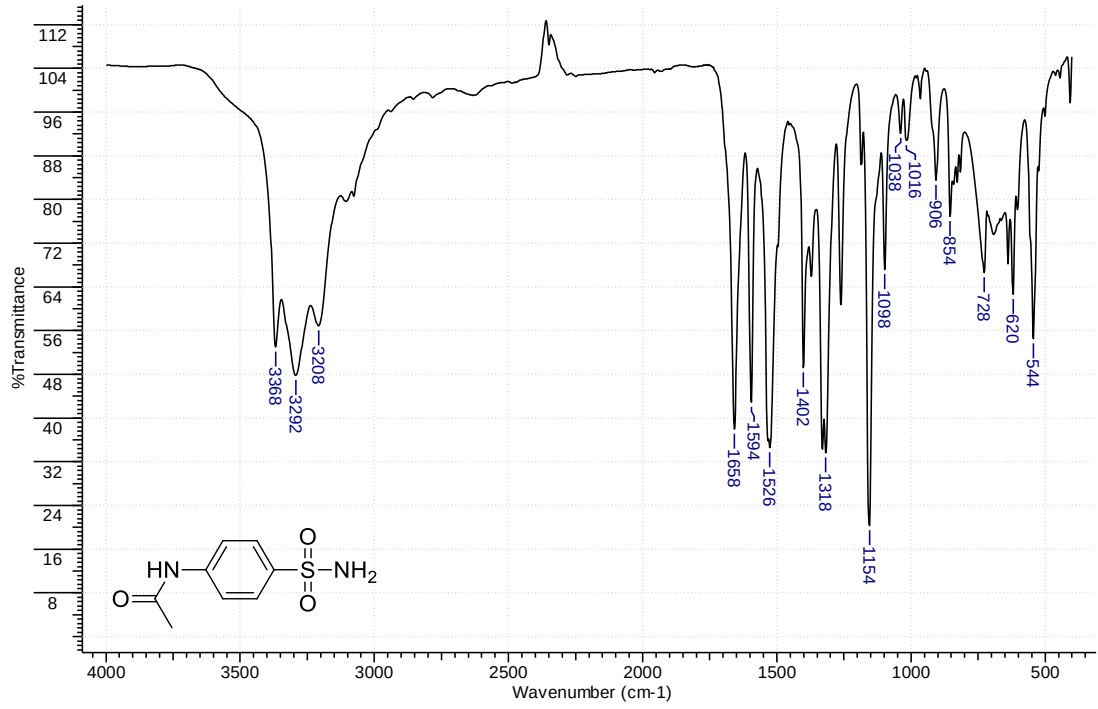
38. Bohacek RS, Mcmartin C and Guida WC. The art and practice of structure-based drug design: A molecular modeling perspective. *Medicinal research reviews*. **1996**, 16, 1, 3-50.
39. Agalave SG, Maujan SR and Pore VS. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. *Chemistry, an Asian journal*. **2011**, 6, 10, 2696-2718.
40. Carvalho I, Andrade P, Campo VL, Guedes PM, Sesti-Costa R, Silva JS, Schenkman S, Dedola S, Hill L and Rejzek M. 'Click chemistry' synthesis of a library of 1,2,3-triazole-substituted galactose derivatives and their evaluation against *Trypanosoma cruzi* and its cell surface trans-sialidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2010**, 18, 7, 2412-2427.
41. Ferreira SB, Sodero AC, Cardoso MF, Lima ES, Kaiser CR, Silva Jr FP and Ferreira VF. Synthesis, biological activity, and molecular modeling studies of 1 H-1, 2, 3-triazole derivatives of carbohydrates as α -glucosidases inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2010**, 53, 6, 2364-2375.
42. Soltis MJ, Yeh HJ, Cole KA, Whittaker N, Wersto RP and Kohn EC. Identification and characterization of human metabolites of CAI [5-amino-1-1 (4'-chlorobenzoyl-3,5-dichlorobenzyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide]. *Drug metabolism and disposition*. **1996**, 24, 7, 799-806.
43. Kharb R, Sharma PC and Yar MS. Pharmacological significance of triazole scaffold. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. **2011**, 26, 1, 1-21.
44. Moses JE and Moorhouse AD. The growing applications of click chemistry. *Chemical Society Reviews*. **2007**, 36, 8, 1249-1262.
45. Brik A, Muldoon J, Lin YC, Elder JH, Goodsell DS, Olson AJ, Fokin VV, Sharpless KB and Wong CH. Rapid Diversity-Oriented Synthesis in Microtiter Plates for In Situ Screening of HIV Protease Inhibitors. *ChemBioChem*. **2003**, 4, 11, 1246-1248.
46. Kolb HC and Sharpless KB. The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug discovery today*. **2003**, 8, 24, 1128-1137.
47. Hein CD, Liu X-M and Wang D. Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. *Pharmaceutical research*. **2008**, 25, 10, 2216-2230.
48. Huisgen R. 1,3-dipolar cycloadditions. Past and future. *Angewandte Chemie International Edition in English*. **1963**, 2, 10, 565-598.
49. Kushwaha D, Dwivedi P, K Kuanar S and K Tiwari V. Click reaction in carbohydrate chemistry: recent developments and future perspective. *Current Organic Synthesis*. **2013**, 10, 1, 90-135.

50. Kolb HC, Finn M and Sharpless KB. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition*. **2001**, 40, 11, 2004-2021.
51. Meanwell NA. Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2011**, 54, 8, 2529-2591.
52. Thornber C. Isosterism and molecular modification in drug design. *Chemical Society Reviews*. **1979**, 8, 4, 563-580.
53. Tron GC, Pirali T, Billington RA, Canonico PL, Sorba G and Genazzani AA. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes. *Medicinal research reviews*. **2008**, 28, 2, 278-308.
54. Lahann J. *Click chemistry for biotechnology and materials science*. **2009**, Wiley Online Library, Singapore, 9780470699706,
55. Wang X-L, Wan K and Zhou C-H. Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1, 2, 3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2010**, 45, 10, 4631-4639.
56. Pingaew R, Prachayasittikul S, Ruchirawat S and Prachayasittikul V. Synthesis and cytotoxicity of novel 4-(4-(substituted)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-phenethylbenzenesulfonamides. *Medicinal Chemistry Research*. **2014**, 23, 4, 1768-1780.
57. Wilkinson BL, Bornaghi LF, Houston TA, Innocenti A, Vullo D, Supuran CT and Poulsen S-A. Carbonic anhydrase inhibitors: inhibition of isozymes I, II, and IX with triazole-linked O-glycosides of benzene sulfonamides. *Journal of Medicinal Chemistry*. **2007**, 50, 7, 1651-1657.
58. Wilkinson BL, Bornaghi LF, Houston TA, Innocenti A, Supuran CT and Poulsen S-A. A novel class of carbonic anhydrase inhibitors: glycoconjugate benzene sulfonamides prepared by "click-tailing". *Journal of Medicinal Chemistry*. **2006**, 49, 22, 6539-6548.
59. Pala N, Micheletto L, Sechi M, Aggarwal M, Carta F, McKenna R and Supuran CT. Carbonic Anhydrase Inhibition with Benzenesulfonamides and Tetrafluorobenzenesulfonamides Obtained via Click Chemistry. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. **2014**, 5, 8, 927-930.
60. Kaur J, Bhardwaj A, Sharma SK and Wuest F. 1,4-Diaryl-substituted triazoles as cyclooxygenase-2 inhibitors: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2013**, 21, 14, 4288-4295.

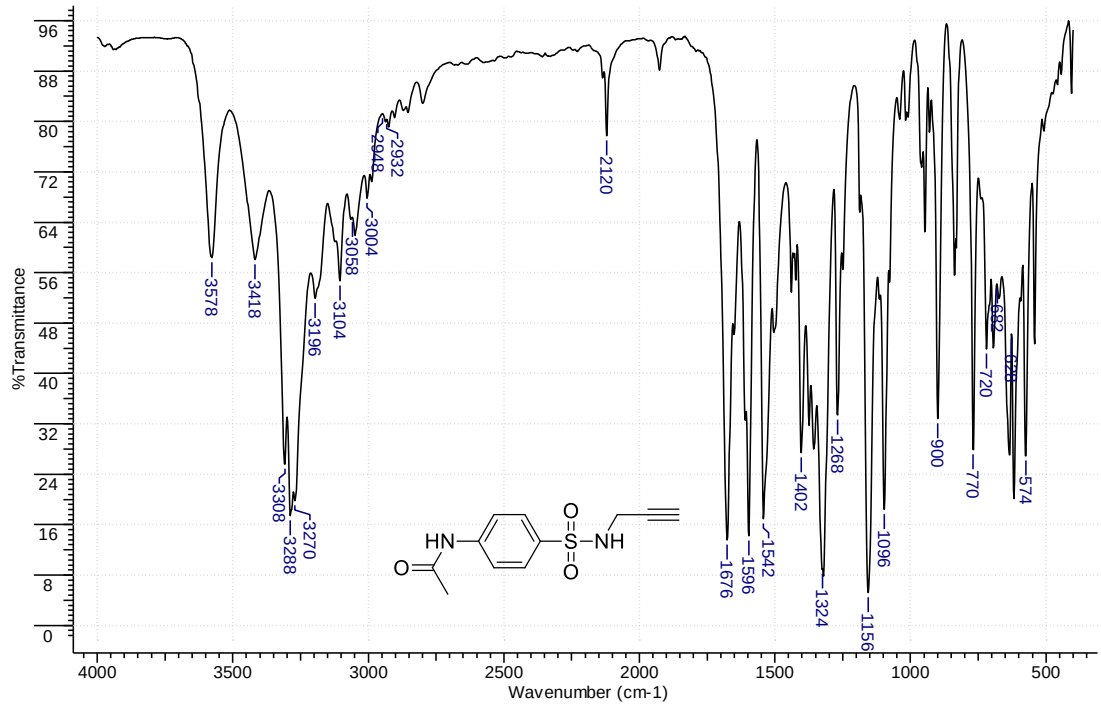
61. Wilkinson B.L., Innocenti, A., Vullo D., Supuran C.T., Poulsen S.A., Inhibition of Carbonic Anhydrases with Glycosyltriazole Benzene Sulfonamides, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, 51, 1945–1953
62. Carroux J.C., Rankin M.G., Moeker J., Bornaghi F.L., Katneni K., Morizzi J., Charman S.A., Vullo D., Supuran T. C., Poulsen S. A. A Prodrug Approach Toward Cancer-Related Carbonic Anhydrase Inhibition, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 56, 23, 9623–9634
63. Wilkinson L.B., Bornaghi L.F., Wright A.D., Houston A.T., Poulsen S.A., Anti-mycobacterial activity of a bis-sulfonamide, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2007**, 17, 1355–1357
64. Wilkinson BL, Bornaghi LF, Houston TA, Poulsen S-A. Synthetic utility of glycosyl triazoles in carbohydrate chemistry, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8115–8125
65. Odlo K., Hoydahl A.E., Hansen T.V., One-pot synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from terminal acetylenes and in situ generated azides, *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 2097–2099
66. Wilkinson BL, Bornaghi LF, Houston TA, Innocenti A, Vullo D, Supuran CT and Poulsen S-A, Inhibition of membrane-associated carbonic anhydrase isozymes IX, XII and XIV with a library of glycoconjugate benzenesulfonamides, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2007**, 17, 987–992
67. Adrian J, Font H, Diserens J-M, Sanchez-Baeza F and Marco M-P. Generation of broad specificity antibodies for sulfonamide antibiotics and development of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the analysis of milk samples. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **2009**, 57, 2, 385-394.
68. Berthold HJ, Franke S, Thiem J and Schotten T. Ex post glycoconjugation of phthalocyanines. *Journal of Organic Chemistry*. **2010**, 75, 11, 3859-3862.
69. Behrens C, Garibay PW and Zundel M. *Modified proteins*. **2006**, WO2006035057 A1, PCT/EP2005/054901,
70. De Belder AN. Cyclic Acetals of The Aldoses and Aldosides Highlights of the Literature Since 1964, and A Supplement to the Tables. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. **1977**, 34, 179-241.
72. Miner PL, Wagner TR and Norris P. Cu (I)-catalyzed formation of D-mannofuranosyl 1,4-disubstituted 1,2,3-triazolecarbohybrids. *Heterocycles*. **2005**, 65, 5, 1035-1049.

EKLER

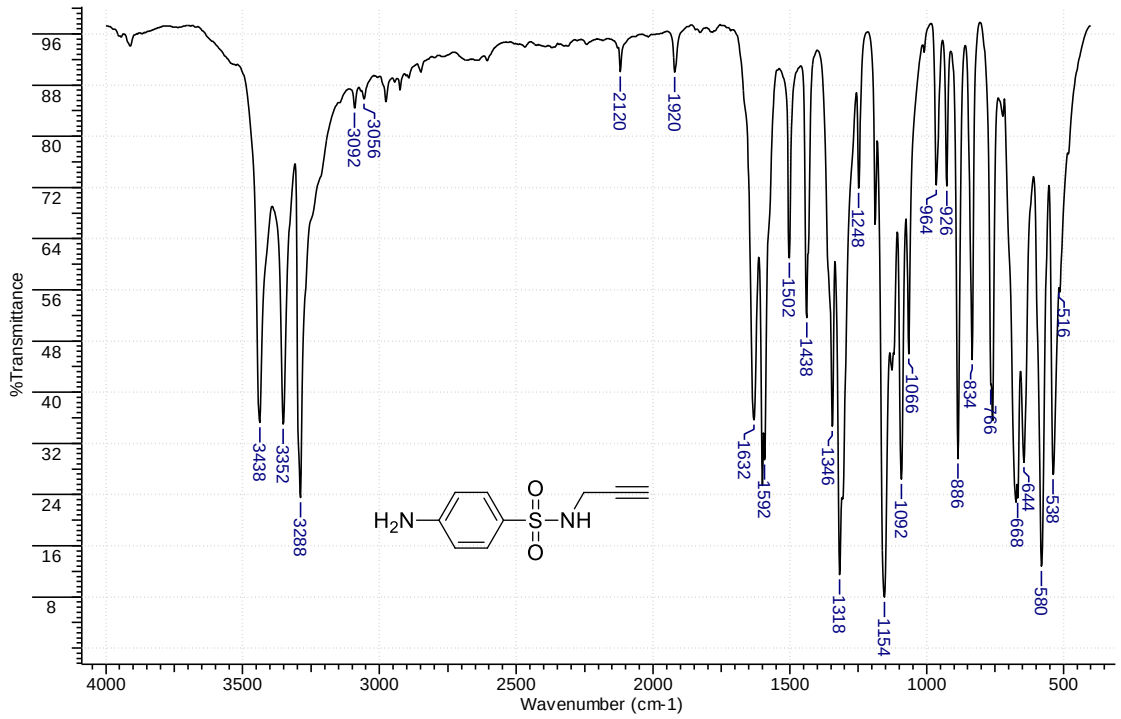
EK1: SENTEZLENEN MADDELERİN YAPISAL ANALİZ SPEKTRUMLARI



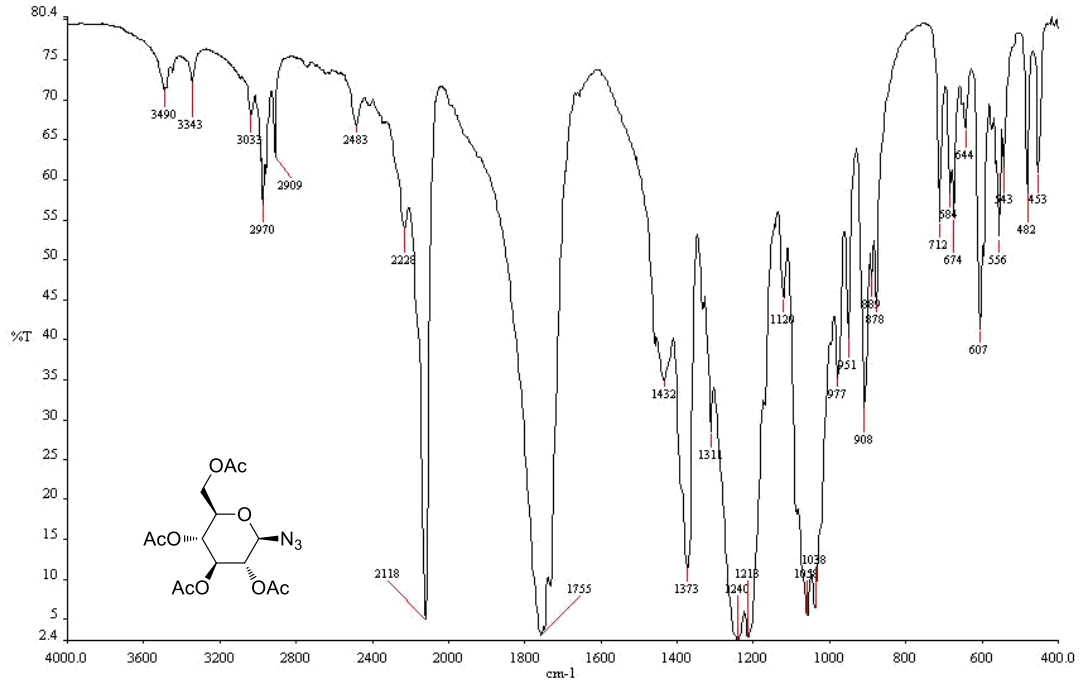
Şekil E 1.1.1. Bileşik A1 in KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu



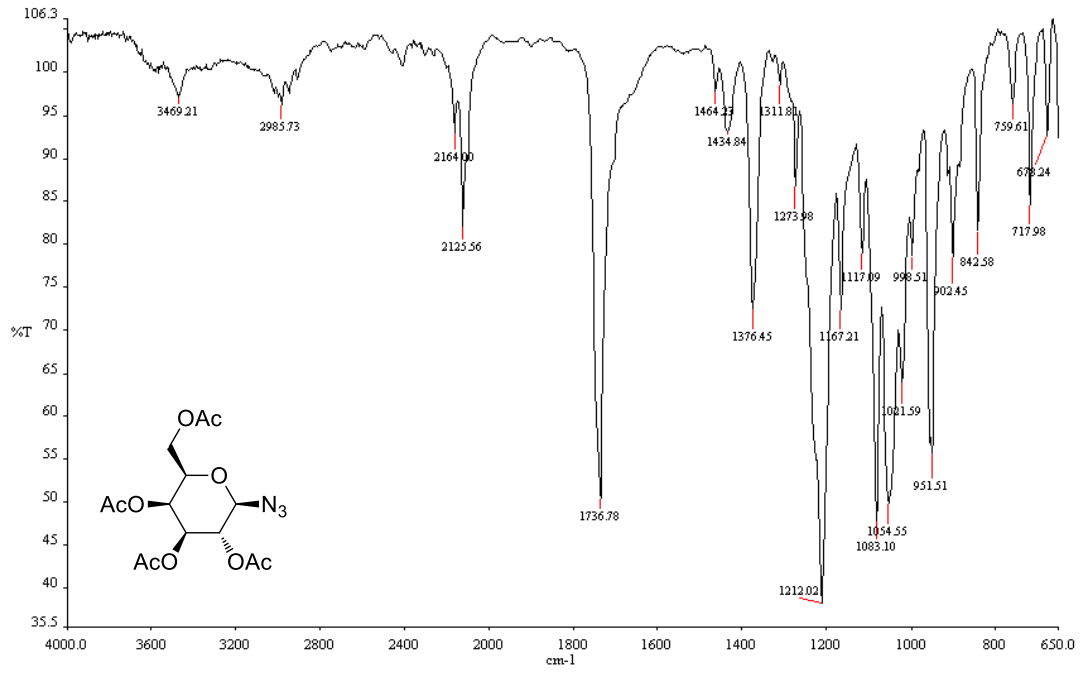
Şekil E 1.1.2. Bileşik A2 nin KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu



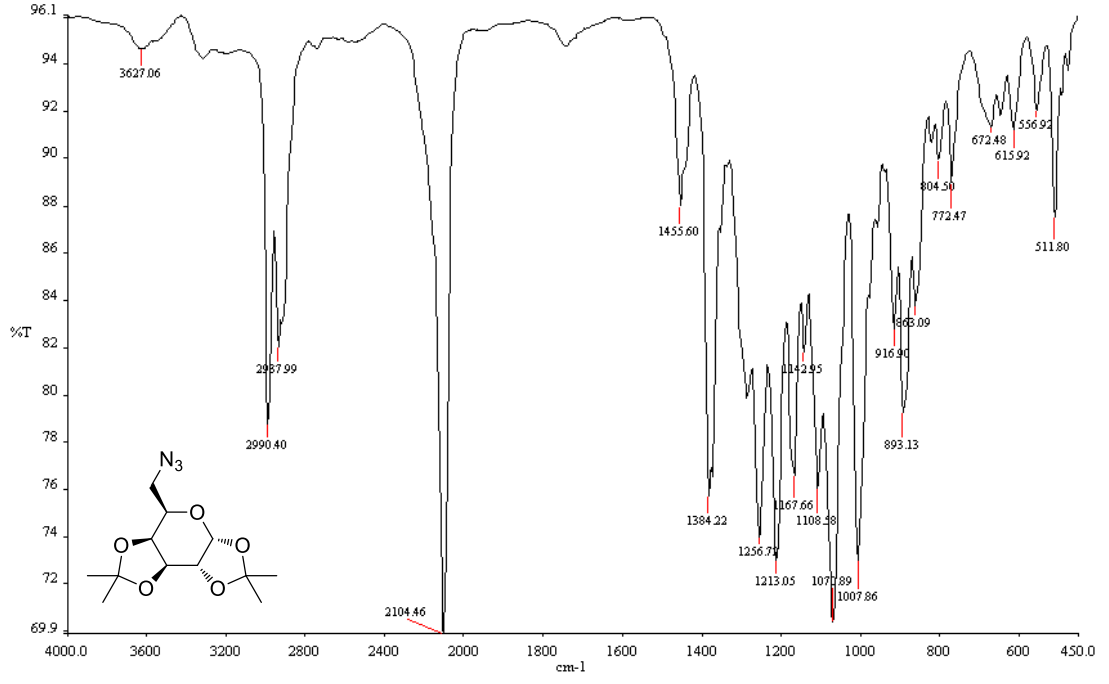
Şekil E 1.1.3. Bileşik A3 ün KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu



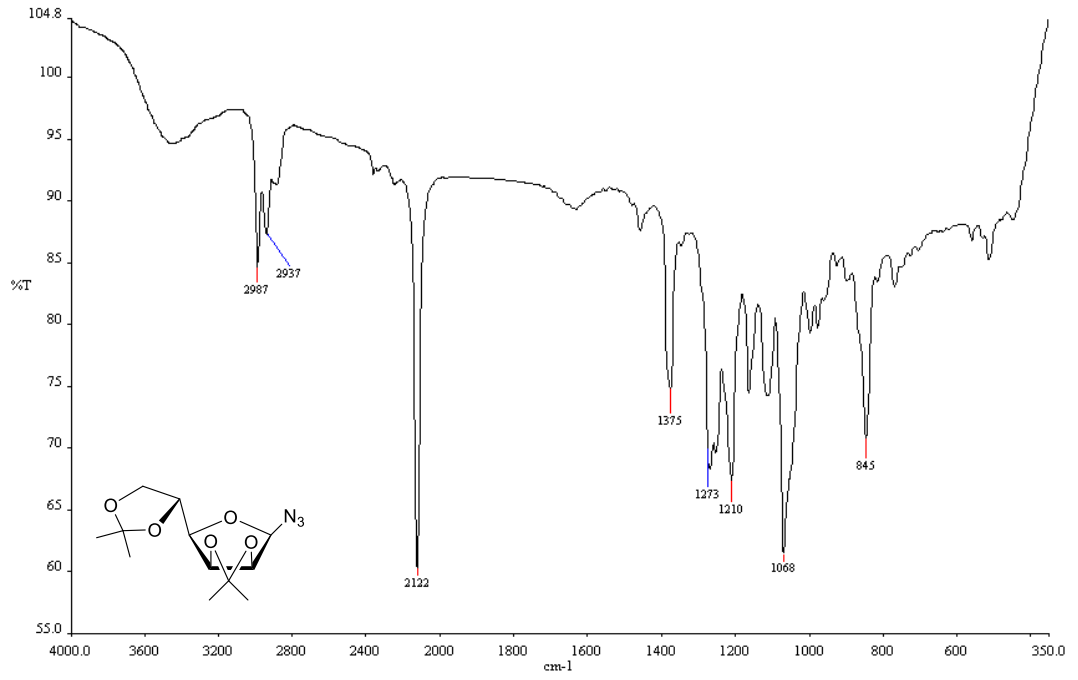
Şekil E 1.1.4. Bileşik **B1** in KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu



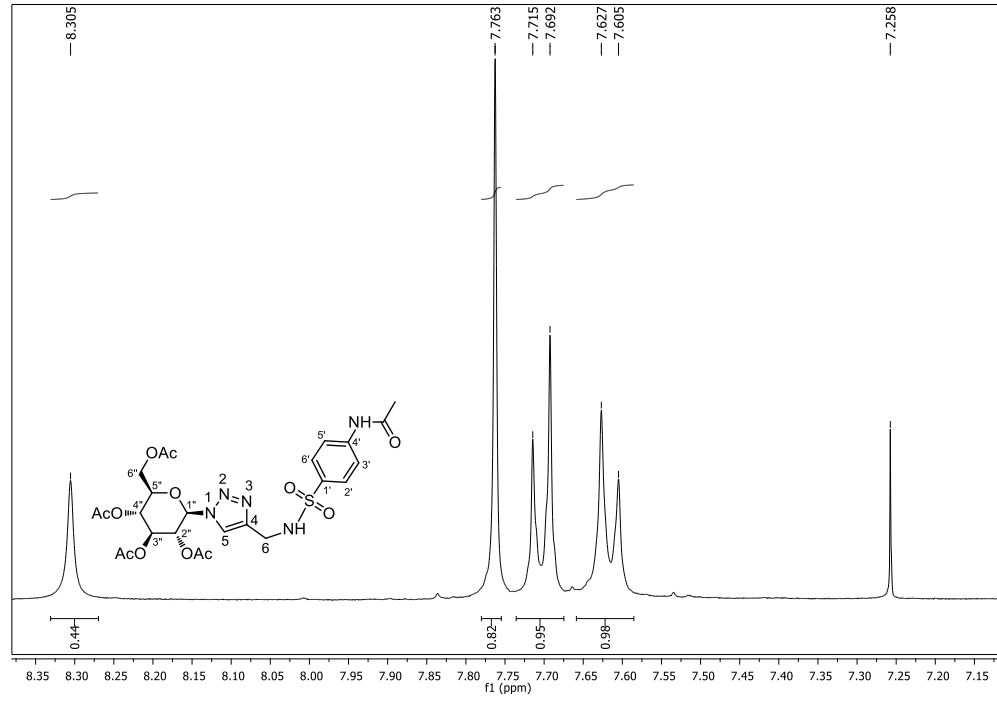
Şekil E 1.1.5. Bileşik **C1** in KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu



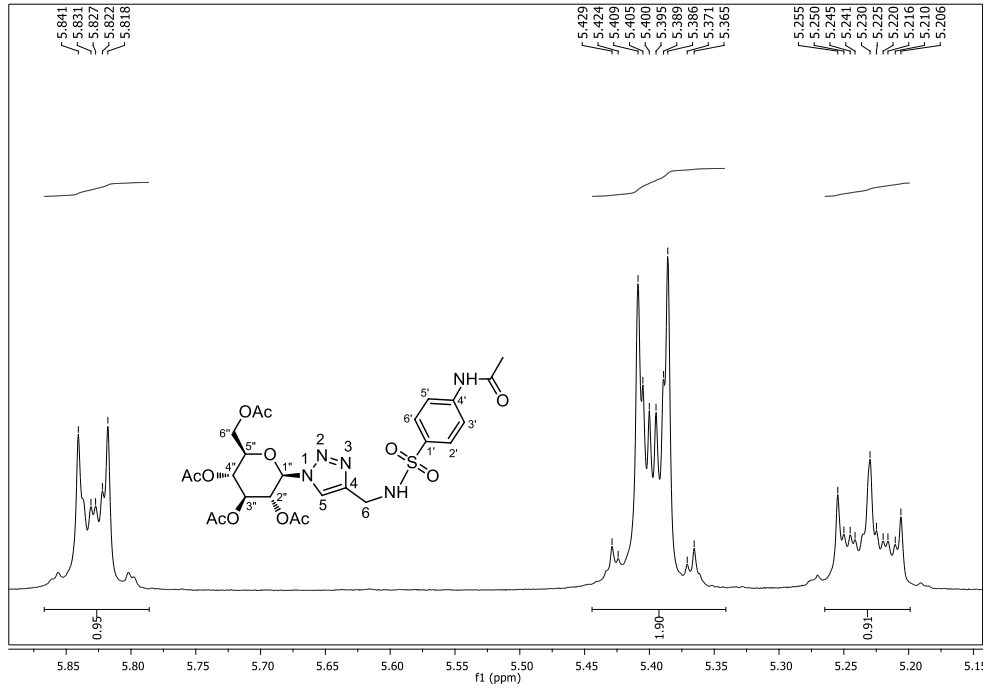
Şekil E 1.1.6. Bileşik D2 nin KBr disk üzerindeki FTIR spektrumu



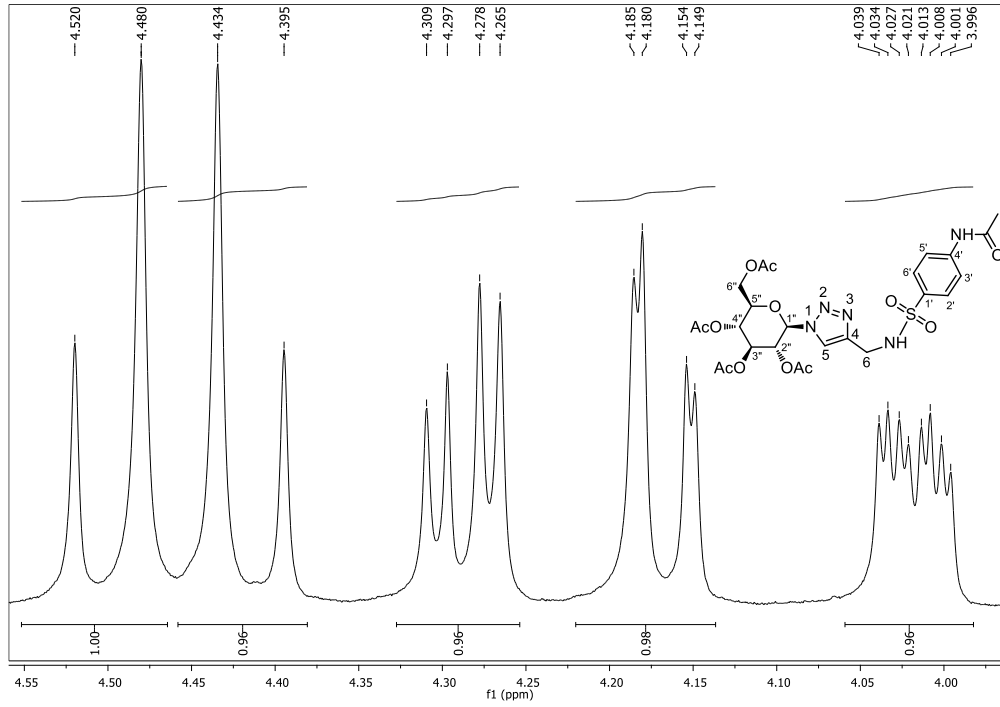
Şekil E 1.1.7. Bileşik E2 nin KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu



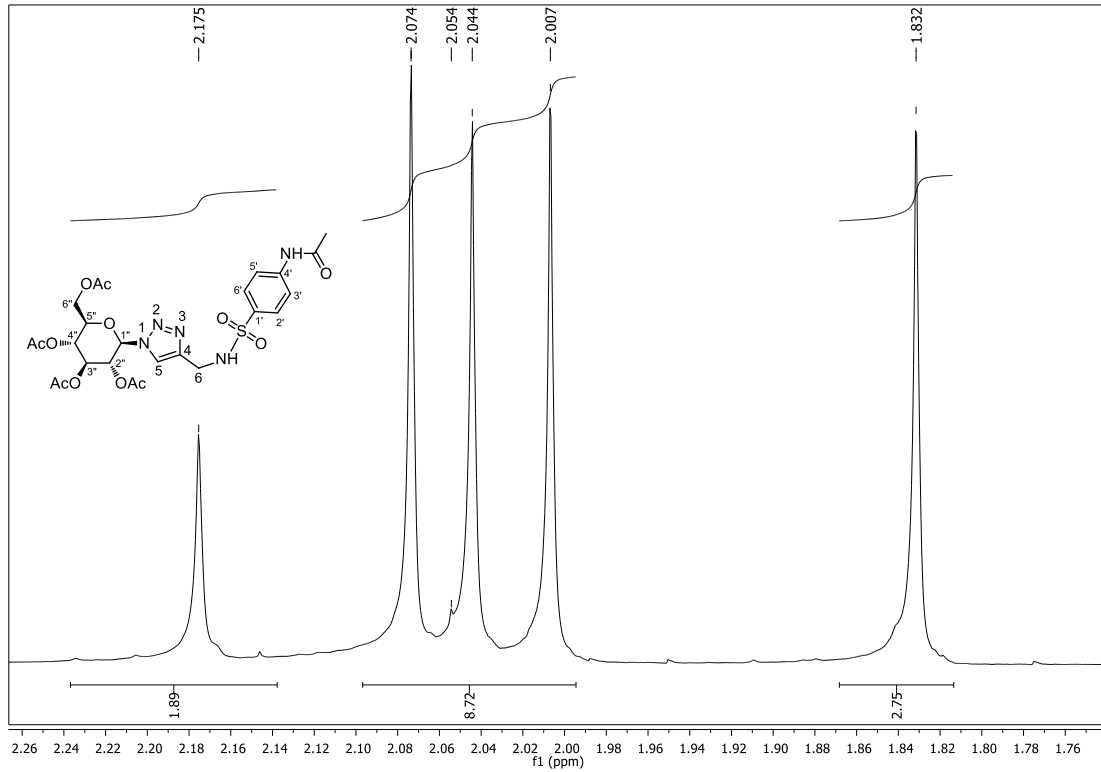
Şekil E 1.1.10. CDCl₃ içinde bileşik **B1A2** nin genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



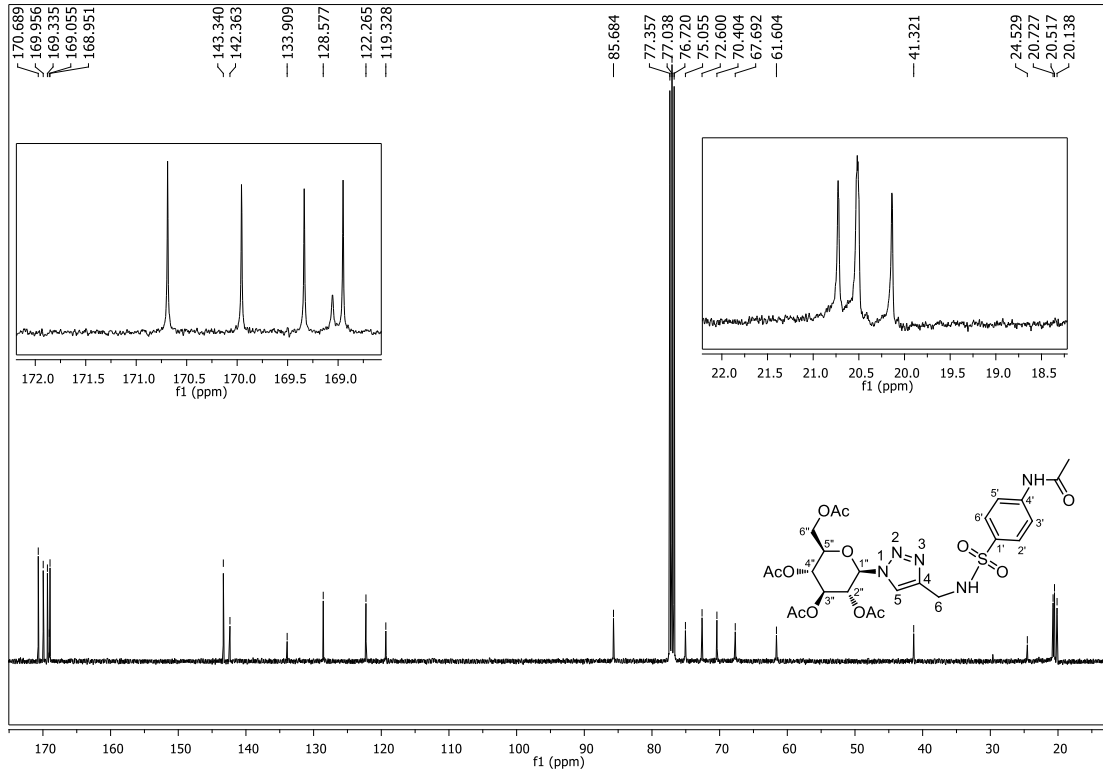
Şekil E 1.1.11. CDCl₃ içinde bileşik **B1A2** nin genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



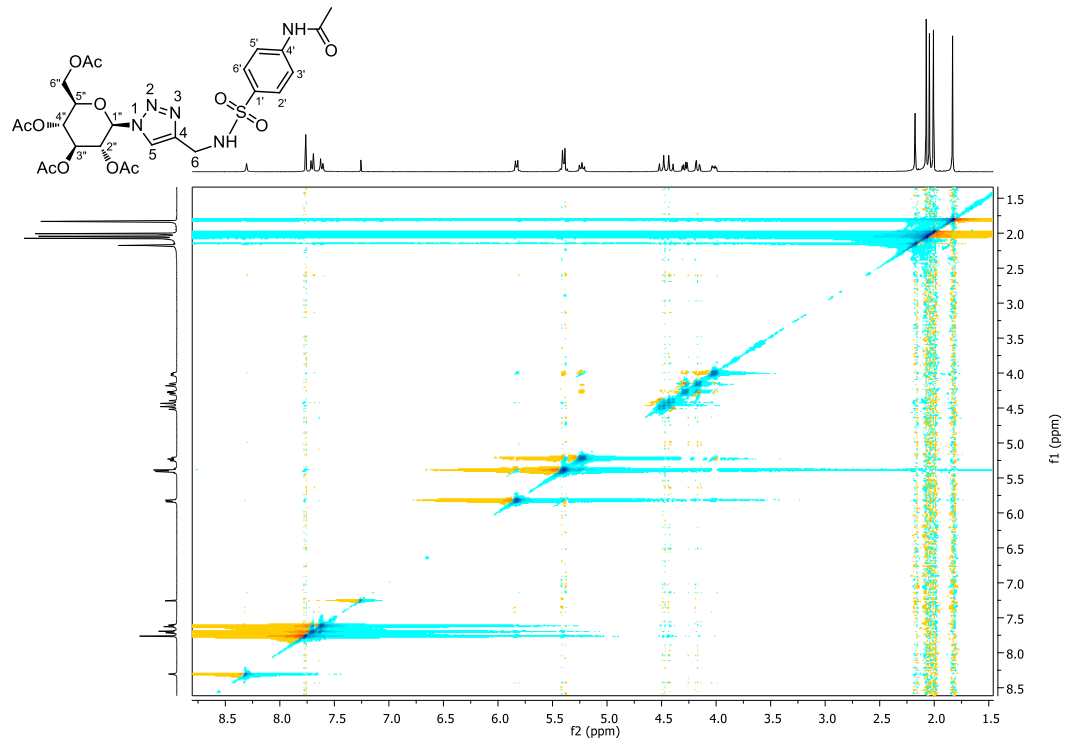
Şekil E 1.1.12. CDCl₃ içinde bileşik **B1A2** nin genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



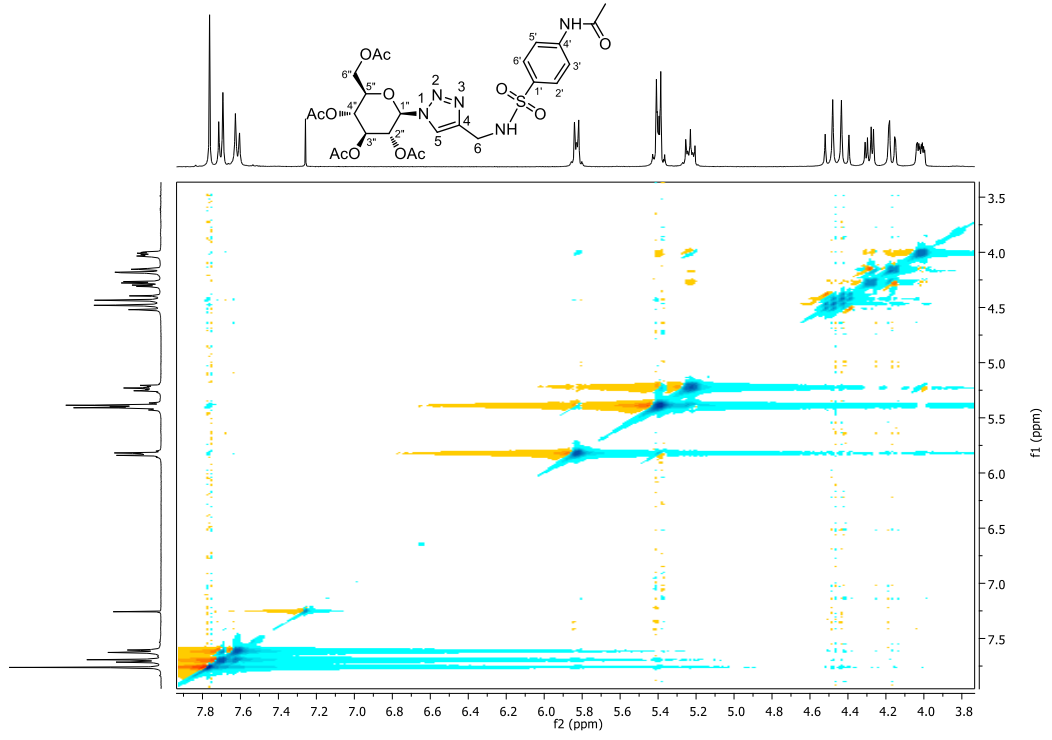
Şekil E 1.1.13. CDCl₃ içinde bileşik **B1A2** nin genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



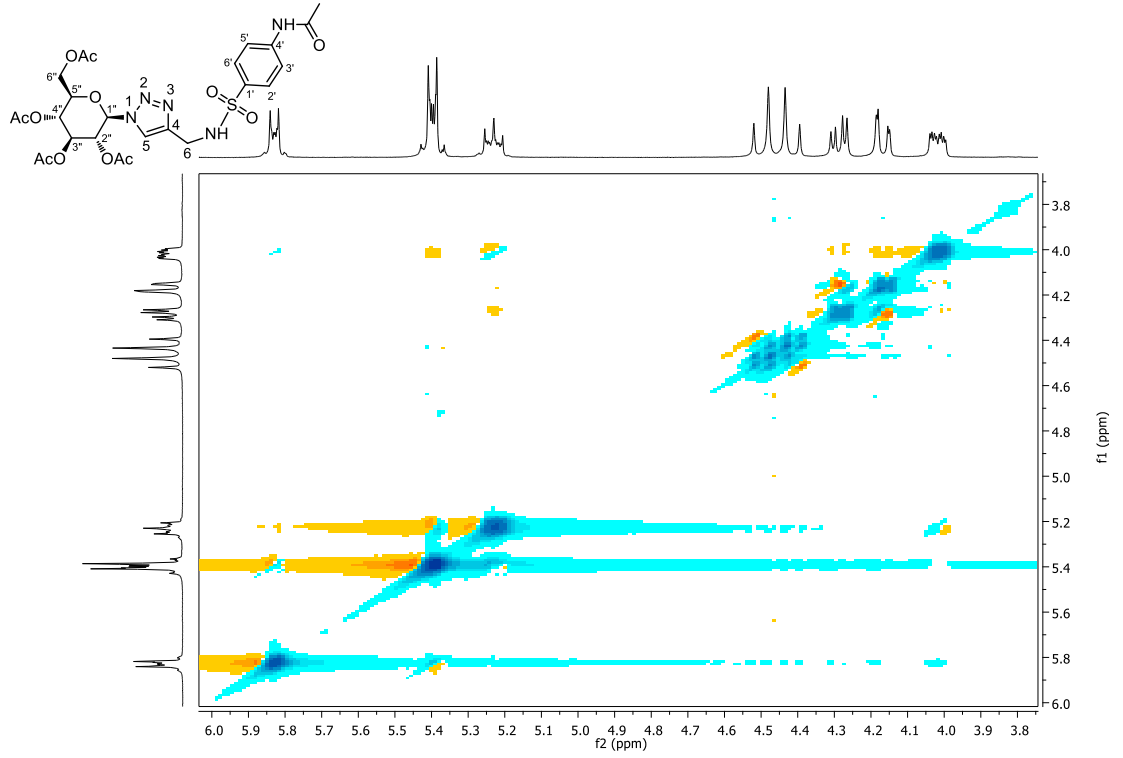
Şekil E 1.1.14. CDCl₃ içinde bileşik **B1A2** nin ¹³C nmr (100 MHz) spektrumu



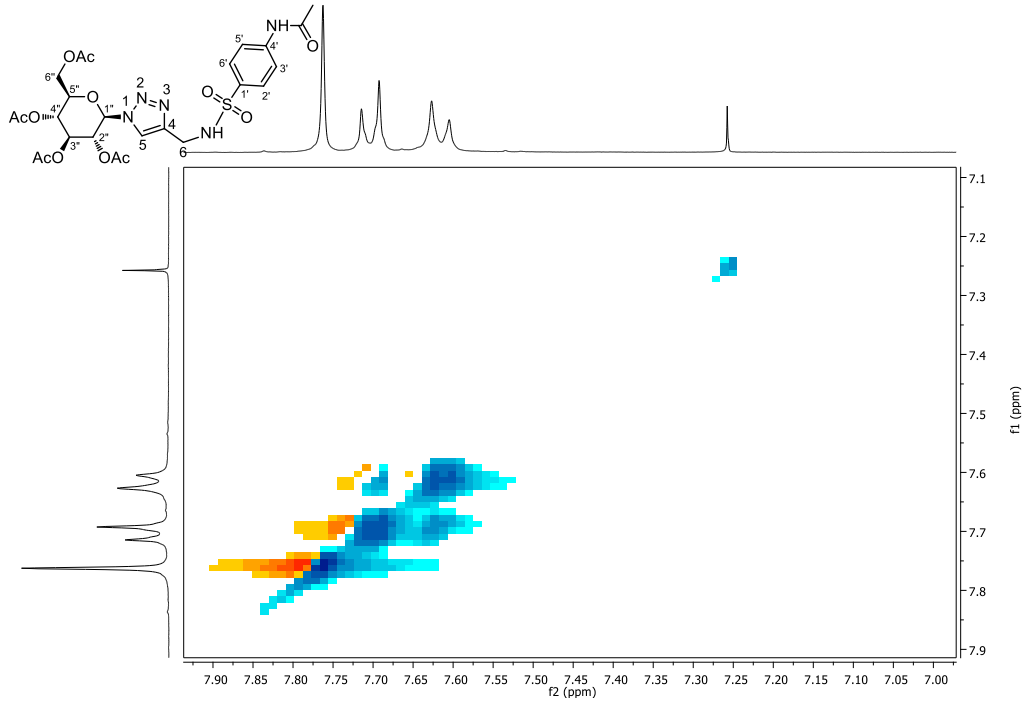
Şekil E 1.1.15. CDCl₃ içinde bileşik **B1A2** nin NOESY spektrumu



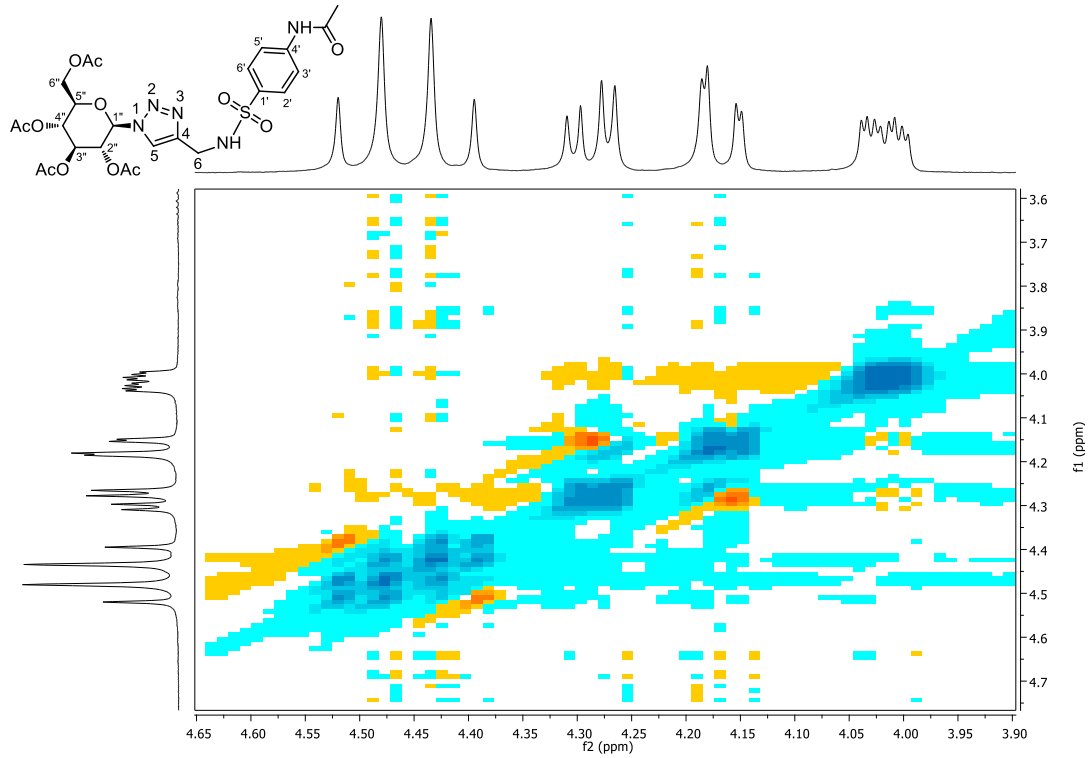
Şekil E 1.1.16. CDCl₃ içinde bileşik **B1A2** nin NOESY spektrumu



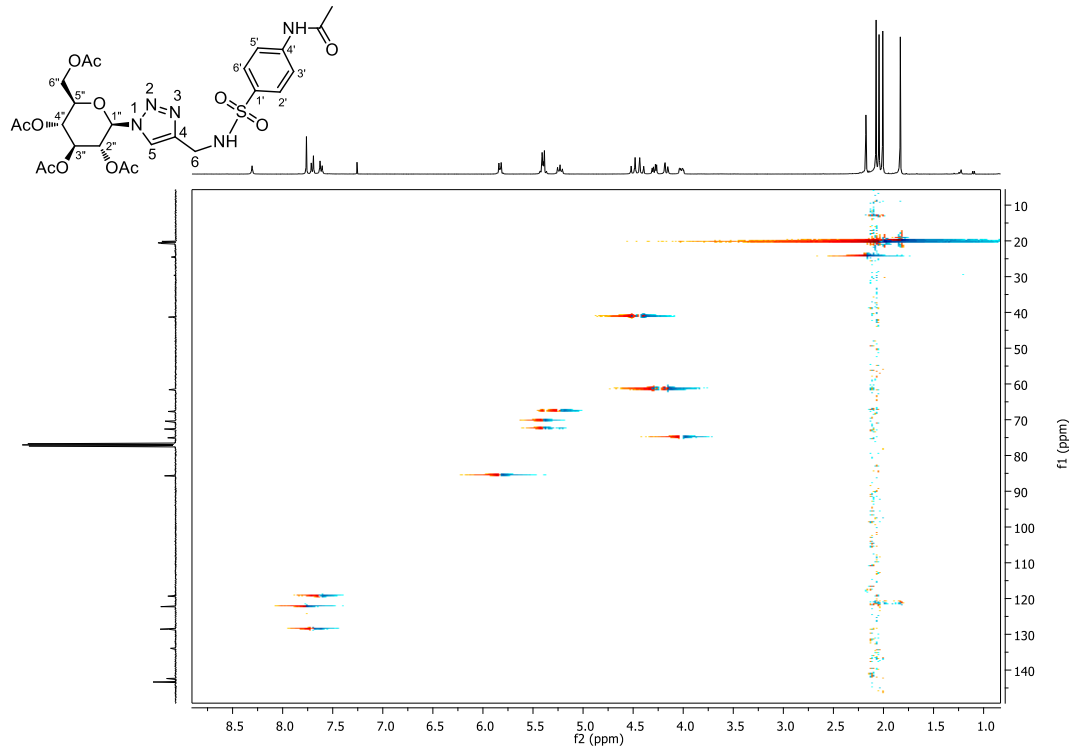
Şekil E 1.1.17. CDCl₃ içinde bileşik **B1A2** nin NOESY spektrumu



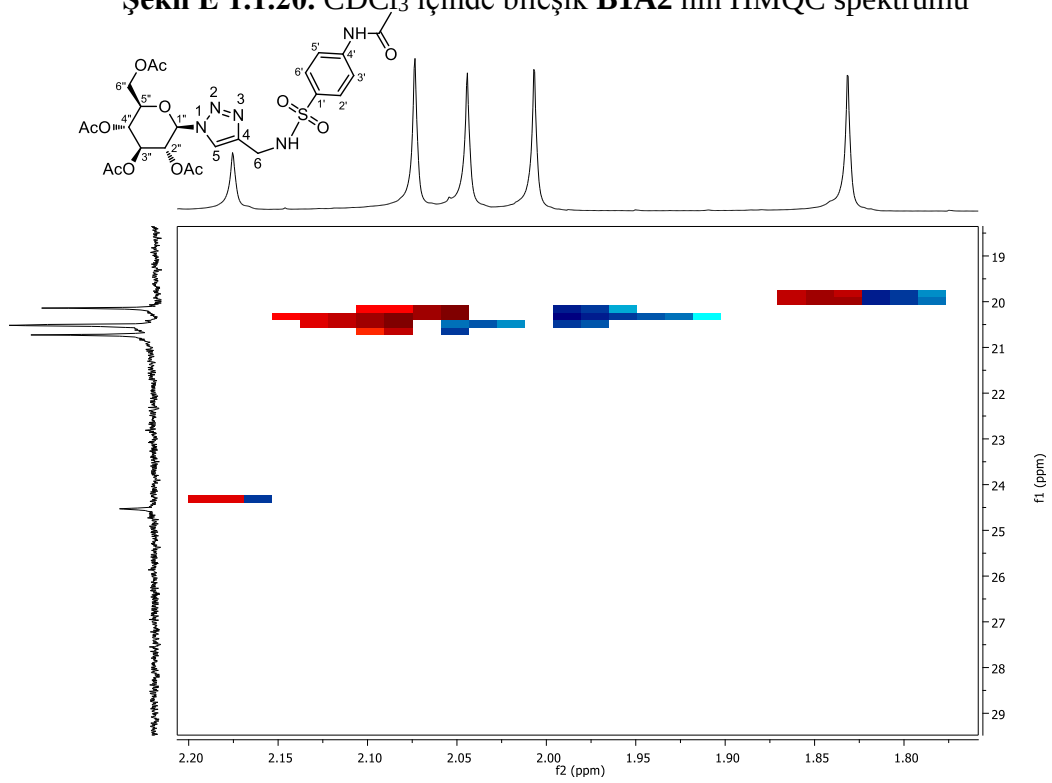
Şekil E 1.1.18. CDCl₃ içinde bileşik B1A2 nin genişletilmiş NOESY spektrumu



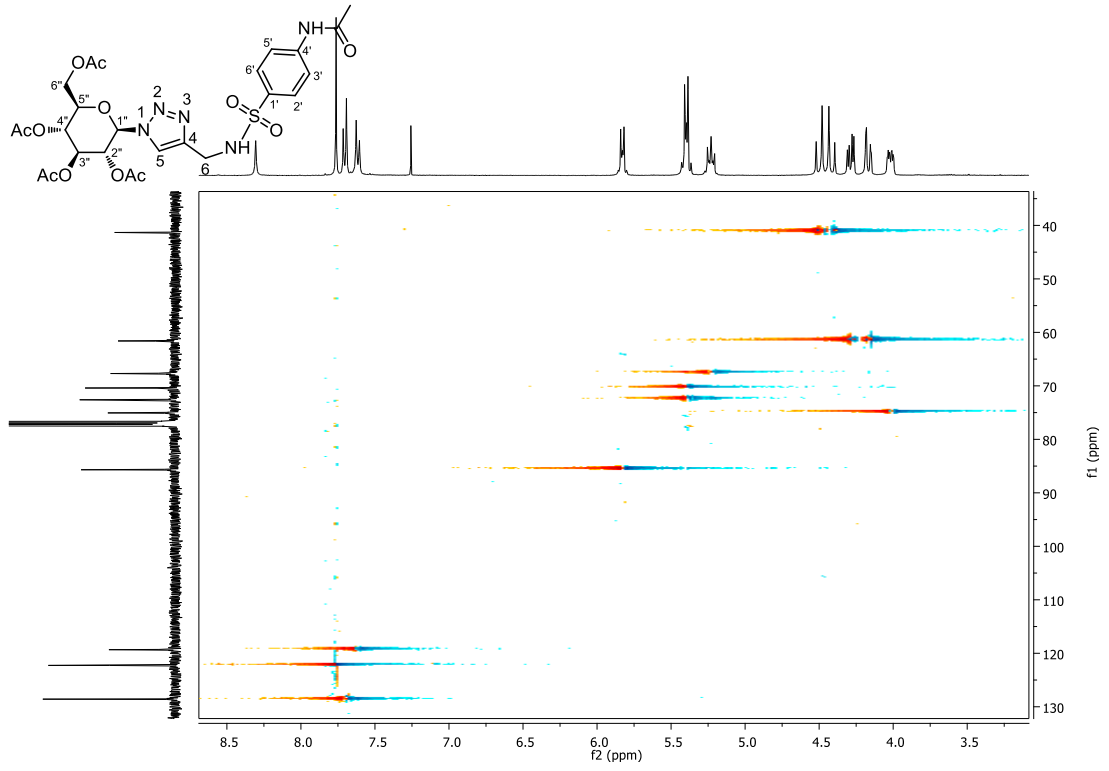
Şekil E 1.1.19. CDCl₃ içinde bileşik B1A2 nin genişletilmiş NOESY spektrumu



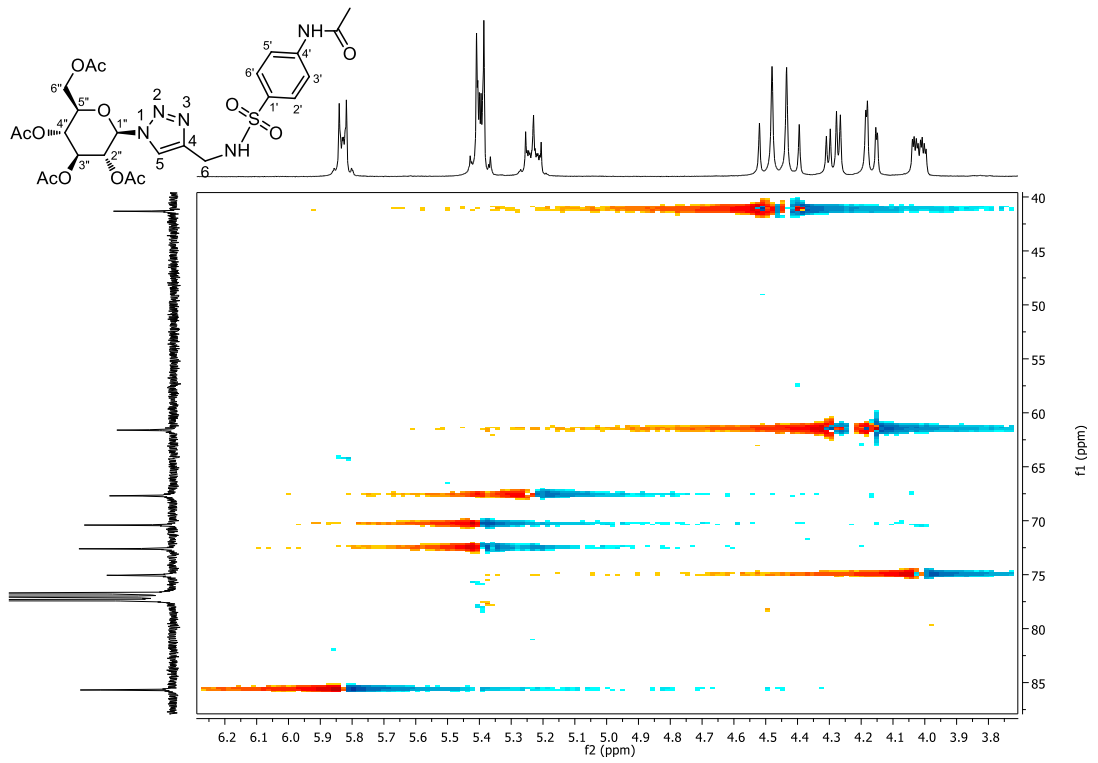
Şekil E 1.1.20. CDCl₃ içinde bileşik B1A2 nin HMQC spektrumu



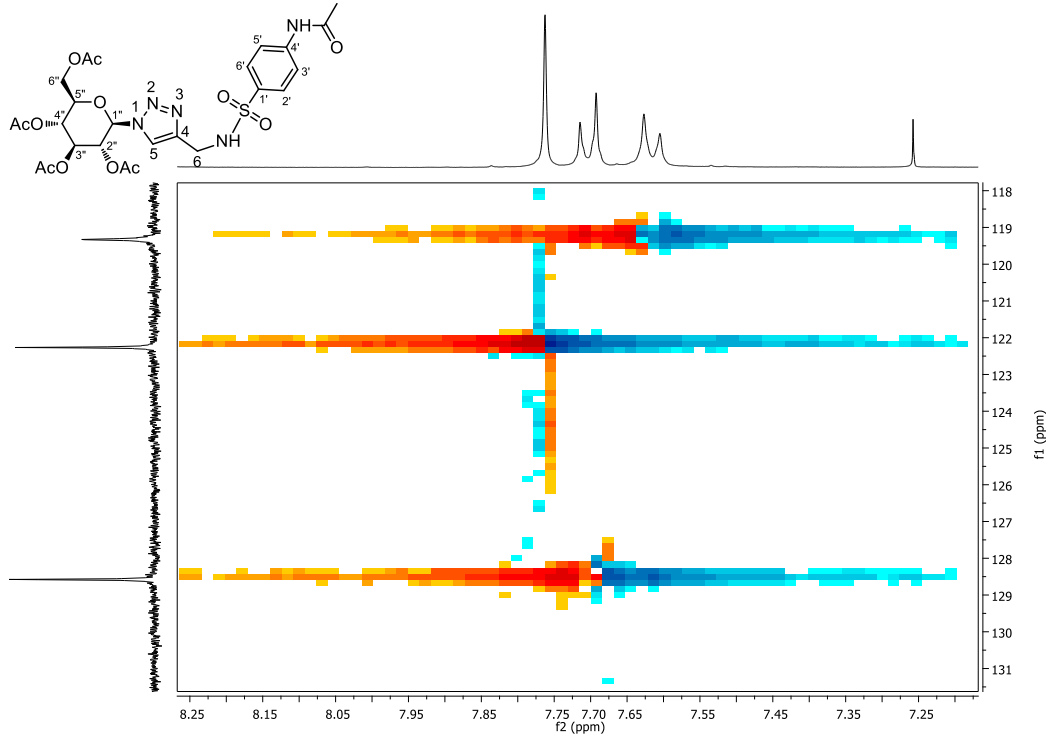
Şekil E 1.1.21. CDCl₃ içinde bileşik B1A2 nin genişletilmiş HMQC spektrumu



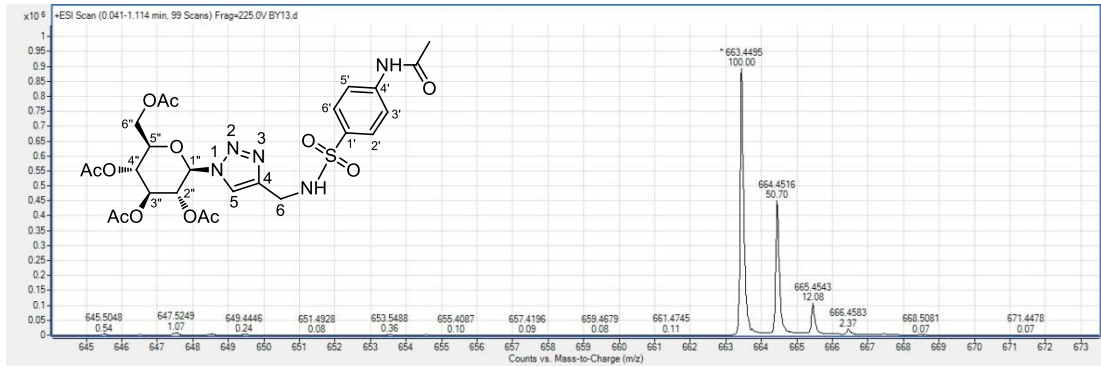
Şekil E 1.1.22. CDCl_3 içinde bileşik **B1A2** nin genişletilmiş HMQC spektrumu



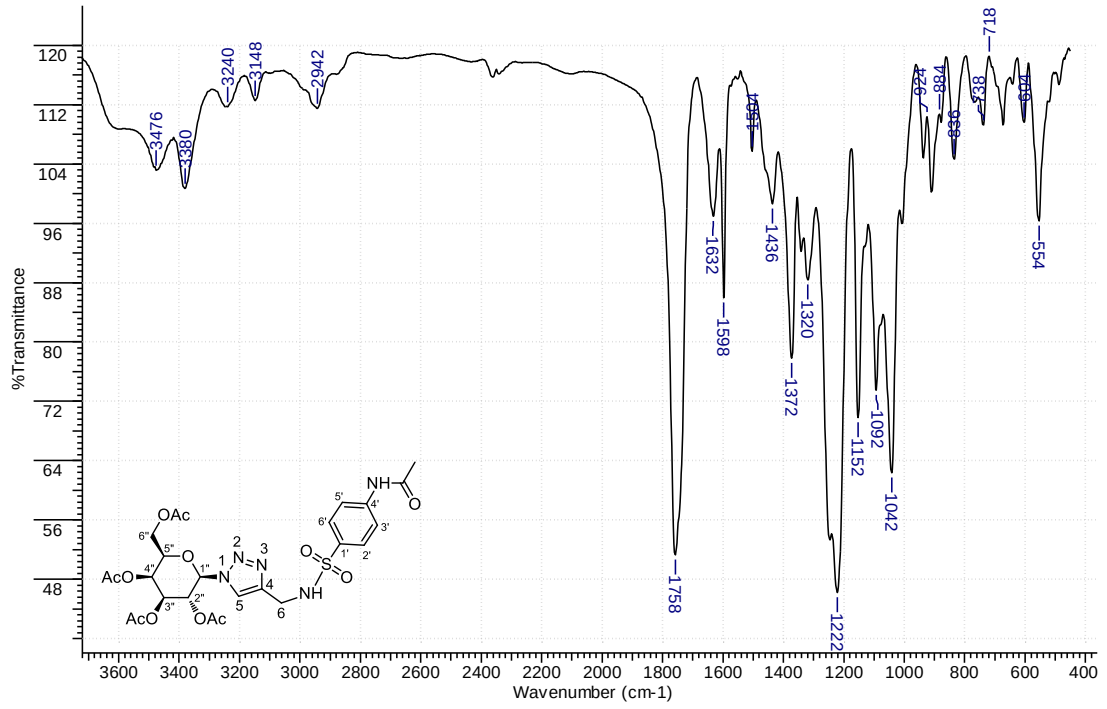
Şekil E 1.1.23. CDCl_3 içinde bileşik **B1A2** nin genişletilmiş HMQC spektrumu



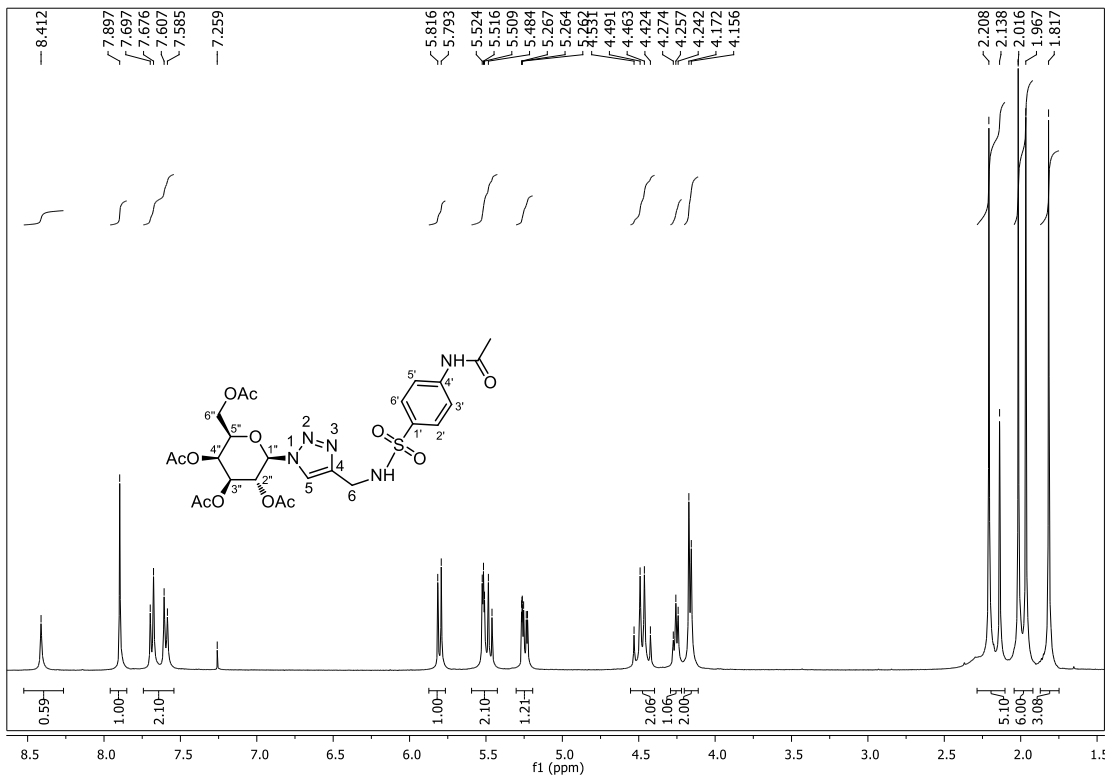
Şekil E 1.1.24. CDCl₃ içinde bileşik **B1A2** nin genişletilmiş HMQC spektrumu



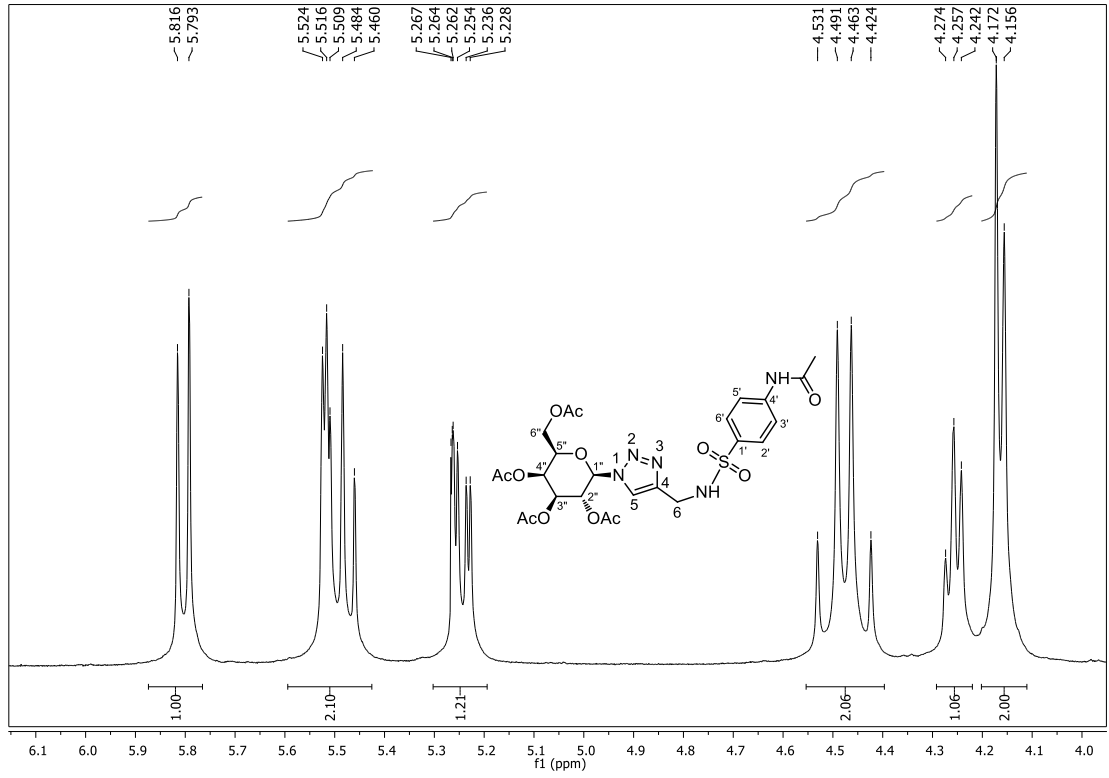
Şekil E 1.1.25. Bileşik **B1A2** nin LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler



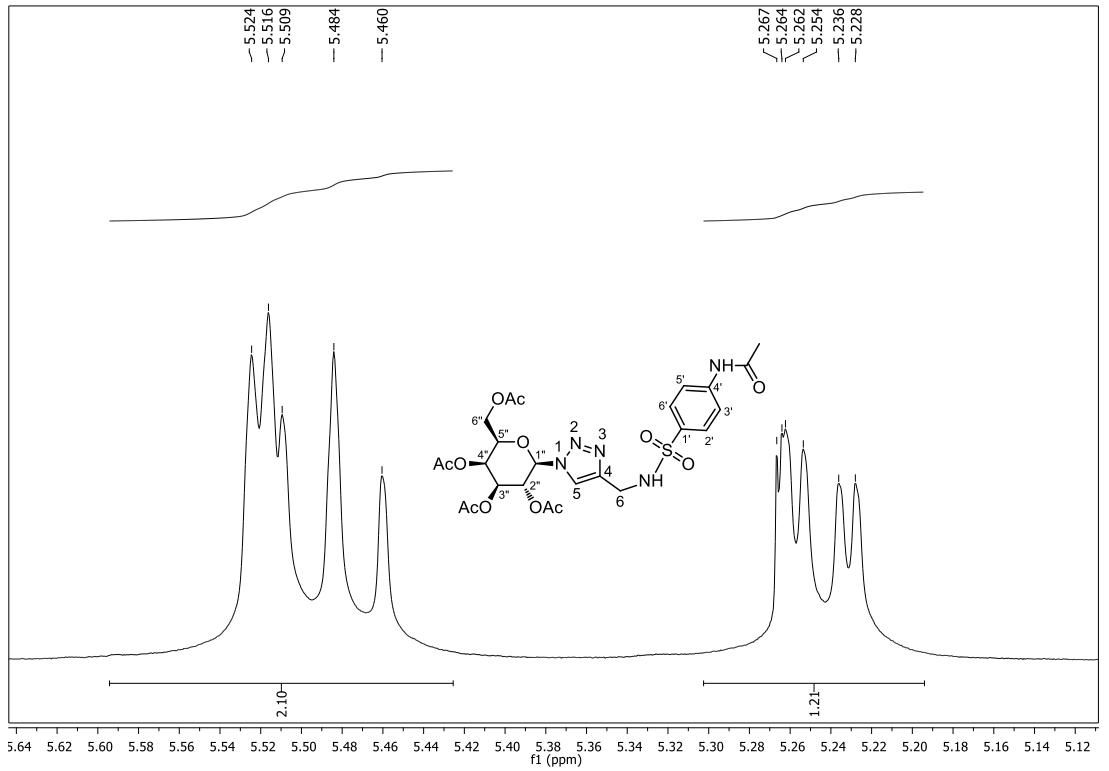
Şekil E 1.1.26. Bileşik C1A2 nin KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu



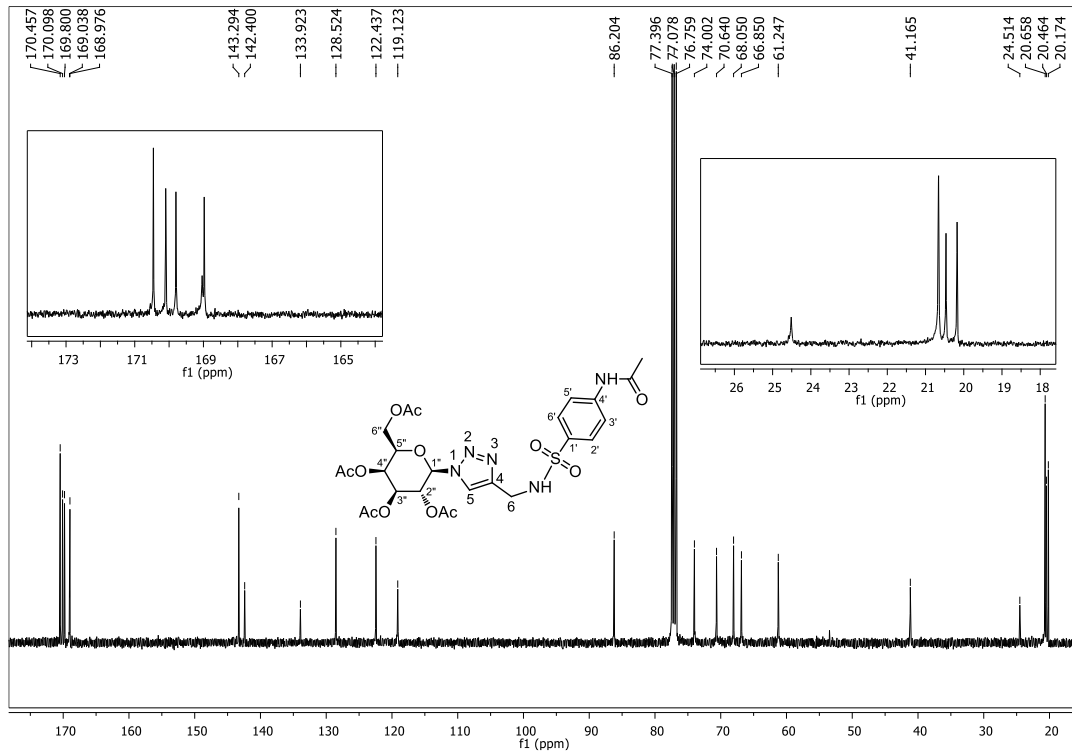
Şekil E 1.1.27. CDCl₃ içinde bileşik C1A2 nin ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



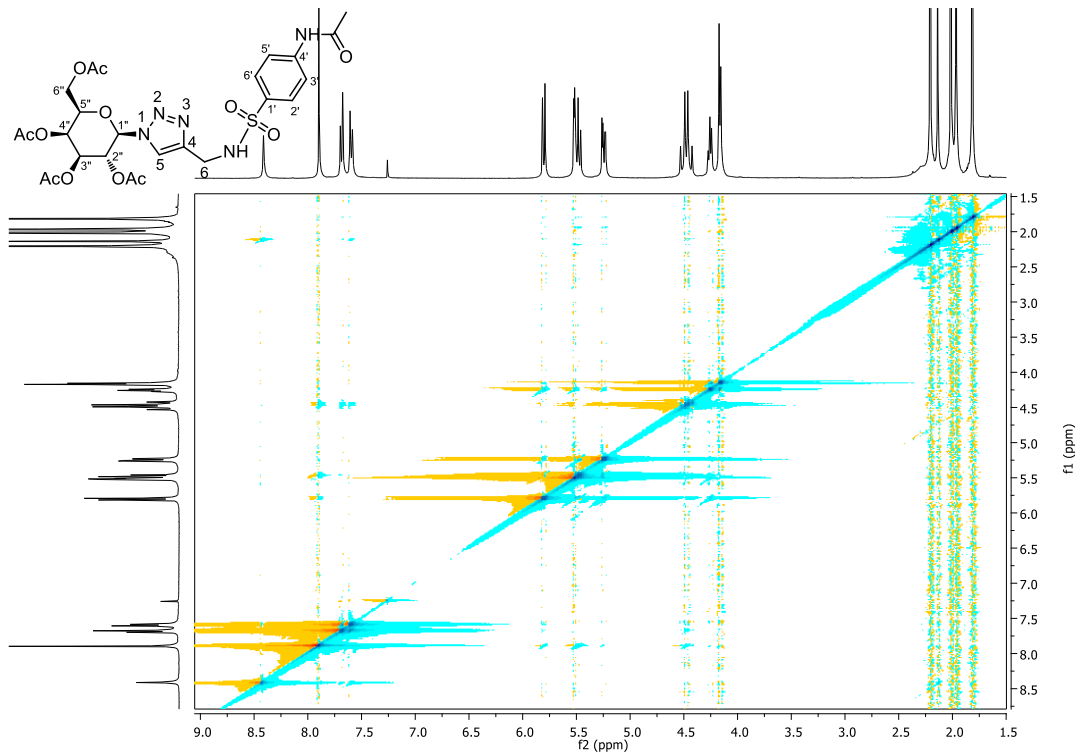
Şekil E 1.1.28. CDCl₃ içinde bileşik **C1A2** nin genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



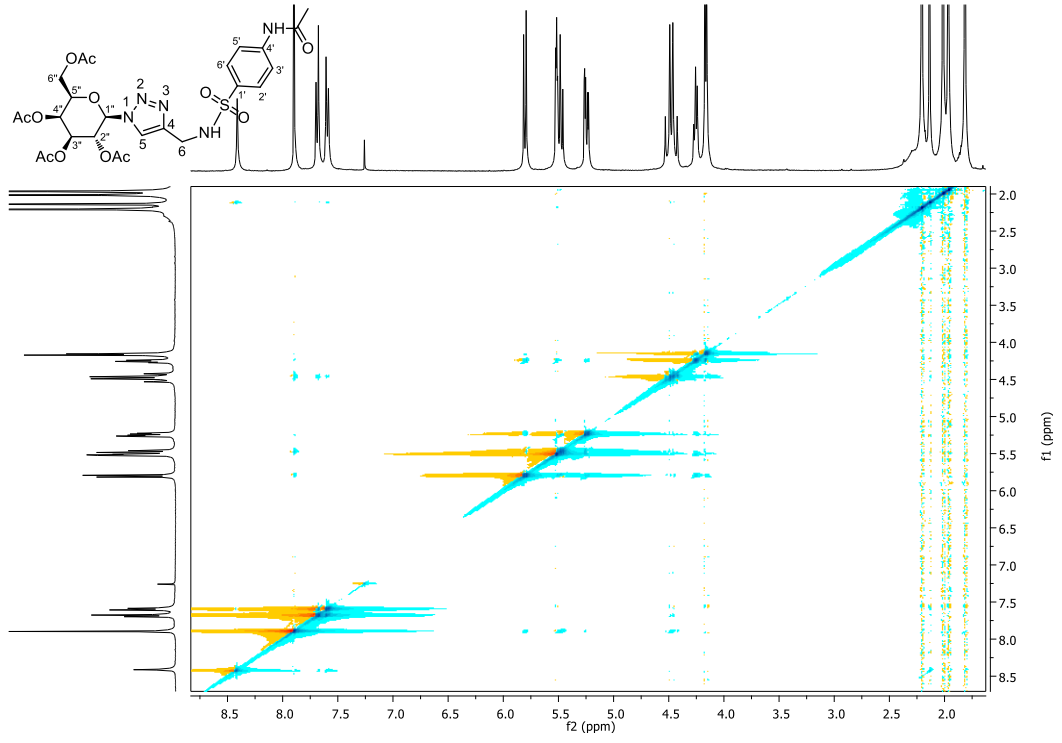
Şekil E 1.1.29. CDCl₃ içinde bileşik **C1A2** nin genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



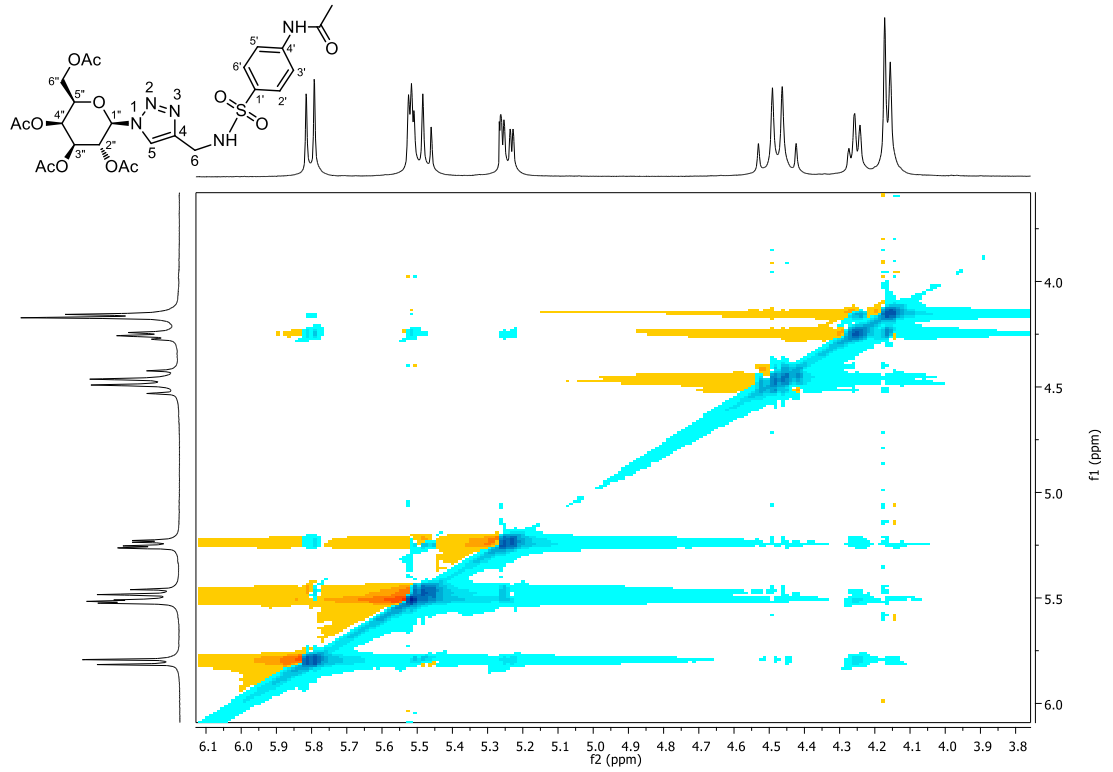
Şekil E 1.1.30. CDCl₃ içinde bileşik C1A2 nin ¹³C nmr (100 MHz) spektrumu



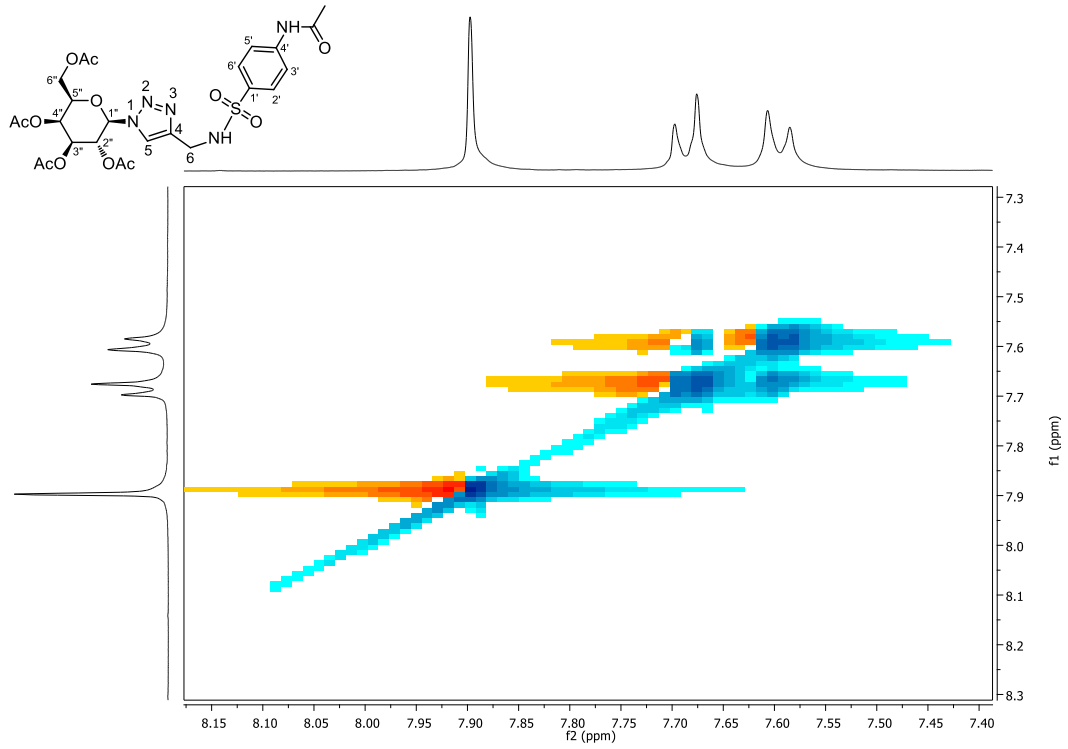
Şekil E 1.1.31. CDCl₃ içinde bileşik C1A2 nin NOESY spektrumu



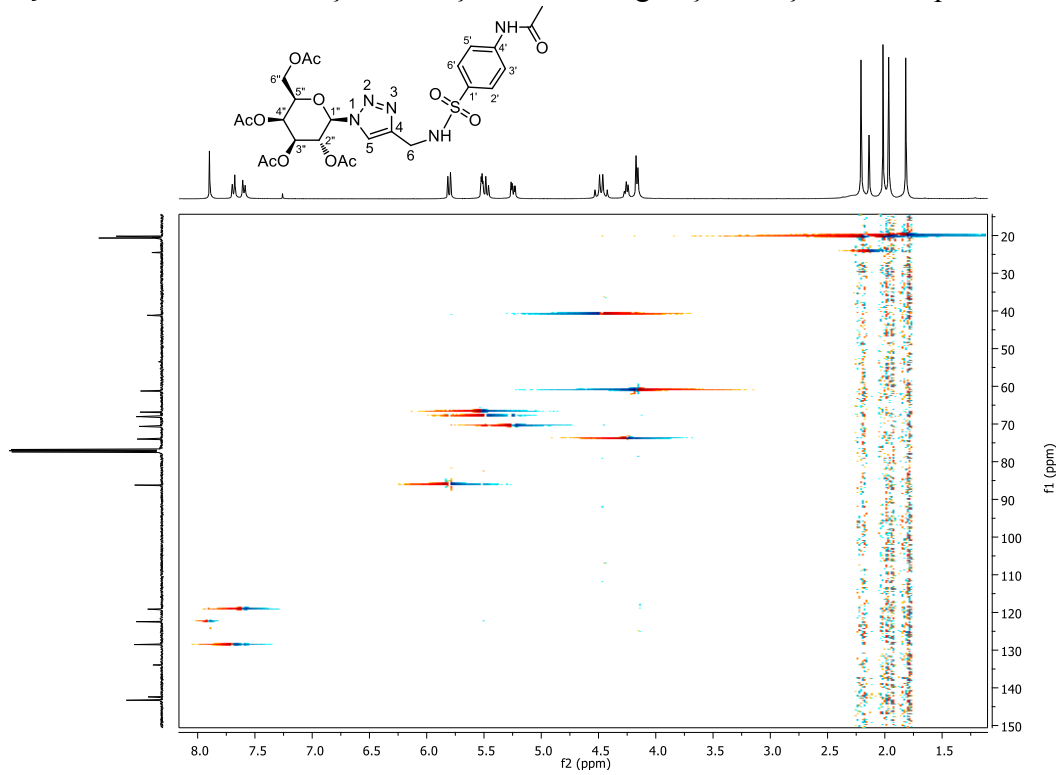
Şekil E 1.1.32. CDCl₃ içinde bileşik **C1A2** nin genişletilmiş NOESY spektrumu



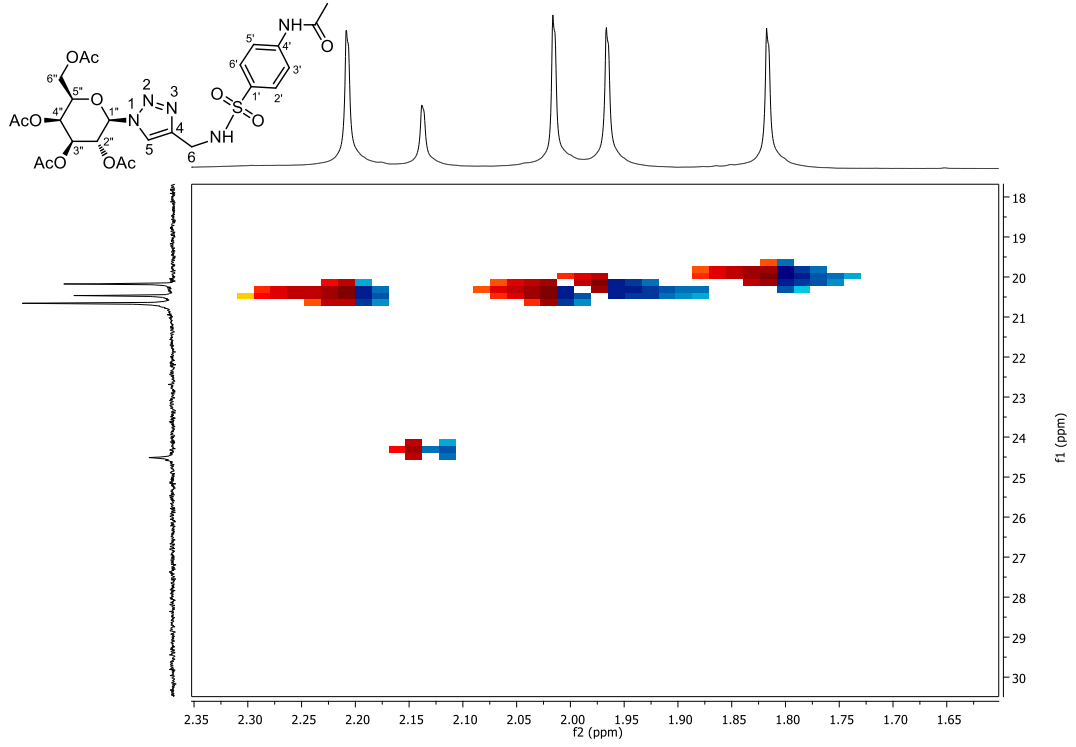
Şekil E 1.1.33. CDCl₃ içinde bileşik **C1A2** nin genişletilmiş NOESY spektrumu



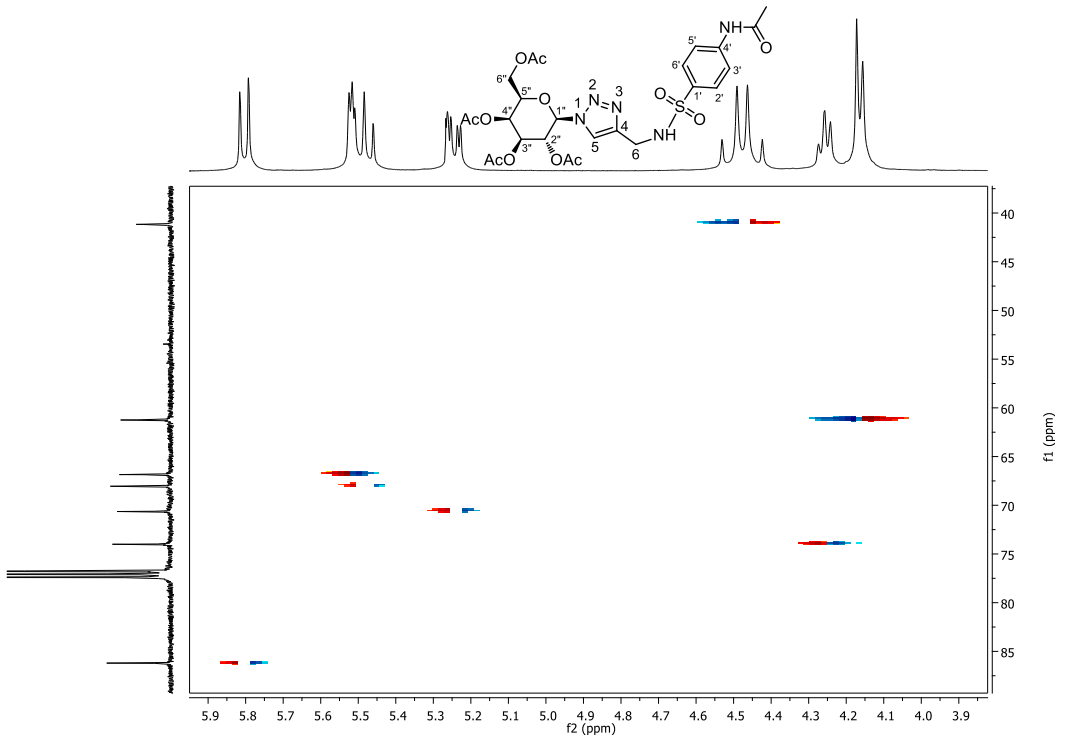
Şekil E 1.1.34. CDCl₃ içinde bileşik **C1A2** nin genişletilmiş NOESY spektrumu



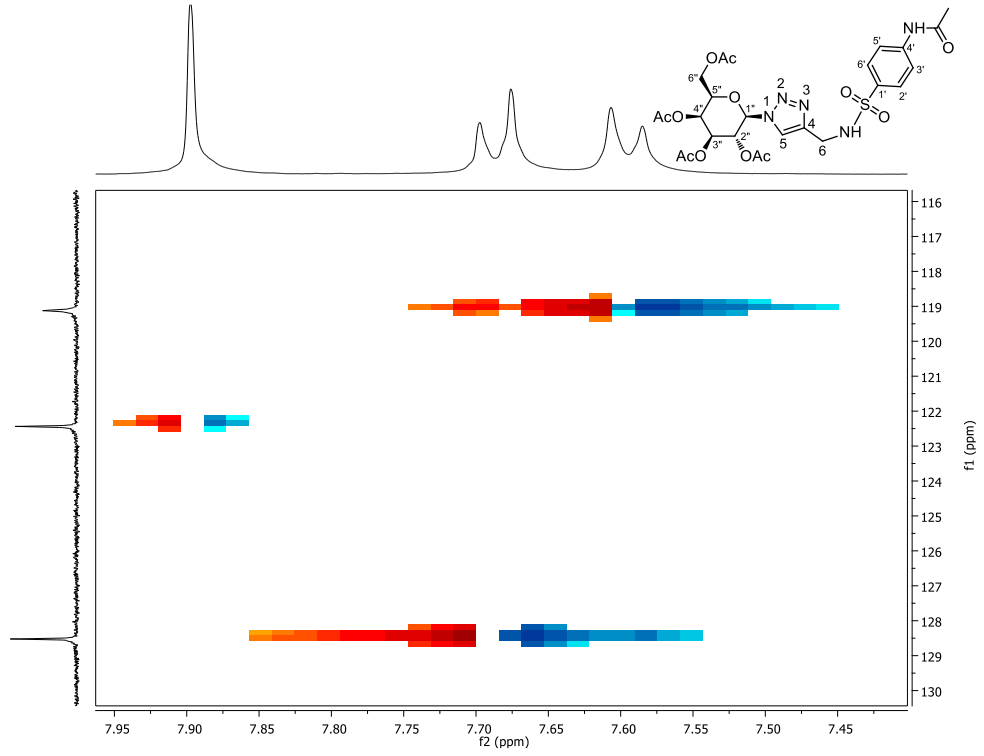
Şekil E 1.1.35. CDCl₃ içinde bileşik **C1A2** nin HSQC spektrumu



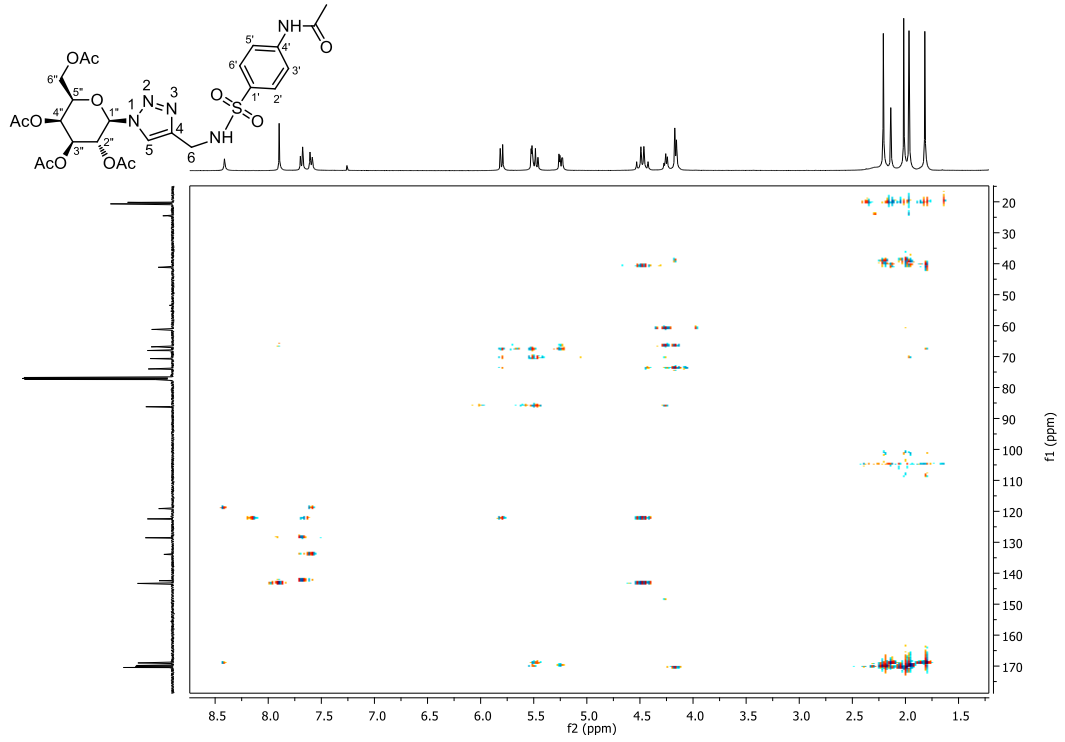
Şekil E 1.1.36. CDCl_3 içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş HSQC spektrumu



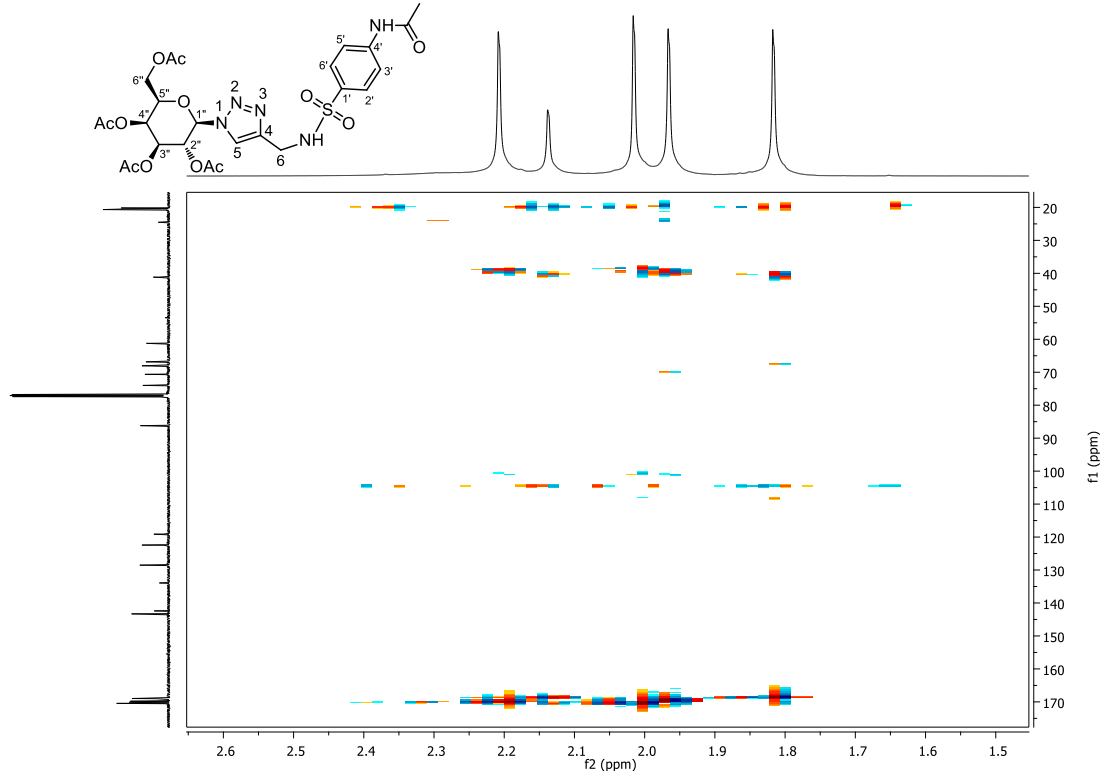
Şekil E 1.1.37. CDCl_3 içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş HSQC spektrumu



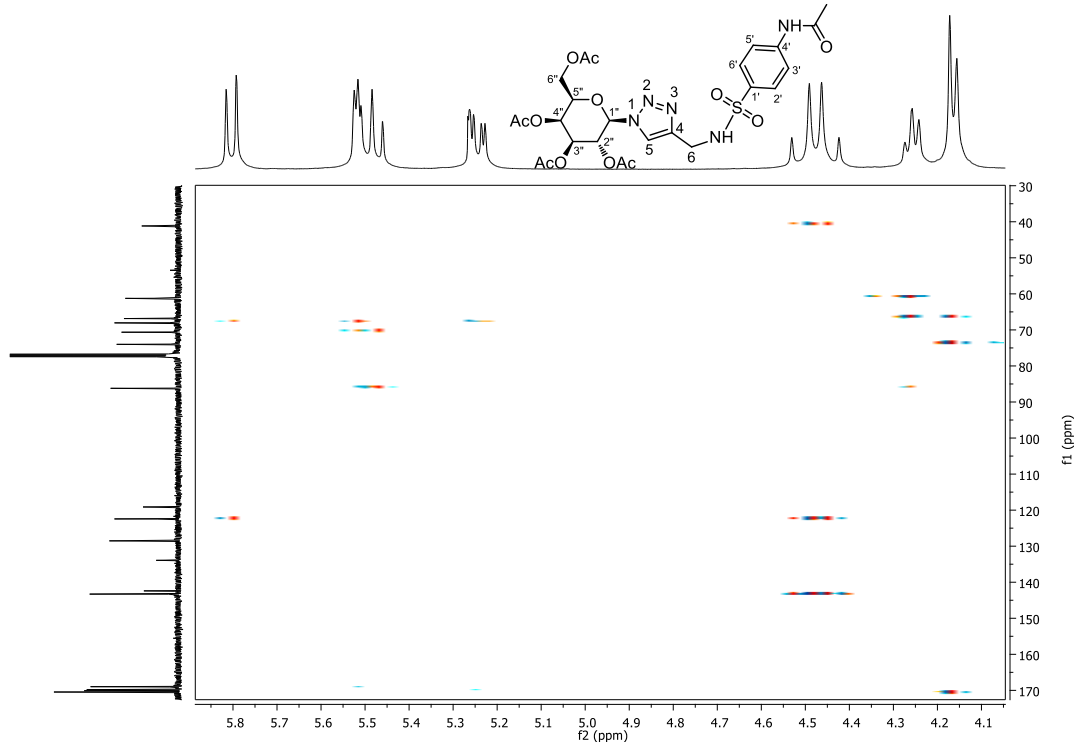
Şekil E 1.1.38. CDCl_3 içinde bileşik **C1A2** nin genişletilmiş HSQC spektrumu



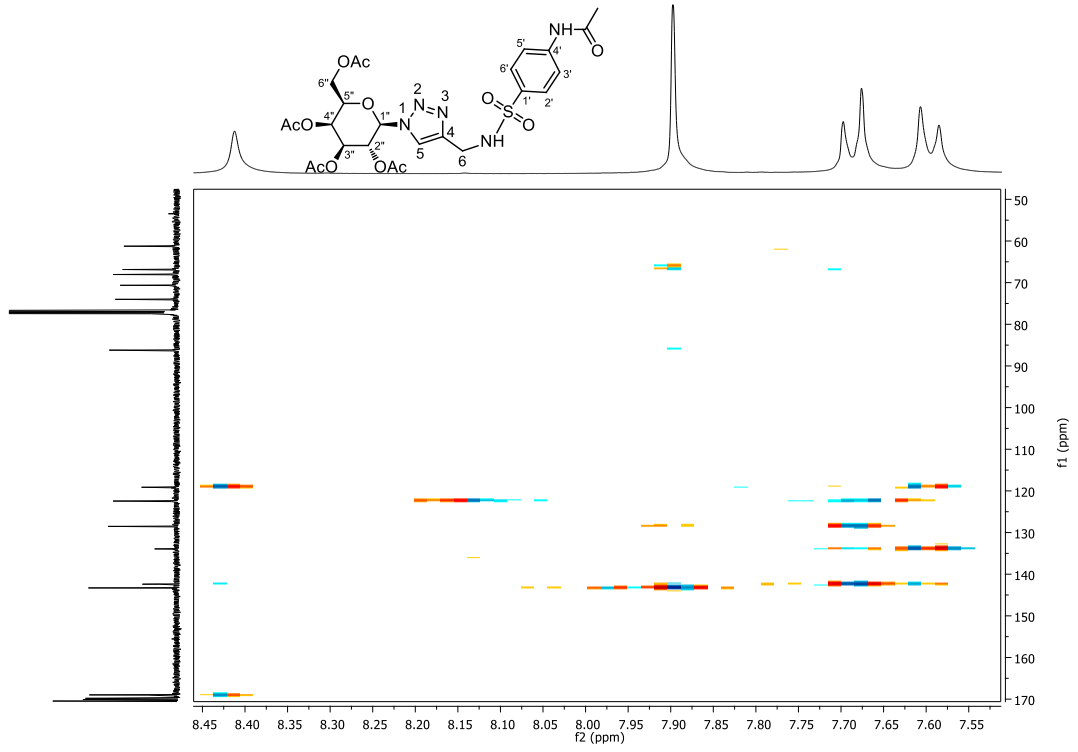
Şekil E 1.1.39. CDCl_3 içinde bileşik **C1A2** nin HMBC spektrumu



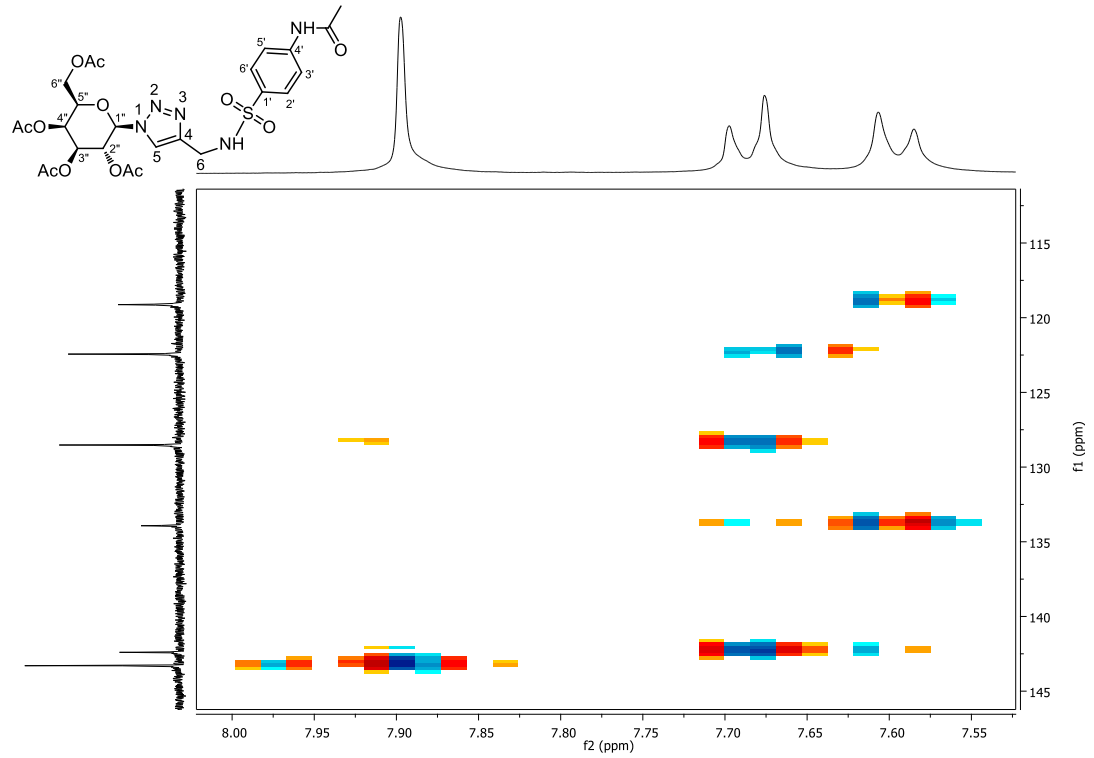
Şekil E 1.1.40. CDCl₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş HMBC spektrumu



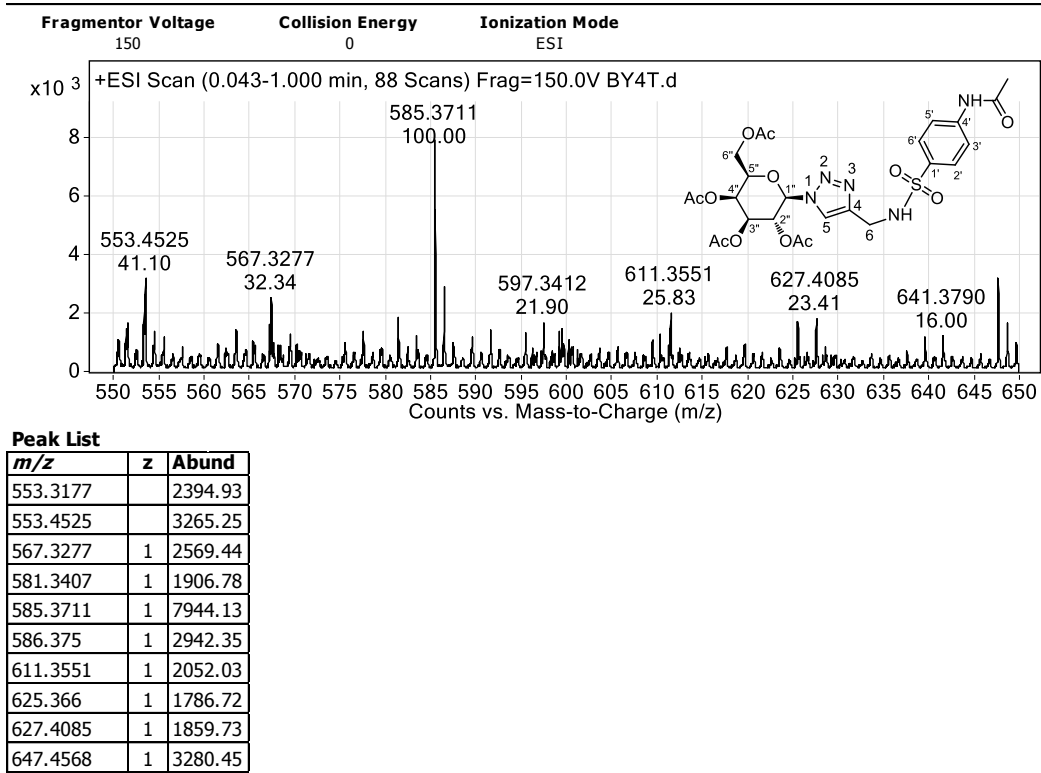
Şekil E 1.1.41. CDCl₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş HMBC spektrumu



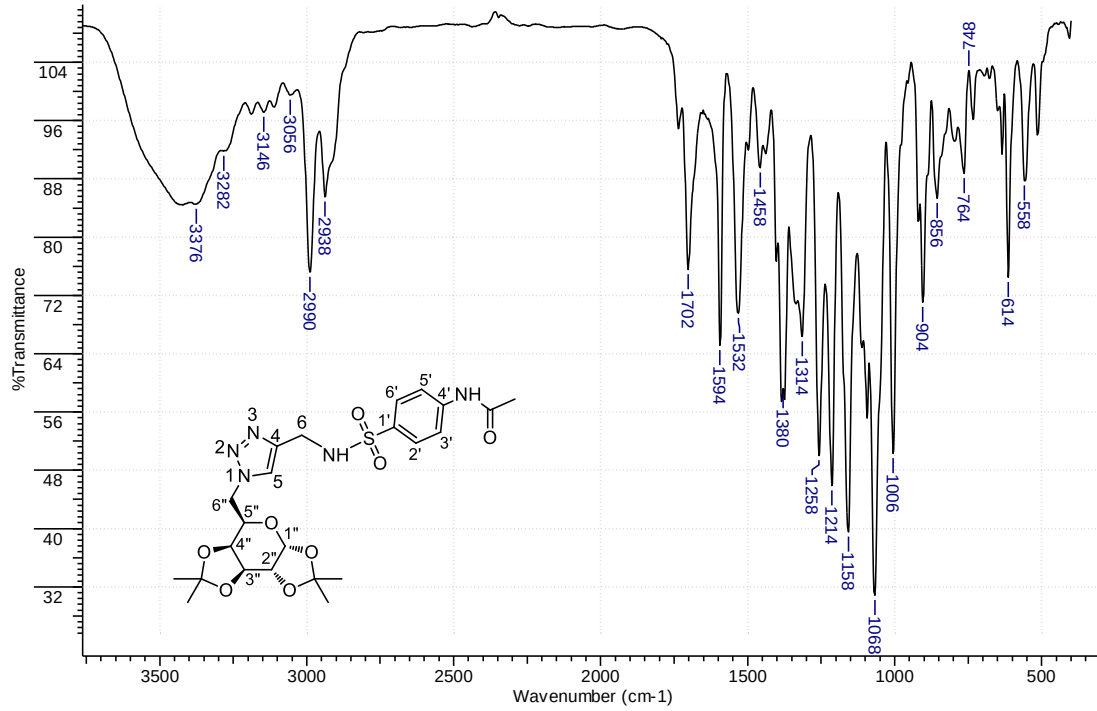
Şekil E 1.1.42. CDCl₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş HMBC spektrumu



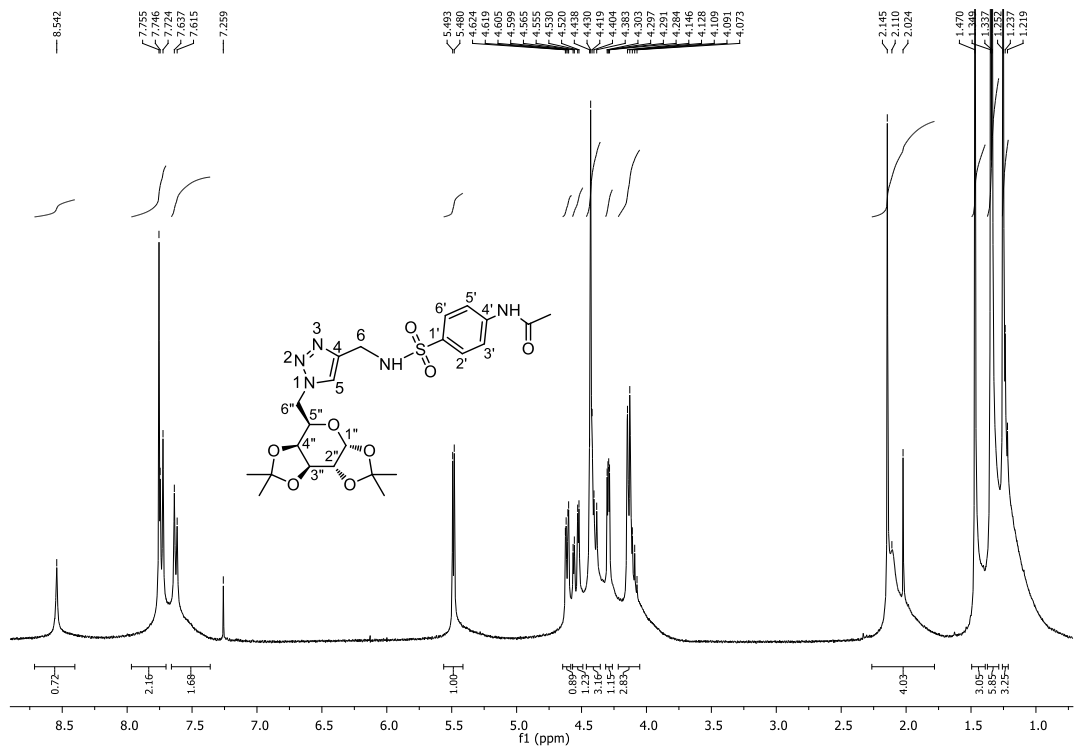
Şekil E 1.1.43. CDCl₃ içinde bileşik C1A2 nin genişletilmiş HMBC spektrumu



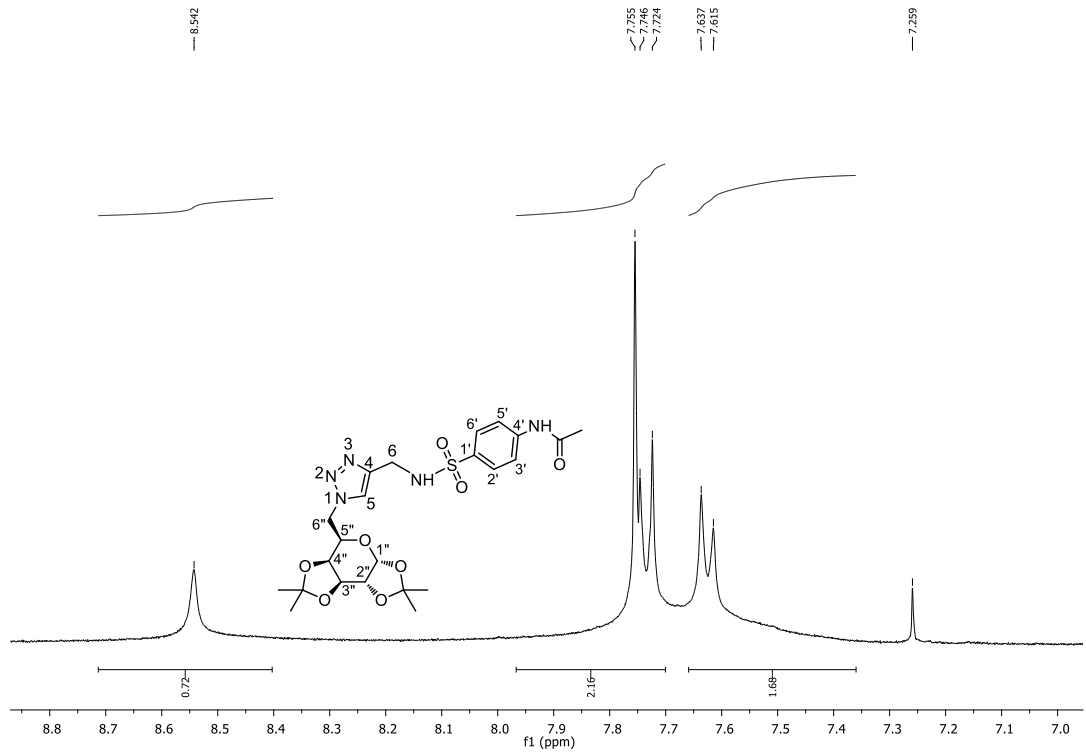
Şekil E 1.1.44. Bileşik C1A2 nin LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler



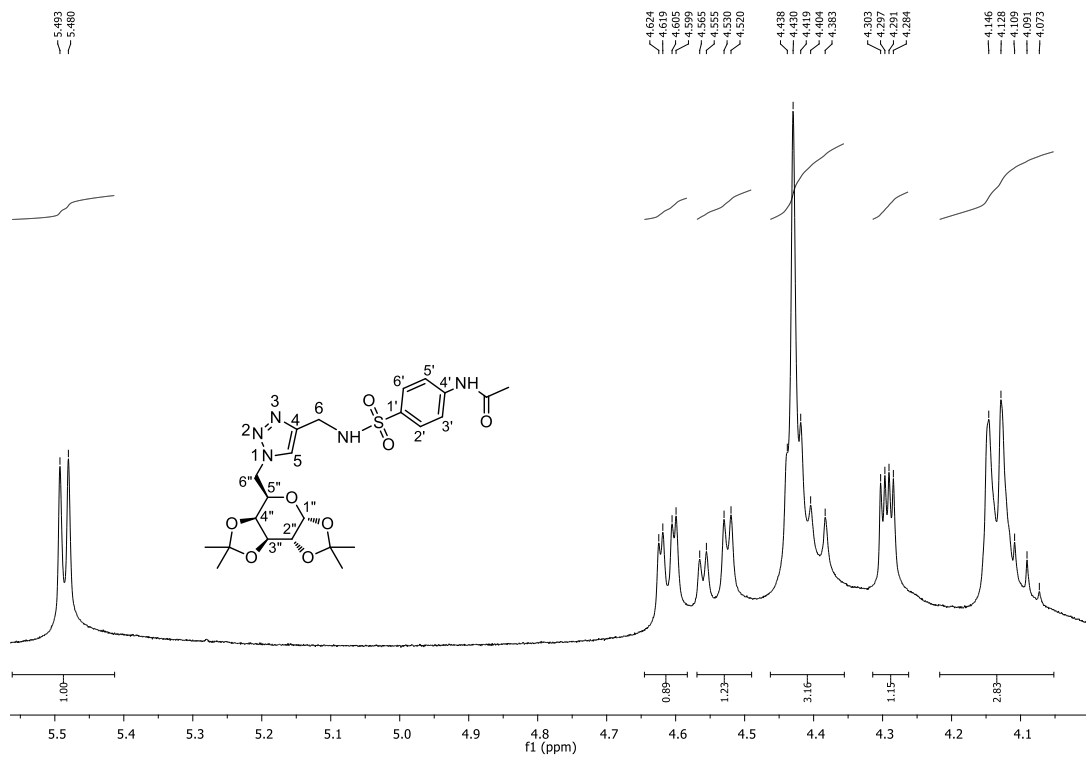
Şekil E 1.1.45. Bileşik D2A2 nin KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu



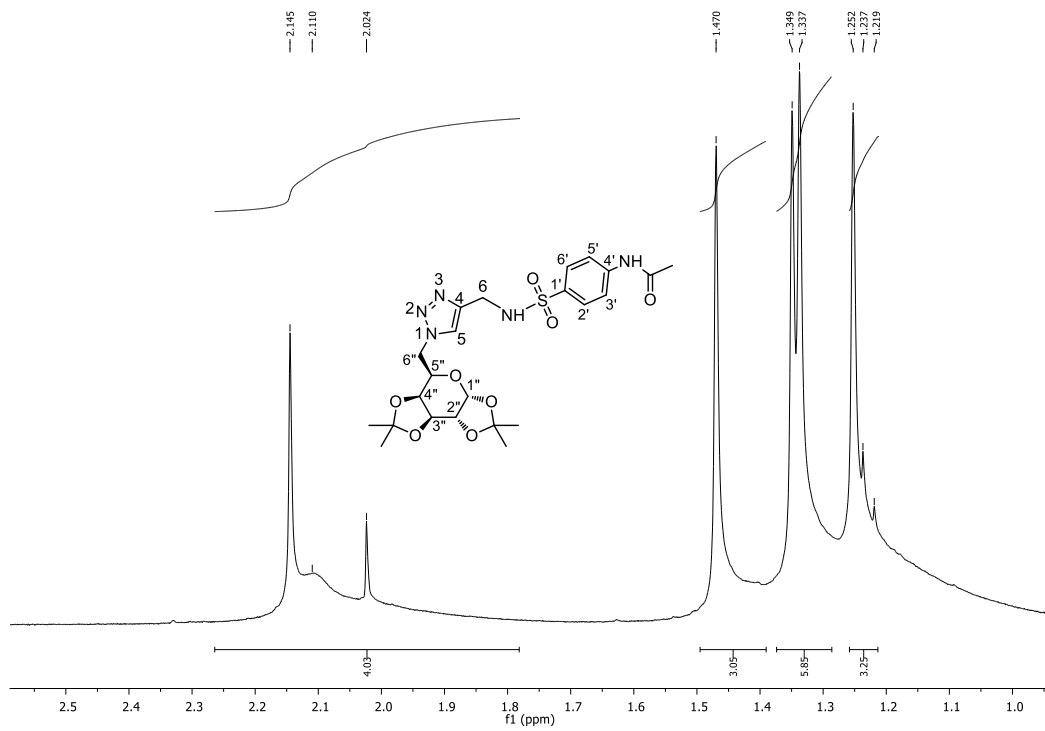
Şekil E 1.1.46. CDCl_3 içinde bileşik **D2A2** nin ^1H nmr (400 MHz) spektrumu



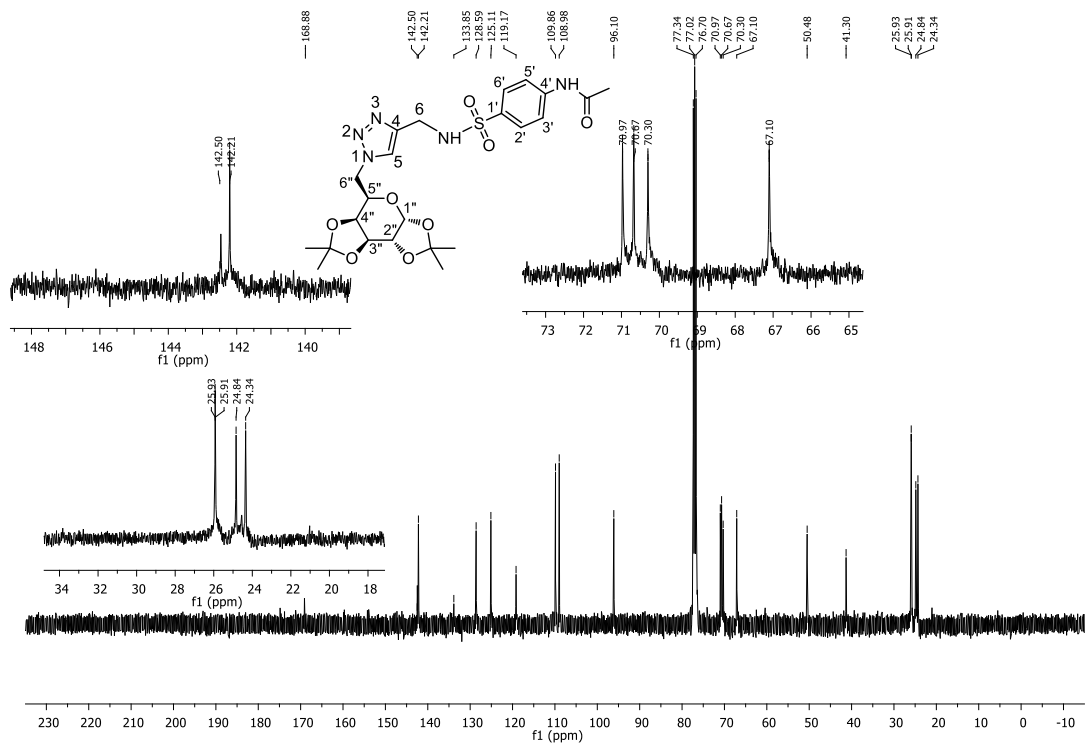
Şekil E 1.1.47. CDCl_3 içinde bileşik **D2A2** nin genişletilmiş ^1H nmr (400 MHz) spektrumu



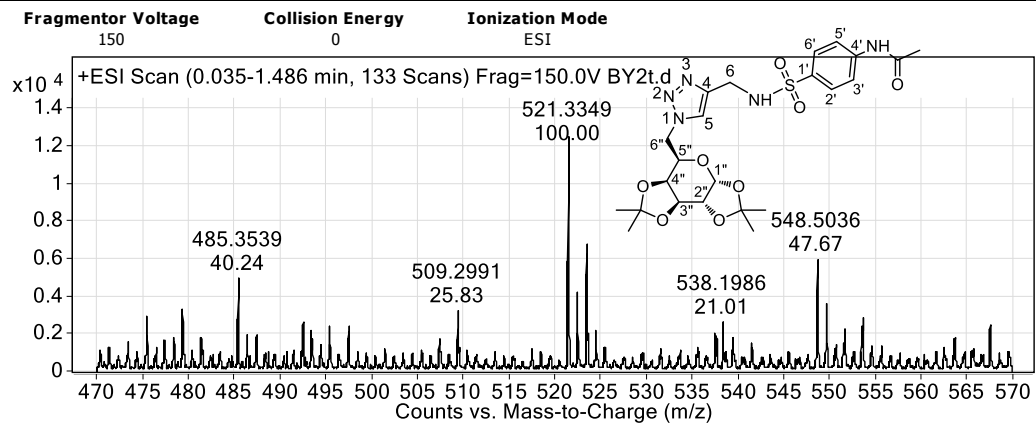
Şekil E 1.1.48. CDCl₃ içinde bileşik **D2A2** nin genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



Şekil E 1.1.49. CDCl₃ içinde bileşik **D2A2** nin genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



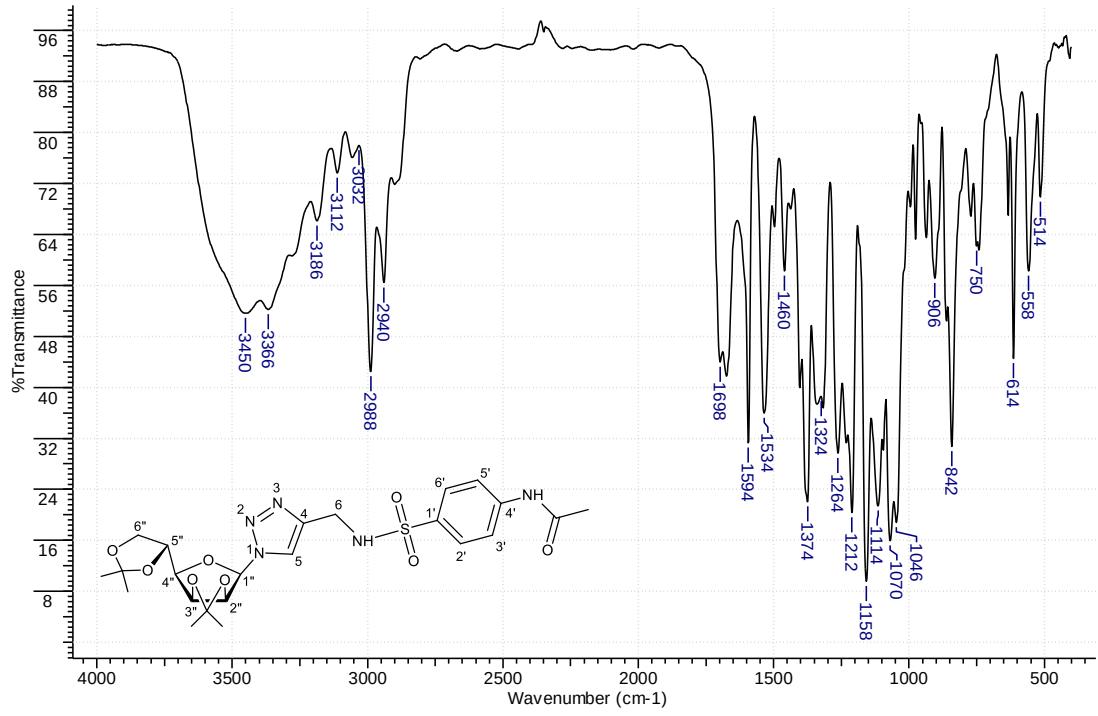
Şekil E 1.1.50. CDCl_3 içinde bileşik **D2A2** nin ^{13}C nmr (100 MHz) spektrumu



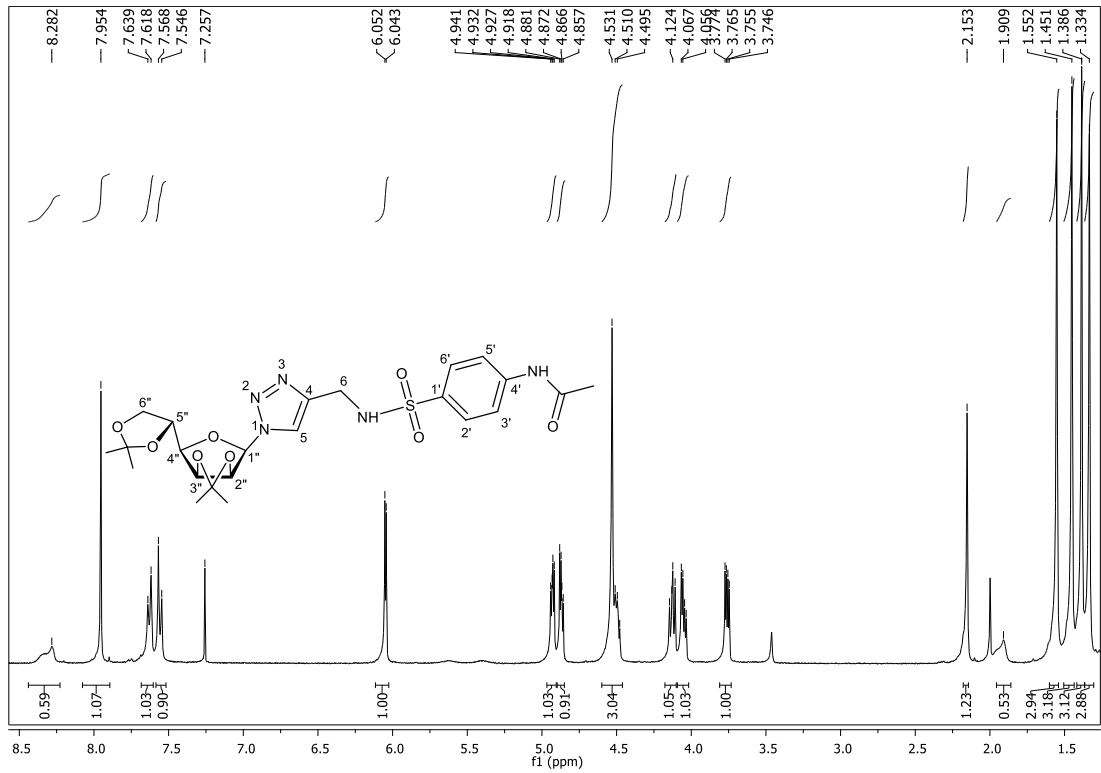
Peak List

m/z	z	Abund
475.4034		3063.89
479.2925	1	3390.76
485.3539	1	5124.66
509.2991	1	3289.58
521.3349	1	12736.06
522.338	1	4309.83
523.3277	1	6818.48
548.5036	1	6071.37
549.4955	1	3713.18
553.457		2914.9

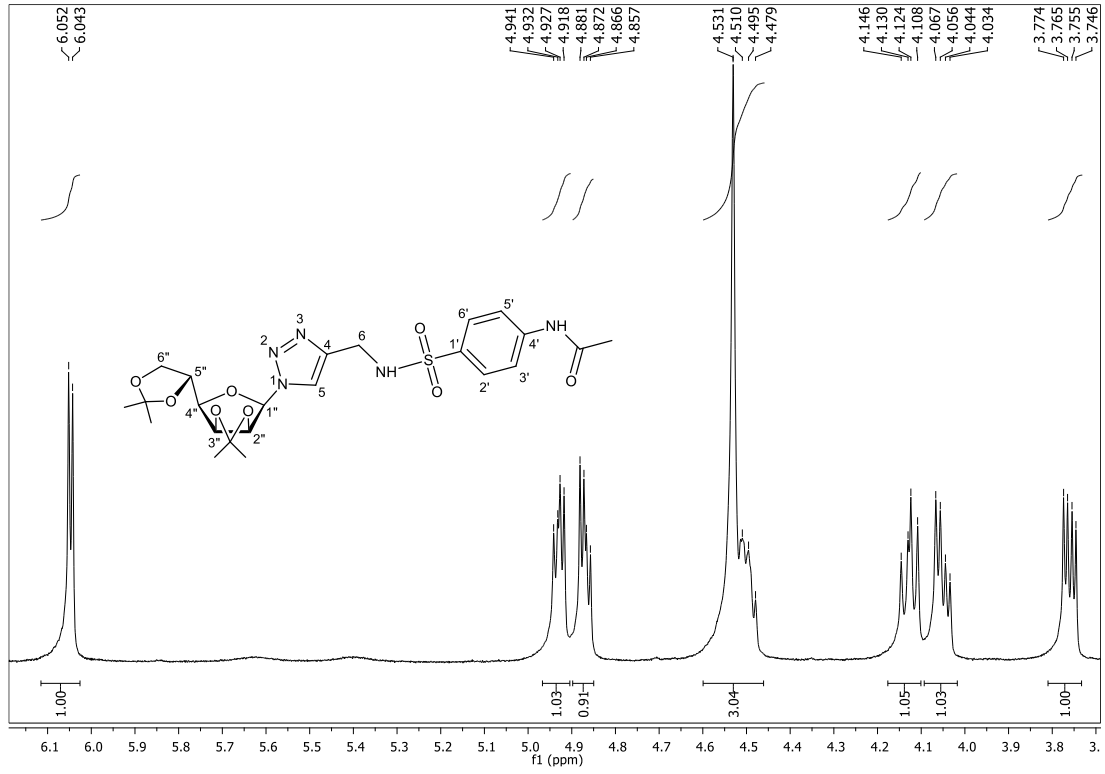
Şekil E 1.1.51. Bileşik **D2A2** nin LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler



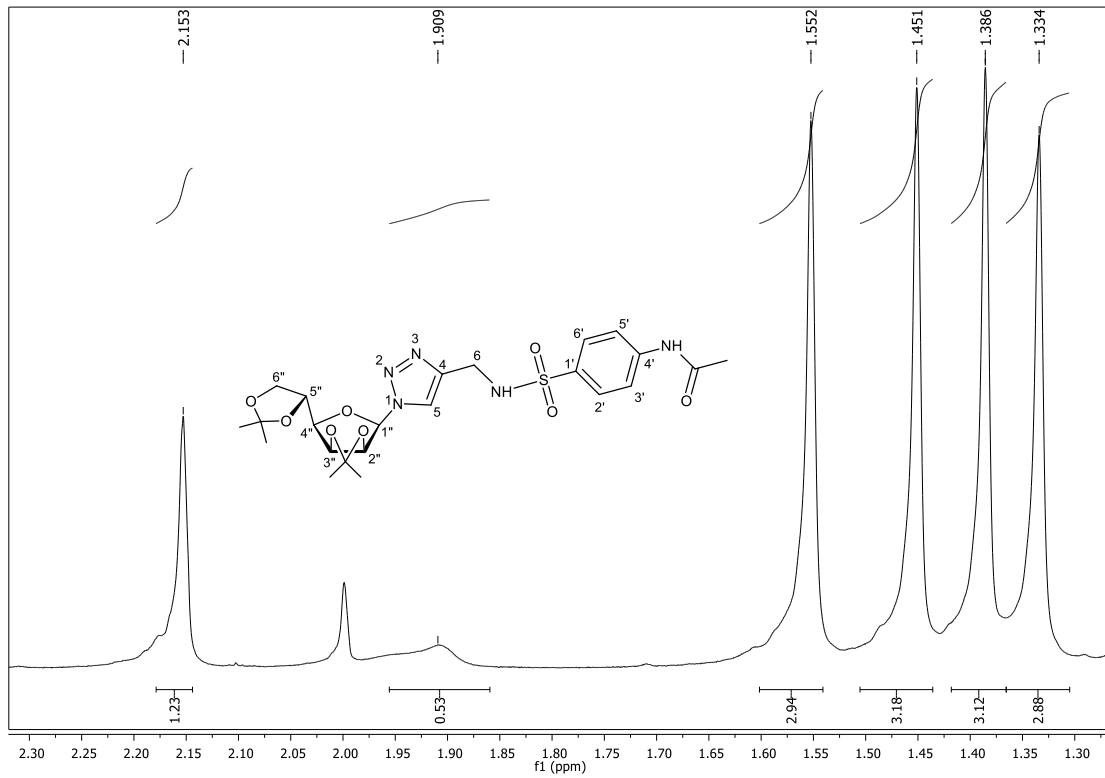
Şekil E 1.1.52. Bileşik **E2A2** nin KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu



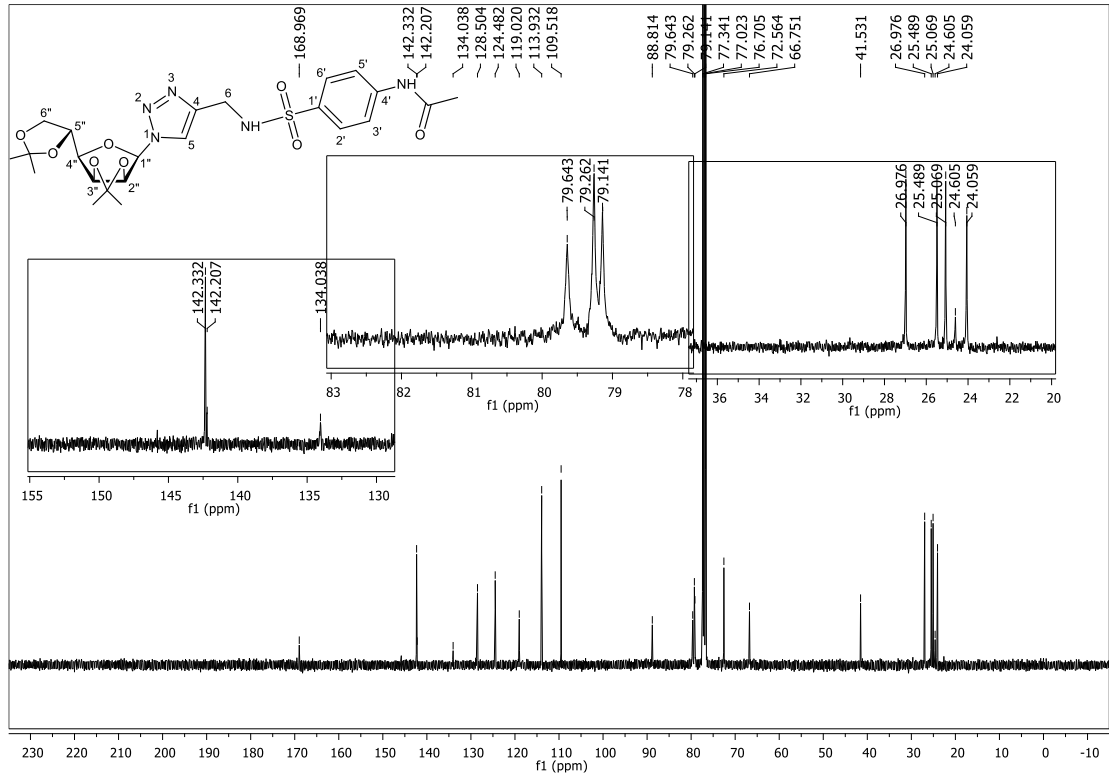
Şekil E 1.1.53. CDCl₃ içinde bileşik **E2A2** nin ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



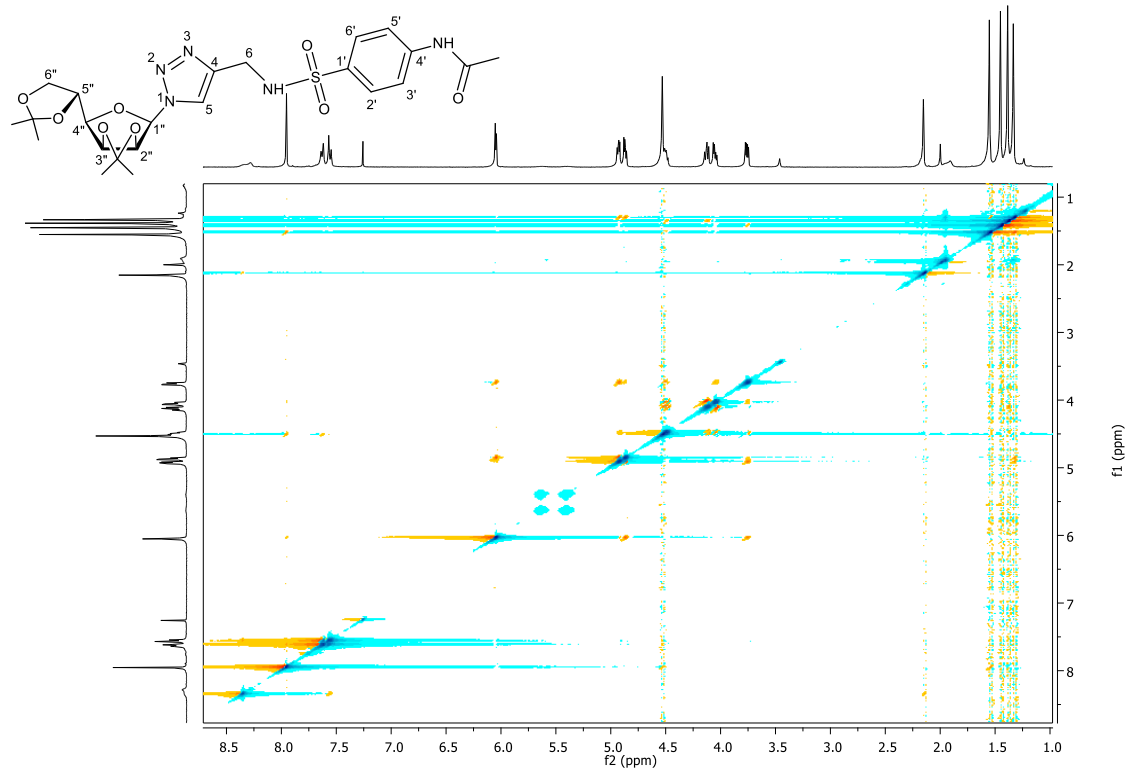
Şekil E 1.154. CDCl₃ içinde bileşik **E2A2** nin genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



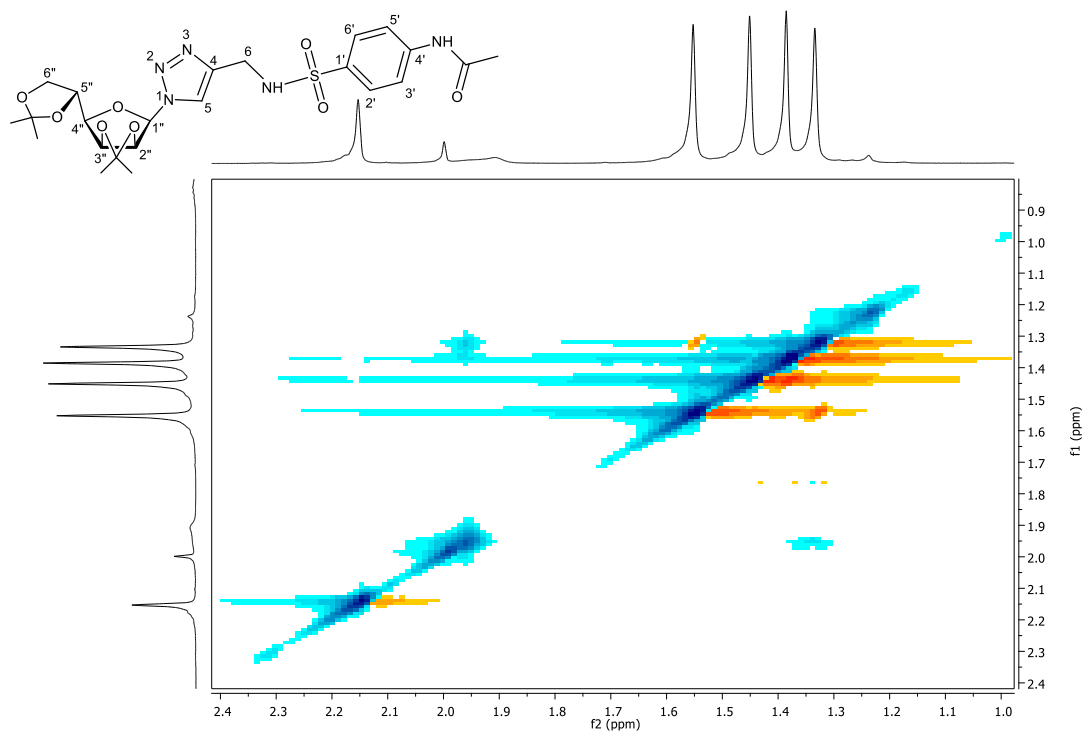
Şekil E 1.155. CDCl₃ içinde bileşik **E2A2** nin genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



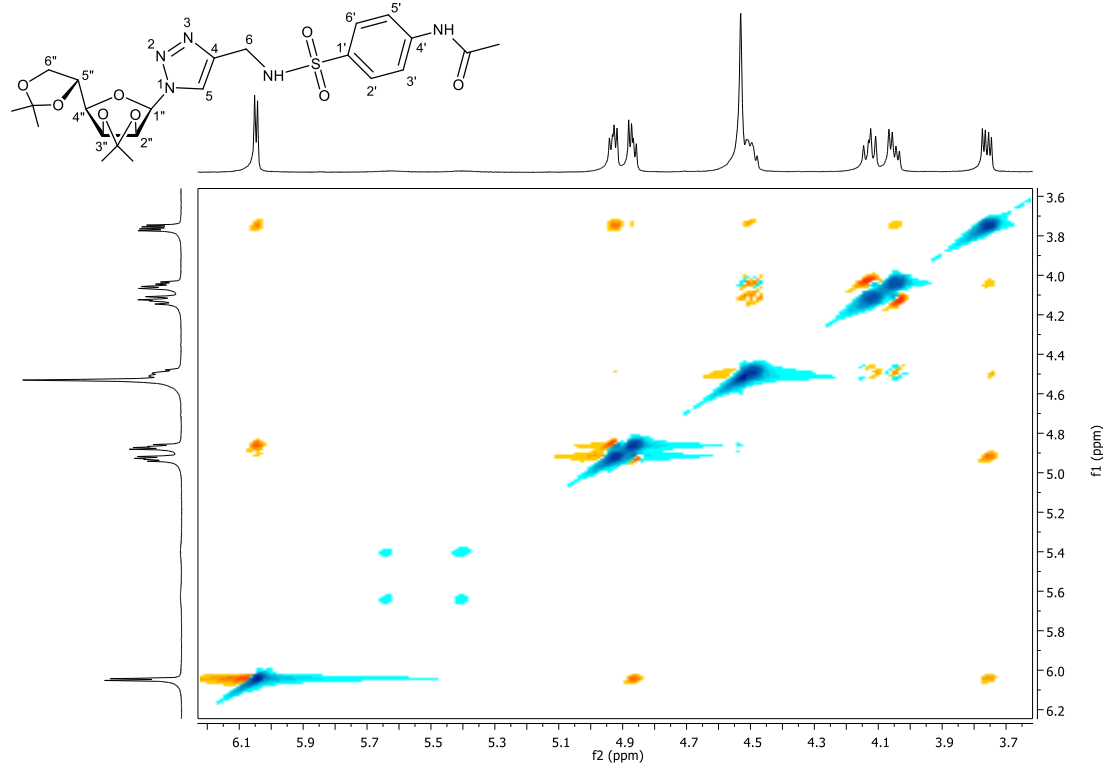
Şekil E 1.1.56. CDCl₃ içinde bileşik E2A2 nin ¹³C nmr (100 MHz) spektrumu



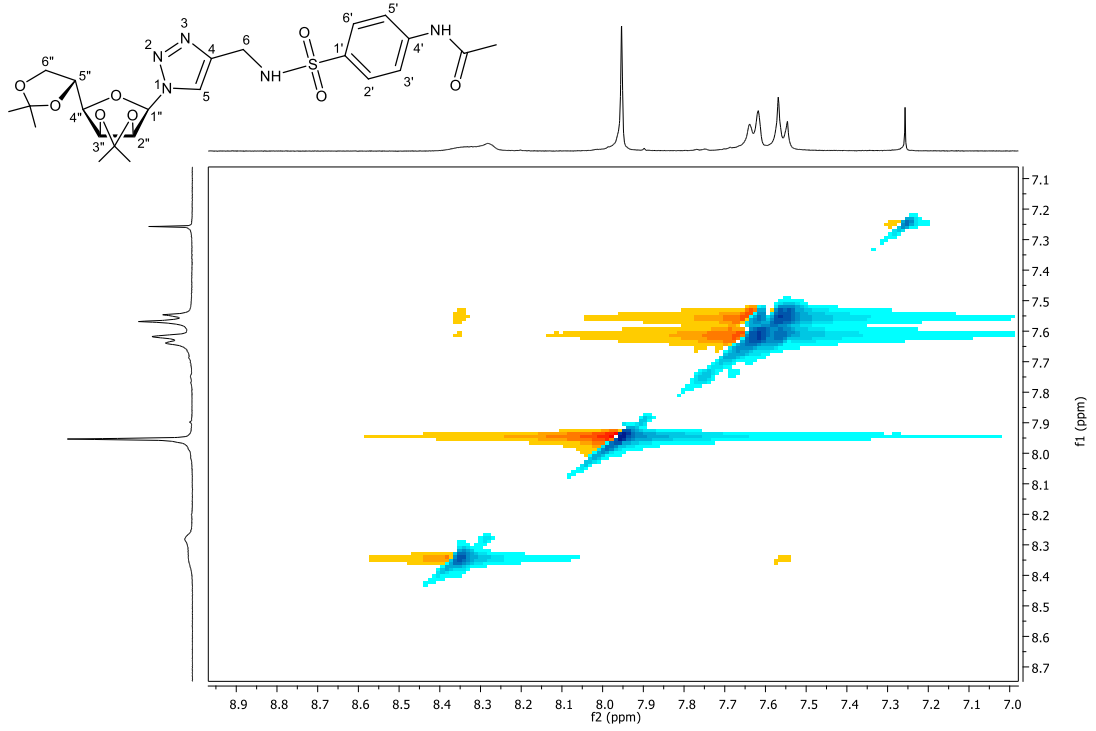
Şekil E 1.1.57. CDCl₃ içinde bileşik E2A2 nin NOESY spektrumu



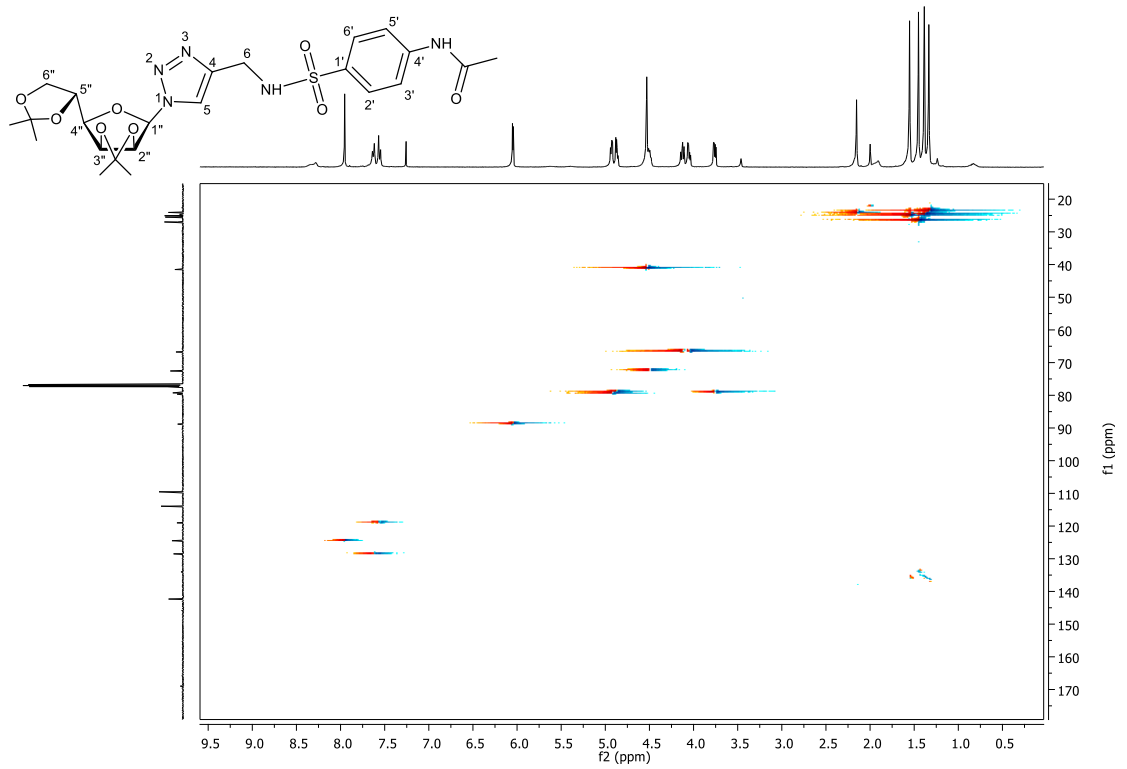
Şekil E 1.1.58. CDCl_3 içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş NOESY spektrumu



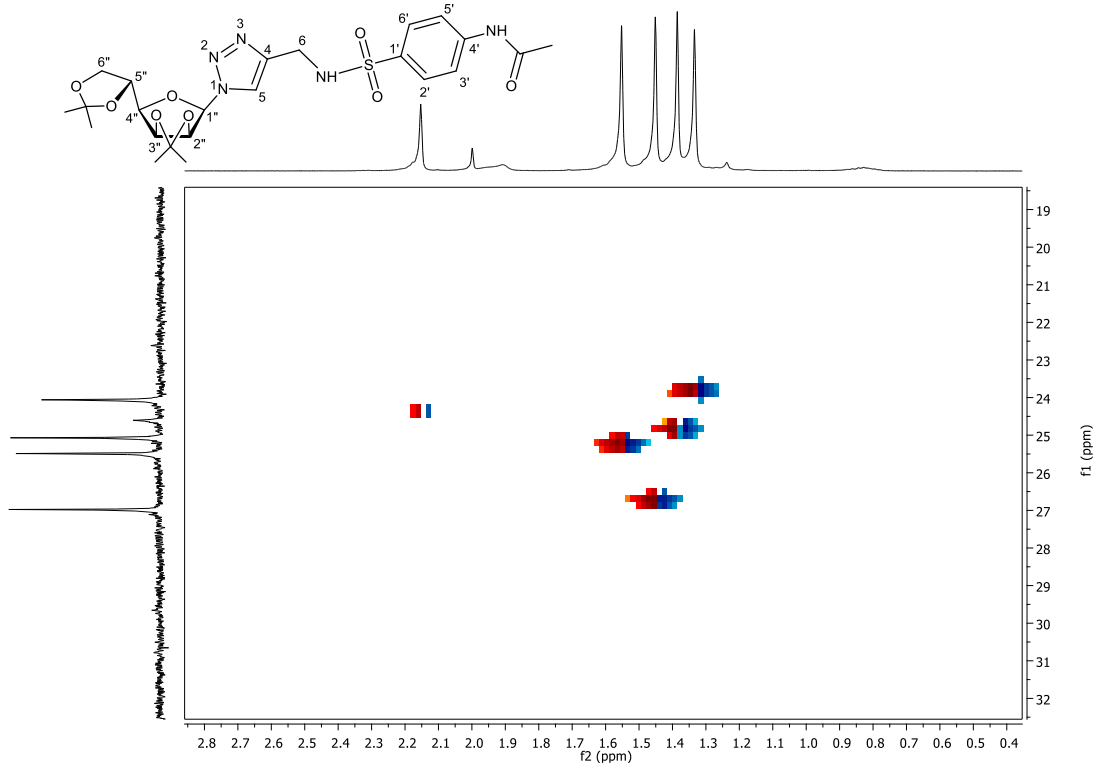
Şekil E 1.1.59. CDCl_3 içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş NOESY spektrumu



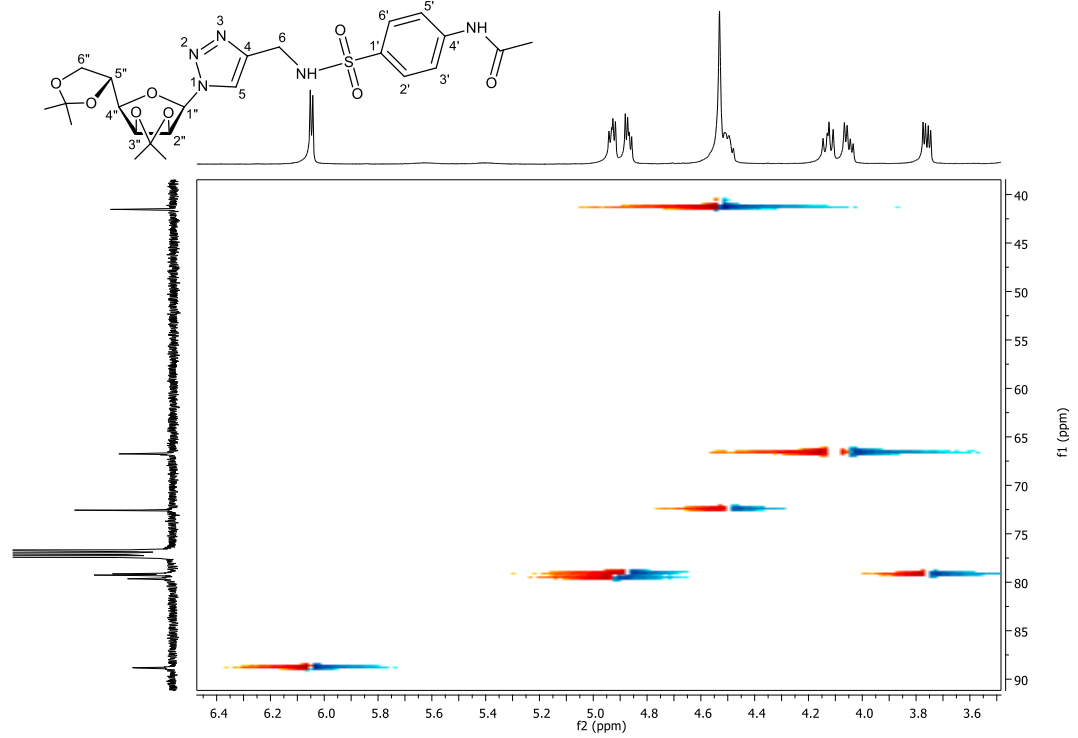
Şekil E 1.1.60. CDCl₃ içinde bileşik **E2A2** nin genişletilmiş NOESY spektrumu



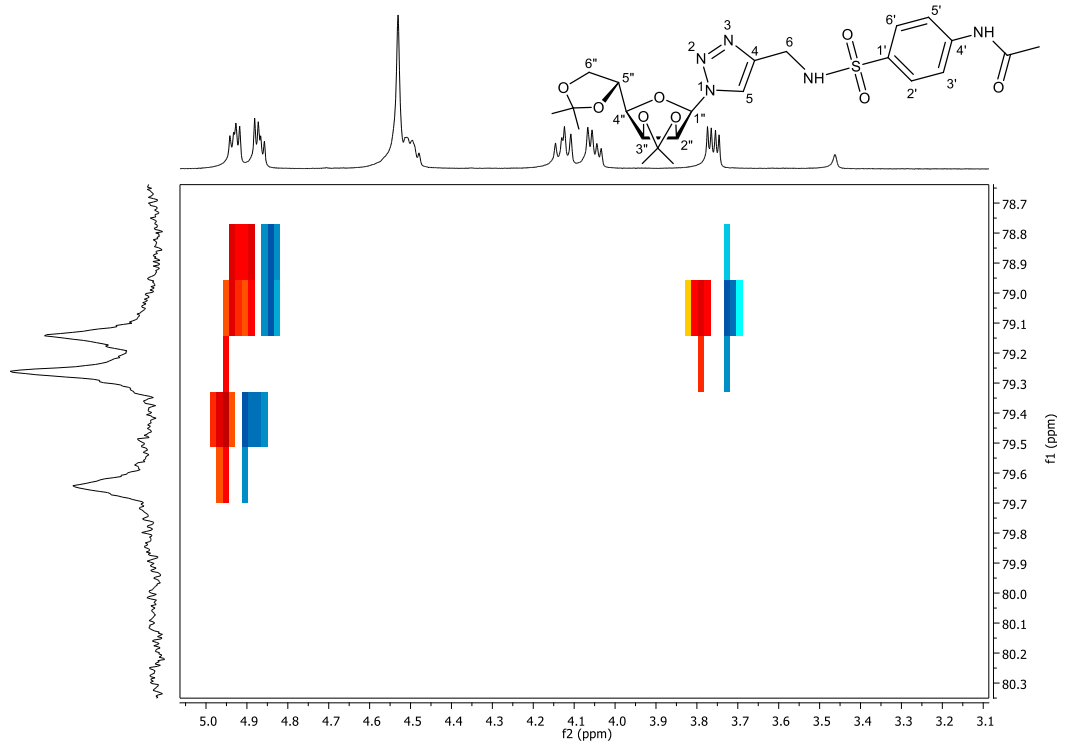
Şekil E 1.1.61. CDCl₃ içinde bileşik **E2A2** nin HMQC spektrumu



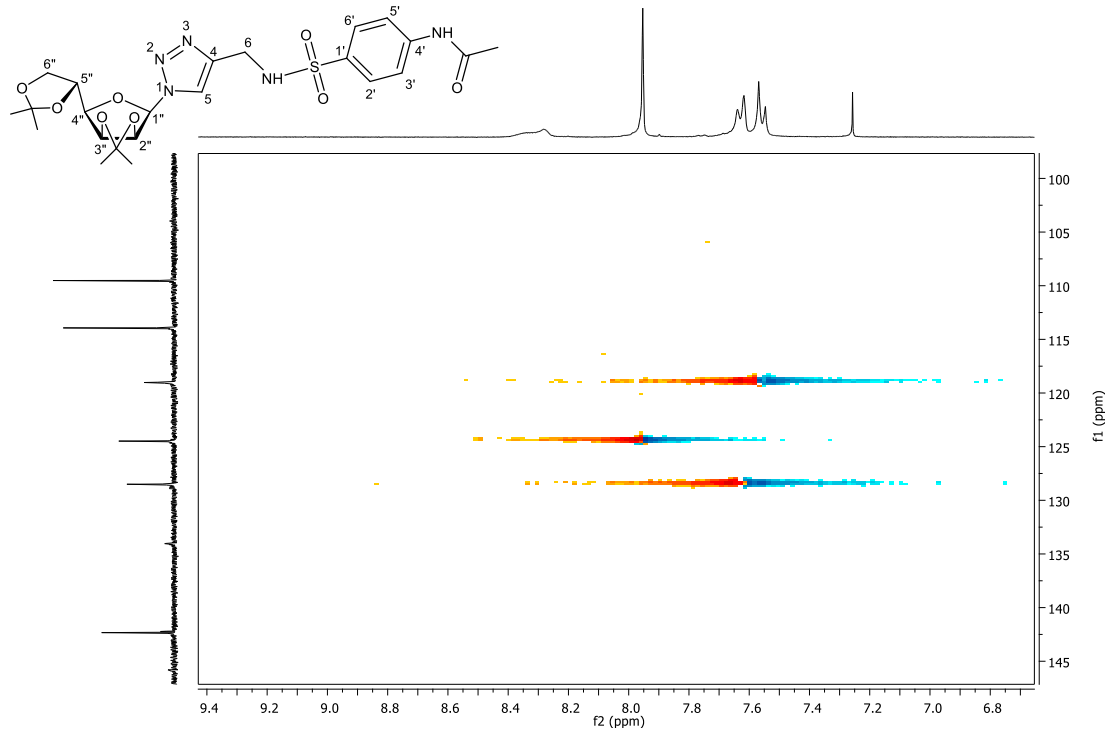
Şekil E 1.1.62. CDCl_3 içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş HMQC spektrumu



Şekil E 1.1.63. CDCl_3 içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş HMQC spektrumu

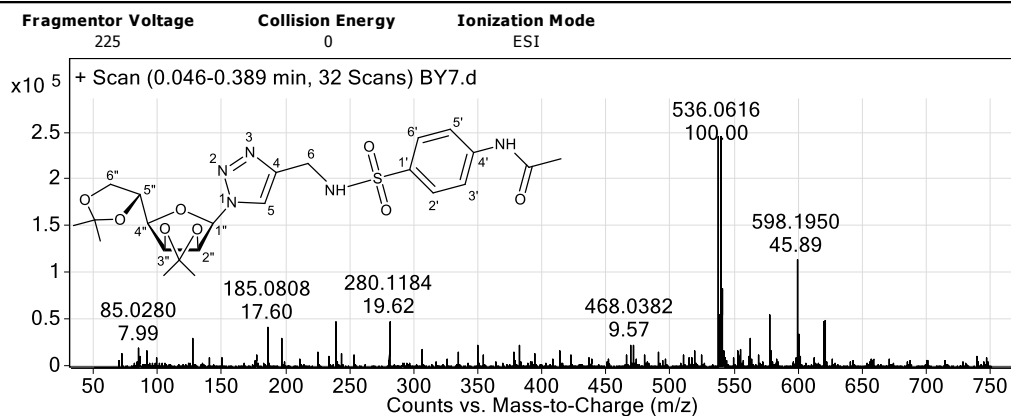


Şekil E 1.1.64. CDCl_3 içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş HMQC spektrumu



Şekil E 1.1.65. CDCl_3 içinde bileşik E2A2 nin genişletilmiş HMQC spektrumu

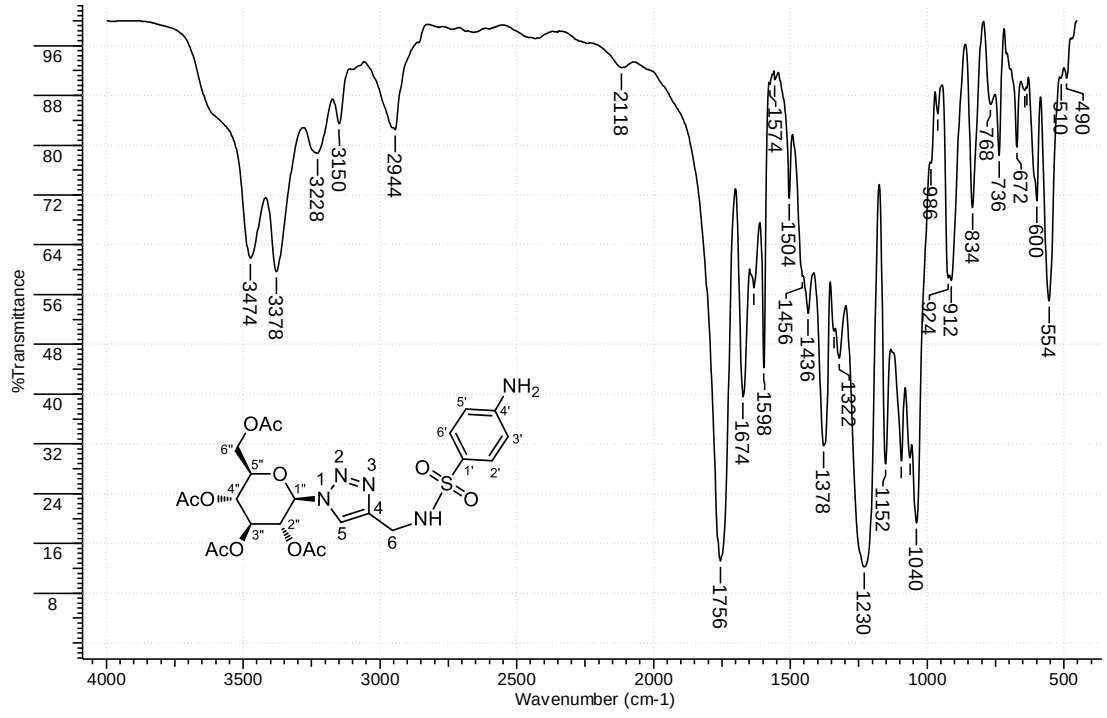
User Spectra



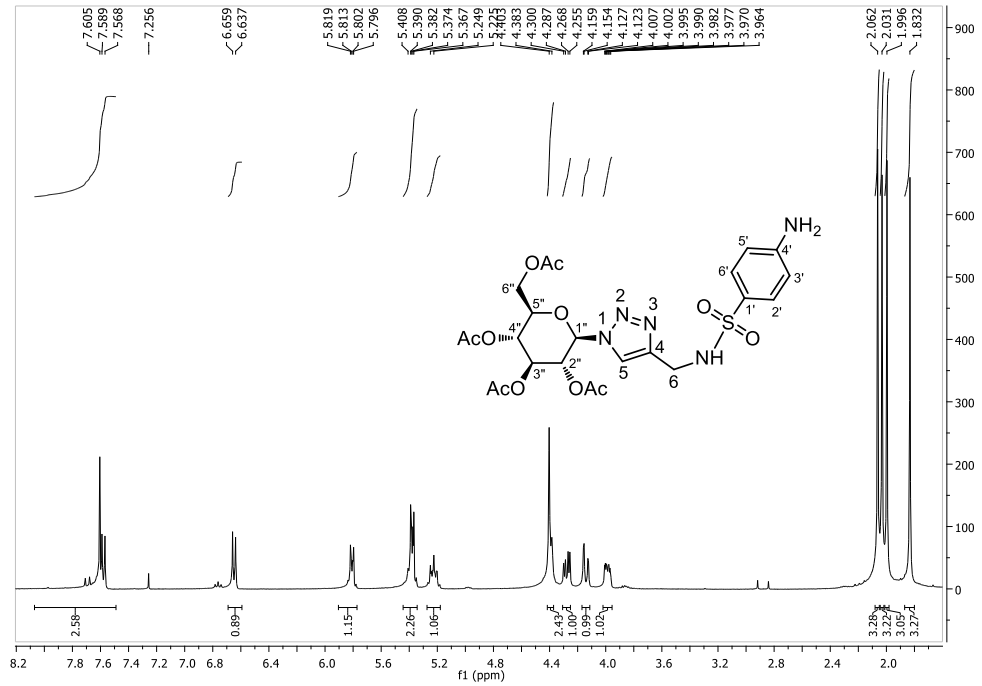
Peak List

m/z	z	Abund
71.9521		14572.7
84.9401		12887.9
85.028		19976.5
91.0549		18089.7
127.0387		30320.8
176.1465		14060.8
185.0808		44027.5
196.0604		30603.6
224.0917		15963.4
238.1077		48235
243.1228		14316.2
252.1205		13948.4
280.1184		49071
305.1571		19368
334.0961		15539
349.1834		23577.6
353.266		13300.8
377.1144		16739.6
381.2971		22875.7
393.2096		14212.8
413.2664		18222.4
421.24		12514.9
465.2662		13695
468.0382		23945.8
470.0355		23521.3
490.0956		16641.9
509.2927		13400.8
518.1655		17187.4
523.3075		12873.6
536.0616	1	250103.2
537.0657	1	56418.6
538.059	1	246895.2
539.0631	1	55858.5
540.0576	1	84091.1
541.0604	1	17829.7
552.0365		17398.1
554.0339		18914.8
561.1873		31616.6
576.2125	1	56038.7
577.2152	1	17393.1
598.195	1	114780.6
599.1956	1	35758
619.2302	1	50132.9
620.232	1	16376.2

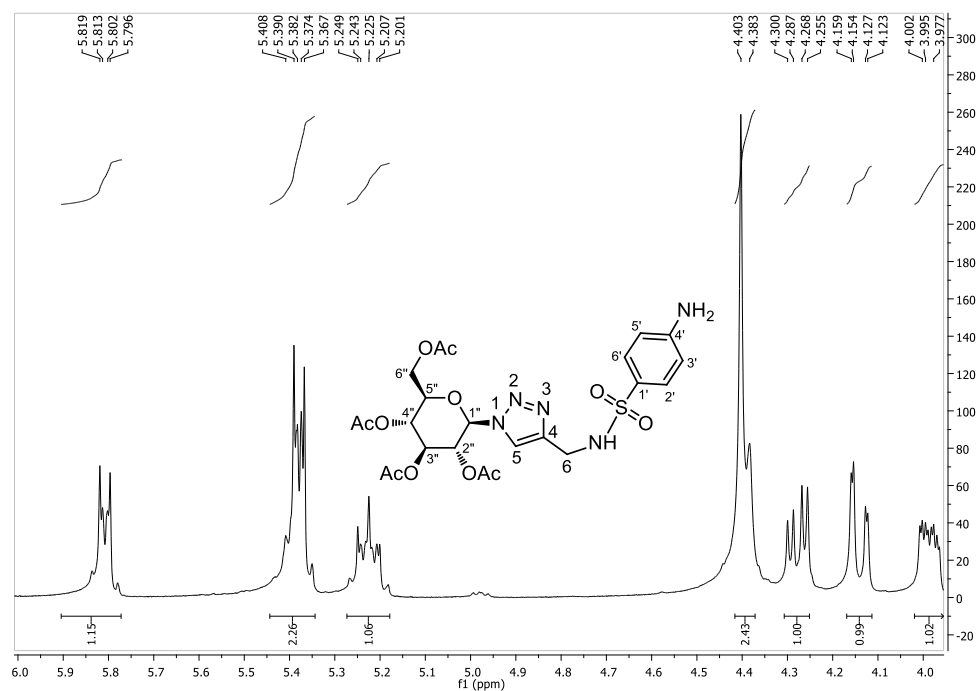
Şekil E 1.1.66. Bileşik E2A2 nin LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler



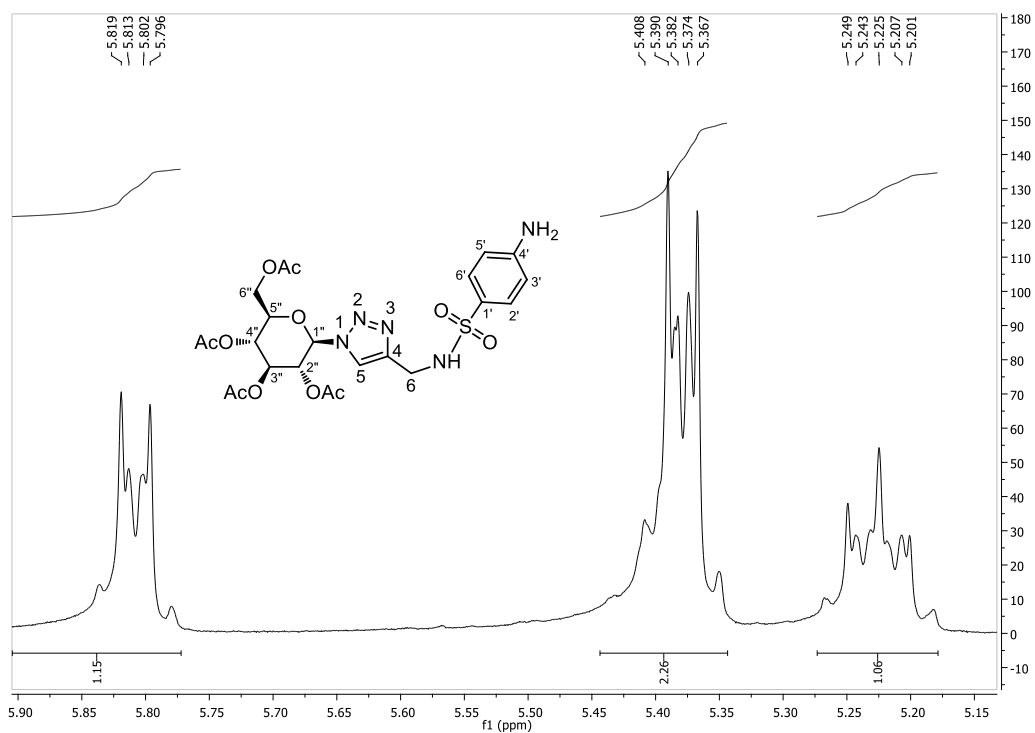
Şekil E 1.1.67. Bileşik **B1A3** ün KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu



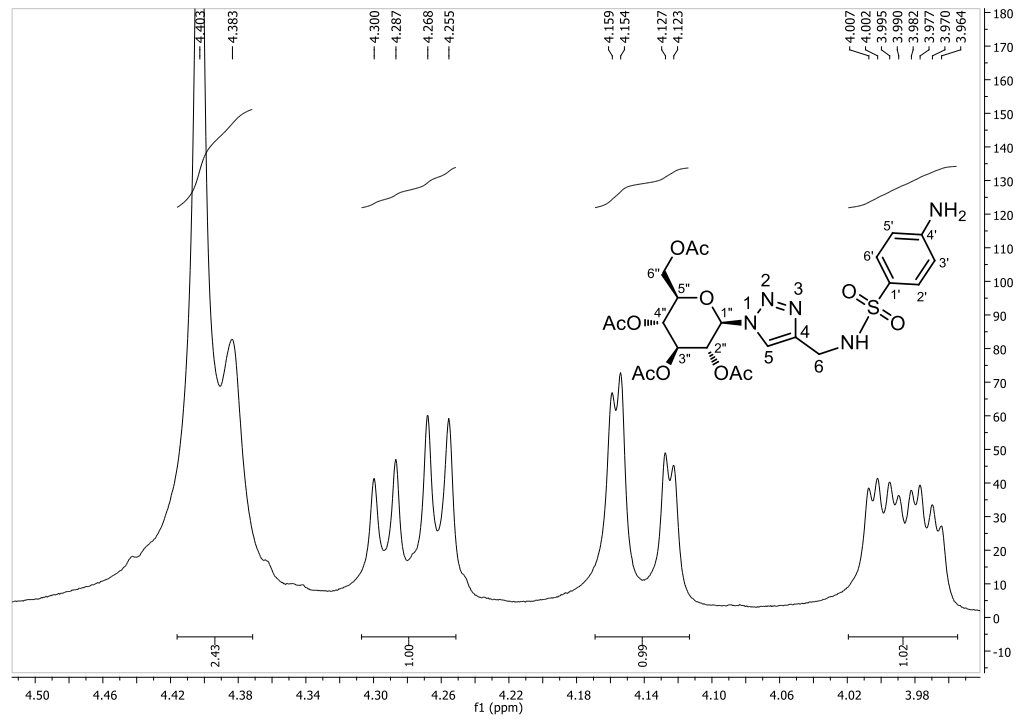
Şekil E 1.1.68. CDCl₃ içinde bileşik **B1A3** ün ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



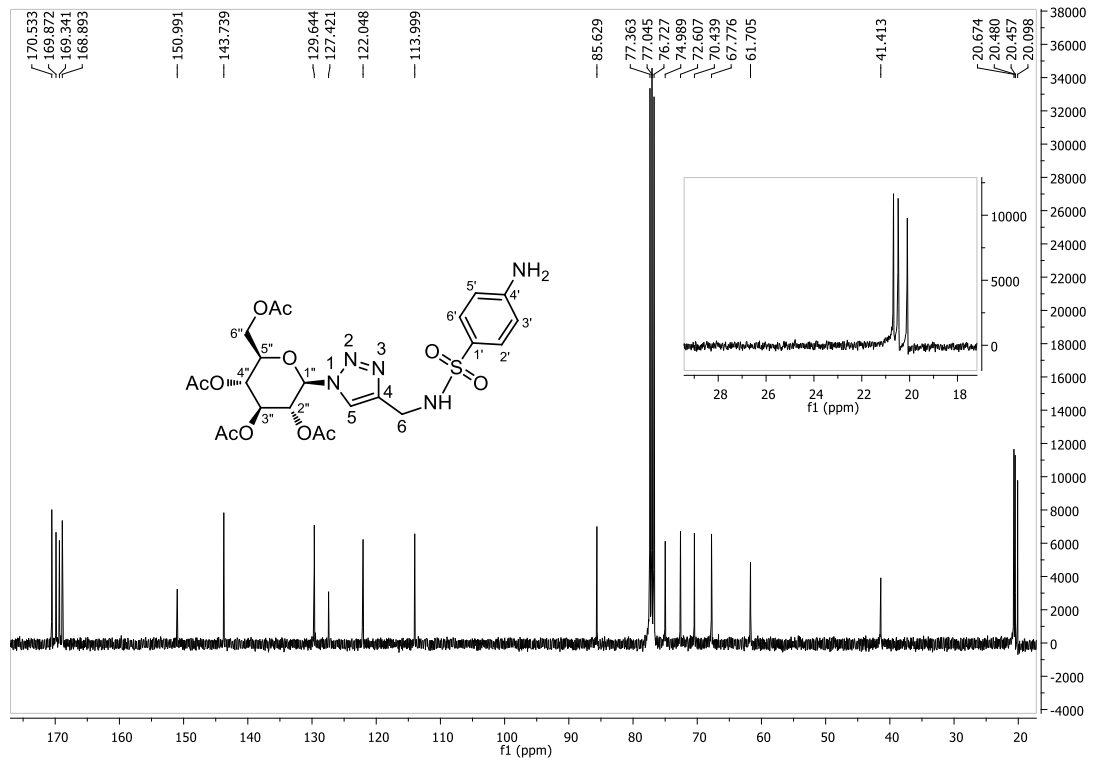
Şekil E 1.1.69. CDCl_3 içinde bileşik **B1A3** ün genişletilmiş ^1H nmr (400 MHz) spektrumu



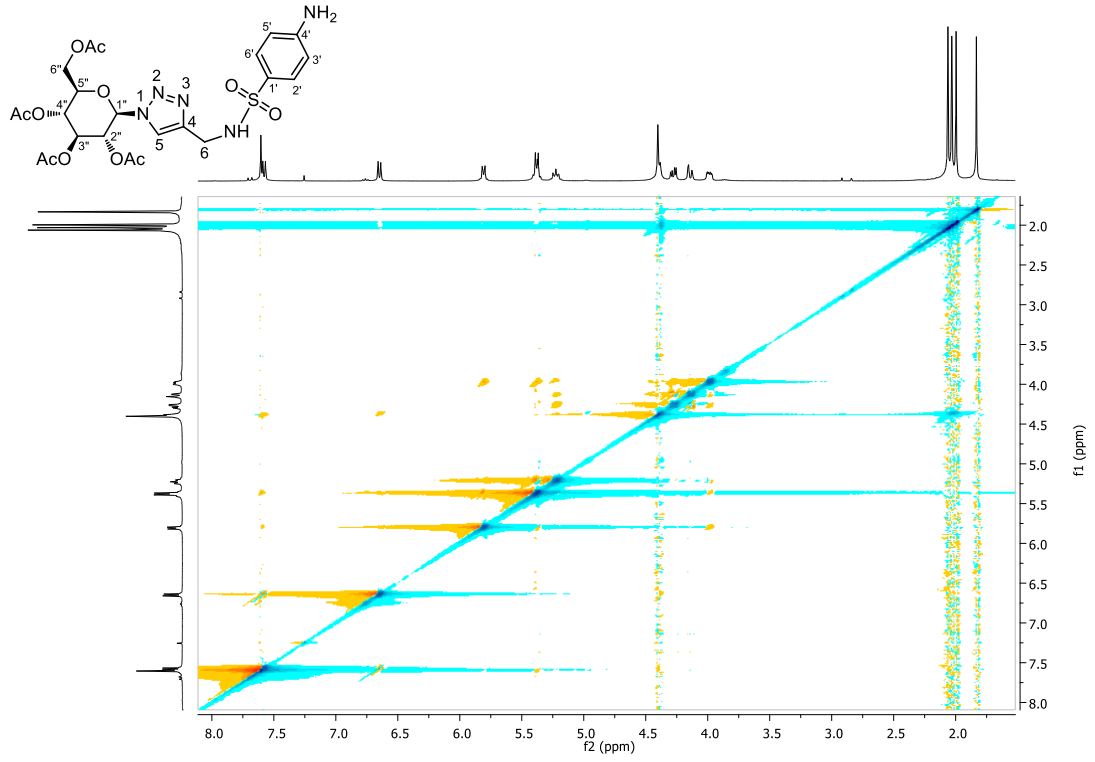
Şekil E 1.1.70. CDCl_3 içinde bileşik **B1A3** ün genişletilmiş ^1H nmr (400 MHz) spektrumu



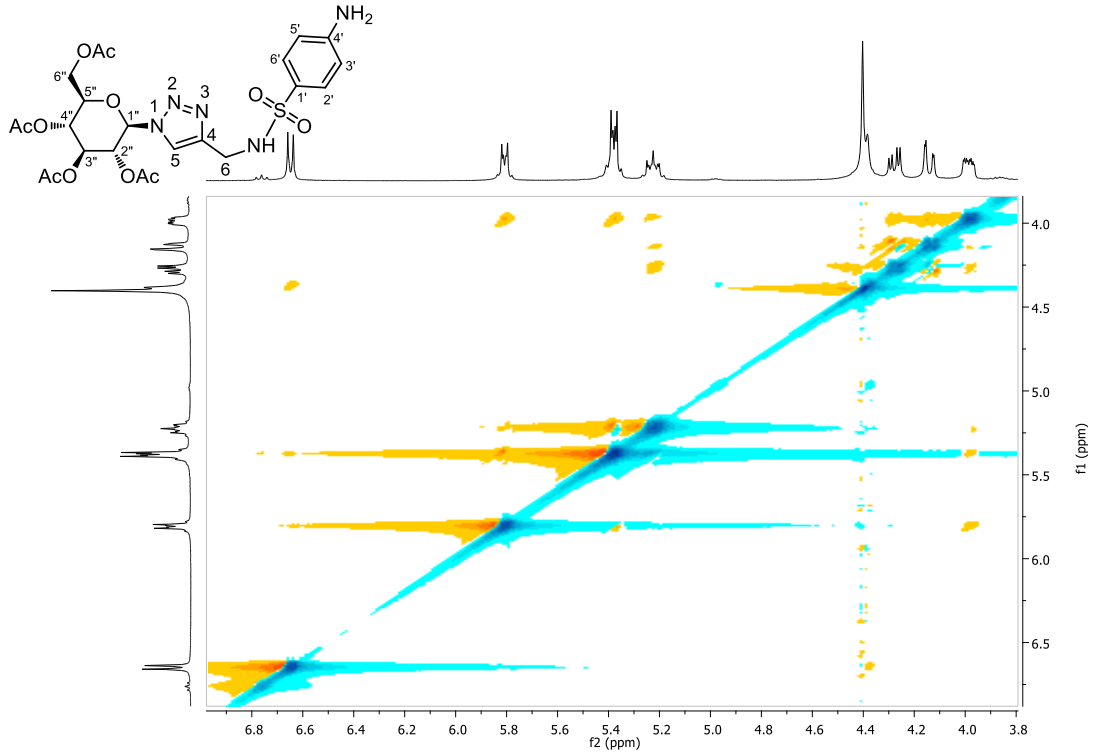
Şekil E 1.1.71. CDCl₃ içinde bileşik **B1A3** ün genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



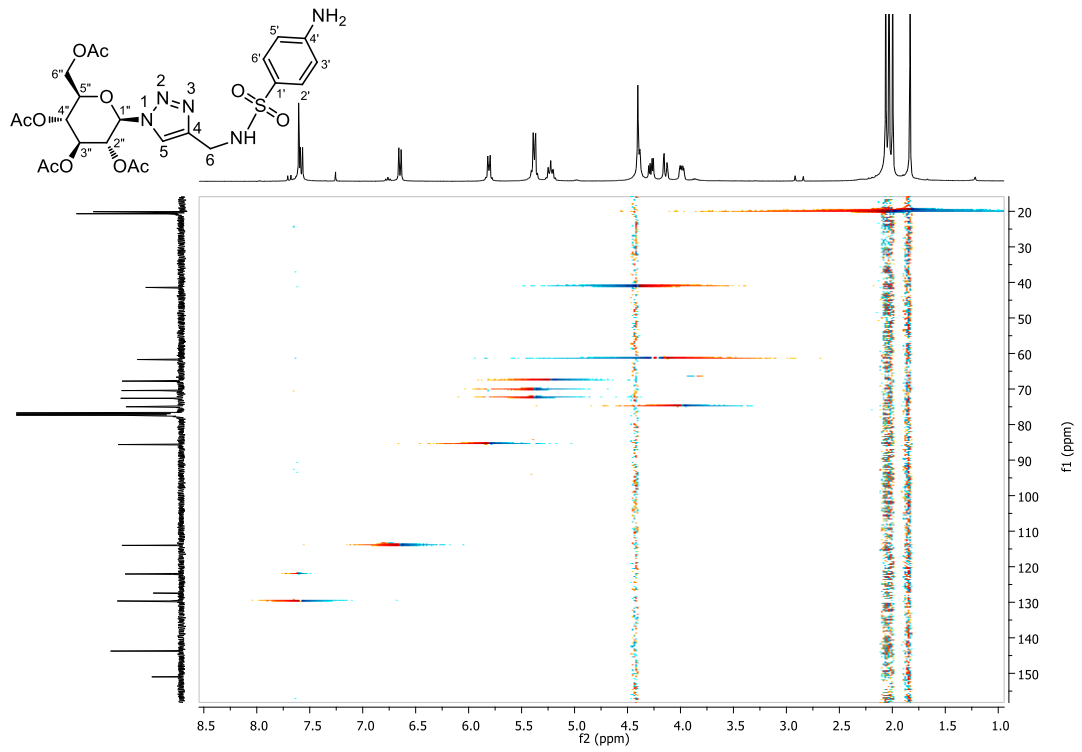
Şekil E 1.1.72. CDCl₃ içinde bileşik **B1A3** ün ¹³C nmr (100 MHz) spektrumu



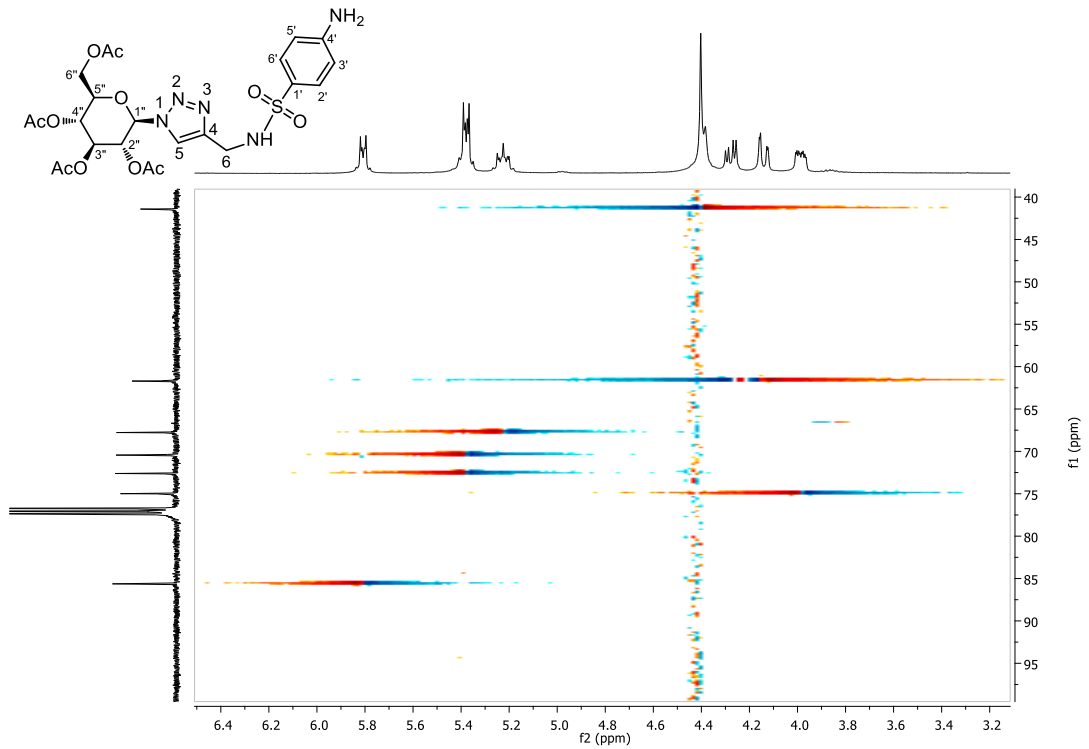
Şekil E 1.1.73. CDCl₃ içinde bileşik **B1A3** ün NOESY spektrumu



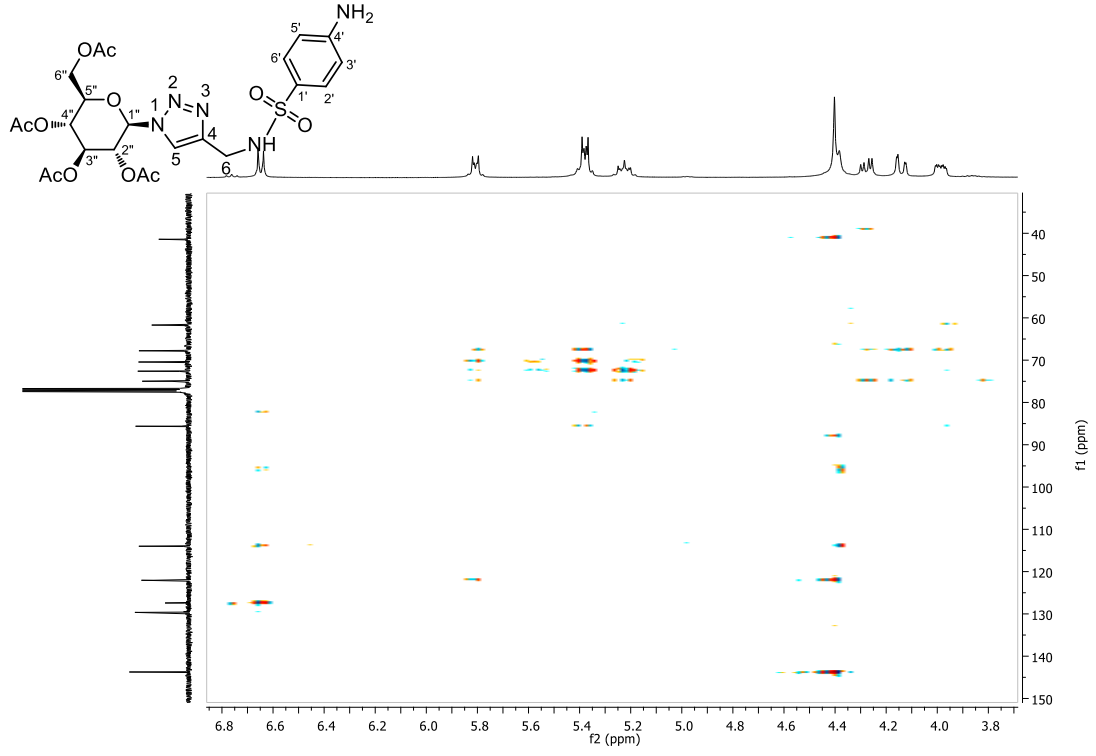
Şekil E 1.1.74. CDCl₃ içinde bileşik **B1A3** ün genişletilmiş NOESY spektrumu



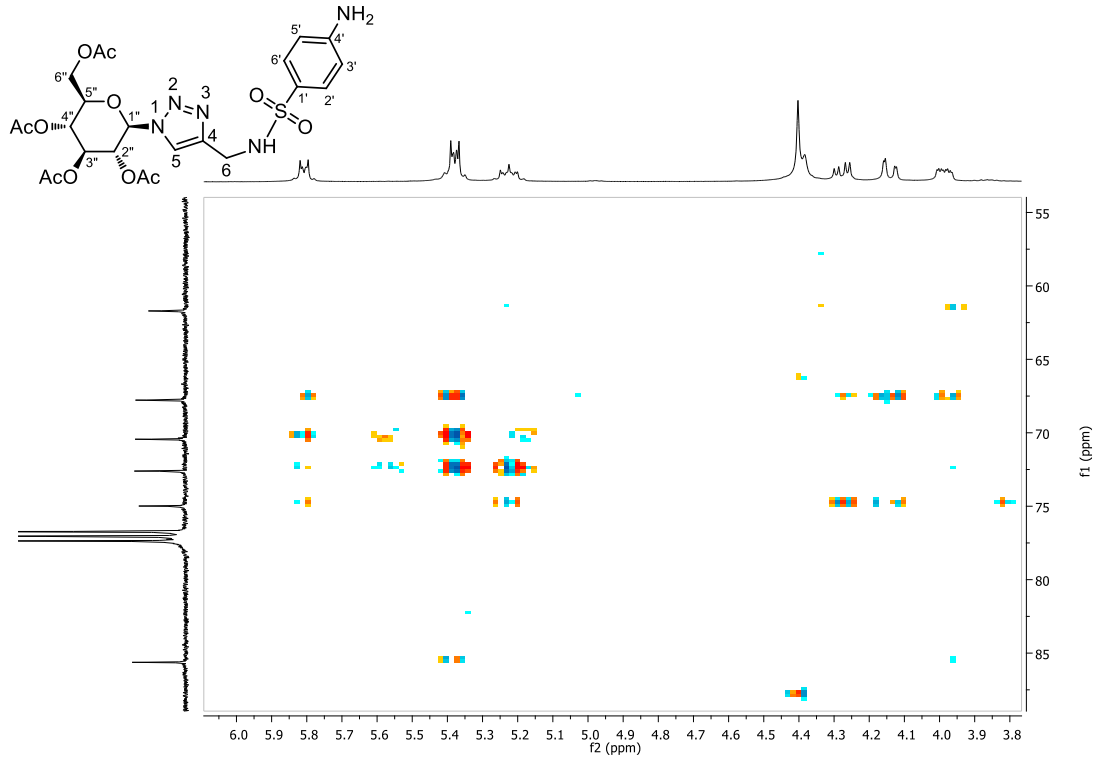
Şekil E 1.1.75. CDCl_3 içinde bileşik **B1A3** ün HSQC spektrumu



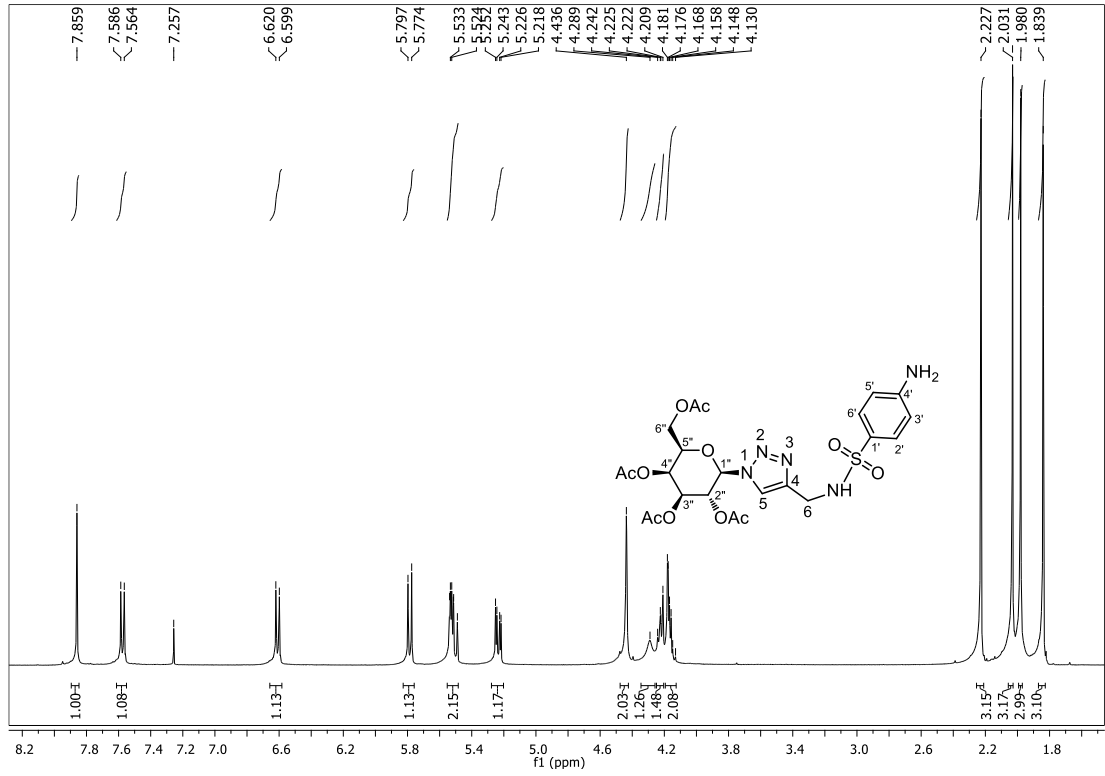
Şekil E 1.1.76. CDCl_3 içinde bileşik **B1A3** ün genişletilmiş HSQC spektrumu



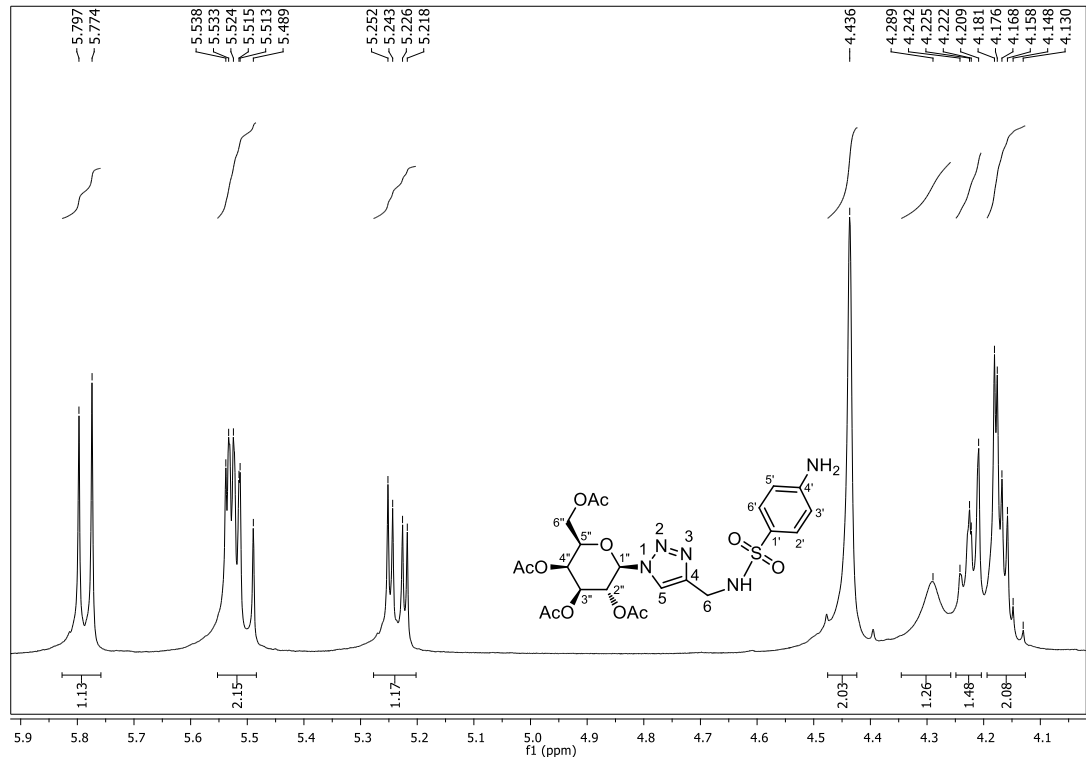
Şekil E 1.1.77. CDCl₃ içinde bileşik **B1A3** ün HMBC spektrumu



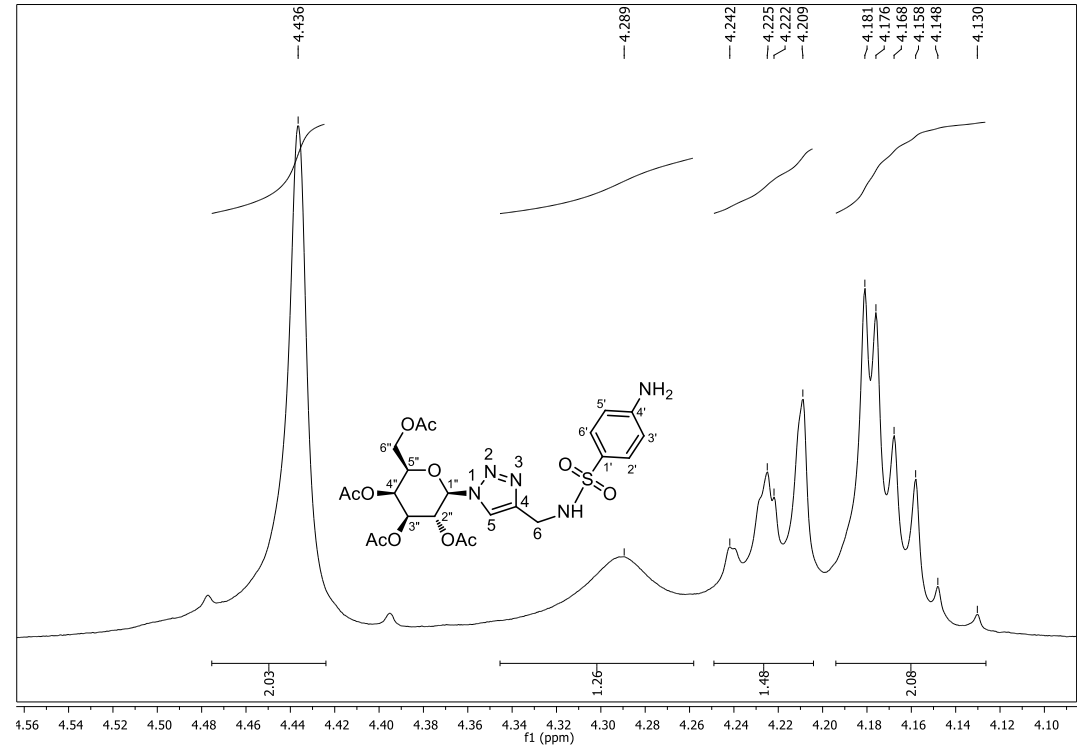
Şekil E 1.1.78. CDCl₃ içinde bileşik **B1A3** ün genişletilmiş HMBC spektrumu



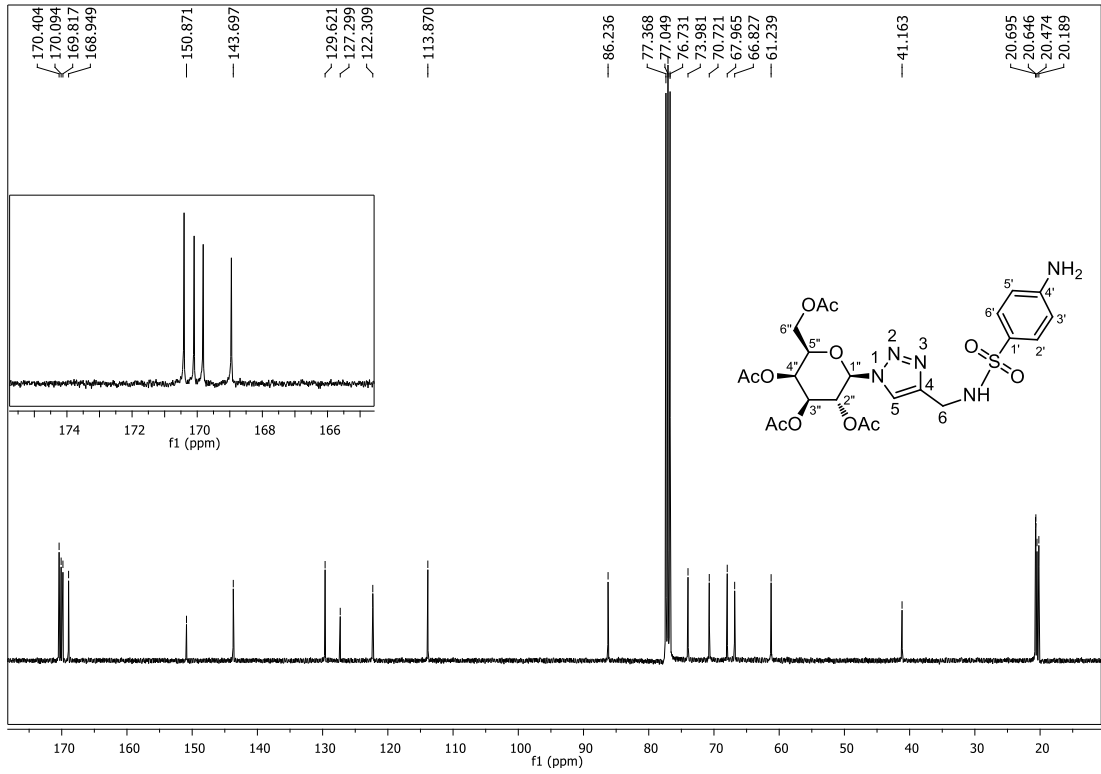
Şekil E 1.1.81. CDCl₃ içinde bileşik C1A3 ün ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



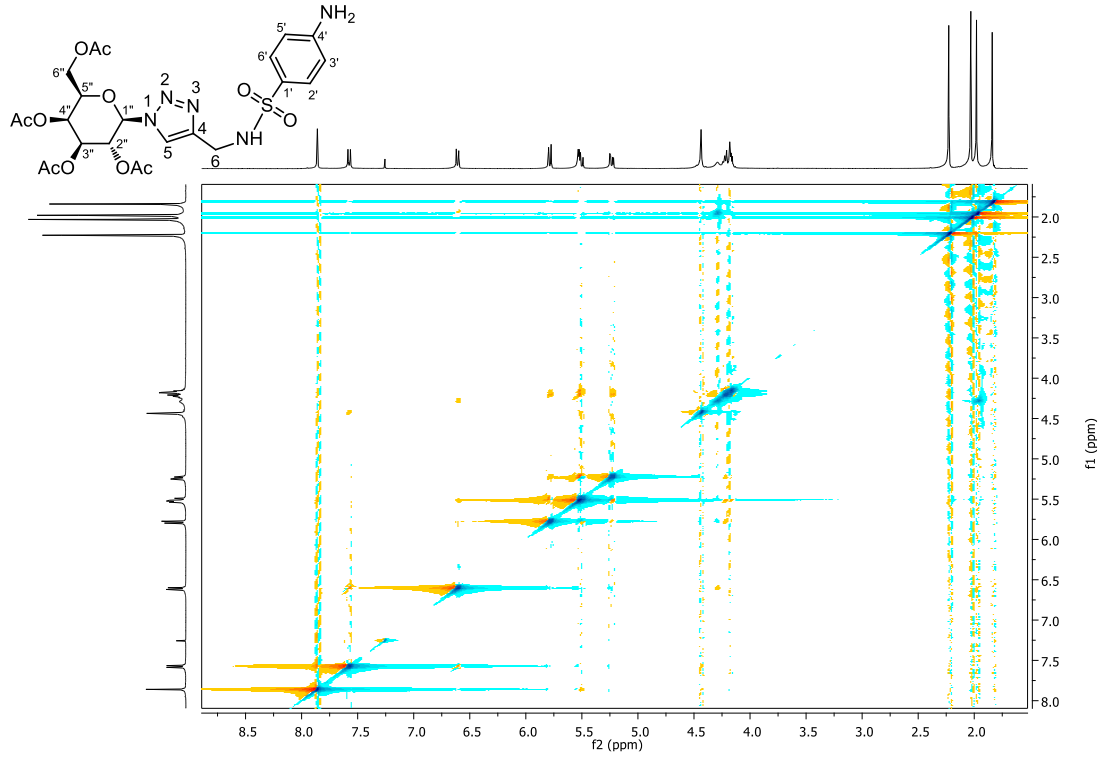
Şekil E 1.1.82. CDCl₃ içinde bileşik C1A3 ün genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



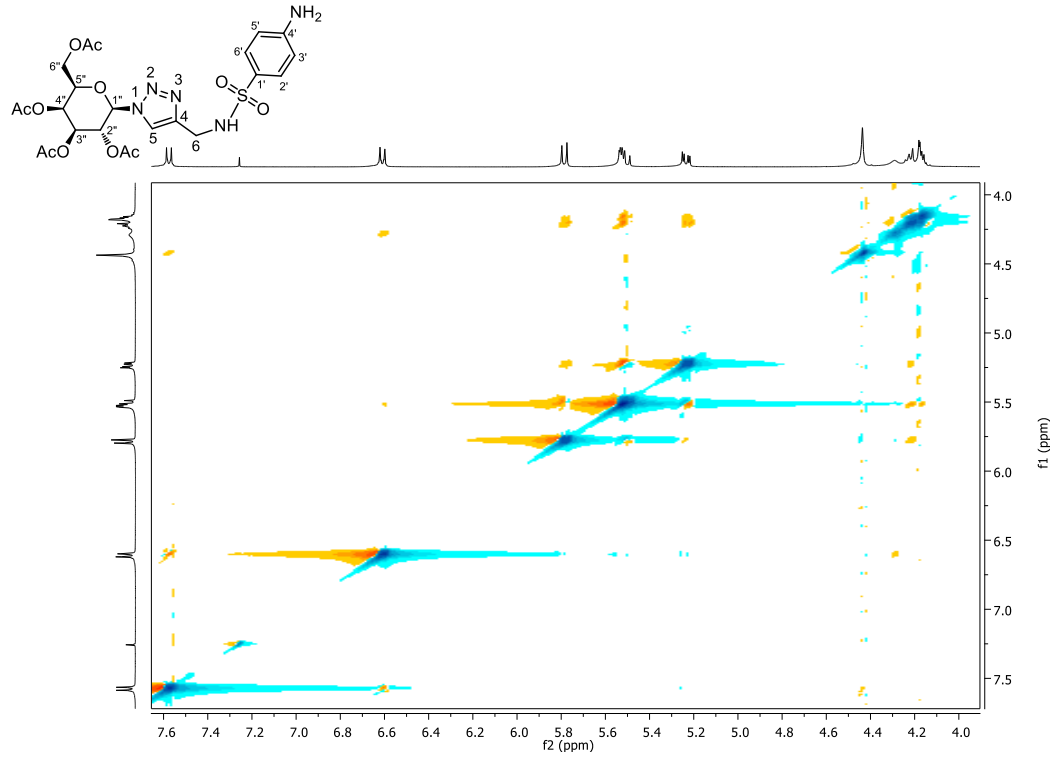
Şekil E 1.1.83. CDCl_3 içinde bileşik **C1A3** ün genişletilmiş ^1H nmr (400 MHz) spektrumu



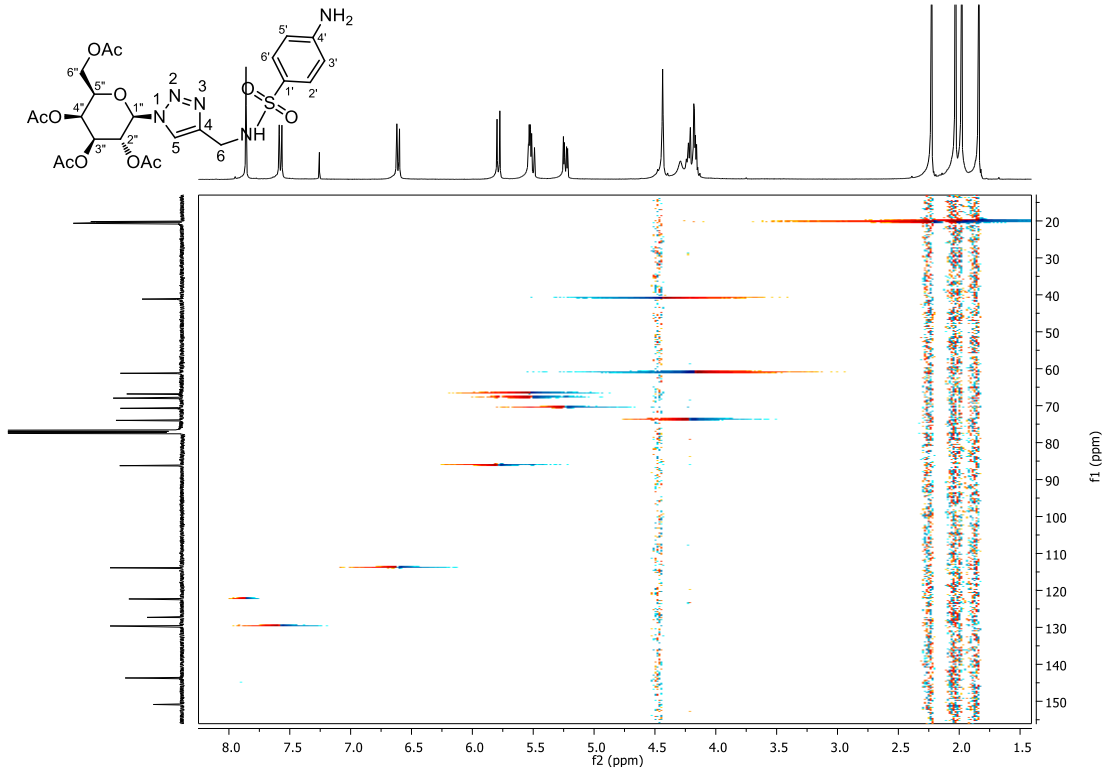
Şekil E 1.1.84. CDCl_3 içinde bileşik **C1A3** ün ^{13}C nmr (100 MHz) spektrumu



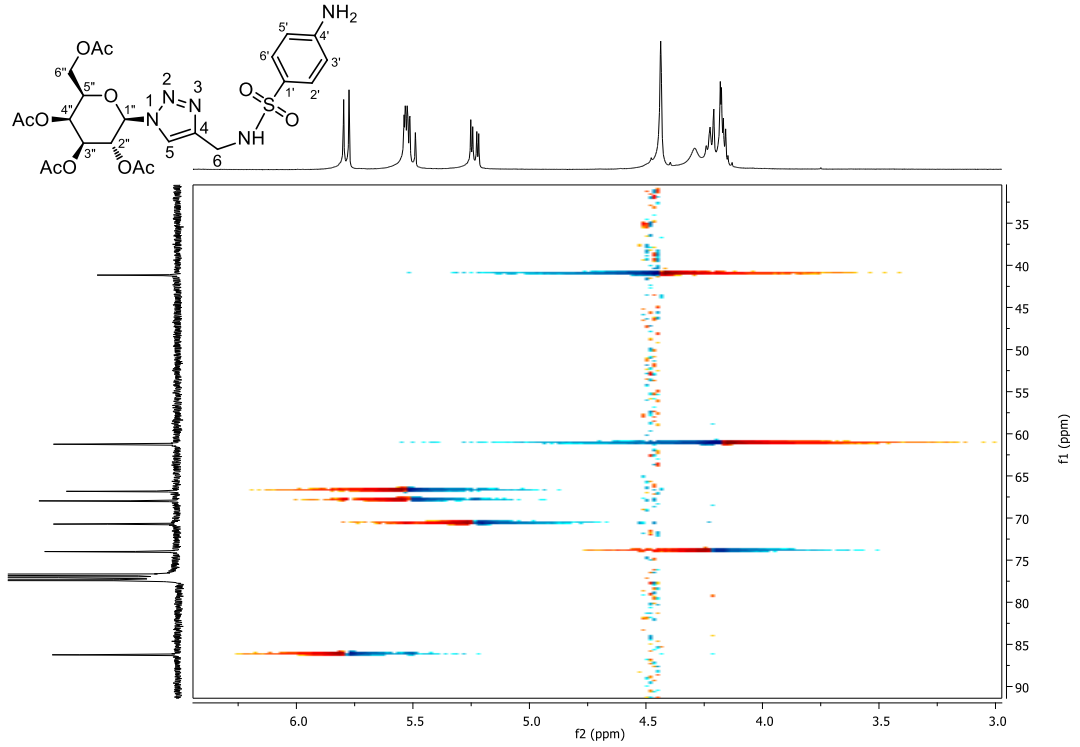
Şekil E 1.1.85. CDCl₃ içinde bileşik **C1A3** ün NOESY spektrumu



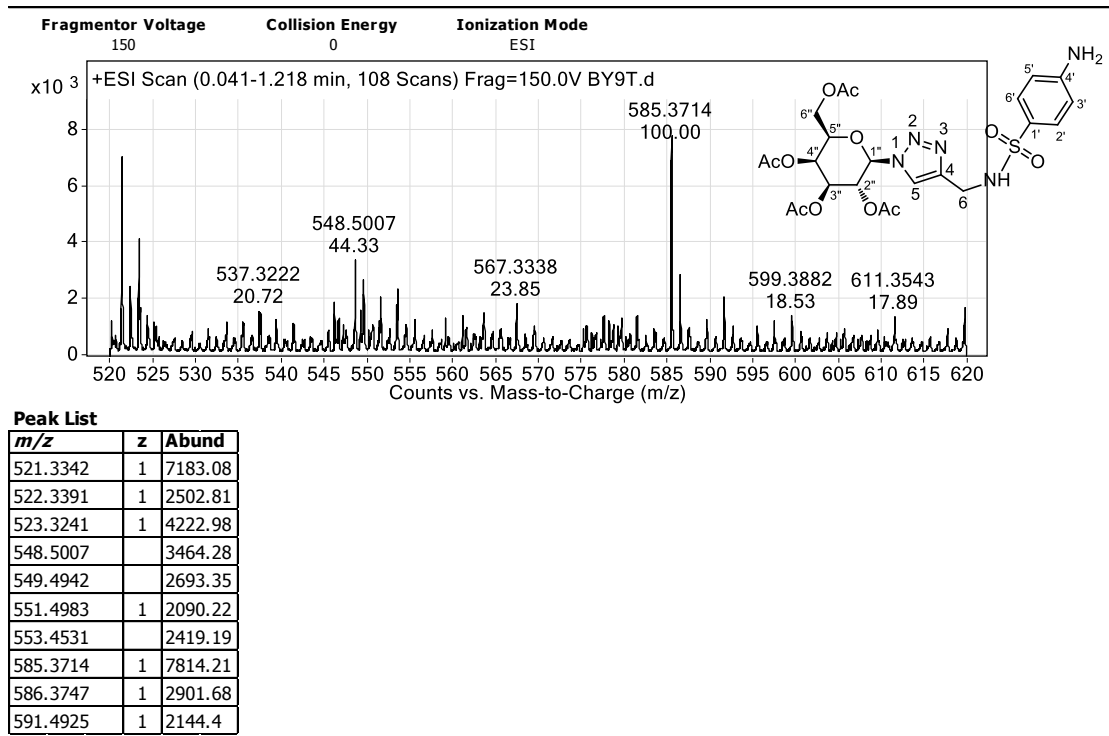
Şekil E 1.1.86. CDCl₃ içinde bileşik **C1A3** ün genişletilmiş NOESY spektrumu



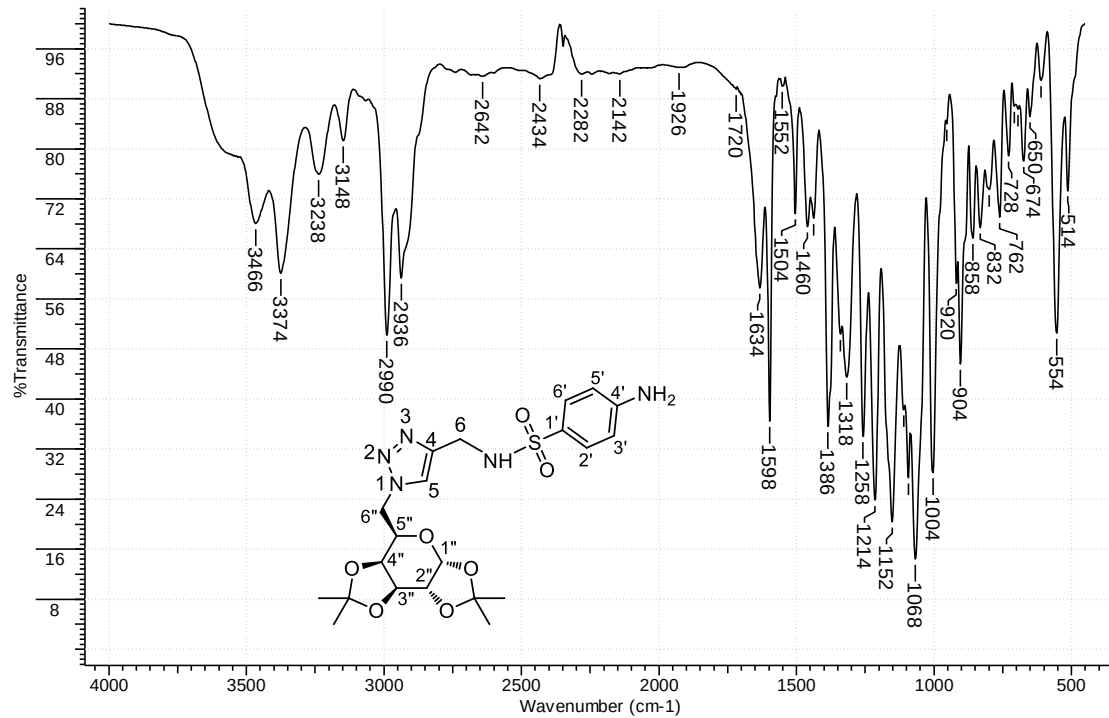
Şekil E 1.1.87. CDCl₃ içinde bileşik **C1A3** ün HSQC spektrumu



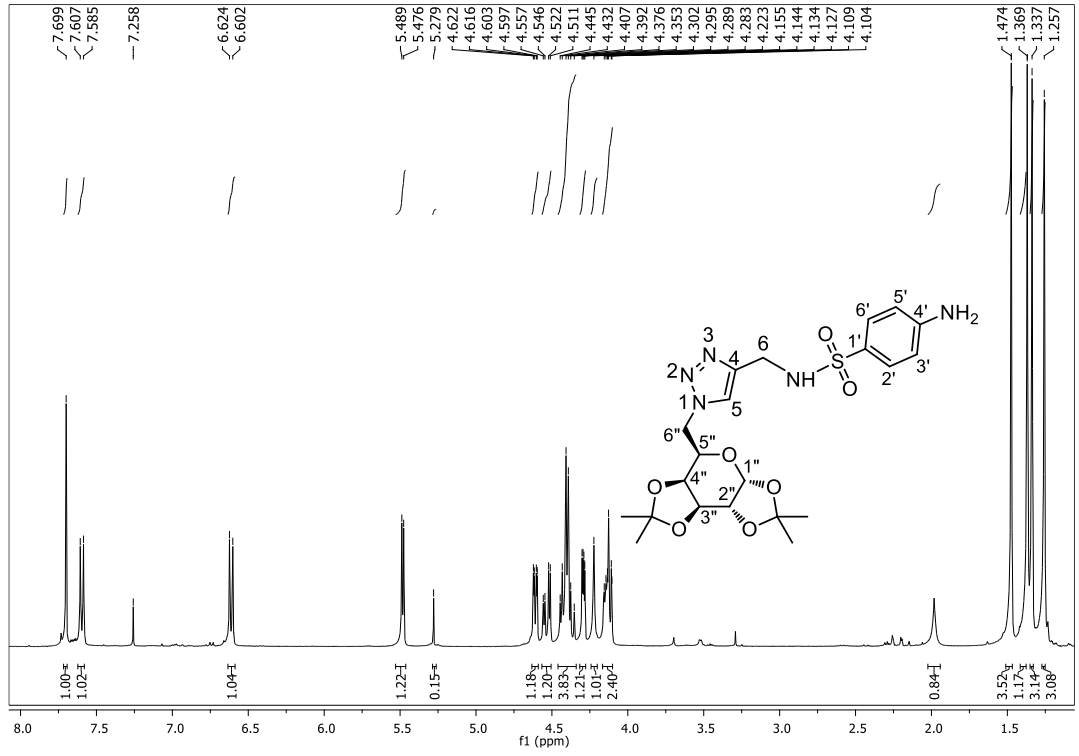
Şekil E 1.1.88. CDCl₃ içinde bileşik **C1A3** ün genişletilmiş HSQC spektrumu



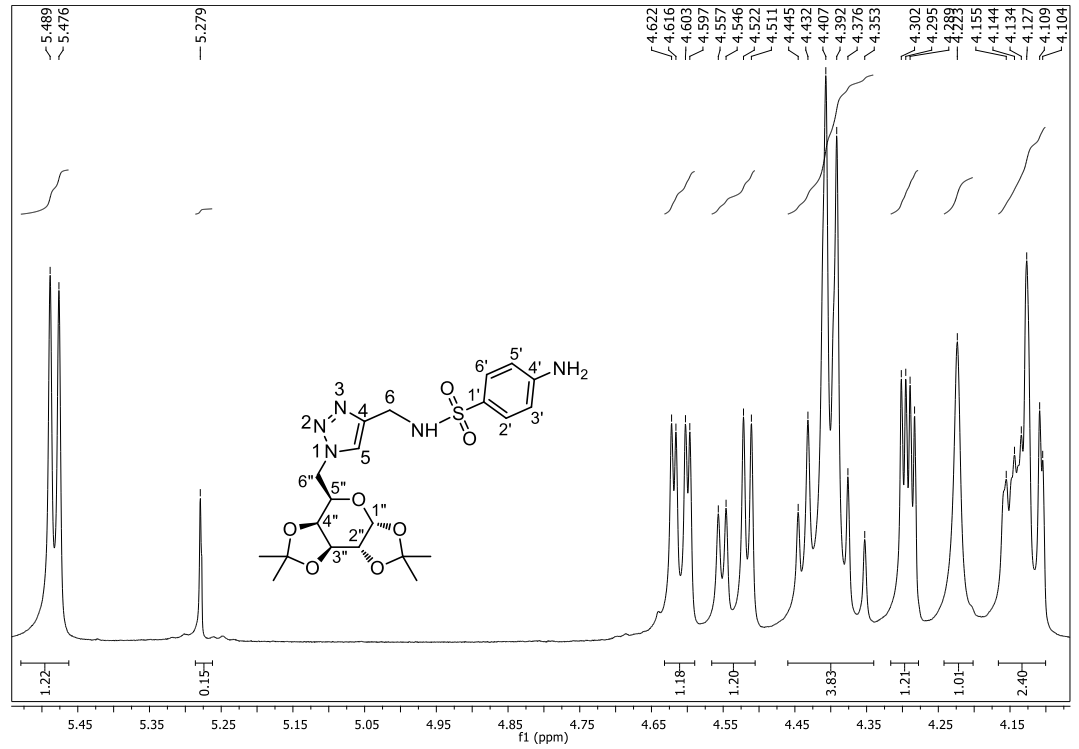
Şekil E 1.1.89. Bileşik C1A3 ün LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler



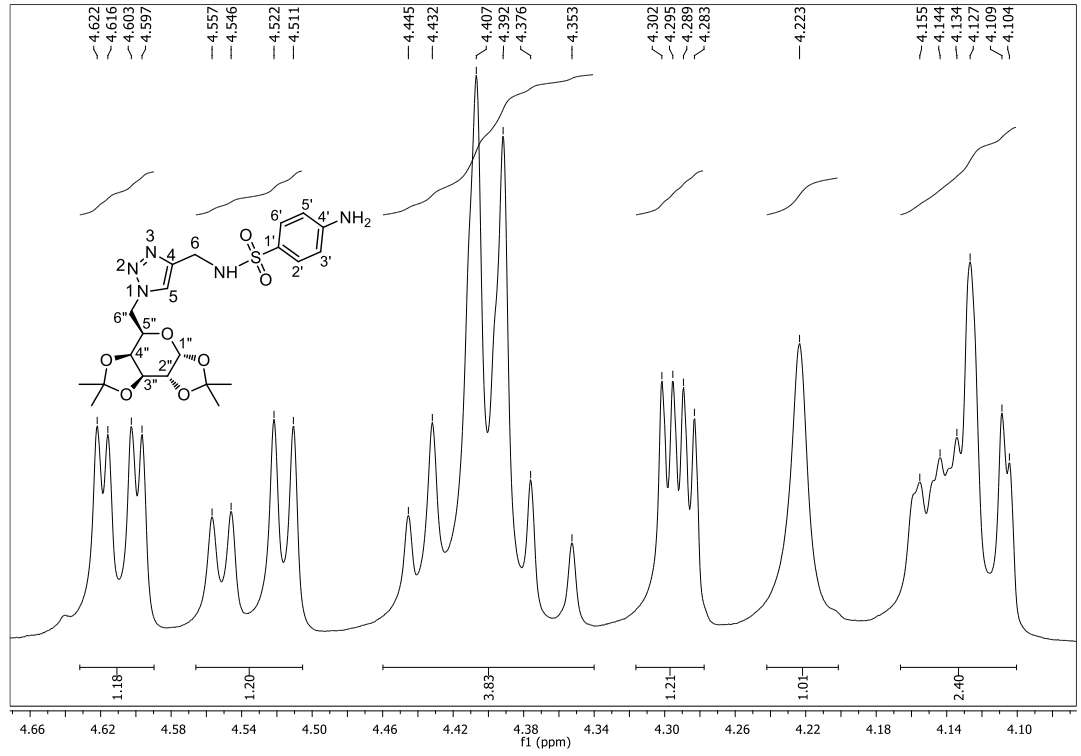
Şekil E 1.1.90. Bileşik D2A3 ün KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu



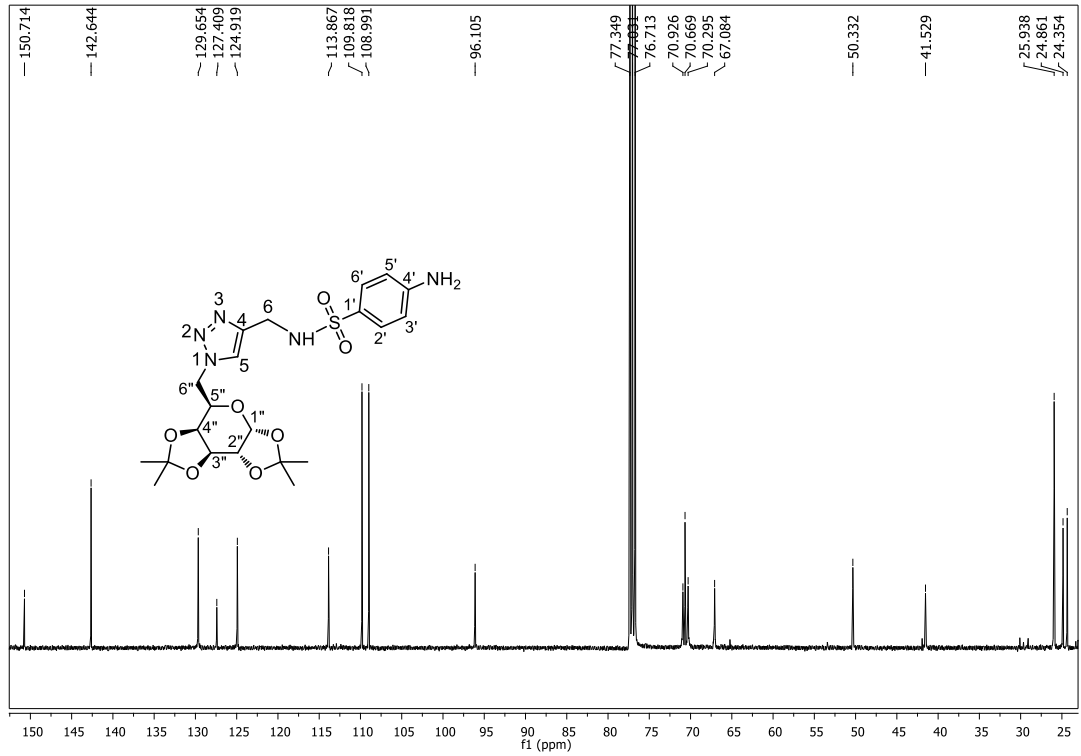
Şekil E 1.1.91. CDCl₃ içinde bileşik D2A3 ün ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



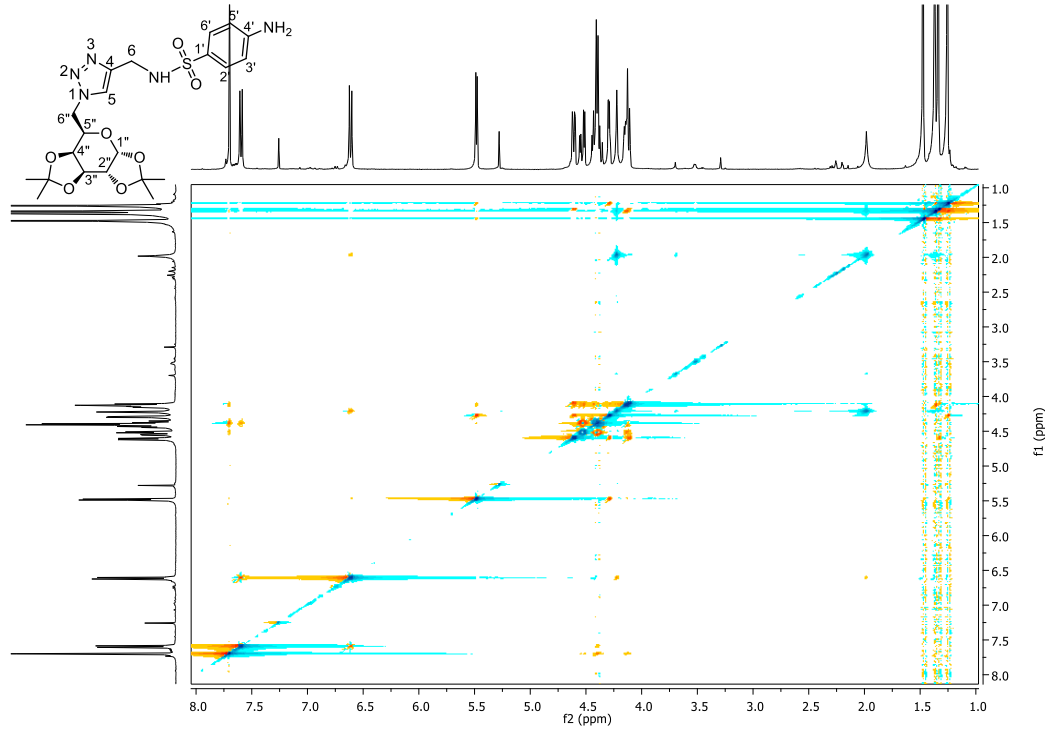
Şekil E 1.1.92. CDCl₃ içinde bileşik D2A3 ün genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



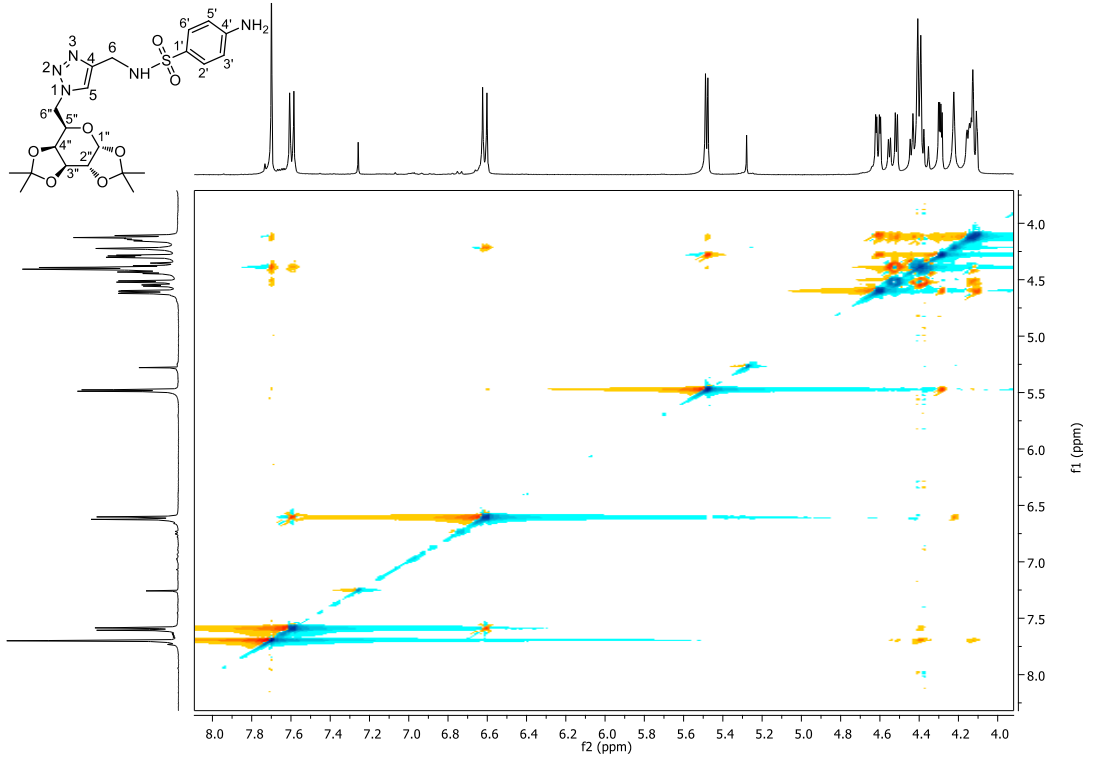
Şekil E 1.1.93. CDCl₃ içinde bileşik **D2A3** ün genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



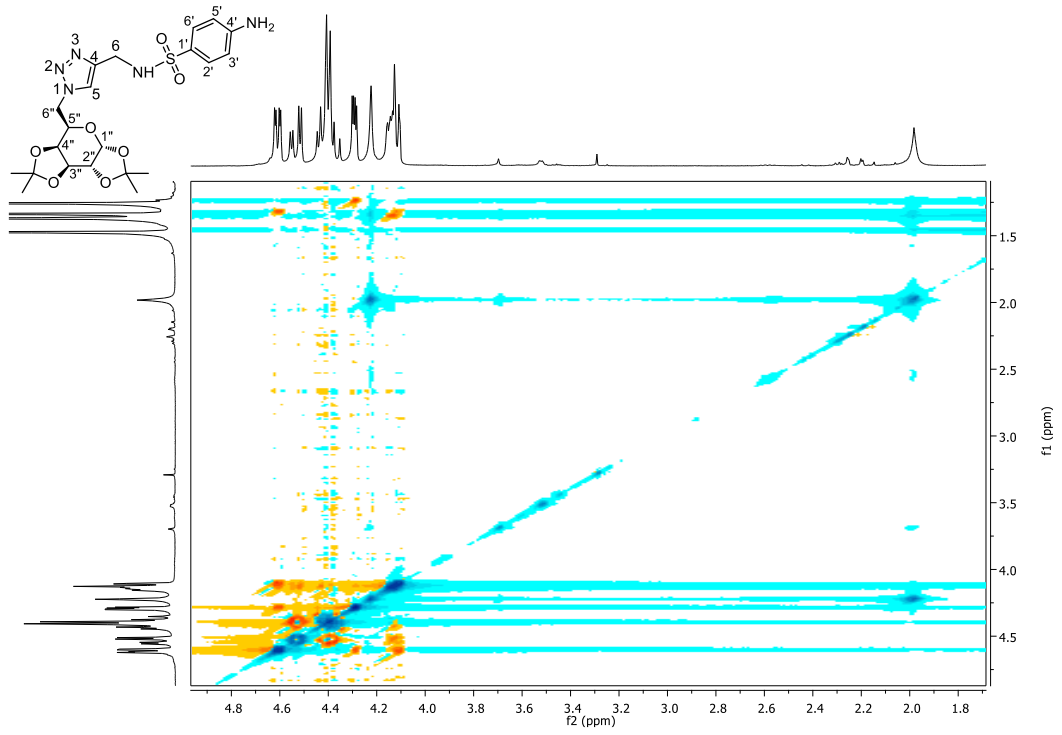
Şekil E 1.1.94. CDCl₃ içinde bileşik **D2A3** ün ¹³C nmr (100 MHz) spektrumu



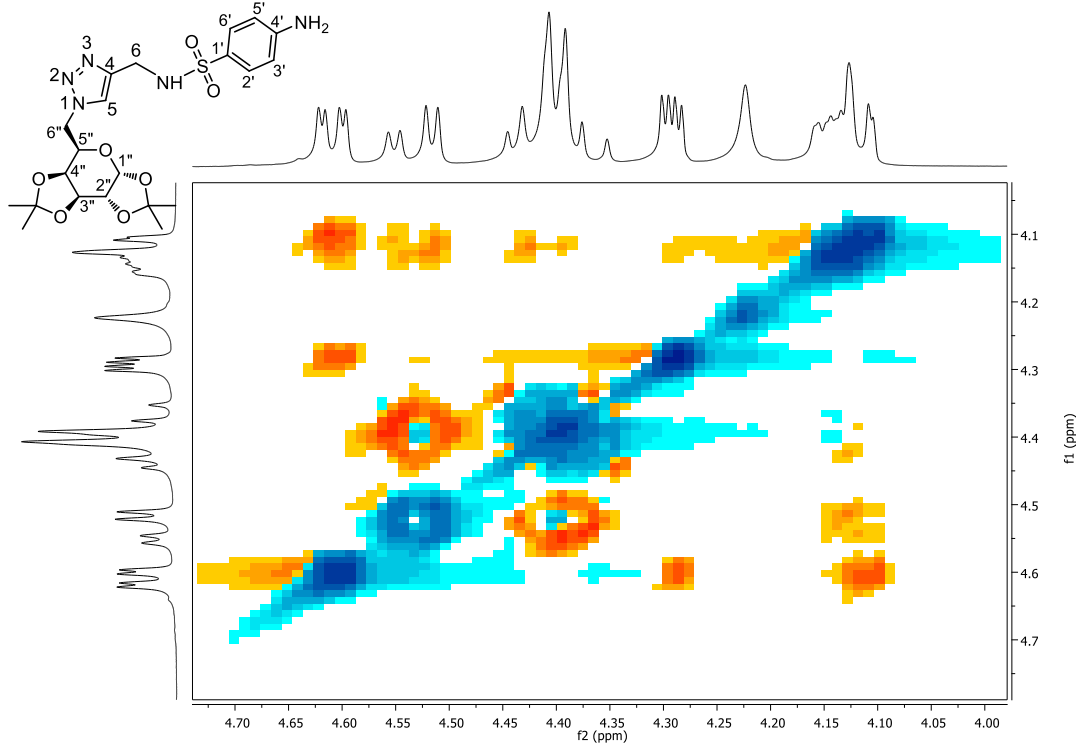
Şekil E 1.1.95. CDCl_3 içinde bileşik **D2A3** ün NOESY spektrumu



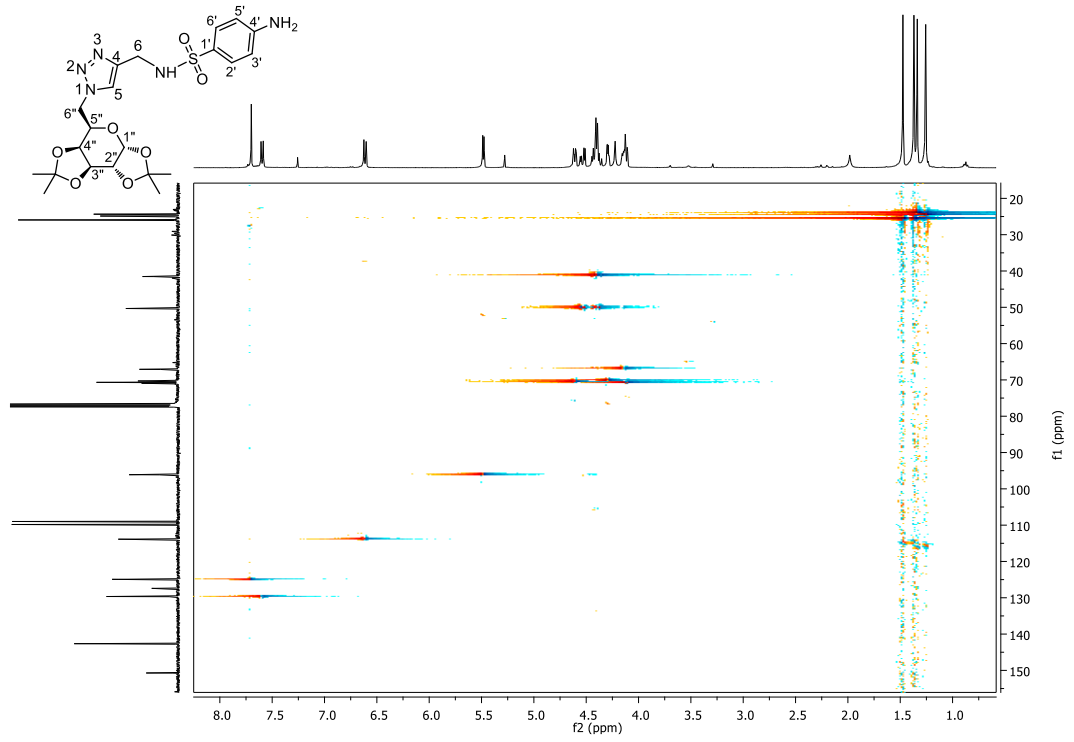
Şekil E 1.1.96. CDCl_3 içinde bileşik **D2A3** ün genişletilmiş NOESY spektrumu



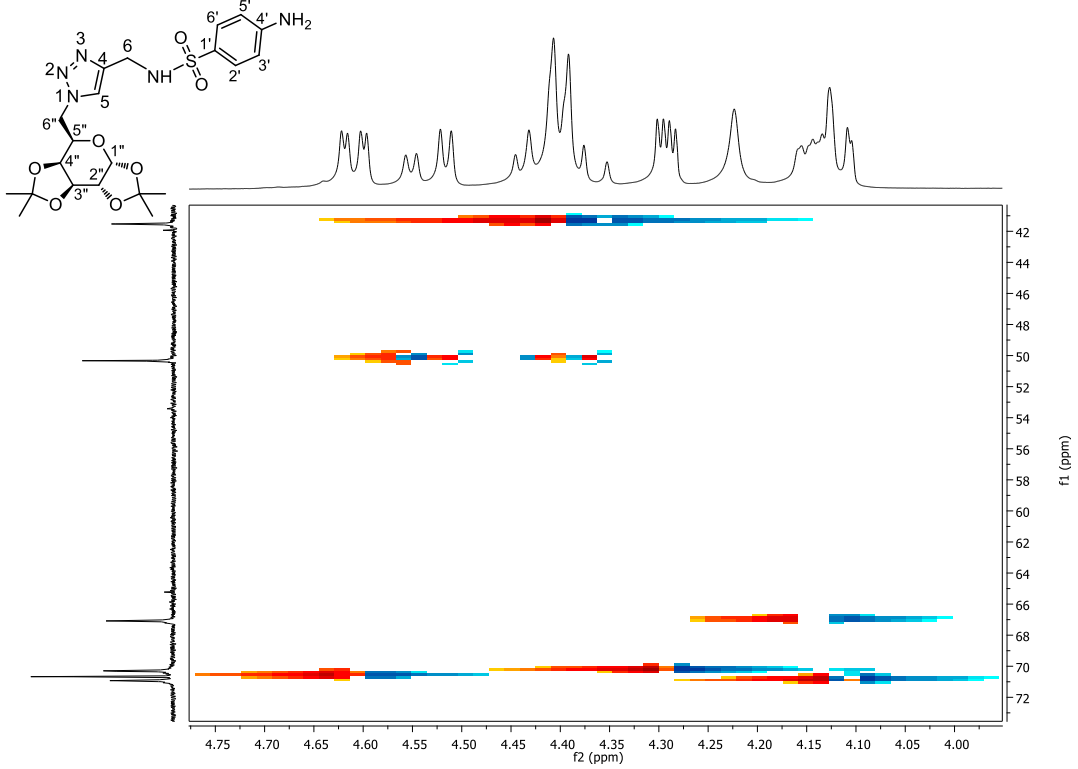
Şekil E 1.1.97. CDCl_3 içinde bileşik **D2A3** ün genişletilmiş NOESY spektrumu



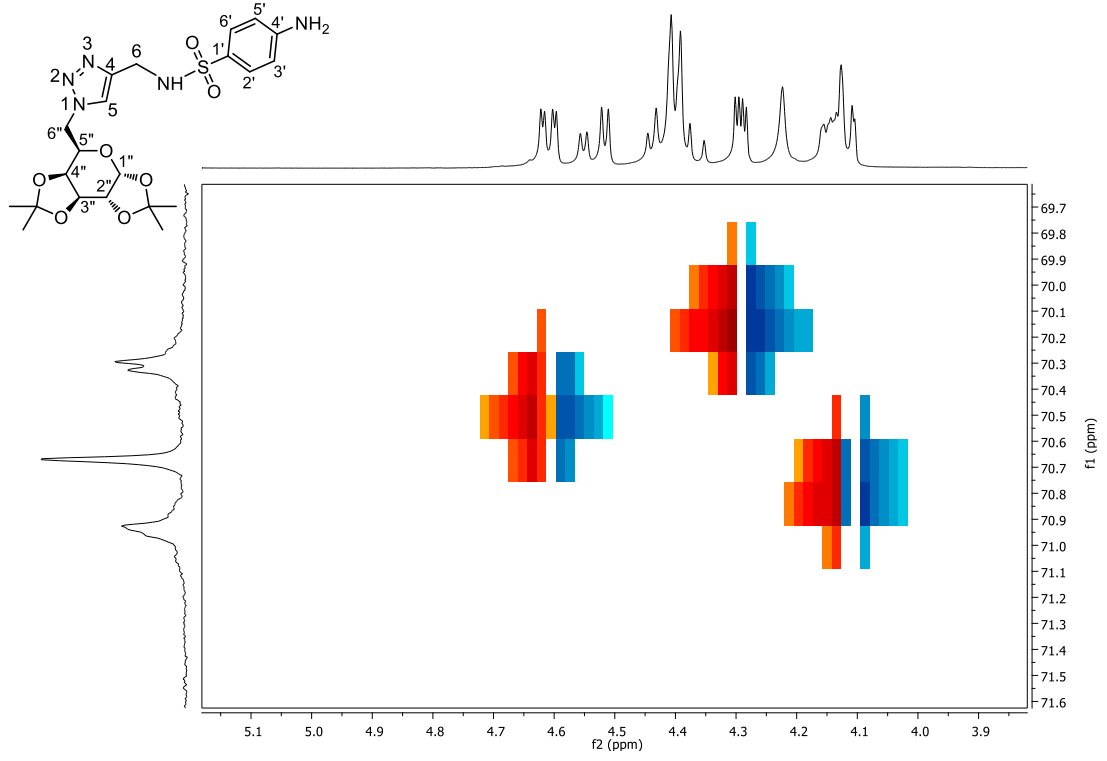
Şekil E 1.1.98. CDCl_3 içinde bileşik **D2A3** ün genişletilmiş NOESY spektrumu



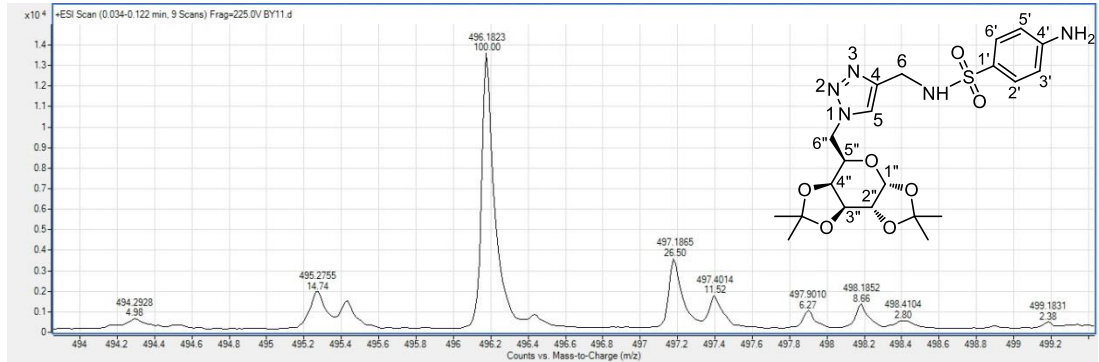
Şekil E 1.1.99. CDCl₃ içinde bileşik **D2A3** ün HMQC spektrumu



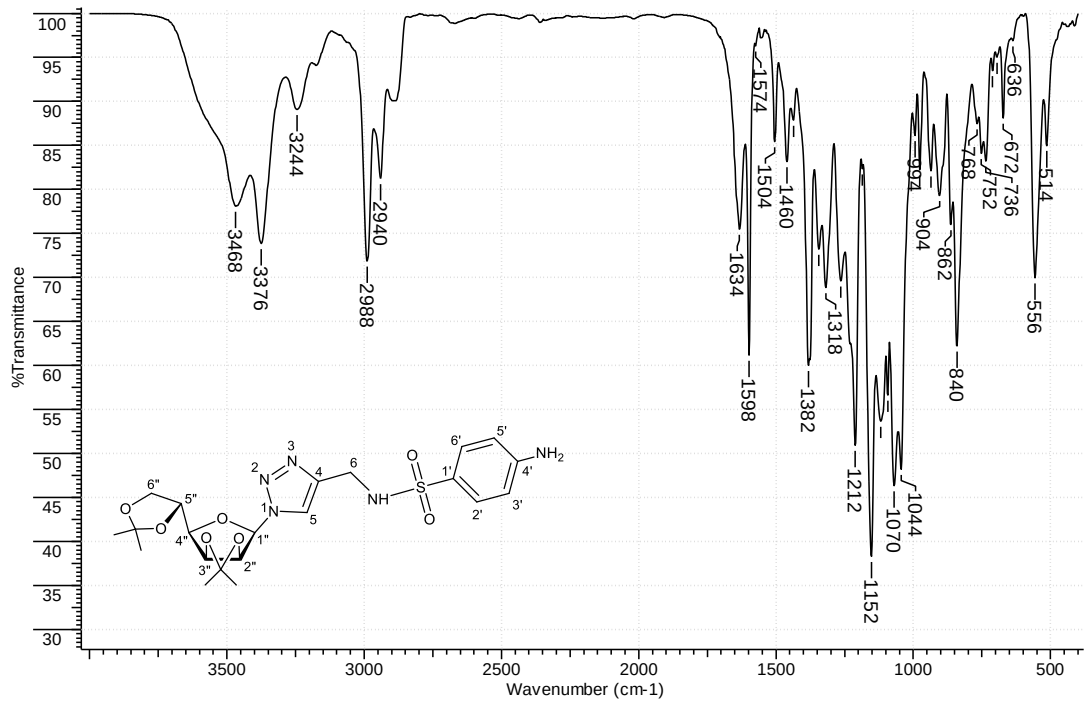
Şekil E 1.1.100. CDCl₃ içinde bileşik **D2A3** ün genişletilmiş HMQC spektrumu



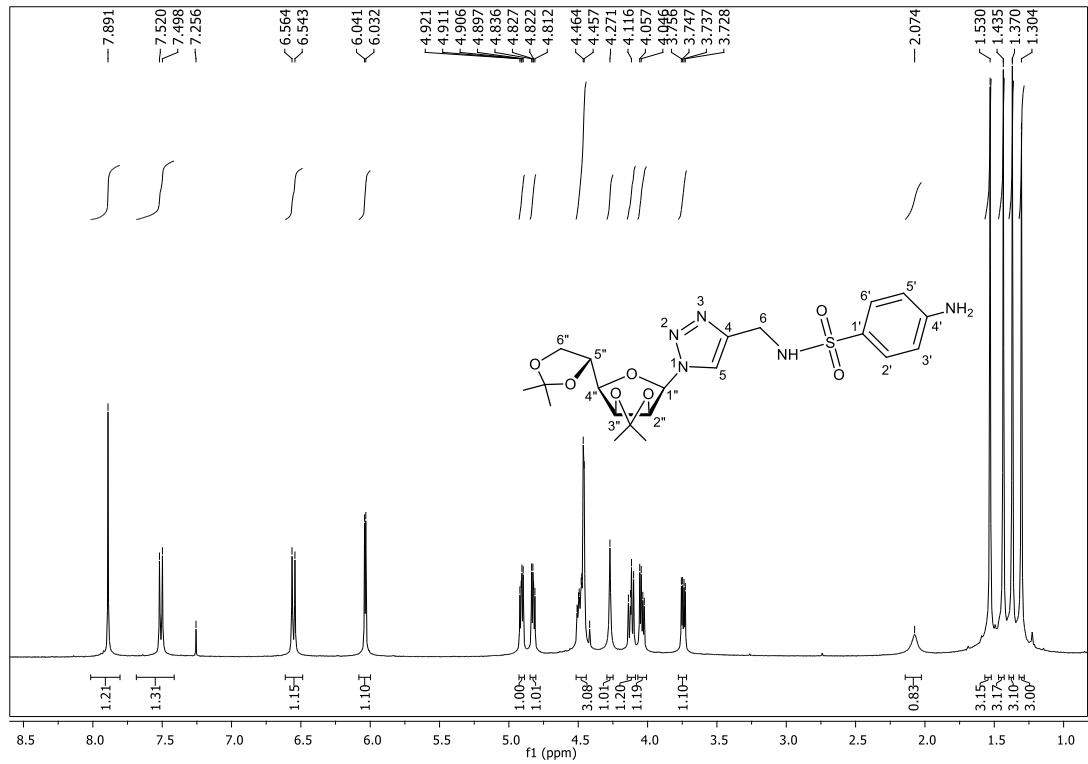
Şekil E 1.1.101. CDCl_3 içinde bileşik **D2A3** ün genişletilmiş HMQC spektrumu



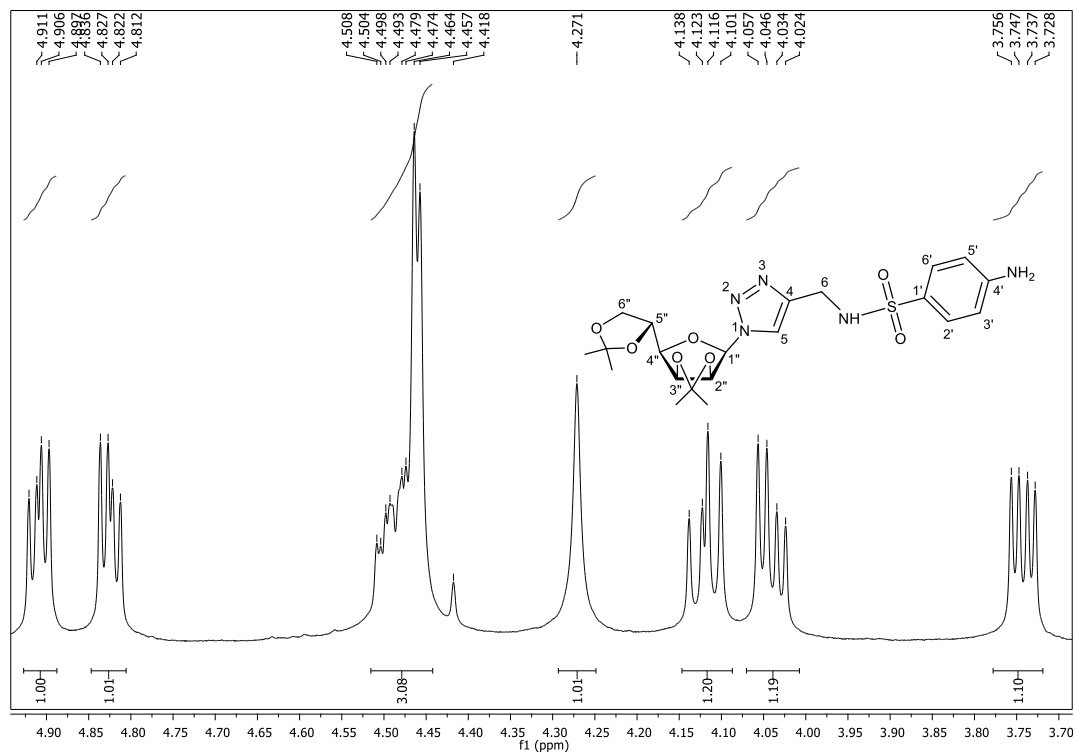
Şekil E 1.1.102. Bileşik **D2A3** ün LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler



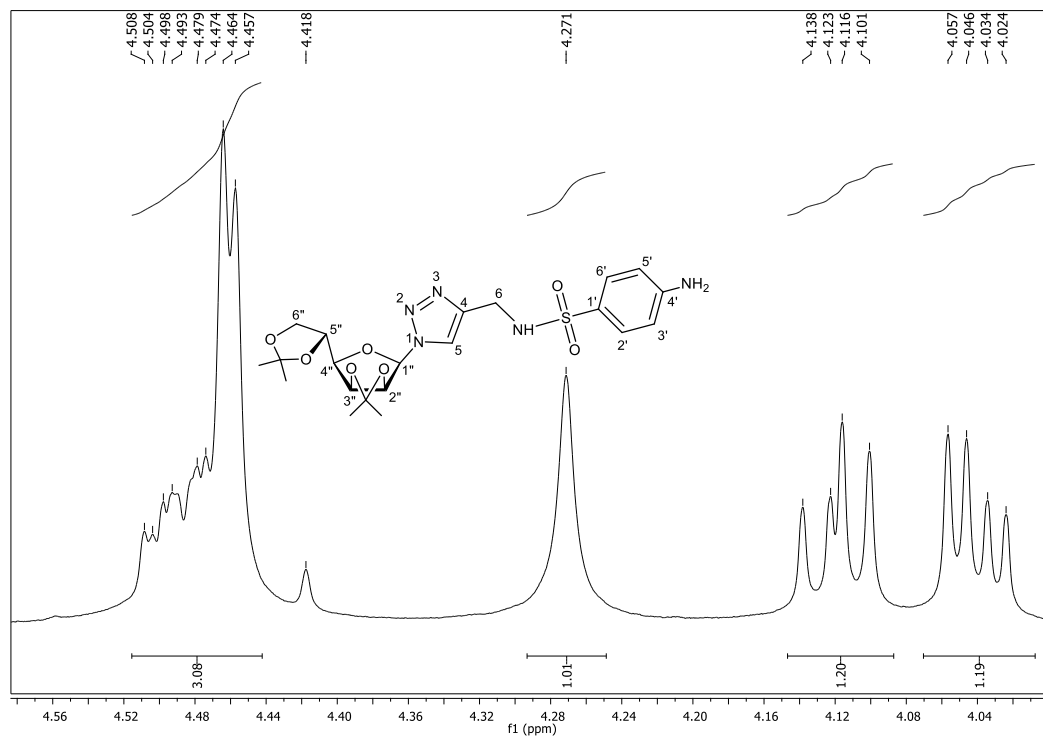
Şekil E 1.1.103. Bileşik E2A3 ün KBr disk içerisindeki FTIR spektrumu



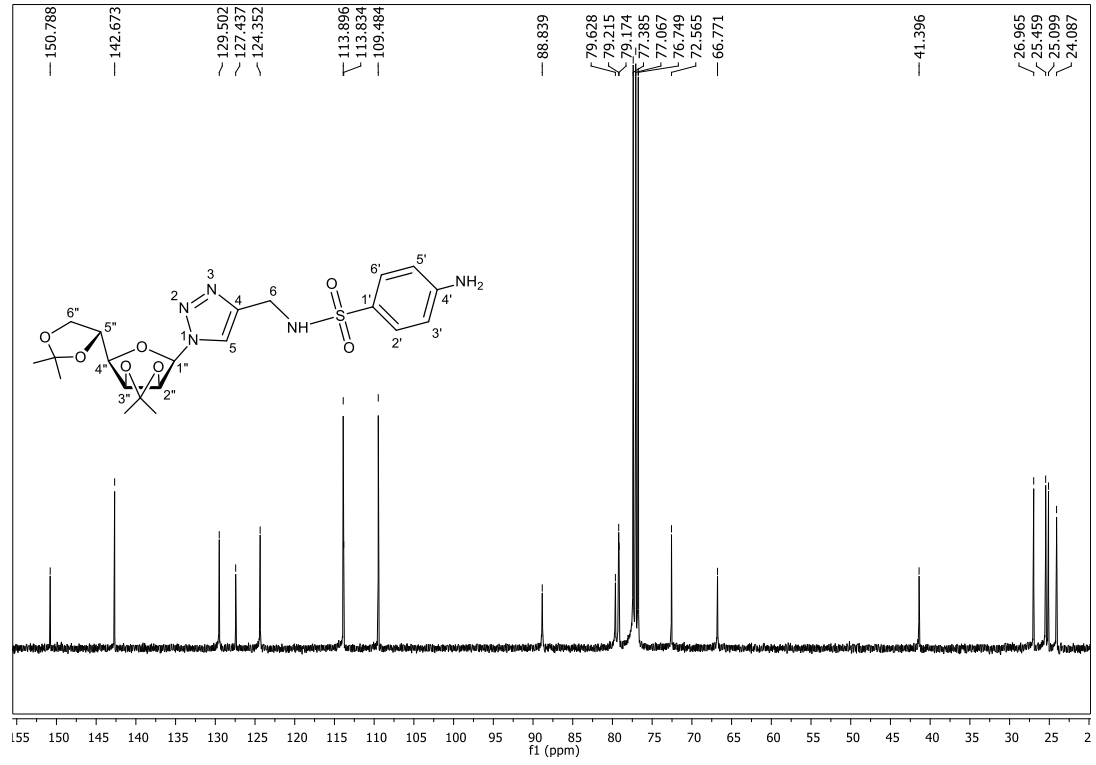
Şekil E 1.1.104. CDCl₃ içinde bileşik E2A3 ün ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



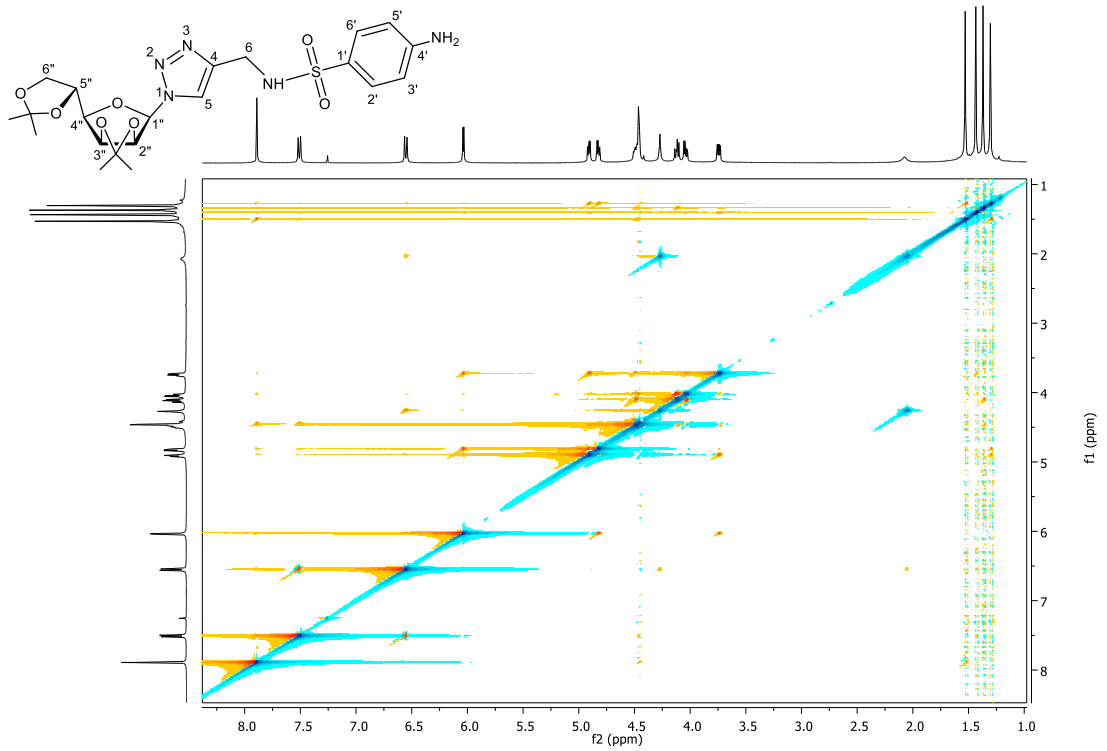
Şekil E 1.1.105. CDCl₃ içinde bileşik **E2A3** ün genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



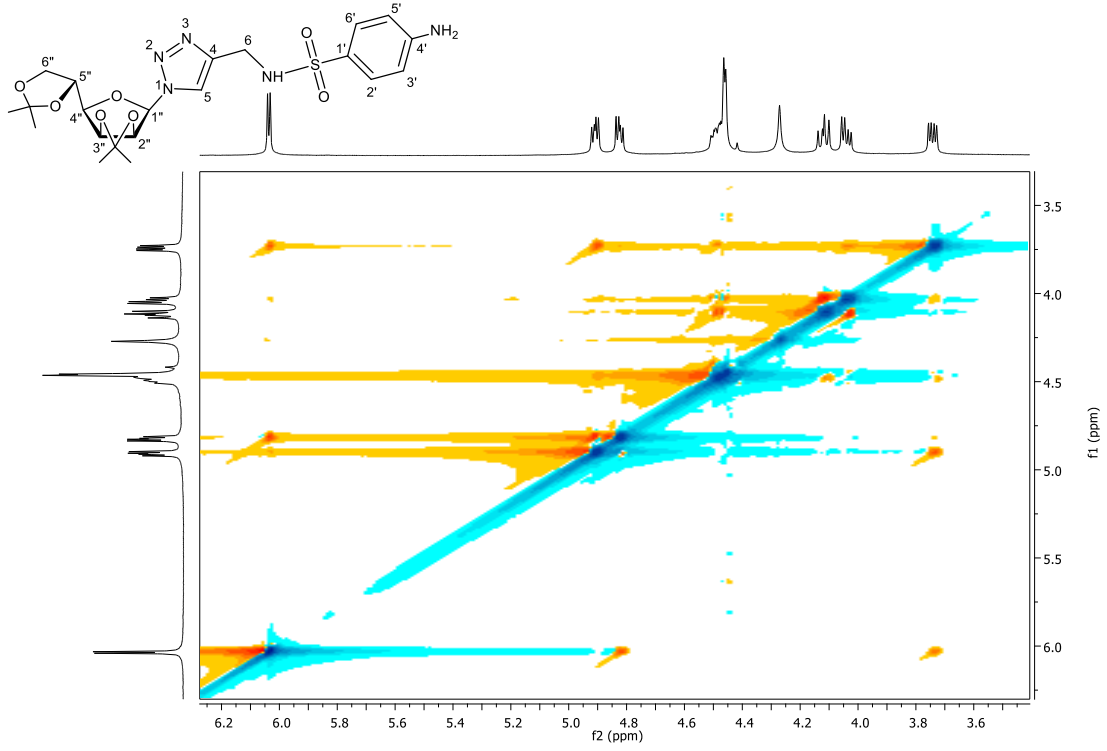
Şekil E 1.1.106. CDCl₃ içinde bileşik **E2A3** ün genişletilmiş ¹H nmr (400 MHz) spektrumu



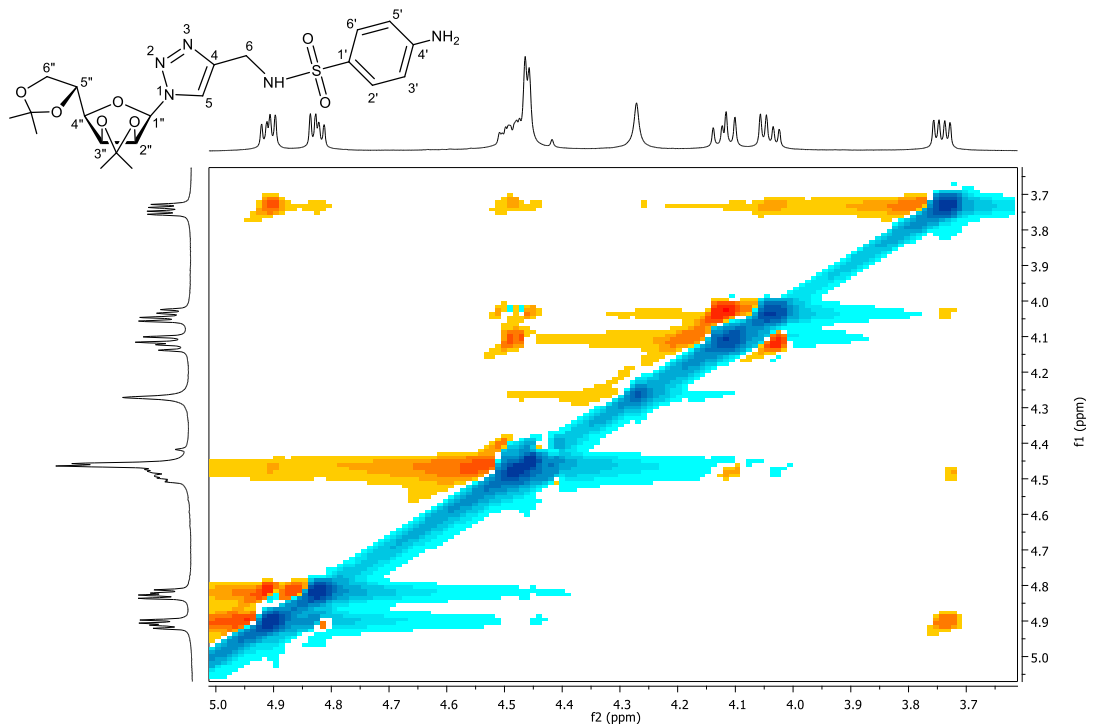
Şekil E 1.1.107. CDCl_3 içinde bileşik E2A3 ün ^{13}C nmr (100 MHz) spektrumu



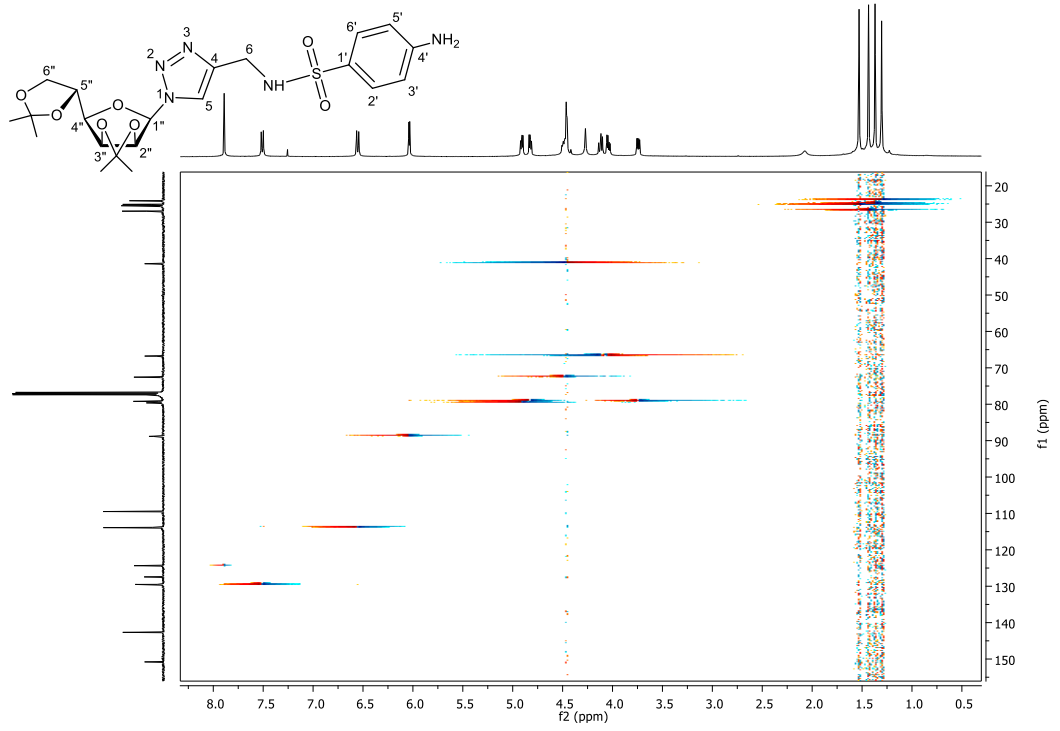
Şekil E 1.1.108. CDCl_3 içinde bileşik E2A3 ün NOESY spektrumu



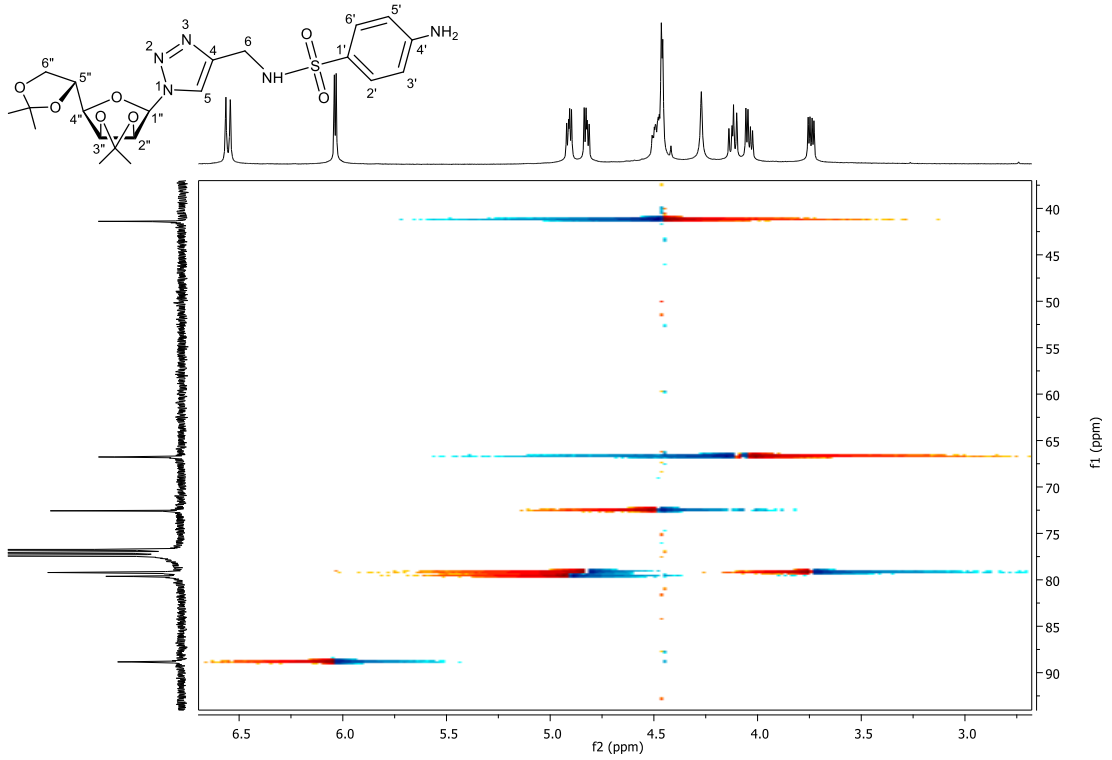
Şekil E 1.1.109. CDCl_3 içinde bileşik E2A3 ün genişletilmiş NOESY spektrumu



Şekil E 1.1.110. CDCl_3 içinde bileşik E2A3 ün genişletilmiş NOESY spektrumu

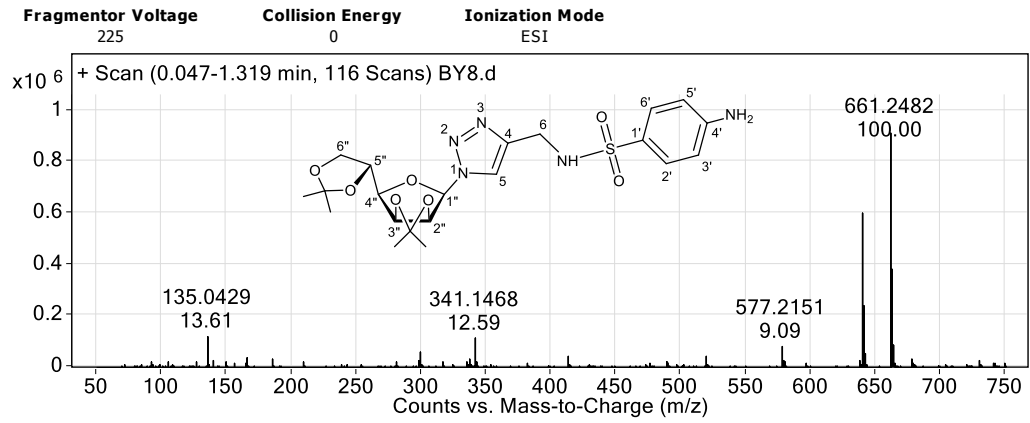


Şekil E 1.1.111. CDCl_3 içinde bileşik **E2A3** ün HMQC spektrumu



Şekil E 1.1.112. CDCl_3 içinde bileşik **E2A3** ün genişletilmiş HMQC spektrumu

User Spectra



Şekil E 1.1.113. Bileşik E2A3 ün LC-MS (ESI) spektrumu ve elde edilen veriler

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Beyza ISPARTALOĞLU

Doğum Yeri ve Yılı : Torbalı, 1988

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce, Almanca

E-posta : beyza.ispartaloglu@cbu.edu.tr, beyza3439@gmail.com

Eğitim Durumu

Lise : Torbalı Anadolu Lisesi, 2006

Lisans : Celal Bayar Üniversitesi, Kimya Bölümü, 2011

Yüksek Lisans : Celal Bayar Üniversitesi, Organik Kimya Bölümü, 2015

Mesleki Deneyim

Türdeş Tarım 2011-2014

Meditera Group 2014-..... (halen)

KİMDER Yön. Kurulu Üyeliği 2014-.....(halen)