

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**8- AMİNOKİNOLİNİN YENİ SÜLFONAMİD VE
SÜLFAMOİL KARBAMAT TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Elmas Begüm ÇAKMAK

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU

Mayıs 2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**8- AMİNOKİNOLİNİN YENİ SÜLFONAMİD VE
SÜLFAMOİL KARBAMAT TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Elmas Begüm ÇAKMAK


Enstitü Bilim Dalı

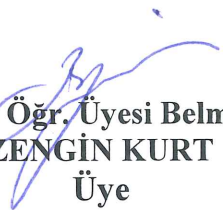
:

ORGANİK KİMYA

Bu tez 27/05/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / ~~oyçokluğu~~ ile kabul edilmiştir.


**Prof. Dr. Mustafa
KÜÇÜKİSLAMOĞLU
Jüri Başkanı**


**Prof. Dr. Mustafa
ZENGİN
Üye**


**Dr. Öğr. Üyesi Belma
ZENGİN KURT
Üye**

BEYAN

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

27/05/2019

Elmas Begüm Çakmak

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimleriyle bana yardımcı olan değerli danışman hocam Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar olanakları konusunda anlayış ve yardımlarını esirgemeyen Bezmialem Üniversitesi Farmasötik Kimya Bölümü sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Belma ZENGİN KURT'a teşekkürü bir borç bilirim. Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Fatma DİLER, Kezban Cenana AKÇA, Özge ÖZMEN'e teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan anne, baba ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ÖZET	x
SUMMARY	xi

BÖLÜM 1.

GİRİŞ	1
-------------	---

BÖLÜM 2.

GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kinolin Bileşikleri	2
2.2. Burgess Tipi Reaksiyonlar	4
2.3. Sülfamoil Grubu İçeren Bileşikler	7
2.3.1. Sülfamoil karbamat	11
2.3.1.1. Sülfamoil karbamatların kullanımı	14
2.3.2. Sülfamoil üre	16
2.3.2.1 Sülfamoil ürelerin kullanımı.....	19

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE YÖNTEM	21
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	21
3.2. Deneysel Çalışmalar	22

3.2.1. 8-aminokinolin sülfamoil karbamat türevlerinin sentezi	23
3.2.2. 8-aminokinolin sülfonamid türevlerinin sentezi	23

BÖLÜM 4.

DENEYSEL BULGULAR	24
4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Verileri	24

BÖLÜM 5.

TARTIŞMA VE SONUÇ	41
KAYNAKLAR	43
EKLER	48
ÖZGEÇMİŞ	92

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACAT	: Kolesterol O-açıl transferaz
AHAS	: Asethidroksi asit sentaz
AK	: Amino kinolin
AT1R	: Anjiyotensin II tip 1 resöptörü
AT2R	: Anjiyotensin II tip 2 resöptörü
CH ₂ Cl ₂	: Diklorometan
CHCl ₃	: Kloroform
cm ⁻¹	: Ters dalga boyu
CSI	: Klorosülfonil izosiyonat
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
dk	: Dakika
DMSO-d ₆	: Dimetil sülfoksit
EtOAc	: Etilasetat
Ek	: Eşdeğer
E.N.	: Erime noktası
g	: Gram
HIV	: İnsan immün yetmezlik
Hz	: Hertz
IR	: Kızılötesi
<i>J</i>	: Etkileşme sabiti
m	: Multiplet
MHz	: Megahertz
mg	: Miligram
mmol	: Milimol
¹ H NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans

^{13}C NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
os	: Oda sıcaklığı
pH	: Hidrojen gücü
pKa	: Asitlik derecesi
Ppm	: Milyonda bir
q	: Kuartet
RAS	: Renin-anjiyotensin sistem
RCM	: Halka kapanması olefin metatezin
s	: Singlet
sa.	: Saat
TEA	: Trietilamin
THF	: Tetrahidrofur
t	: Triplet
UV	: Mor ötesi
YG	: Yönlendirme grubu
β	: Beta
$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece
δ	: Delta

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Kinolin ve kinolin türevleri	2
Şekil 2.2. Siprofloksasin yapısı	3
Şekil 2.3. Foksiyonelleşmiş C-H ürünlerini 8-amino kinolin yardımıyla farklı bileşik sınıflarına dönüştürülmesine.....	4
Şekil 2.4. İlk Burgess reaktifi ([metoksikarbonilsulfamoil]triethylamonyum hidroksit tuzu).	4
Şekil 2.5. Burgess reaktifi kullanılan alkollerin oksidasyonu.	6
Şekil 2.6. Yeni nesil Burgess reaktifleri.....	7
Şekil 2.7. Sülfamoil içeren gruplara örnek bileşikler	7
Şekil 2.8. Sülfamoil grubu içeren bileşiklerin sentezi.....	8
Şekil 2.9. Sülfonamid, sülfonil üre ve sülfonil karbamatların sentezi.....	8
Şekil 2.10. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı sülfamoil bileşikleri.....	9
Şekil 2.11. Tetrazol grupları.....	9
Şekil 2.12. RCM kullanarak yeni siklik sülfonil karbamat ve sülfonil üre oluşumu	10
Şekil 2.13. Sülfonil karbamat sentezi için bir yöntem.....	11
Şekil 2.14. AT2R agonisti	12
Şekil 2.15. Siklik karbamatlardan doğrusal polimer oluşumu	13
Şekil 2.16. AT2R agonisti sülfamoil karbamatlar	14
Şekil 2.17. Ritonavir yapısı	14
Şekil 2.18. Sülfonil üre sentezi için farklı bir yaklaşım	16
Şekil 2.19. Sülfonil üre sentezi.....	16
Şekil 2.20. Sülfonil ürelerin hidrolizi	18
Şekil 2.21. Biyolojik olarak aktif sülfamoil grubu içeren bileşikler	19
Şekil 2.22. HIV proteazı.....	19

Şekil 3.1. 8-aminokinolin bileşiğinin sülfamoil karbamat ve sülfonamid türevlerinin sentezinin genel şeması	21
Şekil 4.1. 2a numaralı bileşiğin yapısı.....	23
Şekil 4.2. 2b numaralı bileşiğin yapısı	24
Şekil 4.3. 2c numaralı bileşiğin yapısı.....	24
Şekil 4.4. 2d numaralı bileşiğin yapısı	25
Şekil 4.5. 2e numaralı bileşiğin yapısı.....	26
Şekil 4.6. 2f numaralı bileşiğin yapısı	26
Şekil 4.7. 2g numaralı bileşiğin yapısı	27
Şekil 4.8. 2h numaralı bileşiğin yapısı	28
Şekil 4.9. 2i numaralı bileşiğin yapısı	28
Şekil 4.10. 2j numaralı bileşiğin yapısı	29
Şekil 4.11. 2k numaralı bileşiğin yapısı	30
Şekil 4.12. 2l numaralı bileşiğin yapısı	30
Şekil 4.13. 2m numaralı bileşiğin yapısı	31
Şekil 4.14. 2n numaralı bileşiğin yapısı	32
Şekil 4.15. 2o numaralı bileşiğin yapısı	32
Şekil 4.16. 3a numaralı bileşiğin yapısı.....	33
Şekil 4.17. 3b numaralı bileşiğin yapısı	33
Şekil 4.18. 3c numaralı bileşiğin yapısı.....	34
Şekil 4.19. 3d numaralı bileşiğin yapısı	35
Şekil 4.20. 3e numaralı bileşiğin yapısı.....	35
Şekil 4.21. 3f numaralı bileşiğin yapısı.....	36
Şekil 4.22. 3g numaralı bileşiğin yapısı	36
Şekil 4.23. 3h numaralı bileşiğin yapısı	37
Şekil 4.24. 3i numaralı bileşiğin yapısı	38
Şekil 4.25. 3j numaralı bileşiğin yapısı	38
Şekil 4.26. 3k numaralı bileşiğin yapısı	39
Şekil 4.27. 3l numaralı bileşiğin yapısı	40

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Sülfamoil karbamat türevlerinin R ₁ grupları	21
Tablo 3.2. Sülfonamid türevlerinin R ₂ grupları	22

ÖZET

Anahtar Kelimeler: Kinolin, Burgess reaktifi, Sülfamoil karbamat, Sülfonamid

Kinolin iskeleti, doğal ürünlerden alkaloid sınıfı altında iyi bilinen bir bileşik grubu olup, biyolojik olarak aktif bitkilerde bulunur ve ilaçlarda, tarım kimyasallarında ve boya gibi birçok alanda kullanımı mevcuttur. Ayrıca metalik iyonlardan şelat yapıcı olarak koordinasyon kimyasında kenetleme maddesi olarak kullanılırlar ve N-verici ligandlar olarak kullanımı çok yaygındır. Bunların yanısıra kinolin bileşikleri antikanser, antimalaral, antitüberküler, antibakteriyel, antiprotozoal, antiproliferatif, antitümör, antiinflamatuvar, antifungal, antioksidan gibi birçok farklı farmakolojik aktiviteye sahip bileşik gruplarının içerisinde yer almaktadır.

Burgess reaktifi, organik sentezde uzun yıllardır kullanımı olan çok yönlü bir ajandır. Alkollerin dehidrasyonu ile alkenlere, amidlere ve nitrillere dönüştürülmesi veya oksazolin ve tiyazolinlerin sentezi gibi çeşitli reaksiyonlarda kullanılmıştır. Burgess tipi reaksiyonların tek basamakta ürüne gitmesi ve oda sıcaklığı gibi koşullarda kullanılabilir olması sentezi hedeflenen bileşik grupları için kullanımı kolay bir alternatif oluşturmaktadır.

Bu çalışma kapsamında 8-amino kinolin bileşiği kullanılarak Burgess tipi reaksiyondan yararlanılmış ve oldukça yüksek biyolojik aktivite gösterdiği bilinen sülfonil amid ve sülfamoil karbamat türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen son ürünlerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW SULFONYLAMIDE AND SULFONYL CARBAMAT DERIVATIVES OF 8-AMINOCINOLINE

SUMMARY

Keywords: Quinoline, Burgess's reagent, Sulfamoyl carbamate, sulfonylamide.

The quinoline skeleton is a well-known group of compounds known as alkaloid from natural products and is found in biologically active plants and is used in medicines, agricultural chemicals and in many areas such as dye. They are also used as chelating agents in metallic chelates and as chelating agents in coordination chemistry and are widely used as N-donor ligands. In addition to these, quinoline compounds are included in the group of compounds having many different pharmacological activities such as anticancer, antimalarial, antitubercular, antibacterial, antiprotozoal, antiproliferative, antitumor, anti-inflammatory, antifungal, antioxidant.

Burgess reagent is a versatile agent that has been used for many years in organic synthesis. It has been used in various reactions such as the conversion of alcohols to alkenes, amides and nitriles by dehydration, or the synthesis of oxazoline and thiazolines. The synthesis of Burgess type reactions in a single step and the use in room temperature conditions is an easy alternative for targeted groups of compounds.

In this study, Burgess type reaction was used by using 8-amino quinoline compound and the synthesis of sulfamoyl amide and sulfamoyl carbamate derivatives which are known to exhibit very high biological activity was carried out. The structures of the final synthesized products are illuminated by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR and mass spectra.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Kinolin türevleri ilaç ve fonksiyonel bileşiklerin iskeletinde bulunması nedeniyle [1] kimyada yüksek derecede ayrıcalıklı [2] yapısal bir motiftir [3]. Kinolin bileşikleri azot içeren heterosiklik yapıların önemli bir sınıfını oluşturmaktadır ve çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptirler [4]. Bu kinolin türevlerinden biri olan 8-amino kinolin bileşiğinin anti-malarial, anti-mikrobiyal, anti-enfektif gibi birçok biyolojik aktivite gösterdiği çalışmalar yapılmıştır [5].

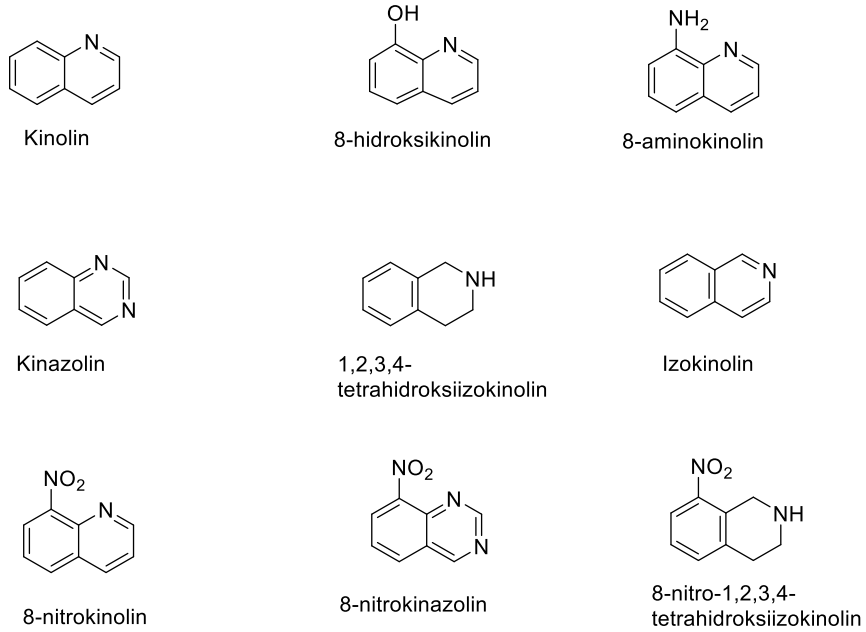
Biyolojik olarak aktif ajanlar için yüksek verimli araştırmaların son zamanda gelişmesi çok çeşitli sentetik bileşiklerin de artmasına neden oldu. Gelişen bir alan olan kombinasyonel kimyada hem kimyasal hem de biyolojik açıdan doğal olarak avantaj sağlayan yapısal iskeletler rapor edilmiştir. Bu öncül temellere dayanan biyolojik olarak aktif olan birçok bileşik geliştirilmiştir. Bunlardan bir tanesi de sülfonamid iskeletinin fonksiyonel grup olarak kullanıldığı bileşik gruplarıdır. Bu bileşik gruplarının içinde sülfonamid gruplarının farklı fonksiyonel gruplarla kombinlenmiş olduğu sulfamoil karbamatlar, sulfahidantoinler, ve sulfamoil üreler gibi gruplarda bulunmaktadır [6].

Sülfonil grubu bir dizi değerli spirosiklik bileşikler için yapı taşları olarak ümit verici faydaları [7] nedeniyle büyük ilgi gösterilmektedir [8]. Sülfonil grupları güçlü elektron çeken özelliklere sahip bir gruptur [9]. Tıbbi ve sentetik bileşiklerde yaygın olarak kullanılmaktadır [10]. Ayrıca anti-mikrobiyal, anti-oksidan, anti-malarial, anti-konvülsan, anti-HIV [11], anti-baktariyal [12], anti-viral gibi çok çeşitli biyolojik aktivite göstermektedir [13]. Sülfonil gruplarının sentezlenme yöntemlerinden biri ise Burgess tipi reaksiyonlarıdır. Hızlı ve oda sıcaklığında olabilmesi ve aynı zamanda yüksek verim sağlayan Burgess reaksiyonları alkollerin, kloro sülfonil izosiyanat (CSI) ile reaksiyona girerek sulfamoil üre, sulfamoil karbamat ve sülfonamidlerin yeni türevlerini oluştururlar [14].

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kinolin Bileşikleri

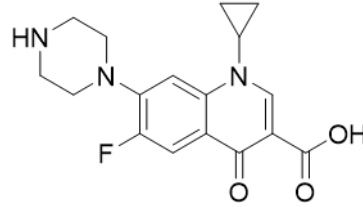
Kinolin ve türevleri birçok ilaç içinde bulunup anti-fungal, anti-kanser, anti-prozol, anti-malarial, anti-bakteriyel [4] anti-konvülsan, anti plazmadial ve immünosupresif [15] gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri olan ve azot içeren heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadır. Kinolinin iskeleti ilaç türevlerinde önemli bir rol oynar çünkü; anjiyogenez inhibisyonu, apoptoz, nükleer resöptör duyarlılığı, büyüme inhibitörleri, hücre döngüsü ve hücre göçünün durması gibi farklı etki mekanizmalarında mükemmel sonuç göstermektedir [4].



Şekil 2.1. Kinolin ve kinolin türevleri

Kinolin bazlı bileşikler tıbbi kimyada yüksek derecede ayrıcalıklı yapı taşlarından biri olarak kabul edilmektedir [2]. Kinolin çekirdeği ilginç farmakolojik veya fiziksel

özelliklere sahip bir dizi doğal ve sentetik üründe bulunan tanınmış bir yapısal motiftir [3]. Bu nedenle yaygın olarak bilinen ve yapısında flor içeren anti-bakteriyel ilaç olan siprofloksasin gibi birçok ilaçta yaygın olarak kullanılır [2].



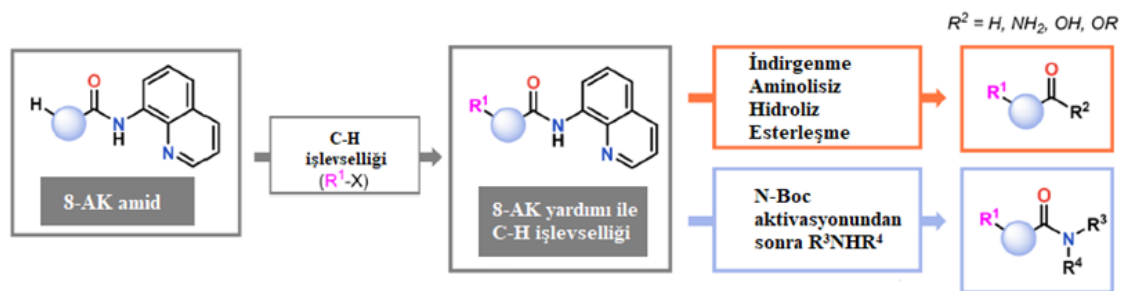
Şekil 2.2. Siprofloksasin yapısı [16]

Kinolin türevlerinden biri olan nitro kinolinler etkili katepsin B inhibitörü, anti-kanser ajanı, endotel hücre çoğalması ve floresans problemleri olması nedeniyle organik sentezlerde ara ürün olarak kullanılmaktadır [1]. Bir diğer türevi ise izokinolinlerdir ve yapısal iskeletleri doğal ve sentetik ürünler için de bulunurken anti-mikrobiyal, anti-malarial ve anti-HIV olmak üzere birçok farmakolojik aktiviteye sahiptirler [17].

Önemli bir heterosiklik sınıfı olan kinolinonlar, kinolin alkaloid ailesinin bir parçasıdır ve çeşitli biyolojik aktiviteleri ile bilinmektedirler. Kinolinon heterosiklik bileşikler potansiyel terapötik ajanlar olarak ortaya çıkmıştır. Kalp yetmezliği, kanser, enflamatuar gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan birçok tıbbi ilacın temelinde bulunmaktadır. Ayrıca anti-bakteriyel, anti-enflamatuar, anti-tüberküloz, anti-kanser, anti-alerjik ve anti-hipertansif ajanlar olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda insan immün yetmezlik virüsü tip-I (HIV-I)' e karşı güçlü inhibe edici aktivite göstermişlerdir [18].

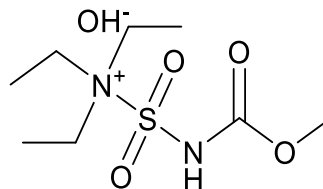
Kinolin ve türevlerine çok sayıda doğal ürün, ilaç ve fonksiyonel birleşiklerin temel iskeletinde bulunması, toksik olmaması ve ekonomik olmasında dolayı büyük ilgi görmektedir [1]. 8-amino kinolin anti-malarial, anti-mikrobiyal, anti-enfektif gibi geniş bir biyolojik ve farmakolojik aktivite sergileyen çok yönlü bir bileşik grubudur ve ayrıca 8-amino kinolin bileşiği teröpatik maddelerin araştırılması için başarılı bir kemoterapötik yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır [5]. 8- amino kinolin bileşiğinin floresans özelliği ise kinoline bağlı olan amin grubundaki elektron çiftinin uyarılmasıyla florofor π -sistemine transfer edilmesiyle gerçekleşir [19].

Geçiş metali katalizi ve yönlendirme gruplarının (YG) kombinasyonu için [20] aktive edilmemiş C-H bağlarının işlevselliğini sağlamak amacıyla güçlü ve yaygın olan bir strateji ortaya çıkmıştır. Bugün mevcut olan çeşitli yönlendirme grupları arasında Dauglis ve arkadaşları tarafından 2005 yılında sunulan C(sp²)-H ve C(sp³)-H bağlarının aktifleştirilmesi ve işlevselleştirilmesi için en başarılı yardımcı maddelerden biri 8-amino kinolin olarak gösterilmiştir [21].



Şekil 2.3. Foksyonelleşmiş C-H ürünlerini 8-amino kinolin yardımıyla farklı bileşik sınıflarına dönüştürülmesine yönelik yaklaşımlar [11].

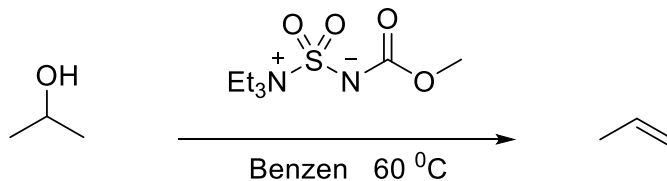
2.2. Burgess Tipi Reaksiyonlar



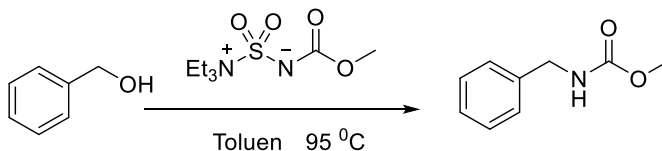
Şekil 2.4 İlk Burgess reaktifi ([metoksikarbonilsulfamoil]trietilamonyum hidroksit tuzu) [22].

1968 yılında Atkins ve Burgess tarafından keşfedilen [22] birincil ve ikincil alkollerin dehidrasyonu için kullanılan burgess reaktifleri, çeşitli yeni reaksiyonlarda da kullanılmaktadır [23]. Alkollerin karbamat türevlerine, 1,2-diol veya epoksitlerin sülfonamidlere ve aminoalkollerin sülfonamidlere dönüştürülmesin de sentetik olarak uygun bir azot kaynağı olarak kullanılmaktadır [24]. Bununla ilgili örnekler aşağıdaki gibidir [22].

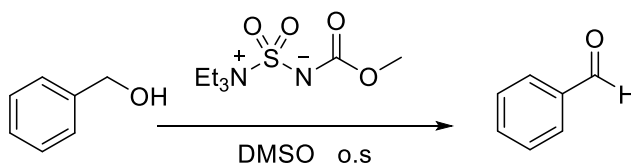
a. Sekonder alkollerin dehidrasyonu



b. Primer alkollerin üreтана dönüşümü



c. Primer alkollerin aldehitlere dönüşümü

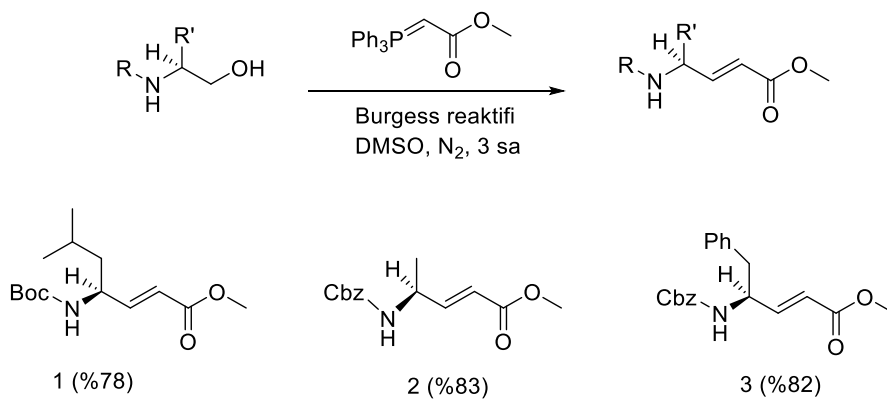


Önceden epoksitlerde burgess reaktifinin etkisinin düşük olduğu varsayıyordu. Bununla birlikte 2003 yılında oksiranların *cis* konumunda siklik sülfonamidlere dönüşümü rapor edilmiştir [23]. Nicolaou ve arkadaşları tarafından sülfonamidlerin sentezinde Burgess reaktifi ile 1,2-diol veya epoksi alkoller ile tepkimesi bildirildi [25]. 2006 yılında ise Burgess reaktifinin CSI ve mentol ile reaksiyona girmesi sonucunda çeşitli oksiranlarla reaksiyona girmesi, mentil yardımcı maddesinin uzaklaştırılmasının ardından her iki enantiyomerik konfigürasyonda korumalı *cis* 1,2-amino alkollerin elde edilmesi için hidrolize olabilen diasteomerik sülfonamid izolasyonlarına örnek olmuştur [23].

Burgess reaktifi olarak adlandırılan bileşik primer ve sekonder alkoller için seçici, hafif bir dehidrasyon ajanı, primer alkoller, primer amidleri ve formamidlerin dönüşümleri [22] ve organik sentezlerde uzun yıllardır ajan olarak kullanılan reaktiflerdir [26]. Burgess reaktifinin immobilize bir versiyonu olan oksadiazollerin sentezindeki reaktifler ile benzer sonuçlarla çalıştığı bulunmuştur [26]. Burgess ve ilgili reaktifler çeşitli reaksiyonlar verecek şekilde birkaç substratla reaksiyona

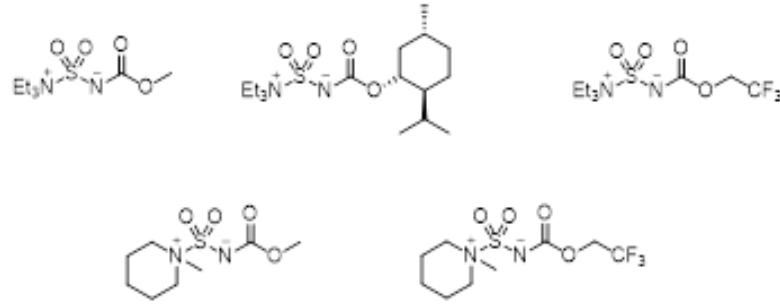
girmektedirler. Burgess reaksiyonlarında alkoller veya fenoller, klorosülfonil izosiyanatla (CSI) reaksiyona girerek sülfonil karbamat, sülfonil üre ve sülfonamid türevlerini oluşturmaktadırlar [14].

Burgess reaktifi ayrıca peptit modifikasyon kimyasında faydalı olan siklo dehidrasyonlara karşılık gelen aminlerden ve epoksitlerden sülfonamid ve siklik sülfonamidlere [22] veya primer alkollerin kendisine karşılık gelen metil karbamatlara dönüşülebilmektedir [26].



Şekil 2.5. Burgess reaktifi kullanılan alkollerin oksidasyonu [22].

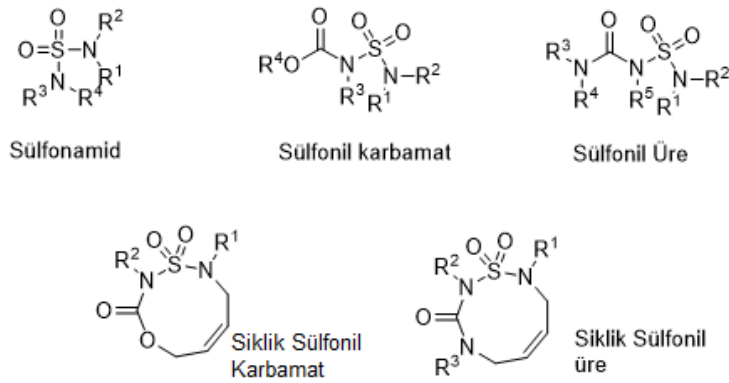
Burgess reaktifi kullanılan reaksiyonlar hızlıdır, oda sıcaklığında çalışır ve çok çeşitli farklı başlangıç maddelerinden yolla çıkılarak kurulan reaksiyonlarda yüksek verim sağlamaktır [22].



Şekil 2.6. Yeni nesil Burgess reaktifleri [23].

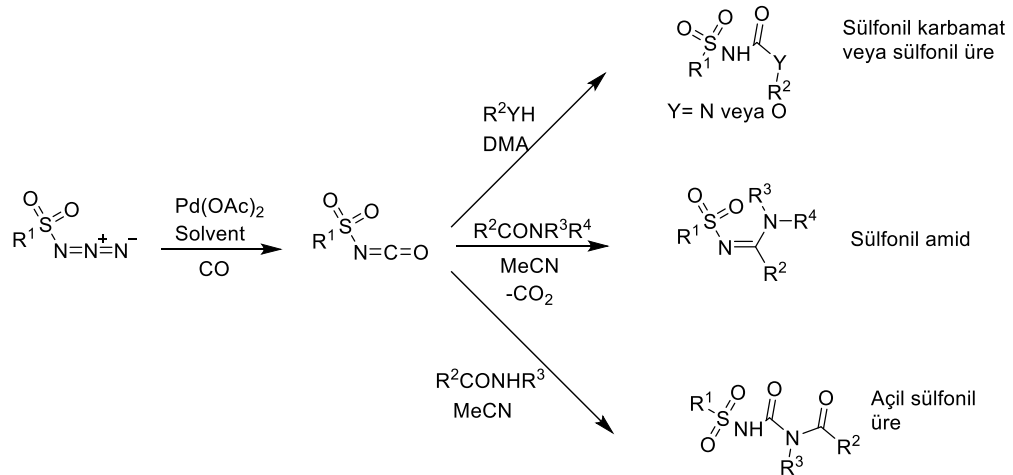
2.3. Sülfamoil Grubu İçeren Bileşikler

Bileşiklerde sülfonil içeren kısımlar (sülfonamidler, sülfonil karbamatlar ve sülfonil üreler gibi) önemli bir fonksiyonel sınıftır. Özellikle de H bağlama yetenekleri, yapısal sağlamlık ve parçalanamaz amid taşıyıcılar bulundurması nedeniyle potansiyel olarak ilaçlarda kullanılmaktadır [27].



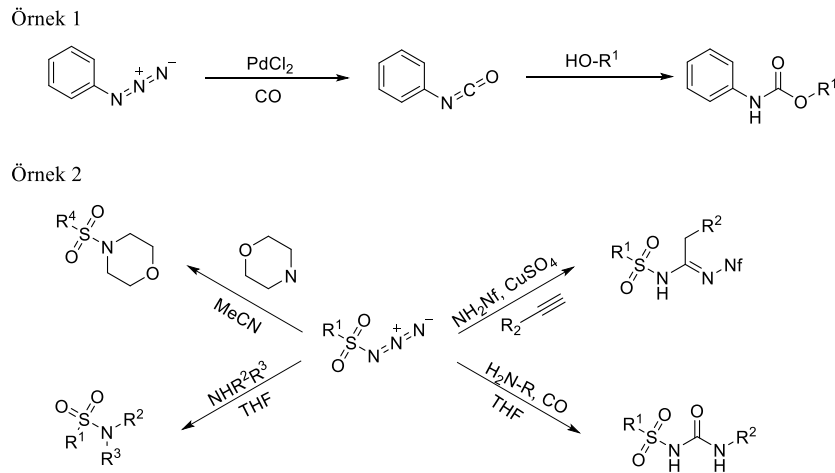
Şekil 2.7. Sülfamoil içeren gruplara örnek bileşikler [6]

Sülfonamidlerin asitliği biliniyorken sülfonil karbamat ve sülfonil ürelerin asitlik değerlerinin büyüklüğü beklenmemektedir. Sülfamoil karbamat ve sülfamoil ürelerin de asit olması nedeniyle sülfamoil izosiyantattan, aktif bir H içeren bazik veya nötr fonksiyonel grubu çok zayıf ve esasen nötr koşullar da kullanarak aside dönüştürmek için güzel bir fırsat sunmaktadır [28].



Şekil 2.8. Sülfamoil grubu içeren bileşiklerin sentezi [10]

Alternatif ve tartışmalı olarak daha farklı bir sülfonamid, sülfonil karbamat ve sülfonil üre sentezi, sülfonil izosiyanat ara ürününün uygun bir nükleofil ile reaksiyona girmesiyle gerçekleşmektedir. Malesef bu sentetik manifoldun faydası, sülfamoil izosiyanatların ticaretinin sınırlı olması ve bunların hazırlanmasında kolay, etkili ve çevre dostu yöntemlerin azlığı nedeniyle kullanılmamaktadır [27].

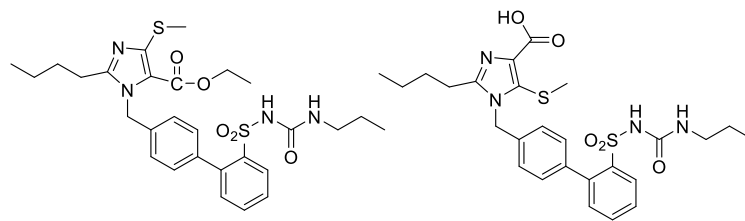


Şekil 2.9. Sülfonamid, sülfonil üre ve sülfonil karbamatların sentezi [27]

Ayrıca sülfonil karbamatları ve sülfonil üreleri elde etmek için sülfonil izosiyanat yerine kademeli bir reaksiyon olan palladyum kataliz yoluyla sülfonil azid ve

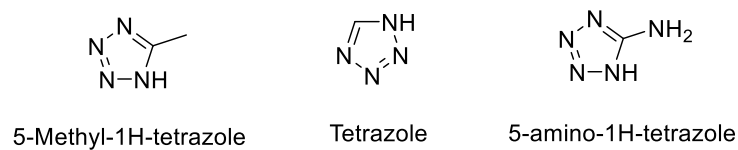
karbonmonoksitin bir kap içinde karbonillenmesi sonucu üretilebildiği önerme olarak sunulmuştur [27].

Renin-anjiyotensin sisteminin (RAS), kan basıncı regülasyonunda ve elektrolit homeostazında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. RAS' ın biyolojik olarak aktif peptidi olan anjiyotensin II; aldestron salgılamasını uyaran ve bundan dolayı esansiyel hipertansiyon da dahil olmak üzere hipertansif bozuklukların ana aracı olarak kabul edilen güçlü bir ajandır. RAS sonuç olarak kardiyovasküler hastalıkların tedavisi için ana hedef olmuştur ve bu doğrultuda sülfamoil birleşikleri sentezlenmiştir [29].



Şekil 2.10. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisin de kullanılan bazı sülfamoil bileşikleri [30]

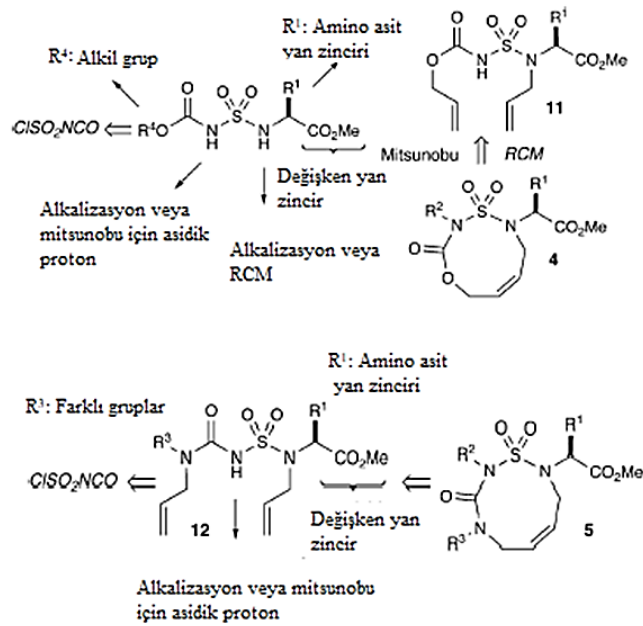
Agonistlerin yapısındaki tetrazol grubunun olası asidik izoesteri olarak sülfamoil türevlerinin örneğin sülfonil karbamatlar, sülfonil üreler, sülfonil amidler ve sülfonilsülfonamidler tasarlanmış ve sentezlenmiştir [29]. Bazı sülfonil bileşiklerinin hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak anjiyotensin II tip 1 reseptörüne (AT1R) ve anjiyotensin II tip 2 reseptörüne (AT2R) yüksek etkinlik gösterdiği bilinmektedir [30].



Şekil 2.11. Tetrazol grupları

Son on yılda halka kapanması olefin metatezinin (RCM) ortaya çıkması ile hem karboksilik hem de heterosiklik hedefler üretme yöntemini temelden değiştirmiştir. Özellikle RCM; küçük, orta ve büyük halka içeren sistemlerin kolay oluşması için kullanılan bir dönüşüm haline gelmiştir. Bu dönüşüm aşağıdaki faktörlere kolaylık sağlamıştır.

- Hem sülfonil karbamat hem de sülfonil ürelerin sentezlenmesinde,
- Biyolojik olarak aktif sistemlerde mevcut olan sülfonamid veya üre grupları için sülfamoil karbamat ve sülfamoil üre gruplarının taşıyıcı olarak görev yapma kabiliyeti,
- Doğrusal sülfonil karbamat ve sülfonil ürelerin biyolojik aktiviteleri ve kolerasyonu [6].



Şekil 2.12. RCM kullanarak yeni siklik sülfonil karbamat ve sülfonil üre oluşumu [6]

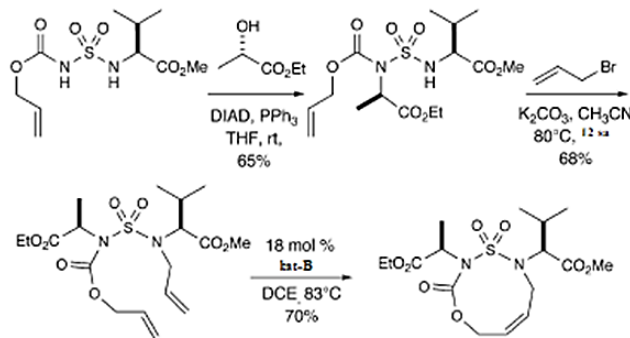
Sonuç olarak lineer sulfamoiller; sülfonil karbamatlar, sülfonil üreler, sulfahidantoinler [6] sülfonamidler, süfonilsülfonamidler [29] ve sülfonil azidler [27] kolaylıkla sentezlenebilmektedir.

2.3.1. Sülfamoil karbamat

Amfilik bileşikler, yüksek yüzey aktivitesi ve çözünme etkisi gösteren supramoleküler sistemlerin dizaynı için temel yapı taşıdır ve hidrofobik ilaçların canlı ve bitki türlerine uygulanması kolaylaştıran nano-taşıyıcı ve nano-reaktörler olarak görev yapmaktadır. Üretan kalıntısı içeren birleşikler (karbamatlar) yukarıdaki belirtilen kriterlerin çoğuna cevap verir [24].

Karbamatlar, karbomik asitten üretilmiş geniş bir alana sahip kimyasal bir gruptur. Karbamat gruplarının bazıları o kadar zehirlidir ki Birinci Dünya Savaşı sırasında zehirli gaz olarak kullanılmıştır. Buna karşılık olarak bazı karbamatlar insanlarda ve hayvanlarda antiparaziter ilaç olarak kullanılır ve düşük toksisitelere sahiptir [31].

Kolay erişilebilir bir grup olan sülfonil karbamat fonksiyonel grubu [12], geleneksel olarak (Mitsunobu reaksiyonu için kullanılan N-nükleofiller), güçlü bir baz varlığında veya daha zayıf şartlar da bir açilleyici katalizör kullanılarak önceden aktifleştirilmiş bir karbonik asit türevi (kloroformat veya anhidrit) ile N-açilasyonu yoluyla sentezlenir [27].



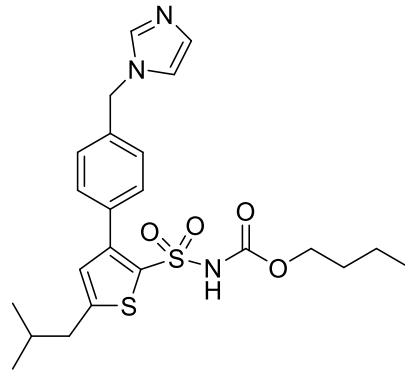
Şekil 2.13. Sülfonil karbamat sentezi için bir yöntem [6]

Sülfonil karbamat sentezlenmesi için birkaç yöntem daha bulunmaktadır. Bunlar klorosülfonil izosiyanat (CSI), kolay türetme standart alkilasyonu ve Mitsunobu

alkilasyonu ile kolaylıkla sentezlenir. Kolay olarak sentezlenmesi nedeniyle popüler bir gruptur [6]. Son zamanlarda ise sülfonil karbamatların; sulfamoil iç tuzlarından ve organometalik nükleofillerden hazırlandığı rapor edilmiştir [27].

Sülfonil karbamatlar, Mitsunobu reaksiyonunda azot nükleofilleri [12], alkollerini koruyucu grup olarak kullanılmaktadır. [13] Tıbbi ve biyolojik özellikleri ile dikkat çekmektedir. Sentezlenmesi ise sülfonamidlerin N-açilasyonu ile veya anhidrit gibi karbonik asit türevleri ile olmaktadır [12]. Ayrıca anti-viral [13], anti-oksidan, anti-mikrobiyal [11], anti-kanser, anti-bakteriyal, herbisidal, lipit düzenleyici özelliklere sahiptir [12].

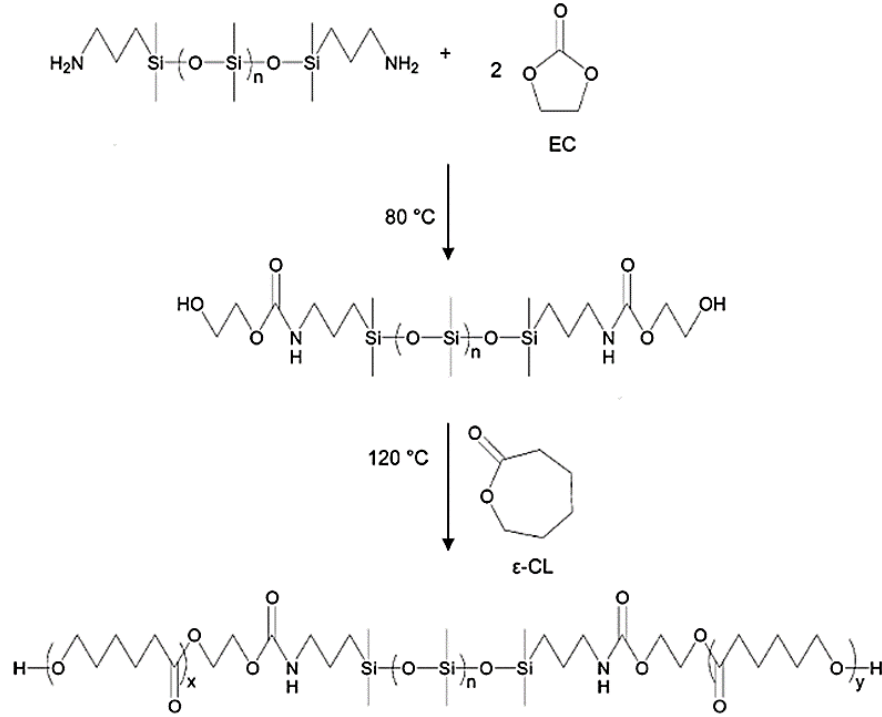
1960'ların sonlarından bu yana, asidik özellik gösteren sülfamoil karbamatların pKa değerlerinin kaboksilik asitlerle aynı olduğu bilinmektedir. Bu nedenden ötürü sülfonil karbamatların kaboksilik asit biyo güçlendirici olarak anjiyotensin II tip 1 reseptörüne (AT1R) ve anjiyotensin II tip 2 reseptörüne (AT2R) ligant olarak kullanıldığı bulunmuştur [13].



Şekil 2.14. AT2R agonisti [32]

Siklik karbonatlar, uçucu bir yan ürün oluşturmadan nükleofillerle reaksiyona girerler. Beş veya altı üyeli siklik karbonatların aminlerle reaksiyonu sonucunda karbamat veya üretan grubu oluşur ve izosiyanatlara ihtiyaç duyulmadığından dolayı bu durum çok dikkat çekmiştir [33].

Asiklik sülfonil karbamat örnekleri literatürde çok bulunmakla birlikte siklik sülfamoil karbamatlar literatürde sınırlı olarak bulunmaktadır [6]. Siklik karbonatların aminlerle reaksiyonu sonucu doğrusal polimerler oluşur ve düşük viskozite, daha yüksek raf ömrü, yüksek esneklik, iyi darbe direnci ve iyi yapışma gibi özelliklere sahiptir [33].



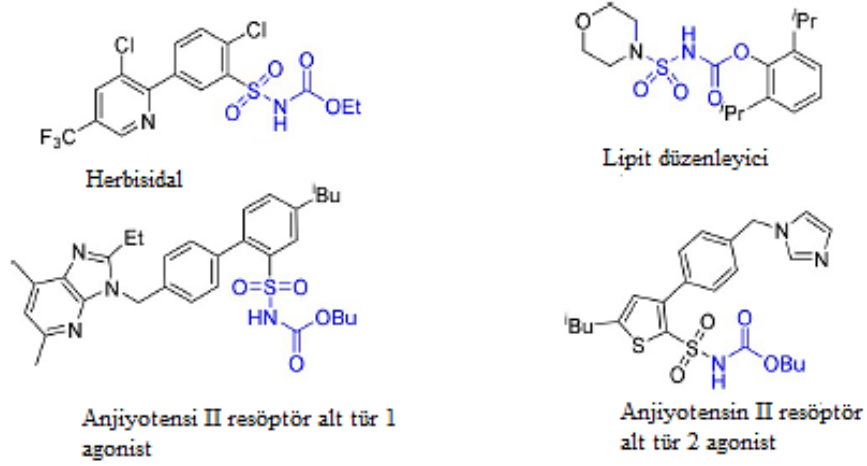
Şekil 2.15. Siklik karbamatlardan doğrusal polimer oluşumu [33]

Sülfonil karbamatlar kuvvetli bir şekilde sulu alkali koşullar (karşılık gelen anyonlar gibi) altında kararlıdır fakat nötr sulu çözeltilerde özellikle yüksek sıcaklıklarda hidrolize olurlar. Bunun nedeni asidik protonların kendi kendini katalizlemesinden kaynaklanmaktadır [13].

2.3.1.1. Sülfamoil karbamatların kullanımı

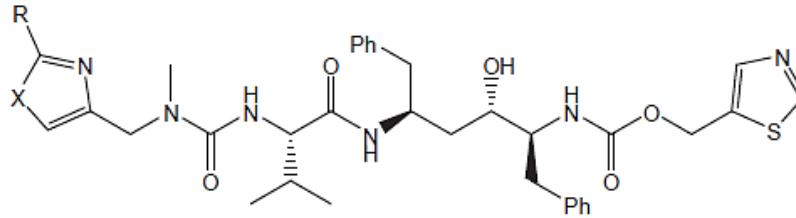
Karbamatlar, tarım kimyasında, tıbbi kimyada ve poliüretan sentezinde yaygın olarak kullanılan önemli kimyasallardır [34]. Birçok molekülde bulunan sülfonil karbamat

antikanser, herbisidal, lipid düzenleyici, anti-bakteriyel [12] anti-mikrobiyal, anti-oksidan [11] ve anti-viral özelliklere sahiptir. Ayrıca sülfonil karbamatlar mitsunobu reaksiyonunda azot nükleofilli olarak alkol gruplarını korur [13].



Şekil 2.16. AT2R agonisti sülfamoil karbamatlar [12]

Karbamatlar birçok onaylanmış terapötik maddelerin yapısal elementleri olmuşlardır. Bunun bir örneği, bu bileşik sınıfından olan bazı karbamatların çocuk kliniklerinde antikonvülsan etkinin yanı sıra, yatıştırıcı ve sakinleştirici olarak kullanılmasıdır. Ritonavir anti-viral, HIV/AIDS ve hepatit C tedavisi için diğer ilaçlarla kullanılmaktadır [24].



Şekil 2.17. Ritonavir yapısı [35]

Sülfonil karbamatlar periferik eylemde etkili kas gevşetici olarak kullanılan maddelerdir ve myastenia, beyin yaralanmasından sonra motor bozukluğu ayrıca

menenjit, poliomyelit, ensefolit ve felç sonrası iyileşme döneminde kullanılmaktadır [24]. Ayrıca hayvan modellerinde faydalı etkilerine ek olarak kardiyovasküler bozukluklar, inme ve omurilik yaralanması, erkeklerde önde gelen kanserlerden prostat kanserinin izlenmesi ve evrelemesinin yanı sıra AT2R'nin araştırılması için potansiyel bir araç olarak kullanılmaktadır [12].

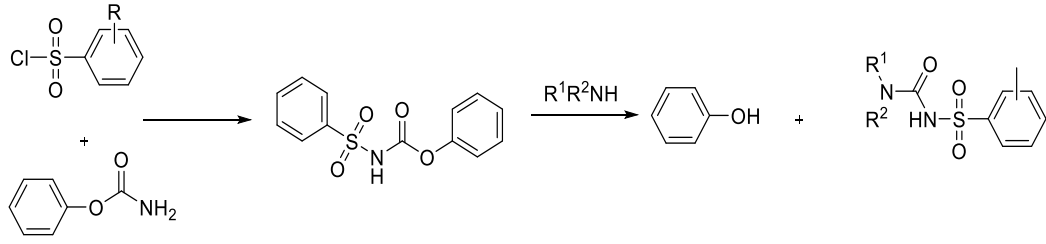
Sülfonil karbamatlar açıl-CoA: kolesterol O-açıl-transferaz (ACAT) olarak bilinen inhibitörleri sülfonil üre ile birlikte inhibe ederek infilak ederler [6]. Son zamanlarda yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarında sülfonil karbamatların AT1R ve AT2R resöptörlerine karşı yüksek afiniteye sahip olduğu tespit edilmiştir [30].

2.3.2. Sülfamoil üre

Sülfonil üreler buğday, yulaf, çim, soya fasulyesi, yağlı tohum, keten, şeker pancarı, yaban mersini, domates, ekim bitkileri [36], prinç, mısır, pamuk, patates, arpa [37] gibi çeşitli mahsul ve sebzeleri kontrol etmek için kullanılan bir herbisit grubudur [36].

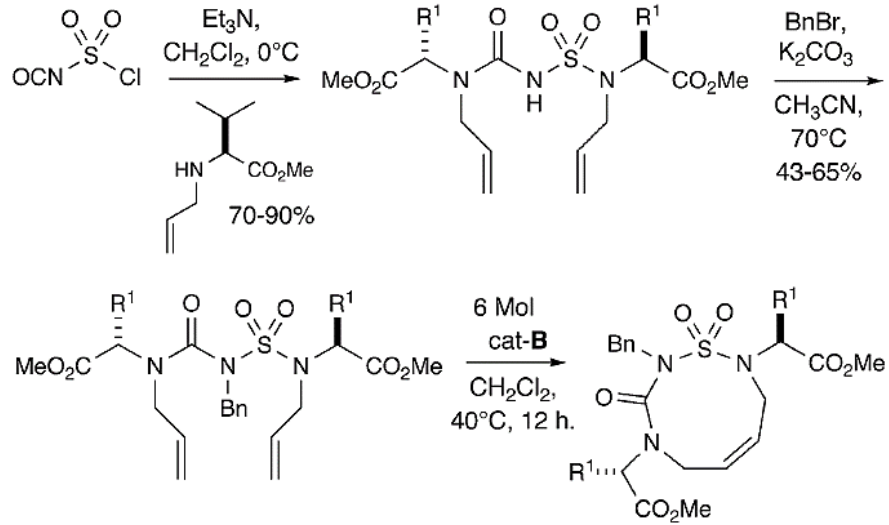
Modern bir herbisit sınıfı olan sülfonil üreler, birçok ürün de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu herbisitler, bitkilerde protein sentezine katılan asetolaktat sentazı inhibe ederek basit ve etkili bir biyolojik aktivite sergilemektedir [38]. Ayrıca Claisen ve Diels-Alder reaksiyonları için katalizör olarak kullanılmaktadır [39].

Sülfonil üreler, herbisitlerin en önemli gruplarıdır [37] ve anti-diyabetik ilaç sınıfında kullanılmasıyla bilinmektedirler [13]. Tıbbi kimyada önemli bir fonksiyonel gruptur ve pazarlanan ilaçların çoğunda bulunmaktadır [26]. Yapısal olarak aril grubu, sülfonilüreik köprü ve azot içeren heterosiklik bileşiklerdir [37]. Genel olarak aril sülfonamidlerin, fenoksi karbamatlar veya izosiyanatlarla reaksiyona sokulmasıyla veya alternatif olarak sülfonil karbamatların alkil veya aril amin kullanarak aminolizi ile sülfamoil üreler sentezlenebilmektedir [27].



Şekil 2.18. Sülfonil üre sentezi için farklı bir yaklaşım [40]

Sülfonil üreler için herbisitlerin kimyası, biyolojisi, hidrolizi ve etki şekli farklı incelemeler üzerinden tartışılmıştır [36]. Ayrıca sülfonil ürelerin toksisitesi diğer herbisitler ile karşılaştırıldıklarında aşırı düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle sülfamoil üre herbisitlerinin kullanımı dünya çapında artış göstermiştir [38].



Şekil 2.19. Sülfonil üre sentezi [6]

En yaygın olarak sülfamoil üreler bir baz varlığında sülfonamid ve izosiyanatın içeren grupların reaksiyona girmesiyle veya sülfonamidlerin karbamat türevlerine dönüştürülmesiyle sentezlenmektedir. İzosiyanat sentezi kullanımı çok toksik bir kimyasal olan fosgen içermektedir. Benzer şekilde, sülfonamidlerin karbamatlarla dönüştürülmesi de fosgenden sentezlenen kloroformatlardan hazırlanmaktadır [41].

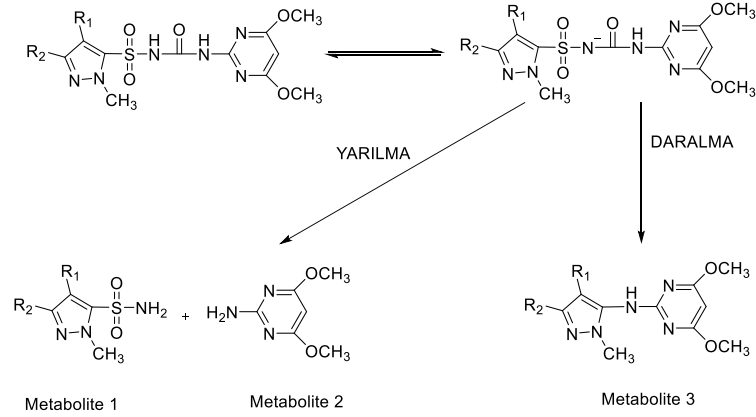
Sülfonil üre grubunun kimyasal özellikleri, sülfamoil karbamatın kimyasal özelliklerine göre farklılık göstermektedir. Ürenin N-H pKa' sı, karbamatın N-H pKa' sına göre farklılık gösterdiğinden dolayı sülfonil üre sentezin de mitsunobu reaksiyonunu kullanarak N-H alkillenmesi ile gerçekleşmesi daha zordur [6].

Sülfonil üreler hipoglisemik ajanlar, kolesterol O-asil transferaz (ACAT) inhibitörleri ve herbisitler olarak aktif oldukları gösterilmiştir. Sülfonil üreler iki nükleofilli aminlerin kloro sülfonil izosiyanat (CSI) ile reaksiyona girmesiyle sentezlenmektedir [6].

Sülfonil üreler zayıf asitlerdir ve genel olarak 3-5 arasında değişen bir pKa değerleri vardır. pKa' nın üzerindeki pH değerinde anyonik formda pKa' nın altındaki pH değerinde nötr formda bulunmaktadır [36].

Üre serisindeki birçok bileşik, submikromolar aralıktaki etkilere sahiptir fakat üre bileşikleri genellikle karaciğer mikrozomlarında düşük çözünürlük ve düşük metabolik stabiliteye sahiptirler [42].

Sülfonil ürelerin hidrolizi için iki ana dönüşüm mekanizması vardır ve bunlar mikrobiyal bozunma ve kimyasal hidrolizdir. Fotoliz sülfamoil karbamatlar için küçük bir ayrışma işlemidir ve sadece UV altında meydana gelmektedir. Sülfonil ürelerin hidrolizinin pH ve sıcaklığa bağlı olduğu gösterilmiştir. Sülfonil ürelerin hidrolizi genellikle nötr ve zayıf bazik koşullar altında daha hızlı gerçekleşmektedir [38].



Şekil 2.20. Sülfonil ürelerin hidrolizi [38].

Sülfonil ürelerin *Pseudomonas fluorescens B2*, *Pseudomonas sp NyZ42*, *Hansschlegelia zihuaiae S113*, *Pseudomonas sp. SW4*, *Streptomyces griseolus ATCC 11796*, *Penicillium pinophilum BP-H-02* and *Changangzhangella methylivorans CHL1* gibi mikroorganizmalara etki ettiği rapor edilmiştir [37].

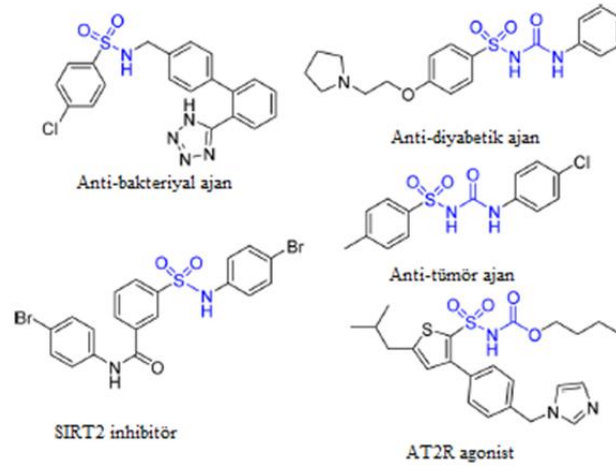
2.3.2.1 Sülfamoil ürelerin kullanımı

Üre ve tiyoüre genellikle doğal ürünlerde bulunan ve çoğu zaman anti-mikrobiyal, anti-oksidan, anti-viral, anti-enflamatuvar, anti-malarial, anti-konvülsan, anti-HIV, herbisit, kimyasal reaksiyonlarda katalizör, tarımda böcek ilacı, korozyon alanındaki inhibitörler gibi çok yönlü biyolojik aktiviteler gösteren gruplardır [11].

İnsüline bağımlı olmayan diyabetik mellitusu olan hastalarda yemeklerden sonra akut insülin salınımının yapılmadığı bilinmektedir. Bu nedenle kronik komplikasyonları önlemek için yemek sonrası hipergliseminin kontrolünün sağlanması büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla klinik çalışmaları yapılmış bazı sülfonil üre çeşitleri kullanılmaktadır [43].

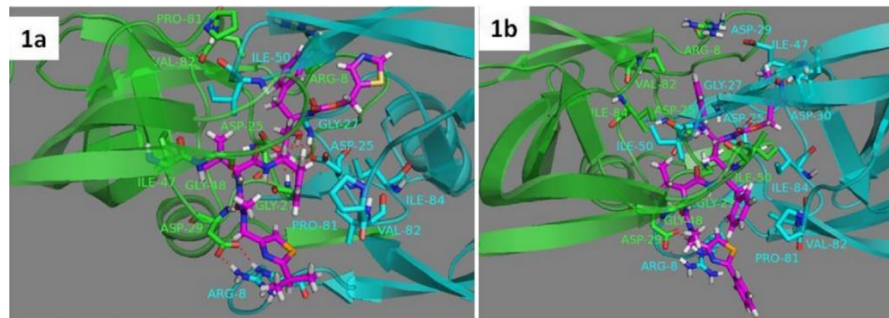
Sülfonil üre türevleri, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan ilk oral hipoglisemik ajanlardır. Hipoglisemik olarak kullanılan sülfonil üreler, pankreasın β hücrelerinde

salınması ile etki etmektedir ve bununla birlikte sülfonil ürelerin de insülin duyarlaştırıcı aktiviteleri olduğu rapor edilmiştir. Ek olarak bu moleküller diüretik ajan olarak da kullanılmaktadır [41]. Ayrıca P2Y12 reseptörlerinin güçlü agonistleri olarak yeni bir dizi sülfonil üreler keşfedilmiştir [42].



Şekil 2.21. Biyolojik olarak aktif sülfamoil grubu içeren bileşikler [27].

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) transkriptaz enziminin nükleotit olmayan inhibitörü olarak bazı üre bileşikleri rapor edilmiştir [11]. Ayrıca 1970'in sonlarından beri sülfamoil üreler bir çeşit ultra yüksek verimli asetohidroksi asit sentaz (AHAS) inhibitörü olarak kullanılmaktadır [44]. Ek olarak diaril ikameli heterosiklik üre bileşiklerinin *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarında hipokolestrol ajanlar olarak kolesterol O-açıl transferaz (ACAT)'ı inhibe ettiği ve bazı siklik ürelerin ise AIDS tedavisi için yararlı olan HIV proteazı inhibe ettiği keşfedildi [11].



Şekil 2.22. HIV proteazı [35]

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

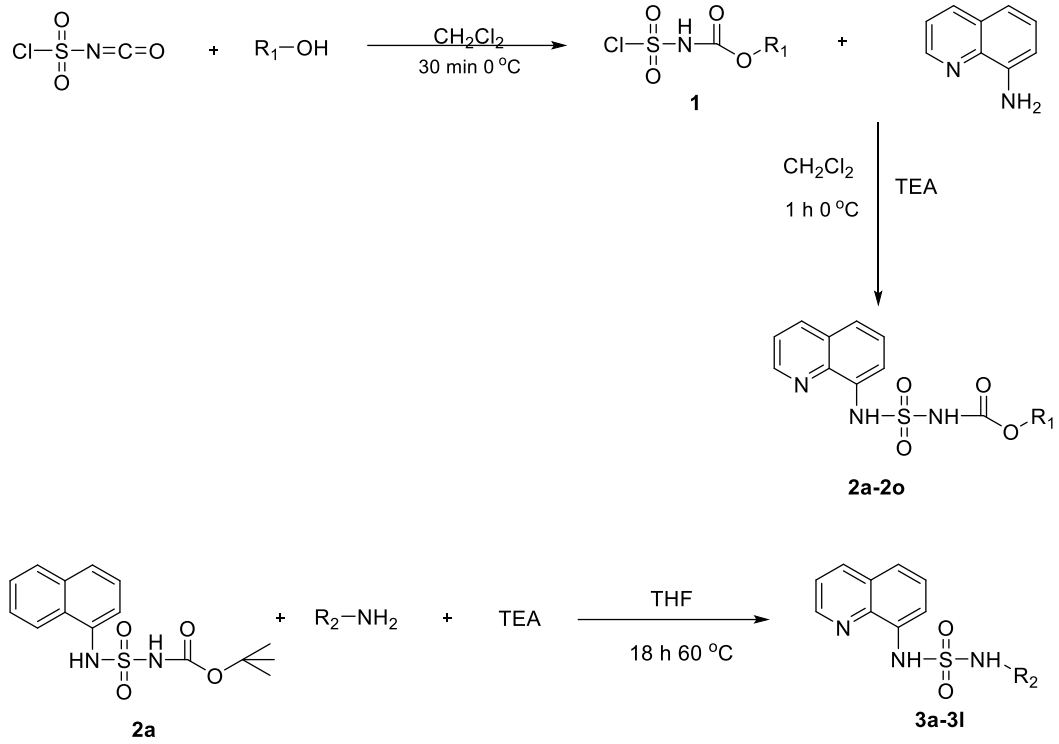
Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak HEIDOLPH Labortechnik marka ısıtıcılı karıştırıcılar çözücü uzaklaştırma işlemlerinde ise HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvünde yapıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı.

^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Bruker marka 500 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi. IR spektrumları Bruker Alpha marka spektrometrede ölçüldü. Sentezlenen maddelerin erime noktaları STUART SMP40 marka cihazda belirlendi.

Çalışmada Fluka, Merck, Alfa Aesar ve Sigma-Aldrich firmalarından getirilen çözücü ve kimyasallar kullanıldı.

3.2. Deneysel Çalışmalar

Çalışmalar sırasında elde edilen birleşiklerin genel sentez şeması aşağıdaki gibidir.



Şekil 3.1 8-aminokinolin bileşiğinin sülfamoil karbamat ve sülfonamid türevlerinin sentezinin genel şeması

Tablo 3.1. Sülfamoil karbamat türevlerinin R₁ grupları

Bileşik Kodu	Alt İndis
2a	Tersiyer bütül
2b	2,2-dimetil propil
2c	Amil
2d	Hekzil
2e	Siklopentil
2f	Sikloheksil
2g	Sikloheptil
2h	Adamontil
2i	Mentil
2j	Fenil
2k	Benzil
2l	1-fenil etil
2m	2-fenil propil
2n	1-fenil propil
2o	Difenil metil

Tablo 3.2. Sülfonamid türevlerinin R₂ grupları

Bileşik Kodu	Alt İndis
3a	Dietyl
3b	Propil
3c	Diizopropil
3d	Bütil
3e	Prolidine
3f	Piperidin
3g	Sikloheksil
3h	1-etil 1-sikloheksen
3i	Benzil
3j	4-benzil piperidin
3k	Piperonil
3l	3,4-dimetoksi etil

3.2.1.8-aminokinolin sülfamoil karbamat türevlerinin sentezi

1,41 mmol kloro sülfonil izosiyanat birleşeği 1,41 mmol alifatik ve aromatik alkol türevleri ile 50 ml CH₂Cl₂ içinde 0 °C' de 30 dk karıştırıldı ve ara birleşik olan kloro sülfonil karbamatlar elde edildi. Daha sonra bu karbamatlar üzerine 1,41 mmol 8-amino kinolin ve 1,41 mmol TEA ilave edilerek 0 °C' de 1 saat karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı ve CH₂Cl₂/Su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz sodyum sülfat ile kurutularak organik çözücü döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Sentezlenen karbamat türevleri eterde kristallendirilerek saflaştırıldı.

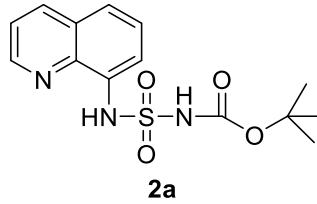
3.2.2.8-aminokinolin sülfonamid türevlerinin sentezi

Yukardaki yöntemle göre sentezlenen tert-butil (N-(kinolin-8-il)sülfamoil)karbamat bileşiminden 0,78 mmol alınarak THF' de çözüldü. Üzerine 0,97 mmol amin türevi ve 0.15 mmol TEA ilave edilerek 60 °C' de 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra THF' de uçurularak ETOAc/Su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz sodyum sülfat ile kurutularak organik çözücü döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen sülfonamid türevleri 6:1 oranında Hegzan/ETOAc karışımında kolan kromatografisi yapılarak saflaştırıldı.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Spektral Verileri

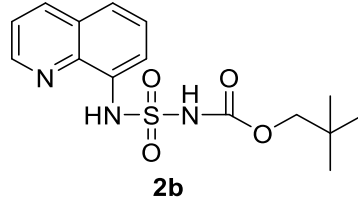
tert-butil (N-(kinolin-8-il)sülfamoil)karbamat (**2a**) (Şekil 4.1.) Krem toz halinde %92 verimle sentezlendi. E.N: 120,2 °C; IR: 3133, 2990, 1714, 1509, 1476, 1369, 1327, 1150, 1058, 924, 826, 762, 589 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ/ppm: 8.85 (dd, *J* = 4.22, 1.64 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.29, 1.62 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.51, 1.30 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.29, 1.27 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.59 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 1.28 (s, 9H) ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ/ppm: 149.0, 148.9, 138.4, 136.3, 133.2, 128.2, 126.9, 122.8, 122.1, 115.4, 84.3, 27.6; Kapalı formülü C₁₄H₁₇N₃O₄S olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 323.09 g/mol, HRMS (m/z): 346,0830 g/mol [M+ Na]⁺; ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 1, EK 2 ve EK 3'de verilmiştir.



Şekil 4.1. **2a** numaralı bileşiğin yapısı

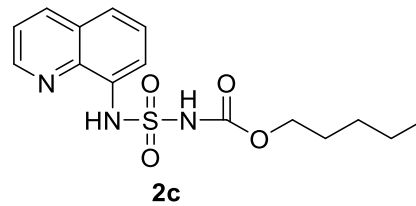
neopentil (N-(kinolin-8-il)sülfamoil)karbamat (**2b**) (Şekil 4.2.) Beyaz toz halinde %23 verimle sentezlendi. E.N: 108.5 °C; IR: 3200, 2956, 1743, 1503, 1453, 1414, 1381, 1316, 1235, 1157, 1087, 1058, 937, 878, 825, 793, 772, 758 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ/ppm: 8.75 (d, *J* = 3.24 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.15 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.38 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.04 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.71 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 2H), 0.76 (s, 9H) ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ/ppm: 156.4,

154.6, 142.9, 141.9, 138.2, 133.2, 131.9, 128.0, 127.8, 120.1, 79.5, 44.8, 30.8; Kapalı formülü $C_{15}H_{19}N_3O_4S$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 337.11 g/mol, HRMS (m/z): 360.0986 g/mol $[M+ Na]^+$; 1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 4, EK 5 ve EK 6'da verilmiştir.



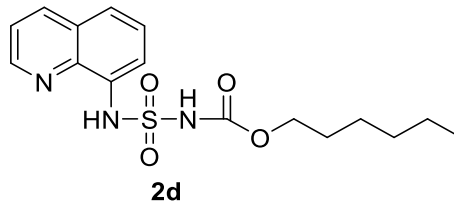
Şekil 4.2. **2b** numaralı bileşiğin yapısı

pentil (N-(kinolin-8-il)sülfamoil)karbamat (**2c**) (Şekil 4.3.) Krem toz halinde %37 verimle elde edildi. E.N: 90,9 °C; IR: 3211, 3952, 2931, 1725, 1505, 1443, 1416, 1378, 1348, 1311, 1238, 1162, 1087, 929, 885, 825, 810, 795, 760, 657, 641 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ/ppm : 8.93 (dt, $J = 4.09, 3.97, 1.75$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 8.34, 1.62$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.15, 1.13$ Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.64 (dd, $J = 10.39, 5.40$ Hz, 2H), 3.92 (q, $J = 6.68, 6.60, 6.60$ Hz, 2H), 1.24-1.12 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 3H), 0.62 (dd, $J = 12.70, 6.62$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ/ppm : 151.6, 149.9, 149.4, 138.2, 137.2, 137.2, 127.2, 123.3, 123.0, 115.4, 64.6, 37.1, 33.9, 24.4, 22.4; Kapalı formülü $C_{15}H_{19}N_3O_4S$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 337.11 g/mol, HRMS (m/z): 346.0830 g/mol $[M+ Na]^+$; 1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 7, EK 8 ve EK 9'da verilmiştir.



Şekil 4.3. **2c** numaralı bileşiğin yapısı

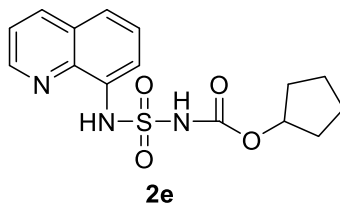
hekzil (N-(kinolin-8-il)sülfamoil)karbamat (**2d**) (Şekil 4.4.) Sarı toz halinde %26 verimle sentezlendi. E.N: 119,9 °C; IR: 3230, 2930, 2854, 1728, 1504, 1451, 1415, 1375, 1343, 1240, 1113, 1088, 941, 872, 848, 826, 795, 793, 630 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ/ppm: 8.78 (dd, *J* = 4.19, 1.48 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.27, 1.31 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.49, 0.99 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.68 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 3.97 (td, *J* = 19.85, 6.75, 6.75 Hz, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H), 0.78-0.75 (t, *J* = 6.92, 6.92 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ/ppm: 150.5, 148.9, 138.4, 136.2, 133.1, 128.2, 126.8, 122.7, 122.2, 114.9, 67.3, 31.2, 28.2, 25.1, 22.4, 13.9; Kapalı formülü C₁₅H₁₉N₃O₄S olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 351.13 g/mol, HRMS (m/z): 374.1143 g/mol [M+ Na]⁺; ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 10, EK 11ve EK 12’de verilmiştir.



Şekil 4.4. **2d** numaralı bileşiğin yapısı

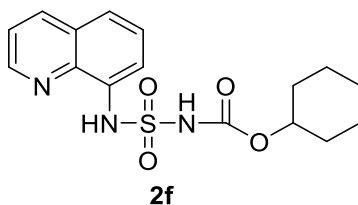
siklopentil (N-(kinolin-8-il)sulfamoil)karbamat (**2e**) (Şekil 4.5.) Krem renkli toz hainde %35 verimle sentezlendi. E.N: 129,3 °C; IR: 3239, 2957, 2872, 1720, 1504, 1455, 1434, 1415, 1384, 1342, 1312, 1236, 1154, 1087, 926, 893, 827, 795, 773 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ/ppm: 8.77 (dd, *J* = 4.22, 1.61 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.29, 1.57 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.34, 1.44 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.27, 1.42 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.40 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 5.05-4.85 (m, 1H), 1.62 (dddd, *J* = 13.48, 11.08, 5.70, 2.45 Hz, 2H), 1.44 (ddd, *J* = 9.82, 4.96, 2.62 Hz, 4H), 1.55 (d, *J* = 6.93 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ/ppm: 150.2, 148.9, 138.3, 136.3, 133.1, 128.2, 126.9, 122.7, 122.2, 114.9, 80.8, 32.3, 23.4; Kapalı formülü C₁₅H₁₇N₃O₄S olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 335 g/mol, HRMS (m/z): 358.0829

g/mol $[M+ Na]^+$; 1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 13, EK 14 ve EK 15’de verilmiştir.



Şekil 4.5. **2e** numaralı bileşiğin yapısı

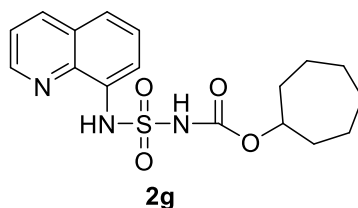
sikloheksil (N-(kinolin-8-il)sülfamoil)karbamat (**2f**) (Şekil 4.6.) Sarı toz halinde %71 verimle sentezlendi. E.N: 122,3 °C; IR: 3293, 3260, 2931, 2851, 1747, 1505, 1431, 1381, 1315, 1223, 1150, 1006, 952, 930, 872, 751, 609 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ/ppm : 8.76 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 7.50, 1.23$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.27, 1.16$ Hz, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 4.66-4.36 (m, 1H), 1.64-1.47 (m, 4H), 1.11-1.24 m, 6H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ/ppm : 150.0, 148.9, 138.3, 136.3, 133.1, 128.2, 126.9, 122.7, 122.2, 115.0, 77.0, 31.0, 25.1, 23.28; Kapalı formülü $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 349.11 g/mol, HRMS (m/z): 372.0985 g/mol $[M+ Na]^+$; 1H NMR, ^{13}C NMR kütle spektrumları sırasıyla EK 16, EK 17 ve EK 18’de verilmiştir.



Şekil 4.6. **2f** numaralı bileşiğin yapısı

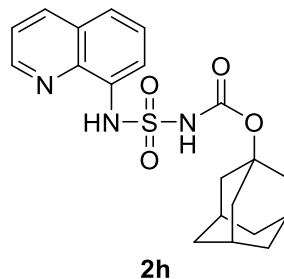
sikloheptil (N-(kinolin-8-il)sülfamoil)karbamat (**2g**) (Şekil 4.7.) Krem renkli toz halinde %27 verimle sentezlendi. E.N: 144,7 °C; IR: 3247, 3170, 2924, 2859, 1705, 1504, 1459, 1414, 1374, 1311, 1236, 1168, 1085, 928, 864, 823, 792, 758, 726, 609

cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ/ppm : 8.93 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.75-7.62 (m, 3H), 4.71-4.49 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.44-1.29 (m, 7H), 1.17-1.27 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ/ppm : 150.1, 148.9, 138.3, 136.3, 133.1, 128.2, 126.9, 122.7, 122.2, 115.0, 79.0, 33.2, 28.1, 22.4; Kapalı formülü $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 363.13 g/mol, HRMS(m/z) : 386.1143 g/mol $[\text{M}^+ \text{Na}]^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 19, EK 20 ve EK 21’de verilmiştir.

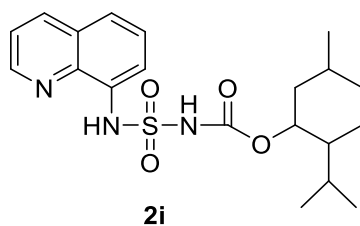


Şekil 4.7. **2g** numaralı bileşiğin yapısı

(3s,5s,7s)-adamantan-1-il (N-(kinolin-8-il)sülfamoil)karbamat (**2h**) (Şekil 4.8.) Sarı renkli toz halinde %28 verimle sentezlendi. E.N: 237,1 °C IR: 3172, 2906, 2853, 1739, 1503, 1450, 1410, 1373, 1317, 1228, 1148, 1086, 1035, 953, 868, 793, 759, 718, 628 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ/ppm : 8.80 (dd, $J = 4.21, 1.62$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.29, 1.59$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.50, 1.26$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.28, 1.22$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.61$ Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 4H), 1.84 (d, $J = 2.63$ Hz, 6H), 1.52-1.46 (q, $J = 12.50, 12.50, 12.50$ Hz, 7H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ/ppm : 148.8, 148.6, 138.4, 136.3, 133.3, 128.2, 127.0, 122.7, 122.1, 115.3, 84.2, 40.7, 35.8, 30.8; Kapalı formülü $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 401.14 g/mol, HRMS (m/z): 424,1298 g/mol $[\text{M}^+ \text{Na}]^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 22, EK 23 ve EK 24’de verilmiştir.

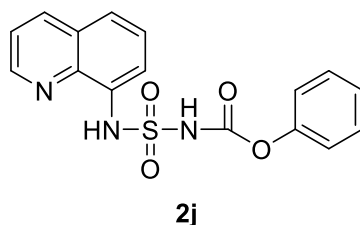
Şekil 4.8. **2h** numaralı bileşiğin yapısı

2-izopropil-5-metilsikloheksil (N-(kinolin-8-il)sulfamoil)karbamat (**2i**) (Şekil 4.9.) Sarı renkli toz halinde %45 verimle sentezlendi. E.N: 155,1 °C; IR: 3226, 3158, 2950, 1699, 1505, 1464, 1414, 1390, 1349, 1247, 1160, 1087, 932, 874, 825, 778, 767 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ /ppm: 8.63 (dd, $J = 4.22, 1.61$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.30, 1.57$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.48, 1.26$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.28, 1.20$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.23 (dt, $J = 10.99, 10.97, 4.43$ Hz, 1H), 1.42-1.28 (m, 4H), 1.22-1.17 (m, 1H), 1.13-0.93 (m, 2H), 0.72-0.59 (m, 1H), 0.51 (t, $J = 6.73, 6.73$ Hz, 3H), 0.49-0.41 (m, 1H), 0.38 (d, $J = 6.99$ Hz, 3H), 0.13 (d, $J = 6.93$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ /ppm: 150.0, 149.0, 138.2, 136.2, 133.2, 128.2, 126.8, 122.6, 122.2, 114.7, 46.8, 40.1, 33.8, 31.1, 25.8, 23.0, 21.8, 20.5, 15.7; Kapalı formülü $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 405.17 g/mol, HRMS (m/z): 428.1611 g/mol $[\text{M} + \text{Na}]^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 25, EK 26 ve EK 27’de verilmiştir.

Şekil 4.9. **2i** numaralı bileşiğin yapısı

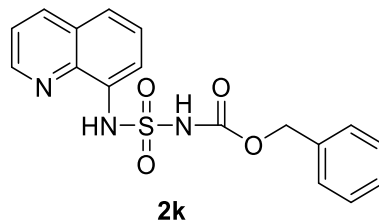
fenil (N-(kinolin-8-il)sulfamoil)karbamat (**2j**) (Şekil 4.10.) Beyaz toz halinde %31 verimle sentezlendi. E.N: 176,1 °C; IR: 3284, 3220, 1738, 1666, 1536, 1503, 1491,

1470, 1319, 1163, 945 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ/ppm : 9.77 (s, 1H) 8.92 (dd, $J = 4.24, 1.63$ Hz, 1H), 8.87 (dd, $J = 4.25, 1.64$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 8.33, 1.58$ Hz, 1H), 8.39-8.34 (m, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.73, 1.15$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.55, 1.25$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.30, 1.18$ Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 9.51, 6.47$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ/ppm : 156.4, 148.7, 148.4, 137.8, 137.0, 137.0, 129.1, 128.3, 127.9, 127.6, 122.6, 122.2, 119.5, 114.6; Kapalı formülü $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 343.06 g/mol, HRMS (m/z): 393.2977 g/mol $[\text{M} + \text{K}]^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 28, EK 29 ve EK 30'da verilmiştir.

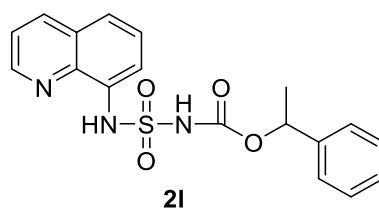


Şekil 4.10. **2j** numaralı bileşiğin yapısı

benzil (N-(kinolin-8-il)sülfamoil)karbamat (**2k**) (Şekil 4.11.) Sarı renkli toz halinde %64 verimle sentezlendi. E.N: 90,6 °C IR: 3211, 2953, 2631, 2867,1725, 1504, 1442, 1416, 1376, 1347, 1312, 1237, 1162, 1133, 1086, 930, 884, 795, 760, 657 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ/ppm : 8.69 (dd, $J = 4.21, 1.48$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.29, 1.42$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.56, 1.05$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.27, 1.03$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.79$ Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 4.98 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ/ppm : 148.9, 138.3, 136.3, 133.9, 133.1, 128.2, 126.9, 122.7, 122.2, 114.9, 37.5, 36.9, 24.6, 22.5, 22.3; Kapalı formülü $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 357.08 g/mol, HRMS (m/z): 360.0987 g/mol $[\text{M} + \text{Na}]^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 31, EK 32 ve EK 33'de verilmiştir.

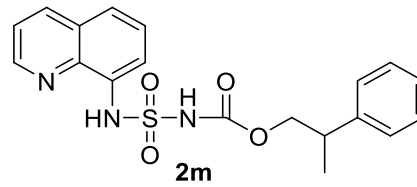
Şekil 4.11. **2k** numaralı bileşiğin yapısı

1-feniletıl (N-(kinolin-8-il)sülfamoil)karbamat (**2l**) (Şekil 4.12.) Beyaz toz halinde %25 verimle sentezlendi. E.N: 110,9 °C IR: 3243, 3217, 1737, 1594, 1504, 1450, 1436, 1414, 1383, 1344, 1312, 1232, 1162, 1135, 1087, 938, 836, 796, 754, 732, 698 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ/ppm: 8.86 (dd, *J* = 4.22, 1.61 Hz, 1H), 8.45 (dd, *J* = 8.33, 1.55 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.15, 1.16 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.61, 1.27 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 8.18, 8.04, 4.12 Hz, 2H), 7.20-7.12 (m, 3H), 7.11-7.05 (m, 2H), 5.59 (d, *J* = 6.58 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.60 Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz) δ/ppm: 150.8, 149.9, 141.2, 138.2, 137.2, 133.4, 128.6, 128.4, 128.1, 127.2, 125.8, 123.3, 123.0, 115.5, 74.4, 22.2; Kapalı formülü C₁₈H₁₇N₃O₄S olan bileşiğin hesaplanan kütleli: 371.09 g/mol, HRMS (m/z): 394.0831 g/mol [M+ Na]⁺; ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 34, EK 35 ve EK 36'da verilmiştir.

Şekil 4.12. **2l** numaralı bileşiğin yapısı

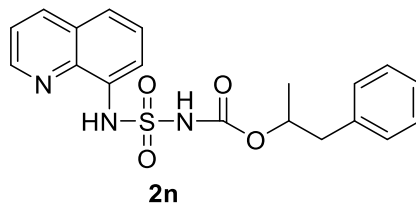
2-fenilpropil (N-(kinolin-8-il)sulfamoil)karbamat (**2m**) (Şekil 4.13.) Beyaz toz halinde %22 verimle sentezlendi. E.N: 111,7 °C IR: 3252, 2972, 2958, 2923, 1740, 1506, 1470, 1453, 1437, 1416, 1375, 1338, 1242, 1162, 926, 880, 825, 793, 757, 697 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ/ppm: 8.76 (dt, *J* = 4.08, 3.97, 1.62 Hz, 1H),

8.17-8.06 (m, 1H), 7.72 (dd, $J = 7.56, 1.04$ Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.44 (ddd, $J = 12.49, 10.78, 4.86$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.30, 7.30$ Hz, 2H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 7.14$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 7.49$ Hz, 2H), 2.89 (dd, $J = 14.14, 7.07$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 7.02$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ/ppm : 156.9, 150.3, 149.0, 143.2, 142.2, 138.4, 136.2, 133.0, 128.5, 128.5, 127.3, 127.1, 126.8, 122.8, 122.2, 115.1, 71.6, 38.7, 17.5; Kapalı formülü $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 385.11 g/mol, HRMS (m/z): 408.0986 g/mol $[\text{M}^+ \text{Na}]^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 37, EK 38 ve EK 39'da verilmiştir.

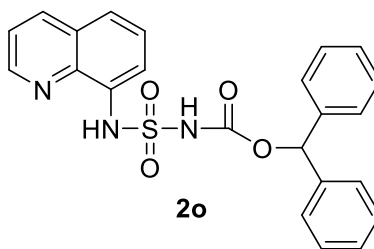


Şekil 4.13. **2m** numaralı bileşiğin yapısı

1-fenilpropan-2-il (N-(kinolin-8-il)sülfamoil)karbamat (**2n**) (Şekil 4.14.) Beyaz toz halinde %32 verimle sentezlendi. E.N: 107,5 °C; IR: 3272, 3209, 1721, 1508, 1442, 1415, 1379, 1312, 1242, 1150, 1090, 925, 884, 823, 756, 741, 705, 665, 650 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ/ppm : 8.74 (dd, $J = 4.22, 1.60$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.30, 1.55$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.55, 1.18$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.27, 1.07$ Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.28, 4.23$ Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 3H), 6.95-6.87 (m, 2H), 4.86 (dd, $J = 12.83, 6.36$ Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 86.36, 13.66, 6.47$ Hz, 2H), 0.95 (d, $J = 6.31$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ/ppm : 156.6, 149.9, 149.0, 138.3, 136.3, 133.1, 129.5, 129.3, 128.3, 126.9, 126.6, 122.7, 122.2, 115.0, 75.1, 41.6, 18.8; Kapalı formülü $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 385.11 g/mol, HRMS (m/z): 408.0986 g/mol $[\text{M}^+ \text{Na}]^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 40, EK 41 ve EK 42'de verilmiştir.

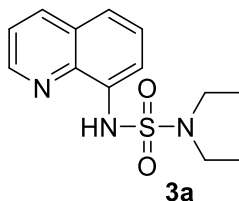
Şekil 4.14. **2n** numaralı bileşiğin yapısı

benzhidril (N-(kinolin-8-il)sülfamoil)karbamat (**2o**) (Şekil 4.15.) Gri toz halinde %20 verimle sentezlendi. E.N: 138,0 °C IR: 3251, 3096, 3033, 1730, 1483, 1455, 1416, 1386, 1228, 1159, 1090, 925, 878, 861, 769, 763, 744, 697, 610 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ /ppm: 8.75 (dd, $J = 4.21, 1.59$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.33, 1.56$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.16, 1.05$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.61, 1.21$ Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 4.36$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.58$ Hz, 3H), 7.18-7.15 (m, 5H), 6.60 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ /ppm: 150.6, 149.8, 140.0, 138.2, 137.1, 133.3, 128.8, 128.4, 128.2, 127.1, 126.6, 123.3, 123.0, 115.4, 78.6; Kapalı formülü $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 433.11 g/mol, HRMS (m/z): 456.0986 g/mol $[\text{M} + \text{Na}]^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 43, EK 44 ve EK 45’de verilmiştir.

Şekil 4.15. **2o** numaralı bileşiğin yapısı

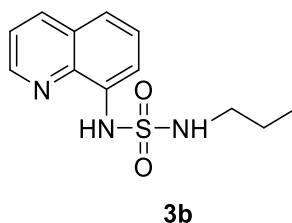
1,1-dietil-N-(N-(kinolin-8-il)sülfonamid (**3a**) (Şekil 4.16.) Gri toz halinde %30 verimle sentezlendi. E.N: 86,4 °C IR: 3308, 2977, 2931, 2882, 1621, 1582, 1470, 1410, 1361, 1334, 1306, 1142, 1014, 924, 821, 785, 759, 687 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ /ppm: 8.84 (s, 1H), 8.66 (dd, $J = 4.23, 1.66$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.29, 1.67$ Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 3.21 (dd, $J =$

14.35, 7.17 Hz, 4H), 0.94-0.91 (t, $J = 7.21, 7.21$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ/ppm : 148.6, 138.3, 136.3, 134.5, 128.1, 126.8, 122.0, 121.4, 114.5, 42.0, 13.4; Kapalı formülü $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 279.10 g/mol, HRMS (m/z): 302.0932 g/mol $[\text{M} + \text{Na}]^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 46, EK 47 ve EK 48’de verilmiştir.



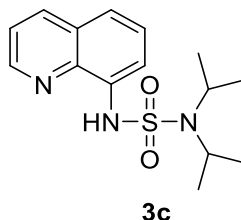
Şekil 4.16. **3a** numaralı bileşiğin yapısı

propil (kinolin-8-il)sülfonamid (**3b**) (Şekil 4.17.) Beyaz toz halinde %34 verimle sentezlendi. E.N: 100,1 °C IR: 3297, 2966, 2935, 2875, 1579, 1503, 1460, 1409, 1361, 1351, 1333, 1308, 1148, 1131, 1066, 1006, 931, 817, 789, 747 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ/ppm : 8.94 (s, 1H), 8.73 (dd, $J = 4.20, 1.62$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.28, 1.63$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.88, 4.47$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 4.36, 4.36$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.28, 4.21$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.90 (dd, $J = 13.20, 6.89$ Hz, 2H) 1.37-1.27 (m, 2H), 0.66-0.64 (t, $J = 7.41, 7.41$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ/ppm : 147.6, 137.2, 135.3, 133.2, 127.1, 125.9, 121.0, 120.5, 113.1, 43.9, 21.4, 9.9; Kapalı formülü $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 265,09 g/mol, HRMS (m/z): 288.0775 g/mol $[\text{M} + \text{Na}]^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 49, EK 50 ve EK 51’de verilmiştir.



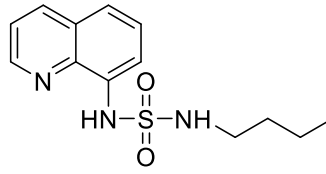
Şekil 4.17. **3b** numaralı bileşiğin yapısı

1,1-diizopropil-N-(N-(kinolin-8-il)sülfoamid (**3c**) (Şekil 4.18.) Gri toz halinde %40 verimle sentezlendi. E.N: 106,0 °C IR: 3293, 2976, 2934, 1592, 1470, 1364, 1334, 1301, 1174, 1133, 1066, 1020, 966, 916, 879, 789, 673 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ/ppm: 8.88 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 4.22, 1.64 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.28, 1.65 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.89, 4.45 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 6.58, 6.58 Hz, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 3.60 (t, *J* = 13.60, 6.80, 6.80 Hz, 2H), 1.09 (dd, *J* = 16.61, 7.03 Hz, 12H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ/ppm: 148.6, 138.5, 136.3, 134.5, 128.1, 126.8, 121.8, 121.5, 115.0, 48.8, 21.6; Kapalı formülü C₁₅H₂₁N₃O₂S olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 307.14 g/mol, HRMS (m/z): 330.1242 g/mol [M+ Na]⁺; ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 52, EK 53 ve EK 54'de verilmiştir.



Şekil 4.18. **3c** numaralı bileşiğin yapısı

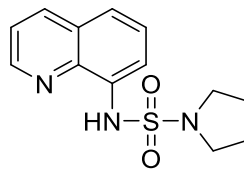
bütül (N-(kinolin-8-il)sülfoamid (**3d**) (Şekil 4.19.) Mor yağ halinde %38 verimle sentezlendi. IR: 3275, 2959, 2935, 2871, 1580, 1469, 1432, 1410, 1329, 1301, 1124, 1084, 1057, 917, 822, 790, 754, 653 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ/ppm: 8.94 (s, 1H), 8.73 (dd, *J* = 4.10, 1.33 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.27, 1.31 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 4.40, 4.40 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 4.43 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 8.26, 3.98, 3.98 Hz, 1H), 4.73 (s, *J* = 5.55, 5.55 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 20.11, 6.76, 6.76 Hz, 2H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H), 0.62-0.59 (t, *J* = 7.37, 7.37 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ/ppm: 148.7, 138.3, 136.3, 134.3, 128.2, 127.0, 122.0, 121.6, 114.2, 42.9, 31.1, 19.5, 13.4; Kapalı formülü C₁₃H₁₇N₃O₂S olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 279,10 g/mol, HRMS (m/z): 302.0933 g/mol [M+ Na]⁺; ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 55, EK 56 ve EK 57'de verilmiştir.



3d

Şekil 4.19. 3d numaralı bileşiğin yapısı

N-(kinolin-8-il)pirrolidin-1-sülfonamid (**3e**) (Şekil 4.20.) Kahverengi toz halinde %43 verimle sentezlendi. E.N: 80,9 °C IR: 3445, 3276, 2974, 1721, 1681, 1505, 1471, 1505, 1471, 1437, 1367, 1334, 1305, 1195, 1151, 1055, 1011, 913, 824, 792, 754 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ /ppm: 8.87 (s, 1H), 8.73 (dd, $J = 4.19, 1.61$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.28, 1.62$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 5.51, 3.36$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.27, 4.19$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 7.98, 5.59$ Hz, 4H), 1.69-1.66 (q, $J = 3.40$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ /ppm: 148.6, 138.3, 136.3, 134.7, 128.2, 126.9, 121.9, 121.4, 114.7, 48.4, 25.5; Kapalı formülü $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 277.09 g/mol, HRMS (m/z): 300.0777 g/mol $[\text{M} + \text{Na}]^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 58, EK 59 ve EK 60'da verilmiştir.

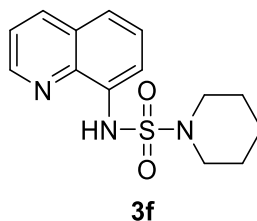


3e

Şekil 4.20. 3e numaralı bileşiğin yapısı

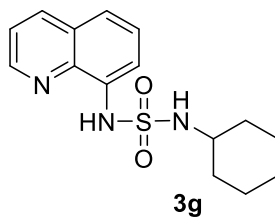
N-(kinolin-8-il)piperidin-1-sülfonamid (**3f**) (Şekil 4.21.) Açık pembe toz halinde %25 verimle sentezlendi. E.N: 128,9 °C IR: 3245, 2943, 2846, 1581, 1411, 1373, 1339, 1308, 1278, 1159, 1089, 1054, 933, 920, 845, 823, 795, 766, 716 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ /ppm: 8.84 (s, 1H), 8.74 (dd, $J = 4.19, 1.62$ Hz, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 5.32, 3.56$ Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.25,$

4.21 Hz, 1H), 3.21-3.15 (m, 4H), 1.44 (dd, $J = 11.19, 5.51$ Hz, 4H), 1.34 (dd, $J = 9.60, 4.16$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ/ppm : 148.6, 138.3, 136.3, 134.7, 128.2, 126.9, 121.9, 121.3, 114.8, 47.2, 25.2, 23.5; Kapalı formülü $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 291.10 g/mol, HRMS (m/z): 314.0931 g/mol [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 61, EK 62 ve EK 63'de verilmiştir.



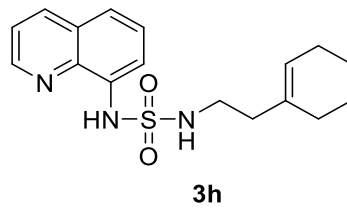
Şekil 4.21. **3f** numaralı bileşiğin yapısı

sikloheksil (N-(kinolin-8-yl)sulfonamid) (**3g**) (Şekil 4.22.) Beyaz toz halinde %33 verimle sentezlendi. E.N: 133,9 °C IR: 3274, 2935, 2857, 1504, 1470, 1414, 1363, 1305, 1164, 1058, 931, 885, 823, 794, 754, 657 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ/ppm : 8.75 (s, 1H), 8.70-8.63 (m, 1H), 8.11-7.96 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 6.23, 2.32$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 13.75, 7.37, 7.37$ Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 3.09-2.92 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.10 (s, 1H), 0.95 (dd, $J = 9.60, 4.16$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ/ppm : 148.4, 138.0, 136.2, 134.6, 128.0, 126.8, 121.8, 120.9, 113.7, 39.9, 33.4, 25.0; Kapalı formülü $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 305.12 g/mol, HRMS (m/z): 328.1089 g/mol [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 64 EK 65 ve EK 66'da verilmiştir.



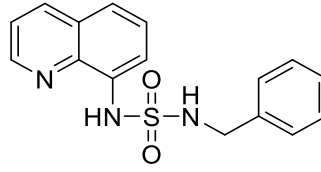
Şekil 4.22. **3g** numaralı bileşiğin yapısı

2-(sikloheks-1-en-1-il)etil (N-(kinolin-8-il)sülfonamid) (**3h**) (Şekil 4.23.) Beyaz toz halinde %35 verimle sentezlendi. E.N: 87,5 °C IR: 3306, 3266, 2932, 1503, 1472, 1415, 1326, 1306, 1137, 1082, 1064, 1025, 961, 921, 865, 823, 792, 759 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ/ppm: 8.94 (s, 1H), 8.75 (dd, *J* = 4.21, 1.64 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.29, 1.64 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 6.32, 2.52 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.99 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 8.23, 4.17 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.54 (t, *J* = 5.46, 5.46 Hz, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 1.89 (t, *J* = 6.29, 6.29 Hz, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 6.63, 6.63 Hz, 2H), 1.26 (dtd, *J* = 8.86, 5.19, 5.15, 3.13 Hz, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ/ppm: 148.8, 138.3, 136.3, 133.2, 127.0, 124.8, 122.1, 121.7, 114.3, 40.2, 36.8, 27.0, 25.053, 22.4, 22.0; Kapalı formülü C₁₇H₂₁N₃O₂S olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 331.14 g/mol, HRMS (m/z): 354.1244 g/mol [M+ Na]⁺; ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 67, EK 68 ve EK 69'da verilmiştir.



Şekil 4.23. **3h** numaralı bileşiğin yapısı

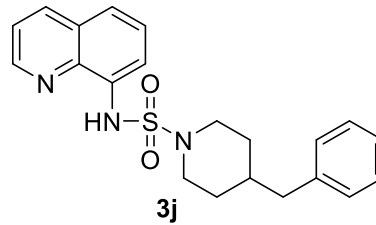
benzil (N-(kinolin-8-il)sülfonamid (**3i**) (Şekil 4.24.) Beyaz toz halinde %47 verimle sentezlendi. E.N: 85,3 °C IR: 3443, 3265, 2930, 1679, 1504, 1472, 1454, 1412, 1365, 1332, 1305, 1147, 1087, 1051, 925, 825, 791 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ/ppm: 8.84 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 4.19, 1.62 Hz, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 5.32, 3.56 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 8.25, 4.21 Hz, 1H), 3.21-3.15 (m, 4H), 1.44 (dd, *J* = 11.19, 5.51 Hz, 4H), 1.34 (dd, *J* = 9.60, 4.16 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ/ppm: 148.7, 138.3, 136.2, 135.9, 134.1, 128.5, 128.2, 127.8, 127.8, 126.9, 122.0, 121.7, 114.4, 47.3; Kapalı formülü C₁₆H₁₅N₃O₂S olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 313.09 g/mol, HRMS (m/z): 336.0775 g/mol [M+ Na]⁺; ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 70 EK 71 ve EK 72'de verilmiştir.



3i

Şekil 4.24. 3i numaralı bileşiğin yapısı

4-benzil-N-(kinolin-8-il)piperidin-1-sülfonamid (**3j**) (Şekil 4.25.) Beyaz toz halinde %29 verimle sentezlendi. E.N: 105,6 °C IR: 3255, 2921, 1504, 1469, 1455, 1415, 1381, 1341, 1311, 1241, 1162, 1087, 1062, 1044, 926, 823, 791, 743, 719, 699, 640 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ/ppm : 8.82 (s, 1H), 8.70 (dd, $J = 4.21, 1.64$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.29, 1.63$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 6.68, 2.19$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 2.82, 2.82$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.27, 4.22$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 11.89, 4.76$ Hz, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.93 (dd, $J = 13.77, 6.78$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 12.27$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 12.33, 12.32, 2.42$ Hz, 2H), 2.31 (d, $J = 7.24$ Hz, 2H), 1.49 (d, $J = 12.97$ Hz, 2H), 1.40-1.29 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 5.19, 5.15, 3.13$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ/ppm : 148.7, 139.8, 138.3, 136.3, 134.6, 129.0, 128.3, 128.2, 126.9, 126.0, 122.0, 121.5, 115.0, 46.7, 42.6, 37.3, 31.3; Kapalı formülü $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 381.15 g/mol, HRMS (m/z): 404.1401 g/mol $[\text{M} + \text{Na}]^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve spektrumları sırasıyla EK 73, EK 74 ve EK 75’de verilmiştir.

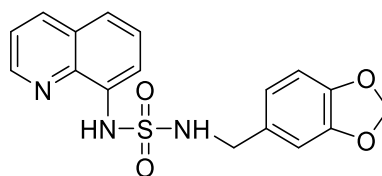


3j

Şekil 4.25. 3j numaralı bileşiğin yapısı

benzo[d][1,3]dioksol-5-il-metil(N-(kinolin-8-il)sülfonamid) (**3k**) (Şekil 4.26.) Krem toz halinde %37 verimle sentezlendi. E.N: 140,3 °C IR: 3361, 3266, 1505, 1492,

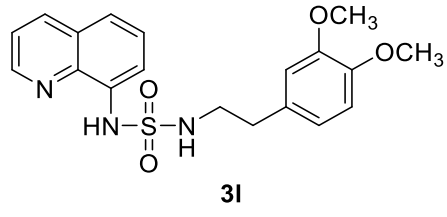
1445, 1411, 1379, 1363, 1303, 1250, 1149, 1042, 925, 825, 757 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ/ppm : 8.89 (s, 1H), 8.71 (dd, $J = 4.19, 1.61$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.29, 1.60$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 6.37, 2.45$ Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 6.40 (t, $J = 7.96, 4.66, 4.66$ Hz, 2H), 6.36 (d, $J = 1.24$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.00 (d, $J = 5.87$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ/ppm : 148.6, 147.6, 147.1, 138.2, 136.2, 134.1, 129.5, 128.2, 126.9, 122.0, 121.7, 121.4, 114.3, 108.3, 108.0, 101.0, 47.2; Kapalı formülü $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 357.08 g/mol, HRMS (m/z): 380.0674 g/mol $[\text{M} + \text{Na}]^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları sırasıyla EK 76, EK 77 ve EK 78'de verilmiştir.



3k

Şekil 4.26. 3k numaralı bileşiğin yapısı

3,4-dimetoksifenetil (N-(kinolin-8-il)sulfonamid) (**3I**) (Şekil 4.27.) Krem toz halinde %38 verimle sentezlendi. E.N: 116,3 °C IR: 3328, 3292, 1592, 1579, 1504, 1458, 1438, 1409, 1353, 1332, 1314, 1236, 1146, 1102, 1024, 950, 913, 875, 819, 781 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ/ppm : 8.93 (s, 1H), 8.75 (dd, $J = 4.20, 1.59$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.28, 1.55$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.54, 1.13$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.28, 8.26, 2.62$ Hz, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 6.43-6.31 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.61 (m, 3H), 3.19 (d, $J = 3.52$ Hz, 2H), 2.57-2.54 (t, $J = 6.68, 6.68$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ/ppm : 149.0, 148.7, 147.7, 138.2, 136.3, 134.1, 129.8, 128.2, 126.9, 122.0, 121.6, 120.5, 114.1, 111.4, 111.1, 55.8, 44.2, 34.8; Kapalı formülü $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ olan bileşiğin hesaplanan kütlesi: 387.13 g/mol, HRMS (m/z): 410.1143 g/mol $[\text{M} + \text{Na}]^+$; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve spektrumları sırasıyla EK 79 EK 80 ve EK 81'de verilmiştir.



Şekil 4.27. 31 numaralı bileşiğin yapısı

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında kloro sülfonil izosiyanat kullanılarak farklı alkol ve amin türevleri yardımıyla ana iskeleti 8-amino kinolin bileşiği olan sülfonamid ve sülfamoil karbamat türevlerinin sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Bu sentezler 2 aşamada gerçekleştirilmiştir. Birinci aşamada sülfamoil karbamat bileşiklerini sentezlenmiş daha sonra bu karbamat ürünü ara reaktif olarak kullanılarak sülfonamid bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Birinci aşamada kloro sülfonil izosiyanat ile alkol türevleri 0 °C' de reaksiyona sokularak kloro sülfonil karbamat ara ürünün sentezi gerçekleşmiş daha sonra bu bileşikler saflaştırılmadan reaksiyon ortamına 8-amino kinolin bileşiği ilave edilerek kinolin türevi sülfamoil karbamat bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Genel olarak bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarına bakıldığında 8-amino kinolin bileşiğinin 5 ppm civarında gelmesi gereken NH₂ sinyalinin sülfonamid yapısının oluşumuyla 8.90-9.70 ppm aralığında NH sinyali olarak düşük alana kaydığı gözlenmiştir. Aromatik bölge protonları 7.25-8.95 ppm arasında gözlenirken alifatik bölge protonları yaklaşık 0.13-6.60 ppm aralığında sinyal vermiştir. Bu bileşiklerin ¹³C NMR spektrumlarına bakıldığında karbonil grubuna ait karbon sinyallerinin yaklaşık 148.8-156.4 ppm arasında sinyal verdiği görülmektedir. Yine bu grup bileşiklerin aromatik bölge karbonları 112.7-154.6 ppm aralığında sinyal vermiştir. Alifatik bölge karbonları ise yaklaşık 13.9-84.3 ppm aralığında gözlenmiştir.

Sentez grubumuzun ikinci aşamasında tersiyer bütül grubuna sahip olan aminokinolin sülfamoil karbamat bileşiği ara ürün olarak kullanılmış, farklı amin gruplarıyla reaksiyona sokularak karbamat grubunun kolay ayrılan bir grup olmasından faydalanılarak amin bileşiklerini ile yer değiştirme tepkimesi vermesi sağlanmıştır.

Böylece sülfonamid içeren aminokinolin türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu grup bileşiklerin ^1H NMR spektrumuna bakıldığında aromatik bölge protonları 7.26-8.55 ppm arasında sinyal verirken alifatik bölge protonları yaklaşık olarak 0.59-6.40 ppm aralığında sinyal verdiği görülmüştür. Amin bileşiklerinin NH protonu ise yaklaşık 8.80-8.95 ppm aralığında sinyal vermiştir. ^{13}C NMR spektrumlarına bakıldığında aromatik bölge karbonları 101.0-148.7 ppm aralığında sinyal vermiştir. Alifatik bölge karbonları ise yaklaşık 22.7-77.3 ppm aralığında sinyal vermiştir.

Sentezlenen moleküllerin yapıları ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları ile karakterize edildikten sonra kütle spektrumları da ölçülerek yapıların doğruluğu onaylanmıştır. Elde edilen bileşikler genel olarak %20-%97 arası verimlerle elde edilmiştir. Verimlerin bu kadar farklı olmasında reaksiyona giren bileşikler büyük rol oynamıştır. Böylece hedeflenen bileşiklerin sentezi tam olarak gerçekleştirilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır.

Elde edilen moleküllerin yapılarında bulunan farklı kromofor grupların önemli biyolojik aktivite gösterdikleri yapılan çalışmalarda mevcuttur. Özellikle sülfonamid grupları antibiyotik tedavide etkin rol oynarken sülfonil karbamat bileşiklerinin herbisit etkileri bilinmektedir. Bu çalışmada kinolin halka yapısına sahip hem sülfonamid hem sülfonil karbamat grupları içeren farklı tür bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu veriler doğrultusunda sentezlenen moleküllerin de oldukça etkin biyolojik aktivite göstereceği beklenmektedir. Bu amaçla ileriki çalışmalarda sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite tarama testleri yapılacaktır

KAYNAKLAR

- [1] Y. He, N. Zhao, L. Qiu, X. Zhang, X. Fan, Regio- and chemoselective mono- and bisnitration of 8-amino quinoline amides with $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ as promoter and nitro source. *Organic Letters* 18(23) 6054-6057 (2016).
- [2] L.V. Politanskaya, I.P. Chuikov, E.V. Tretyakov, V.D. Shteingarts, L.P. Ovchinnikova, O.D. Zakharova, G.A. Nevinsky, An effective two-step synthesis, fluorescent properties, antioxidant activity and cytotoxicity evaluation of benzene-fluorinated 2, 2-dimethyl-2, 3-dihydro-1H-quinolin-4-ones. *Journal of Fluorine Chemistry* 178 142-153 (2015).
- [3] C. Ye, G. Qiu, X. Pan, Y. Peng, J. Wu, Facile assembly of cyclopenta [c] quinolin-3-ols via a palladium-catalyzed reaction of 2-alkynylaniline with 2-alkynylvinyl bromide. *Tetrahedron* 68(44) 9004-9008 (2012).
- [4] M. Shakir, S. Hanif, M.A. Sherwani, O. Mohammad, S.I. Al-Resayes, Pharmacologically significant complexes of Mn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zn (II) of novel Schiff base ligand, (E)-N-(furan-2-yl methylene) quinolin-8-amine: synthesis, spectral, XRD, SEM, antimicrobial, antioxidant and in vitro cytotoxic studies. *Journal of Molecular Structure* 1092 143-159 (2015).
- [5] M. Jain, C.R.P. Reddy, M. Halder, S. Singh, R. Kumar, S.G. Wasudeo, P.P. Singh, S.I. Khan, M.R. Jacob, B.L. Tekwani, Synthesis and Biological Evaluation of 8-Quinolinamines and Their Amino Acid Conjugates as Broad-Spectrum Anti-infectives. *ACS omega* 3(3) 3060-3075 (2018).
- [6] J.M. Dougherty, M. Jiménez, P.R. Hanson, Synthesis of cyclic sulfamoyl carbamates and ureas via ring-closing metathesis. *Tetrahedron* 61(26) 6218-6230 (2005).
- [7] W. Cao, H. Zhang, J. Chen, X. Zhou, M. Shao, M.C. McMills, Stereoselective synthesis of highly substituted trans-2, 3-dihydrofuran and trans-1, 2-cyclopropane derivatives containing sulfonyl groups, *Tetrahedron* 64(1) 163-167 (2008).

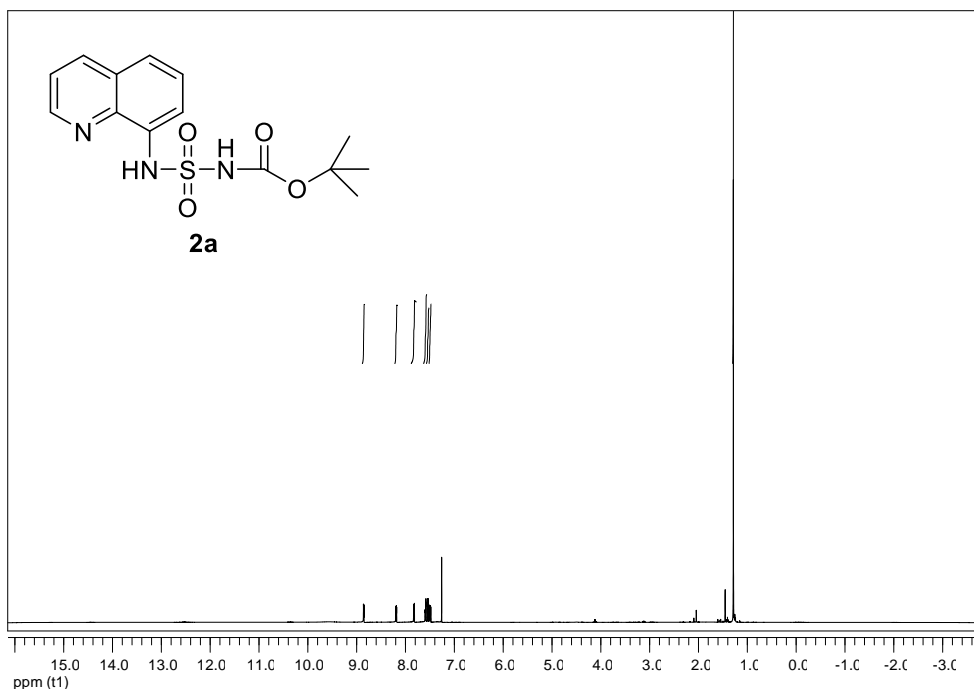
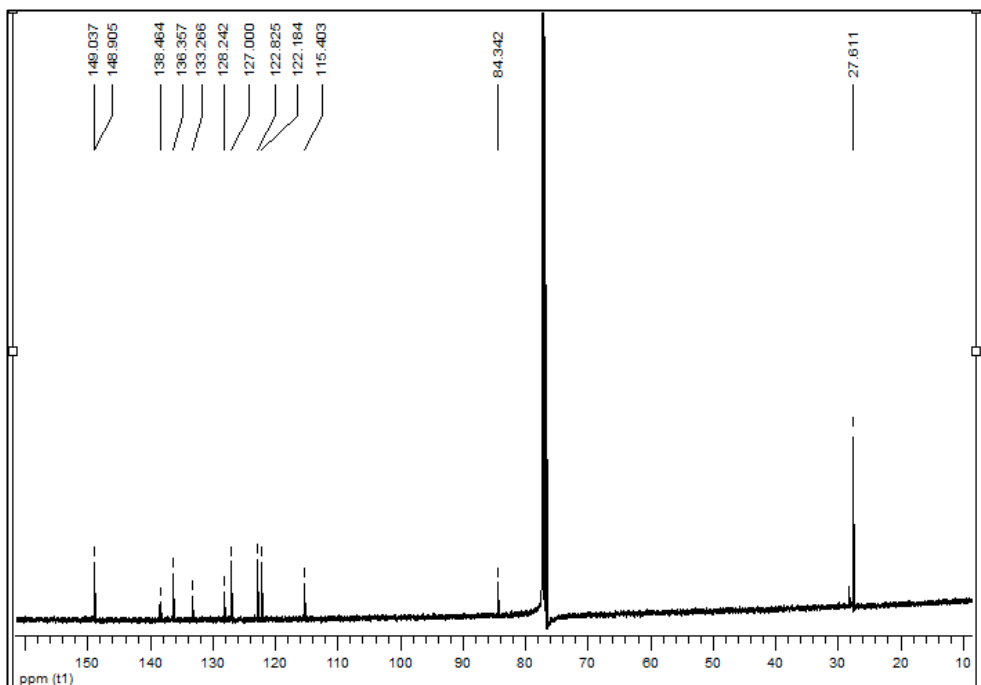
- [8] J. Zhao, Y. Yu, X. Yang, X. Yan, H. Zhang, X. Xu, G. Zhou, Z. Wu, Y. Ren, W.-Y. Wong, Phosphorescent iridium (III) complexes bearing fluorinated aromatic sulfonyl group with nearly unity phosphorescent quantum yields and outstanding electroluminescent properties. *ACS applied materials & interfaces* 7(44) 24703-24714 (2015).
- [9] T. Shibasaki, T. Ooishi, N. Yamanouchi, T. Murafuji, K. Kurotobi, Y. Sugihara, A new efficient route to 2-substituted azulenes based on sulfonyl group directed lithiation. *The Journal of organic chemistry* 73(20) 7971-7977 (2008).
- [10] S.Y. Chow, L.R. Odell, Synthesis of N-Sulfonyl Amidines and Acyl Sulfonyl Ureas from Sulfonyl Azides, Carbon Monoxide, and Amides. *The Journal of organic chemistry* 82(5) 2515-2522 (2017).
- [11] M. Chandrasekhar, G.S. Prasad, C. Venkataramaiah, C.N. Raju, K. Seshaiiah, W. Rajendra, Synthesis, spectral characterization, docking studies and biological activity of urea, thiourea, sulfonamide and carbamate derivatives of imatinib intermediate. *Molecular diversity* 1-16 (2018).
- [12] M.Y. Stevens, S.Y. Chow, S. Estrada, J. Eriksson, V. Asplund, A. Orlova, B. Mitran, G. Antoni, M. Larhed, O. Åberg, Synthesis of ¹¹C-labeled sulfonyl carbamates through a multicomponent reaction employing sulfonyl azides, alcohols, and [¹¹C] CO. *ChemistryOpen* 5(6) 566-573 (2016).
- [13] R. Isaksson, I. Kumpiņa, M. Larhed, J. Wannberg, Rapid and straightforward transesterification of sulfonyl carbamates. *Tetrahedron Letters* 57(13) 1476-1478 (2016).
- [14] Y. Masui, H. Watanabe, T. Masui, One-pot synthesis of N-acyl-substituted sulfamides from chlorosulfonyl isocyanate via the Burgess-type intermediates. *Tetrahedron letters* 45(9) 1853-1856 (2004).
- [15] X. He, M. Zhong, T. Zhang, J. Yang, Z. Wu, Y. Xiao, H. Guo, G. Qiu, X. Hu, Synthesis and anticonvulsant activity of 1-(8-(benzyloxy) quinolin-2-yl)-6-substituted-4, 6-diazaspiro [2, 4] heptane-5, 7-diones, *European journal of medicinal chemistry* 48338-346 (2012).
- [16] X.-L. Cao, Q.-H. Zhang, X.-H. Pan, Z. Chen, J. Lü, Mechanochemical synthesis of nano-ciprofloxacin with enhanced antibacterial activity. *Inorganic Chemistry Communications* 102 66-69 (2019).
- [17] R. Pingaew, S. Prachayasittikul, S. Ruchirawat, V. Prachayasittikul, Tungstophosphoric acid catalyzed synthesis of N-sulfonyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline analogs. *Chinese Chem Lett* 24(10) 941-944 (2013).

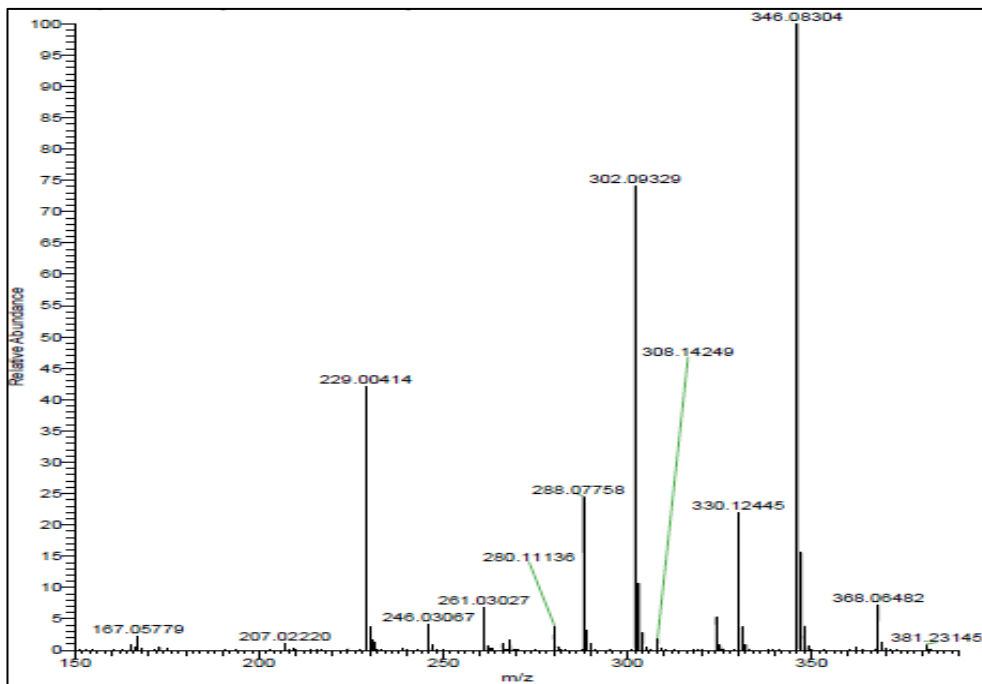
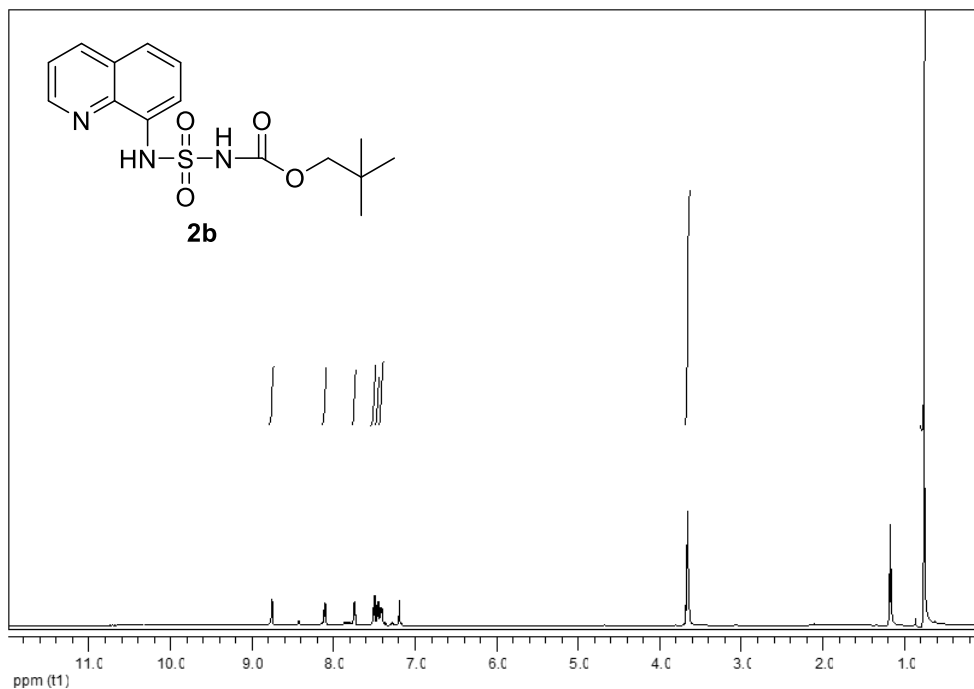
- [18] B.S. Creaven, B. Duff, D.A. Egan, K. Kavanagh, G. Rosair, V.R. Thangella, M. Walsh, Anticancer and antifungal activity of copper (II) complexes of quinolin-2 (1H)-one-derived Schiff bases. *Inorganica Chimica Acta* 363(14) 4048-4058 (2010).
- [19] S.K. Rastogi, P. Pal, D.E. Aston, T.E. Bitterwolf, A.L. Branen, 8-Aminoquinoline functionalized silica nanoparticles: a fluorescent nanosensor for detection of divalent zinc in aqueous and in yeast cell suspension. *ACS applied materials & interfaces* 3(5) 1731-1739 (2011).
- [20] Q. Yu, Y. Yang, J.-P. Wan, Y. Liu, Copper-catalyzed C5-H sulfenylation of unprotected 8-aminoquinolines using sulfonyl hydrazides. *The Journal of organic chemistry* 83(18) 11385-11391 (2018).
- [21] O. Verho, M. Pourghasemi Lati, M. Oschmann, A two-step procedure for the overall transamidation of 8-aminoquinoline amides proceeding via the intermediate N-acyl-Boc-carbamates. *The Journal of organic chemistry* 83(8) 4464-4476 (2018).
- [22] P.R. Sultane, C.W. Bielawski, Burgess reagent facilitated alcohol oxidations in DMSO, *The Journal of organic chemistry* 82(2) 1046-1052 (2016).
- [23] T.A. Metcalf, R. Simionescu, T. Hudlicky, Design of Thermally Stable Versions of the Burgess Reagent: Stability and Reactivity Study. *The Journal of organic chemistry* 75(10) 3447-3450 (2010).
- [24] A.B. Mirgorodskaya, R.A. Kushnazarova, S.S. Lukashenko, A.D. Voloshina, O.A. Lenina, L.Y. Zakharova, O.G. Sinyashin, Carbamate-bearing surfactants: Micellization, solubilization, and biological activity. *Journal of Molecular Liquids* 269 203-210 (2018).
- [25] K. Nicolaou, S.A. Snyder, A.Z. Nalbandian, D.A. Longbottom, A new method for the stereoselective synthesis of α - and β -glycosylamines using the Burgess reagent. *Journal of the American Chemical Society* 126(20) 6234-6235 (2004).
- [26] D. Wodka, M. Robbins, P. Lan, R.L. Martinez, J. Athanasopoulos, G.M. Makara, Activation of carboxylic acids by Burgess reagent: an efficient route to acyl ureas and amides. *Tetrahedron letters* 47(11) 1825-1828 (2006).
- [27] S.Y. Chow, M.Y. Stevens, L.R. Odell, Sulfonyl azides as precursors in ligand-free palladium-catalyzed synthesis of sulfonyl carbamates and sulfonyl ureas and synthesis of sulfonamides. *The Journal of organic chemistry* 81(7) 2681-2691 (2016).
- [28] R. Rousseau, C. Callihan, W. Daly, Sulfonyl carbamate derivatives of cellulose. *Macromolecules* 2(5) 502-507 (1969).

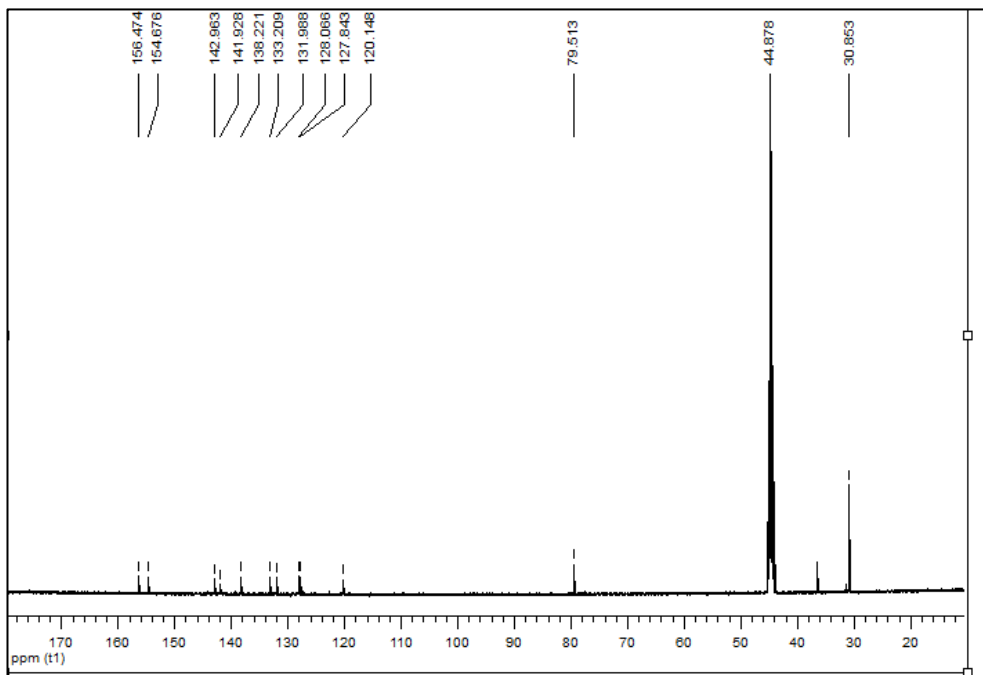
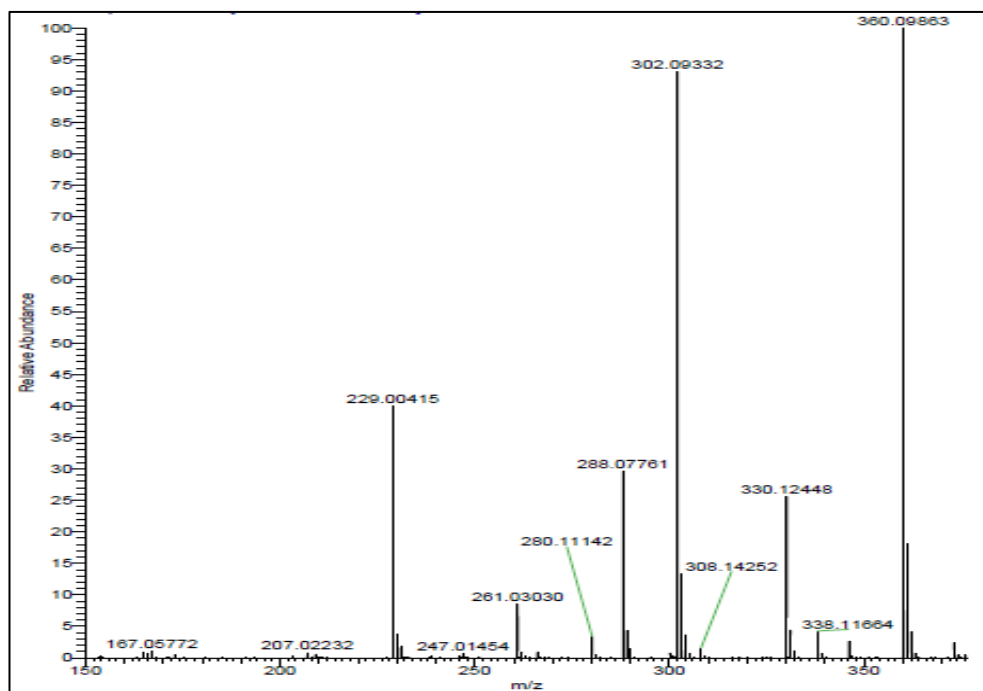
- [29] P. Deprez, J. Guillaume, R. Becker, A. Corbier, S. Didierlaurent, M. Fortin, D. Frechet, G. Hamon, B. Heckmann, Sulfonylureas and sulfonylcarbamates as new non-tetrazole angiotensin II receptor antagonists. Discovery of a highly potent orally active (Imidazolylbiphenyl) sulfonylurea (HR 720). *Journal of medicinal chemistry* 38(13) 2357-2377 (1995).
- [30] H. Heitsch, R.H. Becker, H.-W. Kleemann, A. Wagner, 3N-Methylbiphenylsulfonylurea and-carbamate substituted imidazo [4, 5-b] pyridines. Potent antagonists of the ANG II AT1 receptors. *Bioorganic & medicinal chemistry* 5(4) 673-678 (1997).
- [31] S.L. Iturbe-Requena, M.G. Prado-Ochoa, M.A. Muñoz-Guzmán, A.M. Velázquez-Sánchez, E. Ángeles, F. Alba-Hurtado, Toxic effects of new ethyl-carbamates on the morphology, mortality and acetylcholinesterase activity of *Eisenia foetida*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 176 219-225 (2019).
- [32] J. Wannberg, R. Isaksson, U. Bremberg, M. Backlund, J. Sävmarker, M. Hallberg, M. Larhed, A convenient transesterification method for synthesis of AT2 receptor ligands with improved stability in human liver microsomes. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 28(3) 519-522 (2018).
- [33] A. Ekin, D.C. Webster, Synthesis and characterization of novel hydroxyalkyl carbamate and dihydroxyalkyl carbamate terminated poly (dimethylsiloxane) oligomers and their block copolymers with poly (ϵ -caprolactone). *Macromolecules* 39(25) 8659-8668 (2006).
- [34] Q. Zhang, H.-Y. Yuan, N. Fukaya, J.-C. Choi, Alkali Metal Salt as Catalyst for Direct Synthesis of Carbamate from Carbon Dioxide. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* 6(5) 6675-6681 (2018).
- [35] J. Qiao, C. Zhao, J. Liu, Y. Du, Design and synthesis of selenazole-substituted ritonavir analogs. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 28(14) 2379-2381 (2018).
- [36] A.K. Sarmah, J. Sabadie, Hydrolysis of sulfonylurea herbicides in soils and aqueous solutions: a review. *Journal of agricultural and food chemistry* 50(22) 6253-6265 (2002).
- [37] B. Liu, Q. Peng, M. Sheng, S. Hu, M. Qian, B. Fan, J. He, Directed Evolution of Sulfonylurea Esterase and Characterization of a Variant with Improved Activity. *Journal of agricultural and food chemistry* 67(3) 836-843 (2018).
- [38] W. Zheng, S.R. Yates, S.K. Papiernik, Transformation kinetics and mechanism of the sulfonylurea herbicides pyrazosulfuron ethyl and halosulfuron methyl in aqueous solutions. *Journal of agricultural and food chemistry* 56(16) 7367-7372 (2008).

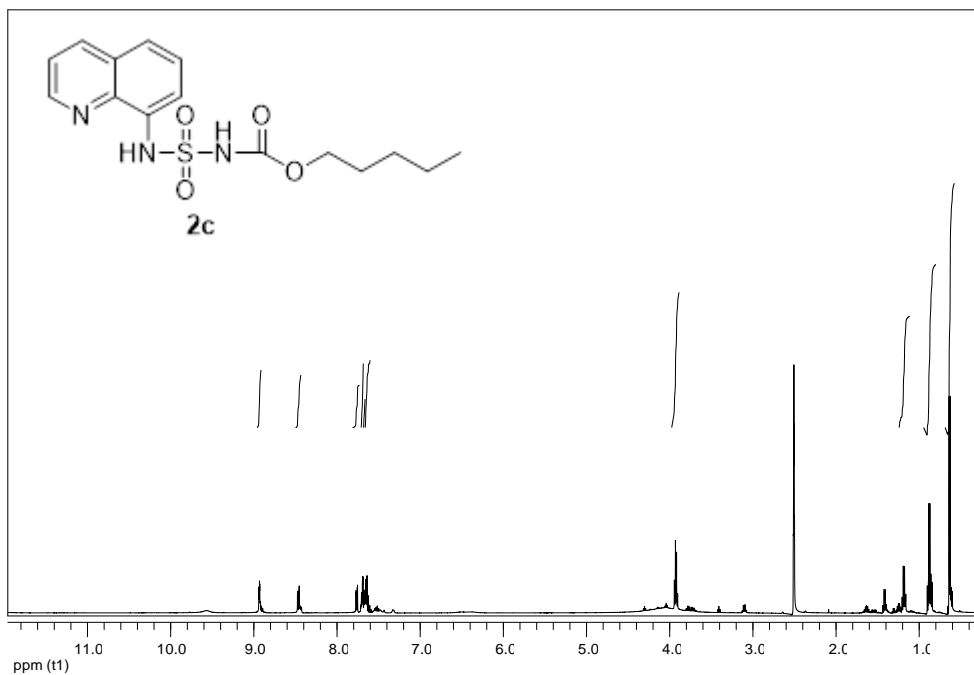
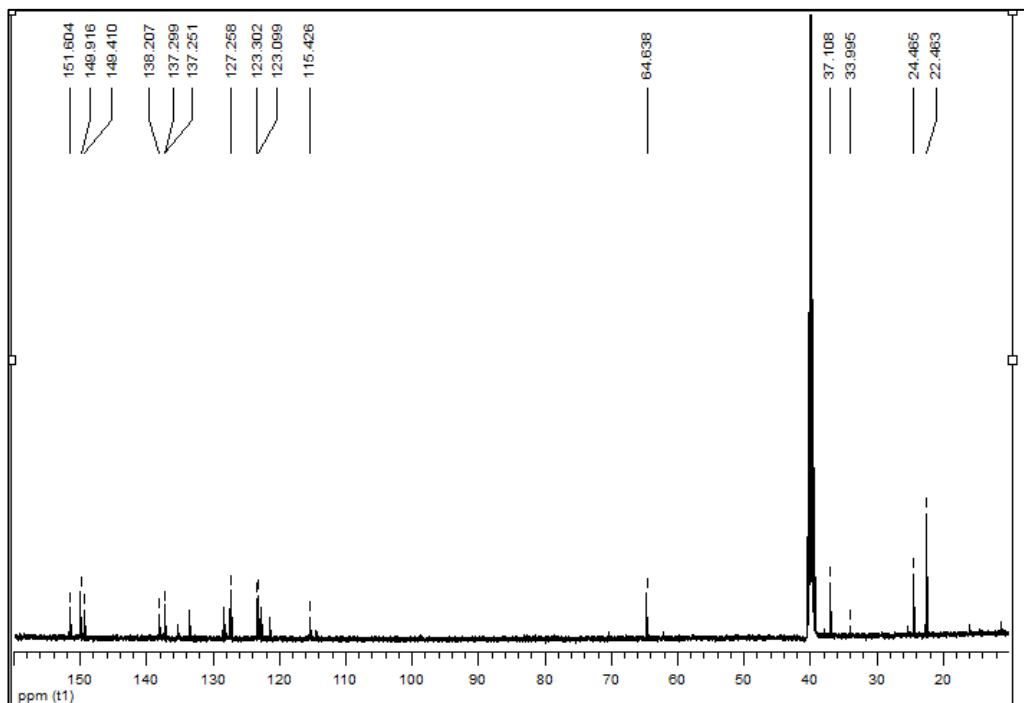
- [39] B. Atashkar, M.A. Zolfigol, S. Mallakpour, Applications of biological urea-based catalysts in chemical processes. *Molecular Catalysis* 452 192-246 (2018).
- [40] J. Dauvergne, K. Wellington, K. Chibale, Unprecedented observation of sulfonamides in the transesterification of N-unsubstituted carbamates with sulfonyl chlorides. *Tetrahedron letters* 45(1) 43-47 (2004).
- [41] D.K. Tanwar, A. Ratan, M.S. Gill, A facile synthesis of sulfonylureas via water assisted preparation of carbamates. *Organic & biomolecular chemistry* 15(23) 4992-4999 (2017).
- [42] P. Bach, J. Boström, K. Brickmann, J. Van Giezen, R.D. Groneberg, D.M. Harvey, M. O'Sullivan, F. Zetterberg, Synthesis, structure–property relationships and pharmacokinetic evaluation of ethyl 6-aminonicotinate sulfonylureas as antagonists of the P2Y₁₂ receptor. *European journal of medicinal chemistry* 65 360-375 (2013).
- [43] K. Seri, K. Sanai, K. Kurashima, Y. Imamura, H. Akita, (R)-ACX is a novel sulfonylurea compound with potent, quick and short-lasting hypoglycemic activity. *European journal of pharmacology* 389(2-3) 253-256 (2000).
- [44] W. Wei, D. Cheng, W. Chen, J. Liu, Y. Wan, Y. Li, Y. Li, S. Yu, Z. Li, Design, syntheses and biological activities of novel sulfonylureas containing an oxime ether moiety. *Chemical Research in Chinese Universities* 32(2) 195-201 (2016).

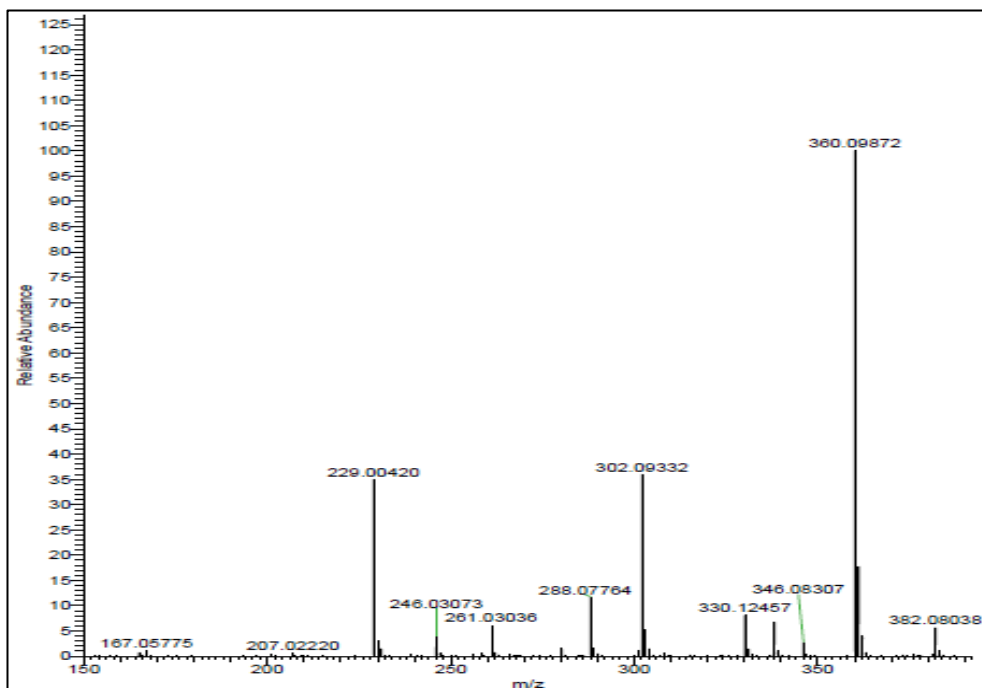
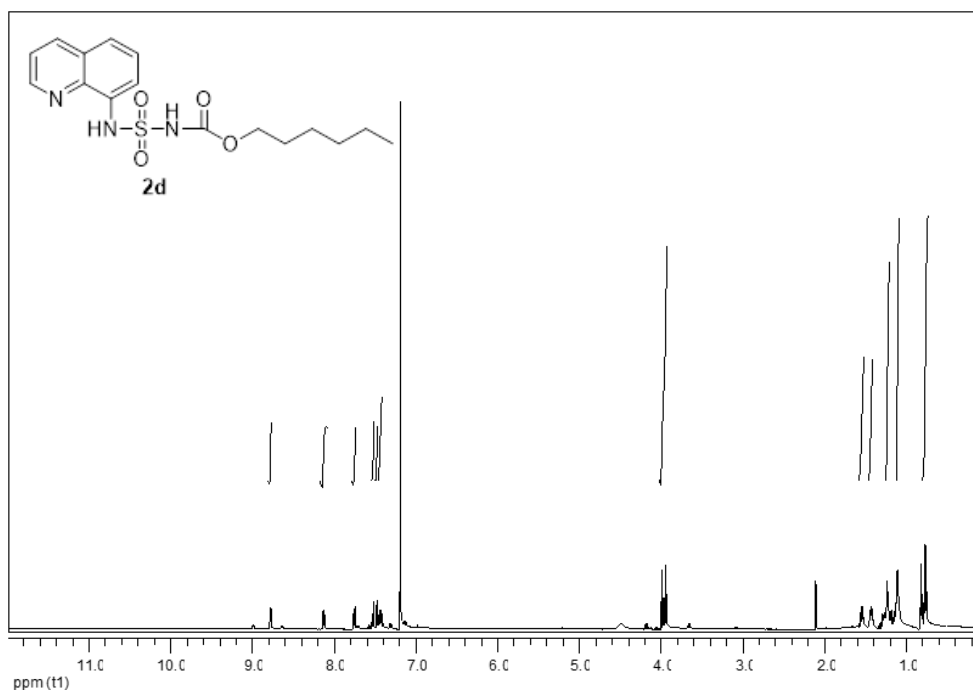
EKLER

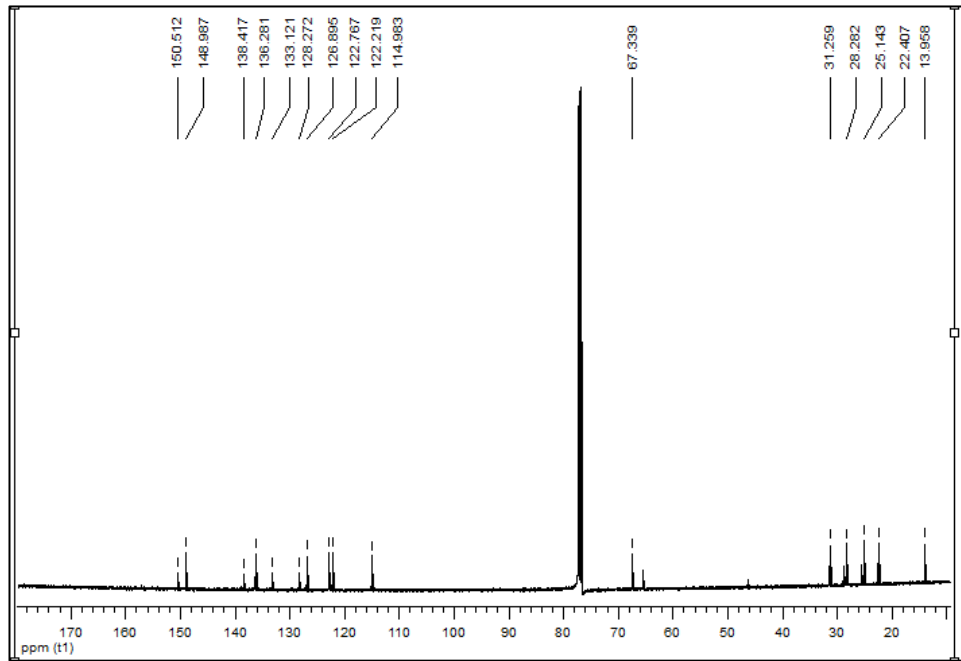
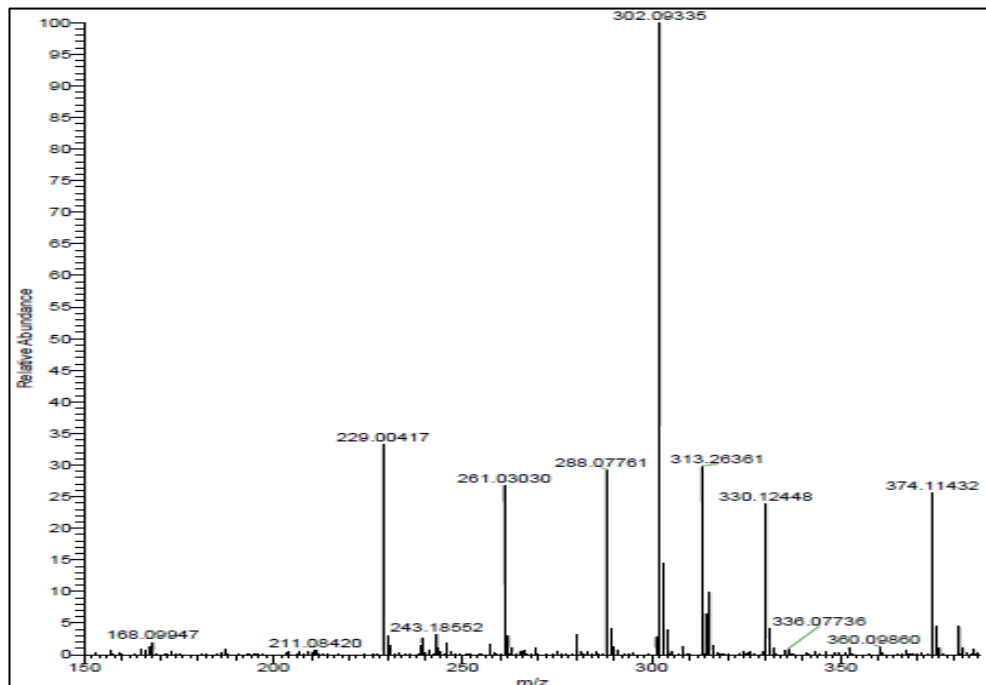
EK 1: 2a numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu**EK 2:** 2a numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

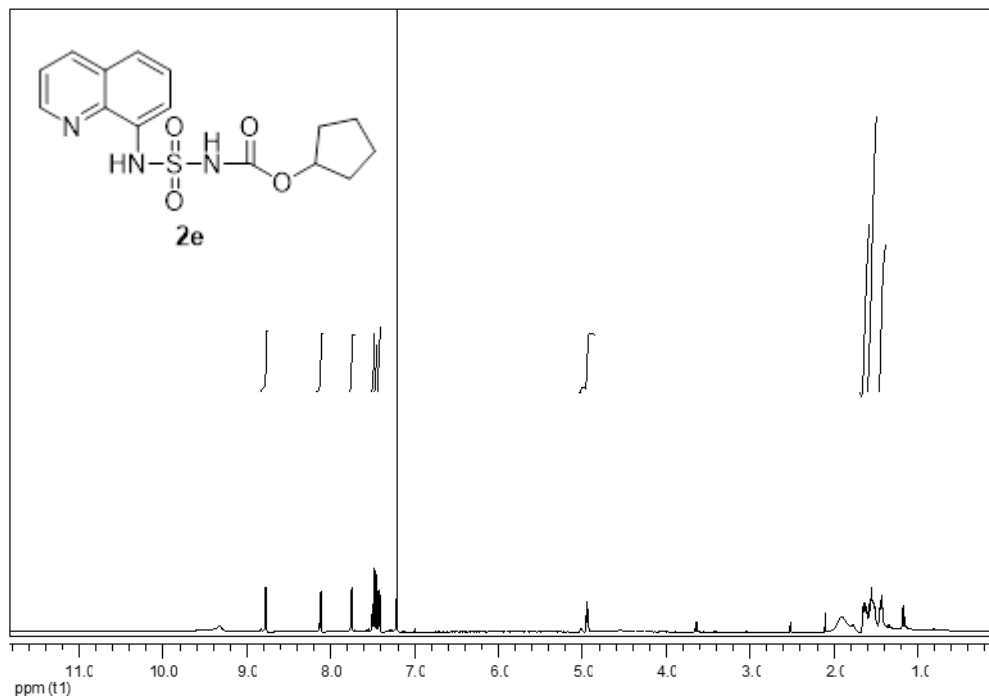
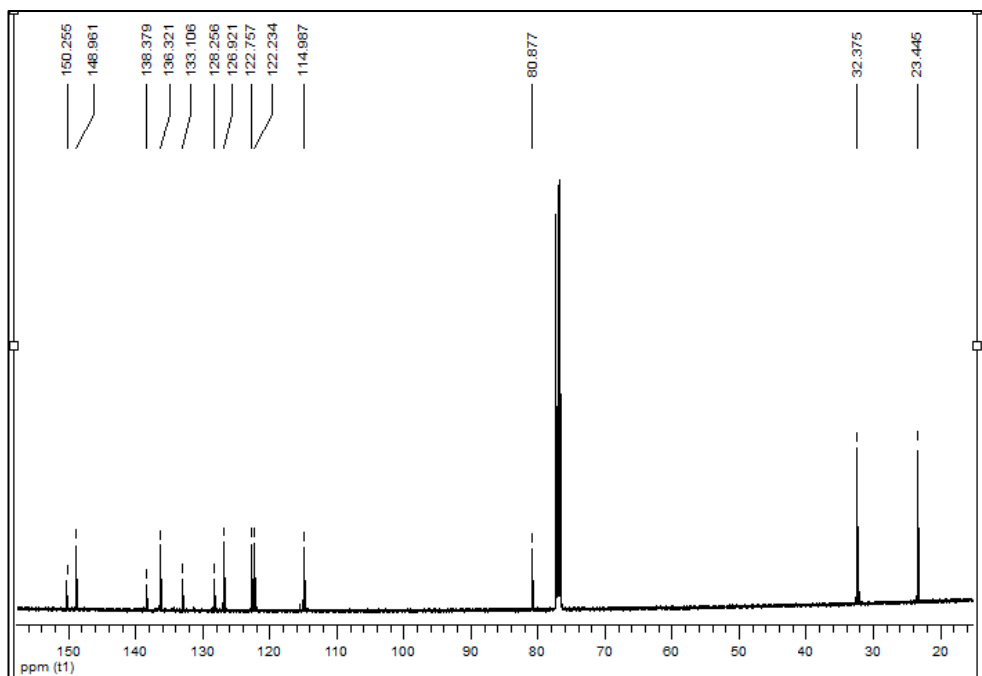
EK 3: 2a numaralı bileşiğin kütle spektrumu**EK 4:** 2b numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu

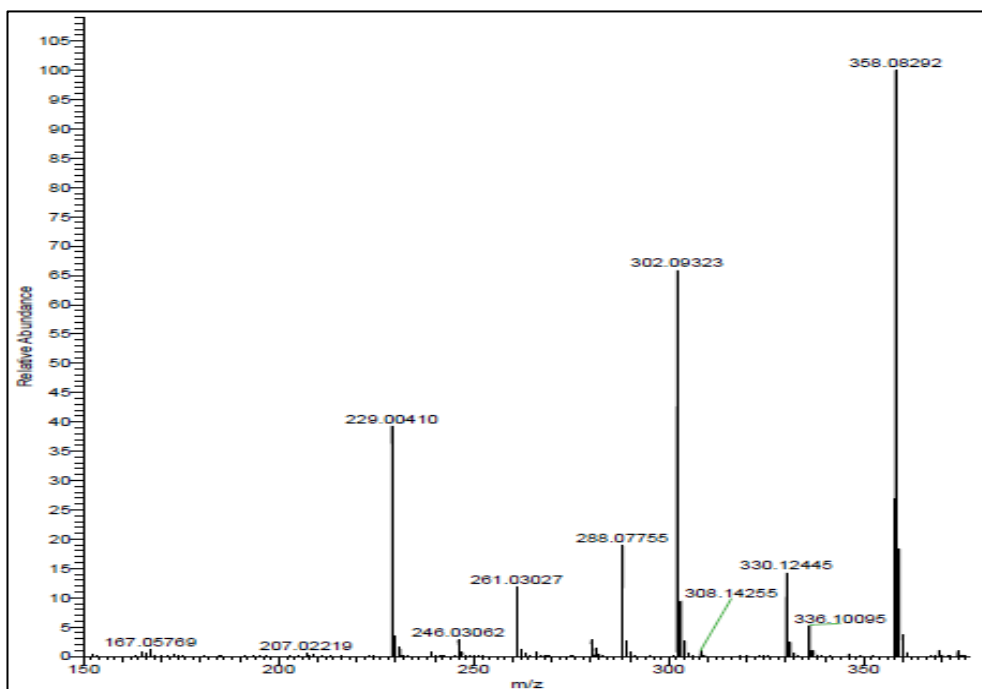
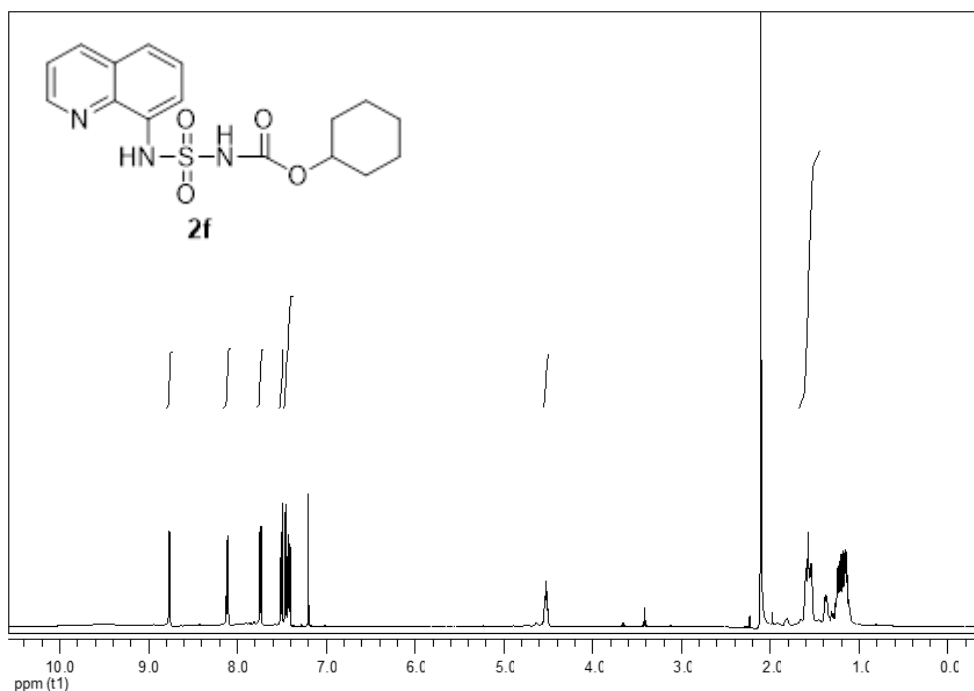
EK 5: 2b numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu**EK 6:** 2b numaralı bileşiğin kütle spektrumu

EK 7: 2c numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu**EK 8:** 2c numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

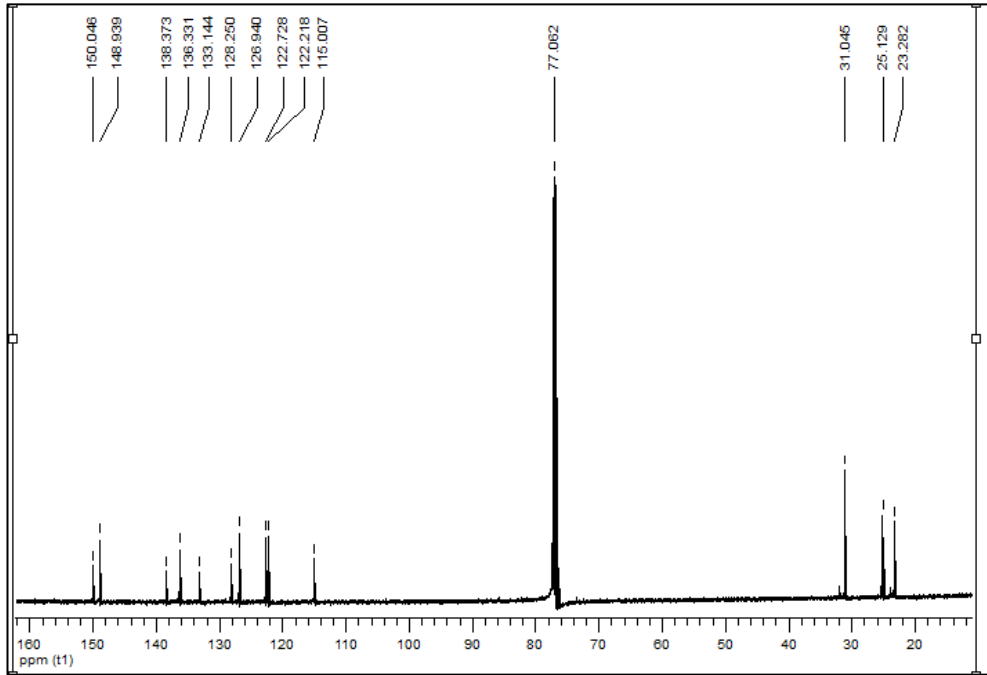
EK 9: 2c numaralı bileşiğin kütle spektrumu**EK 10:** 2d numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu

EK 11: 2d numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu**EK 12:** 2d numaralı bileşğin kütle spektrumu

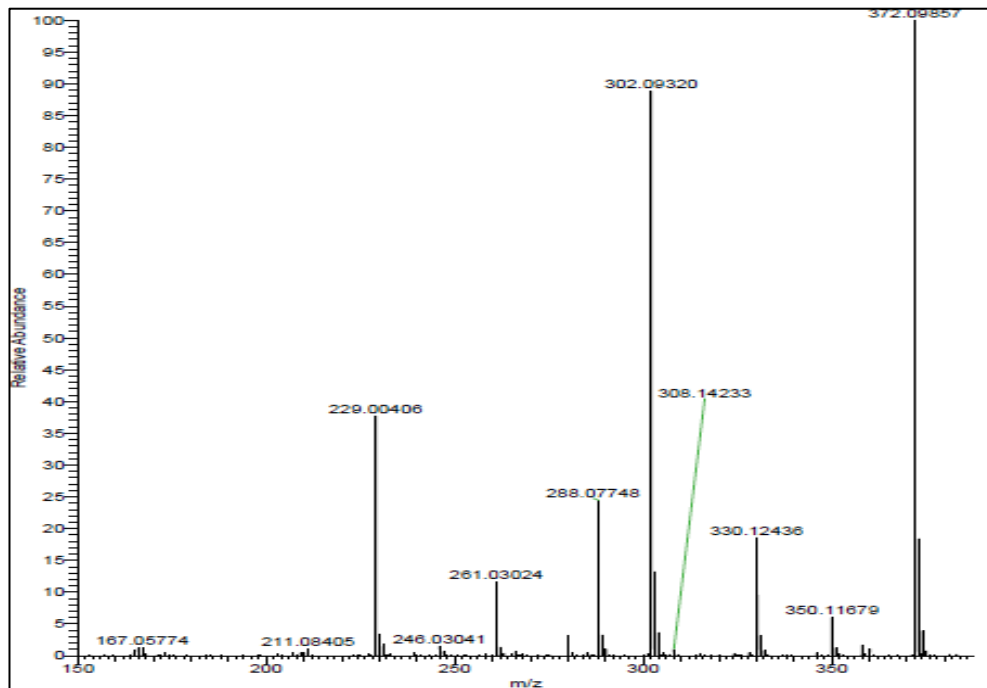
EK 13: 2e numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu**EK 14:** 2e numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

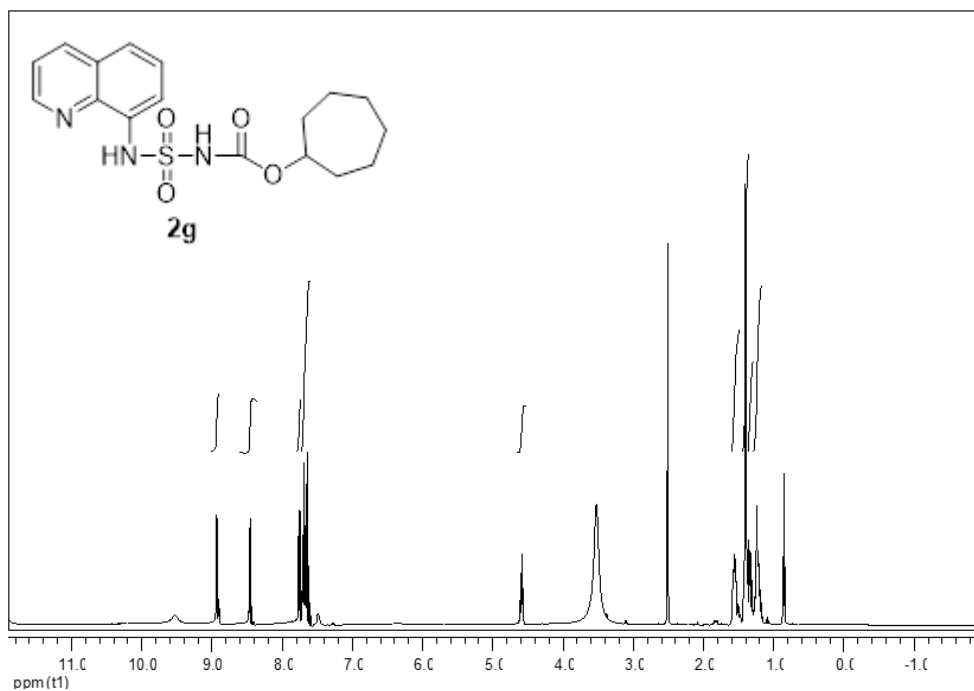
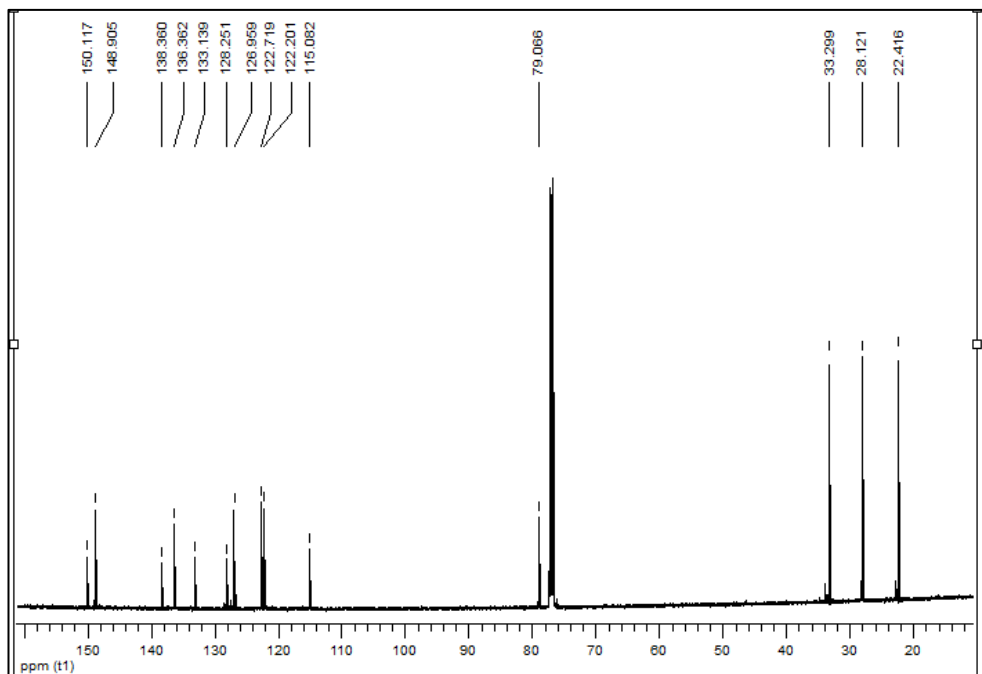
EK 15: 2e numaralı bileşiğin kütle spektrumu**EK 16:** 2f numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu

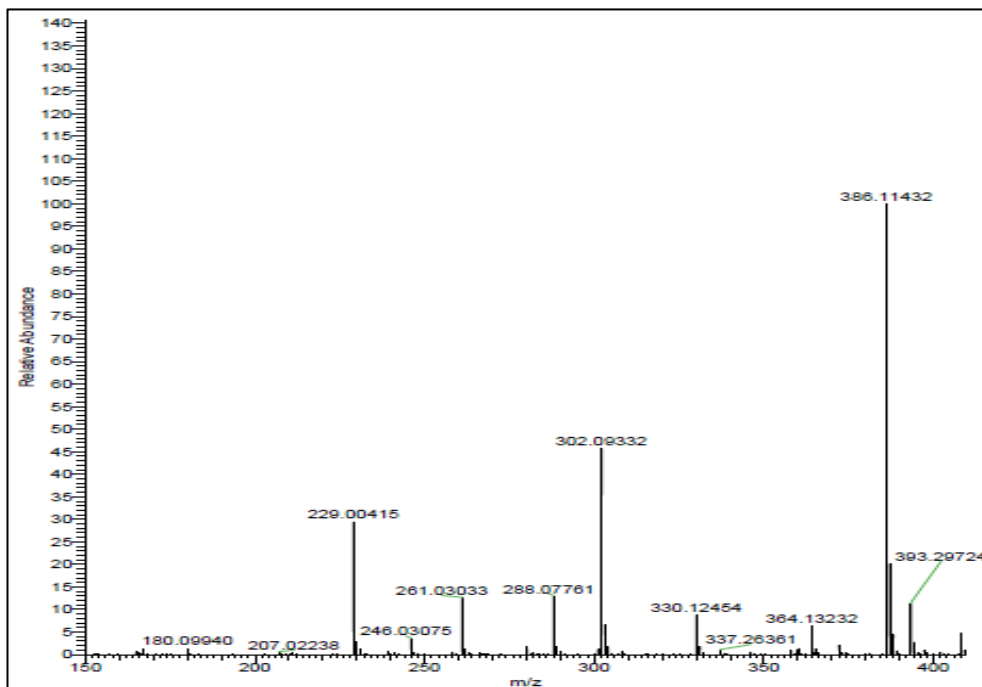
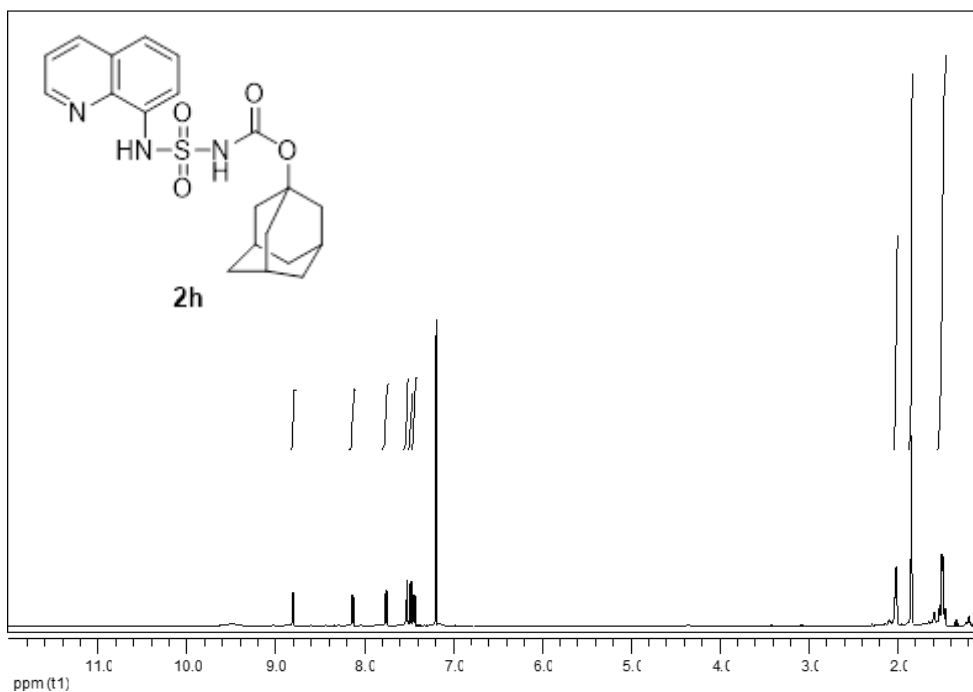
EK 17: 2f numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

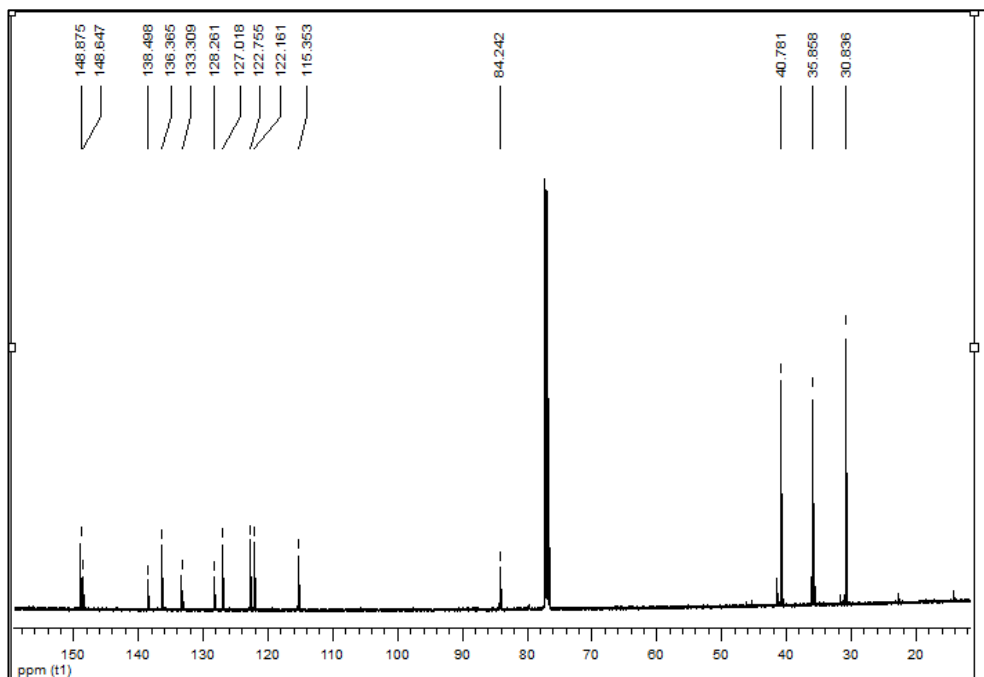
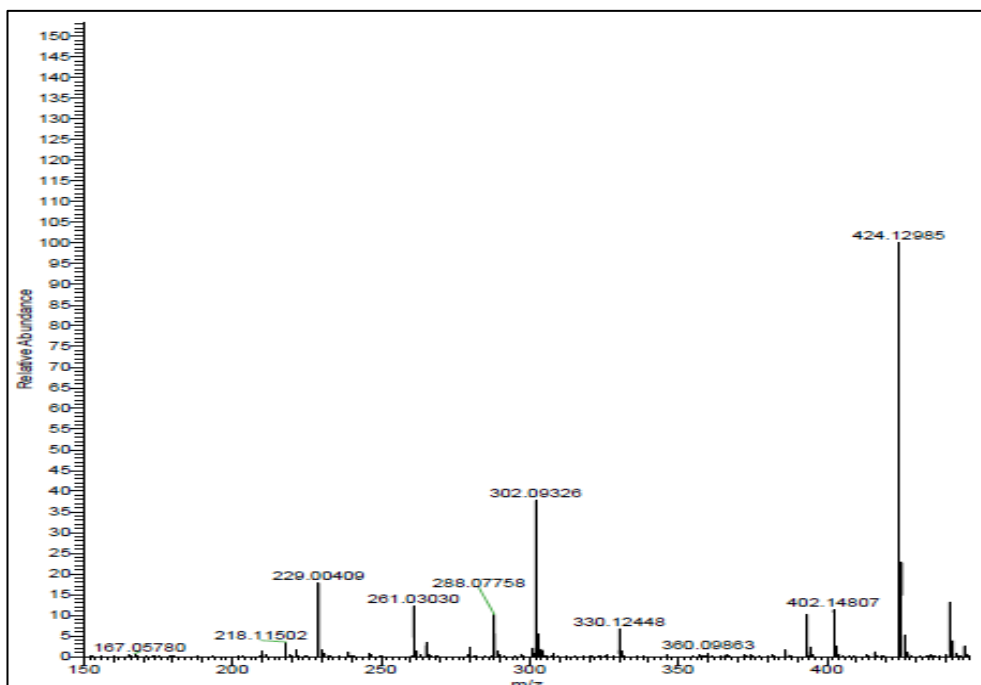


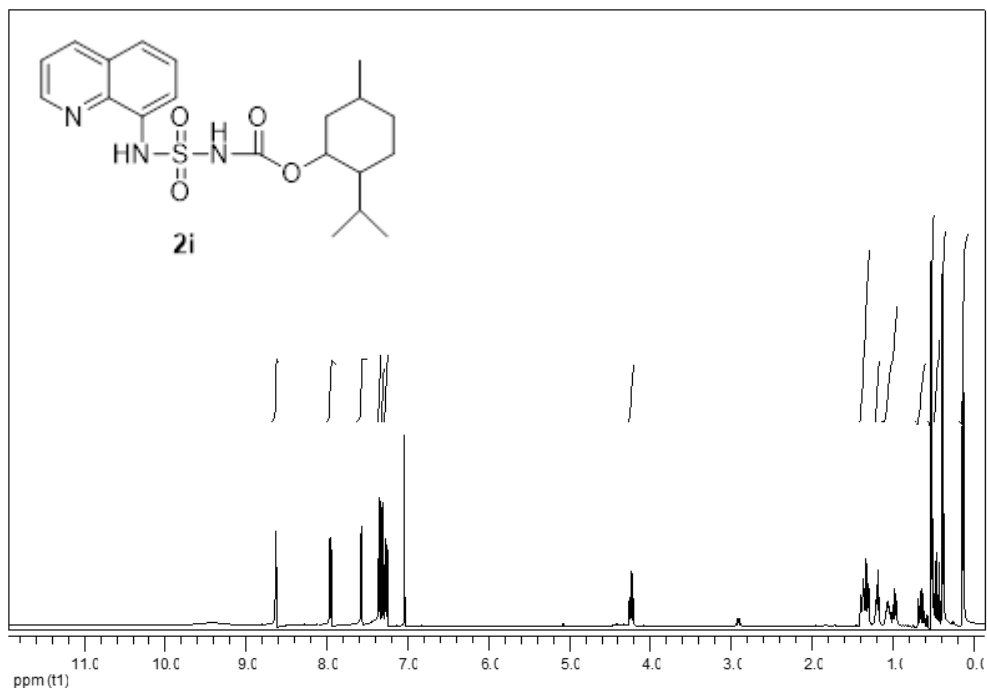
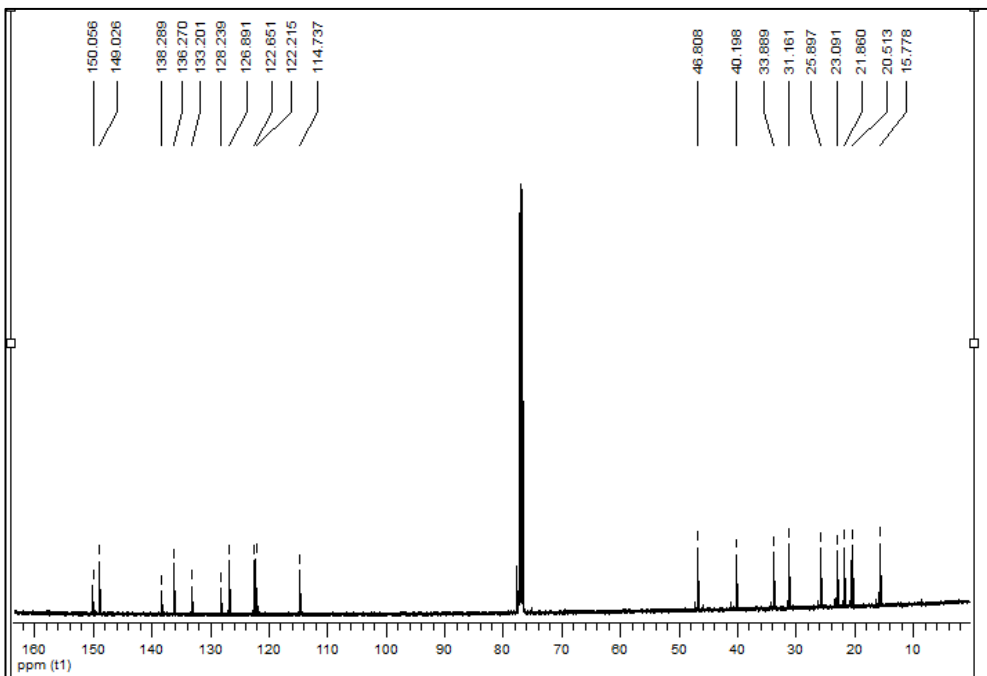
EK 18: 2f numaralı bileşiğin kütle spektrumu

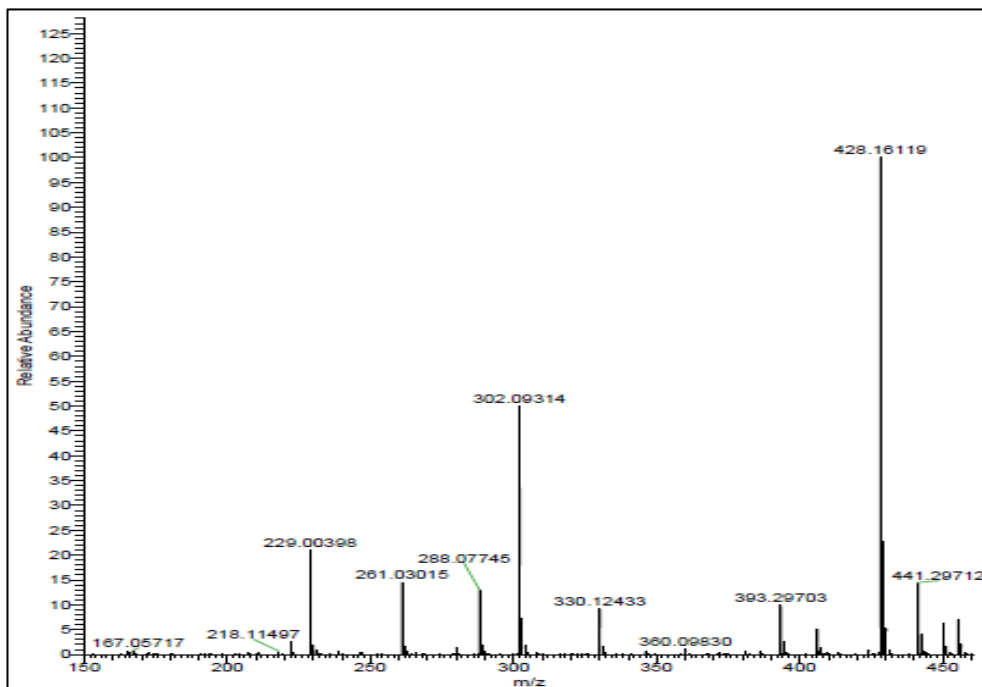
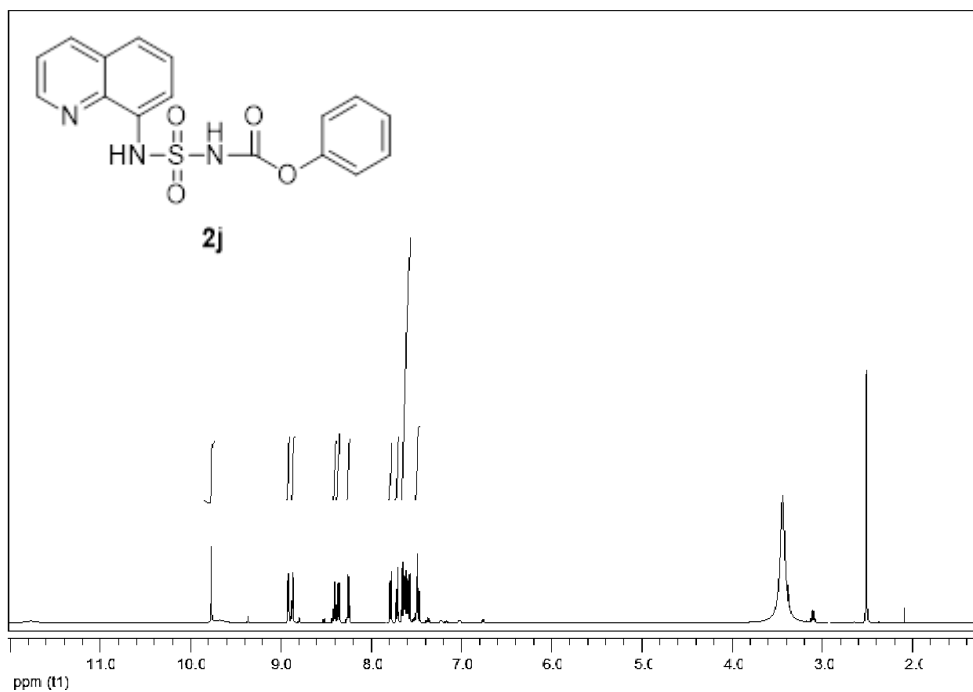


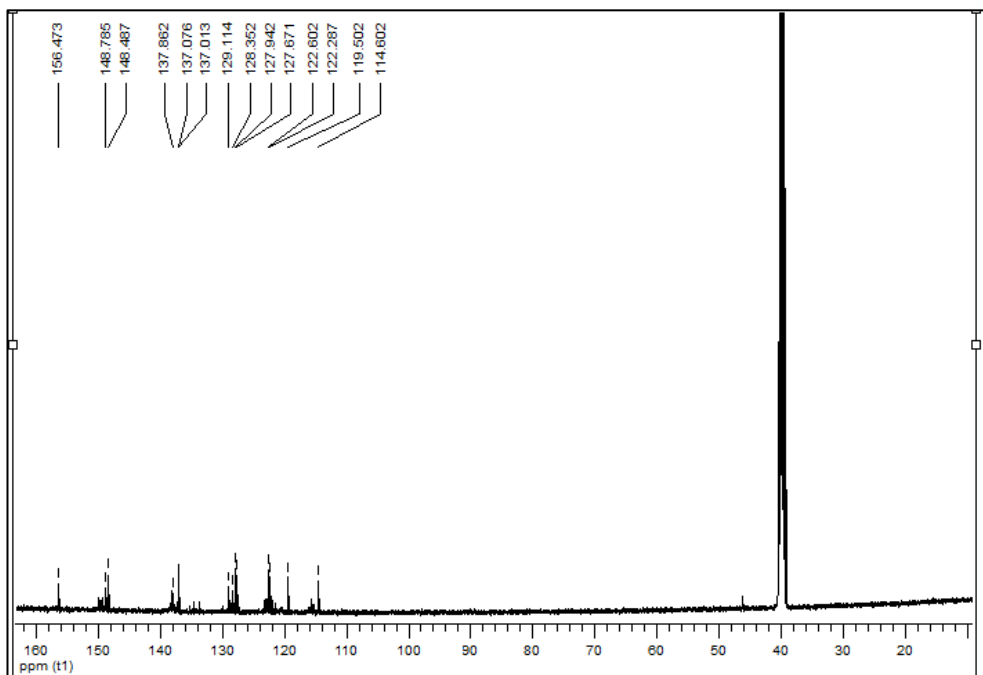
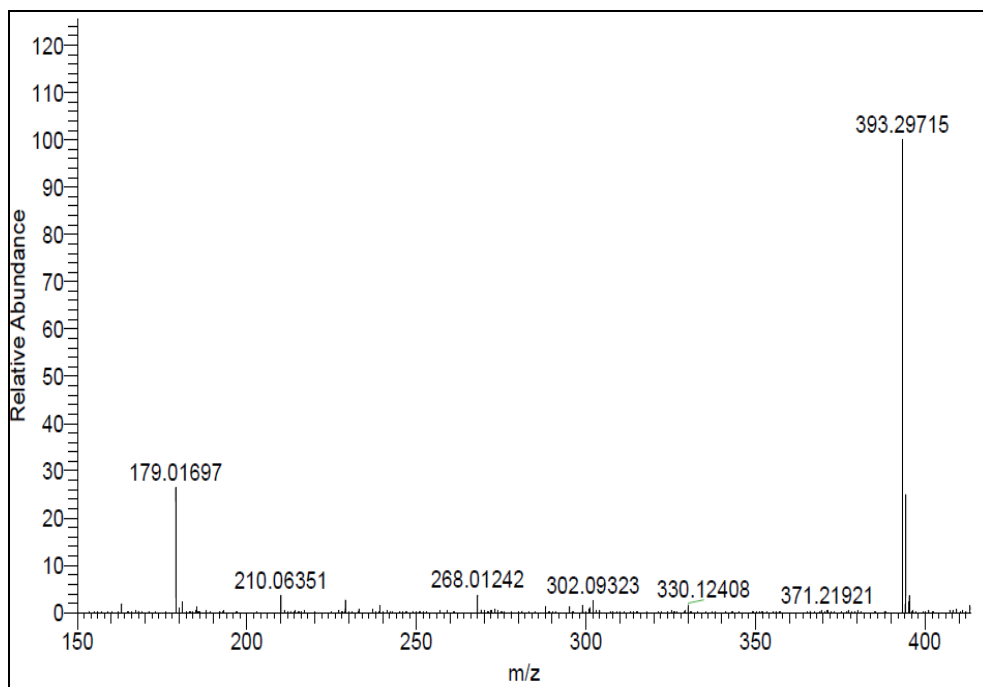
EK 19: 2g numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu**EK 20:** 2g numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

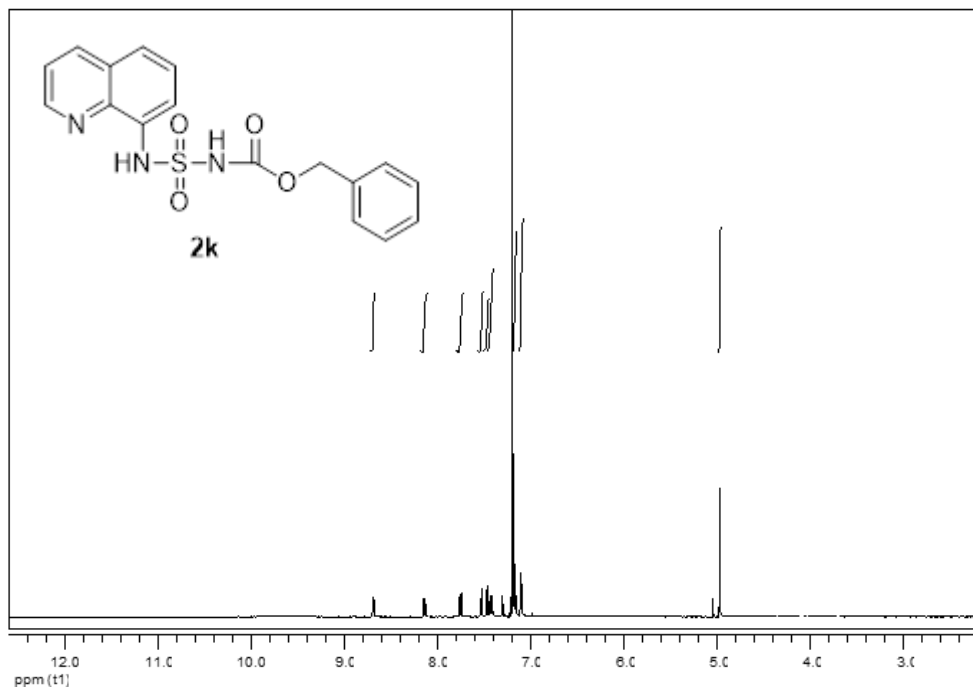
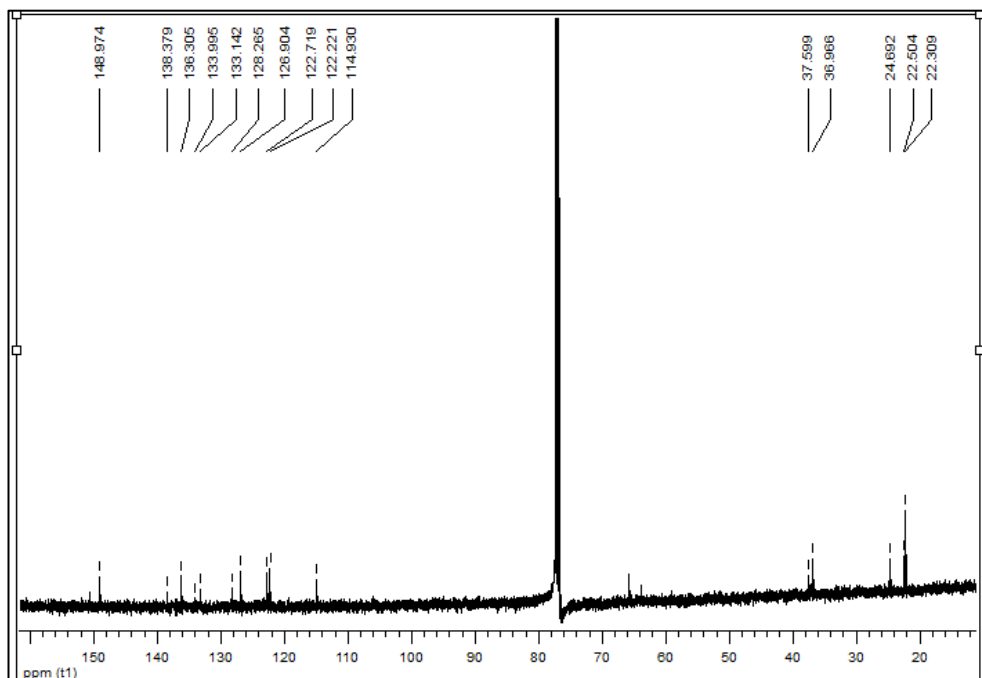
EK 21: 2g numaralı bileşiğin kütle spektrumu**EK 22:** 2h numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu

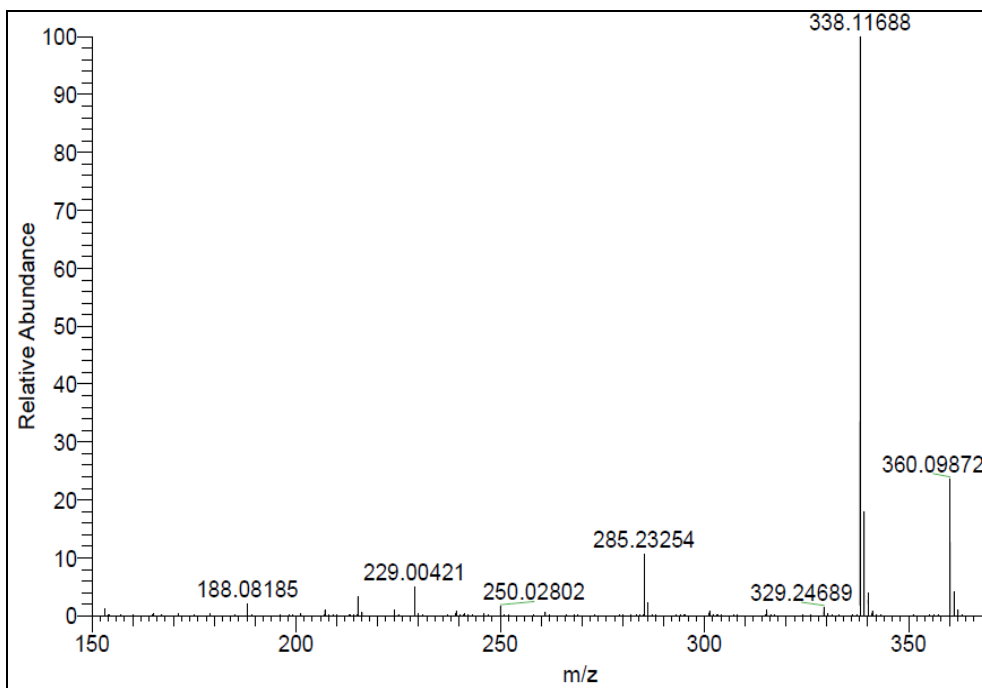
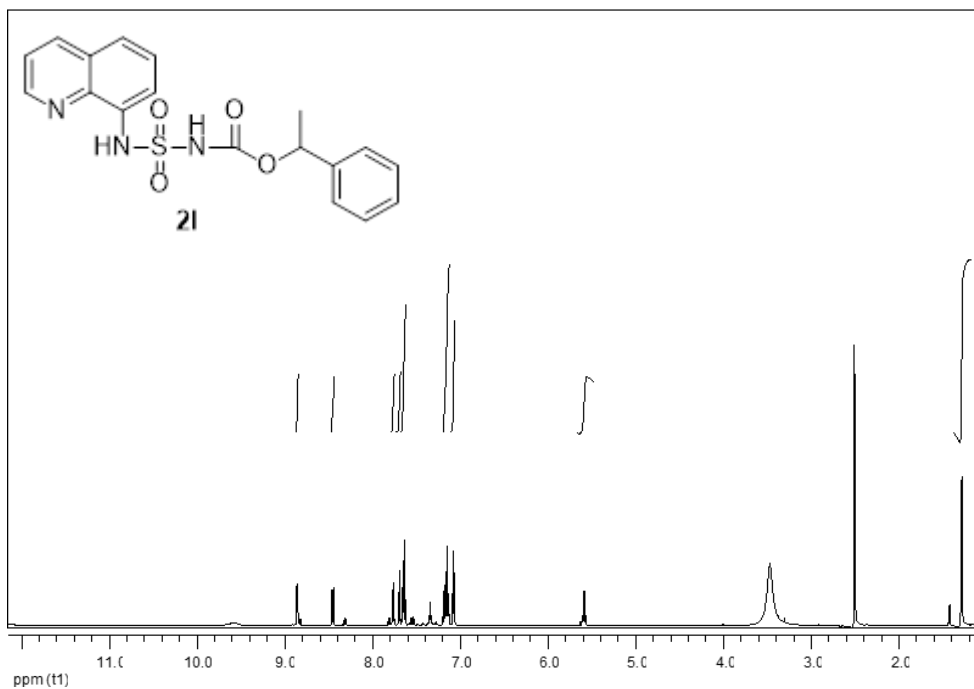
EK 23: 2h numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu**EK 24:** 2h numaralı bileşiğin kütle spektrumu

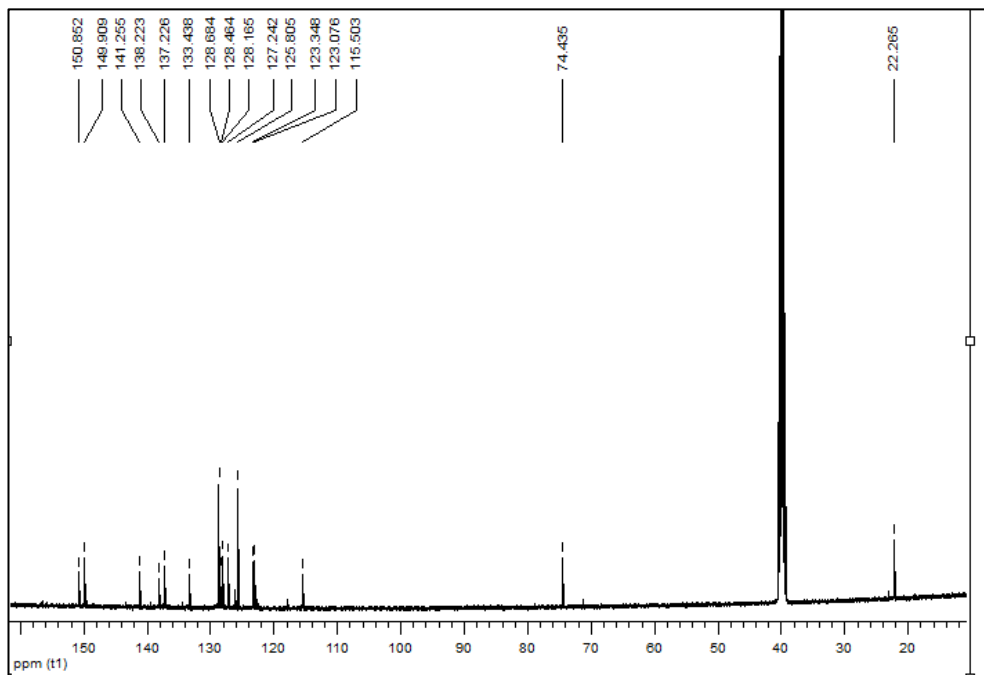
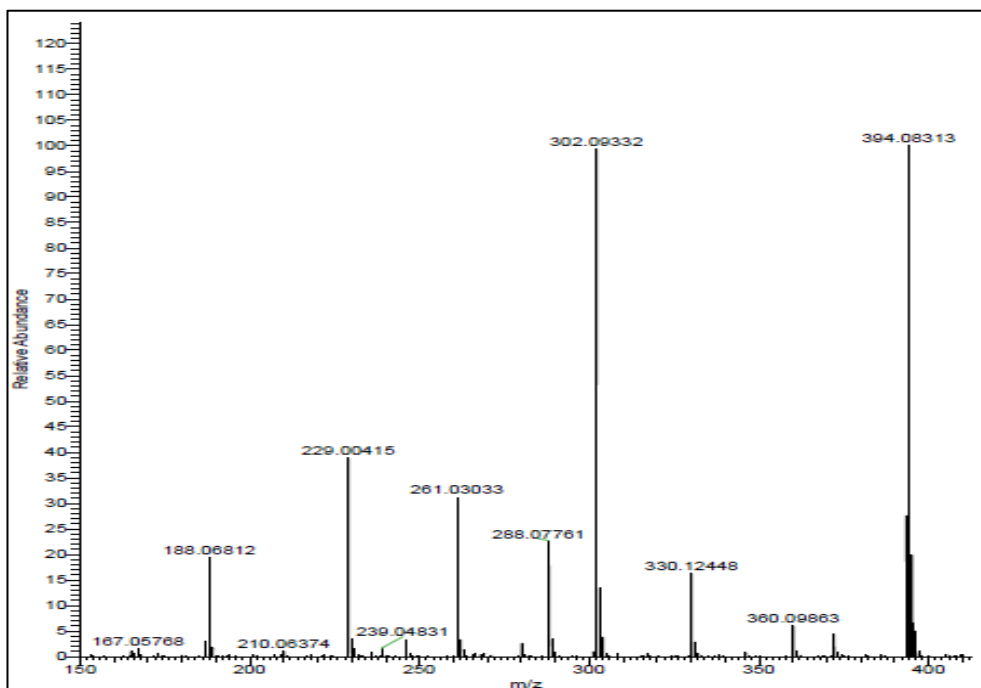
EK 25: 2i numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu**EK 26:** 2i numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

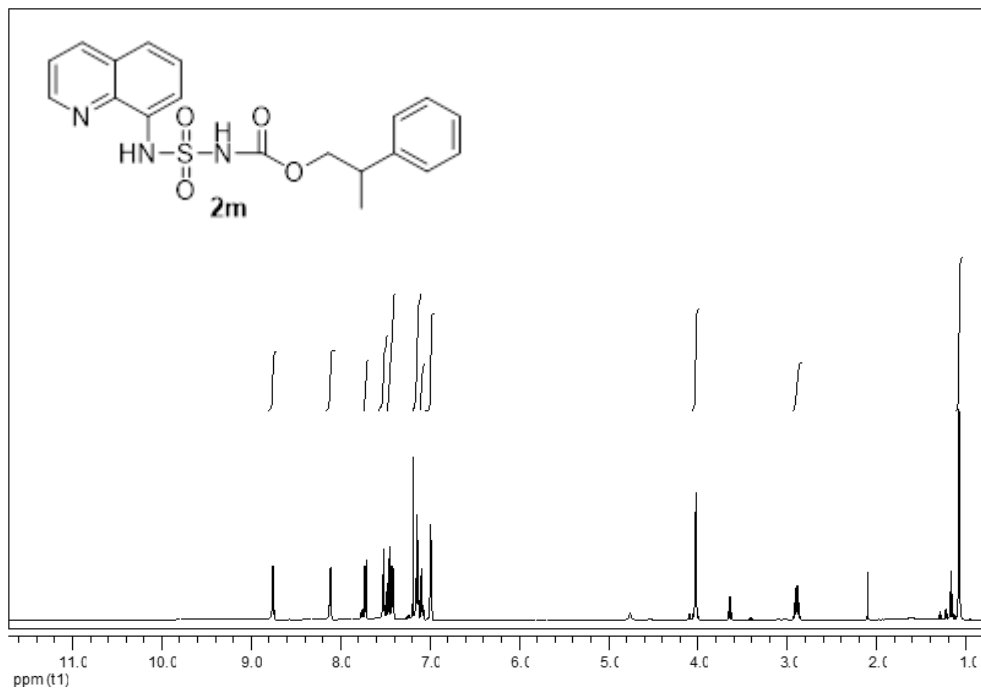
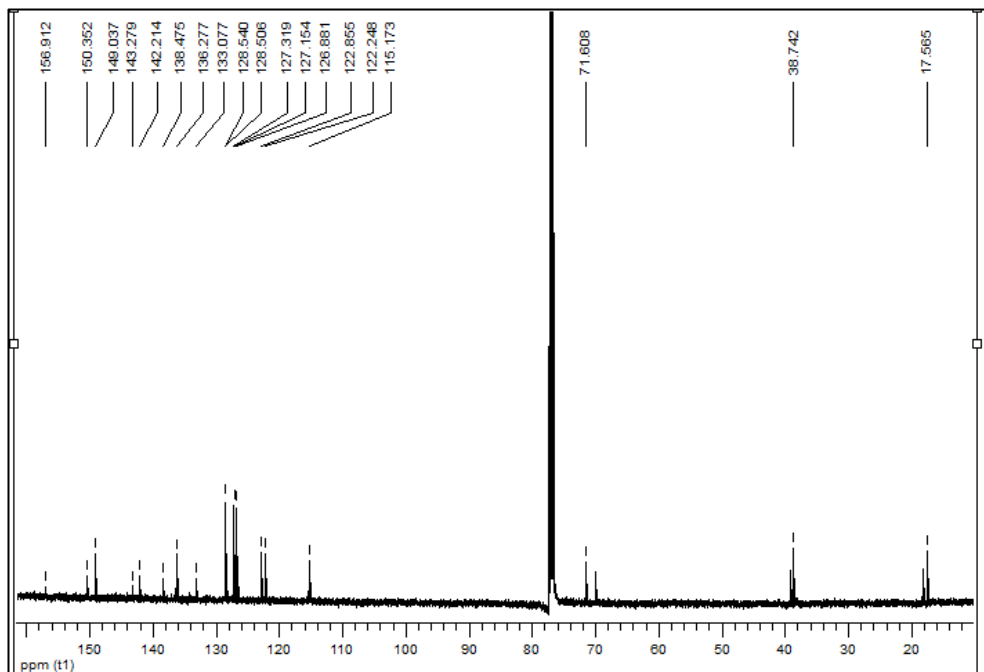
EK 27: 2i numaralı bileşğin kütle spektrumu**EK 28:** 2j numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu

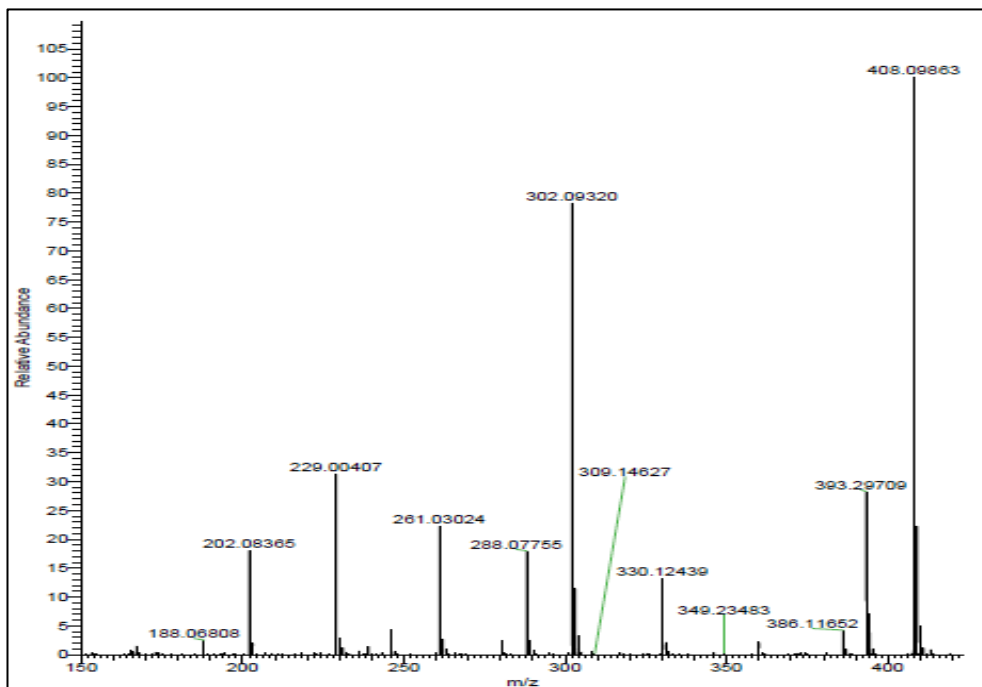
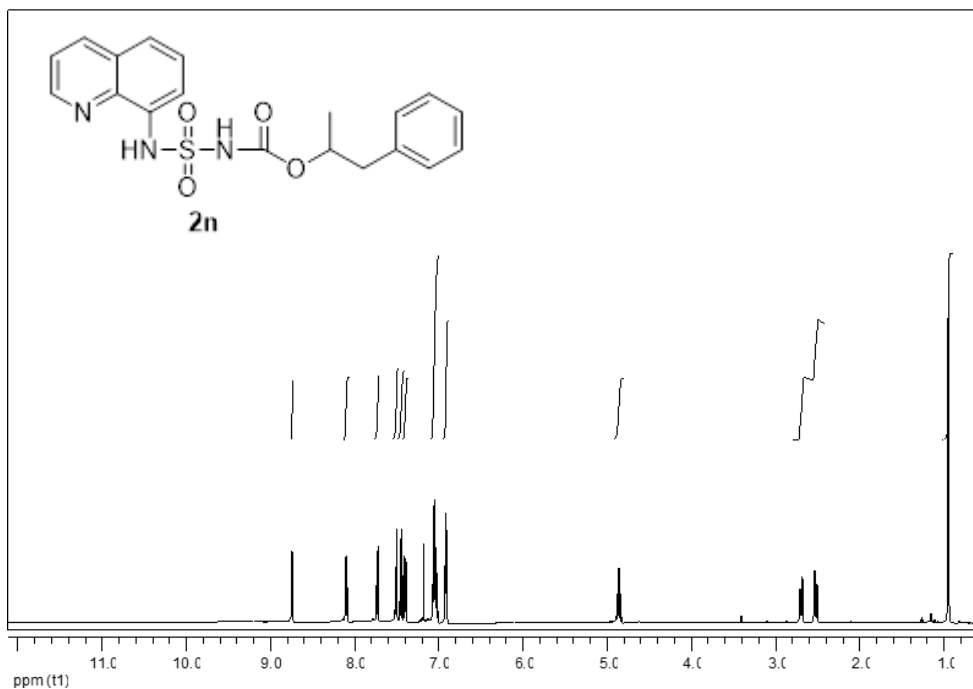
EK 29: 2j numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu**EK 30:** 2j numaralı bileşiğin kütle spektrumu

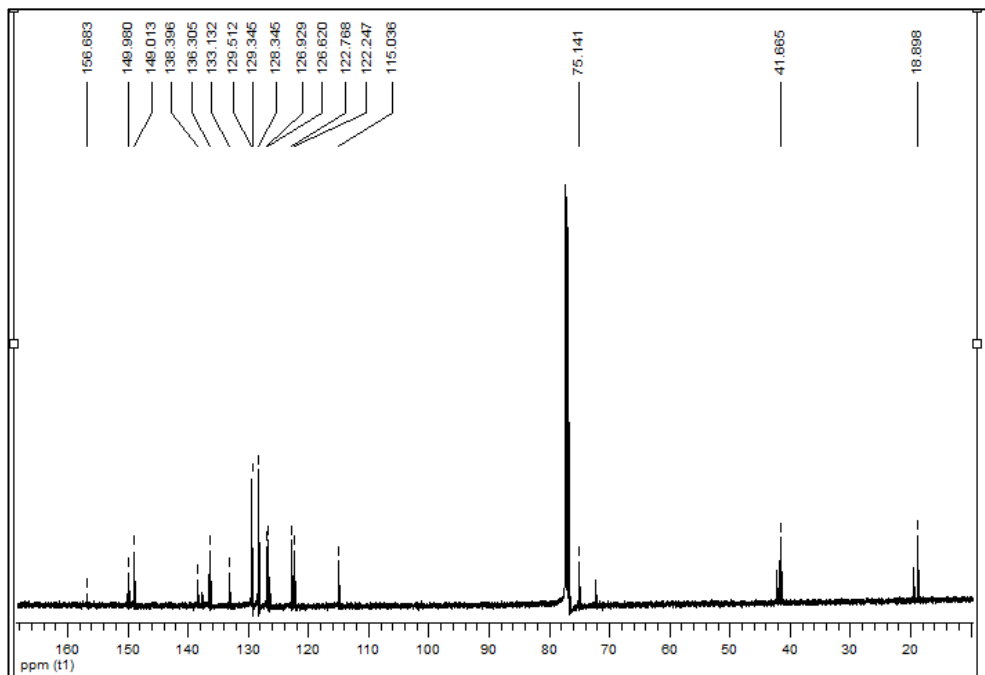
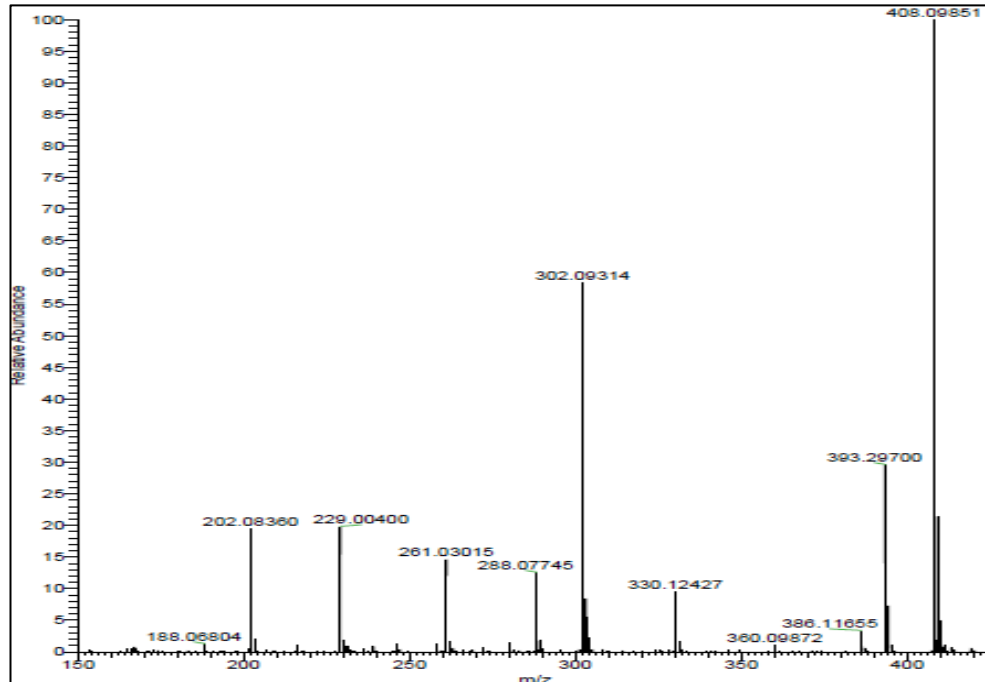
EK 31: 2k numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu**EK 32:** 2k numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

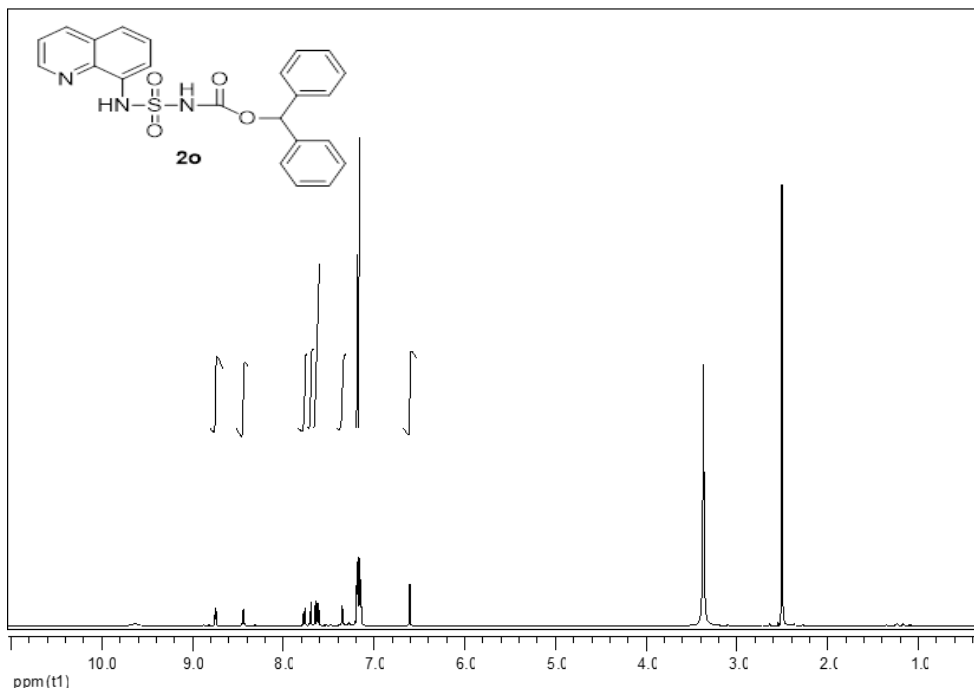
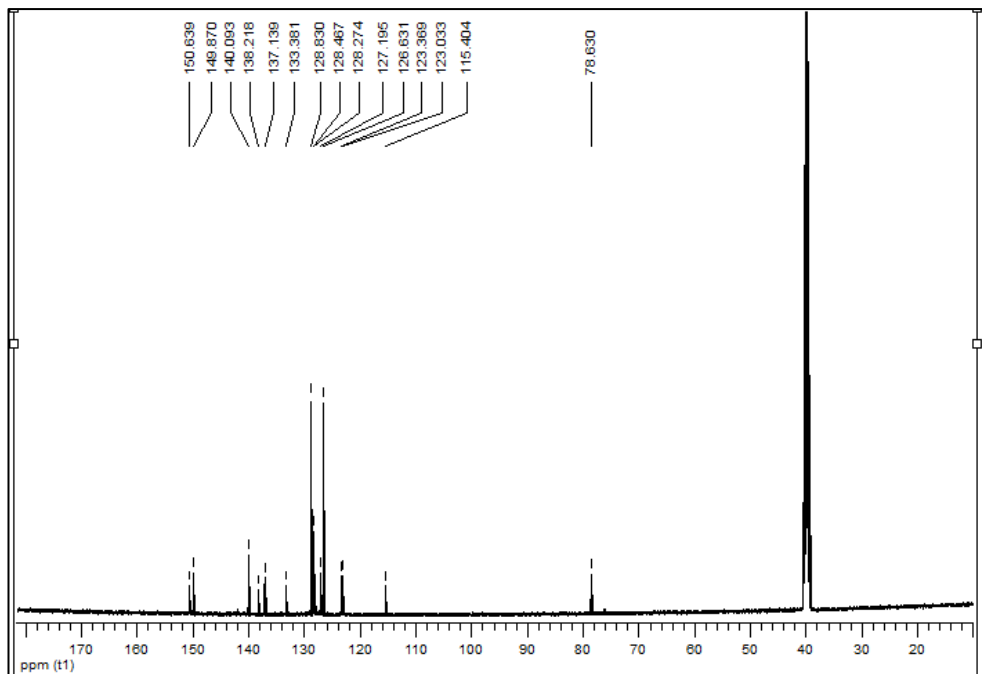
EK 33: 2k numaralı bileşiğin kütle spektrumu**EK 34:** 2l numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu

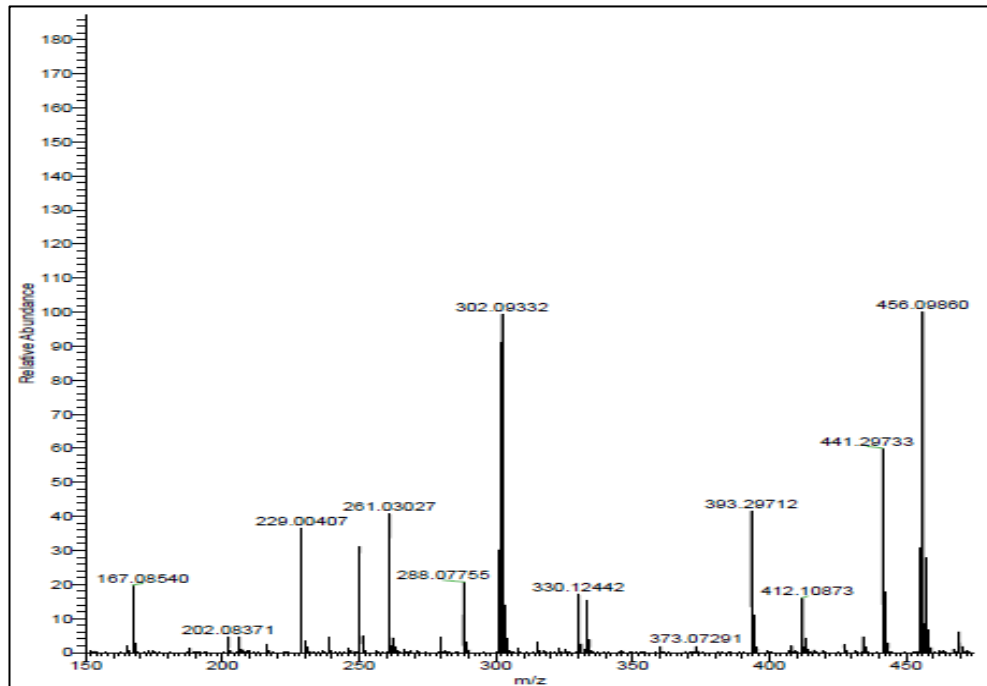
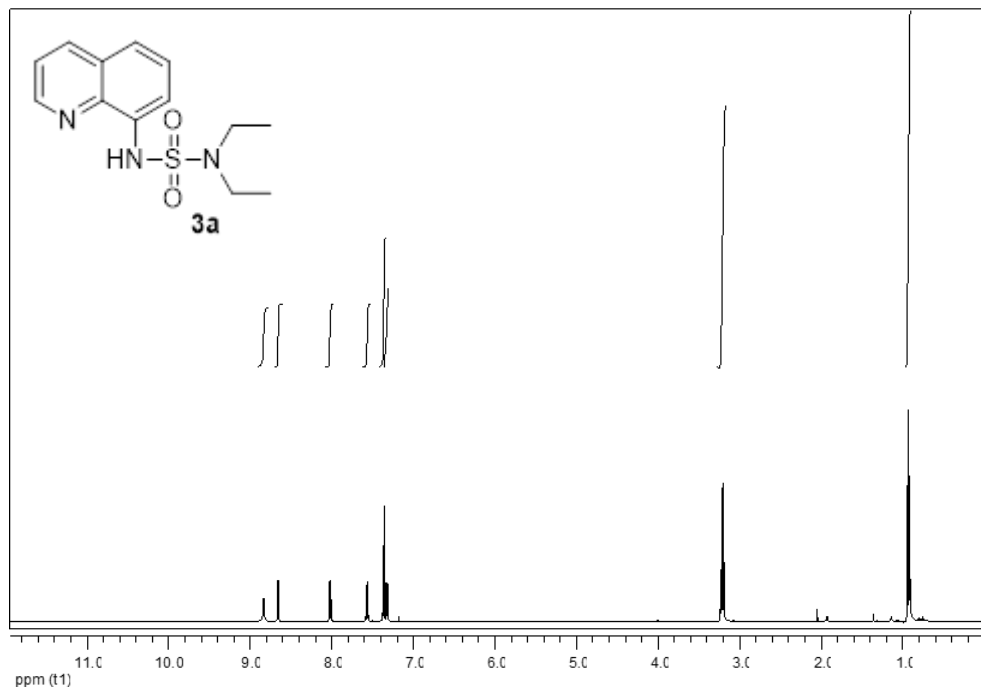
EK 35: 21 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu**EK 36:** 21 numaralı bileşiğin kütle spektrumu

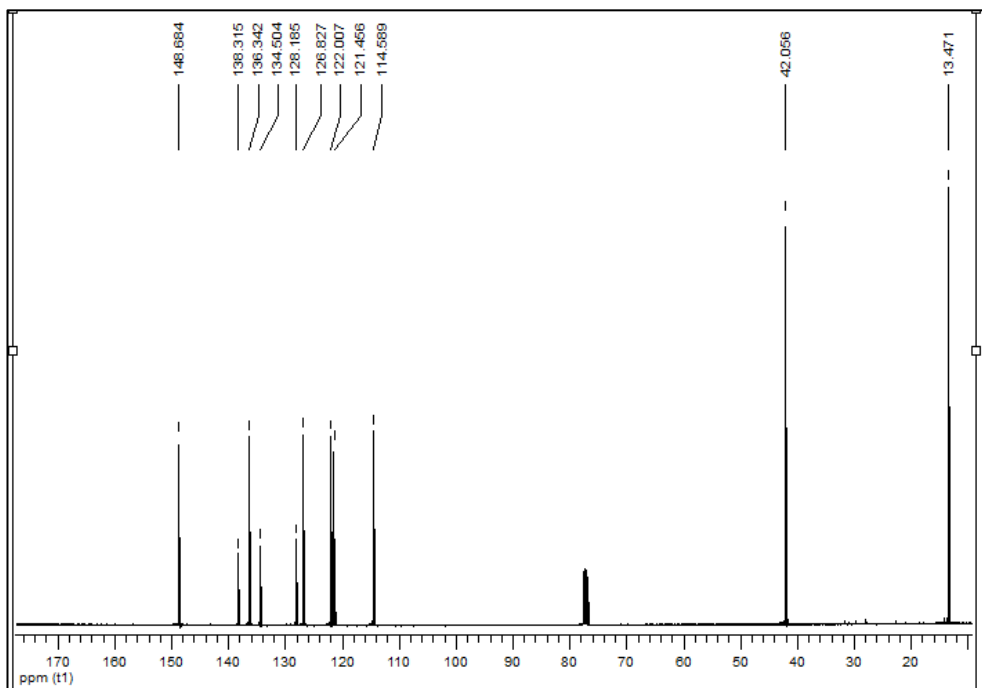
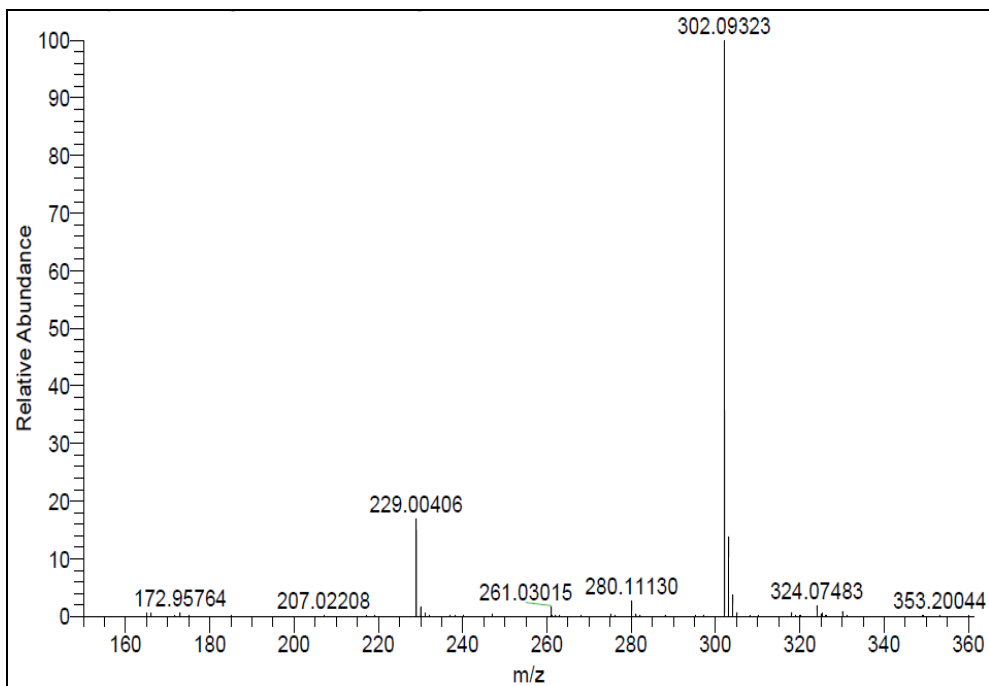
EK 37: 2m numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu**EK 38: 2m numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu**

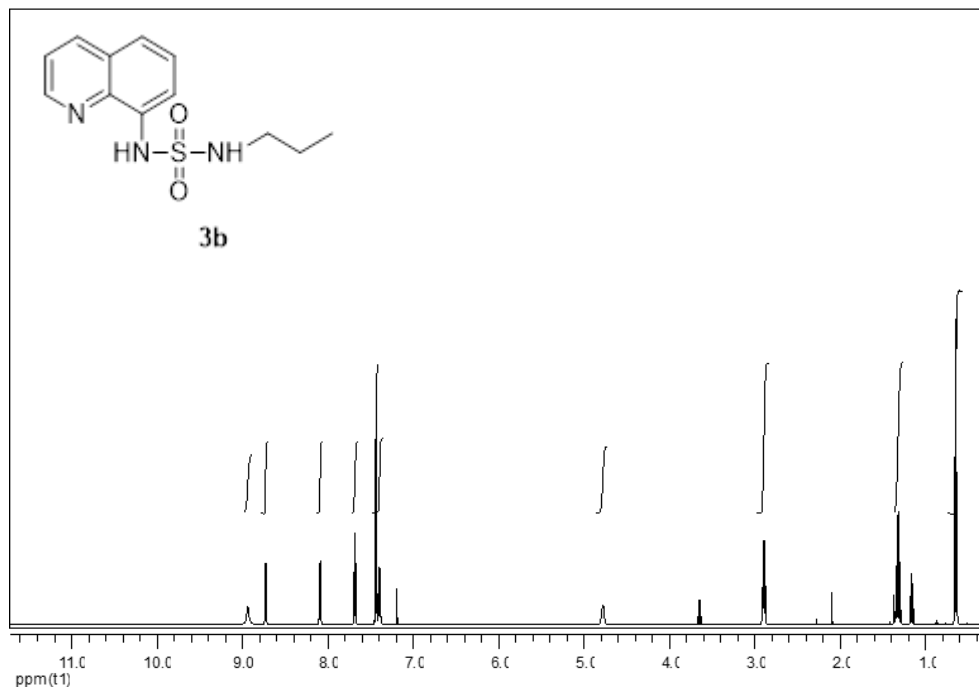
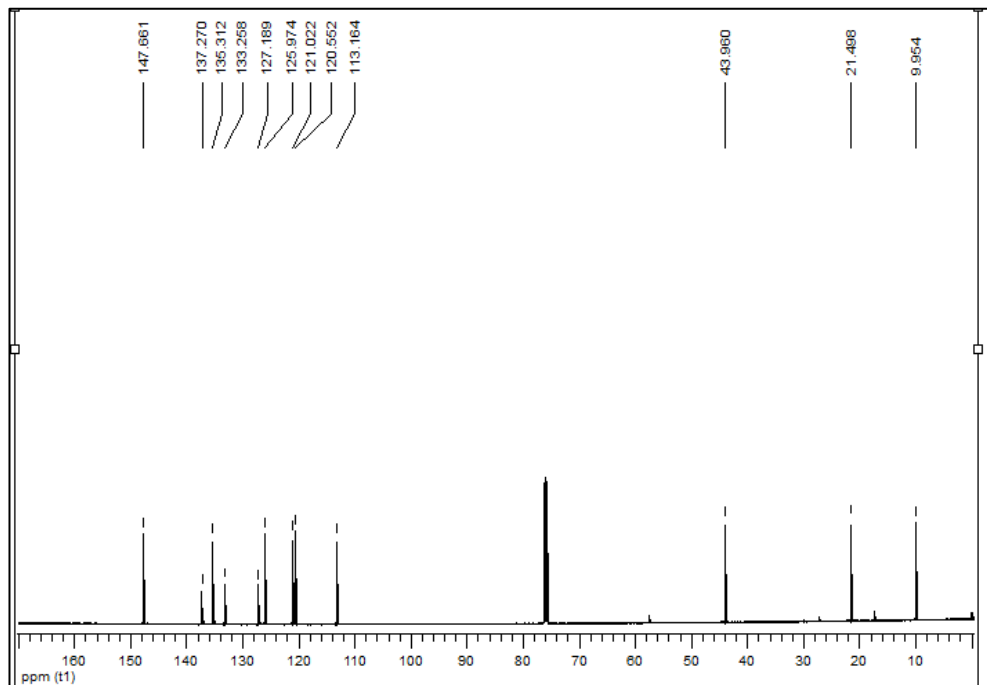
EK 39: 2m numaralı bileşiğin kütle spektrumu**EK 40:** 2n numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu

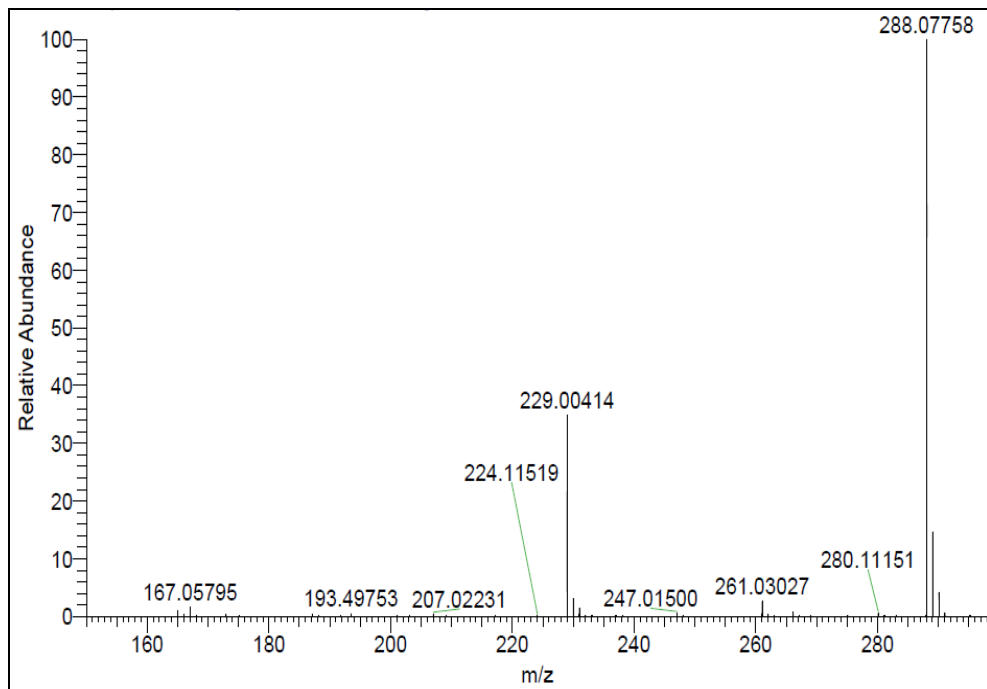
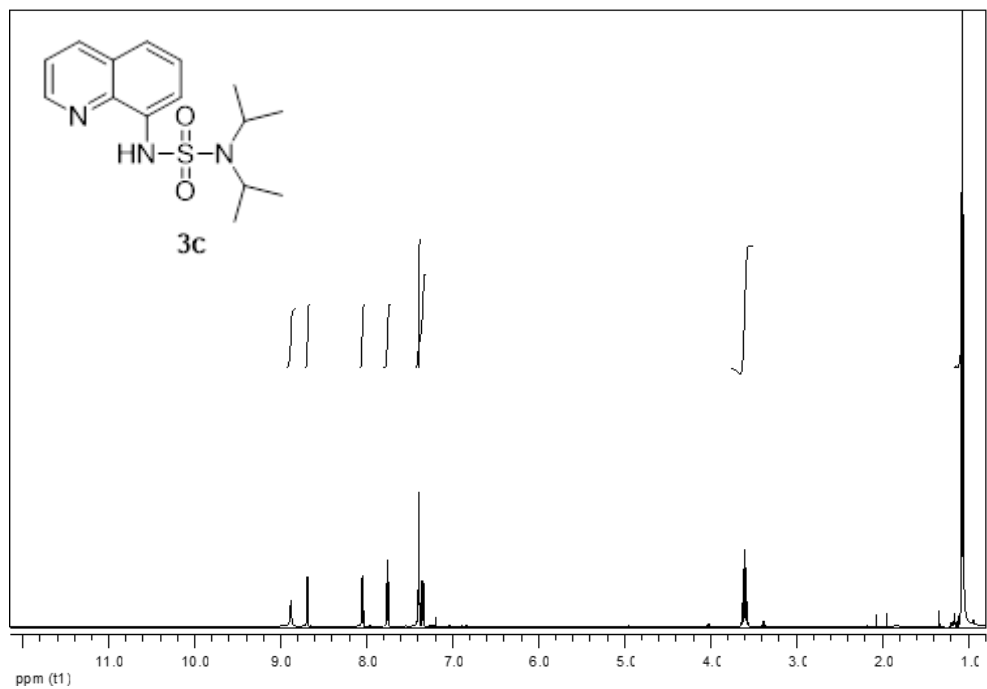
EK 41: 2n numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu**EK 42:** 2n numaralı bileşiğin kütle spektrumu

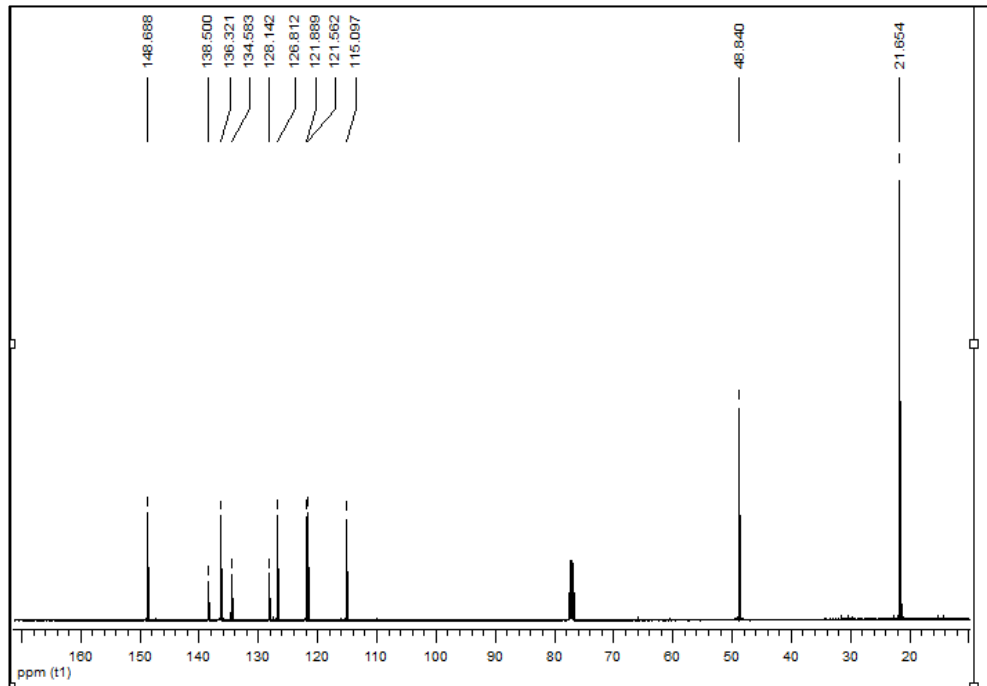
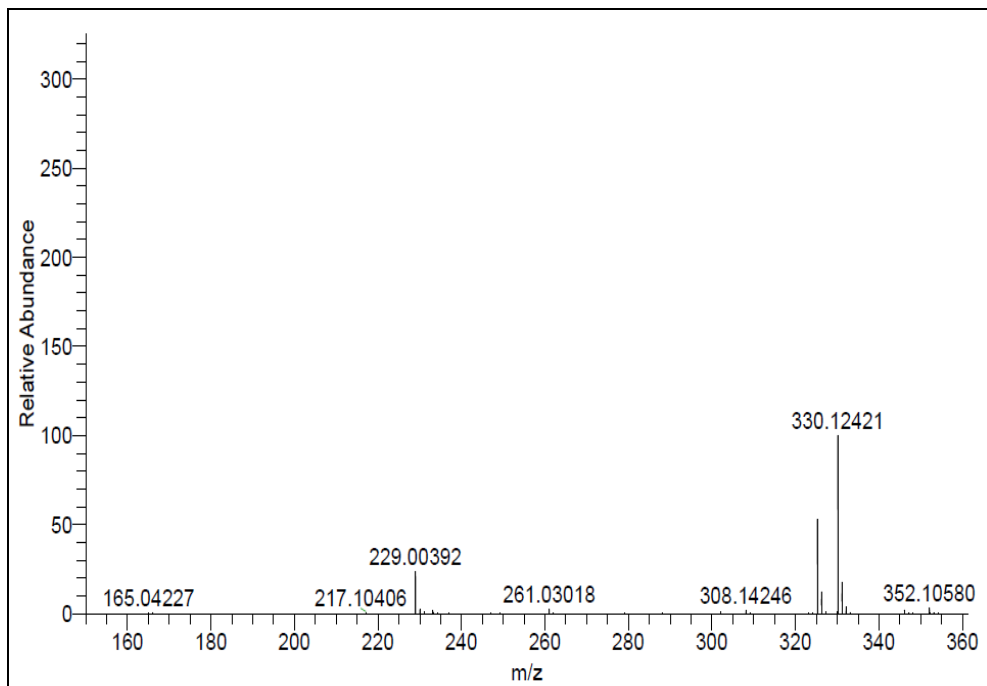
EK 43: **2o** numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu**EK 44:** **2o** numaralı bileşin ^{13}C NMR spektrumu

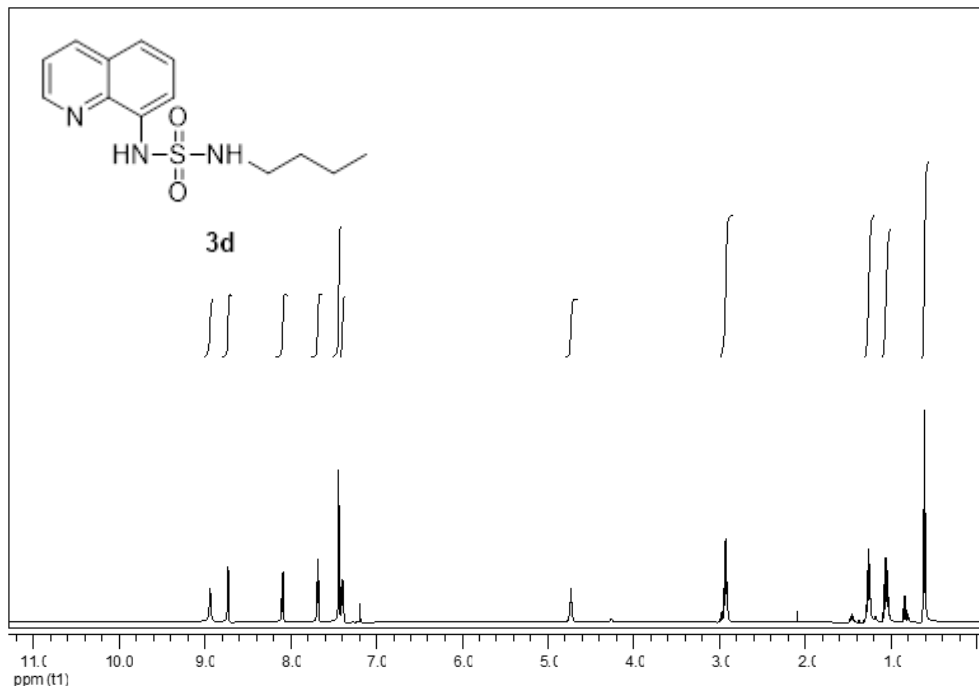
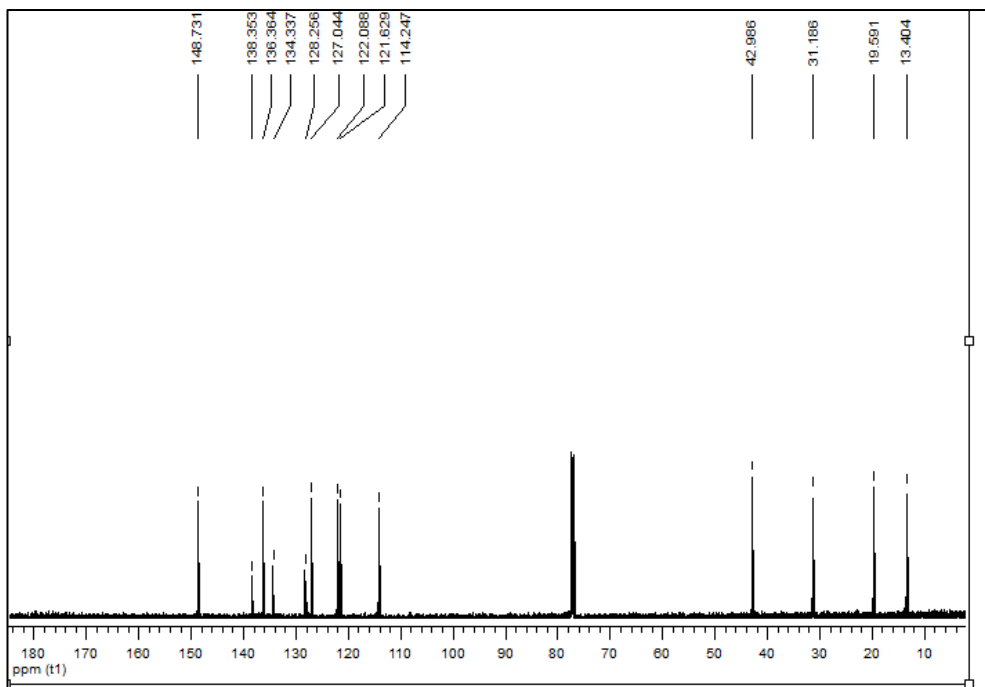
EK 45: 2o numaralı bileşiğin kütle spektrumu**EK 46:** 3a numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu

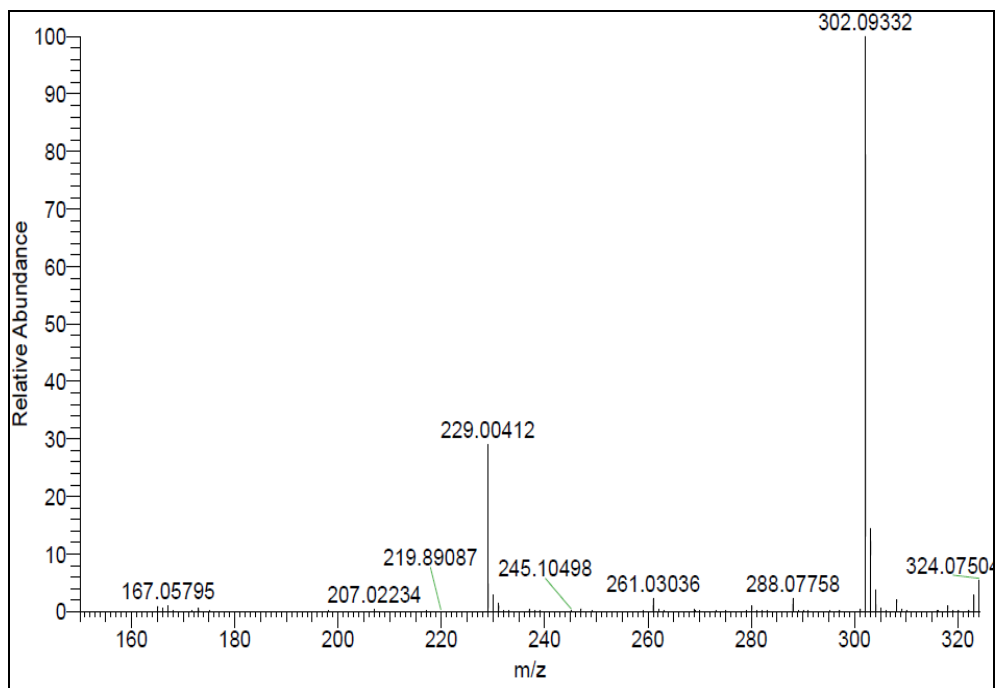
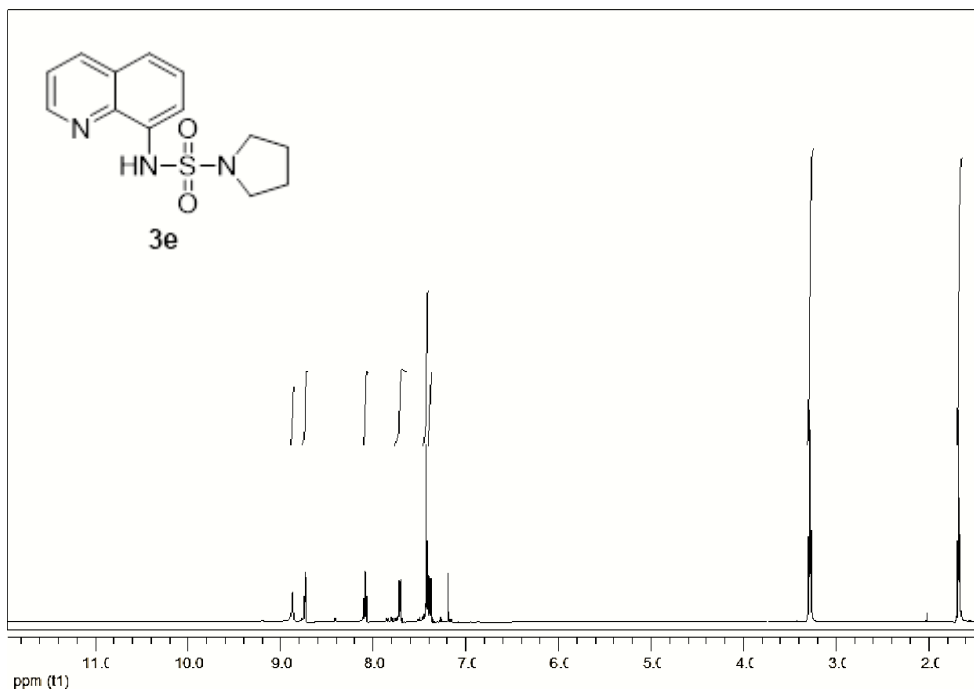
EK 47: 3a numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu**EK 48:** 3a numaralı bileşiğin kütle spektrumu

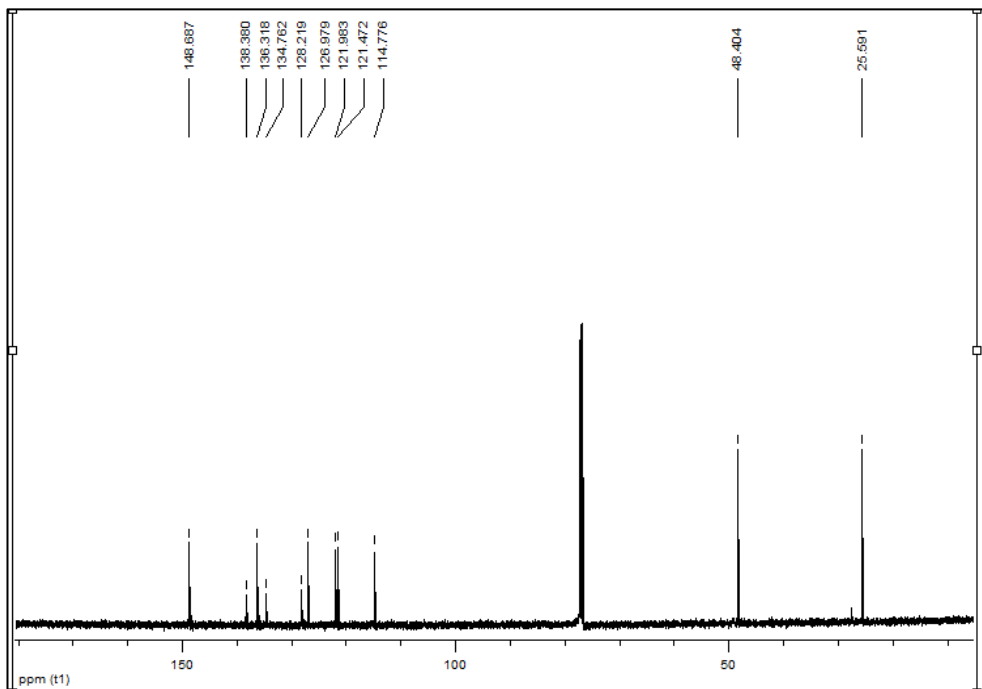
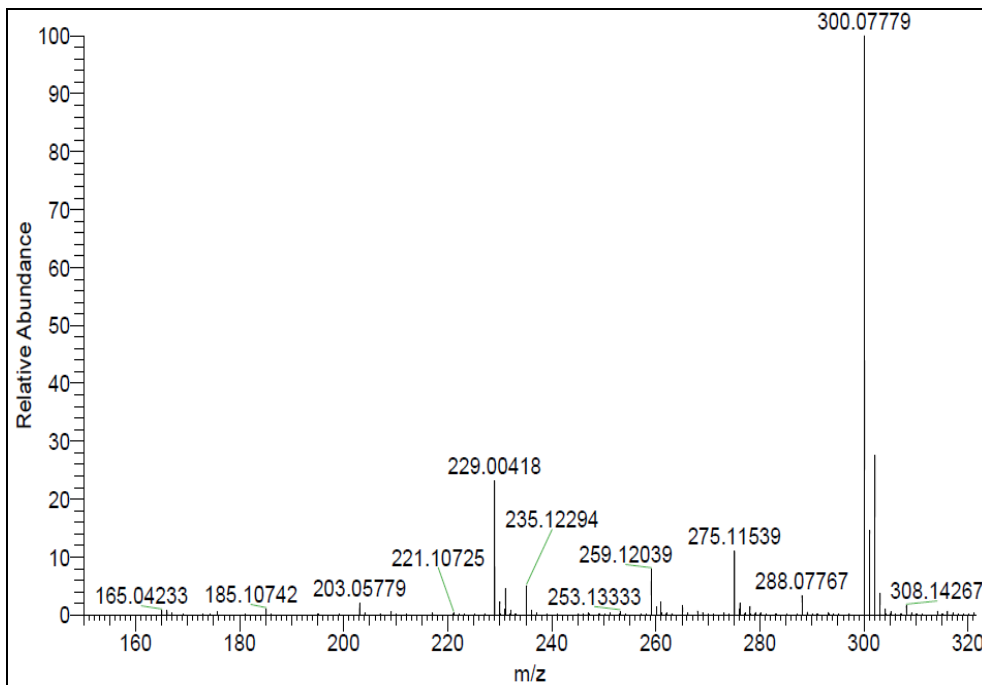
EK 49: **3b** numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu**EK 50:** **3b** numaralı bileşin ^{13}C NMR spektrumu

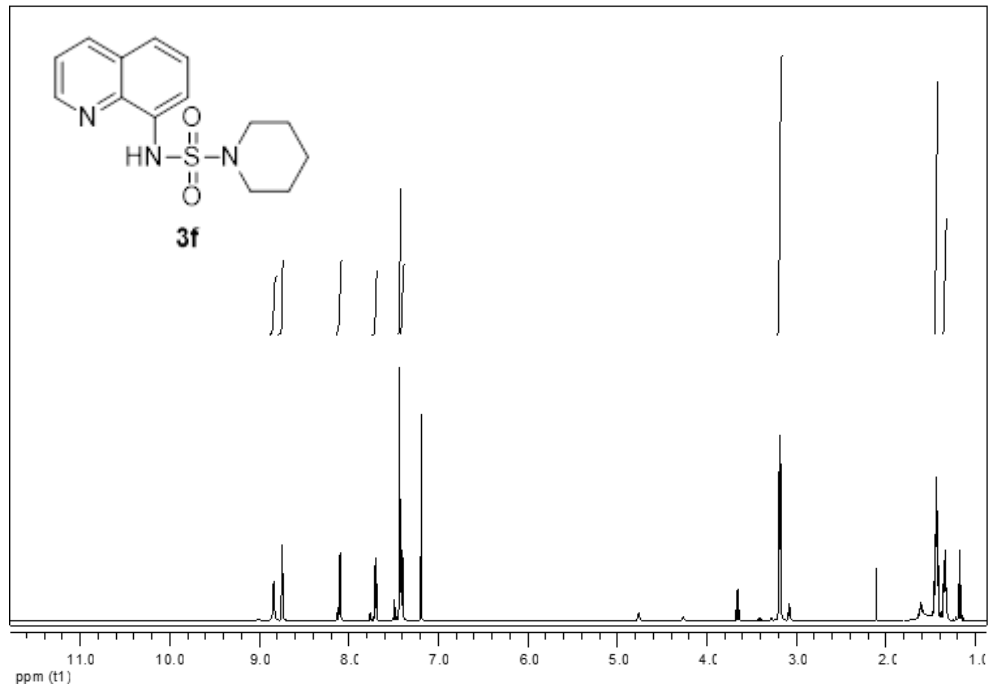
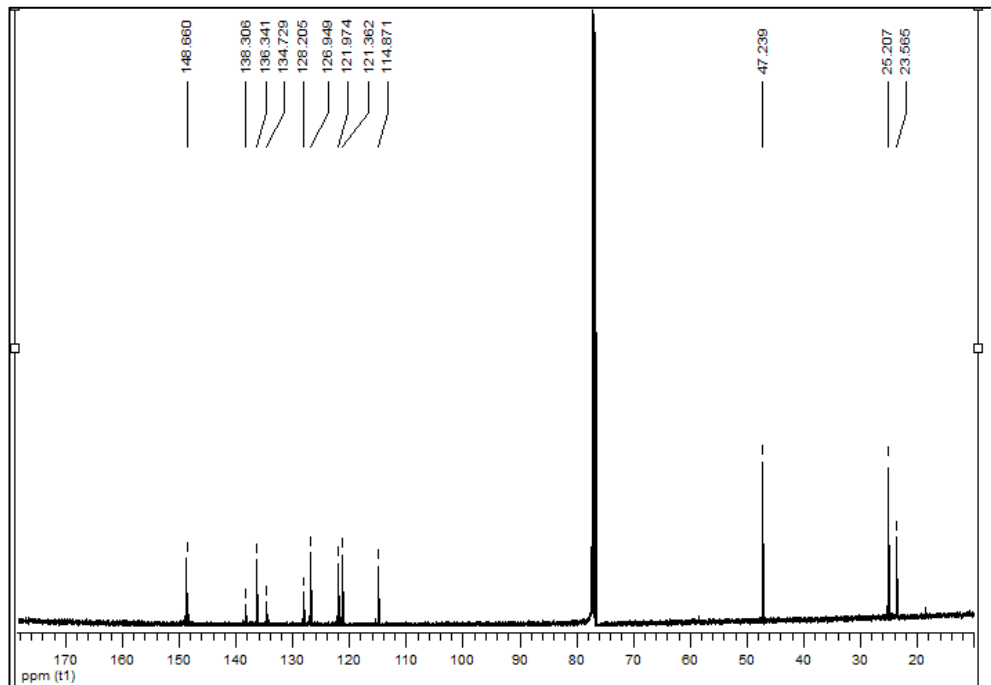
EK 51: 3b numaralı bileşiğin kütle spektrumu**EK 52: 3c** numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu

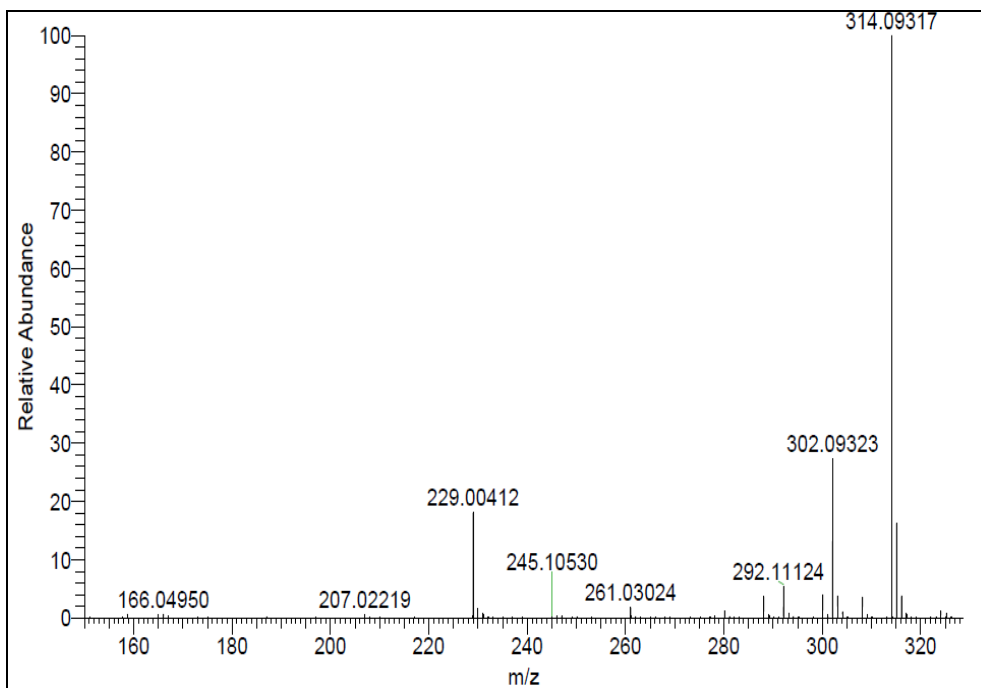
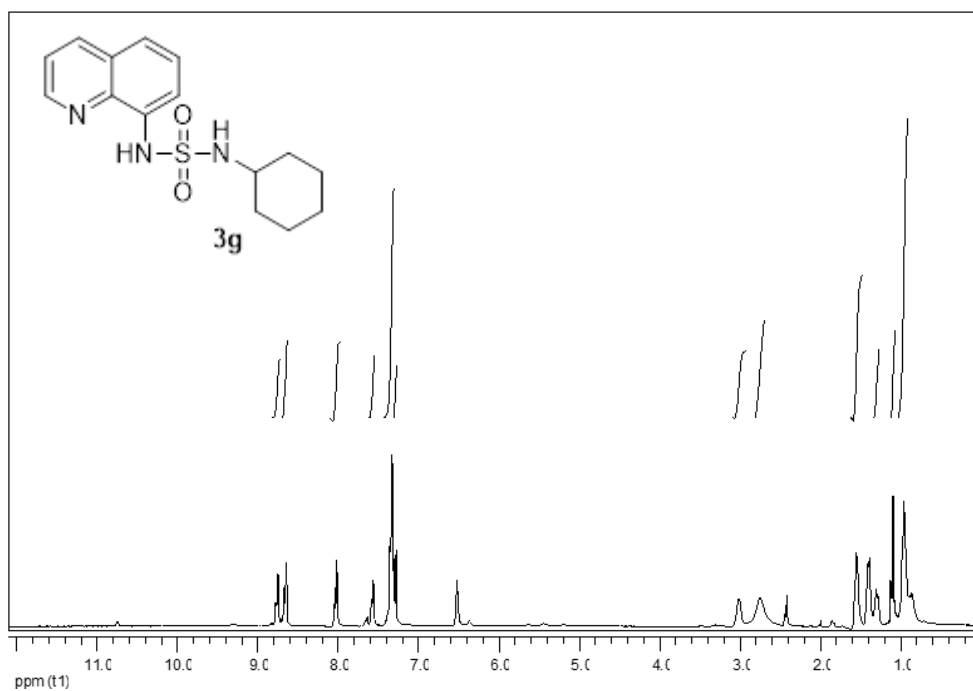
EK 53: 3c numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu**EK 54:** 3c numaralı bileşiğin kütle spektrumu

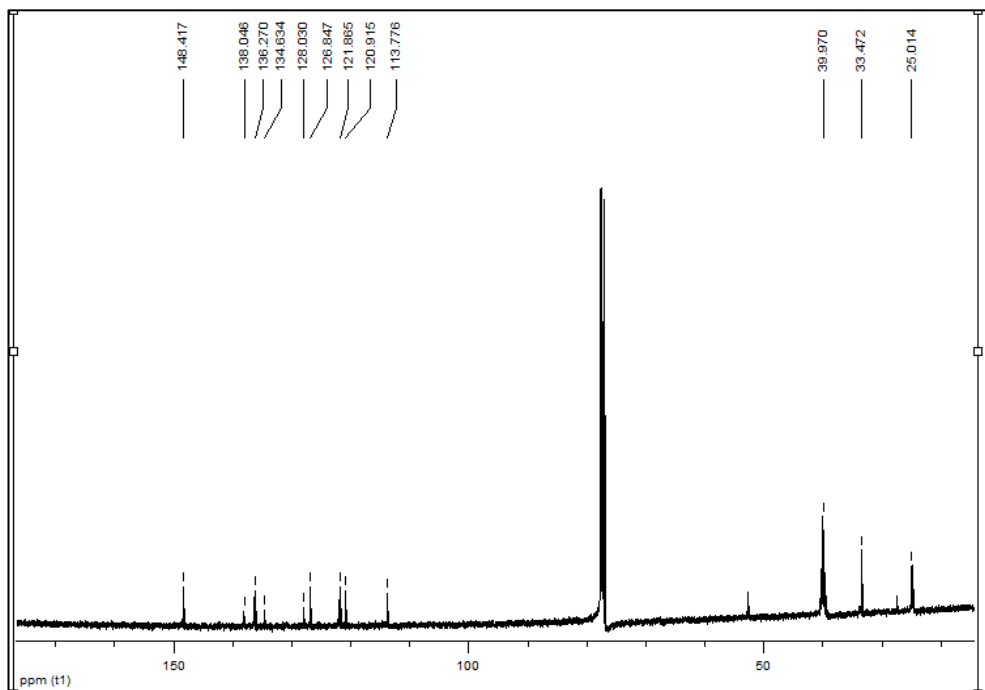
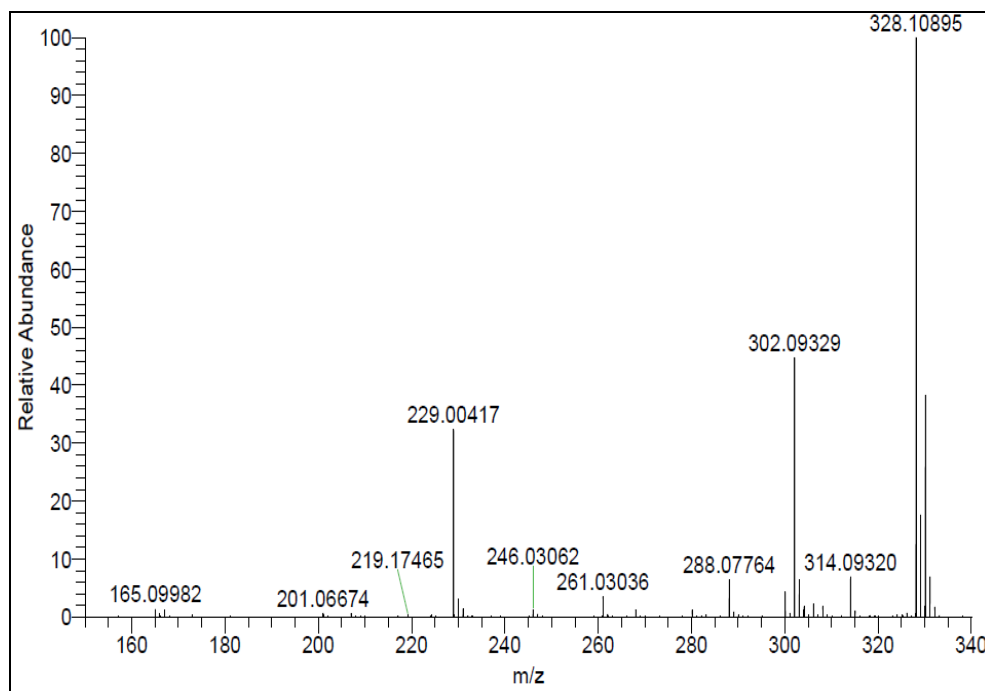
EK 55: **3d** numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu**EK 56:** **3d** numaralı bileşin ^{13}C NMR spektrumu

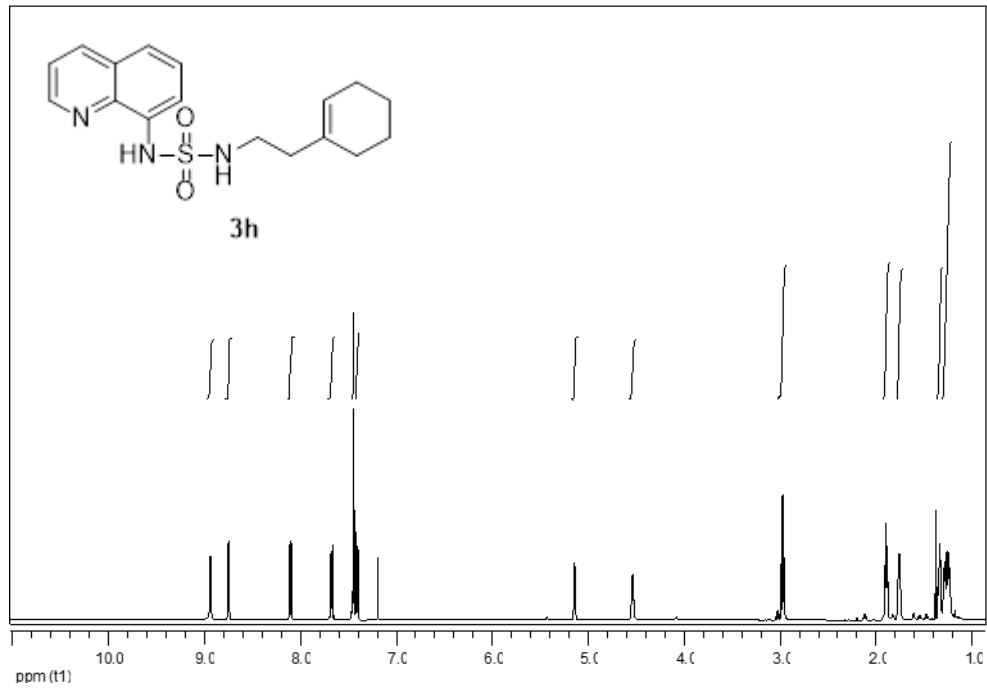
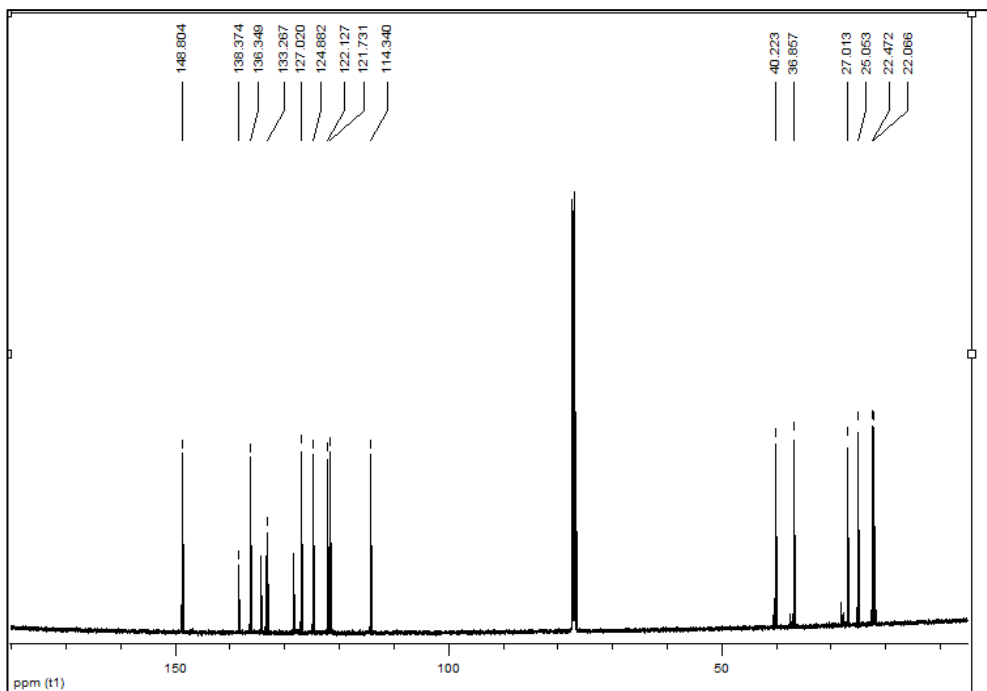
EK 57: 3d numaralı bileşiğin kütle spektrumu**EK 58:** 3e numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu

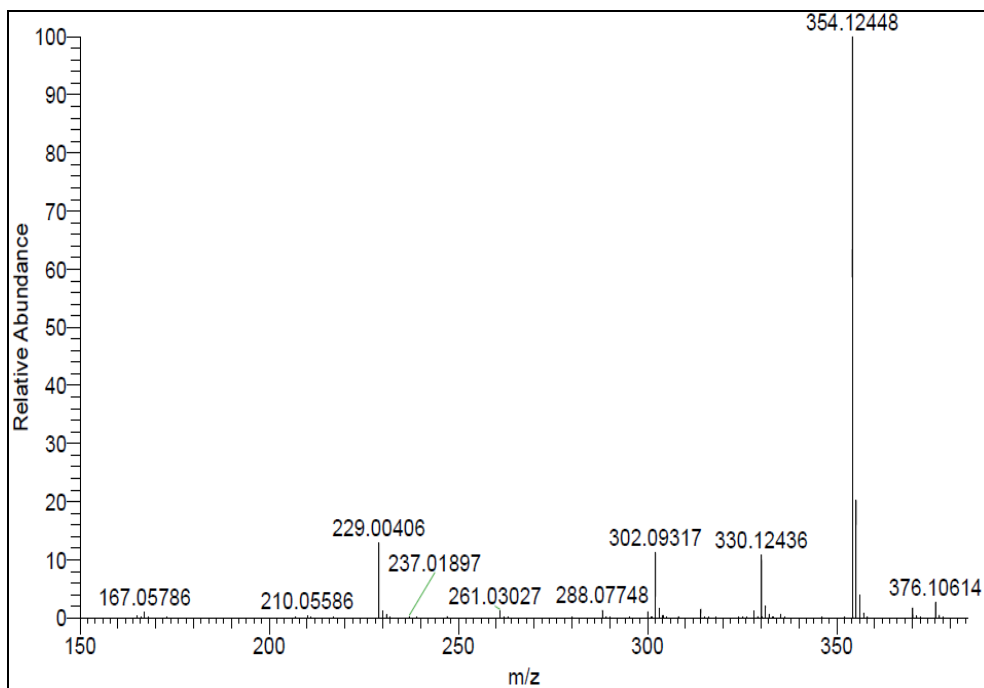
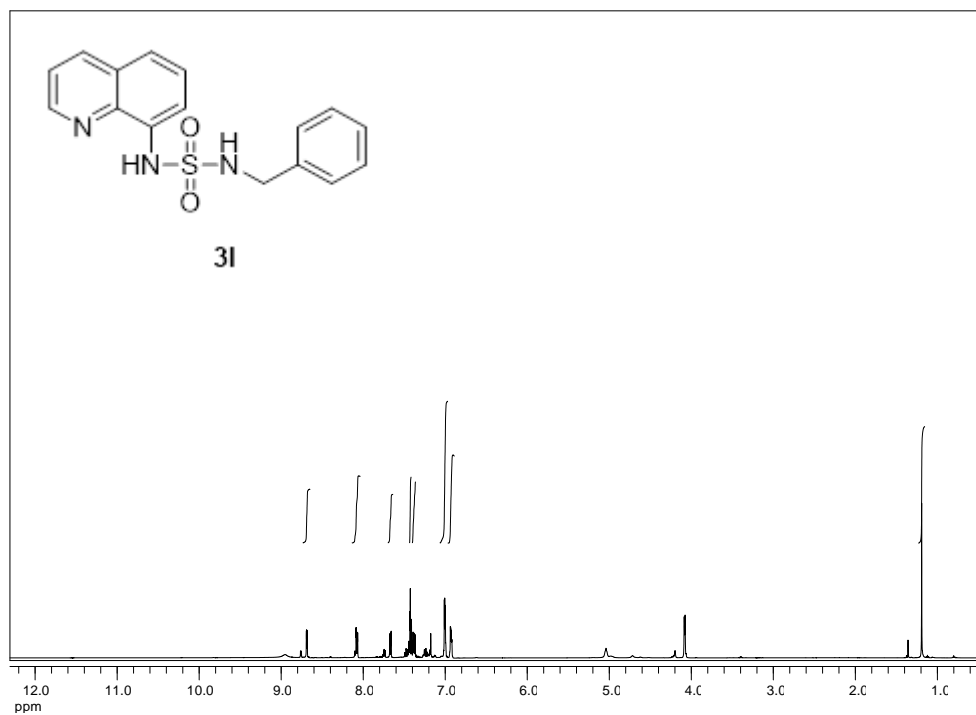
EK 59: 3e numaralı bileşin ^{13}C NMR spektrumu**EK 60:** 3e numaralı bileşin kütle spektrumu

EK 61: 3f numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu**EK 62:** 3f numaralı bileşin ^{13}C NMR spektrumu

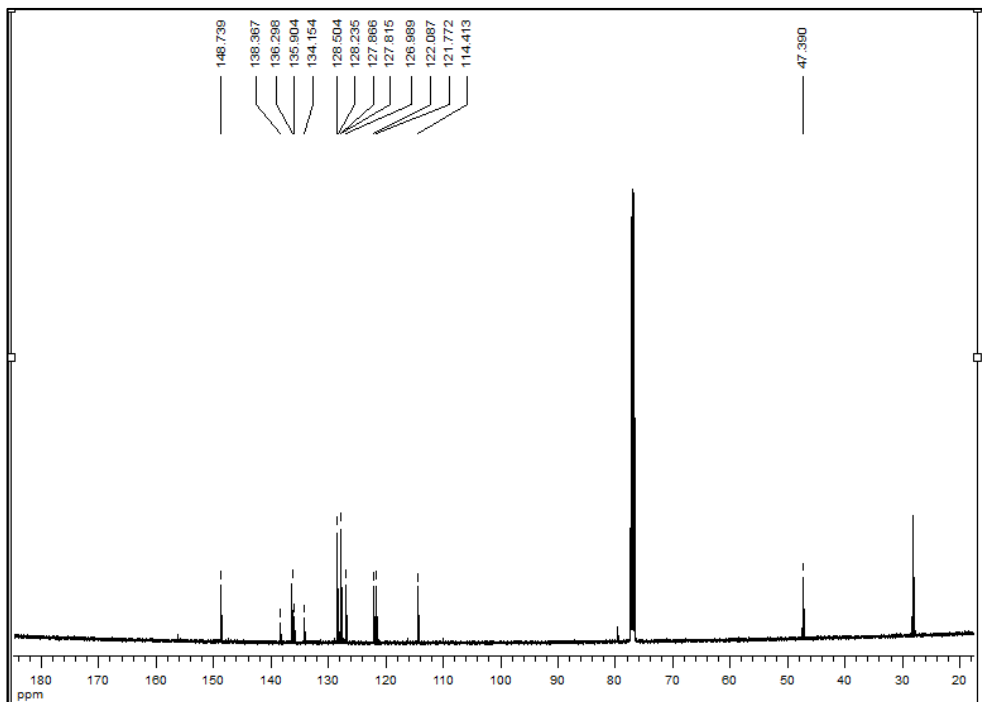
EK 63: 3f numaralı bileşiğin kütle spektrumu**EK 64:** 3g numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu

EK 65: 3g numaralı bileşin ^{13}C NMR spektrumu**EK 66:** 3g numaralı bileşin kütle spektrumu

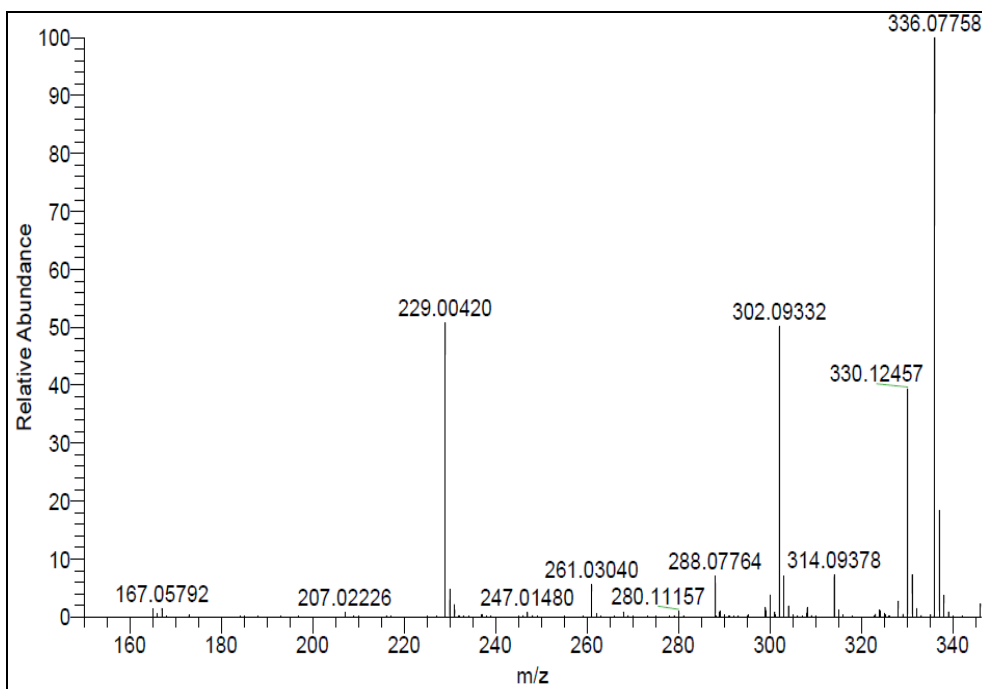
EK 67: 3h numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu**EK 68:** 3h numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

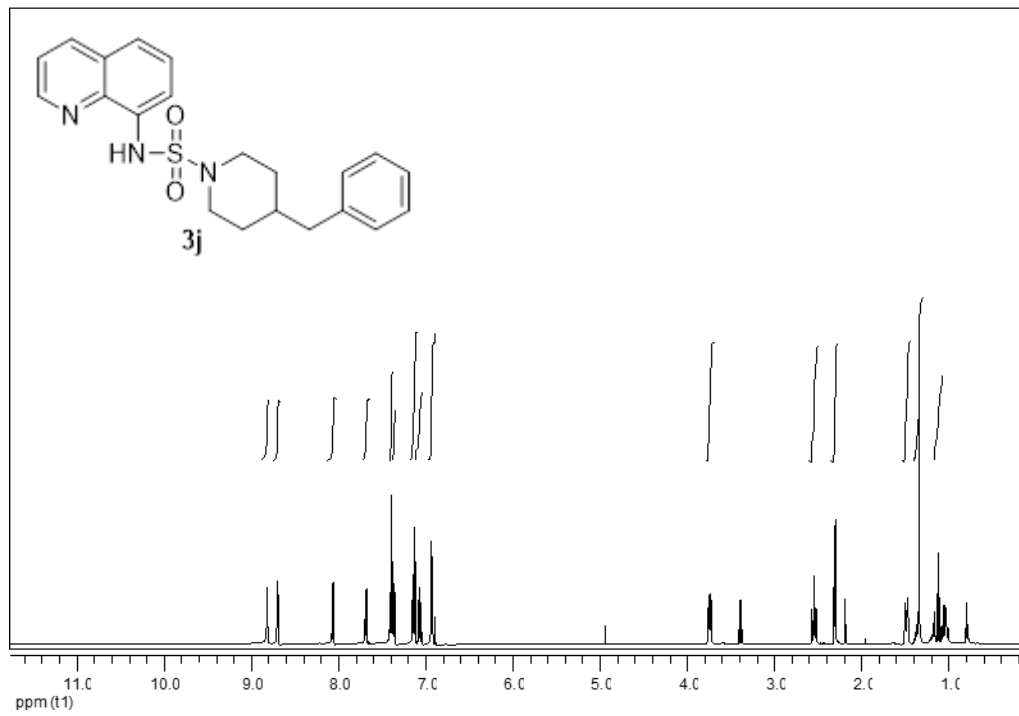
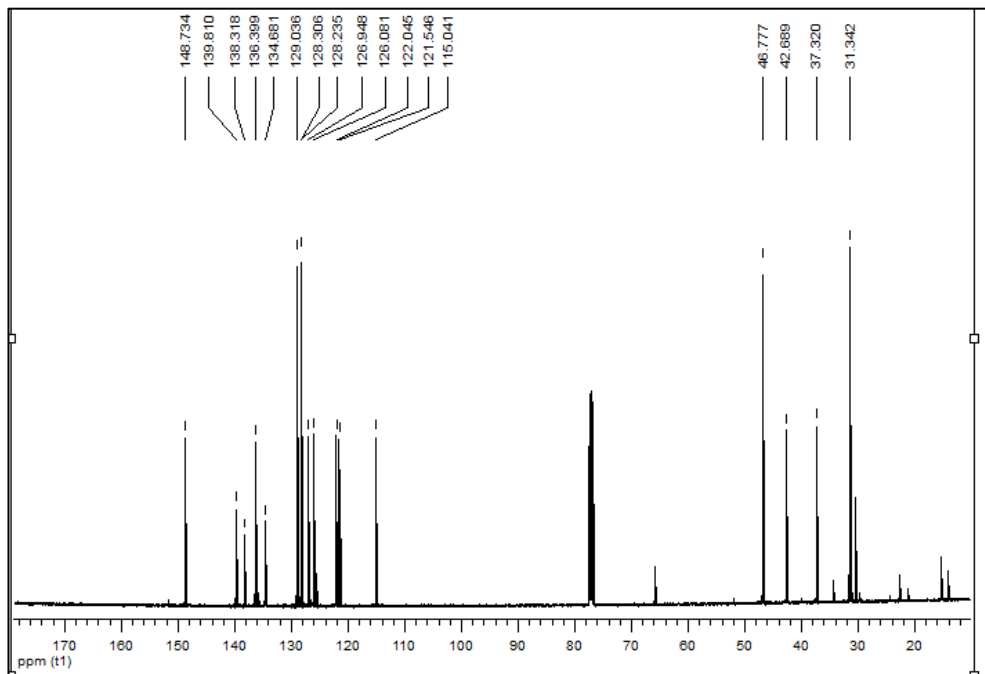
EK 69: 3h numaralı bileşiğin kütle spektrumu**EK 70: 3i** numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu

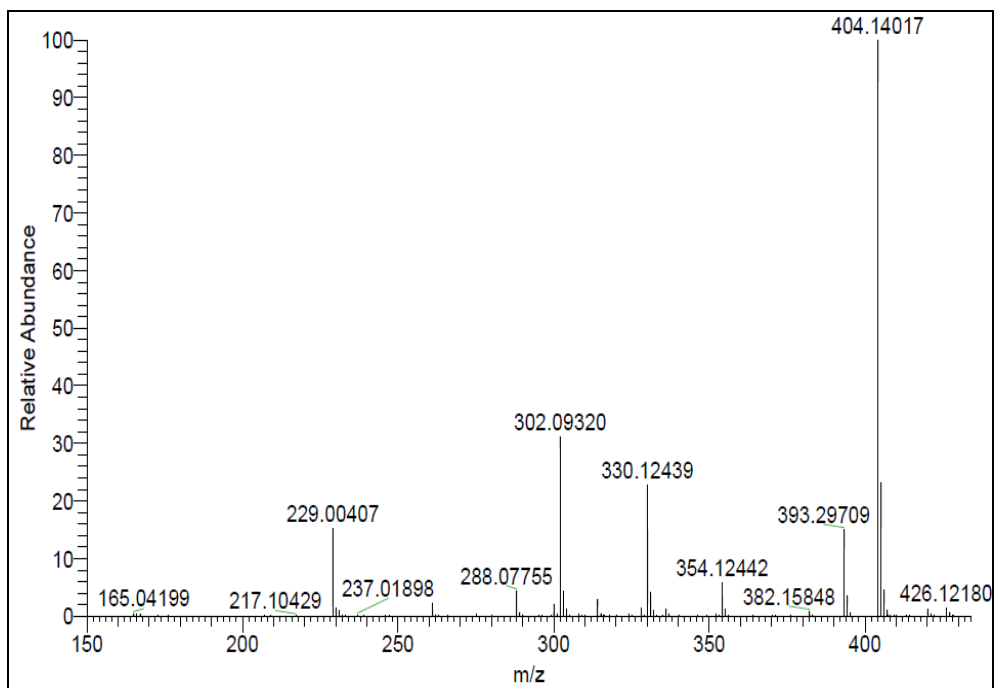
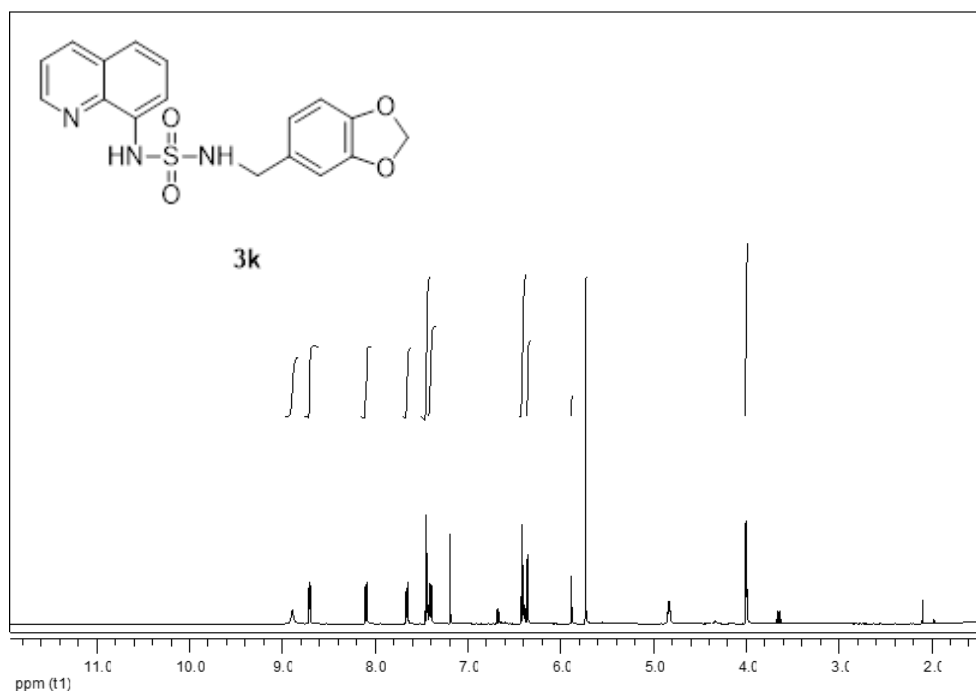
EK 71: 3i numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

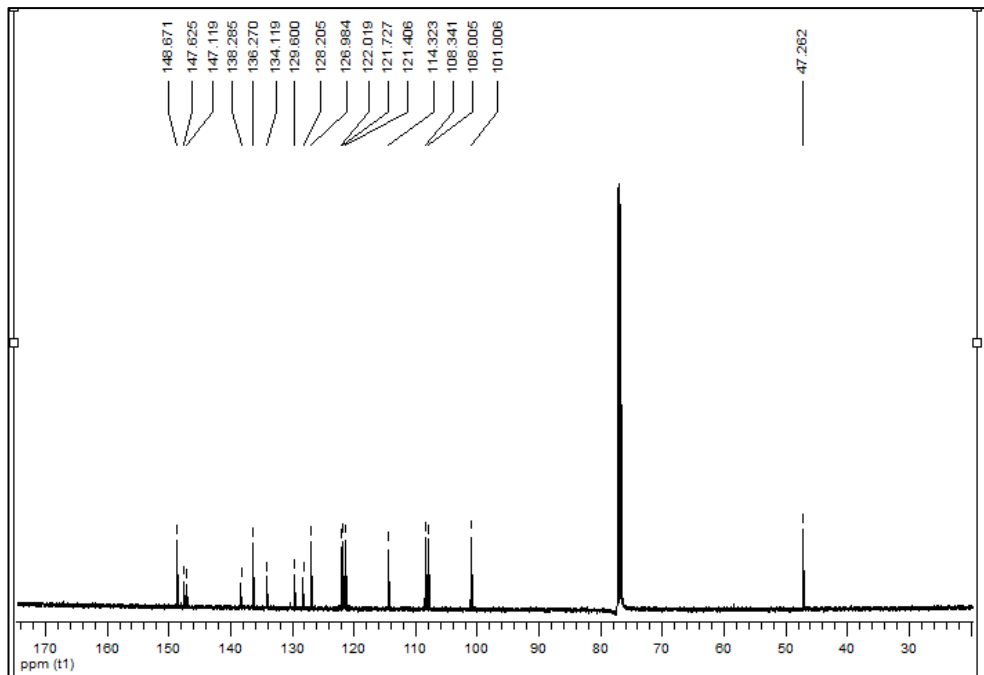
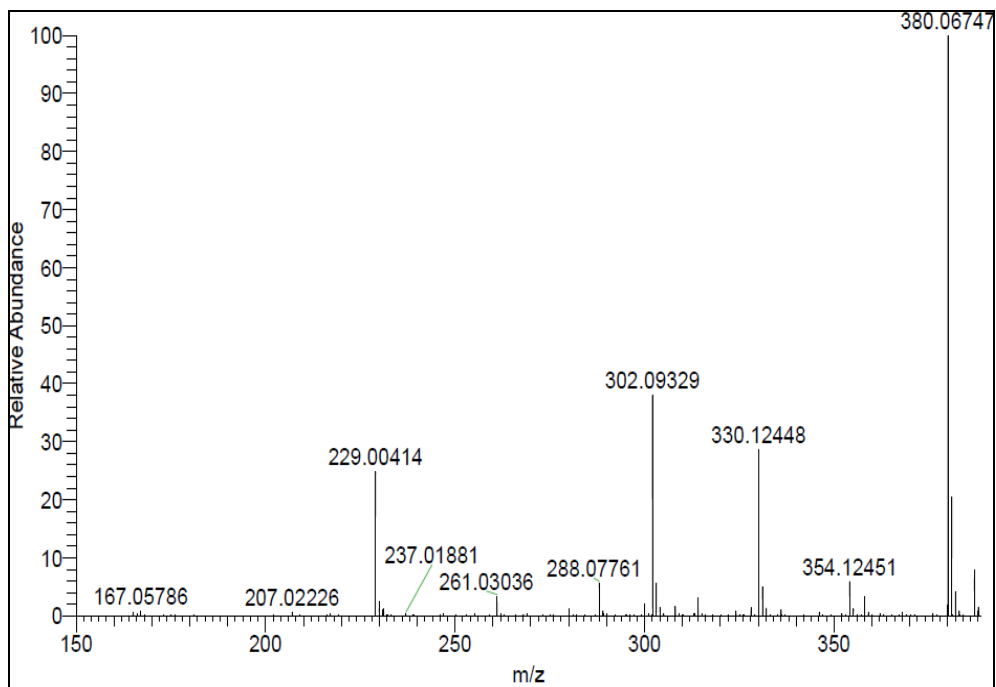


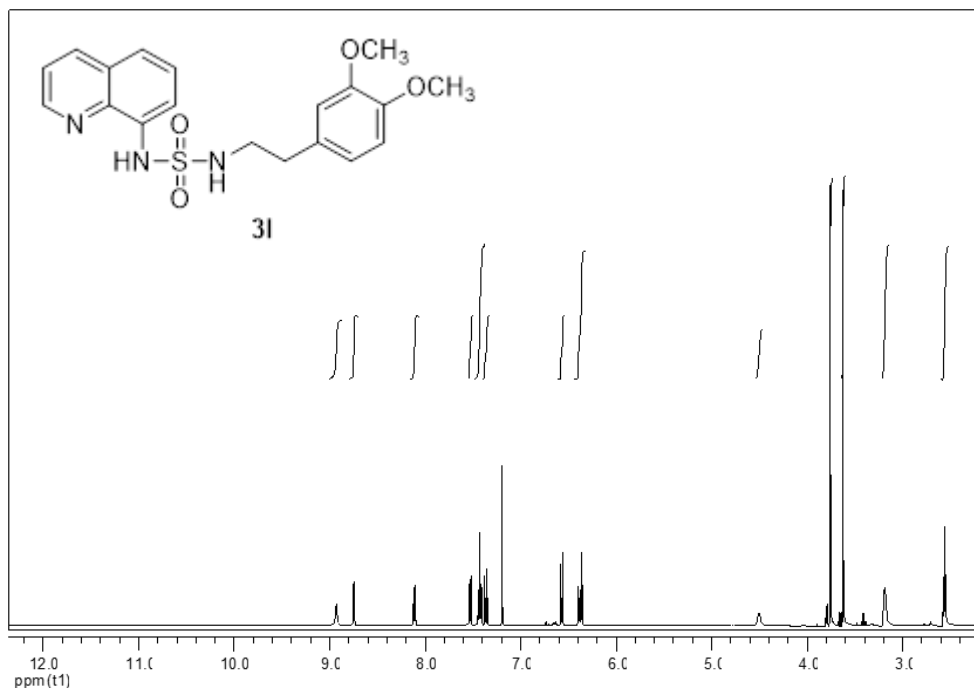
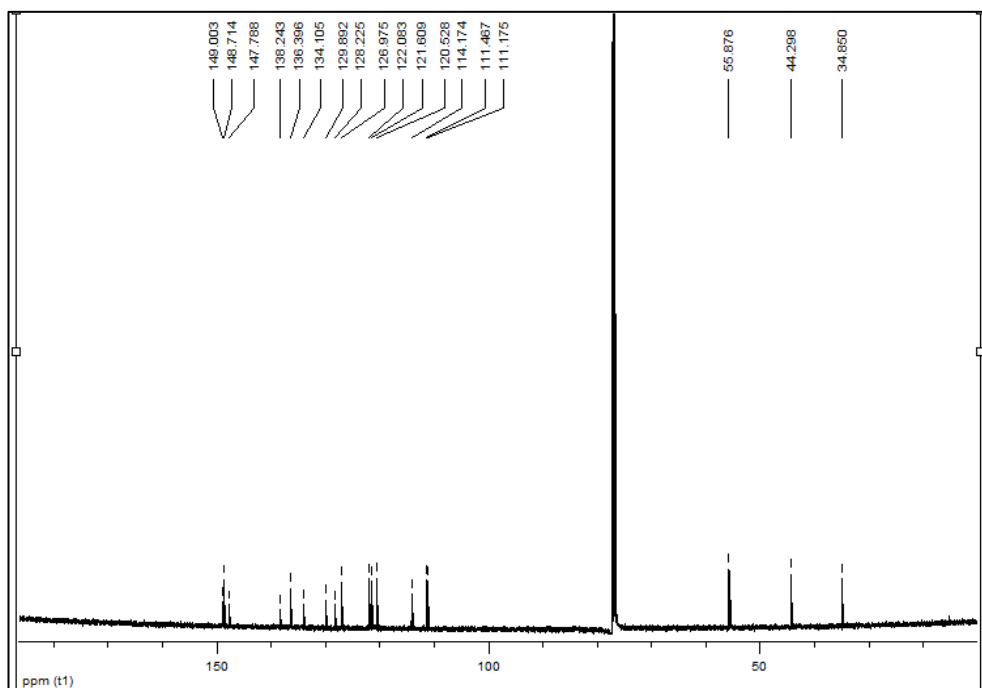
EK 72: 3i numaralı bileşiğin kütle spektrumu

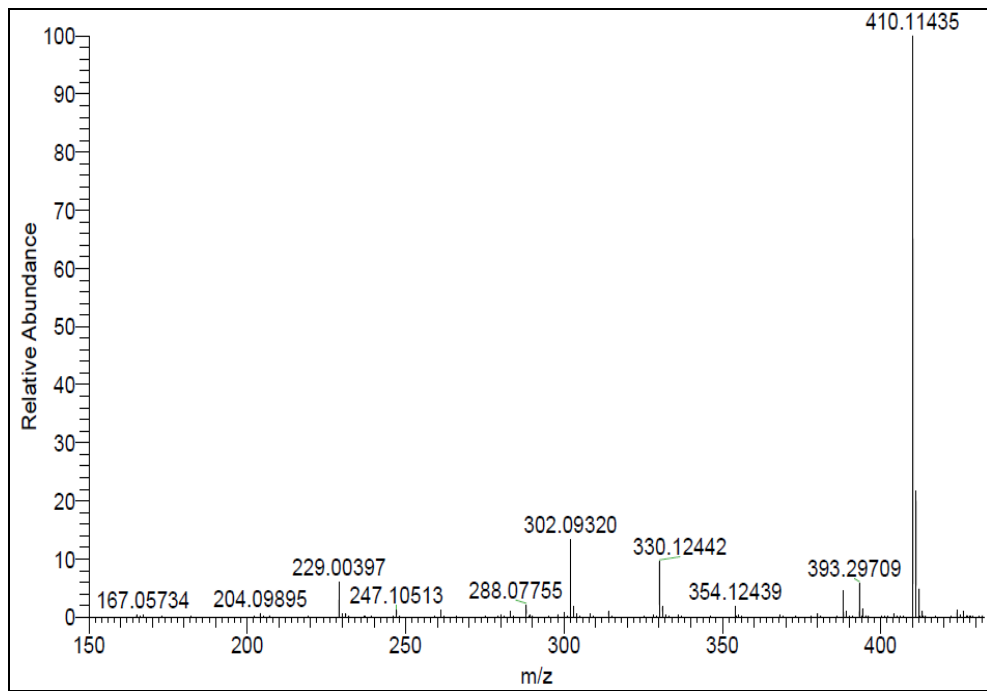


EK 73: 3j numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu**EK 74:** 3j numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

EK 75: 3j numaralı bileşiğin kütle spektrumu**EK 76:** 3k numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu

EK 77: 3k numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu**EK 78:** 3k numaralı bileşiğin kütle spektrumu

EK 79: 31 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu**EK 80:** 31 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

EK 81: 31 numaralı bileşğin kütle spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Elmas Begüm akmak, 1992 yılında İstanbul Sarıyer’de doğdu. İlköğrenimi İstanbul’da tamamladı. Liseyi Sarıyer Hüseyin Kalkavan Lisesi’nde bitirdi. 2011 yılında Sakarya Üniversitesi’nde başladığı lisans eğitimini 2015 yılında tamamladı. 2016 yılında Yüksek Lisans eğitimine Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı’nda başladı.