

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SPIROINDOLİN SÜBSTİTÜE SÜLFONAMİT TÜREVİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Özcan GÜLEÇ

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

Mayıs 2017

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SPIROİNDOLİN SÜBSTİTÜE SÜLFONAMİT TÜREVİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Özcan GÜLEÇ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 25 / 05 / 2017 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr.
Mustafa ARSLAN
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Mustafa
KÜÇÜKİSLAMOĞLU
Üye



Yrd. Doç. Dr.
Sezen SİVRİKAYA
Üye

BEYAN

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

Özcan GÜLEÇ

25.05.2017



TEŞEKKÜR

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

Bu çalışmada, sentezlenen maddelerin enzim inhibisyonlarını inceleyen Balıkesir Üniversitesi öğretim üyelerinden Prof. Dr. Oktay ARSLAN, Doç. Dr. Nahit GENÇER ve grubundan Dr. Çiğdem BİLEN, Dr. Adem ERGÜN'e de sonsuz şükranlarımı sunarım.

Ayrıca, kimya bölümünün değerli öğretim üyelerine, çalışanlarına ve tüm personeline teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen değerli bilim insanları Dr. Barış Seçkin ARSLAN'a, Uzman Tuna DEMİRCİ'ye, Cengiz ÇESKO'ya, Raşit Fikret YILMAZ'a, Selime ATMACA'ya, Kübra KURTULMUŞ'a, Ali KESTANE'ye, Gökay AYDIN'a ve ismini sayamadığım tüm arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Öğrenim hayatım süresince maddi ve manevi her türlü destekleriyle yanımda olan; babama, anneme, abime ve bilim yolculuğunda desteğini gördüğüm herkese teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ÖZET	x
SUMMARY	xi

BÖLÜM 1.

GİRİŞ	1
-------------	---

BÖLÜM 2.

GENEL BİLGİLER	3
2.1. İsatın	3
2.1.1. İsatın sentezi	3
2.1.1.1. Sandmeyer metodu	4
2.1.1.2. Stolle metodu	4
2.1.1.3. Martinet metodu	4
2.1.1.4. Gassman metodu	5
2.1.1.5. Anilin türevlerinin metalasyonu metodu	6
2.1.2. İsatın türevleri ve isatınin eleltrofilik reaksiyonlardaki reaktivitesi	6
2.1.2.1. N-Arilasyon	6
2.1.2.2. N-Alkilasyon	7
2.1.2.3. N-Açilasyon	7
2.1.2.4. N-Sülfonasyon	8

2.1.3. İsatinin aromatik halkasının reaktivitesi	8
2.1.4. İsatinin amin bileşikleri ile etkileşimi	9
2.1.5. İsatinin biyolojik özellikleri	10
2.1.5.1. İsatinin antimikrobiyal aktivitesi	11
2.1.5.2. İsatinin antitüberkuloz aktivitesi.....	11
2.1.5.3. İsatinin antikanser aktivitesi	12
2.1.5.4. İsatinin anti-inflamatuar aktivitesi	12
2.2. Sülfonamidler	13
2.2.1. Sülfonamidlerin sentezi	14
2.2.1.1. Koburger sülfonamid sentezi	15
2.2.1.2. Forster sülfonamid sentezi	15
2.2.1.3. Bonk'un geliştirdiği sülfonamid sentezi	15
2.2.2. Sülfonamidlerin elektrofilik süstitüsyon reaksiyonları	16
2.2.2.1. Alkilasyon	16
2.2.2.2. Açılasyon	17
2.2.2.3. Karbonsülfür reaksiyonu	17
2.2.3. Sülfonamidlerin biyolojik özellikleri	18
2.2.3.1. Sülfonamidlerin antibakteriyel etkisi	18
2.2.3.2. Sülfonamidlerin karbonik anhidraz etkisi	19
2.2.3.3. Sülfonamidlerin antikanser etkisi	20
2.3. Karbonik Anhidraz Enzimi	21

BÖLÜM 3.

MATERYAL ve METOT	26
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	26
3.2. Deneysel Çalışmalar	27
3.2.1. Genel sentez yöntemleri	27
3.2.1.1. Yöntem A: N-Alkil isatin türevlerinin sentezi	27
3.2.1.2. Yöntem B: Etil 4-Sülfamobenzoat sentezi	27

3.2.1.3. Yöntem C: 4- (hidrazinkarbonil) benzensülfonamit sentezi	28
3.2.1.4. Yöntem D: Spiroindolin sübstitüe sülfonamit türevi bileşiklerin sentezi.....	29
3.2.2. Sentezlenen maddeler	30
3.2.2. 1. N-Alkil isatin türevlerinin sentezi	30
3.2.2.2. Spiroindolin sübstitüe sülfonamit türevi bileşiklerin sentezi.....	31
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR VE SONUÇLAR	35
4.1. Spiroindolin sübstitüe sülfonamit türevi bileşiklerin sentezi ve spektral verileri	36
BÖLÜM 5.	
TARTIŞMA ve ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	54
EKLER	60
ÖZGEÇMİŞ	102

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

α	: Alfa
Ar	: Aril
AAZ	: Asetazolamit
ABA	: p-aminobenzoikasit
β	: Beta
$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece
cm	: Santimetre
^{13}C	: Karbon
d	: Dublet (ikili)
DMF	: N,N-dimetil formamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
ESI	: Electronic Supplementary Information
EtOH	: Etanol
ϵ	: Epsilon
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometre
g	: Gram
Glu	: Glutamin
γ	: Gama
η	: İta
^1H	: Proton
hCA-I	: Karbonik anhidraz 1
hCA-II	: Karbonik anhidraz 2

δ	: Kimyasal kayma
His	: Histidin
λ	: Lambda
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
NMR	: Nukleer manyetik rezonans
ppm	: Milyonda bir
s	: Singlet (tekli)
Thr	: Treonin aminoasiti

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. İsatinin yapısı	3
Şekil 2.2. Sandmeyer metodu ile isatin sentezi	4
Şekil 2.3. Stolle metodu ile isatin sentezi	4
Şekil 2.4. Martinet metodu ile isatin sentezi	5
Şekil 2.5. Gassman metodu ile isatin sentezi	5
Şekil 2.6. Anilin türevlerinin metalasyonu metodu ile isatin sentezi	6
Şekil 2.7. N-Arilyasyon ile N-Arilyisatin sentezi	7
Şekil 2.8. N-Alkilyasyon ile N-Alkilyisatin sentezi	7
Şekil 2.9. N-Açilyasyon ile N-Açilyisatin sentezi	8
Şekil 2.10. N-Sülfonasyon	8
Şekil 2.11. 4,6-Dibromoisatin sentezi	9
Şekil 2.12. İsatinin amin bulunduran ve farklı elektrofilik gruplar bulunduran bileşikler ile heterohalkalı veya imin türevi sentezi	10
Şekil 2.13. İsatinin schiff ve mannic bazı	11
Şekil 2.14. Balofloksakin etilen isatin türevleri	12
Şekil 2.15. Hibrit farmakofor isatin benzotiyazol türevleri	12
Şekil 2.16. N-(1H Benzimidazol- 2-YI)-2-Isatinliden-Hidrazinkarboksamit	13
Şekil 2.17. Sülfonamitlerin genel yapısı	13
Şekil 2.18. Sülfonamit türevi ilaçlar	14
Şekil 2.19. Koburger sülfonamit sentezi	15
Şekil 2.20. Forster sülfonamit sentezi	15
Şekil 2.21. Trikloroisosiyanürik asit	16
Şekil 2.22. Bonk sülfonamit sentezi	16
Şekil 2.23. 4-amino benzensülfonamit alkilyasyonu	17
Şekil 2.24. 4-amino benzensülfonamit açilyasyonu	17

Şekil 2.25. 4-amino benzenşulfonamitin karbonsşulfür reaksiyonu	18
Şekil 2.26. Folikasit sentezinin engelenmesi	19
Şekil 2.27. Karbonik anhidrazın karbondioksit bikarbonat dengesini katalizlemesi	20
Şekil 2.28. Şulfonamitlerin karbonik anhidraz enzimine bağlanması	20
Şekil 2.29. Sistemik anti-glokom ilaçlar	21
Şekil 2.30. Antikanser şulfonamit Indisulam	21
Şekil 2.31. CA $\text{CO}_2 / \text{HCO}_3^-$ dengesi katalizleme şeması	22
Şekil 2.32. $\alpha(\text{A})$, $\beta(\text{B})$, $\gamma(\text{C})$ $\lambda(\text{D})$, $\epsilon(\text{E})$ ve $\eta(\text{F})$ aileleri karbonik anhidrazların üç boyutlu yapıları	23
Şekil 2.33. Göz lensinde glokom tedavisinde kullanılan CA inhibitörü asetazolamit	23
Şekil 2.34. Şulfonamitlerin sudaki iyonlaşma reaksiyonu.....	25
Şekil 3.1. N-Alkil isatin türevlerinin sentezi	27
Şekil 3.2. Etil 4-Şulfamobenzoat sentezi	27
Şekil 3.3. 4-(hidrazinkarbonil)benzenşulfonamit sentezi	28
Şekil 3.4. Spiroindolin şubstitüe şulfonamit türevi bileşiklerin sentezi	29
Şekil 4.1. Sentezlenen spiroindolin şubstitüe şulfonamit türevi bileşiklerin temel molekülünün numaralandırılmış yapısı.....	35
Şekil 5.1. İsatinin asidik ortamdaki oksadiazol oluşumu reaksiyon mekanizması	52
Şekil 5.2. İsatinin bazik ortamdaki liden oluşumu reaksiyon mekanizması	52

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Yüksek omurgalı α -CA izozimleri karbonik hidraz aktiviteleri sülfonamit inhibitörlere karşı afiniteleri ve hücre-altı yerleşimi.....	24
Tablo 2.2. hCA II izoenziminin memelilerde doku dağılımı ve işlevi	24
Tablo 3.1. İsatinin azot kısmına bağlı R grupları ve reaksiyon verimleri.....	30
Tablo 3.2. Spiroindolin sübtitüe sülfonamit türevi bileşiklerin reaksiyonları...	31
Tablo 4.1. Sentezlenen maddelerin hCA I ve hCA II enzim ihbibisyon değerleri.....	49

ÖZET

Anahtar Kelimeler: Sülfonamid, İsatın, Spiroindol, Karbonik anhidraz

İnsan anatomisindeki işleyiş bozukluklarına enzimlerin etki ettikleri günümüzde bilinen bir gerçektir. Bu işleyiş bozukluklarını gidermenin yolu duruma sebep olan enzimlerin devre dışı bırakılması ya da aktivitesinin artırılması veya azaltılması ile olabilir. Bu enzimleri kontrol etmenin yolu enzimlerdeki metal gruplarına bağlanabilen fonksiyonel gruplu kimyasal bileşiklerden geçer. Bunu göz önüne alarak daha önceki çalışmalarda etkileri ortaya konmuş olan sülfonamid, isatin ve alkollerin reaksiyonuyla bunların 14 adet türevi sentezlenmiştir.

Bu çalışmada, isatinin spiroindol türevleri, isatinin N-alkilasyonundan başlanarak sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezi, N-Alkilasyon, esterleşme, aminasyon ve oksadiazol oluşumu içeren 4 adımda yüksek verimle gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen son ürünlerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, IR spektrumları ve elementel analiz ile doğrulanmıştır.

Yeni 14 spiroindolin süstitüe sülfonamid bileşikleri (6a-n) sentezlenmiştir ve bu bileşiklerin saflaştırılmış insan karbonik anhidraz I ve II'nin aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki tüm sentezlenmiş bileşiklerin karbonik anhidraz (CA) isoenzim aktivitesini inhibe ettiği görülmüştür. Bu bileşiklerden 6a hCA II için (Ki: 0,151 µM) ve 6b hCA I için (Ki: 0,042 µM) daha çok inhibe ettiği gözlemlenmiştir.

SYNTHESIS OF SPIROINDOLINE SUBSTITUTED SULFONAMIDE COMPOUNDS

SUMMARY

Keywords: Sulfonamide, Isatin, Spiroindoline, Carbonic anhydrase

It is a known fact that enzymes have an effect on the malfunctioning of the human anatomy. The way to eliminate these malfunctions may be by increasing, decreasing the activity or to eliminate of the enzymes that cause it. The way to control these enzymes is through with functional groups of chemical compounds that can bind to metal groups in enzymes. Taking this into consideration, 14 new compounds were synthesized by the reaction of sulfonamide, isatin and alkyls which effects have been revealed in previous studies.

In this study, spiroindoline compounds were started to synthesize by N-Alkylation of isatin. The total synthesize occur in 4 steps that include N-alkylation, esterification, amination and oxodiazole formation stages respectively with a high yield. Structures of the synthesized final products were verified by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR spectrometers and elemental analysis.

New 14 spiroindoline substituted sulfonamide compounds (6a-n) were synthesized and their inhibitory effects on the activity of purified human carbonic anhydrase I and II were evaluated. The results showed that all the synthesized compounds inhibited the carbonic anhydrase isoenzyme activity. Among them, 6b was found to be the most active (K_i : 0,042 μM) for hCA-I and 6a (K_i : 0,151 μM) for hCA-II.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Spiroindolin isatin türevi bir indoldür. İsatinin sentezi ilk olarak Erdman ve Laurent tarafından 1841'de nitrik ve kromik asit indigo oksidasyonu ile gerçekleştirilmesiyle isatinin ilaç etkileri araştırılarak bu alanda etkili bir güce sahip olduğu tesbit edilerek organik sentezlerde tercih sebebi olmasını sağlamıştır [1]. İsatın, genelde antioksidant, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antitüberküloz, antikanser, anti-HIV, antiviral, antikonvulsant gibi biyolojik aktivitelere sahiptir [2-8].

Sülfonamidler kemoterapiye katkıları ilk geliştirildiği zamanlarda oldukça önemli dereceldedir [9]. Ancak canlılarda çevreye uyum yani mutasyon denilen olay neticesinde bakterilerin kendilerini çevre şartlarına daha dayanıklı hale getirmesi diğer antibiyotik etkiye sahip ilaçların değerini artırmış sülfonamidlerin ise değerini azaltmıştır. Her ne kadar popülerliğini kaybetmiş olsada bazı hastalıkların tedavisinde oldukça etkin şekilde kullanılmaktadır. Bazı sülfonamid türevlerinin karbonik anhidraz inhibisyonunda önemli ticari değere sahiptir [10]. Sülfonamid türevi ilaçlar çoğu hastalıklarda tedavi edici olarak kullanılmıştır. Son zamanlarda ise antikanser ajan olarak, antiviral HIV proteaz inhibitörü ve alzaymır hastalıkları tedavisinde kullanılır [11-13].

Karbonik anhidraz Zn^{+2} iyonu bulunduran bu özelliği ile ilk olarak keşfedilen memelilerin eritrositlerinden elde edilerek kullanılan metaloenzimidir. Bu enzim canlının metabolizmasında biriken karbondioksitin dönüşümünü, birçok dokularda hidronyum ve bikarbonat birikmesi dengesini ayarlama görevleri vardır. Bu görevlerin en önemlisi karbonik anhidrazın eritrositte kılcal damarlarda metabolik olaylar sonucu oluşan karbondioksiti karbonik asite çevirmek, akciğerde ise pulmoner kapilerde bulunan karbonik asitin karbondioksite dönüşümü

reaksiyonlarını katalizleyerek canlının yaşamını idame ettirmesine yardımcı olmaktadır [10].

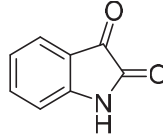
Bu tez çalışmasında karbonikanhidraz için iyi bir inhibitör olan sülfonamitlerin indol türevleri sentezlenmiştir. İlk olarak isatin bileşiğinin N-Alkilasyon türevleri çözücü dimetilformamit (DMF) ve baz potasyumkarbonatın kullanılmasıyla oda sıcaklığında sentezlendi. İkinci aşamada 4-Sülfamoilbenzoikasit ile etanol içerisinde sülfürikasit katalizörlüğünde 24 saat geri soğutucu altında ısıtılarak Etil 4-Sülfamobenzoat bileşiği sentezlendi. Etil-4-Sülfamobenzoat esterinden de etanolde hidrazinmonohidrat ile 24 saat geri soğutucu altında ısıtılarak 4-(hidrazinkarbonil) benzensülfonamit bileşiği sentezlendi. Son olarak, 4-(hidrazinkarbonil)benzensülfonamit ile çalışmanın başında sentezlenen isatin türevleri asetikasit içerisinde 3 saat geri soğutucu altında ısıtılarak sülfonamitlerin okzadiazol içeren indol türevleri olan spiroindolin bileşikleri sentezlenmiştir.

Sonuç olarak, kristallendirme yöntemiyle saflaştırılan moleküller karbonikanhidraz enziminin hCA-I ve hCA-II türleri üzerinde inhibisyon denemeleri yapılarak mevcut inhibisyon ilaçları ile kıyaslama yapılarak sonuçların yorumlaması yapıldı ve mevcut kullanılan inhibitör AAZ'den 5 kat daha etkili olduğu görüldü.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. İsatın

İsatın veya 1H-indolin-2, 3-dion bir indol türevidir. Bu bileşik ilk olarak Erdman ve Laurent tarafından 1841’de nitrik ve kromik asit indigo oksidasyonu ile elde edilmiştir [1].



Şekil 2.1. İsatının yapısı [1].

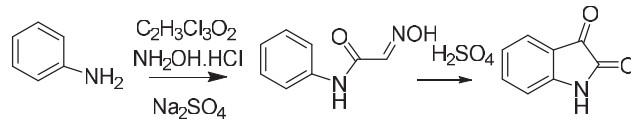
İsatın pirol halkasına yapışık benzen halkası şeklinde bir halkalı yapıdır [14]. Literatürde farklı isatin türevleri potansiyel yeni ilaçların gelişim aşamasında olduğunu göstermektedir. İsatın biyolojik ve farmakolojik özelliklerinin son zamanlara kadar yapılan çalışmalarda etkili olduğunun belirlenmesinden dolayı ilaç sentezlerinde başlangıç materyali olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır [1].

2.1.1. İsatının sentezi

İsatının ilaç dünyasına kazandırılması için ilk çalışmalar 1975 ile 1999 yılları arasında yapılmıştır. Electronic Supplementary Information (ESI)-1’de çalışmaların biyolojik ve farmakolojik kısmı yer almaktadır. ESI-2’de ise heterosiklik sistemlerinin çalışması yer almaktadır ve ESI-3’de de yapılan çalışmanın metal kompleksi olan isatinler (organometal bileşiği) kısmı bulunmaktadır [15].

2.1.1.1. Sandmeyer metodu

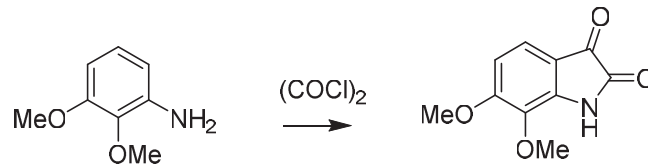
İsatin sentezinde çoğunlukla bu yöntem kullanılır. Sandmeyer'in geliştirdiği bu sentez reaksiyonunun tarihi eskilere dayanmaktadır. Ara ürün olan (Z)-2-(hidroksimino)-N-fenilasetaminin kloralhidrat, hidroksilaminhidroklorür ve sulu sodyumsülfat ile reaksiyonu ile olur. Bununla beraber sülfirikasit ile muamelesi ile %75 verim ile isatin sentezlenir (Şekil 2.2.) [16].



Şekil 2.2. Sandmeyer metodu ile isatin sentezi [16].

2.1.1.2. Stolle metodu

Stolle metodu sandmeyer yöntemi için en önemli alternatif olma özelliği taşımaktadır. Metodun işleyişinde 6,7-dimethoksindolin-2,3-dion oluşturmak için anilin oksalilklorür ile lewis asidi eşliğinde (Alüminyumklorür ve Bortrifloroetat yaygın kullanılanları) reaksiyona sokularak gerçekleştirilir. $TiCl_4$ de her ne kadar yaygın olmasa da lewis asiti olarak isatin eldesinde kullanılır (Şekil 2.3.) [17].

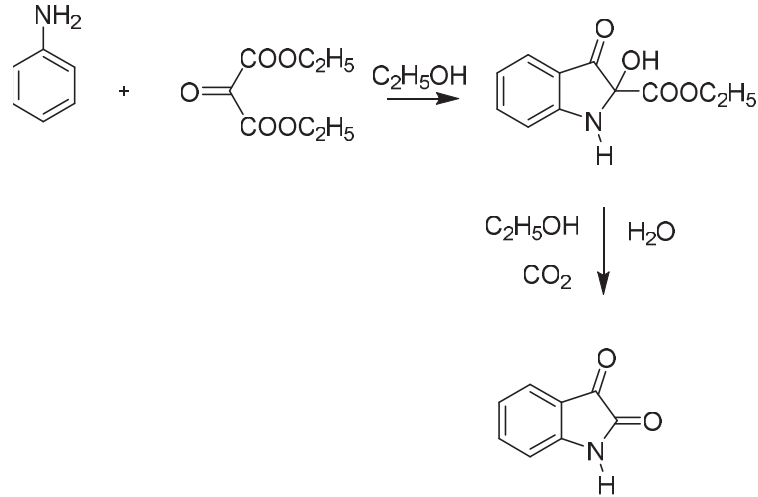


Şekil 2.3. Stolle metodu ile isatin sentezi [17].

2.1.1.3. Martinet metodu

İsatinin sentezlenmesindeki bu metodun gerçekleşmesi aromatik aminlerin oksala malonat esteri veya onun hidrati ile bir asit varlığında gerçekleşir. 2-hidroksi-3

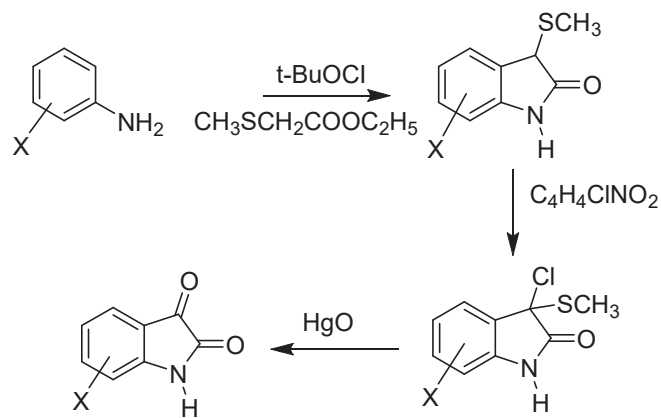
-oksoindolasit türevlerinden isatinin oksidatif dekarboksilasyon verimi yüksek olanları kullanılır (Şekil 2.4.) [18].



Şekil 2.4. Martinet metodu ile isatin sentezi [18].

2.1.1.4. Gassman metodu

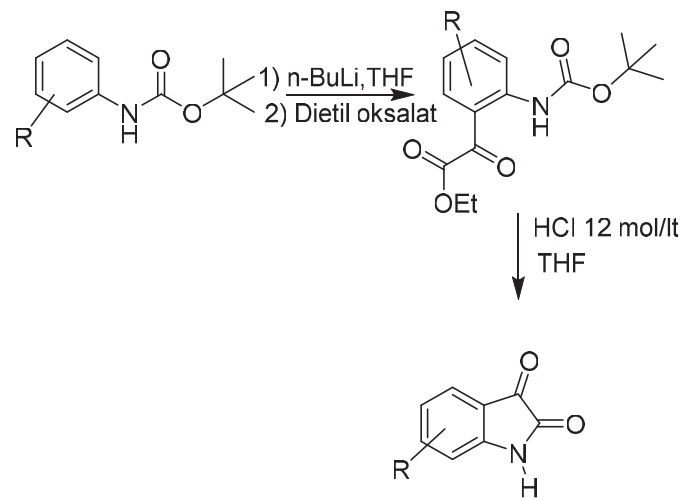
Bu yöntemde önce, 3-metiltiyo-2-oksindol ara ürünleri hazırlanır ve bu ara ürünlerin N-klorosüksinimitle 3-klorür türevleri oluşturulur, bunlarında oksidasyonuyla isatinler elde edilir (Şekil 2.5.) [19].



Şekil 2.5. Gassman metodu ile isatin sentezi [19].

2.1.1.5. Anilin türevlerinin metalasyonu metodu

Bu sentez yönteminde orta metalasyon ve N-(t-bütoksikarbonil)-anilin ile gerçekleşen pivaloil aracılığıyla kontrolü sağlanan daha yeni geliştirilmiş olan bir metottur. Dietil oksalat ile dianyonlara denk gelenler etkileştirilir. Giderilen isatin korumasının ardından siklizasyon ile orta ketoesterler ürün olarak elde edilir. Yöntemin avantajı ise meta sübtitüe anilinden para sübtitüe anilin sentezi için yönlendiren grubu içerdiğinden regioselektif olmasıdır (Şekil 2.6.) [20].

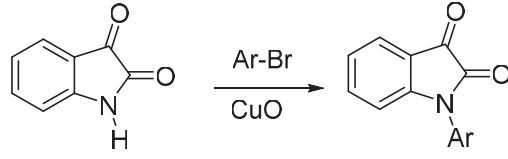


Şekil 2.6. Anilin türevlerinin metalasyonu metodu ile isatin sentezi [20].

2.1.2. İsatın türevleri ve isatinin elektrofilik reaksiyonlardaki reaktivitesi

2.1.2.1. N-Arilasyon

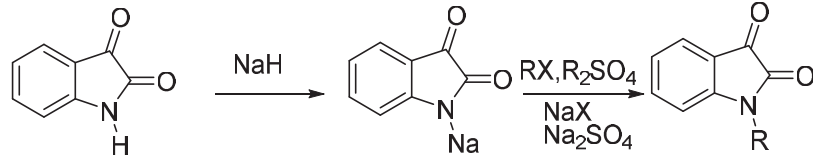
N-Arilasyon, isatinden yüksek verim ile N-Arilisatin elde edilir. Bu reaksiyonda inert atmosfer altında $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$, Cu^0 ile veya aril bromür, bakır(II)oksit reaksiyonu ile gerçekleşir (Şekil 2.7.) [21-22].



Şekil 2.7. N-Arilasyon ile N-Arilisatin sentezi [21-22].

2.1.2.2. N-Alkilasyon

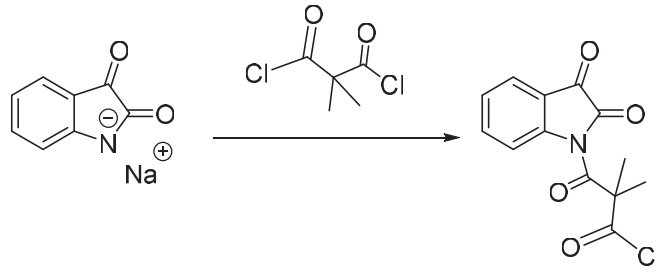
N-Alkilasyon reaksiyonunda isatin için farklı metotlar bulunmuştur. İsatinin alkilenmesinde azotun elektrofilik olarak davranmasına izin veren sodyum tuzları ile alkil hidratlar veya sülfatlar ile gerçekleşir [23-24]. Bazı diğer metotlarda DMF veya aseton içinde potasyumkarbonat kullanılır (Şekil 2.8.) [25-26].



Şekil 2.8. N-Alkilasyon ile N-Alkilisatin sentezi [25-26].

2.1.2.3. N-Açilasyon

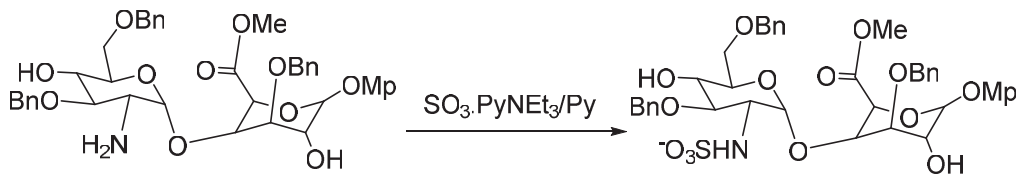
N-Açilasyon sentezinde açiklorür veya anhidritleri ısı altında reaksiyonda kullanılması gibi farklı metotlar ile sentezlenir. Diğer önemli bir yöntem perklorikasit, benzen, benzen içinde trietilamin kullanılabilir (Şekil 2.9.) [27-28].



Şekil 2.9. N-Açilasyon ile N-Açilisatin sentezi [27-28].

2.1.2.4. N-Sülfonasyon

İsatinin bu reaksiyonu sülfonilklorür yardımı ile bazı metodlar tarafından N-Sülfonilisatin sentezi gerçekleştirilir. Örnek olarak; 1-tosilisatin sentezinde tosil klorür ile trietilamin veya sodyum tuzları isatin ile reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Örnek bir N-Sülfonasyon reaksiyonu Şekil 2.10.'de verilmiştir [29].



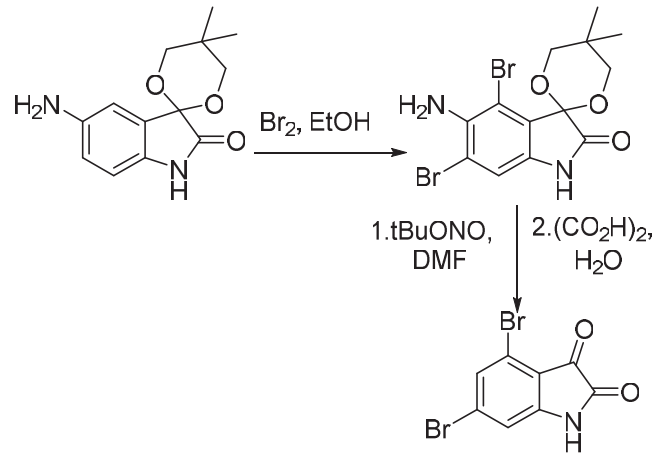
Şekil 2.10. N-Sülfonasyon [29].

2.1.3. İsatinin aromatik halkasının reaktivitesi

Genelde bağlantılı fonksiyonlandırılan anilinden aromatik halkaya bağlı isatin elde edilir. Buna rağmen elektrofilik aromatik süstitüsyon yöntemiyle sentezlemek mümkündür. İsatin sülfonitrik karışımı kullanılarak verimli şekilde nitrolanması ile 5-nitroisatin sentezlenir. Hassas şekilde sıcaklık kontrolü yapmak gerekir, aksi takdirde nitrolanmış ürün karışımı oluşur [30-32].

İsatinin brominasyonu reaksiyonunu alkoller ile çözümlenerek verirler. 5,7-dibrom-3,3-dialkoksoindoller asit katalizli ketalizasyon ile halojenisatin sentezlenir. Tek

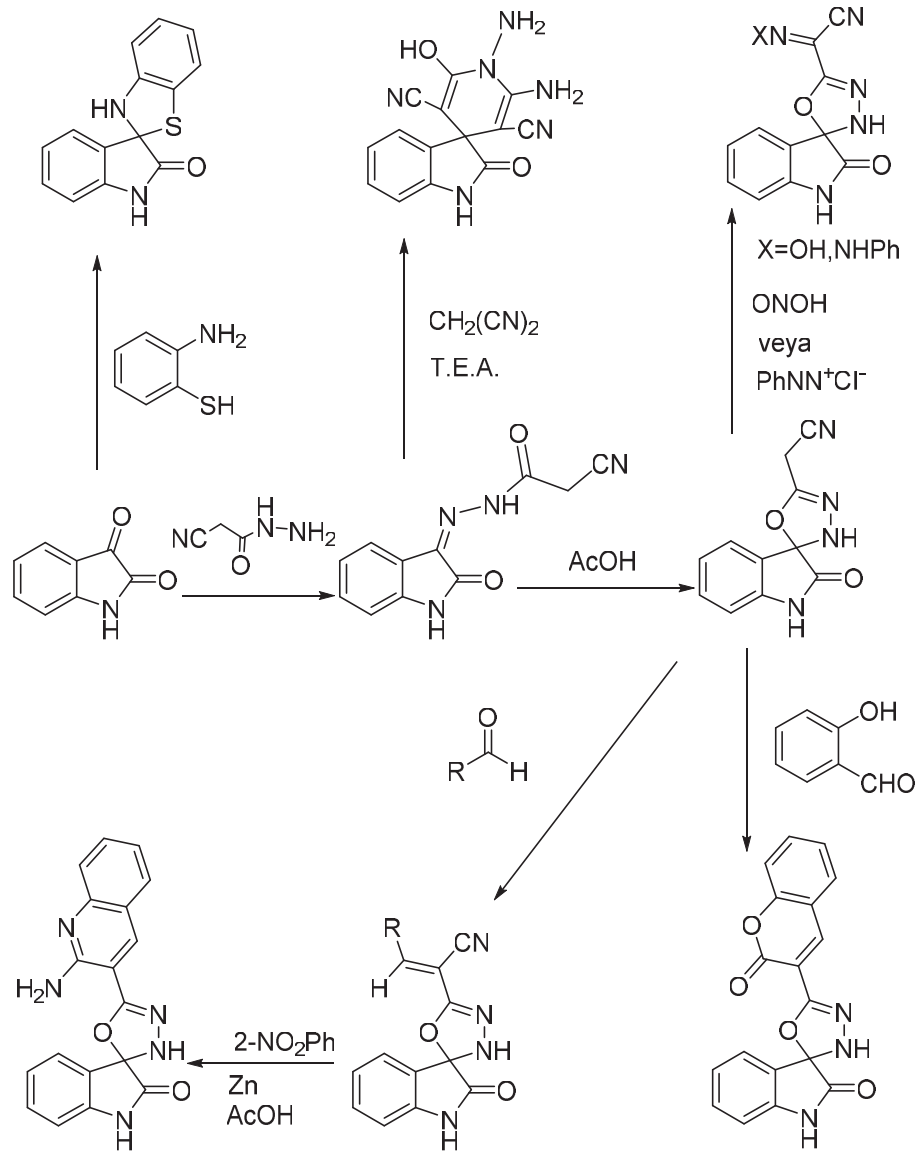
bromlamada asetikasit içerisinde N-Bromasetamit kullanılarak 5 pozisyonuna bağlanmaktadır. Bromisatinler Suzuki kroskapling reaksiyonunda paladyum katalizi ile aril veya heteroaril boranikasitler kullanılarak arilasyon gerçekleşir. Son zamanlarda 4,6-dibromisatin sarmalamitin sentezinde orta yol olarak etanol içerisinde 5-aminoisatin türevlerinin brominasyonu ile hazırlanmıştır (Şekil 2.11.) [33-36].



Şekil 2.11. 4,6-Dibromisatin sentezi [36].

2.1.4. İsatinin amin bileşikleri ile etkileşimi

İsatinin hidrazin türevi amin grupları ile reaksiyonları sonucu spiro halkalı bileşik türevleri elde edilir. Azot bulunduran tek grubun primer amin gruplarında olması başka elektrofilik özellik gösteren grup yok ise imin türevi bileşikler oluşur. Amin grupları yanında farklı elektrofilik özellik gösteren gruplar var ise farklı hetero halkalı bileşikler oluşur (Şekil 2.12.) [37].



Şekil 2.12. İsatinin amin bulunduran ve farklı elektrofilik gruplar bulunduran bileşikler ile heterohalkalı veya imin türevi sentezi [37].

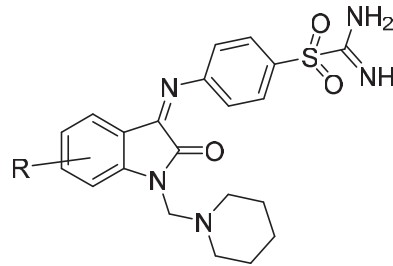
2.1.5. İsatinin biyolojik özellikleri

İsatin, tribulin meydana getiren monoaminoksidaz Teype-B(MAO-B)'nın küçük molekül ağırlıklı önemli bir inhibitör olarak deneyler sonucunda belirlenmiştir [38]. Eğer isatinin idrardaki konsantrasyonu artarsa, hastaların parkinson rahatsızlığına yakalanmış olmaları ve hastalığın ne kadar ilerlemiş olduğunun işaretlerine ışık

tutması düşünülülerek yapılmıştır. Stres altında beyinde dopamin seviyesi artacağından isatin asetilkolin düzenlemesinde önemli rol oynar [39-40]. Tribulin, isatin içeren metabolitlerdir [41], fakat isatin ve tribulinin psikolojik ve patolojik rolleri henüz açıklanmadı. Egzersiz yapanlarda ve yaşlılarda tribulin seviyesinde artış olduğu tesbit edilmiştir [42-43].

2.1.5.1. İsatinin antimikrobiyal aktivitesi

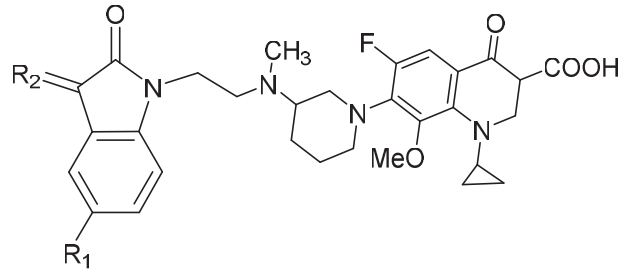
Schiff ve mannic bazı sentezinde 4 amino-N-Karbomimidol Benzen Sülfonamid (Şekil 2.13.) ile isatin ve onun türevlerinin çok önemli ve en iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [44].



Şekil 2.13. İsatinin schiff ve mannic bazı [44].

2.1.5.2. İsatinin antitüberkiloz aktivitesi

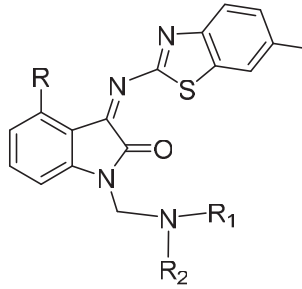
Balofloksakin etilen isatin türevinin (Şekil 2.14.) sentezinde bu türevlerin in vitro aktivitesi bazı mikrobakterilere karşı etkisi değerlendirilerek belirlenmiştir. Sentezlenen bütün bileşiklerde 8-OCH₃, içerenler ciprofloksakin mikobakteri seguatis'e karşı az etkilemiştir. Metilenisatin türevleri bu bileşiklere göre daha fazla etki göstermektedir [45].



Şekil 2.14. Balofloksakin etilen isatin türevleri [45].

2.1.5.3. İsatinin antikanser aktivitesi

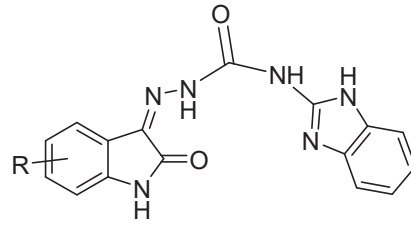
İsatin benzotiyazol türevlerinin (Şekil 2.15.) hibrit farmakofor dizayn ve sentezi tespit edilmiştir. Bütün bu bileşiklerin türevlerinin kanserli hücrelerde oldukça etkili olduğu yapılan araştırma ile belirlenmiştir [46].



Şekil 2.15. Hibrit farmakofor isatin benzotiyazol türevleri [46].

2.1.5.4. İsatinin anti-inflamatuar aktivite

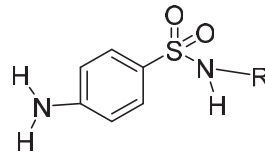
Standart ligant olarak önemli aktiviteye sahip bileşiklerden anti inflamatuvar yeni bileşik *N*-(1*H* Benzimidazol- 2-YI)-2-Isatinliden-Hidrazinkarboksamit (Şekil 2.16.) sentezinde karakterizasyonu ve gelişimi belirlenmiştir [47].



Şekil 2.16. *N*-(1*H* Benzimidazol- 2-YI)-2-Isatinliden-Hidrazinkarboksamit [47].

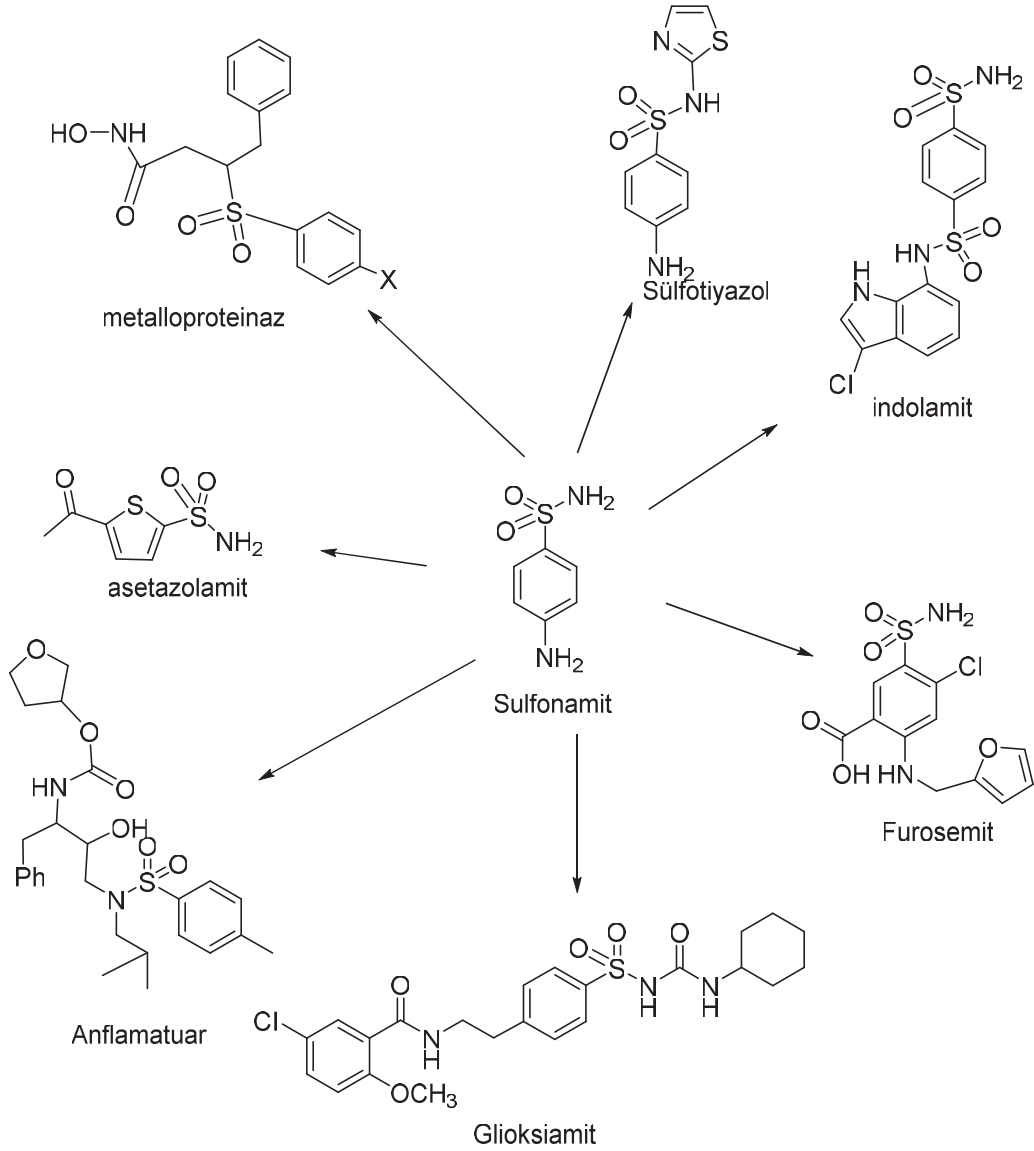
2.2. Sülfonamidler

Sülfonamidler (sülfo ilaçlar) çeşitli hastalıklara karşı kemoterapik ajanlar olarak yaygın ve sistematik şekilde genellikle kullanılan ilk ilaçlardır [48]. Sülfonamid ilk olarak 1903 dolaylarında Koberger tarafından sentetik olarak elde edilmiştir [49].



Şekil 2.17. Sülfonamidlerin genel yapısı [49].

Sülfonamidin antibakteriyel özelliğinin keşfedilmesiyle bilimsel çalışmaların ilgi odağı olmuş ve yüzlerce türevinin sentezlenerek canlı organizmalar üzerindeki etkileri incelenmiştir [50].



Şekil 2.18. Sülfonamit türevi ilaçlar [50].

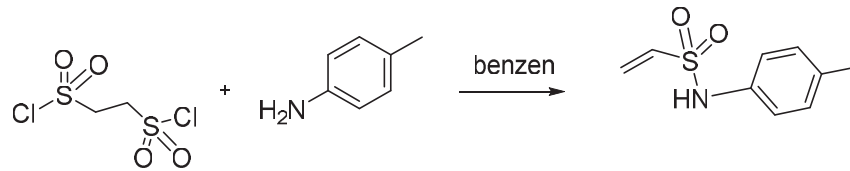
2.2.1. Sülfonamitlerin sentezi

Sülfonamit ilaçlarının canlı yaşamına etkileri oldukça önemli olduğundan çeşitli yollarla sentez işlemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Son zamanlara kadar sülfonamitlerin neredeyse tamamı özellikle sülfonilchlorür reaktifi ile sentezlenmiştir. Sülfonilchlorürler yaygın olarak uygun sülfonikasinin tyonilchlorür, klor Sülfonikasin,

fosforoksiklorür, fosforpentaklorür, oksidasyon tiyonilleri, sülfidler ile klor gazları bileşimlerinden biri ile muamelesinden sentezlenmiştir [51].

2.2.1.1. Koburger sülfonamid sentezi

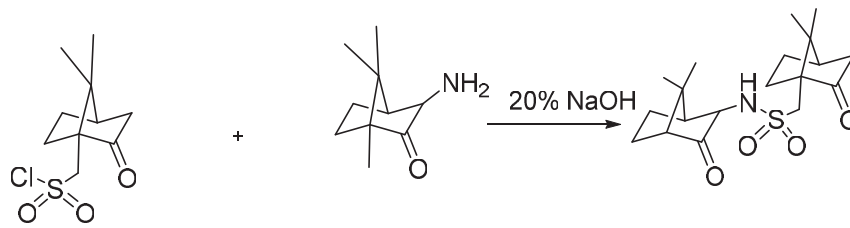
Sülfonamidlerin sentezi ilk olarak 1903 yılı dolaylarında Koburger alkil sülfoniklorür kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Onun normal nükleofilik anilinler ile reaksiyonlarından elde edilebileceğinin mümkün olduğunu göstermiştir (Şekil 2.19.) [49].



Şekil 2.19. Koburger sülfonamid sentezi [49].

2.2.1.2. Forster sülfonamid sentezi

Forster 1914 yılında kamfor türevi sülfonamidlerin birkaç farklı denemeler ile sentezinin gerçekleştirilmesini sağlamıştır (Şekil 2.20.) [52].

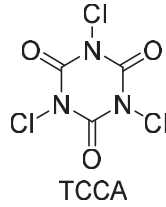


Şekil 2.20. Forster sülfonamid sentezi [52].

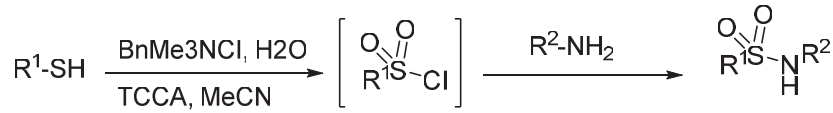
2.2.1.3. Bonk'un geliştirdiği sülfonamid sentezi

Tiyoller ve sülfidlerden oksidasyon ile sülfoniklorür uygulamasında klor gazının etkisi hassas substrat olumsuzluğu durumunda oksidant ve asit sağlayıcı olarak

kullanılmasıdır. Bonk tiyonillerin soğuk buz çözeltilerini sülfonilamitlerin sentezinde kullanılmasını geliştirdi. Sülfonilamitlerde su ve BnMe_3NCl 'ün triklorizosiyanürikasit (Şekil 2.21.) ile muamelesi izlenmiştir (Şekil 2.22.) [53].



Şekil 2.21. Triklorisosiyanürik asit [56].



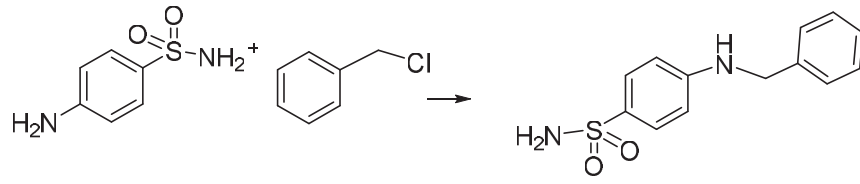
Şekil 2.22. Bonk sülfonamit sentezi [53].

2.2.2. Sülfonamitlerin elektrofilik sübstitüsyon reaksiyonları

Sülfonamitlerin elektrofilik atak yapacak grupları amin gruplarıdır. Sülfonil grubundaki amin diğer kısımlarındaki aminlere göre daha az elektrofiliktir. Diğer bölgelerdeki aminlerin reaktivitesi düşürülmeden sülfonil kısmındaki amin reaksiyon vermesi imkansız veya zordur.

2.2.2.1. Alkilasyon

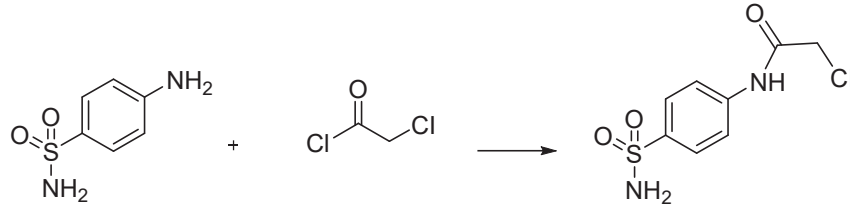
Alkilasyon reaksiyonlarında amin grubunun reaktivitesine bağlı olarak baz türünü seçmek gerekir. 4-amino benzensülfonamitin alkilasyonunda aseton çözücü olarak kullanılmasıyla piridin bazı eşliğinde oda sıcaklığında 12 saat süre ile gerçekleştirilebilir. Ürünün saflaştırması asetonun reaksiyon ortamından uzaklaştırılarak katıya su eklenmesiyle seyreltik HCl ile pH'sının 1'e ayarlanarak genelde süzülmesinden ibarettir (Şekil 2.23.) [54].



Şekil 2.23. 4-amino benzensülfonamit alkilasyonu [54].

2.2.2.2. Açılasyon

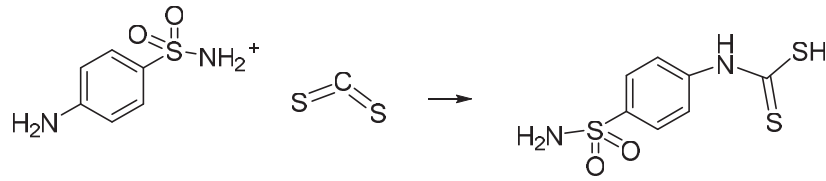
Açılasyon işleminde karbonil karbonunun reaktivitesi yani artı kısmı artılı yüksek olduğundan reaksiyon açılasyona göre biraz daha kolay gerçekleşir. 4-amino benzen sülfonamitin açılasyonunda alkilasyondan daha zayıf bazlar kullanarak yapılabilir. Reaksiyon egzotermik bir reaksiyon olduğundan açılhalojenürlerin ekleme işlemi 0°C'de yapılır. Reaksiyon aseton çözücüsünde potasyumkarbonat bazı eşliğinde yarım saat kadar 4-amino benzensülfonamitin karışarak sonra çözeltinin 0°C'ye soğutularak açılhalojenür yavaşça eklenir ve 12 saat karıştırılır. Ürünün saflaştırması asetonun reaksiyon ortamından uzaklaştırıp su eklenerek seyreltik HCl ile katılan bazın nötralizasyonu yapılarak süzülmesinden ibarettir (Şekil 2.24.) [55].



Şekil 2.24. 4-amino benzensülfonamit açılasyonu [55].

2.2.2.3. Karbondisülfür reaksiyonu

Bu reaksiyon çok değişkenlik gösteren bir reaksiyondur. Sülfürün ve bağlanacak olduğu amin grubunun bu reaksiyondaki rolu oldukça büyüktür. Reaksiyon süresi belli bir farklılıkla ilişkilendirilememiştir. 4-amino benzen sülfonamitin bu reaksiyonu etanol çözücüsünde potasyumhidroksit bazı eşliğinde oda sıcaklığında 1 saat süre ile karbon sülfür ile muamelesi ile gerçekleşir (Şekil 2.25.) [56].



Şekil 2.25. 4-amino benzensülfonamitin karbon sülfür reaksiyonu [56].

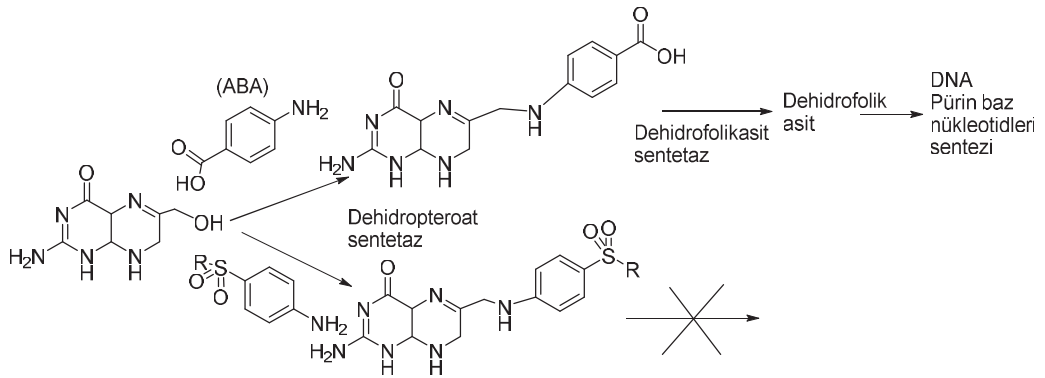
2.2.3. Sülfonamitlerin biyolojik özellikleri

Sülfonamitler ve türevleri kemoterapik ajanlar olarak kullanılmaktadır. p-aminobenzoik asit (ABA) ile benzer kimyasal karakterleri içermektedir. Folikasit sentezleyen ABA'ya ihtiyacı olan bakteriler için pteridin ile dihidropteroaz sentetaz enzimi ile birlikte ABA'nın bulunması gerekmektedir. Sülfonamit türevi bileşikler bu enzimin inhibisyonunu sağlamaktadır. Bu sayede purin bazları sentezi engellenmiş olur ve hücre yöneticisi olan DNA'nın şifrelenmesi bozulur kendini düzeltemez ve hücre yaşamı sonlanır [57].

2.2.3.1. Sülfonamitlerin antibakteriyel etkisi

Sülfonamitler ilk olarak 1935 yılında antibakteriyel olarak davranış göstermiş olan antibiyotik maddelerdir. Antibiyotik dünyasının başlangıcı sülfonamitlerle başlamış oldu.

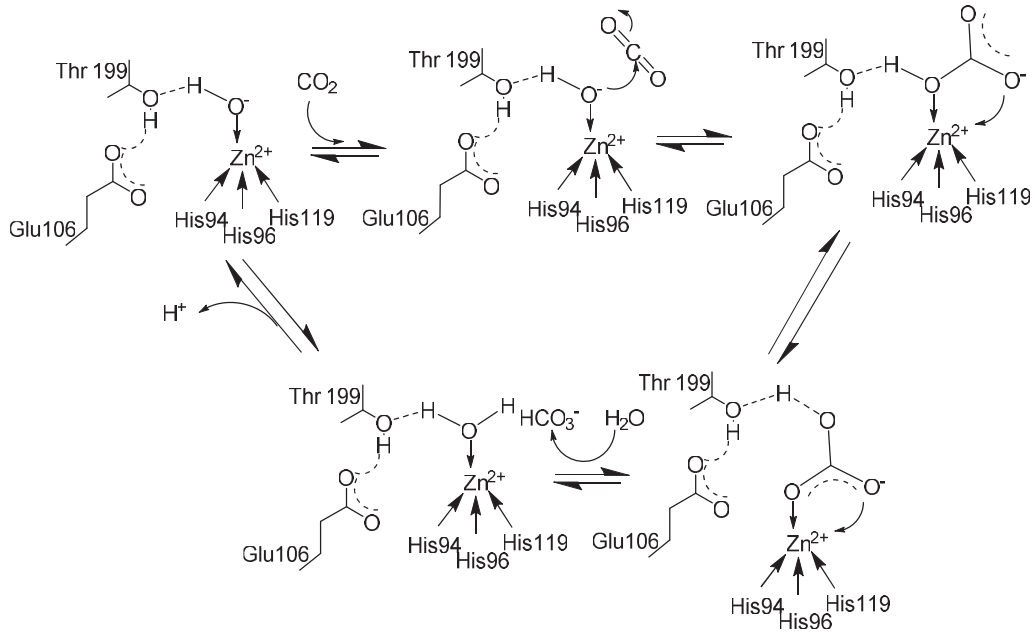
Folikasit sentezleyen ABA'ya ihtiyacı olan bakteriler için pteridin ile dihidropteroat sentetaz enzimi ile birlikte ABA'nın bulunması gerekmektedir. Sülfonamit türevi bileşikler bu enzimin inhibisyonunu sağlamaktadır. Pürin nükleotidlerinin sentezi için folikasit temel bir maddedir. Sülfonamitlerin folikasit sentezleyen bakterileri inhibe ettiğinde dolayısıyla DNA replikasyon ve transmisyonu ile RNA sentezi sistemi de çökerek hücre büyümesini engellenmesiyle hücre yaşamına son verilecektir (Şekil 2.26.) [58].



Şekil 2.26. Folikasit sentezinin engellenmesi [58].

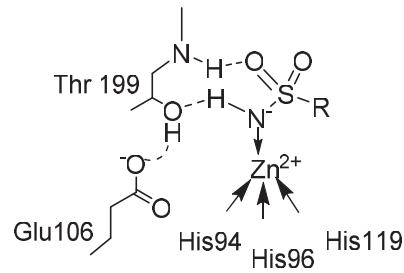
2.2.3.2. Sülfonamitlerin karbonik anhidraz etkisi

Karbonik anhidrazlar merkezinde çinko bulunduran tek bir polipeptit zincirinden oluşan canlıların çoğu yerlerinde bulunan metaloenzimlerdir. Karbonik anhidraz enzimi canlı vücudundaki reaksiyonların tam verimle gerçekleşmesine aracı olur. Metabolik reaksiyonlar sonucu oluşan karbondioksitin uzaklaştırılması için bikarbonata dönmesini katalizler, eksikliğinde ise reaksiyonun tersini katalizleyerek metabolik reaksiyonları kolaylaştırır ve hızlandırır (Şekil 2.27.). Bu durum karbonik anhidrazın lipogenez, üreagenez, pirimidin sentezi, glukogenez ve aminoasit biosentezi için önemli kılar [59].



Şekil 2.27. Karbonik anhidrazın karbondioksit bikarbonat dengesini katalizlemesi [59].

Birkaç sülfonamid türevinin karbonik anhidraz türlerini inhibe ettiği X-ray ile aydınlatılmıştır. Bu analiz sülfonamidlerin azot atomu ile enzim içinde bulunan çinkonun etkileşmesiyle tetrahedral bir parça oluşturduğunu göstermiştir (Şekil 2.28.) [60].



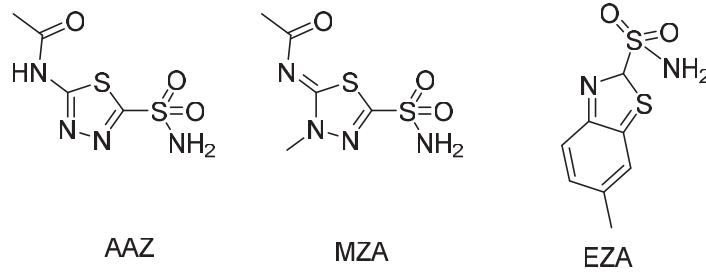
Şekil 2.28. Sülfonamidlerin karbonikanhidraz enzimine bağlanması [60].

2.2.3.3. Sülfonamidlerin antikanser etkisi

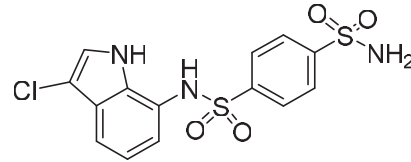
Amerikan kanser topluluğunun dünyada 2007 yılına kadar 7,6 milyon insanın ölüm

nedeni olan kanserin önemli bir sağlık proplemi olduğunu belirtti. Kanseri dudurmak ve iyileştirmek için mevcut olan tedavi yollarını arttırmaya ve yeni terapatik fikirlere ihtiyaç vardır [61].

Chegwidden ve Spencer insan lenfoma hücrelerinin karbonik anhidraz inhibitörleri asetazolamit (AAZ), methazolamit (MZA) ve etokszolamit (EZA) ile çoğunun inhibisyonunu ispatlamıştır (Şekil 2.29.). DNA'nın kendini yenilemesinde önemli olan nükleotidlerin sentezi inhibisyon sistemi çalıştığında nükleotid sentezi için gerekli olan bikarbonat eksikliği meydana gelir ve sentez gerçekleşmez. Hücrenin yaşamasının ve çoğalmasının önüne geçilmiş olur [62].



Şekil 2.29. Sistemik anti-glokom ilaçlar [62].

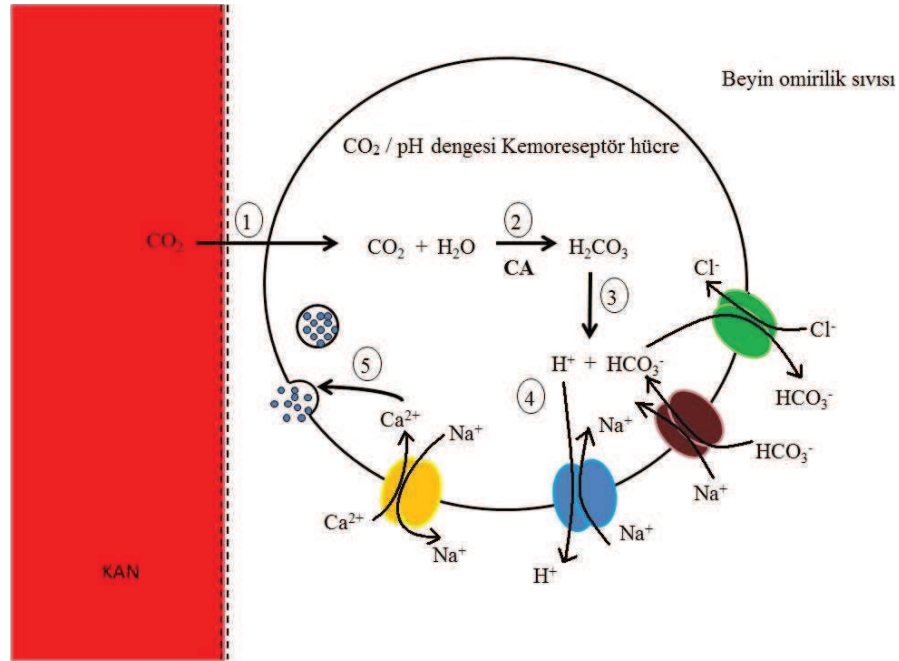


Şekil 2.30. Antikanser sülfonamit Indisulam [62].

2.3. Karbonik anhidraz enzimi

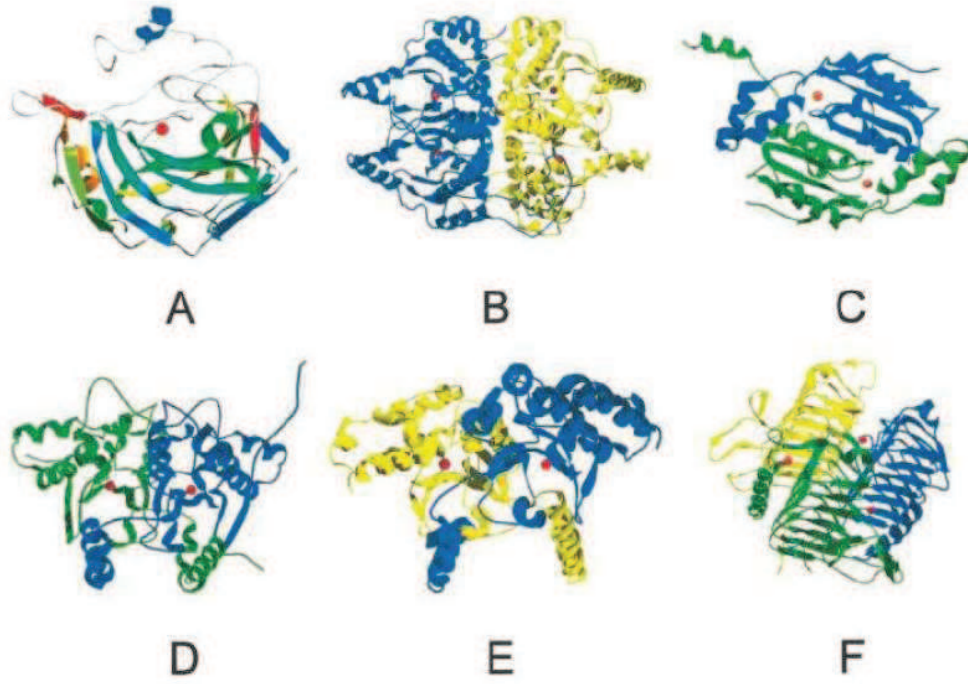
Enzimlerin tanınması canlıların sağlık durumlarını kontrol altında tutmak ve yönetmek için oldukça önemlidir. Karbonik anhidraz enzimi de insanın organ ve dokularında bulunmasından dolayı dokuların ve organların işleyişindeki olumsuzlukları gidermek için oldukça önemlidir. 1993 yılında yapılan laboratuvar sonuçlarında Karbonik anhidrazın eritrositlerden saf şekilde elde ederek bu enzimin tanınmasının ilk temeli atılmış oldu. Yapılan çalışmalarda metabolik olaylarda çıkan

ve giren maddeler olan karbondioksit ve bikarbonatın denge reaksiyonunu katalizlediği belirlenmiştir (Şekil 2.31.). Bu enzimin aktivitesi durdurulması için merkezinde bulunan metal ile bağ kuran kimyasal bileşikler ilaç olarak kullanılmaktadır [63].



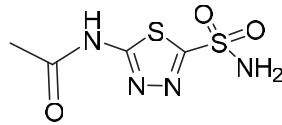
Şekil 2.31. CA $\text{CO}_2 / \text{HCO}_3^-$ dengesi katalizleme şeması [63].

Bu enzimin altı farklı gen ailesi ve bunlarında $\alpha, \beta, \gamma, \lambda, \epsilon$ ve η olarak altı farklı sınıfı bulunmaktadır (Şekil 2.32.). Bunlar arasından α sınıfı sağlık için oldukça önemlidir. Karbonik anhidraz enzimlerinin inhibisyonu için çinko kısmı hayati öneme sahiptir. Memelilerde karbonikanhidrazın α sınıfının hücre içindeki bölgelerde ve dokularda yayılmış 16 türü belirlenmiştir. Bunların sitozolik (CA I, CA II, CA III, CA VII ve CA XIII), bazıları membran bağlı (CA IV, CA IX, CA XII, CA XIV ve CA XV) olup CA VA ve CA VB mitokondriyal ve CA VI tükürük ve sütte salgılanmaktadır [64-65].



Şekil 2.32. α (A), β (B), γ (C) λ (D), ϵ (E) ve η (F) aileleri karbonik anhidrazların üç boyutlu yapıları [65].

Yapılan çalışmalarda insan anatomisinde akciğer, böbrek, gastrik mukoza, göz lensi (Şekil 2.33.), tükürük bezleri, kaslar, sinir miyelin kılıfı, pankreas, prostat ve endometrium gibi doku ve organlarda etkinliği araştırılmış ve işleyişi bozan hücrelerin engellenmesi için CA enziminin inhibisyonu aracılığıyla tedavileri araştırılmıştır [66].



Şekil 2.33. Göz lensinde glokom tedavisinde kullanılan CA inhibitörü asetazolamit [66].

Tablo 2.1. Yüksek omurgalı α -CA izozimleri karbonik anhidraz aktiviteleri sülfonamid inhibitörlere karşı afiniteleri ve hücre-altı yerleşimi [67].

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

Tablo 2. 2. CA II izoenziminin memelilerde doku dağılımı ve işlevi [67].

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

İnsan sağlığı için çok önemli olan karbonik anhidraz enzimlerinin inhibisyonunda en önemli olan bileşik ailesi aromatik sülfonamidler ve bunların heteroaromatik olanlarıdır. Bu amitlerin genel kimyasal yapısı R-SO₂NH₂ şeklindedir. Değişken grup olan bu yapıdaki R heteroaromatik veya aromatik dediğimiz kısımdır. Bu amit ailesinin önemli bir avantajı kolaylıkla iyonik yapı kazandırılabilmesidir. İlaçlar suda çözünme özelliği olunca daha etkili taşınabilirler.



Şekil 2.34. Sülfonamidlerin sudaki iyonlaşma reaksiyonu

Karbonik anhidraz enziminin inhibe edilmesi için önemli olan sülfonamidler hidrofilik özellik kazandıran grubunun yanında hidrofobik özellik veren aromatik veya heteroaromatik gruplarıda mevcuttur. İnhibisyon özelliğinin yanında ayrıca karbonik anhidraz için ligant olarak kullanılabilir [68].

BÖLÜM 3. MATERYAL ve METOT

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

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

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

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

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

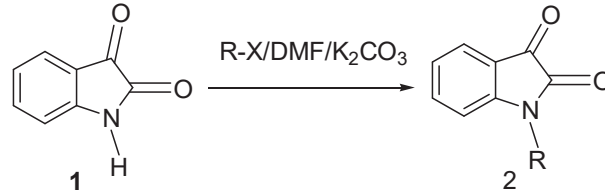
Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri Leco CHNS-932 cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

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

3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. Genel sentez yöntemleri

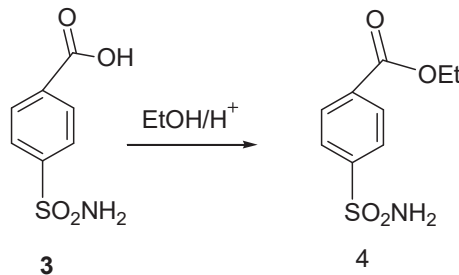
3.2.1.1. Yöntem A: N-Alkil isatin türevlerinin sentezi



Şekil 3.1. N-Alkil İsatın türevlerinin sentezi.

0,441 g isatin (3 mmol) 100 mL'lik balon içerisine alınarak 10 mL DMSO ile 5 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra karışım üzerine 0,83 g K₂CO₃ (6 mmol) bileşiği eklenerek 5 dakika süreyle karıştırıldı. Kullanılan alkil halojenürler (3,3 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Karışım yaklaşık 3-4 saat süreyle oda sıcaklığında kurutucu takılarak karıştırıldı. Reaksiyonun sonunda karışım hızlı karışan buzlu suya döküldü. Karışımın pH'sı seyreltik HCl ile 4-5 civarına ayarlandı. Oluşan süzüntü vakumda süzülerek ve su ile iyice yıkanarak kurumaya bırakıldı. Aseton ve heksan ile kristallendirildi. NMR ve FTIR spektroskopik yöntemleri ile analiz edildi.

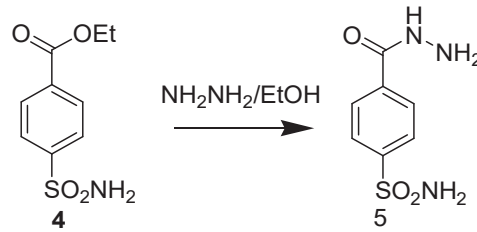
3.2.1.2. Yöntem B: Etil 4-Sülfamobenzoat sentezi



Şekil 3.2. Etil 4-Sülfamobenzoat sentezi.

20,1 g 4-Sülfamobenzoikası (100 mmol) 1000 mL'lik balon içerisine alınarak 350 mL etanol ile karıştırıldı. Daha sonra karışım üzerine 10mL %98'lik H₂SO₄ bileşiği eklenerek karıştırıldı. Karışım 24 saat ısıtıldı. Reaksiyon sonunda çözücünün fazlası evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalan kısım buzlu suya dökülerek hızlı şekilde 30 dk karışması sağlandı. Oluşan süzöntü vakumda süzülerek ve su ile iyice yıkanarak kurumaya bırakıldı. Aseton ve etanol ile kristallendirildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve FTIR spektroskopik yöntemleri ile analiz edildi.

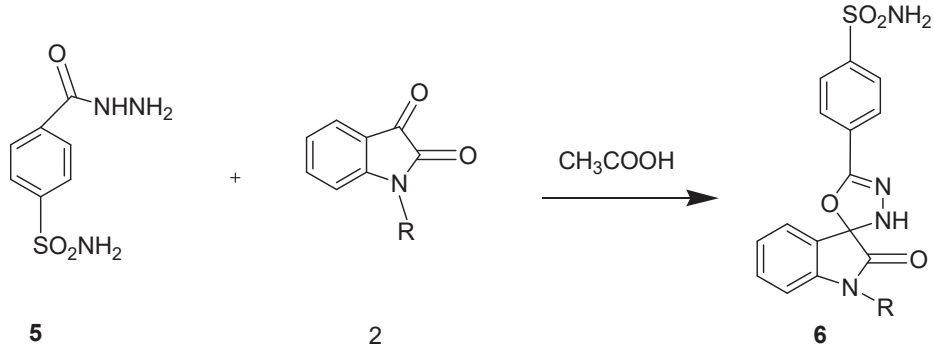
3.2.1.3. Yöntem C: 4-(hidrazinkarbonil)benzensülfonamit sentezi



Şekil 3.3. 4-(hidrazinkarbonil)benzensülfonamit sentezi.

20,6 g Etil 4-Sülfamobenzoat (90 mmol) 350 mL etanol ile 1000 mL'lik balon içerisinde karıştırıldı. Ardından hidrazinmonohidrat (1800 mmol) 5 porsiyonda eklendi. Katma işlemleri 3 saatte bir reaksiyon soğutularak gerçekleştirildi. Reaksiyon ısıtılarak toplamda 24 saatte tamamlandı. Oluşan ürün etanolde az çözüldüğünden reaksiyon ilerledikçe çözeltideki katı miktarı artmaktadır. Reaksiyon sonunda etanolün fazlası evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalan kısım buzlu suya dökülerek hızlı şekilde 30 dk karıştırılması sağlandı. Oluşan süzöntü vakumda süzülerek ve su ile iyice yıkanarak kurumaya bırakıldı. Aseton ve etanol ile kristallendirildi. ¹H NMR, ¹³C NMR ve FTIR spektroskopik yöntemleri ile analiz edildi.

3.2.1.4. Yöntem D: Spiroindolin sübtitüe sülfonamit türevi bileşiklerin sentezi



Şekil 3.4. Spiroindolin sübtitüe sülfonamit türevi bileşiklerin sentezi.

N-Alkil isatin türevleri (3 mmol) 100 mL'lik balon içerisine alınarak 10 mL asetik asit ile 5 dakika süreyle karıştırıldı. Daha sonra karışım üzerine 0,64 g (3 mmol) 4-(hidrazin karbonil)benzenesülfonamit bileşiği eklenerek 3 saat süreyle ısıtıldı. Reaksiyon sonunda karışım soğutulularak hızlı karıştırılan buzlu suya döküldü ve 30 dk karıştırıldı. Oluşan süzöntü vakumda süzülerek ve su ile iyice yıkanarak kurumaya bırakıldı. Aseton ve heksan ile kristallendirildi. Bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve FTIR spektroskopik yöntemleri ve elementel analiz ile tayin edildi.

3.2.2. Sentezlenen maddeler

3.2.2. 1. N-Alkil isatin türevlerinin sentezi

İsatin bileşiğinin alkillenmesi ile elde edilen N-Alkil isatin türevi bileşikler yöntem A'ya göre sentezlenmiş olup R grupları ve reaksiyon verimleri Tablo 3.1.'de gösterilmektedir.

Tablo 3.1. İsatinin azot kısmına bağlı R grupları ve reaksiyon verimleri

Bileşikler	R	%Verim	Bileşikler	R	%Verim
1	-H	90	2g	-CH ₂ -C≡CH	90
2a	-CH ₃	85	2h	-C ₆ H ₉	90
2b	-CH ₂ -CH ₃	91	2i	-CH ₂ -C ₆ H ₅	86
2c	-CH ₂ -OH	85	2j	-CH ₂ -C ₁₀ H ₇	90
2d	-CH ₂ -O-CH ₃	60	2k	-CH ₂ -C ₁₄ H ₉	80
2e	-CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	80	2l	-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -O-CH ₃	85
2f	-CH ₂ -CH=CH ₂	84	2m	-CH ₂ -CO-C ₆ H ₄ -CH ₃	80

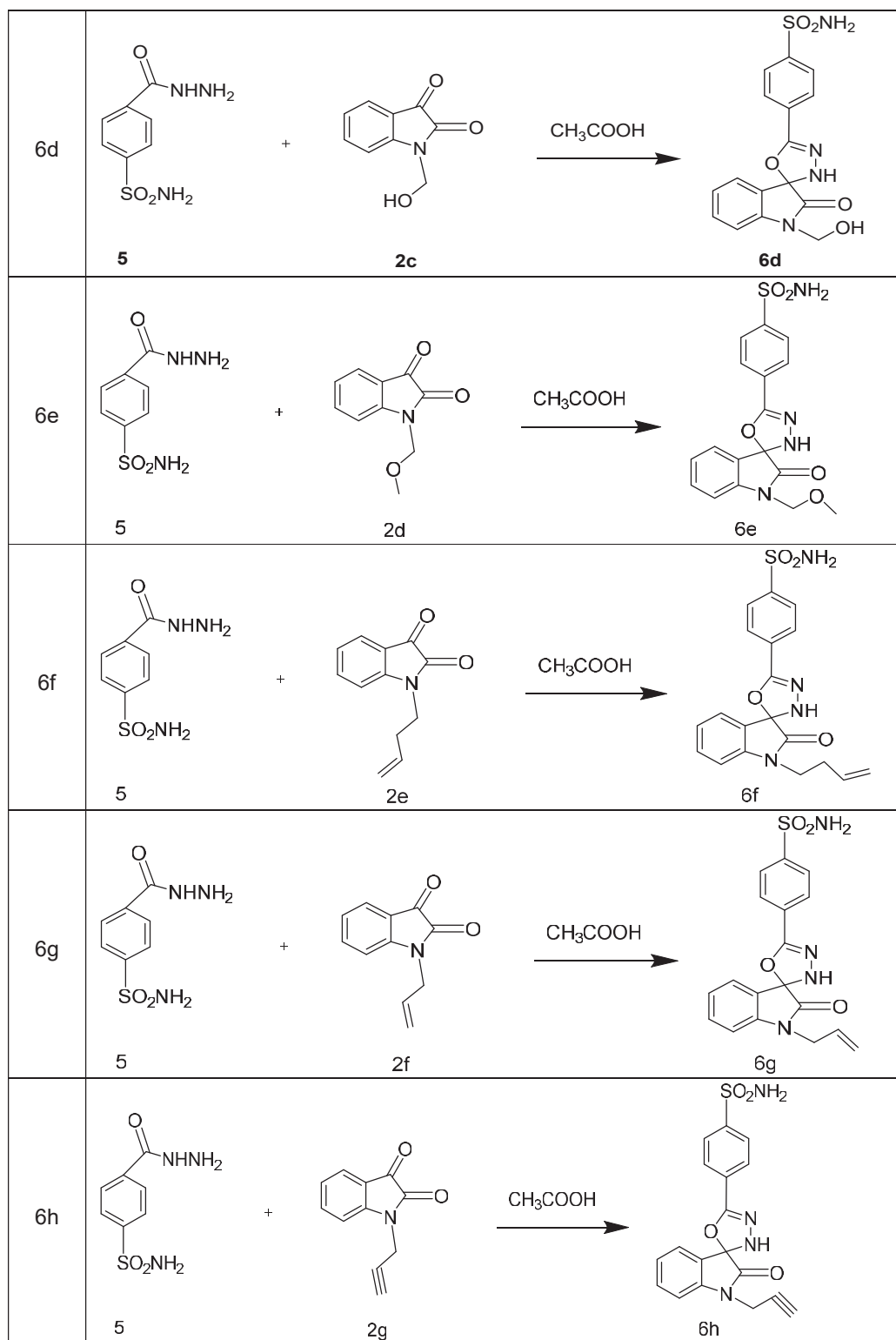
3.2.2.2. Spiroindolin sübstütüe sülfonamit türevi bileşiklerin sentezi

Yöntem D'ye göre sentezlenen spiroindolin sübstütüe sülfonamit türevi bileşiklerin reaksiyonları Tablo 3.2.'de verilmiştir.

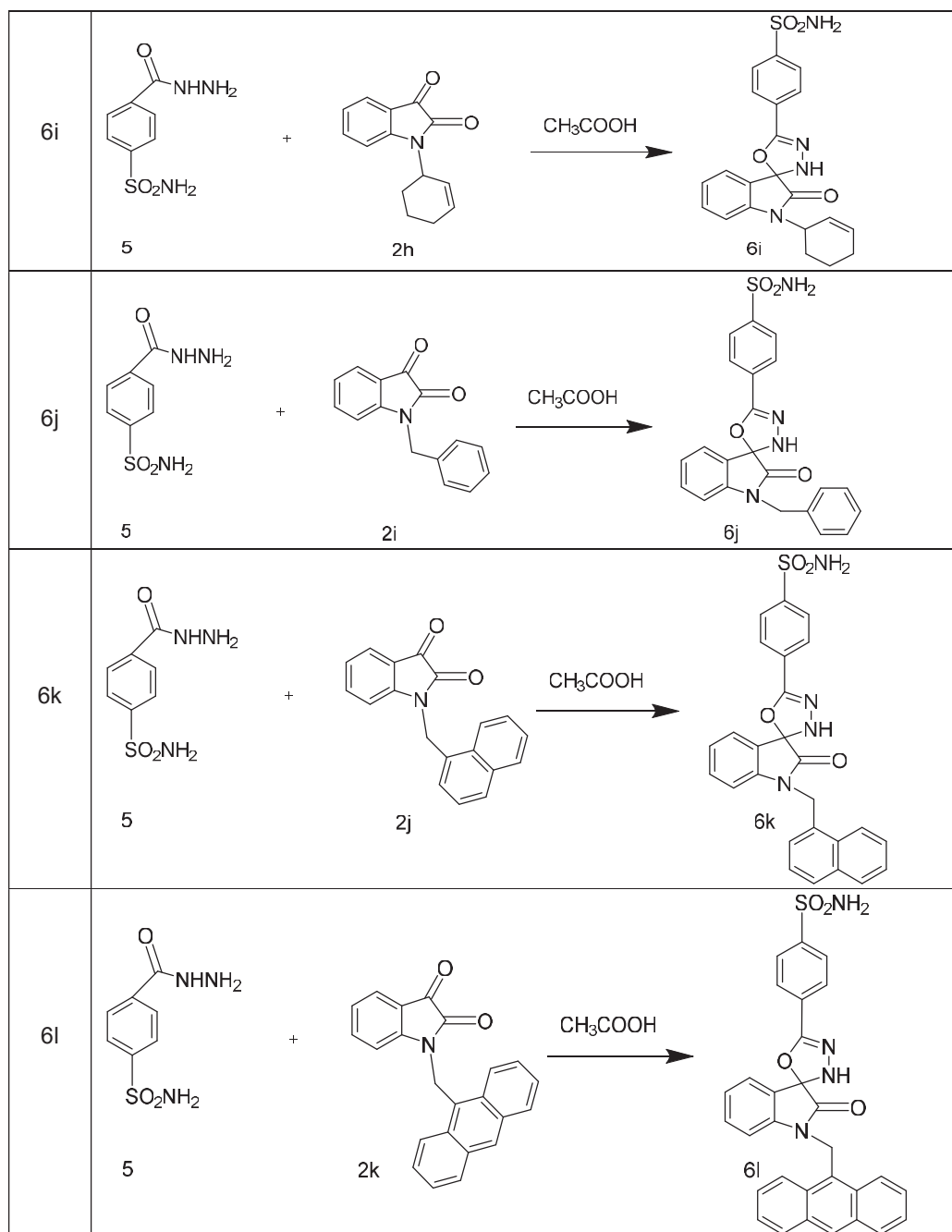
Tablo 3.2. Spiroindolin sübstütüe sülfonamit türevi bileşiklerin reaksiyonları

Bileşik	Reaksiyon
6a	<p>5 + 1 $\xrightarrow{\text{CH}_3\text{COOH}}$ 6a</p>
6b	<p>5 + 2a $\xrightarrow{\text{CH}_3\text{COOH}}$ 6b</p>
6c	<p>5 + 2b $\xrightarrow{\text{CH}_3\text{COOH}}$ 6c</p>

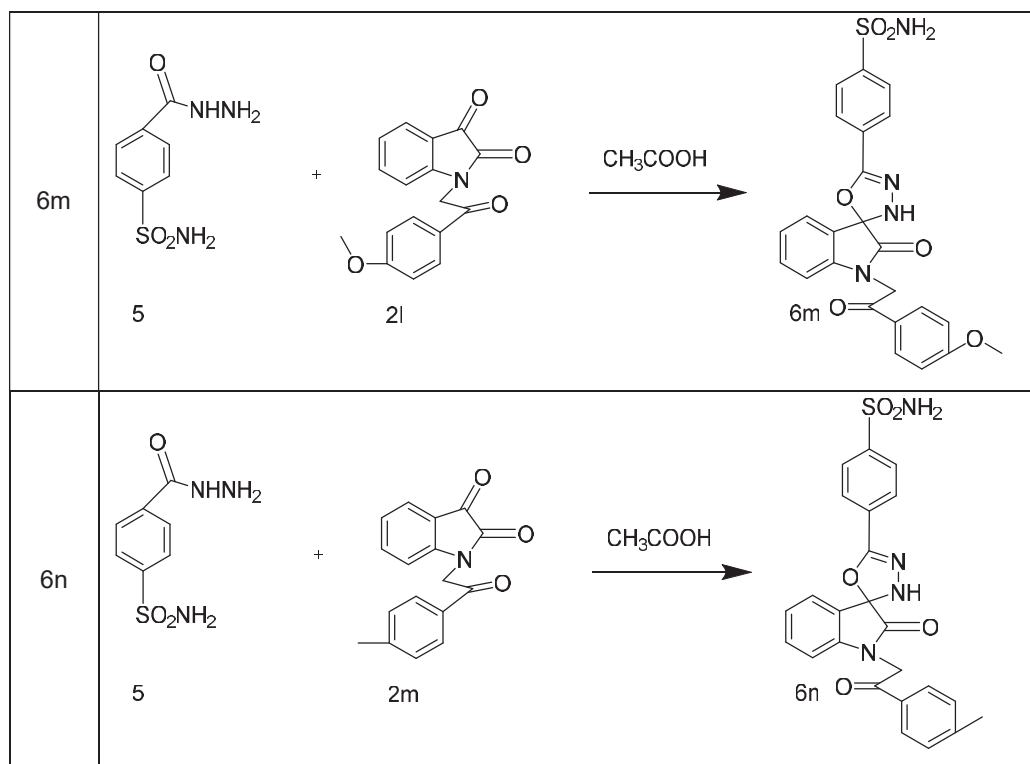
Tablo 3.2. (Devami 1)



Tablo 3.2. (Devami 2)



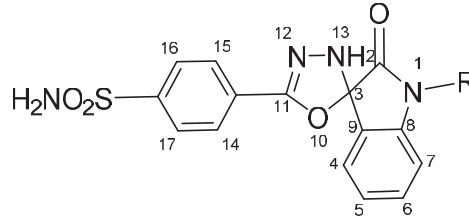
Tablo 3.2. (Devamı 3)



BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR ve SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında, sentezlenen spiroindolin türevi maddelerinin NMR spektrumları DMSO-d₆ ile alındığından DMSO-d₆'ya ait metil ¹H' larının pikleri 2.5-3.5 ppm arasında singlet olarak görülmektedir. Ayrıca suda bulundurduğundan 2.0-2.5 ppm arasında singlet pik görülmektedir. ¹³C NMR spektrometresinde DMSO-d₆'ya ait pik 39.0 – 41.0 ppm aralığında gelmektedir.

Sentezlenen spiroindolin türevi bileşiklerin numaralandırılmış yapısı Şekil 4.1.' de verilmiştir.



Şekil 4.1. Sentezlenen spiroindolin sübtitüe sülfonamit türevi bileşiklerin temel molekülünün numaralandırılmış yapısı.

14 ve 15 numaralı karbonlar ile 16 ve 17 numaralı protonlar dublet olarak 8.20 ppm civarında dublet olarak rezonans olur. Sülfonamit grubuna bağlı NH₂' ye bağlı protonlar 7.60 ppm civarında siglet olarak pik vermektedir. İsatine ait olan protonlar (4-7) ise 7.20 ile 7.80 ppm arasında görülmektedir. Spiroindol yapısının önemli gruplarından olan oksadizol halkasının 13 numaralı azot atomuna ait hidrojenin karbonil grubunun oksijeni ile hidrojen bağı yapmasından dolayı antiperdelenenin yüksek olduğundan ¹H NMR spektrumunda görülmemektedir. ¹³C NMR spektrumlarına bakıldığında oksadiazol halkasına ait karbon atomu 150 ve isatinin karbonilkarbonu ise 160 ppm civarlarında gelmektedir. Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumlarına bakıldığında, spesifik olan pikler cm⁻¹ olarak 3305 (NH₂), 3165 (NH),

1675 (C=O), 1620 (C=N), 1150 ve 1320 civarlarında (S=O), 1145 (C-O-C) belirlenmiştir.

4.1. Spiroindolin sübtitüe sülfonamit türevi bileşiklerin sentezi ve spektral verileri

4-(2-okso-3'H-spiro[indolin-3,2'-[1,3,4]oksadiazol]-5'-il) benzensülfonamit (6a): Yöntem D'ye göre %71 verimle sentezlendi. Erime noktası 354 °C olarak ölçüldü. Bileşiğin; FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek 1, Ek 2 ve Ek 3'de verilmiştir.

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3305 (NH₂), 3165 (NH), 3057 (C=C, aromatik), 1675 (C=O), 1620 (C=N), 1124 ve 1353 (S=O), 1145 (C-O-C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 11.42 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.61 (s, 3H), 7.42 (t, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.97 (d, 1H). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): 170.5, 163.7, 148.2, 143.3, 135.6 132.7, 130.3, 129.0, 127.0, 123.5, 121.8, 120.3, 112.0. Hesaplanan C₁₅H₁₂N₄O₄S: C, 52.32; H, 3.51; N, 16.27; O, 18.59; S, 9.31. Bulunan: C, 53.18; H, 4.82; N, 9.59; O, 21.80; S, 10.96.

¹H NMR spektrumunda (Ek 2); 11.42 ppm'de isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı bir protonluk singlet sinyaldir. 8.07 ve 8.03 ppm deki komşu 2'şer protonluk dublet sinyaller benzen sülfonamitin aromatik halkasına aittir. 7.61 ppm'de singlet olarak görülen pik 2 proton benzen sülfonamitin bulundurduğu azot atomuna bağlı 2 proton ve 1 protonda isatinin aromatik kısmının bir protonudur. 7.7 ve 7.13 ppm'deki triplet 1'er proton ile 6.97'deki dublet 1 proton isatinin aromatik kısmının diğer protonlarıdır. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 3); 170.5 ppm'de karbonil karbonunun sinyali görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller, benzen sülfonamit, spiroindol yapısının önemli grupları olan isatinin aromatik kısımlarına ve oksadiazol halkasına aittir. Spektrumlar hedeflenen molekülün yapısını desteklemektedir.

4-(1-metil-2-okso-3'H-spiro[indolin-3,2'-[1,3,4]oksadiazol]-5'-il) benzensülfonamit (6b): Yöntem D'ye göre %75 verimle sentezlendi.. Erime noktası 302°C olarak

ölçüldü. Bileşiğın; FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek 4, Ek 5 ve Ek 6'de verilmiştir.

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3267 (NH₂), 3174 (NH), 3061 (C=C, aromatik), 1681 (C=O), 1632 (C=N), 1120 ve 1352 (S=O), 1125 (C-O-C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.50 (t, 1H), 7.20 (m, 2H), 3.26 (s, J = 0.7 Hz, 3H). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): 170.2, 161.8, 148.2, 144.4, 138.5, 135.4, 132.6, 128.9, 127.1, 124.0, 121.4, 119.5, 110.7, 26.4. Hesaplanan C₁₆H₁₄N₄O₄S: C, 53.62; H, 3.94; N, 15.63; O, 17.86; S, 8.95. Bulunan: C, 55.99; H, 5.7 N, 8.71; O, 19.93; S, 9.98.

¹H NMR spektrumunda (Ek 5); 8.08 ve 8.04 ppm deki komşu 2'şer protonluk dublet sinyaller benzen sülfonamitin aromatik halkasına aittir. 7.63 ppm'de dublet olarak görülen pik 2 proton benzen sülfonamitin bulundurduğu azot atomuna bağlı 2 proton ve 1 protonda isatinin aromatik kısmının bir protonudur. 7.5 ppm'deki triblet 1 proton ve 7.2 ppm'deki multipler 2 proton isatinin aromatik kısmına bağlıdır. 3.26 ppm'deki 3 protonluk singlet pik ise isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı metilin protonlarıdır. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 6); 170.2 ppm'de karbonil karbonunun sinyali görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller, benzen sülfonamit, spiroindol yapısının önemli grupları olan isatinin aromatik kısımlarına ve oksadiazol halkasına aittir. 26.4 ppm'deki pikde isatinin azot kısmına bağlı metil karbonunudur. Spektrumlar hedeflenen molekülün yapısını desteklemektedir.

4-(1-etil-2-okso-3'H-spiro [indolin-3,2' - [1,3,4]oxadiazol]-5'-il) benzensülfonamit (6c): Yöntem D'ye göre %90 verimle sentezlendi. Erime noktası 266°C olarak ölçüldü. Bileşiğın; FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek 7, Ek 8 ve Ek 9'de verilmiştir.

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3304 (NH₂), 3214 (NH), 3070 (C=C, aromatik), 1676 (C=O), 1643 (C=N), 1122 ve 1348 (S=O), 1176 (C-O-C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO- d₆, ppm): 8.09 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 7.50 (t, J = 7.8, 1H), 7.26 (d, J = 8.0, 1H), 7.19 (t, 1H), 3.83 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.23 (m, 3H).

¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): 172.4, 161.4, 148.2, 143.4, 139.1, 135.5, 132.7, 129.0, 127.1, 123.9, 121.6, 119.7, 110.8, 34.8, 13.2. Hesaplanan C₁₇H₁₆N₄O₄S: C, 54.83; H, 4.33; N, 15.04; O, 17.19; S, 8.61. Bulunan: C, 47.99; H, 4.39; N, 8.64; O, 29.47; S, 9.89.

¹H NMR spektrumunda (Ek 8); 8.09 ve 8.05 ppm'deki komşu 2'şer protonluk dublet sinyaller benzen sülfonamitin aromatik halkasına aittir. 7.64 ppm'de dublet olarak görülen pik 2 proton benzen sülfonamitin bulundurduğu azot atomuna bağlı 2 proton ve 1 protonda isatinin aromatik kısmının bir protonudur. 7.5 ppm'deki triblet 1 proton, 7.26 ppm'deki dublet 1 proton ve 7.19 ppm'deki triblet 1 proton isatinin aromatik kısmına bağlıdır. 1.23 ppm'deki 3 proton'luk singlet pik isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı etilin metil protonları, 3.83'deki quarted 2 proton'da bu etilin CH₂ kısmına aittir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 9); 172.4 ppm'de karbonil karbonunun sinyali görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller, benzen sülfonamit, spiroindol yapısının önemli grupları olan isatinin aromatik kısımlarına ve oksadiazol halkasına aittir. 13.2 ppm'deki pikde isatinin azot kısmına bağlı etilin metil karbonunun, 34.8 ppm'deki de etilin CH₂ kısmının karbonunu gösterir. Spektrumlar hedeflenen molekülün yapısını desteklemektedir.

4- (1- (hidroksimetil) - 2 -okso- 3'H -spiro[indolin-3,2' - [1,3,4]oksadiazol]-5'-il) benzensülfonamit (6d): Yöntem D'ye göre %82 verimle sentezlendi. Erime noktası 303°C olarak ölçüldü. Bileşiğin; FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek 10, Ek 11 ve Ek 12'de verilmiştir.

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3528 (OH), 3315 (NH₂), 3240 (NH), 3092 (C=C, aromatik), 1670 (C=O), 1605 (C=N), 1120 ve 1352 (S=O), 1163 (C-O-C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): 171.4, 161.5, 145.5, 141.9, 137.3, 135.5, 134.0, 128.5, 127.1, 124.3, 119.5, 119.1, 111.8, 63.1. Hesaplanan C₁₆H₁₄N₄O₅S: C, 51.33; H, 3.77; N, 14.97; O, 21.37; S, 8.57. Bulunan: C, 56.73; H, 4.52; N, 7.79; O, 22.26; S, 8.92.

¹H NMR spektrumunda (Ek 11); 8.09 ve 8.05 ppm deki komşu 2'şer protonluk dublet sinyaller benzen sülfonamitin aromatik halkasına aittir. 7.65 ppm'de dublet olarak görülen pik 2 proton benzen sülfonamitin bulundurduğu azot atomuna bağlı 2 proton ve 1 protonda isatinin aromatik kısmının bir protonudur. 7.52 ppm'deki triblet 1 proton, 7.29 ppm'deki dublet 1 proton ve 7.22 ppm'deki triblet 1 proton isatinin aromatik kısmına bağlıdır. 6.59 ppm'deki 1 protonluk triblet pik isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun -OH protonu, 5.19 ppm'deki dublet 2 protonda bu grubun CH₂ kısmına aittir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 12); 171.4 ppm'de karbonil karbonunun sinyali görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller, benzen sülfonamit, spiroindol yapısının önemli grupları olan isatinin aromatik kısımlarına ve oksadiazol halkasına aittir. 63.1 ppm'deki pikde isatinin azot kısmına bağlı grubun CH₂ karbonunu gösterir. Spektrumlar hedeflenen molekülün yapısını desteklemektedir.

4- (1- (metoksimetil) - 2 -okso - 3'H -spiro [indolin- 3, 2' - [1, 3, 4] oksadiazol]-5'-il) benzensülfonamit (6e): Yöntem D'ye göre %77 verimle sentezlendi. Erime noktası 233°C olarak ölçüldü. Bileşiğin; FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek 13, Ek 14 ve Ek 15'de verilmiştir.

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3296 (NH₂), 3190 (NH), 3062 (C=C, aromatik), 1684 (C=O), 1636 (C=N), 1121 ve 1352 (S=O), 1173 (C-O-C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.51 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.30 (s, 3H). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): 172.5, 162.3, 148.3, 143.2, 138.5, 135.5, 132.7, 129.1, 127.1, 124.5, 121.7, 119.8, 111.6, 71.3, 56.8. Hesaplanan C₁₇H₁₆N₄O₅S: C, 52.57; H, 4.15; N, 14.43; O, 20.60; S, 8.26. Bulunan: C, 46.21; H, 4.24; N, 16.59; O, 23.68; S, 9.52.

¹H NMR spektrumunda (Ek 14); 8.09 ve 8.05 ppm deki komşu 2'şer protonluk dublet sinyaller benzen sülfonamitin aromatik halkasına aittir. 7.69 ppm'de dublet olarak görülen pik 1 proton isatinin aromatik kısmının bir protonu ve 7.64 ppm'deki singlet 2 protonluk pik benzen sülfonamitin bulundurduğu azot atomuna bağlı 2

protonudur. 7.5 ppm'deki triblet 1 proton, 7.26 ppm'deki dublet 1 proton ve 7.19 ppm'deki triblet 1 proton isatinin aromatik kısmına bağlıdır. 3.30 ppm'deki 3 protonluk singlet pik isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı eter grubunun metil protonları, 5.20'deki singlet 2 protonda bu grubun CH₂ kısmına aittir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 15); 172.5 ppm'de karbonil karbonunun sinyali görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller, benzen sülfonamit, spiroindol yapısının önemli grupları olan isatinin aromatik kısımlarına ve oksadiazol halkasına aittir. 56.8 ppm'deki pikde isatinin azot kısmına bağlı eter grubunun metil karbonunun, 71.3 ppm'deki de bu grubun CH₂ kısmının karbonunu gösterir. Spektrumlar hedeflenen molekülün yapısını desteklemektedir.

4- (1- (but- 3 -enil) -2 – okso - 3'H – spiro [indolin - 3,2' - [1,3,4] oksadiazol] - 5'- il) benzensülfonamit (6f): Yöntem D'ye göre %72 verimle sentezlendi. Erime noktası 278°C olarak ölçüldü. Bileşiğın; FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek 16, Ek 17 ve Ek 18'de verilmiştir.

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3329 (NH₂), 3226 (NH), 3042 (C=C, aromatik), 1672 (C=O), 1634 (C=N), 1125 ve 1355 (S=O), 1164 (C-O-C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 3.87 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): 170.1, 161.7, 148.2, 143.7, 138.7, 135.5, 135.4, 132.7, 129.0, 127.1, 124.0, 121.6, 119.6, 118.2, 111.1, 39.4, 32.1. Hesaplanan C₁₉H₁₈N₄O₄S: C, 57.27; H, 4.55; N, 14.06; O, 16.06; S, 8.05. Bulunan: C, 42.68; H, 3.29; N, 18.16; O, 25.98; S, 10.55.

¹H NMR spektrumunda (Ek 17); 8.09 ve 8.04 ppm deki komşu 2'şer protonluk dublet sinyaller benzen sülfonamitin aromatik halkasına aittir. 7.66 ppm'de dublet olarak görülen pik 1 proton isatinin aromatik kısmının bir protonu ve 7.62 ppm'deki singlet 2 protonluk pik benzen sülfonamitin bulundurduğu azot atomuna bağlı 2 protonudur. 7.51 ppm'deki triblet 1 proton, 7.29 ppm'deki dublet 1 proton ve 7.19 ppm'deki triblet 1 proton isatinin aromatik kısmına bağlıdır. Azot kısmından sırası

ile 2.44 ppm'deki 2 protonluk quarted pik, 3.87 ppm'deki 2 protonluk triblet pik, 5.83 ppm'deki 1 protonluk multiblet pik ve 5.03 ppm'deki 2 protonluk multiblet pik isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı gruba aittir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 18); 170.1 ppm'de karbonil karbonunun sinyali görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller, benzen sülfonamit, spiroindol yapısının önemli grupları olan isatinin aromatik kısımlarına ve oksadiazol halkasına, isatinin azot kısmına bağlı grubun alken karbonlarına aittir. 39.4 ppm'deki pik ve 32.1 ppm'deki pik isatinin azot kısmına bağlı grubun CH₂ grubunun karbonunu gösterir. Spektrumlar hedeflenen molekülün yapısını desteklemektedir.

4-(1-allil-2-okso-3'H-spiro[indolin-3,2'-[1,3,4]oksadiazol]-5'-il) benzensülfonamit (6g): Yöntem D'ye göre %92 verimle sentezlendi. Erime noktası 263°C olarak ölçüldü. Bileşiğin; FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek 19, Ek 20 ve Ek 21'de verilmiştir.

IR (KBr, v, cm⁻¹): 3334 (NH₂), 3223 (NH), 3063 (C=C, aromatik), 1675 (C=O), 1632 (C=N), 1118 ve 1348 (S=O), 1114 (C-O-C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.48 (t, J = 7.1 Hz 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.23 (m, 2H), 4.44 (d, J = 5.0 Hz, 2H). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): 172.6, 161.5, 148.2, 143.6, 139.1, 135.5, 132.6, 131.9, 129.0, 127.1, 124.1, 121.6, 119.7, 118.3, 111.3, 42.1. Hesaplanan C₁₈H₁₆N₄O₄S: C, 56.24; H, 4.20; N, 14.57; O, 16.65; S, 8.34. Bulunan: C, 58.65; H, 3.75; N, 8.61; O, 19.57; S, 9.96.

¹H NMR spektrumunda (Ek 20); 8.09 ve 8.04 ppm deki komşu 2'şer protonluk dublet sinyaller benzen sülfonamitin aromatik halkasına aittir. 7.68 ppm'de dublet olarak görülen pik 1 proton isatinin aromatik kısmının bir protonu ve 7.61 ppm'deki singlet 2 protonluk pik benzen sülfonamitin bulundurduğu azot atomuna bağlı 2 protonudur. 7.48 ppm'deki triblet 1 proton, 7.20 ppm'deki triblet 1 proton ve 7.14 ppm'deki dublet 1 proton isatinin aromatik kısmına bağlıdır. Azot kısmından sırası ile 4.44 ppm'deki 2 protonluk dublet pik, 5.90 ppm'deki 1 protonluk multiblet pik ve 5.23 ppm'deki 2 protonluk multiblet pik isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı

gruba aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 21); 172.6 ppm'de karbonil karbonunun sinyali görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller, benzen sülfonamit, isatinin aromatik kısımlarına, spiroindol yapısının önemli grupları olan oksadiazol halkasına ve isatinin azot kısmına bağlı grubun alken karbonlarına aittir. 42.1 ppm'deki pik isatinin azot kısmına bağlı grubun CH_2 karbonunu gösterir. Spektrumlar hedeflenen molekülün yapısını desteklemektedir.

4- (2 - okso - 1 - (prop - 2 - inil) -3'H -spiro[indolin -3,2' - [1,3,4] oksadiazol] - 5' - il) benzensülfonamit (6h): Yöntem D'ye göre %85 verimle sentezlendi. Erime noktası 262°C olarak ölçüldü. Bileşiğin; FTIR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek 22, Ek 23 ve Ek 24'de verilmiştir.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3310 (NH_2), 3220 (NH), 3092 (C=C, aromatik), 1675 (C=O), 1624 (C=N), 1121 ve 1353 (S=O), 1145 (C-O-C). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.54 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 0.5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 172.8, 160.9, 148.2, 142.6, 139.8, 135.4, 132.6, 129.1, 127.1, 124.5, 121.7, 119.7, 111.3, 75.8, 29.4, 21.8. Hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 56.54; H, 3.69; N, 14.65; O, 16.74; S, 8.39 Bulunan: C, 51.56; H, 4.36; N, 9.91; O, 22.94; S, 11.50.

^1H NMR spektrumunda (Ek 23); 8.09 ve 8.04 ppm'deki komşu 2'şer protonluk dublet sinyaller benzen sülfonamitin aromatik halkasına aittir. Bu bölgede bulunan diğer 7.70 ppm'de dublet olarak görülen pik 1 proton isatinin aromatik kısmının bir protonu gösterir. 7.61 ppm'deki singlet ise 2 protonluk pik molekülün önemli bir kısmı olan benzen sülfonamitin bulundurduğu azot atomuna bağlı 2 protonudur. 7.54 ppm'deki triblet 1 proton, 7.29 ppm'deki dublet 1 proton ve 7.24 ppm'deki triblet 1 proton isatinin aromatik kısmına bağlıdır. Azot kısmından sırası ile 4.69 ppm'deki 2 protonluk dublet pik ve 1.91 ppm'deki 1 proton'luk dublet pik isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı gruba aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 24); 172.8 ppm'de karbonil karbonunun sinyali görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller, benzen sülfonamit, spiroindol yapısının önemli grupları olan isatinin aromatik kısımlarına ve

oksadiazol halkasına aittir. 75.8 ppm'deki pik isatinin azot kısmına bağlı grubun CH₂ karbonunu, 29.4 ve 21.8 ppm'deki pikler de alkin kısmının karbonlarını gösterir. Spektrumlar hedeflenen molekülün yapısını desteklemektedir.

4-(1-(sikloheks-2-enil)-2-okso-3'H - spiro [indolin - 3,2' - [1,3,4] oksadiazol] - 5'-il) benzensülfonamit (6i): Yöntem D'ye göre %74 verimle sentezlendi. Erime noktası 270°C olarak ölçüldü. Bileşiğin; FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek 25, Ek 26 ve Ek 27'de verilmiştir.

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3332 (NH₂), 3223 (NH), 3042 (C=C, aromatik), 1672 (C=O), 1616 (C=N), 1123 ve 1350 (S=O), 1135 (C-O-C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.06 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.75 (s, 1H). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): 171.7, 161.5, 148.2, 142.8, 139.2, 135.5, 132.4, 129.0, 127.1, 126.9, 123.7, 121.6, 120.1, 112.5, 99.5, 48.6, 26.2, 24.6, 21.8. Hesaplanan C₂₁H₂₀N₄O₄S: C, 59.42; H, 4.75; N, 13.20; O, 15.08; S, 7.55. Bulunan: C, 51.56; H, 4.36; N, 9.91; O, 22.94; S, 11.50.

¹H NMR spektrumunda (Ek 26); 8.09 ve 8.04 ppm'deki komşu 2'şer protonluk dublet sinyaller benzen sülfonamitin aromatik halkasına aittir. 7.67 ppm'de dublet olarak görülen pik 1 proton isatinin aromatik kısmının bir protonu ve 7.61 ppm'deki singlet 2 protonluk pik benzen sülfonamitin bulundurduğu azot atomuna bağlı 2 protonudur. 7.45 ppm'deki triblet 1 proton ve 7.18 ppm'deki multiblet 2 proton isatinin aromatik kısmına bağlıdır. 6.06 ppm'deki 1 protonluk multiblet pik ve 5.66 ppm'deki 1 protonluk multiblet pik isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun alken protonları, 5.06 ppm'deki 1 protonluk multiblet pik tersiyer karbonun protonu gösterir. 2.09 ppm'deki multiblet 2 proton, 1.94 ppm'deki multipllet 3 proton ve 1.75 ppm'deki singlet 1 proton da ¹³C NMR spektrumunda (Ek 27); 171.7 ppm'de karbonil karbonunun sinyali görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller, benzen sülfonamit, spiroindol yapısının önemli grupları olan isatinin aromatik kısımlarına ve oksadiazol halkasına aittir. 112.5 ve 99.5 ppm'deki pik isatinin azot kısmına bağlı

grubun alken karbonlarını, 48.6 ppm'deki tersiyer karbonunu, 26.2, 24.6 ve 21.8 ppm'deki pikler de CH₂ kısımlarının karbonlarını gösterir . Spektrumlar hedeflenen molekülün yapısını desteklemektedir.

4-(1-benzil-2-okso-3'H-spiro[indolin-3,2'-[1,3,4]oksadiazol]-5'-il) benzenesülfonamid (6j): Yöntem D'ye göre %82 verimle sentezlendi. Erime noktası 257°C olarak ölçüldü. Bileşiğin; FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek 28, Ek 29 ve Ek 30'da verilmiştir.

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3333 (NH₂), 3202 (NH), 3071 (C=C, aromatik), 1680 (C=O), 1630 (C=N), 1133 ve 1357 (S=O), 1121 (C-O-C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (s, 3H), 7.37 (m, 6H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): 170.2, 161.8, 148.1, 143.5, 138.6, 136.6, 135.5, 132.6, 129.4, 129.1, 128.4, 128.1, 127.1, 124.2, 121.7, 119.9, 111.3, 43.3. Hesaplanan C₂₂H₁₈N₄O₄S: C, 60.82; H, 4.18; N, 12.90; O, 14.73; S, 7.38. Bulunan: C, 51.56; H, 4.36; N, 9.91; O, 22.94; S, 11.50.

¹H NMR spektrumunda (Ek 29); 8.11 ve 8.05 ppm deki komşu 2'şer protonluk dublet sinyaller benzenesülfonamidin aromatik halkasına ait protonları göstermektedir. 7.66 ppm'de singlet olarak görülen pik 2 proton benzenesülfonamidin bulundurduğu azot atomuna bağlı 2 protonu göstermektedir. 1 protonda isatinin bulundurduğu aromatik kısmının bir protonudur. 7.37 ppm'deki multiblet 6 protonun 2'si isatinin aromatik kısmına aittir. Diğer protonların 4'ü isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun aromatik kısmına aittir. 7.17 ppm'deki triblet 1 proton isatinin aromatik kısmının 1 protonunu göstermektedir. Aromatik bölgede bulunan diğer bir protonda 7.09 ppm'deki dublet 1 protondur. Bu da isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun aromatik kısmının 1 protonunu gösterir. 5.03 ppm'deki 2 protonluk singlet pik isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun CH₂ kısmına aittir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 30); 170.2 ppm'de karbonil karbonunun sinyali görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller molekülün önemli kısmı olan benzenesülfonamite, isatinin bulundurduğu aromatik CH kısımlarına, spiroindol yapısının

önemli grupları olan oksadiazol halkasına ve isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun aromatik kısmına aittir. 43.3 ppm'deki pikde isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun CH₂ kısmının karbonunu gösterir. Spektrumlar hedeflenen molekülün yapısını desteklemektedir.

4-(1-(naftalen-2-ilmetil)-2- okso - 3'H - spiro [indolin- 3,2' - [1,3,4] oksadiazol] -5'-il) benzen-sülfonamit (6k): Yöntem D'ye göre %70 verimle sentezlendi. Erime noktası 154°C olarak ölçüldü. Bileşiğin; FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek 31, Ek 32 ve Ek 33'de verilmiştir.

IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3296 (NH₂), 3241 (NH), 3062 (C=C, aromatik), 1615 (C=O), 1620 (C=N), 1123 ve 1357 (S=O), 1113 (C-O-C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 7.37 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): 171.3, 162.0, 148.3, 143.9, 137.8, 135.5, 134.0, 132.7, 131.0, 130.9, 129.4, 129.0, 128.7, 127.3, 127.1, 126.9, 126.2, 124.5, 124.3, 123.8, 121.7, 120.0, 111.5, 41.6. Hesaplanan C₂₆H₂₀N₄O₄S: C, 64.45; H, 4.16; N, 11.56; O, 13.21; S, 6.62. Bulunan: C, 51.56; H, 4.36; N, 9.91; O, 22.94; S, 11.50.

¹H NMR spektrumunda (Ek 32); 8.23 - 6.98 ppm aralığındaki pikler molekülün aromatik protonlarını ve benzen sülfonamitin azot kısmına bağlı 2 protonu gösterir. 5.51 ppm'deki 2 protonluk singlet pik isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun CH₂ kısmına aittir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 33); 171.3 ppm'de karbonil karbonunun sinyali görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller, benzen sülfonamit, isatinin aromatik kısımlarına, spiroindol yapısının önemli grupları olan oksadiazol halkasına ve isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun aromatik kısımlarına aittir. 41.6 ppm'deki pikde isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun CH₂ kısmının karbonunu gösterir. Spektrumlar hedeflenen molekülün yapısını desteklemektedir.

4-(1-(antrasen-9-ilmetil) -2-okso-3'H - spiro[indolin- 3,2' - [1,3,4] oksadiazol] - 5'-il) benzensülfonamit (6l): Yöntem D'ye göre %84 verimle sentezlendi. Erime noktası 234°C olarak ölçüldü. Bileşiğin; FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek 34, Ek 35 ve Ek 36'de verilmiştir.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3316 (NH₂), 3223 (NH), 3055 (C=C, aromatik), 1612 (C=O), 1625 (C=N), 1124 ve 1350 (S=O), 1142 (C-O-C). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 8.69 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.0 Hz, 2H). ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm): 183.6, 158.8, 151.4, 138.7, 135.9, 132.3, 131.6, 131.1, 130.2, 129.6, 129.2, 127.8, 126.7, 126.0, 125.4, 124.4, 124.0, 121.4, 120.1, 118.4, 111.9, 46.1. Hesaplanan C₃₀H₂₂N₄O₄S: C, 67.40; H, 4.15; N, 10.48; O, 11.97; S, 6.00. Bulunan: C, 51.56; H, 4.36; N, 9.91; O, 22.94; S, 11.50.

¹H NMR spektrumunda (Ek 35); 8.69 - 6.38 ppm aralığındaki pikler molekülün aromatik protonlarını ve benzen sülfonamitin azot kısmına bağlı 2 protonu gösterir. 5.91 ppm'deki 2 protonluk singlet pik isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun CH₂ kısmına aittir. ¹³C NMR spektrumunda (Ek 36); 183.6 ppm'de karbonil karbonunun sinyali görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller, benzen sülfonamit, isatinin aromatik kısımlarına, spiroindol yapısının önemli grupları olan oksadiazol halkasına ve isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun aromatik kısımlarına aittir. 46.1 ppm'deki pikde isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun CH₂ kısmının karbonunu gösterir. Spektrumlar hedeflenen molekülün yapısını desteklemektedir.

4-(1- (4-metoksibenzoil)-2-okso-3'H - spiro[indolin - 3,2' - [1,3,4] oksadiazol] - 5'-il) benzensülfonamit (6m): Yöntem D'ye göre %75 verimle sentezlendi. Erime noktası 243°C olarak ölçüldü. Bileşiğin; FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek 37, Ek 38 ve Ek 39'de verilmiştir.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3333 (NH_2), 3216 (NH), 3096 ($\text{C}=\text{C}$, aromatik), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1628 ($\text{C}=\text{N}$), 1117 ve 1349 ($\text{S}=\text{O}$), 1127 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 8.09 (m, 4H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 12.8$ Hz, 4H), 5.48 (s, 2H), 3.89 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 191.1, 164.6, 162.1, 148.2, 144.2, 138.2, 135.4, 132.7, 131.4, 129.1, 127.7, 127.0, 124.2, 121.6, 119.6, 117.6, 114.9, 111.2, 56.4, 46.8. Hesaplanan $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$: C, 57.73; H, 3.79; N, 11.71; O, 20.06; S, 6.70. Bulunan: C, 51.56; H, 4.36; N, 9.91; O, 22.94; S, 11.50.

^1H NMR spektrumunda (Ek 38); 8.09 - 7.18 ppm aralığındaki pikler molekülün aromatik protonlarını ve benzen sülfonamitin azot kısmına bağlı 2 protonu gösterir. 5.48 ppm'deki 2 protonluk singlet pik isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun CH_2 kısmına ve 3.89 ppm'deki 3 protonluk pik de metil kısmına aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 39); 191.1 ppm'de isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun karbonil karbonunun sinyali ve 164.6 ppm'de isatinin karbonil karbonu görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller, benzen sülfonamit, spiroindol yapısının önemli grupları olan isatinin aromatik kısımlarına ve oksadiazol halkasına, isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun aromatik kısımlarına aittir. 56.4 ppm'deki pik isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun CH_2 kısmının karbonunu 46.8 ppm'deki pik de metil kısmının karbonunu gösterir. Spektrumlar hedeflenen molekülün yapısını desteklemektedir.

4- (1- (4-metilbenzoil) - 2 - okso - 3'H - spiro[indolin-3,2' - [1,3,4] oksadiazol] - 5'-il) benzensülfonamit (6n): Yöntem D'ye göre %86 verimle sentezlendi. Erime noktası 252°C olarak ölçüldü. Bileşiğin; FTIR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek 40, Ek 41 ve Ek 42'de verilmiştir.

IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3352 (NH_2), 3227 (NH), 3076 ($\text{C}=\text{C}$, aromatik), 1613 ($\text{C}=\text{O}$), 1614 ($\text{C}=\text{N}$), 1119 ve 1352 ($\text{S}=\text{O}$), 1152 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 8.06 (m, 2H), 8.00 (m, 4H), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 192.4, 166.2, 162.1, 145.6, 144.2, 138.5, 136.6, 135.5, 132.7, 132.4, 130.2, 129.1,

127.0, 124.2, 121.6, 119.6, 118.4, 111.2, 47.1, 22.0. Hesaplanan $C_{23}H_{18}N_4O_5S$: C, 59.73; H, 3.92; N, 12.11; O, 17.30; S, 6.93 Bulunan: C, 51.56; H, 4.36; N, 9.91; O, 22.94; S, 11.50.

1H NMR spektrumunda (Ek 41); 8.06 - 7.19 ppm aralığındaki pikler molekülün aromatik protonlarını ve benzen sülfonamitin azot kısmına bağlı 2 protonu gösterir. 5.49 ppm'deki 2 protonluk singlet pik isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun CH_2 kısmına ve 2.43 ppm'deki 3 protonluk pik de metil kısmına aittir. ^{13}C NMR spektrumunda (Ek 42); 192.4 ppm'de isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun karbonil karbonunun sinyali ve 166.2 ppm'de isatinin karbonil karbonu görülürken, aromatik bölgedeki diğer sinyaller, benzen sülfonamit, isatinin aromatik kısımlarına, spiroindol yapısının önemli grupları olan oksadiazol halkasına, isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun aromatik kısımlarına aittir. 47.1 ppm'deki pik isatinin bulundurduğu azot atomuna bağlı grubun CH_2 kısmının karbonunu 22.0 ppm'deki pik de metil kısmının karbonunu gösterir. Spektrumlar hedeflenen molekülün yapısını desteklemektedir.

Sentezlenen maddelerin hCA I ve hCA II enzim inhibisyon çalışmaları Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında Prof. Dr. Oktay ARSLAN ve grubu tarafından yapılmıştır. Bulunan enzim inhibisyon değerleri (K_i) mikromolar (μM) olarak aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 4.1. Sentezlenen maddelerin hCA I ve hCA II enzim ihbibisyon değerleri.

Bileşikler	hCA I Ki (μM)	hCA II Ki (μM)
6a	0,054	0,151
6b	0,042	0,273
6c	0,094	0,448
6d	0,063	0,463
6e	0,067	0,723
6f	0,056	0,248
6g	0,059	0,348
6h	0,054	0,273
6i	0,057	0,298
6j	0,533	0,691
6k	0,628	0,763
6l	62,498	92,498
6m	0,239	0,473
6n	0,323	0,223

BÖLÜM 5. TARTIŞMA ve ÖNERİLER

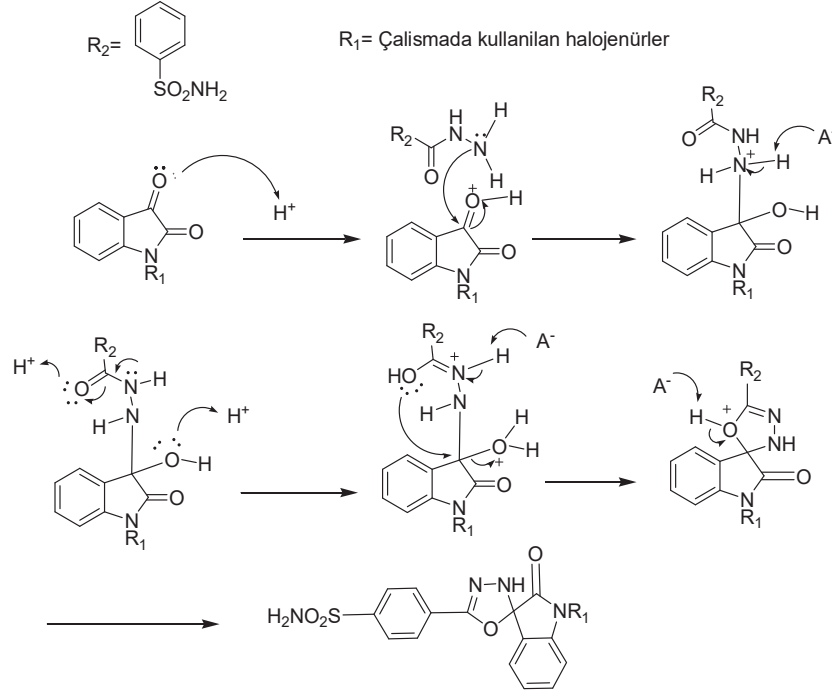
Sentezlemiş olduğumuz spiroindolin sübstitüe sülfonamid türevi organik maddeler; esterleşme, aminasyon, N-Alkilasyon ve oksadiazol sentezi basamakları neticesinde sentezlenmiştir.

Esterleşme reaksiyonunda 4-Sülfamobenzoik asit %99'luk etanol ile H_2SO_4 katalizörlüğünde 24 saat ısıtılmasıyla 4-Sülfamobenzoat sentezlenmiştir. Bu reaksiyonda madde miktarı arttıkça karışımın iyi sağlanamamasından dolayı süre, katalizör ve sıcaklık veriminde etki gösteriyor. Süreyi karışımın berraklaşmasına göre takip edebiliriz. Çözültiden sentezlenen maddenin alınmasında dikkat edilmesi gereken etanolün karışımda çok az kalana kadar uzaklaştırılması gerekir. Aksi takdirde etanol 4-Sülfamobenzoatı çözdüğü için verim kaybına sebep olur.

Açilazit sentezinde, sentezlediğimiz 4-Sülfamobenzoatı %99'luk Etanol ile çözülerek devamında % 55'lik hidrazinmonohidratı 20 kat olacak şekilde 5 parçaya bölerek 5 saatte bir ısıtılan çözeltiyi soğutarak eklenmesiyle reaksiyonu 25 saat gibi bir sürede tamamlamış oluyoruz. Oluşan 4-(hidrazinkarbonil)benzensülfonamid etanolde çözünmediğinden reaksiyonun oluşunu bu şekilde gözlemleyebiliriz. Reaksiyon ortamından numune alınarak ince tabaka kromatografisinde başlangıç maddelerinin bitip bitmediği kontrol edildi. Başlangıç maddesinin bitmemesi durumunda hidrazinmonohidrat ilave edilerek reaksiyon devam ettirildi. Tepkime tamamlandığında oluşan ürün süzülerek ve bol su ile yıkayarak alındı. Spektroskopik yöntemlerle (FTIR, NMR) analiz edildi.

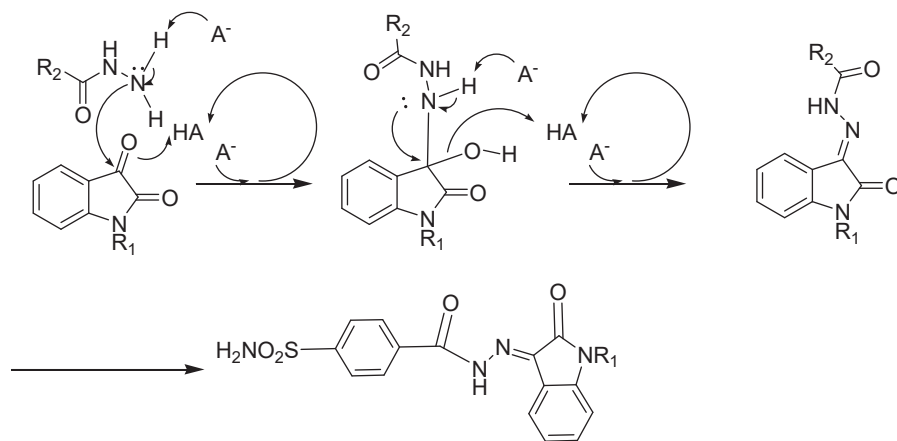
N-Alkilasyon reaksiyonunda isatin oda sıcaklığında 4-5 saat DMSO içerisinde potasyum karbonat eşliğinde alkilhalojenürlerle tepkimesi gerçekleştirildi. Bu safhada, potasyumkarbonat miktarının 2 kat kullanılmasıdır. Bunun sebebi olarak tepkime ortamında oluşan hidrojen halojenürü ve çözücü içerisindeki var olan suyu tutması için potasyumkarbonatın kuru olmasına özen gösterildi. Reaksiyon sonucunda çözelti buzlu suya dökülerek hızlı şekilde karıştırılarak sentezlenen maddenin DMSO'dan ayrılarak çökmesi sağlandı. Ortam bazik olduğundan madde suda çözülebileceğinden seyreltik HCl çözeltisi ile pH 4-5 civarına getirildi. Oksadiazol basamağına geçmeden önce isatinin alkillenmesi gerekiyor. Sonradan alkilleme yapılırsa nükleofilik atak yapacak gruplar arttığından dolayı istediğimiz sonucu elde edemiyoruz. Oksadiazol sentezi bu sentez işlemlerinin en kısa ve kolay diyebileceğimiz basamağıdır. N-Alkil isatini asetikasitte çözerek bire bir oranda 4-(hidrazinkarbonil)benzensülfonamit eklenmesiyle 1,5 saat ısıtılması sonucu ürün elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün asetikasitte çözünmediğinden reaksiyonun bittiğini gözle gözlemleyebiliriz.

Oksadiazol sentezinde asidik ortam olması gerekmektedir. Reaksiyon mekanizması Şekil 5.1.'de verilmiştir.



Şekil 5.1. İsatinin asidik ortamdaki oksadiazol oluşumu reaksiyon mekanizması.

Aksi halde imin (liden hidrazin) türevi bileşikler oluşur. Bu reaksiyonun mekanizması Şekil 5.2.'de verilmiştir.



Şekil 5.2. İsatinin bazik ortamdaki liden oluşumu reaksiyon mekanizması.

Sentezlenen bileşiklerin enzim etkinliği Tablo 4.1.'den anlaşılacağı üzere, hCA I ve hCA II enzimlerini inhibe etmiştir ve yapı-aktivite ilişkileri aşağıdaki şekilde açıklanabilir.

Bu bileşiklerin inhibisyon sabitleri, 0,042 ile 62,50 μM arasında değişmektedir. Bu bileşiklerden 6b, ilaç olarak kullanılan AAZ (asetazolamit)'den daha etkili olduğu görülmüştür. 6b bileşiğinin Ki değeri 42 nM olmasına rağmen AAZ'nin Ki değeri 250 nM'dır [69]. Bu değerde 6b'nin AAZ'den 5 kat daha etkili olduğunu göstermektedir.

CA inhibisyonunu en çok süstitüentlerin çevresi etkiler. Örneğin; benzil, naftil, antril grupları (6j, 6k ve 6l) aminoasit kısımları ve aktif bölge boşluğu girişi ile van der Waals etkileşimlerinden dolayı aktiviteleri farklıdır. 6b (Ki: 0,042 μM) ve 6c (Ki: 0,094 μM) bileşikleri için aynı etkiler görülür. 6d ve 6e bileşikleri hCA I'in üzerindeki aminoasit kısımları ile hidrojen bağı etkileşimlerinden dolayı inhibe özellikleri yüksektir. Bileşiklerdeki takılı grupların, enzim üzerindeki amino asitler ile hidrofobik ve hidrofilik etkileşmelerinden dolayı inhibisyon özellikleri farklılıklar göstermektedir.

Sitosolik hCA II enzimi, ödem, epilepsi, yükseklik korkusu ve glukoma gibi çeşitli hastalıklar ile ilgilidir [70]. hCA II enzimi belirtilen sentezlenmiş bileşikler tarafından etkili bir şekilde inhibe edilmiştir. Bu bileşikler için inhibisyon sabitleri 0,151 ve 92,498 μM arasında değişmektedir. Sonuçlara baktığımızda sentezlenen bileşiklerin AAZ molekülüne kıyasla daha düşük hCA II affinitesine sahip olduğu görülmüştür [69].

Yapmış olduğumuz bu çalışmada ile sülfonamit ve karbonik anhidraz literatürüne yeni bir seri bileşikler kazandırılmıştır. Bu türevlerin içerdiği sülfonamit, isatin ve oksadiazol gruplarının ayrı ayrı biyolojik aktivitelerinin yüksek olduğu yapılan önceki çalışmalardan bilinmektedir. Bu nedenle edilen hibrit ürünlerin diğer biyolojik aktiviteleri, antibakteriyel özellikleri ve antimikrobiyal özellikleri incelenebilir.

KAYNAKLAR

- [1] Joaquim F.M., Silva, Simon. J.G., Angelo, C.P. The chemistry of isatin: a review. *J Braz Chem Soc.*, 12: 273-324, 2001.
- [2] Mohan, S., Saravanan, J., Singh, D., Sharma, P.C. Synthesis & evaluation of some novel Piperidino thiophenes as potential antioxidant and anti-inflammatory agents. *Acta Pharm.*, 49:29-38, 2007.
- [3] Atmakuru, R., Sessaiah, K.S., Muniyandy, S. Synthesis and antibacterial screening of hydrazones Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *Eur J Med Chem.*, 36: 615–625, 2001.
- [4] Tran, V.H., Nguyen, Q.D., Le, N.V., Le, T.T. Study on antituberculosis effect of some thiosemicarbazones and isonicotinyl hydrazone derivatives of Isatin and 5-halogeno Isatin. *Tap Chi Douc Ho.*, 8: 15-17, 2000.
- [5] Islam, M.R., Muhsin, M., Synthesis of 5-chloroisatin-6, 7-dimethylisatin and their carbohydrazone 2-1, 3, 4-oxadiazoline and their cytotoxicity studies. *Bangladesh J Pharmacol*, 2: 7-12, 2007.
- [6] Selvam, P., Chandramohan, M., De, C.E., Pannecouque, C., Witrouw, M. Synthesis and anti-HIV activity of 4-[(1,2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene)amino]-N-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-benzene sulphonamide and its derivatives. *Eur J Pharm Sci*, 14: 313-316, 2001.
- [7] Sin, N., Venables, B.L., Combrink, K.D., Gulgeze, H.B., Yu, K.L., Civiello, R.L. Respiratory syncytial virus fusion inhibitors part 7, structure activity relationship with a series of isatin oximes that demonstrate antiviral activity in-vivo. *Bioorg Med Chem Lett.*, 19: 4857- 4862, 2009.
- [8] Varma, M., Pandeya, S.N., Singh, K.N., Stables, J. P. Anticonvulsant activity of Schiff bases of isatin derivatives. *Acta Pharm.*, 54: 49-56.2, 2004.
- [9] Hansch, C., Sammes, P.G., Taylor, J.B. *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 2 , Pergamon Press: Oxford, Chap. 7.1, 1990.

- [10] Vullo, D., De Luca, V., Scozzafava, A., Carginale, V., Rossi, M., Supuran, C.T., Capasso, C. The extremophilic α -carbonic anhydrase from the thermophilic bacterium *Sulfurihydrogenibium azorense* is highly inhibited by sulfonamides. *Bioorg. & Med. Chem.*, 21: 4521, 2013.
- [11] Ma, T., Fuld, A.D., Rigas, J.R., Hagey, A.E., Gordon, G.B., Dmitrovsky, E., Dragnev, K.H. A Phase I Trial and in vitro Studies Combining ABT-751 with Carboplatin in Previously Treated Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Chemotherapy*, 58: 321, 2012.
- [12] Dekker, M.: In *Protease Inhibitors in AIDS Therapy*, Ed.: Ogden, R.C., Flexner, C.W.: New York NY. Basel, 2001.
- [13] Roush, W.R., Gwaltney, S.L., Cheng, J., Scheidt, K.A., McKerrow, J.H., Hansell, E.: Vinyl Sulfonate Esters and Vinyl Sulfonamides: Potent, Irreversible Inhibitors of Cysteine Proteases. *J. Am. Chem. Soc.*, 120: 10994, 1998.
- [14] Manju P, Neeraj K, Sharma P, Jha KK. Synthetic and biological multiplicity of isatin: A Review. *J Adv Sci Res*; 2: 35-44, 2011.
- [15] Patel, A., Bari, S., Talele, G., Patel, J., Sarangapani, M., Synthesis and antimicrobial activity of some new isatin derivatives. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research.*, 4: 249-254, 2006.
- [16] Alam, M., Younas, M., Zafar, M.A., An improved synthesis of isatin. *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, 32: 246-248, 1989.
- [17] Loloiu, G., Maior, O. ChemInform Abstract: Isatin Chemistry. Synthesis of N-Methyl-2, 3-dioxo-2, 3-dihydropyrrolo (2, 3-b) phenoxathiin. *Rev Roum Chim.*, 42: 67, 1997.
- [18] Gassman, P.G., Berkeley, W.C., Tien-Yau Luh A general method for the synthesis of isatins. *J Org Chem.*, 42: 1344-1348, 1977.
- [19] David, S.P., Johannes, E.M., Klein, N., Alexis, P., Richard, J.K. Preparation of 3-Alkyl-Oxindoles by Copper (II)-Mediated C–H, Ar–H Coupling Followed by Decarboxyalkylation. *Synlett*, 247-250, 2007.
- [20] Hewawasam, P., Meanwell, N. A general method for the synthesis of isatins: preparation of regiospecifically functionalized isatins from anilines, *Tetrahedron Lett.*, 35: 7303, 1994.
- [21] Dombrowski, J.E., Mattingly, P.G., Eur. Pat. Appl., EP369, 344, 1990.
- [22] Coppola, G.M. J. N-Arylation of isatins. A direct route to N-arylisatoic anhydrides, *Heterocycl. Chem.*, 24: 1249, 1987.

- [23] Beckett, G. J., & Hayes, J. D. (1993). Glutathione S-transferases: biomedical applications. *Advances in clinical chemistry*, 30: 281-380.
- [24] Tatsugi, J., Ikuma, K., Izawa, Y. Selective photo-reduction of 1-alkylisatins in degassed alcoholic solutions. *Heterocycles* 43: 7-10, 1996.
- [25] Radul, O.M., Zhungietu, G.I., Rekhter, M.A., Bukhanyuk, S.M. Easiest way to get 1-substituted isatins. *Khim Geterotsikl Soedin* 19: 353, 1983.
- [26] Majumdar, K. C., Kundu, A. K., & Chatterjee, P. 1-Alkylisatins via aldol-retro-aldol condensation. *Journal of chemical research. Synopses*, (10): 460-461, 1996.
- [27] Black, D.S.C., Bowyer, M.C., Catalano, M.M., Ivory, A.J., Keller, P.A., et al. Substitution, oxidation and addition reactions at C-7 of activated indoles. *Tetrahedron* 50: 10497-10508., 1994.
- [28] Laatsch, H., Thomson, R.H., Cox, P.J.J. Spectroscopic properties of violacein and related compounds: crystal structure of tetramethylviolacein. *J Chem Soc Perkin Trans 2*: 1331-1339, 1984.
- [29] Berti, C., Greci, L., Andruzzi, R., Trazza, A.J. New Aspects in the Chlorination of Indoles with 1-Chlorobenzotriazole and 1-Chloroisatin. *Org Chem* 47: 4895-4899, 1982.
- [30] Tomchin, A.B., Tumanova, I.V. Semicarbazones And Thiosemicarbazones Of A Heterocyclic Series. 55. Recyclization Of 3-Thiosemicarbazone Of 5-Nitroisatin With Formation Of 1, 2, 4-Triazine And Indazole Derivatives, *Zh. Org. Khim.*, 26: 1327, 1990.
- [31] Daisley, R. W., Shah, V. K. Synthesis and antibacterial activity of some 5-Nitro-3-phenyliminoindol-2 (3H)-ones and their N-mannich bases, *J. Pharm. Sci.*, 73: 407, 1984.
- [32] Mazhilis, L.I. Terent'ev, P.B., Bolotin, V.A. Mononitration of derivatives of benzisatins, *Chem.Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*, 25, 50, 1989.
- [33] Gasparic, J., Vontor, T., Lycka, A., Snobl, D. Formation of acetals and cleavage of the five-membered ring in the bromination of isatin in alcohols, *Collect.Czech. Chem. Commun.*, 55: 2963, 1990.
- [34] Gopal, M., Srivastava, G., Pande, U.C., Tiwari, R.D. Microdetermination of indoles with N-bromoacetamide in acetic acid medium, *Microchim. Acta.*, 215, 1977.
- [35] Martinez, F., Naarmann, H. New isatin derivatives: Synthesis and reactions, *Synth. Met.*, 39: 195, 1990.

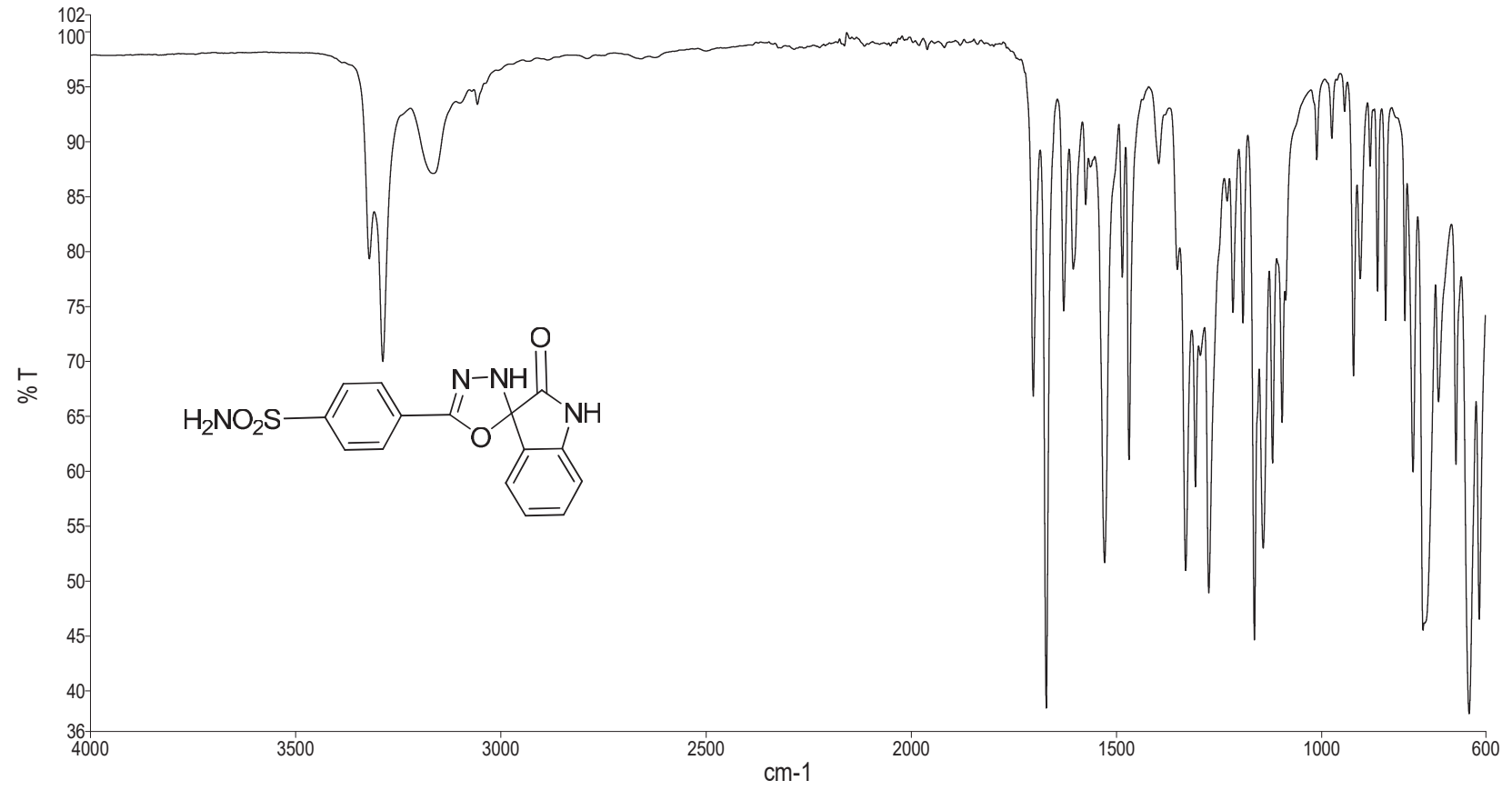
- [36] Jnaneshwar, G.K., Deshpande, V.H. Synthesis of convolutamydine A from isatin, *J. Chem. Res.*, 5: 632, 1999.
- [37] Allam, Y.A., Nawwar, G.A.M. Facile synthesis of 3-spiroindolines. *Heteroat Chem.*, 13: 207-210, 2002.
- [38] Hamaue, N., Minami, M., Kanamaru Y Endogenous monoamine oxidate MAO inhibitor (tribulin-like activity) in the brain and urine of stroke-prone SHR. *Biogen Amines*, 8: 401-412, 1992.
- [39] Hamaue, N., Minami, M., Kanamaru, Y. Identification of isatin, an endogenous MAO inhibitor, in the brain of stroke-prone SHR. *Biogen Amines*, 10: 99-110, 1994.
- [40] McIntyre, I.M., Norman, T.R. Serotonergic effects of isatin: an endogenous MAO inhibitor related to tribulin. *J Neural Transm Gen Sect.*, 79: 35-40, 1990.
- [41] Armando, I., Barontini, M., Levin, G. Exercise increases endogenous urinary monoamine oxidase benzodiazepine receptor ligand inhibitory activity in normal children. *J Auton Nerv Syst.*, 1: 95-100, 1984.
- [42] Ueki, A., Willoughby, J., Glover, V., Sandler, M., Stibbe, K., et al. Endogenous urinary monoamine oxidase inhibitor excretion in Parkinson's disease and other neurological disorders. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.*, 1: 263-268, 1989.
- [43] Clow, A., Glover, V., Sandler, M., Tiller J Increased urinary tribulin output in generalised anxiety disorder. *Psychopharmacology*, 95: 378-380, 1988.
- [44] Singh, U.K., Pandeya, S.N., Singh, A., Srivastava, B.K., Pandey, M. Synthesis and antimicrobial activity of schiff's and N-mannich bases of isatin and its derivatives with 4-amino-n-carbamimidoyl benzene sulfonamide. *Int J Pharm Sci Drug Res.*, 2: 151-154, 2010.
- [45] Lian-Shun, F., Ming-Liang, Shu, Z., Yun, C., Bo Wang, Yi-Bin, Z., Kai, L., Yan, G., Hui-Yuan, G., Chun-Ling, X. Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of 8-OCH₃ ciprofloxacin methylene and ethylene isatin derivatives. *Eur J Med Chem.*, 46: 341-348, 2011.
- [46] Hoyun, L., Solomon, V.R., Changkun, H. Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin– Chemistry. *Bioorg Med Chem.*, 17: 7585–7592, 2009.
- [47] Gummadi, S.B., Nanam, R., Puttireddy, S.M., Bethi, S., Umasankar, K., Jupally, V.R. Synthesis Characterization and Evaluation of Novel *N*-(1*H*Benzimidazol-2-*Yl*)-2-Isatinylidene-Hydrazinecarboxamide Derivatives as Anti-Inflammatory Agents. *Der Pharma Chemica*, 2: 196-204, 2010.

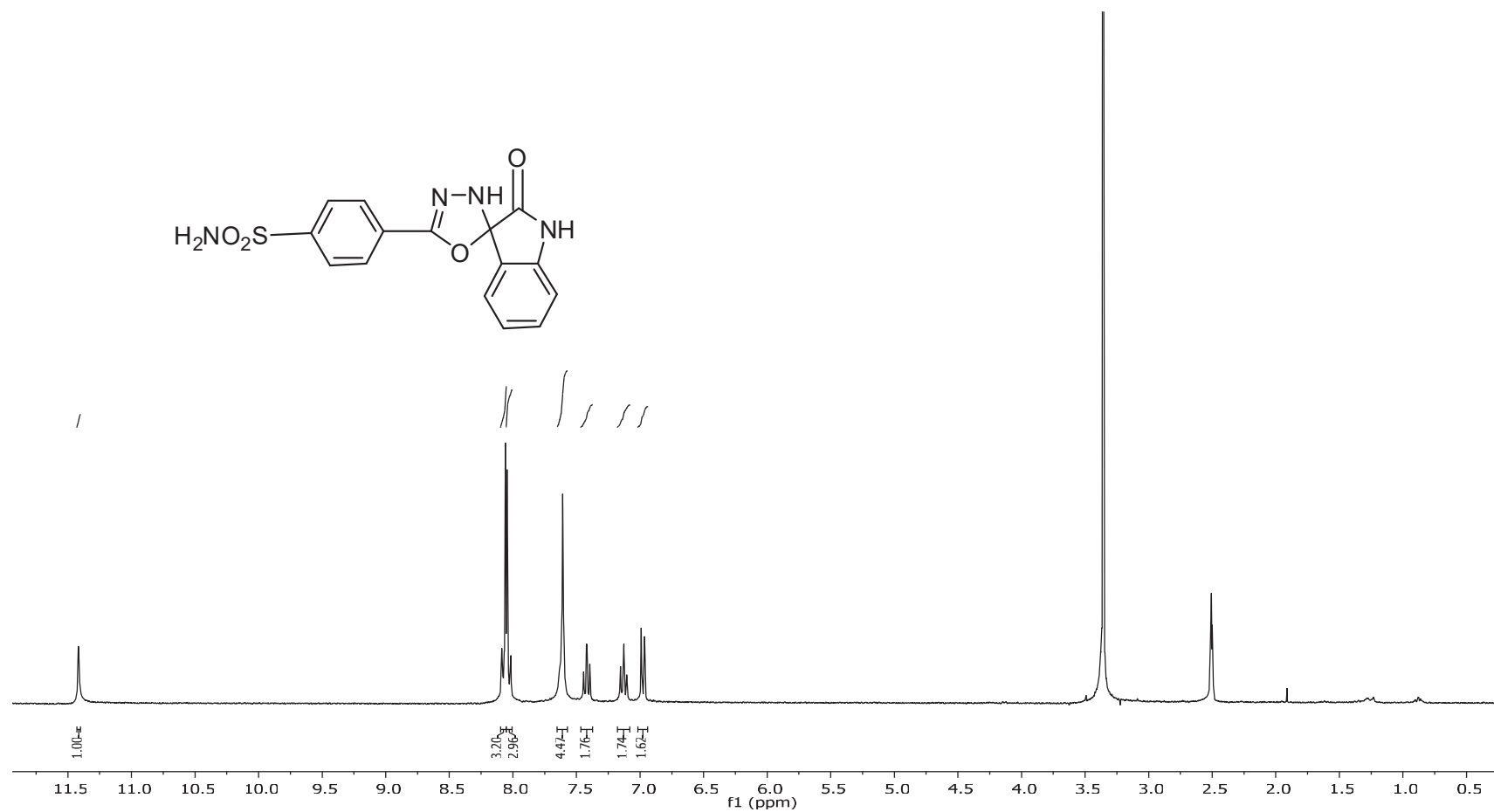
- [48] Autenrieth, W., & Koburger, J. . Ueber die Einwirkung aromatischer Amine auf Aethylendisulfochlorid und über Vinylsulfonderivate. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 36(3): 3626-3634, 1903.
- [49] Bei, L. M. The Synthesis of Functionalised Sulfonamides, Londra Üniversitesi Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 2008
- [50] Drews. J. Drug discovery: a historical perspective, *Science*, 287: 1960-1964, 2000.
- [51] Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry*. John Wiley and Sons Inc.: New York, 2001.
- [52] Forster, M. O., Kunz, E., Synthesis of sulfonamides, *J. Chem. Soc.*, 105: 1732, 1914.
- [53] Bonk, J. D., Amos, D. T., Olson, S. J. Convenient One-Pot Synthesis of Sulfonamides from Thiols using Trichloroisocyanuric Acid, *Synth. Commun.*, 37: 2039-2050, 2007.
- [54] Ajeet, A., Mishra, A. K., & Kumar, A., Recent Advances in Development of Sulfonamide Derivatives and Their Pharmacological Effects-A Review. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 3(1): 18-24, 2015.
- [55] Wang, G. B., Wang, L. F., Li, C. Z., Sun, J., Zhou, G. M., & Yang, D. C. A facile and efficient method for the selective deacylation of N-arylacetamides and 2-chloro-N-arylacetamides catalyzed by SOCl₂. *Research on Chemical Intermediates*, 38(1): 77-89, 2012.
- [56] Sriram, D., Yogeewari, P., Dhakla, P., Senthilkumar, P., Banerjee, D., & Manjashetty, T. H., 5-Nitrofuran-2-yl derivatives: synthesis and inhibitory activities against growing and dormant mycobacterium species, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(4): 1152-1154, 2009.
- [57] Maren, T. H., Relations between structure and biological activity of sulfonamides, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*, 16: 309-327, 1976.
- [58] Patrick, G. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 2nd ed.; Oxford University Press, 375-387, 2001.
- [59] Supuran, C. T., Scozzafava, A., Applications of carbonic anhydrase inhibitors and activators in therapy, *Expert Opin. Ther. Patents*, 12: 217-242, 2002.
- [60] Stams, T., Christianson, D. W. X-ray Crystallographic Studies of Mammalian Carbonic Anhydrases Isozymes. In *The Carbonic Anhydrases - New Horizons*, Chegwidde, W. R., Edwards, Y., Carter, N. Eds. Birkhauser Verlag: Basel, 159-174, 2000.

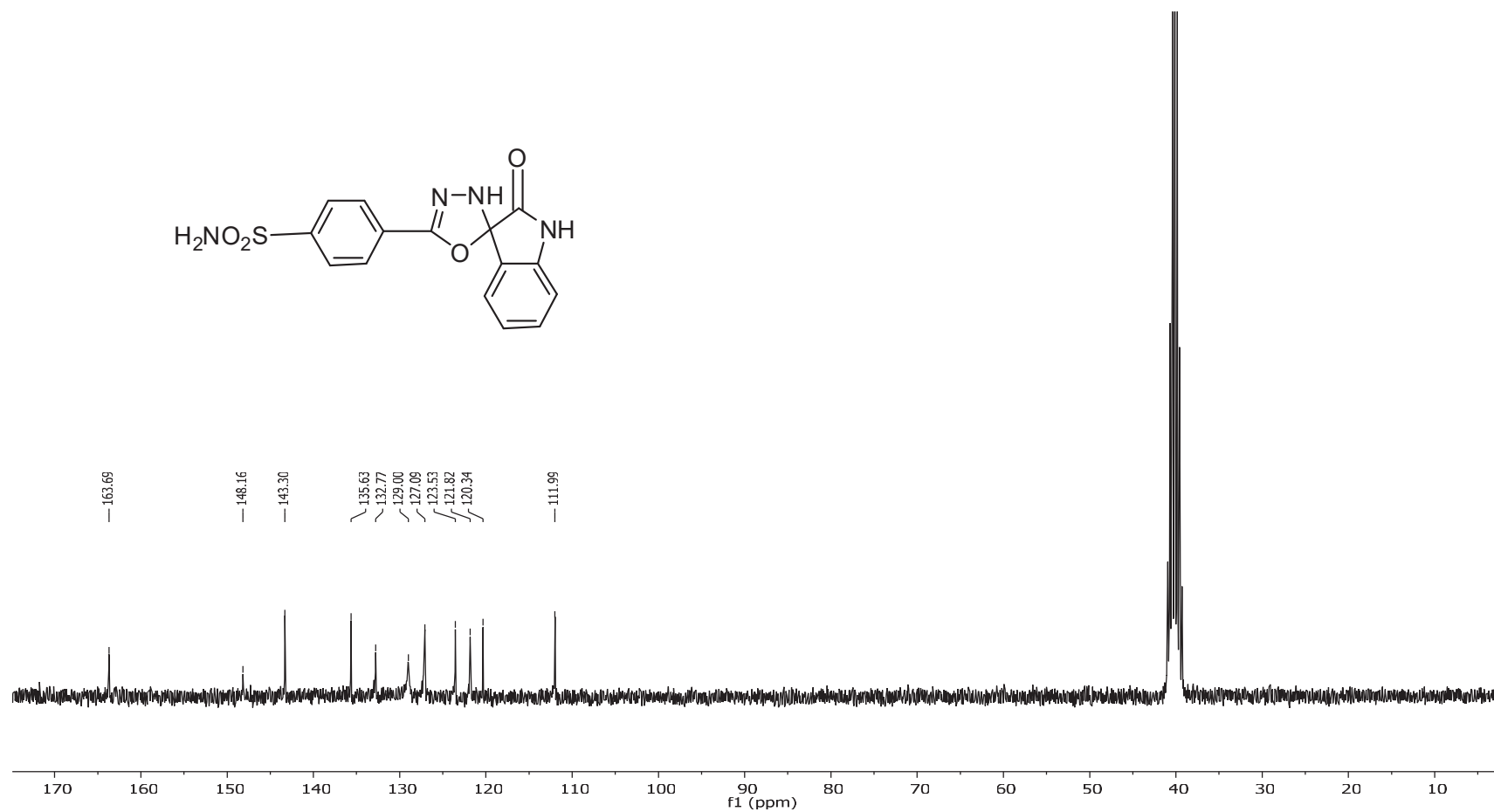
- [61] Clutterbuck, P. W., & Cohen, J. B. XVIII.—The aliphatic sulphonamides. Part I. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 121: 120-128, 1922.
- [62] Spencer, I. M., Chegwiddden, W. R. Sulphonamide inhibitors of carbonic anhydrase inhibit growth of human lymphoma cell lines, *Biochem. Soc. Trans.*, 28: A297, 2000.
- [63] Supuran, C.T., Briganti, F., Tilli, S., Chegwiddden, W.R., Scozzafava, A. Carbonicanhydrase inhibitors: sulfonamides as antitumor agents? *Bioorg. Med. Chem.*, 9:703-714, 2001.
- [65] Kurt, B.Z., Sonmez, F., Bilen, Ergun, C., Gerncer, N., Arslan, O., Arslan, M., Kucukislamoglu, M. Synthesis antioxidant and carbonic anhydrase I and II inhibitory activities of novel sulphonamide-substituted coumarylthiazole derivatives, *J. Enz. Inhib. Med. Chem.*, 991-998, 2015.
- [66] Supuran, C.T., Scozzafava, A., Carbonic anhydrase inhibitors. *Med. Res. Rev.*, 23: 146-189, 2003.
- [67] Supuran, C.T., Scozzafava, A. Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry. *Bioorg. Med. Chem.*, 15: 4336 – 4350, 2007.
- [68] Scozzafava, A., Supuran, C.T., Carbonic anhydrase and matrix metalloproteinase inhibitors: Sulfonylated amino acid hydroxamates with MMP inhibitory properties act as efficient inhibitors of CA isozymes I, II, and IV, and N-hydroxysulfonamides inhibit both these zinc enzymes. *J Med Chem.*, 43: 3677-3687, 2000.
- [69] Congiu, C., Onnis, V., Deplano, A., Balboni, G., Dedeoglu, N., & Supuran, C. T. Synthesis of sulfonamides incorporating piperazinyl-ureido moieties and their carbonic anhydrase I, II, IX and XII inhibitory activity. *Bioorg. & med. Chem. lett.*, 25(18): 3850-3853, 2015.
- [70] Özgeriş, B., Göksu, S., Köse, L.P., Gülçin, I., Salmas, R.E., Durdagi, S., Tumer, F., Supuran, C.T. Acetylcholinesterase and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel urea and sulfamide derivatives incorporating dopaminergic 2-aminotetralin scaffolds. *Bioorg. & med. Chem.*, 24(10): 2318-2329, 2016.

EKLER

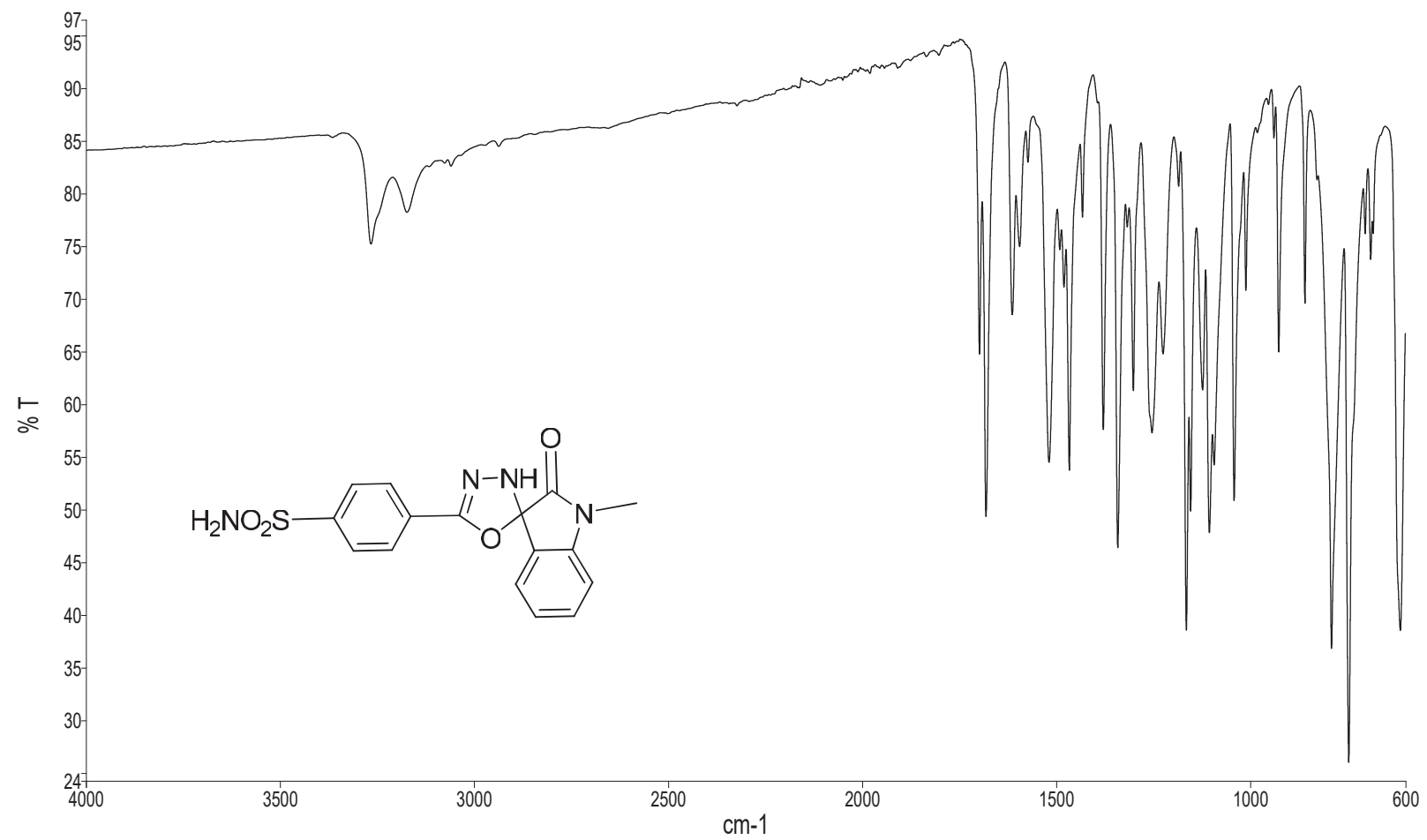
EK 1: 6a bileşiğinin FTIR spektrumu

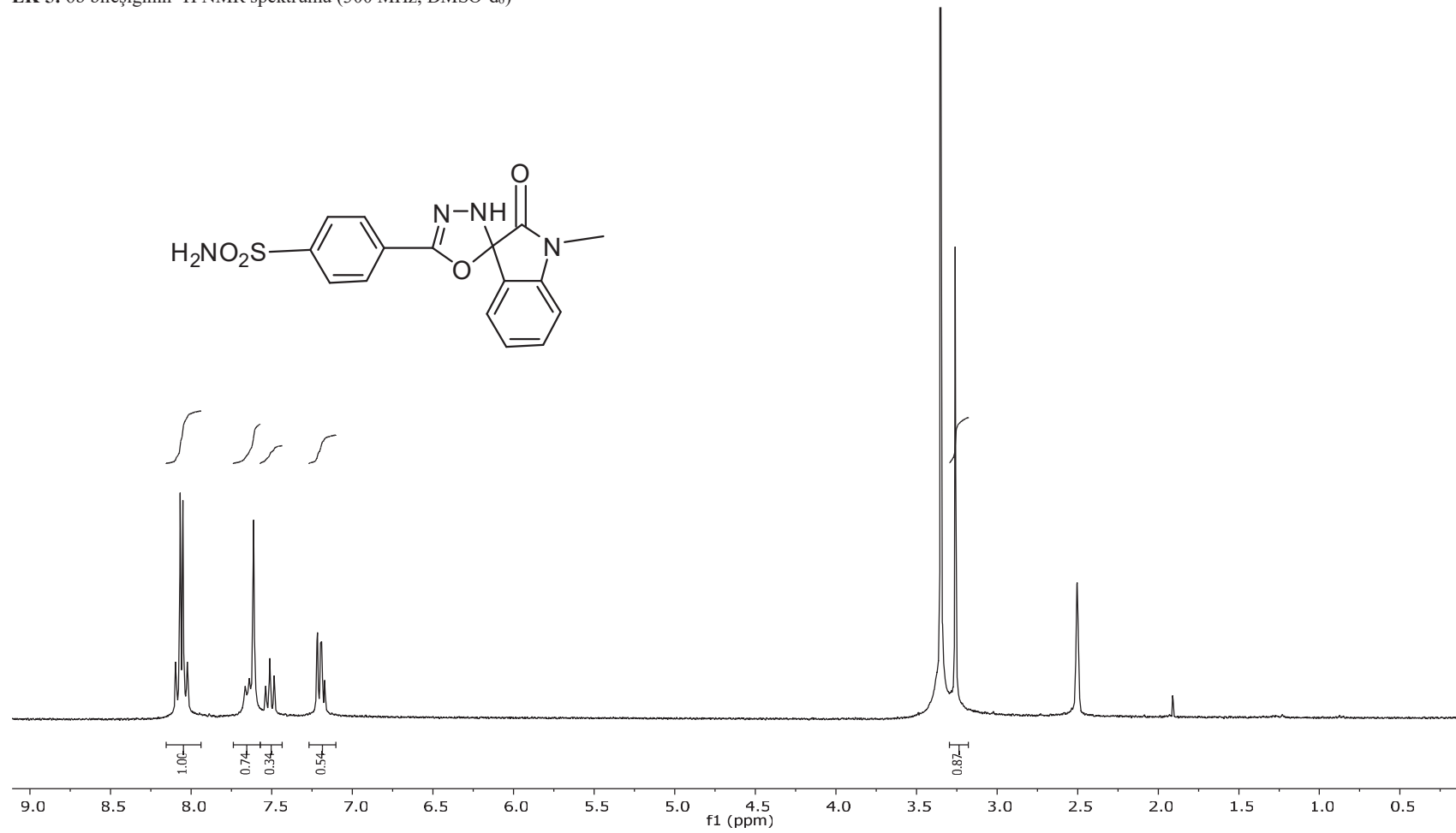


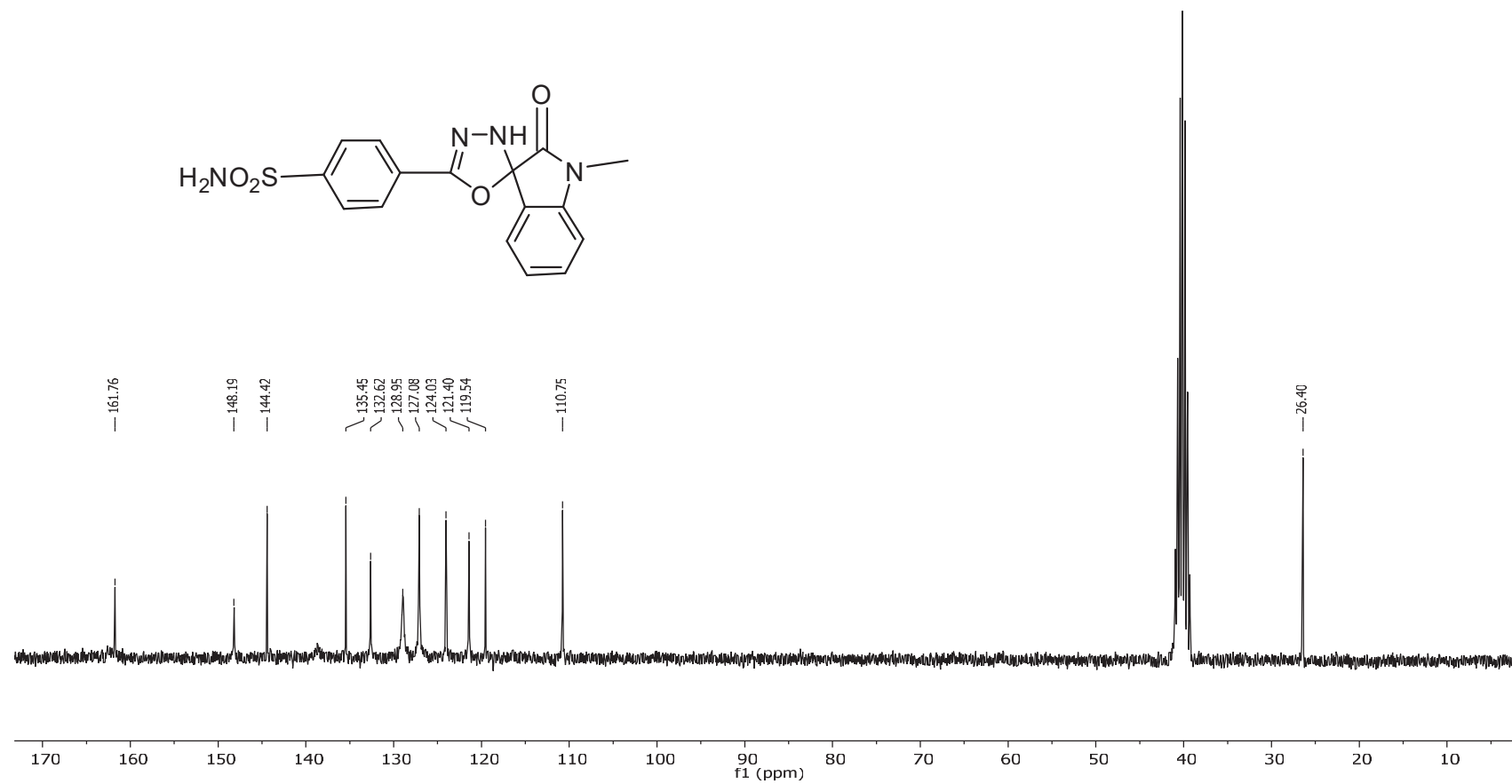
EK 2: 6a bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

EK 3: 6a bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

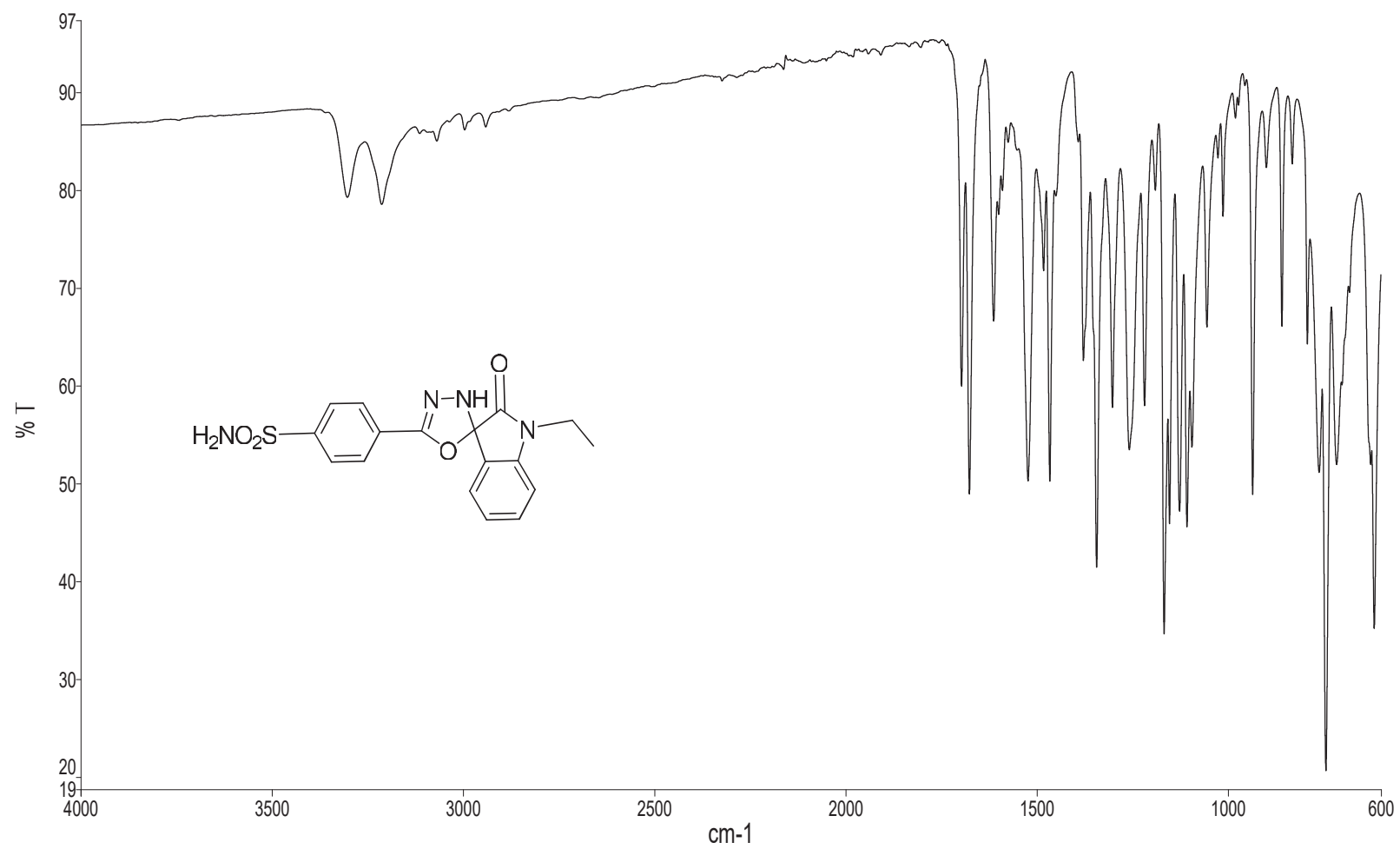
EK 4: 6b bileşiminin FTIR spektrumu

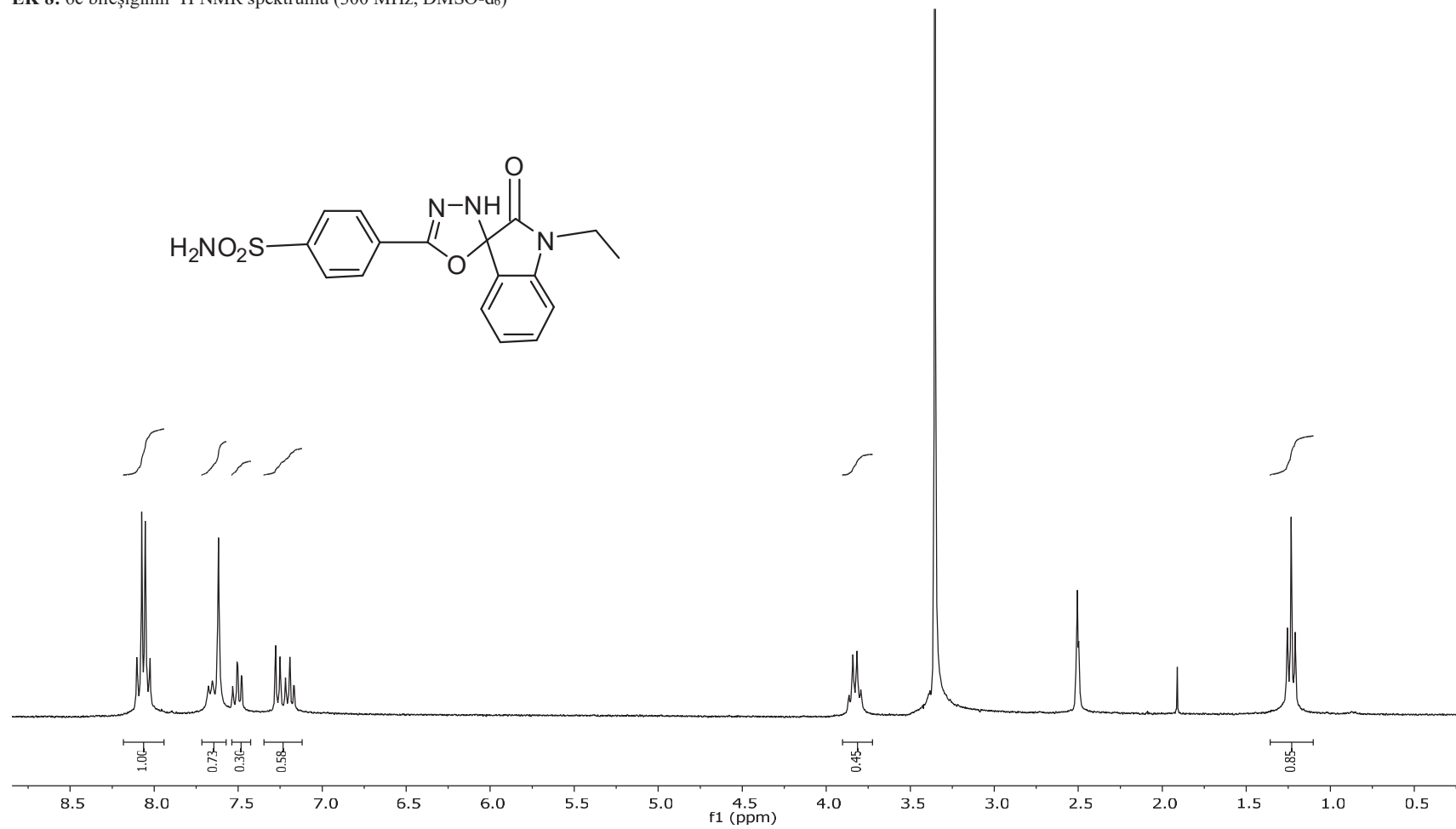


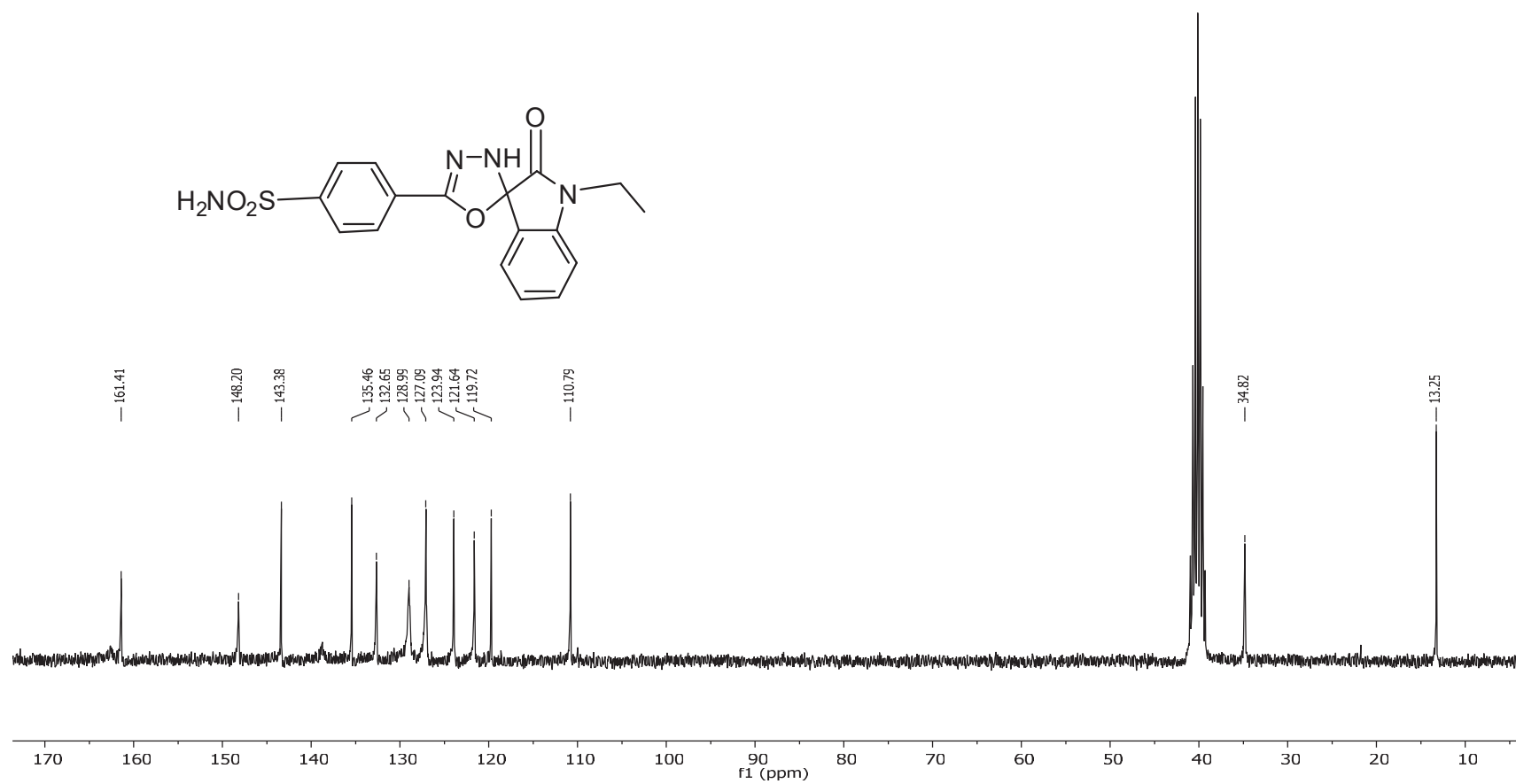
EK 5: 6b bileşğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

EK 6: 6b bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

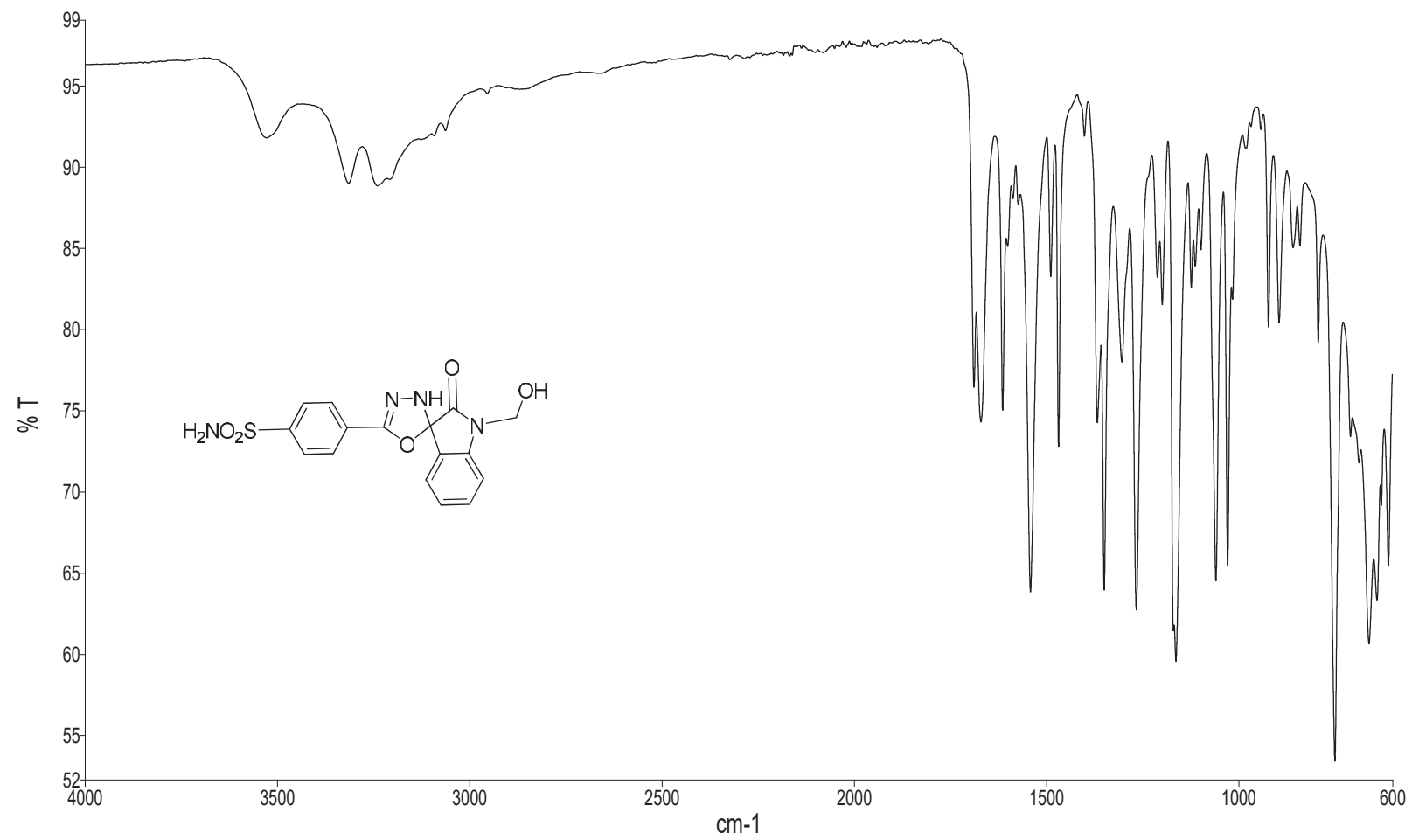
EK 7: 6c bileşğinin FTIR spektrumu

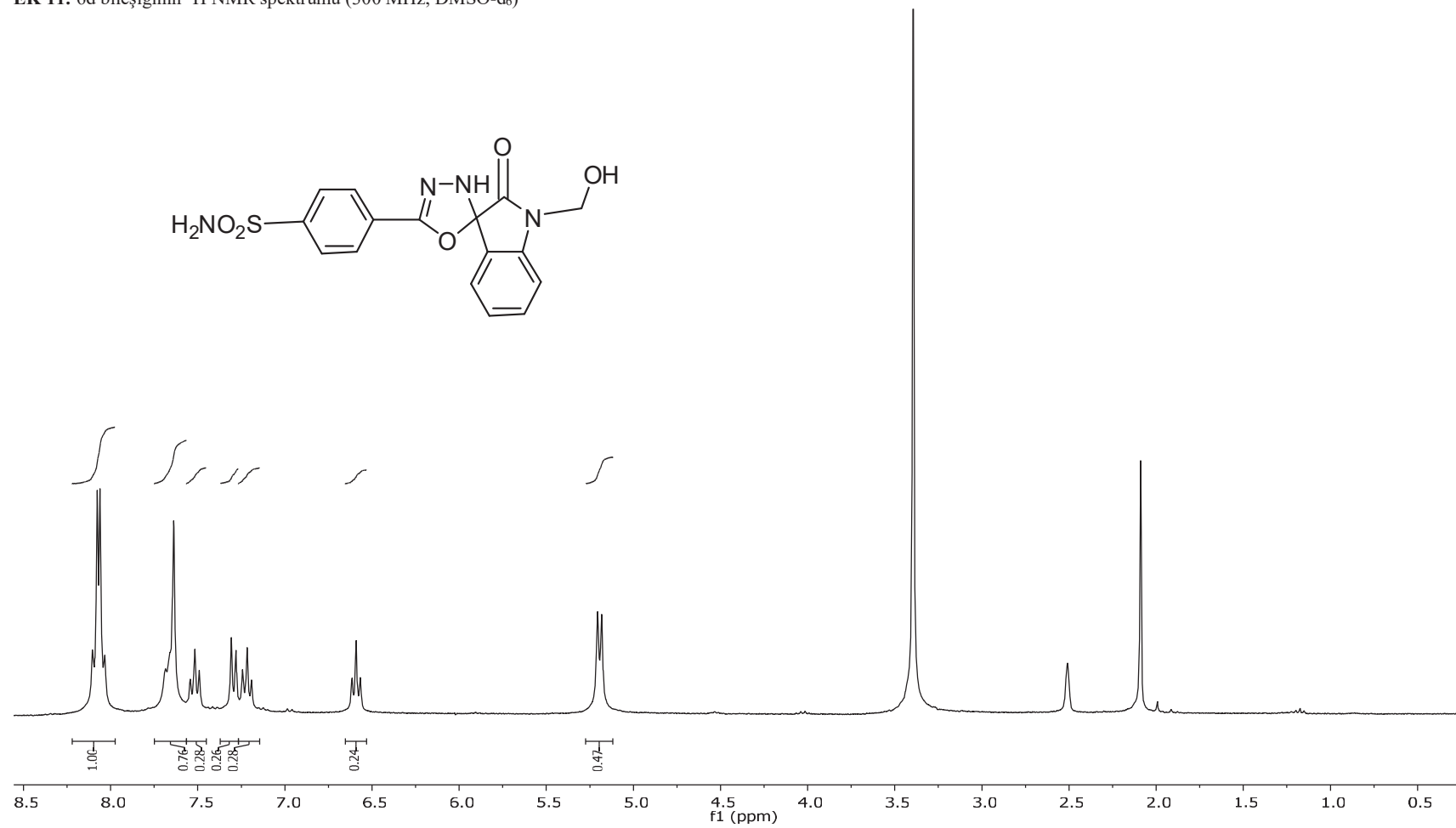


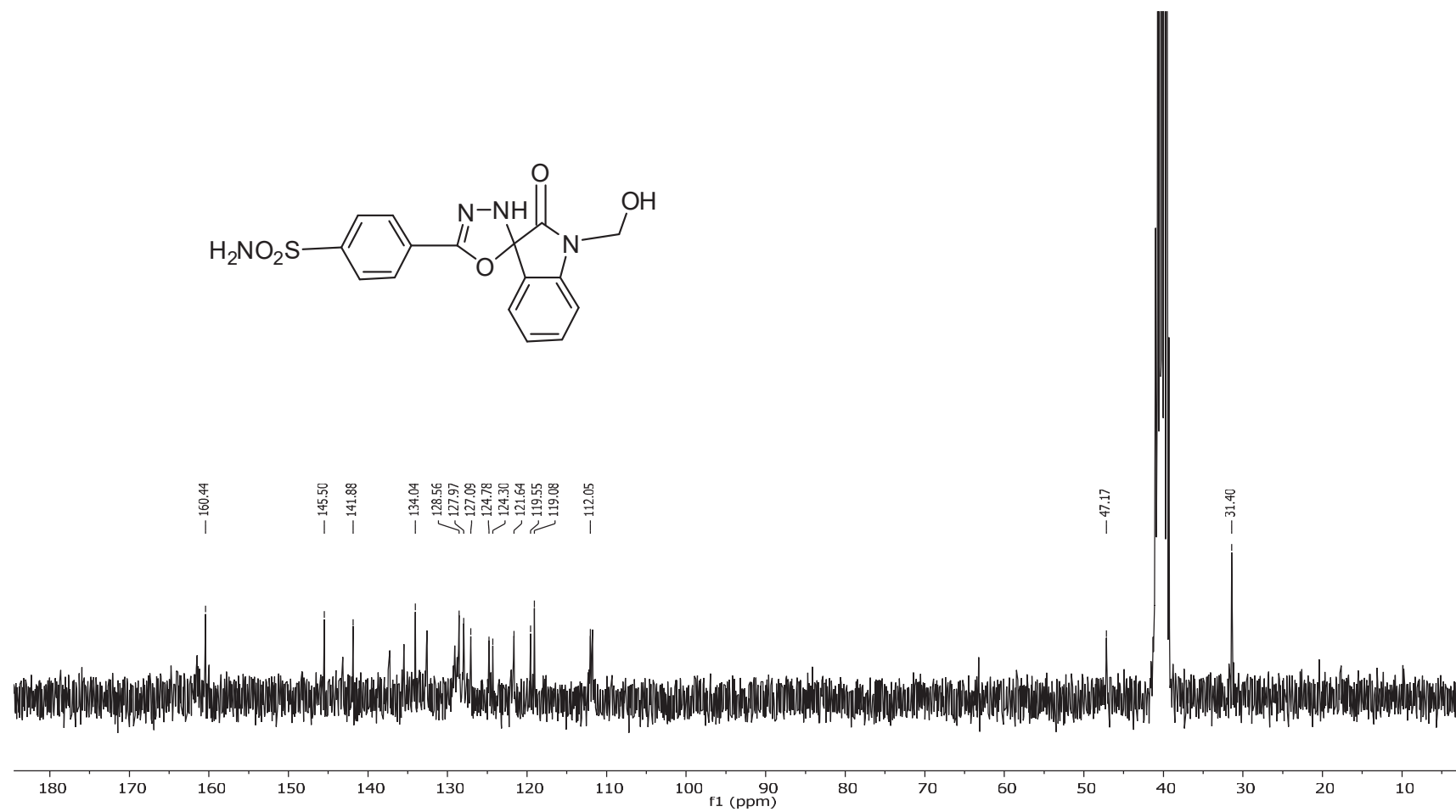
EK 8: 6c bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

EK 9: 6c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

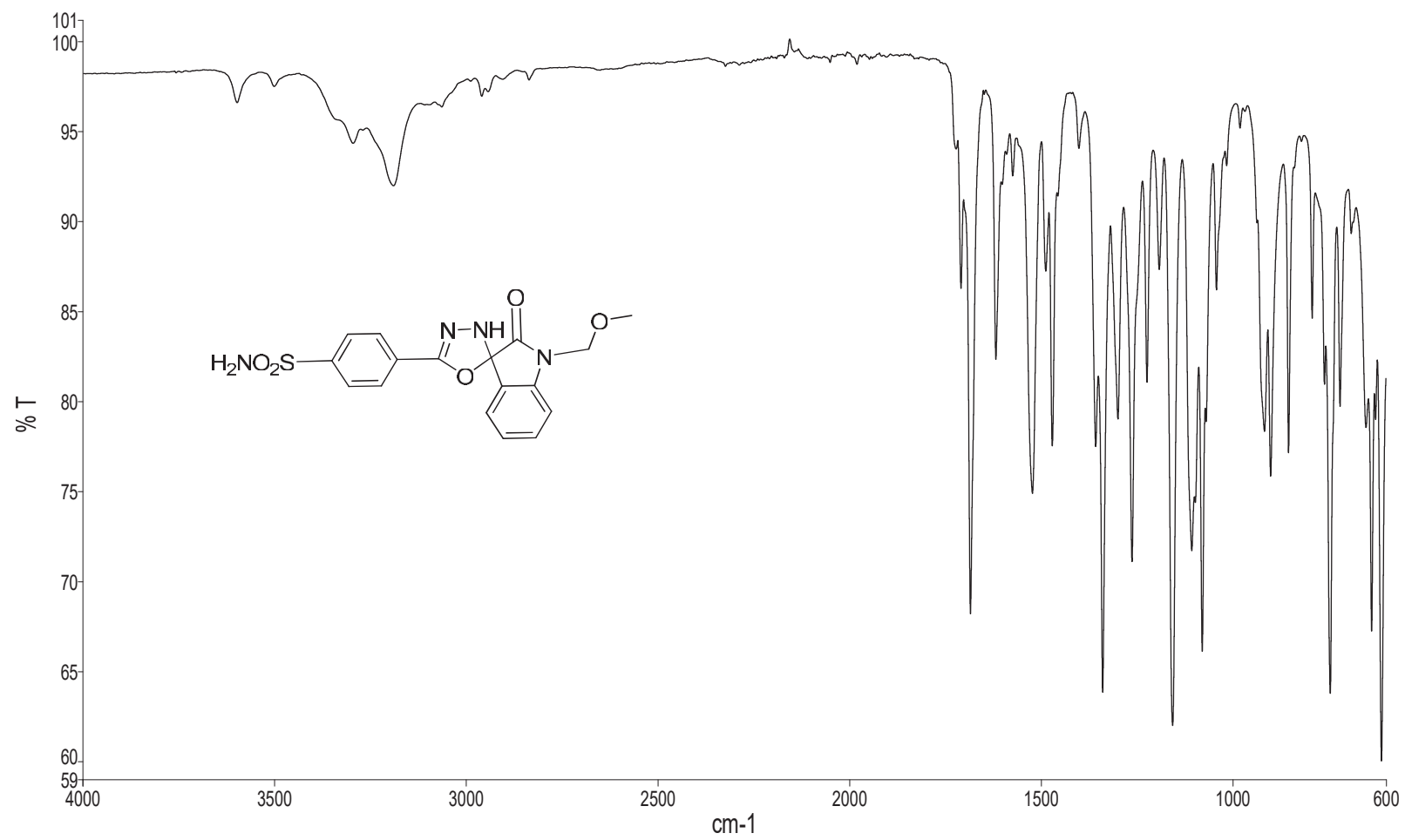
EK 10: 6d bileşiminin FTIR spektrumu



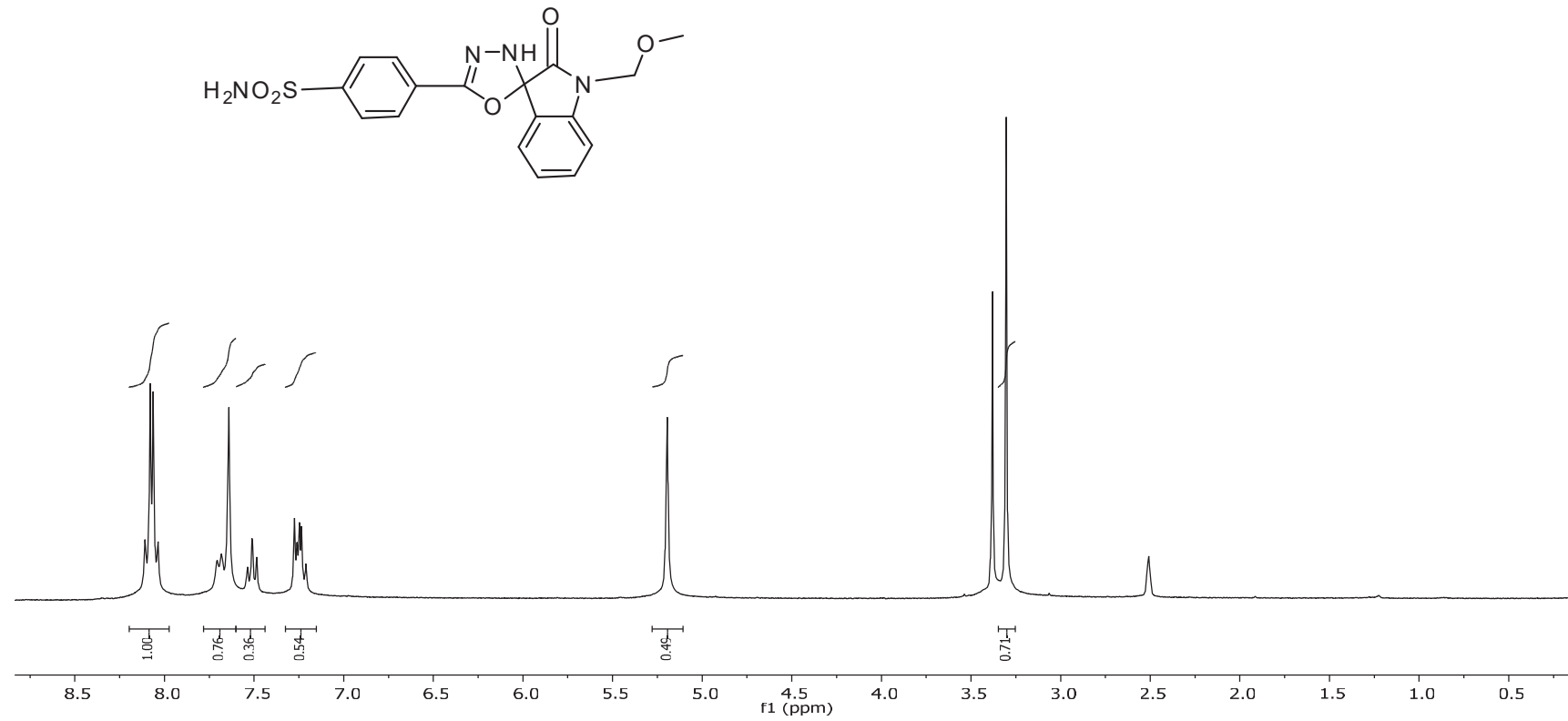
EK 11: 6d bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

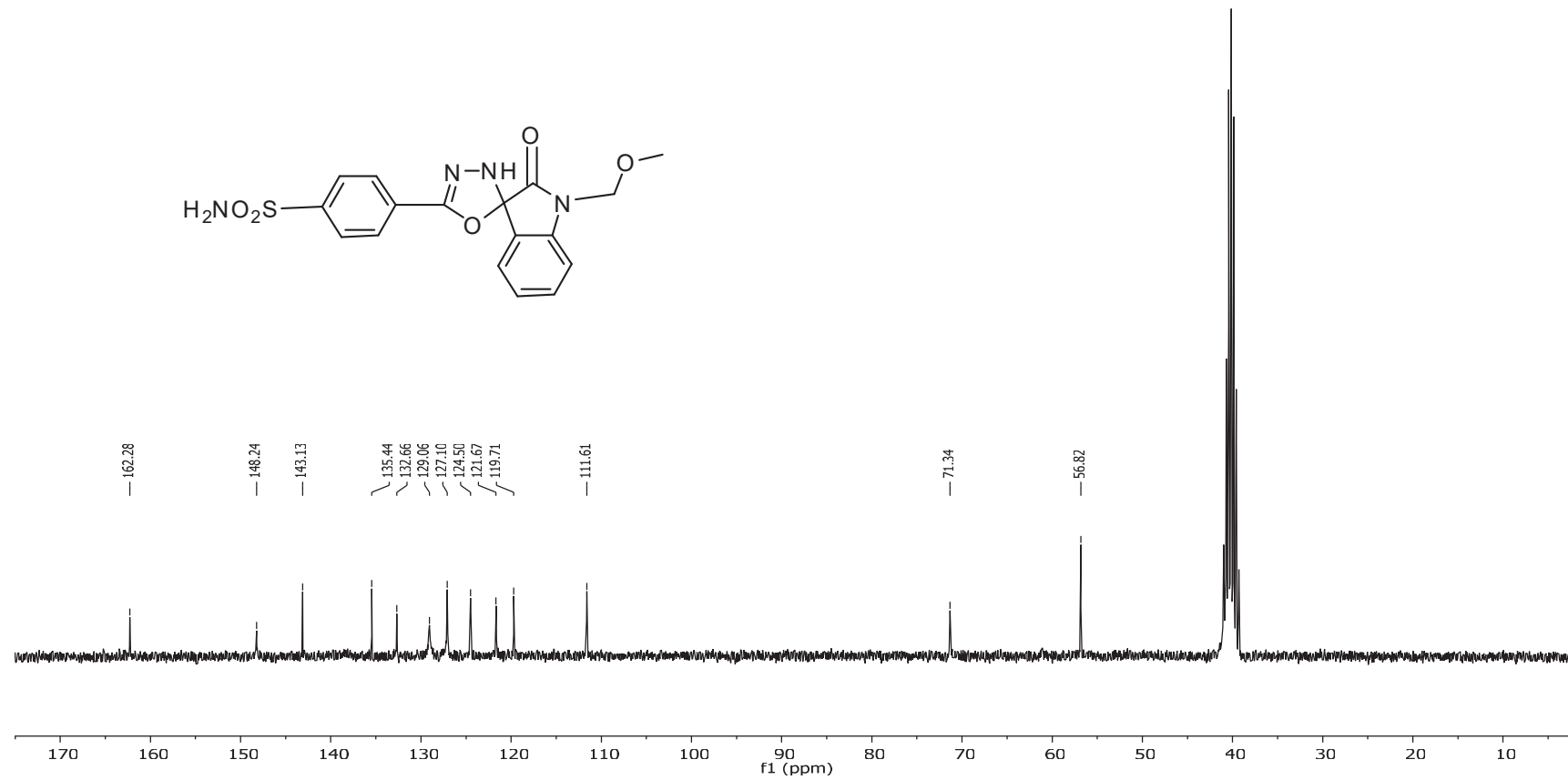
EK 12: 6d bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

EK 13: 6e bileşiminin FTIR spektrumu

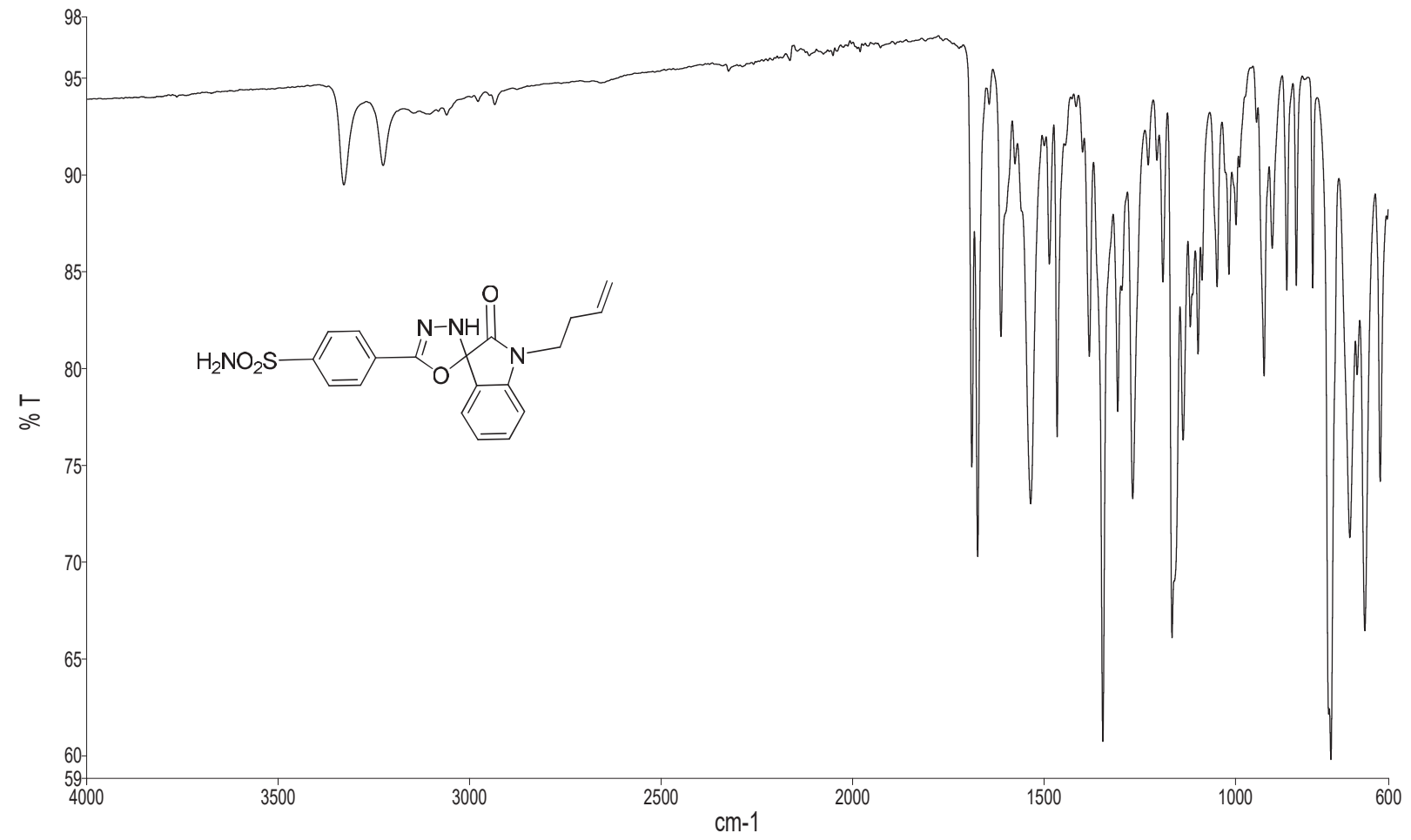


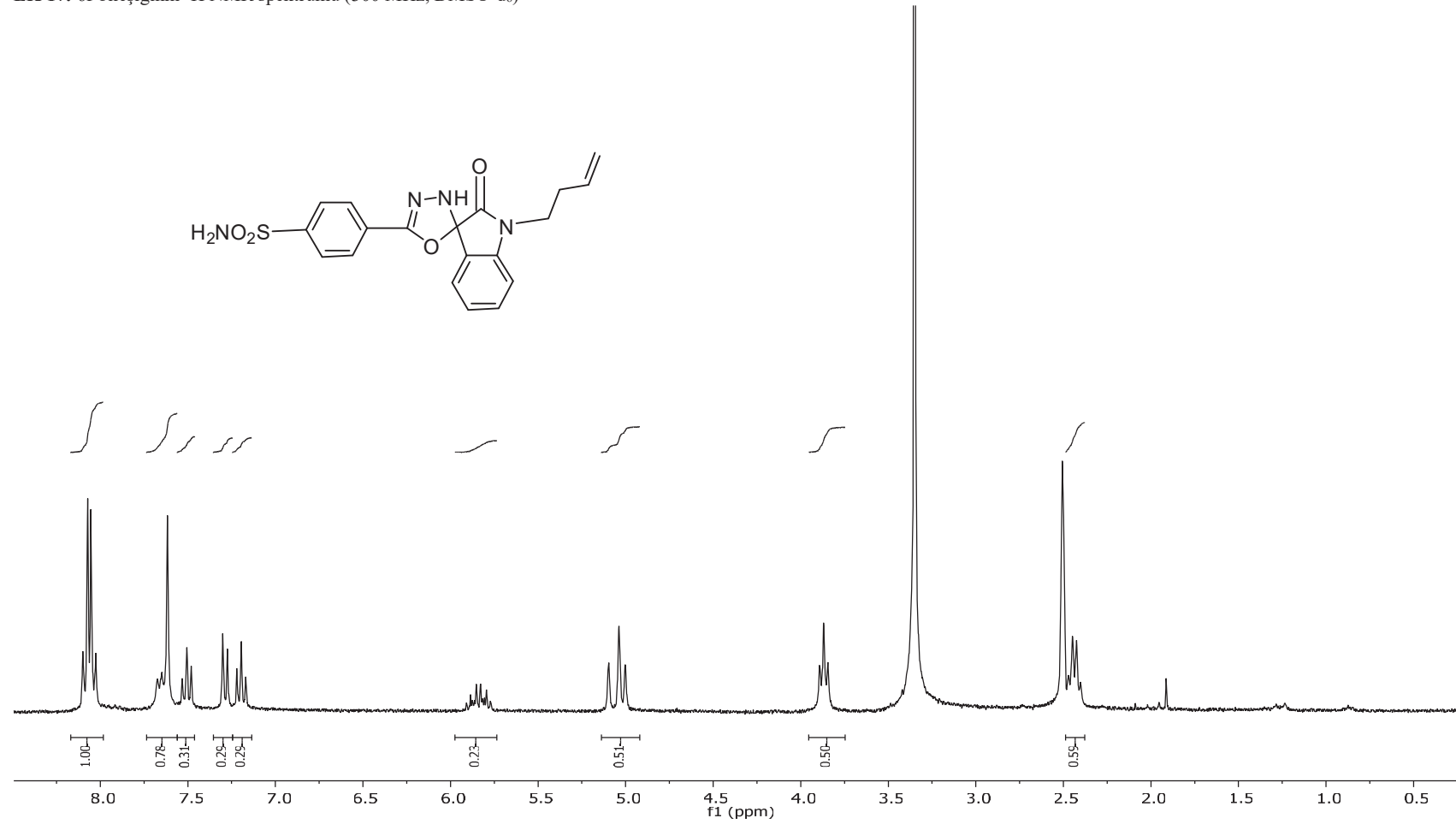
EK 14: 6e bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

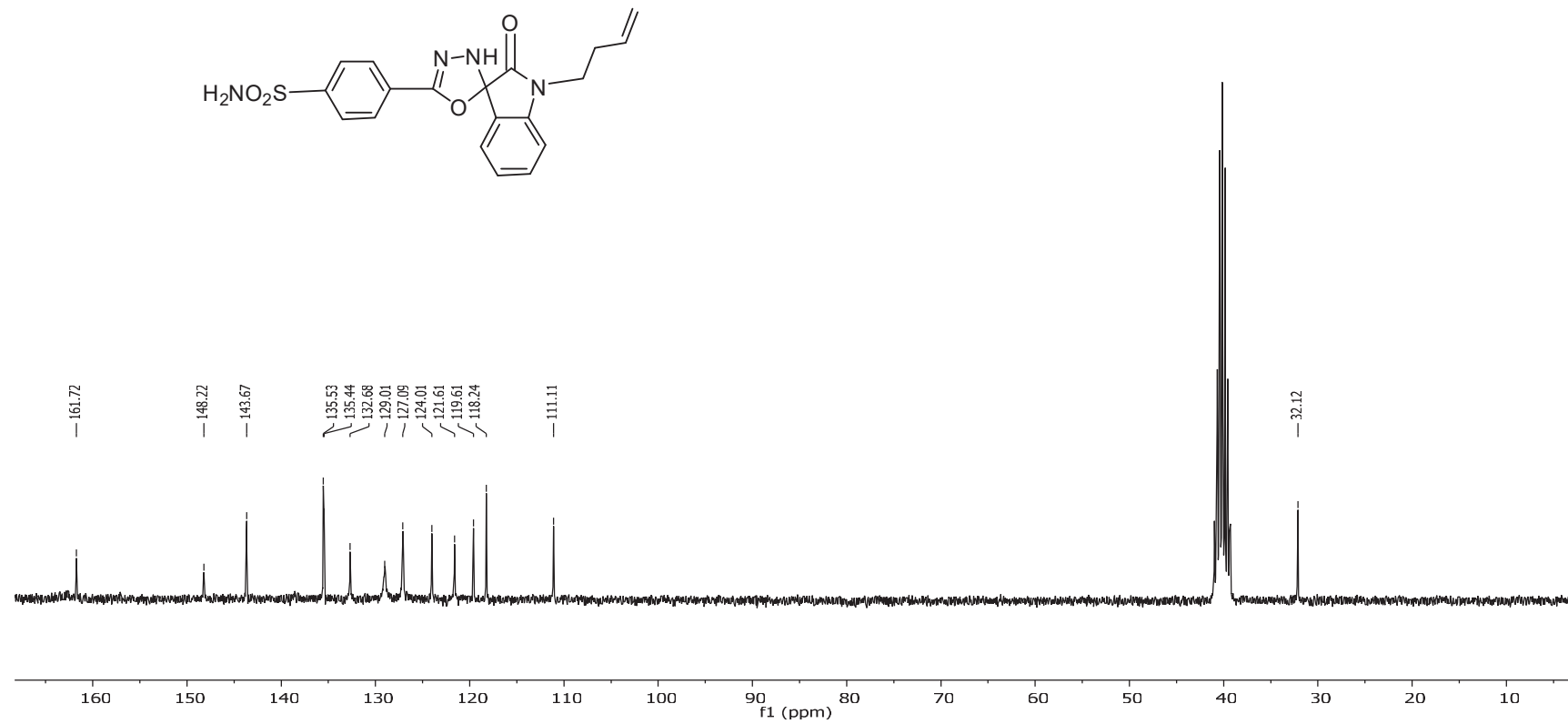


EK 15: 6e bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)

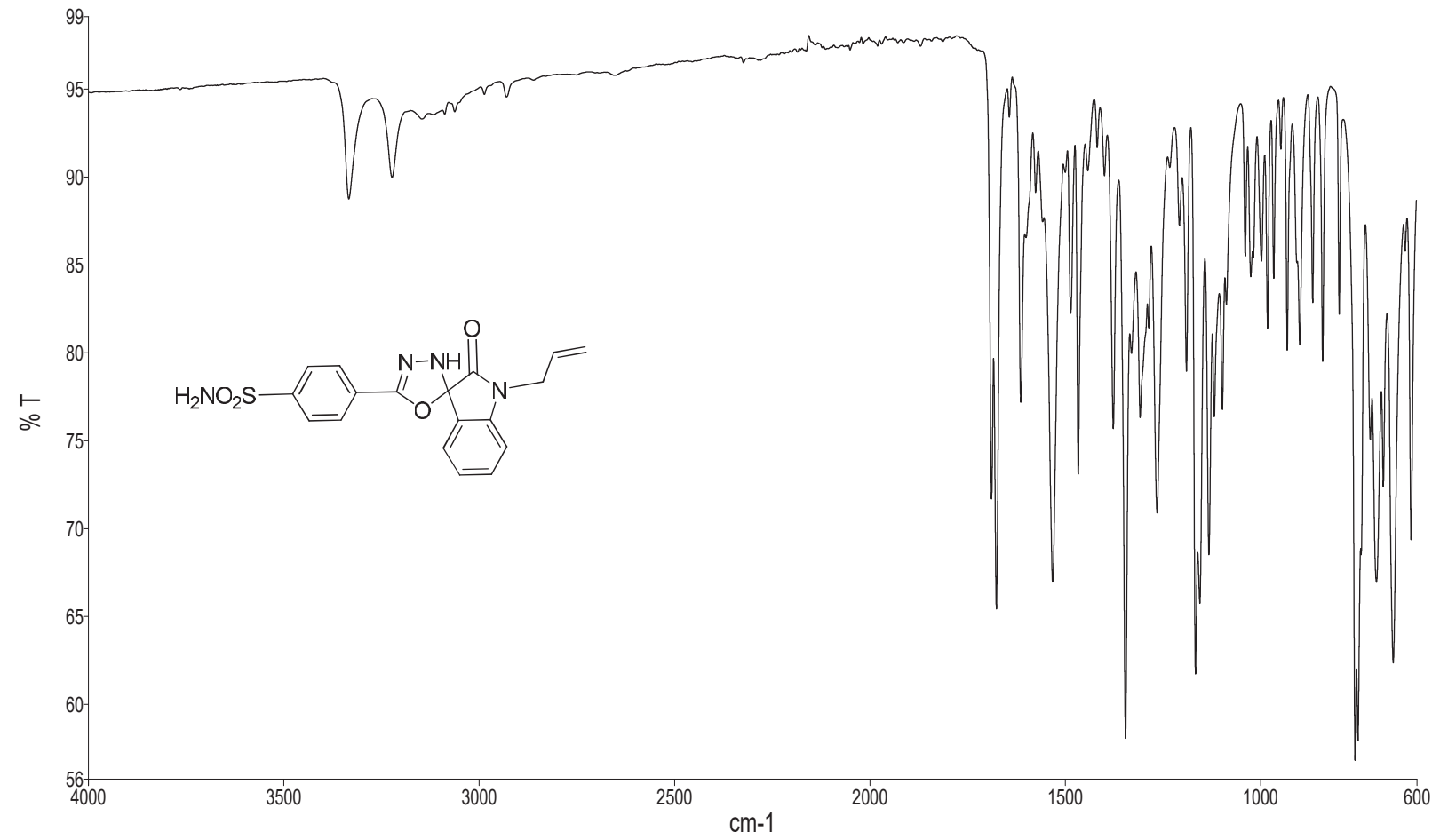
EK 16: 6f bileşiminin FTIR spektrumu



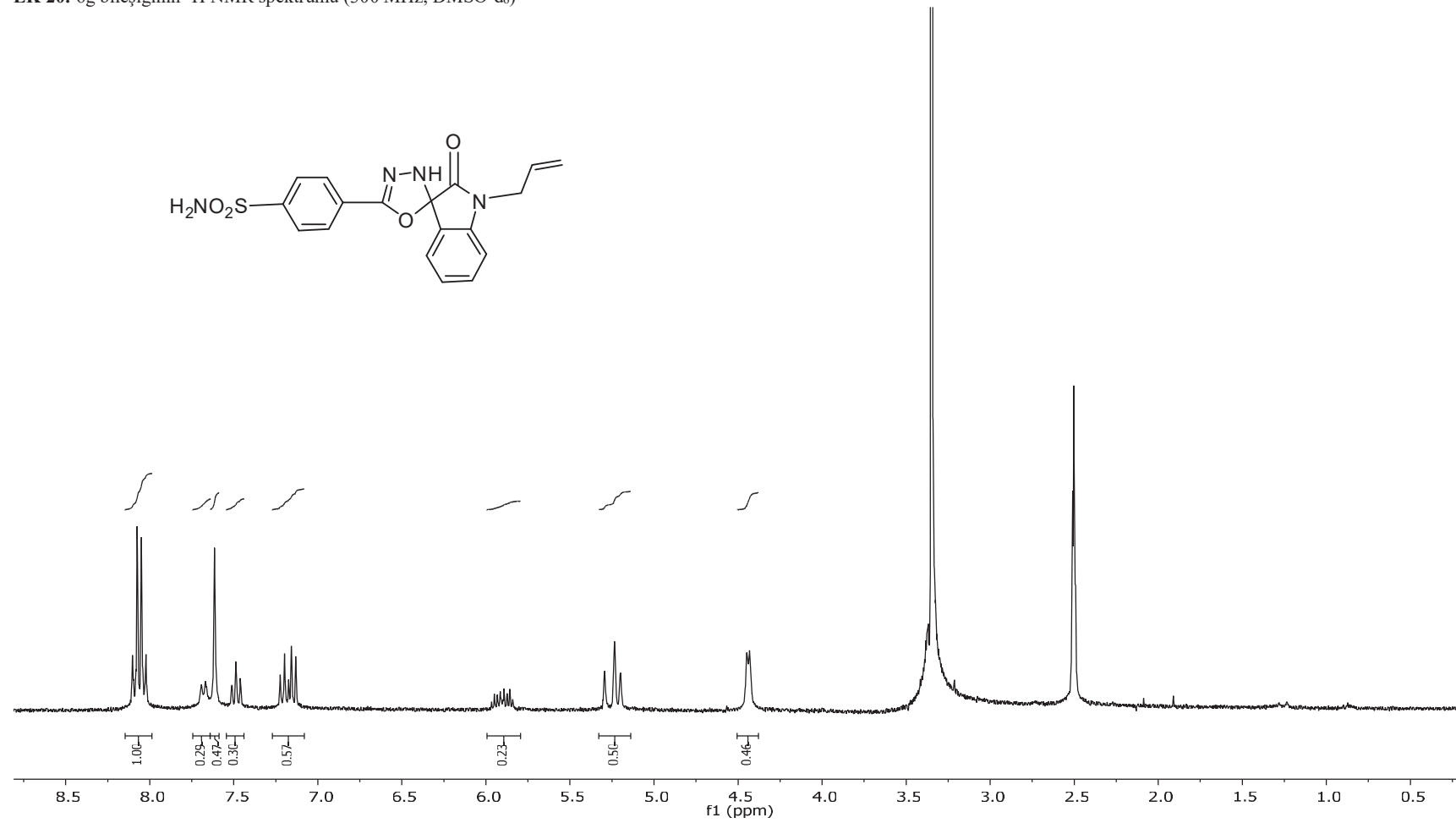
EK 17: 6f bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

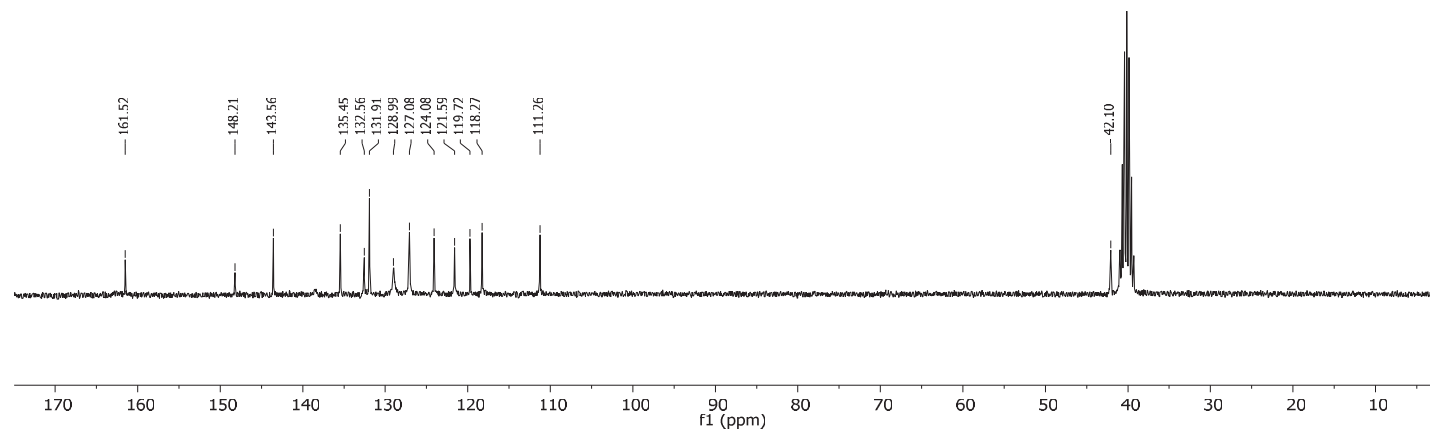
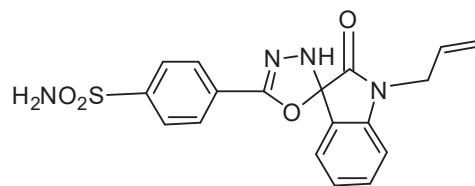
EK 18: 6f bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

EK 19: 6g bileşiminin FTIR spektrumu

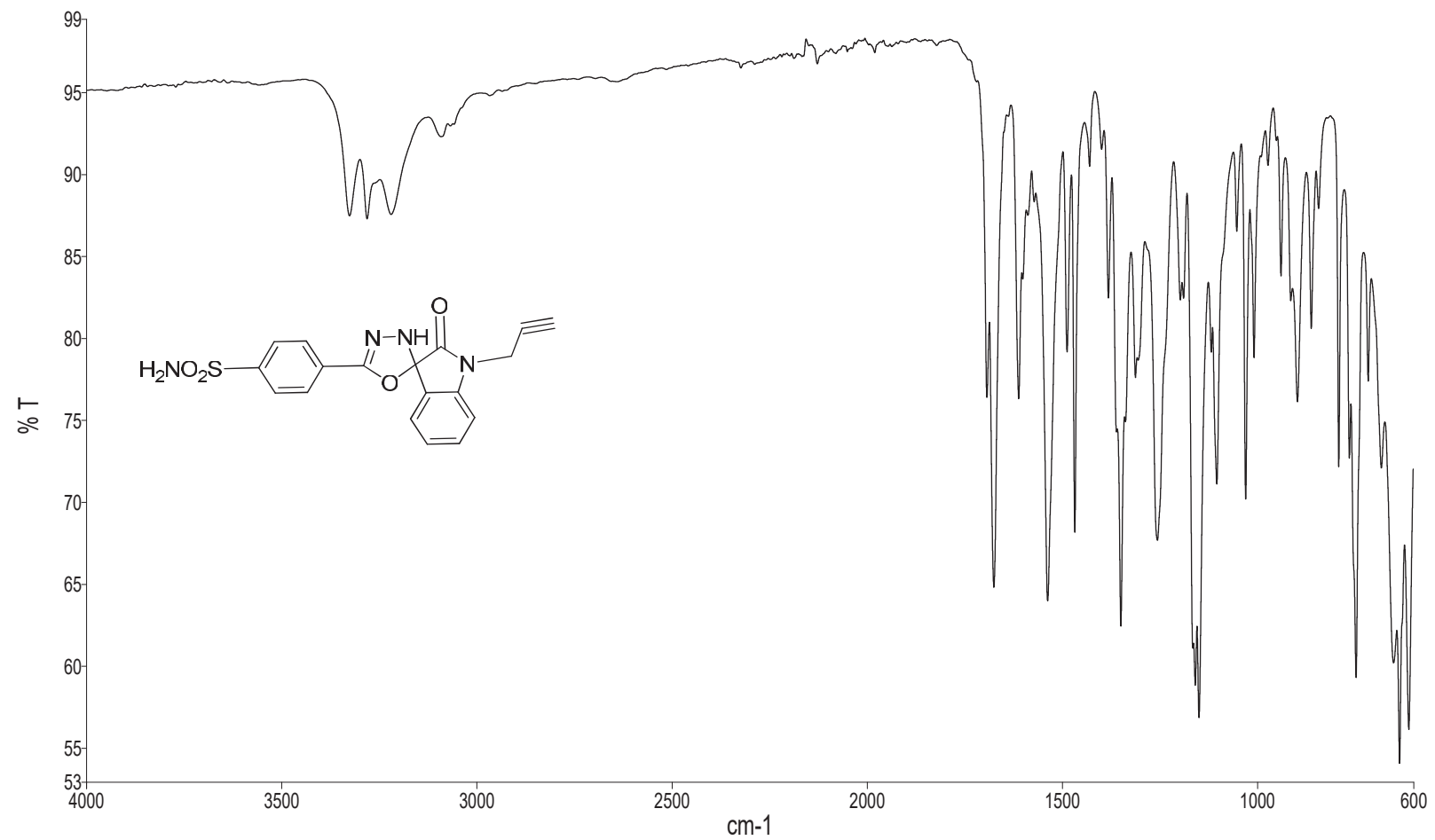


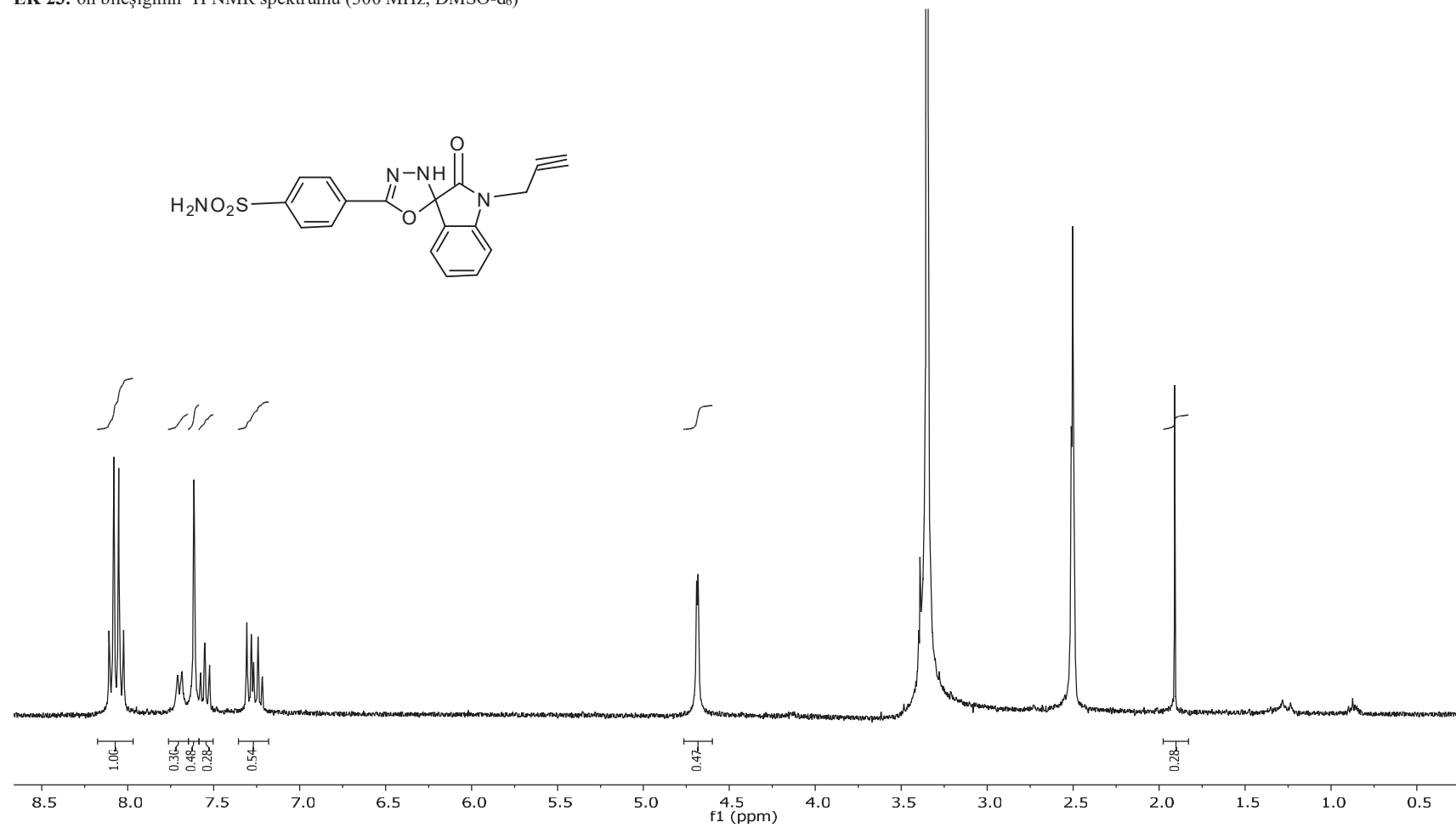
EK 20: 6g bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

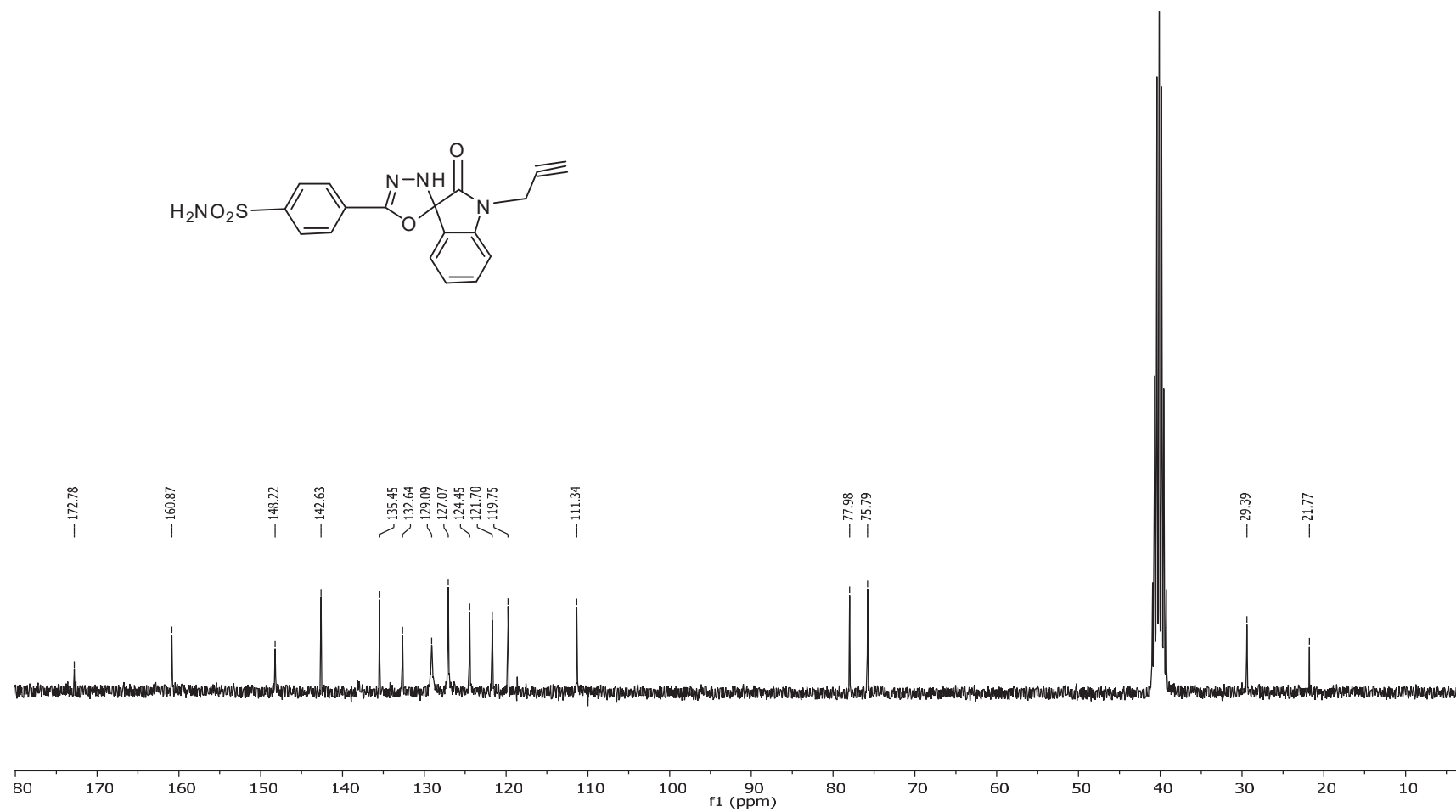


EK 21: 6g bileşinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

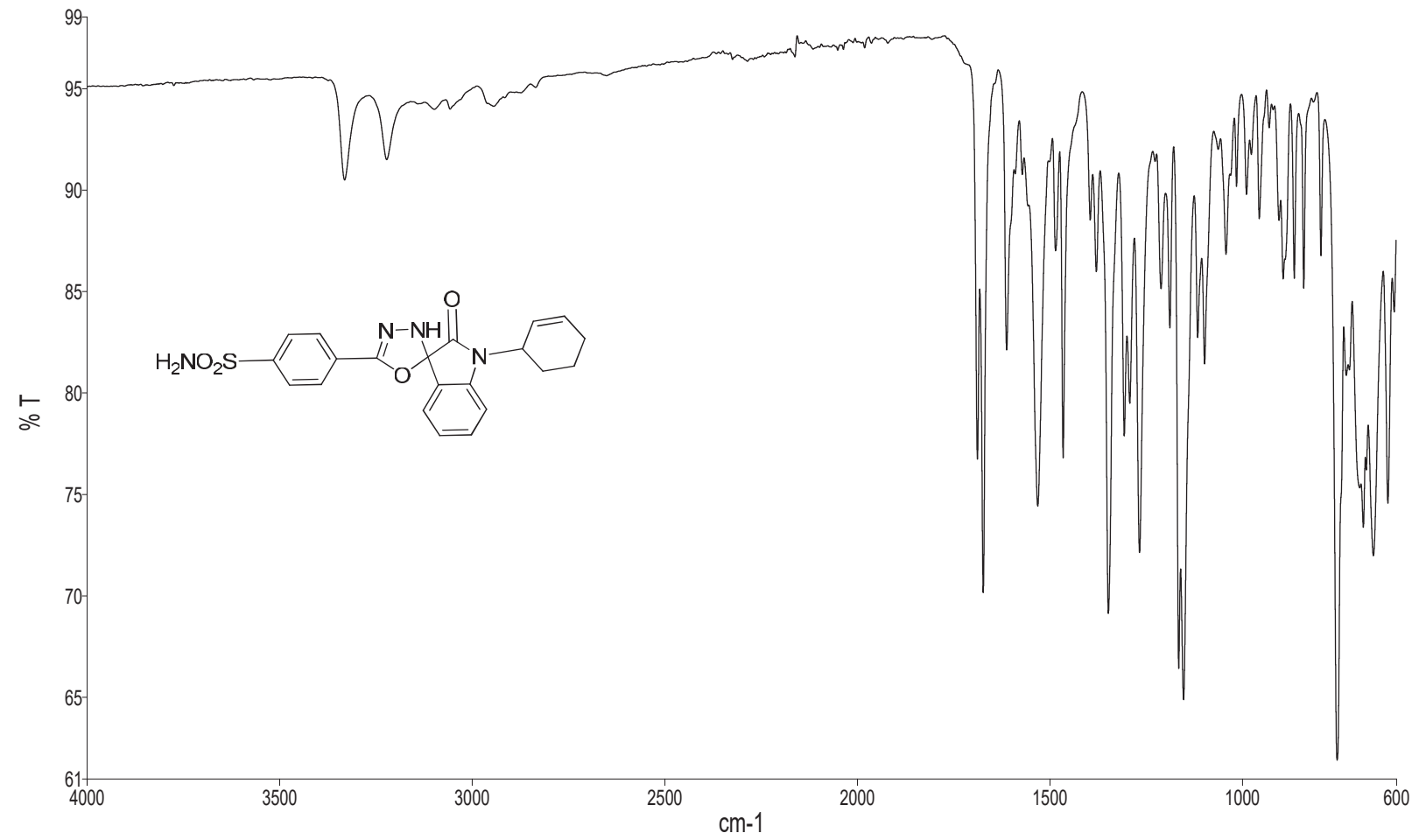
EK 22: 6h bileşğinin FTIR spektrumu

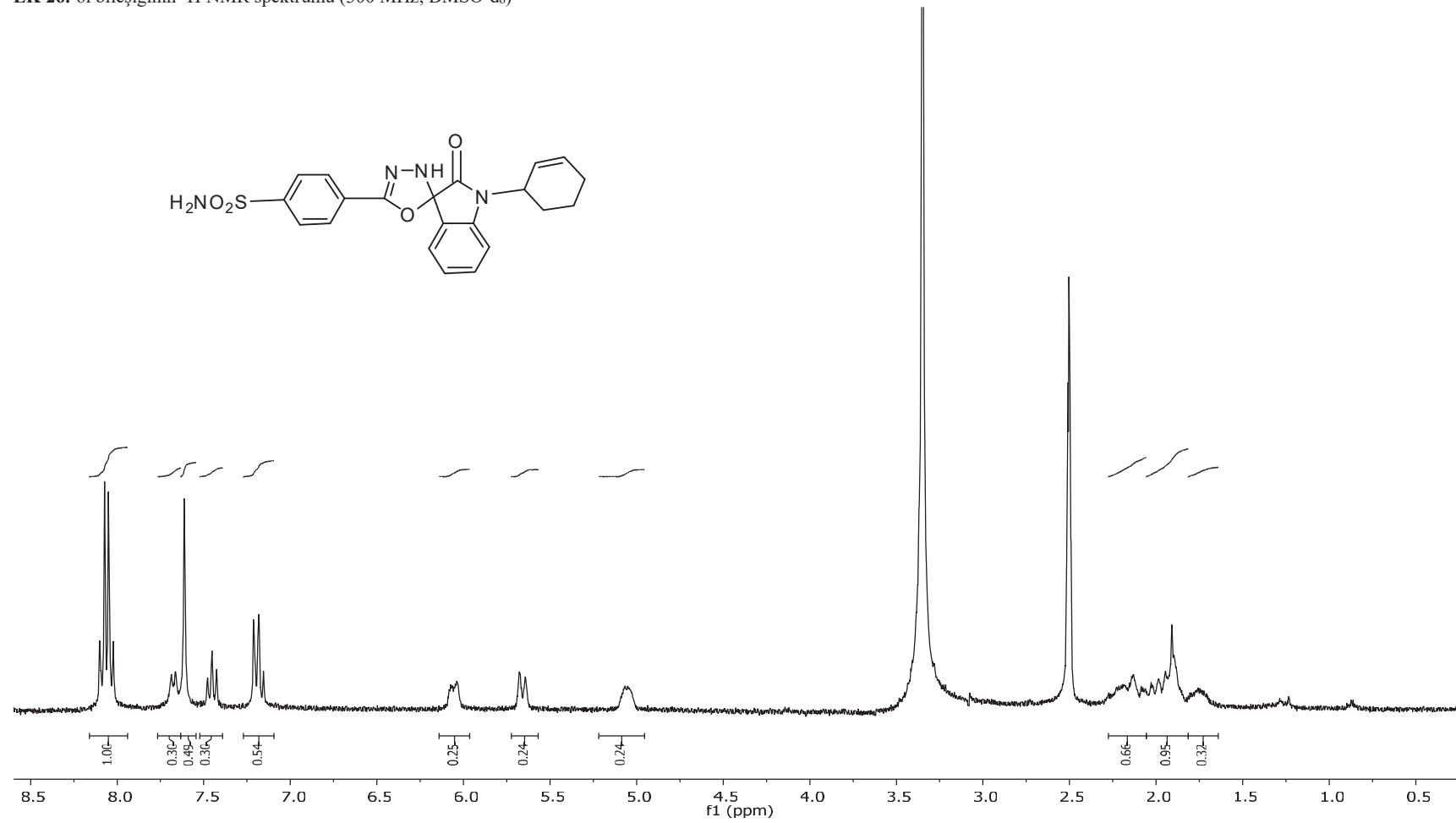


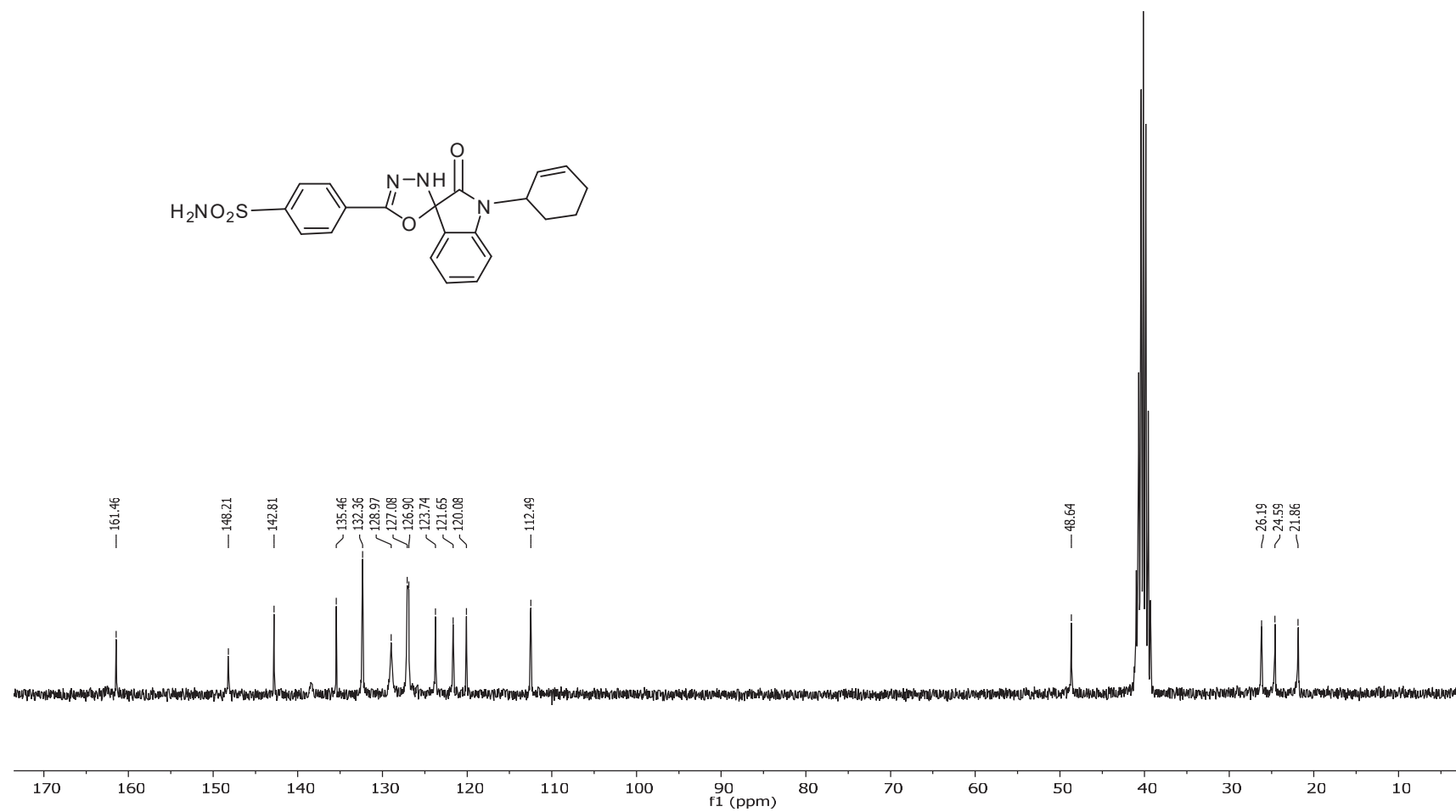
EK 23: 6h bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

EK 24: 6h bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

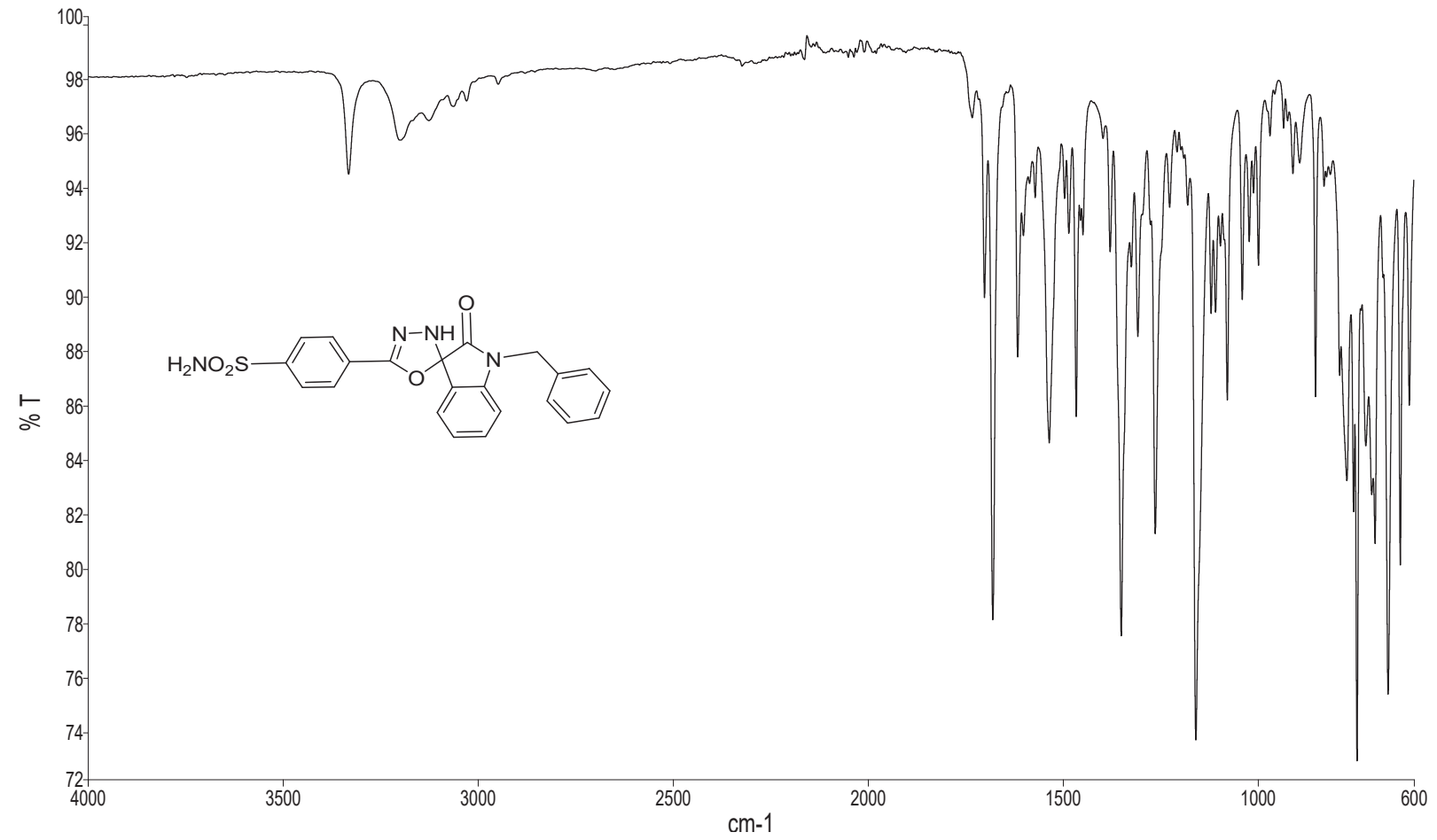
EK 25: 6i bileşinin FTIR spektrumu



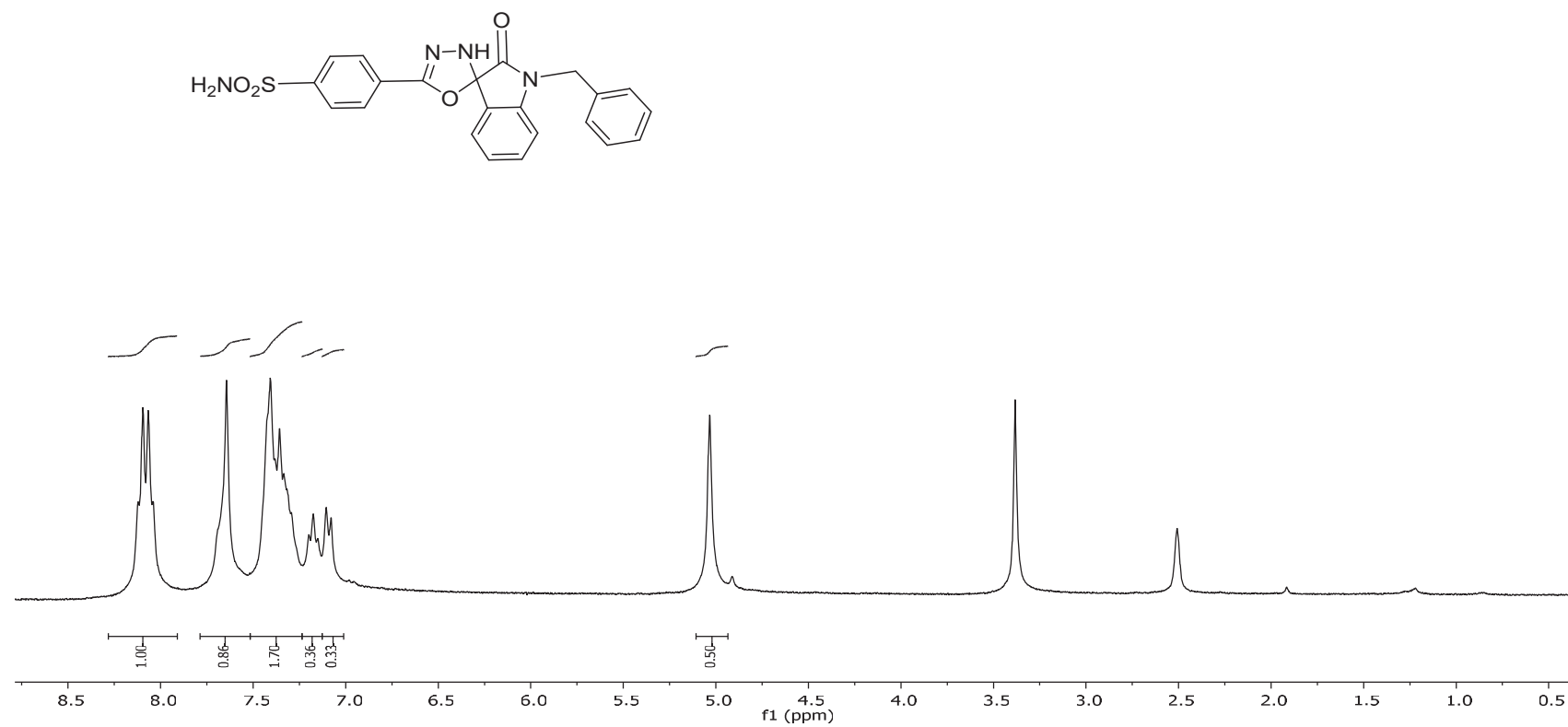
EK 26: 6i bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

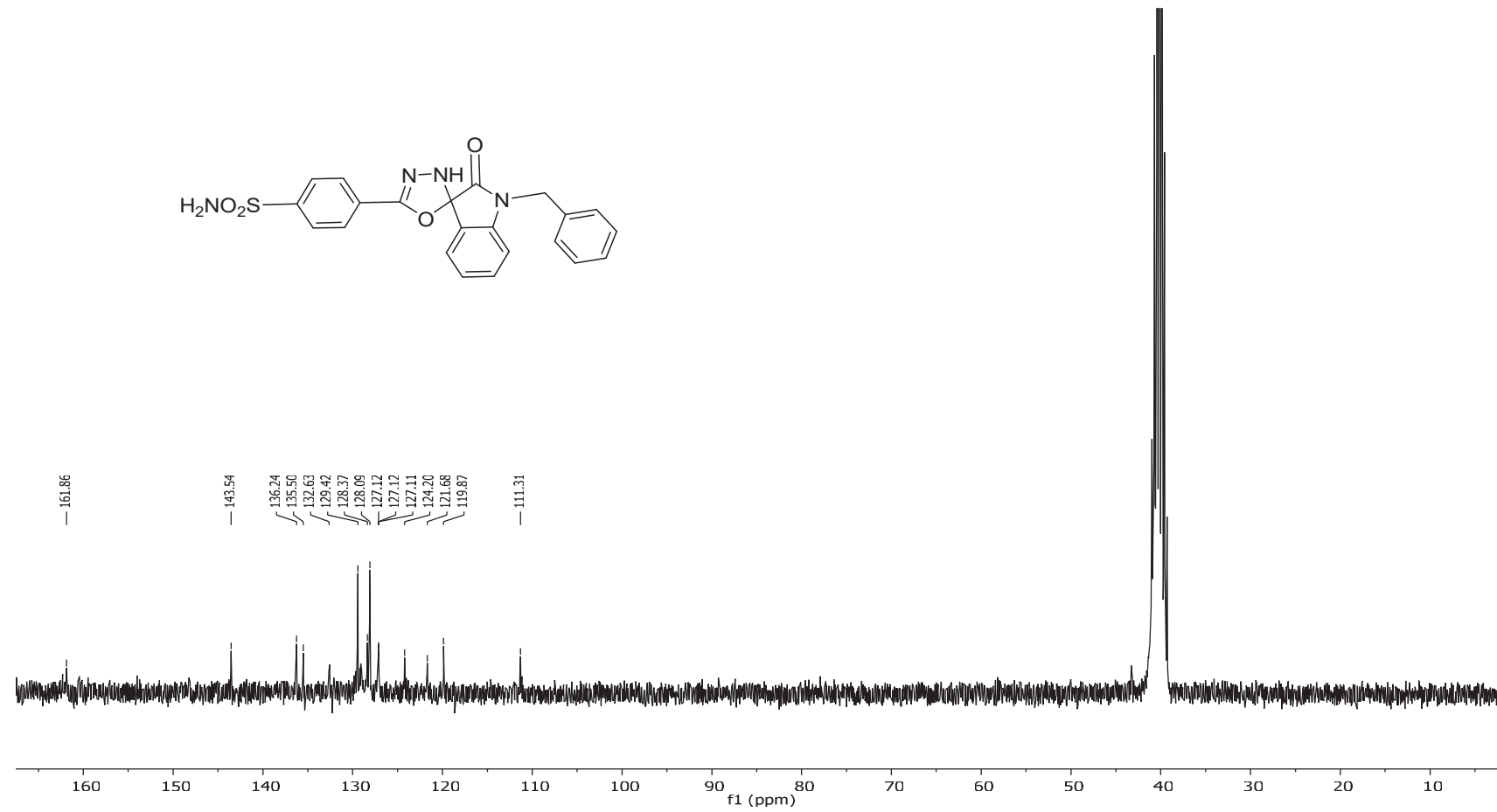
EK 27: 6i bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)

EK 28: 6j bileşinin FTIR spektrumu

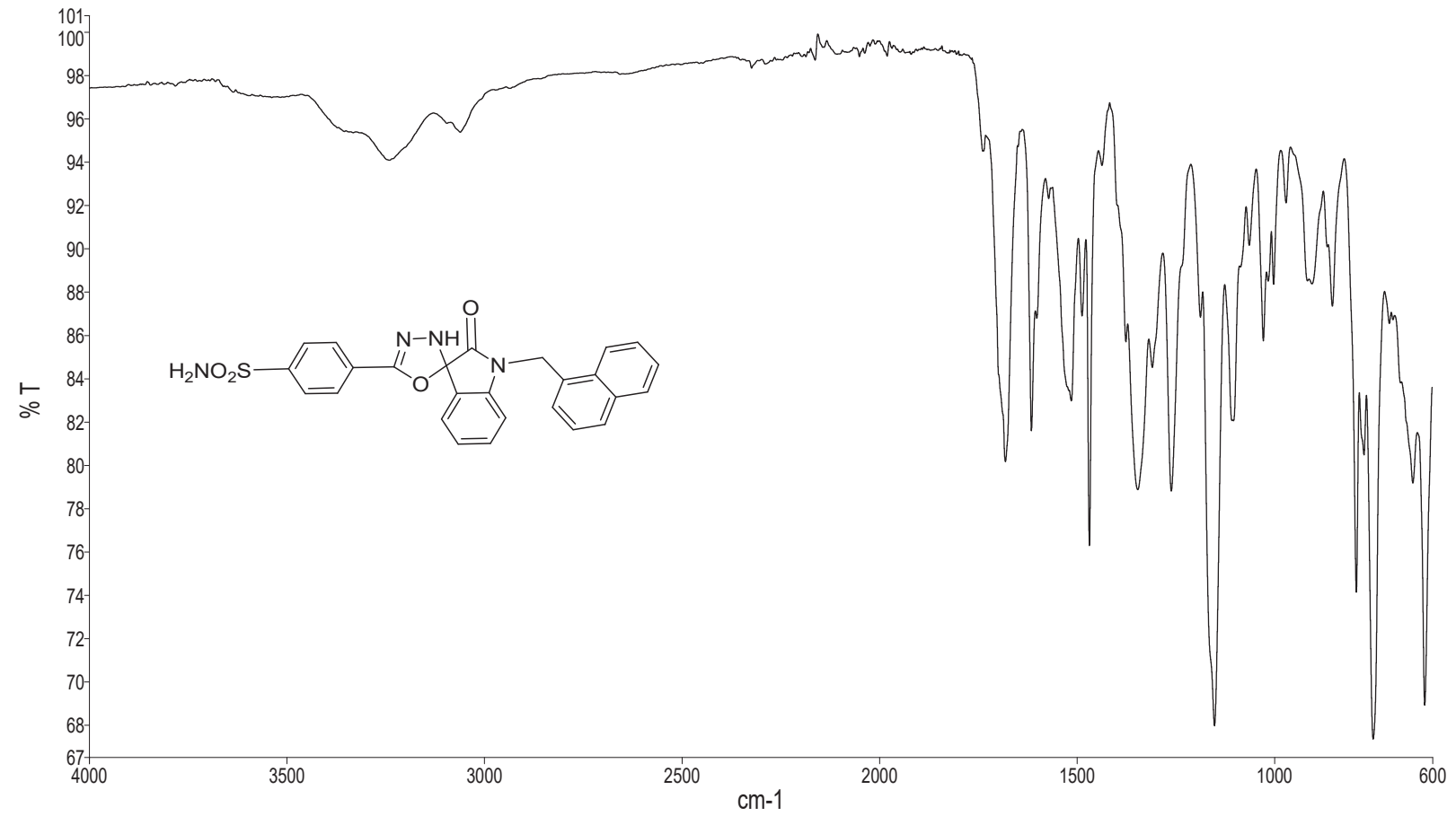


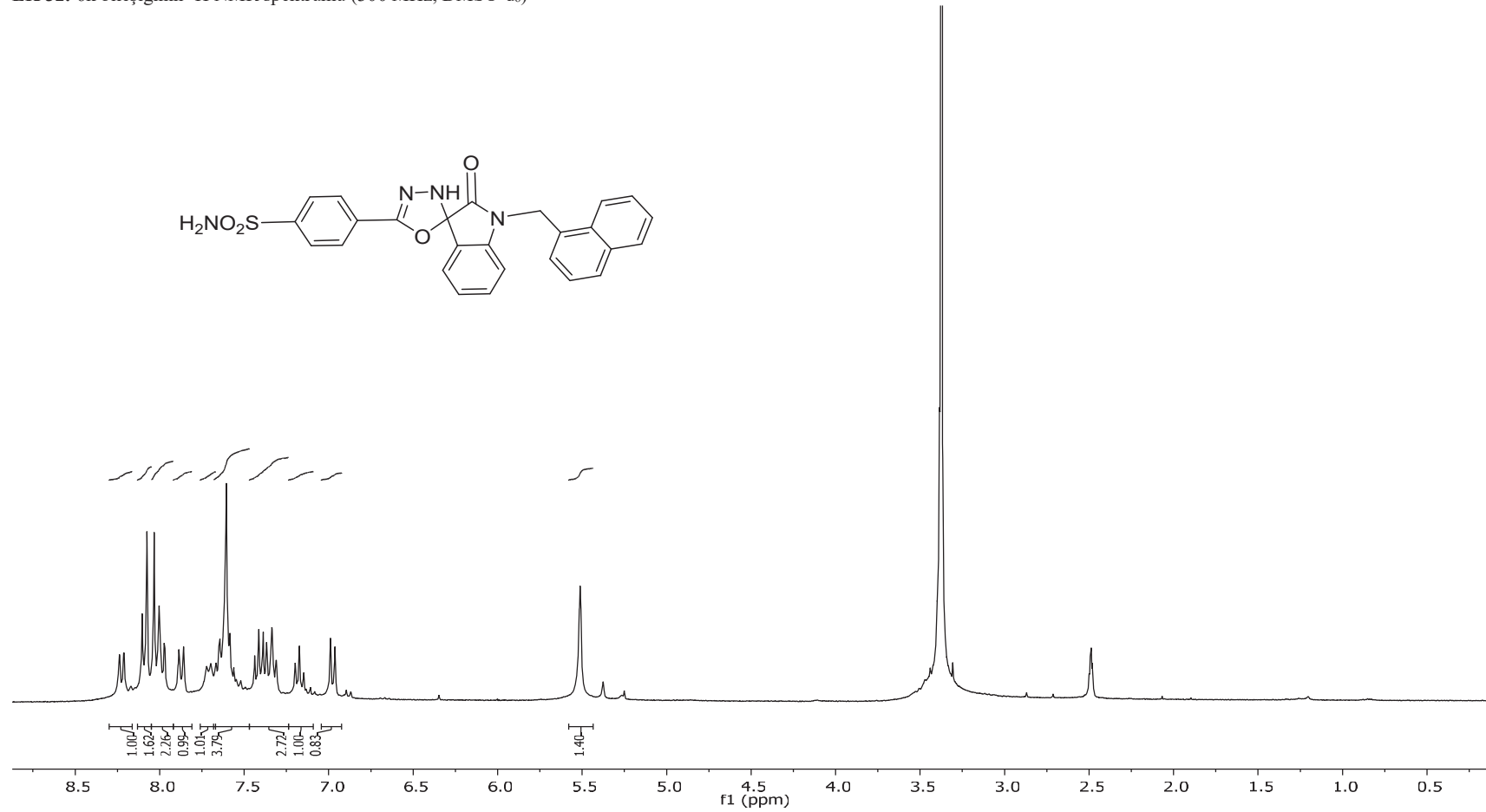
EK 29: 6j bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

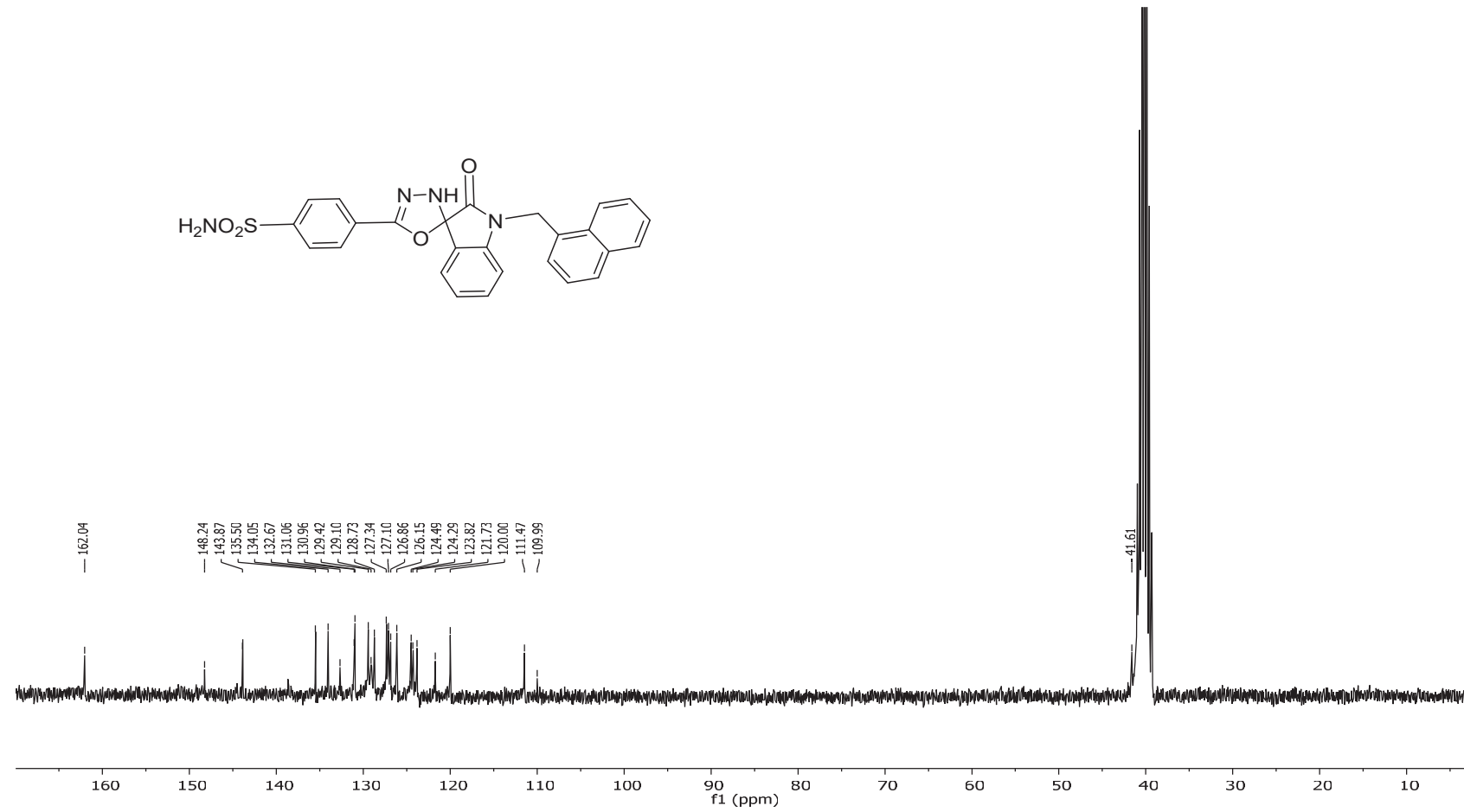


EK 30: 6j bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)

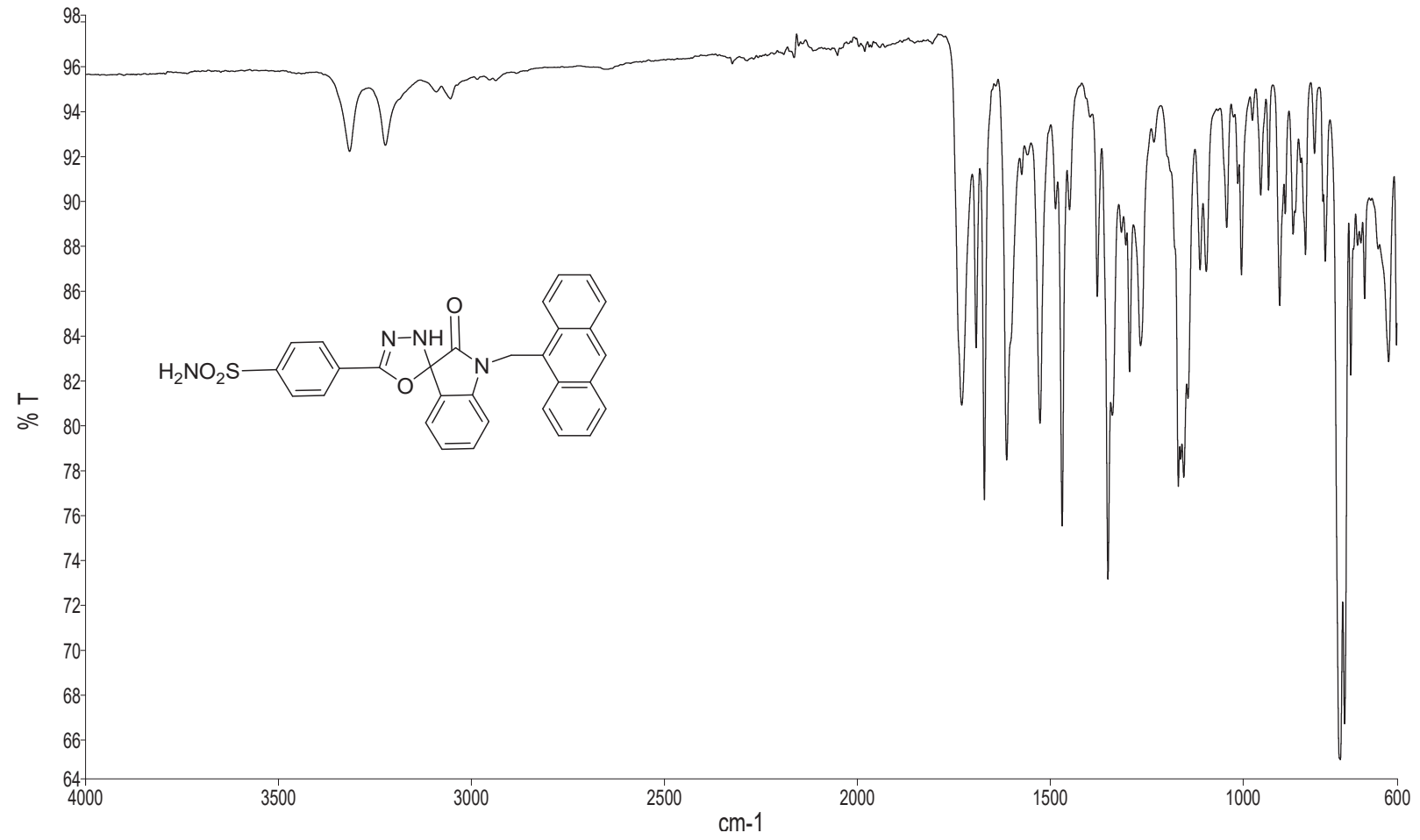
EK 31: 6k bileşiminin FTIR spektrumu

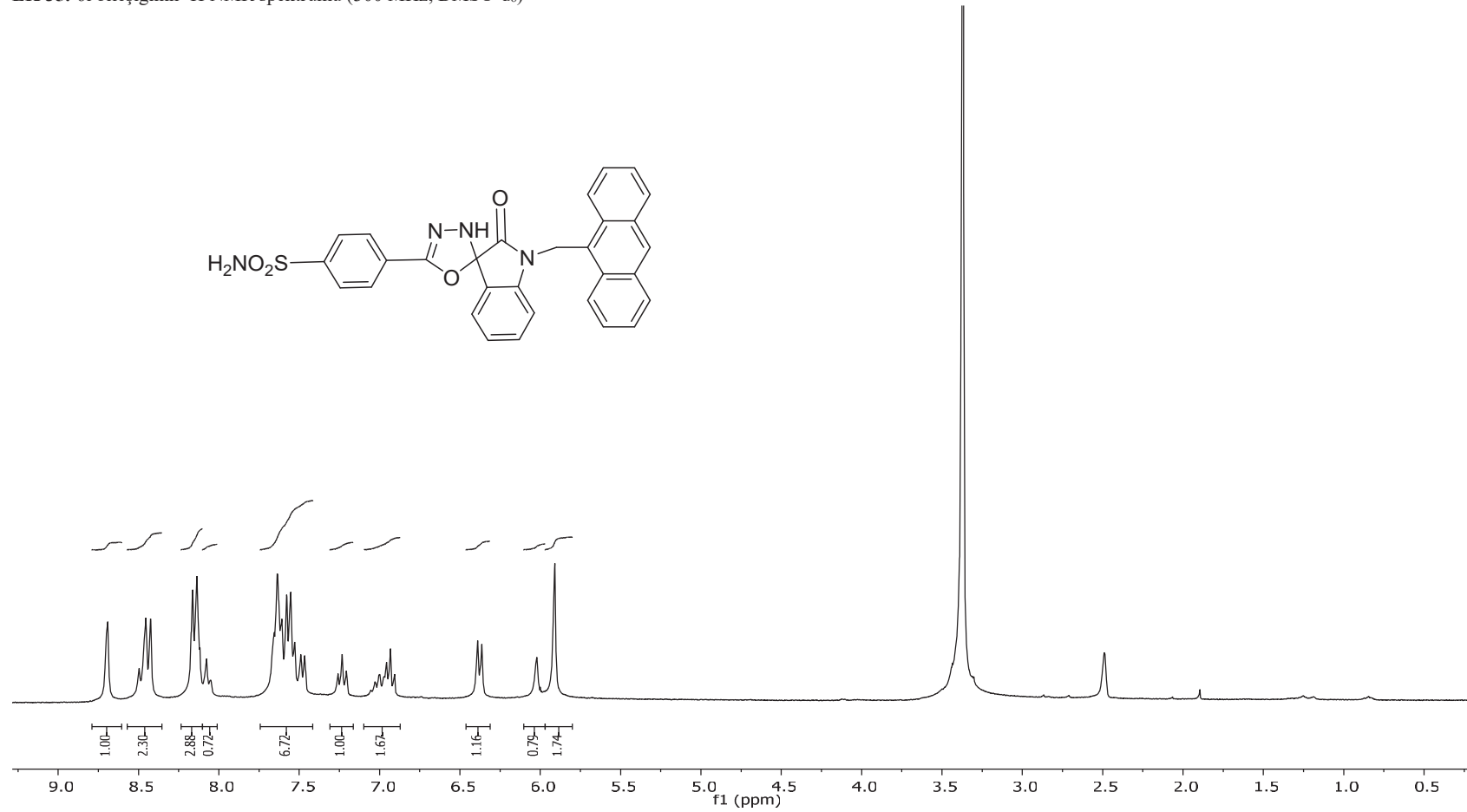


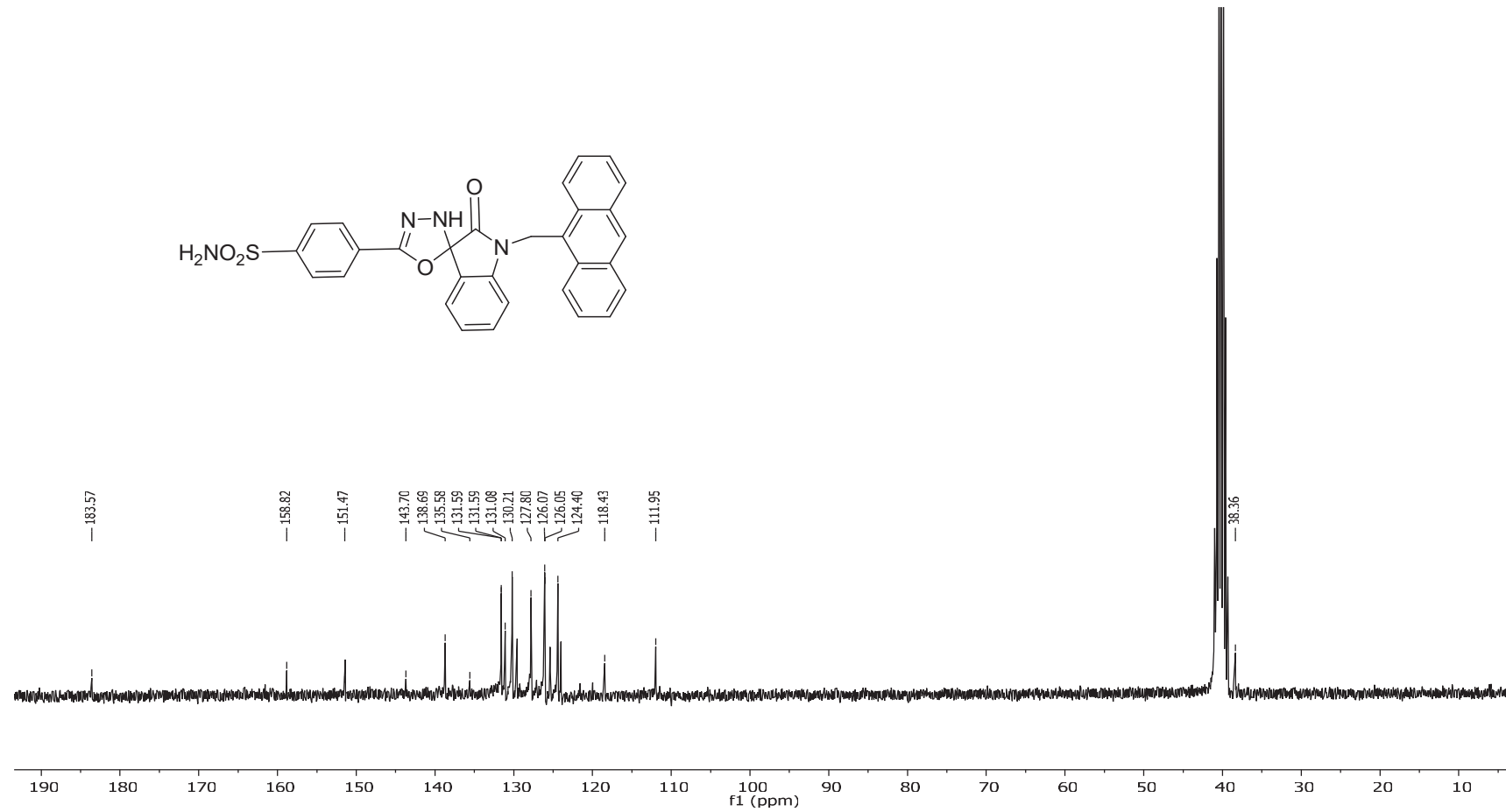
EK 32: 6k bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

EK 33: 6k bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

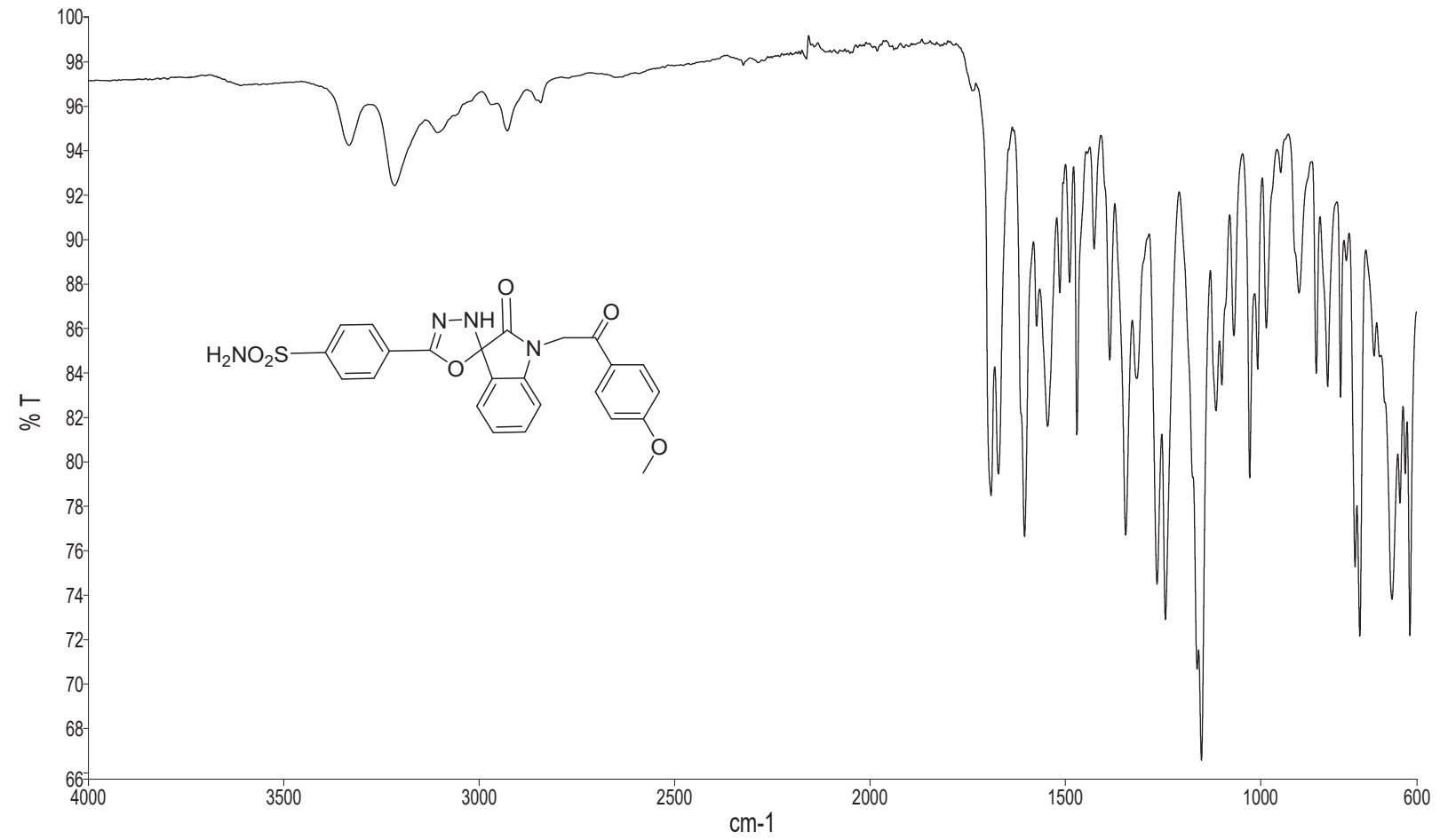
EK 34: 61 bileşinin FTIR spektrumu

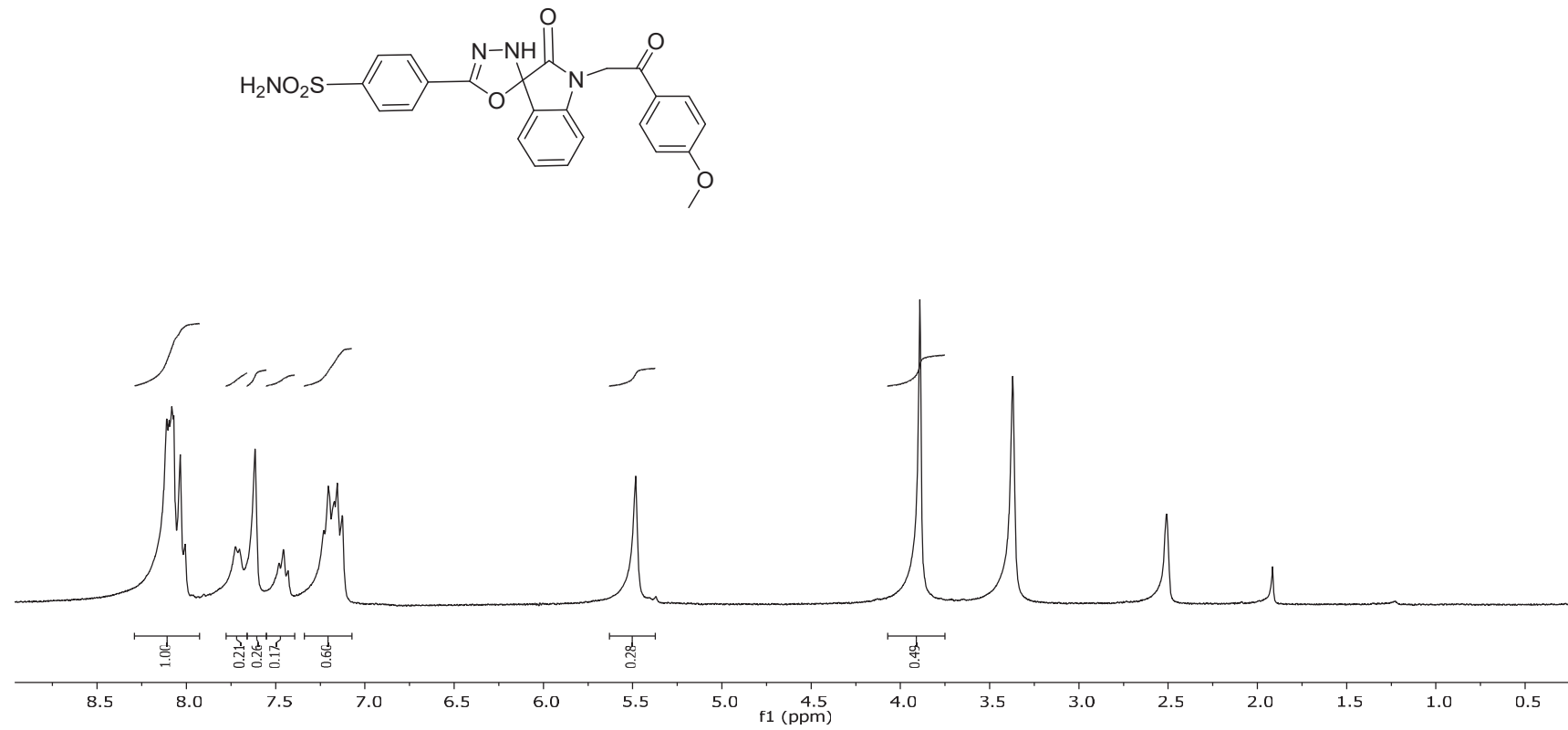


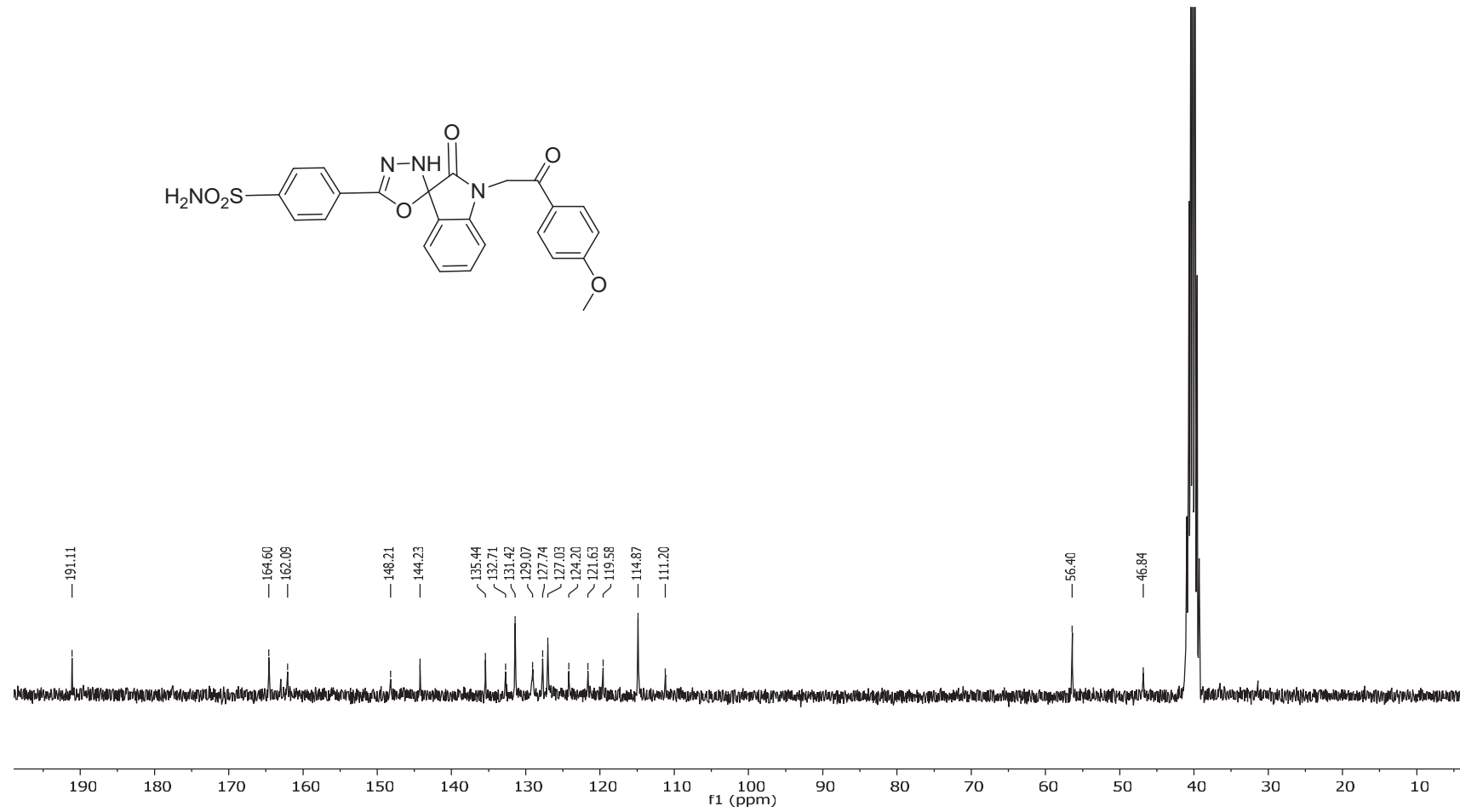
EK 35: 61 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)

EK 36: 61 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)

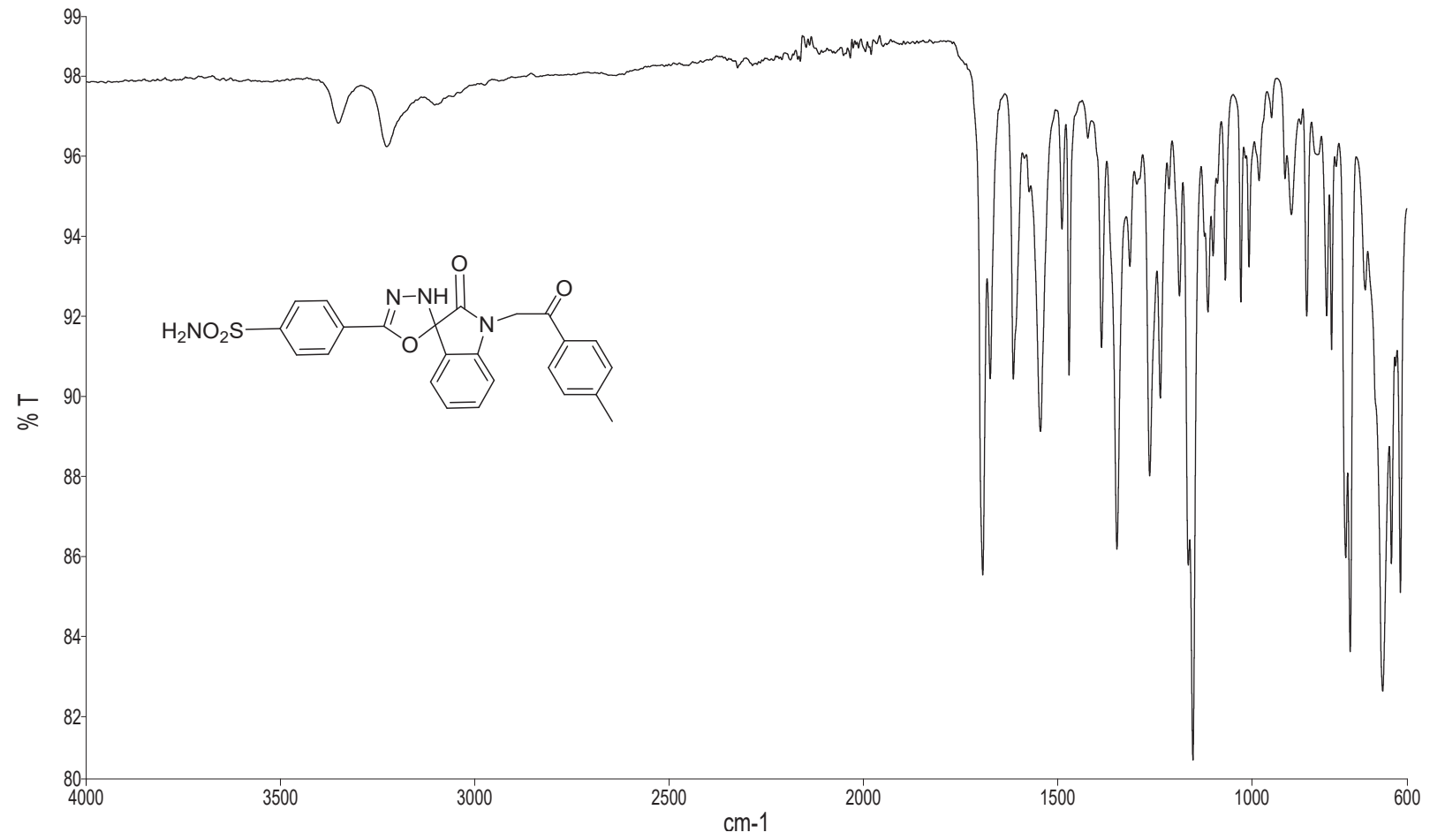
EK 37: 6m bileşiminin FTIR spektrumu

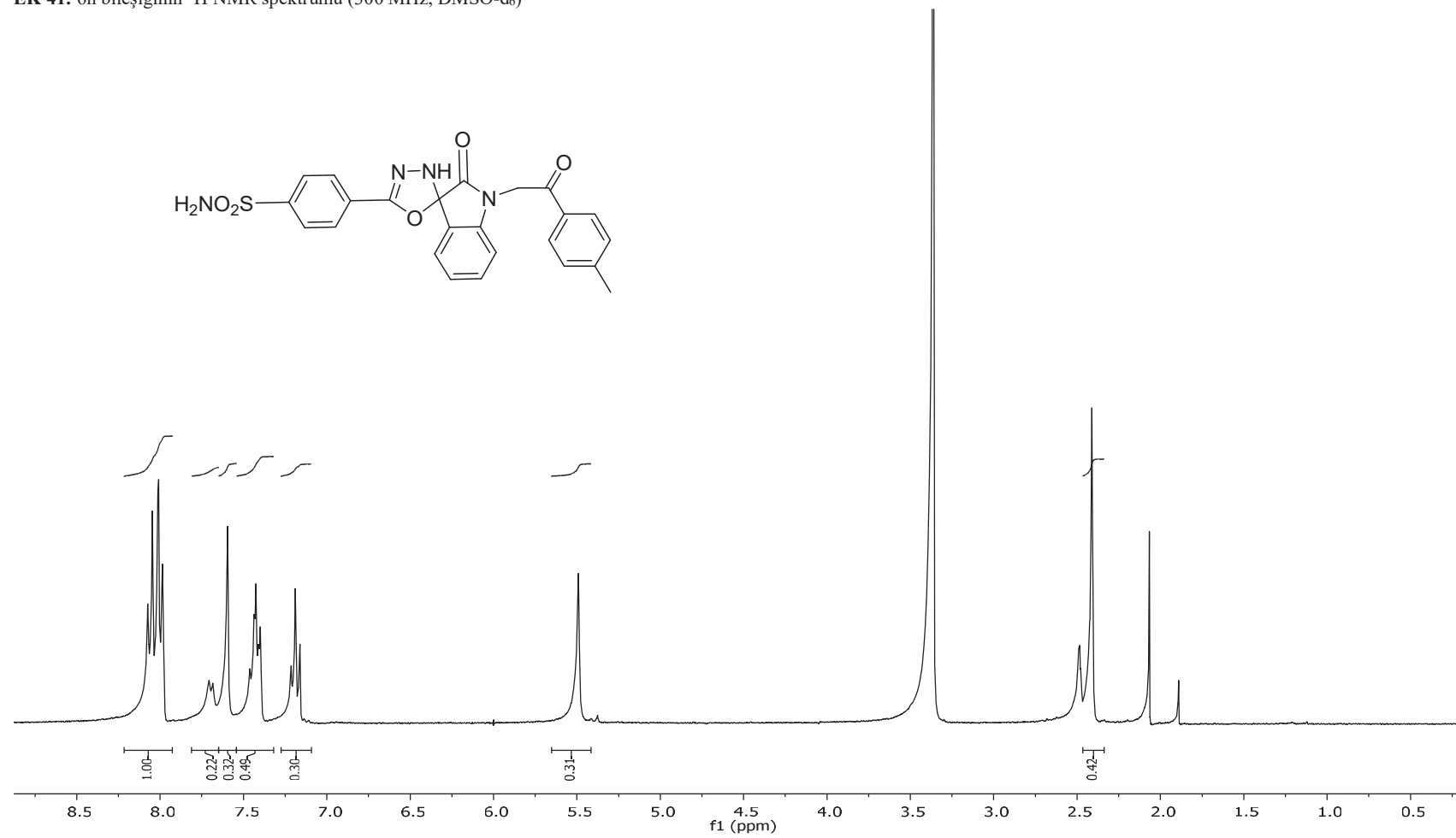


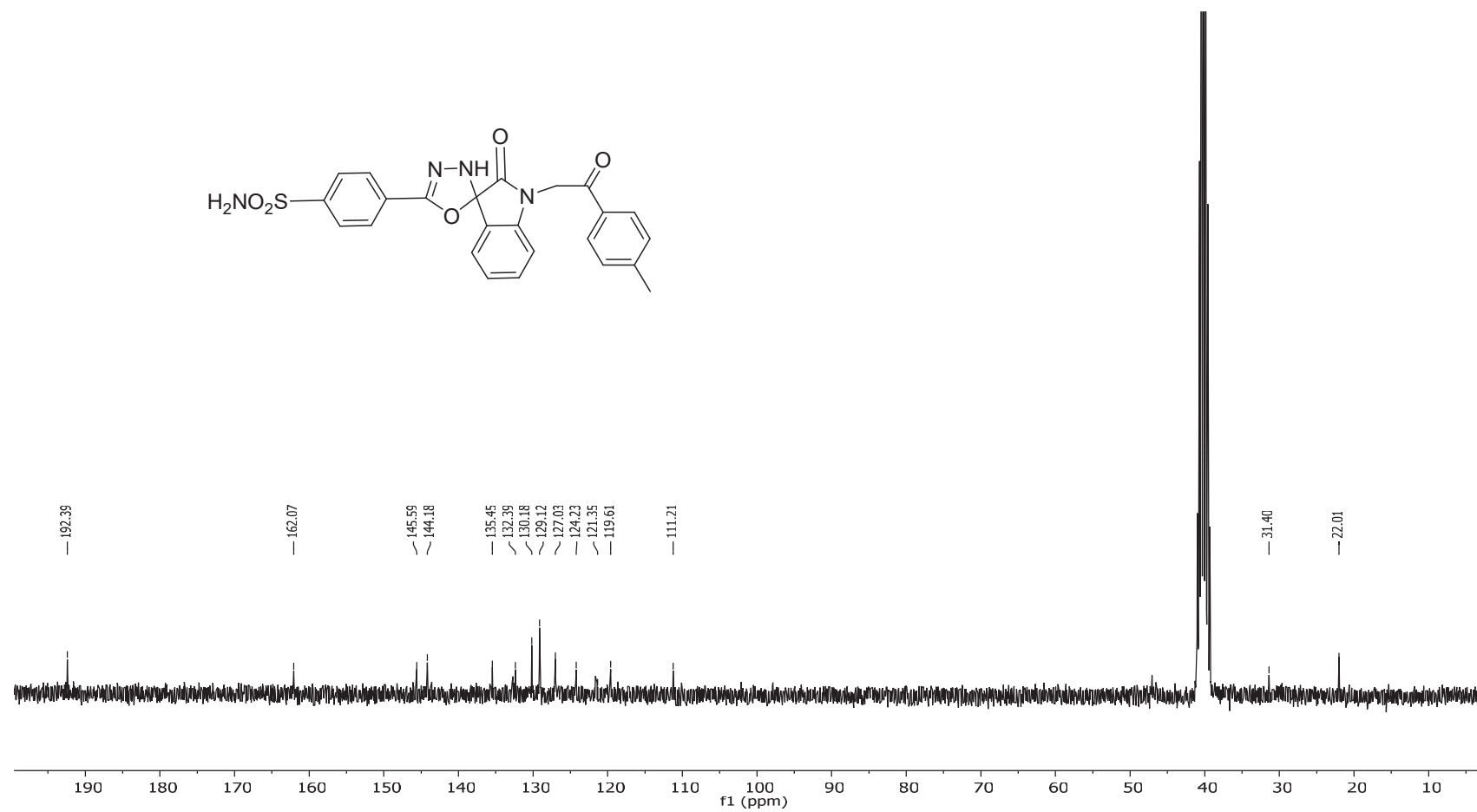
EK 38: 6m bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

EK 39: 6m bileşğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

EK 40: 6n bileşiminin FTIR spektrumu



EK 41: 6n bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

EK 42: 6n bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

ÖZGEÇMİŞ

22.10.1986 tarihinde Sakarya'nın Adapazarı ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğretimini Sakarya da tamamladıktan sonra 2010 yılında Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazandı. 2013-2014 öğretim yılı bahar döneminde Kimya Bölümünü bitirdi.2014-2015 eğitim yılı güz döneminde Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Ana Bilim Dalında Tezli Yüksek Lisans öğretimine başladı. Öğretimi başlamış olduğu Tezli Yüksek Lisans programında tez aşamasında devam etmektedir.