

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İSOİNDOL-1,3-DİONSUBSTİTÜE SÜLFONAMİT
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARBONİK
ANHİDRAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Saliha GÜNDOĞDU

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

Haziran 2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İSOİNDOL -1,3-DİONSUBSTİTÜE SÜLFONAMİT
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARBONİK
ANHİDRAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Saliha GÜNDOĞDU

Enstitü Anabilim Dalı

: KİMYA

Enstitü Bilim Dalı

: ORGANİK KİMYA

Bu tez 14.06.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr.
Mustafa ARSLAN
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Mustafa
KÜÇÜKİSLAMOĞLU
Üye



Dr. Öğr. Üyesi
Hülya DEMİRHAN
Üye

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İSOİNDOL -1,3-DİONSUBSTİTÜE SÜLFONAMİT
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARBONİK
ANHİDRAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Saliha GÜNDOĞDU

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 14.06.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

**Prof. Dr.
Mustafa ARSLAN
Jüri Başkanı**

**Prof. Dr. Mustafa
KÜÇÜKİSLAMOĞLU
Üye**

**Dr. Öğr. Üyesi
Hülya DEMİRHAN
Üye**

BEYAN

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

Saliha Gündoğdu

14.06.2019

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca tüm bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa ARSLAN'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tez çalışmam sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Mustafa ZENGİN, Sayın Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU, Sayın Doç. Dr. Hayriye GENÇ BİLGİÇLİ ve Sayın Doç. Dr. Fatih SÖNMEZ hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm yüksek lisans eğitim hayatım boyunca yanımda olan bana her zaman her şekilde desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşım Merve TAŞÇI'ya sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi iletirim. Ayrıca diğer çalışma arkadaşlarım Fatma DİLER, Rıfat Emin BORA, Derya ERGÖN ve Begüm ÇAKMAK'a teşekkürlerimi iletirim.

Beni bugünlere getiren ve her zaman arkamda olan sevgili annem Fatma GÜNDOĞDU'ya ve sevgili babam Ekrem GÜNDOĞDU'ya sevgi saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ailemin diğer üyeleri Emine GEDİK, Havvanur GÜNDOĞDU ve Yusuf Ziya GÜNDOĞDU'ya teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER..... | ii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | iv |
| ŞEKİLLER LİSTESİ..... | v |
| TABLolar LİSTEİ..... | vii |
| ÖZET..... | viii |
| SUMMARY..... | ix |
| BÖLÜM 1. | |
| GİRİŞ..... | 1 |
| BÖLÜM 2. | |
| GENEL BİLGİ..... | 3 |
| 2.1. Sülfonamitler..... | 3 |
| 2.1.1. Sülfonamitlerin kimyasal yapıları..... | 4 |
| 2.1.2. Karbonik anhidraz enzimi..... | 8 |
| 2.2. İsoindoller..... | 10 |
| 2.2.1. İsoindollerin kimyası..... | 10 |
| 2.2.2. Hekza ve oktahidroizoindollerin ve metaizoindollerin sentezleri..... | 11 |
| 2.2.3. Ftalimid ve ftalamidinlerin karbonil gruplarının indirgenmesi..... | 12 |
| 2.2.4. İsoindollerin antitümör aktivitesi | 12 |
| 2.3.5. İsoindollerin sentezleri..... | 13 |
| 2.3. Kantharidin ve Norkantaridinler..... | 15 |
| 2.3.1. Kantharimid ve norkanharimidlerin sentezi | 17 |

| | |
|--|----|
| 2.4. İmidler..... | 18 |
| 2.4.1. İmidlerin asitliği ve bazlığı..... | 19 |
| BÖLÜM 3. | |
| MATERYAL VE METOT..... | 21 |
| 3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar..... | 21 |
| 3.2. Deneysel Çalışmalar..... | 21 |
| 3.2.1. Genel sentez yöntemleri..... | 21 |
| 3.2.1.1. Yöntem A: 1:1,3-diokso-2-(4 sulfamoilfenil) isoindolin-5-karboksilik asit sentezi..... | 22 |
| 3.2.1.2. Yöntem B: 1,3-diokso-2-(4-sulfamoilfenil) isoindolin-5-karboksilik asit (4a-k)alkil türevleri sentezi..... | 23 |
| BÖLÜM 4. | |
| DENEYSEL BULGULAR..... | 24 |
| 4.1. Sentezlenen 1,3-diokso-2-(4-sulfamoilfenil)isoindolin-5- Karboksilik Asit Bileşiğinin Spektral Verileri..... | 24 |
| 4.2. Sentezlenen 1,3-diokso-2-(4-sulfamoilfenil)isoindolin-5- karboksilat Alkil Türevleri (4a-k) Bileşiklerinin Spektral Verileri.. | 24 |
| 4.3. Sülfonamid Türevi Bileşiklerinin Enzim Aktivite Sonuçları..... | 31 |
| BÖLÜM 5. | |
| TARTIŞMA VE SONUÇ..... | 34 |
| KAYNAKLAR..... | 36 |
| EKLER..... | 42 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 79 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---------------------|-------------------------------------|
| A. A. | : Asetik asit |
| PABA | : 4-aminobenzoikasit |
| °C | : Derece santigrat |
| DNA | : Deoksribo nükleik asit |
| DMSO | : Dimetil sülfoksit |
| d | : Dublet |
| EtOH | : Etanol |
| HCC | : Hepataselüler kanser |
| Hz | : Hertz |
| HCl | : Hidroklorik asit |
| ¹³ C NMR | : Karbon nükleer manyetik rezonansı |
| IR | : Kızıl ötesi |
| MS | : Kütle spektroskopisi |
| NaOH | : Sodyum hidroksit |
| NCTD | : Norkantharidin |
| mL | : Mililitre |
| mmol | : Milimol |
| ppm | : Milyonda bir |
| m | : Multiplet |
| s | : Singlet |
| COX2 | : Siklooksijenaz |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Şekil 2.1. Sülfonamidlerin yapısı..... | 3 |
| Şekil 2.2. Sülfanamitlerin sentez reaksiyonu..... | 3 |
| Şekil. 2.3. Primer, sekonder ve tersiyer sülfonemitlerin genel gösterimi..... | 4 |
| Şekil 2.4. Protonsilden sülfonilamid oluşum reaksiyonu | 4 |
| Şekil 2.5. Kullanılan sülfonilamid bileşikleri türevleri..... | 6 |
| Şekil 2.6. Sülfonamid ve PABA'nın kimyasal yapıları..... | 7 |
| Şekil 2.7. Bileşiğin sentez aşaması..... | 8 |
| Şekil 2.8. İsoindoline-1-one bileşiklerinin yapıları..... | 10 |
| Şekil 2.9. Hekza- ve oktahidroizoindol bileşiklerinin ve köprülü türevlerinin yapısı..... | 12 |
| Şekil 2.10. İsoindolin sentez şeması..... | 13 |
| Şekil 2.11. N-sübstitüent 2-iyodobenzenamid sentez şeması..... | 14 |
| Şekil 2.12. 3-karbonilmetilisindol-1-on beileşiğinin sentez şeması..... | 14 |
| Şekil 2.13. Kantharidin, norrkantharidin, kantharamit ve norkantharamit bileşiklerinin kimyasal yapıları..... | 15 |
| Şekil 2.14. Kanharidinin kantharamide dönüşüm mekanizması..... | 16 |
| Şekil 2.15. İmidlerin Alkaliler ile reaksiyon..... | 19 |
| Şekil 2.16. İmid anyonunda N-H hidrojen asitliği..... | 19 |
| Şekil 2.17. Okdisasyon ile imid sentezi..... | 20 |
| Şekil 3.1. Sülfonilamidlerden yola çıkarak gerçekleşen alkilleme reaksiyonları.. | 22 |
| Şekil 4.1. 3 numaralı bileşiğin yapısı..... | 24 |
| Şekil 4.2. 4a numaralı bileşiğin yapısı..... | 25 |
| Şekil 4.3. 4b numaralı bileşiğin yapısı..... | 26 |
| Şekil 4.4. 4c numaralı bileşiğin yapısı..... | 26 |
| Şekil 4.5. 4d numaralı bileşiğin yapısı..... | 27 |
| Şekil 4.6. 4e numaralı bileşiğin yapısı..... | 27 |

| | |
|--|----|
| Şekil.4.7. 4f numaralı bileşğin yapısı..... | 28 |
| Şekil 4.8. 4g numaralı bileşğin yapısı..... | 28 |
| Şekil 4.9. 4h numaralı bileşğin yapısı..... | 29 |
| Şekil 4.10. 4i numaralı bileşğin yapısı..... | 30 |
| Şekil 4.11. 4j numaralı bileşğin yapısı..... | 30 |
| Şekil 4.12. 4k numaralı bileşğin yapısı..... | 31 |

TABLULAR LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 4.1. IC ₅₀ değerleri..... | 32 |
|--|----|

ÖZET

Anahtar kelimeler: Sülfonilamid, Karbonik Anhidraz, İsoindol, Norkantharimidin

Sülfonilamid bileşiği antiülser, antiviral, antibakteriyel, antikanser, antitümör gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinen sülfonilamid türevi bileşiklerinde pek çok çalışma yapılmaktadır.

Bu çalışmada sülfonilamitten yola çıkılarak ilk basamakta 1,3-diokso-2-(4-sulfomofilfenil)isoindolin-5-karboksilit asit sentezlenerek ikinci basamakta alkil halojenürlerle alkilleme reaksiyonları gerçekleştirilerek türevleri sentezlendi.

Sentezlediğimiz ürünlerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve kütle spektrometresiyle ile doğrulanmıştır.

Sonuç olarak bu tez kapsamında 12 tane hedef ürün sentezlendi. Sentezlenen sülfonamid bileşiklerinin enzim aktiviteleri incelendi. Bu ürünlerin sentetik organik kimya ve tıp alanına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

SYNTHESIS OF ISOINDOL-1,3-DIONSUBSTITUTED SULFONAMIDE COMPOUNDS AND INVESTIGATION OF CARBONIC ANHYDRASE ACTIVITIES

SUMMARY

Keywords: Sulfonylamide, Isoindole, Norkantharimidine

Many studies are performed in the sulfonylamide derivative compounds known to possess various biological activities, such as the sulfonylamide compound, antiulcer, antiviral, antibacterial, anticancer, antitumor.

In this study, derivatives of 1,3-dioxo-2-(4-sulfodioxyphenyl)isoindoline-5-carboxylide acid were synthesized in the first step by using alkylation reactions with alkyl halides in the first step.

The structures of the products we synthesized were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR and MS spectra. Enzyme activities of synthesized sulfonamide compounds were investigated.

It is thought that these products will contribute to synthetic organic chemistry and medicine.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Sülfonilamidler dünyada en çok kullanıma sahip antibiyotik ilaçlardır. Klinik olarak 1968'den beri kullanılmaktadır. Bu ilaçlar hastalar tarafından kolayca tolere edilebildiği ve ucuz oldukları için çok geniş kullanım alanına sahiptirler [1].

Sülfonilamidler diüretik olarak ve bunların antiepileptik, antikanser ve antiinflamatuvar özellikleri için kullanılmaktadırlar [2].

Sülfonamidler pek çok biyolojik aktiviteye sahiptir. Çeşitli anyon kemosenörleri vardır ve bunlar amidler, hidrazitler, piroller, üre ve tiyoüreden oluşmaktadır ve bu yapılar yüksek afiniteye sahiptirler aynı zamanda hidrojen bağı donörü olarak kullanılırlar. Amidlerin yapısı sülfonamidler ile benzerdir ve her zaman bu yapılarda bir katyon ve tiyol aminoasit kemosenörü olarak görev yaparlar. Sülfonamidleri birleştiren anyon kemosenörleri üzerine bir çok araştırma yapılmıştır [3].

İzindolinler doğal olarak veya farmosötiklerin bileşiminde bulunurlar, isoindol-1,3-dion ftalamid olarak bilinmektedirler ve önem arz eden bir kimyasal maddedir. Ftalamid bileşikler yapısal özellikleri nedeniyle biyolojik aktiviteye sahiptir ve ilaç aktif maddesi olarak kullanılmaktadır. Antikonvilson, anksiyojenik, antitümör, antihiperlipidemik ve anti inflamatuvar olarak bilinmektedir ve geniş kullanıma sahiptirler [2].

Yapılan literatür araştırmalarında sülfonamidlerin ilaç aktif maddesi olarak çok yaygın olarak kullanıldığı görüldü. Birçok alanda katkı sağlayacağı düşünüldüğü için bu tez çalışmasında hedef sentez olarak sülfonamid bileşikler seçildi.

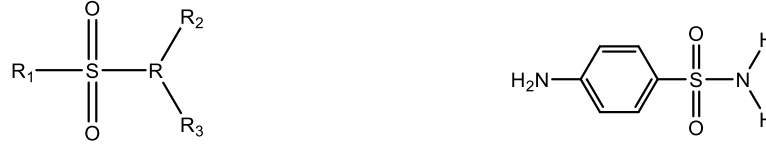
Yüksek lisans tezi olarak sunulan bu çalışmada başlangıç maddesi olarak sülfonilamit bileşiği 1,3-diokso-1,3-dihydrobenzofuran-5-karboksilik asit ile muamele edildi. İkinci aşama da sentezlediğimiz yeni bileşiğimiz alkil halojenür türevleriyle birlikte alkilleme yapıldı. Oluşan ürünümüz tamamen saf olarak elde edilmediği için birtakım saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Uygun çözücülerde saflaştırarak oluşan safsızlıklar ayrıldı.

Sentezlenen sülfonilamit bileşikleri enzim aktiviteleri incelenerek yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektroskopisi ile aydınlatıldı.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sülfonamidler

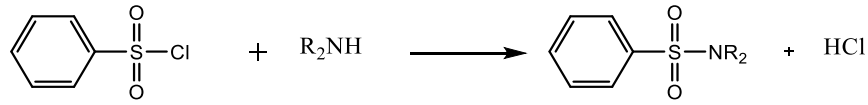
Sülfonamid maddesi bir amine bağlı sülfonil grubundan oluşmaktadır [4].



Şekil 2.1. Sülfonamidlerin yapısı

Sülfonamidler sarı-beyaz renkte, acı tatda, kristalize ve öz halinde bulunurlar [5,6] . Sülfonamidlerin yapısının kristal olmasının nedeni fonksiyonel gruplarının rijitliği ve S-N bağının kopmasının güç olmasından kaynaklanmaktadır [7].

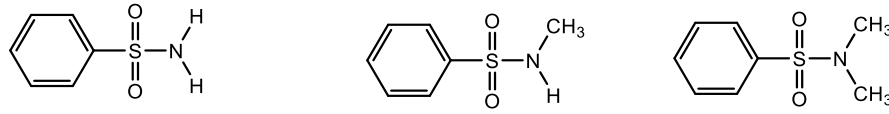
Sülfonamidler arilsülfonil klorürlerin amonyak, birincil amin veya ikincil aminler ile reaksiyonu sonucu elde edilmektedirler [8].



Şekil 2.2. Sülfonamidlerin sentez reaksiyonu

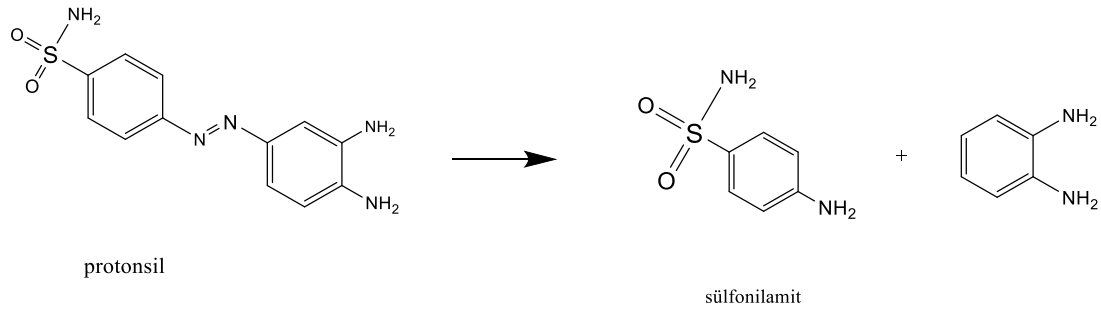
Sülfonamid içeren ilaçlar ağız yoluyla alındıklarında sindirim sisteminde iyi emilirler. Vücut sıvılarına ve dokularına güçlü bir şekilde nüfuz ederler. Sülfonamidler büyük oranda böbrekler yoluyla vücut dışına atılırlar [8].

Sülfonamidler, amido grubunun azotunda bulundurduğu R sayısına göre primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere gruplandırılmaktadır. Tersiyer iyon olan sülfonamidlerin iyonlaşan protonları olmadığı için asidik özellik göstermezler [9].



Şekil.2.3. Primer, sekonder ve tersiyer sülfonamidlerin genel gösterimi

1920'lerin sonlarına doğru alman kimya endüstrisi çalışanları bakteri ve parazitlere bağlanarak letal etki gösteren orjinal maddeler sentezlenmiş ve bu maddelerin biyolojik etkilerini incelemişlerdir. Bayer AG laboratuvarlarında Josef Klorer ve Frithz Mietsch tarafından sülfonamidokrisodin (KI-730 veya ticari ismi protosil) Gerhard Domask adlı bilim adamı tarafından birçok hayvan modeli kullanılarak araştırma yapılmıştır. Bakteri kültürleri ile yapılan denemeler sonucunda bileşiğin inaktif olduğu öğrenilmiştir [10].



Şekil 2.4. Protosilden sülfonilamid oluşum reaksiyonu

2.1.1. Sülfonilamidlerin kimyasal yapıları

Yapılarında sülfonamid kısım (SO_2NH_2) bulunduran bileşikler sülfonamidler olarak adlandırılırlar. Bu bileşikler tarımsal alanlarda ve farmosötik ve çeşitli biyolojik çalışmalar nedeniyle dikkatle incelenmesi gerekmektedir. Yapısal olarak RSO_2NH_2 şeklinde olan sülfonamid bileşikleri önem arz eden ilaçlar grubuna girer. Antiviral, antibakteriyel, antikanser, proteaz inhibisyonu, siklooksijenaz 2 (COX2) inhibisyonu, karbonik anhidraz (CA) inhibisyonu ve diüretik etkisi gösterirler. Sülfonamid bileşikleri trohomi, menenjit, konjktivit, stoptokokal faranjit, sıtma basil dizanteri, toksolazmaz ve nicordiosis gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Sülfonamidler antimikrobiyal özellikte aktivite göstermesi sübstitüentlere ve benzen halkasındaki

bağlanma pozisyonlarına bağlıdır. Sülfonamidler mellitus tıp 2 tedavisinde çok yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Pankreastaki beta hücreleri ile insülin salımını artırarak hareket ederler [2].

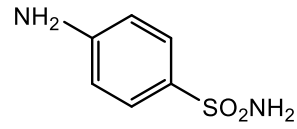
Sülfonamidlerin biyolojik aktivite sayıları fazladır [3]. Aril heteroaril sülfonamid türleri farklı mekanizmaları ile anti tümör özelliği gösterdiği literatürlerde araştırılmalarında tespit edilmiştir.

Sülfonamid antibiyotikler dünyada en geniş kullanım alanına sahip ilaçlardır. Klinik olarak kullanılmaya 1968'de başlanmıştır . Sülfonamid antibiyotik ilaçlar hasta kişiler tarafından iyi bir şekilde tolere edildiği için ve diğer ilaçlara göre daha uygun fiyatlı olduğu için daha bilinir hale geldiler [11].

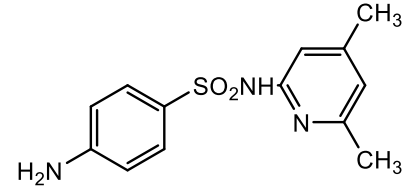
Sülfonamidler antibakteriyel ajanlara karşı düşük maliyetleri, toksik etkileri ve yaygın olan bakteri hastalıklarına karşı güçlü etkileri dolayısı ile kullanılmaktadır [11].

Sülfonamidler geniş spektruma sahip bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Sülfonamidler folik asitlerin bakteriyel senteziyle hareket etmektedirler. Sülfonamidler genel olarak oral yöntemlerle vücuda alınmaktadır. Tüm sülfonamid çeşitleri vücutta hızlı bir şekilde emilime uğramaktadırlar [11].

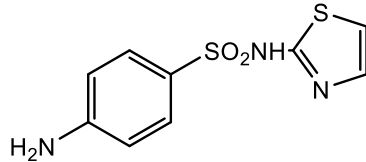
Biyolojik aktivitesi olan sülfonamid bileşiklerinin kimyasal molekülleri aşağıdaki gibidir [12].



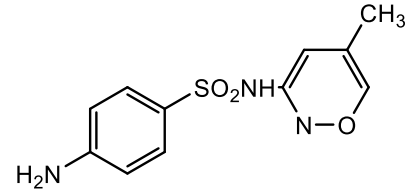
Sülfanilamid



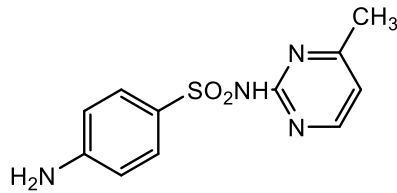
Sülfametazin



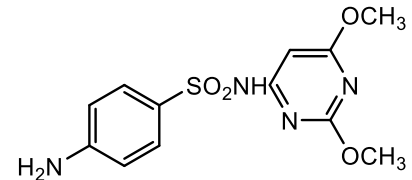
Sülfatiazol



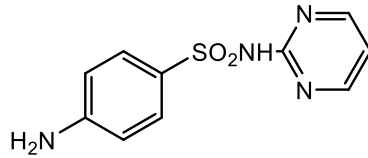
Sülfametoksazol



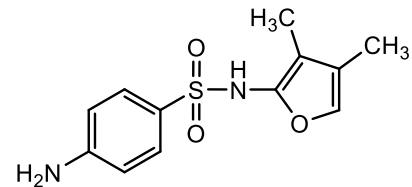
Sülfomerazin



Sülfadimetoksin



Sülfodiazin



Dimetil oksazol

Şekil 2.5. Kullanılan sülfonilamid bileşikleri türevleri

Sülfonamidler folik asitin öncülü olan dihidrofolik asit ile PABA'nın kaynaşması ile görevli bakteriyal enzimleri rekabetçi olarak inhibe ederler. Bu inhibe dihidrofolik sentezini engeller ve pürin sentezlerken gerekli bir kofaktör olan tetrahidrofolik asit, timidin ve DNA'nın metabolik olarak aktivite oranını azaltır. Trimethoprim bakterilerde bulunan dihidroftalat enzmini güçlü engelleyicisidir ve bu madde folik asitin folinik asite dönüşümünü engellemektedir [11].

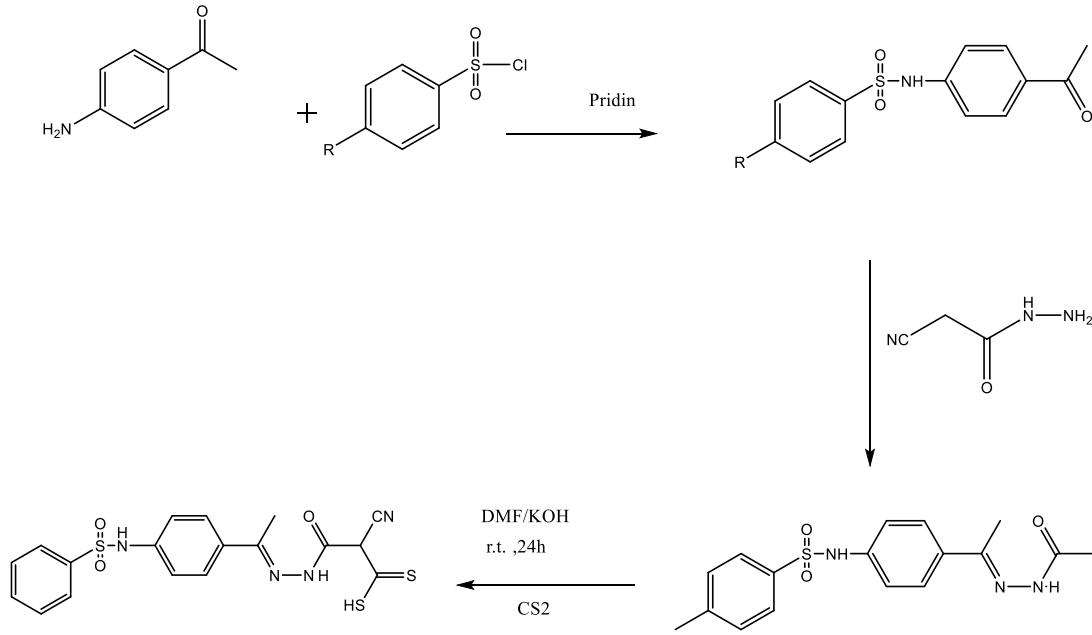


Şekil 2.6. Sülfonamit ve PABA'nın kimyasal yapıları

Sülfonamitler gram pozitif ve gram negatif olan her iki türe karşı aktif özellik gösterirler. Sülfonamitlerin vitro spektrumları, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, bazı Bacillus anthracis suşları, Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Brucella ve Vibrio cholera türlerinden oluşmaktadır [11].

Hepatoselüler kanser (HCC) kanser türlerinin en sık rastlanılan doku bilimsel çeşitlerindenidir. Bu kanser türüne kanser çeşitleri içerisinde ve dünyada en çok oranda rastlanılmaktadır. HCC tanısı konulmuş hastalarda iyileşme nadir olarak görülür. Günümüzde uygulanmakta olan tedavi yöntemleri bu kanser üzerinde çok etkili değildir [3].

Yeni ilaçların sentez tasarımında hibrit moleküllerin gelişimi ile ilginç biyolojik profil bilişimleri ortaya çıktı. Mostofa M. Ghorab ve ark. hepatoselüler kanser tedavisi için uzun süren çalışmaların sonunda tümör hücre çizgileri (HEPG2) ve radio duyarlaştırıcı insan karaciğerinde anti kanser olarak biyolojik olarak aktif priding tiyofen benzotiyofen ve şalkon parçaları taşıyan yeni sülfonamit türevlerinin tasarımını ve sentezini yaptılar. Bu çalışmalar sonucunda sentezlenen bileşiklerin çoğu insan karaciğer hücre hattına karşı potansiyel anti kanser aktivitesi keşfedildi. Yapısal etkinlik karakterinden dolayı karbon disülfidin kanser aktivitesi ile bir ilişkisi olduğu bilinmekteydi ve bu çalışmada en güçlü bileşiği verdiği görülmüştür. Bu bileşiğin sentez şeması aşağıdaki gibidir [3].



Şekil 2.7. Bileşğin sentez aşaması

2.1.2. Karbonik anhidraz enzimi

CA aktivitesi ile ilgili yürütülen ilk çalışmalar 1920'li yıllarda hemolize edilen kan ve serum örnekleriyle CO₂ salınım çalışmaları esnasında bulunmuştur. CO₂salınım miktarının çok yüksek olduğu görülmüştür ve bu reaksiyona bir katalistin etki edebilceği öne sürülmüştür. Bir kaç yıl sonra bu katalistin bir enzim olduğu tespit edilmişti ve bu enzime (CA) karbonik anhidraz adı verilmiştir [13]. CA ilk defa olarak 1939 yılında Meldrum ve Roughton tarafından insan akciğerlerinin yüzeyinde ve kanın transport sisteminde CO₂ taşınması için çalışırken izole edilmiştir.

CA'nın geniş anlamda saflaştırılması ve karakterizasyonu Lindskog tarafından 1960 yılında sığır eritrositlerinden elde edilmiştir [14]. Şimdiye kadar keşfedilen tüm CA izoenzimlerinin sayısı 16 olarak bilinmektedir. Bu bilinen izoenzimler katalitik aktivite, süsellüler lokalizasyon ve inhibitörlere duyarlılık yönünden farklılık gösterirler. 1970 'li yıllarda sitozilic CA izoenzimleri CA-I ve CA-II' nin aminoasit sekansları ve X-ray kristal yapıları ile ilgili çalışmalar yapılmıştır [15]. 1990'lı yıllarda tümör ilişkili CA izoenzimlerinden CA-IX Pastorekova ile arkadaşlarının yaptığı çalışmalar ile CA-XII ise Türeci ve ark. tarafından keşfedilmiştir [16,17].

Karbonik anhidraz (CA , E.C.4.2.1.1, Karbonat Hidroliyz),bakterilerden en gelişmiş hayvanlara kadar dağılım göstermektedir. Karbonik anhidraz enzimi aktif bölgelerinde Zn^{+2} iyonu içeren metaloproteinler olarak monomer yapıya sahiptirler. Bu enzimler temel olarak karbondioksitin hidrasyonunu katalizlerler CA enzimleri organizmada metabolik yollarla oluşan CO_2 'in taşınması elektrolit sekresyonu , asit baz dengesinin düzenlenmesi ve biyosentetik HCO_3^- oluşturulması gibi olaylarda rol oynarlar [18]. Karbonik anhidraz enziminin organizmanın kendi doku antijenlerine karşı immün cevap oluşturmasına bağlı olarak gelişen otoimmün hastalıklarda vücudun kendi proteinlerine karşı otoantikor olarak görev yaptığı belirlenmiştir [19].

Karbonik anhidraz enzimi biyolojik sistemler için çokça önemlidir ve bir çok önemli fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonlarda görev yerine getirirler. CA-IX ve XII izoenzimlerinin tümörlerdeki yüksek ekspresyonu,ekstrasellüler alanın asidifikasyonu kolaylaştırılması ile invazyon sürecinde rol almasından dolayı potansiyel bir antikanser hedefidir ve bu izoformlar ilaç tasarımında hedef madde olarak kullanılmaktadır [20].

CA-I ve CA-II sitozolik CA izoenzimleridir.Bu izoenzimlerin en önemli görevi metabolizma ürünü olan CO_2 molekülünü HCO_3^- bileşiğine akciğer pulmoner kapilerde ise HCO_3^- 'in CO_2 'e dönüşmesi reaksiyonu katalizleyerek solunum olayında yer almaktadır [21].

CA II izoenzimi en fazla çalışan izoenzim olup CA' lar içerisinde en yüksek turnover sayısına sahip olan izoenzimdir [22].

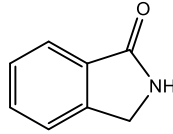
CA-I 'in molekül ağırlığı kDA 'dur ve memeli kırmızı kan hücrelerinde en çok bulunmakta olan proteinlerden biri olarak bilinmektedir [23]. CA-I ,CA-II 'nin sahip olduğu katalitik aktivitenin beşte birine sahiptir ve His64 rezidüsünün pKa değerleri proton transferi için çok düşüktür [24].

CA-II tüm CA'lar içinde en çok turnover oranına sahip ve en fazla çalışılan 29kDA ağırlığına sahip monomerik bir protein olarak bilinmektedir [25-26]. CA-II eksikliği

kemik rezorpsiyonu renol asidifikasyon ve serebral kalsifikasyonda ana rol oynamaktadır [27]. Fizyolojik fonksiyonlarının yanısıra literatürde CA-II'nin kanser ile ilişkisinin varlığından söz edilmiştir. CA-II, kanser hücreleri ve mikroçevre arasında pH dengesinin düzenlenmesinde temel rol olarak görev yapmaktadır [28].

2.2. İsoindoller

İsoindolin molekülü ve isonidolin türevleri yıllar boyunca bilim adamlarının dikkatini çeken bir konu olmuştur . İzoindolinler doğal olarak veya farmosötiklerin bileşiminde bulunurlar, isoindol-1,3-dion ftalamit olarak bilinmektedirler ve önem arz eden bir kimyasal maddedir [29,30]. Ftalamit bileşikleri yapısal özellikleri nedeniyle farmasötikte ve biyolojik aktivitelerde kullanımı çoğalmıştır [31,32]. Antikonvilson [33], anksiyojenik [34], antitümör [35], antihiperlipidemik ve anti inflamatuvar [36,37] olarak bilinmektedir ve geniş kullanıma sahiptirler.



Şekil 2.8. İsoindoline-1-one bileşiklerinin yapıları

Biyolojik anlamda önemli moleküller olan izoindoller ve indollerin arasındaki benzerlik nedeniyle izoindoller hem medical kimyada hem de sentetik organik kimyada önem arz eden madde oldular [38]. İsoindol türevlerinin sentezi için Grignard reaksiyonları, Diels-Alder reaksiyonları, indirgeme reaksiyonları, Witting reaksiyonları, fotokimyasal reaksiyonlar ve yeniden düzenleme reaksiyonları olmak üzere uygulanabilir pek çok metod bulunmaktadır [39].

2.2.1. İsoindollerin kimyası

4,7-dihidro-4,5,6,7-tetrahidro- ve oktahidroizoindoller (metanoizoindoller) ilk olarak elli yıl önce sentezlenmişlerdir. O tarihten itibaren hidrojenlendirilmiş karbon halkalı olarak isimlendirilmiş olan isoindollerin sentezlenmesi ve karakteristiği hakkında

önemli ölçüde veriler toplanmıştır. İsoindolinlerin kimyası hakkındaki detaylar birçok makalede yer almıştır [40].

Hipertansiyon için kullanılmakta olan ve fizyolojik aktivitesi açık bir şekilde tanımlanan etkisi yüksek bir madde olarak bilinen tripamidin bileşiklerinin oluşmasında isoindoller temel rol oynamaktadır [40].

Doğada sadece bir tane izoindol yapısı bulunmaktadır. Bu izoindol 4,7-dihidro yapısını içermektedir. 4,5,6,7-tetrahidroizoindol olan bir kısmı ISD-25 sikloprodiogisin adlı moleküllerde bulunmaktadır [40].

İzoindolinleri kimyası, ftalasyoninlerin gelişmesinin yanında ilgili makrosiklelerin ve şelatlayıcı olan ligandların geliştirilmesinde de anahtar rol oynamıştır [36]. Temel izoindolin olan 1,3-diiminoizoindolin (DII, 2)'nin sentezlenmesinin rapor edilmesi 1950'lerden önce olmuştur [41].

Ftalasyoninler adlı maddelerin metal kompleksleri mükemmel optik özellikler göstermektedirler ve endüstride sentetik boya olarak ve tıp alanında potansiyel ışığı duyarlaştırıcı olarak kullanılmaktadırlar. Ayrıca DII dan türetilmiş olan hemiporfrazin ailesi makro iyonları da metal iyonları ile bağlayabilir ve kullanılmış olabilirler [41].

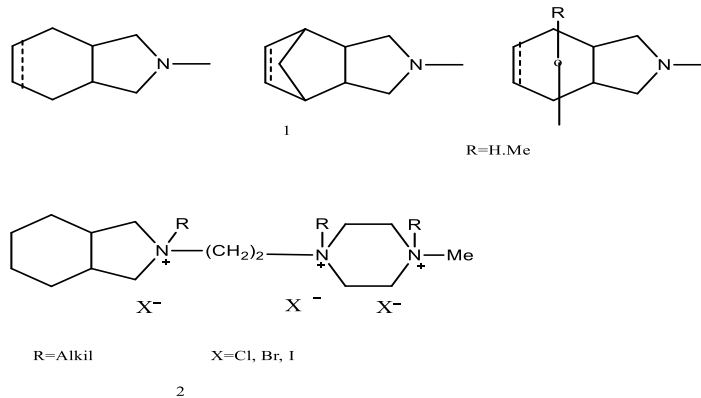
2.2.2. Hekza ve oktahidroizoindollerin ve metaizoindollerin sentezi

Oktahidroizoindol ve oktahidrometaizoindollerin çoğu türevi rezepin, dopamin ve P maddesi antogonistlerin analogları olarak sentezlenmiştir. Oktahidroizoindollerin sentezlenmesi için ftalamid ve ftalamidin maddesinin karbonil gruplarının indirgenmesi, asiklik sistemelerde dien kondenzasyonu, molekül içi ve moleküller arası heterohalka oluşumu, sikloheksanın 1,2-türevlerinin katalitik hidroaminasyonu ve doymamış izoindollerin katalitik hidrejenasyonu tanımlanmıştır [40].

2.2.3. Ftalimid ve ftalimidinlerin karbonil gruplarının indirgenmesi

Ftalimid ve Ftalimidinlerin yapısı izoindollere benzerdir, kolay olarak elde edilebilirler, sürekli olarak izoindoller ve onların izologlarının sentezinde kullanılmaktadırlar [40].

Ftalimid ve ftalimidinleri karbonil gruplarını indirgemek için genellikle lityum aliminyum hidrür kullanılır. Azota bağlı çeşitli sübstitüentleriyle hekza- ve oktahidroizoindoller ve onların köprülü türevleri bu yolla elde edilmiştir [40].



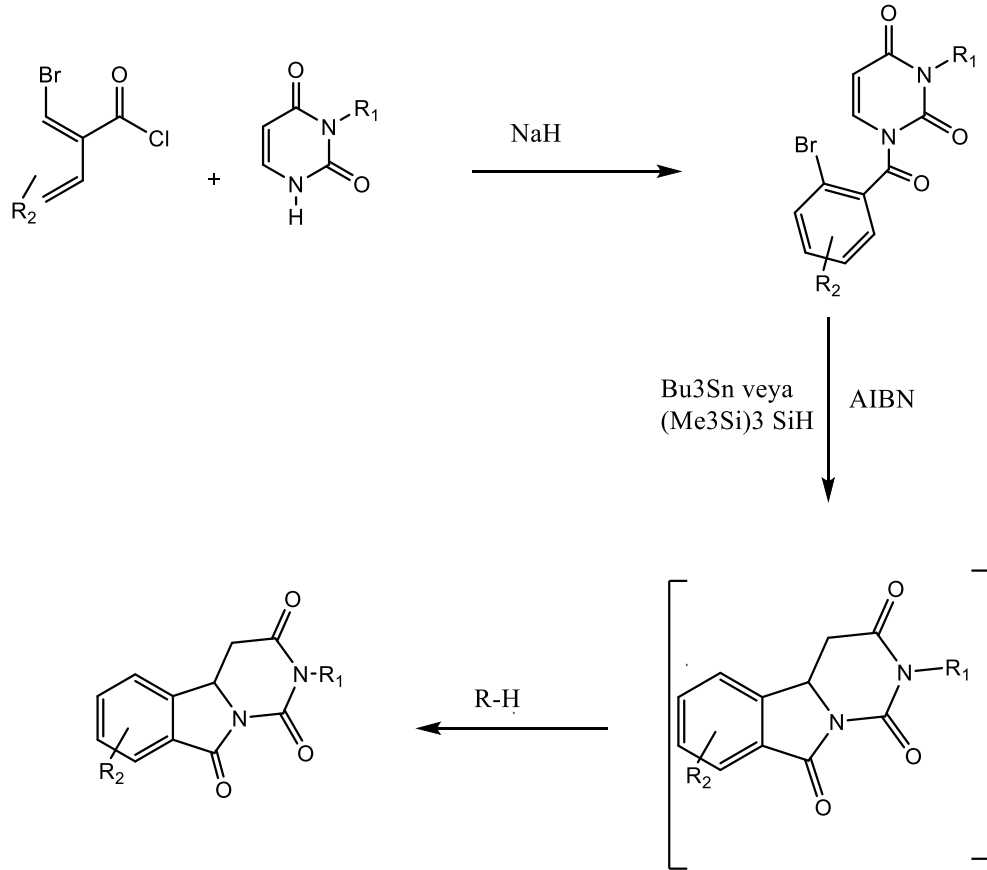
Şekil 2.9. Hekza- ve oktahidroizoindol bileşiklerinin ve köprülü türevlerinin yapısı

2.2.4. İsoindollerin antitümör aktivitesi

Yeni ve daha etkili ve seçici antitümör bileşiklerinin araştırılması, biyologlar ve tıbbi kimyagerler için büyük bir önem arz eder. Günümüze kadar birçok doğal ve sentetik izoindolin türevi yöntemleri sunulmuştur ve bu izoindolin türevleri farklı özellikler taşımaktadır. Özellikle, bazı yeni makalelerde isoindollerin anti kanser aktiviteleri hakkında kanıtlar vardır. Örnek olarak Trejo Munoz ve ark. 2-süstitüe edilmiş izoindollerin dizisini ayrılma katsayılarını (Log P) ve hela hücre çizgisinde gözlemlenmiş olan antiproliferatif aktivite ile korelasyonun tarifini yaptı. Buna ek olarak kolorektol kanser hücre hatlarına karşı 1,2-oksazin türevli serilerin antiproliferatif aktivitesinin değerlendirilmesi kurşun anti kanser ajanında yayınlanmış olduğu izoindolin-1-3-dion türevi tanımlandı [42].

2.2.5. İsoindollerin sentezleri

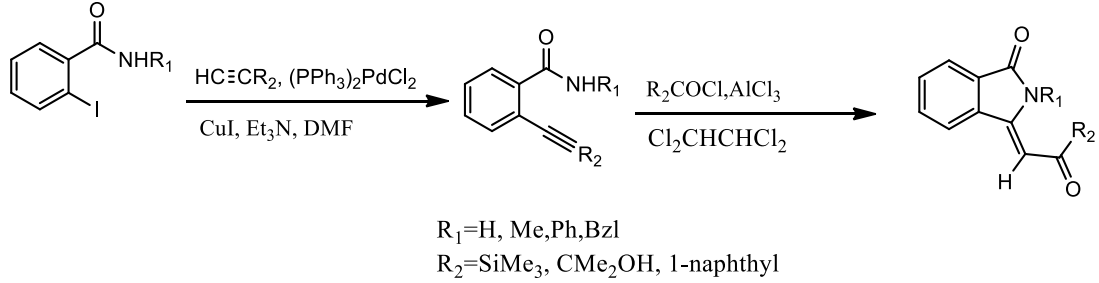
İzoindol sentezlemek için bir kaç farklı yöntem kullanılmaktadır . Bunlardan biri olan C-C bağı oluşumu metodudur. Serbest radikallere ve paladyum katalizli halka kapanmasına dayanan metotlar bunlara örmektir. Pugh ve ark. Serbest radikal reaksiyonlar ile tri- ve tetrasilik izoindoller sentezlediler. 2-bromobenzoil klorid [43] ve siklik nitrojen [39] ile NaH veya pridin bileşiklerinin etkileşimi N-asilasyonu radikal öncüller oluşturur. Daha sonra Bu_3SnH veya $(CH_3Si)_3SiH$ ile katalitik miktarda AIBN ilavesi sonucu isoizdolin türleri sentezlenir [39,44].



Şekil 2.10. İsoindolin sentez şeması

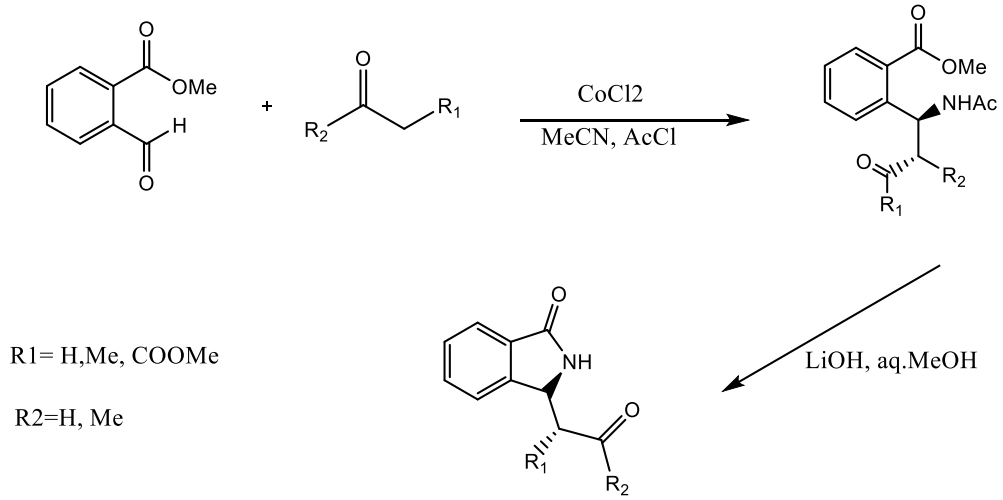
Kundu ve ark. paladyum katalizli halka kapama reaksiyon yöntemi ile isoindolin sentezlediler. N-sübstitüent 2-iyodobenzenamit [45] Pd ve Cu katalizörlü ortamda terminal alkinler ile sentezlendi [46]. Sentezlenen bileşik isoindoline sıklize olan

bileşiği ürün olarak vermesi için [47] (trimetilsilil) asetilen ile Pd katalizli reaksiyonu ve Friedel Crafts asilasyonu sonucu oluşmuştur.



Şekil 2.11. N-süstitüent 2-iyodobenzenamid sentez şeması

İsoindolin türelerini sentezlemek için 1,2-dikarbonil bileşikleri önemli başlangıç maddelerindedir. Iğbal ve ark. başlangıç maddesi olarak 2-karbomethoksibenzaldehit kullanarak isoindolin çeşidi sentezlediler [48]. Co (II) katalizliğinde 3 bileşenli birleştirme işlemi sonucunda [49] 3-karbonilmetilisoindol-1-on [50] ile siklize edilmiş bileşik sentezlendi.

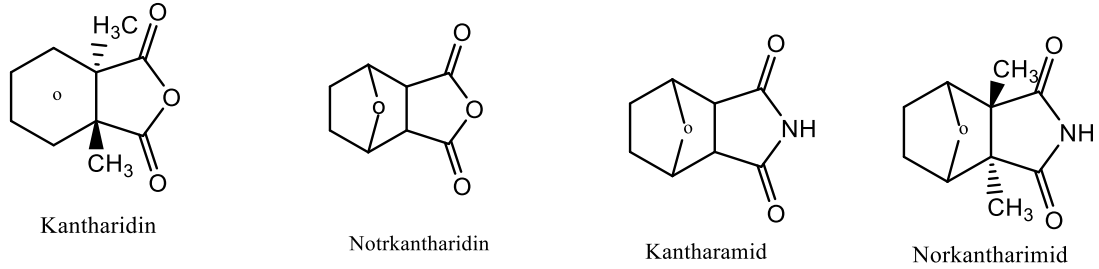


Şekil 2.12. 3-karbonilmetilisoindol-1-on beileşiğinin sentez şeması

2.3. Kantharidin ve Norkantharidin

Kantharidin bileşiği kimyasal adı exo, exo-bisiklo [2,2,1] heptan 2,3-dikarboksilik asit anhidrit olan bileşik yaklaşık olarak 1550 tür mylobris yani blister böceklerinde bu bileşik bulunmaktadır. Kabarcıklı böcekte denilen bu türlerin kurutulmuş gövdelerinde ağırlıkça %60'a kadar kantharidin bulunabilmektedir. Kantharidin maddesi bir çok rahatsızlığın tedavisinde etken madde olarak kullanılmıştır. Bu kantharidin maddesi ilk olarak 1264 yılında sıkça kullanıldığı bilinmektedir ve kullanım amacı hepatoma ve özofeal tedavisi olarak literatürlere geçmiştir [51].

Batıda kantharidin ispanyol sineğinin aktif maddesi olan afrodisyak etkili aktif maddesi olarak bilinmektedir ve siğil tedavisinde topikal olarak etki mekanizması vardır. Diğer yandan bu etken madde bazı tıbbi nefrotoksisitenin indüklenmesi sebebiyle iç tüketim için toksik özellik taşımaktadır. Şaşırtıcı bir şekilde kantharidin maddesi antikanser kemoterapisinin çoğunda yaygın bir şekilde rastalanan bir toksisite olan meaupresyona sebep olmaz . Bu toksisite sınırlayıcı bir doz olmakla birlikte kemoterapi tedavisinin başarısını önemli bir oranda azaltmaktadır [51].



Şekil 2.13. Kantharidin, norrkantharidin, kantharamit ve norkantharamit bileşiklerinin kimyasal yapıları

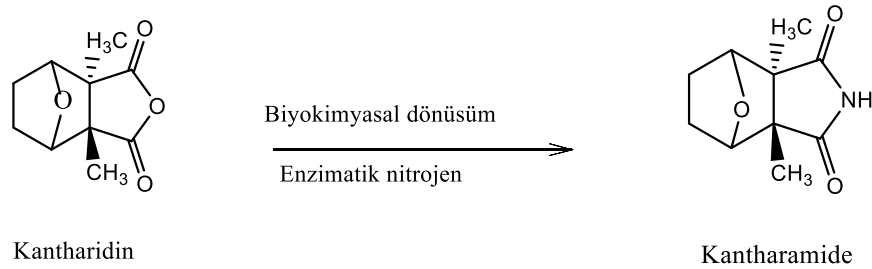
Küçük molekülden oluşan anti kanser ilacı olarak kullanılan norkantharidin (NCTD) maddesi geleneksel olarak bilinen Çin'in blister böceğinden (Mylabris) izole edilmiştir ve doğal toksik madde olan kantharidin dimatilat analogudur [52].

Norkantharidin servikal hepatoma, yumurtalık, aringokarsinom, kolon, osteokarsinom ve lösemi hücre çizgileri gibi tümör hücre hatlarına karşı in-vitro aktif olarak görev yapar. Mark Torleton ve ark. yaptıkları çalışmada bu hücre hatlarının çoğunda

cantharidinden yaklaşık 10 kat daha az sitotoksik olduğunu göstermiştir. Norkanharidin farklı olarak primer hepatatomo özofoged, gastrik ve kardiyok karsinomların tedavisinde in vivo olarak kullanılmıştır. Kantharidin ve norkanharidin antikanser aktivesi pek çok hücresele işlemler, hücre döngüsü ilerlemesi ve mitotik olayların kontrolünde dahil olduğu bilinmekte olan protein fosfat 1 (PP1) ve protein fosfataz 2A (PP₂A) iki fosfotazdan geldiği tahmin edilmektedir [51].

Norkanharimidinin bir başka görev ise kemik iliğini uyararak lökosit sayısını belirgin olarak artırabilir ve bu etkisi diğer ajanların sebep olduğu lökopen üzerinden antagonistik bir etkiye sahiptir. Bunlarla birlikte norkanharimidinin sınırlı olduğu bazı uygulamalar bulunmaktadır. Bunlar biyolojik yarı zamanlı ve mukoza zarlarında öncelikli olarak gastrointestinal sistemde, üreter ve böbreklerde toksisitenin klinik terapi uygulamalarında etkisini kısıtlar [52].

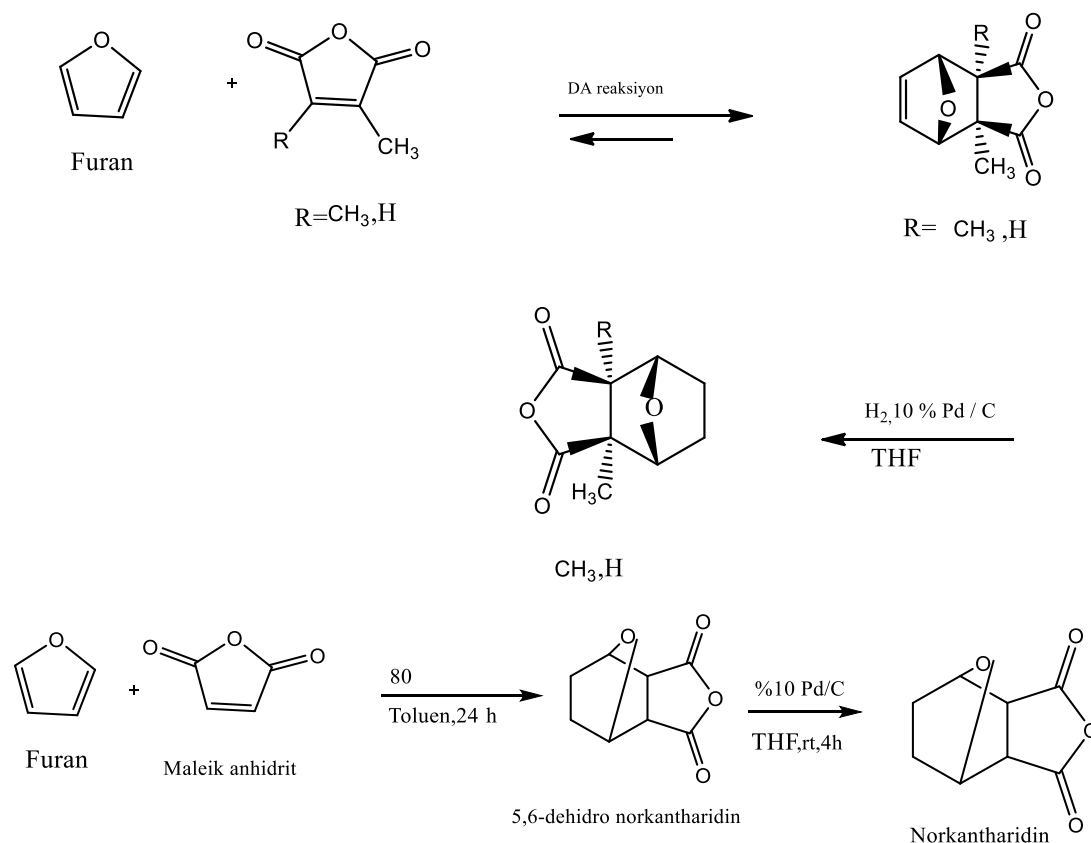
Kanharimid maddesi kantharidini biyokimyasal olarak dönüştürerek doğal nitrojen kaynağı tatafinfan oksijen atomu ile azot atomunun yer değiştirmesi ile sentezlenmiştir [53].



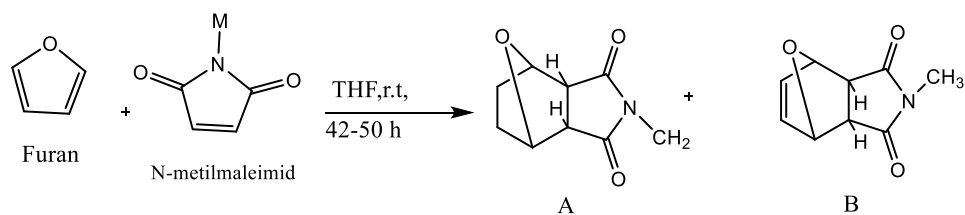
Şekil 2.14. Kanharidinin kantharamide dönüşüm mekanizması

2.3.1. Kantharimidin ve norkantharimidinlerin sentezi

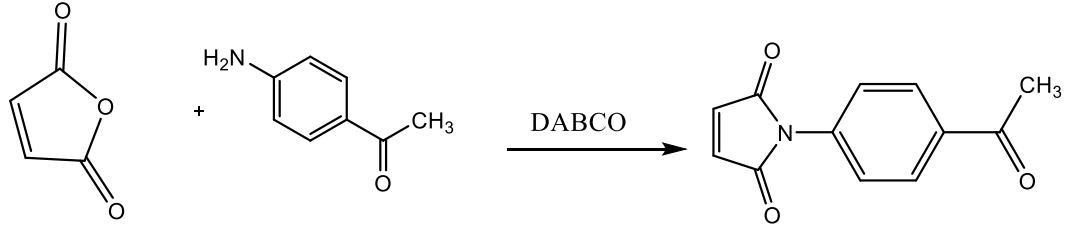
Kantharimid ve norkantharimid furan ve maleik anhidrit türevlerinin Diels-Alder reaksiyonları sonucu siklo ilaveli eklentili reaksiyonu olarak sentezlendi ve Galvis ve ark. 7-okso-norborn-2-en sistemi için tanımlanmış ekzo- storkimyasını sergilediler [53].



Diels-Alder furanın siklo ilavesi ve N- metilamid anhidrit ile reaksiyonu sonucu %31-98 verim ile N-metil norkantharimid sentezlendi [54].



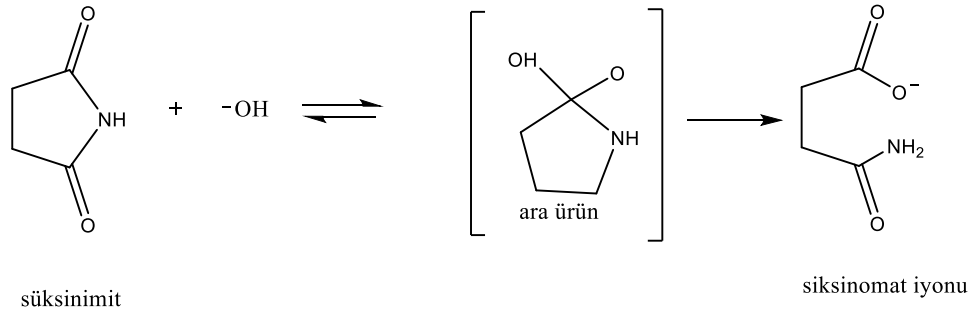
Patel ve ark. 2011 yılında yaptıkları deneyler sonucunda maleik anhidrit ile p-aminoasetofenonun reaksiyonundan oluşan ürün olan 1-(4-asetil fenil)-1H-pirol-2,5-dionu sentezlemişlerdir [55].



2.4. İmidler

İmid sentezinde halkalaşmanın gerçekleşebilmesi için kolayca sentezlenen başlangıç maddeleri olan diasitlerdir. Süksinimid, glutarimid, maleimid, ftalimid, ve N-süstitüe türevleri %60-%80 verimle bu yöntem sayesinde sentezlenmektedir. NO₂, NH₂, halojen ve alkil grupları gibi süstitüentler ile aromatik asitler yada karbon üzerinde bulunan alkil veya aril grupları taşıyan alifatik asitlerin halkalaşması ile sentezlenerek meydana gelmiş olur [56].

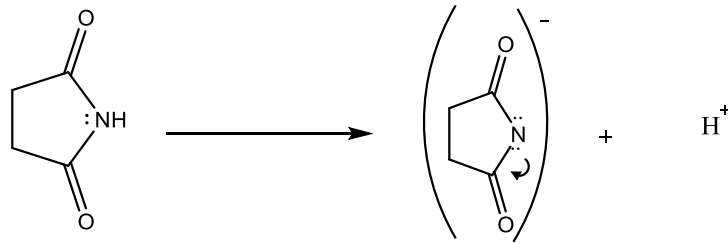
Ftalimid ve maleimid reaksiyona sokulmak için NaOH sulu veya alkolik hali kullanılır. Reaksiyon sonlandığında ftalimidik ve maleamidik asit tuzları açığa çıkar. Amitlerde zincir açma hidroliz reaksiyonu gerçekleşirken karboksili oksijen sulu çözeltideki oksijenle değişir ve karboksili karbonu üzerindeki hidroksit iyonun saldırması üzerinden reaksiyon mekanizması ilerler [56].



Şekil 2.15. İmidlerin alkaliler ile reaksiyonu

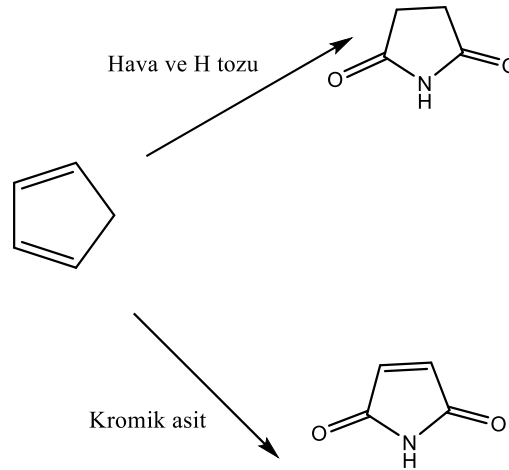
2.4.1. İmidlerin asitliği ve bazlığı

Aminler baziktir aynı zamanda karboksili asitlerde asidik özellik göstermesinden dolayı amid grubu nötral veya bazik özellik gösterdiği bilinmektedir. Amidlerdeki azot üzerinden bir karboksili grubun yapıya eklenmesi sonucu imidler oluşur bunun sonucunda azottaki hidrojen asidik özellik göstermektedir. Simetrik anyonun rezonans kararlılığının derecesi amidin rezonans kararlılığının derecesi ile aynı değildir [57].



Şekil 2.16. İmid anyonunda N-H hidrojen asitliği

Pirol oksidasyonu reaksiyonunda kromik asit kullanılması sonucu maleimid oluşur [57].



Şekil 2.17. Oksidasyon ile imid sentezi

BÖLÜM 3. MATERYAL 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 Laboroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı. Kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvünde yapıldı. Sentezlenen maddelerin erime noktaları Barnstead Electrothermal 9200 marka cihazda belirlendi.

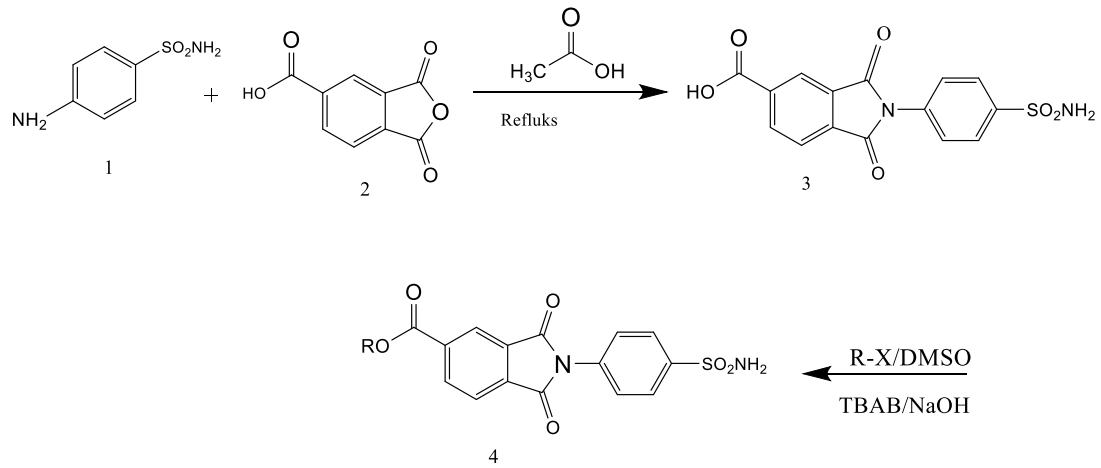
^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları VARIAN marka Mercury Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi. IR spektrumları SHIMADZU FTIR Prestige-21 (200 VCE) marka spektrometre ve Perkin-Elmer Spektrum-Two spektrometrede ölçüldü. Kütle spektrumları AB SCIEX 4000 QTRAP LC-MS/MS sisteminde alındı.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, Alfa Aeser ve Sigma-Aldrich firmalarından temin edildi.

3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. Genel sentez yöntemleri

Tez çalışmasında sülfanamidden yola çıkarak alkil türevleri ile gerçekleşen alkilleme reaksiyonlarının sentez şeması Şekil 3.1.'de verilmektedir.



Şekil 3.1. Sülfonilamitlerden yola çıkarak gerçekleşen alkilleme reaksiyonları

| Bileşikler | R | Bileşikler | R |
|------------|--|------------|--|
| 3 | -H | 4f | C ₉ H ₁₉ |
| 4a | -CH ₃ | 4g | -CH ₂ -CH=CH ₂ |
| 4b | -CH ₂ CH ₃ | 4h | -CH ₂ -C≡CH |
| 4c | -CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 4i | -C ₆ H ₅ CH ₂ - |
| 4d | -C ₅ H ₁₁ | 4j | -C ₁₀ H ₇ |
| 4e | -C ₆ H ₁₃ | 4k | -CH ₂ -C ₁₄ H ₉ |

3.2.1.1. Yöntem A: 1:1,3-diokso-2-(4-sulfamoilfenil)isoindolin-5-karboksilik asit sentezi

100 ml'lik reaksiyon balonuna 1 mmol (0,1720 g) benzene sulfanilamid ve 0,1920 g 1 mmol 1,3-dioxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carboxylic acid eklendi. Eklenen maddeler 15 ml asetik asitte çözüldü. 100 °C'de bir gece reflax yapıldı. Buzlu su ile çöktürme işlemi gerçekleştirildi. Çöken madde vakumda süzüldü ve kurumaya bırakıldı.

**3.2.1.2. Yöntem B: 1,3-diokso-2-(4-sulfamoilfenil)isoindolin-5-karboksilik asit
(4a-k) alkil türevleri sentezi**

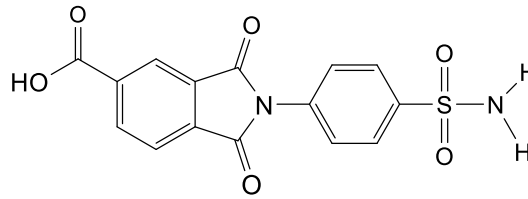
100 ml'lik balona 1 mmol (0,3460g) 1,3-dioxo-2-(4-sulfomoylphnyl)isoindoline-5-vcarboxylic acid eklendi. 6 ml DMSO da çözüldü. %10 (0,032g) TBAB ve 2 mmol(0,08) g NaOH eklendi. İki saat oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırıldı. 1 mmol alkil halajenür (4a-k) eklendi. Bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Buzlu su ile çöktürüldü. 1-2 damla hidroklorik asit eklendi. Vakumda süzme işlemi gerçekleştirildi. Oda sıcaklığında kurutuldu.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

4.1. Sentezlenen 1,3-diokso-2-(4-sulfomoilfenil)isoindolin-5-karboksilik asit Bileşiğinin Spektral Verileri

Sülfonilamit bileşiğinin 1,3-diokso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-karboksilik asit bileşiği ile reaksiyonu sonucu 1,3-diokso-1,3-dihidroizobenzofuran-5-karboksilik asit (**3**) bileşiği sentezlendi (Şekil 4.1.). Bileşik %84 verim ile beyaz renkte ve katı olarak elde edildi. E.N: 286 °C. ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 1, EK 2 ve EK 3’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3380-3267(NH₂), 3010 (Ar-H), 1706-1700 (C=O), 1350, 1097 (S=O); ¹H NMR (300 MHz, DMSO, δ ppm) : 8,60 (1H, d), 8,40 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,90 (2H, d), 7,80 (2H,d), 7,30 (NH₂, s); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO, δ ppm) : 166.659, 166.526, 165.810, 144.064, 137.459, 136.302, 135.436, 135.275, 132.641, 128.231, 127.074, 124.638, 124.188; Hesaplanan: C₁₅H₁₀N₂O₆S: C, 52.02; H, 2.91; N, 8.09; O, 27.72; S, 9.26; Bulunan; C, 53.06; H, 2.98; N, 9.01; O, 28.01; S, 9.23



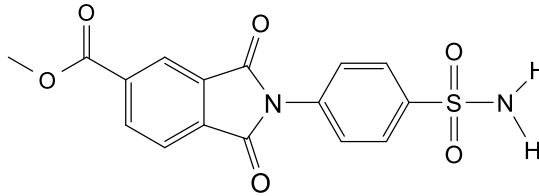
Şekil 4.1. 3 numaralı bileşiğin yapısı

4.2. Sentezlenen 1,3-diokso-2-(4-sulfomofenil)isoindolin-5-karboksilat Alkil Türevleri (4a-k) Bileşiklerinin Spektral Verileri

1,3-diokso-2-(4-sulfomofenil)isoindolin-5-karboksilat bileşiğinin alkil halajenür (4a-k) ile reaksiyonu sonucu metil 1,3-diokso-2-(4-sulfomofenil)izoindolin-5-karboksilat

(4a) bileşiği sentezlendi (Şekil 4.2.). Bileşik %87 verim ile beyaz renkte katı olarak elde edildi. EN: 297 °C; ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 4, EK 5 ve EK 6'da verilmiştir.

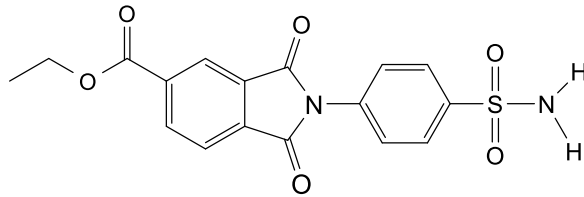
IR (ν, cm⁻¹): 3264-3368 (NH₂), 3005 (Ar-H), 1724-1705 (C=O), 1300, 1162 (S=O); ¹H NMR (300 MHz, DMSO, δ ppm) : 8,50 (1H, d), 8,30 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,90 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,40 (NH₂, s), 3,89 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO, δ ppm) : 166.526, 166.484, 165.4, 144.118, 136.195, 135.825, 135.795, 135.218, 132.732, 128.193, 127.093, 124.768, 124.054, 53.661; Hesaplanan: C₁₆H₁₂N₂O₆S: C, 44.30; H, 3.31; N, 9.39; O, 32.18; S, 10.75; Bulunan: C, 44.32; H, 3.29; N, 9.38; O, 32,17; S, 10.76



Şekil 4.2. 4a numaralı bileşiğin yapısı

Etil 1,3-dioksa-2-sulfomofomoisindolin-5-karboksilat (**4b**) beyaz renkte %85 verim ile katı olarak sentezlendi (Şekil 4.3.). EN: 298 °C; ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 7, EK 8 ve EK 9'da verilmiştir.

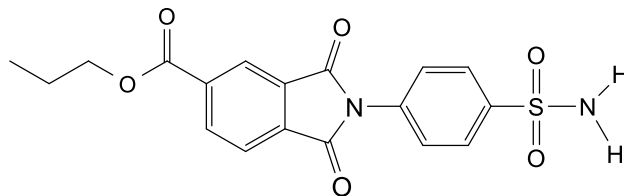
IR (ν, cm⁻¹): 3370-3265(NH₂), 3005 (Ar-H), 2970 (C-H), 1720,1705 (C=O), 1300, 1161 (S=O); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO, δ ppm) : 8.40 (1H, d), 8.30, (1H, s), ¹³C NMR (75 MHz, DMSO, δ ppm) : 8.15 (1H, d), 7.90 (2H, d) 7.70 (2H, d), 7.50 (NH₂, s), 4.30 (2H,q), 1.30 (3H, t); 166.533, 166.521, 164.968, 144.110, 136.176, 136.096, 135.783, 132.752, 128.223, 127.082, 124.780, 124.024, 62.523, 14.738; Hesaplanan: C₁₁H₁₀N₂O₆S: C, 55.66; H, 4.15; N, 7.21; O, 24.72; S, 8.25; Bulunan: C, 55.63, H, 4.16; N, 7.20; O, 24.75; S, 8.27



Şekil 4.3. 4b bileşiğinin yapısı

Propil 1,3-diokso-2-(sulfomofilfenil)isoindolin-5-karboksilat (**4c**) beyaz renkte %83 verim ile sentezlendi (Şekil 4.4.). EN: 275 °C; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 10, EK 11 ve EK 12’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3368, 3264 (NH_2), 3010 (Ar-H), 2970 (C-H), 1722, 1705 (C=O), 1299, 1100 (S=O); ^1H NMR (300 MHz, DMSO, δ ppm) : 8.40 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.10 (1H, d), 7.90 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.45 (NH_2 , s), 4.30 (3H, t), 1.91 (2H, q), 1.01 (2H, t); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO, δ ppm) : 166.533, 166.532, 164.991, 144.114, 136.176, 136.039, 135.214, 132.767, 132.362, 128.220, 127.089, 124.810, 123.978, 67.826, 22.167, 11.045; Hesaplanan: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 55.66; H, 4.15; N, 7.21; O, 24.72; S, 8.25; Bulunan: C, 55.64; H, 4.17; N, 7.24; O, 24.74; S, 8.26

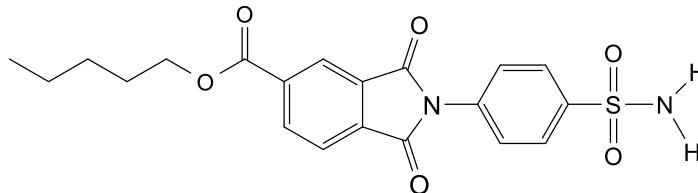


Şekil 4.4. 4c numaralı bileşiğin yapısı

Pentil 1,3-diokso-2-(sulfomofilfenil)isoindolin-5-karboksilat (**4d**) bileşiği beyaz renkte %86 verim ile sentezlendi (Şekil 4.5.). EN: 240 °C; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 13, EK 14 ve EK 15’de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3370, 3265 (NH_2), 3010 (Ar-H), 2929 (C-H), 1720, 1705 (C=O), 1300, 1161 (S=O); ^1H NMR (300 MHz, DMSO, δ ppm) : 8.50 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.10 (1H, d), 8.00 (2H, d), 7.80 (2H, d), 7.50 (NH_2 , s), 4.35 (2H, t), 1.20-1.80 (6H, m), 0.90 (3H, t); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO, δ ppm) : 166.568, 166.321, 164.987, 144.103, 136.195, 136.027, 135.802, 135.210, 132.771, 128.227, 127.086, 124.825, 123.979,

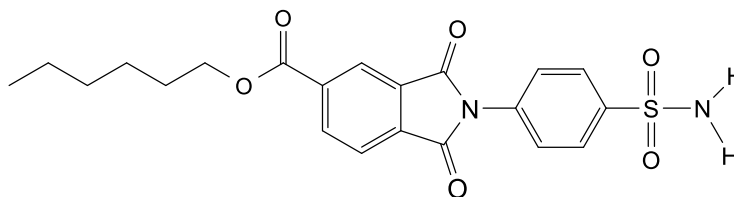
68.410, 28.390, 28.317, 22.491, 14.576; Hesaplanan: C₂₀H₂₀N₂O₆S: C, 57.68; H, 4.84; N, 6.73; O, 23.05; S, 7.70; Bulunan; C, 57.63; H, 4.80; N, 6.71; O, 23.09; S, 7.75



Şekil 4.5. 4d numaralı bileşiğin yapısı

Heksil 1,3-diookso-2-(4-sulfomofilfenil)isoindolin-5-karboksilat (**4e**) bileşiği sarı renkte %89 verim ile sentezlendi (Şekil 4.6.). EN: 226 °C; ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 16, EK 17 ve EK 18’de verilmiştir.

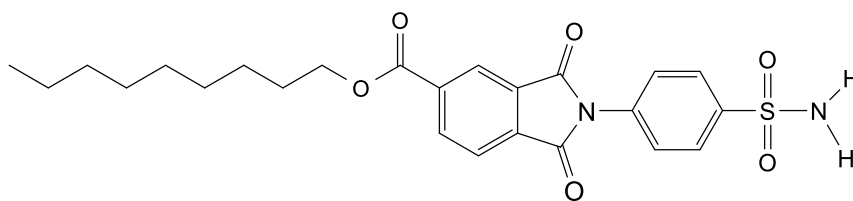
IR (ν, cm⁻¹): 3355, 3262 (NH₂), 2900 (C-H), 1722, 1705 (C=O), 1301, 1161 (S=O); ¹H NMR (300 MHz, DMSO, δ ppm) : 8.50, (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.80 (2H, d), 7.45 (NH₂, s), 4.3 (2H, t), 2.40 (2H, d), 1.80 (2H, m), 1.15 (4H, m), 0.90 (3H, m); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO, δ ppm) : 164.991, 166.522, 164.991, 144.095, 136.188, 136.047, 135.753, 135.201, 132.721, 128.204, 127.093, 124.825, 123.982, 66.429, 31.551, 28.631, 25.794, 22.690, 14.576; Hesaplanan: C₂₁H₂₂N₂O₆S: C, 58.59; H, 5.15; N, 6.51; O, 22.30 ; S, 7.45; Bulunan; C, 58.51; H, 5.17; N, 6.56; O, 22.30; S, 7.47



Şekil.4.6. 4e numaralı bileşiğin yapısı

Nonil 1,3- diokso-2-(sulfofenil)isoindolin-5-karboksilat (**4f**) bileşiği beyaz renkte %87 verim ile sentezlendi (Şekil 4.7.). EN: 223 °C; ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 19, EK 20 ve EK 21’de verilmiştir.

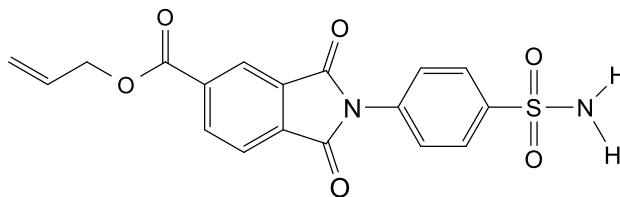
IR (ν , cm^{-1}): 3373, 3267 (NH_2), 3010 (Ar-H), 2920 (C-H), 1722, 1707 (C=O), 1300, 1163 (S=O); ^1H NMR (300 MHz, DMSO, δ ppm) : 8.50 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.10 (1H, d), 7.90 (2H, d), 7.80 (2H, d), 7.50 (NH_2 , s), 4.33 (3H, t), 1.70 (4H, t), 1.70 (4H, m), 1.10-1.45 (10H, m), 0.90 (3H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO, δ ppm) : 166.560, 166.559, 164.976, 144.133, 136.173, 135.817, 132.786, 128.216, 127.093, 126.975, 124.814, 123.970, 66.410, 31.967, 29.600, 29.356, 22.808, 14.672; Hesaplanan: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 61.00; H, 5.97; N, 5.93; O, 20.31; S, 6.78 Bulunan; C, 61.03; H, 5.96; N, 5.95; O, 20.34; S, 6.74



Şekil.4.7. 4f numaralı bileşiğin yapısı

Alil 1,3-dioxo-2-(4-sulfomofenil)isoindolin-5-karboksilat (**4g**) bileşiği sarı renkte %86 verim ile sentezlendi (Şekil 4.8.). EN: 264 °C; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 22, EK 23 ve EK 24'de verilmiştir.

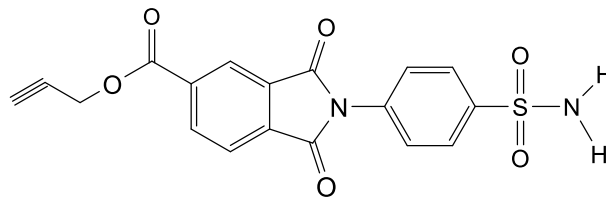
IR (ν , cm^{-1}): 3365, 3263 (NH_2), 3010 (Ar-H ve olefinik), 1723, 1705 (C=O), 1299, 1161 (S=O); ^1H NMR (300 MHz, DMSO, δ ppm) : 8.55 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.10 (1H, d), 8.00 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.45 (NH_2 , s), 6.05 (2H, m), 5.45 (4H, dd), 4.90 (2H, d); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO, δ ppm) : 166.541, 166.495, 164.628, 144.114, 136.279, 135.905, 135.760, 135.210, 132.870, 132.782, 128.223, 127.093, 124.841, 124.073, 119.236, 66.765; Hesaplanan: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 55.96 ; H, 3.65; N, 7.25; O, 24.84; S, 8.30; Bulunan: C, 55.94; H, 3.6; N, 7.23; O, 24.78 ; S, 8.27



Şekil 4.8. 4g numaralı bileşiğin yapısı

Propil-2-1,3-diokso-2-(4-sulfomoilfenil)-2,3,5,6-tetrahidro-1H-isoindolin-5-karboksilat (**4h**) bileşiği açık sarı renkte %83 verim ile sentezlendi (Şekil 4.9.). EN: 268 °C; ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 25, EK 26 ve EK 27’de verilmiştir.

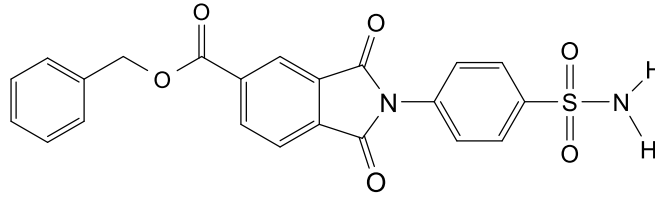
IR (ν , cm^{-1}): 3365, 3262 (NH_2), 3010 (Ar-H), 3100 (asetilen) 1722, 1705($\text{C}=\text{O}$), 1301, 1161 ($\text{S}=\text{O}$); ¹H NMR (300 MHz, DMSO, δ ppm) : 8.50 (1H, d), 8.30 (1H, s) 8.10 (1H, d), 7.90 (2H, d) 7.70 (2H, d), 7.45 (NH_2 , s), 5.00 (2H, s) 3.70 (1H, s); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO, δ ppm) : 166.518, 166.453, 164.307, 144.125, 136.371, 136.138, 135.210, 135.165, 132.862, 128.243, 127.093, 124.906, 124.131, 79.257, 78.669, 54.177; Hesaplanan: $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 55.96; H, 3.65; N, 7.25; O, 24.84; S, 8.30; Bulunan: C, 55.93; H, 3.63; N, 7.23; O, 24.81; S, 8.23



Şekil 4.9. 4h numaralı bileşiğin yapısı

Benzil 1,3 diokso-2-(4-sülfomoilfenil)isoindolin-5-karboksilat (**4i**) bileşiği beyaz renkte %88 verim ile sentezlendi (Şekil 4.10.). EN: 269 °C; ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 28, EK 29 ve EK 30’da verilmiştir.

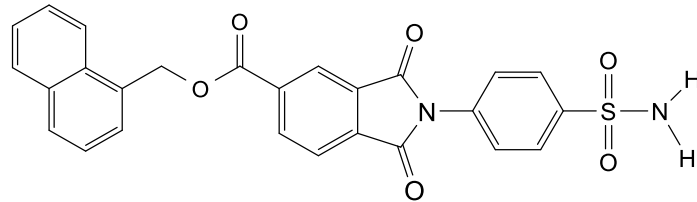
IR (ν , cm^{-1}): 3368, 3264 (NH_2), 3015 (Ar-H), 1724, 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 1300, 1162 ($\text{S}=\text{O}$); ¹H NMR (300 MHz, DMSO, δ ppm) : 8.50 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.10 (1H, d) 7.90 (2H, d) 7.80 (2H, d) 7.50 (NH_2 , s), 7.30 (2H, s) 5.40 (2H, s); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO, δ ppm): 166.774, 166.541, 164.838, 144.122, 136.276, 135.924, 135.791, 135.210, 132.790, 129.300, 129.071, 128.945, 128.220, 127.097, 124.848, 124.463, 124.108, 67.880 Hesaplanan: $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 60.55; H, 3.70; N, 6.42; O, 21.99; S, 7.35; Bulunan: C, 60.53; H, 3.67; O, 21.96; N, 6.40; S, 7.37



Şekil 4.10. 4i numaralı bileşiğin yapısı

Naftelen-1-metil 1,3-diokso-2-(4-sülfomofilfenil)isoindolin-5-karboksilat (**4j**) bileşiği açık sarı renkte %89 verimle sentezlendi (Şekil 4.11.). EN: 269 °C; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 31, EK 32 ve EK 33'de verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3368-3267 (NH_2), 3010 (Ar-H), 1720 (C-O), 1398 , 1163 (S=O); ^1H NMR (300 MHz, DMSO, δ ppm) : 8.45 (1H, d) 8.40 (1H, s), 8.35 (2H, d), 8.25 (1H, d), 8.10 (2H, d), 7.50-7.80 (8H, m) 7.40 (NH_2 , s) 5.95 (2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO, δ ppm) : 166.942, 166.88, 166.503, 164.453, 144.110, 136.249, 135.853, 135.375, 134.412, 132.362, 131.686, 130.071, 128.544, 128.223, 128.193, 127.532, 127.097, 127.059, 126.120, 124.837, 124.337, 66.364; Hesaplanan: $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 67.16; H, 3.73; N, 5.76; O, 19.73; S, 6.59; Bulunan: C, 67.14; H, 3.71; N, 5.78; O, 19.71; S, 6.53

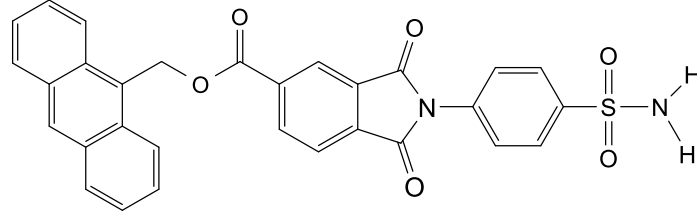


Şekil 4.11. 4j numaralı bileşiğin yapısı

Antrasen-9-metil 1,3-diokso-2-(4-sülfomofil fenil)isoindolin-5-karboksilat (**4k**) bileşiği %83 verim ile açık sarı renkte sentezlendi (Şekil 4.12.). EN: 244°C; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 34, EK 35 ve EK 36'da verilmiştir.

IR (ν , cm^{-1}): 3354-3247 (NH_2), 3010 (Ar-H), 1708(C=O), 1354 1165 (S-O); ^1H NMR (300 MHz, DMSO, δ ppm): 8.80 (1H, s), 8.70 (2H, d), 8.40 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.10 (2H, d), 8,00 (1H, d), 7.90 (2H, d), 7.75-7.50 (9H, m), 7.40 (NH_2 , s), 6.50 (2H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO, δ ppm): 166.476, 166.401, 164.982, 144.091,

135.802, 135.161, 132.690, 132.293,131.613, 129.991, 129.747, 128.854, 128.159, 127.154, 127.300, 127.700, 126.547, 126.078, 124.734,123.985, 60.7; Hesaplanan: C₃₀H₂₀N₂O₆S: C,67.16; H,3.76; N,5.22; O,17.89; S,5.98; Bulunan: C, 67.23; H, 3.67; N, 5.23; O, 17.67; S, 5.98



Şekil4.12. 4k numaralı bileşiğin yapısı

4.3. Sülfonamit Türevi Bileşiklerinin Enzim Aktivite Sonuçları

Sentezlenen isoindol-1,3-dion sübtitüe sülfonilamit türevleri farmokolojik ve fizyolojik olarak sitosilik hCA1 ve hCA2 tarafından analiz edilerek test edildi. hCA inhibisyonu için standard referansı olan asetazolamit (AAZ) de sentezlenen maddelerin aktiviteleri kıyaslandı.

hCA1 normal kolerektal mukoza da ifade edilmektedir ve eritrositlerde en yüksek seviye de bulunmaktadır [58]. hCA1'e bakıldığında yeni sentezlenen isoindol-1,3-dion sübtitüe sülfonilamit türevlerinin IC₅₀ değerleri 15.11 den 31.19 nM de görüldü. Elektron veren grupların bulunması CA isoenzim aktivitesini azalttığı bilinmektedir. Diğer yandan bu etkinin tersi durumda elektron çeken grupların bulunması inhibisyonu artırmaktadır. Pozitif kontrol için kullanılan AAZ (K_i:434.55+11.91 Nm), ile kıyaslandığında en iyi inhibisyon (**4d**) görülmüştür. hCA1 için aktivitesi en düşük yeni sentez maddesi (**4g**) olarak görülmüştür. (Tablo 1).

hCA II sitosilik bir enzimdir ve yüksek bir aktiviteye sahiptir [59]. hCA I ile kıyaslanğında hCA II nin yeni sentezlenen sülfonamit türevlerinde aktivitesi oldukça fazladır. Tablo1 de gösterildiği gibi yeni sentezlenen sülfonamitlerin inhibisyon profilleri hCA1 ile kıyaslandığında oldukça aktiftir.

hCA II' de ise IC₅₀ değerleri 7,22-26,41 nM aralığında en dūşük nanomolar değerleri verdiği gözlendi. En yüksek inhibisyon gösteren bileşik (**4i**) en dūşük inhibisyon gösteren bileşik 4c bileşiği olmuştur. Sonuç olarak hCA II 'nin hCA II 'den daha etkili bir şekilde yeni sülfonamid türevlerini inhibe ettiği görüldü. Klinik bir ilaç olarak kullanılan AAZ 'nin hCA'a karşı K_i sabiti 47.60±0.56 nM dir.

Tablo 4.1. IC₅₀ değerleri

| Madde No | hCA I | | hCA II | |
|----------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| | IC ₅₀ (nM) | R ² | IC ₅₀ (nM) | R ² |
| 3 | 17,70 ± 0,31 | 0,9985 | 17,38 ± 0,43 | 0,9954 |
| 4a | 22,52 ± 0,26 | 0,9971 | 17,35 ± 0,55 | 0,9957 |
| 4b | 24,19 ± 0,22 | 0,9991 | 23,74 ± 0,59 | 0,9959 |
| 4c | 27,27 ± 0,13 | 0,9998 | 26,41 ± 0,44 | 0,9959 |
| 4d | 15,11 ± 0,14 | 0,9986 | 12,18 ± 0,31 | 0,9919 |
| 4e | 17,73 ± 0,45 | 0,9973 | 14,72 ± 0,41 | 0,9971 |
| 4f | 21,64 ± 0,41 | 0,9976 | 17,81 ± 0,15 | 0,9993 |
| 4g | 31,19 ± 0,83 | 0,9934 | 20,13 ± 0,44 | 0,9977 |
| 4h | 19,50 ± 0,43 | 0,9949 | 22,87 ± 0,59 | 0,9922 |
| 4i | 26,15 ± 0,35 | 0,9985 | 7,22 ± 0,04 | 0,9995 |
| 4j | 21,65 ± 0,46 | 0,9970 | 21,57 ± 0,23 | 0,9992 |
| 4k | 19,65 ± 0,32 | 0,9969 | 19,50 ± 0,55 | 0,9939 |

BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bileşikler sentezleme aşamasında herhangi bir sorun ile karşılaşmadı. Türevlendirdiğimiz bazı sentez maddelerimizde safsızlıklar görüldü. İki basamaktan oluşan tez çalışmamızda yüksek verim ile sonuçlandı.

Çalışmamız içerisinde sülfonamid bileşiği ile 1,3-diokso-1,3-dihydrobenzofuran-5-karboksilik asit bileşiği asetik asit içerisinde etkinleştirildi. Sonuç olarak birinci basamak bileşiğimiz olan 1,3-diokso-1,3-dihydroisobenzofuran-5-karboksilik asit bileşiği sentezlendi. Bileşiğin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarına bakıldığında 7,5 ppm civarında NH_2 ye ait iki proton singlet olarak görüldü. ^{13}C NMR spektrumunda ise 160 civarlarında yapımızda bulunan üç karbonil piki de görülmüştür. İki karbonil grubu simetri olması sebebiyle spektrumlarda üst üste geldiği görüldü. Bu spektrum sonucunda hedeflenen bileşiğin sentezlenmiş olduğu görüldü.

Çalışmamızın ikinci basmağı olan bileşiğimizde yeni sentezlemiş olduğumuz 1,3-diokso-2-(4-sulfomoiifenil)isoindolin-5-karboksilik asit bileşiği ile çeşitli alkil haljenürler ile NaOH ve %10 TBAB içerisinde 1 gece oda şartlarında reaksiyon yapılarak bileşik alkilendirildi ve türevleri sentezlendi. Sentez bileşiğimizde istediğimiz pikler ile birlikte bazı safsızlıklar görüldü bu aşamada gerekli çözücüler kullanılarak safsızlıklar bileşiğimizden uzaklaştırıldı. Safsızlık miktarı yada safsızlık içeriği takılan alkil grubuna göre değişiklik gösterdi. Ayrıca alkil grubuna göre sentezlenen bileşiklerin verimlerinin değiştiği gözlemlendi. Daha büyük gruplarda verimin arttığı görüldü.

Nihai ürünümüzde ^1H NMR ^{13}C NMR ve IR spektrumları incelendiğinde proton ve karbon sayıları istediğimiz ürün ile karşılaştırılarak beklediğimiz ürünün sentezlendiği kanıtlanmış olunuldu.. Birinci basmakta gördüğümüz proton piklerine ek olarak alkil

gruplarında buluna proton pikleri görüldü. Düz zincirli alkil gruplarında CH₃'e ait olan üç proton bir ppm civarında triplet olarak geldi. Karboksili asitin oksijenine komşu olan CH₂ ye ait olan iki proton 4 ppm civarında gelmiştir. Aromatik gruplu alkilerde ise karboksili asite bağlı proton benzil ve naftelende 5-6 ppm civarında antresende ise 6-7 ppm arasında singlet olarak gelmiştir.

Bileşiğin IR spektrumunda yapıya ait spesifik NH₂, C=O, C-H, C-O-C, S=O literatüre uygun olarak beklenen yerde gelmişlerdir. 3000-3400 frekans aralığında NH₂, 2900-3000 frekans aralığında C-H, 1700-1725 frekans aralığında C=O, 1320-1350 frekans aralığında C-O-C, 1100-1200 frekans aralığında S=O bantları tespit edilmiştir. IR spektrumunda ortak ortak yapıda bulunan bantlara ek olarak her yapının kendisine ait olan bandlar beklenen aralıkta gelmiştir.

Sonuçta yüksek lisans tezimizde literatürde yer almayan yeni bileşikler sentezlenmiştir ve yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve IR ve kütle spektrometreleriyle aydınlatılmıştır ve literatüre kazandırılmıştır.

Maddelerin enzim aktivite sonuçları değerlendirildiğinde yeni sülfonilamid türevleri farmakolojik ve fizyolojik olarak ilgili izoformlar hCAI ve hCAII ile çalışıldı. Maddelerin hepsi tüm çalışmalarda güçlü bir inhibisyon sergiledi.

Bileşiklerin farmakolojik ve tıbbi araştırmalar için ilgi çekici olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Erin. E. Connor m.d, Honorable Mention Paper Sulfonamide Antibiotics, Pri Mary care update for OB/GYNS, 5, 32-35, 1998.
- [2] Y. Demir., Z. Köksal., The inhibition effects of some sulfonamides on human paraoxonase-1 (h pon1). Pharmacological reports, 71, 2019.
- [3] M. M. Ghorab., F. A. Ragab, Helmy I. Heiba., M. G. El-Gazzar, S. S. Zahran, Synthesis, anticancer and radiosensitizing evaluation of some novel sulfonamide derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 92, 682-692, 2015.
- [4] Baldo, B., PHAM, N.H., Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity. Springer Science & Business Media, pp. 465, July, 2, 2013.
- [5] Altıntaş, L., Ağızdan Kullanılan Bazı Sülfonamid Preparatlarının Broilerlerde Biyoeşdeğerliliği. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2006.
- [6] Kuday.H. , İndol Halkası İçeren Şalkonlara Katılma Reaksiyonlarının İncelenmesi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 2015.
- [7] Sağduyu H., Sülfonamidler. İ.Ü, İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, 1990.
- [8] Özalp, E.A.D., Farmakoloji, Nobel Tıp Kitap Evleri, İstanbul, 2002.
- [9] S. Perçin., Bazı Sülfonamidlerin Elektrokimyasal Ve Kromotografik Davranışlarının İncelenmesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 2008.
- [10] Aminov R. History Of Antimicrobial Drug Discovery: Major Classes And Health impact. Biochem pharmacol. 2017; 133 :4-19.
- [11] Erin. E. Connor M.D, Honorable Mention Paper Sulfonamide Antibiotics, Primary Care Update for OB/GYNS, 5, 32-35, 1998.

- [12] B.Vurucu, 4-(benzoil ve etoksi karbonil) - 3 -1- metil- 5- fenil-1H - Pirazol - 3- Karboksilik Asitlerin Çeşitli Sülfonamid Türevlerinin Sentezi Ve Karakterizasyonu, Dumlupınar Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2014.
- [13] Hilvo M. Expression and Biochemical Properties of Membrane-Bound Carbonic Anhydrase Isozymes IX and XV (Thesis). Institute of Medical Technology University of Tampere. 2008.
- [14] Smith, KS, Ferry JG. Prokaryotic Carbonic Anhydrases. *FEMS Microbiol. Rev.* 2000; 24: 335–366.
- [15] Pastoreková S, Zavadová Z, Kostál M, Babusíková O, Závada J. A novel quasi-viral agent, matu, is a two-component system. *Virology.* 1991; 87(2): 620-6.
- [16] Türeci O, Sahin U, Vollmar E, Siemer S, Göttert E, Seitz G, Parkkila AK, Shah GN, Grubb JH, Pfreundschuh M, Sly WS. Human Carbonic Anhydrase X₁₁ : Cdna Cloning, Expression, And Chromosomal Localization Of A Carbonic Anhydrase Gene That Is Overexpressed In Some Renal Cell Cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998 ;95(13): 7608-13.
- [17] Hilvo M, Tolvanen M, Clark A, Shen B, Shah GN, Waheed A, Halmi P, Haninen M, Hamalainen JM, Vihinen M, Sly WS, Parkkila S. Characterization of CA XV, a new GPI - Anchored Form Of Carbonic Anhydrase. *Biochem J.* 2005 ; 392: 83–92.
- [18] Maren, T. H. : Carbonic Anhydrase, Physiology and Inhibition, *Physiol*, 47: 595, 1967.
- [19] Supuran, C.T., Scozzafava A.: Carbonic Anhydrases as Targets For Medicinal Chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 15:4336-4350, 2007.
- [20] Monti SM, Supuran CT, De Simone G. Anticancer Carbonic Anhydrase Inhibitors: A Patent Review, *Expert Opin Ther Pat.* 2013; 23(6) :737-49.
- [21] Özensoy Ö. Kanser İlişkili Karbonik Anhidraz IX ve XII izoenzimlerinin (CA-IX, CAXII) Ekspresyonu, Saflaştırılması Ve Bazı Bileşiklere Karşı İnhibisyon Etkilerinin Araştırılması. Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı. Doktora tezi, Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi, 2006.
- [22] Silverman D.N., Mc Kenna R. Solvent-Mediated Proton Transfer In Catalysis By Carbonic Anhydrase. *Acc Chem Res.* 2007; 40(8): 669-75.
- [23] Yoshida K. Effects Of Thyroid Hormone On Erythrocyte Carbonic Anhydrase-I And Zinc Concentrations In Vivo And In Vitro: Clinical Usefulness Of Carbonic Anhydrase - I And Zinc Concentrations In Erythrocytes. *Tohoku J Exp Med.* 1996; 178 (4): 345-56.

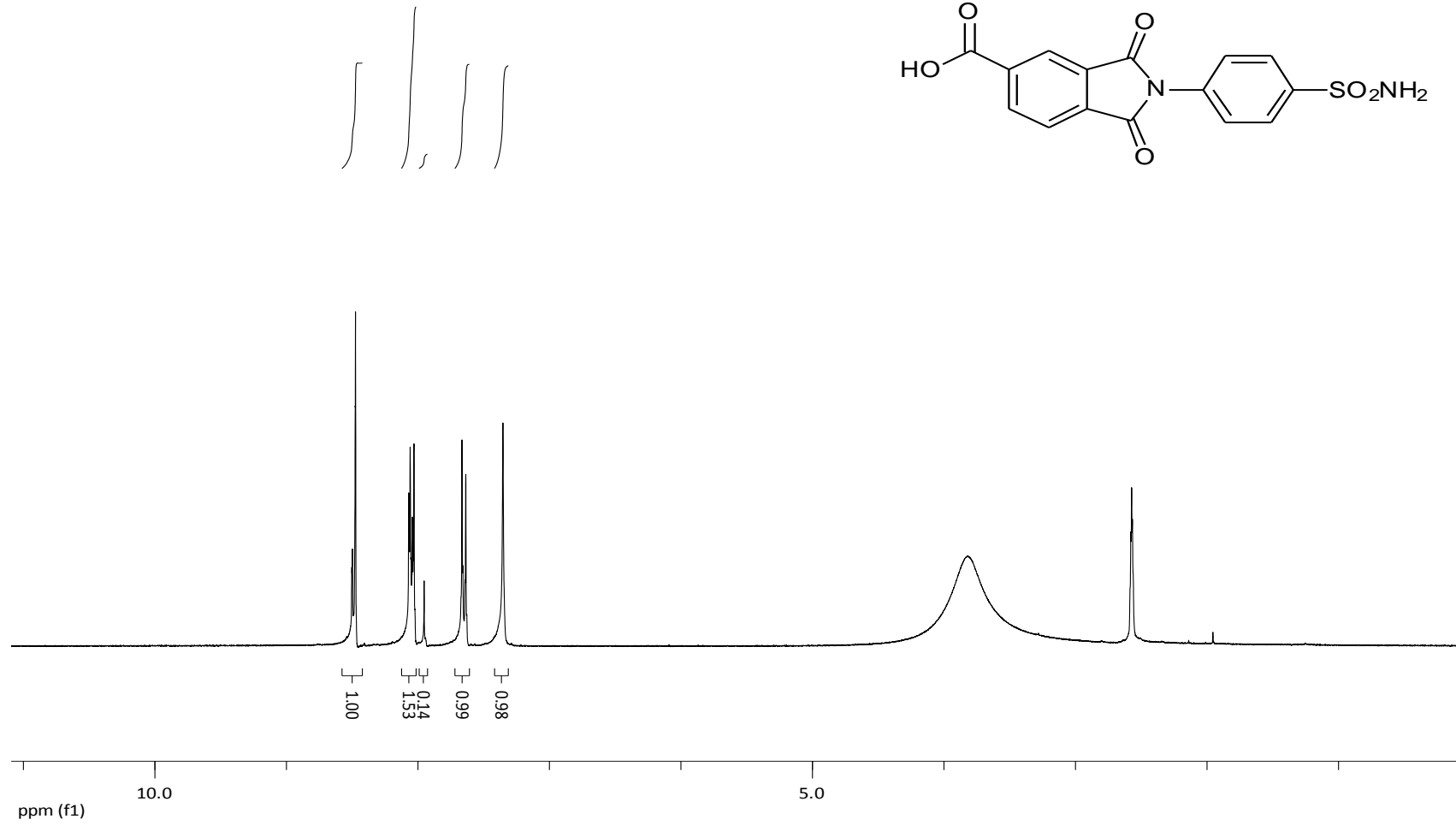
- [24] Shrivastava G., Hyodo M., Ara MN, Harashima H. The screening of RNA Aptamers Specific For Carbonic Anhydrase I Using The Systematic Evolution Of Li Gands By An Exponential Enrichment Method (SELEX). *Nucleosides Nucleoti des Nucleic Acids*. 2014; 33(11): 697-708.
- [25] Silverman DN, mckenna R. Solvent-Mediated Proton Transfer In Catalysis By Carbonic Anhydrase. *Acc Chem Res*. 2007; 40(8): 669-75.
- [26] Aggarwal M, Kondeti B, Mc Kenna R . Insights Towards Sulfonamide Drug Spe Cificity In A - Carbonic Anhydrases. *Bioorg Med Chem*. 2013; 21 (6) : 1526-33.
- [27] Sly WS, Hewett-Emmett D., Whyte MP., Yu YS, Tashian R.E. Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect aggarwal m., kondeti b., mc kenna r., Insights towards sulfonamide drug specificity in α -carbonic anhydrases., *Bioorg Med. Chem*. 2013; 21 (6)
- [28] Parkkila S., Rajaniemi H., Parkkila A. K., Kivela J., Waheed A., Pastorekova S., Pastorek J, Sly WS. Carbonic Anhydrase Inhibitor Suppresses Invasion Of Renal Cancer Cells In Vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(5): 2220-4.
- [29] Subbarayappa A. And Patoliya, P.U., "An Efficient Method For The Synthesis Of 2, 3-Dihydro-1h-Isoindoles." *Ind. J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, 48: 545–552 (2009).
- [30] Belliotti, T. R., Brink, W. A., Kesten, S.R., Rubin, J. R., Wustrow, D. J., Zoski, K.T., Whetzel, S.Z., Corbin, A. E., Pugsley, T. A., Heffner, T. G. And Wise, L.D., "Isoindolinone Enantiomers Having Affinity For The Dopamine D 4 Receptor." *bioorganic & medicinal chemistry letters* 8.12: 1499-1502(1998).
- [31] Sano H., Noguchi T., Tanatani, A., Hashimoto, Y., & Miyachi, H., "Design And Synthesis Of Subtype - Selective Cyclooxygenase (COX) Inhibitors Derived From Thalidomide." *Bioorganic & medicinal chemistry* 13.9 : 3079-3091 (2005).
- [32] Alaa, A. M., eltahir, K. E., & Asiri, Y. A., "synthesis, anti-inflammatory activity and COX-1 / COX-2 Inhibition Of Novel Substituted Cyclic Imides., molecular docking study. " *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 46.5 : 1648 - 1655 (2011).
- [33] Bhattacharya S. K., & Chakrabarti, A., "Dose - Related Proconvulsant And Anticonvulsant Activity Of Isatin, A Putative Biological Factor, In Rats." *Indian journal of experimental biology* 36.1:118-121(1998).
- [34] Medvedev A. E., Clow, A., Sandler M., & Glover V., " Isatin : A Link Between Natriuretic Peptides And Monoamines" *Biochemical Pharmacology*, 52.3 : 385-391, (1996).

- [35] Chan, C. L., Lien, E. J., & Tokes, Z. A., "Synthesis, Biological Evaluation, And Quantitative Structure - Activity Relationship Analysis Of 2 - Hydroxy - 1h - Isoindoliones As New Cytostatic Agents." *Journal of medicinal chemistry* 30. 3: 509-514, 1987.
- [36] Sondhi S. M., Rani R., Roy, P., Agrawal, S. K., & Saxena, A. K., " Microwaveassisted Synthesis Of N - Substituted Cyclic Imides And Their Evaluation For Anticancer And Anti - Inflammatory Activities." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 19.5:1534-1538(2009).
- [37] A.M. Alaa, A.S. El-Azab, S.M. Attia, A.M. Al-Obaid, M.A. Al-Omar, and H.I. El-Subbagh, "Synthesis And Biological Evaluation Of Some Novel Cyclic-Imides As Hypoglycaemic, Anti-Hyperlipidemic Agents." *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 46.9: 4324-4329, 2011.
- [38] Sundberg R. J., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1984, 4, 370-376.
- [39] Kundu, N. G., Khan, M. W. Mukhopadhyay, R. *Tetrahedron*, Heteroannulation Through Combined Palladium Catalysed And Friedel - Crafts reactions strategy: Synthesis of 3-alkylidene isoindolin-1-ones, 1999, 55, 12361.
- [40] Marinicheva, G. E., Gubina, T. I., (2004), "4,7- Dihydro-, 4, 5, 6, 7 - Tetrahydro-, and Octahydroisoindoles (and Methanoisoindoles)", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 40: 1517-1535
- [41] S. Tamgho, J. T. Engle, C. J. Ziegler, *The Synthesis And Structures Of Bis (Alkylimino) Isoindolines*, *Tetrahedron Letters*, 54, 6114-6117, 2013.
- [42] I. Sovic, S. Ve ark., *Synthesis, Antitumor Activity And Dna Binding Features Of Benzothiazoly And Benzimidazolyl Substitued Isoindolines*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26, 1959-1960, 2018.
- [43] Tamaoki T., Nomoto H., Takahashi I., Kato Y., Morimoto M., Tomita, F. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986, 135, 397.
- [44] Kundu, N. G., Khan, M. W. Mukhopadhyay, R. *Tetrahedron*, Heteroannulation Through Combined Palladium Catalysed And Friedel-Crafts Reactions Strategy: Synthesis of 3-alkylidene isoindolin-1-ones 1999, 55, 12361
- [45] Zhang W., Pugh. G. *Tetrahedron Lett.* Free Radical Reactions For Heterocycle Synthesis: Formation Of Tri- And Tetracyclic Isoindolinones, 1999, 40, 7591.
- [46] Katritzky, A. R., Mehta, S., He, H. -Y. *J. Org. Chem.* Syntheses of Pyrrolo-and Indoloisoguinolinones by Intramolecular Cyclizations of 1- (2- Arylethyl) -5-benzotriazolyl pyrrolidin- 2 - ones and 3 - Benzotriazolyl - 2 - (2- arylehyl - 1- isoindolinones, 2001, 66, 148.

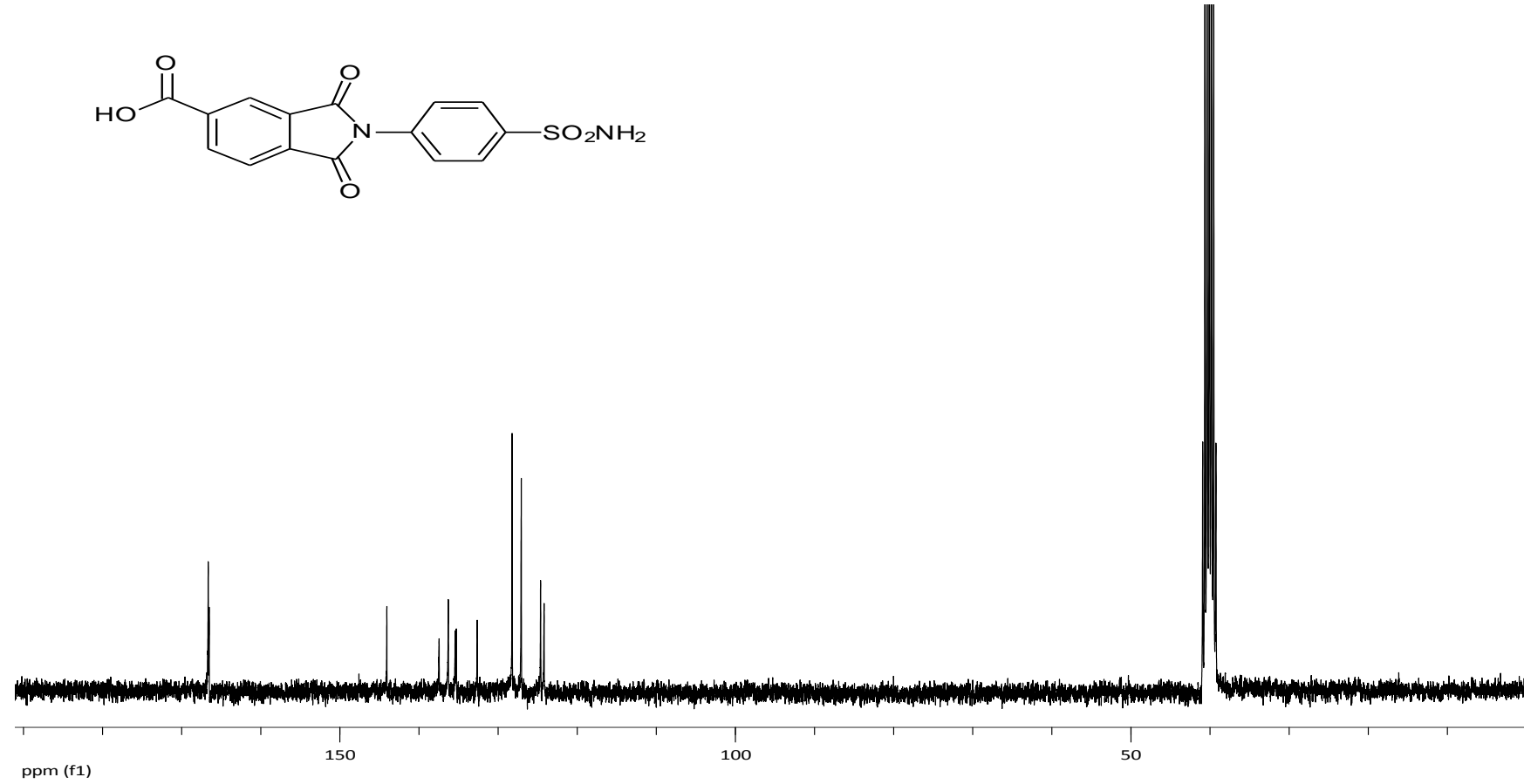
- [47] Khan M. W., Kundu, N. G. Synlett, An Highly Regio and Stereoselective Synthesis of (Z)-3-Aryl (alkyl) indene Isoindolin-1-ones via Palladium Catalyzed Annulation of Terminal Alkynes, 1997, 1435.
- [48] Balci, M. Reaction Mechanisms, TUBA press, First Edition, 2008, 336.
- [49] Vandensavel, J-M., Smets G., l'abbe, G. J. Org. Chem. Reactions Of Azides With Isoocyanates. Cycloadditions And Cycloreversions, 1973, 38, 675.
- [50] Toselli, M., Zanirato, P. J. Chem. Soc. Perkin Trans., Unprecedented oxidative addition of α -halo acyl halides to 6,6-dioxyfluene 1992, 1(9), 1101.
- [51] M. Tarleton, J. Gilbert, J. A. Sakoff, A. Mc Cluskey, Synthesis And Anticancer Activity Of A Series Of Norcantharidin Analogues, European Journal of Medicinal Chemistry, 54, 573-581, 2012.
- [52] Jinhua Chi, Zhiwen Jiang, Jing Qia., Yanfei Peng, Wanshun Liu Baoqin Han, Synthesis And Anti - Metastasis Activites Of Norcantharidi - Conjugated Carboxymethyl Chitosan As A Novel Drug Delivery System, Carbohydrate Polymers 214, 80-89, 2019.
- [53] Carlos E. Puerto Galvis, Leonor Y. Vargas Mendez and Vladimir V. Kouznetsov. Cantharidin-Based Small Molecules As Potential Therapeutic Agents. Chem. Biol. Drug. Des. 2013; 82: 477-499.
- [54] B. Kaya., Synthesis And Biologic Activity Studies Of Some Substitued N-(1,3-Dioxohexahydro-2h-Isoindol(-2-Yl) Benzene Sulfonamide Derivatives, Yeditepe Universty İnstitutue Of Health Sciences Department Of Pharmaceutical Chemistry, Master Of Science Thesis, 2018.
- [55] Patel J. R., Dholakiya, B. Z., 2012. Synthesis of 1 - (4-((E)- 3 - arylacryloyl) phenyl)-3,4dibromo-1-H-pyrole - 2,5- Diones And Screening For Anti-Candşda And Antituberculosis Activity, Medicinal Chemistry Research, 21, 1977-1983.
- [56] İ. Çıklaıblıkçi., Bazı Domino - Heck Tipi Hidroarilasyon Reaksiyonları Ve Yeni İzioindolinler, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2006.
- [57] Kaya, E.D., Erğun, B., Demir, Y., Alım, Z., Beydemir, Ş. The In Vitro Impacts of Some Plant Extracts on Carbonic Anhydrase I, II and Paraoxonase - 1, Hacettepe Journal of Biology and Chemistry, 47, 51-59, 2019.
- [58] Aslan H.E., Demir Y., Özaslan M.S., Türkan F., Beydemir Ş. Küfrevioğlu, Ö.I. The Behavior Of Some Chalcones On Acetylcholinesterase And Carbonic Anhydrase Activity, Drug And Chemical Toxicology, 1-7, 2018.

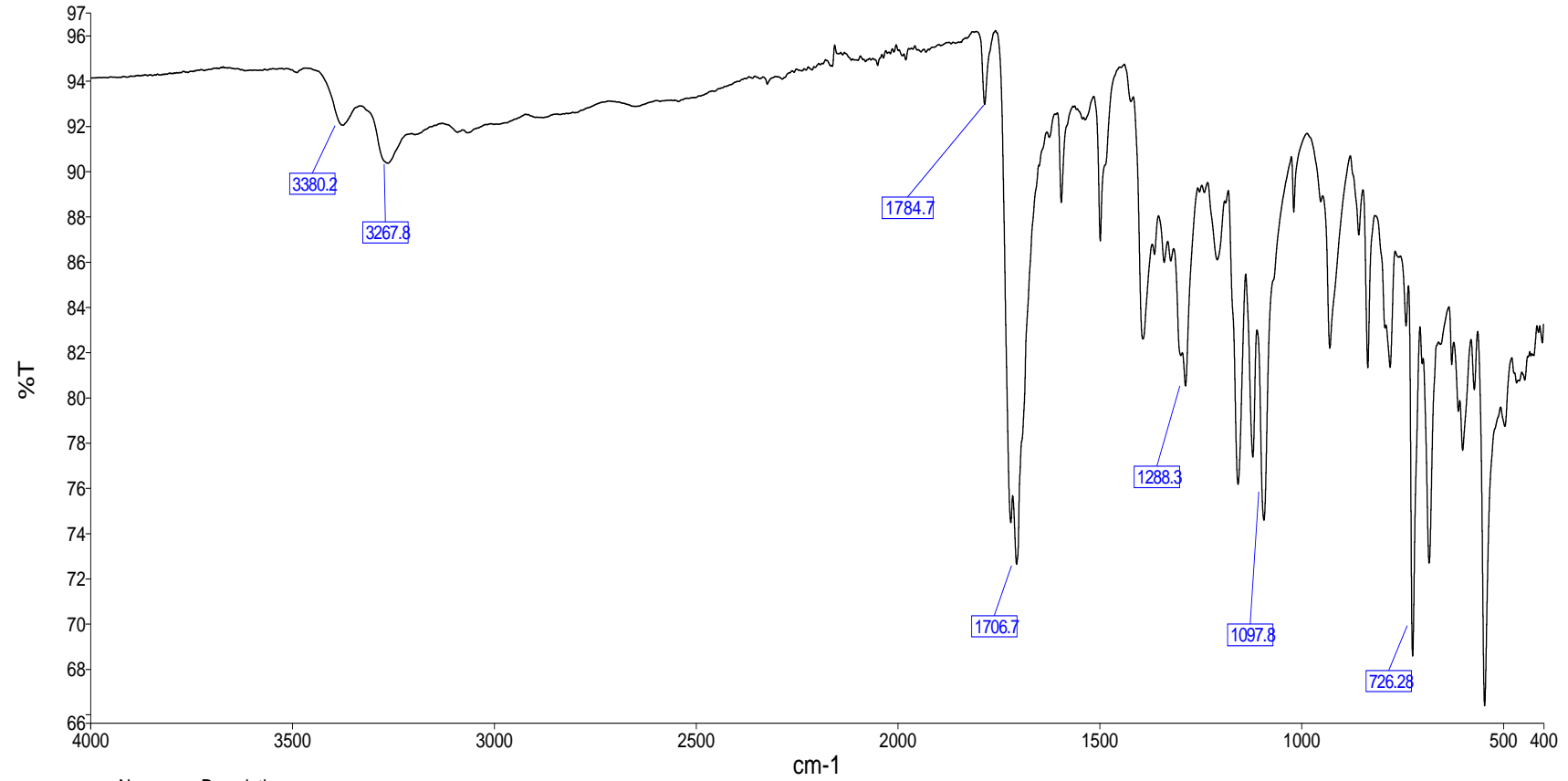
EKLER

EK 1: 3 nolu bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

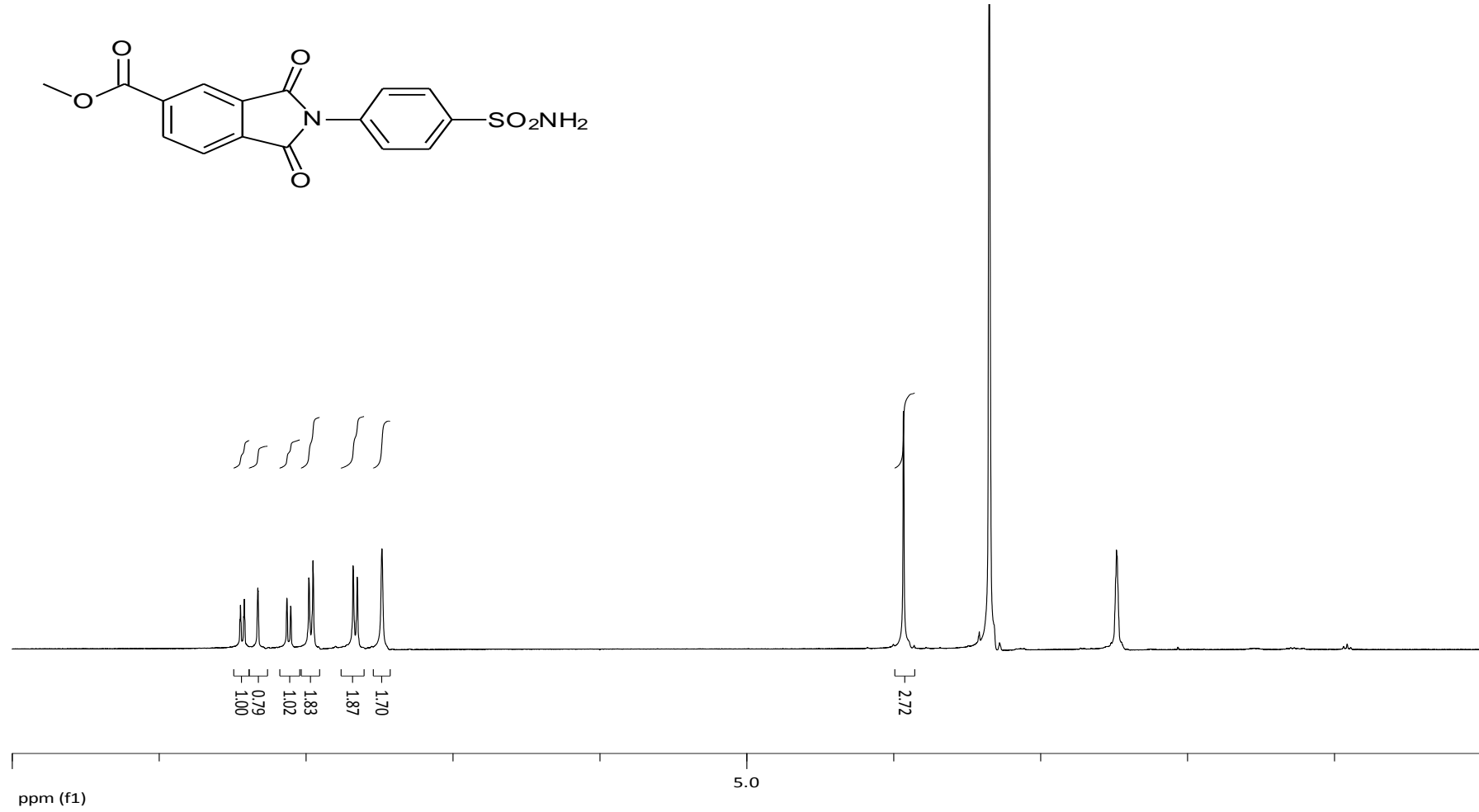


EK 2: 3 nolu bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)

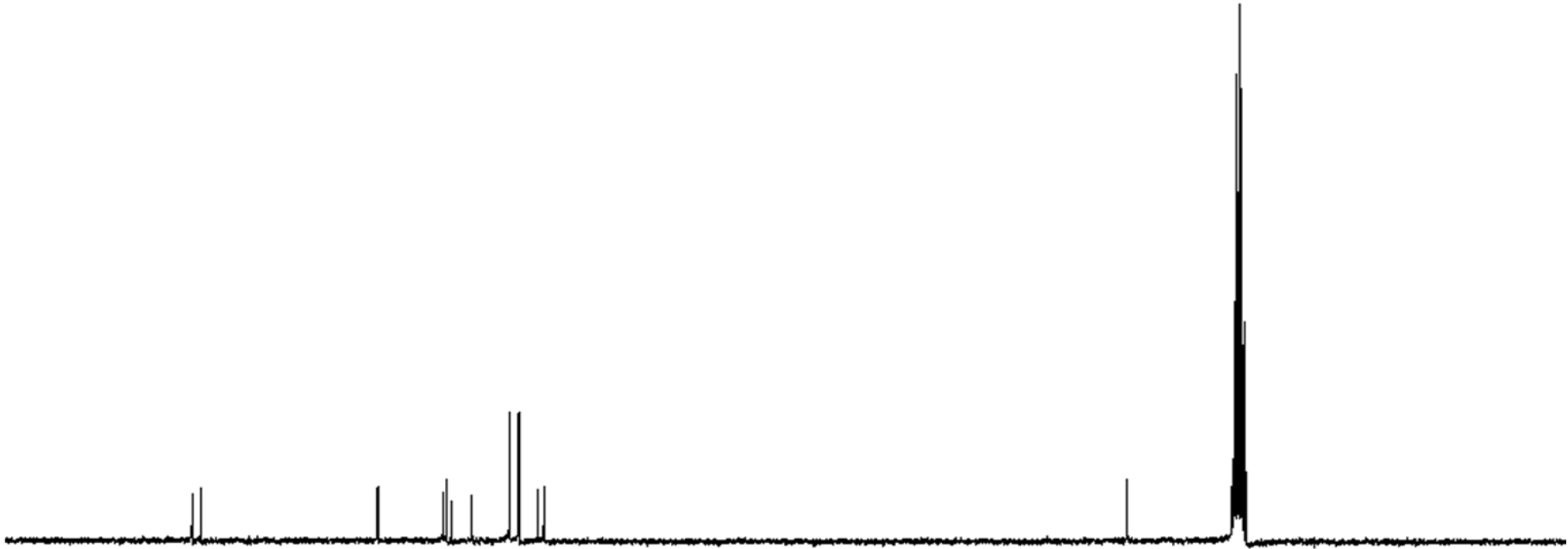
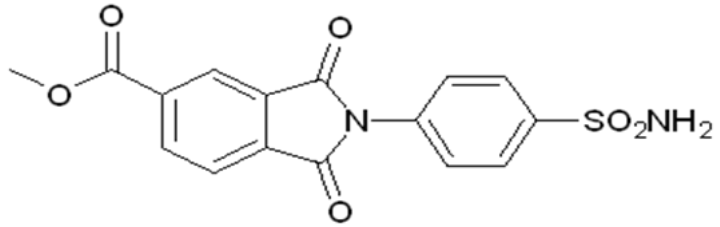


EK 3: 3 nolu bileşiğe ait IR spektrumu

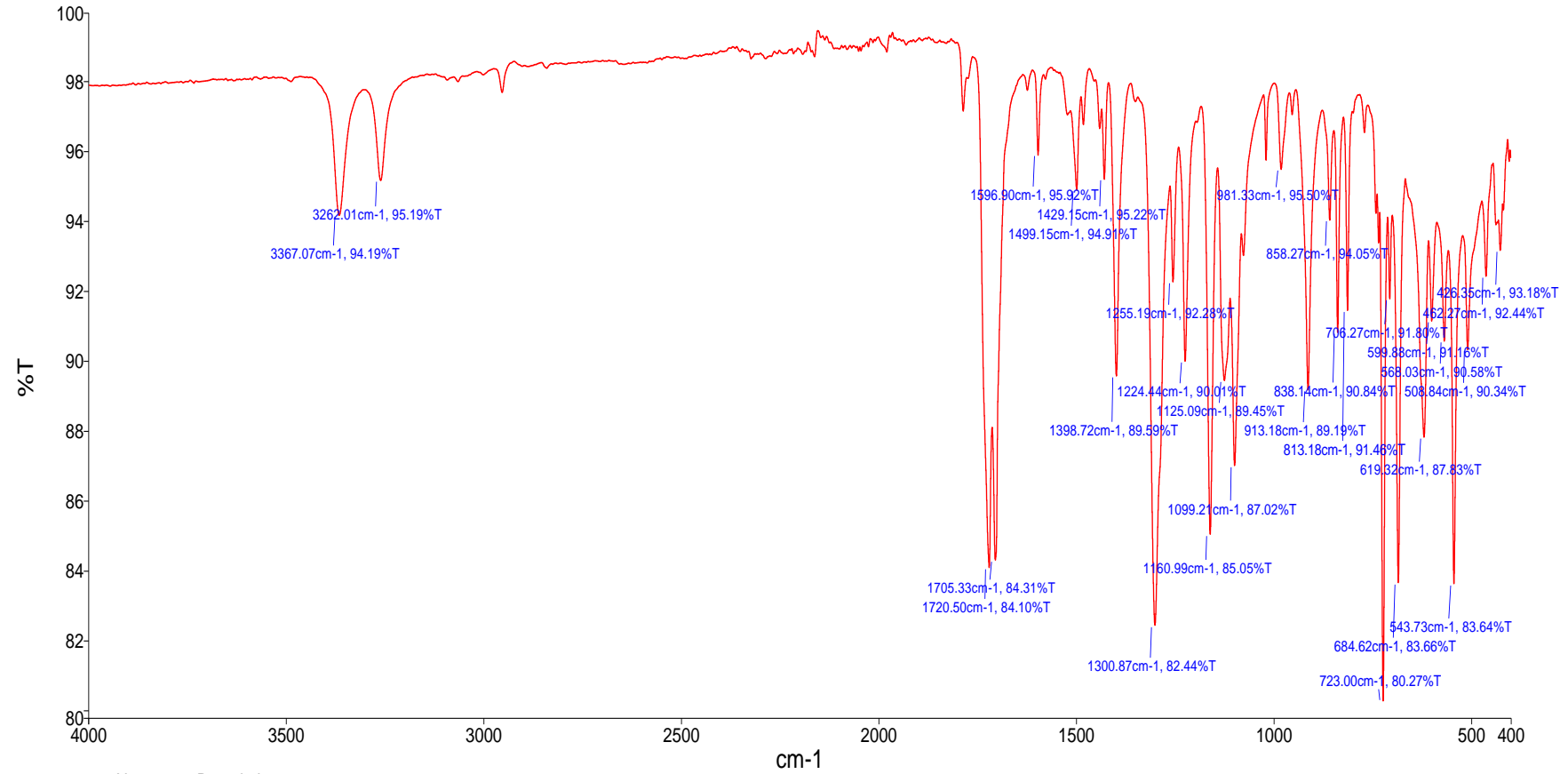
| Name | Description |
|----------|-------------|
| SGND-116 | SGND-116 |

EK 4: 4a bileşğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

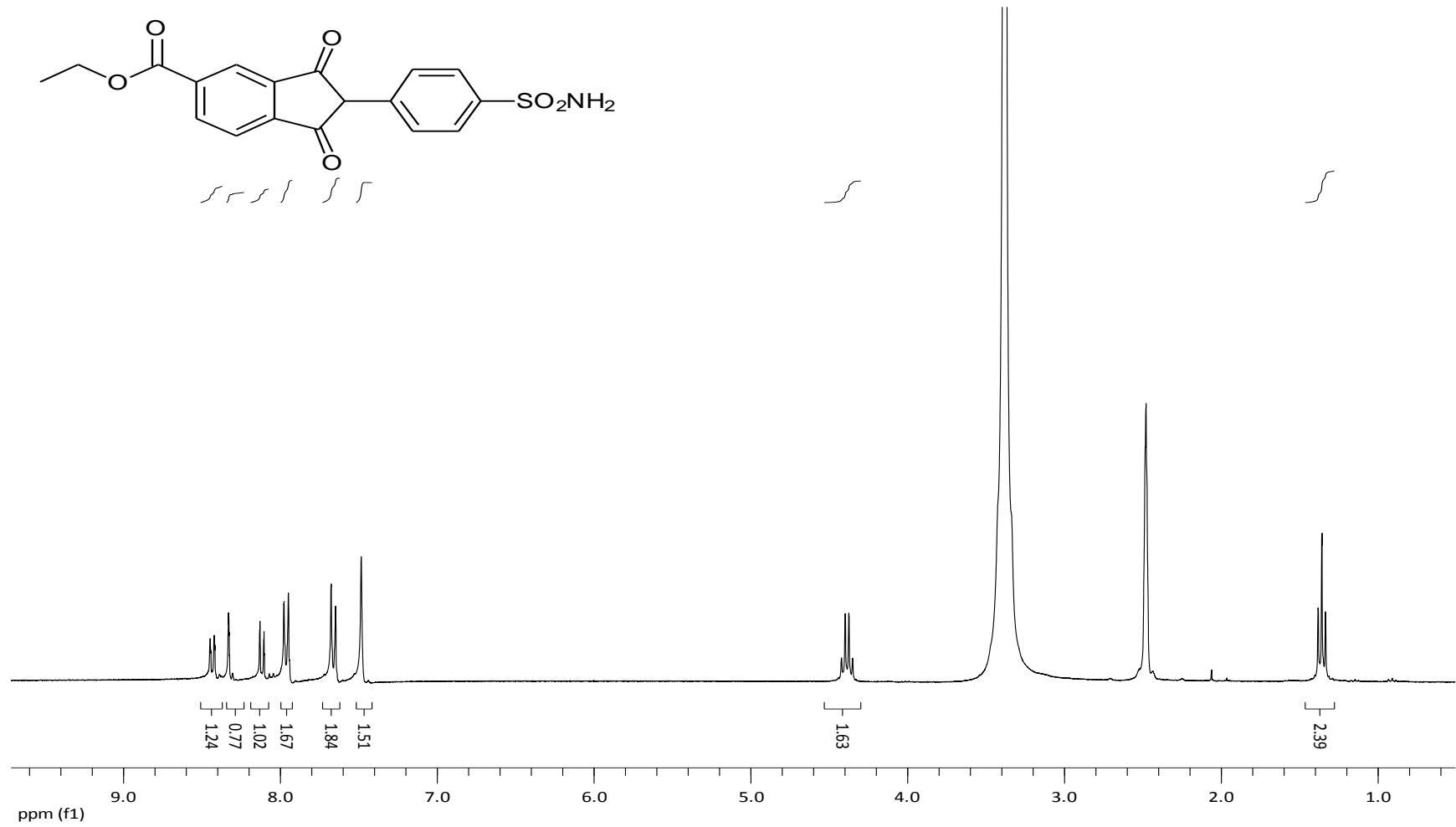
EK 5: 4a bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)



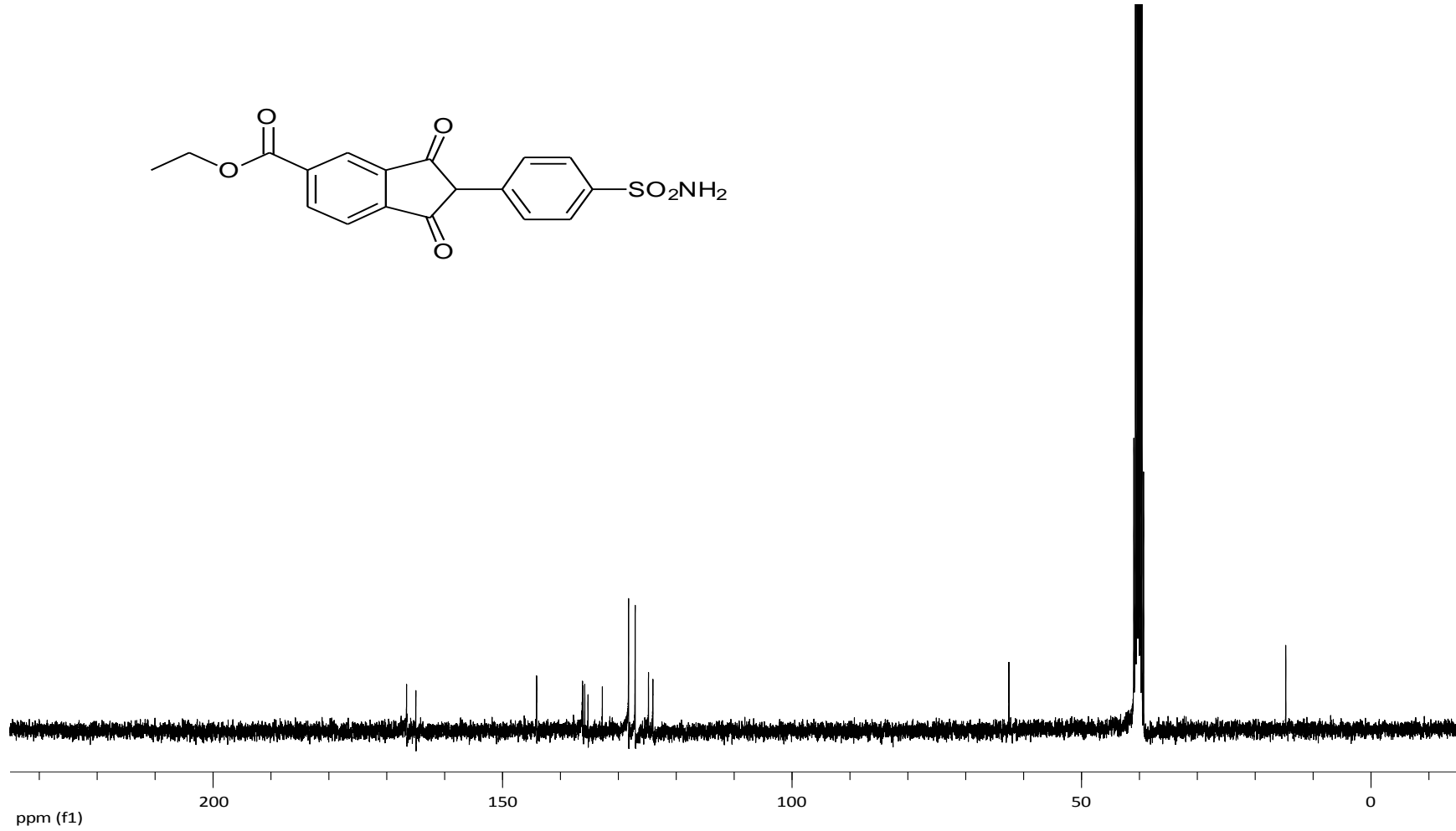
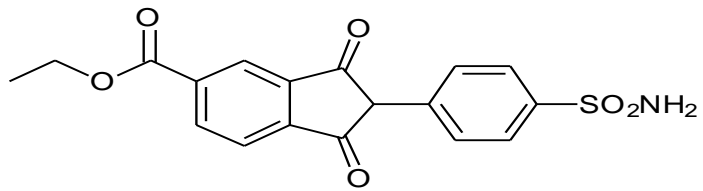
EK 6: 4a bileşğine ait IR spektrumu



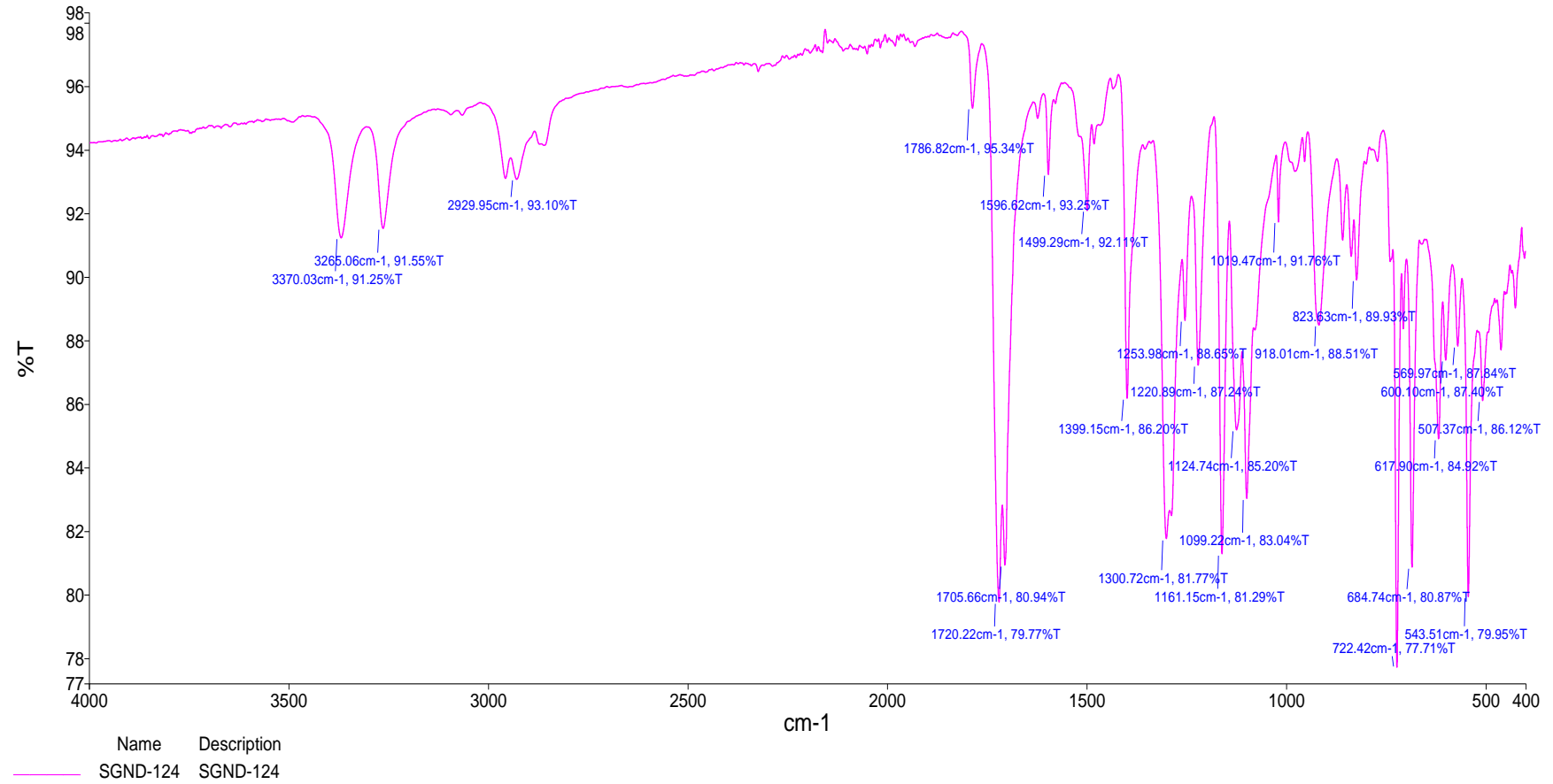
| Name | Description |
|----------|-------------|
| SGND-139 | SGND-139 |

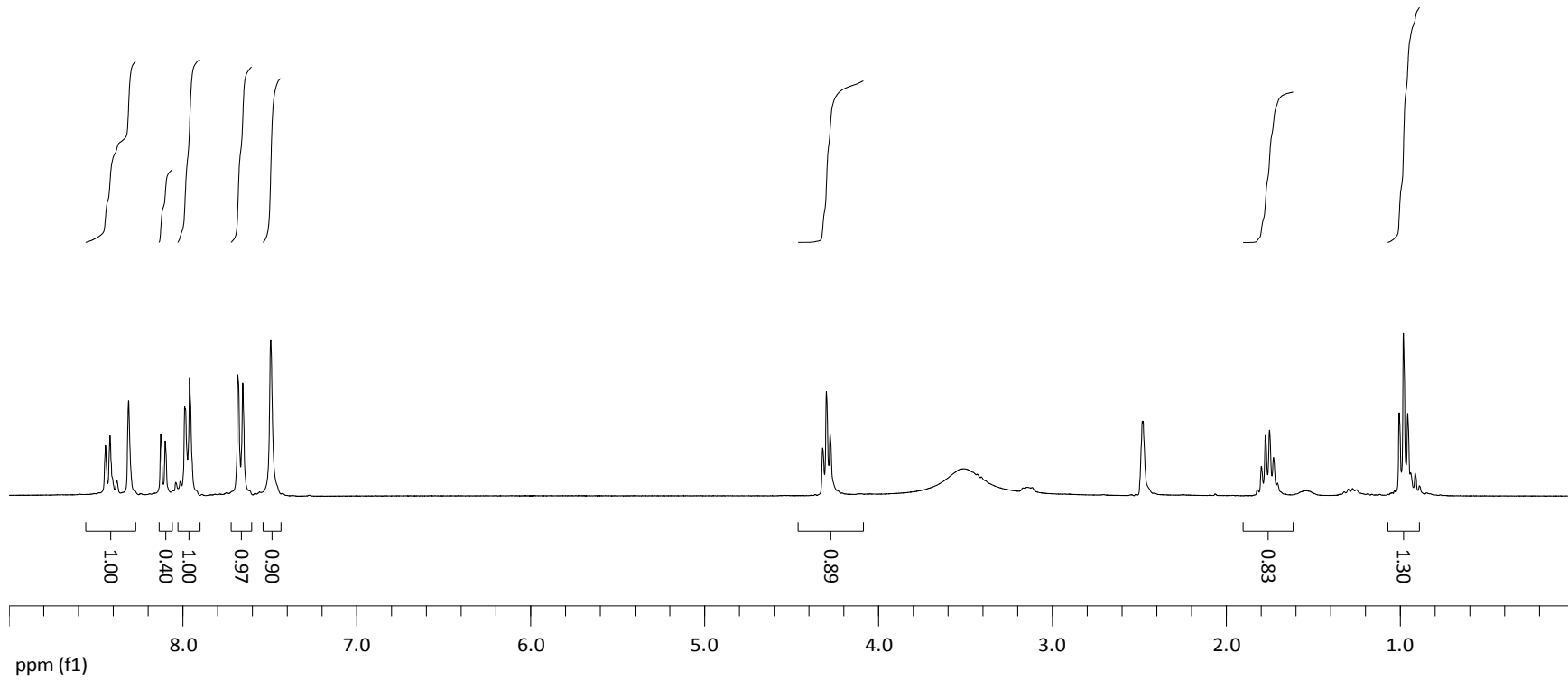
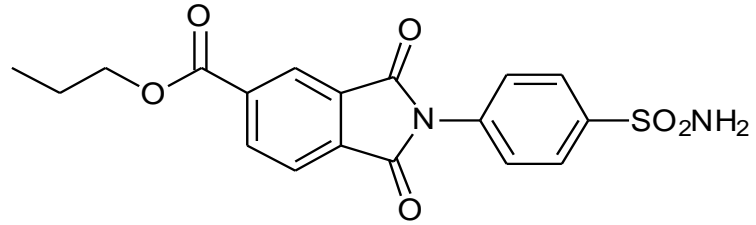
EK 7: 4b bileşğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

EK 8: 4b bileşğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)

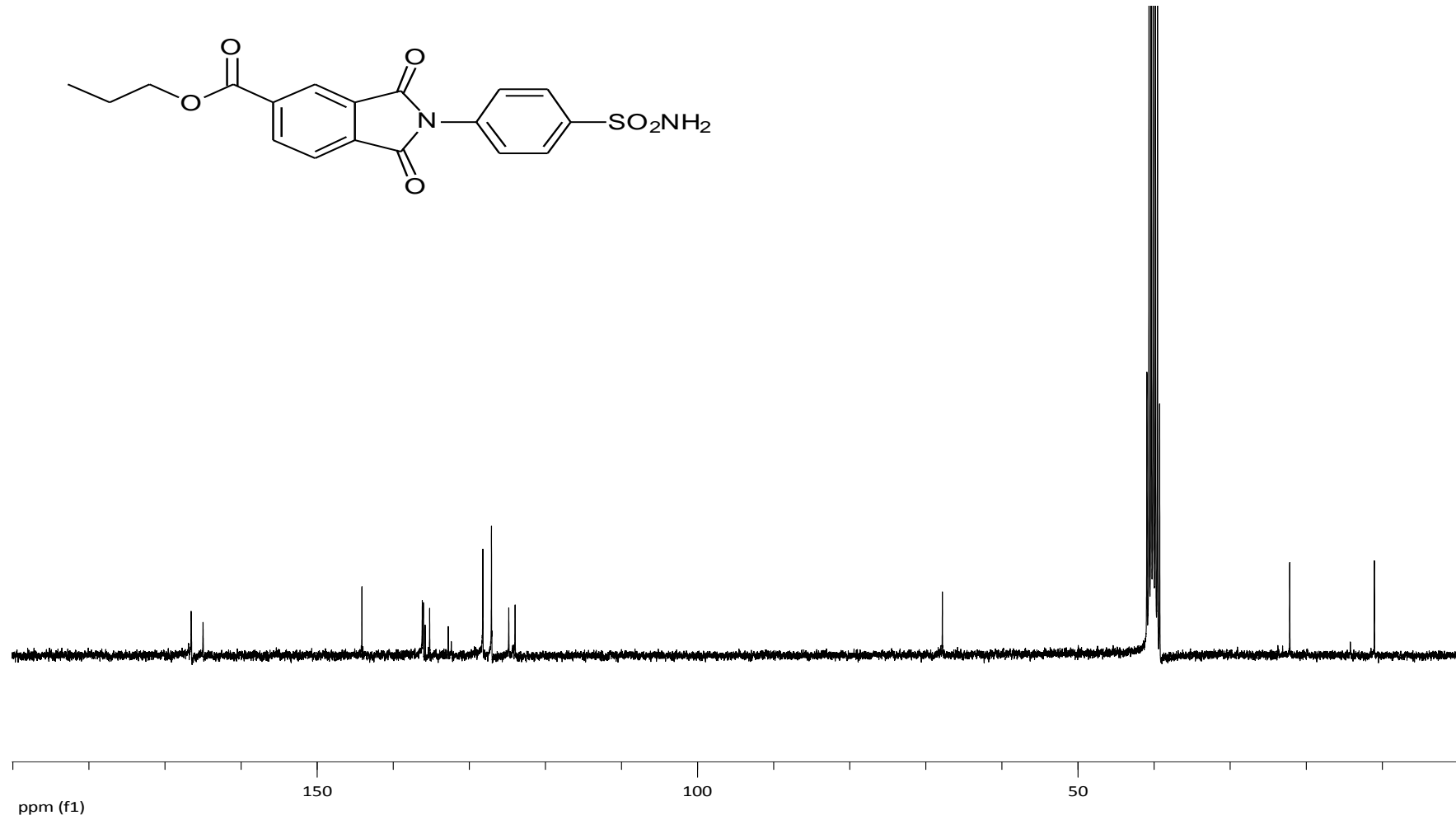


EK 9: 4b bileşğine ait IR spektrumu

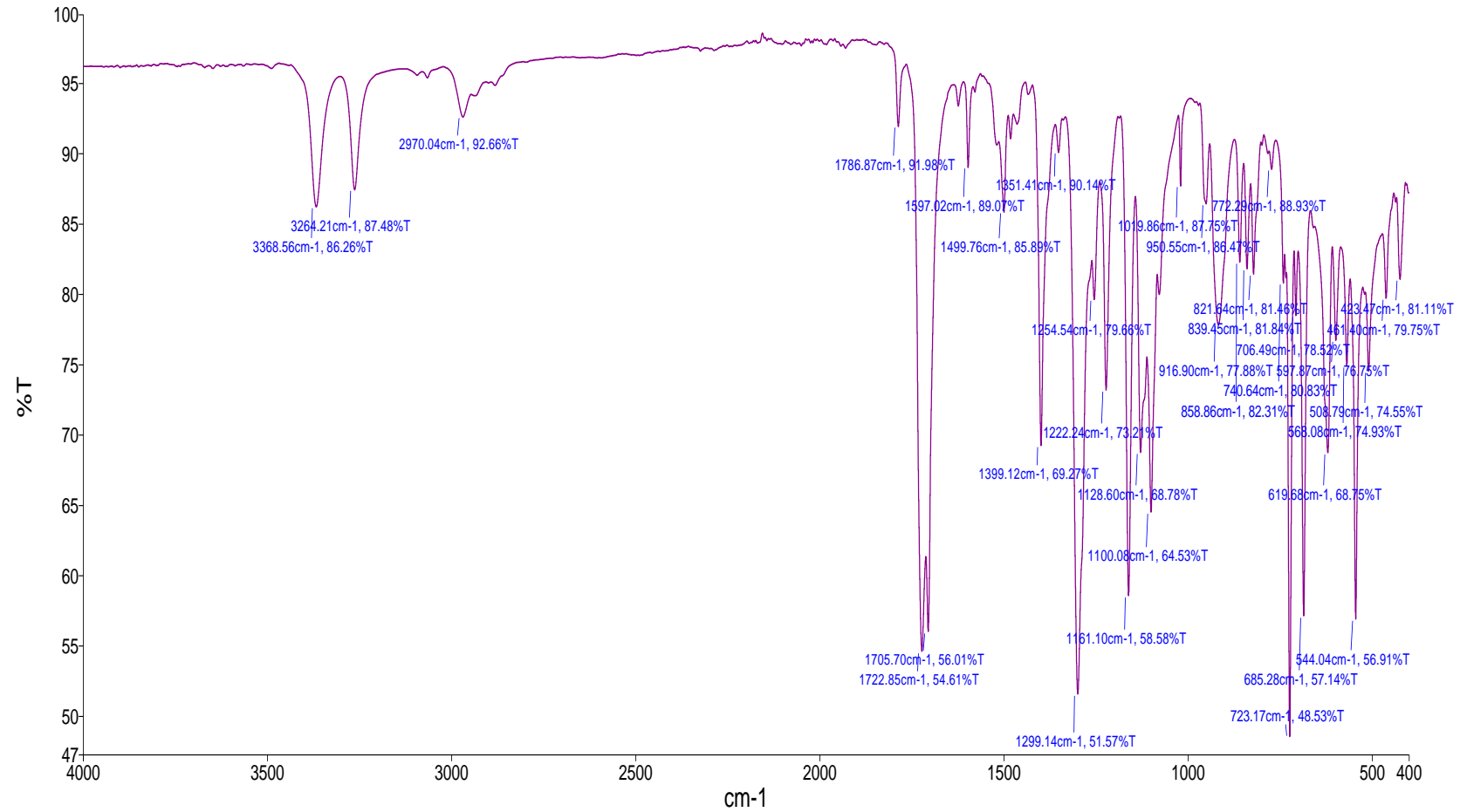


EK 10: 4c bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

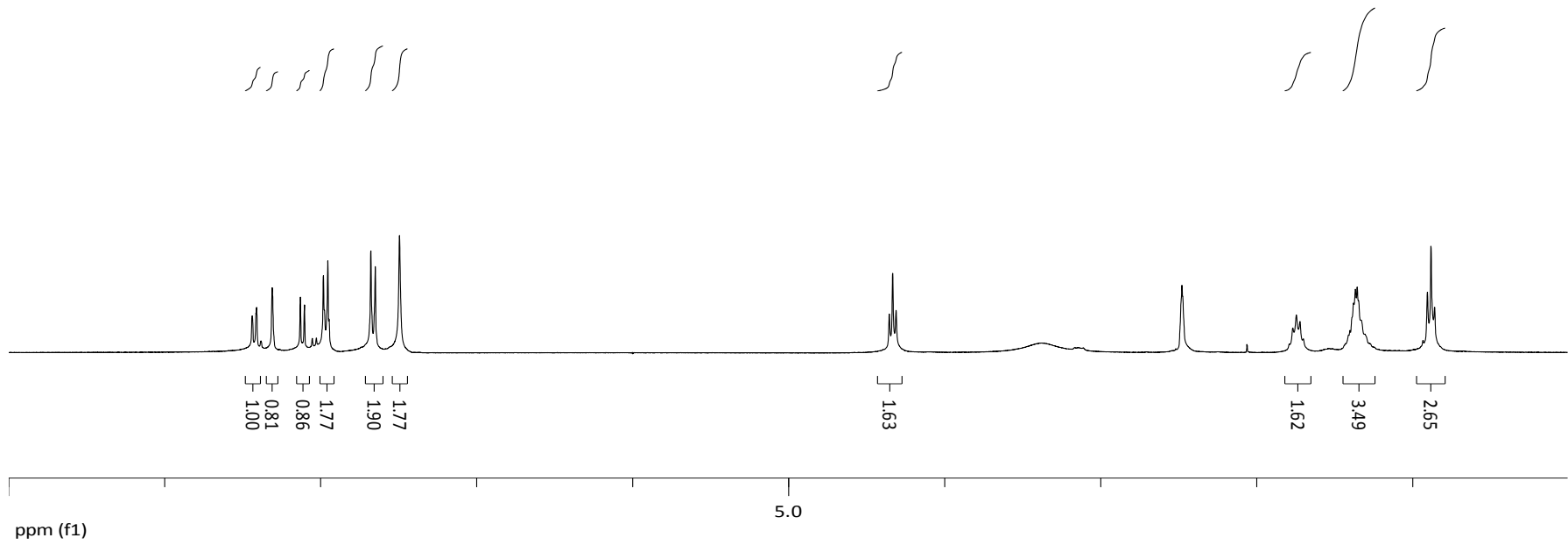
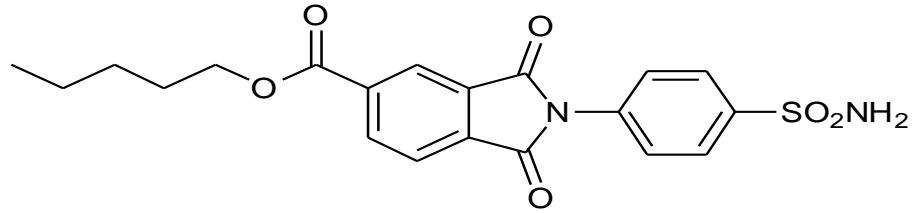
EK 11: 4c bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



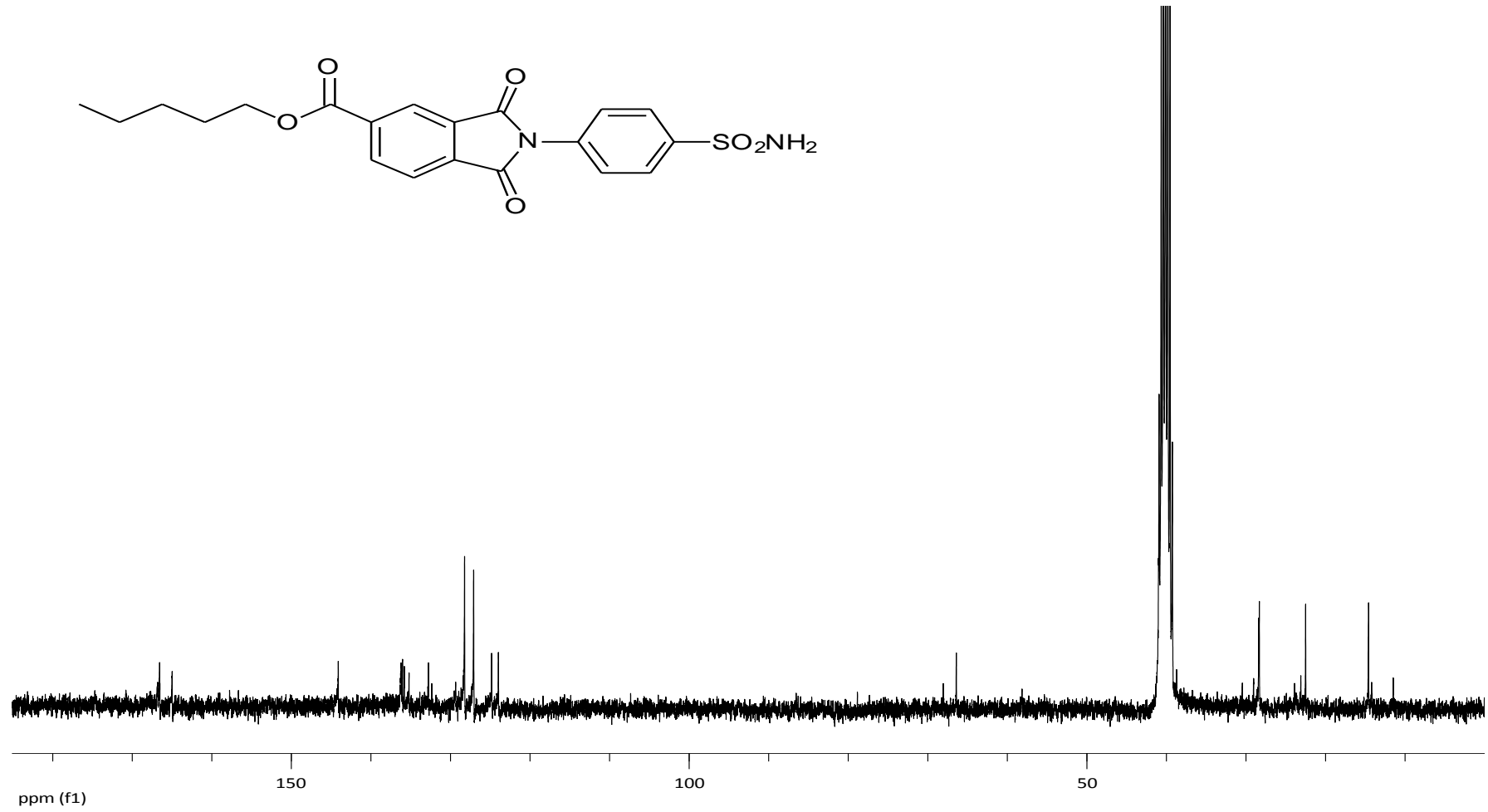
EK 12: 4c bileşğine ait IR spektrumu



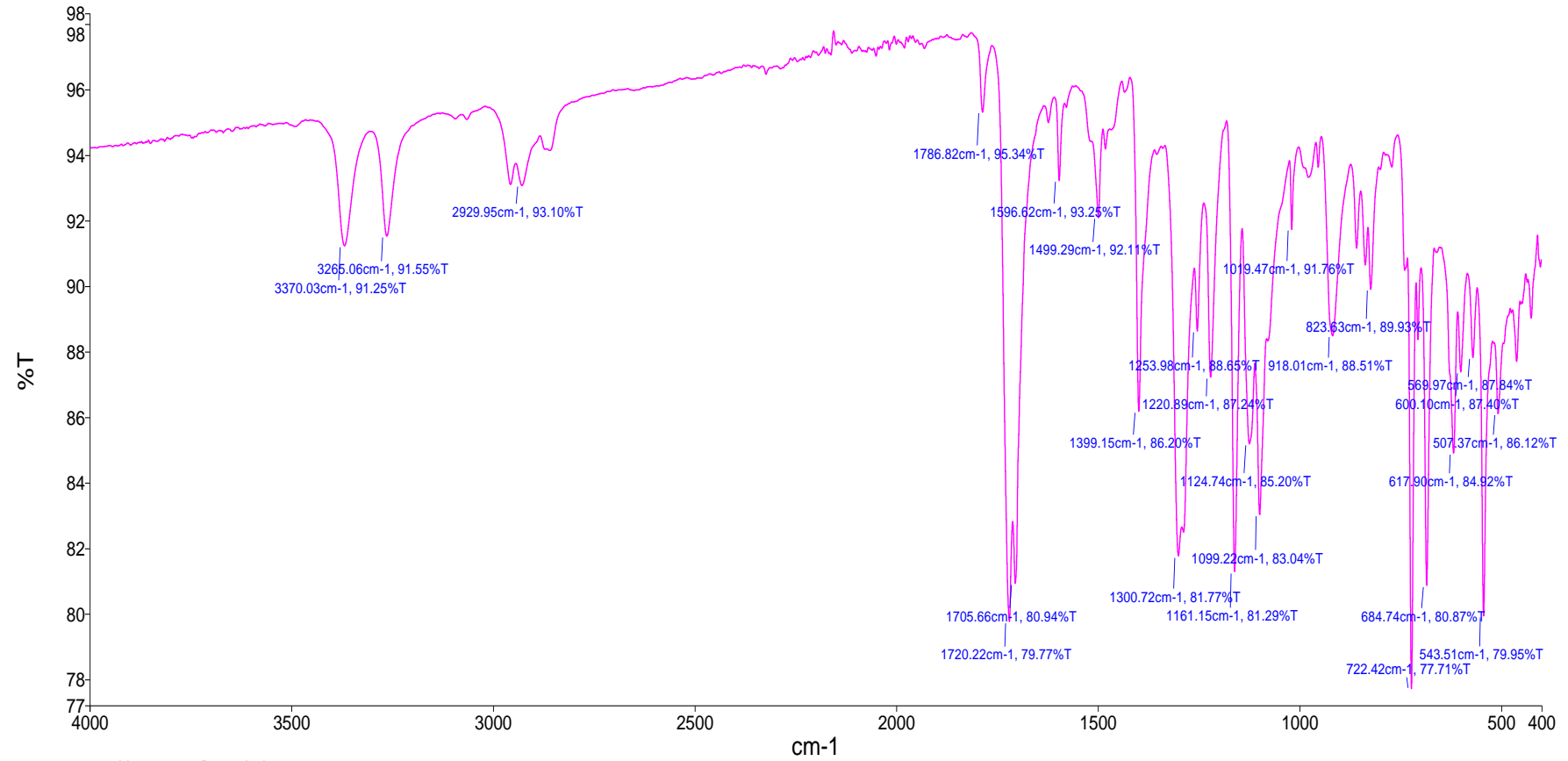
| Name | Description |
|----------|-------------|
| SGND-136 | SGND-136 |

EK 13: 4d bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

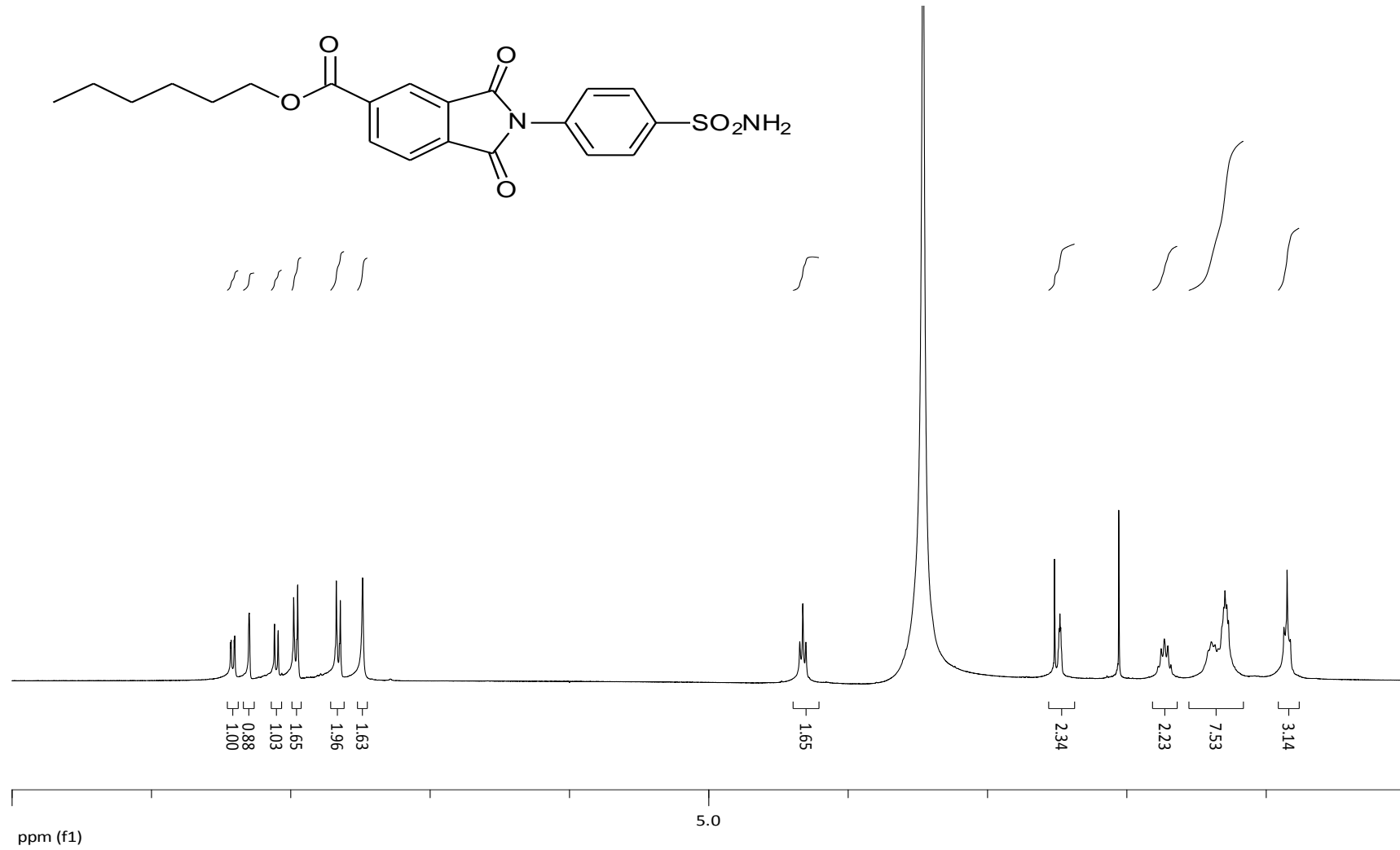
EK 14: 4d bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



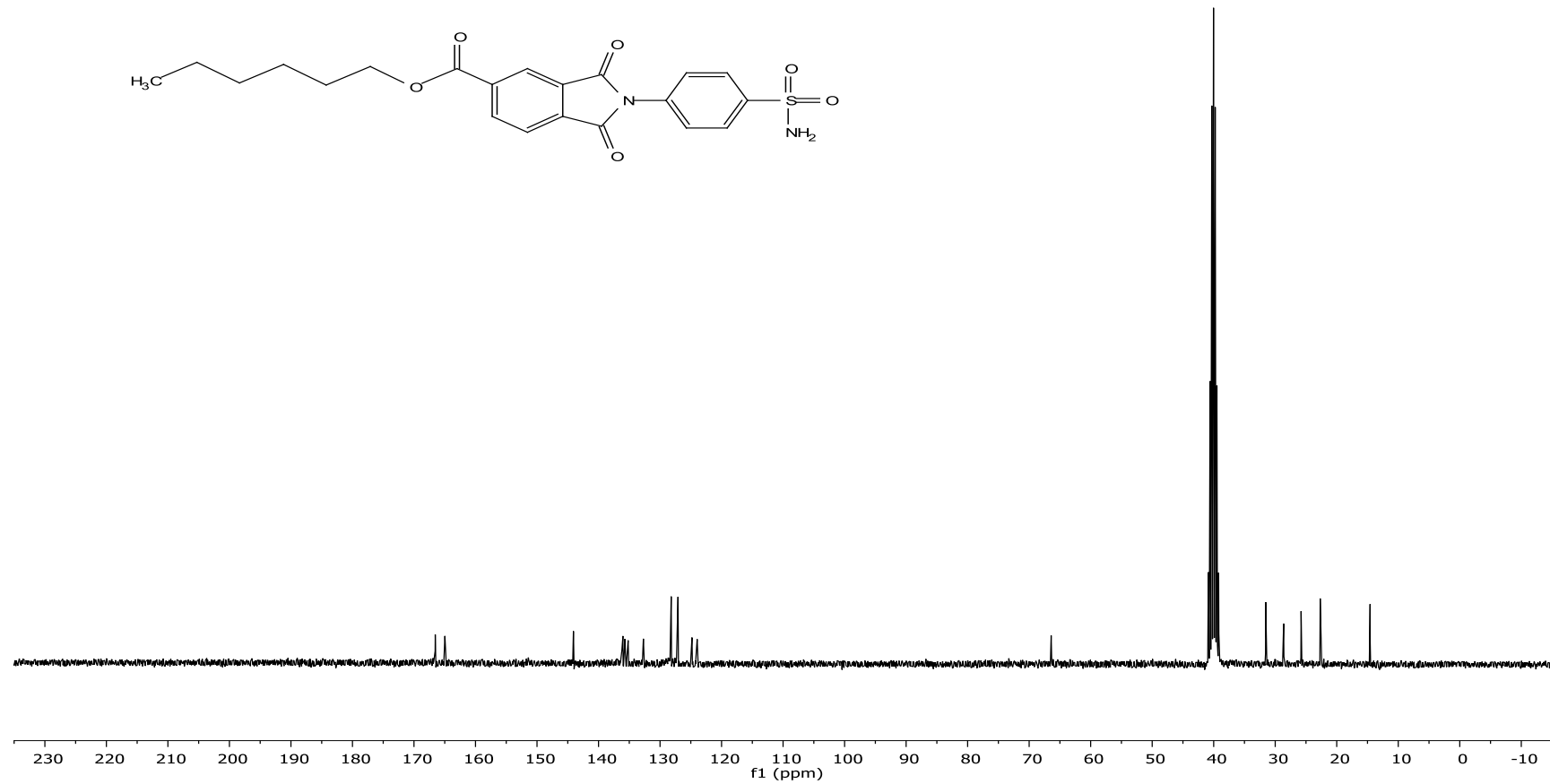
EK 15: 4d bileşğine ait IR spektrumu



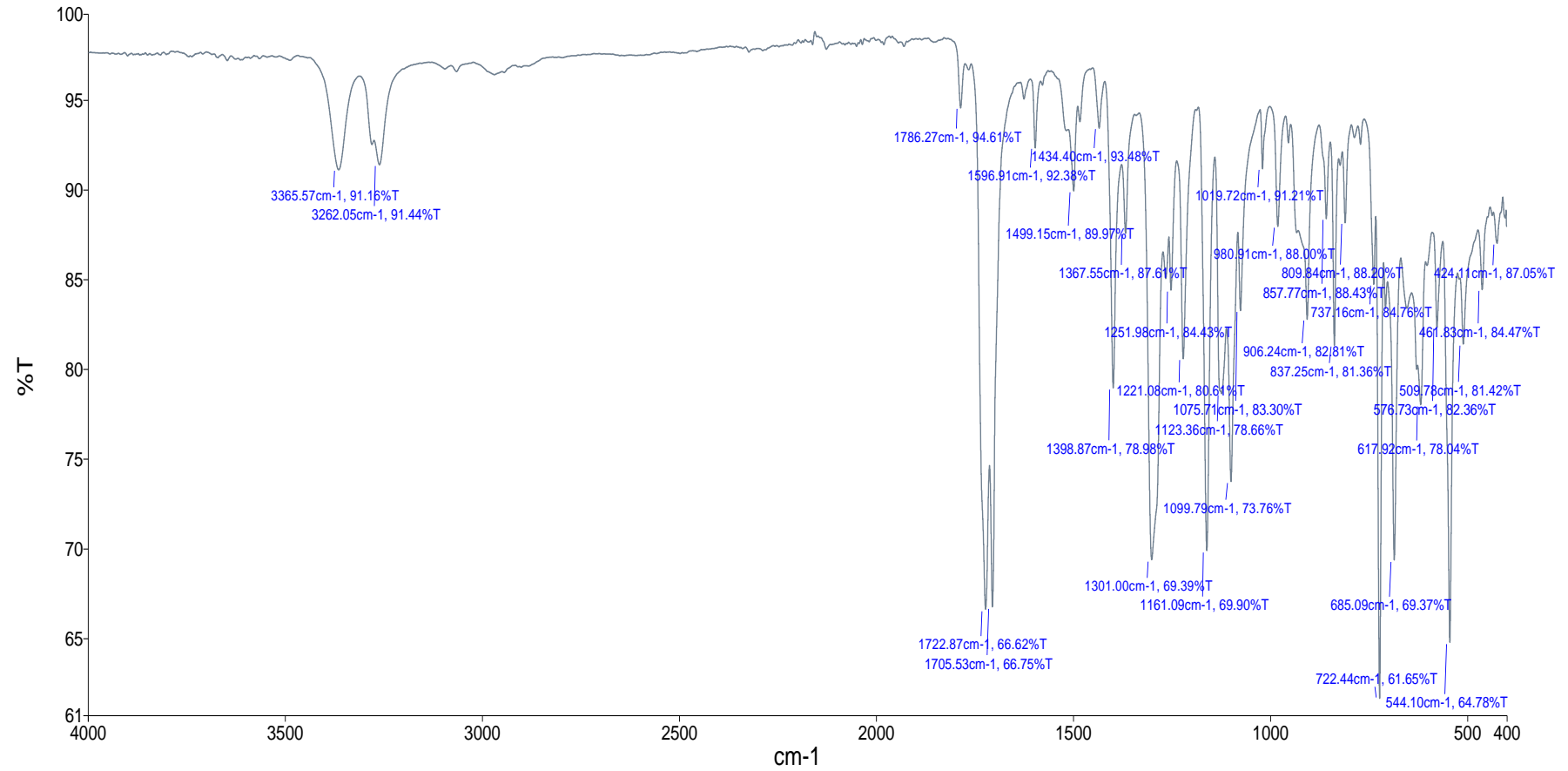
| Name | Description |
|----------|-------------|
| SGND-124 | SGND-124 |

EK 16: 4e bileşimine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

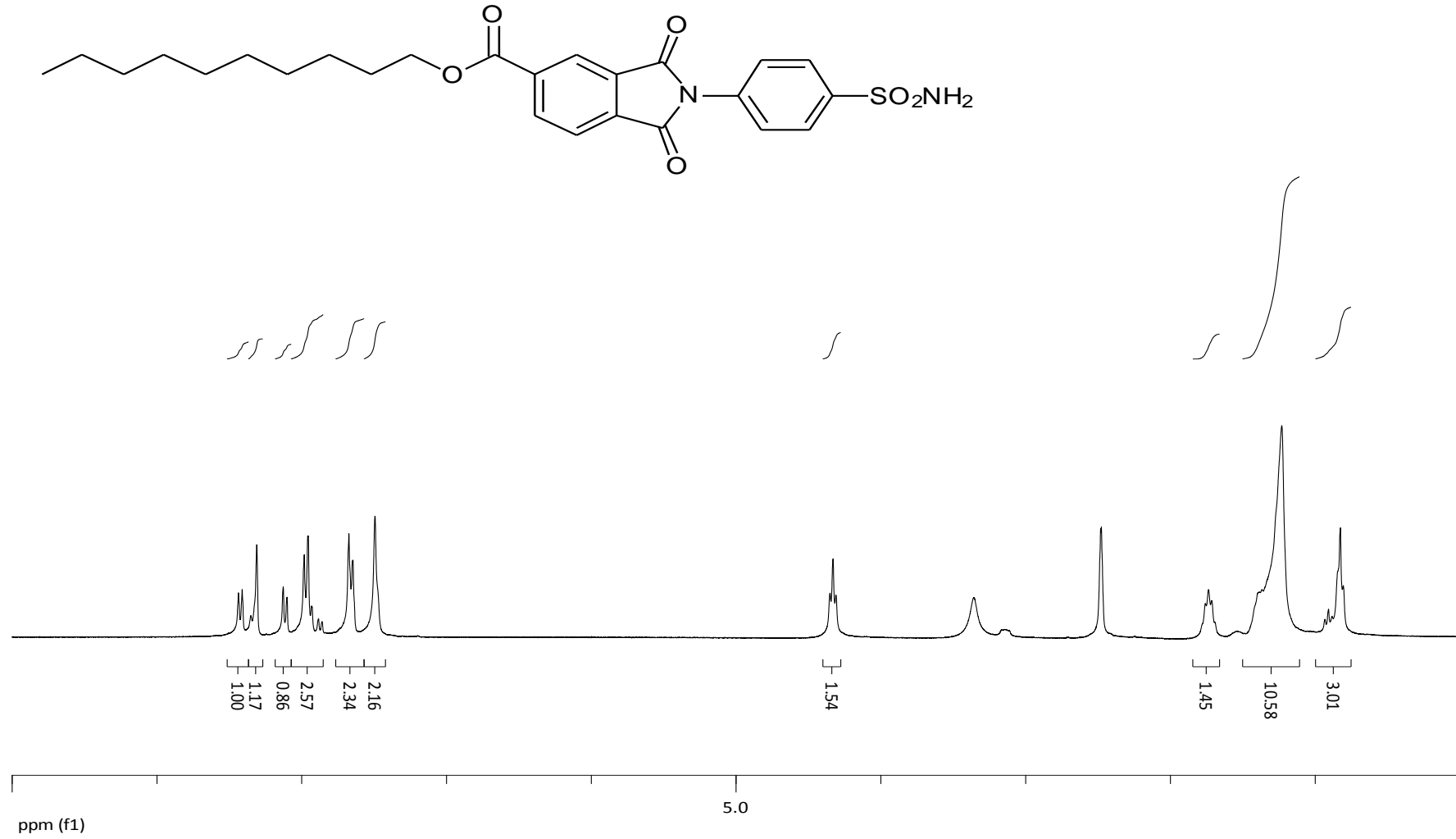
EK 17: 4e bileşiğine ait C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d6)



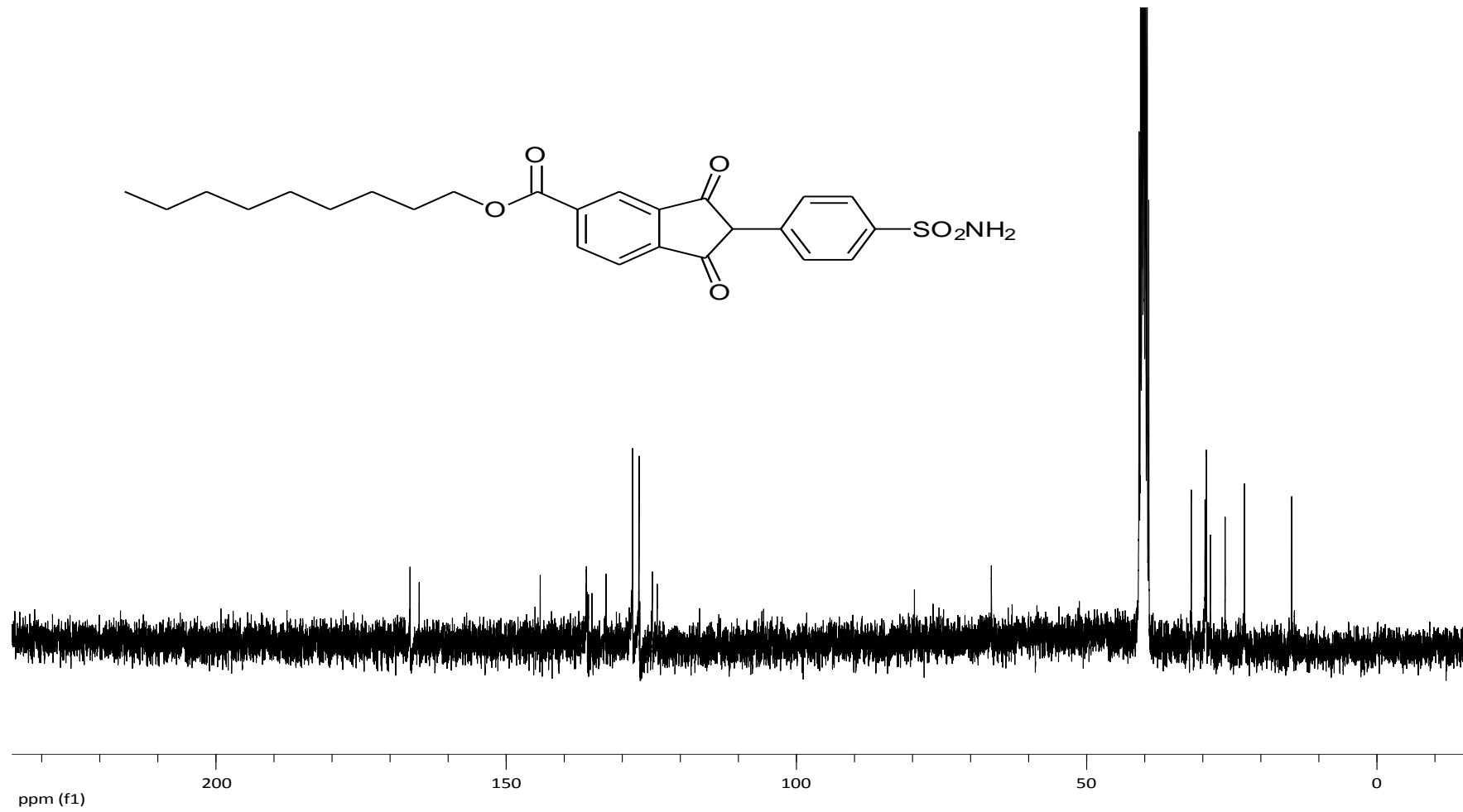
EK 18: 4e bileşğine ait IR spektrumu



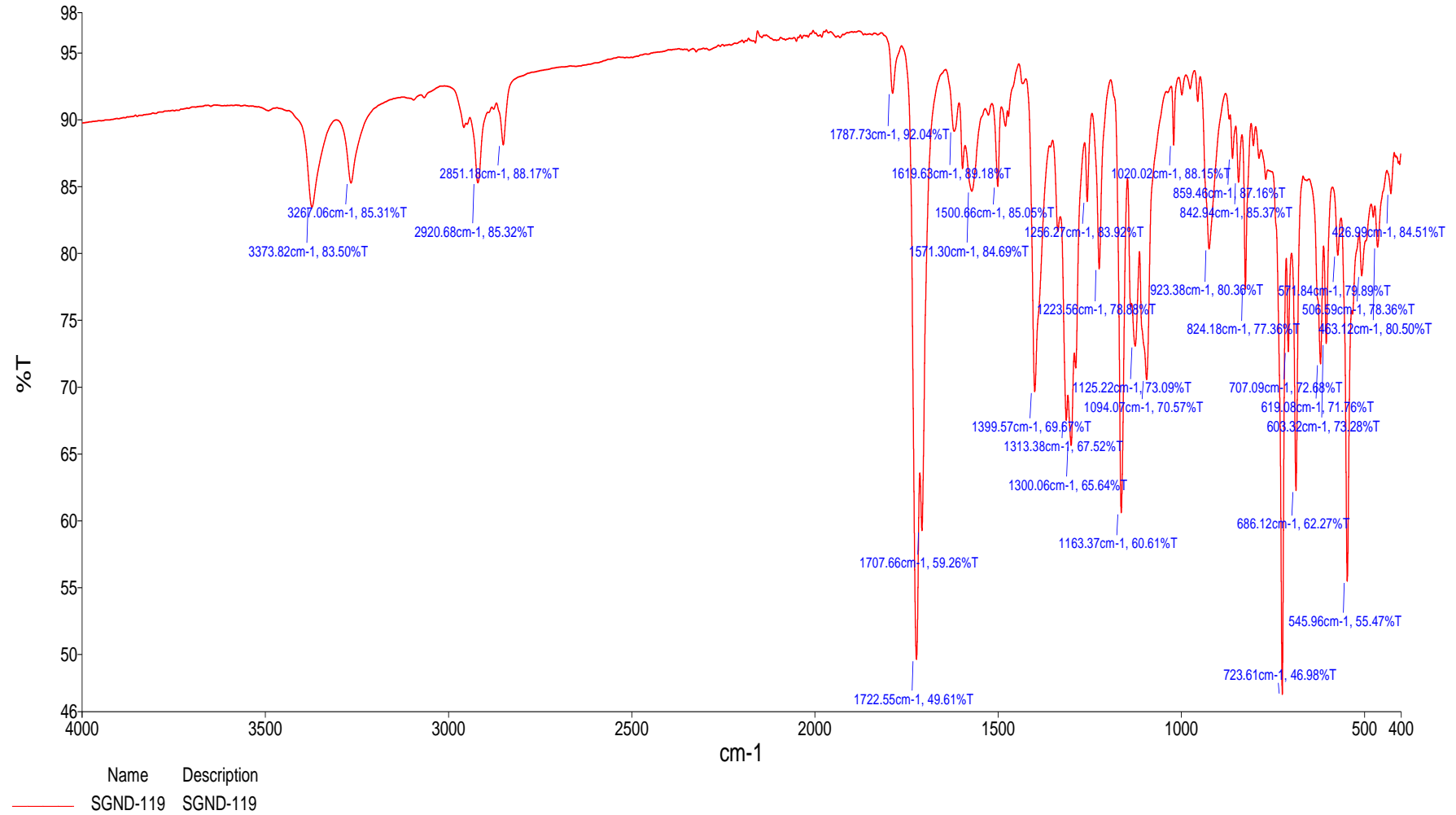
| Name | Description |
|----------|-------------|
| SGND-128 | SGND-128 |

EK 19: 4f bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

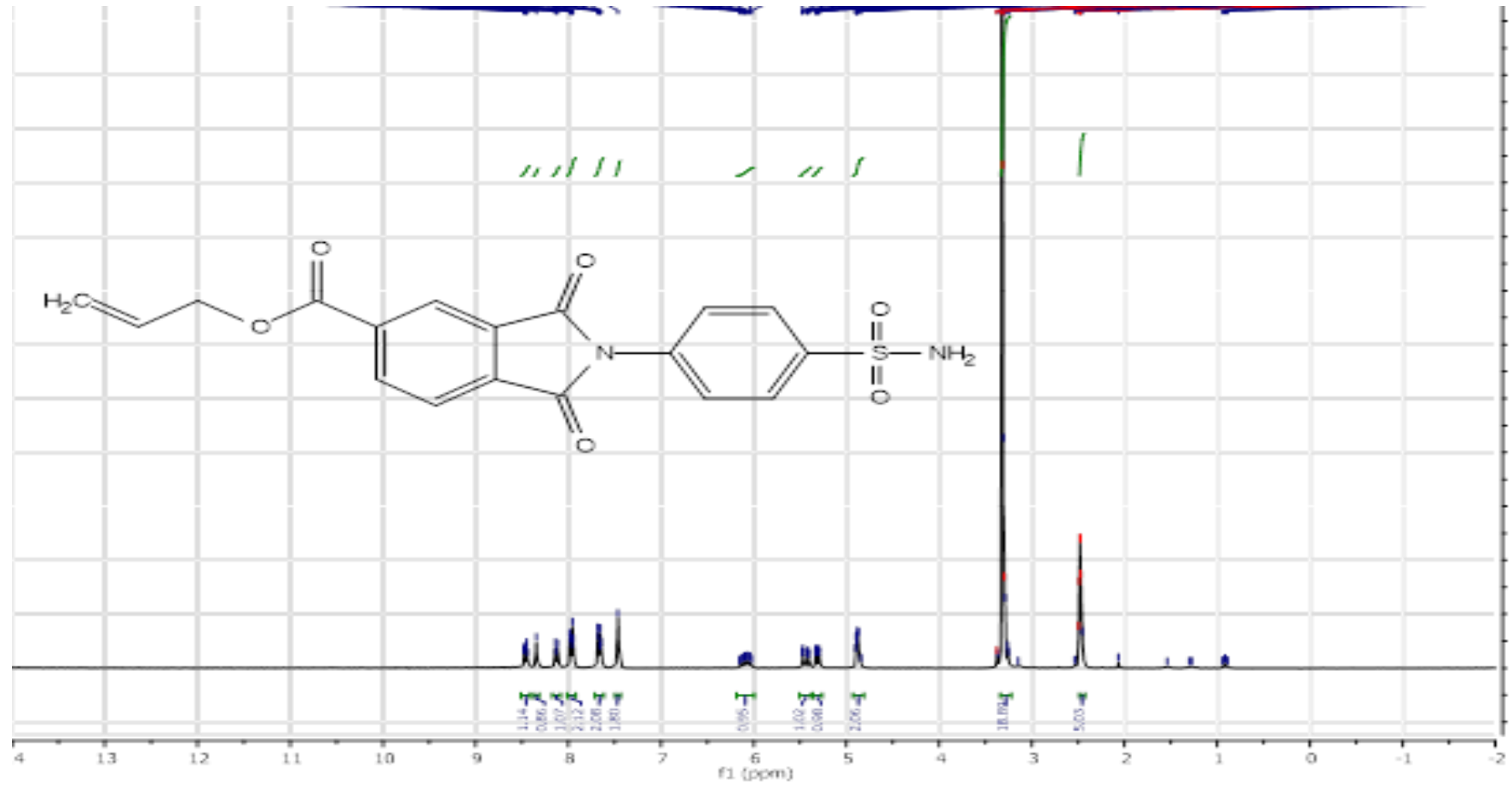
EK 20: 4f bileşğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)



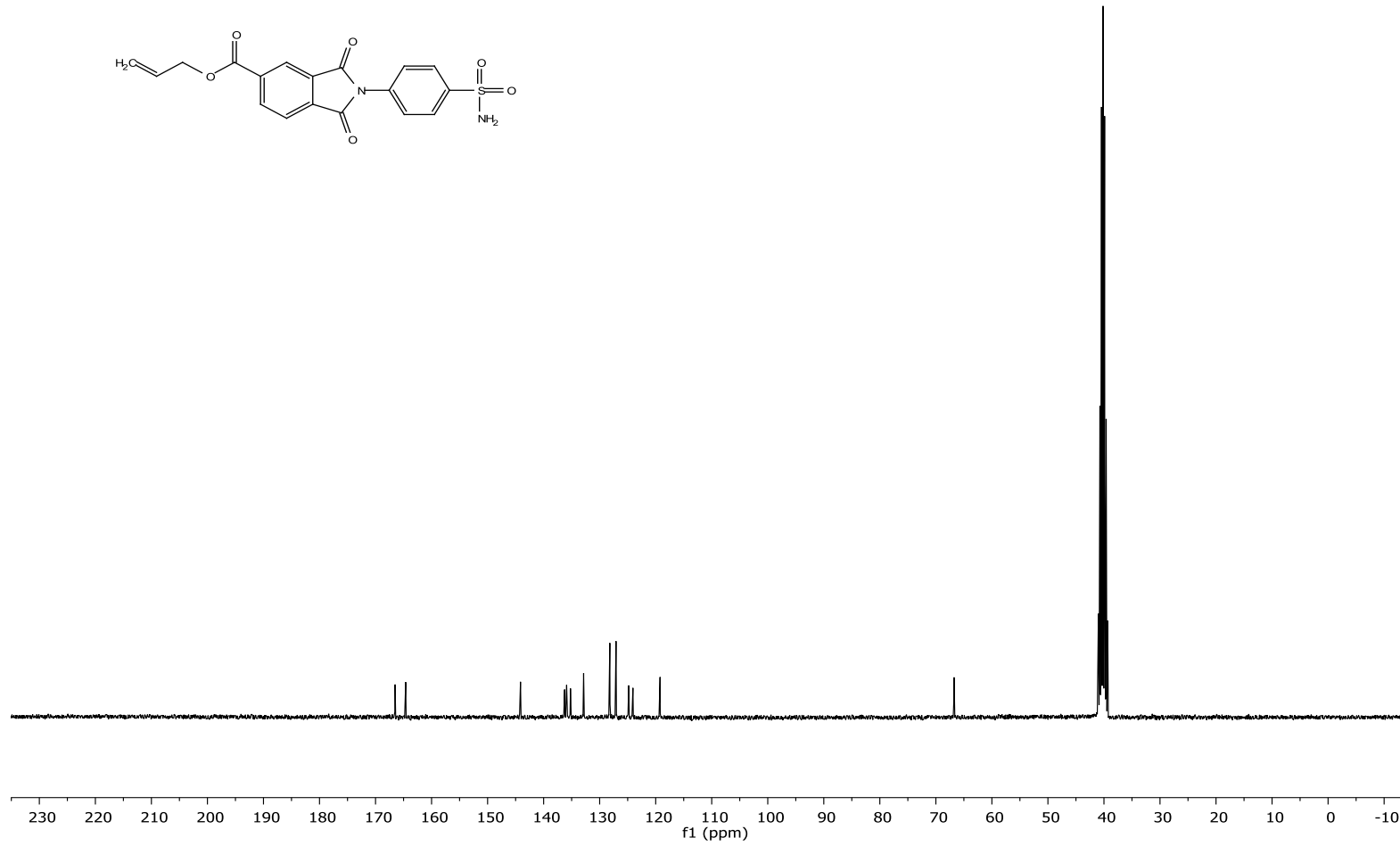
EK 21: 4f bileşğine ait IR spektrumu



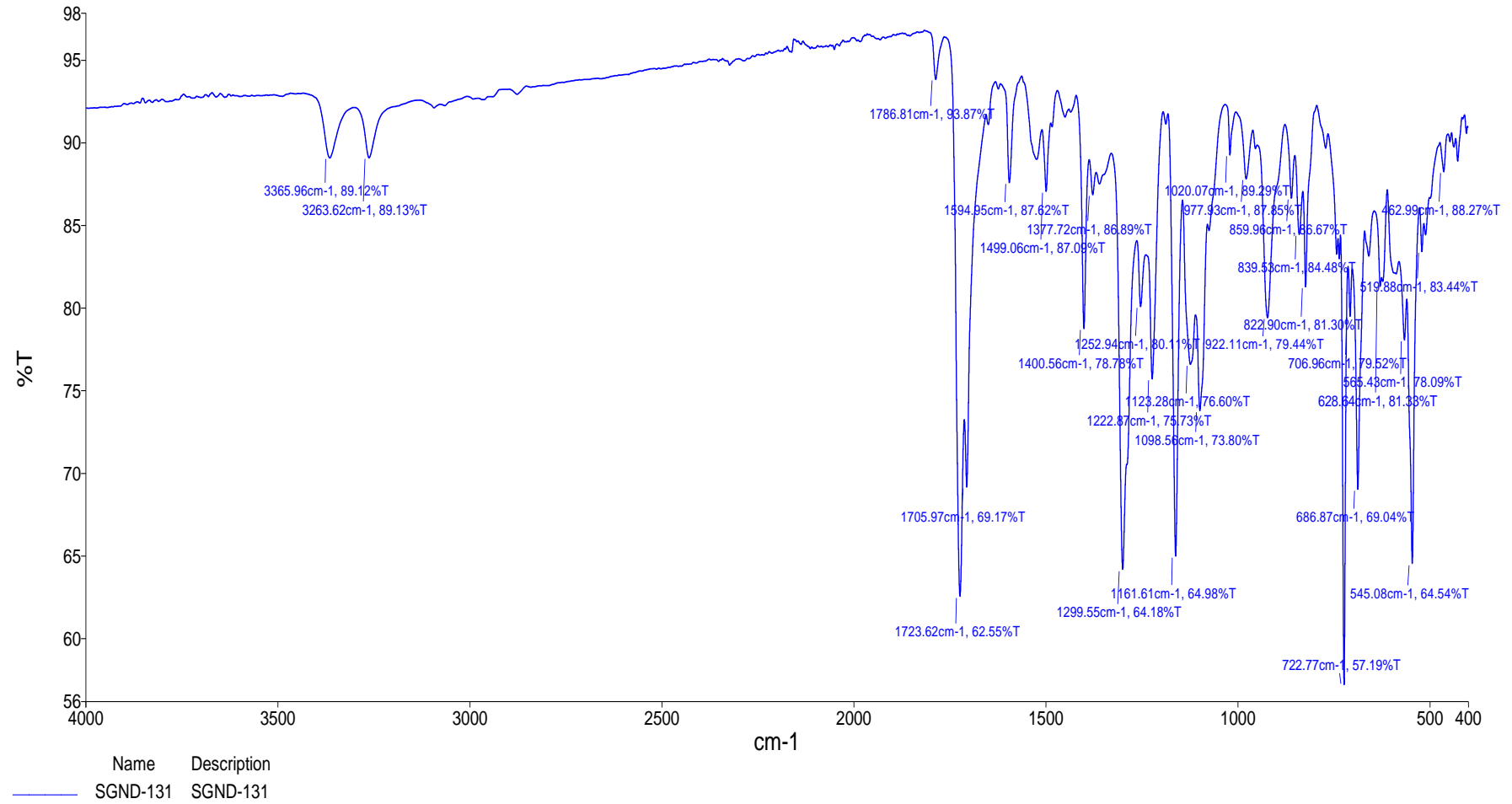
EK 22: 4g bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)



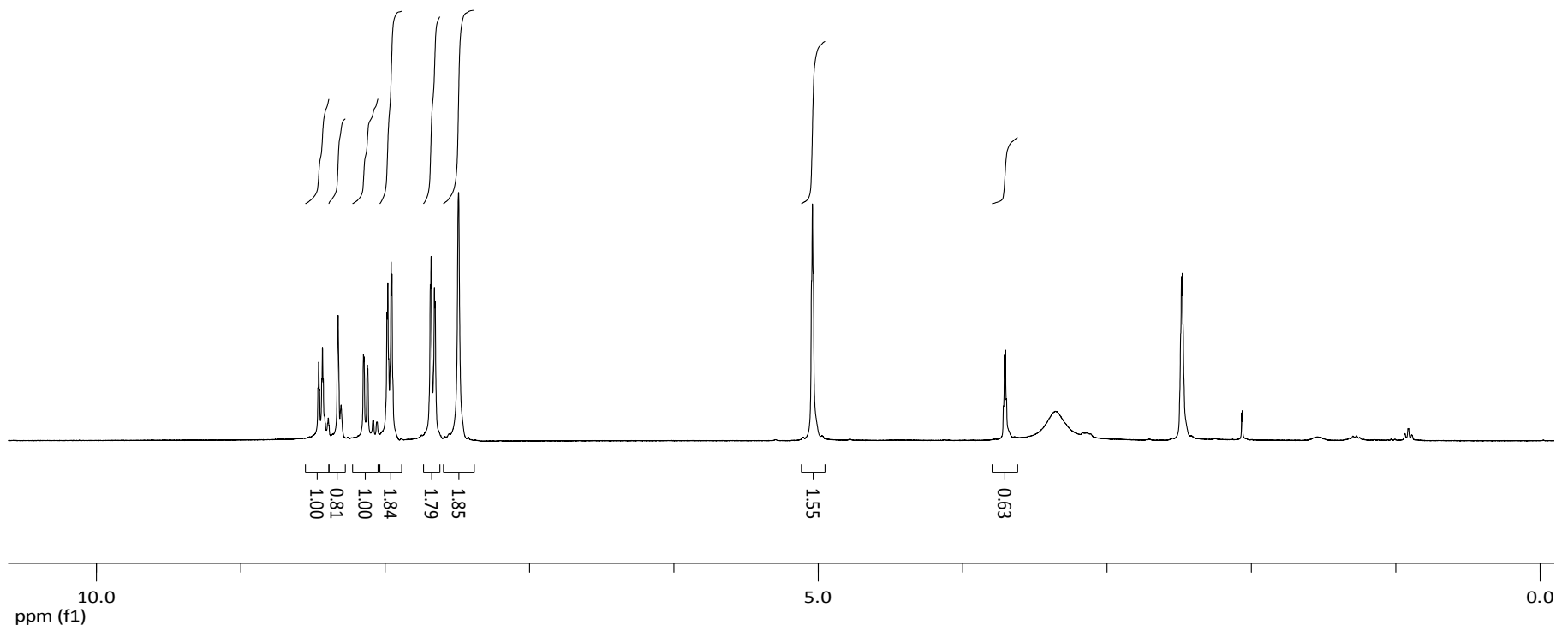
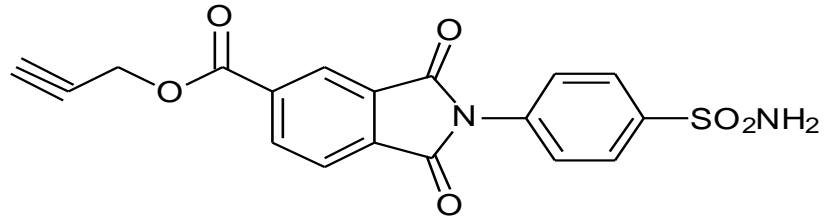
EK 23: 4g bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)



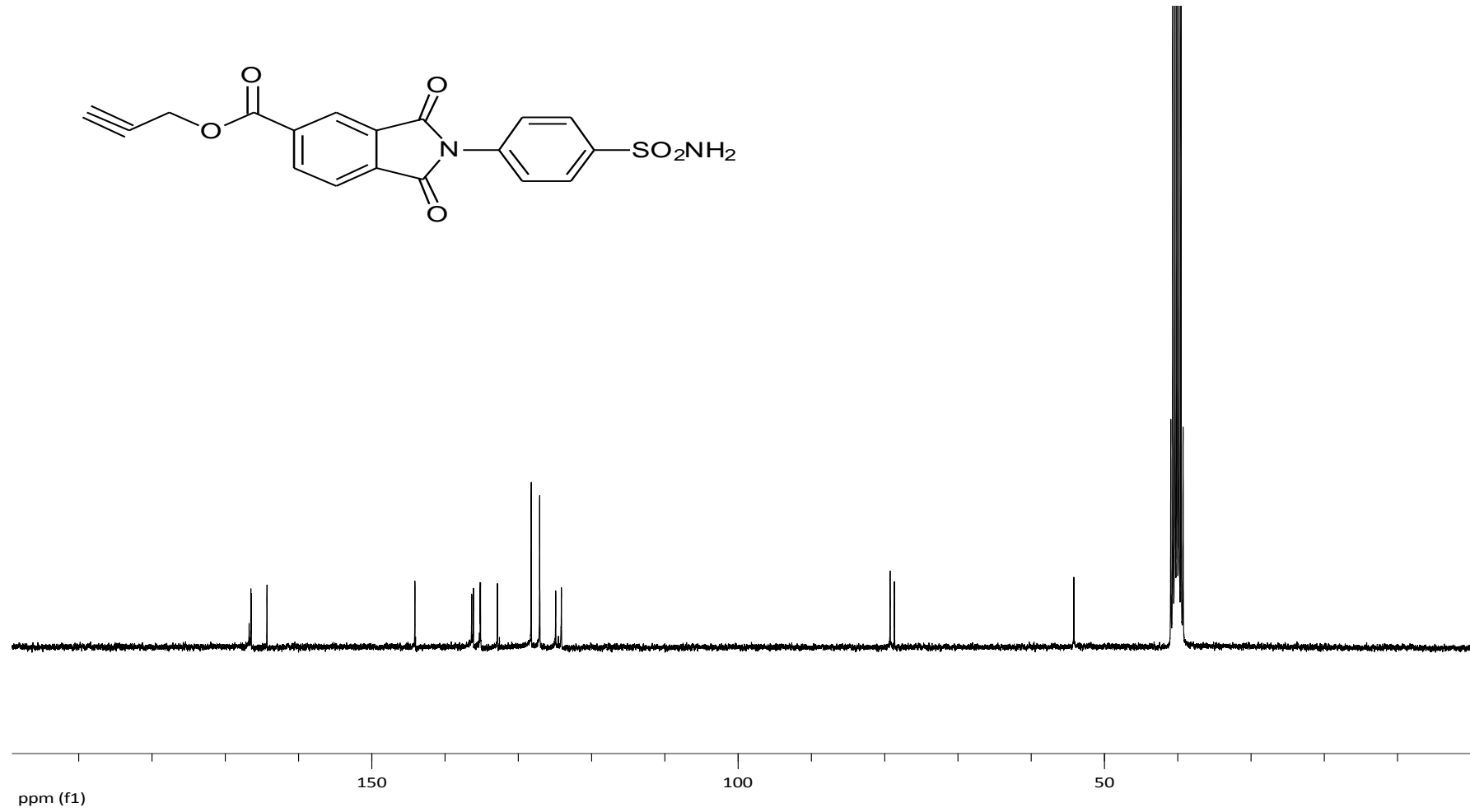
EK 24: 4g bileşiğine ait IR spektrumu



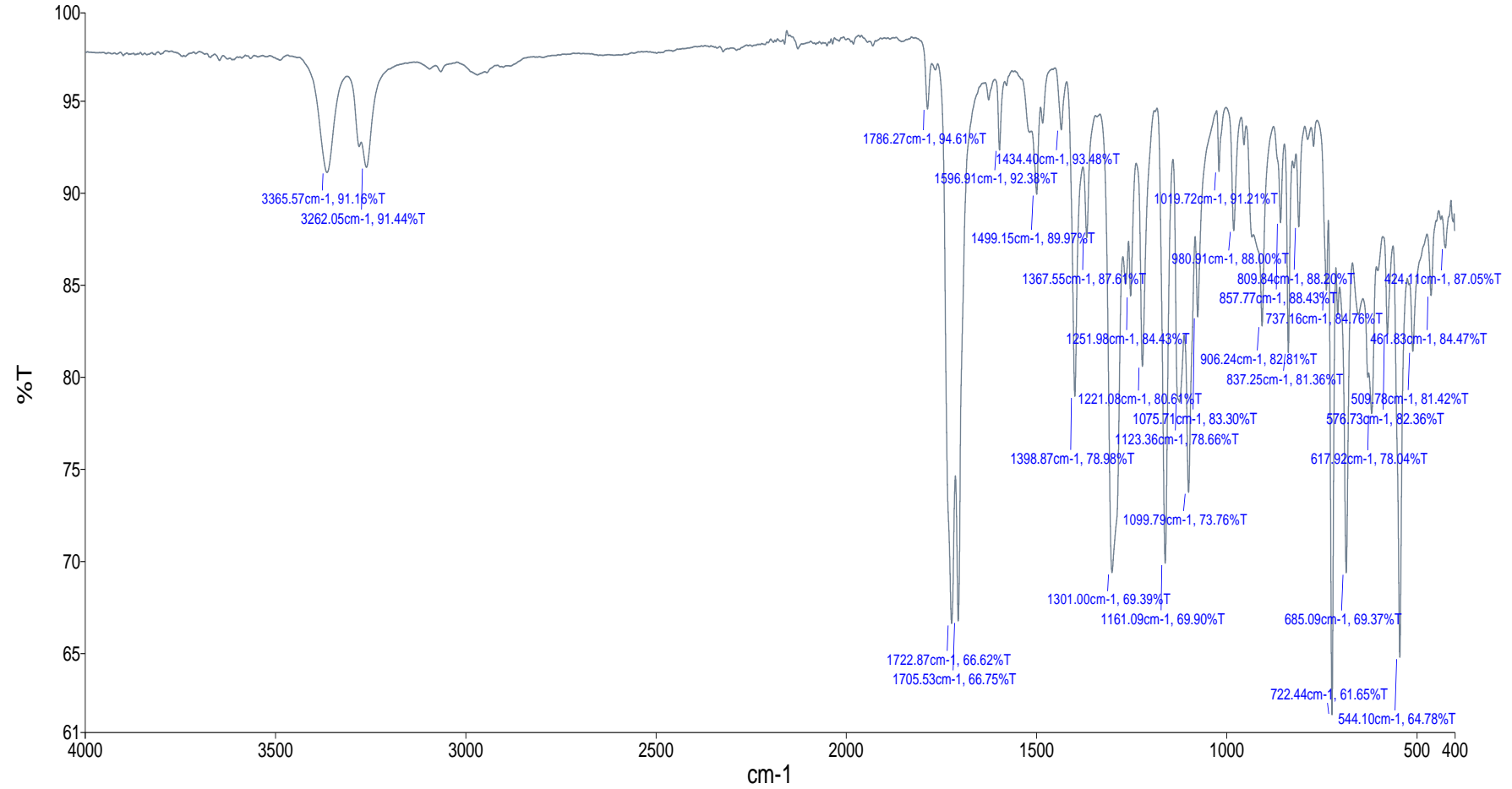
EK 25: 4h bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)



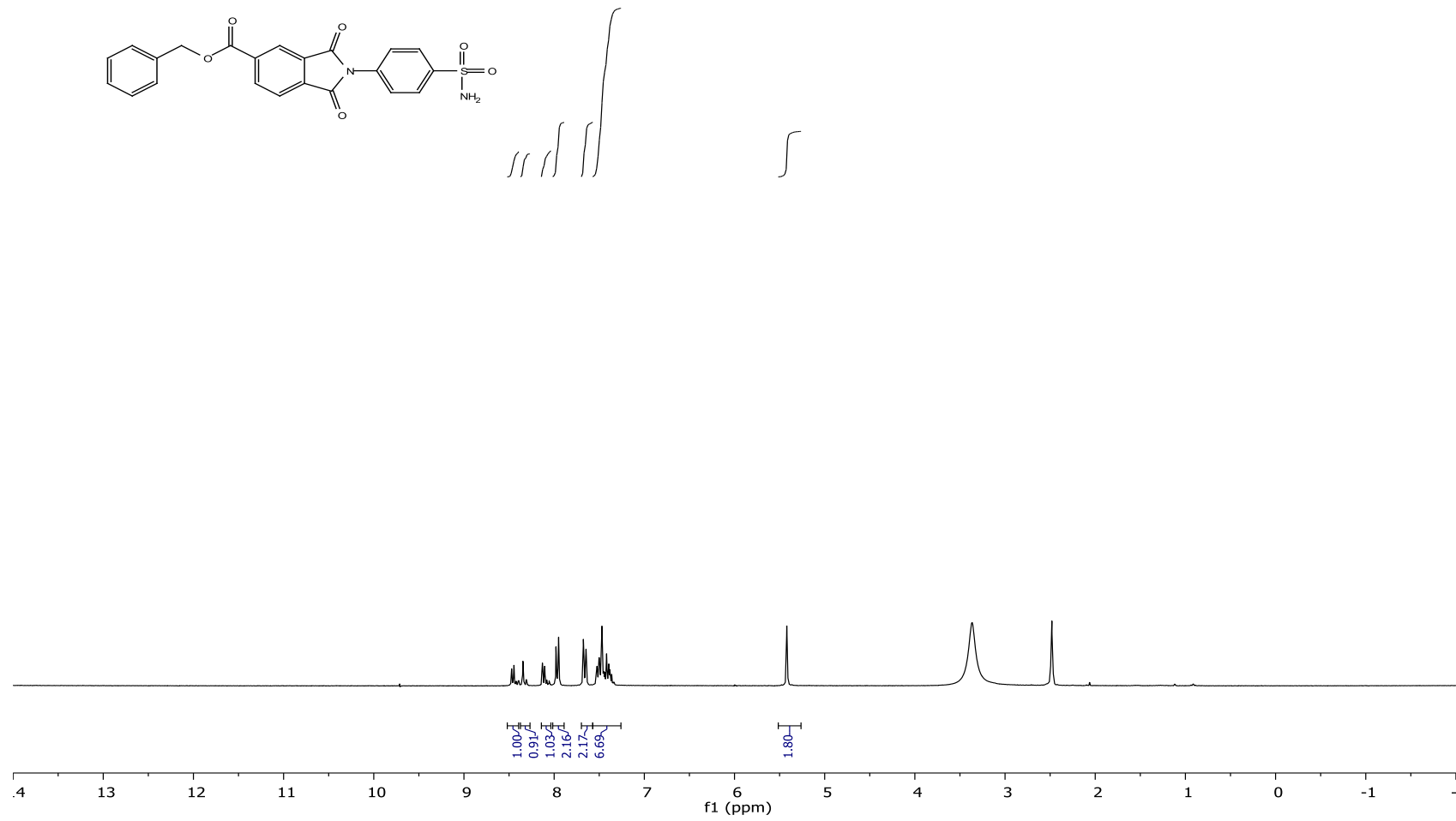
EK 26: 4h bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)



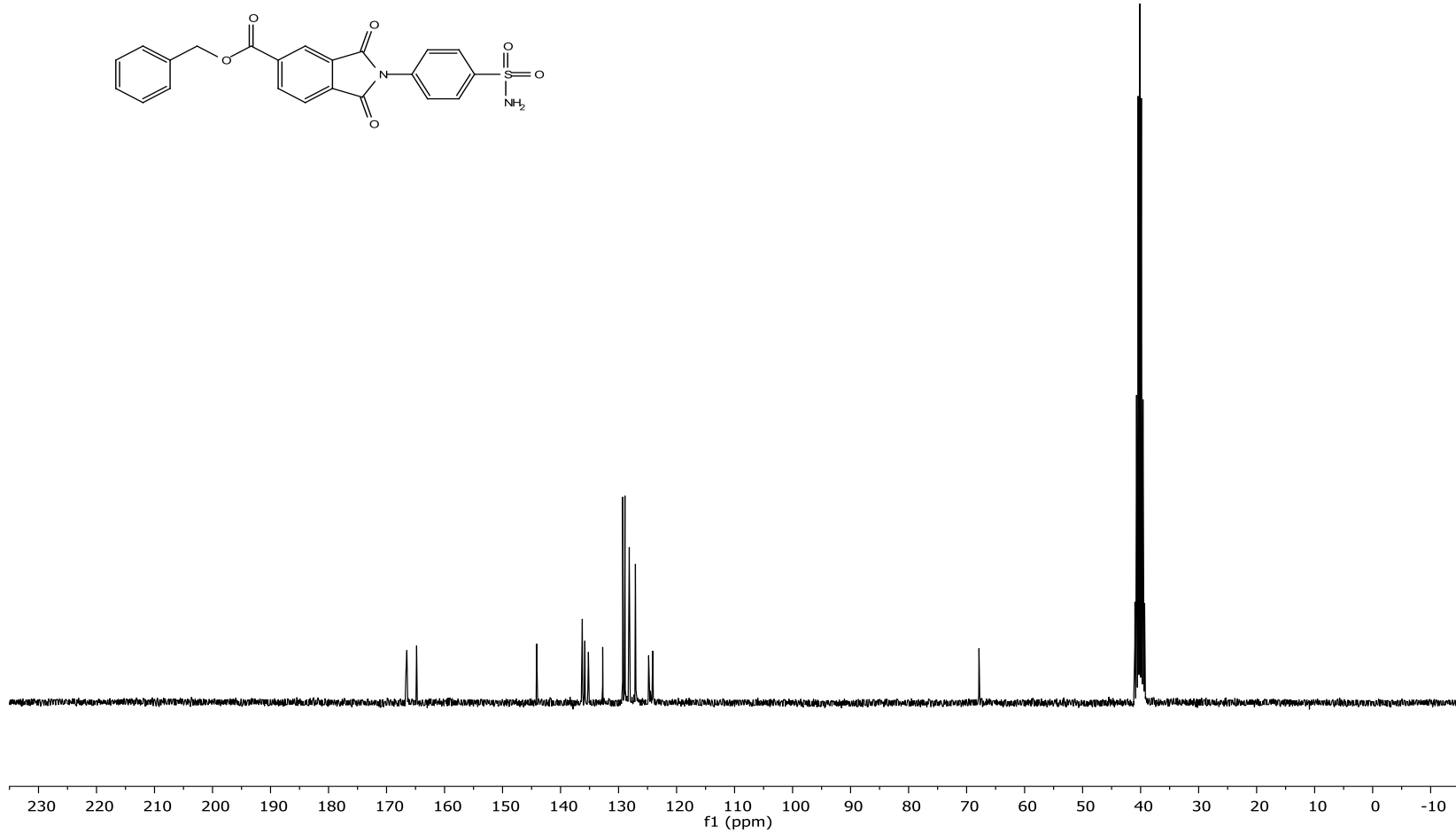
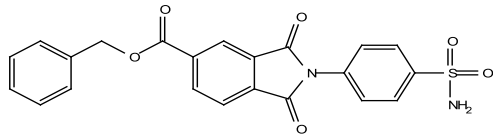
EK 27: 4h bileşigine ait IR spektrumu



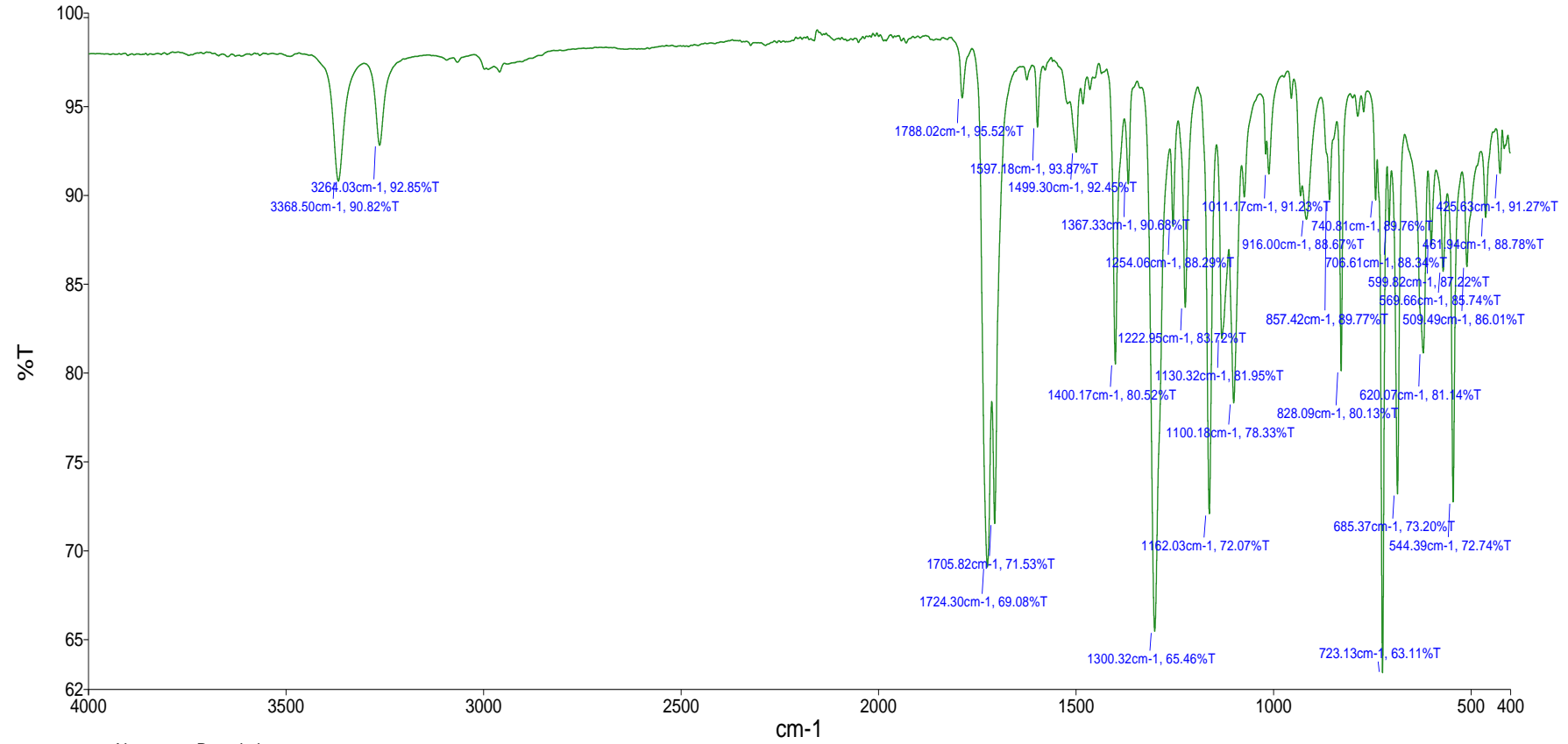
| Name | Description |
|----------|-------------|
| SGND-128 | SGND-128 |

EK 28: 4i bileşigine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

EK 29: 4i bileşigine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

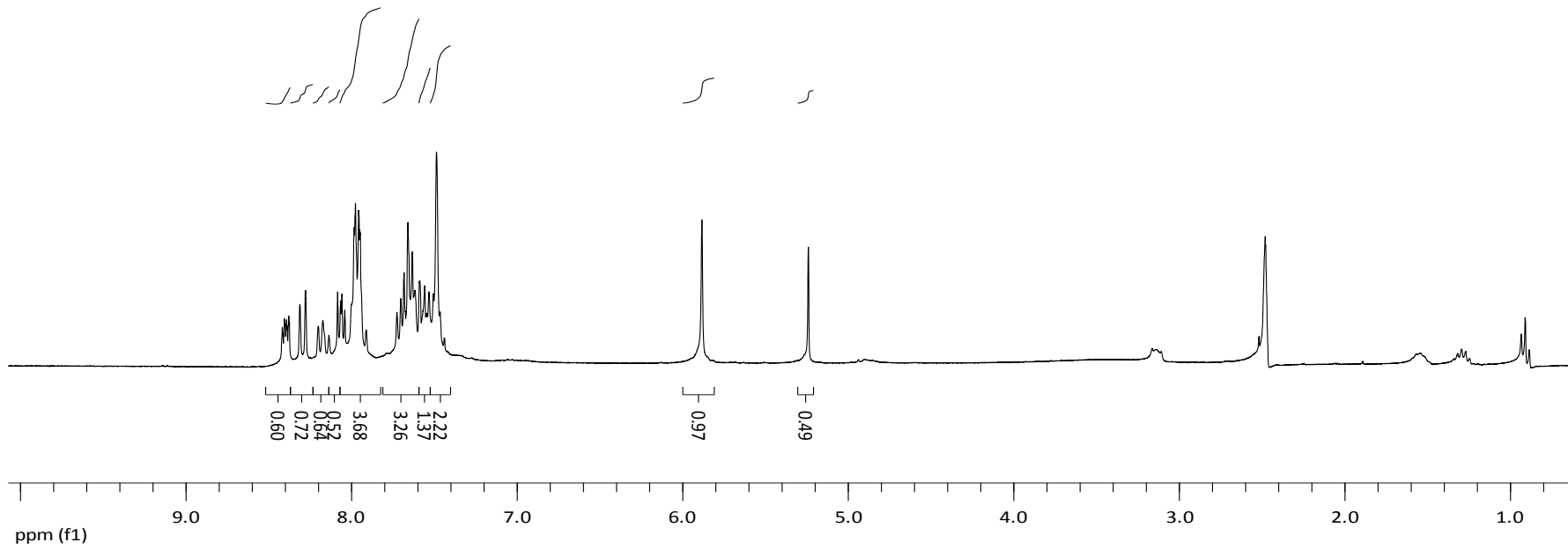
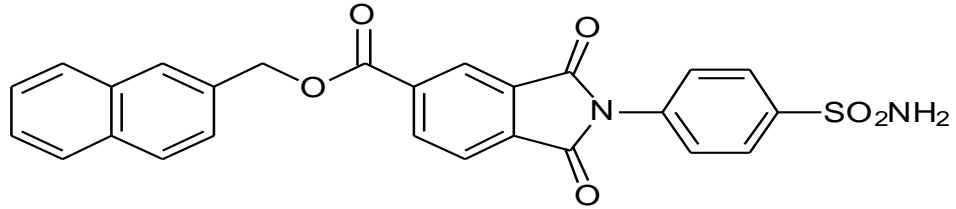


EK 30: 4i bileşiğine ait IR spektrumu

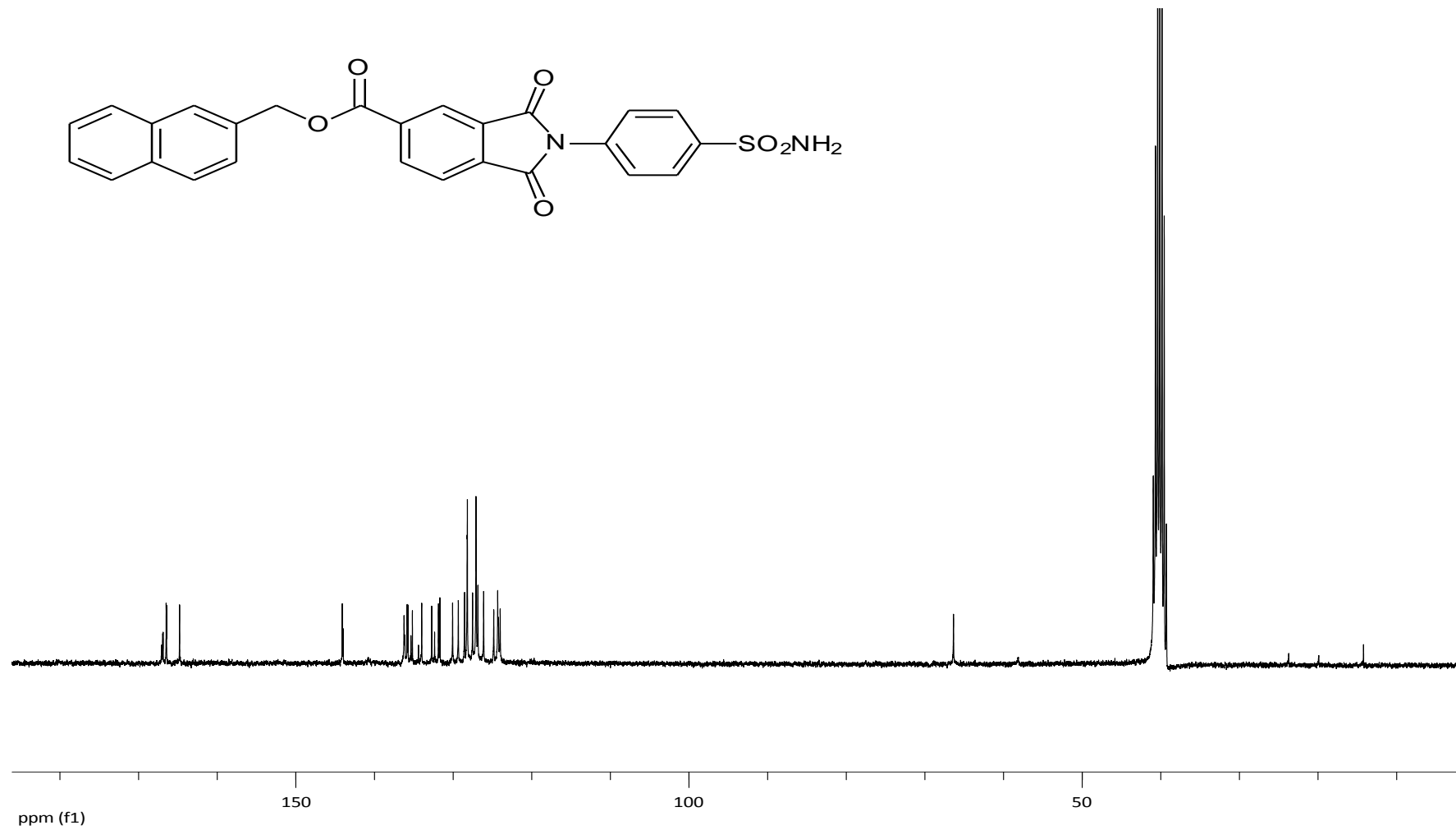


| Name | Description |
|----------|-------------|
| SGND-105 | SGND-105 |

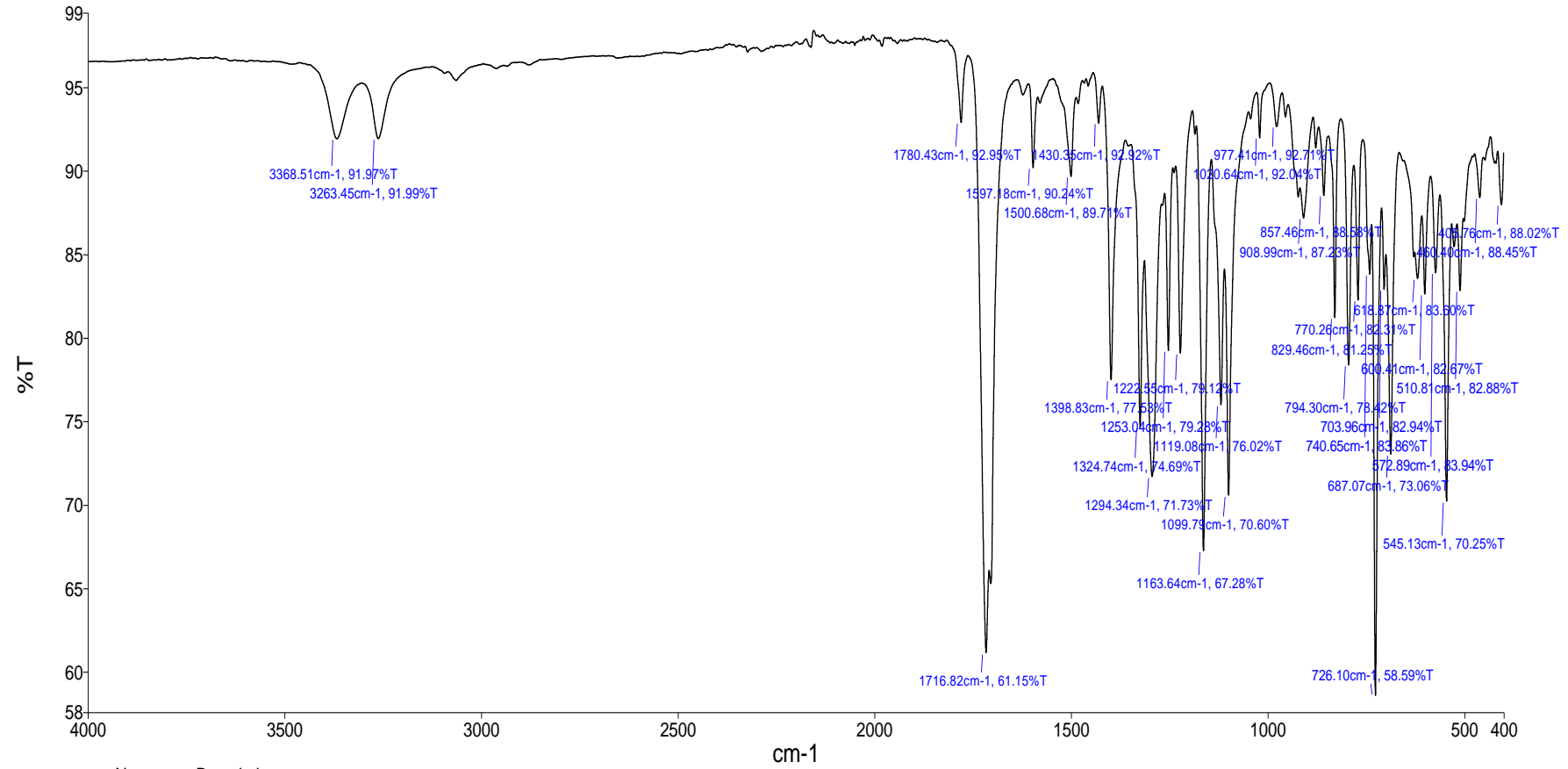
EK 31: 4j bileşigine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)



EK 32: 4j bileşigine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

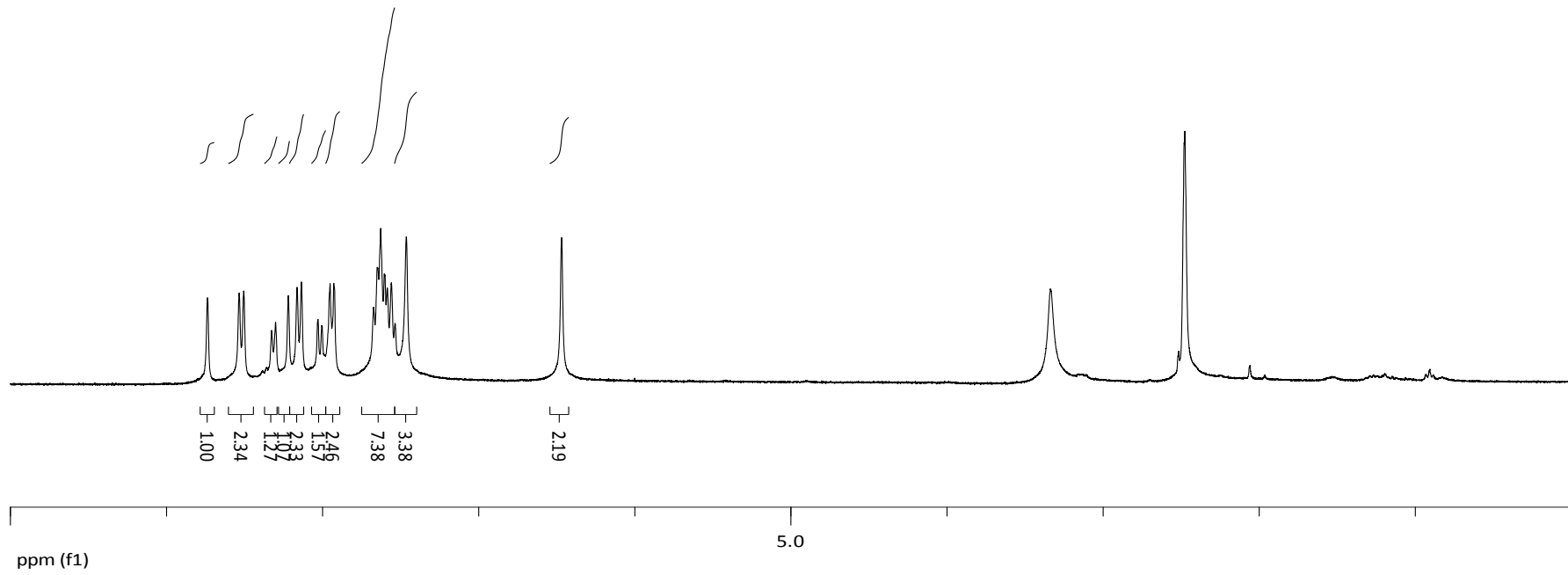
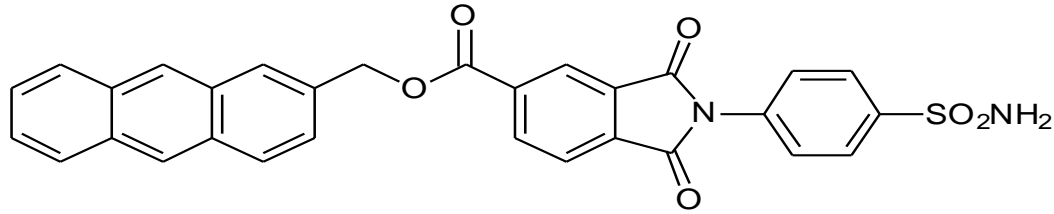


EK 33: 4j bileşigine ait IR spektrumu

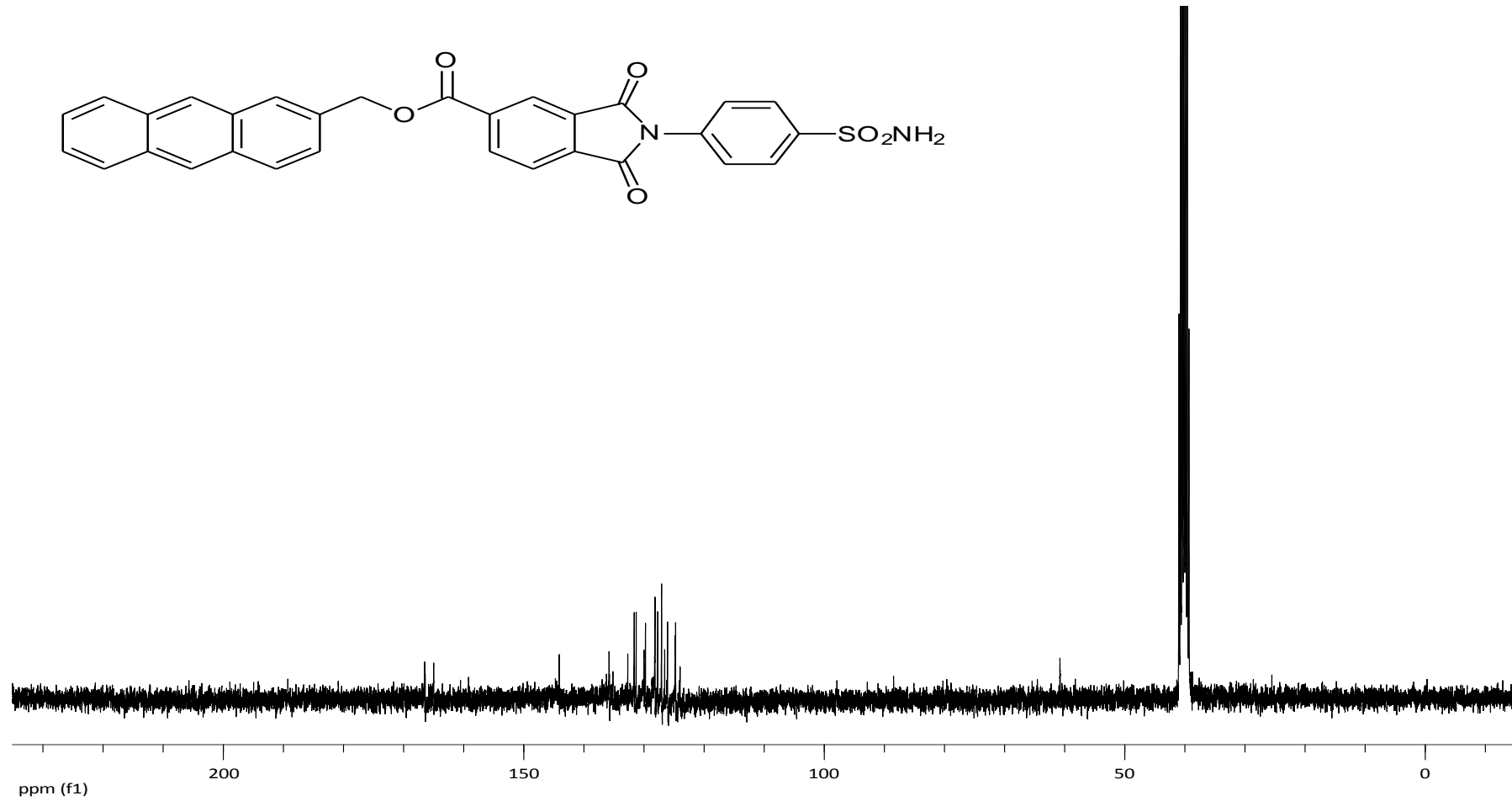


| Name | Description |
|----------|-------------|
| SGND-133 | SGND-133 |

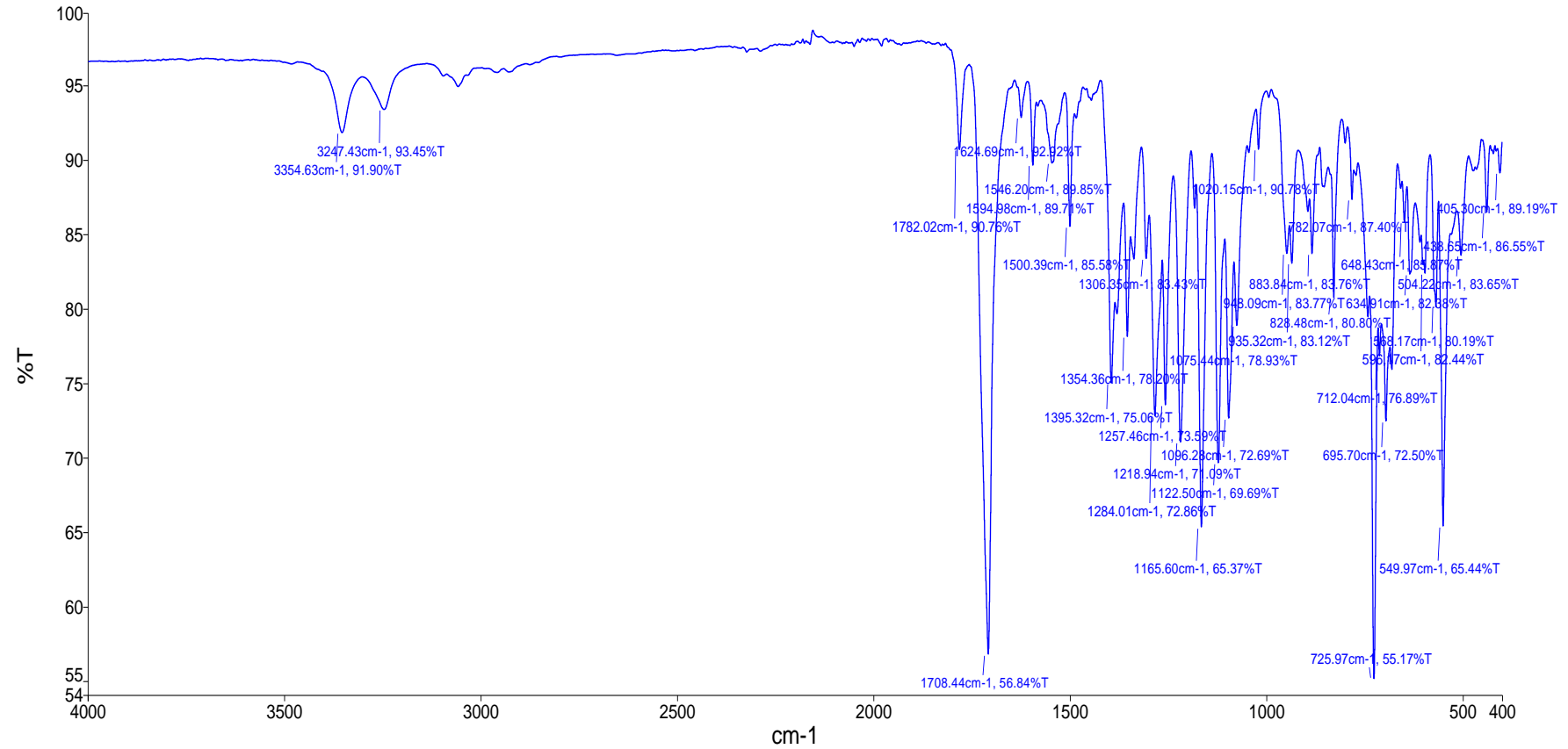
EK 34: 4k bileşigine ait ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)



EK 35: 4k bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)



EK 36: 4k bileşğine ait IR spektrumu



| Name | Description |
|----------|-------------|
| SGND-121 | SGND-121 |

ÖZGEÇMİŞ

Saliha Gündoğdu, 1989 yılında Sakarya’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Sakarya’da tamamladı. 2008 yılında Sakarya Üniversitesi Pamukova Meslek Yüksek Okulunu kazandı. 2010 yılında mezun oldu. 2011 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 2015 yılında mezun oldu. 2014 yılında Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi İşletme Yönetimi bölümüne girdi. 2017 yılında mezun oldu. 2015-2016 eğitim öğretim yılında ücretli öğretmen olarak çalıştı. 2016 yılında Sakarya Üniversitesinde yüksek lisans eğitimine başladı. Bu süreçte kısmi zamanlı öğrenci asistanlığı görevinde bulundu.