

**PPOTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF BAZI
YENİ SÜLFAMİDLERİN SENTEZİ**

Enes Sait BASTEM

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Ana Bilim Dalı
Doç. Dr. Ahmet MARAŞ
2014
Her hakkı saklıdır**

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF BAZI YENİ
SÜLFAMİDLERİN SENTEZİ**

Enes Sait BASTEM

KİMYA ANA BİLİM DALI

**ERZURUM
2014**

Her hakkı saklıdır



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



TEZ ONAY FORMU

POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF BAZI YENİ SÜLFAMİDLERİN SENTEZİ

Doç. Dr. Ahmet MARAŞ danışmanlığında, Enes Sait BASTEM tarafından hazırlanan bu çalışma 22/01/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Ana Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği/oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Ahmet MARAŞ

İmza :

Üye : Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

İmza :

Üye : Doç. Dr. Mesut Bünyamin HALICI

İmza :

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Prof. Dr. İhsan EFEOĞLU
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF BAZI YENİ SÜLFAMİDLERİN SENTEZİ

Enes Sait BASTEM

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ahmet MARAŞ

Sülfamidler, yapısında bir tetrahedral kükürt atomu bulunduran sülfirikdiamid olarak bilenen bileşikleridir. Sülfamidler oldukça önemli ve geniş biyolojik aktivitelere sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı sülfamidler birçok ilacın yapısında bulunmaktadırlar. Özellikle Doripenem (9), Famotidin (10) bunlardan en bilinenleridir. Yapılarında sülfamid grubu bulunan Famotidin (10) hala reflü hastalığının tedavisinde, Doripenem (9) ise enjekte edilebilir antibiyotiktir. Bu tez kapsamında sülfamoilkarbamat ve sülfamid türevi olan *t*-bütil-N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il)sülfamoilkarbamat (51), *t*-bütil-N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il)sülfamoilkarbamat (52), *t*-bütil-N-(3,5-dimetoksi-benz-1-il)sülfamoilkarbamat (53), *t*-bütil-N-(3,4,5-trimetoksi-benz-1-il)sülfamoilkarbamat (54), N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (55), N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il)sülfamid (56), N-(3,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (57), N-(3,4,5-dimetoksi-benz-1-il)sülfamid (58) ilk kez sentezlenmiş oldu. Sentezlenen bileşikler karbonik anhidrazinhibisyon aktivitesi göstermektedir.

2014, 46 sayfa

Anahtar Kelimeler: Sülfamid, Sülfamoilkarbamat, Biyolojik Aktivite, karbonikanhidraz, inhibisyon.

ABSTRACT

Master Thesis

THE SYNTHESIS OF SOME NEW SULFAMIDES POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVE

Enes Sait BASTEM

Department of Chemistry
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Ataturk University

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet MARAŞ

Sulfamide are compounds that contain a tetrahedral sulfur atom and are known as sulfuric diamides. Sulfamoyl carbamates which are the precursors of sulfamides are known to have important and wide varieties of biological activities. Due to these properties, sulfamides are found in the structure of several drug compounds. The most known of these drugs is Doripenem (**9**), Famotidine (**10**). Some drugs such as an injectable antibiotic doripenem (**9**), used as an in the treatment of reflux Famotidine (**10**) contain sulfamide functional group in their structures. In the present thesis, *t*-butyl-N-(2,4-dimethoxy-benz-1-yl) sulfamoyl carbamate (**51**), *t*-butyl-N-(2,5-dimethoxy-benz-1-yl) sulfamoyl carbamate (**52**), *t*-butyl-N-(3,5-dimethoxy-benz-1-yl) sulfamoyl carbamate (**53**), *t*-butyl-N-(3,4,5-trimethoxy-benz-1-yl) sulfamoyl carbamate (**54**), N-(2,4-dimethoxy-benz-1-yl) sulphamide (**55**), N-(2,5-dimethoxy-benz-1-yl) sulphamide (**56**), N-(3,5-dimethoxy-benz-1-yl) sulphamide (**57**), N-(3,4,5-trimethoxy-benz-1-yl) sulphamide (**58**) sulfamoyl carbamate and sulphamide derivatives were synthesized. Synthesized compounds show carbonic anhydrase inhibitory activity.

2014, 46 pages

Keywords: Sulphamide, sulfamoyl carbamate, biologically active, carbonic anhydrase, inhibitor.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, Sayın Doç. Dr. Ahmet MARAŞ danışmanlığında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada maddi olarak destekleri bulunan Atatürk Üniversitesi Kimya Bölümüne teşekkür ederim.

Çalışmaların her aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet MARAŞ'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Çalışmalarım esnasında bilgi ve birikimlerinden faydalandığım hocam Sayın Prof. Dr. Süleyman GÖKSU'ya ve Sayın Doç. Dr. Mesut Bünyamin HALICI'ya teşekkürlerimi sunarım. Tez yazım aşamasında yardımlarından dolayı Sayın Hasan CAN'a, Sayın Yusuf AKBABA'ya, Sayın Uzm. Akın AKINCIOĞLU'na ayrıca laboratuvar çalışmalarım esnasında desteklerini esirgemeyen Sayın Arş. Gör. Kadir AKSU'ya, Sayın Arş. Gör. Bünyamin ÖZGERİŞ'e, Sayın Necla ÖZTAŞKIN'a, Sayın Ali NADERİ'ye, Sayın Ebutalip KOCAMAN'a, Sayın Hatice SEÇİNTİ'ye

NMR spekturumlarının alınmasında gösterdikleri titiz çalışmlardan dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a Sayın Uzm. Barış ANIL'a, Sayın Uzm. Murat ACAR'a, Elementel analizlerinin alınmasındaki titiz çalışmalarından dolayı Sayın Uzm. Ufuk ATMACA'ya, IR analizlerinin alınmasında gösterdiği titiz çalışmalarından dolayı Sayın Tuba SARUHAN'a, teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen, hep yanımda olan fedakâr ve sabırlı ailem'e sonsuz teşekkür ederim.

Enes Sait BASTEM

Ocak, 2014

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Sülfamidler	1
1.2. Enzim.....	7
1.2.1. İnhibitörler.....	8
1.3. Karbonik Anhidraz (CA).....	8
2. KAYNAK ÖZETLERİ	12
2.1. Sülfamid Bileşiklerinin Sentezi	12
2.2. Çalışmanın Amacı	16
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER.....	18
3.1 <i>t</i> -Bütil-N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (51)'in Sentezi.....	18
3.2. <i>t</i> -Bütil-N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (52)'nin Sentezi.....	19
3.3. <i>t</i> -Bütil-N-(3,5-dimetoksi benz-1-il) sülfamoilkarbamat (53)'ün Sentezi	19
3.4. <i>t</i> -Bütil-N-(3,4,5-trimetoksi benz-1-il) Sülfamoilkarbamat (54)'ün Sentezi	20
3.5. N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) Sülfamid (53)'ün Sentezi.....	20
3.6. N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) Sülfamid (56)'nın Sentezi.....	21
3.7. N-(3,5-dimetoksi-benz-1-il) Sülfamid (57)'nin Sentezi	21
3.8. N-(3,4,5-trimetoksi-benz-1-il) Sülfamid (58)'in Sentezi	22
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	23
4.1. Saflaştırma.....	23
4.2.Kromatografik Ayırmalar	23
4.2.1. Kolon kromatografisi	23
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi	23
4.3. Spekturumlar	23

4.4. Deneyler	24
4.4.1. <i>t</i> -Bütil-N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (51)'in sentezi	24
4.4.2. <i>t</i> -Bütil N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (52)'nin sentezi.....	25
4.4.3. <i>t</i> -Bütil-N-(3,5-dimetoksi benz-1-il) sülfamoilkarbamat (53)'ün sentezi.....	26
4.4.4. <i>t</i> -Bütil-N-(3,4,5-trimetoksi benz-1-il) sülfamoilkarbamat (54)'ün sentezi	27
4.4.5. N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (55)'in sentezi	28
4.4.6. N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (55)'in sentezi	29
4.4.7. N-(3,5-dimetoki-benz-1-il) sülfamid (57)'nin sentezi.....	30
4.4.8. N-(3,4,5-trimetoksi-benz-1-il) sülfamid (58)'in sentezi.....	31
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	32
KAYNAKLAR	36
EKLER.....	38
EK 1. ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR SPEKTRUMLARI.....	38
EK 2. YAPI ÇİZELGESİ	46
ÖZGEÇMİŞ	47

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

CSI	Klorosülfonilizosiyanat
d	Dublet
dd	Dubletindubleti
IR	Infrared
IR	Infrared
M	Multiplet
NEt ₃	Trietilamin
PABA	p-Aminobenzoik asit
Pd-C	Paladyum karbon
q	Kuvarted
rt	Oda sıcaklığı
s	Singlet
t	Triplet
t-BuOH	tersiyer butanol
TFA	Triflor asetik asit
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Sülfamid1	2
Şekil 1.2. Sülfonamid2	2
Şekil 1.3. Sultam (siklik sülfamid)	3
Şekil 1.4. Kinagolid 4	3
Şekil 1.6. Benzilamin türevi	4
Şekil 1.7. JNJ-26990990 bileşiği	5
Şekil 1.8. Macitentan bileşiği	5
Şekil 1.9. Doripenem bileşiği	6
Şekil 1.10. Famotidin bileşiği	6
Şekil 1.11. Protein kinaz inhibitörü	7
Şekil 1.12. Asetazolamid (AZA)	9
Şekil 1.13. 13, 14 ve 15 Bileşikleri	10
Şekil 2.1. Sülfamid 21'in literatür sentezi	12
Şekil 2.2. Sülfamid 24'ün literatür sentezi	12
Şekil 2.3. Sülfamid 29'ün literatür sentezi	13
Şekil 2.4. Sülfamid 31, 33, 35'in literatür sentezi	14
Şekil 2.5. Sülfamid 41'in literatür sentezi	15
Şekil 2.6. Sülfamid 44'ün literatür sentezi	15
Şekil 2.7. Sülfamid 47'nin literatür sentezi	16
Şekil 2.8. Sülfamid 50'nin literatür sentezi	16
Şekil 3.1. 51'in sentezi	18
Şekil 3.2. 52'nin sentezi	19
Şekil 3.3. 53'ün sentezi	19
Şekil 3.4. 54'ün sentezi	20
Şekil 3.5. Sülfamid 55'in sentezi	20
Şekil 3.6. Sülfamid 56'nın sentezi	21
Şekil 3.7. Sülfamid 57'nin sentezi	21
Şekil 3.8. Sülfamid 58'in sentezi	22
Şekil 5.1. 53, 56, 59, 62 Bileşiklerinin sentezi	34

ÇİZELGELER DİZİNİ

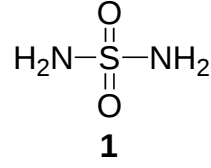
Çizelge 1.1. 13, 14, 15, 16, 17 ve 18 bileşiklerinin CA aktivasyonları	11
Çizelge 5.1. İnsan karbonikanhidrazizo enzimlerinin (hCA I ve hCA II) üzerine yeni sentezlenmiş 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58 bileşiklerinin v epozitif standart olarak kullanılan AZA 12'nin inhibisyon değerleri.	35

1. GİRİŞ

1.1. Sülfamidler

İnsanlığın bakterilere karşı açtığı savaşın tarihçesi oldukça yenidir (Hager 2006). 1904 yılında Paul Ehrlich (1854-1915) adında bir Alman Tıp bilgini ‘Kırmızı Tripan’ adı verilen bir boya maddesinin uyku hastalığını meydana getiren Tripanozoma'ları öldürmekte olduğunu gördü. Tripan, bu bakterilerin üzerinde yaşadığı farelere hiçbir etki yapmadığı halde, bakterilerin kendisini öldürecek güce sahipti. Yaşadıkları hayvana hiçbir zarar vermeden bu hayvanın vücudundaki mikro organizmaları yok edebilecek bir madde ilk defa keşfediliyordu. Bazı bilginler böyle bir maddenin aynı zamanda insan vücudunu da zehirleyebileceğini ileri sürdülerse de Paul Ehrlich bu endişenin yerinde olmadığını gösterdi. Otuz yıl kadar sonra yine bir Alman bilgini olan Garhard Domagk, Prontosil adı verilen bir kırmızı boya maddesini fareler üzerinde denedi. Streptokok bakterileri taşıyan fareler bir süre sonra iyileştiler. Böylece ilk defa olarak sepsis (kan zehirlenmesi)'ne yakalanan bir hayvan, kimyasal bir madde yardımıyla ölümden kurtarılmış oluyordu. Prontosil, hayvanın vücudunda elemanlara ayrılarak ‘Sülfamid’ denilen bir cevher meydana getiriyor ve bu da bakterileri öldürüyordu. Zamanla prontosil'den daha kuvvetli maddeler ortaya çıktı. Sülfamid adı verilen bu kimyasal cevherin bakterileri yok ettiği sanıldıysa da sonradan her çeşit bakteriye karşı etkili olmadığı anlaşıldı.

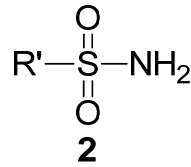
Sülfamidler sülfürik diamid olarak bilinen geniş kapsamlı biyolojik aktivitelere sahip organik bileşiklerdir. İlk olarak 1933 yılında Traube tarafından sülfürlü klorür ve gaz halindeki amonyak ile hazırlanmıştır ancak sentezlendiği yıllarda çok fazla ilgi görmemiştir (Parket *al.* 2002). Fakat ilerleyen yıllarda sülfamidler benzersiz kimyasal ve yapısal özelliklerden dolayı ve ilave olarak ilgi çekici fiziksel özellikler sundukları için daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Sülfamidler genel olarak kokusuz, beyaz ya da sarımsı ve kristalimsi maddelerdir. Bu bileşikler ortalama 140-150°C'ye kadar dayanabilmektedirler.



Şekil 1.1. Sülfamid1

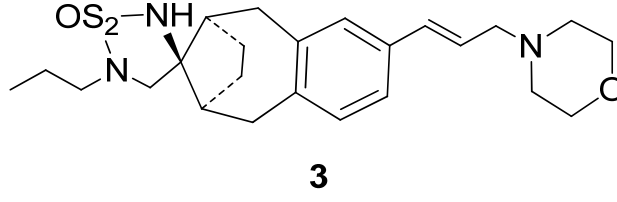
Sülfamidlerin X-Ray kristal yapısı tetrahedral şekildedir ve bu yapının merkezinde kükürt atomu bulunmaktadır. Ayrıca çoklu yapısal vektörü olan azot atomları sayesinde yapısal ve konformasyonel çeşitliliğe sahiptirler. Substitusyon açısına göre azot atomları metallerle koordinasyon ve hidrojen bağı yapabilirler. Bu sayede sülfamidler işlevsel ve kullanışlı guruplardır (GuO *et al.* 2010).

Sülfamidler, sülfonamidler ile mukayese edildiğinde çok daha aktif bileşikler oldukları bilinmektedir. Sülfamidlerin yapılarındaki azot ve hidrojen atomları sülfonamidlerden daha fazladır. Böylece sülfamidler daha fazla hidrojen bağı yapabilirler. Metal iyonları ile daha rahat koordinasyon oluşturup çok daha fazla moleküle etkileşebilirler (Dae-Park *et al.* 2004).



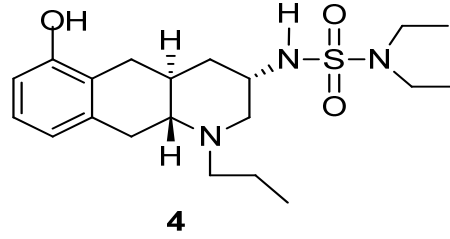
Şekil 1.2. Sülfonamid2

Sülfamidler; amidlerde, üreazlarda, karbamatlarda, esterlerde, sülfonamidlerde veya sülfamatlardafonksiyonel grup olarak kullanılabilirler. Sülfamidler bu özelliklerinin yanı sıra birçok biyolojik aktivite göstermektedir. Bu aktivitelerden bazıları ise; dopamin D₂reseptörlerinin seçici agonisti, antibiyotik etki, karbonik anhidraz enziminin inhibitörü (Ohradnova *et al.* 2012), antitümör aktivite (Crespo *et al.* 2010), antikonvulsan (Kas kasılmalarını ve sara nöbetlerindeki kasılmayı önleyen) aktivite, enflamatuvar ve nöropatik ağrılarda, nörovirüs inhibitörü, renin inhibitörü (Wu *et al.* 2011), 15-lipogenaz inhibitörü (Nguet *al.* 2011), kolesterol acil transferaz inhibitörü (Takahashi *et al.* 2010), HIV-1 proteaz inhibitörü şeklindedir (Akıncıoğlu *et al.* 2013).



Şekil 1.3. Sultam (siklik sülfamid)3

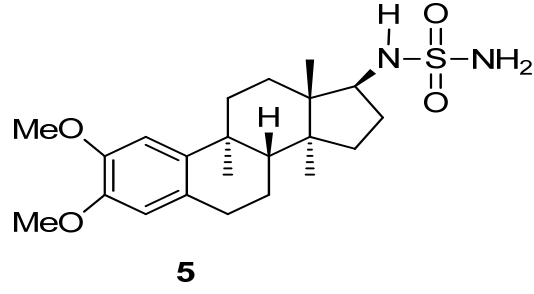
Sultamlar (sikliksülfamidler) ise doğada bulunmamasına rağmen çok güçlü biyolojik aktivite göstermektedirler. **3** nolu bileşik sikliks ülfamid yapısındadır. Sultamlar genel itibariyle karbonik anhidraz enziminin inhibitörü, anti HIV-1, ve glukokinaz aktivitesi gösterirler. Sülfamidler sahip oldukları geniş biyolojik aktivite ve etkin fiziksel yapısal özellikler sebebiyle birçok değişik hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların yapısında fonksiyonel grup olarak bulunmaktadır (Sparey *et al.* 2005). Bu sayede ilaçlar, metal iyonları ile koordinasyon yapabilmekte, hidrojen bağı yapabilmektevesuda rahat çözünabilmektedir.



Şekil 1.4. Kinagolid 1

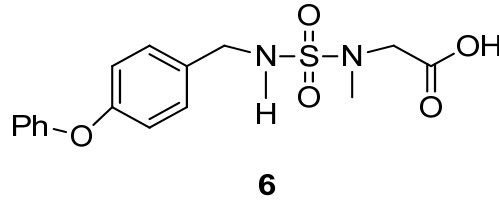
Sülfamid fonksiyonel grubu içeren Kinagolid (**4**) ilaç endüstrisinde Norprolacadıyla tablet olarak satılmaktadır(Webster, 1999). Norprolac vücutta doğal olarak üretilen bir kimyasal olan dopamin ile benzer etkilere sahip bir ilaçtır. Norprolac hipofiz bezinden salgılanan prolaktin hormonu miktarını azaltarak çalışır.

Kandaki yüksek prolaktin seviyesi (hiperprolaktinemi) ise fazla süt üretimine, kısırlığa, cinsel istekte azalmaya sebep olabilmektedir. Bu amaçla Kinagolid (**4**)ilaç olarak kullanılmaktadır.



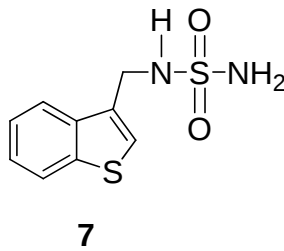
Şekil 1.5. Steroid türevi (Antiproliferativ)

Steroid türevi olan **5**'in antiproliferatif aktivitesi Jourdan ve grubu tarafından belirlenmiştir (Jourdan *et al.* 2010). Antiproliferatif aktivite ise ilacın etki ettiği hücrenin büyümesini engellemek olan ya da bu yönde etkiye sahip olan aktivitedir.



Şekil 1.6. Benzilamin türevi 6

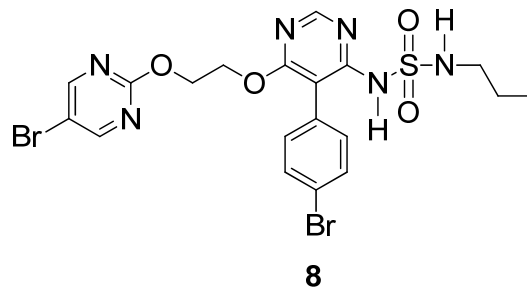
Bir benzil amin türevi olan **6**'nın ve bu bileşiğin bazı türevlerinin nörovirüs inhibitörü oldukları bu amaçla farmakoloji ve sağlık alanında oldukça önemli bir yere sahip oldukları belirtilmiştir (Douet *al.* 2012). Nörovirüsler bir RNA gastroenterit tipindedir. Dünya çapındaki nonbakteriyal salgınların %90'ına sebep olduğu düşünülmektedir. Nörovirüs her yaştan insanı etkilemektedir. Bu virüs sağlıklı olmayan ortamlardan, dondurulmuş gıdalardan, kirli sulardan ve insandan insana olmak üzere birçok yol ile bulaşabilir.



Şekil 1.7. JNJ-26990990 bileşiği

Aynı şekilde yapısında sülfamid fonksiyonel grubu barındıran JNJ-26990990(7) bileşiği Johnson&Johnson firması tarafından geliştirilmiştir. Bu ilaç, geniş spektrumlu antikonvulsan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Guo *et al.* 2010). Antikonvulsan ilaçların en önemli kullanım yeri halk arasında sara olarak da bilinen epilepsi tedavisidir.

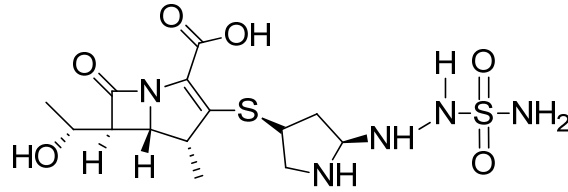
Epilepsi beyindeki sinir hücrelerinin olağan dışı bir elektro-kimyasal boşalma sonucunda ortaya çıkan nörolojik bir rahatsızlıktır. Epilepsi dünya çapında yaklaşık 50 milyondan fazla insanı ve ortalama 3 milyon Amerikan vatandaşını etkileyen bir hastalıktır. Epilepsi hastalarının ortalama %15'i yeterince tedavi olamamakta ve %20'si sürekli nöbetlere tahammül edememektedir. Yeni nesil sülfamid fonksiyonel grubu içeren antikonvulsanlar güvenli ve toleranslı olup dirençli epilepsiye karşı yeni bir tedavi uygulaması getirmiştir. Bu ilaçlar epilepsi nöbetlerinin sıklığını, şiddetini azaltmak ve uzamış kasılma nöbetlerini acil olarak durdurmak için kullanılırlar (Parker *et al.* 2008). Ayrıca antikonvulsan ilaçlar epilepsi dışında nöropatik ağrılar, depresyon, madde bağımlılığı ve migren gibi nörolojik hastalıklarda da kullanılmaktadır.



Şekil 1.8. Macitentan bileşiği

Sülfamid grubuna sahip Macitentan (**8**) bileşiği güçlü biyolojik aktivite göstermektedir. ET_A ve ET_B reseptörlerine bağlanabilen Macitentan bileşiği pulmoner arter hipertansiyonuyla ilgili bir klinik denemenin 3. Fazını 2012 yılında başarıyla geçmiştir (Bolli *et al.* 2012).

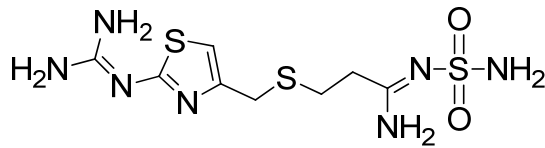
Pulmoner arter hipertansiyon (PAH) sebebi anlaşılamamış ve çaresi henüz olmayan bir hastalıktır. Ancak hastaların yaşam kalitesini ve yaşam sürelerini uzatacak bazı tedavilerin olduğu hastalıktır. Bu hastalık pulmoner dolaşımın küçük damarlarını etkiler. Hastalar dispne, bitkinlik, öksürük, baş dönmesi yadasenkop, göğüs ağrısı, kardiyak aritmiler, ayak bileklerinde veya bacaklarda ödem, asit gibi semptomlar yaşayabilirler. PAH olarak bilinen hastalık ilk olarak, 1891 yılında bir otopside “pulmonervasküler skleroz” olarak belgeleyen Alman Doktor ErnstVonRomberg tarafından tarif edilmiştir.



9

Şekil 1.9. Doripenem bileşiği

Doribax ticari ismiyle pazarlanmakta olan Doripenem (**9**) sülfamid fonksiyonel grubuna sahip, birçok dirençli patojene karşı en etkin antibiyotik sınıfı olan karbapenemlerin en yeni üyelerindendir. Doripenem, bütün β -laktam antibiyotikler gibi penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak bakterinin hücre duvarı sentezini inhibe eder. Bu ilaç geniş spektrumlu enjekte edilebilir yeni nesil bir antibiyotiktir.

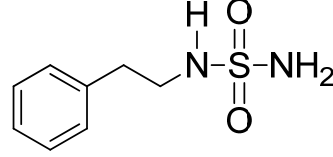


10

Şekil 1.10. Famotidin bileşiği

Famotidin (**10**) mide asidinin üretimini inhibe eden bir ilaçtır. Famotidin, asidin mideye salınmasını uyaran, histamin adlı kimyasal maddeyi inhibe ederek mide asidinin

üretimini azaltır. Ülser ve gastrofajalreflü hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaç olduğu bildirilmiştir (Guo *et al.* 2010).



11

Şekil 1.11. Protein kinaz inhibitörü

Sülfamid **11** ve türevleri protein tirozinkinaz inhibitörü, HCV replikasyon inhibitör aktiviteleri gösterir. Ayrıca bu sülfamid türevi bileşiğin diyabete karşı tedavi edici özelliği bulunmaktadır (Akıncıoğlu *et al.* 2013). Diyabet ise, pankreasın yeterli insülin üretememesi veya vücudun ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanılmaması sonucunda meydana gelir ve insülin üreten hücrelerin azalması ile devam eden bir hastalıktır.

1.2. Enzim

Bir reaksiyonu hızlandıran, fakat kendisi reaksiyondan değişmeksizin çıkan maddeye katalizör denir. Enzim ise canlı hücreler tarafından meydana getirilen, ancak etki yapabilmesi için hücrenin varlığını gerektirmeyen, ısıya dayanıksız, protein yapısında organik bir katalizördür. Enzimler, oldukça özel yapı kazanmış ve genellikle büyük protein molekülleridir. Proteinlerdeki aminoasitlerin primer dizilişi, genler tarafından belirlenen sıraya göre olmaktadır. Enzim proteininde bulunan aminoasitlerin özel dizilişi, enzimin belirli bir konformasyonu ve kuarterner yapıyı kazanmasında en önemli rolü oynar.

Enzim proteininlerin yapısı sadece enzimin biyolojik aktivitesi için değil, aynı zamanda metabolik olayların kontrolünü sağlamak için de gereklidir. Enzimler, hücrenin intermedier metabolizmasını oluşturan binlerce kimyasal reaksiyonu yöneten moleküller oldukları için enzim reaksiyonları, yaşam için çok önemli reaksiyonlardır.

Enzimler bir veya birden fazla aktivite göstermek için bazen koenzime bazen deko faktöre ihtiyaç duyarlar. Bir enzimin ürünü, başka bir enzimin substratı olabilir ve bu karşılıklı etkileşimler, hücre metabolizmasının düzenlenmesinde etkin rol oynar(Bayşu ve Bayşu, 2008).

Enzimlerin başlıca bulunduğu yerleri ise aşağıdaki gibi sıralanabilir;

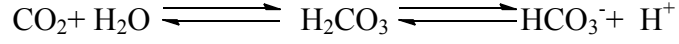
- a) Çekirdek
- b) Mitokondriler
- c) Mikroozomlar
- d) Sitoplazma
- e) Hücre Membranı
- f) Kan
- g) Plazma veya Serum
- h) Eritrositler

1.2.1. İnhibitörler

Enzimlerin, bazı bileşikler tarafından hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak aktivitelerinin azaltılması ve hatta yok etmesi olayına inhibisyon adı verilir. Buna sebep olan bileşiğe ise inhibitör adı verilir. Enzimatik aktivitenin inhibisyonu, biyolojik sistemlerde başlı başına bir kontrol mekanizması oluşturur. Birçok ilaç ve zehirli bileşik, fonksiyonlarını bu yolla gerçekleştirirler. Enzim etki mekanizmalarının incelenmesinde de inhibisyon olayından faydalanılır (Kehaand ve Küfrevioğlu 2000).

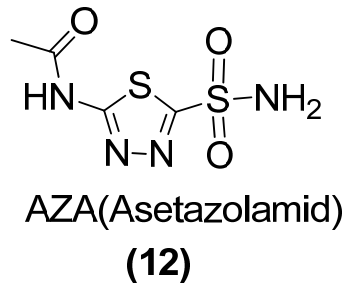
1.3. Karbonik Anhidraz (CA)

Bütün organizmalarda bulunan Zn^{+2} iyonlu bir enzimdir. İlk defa sığır eritrositlerinde keşfedilen karbonik anhidraz (CA), canlılarda CO_2 'nin hidratasyonu ve HCO_3 'indehidratasyonu reaksiyonlarını tersinir olarak katalizleyen bir enzimdir (Supuranand and Scozzafava 2000).

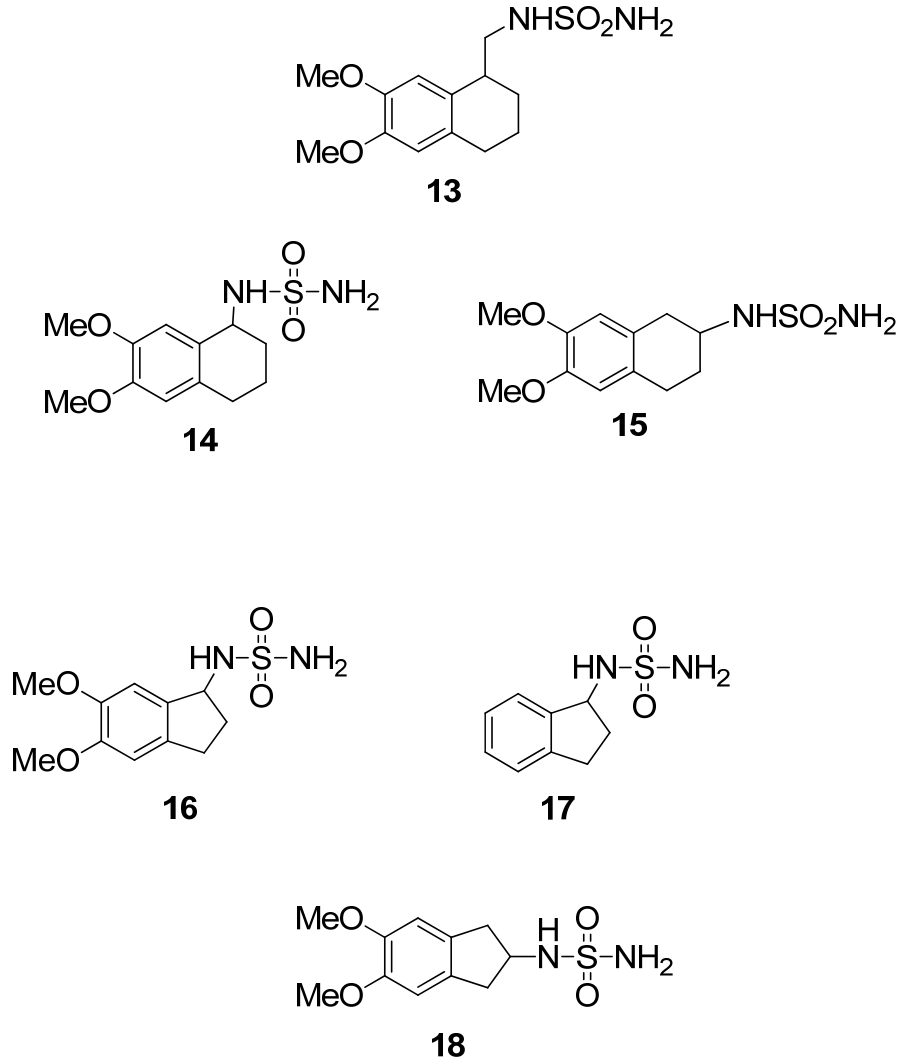


Genel olarak karbonik anhidraz enzimi metabolik CO_2 transportunu sağlamanın yanı sıra, birçok dokuda H^+ ve HCO_3^- birikiminde de rol almaktadır. İnsanları da içine alan yüksek yapılı omurgalıların çok farklı doku ve hücrelerinde bulunan, 14 farklı CA izoenzimi tespit edilmiş ve bağlı olduğu proteinlere göre (CA-related proteins, CARP) belirlenmişlerdir. Temel olarak birkaç tanesi sitozolik formda (CA-I, CA-III ve CA-VII), 4 tanesi membrana bağlı (CA-IV, CA-IX, CA-XII, CA-XIV) olarak bulunurken. CA-VI bir salgı enzimi ve CA-V ise bir mitokondriyal enzimdir (Supuranand and Scozzafava 2001).

CA enziminin fizyolojik fonksiyonları; genelde insanda bulunan CA izoenzimlerinin incelenmesi sonucu ortaya çıkartılmıştır. hCA-I ve özellikle hCA-II göz lensi, kornea, silyer epitelyumda izoenzimleri bol miktarda bulunmaktadır. Bu dokularda bulunan HCA-2 izoenziminin önemi, glaucoma hastalığı tedavisi için yapılan araştırmalar sonucu ortaya çıkarılmıştır. Glaucoma hastalığı, anormal derecede yüksek göz içi basıncından ileri gelmekte (intraocular pressure, IOP) ve dönüşümsüz körlüğe sebep olmaktadır. IOP'nin tek kontrol noktası göz içi sıvısıdır (humoraköz). Humoraközün salgılanmasında, karbonik anhidraz enziminin uyarıcı etkisi vardır. Bu enzimin inhibisyonu ile silyer epitelinin salgı aktivitesi %25-30 oranında azalmaktadır (Renzi *et al.* 2000).



Şekil 1.12. Asetazolamid (AZA)



Şekil 1.13. 13, 14 ve 15 Bileşikleri

Asetazolamidiseticari olarak diazomid olarak bilinen CA-I ve CA-II inhibisyon etkisine sahip glaucoma (göz tansiyonu) ve epilepsi tedavisinde kullanılan sülfonamid türevi bir ilaçtır. **13, 14, 15, 16, 17** ve **18** bileşikleri literatürde sentezlenmiştir.

İlaç endüstrisindeaktif olarak pazarlanan bu ilaç ile literatürde sentezlenen**13, 14, 15, 16, 17** ve **18** bileşiklerinin hCA-I ve hCA-IIizo enzimlerinin inhibisyon aktiviteleri aşağıdaki tabloda karşılaştırıldığında bu bileşiklerin daha etkin inhibisyon gösterdikleri görülmektedir (Akıncioğlu *et al.* 2013).

Çizelge 1.1. 13, 14, 15, 16, 17 ve 18 bileşiklerinin CA aktivasyonları

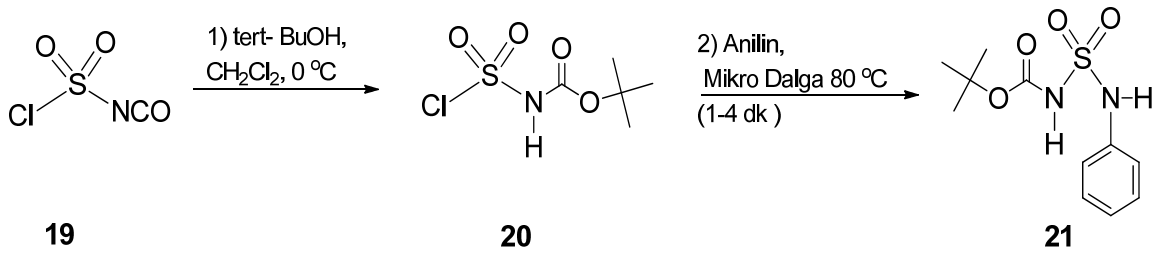
Bileşikler	K_i (μM)	
	hCA-I	hCA-II
12* (AZA)	36.2± 0.00^{b)}	3.70 ± 0.00^{b)}
13	0.89 ± 0.18	1.45 ± 0.35
14	0.71 ± 0.11	0.69 ± 0.17
15	1.24 ± 0.16	0.72 ± 0.02
16	9.31±4.67	8.86±1.06
17	0.45±0.23	1.07± 0.22
18	10.23± 4.27	13.44±3.25

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Sülfamid türevlerinin sentezi son yıllarda oldukça yaygın çalışılan bir konudur. Bu tür bileşikler, güçlü biyolojik aktivite göstermesi nedeniyle bu konuya olan ilgi artmaktadır. Bu nedenle son zamanlarda bu tür bileşiklerin yoğun bir şekilde sentezlendiği ve biyolojik aktivitelerinin araştırıldığı görülmektedir.

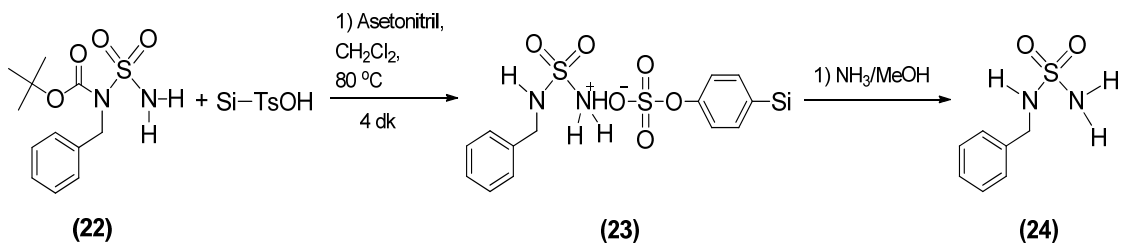
2.1. Sülfamid Bileşiklerinin Sentezi

Literatürde **19** bileşiğinin *tert*-bütill ile 0°C’de reaksiyona sokarak, ilk önce **20** bileşiğini ve daha sonraamin ile muamele ederek 80°C’de 1-4 dakika süre ile **21** sülfamid bileşiğini %96 verimle elde etmiştir (Ghassemiand Fuchs 2004) (Şekil 2.1).



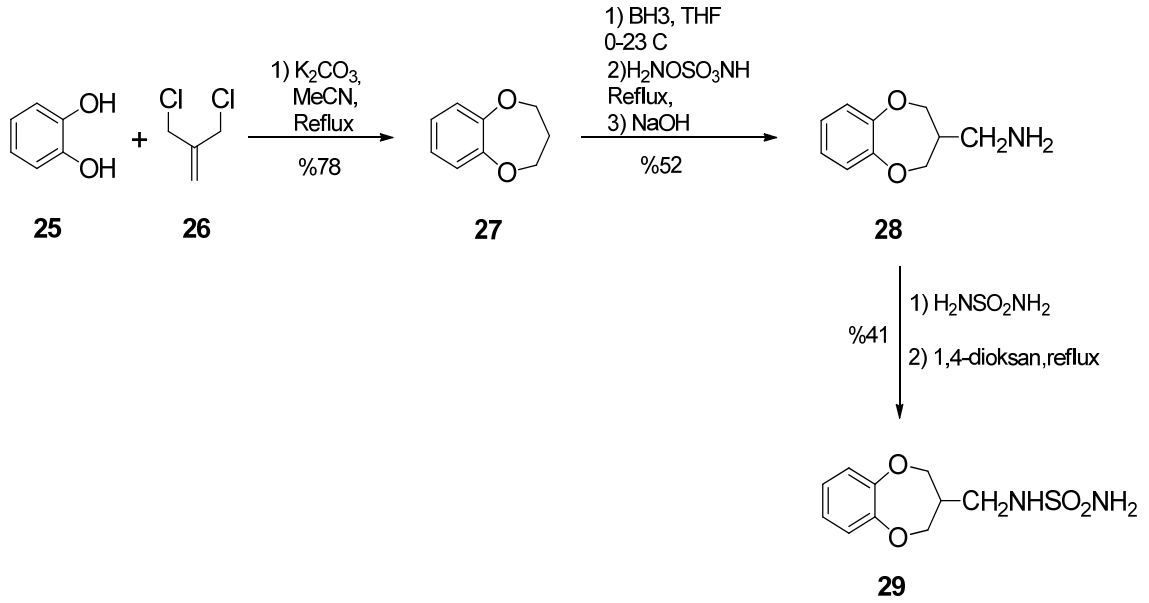
Şekil 2.1. Sülfamid 21’in literatür sentezi

Literatürde **22** bileşiğine asetonitril ilave edilerek **23** ve bu bileşiğe de amonyak verilmesiyle **24** sülfamid bileşiği elde edilmiştir (Ghassemiand Fuchs 2004) (Şekil 2.2).



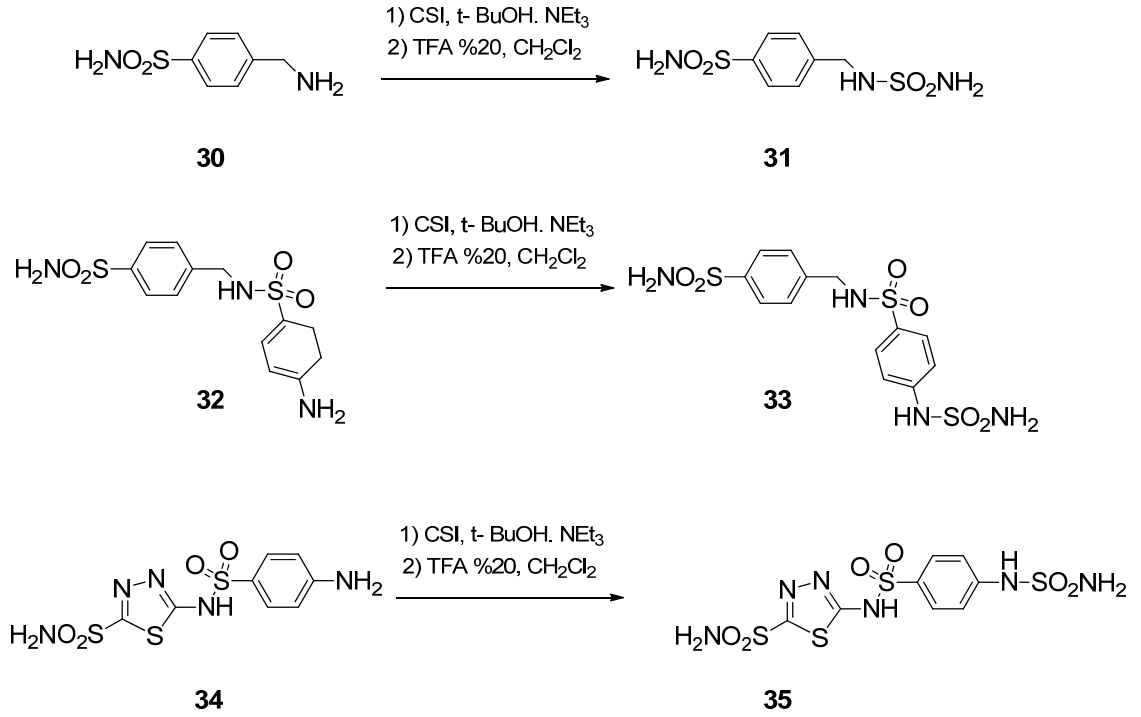
Şekil 2.2. Sülfamid 24’ün literatür sentezi

Literatürde **25** ve **26**'nın reaksiyonuyla **27** bileşiğini ve ilgili kimyasallarla tepkimesi sonucunda amin **28** türevi bileşiği elde etmişlerdir. **28**'in, 1,4-dioksan ve sülfamid ile reflüks edilmesi ile %41 verimle **29** sülfamid türevi bileşiği elde edilmiştir (Mccomsey *et al.* 2013) (Şekil 2.3).



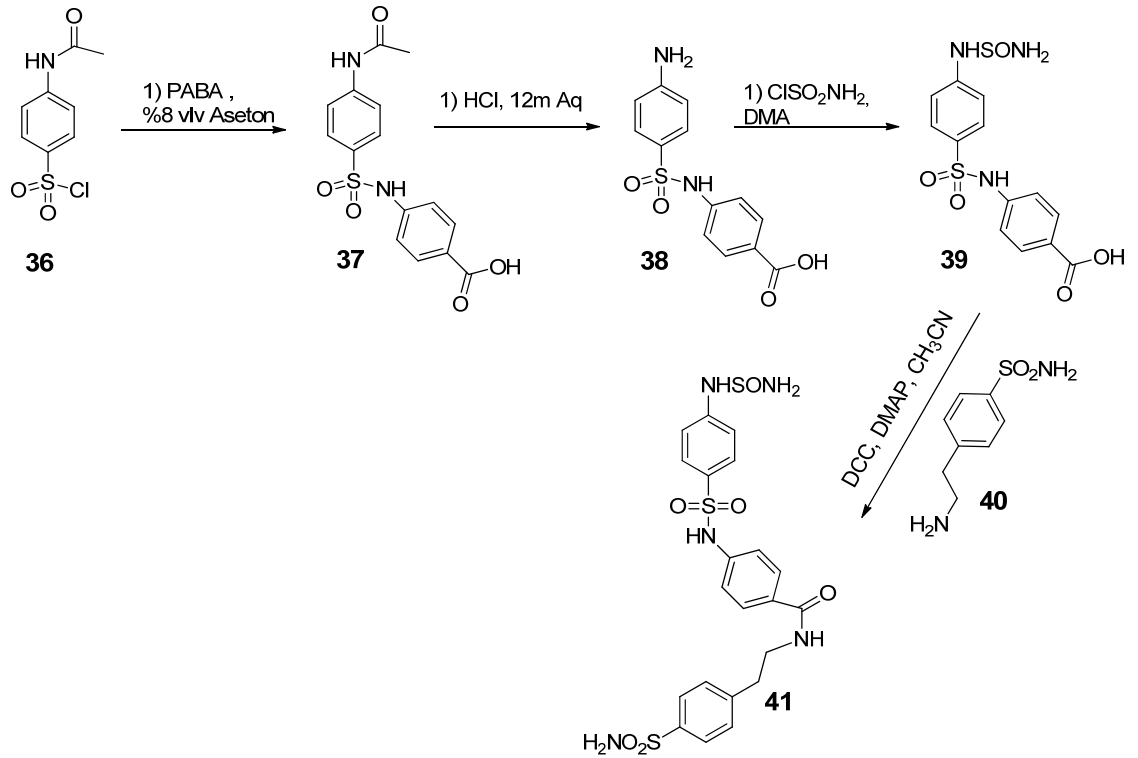
Şekil 2.3. Sülfamid**29**'unliteratür sentezi

Literatürde **30**, **32**, **34**, gibi aminler CSI ve *t*-butil alkol ve ardından trifloro asetik asit ile muamelesiyle **31**, **33**, **35** numaralı ilgili sülfamid türevlerini elde etmişlerdir (D'Ambrosio *et al.* 2012) (Şekil 2.4).



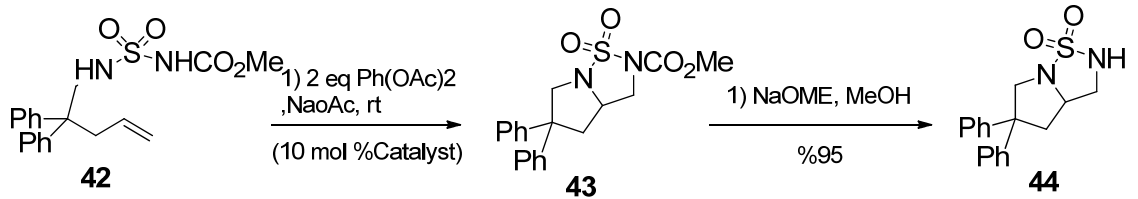
Şekil 2.4. Sülfamid **31**, **33**, **35**'in literatür sentezi

Yine literatürde **36** bileşiğini aseton içerisinde PABA ile muamele ederek **37** bileşiğine ve bu bileşiği de sulu HCl çözeltisi ile muamele ederek ilgili amin **38** bileşiğine dönüştürmüşlerdir. Oluşan amin **38**'in DMA varlığında ClSO₂NH₂ ile reaksiyonu sonucunda **39** bileşiğini elde etmişlerdir. Bu bileşiğinde amin **40** ile amidine dönüştürülmesi sonucunda **41** sentezlenmiştir (D'Ambrosio *et al.* 2012) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Sülfamid **41**'in literatür sentezi.

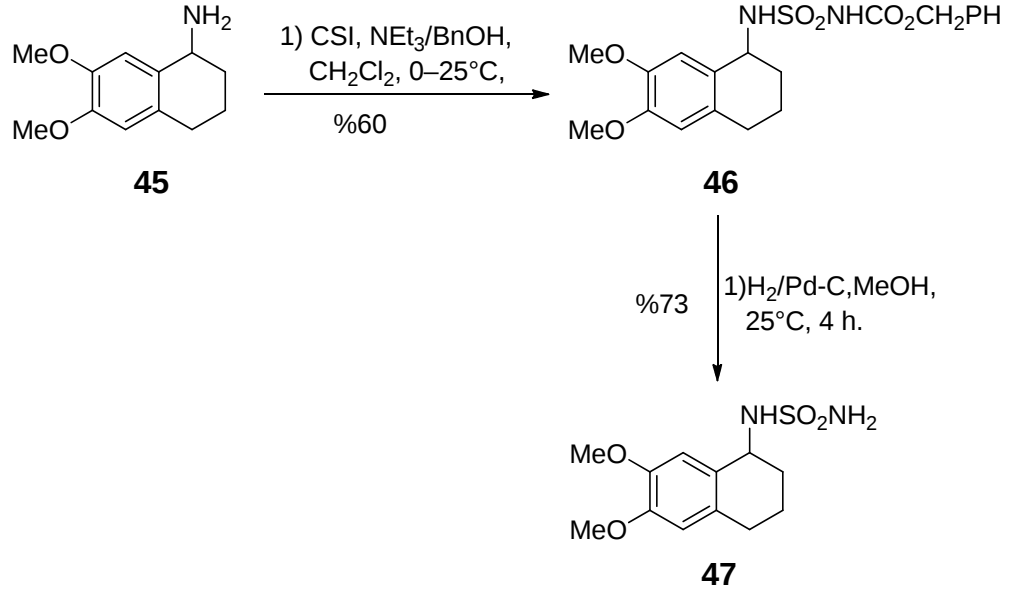
Literatürde **42** bileşiğinden yola çıkarak iki basamakta sırasıyla ilk önce **43** ardından da **43**'ün NaOMe ile reaksiyonu neticesinde **44** sülfamid türevini %95 verimle elde etmişlerdir (D'Ambrosio *et al.* 2012) (Şekil 2.6).



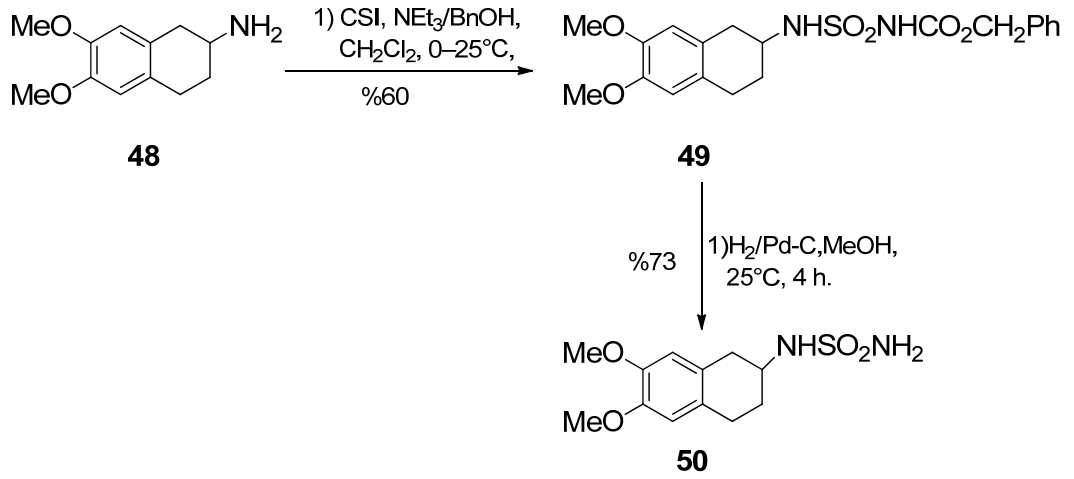
Şekil 2.6. Sülfamid **44**'ün literatür sentezi

Literatürde bulunan başka bir sentez yöntemi ise **45**, **48** amin türevi bileşiklerden yola çıkarak trietilamin, benzilalkol ve CSI bileşiğinin metilen klorür çözücüsü içerisindeki olan reaksiyonuyla ilk önce **46**, **49** sülfamoil karbamat bileşikleri elde edilmiştir. Daha sonra ise **46**, **49** sülfamoil karbamat bileşiklerinin ise $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ varlığında hidrojenolizi

sonucunda **47**, **50** sülfamid türevi bileşikleri elde etmişlerdir (Akıncıoğlu *et al.* 2013) (Şekil 2.6) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Sülfamid **47**'nin literatür sentezi

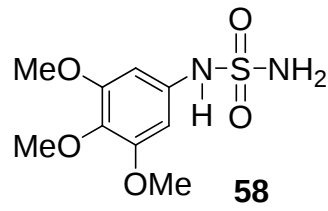
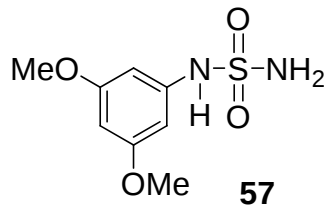
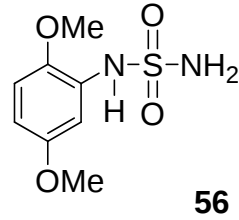
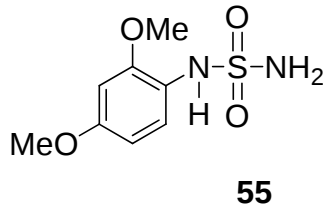
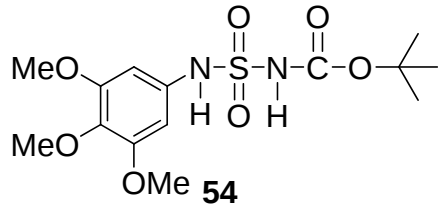
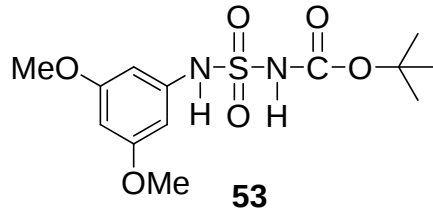
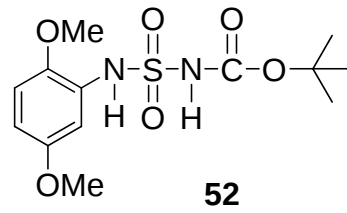
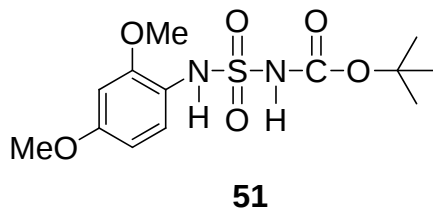


Şekil 2.8. Sülfamid **50**'nin literatür sentezi

2.2. Çalışmanın Amacı

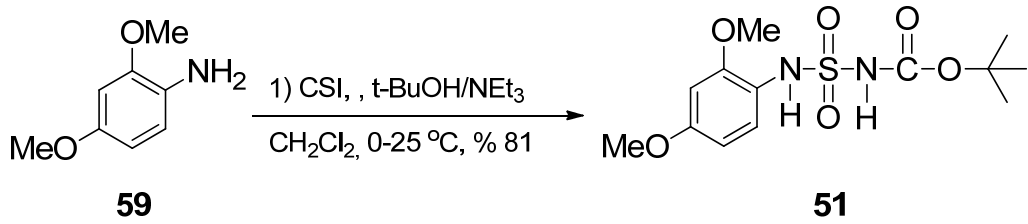
Görüldüğü gibi sülfamidler önemli biyolojik aktivitelere sahip bileşiklerdir. Bazıları ise hâlihazırda ilaç olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla bu tez kapsamında potansiyel

biyolojik aktif tert-bütül-N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**51**), *t*-Bütül-N-(2,5-dimethoxy-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**52**), *t*-Bütül-N-(3,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**53**), *t*-Bütül-N-(3,4,5-trimethoxy-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**54**), N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**55**), N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**56**), N-(3,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**57**), N-(3,4,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**58**)'nin sentezi ve hCA-I ile hCA-II inhibisyon aktivitelerinin incelenmesi amaçlandı.



3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

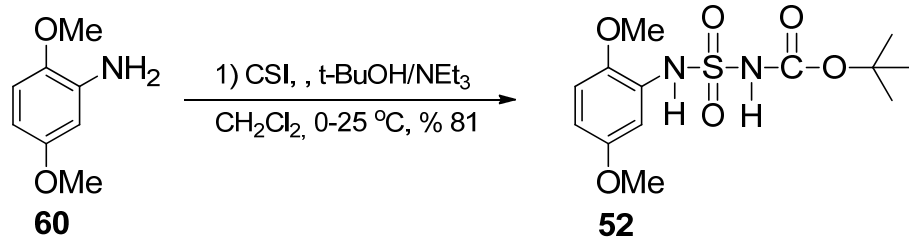
3.1 *t*-Bütil-N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (51)'in Sentezi (Sülfamoilkarbamat Sentezi İçin Genel Yöntem)



Şekil 3.1. 51'in sentezi

Literatürde amin bileşiklerinin, trietil amin ve CSI, *t*-bütil alkol ile reaksiyonu neticesinde sülfamoilkarbamatlara dönüştürüldüğü belirtilmiştir (Park *et al.* 2002). Aynı yöntem 2,4-dimetoksianilin (**59**)'e uygulanarak *t*-bütil-N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**51**) elde edildi. Bu yöntemle göre **59** bileşiği buz banyosunda bulunan balonda CH_2Cl_2 içerisinde çözüldü. Ardından trietilamin balona ilave edilip karıştırıldı. Yine buz banyosunda bulunan farklı bir balonda ise CSI ve *t*-bütanol CH_2Cl_2 'de çözülerek buz banyosunda bulunan ilk balona damla damla ve dikkatli bir şekilde verildi. Reaksiyon sonucunda, oluşan ürünün çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.1 N 100ml'lik HCl çözeltisi ilave edildikten sonra CH_2Cl_2 ile ekstraksiyon edildi. Ekstraksiyon sonucu elde edilen organik faz kurutulduktan ve çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra hekzanveetilasetat ile maddenin kristallendirilmesi sağlandı. Sonuç olarak elde edilen saf halde *t*-bütil-N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il)sülfamoilkarbamat (**52**) %81 verimle beyaz kristalleri halinde elde edildi (Şekil 3.1) (Ek 1.1).

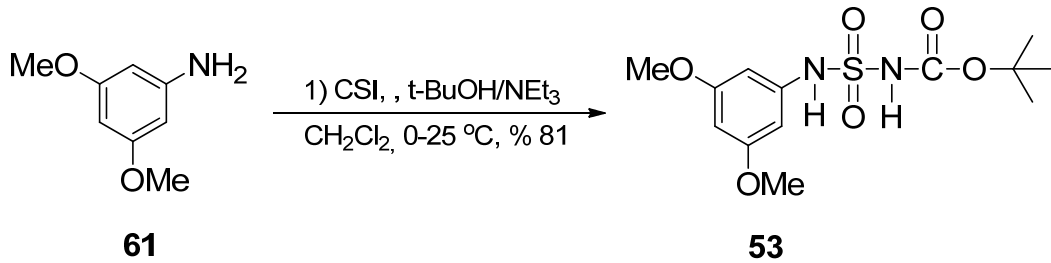
3.2. *t*-Bütil-N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (52)'nin Sentezi



Şekil 3.2. 52'nin sentezi¹⁷

Yukarıda 3,1'de sülfamoilkarbamat sentezi için verilen yöntem, 2,5-dimetoksi anilin (54) bileşiğine uygulandı, Sonuçta *t*-bütil N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (55) %76 verimle beyaz katı halinde elde edildi (Şekil 3.2) (Ek 1.3).

3.3. *t*-Bütil-N-(3,5-dimetoksi benz-1-il) Sülfamoilkarbamat (53)'ün Sentezi



Şekil 3.3. 53'ün sentezi

Yukarıda 3,1'de sülfamoilkarbamat sentezi için verilen genel yöntem 3,5-dimetoksi anilin (61) bileşiğine uygulandı. Elde edilen *t*-bütil-N-(3,5-dimetoksi benz-1-il) sülfamoilkarbamat (53) bileşiği %78 verimle beyaz kristal olarak elde edildi (Şekil 3.3) (Ek 1.5).

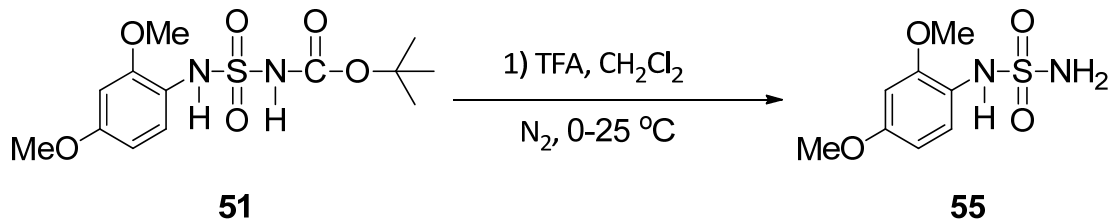
3.4. *t*-Bütil-N-(3,4,5-trimetoksi benz-1-il) Sülfamoilkarbamat (54)'ün Sentezi



Şekil 3.4. 54'ün sentezi

Yukarıda 3.1'de sülfamoilkarbamat sentezi için verilen genel sentez yöntemi 3,4,5-trimetoksi anilin (**62**)'ye uygulandı. Sonuç'ta *t*-bütil-N-(3,4,5-trimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**54**) %75 verimle gri renkli katı olarak elde edildi (Şekil3.4) (Ek 1.7).

3.5. N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) Sülfamid (53)'ün Sentezi (Sülfamid Sentezi İçin Genel Yöntem)

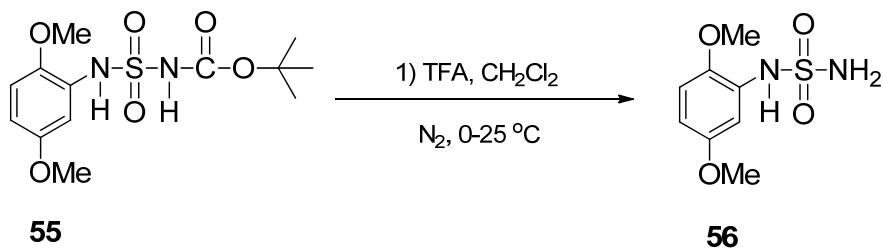


Şekil 3.5. Sülfamid 55'in sentezi

Literatür'de sülfamoilkarbamatların trifloroasetik asit ile muamelesi sonucu sülfamidlere dönüştüğü görülmüştür (Aksu *et al.* 2013). Bu yöntemle göre, *t*-bütil N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**51**), CH₂Cl₂'de çözöldü. Ardından damla damla trifloroasetik asit eklendi ve N₂ atmosferinde 2 saat buz banyosunda ve 24 saat oda sıcaklığında reaksiyon devam ettirildi. Reaksiyon sonucu oluşan madde sodyum karbonat çözeltisi ile yıkandı. Kurutulan karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı. Elde edilen madde %40 etil EtOAc/hekzanile siklajel kolondan saflaştırılması sonucunda gri renkli

katı olarak %85 verimle N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**55**) elde edildi (Şekil 3.5.) (Ek 1.2).

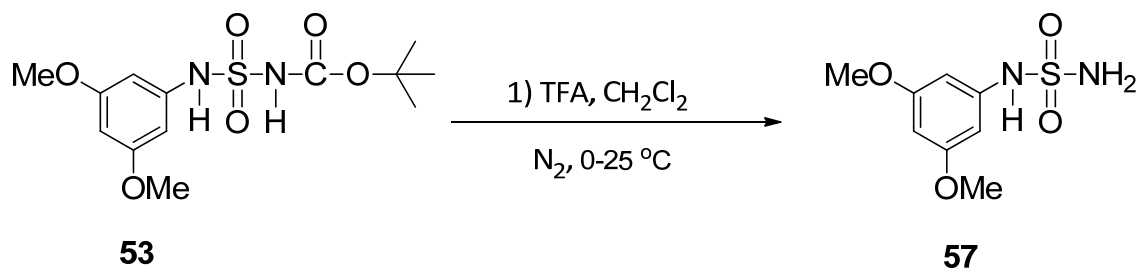
3.6. N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) Sülfamid (**56**)'nın Sentezi



Şekil 3.6. Sülfamid **56**'nın sentezi

Yukarıda 3.5'de sülfamidsentezi için verilen genel yöntem *t*-bütil-N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**52**)'ye uygulandı, N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**56**) bileşiği %72 verimle gri renkli katı olarak elde edildi (Şekil 3.6) (Ek 1.4).

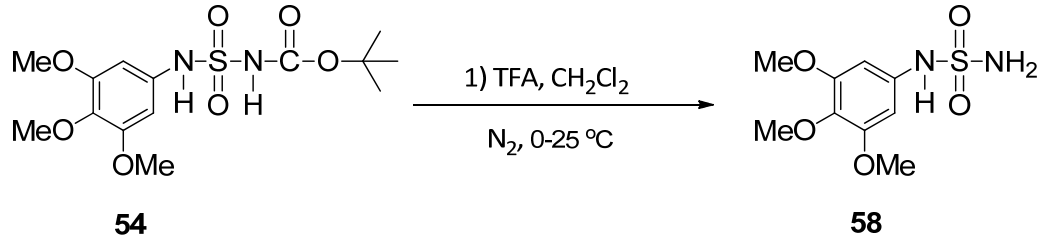
3.7. N-(3,5-dimetoksi-benz-1-il) Sülfamid (**57**)'nin Sentezi



Şekil 3.7. Sülfamid **57**'nin sentezi

Yukarıda 3.5'de sülfamid sentezi için verilen genel sentez yöntemi *t*-bütil-N-(3,5-dimetoksi benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**53**)'e uygulandı. Sonuç olarak N-(3,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**57**) bileşiği %82 verimle gri renkli katı olarak elde edildi (Şekil 3.7) (Ek 1.6).

3.8. N-(3,4,5-trimetoksi-benz-1-il) Sülfamid (58)'in Sentezi



Şekil 3.8. Sülfamid **58**'in sentezi

Yukarıda 3,5'de sülfamid sentezi için verilen genel sentez yöntemi *t*-bütil-N-(3,4,5-trimetoksi benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**54**)'e uygulandı. Sonuç olarak N-(3,4,5-trimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**58**) %72 verimle gri renkli katı olarak elde edildi (Şekil 3.8) (**Ek 1.8**).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneylerde kullanılan bütün çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde belirtilen şekilde yapıldı (Armarego and Chai 2003).

4.2.Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

Slikajel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi

Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ (preperatif) (Merck)

4.3. Spekturumlar

¹H-NMR Spektrumları

¹H-NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹H-NMR Bruker 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Spektrumları

¹³C-NMR Varian 100 MHz spektrometre

^{13}C -NMR Bruker 100 MHz spektrometre

IR Spektrumu

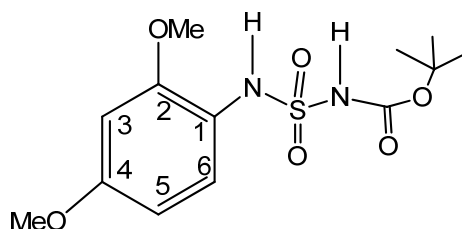
Mattson 1000 FTIR Spektrometre

Elementel Analiz

Leco CHNS-932

4.4. Deneyler

4.4.1. *t*-Bütil-N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (51)'in sentezi (sülfamoilkarbamat sentezi için genel yöntem)



51

Bu yönteme göre 2,4-dimetoksi anilin(1g, 7.83 mmol) (**59**) bileşiği buz banyosunda bulunan balonda CH_2Cl_2 (20 mL) içerisinde çözüldü. Ardından NEt_3 (0.80g, 7.83 mmol) balona ilave edilip karıştırıldı. Yine buz banyosunda bulunan bir beherde ise CSI (1.02 g, 7.18 mmol) ve *t*-BuOH (0.58 g, 7.83 mmol) CH_2Cl_2 'de çözülerek, önceden hazırlanankarışımın içine damla damla ve dikkatli bir şekilde verildi. Reaksiyon sonucunda, oluşan ürünün çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. 0.1 N HCl (70 mL) ilave edilerek asidik hale getirildi ve CH_2Cl_2 (2x30 mL) ile ekstraksiyon edildi. Toplanan organik fazlar Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu, çözücü evaporatörde uçuruldu. Kalıntı hekzan ve etilasetat ile kristallendirildi. Saf *t*-bütil-N-(2,4-dimetoksifenil)

sülfamoilkarbamat (**51**) bileşiği (1.23 g, 81 %verimle) beyaz kristal halinde elde edildi (Ek 1.1).

Erime Noktası: 138-140°C

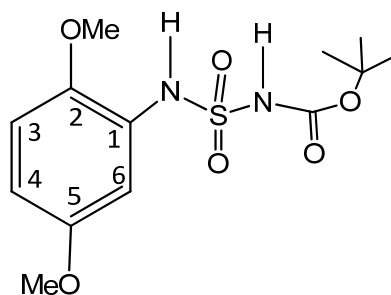
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ =7.39(dm, 1H, J=8.3 Hz, Ar-H₆) 7.24 (bs, 1H, NH) 7.08 (bs, 1H, NH) 6.47(m, 1H, Ar-H₃) 6.45 (dm, 1H, J= 8.3 Hz, Ar-H₅) 3.82(s, 3H, OCH₃) 3.81(s, 3H, OCH₃) 1.45(s, 9H, 3CH₃).

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃): δ =158.7(C) 151.9 (C=O) 149.1 (C) 123.9 (C) 118.5 (CH) 104.5 (CH) 99.2(CH) 83.9 (C) 56.0 (OCH₃) 55.8(OCH₃) 28.9 (3CH₃). IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹)

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3260, 2979, 2935, 1731, 1600, 1145, 929, 732

Elementel Analiz: (C₁₃H₂₀N₂O₆S) hesaplanan; C, 46.98; H, 6.07; N, 8.43; S, 9.65 bulunan; C,46.60; H, 6.12; N, 8.42; S, 10.03.

4.4.2. *t*-Bütil N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**52**)’nin sentezi



52

Yukarıda 4.4.1.’de sülfamoilkarbamat sentezi için verilen yöntem 2,5-dimetoksi anilin (**60**)’a (1g,7.83mmol) uygulandı. *t*-bütil-N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**52**) (1,39g, %72) verimle, beyaz katı halinde elde edilmiştir (Ek 1.3).

Erime Noktası: 148-150°C

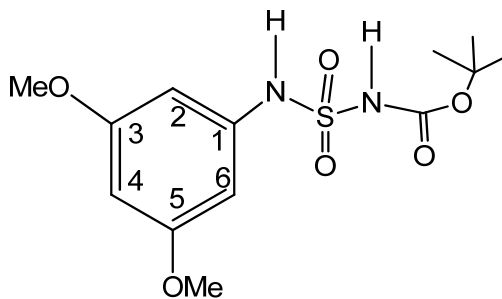
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (bs, 1H, NH) 7.40 (bs, 1H, NH) 7.13(d, 1H, J=2.9 Hz , Ar-H₆) 6.47(d, 1H,J=9.1Hz Ar-H₃) 6.63 (dd,1H, J=9.1 Hz ,J=2.9Hz Ar-H₄) 3.77(s, 3H, OCH₃) 3.75(s, 3H, OCH₃) 1.44(s, 9H, 3CH₃).

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃): δ = 153.9(C=O) 149.1 (C) 143.3 (C) 126.2 (C) 111.6 (CH) 109.6 (CH) 106.6(CH) 83.9 (C) 56.3 (OCH₃) 55.8(OCH₃) 27.7 (3CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3260, 2979, 2935, 1731, 1600, 1145, 929, 732.

Elementel Analiz: (C₁₃H₂₀N₂O₆S) hesaplanan; C, 46.98; H, 6.07; N, 8.43; S, 9.65, bulunan; C, 46.91; H, 6.37; N, 8.44; S, 9.58.

4.4.3. *t*-Bütil-N-(3,5-dimetoksi benz-1-il) sülfamoilkarbamat (53)'ün sentezi



53

Yukarıda 4.4.1'de sülfamoilkarbamat sentezi için verilen yöntem, 3,5-dimetoksi anilin (**61**)'e (1g, 7.83mmol) uygulandı. Sonuç olarak *t*-bütil-N-(3,5-dimetoksi-benz-1-il)sülfamoilkarbamat (**53**) (1,28g, %78) verimle beyaz katı olarak sentezlenmiştir (**Ek 1.5**).

Erime Noktası: 141-142°C

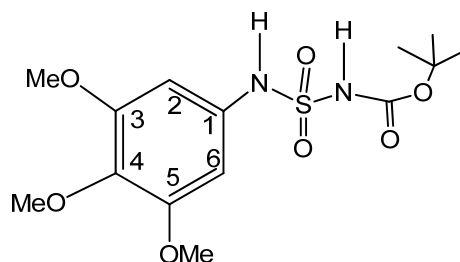
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 (bs, 1H, NH) 7.22 (bs, 1H, NH) 6.41(d, 2H, J=2.2 Hz, Ar-H_{2,6}) 6.33(t, 1H, J= 2.2 Hz Ar-H₄) 3.78(s, 6H, OCH₃) 1.41(s, 9H, CH₃).

¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃): δ = 161.5(C) 150.1 (C=O) 137.8 (C) 100.9 (2CH) 98.8(CH) 84.3 (C) 55.7 (2OCH₃) 28.1 (3CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3260, 2979, 2935, 1731, 1600, 1144, 929, 732.

Elementel Analiz: (C₁₃H₂₀N₂O₆S) hesaplanan; C, 46.98; H, 6.07; N, 8.43; S, 9.65 bulunan; C, 47.05; H, 6.11; N, 8.40; S, 9.54.

4.4.4. *t*-Bütil-N-(3,4,5-trimetoksi benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**54**)'ün sentezi



54

Yukarıda 4.4.1'de sülfamoilkarbamat sentezi için verilen yöntem k 3,4,5-trimetoksi anilin (**62**)'ye (1g, 7.83mmol) uygulandı. Sonuç olarak *t*-bütil-N-(3,4,5-trimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**54**) (1,33g, %75) verimle sarı katı halinde elde edildi (**Ek 1.7**).

Erime Noktası: 158-160°C

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ = 8.14 (bs, 1H, NH) 6.65 (bs, 2H, Ar-H_{2,6}) 6.31(bs, 1H, NH) 3.77(s, 6H, 2OCH₃) 3.66(s, 3H, OCH₃) 1.41(s, 9H, 3CH₃).

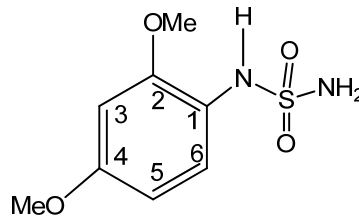
¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃): δ = 161.5(2C) 150.1 (C=O) 137.8 (C) 100.9 (2CH)

98.8(C) 84.3 (C) 55.7 (OCH₃) 28.1 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3254, 2974, 2935, 1717, 1606, 1134, 937, 742.

Elementel Analiz: (C₁₄H₂₂N₂O₇S): hesaplanan; C, 46.40; H, 6.12; N, 7.73; S, 8.85 bulunan; C, 47.19; H, 6.47; N, 8.87; S, 8.26.

4.4.5. N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**55**)'in sentezi (sülfamid sentezi için genel yöntem)



55

t-bütil-N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**51**) (1.00g, 3.01mmol) CH₂Cl₂ (20 mL)'de çözüldü. Üzerine damla damla trifloro asetik asit (3.43 g, 30.10mmol) ilave edildi. N₂ atmosferinde 2 saat buz banyosunda ve 24 saat oda sıcaklığında reaksiyon devam ettirildi. Reaksiyon sonucunda CH₂Cl₂ ve CF₃CO₂Hevaporatördeuçuruldu. Reaksiyon karışımına 0°C'de 1N NaHCO₃ (100 mL) çözeltisi ilave edildi. Daha sonra organik faz CH₂Cl₂ (2x40 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Evaporatörde uçurulan çözücülerden sonra arda kalan kalıntı EtOAc/hekzan ile kristallendirildi. Saf olarak (0.59 g, %85 verimle) N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**55**) beyaz katı olarak elde edildi (**Ek 1.2**).

Erime Noktası: 118-120°C

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-D₆): δ= 7.34(d, 1H, J=8.7 Hz, Ar-H₆) 7.09 (bs,1H, NH) 6.61(d, 1H, J= 2.7Hz, Ar-H₃) 6.45 (dd, 1H, J=8.7 Hz, J=2,7 Hz, Ar-H₅) 6.13 (bs, 2H,

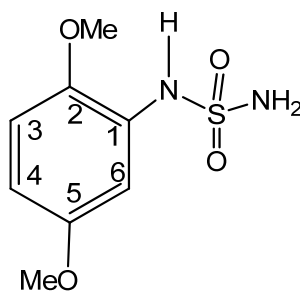
NH₂) 3.86(s, 3H, OCH₃) 3.78(s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR(100 MHz, DMSO-D₆): δ= 154.3 (CH) 143.5 (CH) 128.9 (C) 111.9 (C) 107.4 (CH) 106.3(C) 56.2 (OCH₃) 55.2(OCH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3272, 3092, 2935, 1597, 1155, 922, 711.

Elementel Analiz: (C₈H₂N₂O₄S) hesaplanan; C, 41.37; H, 5.21; N, 12.06; S, 13.81 bulunan; C, 34.02; H, 4.13; N, 7.81; S, 9.04.

4.4.6. N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (55)'in sentezi



56

Yukarıda 4.4.5'de sülfamid sentezi için verilen yöntemt-bütıl-N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il)sülfamoılkarbamat(**52**)'ye uygulandı (1g, 3.01mmol). Sonuç olarak N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**56**)(1.39g, %72) verimle beyaz katı halinde elde edilmiştir (**Ek 1.4**).

Erime Noktası: 108-110°C

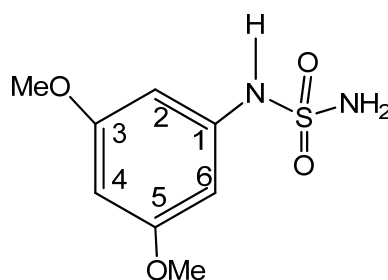
¹H-NMR(400 MHz, ASETON-D₆): δ= 7.11(d, 1H, J=3.0 Hz, Ar-H₆) 6.91(d, 1H, J=8.9Hz, Ar-H₃) 6.58 (dd, 1H, J=8.9 Hz, J=3.0Hz, Ar-H₄) 3.81(s, 3H, OCH₃) 3.72(s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR(100 MHz, ASETON-D6): δ = 154.2(C) 143.5 (C) 128.9 (C) 111.9 (CH) 107.4 (CH) 106.3(CH) 55.7(OCH₃) 55.1(OCH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3272, 3092, 2935, 1597, 1155, 922, 711.

Elementel Analiz: (C₈H₂N₂O₄S) hesaplanan; C, 41.37; H, 5.21; N, 12.06; S, 13.81 bulunan; C, 41.34; H, 5.66; N, 11.38; S, 13.07.

4.4.7. N-(3,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (57)'nin sentezi



57

Yukarıda 4.4.5'de sülfamid sentezi için verilen yöntem, *t*-bütil-N-(3,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**54**)'e (1g, 3.01mmol) uygulandı. Sonuç olarak N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**57**)(1.22g, %82) verimle beyaz katı olarak elde edilmiştir (**Ek 1.6**).

Erime Noktası: 93-95°C

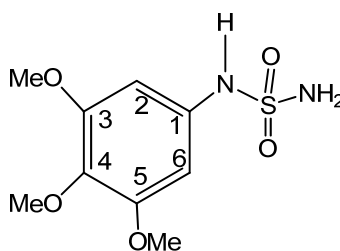
¹H-NMR(400 MHz, ASETON-D6): δ = 6.51(s, 2H, 2Ar-H_{2,6}) 6.20(s, 1H, Ar-H₄) 3.72(s, 6H, OCH₃).

¹³C-NMR(100 MHz, ASETON-D6): δ = 161,6 (2C) 141,2 (C) 97,6 (2CH) 94,9 (CH) 54,9 (OCH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3266, 3109, 2914, 1603, 1148, 934, 724.

Elementel Analiz: (C₈H₁₂N₂O₄S) hesaplanan; C, 41.37; H, 5.21; N, 12.06; S, 13.81 bulunan; C, 41.49; H, 5.52; N, 11.97; S, 13.50.

4.4.8. N-(3,4,5-trimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**58**)'in sentezi



58

Yukarıda 4.4.5.'de sülfamid sentezi için verilen yöntem kullanılarak *t*-bütil-N-(3,4,5-trimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**54**)'e (1g, 3.01mmol) uygulandı. Sonuç olarak N-(3,4,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**58**) (1.40g, %70) verimle, sarı katı olarak elde edilmiştir (**Ek 1.8**).

Erime Noktası: 168-170°C

¹H-NMR(400 MHz, ASETON-D₆): δ= 6.64(s, 2H, Ar-H_{2,6}) 3.77(s, 6H, 2OCH₃) 3.65(s, 3H, OCH₃).

¹³C-NMR(100 MHz, ASETON-D₆): δ= 153,8 (2C) 135,4 (2C) 134,9 (C) 98,3 (2CH) 59,9(OCH₃) 55,9(2OCH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3361,3260, 2913, 1602, 1126, 1004.

Elementel Analiz: (C₉H₁₄N₂O₅S) hesaplanan; C, 41.21; H, 5.38; N, 10.68; S, 12.23 bulunan; C, 41.48; H, 5.52; N, 10.68; S, 12.18.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu tez çalışmasında sülfamoilkarbamat türevi bileşiklerin bilhassa sülfamid fonksiyonel grubu içeren sülfamid türevi bileşiklerin göstermiş oldukları geniş ve güçlü biyolojik aktivite ve potansiyel ilaç olarak kullanılabilme özelliğinden dolayı çeşitli sülfamoilkarbamat ve sülfamid türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirildi. Bu bileşikler;

t-Bütil N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**51**),

t-Bütil-N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**52**),

t-Bütil-N-(3,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat (**53**),

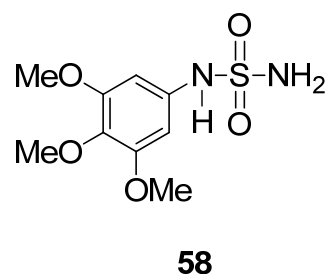
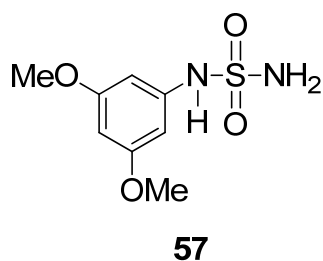
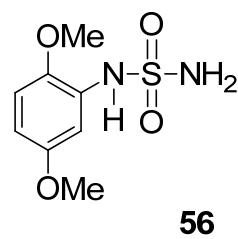
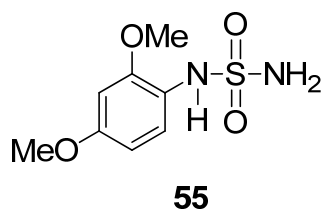
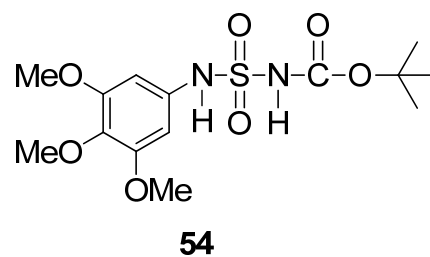
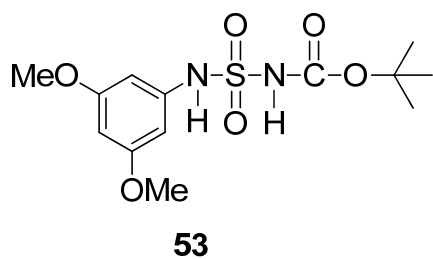
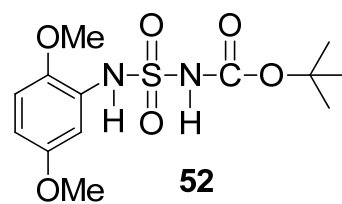
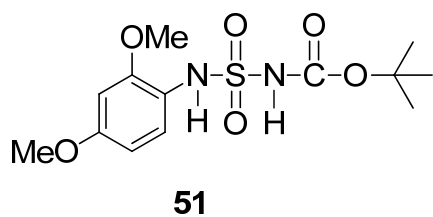
t-Bütil-N-(3,4,5-trimetoksi-benz-1-il) sülfamoilkarbamat(**54**),

N-(2,4-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**55**),

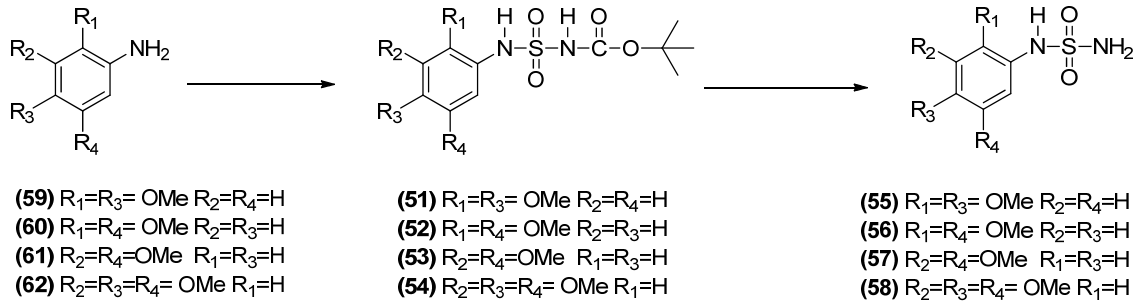
N-(2,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**56**),

N-(3,5-dimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**57**),

N-(3,4,5-trimetoksi-benz-1-il) sülfamid (**58**),



Sülfamoilkarbamat **51**, **52**, **53**, **54** bileşiklerinin sentezleri; anilin türevi **59**, **60**, **61**, **62**'den yola çıkarak bu bileşiklerin NEt_3 varlığında *t*-BuOH ile birlikte CSI ile reaksiyonundan elde edildi. Sülfamid türevleri **55**, **56**, **57**, **58** bileşiklerinin sentezleri de **51-54**'ün $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ile reaksiyonu sonucunda gerçekleştirildi. Bütün sentezlenen bileşikler, literatürde ilk kez sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerdir.



Şekil 5.1. 53, 56, 59, 62 bileşiklerinin sentezi

Elde edilen tüm bileşiklerin yapıları tam olarak aletsel yöntemlerle tayin edildi ve literatüre bu bileşiklerin data değerleri de, yapılacak olan makale sayesinde literatüre kazandırılmış olacaktır.

Ayrıca karbonik anhidrazito enzimleri üzerine yapılan aktivite ölçümleri (Çizelge 5.1) sonucunda bu tür bileşiklerden verilen standarda oranla oldukça yüksek seviyede aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bu ölçümlerde ilk kez nanomolar seviyede inhibisyon etkileri de gözlenmiştir.

Bu aktivite sonuçları sentezlenen bileşiklerin potansiyel ilaç olabilecek seviyede aktivite sahip olduklarını göstermiştir. Bu da bu sentezlenen bileşiklerin ne denli önemli olduklarını ortaya koymaktadır. Bu bileşikler üzerine başka biyolojik aktivite test'leri de ileriki süreçte yaptırılacaktır.

Çizelge 5.1. İnsan karbonikanhidrazizo enzimlerinin (hCA I ve hCA II) üzerine yeni sentezlenmiş **51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58** bileşiklerinin v epozitif standart olarak kullanılan AZA **12**'nin inhibisyon değerleri.

Bileşikler	K _i (μM)	
	hCA-I	hCA-II
12 (AZA)	36.20	3.70
58	0.44	0.21
54	0.33	0.19
57	0.42	0.15
53	0.38	0.49
56	0.29	0.12
52	0.17	1.07
55	0.33	0.17
51	0.36	0.24

*Düşük K_i

Değerleri yüksek karbonikanhidrazizo enzimlerinin inhibisyonunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Akincioglu, A., Akbaba, Y., Göçer, H., Göksu, S., Gülçin, İ. and Supuran, C.T., **2013**. Novel sulfamides as potential carbonic anhydrase isoenzymes inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 21 (6), 1379-1385.
- Akincioglu, A., Akbaba, Y., Göçer, H., Göksu, S., Gülçin, İ. and Supuran, C.T., **2013**. Carbonic anhydrase inhibitory properties of novel sulfonamide derivatives of aminoindanes and aminotetralins. *J. Enzym. Inhib. Med. chem.* (0), 1-8.
- Aksu, K., Nar, M., Tanc, M., Vullo, D., Gülçin, İ., Göksu, S., Tümer, F., T. Supuran, C. **2013**. Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of sulfamides structurally related to dopamine. *Bioorg. Med. Chem.* 21 (2013) 2925–2931.
- Armarego, W.L.F, Chai, C.L.L. **2003**. *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier.
- Bayşu, N., ve Bayşu N., **2008**. *Biyokimya. Güneş Yayınları*, Ankara, 632
- Bolli, M.H., Boss, C., Binkert, C., Buchmann, S., Bur, D., Hess, P., Iglarz, M., Meyer, S., Rein, J. and Rey, M., **2012**. The Discovery of N-[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl) oxy] ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'-propylsulfamide (Macitentan), an Orally Active, Potent Dual Endothelin Receptor Antagonist. *J. Med. Chem.*, 55 (17), 7849-7861.
- Crespo, R., de Bravo, M.G., Colinas, P.A. and Bravo, R.D., **2010**. In vitro antitumor activity of N-glycosyl sulfonamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20 (22), 6469-6471.
- D'Ambrosio, K., Smaïne, F.Z., Carta, F., Simone, G., Winum, J-Y., T. Supuran, C., **2012**. Development of potent carbonic anhydrase inhibitors incorporating both sulfonamide and sulfamide groups. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 6776–6783.
- Dou, D., Tiew, K.-C., Mandadapu, S.R., Gunnam, M.R., Alliston, K.R., Kim, Y., Chang, K.-O. and Groutas, W.C., **2012**. Potent norovirus inhibitors based on the acyclic sulfamide scaffold. *Bioorg. Med. Chem.*, 20 (6), 2111-2118.
- Ghassemi, S., Fuchs, K., **2004**. Alternative method of Boc-removal from sulfamide using silica-phenyl sulfonic acid in conjunction with micro wave heating. *Molecular Diversity* (2005) 9: 295–299.
- Guo, C., Dong, L., Kephart, S., Hou, X., **2010**. An efficient synthesis of sulfamides carboxypeptidase a *Bioorg. Med. Chem.*, 12 (2004) 2349–2356.
- Guo, C., Dong, L., Kephart, S., Hou, X., **2010**. An efficient synthesis of sulfamides. *Tetrahedron Lett.*, (51) , 2909–2913.
- Hager, T., **2006**. The Demon Under the Microscope: From Battlefield Hospital to Nazi Labs, One Doctor's Heroic Search for the World's First Miracle Drug. *Harmony Books*, New York, 350.s
- Jourdan, F., Leese, M.P., Dohle, W., Hamel, E., Ferrandis, E., Newman, S.P., Purohit, A., Reed, M.J. and Potter, B.V., **2010**. Synthesis, antitubulin, and antiproliferative SAR of analogues of 2-methoxyestradiol-3, 17-O, O-bis-sulfamate. *J. Med. Chem.*, 53 (7), 2942-2951.
- Keha, E.E. ve Küfrevioğlu, Ö.İ., **2000**. *Biyokimya. Şafak Yayınları*, Erzurum, 97-125
- McComsey, D.F., Smith-Swintosky, V.L., Parker, M.H., Brenneman, D.E., Malatynska, E., White, H.S., Klein, B.D., Wilcox, K.S., Milewski, M.E., Herb, M., Finley, M.F.A., Liu, Y., Lubin M.L., Qin N., Reitz, A.B. and A.B. and Maryanoff,

- 2013.** Novel, Broad-Spectrum Anticonvulsants Containing a Sulfamide Group: Pharmacological Properties of (S)-N-[(6-Chloro-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-yl)methyl]sulfamide (JNJ26489112). *J. Med. Chem.* 2013, 56, 9019–9030.
- Ngu, K., Weinstein, D.S., Liu, W., Langevine, C., Combs, D.W., Zhuang, S., Chen, X., Madsen, C.S., Harper, T.W. and Ahmad, S., **2011.** Pyrazole-based sulfonamide and sulfamides as potent inhibitors of mammalian 15-lipoxygenase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21 (14), 4141-4145.
- Ohradanova, A., Vullo D., Pastorekova, S., Pastorek, J., Jackson, D.J., Wörheide, G. And Supuran, C.T., **2012.** Anion inhibition studies of an α -carbonic anhydrase from the living fossil *Astros willeyana*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22 (3), 1314-1316.
- Park, J.D., Kim, D.H., Kim, S.-J., Woo, J.-R. and Ryu, S.E., **2002.** Sulfamide-based inhibitors for carboxypeptidase A. Novel type transition state analogue inhibitors for zinc proteases. *J. Med. Chem.*, 45 (24), 5295-5302.
- Park, K.-H. and Kurth, M.J., **2002.** Cyclic amino acid derivatives. *Tetrahedron*, 58 (43), 8629-8659.
- Parker, M.H., Smith-Swintosky, V.L., McComsey, D.F., Huang Y., Brenneman, D., Klein, B., Malatynska, E., White, H.S., Milewski, M.E., Herb, M., Finley, M., Liu, Y., Lubin, M.L., Qin, N., Iannucci, R., Leclercq, L., Cuyckens, F., Reitz, A.B. and Maryanoff, B.E. **2008.** Novel, broad-spectrum anticonvulsants containing a sulfamide group: Advancement of N-((Benzo[b]thien-3-yl)methyl)sulfamide (JNJ-26990990) into human clinical studies. *J. Med. Chem.*, (52) 7528–7536.
- Renzi, G., Scozzafava, A. And Supuran, C.T., **2000.** Carbonic Anhydrase Inhibitors: Topical Sulfonamide Antiglaucoma Agents Incorporating Secondary Amine Moieties. *Bioorg. Med. Chem.*, Italy, 10, 673-676.
- Sparey, T., Beher D., Best, J., Biba M., Castro, J., Clarke, E., Hannam, J., Harisson T., Lewis, H., Madin A., Shearman, M., Sohal, B., Tsou, N., Welch, C., and Wrigley, J., **2005.** Cyclic sulfamide α -secretase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, (15) 4212–4216.
- Supuran, C.T. and Scozzafava, A., **2000.** Carbonic anhydrase inhibitors-Part 94 1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, (35) 867-874.
- Supuran, C.T. and Scozzafava, A., **2001.** Carbonic Anhydrase inhibitors. *Curr. Med. Chem.*, 35, 867-874.
- Takahashi, K., Ohta, M., Shoji, Y., Kasai, M., Kunishiro, K., Miike, T., Kanda, M. and Shirahase, H., **2010.** Novel Acyl-CoA: Cholesterol Acyl transferase Inhibitor: Indoline-Based Sulfamide Derivatives with Low Lipophilicity and Protein Binding Ratio. *Chem. Pharm. Bull.* 58 (8), 1057-1065.
- Webster, J., **1999.** Dopamine agonist in hyper prolactinemia. *J. Reprod. Med.*, (44) 1105-1110.
- Wu, Y., Shi, C., Sun, X., Wu, X. and Sun, H., **2011.** Synthesis, biological evaluation and docking studies of octane-carboxamide based renin inhibitors with extended segments toward S3' site of renin. *Bioorg. Med. Chem.*, 19 (14), 4238-4249.

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Kayseri merkezde doğdu. İlk ve orta öğrenimini Van'da tamamladı. 2007 girdiği Kafkas üniversitesinden, 2011 yılında mezun oldu. 2012 yılında Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya bilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı. Halen Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Organik Kimya ana bilim dalında öğrenimine devam etmektedir.