

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SÜLFONAMİT GRUBU İÇEREN YENİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN
ÖZELLİKLERİ**

Ali SAKLI

KİMYA ANABİLİM DALI

**ŞANLIURFA
2019**

Doç. Dr. Mustafa DURGUN danışmanlığında, Ali SAKLI'nin hazırladığı “Sülfonamit Grubu İçeren Yeni Bileşiklerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antioksidan Özellikleri” konulu bu çalışma 27/12/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

İmza

Danışman : Doç. Dr. Mustafa DURGUN



Üye : Prof. Dr. Mustafa DEĞİRMENCI



Üye : Doç. Dr. Gülay ZENGİN



Bu Tezin Kimya Anabilim Dalında Yapıldığını ve Enstitümüz Kurallarına Göre Düzenlendiğini Onaylarım.

Doç. Dr. İsmail HİLALİ
Enstitü Müdürü

Bu Çalışma HÜBAP tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 18168

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafları kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri kanunundaki hükümleri tabidir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	4
2.1. Schiff Bazları	4
2.2. Schiff Bazlarının İndirgenmesi	5
2.3. Sülfonamidler	6
2.4. Antioksidanlar	7
3. MATERYAL ve YÖNTEM	12
3.1. Materyal	12
3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler	12
3.1.2. Kullanılan kimyasallar	12
3.1.3. Kullanılan cihazlar	13
3.2. Yöntem	14
3.2.1. İmin grubu içeren sülfonamidlerin sentezi için genel yöntem	14
3.2.2. Amin grubu içeren sülfonamidlerin sentezi için genel yöntem	17
3.2.3. Antioksidan aktivite çalışmaları	21
3.2.3.1. Fe ³⁺ -Fe ²⁺ indirgeme kapasitesi tayini	22
3.2.3.2. Cu ²⁺ -Cu ⁺ indirgeme kapasitesi tayini	22
3.2.3.3. DPPH [•] serbest radikallerini giderme aktivitesi	22
3.2.3.4. ABTS ^{•+} radikali giderme aktivitesi	23
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	24
4.1. Sentezlenen Maddelerin Yapısının Aydınlatılması	24
4.1.1. 3-((3-Bromo-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamid (A1)	24
4.1.2. 3-((3-Kloro-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamid (A2)	25
4.1.3. 4-((3-Bromo-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamid (C1)	27
4.1.4. 4-(3-Kloro-2-hidroksi-benzilidenamino)benzensülfonamid (C2)	28
4.1.5. 3-(3-Bromo-2-hidroksi-benzilamino)-benzensülfonamid (A1-i)	30
4.1.6. 3-(3-Kloro-2-Hidroksi-benzilamino)-benzensülfonamid (A2-i)	32
4.1.7. 4-(3-Bromo-2-hidroksi-benzilamino)-benzensülfonamid (C1-i)	33
4.1.8. 4-(3-Kloro-2-Hidroksi-benzilamino)-benzensülfonamid (C2-i)	35
4.2. Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Çalışmaları	37
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	48
EKLER	49
EK 1 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları	49
EK 2 Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H NMR Spektrumları	53
EK 3 Sentezlenen Bileşiklerin ¹³ C NMR Spektrumları	57
EK 4 Sentezlenen Bileşiklerin LC-MS Spektrumları	61

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

SÜLFONAMİT GRUBU İÇEREN YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN ÖZELLİKLERİ

Ali SAKLI

Harran Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Mustafa DURGUN
Yıl: 2019, Sayfa :64

Bu çalışmada, 3-aminobenzen-sülfonamit ve 4-aminobenzen-sülfonamit'in iki farklı aromatik aldehit (3-bromo-2-hidroksibenzaldehit ve 3-kloro-2-hidroksibenzaldehit) ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu imin grubu içeren sülfonamitler (**A1**, **A2**, **C1** ve **C2**) sentezlenmiştir. İmin grubu taşıyan bileşikler, NaBH_4 ile indirgenerek karşılık gelen sekonder aminlere (**A1-i**, **A2-i**, **C1-i** ve **C2-i**) dönüştürülmüştür. Sentezlenen imin ve amin bileşiklerinin yapıları, elementel analiz ve FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, Kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca birçok biyolojik aktivite gösterebilme özelliğine sahip sentezlediğimiz bu tür sülfonamit türevlerinin, metal indirgeme (Fe^{3+} indirgeme tayini ve Cu^{2+} indirgeme tayini) ve serbest radikal giderme kapasitesi belirleme (DPPH ve ABTS) yöntemleriyle antioksidan kapasitelerini ölçmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Sentez, sülfonamit türevleri, spektroskopi, antioksidan aktivite.

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF NEW COMPOUNDS CONTAINING SULFONAMIDE GROUP

Ali SAKLI

HarranUniversity
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mustafa DURGUN
Year: 2019, Page: 64

In this study, the sulfonamides containing the imine group (**A1, A2, C1, and C2**) were synthesized by condensation reaction of 3-aminobenzenesulfonamide and 4-aminobenzenesulfonamide with two different aromatic aldehydes (3-bromo-2-hydroxybenzaldehyde and 3-chloro-2-hydroxybenzaldehyde). Compounds bearing the imine group were converted to the corresponding secondary amines (**A1-i, A2-i, C1-i, and C2-i**) by reduction with NaBH₄. The structures of the synthesized imine and amine compounds were elucidated using elemental analysis and FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, Mass spectroscopy methods. In addition, studies have been conducted to measure the antioxidant capacities of such sulfonamide derivatives, which are capable of showing many biological activities, by metal reduction (Fe³⁺ reduction determination and Cu²⁺ reduction determination) and free radical removal capacity determination (DPPH and ABTS) methods.

KEY WORDS: Synthesis, sulfonamide derivatives, spectroscopy, antioxidant activity.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında ve tüm aşamasında bilimsel bilgi, beceri ve deneyimleri ile her türlü desteği büyük bir özveri ile gösteren değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa DURGUN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bileşiklerin sentezlenmesinde bana yardımcı olan Dr. Ali KURU'ya ve elde edilen bileşiklerin antioksidan özelliklerinin incelenmesinde katkısı olan Harran Üniversitesi Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Mesut IŞIK'a teşekkür ederim. Tez çalışmalarım boyunca teşvik edip, desteklerini benden esirgemeyen sevgili aileme de tüm kalbimle teşekkür ederim.

Ayrıca bize bu çalışmamız da maddi olarak destekte bulunan HÜBAP'a teşekkürlerimi sunuyorum.



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Schiff bazlarının sentezi için genel şema.....	5
Şekil 2.2. Schiff bazlarının indirgenmesi için genel mekanizma.....	6
Şekil 3.1. İmin grubu içeren sülfonamidlerin eldesi için genel reaksiyon.....	14
Şekil 3.2. Amin grubu içeren sülfonamidlerin eldesi için genel reaksiyon.....	18



ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 4.1. Sentezlenen maddelerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime noktaları, verimleri ve elemental analiz sonuçları	37
Çizelge 4. 2. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri	40



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABTS	2,2'-Azino-bis(3-etilbenzttiyazolin-6-sülfonik asit)
ABTS ^{•+}	2,2'-Azino-bis(3-etilbenzttiyazolin-6-sülfonik asit) radikali
BHA	Bütil Hidroksianisol
BHT	Bütilhidroksitoluen
CH ₂ Cl ₂	Diklorometan
CHCl ₃	Kloroform
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DPPH	1,1-Difenil 2-pikril hidrazil
DPPH [•]	1,1-Difenil 2-pikril hidrazil radikali
DPPH-H	İndirgenmiş 1,1-Difenil 2-pikril hidrazil
FT-IR	Infrared Spektroskopisi
GİB	Göz İçi Basıncı
hCA	Human Carbonic Anhydrase
IC ₅₀	Enzimin %50'sini İnhibe Eden İnhibitörün Molar Konsantrasyon
KAE	Karbonik Anhidraz Enzimi
KAİ	Karbonik Anhidraz İnhibitör
LC-MS	Sıvı Kromatografisi - Kütle Spektroskopisi
NEOKUPRİN	2,9-dimetil 1,10-fenantrolin
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
TCA	Triklorasetik Asit
TEA	Trietilamin
THF	Tetrahidrofur
TLC	Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
TROLOKS	6-Hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit

1. GİRİŞ

Sülfonamid bileşikleri, sülfamida ilaçları olarak bilinen çeşitli ilaç sınıfları için temel oluşturmaktadır. Yapısında sülfonamid grubu ($-SO_2NH_2$) bulunduran moleküller sülfonamid olarak adlandırılmaktadır. Bu bileşikler, tarımsal alanlarda ve farmasötik olarak farklı biyolojik işlemlerinden dolayı büyük önem kazanmıştır. $R-SO_2NH_2$ tipindeki ana sülfonamid bileşikleri (burada R, heterosiklik, aromatik veya alifatik bir grup olabilir), antitumorik anhidraz (CA), diüretik, antibakteriyel, diüretik, antiviral, antibakteriyel, siklooksigenaz 2 (COX2) inhibitör, proteaz inhibitör, antikanser aktiviteleri gibi çeşitli farmakolojik faktörleri içeren önemli bir ilaç sınıfını oluşturmaktadır. Bu bileşikler aynı zamanda konjonktivit, menenjit, basil dizanteri, streptokokar, farenjit, sıtma, trahom, nokardiazis ve toksoplazma tedavisinde de kullanılır. Sülfonamid bileşiklerinin mekanizmalarını yerine getirdiği fonksiyonlar, p-amino benzoik asit molekülünün değişimini engellemektedir, böylece bakteri için p-aminobenzoik asit bileşiğinin, DNA ve purin üretimine yol açan folik asit molekülü sentezinde uygulandığında bir engel oluşturmaktadır. Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin oluşturduğu çok sayıda bulaşıcı hastalıklar da yaygın olarak kullanılan sülfonamid bileşikleri ile tedavi edilmektedir (Gülçin ve Taslimi, 2018).

Serbest radikaller, hücre metabolizması sırasında meydana gelen biyokimyasal redoks reaksiyonlarından kaynaklanan eşleşmemiş elektronlu moleküllerdir (Freeman ve Crapo, 1982; Lunec ve Blake, 1990). Serbest radikaller oksidasyon sebebi olup lipidler, proteinler, DNA ve karbonhidratlar gibi tüm önemli biyomolekülleri etkiler ve yapılarının bozulmasına neden olmaktadır. Biyolojik sistemlerde Oksidatif stres oluşumunda en önemli faktör, biyolojik sistemlerde üretilen, hidroksil radikal ($OH^{\bullet}$), süperoksit anyon ($O_2^{\bullet-}$), peroksil radikal ($RCOO^{\bullet}$) ve nitrik oksit (NO) gibi bazı reaktif oksijen türlerinin (ROS) meydana gelmesidir (Babior, 2000). Hücreler normal koşullarda antioksidan savunma sistemine sahip olup orta derecede oksidatif stresi azaltabilmektedir. Fakat oksidatif stresin yüksek seviyelere çıktığı durumlarda ise adaptasyon gösteremeyip oksidatif hasar olmaktadır. Protein, DNA ve lipidler dahil tüm biyomoleküllerde meydana gelen

oksidatif hasarın, kardiyovasküler, nörodejeneratif ve kanser gibi birçok hastalıkla ilişkisi nedeniyle antioksidan çalışmalara olan ilgiyi arttırmıştır (Sies, 1991; Nordberg ve Arner, 2001). Antioksidanlar, içerdikleri yapılar ve koroner kalp ve nörodejeneratif hastalıklar gibi hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde, önemlerinden dolayı dikkat çekmeye devam etmektedir. Antioksidanlar, aynı ortamda oksitlenebilir bir maddeden daha az yaygın olmasına rağmen, bir maddenin oksidasyonunu önleyen veya geciktiren maddeler olarak tanımlanmaktadır. Fenolik bileşikler, antioksidan aktivitesinde önemli bir işleve sahiptir ve doğrudan bir aromatik hidrokarbon halkasına bağlı bir hidroksil grubu (-OH) içeren kimyasal yapıları nedeniyle serbest radikalleri gidererek doku hasarını önleyebilmektedir (Gülçin, 2006; Işık, 2015). Bütillenmiş hidroksitolüen (BHT), bütillenmiş hidroksianisol (BHA) ve t-bütillhidrokinon (TBHQ) gibi birçok sentetik antioksidan, oksidasyonu önlemek için gıda ve farmasötik katkılarda en yaygın şekilde kullanılmaktadır. Son yıllarda sentetik birçok antioksidanın yan etkileri tespit edilmiştir. Sağlıklı antioksidan sentezlemek amacıyla, daha güvenli ve ucuz antioksidanların sentezi için yeni kaynaklar üzerinde çalışılmaktadır.

Yapılan bu çalışmanın birinci aşamasında; 3-aminobenzensülfonamit ile 3-bromo-2-hidroksibenzaldehit bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu 3-((3-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit (**A1**) bileşiği sentezlenmiştir. 3-Aminobenzensülfonamit ile 3-kloro-2-hidroksibenzaldehit bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu 3-((3-kloro-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit (**A2**) bileşiği sentezlenmiştir. 4-aminobenzensülfonamit'in 3-bromo-2-hidroksibenzaldehit bileşiği ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu 4-((3-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit (**C1**) bileşiği sentezlenmiştir. 4-Aminobenzensülfonamit ile 3-kloro-2-hidroksibenzaldehit bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucunda 4-((3-kloro-2-hidroksibenziliden)amino) benzensülfonamit (**C2**) bileşiği sentezlenmiştir.

Bu çalışmanın ikinci aşamasında ise sentezlenmiş olan imin içerikli **A1** maddesinin NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu 3-((3-bromo-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (**A1-i**) bileşiği sentezlenmiştir. (**A2**)

maddesinin NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu 3-((3-kloro-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (**A2-i**) bileşiği, (**C1**) maddesinin NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu 4-((3-boromo-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (**C1-i**) bileşiği, (**C2**) maddesinin NaBH_4 ile indirgenmesi sonucunda 4-((3-kloro-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (**C2-i**) bileşiği sentezlenmiştir.

Sentezlenen (**A1**), (**A2**), (**C1**), (**C2**), (**A1-i**), (**A2-i**), (**C1-i**) ve (**C2-i**) bileşiklerinin yapıları, elementel analiz ve FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, Kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Yapılan bu çalışmada birçok biyolojik aktivite gösterebilme özelliğine sahip sentezlediğimiz bu tür sülfonamit türevlerinin, metal indirgeme (Fe^{3+} indirgeme tayini ve Cu^{2+} indirgeme tayini) ve serbest radikal giderme kapasitesi belirleme (DPPH ve ABTS) yöntemleriyle antioksidan kapasitelerini ölçmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Çalışma sonucunda yeni sentezlenmiş sülfonamit türevlerinin Fe^{3+} ve Cu^{2+} indirgeme kapasitesi ölçülmüştür. Metal indirgeme kapasitesi kuvvetli olan bileşikler **A1-i**, **A2-i**, **C1-i** ve **C2-i** olarak tespit edilmiştir.

Sentezlenen bileşikler, ABTS için 0.2 mg/ml konsantrasyonunda % 7,3 ila % 78,4 aralığında ve DPPH için 0.05 mg/ml konsantrasyonunda % 1,9 ila % 18,7 aralığında radikal giderme aktivitesi göstermiştir. DPPH için **A1** bileşiğinin serbest radikal giderme aktivitesi oldukça yüksek olduğu görülmüştür. ABTS serbest radikal giderme aktivite ölçümleri sonucunda ise **A1-i**, **A2-i**, **C1-i** ve **C2-i** bileşiklerinin serbest radikal giderme potansiyellerinin yüksek olduğu görülmüştür.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Schiff Bazları

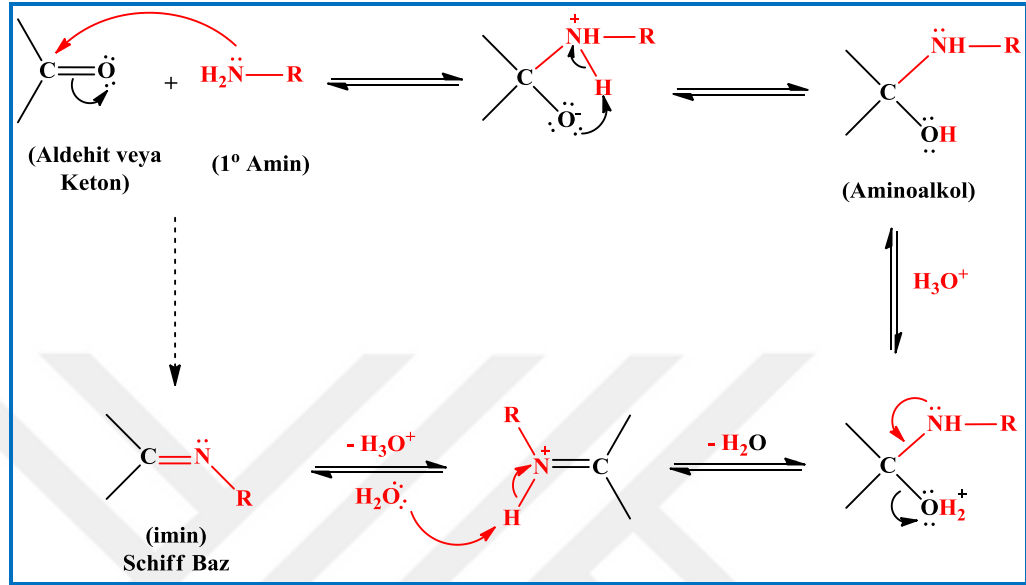
Schiff bazları, primer aminlerin ($-NH_2$), karbonil bileşikler (aldehit veya keton) ile kondenzasyon reaksiyonu sonucunda sentezlenen, yapısında karakteristik olarak $C=N$ ikili bağı bulunduran -imin veya -azometin bileşikleri olarak da tanımlanan önemli bir organik bileşik sınıfıdır. Bu bileşik, ilk kez 1864'da Alman kimyacı Hugo Schiff tarafından sentezlenmiştir (Schiff, 1864), Ligand olarak da 1930'larda Pfeiffer ve arkadaşları tarafından ilk olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Pfeiffer ve ark., 1931).

Yapısal olarak schiff bazları, $(RHC=N-R_1)$ genel formülüyle gösterilmektedir. R ve R_1 grupları ise alkil, aril, sikloalkil veya heterosiklik süstituentleridirler. Alifatik aldehitler ile primer aminlerin kondenzasyonundan oluşan schiff bazları kararsız olmalarından dolayı kolayca polimerize olabilmekte fakat aromatik aldehitlerde oluşan schiff bazları ise rezonans nedeniyle daha karardır (Campbell ve ark., 1944; Hine ve Yeh, 1967).

Schiff bazları -imin grubu bileşikleri, çok yaygın kullanım alanına sahip olmalarına karşın üzerinde durulan özelliklerinden bir tanesi de biyolojik aktiviteleridir. Schiff'in bazlarının antifungal, antibakteriyel, antimalarial antiproliferatif, antienflamatuar, antiviral ve antipiretik dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği bildirilmiştir (Dhar ve Taploo, 1982; Przybylski ve ark., 2009).

Schiff bazları, aromatik veya alifatik aldehit veya keton bileşiklere primer amin grubu içeren bileşiklerin katılması ve su ayrılması sonucu elde edilirler. Schiff bazlarının oluşum mekanizması iki basamaklıdır. Birinci basamakta, birincil aminle karbonil grubunun kondenzasyonundan bir karbinolamin ara bileşiği meydana gelir (nükleofilik aminin, kısmi pozitif yük taşıyan karbonil karbonuna katılması, sonra

azotun bir proton kaybetmesi ve oksijene bir proton bağlanması). İkinci basamakta ise bu karbinolamin ara bileşiğinin dehidratasyonu sonucunda “imin” veya “azometin” bileşikleri oluşur (Şekil 2.1).

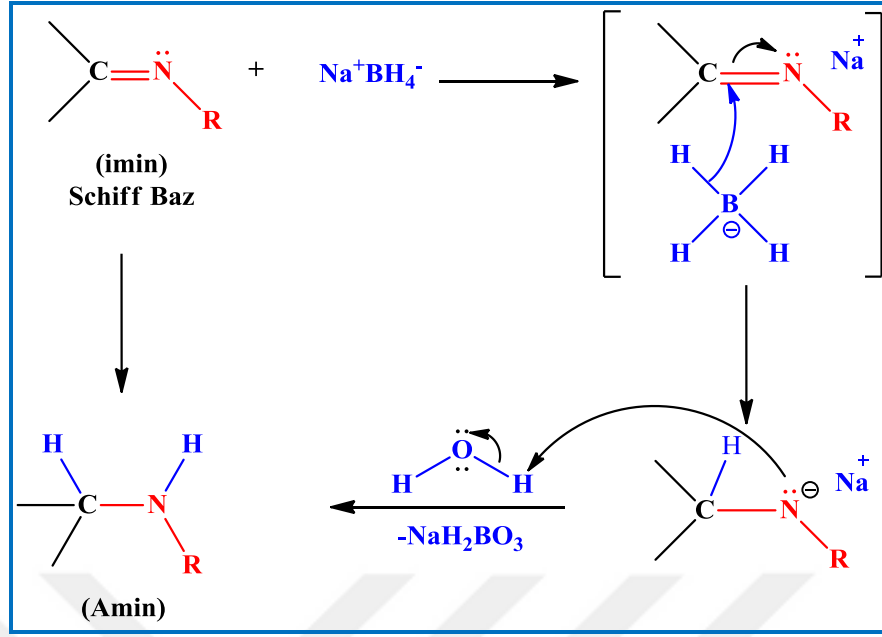


Şekil 2.1. Schiff bazlarının sentezi için genel şema

2.2. Schiff Bazlarının İndirgenmesi

Schiff bazlarının indirgenmesi sonucu sekonder amin bileşikleri oluşmaktadır. March (1972) 'de Schiff bazlarının $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $Na-EtOH$ gibi bir indirgeme ajanı kullanılarak indirgenebileceğini belirtmiştir. $NaBH_4$, $LiAlH_4$ 'e nazaran daha ılıman bir indirgendir. $NaBH_4$ ile sağlanan reaksiyonlarda çözücü olarak su ya da seyreltik alkol kullanılabilir. $NaBH_4$, aldehit ve ketonun indirgenmesinde tercih edilen bir indirgendir. Suyu nazaran düşük faaliyet ortaya koymasından ötürü kullanımı oldukça kolaydır. $NaBH_4$, aldehit ve keton gruplarını hızlı bir şekilde indirger (Fessenden ve Fessenden, 1998).

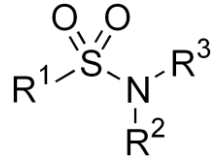
Schiff bazlarının (imin grubu içeren bileşiklerin) indirgenmelerine ilişkin genel reaksiyon denklemi Şekil 2.2.'de gösterilmiştir. (Touchette, 2006; Esteves-Souza, 2004).



Şekil 2.2. Schiff bazlarının indirgenmesi için genel mekanizma

2.3. Sülfonamidler

Çeşitli ilaç gruplarının temeli olan sülfamidler, çeşitli ilaç gruplarının temeli olan fonksiyonel gruplardır (bir amin grubuna bağlı bir sülfonil grubu), insanlar ve hayvanların tedavisi için kullanılan antimikrobiyal ilaçlar olarak bilinmektedir.



Sülfonamid bileşiklerinin biyolojik aktivitelerinin geniş çapta araştırıldığı bilinmektedir. Antimikrobiyal özelliklerinin yanı sıra, bu ilaçlar diüretikler, antitroid ajanları, proteaz inhibitörleri, hipoglisemik ajanlar, antibakteriyel, antifungal, antitümör, antibiyotikler, asit-baz indikatörü ve anti-hipertiroidizm ajanları gibi birçok biyolojik özelliğe sahiptir. Düşük maliyet, mükemmel aktivite ve nominal toksisite nedeniyle, sülfonamidler en yaygın kullanılan antibakteriyel maddelerdir. Ayrıca, sülfonamid türevi ilaçları birçok hastalığa karşı koruyucu ve kemoterapötik ajanlar olarak kullanılır. Birçok sülfonamid türevinin farklı enzimlerin *in vitro* ve *in*

vivo aktiviteleri üzerindeki etkileri hakkında sayısız raporla karşılaşmak mümkündür (Rakesh ve ark., 2018).

Sülfonamidler çok çeşitli biyolojik aktiviteler sergilerler. Çeşitli sülfonamidler, örneğin selekoksib, nimesulid, delavirdin, asetazolamid, metazolamid, furoscmide, ethoxzolamite, diklorfenamid, dorzolamid, brinzolamid, sulpirit sotalol, tolbutamid, klorpropamite, tolazamid, asetoheksamit, glipizit, gliburide, glimidin, zonisamid olarak terapide kullanılan tiothixeno ve famotidin. Şimdiye kadar, sülfonamidlerin modifikasyonlarının oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır ve şimdiye kadar yapılan modifikasyonlar, bu sülfonamidlerin potansiyelini ve etkinliğini arttırmak için yapılabilecek değişiklikleri önünü açmaktadır (Bhat ve ark., 2005).

2.4. Antioksidanlar

Antioksidanlar oksidasyonu inhibe eden bileşiklerdir. Yükseltgenme serbest radikal üretebilen kimyasal bir tepkime olup, böylece organizmaların hücrelerine zarar verebilecek zincir reaksiyonlarına yol açar. Thioller veya askorbik asit (C vitamini) gibi antioksidanlar bu zincir reaksiyonları sonlandırır. Oksidatif stresi dengelemek için, bitkiler ve hayvanlar, dahili olarak üretilen glutatyon ve enzimler (örneğin, katalaz ve süperoksit dismutaz) gibi kompleks örtüşen antioksidan sistemlerini veya diyet antioksidanlarını C vitamini ve E vitamini içerir (Gülçin, 2012).

"Antioksidan" terimi çoğunlukla iki farklı madde grubu için kullanılır: (i) endüstriyel kimyasallar, oksidasyonu önlemek için ürünlere eklenen bileşikler, (ii) dokularda ve gıdalar bulunan doğal olarak oluşan bileşikler. Eski endüstriyel antioksidanlar, çeşitli kullanım alanlarına sahiptir: gıda ve kozmetikte koruyucu olarak ve yakıtlarda oksidasyon inhibitörü olarak kullanılmaktadır (Gülçin, 2012).

İnsan vücudunda serbest radikal oluşumuna neden olan bazı etkenler; çevre kirliliği, tarım ilaçları, ağır metaller, radyasyonlu sular vb. şeklinde sıralanabilir. Serbest radikaller, oksijenin oldukça reaktif formları şeklinde olup, hücrelerde hasarlara neden

olduğundan, kalp damar hastalıkları, kanser, diyabet, karaciğer tahribatı, katarakt gibi ve hastalıklara öncülük etmektedir. Bu hastalıklar, serbest radikallerin olumsuz etkilerini bertaraf etmek suretiyle engellenebilir (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015). Bunun için, kullanılan antioksidanlar; serbest radikallerin sebep olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip moleküllerdir (Elliot 1999).

Schiff bazları ve bu bileşiklerin indirgenmesi, sülfonamit bileşikleri ve bu bileşiklerin bazı biyolojik aktiviteleri, antioksidan özellikleri ile ilgili olarak bazı kaynak araştırması aşağıda verilmiştir.

Durgun, (2014), Durgun ve ark. (2015 ve 2016a) yaptığı çalışmada, sülfanilamit ve 4-(2-aminoetil)benzensülfonamit ile benzaldehit türevleri ile reaksiyona sokulmuş imin sülfonamit türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerinin NaBH_4 ile indirgenme reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve amin sülfonamit türevleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları elementel analiz, spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşikler, hCA I, II, hCA IX ve XII karşı inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Yeni amin bileşikleri imin bileşikleri ve kliniklerde kullanılan bileşikler ile kıyaslandığında genellikle daha yüksek inhibitör etkisi göstermiştir (Durgun, 2014; Durgun ve ark., 2015 ve 2016a).

Bir başka çalışmada ise; bir imin grubu içeren benzensülfonamite bileşi olan 4-[(2-hidroksi-3-metilbenzilidene)amino] benzenesülfonamit bileşiğinin deneysel ve teorik hesaplamaları yapılmıştır (Ceylan ve ark., 2015). Bu çalışmada bileşiğin yapısını FT-IR, ^1H ve ^{13}C NMR, UV-Vis ve X-ışını tekli kristal teknikleri ile karakterize edilmiştir. Temel set olarak B3LYP / 6-311 ++ G (d, p) kullanılarak bileşik için yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) hesaplamaları yapılmıştır. Teorik titreşim frekansları, ^1H ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları, soğurma dalga boyları ve bağ uzunlukları ve bağ açıları gibi optimize geometrik parametreler kuantum kimyasal yöntemler kullanılarak hesaplanmıştır. Ayrıca, Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP), Doğal Bağ Orbital (NBO), Frontier Moleküler Orbital (FMO) analizi, termodinamik özellikler, dipol momentleri ve HOMO – LUMO enerjisi DFT

hesaplamaları da hesaplanmıştır. Molekülün deneysel ve teorik hesaplama sonuçları birbirini ile iyi bir uyum sergilediğini göstermektedir.

Sarıkaya ve ark. (2014), yapılan çalışmada, hem hidrofobik hem de hidrofilik kısımları içeren sülfanilamit, 3-florosülfanilamit veya 4-(2-aminoetil)-benzensülfonamit ve aromatik / heterosiklik aldehytlerden bir dizi yeni Schiff bazları elde edilmiştir. Elde edilen sülfonamitler, fizyolojik olarak dört ilgili karbonik anhidraz (CA, EC 4.2.1.1) izoformu, sitozolik CA I ve II, ayrıca transmembran, tümörle ilişkili CA IX ve XII inhibitörleri olarak incelenmiştir. Türevlerin çoğu orta kuvvette veya zayıf hCA I / II inhibitörleri olup, ancak birçoğu CA IX ve / veya XII için nanomolar afinite göstermiş, bu onları ilginç bir izoform seçici bileşik örneği haline getirmiştir. En iyi CA IX seçici bileşikler, 4-metiltiyofenil, 4-siyanofenil-, 4-(2-piridil) -fenil ve 4-aminoetilbenzensülfonamit iskeleti gibi kısımları içermektedir. Sülfanilamit ve 3-florosülfanilamit türevli Schiff bazları, karşılık gelen 4-aminoetil-benzensülfonamit türevlerine kıyasla daha az aktiflik göstermiştir.

İmin (Schiff bazı) ve amin grubu (Schiff bazının indirgenmiş hali) içeren sülfonamitlerin yeniden sentezi ve bazı kanser (HeLa, MDA-MB-231, HT-29) ve normal hücreler (HEK-293, PNT-1A) üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi için ayrıca incelenmiştir; hücre içi / hücre dışı pH değişiklikleri, hücre çoğalmasının inhibisyonu, hücrel mitokondriyal membran potansiyel değişimi ve kaspaz 3, 8, 9 ve CA IX protein seviyelerinin tespiti çalışmaları yapılmıştır (Koyuncu ve ark., 2018; Koyuncu ve ark., 2019a; Koyuncu ve ark., 2019b; Tülüce ve ark., 2018).

Kılıç ve ark., (2019) yaptığı çalışmada, Schiff bazı ve onun indirgenmesi sonucu oluşan amin bileşikleri ile N, O-şelatlı çift nükleer bor-florür kompleksleri hazırlanmış ve çeşitli spektroskopik tekniklerle (^1H , ^{13}C ve ^{19}F NMR, FT-IR, UV-Vis, LC-MS ve floresans spektrumları) ve elementel analiz ile karakterize edilmiştir. Yapılar karakterize edildikten sonra, bu hemi salen ve salen ligand bazlı N, O-şelatlı binükleer bor-fluorür kompleksleri, katalizör olarak 1-feniletanol türevlerine dönüştürülen farklı asetofenon türevlerinin hidrojenasyonunda kullanılmıştır.

Gorantla ve ark. (2017) bir dizi yeni COX-2 inhibitörü olan N-fenil sülfonamit bağlanmış açıl hidrazonların türevlerini sentezleyerek DPPH yöntemiyle antioksidan kapasite ölçümü yapmışlardır. Bu bileşiklerin birkaçının, etkin DPPH serbest radikal giderme antioksidan özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Askorbik asidin standart antioksidan olarak kullanıldığı çalışmada IC₅₀ değeri 20.7 µM olarak belirlenmiştir. Yapılan ölçümlerde sentezlenen bileşiklerden bazılarının IC₅₀ değerleri 25.34 µM, 28.62 µM, 3 46.73 µM olarak belirlenmiştir.

Göçer ve ark. (2013) bir seri fenolik sülfonamit, dopamin türevi aminlerin methansülfonilklorür ve Et₃N ile reaksiyonu, ardından da BBr₃ ile demetilasyonu sonucu sentezlemişlerdir. Sentezlemiş oldukları fenolik sülfonamitlerin antioksidan ve radikal giderme aktivitelerini ölçmek amacıyla tiyosiyanat metoduna göre total antioksidan aktivite, ABTS^{•+} radikali giderme aktivitesi, DPPH[•] radikali giderme aktivitesi, DMPD^{•+} radikali giderme aktivitesi, süperoksit anyon radikali (O₂^{•-}) giderme aktivitesi, potasyum ferriksiyanit indirgeme, Cuprac ve FRAP metotları ile indirgeme kuvveti, Ferröz iyonları (Fe²⁺) şelatlama aktivitesi ile çalışmışlardır. Ölçümler sonucunda N- (2,3-Dihidroksi Fenil) metansülfonamit, N- (3,4-dihidroksifenetil)metansülfonamit, N-(3,5-dihidroksifenetil) metansülfonamit ve N-(2-hidroksifenetil) metansülfonmid bileşiklerinin linoleik asit emülsiyonunda toplam antioksidan aktivite, Fe³⁺ ve Cu²⁺ indirgeme kapasiteleri, DPPH[•], ABTS^{•+}, DMPD^{•+} ve O₂^{•-} süpürücü ve metal şelatlama kapasitesi ölçüm sonuçları ile standart antioksidan bileşiklerle karşılaştırıldığında güçlü antioksidan aktivite göstermiş oldukları bildirilmiştir.

Demirci, (2015)'de yapmış olduğu çalışmada sentezlemiş olduğu sülfonamit türevlerinin antioksidan kapasitelerini DPPH serbest radikal giderme kapasitesiyle ölçmüştür. Sentezlemiş olduğu N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-floro benzensülfonamit)-2,2-dimetilpropanamit ve N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-iyodobenzen sülfonamit)-2,2-dimetilpropanamit bileşiklerinin DPPH radikal giderme aktivite ölçüm değerleri sırasıyla 94,91 µM ve 62,45 µM olarak bildirmiştir.

Abbas ve ark. (2016), bir dizi yeni N-benzillenmiş sülfonamit türevi sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları, FT-IR, NMR ve XRD analizleriyle aydınlatılarak karakterize edilmiştir. Bu bileşiklerin antioksidan kapasitelerini ölçmeye yönelik çalışmalar DPPH serbest radikalleri giderme yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış olan 1, 2, 3, ve 4 no'lu yeni sülfonamitlerin ortalama inhibisyon yüzdeleri sırasıyla %5, %6, %3, ve %5 olarak hesaplanmış ve %10'dan daha az bir ortalamaya sahip olmalarından dolayı önemli antioksidan aktivitesi gösteremedikleri tespit edilmiştir.

Padmaja ve ark. (2015) Yeni bir dizi sülfon / sülfonamit bağlı bis (oksadiazoller), bis (tiadiazoller), ve bis (triazoller), çok yönlü ve basit yöntemler uygulayarak sentetik ara ürünler olarak bilinen sulfonildiasetik asit, arilsülfonilasetik asit hidrazid ve arilaminosülfonilasetik asit hidrazid'den sentezlemiştir. Sentezlenen **8-13** no'lu bileşikler, antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi açısından farklı konsantrasyonlarda (50, 75 ve 100 μ M) hazırlanmış ölçümleri DPPH serbest radikal giderme yöntemine göre yapmışlardır. Okzadiazol kısımlarına sahip bileşiklerin (**8-11**), tiadiazol (**9-12**) ve triazol (**10-13**) kısımlarına kıyasla daha yüksek radikal giderme aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca metil-substituent ve unsubstituted bileşiklerin klorosübstütie bileşiklere göre daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Sülfonamit bağlı bis heterosiklik bileşiklerin (**11-13**) sülfon bağlı bis heterosiklik bileşiklerden (**8-10**) daha yüksek antioksidan özelliğe sahip olduğu gözlemlenmiştir. **8b** (79.05 ± 0.28) ve **11b** (80.41 ± 0.13) no'lu bileşiklerin 75 μ M'lık çözeltileri kıyaslandığında standart antioksidan olarak alınan askorbik asitten de daha yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

Siddique ve ark. (2013) bir dizi yeni hidrazid bazlı sülfonamit sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu, erime noktaları, elemental analiz ve IR gibi tekniklerle yapılmıştır. Ardından antioksidan aktiviteleri, ABTS serbest radikal giderme yöntemine göre ölçülmüştür. ABTS yöntemine göre sentezlenen hidraliz bazlı sülfonamidlerin inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Sentezlenen **3a** bileşiğinin ABTS yönteminde inhibisyon değeri %91, **3b** bileşiğinin %86 değerinde ve **3c** bileşiğinin %84 olduğu bildirilmiştir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan araç ve gereçler

- Çeşitli ebatlarda reaksiyon balonları, erlen, ayırma hunileri, geri soğutucular.
- Mikropipet
- Manyetik ısıtıcılı karıştırıcılar.
- Soğutucu olarak su buz banyosu.
- İnce Tabaka Kromatografisi (TLC) için TLC Aliminyum Plakalar DC-Alufolien 60F 254 TLC (Merck).

3.1.2. Kullanılan kimyasallar

- **3-Aminobenzensülfonamit ve 4-aminobenzensülfonamit:** İmin grubu bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi (birincil amin) olarak kullanılmıştır. (Sigma-Aldrich).
- **3-Bromo-2-hidroksi-benzaldehit ve 3-kloro-2-hidroksi-benzaldehit:** İmin grubu bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi (aldehit) olarak kullanılmıştır. (Sigma-Aldrich).
- **Asetik asit ve formik asit:** İmin grubu bileşiklerin sentezinde katalizör olarak kullanılan madde Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- **Metanol ve etanol:** İmin ve amin grubu bileşiklerin sentezinde ve kristallendirilmesinde çözücü olarak kullanılmıştır. (Sigma-Aldrich).
- **Sodyum Borhidrür (NaBH_4):** İmin grubu bileşiklerin indirgenmesi için indirgeyici olarak kullanılmıştır. (Sigma-Aldrich).
- **Dietil eter, kloroform, tetrahidrofuran (THF) ve diklorometan (DCM):** Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılmasında, kristallendirilmesinde çözücü olarak kullanılmıştır. (Sigma-Aldrich).

- **Potasyum Ferrisiyanür ($K_3Fe(CN)_6$), triklorasetik asit (TCA), $FeCl_3$:** Fe^{3+} - Fe^{2+} indirgeme kapasitesi tayini için kullanılmıştır.
- **Amonyumasetat, neokuprin (2,9-dimetil 1,10-fenantrolin), $CuCl_2$:** Cu^{2+} - Cu^+ indirgeme kapasitesi tayini için kullanılmıştır.
- **DPPH $^{\bullet}$ (1,1-Difenil 2-pikril hidrazil) radikali:** DPPH $^{\bullet}$ serbest radikallerini giderme aktivitesi için kullanılmıştır.
- **ABTS $^{++}$ (2,2-Azino-bis (3-etilbenzo-tiyazolin-6-sülfonik asit)) radikali:** ABTS $^{++}$ radikali giderme aktivitesi için kullanılmıştır.

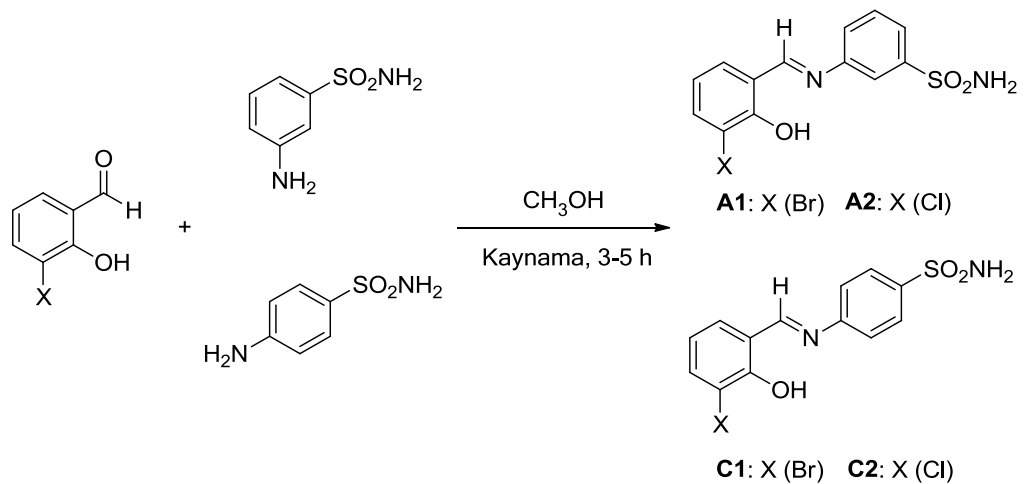
3.1.3. Kullanılan cihazlar

- **1H NMR:** Agilent 400 MR, 400 MHz NMR Spektrometre ile 25 °C'de, DMSO- d_6 içinde ve TMS iç standart olarak kullanılmıştır.
- **^{13}C NMR:** Agilent 400 MR, 100 MHz NMR Spektrometre ile 25 °C'de, DMSO- d_6 içinde ve TMS iç standart olarak kullanılmıştır.
- **İnfrared Spektrometresi:** Perkin Elmer Spektrum Two UATR IR spektrometre cihazı ile 400-4000 cm^{-1} bölgesinde kaydedilmiştir.
- **Elementel Analiz:** CHNS-932 LECO Elementel Analiz Cihazı
- **Kütle Spektrometresi:** Shimadzu LCMS 8040 Model Sıvı Kromatografi-3'lü Quadropole Kütle Spektrometresi (LC-MS /MS).
- **Erime Noktası Tayin Cihazı:** SMP3, Stuart Scientific Melting Point Apparatus (açık uçlu kapiler boru).
- **Dönerli Buharlaştırıcı:** Heidolph Laborota 4003 Rotary Evaporator
- **UV Lambası:** Camag UV-Lamp (254-366 nm).
- **Hassas Terazî:** Sartorius CP 224 S.
- **UV-Vis Spektrofotometre:** Shimadzu, UV-1208.

3.2.Yöntem

3.2.1. İmin grubu içeren sülfonamidlerin sentezi için genel yöntem

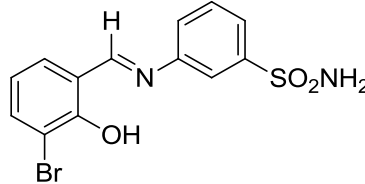
İmin grubu içeren sülfonamidleri sentezlemek için 3-aminobenzensülfonamid ve 4-aminobenzensülfonamid'in iki farklı aromatik aldehit (3-bromo-2-hidroksibenzaldehit ve 3-kloro-2-hidroksibenzaldehit) ile kondenzasyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.1) (Durgun, 2014). 30 mL metanol içinde çözülmüş sülfonamid (10 mmol) koyuldu ve manyetik karıştırıcı ile karıştırılmaya başlandı. Daha sonra bu karışımın üzerine 30 mL metanol içinde çözülmüş uygun aromatik aldehit (10 mmol) damla damla eklenmeye başlandı ve 10 dakika manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon ortamına katalizör görevi görmesi için birkaç damla formik asit eklendi. Bu işlemler sonucunda reaksiyona oda koşullarında 20 dakika devam edildi. Daha sonra reaksiyonun sıcaklığı artırılmaya başlandı ve geri soğutucu altında 3-5 saat kaynatıldı. Reaksiyon ortamından alınan numune örneklerinin ince tabaka kromatografisi ve IR spektroskopisi ile takibi sonucu reaksiyonların gerçekleştiği ve tamamlandığı gözlemlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda koşullarına kadar soğuması beklenildi. Daha sonra elde edilen çözelti behera konuldu ve oda sıcaklığında beklemeye alındı. Katı ürün süzüldü, soğuk etanolle yıkandı ve kurutuldu. Daha sonra metanol/etanol karışımında yeniden kristallendirildi ve vakumda 40 °C de kurutuldu.



Şekil 3.1. İmin grubu içeren sülfonamidlerin eldesi için genel reaksiyon

3-((3-Bromo-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit (A1)

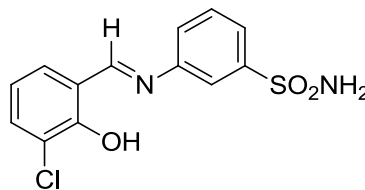
3-((3-Bromo-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit **(A1)**, 3-aminobenzen-sülfonamit ile 3-bromo-2-hidroksibenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 85; **Renk:** Turuncu; **Erimme Noktası:** 206-208°C; C₁₃H₁₁BrN₂O₃S (355.21 g/mol) (%):C, 43.96; H, 3.12; N, 7.89; S, 9.03, Bulunan (%):C, 43.88; H, 3.08; N, 7.99; S, 8.93. **FT-IR (U-ATR, ν_{max} /cm⁻¹):** 3296, 3225(NH₂), 3130-3360 (O-H...N yayvan), 3085, 3056 (Ar-H), 1611 (-C=N-), 1333 (asimetrik), 1149 (simetrik) (S=O). **¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 14.05 (1H, s, -Ar-OH), 9.05 (1H, s, -CH=N-), 7.44 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.87 (1H, s, Ar-H), 7.77-7.64 (4H, m, Ar-H), 7.01-6.89 (2H, m, Ar-H). **¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 165.38 (-C=N-), 157.63 (Ar-OH), 147.68 (Ar-C-N), 145.86 (Ar-C-SO₂NH₂), 137.23, 133.69, 131.28, 125.71, 124.80, 121.55, 120.33, 118.99, 110.42 (Aromatik Diğer Karbonlar). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 353.97; [M+H]⁺: 355.00.

3-((3-Kloro-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit (A2)

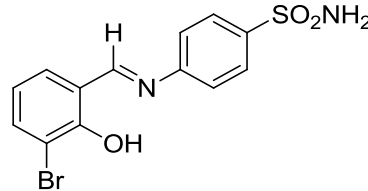
3-((3-Kloro-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit **(A2)**, 3-aminobenzen-sülfonamit ile 3-kloro-2-hidroksibenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 85; **Renk:** Koyu Sarı; **Erime Noktası:** 205-207 °C; C₁₃H₁₁ClN₂O₃S (310.76 g/mol) (%): C, 50.24; H, 3.57; N, 9.01; S, 10.32, Bulunan (%):C, 50.18; H, 3.52; N, 9.12; S, 10.21. **FT-IR (U-ATR, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):** 3359, 3266 (NH₂), 3115-3410 (O-H...N yayvan), 3085, 3061 (Ar-H), 1617 (-C=N-), 1282 (asimetrik), 1139 (simetrik) (S=O). **¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 13.89 (1H, s, -Ar-OH), 9.07 (1H, s, -CH=N-), 7.44 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.87 (1H, s, Ar-H), 7.78-7.76 (1H, d, J = 8, Ar-H), 7.72-7.64 (3H, m, Ar-H), 7.60-7.58 (1H, d, J = 8, Ar-H), 7.02-6.98 (1H, t, J = 8, Ar-H). **¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 165.46 (-C=N-), 156.69 (Ar-OH), 147.82 (Ar-C-N), 145.84 (Ar-C-SO₂NH₂), 134.49, 132.94, 131.31, 130.28, 125.67, 124.91, 121.02, 120.46, 119.43 (Aromatik Diğer Karbonlar). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 310.02; [M+H]⁺: 311.00

4-((3-Bromo-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit (C1)

4-((3-Bromo-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit (C1), 4-aminobenzenesülfonamit ile 3-bromo-2-hidroksibenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

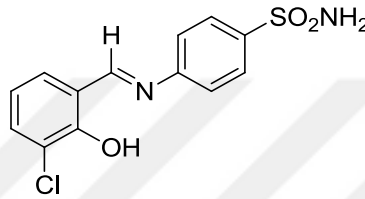


Verim: % 85; **Renk:** Kırmızı; **Erime Noktası:** 199-201 °C; C₁₃H₁₁BrN₂O₃S (355.21 g/mol) (%):C, 43.96; H, 3.12; N, 7.89; S, 9.03, Bulunan (%):C, 43.89; H, 3.08; N, 7.96; S, 8.97. **FT-IR (U-ATR, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):** 3303, 3238 (NH₂), 3140-3420 (O-H...N yayvan), 3064, 3038 (Ar-H), 1616 (-C=N-), 1327 (asimetrik), 1158 (simetrik) (S=O). **¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 14.06 (1H, s, Ar-OH), 9.04 (1H, s, -CH=N-), 7.42 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.89-7.87 (2H, d, J = 8, Ar-H), 7.76-7.74 (1H, d, J = 8, Ar-H), 7.68-7.66 (1H, d, J = 8, Ar-H), 7.63-7.61 (2H, d, J = 8, Ar-H), 6.97-6.93 (1H, t, J = 8, Ar-H). **¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 165.88 (-C=N-), 157.78 (Ar-OH), 149.96 (Ar-C-N), 142.96 (Ar-C-SO₂NH₂), 137.13, 133.28,

127.55, 123.03, 121.84, 120.19, 110.49 (Aromatik Diğer Karbonlar). **LC-MS Mass (m/z)**: Monoizotopik Kütle: 353.97; (M+H)⁺: 355.00.

4-((3-Kloro-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit (C2)

4-((3-Kloro-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit (C2), 4-aminobenzen-sülfonamit ile 3-kloro-2-hidroksibenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

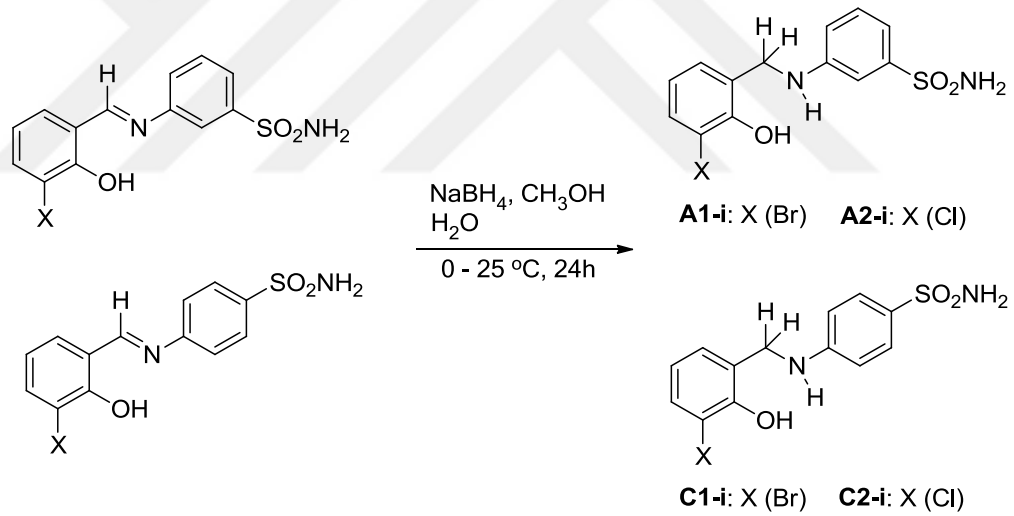


Verim: % 85; **Renk:** Kırmızı; **Erime Noktası:** 207-209 °C; C₁₃H₁₁ClN₂O₃S (310.76 g/mol) (%): C, 50.24; H, 3.57; N, 9.01; S, 10.32, Bulunan (%):C, 50.18; H, 3.52; N, 9.10; S, 10.24. **FT-IR (U-ATR, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):** 3311, 3230 (NH₂), 3140-3400 (O-H...N yayvan), 3064, 3032 (Ar-H), 1616 (-C=N-), 1330 (asimetrik), 1162 (simetrik) (S=O). **¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 13.89 (1H, s, Ar-OH), 9.04 (1H, s, -CH=N-), 7.41 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.90-7.88 (2H, d, J= 8, Ar-H), 7.63-7.58 (4H, m, Ar-H), 7.02-6.98 (1H, t, J= 8, Ar-H). **¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 165.85 (-C=N-), 156.83 (Ar-C-OH), 150.09 (Ar-C-N), 142.96 (Ar-C-SO₂NH₂), 134.52, 131.96, 127.42, 122.99, 121.92, 120.64, 119.40 (Aromatik Diğer Karbonlar). **LC-MS Mass (m/z)**: Monoizotopik Kütle: 310.02; [M+H]⁺: 311.00.

3.2.2. Amin grubu içeren sülfonamitlerin sentezi için genel yöntem

Amin grubu içeren sülfonamitleri sentezlemek için 3-aminobenzen-sülfonamit ve 4-aminobenzen-sülfonamit'in değişik aromatik aldehytler ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiş imin grubu taşıyan bileşikler, NaBH₄ ile indirgenerek karşılık gelen sekonder aminlere dönüştürülmüştür (Şekil 3.2) (Durgun, 2014). Bu amaçla, elde edilmiş olan bileşiklerin (10 mmol) metanol (60 mL) içerisinde

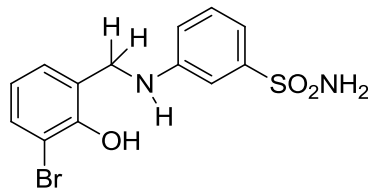
çözeltileri hazırlandı. Üzerlerine ayrı ayrı 70 mmol NaBH_4 , 1 saat süreyle küçük porsiyonlar halinde buz banyosunda 0°C 'de ilave edildi. Çözelti renkli iken, NaBH_4 ilavesiyle çözelti berraklaştı. Daha sonra reaksiyonlara 24 saat oda sıcaklığında devam edildi. Reaksiyon ortamından alınan numune örneklerinin ince tabaka kromatografisi yöntemi ve IR spektroskopisi ile takibi sonucunda reaksiyonların gerçekleştiği ve tamamlandığı gözlemlendi. Daha sonra çözücü 10 ml kalıncaya kadar uçuruldu ve üzerine 30 mL buzlu su ilave edildi ve sonrasında asetik asit ile asitlendirildiğinde ürünün çöktüğü gözlemlendi ve çöken madde alındı ve kurutuldu, Daha sonra hem kloroform hem de diklorometan ile ayrı ayrı çözüldü, çözünmeyen kısımdan ayrıldı. Diklorometan veya kloroformda iyi çözünenler ise sulu ortamdayken bu çözücülerle ekstarkte edildi, organik faz ayrıldı, çözücüsü uzaklaştırıldı ve kurutuldu. Daha sonra etanol-metanol (30/70) karışımında yeniden kristallendirildi. Daha sonra elde edilen ürünler vakumda 40°C de kurutulmaya bırakıldı.



Şekil 3.2. Amin grubu içeren sülfonamidlerin eldesi için genel reaksiyon

3-((3-Bromo-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamid (A1-i)

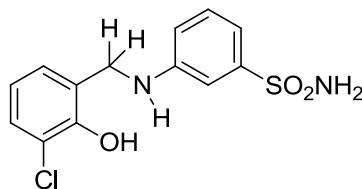
3-((3-Bromo-2-hidroksibenzil)amino)-benzensülfonamid (**A1-i**), 3-((3-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)-benzensülfonamid (**A1**) ile NaBH_4 'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 60; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 123-124 °C; C₁₃H₁₃BrN₂O₃S (357.22 g/mol) (%): C, 43.71; H, 3.67; N, 7.84; S, 8.98, Bulunan (%):C, 43.63; H, 3.58; N, 7.93; S, 8.91. **FT-IR (U-ATR, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):** 3355, 3335 (NH, NH₂), 3255 (OH), 3114, 3066 (Ar-H), 2840-2985 (Alifatik -C-H), **1611 (-C=N-) kayboldu**, 1330, 1315 (asimetrik), 1155 (simetrik) (S=O). **¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 3.00-5.50 (2H, yayvan, Ar-OH ve N-H), 7.32-7.30 (1H, d, J = 8, Ar-H), 7.18-7.14 (1H, t, J = 8, Ar-H), 7.10-7.08 (1H, d, J = 8, Ar-H), 7.18-7.10 (2H, yayvan, -SO₂NH₂), 7.02 (1H, s, Ar-H), 6.93-6.91 (1H, t, J = 8, Ar-H), 6.67-6.65 (1H, t, J = 8, Ar-H), 6.62-6.59 (1H, t, J = 8, Ar-H), 4.29 (2H, s, Ar-CH₂). **¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 153.59(Ar-OH), 149.26 (Ar-C-N), 145.13, 131.79, 130.25, 129.23, 128.03, 120.14, 114.52, 113.62, 112.43, 109.74 (Diğer Aromatik Karbonlar), 42.81 (Ar-CH₂-N). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 355.98; [M+H]⁺: 357.00.

3-((3-Kloro-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (A2-i)

3-((3-Kloro-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (**A2-i**), 3-((3-kloro-2-Hidroksi-benziliden)amino)benzensülfonamit (**A2**) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.

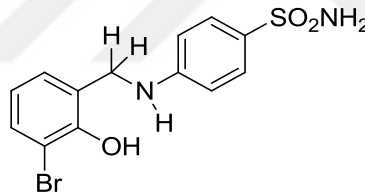


Verim: % 60; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 121-122 °C; C₁₃H₁₃ClN₂O₃S (312.77 g/mol) (%): C, 49.92; H, 4.19; N, 8.96; S, 10.25, Bulunan (%):C, 50.01; H, 4.12; N, 9.01; S, 10.16. **FT-IR (U-ATR, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):** 3344, 3324 (NH, NH₂), 3253 (OH),

3111, 3078 (Ar-H), 2860-2995 (Alifatik -C-H), **1617 (-C=N-) kayboldu**, 1325, 1315 (asimetrik), 1153, 1138 (simetrik) (S=O). **¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 3.00-5.00 (2H, yayvan, Ar-OH ve N-H), 7.22-7.16 (4H, m, Ar-H ve -SO₂NH₂), 7.11-7.09 (1H, d, *J* = 8, Ar-H), 7.02 (1H, s, Ar-H), 6.96-6.94 (1H, t, *J* = 8, Ar-H), 6.78-6.74 (1H, t, *J* = 8, Ar-H), 6.68-6.66 (1H, t, *J* = 8, Ar-H), 4.27 (2H, s, Ar-CH₂). **¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 151.03(Ar-C-OH), 149.20 (Ar-C-N), 145.17, 130.28, 129.00, 127.46, 121.10, 119.83, 114.52, 113.34, 112.31, 109.62 (Diğer Aromatik Krbonlar), 42.18 (Ar-CH₂-N). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 312.03; [M+H]⁺: 313.00.

4-((3-Bromo-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (C1-i)

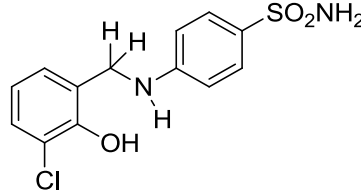
4-((3-Bromo-2-hidroksibenzil)amino)-benzensülfonamit (C1-i), 4-((3-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)-benzensülfonamit (C1) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 60; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 170-172 °C; C₁₃H₁₃BrN₂O₃S (357.22 g/mol) (%):C, 43.71; H, 3.67; N, 7.84; S, 8.98, Bulunan (%):C, 43.62; H, 3.58; N, 7.93; S, 8.93. **FT-IR (U-ATR, ν_{max}/cm⁻¹):** 3368, 3348 (NH, NH₂), 3254 (OH), 3116, 3066 (Ar-H), 2840-2985 (Alifatik -C-H), **1616 (-C=N-) kayboldu**, 1338 (asimetrik), 1135 (simetrik) (S=O). **¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 3.50-5.00 (2H, yayvan, Ar-OH ve N-H), 6.87 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.45-7.43 (2H, d, *J* = 8, Ar-H), 7.32-7.30 (1H, d, *J* = 8, Ar-H), 7.07-7.05 (1H, d, *J* = 8, Ar-H), 6.61-6.56(3H, m, Ar-H), 4.32 (2H, s, Ar-CH₂). **¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 153.97 (Ar-C-OH), 151.65 (Ar-C-N), 131.76, 130.48, 129.06, 128.32, 127.15, 119.84, 112.65, 111.12 (Diğer Aromatik Karbonlar), 42.47 (Ar-CH₂-N). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 355.98; [M+H]⁺: 357.00.

4-((3-Kloro-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (C2-i)

4-((3-Kloro-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (**C2-i**), 4-(3-kloro-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit (**C2**) ile NaBH₄'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir.



Verim: % 60; **Renk:** Beyaz; **Erime Noktası:** 180-182 °C; C₁₃H₁₃ClN₂O₃S (312.77 g/mol) (%): C, 49.92; H, 4.19; N, 8.96; S, 10.25, Bulunan (%): C, 50.01; H, 4.10; N, 9.01; S, 10.16. **FT-IR (U-ATR, $\nu_{\max}$ /cm⁻¹):** 3362 3347 (NH, NH₂), 3254 (OH), 3125, 3075 (Ar-H), 2880-2960 (Alifatik -C-H), **1616 (-C=N-) kayboldu**, 1308 (asimetrik), 1135 (simetrik) (S=O). **¹H-NMR (DMSO-d₆, TMS, 400 MHz, δ ppm):** 3.50-5.00 (2H, yayvan, Ar-OH ve N-H), 6.88 (2H, s, -SO₂NH₂), 7.45-7.43 (2H, d, J = 8, Ar-H), 7.16-7.14 (1H, d, J = 8, Ar-H), 7.03-7.01 (1H, d, J = 8, Ar-H), 6.66-6.62 (1H, t, J = 8, Ar-H), 6.58-6.56 (2H, d, J = 8, Ar-H), 4.30 (2H, s, Ar-CH₂). **¹³C-NMR (DMSO-d₆, TMS, 100 MHz, δ ppm):** 153.02 (Ar-C-OH), 151.71 (Ar-C-N), 130.40, 129.01, 128.31, 127.18, 121.83, 119.17, 111.70, 111.08 (Diğer Aromatik karbonlar), 42.20 (Ar-CH₂-N). **LC-MS Mass (m/z):** Monoizotopik Kütle: 312.03; [M+H]⁺: 313.00.

3.2.3. Antioksidan aktivite çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivite çalışmaları Harran Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulunda Dr. Öğr. Üyesi Mesut IŞIK'ın yardımlarıyla literatüre uygun olarak yapılmıştır (Işık, 2012; Polat, 2016).

3.2.3.1. Fe³⁺-Fe²⁺ indirgeme kapasitesi tayini

Yeni sentezlenmiş sülfonamit türevlerinin Demir indirgeme kapasitesi tayini Oyaizu (1986) metodunun hafif modifiye edilmesiyle gerçekleştirilmiştir (Elmastaş ve ark., 2006). “Sentezlenmiş maddelerin farklı konsantrasyonlarda (10, 20 ve 40 µg/mL) çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltiler mikro pipet aracılığıyla cam tüplere aktarıldı. Çözeltiler, 1 mL oluncaya kadar etanol eklendi. Daha sonra her bir tüpe pH 6,6 olan 0,2 M’lık 0,5 mL fosfat tamponu ve 0,5 mL %1’lik K₃Fe(CN)₆ ilave edilerek karışım 50 °C’de 20 dk inkübe edildi. Daha sonra reaksiyon ortamına 0,5 mL %10’luk triklorasetik asit (TCA) ilave edildi. Çözeltinin üst fazından 0,5 mL alındı ve bunun üzerine 0,5 mL saf su ve 0,1 mL FeCl₃ (% 0,1) ilave edildikten sonra absorbans 700 nm’de köre karşı okundu. Kör olarak saf su kullanıldı. Kontrol için ise numune yerine saf su kullanıldı.” Reaksiyon karışımının artan absorbansı, indirgeme kapasitesinde bir artış olduğunu gösterdi.

3.2.3.2. Cu²⁺-Cu⁺ indirgeme kapasitesi tayini

Tez kapsamında sentezlenen sülfonamit türevlerinin Cu²⁺ indirgeme kapasiteleri bakır iyonlarını indirgeme metodunun (Apak ve ark., 2006) hafif modifiye edilmesiyle uygulandı (Işık ve ark., 2015). “Standart ve farklı konsantrasyonlarda (10, 20, 40 µg/mL) hazırlanan ve tüplere konulan çözeltilere, 0,25 mL CuCl₂ çözeltisi (0,01 M), 0,25 mL etanolik neokuprin çözeltisi (7,5 mM) ve pH 6,5 olan 1 M’lık 0,25 mL Amonyumasetat (CH₃COONH₄) tampon çözeltisi eklenerek ve vortex’te dikkatlice çalkalanarak karanlıkta inkübe edildi. 30 dakika sonra 450 nm’de köre karşı absorbans değerleri ölçülerek kaydedildi. Kör olarak ise saf su kullanıldı.”

3.2.3.3. DPPH’ serbest radikallerini giderme aktivitesi

Sentezlenmiş maddelerin DPPH’ (1,1-Difenil 2-pikril hidrazil) serbest radikal giderme kapasitesi çalışmalarında Blois metodu uygulandı (Blois, 1958). “Serbest radikal olarak DPPH’ın Etanol’ de 0,1 mM’lık çözeltisi taze hazırlanarak kullanıldı.

Numunelerin hazırlanan çözeltilerinden deney tüplerine, 1 mL toplam çözelti içerisinde sırayla 10, 20 ve 40 µg/µL konsantrasyonlarında olacak şekilde numuneler pipetlendi ve %96'lık etanol ile son hacimleri 3 mL'ye tamamlandı. Ardından numune ve standart maddelere ait tüplere taze hazırlanmış DPPH• çözeltisinden 0,5 mL pipetlendi ve vortex'te çalkalandı. Tüpler 30 dakika karanlıkta inkübe edildikten sonra etanolden oluşan köre karşı 517 nm'de absorbens değerleri ölçülerek sonuçlar kaydedildi. Kontrol olarak, 3 mL etanol ve 0,5 mL DPPH• çözeltisi kullanıldı.” Karışımın azalan absorbens değerleri ile yüksek seviyede serbest radikal giderme aktivitesini ortaya çıkardığı görüldü.

3.2.3.4. ABTS^{•+} radikali giderme aktivitesi

ABTS^{•+} (2,2-Azino-bis (3-etilbenzo-tiyazolin-6-sülfonik asit)) radikali giderme aktivitesi Re ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntemle göre incelendi (Re ve ark., 1999). “Öncelikle 7.0 mM'lık ABTS çözeltisi hazırlanarak, çözeltiye 2,45 nM'lık persülfat çözeltisi eklenmesiyle oda sıcaklığında, karanlıkta 4 saat boyunca bekletilerek ABTS^{•+} radikallerinin üretilmesi sağlandı. Kontrol olarak 500 µL ABTS^{•+} radikal çözeltisi ve 1500 µL %96'lık etanol kullanıldı. ABTS^{•+} radikal çözeltisi kullanılmadan önce kontrol çözeltisinin 734 nm'de absorbensı 0,1 M ve pH'sı 7,4 olan fosfat tamponu ile 0,900±0,025 nm'ye ayarlandı. ABTS^{•+} radikal giderme aktivitesine bakılacak olan sülfonamit bileşiklerin farklı konsantrasyonlarına (10, 20, 40 µg/mL) 0,5'er mL ABTS^{•+} radikal çözeltisi ilave edildi ve son hacim %96'lık etanol ile 2 mL'ye ayarlandı. 30 dakika karanlıkta inkübe edildikten sonra, etanolden oluşan köre karşı 734 nm'de absorbens değerleri ölçülerek kaydedildi. Numune konsantrasyonları arttıkça azalan bir absorpsiyon gözlemlendi.” DPPH• ve ABTS^{•+} serbest radikal giderme kapasitesi, aşağıdaki denklem 3.1 ile hesaplanmıştır:

$$\text{Radikal giderme aktivitesi (\%)} = [(A_c - A_s) / A_c] \times 100. \quad (3.1)$$

Ac: DPPH ve ABTS 'ye numune eklenmeden önce alınan absorbens değerleri,

As: Numune eklendikten sonra alınan absorbens değeri

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. Sentezlenen Maddelerin Yapısının Aydınlatılması

4.1.1. 3-((3-Bromo-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit (A1)

3-((3-Bromo-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit bileşiği, bölüm 3.2.1. de anlatılan genel yöntemle göre 3-aminobenzen-sülfonamit ile 3-bromo-2-hidroksibenzaldehit bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir. Sentezlenen maddenin yapısı ince tabaka kromatografisi, elementel analiz, ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşik n-hekzan/metanol (5/3) çözeltisinde, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile 256 nm de UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görülmüştür. Ayrıca, elde edilen bileşik tek erime noktasına da sahiptir. Elde edilen **A1** bileşiğinin elementel analiz verileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Bileşiklerin elde edilmiş verileri incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür (Ek Şekil 1-4) (Durgun, 2005; 2014; Durgun ve ark., 2014; 2015; 2016a; 2016b; 2017, Ceylan ve ark., 2015).

A1 bileşiğinin **IR** spektrumu U-ATR ile alınmış ve Ek Şekil 1.1'de verilmiştir. Sentezlenen bileşiğin yapısını destekleyen titreşim bandları şunlardır; 3296 ve 3225 cm^{-1} deki pikler amin grubundan (NH_2) kaynaklanmaktadır. 3130-3360 cm^{-1} arası pikler ise yayvan olup O-H...N arasındaki hidrojen bağından kaynaklanmaktadır. 3085 ve 3056 cm^{-1} de görülen piklerin ise aromatik C-H'den kaynaklı olduğu gözlemlenmiştir. 1611 cm^{-1} de azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubundan kaynaklanan pik gözlemlenmiştir. Sülfonamit grubuna ait asimetric S=O pikleri 1333 cm^{-1} simetric S=O pikleri ise 1149 cm^{-1} de gözlemlenmiştir.

A1 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu DMSO- d_6 içinde alınmış olup Ek Şekil 2.1.'de verilmiştir. 14.05 ppm'de çıkan singlet pik'in aromatik yapıdaki ($-\text{OH}$) grubundaki bir protondan kaynaklandığı gözlemlenmektedir. 9.05 ppm'deki singlet

pik'in azometin (-CH=N-) grubundaki bir protondan kaynaklandığı gözlenmiştir. –SO₂NH₂ grubundaki iki protondan kaynaklanan singlet pik 7.44 ppm' de gözlemlenmiştir. 7.87 ppm' deki singlet pik aromatik bir protondan kaynaklanmaktadır. 7.77-7.64 ppm bölgelerindeki multiplet pik aromatik halkadaki dört protondan kaynaklanmaktadır. Aromatik iki protondan kaynaklı multiplet piklerin 7.01-6.89 ppm bölgelerinde gözlemlenmiştir.

A1 bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu DMSO-*d*₆ içinde alınmış olup Ek Şekil 3.1.'de verilmiştir. Spektrum verileri incelendiğinde bileşiğin yapısında bulunan azometin (-C=N-) grubundaki karbondan kaynaklı pik 165.38 ppm'de gözlemlenmiştir. 157.63 ppm'deki pikin (–OH) 'ın bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklanmaktadır. 147.68 ppm'deki pik ise -SO₂ NH₂ 'nin bağlı olduğu aromatik halkadaki üçüncü (C-N) karbondan kaynaklı olduğu gözlemlenmiştir. 145.86 ppm'deki pik, -SO₂NH₂ grubununun aromatik halkaya bağlı olduğu karbondan (C-S) kaynaklı olduğu gözlenmiştir. 137.23 ppm'deki aromatik halkadaki dördüncü karbondan, 133.69 ppm'deki pikin aromatik halkadaki altıncı karbondan kaynaklandığı ayrıca 131.28, 125.71, 124.80, 121.55, 120.33, 118.99, 110.42 ppm'deki piklerin de aromatik halkadaki diğer karbonlardan kaynaklandığı görülmüştür. .

A1 bileşiğinin LC-MS spektrumu alınmış ve Ek şekil 4.1' de verilmiştir. Moleküler iyon pikinin *m/z* 355.00 [M+H]⁺ değerinde olduğu görülmüştür.

4.1.2. 3-((3-Kloro-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit (A2)

3-((3-Kloro-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit bileşiği, bölüm 3.2.1. de anlatılan genel yöntemle göre 3-aminobenzen-sülfonamit ile 3-kloro-2-hidroksibenzaldehit bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiğin yapısı ince tabaka kromatografisi, elementel analiz, ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşik n-hekzan/metanol (5/3) çözeltisinde, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile 256 nm de UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta

olduğu görülmüştür. Ayrıca, elde edilen bileşik tek erime noktasına da sahiptir. Elde edilen **A2** bileşiğinin elementel analiz verileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Bileşiklerin elde edilmiş verileri incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür (Ek Şekil 1-4) (Durgun, 2005; 2014; Durgun ve ark., 2014; 2015; 2016a; 2016b; 2017, Ceylan ve ark., 2015).

A2 bileşiğinin **IR** spektrumu U-ATR ile alınmış olup Ek Şekil 1.2'de görülmektedir. Sentezlenen bileşiğin yapısını destekleyen titreşim bandları şunlardır; 3359 cm^{-1} ve 3266 cm^{-1} deki pikler amin grubundan (NH_2) kaynaklanmıştır. 3115-3410 cm^{-1} deki pikler ise yayvan olup O-H...N arasındaki hidrojen bağından kaynaklanmaktadır. Aromatik C-H'lerden kaynaklı pikler 3085, 3061 cm^{-1} de gözlemlenmiştir. 1617 cm^{-1} de gözlemlenen pik, bileşikte bulunan azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubundan kaynaklanmaktadır. Sülfonamit grubuna ait asimetrik S=O pikleri 1282 cm^{-1} , simetrik S=O pikleri ise 1139 cm^{-1} gözlemlenmiştir.

A2 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu DMSO- d_6 içinde alınmış olup Ek şekil 2.2'de verilmiştir. Spektrumlar incelendiğinde 13.89 ppm'de aromatik halkaya bağlı ($-\text{OH}$) grubundaki bir protondan kaynaklanan singlet pik gözlemlenmiştir. 9.07 ppm'deki singlet pik'in azometin ($-\text{CH}=\text{N}-$) grubundaki bir protondan kaynaklandığı gözlemlenmiştir. $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubundaki iki protondan kaynaklanan singlet pik, 7.44 ppm bölgesinde gözlemlenmiştir. 7.87 ppm'deki singlet pik ise aromatik halkadaki bir protondan kaynaklanmaktadır. 7.78-7.76 ppm'deki dublet pikin, aromatik halkadaki bir protondan kaynaklandığı gözlemlenmiştir. 7.72-7.64 ppm'deki multipler pikin aromatik halkadaki üç protondan kaynaklandığı gözlemlenmiştir. 7.60-7.58 ppm'deki dublet pikin aromatik halkadaki bir protondan, kaynaklandığı gözlemlenmiştir. 7.02-6.98 ppm'deki pik halkadaki bir protondan kaynaklı triblet olarak gözlemlenmiştir.

A2 bileşiğinin $^{13}\text{C NMR}$ spektrumu DMSO- d_6 içinde alınmış olup Ek şekil 3.2.'de verilmiştir. Spektrum verileri incelendiğinde bileşiğin yapısında bulunan azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubundaki karbondan kaynaklı pik 165.46 ppm'de gözlemlenmiştir. 156.69 ppm'deki pik, $-\text{OH}$ 'ın bağlı olduğu aromatik halkadaki

karbondan kaynaklanmaktadır. Aromatik halkaya bağlı N'nin bağlı olduğu üçüncü karbondan kaynaklı pik 147.82 ppm bölgesinde gözlemlenmiştir. 145.84 ppm'deki pikin , aromatik halkaya -SO₂NH₂ grubunun bağlı olduğu karbondan kaynaklı olduğu gözlenmiştir. 134.49, 132.94, 131.31, 130.28, 125.67, 124.91, 121.02, 120.46, 119.43 ppm'lerdeki piklerin ise aromatik halkadaki diğer karbonlardan kaynaklandığı gözlenmiştir.

A2 bileşiğinin LC-MS spektrumu alınmış ve Ek şekil 4.2 'de verilmiştir. Moleküler iyon pikinin *m/z* 311.00 [M+H]⁺ değerinde olduğu görülmüştür.

4.1.3. 4-((3-Bromo-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit (C1)

4-((3-Bromo-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit bileşiği, bölüm 3.2.1. de anlatılan genel yöntemle göre 4-aminobenzen-sülfonamit ile 3-bromo-2-hidroksibenzaldehit'in kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiğin yapısı ince tabaka kromatografisi, elementel analiz, ¹H NMR, ¹³C NMR, FT IR ve kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşik n-hekzan/metanol (5/3) çözeltisinde, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile 256 nm de UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görülmüştür. Ayrıca, elde edilen bileşik tek erime noktasına da sahiptir. Elde edilen C1 bileşiğinin elementel analiz verileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Bileşiklerin elde edilmiş verileri incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür (Ek Şekil 1-4) (Durgun, 2005; 2014; Durgun ve ark., 2014; 2015; 2016a; 2016b; 2017, Ceylan ve ark., 2015).

C1 bileşiğinin IR spektrumu U-ATR ile alınmıştır ve Ek Şekil 1.3'de görülmektedir. Sentezlenen bileşiğin yapısını destekleyen titreşim bandları; 3303, 3238 cm⁻¹ deki pikler amin (NH₂) grubundan kaynaklanmaktadır. 3140-3420 cm⁻¹ 'deki pikler ise yayvan olup O-H...N arasındaki hidrojen bağından kaynaklanmaktadır. Aromatik halkadaki C-H gerilme titreşim pikleri, 3064, 3038 cm⁻¹'de gözlemlenmiştir. 1616 cm⁻¹ de azometin (-C=N-) grubundan kaynaklanan pikler gözlemlenmiştir. 1327 cm⁻¹'deki asimetrik pik ve 1158 cm⁻¹'deki simetrik pik, sülfonamit grubundaki (S=O)'dan kaynaklı olarak gözlemlenmiştir.

C1 bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu DMSO- d_6 içinde alınmış olup Ek şekil 2.3.'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde, 14.06 ppm'deki singlet pikin aromatik halkaya bağlı OH'daki bir protondan kaynaklandığı gözlemlenmiştir. 9.04 ppm'deki singlet pik'in azometin (-CH=N-) grubundaki bir protondan kaynaklandığı gözlenmiştir. SO_2NH_2 'deki iki protondan kaynaklı olarak 7.42 ppm'de singlet pik görülmektedir. 7.89-7.87 ppm bölgesindeki pikler aromatik iki protondan dolayı dublet olarak gözlemlenmiştir. 7.76-7.74 ppm'de aromatik bir protondan dolayı dublet pik gözlemlenmiştir. 7.68-7.66 ppm bölgesinde görülen pik ise, aromatik bir protondan dolayı dublet olarak gözlemlenmiştir. 6.97-6.93 ppm bölgesindeki triplet pikin ise aromatik bir protondan kaynaklandığı gözlemlenmiştir.

C1 bileşiminin $^{13}\text{C NMR}$ spektrumu DMSO- d_6 içinde alınmış olup Ek şekil 3.3. verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 165.88 ppm'deki pikin (-C=N-)'deki karbondan kaynaklı olduğu gözlenmektedir. 157.78 ppm'deki pik, -OH'ın bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklanmaktadır. Aromatik halkadaki N'nin bağlı olduğu karbondan kaynaklı pik 149.96 ppm'de gözlemlenmiştir. 142.96 ppm'deki pikin, aromatik halkaya - SO_2NH_2 grubununun bağlı olduğu karbondan kaynaklı olduğu gözlemlenmiştir. Aromatik halkadaki carbonlardan kaynaklanan piklerin ise 137.13 - 110.49 ppm arası bölgelerde ortaya çıktığı gözlenmiştir.

C1 bileşiminin LC-MS spektrumu alınmış ve Ek şekil 4.3 'de verilmiştir. Moleküler iyon pikinin m/z 355.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ değerinde olduğu görülmüştür.

4.1.4. 4-((3-Kloro-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit (C2)

4-((3-Kloro-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamit bileşiği bölüm 3.2.1. de anlatılan genel yöntemle göre 4-aminobenzen-sülfonamit ile 3-kloro-2-hidroksibenzaldehit'in reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Sentezlenen bileşimin yapısı ince tabaka kromatografisi, elementel analiz, $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$, FT-IR ve kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşik n-hekzan/metanol (5/3) çözeltisinde, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile 256 nm de UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görülmüştür. Ayrıca, elde

edilen bileşik tek erime noktasına da sahiptir. Elde edilen **C2** bileşiğinin elemental analiz verileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Bileşiklerin elde edilmiş verileri incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür (Ek Şekil 1-4) (Durgun, 2005; 2014; Durgun ve ark., 2014; 2015; 2016a; 2016b; 2017, Ceylan ve ark., 2015).

C2 bileşiğinin **IR** spektrumu U-ATR ile alınmıştır ve Ek Şekil 1.4'de verilmiştir. Sentezlenen maddenin elde edilen titreşim bandları incelendiğinde, 3311 ve 3230 cm^{-1} 'deki pikler amin (NH_2) grubundan kaynaklanmaktadır. 3140-3400 cm^{-1} 'deki pikler ise yayvan olup O-H...N arasındaki Hidrojen bağından kaynaklanmaktadır. Aromatik halkadaki C-H gerilme titreşim pikleri 3064, 3032 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. 1616 cm^{-1} 'deki pikler azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubunda bulunan karbondan kaynaklanmaktadır. 1330 cm^{-1} ve 1162 cm^{-1} 'deki keskin pikleri sırasıyla asimetrik ve simetrik ($\text{S}=\text{O}$)'dan kaynaklı olarak gözlemlenmiştir.

C2 bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu $\text{DMSO}-d_6$ içinde alınmış olup Ek şekil 2.4. verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 13.89 ppm'deki singlet pikin, aromatik halkaya bağlı OH'daki bir protondan kaynaklandığı gözlemlenmiştir. 9.04 ppm'deki singlet pikin azometin ($-\text{CH}=\text{N}-$) grubundaki bir protondan kaynaklandığı gözlemlenmiştir. SO_2NH_2 'deki iki protondan kaynaklı 7.41 ppm bölgesinde singlet pik gözlemlenmiştir. 7.90-7.88 ppm'deki dublet pikin aromatik halkadaki iki protondan kaynaklandığı ve 7.63-7,58 de gözlemlenen multipler pik aromatik dört protondan kaynaklanmaktadır. 7.02-6.98' ppm bölgesinde aromatik bir protondan kaynaklanan triblet pik gözlemlenmiştir.

Bileşiğin **C1** bileşiğinin $^{13}\text{C NMR}$ spektrumu $\text{DMSO}-d_6$ içinde alınmış olup Ek şekil 3.4. verilmiştir. Spektrum incelendiğinde, 165.85 ppm'deki pikin ($-\text{C}=\text{N}-$)'deki karbondan kaynaklı olduğu gözlemlenmiştir. 156.83 ppm'deki pik, $-\text{OH}$ 'ın bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklı gözlemlenmiştir. Aromatik halkadaki N'nin bağlı olduğu karbondan kaynaklı 150.09 ppm'de pik gözlenmiştir. 142.96 ppm'deki pikin, aromatik halkaya $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubununun bağlı olduğu karbondan

kaynaklı olduğu gözlenmiştir. Aromatik halkadaki karbonlardan kaynaklanan piklerin ise 134.52 ppm ve 119.40 ppm arası bölgelerde ortaya çıktığı gözlenmiştir.

C2 bileşğinin LC-MSspektrumu alınmış ve Ek şekil 4.4 'de verilmiştir. Moleküler iyon pikinin m/z 311.00 $[M+H]^+$ değeriinde olduğu görölmüştür.

4.1.5. 3-((3-Bromo-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (A1-i)

Bu çalışmada, 3-((3-bromo-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit bileşğinin sentezi, bölüm 3.2.2.' de ayrıntılı olarak anlatılan genel yöntemle göre birinci aşamada sentezlenmiş olan A1 maddesinin $NaBH_4$ ile reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşğın yapısı ince tabaka kromatografisi, elementel analiz, 1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşik n-hekzan/metanol (5/3) çözeltisinde, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile 256 nm UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görölmüştür. Ayrıca, elde edilen bileşik tek erime noktasına da sahiptir. Elde edilen A1-i bileşğinin elementel analiz verileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Bileşiklerin elde edilmiş verileri incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görölmüştür. (Ek Şekil 1-4) (Durgun, 2005; 2014; Durgun ve ark., 2014; 2015; 2016a; 2016b; 2017, Ceylan ve ark., 2015).

A1-i bileşğinin IR spektrumu U-ATR ile alınmıştır ve Ek Şekil 1.5'de görölmektedir. Sentezlenen bileşğın yapısını destekleyen titreşim bandları şunlardır; 3355 ve 3335 cm^{-1} de amin grubundan (NH_2 , N-H), kaynaklanan pikler görölürken, 1611 cm^{-1} de görülen azometin ($-C=N-$) grubunun piki kaybolmuştur. 3255 cm^{-1} de görülen pik, aromatik yapıya bağlı ($-OH$) grubundan kaynaklanmaktadır. 3114 ve 3066 cm^{-1} de gözlemlenen piklerin ise aromatik C-H arasındaki titreşiminden kaynaklanmaktadır. 2840-2985 cm^{-1} de ise azometin ($-C=N-$) grubunun kaybolması sonucu yeni oluşan alifatik C-H bağları için gerilme pikleri gözlemlenmiştir. Bunlara ilaveten, S=O için, 1330 ve 1315 cm^{-1} de asimetric pikler ve 1155 cm^{-1} de simetric pik gözlemlenmiştir.

A1-i bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu $\text{DMSO-}d_6$ içinde alınmış olup Ek Şekil 2.5.'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde, 3.00 – 5.50 ppm arasında çıkan yayvan pikin Ar-OH ve N-H'deki iki protondan kaynaklandığı gözlenmiştir. 7.32-7.30 ppm'de aromatik halkadaki bir protondan kaynaklı dublet pik gözlemlenmiştir. 7.18-7.14 ppm'de triblet pik aromatik halkadaki bir protondan kaynaklanmaktadır. 7.10-7.08 ppm'de aromatik halkadaki bir protondan kaynaklı dublet pik gözlemlenmiştir. 7.18-7.10 ppm'de $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubundaki iki protondan kaynaklı yayvan pik olduğu gözlemlenmiştir. 7.02 ppm'de aromatik halkadaki bir protondan kaynaklı singlet pik gözlemlenmiştir. 6.93-6.91 ppm, 6.67-6.65 ppm ve 6.62-6.59 ppm bölgelerinde aromatik halkadaki protonlardan kaynaklı triblet pikler gözlemlenmiştir. 4.29 ppm'de aromatik halkaya bağlı metilen ($-\text{CH}_2$) grubundaki iki protondan kaynaklı singlet pikin olduğu gözlemlenmiştir.

A1-i bileşiminin $^{13}\text{C NMR}$ spektrumu $\text{DMSO-}d_6$ içinde alınmış olup Ek Şekil 3.5.'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde. 153.59 ppm'deki pik, $-\text{OH}$ 'ın bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklanmaktadır. Aromatik halkadaki karbondan (C-N) kaynaklı pik 149.26 ppm'de gözlemlenmiştir. Aromatik halkadaki karbonlardan kaynaklanan piklerin ise 145.13 ppm ve 109.74 ppm arası bölgelerde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Ayrıca aromatik halkaya bağlı metilen ($-\text{CH}_2$) grubundaki karbondan kaynaklanan pik , 42.81 ppm bölgesinde gözlenmiştir.

Bu bileşimin FT-IR, NMR spektrumları incelendiğinde; molekül yapısından da anlaşılacağı üzere, azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubunun indirgenerek ($-\text{C}-\text{N}-$) grubuna dönüşmesiyle, ($-\text{C}=\text{N}-$) grubundan kaynaklanan pikler kaybolmuş ve yeni oluşan ($-\text{N}-\text{H}$) ve (CH_2) grupları için yeni pikleri gözlemlenmiştir.

A1-i bileşiminin **LC-MS** spektrumu alınmış ve Ek şekil 4.5 'de verilmiştir. Moleküler iyon pikinin m/z 357.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ değerinde olduğu görülmüştür.

4.1.6. 3-((3-Kloro-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (A2-i)

3-((3-Kloro-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit bileşiminin sentezi, bölüm 3.2.2.' de ayrıntılı olarak anlatılan genel yöntemle göre, birinci aşamada sentezlenmiş olan **A2** maddesinin NaBH_4 ile reaksiyonu ile gerçekleşmiştir. Sentezlenen bileşimin yapısı ince tabaka kromatografisi, elementel analiz, ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşik n-hekzan/metanol (5/3) çözeltisinde, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile 256 nm de UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görülmüştür. Ayrıca, elde edilen bileşik tek erime noktasına da sahiptir. Elde edilen **A2-i** bileşiminin elementel analiz verileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Bileşiklerin elde edilmiş verileri incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür. (Ek Şekil 1-4) (Durgun, 2005; 2014; Durgun ve ark., 2014; 2015; 2016a; 2016b; 2017, Ceylan ve ark., 2015).

A2-i bileşiminin **IR** spektrumu U-ATR ile alınmıştır ve Ek Şekil 1.6'de görülmektedir. Sentezlenen bileşimin yapısını destekleyen titreşim bandları şunlardır; 3344 ve 3324 cm^{-1} de amin grubundan (NH_2 , N-H), kaynaklanan pikler görülürken, 1617 cm^{-1} de görülen azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubunun piki kaybolmuştur. 3253 cm^{-1} deki pik aromatik yapıya bağlı (OH) grubundan kaynaklanmaktadır. 3111 ve 3078 cm^{-1} 'deki pikler ise aromatik C-H arasındaki titreşiminden kaynaklı olduğu görülmektedir. 2860-2995 cm^{-1} deki pikler ise yeni oluşan alifatik C-H'den kaynaklı gerilme titreşim pikleridir. 1325 ve 1315 cm^{-1} ' de $\text{S}=\text{O}$ 'den kaynaklı olarak asimetrik pikleri; 1153 cm^{-1} de ve 1138 cm^{-1} de ise simetrik gerilme pikleri gözlenmiştir.

A2-i bileşiminin ^1H -NMR spektrumu $\text{DMSO}-d_6$ içinde alınmış olup Ek Şekil 2.6.'da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde, 3.00 – 5.00 ppm arasında çıkan yayvan pikin Ar-OH ve N-H'deki iki protondan kaynaklandığı gözlenmiştir. 7.22-7.16 ppm'de Aromatik halkada iki proton ve $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubundaki iki proton olmak üzere toplam dört protondan kaynaklanan multipliket pik gözlenmiştir. 7.11-7.09 ppm'de aromatik halkadaki bir protondan kaynaklı dublet pik gözlemlenmiştir. 7.02 ppm'de

aromatik halkadaki bir protondan kaynaklı singlet pik gözlemlenmiştir. 6.96-6.94, 6.78-6.74 ve 6.68-6.66 ppm'de aromatik birer protondan kaynaklanan üç farklı triblet pik gözlemlenmiştir. 4.27 ppm'de görülen singlet pikin, aromatik halkadaki (-CH₂) grubundaki iki protondan kaynaklandığı gözlenmiştir.

A2-i bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu DMSO-d₆ içinde alınmış olup Ek şekil 3.6.'da verilmiştir. Spektrumu incelendiğinde. 151.03 ppm'deki pik, -OH'ın bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklanmaktadır. Aromatik halkadaki karbondan (C-N) kaynaklı pik 149.20 ppm'de gözlemlenmiştir Aromatik halkadaki karbonlardan kaynaklanan piklerin ise 145.17 ppm ve 109.62 ppm arası bölgelerde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Ayrıca aromatik halkadaki N'nin bağlı olduğu (-CH₂) metilen grubundaki karbondan kaynaklanan pik, 42.18 ppm'de gözlenmiştir.

Bu bileşiğin FT-IR, NMR spektrumları incelendiğinde; molekül yapısından da anlaşılacağı üzere, azometin (-C=N-) grubunun indirgenerek (-C-N-) grubuna dönüşmesiyle, (-C=N-) grubundan kaynaklanan pikler kaybolmuş ve yeni oluşan (-N-H) ve (CH₂) grupları için yeni pikleri gözlemlenmiştir.

A2-i bileşiğinin LC-MS spektrumu alınmış ve Ek şekil 4.6 'de verilmiştir. Moleküler iyon pikinin *m/z* 313.00 [M+H]⁺ değerinde olduğu görülmüştür.

4.1.7. 4-((3-Bromo-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (C1-i)

4-((3-Bromo-2-hidroksibenzil)amino)-benzensülfonamit bileşiğinin sentezi, bölüm 3.2.2.' de ayrıntılı olarak anlatılan genel yönteme göre birinci aşamada sentezlenmiş olan **C1** maddesinin NaBH₄ ile reaksiyonu ile gerçekleşmiştir. Sentezlenen bileşiğin yapısı ince tabaka kromatografisi, elementel analiz, ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşik n-hekzan/metanol (5/3) çözeltisinde, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile 256 nm de UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görülmüştür. Ayrıca, elde edilen bileşik tek erime noktasına da sahiptir. Elde edilen **C1-i** bileşiğinin elementel analiz verileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Bileşiklerin elde edilmiş verileri incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür. (Ek 1-4) (Durgun, 2005; 2014; Durgun ve ark., 2014; 2015; 2016a; 2016b; 2017, Ceylan ve ark., 2015).

C1-i bileşiğinin **IR** spektrumu U-ATR ile alınmış olup Ek Şekil 1.7’de görülmektedir. Sentezlenen bileşiğin yapısını destekleyen titreşim bandları şunlardır; 3368 ve 3348 cm^{-1} ’de amin grubundan (NH_2 , N-H), kaynaklanan pikler görülürken, 1616 cm^{-1} ’de görülen azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubunun piki kaybolmuştur. 3254 cm^{-1} ’deki pik, aromatik yapıya bağlı (OH) grubundan kaynaklanmaktadır. 3116 ve 3066 cm^{-1} ’deki pikler ise aromatik C-H titreşiminden kaynaklı olduğu görülmektedir. 2840-2985 cm^{-1} ’deki pikler ise alifatik C-H’den kaynaklı gerilme pikleridir. Sülfonamid grubuna ait asimetrik S=O pikleri 1338 cm^{-1} , simetrik S=O pikleri ise 1135 cm^{-1} ’de gözlenmiştir.

C1-i bileşiğinin **^1H -NMR** spektrumu DMSO- d_6 içinde alınmış olup ve Ek Şekil 2.7.’de verilmiştir. Bileşiğin spektrumu incelendiğinde, 3.50 – 5.50 ppm arasında çıkan yayvan pikin Ar-OH ve N-H’deki iki protondan kaynaklandığı gözlenmiştir. 6.87 ppm bölgesinde meydana gelen singlet pik sülfonamid (SO_2NH_2) grubundaki iki protondan kaynaklanmaktadır. 7.45-7.43 ppm bölgesinde görülen iki protondan kaynaklı dublet pik, 7.32-7.30 ppm bölgelerinde bir protondan kaynaklı dublet pik, 7.07-7.05 ppm bölgelerinde iki protondan kaynaklı dublet pik, 6.61-6.56 ppm bölgelerinde üç protondan kaynaklı multipler pikler aromatik halkadaki protonlardan dolayı görülmektedir. Ayrıca 4.32 ppm’de görülen singlet pik ise aromatik halkaya bağlı ($-\text{CH}_2$) metilen grubundaki iki protondan kaynaklanmaktadır.

C1-i bileşiğinin **^{13}C NMR** spektrumu DMSO- d_6 içinde alınmış olup Ek şekil 3.7.’de verilmiştir. Bileşiğin spektrumu incelendiğinde, 153.97 ppm’deki pik, –OH’ın bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklanmaktadır. Aromatik halkadaki karbondan (C-N) kaynaklı pik 151.65 ppm’de gözlemlenmiştir Aromatik halkadaki karbonlardan kaynaklanan piklerin ise 131.76 ppm ve 111.12 ppm arası bölgelerde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Ayrıca aromatik halkadaki N’nin bağlı olduğu

(-CH₂) metilen grubundaki karbondan kaynaklanan pik, 42.47 ppm bölgesinde gözlenmiştir.

Bu bileşiğin FT-IR, NMR spektrumları incelendiğinde; molekül yapısından da anlaşılacağı üzere, azometin (-C=N-) grubunun indirgenerek (-C-N-) grubuna dönüşmesiyle, (-C=N-) grubundan kaynaklanan pikler kaybolmuş ve yeni oluşan (-N-H) ve (CH₂) grupları için yeni pikleri gözlemlenmiştir.

C1-i bileşiğinin **LC-MS** spektrumu alınmış ve Ek şekil 4.7 'de verilmiştir. Moleküler iyon pikinin m/z 357.00 [M+H]⁺ değerinde olduğu görülmüştür.

4.1.8. 4-((3-Kloro-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (C2-i)

4-((3-Kloro-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (C2-i)'in sentezi, bölüm 3.2.2.' de ayrıntılı olarak anlatılan genel yöntemle göre birinci aşamada sentezlenmiş olan **C2** bileşiğinin NaBH₄ ile reaksiyonu ile gerçekleşmiştir. Sentezlenen bileşiğin yapısı ince tabaka kromatografisi, elementel analiz, ¹H NMR, ¹³C NMR, FT IR ve kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşik n-hekzan/metanol (5/3) çözeltisinde, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile 256 nm de UV lambası altında kontrol edilmiş ve tek nokta olduğu görülmüştür. Ayrıca, elde edilen bileşik tek erime noktasına da sahiptir. Elde edilen **C2-i** bileşiğinin elementel analiz verileri Çizelge 4.1.'de verilmiştir. Bileşiklerin elde edilmiş verileri incelendiğinde, elde edilen sonuçlar ile önerilen yapının uyumlu olduğu ve önerilen yapıyı desteklediği görülmüştür. (Ek Şekil 1-4) (Durgun, 2005; 2014; Durgun ve ark., 2014; 2015; 2016a; 2016b; 2017, Ceylan ve ark., 2015).

C2-i bileşiğinin **IR** spektrumu U-ATR ile alınmış olup ve Ek Şekil 1.8'de görülmektedir. Sentezlenen bileşiğin yapısını destekleyen titreşim bandları şunlardır; 3362 ve 3347 cm⁻¹ de amin grubundan (NH₂, N-H), kaynaklanan pikler görülürken, 1616 cm⁻¹ de görülen azometin (-C=N-) grubunun piki kaybolmuştur. 3254 cm⁻¹ deki pik aromatik yapıya bağlı (OH) grubundan kaynaklanmaktadır. 3125 ve 3075 cm⁻¹ deki pikler ise aromatik C-H titreşiminden kaynaklı olduğu görülmektedir.

2880-2960 cm^{-1} 'deki pikler ise alifatik C-H'den kaynaklı gerilme pikleridir. Sülfonamit grubuna ait asimetrik S=O pikleri 1308 cm^{-1} 'de, simetrik S=O pikleri ise 1135 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir.

C2-i bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu DMSO- d_6 içinde alınmış olup Ek Şekil 2.8.'de verilmiştir. Bileşiğin spektrumu incelendiğinde, 3.50 – 5.00 ppm arasında çıkan yayvan pikin Ar-OH ve N-H'deki iki protondan kaynaklandığı gözlenmiştir. 6.88 ppm bölgesinde meydana gelen singlet pik sülfonil (SO_2NH_2) grubundaki iki protondan kaynaklanmaktadır. 7.45-7.43 ppm, 7.16-7.14 ppm, 7.03-7.01 ppm ve 6.58-6.56 ppm aralıklarında gözlemlenen dublet pikler, aromatik protonlardan kaynaklanmaktadır. 6.66-6.62 ppm bölgelerinde bir protondan kaynaklı triblet pik gözlemlenmiştir. Ayrıca 4.30 ppm'de görülen singlet pik ise aromatik halkaya bağlı olan metilen grubundaki ($-\text{CH}_2$) iki protondan kaynaklanmaktadır.

C2-i bileşiğinin $^{13}\text{C NMR}$ spektrumu DMSO- d_6 içinde alınmış olup Ek şekil 3.8.'de verilmiştir. Bileşiğin spektrumu incelendiğinde, 153.02 ppm'deki pik, –OH'nin bağlı olduğu aromatik halkadaki karbondan kaynaklanmaktadır. Aromatik halkadaki karbondan (C-N) kaynaklı pik 151.71 ppm'de gözlemlenmiştir Aromatik halkadaki karbonlardan kaynaklanan piklerin ise 130.40 ppm ile 111.08 ppm arası bölgelerde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Ayrıca Aromatik halkadaki N'nin bağlı olduğu ($-\text{CH}_2$) metilen grubundaki karbondan kaynaklanan pik, 42.20 ppm 'de gözlenmiştir.

Bu bileşiğin FT-IR, NMR spektrumları incelendiğinde; molekül yapısından da anlaşılacağı üzere, azometin ($-\text{C}=\text{N}-$) grubunun indirgenerek ($-\text{C}-\text{N}-$) grubuna dönüşmesiyle, ($-\text{C}=\text{N}-$) grubundan kaynaklanan pikler kaybolmuş ve yeni oluşan ($-\text{N}-\text{H}$) ve (CH_2) grupları için yeni pikleri gözlemlenmiştir.

C2-i bileşiğinin **LC-MS** spektrumu alınmış ve Ek şekil 4.8 'de verilmiştir. Moleküler iyon pikinin m/z 313.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ değerinde olduğu görülmüştür.

Çizelge 4.1. Sentezlenen maddelerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, erime noktaları, verimleri ve elemental analiz sonuçları

Kod Numarası	Bileşikler Kapalı Formülü	Molekül Ağırlığı g/mol	Erime Noktası °C	Verim %	Elementel Analiz Sonuçları (Teorik) DeneySEL			
					% C	% H	% N	% S
A1	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ S	355.21	206-208	85	(43.96) 43.88	(3.12) 3.08	(7.89) 7.99	(9.03) 8.93
A2	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S	310.76	205-207	85	(50.24) 50.18	(3.57) 3.52	(9.01) 9.12	(10.32) 10.21
C1	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O ₃ S	355.21	199-201	85	(43.96) 43.89	(3.12) 3.08	(7.89) 7.96	(9.03) 8.97
C2	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S	310.76	207-209	85	(50.24) 50.18	(3.57) 3.52	(9.01) 9.10	(10.32) 10.24
A1-i	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ S	357.22	123-124	60	(43.71) 43.63	(3.67) 3.58	(7.84) 7.93	(8.98) 8.91
A2-i	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S	312.77	121-122	60	(49.92) 50.01	(4.19) 4.10	(8.96) 9.01	(10.25) 10.16
C1-i	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ S	357.22	170-172	60	(43.71) 43.62	(3.67) 3.58	(7.84) 7.93	(8.98) 8.93
C2-i	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₃ S	312.77	180-182	60	(49.92) 50.01	(4.19) 4.10	(8.96) 9.01	(10.25) 10.16

4.2. Sentezlenen Bileşiklerin Antioksidan Çalışmaları

Bir fenolik bileşiğin antioksidan kapasitesi, serbest radikal giderme kapasitesine, hidrojen atomunu yada elektronu vermeye veya metal şelatlama kapasitesine bağlı olduğu bilinmektedir (Afanas ve ark., 1989; Amarowicz ve ark., 2004). Bir fenolik bileşiğin yapısı, radikal giderme ve metal şelatlama aktivitesi gibi biyolojik aktivitelerinin anahtar belirleyicisidir. Örneğin, bir fenolik asidin antioksidan aktivitesi, hidroksil gruplarının sayısına ve konumuna bağlıdır (Rice-Evans ve ark., 1996).

Bu çalışmada kullanılan sülfonamit grubu içeren fenolik bileşiklerin ferrik iyonlarını (Fe³⁺) ferröz iyonlarına (Fe²⁺) indirgeme kapasiteleri artan konsantrasyon ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Kullanılan fenolik bileşiklerin indirgeme potansiyelleri farklı konsantrasyonlardaki (10, 20 ve 40 µg/mL) çözeltilerinin 700 nm'deki absorbanları ölçülerek belirlenmiştir. Kullanılan sülfonamit grubu içeren

fenolik bileşiklerin ferrik iyonlarını (Fe^{3+}) ferröz iyonlarına (Fe^{2+}) indirgeme kapasitesi grafiği çizildikten sonra her bir standart antioksidan ve kullanılan fenolik bileşikler için 0.2 mg/mL'ye karşılık gelen absorbans değerleri Çizelge 4.2'de verilerek birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Bu verilere göre **Troloks** > **BHA** > **BHT** > **A2-i** > **C1-i** > **C2-i** > **A1-i** > **C2** > **A2** > **A1** > **C1** şeklinde olduğu belirlenmiştir. Çizelge 4.1'de gösterilen yüksek absorbans değerleri yüksek indirgeme kapasitesini göstermektedir. Sentezlenen maddelerden **1-4** no'lu bileşikler düşük indirgeme gücü kapasitesine sahipken **A1-i**, **A2-i**, **C1-i** ve **C2-i** no'lu bileşikler ise daha yüksek indirgeme gücü kapasitesine sahiptir.

Bu çalışmada kullanılan sülfonamit grubu içeren fenolik bileşiklerin kuprik iyonlarını (Cu^{2+}) indirgeme kapasiteleri, konsantrasyon ile orantılı olarak arttığı gözlemlenmiştir. Kullanılan fenolik moleküllerin, kuprik iyonlarını (Cu^{2+}) indirgeme kapasitesi farklı konsantrasyondaki (10,20 ve 40 $\mu\text{g/mL}$) çözeltilerinin 450 nm'deki absorbans değerleri ölçülerek belirlenmiştir. Bu fenolik bileşiklere ait çözeltilerin ve standart antioksidanların kuprik iyonlarını (Cu^{2+}) indirgeme grafiği çizildikten sonra her bir standart antioksidan ve fenolik bileşikler için 0,2 mg/mL'ye karşılık gelen absorbans değerleri Çizelge 4.2'de verilerek birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Bu konsantrasyonda kullanılan fenolik bileşiklerin ve standart antioksidanların kuprik iyonlarını (Cu^{2+}) kupröz iyonlarına (Cu^+) indirgeme aktiviteleri birbirleriyle karşılaştırıldıklarında, **BHA** > **BHT** > **Troloks** > **C1-i** > **A1-i** > **A2-i** > **C2-i** > **C1** > **A2** > **C2** > **A1** olarak belirlenmiştir. Sentezlenen maddelerden **1-4** no'lu bileşikler düşük indirgeme gücü kapasitesine sahipken **A1-i**, **A2-i**, **C1-i** ve **C2-i** no'lu bileşikler ise daha yüksek indirgeme gücü kapasitesine sahiptir.

DPPH radikal giderme aktivitesi metodunda kullanılan radikal DPPH $\cdot$ (1,1-difenil 2-pikril hidrazil) 517 nm'de absorbans veren organik yapıda olan bir maddedir. Bu radikal antioksidan maddeler ile kimyasal tepkimeye girerek, radikal olmayan DPPH-H molekülüne dönüşmektedir. DPPH-H molekülü 517 nm'de absorbans vermediği için azalan absorbans miktarından antioksidan aktivite hesaplanabilir. DPPH $\cdot$ radikali giderme aktivitesi ile ilgili yapılan çalışmalarda 517 nm' de azalan absorbans geriye kalan DPPH $\cdot$ çözeltisi miktarını yani serbest radikal

giderme aktivitesini vermektedir. Sentezlenmiş sülfonamit grubu içeren fenolik bileşikler ile standart antioksidanlar 0,05 mg/ml konsantrasyonunda sırasıyla **Troloks > BHT > BHA > A1 > C2 > A2-i > A2 > C1 > C1-i > C2-i > A1-i** şeklinde DPPH[•] radikali giderme aktivitesi sergilediği belirlenmiştir. Bu değerler yine sırasıyla %57.82 > %47.03 > %21.73 > %18.67 > %12.74 > %9.18 > %8.23 > %5.90 > %4.21 > %3.18 > % 1.86 olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre sentezlenmiş sülfonamit grubu içeren fenolik bileşikler içerisinde en etkili bileşiğin **A1** nolu bileşik olduğu sonucuna varılmıştır (Çizelge 4.2).

DPPH[•] Serbest radikal giderme aktivitesine benzer şekilde ABTS^{•+} giderme aktivitesi de ekstrelerin, sulu karışımların, saf maddelerin ya da içeceklerin radikal giderme aktivite tayininde sıklıkla kullanılmaktadır (Miller ve ark., 1996). Bunun için öncelikle ABTS bileşiğinden ABTS^{•+} oluşumu sağlanmış ve bu aşamadan sonra fenolik bileşiklere ait çözeltilerinin, BHA, BHT, ve Troloks gibi standart antioksidan bileşiklerin ABTS^{•+} giderme aktivite çalışmaları yapılmıştır. ABTS^{•+} radikali giderme aktivitesi tayininden sonra arta kalan ABTS^{•+} radikali miktarları standart grafikten elde edilen verilerle hesaplanmıştır. ABTS^{•+} radikali, antioksidantlar ile etkileşmesi sonucu ABTS⁺ şekline dönüşmektedir. Sentezlenmiş sülfonamit grubu içeren fenolik bileşikler ile standart antioksidanlar 0,2 mg/ml konsantrasyonunda sırasıyla **BHT > Troloks > BHA > C2-i > A2-i > A1-i > C1-i > A1 > A2 > C2 > C1** şeklinde ABTS^{•+} radikali giderme aktivitesi sergilediği belirlenmiştir. Bu değerler yine sırasıyla %98.91 > %94.36 > %79.55 > %78.37 > %77.70 > %76.79 > %74.50 > %18.40 > %15.09 > %14.74 > % 7.27 olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre sentezlenmiş sülfonamit grubu içeren fenolik bileşikler içerisinde en etkili bileşik grubunun **A1-i, A2-i, C1-i ve C2-i** nolu yani indirgenmiş sekonder amin bileşikler olduğu sonucuna varılmıştır (Çizelge 4.2).

Bu sonuçlar açıkça, yeni sentezlenen sülfonamit bileşiklerinin (amin grubu içeren) **A1-i, A2-i, C1-i ve C2-i**'in diğerlerine göre daha fazla elektron verici özelliklere sahip olan önemli serbest radikal giderme aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir.

Çizelge 4.2. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri

Bileşikler	DPPH ^b [0,05 mg/ml]	ABTS ^b [0,2 mg/ml]	Fe ³⁺ indirgeme kapasitesi ^c [0,2 mg/ml]	Cu ²⁺ indirgeme kapasitesi ^c [0,2 mg/ml]
A1)	18,67 ± 1,53	18,40 ± 2,06	0,149 ± 0,031	0,216 ± 0,019
A2)	8,23 ± 0,43	15,09 ± 1,43	0,266 ± 0,016	0,263 ± 0,035
C1	5,90 ± 0,36	7,27 ± 0,63	0,112 ± 0,013	0,275 ± 0,038
C2	12,74 ± 0,87	14,74 ± 0,97	0,326 ± 0,023	0,235 ± 0,046
A1-i	1,86 ± 0,09	76,79 ± 8,12	0,333 ± 0,025	0,992 ± 0,068
A2-i	9,18 ± 0,57	77,70 ± 7,96	0,473 ± 0,064	0,926 ± 0,073
C1-i	4,21 ± 0,45	74,50 ± 6,41	0,387 ± 0,042	1,151 ± 0,083
C2-i	3,18 ± 0,65	78,37 ± 7,73	0,334 ± 0,065	0,797 ± 0,052
BHT ^a	47,03 ± 5,16	98,91 ± 9,07	0,669 ± 0,008	1,995 ± 0,107
BHA ^a	21,73 ± 1,87	79,55 ± 6,09	1,232 ± 0,202	2,278 ± 0,126
Trolox ^a	57,82 ± 6,85	94,36 ± 9,01	1,265 ± 0,117	1,812 ± 0,046

Veri ortalaması±standart sapma (n=3). BHA, Bütil Hidroksianisol; BHT, Bütilhidroksitoluen.

^aStandart antioksidan

^bABTS ve DPPH serbest radikal giderme yüzdesi

^c Değerler absorbans olarak ifade edildi. Yüksek absorbans değerleri yüksek indirgeme kapasitesini göstermektedir.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sülfonamidler, son 50 yıldan fazla teröpatik ajanlar sınıfında yer alan önemli sülfü grubu ilaçlarıdır. İlk olarak antimikrobiyal/antibakteriyel ajanlar olarak kullanılmasına rağmen, çeşitli türevlerinin sentezlenmesi ve biyolojik aktivitelerinin ölçülmesiyle ile diğer hastalıkların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Sülfonamidlerin, antibakteriyel / antibiyotik ajanlar olarak ticari uygulama dışında, karbonik anhidraz, sistein proteaz, HIV proteaz, siklooksijenaz gibi bazı enzimleri inhibe edici özelliği bilinmektedir. Ayrıca, Sülfonamidlerin yaygın potansiyel değerinin bilinmesiyle, kemoterapide, hipoglisemide, diüretiklerde ve diğer terapötik uygulamalarda kullanılmak üzere çeşitli türevleri sentezlenmiştir (Lee, 2010).

Yapılan bu çalışmanın birinci aşamasında; 3-aminobenzensülfonamid ile 3-bromo-2-hidroksibenzaldehit bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu 3-((3-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamid (**A1**) bileşiği sentezlenmiştir. 3-Aminobenzensülfonamid ile 3-kloro-2-hidroksibenzaldehit bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu 3-((3-kloro-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamid (**A2**) bileşiği sentezlenmiştir. 4-aminobenzensülfonamid'in 3-bromo-2-hidroksibenzaldehit bileşiği ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu 4-((3-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)benzensülfonamid (**C1**) bileşiği sentezlenmiştir. 4-Aminobenzensülfonamid ile 3-kloro-2-hidroksibenzaldehit bileşiğinin kondenzasyon reaksiyonu sonucunda 4-((3-kloro-2-hidroksibenziliden)amino) benzensülfonamid (**C2**) bileşiği sentezlenmiştir.

Bu çalışmanın ikinci aşamasında ise sentezlenmiş olan imin içerikli **A1** maddesinin NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu 3-((3-bromo-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamid (**A1-i**) bileşiği sentezlenmiştir. (**A2**) maddesinin NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu 3-((3-kloro-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamid (**A2-i**) bileşiği, (**C1**) maddesinin NaBH_4 ile indirgenmesi sonucu 4-((3-bromo-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamid (**C1-i**)

bileşiği, (C2) maddesinin NaBH₄ ile indirgenmesi sonucunda 4-((3-kloro-2-hidroksibenzil)amino)benzensülfonamit (C2-i) bileşiği sentezlenmiştir.

Sentezlenen (A1), (A2), (C1), (C2), (A1-i), (A2-i), (C1-i) ve (C2-i) bileşiklerinin yapıları, elementel analiz ve FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, Kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Yapılan bu çalışmada birçok biyolojik aktivite gösterebilme özelliğine sahip sentezlediğimiz bu tür sülfonamit türevlerinin, metal indirgeme (Fe³⁺ indirgeme tayini ve Cu²⁺ indirgeme tayini) ve serbest radikal giderme kapasitesi belirleme (DPPH ve ABTS) yöntemleriyle antioksidan kapasitelerini ölçmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır.

Antioksidanlar, vücudumuzda, serbest radikaller sonucu oluşan oksidasyonu önleyen ya da geciktiren maddeler olarak tanımlanmaktadır. Antioksidanlar birçok sağlık probleminin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca gıda ürünlerinin ve farmasötik unsurların içeriğinde de sentetik olarak üretilmiş antioksidanlar da bulunmaktadır. Sentetik olan antioksidanların yan etkilerinin fazla olması nedeniyle olumsuz etkilerini minimum düzeye indirecek daha güvenilir, sağlıklı ve antioksidanların üretilmesi için çalışmalar yapılmaktadır.

Çalışma sonucunda yeni sentezlenmiş sülfonamit türevlerinin Fe³⁺ ve Cu²⁺ indirgeme kapasitesi ölçülmüştür. Metal indirgeme kapasitesi kuvvetli olan bileşikler A1-i, A2-i, C1-i ve C2-i olarak ölçülmüştür.

Sentezlenen bileşikler, ABTS için 0.2 mg/ml konsantrasyonunda % 7,3 ila % 78,4 aralığında ve DPPH için 0.05 mg/ml konsantrasyonunda % 1,9 ila % 18,7 aralığında radikal giderme aktivitesi göstermiştir. DPPH için A1 bileşiğinin serbest radikal giderme aktivitesi oldukça yüksek olduğu görülmüştür. ABTS serbest radikal giderme aktivite ölçümleri sonucunda ise A1-i, A2-i, C1-i ve C2-i bileşiklerinin serbest radikal giderme potansiyellerinin yüksek olduğu görülmüştür.

Sülfonamitlerin antioksidan etkinliklerinin belirlenmesine yönelik elde edilen sonuçlar, bu alana ilişkin deneysel çalışmaları arttırabilir, istenilen verimlilikte antioksidan kapasiteye sahip farklı sülfonamit türevlerinin sentezlenmesine öncülük edebilir. İleride yapılabilecek daha farklı çalışmalara ışık olabilir. Çalışmanın sonuçlarının ulusal ve uluslararası bilimsel yayınlarda ve kongrelerde paylaşılması bu konu üzerinde yapılabilecek çalışmaları daha da geliştirebilir. Daha kapsamlı yapılabilecek bilimsel çalışmalara da katkı da bulunabilir.



KAYNAKLAR

- ABBAS, A., MURTAZA, S., TAHİR, M. N., SHAMİM, S., SİRAJUDDİN, M., RANA, U. A., and RAFIQUE, H., 2016. Synthesis, Antioxidant, Enzyme Inhibition and DNA Binding Studies of Novel N-benzylated Derivatives of Sulfonamide. *Journal of Molecular Structure*, 1117: 269-275.
- AFANAS' EV, I. B., DCROZHKO, A. I., BRODSKİİ, A. V., KOSTYUK, V. A., and POTAPOVİTCH, A. I., 1989. Chelating and free radical scavenging mechanisms of inhibitory action of rutin and quercetin in lipid peroxidation. *Biochemical pharmacology*, 38(11): 1763-1769.
- AMAROWİCZ, R., PEGG, R. B., RAHİMİ-MOGHADDAM, P., BARL, B., and WEİL, J. A., 2004. Free-radical scavenging capacity and antioxidant activity of selected plant species from the Canadian prairies. *Food chemistry*, 84(4): 551-562.
- APAK, R., GÜÇLÜ, K., ÖZYÜREK, M., ESİN KARADEMİR, S., and ERÇAĞ, E., 2006. The cupric ion reducing antioxidant capacity and polyphenolic content of some herbal teas. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 57(5-6): 292-304.
- BABIÖR, B.M., 2000. Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine*, 109(1): 33-44.
- BHAT, M. A., IMRAN, M., KHAN, S. A., and SİDDİQUİ, N., 2005. Biological activities of sulfonamites. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 67(2): 151.
- BLOİS, M. S., 1958. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *nature*, 181(4617): 1199-1200.
- CAMPBELL, K. N., SOMMERS, H., and CAMPBELL, B. K., 1944. The preparation of unsymmetrical secondary aliphatic amines. *Journal of The American Chemical Society*, 66(19): 82-84.
- CEYLAN, Ü., DURGUN, M., TÜRKMEN, H., YALÇIN, Ş. P., KİLİC, A., & ÖZDEMİR, N. 2015. Theoretical and experimental investigation of 4-[(2-hydroxy-3-methylbenzylidene) amino] benzenesulfonamide: Structural and spectroscopic properties, NBO, NLO and NPA analysis. *Journal of Molecular Structure*, 1089: 222-232.
- DEMİRCİ, M., 2015. Yeni Sülfonamitlerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Biyolojik ve Antioksidant Aktivitelerinin İncelenmesi. Çankırı Karatekin Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Çankırı, 93s
- DHAR, D.N., and TAPLOO CL., 1982. Schiff Bases And Their Applications. *J Sci Ind Res*, 41(8): 501-506.
- DURGUN, M., 2005. Glokom Tedavisinde kullanılan yeni Sülfanilamid Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 83s.
- DURGUN, M., 2014. Bazı Yeni Sülfonamid Türevlerinin Sentezi, Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi ve Kantitatif Yapı – Etki İlişkilerinin (QSAR) Değerlendirilmesi. Harran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Şanlıurfa, 223s.
- DURGUN, M., CEYLAN, Ü., YALÇIN, Ş. P., TÜRKMEN, H., ÖZDEMİR, N., & KOYUNCU, İ., 2016b. Synthesis, molecular structure, spectroscopic

- characterization, NBO, NLO and NPA analysis and in vitro cytotoxicity study of 3-chloro-N-(4-sulfamoylphenethyl) propanamide with experimental and computational study. *Journal of Molecular Structure*, 1114: 95-107.
- DURGUN, M., TURKMEN, H., CERUSO, M., SUPURAN, C. T. 2015. Synthesis of Schiff base derivatives of 4-(2-aminoethyl)-benzenesulfonamide with inhibitory activity against carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(11): 2377-2381.
- DURGUN, M., TURKMEN, H., CERUSO, M., SUPURAN, C. T., 2016a. Synthesis of 4-sulfamoylphenyl-benzylamine derivatives with inhibitory activity against human carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(5): 982-988.
- DURGUN, M., TURKMEN, H., ZENGİN, G., ZENGİN, H., KOYUNSEVER, M., and KOYUNCU, I., 2017. Synthesis, characterization, in vitro cytotoxicity and antimicrobial investigation and evaluation of physicochemical properties of novel 4-(2-methylacetamide) benzenesulfonamide derivatives. *Bioorganic chemistry*, 70:163-172.
- ELLIOT, J.G., 1999. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Technology*, 53: 46-48.
- ELMASTAŞ M, GÜLÇİN İ, BEYDEMİR Ş, KÜFREYİOĞLU Öİ, ABOUL-ENEİN HY., 2006. A study on the in vitro antioxidant activity of juniper (*Juniperus communis* L.) fruit extracts. *Anal Lett*, 39(1):47-65.
- ESTEVEZ-SOUSA, A., ECHEVARRIA, A., SANT'ANNA, C. M. R., and NASCIMENTO, M.G., 2004. Estudo experimental E Teórico Da Redução De Bases De Schiff Derivadas Da 3,3-Difenilpropilamina. *Quim. Nova*, 27(1): 72-75.
- FESSENDEN, R.J. and FESSENDEN, J.S., 1998. *Organic Chemistry*, 6. ed, Çev. Edi. Tahsin Uyar, Güneş Kitapevi, 6. Baskı, 1998, Ankara, 1170s.
- FREEMAN, B. A., and CRAPO, J. D., 1982. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation: A Journal of Technical Methods and Pathology*, 47(5): 412-426.
- GORANTLA, V., GUNDLA, R., JADAV, S., S., ANUGU, S. R., CHIMAKURTHY, J., NIDASANAMETLA, S. K., VE KORUPOLU, R., 2017. Molecular hybrid design, synthesis and biological evaluation of N-phenyl sulfonamide linked N- acyl hydrazone derivatives functioning as COX-2 inhibitors: new anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-bacterial agents. *New Journal of Chemistry*, 41(22):13516-13532.
- GÖÇER, H., AKINCIOĞLU, A., ÖZTAŞKIN, N., GÖKSU, S., & GÜLÇİN, İ., 2013. Synthesis, Antioxidant, and Antiacetylcholinesterase Activities of Sulfonamide Derivatives of Dopamine-R elated Compounds. *Archiv der Pharmazie*, 346(11): 783-792.
- GÜLÇİN, İ, and TASLİMİ P., 2018. Sulfonamide inhibitors: a patent review 2013-present. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28(7): 541-549.
- GÜLÇİN, İ., 2006. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life sciences*, 78(8): 803-811.
- GÜLÇİN, İ., 2012. Antioxidant activity of food constituents: an overview. *Archives of toxicology*, 86(3): 345-391.
- HİNE, J., and YEH, C. Y., 1967. Equilibrium in formation and conformational isomerization of imines derived from isobutyraldehyde and saturated aliphatic

- primary amines. *Journal of The American Chemical Society*, 89(11): 2669-2676.
- IŞIK, M., 2012. *Helichrysum plicatum* DC. ve *Phlomis pungens* L. bitkilerinin antioksidan aktivitelerinin mukayesesi. *Erzincan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, Erzincan, 73s.
- IŞIK, M., KORKMAZ, M., BURSAL, E., GULCİN, I., KOKSAL, E., and TOHMA, H., 2015. Determination of antioxidant properties of *Gypsophila bitlisensis* bark. *Int. J. Pharmacol*, 11: 366-371.
- KASNAK, C., and PALAMUTOĞLU, R., 2015. Doğal antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri. *Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3: 226-234.
- KILIÇ, A., ÖZBAHÇECİ, O., DURGUN, M., & AYDEMİR, M., 2019. Different hemi-salen/salan ligand containing binuclear boron-fluoride complexes: synthesis, spectroscopy, fluorescence properties, and catalysis. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 39(3): 248-265.
- KOYUNCU, I., GONEL, A., DURGUN, M., KOCYİĞİT, A., YUKSEKDAG, O., & SUPURAN, C. T. 2019a. Assessment of the antiproliferative and apoptotic roles of sulfonamite carbonic anhydrase IX inhibitors in HeLa cancer cell line. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 34(1): 75-86.
- KOYUNCU, I., GONEL, A., KOCYİĞİT, A., TEMİZ, E., DURGUN, M., & SUPURAN, C. T. 2018. Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamite derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated apoptosis in cervical cancer HeLa cells. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 33(1): 1137-1149.
- KOYUNCU, I., TÜLÜCE, Y., SLAHADDİN QADİR, H., DURGUN, M., & SUPURAN, C. T. 2019b. Evaluation of the anticancer potential of a sulphonamite carbonic anhydrase IX inhibitor on cervical cancer cells. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 34(1): 703-711.
- LEE, C. C. 2010. Synthetic approaches to biologically active sulfonates and sulfonamites. University College London, Chemistry Department, Doctoral Dissertation, London, 188p.
- LUNEC, J., and BLAKE, D., 1990. Oxygen free radicals: Their relevance to disease processes, , Ed. R.D. Cojhen, Balliere Tindall, London, 189- 212.
- MARCH, J., 1972. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, NY, USA.
- MİLLER, D.D., 1996. Mineral. *Food Chemistry*, Fennema, O.R. (Ed.), Dekker: New York, 618-649.
- NORDBERG, J., and ARNER, E.S.J., 2001. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(11): 1287-1312.
- OYAIZU M., 1986. Studies on products of browning reaction. Antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *Japanese J Nutr Diet*, 44(6): 307-315.
- PADMAJA, A., PEDAMALAKONDAIAH, D., SRAVYA, G., REDDY, G. M., and KUMAR, M. V. J., 2015. Synthesis and antioxidant activity of a new class of sulfone/sulfonamide-linked bis (oxadiazoles), bis (thiadiazoles), and bis (triazoles). *Medicinal Chemistry Research*, 24(5):2011-2020.
- PFEIFFER, P., BUCHHOLZ, E. and BAUER, O., 1931. Innere Komplexsalze von Oxyaldiminen und Oxyketiminen. *J.Prakt. Chem*, 129(1): 163-177.

- POLAT, L., 2016. Bazı doğal bileşiklerin antioksidan kapasitelerinin belirlenmesi, AChE ve BChE enzimleri ile hCA I ve hCA II izoenzimleri üzerine inhibisyon etkilerinin araştırılması. Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Erzurum, 222s.
- PRZYBYLSKI, P., HUCZYŃSKI, A., PYTA K, BRZEZIŃSKI B., BARTL, F., 2009. Biological Properties Of Schiff Bases And Azo Derivatives Of Phenols. *Current Organic Chemistry*, 13(2):124–148.
- RAKESH, K. P., WANG, S. M., LENG, J., RAVINDAR, L., ASIRI, A. M., MARWANI, H. M., and QIN, H. L. 2018. Recent development of sulfonyl or sulfonamide hybrids as potential anticancer agents: A key review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 18(4): 488-505.
- RE, R., PELLEGRINI, N., PROTEGGENTE, A., PANNALA, A., YANG, M., & RICE-EVANS, C., 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9-10):1231-1237.
- RICE-EVANS, C. A., MILLER, N. J., and PAGANGA, G., 1996. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(7): 933-956.
- SARIKAYA, B., CERUSO, M., CARTA, F., and SUPURAN, C. T. 2014. Inhibition of carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII with novel Schiff bases: identification of selective inhibitors for the tumor-associated isoforms over the cytosolic ones. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 22(21): 5883-5890.
- SCHIFF H., 1864. Mitteilungen Aus Dem Universitäts Laboratorium In Pisa: Eine neue Reihe Organischer Basen. *Justus Liebigs Ann Chem*, 131(1):118–119.
- SIDDIQUE, M., SAEED, A. B., AHMAD, S., and DOGAR, N. A., 2013. Synthesis and Biological Evaluation of Hydrazone Based Sulfonamides. *Journal of Scientific & Innovative Research*, 2(3): 627-633.
- SIES, H., 1991. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med*, 91(3): 31S–38S.
- TOUCHETTE, K. M., 2006. Reductive Amination: A Remarkable Experiment for the Organic Laboratory. *Journal of Chemical Education*, 83(6): 929-930.
- TÜLÜCE, Y., AHMED, B. A., KOYUNCU, İ., & DURGUN, M. 2018. The cytotoxic, apoptotic and oxidative effects of carbonic anhydrase IX inhibitor on colorectal cancer cells. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 50(2): 107-116.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Ali SAKLİ
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Adana – Seyhan /01.07.1988
Telefon : 05393714542
Faks :
e-mail : alisakli0112@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Abdulkadir Paksoy Lisesi Seyhan/Adana	2005
Üniversite	: Balıkesir Üniversitesi Necatibey Eğitim Fakültesi fen Bilgisi Öğretmenliği - Balıkesir	2011
Yüksek Lisans	: Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı - Şanlıurfa	2019

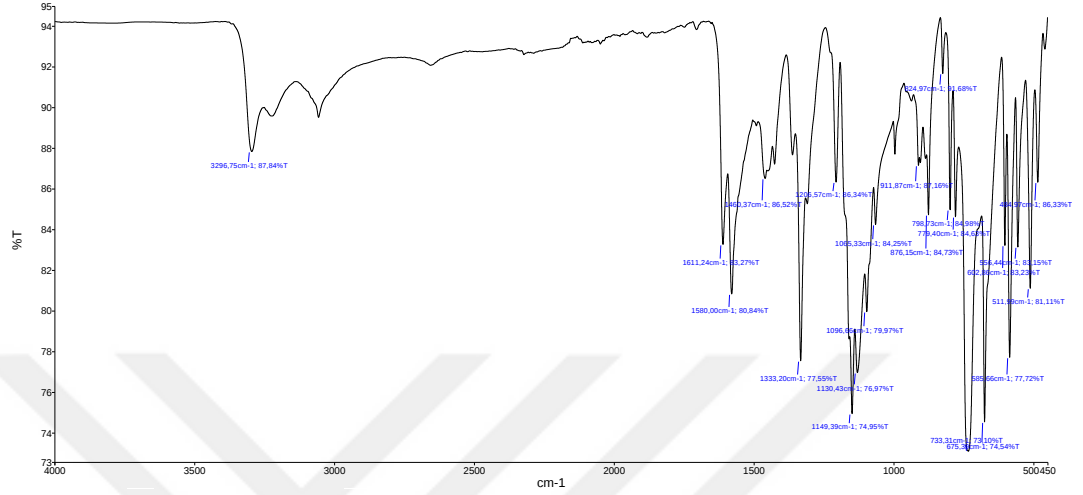
İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2012-	MEB	Öğretmen

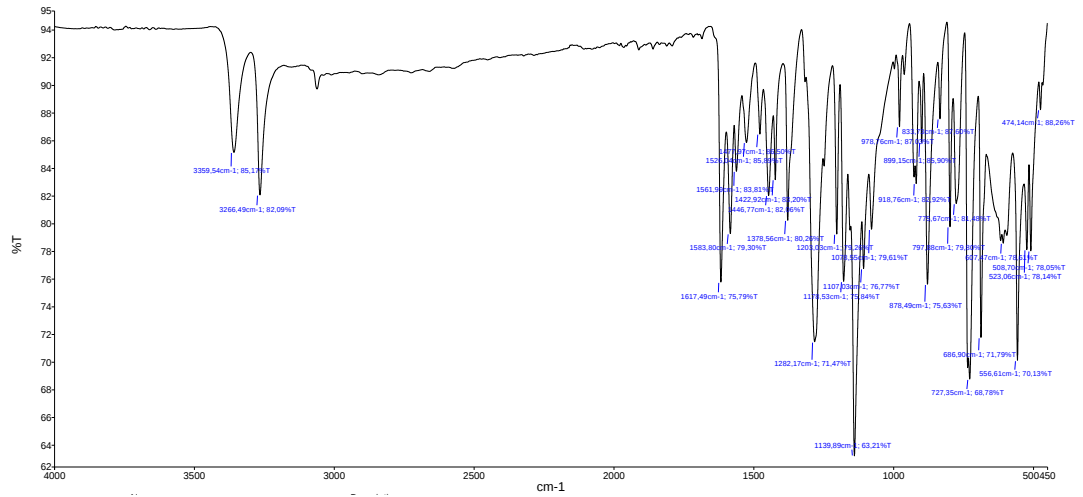
YAYIN

EKLER

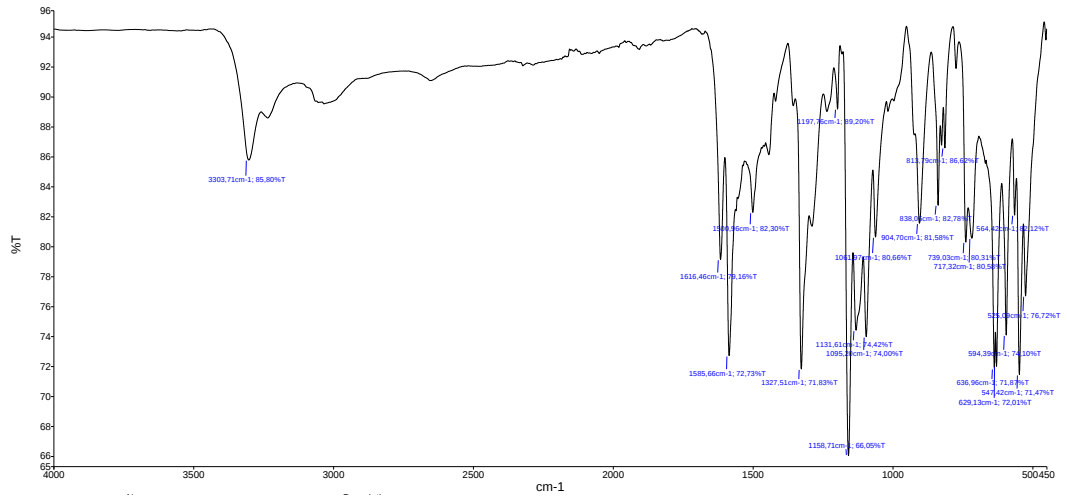
EK 1 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumları



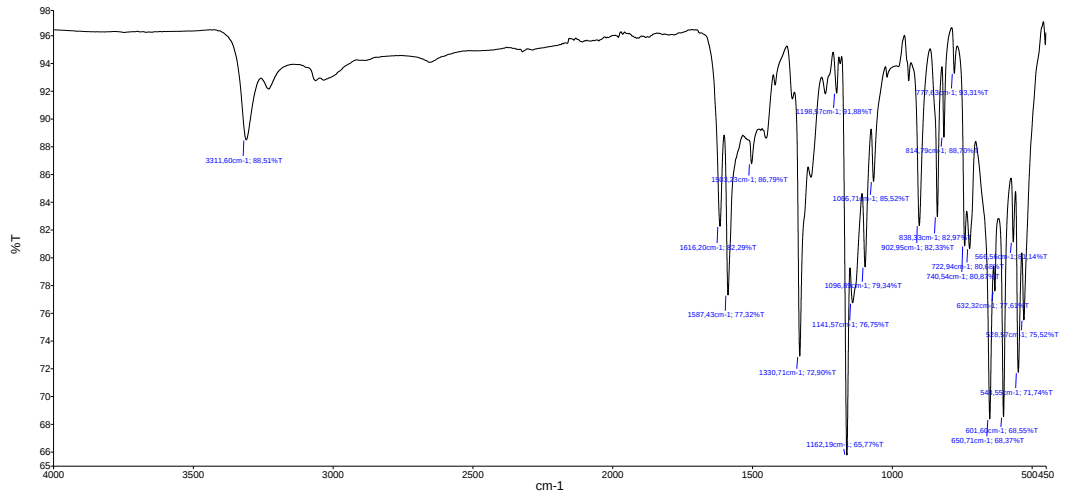
Ek Şekil 1.1. A1 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



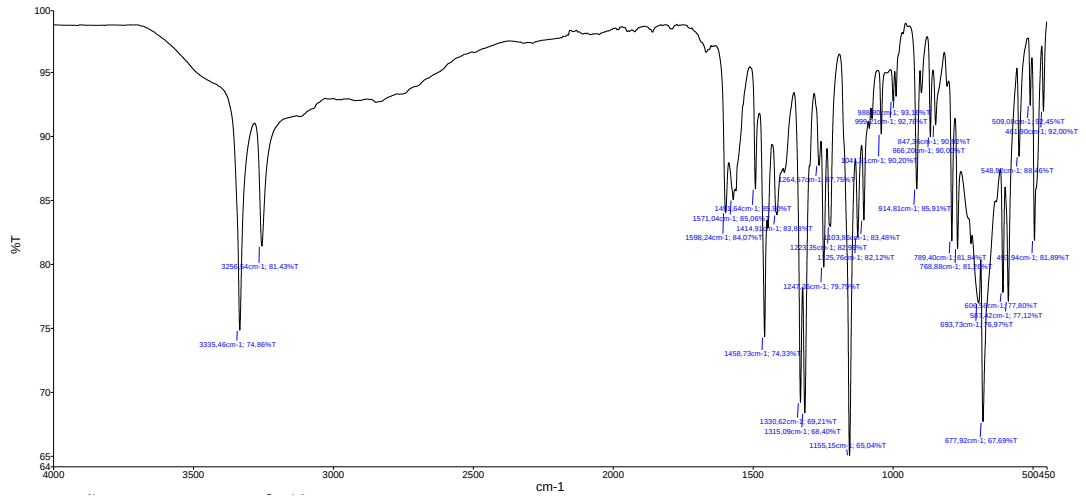
Ek Şekil 1.2. A2 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



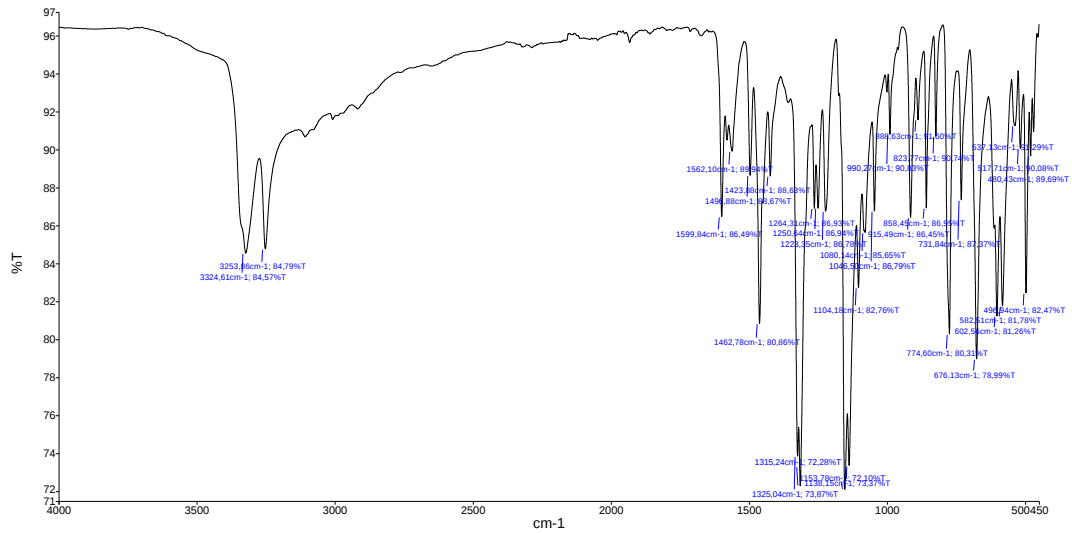
Ek Şekil 1.3. C1 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



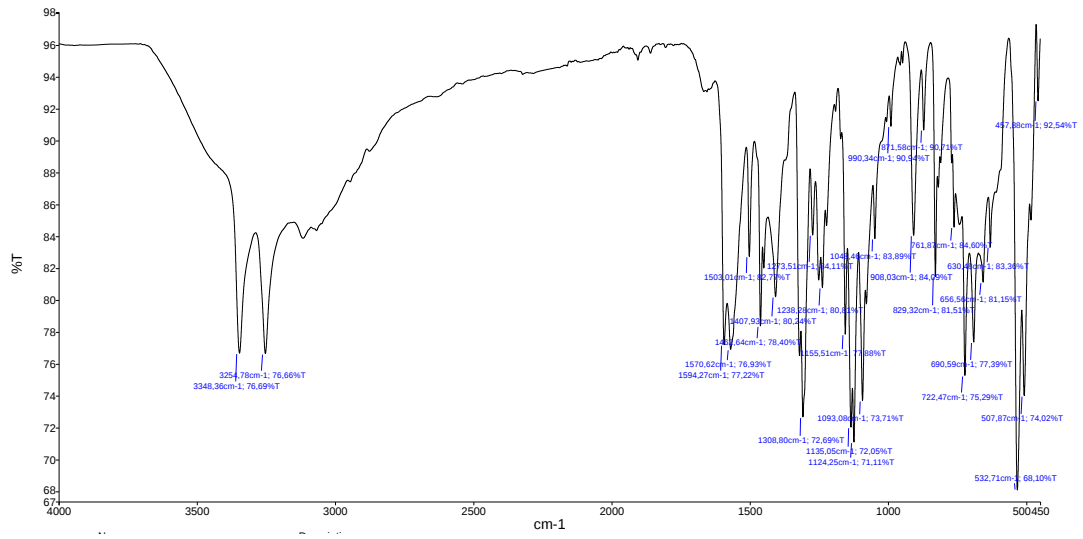
Ek Şekil 1.4. C2 nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



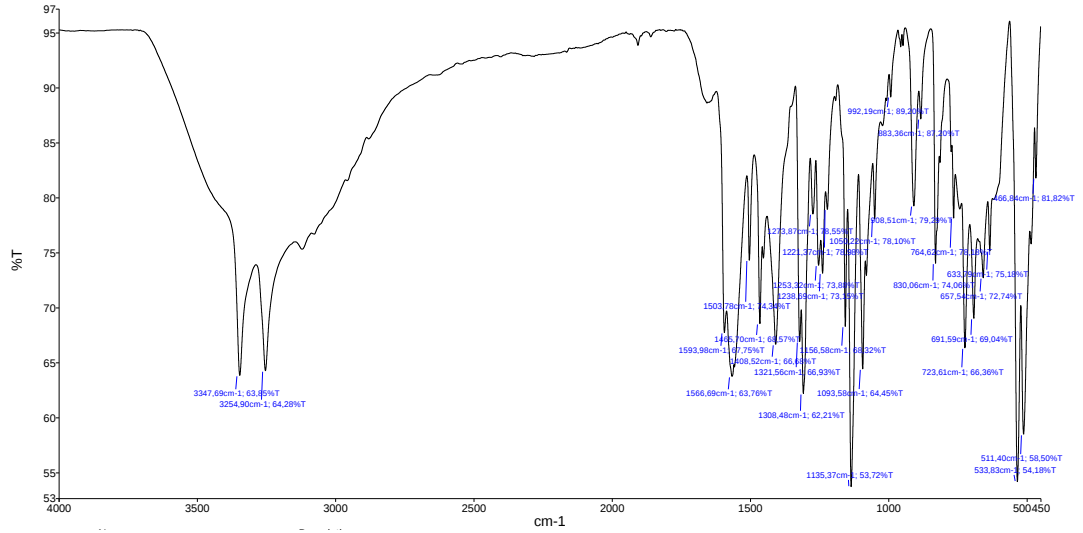
Ek Şekil 1.5. A1-i nolu bileşiğin FT-IR spektrumu



Ek Şekil 1.6. A2-i nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

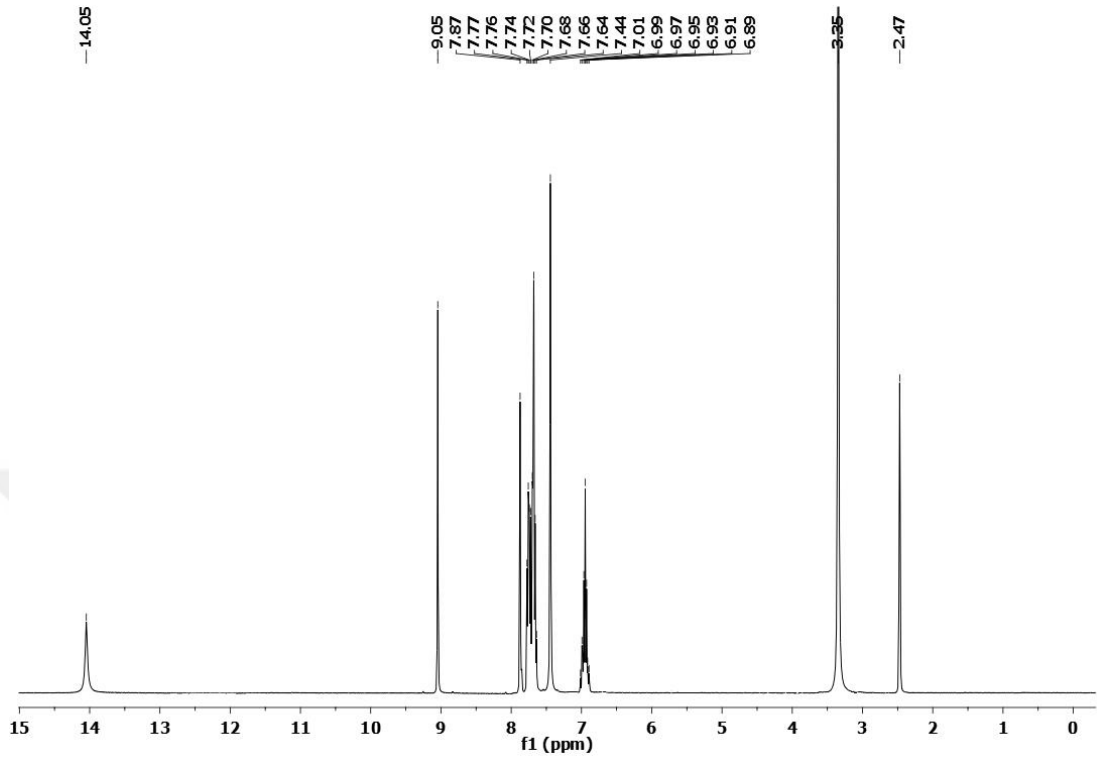


Ek Şekil 1.7. C1-i nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

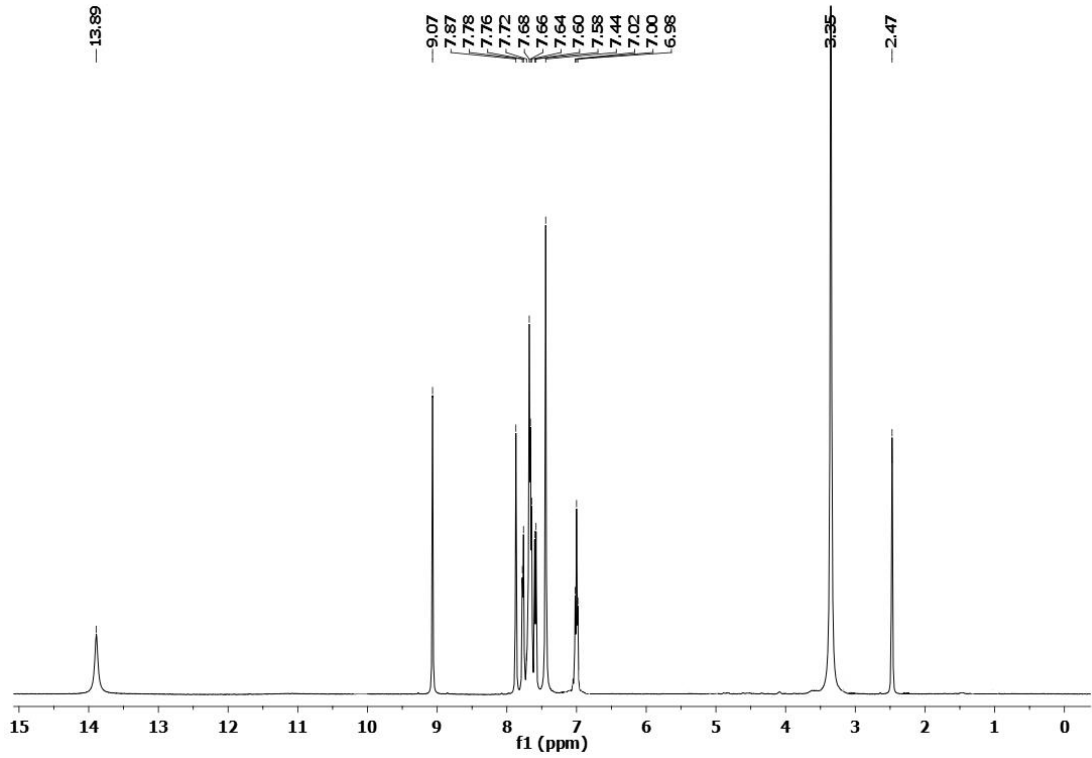


Ek Şekil 1.8. C2-i nolu bileşiğin FT-IR spektrumu

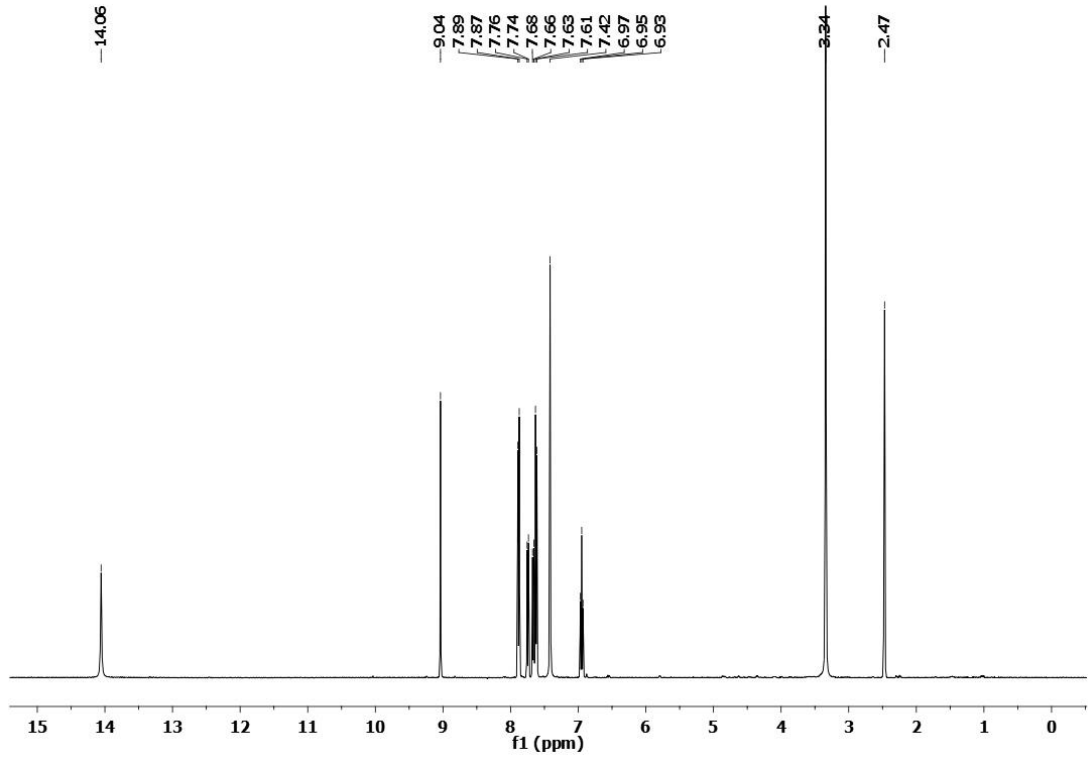
EK 2 Sentezlenen Bileşiklerin ^1H NMR Spektrumları



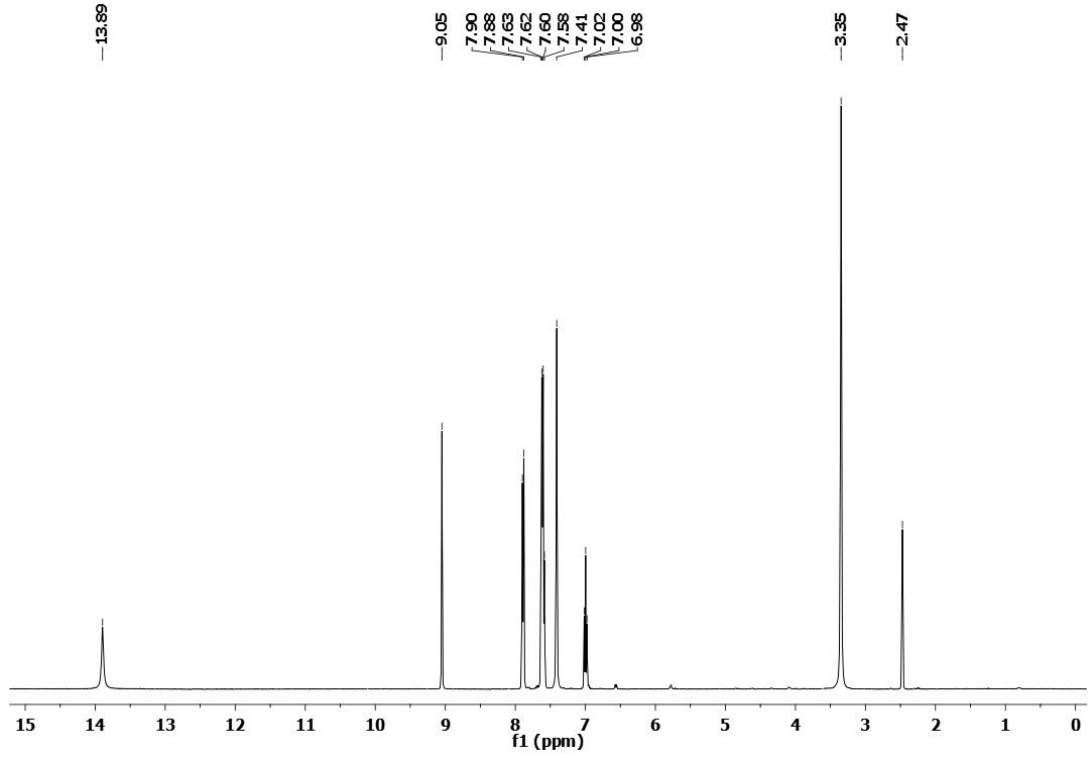
Ek Şekil 2.1. A1 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



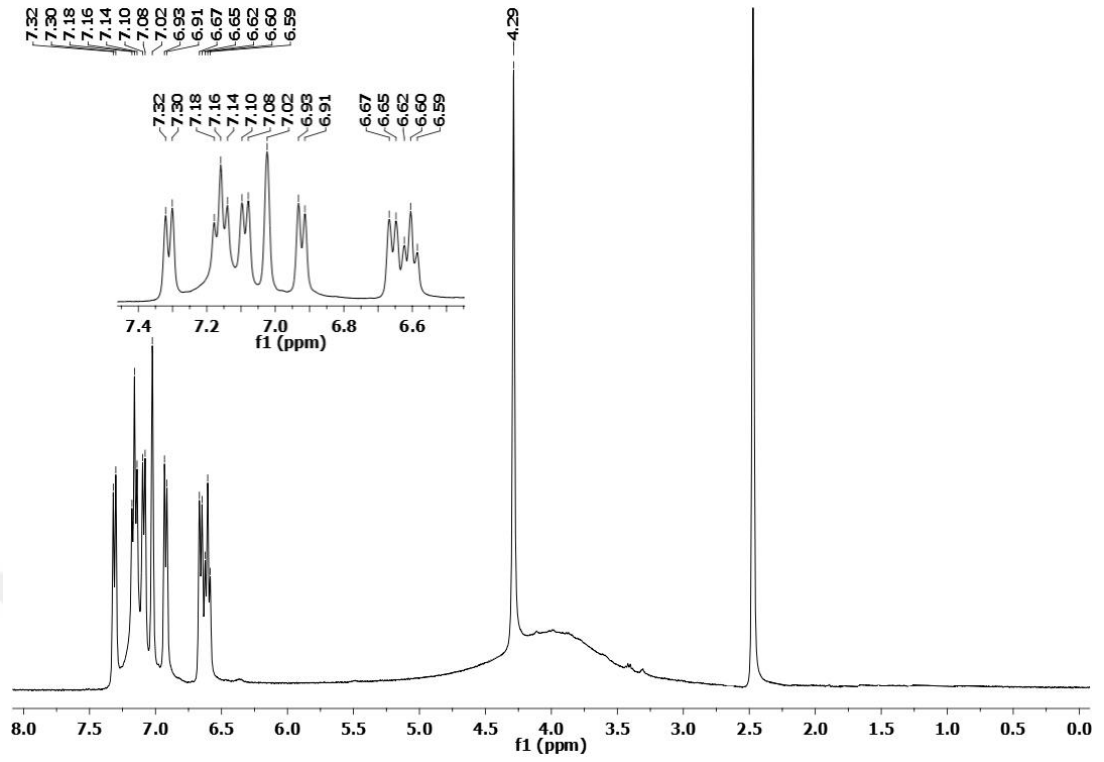
Ek Şekil 2.2. A2 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



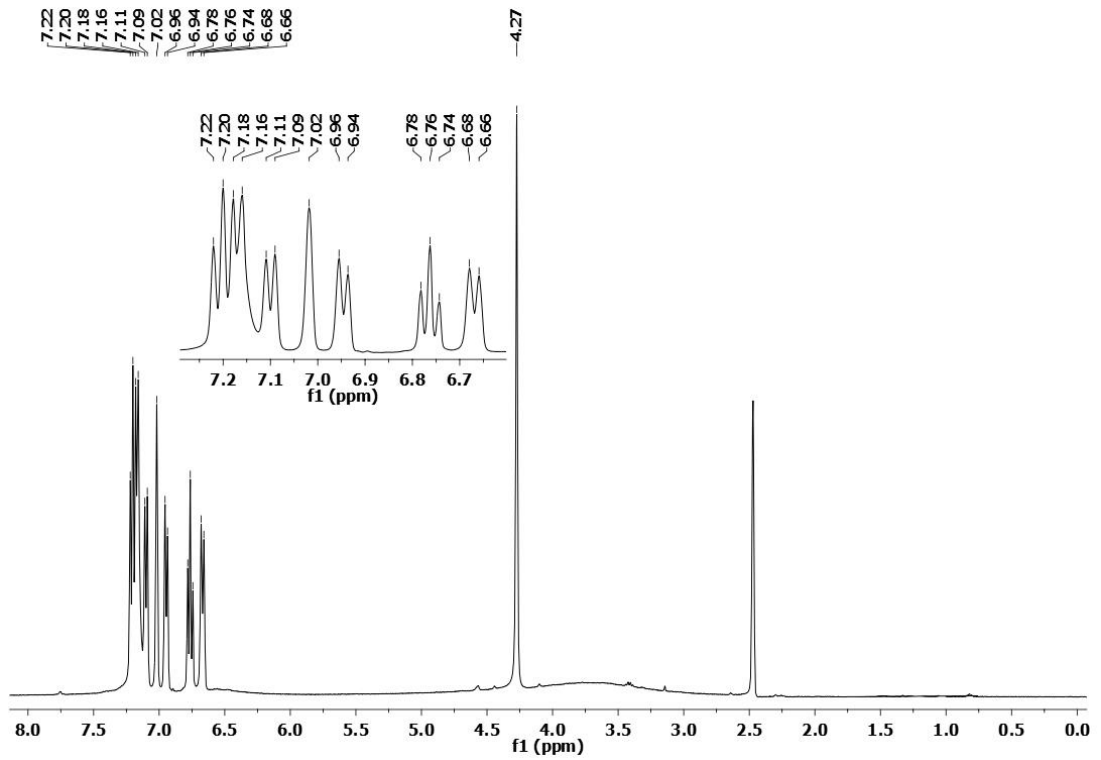
Ek Şekil 2.3. C1 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



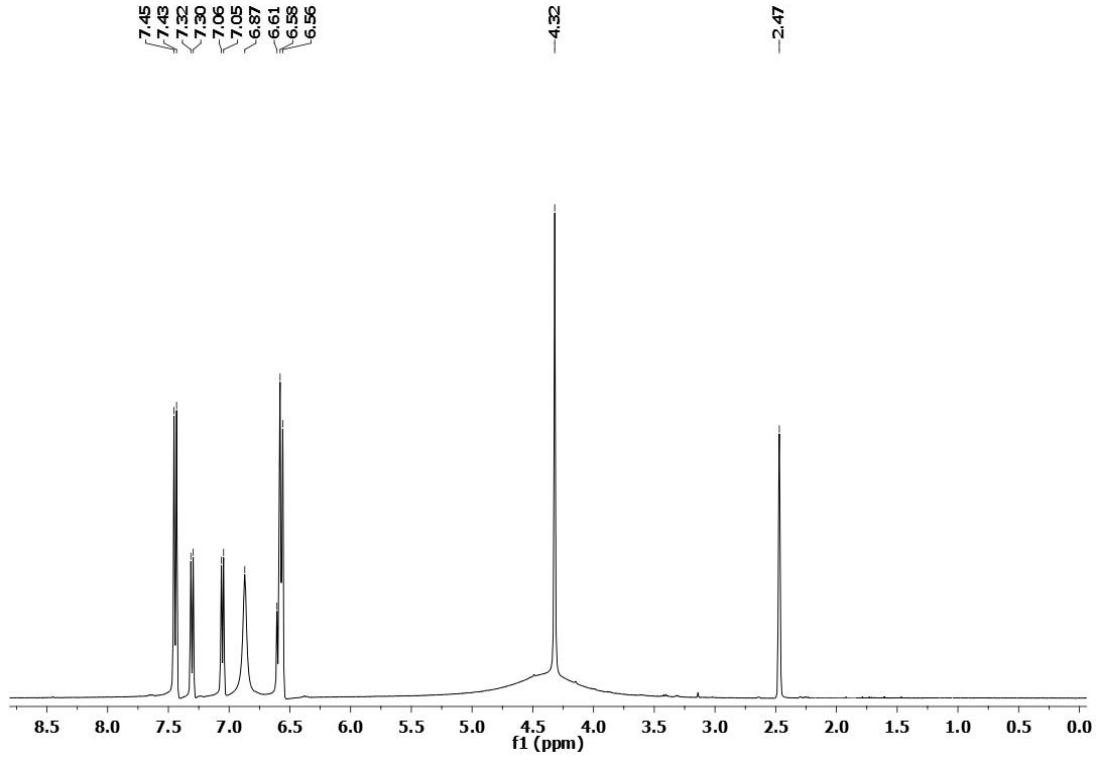
Ek Şekil 2.4. C2 nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



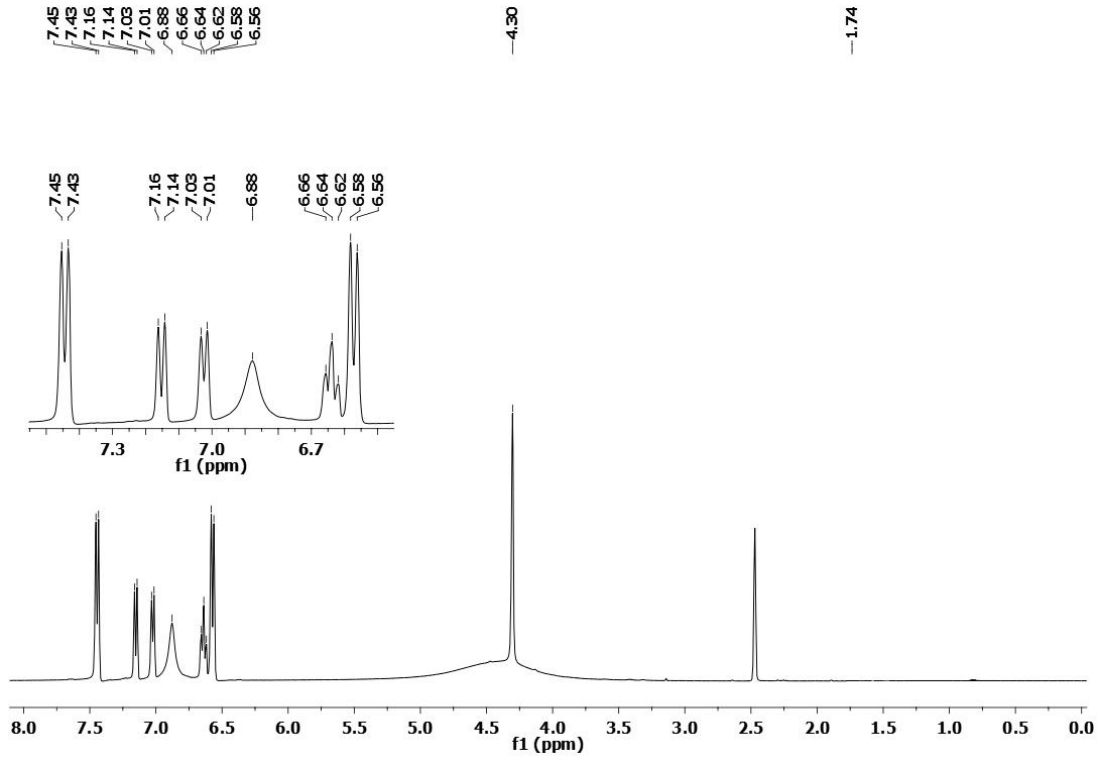
Ek Şekil 2.5. A1-i nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu



Ek Şekil 2.6. A2-i nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu

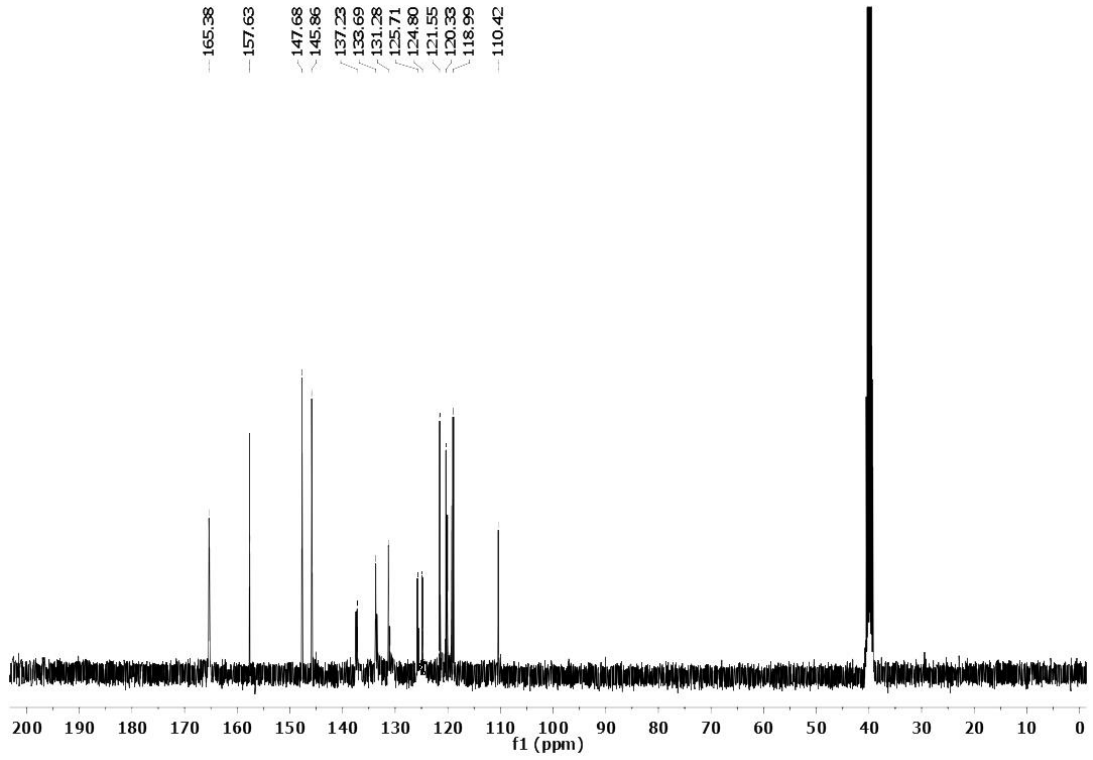


Ek Şekil 2.7. C1-i nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu

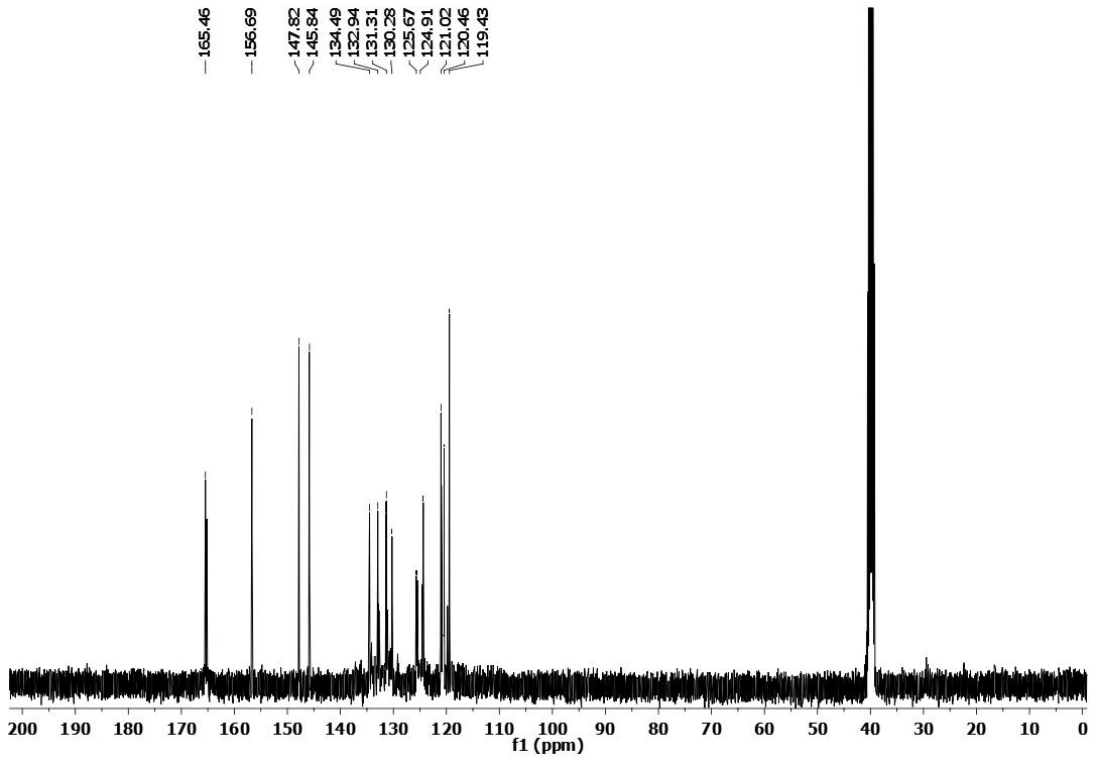


Ek Şekil 2.8. C2-i nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu

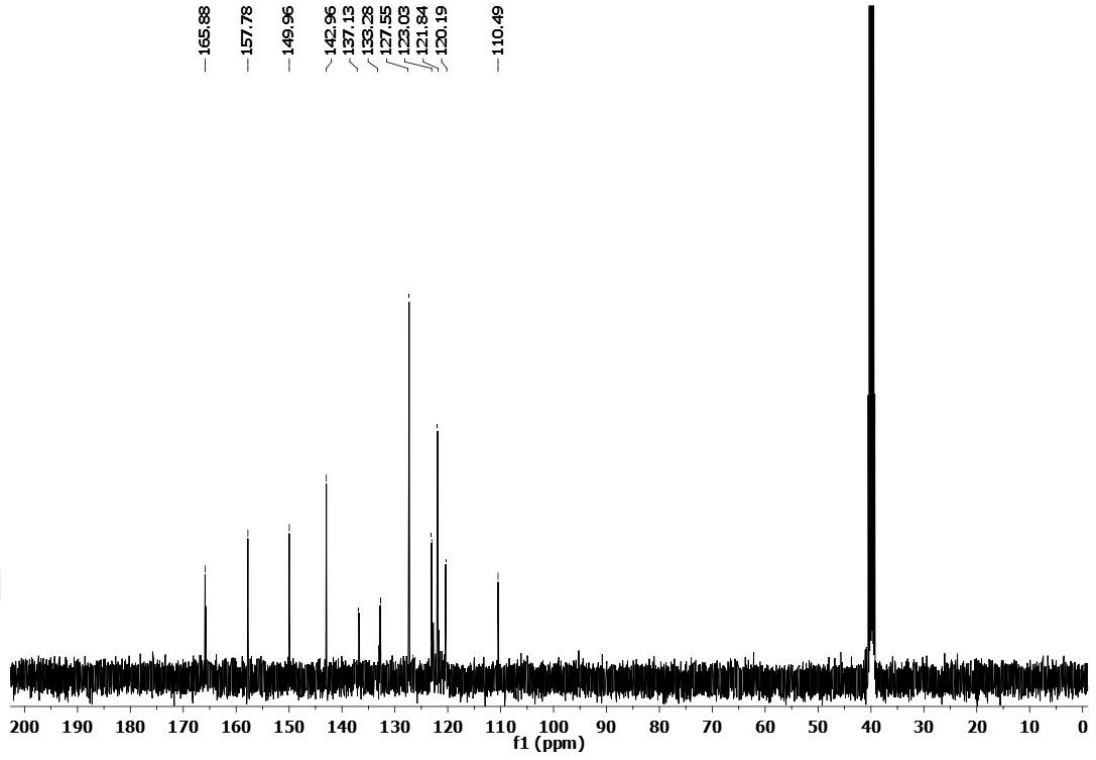
EK 3 Sentezlenen Bileşiklerin ^{13}C NMR Spektrumları



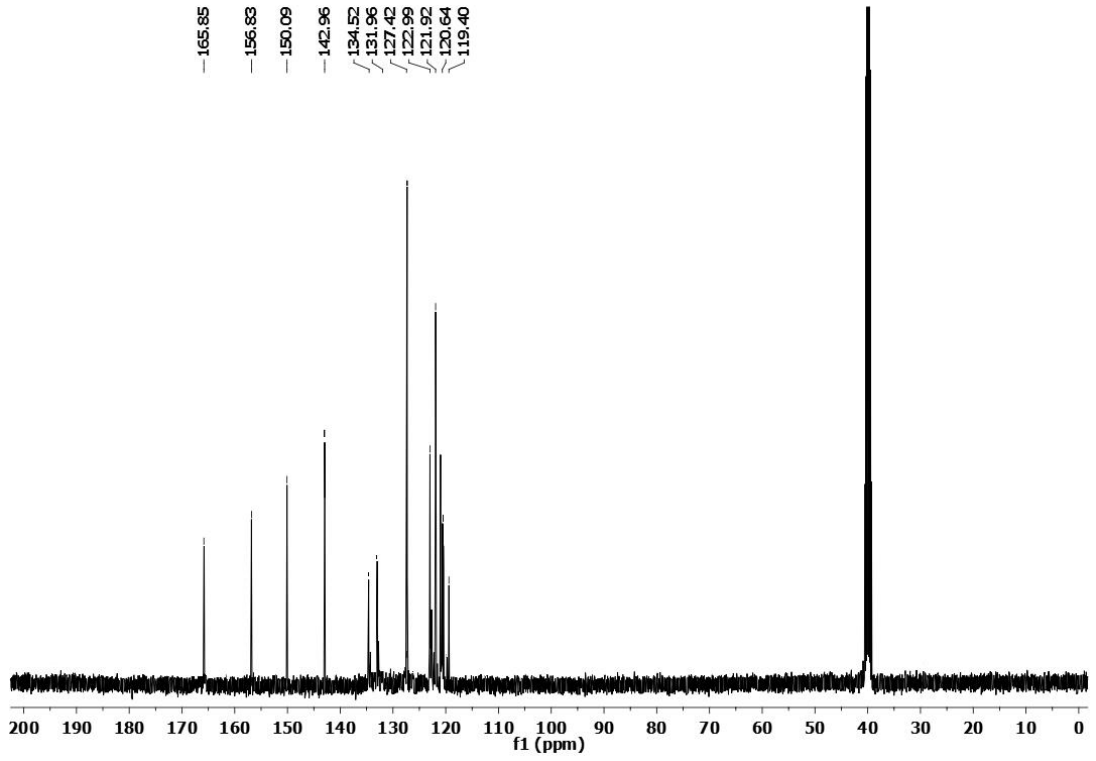
Ek Şekil 3.1. A1 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



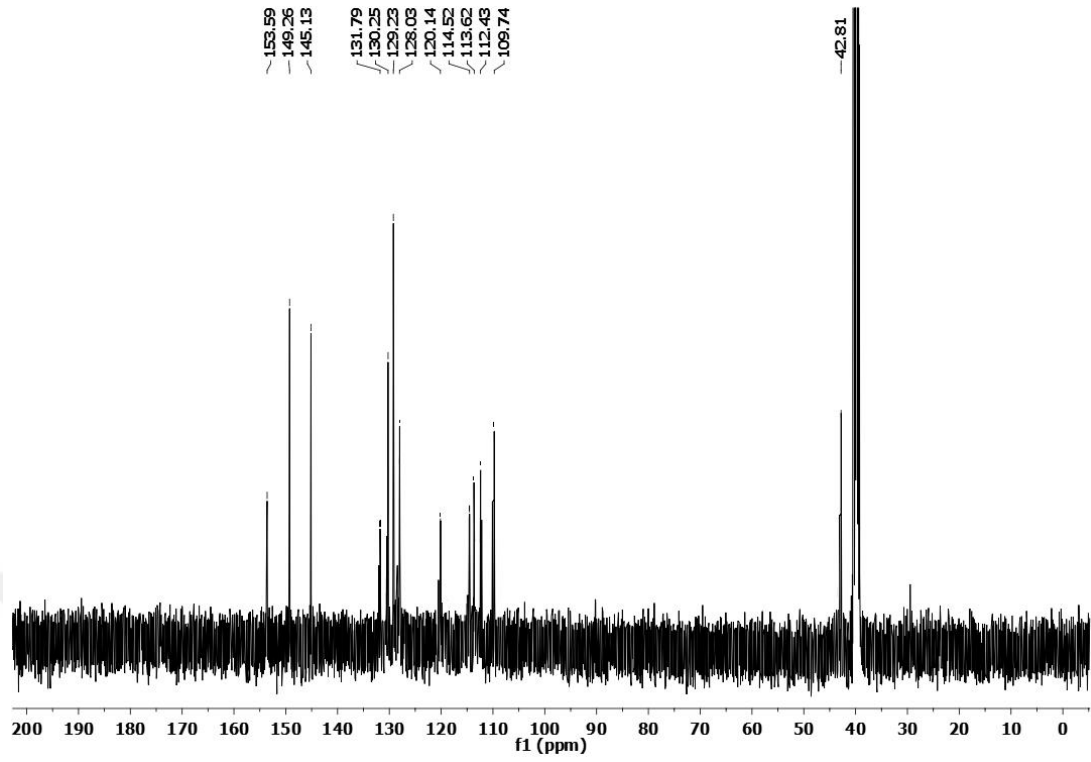
Ek Şekil 3.2. A2 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



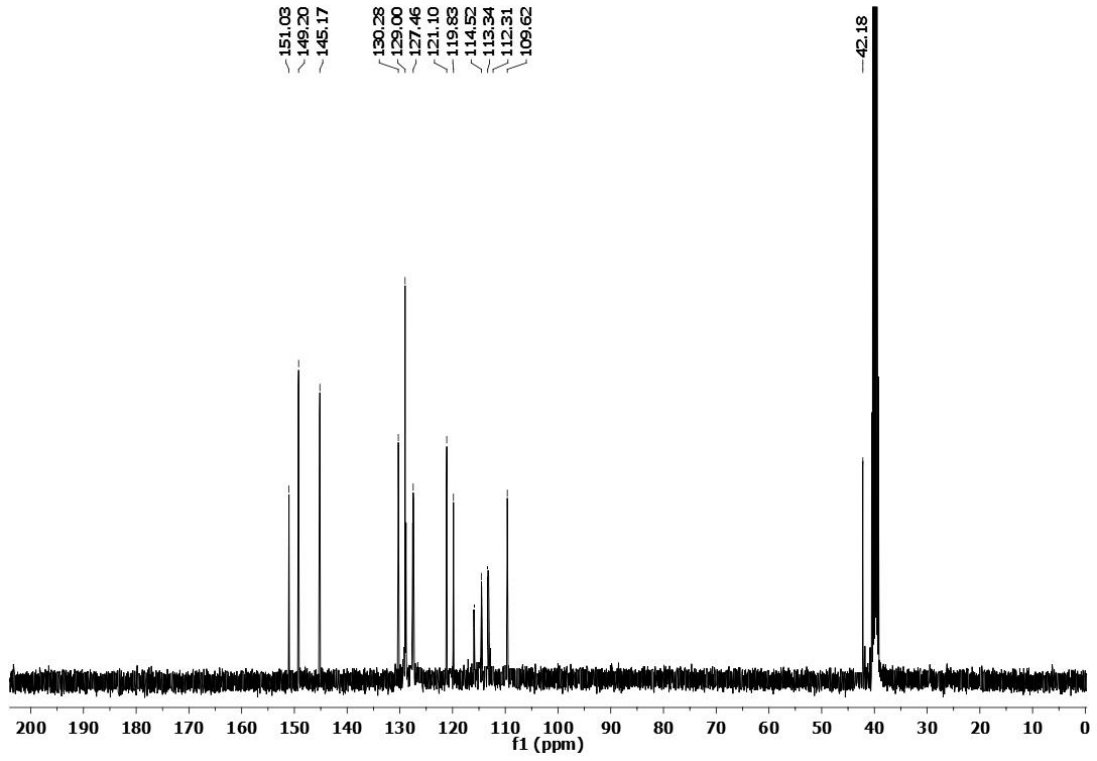
Ek Şekil 3.3. C1 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



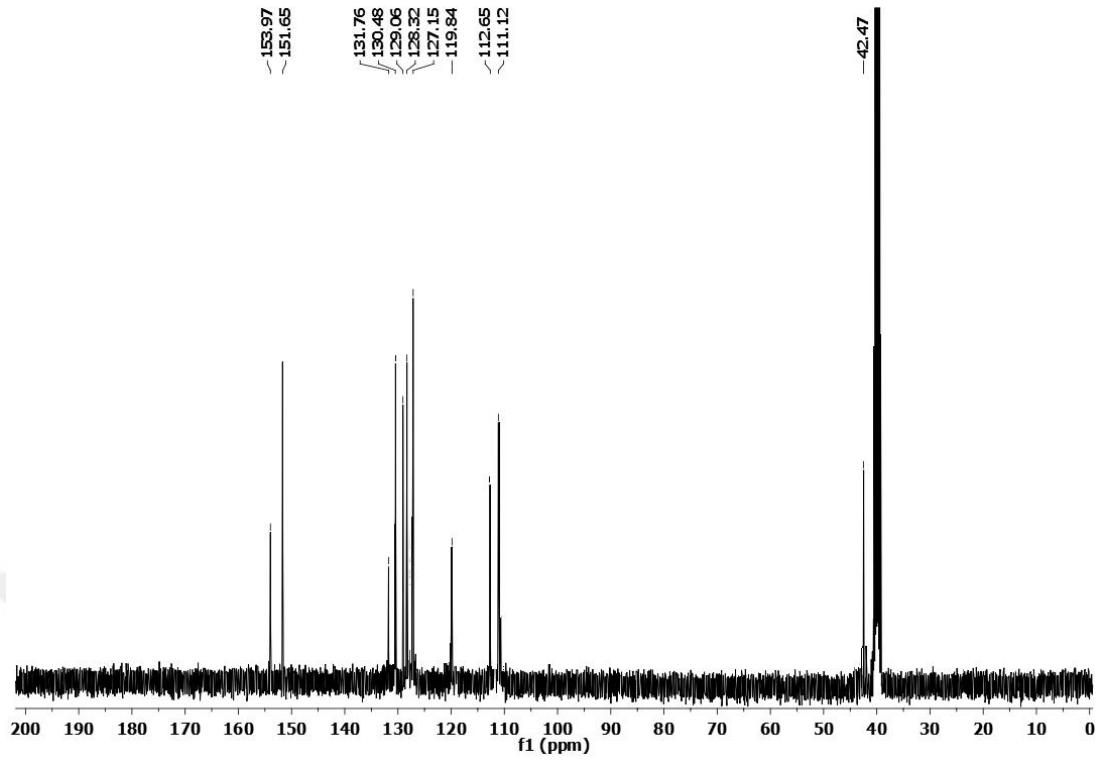
Ek Şekil 3.4. C2 nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



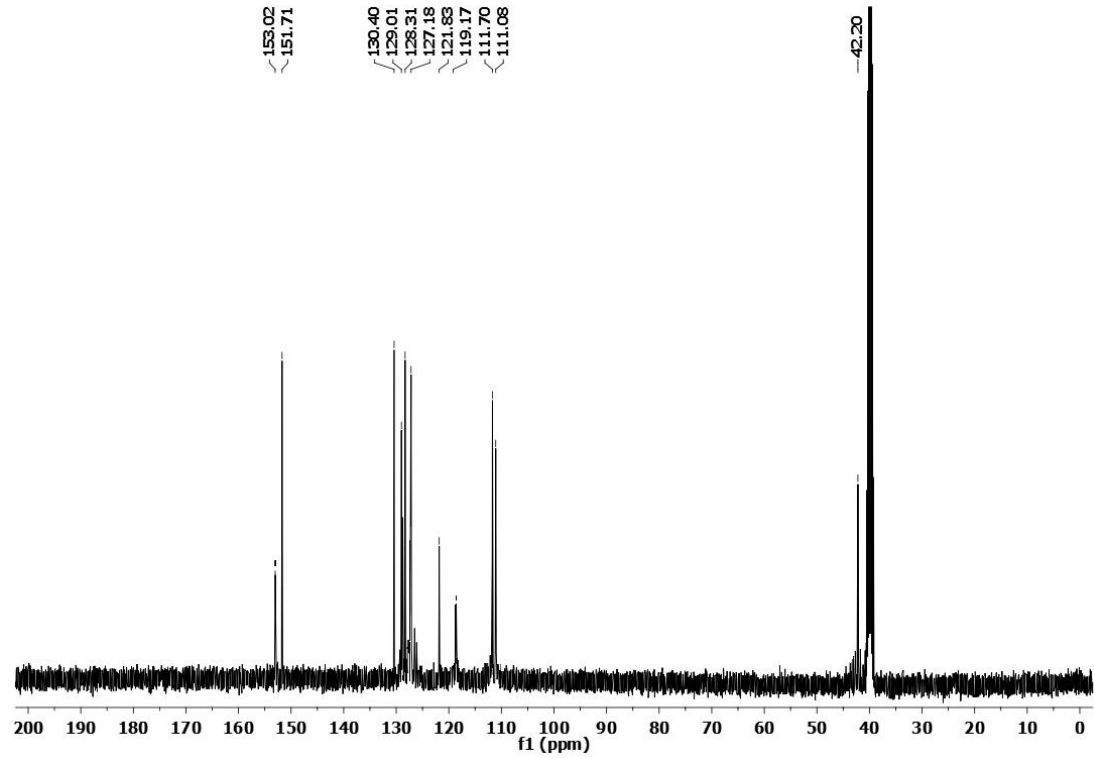
Ek Şekil 3.5. A1-i nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



Ek Şekil 3.6. A2-i nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

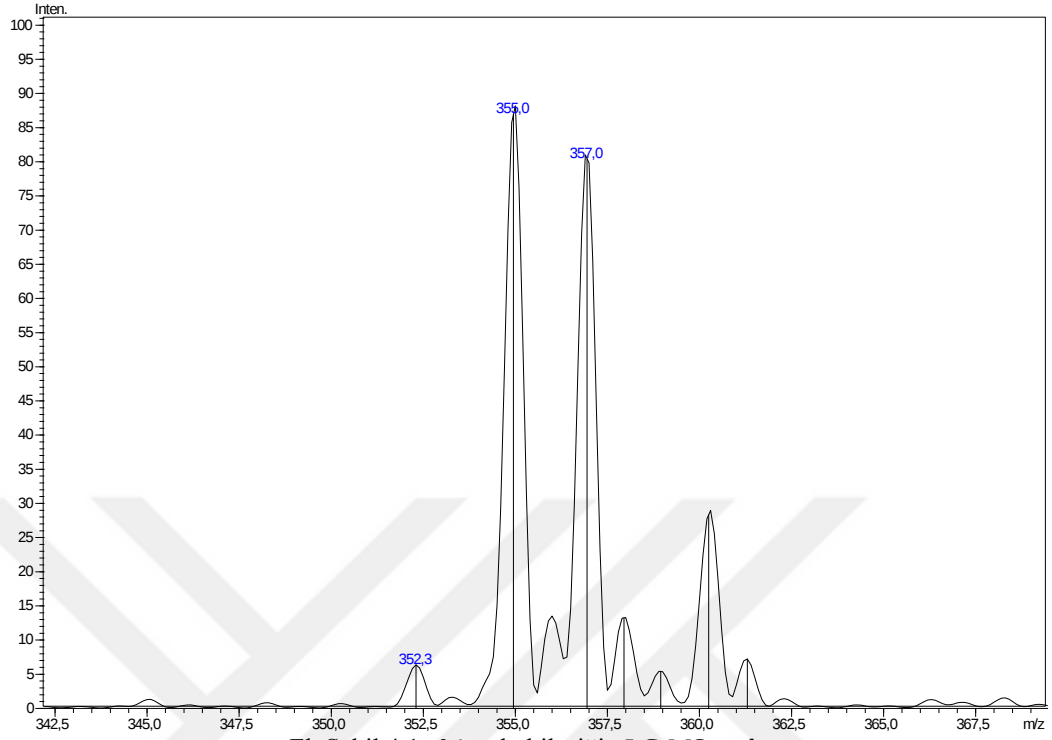


Ek Şekil 3.7. C1-i nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

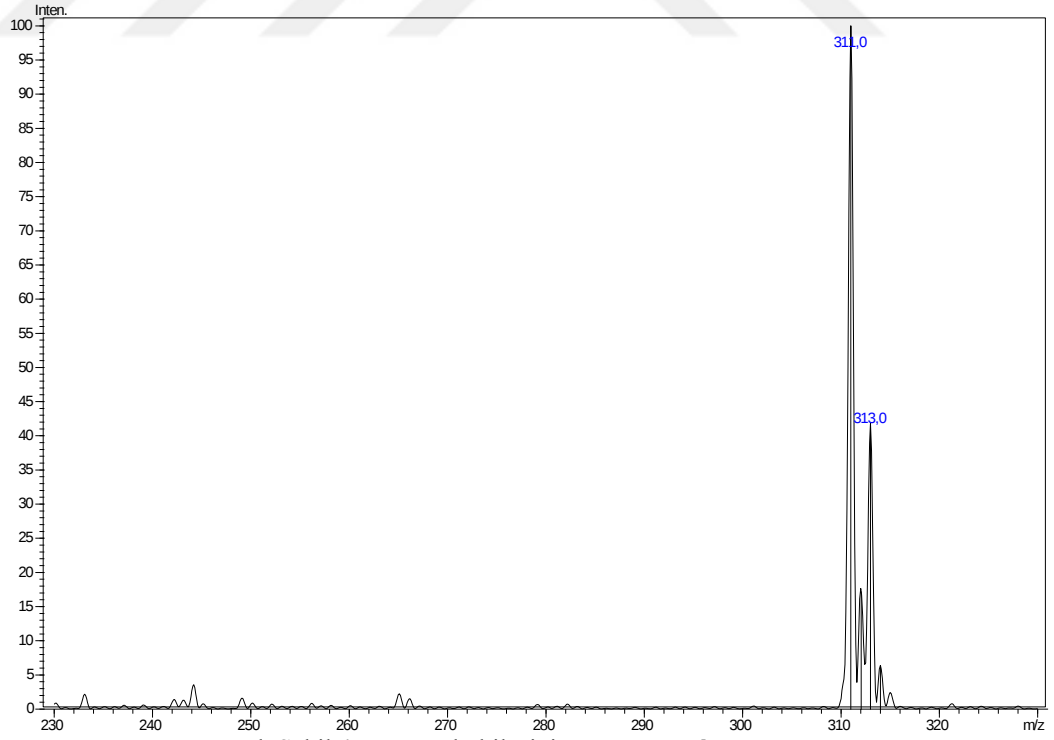


Ek Şekil 3.8. C2-i nolu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu

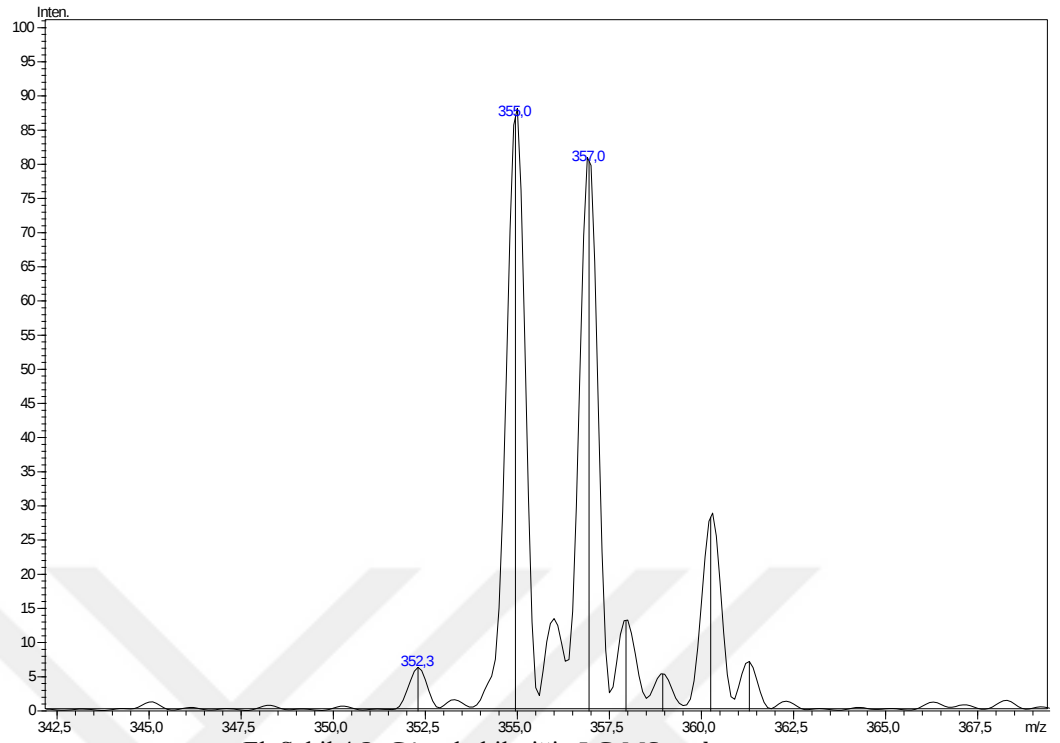
EK 4 Sentezlenen Bileşiklerin LC-MS Spektrumları



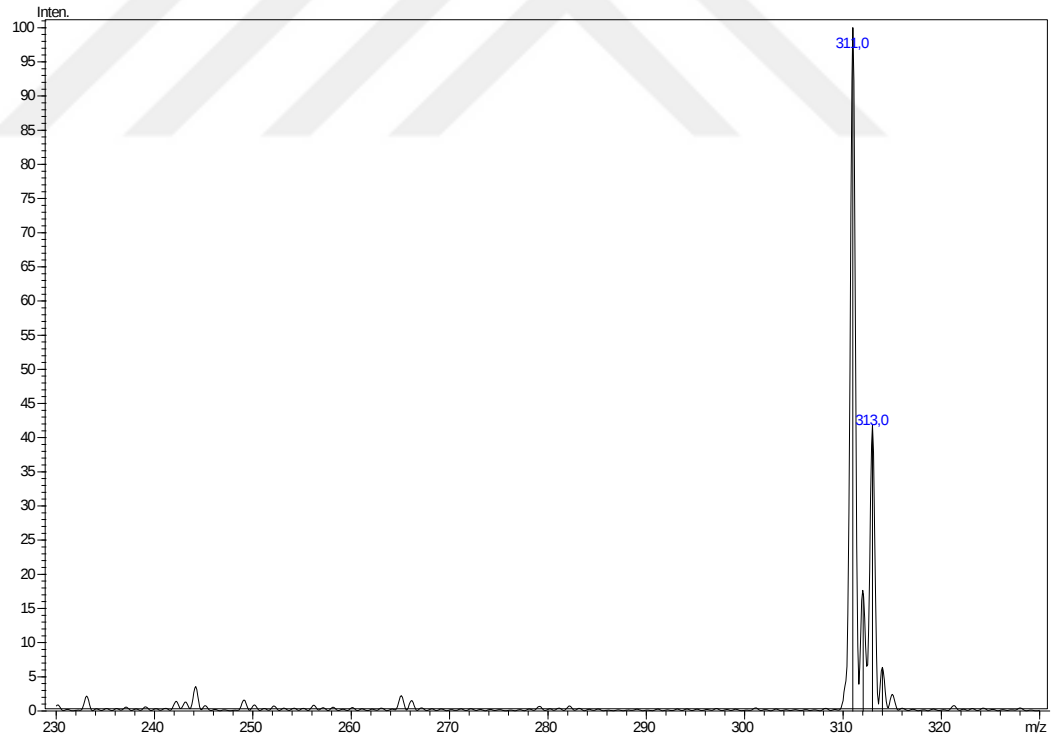
Ek Şekil 4.1. A1 nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



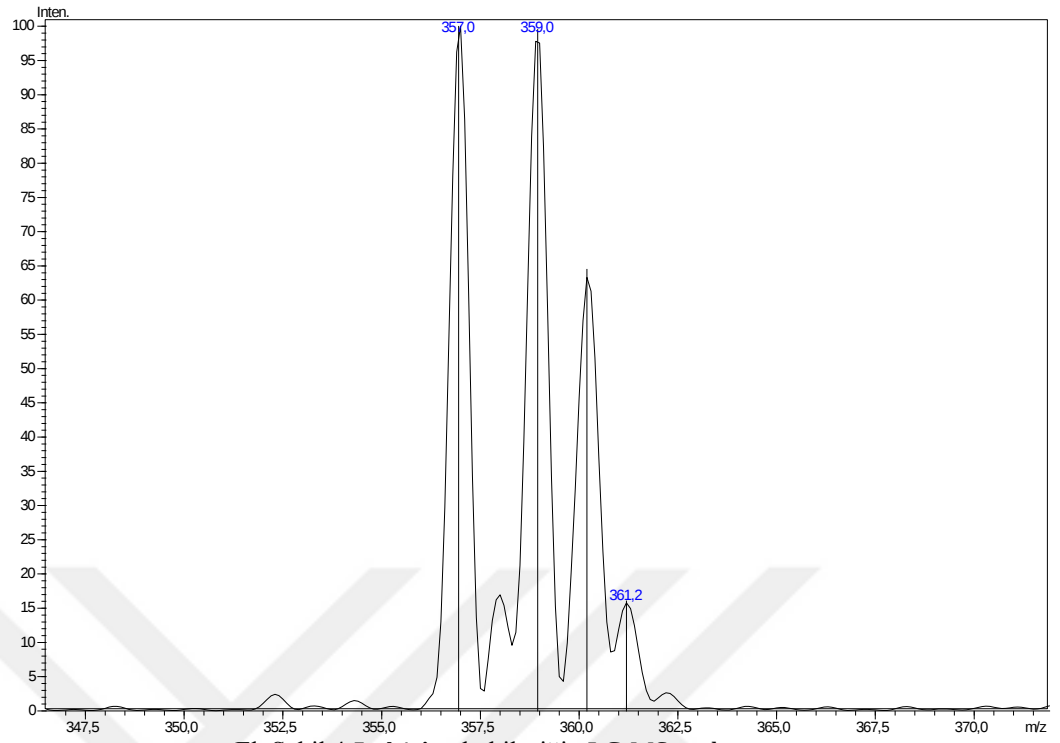
Ek Şekil 4.2. A2 nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



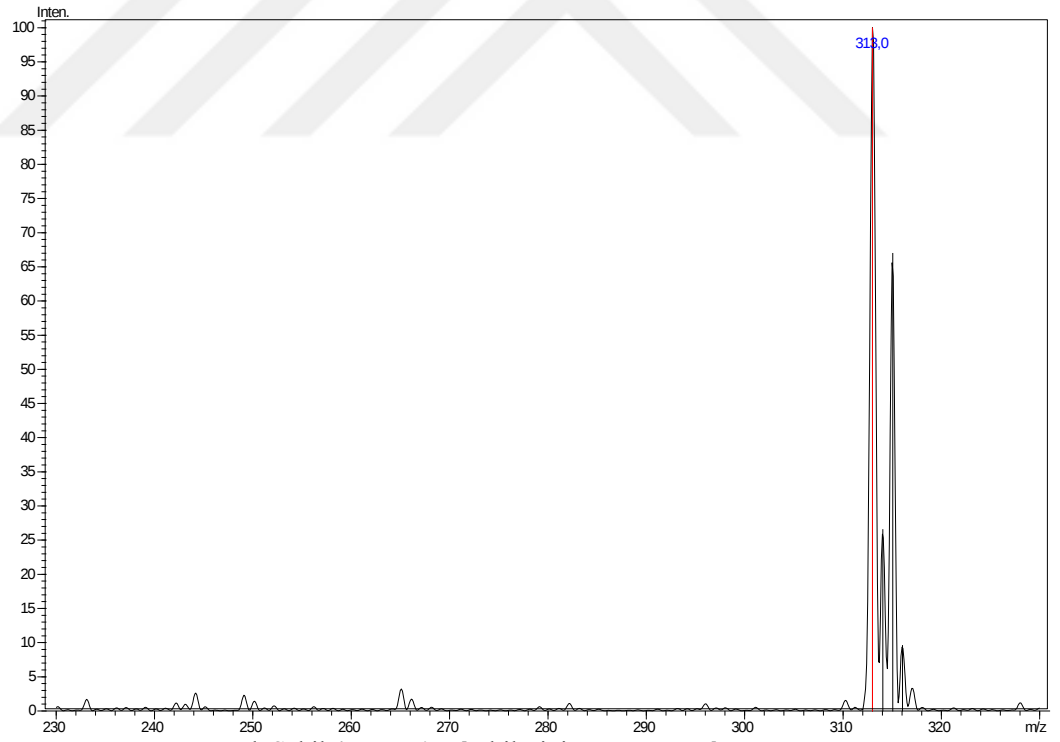
Ek Şekil 4.3. C1 nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



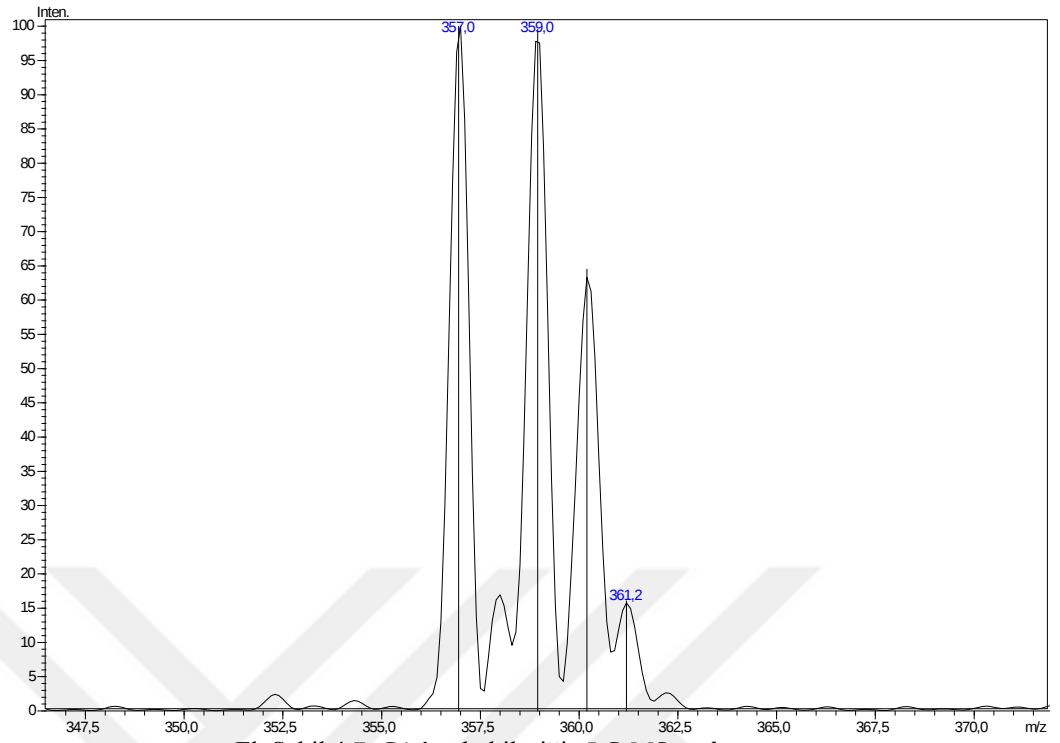
Ek Şekil 4.4. C2 nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



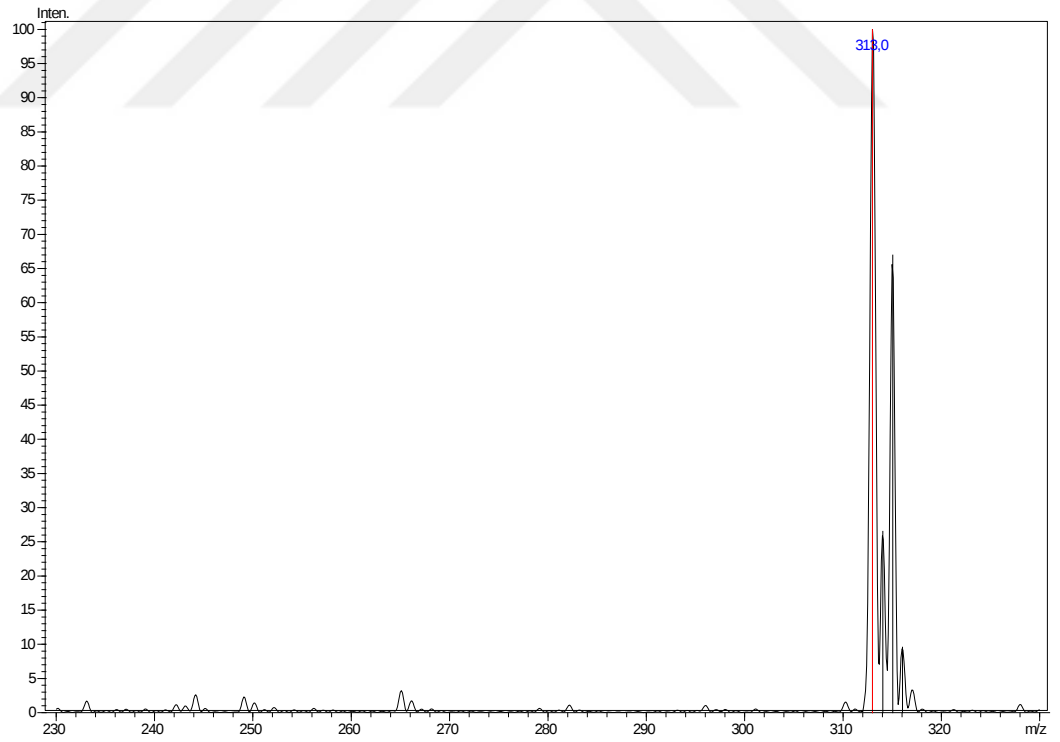
Ek Şekil 4.5. A1-i nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



Ek Şekil 4.6. A2-i nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



Ek Şekil 4.7. C1-i nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



Ek Şekil 4.8. C2-i nolu bileşiğin LC-MS spektrumu