



**DİKARBOKSİSULFONAMİD
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARBONİK
ANHİDRAZ (hCA I ve hCA II) ENZİMLERİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Adem Rıza BAYKAN
Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Dr. Öğr. Üyesi Nasiha ZİLBEYAZ
AĞRI-2019
(Her hakkı saklıdır.)**

T.C.

AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

Adem Rıza BAYKAN

**DİKARBOKSİSULFONAMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve
KARBONİK ANHİDRAZ (hCA I ve hCA II) ENZİMLERİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Nashia ZİLBELAZ

AĞRI-2019

TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI

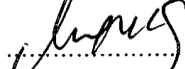
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Dr. Öğr. Üyesi Nashia ZİLBEYAZ danışmanlığında, Adem Rıza BAYKAN tarafından hazırlanan bu çalışma 16/07/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

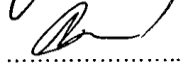
Başkan: Doç. Dr. Murat ÇAKICI

İmza: 

Jüri Üyesi: Doç. Dr. Müslüm KUZU

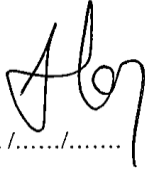
İmza: 

Jüri Üyesi: Dr. Öğr. Üyesi Nashia ZİLBEYAZ

İmza: 

Yukarıdaki imzalar adı geçen öğretim üyelerine ait olup;

Enstitü Yönetim Kurulunun 26/09/2019 tarih ve 19. / 34-3. ... nolu kararı ile onaylanmıştır.


.....

Prof. Dr. İbrahim HAN
Enstitü Müdürü

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DİKARBOKSİSÜLFONAMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARBONİK ANHİDRAZ (hCA I ve hCA II) ENZİMLERİ ÜZERİNE
ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Adem Rıza BAYKAN

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Nashia ZİLBEYAZ

Mevcut tez iki bölümden oluşmaktadır. Çalışmanın ilk kısmı, bir sülfonamid grubu içeren yeni 2,6-piridin dikarboksamit bileşiklerinin sentezini kapsamaktadır. Sentez oda sıcaklığında diklorometan ve aseton çözücü karışımında, piridin-2,6-dikarbonil diklorürün çeşitli amino sülfonamidlerle reaksiyonunu içerir. Yüksek verimle elde edilen ürünler, NMR ve IR deneyleri ile karakterize edilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde ilk kez sentezlenen 2,6-piridin dikarboksamit bileşikleri, karbonik anhidraz aktiviteleri araştırıldı. Elde edilen IC₅₀ sonuçları, karbonik anhidraz inhibitörü asetazolamidin IC₅₀ sonuçları ile karşılaştırıldı.

2019, 92 sayfa

Anahtar sözcükler: Organik Sentez, Primer Sülfonamid, Piridin-2,6-Dikarboksamit, Karbonik Anhidraz, İnhibitör.

ABSTRACT

MASTERS DISSERTATION

SYNTHESIS OF DICARBOXYSULFONAMIDE COMPOUNDS AND THEIR CARBONIC ANHYDRASE (hCA I and hCA II) ENZYME ACTIVITY

Advisor: Assist. Prof.D Nashia ZILBEYAZ

The current thesis consists of two parts. The first part of the study covers the synthesis of novel 2,6-pyridine dicarboxamide compounds containing a sulfonamide group. The synthesis involves coupling pyridine-2,6-dicarbonyl dichloride with various amino sulfonamides in a mixture of dichloromethane and acetone at room temperature. The compounds were obtained in high yield and their structures determined by NMR and IR.

In the second part of the study these newly synthesized 2,6-pyridine dicarboxamide compounds were screened for their carbonic anhydrase activity. The IC_{50} results obtained were compared with the IC_{50} results of the carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide.

Keywords: Organic Synthesis, Primary Sulfonamide, Pyridine-2,6-Dicarboxamide, Carbonic Anhydrase, Inhibitor.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca, benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, çalışmalarımın tamamlanabilmesi için her türlü şartı sağlayan ve bana her zaman her türlü desteği sunan çok değerli danışman hocam Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Nashia ZİLBEYAZ**'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Murat ŞENTÜRK hocama teşekkür ederim. Desteklerinden dolayı Merve AYDIN ve Muharem AYDIN'a ve desteklerini her daim arkamda hissettiğim aileme ve eşimin ailesine teşekkür ederim.

Bu çalışmamı yaparken her türlü destekleriyle beni hiç yalnız bırakmayan eşim Dr. Öğr. Üyesi Pınar BAYKAN'a ve bu süreçte sabır gösteren oğlum Salih Arda BAYKAN ve kızım Fatma Zehra BAYKAN'a teşekkür ederim.

.../.../201...

Adem Rıza BAYKAN

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Sülfonamidler	1
1.1.1. Sülfonamidlerin kimyasal yapısı ve etki mekanizması.....	1
1.1.2. Sülfonamidlerin sentez yöntemleri	3
1.1.3. Etki sürelerine göre sülfonamidler.....	11
1.1.4. Sülfonamidlerin farmakolojik aktiviteleri	12
1.2. Karboksamitler	20
1.2.1. Karboksamitlerin sentezi	21
1.2.2. Karboksamitlerin farmakolojik aktiviteleri	23
1.2.3. Piridin-2,6-dikarboksamitler.....	28
1.3. Karbonik Anhidraz Enzimi	31
1.3.1. Karbonik anhidraz enziminin katalitik mekanizması	36
1.3.2. Karbonik anhidraz inhibitörleri (CAI).....	38
2. KAYNAK ÖZETLERİ	40
2.1. Sülfonamidler	40
2.2. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (CAI)	43
2.3. Piridin-2,6-Dikarboksamid.....	45
2.4. Çalışmanın Amacı	49
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	50
3.1. Materyal.....	50
3.1.1. Kullanılan kimyasallar	50
3.1.2. Kullanılan cihazlar	50
3.2. Yöntem	51
3.2.1. Sülfonamid türevlerinin genel sentezi	51
3.2.2. Sülfonamid türevi olan bileşiklerin IC ₅₀ değerleri saptanarak CA-I ve CA-II izoenzimleri üzerindeki inhibisyon etkilerinin incelenmesi	54
3.2.3. Kan temini ve hemolizat hazırlanması.....	54

3.2.4. Karbonik anhidraz enziminin aktivitesinin tayini.....	54
3.2.5. Afinite kromatografisi jelinin hazırlanması.....	55
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	57
4.1. FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	57
4.1.1. 128-131 in FT-IR spektrumları.....	58
4.2. ¹ H-NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	60
4.2.1. 128-131 Bileşiklerinin ¹ H-NMR spektrumları	61
4.3. ¹³ C-NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	64
4.3.1. 128-131 Bileşiklerinin ¹³ C-NMR spektrumları	65
4.4. Kantitatif Protein Tayini için Kullanılan Standart Grafik	68
4.5. Saflaştırma Sonuçları	69
4.6. İnhibitörler İçin IC ₅₀ Değerlerinin Belirlenmesine Ait Çalışma Sonuçları .	70
4.6.1. <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁶ -bis-[4-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (128) için % aktivite grafikleri	70
4.6.2. <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁶ -bis-[3-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (129) için % aktivite grafiği	71
4.6.3. <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁶ -bis-[4-(aminosülfonil)feniletıl]-piridin-2,6-dikarboksamit (130) için % aktivite grafiği	72
4.6.4. <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁶ -bis-[5-kloro-2,4-(diaminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (131) için % aktivite grafiği	73
5. SONUÇ.....	77
KAYNAKLAR	79
ÖZGEÇMİŞ	93

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Klinik kullanımda olan bazı sülfonamid türevi ilaç etken maddeleri	19
Tablo 1.2. CA izoenzimlerinin fonksiyonu ile doku ve organlardaki dağılımı	34
Tablo 3.1. İnsan eritrosit CA enziminin aktivite ölçüm kuvvet içeriği.....	55
Tablo 4.1. 128-131 Bileşiklerinin IR spektrumlarında gözlenen karakteristik bandları	57
Tablo 4.2. İnsan eritrosit hCA-I ve hCA-II izoenzimlerinin Sepharose 4B-tirozin- sülfanilamid afinite kolon materyali ile saflaştırılma basamakları	69
Tablo 4.3. Sentezlenen bileşiklerin IC_{50} ve K_i değerleri	75

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Sülfonamidin kimyasal yapısı	1
Şekil 1.2. Primer, sekonder ve tersiyer sülfonamidlerin genel yapısı.....	2
Şekil 1.3. Sülfonamid ve PABA arasındaki yapı benzerliği.....	2
Şekil 1.4. Sülfonamid türevi bileşiklerin yapısı.....	3
Şekil 1.5. Sülfanilamid sentez şeması.....	4
Şekil 1.6. Tiyollerden sülfonamidlerin sentez şeması	4
Şekil 1.7. Elektrokimyasal sülfonamid sentezi	5
Şekil 1.8. Paladyum katalizli sülfonamidasyon	5
Şekil 1.9. Mikrodalga ışıması kullanarak sülfonamidlerin sentezi	6
Şekil 1.10. Bazı sulfonamit schiff bazlarının sentezi.....	6
Şekil 1.11. Sülfonamid türevlerinin sentezi	7
Şekil 1.12. <i>N</i> -(heteroaril) benzensülfonamid sentezi	8
Şekil 1.13. Floroaril kumarin sülfonamid türevlerinin sentezi	8
Şekil 1.14. Stirikinolin-7-il-benzensülfonamid türevlerinin sentezi.....	9
Şekil 1.15. Sülfonamid tiyazol ve benzotiyazol türevleri	10
Şekil 1.16. <i>N</i> -Asetil sülfonamid türevlerinin sentezi	11
Şekil 1.17. <i>N</i> -sübstitüe sülfonamid türevlerinin sentezi	13
Şekil 1.18. <i>N</i> -(2-hidroksi-5-nitro fenil)-4-metil-benzensülfonamid	14
Şekil 1.19. Kumarin sülfonamid sentezi	14
Şekil 1.20. Benzensülfonamid kısmı içeren pirazolinlerin sentezi	15
Şekil 1.21. 4-[(1,2-dihidro-2-okso-3H-indol-3-iliden) amino]- <i>N</i> (4,6-dimetil-2-pirimidinil)-benzen sülfonamid ve <i>N</i> -asetil türevleri	16
Şekil 1.22. Karbonhidrat bazlı birincil benzen sülfonamid bileşikleri	17
Şekil 1.23. <i>N</i> -(6-sübstitüe -l, 3-benzotiazol-2-il) benzensülfonamid türevlerini	17
Şekil 1.24. Asetolazamid yapısı.....	18
Şekil 1.25. Karbosamidin yapısı	20
Şekil 1.26. Karboksamit ligand kompleks örneği.....	21
Şekil 1.27. Karboksamitlerin oluşumu	21
Şekil 1.28. Karboksamit türevi sentezi	22
Şekil 1.29. <i>N,N'</i> -bis((tiyofen-2-karboksamit)propil)piperazin sentezi	22
Şekil 1.30. DPC veya DPTC kullanılarak karboksamit oluşumu	23
Şekil 1.31. <i>N,N''</i> -bis(3-karboksi-1-oksofenilenil)-2-amino- <i>N</i> - arilbenzamidin ve ligandların yapısı	24

Şekil 1.32. 1 <i>H</i> -benzimidazol-5(6)-il karboksamit türevleri.....	25
Şekil 1.33. Fenil- <i>N</i> -karboksamito-1 <i>H</i> -benzimidazol türevlerinin sentezi	25
Şekil 1.34. Karboksamit türevleri sentezi	26
Şekil 1.35. Nikotinamid	26
Şekil 1.36. Nikotinamid eldesi.....	27
Şekil 1.37. 2-Sübstitüe-4,6-diaril-3-piridinkarboksamit türevleri	28
Şekil 1.38. Difenilamin-2,4-dikarboksamit türevleri	28
Şekil 1.39. 2,6- Dikarboksamit esaslı ligand yapısı.....	29
Şekil 1.40. Piridin açıl sülfonamid türevleri sentezi	30
Şekil 1.41. <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁶ -bis -(4-hidroksifenil)piridin-2,6-dikarboksamit	30
Şekil 1.42. Ligandların sentezi ve Cu kompleksleri	31
Şekil 1.43. CO ₂ 'nin HCO ₃ ⁻ ve protona hidratasyonu.....	31
Şekil 1.44. α-CA'ların hücre içi yerleşimleri ve bölge kompozisyonları	33
Şekil 1.45. CA-II izoenziminin üç boyutlu yapısı	36
Şekil 1.46. Karbonik anhidraz enziminin kataliz mekanizması.....	37
Şekil 1.47. CA-II bağlama bölgesinin gösterimi	38
Şekil 1.48. Sülfonamidlerin iyonik yapı kazanması	39
Şekil 2.1. Benzotiyazol sülfonamid türevi	41
Şekil 2.2. Aril disülfonamid türevleri sentezi	41
Şekil 2.3. Dizayn edilen sülfonamid türevlerinden bazıları.....	42
Şekil 2.4. <i>N</i> -(Fenil)-sülfonamid türevleri	42
Şekil 2.5. 5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-sülfonamid türevleri sentezi	43
Şekil 2.6. Sentezlenen <i>N</i> -(5,6-dimetil-benzotiazol-2-il)-4- metil-benzensülfonamid yapısı	44
Şekil 2.7. Cu(II) kompleks bileşiğin yapısı	45
Şekil 2.8. Piridin türevi sentez mekanizması	46
Şekil 2.9. Piridin-2,6-dikarboksamid iskelet yapısına dayanan bazı moleküller.....	46
Şekil 2.10. Cyclo-(<i>N</i> ^α -dipicolinoil)-bis-[L-Leu-DL-Nval]-L-Lys OMe sentezi	48
Şekil 3.1. Sülfonamid türevlerinin genel sentez yöntemi	51
Şekil 4.1. <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁶ -bis-[4-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (128) IR Spektrum	58
Şekil 4.2. <i>N</i> ² , <i>N</i> ⁶ -bis-[3-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (129) IR spektrum	59

Şekil 4.3. N^2, N^6 -bis-[4-(aminosülfonil)feniletil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (130) IR spektrum	59
Şekil 4.4. N^2, N^6 -bis-[5-kloro-2,4-(diaminosülfonil)fenil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (131) IR spektrum	60
Şekil 4.5. N^2, N^6 -bis-[4-(aminosülfonil) fenil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (128) 1H -NMR	61
Şekil 4.6. N^2, N^6 -bis-[3-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (129) 1H -NMR spektrum	62
Şekil 4.7. N^2, N^6 -bis-[4-(aminosülfonil)feniletil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (130) 1H -NMR spektrum	63
Şekil 4.8. N^2, N^6 -bis-[5-kloro-2,4-(diaminosülfonil)fenil]-piridin-2, 6 dikarboksamit (131): 1H -NMR spektrum.....	64
Şekil 4.9. N^2, N^6 -bis-[4-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (128) ^{13}C -NMR spektrum	65
Şekil 4.10. N^2, N^6 -bis-[3-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (129): ^{13}C -NMR spektrum	66
Şekil 4.11. N^2, N^6 -bis-[4-(aminosülfonil)feniletil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (130): ^{13}C -NMR spektrum	67
Şekil 4.12. N^2, N^6 -bis-[5-kloro-2,4-(diaminosülfonil)fenil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (131): ^{13}C -NMR spektrum	68
Şekil 4.13. Bradford metoduyla proteinlerin kantitatif tayinin için kullanılan standart grafik	69
Şekil 4.14. N^2, N^6 -bis-[4-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (123) Konsantrasyona karşı hCA-I % aktivitesi	70
Şekil 4.15. N^2, N^6 -bis-[4-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (128) Konsantrasyona karşı hCA-II % aktivitesi.....	71
Şekil 4.16. N^2, N^6 -bis-[3-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (129) Konsantrasyona karşı hCA-I % aktivitesi	71
Şekil 4.17. N^2, N^6 -bis-[3-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (129) Konsantrasyona karşı hCA-II % aktivitesi.....	72
Şekil 4.18. N^2, N^6 -bis-[4-(aminosülfonil)feniletil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (130) Konsantrasyona karşı hCA-I % aktivitesi	72
Şekil 4.19. N^2, N^6 -bis-[4-(aminosülfonil)feniletil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (130) Konsantrasyona karşı hCA-II % aktivitesi.....	73
Şekil 4.20. N^2, N^6 -bis-[5-kloro-2,4-(diaminosülfonil)fenil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (131) Konsantrasyona karşı hCA-I % aktivitesi	73
Şekil 4.21. N^2, N^6 -bis-[5-kloro-2,4-(diaminosülfonil)fenil]-piridin-2, 6-dikarboksamit (131) Konsantrasyona karşı hCA-II % aktivitesi.....	74

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<i>A. flavus</i>	: <i>Aspergillus flavus</i>
AZA	: Asetaloamid
<i>B. magaterium</i>	: <i>Bacillus magaterium</i>
<i>B. Subtilis</i>	: <i>Bacillus Subtilis</i>
<i>B.cereus</i>	: <i>Bacillus cereus</i>
<i>C. albicans</i>	: <i>Candida albicans</i>
<i>C. glabrata</i>	: <i>Candida glabrata</i>
<i>C. parapsilosis</i>	: <i>Candida parapsilosis</i>
CA	: Karbonik Anhidraz Enzimi
CA-I	: Karbonik Anhidraz Enzimi-I
CA-II	: Karbonik Anhidraz Enzimi-II
CARP	: CA bağlantılı protein
CDOP	: Karbonilidioksid Piridin
CNBr	: Siyanojen bromür
CO ₂	: Karbondioksit
COX-2	: Siklooksijenaz-2
Cu	: Bakır
dk	: Dakika
DMAP	: Dimetilaminopiridin
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DPC	: di (2- piridin) karbonat
DPTC	: di (2- piridin) karbonat
<i>E. Coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
<i>F. solani</i>	: <i>Fusarium solani</i>
FT-IR	: Fourier Transform Infrared Spektroskopisi

H ₂ O	: Su
hCA	: İnsan Karbonik Anhidraz Enzimi
HCl	: Hidroklorik asit
HCO ₃ ⁻	: Bikarbonat iyonu
HIV IN	: HIV İntegraz
IC ₅₀	: Maksimum hızı yarıya düşüren inhibitör konsantrasyonu
<i>K. pneumoniae</i>	: <i>Klebsiella pneumoniae</i>
K _i	: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti
Ln	: Lantinitler
M	: Molarite
Me	: Metal
<i>M. canis</i>	: <i>Microsporium canis</i>
MIC	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MW	: Mikrodalga ışıma
N	: Normalite
NCBI	: Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi
NCI	: Ulusal kanser enstitüsü
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
°C	: Santigrat derece
<i>P. Aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. falciparum</i>	: <i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. Mirabilis</i>	: <i>Proteus mirabilis</i>
PABA	: Para-aminobenzoik asit
PDB	: Protein Veri Bankası
rt	: Oda Sıcaklığı
s	: Saat
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. enteritidis</i>	: <i>Salmonella enteritidis</i>
<i>S. Epidermidis</i>	: <i>Staphylococcus Epidermidis</i>
<i>S. flexneri</i>	: <i>Shigella flexneri</i>

<i>S. typhi</i>	: <i>Salmonella typhi</i>
<i>T. longifusus</i>	: <i>Trichophyton longifusus</i>
TEA	: Tri etilen amin
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
TRIS	: Trihidroksimetil amino metan
UV	: Ultraviyole ışınları
Zn ⁺²	: Çinko iyonu

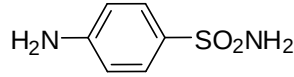


1. GİRİŞ

1.1. Sülfonamidler

1.1.1. Sülfonamidlerin kimyasal yapısı ve etki mekanizması

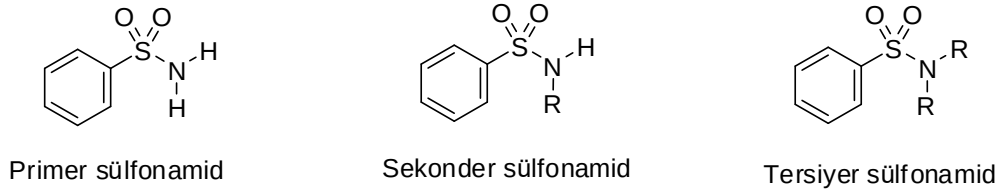
Kimyasal olarak SO_2NH_2 fonksiyonel grubunu içeren bileşikler sülfonamidler olarak adlandırılır. Sülfonamidlerin genel formülü RSO_2NH_2 şeklindedir (Lavanya 2017). Sülfonamidin kimyasal yapısı Şekil 1.1’de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Sülfonamidin kimyasal yapısı

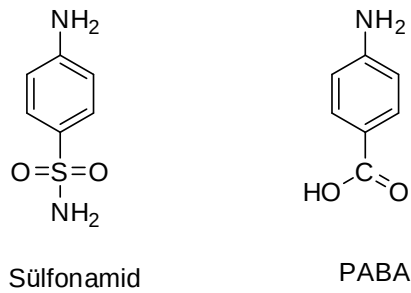
Sülfonamidin yapısında benzen halkası üzerindeki amino grup ve sülfonil grupları birbirine göre para konumundadır. Sülfonamid fonksiyonel grubunda bulunan azot atomuna bağlanan gruplar bileşiğin etki gücünü değiştirir. Benzen halkası yerine başka halkaların kullanılması durumunda molekülün süstitüsyon ve aktivite özelliklerinde değişiklikler meydana gelecektir. Molekülün proteine bağlanmasında sülfonamid grubunun lipofilitesinin çok önemli rolü vardır. 1. konumdaki $-\text{NH}_2$ grubunun bir hidrojeninin heterosiklik halkalarla yer değiştirmesi ile en iyi sonuçlar elde edilebilir. Ancak bakteriler üzerindeki etkinliğin sağlanabilmesi için molekülde para amino grubunun serbest olarak bulunması gerekir. Sülfonamidlerde para konumundaki $-\text{NH}_2$ grubu yerine $-\text{NO}_2$, $-\text{NHOH}$ ve $-\text{N}=\text{N}$ grupları gelebilir (Kolaczek et al. 2014).

Sülfonamid yapısında bulunan azot atomu, kendisine bağlı grupların sayısına göre primer, sekonder ve tersiyer olarak sınıflandırılır. Şekil 1.2’de sülfonamidlerin sınıflandırılması gösterilmiştir. Primer sülfonamidler sülfonil grubuna bağlı azot atomu üzerinde 2 adet H atomu, sekonder sülfonamidler 1 adet H atomu bulundurur ve tersiyer sülfonamidler H atomu bulundurmazlar. Primer ve sekonder sülfonamidler, H atomu bulundurdıklarından dolayı asidik özellik gösterirken, tersiyer sülfonamidler H atomu bulundurmadığından asidik özellik göstermezler (Moeker et al. 2014).



Şekil 1.2. Primer, sekonder ve tersiyer sülfonamidlerin genel yapısı

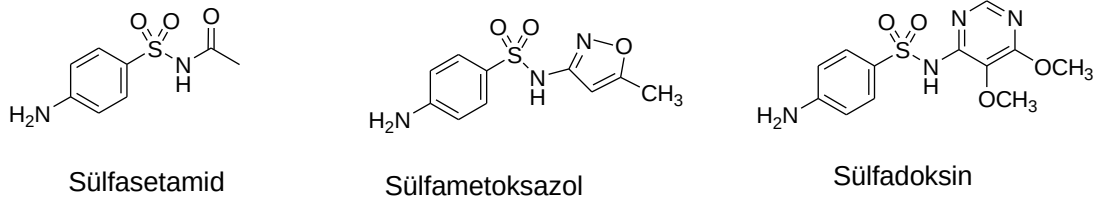
Alifatik sülfonamidler, Gram (-) bakterilerinde Gram (+)'dan daha güçlü antibakteriyel aktiviteye sahiptir ve karbon zincirinin uzunluğu arttıkça antibakteriyel aktivite azalır. Ayrıca, makrosiklik bis-sülfonamidlerin antimikrobiyal aktiviteler gösterdiği bilinmektedir (Kolaczek et al 2014). Sülfonamidlerin, para-amino benzoik aside (PABA) benzerlikleri bakteriler üzerinde etkili olmalarına sebep olmaktadır. PABA'nın antimetabolitleri olarak bilinen sülfonamidlerin hedefi dihidropteroat sentaz enzimidir (Sköld 2000; Bano et al. 2011). Çünkü PABA, dihidropteroat sentetaz enzimi ile dihidropteroik asite, onu dihidrofolat sentetaz enzimi ile dihidrofolik asite, onu da dihidrofolat redüktaz enzimi ile tetrahidrofolik asite çevirerek purin sentezini sağlar. Sülfonamidler, PABA'nın yerine kullanıldığında dihidropteroat sentetaz enzimini inhibe eder ve folik asit sentezinin devamını engelleyerek bakterilerde etki gösterir (Töreci 2003). Sülfonamid ve PABA arasındaki yapı benzerliği Şekil 1.3'de gösterilmiştir.



Şekil 1.3. Sülfonamid ve PABA arasındaki yapı benzerliği

Sülfonamidin keşfedilmesinin ardından, sülfonamid yapısında bulunan hidrojen ya da diğer gruplar farklı fonksiyonel gruplarla yer değiştirerek çok sayıda sülfonamid türevleri elde edilmiştir (Altıntaş 2006; Kolaczek et al. 2014). Sentezlenen sülfonamid türevi bileşiklerin fiziksel, kimyasal, farmakolojik ve anti-infeksiyöz özellikleri farklılık göstermektedir (Sağduyu 2010). Birçok sülfonamid türevi

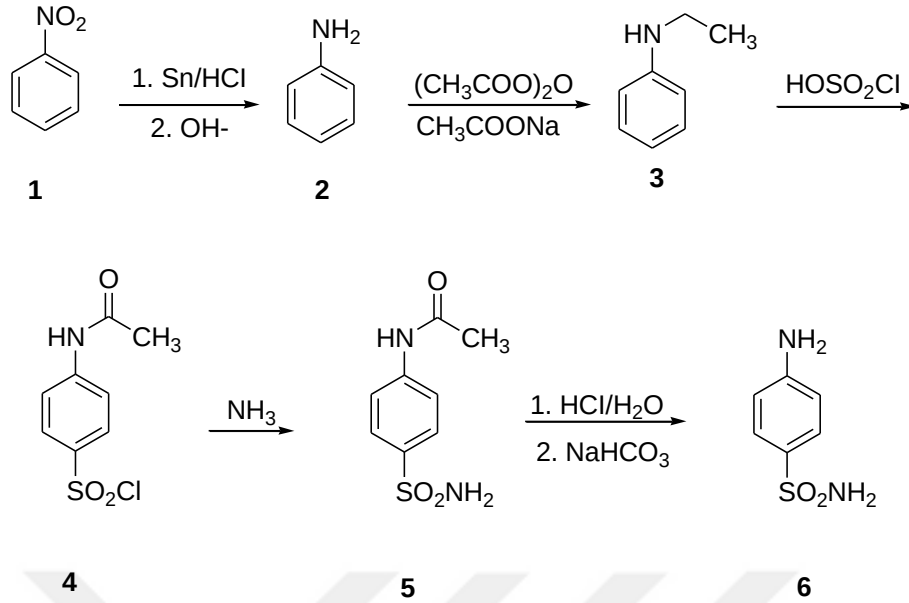
antibiyotik ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Örneğin; sülfametoksazol özellikle üriner enfeksiyonlar başta olmak üzere birçok enfeksiyon hastalıklarında, sülfasetamid bakteri kaynaklı idrar yolu enfeksiyonlarında, sülfadoksin klorokin'e dirençli falsiparum sıtmasında kullanılır. Sentezlenen bazı sülfonamid türevi bileşiklerin yapısı Şekil 1.4' te gösterilmiştir.



Şekil 1.4. Sülfonamid türevi bileşiklerin yapısı

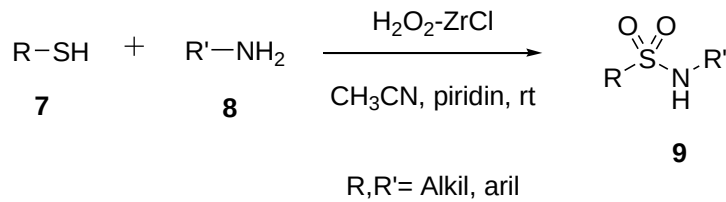
1.1.2. Sülfonamidlerin sentez yöntemleri

Sülfonamid sentezi için birçok yöntem kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan ve sülfonamid verimi yüksek olan sülfonamid sentez yöntemi, alifatik veya aromatik sülfonil klorürün amonyak veya amin ile reaksiyona girmesi sonucu gerçekleşir (Bahrami et al. 2009; Kolaczek et al. 2014). Birden fazla kademeden oluşan sulfanilamid sentezi için ilk bileşik nitrobenzendir. Nitrobenzen, HCl ve kalay (Sn) çözeltisi içerisinde aniline indirgenir. Anilinin asetillenmesi ile asetanilit oluşur. Anilinin asetillenmesi ile hazırlanabilen asetanilit, *p*-asetamidobenzensülfonil klorit verecek şekilde klorosülfonik asit ile reaksiyona girer ve *p*-asetamidobenzensülfonamid bileşiğini oluşturur. Asetamido grubu reaksiyonu tamamen para pozisyonunda yönlendirir. Asetil grubu, sülfanilamid oluşturmak için ürünün hidroklorür tuzu, asit katalizli hidroliz ile uzaklaştırılır. Nitrobenzenden başlanarak elde edilen sülfonilamidin sentez şeması Şekil 1.5'de gösterilmiştir (Pavia et al 2011).



Şekil 1.5. Sülfanilamid sentez şeması

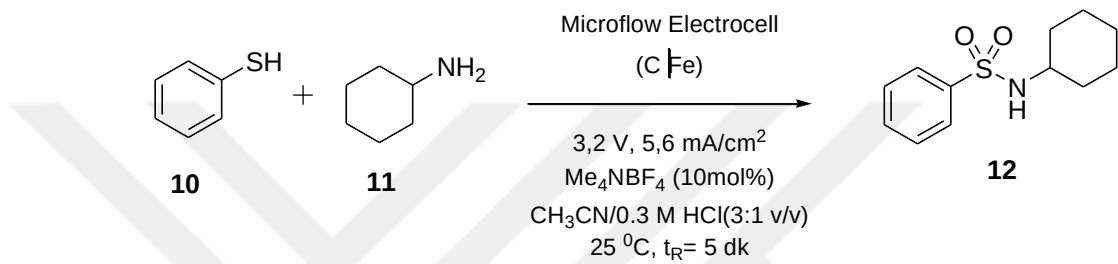
Bahrami et al. (2009) çalışmalarında tiyollerin ve disülfidlerin sülfonamidlere dönüştürülmesi için yeni ve etkili bir reaktif olarak $\text{H}_2\text{O}_2\text{-ZrCl}_4$ reaktif sistemini geliştirmişlerdir. Reaksiyonun ılımlı şartlarda, yüksek verimle kısa sürede gerçekleşmesi, güvenli ve ekonomik olması bu reaktif sisteminin önmeli avantajlarından. Reaksiyon koşullarını optimize etmek için, model substratlar olarak tiofenol ile 4-metilanilin kullanılmış ve çözücü olarak asetonitril ile 2 dakika boyunca $25\text{ }^\circ\text{C}$ 'de piridin (0.5 mL) varlığında 3:1:1:1 mol H_2O_2 , ZrCl_4 , tiofenol ve 4-metillanilin kullanılarak gerçekleştirmiştir. Bu reaksiyon şartlarında en iyi sonuca ulaştığı ve bu yöntemle %95-98 verim elde edildiği rapor edilmiştir. Tiyollerden sülfonamidlerin sentez şeması Şekil 1.6'da gösterilmiştir.



Şekil 1.6. Tiyollerden sülfonamidlerin sentez şeması

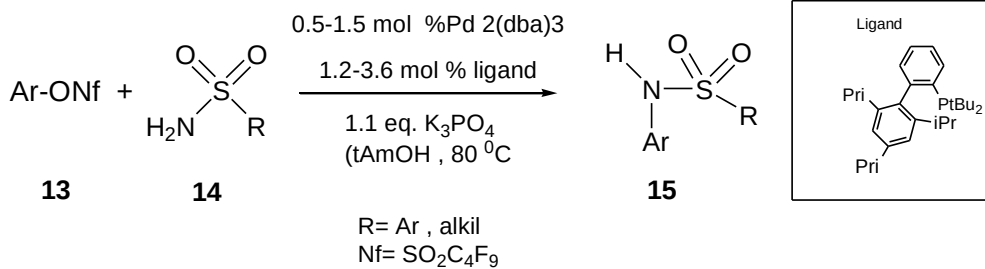
Laudadio et al. (2019) çalışmalarında sülfonamid sentezlemek için kolayca temin edilebilen tiyoller ve aminler arasındaki oksidatif bağlantıyı sağlayan çevresel

olarak iyi huylu bir elektrokimyasal metod geliştirmişlerdir. Dönüşümün herhangi bir reaktif veya ilave katalizör gerektirmeden ve sadece 5 dakikada gerçekleştirilebilir olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmalarına başlamadan önce tiyofenol ve sikloheksil amin arasındaki bağlantı için uygun reaksiyon koşulları (oda sıcaklığı) sağlanmıştır. Reaksiyon; tiyofenol (2 mmol), sikloheksilamin (3.0 mmol), Me₄NBF₄ (0.2 mmol), CH₃CN / 0.3 M HCl (20 mL, 3: 1 v/v), C anot / Fe katot, 5 dk kalma süresi ve 700 µL reaktör hacmi ile gerçekleştirilmiştir. Sonuçta eldedilen verimin %81 olduğu belirtilen reaksiyon mekanizması Şekil 1.7’de gösterilmiştir.



Şekil 1.7. Elektrokimyasal sülfonamid sentezi

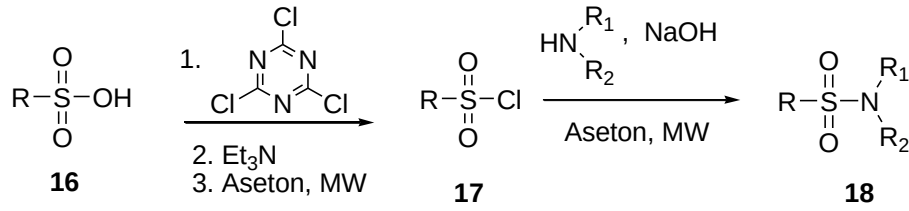
Geçiş metal katalizörü kullanarak da sülfonamidler sentezlenmektedir. Şimdiye kadar, birkaç geçiş metalindeki katalizör bazları, sülfonamidlerin *N*-arilasyonu için incelenmiştir. Bu metallere ilk kullanılan paladyumdur (Pd). Biaril fosfin ligand, *t*-BuXPhos ve *tert*-amil alkol içindeki K₃PO₄’ün aril-florobütansülfonatların Pd katalize sülfonamidasyonu (Şekil 1.8) için en uygun baz-çözücü kombinasyonu olduğu bulunmuştur (Shekhar et al. 2011).



Şekil 1.8. Paladyum katalizli sülfonamidasyon

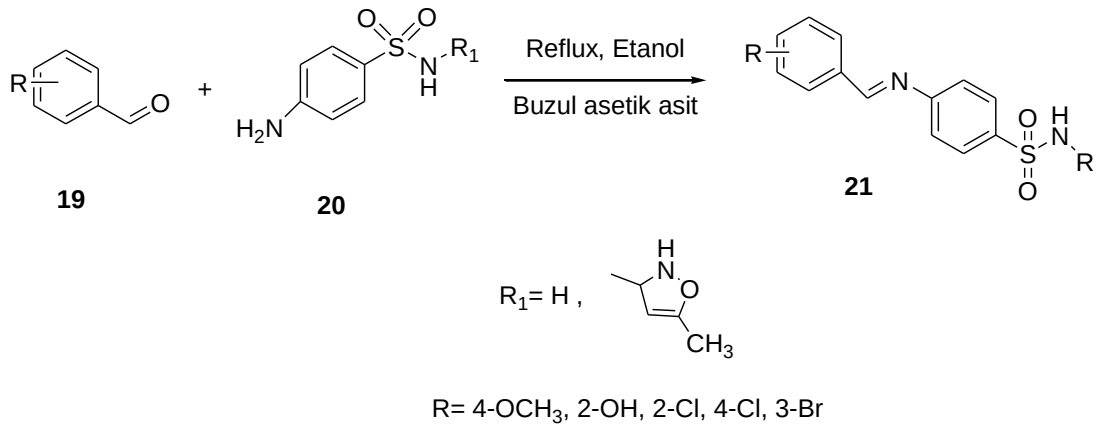
De Luca ve Giacomelli (2008) çalışmalarında mikrodalga ışıması (MW) kullanarak gerçekleştirdikleri sülfonamid sentezinde (Şekil 1.9), sülfonik asitten

başlayarak ara ürün sülfonil klorür elde edilir. Reaksiyon %78 ile %95 aralığında yüksek verimle gerçekleşmiştir.



Şekil 1.9. Mikrodalga ışıması kullanarak sülfonamidlerin sentezi

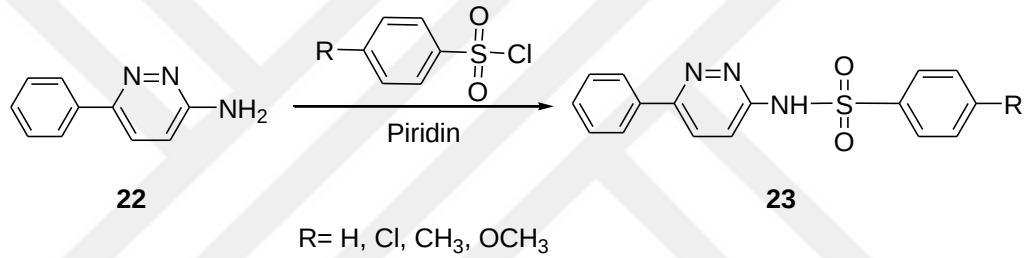
Singh et al. (2010) çalışmalarında, 4-aminobenzen sülfonamidleri aromatik aldehitlerle glasiyal asetik asit içerisinde reaksiyona sokmuş ve yaklaşık 8-12 saat reflux yaptıktan sonra hedeflenen aminobenzensülfonamid ürünlerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.10). Kristalimsi ürün süzülerek toplanıp, kurutulmuş ve yeniden kristalleştirilmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler gram negatif (*K. pneumoniae*) ve gram pozitif bakterilere (*S. Epidermidis* ve *B. Subtilis*) karşı antibakteriyel etkileri açısından değerlendirilmiş ve test edilen tüm bileşiklerin orta ile iyi antibakteriyel aktivite gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.



Şekil 1.10. Bazı sulfonamit schiff bazlarının sentezi

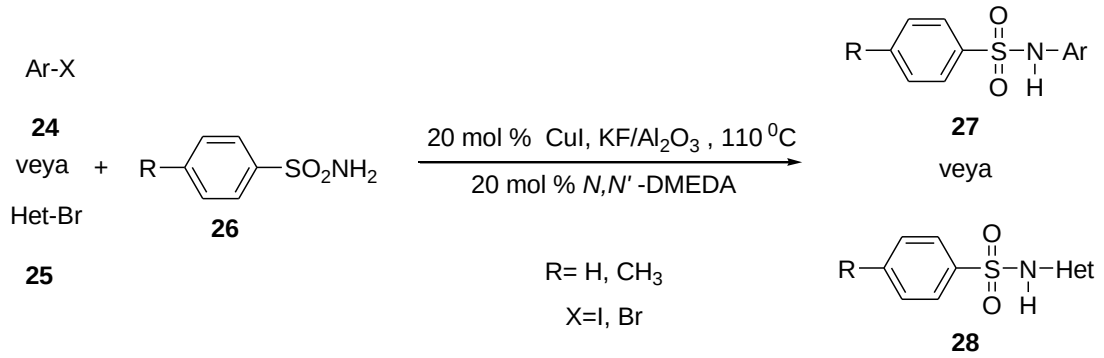
Doğruer vd (2010) çalışmalarında sübstitüe edilmiş benzensülfonil kloritler (0.003 mol), 0 °C'de 10 mL piridin içindeki 3-amino-6-fenilpiridazin (0.003 mol) çözeltisine ilave edilmiş ve elde edilen karışım oda sıcaklığında 4 saat karıştırılarak reaksiyon karışımı buzlu suya dökülmüştür. Süzülüp ve kurutulan çözelti izopropil alkol içerisinde kristalize edilmiştir. Piridin çözücüsünde 3-amino-6-fenilpiridazinin

benzensülfonil klorid türevleri ile reaksiyonundan elde edilen sülfonamid sentezi Şekil 1.11’de verilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktivitelerine bakılmış ve ampisilin antibakteriyel referans ilaç olarak kullanılmıştır. Sentezlenen sülfonamid bileşiklerinin 4 ile 16 µg /ml aralığında değişen MIC (minimum inhibitör konsantrasyon) değerleri ile *Escherichia coli* (*E. Coli*) ye karşı aktivite gösterdiği görülmüştür. Ayrıca tüm bileşiklerin antifungal aktivitelerinde bakılmış ve flukonazol antifungal referans ilaç olarak kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin 8 µg/mL MIC değerinde *C. albicans* ve *C. parapsilosis*’e karşı etki gösterdikleri bildirilmiştir. Bileşiklerden elde edilen verimler %75-85 aralığında değişiklik gösterirken en iyi sonuç klorun bağlı olduğu sülfonamid türevinde elde edilmiştir.



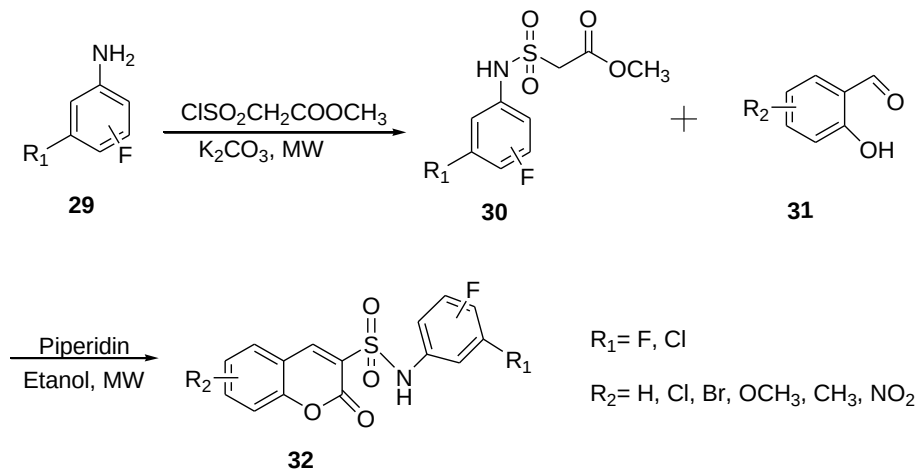
Şekil 1.11. Sülfonamid türevlerinin sentezi

Hosseinzadeh et al. (2010) sülfonamid türevi sentez çalışmalarında argon atmosferi altında dioksan içindeki bir aril halojenür ve arilsülfonamid çözeltisine, CuI ve *N, N'*-DMEDA, ardından KF/ Al₂O₃ ilave etmişlerdir. Reaksiyon karışımı, belirtilen süre boyunca 100-110 °C’de karıştırılmış ve TLC ile izlenmiştir. Reaksiyonun sonunda, karışım oda sıcaklığına soğutulup etil asetat eklenmiş ve süzölmüştür. Süzöntü, vakum altında konsantre edilerek tortu, saf birleştirilen ürünü verecek şekilde heksan:etilasetat kullanılarak silika jel üzerinden kolon kromatografisine tabi tutulmuştur. 2-bromopiridin, 3-bromopiridin veya 3-bromotiyofen gibi heteroaril bromitlerin benzen veya *p*-tolüensülfonamidlerle reaksiyonu ile *N*-(heteroaril) benzensülfonamid sentezi Şekil 1.12’de verilmiştir. Sentezlenen ürünlerden para konumundaki bileşiklerin verimi %75-98, meta konumda bileşiklerin verimi %66-88 ve orto konumda bileşiklerin verimi %15-42 aralığında olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 1.12. N-(heteroaril) benzensülfonamid sentezi

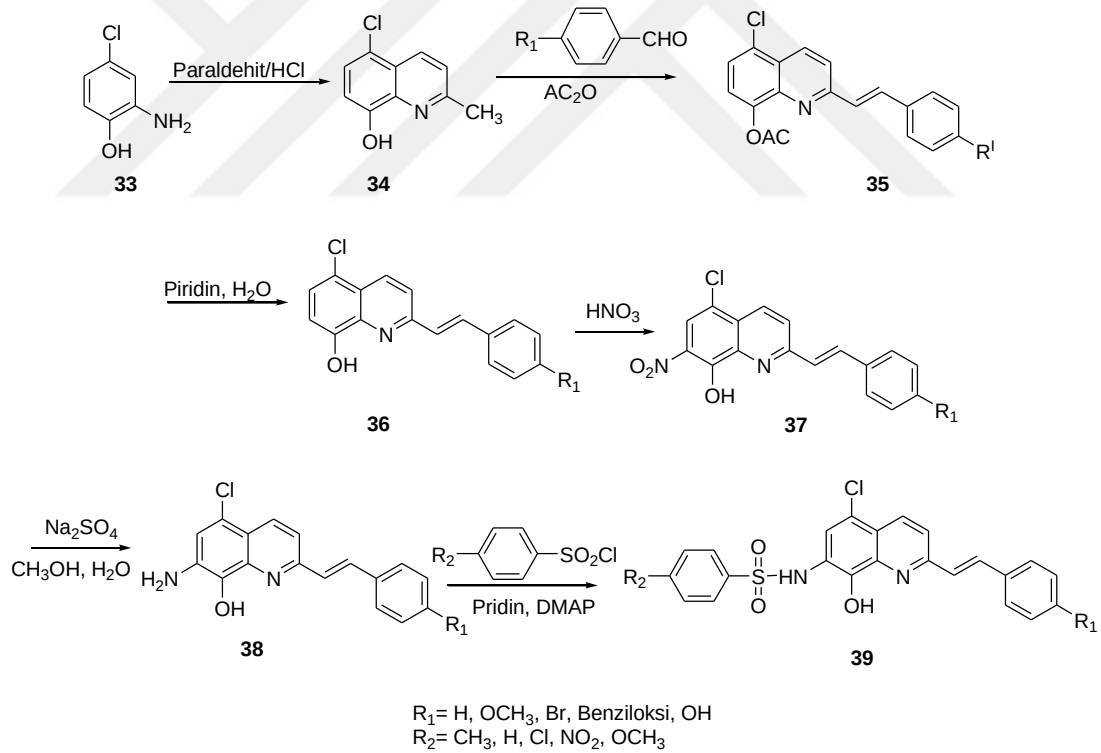
Zuo et al. (2008) çalışmalarında floro arilaminler **29** ve sülfonilklorür, bileşik **30** 'u vermek üzere kapalı bir tüpte karıştırmış ve anilino sülfonilastatların, florinlenmiş kumarin sülfonamidleri vermek üzere ikame edilmiş salisilaldehitler ile Knoevenagel ile yoğunlaştırılması sonucu sülfonamid türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 1.13). Kapalı bir tüpte mikrodalga fırında gerçekleştirilen tepkime her dakikada TLC ile izlenmiş sonrasındaki tepkilmeler 5 dakikada bir TLC ile izlenerek gerçekleştirilmiştir. Kullandıkları bu sentez yöntemi ile elde edilen bileşiklerin oluşumunun, geleneksel yöntemlere kıyasla daha yüksek verimlerle 5-12 dakikada mikrodalga ışımasıyla hızlandırıldığını rapor etmişlerdir. Bu yöntemle elde edilen bileşiklerin %74-92 aralığında verime sahip olduğu belirlenmiştir.



Şekil 1.13. Floroaril kumarin sülfonamid türevlerinin sentezi

Jiao et al. (2010) çalışmalarında stirikinolin-7-il-benzensülfonamid türevleri sentezlemişlerdir. Sentez çalışmalarını 2-metilkinolin ve aromatik aldehitin Perkin

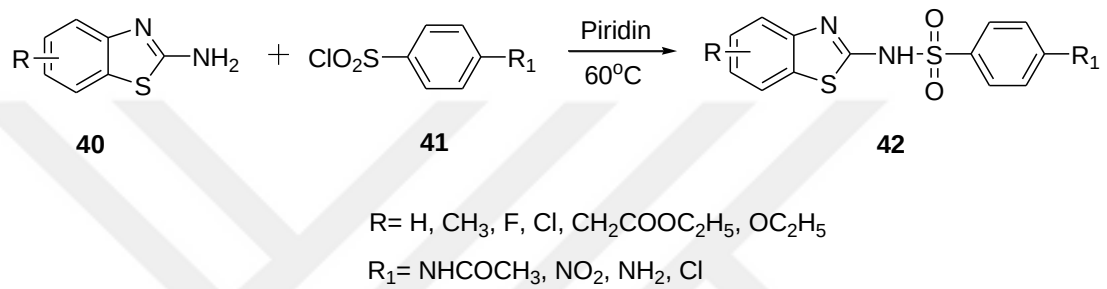
yoğunlaşması ile gerçekleştirmişlerdir. Başlangıç bileşiği 5-klorokinolin-8-ol **34**, bilinen 2-amino-4-klorofenolden **33** hazırlanmıştır. **36** nolu bileşiği verecek şekilde piridin / su içinde hidrolize edilen, **34** bileşik ile çeşitli aromatik aldehytler arasındaki Perkin yoğunlaşması ile saf *E* geometrisine sahip 5-kloro-2-stirilkinolin-8-il **35** asetatlar üretmiştir. Sonrasında **36** bileşiğin nitrolama ve indirgenme reaksiyonları ile **38** bileşiğine dönüştürülmüştür. Sonrasında da stirikinolin-7-ilbenzensülfonamid **38** türevleri pridin çözücüsünde DMAP varlığında benzensülfonil klorür türevleri ile reaksiyondan sonra % 16-56 verimle sentezlenmiştir (Şekil 1.14). Bütün bileşiklerin HIV integraz (HIV IN)'a karşı inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiş ve para-hidroksi grubunun mevcut olduğu bileşiklerin pozitif kontrolünkünden daha yüksek inhibe edici aktivite gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır. Ancak hidroksil grubu elektron çeken bir grup (Br) olduğunda sadece inhibitör ativitesinin orta düzeyde gözlendiğini rapor etmişlerdir.



Şekil 1.14. Stirikinolin-7-il-benzensülfonamid türevlerinin sentezi

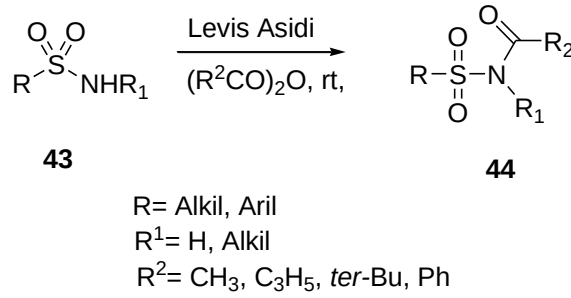
Argyropoulou et al. (2009) çalışmalarında sülfonamid tiyazol ve benzotiyazol türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 1.15). Sentezde susuz piridin içinde süspanse edilmiş amine, yavaş yavaş uygun sülfonil klorür ilave edilmiş ve elde edilen tepkime karışımı,

60 °C'de 1-4 saat ısıtıldıktan sonra buzlu su içerisine dökülmüş ve 1N HCl ile asitleştirilmiştir. Elde edilen katı ürün süzülüp, suyla iyice yıkandıktan sonra etanolden yeniden kristalleştirilmiştir. Sentezlenen sulfonamidlerin mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal özellikleri bakımından *in vitro* olarak değerlendirilmesi yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin *B. subtilis* ve *Staflococcus aureus* (*S. aureus*)'a karşı inhibisyonunun olduğunu ve bu bileşiklerden en iyi sonucun NH₂ ve 4-CH₃ gruplarının bağlı olduğu bileşiklerden elde edildiği bildirilmiştir. Test ettikleri bileşiklerin antifungal özelliklerine bakıldığında çok umutlu sonuç vermediği anlaşılmıştır.



Şekil 1.15. Sülfonamid tiazol ve benzotiazol türevleri

Reddy et al. (2007) çalışmalarında çeşitli sülfonamid türevlerini asetik anhidrit türevleriyle Lewis asiti katalizörlüğünde etkileştirmiş ve *N*-asetil sülfonamid türevlerinin sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 1.16). Sentez için sülfonamid ve anhidrit karışımına, susuz ZnCl₂ (3 mol %) ilave edilerek reaksiyon başlatıldı. Sonra TLC ile izlenmiş ve reaksiyon karışımı diklorometan ile seyreltilerek tuzlu su çözeltisiyle yıkanmıştır. Ardından Na₂SO₄ üzerinde kurutulup ve vakumla buharlaştırılmıştır. Elde edilen bileşik, ilgili ürünü vermek üzere kolon kromatografisi (heksanlar ve etil asetat) ile saflaştırılmıştır. Anhidritlerden elde edilen sülfonamid bileşiklerin %90'nın üzerinde verime sahip oldukları belirlenmiştir.



Şekil 1.16. *N*-Asetil sülfonamid türevlerinin sentezi

1.1.3. Etki sürelerine göre sülfonamidler

Sülfonamidler etki sürelerine göre kısa süreli sülfonamidler, orta süreli sülfonamidler ve uzun süreli sülfonamidler olarak üç gruba ayrılmaktadır (Dax, 1997).

Kısa süreli sülfonamidler; Vücuttaki absorblanma hızları çok yüksek olduğu için hızlı bir şekilde kan düzeyi konsantrasyonuna ulaşırlar. Yarılanma ömürleri 4-7 saat gibi kısa bir süre olan bu sülfonamidler yine aynı şekilde hızla vücuttan atılırlar. Sülfanilamid ve sülfatiazol toksik etkileri sebebiyle günümüzde kullanılmaktadır. Bu bileşikler vücutta asetillenir ve hem kendileri hemde asetil türevlerinin sudaki çözünürlükleri az olduğu için böbrek ve idrar yollarından kolaylıkla kristalize olurlar. Bakteri kaynaklı idrar yolu ve bağırsak enfeksiyonları gibi sistemik enfeksiyonların tedavisinde yaygın şekilde kullanılırlar. Sülfasitin, sülfametizol, sülfisoksazol kısa süreli sülfonamid bileşiklerine örnektir.

Orta süreli sülfonamidler; Vücuttaki absorblanma hızları ve kan düzeyindeki konsantrasyona ulaşmaları, kısa süreli etki eden sülfonamidlere nazaran daha uzundur. Bu bileşiklerin yarılanma ömürleri 10-12 saattir. Özellikle üriner enfeksiyonlar başta olmak üzere uzun bir tedavi periyodu gerektiren enfeksiyonlarda kullanılırlar. Sülfemetaksazol, sülfadiazin, sülfafenazol orta süreli sülfonamid bileşiklerine örnektir.

Uzun süreli sülfonamidler; Vücuda alındıktan sonra hızlı şekilde absorbe olarak kan düzeyine çıkmalarına karşın atılımları kısa sürede etki eden sülfonamidlere göre çok yavaştır. Bundan dolayı yarı ömürleri 30-150 saat aralığında değişebilir. Sülfalen ve sülfadoksinin yarı ömürleri sırasıyla 65 ve 179 saattir. Vücuttan yavaş

atılmalarının sebebi lipofilisitelerinin optimum oluşu ile ilgilidir. Birçok risk taşıdıklarından ancak özel durumlarda kullanılırlar. Sadece klorokin'e dirençli falsiparum sıtmasında kullanılır. Sülfametomidin, sülfaperin, sülfasomizol uzun süreli sülfonamidlere örnek bileşiklerdir.

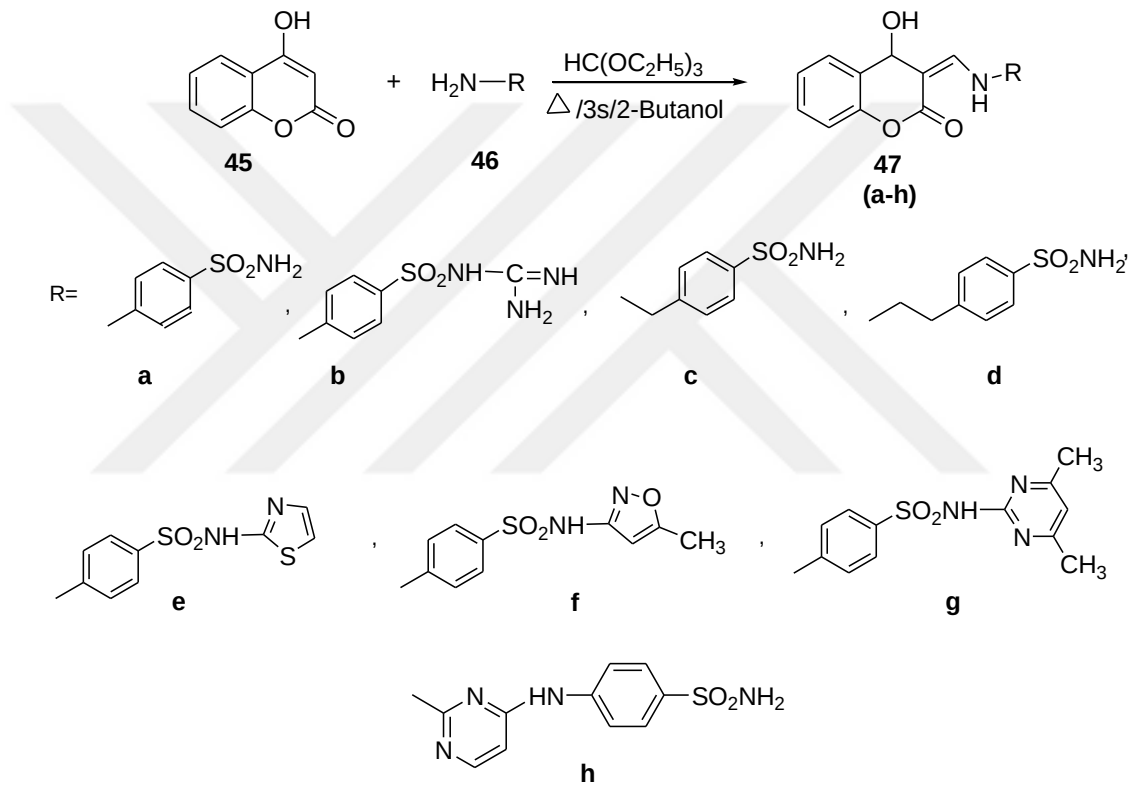
1.1.4. Sülfonamidlerin farmakolojik aktiviteleri

Biyolojik etkisi aynı, benzer veya farklı olabilen yeni etken maddelerin elde edilmesi söz konusu olabilmektedir. Moleküler formülü ve biyolojik etkisi ispatlanmış bir bileşiği referans alarak aktif madde üzerinden yeni maddelerin sentezlenmesi ile ilaçlar keşfedilebilir. Bu ilaç bileşiklerinin en önemli örneklerinden bazılarını da sülfonamid türevleri oluşturmaktadır (Yılmaz, 2011). Sülfonamidlerin pek çok hastalığın tedavisinde de ilaç olarak kullanılmasından dolayı dünyanın birçok yerinde yeni sülfonamid türevleri sentezlenmektedir (Supuran, 2008). Tedavi sırasında kullanılan bu ilaçların faydasının yanı sıra birçok yan etkisi bulunmaktadır. Bu yan etkiler çeşitli sağlık sorunlarını beraberinde getirmektedir. Yan etkisi azaltılmış yeni ilaç etkin maddelerinin geliştirilmesi ile bu soruna çözüm bulunabilir.

Sülfonamidlerin antibakteriyel, antifungal, antikanser, antidiabetik, antitroid, antiviral, antimalaryal, karbonik anhidraz inhibitörü aktivitelerini de içine alan sayısız biyolojik aktiviteleri rapor edilmiştir. Aşağıda sülfonamidlerin bu aktivitelerinden bazıları açıklanmıştır.

Antibakteriyel Etki; antibakteriyel ilaçlardan biri olan sülfonamid ve türevleride birçok Gram pozitif bakteri türü ile bazı Gram negatif bakteri türlerine karşı etki göstermektedir. Bu etkilerinden dolayı sülfonamidler enfeksiyon tedavilerinde kullanılmaktadırlar (Kayaalp, 1998; Akbulut, 2003). Sülfonamidler *E.coli*'ye karşı güçlü, *Proteus mirabilis* ve *Enterobacter* türlerine orta ve *Klebsiella*'ya karşı zayıf aktivite gösterirken, *Serratia* türlerine ve *Pseudomonas aeruginosa*'a karşı inhibitör aktivitesi göstermezler (Varagić ve Milošević 2009). Sülfonamidlerin antimikrobiyal aktivitesi, süstitüentlerin para pozisyonunda olmalarından kaynaklanır (Strauss et al. 1941).

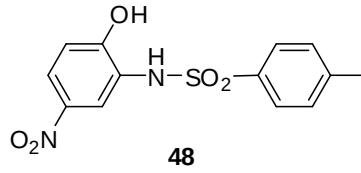
Chohan et al. (2006) çalışmalarında *N*-süstitüe sülfonamid türevleri sentezlemiş (Şekil 1.17) ve bileşiklerin gram-negatif (*E. coli*, *S. flexneri*, *P. aeruginosa* ve *S. typhi*) ve gram-pozitif (*B. subtilis* ve *S. aureus*) bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri incelemişlerdir. Sentezlenen tüm bileşikler, test edilen farklı suşların büyümesi üzerinde farklı derecelerde önleyici etkiler sergilemiştir. İki Gram negatif (*P. aeruginosa* ve *S. typhi*) ve iki gram pozitif (*B. subtilis* ve *S. aureus*) türüne karşı **d** ve **e**, **f** ve **h** bileşiklerinde önemli bir aktivite gözlemlenmiştir. Bu bileşiklerden en aktif olanının ise R'nin yerine **d**'nin bağlandığı bileşik olduğu belirtilmiştir.



Şekil 1.17. *N*-süstitüe sülfonamid türevlerinin sentezi

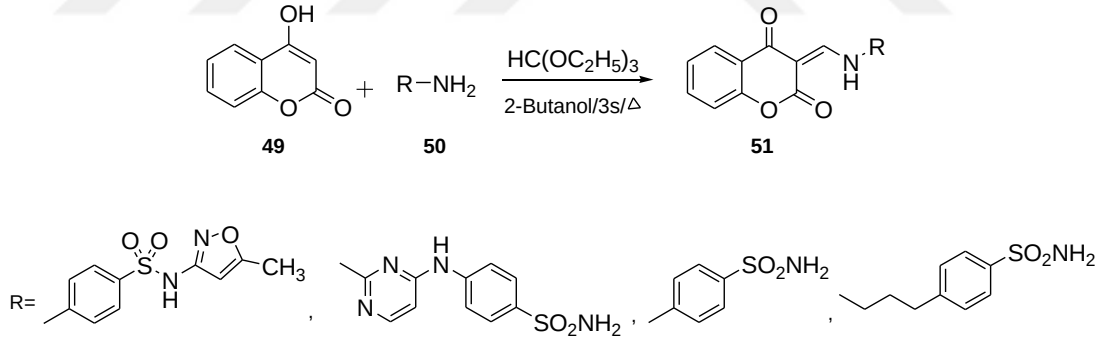
Antimikrobiyal Etki; Nocardiaspecies ile enfekte olan antimikrobiyal enfeksiyonları tedavi etmek için sülfonamidler kullanılmaktadır. Nitekim Işık ve Özdemir-Koçak (2009) yaptıkları çalışmada yedi sülfonamid türevi sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini incelenmiştir. Sentezledikleri bileşiklerden *N*-(2-hidroksi-4-nitro-fenil)-4-metil-benzensülfonamid, *N*-(2-hidroksi-5-nitro-fenil)-4-metil-benzensülfonamid **48** ve *N*-(2-hidroksi-fenil)-4-metil-benzensülfonamid

bileşiklerinin *Nocardia* bakterisine karşı güçlü inhibitör oldukları sonucuna ulaşmışlardır.



Şekil 1.18. N-(2-hidroksi-5-nitro fenil)-4-metil-benzensülfonamid

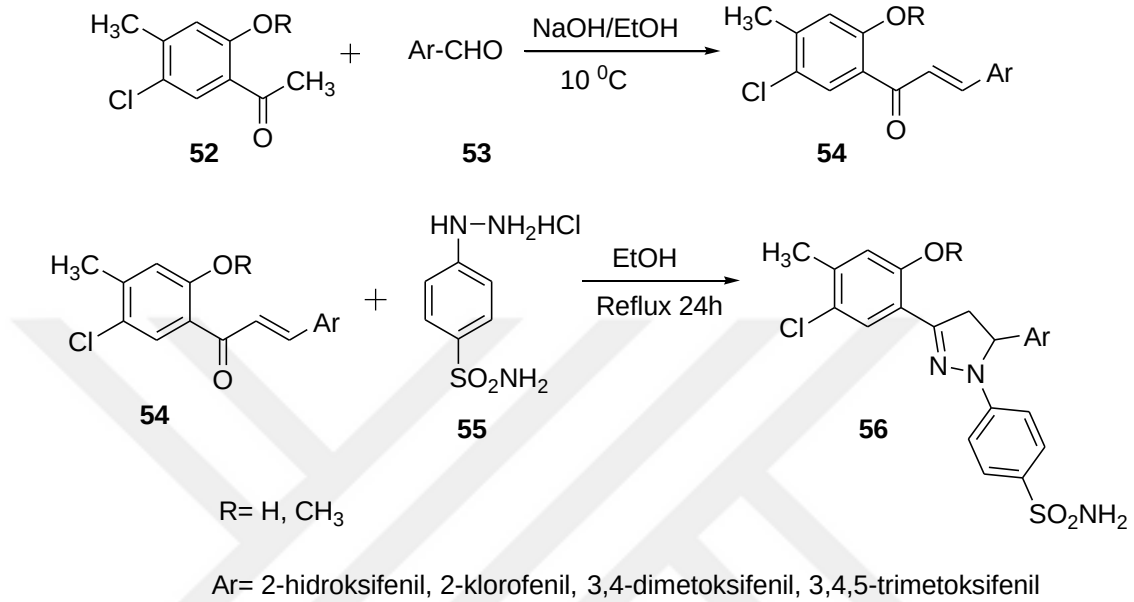
Antifungal Etki; antifungal taraması yapılırken *T. longifusus*, *C. albicans*, *A. flavus*, *M. canis*, *F. solani* ve *C. glabrata* fungal suşlarına karşı bileşiklerin aktiviteleri test edilmektedir. Sülfonamidlerinde yapılan çalışmalarda antifungal etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir. Nitekim Chohan et al. (2006) çalışmalarında 4-hidroksikumarinden elde edilen N-sübtitüent sülfonamidlerin antifungal özelliklerini incelemiş ve bileşiklerin tüm mantar suşlarından en az birine orta ile düşük düzeyde aktivite gösterdiğini özellikle *M. canis*'e ve *F. solani*'ye karşı önemli bir aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Şekil 1.19'da kumarin sülfonamid sentezi verilmiştir.



Şekil 1.19. Kumarin sülfonamid sentezi

Antikanser etki; sentezlenen çok sayıda yeni sülfonamid türevlerinin hem in vitro hem de in vivo olarak önemli antitümör aktivitesi gösterdiği rapor edilmiştir. Bu türevlerin klinik değerlendirmeleri yapılmakta ve yeni alternatif anticanser ilaçları olarak kullanımının önü açılmaktadır (Scozzafava et al. 2002). Bashir et al. (2011) yaptıkları çalışmada benzen sülfonamid kısmı taşıyan on üç yeni 2-pirazolin türevi, uygun kalkonların 4-hidrazinonbenzensülfonamid hidroklorid ile yoğunlaştırılmasıyla sentezlemiş (Şekil 1.20) ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Elde ettikleri

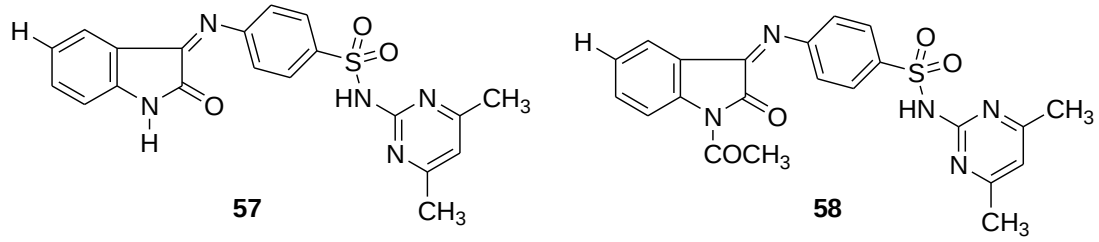
bileşikleri *in vitro* hastalığa yönelik insan hücrelerinin tarama panelini Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (NCI) protokolüne göre test etmiş ve bazı bileşiklerin tüm tümör hücre çizgilerine karşı önemli bir antitümör aktivitesi sergilediğini ayrıca etkili bir büyüme inhibisyonu gösterdiğini rapor etmişlerdir.



Şekil 1.20. Benzensülfonamid kısmı içeren pirazolinlerin sentezi

Antiviral etki; ilaca dirençli virüslere karşı daha az toksisite veya aktiviteye sahip bileşikler elde ederek antiviral etkiler değerlendirilmektedir. Sentezlenen yeni sülfonamid türevlerinde *in vitro* ve *in vivo* olarak önemli antiviral aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Sülfonamidler bu etkileinden dolayı antiviral ilaç olarak kullanılmaktadır (Supuran et al. 2004).

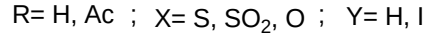
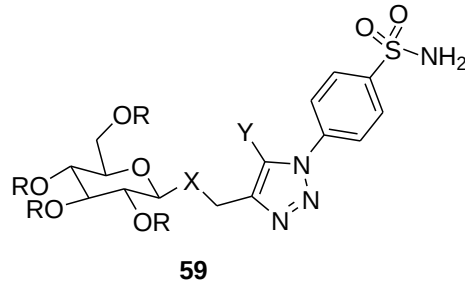
Selvam et al. (2001) yaptıkları çalışmada 4-[(1,2-dihidro-2-okso-3H-indol-3-ilidin) amino]-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-benzen sülfonamid türevlerini isatin reaksiyonu ile sentezlemiş ve bileşiklerin anti-HIV aktivitesinin araştırmışlardır. Test edilen bileşikler arasında 4-[(1,2-dihidro-2-okso-3H-indol-3-iliden) amino]-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)-benzen sülfonamid ve onun *N*-asetil (Şekil 1.21) halinin en aktif bileşikler olduğunu belirtmişlerdir.



Şekil 1.21. 4-[(1,2-dihidro-2-okso-3H-indol-3-iliden) amino]-N (4,6-dimetil-2-pirimidinil)-benzen sülfonamid ve N-asetil türevleri

Antimalarial etki; sülfonamidler ve türevleri, tıbbi kimyada antimalarial olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Sıtma olarak bilinen ve bulaşıcı olan bu hastalığın tedavisi için virüslere karşı dirençli antimalarial ilaçların geliştirilmesine önem verilmektedir. Özellikle insanları enfekte eden *Plasmodium falciparum* virüsüne etki etmektedir (Domínguez et al. 2005).

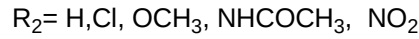
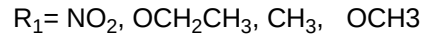
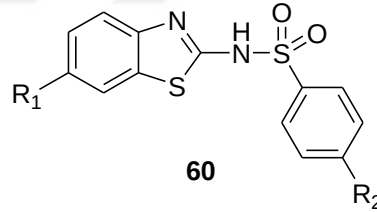
Andrews et al. (2013) çalışmalarında karbonhidrat bazlı birincil benzen sülfonamid bileşiklerini (Şekil 1.22) sentezledikleri sülfonamidin yerini hidrojenin aldığı kontrol bileşikleriyle test etmişlerdir. Kontrol bileşiklerini azidobenzenden ve CuI ve N-bromo süksinimit varlığında perasetillenmiş β -S-, β -O- veya β -SO₂-propinil glukozitlerden oda sıcaklığında onaltı saat süren reaksiyonla sentezlemişlerdir. Test ettikleri karbonhidrat bazlı birincil benzen sülfonamid bileşiklerinin *Plasmodium falciparum*'a karşı antimalarial etkilerini incelemişlerdir. Antimalarial aktiviteyi in vitro olarak belirlemek için radyometrik büyüme inhibisyonu deneyi yapmışlardır. Bu deneyde klorokin duyarlı (3D7) ve klorokin dirençli (Dd2) *P. falciparum* sıtma paraziti hattı kullanmışlardır. Bileşiklerden en iyi antimalarial aktiviteyi gösteren bileşiğin Y' nin yerinde I olan bileşik olduğu ayrıca karşılık gelen Y nin yerinde H olan bileşiklerden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.



Şekil 1.22. Karbonhidrat bazlı birincil benzen sülfonamid bileşikler

Antidiyabetik etki; Sülfonamidler diyabet tedavisinde kullanılan insülin sekresyonunu stimüle eden ilaçlardır (Atmaca ve Ecemiş 2012).

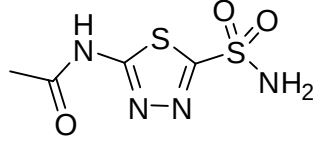
Moreno-Díaz et al. (2008) çalışmalarında *N*-(6-süstitüe-1,3-benzotiazol-2-il) benzensülfonamid (Şekil 1.23) türevlerini sentezlemiş ve insüline bağımlı olmayan bir diabetes mellitus sıçan modelinde in vivo antidiyabetik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin antidiyabetik etki gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır.



Şekil 1.23. *N*-(6-süstitüe -1, 3-benzotiazol-2-il) benzensülfonamid türevleri

Karbonik anhidraz etkisi; aromatik ve heteroaromatik sülfonamidler CA'nın en güçlü organik inhibitörleridir. Dokularda bulunan CA izoenzimlerinin inhibe olması için ihtiyaç duyulan sülfonamid türevleri sentezlenmiş ve birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır (Roughton ve Booth, 1946). CA I olarak etkisi incelenen sülfonamid türevlerinden biri de Asetazolamid (Şekil 1.24) bileşiğidir. Güçlü ve geri dönüşümlü bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamid bileşiği klinik olarak

glokom tedavisinde, intraoküler basıncı düşürmek için ve yükseklik hastalıklarında kullanılır (İmtaiyaz, 2013).



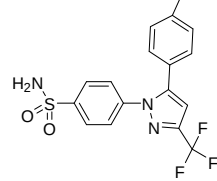
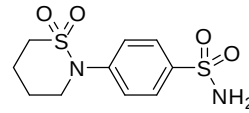
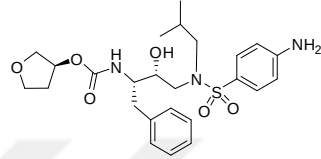
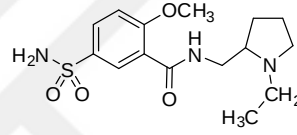
Şekil 1.24. Asetolazamid yapısı

Klinik kullanımda olan bazı sülfonamid türevi ilaç etken maddeleri Tablo 1.1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1.1. Klinik kullanımda olan bazı sülfonamid türevi ilaç etken maddeleri

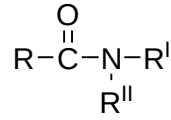
Kullanım alanı	Sülfonamid türevi ilaç etken maddeleri	Kimyasal yapısı
Glokom	Asetazolamid (Schwartz et al. 2010)	
Enfeksiyon	Topikal antimikrobiyal mafenid (Lateef 2006)	
Diyabet	Glibenklamid (Loubatieres et al. 1969)	
Diüretik	Bumetanid (Puschett, 1994)	
Gut ve hiperürisemide	Probenesid (Fanelli 1975)	
Romatoid artrit, ülseratif kolit	Sulfasalazin (Brooks 2001)	
Migren	Sumatriptan (Lipton et al. 2000)	
Peptik ülserde	Famotidin (Taha et al. 1996)	
Kardiyak aritmi ve hipertansiyonda	Sotalol (Simon ve Berman 1979)	

Tablo 1.1'in devamı

Ağrı kesici ve antiinflatuar ajan olarak	Selekoksib (Amgad et al. 2001)	
Epilepside	Sultiam (De Simone et al. 2009)	
HIV	Amprenavir (Mastrolorenzo et al. 2006)	
Şizofreni ve majör depresif bozukluk	Sülpirid (Lai et al. 2012)	

1.2. Karboksamitler

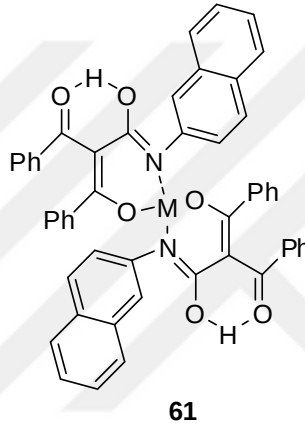
Karboksilik asitlerin COOH grubunda OH kısmının NH₂ ile değiştirildiği karboksilik asit türevleri, amidler veya daha doğru olarak karboksamitler olarak adlandırılır. Karboksamitler R-CO-NR'R'' genel yapısına sahiptir (Şekil 1.25). R R' ve R'' organik süstitüentler veya hidrojen olan fonksiyonel gruplardır (Kumar et al. 2017).



Şekil 1.25. Karbosamidin genel yapısı

Yaşamsal organizmaların ana bileşiklerinden biride amidlerdir (Ravindar et al. 1985). Amid bileşiklerinin inhibitör ve antimikrobiyal özelliğe sahip olması oldukça önem arz etmektedir. Amid bileşiklerinin yapısı ve bağlanma düzeni metal-amid bileşiklerinin biyolojik anlamda önemini ortaya çıkarmıştır (Singh et al. 2008).

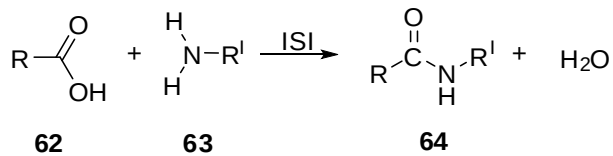
Karboksamitlerin farmakolojik öneme sahip bileşiklerinin büyük çoğunluğu azot, platin veya oksijen atomları ile yaptıkları bileşiklerden sentezlenmiştir. Karboksamit bileşikleri, geçiş metalleri ile kompleks (Şekil 1.26) bileşikler oluşturur (Sönmez, 2001). Metal iyonlarının karboksamit gruplarına bağlanmasına ilişkin çalışmalar giderek artmaktadır. Enzimler ve metal-peptit kompleksler için de bu kompleks oluşum tepkimeleri iyi örnekler sağlamaktadır (Meszaros et al. 2003). Karboksamit yapılı ligandların N ve O gibi atomlar bulundurmaları kolay kompleks oluşturmalarını sağlamaktadır. Ayrıca aktif karbonil grubu içermeleri nedeniyle de yer değiştirme reaksiyonları vermekteler (Greenhill ve Lue, 1993).



Şekil 1.26. Karboksamit ligand kompleks örneği

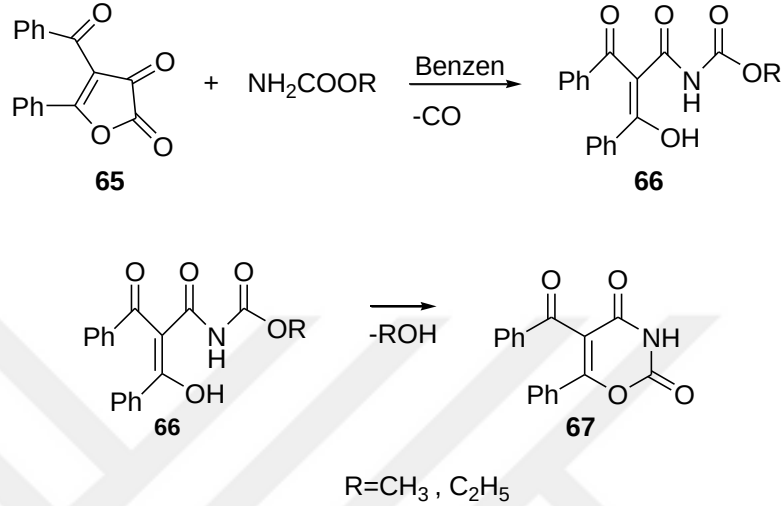
1.2.1. Karboksamitlerin sentezi

Aminler ile karboksilik asitlerin iki adımlı tepkimesiyle amitler oluşur (Şekil 1.27). İlk adım bir asit-baz tepkimesi olup asit ve amin biraraya gelerek amonyum tuzlarını verir. İkinci adımda ısıtma ile amonyum karboksilat su kaybederek amit oluşturur.



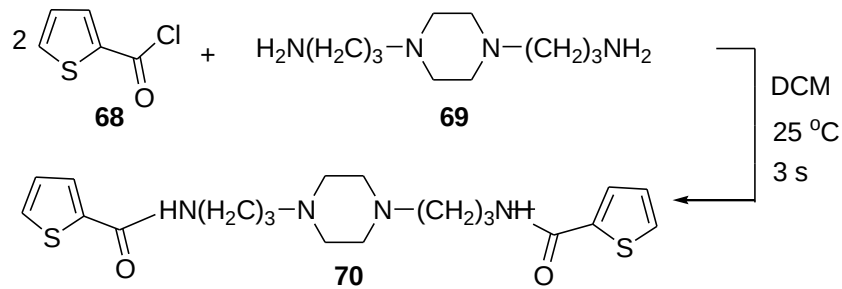
Şekil 1.27. Karboksamitlerin oluşumu

Tezcan (1990) yaptığı çalışmasında heterosiklik yapıda çok aktif bir bileşik olan 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion'un ürethanlar ile reaksiyonu sonucu üç karbonil grubu taşıyan dibenzoilasetikasit-*N*-karboksialkilamid **67** bileşiğini elde etmiştir (Şekil 1.28).



Şekil 1.28. Karboksamit türevi sentezi

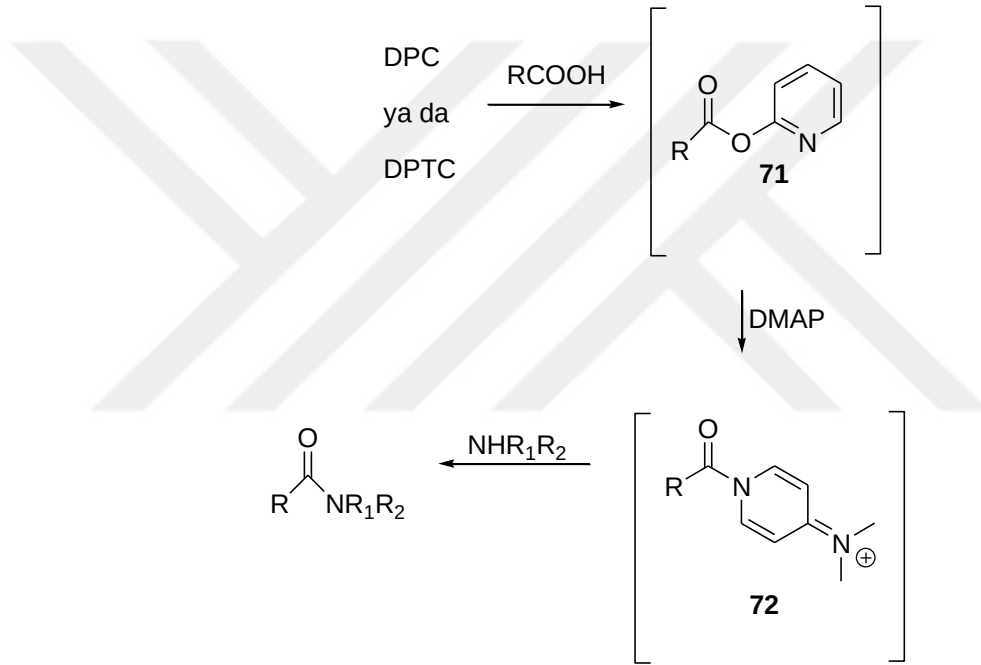
Balaban et al.. (2008) çalışmalarında 1,4-bis(3-aminopropil)piperazin **69** ile tiyofen-2-karbonilklorür'ün **68** reaksiyonundan yeni bir multidentat ligand olan *N,N'*-bis((tiyofen-2-karboksamit)propil)piperazini **70** sentezlemişlerdir (Şekil 1.29). Sentezlenen bileşiklerin kristal yapısı X-ışını kristalografik teknikleri kullanılarak ve moleküler yapısı FT-IR, ¹HNMR ve ¹³CNMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir.



Şekil 1.29. *N,N'*-bis((tiyofen-2-karboksamit)propil)piperazin sentezi

Peptidler, β-laktamlar ve makrolaktamlar gibi doğal biyoaktif bileşiklerdeki en önemli bileşenlerden biri karboksamitlerdir. Bu bileşiklerin sentezlenmesi için birçok

yöntem kullanılmıştır. Shiina ve Kawakita, (2003) yaptıkları çalışmada karboksamitlerin sentezi için yeni bir yöntem bildirmişlerdir. Şekil 1.30'da gösterilen bu reaksiyon, karboksamidlerin veya dipeptitlerin yüksek verimlerde karşılık gelen karboksilik asitlerden ve aminlerden veya amino asitlerden katalitik miktarda 4-(dimetilamino) piridin (DMAP) varlığında di (2-piridil) karbonat (DPC) veya O, O-di (2- piridil) tiyokarbonat (DPTC) kullanılarak dehidrasyon yoğunlaştırması yoluyla gerçekleştirilmiştir. Bu reaksiyonda piridil ester **71**, oksazolon ara maddesi yoluyla rasemizasyona neden olan daha aktif piridinyum tuzunu **72** oluşturmak için DMAP ile reaksiyona girer.



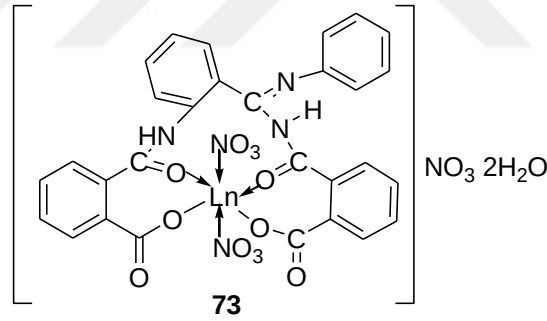
Şekil 1.30. DPC veya DPTC kullanılarak karboksamit oluşumu

1.2.2. Karboksamitlerin farmakolojik aktiviteleri

Elde edilen karboksamit bileşiklerinin endüstriyel, farmakolojik ve biyolojik yönden öneme sahip oldukları bulunmuştur (Ravindar et al. 1985). Bu durum metal komplekslerin gelişmesini sağlamıştır. Farmakolojik ürünler olarak metal kompleks bileşikleri klasik organik ilaçların yapısına bağlanarak oluşur (Guo ve Sadler, 1999). Oluşan bu kompleks moleküller kas genlerinin düzenleyicisi olarak da kullanılır (Lippert, 2000). DNA ipliği boyunca özel bölgelerde reaksiyon verebilen metal kompleksler, nükleik asit ve protein arasındaki reaksiyon için reaktif modellerdir ve

kemoterapik ajanların gelişimine olanak sağlarlar (Lippard, 1978). DNA'nın yapay nükleazları için geçiş metal kompleksleri ile çalışılmıştır. Geçiş metal komplekslerinin özel hedef bölgelerini seçmesi ve bu bölgeleri tanıyacak kadar hassas dağılımları bu çalışmaların yapılmasına sebep olmuştur (Cowan, 2001; Morrow ve Iranzo, 2004). Bunların yanında genetik sistemleri için ihtiyaç duyulan araçların elde edilmesinde (Dervan, 1986) ve DNA yapısındaki ürünlerin elde edilmesinde (Barton, 1986) kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarla polidentat mono veya bis-(amid) ligandları ve onların metal komplekslerinin yapıları, kristal yapı analizleri, potansiyometrik ve spektroskopik ölçümler ile belirlenmeye çalışılmıştır (Balaban et al. 2008). Çok geniş bir alanda biyolojik aktivite gösteren karboksamitlerin heterosiklik azot atomu bulunduran türevlerinden bazıları hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Rybalova et al.. 2007).

Singh et al. (2009) yaptıkları çalışmada *N',N''*-bis(3-karboksi-1-oksofenilenil)-2-amino-*N*-arilbenzamidin biyoaktif karboksamit ligandları ile La(III), Sm(III), Eu(III) ve Tb(III) 'ün kompleksleri (Şekil 1.31) sentezlemişlerdir.

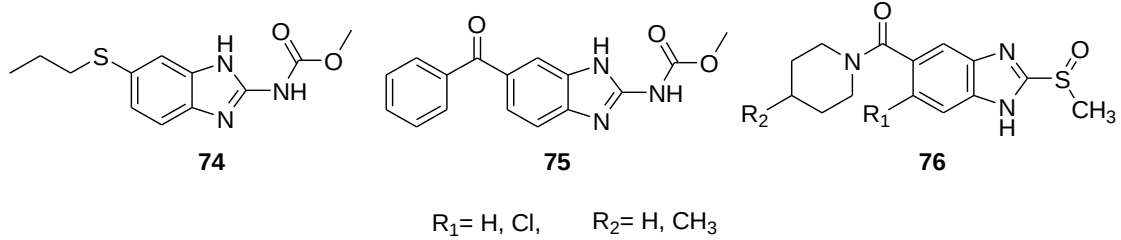


Ln=La(III), Sm(III), Eu(III) ve Tb(III)

Şekil 1.31. *N',N''*-bis(3-karboksi-1-oksofenilenil)-2-amino-*N*-arilbenzamidin ve ligandların yapısı

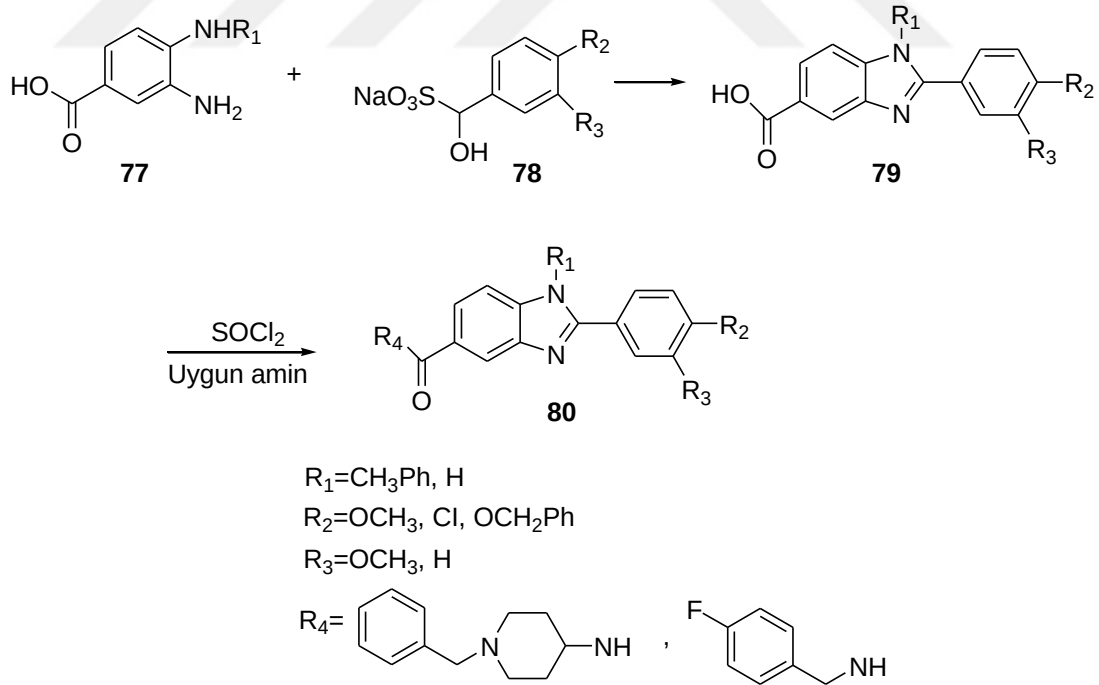
Rivera et al. (2007) tarafından yapılan başka bir çalışmada antihelmintik olarak kullanılan albendazol **74** ve mebendazol **75** gibi benzimidazol-2-karbamat türevlerinin biyolojik aktivitelerini artırmak için bu bileşiklerin karboksamit türevlerini **76** sentezlemişlerdir (Şekil 1.32). Sonuç olarak, yeni antelmintik (1*H*-benzimidazol-5

(6-il) karboksamid türevlerinin **76** sulu ve organik çözücülerde albendazolden daha çözünür olduğu belirlenmiştir.



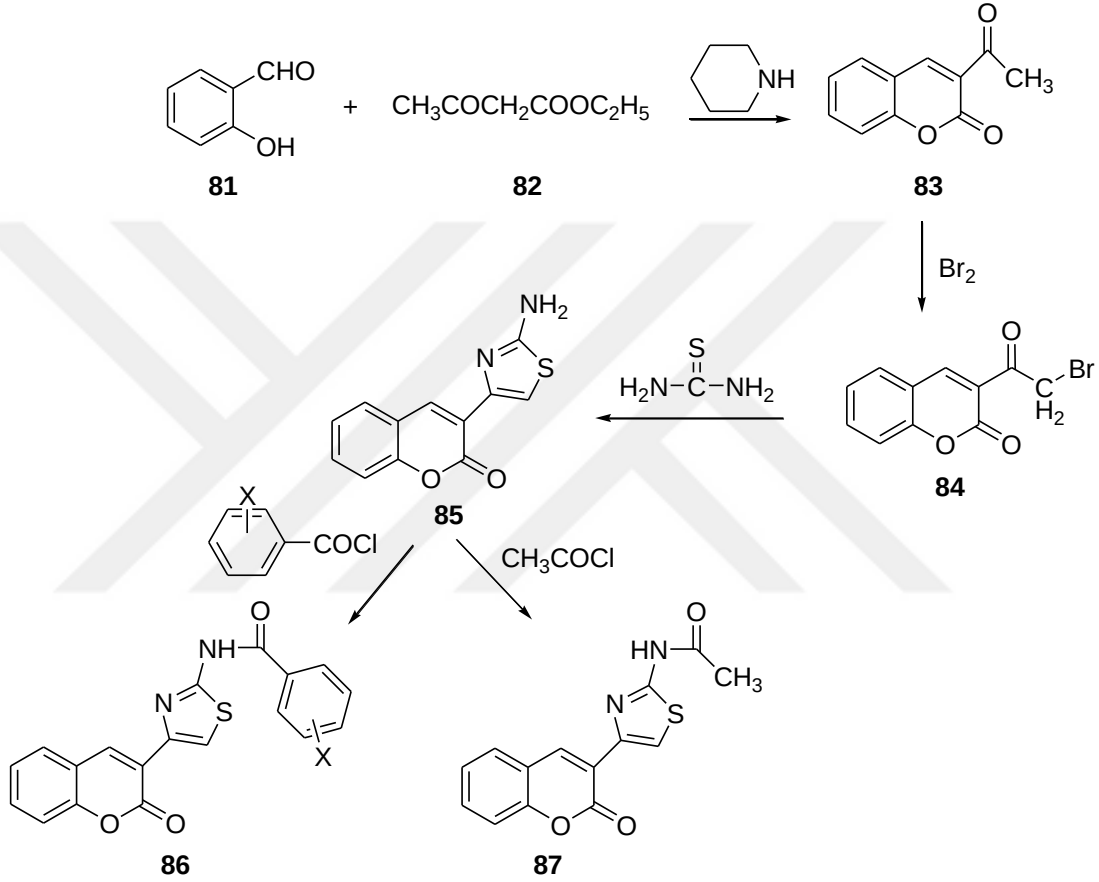
Şekil 1.32. 1*H*-benzimidazol-5(6)-il karboksamid türevleri

Göker vd (2001) yaptıkları çalışmada klor, siyano, aldehit gibi elektron çekici gruplarını, benzimidazol halkasının 5. konumuna ve p-klorobenzil grubunda 1. konumuna getirerek Şekil 1.33'te gösterilen 2-fenil-*N*-karboksamito-1*H*-benzimidazol türevlerini sentezlemişler ve antifungal etkilerini incelemişlerdir. Elde ettikleri bileşiğin *Candida albicans*'a karşı flukonazole yakın antifungal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



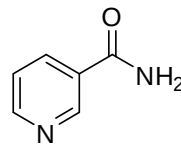
Şekil 1.33. Fenil-*N*-karboksamito-1*H*-benzimidazol türevlerinin sentezi

Venugopala et al. (2008) yaptıkları çalışmada 2'-amino-4'-[3-(2H-1-benzopirran-2-on)] tiyazolün asit klorürlerle reaksiyonu ile bir dizi 2H-1-benzopirran-2-on aminotiyazolil karboksamit sentezlemişlerdir. Şekil 1.34'te gösterilen bileşiklerden **86** gibi standart streptomisin ve ampisilin ile karşılaştırıldığında *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı önemli antibakteriyel aktivite gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır.



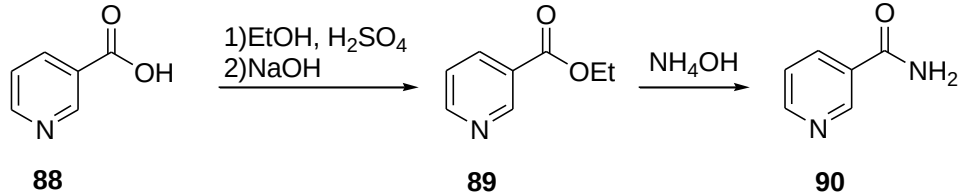
Şekil 1.34. Karboksamit türevleri sentezi

Karboksamid türevi sentezine yönelik yukarıda verilen çalışmaların yanında bir karboksamid türevi olan ve Şekil 1.35'de gösterilen nikotinamid (piridin-3-karboksamit) türevleride sentezlenmiştir.



Şekil 1.35. Nikotinamid

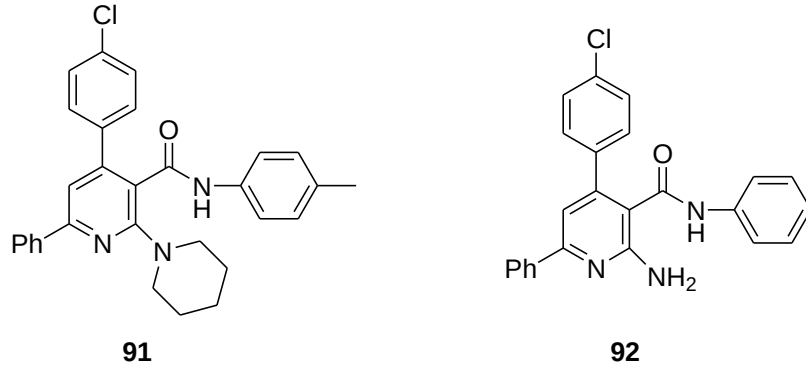
Seibert et al. (1942) çalışmalarında piridin-3-karboksilik asidin (nikotinik asid) **88** derişik sülfirik asidli ortamda etanol ile reaksiyonundan etil piridin-3-karboksilat **89** ve bu esterin derişik amonyum hidroksit ile tepkimesinden piridin-3-karboksamit (nikotinamid) **90** elde etmişlerdir (Şekil 1.36).



Şekil 1.36. Nikotinamid eldesi

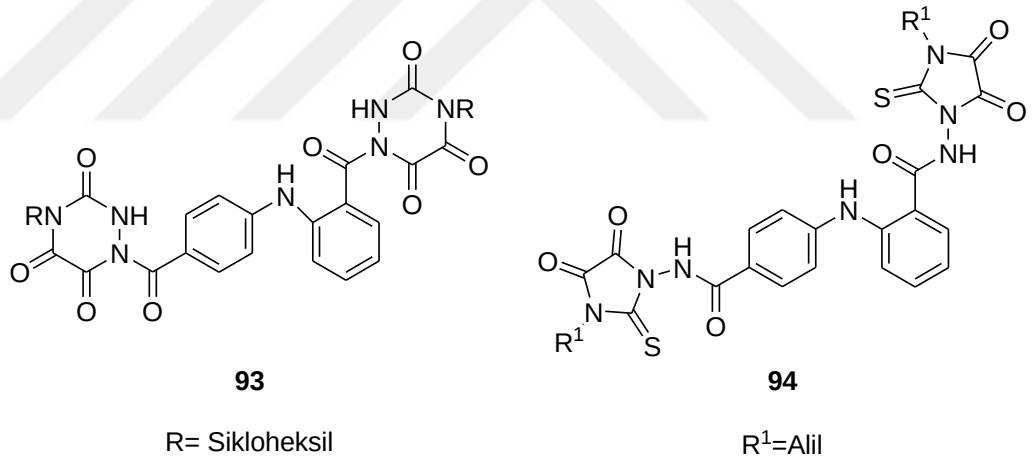
Nikotinamid enterovirüsler tarafından oluşturulan kemokin salımını inhibe ederek antiviral etki gösterdiği, virüs ve bağışıklık sistemine bağlı hastalıklarda tedavi edici ve önleyici olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (Moëll et al. 2009).

Girgis et al. (2006) çalışmalarında 2-süstitüe-4,6-diaril-3-piridinkarboksamit türevlerini sentezleyerek kanser hücrelerine karşı invitro antitümör aktivitesini incelemişlerdir. 2-süstitüe-4,6-diaril-3-piridinkarboksamit, ikincil aminlerin 2-bromo analogları ile aromatik nükleofilik süstitüe reaksiyonu yoluyla sentezlenmiştir. 2-siyano-3,5-diaril-5-okso-*N*-süstitüe pentamidler ise buzlu asetik asit içerisinde pentamid türevlerinin bromlanması yoluyla elde edilmiştir. Beklenmeyen bileşiklerin elde edilmemesi için pentamid türevleri, 1,3-diaril-2-propen-1 ile siyanasetanilid baz katalizli Michael ilavesiyle hazırlanmıştır. Sentezlenen piridinkarboksamid bileşiklerinin lösemi, akciğer, kolon, beyin, yumurtalık, meme, prostat ve böbrek kanser hücrelerine karşı antitümör özellikleri test edilmiştir. Test edilen bileşiklerin birçoğu, kullanılan insan tümör hücre çizgilerinin çoğuna karşı ılımlı aktiviteler göstermiş özellikle **91** ve **92** (Şekil 1.37) bileşiklerinin in vitro antitümör özellikleri gösterdiğini belirlenmiştir. Ayrıca, test edilen nikotinamid türevlerinin hepsinin meme kanser hücrelerine karşı ümit verici antitümör özellikleri gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.



Şekil 1.37. 2-Süstitüe-4,6-diaril-3-piridinkarboksamit türevleri

Abou-Serı et al. (2011) çeşitli heterosiklik halkalarla difenilamin-2,4-dikarboksamit hibrit molekülleri %90 verimle sentezlemiş ve sentezlenen bileşikleri azolidinonla karşılaştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerin epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) kinaz inhibitörleri olduğu ve antikanser ajanlar olarak kullanılabileceği belirlenmiştir (Şekil 1.38).

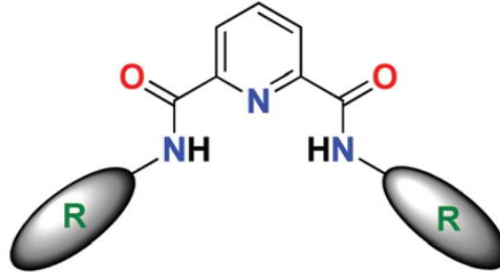


Şekil 1.38. Difenilamin-2,4-dikarboksamit türevleri

1.2.3. Piridin-2,6-dikarboksamitler

Aminler ve piridin karboksilik asitlerin kondenzasyonundan piridin karboksamit bileşikleri elde edilir. Bu karboksamit azot atomunun deprotonasyonu ile şelat bir metal iyonu için tetradentat ligand işlevi gören ligand oluşturur. Metal kompleksler içeren deprotonlanmış piridin karboksamit ligandları N-4-tetradentat

koordinasyonu için eğilim göstermektedir (Chapman et al. 1981). Şekil 1.39’da 2,6-Dikarboksamit esaslı ligand yapısı gösterilmiştir (Kumar ve Gupta, 2016).

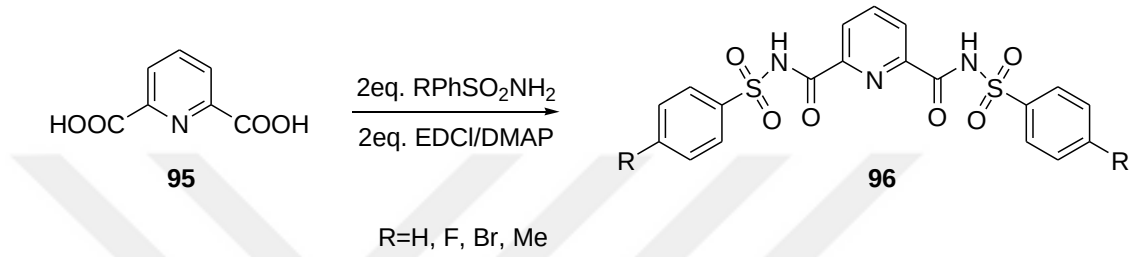


Şekil 1.39. 2,6- Dikarboksamit esaslı ligand yapısı

Son yıllarda yapılan çalışmalarda amid bileşiğine çok dışlı olarak bağlanan piridin bileşiklerinin önemi anlaşılmıştır. Proteinlerin temel yapısında karboksamit [-C(O)NH-] grup bulunduran piridin karboksamit ligandları metal komplekslerin yapımı için önemlidir (Ni et al. 2005; Lee et al. 2006). Büyük ölçüde kimyasal özellikleri ve süstitüent uygulamaları, ilişkili ligandların niteliği ile belirlenir (Duan et al. 2012). Bu nedenle, koordinasyon yetenekleri bir kompleksin süstitüent elektronik ve kimyasal özelliklerini kontrol edecek uygun bir ligandın tasarımına ve seçimine dikkat edilmelidir. Bu bağlamda, genel olarak amid bazlı ligandlar ve piridin-2-karboksamit ve piridin-2,6-dikarboksamit esaslı ligandların başarılı olduğu görülmüştür (Rose et al. 2008). Özellikle 2,6-dikarboksamit esaslı ligandlar *N* pyridine ve *N* amide grupları arasındaki iki beş üyeli şelat halkaları vasıtasıyla bir N3 kısaç boşluğu oluşturması dikkat çekmiştir (Marlin ve Mascharak 2000; Harrop ve Mascharak 2004).

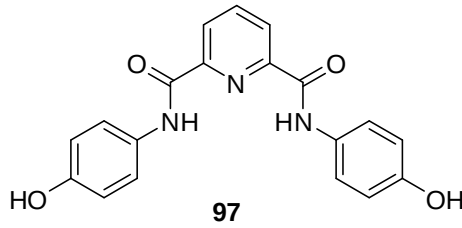
Metal kompleksleri içeren piridin karboksamit ligandları spin alan durum kontrolü (Dutta et al.. 2000; Beckmann et al.. 2003; Che et al.. 1992; Partra et al. 2004), manyetik etkileşimler (Ni et al.. 2005; Colacio et al.. 2005; Lescouëzec et al.. 2004), dendrimer sentezi (Epperson et al.. 2001), NO dağılımı (Partra et al.. 2004), moleküler reseptör (Collinson et al.. 2001; Huc et al.. 1999; Kim et al.. 2006), asimetrik katalizör ve epoksidasyon (Che ve Cheng. 1986; Yang et al.. 1991; Trost et al.. 1998; Belda ve Moberg. 2005), hidroksilasyonda çok iyi özellikler gösterir.

Lu et al. (2011) çalışmalarında bir dizi piridin açıl sülfonamid türevi tasarlayıp sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin biyolojik aktiviteleri ve siklooksijenaz-2(COX-2) inhibitörleri olarak potansiyelleri değerlendirilmiştir. Elde edilen tüm bileşikler arasında R grubunun brom olduğu ürünün en güçlü COX-2 inhibitör aktivitesini gösterdiğini bulunmuştur. Ayrıca aynı bileşiğin antitümör ve anti-enflamatuar analizlerine göre, kanser hücre hatlarına karşı yüksek antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Şekil 1.40).



Şekil 1.40. Piridin açıl sülfonamid türevleri sentezi

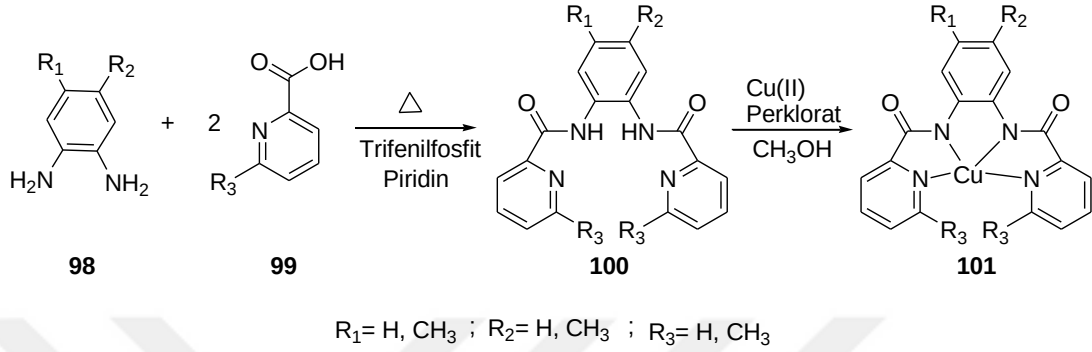
Alexie et al. (2009) çalışmalarında Fe (III) veya Mo(VI)'ün sidereforlarını biyomimetik analog olarak kullanılabilecek yeni bir ligand (amid-fenolat) N^2,N^6 -bis-(4-hidroksifenil) piridin-2,6-dikarboksamit sentezlemişlerdir (Şekil 1.41). Yeni sentezlenmiş bileşiklerin (gram-pozitif olarak) *Staphylococcus aureus*'a karşı (gram negatif olarak) ise *E. coli* ve *P. Mirabilis*'e karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu, ayrıca fungi türleri olarak *C. albicans*'a karşı antifungal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.



Şekil 1.41. N^2,N^6 -bis -(4-hidroksifenil)piridin-2,6-dikarboksamit

Lee ve Ryu (2008) çalışmalarında karboksamitlerin sterik etkisini incelemek amacıyla piridin karboksamit ligandının alkol ortamında perklorat katalizörlüğünde diaminler **98** ve 6-metil-2-pikolinik asit **99** ile 1,2-diamin-4,5-dimetil benzen Cu(II)

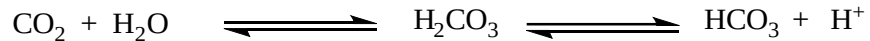
101 kompleksi sentezlemiştirlerdir (Şekil 1.42). Çalışma sonucunda 6-metil-süstitüsyonun Cu (II) iyonları ve komşu karbonil oksijen atomları arasındaki etkileşime sahip polimerik bileşikler yapmasını da etkileyebileceğini rapor etmişlerdir.



Şekil 1.42. Ligandların sentezi ve Cu kompleksleri

1.3. Karbonik Anhidraz Enzimi

Karbonik anhidraz (CA) enzimi, canlı organizmalarda yaygın olarak bulunan ve aktif bölgesinde Zn^{+2} iyonu içeren, canlılarda Şekil 1.43’de gösterilen CO_2 ’nin HCO_3^- ve protona hidratasyonunu tersinir olarak katalizleyen ve çok sayıda izoenzimi olan bir meteloenzimdir (Supuran ve Scozzafava, 2001). Ayrıca bu enzimin pH dengesi, glukoneogenez, üre sentezi, su ve elektrolit dengesi, kemik resorpsiyonu, kalsifikasyon iyon transportu, hücre büyümesi, kanser ve apoptosizi gibi birçok fizyolojik, biyosentetik ve patolojik süreçte yer aldığı bulunmuştur (Supuran ve Scozzafava 2001; Supuran et al. 2004).

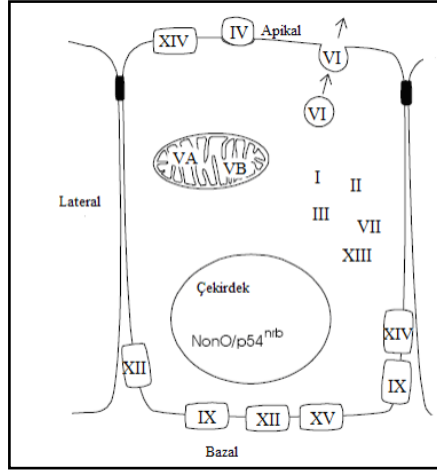


Şekil 1.43. CO_2 ’nin HCO_3^- ve protona hidratasyonu

CA’lar hem prokaryot hem de ökaryot canlılarda bulunur (Supuran, 2008). Yaşayan her organizmada bulunan karbonik anhidrazlar α -CA, β -CA, γ -CA, δ -CA, ζ -CA, η -CA olmak üzere birbirlerinden farklı altı gen ailesi şeklinde bulunmaktadır (Alterio et al. 2012). Omurgalılar, mantarlar, algler, mercanlar ve yeşil bitkilerin sitoplazmalarında ayrıca bakterilerde α -CA’lar bulunur (Maren et al. 1997; Alterio et

al. 2012). Bakteriler, algler, monokotiledon, dikotiledonların sitoplazmalarında, mantarlar ve arkealarda ise β -CA lar bulunur (Winum et al. 2010; Alterio et al. 2012). Bitkilerde, bakterilerde ve arkealarda γ -CA ların varlığı tespit edilmiştir. ζ -CA lar yalnızca deniz diatomlarında gözlemlenir (Xu et al. 2008; Alterio et al. 2012). Bunların yanı sıra CO₂ fiksasyonuna katkı sağlayan deniz fitoplanktonları, dinoflagellata, diatom ve klorofik prasinofiteslerde δ -CA lar ve deniz diatomlarında ise η -CA lar yer almaktadır (Xu et al. 2008).

Bu gen ailesinin en çok çalışılan üyesi α -CA enzimleridir. α -CA'lar, insan CA-I ve CA-II izoenziminin kristal yapısı ile sığır CA-III, yassı formu bir sıçan CA-V ve *E. coli*' de bulunan CA formu olarak karşımıza çıkan enzim türüdür. Katalitik mekanizması tespit edilen ve güçlü bir nükleofil davranışı sergileyen α -CA'lar aktif kısım 3 histidin rezidüsü ve bir su molekül/hidroksit iyonu tarafından koordine edilmiş bir Zn(II) iyonu bulundurmaktadır (Lindskog 1997). İnhibitör duyarlılığında ve seçiciliğinde, hücresel lokalizasyonda, doku dağılımında ve katalitik aktivitelerinde farklılık gösteren 16 adet α -CA izoformu vardır (Clare ve Supuran 2006). Herhangi bir katalitik aktivite göstermeyen üç CA bağlantılı protein (CARP) izoformu (CA VIII, X, XI) ve enzimatik aktivite gösteren 13 izoformu (CA I-IV, VA, VB, VI, VII, IX ve XII-XIV) bulunmaktadır (Supuran 2008). CARP'lerin herhangi bir katalitik aktivite göstermemeleri histidin proteinlerini yapılarında bulundurmamalarından kaynaklanır (Supuran 2004). Karbonik anhidraz formlarından sitozolik formda , CA I, II, III, VII ve CA XIII izoenzimleri bulunur. CA IV, IX, XII ve XIV izoenzimlerinin membrana bağlı, CA VA ve VB izoenzimlerinin mitokondriyel formda olduğu bilinmektedir. Nonkatalitik formda CA VIII, X, XI izoenzimleri ve; tükürük gibi çeşitli salgılarda da CA VI izoenzimleri bulunmaktadır (Supuran 2008). CA XV'in katalitik aktivitesinin düşük olduğu ve CA IV ile benzer özelliklere sahip olduğu bulunmuş ve CA VIII, IX ve XII izozimlerinin ise kanserojen olduğu tespit edilmiştir (Nishimori 2006). α -CA'ların hücre içi yerleşimleri ve bölge kompozisyonları Şekil 1.44'te gösterilmiştir.



Şekil 1.44. α -CA'ların hücre içi yerleşimleri ve bölge kompozisyonları

Ayrıca CA sitoplazmada çözünmüş halde veya hücre membranına bağlı olarak bulunur. CA enzimi, tükürük bezleri, böbrek, beyin, göz merceği, pankreas, uterus ve prostatta aktiviteye sahiptir. Ayrıca bu enzimin önemli rol oynadığı yerler; yumurta kabuğu yapımında, bazı böcek ve bakterilerde, balıkların solungaç salgı organlarında ve bitkilerin fotosentetik kloroplastları olarak sıralanabilir (Maren 1997). CA izoenzimlerinin doku ve organlardaki dağılımı ve fonksiyonları Tablo 1.2'de gösterilmiştir (Hassan et al. 2013).

Tablo 1.2. CA izoenzimlerinin fonksiyonu ile doku ve organlardaki dağılımı

İzoenzim	Fonksiyon	Bulunduğu doku/organ
CA-I	Antireflü cevabı, gaz değişimi ve iyon transportu	Eritrositler, Gastrointestinal sistem
CA-II	Antireflü cevabı, kemik rezorpsiyonu, aköz hümeür üretimi, sperm hareketliliği, üre asidifikasyonu, serebrospinal sıvı salgılanması, gaz değişimi ve CO ₂ nazal kemosensitivitesi	Hemen hemen tüm hücrelerde
CA-III	Antireflü cevabı, yağ asidi metabolizması, oküler sıvı taşınımı ve homeostazı	İnsan embriyo notokordu ve iskelet kası, Tip I kas çözünebilir proteinlerinin % 8'inde
CA-IV	CO ₂ nazal kemosensitivitesi, antireflü cevabı, HCO ₃ ⁻ reabsorbsiyonu, NH ₄ çıkışı, pH düzenlenmesi, oküler sıvı üretimi, gaz değişimi, serebral kan akışı	Gastrointestinal sistem, Böbrek, Endotelyum, Pankreas, Tükürük bezleri, Kalp kası, Göz
CA-VA	Adipositler ve biyosentetik reaksiyonlarda piruvat karboksilaz için HCO ₃ ⁻ sağlamak	Akciğer, Böbrek, Pankreas adacıkları ve beta hücreleri
CA-VB	Biyosentetik reaksiyonlar, amonyak detoksifikasyonu	Pankreas, Böbrek, Tükürük bezleri, Kalp ve iskelet kası
CA-VI	pH düzenlenmesi, antireflü cevabı, karsinojenlere karşı koruma, tat duyusu	Tükürük, Gözyaşı ve süt, Nazal bezler, Gözyaşı
CA-VII	Serebrospinal sıvı üretimi	Merkezi sinir sistemi
CA-VIII	Fonksiyonsuz	Purkinj hücreleri
CA-IX	pH düzenlenmesi, hücre adezyonu, proliferasyonu ve farklılaşması, iyon transportu	Gastrointestinal sistem, Çoğu kanser türü
CA-X	Fonksiyonsuz	Beyin ve merkezi sinir sistemi, Miyelin kılıflar
CA-XI	Fonksiyonsuz	Beyin ve merkezi sinir sistemi, Omurilik,
CA-XII	pH düzenlenmesi, aköz hümeür üretimi, HCO ₃ ⁻ absorbsiyonu	Kolon, Böbrek, Prostat, Kanser türleri
CA-XIII	Böbrek, gastrointestinal kanallar ve üreme sisteminde asit baz dengesinin sağlanması	Timus, İnce bağırsak, Kolon, Dalak,
CA-XIV	HCO ₃ ⁻ absorbsiyonu, sinirlerde sinyal iletilmesi	Merkezi sinir sistemi, Yetişkinlerde; Kolon, Böbrek, İskelet kası

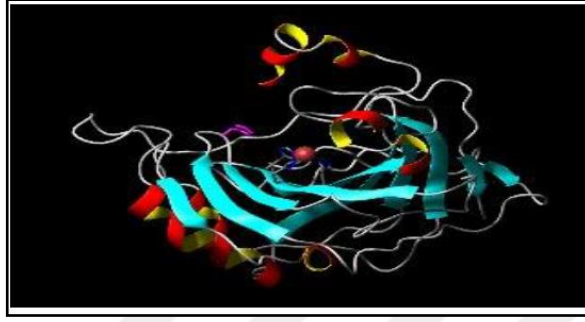
CA'ların birçok formu olmasına rağmen bizim çalışmamızda sitolojik izoformları olan CA-I ve CA-II enzimleri çalışılmıştır.

CA enzimlerinin bilinen formlarından olan ve memeli kırmızı kan hücrelerinde bulunan (Innocenti, 2008) insan karbonik anhidraz enzimi I (hCA-I) ve insan karbonik anhidraz enzimi II (hCA-II) ilk olarak saflaştırılmıştır. CA-II 'nin eritrositlerde az miktarda bulunup, yüksek aktivite gösterdiği CA-I'in ise çok miktarda olmasına rağmen daha düşük aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Lindskog, 1997). İnsanlarda ve hayvanlarda bulunan CA enzimlerinin ortaya çıkarılması ile birlikte aktiviteleri araştırılmaya başlanmıştır. İnsan eritrosit hücrelerinde hCA-II ile birlikte bulunan hCA-I izoenzimi çözünabilir karakterdedir ve eritrositlerde hemoglobinden sonra en bol bulunan proteindir (Lowe et al. 1991; Brady et al. 1991).

Solunum ile asit-baz dengesinin düzenlenmesinde görev alan CA-I gastrointestinal kanal, miyoepitel hücreleri, adipoz doku, ter bezleri, silier vücut epiteli, lens, korneal epitel, langerhans adacıklarının alfa hücreleri gibi farklı hücre ve dokularda görülür (Yoshida, 1996; Hilvo 2005). CA-I'in prostat kanserinde (Takakura et al. 2012) ve CA-I'in biyomineralizasyon ve yeni kemik formasyonunda (Chang et al. 2012) önemli rol oynadığı ayrıca omurilik ve sakroiliak eklemlerde anormal kemik oluşumu ile karakterize olan ankilozan spondilit hastalığında in vitro kalsiyum presipitasyonuna neden olduğu bilinmektedir (Ferraroni et al. 2002). His64 rezidüsünün pKa değeri proton transferi için çok düşük olan CA-I, CA-II'nin sahip olduğu katalitik aktivitenin beşte birine sahiptir (Shrivastava et al. 2014; Lowe et al. 1991; Brady et al., 1999).

His64 rezidüsü aktif bölgeye yakın bulunan ve hızlı proton transferinden sorumlu olan (Maupin ve Voth 2007) CA-II, en yaygın bulunan CA izoenzimidir (Leppilampi 2006). CA izoenzimleri arasında en yüksek turnover oranına sahiptir (Silverman ve McKenna, 2007). CA-II, sodyumun göze taşınmasının primer transportunda rol oynar ve intraoküler basıncın düzenlenmesine yardımcı olur (Wistrand et al. 1986). Yağ asidi ve amino asit sentezine de katılan, birçok biyolojik sıvının üretiminde yer alarak HCO_3^- salınımını sağlayan CA-II, aynı zamanda bikarbonat/klorit taşıyıcılarının anyon değiştiricileri ile fonksiyonel ve fizyolojik olarak etkileşime girmektedirler (Leppilampi 2006).

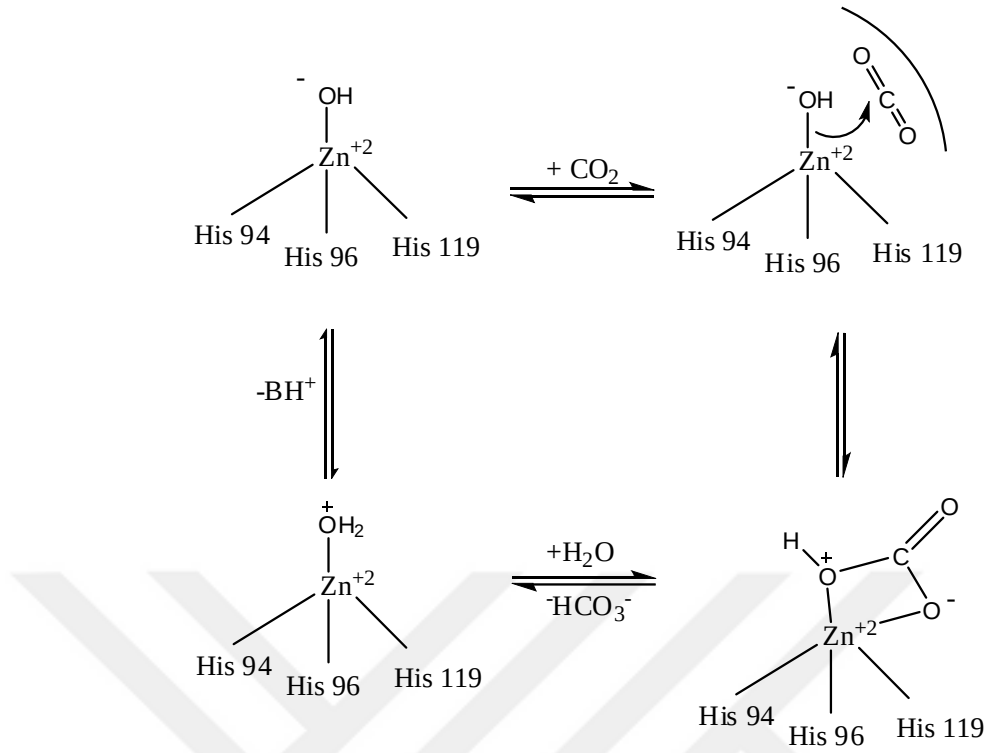
CA-I ve CA-II izoenzimlerinin aminoasit dizilişleri ve üç boyutlu yapıları araştırılmış ve aktiviteleri yönünden farklılık gösteren bu enzimlerin üç boyutlu yapıları yönünden büyük ölçüde benzerliğe sahip oldukları belirtilmiştir (Tashian et al. 1983; Deutsch, 1997). CA-II molekülünün üç boyutlu yapısı Şekil 1.45’de gösterilmiştir.



Şekil 1.45. CA-II izoenziminin üç boyutlu yapısı

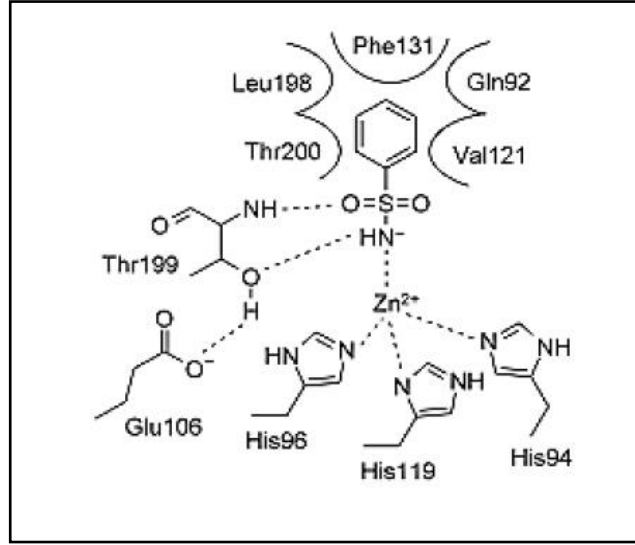
1.3.1. Karbonik anhidraz enziminin katalitik mekanizması

CA enziminin keşfedilmesinden sonra katalitik mekanizmasının nasıl olduğu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (Lindskog ve Silverman, 2000; Davis et al. 2010). Bu çalışma sonuçlarına göre, CA enziminin metabolizmada son derece önemli özelliklere sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu özellikler, çözelti ortamında kararlı olması, uygun şartlar altında aktivitesi kaybolmadan uzun süre bekletilebilmesidir (Lindskog ve Silverman, 2000). Enzim kinetiğı hakkında hCA-II üzerinde yapılan spesifik bölgedeki değışiklik ve X-Ray kristallografisi çalışmalarında da katalitik mekanizma oldukça ayrıntılı bir şekilde ortaya çıkarılmıştır. Şekil 1.46’da CA enziminin kataliz mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 1.46. Karbonik anhidraz enziminin kataliz mekanizması

CA üç adet histidin (His) rezidüsü, su (H₂O) molekülü veya hidroksit (OH) iyonu tarafından koordine edilir. Bu moleküller CA'nın Zn⁺² iyonu üzerine etki ederek, katalitik aktivitenin ve inhibisyonun düzenlenmesinde rol oynarlar (Davis 2010). Zn bağlı H₂O, Glu-106'nın karboksilat grubuna sırayla köprü oluşturan Thr-199'un hidroksil grubuyla, hidrojen bağı etkileşimleri sonucu tutunur ve Zn bağlı H₂O molekülünün nükleofilitesini arttırarak molekülün nükleofilik atak için uygun bir yerdeki CO₂'e doğru hareket etmesini sağlar (Supuran ve Scozzafava 2001). Zn (II) iyonuna bağlanan bikarbonat iyonu oluşur ve HCO₃⁻ iyonu bir su molekülüyle yer değiştirirerek çözeltiye geçer. Su molekülü Zn⁺² iyonuna bağlanır ve enzimin asit formuna dönüşmesini sağlar (Stams et al. 1998). Şekil 1.47'de CA bağlama bölgesinin gösterimi verilmiştir (Alterio et al. 2012).



Şekil 1.47. CA-II bağlama bölgesinin gösterimi

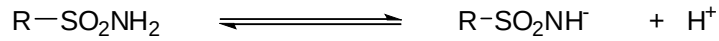
1.3.2. Karbonik anhidraz inhibitörleri (CAI)

CA izoenzimlerinin birçok hastalıkla olan ilişkisinin araştırılması ve aktivitesinin olduğunun keşfinden sonra bu enzimlerin, ilaç endüstrisinde önemli bir yeri olmuştur (Supuran ve Scozzafava, 2007). Anti-obezite, anti-konvülsan ve anti-tümör aktiviteleri olan CAI diüretik ve anti-glokom ajanları olarak kullanılmaktadır (Aggarwal ve McKenna, 2012).

CAI enzimin aktif bölgesinde katalitik Zn^{+2} iyonuna kendini bağlar ya da metal iyonu ile direkt etkileşime girmeyip aktif bölgeye bağlanma yaparlar. Zn^{+2} iyonuna bağlanan inhibitörler üratlar ve hidrosamatlar, merkaptofenoller, metalle kompleks oluşturan anyonlar ve sülfamat-sülfamit gibi biyoizosterleri ile sülfonamidler olarak karşımıza çıkar (Alterio et al. 2012). CAI beraberinde istenmeyen yan etkiler ortaya çıkarabilir. Buna engel olabilmenin bir yolu spesifik izoenzimleri inhibe eden inhibitörler dizayn etmektir (Brynda et al. 2013).

Aromatik ve heteroaromatik sülfonamidler CA'nın en güçlü organik inhibitörleridir. Dokularda bulunan CA izoenzimlerinin inhibe olması için ihtiyaç duyulan sülfonamid türevleri sentezlenmiş ve birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır (Roughton ve Booth, 1946).

Sülfonamid türevleri deprotonlanmış sülfonamid nitrojeninin katalitik Zn^{+2} iyonuna bağlanması ve sülfonamidde bulunan iki hidrojen bağının Thr199 rezidüsü ile koordine edilmesiyle çalıştırılır. Ayrıca sülfonamidde bulunan R grubu aktif bölgenin hidrofobik veya hidrofilik bölgeleriyle etkileşim kurabilir (Alterio et al. 2012). Sülfonamidlerin CA-II için K_i değerleri genelde 10^{-5} ile 10^{-10} M arasında değişir. CA için sülfonamidlerin en önemli özelliklerinden birisi; şekil 1.48’de verilen denkleme göre kolaylıkla iyonik yapı kazanmalarıdır. Sülfonamidlerin bu özelliği CA enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi için son derece önemlidir (Roughton ve Booth, 1946).



Şekil 1.48. Sülfonamidlerin iyonik yapı kazanması

Antimikrobiyal etkinliği olmayan ve 1954’ten beri kullanılan sentetik sülfonamid türevlerinden biri de geri dönüşümlü ve güçlü bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamid bileşiğidir (Doğanay, 2007). CAI yüksek derişimlerde bulunduğu dokularda, kırmızı kan hücrelerinde ve böbrek korteksinde bu enzime asetazolamid kuvvetli bir şekilde bağlanır (Singla et al. 2002). İdrarın hacmini artıran ve idrarı alkali hale getiren asetazolamid, idrarla birlikte atılan bikarbonat, Na^+ ve K^+ iyonlarının miktarlarını arttırırken, klorür iyonunun miktarının azalmasına sebep olur (Supuran, 2008; Taşkesen, 2002). CA inhibitörü olan asetazolamid klinik olarak glokom tedavisinde, intraoküler basıncı düşürmek için ve yükseklik hastalıklarında kullanılır (Imtaiyaz, 2013).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

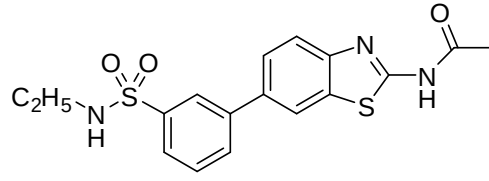
2.1. Sülfonamidler

Sülfonamidler hakkında, sahip oldukları kemoterapötik etkinlikler nediniyle geniş bir alana yayılmış çok sayıda araştırma gerçekleştirilmiştir. Sülfonamidler sadece antibakteriyeller değil, aynı zamanda çok çeşitli biyolojik aktiviteler gösterirler. Sülfonamidlerin biyolojik aktivite gösteriyor olması ilaç endüstrisi açısından önemli görülmüş ve organik olarak sentezlenmelerine yönelik çalışmaları artırmıştır. Sülfonamidler antibakteriyel, antimalaral, antimikotiklerin, antikanser, antidiyabetik, antiviral, antimigren ve antileprotik ajanlar olarak çalışmalarda karşımıza çıkmaktadır.

Sülfonamidler ve türevleri antibakteriyel ajan olarak önemli rol oynamaktadır. Ancak bakterilerin sülfonamidlere karşı direnç kazanması antibakteriyel aktivite gösteren farklı sülfonamid türevlerinin sentezlenmesine yönelik çalışmaları hızlandırmıştır. Gadad et al. (2000), yaptıkları çalışmada Vilsmeier-Haak reaksiyonu ile sentezledikleri sülfonamid türevinin *E. coli* hem de *S. aureus* karşı, sülfametoksazol ve norfloksasininkine benzer yüksek düzeyde bir antibakteriyel aktivite gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır.

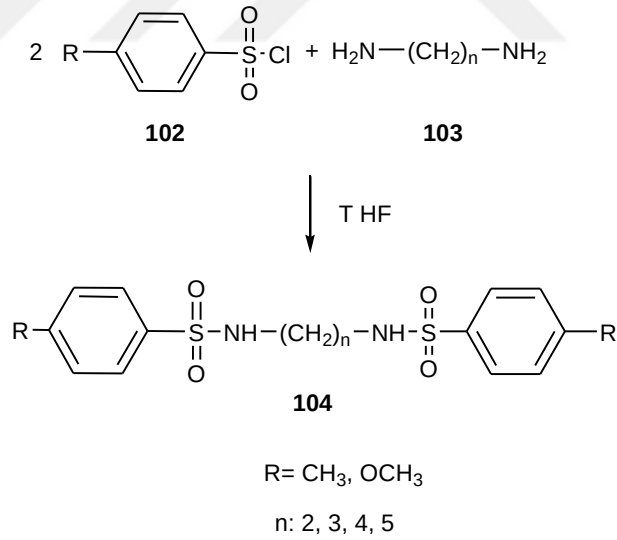
Genç vd (2008) çalışmalarında sentezledikleri sülfonamid türevlerinin antimikrobiyal etkilerini incelemişler ve *S. Aureus*'e karşı [N-(2-hidroksi-4-nitro-fenil)-4-metil-benzensülfonamid] ve [N-(2-hidroksi-5-nitro-fenil)-4-metil-benzensülfonamid] bileşiklerinin güçlü inhibasyon etkisi gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca [N-(2-hidroksi-4-nitro-fenil)-4-metil-benzensülfonamid] türevinin methicillin dirençli *S. Aureus*'e karşı oksasiline antibiyotiklerinden daha yüksek etki gösterdiğini belirtmişlerdir.

Antienflamatuar, analjezik, antikanser ve antiviral aktiviteleri bilinen tiyazol ve benzotiyazol barındıran sülfonamid türevleri de dikkat çekmiştir (Kamal et al.. 2015; Gjorgjieva et al.. 2018). Bu türevlerin antibakteriyel ve antifungal etkileri araştırılmıştır. Benzotiyazol barındıran sülfonamid türevi Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Benzotiyazol sülfonamid türevi

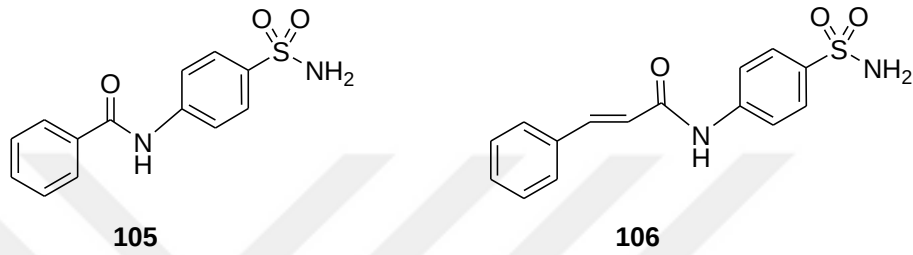
Alyar (2009) yaptığı çalışmasında disülfonamid türevlerini **104** sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemiştir. Çalışmada yeni aril disülfonamid türevleri (Şekil 2.2) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin in vitro ortamda antimikrobiyal aktiviteleri, hem mikrodilüsyon hem de disk difüzyon yöntemi ile Gram-pozitif (*Bacillus cereus*, *S. Aureus*, *Bacillus magaterium*) ve Gram-negatif (*Salmonella enteritidis*, *E. coli*) bakterilerine karşı belirlenmiştir. Çalışma sonucunda sentezlenen bileşiklerin Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere karşı geniş spektrumlu aktivite gösterdiği ancak Gram-negatif bakterilere karşı Gram-pozitifler bakterilerin daha fazla aktivite gösterdiği bulgusuna ulaşılmıştır. Ayrıca sentezlenen türevlerin *B. magaterium* bakterisine karşı düşük aktiviteye sahip olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.



Şekil 2.2. Aril disülfonamid türevleri sentezi

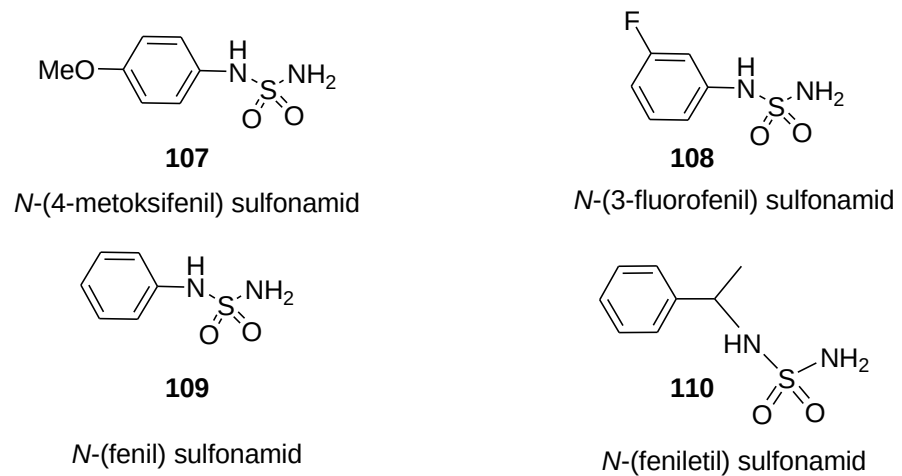
Kanser tedavisi çalışmalarında da sülfonamid türevlerinin önemli etkilerinin olduğu bulunmuştur. Sülfonamidlerin in-vivo olarak antikanser aktivite gösterdiği yapılan çalışmalarla onaylanmıştır (Guianvarc'h et al. 2004). Bu etkiyi araştıran Sapna Rani ve Kumar (2014), antikanser etkilerine sahip in-silico kaynakları aracılığıyla on

iki yeni sülfonamid türevi dizayn etmişlerdir. Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi (NCBI) web sitesi ve Protein Veri Bankası (PDB) web sitesi alıcı kaynakları olarak kullanılan çalışmada, sülfonamid türevlerinin geometrisini tasarlamak ve optimize etmek için AutoDock Vina moleküler yerleştirme yazılımı kullanılmıştır. PaDEL yazılımı ile tanımlayıcı hesaplamalar yapılmıştır. Dizayn edilen sülfonamid türevlerinin (Şekil 2.3) antikanser aktivitesi için insan topoizomerez II'nin iyi inhibitörleri olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Sapna Rani ve Kumar, 2014).



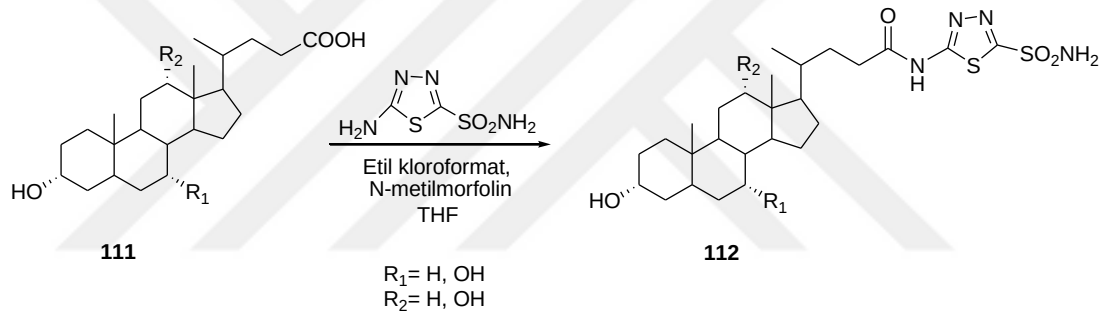
Şekil 2.3. Dizayn edilen sülfonamid türevlerinden bazıları

Becheker et al. (2014), çalışmalarında dört N-(fenil)-sülfonamid türevi in vitro antibakteriyel etkinliğini araştırmışlardır. Bütün bileşiklerin antibakteriyel aktivite gösterdiği ve sentezlenen bileşiklerden **107** daha etkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu etkinin elektron veren ve çeken grupların varlığı, büyüklüğü ve molekülün şekline bağlı olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca sentezlenen **107-110** bileşiklerinin, yenilikçi ilaçlara acil ihtiyaç duyulmasına yanıt olarak ümit verici bir antibakteriyel etki gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. *N*-(Fenil)-sülfonamid türevleri

Bülbül vd (2002) çalışmalarında 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sülfonamid türevleri sentezlemiş (Şekil 2.5) ve bu bileşiklerin insan karbonik anhidraz izoenzimleri (hCA-I ve II) üzerindeki inhibisyon etkileri *in vitro* olarak araştırmışlardır. Çalışmada inhibitör sentezi için gerekli anahtar bileşik 2-amino-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamid asidik hidrolizle hazırlanmıştır. Elde edilen bileşiklerin IC₅₀ değerleri belirlenmiş ve bileşiklerin inhibitör etkileri asetelozamid ile karşılaştırılmıştır. En aktif bileşikler için, inhibisyon sabitleri hCA-II için IC₅₀ değerinin 66 nM hCA-I için ise 150 nM olduğunu belirlenmiştir. IC₅₀ değeri 2600 nM olan asetelozamide karşı hCA-I ve hCA-II değerlerinin yaklaşık sırasıyla 17 ve 39 kat daha iyi sonuç verdiği belirlenmiştir. Çalışma sonucunda özellikle *in vivo* veriler, kolan halka üzerinde trihidroksi- ve triketon gruplarının varlığının diğer sübstituentlerden daha iyi inhibisyon etkisi ile sonuçlandığını göstermiştir.



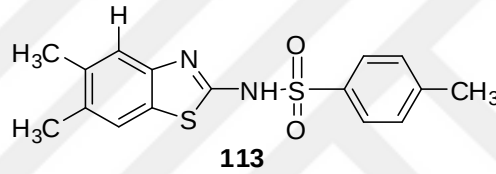
Şekil 2.5. 5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-sülfonamid türevleri sentezi

2.2. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (CAI)

Sentezlenen sülfonamid bileşiklerinin CA izoenzimleri üzerine inhibisyon etkileri araştırılmıştır. Sülfonamidlerin CA inhibitörü olduğunu ispatlamak için araştırmalar *in vivo* ve *in vitro* olarak yapılmıştır. CA inhibitörleri uzun yıllardır antiglokoma tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat ortaya çıkan yan etkilerinden dolayı, popülaritesi azalmıştır (Kaur et al. 2002). Yapılan çalışmalarda da glokoma hastalığının (körlüğe sebep olan bir hastalık) tedavisinde kullanılan ilaçların birçok yan etkisi olduğu görülmüş ve bu ilaçların yan etkilerini azaltacak ilaç etken maddeler sentezlenmeye başlanmıştır. Sentezlenen bu maddelerin inhibisyon etkileri, göz epitelyumunda bulunan hCA-II üzerinde araştırılmıştır (Supuran ve Scozzafava 2001; Bülbül vd 2002; Kaya vd 2011, 2012). Chazallete et al. (2004)'te çalışmalarında

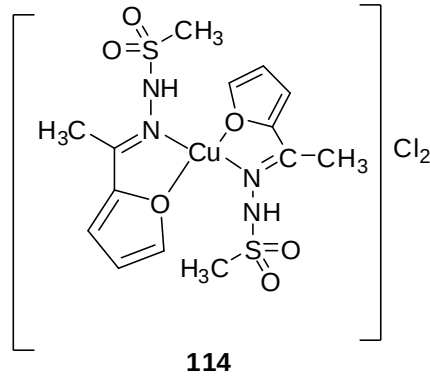
sentezlenen aromatik sülfonamid inhibitörlerinin karbonik anhidraz izoenzimleri olan hCA-I ve hCA-II üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Asetamido, 4-kloro-benzoil, valproil, tetra ve pentafluorobenzoil kısımlarını içeren yeni sülfonamidler, hCA-I üzerinde oldukça güçlü inhibitörler olarak etki göstermiştir.

Terzi (2015), yapmış olduğu tez çalışmasında benzotiyazol grubu içeren 14 adet sekonder sülfonamid türevi sentezlemiş ve CA-I, CA-II, CA-IX, CA-XII üzerine olan inhibisyon etkilerini incelemiştir. CA-I ve CA-II için en etkin inhibisyonu gösteren bileşik **113** (*N*-(5,6-dimetil-benzotiazol-2-il)-4-metil-benzensülfonamid) bileşiği olarak tespit edilmiştir (Şekil 2.6). Sentezlenen diğer bileşiklerin ise CA-IX ve CA-XII izoenzimleri üzerinde CA-I ve CA-II'ye göre daha etkili bir inhibisyon etkisi gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.



Şekil 2.6. Sentezlenen *N*-(5,6-dimetil-benzotiazol-2-il)-4-metil-benzensülfonamid yapısı

Yapılan çalışmalarda sentezlenen sülfonamidlerin yanı sıra bunların ligant kompleksleride sentezlenmiş ve CA izoenzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiştir. Parlakgümüş (2014), yapmış olduğu çalışmasında metansülfonik asit hidrazit ile 2-asetilfuranmetansülfonilhidrozon, 2-furaldehitmetansülfonilhidrazon, 5-nitro-2-furaldehitmetansülfonil hidrazon bileşiklerini ve furan sülfonilhidrazonların Cu(II) komplekslerini sentezlemiştir. Sentezlenen Cu(II) komplekslerinin hCA-I izoenzimine karşı daha fazla inhibisyon etkisinin olduğunu ve özellikle NO₂ grubu içeren Cu kompleksinin (Şekil 2.7) asetozalamid bileşiğine yakın bir aktivite gösterdiği sonucuna ulaşmıştır.

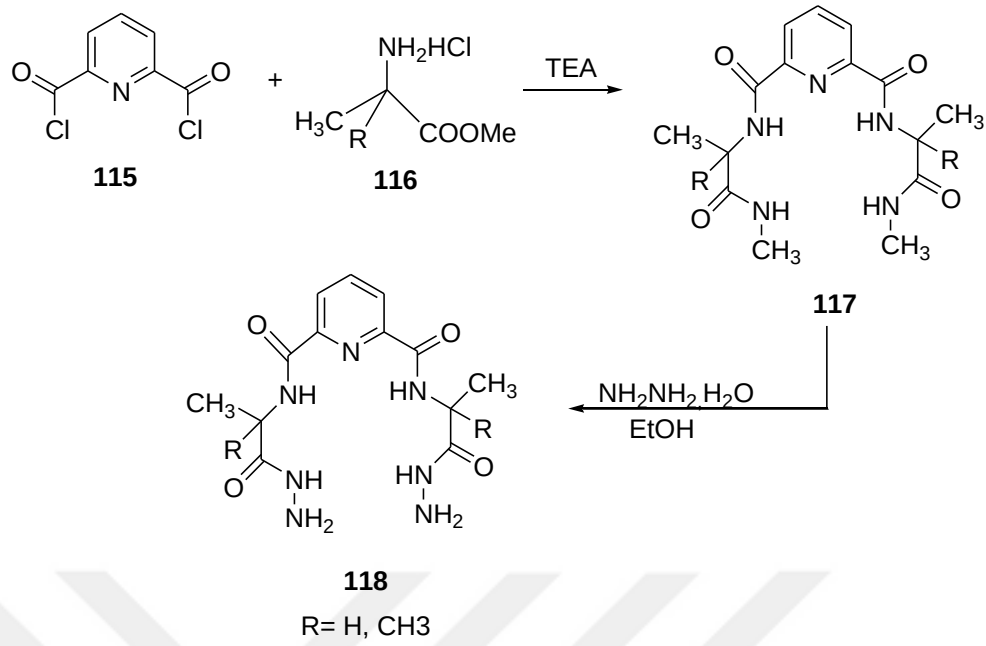


Şekil 2.7. Cu(II) kompleks bileşiğin yapısı

2.3. Piridin-2,6-Dikarboksamid

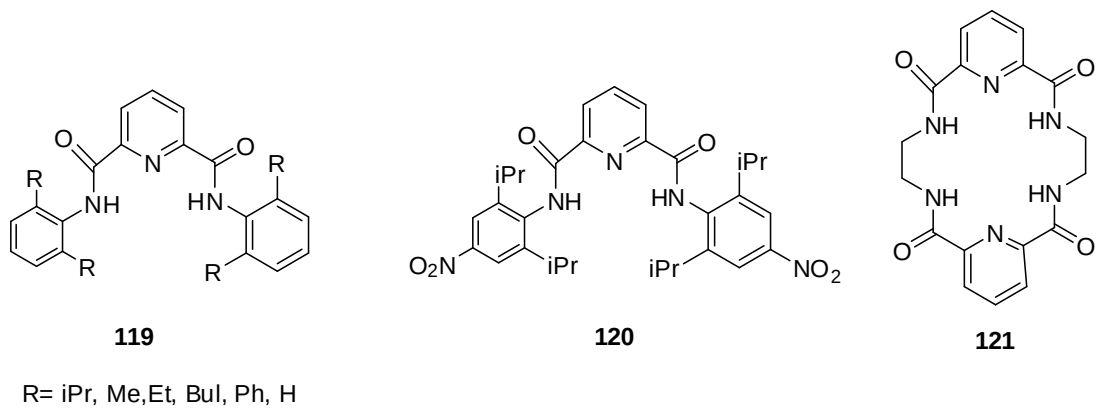
Yapılan çalışmalar ile heterosiklik bir molekül olan piridin ve Schiff bazı türevlerinin, antimikrobiyal, anti-enflamatuar ve antikanser ajanlar olduğu ve çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları gösterilmiştir (Attia et al. 1995; Abou-Ghalia ve Amr, 2004; Bayrak vd 2009; Tozkoparan vd 2007; Labanauskas et al. 2004).

Al-Omar et al. (2010) yaptıkları çalışmada 2,6-bis-karboksamid türevlerini %68-85 verimle sentezlemiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelemişlerdir. Başlangıçta L-Alanin veya 2-metilalanin metil esterleri 2,6-piridindikarbonil diklorür **115** ile birleştirilmiş ve 2,6-bis-karboksamid piridin metil esterleri **117** elde edilmiştir. Sonrasında **117** saf etanolde hidrazin hidrat ile reaksiyona girerek 2,6-bis-hidrazitleri **118** elde edilmiştir (Şekil 2.8). Elde edilen bileşiklerin çoğu, referans antibiyotik ilaçlar olarak kullanılan, streptomisin ve fusidik asit ile karşılaştırılabilir önemli antimikrobiyal aktivite sergilediği sonucuna varılmıştır.



Şekil 2.8. Piridin türevi sentez mekanizması

Kumar ve Gupta (2016) yaptıkları çalışmalarında piridin-2,6-dikarboksamid yapı taşına dayanan iskelelerini metal komplekslerinin tipine ve uygulamalarına göre sınıflandırarak sunmuşlardır. Çalışmada verilen örnek yapı iskeleleri Şekil 2.9’da gösterilmiştir. Bu örneklerin, piridin-2,6-dikarboksamid esaslı yapı iskelelerinin genel olarak sentetik kimyada özel olarak koordinasyon kimyasındaki önemini doğruladığını rapor etmişlerdir.

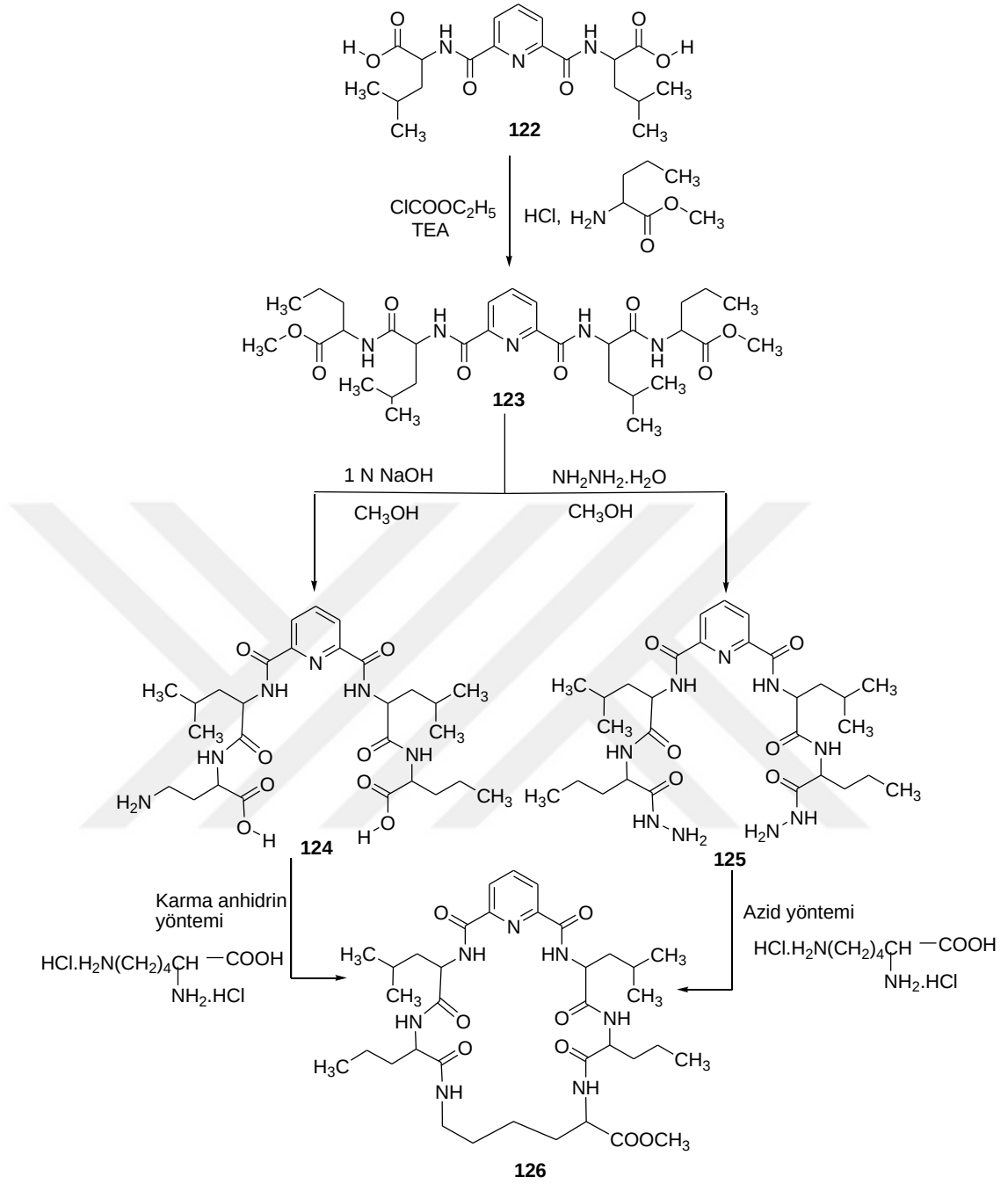


Şekil 2.9. Piridin-2,6-dikarboksamid iskelet yapısına dayanan bazı moleküller

Abo-Ghalia ve Amr (2004) çalışmalarında yeni bir asetillenmiş siklopentapeptid olan Cyclo-(*N*^α-dipicolinoyl)-bis-[L-Leu-DL-Nval]-L-Lys OMe

(126) bileşini sentezlemiş (şekil 2.10) ve sitotoksik aktivitesini değerlendirmişlerdir. Sitotoksik aktivitenin değerlendirilme işlemi Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) tarafından geręekleřtirilmiř ve NCIH460, (Akciğer), MCF7 (Göğüs) ve SF-268 (CNS) olmak üzere üç hücre hattını iğermiştir. Her test ajanı için sonuçları, işlenmemiş kontrol hücrelerine kıyasla tedavi edilen hücrelerin büyüme yüzdesi olarak rapor etmişlerdir. Sentezlenen bileşin hücre çizgisinin büyüme yüzdesinin sitotoksik aktivite açısından olumlu olduğunu belirtmişlerdir.





Şekil 2.10. Cyclo-(N^α-dipicolinoil)-bis-[L-Leu-DL-Nval]-L-Lys OMe sentezi

2.4. Çalışmanın Amacı

Heterosiklik bir molekül olan piridin türevleri üzerine yapılan araştırmalar, bu bileşiklerin antimikrobiyal, anti-enflamatuar ve antikanser gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduklarını gösterilmiştir. Aynı şekilde sülfonamid yapısına sahip bileşiklerinde güçlü biyolojik aktiviteye sahip olduğu yapılan çalışmalar ile bulunmuştur. Klasik sülfonamid türevlerinde amino grubunun benzen halkasının para-konumunda olduğu görülmekle beraber, halka üzerinde bağlanan gruba, pozisyonuna ve sayısına bağlı olarak biyolojik aktivite türünün ve etki gücünün değiştiği çalışmalar sonucunda belirlenmiştir. Bir diğer bilimsel gerçek hastalıklara sebep olan ajanların bu yapılara direnç geliştirmesi nedeniyle farklı sülfonamid türevlerine duyulan ihtiyaçtır.

Yukarıda açıklanmaya çalışılan nedenlerden dolayı, çalışmamızda benzen halkası üzerinde değişik gruplar içeren sülfonamidlerin piridin-2,6-dikarbonil diklorür ile reaksiyonu sonucu piridindikarboksisülfonamid türevlerini sentezlemeyi ve sahip oldukları biyolojik aktivite özelliklerini incelemeyi hedefledik.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasallar

Organik sentez ve CA inhibisyonu deneyleri için tüm kimyasallar (Piridin-2,6-dikarbonil diklorür, 4-aminobenzen-sülfonamid, 3-aminobenzen-sülfonamid, 4-(2-aminoetil)benzen-sülfonamid ve 4-amino-6-klorobenzen-1,3-disülfonamid) ve reaktifler ticari olarak Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiş ve herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılmıştır. Tüm çözücüler Merck'ten satın alınmıştır. Sentezlenen tüm bileşikler, -20 °C'de depolanmıştır.

Reaksiyon takibi alüminyum destekli Merck silika jel 60 F254 plakaları kullanılarak ince tabaka kromatografisi (TLC) ile yapılmıştır. TLC plakalarındaki bileşikler UV ışığıyla gözlenmiştir.

Tez çalışmasında kullanılan CNBr aktif sefaroze 4B, diyaliz torbası, standart serum albümin ve sodyum bikarbonat Sigma-Aldrich'ten; trihidroksi-metilaminometan (Tris), sodyum klorür, hidroklorik asit, sodyum asetat, potasyum fosfat, potasyum asetat, coomassie brilliant blue G-250 ve gerekli diğer kimyasalları Merck AG'den satın alındı. Çalışmalarımızda kontrol grubu olarak Asetazolamid kullanılmıştır. Asetazolamid ticari olarak Sigma-Aldrich dan temin edilmiştir.

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Erime noktaları Stuart Melting Point Meter SMP30 cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Infrared (IR) spektrumları Thermo Nicolet iS10 FT-IR spektrometresi kullanılarak kaydedilmiştir.

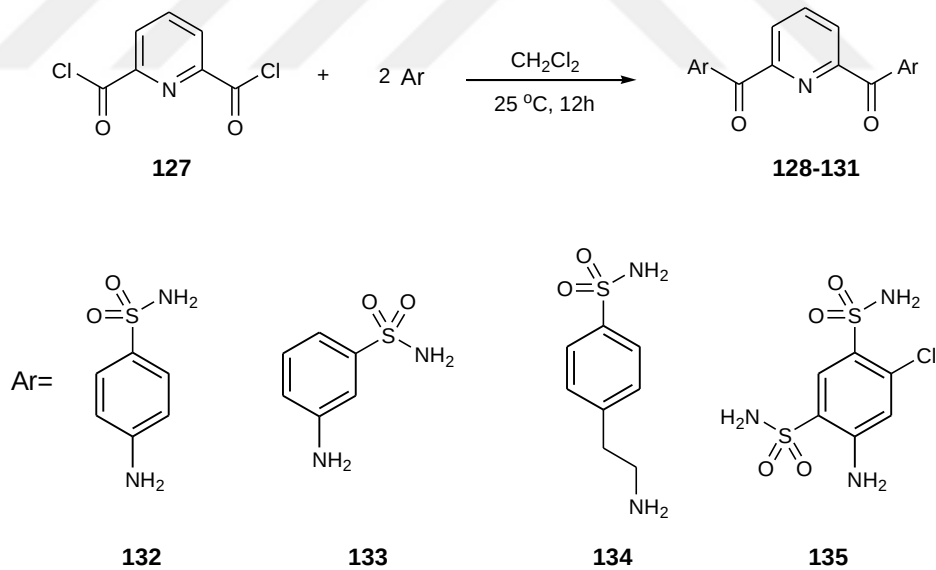
Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi deneyleri 400 MHz'de (¹H için) ve 100 MHz'de (¹³C için) çalışan Varian Unity 400 spektrometresinde alınmıştır. Bileşikler dimetil sülfoksitte (DMSO-*d*₆) çözülerek spektroskopik kayıtları gerçekleştirilmiştir. Tüm kimyasal kayıtlar ppm cinsinden ve etkileşme sabitleri Hz cinsinden verilmiştir.

Santrifüzleme için Hermle Z 323 K, pH ölçümleri için bir Schott pH-Meter CG840 cihazları kullanılmıştır. Spektrofotometre analizleri Thermo Scientific Evolution 200 Serisi UV-Vis spektrofotometrede yapılmıştır.

3.2. Yöntem

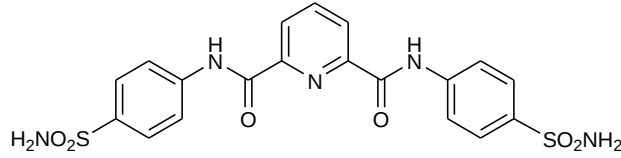
3.2.1. Sülfonamid türevlerinin genel sentezi

Çalışmanın ilk aşamasında sülfonamid türevleri Şekil 3.1’de verilen sentez yöntemine göre elde edilmiştir. Sülfonamid reaktifleri (5.25 mmol), 15 ml aseton/CH₂Cl₂ (30:70)’de çözüldü ve üzerine 20 ml aseton/CH₂Cl₂ (30:70)’de çözülen piridin-2,6-dikarbonil diklorür (2.5 mmol) maddesi damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı TLC ile kontrol edilip, başlangıç maddesi tamamen bitinceye kadar reaksiyon devam ettirildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 12-18 saat karıştırılıp, TLC kromatografisi kullanılarak takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü, rotary evaporatör kullanılarak yarı hacime kadar uçuruldu. Süzülüp saf suyla yıkanan çökelti, aseton / heksan çözücü sisteminde kristallendirildi.



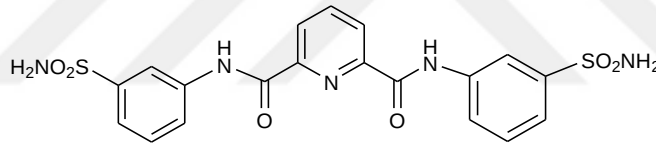
Şekil 3.1. Sülfonamid türevlerinin genel sentez yöntemi

3.2.1.1. *N*²,*N*⁶-bis-[4-(aminosülfonil) fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (128)



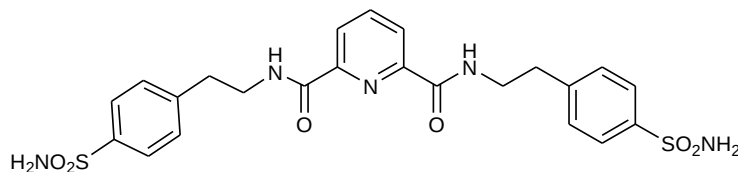
128 nolu molekül, piridin-2,6-dikarbonil diklorür **127** ve 4-aminobenzensülfonamid **132** reaktiflerinden genel sentez kullanılarak hazırlandı. **128**, beyaz kristaller halinde % 76 verimle elde edildi. Erime noktası: 347-349 °C; IR $\nu_{\max}$ (saf, cm^{-1}): 3321 (N-H gerilme), 1674 (C=O), 1339 (SO₂ asimetric gerilme), 1155 (SO₂ simetric gerilme); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} : 7.36 (4H, s, NH₂), 7.91 (4H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar-H), 8.15 (4H, d, *J* = 8.8 Hz, Ar-H), 8.36 (1H, m, pyr-para), 8.46 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, pyr-meta), 11.29 (2H, s, NH); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} : 120.5, 125.8, 126.6, 139.4, 140.2, 141.0, 148.5, 162.0.

3.2.1.2. *N*²,*N*⁶-bis-[3-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (129)



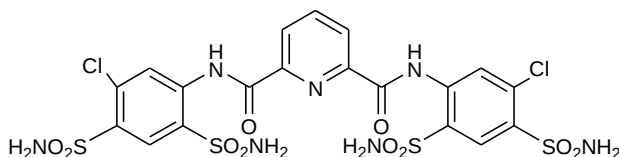
129 nolu molekül, piridin-2,6-dikarbonil diklorür **127** ve 3-aminobenzensülfonamid **133** reaktiflerinden genel sentez kullanılarak hazırlandı. **129**, beyaz kristaller halinde % 74 verimle elde edildi. Erime noktası: 310 °C’de bozundu; IR $\nu_{\max}$ (saf, cm^{-1}): 3311 (N-H gerilme), 1669 (C=O), 1333 (SO₂ asimetric gerilme), 1154 (SO₂ simetric gerilme); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{H} : 7.50 (4H, br. s, NH₂), 7.68 (2H, s, Ar-H), 7.69 (2H, s, Ar-H), 8.13 (2H, m, Ar-H), 8.34 (1H, m, pyr-para), 8.46 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, pyr-meta), 8.55 (2H, s, Ar-H), 11.35 (2H, s, NH); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ_{C} : 117.9, 121.5, 124.1, 125.7, 129.5, 138.5, 140.1, 144.7, 148.6, 162.1.

3.2.1.3. *N*²,*N*⁶-bis-[4-(aminosülfonil)feniletül]-piridin-2,6-dikarboksamit (130)



130 nolu molekül, piridin-2,6-dikarbonil diklorür **127** ve 4-(2-aminoetil)benzensülfonamid **134** reaktiflerinden genel sentez kullanılarak hazırlandı. **134**, beyaz kristaller halinde % 70 verimle elde edildi. Erime noktası: 248-250 °C; IR $\nu_{\max}$ (saf, cm^{-1}): 3353 (N-H gerilme), 1660 (C=O), 1339 (SO_2 asimetrik gerilme), 1155 (SO_2 simetrik gerilme); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{H} : 2.98 (4H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 3.62 (4H, distorted q, $J = 7.2$ and 6.1 Hz, CH_2), 7.32 (4H, s, NH_2), 7.46 (4H, d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.76 (4H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 8.18 (1H, m, pyr-para), 8.24 (2H, m, pyr-meta), 9.32 (2H, t, $J = 6.1$ Hz, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{C} : 35.6, 40.8, 125.9, 126.4, 129.8, 140.5, 142.8, 144.2, 150.0, 163.6.

3.2.1.4. *N*²,*N*⁶-bis-[5-kloro-2,4-(diaminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (131)



131 nolu molekül, piridin-2,6-dikarbonil diklorür **127** ve 4-amino-6-klorobenzen-1,3-disülfonamid **135** reaktiflerinden genel sentez kullanılarak hazırlandı. **131**, beyaz kristaller halinde % 72 verimle elde edildi. Erime noktası: 295-297 °C; IR $\nu_{\max}$ (saf, cm^{-1}): 3351 (N-H gerilme), 1661 (C=O), 1333 (SO_2 asimetrik gerilme), 1157 (SO_2 simetrik gerilme), 722 (C-Cl); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{H} : 7.77 (4H, s, NH_2), 7.80 (4H, s, NH_2), 8.40 (1H, m, pyr-para), 8.44 (2H, m, pyr-meta), 8.47 (2H, d, $J = 1.2$ Hz, Ar-H), 8.57 (2H, d, $J = 1.2$ Hz, Ar-H), 11.48 (2H, s, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{C} : 125.7, 126.7, 130.0, 132.1, 135.3, 137.1, 138.4, 141.6, 148.7, 162.7.

3.2.2. Sülfonamid türevi olan bileşiklerin IC₅₀ değerleri saptanarak CA-I ve CA-II izoenzimleri üzerindeki inhibisyon etkilerinin incelenmesi

Çalışmanın ikinci aşamasında ise sülfonamid türevlerinin (128-131) CA-I ve CA-II enzimleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. h CA- I ve II enzim aktiviteleri üzerine 128-131 nolu sülfonamid türevlerinin inhibisyon etkilerini belirlemek amacıyla bu maddelerin stok çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerden değişik konsantrasyonlar da çözeltiler hazırlanarak insan eritrositlerinden saflaştırılan karbonik anhidraz enziminin aktivitesi üzerine etkileri araştırılmış ve moleküllerin IC₅₀ değerleri tespit edilerek ilaç potansiyellerine sahip oldukları tespit edilmiştir. Sentezlenen IC₅₀ değerlerine ait grafikler araştırma bulgularında verilmiştir.

3.2.3. Kan temini ve hemolizat hazırlanması

İnsan kanı Ağrı Devlet Hastanesi Kan Merkezi'nden temin edildi. Santrifüj tüplerine konulan taze kan santrifüje yerleştirilerek 15 dakika 2500xg'de santrifüj edildi. İşlem sonrasında damlalık yardımıyla santrifüjden çıkarılan tüplerin üst kısmında kalan plazma ve lökosit tabakası alındı. 0,154 M (izotonik) NaCl çözeltisi ile tüplerin altında kalan eritrosit peleti üç defa yıkandı. Hacimlerinin yaklaşık 5 katı buzlu hemoliz çözeltisi ile eritrositler hemoliz edildi. Hemolizat +4 °C'de 20.000 g'de 30 dakika santrifüj edilerek içindeki eritrosit hücre zarları uzaklaştırıldı. Daha sonra üstte kalan hemolizat dikkatli bir şekilde damlalıkla alındı ve arta kalan çökelek atılarak hemolizat elde edilmiş oldu (Hunaiti ve Soud 2000).

3.2.4. Karbonik anhidraz enziminin aktivitesinin tayini

CA enzimi üzerinde yapılan kinetik çalışmalar için aktivitesi ölçümleri, CA enziminin esteraz aktivitesi göstermesi esasına dayanan esteraz yöntemi ile yapıldı. Bu yöntem CA enziminin *p*-nitrofenil asetatı hidrolizleyerek *p*-nitrofenole dönüştürmesini prensip alır. *p*-Nitrofenol maddesi 348 nm dalga boyunda maksimum absorbans göstermektedir. ($\epsilon_{348} = 5 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (Verpoorte et al. 1967). Karbonik anhidraz enziminin aktivite ölçümünde kontrol ve numune küvetinin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler ve miktarları sırasıyla Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. İnsan eritrosit CA enziminin aktivite ölçüm küvet içeriği

Stok aktivite çözeltileri	Kontrol küveti		Numune küveti	
	Hacim (μ l)	Konsantrasyon	Hacim (μ l)	Konsantrasyon
0,5 M Tris-SO ₄ pH: 7,4	200	0,02 M Tris-SO ₄	200	0,02 M Tris-SO ₄
3 mM p-nitrofenil asetat	350	1,0 mM p- nitrofenil asetat	330	1,0 mM p- nitrofenil asetat
Su	380	-	450	-
Enzim numunesi	-	-	20	-

Deneyde kullanılacak *p*-nitrofenil asetatin günlük taze olmasına özen gösterildi. *p*-Nitrofenil asetat çözeltisi (3 mM); 13,5 mg katı *p*-nitrofenil asetat tartılarak 0,5 ml aseton içinde çözüldü ve 24 ml saf suya yavaş yavaş karıştırılarak hazırlandı.

3.2.5. Afinite kromatografisi jelinin hazırlanması

Ticari olarak alınan CNBr-Aktive Sepharose-4B önce saf su sonrasında 0,05 M Tris-SO₄ pH: 8,0 tampon çözelti ile yıkandı. Daha sonra aynı tampon içine alınıp uzantı kolu olarak tirozin bağlandı. Uzantı kolu eklenmiş matrikse diazolan sülfanilamid kenetlendirildi. Karbonik anhidraz izoenzimlerinin spesifik ve dönüşümlü inhibitörü olan sülfanilamid, afinite jelinin yapısına girerek CA enzimlerini yüksek oranda saflaştırılması amacıyla kullanıldı (Pocker ve Sarkanen 1979).

Aktif Sepharose 4B matriksi 25 ml saf su içerisine alınıp üzerine 200 mg tirozin eklendi ve tirozinin fazlasını uzaklaştırmak için jel 500 ml saf su ile yıkandı. Son olarak, 100 ml 0,2 M NaHCO₃ (pH: 8,7) tamponu içerisine alınarak yıkama işlemi tekrarlandı. Tirozin bağlanmış jel aynı tampondan 40 ml ilave edilerek behere alındı. Sonrasında 50 mg sülfanilamid, yaklaşık 0°C'lik 1 M 10 ml HCl çözeltisine eklenerek çözüldü ve içerisinde 150 mg NaNO₂ bulunan 0°C'deki 5 ml çözelti, sülfanilamid çözeltisine yavaş yavaş ilave edildi. Yaklaşık 10 dakika süren reaksiyondan sonra diazolanmış olan sülfanilamid çözeltisi 40 ml Sepharose-4B-tirozin karışımına ilave edildi. Karışıma 1 M'lık NaOH ilave edilerek pH değeri 9,5'a çıkarılarak sabit tutuldu

ve oda sıcaklığında 3 saat süreyle yavaşça karışmaya bırakıldı. Daha sonra karışım 1 litre saf su ve 200 ml 0.05 M Tris-SO₄ (pH: 7,4) tamponuyla yıkandı. Yıkandıktan sonra üzerine 20 ml aynı tampondan ilave edilerek buzdolabında +4°C’de saklandı (Şentürk vd 2011).

3.2.5.1. Afinite kolonunun paketlenmesi

100 ml’lik bir şilifli ve boyunluklu erlenin içerisine pH: 7,8 olan 50 ml Tris-HCl tamponu konuldu. Sonrasında daha önce hazırlanan Sepharose-4B-tirozin-sülfanilamid afinite jeli tamponun içine dökülerek süspanse edildi ve su trompu yardımı ile vakumlanarak jelin havası alındı. 1x20 cm’lik kapalı sistem soğutmalı cam kolona havası alınan afinite jeli, dikkatlice paketlenildi. Kolona paketlenen afinite jelinden peristaltik pompa kullanılarak sırası ile yıkama ve dengeleme çözeltileri geçirildi. Afinite kolonun dengelenip dengelenmediği aşağıdan alınan eluat ile yukarıdan verilen çözeltinin 280 nm’de absorbans ve pH değerlerinin eşit olması ile belirlendi (Şentürk vd 2011; Ekinci vd 2013).

3.2.5.2. Afinite kolonunun numune tatbiki ve elüsyonu

Katı Tris kolona hemolizat (pH 7,4) ile uygulandı. Sonrasında kolon 25 mM Tris-HCl /22 mM Na₂SO₄ (pH 7,4) çözeltisi ile yıkandı. Daha sonra 1 M NaCl / 25 mM Na₂HPO₄ (pH 6,3) tamponu uygulanarak hCA-I enzimi ve 0,1 M NaCH₃COO / 0,5 M NaClO₄ (pH 5,6) çözeltisi kullanılarak hCA-II enzimi elde edildi. Fraksiyon toplayıcıları ile 5’er ml halinde, elde edilen eluatlar tüplere konuldu. Daha sonra 280 nm’deki absorbanslarına bakıldı ve peristaltik pompa yardımıyla kolonun akış hızı 20 ml / saat’e ayarlandı (Şentürk vd 2011).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

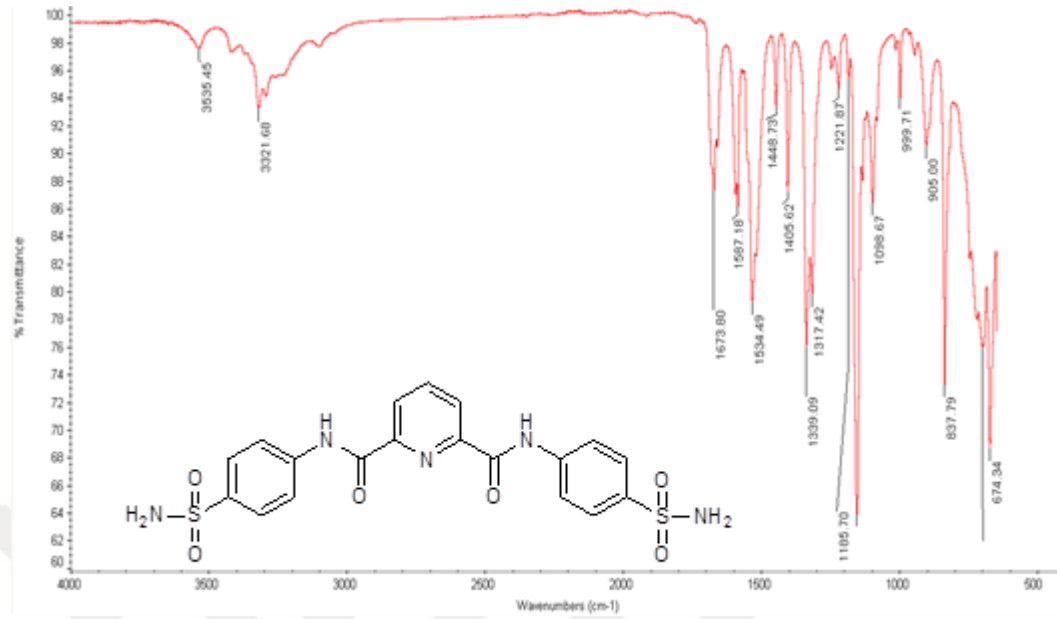
4.1. FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Elde edilen dikarboksisulfonamid bileşiklerinin IR spektrumları alınmış, sinyal bandları literatüre uygun olarak çıkması gereken alanlarda gözlenmiştir (Tablo 4.1). **128-131** yapısındaki dikarboksisulfonamid bileşiklerinin IR spektrumlarında, sülfonamid grubuna ait N-H gerilme bantları 3311-3353 cm⁻¹ aralığında, karboksiamid grubuna ait C=O gerilme bantları 1660-1674 cm⁻¹ aralığında, sülfonamid grubuna ait asimetrik S=O gerilme bantları 1333-1399 cm⁻¹ aralığında ve simetrik S=O gerilme bantları 1154-1157 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir.

Tablo 4.1. 128-131'in IR spektrumlarında gözlenen karakteristik band aralıkları

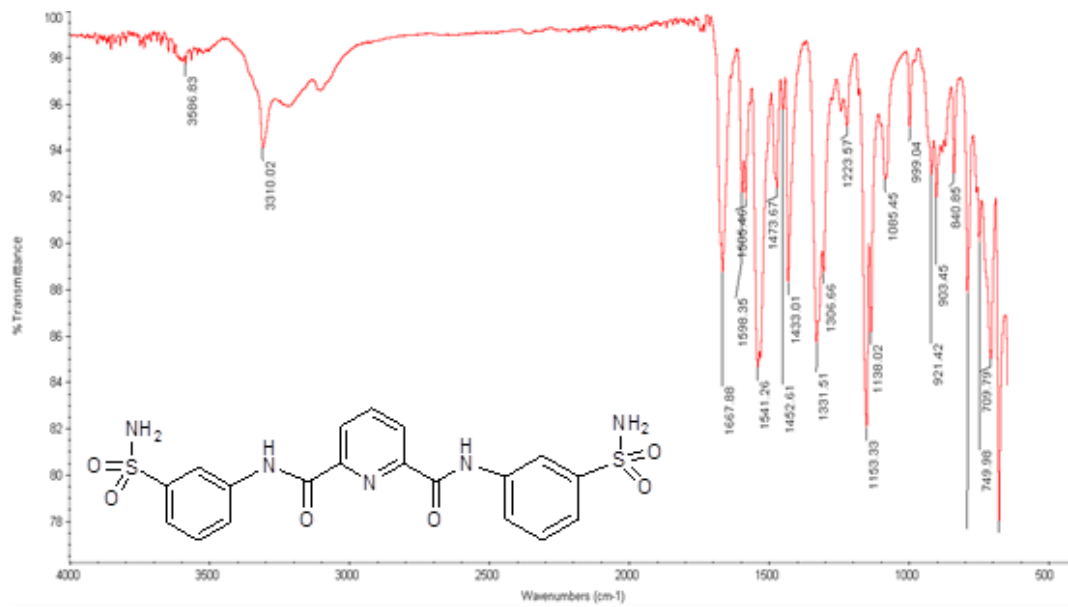
FT-IR verileri (cm ⁻¹)					
Bileşik Kodu	N-H	C=O	Asimetrik S=O	Simetrik S=O	C-Cl
128	3321	1674	1339	1155	-
129	3311	1669	1333	1154	-
130	3353	1660	1399	1155	-
131	3351	1661	1333	1157	722

4.1.1. 128-131 in FT-IR spektrumları



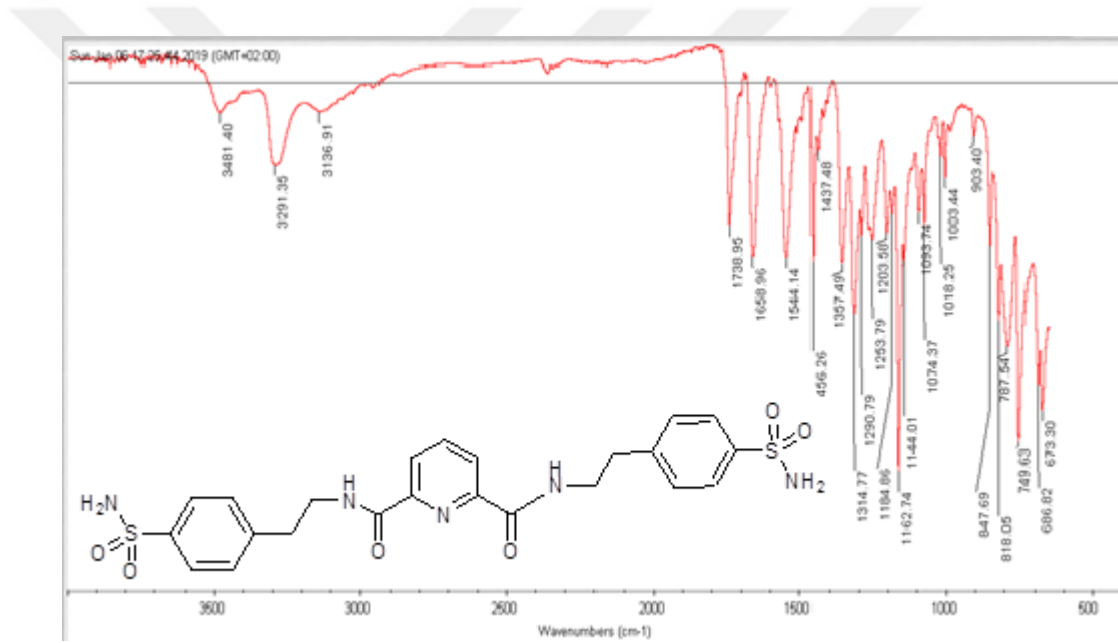
Şekil 4.1. *N*²,*N*⁶-bis-[4-(aminosulfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (128) IR Spektrum

128 bileşiğinden elde edilen IR spektrumunda 3321 cm⁻¹ de N-H ve 1674 cm⁻¹ de C=O gerilme titreşimlerine karşılık gelen pikler gözlenmiştir. 1339 ve 1155 cm⁻¹ de SO₂ gerilme titreşimlerine ait sinyaller gözlenmiştir.



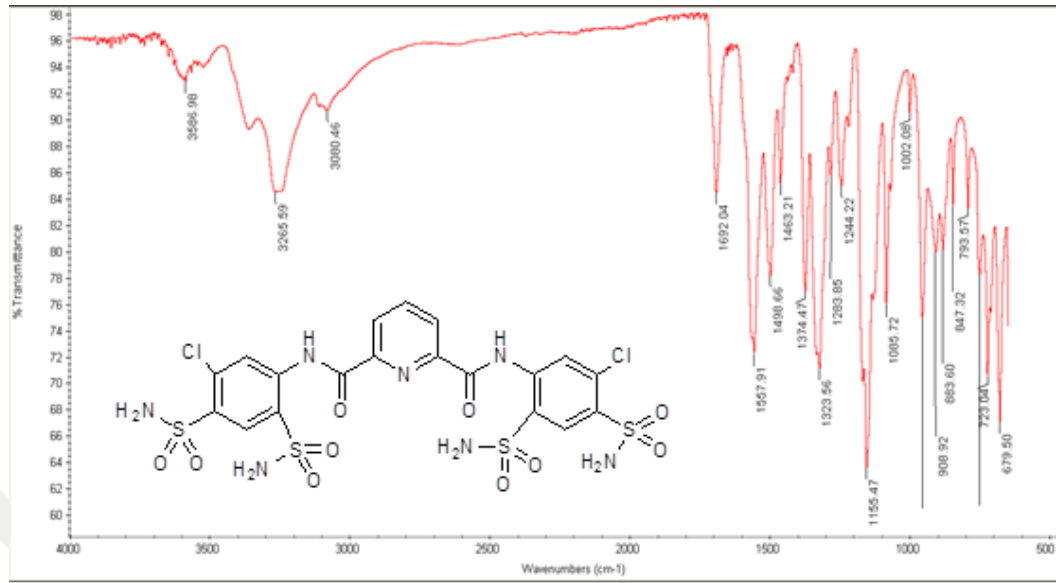
Şekil 4.2. N^2,N^6 -bis-[3-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (**129**) IR spektrum

129 bileşiğinden elde edilen IR spektrumunda 3311 cm^{-1} de N-H ve 1669 cm^{-1} de C=O gerilme titreşimlerine karşılık gelen pikler gözlenmiştir. 1339 ve 1154 cm^{-1} de SO_2 gerilme titreşim sinyalleri gözlenmiştir.



Şekil 4.3. N^2,N^6 -bis-[4-(aminosülfonil)feniletil]-piridin-2,6-dikarboksamit (**130**) IR spektrum

130 bileşiğinden elde edilen IR spektrumunda 3353 cm^{-1} de N-H ve 1660 cm^{-1} de C=O gerilme titreşimlerine karşılık gelen pikler gözlenmiştir. 1339 ve 1155 cm^{-1} de SO_2 gerilme titreşimlerine ait sinyaller gözlenmiştir.



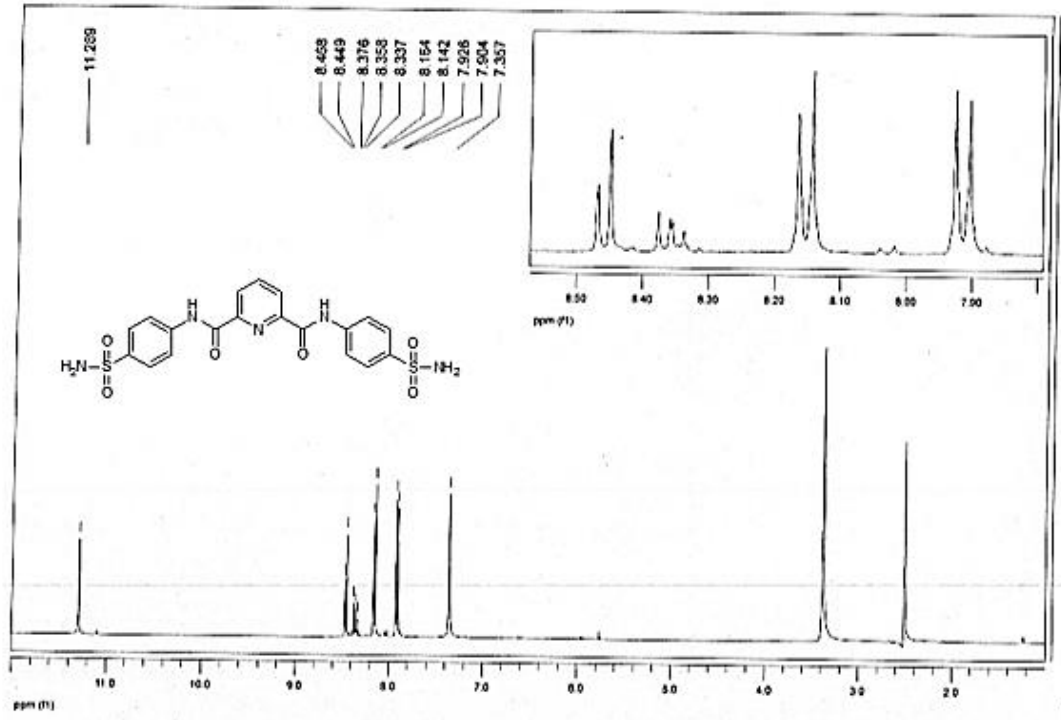
Şekil 4.4. N^2,N^6 -bis-[5-kloro-2,4-(diaminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (131) IR spektrum

131 bileşiğinden elde edilen IR spektrumunda 3351 cm^{-1} de N-H ve 1661 cm^{-1} de C=O gerilme titreşimlerine karşılık gelen pikler gözlenmiştir. 1333 ve 1157 cm^{-1} de SO_2 gerilme titreşimlerine ait sinyali gözlenmiştir.

4.2. ^1H -NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

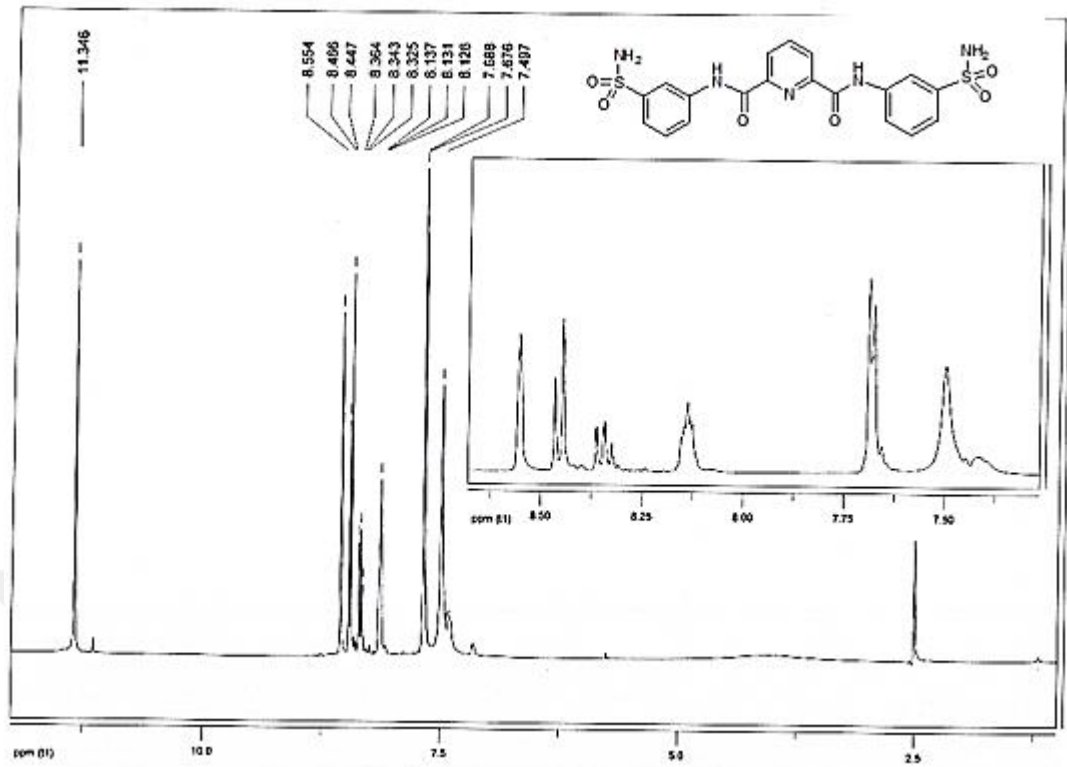
Elde edilen dikarboksisulfonamid bileşiklerine ait ^1H -NMR spektrumları $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınmış ve Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7 ve Şekil 4.8’de gösterilmiştir. ^1H -NMR spektrumlarında genellikle 11 ppm civarında gözlenen sinyaller ürünün yapısında bulunan karboksiamidin N-H hidrojenine ait olup, daha yukarı alanda gelen başlangıç bileşiğindeki NH_2 grubuna ait sinyalle yer değiştirmiştir.

4.2.1. 128-131 Bileşiklerinin ^1H -NMR spektrumları



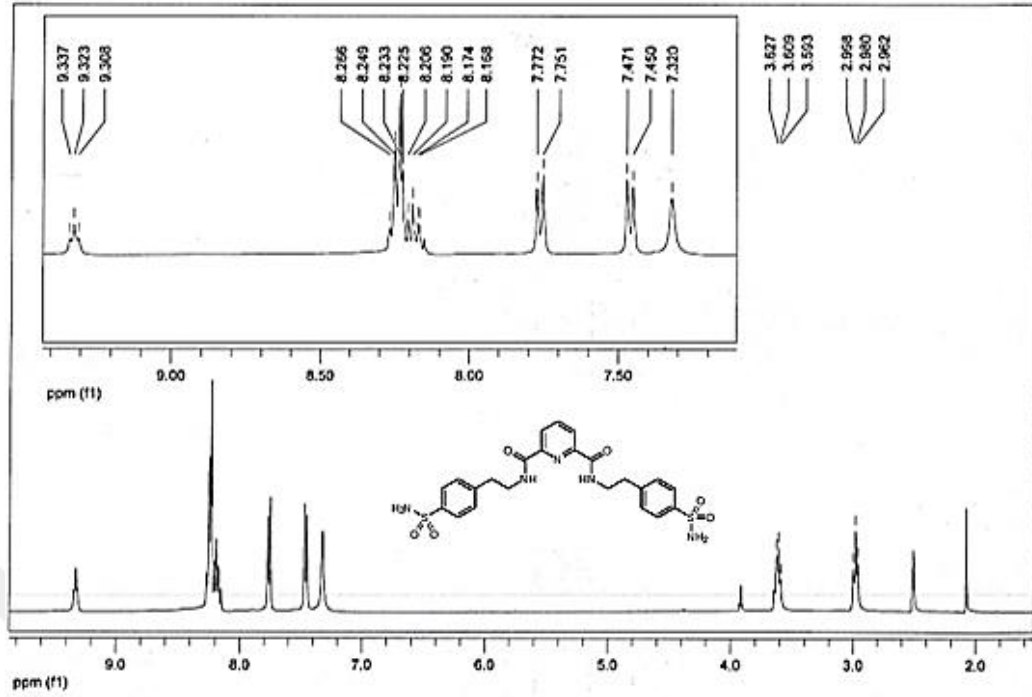
Şekil 4.5. N^2,N^6 -bis-[4-(aminosülfonyl) fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (**128**) ^1H -NMR

128 bileşinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde; δ 7.36 ppm de sülfonile bağlı NH_2 protonlarına ait singlet ve δ 7.91-8.15 ppm aralığında toplam 8 adet aromatik proton iki dublet sinyali şeklinde rezonans olmuştur. δ 8.36-8.46 ppm arasında piridin halkasına bağlı 3 protona ait pik grubları gözlenmiştir. δ 11.29 ppm de karboksiamidin karakteristik N-H protonuna ait sinyal gözlenmiştir.



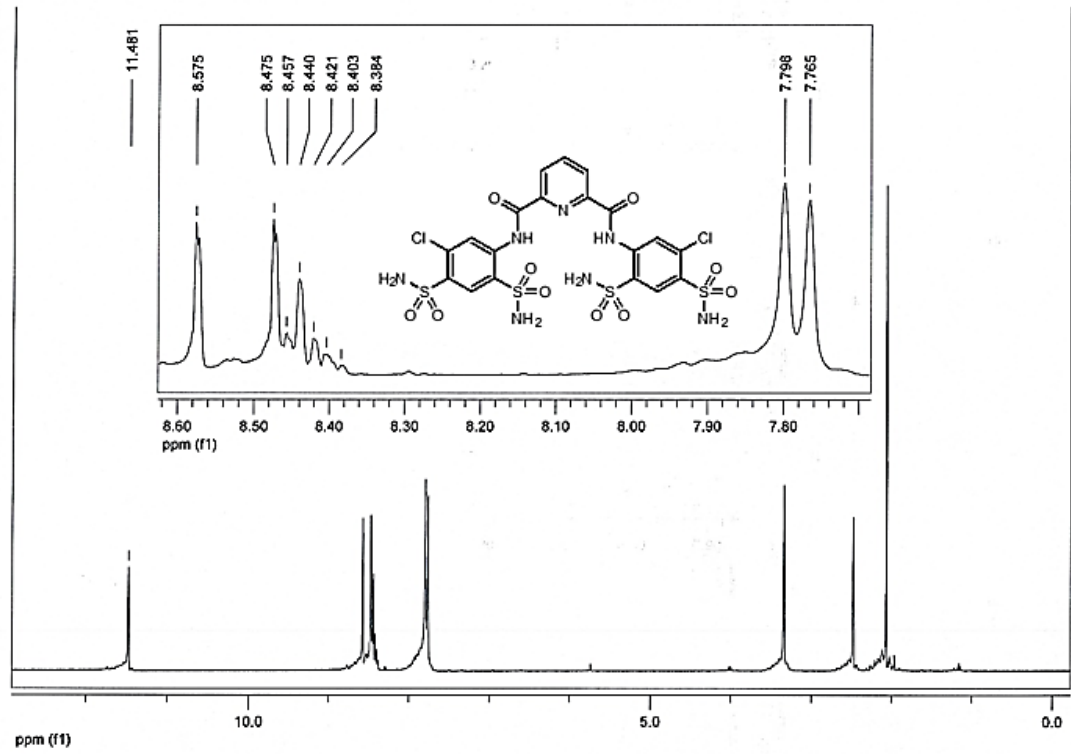
Şekil 4.6. *N*²,*N*⁶-bis-[3-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (**129**) ¹H-NMR spektrum

129 bileşinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde; δ 7.50 ppm de sülfonile bağlı NH₂ protonlarına ait singlet ve δ 7.68-8.13 ppm aralığında toplam 6 adet aromatik proton ile 8.55 ppm de 2 adet aromatik proton singlet şeklinde rezonans olmuştur. δ 8.34-8.46 ppm arasında piridin halkasına bağlı 3 protona ait pik grupları gözlenmiştir. δ 11.35 ppm de karboksiamidin karakteristik N-H protonuna ait sinyal gözlenmiştir.



Şekil 4.7. *N*²,*N*⁶-bis-[4-(aminosulfonil)feniletil]-piridin-2,6-dikarboksamit (**130**) ¹H-NMR spektrum

130 bileşinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde; δ 2.98-3.62 ppm aralığında 8 alkan proton piki gözlenmiştir. δ 7.32 ppm de sülfonile bağlı NH₂ protonlarına ait singlet ve δ 7.46-7.76 ppm aralığında toplam 8 adet aromatik proton iki dublet sinyali şeklinde rezonans olmuştur. δ 8.18-8.24 ppm arasında piridin halkasına bağlı 3 protona ait pik grupları gözlenmiştir. δ 9.32 ppm de karboksiamidin karakteristik N-H protonuna ait sinyal gözlenmiştir. **130** molekülünde karboksiamide bağlı N-H sinyali diğer üç piridin dikarboksisülfonamid türevlerine göre yaklaşık olarak 2 ppm daha yukarı alana kaymıştır. Bunun sebebi diğer ürünlerde bu proton aromatik halkaya bağlı azot üzerindeyken **130** molekülünde alifatik zincire bağlı azot üzerindedir.



Şekil 4.8. *N*²,*N*⁶-bis-[5-kloro-2,4-(diaminosülfonil)fenil]-piridin-2,6 dikarboksamit (**131**) ¹H-NMR spektrum

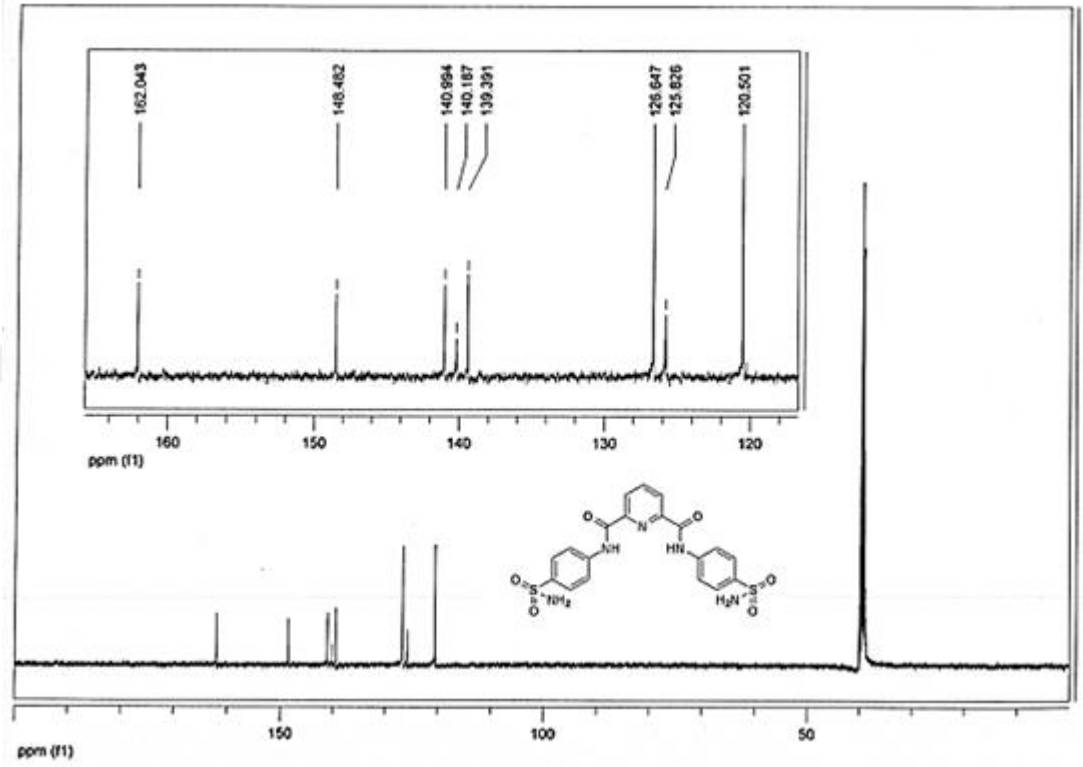
131 bileşinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde; δ 7.77 ve 7.80 ppm de sülfonile bağlı NH₂ protonlarına ait singletler ve δ 8.47-8.57 ppm aralığında toplam 4 adet aromatik proton rezonans olmuştur. δ 8.40-8.44 ppm arasında piridin halkasına bağlı 3 protona ait pik grubları gözlenmiştir. δ 11.48 ppm de karboksiamidin karakteristik N-H protonuna ait sinyal gözlenmiştir.

4.3. ¹³C-NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

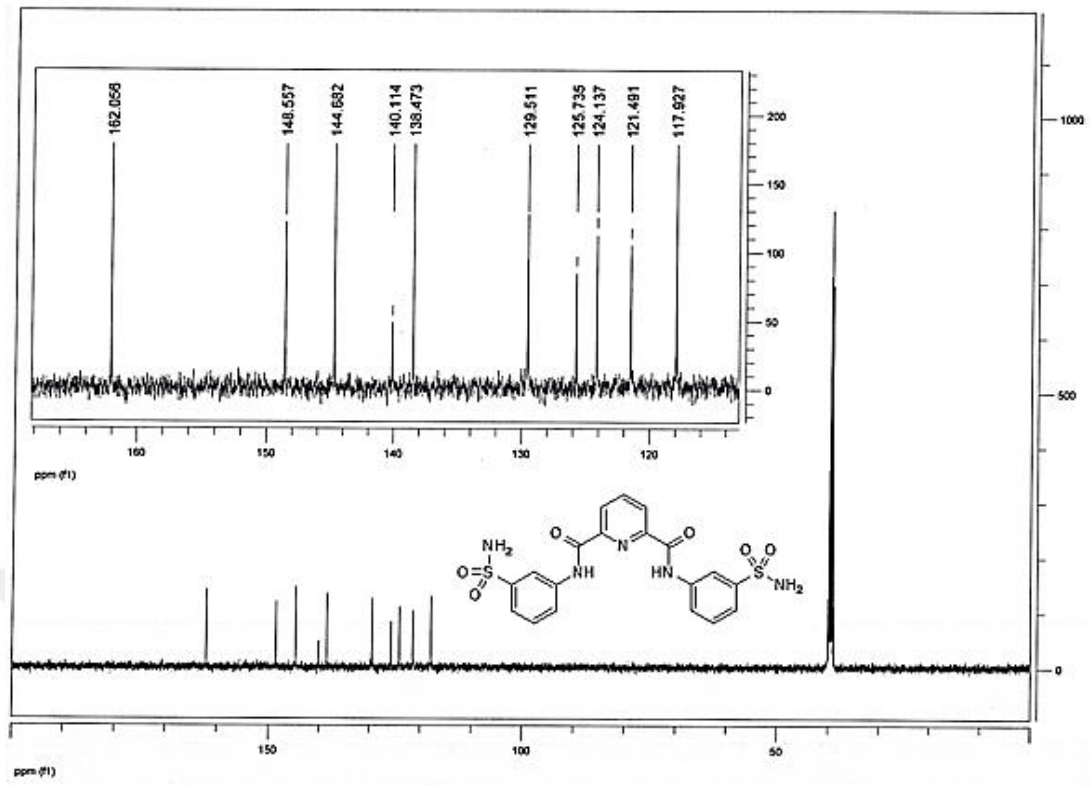
Elde edilen dikarboksisulfonamid bileşiklerine ait ¹³C-NMR spektrumları DMSO-*d*₆ içerisinde alınmış ve Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11 ve Şekil 4.12’de gösterilmiştir. ¹³C-NMR spektrumlarında δ 170 ppm civarında da rezonans olan çıkış bileşiği **127** ye ait karbonil piki, **128-131** ürünlerinde sırasıyla 162.0, 162.1, 163.6 ve 162.7 de beklenen ürünlerin yapılarına uygun olarak daha yukarı alanda rezonans sinyali vermişlerdir.

4.3.1. 128-131 Bileşiklerinin ^{13}C -NMR spektrumları

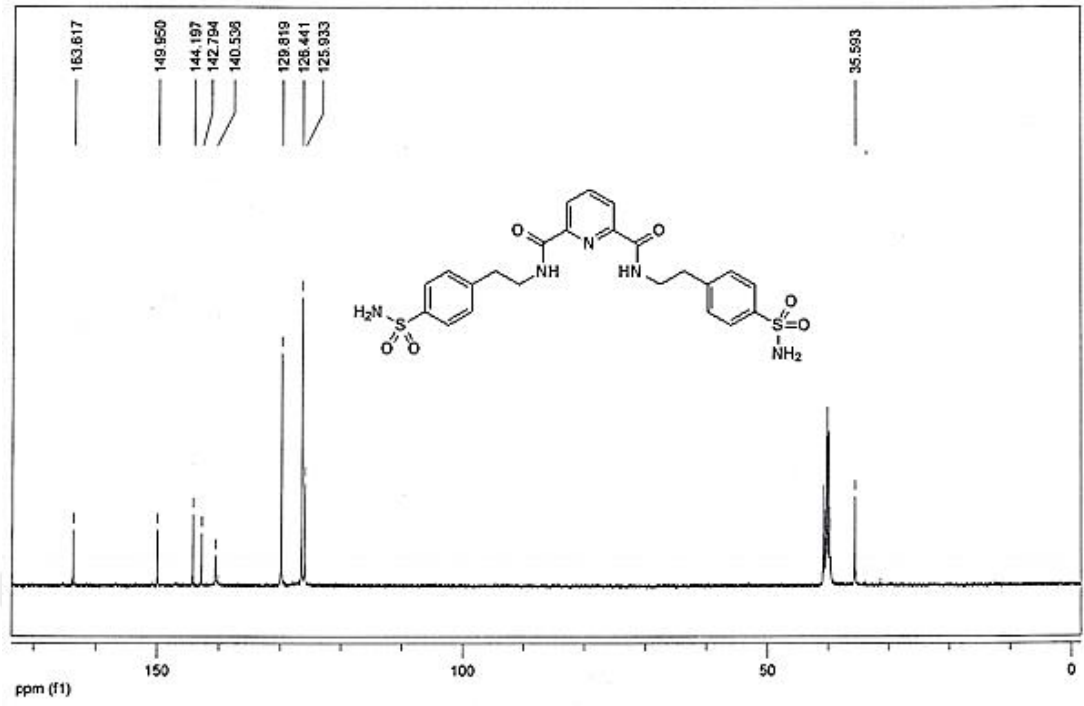
Sentezlenen (128-131) bileşiklerinin ^{13}C -NMR sonuçları ve spektrumları sırasıyla aşağıda verilmiştir.



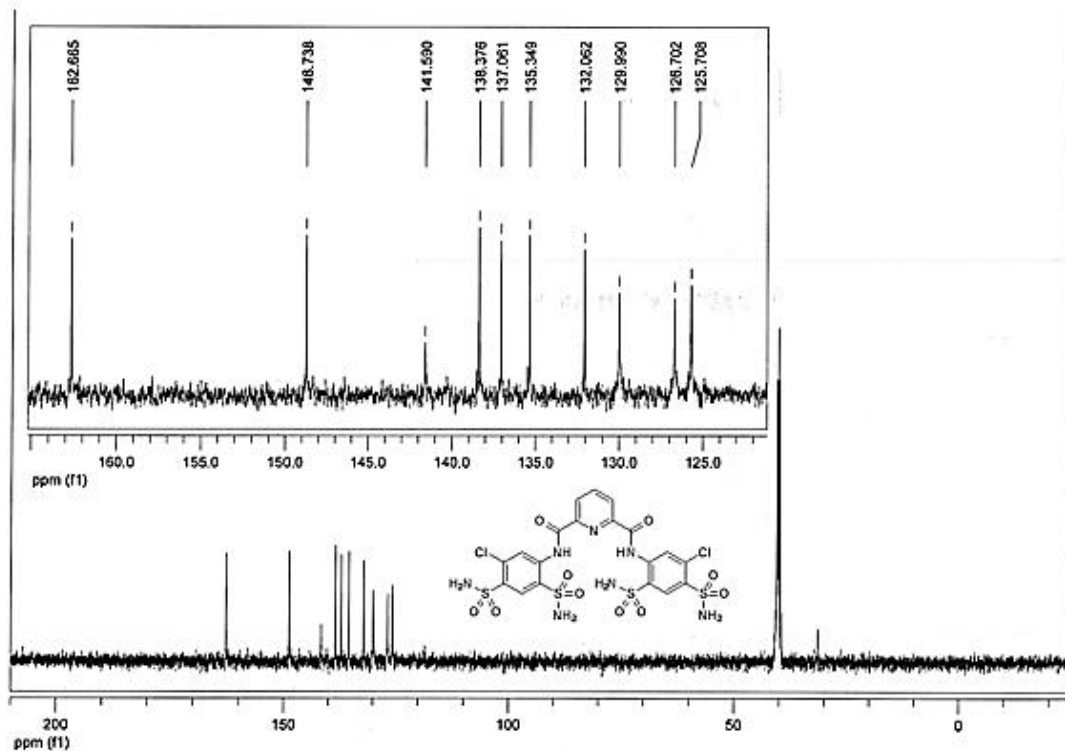
Şekil 4.9. N^2,N^6 -bis-[4-(aminosulfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (128) ^{13}C -NMR spektrum



Şekil 4.10. *N*²,*N*⁶-bis-[3-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (129) ¹³C-NMR spektrum



Şekil 4.11. N^2,N^6 -bis-[4-(aminosulfonil)feniletil]-piridin-2,6-dikarboksamit (130) ^{13}C -NMR spektrum

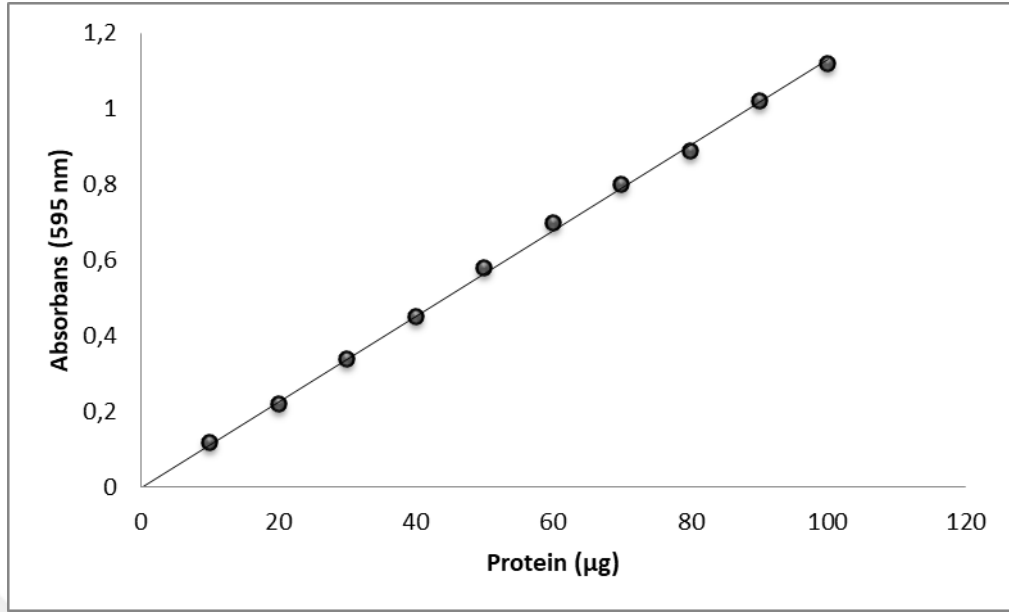


Şekil 4.12. N^2,N^6 -bis-[5-kloro-2,4-(diaminosulfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (**131**) ^{13}C -NMR spektrum

4.4. Kantitatif Protein Tayini için Kullanılan Standart Grafik

Tezin ikinci kısmında 4 adet sülfonamid türevinin stozolik CA-I, CA-II izoenzimleri üzerindeki inhibisyon etkisi incelenmiştir. Bu bölümde her bir inhibitörün CA aktivitesinde yüzde (%) olarak ne kadar bir değişime sebep olduğu ve IC_{50} değerleri verilecektir.

Kantitatif protein tayini için Bradford yöntemi kullanılarak elde ettiğimiz enzim çözeltilerindeki protein tayini belirlendi. Enzim çözeltilerindeki protein tayinleri belirlendikten sonra standart grafik hazırlandı (Şekil 4.13) ve bu standart grafikten faydalanılarak protein miktarları hesaplandı (Bradford 1976).



Şekil 4.13. Bradford metoduyla proteinlerin kantitatif tayinin için kullanılan standart grafik

4.5. Saflaştırma Sonuçları

İnsan kanında hCA-I ve hCA-II izoenzimlerinin sephorese 4B-tirozin-sülfanilamid afinite kolon materyali ile saflaştırılma basamaklarının sonuçları Tablo 4.2’de verilmiştir.

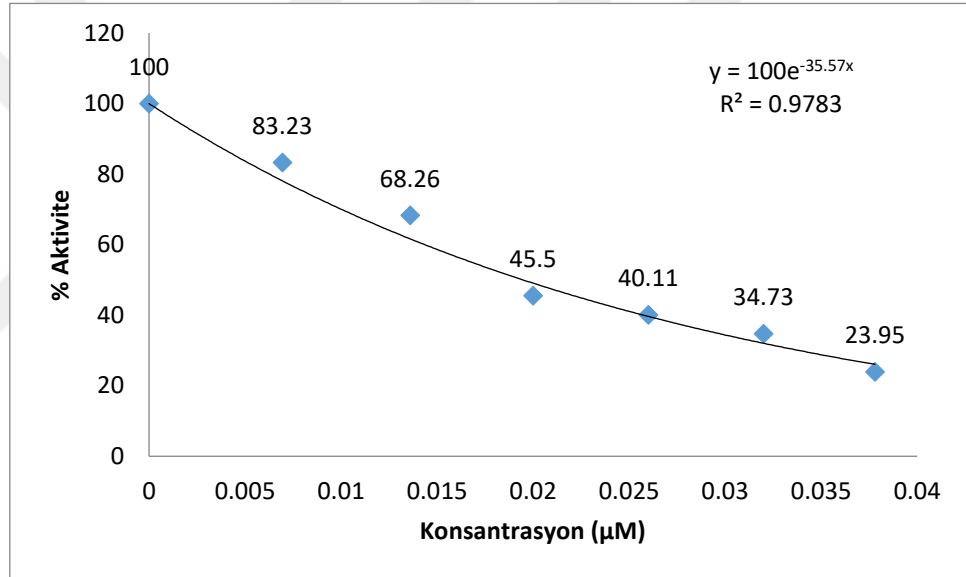
Tablo 4.2. İnsan eritrosit hCA-I ve hCA-II izoenzimlerinin Sepharose 4B-tirozin- sülfanilamid afinite kolon materyali ile saflaştırılma basamakları

Numune türü	Aktivite (EÜ/ml)	Toplam hacim (ml)	Protein (mg/ml)	Toplam protein (mg)	Toplam aktivite	Spesifik aktivite (EÜ/mg)	% verim	Saflaştırma katsayısı
Hemolizat	135	30	18,3	549	4050	7,38	100,0	1,0
Afinite sonrası hCA-I	386	5	0,51	2,55	1930	756.86	47,65	102,55
Afinite sonrası hCA-II	642	4	0,19	0,76	2568	3378,95	63,40	457,85

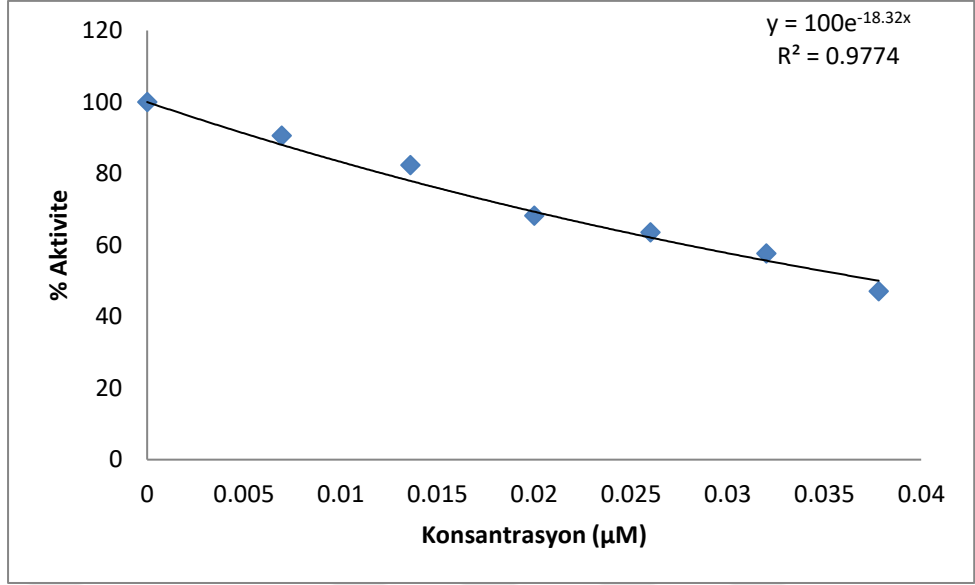
4.6. İnhibitörler İçin IC₅₀ Değerlerinin Belirlenmesine Ait Çalışma Sonuçları

hCA-I ve hCA-II enzim aktiviteleri üzerine **128-131** nolu sülfonamid türevlerinin inhibisyon etkilerini belirlemek amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda **128-131** nolu sülfonamid türevlerinin stok çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan bu stok çözeltilerden farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanarak insan eritrositlerinden saflaştırılan karbonik anhidraz enziminin aktivitesi üzerine etkileri araştırıldı. Konsantrasyona karşı % aktivite (% Aktivite-[I]) olarak oluşturulan grafikler Şekil 4.14-4.21’de gösterildi. Eğrilerin denkleminde IC₅₀ değerleri hesaplandı.

4.6.1. *N*²,*N*⁶-bis-[4-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (**128**) için % aktivite grafikleri

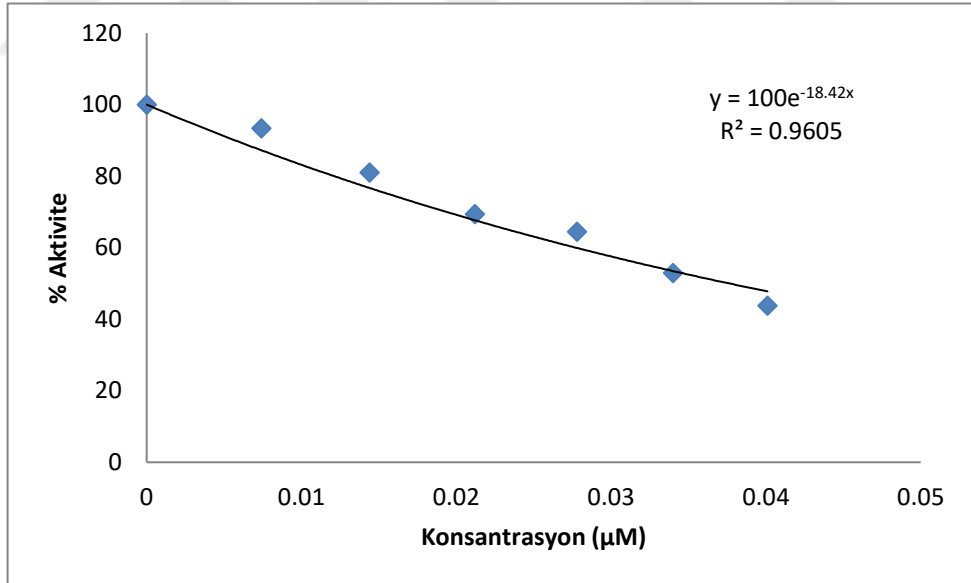


Şekil 4.14. *N*²,*N*⁶-bis-[4-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (**128**)
Konsantrasyona karşı hCA-I % aktivitesi

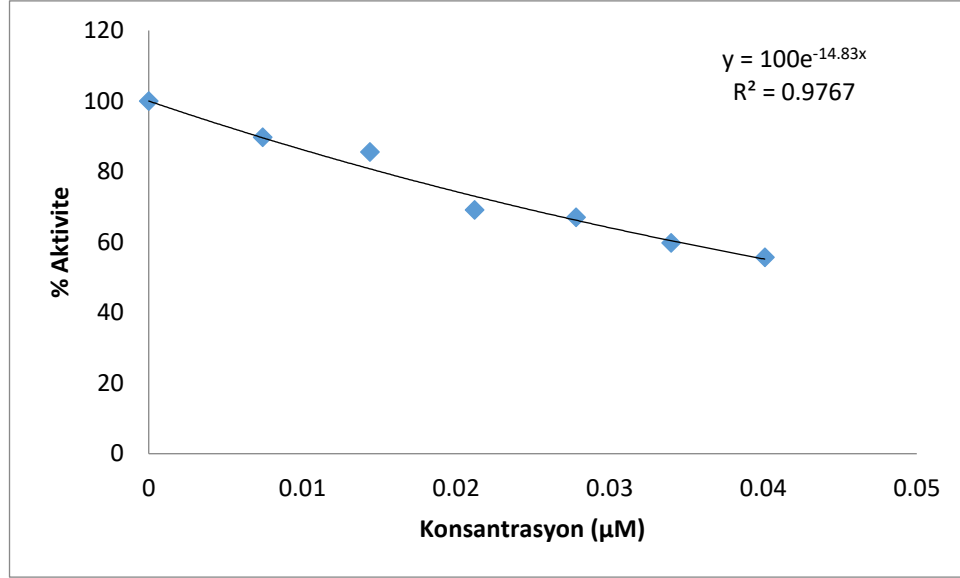


Şekil 4.15. N^2,N^6 -bis-[4-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (**128**)
Konsantrasyona karşı hCA-II % aktivitesi

4.6.2. N^2,N^6 -bis-[3-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (129**) için % aktivite grafiği**

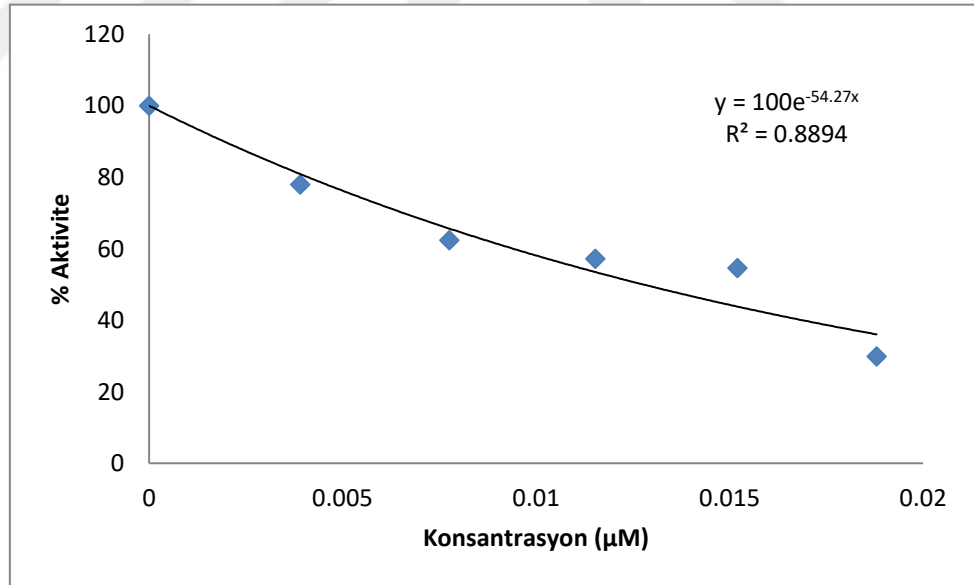


Şekil 4.16. N^2,N^6 -bis-[3-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (**129**)
Konsantrasyona karşı hCA-I % aktivitesi

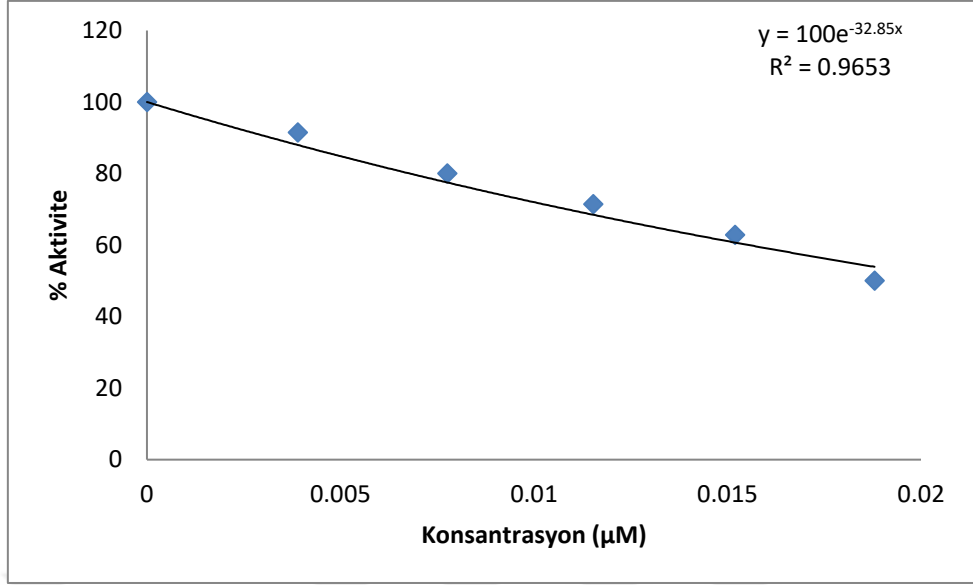


Şekil 4.17. N^2,N^6 -bis-[3-(aminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (**129**)
Konsantrasyona karşı hCA-II % aktivitesi

4.6.3. N^2,N^6 -bis-[4-(aminosülfonil)feniletil]-piridin-2,6-dikarboksamit (130**) için % aktivite grafiği**

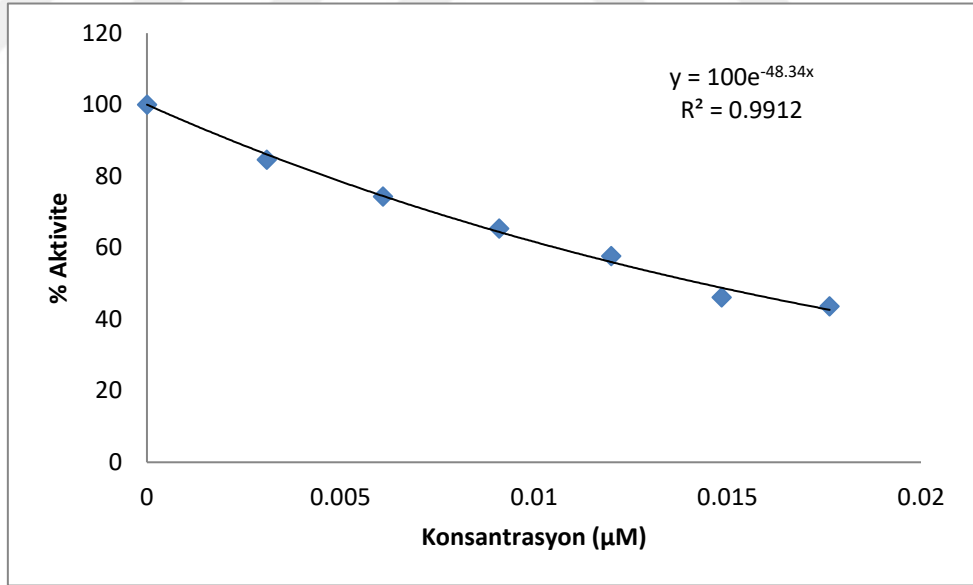


Şekil 4.18. N^2,N^6 -bis-[4-(aminosülfonil)feniletil]-piridin-2,6-dikarboksamit (**130**)
Konsantrasyona karşı hCA-I % aktivitesi

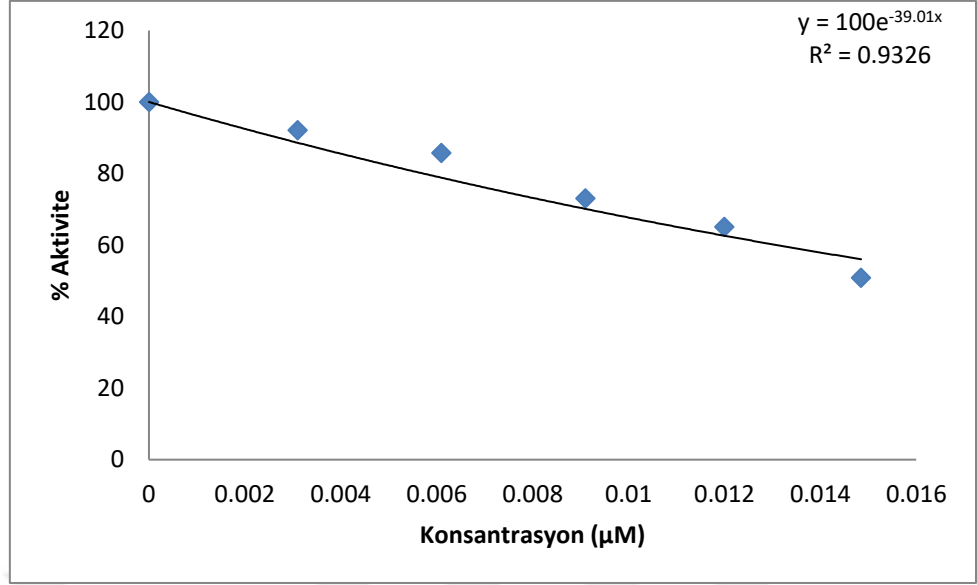


Şekil 4.19. N^2, N^6 -bis-[4-(aminosülfonil)feniletil]-piridin-2,6-dikarboksamit (130) Konsantrasyona karşı hCA-II % aktivitesi

4.6.4. N^2, N^6 -bis-[5-kloro-2,4-(diaminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (131) için % aktivite grafiği



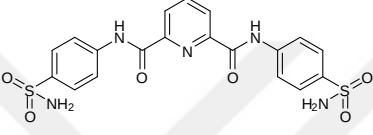
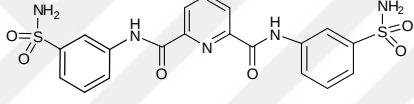
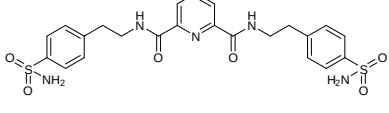
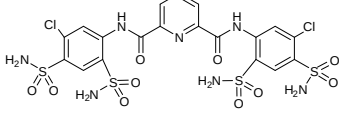
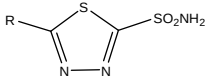
Şekil 4.20. N^2, N^6 -bis-[5-kloro-2,4-(diaminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (131) Konsantrasyona karşı hCA-I % aktivitesi



Şekil 4.21. *N*²,*N*⁶-bis-[5-kloro-2,4-(diaminosülfonil)fenil]-piridin-2,6-dikarboksamit (**131**) Konsantrasyona karşı hCA-II % aktivitesi

128-131 molekülleri için elde edilen inhibisyon sonuçları (IC_{50} ve K_i değerleri) Tablo 4.3’de gösterilmiştir. Asetazolamid (AZA) karbonik anhidraz enziminin inhibitörü olup çalışmamızda standart olarak kullanılmıştır.

Tablo 4.3. Sentezlenen bileşiklerin IC_{50} ve K_i değerleri

Bileşik No.	Kimyasal Yapılar	hCAI		hCAII	
		IC_{50} (nM)	K_i (nM)	IC_{50} (nM)	K_i (nM)
128		19.5	10.2	37.8	17.8
129		37.6	19.6	46.7	21.9
130		12.8	6.7	21.1	9.9
131		14.3	7.5	17.8	8.3
AZA		32.1	16.2	51.0	24.1

Deneyler 3 kez tekrarlanarak ortalaması alınmıştır.
Hata oranı $\pm\%2$ dir.

Tablo 4.3’de görüldüğü gibi **128-131** piridin dikarboksisülfonamid türevleri nanomolar miktarda CA I ve CA II enzimleri için inhibisyon etkisi göstermişlerdir. En yüksek inhibisyon etkisi CA I için **130** ($IC_{50} = 12.8$ nM) ve CA II için **131** ($IC_{50} = 17.8$ nM) moleküllerinde elde edilmiş ve bu sonuçlara göre bu moleküllerin AZA dan ($IC_{50} = 32.1$ nM CA I, $IC_{50} = 51.0$ nM CA II) üç kat daha etkili inhibitörler olduğu görülmüştür. AZA ile paralel olarak tüm ürünler CA I’i CA II’ye göre daha etkili inhibe etmişlerdir. Ayrıca para sülfonamidlerin (**128, 130, 131**) meta sülfonamidlere (**129**) göre CA I ve CA II enzimlerini daha iyi inhibe ettikleri gözlemlenmiştir. Elde edilen ürünlerin inhibisyon seviyeleri bu moleküllerin ilaç potansiyeli taşıdıklarına işaret etmektedir.

5. SONUÇ

Hem piridin türevleri hemde sülfonamid yapısına sahip bileşiklerin güçlü biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Sülfonamid türevlerinde halka üzerine bağlanan grubaların, pozisyonuna ve sayısına bağlı olarak biyolojik aktivite türünün ve etki gücünün değiştiği belirlenmiştir. Daha öncede vurgulandığı gibi hastalıklara sebep olan ajanlar farmasötik bileşiklere karşı direnç geliştirebilmeleri nedeniyle farklı sülfonamid türevlerine duyulan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır. Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda benzen halkası üzerinde değişik gruplar içeren sülfonamidlerin piridin-2,6-dikarbonil diklorür ile reaksiyonu sonucu çeşitli piridin dikarboksisülfonamid türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın ilk kısmı, sülfonamid grubu içeren yeni 2,6-piridin dikarboksamit bileşiklerinin **128-131** sentezini kapsamaktadır. Piridin-2,6-dikarbonil diklorürün çeşitli amino sülfonamidlerle oda sıcaklığında, diklorometan ve aseton çözücü sistemindeki reaksiyonu sonucu hedeflenen piridin dikarboksisülfonamid türevleri sentezlenmiştir. Piridin halkasının reaksiyon ortamında oluşan HCl nötralize ettiği düşünüldüğünden reaksiyona asiti tutması için herhangi bir baz ilave edilmemiştir. Oluşan HCl reaksiyon sonunda saf su ile uzaklaştırılmıştır. Reaksiyonun ılımlı şartlarda ve kısa sürede gerçekleşmesi, yan ürünlerin oluşmamasını ve verimin yüksek olmasını sağlamaktadır. Sentezlenen **128-131** molekül yapıları FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR analizleriyle aydınlatılmıştır.

Çalışmanın ikinci bölümünde ise ilk kez sentezlenen 2,6-piridin dikarboksamit türevlerinin (**128-131**), hCA-I ve hCA-II enzimlerine karşı inhibisyon etkileri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, karbonik anhidraz inhibitörü asetazolamid ile karşılaştırılmıştır. Buna göre ilk kez sentezi gerçekleştirilen **128-131** moleküllerin, hCA-I ve hCA-II enzimlerinin etkili inhibitörleri olduğu belirlenmiştir. Sentezlenen moleküller içinde hCA-I enzimini en iyi inhibe eden molekülün **130** nolu bileşik olduğu ve bu bileşiğin hCA-I için asetazolamide göre daha iyi bir inhibisyon etkisi gösterdiği belirlenmiştir. **128-131** moleküllerin hCA-II üzerindeki inhibisyon etkileri incelendiğinde ise yine tüm bileşiklerin inhibisyon etkisi gösterdiği ve en iyi inhibisyon etkisine **131** nolu bileşiğin sahip olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışma ile hCA-I ve hCA-II enzimlerinin etkili inhibitörleri olan yeni piridin dikarboksisülfonamid türevleri sentezlenmiş ve FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR analizleri ile molekül yapıları aydınlatılmıştır.



KAYNAKLAR

- Abo-Ghalia M. H. and Amr, A. E., 2004. Synthesis and investigation of a new cyclo-(N^α-dipicolinoyl) pentapeptide of a breast and CNS cytotoxic activity and an ionophoric specificity. *Amino Acids*, 26, 283-289.
- Abou-Seri, S. M., Farag, N. A. and Hassan, G. S., 2011. Novel Diphenylamine 2, 4'-Dicarboxamide Based Azoles as Potential Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors: Synthesis and Biological Activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 59(9), 1124-1132.
- Aggarwal, M. and McKenna, R., 2012. Update on carbonic anhydrase inhibitors: a patent review (2008–2011). *Expert opinion on therapeutic patents*, 22(8), 903-915.
- Akbulut, A., 2003. Sülfonamidler, trimetoprim, trimetoprim-sulfametaksazol. Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler, Ed.: Leblebicioglu, H., Usluer, G., Ulusoy, S. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 381-393.
- Alexie, M., Dumitru, F., Manzu, D., Negreanu-pârjol, T. and Guran, C., 2009. Synthesis, Characterization and Biological Activity of Phenol-2, 6-Pyridinediamide Complexes with Fe (III) and Mo (VI). *University Politehnica of Bucharest Scientific Bulletin Series B-Chemistry and Materials Science*, 71(3), 65-76.
- Al-Omar, M. A. and Amr, A. E. G. E., 2010. Synthesis of some new pyridine-2, 6-carboxamide-derived Schiff bases as potential antimicrobial agents. *Molecules*, 15(7), 4711-4721.
- Alterio, V., Di Fiore, A., D'Ambrosio, K., Supuran, C. T. and De Simone, G., 2012. Multiple binding modes of inhibitors to carbonic anhydrases: how to design specific drugs targeting 15 different isoforms?. *Chemical reviews*, 112(8), 4421-4468.
- Altıntaş, L., 2006. Ağızdan Kullanılan Bazı Sülfonamid Preparatlarının Broilerlerde Biyoeşdeğerliliği. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Alyar, S. and Karacan, N., 2009. Synthesis, characterization, antimicrobial activity and structure–activity relationships of new aryl disulfonamides. *Journal Of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24(4), 986-992.
- Amgad, G., Habeeb, P. N., Praveen, R. and Edward, E. K., 2001. Design and synthesis of celecoxib and rofecoxib analogues as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: Replacement of sulfonamide and methylsulfonyl pharmacophores by an azidobioisostere. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(18): 3039-3042.
- Andrews, K. T., Fisher, G. M., Sumanadasa, S. D., Skinner-Adams, T., Moeker, J., Lopez, M. and Poulsen, S. A., 2013. Antimalarial activity of compounds

- comprising a primary benzene sulfonamide fragment. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(22), 6114-6117.
- Argyropoulou, I., Geronikaki, A., Vicini, P. and Zani, F., 2009. Synthesis and biological evaluation of sulfonamide thiazole and benzothiazole derivatives as antimicrobial agents. *Arkivoc*, 6, 89-102.
- Atmaca, M. H. ve Ecemiş, G. C., 2012. Oral antidiyabetik ajanlar. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(1), 23-29.
- Attia, A., Abdel-Salam, O. I., Ghalia, M. A. and Amr, A. E., 1995. Chemical and biological reactivity of newly synthesized 2-chloro-6-ethoxy-4-acetylpyridine. *Egyptian Journal of Chemistry*, 38(5), 543-554.
- Bahrami, K., Khodaei, M. M. and Soheilzad, M., 2009. Direct conversion of thiols to sulfonyl chlorides and Sulfonamides, *Journal of Organic Chemistry*, 74, 9287-9291.
- Balaban, A., Colak, N., Ünver, H., Erk, B., Durlu, T. N. and Zengin, D. M., 2008. Synthesis, spectroscopic studies and crystal structure of N, N'-bis ((thiophene-2-carboxamido) propyl) piperazine. *Journal of Chemical Crystallography*, 38(5), 369-372.
- Bano S., Javed K., Ahmad S., Rathish I., G., Singh S. and Alam M. S., 2011. Synthesis and biological evaluation of some new 2-pyrazolines bearing benzene sulfonamide moiety as potential anti-inflammatory and anti-cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(12), 5763-5768.
- Barton, J., K., 1986. Metals and DNA: molecular left-handed complements. *Science*, 233(4765), 727-734.
- Bashir, R., Ovais, S., Yaseen, S., Hamid, H., Alam, M. S., Samim, M., Singh, S., Javed, K. and Javed, K., 2011. Synthesis of some new 1, 3, 5-trisubstituted pyrazolines bearing benzene sulfonamide as anticancer and anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(14), 4301-4305.
- Bayrak, H., Demirbas, A., Karaoglu, S. A. and Demirbas, N., 2009. Synthesis of some new 1, 2, 4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 44(3), 1057-1066.
- Becheker, I., Berredjem, H., Boutefnouchet, N., Berredjem, M. and Ladjama, A., 2014. Antibacterial activity of four sulfonamide derivatives against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(11), 893-899.
- Beckmann, U., Bill, E., Weyhermüller, T. and Wieghardt, K., 2003. Dinuclear cyano complexes of cobalt (III) and iron (III) containing non innocent 1, 2, 4, 5-tetrakis (2-pyridinecarboxamido) benzene bridging ligands. *Inorganic Chemistry*, 42(4), 1045-1056.

- Belda, O. and Moberg, C., 2005. Bispyridylamides-coordination chemistry and applications in catalytic reactions. *Coordination Chemistry Reviews*. 249, 727-740.
- Bradford, M. M., 1976. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72, 248.
- Brady, H. J., Lowe, N., Sowden, J. C., Edwards, M. and Butterworth, P. H., 1991. The human carbonic anhydrase I gene has two promoters with different tissue specificities. *Biochemical Journal*, 277(3), 903-905.
- Brooks, C. D., 2001. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 28(4), 845-853.
- Brynda, J., Mader, P., Šícha, V., Fábry, M., Poncová, K., Bakardiev, M. and Řezáčová, P., 2013. Carborane-based carbonic anhydrase inhibitors. *Angewandte Chemie International Edition*, 52(51), 13760-13763.
- Bülbül, M., Saraçoğlu, N., Küfrevioğlu, Ö. I. and Çiftçi, M., 2002. Bile acid derivatives of 5-amino-1, 3, 4-thiadiazole-2-sulfonamide as new carbonic anhydrase inhibitors: synthesis and investigation of inhibition effects. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10(8), 2561-2567.
- Chang X., Zheng Y., Yang Q., Wang L., Pan J., Xia Y., Yan X. and Han J., 2012. Carbonic anhydrase I (CA1) is involved in the process of bone formation and is susceptible to ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.*, 14(4), R176.
- Chapman, R. L., Stephens, F. S. and Vagg, R. S., 1981. Studies on the metal amide bond. X. An evaluation of molecular distortions enforced by steric hindrance in the crystal structure of [N, N'-bis (6' methylpyridine-2'-carboxamido)-1, 2-benzene] copper (II). *Inorganica Chimica Acta*, 52, 169-176.
- Chazalotte, C., Masereel, B., Rolin, S., Thiry, A., Scozzafava, A., Innocenti, A. and Supuran, C. T., 2004. Carbonic anhydrase inhibitors. Design of anticonvulsant sulfonamides incorporating indane moieties. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14(23), 5781-5786.
- Che, C. M., Leung, W. H., Li, C. K., Cheng, H. Y. and Peng, S. M., 1992. Low-spin Iron(III) complexes of tetradentate bis-Amide ligand and X-ray crystal structure of trans-[Fe(bpc)(1-MeIm)₂]ClO₄ (H₂bpc=4,5-dichloro-1,2-bis(2-pyridine-carboxamido)benzene; 1-MeIm=1-methylimidazole. *Inorganic Chemistry Acta*. 196, 43-48.
- Che, C. M. and Cheng, W. K., 1986. Manganese (III) amide complexes as a new class of catalyst for efficient alkene epoxidation. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (18), 1443-1444.
- Chohan, Z. H., Shaikh, A. U., Rauf, A. and Supuran, C. T., 2006. Antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of novel N-substituted sulfonamides from

- 4-hydroxycoumarin. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 21(6), 741-748.
- Clare, B. W. and Supuran, C. T., 2006. A perspective on quantitative structure–activity relationships and carbonic anhydrase inhibitors. *Expert Opinion On Drug Metabolism and Toxicology*, 2(1), 113-137.
- Coburn, R. A., Clark, M. T., Evans, R. T. and Genco, R. J., 1987. Substituted 2-(2-hydroxyphenyl) benzimidazoles as potential agents for the control of periodontal diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 30(1), 205-208.
- Colacio, E., Costes, J. P., Dominguez-Vera, J. M., Maimoum, I. B. and Suarez-Varela, J., 2005. Rational design of azide-bridged bimetallic complexes. *Crystal Structure and Magnetic Properties of FeIIIMFeIII (M = NiII and CuII) Trinuclear Species Chemistry Communications*, 534-536.
- Collinson, S. R., Gelbrick, T., Hurshtouse, M. B. and Tucker, J. H. R., 2001. Pyridine carboxamide and pyrazole palladium(II) complexes as catalyst precursors for phenylacetylene polymerization. *Chemistry Communications*. 1, 1-131.
- Cowan, J. A., 2001. Chemical nucleases. *Current Opinion in Chemical Biology*, 5(6), 634-642.
- Davis, R. A., Innocenti, A., Poulsen, S. A. and Supuran, C. T., 2010. Carbonic anhydrase inhibitors. Identification of selective inhibitors of the human mitochondrial isozymes VA and VB over the cytosolic isozymes I and II from a natural product-based phenolic library. *Bioorganic and Medicinal chemistry*. 18(1), 14-8.
- Dax, S. L., 1997. *Antibacterial Chemotherapeutic Agents*. London: Blackie Academic and Professional, 38-52.
- De Luca L. and Giacomelli G., 2008. An Easy Microwave-Assisted Synthesis of Sulfonamides Directly from Sulfonic Acids. *Journal of Organic Chemistry*. 2008, 73, 3967.
- De Simone, G., Scozzafava, A. and Supuran, C. T., 2009. Which carbonic anhydrases are targeted by the antiepileptic sulfonamides and sulfamates?. *Chemical Biology and Drug Design*, 74(3), 317-321.
- Dervan, P. B., 1986. Design of sequence-specific DNA-binding molecules. *Science*, 232(4749), 464-471.
- Deutsch, H. F., 1997. “Carbonic anhydrase”, *International Journal Biochemistry*. 19(1987). 100.
- Doğanay S. and Fırat P. G., 2007. Carbonic Anhydrase Inhibitors, *Journal of Glaucoma-Cataract*. 2(3), 213-218.

- Doğruer, D. S., Urlu, Ş., Önkol, T., Özçelik, B. and Şahin, M. F., 2010. Synthesis of some pyridazine derivatives carrying urea, thiourea, and sulfonamide moieties and their antimicrobial activity. *Turkish Journal of Chemistry*, 34(1), 57-65.
- Domínguez, J. N., León, C., Rodrigues, J., de Domínguez, N. G., Gut, J. And Rosenthal, P. J., 2005. Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide chalcone derivatives. *Il Farmaco*, 60(4), 307-311.
- Duan, L., Bozoglian, F., Mandal, S., Stewart, B., Privalov, T., Llobet, A. and Sun, L. 2012. A molecular ruthenium catalyst with water-oxidation activity comparable to that of photosystem II. *Nature Chemistry*, 4(5), 418-423.
- Dutta, S. K, Beckmann, U., Bill, E., Weyhermüller, T. and Wieghardt, K., 2000. 1,2-Bis (piridin-2-karboksamito) benzenat (2 -), (bpb) 2-: A Noninocent Ligand. [(N-Bu) 4N] [FeIV2 (μ-N) (bpb) 2 (X) 2] (X = CN-, N3-) ve [MIII ('nin Elektronik Yapıları) Oluşumunun Sentezleri, Yapıları ve Mekanizmaları bpbox1) (CN) 2] (M = Co, Fe). *İnorganik Kimya*, 39 (15), 3355-3364.
- Ekinci, D., Karagoz, L., Ekinci, D., Senturk, M. and Supuran, C. T., 2013. Carbonic anhydrase inhibitors: in vitro inhibition of α isoforms (hCA I, hCA II, bCA III, hCA IV) by flavonoid. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 28 (2) 283-288.
- Epperson, J. D., Ming, L. J., Baker, G. R. and Newkome, G. R., 2001. Paramagnetic Cobalt(II) as an NMR Probe of Dendrimer Structure: Mobility and Cooperativity of Dendritic Arms. *Journal of the American Chemical Society*, 123, 8583-8592.
- Fanelli, Jr., G. M., 1975. Uricosuric agents. *Arthritis ve Rheumatism*.18(S1), 853-858.
- Ferraroni, M, Tilli, S, Briganti, F, Chegwidde, W. R., Supuran, C.T., Wiebauer, K. E., Tashian, R. E. and Scozzafava A., 2002. Crystal structure of a zinc-activated variant of human carbonic anhydrase I, CA I Michigan 1: evidence for a second zinc binding site involving arginine coordination. *Biochemistry*, 41(20), 6237-44.
- Gadad, A. K., Mahajanshetti, C. S., Nimbalkar, S. and Raichurkar, A., 2000. Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhyazone/thiocyanato-6-arylimidazo [2, 1-b]-1, 3, 4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35(9), 853-857.
- Genç, Y., Özkanca, R. and Bekdemir, Y., 2008. Antimicrobial activity of some sulfonamide derivatives on clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 7(1), 17.
- Girgis, A. S., Hosni, H. M. and Barsoum, F. F., 2006. Novel synthesis of nicotinamide derivatives of cytotoxic properties. *Bioorganic ve Medicinal Chemistry*, 14(13), 4466-4476.

- Gjorgjieva, M., Tomašič, T., Kikelj, D. And Mašič, L. P., 2018. Benzothiazole-based Compounds in Antibacterial Drug Discovery. *Current medicinal chemistry*, 25(38), 5218-5236.
- Göker, H., Tunçbilek, M., Süzen, S., Kus, C. and Altanlar, N., 2001. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 2-Phenyl-N-substituted Carboxamido-1H-benzimidazole Derivatives. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 334(5), 148-152.
- Greenhill, J. V. and Lue, P., 1993. 5 amidines and guanidines in medicinal chemistry. In *Progress in medicinal chemistry* (Vol. 30, pp. 203-326). Elsevier.
- Guianvarc'h, D., Duca, M., Boukarim, C., Kraus-Berthier, L., Léonce, S., Pierré, A. and Dauzonne, D., 2004. Synthesis and biological activity of sulfonamide derivatives of epipodophyllotoxin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(9), 2365-2374.
- Guo, Z. and Sadler, P. J., 1999. Metals in medicine. *Angewandte Chemie*. 38(11), 1512-1531.
- Harrop, T. C. and Mascharak, P. K., 2004. Fe (III) and Co (III) centers with carboxamido nitrogen and modified sulfur coordination: lessons learned from nitrile hydratase. *Accounts of Chemical Research*, 37(4), 253-260.
- Hilvo, M., Tolvanen, M., Clark, A., Shen, B., Shah, G.N., Waheed, A., Hamli, P., Hänninen, M., Hamalainen, J. M., Vihinen, M., Sly, W. S. and Parkkila, S., 2005. Characterization of CA XV, a new GPI-anchored form of carbonicanhydrase. *Biochemical Journal*, 392, 83-92.
- Hosseinzadeh, R., Tajbakhsh, M., Mohadjerani, M. and Alikarami, M., 2010. Copper-catalysed N-arylation of arylsulfonamides with aryl bromides and aryl iodides using $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$. *Journal of Chemical Sciences*, 122(2), 143-148.
- Huc, I., Krische, M. J., Funeriu, D. P. and Lehn, J. M., 1999. Dynamic Combinatorial Chemistry: Substrate H-Bonding Directed Assembly of Receptors Based on Bipyridine-Metal Complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 9, 1415-1420.
- Hunaiti, A. A. and Soud, M., 2000. Effect of lead concentration on the level of glutathione, glutathione S-transferase, reductase and peroxidase in human blood. *Science of the total environment*, 248(1), 45-50.
- Imtaiyaz, H. M., Shajee B., Waheed, A., Ahmad, F. and Sly, W. S., 2013. Structure, function and applications of carbonic anhydrase isozymes, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 21(6):1570-82.
- Innocenti, A., Hilvo, M., Scozzafava, A., Parkkila, S. and Supuran, C. T., 2008. Carbonic anhydrase inhibitors: Inhibition of the new membrane-associated isoform XV with phenols. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 18(12), 3593-3596.

- Işık, K. and Özdemir-Kocak, F., 2009. Antimicrobial activity screening of some sulfonamide derivatives on some *Nocardia* species and isolates. *Microbiological Research*, 164(1), 49-58.
- Jiao, Z. G., He, H. Q., Zeng, C. C., Tan, J. J., Hu, L. M. and Wang, C. X., 2010. Design, synthesis and anti-HIV integrase evaluation of *N*-(5-chloro-8-hydroxy-2-styrylquinolin-7-yl) benzene sulfonamide derivatives. *Molecules*, 15(3), 1903-1917.
- Kamal, A., Syed, M. A. H. and Mohammed, S. M., 2015. Therapeutic potential of benzothiazoles: a patent review (2010–2014). *Expert opinion on therapeutic patents*, 25(3), 335-349.
- Kaur, I.P., Smitha, R., Aggarwal, D. and Kapil, M., 2002. Acetazolamide: Future perspective in topical glaucoma therapeutics. *International Journal of Pharmaceutics*, 248: 1-14.
- Kaya, M., Basar, E., Çakir, E., Tunca, E. and Bülbül, M., 2012. Synthesis and characterization of novel dioxoacridine sulfonamide derivatives as new carbonic anhydrase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 27(4), 509-514.
- Kaya, M., Yıldırım, Y. ve Çelik, G. Y., 2011. Yeni bisakridin-1, 8-dion türevlerinin sentezi ve antimikrobiyal aktiviteleri. *Tıbbi Kimya Araştırması*, 20 (3), 293-299.
- Kayaalp, O., 1998. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Hacettepe Tas Kitapçılık, 8(1), 277-286.
- Kim, Y. J., Kwak, H., Lee, S.J., Lee, J.S., Kwon, H.J., Nam, S.H., Lee, K. and Kim, C., 2006. Urea/thiourea-based colorimetric chemosensors for the biologically important ions: efficient and simple sensors. *Tetrahedron*. 62, 9635-9640.
- Kolaczek, A., Fusiarz, I., Lawecka, J. and Branowska, D., 2014. Biological activity and synthesis of sulfonamide derivatives: A brief review. *Chemik*, 68(7) 620-628.
- Kumar, P. and Gupta, R., 2016. The wonderful world of pyridine-2,6-dicarboxamide based scaffolds. *Dalton Transactions*, 45(47), 18769-18783.
- Kumar, A., Dwivedi, A., Srivastava, A. K., Misra, N., Narayana, B., Samshuddin, S. and Sarojini, B. K., 2017. Molecular Structures, Vibrational Spectra, Electronic Properties, and Molecular Docking of Two Pyrazoline Derivatives Containing 1-Carboxamide and 1-Carbothioamide: A Comparative Study. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 37(4), 267-279.
- Labanauskas, L., Udrenaite, E., Gaidelis, P. and Brukstus, A., 2004. Synthesis of 5-(2-,3-and 4-methoxyphenyl)-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity. *Farmaco*, 59(4), 255-259.

- Lai, E. C. C., Chang, C. H., Kao Yang, Y. H., Lin, S. J. and Lin, C. Y., 2012. Effectiveness of sulpiride in adult patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(3), 673-683.
- Lateef, S., Mohan, S. R. K., Rameshraj, R. and Reddy, S. R. J., 2006. Novel synthesis of mafenide and other amino sulfonamides by electrochemical reduction of cyano sulfonamides. *Helvetica Chimica Acta*, 89(6), 1254-1257.
- Laudadio, G., Barmopoulos, E., Schotten, C., Struik, L., Govaerts, S., Browne, D. L. and Noël, T., 2019. Sulfonamide synthesis through electrochemical oxidative coupling of amines and thiols. *Journal of the American Chemical Society*, 141(14), 5664-5668.
- Lavanya, R., 2017. Sulphonamides: A Pharmaceutical Review. *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, 6(2), 1-3.
- Lee, D., H., Lee, J. Y., Ryu, J. Y., Kim, Y., Kim, C. and Lee, I. M., 2006. Novel nickel catalysts containing tetradentate chelating ligands for the polymerization of norbornene. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 27(7), 1031-1037.
- Lee, D.N., Ryu, J. Y., Kwak, H., Lee, Y. M., Lee, S. H., Poong, J. I., Lee, J., ... and Kim, Y., 2008. Steric effect on construction of Cu (II) complexes with pyridine carboxamide ligands. *Journal of Molecular Structure*, 885(1-3), 56-63.
- Leppilampi, M., 2006. Functional and immunohistological studies on cancer associated carbonic anhydrase IX, Ph.D Thesis, Faculty of Medicine, Department of Clinical Chemistry, Department of Pathology, Finland.
- Lescouezec, R., Vaissermann, J., Toma, L.M., Carrasco, R., Lloret, F. and Julve, M., 2004. mer-[FeIII(bpc)(CN)3]–: A new low-spin iron(III) complex to build heterometallic ladder-like chains. *Inorganic Chemistry*, 43, 2234-2236.
- Lindskog, S. and Silverman, D. W., 2000. The catalytic mechanism of mammalian carbonic anhydrases. In *The Carbonic Anhydrases — New Horizons*, Chegwidan W.R., Edwards, Y., and Carter, N., Eds., Birkhauser Verlag, Basel, 175–196.
- Lindskog, S., 1997. Structure and mechanism of carbonic anhydrase. *Pharmacology and Therapeutics*, 74, 1-20.
- Lineweaver, H. and Burk, D., 1934. The determination of enzyme dissociation constants. *Journal of the American chemical society*, 56(3), 658-666.
- Lippard, S. J., 1978. Platinum complexes: probes of polynucleotide structure and antitumor drugs. *Accounts of Chemical Research*, 11(5), 211-217.
- Lippert, B., 2000. Multiplicity of metal ion binding patterns to nucleobases. *Coordination Chemistry Reviews*, 200, 487-516.

- Lipton, R. B., Stewart, W. F., Cady, R., Hall, C., O' Quinn, S., Kuhn, T. and Gutterman, D., 2000. Sumatriptan for the range of headaches in migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 40(10), 783-791.
- Loubatieres, A., Mariani, M. M., Ribes, G. and Chapal, J., 1969. Experimental study of a new especially active hypoglycemic sulfonamide, HB-419 or Glibenclamide. *Diabetologia*, 5(1), 1-10.
- Lowe, N., Edwards, Y.H., Edwards, M. and Butterworth, P.H., 1991. "Physical Mapping of the Human Carbonic Anhydrase Gene Cluster on Chromosome 8", *Genomics*, 10, (4), 882-888.
- Lu, X., Zhang, H., Li, X., Chen, G., Li, Q. S., Luo, Y. and Zhu, H. L., 2011. Design, synthesis and biological evaluation of pyridine acyl sulfonamide derivatives as novel COX-2 inhibitors. *Bioorganic ve Medicinal Chemistry*, 19(22), 6827-6832.
- Maren, T. H., Conroy, C. W., Wynns, G. C. and Godman, D. R., 1997. Renal and cerebrospinal fluid formation pharmacology of a high molecular weight carbonic anhydrase inhibitor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 280(1), 98-104.
- Marlin, D. S. and Mascharak, P. K., 2000. Coordination of carboxamido nitrogen to tervalent iron: insight into a new chapter of iron chemistry. *Chemical Society Reviews*, 29(1), 69-74.
- Mastrolorenzo, A., Rusconi, S., Scozzafava, A. and Supuran, C. T., 2006. Inhibitors of HIV-1 protease: 10 years after. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 16(8), 1067-1091.
- Maupin C. M. and Voth G. A., 2007. Preferred Orientations of His-64 in Human Carbonic Anhydrase II. *Biochemistry*, 46(11): 2938-47.
- Meszaros Szecsenyi, K., Leovac, V., Jacimovic, Z. and Pokol, G., 2003. Transition Metal Complexes with Pyrazole Based Ligands. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 74(3), 943-952.
- Moeker, J., Peat, T. S., Bornaghi, L. F., Vullo, D., Supuran, C. T. and Poulsen, S. A., 2014. Cyclic secondary sulfonamides: unusually good inhibitors of cancer-related carbonic anhydrase enzymes. *Journal of medicinal chemistry*, 57(8), 3522-3531.
- Moëll, A., Skog, O., Åhlin, E., Korsgren, O. and Frisk, G., 2009. Antiviral effect of nicotinamide on enterovirus-infected human islets in vitro: Effect on virus replication and chemokine secretion. *Journal of medical virology*, 81(6), 1082-1087.
- Moreno-Díaz, H., Villalobos-Molina, R., Ortiz-Andrade, R., Díaz-Coutiño, D., Medina-Franco, J. L., Webster, S. P., ... and Navarrete-Vázquez, G., 2008.

- Antidiabetic activity of N-(6-substituted-1, 3-benzothiazol-2-yl) benzenesulfonamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(9), 2871-2877.
- Morrow, J. R. and Iranzo, O., 2004. Synthetic metallonucleases for RNA cleavage. *Current Opinion in Chemical Biology*, 8(2), 192-200.
- Ni, Z. H., Kou, H. Z., Zheng, L., Zhao, Y. H., Zhang, L. F., Wang, R. J. and Sato, O., 2005. Assembly of azido-or cyano-bridged binuclear complexes containing the bulky $[\text{Mn}(\text{phen})_2]^{2+}$ building block: Syntheses, crystal structures, and magnetic properties. *Inorganic Chemistry*, 44(13), 4728-4736.
- Nishimori, I., Minakuchi, T., Morimoto, K., Sano, S., Onishi, S., Takeuchi, H. and Supuran, C. T., 2006. Carbonic anhydrase inhibitors: DNA cloning and inhibition studies of the α -carbonic anhydrase from *Helicobacter pylori*, a new target for developing sulfonamide and sulfamate gastric drugs. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(6), 2117-2126.
- Parlakgümüş, G., 2014. Furan Sülfonilhidrazonların ve Cu(I) Komplekslerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Karbonik Anhidraz I İzoenzimi (HcaI) Üzerine İnhibisyon Etkisinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Partra, A. K., Rose, M. J., Murphy, K. A., Olmstead, M. M. and Mascharak, P. K., 2004. Photolabile ruthenium nitrosyls with planar dicarboxamide tetradentate N4 ligands: Effects of in-plane and axial ligand strength on NO release. *Inorganic Chemistry*, 43, 4487-4495.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S. and Engel, R. G., 2011. Introduction to organic laboratory techniques: A smallscale approach, Brooks/Cole, a division of Thomson Learning, Inc. Canada, 363-370 p.
- Pocker, Y. and Sarkanen, S., 1979. Carbonic anhydrase: structure, catalytic versatility, and inhibition. *Advances in enzymology and related areas of molecular biology*, 47, 149-274.
- Puschett, J. B., 1994. Pharmacological classification and renal actions of diuretics. *Cardiology*, 84(2), 4-13.
- Ravindar, V., Swamy, S. J., Srihari, S. and Lingaiah, P., 1985. Synthesis and spectral studies of copper (II) complexes with amide group ligands. *Polyhedron*, 4(8), 1511-1518.
- Reddy, C. R., Mahipal, B. and Yaragorla, S. R., 2007. A new and efficient method for the facile synthesis of N-acyl sulfonamides under Lewis acid catalysis. *Tetrahedron Letters*, 48(42), 7528-7532.
- Rivera, J. C., Yopez-Mulia, L., Hernandez-Campos, A., Moreno-Esparza, R., Castillo, R., Navarrete-Vazquez, G. and Jung-Cook, H., 2007. Biopharmaceutic

- evaluation of novel anthelmintic (1H-benzimidazol-5 (6)-yl) carboxamide derivatives. *International Journal of Pharmaceutics*, 343(1-2), 159-165.
- Rose, M. J. and Mascharak, P. K., 2008. Photoactive ruthenium nitrosyls: effects of light and potential application as NO donors. *Coordination Chemistry Reviews*, 252(18-20), 2093-2114.
- Roughton, F. J. W. and Booth, V. H., 1946. The effect of substrate concentration, pH and other factors upon the activity of carbonic anhydrase. *Biochemical Journal*, 40(2), 319.
- Rybalova, T. V., Krivopalov, V. P., Gatilov, Y. V., Nikulicheva, O. N. and Shkurko, O. P., 2007. Supramolecular structure of 6-phenyl-2-chloropyrimidine-4-carboxamide and its complexes with dioxane and ethanol. *Journal of Structural Chemistry*, 48(2), 318-324.
- Sağduyu, H., 2010. Sülfonamidler. <http://ekutuphane.teb.org.tr/pdf/eczaciodasiyayinlari/antibiyotikler/1.pdf> (15.12.2018).
- Sapna Rani, A. and Kumar, A., 2014. Designing of sulfanilamide/sulfacetamide derivatives as human topoisomerase II inhibitor: a docking approach. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 2(2), 42-46.
- Schwartz, G. F., Patel, V. D., Burk, C. and Bennett, T., 2010. Patient persistency with topical glaucoma therapy is higher with fixed dose brimonidine/timolol than with two-bottle combinations. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 51(13): 185-185.
- Scozzafava, A., Mastrolorenzo, A. and Supuran, C. T., 2002. Sulfonamides and sulfonylated derivatives as anticancer agents. *Current cancer drug targets*, 2(1), 55-75.
- Seibert, H. F., Szabo, L. J., Juro, W. and Eckhardt, E. R., 1942. U. S. Patent No. 2,280,040. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Selvam, P., Chandramohan, M., De Clercq, E., Witvrouw, M. and Pannecouque, C., 2001. Synthesis and anti-HIV activity of 4-[(1, 2-dihydro-2-oxo-3H-indol-3-ylidene) amino]-N (4, 6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-benzene sulfonamide and its derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(4), 313-316.
- Senturk, M., Gulcin, I., Beydemir, S., Kufrevioglu, O. I. and Supuran, C. T., 2011. In vitro inhibition of human carbonic anhydrase I and II isozymes with natural phenolic compounds. *Chemical Biology ve Drug Design*, 77, 494-499.
- Shekhar S., Dunn T. B., Kotecki B. J., Montavon D. K. and Cullen S. C., 2011. A General Method for Palladium-Catalyzed Reactions of Primary Sulfonamides with Aryl Nonaflates. *Journal of organic chemistry*, 76(11), 4552-4563.

- Shiina, I. and Kawakita, Y. I., 2003. A new method for the synthesis of carboxamides and peptides using 1, 1'-carbonyldioxydi [2 (1H)-pyridone](CDOP) in the absence of basic promoters. *Tetrahedron Letters*, 44(9), 1951-1955.
- Shrivastava G., Hyodo M., Ara M. N. and Harashima H., 2014. The screening of RNA aptamers specific for carbonicanhydrase I using the Systematic Evolution of Ligandsby an Exponential Enrichment Method (SELEX). *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 33(11), 697-708.
- Silverman, D. N. and McKenna R., 2007. Solvent-mediated proton transfer in catalysis by carbonicanhydrase. *Accounts of chemical research*, 40(8), 669-675.
- Simon, A. and Berman, E., 1979. Long-term sotalol therapy in patients with arrhythmias. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 19(8-9), 547-556.
- Singh, B. K., Mishra, P. and Garg, B. S., 2008. Synthesis and spectrothermal studies on group 12 metals coordination with novel carboxamide ligands. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 69(2), 361-370.
- Singh, B. K., Prakash, A. and Adhikari, D., 2009. Spectroscopic characterization of bioactive carboxamide with trinuclear lanthanide (III) ions. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 74(3), 657-664.
- Singh, U. K., Pandeya, S. N., Sethia, S. K., Pandey, M., Singh, A., Garg, A. and Kumar, P., 2010. Synthesis and biological evaluation of some sulfonamide schiff's bases. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(3), 216-218.
- Singla, A. K., Kaur, I. P., Garg, A. and Aggarwal, D., 2002. Novel approaches for topical delivery of acetazolamide. *Pharmaceutical technology*, 26(7), 24-35.
- Sköld, O., 2000. Sulfonamide resistance: Mechanisms and trends Drug, Resistance Updates, 155-160.
- Sonmez, M., 2001. Synthesis and characterization of copper (II), nickel (II), cadmium (II), cobalt (II) and zinc (II) complexes with 2-benzoyl-3-hydroxy-1-naphthylamino-3-phenyl-2-propen-1-on. *Turkish Journal of Chemistry*, 25(2), 181-186.
- Stams, T., Chen, Y., Bariack-Sjodin, P. A., Hurt, J. D., Liao, J., May, J. A., Dean, T., Laipis, P. and Christianson, D. W., 1998. *Protein Science*, 7(3), 556-563.
- Strauss, E., Lowell, F. C. and Finland, M., 1941. Observations on the inhibition of sulfonamide action by para-aminobenzoic acid. *The Journal of clinical investigation*, 20(2), 189-197.
- Supuran, C. T. and Scozzafava, A., 2001. Carbonic anhydrase inhibitors. *Current Medicinal Chemistry-Immunology, Endocrine ve Metabolic Agents*, 1(1), 61-97.

- Supuran, C. T., Scozzafava, A. and Conway, J., 2004. Carbonic Anhydrase Its Inhibitors And Activators, US: CRC Press 25-30.
- Supuran, C. T., Scozzafava, A., 2007. Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 15(13), 4336-4350.
- Supuran, C. T., 2008. Carbonic anhydrases-an overview. *Current Pharmaceutical Design*, 14(7), 603-614.
- Taha, A. S., Hudson, N., Hawkey, C. J., Swannell, A. J., Trye, P. N., Cottrell, J. and Russell, R. I., 1996. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New England Journal of Medicine*, 334(22), 1435-1439.
- Takakura, M., Yokomizo, A., Tanaka, Y., Kobayashi, M., Jung, G., Banno, M., Sakuma, T., Imada, K., Oda, Y., Kamita, M., Honda, K., Yamada, T., Naito, S. and Ono, M., 2012. Carbonic anhydrase I as a new plasma biomarker for prostate cancer. *ISRN Oncology*, 768190.
- Tashian, R. E., Hewett-Emmett, D. and Goodman, M., 1983. On the evolution and genetics of carbonic anhydrases I, II, and III. *Isozymes*, 7, 79-100.
- Taşkesen, M., 2002. Glokom Tedavisinde Kullanılan Yeni Karbonik Anhidraz İnhibitörleri Sentezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa.
- Terzi, E., 2015. Benzotiyazol grubu içeren sülfonamidlerin tümör ilişkili karbonik anhidraz IX, XII (CA-IX, CA-XII) izoenzimleri ve sitozolik karbonik anhidraz I, II (CA-I, CA-II) izoenzimleri üzerine spesifik inhibisyon etkilerinin incelenmesi. Doktora tezi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Tezcan, M., 1990. 4-Benzoil-5-Fenil-2, 3-Furandion'un Üretan ve Türevleriyle Verdiği Reaksiyonlar, Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- Tozkoparan, B., Küpeli, E., Yeşilada, E. and Ertan, M., 2007. Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1, 2, 4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory–analgesic activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15(4), 1808-1814.
- Töreci, K., 2003. Antibiyotik kullanımı ve direnç ilişkisi. *Flora*, 8(2), 89-110.
- Trost, B. M. and Hachiya, I., 1998. Asymmetric Molybdenum-Catalyzed Alkylations *Journal of the American Chemical Society*. 120, 1104-1105.
- Varagić, V. M. and Milošević M. P., 2009. Sulfonamidi, trimetoprim i hinoloni. *Farmakologija, Elitmedica*, Beograd, 622-627. ISSN: 86-7222-062-2.

- Venugopala, K. N., Rao, G. K., Pai, P. S., and Ganesh, G. L., 2008. Synthesis and characterization of carboxamides of 2-amino-4-[3-(2H-1-benzopyran-2-one)] thiazole as antimicrobial agents. *Asian Journal of Chemistry*, 20(3), 1697.
- Verpoorte, J. A., Mehta, S. and Edsall, J. T., 1967. Esterase activities of human carbonic anhydrase. *Journal of biological chemistry*, 242(18), 4221-4229.
- Winum, J. Y., Kohler, S. and T Supuran, C., 2010. Brucella carbonic anhydrases: new targets for designing anti-infective agents. *Current pharmaceutical design*, 16(29), 3310-3316.
- Wistrand, P. J., Schenholm, M., and Lönnerholm, G., 1986. Carbonic anhydrase isoenzymes CA I and CA II in the human eye. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 27(3), 419-428.
- Xu, Y., Feng, L., Jeffrey, P. D., Shi, Y. and Morel, F. M., 2008. Structure and metal exchange in the cadmium carbonic anhydrase of marine diatoms, *Nature*, 452(7183), 56-61.
- Yang, Y., Diederich, F. and Valentine, J. S., 1991. Lewis acidic catalysts for olefin epoxidation by iodosylbenzene. *Journal of the American Chemical Society*, 113(19), 7195-7205.
- Yılmaz, Ö., 2011. Sülfonamid yapısı üzerinden sülfoniltiyöüre ve 4-tiyazolidon bileşikleri sentezi ve biyolojik etkileri, *Doktora Tezi*, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Yoshida, K., 1996. Effects of thyroid hormone on erythrocyte carbonic anhydrase-I and zinc concentrations in vivo and in vitro: clinical usefulness of carbonic anhydrase-I and zinc concentrations in erythrocytes. *Tohoku journal of experimental medicine*, 178(4), 345-356.
- Zuo, H., Jose, G., Li, Z. B., Moon, B. H., Shin, D. S. and Ghate, M., 2008. Microwave-assisted synthesis of fluorinated coumarin sulfonamides. *Arkivoc*, 2008(2), 183-

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	ADEM RIZA BAYKAN
Doğum Yeri ve Tarihi	PATNOS - 06.03.1981
Eğitim Durumu	
Lisans Öğrenimi	Atatürk Üniversitesi- Fen Fakültesi –Kimya-2005
Yüksek Lisans Öğrenimi	Yüzüncüyıl Üniversitesi- Fen Bilimleri Enstitüsü. Kimya Eğitimi (Tezsiz- YL-2009) Atatürk Üniversitesi- Sağlık Bilimleri Enstitüsü- İş Sağlığı ve Güvenliği (Tezsiz- YL-2018)
Bildiği Yabancı Diller	
Bilimsel Faaliyetler	
İş Deneyimi	
Stajlar	2004-2005 Erzurum Hedef Dershanesi Kimya Öğretmeni (stajyer öğretmen)
Çalıştığı Kurumlar	2005-2007 Ağrı Doğubeyazıt Final Dershanesi Kimya Öğretmeni 2007-2009 Van Erciş Birey Dergisi Dershaneleri Kimya Öğretmeni 2010-2013 İsabet Dershaneleri Erzurum Kimya Öğretmeni 2013-2016 Erzurum Final Dershanesi Kimya Öğretmeni 2016- devam ediyor Ağrı Şinasi Ünsal Kız İmam Hatip Lisesi (Milli Eğitim Bakanlığı)
İletişim	
E-posta Adresi	ademarda2009@hotmail.com
Mezuniyet Tarihi	