

**BAZI YENİ AROMATİK VE HETEROSİKLİK SÜLFONİLHİDRAZON
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE
KARBONİK ANHİDRAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜ OLARAK İNCELENMESİ**

AYŞEGÜL ALTUNTAŞ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**EKİM 2010
ANKARA**

Ayşegül ALTUNTAŞ tarafından hazırlanan “BAZI YENİ AROMATİK VE HETEROSİKLİK SÜLFONİLHİDRAZON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE KARBONİK ANHİDRAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜ OLARAK İNCELENMESİ” adlı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN
Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı

Bu çalışma jürimiz tarafından oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Nurcan KARACAN
Kimya Anabilim Dalı, G.Ü.

Yrd. Doç. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN
Kimya Anabilim Dalı, G.Ü.

Doç. Dr. Bülent DÜZ
Kimya Anabilim Dalı, H.Ü.

Tarih: 04/ 10/ 2010

Bu tez ile Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Bilal Toklu
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Ayşegül ALTUNTAŞ

**BAZI YENİ AROMATİK VE HETEROSİKLİK SÜLFONİLHİDRAZON
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE
KARBONİK ANHİDRAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜ OLARAK İNCELENMESİ**
(Yüksek Lisans Tezi)

Ayşegül ALTUNTAŞ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Ekim 2010

ÖZET

Bu çalışmada bir sülfonamid türevi olan propansülfonik asit hidrazit (*psh*) ile bundan türetilen; 5Cl-salisilaldehitpropansülfonilhidrazon (*5Cl-salpsh*), 5Br-salisilaldehitpropansülfonilhidrazon (*5Br-salpsh*), 2-hidroksi-3-metoksi benzaldehitpropansülfonilhidrazon (*o-vanpsh*), o-aminobenzaldehitpropan sülfonilhidrazon (*o-abpsh*), tiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (*tipsh*), 2-asetiltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (*2Actipsh*), 2-asetil-3-metiltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (*2Ac3mtipsh*), 2-asetil-5Cl-tiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (*2Ac5Cltipsh*) bileşikleri sentezlenmiştir. İlk kez sentezlenen propansülfonilhidrazonların yapıları; element analizi, FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-MS spektrumları ile aydınlatılmıştır. Ayrıca sentezlenen propansülfonilhidrazon bileşiklerin karbonik anhidraz enzim II (CAII) üzerindeki inhibisyon aktiviteleri IC₅₀ değerleri karşılaştırılarak incelenmiştir.

Bilim Kodu : 405.01.01
Anahtar Kelimeler : sülfonilhidrazon, spektroskopik metod, karbonik anhidraz enzimi, inhibitör
Sayfa Adedi : 83
Tez Yöneticisi : Yrd. Doç. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND CARBONIC ANHYDRASE
ENZYME INHIBITOR OF SOME NEW AROMATIC AND
HETEROCYCLIC SULFONYLHYDRAZONE DERIVATIVES
(M. Sc. Thesis)**

Ayşegül ALTUNTAŞ

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
October 2010**

ABSTRACT

In this work, propane sulfonic acid hydrazide (*psh*) (one sulfonamide derivatives) and its derivatives 5Cl-salicylaldehydopropanesulfonylhydrazone (*5Cl-salpsh*), 5Br-salicylaldehydopropanesulfonylhydrazone (*5Br-salpsh*), 2-hydroxy-3-methoxy-benzaldehydopropanesulfonylhydrazone (*o-vanpsh*), o-aminobenzaldehydopropanesulfonylhydrazone (*o-abpsh*), thiophenecarboxyaldehydopropanesulfonylhydrazone (*tipsh*), 2-acetylthiophenecarboxyaldehydopropanesulfonylhydrazone (*2Actipsh*), 2-acetyl-3-methylthiophenecarboxyaldehydopropanesulfonylhydrazone (*2Ac3m tipsh*), 2-acetyl-5Cl-thiophenecarboxyaldehydopropanesulfonylhydrazone (*2Ac5Cltipsh*) compounds were synthesized. The structures of new propane sulfonylhydrazone compounds were investigated by using elemental analysis, FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-MS, spectrophotometric method. Besides, the inhibition activities of synthesized propanesulfonylhydrazone compounds on carbonic anhydrase II (CAII) have been investigated by comparing IC₅₀ values.

Science Cod	: 405.01.01
Key Words	: sulfonylhydrazone, spectrophotometric method carbonic anhydrase enzyme, inhibitor
Page Numbers	: 83
Advisor	: Asst.Prof. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde ve çalışmalarımın her aşamasında beni yönlendiren, yardım ve katkılarıyla bana ışık tutan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN'e teşekkür ederim.

Karbonik anhidraz enzim çalışmalarında yardımcı olan bölümümüz öğretim üyelerinden Doç. Dr. Fatma ASLAN'a teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında yardımını esirgemeyen Fatma HAMURCU'ya teşekkür ederim.

Yüksek lisans tez çalışmam sırasında gösterdikleri maddi, manevi desteklerinden dolayı dostlarım Nergiz GÜRBÜZ ve Beyza AVCI'ya sonsuz sevgilerimle teşekkür ederim.

Öğrenim hayatım boyunca maddi, manevi destekleriyle beni yalnız bırakmayan ve bundan sonra da her zaman yanımda olacaklarını bildiğim canım aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
SİMGE VE KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	7
2.1. Karbonik Anhidraz Enzimi	7
2.1.1. Dağılımı ve fizyolojik önemi	7
2.1.2. Fiziksel, kimyasal ve kinetik özellikleri	10
2.1.3. Karbonik anhidraz enziminin böbrek fizyolojisindeki yeri	13
2.1.4. Karbonik anhidraz enziminin etkileri.....	13
2.1.5. Karbonik anhidraz enzimini inhibe eden ilaçların temel etkileri	14
2.2. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri	15
2.2.1. Sınıflandırma	15
2.2.2. Karbonik anhidraz inhibitörlerinin yan etkileri	19
2.2.3. Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri	19
2.2.4. Kullanım alanları	22
3. MATERYAL VE METOTLAR	24

Sayfa

3.1. Materyaller	24
3.2. Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar	24
4. DENEYSEL BÖLÜM.....	25
4.1. Propansülfonik Asit Hidrazit (psh) Sentezi.....	25
4.2. Arilsülfonilhidrazonların Sentezi	26
4.2.1. 5Cl-salisilaldehitpropansülfonilhidrazon (5Cl-salpsh)	26
4.2.2. 5Br-salisilaldehitpropansülfonilhidrazon (5Br-salpsh)	26
4.2.3. 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehitpropansülfonilhidrazon (o-vanpsh)..	27
4.2.4. o-aminobenzaldehitpropansülfonilhidrazon (o-abpsh)	27
4.3. Heterosikliksülfonilhidrazonların Sentezi.....	28
4.3.1. Tiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (tipsh)	28
4.3.2. 2-asetiltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (2Actipsh)	28
4.3.3. 2-asetil-3-metiltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (2Ac3mtipsh)	29
4.3.4. 2-asetil-5-Cltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (2Ac5Cltipsh)	29
4.4. Karbonik Anhidraz Enzim Aktivitesi Tayini	30
4.4.1. Esteraz aktivitesi	30
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	32
5.1. Bileşiklerin DeneySEL Verileri	32
5.1.1. Arilsülfonilhidrazonlar	32
5.1.2. Heterosikliksülfonilhidrazonlar	53
5.2. Karbonik Anhidraz II (CAII) Aktivite Sonuçları	72
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	75

Sayfa

KAYNAKLAR	76
ÖZGEÇMİŞ	83

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Karbonik anhidraz izoenzimleri ..	8
Çizelge 4.1. Bileşiklerin element analizi sonuçları	30
Çizelge 5.1. Arilsülfonilhidrazonların ^1H -NMR spektroskopik verileri.....	51
Çizelge 5.2. Arilsülfonilhidrazonların ^{13}C -NMR spektroskopik verileri.....	52
Çizelge 5.3. Arilsülfonilhidrazonların IR Titreşim dalga sayıları.....	52
Çizelge 5.4. Heterosikliksülfonilhidrazonların ^1H -NMR spektroskopik verileri.....	70
Çizelge 5.5. Heterosikliksülfonilhidrazonların ^{13}C -NMR spektroskopik verileri	71
Çizelge 5.6. Heterosikliksülfonilhidrazonların IR Titreşim dalga sayıları	71
Çizelge 5.7. Aromatik bileşiklerin CAII enzimi üzerindeki inhibisyon etkilerinin sonuçları	73
Çizelge 5.8. Heterosiklik bileşiklerin CAII enzimi üzerindeki inhibisyon etkilerinin sonuçları	74

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Asetazolamit, Metazolamit ve Amsulf'un kristal yapıları	3
Şekil 2.1. Karbonik anhidrazın katalizlediği CO ₂ -hidrataz mekanizmasının şematik olarak gösterilişi.....	11
Şekil 2.2. Sülfonamitlerin karbonik anhidraz enzimine bağlanması	17
Şekil 2.3. Asetazolamit (5-asetamit-1,3,4-tiadiazol-2-sülfonamit)	18
Şekil 2.4. Diklorofenamit (4,5-diklorobenzen-1,3-disülfonamit)	18
Şekil 2.5. Metazolamit (5-asetilamino-4-1,3,4-tiodozalin-2-disülfonamit)	19
Şekil 2.6. Dorzolamit	21
Şekil 2.7. Brinzolamit	22
Şekil 5.1. 5Cl-salpsh'ın LC-MS spektrumu	33
Şekil 5.2. 5Cl-salpsh'ın ¹ H-NMR spektrumu	35
Şekil 5.3. 5Cl-salpsh'ın ¹³ C-NMR spektrumu	36
Şekil 5.4. 5Cl-salpsh'ın IR spektrumu	37
Şekil 5.5. 5Cl-salpsh'ın üç boyutlu modeli.....	38
Şekil 5.6. 5Br-salpsh'ın ¹ H-NMR spektrumu	39
Şekil 5.7. 5Br-salpsh'ın ¹³ C-NMR spektrumu	40
Şekil 5.8. 5Br-salpsh'ın IR spektrumu	41
Şekil 5.9. 5Br-salpsh'ın üç boyutlu modeli	42
Şekil 5.10. o-vanpsh'ın LC-MS spektrumu	43
Şekil 5.11. o-vanpsh'ın ¹ H-NMR spektrumu	44
Şekil 5.12. o-vanpsh'ın ¹³ C-NMR spektrumu	45

Şekil	Sayfa
Şekil 5.13. o-abpsh'ın IR spektrumu	46
Şekil 5.14. o-abpsh'ın üç boyutlu modeli	47
Şekil 5.15. o-abpsh'ın ^1H -NMR spektrumu	48
Şekil 5.16. o-abpsh'ın ^{13}C -NMR spektrumu	49
Şekil 5.17. o-abpsh'ın IR spektrumu	50
Şekil 5.18. o-abpsh'ın üç boyutlu modeli	51
Şekil 5.19. Tipsh'ın ^1H -NMR spektrumu	53
Şekil 5.20. Tipsh'ın ^{13}C -NMR spektrumu	54
Şekil 5.21. Tipsh'ın IR spektrumu	55
Şekil 5.22. Tipsh'ın üç boyutlu modeli	56
Şekil 5.23. 2Actipsh'ın ^1H -NMR spektrumu	57
Şekil 5.24. 2Actipsh'ın ^{13}C -NMR spektrumu	58
Şekil 5.25. 2Actipsh'ın IR spektrumu	59
Şekil 5.26. 2Actipsh'ın üç boyutlu modeli	60
Şekil 5.27. 2Ac3mtipsh'ın LC-MS spektrumu	61
Şekil 5.28. 2Ac3mtipsh'ın ^1H -NMR spektrumu	62
Şekil 5.29. 2Ac3mtipsh'ın ^{13}C -NMR spektrumu	63
Şekil 5.30. 2Ac3mtipsh'ın IR spektrumu	64
Şekil 5.31. 2Ac3mtipsh'ın üç boyutlu modeli	65
Şekil 5.32. 2Ac5Cltipsh'ın LC-MS spektrumu	66
Şekil 5.33. 2Ac5Cltipsh'ın ^1H -NMR spektrumu	67
Şekil 5.34. 2Ac5Cltipsh'ın ^{13}C -NMR spektrumu	68
Şekil 5.35. 2Ac5Cltipsh'ın IR spektrumu	69

Şekil	Sayfa
Şekil 5.36. 2Ac5Cltipsh'ın üç boyutlu modeli	70

SİMGE VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklama

ν	Gerilme titreşimi
δ	Düzlem içi eğilme
γ	Düzlem dışı eğilme
s	Şiddetli bant
m	Orta şiddetli bant
w	Zayıf şiddetli bant

Kısaltma

Açıklama

CA	Karbonik Anhidraz
DMSO- d_6	Dötörodimetilsülfoksit
FTIR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
LC-MS	Likid Kromatografi-Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi

1. GİRİŞ

Aromatik sülfonamidler, bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde ilk kez kullanılan kimyasal maddelerdir ve penisilin bulununcaya kadar yoğun bir şekilde tüketilmişlerdir. Sülfonamid grubu ($R-SO_2-NR_1R_2$) ve türevlerini (sulfonil hidrazit, sulfonil hidrazon, sulfonil üre v.s.) içeren ilaçlara kısaca SÜLFA ilaçları adı verilmektedir [1,2]. Klasik sülf ilaçlarından *Mafenide* yanık enfeksiyonlarında, *Sulfadoxine* (veya *fansidar*) sıtma tedavisinde, *Sulfacetamide*, *Sulfamethizole*, *Sulfisoxazole*, *Sulfamethoxazole* antibiyotik olarak halen kullanılmaktadır.

Son yıllarda piyasaya sürülen üç ilaç, sülfonamidlerin önemini vurgulamaktadır: 1998 de Pfizer tarafından piyasaya sürülen Sildenafil Sitrat (Viagra®) [3,4], 1999 da Glaxo tarafından piyasaya sürülen HIV-I aspartil proteaz inhibitörü olan ve AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan Amprenavir (Agenerase®) [5,6] ve yine 1999 da Searle /Pfizer firması tarafından satışa çıkartılan COX-2 inhibitörü olan ağrı kesici, osteoartris ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan Celecoxib (Celebrex®) [7].

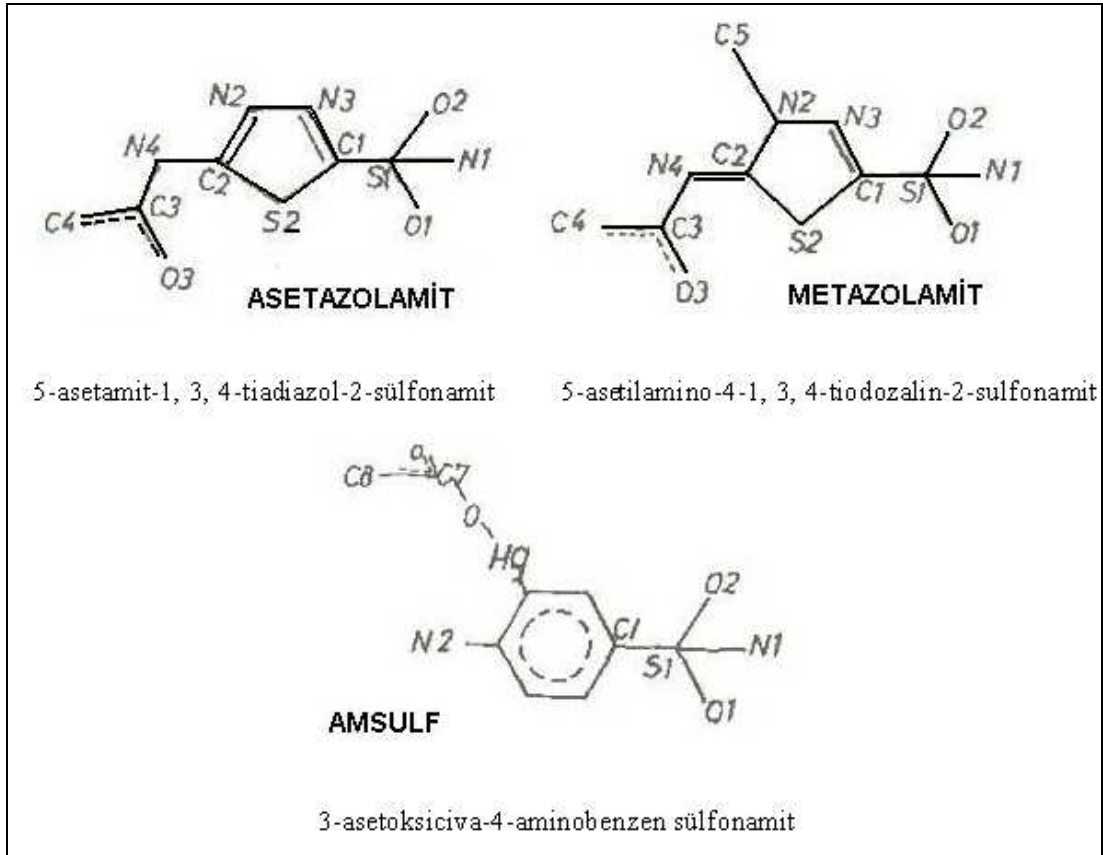
Sülfonamid grubu, organik ve tıbbi kimyada çok karşılaşılan bir gruptur ve kemoterapik önemi gittikçe artmaktadır [8]. Örneğin, Matriks metalloproteinaz (MMM) inhibitörü olarak arthiris (eklem iltihabı), kanser ve multipl skleroz tedavisinde [9]; trombin [10] ve nonpeptid glikoprotein IIB/IIA [11] inhibitörü olarak miyokart enfarktüsü, inme (stroke) ve pulmoner emboli tedavisinde; endotetin reseptör antagonisti olarak hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve metastatik prostat kanseri tedavisinde [12]; ilk selektif 5-HT₇ reseptör antagonisti [13] olarak uyku bozukluğu, depresyon ve şizofreni tedavisinde; vasopresin V₂ reseptör antagonisti [14] olarak hyponatremia (su zehirlenmesi) tedavisinde; angiotensin II reseptör antagonisti olarak [15] hipertansiyon tedavisinde; skualen epoksidaz inhibitörü olarak [16] kolesterol, homeostatit ve kalsiyum homeostatik dengeleme tedavisinde kullanılmaktadırlar.

Sülfonamid'den türetilen sülfonilhidrazon bileşikleri çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır. Örneğin; benzaldehidarilsülfonilhidazon insanlarda mide kanserine SGC 7901 karşı antineoplastik özellik gösterir [17], 4-sübstiübenzensülfonilhidrazon antibakteriyal aktivite gösterir [18], N-arilsülfonil hidrazonlar IMP-1 (metalo- β -laktamaz) enzim inhibitörüdür. Aromatik sübstiüentlerin hacmi arttıkça inhibitör etkisi artmaktadır [19].

1980'de glioksilik asit ile RSO_2NHNH_2 nin tepkimesinden elde edilen neoplazma inhibitörü olan alkilsülfonil hidrazonlar, $RSO_2NHN:CHCO_2H$ (R = Ph, stiril, Me, Bu, etc.) *leukemia P-388* kanserine karşı etkilidir [20] 4-(Arilsülfonilhidrazino) kinaldinler antibakteriyal aktiflik göstermektedir [21].

Aromatik aldehitlerin prazolil ve tienil sülfonilhidrazonları sitotoksik etki göstermektedir [22]. Ftalimidoasetaldehitlerin sülfonilhidrazonları Ehrlich Ascites karsinom hücreleri üzerinde etkindir [23].

Sülfonamitler karbonik anhidraz (CA) enzim inhibitörü olarak bilinmektedirler. Bu enzim, canlılarda bulunur ve karbonik asitin karbondioksite dönüşümünü katalizler. Farklı, insan karbonik anhidraz izoenzimleriyle kompleks oluşturan bu ilaçların tam kristal yapıları hem sülfonamit ilaçlar ile moleküler seviyede karbonik anhidrazın inhibisyon mekanizmasını anlamak için hem de yan etkisi en az olan ilaçların rasyonel düzenlemesi için oldukça önemlidir. Karbonik anhidraz enzimi ile kompleks oluşturan bazı sülfonamit ilaçlarından olan asetazolamit (5-asetamit-1, 3, 4-tiadiazol-2-sülfonamit: AZM), amsulf (3-asetoksiciva -4-aminobenzen sülfonamit: AMS) ve methazol amit(5- asetilamino-4-1, 3, 4-tiodozalin-2-sulfonamit MZM) 'in kristal yapıları incelenmiştir [24-28].



Şekil 1.1. Asetazolamit, Metazolamit ve Amsulf'un kristal yapıları

Karbonik anhidraz'ın en güçlü organik inhibitörleri aromatik ve hetero aromatik sülfonamitlerdir. Bu bileşikler hakkında toplu bilgi Bölüm 2 de verilmektedir. Sülfonamitler ile CA'nın inhibisyonu kliniksel olarak glaucoma hastalığı, küçük felçler, ödem ve dağ hastalıkları tedavisinde kullanılabilir [29-31].

Pirimer amino grubu içeren aromatik sülfonamitlerin, heterosiklik ve aromatik aldehitlerle olan reaksiyonundan elde edilen bir seri Schiff bazları ve metal kompleksleri, karbonik anhidrazın üç izoenzimi ile yapılan çalışmalarda (hCAI, hCAII bCAIV, h = insandan elde edilen, b = sığır izoenzim) inhibitör olarak gösterilmişlerdir [32].

Sülfonilamit, homosülfonilamit, 4-aminoetil-benzensülfonamit ve 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-sülfonamit gibi aromatik/heterosiklik sülfonamit ve amino-sülfonamit

türevlerinden oluşan Schiff bazları nın da CAI ve CAII inhibitörleri olabileceği belirtilmektedir [33].

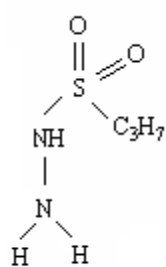
Son yıllarda tarafımızdan yapılan metansülfonik asit hidrazit bileşiğinin yanı sıra etan sülfonik asit hidrazit [34] ve propan sülfonik asit hidrazit bileşiği de sentezlenmiş ve bunların hidrazon bileşikleri ile metal kompleksleri elde edilerek yapıları tayin edilmiştir [35-38]. Ayrıca sentezlenen bazı propansülfonilhidrazon ve metal komplekslerinin biyolojik aktivitelerine bakılmıştır [39].

Bu çalışmada bir sülfonamit olan propansülfonik asit hidrazit ($\text{NH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) kullanılarak 5Cl-salisilaldehitpropansülfonilhidrazon, 5Br-salisilaldehit propansülfonilhidrazon, 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehitpropansülfonilhidrazon, o-aminobenzaldehitpropansülfonilhidrazon, tiyofenkarboksialdehitpropansülfonil hidrazon, 2-asetiltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon, 2-asetil-3-metiltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon, 2-asetil-5Cltiyofenkarboksi aldehitpropansülfonilhidrazon bileşikleri ilk kez sentezlenmiştir. Yapıları element analizi, FTIR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, LC-MS yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Ayrıca sentezlenen tüm bileşiklerin karbonik anhidraz II (CAII) enzimine karşı inhibitör etkisi incelenmiştir. Daha önce etan sülfonil hidrazon bileşikleri ve Ni, Co kompleksleri sentezlenerek CAII enzim inhibitörü özellikleri incelenmiştir [40].

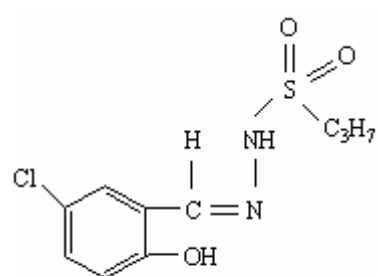
Çalışmamızın amacı literatürde ilaç olarak önemleri vurgulanmış olan sülfonamit grubu bileşiklere daha önce sentezlenmemiş olan yeni bileşikler ekleyerek bunların yapılarını aydınlatmak ve bu bileşiklerin CAII enzimi üzerindeki inhibitör etkilerini araştırarak ilaç sektöründe yeni ufuklar açabilmektir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin isimleri ve formülleri aşağıda verilmektedir.

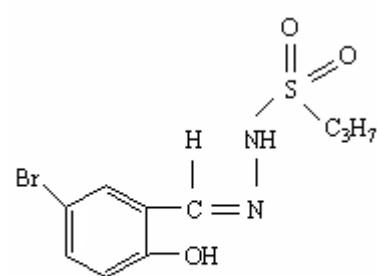
1. (psh) : Propan sülfonik asit hidrazit
2. (5Cl-salpsh) : 5Cl-salisilaldehitpropansülfonilhidrazon
3. (5Br-salpsh) : 5Br-salisilaldehitpropansülfonilhidrazon
4. (o-vanpsh) : 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehitpropansülfonilhidrazon
5. (o-abpsh) : o-aminobenzaldehitpropansülfonilhidrazon
6. (tipsh) : Tiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon
7. (2Actipsh) : 2-asetiltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon
8. (2Ac3mtipsh) : 2-asetil-3-metiltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon
9. (2Ac5Cltipsh) : 2-asetil-5Cl-tiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon



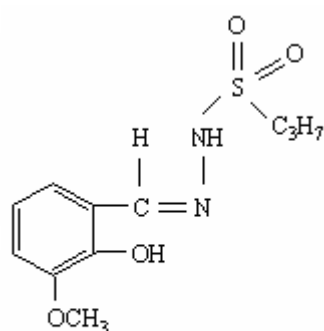
psh



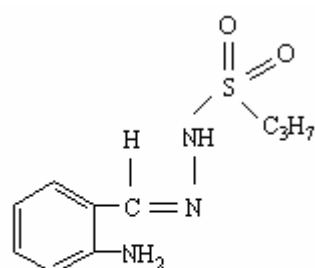
5Cl-salpsh



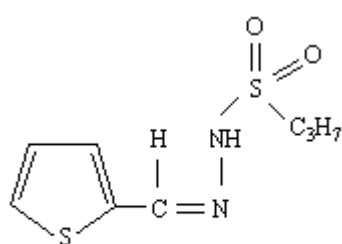
5-Brsalpsh



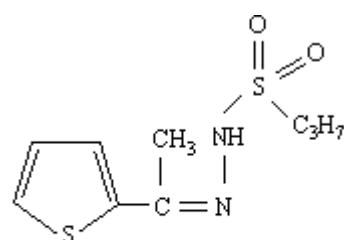
o-vanpsh



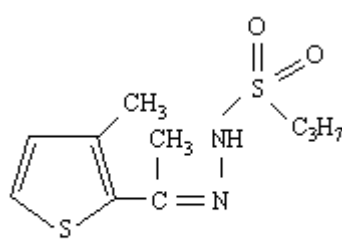
o-abpsh



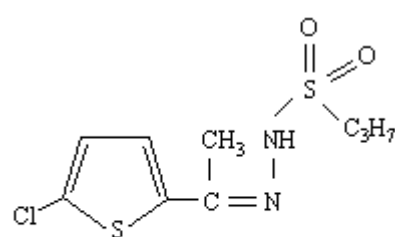
tipsh



2Actipsh



2Ac3mtipsh



2Ac5Cltipsh

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Karbonik Anhidraz Enzimi

2.1.1. Dağılımı ve fizyolojik önemi

Karbonik anhidraz (karbonat hidroliyz E.C. 4.2.1.1) ilk keşfedilen Zn^{2+} iyonlu bir metaloenzimdir. İlk defa memelilerin eritrositlerinden saflaştırılan karbonik anhidraz (CA), genel olarak metabolik CO_2 transferini sağlamanın yanı sıra, bir çok dokuda, H^+ ve HCO_3^- 'in birikiminde de rol almaktadır. Bu dokular arasında böbrek, gastrik mukozaya ve göz lensini sayabiliriz. Bunlardan başka histokimyasal metodlarla, tükürük bezleri, kaslar, sinir miyelin kılıfı, pankreas, prostat ve endometrium dokularda da CA 'ya rastlanmıştır ve bunların bazıları saflaştırılarak, biyokimyasal özellikleri incelenmiştir. Balıkların solungaç ve salgı organlarında, bazı böbrek ve bakterilerde, kabuklu hayvanların kabuk yapımında, alglerde ve bitkilerin fotosentetik hücre kloroplastlarında bu enzimin değişik rolleri olduğu ayrıca ispatlanmıştır. CA sözü geçen canlı hücrelerinde çoğu kez stoplazmada çözünmüş, bazende hücre membranına zayıfça bağlanmış olarak yer almaktadır [41,42].

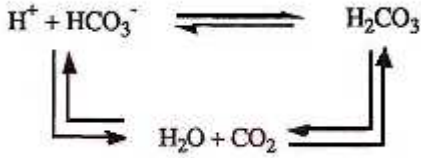
Karbonik anhidrazın değişik izoenzimleri farklı bir şekilde dokulara dağılmıştır. Bazı izoenzimler aynı dokularda birlikte bulunduğu gibi (eritrosit CAI ve CAII), diğer bazı dokularda tek bir izoenzim bulunmaktadır (membrana bağlı CAIV gibi). Eritrositlerde bol miktarda bulunan CAI izoenzimi yanında, CAII değişik dokulara H^+ ve HCO_3^- salgılamaktadır. Ayrıca böbrek kortekslerinden izole edilen CAII ile eritrosit CAII 'nin bütün özelliklerinin tamamen aynı olduğu bulunmuştur. Diğer dokularda ise CAII izoenzimi eser miktarda bulunmaktadır. Membrana bağlı bir izoenzim olan CAIV ise insan böbreği ve akciğerlerinden izole edilmiştir. Epitelyum hücrelerde CAIV'ün, CAII ile birlikte bulunduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar, CAIV'ün erişkin kişilerin dokularının büyük bir bölümünde ve bazı fetal dokularda bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca CAIV renal tubuler hücrelerin plazma membranlarında ekstraktlanabilen proteinin %0,1 kadar olduğu belirlenmiştir.

Son olarak CAV belirli dokuların mitokondrilerinde, CAVI tükrük bezlerinde ve CAVII ise sitozolde bulunan izoenzimlerdir [43-45]. Çizelge 2.1’de 14 farklı karbonik anhidraz izoenzimleri verilmektedir.

Çizelge 2.1. Karbonik anhidraz izoenzimleri

İzoenzimler	Katalitik aktiviteleri	Sülfonamitlere duyarlılığı	Hücrede bulunduğu yer
CAI	Düşük (CAII’nin %10u)	Orta düzey	Sitozol
CAII	Yüksek	Çok yüksek	Sitozol
CAIII	Çok düşük (CAII’nin %0,3’ü)	Çok düşük	Sitozol
CAIV	Yüksek	Yüksek	Membrana bağlı
CAV	Orta derecede (pH7,4)- Yüksek (pH≥8,2)	Yüksek	Mitokondri
CAVI	Orta derecede	Orta düzey-Düşük	Tükrüğe gizlenmiş
CAVII	Yüksek	Çok yüksek	Sitozol
CARPVIII	Katalitik değil	-	Muhtemelen sitozolik
CAIX	Yüksek	Yüksek	Membrana bağlı
CARPX	Katalitik değil	-	-
CARPXI	Katalitik değil	-	-
CAXII	Aktif (nicel veri yok)	-	Membrana bağlı
CAXIII	Muhtemelen yüksek	-	-
CAIV	Düşük	-	Membrana bağlı

Eritrosit CA'sının en önemli fonksiyonu ise, doku kılcal damarlarında, metabolizma ürünü olan CO_2 'i H_2CO_3 'e, akciğer pulmoner kapilerde ise H_2CO_3 'i CO_2 'e dönüşmesi reaksiyonunu katalizleyerek, solunum olayında yer almaktadır. Katalizlenen reaksiyon şöyledir:



Böbrek tubullerinde ise, aynı reaksiyonlarla, Na^+ ve H_2O geri emilimini sağlamaktadır. Diğer dokularda da yine yukarıdaki reaksiyonla ya CO_2 transferini, ya da H^+ iyonu birikimini temin ederek, hücre için gerekli ortamı meydana getirir. Sonuç olarak omurgalıların kan ve hücreler arası sıvısındaki en önemli tamponun bikarbonat tampon sistemi olduğu söylenebilir [44,46].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sülfonamid inhibitörlerinin üre sentezini azalttığı gösterilmiştir. Bu durum, mitokondriyel CA enziminin (CAIV), sitrulin sentezi için gerekli olan HCO_3^- iyonunu, sitrik asit devrinden gelen CO_2 'den sağlayarak üre devrinin ilerlemesinde büyük role sahip olmasıyla açıklanabilir.

Yine iskelet kasında CA, laktik asit- laktat dengesinde çok önemli bir role sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [47]. Bitki kloroplastlarındaki CA enziminin rolü, atmosferden gelen CO_2 'in yapraklarda HCO_3^- halinde taşınması ve daha sonra tekrar CO_2 'e dönüştürülerek fotosentezde kullanılması şeklinde ifade edilmektedir [47,48]. CA'nın kuvvetli bir inhibitörü olan asetazolamit'in (2-asetilamino-1,3,4-tiyazol-5-sülfonamid) fotosentez olayını inhibe etmesi bu ifadeyi doğrulamaktadır [49].

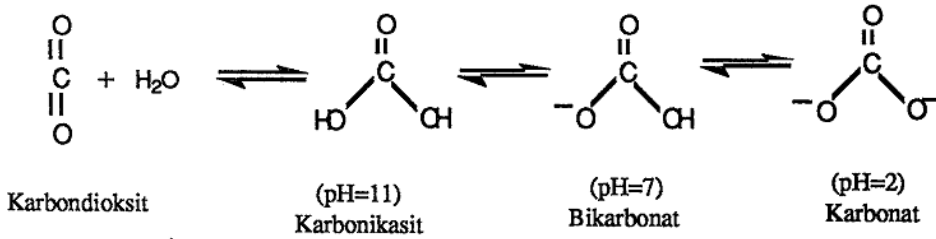
Canlı dokularda bulunan Karbonik anhidrazın fizyolojik rolleri Maren ve Carter tarafından geniş bir şekilde anlatılmıştır [42].

Son olarak, karbonik anhidrazın CO_2 , HCO_3^- ve H_2O arasındaki dönüşümleri gerçekleştirmesi ile birçok dokuda hayati öneme sahip olduğunu söylemek mümkündür.

2.1.2. Fiziksel, kimyasal ve kinetik özellikleri

Son on yıldan beri karbonik anhidraz, enzimatik katalizin prensiplerinin aydınlatılmasında, önemli bir rol oynamaktadır. CA'nın, metabolizmada önemli rol oynamasının yanı sıra, çözelti ortamında kararlı olması ve uygun şartlar altında aktivitesi kaybolmadan uzun süre bekletilebilmesi gibi avantajlı özelliklere sahip olduğu bilinmektedir [50].

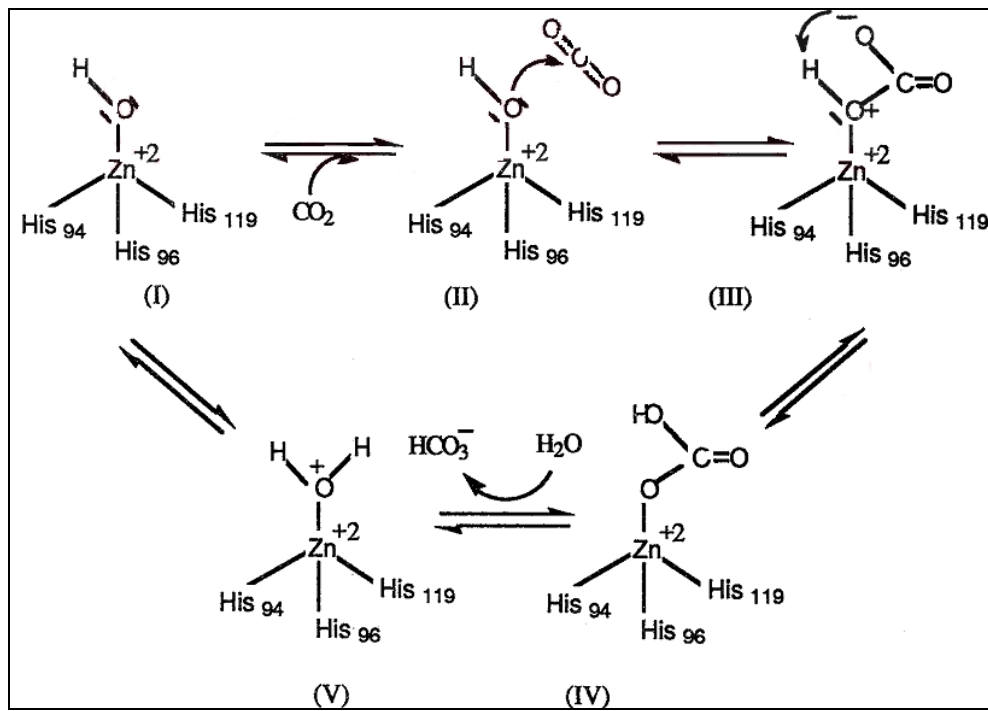
Karbonik anhidraz, CO_2 ve H_2CO_3 veya ortamın pH'ına göre HCO_3^- ve CO_3^{2-} iyonları arasında dönüşümleri katalizleyen bir enzimdir. Düzlemsel bir molekül olan CO_2 'in farklı açılara sahip piramidal yapıda H_2CO_3 'e kendiliğinden dönüşümü oldukça yavaştır.



CA, bu çok yavaş gerçekleşen dönüşüm reaksiyonlarını in vivo ve in vitro şartlarda son derece hızlı bir şekilde katalizlemektedir.

Karbonik anhidrazın yapısal olarak iki önemli özelliği vardır. Bunlardan birincisi, aktif bölgede Zn^{2+} iyonu ve ona bağlı bir OH^- grubu ihtiva eder. İkinci olarak, aktif bölge yakınlarındaki amino asitler, proton verici ve proton gradienti oluşturacak şekilde düzenlenmişlerdir. Karbonik anhidrazın katalizlediği CO_2 -hidrataz mekanizması basitçe Şekil 2.1' de verilmiştir.

Birinci basamakta Zn^{2+} iyonuna bağlı OH^- grubundaki bağ yapmayan elektron çiftinin, CO_2 molekülüne nükleofilik atak yaparak, karbon-oksijen bağı oluşturmada (II) H^+ -bağı açılmaktadır (III). Daha sonraki basamakta, negatif yüklü oksijen atomunun proton abstraktı (IV) ve su girişi ile HCO_3^- iyonu ayrılmaktadır. Son olarak V nolu bileşik bir H^+ iyonu kaybederek yeniden I nolu bileşiğe dönüşmektedir.



Şekil 2.1. Karbonik anhidrazın katalizlediği CO_2 -hidrataz mekanizmasının şematik olarak gösterilişi

Karbonik anhidrazın bilinen yedi izoenziminden üçü olan CAI, CAII ve CAIII kristallendirilmiş ve yapıları hakkında detaylı bilgiler elde edilmiştir. Üç izoenzim de sitoplazmada çözünmüş halde bulunur. Molekül ağırlıkları 28 000 dalton olup, 259 veya 260 amino asitten ibaret tek bir polipeptid zinciri halindedir. Her bir enzim molekülünün aktif bölgesi, yaklaşık tetrahedral geometriye sahip, üç histidin imidazol halkası ve bir su molekülü ile koordine olmuş Zn^{2+} iyonu ihtiva etmektedir. Zn^{2+} iyonunun kataliz olayındaki fonksiyonu vazgeçilmez olup, uzaklaştırılmasıyla elde edilen apo-CA'lar tam manasıyla aktiviteden yoksundurlar [51-53].

İnsan eritrosit CAI ve CAII'nin amino asit dizilişlerinin tespiti, bu konudaki çalışmaların başlangıcı olmuştur. Daha sonraki yıllarda sığır, at, şempanze, ve rhesus maymunlarına ait CAI'lerin ve yine sığır, at, koyun ve tavşan kaynaklı CAII'lerin amino asit dizilişleri tam olarak tayin edilmiştir. Kas izoenzimi olarak da bilinen CAIII'ün amino asit dizilişi ise insan için belirlendiği gibi sığır ve atlarda da araştırılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda üç izoenzimin amino asit dizilişleri ve üç boyutlu yapıları yönünden büyük ölçüde benzerliğe sahip olduğu gösterilmiştir [54-57].

Karbonik anhidrazın sözü edilen üç izoenzimi, yapıları yönünden çok benzemesine rağmen, aktiviteleri çok farklıdır. CAII izoenzimi CAI'den 60 ile 100 kat daha fazla aktif olup, bilinen enzimler arasında katalitik aktivitesi (turnover sayısı) en yüksek olanıdır. CAIII ise, en az aktif olan izoenzimdir ve CO₂-hidrataz aktivitesi CAI'in %5'i kadardır. Karbonik anhidraz izoenzimlerinin memelilerdeki molekül ağırlıkları 28 000 dalton, bitki kloroplastlarından elde edilen ve hegzamerik bir yapıya sahip olan CA'nın ise 180 000 dalton olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra insan böbreğinde hücre zarına bağlı 66 000 dalton molekül ağırlığında ve yine tavşan eritrositlerinde 54 000 dalton molekül ağırlığında, karbonik anhidraz aktivitesine sahip proteinlere rastlanmıştır [55,58].

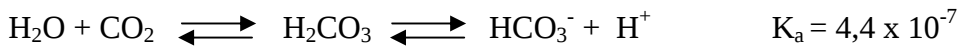
Karbonik anhidraz izoenzimlerinin izoelektirik pH'ları türden türe farklılık göstermekte ve aktivitesi ile bir korelasyona rastlanmamaktadır [59]. Amino asit bileşimleri yönünden benzerlik gösteren memeli, bakteri ve balık CA'ları yüksek oranda prolin, asidik, bazik ve az miktarda kükürtlü amino asitler ihtiva etmektedir. Bitki CA'ları ise bunlara nispeten daha yüksek seviyede sistein taşırlar [60].

Karbonik anhidraz izoenzimlerinin, CO₂, H₂CO₃ ve H₂O arasındaki dönüşüm reaksiyonlarını katalizlemesinin yanı sıra, elektrofilik bir merkeze, nükleofilik atakları içeren, bazı reaksiyonlarda katalizlediği bilinmektedir. Bu reaksiyonlar; aldehit, piruvat ve alkil piruvatların hidratasyonu, ayrıca piruvik sülfonik ve fosforik esterlerinin hidrolizini içeren dönüşümlerdir [41]. Karbonik anhidrazın estera

aktivitesini ortaya koyan bu özelliği ile organizmada fizyolojik bir rolü olup olmadığı henüz bilinmemektedir [61]. Ayrıca tavşan CAIII izoenziminin asit fosfataz, atta bulunan aynı izoenzimin ise hem asit hem de alkalen fosfataz etkisi olduğu bildirilmiştir [62].

2.1.3. Karbonik anhidraz enziminin böbrek fizyolojisindeki yeri

Karbonik anhidraz enzimi aşağıdaki reaksiyon zincirinde CO₂'nin su ile birleşmesini katalize eden enzimdir. Oluşan H₂CO₃ kimyaca stabil bir bileşik olmadığından tamama yakın bir kısmı iyonize olur. Bu enzim böbrek korteksinde proksimal ve distal tübül hücrelerinin ve toplayıcı tübül hücrelerinin lumene bakan kısımlarında yoğunlaşmıştır. Ayrıca eritrositlerde, mide mukozasında, gözde processus ciliaris ve beyinde bulunur. Karbonik anhidraz çok önemli bir enzimdir. Çünkü böbreğin alkalileri korumasıyla asidin idrar ile atılmasını sağlayarak, ekstraselüler sıvının asid-baz dengesinin korunmasına yardımcı olur. Gözde processus ciliaris'te aköz hümmörün oluşumu karbonik anhidraz enzimi tarafından sağlanır. Enzimin inhibisyonu aköz hümmör salgılanmasının azalmasına neden olur. Mide de salgı hücrelerinde H⁺ meydana gelmesi aşağıdaki reaksiyonda görülmektedir. Fakat mide salgı hücrelerindeki karbonik anhidraz izoenzim türü asetazolamit ve benzeri ilaçlar tarafından belirgin derecede inhibe edilemez.



2.1.4. Karbonik anhidraz enziminin etkileri

Karbonik anhidraz reaksiyonu sonucu başta proksimal tübülünkiler olmak üzere tübül hücrelerinde su ve CO₂'den H⁺ ve HCO₃⁻ oluşur. H⁺ tübül humenine salgılanır. Bunun karşılığında Na⁺ iyonu lumenden hücrelere taşınır (H⁺-Na⁺ değiş-tokuşu), HCO₃⁻ ise hücreden, peritübüler kapillerler içinden geçen kana aktarılır. Bu duruma göre tübül hücrelerinden H⁺ salgılanması, plazmaya ekivalent miktarda HCO₃⁻ hücreden, peritübüler kapillerler içinden geçen kana aktarılır. Bu duruma göre tübül

hücrelerinden H^+ salgılanması, plazmaya ekvalent miktarda HCO_3^- eklenmesi demektir. Ayrıca salgılanan H^+ 'nın bir kısmı plomerüllerden filtre olmuş sıvıdaki atılmasını önler. Bikarbonatın elektriksel gücü nedeniyle reabsorpsiyonu güç olduğu halde, onun, H^+ ile birleşmesi sonucu dönüştüğü hipofilik CO_2 molekülü şeklinde reabsorpsiyonu çok kolaydır. Lumene salgılanan H^+ 'nin kalan kısmı lumende NH_3 veya diğer zayıf asitler tarafından bağlanır. Böylece tubulus lümeninde birinci olay sonucu amonyum (NH_4^+) ve ikinci olay sonucu titre edilebilir asit (H_3PO_4 ve benzeri protonlanmış zayıf asitler gibi) oluşturulur. Bu sayede idrarda net H^+ kaybı sağlanır.

2.1.5. Karbonik anhidraz enzimini inhibe eden ilaçların temel etkileri

Karbonik anhidraz enziminin ilaçlar tarafından inhibisyonu sonucu, tübül hücrelerinde H^+ üretiminin azalması aşağıdaki etkileri doğurur.

- Sodyum reabsorpsiyonunun H^+ ile değiş-tokuş suretiyle olan bölümü azalır, buna bağlı olarak su reabsorpsiyonu da azalır.
- Distal tübüllerde değiş-tokuş için gerekli H^+ 'nın azalması buradan K^+ salgılanmasında artmaya neden olur. Bunun sonucu idrarla potasyum kaybı artar ve hipokalemi gerçekleşebilir
- Filtratta HCO_3^- 'in CO_2 'ye dönüşümü ve dolayısıyla reabsorpsiyonu azalır. Bunun sonucu vücuttan HCO_3^- kaybı artar, hiper kloremik asidoz gelişir ve idrarın alkaliliği artar.
- Amonyağın amonyum haline dönüşümü azalacağından filtrattan amonyağın geri alınması artar ve sonuçta amonyak birikimi gelişir.
- Oral karbonik anhidraz inhibitörleri (CAİ) siliyer epitelden arka kamaraya bikarbonat salgısını engelleyerek göz içi basıncını azaltırlar [63,64].

2.2. Karbonik anhidraz inhibitörleri

Bazı hastalıkların nedeni, bir enzimin işlevini yerine getirmemesi olabilir; herhangi bir etken bir enzimi inhibe ederek enzimin katalize ettiği kimyasal olayı bozabilir ve bir hastalık enzim inhibisyonu üzerinden tedavi edebilir.

Yapılan çalışmalarda heteroaromatik sülfonamidlerin glaucoma (göz tansiyonu) hastalığında karbonik anhidrazın inhibitörü olarak kullanıldığı bulunmuştur.

2.2.1. Sınıflandırma

İnorganik inhibitörler (anyon ve katyonlar)

Yapılan çalışmalarda birçok tek değerlikli anyonun CA enzimi üzerinde inhibisyon etkisi gösterdiği bulunmuştur. Sığır CA ile yapılan esteraz aktivitesi deneylerinde artan etkinliğe göre, F^- , Cl^- , CH_3COO^- , Br^- , NO_3^- , HSO_3^- , HCO_3^- , ClO_4^- , N_3^- , SCN^- , CNO^- , HS^- , CN^- anyonlarının p-nitrofenilasetat hidrolizini inhibe ettikleri görülmüştür. Bu inhibitörlerin karbonik anhidraz enzimi üzerindeki inhibisyon etkileri, düşük pH'larda artmakta ve aynı pH'da ise CAII izoenzimine karşı daha fazla inhibisyon etkisi göstermektedir. Tek değerlikli anyonların bu özelliğinden yararlanarak, afinite kromatografisi ile izoenzimleri ayırmak için elüsyon çözeltisi olarak kullanılmaktadır [52,61,62,65]. Ayrıca insan eritrosit karbonik anhidraz izoenzimlerinin, CO_2 hidratasyon reaksiyonlarında Pb^{2+} , $Ag^+ > Zn^{2+}$ Cd^{2+} ve Cu^{2+} ağır metal iyonları tarafından inhibe edilirken Hg^{2+} Se^{4+} ve Co^{2+} iyonları tarafından da aktive edildiği bulunmuştur [66,67].

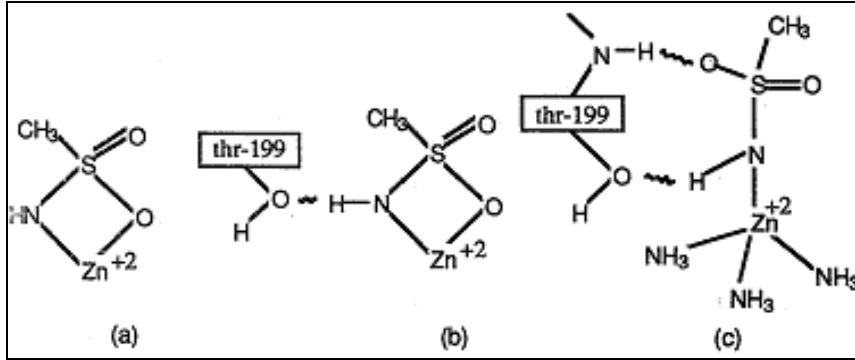
Organik inhibitörler

Karbonik anhidrazın en güçlü organik inhibitörleri aromatik ve hetero aromatik sülfonamidlerdir. Sülfonamidler $R-SO_2NH_2$ kimyasal yapısına sahiptir. Burada R, genellikle aromatik ve hetero aromatik halka sistemidir. Sülfonamidlerin en çarpıcı özelliklerinden birisi:



denklemine göre kolaylıkla iyonik yapı kazanmaktadırlar. Bu özelliği, CA enzimi üzerine inhibisyon etkisi için son derece önemlidir. Sülfonamitler, hidrofilik bölgelere ilaveten, aromatik ve heteroaromatik hidrofobik bölgelere sahiptir. Sülfonamitler, RSO_2NH^- 'deki N atomu ilk olarak, CA enziminin aktif bölgesinde bulunan Zn^{2+} ile iyonik bir bağlanma gerçekleşir, ikinci olarak da hidrofobik etkileşmelerle inhibitörün enzime bağlanması tamamlanmış olacaktır [68]. Sülfonamitlerin karbonik anhidraz enzimine güçlü bir şekilde bağlanması bu iki etkinin toplamının bir sonucudur. Sübstitüe ya da alkil sülfonamitlerin enzime bağlanması sırasında yalnızca hidrofobik etkileşimler olduğu için, aromatik ve heteroaromatik yan grubu taşıyan sülfonamitlere göre daha zayıf inhibitörlerdir. İnorganik anyonlarda ise yalnızca hidrofilik bağlanma sonucu olduğundan, CA için sülfonamitler kadar güçlü bir inhibitör değillerdir [69].

Sülfonamitlerin CA'ya bağlanması konusundaki teorik bir çalışmada, ilk olarak, Zn^{2+} tek başına düşünüldüğü zaman, metal iyonuna azot ve oksijen atomlarından koordine olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.2.a). İkinci olarak, bu bağlanmaya aktif bölgede bulunan tirozin (thr 199)'de düşünüldüğünde sülfonamit molekülündeki $-\text{NH}$ grubu ile thr-199 arasında bir hidrojen bağı oluşarak daha kararlı bir yapı meydana gelmektedir (Şekil 2.2.b). Son olarak, CA'nın aktif bölgesindeki bağlanmada rol alan thr-199'un yanında üç histidin grubu da düşünülerek yapılan çalışmalarda, Zn-O bağı kararsız hale gelerek, dörtlü koordinasyon metal kompleksi oluşur. Bunun sonucu olarak sülfonamit oksijeni, thr-199'un NH grubu ile bir hidrojen bağı yaparak, en kararlı konformasyonu meydana getirmektedir (Şekil 2.2.c). Bu teorik hesaplamalar, enzim-inhibitör kompleksinin (HCAII-asetazolamit) X-ray yapı analizi ile uyum halindedir. Sülfonamitler arasındaki inhibitör aktivitesi farkını ortaya koymak için, Roughton ve arkadaşları, yapı aktivite ilişkileri ve enzim-inhibitör bağlanma serbest enerjilerini incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlar, sülfonamit türevlerinin enzim ile farklı şekilde Vander-Waals etkileşmelerinden dolayı K_i değerlerinde önemli fark olduğunu göstermiştir [66].



Şekil 2.2. Sülfonamitlerin karbonik anhidraz enzimine bağlanması

Sistemik Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Karbonik anhidraz inhibitörleri arka kamaradaki bikarbonat akımını ve dolayısıyla aköz sentezini azaltarak göz içi basıncını etkiler. Bazı sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri aşağıda verilmektedir.

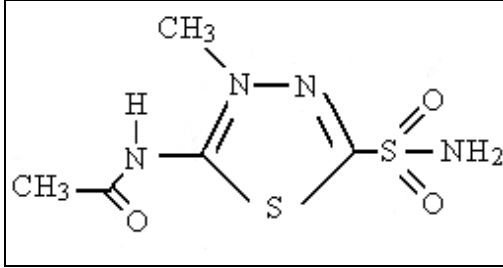
- Asetazolamit
- Diklorofenamit
- Metazolamit

Bu ilaçlar aköz hümeör yapımını azaltarak göz içi basıncını azaltırlar. Kullanımlarını kısıtlayan durum, yüksek oranda sistemik yan etkilere sahip olmalarıdır. Karbonik anhidraz enziminin en çok bilinen 7 izoenzimi vardır. Siliyer epitelde CAII izoenzimi esas olarak bulunmaktadır. Etkinin oluşması için hedef dokuda enzimin % 99'u inhibe olmalıdır.

Asetazolamit

Antimikrobiyal etkinliği olmayan sentetik sülfonamit türevidir. Mide-bağırsak kanalından kolaylıkla absorbe edilir, Na⁺, K⁺ ve bikarbonat miktarını artırır ve klorür miktarını azaltır. Asetazolamit ağızdan alınır. Etkisi 1 saatte başlar 2-4 saatte

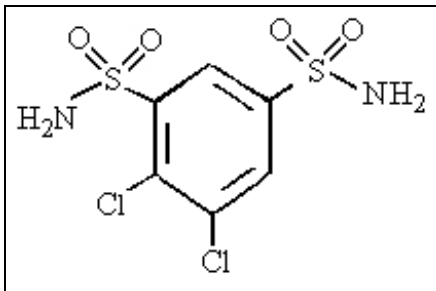
maximum olur ve 6-8 saatte biter. Akut durumlarında 500 mg oral doz göz içi basıncında hızlı bir düşüş sağlar.



Şekil 2.3. Asetazolamit (5-asetamit-1,3,4-tiadiazol-2-sülfonamit)

Diklorofenamit

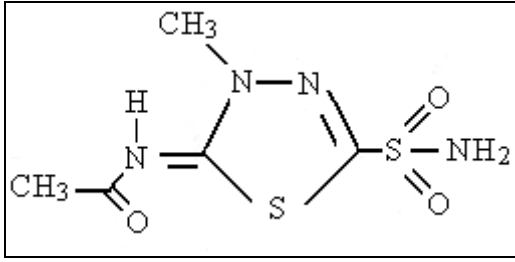
Asetazolamit kullanımının yüksek oranda yan etkilere neden olması yan etkisi düşük yeni karbonik anhidraz inhibitörlerini bulma çabası doğurmuştur. Diklorofenamit bu amaçla üretilmiştir. Fakat klinik çalışmalar ilacın asetazolamitten daha etkili olmadığını ve yan etkiler açısından da farkının bulunmadığını göstermiştir.



Şekil 2.4. Diklorofenamit (4,5-diklorobenzen-1,3-disülfonamit)

Metazolamit

Bu ilaçta daha az yan etkisi olan karbonik anhidraz inhibitörleri bulma çabaları sonucu geliştirilmiştir. Etkisi diğer karbonik anhidraz inhibitörlerinden daha düşük ancak daha iyi tolere edilmektedir. İlaç *Neptazane* ticari adıyla piyasaya sürülmüş 25 ve 50 mg tabletleri yurt dışında vardır.



Şekil 2.5. Metazolamit (5-asetilamino-4-1,3,4-tiodozalin-2-sülfonamit)

2.2.2. Karbonik anhidraz inhibitörlerinin yan etkileri

Hastaların ilacı bırakmalarına neden olan en sık karşılaşılan yan etki ilacın yarattığı genel kırgınlık, halsizlik, kilo kaybı, depresyon, iştahsızlık ve lipido kaybıdır. Asetazolamit kullananlarda 10 kat gelişme riski artar. Bu metazolamit kullananlarda da görülür. Ancak daha azdır. En ciddi yan etki olarak karşımıza aplastik anemi çıkmaktadır.

2.2.3. Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri

Sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri göz içi basıncını düşürmede oldukça etkilidirler. Ancak oluşturdıkları sistemik yan etkiler kullanımlarını sınırlamaktadır. Daha önce bahsedildiği gibi bu ilaçları kullananların %50'si ilacı tolere etmektedir. Göze direkt uygulanan topikal bir karbonik anhidraz inhibitörünün daha düşük dozda daha az yan etkiyle göz içi basıncını düşüreceği düşüncesi doğmuştur. Bu amaçla ilk deneysel çalışmalar asetazolamitin topikal bir ajan olarak kullanılması üzerinde yoğunlaşmış ancak başarısız olmuştur. MK 927, Sezolamit (MK 417) ve Dorzolamit (MK 507) üzerinde deneysel çalışmaların yapıldığı topikal karbonik anhidraz inhibitörleridir. Bunlardan dorzolamit 1995'de *Trusopt* ticari adıyla piyasaya sürülmüş ilk topikal karbonik anhidraz inhibitörüdür.

Dorzolamit

Sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri gibi Ca^{II} 'yi bloke ederek hümör aköz prodüksiyonunu azaltmaktadır. Deneysel çalışmalara %2'lik konsantrasyonda maximum göz içi basıncını düşürücü etkinin geliştiğini göstermiştir. Dorzolamitin etkinliği değişik hasta gruplarında incelenmiş ve en etkili olduğu hasta grubu olarak çocuk hastalar olduğu belirtilmiştir [70]. Dorzolamit tedavide 2 şekilde uygulanabilmektedir.

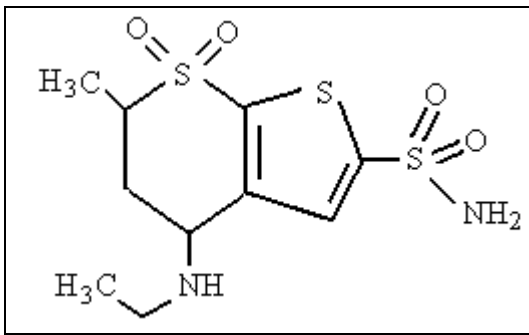
Strahlman ve arkadaşları [71] Ağustos 1995'de yayınladıkları çalışmalarında dorzolamiti timolol ve betaxolol ile etki ve güvenilirlik açısından karşılaştırmışlardır. Bu karşılaştırma sonucunda tek ilaç olarak kullanıldıklarında dorzolamit ve betaxolol göz içi basıncını düşürmede benzer etkiye sahip ancak bu etki timololden daha az olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada hastalarda gelişen yan etkiler değerlendirilmiş ve dorzolamiti alan hastalarda en sık şikayet edilen semptom %27'lik oranla ağızda acı tad hissi vermesidir.

Dorzolamitin sistemik karbonik anhidraz inhibitörlerinde rastlanan majör sistemik yan etkilerinin olmaması, iyi tolere edilmesi, pupil çapını etkilememesi, asit-baz ve elektrolit bozukluklarına neden olmaması, kan basıncı ve kardiyak nabızda değişiklik yaratmaması önemli olumlu özelliklerindendir. Diğer olumlu bir özelliği ise yapılan bazı çalışmalarda ilacın retina kan akımını artırdığı gözlenmiştir.

Dorzolamitin timolol ile kombine kullanılması sonucu göz içi basıncında ortalama 4,2 mmHg ek düşüş olmaktadır.

Dorzolamit timolol ile kombine kullanılmasında oldukça aditif bir etkinin gözlenmesi bu iki ilacın birleştirilerek kullanılması düşüncesini doğurmuş ve timolol %0,5 ile dorzolamit %2'nin kombinasyonu 1998'de tedaviye sunulmuştur.

Topikal karbonik anhidraz inhibitörlerinin sistemik karbonik anhidraz inhibitörleriyle beraber kullanılması önerilmiştir. Rosenberg ve arkadaşları 1998’de yayınladıkları çalışmalarında [70] sistemik asetazolamit ve topikal dorzolamit kombinasyonunun göz içi basıncı azalması ve hüümör aköz formasyonu üzerindeki aditif etkilerini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucunda topikal dorzolamit ve sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri aditif bulunmamıştır ve beraber kullanımları önerilmemiştir.



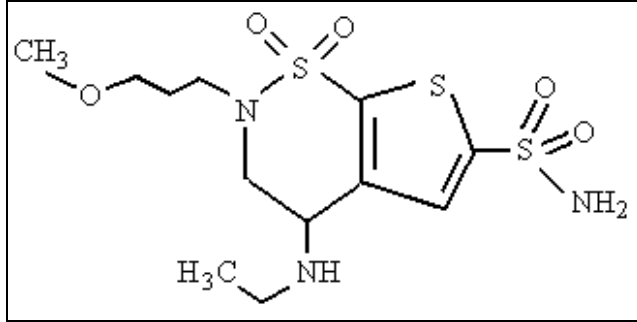
Şekil 2.6.Dorzolamit

Brinzolamit

1998’de Aicon firması tarafından %1’lik konsantrasyonda Azopt ticari adıyla tedaviye sunulmuş diğer topikal karbonik anhidraz inhibitörlerindendir. Dorzolamit gibi CAII izo enzimi bloke ederek hüümör aköz yapımını azaltan sülfonamit türevi bir ilaçtır.

Silver ve arkadaşlarının Eylül 1998’de [72] yayınladıkları çalışmalarında PAAG ve oküler hipertansiyon tanılı 572 hastada günde 2 ve 3 kez uygulanan %1’lik Brinzolamit günde 3 kez uygulanan Dorzolamit %2 ve günde 2 kez uygulanan Timolol %0,5 ile karşılaştırılmış. Hastaların bazal ve 3 aylık tedavi sonrasındaki göz içi basınçları ölçülmüştür. Ortalama göz içi basıncındaki azalma günde 2 kez brinzolamit uygulanan hastalarda 3,8-5,6 mmHg bulunmuştur. Dorzolamit uygulananlarda 4,3-5,9 mmHg’lik ortalama bir düşüş kaydedilmiştir. Bu üç sonuç arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamış. Ancak timolol uygulanan grupta

göz içi basıncındaki düşüş 5,2-6,3 mmHg olarak ölçülmüş. Bu düşüşün diğer uygulamalardan istatistiksel olarak daha fazla olduğu görülmüştür.



Şekil 2.7. Brinzolamid

2.2.4. Kullanım alanları

Asetazolamid ve benzeri ilaçlar tiazidlerin ve diğer yeni ilaçların çıkmasıyla terapötik önemlerini yitirmişlerdir. Bu yeni ilaçlar;

- Alkali diüretik oluşturulması istenilen durumlarda, antineoplastik ilaçlarla tedavi edilen kanserli hastalarda aşırı miktarda vücuttan atılan ürik asidin idrar yolunda çökmesini önleyebilirler.
- Glokom tedavisinde Processüs ciliaris'ten aköz hümör salgılanmasını azaltmak suretiyle göz içi basıncını azaltırlar.
- Epilepsi tedavisinde kullanılırlar.
- Kronik metabolik alkaloz tadevisinde kullanılırlar (bu durumda asetazolamid böbrekten bikarbonat atılmasını artırarak alkalozu düzeltebilir).
- Karbonik anhidraz inhibitörleri metabolik asidoz yaparak solunumu stimüle ederler ve respiratuar asidozu düzeltirler.
- Akut dağ hastalığı denilen ve yüksek irtifadaki (3000m. veya daha fazla) yerlere çıkarıldığında aklimatizasyon (yüksek irtifaya uyum) olana kadar (3 gün kadar) gelişen respiratuar alkaloz ve ona bağlı uykusuzluk, halsizlik, bulantı, baş ağrısı, letarji, uyku sırasında kabus, apne veya periyodik solunum gibi belirtilerle seyreden durumlarda asetazolamid yararlı olabilir. Bu amaçla

profilaktik olarak, tırmanmadan iki gün öncesinden toplam 7 güne kadar günde 2 veya 3 kez 250 mg verilebilir. Dağ hastalığı bazen yaşamı tehdit eden serebral veya pulmoner ödeme neden olur. Bu hastalıkta asetazolamit kan pH'sını azaltıp kemoreseptörler üzerinden solunum stimülasyonunu artırmak ve BOS oluşumunu azaltmak suretiyle terapötik etkinlik gösterirler.

Karbonik anhidraz inhibitörleri genellikle ciddi bir yan tesir oluşturmazlar.

3. MATERYAL VE METODLAR

3.1. Materyaller

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir. Bunlar sırasıyla; hidrazin monohidrat, propansülfoniklorür, etanol, H₃PO₄, eter, etilasetat, CaO, DMSO, hCAII eritrosit enzim, asetazolamit, p-nitrofenil asetat'dır.

3.2. Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar

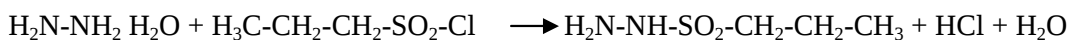
Element analizleri TÜBİTAK Analiz Laboratuvarlarında LECO-CHSNO-9320 Model element analiz cihazı ile, ¹H-NMR spektrumları 400 MHz lik Bruker-Spectrospin Avance DPX-400 Ultra-Shield cihazı ile alınmıştır. FT-IR spektrumları bölümümüzdeki Mattson-1000 Model FT-IR spektrofotometresi ile 4000-400 cm⁻¹ aralığında alınmıştır. Bileşiklerin enzim inhibisyonu T80 +UV/VIS spektrofotometresi ile yapılmıştır. Hidrazonların erime noktası Gallenkamp modeli erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir. İletkenlik ölçümleri Siemens WPA CM 35 Kondüktometri cihazı ile 20 °C de metanol ortamında 1x 10⁻³ M lık çözeltiler kullanılarak yapılmıştır. Kütle ölçümleri TÜBİTAK Analiz Laboratuvarında Thermoquest Spectrasistem Sıvı Kromatografi Sistemi ve Thermoquest Finnigan AQA Kütle Spektrometresi ile yapılmıştır.

4. DENEYSEL BÖLÜM

Bu bölümde önce propan sülfonik asit sentezi verilecek daha sonra sülfonilhidrazonların sentezi, aril sülfonilhidrazonlar ve heterosiklik sülfonilhidrazonlar olmak üzere iki başlık altında verilecektir.

4.1 Propansülfonik Asit Hidrazit (psh) Sentezi

62,1 g (0,45 mol) hidrazin monohidrat 11 mL etanolde çözülür. 25,15 g (0,18 mol) propansülfonilklorür 11 mL etanolde çözünerek, su banyosunda (~10 °C) karıştırılan hidrazin monohidrat çözeltisine damla damla 1,5 saat içinde ilave edilir. Tepkime ekzotermik olup aşağıdaki gibidir. Sıcaklığının artmaması için tepkime süresince su banyosuna buz ilave edilmesi gerekir.



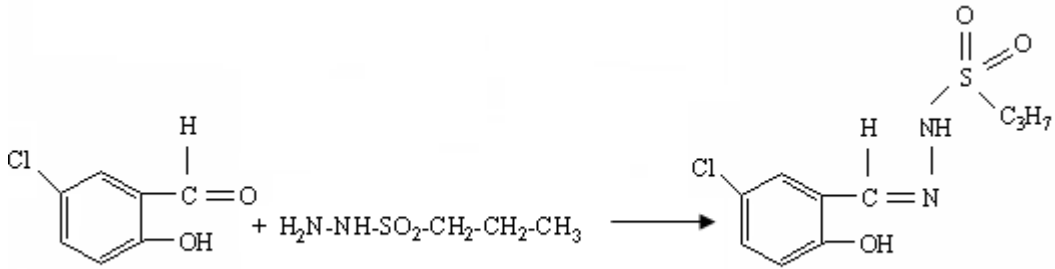
Tepkime tamamlandıktan sonra yarım saat daha karıştırılmaya devam edilir ve viskos bir çözelti elde edilir. Etanolün fazlası homojen çözelti elde edilinceye kadar döner buharlaştırıcı kullanılarak geri alınır. Tepkimeye girmemiş hidrazin hidratı su fazına almak için bu çözeltiye pH = 5 oluncaya kadar %50 fosforik asit ilave edilir. Suda çözünmüş olarak bulunan ürünü eter fazına almak için sürekli ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. Bu işlem 7-8 gün süreyle devam ettirilir. Elde edilen çözeltideki eterin fazlası döner buharlaştırıcıda geri alınır. Elde edilen sarı renkli viskos çözelti derin dondurucuya bırakılarak bir gün bekletilir. Çöken ürün etil asetatın iki kez kristallendirilir. Oluşan iğne şeklindeki renksiz kristaller etil asetat ve eter ile yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur.

e.n. 65-66° C. Verim: % 30 [39].

4.2. Arilsülfonilhidrazonların Sentezi

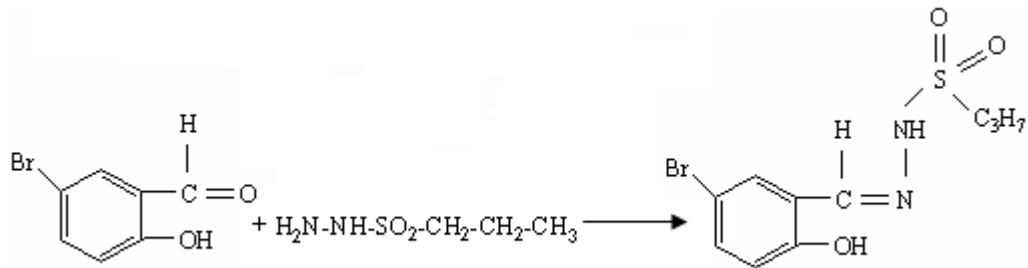
4.2.1. 5Cl-salisilaldehitpropansülfonilhidrazon (5Cl-salpsh)

10 mL etanolde çözülmüş 1,10 g (0,008 mol) propansülfonik asit hidrazit üzerine 10 mL etanolde çözülmüş 3,32 g (0,012 mol) 5Cl-salisilaldehit çözeltisi ilave edilir. Yaklaşık 1 saat karıştırılır, oluşan beyaz renkli çökelek derin dondurucu da 1 gece bekletildikten sonra süzülür ve sudan kristallendirilir, kristaller eter ile yıkanır ve vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutulur. Tepkime denklemi aşağıda verilmektedir.



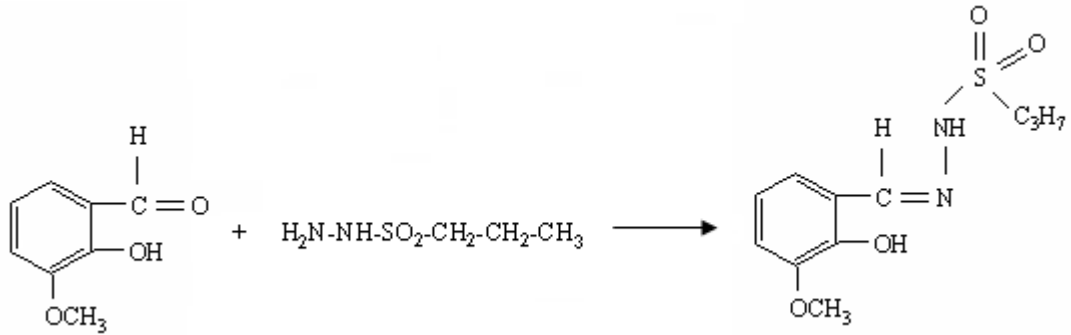
4.2.2. 5Br-salisilaldehitpropansülfonilhidrazon (5Br-salpsh)

10 mL etanolde çözülmüş 1,10 g (0,008 mol) propansülfonik asit hidrazit üzerine 10 mL etanolde çözülmüş 3,85 g (0,012 mol) 5Br-salisilaldehit çözeltisi ilave edilir. Yaklaşık 1 saat karıştırılır, oluşan açık sarı renkli çökelek derin dondurucu da 1 gece bekletildikten sonra süzülür ve sudan kristallendirilir, kristaller eter ile yıkanır ve vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutulur. Tepkime denklemi aşağıda verilmektedir.



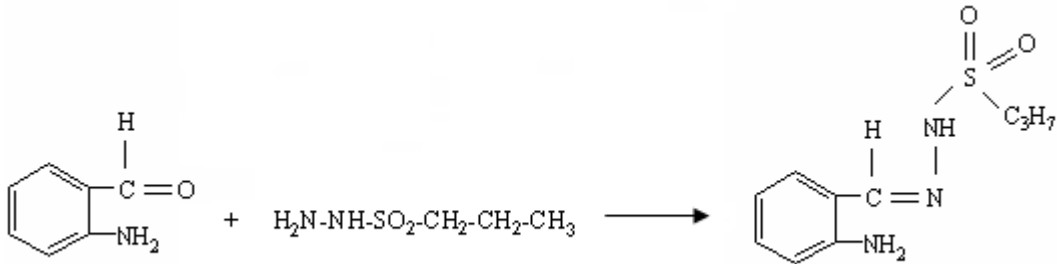
4.2.3. 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehitpropansülfonilhidrazon (o-vanpsh)

10 mL etanolde çözülmüş 1,10 g (0,008 mol) propansülfonik asit hidrazit üzerine 10 mL etanolde çözülmüş 3,26 g (0,012 mol) 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit çözeltisi ilave edilir. Yaklaşık 1 saat karıştırılır, oluşan beyaz renkli çökelek derin dondurucu da 1 gece bekletildikten sonra süzülür ve sudan kristallendirilir, kristaller eter ile yıkanır ve vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutulur. Tepkime denklemi aşağıda verilmektedir.



4.2.4. o-aminobenzaldehitpropansülfonilhidrazon (o-abpsh)

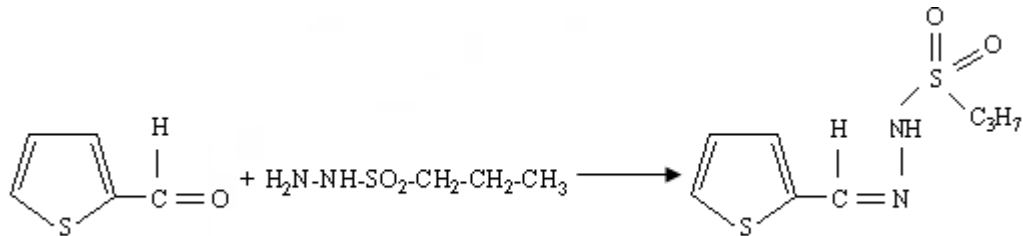
10 mL etanolde çözülmüş 1,10 g (0,008 mol) propansülfonik asit hidrazit üzerine 10 mL etanolde çözülmüş 2,88 g (0,012mol) o-aminobenzaldehit çözeltisi ilave edilir. Yaklaşık 1 saat karıştırılır, oluşan beyaz renkli çökelek derin dondurucu da 1 gece bekletildikten sonra süzülür ve sudan kristallendirilir, kristaller eter ile yıkanır ve vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutulur. Tepkime denklemi aşağıda verilmektedir.



4.3. Heterosiklik-sülfonilhidrazonların Sentezi

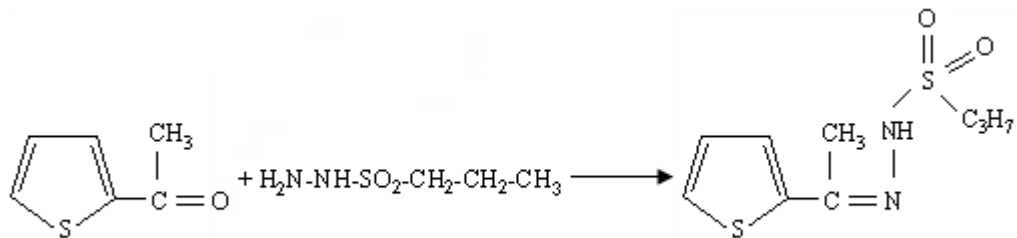
4.3.1. Tiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (tipsh)

10 mL etanolde çözülmüş 1,10 g (0,008 mol) propansülfonik asit hidrazit üzerine 10 mL etanolde çözülmüş 2,78 g (0,012 mol) tiyofenkarboksialdehit çözeltisi ilave edilir. Yaklaşık 1 saat karıştırılır, oluşan sarı renkli çökelek derin dondurucu da 1 gece bekletildikten sonra süzülür ve sudan kristallendirilir, kristaller eter ile yıkanır ve vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutulur. Tepkime denklemi aşağıda verilmektedir.



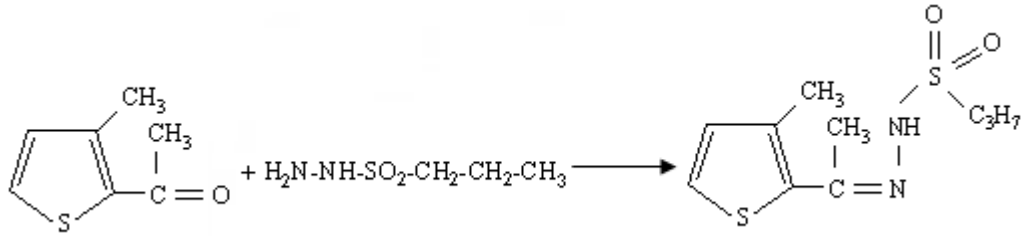
4.3.2. 2-asetiltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (2Actipsh)

10 mL etanolde çözülmüş 1,10 g (0,008 mol) propansülfonik asit hidrazit üzerine 10 mL etanolde çözülmüş 2,95 g (0,012 mol) 2-asetiltiyofenkarboksialdehit çözeltisi ilave edilir. Yaklaşık 1 saat karıştırılır, oluşan açık sarı renkli çökelek derin dondurucu da 1 gece bekletildikten sonra süzülür ve sudan kristallendirilir, kristaller eter ile yıkanır ve vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutulur. Tepkime denklemi aşağıda verilmektedir.



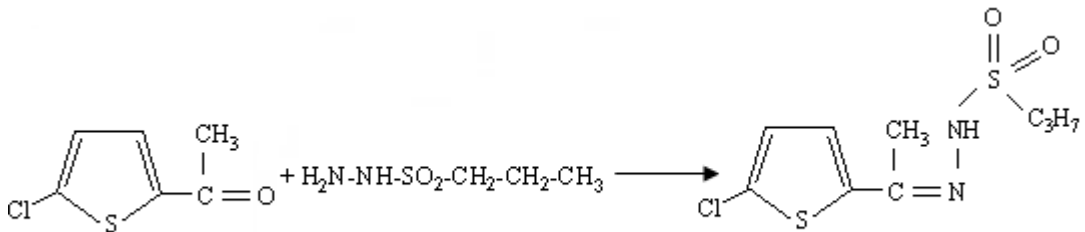
4.3.3. 2-asetil-3-metiltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (2Ac3mtipsh)

10 mL etanolde çözülmüş 1,10 g (0,008 mol) propansülfonik asit hidrazit üzerine 10 mL etanolde çözülmüş 3,12 g (0,012 mol) 2-asetil-3-metiltiyofenkarboksialdehit çözeltisi ilave edilir. Yaklaşık 1 saat karıştırılır, oluşan beyaz renkli çökelek derin dondurucu da 1 gece bekletildikten sonra süzülür ve sudan kristallendirilir, kristaller eter ile yıkanır ve vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulur. Tepkime denklemi aşağıda verilmektedir.



4.3.4. 2-asetil-5-Cltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (2Ac5Cltipsh)

10 mL etanolde çözülmüş 1,10 g (0,008 mol) propansülfonik asit hidrazit üzerine 10 mL etanolde çözülmüş 3,37 g (0,012 mol) 2-asetil-3-Cltiyofenkarboksialdehit çözeltisi ilave edilir. Yaklaşık 1 saat karıştırılır, oluşan sarı renkli çökelek derin dondurucu da 1 gece bekletildikten sonra süzülür ve sudan kristallendirilir, kristaller eter ile yıkanır ve vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulur. Tepkime denklemi aşağıda verilmektedir.



Çizelge 4.1. Bileşiklerin element analizi sonuçları

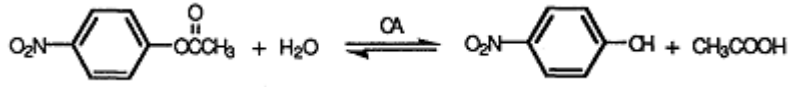
BİLEŞİKLER	KAPALI FORMÜLÜ (MOL KÜTLESİ)	RENK	%C	%H	%N	%S	E.N
5Clslpsh	$C_{10}H_{13}N_2SO_3Cl$ (276,5g/mol)	Beyaz	42,80 (43,40)	4,61 (4,70)	10,05 (10,13)	10,99 (11,57)	146- 148
5Brsalpsh	$C_{10}H_{13}N_2SO_3Br$ (321g/mol)	Açık sarı	37,08 (37,38)	3,95 (4,05)	8,00 (8,72)	9,90 (9,97)	143- 144
o-vanpsh	$C_{11}H_{16}N_2SO_4$ (272g/mol)	Beyaz	48,12 (48,53)	5,33 (5,88)	10,04 (10,29)	11,38 (11,76)	120- 121
o-abpsh	$C_{10}H_{15}N_3SO_2$ (240g/mol)	Beyaz	49,76 (50,00)	5,98 (6,25)	17,37 (17,50)	13,25 (13,33)	111- 113
tipsh	$C_8H_{12}N_2S_2O_2$ (232g/mol)	Sarı	41,05 (41,38)	4,94 (5,17)	11,65 (12,07)	25,99 (27,59)	99- 101
2Actipsh	$C_9H_{14}N_2S_2O_2$ (246g/mol)	Açık sarı	42,89 (43,90)	4,88 (5,69)	11,30 (11,38)	25,96 (26,01)	107- 108
2Ac3mtipsh	$C_{10}H_{16}N_2S_2O_2$ (260g/mol)	Beyaz	45,93 (46,15)	6,00 (6,15)	9,92 (10,77)	23,98 (24,61)	79- 80
2Ac5Cltipsh	$C_9H_{13}N_2S_2O_2Cl$ (280,5g/mol)	Sarı	37,95 (38,50)	4,41 (4,63)	9,79 (9,98)	21,89 (22,82)	131- 132

*Teorik değerler parantez içinde belirtilmiştir.

4.4. Karbonik Anhidraz Enzim Aktivitesi Tayini

4.4 .1. Esteraz aktivitesi

Bu yöntem, karbonik anhidraz II (CAII)'nin esteraz aktivitesine sahip olması esasına dayanmaktadır. Prensip olarak, karbonik anhidraz substrat olarak kullanılan p-nitrofenilasetat bileşiğini p-nitro fenolat'a hidroliz etmekte ve bu da 400 nm dalga boyunda absorpsiyon vermektedir. Reaksiyon denklemi şöyledir;



Bu deneyde substrat olarak kullanılan p-nitrofenil asetat çözeltisi günlük olarak hazırlandı. Çözücü olarak aseton kullanıldı. Aseton, diğer organik çözücülere nispeten hidroliz reaksiyonunu en az inhibe eden çözücü olduğu için seçildi. Enzim çözeltisinin tamponlanması, 0,05 M Tris-SO₄ (pH=7,4) çözeltisi ile yapıldı. ve 0,1 mL enzim çözeltisinin eklenmesiyle reaksiyon başladı. Absorbans 400 nm olarak belirlendi. Sülfonilhidrazon inhibitörlerinin CAII enzimi üzerindeki inhibisyon etkilerinin araştırılmasında IC₅₀ değerleri (%50 inhibisyona neden olan inhibitör derişimi) hesaplandı. IC₅₀ değerleri; substrat derişimleri sabit tutularak (3mM), 3 farklı inhibitör derişiminde (0,3; 0,6; 1,2 mM), yüzde aktivitelerin belirlenmesiyle ve daha sonra grafik yolu ile %50 inhibisyona sebep olan inhibitör derişiminin hesaplanmasıyla bulunur [73].

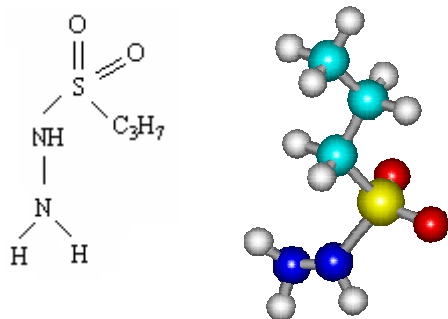
SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bileşiklerin yapıları ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, FTIR ve LC-MS gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca sentezlenen tüm bileşiklerin karbonik anhidraz enzim inhibisyon etkisine bakılmıştır.

Bu bölüm bileşiklerin deneysel verileri ve karbonik anhidraz II (CAII) üzerindeki aktivite sonuçları adı altında iki bölümde incelenecektir.

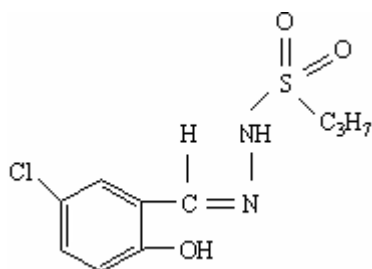
5.1. Bileşiklerin Deneysel Verileri

Bu çalışmada aşağıda iki boyutlu ve üç boyutlu şekli gösterilen psh amini ile farklı aldehitler kullanılarak sekiz yeni sülfonilhidrazon bileşiği sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. psh molekülü daha önce sentezlenmiş ve yapısı belirlenmiştir [39].



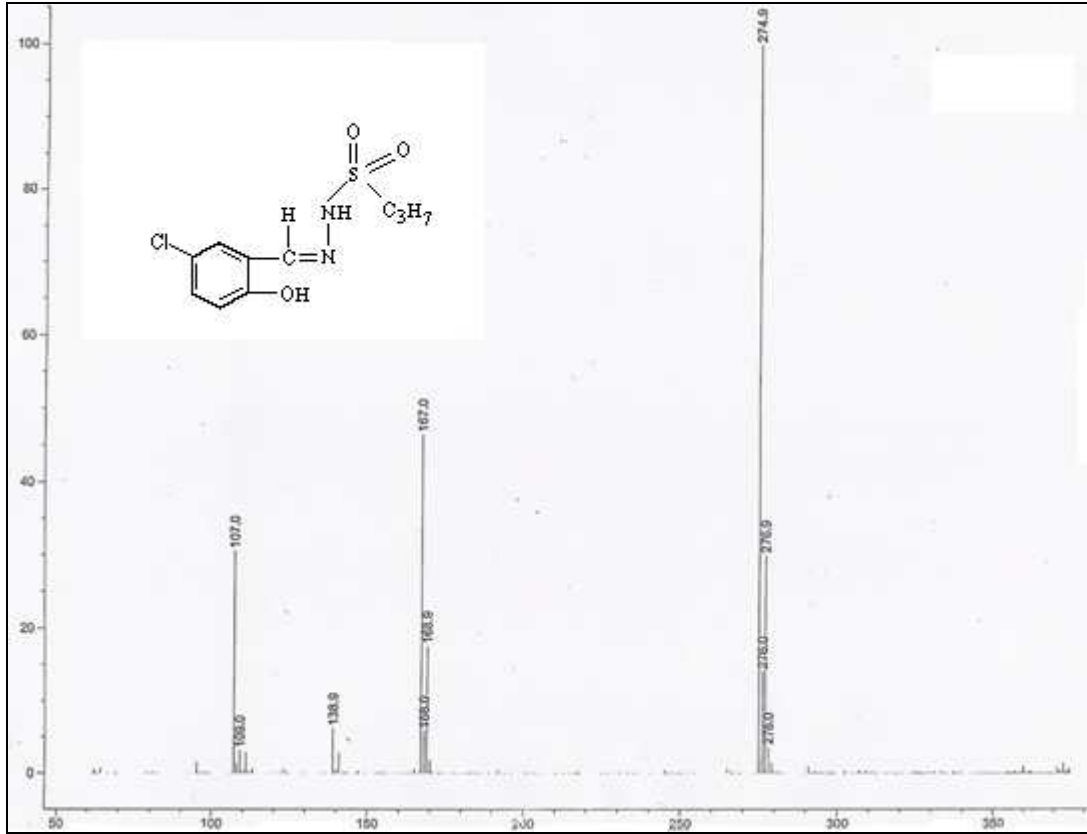
5.1.1. Arilsülfonilhidrazonlar

5Cl-salisilaldehitpropansülfonilhidrazon (5Cl-salpsh)



LC-MS yorumu

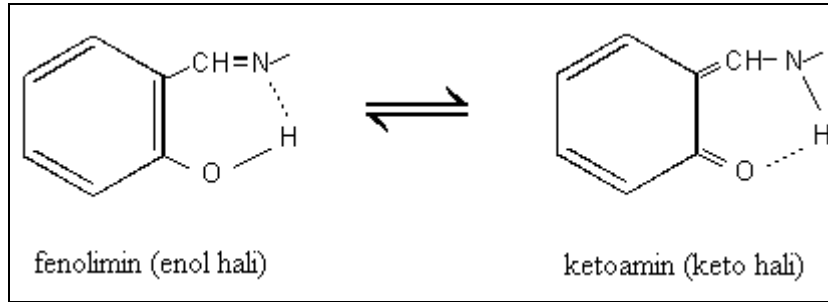
5Cl-salpsh'ın kütle spektrumu LC-MS (ES) yöntemine göre alınmıştır ve Şekil 5.1'de görülmektedir. 5Clsalpsh'ın teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı $276,5 \text{ g mol}^{-1}$ 'dür. 5Clsalpsh ligantına ait moleküler iyon piki, $[M-H]^+$ 274,9 (%100,0) da temel pik olarak gözlenmiştir. Liganttan $C_3H_7SO_2$ grubunun ayrılmasıyla kalan $[C_7H_6N_2OCl]^+$ piki 167,0 (%46,5) de, bileşikteki amine ait parçalanma pikleri, $[C_3H_9N_2SO_2]^+$ piki 138,9 (%6,2) de ve $[C_3H_7SO_2]^+$ piki 107,0 (%30,6) de gözlenmiştir [39].



Şekil 5.1. 5Cl-salpsh'ın LC-MS spektrumu

¹H-NMR yorumu

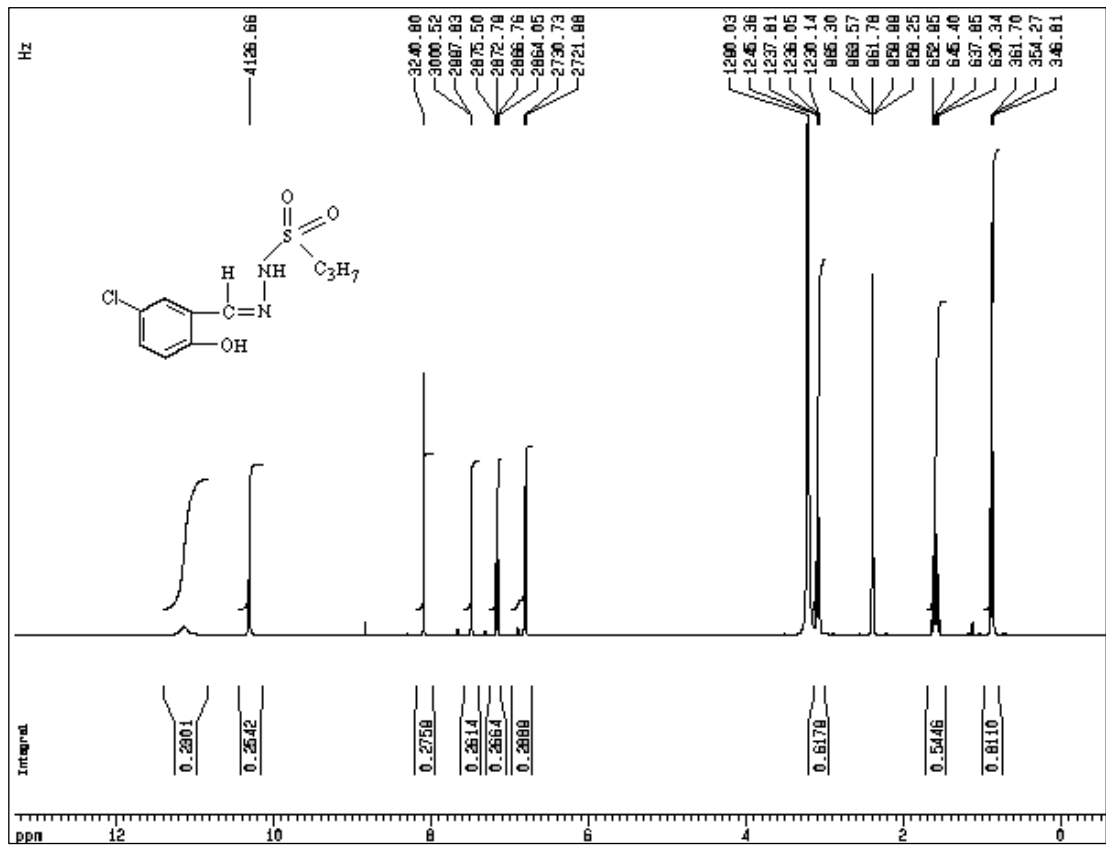
Salisilaldimin ve benzeri bileşiklerde teorik olarak fenol-imin ve keto-amin formu arasında aşağıda verilmekte olan bir tautomeri söz konusudur.



Pek çok salisilaldehit Schiff bazının normal şartlarda fenol-imin yapısında olduğu bilinmektedir [74-76]. Sülfonil hidrazon bileşiklerimizde HC=N protonuna ait pikte bir yarıma gözlenmemesi ve 6,62-7,76 ppm arasındaki piklerin keto-amin protonlardan çok tipik bir aromatik halka protonlarına ait olması fenol-imin yapısının mevcut olduğunu gösterir.

NH ve OH pikleri ¹H-NMR spektrumu ile kolayca farkedilebilir, ancak bu ikisini birbirinden ayırmak oldukça zordur. Daha önceki çalışmalarımızda NH pikleri 9,95-10,90 ppm, OH piklerine ait pikler ise 11,15-11,85 ppm arasında gözlenmiştir. OH piklerinin daha düşük alana kayması, hidroksil grubu ile imin azot atomu arasındaki moleküller arası hidrojen bağı ile açıklanmaktadır [39].

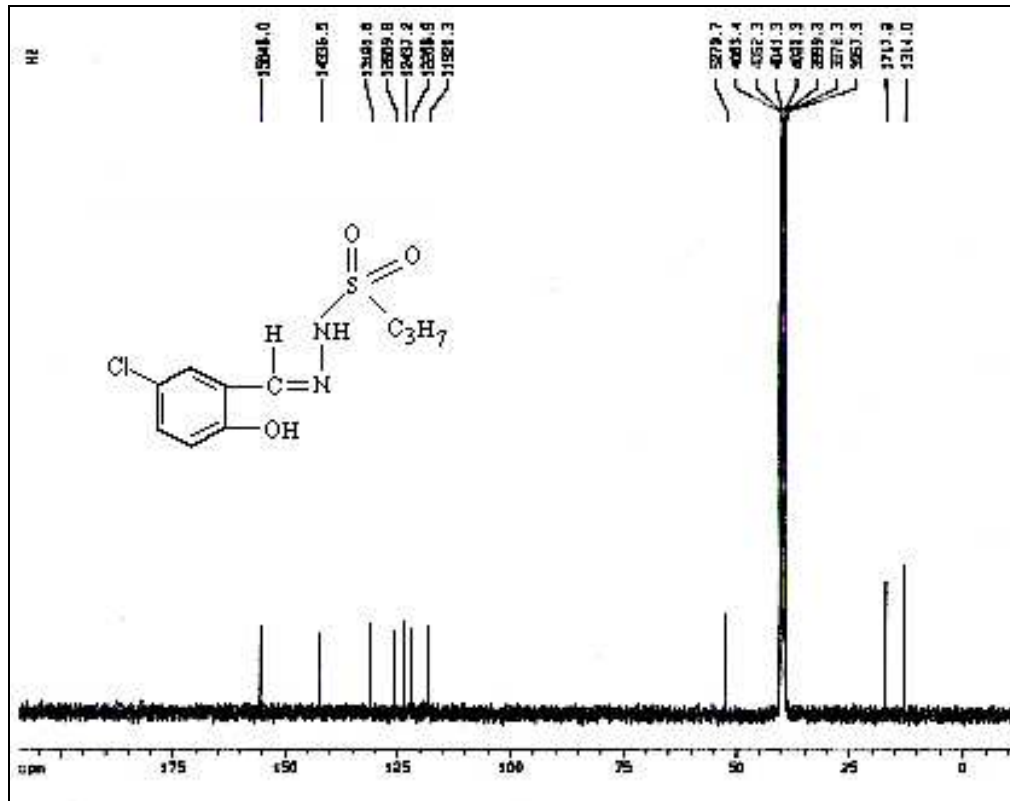
5Cl-salpsh'nin DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.2'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.1'de verilmektedir. 0,88 ppm deki pik CH₂'e bağlı CH₃ protonlarına, 1,59 ppm deki pik CH₃ 'e bağlı CH₂ protonlarına, 3,09 ppm deki pik SO₂' ye bağlı CH₂ protonlarına, 6,82-7,49 ppm aralığında görülen pikler aromatik halka protonlarına, 8,09 ppm deki pik HC=N imin grubuna bağlı protona, 10,31 ppm deki pik NH protonuna, 11,12 ppm de gözlenen pik de OH protonuna aittir.



Şekil 5.2. 5Cl-salpsh'nin ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR yorumu

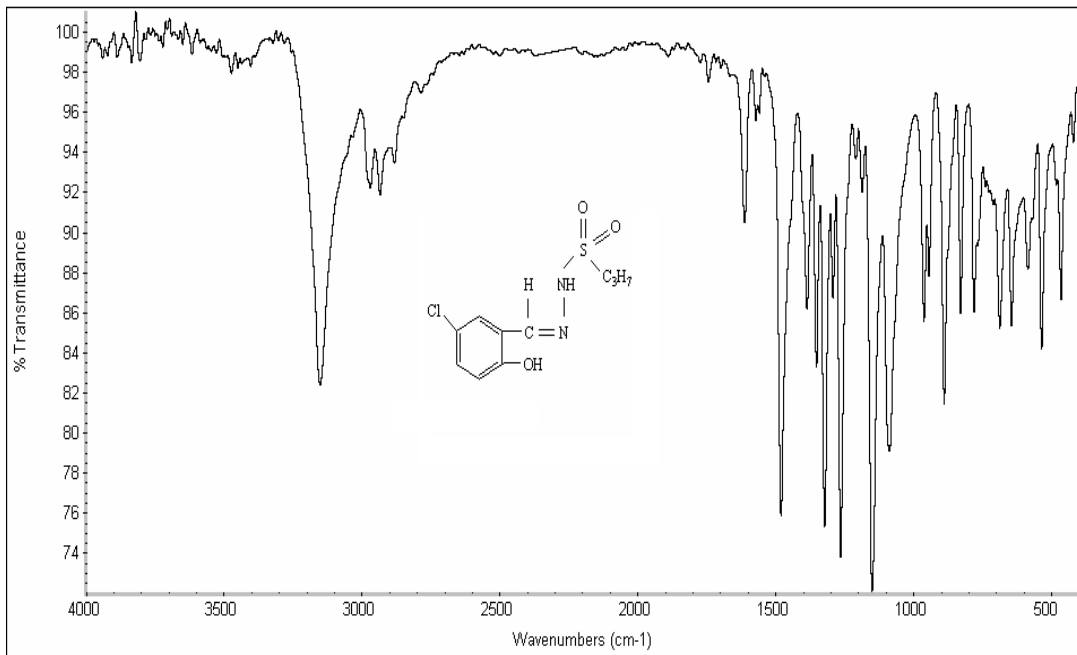
5Cl-salpsh'ın DMSO-d₆ içindeki ¹³C-NMR spektrumu Şekil 5.3'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.2'de verilmektedir. Bileşikteki CH₂ grubuna bağlı CH₃ karbonları 13,06 ppm de, CH₃ grubuna bağlı CH₂ karbonları 17,07 ppm de, SO₂ grubuna bağlı CH₂ karbonları ise 52,48 ppm de gözlenmiştir. Aromatik halka karbonları ise 118,48-131,11 aralığındadır. Bileşikteki C=N karbonuna ait pik 142,49 ppm de, C-OH grubuna ait karbon piki ise 155,53 ppm de gözlenmiştir. 39,33-40,58 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir.



Şekil 5.3. 5Cl-salpsh'ın ¹³C-NMR spektrumu

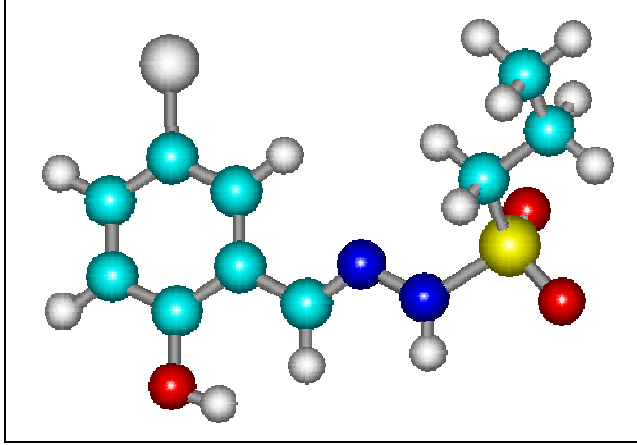
IR yorumu

5Cl-salpsh'ın IR spektrumu Şekil 5.4'de, titreşim değerleri ise Çizelge 5.3'de verilmektedir. Salpsh referans [39] alınarak yapılan işaretlemeye tespit edilen titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; sekonder amin gerilme titreşimi, $\nu(\text{NH})$, 3153 cm^{-1} de keskin ve kuvvetli; alifatik asimetrik CH_3 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 2935 cm^{-1} de orta şiddette; alifatik simetrik CH_3 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$, 2884 cm^{-1} de zayıf şiddette; aromatik CH gerilme titreşimi, $\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$, 2973 cm^{-1} de zayıf şiddette; imin gerilme titreşimi, $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1618 cm^{-1} de orta şiddette; asimetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$, 1323 cm^{-1} kuvvetli; simetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$, 1150 cm^{-1} kuvvetli; CO gerilme titreşimi, $\nu(\text{CO})$, 1266 cm^{-1} de kuvvetli; NH simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{NH})$, 688 cm^{-1} de orta şiddette ve SO_2 simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{SO}_2)$, 539 cm^{-1} de orta şiddette bir bant olarak gözlenmiştir.



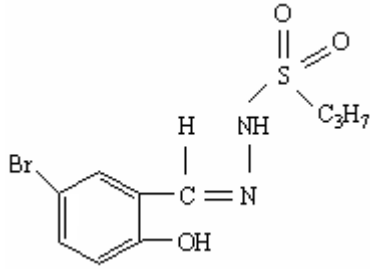
Şekil 5.4. 5Cl-salpsh'ın IR spektrumu

Ligandın HyperChem 8 (MM+) programında çizilmiş üçboyutlu (**3D**) modeli Şekil 5.5’de verilmiştir.



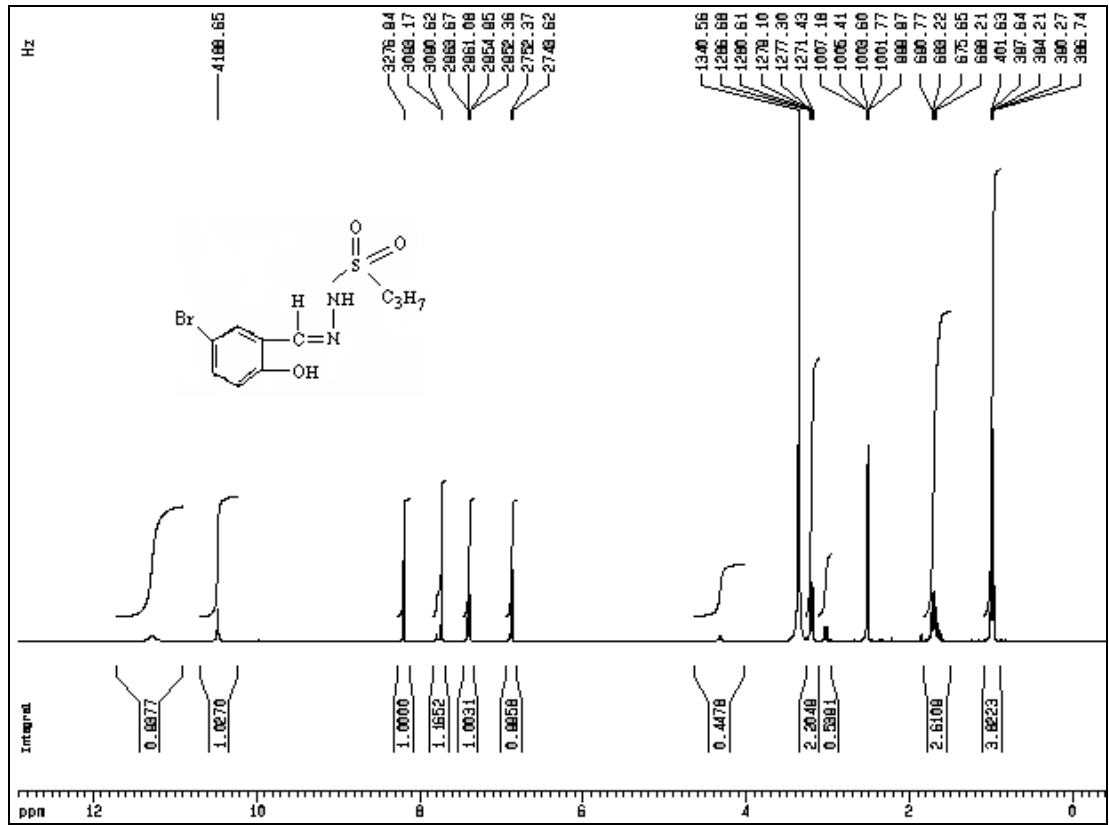
Şekil 5.5. 5Cl-salpsh’in üç boyutlu modeli

5Br-salisilaldehitpropansülfonilhidrazon (5Br-salpsh)



¹H-NMR yorumu

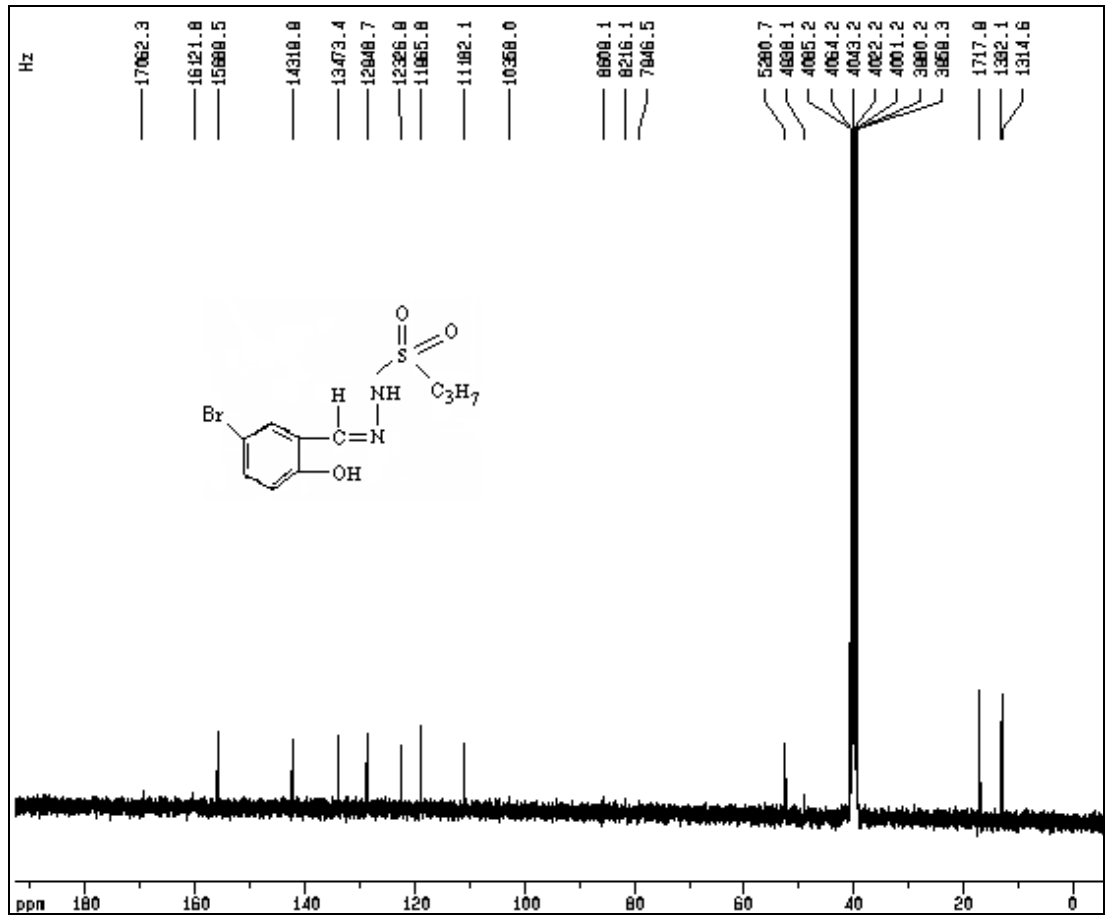
5Br-salpsh 'ın DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.6'da, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.1' de verilmektedir. 0,98 ppm deki pik CH₂'e bağlı CH₃ protonlarına, 1,68 ppm deki pik CH₃ 'e bağlı CH₂ protonlarına, 3,19 ppm deki pik SO₂' ye bağlı CH₂ protonlarına, 6,87-7,73 ppm aralığında görülen pikler aromatik halka protonlarına, 8,18 ppm deki pik HC=N imin grubuna bağlı protona, 10,46 ppm deki pik NH protonuna, 11,30 ppm de gözlenen pik de OH protonuna aittir.



Şekil 5.6. 5Br-salpsh'ın ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR yorumu

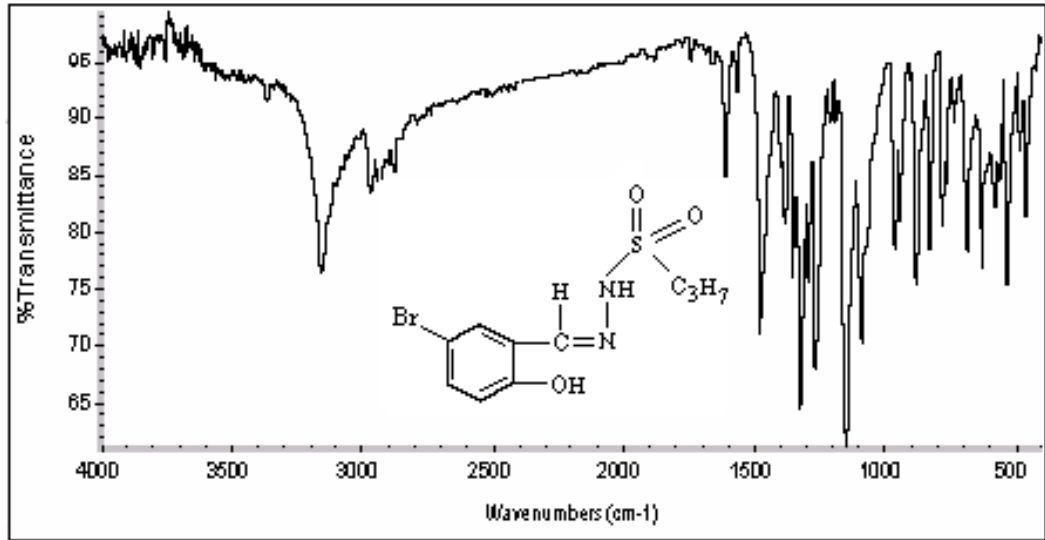
5Br-salpsh'ın DMSO-d₆ içindeki ¹³C-NMR spektrumu Şekil 5.7'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.2'de verilmektedir. Bileşikteki CH₂ grubuna bağlı CH₃ karbonları 13,07 ppm de, CH₃ grubuna bağlı CH₂ karbonları 17,07 ppm de SO₂ grubuna bağlı CH₂ karbonları ise 52,49 ppm de gözlenmiştir. Aromatik halka karbonları ise 111,14-133,91 aralığındadır. Bileşikteki C=N karbonuna ait pik 142,32 ppm de, C-OH grubuna ait karbon piki ise 155,93 ppm de gözlenmiştir. 39,35-40,60 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir.



Şekil 5.7. 5Br-salpsh'ın ¹³C-NMR spektrumu

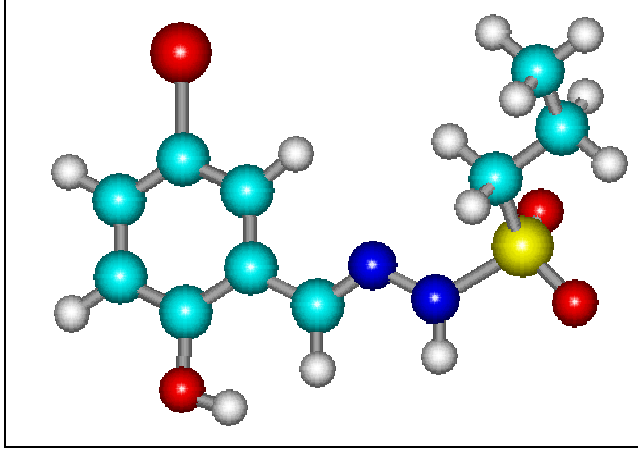
IR yorumu

5Br-salpsh'ın IR spektrumu Şekil 5.8'de, titreşim değerleri ise Çizelge 5.3'de verilmektedir. Titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; Sekonder amin gerilme titreşimi, $\nu(\text{NH})$, 3159 cm^{-1} de görülen keskin ve kuvvetli; alifatik asimetrik CH_3 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 2940 cm^{-1} de orta şiddette; alifatik simetrik CH_3 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$, 2884 cm^{-1} de zayıf şiddette; aromatik CH gerilme titreşimi, $\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$, 2973 cm^{-1} de orta şiddette; imin gerilme titreşimi, $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1612 cm^{-1} de orta şiddette; asimetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$, 1323 cm^{-1} de kuvvetli; simetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$, 1157 cm^{-1} de kuvvetli; CO gerilme titreşimi, $\nu(\text{CO})$, 1266 cm^{-1} de kuvvetli; NH simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{NH})$, 688 cm^{-1} de orta şiddette ve SO_2 simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{SO}_2)$, 534 cm^{-1} de orta şiddette bir bant olarak gözlenmiştir.



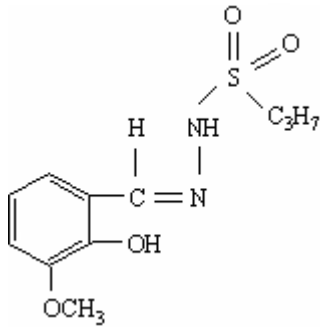
Şekil 5.8. 5Br-salpsh'ın IR spektrumu

Ligandın HyperChem 8 (MM+) programında çizilmiş üçboyutlu (**3D**) modeli Şekil 5.9’da verilmiştir.



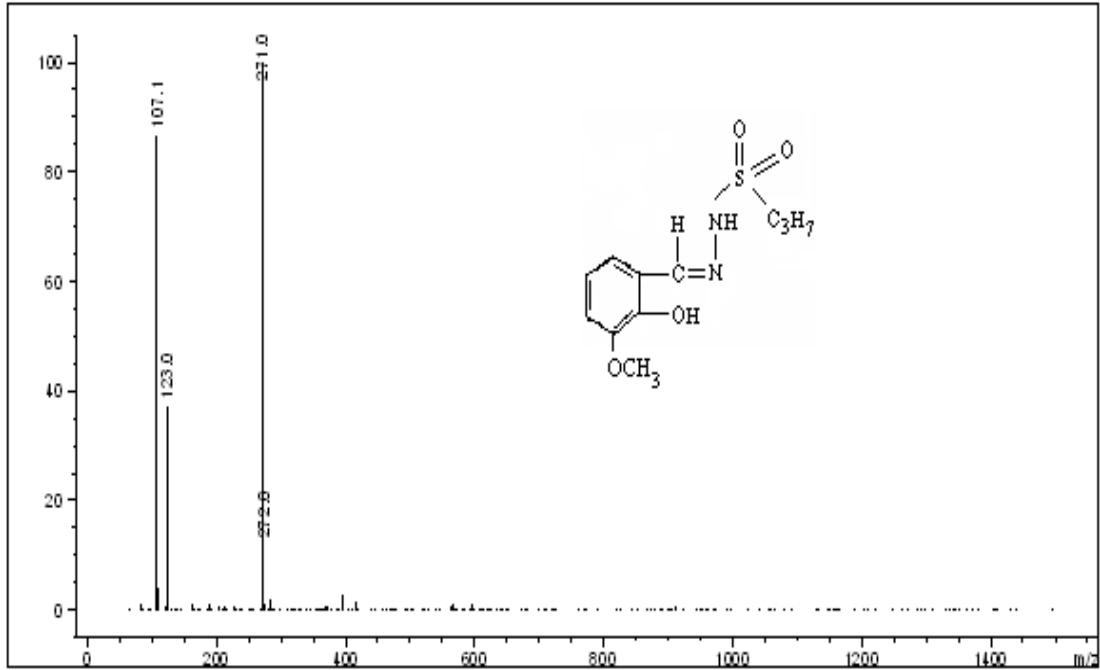
Şekil 5.9. 5Br-salpsh’ın üç boyutlu modeli

2-hidroksi-3-metoksibenzaldehitpropansülfonilhidrazon (o-vanpsh)



LC-MS yorumu

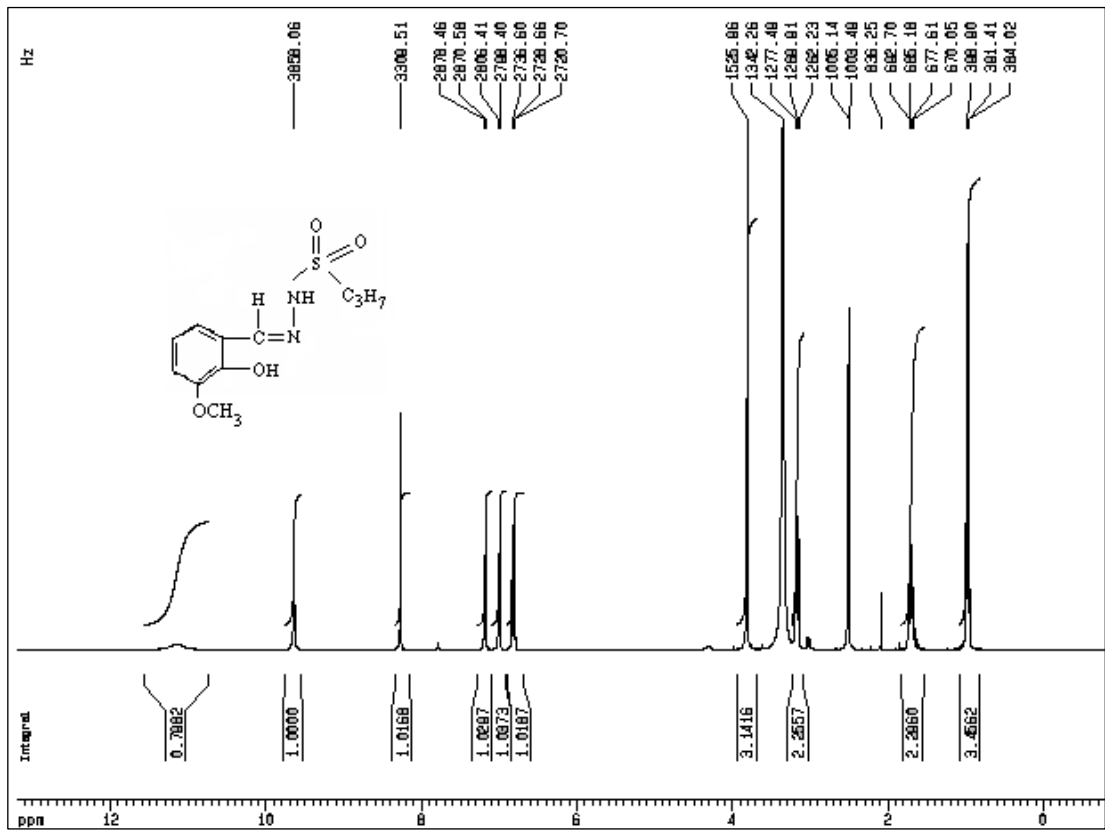
o-vanpsh'ın kütle spektrumu Şekil 5.10'da görülmektedir. o-vanpsh'ın teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı $272,0 \text{ g mol}^{-1}$ 'dür. o-vanpsh ligantına ait moleküler iyon piki, $[\text{M}-\text{H}]^+$ $271,0$ (%100,0) da temel pik olarak gözlenmiştir. Bileşikteki amine ait parçalanma pikleri , $[\text{C}_3\text{H}_8\text{NSO}_2]^+$ piki $123,0$ (%37,3) 'de ve $[\text{C}_3\text{H}_7\text{SO}_2]^+$ piki $107,1$ (%86,9) de gözlenmiştir.



Şekil 5.10. o-vanpsh'ın LC-MS spektrumu

¹H-NMR yorumu

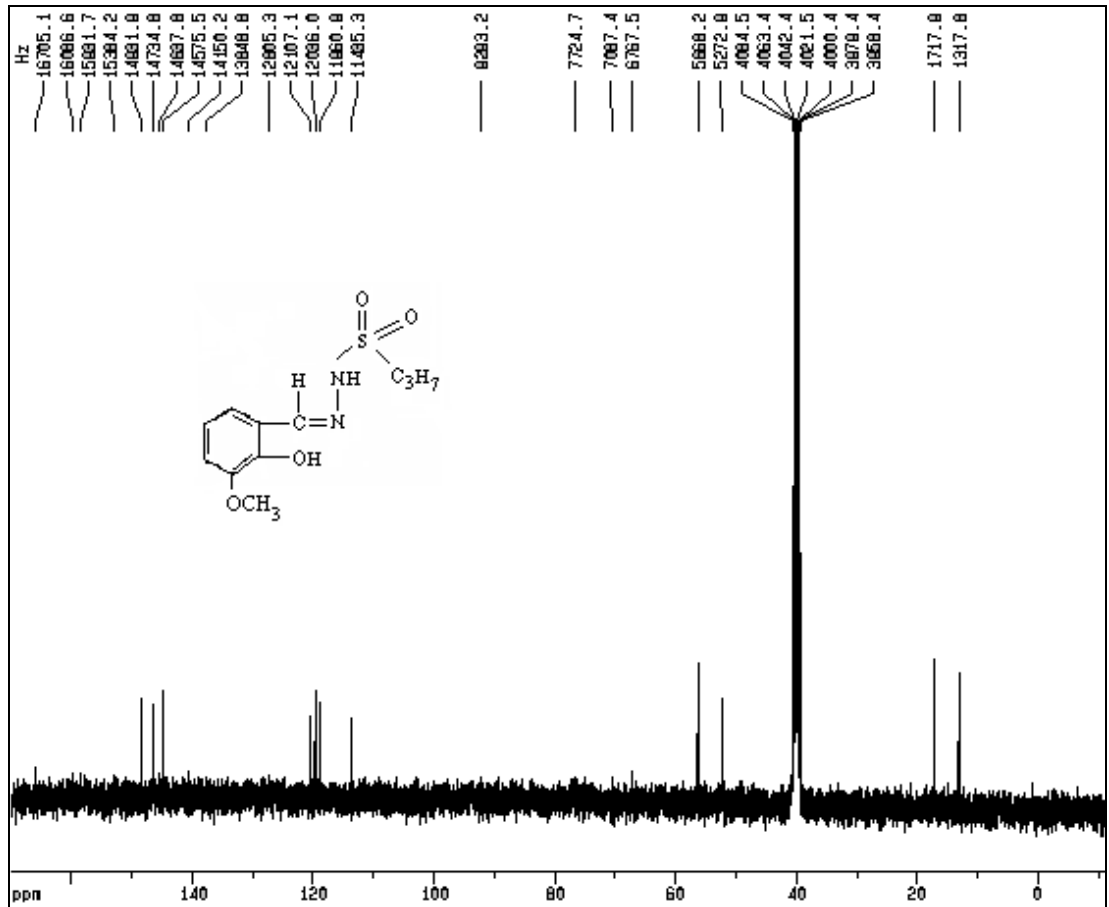
o-vanpsh 'ın DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.11'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.1' de verilmektedir. 0,98 ppm deki pik CH₂'e bağlı CH₃ protonlarına, 1,71 ppm deki pik CH₃ 'e bağlı CH₂ protonlarına, 3,17 ppm deki pik SO₂' ye bağlı CH₂ protonlarına, 3,81 ppm de gözlenen pik O-CH₃ protonlarına ait [6-Bromo-2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (SDBS No:18955) bileşiği referans alınmıştır], 6,83-7,19 ppm aralığında görülen pikler aromatik halka protonlarına, 8,27 ppm deki pik HC=N imin grubuna bağlı protona, 9,64 ppm deki pik NH protonuna, 10,74 ppm de gözlenen pik de OH protonuna aittir.



Şekil 5.11. o-vanpsh'ın ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR yorumu

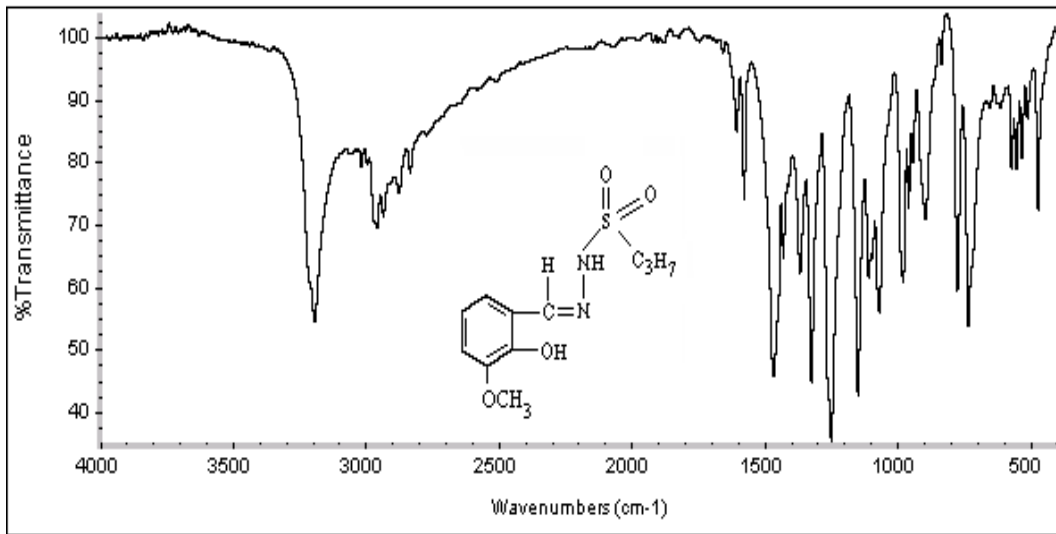
o-vanpsh'ın DMSO-d₆ içindeki ¹³C-NMR spektrumu Şekil 5.12'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.2'de verilmektedir. Bileşikteki CH₂ grubuna bağlı CH₃ karbonları 13,09 ppm de, CH₃ grubuna bağlı CH₂ karbonları 17,07 ppm de SO₂ grubuna bağlı CH₂ karbonları ise 52,40 ppm de gözlenmiştir. Metoksi grubuna ait karbon atomunun piki 56,33 ppm de gözlenmiştir [6-Bromo-2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (SDBS No:18955) bileşiği referans alınmıştır]. Aromatik halka karbonları ise 113,65-120,33 aralığındadır. Bileşikteki C=N karbonuna ait pik 144,86 ppm de, metoksi grubuna bağlı karbon atomunun piki 146,45 ppm de, C-OH grubuna ait karbon piki ise 148,40 ppm de gözlenmiştir. 39,34-40,59 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir.



Şekil 5.12. o-vanpsh'ın ¹³C-NMR spektrumu

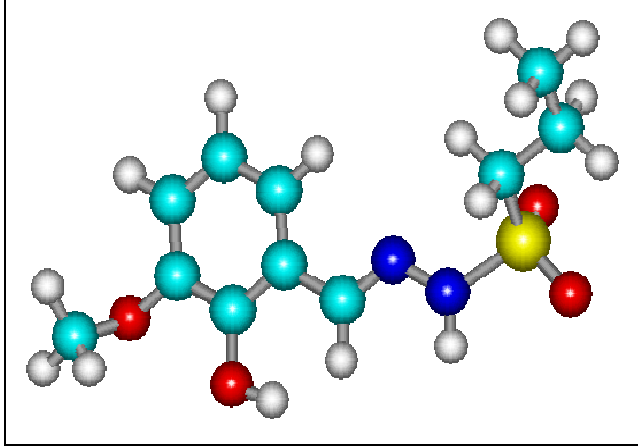
IR yorumu

o-vanpsh'ın IR spektrumu Şekil 5.13'de, titreşim değerleri ise Çizelge 5.3'de verilmektedir. Titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; Sekonder amin gerilme titreşimi, $\nu(\text{NH})$, 3198 cm^{-1} keskin ve kuvvetli; alifatik asimetric CH_3 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 2935 cm^{-1} de orta şiddette; alifatik simetrik CH_3 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$, 2884 cm^{-1} de zayıf şiddette; aromatik CH gerilme titreşimi, $\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$, 2960 cm^{-1} de orta şiddette; imin gerilme titreşimi, $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1612 cm^{-1} de orta şiddette; asimetric SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$, 1329 cm^{-1} de kuvvetli; simetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$, 1150 cm^{-1} de kuvvetli; CO gerilme titreşimi, $\nu(\text{CO})$, 1246 cm^{-1} de kuvvetli; NH simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{NH})$, 732 cm^{-1} de orta şiddette ve SO_2 simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{SO}_2)$, 534 cm^{-1} de orta şiddette bir bant olarak gözlenmiştir.



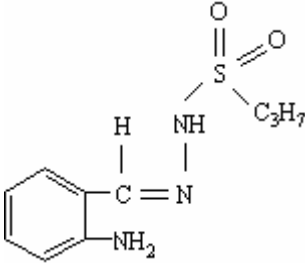
Şekil 5.13. o-vanpsh'ın IR spektrumu

Ligandın HyperChem 8 (MM+) programında çizilmiş üçboyutlu (**3D**) modeli Şekil 5.14’de verilmiştir.



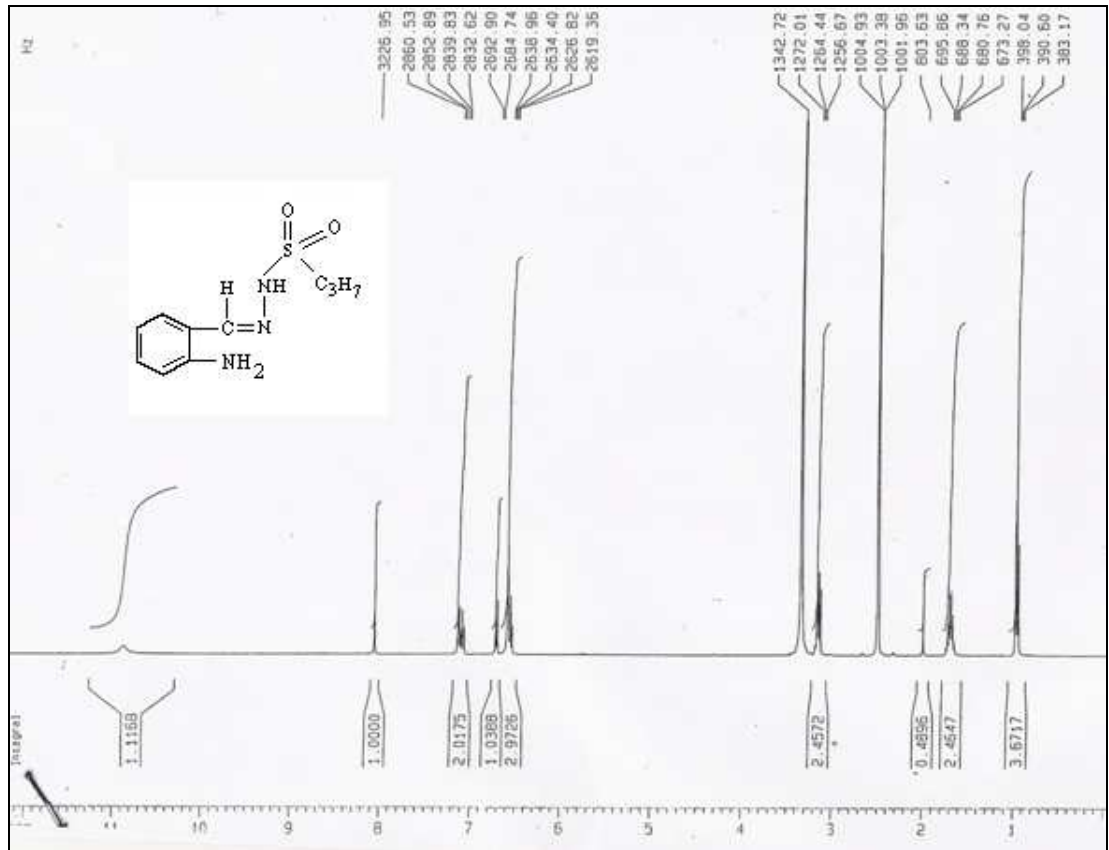
Şekil 5.14. o-vanpsh’in üç boyutlu modeli

o-aminobenzaldehitpropansülfonilhidrazon (o-abpsh)



¹H-NMR yorumu

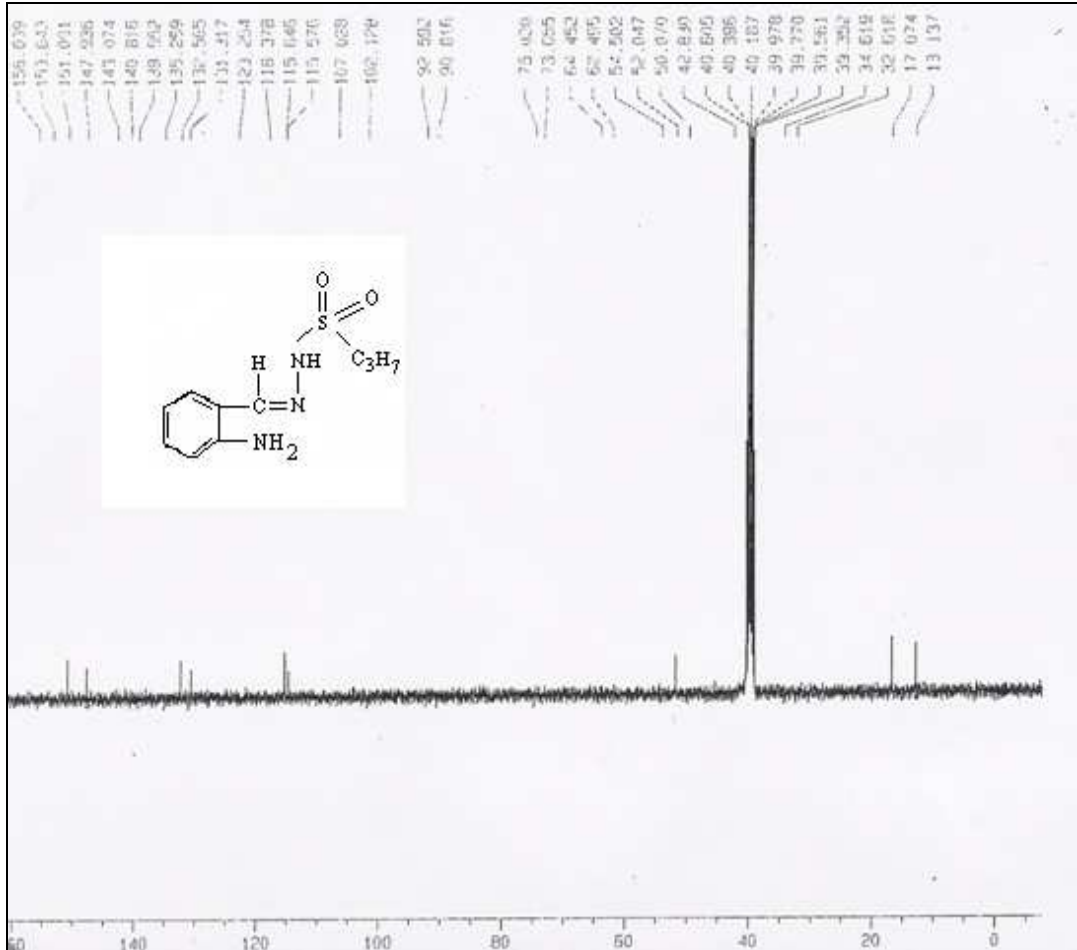
o-abpsh 'ın DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.15'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.1' de verilmektedir. 0,97 ppm deki pik CH₂'e bağlı CH₃ protonlarına, 1,70 ppm deki pik CH₃'e bağlı CH₂ protonlarına, 3,16 ppm deki pik SO₂' ye bağlı CH₂ protonlarına, 6,49-7,12 ppm aralığında görülen pikler aromatik protonlara, 6,59 ppm deki pik ise NH₂ protonlarına aittir. HC=N imin grubuna bağlı protona ait pik 8,06 ppm de, NH protonuna ait pik ise 10,29 ppm de gözlenmiştir.



Şekil 5.15. o-abpsh'ın ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR yorumu

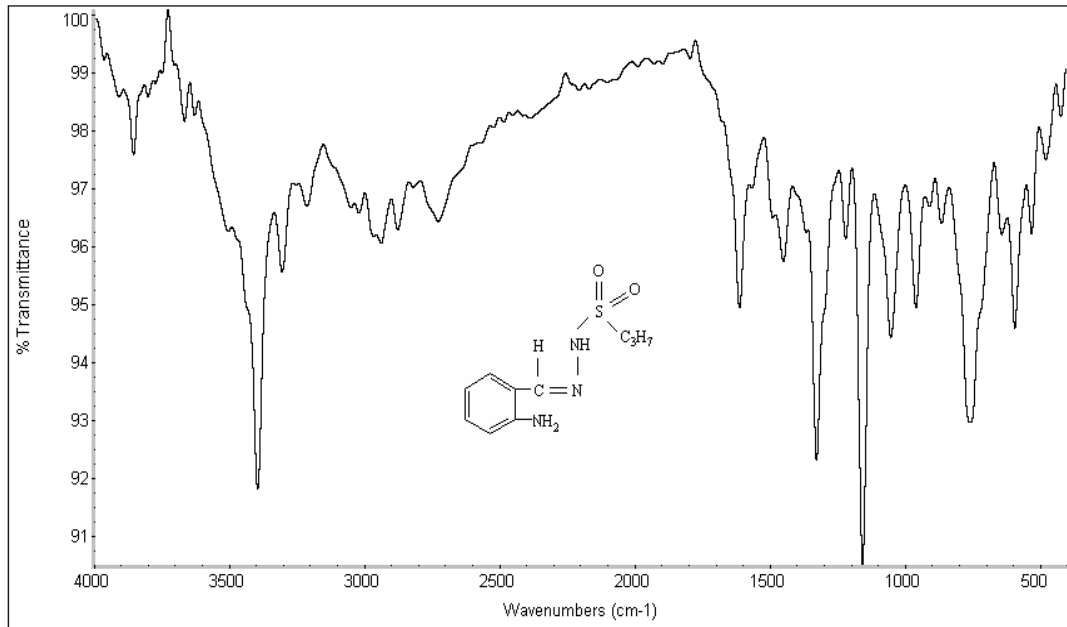
o-abpsh'ın DMSO-d₆ içindeki ¹³C-NMR spektrumu Şekil 5.16'da, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.2'de verilmektedir. Bileşikteki CH₂ grubuna bağlı CH₃ karbonları 13,13 ppm de CH₃ grubuna bağlı CH₂ karbonları 17,07 ppm de SO₂ grubuna bağlı CH₂ karbonları ise 52,04 ppm de gözlenmiştir. Aromatik halka karbonları ise 115,57-132,56 aralığındadır. Bileşikteki C=N karbonuna ait pik 147,93 ppm de, NH₂ grubuna bağlı karbon piki ise 151,09 ppm de gözlenmiştir. 39,35-40,60 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir.



Şekil 5.16. o-abpsh'ın ¹³C-NMR spektrumu

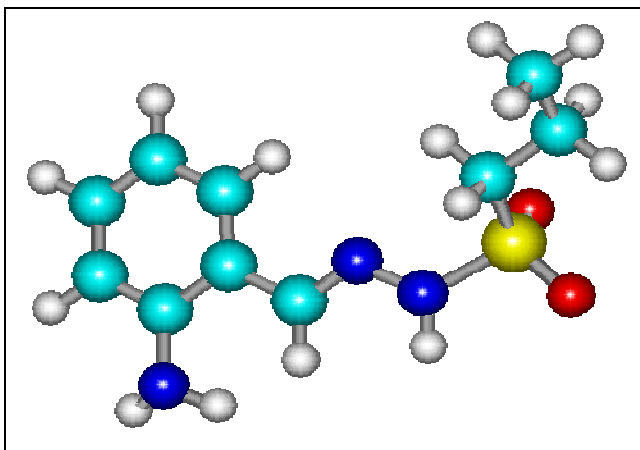
IR yorumu

o-abpsh'ın IR spektrumu Şekil 5.17'de, titreşim değerleri ise Çizelge 5.3'de verilmektedir. Titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; Aromatik halkaya bağlı NH_2 asimetrik gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$, 3394cm^{-1} de keskin ve kuvvetli; NH_2 simetrik gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$, 3307cm^{-1} de orta şiddette; sekonder amin gerilme titreşimi, $\nu(\text{NH})$, 3215cm^{-1} de zayıf şiddette; SO_2 grubuna bağlı alifatik asimetrik CH_3 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 2935cm^{-1} de zayıf şiddette; alifatik simetrik CH_3 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$, 2879cm^{-1} de zayıf şiddette; aromatik CH gerilme titreşimi, $\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$, 2971ppm de zayıf şiddette; imin gerilme titreşimi, $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1616cm^{-1} de kuvvetli; asimetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$, 1326cm^{-1} de kuvvetli; simetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$, 1158cm^{-1} de kuvvetli; NH simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{NH})$, 732cm^{-1} de kuvvetli ve SO_2 simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{SO}_2)$, 532cm^{-1} de orta şiddette bir bant olarak gözlenmiştir.



Şekil 5.17. o-abpsh'ın IR spektrumu

Ligandın HyperChem 8 (MM+) programında çizilmiş üçboyutlu (**3D**) modeli Şekil 5.18’de verilmiştir.



Şekil 5.18. o-abpsh’in üç boyutlu modeli

Çizelge 5.1. Aril sülfonilhidrazonların ^1H -NMR spektroskopik verileri

İşaretleme	5Clsalpsh	5Brsalpsh	o-vanpsh	o-abpsh
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	0,88(s,3H)	0,98(s,3H)	0,98(s,3H)	0,97(s,3H)
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	1,59(s,2H)	1,68(s,2H)	1,71(s,2H)	1,70(s,2H)
$\text{SO}_2\text{-CH}_2$	3,09(s,2H)	3,19(s,2H)	3,17(s,2H)	3,16(s,2H)
O-CH_3	-	-	3,81(s,3H)	-
HC=N	8,09(s,1H)	8,18(s,1H)	8,27(s,1H)	8,06(s,1H)
CH(Ar)	6,8-7,5(m,3H)	6,9-7,7(m,3H)	6,8-7,2(m,3H)	6,5-7,1(m,4H)
NH	10,31(s,1H)	10,46(s,1H)	9,64(s,1H)	10,29(s,1H)
OH	11,12(s,1H)	11,30(s,1H)	10,74(s,1H)	-
NH_2	-	-	-	6,59(s,2H)

Çizelge 5.2. Aril sülfonilhidrazonların ^{13}C -NMR spektroskopik verileri

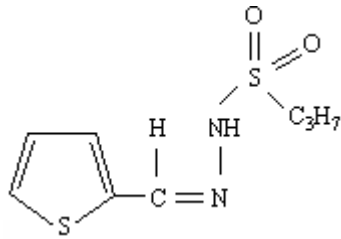
İşaretleme	5Clsalpsh	5Brsalpsh	o-vanpsh	o-abpsh
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	13,06	13,07	13,09	13,13
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	17,07	17,07	17,07	17,07
$\text{SO}_2\text{-CH}_2$	52,48	52,49	52,40	52,04
O-CH_3	-	-	56,33	-
CH(Ar)	118,48;121,94; 123,61;125,83; 131,11	111,14;118,93; 122,51;128,70; 133,91	113,65;118,88; 119,62;120,33;	115,57;115,64; 118,37;131,31; 132,56
C=N	142,49	142,32	144,86	147,93
C-OH	155,53	155,93	148,40	-
C-NH_2	-	-	-	151,09
C-OCH_3			146,45	

Çizelge 5.3. Aril sülfonilhidrazonların IR Titreşim dalga sayıları

İşaretleme	5Clsalpsh	5Brsalpsh	o-vanpsh	o-abpsh
$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$	-	-	-	3394s
$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$	-	-	-	3307m
$\nu(\text{NH})$	3153s	3159s	3198s	3215w
$\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$	2973m	2973m	2960m	2971w
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$	2935m	2940m	2935m	2935w
$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$	2884w	2884w	2884w	2879w
$\nu(\text{C=N})$	1618m	1612m	1612m	1616s
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	1323s	1323s	1329s	1326s
$\nu(\text{CO})$	1266s	1266s	1246s	-
$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	1150s	1157s	1150s	1158s
$\delta(\text{NH})$	688m	688m	732m	732s
$\delta(\text{SO}_2)$	539m	534m	534m	532m

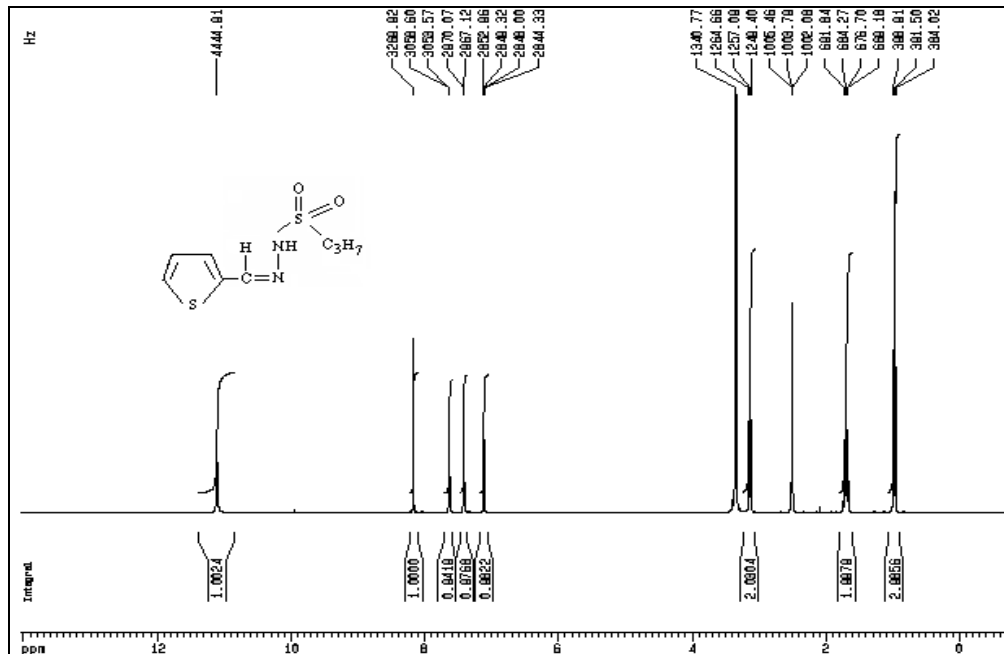
5.1.2. Heterosiklik Sülfonilhidrazonlar

Tiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (tipsh)



¹H-NMR Yorumu

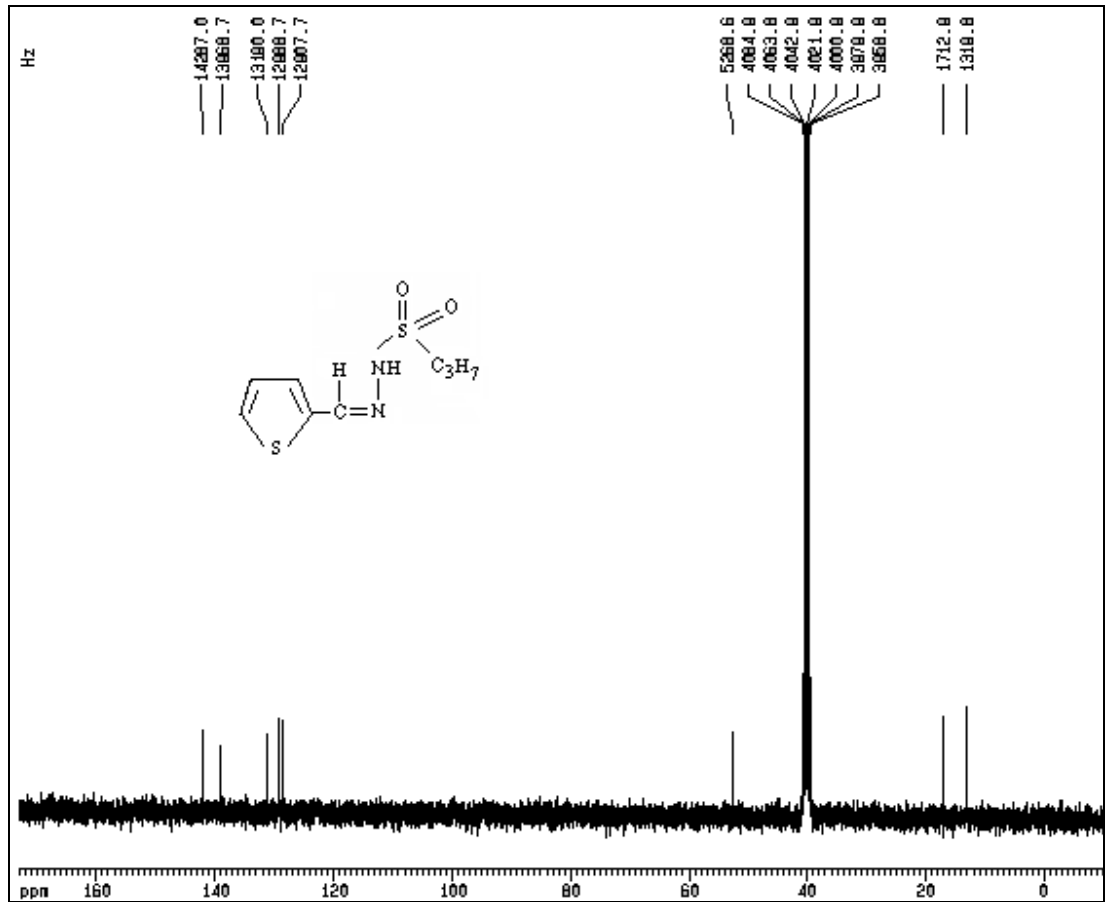
tipsh 'ın DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.19'da, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.4' de verilmektedir. 0,98 ppm deki pik CH₂'e bağlı CH₃ protonlarına, 1,69 ppm deki pik CH₃ 'e bağlı CH₂ protonlarına, 3,14 ppm deki pik SO₂' ye bağlı CH₂ protonlarına, 7,11-7,64 ppm aralığında görülen pikler heterosiklik halka protonlarına, 8,17 ppm deki pik HC=N imin grubuna bağlı protona, 10,84 ppm de gözlenen pik de NH protonuna aittir.



Şekil 5.19. tipsh'in ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Yorumu

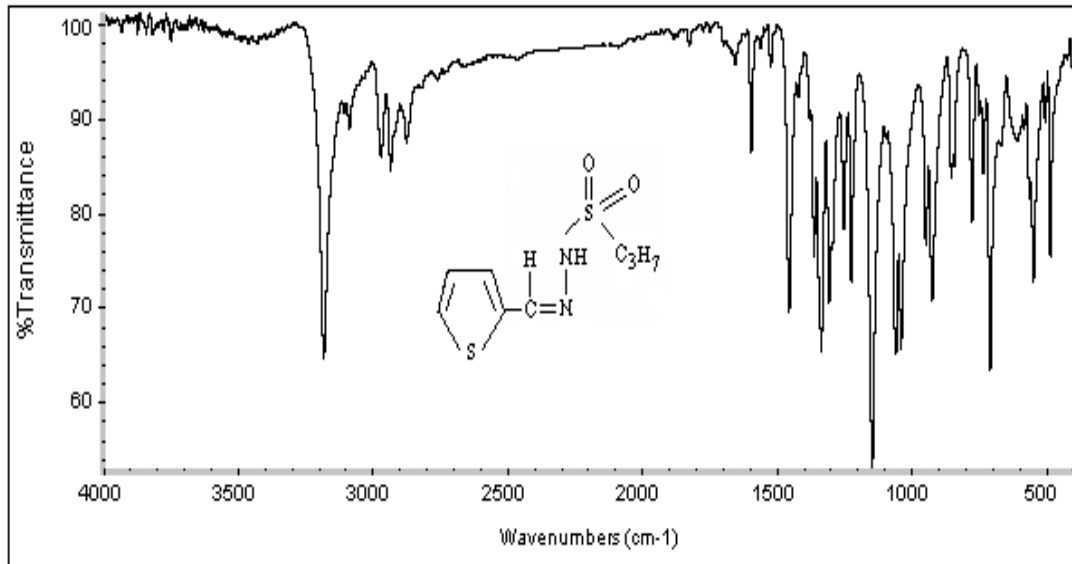
tipsh'ın DMSO-d₆ içindeki ¹³C-NMR spektrumu Şekil 5.20'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.5'de verilmektedir. Bileşikteki CH₂ grubuna bağlı CH₃ karbonları 13,12 ppm de, CH₃ grubuna bağlı CH₂ karbonları 17,02 ppm de, SO₂ grubuna bağlı CH₂ karbonları ise 52,36 ppm de gözlenmiştir. Heterosiklik halka karbonları ise 128,29-138,83 aralığındadır. Bileşikteki C=N karbonuna ait pik ise 141,99 ppm de gözlenmiştir. 39,34-40,60-ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir.



Şekil 5.20. tipsh'ın ¹³C-NMR spektrumu

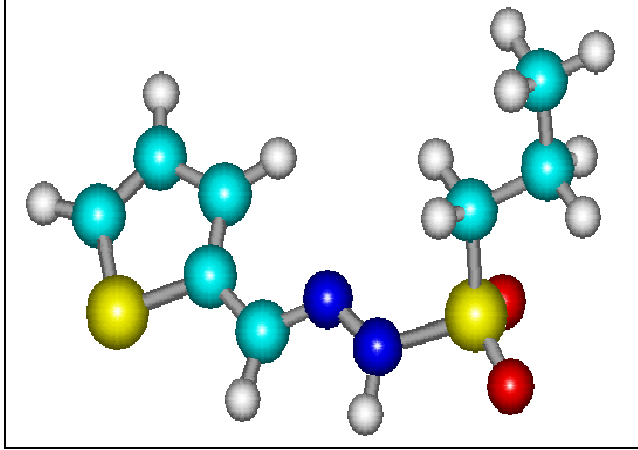
IR Yorumu

tipsh'nın IR spektrumu Şekil 5.21'de, titreşim değerleri ise Çizelge 5.6'da verilmektedir. Titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; sekonder amin gerilme titreşimi, $\nu(\text{NH})$, 3184 cm^{-1} keskin ve kuvvetli; SO_2 grubuna bağlı alifatik asimetrik CH_3 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 2940 cm^{-1} de orta şiddette; ve alifatik simetrik CH_3 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$, 2877 cm^{-1} de orta şiddette; aromatik CH gerilme titreşimi, $\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$, 2973 ppm de orta şiddette, imin gerilme titreşimi, $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1605 cm^{-1} de orta şiddette; asimetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$, 1336 cm^{-1} de kuvvetli; simetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$, 1150 cm^{-1} de kuvvetli olarak gözlenmiştir. C-S asimetrik gerilme titreşiminin $700\text{-}750 \text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlendiği bilinmektedir. [77]. tipsh da ise heterosiklik halkaya ait C-S asimetrik gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{C-S})$ 713 cm^{-1} de keskin ve kuvvetli bir bant olarak gözlenmiştir. NH simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{NH})$, 735 cm^{-1} de orta şiddette; SO_2 simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{SO}_2)$, 553 cm^{-1} de orta şiddette bir bant olarak gözlenmiştir.



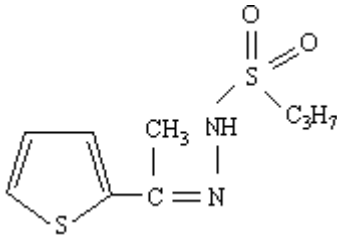
Şekil 5.21. tipsh'nın IR spektrumu

Ligandın HyperChem 8 (MM+) programında çizilmiş üçboyutlu (**3D**) modeli Şekil 5.22’de verilmiştir.



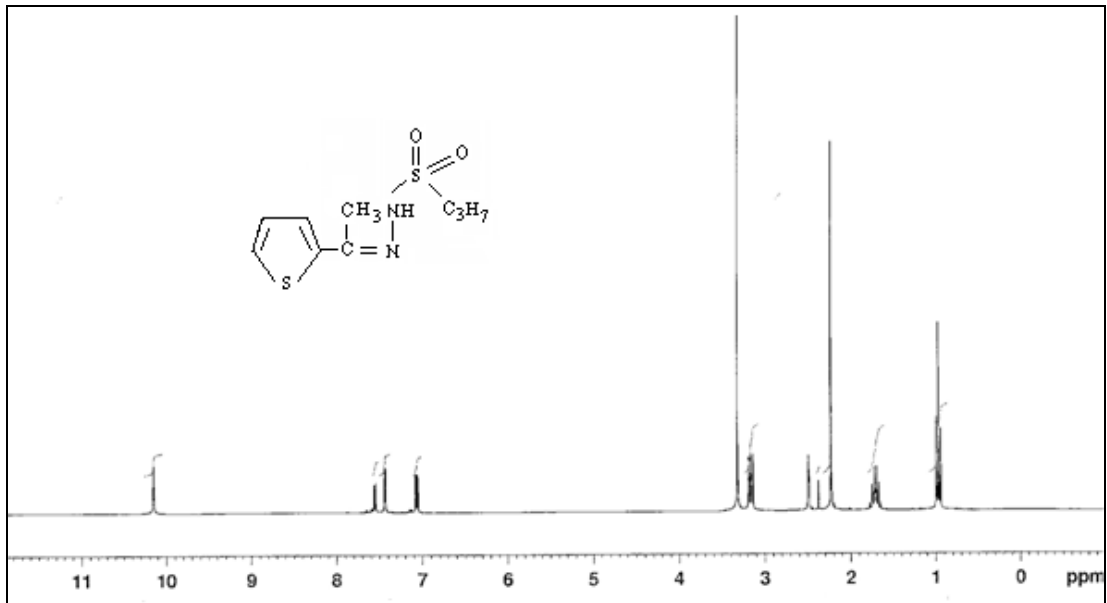
Şekil 5.22. tipsh’ın üç boyutlu modeli

2-Asetiltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (2Actipsh)



¹H-NMR Yorumu

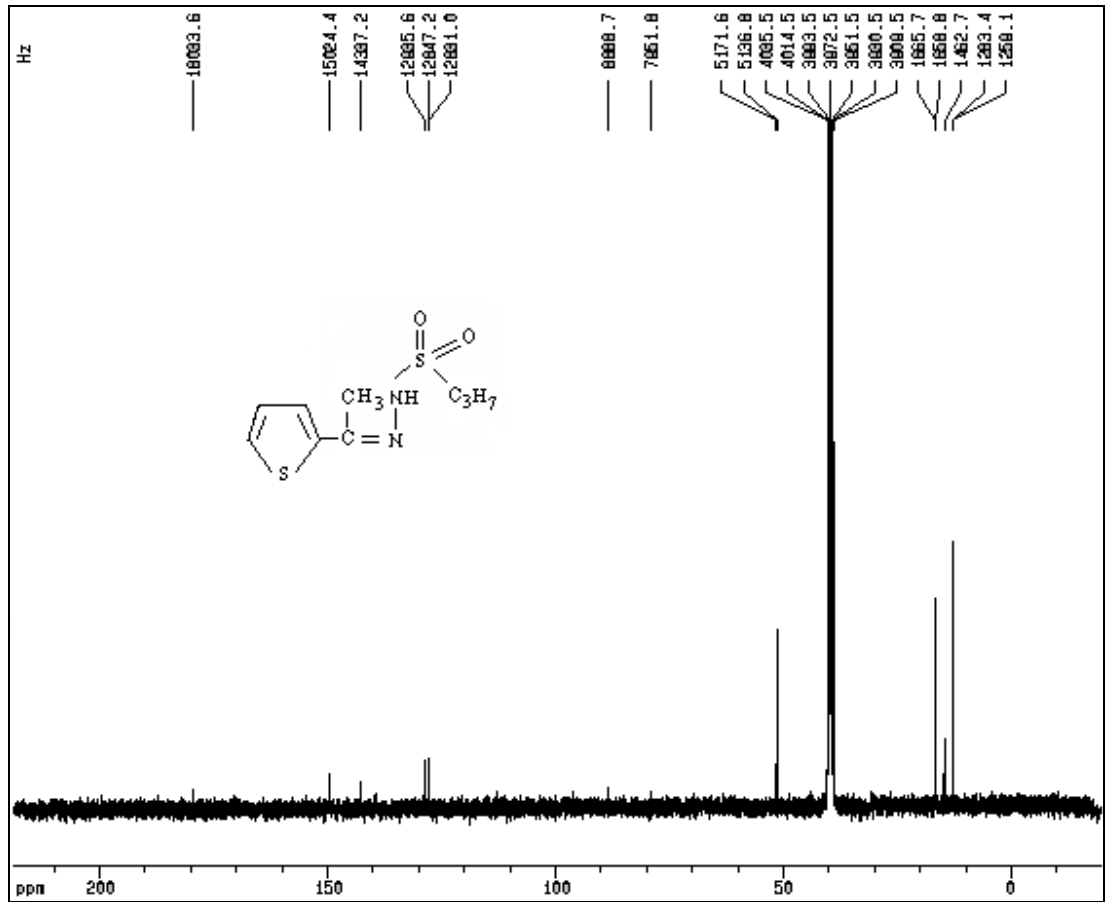
2Actipsh 'ın DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.23'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.4'de verilmektedir. 0,97 ppm deki pik CH₂'e bağlı CH₃ protonlarına, 1,70 ppm deki pik CH₃'e bağlı CH₂ protonlarına, 2,24 ppm deki pik H₃C-C=N imin grubuna bağlı karbon atomu üzerindeki protonlara ait, 3,16 ppm deki pik SO₂' ye bağlı CH₂ protonlarına, 7,06-7,57 ppm aralığında görülen pikler heterosiklik halka protonlarına ait piklerdir. 10,16 ppm de gözlenen pik de NH protonuna aittir.



Şekil 5.23. 2Actipsh'ın ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Yorumu

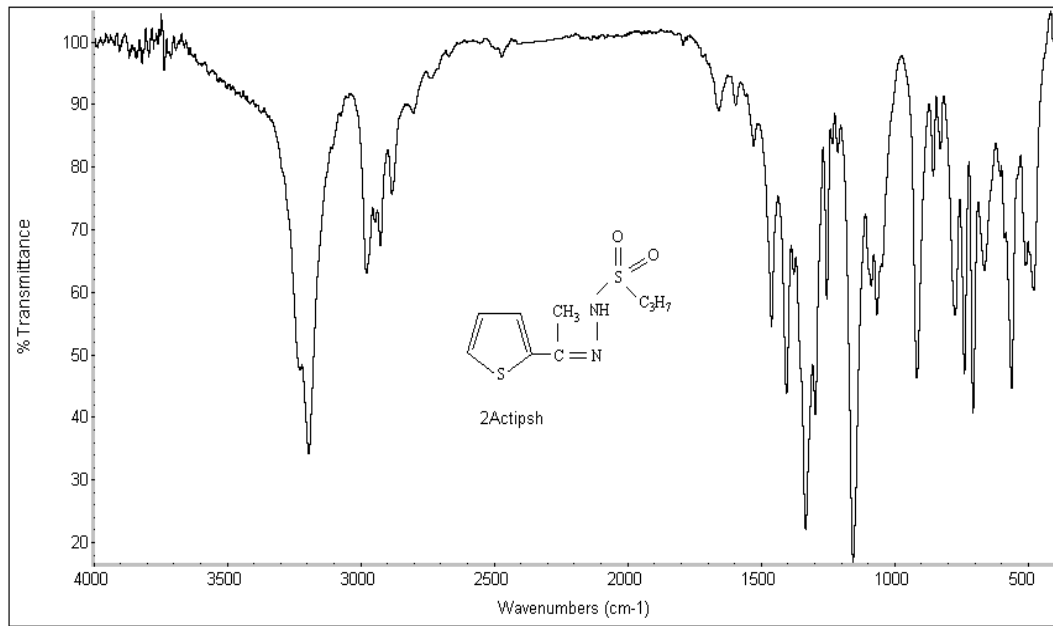
2Actipsh'ın DMSO-d₆ içindeki ¹³C-NMR spektrumu Şekil 5.24'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.5'de verilmektedir. Bileşikteki CH₂ grubuna bağlı CH₃ karbonları 12,51 ppm de, CH₃-C=N imin grubuna bağlı karbon atomunun piki 14,53 ppm de, CH₃ grubuna bağlı CH₂ karbonları 16,55 ppm de SO₂ grubuna bağlı CH₂ karbonları ise 51,05 ppm de gözlenmiştir. Heterosiklik halka karbonları ise 127,52-142,49 aralığındadır. C=N karbonuna ait pik ise 149,32 ppm de gözlenmiştir. 38,85-40,10 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir.



Şekil 5.24. 2Actipsh'ın ¹³C-NMR spektrumu

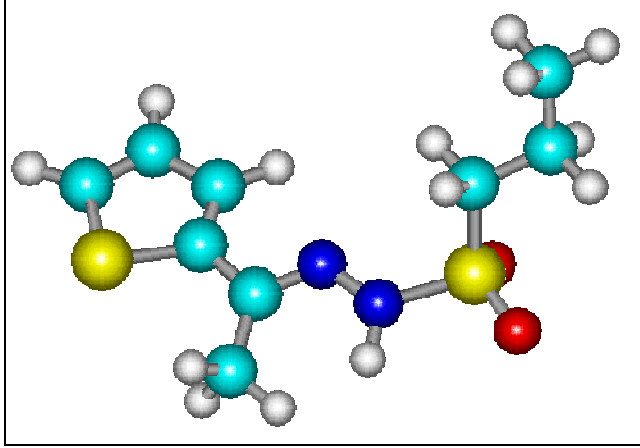
IR Yorumu

2Actipsh'ın IR spektrumu Şekil 5.25'de, titreşim değerleri ise Çizelge 5.6'da verilmektedir. Titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; sekonder amin gerilme titreşimi, $\nu(\text{NH})$, 3198 cm^{-1} keskin ve kuvvetli; SO_2 grubuna bağlı alifatik asimetrik CH_3 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 2928 cm^{-1} de orta şiddette; alifatik simetrik CH_3 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$, 2884 cm^{-1} de orta şiddette; aromatik CH gerilme titreşimi, $\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$, 2979 ppm de orta şiddette, imin gerilme titreşimi, $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1600 cm^{-1} de orta şiddette; asimetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$, 1336 cm^{-1} de kuvvetli; simetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$, 1157 cm^{-1} kuvvetli; heterosiklik halkaya ait C-S gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{C-S})$ 707 cm^{-1} de keskin ve kuvvetli; NH simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{NH})$, 746 cm^{-1} de keskin ve kuvvetli; SO_2 simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{SO}_2)$, 559 cm^{-1} de orta şiddette bir bant olarak gözlenmiştir.



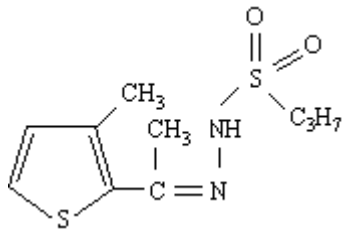
Şekil 5.25. 2Actipsh'ın IR spektrumu

Ligandın HyperChem 8 (MM+) programında çizilmiş üçboyutlu (**3D**) modeli Şekil 5.26’da verilmiştir.



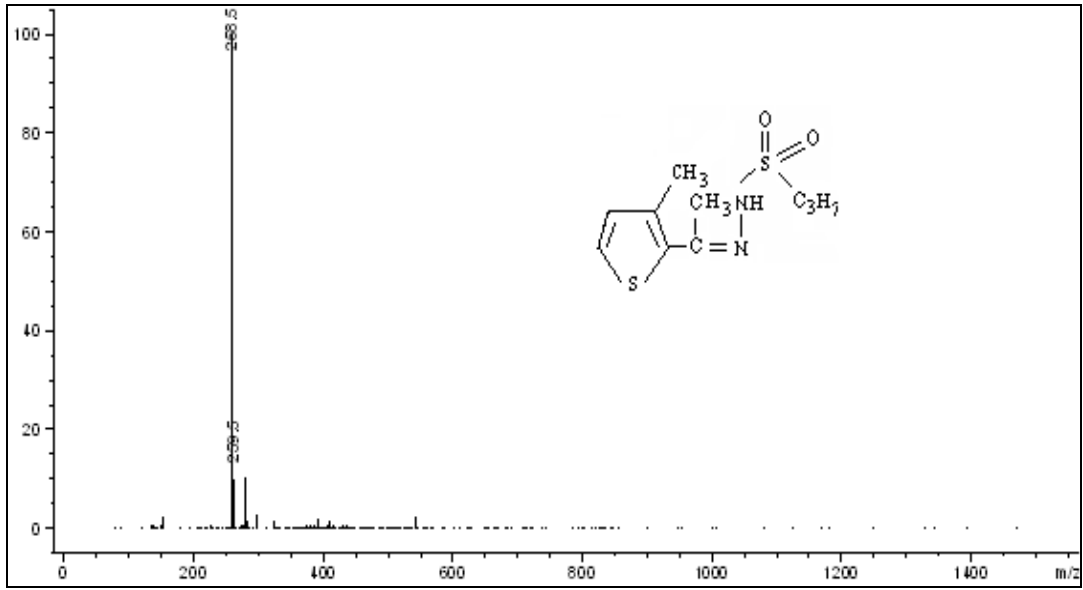
Şekil 5.26. 2Actipsh’ üç boyutlu modeli

2-asetil-3-metiltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (2Ac3mtipsh)



LC-MS Yorumu

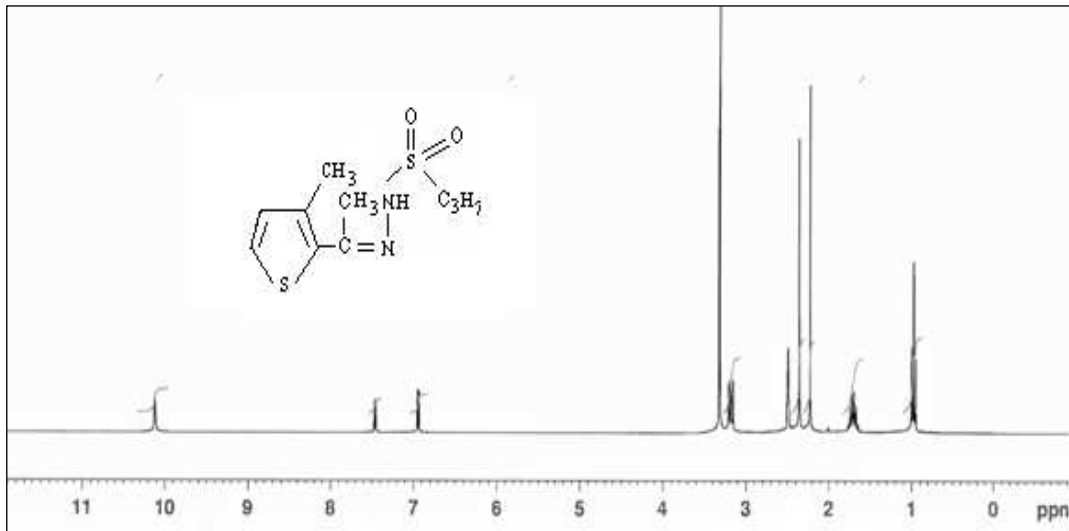
2Ac3mtipsh'ın kütle spektrumu Şekil 5.27'de görülmektedir. 2Ac3mtipsh'ın teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 260 g mol^{-1} 'dür. 2Ac3mtipsh ligantına ait moleküler iyon piki $[M-H]^+$ 258,5 (%100,0) da temel pik olarak gözlenmiştir.



Şekil 5.27. 2Ac3mtipsh 'ın LC-MS spektrumu

¹H-NMR Yorumu

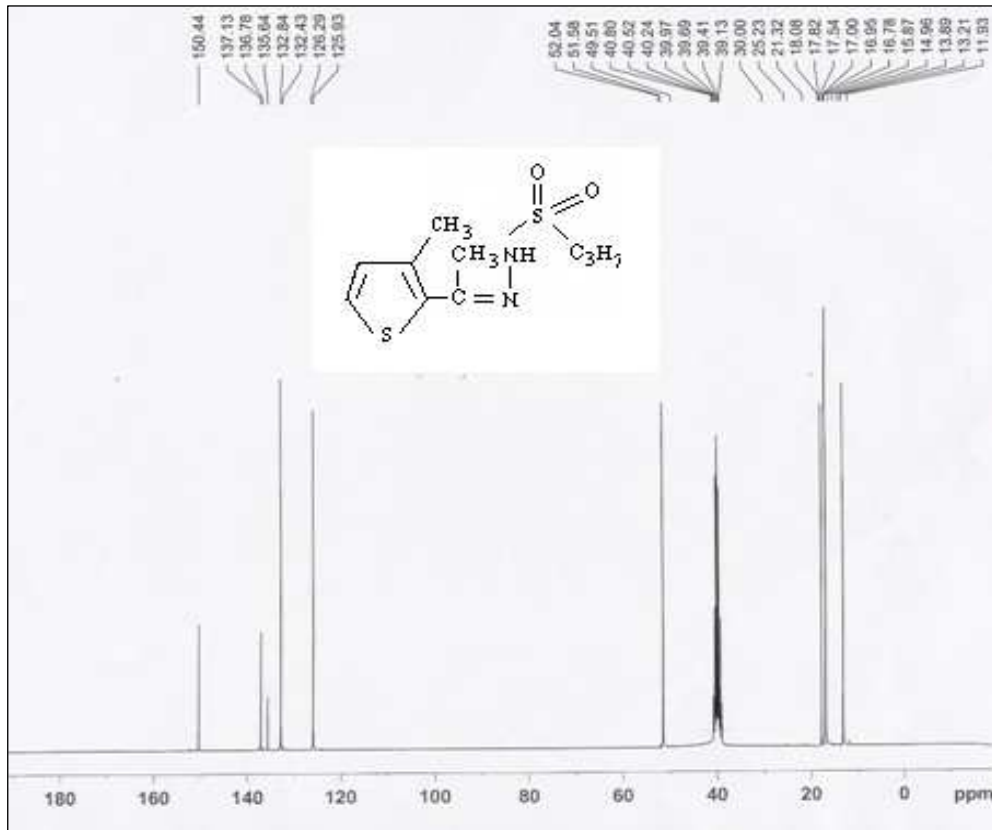
2Ac3mtipsh 'ın DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.28'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.4'de verilmektedir. 0,98 ppm deki şiddetli pik CH₂'e bağlı CH₃ protonlarına, 1,72 ppm deki pik CH₃'e bağlı CH₂ protonlarına, 2,23 ppm deki pik H₃C-C=N imin grubuna bağlı karbon atomu üzerindeki protonlara ait, 2,36 ppm deki pik heterosiklik halkaya bağlı CH₃ grubundaki protanlara, 3,18 ppm deki pik SO₂' ye bağlı CH₂ protonlarına, 6,94-7,47 ppm aralığında görülen pikler heterosiklik halka protonlarına ait piklerdir. 10,13 de gözlenen pik de NH protonuna aittir.



Şekil 5.28. 2Ac3mtipsh'ın ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Yorumu

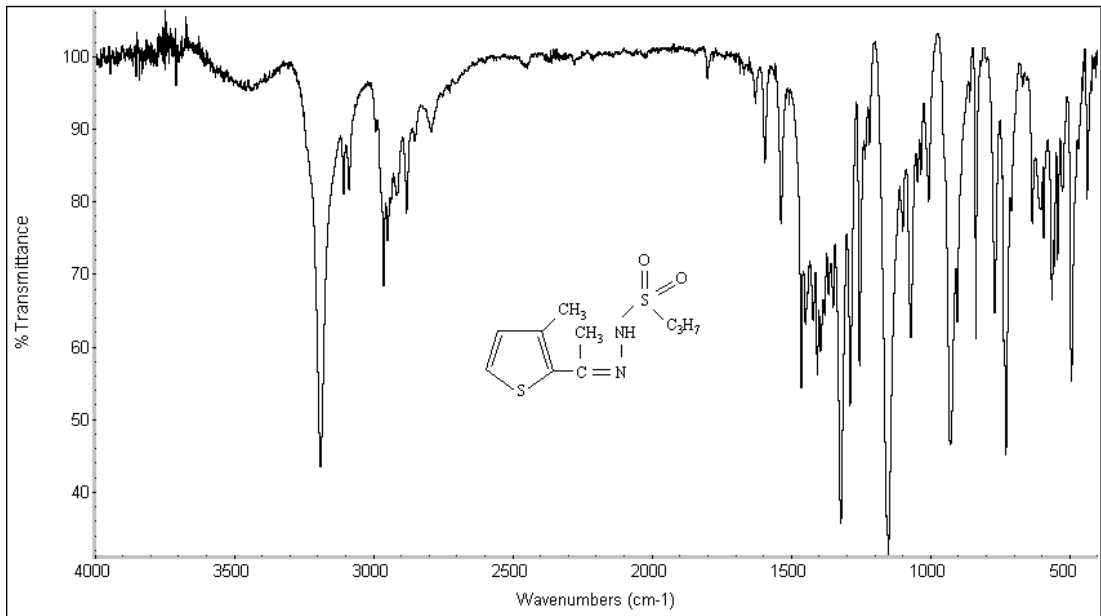
2Ac3mtipsh'ın DMSO-d₆ içindeki ¹³C-NMR spektrumu Şekil 5.29'da, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.5'de verilmektedir. Bileşikteki CH₂ grubuna bağlı CH₃ karbonları 13,21 ppm de, CH₃-C=N imin grubuna bağlı karbon atomunun piki 16,95 ppm de, Heterosiklik halkaya bağlı CH₃ grubunun karbon atomuna ait pik ise 16,99 ppm de, CH₃ grubuna bağlı CH₂ karbonları 17,82 ppm de, SO₂ grubuna bağlı CH₂ karbonları ise 51,58 ppm de gözlenmiştir. Heterosiklik halka karbonları ise 125,92-137,13 aralığındadır. C=N karbonuna ait pik ise 150,43 ppm de gözlenmiştir. 39,13-40,79 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir.



Şekil 5.29. 2Ac3mtipsh'ın ¹³C-NMR spektrumu

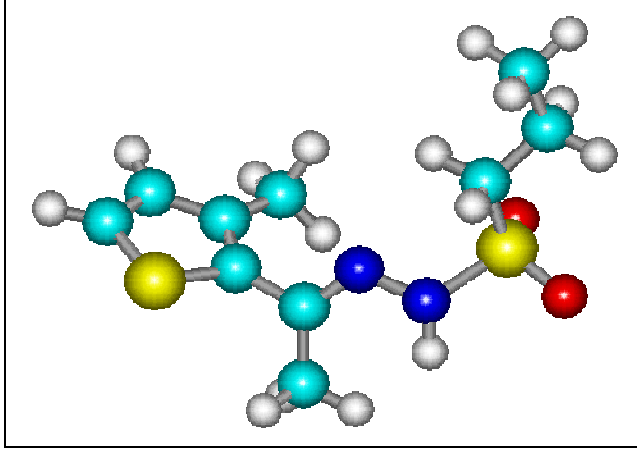
IR Yorumu

2Ac3mtipsh'nın IR spektrumu Şekil 5.30'da, titreşim değerleri ise Çizelge 5.6'da verilmektedir. Titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; sekonder amin gerilme titreşimi, $\nu(\text{NH})$, 3195 cm^{-1} de keskin ve kuvvetli; SO_2 grubuna bağlı alifatik asimetrik CH_3 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 2935 cm^{-1} de orta şiddette; alifatik simetrik CH_3 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$, ve 2874 cm^{-1} de orta şiddette; aromatik CH gerilme titreşimi, $\nu(\text{CH}_3)_{\text{Ar}}$, 2966 ppm de orta şiddette, imin gerilme titreşimi, $\nu(\text{C}=\text{N})$, titreşimi 1606 cm^{-1} de orta şiddette; asimetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$, 1331 cm^{-1} de kuvvetli; simetrik SO_2 gerilme titreşimi; $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$, 1148 cm^{-1} de kuvvetli; heterosiklik halkaya ait C-S gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{C-S})$, 736 cm^{-1} de keskin ve kuvvetli; NH simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{NH})$, 766 cm^{-1} de keskin ve kuvvetli; SO_2 simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{SO}_2)$, 568 cm^{-1} de orta şiddette bir bant olarak gözlenmiştir.



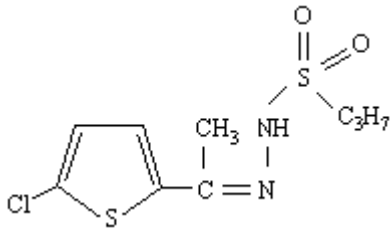
Şekil 5.30. 2Ac3mtipsh'nın IR spektrumu

Ligandın HyperChem 8 (MM+) programında çizilmiş üçboyutlu (**3D**) modeli Şekil 5.31’de verilmiştir.



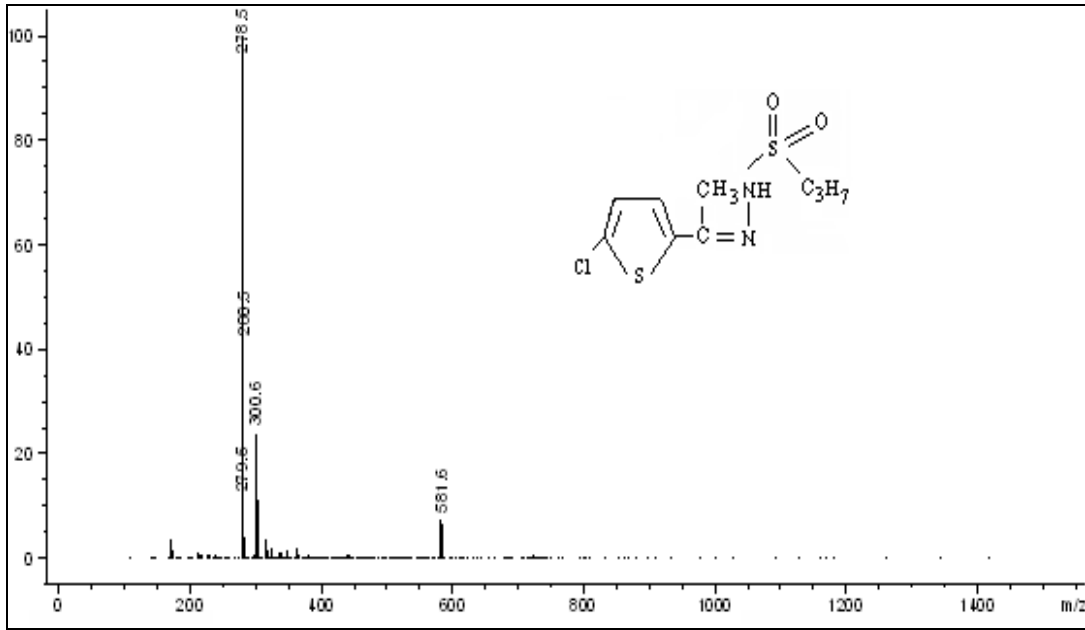
Şekil 5.31. 2Ac3mtipsh’ın üç boyutlu modeli

2-asetil-5Cltiyofenkarboksialdehitpropansülfonilhidrazon (2A5Clctipsh)



LC-MS Yorumu

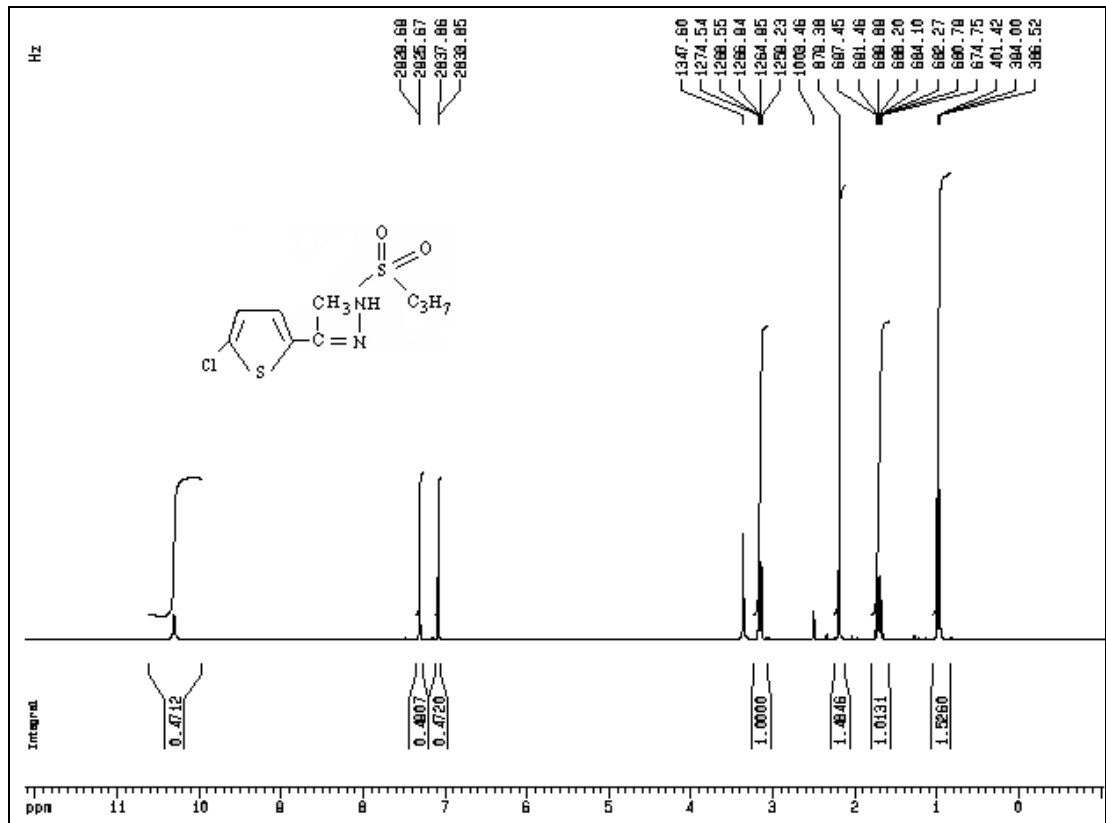
2A5Clctipsh'ın kütle spektrumu Şekil 5.32'de görülmektedir. 2A5Clctipsh'ın teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı $280,5 \text{ g mol}^{-1}$ 'dür. 2Ac5Clctipsh ligantına ait $[M-H]^+$ moleküler pik $278,5$ (%100,0)'de temel pik olarak gözlenmiştir.



Şekil 5.32. 2Ac5Clctipsh'ın LC-MS spektrumu

¹H-NMR Yorumu

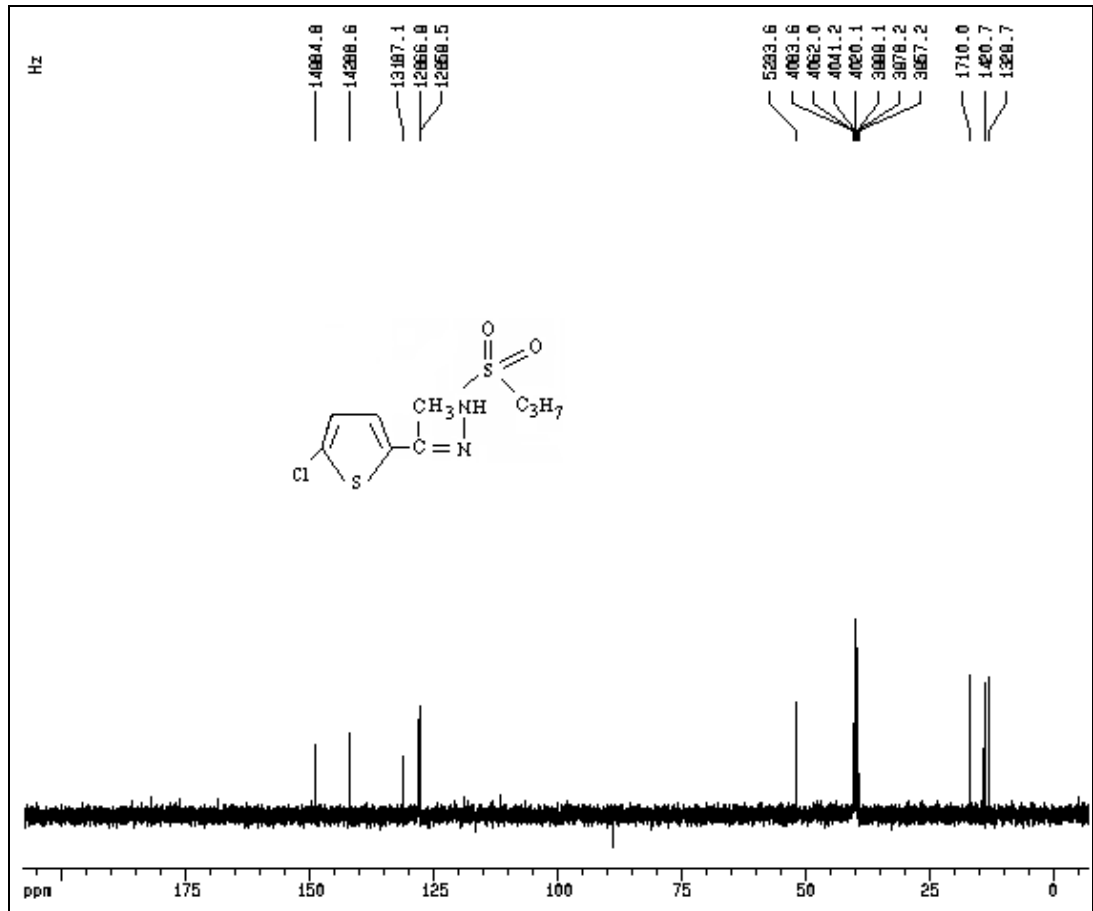
2Ac5Cltipsh 'ın DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.33'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.4'de verilmektedir. 0,98 ppm deki şiddetli pik CH₃ protonlarına, 1,70 ppm deki pik CH₃-CH₂ protonlarına, 2,20 ppm deki pik H₃C-C=N imin grubuna bağlı karbon atomu üzerindeki protonlara ait, 3,17 ppm deki pik SO₂' ye bağlı CH₂ protonlarına, 7,09-7,31 ppm aralığında görülen pikler heterosiklik halka protonlarına ait piklerdir. 10,31 ppm deki pik NH protonuna aittir.



Şekil 5.33. 2Ac5Cltipsh'ın ¹H-NMR spektrumu

¹³C-NMR Yorumu

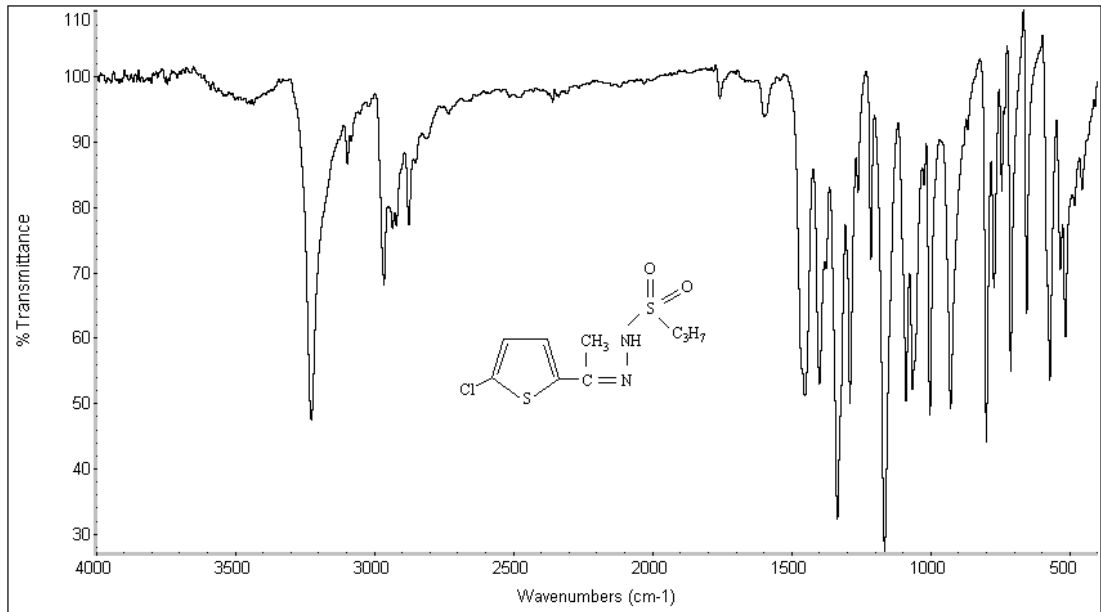
2Ac5Cltipsh'ın DMSO-d₆ içindeki ¹³C-NMR spektrumu Şekil 5.34'de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.5'de verilmektedir. Bileşikteki CH₂ grubuna bağlı CH₃ karbonları 13,21 ppm de, CH₃-C=N imin grubuna bağlı karbon atomunun piki 14,12 ppm de, CH₃ grubuna bağlı CH₂ karbonları 16,99 ppm de SO₂ grubuna bağlı CH₂ karbonları ise 52,01 ppm de gözlenmiştir. Heterosiklik halka karbonları ise 127,81-142,01 aralığındadır. C=N karbonuna ait pik ise 148,93 ppm de gözlenmiştir. 40,58-39,33 ppm arasında gözlenen şiddetli pik çözücü pikidir.



Şekil 5.34. 2Ac5Cltipsh'ın ¹³C-NMR spektrumu

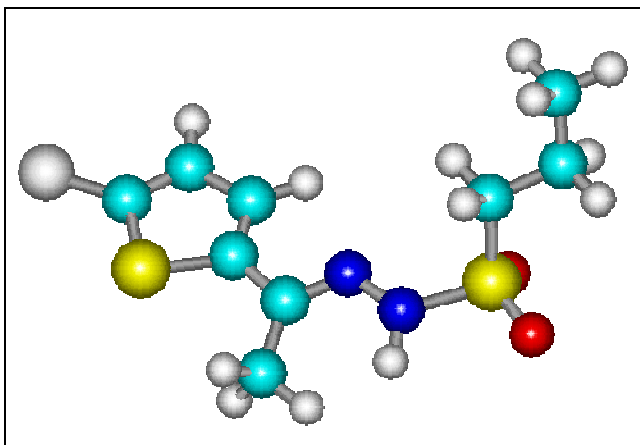
IR Yorumu

2Ac5Cltipsh'ın IR spektrumu Şekil 5.35'de, titreşim değerleri ise Çizelge 5.6'da verilmektedir. Titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; sekonder amin gerilme titreşimi, $\nu(\text{NH})$, 3230 cm^{-1} de keskin ve kuvvetli; SO_2 grubuna bağlı alifatik asimetrik gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 2932 cm^{-1} de zayıf şiddette; alifatik simetrik gerilme titreşimi, $\nu_s(\text{CH}_3)$, 2877 cm^{-1} de orta şiddette; aromatik CH gerilme titreşimi; $\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$, 2966 ppm de orta şiddette, imin gerilme titreşimi, $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1601 cm^{-1} de zayıf şiddette; asimetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$, 1336 cm^{-1} de kuvvetli; simetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_s(\text{SO}_2)$, 1169 cm^{-1} de kuvvetli; heterosiklik halkaya ait C-S gerilme titreşimi, $\nu_{\text{as}}(\text{C-S})$ 713 cm^{-1} de keskin ve kuvvetli; NH simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{NH})$, 745 cm^{-1} de keskin ve kuvvetli; SO_2 simetrik eğilme titreşimi, $\delta(\text{SO}_2)$, 572 cm^{-1} de orta şiddette bir bant olarak gözlenmiştir.



Şekil 5.35. 2Ac5Cltipsh'ın IR spektrumu

Ligandın HyperChem 8 (MM+) programında çizilmiş üçboyutlu (**3D**) modeli Şekil 5.36’da verilmiştir.



Şekil 5.36. 2Ac5Cltipsh’in üç boyutlu modeli

Çizelge 5.4. Heterosiklik sülfonilhidrazonların ^1H -NMR spektroskopik verileri

İşaretleme	tipsh	2Actipsh	2Ac3mtipsh	2Ac5Cltipsh
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	0,98(s,3H)	0,97(s,3H)	0,98(s,3H)	0,98(s,3H)
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	1,69(s,2H)	1,70(s,2H)	1,72(s,2H)	1,70(s,2H)
$\text{SO}_2\text{-CH}_2$	3,14(s,2H)	3,16(s,2H)	3,18(s,2H)	3,17(s,2H)
H-C=N	8,17(s,1H)	-	-	-
$\text{H}_3\text{C-C=N}$	-	2,24(3H)	2,23(s,3H)	2,20(s,3H)
$\text{CH}_3\text{-Halka}$	-	-	2,36(s,3H)	-
CH(Ar)	7,1-7,6(m,3H)	7,1-7,6(m,3H)	6,9-7,5(m,2H)	7,1-7,3(m,2H)
NH	10,84(s,1H)	10,16(s,1H)	10,13(s,1H)	10,31(s,1H)

Çizelge 5.5. Heterosiklik sülfonilhidrazonların ^{13}C -NMR spektroskopik verileri

İşaretleme	tipsh	2Actipsh	2Ac3mtipsh	2Ac5Cltipsh
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	13,12	12,51	13,21	13,21
$\text{CH}_2\text{-CH}_3$	17,02	16,55	17,82	16,99
$\text{SO}_2\text{-CH}_2$	52,36	51,05	51,58	52,01
$\text{CH}_3\text{-C=N}$	-	14,53	16,95	14,12
$\text{CH}_3\text{-Halka}$	-	-	16,99	-
C=N	141,99	149,32	150,43	148,93
CH(halka)	128,3;129,1; 131,1;138,8	127,5;127,7; 128,6;142,5	125,9;132,8; 135,6;137,1	127,8;127,9; 131,1;142,0

Çizelge 5.6. Heterosiklik sülfonilhidrazonların IR Titreşim dalga sayıları

İşaretleme	tipsh	2Actipsh	2Ac3mtipsh	2Ac5Cltipsh
$\nu(\text{NH})$	3184s	3198s	3195s	3230s
$\nu(\text{CH})_{\text{Ar}}$	2973m	2979m	2966m	2966m
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$	2940m	2928m	2935m	2932w
$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$	2877m	2884m	2874m	2877m
$\nu(\text{C=N})$	1605m	1600m	1606m	1601w
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	1336s	1336s	1331s	1336s
$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	1150s	1157s	1148s	1169s
$\nu_{\text{as}}(\text{C-S})$	713s	707s	736s	713s
$\delta(\text{NH})$	735s	746s	766s	745s
$\delta(\text{SO}_2)$	553m	559m	568m	572m

5.2. Karbonik Anhidraz II (CAII) Aktivite Sonuçları

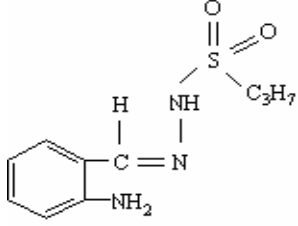
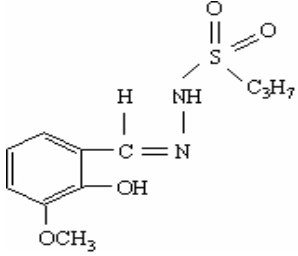
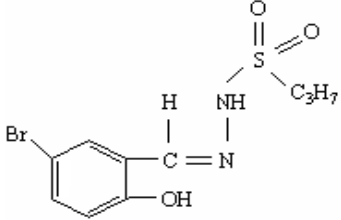
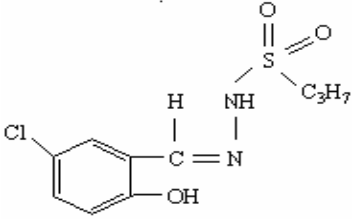
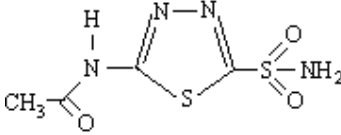
Bu çalışmada amaç; sülfonamit grubu içeren, yeni sentezlenen sülfonilhidrazon bileşiklerinin Karbonik Anhidraz II enzimi üzerindeki inhibisyon etkisinin incelenmesidir. Referans madde olarak klinik ilaç olarak kullanılan asetazolamit kullanılmıştır. Bir inhibitörün inhibisyon etkisini gösteren uygun parametrelerden biri IC_{50} (%50 inhibisyona neden olan inhibitör derişimi) değerleridir [73]. Bileşiklerin IC_{50} değerleri Çizelge 5.7 ve Çizelge 5.8 'de verilmiştir.

IC_{50} değerlerinden sentezlenen bileşiklerin hepsinin karbonik anhidraz II enzimini inhibe ettiği görülmüştür. Sentezlenen bileşikler aromatik ve heterosiklik olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. Aromatik bileşikler kendi aralarında karşılaştırıldığında; benzen halkasına bağlı fonsiyonel gurupların halkaya elektron verme özelliği arttıkça inhibisyon özelliğinin arttığı görülmektedir. Benzer durum supuran ve arkadaşlarının çalışmalarında da görülmektedir [78]. Ayrıca serbest NH_2 grubu içeren bileşiklerin daha güçlü inhibitör etkisi olduğu belirtilmektedir [79]. Buna göre inhibisyon değerlerine bakılacak olursa aromatik bileşiklerin inhibitör özelliklerinin artış sırasını $5ClalpsH < 5BralspsH < o-vanpsH < o-abpsH$ şeklinde yazabiliriz.

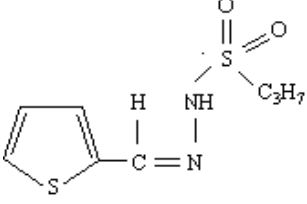
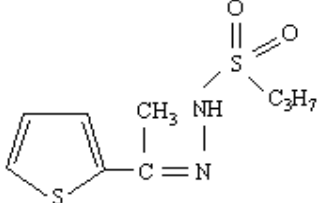
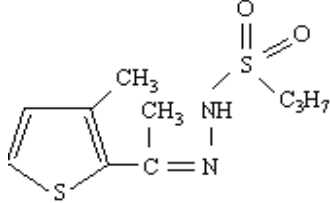
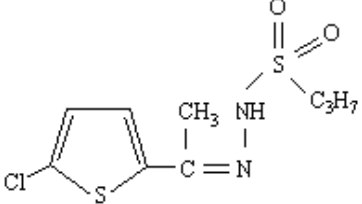
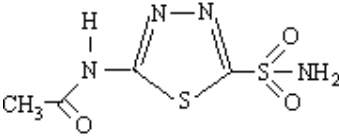
Tiyofen halkalı heterosiklik bileşiklerde tipsh bileşiği diğerlerinden daha güçlü inhibitör özelliği göstermektedir. Bu sonuç tipsh daki imin C-H protonunun enzimin aktif ucu ile ilave hidrojen bağı yapması şeklinde açıklanabilir. Son yıllardaki çalışmalarda C-H protonunun, protein yapısı ile etkileşim yaptığı $[C-H...X (X: O, \pi)]$ bilinmektedir [40,80]. Diğer bileşikleri de göz önüne alırsak deneysel verilere göre sıralamayı $tipsh > 2Actipsh > 2Ac3mtipsh > 2Ac5Cltipsh$ şeklinde yapmak mümkündür. Heterosiklik bileşiklerin tiyofen halkasında ilave bir elektron çekici grubun olması durumunda inhibitör özelliğinin azaldığını göstermektedir.

Sonuçlar hem aromatik hemde heterosiklik bileşiklerde halkada ilave bir elektron çekiçi grubun olması durumunda inhibisyon etkisinin azaldığını göstermektedir.

Çizelge 5.7. Aromatik bileşiklerin CAII enzimi üzerindeki inhibisyon etkilerinin sonuçları

Aromatik Bileşikler	Bileşiklerin Açık Formülleri	IC ₅₀ (mM)
o-abpsh		0,55
o-vanpsh		0,60
5Br-salpsh		1,05
5Cl-salpsh		1,80
Asetazolamit (referans bileşik)		0,05

Çizelge 5.8. Heterosiklik bileşiklerin CAII enzimi üzerindeki inhibisyon etkilerinin sonuçları

Heterosiklik Bileşikler	Bileşiklerin Açık Formülleri	IC ₅₀ (mM)
tipsh		0,55
2Actipsh		0,90
2Ac3mtipsh		1,20
2Ac5Cltipsh		1,30
Asetazolamit (referans bileşik)		0,05

6. YORUM VE ÖNERİLER

Bu çalışmada aromatik/heterosiklik propansülfonilhidrazon bileşikleri sentezlenmiştir ve tüm bileşiklerin CAII enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi araştırılmıştır.

.

Bu bileşikler üzerine yapılması düşünülen çalışmalar şöyledir:

- Benzer yapıdaki sülfonilhidrazonların ve bazı metal komplekslerinin antibakteriyel aktiviteleri daha önce incelenmiş ve antibakteriyel etkinlikleri tespit edilmiştir [39,40,81]. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin de antibakteriyel etkinliklerine bakılabilir ve metal kompleksleri de sentezlenerek antibakteriyel aktiviteleri incelenebilir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin ve metal komplekslerinin CAI ve CAII enzimleri üzerinde inhibitör etkileri incelenebilir.
- Bundan sonraki çalışmalarda; daha önceden ve bu tez çalışması sırasında sentezlenen sülfonilhidrazon bileşiklerinden yararlanılarak bunların ilaç olarak kullanımı için Gaussian 4.1. programı ile yapı-aktivite ilişkileri (SAR) belirlenebilir.
- Daha önce benzer sülfonilhidrazonların stostatik etkilerinin olduğu gözlenmiştir [82]. Bu nedenle sentezlenen bileşiklerin kanserli hücreler üzerinde denemeleri yapılabilir.
- Sentezlenen bu bileşiklerin korozyona karşı inhibitör özellikleri de bulunmaktadır. Daha önce benzer çalışma yapılmış ve iyi sonuçlar alınmıştır [83].

KAYNAKLAR

1. Sneader, W., "Drug Discovery: the evolution of modern medicines", **Wiley**, 318 (6042): 118-121 (1985).
2. Hansch, C., Sammes, P.G., Taylor, J.B., " In Comprehensive Medicinal Chemistry", **Pergamon Press**, 2(7): 255-260 (1990).
3. Dural, E., " Farmakoloji", **Nobel Tıp Kitabevi**, 454-457 (2002).
4. Pres, N., Chavez, V.M., Ticona, E., Calderon, M., Apolinario, I.S., Culotta, A., Arevalo, J., Gilman, R.H., "Clinical Infectious Diseases", **Natasha Press**, 32: 808-812 (2001).
5. İnternet: wikipedia, "Amprenavir"
<http://en.wikipedia.org/wiki/Amprenavir> (2004).
6. İnternet: National Library of Medicine-National Institutes of Health, "Drug"
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a699051.html> (2008).
7. Noss, M.B., Christ, G.J., Melman, A., "Sildenafil: a new oral therapy for erectile dysfunction", **Drugs Today**, 35: 211-217 (1999).
8. Wolff, M.E., 5th ed, "Burger's medicinal chemistry and drug discovery", Vol 2: Therapeutic Agents, **Wiley**, New York, 189 (1996).
9. Brock, G., "Sildenafil citrate", **Drugs Today**, 36: 125-134 (2000).
10. Adkins, J., Faulds, D., "Amprenavir", **Drugs Today**, 55: 837-842 (1998).
11. Conway, B., Shafran, S.D., "Pharmacology and clinical experience with amprenavir", **Opin. Invest. Drug.**, 9: 371-382 (2000).
12. Penning, T.D., Taley, J.J., Bertenshaw, S.R., "Synthesis of 4-[5-substituted or unsubstituted phenyl)-3-substituted-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamides", **J. Med. Chem.**, 40: 1347-1365 (1997).
13. Tamura, Y., Watanabe, F., Nakatani, T., "Highly selective and orally active inhibitors of type IV collagenase (MMP-9 and MMP-2) : N-sulfonylamino acid derivatives", **J. Med. Chem.**, 41: 640-649 (1998).
14. Dauban, P., Dodd, R.H., "Synthesis of cyclic sulfonamides via intramolecular copper catalyzed reaction of unsaturated iminoiodinanes", **Org. Lett.**, 2: 2327-2329 (2000).
15. Newcombe, A.G., "Mesyl derivatives of hydrazine", **Can. J. Chem.**, 33:1250-1255 (1955).

16. Kloes, H., "Hydrazides of aliphatic sulfonic acids", *Farbenfabriken Bayer Akt.-Ges.*, 9: 411-413 (1959).
17. He, X., Tang, L., He, L., Xu, P., "The syntheses and antineoplastic activity of substituted benzaldehyde arylsulfonylhydrazones", *Huaxi Yike Daxue Xuebao*, 19 (3): 317-319 (1988)
18. Zimmer, H., Benjamin, B.H., Gerlach, E.H., Fry, K., Pronay, A.C., Schmank, H., "Synthesis and antibacterial activity of some 4-substituted benzenesulfonylhydrazones", *J. Org. Chem.*, 24: 1667-1675 (1959).
19. Stefan, S., Evanoff, D.P., Marrone, L., Clarke, A.J., Viswanatha, T., Dmitrienko, G.I., "N-arylsulfonyl hydrazones as inhibitors of IMP-1 metallo-beta-lactamase", *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46 (8): 2450-2457 (2002).
20. Grange, E.W., Henry, D.W., Lee, W., "Glyoxylic acid hydrocarbylsulfonylhydrazones and therapeutic compositions", **4218465 19800819 Patent written in English**, 6 (1980).
21. Desai, A.V., Mehta, A.G., Desai, P.B., "4-(Arylsulfonylhydrazino) quinaldines and their antibacterial activity", *J. Int. Chemists.*, 65(2): 65-71 (1993).
22. Vega, S., Diaz, J.A., "Synthesis and cytostatic activity of some aryl- and hetarylsulfonylhydrazones", *Pharmazie.*, 47(10): 765-767 (1992).
23. Charya, S., Dutta, S., Sanyal, U., "Synthesis and evaluation of sulfonylhydrazones of phthalimidoacetaldehyde as anticancer agents", *J. Indian. Chem. Soc.*, 75(1): 46-48 (1998).
24. Kannan, K.K., Vaara, I., Notstrand, B., Lovgren, S., Borell, A., Fridborg, K., Petef, M., In The Proceeding on Drug Action at the Molecular Level: "Structure and function of carbonic anhydrase: comparative studies of sulphonamide binding to human erythrocyte carbonic anhydrases B and C. ", Roberts, G.C.K., *Macmillan Press*, U.K., 73-93 (1977b).
25. Chakravarty, S., Yadava, V.S., Vinay, K., Kannan, K.K., "Drug-protein interactions at the molecular level: a study of sulphonamide carbonic anhydrase complexes", *J. Biosc.*, 8: 491-498 (1985).
26. Eriksson, A.E., Kylsten, P.M., Jones, T.A., Liljas, A., "Crystallographic studies of inhibitor binding sites in human carbonic anhydrase II: A pentacoordinated binding of SCN⁻ ion to the zinc at high pH", *Proteins*, 4: 283-293 (1988).

27. Vindgren, J., Liljas, A., Walker, N.P.C., "Refined structure of acetazolamide complex of human carbonic anhydrases II at 9 Å", *Int. J. Biol. Macromol.*, 12: 342-344 (1990).
28. Vindgren, J., Svensson, A., Liljas, A., "Refined structure of the aminobenzolamide complex of human carbonic anhydrase II at 9 Å and sulphamide modelling of bovine carbonic anhydrase III", *J. Biol. Macromol.*, 15: 97-100 (1993).
29. Scozzafava, A., Mastrolorenzo, A., Supuran, C.T., "Modulation of carbonic anhydrase activity and its applications in therapy", *Expert Opinion on Therapeutic Patent*, 14: 667–702 (2004).
30. Maren, T.H., "Carbonic anhydrase inhibition in ophthalmology: aqueous humor secretion and the development of sulfonamide inhibitors, The Carbonic Anhydrases", Chegwiddden, W.R., Carter, N.D., Edwards, Y.H., *Birkhauser Verlag: Basel*, New Horizons, 425–436 (2000)
31. Parkkila, S., Parkkila, A.K., Kivela, J., "Role of carbonic anhydrase and its inhibitors in biological science related to gastroenterology, neurology and nephrology, Carbonic Anhydrase: Its inhibitors and Activators", Supuran, C.T., Scozzafava, A., Conway, J., *CRC, Boca Raton*, FL, 283–301 (2004).
32. Popescu, A., Simion, A., Scozzafava, A., Briganti, F., Supuran, C.T., "Carbonic anhydrase inhibitors; Schiff's bases of some aromatic sulfonamides and their metal complexes: Towards more selective inhibitors of carbonic anhydrase isozyme IV", *Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry*, 14(6): 407-423 (1999).
33. Mahmood, U.H., Zahid, H.C., "Schiff's bases of aromatic and heterocyclic sulfonamides and their metal complexes", *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 19: 263 – 267 (2004).
34. Baysal, İ., "Bazı Hidrazin ve Hidrazon Bileşiklerinin ve Komplekslerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması", Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 10-12 (2002).
35. Özdemir, Ü., Karacan, N., Şentürk, O.S., Sert, S., Uğur, F., "Photochemical Reactions of Metal Carbonyls [M(CO)₆ (M=Cr, Mo, W), Re(CO)₅Br, Mn(CO)₃Cp] with 2-hydroxyacetophenonemethanesulfonylhydrazone", *Transition Metal Chemistry*, 28: 443-446 (2003).
36. Şentürk, O.S., Özdemir, Ü., Sert, S., Karacan, N., Uğur, F., "Synthesis and Characterization of Some Metal Carbonyls with 2-hydroxyacetophenone ethanesulfonylhydrazone", *Inorganic Chemistry Communications*, 6: 926-929 (2003).

37. Özdemir, Ü., Karacan, N., Şentürk, O.S., Sert, S., Uğur, F., "Synthesis and characterization of Metal Carbonyl Complexes of $[M(CO)_6]$ ($M = Cr, Mo$ and W), $Re(CO)_5Br$ and $Mn(CO)_3Cp$] with Acetonemethanesulfonylhydrazone (amsh) and Methanesulfonylhydrazone (msh)", *Synt. and React. in Inorg and Metal-Org. Chem.*, 34(5): 1057-1067 (2004).
38. Sert, S., Şentürk, O. S., Özdemir, Ü., Karacan, N., Uğur, F., "Synthesis and Characterization of the Products from Reaction of Metal Carbonyls $[M(CO)_6]$ ($M = Cr, Mo, W$), $Re(CO)_5Br$, $Mn(CO)_3Cp$ with salicylaldehyde methanesulfonyl-hydrazone", *J. Coord. Chem.*, 57(3): 183-188 (2004).
39. Özdemir, Ü., Olgun, G., "Synthesis , characterization and antibacterial activity of new sulfonyl hydrazone derivatives and their nickel(II) complexes", *Spect.Chim. Acta Part A*, 70: 641-645 (2008).
40. Özdemir, Ü., Arslan, F., Hamurcu, F., "Synthesis, characterization, antibacterial activities and carbonic anhydrase enzyme inhibitor effects of new arylsulfonylhydrazone and their Ni(II), Co(II) complexes" *Spectrochimica Acta Part A*, 75: 121–126 (2010).
41. Pocker, Y., Sarkanen, S., "Carbonic anhydrase; Structure, catalytic versatility and inhibition", *Advances in Enzymology*, 49: 149-156 (1979).
42. Carter, M.J., "Carbonic anhydrase; isoenzymes, properties, distribution and functional significance", *Biol. Rev.*, 42: 465-470 (1972).
43. Wistrand, P.J., "The importance of carbonic anhydrase B and C for the unloading of CO_2 by the human erythrocyte", *Acta Physiol Scand.*, 113: 417-423 (1981).
44. Carter, N.D., Jeffery, S., Shiels, A., "Immunoassay carbonic anhydrase III in rat tissues", *FEBS Lett.*, 139: 265-271 (1982).
45. Carter, N.D., Hevvett-Emmett, D., Jeffery, S., Tasfian, R.E., "Testosterone-induced, sulfonamide resistant carbonic-anhydrase isoenzyme of rat -liver is indistinguishable from skeletal muscle carbonic anhydrase-III", *Febs Lett.*, 128: 114-118 (1981).
46. Keha, E.E., Küfrevioğlu, Ö.İ., "Biyokimya", *Derya Kitabevi*, Trabzon, 34, (1993).
47. Pocker, Y., Joan, S.Y., "Plant carbonic anhydrase. Properties and carbondioxide hydration kinetics", *Biochem.*, 12: 5127-5131 (1973).
48. Botre, F., Gros, G., Storey, B.T., "Carbonic anhydrase from biochemistry and genetics to physiology and clinical medicine, Proceedings of the International Workshop on Carbonic Anhydrase", *Spoleto*, Italy, 55,103 (1991).

49. Tobin, A.J., "Carbonic anhydrase from parsley leaves", *J. Biol. Chem.*, 245: 2656-2659 (1970).
50. Pocker, Y., Janjic, N., "Molecularity of Water in Enzymic Catalysis. Application to Carbonic anhydrase II", *J. Am. Chem. Soc.*, 111: 731-735 (1989).
51. Wistrand, P.J., Schenholm, M., Loennerholm, G., "Carbonic anhydrase isozymes CA-I and CA-II in the human eye", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sol.*, 27: 419-424 (1986).
52. Lindskog, S., Henderson, L.E., "Carbonic anhydrase. The Enzymes", 3rd ed, *Academic Press*, New York, 587-592 (1971).
53. Scher, A., Dietsch, P.A., "54 000 molecular weight protein with carbonic anhydrase activity in rabbit erythrocytes in Biology and Chemistry of the carbonic anhydrase", *Annals New York Acad. Sci.*, New York, 241,429, (1984).
54. Tashian, R.E., Hevett-Emmett, D., Goodman, M., "On the evolution and genetics of carbonic anhydrase I, anhydrase II and anhydrase III", Volume 7, *Alan R. Liss Inc.*, New York, 79-100 (1983).
55. Andresson, B., Hymen, P.O., Strid, L., "Amino acid sequence of human erythrocyte CA B", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 48: 670-676 (1972).
56. Giraud, N., Merria, C, Laurent, T.G., "Structure primaire de I anhydrase carbonic erythrocyte humaine III. Sequences des fragment I CNBr et III CNBr", *Biochem.*, 56: 1033-1038 (1974).
57. Deutsch, H.F., "Carbonic anhydrase", *Int J. Biochem.*, 19,100 (1987).
58. Carter, N., Jeffery, S., Shiels, A., Edvard, Y., Tiplen, T., Hopkinson, D.A., "Characterization of human carbonic anhydrase III from skeletal muscle", *Biochem. Genetics*, 17: 837-838 (1979).
59. Rickli, E.E., Ghazanfar, S.A.S., Gibbons, B.H., Edsall, J.T., "Carbonic anhydrase from human erythrocytes", *J. Biol. Chem.*, 239: 1065-1068 (1964).
60. Carter, M.J., "The carbonic anhydrase of Rumen epithelial tissue of the ox". *Biochimica et Biophysica Acta.*, 235: 222-236 (1971).
61. Jabusch, J.R., Deutsch, H.F., "Localization of the lysines acetylated in ubiquitin reacted with p-nitrophenyl acetate", *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 238: 170-177 (1989).

62. Pullen, L.M., Noltmann, E.A., "Specific arginine modification at the phosphatase site of muscle carbonic anhydrase", *Biochemistry*, 24: 635-640 (1985).
63. Becker, B., "Decrease in intraocular pressure in man by carbonic anhydrase inhibitor, Diamox", *Am. J. Ophthalmol*, 37: 13-17 (1954).
64. Lippa, E.A., "Carbonic anhydrase inhibitors. The Glaucomas", Ritch, R., Shields, M.B., Krupin, T., *St. Louise*, Mosby, 1453-1481 (1996).
65. Wilbur, K.M., Anderson, N.G., "Electrometric and colorimetric determination of carbonic anhydrase", *J. Biol. Chem.*, 176: 147-151 (1948).
66. Roughton, F.J.W., Booth, V.H., "The effect of substrate concentration, pH and other factors upon the activity of carbonic anhydrase", *Biochem. J.*, 40: 319-324 (1946).
67. Maren, T.H., Conto, E.D., "The nature of anion inhibition of human red celi carbonic anhydrase", *Arch. Biochem. Biophys.*, 196: 501-506 (1979).
68. Maren, T.H., "Carbonic anhydrase: General perspectives and advances in glaucoma research", *Drug Dev. Res.*, 10: 255-260 (1987).
69. Maren, T.H., Jankowska, L., Sanyal, G., Edelhauser, H.F., "The transcorneal permeability of sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors and their effect on aqueous humor secretion", *Exp. Eye. Res.*, 36: 457-462 (1983).
70. Rosenberg, L.F., Krupin, T., Tang, L.Q., Hang, P.H., Ruderman, J.M., "Combination of Systemic Acetazolamide and topical Dorzolamide in reducing intraocular pressure and aqueous humor formation", *Am. J. Ophthalmol.*, 105: 88-93 (1998).
71. Strahlman, E., Tipping, R., Vogel, R., "Group IDS: A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide, timolol and be- taxalo", *Arch Ophthalmol*, 113: 1009-1016 (1995)
72. Silver, L.H., "Am J Ophthalmol Clinical efficacy and safety of brinzolamide (Azopt), a new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Brinzolamide Primary Therapy Study Group", *Am. J. Ophthalmol.*, 126(3): 400-408 (1998)
73. Arslan, O., "Glaucoma Hastalığı Tedavisinde Kullanılmaya Aday Karbonik Anhidraz İnhibitörlerinin Sentezi ve İnhibisyon Etkilerinin Araştırılması", Doktora Tezi, *Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum, 23-24 (1994).

74. Islam, A.M., Abdel-Halim, A.M., Salama, M.A., "Synthesis of Some Naphthalene–Sulphonohydrazides and Related Compounds of Potential Biological Activity", *Egypt. J. Chem.*, 29: 405-410 (1986).
75. Percy, G.C., Thornton, D.A., "Application of Infrared Spectra to Structural Problems in Copper(II) Complexes of 2,2"-bipyridine", *Spectrosc. Lett.*, 3(11-12): 323-328 (1970).
76. Teyssie, P., Charette, J.J., "Physicochemical Properties of Coordinating Compounds, III. Infrared Spectra of N- Salicylidenealkylamines and Their Chelates", *Spectrochim. Acta.*, 19(9): 1407-1423 (1963).
77. Mills, P., Korlann, S., Bussell, M.E., "Vibrational study of organometallic complexes with thiophene ligands: Models for adsorbed thiophene on hydrodesulfurization catalysts", *J. Phys. Chem. A*, 105: 4418-4429 (2001).
78. Bayram, E., Şentürk, M., Küfrevioğlu, O.İ., Supuran, C.T., "In vitro inhibition of salicylic acid derivatives on human cytosolic carbonic anhydrase isozymes I and II", *Bioorg. Med. Chem.*, 16: 9101-9105 (2008).
79. Supuran, C.T., Scozzafava, A., Casini, A., "Carbonic Anhydrase Inhibitors", *Medicinal Research Reviews*, 23(2): 146-189 (2003).
80. Babu, M.M., "Ncl: a server to identify non-canonical interactions in protein structures", *Nucleic Acids Res.*, 31: 3345–3348 (2003).
81. Özdemir, Ü., Güvenç, P., Şahin, E., Hamurcu, F., "Synthesis, characterization and antibacterial activity of new sulfonamide derivatives and their nickel(II), cobalt(II) complexes", *Inorganica Chimica Acta.*, 362: 2613–2618 (2009).
82. Dodoff, N.I., Özdemir, Ü., Karacan, N., Georgieva, M.C., Konstantinov, S.M., Stefanova, M.E., "Schiff Bases of Methanesulfonylhydrazine Synthesis, Spectroscopic Characterization, Conformational Analysis and Biological Activity", *Z.Naturforsch*, 54: 1553-1156 (1999).
83. Aytaç, A., Özdemir, Ü., Kabasakaloğlu, M., "Investigation of some Schiff Bases as Acidic Corrosion of Alloy AA3102 3", *Materials Chemistry and Physics*, 89: 176-181 (2004)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı: ALTUNTAŞ, Ayşegül
 Uyruğu: T.C.
 Doğum tarihi ve yeri: 10.03.1985 Ankara
 Medeni hali: Bekar
 Telefon: 0 535 890 89 73
 e-mail: aysegulchemist@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya Bölümü	2010
Lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya Bölümü	2007
Lise	Kocatepe Mimar Kemal Lisesi	2002

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2008-Şub.-haz.	Gazi Üniversitesi, Kimya Bölümü	Öğrenci Asistanlığı
2009-2010	Betamed Tıbbi Malzeme	Satış Temsilcisi

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Bilgisayar, Halk oyunları, Seyahat, Müzik, Sinema, Tiyatro...