

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİS-ANTRANİLESTERLERDEN SÜLFONAMİD SENTEZİ

ABDULLAH ÇELİK

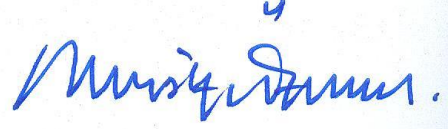
YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: YRD. DOÇ. DR. HAKAN KOLANCILAR

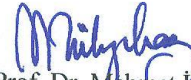
EDİRNE-2015

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü onayı



Prof. Dr. Mustafa ÖZCAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığımı onaylarım.



Prof. Dr. Mehmet İŞCAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



Yrd. Doç. Dr. Hakan KOLANCILAR
Tez Danışmanı

Bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından Kimya Anabilim Dalında bir Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

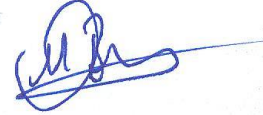
Doç. Dr. Mehmet ALTUN



Yrd. Doç. Dr. Hakan KOLANCILAR



Yrd. Doç. Dr. Mesut BOZ



Tarih: 21/07/2015

T.Ü. FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
DOĞRULUK BEYANI

İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.



21/07/2015

Abdullah ÇELİK

Yüksek Lisans Tezi
Bis-Antranilesterlerden Sülfonamid Sentezi
T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

İsatoik anhidrid, dört yeni bis-antranilester vermek için bazik ortamda değişik alkandiol bileşikleri (1,3-propandiol, 1,4-bütandiol, 1,5-pentandiol ve 1,6-heksandiol) ile reaksiyona sokuldu. Elde edilen bileşikler, bazik ortamda metansülfonil klorür ve 4-toluensülfonil klorür ile 8 yeni sülfonamidlere dönüştürüldü. Bileşiklerin yapıları NMR, IR ve Kütle spektroskopisi ile tayin edildi.

Yıl : 2015
Sayfa Sayısı : 108
Anahtar Kelimeler : İsatoik anhidrid, Bis-antranilester, Sülfonamid

Master's Thesis

The synthesis of sulfonamides from bis-anthranilesters

Trakya University Institute of Natural Sciences

Department of Chemistry

ABSTRACT

Isatoic anhydride was reacted with different alkanediol compounds (1,3-propanediol, 1,4-butanediol, 1,5-pentanediol and 1,6-hexanediol) in basic medium to give four new Bis-anthranilester. The resulting compounds were converted to eight new sulfonamides with methanesulfonyl chloride and 4-toluenesulfonyl chloride in basic medium. The structures of the compounds were determined by NMR, IR, and mass spectroscopy.

Year : 2015

Number of Pages : 108

Keywords : Isatoic anhydride, Bis-anthranilester, sulfonamide

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımı büyük bir dikkat, sabır ve titizlikle yöneten, aylar süren bu zorlu süreç boyunca her türlü hoşgörüsü ve yardımseverliğiyle her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım, sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Hakan KOLANCILAR'a,

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen sayın hocam Araş. Gör. Ayşen ŞUEKİNCİ YILMAZ ve Araş. Gör. Gülce ÖZCAN'a,

Her zaman yanımda olan, bilgileri ve yardımlarıyla her an beni destekleyen, dostluklarını hiç esirgemeyen, yoğun zamanlarında bile bana vakit ayıran, birbirinden değerli arkadaşlarım Anıl DELİORMAN, Tolgahan DURMAZ, Gamze ALAGEYİK, Ünsal TÜRKER, Ömer GÜL, Alper DİKMEN, Evren BAŞOĞLU, İlyas ÇALIŞKAN, Betül ERKUŞ, Alp YÜCEL, Araş. Gör. Ali Osman KARATAVUK, Nur SEYHAN, Halide Özlem KARAAĞAÇ, Özlem GENÇAY, Tuğba TUNCELİ, Büşra ERTAŞ, Kübra AKAN, Bahri Baran GÜÇLÜ ve Refik Poyraz DİNDAR'a,

Hayatım boyunca her zaman aldığım kararlarda beni destekleyen, yardımlarını esirgemeyen ve bu yolda sonuna kadar devam etme cesareti veren canım babam Şakir ÇELİK, kıymetli annem Şehri ÇELİK'e, ablalarım Seda SEÇGİN ve Hüsniye KAPLAN'a,

Her zaman yanımda olan, tecrübesiyle bana yol gösteren ve zor günlerimde her türlü desteğini esirgemeyen kıymetli dayım, manevi babam İsmail MÜLAYİM'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLOLAR DİZİNİ.....	xii
BÖLÜM 1.....	1
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.....	2
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İsoik Anhidrid sentezinin tarihsel gelişimi ve kullanım alanları.....	2
2.2. İsoik anhidrid sentezleri.....	3
2.3. İsoik anhidrid reaksiyonları.....	5
2.3.1. İsoik anhidridin değişik nüklefillerle reaksiyonları.....	5
2.3.1.1. İzosiyanat veya İzotiyosiyonatlarla reaksiyonları.....	11
2.3.1.2. Hidroksilaminlerle reaksiyonları.....	11
2.3.1.3. Aminoalkollerle reaksiyonları.....	12
2.3.1.4. Enaminlerle reaksiyonları.....	13
2.3.1.5. Amitlerle reaksiyonları.....	13
2.3.1.6. Üre veya tiyoürelerle reaksiyonları.....	14
2.3.1.7. Karboksilik asit türevleri ile reaksiyonları.....	14
2.3.1.8. Karbanyonlarla reaksiyonları.....	14
2.3.1.9. İsoik anhidritlerden kopolimer eldesi.....	15
2.3.1.10. Diaminlerle reaksiyonları.....	16
2.3.1.11. Diollerle reaksiyonları.....	16

2.3.2. İsoaik anhidridin alkil halojenür ile reaksiyonları	18
2.3.3. İsoaik anhidridin elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonları	18
2.4. Sülfanilamid	19
2.4.1. Bölgesel (lokal) etkili Sülfanilamidlerin kullanım alanı.....	24
2.4.2. Sistemik etkili Sülfanilamidlerin kullanım alanı	26
2.5. Antibiyotikler	30
BÖLÜM 3	34
MALZEME VE YÖNTEM	34
3.1. Kullanılan Kimyasallar.....	34
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	35
3.3. Yöntem	36
BÖLÜM 4	38
DENEYSEL KISIM.....	38
4.1. Propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi.....	38
4.2. Propan-1,3-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) eldesi.....	44
4.3. Propan-1,3-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi	49
4.4. Bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi	54
4.5. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) eldesi.....	59
4.6. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi.....	64
4.7. Pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi	70
4.8. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) eldesi	75
4.9. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi	80
4.10. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi.....	85
4.11. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) eldesi.....	90
4.12. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi	95
BÖLÜM 5	100

SONUÇLAR	100
KAYNAKLAR	106
ÖZGEÇMİŞ	108

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Antranilik asit ve trifosgenden isatoik anhidrid sentezi.....	3
Şekil 2.2. Ftalimitten isatoik anhidrid sentezi	3
Şekil 2.3. Ftalimitin isatoik anhidride dönüşüm mekanizması.....	4
Şekil 2.4. İzatin oksidasyonu ile isatoik anhidrid sentezi.....	4
Şekil 2.5. İzatin Baeyer-Villiger oksidasyonu muhtemel ürünleri.....	5
Şekil 2.6. İsoatoik anhidrid.....	6
Şekil 2.7. İsoatoik anhidridin birbiri ile yarışan iki ürün oluşumu.....	7
Şekil 2.8. İsoatoik anhidritten antraniloantranilik asitin sodyum tuzu sentezi.....	8
Şekil 2.9. İsoatoik anhidrid ile reaktivite sırası	9
Şekil 2.10. İsoatoik anhidridle hacimli nükleofillerin reaksiyonu	10
Şekil 2.11. İsoatoik anhidridin izosiyanat veya izotiyosiyanatlar ile reaksiyonu.....	11
Şekil 2.12. İsoatoik anhidridin hidroksilaminler ile reaksiyonu.....	12
Şekil 2.13. İsoatoik anhidridin aminoalkoller ile reaksiyonu.....	12
Şekil 2.14. İsoatoik anhidridin enaminler ile reaksiyonu	13
Şekil 2.15. İsoatoik anhidridin amitler ile reaksiyonu.....	13
Şekil 2.16. İsoatoik anhidridin üre veya tiyöreler ile reaksiyonu	14
Şekil 2.17. İsoatoik anhidridin karboksilik asitler ile reaksiyonu	14
Şekil 2.18. İsoatoik anhidridin karbanyonlar ile reaksiyonu.....	15
Şekil 2.19. İsoatoik anhidridin N- (2-hidroksietil) etilenimin ile polimerizasyonu	15
Şekil 2.20. Diaminlerin isatoik anhidrid reaksiyonu	16
Şekil 2.21. İsoatoik anhidridin hidroksietil disülfid ile reaksiyonu	17
Şekil 2.22. İsoatoik anhidridin 1,4-sikloheksandimetanol ile reaksiyonu	17
Şekil 2.23. İsoatoik anhidridin alkil halojenür ile reaksiyonu	18
Şekil 2.24. İsoatoik anhidridin elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonları	19

Şekil 2.25. Prontozil	20
Şekil 2.26. Sülfanilamid, R : H	20
Şekil 2.27. Sülfanilamidin total sentezi	22
Şekil 2.28. Folik asit	23
Şekil 2.29. Sülfasalazin.....	25
Şekil 2.30. Fitalilsulfatiazol	25
Şekil 2.31. Mafenit	26
Şekil 2.32. Sülfasitin	27
Şekil 2.33. Sülfadiazin	27
Şekil 2.34. Sülfametizol	28
Şekil 2.35. Sülfisoksazol	28
Şekil 2.36. Sülfapiridin	29
Şekil 2.37. Sülfadoksin	29
Şekil 2.38. Sülfametoksipiridazin	30
Şekil 3.1. Bis-antranilesterlerin sentez yöntemi.....	36
Şekil 3.2. Bis-antranilester sülfonamidlerin sentez yöntemi.....	36
Şekil 4.1. Propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi.....	39
Şekil 4.2. Propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) (¹ H-NMR).....	40
Şekil 4.3. Propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) (¹³ C-NMR).....	41
Şekil 4.4. Propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) (FAR-FT-IR).....	42
Şekil 4.5. Propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) (LC-Q/TOF).....	43
Şekil 4.6. Propan-1,3-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) eldesi.....	44
Şekil 4.7. Propan-1,3-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (¹ H-NMR).....	45
Şekil 4.8. Propan-1,3-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (¹³ C-NMR).....	46
Şekil 4.9. Propan-1,3-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR).....	47
Şekil 4.10. Propan-1,3-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (LC-Q/TOF).....	48

Şekil 4.11. Propan-1,3-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi.....	49
Şekil 4.12. Propan-1,3-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (¹ H-NMR).....	50
Şekil 4.13. Propan-1,3-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (¹³ C-NMR).....	51
Şekil 4.14. Propan-1,3-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR)	52
Şekil 4.15. Propan-1,3-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (LC-Q/TOF)..	53
Şekil 4.16. Bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi	54
Şekil 4.17. Bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) (¹ H-NMR)	55
Şekil 4.18. Bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) (¹³ C-NMR)	56
Şekil 4.19. Bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) (FAR-FT-IR).....	57
Şekil 4.20. Bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) (LC-Q/TOF).....	58
Şekil 4.21. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) eldesi	59
Şekil 4.22. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (¹ H-NMR)	60
Şekil 4.23. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (¹³ C-NMR)	61
Şekil 4.24. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR).....	62
Şekil 4.25. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (LC-Q/TOF).....	63
Şekil 4.26. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi	64
Şekil 4.27. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (¹ H-NMR)	66
Şekil 4.28. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (¹³ C-NMR).....	67
Şekil 4.29. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR)....	68
Şekil 4.30. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (LC-Q/TOF)	69
Şekil 4.31. Pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi	70
Şekil 4.32. Pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) (¹ H-NMR).....	71
Şekil 4.33. Pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) (¹³ C-NMR).....	72
Şekil 4.34. Pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) (FAR-FT-IR).....	73
Şekil 4.35. Pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) (LC-Q/TOF)	74
Şekil 4.36. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) eldesi.....	75

Şekil 4.37. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (¹ H-NMR).....	76
Şekil 4.38. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (¹³ C-NMR).....	77
Şekil 4.39. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR).....	78
Şekil 4.40. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (LC-Q/TOF).....	79
Şekil 4.41. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi.....	80
Şekil 4.42. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (¹ H-NMR).....	81
Şekil 4.43. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (¹³ C-NMR).....	82
Şekil 4.44. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR).....	83
Şekil 4.45. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (LC-Q/TOF).....	84
Şekil 4.46. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi	85
Şekil 4.47. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) (¹ H-NMR).....	86
Şekil 4.48. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) (¹³ C-NMR).....	87
Şekil 4.49. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) (FAR-FT-IR).....	88
Şekil 4.50. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) (LC-Q/TOF).....	89
Şekil 4.51. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) eldesi	90
Şekil 4.52. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (¹ H-NMR).....	91
Şekil 4.53. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (¹³ C-NMR).....	92
Şekil 4.54. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR)	93
Şekil 4.55. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (LC-Q/TOF)	94
Şekil 4.56. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi.....	95
Şekil 4.57. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (¹ H-NMR).....	97
Şekil 4.58. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (¹³ C-NMR) ...	98
Şekil 4.59. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR)..	99

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. İsoik anhidrid ile aminlerin reaksiyonunda.....	11
Tablo 4.1. Kullanılan katalizör ve çözücülerde elde edilen verimler.....	38

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Antranilat türevlerinin elde edilmesinde antranilik asit yanında isatoik anhidridlerde kullanılır. Antranilat türevlerinin çeşitli alanlarda uygulanabilir pratik yararları tespit edilerek, her geçen gün yeni uygulama alanları araştırılmaktadır. Metil antranilat kuş kovucu olarak mısır, ayçiçeği, pirinç, meyve ve golf sahaları korumak için kullanılır. Bu bileşik çeşitli doğal yağların bir bileşeni ve sentezlenmiş bir aroma kimyasal olarak modern parfümeride yaygın olarak kullanılır. Aynı zamanda parfümeride Schiff bazlarını üretmek için kullanılır.

Sülfonamidler 1940'lı yıllardan günümüze kadar enfeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır. p-Aminobenzen sülfonamid kimyasal yapısına sahip sülfonamidler bakteriyostatik etkiye sahiptirler ve bu etkiyi, aktif kısım olan amino benzen halkası sağlar. Suda az eriyen ve bağırsaklardan yavaş emilen bu kemoterapötik maddeler plazma proteini ve karaciğer tarafından inaktive edilir ve böbrekten inaktif olarak atılırlar. Sülfonamidler, streptokok, stafilokok, meningokok, gonokok ve *Shigella* 'dan ileri gelen hastalıklarda ve Gram negatif mikroplar tarafından oluşturulan ve komplike olmamış idrar yolları enfeksiyonlarında kullanılmaktadırlar.

Biz de bu çalışmamızda alkandiol bileşiklerini (1,3-propandiol, 1,4-bütandiol, 1,5-pentandiol ve 1,6-heksandiol) isatoik anhidrid ile reaksiyonundan 4 farklı bis-antranilesterleri sentezleyip, bunların amino grupları üzerinden sülfonil halojenürler ile sülfonamidlerine dönüşmelerini sağladık.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. İsoik Anhidrid sentezinin tarihsel gelişimi ve kullanım alanları

1883 yılında Freidlander ve Weiguel, etil kloroformat ile antranil (2,1-benzisoksazol) bileşiklerinin tepkimeye girmesi sonucu antranilik karboksilik asit ($C_8H_5NO_3$) adıyla yeni bir bileşik elde ettiler. Bir yıl sonra Kolbe, makalesinde bu formüle benzer bir bileşikten bahsetti. İsoik asit adını verdiği bu bileşiğe, isatin bileşiminin CrO_3 reaktifiyle yükseltgenmesi sonucunda ulaştı. Meyer, isatoik asit ve isatin bileşikleri için yayınlarında benzer isimleri kullandı. Niementowski ve Rozanski hedeflenen bileşiğe (isatoik anhidrid), etil kloroformat ve antranilik asit reaksiyonu sonucu ulaştı [1].

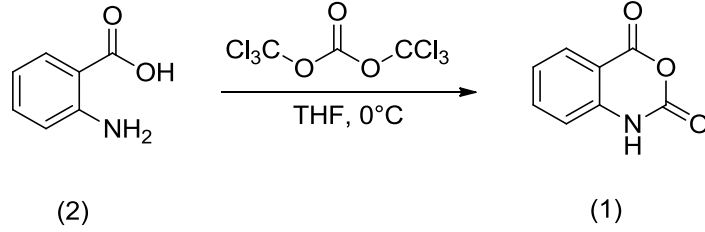
1899 yılında Erdmann ise, isatoik anhidrid (3,1- benzoksazin-2,4(1*H*)-dione) isimli bileşiği iyi verimlerle, fosgen ve antranilik asit reaksiyonundan elde etti. Curtius ve Semper; isatoik anhidrid bileşimini, ftalik asit monoazid ile o-karboksifenil izosiyanat reaksiyonu sonucu sentezledi. Ayrıca Bredt ve Hof; potasyum ftalimit üzerinden Hofmann reaksiyonunu kullanarak isatoik anhidrid bileşimini elde ettiler [1].

İsoik anhidrid ile yapılan ilk araştırmalar, halka açılması ile antranilik asit türevlerinin eldesi ve aromatik substitüsyon reaksiyonları olmak üzere iki tip reaksiyonda yoğunlaştı [1].

İsoik anhidrid bileşiği organik sentez alanında çok kullanılan bir bileşiktir. Bu bileşimin kullanım alanları antranilik asit türevlerinin açık zincir reaksiyonlarında, tarım kimyasallarında, pigmentlerde, boyar maddelerde, polimer ve kauçuk yapılarında çaprazlayıcı ve reçine zinciri durdurucu, petrol katkı maddesi (akaryakıtlarda ve motor yağlarında), alev engelleyici ajan, korozyon inhibitörü, metal kaplama, yiyecek ve içeceklerde, sabun, deterjan, parfüm, kozmetik, tıbbi ürünler ve ilaçlarda kullanıldı. Bu bileşimin biyolojik araştırmalarda antimikrobiyal aktiviteye sahip çeşitli türevleri sentezlendi [1,2].

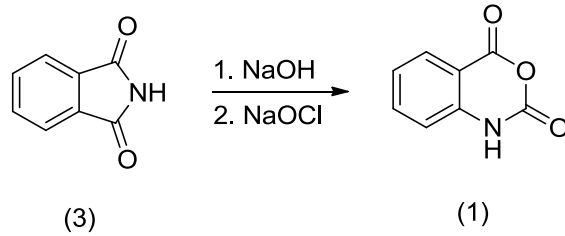
2.2. İsoitk anhidrid sentezleri

İsoitk anhidrid (1) sentezi için genel olarak üç sentetik yol kullanıldı. En yaygın sentetik metot, antranilik asit (2) ve karbonik asit türevleri ile (fosgen, etilkloroformat vb.) reaksiyonudur (Şekil 2.1.) [3].



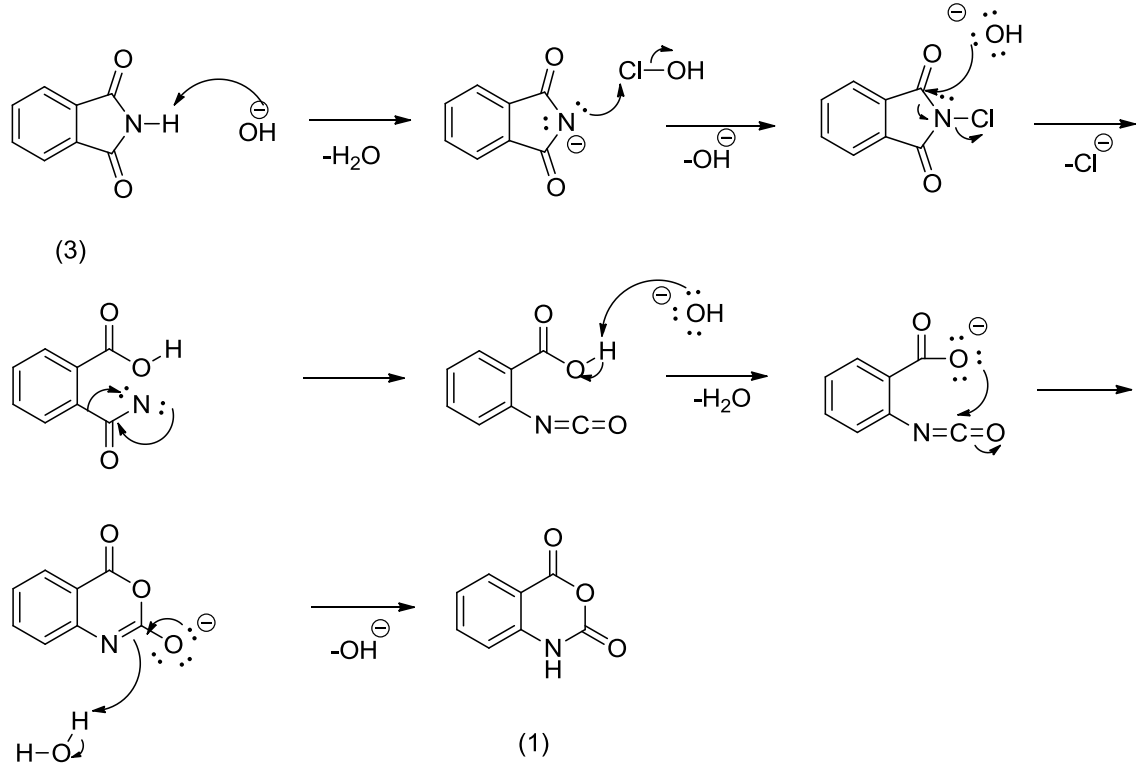
Şekil 2.1. Antranilik asit ve trifosgenen isatoik anhidrid sentezi

İkinci yöntemde ise başlangıç maddesi olarak ftalimid (3) veya onun tuzları kullanılır. Bu bileşik sodyum hipoklorit (NaOCl) ile reaksiyona girdiğinde ilk önce izosiyanat oluşur, daha sonra bu bileşiğin çevrilmesi ile isatoik anhidrid (1) elde edilir (Şekil 2.2.) [3].



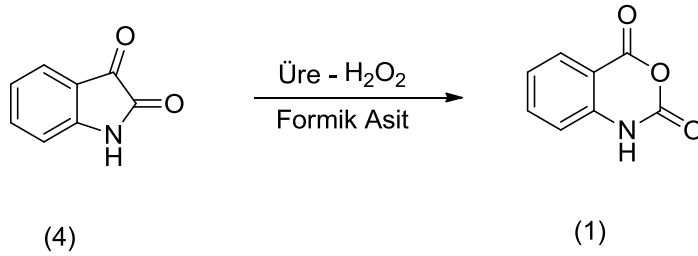
Şekil 2.2. Ftalimitten isatoik anhidrid sentezi

Aşağıda bu reaksiyonun mekanizması (Şekil 2.3.)'de detaylı olarak açıklanmaktadır:



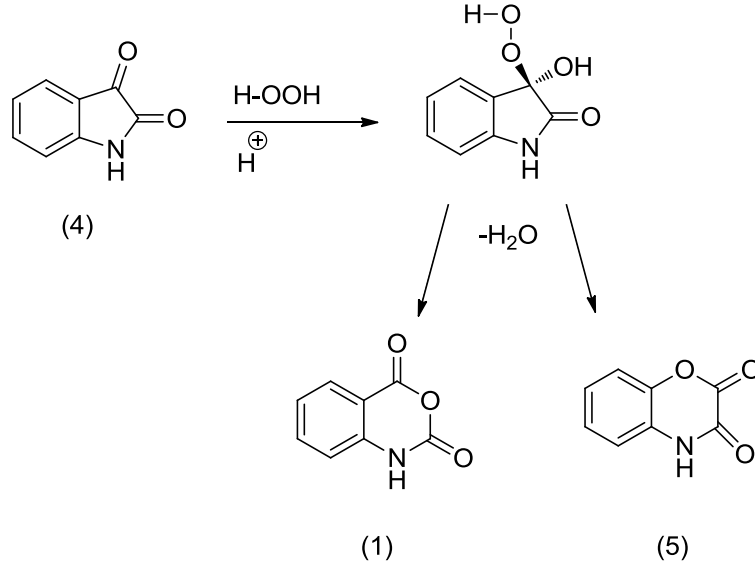
Şekil 2.3. Ftalimitin isatoik anhidride dönüşüm mekanizması

Üçüncü yöntemde ise izatin bileşiğinin Baeyer-Villiger oksidasyonu ile isatoik anhidridler **(1)** sentezlenir. Değişik izatin **(4)** türevleri üzerinden isatoik anhidrid elde etmek uygun olmasına rağmen verimler düşük olduğu için bu yöntem yaygın değildir. Bu reaksiyon formik asit içinde, bir üre-hidrojen peroksit kompleksinin kullanılmasıyla gerçekleşir (Şekil 2.4.) [3].



Şekil 2.4. İzatin oksidasyonu ile isatoik anhidrid sentezi

İzatin (4) bileşiğinin 3 no'lu karbonile peroksitin eklenmesinden sonra bu yapının tekrar çevrilmesi ile isatoik anhidrid (1) yanında 2,3-diokso-1,4-benzoksazin (5) gibi bir bileşikte elde edildi. Bu reaksiyon (Şekil 2.5.)'de görülmektedir [3].



Şekil 2.5. İzatin Baeyer-Villiger oksidasyonu muhtemel ürünleri

Reissenweber ve arkadaşları, farklı reaksiyon şartları ile seçiciliği arttırarak (5) nolu bileşiğin oluşmasını sağladılar [3].

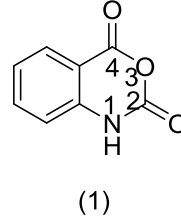
2.3. İsoik anhidrid reaksiyonları

İsoik anhidridin sahip olduğu karbonil grupları sayesinde değişik nükleofillerle, isatoik anhidridde bulunan azot atomundaki hidrojenin bir baz yardımı ile kopartılarak nukleofilik özellik kazanması ve bunun alkil halojenürler gibi karbon elektrofillerle ve isatoik anhidridin fenil halkasındaki elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonuyla ilerleyen 3 değişik reaksiyon gözlenebilir.

2.3.1. İsoik anhidridin değişik nükleofillerle reaksiyonları

İsoik anhidridler nükleofillerle kolay reaksiyon verirler. Nükleofiller isatoik anhidridin (1) 2 nolu veya 4 nolu karbonil grubuna saldırma durumuna göre

antranilamid ya da o-üroidobenzoik asit olmak üzere iki ürün oluşturur. Dolayısıyla reaksiyonun seyri reaksiyon şartlarıyla doğrudan ilişkilidir.

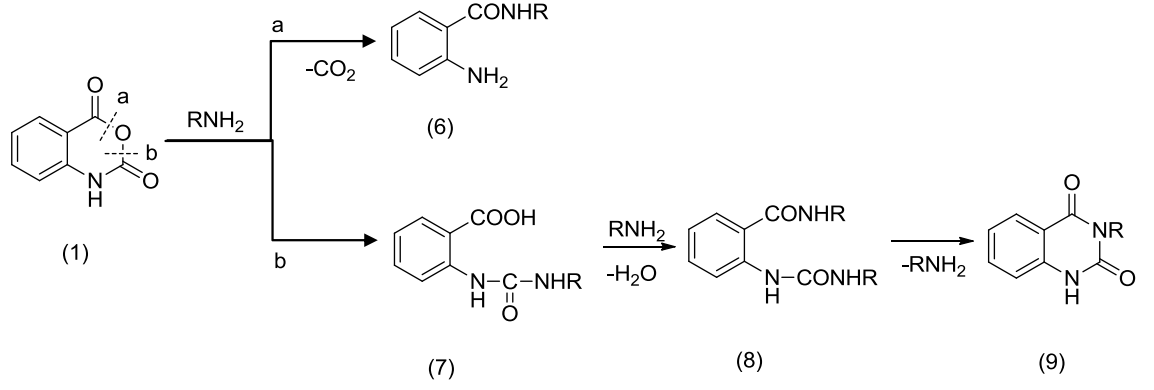


Şekil 2.6. İsoik anhidrid

Genel olarak, 4 nolu karbonil grubu 2 nolu karbonil grubundan daha reaktiftir. 4 nolu karbonil grubuna bağlı oksijen atomu ve fenil grubunun elektron çekme özelliği, 2 nolu karbonil grubuna bağlı oksijen ve azot atomunun elektron çekme özelliğinden daha fazla olduğundan dolayı C-4 karbonil grubu daha elektropozitifdir ve nükleofillerin saldırılarına karşı daha açıktır [1].

Reaksiyonun reaktivitesi ve yürüyüşü; nükleofilin doğasına, konsantrasyona ve sterik engellere de bağlıdır [4].

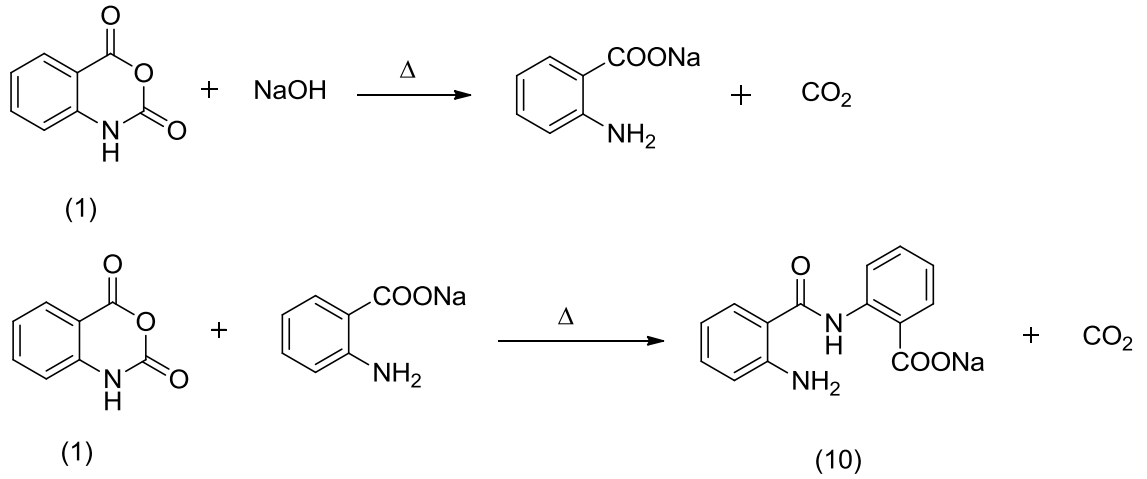
İsoik anhidridin (1) amonyak, primer, sekonder aminler ve amidler ile reaksiyonları mevcuttur. Amonyak ve aminlerin isatoik anhidrid (1) ile reaksiyonu birbiriyle yarışan iki değişik reaksiyon sonucu, antranilamid (6) veya o-üroidobenzoik asit (7) oluşur. Düşük konsantrasyonda kullanılan aminler, isatoik anhidridlerle (1) reaksiyona girdiği zaman 4 nolu karbonil grubundaki reaksiyon sonucu halka açılması ve CO₂ kaybı ile antranilamidler (6) elde edilir. Aminlerin, aşırı kullanıldığı zaman ilk önce halka açılması ile o-üroidobenzoik asit (7) oluşur. Bu reaksiyonda CO₂ uzaklaşmaz. Oluşan bileşik aşırı miktardaki aminlerle reaksiyona girerek isatoik diamidlere (8) dönüşür ve bu bileşik ısıtıldığı zaman kolaylıkla halka kapanmasına uğrayarak kinazolin dionları (9) oluştururlar (Şekil 2.7.) [1].



Şekil 2.7. İsoitk anhidridin birbiri ile yarışan iki ürün oluşumu

İsoitk anhidridler ayrıca primer ve sekonder alkoller, fenoller, tiyofenoller, merkaptanlar ve etil asetoasetat gibi nükleofillerle kolaylıkla reaksiyona girer. İsoitk anhidridin alkollerle reaksiyonunda katalizörler kullanılır. Katalizör olarak NaOH, NaOEt, KOH, (CH₃)₃N ve Na₂CO₃ gibi bazların az miktarlarda kullanılmasıyla, susuz primer alifatik alkoller ile isoitk anhidridlerin reaksiyonu yaklaşık olarak 65 °C sıcaklıkta meydana getirilir. Bu reaksiyonda CO₂ gazının çıkması ile antranilik asitin esterleri yüksek verimlerle oluşur [4].

İsoitk anhidrid (1) ile alkoller antranilat verirken, % 95'lik etanoldeki su isoitk anhidridle ilk önce antranilik asitleri verir ve antranilik asitteki amino grubu tekrar isoitk anhidridle reaksiyona girerek antraniloantranilik asit oluşumu ile sonuçlanır. Benzer reaksiyonu isoitk anhidridin (1) NaOH varlığında uzun süreli ısıtıldığında da görmekteyiz. Burada ilk önce antranilik asitin sodyum tuzu ve ardından antranilik asitin amino grubu isoitk anhidrid (1) ile reaksiyonundan antraniloantranilik asitin sodyum tuzu (10) oluşur (Şekil 2.8.) [4].



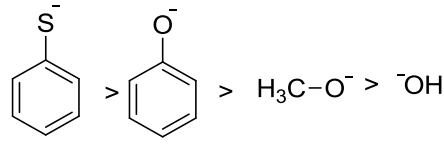
Şekil 2.8. İsoaik anhidritten antraniloantranilik asitin sodyum tuzu sentezi

2,2,2-trikloroetanol ve 2,2,2-trifloroetanol, isatoik anhidrid ile 2,2,2-trikloro ve trifluoroetil antranilatı kolayca verdiği görülür. Bu sonuç, güçlü elektronegatif süstitüent etkisinin bir sonucu olarak bu alkollerin kolay iyonizasyonundan kaynaklanmaktadır [4].

Etilen glikol ve resorsinol isatoik anhidridle mono ve diantranilatı verir. β -merkptoetanol ve 1 mol isatoik anhidrid β -hidroksitiyoester verirken, 2 mol isatoik anhidrid diesterleri verir. Bileşikler tiyoester ve ester gruplarının her ikisinde içerir. 1 mol glukoz 4 mol isatoik anhidridle reaksiyona girdiğinde yapıdan ortama CO_2 salınırken ürün karışımı elde edilir. p-Amino fenol, reaksiyon ortamında kullanılan katalizör NaOH oranına bağlı olarak ya ester ya da amid elde edilir [4].

İsoaik anhidrid ile fenollerin reaksiyonunda katalizör olarak NaOH, çözücü olarak dioksan kullanıldığında aynı alkollerde olduğu gibi antranilat oluşumu ile sonuçlanır. Benzen halkası üzerindeki süstitüent gruplarının varlığı hidroksil grubunun aktivitesini etkiler. 2,4-dinitrofenol ve salisilik asit aynı reaksiyon şartları altında reaksiyona direnç gösterirken, p-nitrofenol ve p-hidroksibenzoik asit fenolden daha az verimlerle ürünler oluşturur [4].

Nükleofillerin reaktiflikleri üzerine araştırmalar yapan Bunnett ve Davis'in 2,4-dinitroklorobenzenin alkol, fenol ve tiyol gibi nükleofilik reaktifler ile yapmış oldukları reaksiyondan elde ettikleri reaktiflik sırası bu nükleofillerin isatoik anhidridle reaksiyonunda bulunan reaktiflik sırası ile aynıdır (Şekil 2.9.) [4].



Sekil 2.9. İsoik anhidrid ile reaktivite sırası

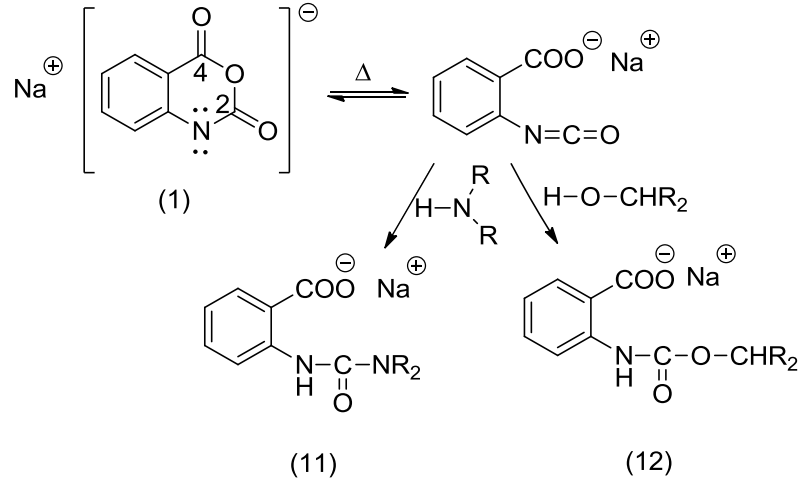
Nükleofillerin N-süstitüe isatoik anhidridlerde 4 no'lu karbonile, hacimli nükleofillede ise isatoik anhidridin 2 no'lu karboniline saldırması sterik engelden kaynaklanır. N-metil isatoik anhidrid amin, alkol ve tiyol ile reaksiyona girdiği zaman N-metilantranilik asit amidleri, esterleri ve tiyoesterleri verir. N-süstitüe olmamış isatoik anhidridlere göre reaksiyon biraz daha zor ilerler. Amonyak ve dimetilamin kullanıldığında üreido türevlerinin olduğuna ait bir kanıt yoktur. İzopropanol kullanıldığında ise karbamat türevlerinin oluştuğuna dair bir kanıt yoktur. Bu sonuçlar N-metil isatoik anhidridin 2 nolu karbonil karbonuna nükleofillerin sterik olarak saldırısının engellendiğini gösterir [4].

Hacimli sekonder ve tersiyer aminlerin, 4 no'lu karbon atomuna olan saldırısı sterik olarak engellenirken daha az reaktif olan 2 no'lu karbon atomuna olan saldırı artar. Bu sterik engel reaksiyonun tek ürün vermesine doğru gider. Bu açıklama aşağıdaki gözlemlerle desteklenir [4].

1. Metilamin veya etilamin ile isatoik anhidrid amid üretir.
2. Dietilamin ve t-bütülin her iki ürünü verirken üreido asit daha baskındır.
3. Dimetilamin her iki ürünü eşit miktarda verir.
4. Morfolin gibi sekonder amin daha baskın olarak amidi verir.
5. Hidroksil grubunun yanındaki dallanmanın derecesi veya alkoldeki alkil grubunun boyutunun artması hem reaksiyonun zor olmasını hemde oluşan karbamat miktarını artmasını sağlar [4].

İsoik anhidriddeki azot atomundaki hidrojen bir baz yardımı ile kopartılarak, isatoik anhidrid sodyum tuzuna dönüşür ardından halka parçalanmaya uğrar. Parçalanma sonucu bir ara ürün olan izosiyonata, hacimli aminlerin saldırısı sonucu üreido (**9**) ve hacimli alkoller saldırısında ise karbamat (**10**) türevler oluşur. Kopple; üreido ve karbamat türevlerinin oluşturulmasında bir ara ürün olan izosiyonat

oluşumunu, infrared (IR) spektroskopisi ile kanıtladı. İsoatoik anhidrid ile trietilaminin reaksiyonu kullanarak izosiyonatın varlığını göstermek için yapılan benzer çalışmalar bu grubun olduğunu kanıtlamamasına rağmen araştırmacılar, oynak protonu olmayan ve bazik ortamda anyon oluşturamayan N-metil isatoik anhidridden üreido veya karbamat türevlerinin elde edilememesine dayanarak izosiyonat ara hali üzerinden reaksiyonun gerçekleştiğine inanırlar. Kopple, glisinin N-karboksi anhidridindeki hidrojeni metil grubu ile yer değiştirdiğinde üreido (**11**) veya karbamat (**12**) türevlerinin oluşmadığını göstermiştir. Her iki durumda metil gruplarına yakın olan karbonil gruplarına saldırının engellenmesi diğer karbonil grubuna saldırıyı yönlendirir (Şekil 2.10.) [4].



Şekil 2.10. İsoatoik anhidridle hacimli nükleofillerin reaksiyonu

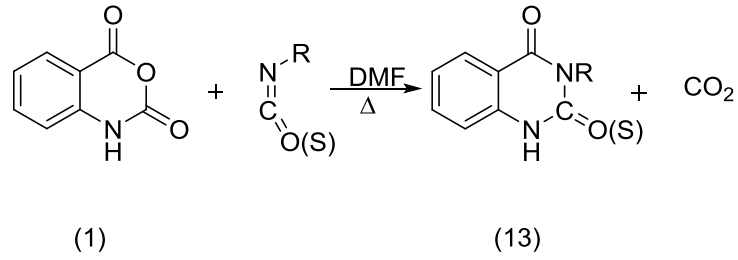
Nükleofilin baz gücünün etkisi reaksiyonu etkilemesi beklenebilir ama çok olmadığı görülür. Amonyak ve t-bütülinin **Tablo 2.1.** 'de görülen bazlara göre en zayıf olmalarına rağmen isatoik anhidridin farklı karbonillerine saldırdığı görülür. Diğer aminler baz gücünden ziyade sterik engel ile daha büyük bir ilişki gösterir [4].

Tablo 2.1. İsoaik anhidrid ile aminlerin reaksiyonunda

Amin	K ²⁵	Baskın yol
Amonyak	0.18×10^{-4}	Antranilamit
Metilamin	5.0×10^{-4}	Antranilamit
Etilamine	5.6×10^{-4}	Antranilamit
Dimetilamin	5.12×10^{-4}	Antranilamit + o-Ureidobenzoik asit
Dietilamin	12.6×10^{-4}	o-Ureidobenzoik asit
t-Butilamin	2.8×10^{-4}	o-Ureidobenzoik asit

2.3.1.1. İzosiyanat veya İzotiyosiyanatlarla reaksiyonları

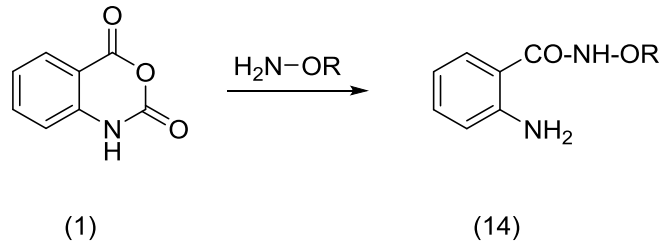
İzosiyanat ve izotiyosiyanatlar ile isotoik anhidrid (**1**) reaksiyonları susuz koşullar altında çözücü ve katalizör olarak dimetilformamid (DMF) ile gerçekleştirilmektedir. İzosiyanat ve izotiyosiyanatın nükleofilik azot atomu, isotoik anhidridin 4. karbon atomuna saldırır ardından CO₂ kaybı ve halka kapanması gerçekleşerek kinazolinonlar (**13**) oluşur (Şekil 2.11.) [5].



Şekil 2.11. İsoaik anhidridin izosiyanat veya izotiyosiyanatlar ile reaksiyonu

2.3.1.2. Hidroksilaminlerle reaksiyonları

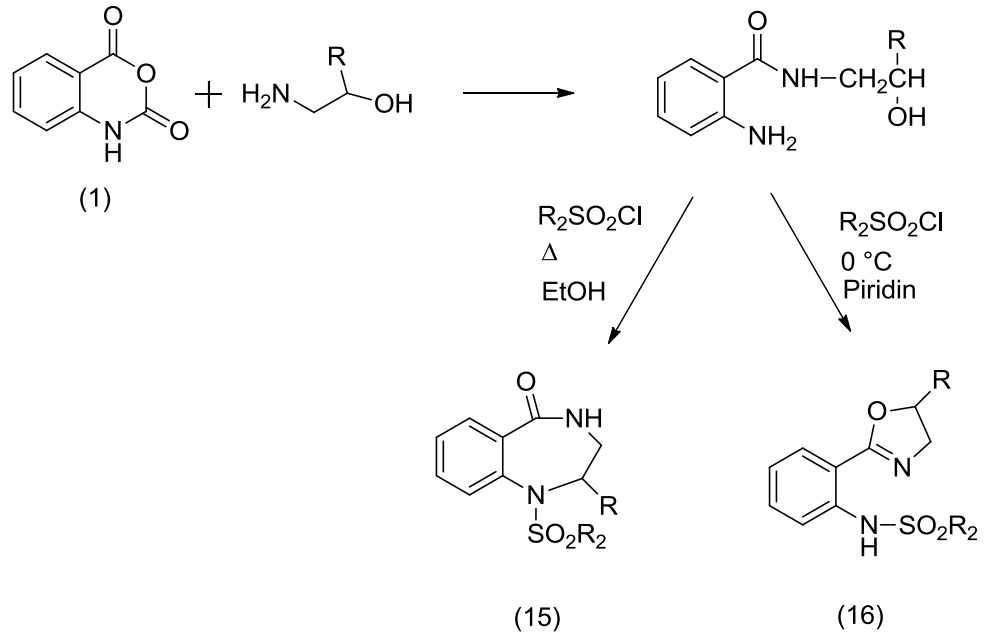
Hidroksilamin ile, isotoik anhidrid O-açillenmiş ürünü verirken O-sübstitüentli hidroksilaminler, antranilik asit hidroksilamitler (**14**) oluştururlar (Şekil 2.12.) [1].



Şekil 2.12. İsoitk anhidridin hidroksilaminler ile reaksiyonu

2.3.1.3. Aminoalkollerle reaksiyonları

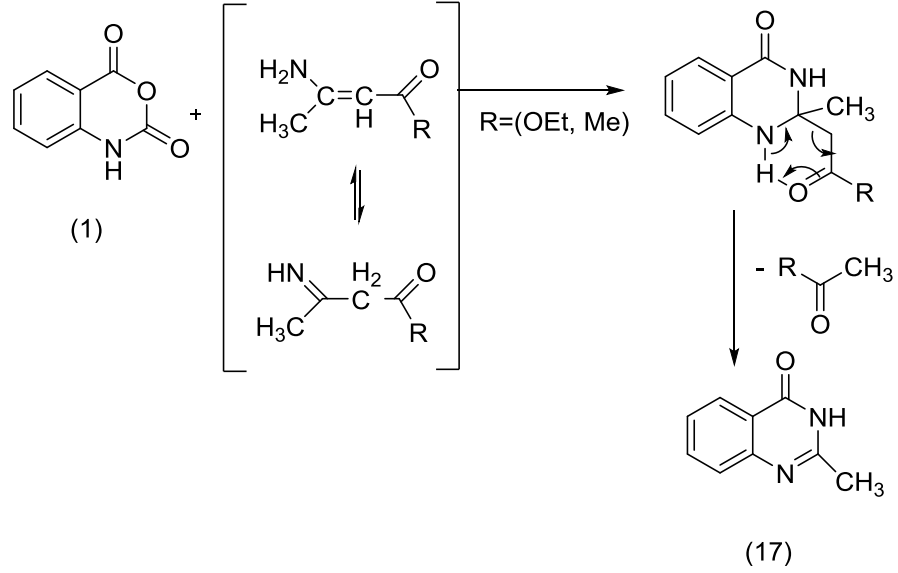
Aminoalkoller ile isatoik anhidrid (1) reaksiyonu sonucunda antranilamidler oluşur. Bu bileşikler aril sülfonilklorürler ile etanol içinde geri soğutucu altında kaynatıldığında halka kapanmasına uğrayarak benzodiazepinonlar (15) elde edilir. Çözücü olarak etanol yerine piridin kullanıp reaksiyon 0 °C’de yapıldığında oksazolinler (16) sentezlenir (Şekil 2.13.) [1].



Şekil 2.13. İsoitk anhidridin aminoalkoller ile reaksiyonu

2.3.1.4. Enaminlerle reaksiyonları

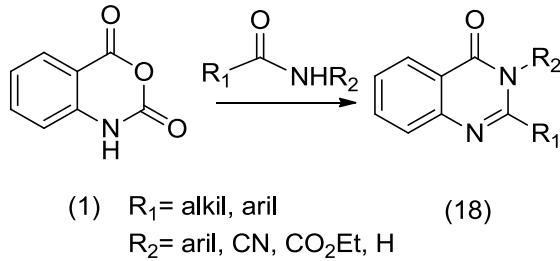
Etil β -aminokrotonat ($R = \text{OEt}$) veya asetilaseton imin ($R = \text{Me}$), isatoik anhidrid (**1**) ile reaksiyonunda etilasetat ya da aseton kaybı ile kinazolon (**17**) elde edilir (Şekil 2.14.) [1].



Şekil 2.14. İsoik anhidridin enaminler ile reaksiyonu

2.3.1.5. Amitlerle reaksiyonları

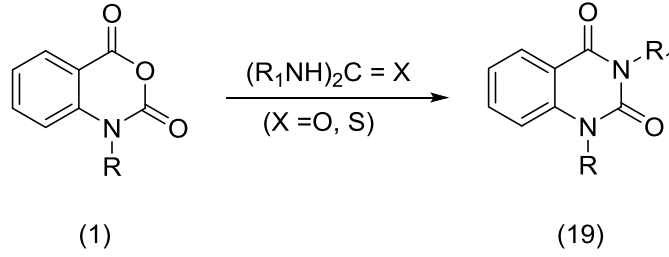
Alifatik ve aromatik karboksilik amitler isatoik anhidridle (**1**) kinazolonları verir. Benzer olarak halkalı amid olan laktamlarla reaksiyona girdiğinde, C-2 ve N-3 köprülü kinazolonları (**18**) oluşturur (Şekil 2.15.) [1].



Şekil 2.15. İsoik anhidridin amitler ile reaksiyonu

2.3.1.6. Üre veya tiyoürelerle reaksiyonları

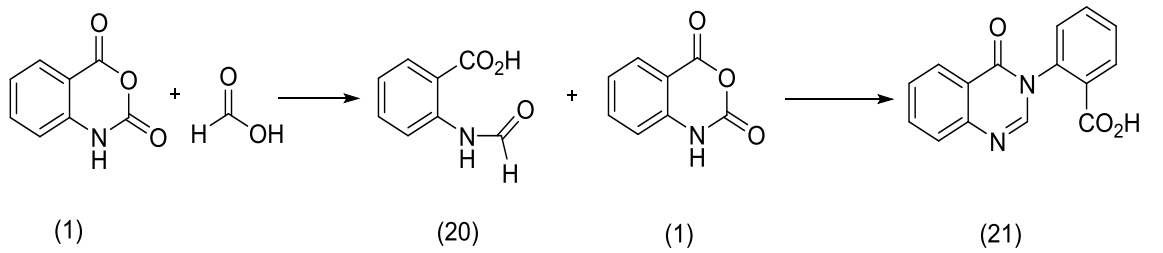
Üre veya tiyoüreler isatoik anhidrid (**1**) ile etanol içerisinde 80-85 °C'lik yağ banyosunda 6 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldığında kinazolindionları (**19**) verirler. Açılışlarla isatoik anhidrid (**1**) reaksiyonunda kinazolinon (**19**) elde edilir (Şekil 2.16.) [6,1].



Şekil 2.16. İsoik anhidridin üre veya tiyoüreler ile reaksiyonu

2.3.1.7. Karboksilik asit türevleri ile reaksiyonları

İsoik anhidrid (**1**) ve formik asit reaksiyonundan elde edilen N-formilantranilik asitin (**20**) tekrar isatoik anhidridle (**1**) reaksiyonundan kinazolinon (**21**) elde edilir (Şekil 2.17.) [1].

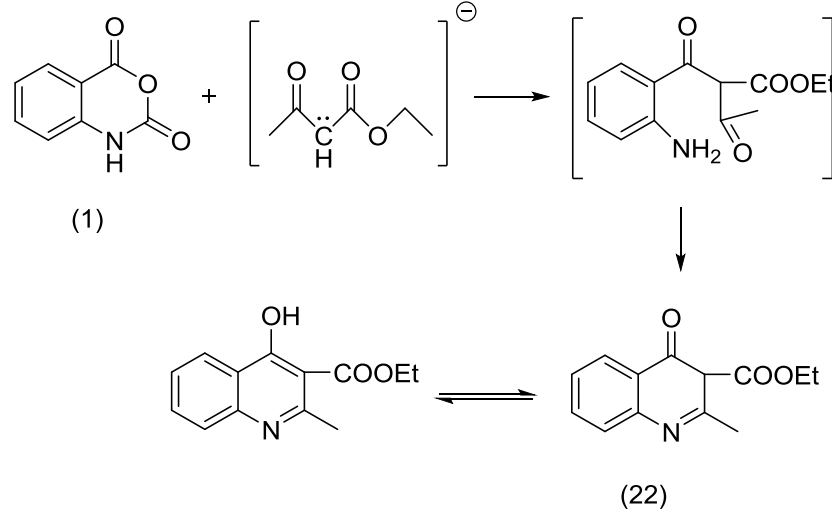


Şekil 2.17. İsoik anhidridin karboksilik asitler ile reaksiyonu

2.3.1.8. Karbanyonlarla reaksiyonları

Karbonile bitişik aktif metilen grubu ihtiva eden bileşikler, kinolin türevlerini vermek üzere isatoik anhidridle (**1**) reaksiyona girmektedir. Staiger ve Miller sodyum

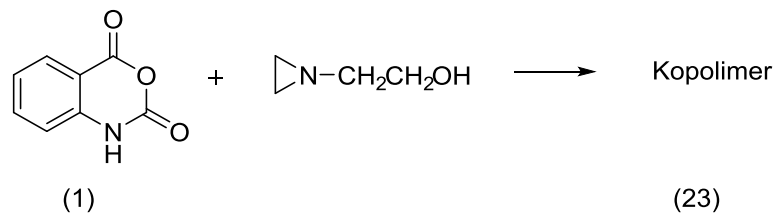
etil asetoasetat ile isatoik anhidrid (1) reaksiyonu sonucu kinolini (22) elde etmişlerdir (Şekil 2.18.) [4,1].



Şekil 2.18. İsoik anhidridin karbanyonlar ile reaksiyonu

2.3.1.9. İsoik anhidritlerden kopolimer eldesi

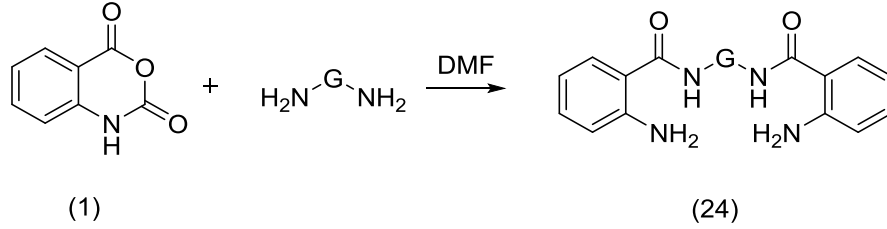
N-(2-hidroksietil)aziridin (monomer nükleofilik) ile isatoik anhidridin (1) (elektrofilik monomer) kopolimerizasyonu (23), monomer konsantrasyonları, sıcaklık ve kopolimerizasyon sırasında ilave başlatıcı madde olmadan incelendi (Şekil 2.19.) [7].



Şekil 2.19. İsoik anhidridin N-(2-hidroksietil)aziridin ile kopolimerizasyonu

2.3.1.10. Diaminlerle reaksiyonları

Diaminlerin azot atomlarının nükleofil gücü fazla olduğundan isatoik anhidridlerle katalizörsüz ortamda düşük sıcaklıklarda kolaylıkla diantranilatlarla (**24**) dönüşürler. Bu reaksiyonu kabaca anlatacak olursak 50 °C’de DMF çözeltisi içinde bir alkandiamin (etilen diamin, 1,3-propandiamin, 1,2-propandiamin, 2-metil-1,2-propandiamin, 2,2-dimetil-1,3-propandiamin, 2-hidroksi-1,3-propandiamin, 1,4-diaminobütan, 1,5-diaminopentan, 1,3-diaminopentan, 1,6-diaminoheksan, 1,7-diaminoheptan) ile isatoik anhidrid (**1**) reaksiyonundan mükemmel verim alınmaktadır (Şekil 2.20.) [8].



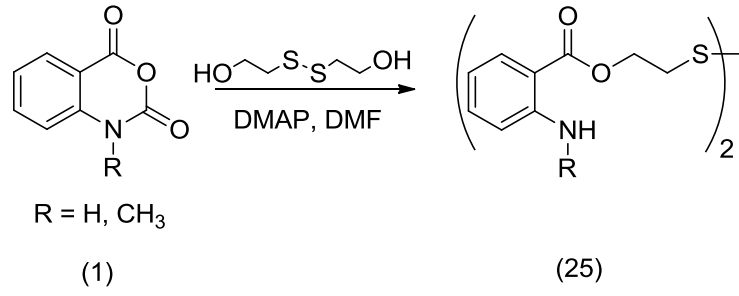
Şekil 2.20. Diaminlerin isatoik anhidrid reaksiyonu

2.3.1.11. Diollerle reaksiyonları

Bu tezde değişik diollerle isatoik anhidrid ile reaksiyonundan diantranilatlar elde ettiğimizden dolayı burada daha önceki literatür çalışmaları özetlenecektir.

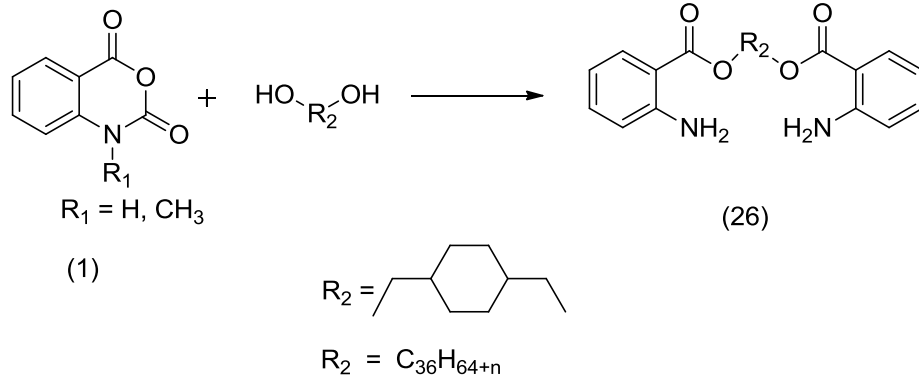
Dioller, diaminler gibi isatoik anhidridlerle kolay reaksiyon vermezler. Çünkü diollerdeki oksijen atomu diaminlerdeki azot atomuna göre daha zayıf bir nükleofildir. Bu nedenle reaksiyonu gerçekleştirmek için ortamda katalizör varlığına ihtiyaç duyulur.

Rosemarie F. Hartman ve Seth D. Rose çalışmalarında isatoik anhidridlerle (**1**) hidroksietil disülfidlerin reaksiyonundan diantranilatlar (**25**) elde ettiler. Bu bileşiğin disülfür bağı Zn/HCl reaktifi ile tiyole çevirdiler. Oluşan tiyol bazik ortamda doymamış asit klorürlerle reaksiyona sokularak tiyo esterler elde ettiler. Bu elde ettikleri bileşiği UV absorplayıcı olarak denemelerinde kullanılmıştır (Şekil 2.21.) [9].



Şekil 2.21. İsoitk anhidridin hidroksietil disülfid ile reaksiyonu

James M. Duff , Rina Carlini, Stephen G. Robinson ve arkadaşları yapmış olduğu araştırmalarda katalizörü (1,4-diazabisiklo(2.2.2)oktan, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamin) en az yaklaşık 0.2 mol, 2 mol isoitk anhidrid (1), 1 mol diol (yaklaşık 20 karbon atomuna sahip primer veya sekonder hidroksil grupları) ve DMF içerisinde oluşturulan bu karışımı ısıtarak aşağıdaki gibi diantranilat (26) bileşiği elde ettiler (Şekil 2.22.) [10].



Şekil 2.22. İsoitk anhidridin 1,4-sikloheksandimetanol ile reaksiyonu

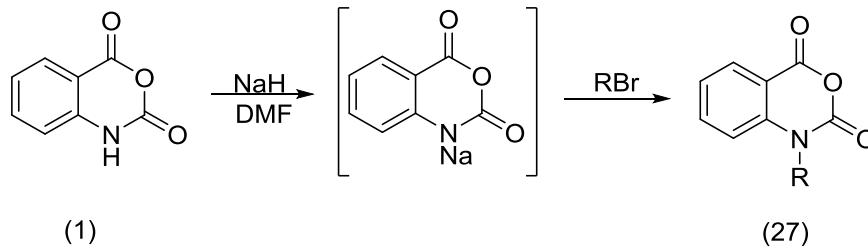
Bu reaksiyonun açıklaması isoitk anhidrid, 1,4-sikloheksandimetanol, trietilamin ve DMF içerisinde, 100 °C'de 2,5 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtılır. Reaksiyon karışımı 50 °C'ye kadar soğutuldu ve metanol ilave edildikten sonra oluşan

süspansiyon çözelti 2 saat karıştırılır ve süzgeç kağıdı ile süzülür. Beyaz katılar metanol ile bir kaç kez yıkanarak kurutulur [10].

2.3.2. İsoitok anhidridin alkil halojenür ile reaksiyonları

İsoitok anhidriddeki karbonil karbonuna komşu azot atomundaki hidrojen, karbonil grubunun elektron çekme özelliğinden dolayı asidik karakter kazanmaktadır. Bu asidik hidrojen bir baz yardımı ile kopartılarak nükleofilik özellik kazanır. Bu nükleofilin alkil halojenür gibi karbon elektrofilleri ile reaksiyona girerek N-alkil isoitok anhidridler (**27**) elde edilebilir.

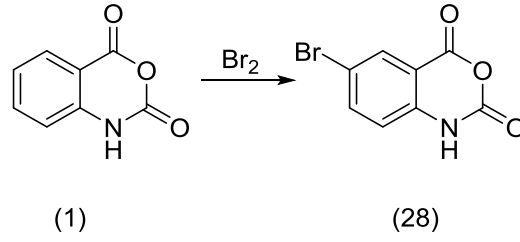
Bu reaksiyonu kabaca anlatacak olursak isoitok anhidridin (**1**) kuru DMF içerisindeki çözeltisine sodyum hidrür kısımlar halinde yavaş yavaş ilave edilir ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır. Alkil halojenür ilavesi ile reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat daha karıştırılır ve N-alkil isoitok anhidrid (**27**) elde edilir (Şekil 2.23.) [11].



Şekil 2.23. İsoitok anhidridin alkil halojenür ile reaksiyonu

2.3.3. İsoitok anhidridin elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonları

İsoitok anhidridin (**1**) elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonunda fenil halkasının 6 no'lu konumuna süstitüentin bağlanması ile 6-bromo isoitok anhidrid (**28**) elde edilir (Şekil 2.24.). İsoitok anhidridin (**1**) sudaki süspansiyon çözeltisine 50 °C'de brom damla damla ilave edilir. Bu karışım 1 saat karıştırıldıktan sonra soğutulur. Elde edilen katı, su ve aseton ile yıkanır [12].



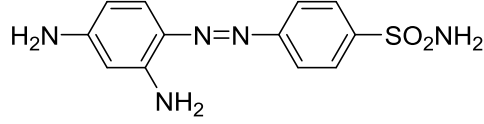
Şekil 2.24. İsoit anhidridin alkil halojenür ile reaksiyonu

2.4. Sülfanilamid

Kanserle savaşmak için kullanılan modern ilaç tedavileri denildiği zaman birçok kişinin aklına ilk gelen kelime kemoterapi terimidir. Aslında bu kelime, immünoloji ve kemoterapi babası olarak bilinen Alman tıp doktoru ve araştırmacısı Paul Ehrlich'in çalışmaları ile 1900'lü yıllarda kullanılmaya başlandı. Ehrlich; bazı boyaların konak hücrelerine zarar vermeksizin zararlı bakteri hücrelerini seçici olarak 'lekelediğini' ileri sürdü. O, bu tip bileşikleri "Sihirli mermi" olarak ifade etti ve bulaşıcı hücreleri seçici olarak öldürmeye seçilen kimyasal ilaçları tanımlamak için kemoterapi terimini türetti. Bu tanım, kanser hücrelerini seçici olarak öldürmeyi hedefleyen son yıllarda gelişen kemoterapik maddelerin yanında bütün antibiyotikleri kapsar. Antibiyotikler üzerine Ehrlich'in öncü çalışmaları, frengi tedavisinde oldukça etkili olan organoarsenik bileşiği salvarsanın keşfine yol açtı. Bu ilaç frengi hastalığı için kullanılan oldukça fazla yan etklileri olan civanin yerine kullanılmaya başlandı. Bu çalışmasıyla 1908 yılında tıp Nobel Ödülünü aldı [13].

Ehrlich'in önceki çalışmalarını temel alarak, Alman boya şirketinde çalışan bir tıp doktoru olan Gerhard Domagk, prontosil (**29**) olarak bilinen bir boyanın ağızdan alındığında insanlarda yaşamı tehdit eden streptokok enfeksiyonlarını iyileştirmede etkili olduğunu bularak bir atılım yaptı. Bu keşfin ilginç bir hikayesi bulunmaktadır. Domagk'ın kızı bir iğne batması sonucu streptokoka dayalı hastalığa yakalandı. Domagk, kızı ölmek üzere iken ağızdan prontosil denen boyayı verdi. Kısa süre sonra kızının iyileştiği görüldü. Prontosil, 1932 yılında Domagk'ın çalıştığı şirket olan İ.G. Farbenindustrie tarafından sentezlenen yeni bir azo boyar maddedir. Bu madde, o yıllarda yapılan çalışmalarda farelerde streptokoklardan ileri gelen hastalığı önlemede etkili olduğu bulunmuştu. Domagk'ın kumarı kızını kurtarmakla kalmayıp,

antibiyotiklerin gelişimine yeni bir kapı açtı. Bu çalışmalarından dolayı, Gerhard Domagk, 1939 yılında tıp Nobel Ödülü'ne layık görüldü [13].



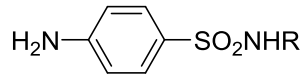
(29)

Şekil 2.25. Prontosil

Domagk'ın prontosil boyasının anti-streptokok aktivitesinin keşfinden bir yıl sonra (1936), Paris'teki Pasteur Enstitüsü'nden Ernest Fourneau, prontosilin insan vücudunda streptokok bakterilerini öldüren aktif ajan olan sülfanilamide bozunduğunu keşfetti. Fourneau'nun keşfi, milyonlarca hayatı kurtaran çok başarılı bir antibiyotik ailesinin geliştirilmesiyle sonuçlanan sülfanilamidlerin, yapısal türevleri üzerine bir araştırma furcasını başlattı [13].

Prontosil farelerde streptokokal enfeksiyonlara karşı etkili olduğu, ama biraz şaşırtıcı bir şekilde, in vitro (Canlı hayvan dışında) olarak etkisiz olduğu bulunmuştur. Diğer boyalarla bir dizi test yapıldı, ancak p-aminobenzensülfanilamid grubuna sahip bileşiklerin etkili olduğu bulundu. Fransız araştırmacılar antibakteriyel aktivitenin boya olarak bileşiklerin ne olduğuyla değil, boyanın vücutta sülfanilamid olarak bilinen p-aminobenzensülfanilamid'e indirgenmesiyle ilgili olduğunu önerdiler. Bu hipotezin ışığı altında, sülfanilamid test edildi ve aktif madde olduğu bulundu [14].

Sülfanilamidler, aşağıdaki basit bir formül ile temsil edilebilir (Şekil 2.26.).



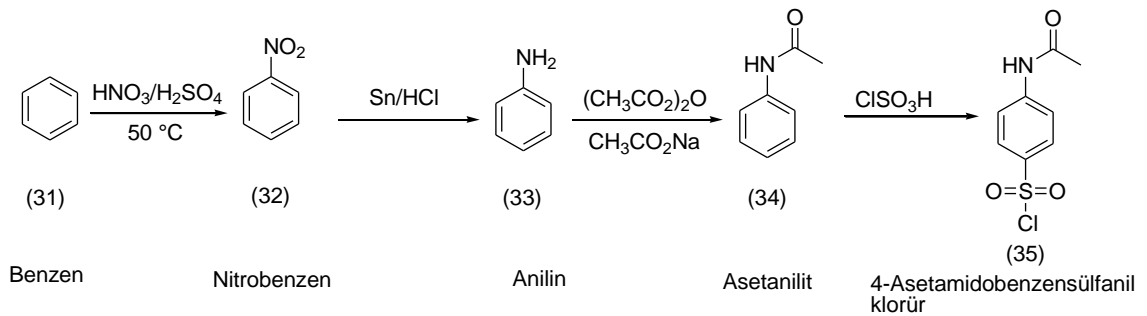
(30)

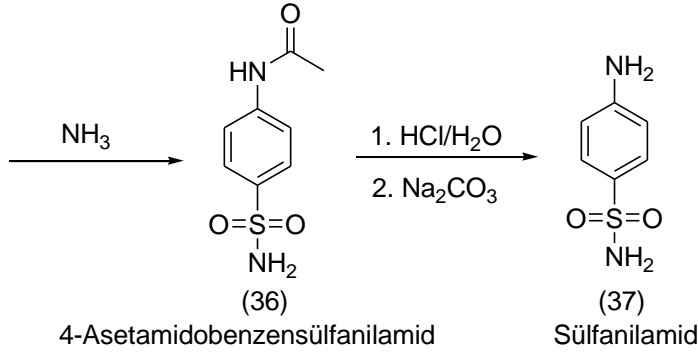
Şekil 2.26. Sülfanilamid, R : H

Sülfanilamid 1908’de sentezlendiği için üretimi patentlerle korunamadı ve buna benzer bileşiklerin binlercesi hızlı bir şekilde sentezlendi ve farmakolojik özellikleri test edildi. Sülfanilamiddeki R grubu bir heterosiklik halka sistemi ile değiştirildiğinde (örneğin piridin, tiyazol, diazin, merazin gibi) elde edilen sülf ilaçları genellikle sülfanilamide göre daha hızlı aktivite veya daha az toksite göstermekteydi. Onlar, mikrobiyal kaynaklı antibiyotiklerin yerlerini almalarına rağmen, bu ilaçlar kemoterapide halen geniş kullanım alanı bulmaktadır [14].

1938’de, Sülfapiridinın zatürreye karşı etkinliği gösterildi. (O tarihten önce zatürre salgınından ölenlerin sayısı onbinleri buluyordu.) 1941’den itibaren, sülfasetamid üriner kanal enfeksiyonlarıyla mücadelede çok başarılı şekilde kullanım buldu. 1942’den beri Süksinilsülfatiazol, gastrointestinal sistem (mide-bağırsak) enfeksiyonlarına karşı kullanılmaktadır. İkinci Dünya Savaşı sırasında yaralanan askerlerde enfeksiyona karşı mücadele için Sülfatiazol oldukça etkin bir şekilde kullanıldı. Sülfanilamid, başarılı bir antibiyotik olmasına rağmen, türevlerine oranla daha toksik olduğundan dolayı geniş kullanım alanı bulamamaktadır [13].

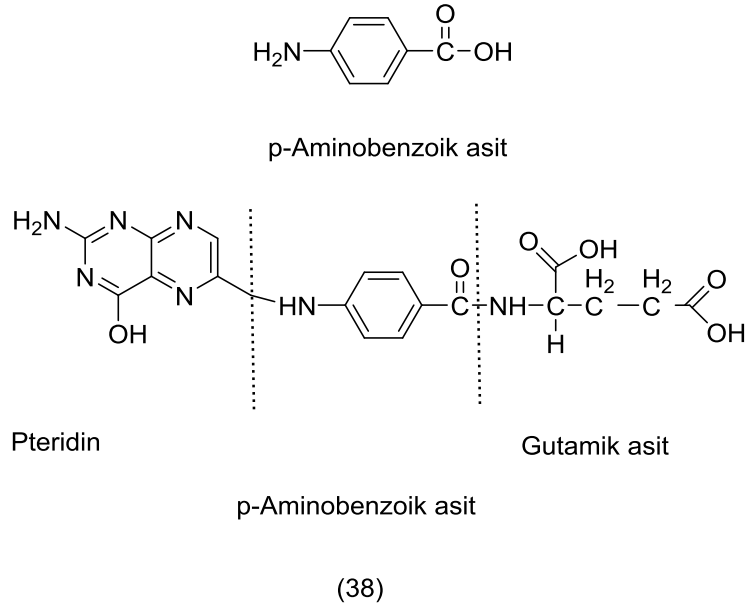
Sülfanilamidin total sentezi, benzenden başlayarak 6 basamakta değişik reaksiyonların kullanılması ile meydana getirilir. Bu total sentez değişik reaksiyonların sentetik kullanılmasını gösterilmesinin yanında, koruyucu grup kimyasının kullanılmasını, sterik ve elektronik yönlendirme etkilerinin (elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonlarında) avantajlarının göz önüne alınmasını ve istenen ürünün verimini optimize etmek için hidroliz hızlarının farklandırmasını gösterir (Şekil 2.27.) [13].





Şekil 2.27. Sulfanilamidin total sentezi

Çoğu ilacın aksine, sülfü ilaçların aktivite yolu günümüzde tamamen anlaşılmıştır. Bakteriler, gelişmek için folik asit sentezlemek zorundadır. İnsanlar ve hayvanlar folik asit sentezleyemez ve bu nedenle onu gıdalarla almak zorundadır. Sulfanilamid, bakteri gelişimini durdurarak folik asit oluşumunu engeller ve folik asit sentezi insanlarda olmadığından sadece bakteriler etkilenir. Bu olaylara daha yakından bakıldığında bakterilerin folik asit sentezini birkaç enzim kullanarak yaptığı görülür. Bu enzimler arasında, p-aminobenzoik asitin pteridin halka sistemine bağlanmasını katalizleyen dihidropteroat sentetaz adlı enzim bulunmaktadır. Sulfanilamid ortamda bulunduğu enzim üzerindeki aktif merkez için p-aminobenzoik asit (yapısal benzerliğe dikkat ediniz) ile yarışır. Sulfanilamidin bu aktivitesi onu yarışmalı bir engelleyici (inhibitör) yapar. Enzimdeki bu merkez işgal edildiğinde folik asit sentezi sona erer ve bakteri gelişimi durur. Folik asit laboratuvarında da sentezlenebilir (Şekil 2.28.) [14].



Şekil 2.28. Folik asit

Sülfanilamidler; *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus nonenterococcal* türleri, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia*, *Neisseria*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, enterik gram negatif türleri ve anaerobik bakteri birkaç çeşitleri de dahil olmak üzere, geniş bir antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Her şeyden önce sülfonamidler, idrar yollarının karışık olmayan enfeksiyonları, *Nocardia asteroid* tarafından kaynaklanan enfeksiyonları, streptokokal farenjiti, menigokokal hastalıkları ve toksoplazmozisi tedavi etmek için kullanılmaktadır [15].

Bu tür ilaçlara direnç, uzun süreli kullanımlarda gelişir. Sülfanilamidlerin bakteriyel direnci, p-aminobenzoik asitin aşırı üretimi ile ya da dehidropteroat sentetazın kendisindeki değişiklikler ile ifade edilen mutasyonların bir sonucunda gelişebilir. Direnç, dehidropteroat sentetazı kodlayan plazmid ile veya bakteriyel hücre zarından ilacın geçmesinin azalmasıyla da kazanılır [15].

Sülfanilamid ilaçların şu anda net bir sınıflandırması yoktur. Bununla birlikte, sülfanilamidler sistemik (absorptif etki) ve bölgesel (lokal) etki olarak gruplandırılmıştır. Sistemik etki, kısa etki süreli (sülfasitin, sülfadiazin, sülfamerazin, sülfametazin, sülfametizol, sülfisoksazol), orta etki süreli (sülfametoksazol, sülfapiridin) ve uzun etki süreli (sülfametoksipiridazin, sülfamter) olarak üç alt bölümlere ayrılır. Bölgesel etkili

sülfonamid ilaçlar, göz tedavisinde kullanılanları (sülfasetamid, sülfosokazol), vajinal bölgede kullanılanları (sülfabenzamid, sülfasetamid, sülfatiazol, sülfisoksazol) ve dış kısımlarda kullanılanları (maphenid, gümüş sülfadiazine) içerir. Son olarak bu gruba gastrointestinal kanaldan zayıfça absorbe olan ve bağırsakların lümeninde etkili olan sülfasalazin ve ftalilsülfatiazol gibi ilaçlar dahil edilir [15].

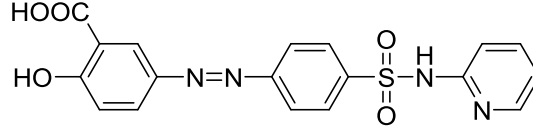
Yukarıda bahsettiğimiz sülfanilamidlerin bir çoğu aşağıda açıklanan yollarla sentezlenmiştir. İlk olarak çeşitli aminler (öncelikle aromatik ve heteroaromatik) ile 4-asetilaminobenzensülfonil klorürün reaksiyona girmesi ardından molekülün amin bölgesini koruyan asetil grubunun uzaklaştırılması ile bileşikler sentezlenir. Bu yöntem, kolay olduğu için çok sık kullanılır. Yapı ve aktivite arasındaki ilişkiyi belirlemek için, benzen halkasındaki bir serbest p-amino grubu, antibakteriyel aktivite sergisi için gereklidir ve o sadece bir serbest amino grubuna dönüşmesine izin veren gruplarla yer değiştirebilir. Benzen halkasının o- ve m- konumlarında ilave bir süstitüent bulunması, antibakteriyel maddelerin etkinliğini azaltır. Molekülün sülfanilamid bölgesinde azot atomu üzerindeki hidrojen atomlarından birinin değiştirilmesi bileşiklerin önemli bir aktivite ve çözünürlük değişikliğine yol açar. Üstelik süfanil radikalindeki süstitüentin doğası, antimikrobiyal aktiviteyi ve tek tek bileşiklerin her birinin farmakokinetik özelliklerini belirler. Bu yöntem kullanılarak sentezlenen sülfanilamidler aşağıda incelenmiştir [15].

2.4.1. Bölgesel (lokal) etkili Sülfanilamidlerin kullanım alanı

Bir dönem oldukça sık kullanılan toz ve merhemlerin bugünlerde gerek etkilerinin yetersizliğinden, gerekse alerjik etkilerinin sıklıkla ortaya çıkmasından dolayı deriye ve mukozaya pek uygulanmamaktadır. Konjoktiva üzerine uygulamaya elverişli % 30'luk sodyum sülfaseamid eriyiği ya da % 10'luk merhemi vardır. Mefenid asetatin (para-amino metil benzen sülfanilamid) % 10'luk kremi yanıklarda kullanılır. İlaç taşıyıcıdan üç saat civarında ayrılır ve emilir. Bu uygulamanın ağrıya yol açabileceği ve dirençli bakteri gelişmesini kolaylaştırabileceği unutulmamalıdır. Yanıkta kullanılan bir başka sülfanilamid de gümüş sülfadiazindir. Bu, daha az ağrı yapar ve daha yavaş emilir [16].

Sülfasalazin (5-[4-(2-Piridilsülfamoil)fenilazo]salisilik asit (**39**) : Bu ilaç birkaç kok ve kolon basiline karşı antibakteriyel aktivite gösterir. Bu ilaç, vücutta anti-enflamatuar ve

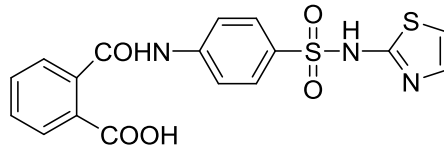
anti-bakteriyel özellikler gösteren 5-aminosalisilik asit ve sülfapiridine parçalanmasıyla spesifik olmayan ülseratif kolit hastalarında eş zamanlı, belirgin bir iyileştirici etkiye sahiptir. Bu ilaç, ülseratif kolit, kronik romatizmal artrit gibi akut ve sub-akut iltihaplı hastalıklarda kullanılmaktadır (Şekil 2.29.) [15].



(39)

Şekil 2.29. Sülfasalazin

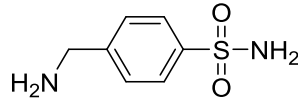
Fitalilsülfatiazol (2-(N⁴-Fitalilsülfanilamido)tiyazol) (**40**) : Diğer sülfanilamidler gibi, bu ilaç streptokok, pnömokok, stafilokok, meningokok, gonokok, kolon basili, patojenik dizanteri ve diğerlerine karşı antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Fitalilsülfatiazol, mide-bağırsak sisteminden yavaş yavaş absorbe edilir ve ağızdan uygulandığı zaman başlangıçtaki kütlesi bağırsakta tutulur ve yavaş yavaş parçalanır. Sülfasalazinlerde olduğu gibi, sülfanilamidin bağırsaklardaki büyük konsantrasyonu onun bağırsak enfeksiyonlarına karşı göstermiş olduğu yüksek aktiviteyi açıklar. Dizanteri, kolit, gastroenterit ve bağırsaklar üzerindeki operasyonel müdahalelerden sonra iltihaplı komplikasyonları önlemek amacıyla kullanılır (Şekil 2.30.) [15].



(40)

Şekil 2.30. Fitalilsülfatiazol

Mafenit (4-(Aminometil)-benzensulfamid) (**41**) : Gerçek bir sülfanilamid tipi bileşik olmadığından PABA tarafından inhibe olmaz. Dolayısıyla antibakteriyel etki mekanizması sülfanilamid tipi bileşiklerden farklıdır. Bileşik kısmen Clostridium welchii'ye karşı etkili olup 2. Dünya savaşında Alman ordusunda yanıklarda profilaktik amaçla kullanıldı. Oral yolla kullanılmaz. Enfekte olmuş yanıkların tedavisinde tek başına veya antibiyotiklerle birlikte kullanılır (Şekil 2.31.) [15].



(41)

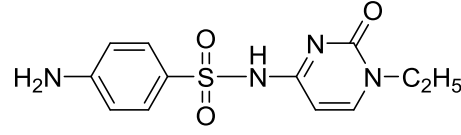
Şekil 2.31. Mafenit

2.4.2. Sistemik etkili Sülfanilamidlerin kullanım alanı

Sülfanilamidlerin sistemik kullanımında daha çok ağız yolu, daha az damar yolu tercih edilir. Genellikle ağızdan emilimleri yüksek ve atılımları hızlı olanlar yeğlenir. Daha önce tedavi görmemiş üriner enfeksiyonlarında sülfisoksazol gibi kısa etki süreli bir sülfanilamid ya da kısa etkililerden oluşmuş trisülfanilamidler kullanılır. Trisülfapirimidin buna bir örnektir. Doz, başlangıçta 2-4 g, sonra 4-6 saatte bir 0.5-1 g'dır. Çocuklarda günde 150 mg/kg uygulanır. Bu, doku ve idrarda yüksek düzeyde etkinlik gösterir [16].

Genital kanalın, gözün, solunum yollarının klamidial enfeksiyonlarında ağız yoluyla ilaç uygulanır [16].

Sülfasitin (N'-(1-Etil-1,2-dihidro-2-okso-4-pirimidinil)sülfanilamid) (**42**) : Bu ilaç streptokok, gonokok, pnömokok, stafilokok ve aynı zamanda kolon basilinin neden olduğu enfeksiyonlarda etkilidir. Sülfasitin zatürre, serebral menenjit, stafilokok ve streptokok sepsis ve diğer bulaşıcı hastalıklar için kullanılır (Şekil 2.32.) [15].

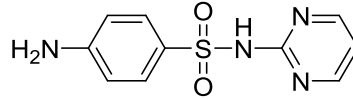


(42)

Şekil 2.32. Sülfasitin

Sülfadiazin (N'-(2-Pirimidinil)sülfanilamid) (**43**) : Sülfasitin gibi, bu ilaç streptokok, gonokok, pnömokok, stafilokok ve aynı zamanda kolon basilinin neden olduğu enfeksiyonlarda etkilidir. Sülfadiazin nokardiyazis için tercih edilen ilaç olmasına rağmen, zatürre, serebral menenjit, stafilokok ve streptokok sepsis ve diğer bulaşıcı hastalıklar için kullanılır. Bu ilaç düşük çözünürlük ve bazı nefrotoksisite nedeniyle idrar yolu enfeksiyonları için tavsiye edilmez [15].

Özellikle yanıkların tedavisinde harici antibakteriyel bir madde olarak gümüş tuzları (sülfadiazin gümüş) şeklinde kullanılır. Bu molekül içinde gümüş iyonu bulunması, antimikrobiyal ve yara iyileştirme etkinliğini arttırdığına inanılır (Şekil 2.33.) [15].

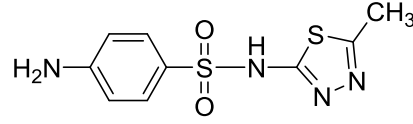


(43)

Şekil 2.33. Sülfadiazin

Sülfametizol (N'-(5-Metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)sülfanilamid) (**44**) : Bu ilaç; streptokok, pnömokok, stafilokok, meningokok, gonokok, kolon basili ve patojenik dizanteride antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Çok zehirli değildir. Genel olarak duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolu akut, komplikasyonsuz enfeksiyonlarında kullanılır. Böbrekler tarafından organizmadan hızlı bir şekilde uzaklaştırıldığı için

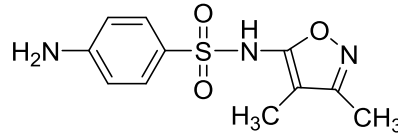
plazmadaki ilacın seviyesi düşüktür ve bu nedenle idrar yollarındaki enfeksiyonların tedavisi için kullanılmaz. Bundan dolayı bu ilaca göre sülfisoksazol daha fazla tercih edilir (Şekil 2.34.) [15].



(44)

Şekil 2.34. Sülfametizol

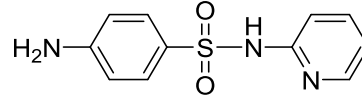
Sülfisoksazol (N'-(3,4-Dimetil-5-izoksazolil)sülfanilamid) **(45)** : İncelenen tüm sülfanilamidler gibi, bu ilaç streptokok, gonokok, pnömokok, stafilokok'un neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde ve kolon basilinde etkilidir. Bununla birlikte, ağızdan alındıktan sonra yaklaşık % 90'ı, plazmadaki protein ile bağlanır. Bu ilacın büyük bir kısmının doku ve doku sıvılarına yayılması onu birçok sistemik enfeksiyon için iyi bir ilaç yapar (Şekil 2.35.) [15].



(45)

Şekil 2.35. Sülfisoksazol

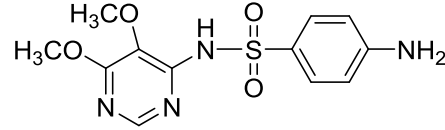
Sülfapiridin (N'(2-Piridil)sülfanilamid) **(46)** : Diğer sülfanilamidler gibi, bu ilaç streptokok, pnömokok, stafilokok, meningokok, gonokok, kolon basili ve patojenik dizanteriye karşı antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Bu uzun süreli bir ilaçtır (Şekil 2.36.) [15].



(46)

Şekil 2.36. Sülfapiridin

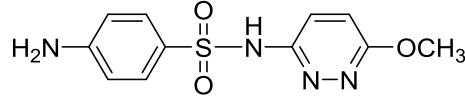
Sülfadoksin (N'(5,6-Dimetoksi-4-pirimidinil)sülfanilamid) (47) : Antibakteriyel etkisi açısından bu ilaç, diğer sülfanilamidlere benzerdir. Bununla birlikte, uzun süreli bir etkiye sahiptir. Yarılma ömrü, 120 ila 200 saat arasında değişmektedir. Sülfadoksin, solunum organları, mide ve idrar yolları enfeksiyonları, çeşitli lokalizasyonların pürülan enfeksiyonları, osteomyelit, sinüzit ve diğer enfeksiyonlar gibi sülfanilamid ilaçlarına duyarlı olan mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlu hastalıklar için kullanılır. Bu sıtma ilaçları ile kombinasyon halinde kullanılır (Şekil 2.37.) [15].



(47)

Şekil 2.37. Sülfadoksin

Sülfametoksipiridazin (N'-(6-Metoksi-3-piridazinil)sülfanilamid) (48) : Bu ilaç birkaç koklar ve kolon basiline karşı antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Bu uzun süreli bir ilaçtır. Zatürre, bronşit, bademcik iltihabı, iltihaplı kulak iltihabı, menenjit, idrar yolları, dizanterinin tedavisinde kullanılır (Şekil 2.38.) [15].



(48)

Şekil 2.38. Sülfametoksipiridazin

2.5. Antibiyotikler

Enfeksiyonlu hastalıkların tedavisi için kullanılan ilaçlar; antibiyotikler, anti enfeksiyon ajanlar, anti-mikrobial ajanlar ve kemoterapötik ilaçlar olarak adlandırılırlar. Tüm bu tanımlamalar basitçe bu şekilde kullanılsada, ilk 3'ü genellikle enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılırken kemoterapötik ilaçlar kanser tedavisinde kullanılan ilaçları tarif eder [15].

Antibiyotikler; patojenik mikropların, bakterilerin ve birkaç basit mikroorganizmaların büyümesini durdurma kapasitesine sahip olan mikroorganizmalar tarafından üretilen doğal bileşiklerdir [15].

Genellikle yarı sentetik antibiyotikler, doğal kaynaklardan izole edilen antibiyotiklerin bir kısmının kimyasal açıdan değiştirilmiş ürünleridir [15].

Bu durumda, antibiyotikler, mikroorganizmalar tarafından üretilen bileşiklerdir. Bunlar mikroorganizmaların ve bakterilerin büyümesini durdurur veya onların ölmelerini sağlarlar. Bu tanımlama mikroorganizmalar tarafından üretilen antimikrobiyal ilaçlar ve tamamen sentetik olan bileşikler arasında özel bir ayrım yapar. Fark tamamen akademik çevreye aittir, bugün antibiyotik kelimesi genelde özel antimikrobiyal ilaçlar için oldukça sık kullanılır. Anti-fungal ve anti-tümör etkili mikroorganizmalar tarafından üretilen bileşiklerin olduğuna dikkat edilmelidir çünkü bunlarda antibiyotikler olarak sınıflandırılır [15].

Antimikrobiyal etkinin genel kavramı, iltihaplı organizmanın büyümesinin konakçı hücrelere zarar vermeyen bazı ilaçlar ile durdurulmasına veya yok edilmesine seçici toksisite denir. Klinik uygulamada kullanılan antimikrobiyal ilaçların tümü mikroorganizmalara karşı seçici zehirdir. Antibiyotiklerin mikroorganizmaları oldukça seçici zehirliliği, prensip olarak memeli hücrelerinden farklı olan mikrobiyal hücrelerin

eşsiz özellikli organizasyonu ile açıklanır. Bu seçiciliğin doğasını ve derecesini, verilen antimikrobiyal ilacın genelde memeli hücrelerle ilişkisinde zehirli olup olmaması veya bazı memeli dokularında zehirlilik sergilemesi tayin eder. Antimikrobiyal ilaçlar, aşağıdaki mekanizmalardan birini veya tümünü kullanılarak antibakteriyel etki gösterirler [15].

- 1) Mikroorganizmalardaki hücre zar sentezininin durdurulması (β -laktam antibiyotikler, Vankomisin, sikloserin)
- 2) Mikroorganizmalardaki protein sentezinin durdurulması (aminoglikozidler, eritromisin, klindamisin, kloramfenikol ve tetrasiklin).
- 3) Mikroorganizmalardaki nükleik asitin sentezinin veya onların fonksiyonlarının durdurulması (sülfonamidler, trimetoprim, metronidazol, kinolonlar ve rifampisin)
- 4) Mikroorganizmaların dış veya sitoplazmik zar fonksiyonlarının değiştirilmesi veya durdurulması (polimiksin)

Bir enfeksiyonun antimikrobiyal tedavisinde etkili bir yaklaşım, iltihaplı organizmanın tanımlanması ve izolasyonu, antimikrobiyal ilaçlara olan duyarlılığın belirlenmesine dayanmaktadır. Bir sıvı ortam içinde minimal durdurucu konsantrasyonunun belirlenmesi ve agarın içindeki yayılması gibi in vitro testler en yaygın kullanılan testlerdir [15].

Agardaki yayılma yönteminde, antimikrobiyal ilacın belirli bir miktarı içeren kağıt bir disk, standart bir bakteri miktarı içeren agar ile kaplı plaka üzerine yerleştirilir. Belirli bir zaman miktarı için inkübe edildikten sonra, diskin çevresindeki temiz bölgelerinin çapı ölçülür. Temiz bölgeler, bakteri üremesinin olmadığını göstermektedir. Çaplar, standart çaplar ile karşılaştırıldıktan sonra çapların belirli bir ilaca, duyarlı, orta ve dirençli olduğu yorumu yapılabilir. Bu yöntemin bir dezavantajı, sadece olası kalitatif inhibitör aktivitesi göstermesidir [15].

Kalitatif duyarlılık, bir sıvı ortamı içinde minimal inhibitör konsantrasyonunun saptandığı bir yöntem ile belirlenir. Mikroorganizmaların standart bir miktarını içeren bir çözelti içinde, bir ilacın iki kat seyreltilmiş serileri elde edilir. Sonuçlar, bir gece inkübasyondan sonra gözlenen büyümeyi durduran ilacın minimum konsantrasyonu, minimum durdurucu konsantrasyonun (MIC) bir indeksi olarak ifade edilir. Minimum bakteri öldürücü konsantrasyon (MBC), bir gece daha inkübe olan agar plakaları

üzerinde bakteri büyümemesi ile belirlenir. Bu, testin bakteri içeriğinin minimum %99.9'unu yok eden ilacın en düşük konsantrasyonudur. MIC ve MBC vücuttaki sıvılar ve diğer dokularda ve plazmadaki ilacın ulaşılabilen konsantrasyonu ile ilişkili olmalıdır [15].

Antimikrobiyal ilaçlar, bakterisidal (örneğin, penisilin) ve bakteriyostatik (örneğin, tetrasiklinler, sülfonamidler) olarak sınıflandırılabilir. Bakteriyostatik ilaçlar bakterilerin büyümesini durdurur, ancak klinik olarak varılabilen konsantrasyonlarda bu organizmaları yok etmez. Bu ilaçların MBC'si MIC'dan daha yüksek olacağı beklenmelidir [15].

Bakterisidal ilaçlar, klinik olarak varılabilen konsantrasyonlarda mikrobiyal hücrelerin ölümüne ve tahribine (lisis) neden olur. Bu tür ilaçların MBC'si MIC'a yakın veya eşittir. Bakteriyostatikler ile tedavi, patojeni uzaklaştırmak için vücudun diğer koruyucu güçlerine ve nötrofillere izin vererek bakteri büyümesini durdurur [15].

Direnç, antibiyotik kullanım esnasında gözlenebilmektedir. Bakterilerin antimikrobiyal ilaçlara direnci, iç direnç ve kazanılmış direnç olarak iki sınıfa ayrılabilir. Bir mikroorganizmanın iç direnci, mikroorganizmaların verilen türünün bütün hatlara yayılan ve kromozomlarda kodlanan bir mikroorganizmanın genetik yeteneğidir. Kazanılmış direnç, bir bakteri türünün verilen hatlarının alınan antimikrobiyal ilaca karşı olma yeteneğinin kazanıldığı anlamındadır [15].

Kazanılmış direnç, yeni karakteristik özelliklerin görünümü ile sonuçlanan bakterilerin DNA'sında bir değişikliği vurgular. Bu direnç, iki yolla kazanılır: Bakterideki kromozomların mutasyonu veya direncin bir fonksiyonunu kodlayan DNA'nın (plazmid) yeni parçalarının elde edilmesi [15].

İç ve kazanılmış direncin biyokimyasal mekanizmaları aynıdır ve aşağıdaki dört sebeplerden birinin sonucu olarak açıklanabilir: [15].

1. Bakteriyel enzimler tarafından ilaçların inaktivasyonu ya da modifikasyonu
2. İlacın istenilen aktif bölgesine varmasını engelleyen geçirmez bir bariyerin oluşumu
3. İlacın kendine bağlanmaması veya üzerinde bir etkiye sahip olmaması için kendisinin hedefini değiştirmesi
4. İlacın bypass olabilme etkisine izin veren değişen metabolik yolların gelişmesi

Organizma iki antimikrobiyal ilaçların eşzamanlı etkisine maruz kalırsa, sinerji veya antagonizma denilen ek bir etkiye sahip olabilir [15].

İlaçların kombinasyondaki aktivitesi kendilerinin tek başlarına iken göstermiş oldukları aktivitelerinin toplamına eşit olduğu zaman ilaçların fazladan bir etki gösterdiği düşünülür. İki antimikrobiyal ilacın tüm etkisi toplam etkiden daha az (antagonizma) veya daha fazla (sinerji) olabilir [15].

Sinerji, bakteri hücrelerinin geçirgenliğini artırılması veya genel metabolik yolun sonradan engellenmesi çeşitli mekanizmaların akivitesinin bir sonucu olarak oluşabilir [15].

Antibiyotikleri sınıflandırmak için birkaç yol vardır ve araştırmacıların profesyonel ilgileri ile belirlenir [15].

Özellikle antibiyotikler, temel biyolojik kökenlerine (örneğin, bazı mikroorganizmalar tarafından üretilen antibiyotikler), biyolojik etki mekanizmalarına (örneğin, nükleik asitlerin sentezini durduran antibiyotikler), biyolojik kullanım spektrumlarına (örneğin, başlıca Gram-pozitif organizmalar ile ilgili dar spektrumlu antibakteriyel antibiyotikler, antitüberküloz antibiyotikler, antifungal antibiyotikler, anti-tümör antibiyotikler ve antiamibik antibiyotikler gibi geniş spektrumlu antibakteriyel antibiyotikler) ve son olarak kimyasal yapılarına (örneğin, Beta-laktam antibiyotikleri, tetrasiklin, aminoglikosidler, makrolidler ve böylece devam eder) göre sınıflandırılır [15].

BÖLÜM 3

MALZEME VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasallar

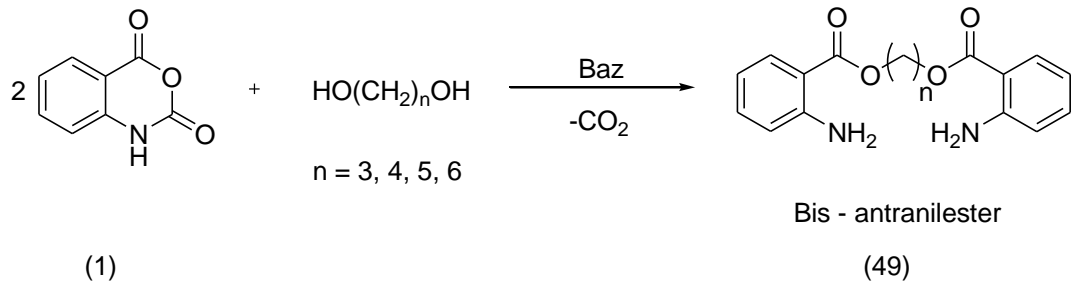
- İsoik Anhidrid (Merck)
- 1,3-Propandiol (Aldrich)
- 1,4-Bütandiol (Aldrich)
- 1,5-Pentandiol (Aldrich)
- 1,6-Heksandiol (Aldrich)
- 1,4-Dioksan (Merck)
- Diklorometan (Tekkim)
- Potasyum Karbonat (Merck)
- Dötero-Kloroform (Merck)
- Etanol (Merck)
- Etil Asetat (Tekkim)
- Hekzan (Tekkim)
- Hidroklorik Asit (%37'lik) (Merck)
- Kloroform (Tekkim)
- Sodyum Sülfat (Merck)
- N,N-Dimetil Formamit (Merck)
- Metansülfonil Klorür (Merck)
- p-Toluensülfonil Klorür (Merck)
- Piridin (Merck)
- Sodyum Hidroksit (Tekkim)
- Destile su

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Azot tüpü
- Brook Crompton 2 aşamalı vakum pompası
- Buchi Labrotechnik AG, B-480 Rotevaporatör
- Chittern Scientific magnetik karıştırıcılı ısıtıcı
- Desaga Saarstedt - Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası
- Elektro-mag, 300°C termostatlı ısıtıcı
- Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450°C termostatlı ısıtıcı
- Gec Avery dört hazneli terazi
- Likit Kromatografi - Uçuş Zamanlı Kütle Spektroskopisi (LC-Q/TOF)
- Nüve EV vakum etüvü, 450°C
- Shimadzu IR 470 İnfrared Spektrofotometre
- Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometre
- Truspec Mikro CHNS Elemental Analiz Cihazı

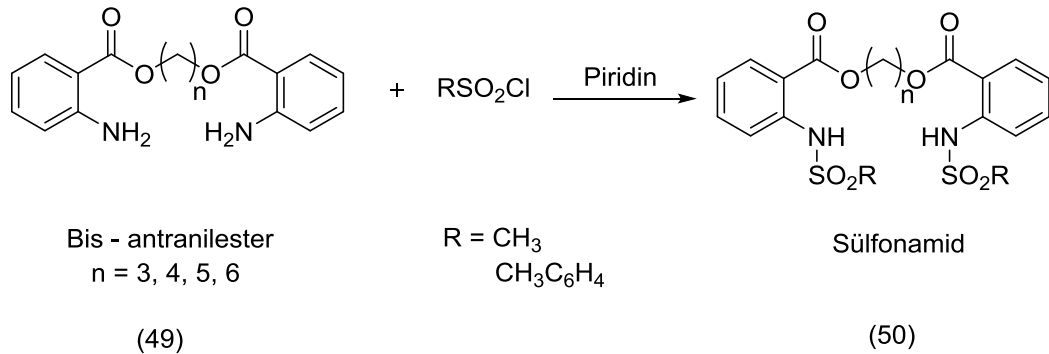
3.3. Yöntem

İsatoik anhidrid (**1**) kolayca nükleofiller ile reaksiyona girebilen bir bileşiktir. Biz bu çalışmamızda ilk aşamada alkandiol bileşiklerini nükleofil olarak kullanarak isatoik anhidrid (**1**) ile reaksiyonunda bis-antranilesterleri (**49**) sentezleyeceğiz. Alkandiol olarak 1,3-propandiol, 1,4-bütandiol, 1,5-pentandiol ve 1,6-heksandiol bileşikleri kullanılacaktır.



Şekil 3.1. Bis - antranilesterlerin sentez yöntemi

Sülfonamidler, sülfonil halojenürler veya sülfonik anhidridlerin amonyak, primer amin veya sekonder aminlerin bazik ortamda reaksiyona sokulması ile sentezlenirler. Elde edilen 4 farklı bis-antranilesterde bulunan amino grubu üzerinden sülfonil klorürler ile sülfonamidlere geçilecektir.



Şekil 3.2. Bis - antranilester sülfonamidlerin sentez yöntemi

Elde edilen 4 farklı bis-antranilesterlerin (**49**) amino grubu ile metansülfonil klorür ve p-toluensülfonil klorürlerin bazik ortamda (piridin, trietilamin) bis-antranilester sülfonamidlere (**50**) dönüşümü sağlanacaktır. Bu çalışmamızda, 8 farklı bis-antranilester sülfonamid sentezlenecektir. IR, NMR ve Kütle spektrometreleri kullanılarak yapıları aydınlatılacaktır..

BÖLÜM 4

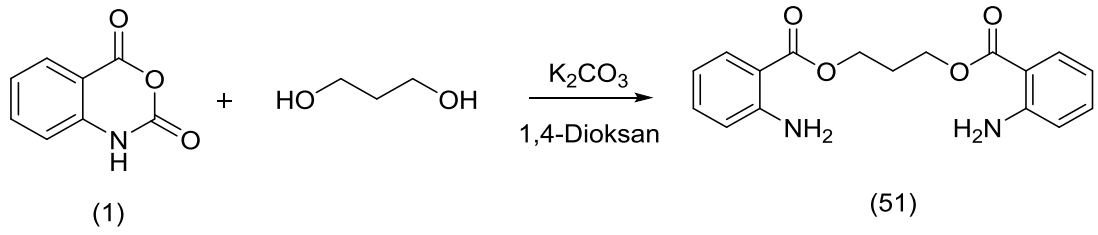
DENEYSEL KISIM

4.1. Propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi

2 mol İsoftalik anhidridin 1 mol diolle olan reaksiyonunda 2 mol katalizör (NaH, trietilamin, piridin, DMAP, potasyum karbonat gibi bazlar) ve çözücü olarak DMF veya asetonitril kullanıldı. Verim % 0.2-10 aralığında değişti. Katalizörü 0.2 mol kullandığımızda verimlerin arttığı ayrıca kullanılan katalizöre göre farklılık gösterdiği görüldü. Yaptığımız çalışmalarda katalizör olarak potasyum karbonat, çözücü olarak dioksan kullanıldığında en yüksek verimler elde edildi. Yüksek sıcaklıklarda antraniloantranilik asitler yan ürün oluştuğu için sıcaklık 80-90 °C'de tutulmaya çalışıldı. 0.2 mol K₂CO₃, DMAP, trietilamin gibi bazlar DMF ve 1,4-dioksan çözücülerinde reaksiyonu katalizlemek için kullanıldığında **Tablo 4.1.**'deki sonuçlar gözlemlendi. 0.2 mol K₂CO₃ ve 1,4-dioksan varlığında en yüksek verimler elde edildi.

Tablo 4.1. Kullanılan katalizör ve çözücülerde elde edilen verimler

	0.2 mol K ₂ CO ₃	0.2 mol DMAP	0.2 mol Trietilamin
DMF	% 40	% 8	% 8
1,4 Dioksan	% 65	% 10	% 10



Şekil 4.1. Propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi

0.5 g (3.065 mmol) isatoik anhidrid (**1**), 10 mL 1,4 dioksan içinde ısıtılarak çözüldü. Daha sonra üzerine 0.11 mL (1.5325 mmol) 1,3-propanediol ve 0.043 g (0.3065 mmol) potasyum karbonat ilave edildi. Geri soğutucu altında, 80-90 °C'lik yağ banyosunda 5 saat boyunca kaynatıldı. Reaksiyon TLC ile başlangıç maddesi olmadığı görüldüğünde durduruldu. Elde edilen süspansiyon karışımı süzgeç kağıdından süzüldü. Süzüntüye beyaz çökelti olana kadar destile su ilave edildi. Elde edilen beyaz katılar süzgeç kağıdından süzüldü ve açık havada kurutuldu. Kuruyan katılar etanolde kristallendirildi. 0.325 g (Verim: % 67.5) beyaz kristaller elde edildi. E.N. : 82.5 °C'dir.

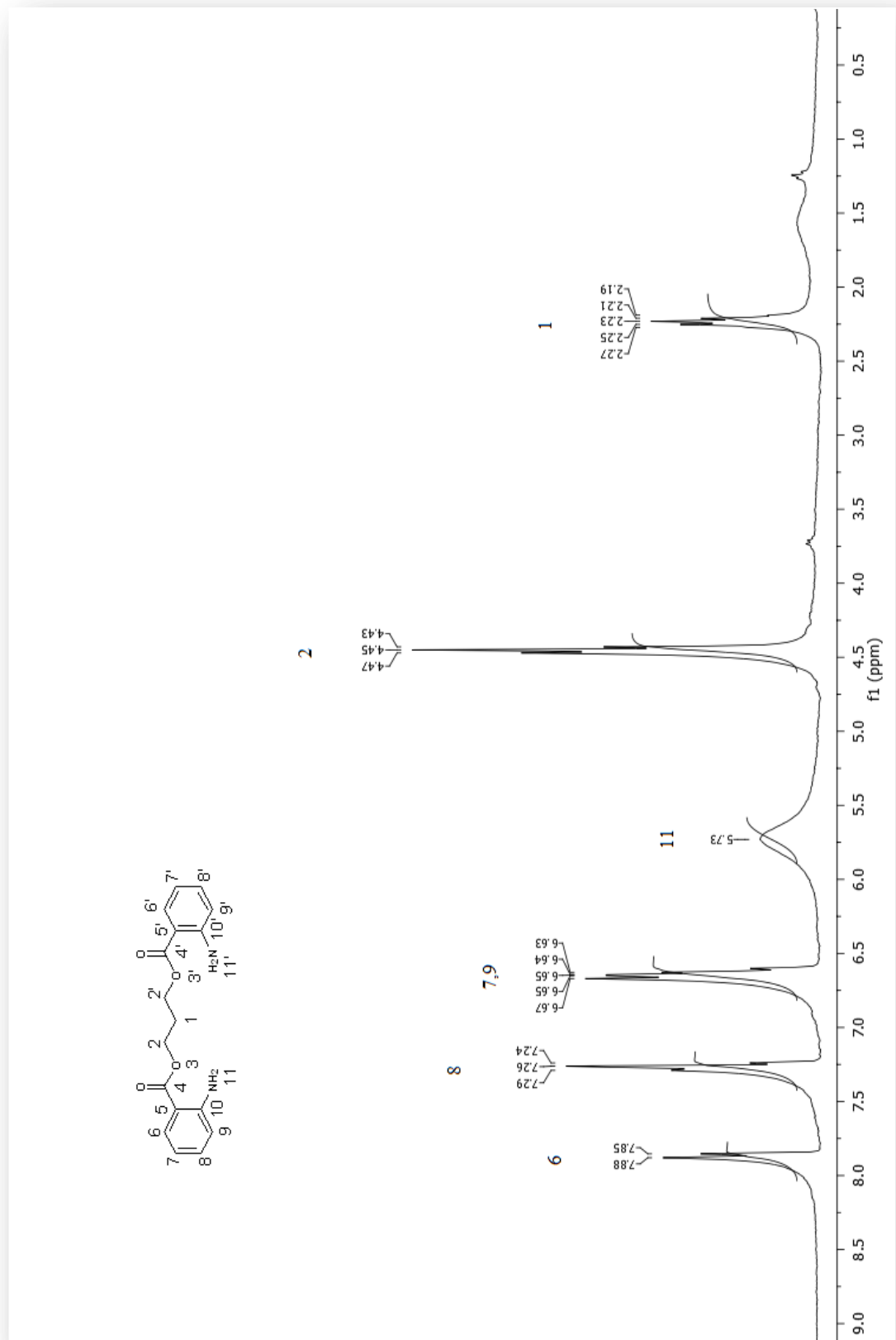
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.23 (p, 2H, CH₂), 4.45 (t, 4H, CH₂), 5.73 (s, 4H, NH₂), 6.65 (m, 4H, CH), 7.26 (t, 2H, CH), 7.86 (d, 2H, CH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 28.57 (1C, CH₂), 61.40 (2C, CH₂), 110.88 (2C, C), 116.53 (2C, CH), 116.90 (2C, CH), 131.42 (2C, CH), 134.39 (2C, CH), 150.75 (2C, C), 160.22 (2C, CO)

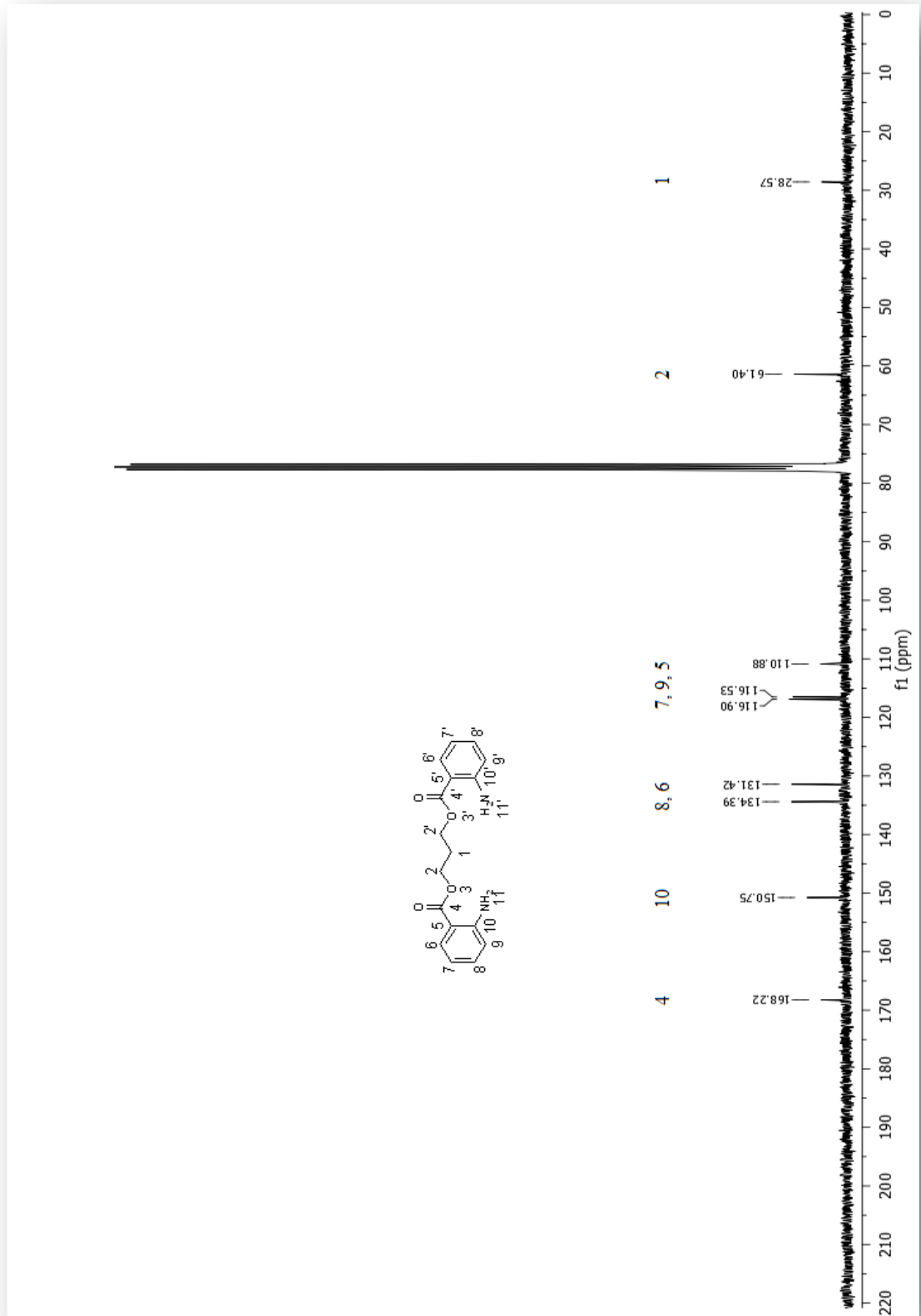
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 745, 1082, 1158, 1467, 1581, 1686, 2943, 2967, 3086, 3367, 3482

LC-Q/TOF (DeneySEL): 120.0440, 178.0856, 315.1346 [M + H]⁺

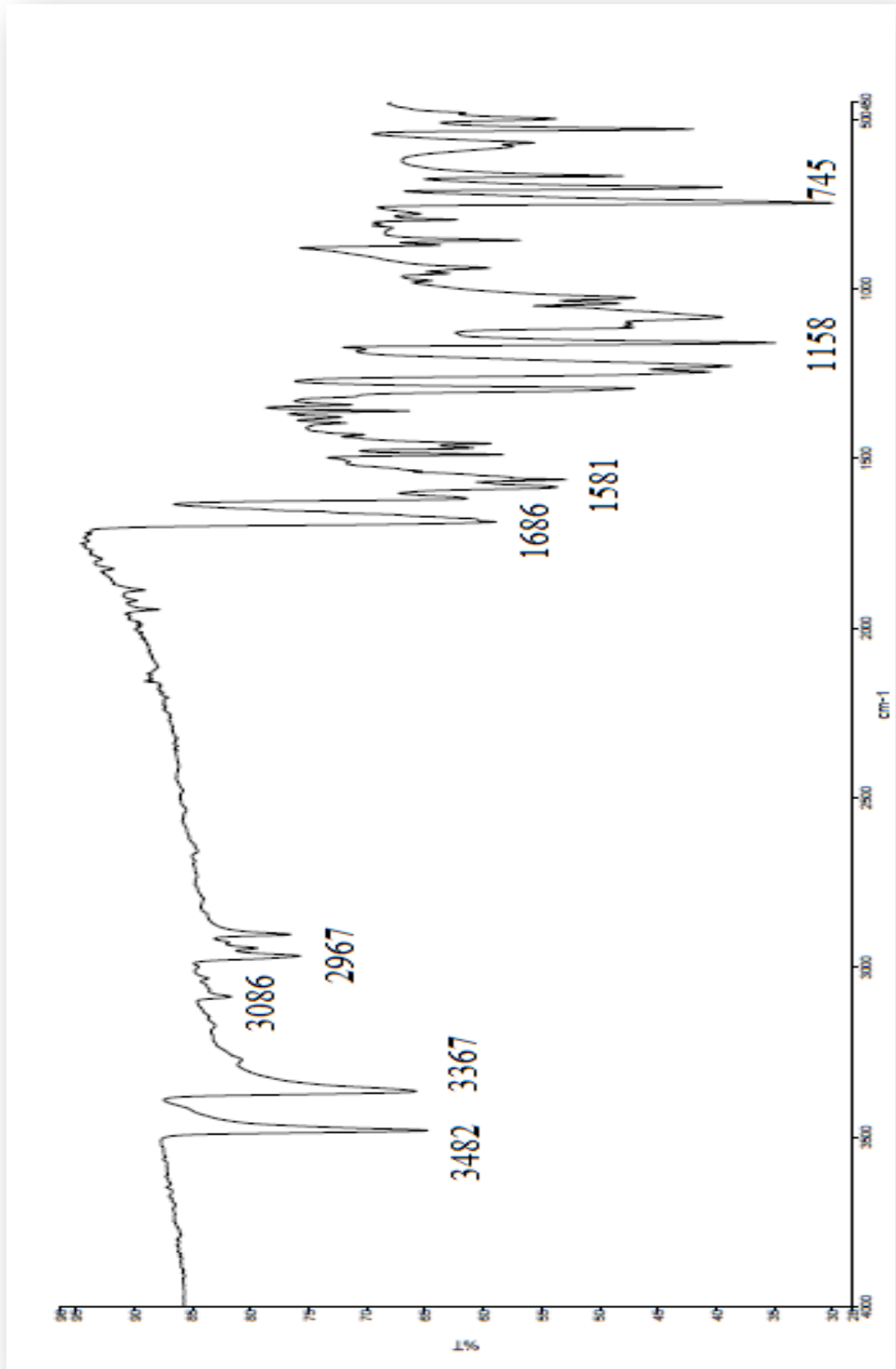
LC-Q/TOF (Teorik): 315.1344 [M + H]⁺



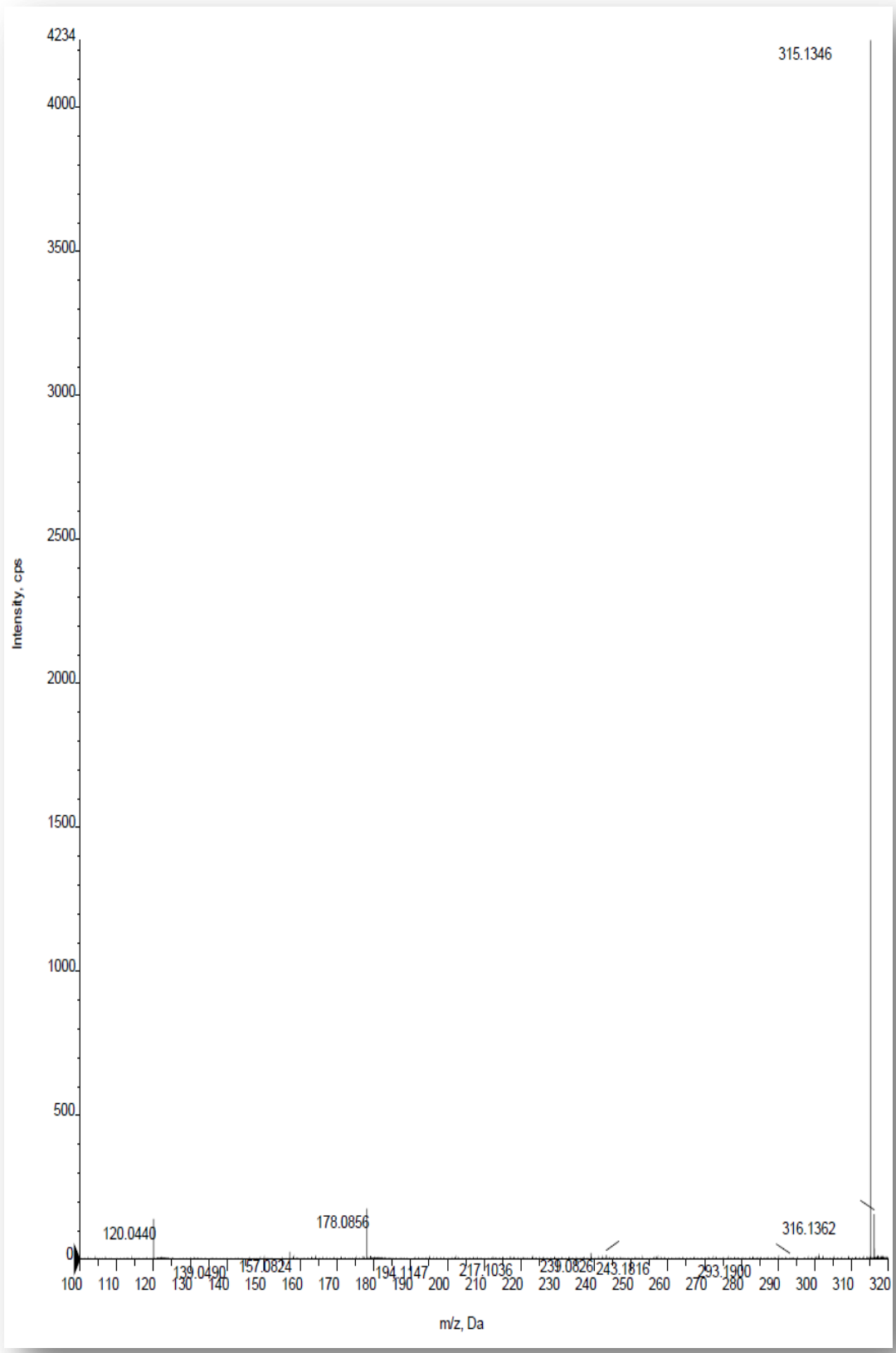
Şekil 4.2. Propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) (¹H-NMR)



Şekil 4.3. Propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) (^{13}C -NMR)

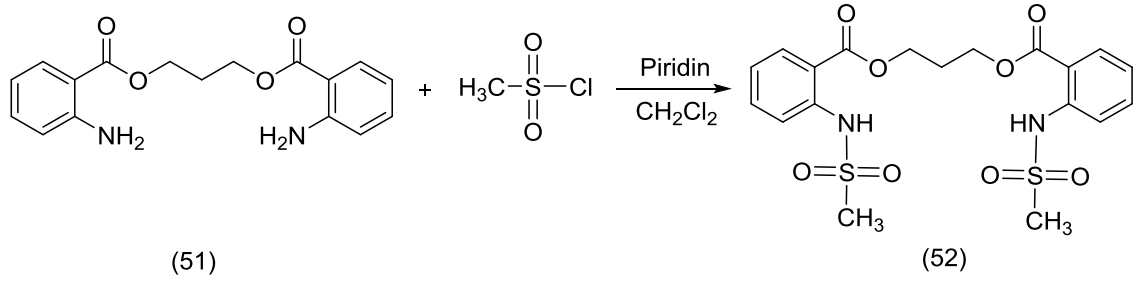


Şekil 4.4. Propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) (FAR-FT-IR)



Şekil 4.5. Propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) (LC-Q/TOF)

4.2. Propan-1,3-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) eldesi



Şekil 4.6. Propan-1,3-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) eldesi

Azot gazı altında ve 0 °C'lik buz banyosunda üç boyunlu balon içerisinde 0.2 g (0.6367 mmol) propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**51**), 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra üzerine 0.615 mL (7.632 mmol) piridin ilave edildi. Balonun bir tarafındaki damlatma hunisinden, 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözünen 0.2 mL (2.5467 mmol) metansülfonil klorür yavaş yavaş damlatıldı. Damlatma bittiğinde, karışım oda sıcaklığında bir gece boyunca karışmaya bırakıldı. Reaksiyon TLC ile başlangıç maddesi olmadığı görüldüğünde durduruldu. Daha sonra ekstraksiyon balonuna alınarak % 5'lik HCl ile birkaç defa ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı. Toplanan organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Metilen klorür evaporatör yardımıyla uçuruldu. Elde edilen katı ikili çözücü sistemiyle (DMF, su) kristallendirildi. 0.26 g (Verim: % 86.9) beyaz renkli katı madde elde edildi ve E.N. : 148.2 °C'dir.

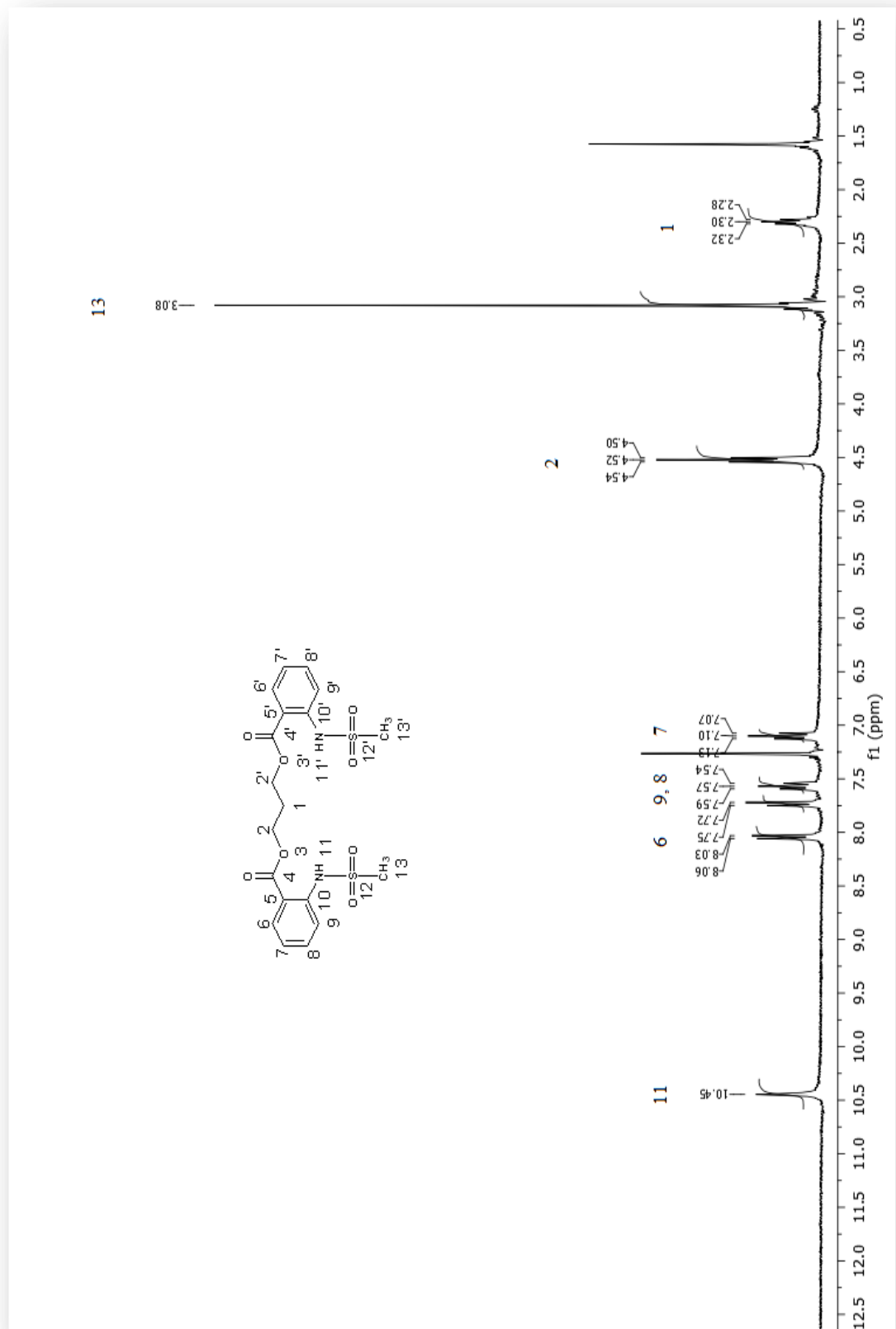
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.30 (p, 2H, CH₂), 3.08 (s, 6H, CH₃), 4.52 (t, 4H, CH₂), 7.10 (t, 2H, CH), 7.57 (t, 2H, CH), 7.73 (d, 2H, CH), 8.04 (d, 2H, CH), 10.45 (s, 2H, NH),

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 28.16 (1C, CH₂), 40.34 (2C, CH₃), 62.48 (2C, CH₂), 115.21 (2C, C), 118.12 (2C, CH), 122.99 (2C, CH), 131.67 (2C, CH), 135.39 (2C, CH), 141.67 (2C, C), 168.04 (2C, CO)

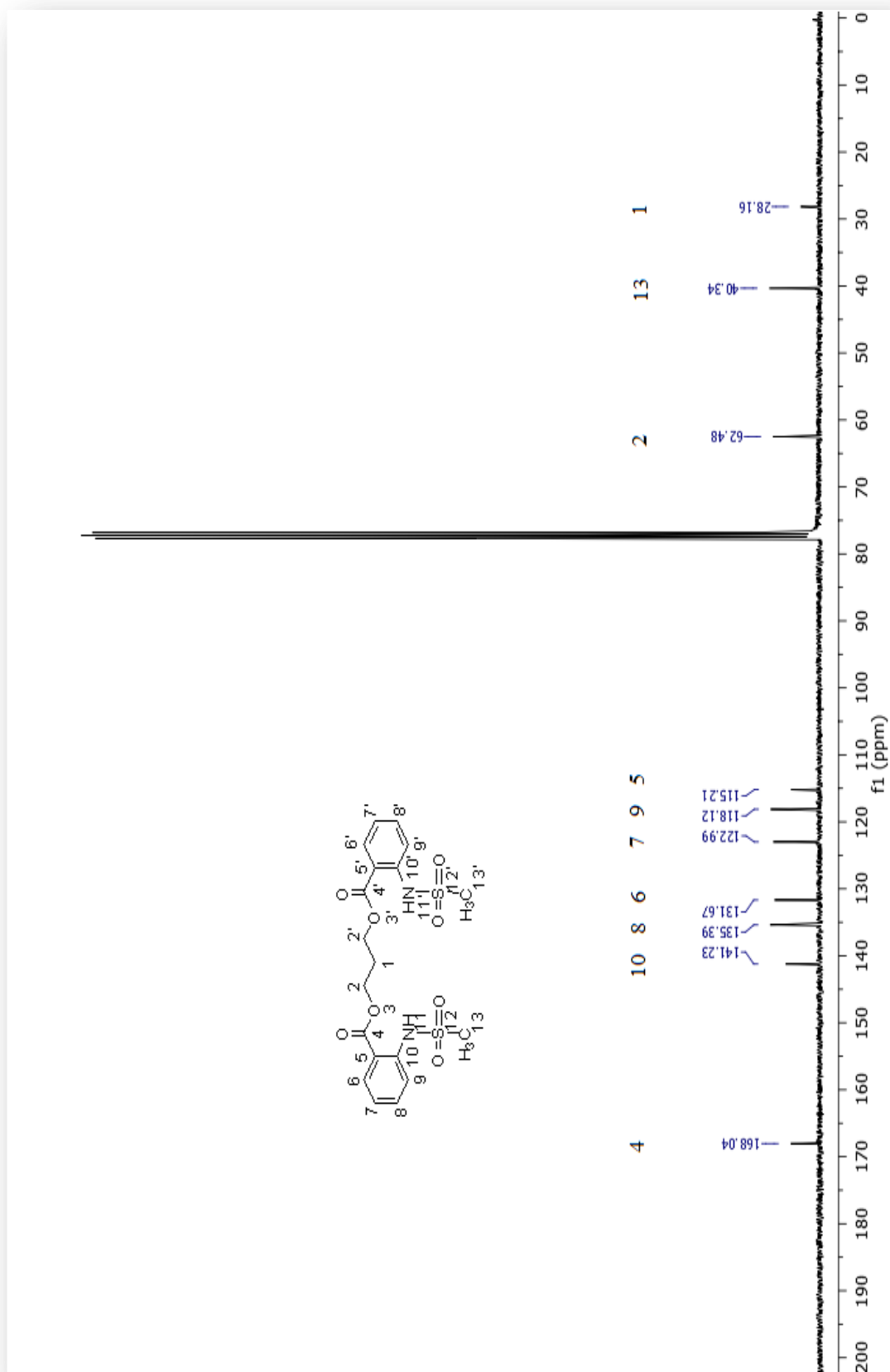
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 754, 964, 1140, 1324, 1492, 1583, 1678, 2935, 2941, 3127

LC-Q/TOF (Deneysel): 255.2330, 283.2542, 469.0765 [M - H]⁻

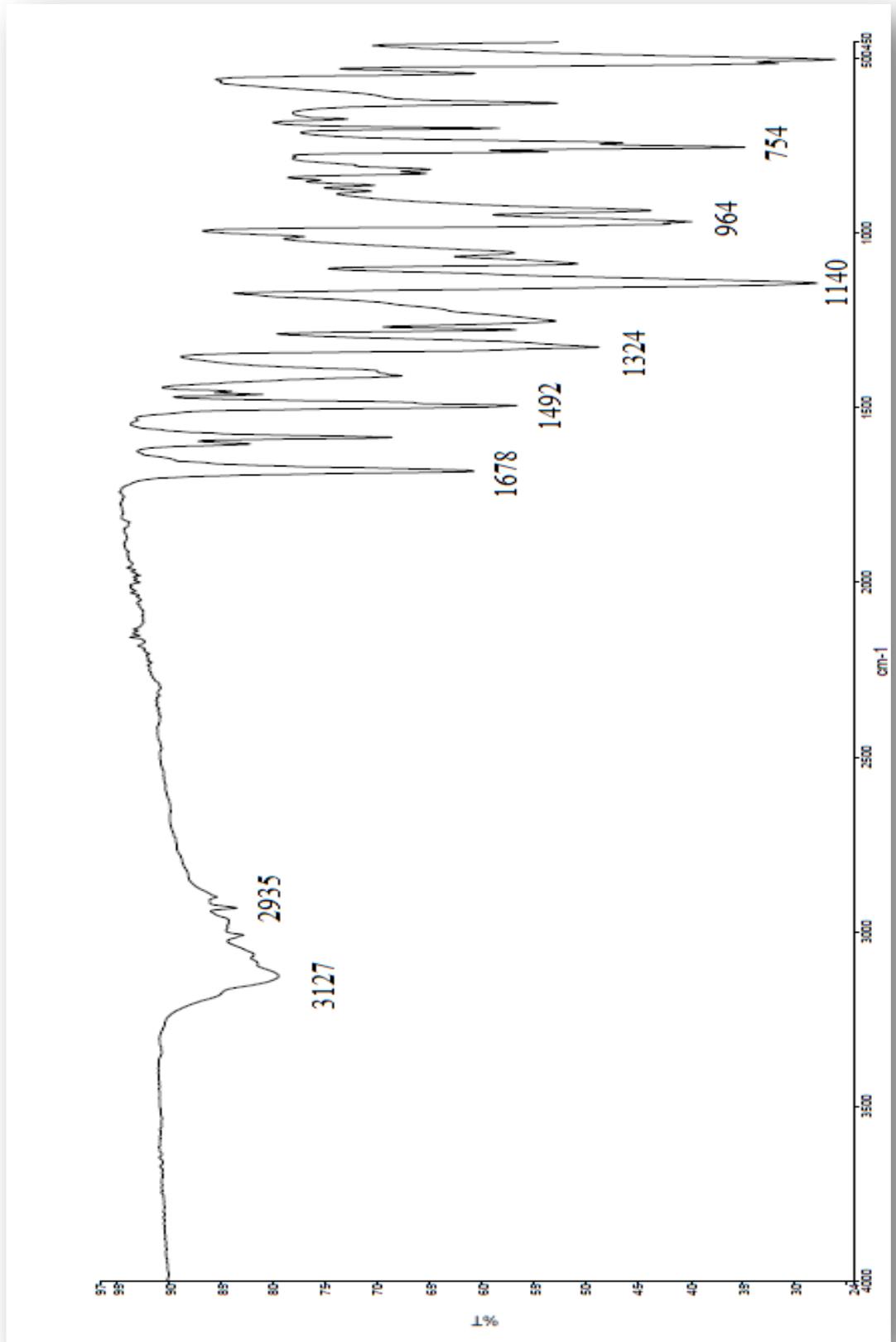
LC-Q/TOF (Teorik): 469.0739 [M - H]⁻



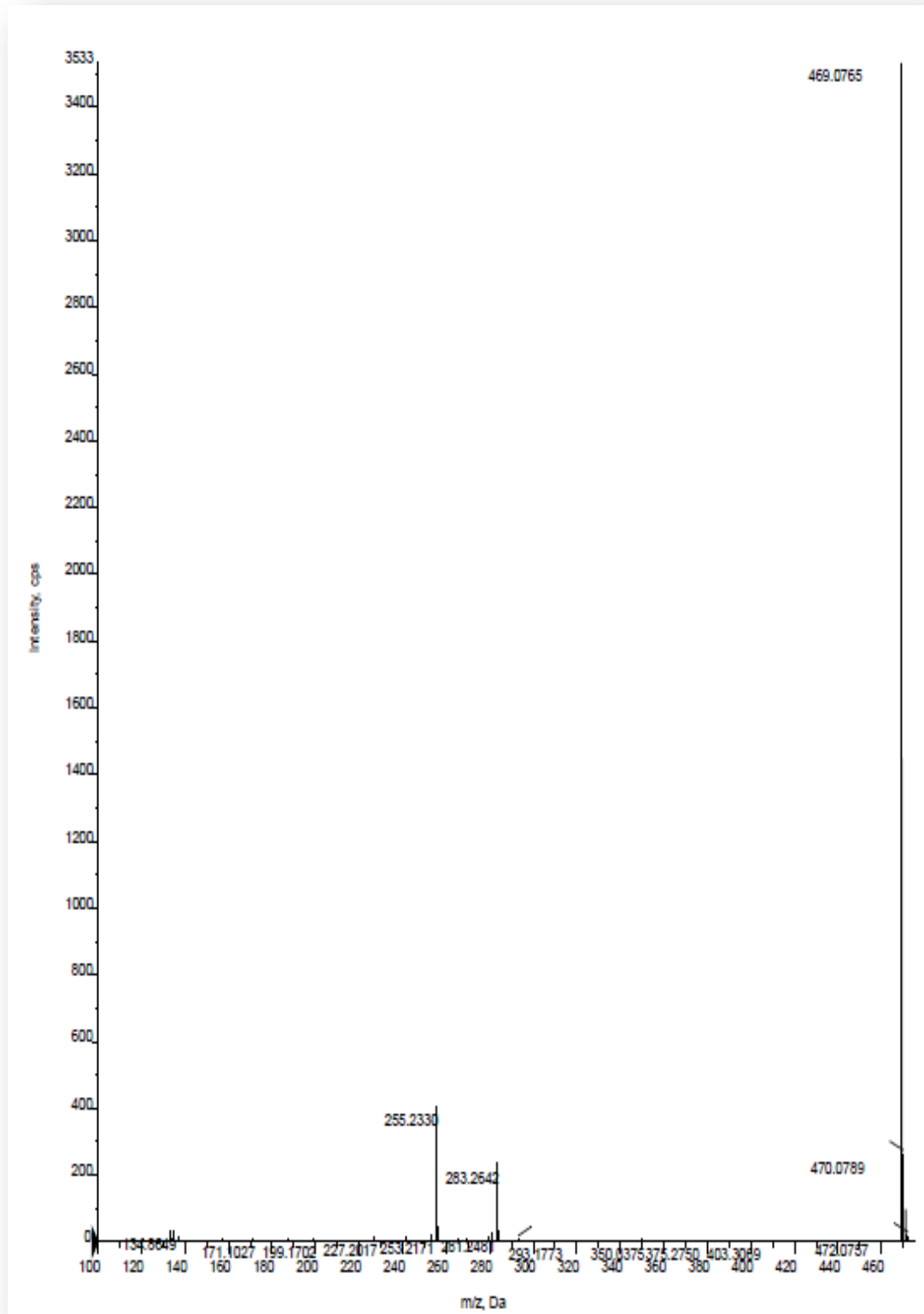
Şekil 4.7. Propan-1,3-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) (¹H-NMR)



Şekil 4.8. Propan-1,3-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) (^{13}C -NMR)

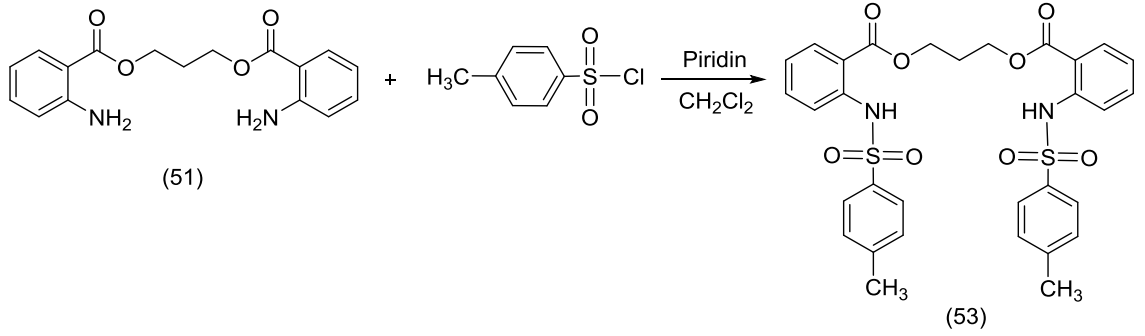


Şekil 4.9. Propan-1,3-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR)



Şekil 4.10. Propan-1,3-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) (LC-Q/TOF)

4.3. Propan-1,3-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi



Şekil 4.11. Propan-1,3-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi

Azot gazı altında ve 0 °C'lık buz banyosunda üç boyunlu balon içerisinde 0.2 g (0.6367 mmol) propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**51**), 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra üzerine 0.615 mL (7.632 mmol) piridin ilave edildi. Balonun bir tarafındaki damlatma hunisinden 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözünen 0.485 g (2.544 mmol) p-toluensülfonil klorür yavaş yavaş damlatıldı. Damlatma bittiğinde, karışım oda sıcaklığında bir gece boyunca karışmaya bırakıldı. Reaksiyon TLC ile başlangıç maddesi olmadığı görüldüğünde durduruldu. Daha sonra ekstraksiyon balonuna alınarak % 5'lik HCl ile birkaç defa ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı. Toplanan organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Metilen klorür evaporatör yardımıyla uçuruldu. Elde edilen katı ikili çözücü sistemiyle (DMF, su) kristallendirildi. 0.3 g (Verim: % 75.7) beyaz renkli katı madde elde edildi ve E.N.: 149.7 °C'dir.

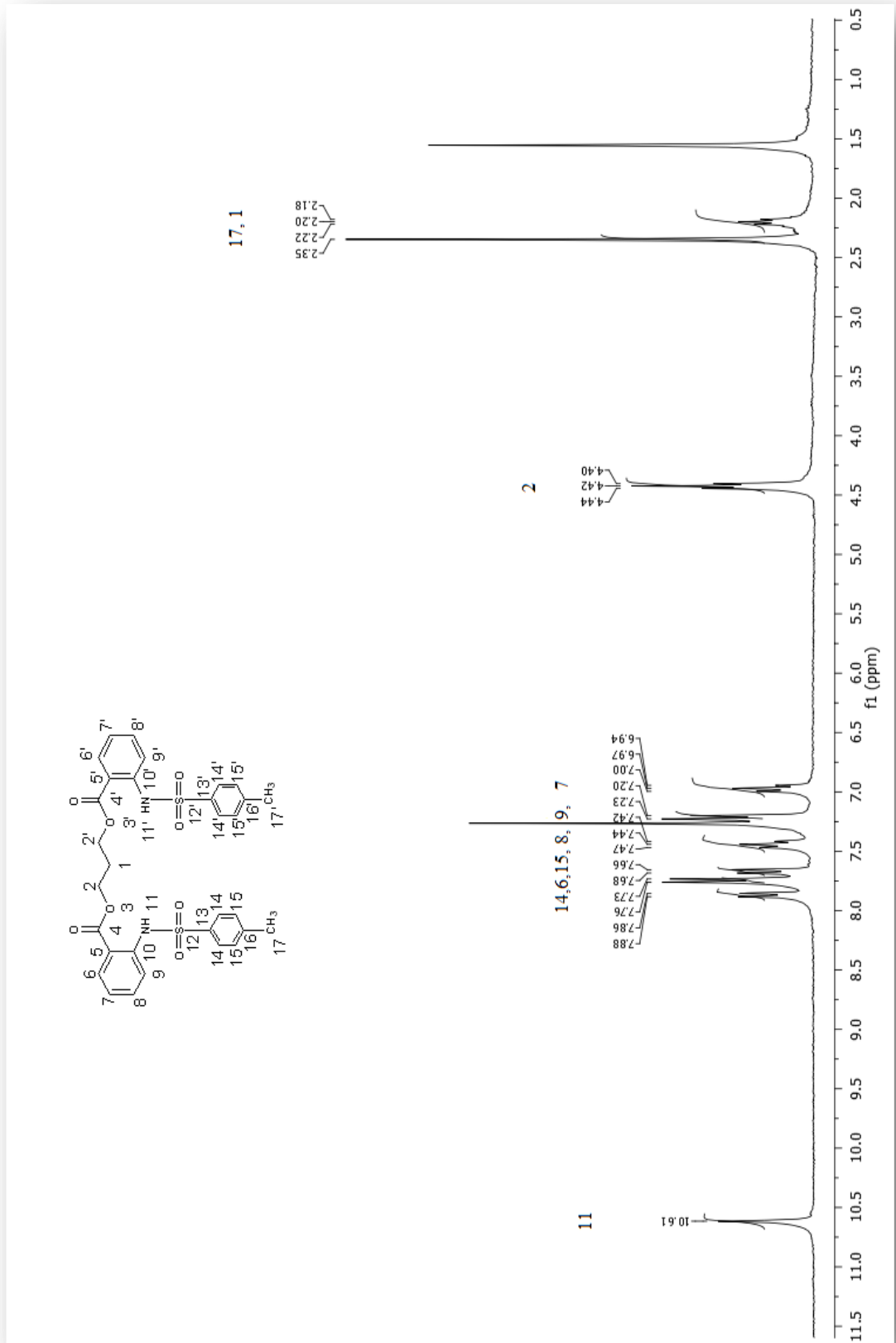
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.20 (p, 2H, CH₂), 2.35 (s, 6H, CH₃), 4.42 (t, 4H, CH₂), 6.97 (t, 2H, CH), 7.21 (d, 2H, CH), 7.44 (t, 2H, CH), 7.67 (d, 4H, CH), 7.74 (d, 2H, CH), 7.87 (d, 4H, CH), 10.61 (s, 2H, NH),

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 21.77 (2C, CH₃), 28.09 (C, CH₂), 62.43 (2C, CH₂), 115.59 (2C, C), 119.03 (2C, CH), 122.96 (2C, CH), 127.52 (4C, CH), 129.89 (4C, CH), 131.28 (2C, CH), 134.94 (2C, CH), 136.68 (2C, C), 140.94 (2C, C), 144.19 (2C, C), 167.95 (2C, CO)

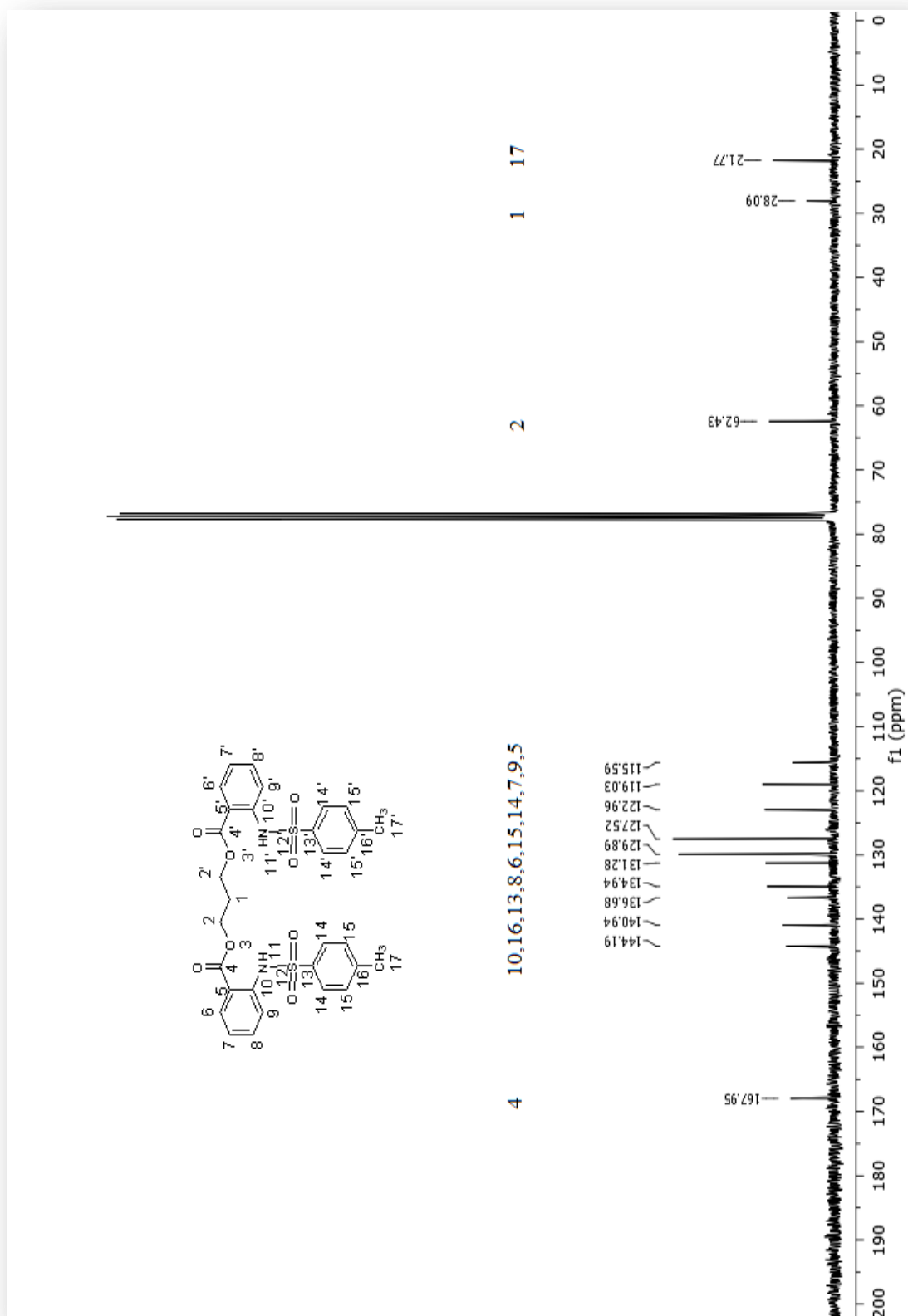
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 754, 917, 1082, 1155, 1249, 1401, 1491, 1681, 2975, 3175

LC-Q/TOF (Deneyisel): 255.2368, 283.2684, 621.1482 [M - H]⁻

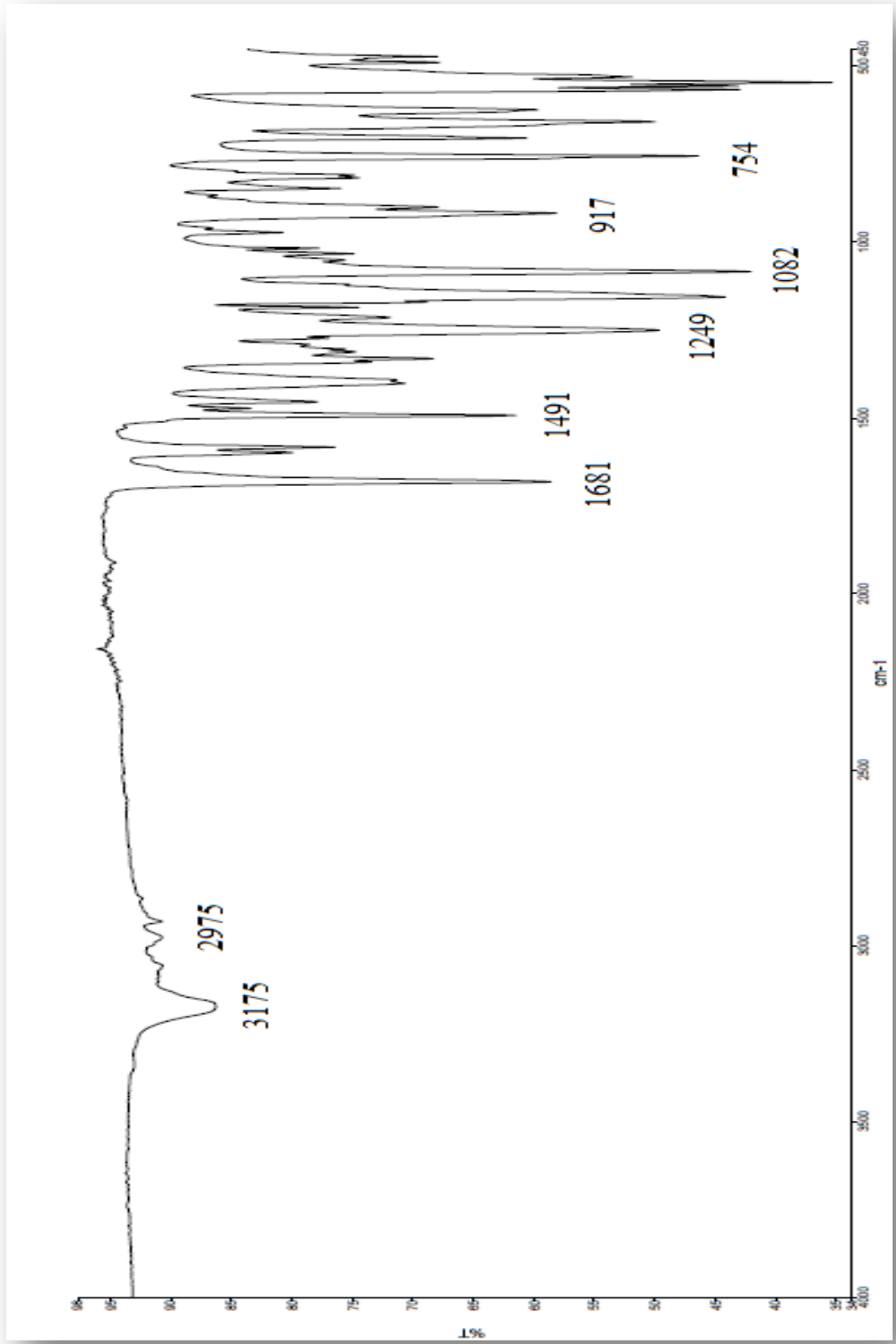
LC-Q/TOF (Teorik): 621.1365 [M - H]⁻



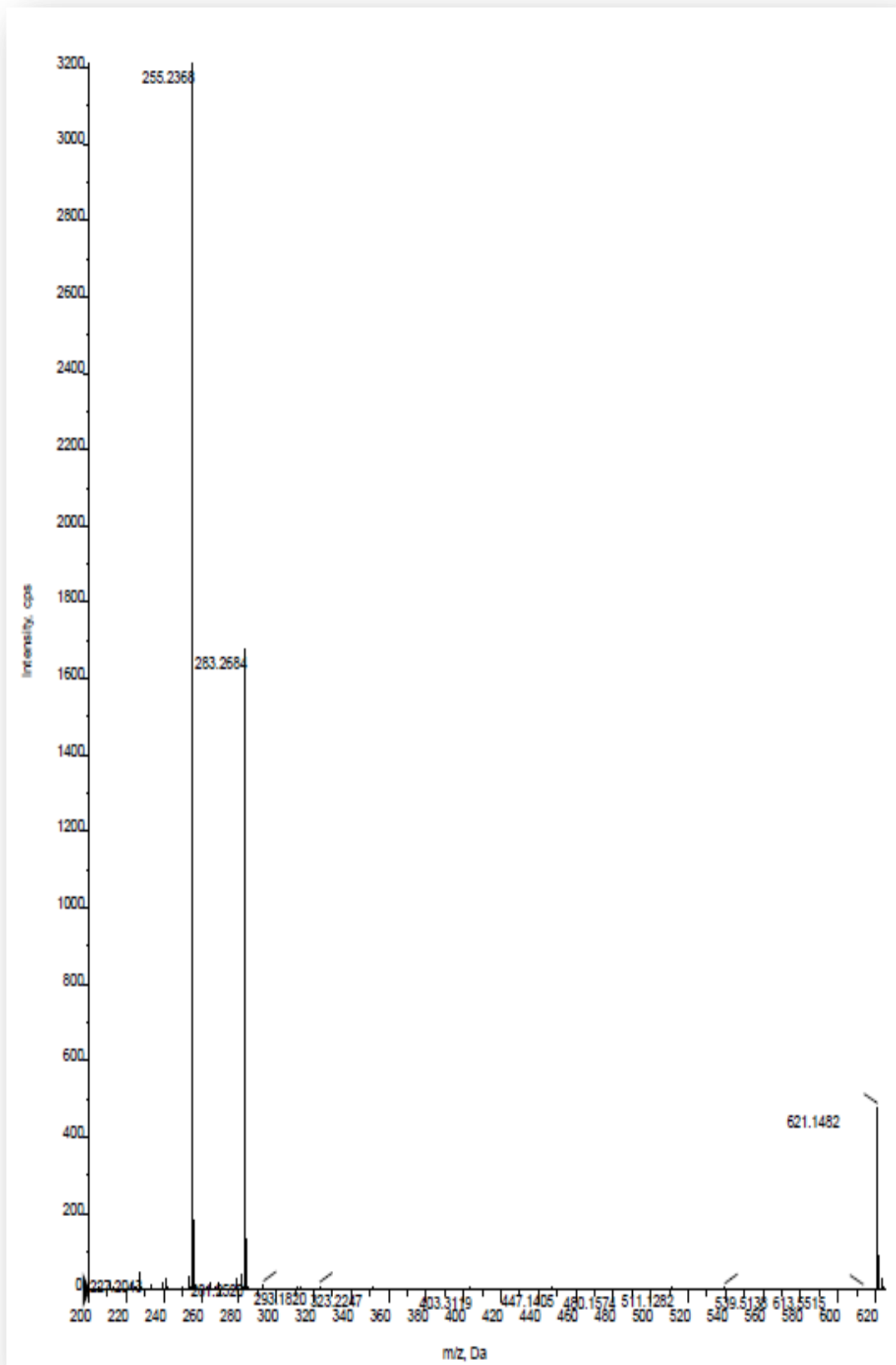
Şekil 4.12. Propan-1,3-diil-bis-(2-(4-metilfenilsulfonamido)benzoat) ($^1\text{H-NMR}$)



Şekil 4.13. Propan-1,3-diil-bis-(2-(4-metilfenilsulfonamido)benzoat) (^{13}C -NMR)

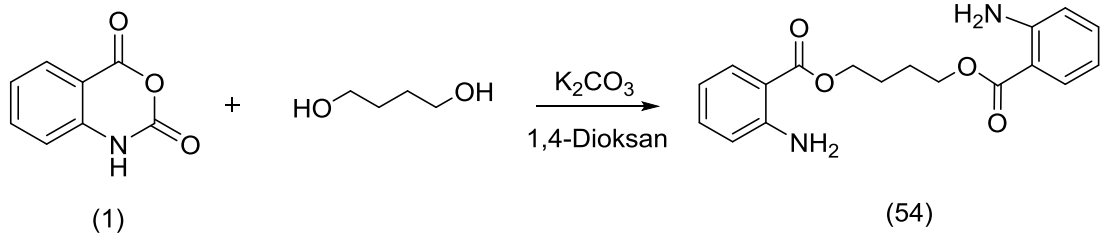


Şekil 4.14. Propan-1,3-diil-bis-(2-(4-metilfenilsulfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR)



Şekil 4.15. Propan-1,3-diil-bis-(2-(4-metilfenilsulfonamido)benzoat) (LC-Q/TOF)

4.4. Bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi



Şekil 4.16. Bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi

0.5 g (3.065 mmol) isatoik anhidrid (1), 10 mL 1,4-dioksan içinde ısıtılarak çözüldü. Daha sonra üzerine 0.137 mL (1.5325 mmol) 1,4-bütandiol ve 0.043 g (0.3065 mmol) potasyum karbonat ilave edildi. Kurulan geri soğutucu altında, 80-90 °C'lik yağ banyosunda 5 saat boyunca kaynatıldı. Reaksiyon TLC ile başlangıç maddesi olmadığı görüldüğünde durduruldu. Elde edilen süspansiyon karışımı süzgeç kağıdından süzüldü. Süzüntüye beyaz çökelti olana kadar destile su ilave edildi. Elde edilen beyaz katılar süzgeç kağıdından süzüldü ve açık havada kurutuldu. Kuruyan katılar etanolde kristallendirildi. 0.35 g (Verim: % 69.6) beyaz kristaller elde edildi. E.N. : 106.5 °C'dir.

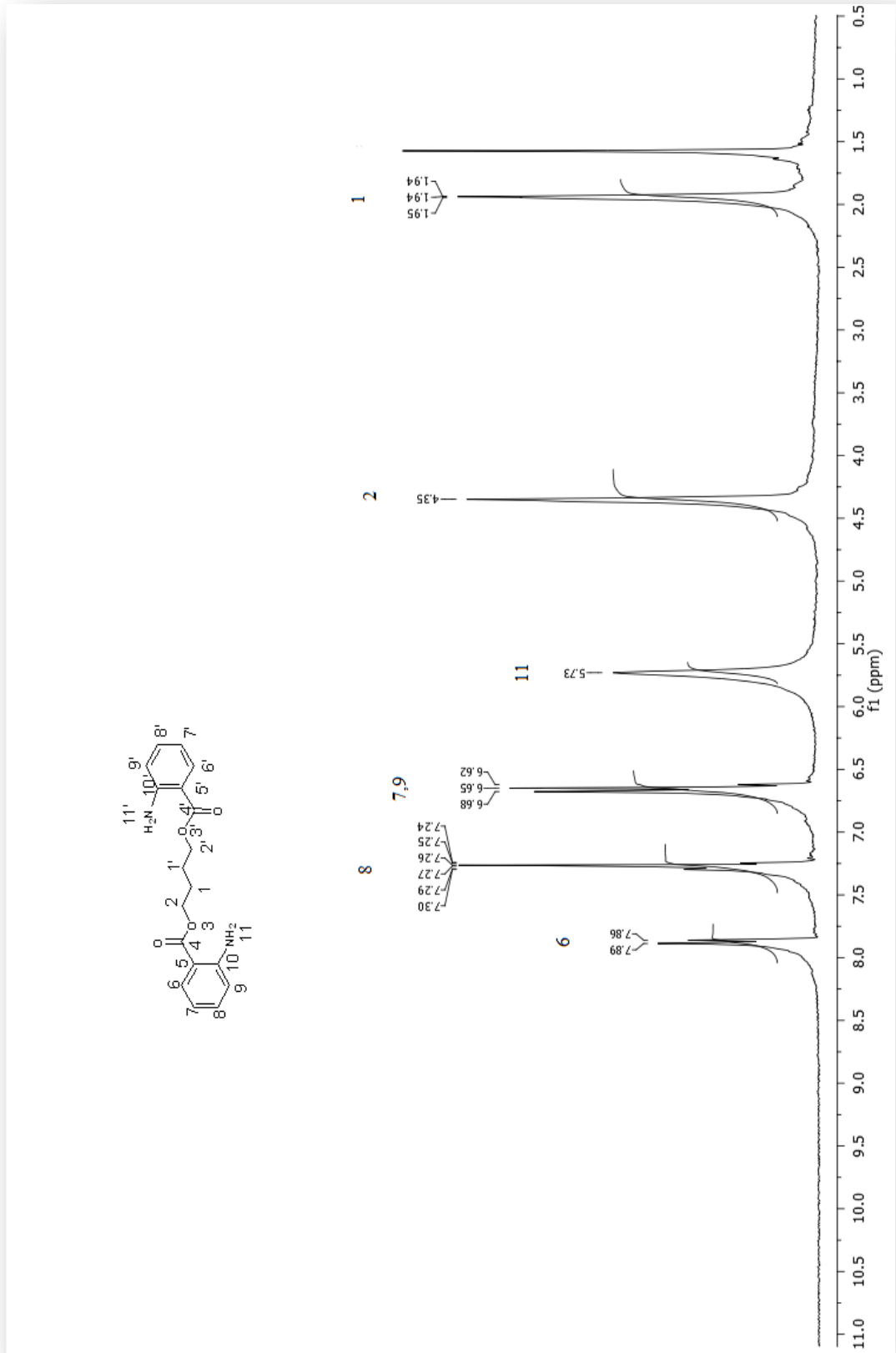
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.94 (4H, CH₂), 4.35 (4H, CH₂), 5.73 (s, 4H, NH₂), 6.65 (m, 4H, CH), 7.27 (t, 2H, CH), 7.87 (d, 2H, CH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 25.83 (2C, CH₂), 64.04 (2C, CH₂), 111.02 (2C, C), 116.51 (2C, CH), 116.92 (2C, CH), 131.39 (2C, CH), 134.34 (2C, CH), 150.75 (2C, C), 168.33 (2C, CO)

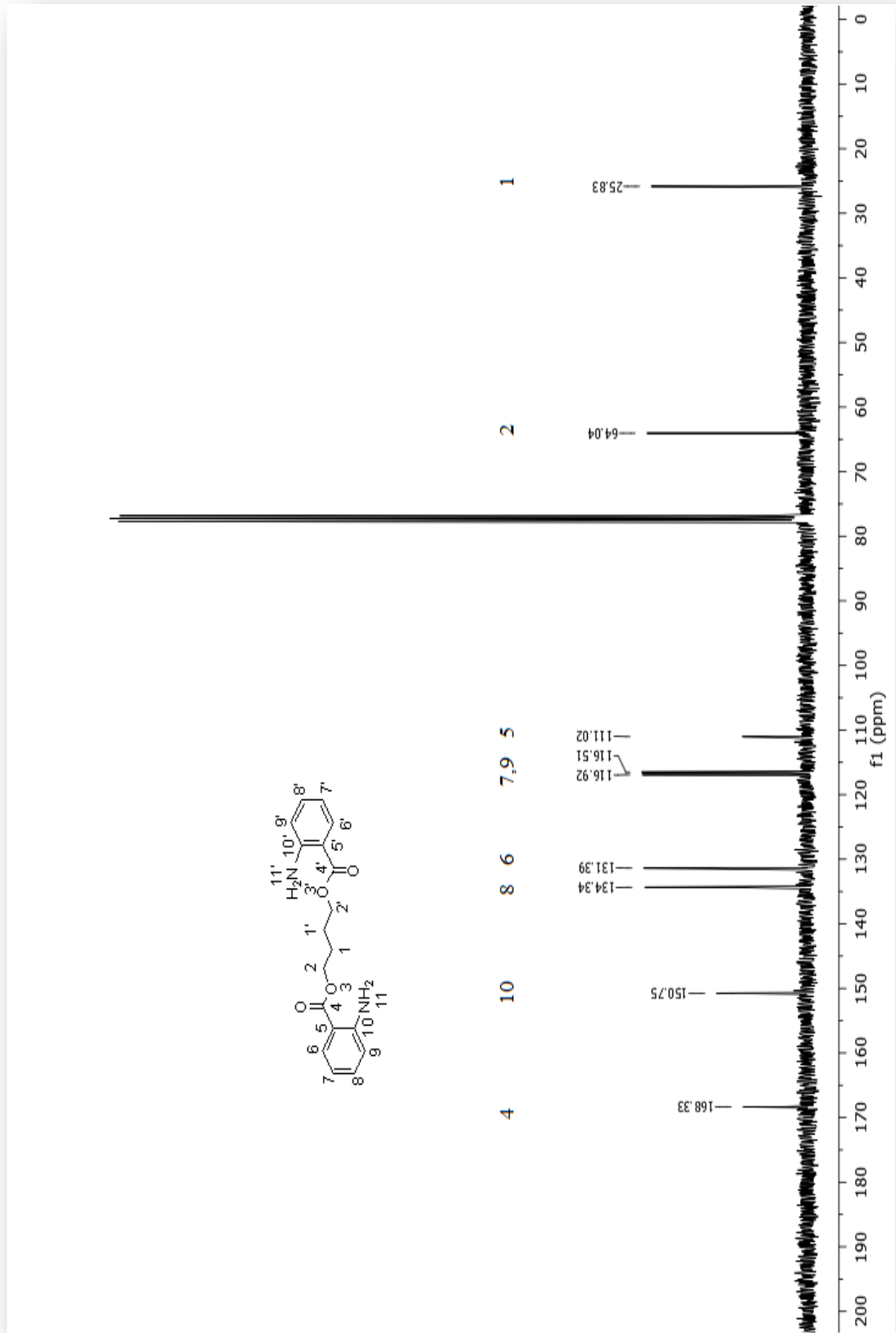
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 750, 1108, 1236, 1473, 1563, 1685, 2888, 2957, 3370, 3481

LC-Q/TOF (Deneysel): 329.1543 [M + H]⁺

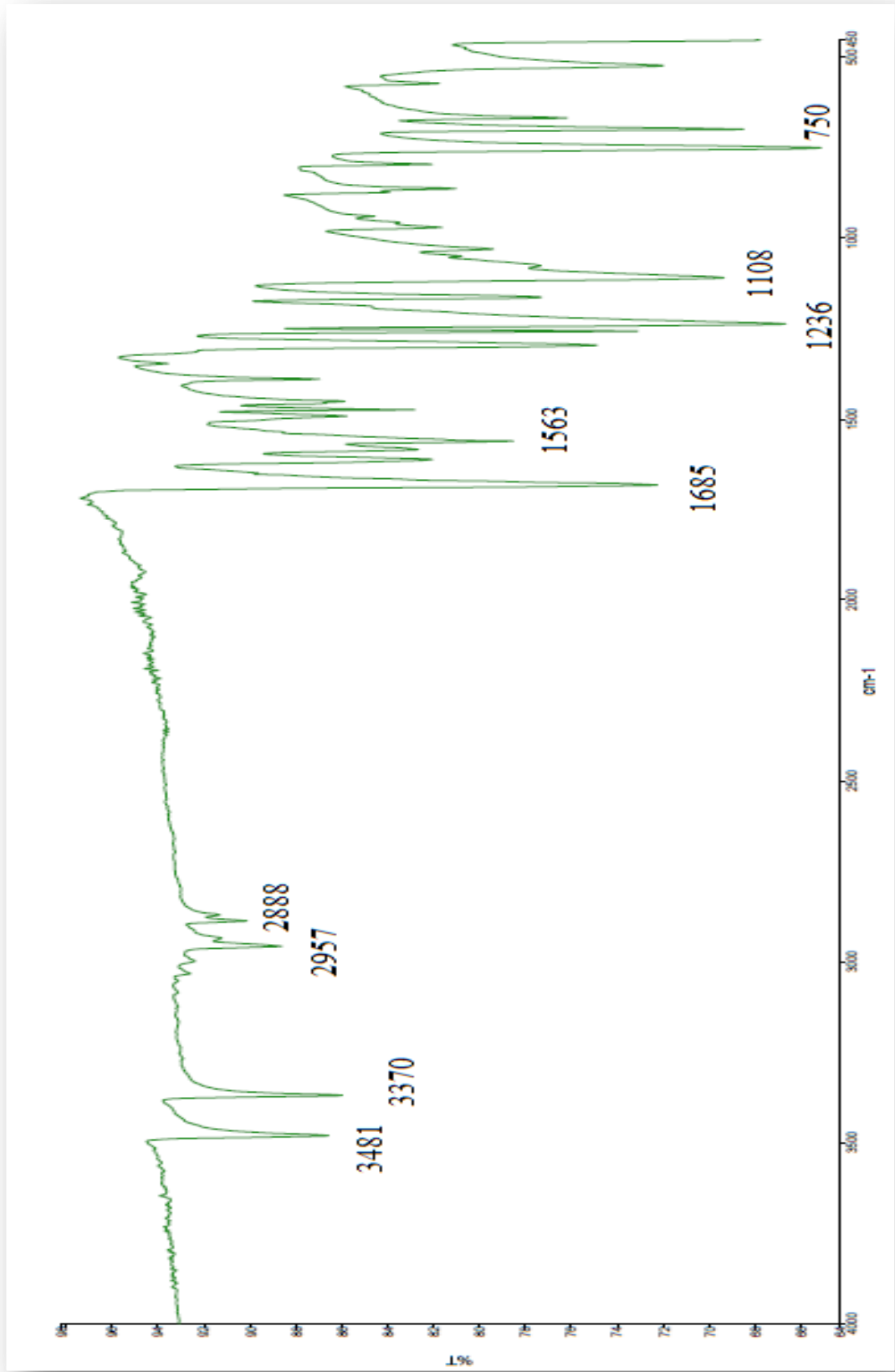
LC-Q/TOF (Teorik): 329.1501 [M + H]⁺



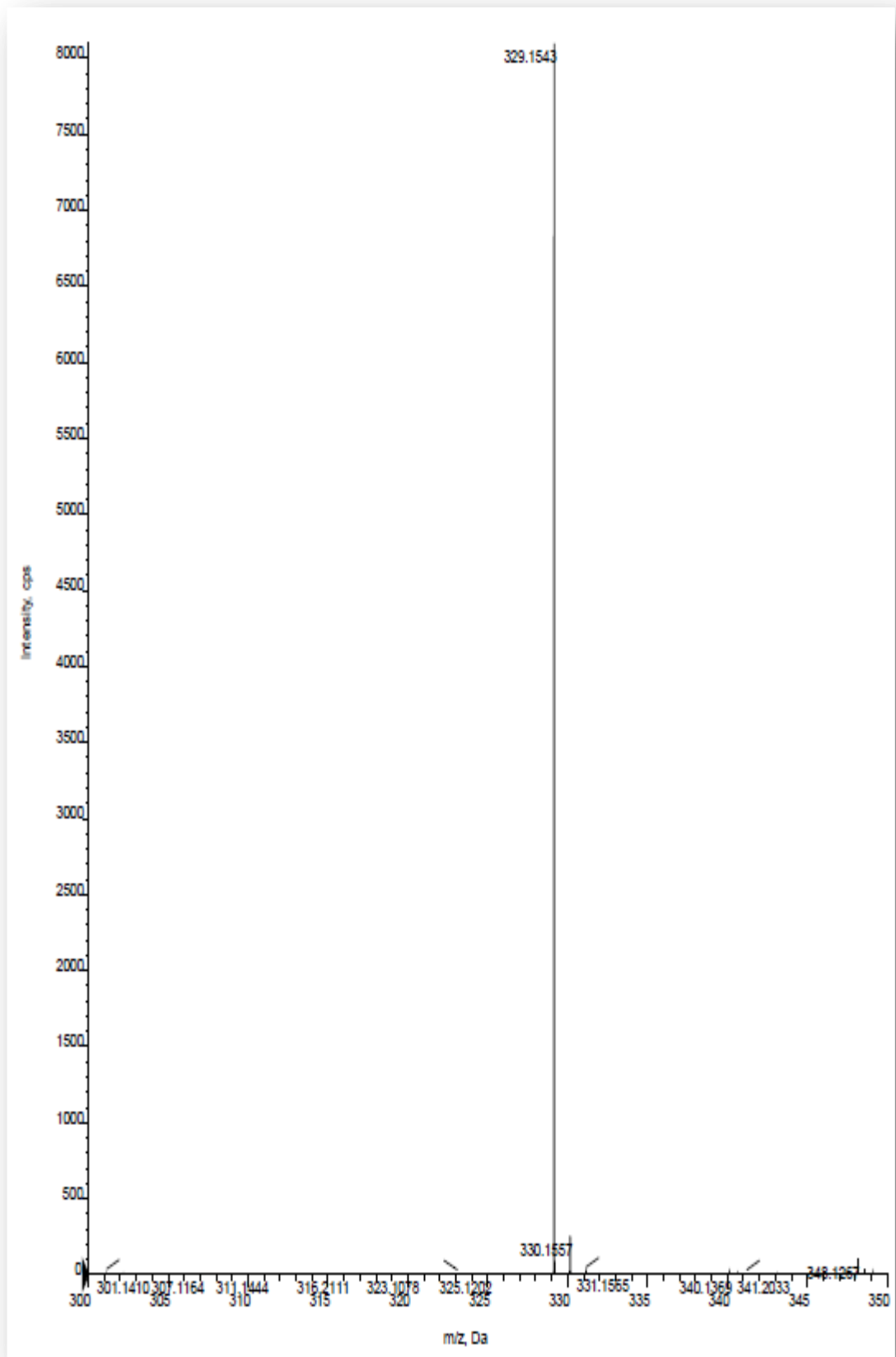
Şekil 4.17. Bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) ($^1\text{H-NMR}$)



Şekil 4.18. Bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) (^{13}C -NMR)

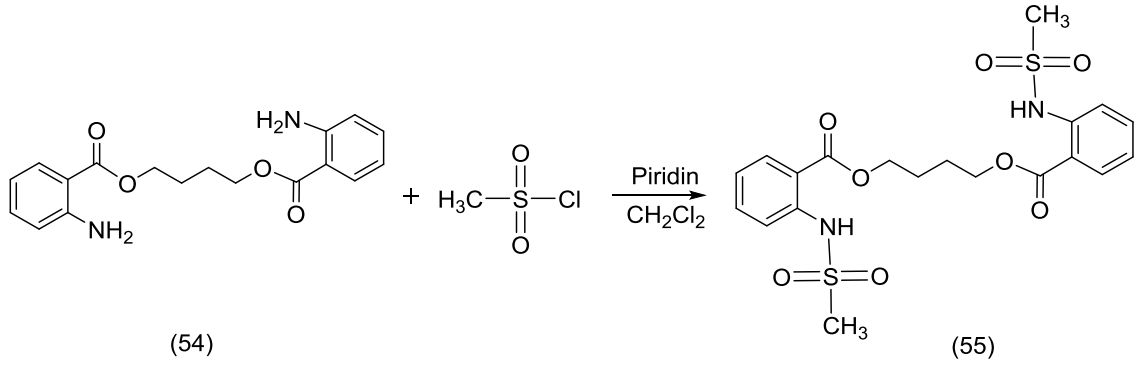


Şekil 4.19. Bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) (FAR-FT-IR)



Şekil 4.20. Bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) (LC-Q/TOF)

4.5. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) eldesi



Şekil 4.21. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) eldesi

Azot gazı altında ve 0 °C'lik buz banyosunda üç boyunlu balon içerisinde 0.2 g (0.6095 mmol) bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**54**), 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra üzerine 0.59 mL (7.314 mmol) piridin ilave edildi. Balonun bir tarafındaki damlatma hunisinden 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözünen 0.19 mL (2.438 mmol) metansülfonil klorür yavaş yavaş damlatıldı. Damlatma bittiğinde, karışım oda sıcaklığında bir gece boyunca karışmaya bırakıldı. Reaksiyon TLC ile başlangıç maddesi olmadığı görüldüğünde durduruldu. Daha sonra ekstraksiyon balonuna alınarak % 5'lik HCl ile birkaç defa ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı. Toplanan organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Metilen klorür evaporatör yardımıyla uçuruldu. Elde edilen katı ikili çözücü sistemiyle (DMF, su) kristallendirildi. 0.26 g (Verim: % 88) beyaz renkli katı madde elde edildi ve E.N. : 170.6 °C'dir.

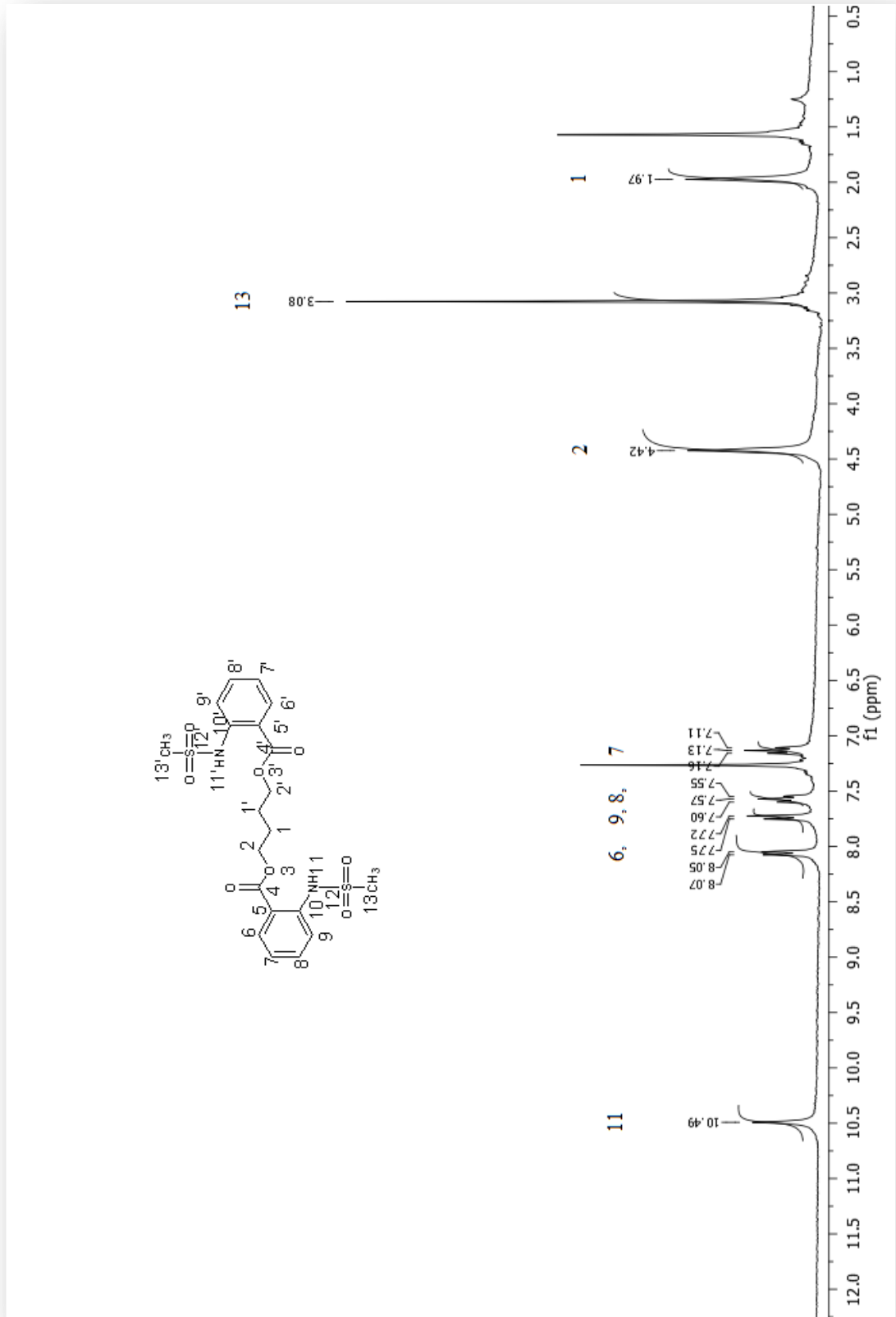
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.97 (4H, CH₂), 3.08 (s, 6H, CH₃), 4.42 (4H, CH₂), 7.13 (t, 2H, CH), 7.57 (t, 2H, CH), 7.73 (d, 2H, CH), 8.06 (d, 2H, CH), 10.49 (s, 2H, NH),

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 25.57 (2C, CH₂), 40.32 (2C, CH₃), 65.24 (2C, CH₂), 115.44 (2C, C), 118.16 (2C, CH), 123.01 (2C, CH), 131.64 (2C, CH), 135.29 (2C, CH), 141.18 (2C, C), 168.10 (2C, CO)

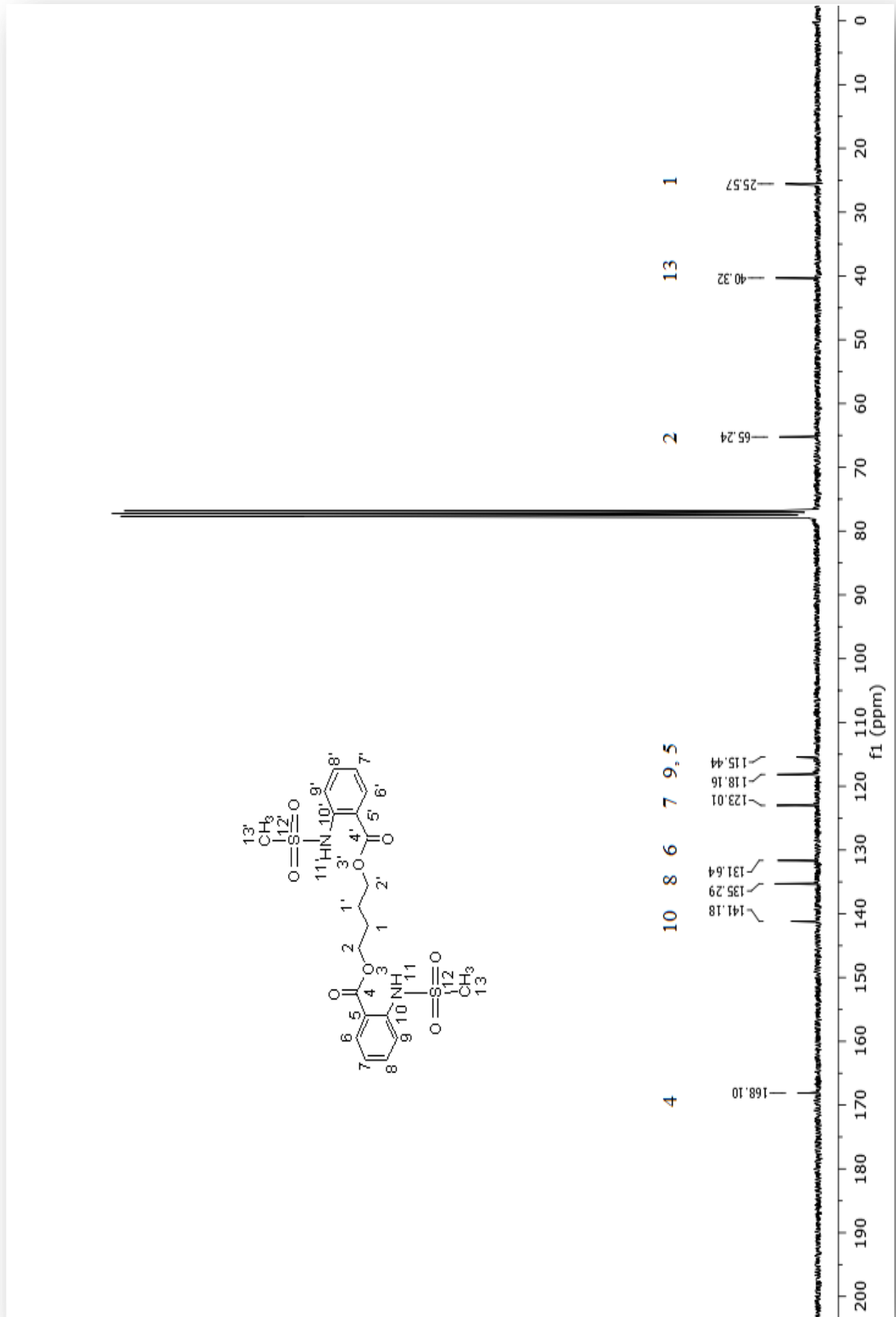
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 764, 928, 1320, 1395, 1491, 1583, 1678, 2975, 3024, 3238

LC-Q/TOF (Deneyisel): 136.0410, 170.0302, 214.0194, 483.0945 [M - H]⁻

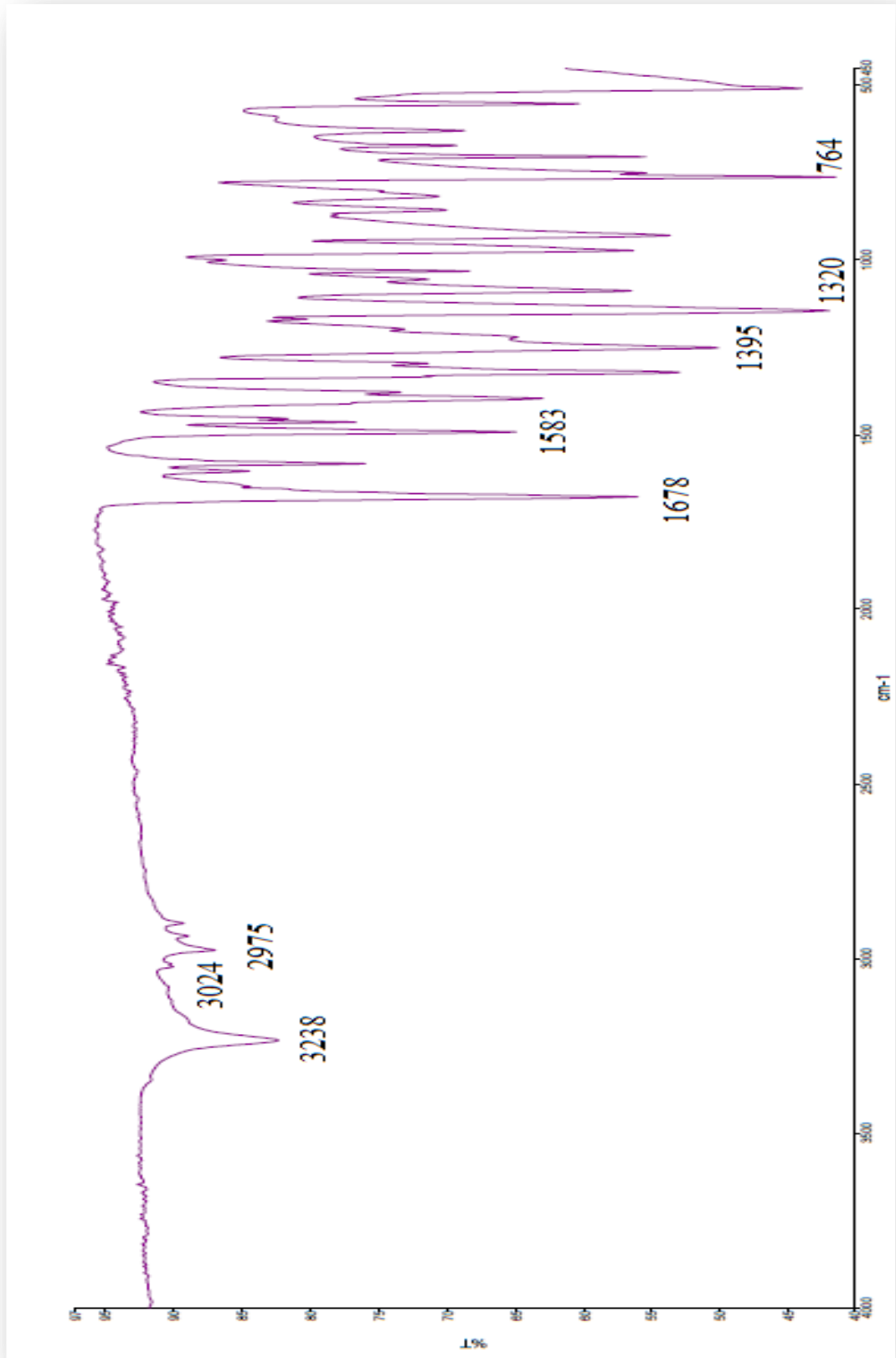
LC-Q/TOF (Teorik): 483.0895 [M - H]⁻



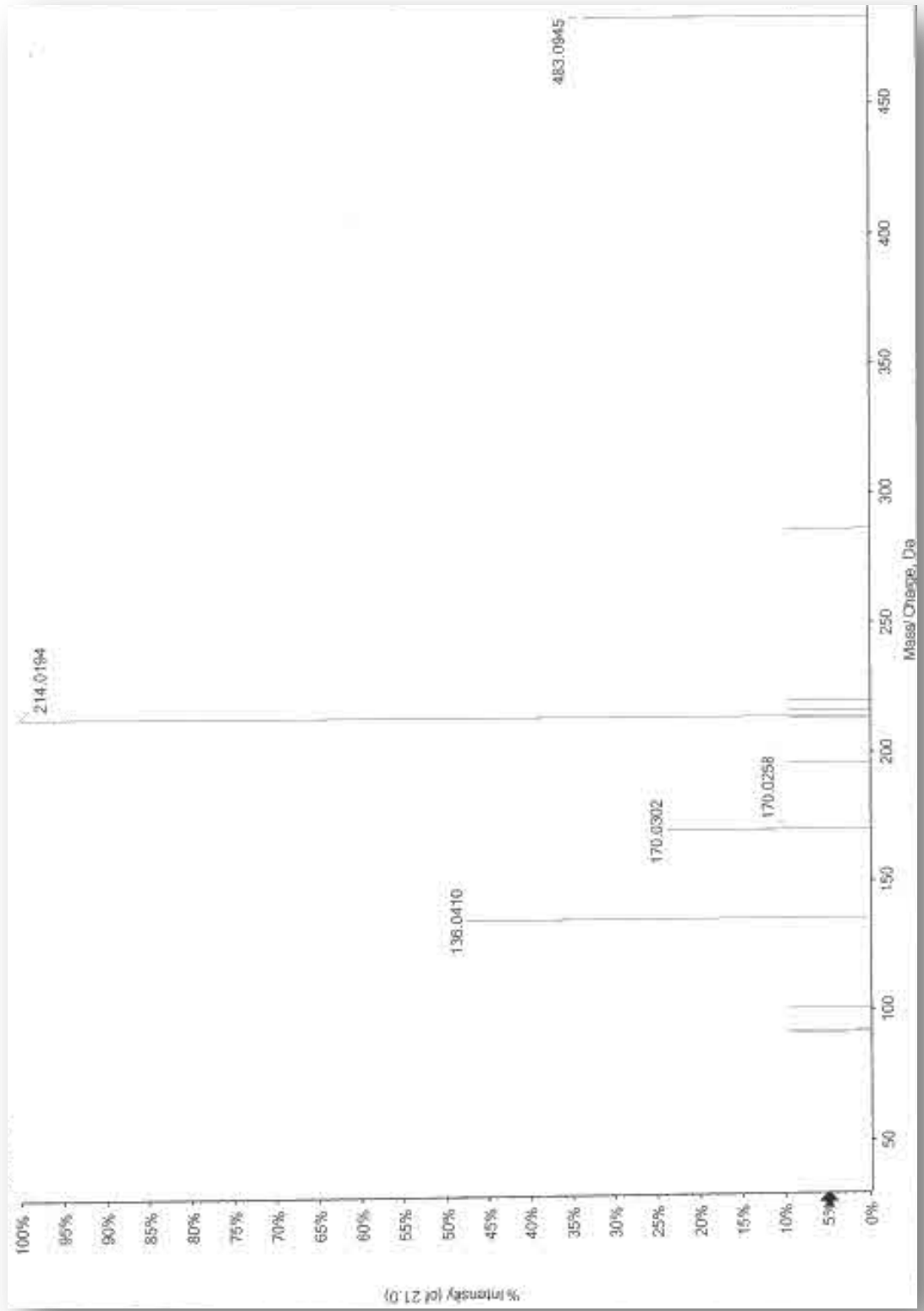
Şekil 4.22. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) ($^1\text{H-NMR}$)



Şekil 4.23. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (^{13}C -NMR)

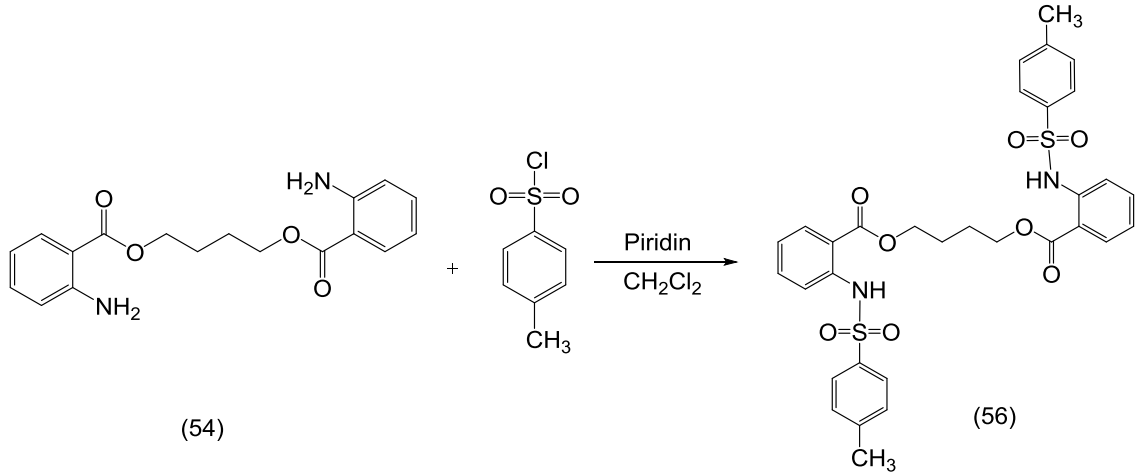


Şekil 4.24. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR)



Şekil 4.25. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (LC-Q/TOF)

4.6. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi



Şekil 4.26. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi

Azot gazı altında ve 0 °C'lik buz banyosunda üç boyunlu balon içerisinde 0.2 g (0.61 mmol) bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**54**), 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra üzerine 0.59 mL (7.32 mmol) piridin ilave edildi. Balonun bir tarafındaki damlatma hunisinden 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözünen 0.465 g (2.44 mmol) p-toluensülfonil klorür yavaş yavaş damlatıldı. Damlatma bittiğinde, karışım oda sıcaklığında bir gece boyunca karışmaya bırakıldı. Reaksiyon TLC ile başlangıç maddesi olmadığı görüldüğünde durduruldu. Daha sonra ekstraksiyon balonuna alınarak % 5'lik HCl ile birkaç defa ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı. Toplanan organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Metilen klorür evaporatör yardımıyla uçuruldu. Elde edilen katı ikili çözücü sistemiyle (DMF, su) kristallendirildi. 0.32 g (Verim: % 82.5) beyaz renkli katı madde elde edildi ve E.N. : 176.2 °C'dir.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.89 (4H, CH₂), 2.36 (s, 6H, CH₃), 4.34 (4H, CH₂), 7.02 (t, 2H, CH), 7.22 (d, 2H, CH), 7.45 (t, 2H, CH), 7.67 (d, 4H, CH), 7.75 (d, 2H, CH), 7.91 (d, 4H, CH), 10.67 (s, 2H, NH),

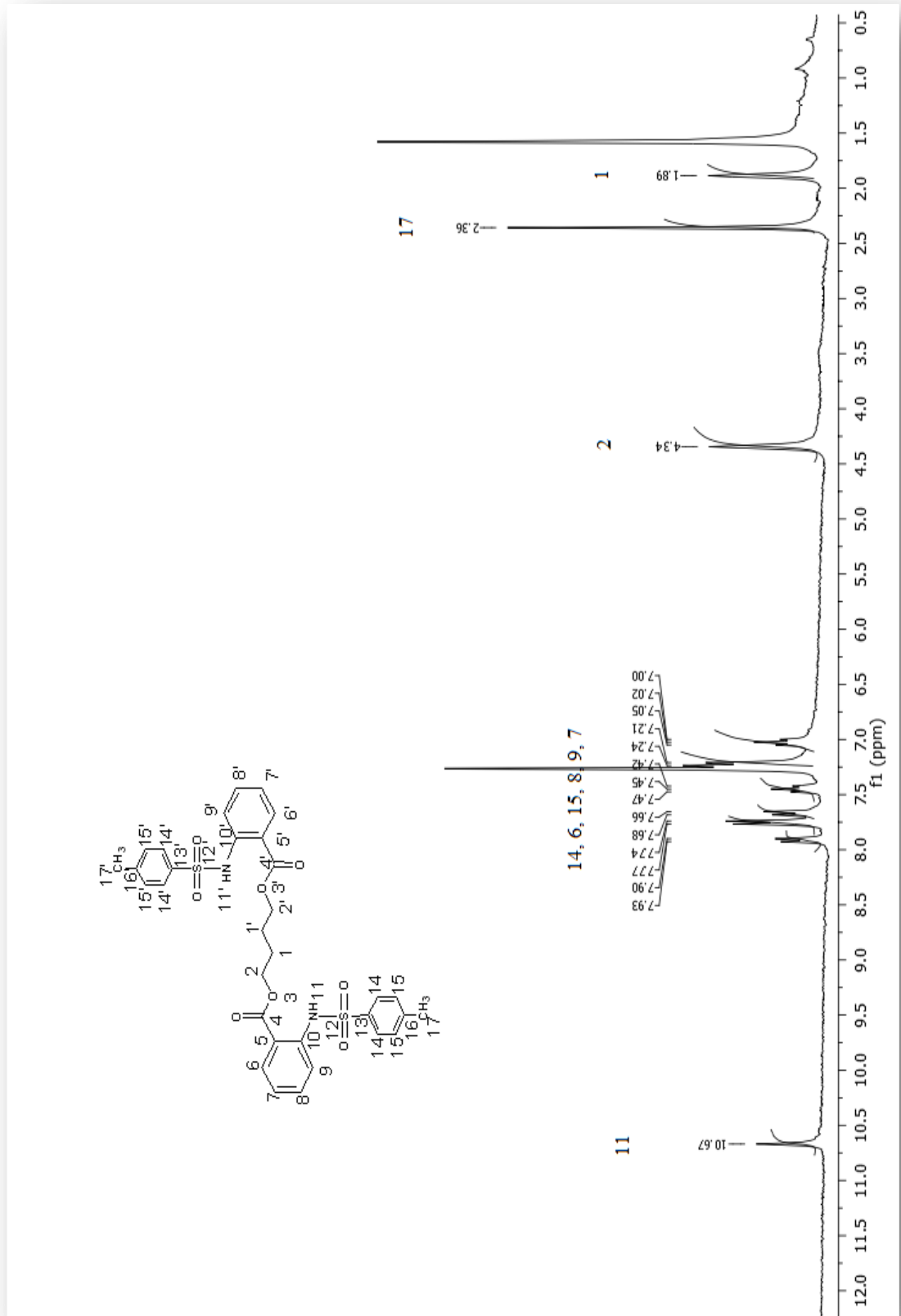
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 21.78 (2C, CH₃), 25.49 (2C, CH₂), 65.06 (2C, CH₂), 115.78 (2C, C), 119.00 (2C, CH), 122.94 (2C, CH), 127.52 (4C, CH), 129.87 (4C, CH), 131.25 (2C, CH), 134.85 (2C, CH), 136.70 (2C, C), 140.90 (2C, C), 144.14 (2C, C), 168.03 (2C, CO)

FAR-FT-IR (cm⁻¹): 750, 1090, 1159, 1262, 1490, 1668, 2939, 2981, 3133

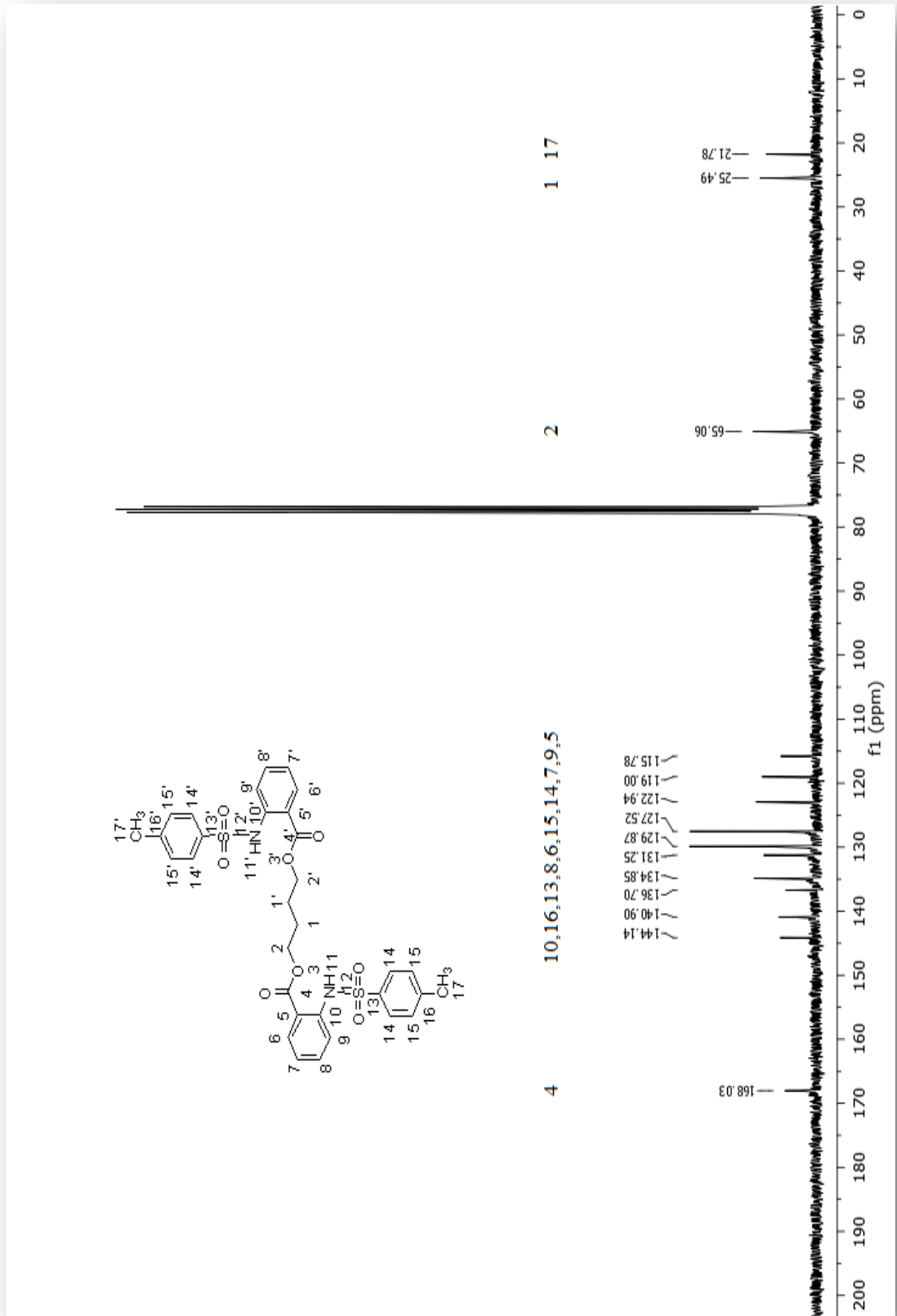
LC-Q/TOF (Deneyisel): 421.1562, 511.4823, 525.1427, 539.5146, 567.5460, 635.1646

[M - H]⁻

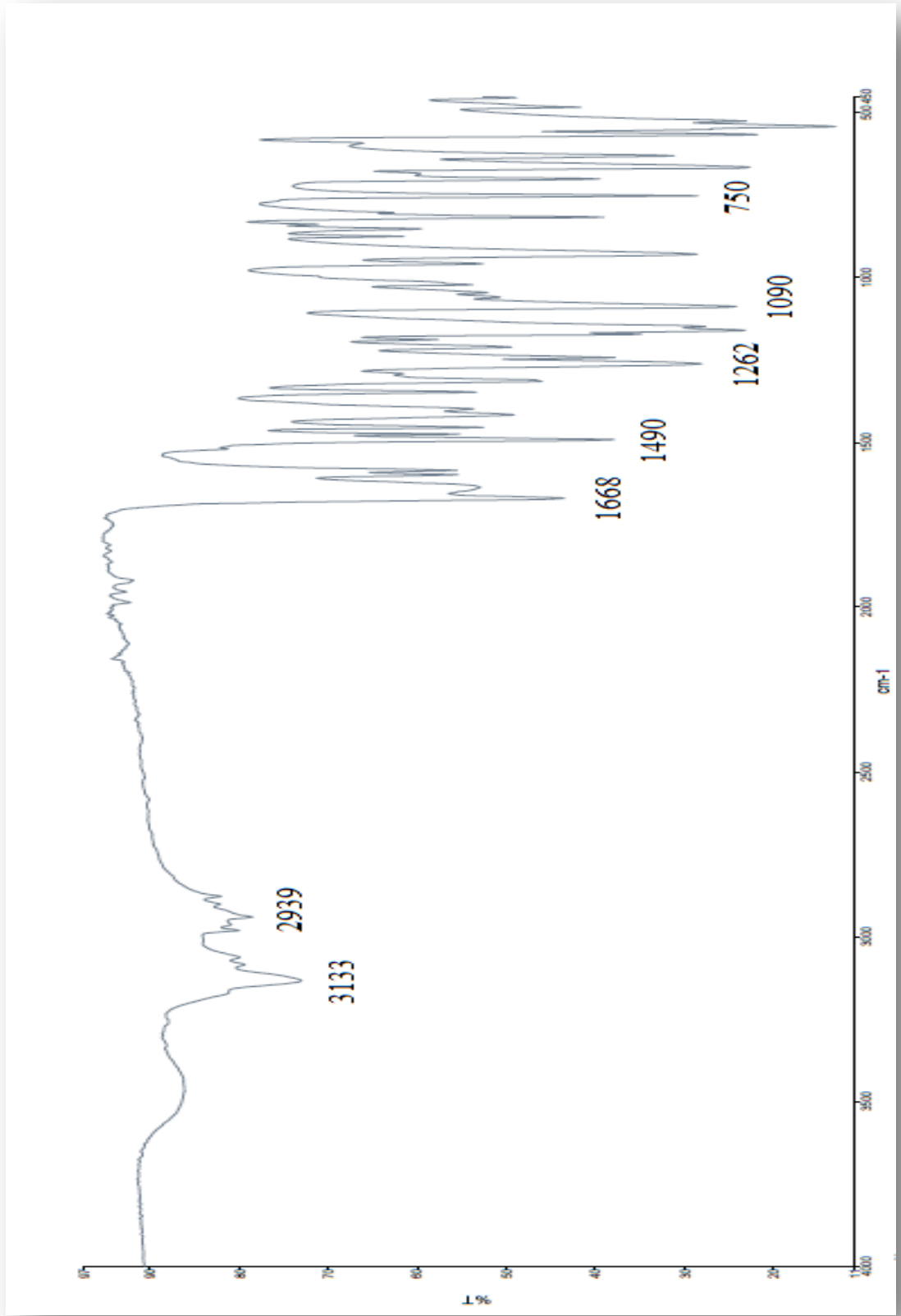
LC-Q/TOF (Teorik): 635.1521 [M - H]⁻



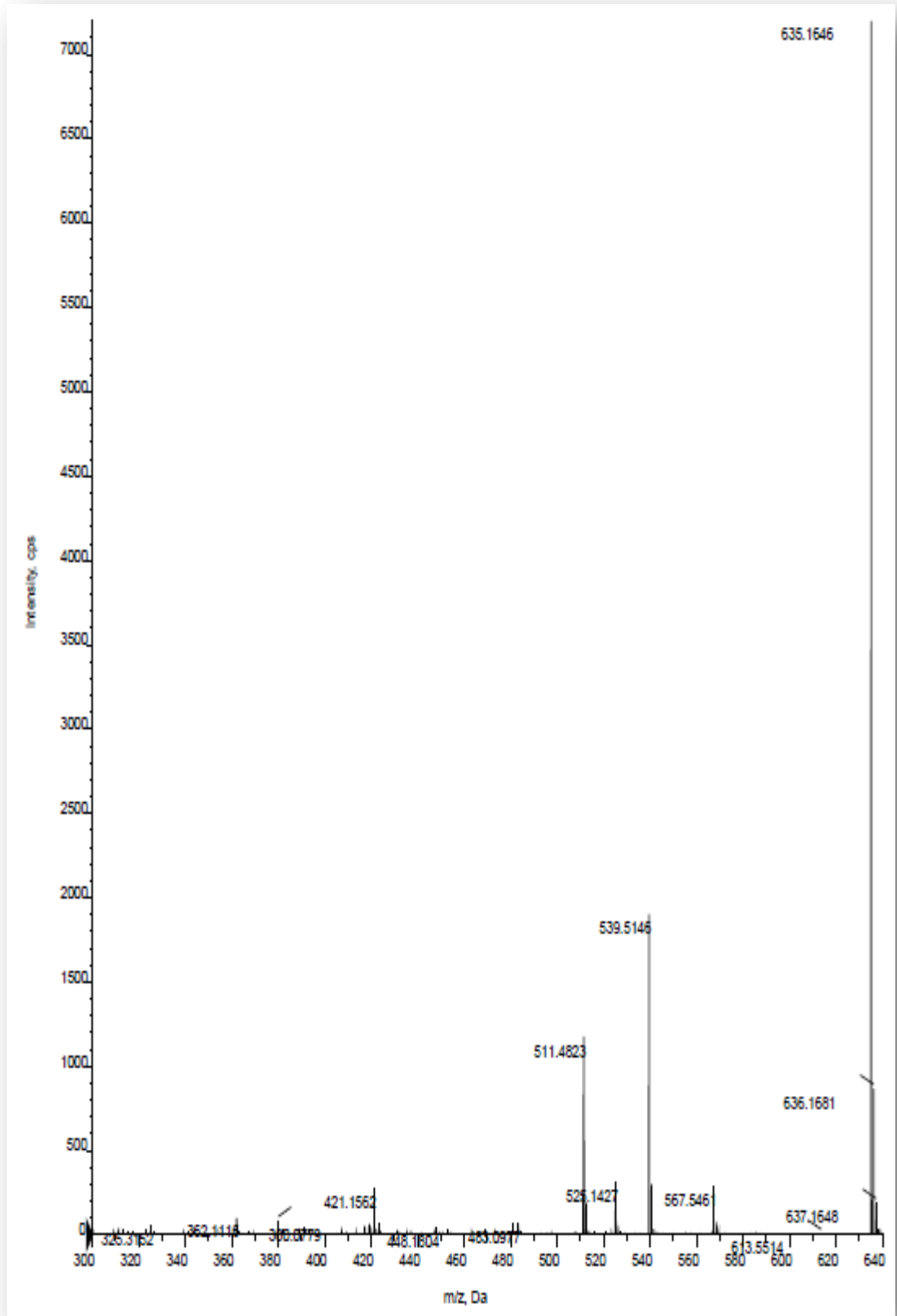
Şekil 4.27. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (¹H-NMR)



Şekil 4.28. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (^{13}C -NMR)

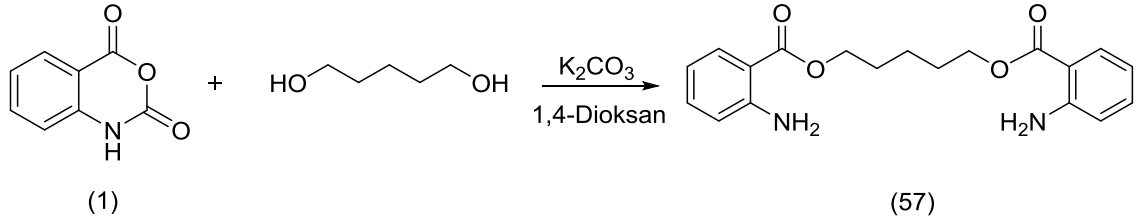


Şekil 4.29. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(4-metilfenilsulfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR)



Şekil 4.30. Bütan-1,4-diil-bis-(2-(4-metilfenilsulfonamido)benzoat) (LC-Q/TOF)

4.7. Pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi



Şekil 4.31. Pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi

0.5 g (3.065 mmol) isatoik anhidrid (**1**), 10 mL 1,4-dioksan içinde ısıtılarak çözüldü. Daha sonra üzerine 0.161 mL (1.5325 mmol) 1,5-pentandiol ve 0.043 g (0.3065 mmol) potasyum karbonat ilave edildi. Geri soğutucu altında, 80-90 °C'lik yağ banyosunda 5 saat boyunca kaynatıldı. Reaksiyon TLC ile başlangıç maddesi olmadığı görüldüğünde durduruldu. Elde edilen süspansiyon karışımı süzgeç kağıdından süzüldü. Süzüntüye beyaz çökelti olana kadar destile su ilave edildi. Elde edilen beyaz katılar süzgeç kağıdından süzüldü ve açık havada kurutuldu. Kuruyan katılar etanolde kristallendirildi. 0.34 g (Verim: % 64.8) beyaz kristaller elde edildi. E.N.: 80.4 °C'dir.

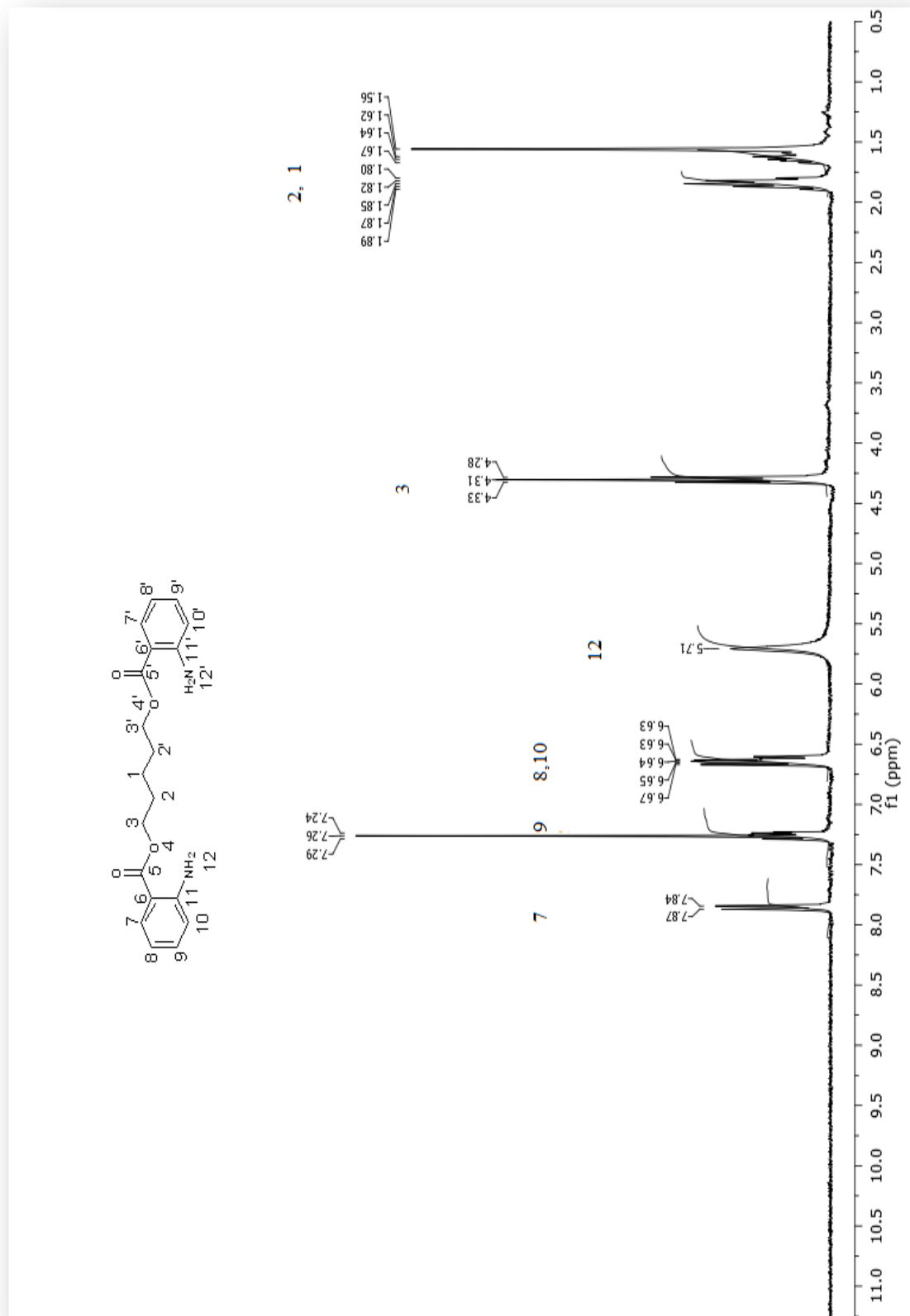
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.64 (p, 2H, CH₂), 1.85 (p, 4H, CH₂), 4.31 (t, 4H, CH₂), 5.71 (s, 4H, NH₂), 6.64 (m, 4H, CH), 7.26 (t, 2H, CH), 7.85 (d, 2H, CH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 23.02 (C, CH₂), 28.67 (2C, CH₂), 64.29 (2C, CH₂), 111.19 (2C, C), 116.51 (2C, CH), 116.90 (2C, CH), 131.39 (2C, CH), 134.25 (2C, CH), 150.70 (2C, C), 168.38 (2C, CO)

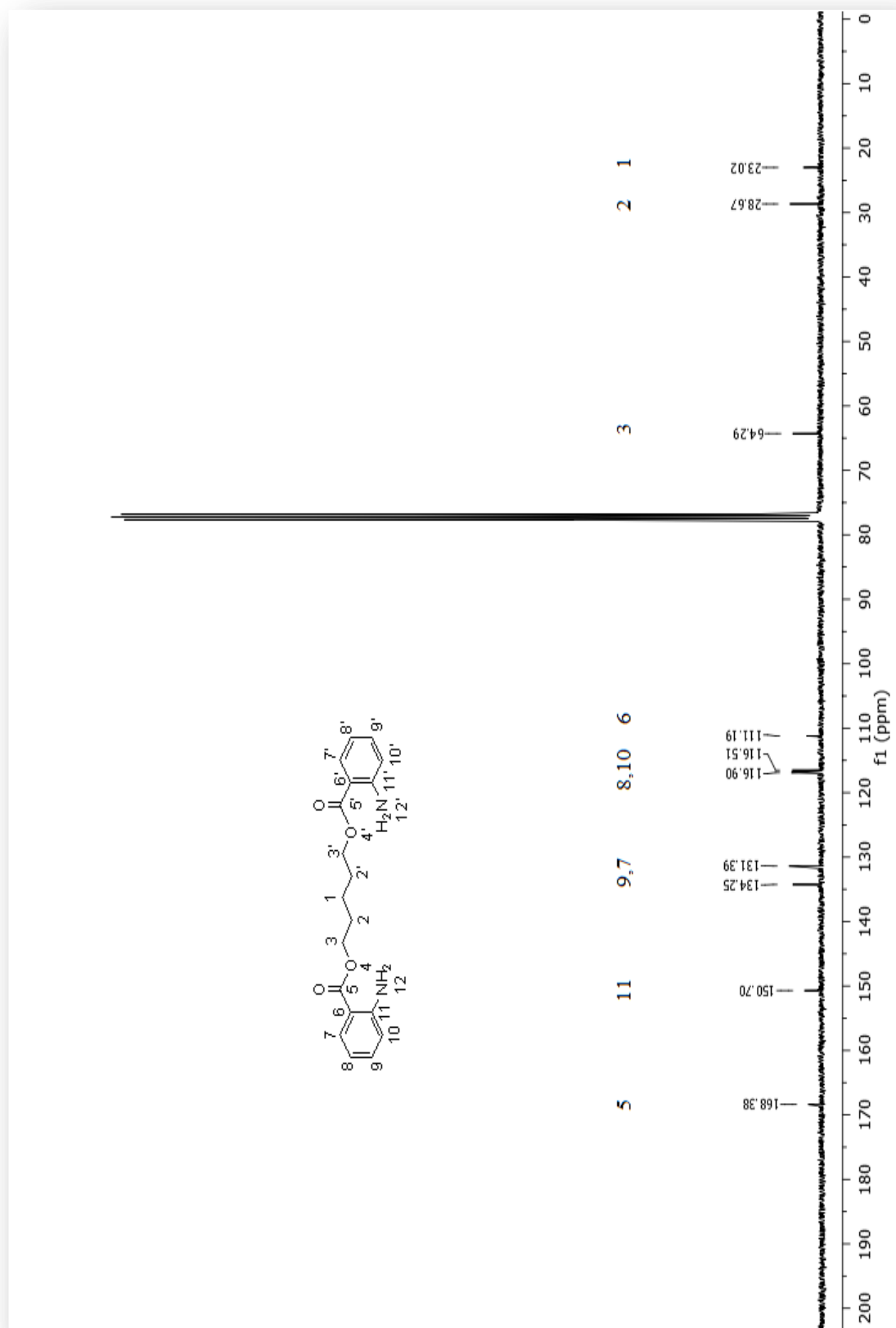
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 744, 1153, 1242, 1291, 1585, 1480, 1680, 2965, 3075, 3345, 3459

LC-Q/TOF (Deneysel): 343.1717 [M + H]⁺

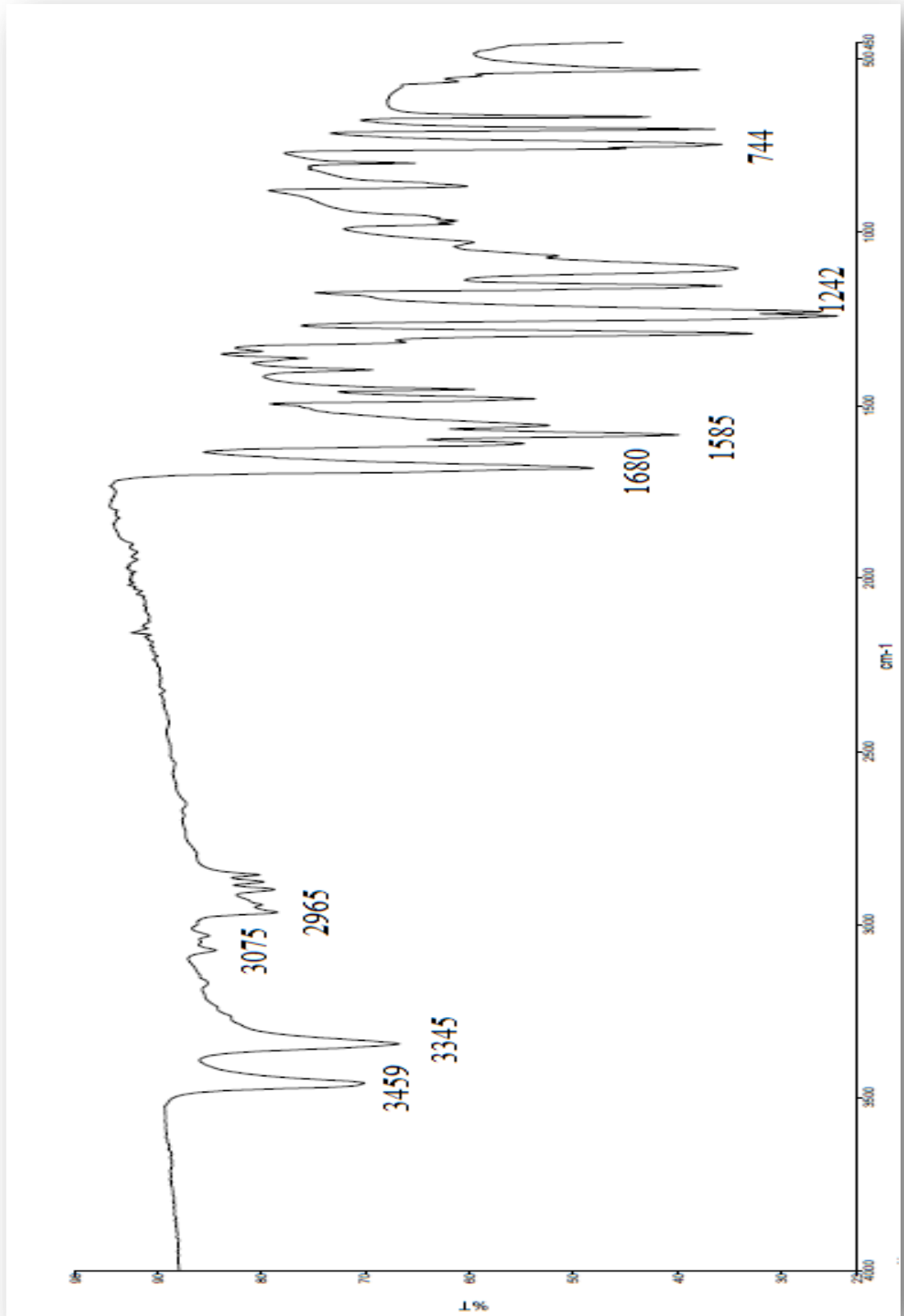
LC-Q/TOF (Teorik): 343,1657 [M + H]⁺



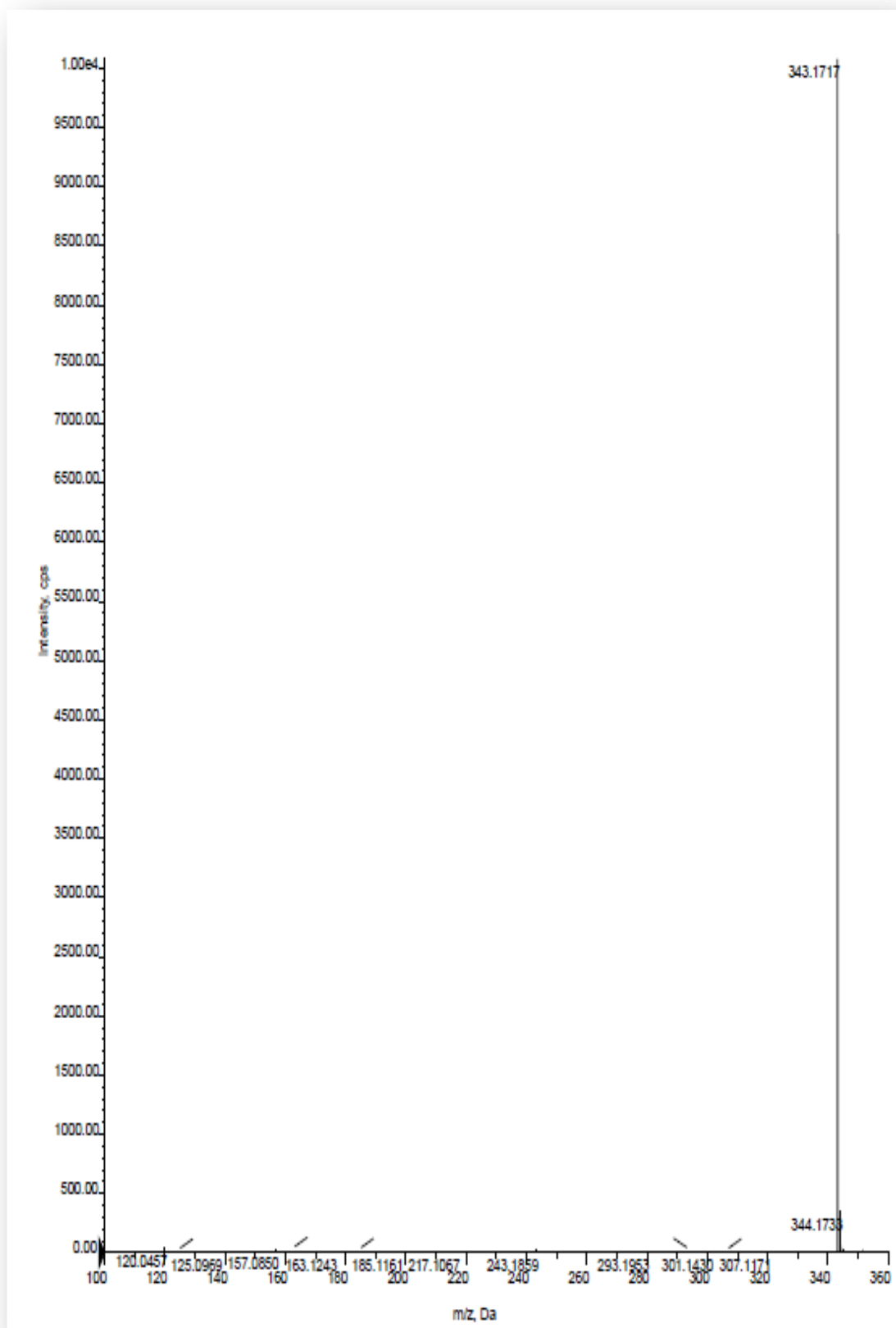
Şekil 4.32. Pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) (¹H-NMR)



Şekil 4.33. Pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) (^{13}C -NMR)

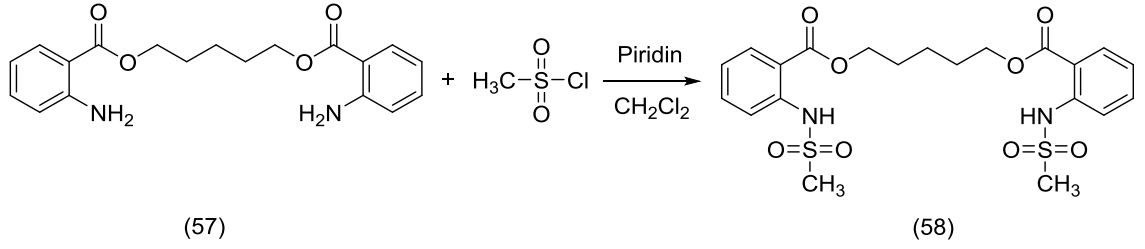


Şekil 4.34. Pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) (FAR-FT-IR)



Şekil 4.35. Pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) (LC-Q/TOF)

4.8. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) eldesi



Şekil 4.36. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) eldesi

Azot gazı altında ve 0 °C'lik buz banyosunda üç boyunlu balon içerisinde 0.2 g (0.5845 mmol) pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) (57), 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra üzerine 0.565 mL (7.014 mmol) piridin ilave edildi. Balonun bir tarafındaki damlatma hunisinden 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözünen 0.18 mL (2.338 mmol) metansülfonil klorür yavaş yavaş damlatıldı. Damlatma bittiğinde, karışım oda sıcaklığında bir gece boyunca karışmaya bırakıldı. Reaksiyon TLC ile başlangıç maddesi olmadığı görüldüğünde durduruldu. Daha sonra ekstraksiyon balonuna alınarak % 5'lik HCl ile birkaç defa ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı. Toplanan organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Metilen klorür evaporatör yardımıyla uçuruldu. Elde edilen katı ikili çözücü sistemiyle (DMF, su) kristallendirildi. 0.26 g (Verim: % 89.3) beyaz renkli katı madde elde edildi ve E.N. : 114.2 °C'dir.

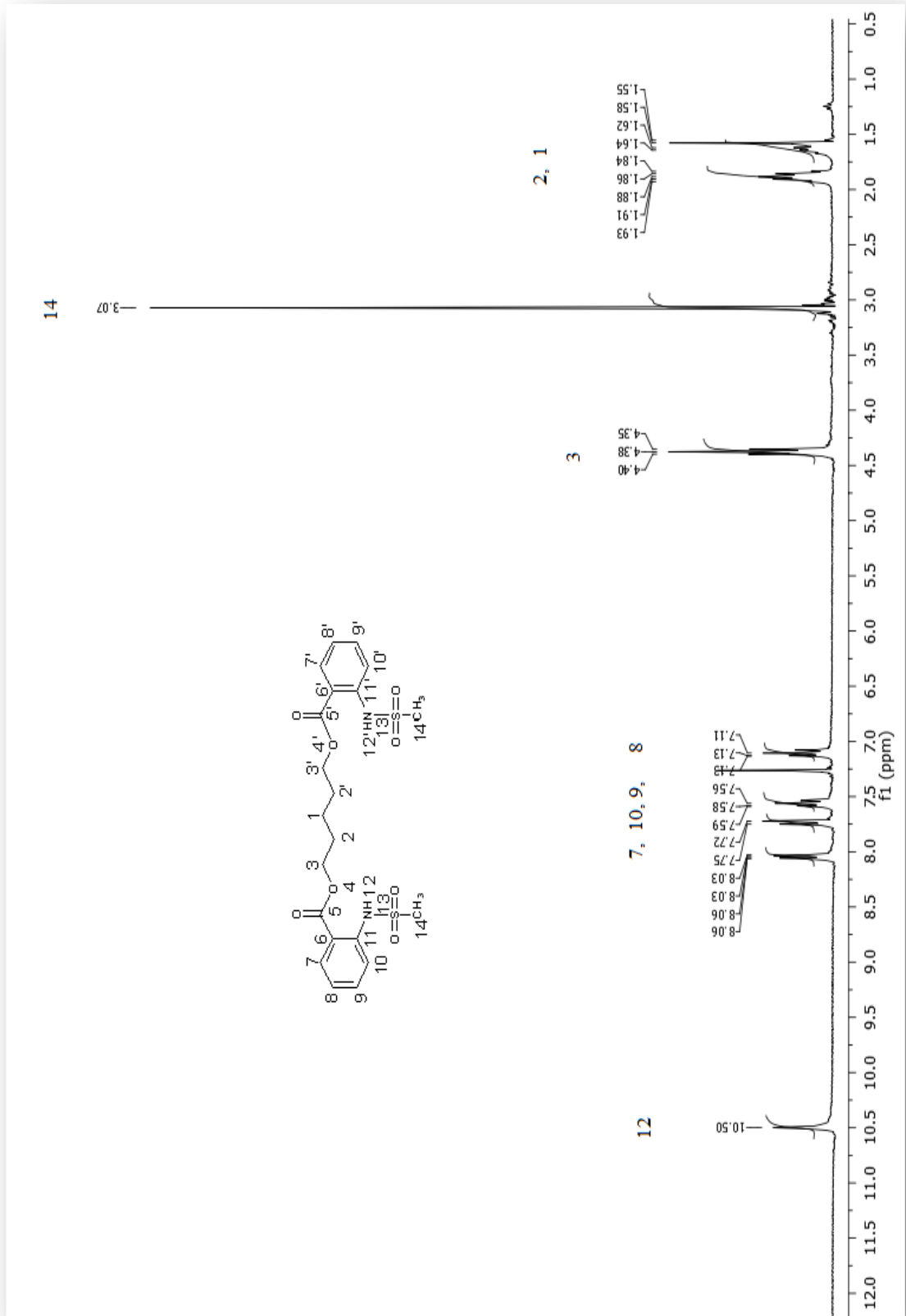
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.59 (p, 2H, CH₂), 1.88 (p, 4H, CH₂), 3.07 (s, 6H, CH₃), 4.38 (t, 4H, CH₂), 7.13 (t, 2H, CH), 7.58 (t, 2H, CH), 7.73 (d, 2H, CH), 8.04 (d, 2H, CH), 10.50 (s, 2H, NH),

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 22.84 (1C, CH₂), 28.41 (2C, CH₂), 40.30 (2C, CH₃), 65.55 (2C, CH₂), 115.62 (2C, C), 118.19 (2C, CH), 123.00 (2C, CH), 131.65 (2C, CH), 135.19 (2C, CH), 141.15 (2C, C), 168.15 (2C, CO)

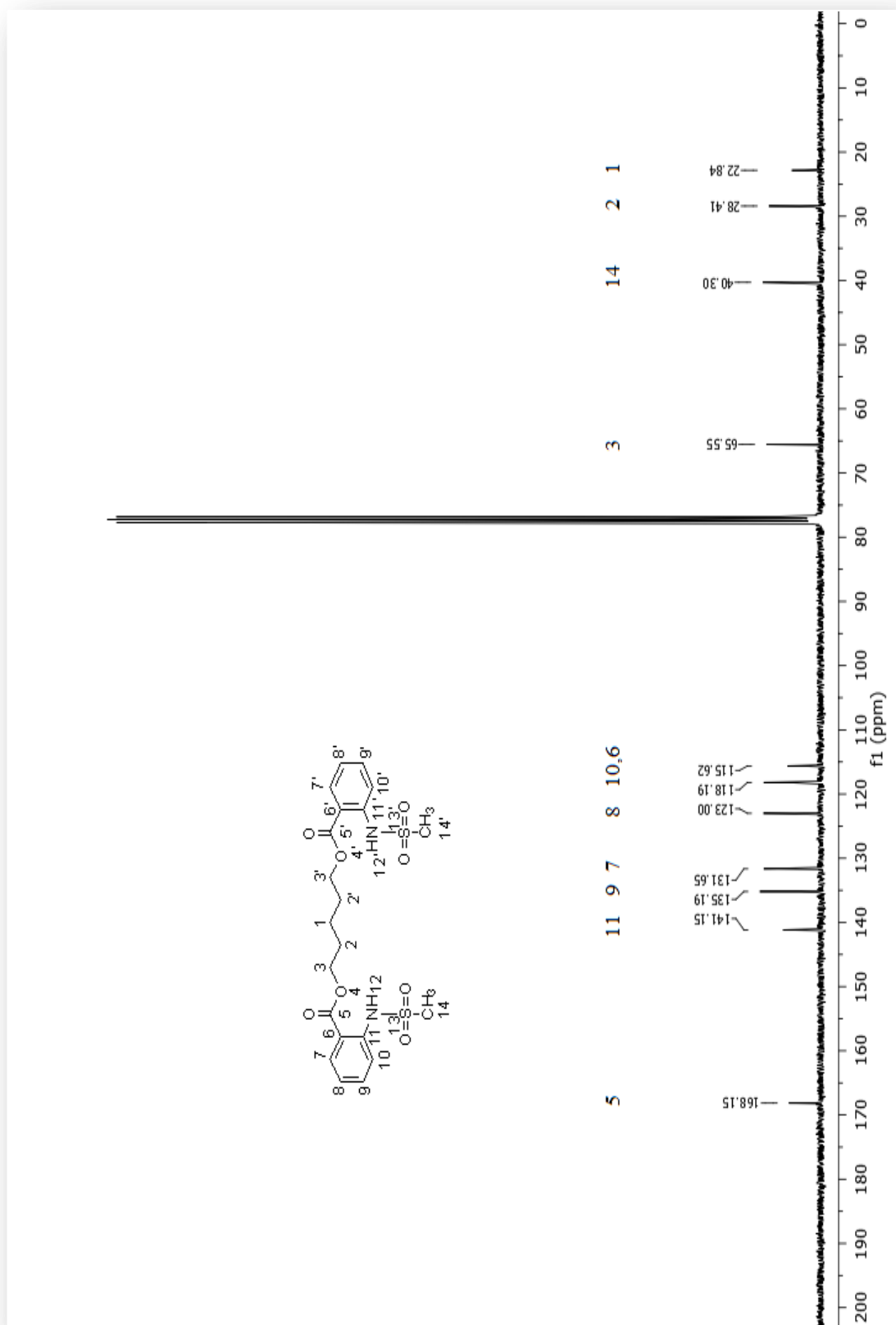
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 750, 979, 1148, 1254, 1310, 1492, 1583, 1680, 2983, 3123

LC-Q/TOF (Deneyisel): 255.2375, 283.2691, 497.1165 [M - H]⁻

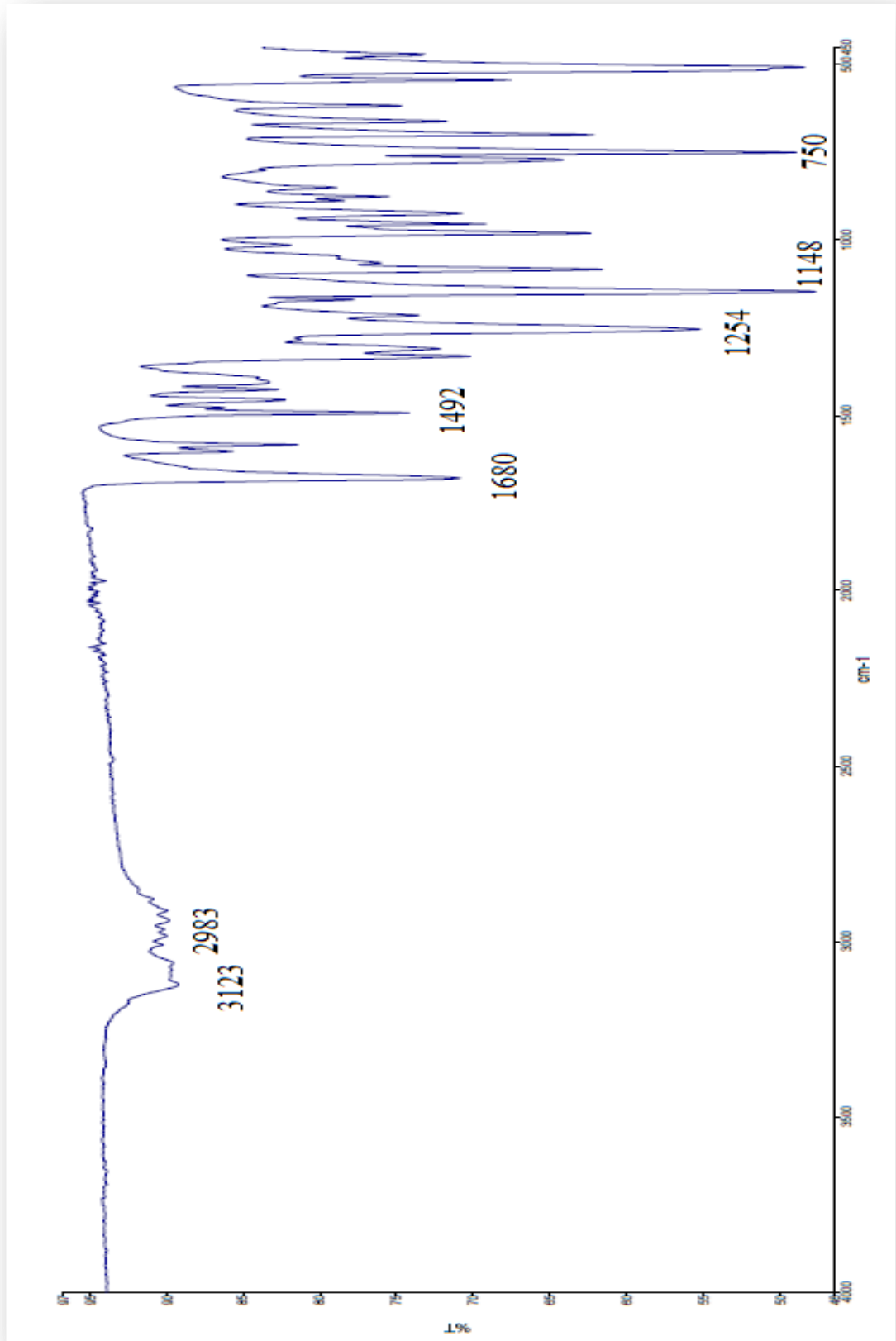
LC-Q/TOF (Teorik): 497.1052 [M - H]⁻



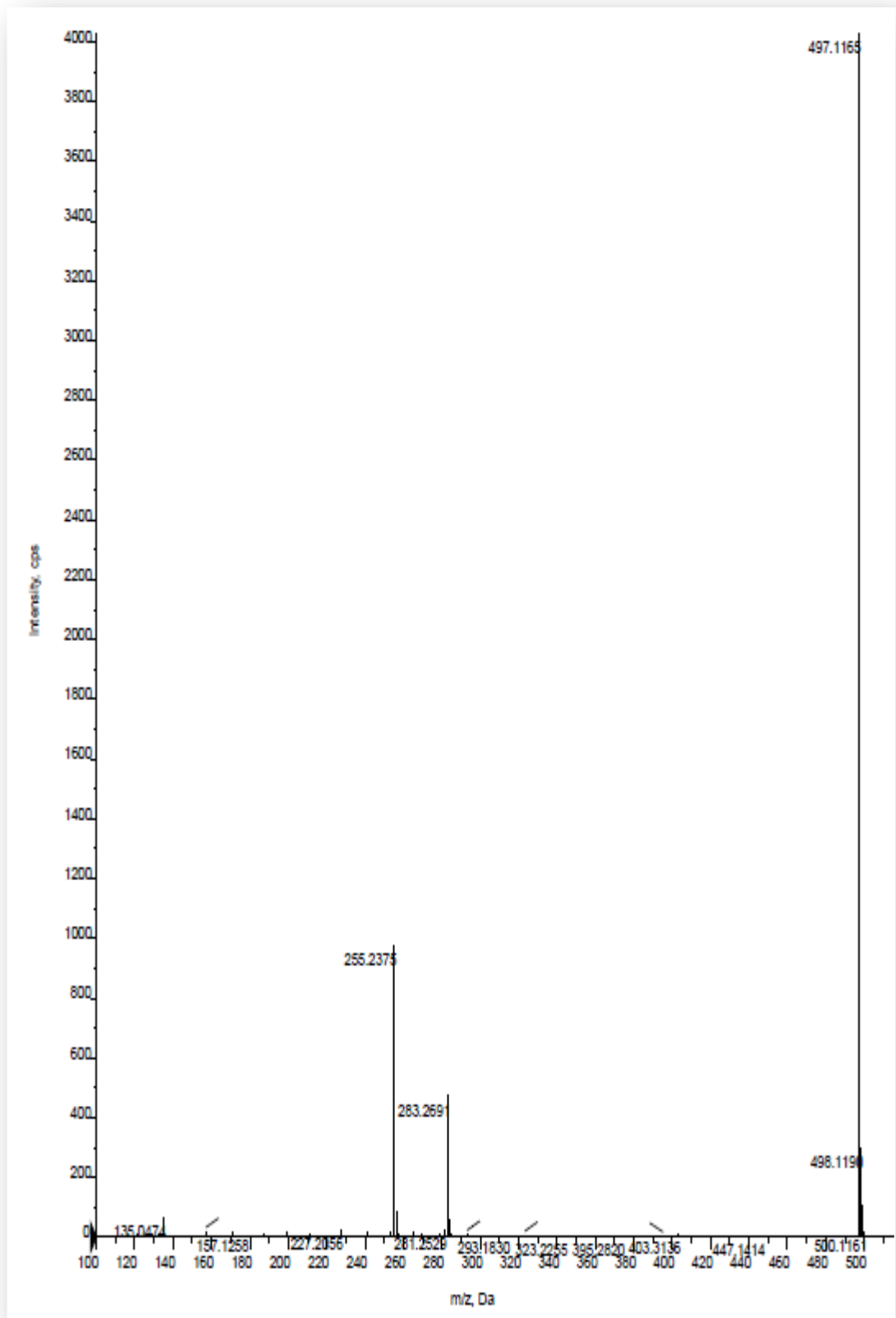
Şekil 4.37. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) (¹H-NMR)



Şekil 4.38. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) (^{13}C -NMR)

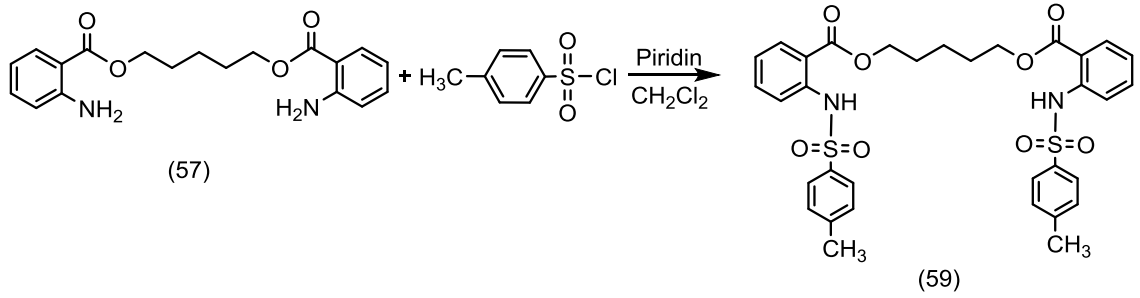


Şekil 4.39. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR)



Şekil 4.40. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) (LC-Q/TOF)

4.9. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi



Şekil 4.41. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi

Azot gazı altında ve 0 °C'lik buz banyosunda üç boyunlu balon içerisinde 0.2 g (0.584 mmol) pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**57**), 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra üzerine 0.565 mL (7.008 mmol) piridin ilave edildi. Balonun bir tarafındaki damlatma hunisinden 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözünen 0.4455 g (2.337 mmol) p-toluensülfonil klorür yavaş yavaş damlatıldı. Damlatma bittiğinde, karışım oda sıcaklığında bir gece boyunca karışmaya bırakıldı. Reaksiyon TLC ile başlangıç maddesi olmadığı görüldüğünde durduruldu. Daha sonra ekstraksiyon balonuna alınarak % 5'lik HCl ile birkaç defa ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı. Toplanan organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Metilen klorür evaporatör yardımıyla uçuruldu. Elde edilen katı ikili çözücü sistemiyle (DMF, su) kristallendirildi. 0.32 g (Verim: % 84.3) beyaz renkli katı madde elde edildi ve E.N. : 120 °C'dir.

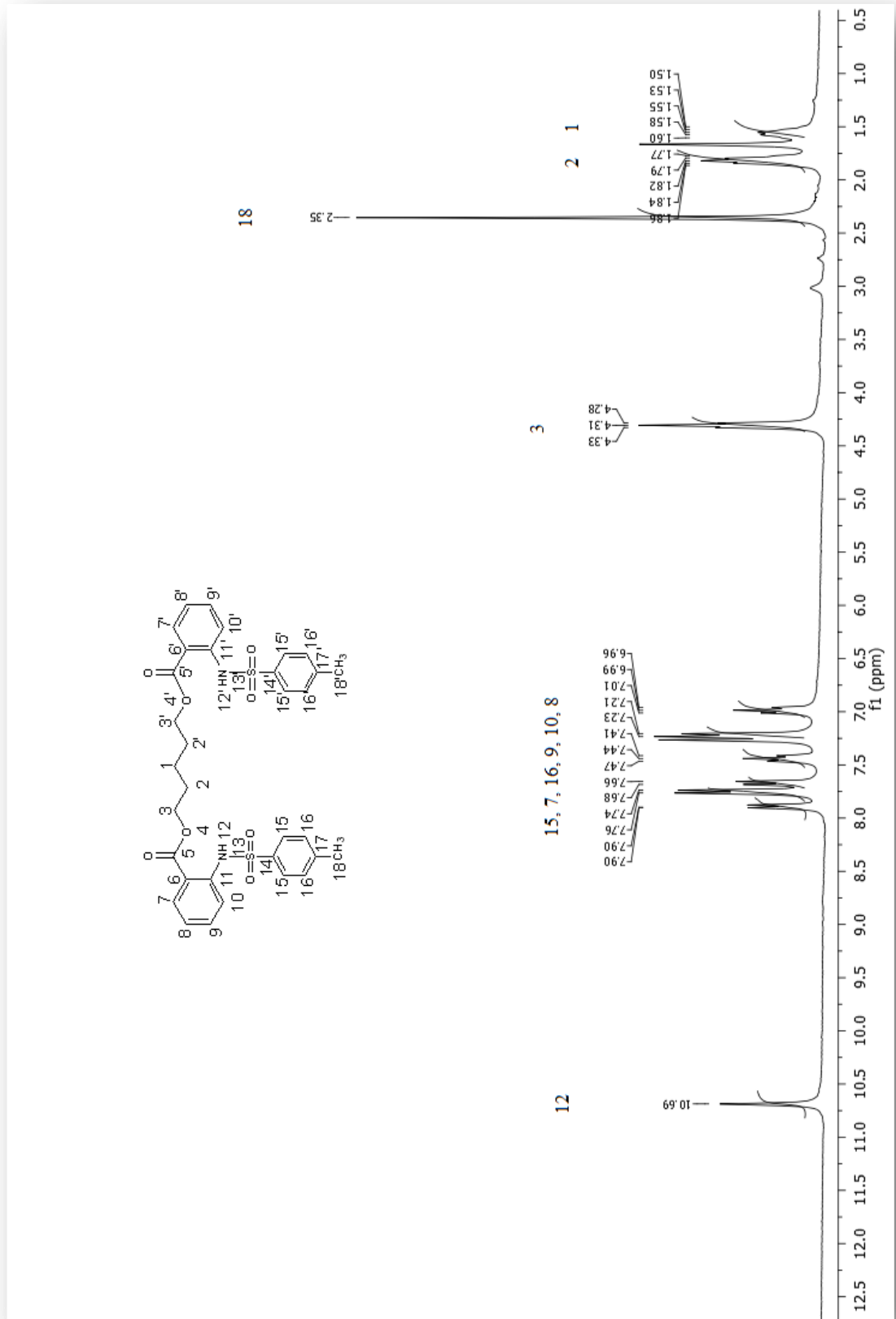
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.55 (p, 2H, CH₂), 1.82 (p, 4H, CH₂), 2.35 (s, 6H, CH₃), 4.31 (t, 4H, CH₂), 6.99 (t, 2H, CH), 7.22 (d, 2H, CH), 7.44 (t, 2H, CH), 7.67 (d, 4H, CH), 7.75 (d, 2H, CH), 7.90 (d, 4H, CH), 10.69 (s, 2H, NH),

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 21.78 (2C, CH₃), 22.76 (1C, CH₂), 28.34 (2C, CH₂), 65.39 (2C, CH₂), 115.94 (2C, C), 119.00 (2C, CH), 122.93 (2C, CH), 127.51 (4C, CH), 129.86 (4C, CH), 131.24 (2C, CH), 134.74 (2C, CH), 136.69 (2C, C), 140.85 (2C, C), 144.12 (2C, C), 168.06 (2C, CO)

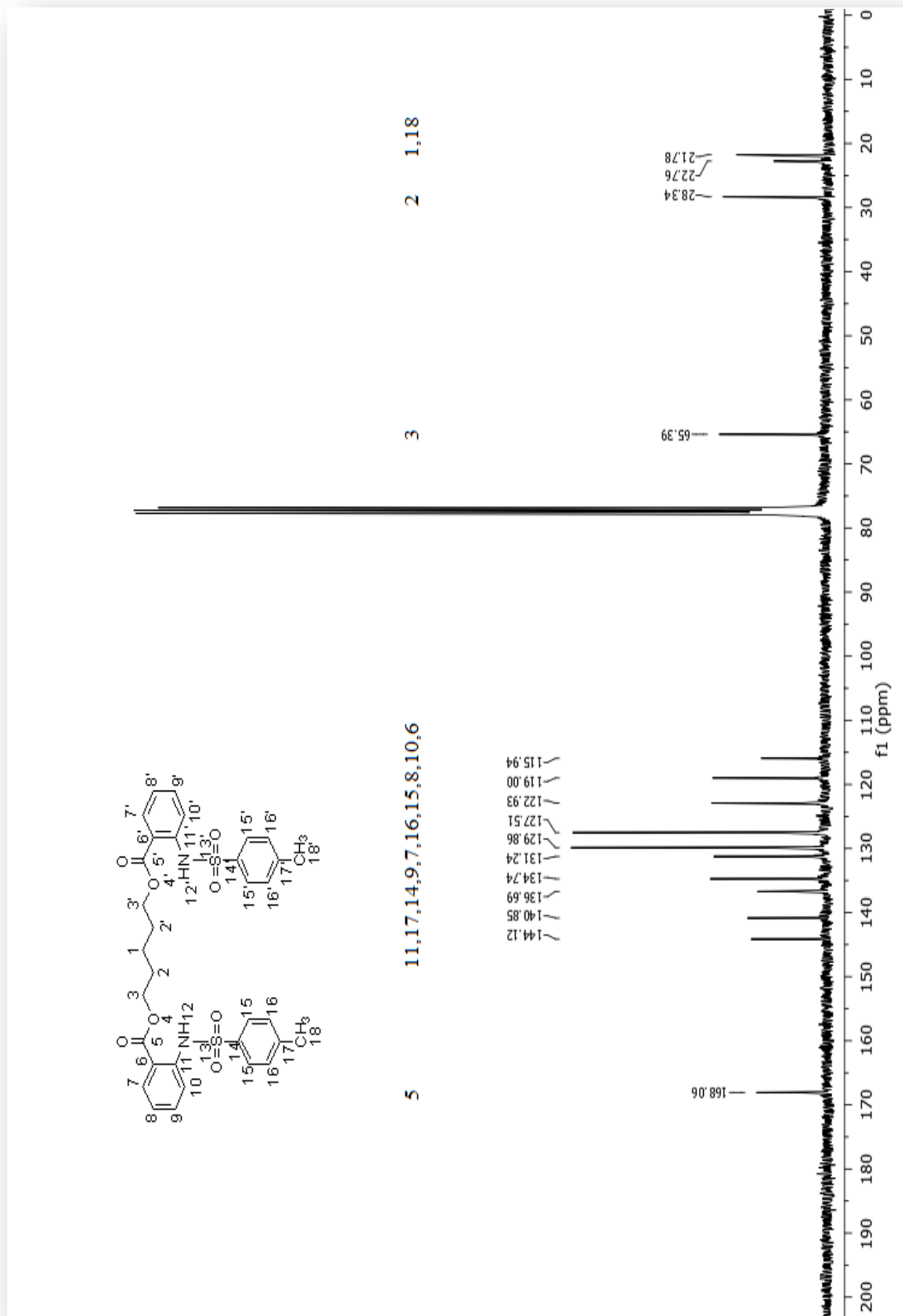
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 754, 922, 1088, 1150, 1262, 1492, 1668, 2979, 3010, 3131

LC-Q/TOF (Deneysel): 135.0479, 171.0154, 255.2381, 283.2700, 393.2857, 649.1840 [M - H]⁻

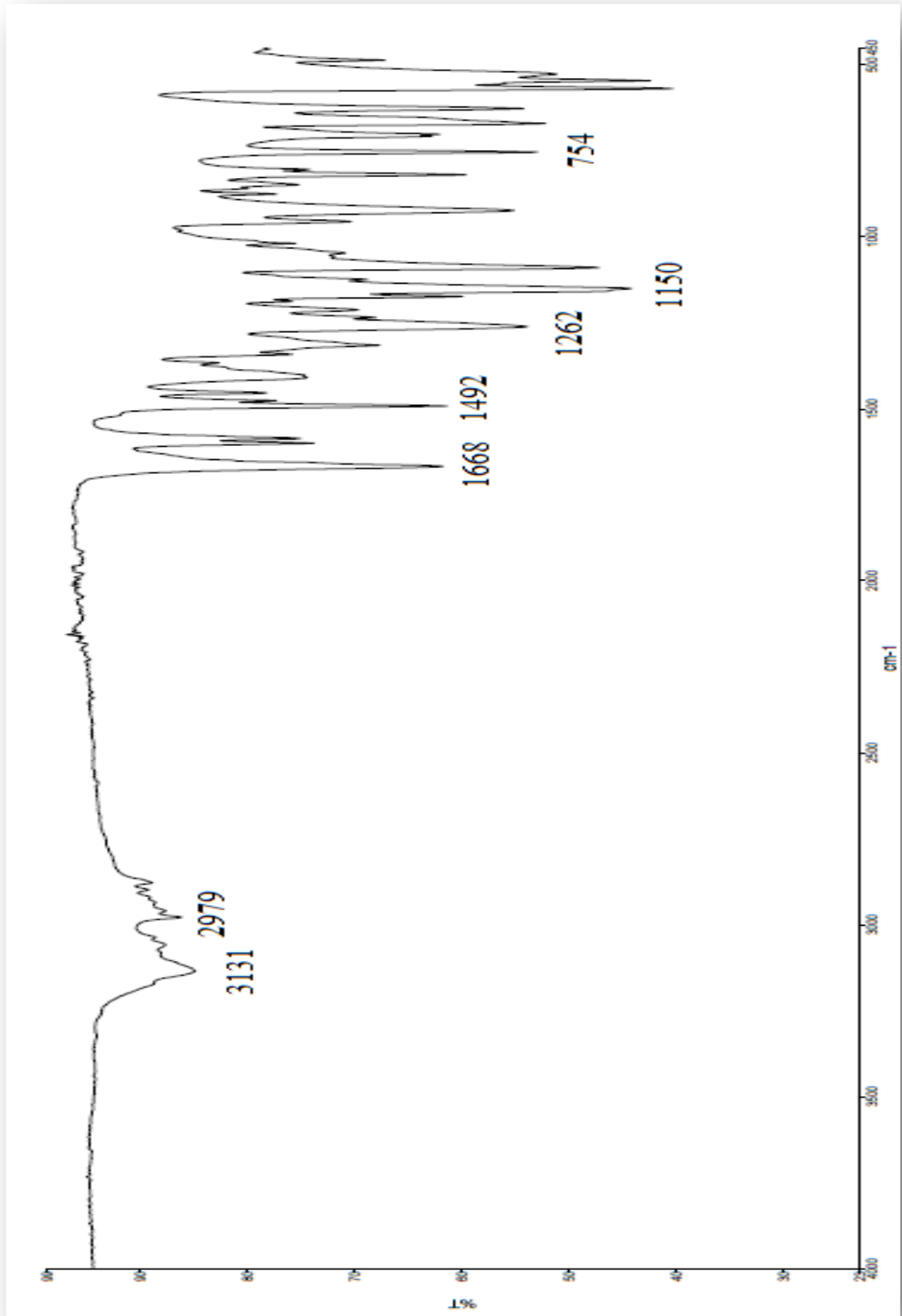
LC-Q/TOF (Teorik): 649.1678 [M - H]⁻



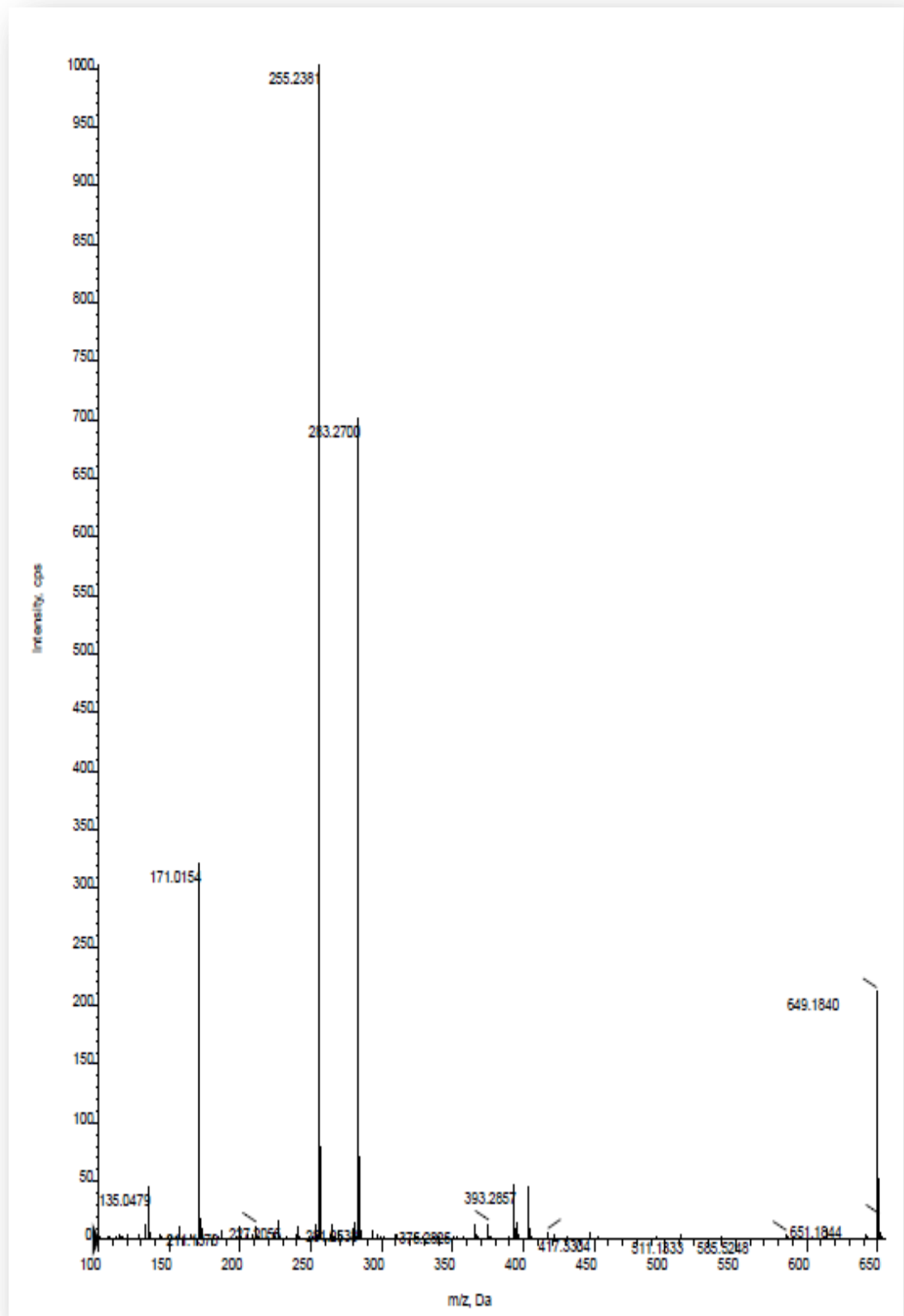
Şekil 4.42. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(4-metilfenilsulfonamido)benzoat) ($^1\text{H-NMR}$)



Şekil 4.43. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(4-metilfenilsulfonamido)benzoat) (^{13}C -NMR)

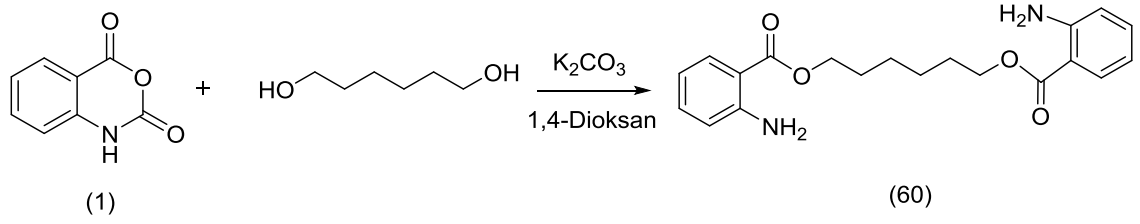


Şekil 4.44. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(4-metilfenilsulfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR)



Şekil 4.45. Pentan-1,5-diil-bis-(2-(4-metilfenilsulfonamido)benzoat) (LC-Q/TOF)

4.10. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi



Şekil 4.46. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) eldesi

0.5 g (3.065 mmol) isatoik anhidrid (1), 10 mL 1,4-dioksan içinde ısıtılarak çözüldü. Daha sonra üzerine 0.181 g (1.5325 mmol) 1,6-heksandiol ve 0.043 g (0.3065 mmol) potasyum karbonat ilave edildi. Geri soğutucu altında, 80-90 °C'lik yağ banyosunda 5 saat boyunca kaynatıldı. Reaksiyon TLC ile başlangıç maddesi olmadığı görüldüğünde durduruldu. Elde edilen süspansiyon karışımı süzgeç kağıdından süzüldü. Süzüntüye beyaz çökelti olana kadar destile su ilave edildi. Elde edilen beyaz katılar süzgeç kağıdından süzüldü ve açık havada kurutuldu. Kuruyan katılar etanolde kristallendirildi. 0.34 g (Verim: % 62.3) beyaz kristaller elde edildi. E.N.: 74.4 °C

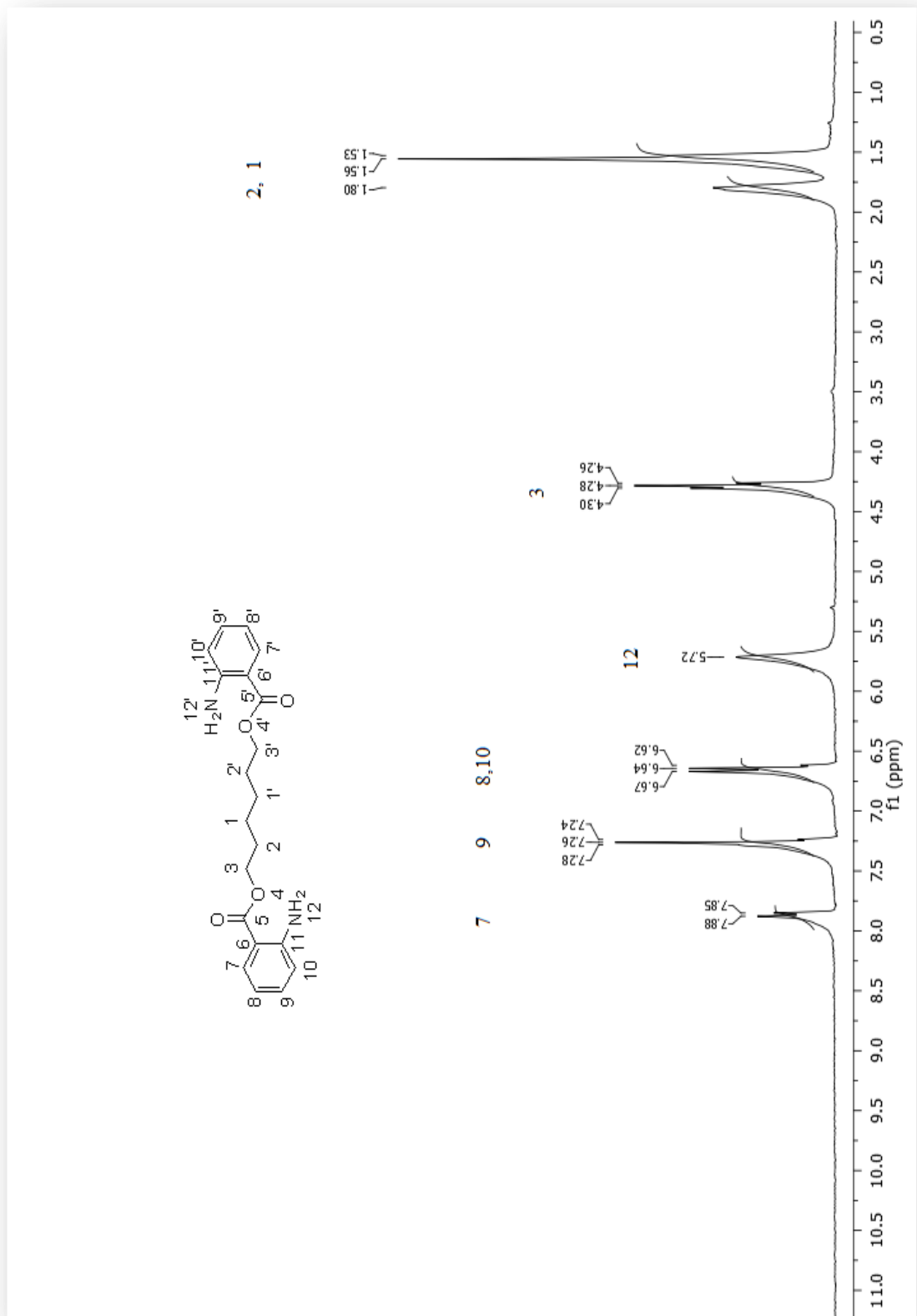
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.54 (4H, CH₂), 1.80 (4H, CH₂), 4.28 (t, 4H, CH₂), 5.72 (s, 4H, NH₂), 6.64 (m, 4H, CH), 7.26 (t, 2H, CH), 7.86 (d, 2H, CH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 26.10 (2C, CH₂), 28.94 (2C, CH₂), 64.48 (2C, CH₂), 111.26 (2C, C), 116.50 (2C, CH), 116.90 (2C, CH), 131.41 (2C, CH), 134.23 (2C, CH), 150.68 (2C, C), 168.41 (2C, CO)

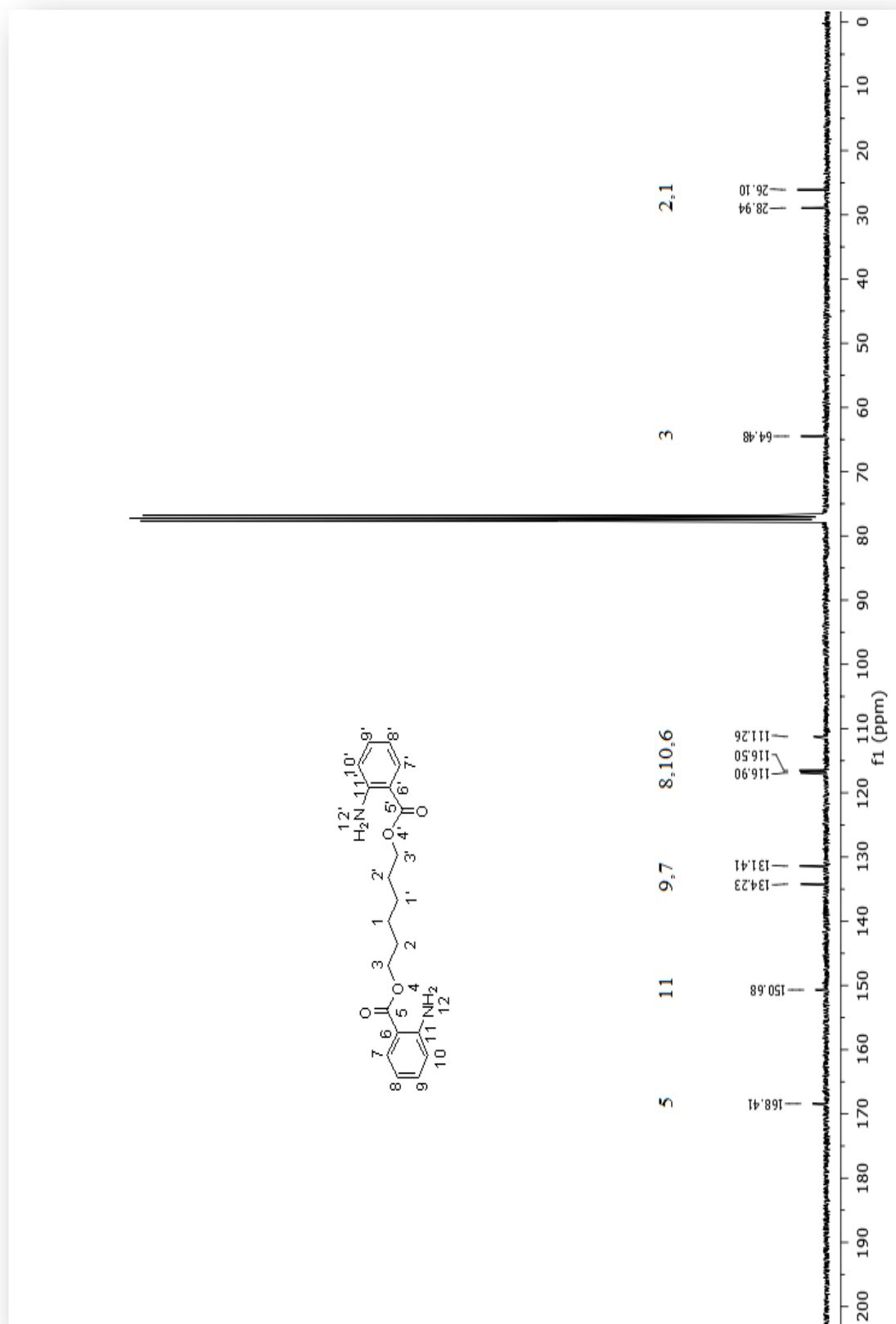
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 746, 955, 1106, 1240, 1475, 1561, 1687, 2870, 2937, 3372, 3469

LC-Q/TOF (Deneyisel): 357.1918 [M + H]⁺

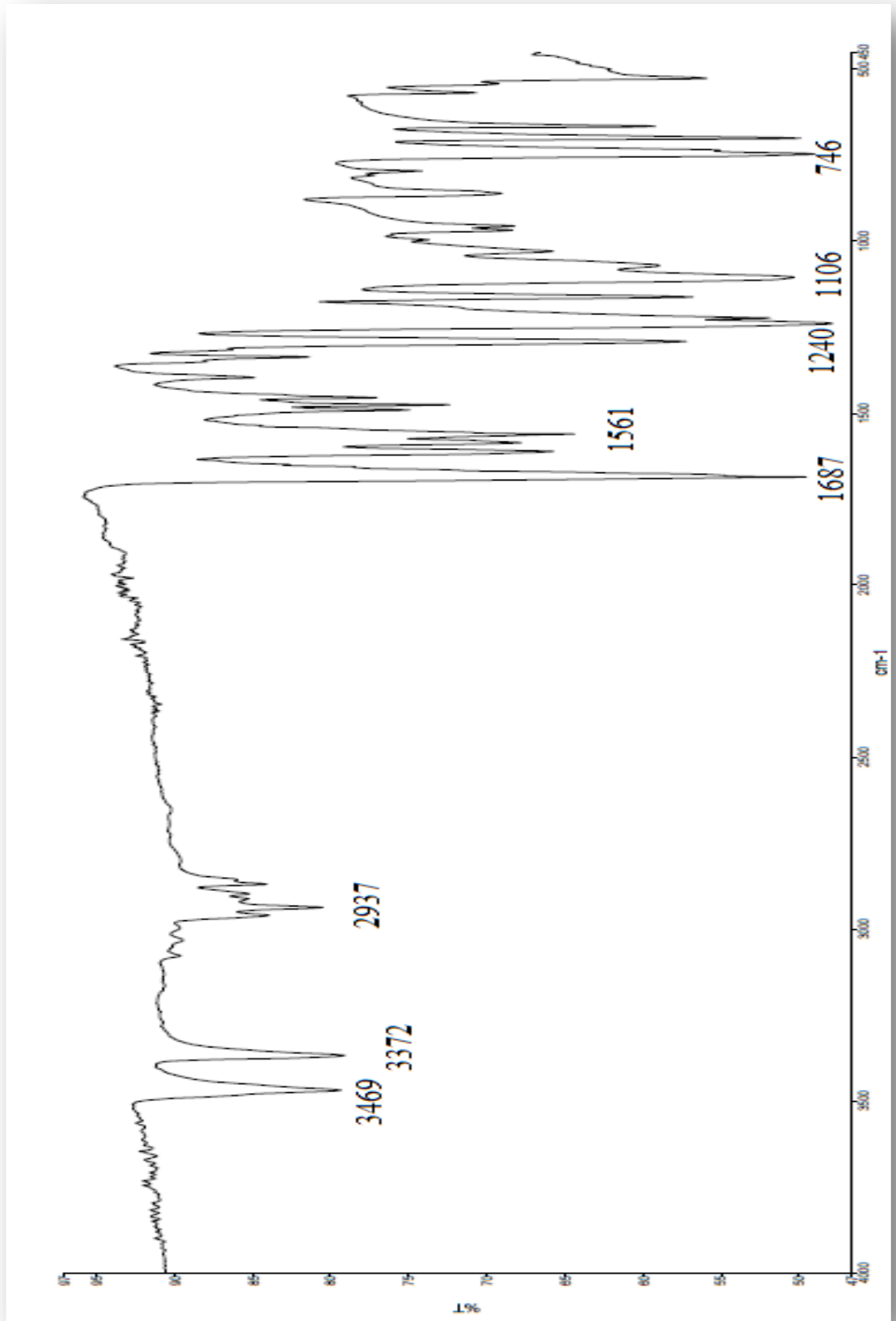
LC-Q/TOF (Teorik): 357.1814 [M + H]⁺



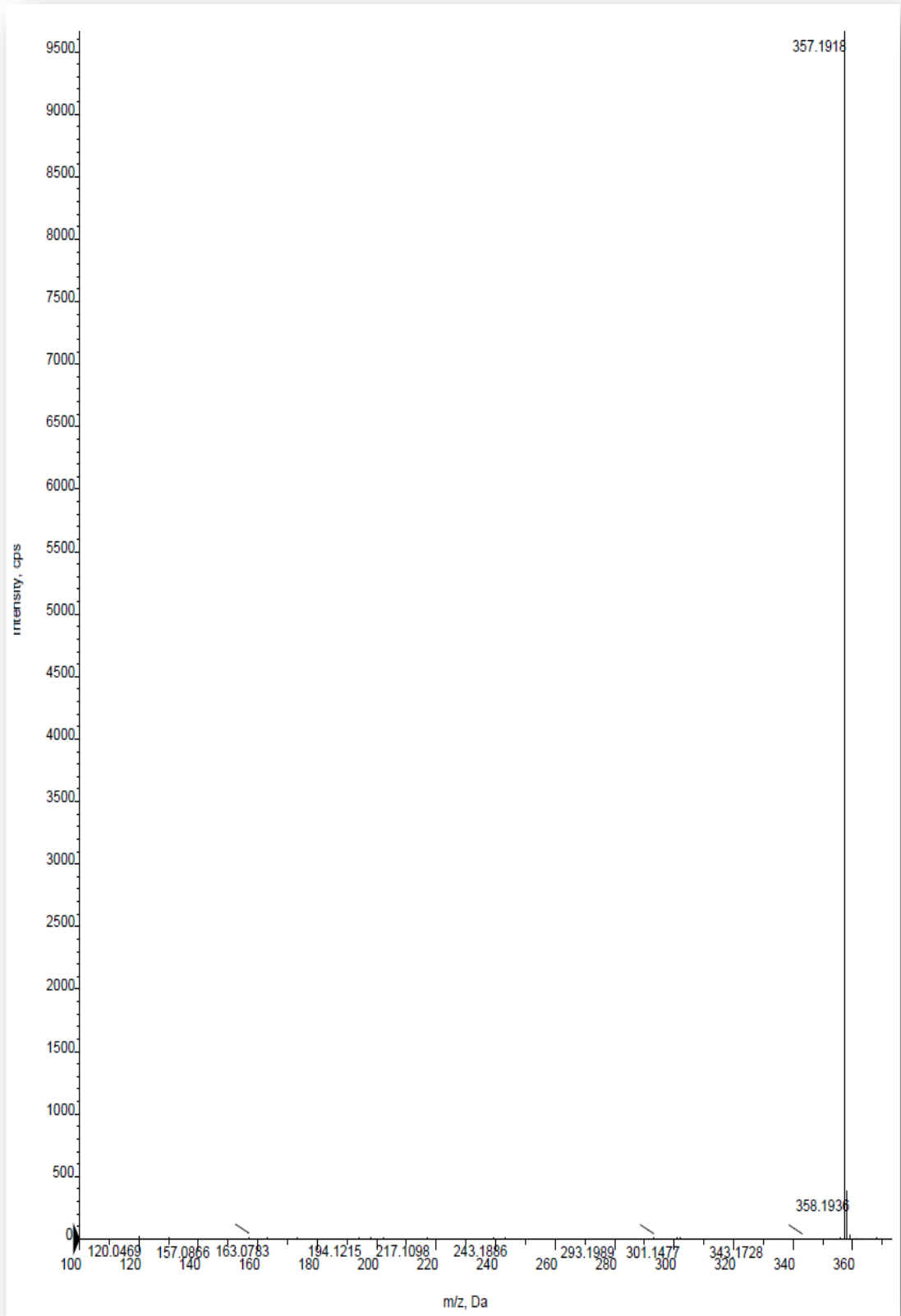
Şekil 4.47. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) ($^1\text{H-NMR}$)



Şekil 4.48. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) (^{13}C -NMR)

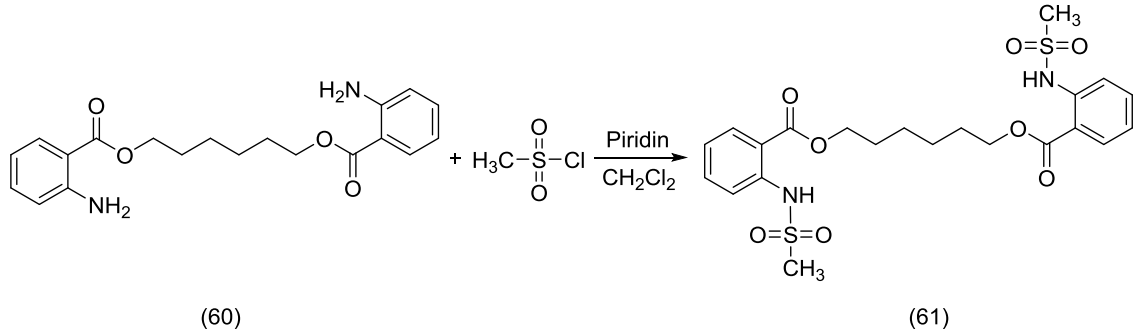


Şekil 4.49. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) (FAR-FT-IR)



Şekil 4.50. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) (LC-Q/TOF)

4.11. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) eldesi



Şekil 4.51. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) eldesi

Azot gazı altında ve 0 °C'lik buz banyosunda üç boyunlu balon içerisinde 0.2 g (0.561 mmol) hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**60**), 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra üzerine 0.5428 mL (6.738 mmol) piridin ilave edildi. Balonun bir tarafındaki damlatma hunisinden 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözünen 0.174 mL (2.244 mmol) metansülfonil klorür yavaş yavaş damlatıldı. Damlatma bittiğinde, karışım oda sıcaklığında bir gece boyunca karışmaya bırakıldı. Reaksiyon TLC ile başlangıç maddesi olmadığı görüldüğünde durduruldu. Daha sonra ekstraksiyon balonuna alınarak % 5'lik HCl ile birkaç defa ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı. Toplanan organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Metilen klorür evaporatör yardımıyla uçuruldu. Elde edilen katı ikili çözücü sistemiyle (DMF, su) kristallendirildi. 0.25 g (Verim: % 87) beyaz renkli katı madde elde edildi ve E.N.: 167.6 °C'dir.

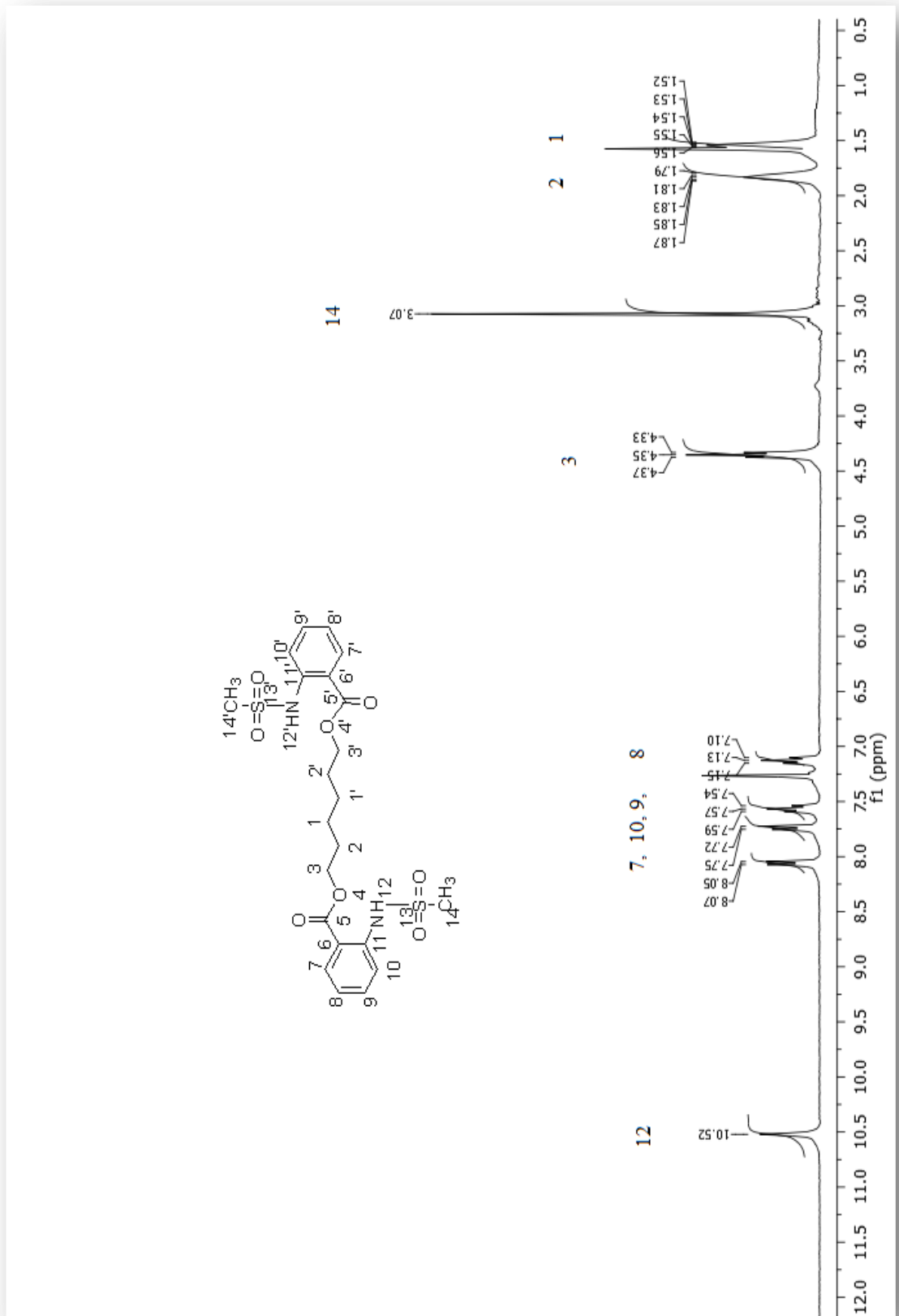
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.54 (p, 4H, CH₂), 1.83 (p, 4H, CH₂), 3.07 (s, 6H, CH₃), 4.35 (t, 4H, CH₂), 7.13 (t, 2H, CH), 7.57 (t, 2H, CH), 7.73 (d, 2H, CH), 8.06 (d, 2H, CH), 10.52 (s, 2H, NH),

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 25.94 (2C, CH₂), 28.68 (2C, CH₂), 40.28 (2C, CH₃), 65.80 (2C, CH₂), 115.71 (2C, C), 118.19 (2C, CH), 123.04 (2C, CH), 131.70 (2C, CH), 135.16 (2C, CH), 141.11 (2C, C), 168.20 (2C, CO)

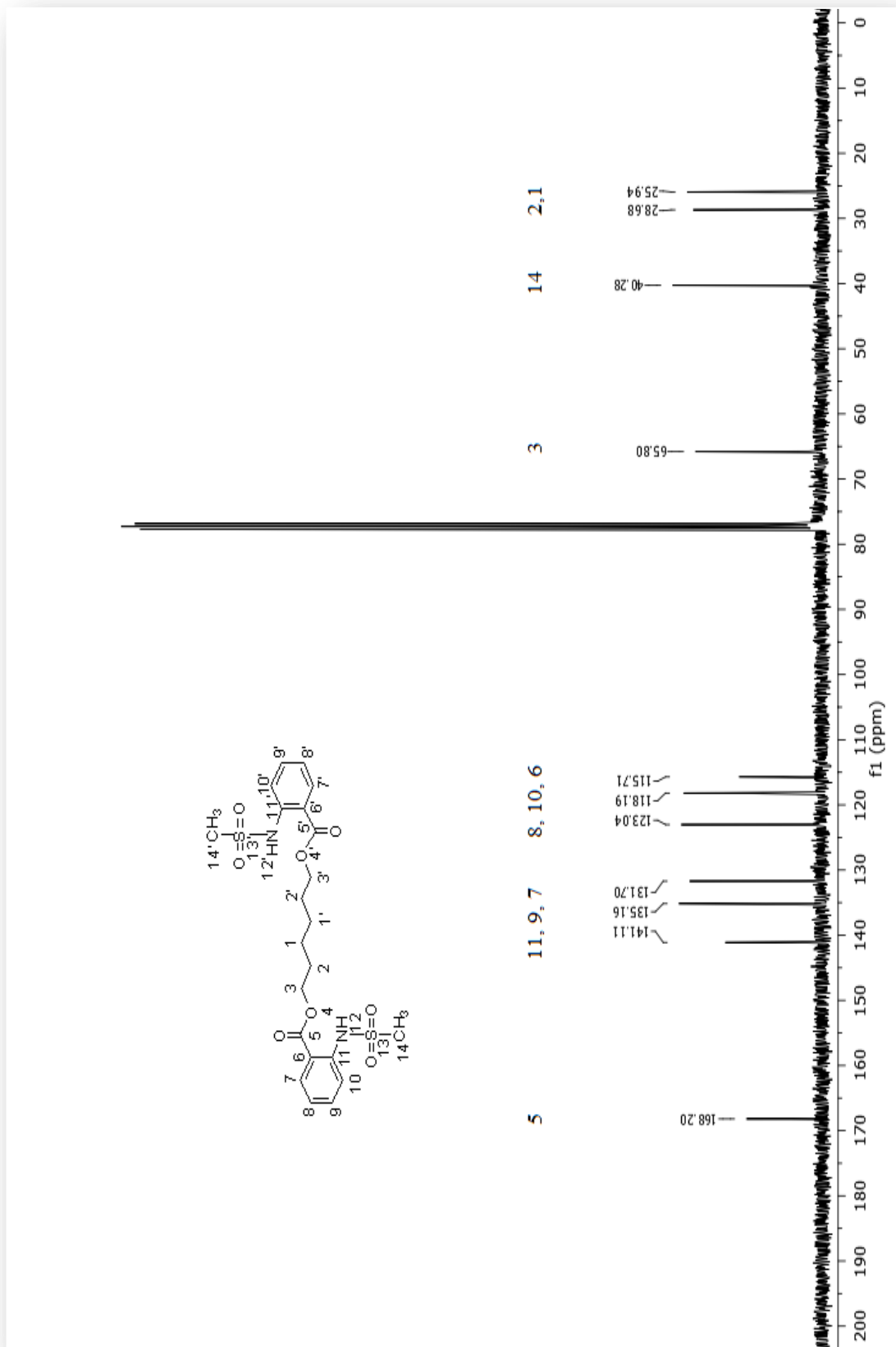
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 746, 969, 1148, 1254, 1327, 1492, 1580, 1678, 2949, 3024, 3181

LC-Q/TOF (Deneyisel): 511.1250 [M - H]⁻

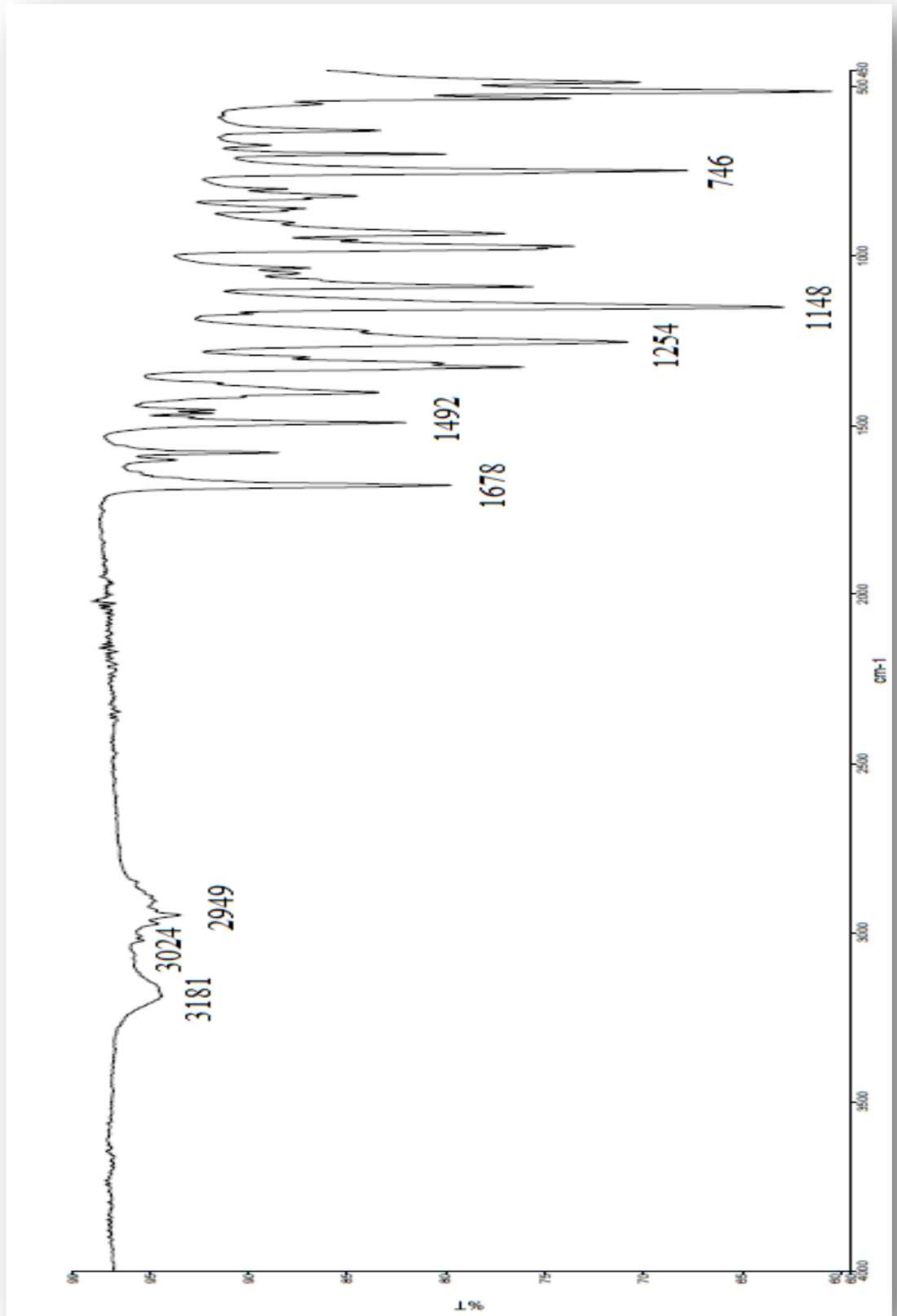
LC-Q/TOF (Teorik): 511.1208 [M - H]⁻



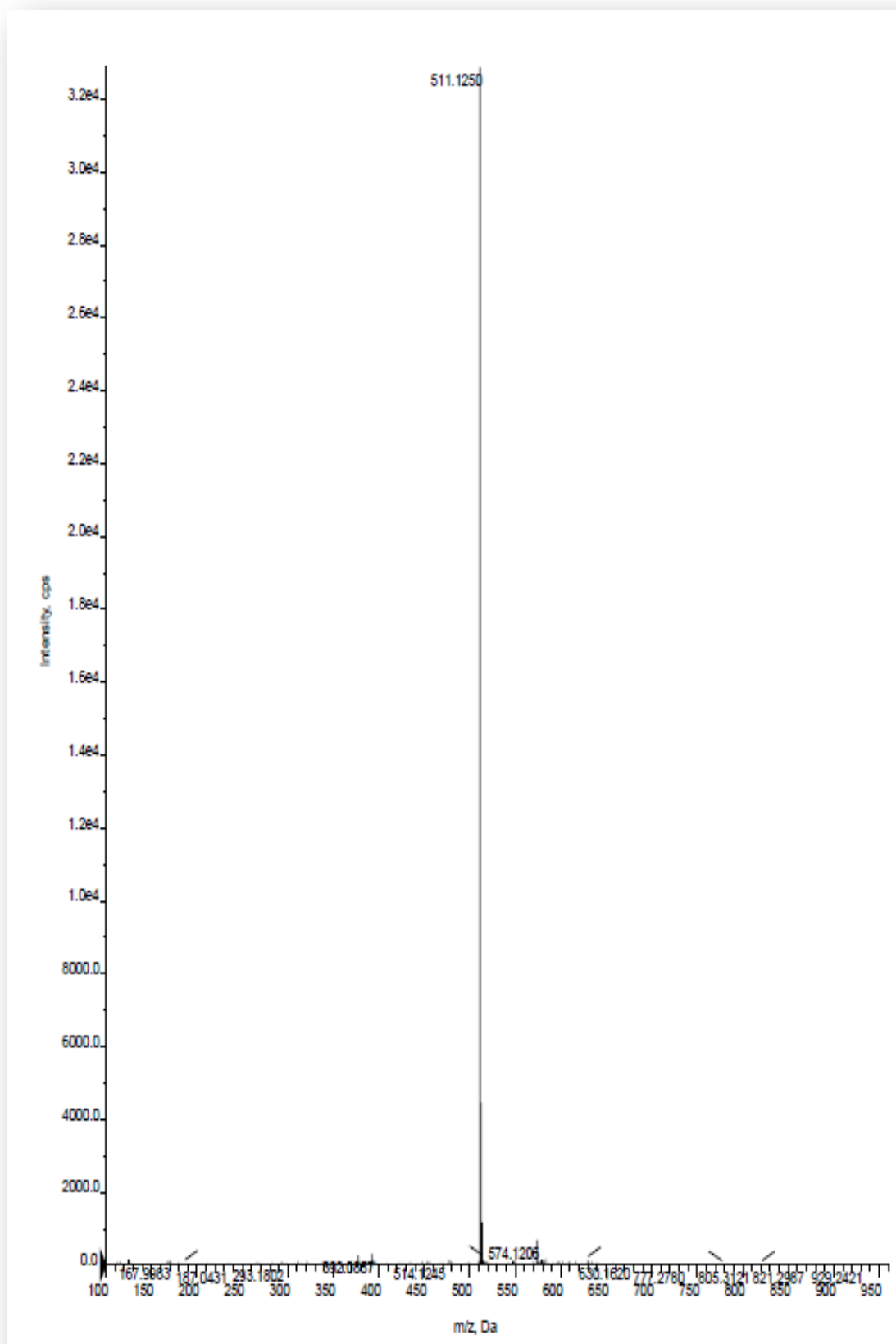
Şekil 4.52. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (¹H-NMR)



Şekil 4.53. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (^{13}C -NMR)

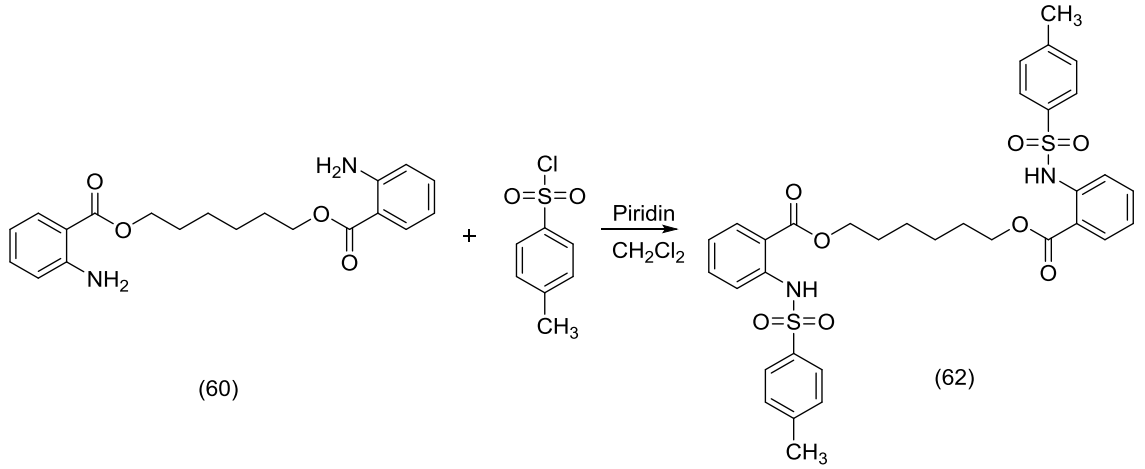


Şekil 4.54. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR)



Şekil 4.55. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(metilsulfonamido)benzoat) (LC-Q/TOF)

4.12. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi



Şekil 4.56. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) eldesi

Azot gazı altında ve 0 °C'lık buz banyosunda üç boyunlu balon içerisinde 0.2 g (0.561 mmol) hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**60**), 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözüldükten sonra üzerine 0.5428 mL (6.738 mmol) piridin ilave edildi. Balonun bir tarafındaki damlatma hunisinden 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözünen 0.428 g (2.244 mmol) p-toluensülfonil klorür yavaş yavaş damlatıldı. Damlatma bittiğinde, karışım oda sıcaklığında bir gece boyunca karışmaya bırakıldı. Reaksiyon TLC ile başlangıç maddesi olmadığı görüldüğünde durduruldu. Daha sonra ekstraksiyon balonuna alınarak % 5'lik HCl ile birkaç defa ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı. Toplanan organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Metilen klorür evaporatör yardımıyla uçuruldu. Elde edilen katı ikili çözücü sistemiyle (DMF, su) kristallendirildi. 0.3 g (Verim: % 80) beyaz renkli katı madde elde edildi ve E.N. : 157.2 °C'dir.

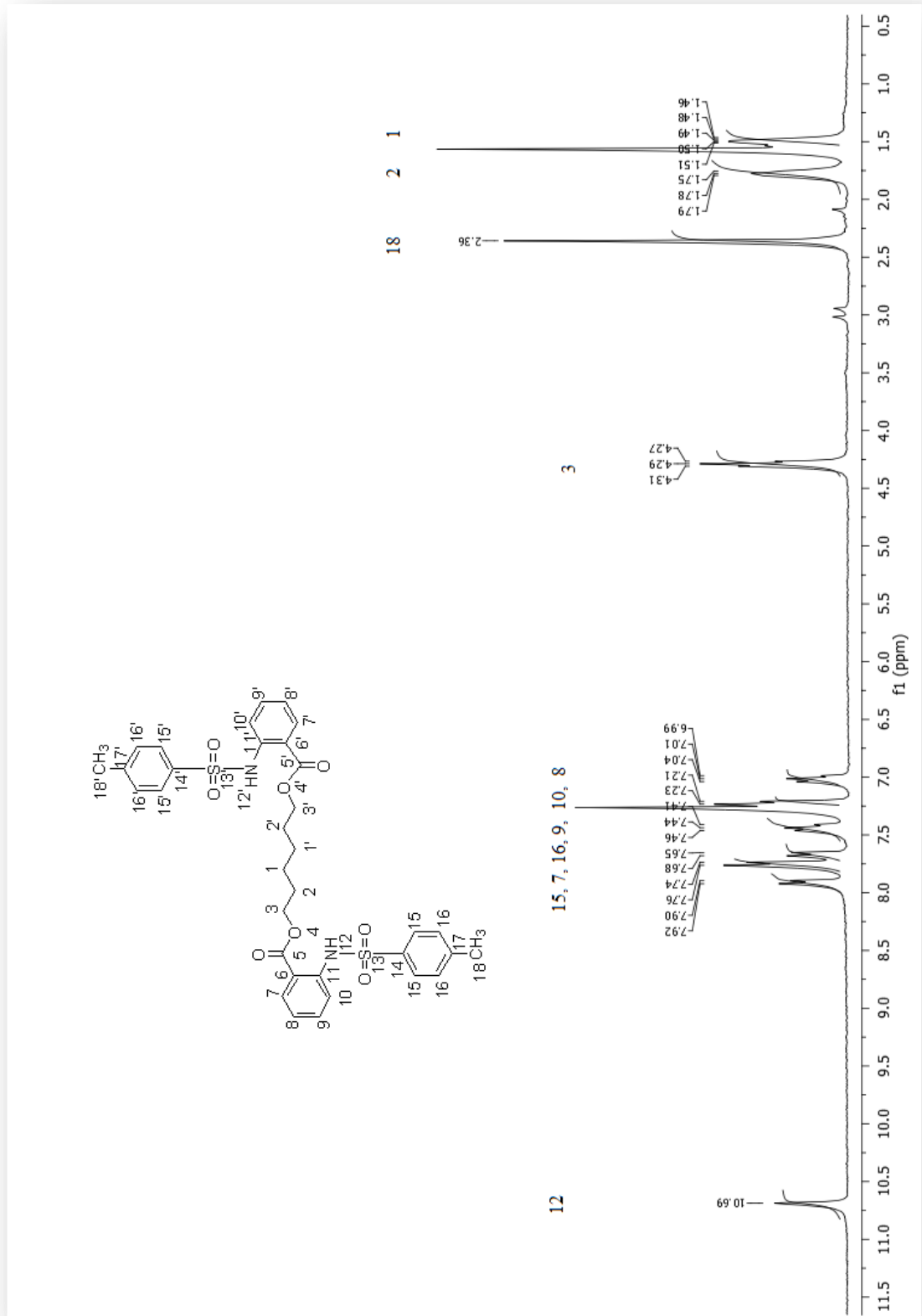
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (p, 4H, CH₂), 1.77 (p, 4H, CH₂), 2.36 (s, 6H, CH₃), 4.29 (t, 4H, CH₂), 7.01 (t, 2H, CH), 7.22 (d, 2H, CH), 7.44 (t, 2H, CH), 7.66 (d, 4H, CH), 7.75 (d, 2H, CH), 7.91 (d, 4H, CH), 10.69 (s, 2H, NH),

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 21.77 (2C, CH₃), 25.91 (2C, CH₂), 28.64 (2C, CH₂), 65.62 (2C, CH₂), 116.07 (2C, C), 119.03 (2C, CH), 122.92 (2C, CH), 127.52 (4C, CH), 129.85 (4C, CH), 131.27 (2C, CH), 134.69 (2C, CH), 136.75 (2C, C), 140.83 (2C, C), 144.09 (2C, C), 168.11 (2C, CO)

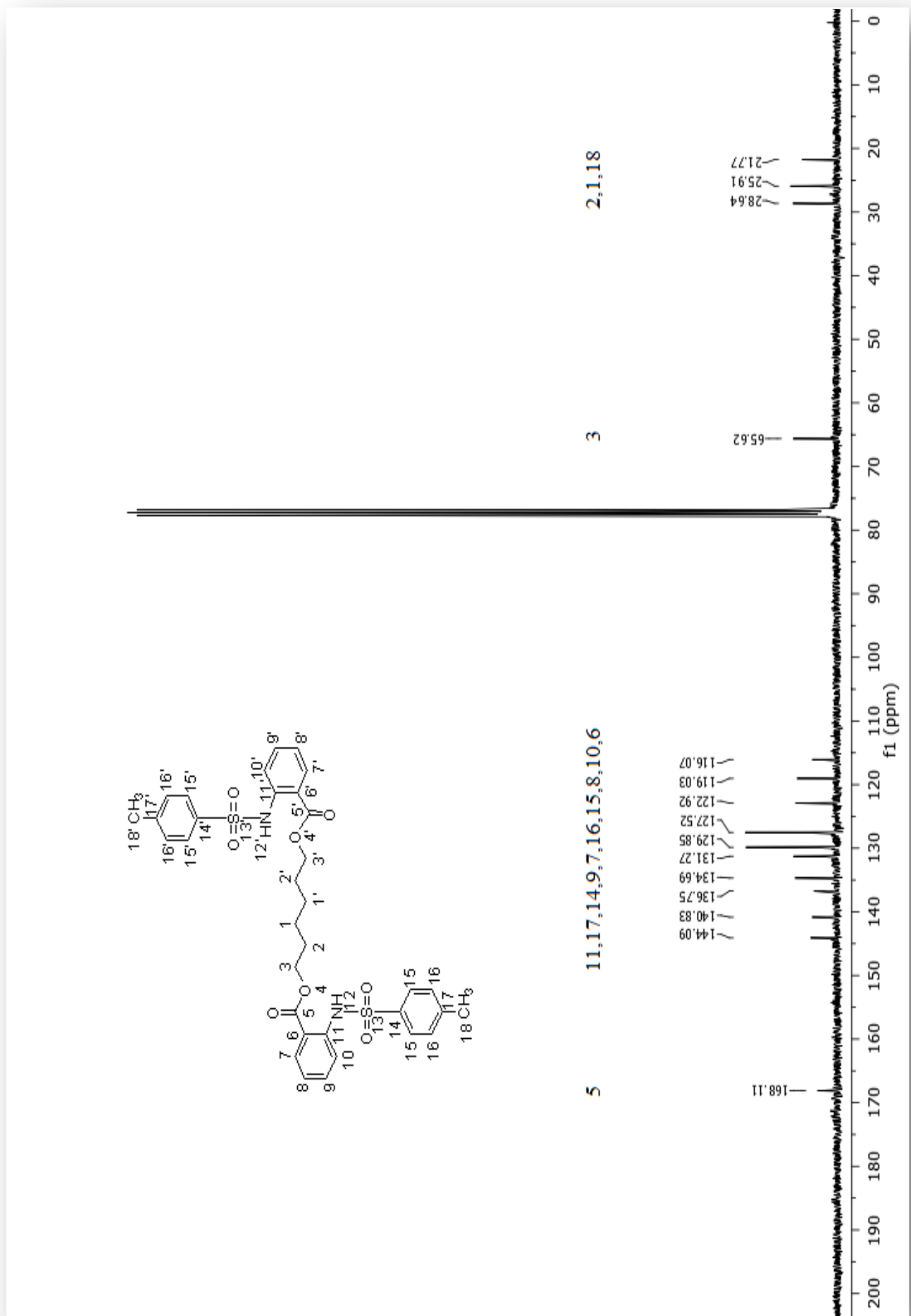
FAR-FT-IR (cm⁻¹): 756, 923, 1091, 1159, 1260, 1309, 1492, 1599, 1670, 2977, 3141

Elemental CHNS (Deneyisel): %C : 62.6873, %H : 5.4876, %N : 3.8713, %S : 9.7068

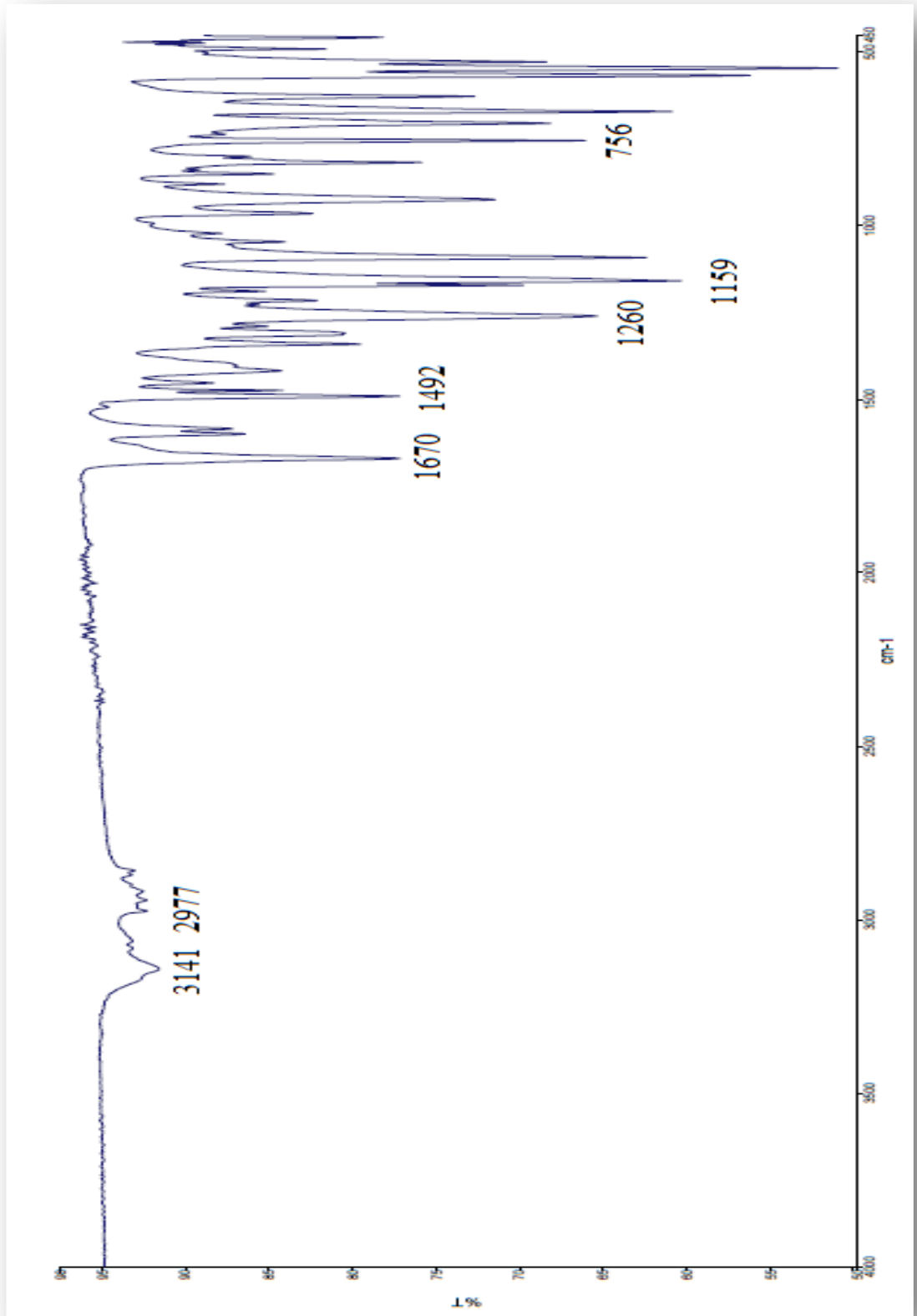
Elemental CHNS (Teorik): %C : 61.43, %H : 5.46, %N : 4.21, %S : 9.65



Şekil 4.57. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (¹H-NMR)



Şekil 4.58. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (¹³C-NMR)



Şekil 4.59. Hekzan-1,6-diil-bis-(2-(4-metilfenilsulfonamido)benzoat) (FAR-FT-IR)

BÖLÜM 5

SONUÇLAR

Bu çalışmada başlangıç maddesi olan isatoik anhidridin 4 farklı dioller ile (1,3-propandiol, 1,4-bütandiol, 1,5-pentandiol ve 1,6-heksandiol) reaksiyonundan 4 adet bis-antranilesterler sentezlendi.

İsatoik anhidrid (**1**) ve 1,3-propandiol'un reaksiyonundan elde edilen bileşiğin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde iki yapıyı birbirine bağlayan üç karbon zincirinin ortasındaki karbona bağlı hidrojenlerin 2.23 ppm'de pentet, diğer uçlardaki simetrik olan karbonlara bağlı hidrojenlerin 4.45 ppm'de triplet, aromatik halkaya bağlı serbest amino grubundaki hidrojenlerin 5.73 ppm'de singlet, aromatik halkadaki hidrojenlerin 6.65 ppm'de multipler, 7.26 ppm'de triplet, 7.86 ppm'de dublet pikleri görülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda ise 28.57, 61.40 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarına, 110.88, 116.53, 116.90, 131.42, 134.39, 150.75 ppm'deki pikler aromatik halkadaki karbon atomlarına, 160.22 ppm'deki pik ise karbonil karbonuna aittir. Maddenin IR spektrumunda 3482 ve 3367 cm⁻¹'de -NH₂ primer gerilmesine, 1686 cm⁻¹'de C=O gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütesinin [M+H]⁺ olarak 315.1346 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**51**) olduğu kanıtlanmaktadır.

İsatoik anhidrid (**1**) ve 1,4-bütandiol'un reaksiyonundan elde edilen bileşiğin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde iki yapıyı birbirine bağlayan dört karbon zincirinin alifatik hidrojenlerin 1.94, 4.35 ppm'de, aromatik halkaya bağlı serbest amino grubundaki hidrojenlerin 5.73 ppm'de singlet, aromatik halkadaki hidrojenlerin 6.65 ppm'de multipler, 7.27 ppm'de triplet, 7.87 ppm'deki dublet pikleri görülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda ise 25.83, 64.04 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarına, 111.02, 116.51, 116.92, 131.39, 134.34, 150.75 ppm'deki pikler aromatik halkadaki karbon atomlarına, 168.33 ppm'deki pik ise karbonil karbonuna aittir. Maddenin IR spektrumunda 3481 ve 3370 cm⁻¹'de -NH₂ primer gerilmesine, 1685 cm⁻¹'de C=O

gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütesinin $[M+H]^+$ olarak 329.1543 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin bütan-1,4-diil Bis (2-aminobenzoat) (**54**) olduğu kanıtlanmaktadır.

İsatoik anhidrid (**1**) ve 1,5-pentandiol'un reaksiyonundan elde edilen bileşiğin 1H -NMR spektrumu incelendiğinde iki yapıyı birbirine bağlayan beş karbon zincirinin ortasındaki karbona bağlı hidrojenlerin 1.64 ppm'de pentet, onun yanındaki karbonlara bağlı hidrojenlerin 1.85 ppm'de pentet, oksijenin yanındaki karbonlara bağlı hidrojenlerin 4.31 ppm'de triplet, aromatik halkaya bağlı serbest amino grubundaki hidrojenlerin 5.71 ppm'de singlet, aromatik halkadaki hidrojenlerin 6.64 ppm'de multipler, 7.26 ppm'de triplet, 7.85 ppm'de dublet pikleri görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda ise 23.02, 28.67, 64.29 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarına, 111.19, 116.51, 116.90, 131.39, 134.25, 150.70 ppm'deki pikler aromatik halkadaki karbon atomlarına, 168.38 ppm'deki pik ise karbonil karbonuna aittir. Maddenin IR spektrumunda 3459 ve 3345 cm^{-1} 'de primer $-NH_2$ gerilmesine, 1680 cm^{-1} 'de $C=O$ gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütesinin $[M+H]^+$ olarak 343.1717 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**57**) olduğu kanıtlanmaktadır.

İsatoik anhidrid ve 1,6-heksandiol reaksiyonundan elde edilen bileşiğin 1H -NMR spektrumu incelendiğinde iki yapıyı birbirine bağlayan altı karbon zincirinin alifatik hidrojenlerin 1.54, 1.80, 4.28 ppm'de, aromatik halkaya bağlı serbest amino grubundaki hidrojenlerin 5.72 ppm'deki singlet, aromatik halkadaki hidrojenlerin 6.64 ppm'de multipler, 7.26 ppm'de triplet, 7.86 ppm'de dublet pikleri görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda ise 26.10, 28.94, 64.48 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarına, 111.26, 116.50, 116.90, 131.41, 134.23, 150.68 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarına, 168.41 ppm'deki pik ise karbonil karbonuna aittir. Maddenin IR spektrumunda 3469 ve 3372 cm^{-1} 'de primer $-NH_2$ gerilmesine, 1687 cm^{-1} 'de $C=O$ gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütesinin $[M+H]^+$ olarak 357.1918 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin heksan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**60**) olduğu kanıtlanmaktadır.

Elde edilen 4 farklı bis-antranilesterler bazik ortamda metansülfonil klorür ile 4 farklı bis-antranilester sülfonamitlere dönüştürüldü.

Propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**51**) ve metansülfonil klorür reaksiyonundan elde edilen bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde iki yapıyı birbirine bağlayan üç karbon zincirinin ortasındaki karbona bağlı hidrojenlerin 2.30 ppm'de pentet, diğer uçlardaki simetrik olan karbonlara bağlı hidrojenlerin 4.52 ppm'de triplet, mesil grubuna bağlı metildeki hidrojenlerin 3.08 ppm'de singlet, aromatik halkadaki hidrojenlerin 7.10 ppm'de triplet, 7.57 ppm'de triplet, 7.73 ppm'de dublet, 8.04 ppm'de dublet ve aromatik halkaya bağlı imino grubundaki hidrojenin 10.45 ppm'de singlet pikleri görülmektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise 28.16, 40.34, 62.48 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarına, 115.21, 118.12, 122.99, 131.67, 135.39, 141.67 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarına, 168.04 ppm'deki pik ise karbonil karbonuna aittir. Maddenin IR spektrumunda 3127 cm^{-1} 'de -NH gerilmesine, 1678 cm^{-1} 'de C=O gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütesinin $[\text{M-H}]^-$ olarak 469.0765 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin propan-1,3-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (**52**) olduğu kanıtlanmaktadır.

Bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**54**) ve metansülfonil klorür reaksiyonundan elde edilen bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde alifatik hidrojenlerin 1.97, 4.42 ppm'de, mesil grubuna bağlı metildeki hidrojenlerin 3.08 ppm'de singlet, aromatik halkadaki hidrojenlerin 7.13 ppm'de triplet, 7.57 ppm'de triplet, 7.73 ppm'de dublet, 8.06 ppm'de dublet ve aromatik halkaya bağlı imino grubundaki hidrojenin 10.49 ppm'de singlet pikleri görülmektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise 25.57, 40.32, 65.24 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarına, 115.44, 118.16, 123.01, 131.64, 135.29, 141.18 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarına, 168.10 ppm'deki pik ise karbonil karbonuna aittir. Maddenin IR spektrumunda 3238 cm^{-1} 'de NH gerilmesine, 1678 cm^{-1} 'de C=O gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütesinin $[\text{M-H}]^-$ olarak 483.0945 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin bütan-1,4-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (**55**) olduğu kanıtlanmaktadır.

Pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**57**) ve metansülfonil klorür reaksiyonundan elde edilen bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde alifatik hidrojenlerin 1.59 ppm'de pentet, 1.88 ppm'de pentet, 3.07 ppm'de singlet, 4.38

ppm'de triplet, aromatik halkadaki hidrojenlerin 7.13 ppm'de triplet, 7.58 ppm'de triplet, 7.73 ppm'de dublet, 8.04 ppm'de dublet ve aromatik halkaya bağılı imino grubundaki hidrojenin 10.50 ppm'de singlet pikleri görülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda ise 22.84, 28.41, 40.30, 65.55 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarına, 115.62, 118.19, 123.00, 131.65, 135.19, 141.15 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarına, 168.15 ppm'deki pik ise karbonil karbonuna aittir. Maddenin IR spektrumunda 3123 cm⁻¹'de NH gerilmesine, 1680 cm⁻¹'de C=O gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütle sinin [M-H]⁻ olarak 497.1165 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin pentan-1,5-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (**58**) olduğu kanıtlanmaktadır.

Hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**60**) ve metansülfonil klorür reaksiyonundan elde edilen bileşimin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde alifatik hidrojenlerin 1.54, 1.83 ppm'de pentet, 3.07 ppm'de singlet, 4.35 ppm'de triplet, aromatik halkadaki hidrojenlerin 7.13 ppm'de triplet, 7.57 ppm'de triplet, 7.73 ppm'de dublet, 8.06 ppm'de dublet ve aromatik halkaya bağılı imino grubundaki hidrojenin 10.52 ppm'de singlet pikleri görülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda ise 25.94, 28.68, 40.28, 65.80 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarına, 115.71, 118.19, 123.04, 131.70, 135.16, 141.11 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarına, 168.20 ppm'deki pik ise karbonil karbonuna aittir. Maddenin IR spektrumunda 3181 cm⁻¹'de NH gerilmesine, 1678 cm⁻¹'de C=O gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütle sinin [M-H]⁻ olarak 511.1250 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin hekzan-1,6-diil-bis-(2-(metilsülfonamido)benzoat) (**61**) olduğu kanıtlanmaktadır.

Elde edilen 4 farklı bis-antranilesterler bazik ortamda p-toluensülfonil klorür ile 4 farklı bis-antranilester sülfonamitlere dönüştürüldü.

Propan-1,3-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**51**) ve p-toluensülfonil klorür reaksiyonundan elde edilen bileşimin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde alifatik hidrojenlerin 2.20 ppm'de pentet, 2.35 ppm'de singlet, 4.42 ppm'de triplet, aromatik halkadaki hidrojenlerin 6.97 ppm'de triplet, 7.21 ppm'de dublet, 7.44 ppm'de triplet, 7.67 ppm'de dublet, 7.74 ppm'de dublet, 7.87 ppm'de ve aromatik halkaya bağılı imino grubundaki hidrojenin 10.61 ppm'de singlet pikleri görülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda ise 21.77, 28.09, 62.43 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarına,

115.59, 119.03, 122.96, 127.52, 129.89, 131.28, 134.94, 136.68, 140.94, 144.19 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarına, 167.95 ppm'deki pik ise karbonil karbonuna aittir. Maddenin IR spektrumunda 3175 cm⁻¹'de NH gerilmesine, 1681 cm⁻¹'de C=O gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütesinin [M-H]⁻ olarak 621.1482 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin propan-1,3-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (**53**) olduğu kanıtlanmaktadır.

Bütan-1,4-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**54**) ve p-toluensülfonil klorür reaksiyonundan elde edilen bileşiğin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde alifatik hidrojenlerin 1.89, 2.36, 4.34 ppm'de, aromatik halkadaki hidrojenlerin 7.02 ppm'de triplet, 7.22 ppm'de dublet, 7.45 ppm'de triplet, 7.67 ppm'de dublet, 7.75 ppm'de dublet, 7.91 ppm'de dublet ve aromatik halkaya bağlı imino grubundaki hidrojenin 10.67 ppm'de singlet pikleri görülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda ise 21.78, 25.49, 65.06 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarına, 115.78, 119.00, 122.94, 127.52, 129.87, 131.25, 134.85, 136.70, 140.90, 144.14 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarına, 168.03 ppm'deki pik ise karbonil karbonuna aittir. Maddenin IR spektrumunda 3133 cm⁻¹'de NH gerilmesine, 1668 cm⁻¹'de C=O gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütesinin [M-H]⁻ olarak 635.1646 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin bütan-1,4-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (**56**) olduğu kanıtlanmaktadır.

Pentan-1,5-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**57**) ve p-toluensülfonil klorür reaksiyonundan elde edilen bileşiğin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde alifatik hidrojenlerin 1.55 ppm'de pentet, 1.82 ppm'de pentet, 2.35 ppm'de singlet, 4.31 ppm'de triplet, aromatik halkadaki hidrojenlerin 6.99 ppm'de triplet, 7.22 ppm'de dublet, 7.44 ppm'de triplet, 7.67 ppm'de dublet, 7.75 ppm'de dublet, 7.90 ppm'de dublet ve aromatik halkaya bağlı imino grubundaki hidrojenin 10.69 ppm'de singlet pikleri görülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda ise 21.78, 22.76, 28.34, 65.39 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarına, 115.94, 119.00, 122.93, 127.51, 129.86, 131.24, 134.74, 136.69, 140.85, 144.12 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarına, 168.06 ppm'deki pik ise karbonil karbonuna aittir. Maddenin IR spektrumunda 3131 cm⁻¹'de NH gerilmesine, 1668 cm⁻¹'de C=O gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. LC-Q/TOF spektroskopisinde molekülün kütesinin [M-H]⁻ olarak

649.1840 değeri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin pentan-1,5-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (**59**) olduğu kanıtlanmaktadır.

Hekzan-1,6-diil-bis-(2-aminobenzoat) (**60**) ve p-toluensülfonil klorür reaksiyonundan elde edilen bileşiğin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda alifatik hidrojenlerin 1.49, 1.77 ppm'de pentet, 2.36 ppm'de singlet, 4.29 ppm'de triplet, aromatik halkadaki hidrojenlerin 7.01 ppm'de triplet, 7.22 ppm'de dublet, 7.44 ppm'de triplet, 7.66 ppm'de dublet, 7.75 ppm'de dublet, 7.91 ppm'de dublet ve aromatik halkaya bağlı imino grubundaki hidrojenin 10.69 ppm'de singlet pikleri görülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda ise 21.77, 25.91, 28.64, 65.62 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarına, 116.07, 119.03, 122.92, 127.52, 129.85, 131.27, 134.69, 136.75, 140.83, 144.09 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarına, 168.11 ppm'deki pik ise karbonil karbonuna aittir. Maddenin IR spektrumunda 3141 cm⁻¹'de NH gerilmesine, 1670 cm⁻¹'de C=O gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir. Elemental CHNS analiz cihazında %C : 62.6873, %H : 5.4876, %N : 3.8713, %S : 9.7068 değerleri görülmektedir. Bu veriler ışığında maddenin hekzan-1,6-diil-bis-(2-(4-metilfenilsülfonamido)benzoat) (**62**) olduğu kanıtlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] T. Kappe, W. Stadlbauer, ***“Isatoic anhydrides and their uses in heterocyclic synthesis”***, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol 28, (1981).
- [2] F. R. Ramos-Morales, S. Durand-Niconoff, J. Correa-Basurto, F. J. Melendez-Bustamante, J. S. Cruz-Sanchez, ***“Theoretical Study of Reactivity Based on the Hard–Soft/Acid–base (HSAB) in isatoic anhydride and some derivatives”***, J. Mex. Chem.Soc.,52, 4, (2008).
- [3] N. J. Czerniecki, ***“Development and characterization of novel toxoplasma gondii inhibitors.”*** a thesis submitted to the faculty of university of minnesota by. (2013).
- [4] R. P. Staiger, E. B. Miller, ***“Isatoic Anhydride. IV. Reactions with Various Nucleophiles.”*** Am. Chem. Soc., Received February 11 (1959)
- [5] R. P. Staiger, C. L. Moyer, G. R. Pitcher, ***“Isatoic Anhydride Reactions with Isocyanates, Isothiocyanates, and Schiff's Bases”*** Journal Of Chemical And Engineering Data, Vol. 8, No. 3, July (1963)
- [6] P. P. Naidu, A. Raghunadh, K. R. Rao, R. Mekala, J. M. Babu, B. R. Rao, V. Siddaiah, M. Pal, ***“Urea/Thiourea As Ammonia Surrogate: A Catalyst-Free Synthesis Of 2-Substituted 2,3 Dihydroquinazolin-4(1h)-Ones/Quinazoline-4(3h)-Ones”*** Synthetic Communications: An International Journal For Rapid Communication Of Synthetic Organic Chemistry 44: 1475–1482, (2014)
- [7] S. A. Pooley, G. S. Canessa, B. L. Rivas, E. Espejo, ***“Spontaneous copolymerization of N (2-hydroxyethyl)ethyleneimine with isatoic anhydride”*** Polymer Bulletin 39,407-414 (1997)
- [8] N. Hunter, K. Vaughan, ***“Synthesis and Characterization of a Series of 1,x-bis-(4-Oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin-3-yl)alkanes”*** Department of Chemistry, Saint Mary's University, Halifax, Nova Scotia. Received October 20, 2005
- [9] R. F. Hartman, S. D. Rose, ***“Kinetics and Mechanism of the Addition of Nucleophiles to α,β -Unsaturated Thiol Esters”*** J. Org. Chem. Received January 28, (2006)

- [10] J. D. Mayo, J. M. Duff, R. Carlini, E. Gaynor, Liebermann, **“Process for preparing substituted pyridone compounds”** United States Patent Application Publication. Jan. 8, (2004)
- [11] R. L. Clark, C. J. Clements, M. P. Barrett, S. P. Mackay, R. P. Rathnam, G. Owusu-Dapaah, J. Spencer, J. K. Huggan, **“Identification and development of the 1,4-benzodiazepin-2-one and quinazoline-2,4-dione scaffolds as submicromolar inhibitors of HAT”** Bioorganic & Medicinal Chemistry 20 (2012) 6019–6033
- [12] B. Erb, R. Akue, B. Rigo, B. Pirotte, D. Counturier, **“Synthesis of 2-Aminoquinazoline-4(3H)-one Derivatives as Potential Potassium Channel Openers,”** J. Heterocyclic Chem, 37, 253, (2000)
- [13] **Sulfa Antibiotics - Synthesis of Sulfanilamide** <http://www.chem.wisc.edu/deptfiles/genchem/Chm346/pdfs/A00.Sulfanilamideexptpdf.pdf>
- [14] K. L. Williamson, R. D. Minard, K. M. Masters, **“Synthesis & Bioassay of Sulfanilamide ”**, New York: Academic Press, 617 (2007)
- [15] R.S. Vardanyan, V.J. Hruby, **“Synthesis of Essential Drugs”**, Elsevier, (2006)
- [16] H. Sağduyu, **“Antibiyotikler”** İstanbul eczacı odası yayınları 42, (1990)

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında İstanbul'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ayazma İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi Gülizar Zeki Obdan Lisesi'nde tamamladım. 2007 yılında Trakya Üniversitesi'nde lisans öğrenimime başladım. 2011 yılında mezun oldum. Aynı yıl Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans yapmaya hak kazandım.