

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİS-ANTRANİLAMİDLERDEN SÜLFONAMİD SENTEZİ

KÜBRA AKAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hakan KOLANCILAR

EDİRNE-[2019]

Kübra AKAN'ın hazırladığı "Bis-Antranilamidlerden Sülfonamid Sentezi" başlıklı bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından Kimya Anabilim Dalında bir Yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

Doç. Dr. Adem ÇINARLI

İmza



Doç. Dr. Mesut BOZ



Dr. Öğr. Üyesi Hakan KOLANCILAR



Tez Savunma Tarihi: / /

26/07/2019

Bu tezin Yüksek lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

İmza



Dr. Öğr. Üyesi Hakan KOLANCILAR
Tez Danışmanı

Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü onayı



Prof. Dr. Murat YURTCAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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

Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında, tüm verilerin bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini, kullanılan verilerde tahrifat yapılmadığını, tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını, kullanılan tüm literatür bilgilerinin bilimsel normlara uygun bir şekilde kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını ve bu tezin tamamı ya da herhangi bir bölümünün daha önceden Trakya Üniversitesi ya da farklı bir üniversitede tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

26/07/2019

Kübra AKAN



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

ÖZET

Sülfonamidler, tıbbi ve sentetik kimyada çok önemli bir bileşik sınıfını temsil ederler. Bu sebeple yüksek aktiviteye ve düşük toksisiteye sahip yeni sülfonamid türevlerinin sentezleri önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, isatoik anhidrid farklı alkandiamin bileşikleri (1,2-etilendiamin, 1,3-propandiamin 1,4-bütandiamin ve 1,6-heksandiamin) ile reaksiyona sokularak bis-antranilamidler sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin, bazik ortamda metansülfonil klorür ve *p*-toluensülfonil klorür ile reaksiyonu sonucu 8 yeni sülfonamid bileşikleri elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopisi ile tayin edilmiştir.

Yıl : 2019

Sayfa Sayısı : 94

Anahtar Kelimeler : İsatoik anhidrid, Bis-antranilamid, Sülfonamid

Master's Thesis

The synthesis of sulfonamides from bis-anthranilamides

Trakya University Institute of Natural Sciences

Department of Chemistry

ABSTRACT

Sulfonamides represent a very important class of compounds in medical and synthetic chemistry. Therefore, synthesis of new sulfonamide derivatives with high activity and low toxicity is important.

In this study, isatoic anhydride was reacted with different alkanediamine compounds (1,2-ethylenediamine, 1,3-propanediamine 1,4-butanediamine and 1,6-hexanediamine) to synthesize bis-anthranilamides. Reaction of the compounds with methane sulfonyl chloride and *p*-toluene sulfonyl chloride in basic medium yielded 8 new sulfonamide compounds. The structures of the compounds have been determined by ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR and mass spectroscopy.

Year : 2019

Number of Pages : 94

Keywords : Isatoic anhydride, Bis-anthranilamide, Sulfonamide

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında beni her zaman destekleyen, sabır ve titizlikle yöneten, uzun süren bu eğitimim sırasında her zaman hoşgörü ve yardımseverliği ile yanımda olan tez danışmanım, sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Hakan KOLANCILAR'a,

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen sayın hocalarım Prof. Dr. Ömer ZAIM, Prof. Dr. Mesut KAÇAN, Doç. Dr. Mesut BOZ, Doç. Dr. H. R. Ferhat KARABULUT, Araş. Gör. Dr. Hafize ÖZCAN, Araş. Gör. Dr. Ayşen ŞUEKİNCİ YILMAZ, Araş. Gör. Dr. Ali Osman KARATAVUK ve Öğr. Gör. Gülce ÖZCAN'a,

Her zaman yanımda olan, yardımlarıyla her an beni destekleyen, dostluğunu hiç esirgemeyen, yoğun zamanlarında bile bana vakit ayıran, özellikle değerli arkadaşım Tuğba TUNCELİ'ye içtenlikle teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman aldığım kararlarda beni destekleyen, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen, ve bu yolda sonuna kadar devam etme cesareti veren canım babam Ahmet AKAN, kıymetli annem Sultan AKAN, abim İbrahim Coşkun AKAN ve eşi Demet Bilge AKAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

DOĞRULUK BEYANI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	2
GENEL BİLGİLER	2
2.1. İsoaik Anhidrid Sentezinin Tarihsel Gelişimi ve Kullanım Alanları.....	2
2.2. İsoaik Anhidridin Reaksiyonları	4
2.2.1. İsoaik Anhidridin Değişik Nüklefillerle Reaksiyonları.....	4
2.2.1.1. Aminler ile Reaksiyonu	6
2.2.1.2. Amidler ile Reaksiyonu	8
2.2.1.3. Amonyak ile Reaksiyonu	8
2.2.1.4. Alkoller ve Fenoller ile Reaksiyonu	9
2.2.1.5. İzosiyanat ve İzotiyosiyanatlar ile Reaksiyonu.....	10
2.2.1.6. Karboksilik Asitler ile Reaksiyonu	11
2.2.1.7. Aldehit, Keton ve Tiyonil Klorürler ile Reaksiyonu.....	12
2.2.1.8. Hidrazin ve Hidroksilamidlerle Reaksiyonu	13
2.2.1.9. α -Aminoasitlerle ve α -Aminoketonlarla Reaksiyonu	15
2.2.1.10. Diaminler ve Dioller ile Reaksiyonu.....	16
2.2.2. İsoaik Anhidridin Alkil Halojenür İle Reaksiyonları	19
2.2.3. İsoaik Anhidridin Elektrofilik Aromatik Yer Değiştirme Reaksiyonları	19
2.3. Sülfonamidler	20
2.3.1. Sülfonamidlerin Tarihi.....	20
2.3.2. Yapı-Aktivite İlişkileri.....	21

2.3.3. Sülfonamidlerin Uygulamaları	22
2.3.4. Sülfonamidlerin Etki Mekanizması	26
2.4. Başka Antimetabolitlere Örnekler	29
2.4.1. Trimetoprim	29
2.4.2. Sülfonlar	31
BÖLÜM 3	32
MALZEME VE YÖNTEM	32
3.1. Kullanılan Kimyasallar	32
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	34
3.3. Yöntem	35
BÖLÜM 4	37
DENEYSEL KISIM	37
4.1. <i>N,N'</i> -(Etan-1,2-Diil)-Bis(2-(Triflorometilsülfonamido) Benzamid) Eldesi	37
4.2. <i>N,N'</i> -(Etan-1,2-Diil)-Bis(2-(Metilsülfonamido) Benzamid) Eldesi	38
4.3. <i>N,N'</i> -(Propan-1,3-Diil)-Bis(2-(Metilsülfonamido)Benzamid) Eldesi	44
4.4. <i>N,N'</i> -(Bütan-1,4-Diil)-Bis(2-(Metilsülfonamido) Benzamid) Eldesi	50
4.5. <i>N,N'</i> -(Hekzan-1,6-Diil)-Bis(2-(Metilsülfonamido) Benzamid) Eldesi.....	56
4.6. <i>N,N'</i> -(Etan-1,2-Diil)-Bis(2-(4-Metilfenilsülfonamido) Benzamid) Eldesi.....	62
4.7. <i>N,N'</i> -(Propan-1,3-Diil)-Bis(2-(4-Metilfenilsülfonamido) Benzamid) Eldesi.....	68
4.8. <i>N,N'</i> -(Bütan-1,4-Diil)-Bis(2-(4-Metilfenilsülfonamido) Benzamid) Eldesi.....	74
4.9. <i>N,N'</i> -(Hekzan-1,6-Diil)-Bis(2-(4-Metilfenilsülfonamido) Benzamid) Eldesi	80
BÖLÜM 5	86
SONUÇLAR	86
KAYNAKLAR	92
ÖZGEÇMİŞ	94

SİMGELER DİZİNİ

cm^{-1}	dalga sayısı birimi
δ	kimyasal kayma
$^{\circ}\text{C}$	santigrat
ω	omega
α	alfa
Δ	ısı

KISALTMALAR DİZİNİ

s	singlet
d	dublet
t	triplet
m	multiplet
o	orto
p	para
sa.	saat
dk.	dakika
TLC	ince tabaka kromatografisi
Mmol	milimol
mL	mililitre
NMR	nükleer manyetik rezonans
IR	infrared (Kızılötesi)
Me	metil
Ph	fenil
DMF	dimetil formamid
DMAP	dimetil amino piridin
TEA	trietyl amin
DMSO	dimetil sülfoksit
CDCl ₃	dötero kloroform
THF	tetrahidrofuran
MHz	megahertz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. İsoik anhidrid	1
Şekil 2.1. İlk isoik anhidrid sentezi	2
Şekil 2.2. Kolbe tarafından isoik anhidrid sentezi	3
Şekil 2.3. Fosgen reaktifi ile isoik anhidrid sentezi	3
Şekil 2.4. İsoik anhidridin adlandırılması	4
Şekil 2.5. İsoik anhidrid	5
Şekil 2.6. İsoik anhidridin birbiri ile yarışan iki ürün oluşumu	6
Şekil 2.7. İsoik anhidrid ile primer aminlerin reaksiyonu.....	6
Şekil 2.8. İsoik anhidrid ve primer aminlerin sentezinde istenmeyen ürün oluşumu	7
Şekil 2.9. İsoik anhidrid ile ürenin reaksiyonu.....	8
Şekil 2.10. İsoik anhidrid ile amonyanın reaksiyonu	9
Şekil 2.11. İsoik anhidritten antranilolantranilik asitin sodyum tuzu eldesi	10
Şekil 2.12. İsoik anhidritten 2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin ve 2-tiyo,4-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin eldesi.....	11
Şekil 2.13. İsoik anhidrid ile karboksilli asitin reaksiyonu	11
Şekil 2.14. İsoik anhidridin aldehitler (veya onların asetalleri) ile reaksiyonu.....	12
Şekil 2.15. İsoik anhidridin ketonlar ile reaksiyonu.....	12
Şekil 2.16. İsoik anhidridin tiyonil klorür ile reaksiyonu	13
Şekil 2.17. Hidrazin ve isoik anhidritlerden hazırlanan antranilik asit hidrazitleri, kinazolonlar, benzotriazinonlar ve benzotriazepinler	13
Şekil 2.18. İsoik anhidritten spirokinolozinlerin eldesi.....	14
Şekil 2.19. İsoik anhidridin hidroksil aminler ile reaksiyonu	14
Şekil 2.20. İsoik anhidridin açıl hidrazinlerle reaksiyonu.....	15
Şekil 2.21. İsoik anhidridle benzodiazepinlerin oluşumu	16
Şekil 2.22. Diaminlerin isoik anhidrid ile reaksiyonu.....	17
Şekil 2.23. Diaminlerle benzamid türevlerinin oluşumu	17

Şekil 2.24. İsoit anhidridin 2,3-diaminopiridin ile reaksiyonu.....	18
Şekil 2.25. İsoit anhidridin dioller ile reaksiyonu	18
Şekil 2.26. İsoit anhidridin alkil halojenür ile reaksiyonu	19
Şekil 2.27. İsoit anhidridin bromür ile elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonu	20
Şekil 2.28. Prontosilin metabolizması.....	21
Şekil 2.29. Yapı aktivite ilişkisi çalışmalarında kullanılan sülfonamid analogları.....	21
Şekil 2.30. N-açil grubunun, aktif bir sülfonamidin oluşmasını sağlayan reaksiyon	22
Şekil 2.31. Sülfadoksinin yapısı.....	22
Şekil 2.32. Sülfadoksinin sentezi	23
Şekil 2.33. Sülfatiazolün ön ilacı olan süksinil sülfatiazolün enzimatik parçalanması	24
Şekil 2.34. Sülfatiazolün sentezi	25
Şekil 2.35. Sülfisoksazol.....	25
Şekil 2.36. Sülfisoksazol sentezi.....	26
Şekil 2.37. Sülfonamidlerin etki mekanizması	27
Şekil 2.38. Sülfonamidin PABA'yı taklit ederek PABA'nın bağlanmasını önlenmesi ...	28
Şekil 2.39. Trimetoprim ve sülfametoksazolun yapısı.....	30
Şekil 2.40. Sülfametoksazol sentezi.....	30
Şekil 2.41. Sülfonlar (anticüzzamlar).....	31
Şekil 3.1. Bis - antranilamidlerin sentez yöntemi	35
Şekil 3.2. Bis-antranilamid sülfonamidlerin sentez yöntemi	36
Şekil 4.1. <i>N,N'</i> -(Etan-1,2-diil)bis(2-(triflorometilsülfonamido) benzamid) eldesi	37
Şekil 4.2. <i>N,N'</i> -(Etan-1,2-diil)bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) eldesi.....	38
Şekil 4.3. <i>N,N'</i> -(Etan-1,2-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (¹ H-NMR)	40
Şekil 4.4. <i>N,N'</i> -(Etan-1,2-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (¹³ C-NMR)	41
Şekil 4.5. <i>N,N'</i> -(Etan-1,2-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (FT-IR).....	42
Şekil 4.6. <i>N,N'</i> -(Etan-1,2-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (LC-Q/TOF).....	43
Şekil 4.7. <i>N,N'</i> -(Propan-1,3-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) eldesi	44
Şekil 4.8. <i>N,N'</i> -(Propan-1,3-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (¹ H-NMR)	46
Şekil 4.9. <i>N,N'</i> -(Propan-1,3-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (¹³ C-NMR)	47
Şekil 4.10. <i>N,N'</i> -(Propan-1,3-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (FT-IR).....	48

Şekil 4.11. <i>N,N'</i> -(Propan-1,3-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (LC-Q/TOF).	49
Şekil 4.12. <i>N,N'</i> -(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) eldesi.....	50
Şekil 4.13. <i>N,N'</i> -(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (¹ H-NMR)	52
Şekil 4.14. <i>N,N'</i> -(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (¹³ C-NMR)	53
Şekil 4.15 <i>N,N'</i> -(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (FT-IR).....	54
Şekil 4.16. <i>N,N'</i> -(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (LC-Q/TOF)....	55
Şekil 4.17. <i>N,N'</i> -(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) eldesi	56
Şekil 4.18. <i>N,N'</i> -(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (¹ H-NMR)	58
Şekil 4.19. <i>N,N'</i> -(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (¹³ C-NMR) ...	59
Şekil 4.20 <i>N,N'</i> -(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) benzamid (FT-IR)	60
Şekil 4.21. <i>N,N'</i> -(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (LC-Q/TOF) .	61
Şekil 4.22. <i>N,N'</i> -(Etan-1,2-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) eldesi.....	62
Şekil 4.23. <i>N,N'</i> -(Etan-1,2-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (¹ H-NMR)	64
Şekil 4.24. <i>N,N'</i> -(Etan-1,2-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (¹³ C-NMR)	65
Şekil 4.25. <i>N,N'</i> -(Etan-1,2-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (FT-IR) ...	66
Şekil 4.26. <i>N,N'</i> -(Etan-1,2-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (LC-Q/TOF)	67
Şekil 4.27. <i>N,N'</i> -(Propan-1,3-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) eldesi...	68
Şekil 4.28. <i>N,N'</i> -(Propan-1,3-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (¹ H-NMR)	70
Şekil 4.29. <i>N,N'</i> -(Propan-1,3-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (¹³ C-NMR)	71
Şekil 4.30 <i>N,N'</i> -(Propan-1,3-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (FT-IR)	72
Şekil 4.31. <i>N,N'</i> -(Propan-1,3-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (LC- Q/TOF).....	73
Şekil 4.32. <i>N,N'</i> -(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) eldesi	74
Şekil 4.33. <i>N,N'</i> -(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (¹ H-NMR)	76

Şekil 4.34. <i>N,N'</i> -(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (¹³ C-NMR)	77
Şekil 4.35. <i>N,N'</i> -(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid (FT-IR) ..	78
Şekil 4.36. <i>N,N'</i> -(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid (LC-Q/TOF)	79
Şekil 4.37. <i>N,N'</i> -(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) eldesi..	80
Şekil 4.38. <i>N,N'</i> -(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (¹ H-NMR)	82
Şekil 4.39. <i>N,N'</i> -(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (¹³ C-NMR)	83
Şekil 4.40 <i>N,N'</i> -(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (FT-IR)	84
Şekil 4.41. <i>N,N'</i> -(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (LC-Q/TOF)	85

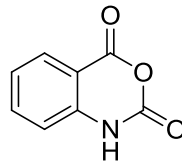
BÖLÜM 1

GİRİŞ

İsatoik anhidrid, nükleofilik reaktiflerle kolayca reaksiyona girebilen bir başlangıç maddesidir (Şekil 1.1.). Bu madde üzerinden pigmentler, sabunlar, tıbbi ilaçlar sentezlenirken kinazolon, kinazolin ve benzotriazinonlar gibi biyoaktif heterohalkalı bileşiklerin sentezleri de gerçekleştirilmiştir.

Sülfonamidler, antibakteriyel özellik gösteren ilk organik bileşiklerdir. Günümüzde yerlerini antibiyotiklere bırakmalarına rağmen hala çeşitli hastalıkların tedavilerinde başka ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır.

Hastalıkların tedavilerinde yan etkisi az, daha az toksik ve daha etkili ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla isatoik anhidrid diaminlerle reaksiyona sokularak bis- antranilamidler elde edilecektir. Bu oluşan bileşik çeşitli sülfonil klorürler ile reaksiyona sokularak moleküler replikasyon stratejisine uygun yeni biyoaktif maddelerin sentezi düşünülmektedir.



(1)

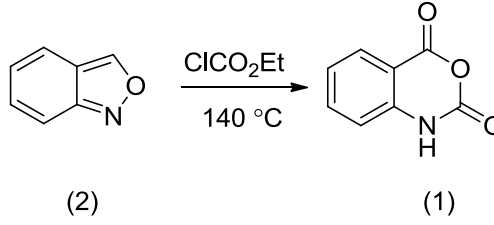
Şekil 1.1. İsatoik anhidrid

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

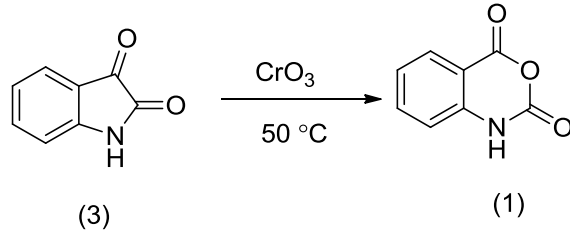
2.1. İsoik Anhidrid Sentezinin Tarihsel Gelişimi ve Kullanım Alanları

Freidlander ve Weiguel, etil kloroformat ve 2,1-benzisoksazol (2) bileşğini 140 °C'de tepkimeye sokarak antranilik karboksilik asit ($C_8H_5NO_3$) olarak adlandırdıkları yeni bir bileşik elde ettiler (Şekil 2.1.) (Kappe & Stadlbauer, 1981).



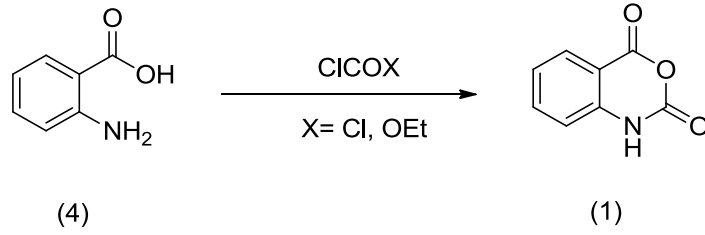
Şekil 2.1. İlk isatoik anhidrid sentezi

Kolbe, bu araştırmacılardan bir yıl sonra benzer formüle sahip bir bileşik sentezlediğini makalesinde bildirmiştir. Kolbe, bu bileşiği isatin (3) CrO₃ reaktifiyle yükseltgenmesi sonucunda yaklaşık % 65 verimle elde etti ve bu bileşiğe isatoik asit adını vermiştir (Şekil 2.2.) (Deligeorgiev, Vasilev, Vaquero & Alvarez-Builla 2007).



Şekil 2.2. Kolbe tarafından isatoik anhidrid sentezi

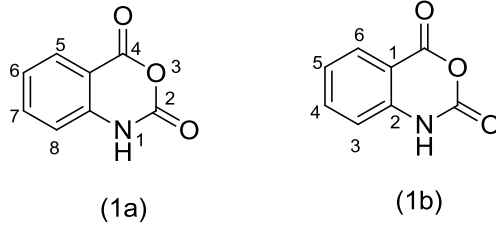
Erdmann 15 yıl sonra antranilik asiti (2-aminobenzoik asit) etil kloroformat veya fosgen ile reaksiyona sokarak iyi verimlerle isatoik anhidridi elde etmiştir (Şekil 2.3.) (Deligeorgiev vd., 2007).



Şekil 2.3. Fosgen reaktifi ile isatoik anhidrid sentezi

Başka araştırmacılar ise isatoik anhidridi, ftalik asit monoazid ve o-karboksifenil izosiyanat veya potasyum ftalimit üzerinden Hofmann reaksiyonunu kullanarak sentezlemişlerdir (Clark & Wagner, 1944).

İsatoik anhidridin isimlendirilmesi genellikle kafa karıştırıcıdır ve halka iskeletinin numaralandırılması için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Her ne kadar kimyasal yapıları 2*H*-3,1-benzoksazin-2,4(*IH*)-dion (1a) olarak numaralandırılarak adlandırılırsa da neredeyse kimyacıların çoğu 2-aminobenzoik asidin anhidridi (1b) olarak kabul edilen isatoik anhidridi tercih etmişlerdir (Şekil 2.4.) (Coppola, 1980).



Şekil 2.4. İsoitk anhidridin adlandırılması

İsoitk anhidrid kolayca halka açılma reaksiyonu verdiği için birçok maddenin sentezinde kullanılmaktadır. Ayrıca bileşikte bulunan aromatik halka sayesinde birçok süstitüent halkaya bağlanabilmektedir.

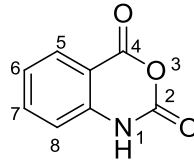
Bu bileşikten yola çıkarak pigmentler, boyar maddeleri, petrol katkı maddesi, alev engelleyici ajan, korozyon inhibitörü, metal kaplama, sabun, deterjan, tıbbi ürünler ve ilaçlar sentezlenmiştir (Kappe & Stadlbauer, 1981).

2.2. İsoitk Anhidridin Reaksiyonları

İsoitk anhidridin formülünde (1) görüldüğü gibi bir anhidrid grubu içermekte ve bu grup nükleofillerle çok kolay reaksiyonlara girebilmektedir. Molekül üzerindeki azotta bulunan hidrojen, bir baz yardımıyla koparıldığında oluşan nükleofilin alkilleyici reaktiflerle (alkil halojenürler, alkil sülfonatlar) reaksiyona sokularak azot atomuna süstitüent bağlanabilmektedir. İsoitk anhidridin üçüncü tip reaksiyonu ise aromatik halkanın elektrofilik yer değiştirme reaksiyonları göze çarpmaktadır. Bu üç tip reaksiyonu tek tek inceleyelim.

2.2.1. İsoitk Anhidridin Değişik Nüklefillerle Reaksiyonları

İsoitk anhidritte (1) görüldüğü gibi iki karbonil grubu bulunmaktadır. Fakat reaksiyonlar genellikle 4 nolu karbonil grubuyla gerçekleşmektedir. Bu bize 4 nolu karbonil gurubunun daha reaktif olduğunu göstermektedir.

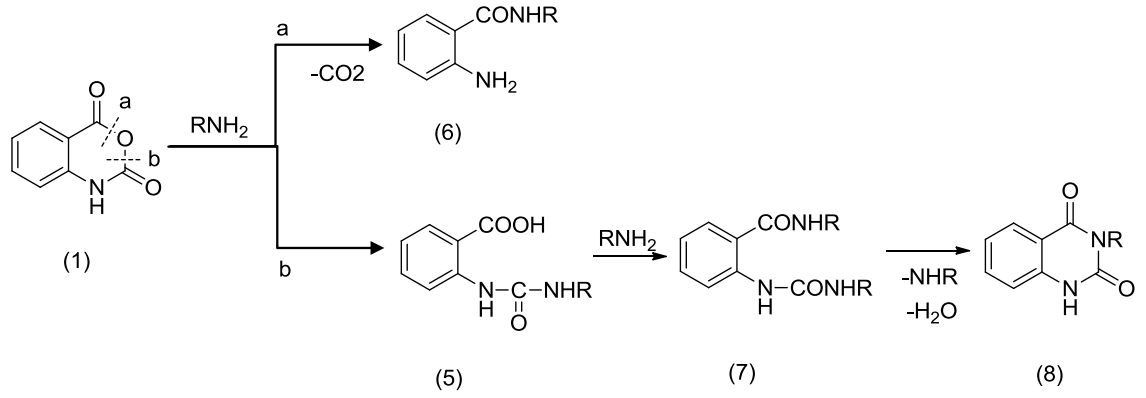


(1)

Şekil 2.5. İsoitk anhidrid

Şekil 2.5 te görüldüğü gibi 2 nolu karbonil grubuna bir oksijen, bir azot atomu bağlıyken 4 nolu karbonil grubuna bir oksijen bir fenil grubu bağlı olduğu görülmektedir. Her iki karbonil grubunda ortak olan oksijen atomu aynı etkiyi gösterirken burada etkili olan diğer grupların indüktif etkilerinin birbirine olan üstünlüğüdür. Bilindiği gibi azot atomu karbona göre daha elektronegatif olduğundan daha büyük bir indüktif etkiye sahip olması beklenir. Fakat reaksiyon sonuçlarına göre bu ters bir sonuçtur. Burada atomların yapmış oldukları hibritleşmede onların indüktif etkilerini etkilemektedir. Fenil halkasındaki karbon sp² hibritleşmesi yaparken azot sp³ hibritleşmesi yapmıştır. Bilindiği gibi, sp² yapmış bir atomun elektronegatifliği sp³ hibritleşmesi yapmış atomdan daha büyüktür. Ve bu yüzden karbonun elektronegatifliği düşük olmasına rağmen indüktif etkisi daha fazladır. 4 nolu karbonil grubu 2 nolu karbonil grubundan daha fazla indüktif etkiye maruz kaldığından dolayı daha elektropozitifdir ve bu atoma nükleofiller daha kolay saldırır.

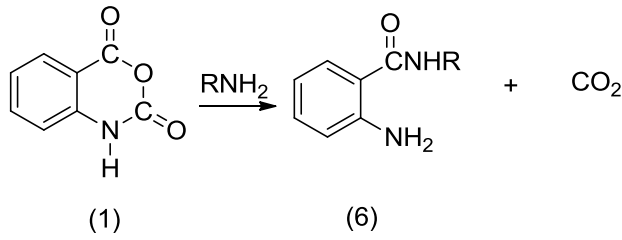
Nükleofiller 2 nolu karbonil grubuna saldırdığı zaman o-üroidobenzoik asit (5) 4 nolu karbonil grubuna saldırdığı zaman antranilamid (6) elde edilmektedir. Reaksiyonun bu iki üründen hangisini vereceği nükleofilin doğası, konsatrasyonu ve sterik engelli olup olmadığı belirler. Bu olayı, isatoik anhidridin aminlerle verdiği reaksiyonla açıklamaya çalışalım. Aminler düşük konsatrasyonda kullanıldığında Şekil 2.6'da görüldüğü gibi a yolunu izleyerek isatoik anhidritteki 4 nolu karbonil grubuyla reaksiyona girmekte halka açılmasına uğramakta ve CO₂ kaybederek antranilamidler elde edilmektedir. Aminler reaksiyonlarda aşırı miktarda kullanıldığında ise b yolunu izleyerek CO₂ kaybı yaşanmadan o-üroidobenzoik asit elde edilmektedir. Bu reaksiyon burada durmayıp reaksiyon ortamında aminin aşırısı bulunduğundan diamidlere (7) dönüşmekte ve bu ürün üzerinde halka kapanmasına uğrayarak kinazolin dionlara (8) dönüşmektedir (Şekil 2.6.) (Kappe & Stadlbauer, 1981).



Şekil 2.6. İsoitok anhidridin birbiri ile yarışan iki ürün oluşumu

2.2.1.1. Aminler ile Reaksiyonu

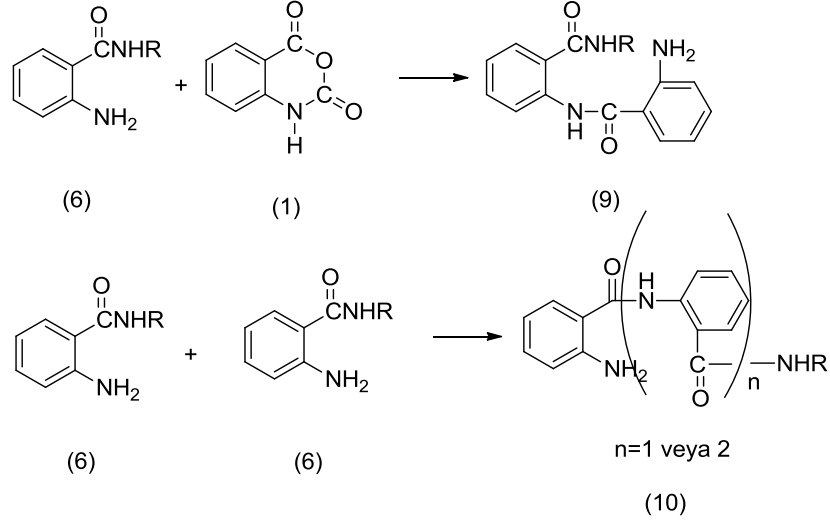
Güçlü bazik primer aminler isatoik anhidridlerle düşük sıcaklıklarda ve hatta sulu ortamlarda kolayca reaksiyon verebilirler (Oda sıcaklığından 130 ° C ye kadar). Orto sübtitüentli (2,6 dimetilanilin, mesidin gibi) veya *o*- ve *p*- pozisyonunda negatif sübtitüentli (*o*- bromoanilin, *o*- ve *p*- nitroanilinler ve metil ve etil antranilatlar gibi) ile aromatik primer aminler isatoik anhidridle daha zor reaksiyona girerler. Aromatik aminler kullanıldığı zaman beklenen antranilamitten farklı bir bileşik elde edilir. İlk başta isatoik anhidrid aromatik aminle reaksiyona girdiği zaman bir CO₂ kaybederek beklenen antranilamid oluşur (Şekil 2.7.) (Clark & Wagner, 1944).



Şekil 2.7. İsoitok anhidrid ile primer aminlerin reaksiyonu

Fakat bu bileşikteki serbest amino grubu başka bir isatoik anhidridle reaksiyona girme kapasitesine sahip olduğundan istenmeyen ürünü (9) oluşturur.

Ayrıca oluşan antranilamid kendisiyle de reaksiyona girerek Şekil 2.8 deki bileşiği (10) oluşturur.



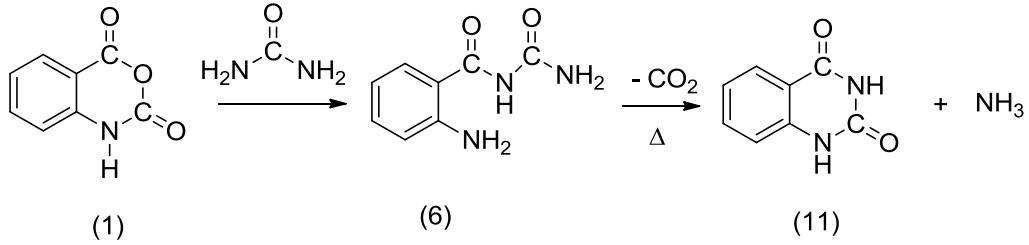
Şekil 2.8. İsoitok anhidrid ve primer aminlerin sentezinde istenmeyen ürün oluşumu

10 nolu moleküldeki tekrarlanan molekül bir veya ikiden fazla olmamaktadır. Bu bileşikler amorf, ısıya dayanıklı ve asit ve bazlar dahil genel çözücülerde pratik olarak çözünmezler.

İsoitok anhidridler sekonder aminlerle eşit miktarlarda ısıtıldıklarında CO₂ uzaklaşmasıyla düşük miktarlarda *N,N*-disübstitüe antranilamidler verebilmektedir. Bazı durumlarda ise reaksiyon oluşmamakta ve reaksiyon reçinemi ürünlere dönüşmektedir. Bununla birlikte sekonder aminleri yüksek miktarda tutarak yan reaksiyonların oluşmasını engelleyerek ılımlı verimlerin elde edildiği görülmüştür. Reaksiyonun gerçekleşmesi için, reaksiyon esnasında aminin 2 veya 5 kat fazlası alınarak katı haldeki isoitok anhidrid üzerine yavaşça ilave edilmesi ve karışımın oda sıcaklığında yapılması kullanılan bir stratejidir (Clark & Wagner, 1944).

2.2.1.2. Amidler ile Reaksiyonu

Asetamid ve isatoik anhidridler 180 ° C'nin üzerinde yavaşça reaksiyona girerler ve amorf bir karışım verirler. Reaksiyon muhtemelen yukarıda anlatılan yan reaksiyonların oluşmasıyla gerçekleşir (Şekil 2.8). Fakat reaksiyon üre ve etil karbamat ile gerçekleştirildiği zaman benzoilenüreyi (11) vermiştir. Bu reaksiyonun akışı yukarıda anlatılan reaksiyonlardan farklıdır. Bunu açıklamak için isatoik anhidrid ve ürenin reaksiyonuna bakalım.

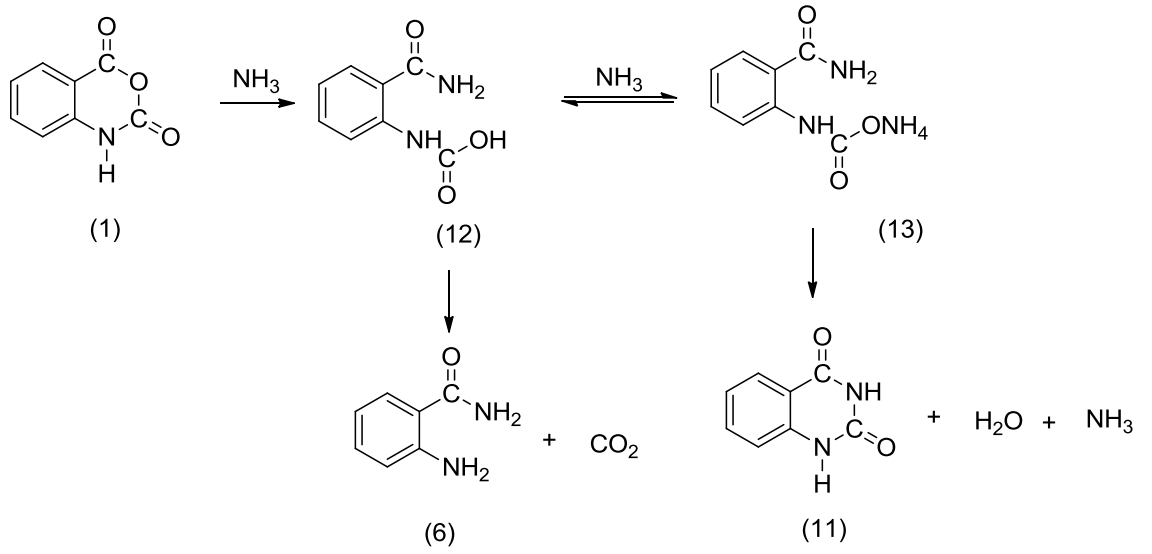


Şekil 2.9. İsoik anhidrid ile ürenin reaksiyonu

İsoik anhidrid üre ile reaksiyona girdiği zaman ilk önce bir -CO₂ kaybederek antranilamid (6) oluşturur ve daha sonra ısıtılması sonucunda amonyakın uzaklaşım halka kapanmasıyla benzoilenüre (11) elde edilir (Şekil 2.9.) (Clark & Wagner, 1944).

2.2.1.3. Amonyak ile Reaksiyonu

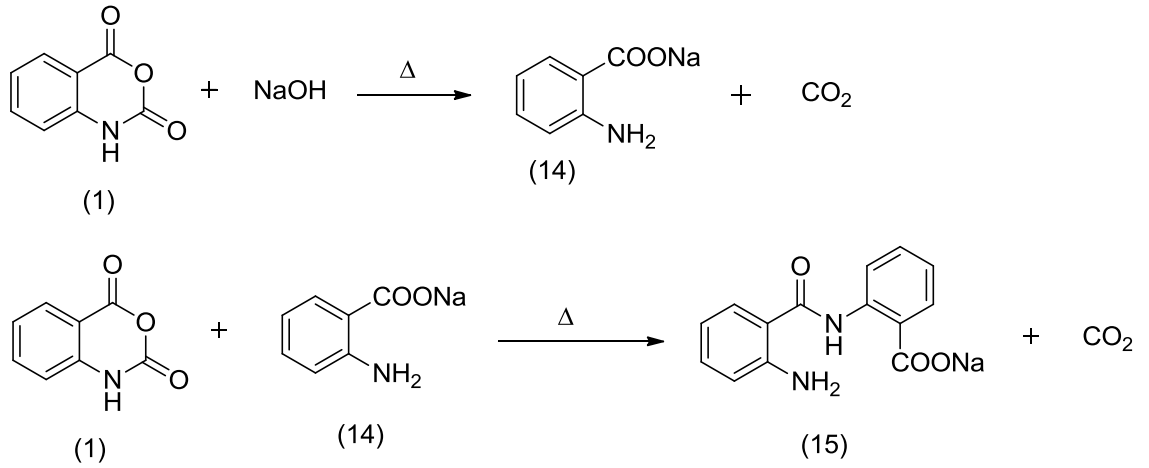
Amonyak ve isatoik anhidrid, antranilamid vermektedir. Fakat Sheibley, dihalojen isatoik anhidridleri sulu amonyak ile ısıttığı zaman dihalojen antranilamid yerine dihalojenbenzoilenüre ve dihalojenoantranik asit elde etmiştir. Bu durum CO₂ kaybetmeksizin halka açılmasına yol açan farklı bir yol izlemektedir. Aşağıdaki formüllerden görüldüğü gibi halka açıldığında oluşan yapı tekrar amonyak ile reaksiyona girerek amonyum tuzuna (13) dönüşmekte ve bu bileşimde amonyak ve su kaybederek halka kapanmasıyla benzoilenürenin (11) oluşmasına yol açmaktadır (Şekil 2.10) (Staiger & Wagner, 1953).



Şekil 2.10. İsoitok anhidrid ile amonyağın reaksiyonu

2.2.1.4. Alkoller ve Fenoller ile Reaksiyonu

Alkollerle ve fenoller isatoik anhidridler ile reaksiyona sokulduklarında alkil veya fenil antranilatlar elde edilmiştir. Bu reaksiyon 130-180 ° C gibi yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonun 80 ° C'nin altında ise oluşmadığı görülmüştür. Fakat susuz primer alifatik alkoller ile isatoik anhidridin reaksiyonu küçük miktarlarda NaOH, NaOEt, KOH, (CH₃)₃N veya Na₂CO₃ gibi bazik katalizörler varlığında yaklaşık 65 ° C de meydana getirildiğinde % 95 gibi yüksek verimlerde antranilik asidin alifatik esterleri elde edilmiştir. % 95 lik etanol kullanıldığında antraniloilantranilik asit (15) oluşumuyla reaksiyonun sonlandığı görülmüştür (Şekil 2.11.) (Staiger & Miller, 1959).



Şekil 2.11. İsoitok anhidritten antraniloilantranilik asitin sodyum tuzu eldesi

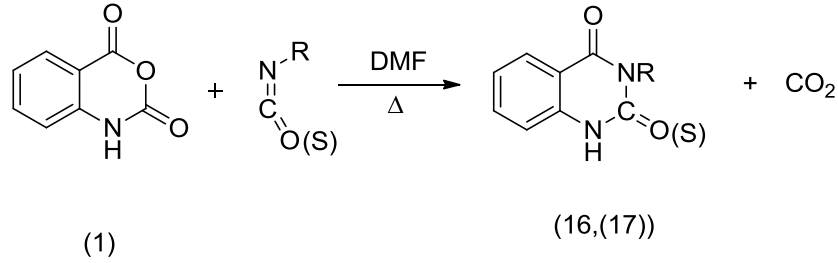
Çözücü olarak dioksan ve katalizör olarak NaOH kullanıldığında fenoller ile reaksiyon benzer şekilde ilerler. Benzen halkası üzerindeki süstitüentlerin bulunması hidroksil grubunun aktivitesini etkiler. *p*- nitrofenol ve *p*-hidroksibenzoik asit, fenolden daha zor reaksiyon verirken, 2,4-dinitrofenol ve salisilik asit bu şartlar altında reaksiyona girmez. İsoopropanol gibi sekonder bir alkol isatoik anhidrit ile zor reaksiyon verir. Oluşan ürünler isopropil antranilat ve isopropil *N*-*o*-karboksifenil karbamattır.

Tersiyer butil alkollerin isatoik anhidrid ile daha zor reaksiyona vereceğini tahmin etmek zor değildir. Polihidroksi bileşiklerde isatoik anhidridler ile reaksiyon verebilmektedir. Etilen glikol ve resorsinolün her biri mono- ve di-antranilat verir. Glikoz bilindiği gibi polihidroksi bir aldehit olup isatoik anhidridin 1 molü veya 4 molü ile reaksiyon verebilir. *p*-Amino fenol ile reaksiyona sokulduğu zaman ya bir ester ya da bir amid oluşur (Staiger & Miller, 1959).

2.2.1.5. İzosiyanat ve İzotiyosiyanatlar ile Reaksiyonu

İzosiyanat ve izotiyosiyanatların isatoik anhidridle reaksiyonları susuz ortamda dimetil formamid (DMF) gibi polar aprotik çözücü içinde gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonda izosiyanat kullanılırsa 2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin (16),

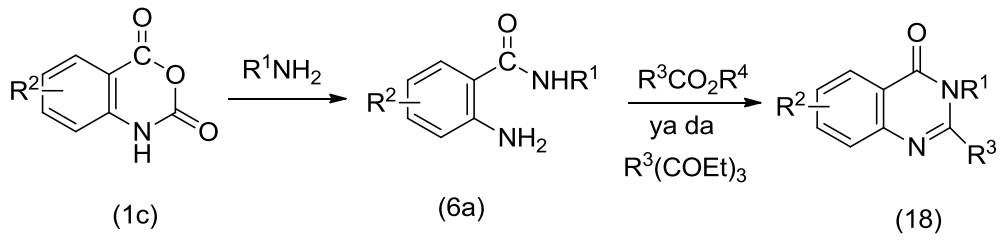
izotiyosiyanat kullanılırsa 2-tiyo,4-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin (17) bileşikleri iyi denilecek verimlerle elde edilmişlerdir (Şekil 2.12.) (Staiger,Moyer & Pitcher, 1963).



Şekil 2.12. İsoatolik anhidritten 2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin ve 2-tiyo,4-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin eldesi

2.2.1.6. Karboksilik Asitler ile Reaksiyonu

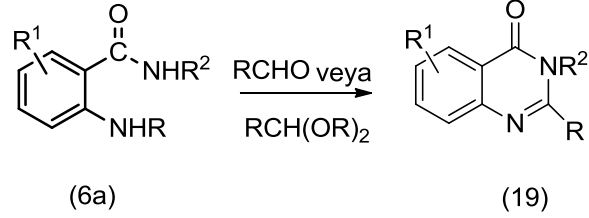
İsoatolik anhidridler (1c) primer aminlerle reaksiyona girdiği zaman antranilamidler (6a) elde edilmiştir. Bu antranilamid karboksilli asit veya *o*-formatlarla reaksiyona sokuldukları zaman halka kapanması ile kinazolin (18) adı verilen halkalı bileşikler oluştururlar (Şekil 2.13.) (Kappe & Stadlbauer, 1981).



Şekil 2.13. İsoatolik anhidrid ile karboksilli asitin reaksiyonu

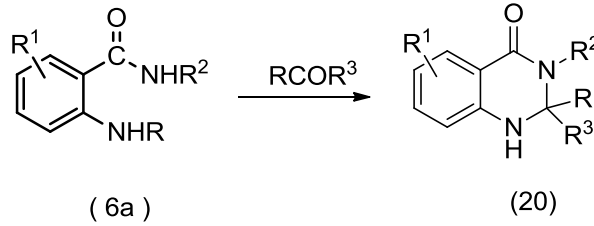
2.2.1.7. Aldehit, Keton ve Tiyonil Klorürler ile Reaksiyonu

Antranilamidler ve aldehitler (veya onların asetalleri) ısıtıldığı zaman kinazolonları (19) vermek için reaksiyona girerler (Şekil 2.14.) (Kappe & Stadlbauer, 1981).



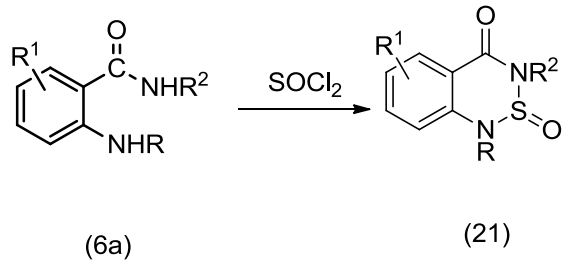
Şekil 2.14. İsoaik anhidridin aldehitler (veya onların asetalleri) ile reaksiyonu

Ketonlar antranilamidlerle reaksiyona girdiklerinde 2,2-disübstitüe kinazolonları (20) oluşturur (Şekil 2.15.) (Kappe & Stadlbauer, 1981).



Şekil 2.15. İsoaik anhidridin ketonlar ile reaksiyonu

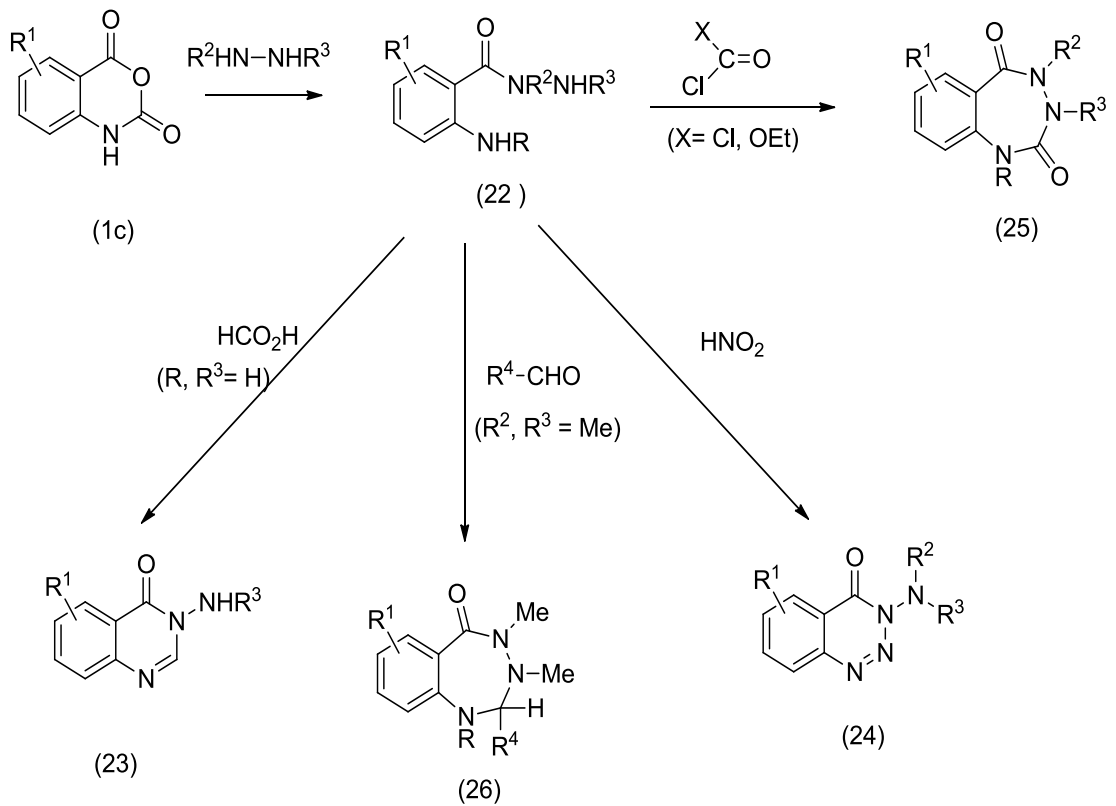
Tiyonil klorür gibi hetero analog karbonil bileşikler antranilamidlerle reaksiyona girdiklerinde benzotiyadiazinler (21) oluştururlar (Şekil 2.16.) (Kappe & Stadlbauer, 1981).



Şekil 2.16. İsoaik anhidridin tiyonil klorür ile reaksiyonu

2.2.1.8. Hidrazin ve Hidroksilamidlerle Reaksiyonu

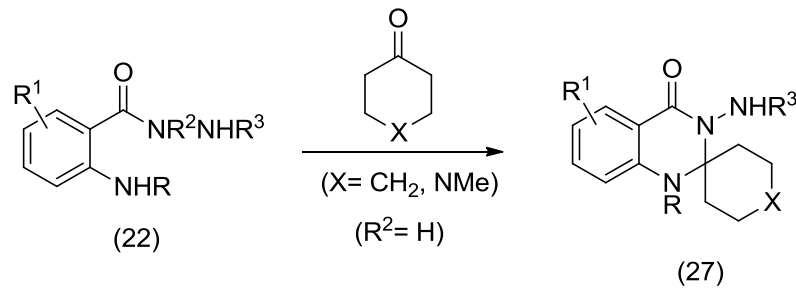
Hidrazin ve isatoik anhidritlerden hazırlanan antranilik asit hidrazitleri (22), kinazolonlar, benzotriazinonlar ve benzotriazepinler gibi maddelerin öncül bileşikleri olarak kullanılırlar.



Şekil 2.17. Hidrazin ve isatoik anhidritlerden hazırlanan antranilik asit hidrazitleri, kinazolonlar, benzotriazinonlar ve benzotriazepinler

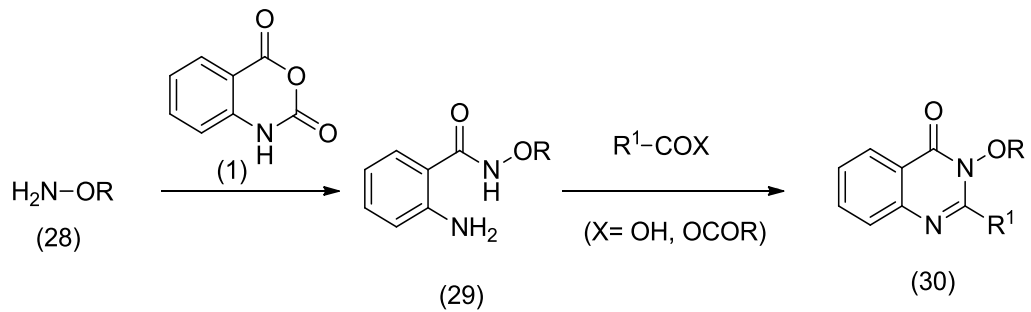
Antranilik asit hidrazitlerin formik asitleri ile siklizasyonu 3-aminokinazolonları (23) ve nitroz asidi ile siklizasyonu ise 3-aminobenzotriazinonları (24) oluşturur. Hidrazit bileşiğinin fosgen veya etil kloroformat ile halka kapanması triazepin-dionlarla (25) sonlanır ve ayrıca N,N- dimetil hidrazitler ve aldehitler ise benzotriazepin (26) üretir (Şekil 2.17.) (Kappe & Stadlbauer, 1981).

Spirokinozolinler (27) hidrazit ve siklo hekzanonlardan elde edilebilir (Şekil 2.18.).



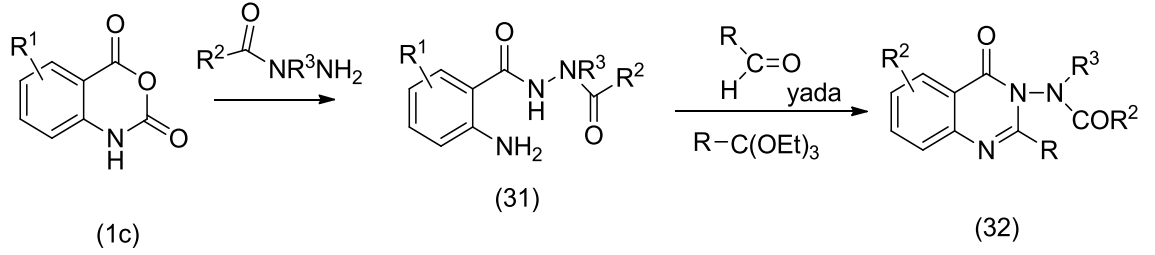
Şekil 2.18. İsoaik anhidritten spirokinolozinlerin eldesi

İsoaik anhidrit *o*-süstitüe hidroksil aminler (28) antranilik asit hidroksilamidleri (29) verirler. Bu bileşiğin karboksilik asit veya anhidritler ile kinazolonlara (30) siklize olduğu görülür (Şekil 2.19.) (Kappe & Stadlbauer, 1981).



Şekil 2.19. İsoaik anhidridin hidroksil aminler ile reaksiyonu

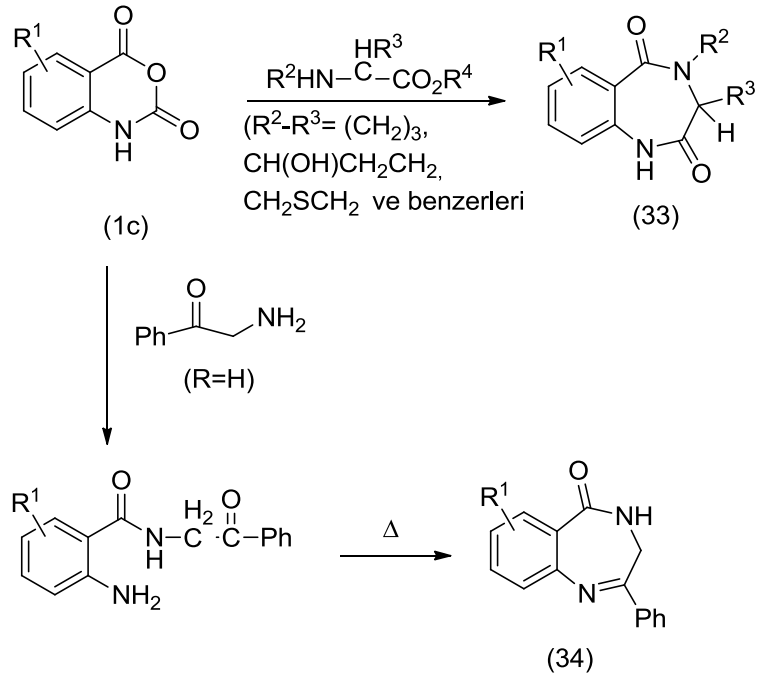
İsatoik anhidritlerin açıl hidrazinlerle reaksiyonu sonucunda vermiş olduğu antranilik hidrazitler (31) aldehit veya orto esterlerle reaksiyona sokulduğunda kinazolonları (32) verirler (Şekil 2.20.) (Kappe & Stadlbauer, 1981).



Şekil 2.20. İsatoik anhidridin açıl hidrazinlerle reaksiyonu

2.2.1.9. α -Aminoasitlerle ve α -Aminoketonlarla Reaksiyonu

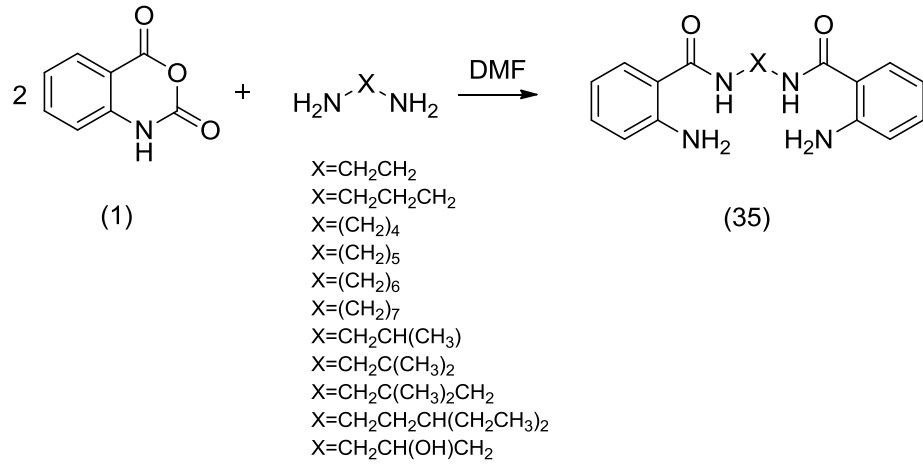
α -Aminoasitler (glisin, glisin etil ester ve *N*-süstitüe glisin etil ester) isatoik anhidridle reaksiyona girdiklerinde benzodiazepinler (33) verir. Siklik alfa aminoasitler (pirolin, hidroksiprolin) trisiklik benzodiazepinler verirler. ω -Amino asetofenon isatoik anhidridle reaksiyona girdiğinde antranilamid oluşur ve bunun ısıtılmasıyla benzodiazepine (34) halkalaşır (Şekil 2.21.) (Kappe & Stadlbauer, 1981).



Şekil 2.21. İsoitok anhidridle benzodiazepinlerin oluşumu

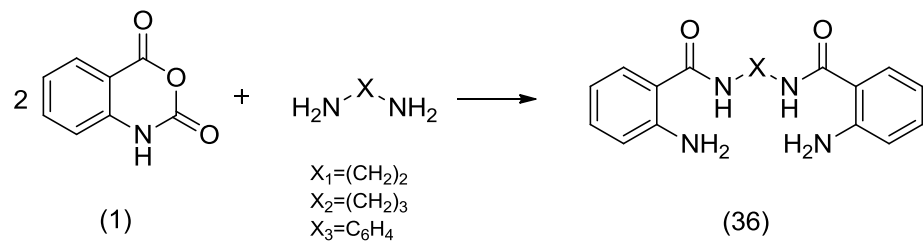
2.2.1.10. Diaminler ve Dioller ile Reaksiyonu

İsoitok anhidrid dietilen amin gibi diaminlerle kolayca reaksiyon verebilir. Etilen diaminde iki amino grubu olduğundan dolayı 2 mol isoitok anhidridle reaksiyona girer. Reaksiyon 2 mol CO_2 kaybederek bis-antranilamidler oluşur. Hunter ve Vaughan diamin olarak etilendiaminin yanında 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 (*DYTEK® EP diamin*), 1,6-diaminoheksan ve 1,7-diaminoheptan bileşiğini kullanarak isoitok anhidridle bis-antranilidler (35) sentezlemiştir (Şekil 2.22.) (Hunter & Vaughan, 2006).



Şekil 2.22. Diaminlerin isatoik anhidrid ile reaksiyonu

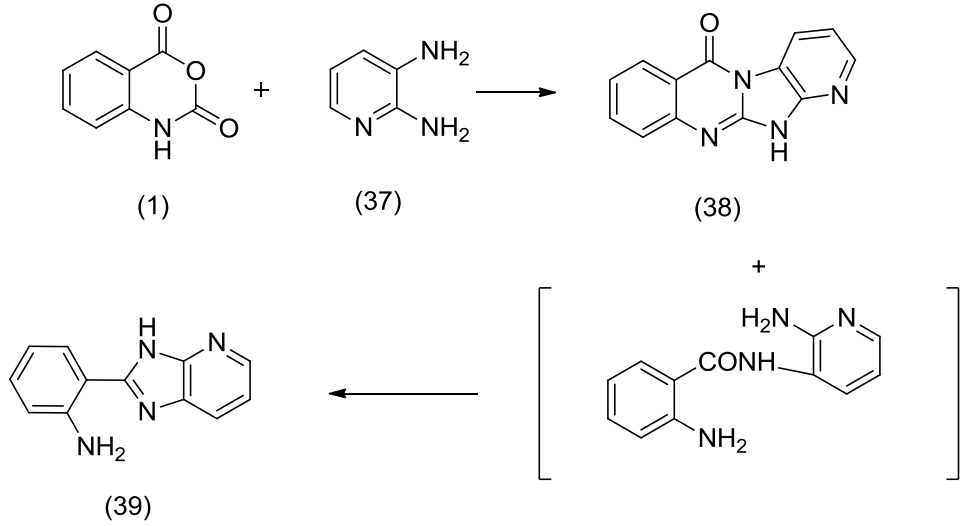
Ayrıca Swamy, Suresh, Someshwar ve Nagaraju diamin olarak 1 mol 1,2-diaminoetan, 1,3-diaminopropan ve 1,2-diaminobenzene ve 2 mol isatoik anhidridle reaksiyona sokarak bis-antranilamidler elde etmiştir. Burada isatoik anhidrit, oda sıcaklığında sulu ortamda diaminlerle reaksiyona girer ve halka açılması ile sırasıyla 2-amino-N-2-[(2-aminobenzoyl)amin]-etil/propil/fenil (36) benzamidleri oluşturur. Reaksiyonun seyri, CO_2 'nin açığa çıkmasıyla izlenebilir (Şekil 2.23.) (Swamy, Suresh, Someshwar & Nagaraju, 2004).



Şekil 2.23. Diaminlerle benzamid türevlerinin oluşumu

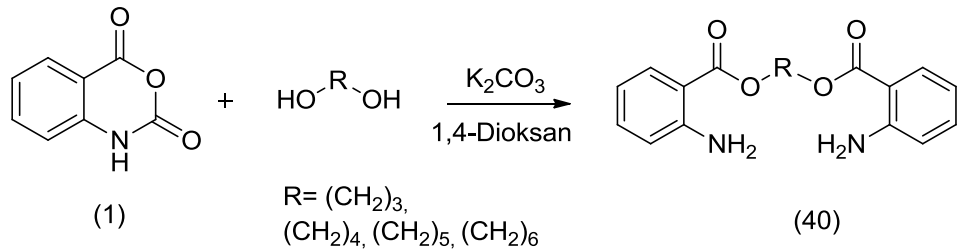
Fadda, Refat, Zaki ve Monir, asetik asit içinde isatoik anhidridi 1,2-diaminobenzen ve 2,3-diaminopiridin (37) ile reaksiyona sokarak bis-antranilamid yerine benzoimidazol[2,3-b]-kinozolin-6-on (38) ve benzimidazol türevi olan 2-(o-

aminofenil)-piridoimidazol (39) bileşiklerini sırasıyla % 70 ve % 30 verimle sentezlemiştir (Şekil 2.24.) (Fadda, Refat, Zaki & Monir, 2001).



Şekil 2.24. İsoitk anhidridin 2,3-diaminopiridin ile reaksiyonu

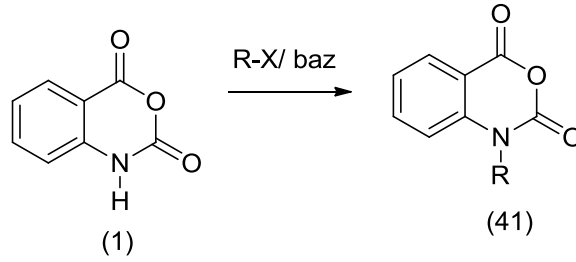
İsoitk anhidridin diollar ile reaksiyonunda ise katalizör kullanılarak (K_2CO_3 gibi) 1,4-dioksan çözücüsünde 80-90 °C'lik yağ banyosunda geri soğutucu altında kaynatılmasıyla bis-antranilatlar (40) % 60-70 verimlerde elde edilmiştir (Şekil 2.25.). Diollerdeki oksijen atomu diaminlerdeki azot atomuna kıyasla daha zayıf bir nükleofilik özelliğe sahip olmasından dolayı katalizöre ihtiyaç duyulmuştur (Çelik, 2015).



Şekil 2.25. İsoitk anhidridin dioller ile reaksiyonu

2.2.2. İsoitok Anhidridin Alkil Halojenür İle Reaksiyonları

N-sübstitüe isoitok anhidridler, süstitüye olmamiş isoitok anhidrid üzerindeki azot atomunda bulunan hidrojenin güçlü bir baz (NaH) ile reaksiyona sokulması ile oluşan nükleofiller bir alkil halojenür ile reaksiyona sokularak elde edilirler (Şekil 2.26.) (Coppola, 1980).

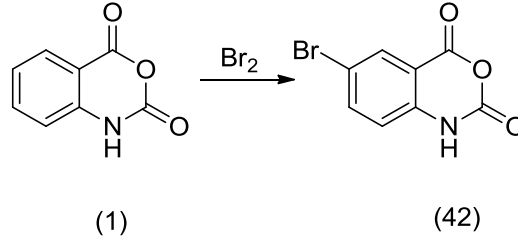


Şekil 2.26. İsoitok anhidridin alkil halojenür ile reaksiyonu

1985 yılında Ranken ve diğerleri, N, N-dimetilformamid (DMF) iğerisindeki sodyum hidrür (% 99 saf) bulamacını kuru bir kapta hazırladılar ve nötrleştirilmiş, kurutulmuş 4- (4-piridinil) isoitok anhidriti eklediler. Sarı bulamaç, azot altında bir süre karıştırdıktan sonra etil bromür eklenerek reaksiyona gece boyunca oda sıcaklığında devam edilmiş, süzölmüş ve DMF'yi uzaklaştırmak için damıtılmıştır. Diklorometan ile kristallendirilerek % 71 verimle N-etil-4- (4-piridinil) isoitok anhidrit elde edilmiştir (Ranken vd, 1985).

2.2.3. İsoitok Anhidridin Elektrofilik Aromatik Yer Değiştirme Reaksiyonları

İsoitok anhidritte bulunan fenil halkasında süstitüent iğereren türevler pek çalışılmamıştır. Erb, Akue ve Rigo'nun yapmış olduğu çalışmada 50 ° C'de isoitok anhidridin sulu çözeltilisine brom ilave edilerek fenil halkasının 6 nolu pozisyonuna % 69 verimle brom bağlamışlardır (Şekil 2.27.) (Erb, Akue, Rigo, Piroette & Couturier, 2000).

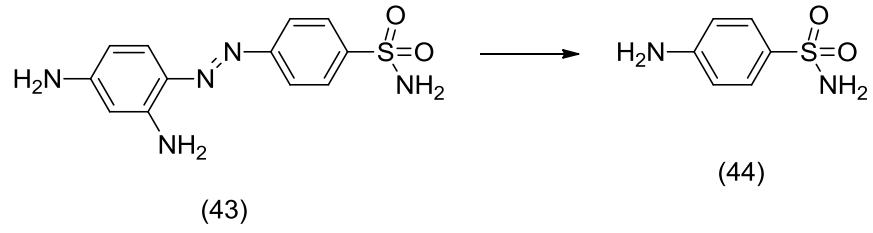


Şekil 2.27. İsoitok anhidridin bromür ile elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonu

2.3. Sülfonamidler

2.3.1. Sülfonamidlerin Tarihi

Antimetabolitler olarak rol oynayan antibakteriyel maddelerin en önemli örneği sülfonamidlerdir (44)(Bazen sülfü ilaçlar olarak da adlandırılırlar.) Prontosil (43) olarak adlandırılan *in vivo* şartlarda antibakteriyel özellik gösteren bir kırmızı boyanın 1935 yılında keşfedilmesi ile sülfonamidlerin hikayesi başlamıştır (Şekil 2.28.). Fakat bu madde *in vitro* şartlarda antibakteriyel özellik göstermemektedir. Ayrıca prontosil test tüpünde büyütülen bakterileri öldürmez. Prontosilin test hayvanlarının ince bağırsağında bulunan bakteriler tarafından metabolize edildip sülfonilamid olarak adlandırılan bir ürün verdiği keşfedilinceye kadar bu sır gizemini korumuştur. Gerçek antibakteriyel madde sülfonilamiddir. Bu yüzden prontosili **ön ilaçların** ilk örneği olarak kabul edebiliriz. Sülfonilamid laboratuvarında sentezlenmiş ve ilk sentezlenen antibakteriyel madde olmuştur. Gram-pozitif özellikle pnemokoklar ve meningokoklara karşı etkinliği olan sülfonamidlerin birçok analogu sentezlenmiştir. Birçok faydalarına rağmen sülfü ilaçlar, tifodan sorumlu olan *Salmonella* gibi enfeksiyonlara karşı etkisizdir. Bu ilaçların diğer problemleri, metabolize olduklarında toksik ürünler üretmeleridir.

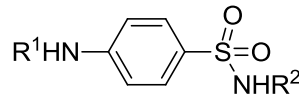


Şekil 2.28. Prontosilin metabolizması

2.3.2. Yapı-Aktivite İlişkileri

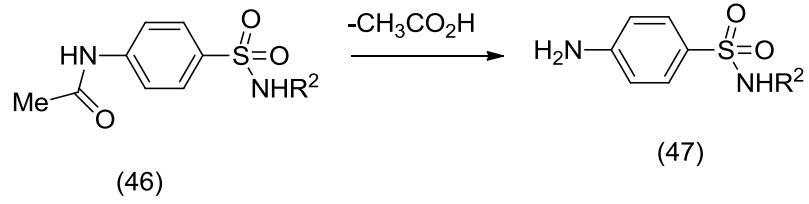
Birçok sülfonamidin sentezinden aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- *para*-Amino grubu aktivite için esastır ve sübtitüent ($R^1=H$) içermemelidir. Tek istisna açıl grubu içeren ($R^1=$ açıl) sülfonamidlerdir (Şekil 2.29.). Amidlerin kendileri inaktiftir ama aktif bileşiği üretmek için vücutta metabolize olabilirler. Bu yüzden amidler sülfonamidlerin ön ilaçları olarak kullanılırlar (Şekil 2.30.).
- Aromatik halka ve sülfonamid fonksiyonel gruplarının her ikisi de gereklidir.
- Hem sülfonamid hem amino grupları aromatik halkaya direkt bağlı olmalıdır.
- Aromatik halka sadece *para*-sübtitüentli olmalıdır. Fazladan sübtitüsyon sterik sebeplerden dolayı aktiviteyi azaltır.
- Sülfonamid azotu primer veya sekonder olmalıdır.
- R^2 sülfonamidde değiştirilebilen tek yerdir. (R^2 , ilacın plazma proteinine bağlanma derecesini etkileyen çok çeşitli heterosiklik veya aromatik yapılar içerdiği için değişkendir).



(45)

Şekil 2.29. Yapı aktivite ilişkisi çalışmalarında kullanılan sülfonamid analogları

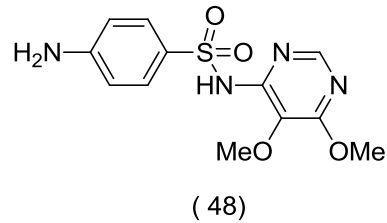


Şekil 2.30. N-açil grubunun, aktif bir sülfonamidin oluşmasını sağlayan reaksiyon

2.3.3. Sülfonamidlerin Uygulamaları

Penisilin, piyasaya sürülmeden önce sülf ilaçları enfeksiyon hastalıklarında tercih edilen ilaçlar olmuşlardır. Aslında bu ilaçlar II. Dünya Savaşı'nda Winston Churchill'in hayatını kurtararak dünya tarihinde önemli bir rol oynamışlardır. 1943'te Kasablanka konferansı için Kuzey Afrika ziyaretinden sonra Churchill enfeksiyonlu bir hastalığa yakalanmış ve bir kaç hafta yatağa mahkum olmuştur. O günün sülfonamid ilaçlarına cevap vererek bu hastalıktan kurtulmuştur.

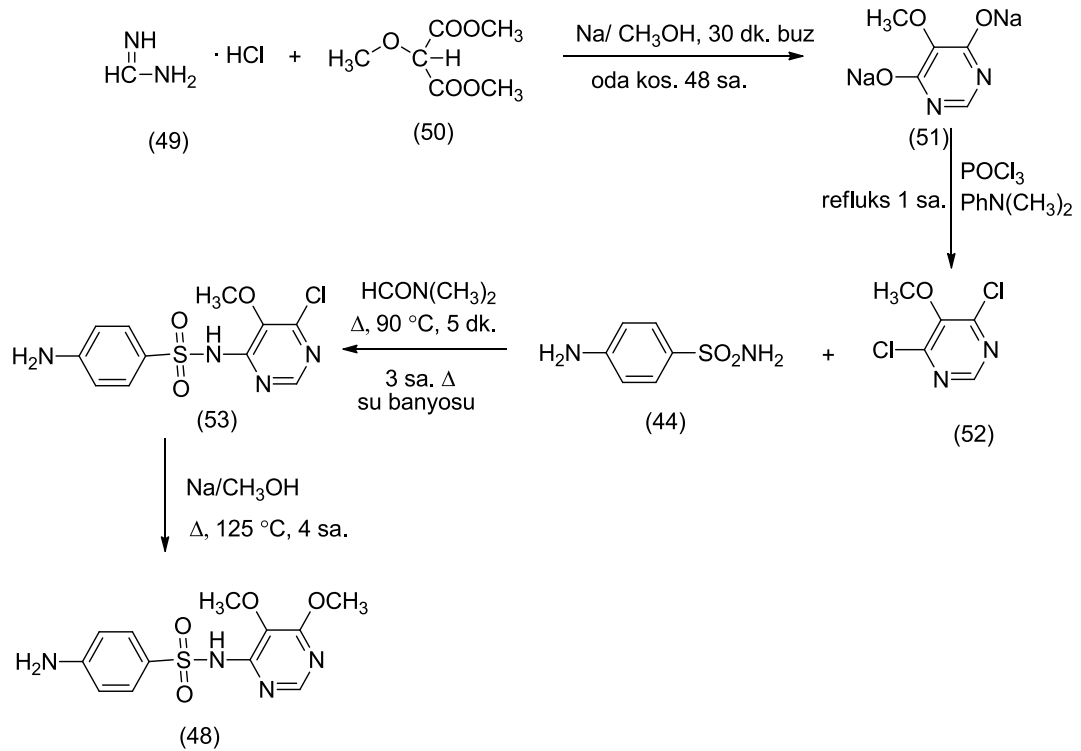
Penisilinler, sülfonamidlerin yerini almışlardır ve uzun süredir kullanılmaktadırlar. Uzun etki süreli sülfonamidlerin bulunmasıyla bu bileşikler tekrar sahneye çıkmışlardır. **Sülfadoksinler** bu sınıfa bir örnektir (Şekil 2.31.). Bu bileşik vücutta oldukça kararlıdır ve haftada bir kez alınması yeterlidir. Sülfadoksin ve **pirimethaminin** kombinasyonu Fansidar olarak adlandırılır ve sıtma hastalığının tedavisinde kullanılır (Patrick, 2013).



Şekil 2.31. Sülfadoksinin yapısı

Sülfadoksinin sentezini inceleyecek olursak; pirimidin kısmı, formamidin hidroklorürün (49) metanol içindeki sodyum ile oluşturduğu tuzun dimetil α -

metoksimalonat (50) ile reaksiyona sokulması ve karışımın 30 dakika boyunca buz banyosunda daha sonra oda sıcaklığında 48 saat boyunca karıştırılmasıyla (4,6-dihidroksi-5-metoksipirimidin) (51) hazırlanmıştır. Bu karışıma fosforoksiklorür ve N,N-dimetilanilin ilave edilerek 1 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtarak 4,6-dikloro-5-metoksipirimidin (52) elde edilmiştir. Oluşan ara ürün 90-100 °C'de dimetilformamid içindeki bir *p*-amino-benzensülfonamide (44) eklenmesiyle ilk önce beş dakika 90 °C'de ısıtıldıktan sonra 3 saat kaynar su banyosunda bekletilmiş ve 4-sülfanilamido-5-metoksi-kloropirimidin elde edilmiştir (53). Son olarak, sodyum içeren metanol çözeltisine ilave edilerek ve karışımın 125 °C'de 4 saat ısıtılmasıyla sülfadoksin (48) bileşiği elde edilmiştir (Şekil 2.32.) (Kapoor, 1988).



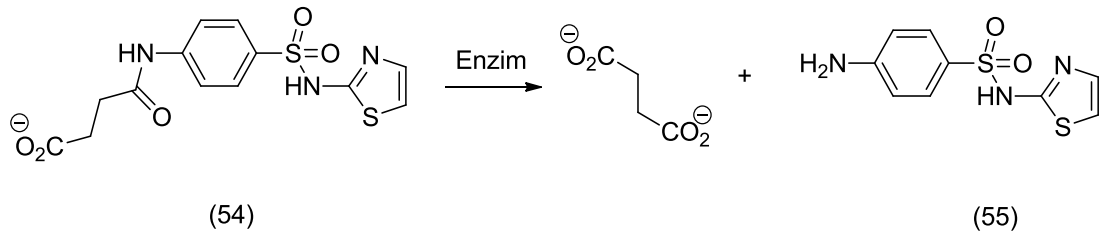
Şekil 2.32. Sülfadoksinin sentezi

Günümüzdeki sülf ilaçları tıpta şu tedaviler için kullanılmaktadır:

- İdrar enfeksiyonu tedavisinde,
- Göz losyonları,
- Mukoza zarlarının enfeksiyon tedavisi,

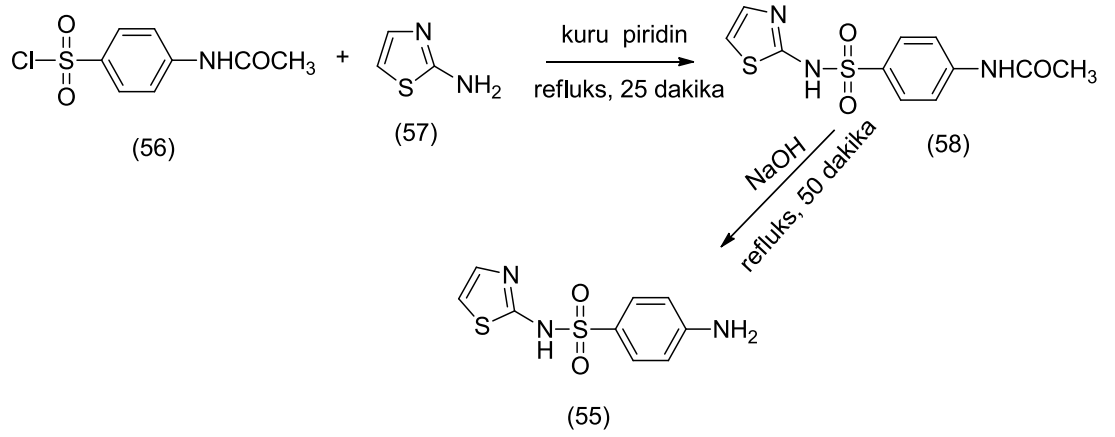
- Bağırsak enfeksiyonlarının tedavisi,

Sülfonamidler, bağırsak enfeksiyonlarına karşı özellikle faydalı olmuşlardır ve ön ilaç olarak kullanılırlar. Örneğin, süksinil sülfatiazol, bir sülfatiazolün ön ilacıdır. Süksinil kısmı, bir asidik grup içerir ve bu ön ilaç bağırsakta iyonize edilir. Sonuç olarak, kan dolaşımına giremez ve bağırsakta tutulur. Süksinil grubunun (54) yavaş enzimatik hidrolizi daha sonra ihtiyaç duyulduğunda aktif sülfatiazolü (55) salgılar (Şekil 2.33.) (Patrick, 2013).



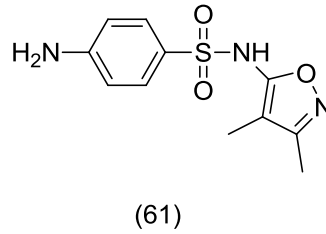
Şekil 2.33. Sülfatiazolün ön ilacı olan süksinil sülfatiazolün enzimatik parçalanması

Sülfatiazolün (55) sentezini inceleyecek olursak; 4-asetamidobenzensülfonil klorür (56), kuru piridin içerisinde çözündürülmüş bir çözelti aminotiazol (57) çözeltisine karıştırılarak yavaşça ilave edilir. Reaksiyon karışımı, 25 dakika boyunca geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra buza dökülür ve çöken ara madde-asetamidobenzen sülfonamid (58), vakumla süzülerek toplanır. Ardından 50 dakika boyunca 2M NaOH ile hidroliz edilir. Reaksiyon karışımında ana ürün olan sülfatiazol (55) bileşiği dikkatli bir şekilde hidroklorik asit ilave edilerek nötralize edilip çökmesi sağlanır, vakumla süzülerek toplanır ve sıcak etanolden yeniden kristallendirilir (Şekil 2.34.) (Boyle, Otty & Sarojini, 2011).



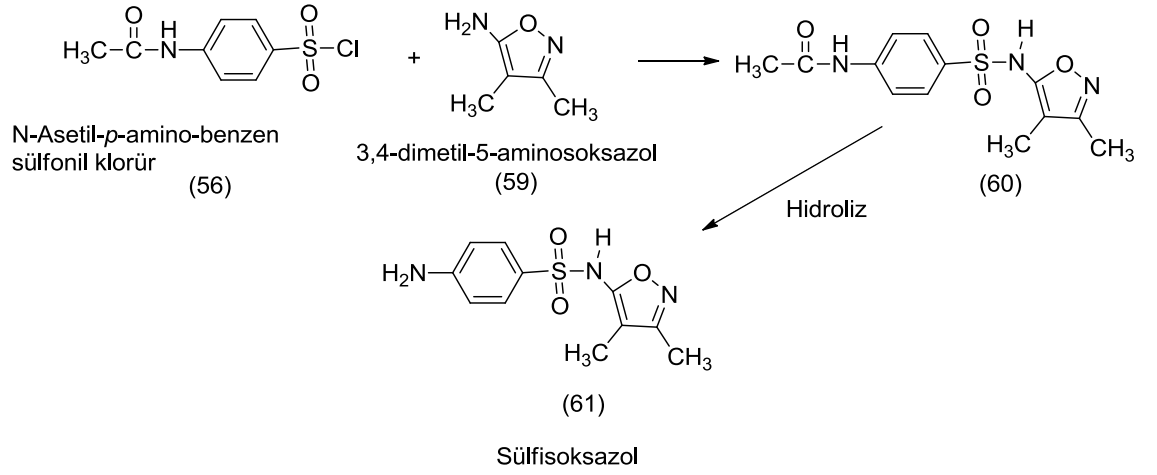
Şekil 2.34. Sülfatiazolün sentezi

Gerek serbest ve gerekse asetillenmiş şeklinin suda çözünürlüğü çok yüksek olan sülfisoksazol (61) ise sistematik ve idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde en fazla tercih edilen sülfonamidlerdendir (Şekil 2.35.). Nötr, hatta asidik ortamda bile kristalize olmaz (Kayaalp, 2002).



Şekil 2.35. Sülfisoksazol

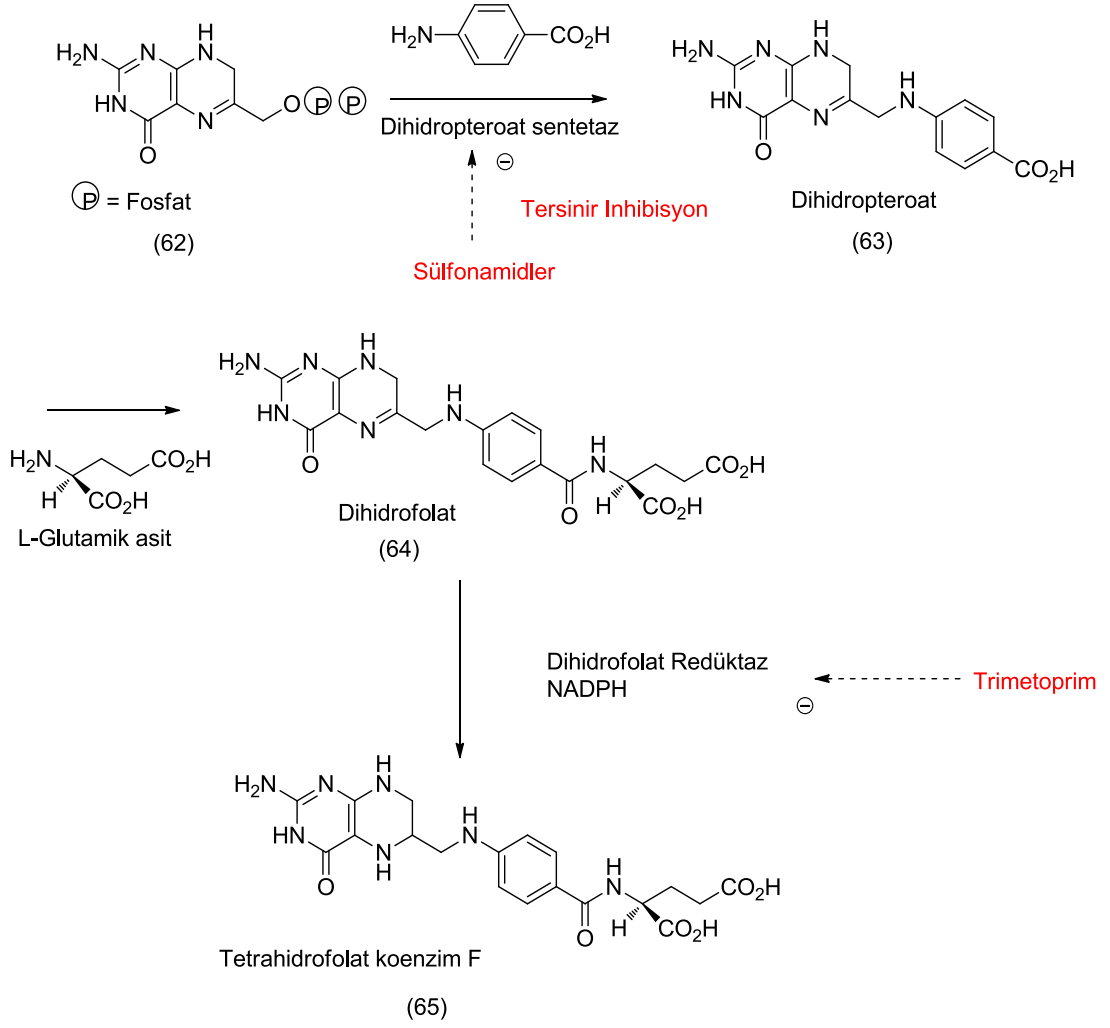
Sülfisoksazol, N-asetil-*p*-amino-benzen sülfonil klorür (56) ile 3,4-dimetil-5-aminosoksazolün (59) reaksiyonu sonucunda oluşan ara ürünün (60) hidrolizi sonucunda elde edilen bir bileşiktir (Şekil 2.36.) (Rudy & Senkowski, 1973).



Şekil 2.36. Sülfisoksazol sentezi

2.3.4. Sülfonamidlerin Etki Mekanizması

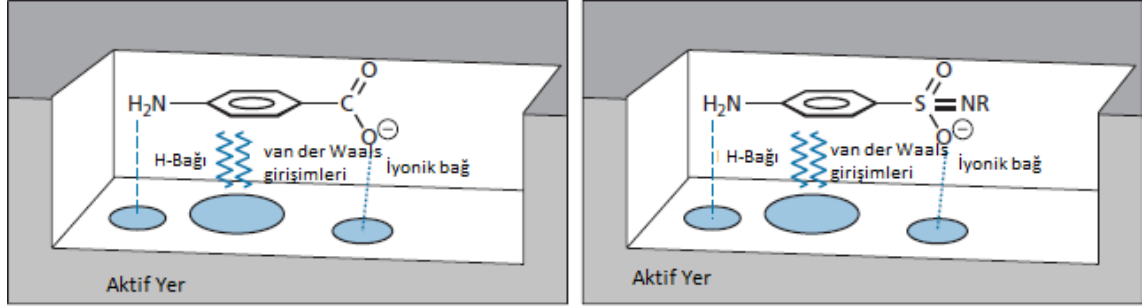
Sülfonamidler **dihidropteroat sentetazın** enzim inhibitörü olarak rol oynar ve **tetrahidrofolatın** bakteri hücrelerinde biyosentezini bloke eder. Tetrahidrofolat hem insan hem de bakteri hücrelerinde önemlidir. Çünkü DNA sentezi için gerekli olan pirimidin nükleik asit bazlarının sentezi için bir karbon iskeleti sağlayan bir enzim kofaktörüdür. Pirimidin ve DNA sentezi bloke olursa hücre büyüyemez ve bölünemez (Şekil 2.37.) (Patrick, 2013).



Şekil 2.37. Sülfonamidlerin etki mekanizması

Sülfonamidler bakteri hücrelerini aktif olarak öldürmezler. Fakat hücre büyümesini ve çoğalmasını engellerler. Bu durum vücut kendi savunma sistemlerini harekete geçirmesi için yeterli zaman verir ve işgalciyi yok eder. Hücre büyümesini engelleyen antibakteriyel maddeler bakteriyostatik olarak adlandırılırken bakteri hücrelerini aktif olarak öldüren penisilin gibi maddeler bakterisit olarak adlandırılır. Sülfonamidlerin başladıkları işi tamamlamak için sağlıklı bir bağışıklık sistemi gerekmektedir. Zayıflamış bağışıklık sistemine sahip hastalar için bu maddeler önerilmez. Kanser kemoterapisi alan, organ nakli yaptırmış veya bağışıklık sistemi baskılayan ilaçlar alan hastaların yanında AIDS li kimselerde zayıf bağışıklık sistemine sahip kimselerdir.

Sülfonamidler, dihidropteroat sentetaz için normal substratlardan biri olan *p*-aminobenzoik asidi (PABA) taklit ederek inhibitör görevi görür (Şekil 2.38.). Sülfonamid molekülü PABA ya yapısal açıdan yeteri kadar benzer olduğu için enzimin aktif yeri sülfonamidi kabul edebilir (Patrick, 2013).



Şekil 2.38. Sülfonamidin PABA'yı taklit ederek PABA'nın bağlanmasını önlenmesi

Sülfonamid bağlandığı zaman PABA'nın bağlanmasını engellemiş olur. Sonuç olarak dihidropteroat artık sentezlenemez. Burada enzimin sülfonamid iskeletini içeren dihidropteroat analogunu niçin vermediği sorusu aklına gelebilir. Bu gerçekten meydana gelebilir ama o iyi hücre yapamaz. Çünkü analog biyosentetik yolaktaki bir sonraki enzim tarafından tanınmaz ve reaksiyon ilerlemez.

Sülfonamidler rekabetçi enzim inhibitörleridirler ve bu yüzden inhibisyon tersinedir. Bu daha fazla PABA sentezleyerek direnç elde edebilen stafilkoklar, pnömokoklar ve gonokoklar gibi bazı organizmalar tarafından gösterilmiştir. Hücrede ne kadar fazla PABA varsa enzimin aktif yerine varmak için sülfonamid inhibitörü ile yarışabilecek o kadar fazla PABA olduğundan bu ürün daha etkin olur. Böyle durumlarda sülfonamidin doz seviyeleri inhibisyonu aynı seviyede tutmak için artırılabilir. Sülfonamidlere direnç aynı zamanda hedef enzimleri modifiye eden mutasyonlarla (burada bu enzim sülfonamidler için daha az afiniteye sahiptir) veya sülfonamidin hücre zarına girmesinin azalmasıyla ortaya çıkabilir.

Tetrahidrofolat bakteri hücrelerinin yaşaması için gereklidir. Ama insan hücrelerinin yaşaması için o kadar hayati değildir. Sülfonamid ilaçları insanlar için niçin

toksik değildir? Bu sorunun cevabı insan hücrelerinin farklı tarzlarda tetrahidrofolat sentezlemesi ve dihidropteroat sentetaz enzimini içermemesi gerçeğinde yatmaktadır. İnsan hücrelerinde tertahidrofolat, folik asitten sentezlenir. Bu madde vitamin olarak yediklerimizden elde edilir ve taşıyıcı proteinler ile hücre zarından geçebilirler.

İnsan hücreleri yediklerimizden folik asidi sağlayabiliyorsa neden insan vücuduna enfekte eden bakteri hücreleri aynı durumu sağlayamıyor? Sonra onu tetrahidrofolata dönüştüremiyor? Gerçekte bakteri hücreleri folik asit üretememektedir. Çünkü onlar, hücre zarlarından folik asidi taşımak için gerekli olan taşıyıcı proteinleri içermemektedirler.

Sülfonamidlerin başarısı memeli ve bakteri hücrelerinin arasındaki iki metabolik farklılıktan dolayıdır.

1) Bakteriler memeli hücrelerinde bulunmayan uygun bir enzime sahiptir.

2) Bakteriler hücre dışından folik asidi hücre içine taşıyan taşıyıcı proteinlerden yoksundurlar (Patrick, 2013).

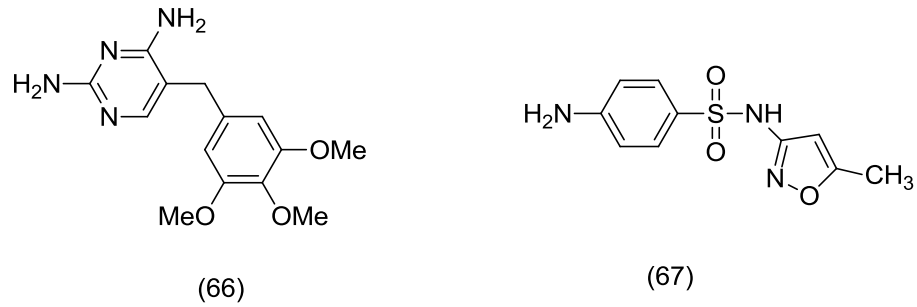
2.4. Başka Antimetabolitlere Örnekler

Tıpta kullanılan diğer antimetabolitler trimetoprim ve sülfonlardır.

2.4.1. Trimetoprim

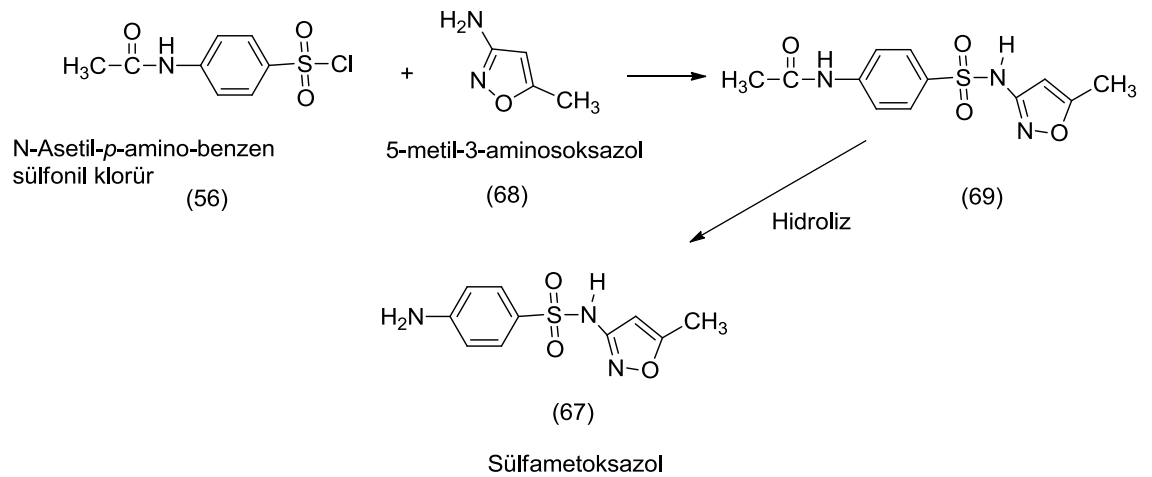
Diaminopirimidin yapısında oral olarak anılan bir maddedir. Oldukça seçici antibakteriyel ve antimalaryal etkili bir maddedir. Bu madde dihidrofolat redüktaza karşı etkilidir (Bu enzim dihidrofolatın (64) tetrahidrofolata dönüşmesini sağlar). Bu madde enzimi etkilediği zaman DNA sentezini ve hücre büyümesini durdurur. Dihidrofolat redüktaz bakteri hücrelerinin yanında memeli hücrelerde de bulunur. Ama milyonlarca yıllık mutasyonlar iki enzim arasındaki yapısal farklılıklar ortaya çıkarmıştır. Trimetoprim (66) bakteri hücreleri tarafından tanınır ve daha güçlü olarak inhibe edilir. Gerçekte trimetoprim bakteri enzimlerine karşı yüz bin kat daha aktiftir. Trimetoprim (66) çoğu kez **kotrimoksazol** olarak adlandırılan bir preparatta sülfonamid olan sülfametoksazol (67) ile birlikte kullanılır. Bu sülfonamid PABA'nın

dihidropteroata girmesini engellerken trimetoprim dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Bu sayede bir biyosentetik yolaktaki iki enzim inhibe edilmiş olur. Bu biyosentetik bir yolağı inhibe etmenin en iyi yollarından biridir. Trimetoprime (66) direnç *E. Coli* bakterileri tarafından gözlenmiştir (Şekil 2.39.). Bu bakteriler ilaca daha az afiniteye sahip hedef enzimin yeni bir şeklini üreterek direnç göstermişlerdir (Patrick, 2013).



Şekil 2.39. Trimetoprim ve sülfametoksazolun yapısı

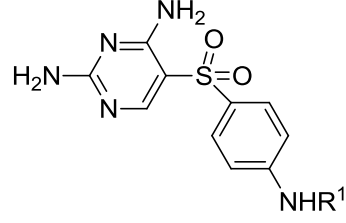
Sülfametoksazol (67), N-asetil-*p*-aminobenzensülfonil klorür (56) ile 5-metil-3-aminosoksazolün (68) reaksiyonu sonucunda oluşan ara ürünün (69) hidrolizi sonucunda elde edilen bir bileşiktir (Şekil 2.40.) (Rudy & Senkowski, 1973).



Şekil 2.40. Sülfametoksazol sentezi

2.4.2. Sulfonlar

Sulfonlar cüzzam tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardır (Şekil 2.41.). Sulfonamidlerin inhibe ettikleri bakteri enzimlerini (dihidropteroat sentetaza) inhibe ettiklerine inanılır (Patrick, 2013).



(70)

Şekil 2.41. Sulfonlar (anticüzzamlar)

BÖLÜM 3

MALZEME VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasallar

- İsoik Anhidrid (Merck)
- Etan-1,2-diamin (Aldrich)
- Propan-1,3-diamin (Aldrich)
- Bütan-1,4-diamin (Aldrich)
- Hekzan-1,6-diamin (Aldrich)
- Diklorometan (Tekkim)
- DMSO (Merck)
- Dötero-Kloroform (Merck)
- Etanol (Merck)
- Etil Asetat (Tekkim)
- Hekzan (Tekkim)
- Hidroklorik Asit (%37'lik) (Merck)
- Sodyum Sülfat (Merck)
- N,N-Dimetil Formamit (Merck)
- Metansülfonil Klorür (Merck)
- p-Toluensülfonil Klorür (Merck)
- Piridin (Merck)
- Sodyum Hidroksit (Tekkim)
- Destile su
- Triflorometan sülfonil klorür
- Asetonitril

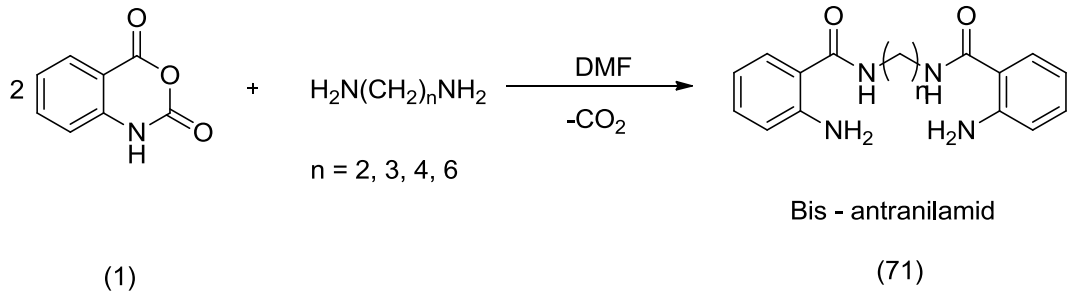
- THF
- Aseton
- DMAP
- Potasyum Karbonat
- TEA

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
- Ab-Sciex 4600 Triple Quadrupole TOF (LC-Q-TOF) Sıvı Kromatografi - Uçuş Zamanlı Kütle Spektroskopisi
- Nüve EV vakum etüvü, 450 °C
- Perkin Elmer Frontier FT-IR Spektrometresi
- Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometre

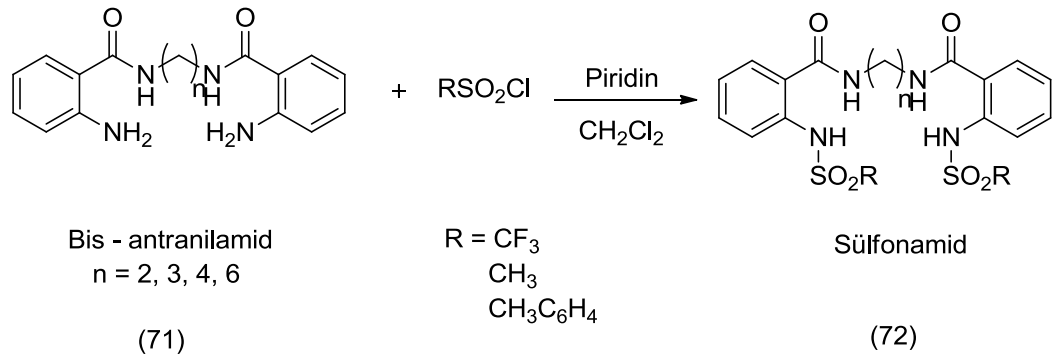
3.3. Yöntem

İlk olarak çalışmamızın 1. aşamasında isatoik anhidridi nükleofilik özellik taşıyan alkandiamin bileşikleriyle reaksiyonundan oluşan bis-antranilamidleri sentezleyeceğiz. Alkandiamin olarak 1,2-diaminoetan, 1,3-diaminopropan, 1,4-diaminobütan ve 1,6-diaminohekzan bileşiklerini kullanacağız (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Bis - antranilamidlerin sentez yöntemi

Bis-antranilamidler (71) daha önce başka araştırmacılar tarafından sentezlendiğinden burada o bileşiklerin yapısal analizleri (1H NMR ve FT-IR spektrumları gibi) verilmeyecektir. Sülfonamidler, sülfonil halojenürler veya sülfonik anhidridlerin amonyak, primer amin veya sekonder aminlerin bazik ortamda reaksiyona sokulması ile sentezlenirler. İlk aşamada elde ettiğimiz 4 farklı bis-antranilamidlerin yapısında bulunan amino grubunu sülfonil klorürlerle reaksiyona sokarak sülfonamidler sentezlenecektir (Şekil 3.2.). Elde edilecek bis-antranilamid sülfonamidlerin (72) IR, NMR ve Kütle spektrometreleri kullanılarak yapıları aydınlatılacaktır.

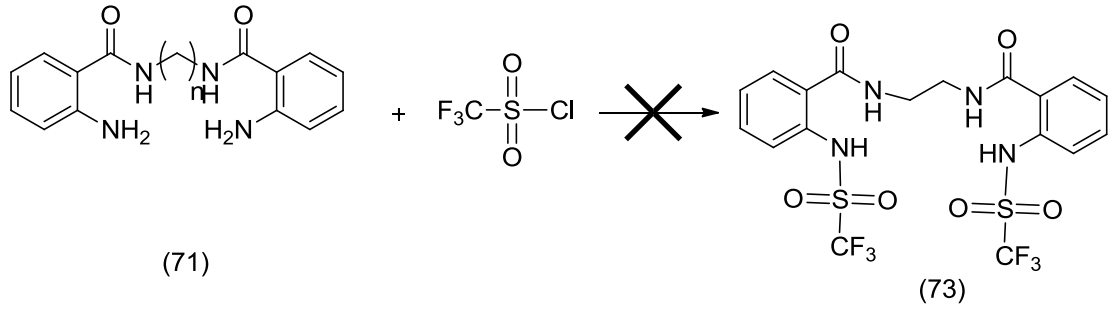


Şekil 3.2. Bis–antranilamid sülfonamidlerin sentez yöntemi

BÖLÜM 4

DENEYSEL KISIM

4.1. *N,N'*-(Etan-1,2-Diil)-Bis(2-(Triflorometilsülfonamido) Benzamid) Eldesi



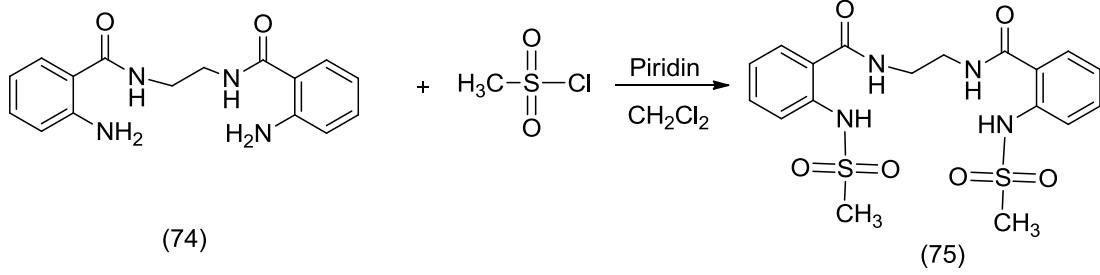
Şekil 4.1. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)bis(2-(triflorometilsülfonamido) benzamid) eldesi

0 °C'lik buz banyosunda üç boyunlu balon içerisine 0.298 g (1 mmol) *N,N'*-(etan-1,2-diil)-bis(2-aminobenzamid), konularak 10 mL kuru CH_2Cl_2 çözücüsü ilave edildi. Üzerine 0.6 mL (7.449 mmol) piridin eklendi. Damlatma hunisi yardımıyla 10 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde çözünen 0.3707 g (2.20 mmol) triflorometansülfonil klorür konularak azot gazı altında reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi (Tam çözünme). Daha sonra reaksiyon oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon balonundan alınan örneğin TLC ile kontrolünden sonra başlangıç maddesi olduğu ve reaksiyon gerçekleşmediği anlaşılmıştır (Şekil 4.1.).

Bu reaksiyonu yapmak için ilk önce çözücü sistemi değiştirildi. Bunun için kuru aseton, kuru THF, kuru asetonitril çözücülerini denendi fakat reaksiyonun olmadığı görüldü. Baz olarak dimetil amino piridin (DMAP), potasyum karbonat ve trietil amin

kullanıldı. Ayrıca reaksiyon oda sıcaklığında, buz banyosunda ve 70-80 °C'lik yağ banyosunda denendi ve istenilen bileşikler elde edilememiştir.

4.2. *N,N'*-(Etan-1,2-Diil)-Bis(2-(Metilsülfonamido) Benzamid) Eldesi



Şekil 4.2. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) eldesi

0 °C'lik buz banyosunda üç boyunlu balon içerisine 0.298 g (1 mmol) *N,N'*-(etan-1,2-diil)-bis(2-aminobenzamid) (74) konularak 10 mL kuru CH₂Cl₂ çözücüsü ilave edildi. Üzerine 0.6 mL (7.449 mmol) piridin eklendi. Damlatma hunisi yardımıyla 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözünen 0.17 mL (2.20 mmol) metansülfonil klorür konularak azot gazı altında reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi (Tam çözünme). Daha sonra reaksiyon oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon balonundan alınan örneğin TLC ile kontrolünden sonra başlangıç maddesi olmadığı görülerek reaksiyonu sonlandırmak için beher içerisine konulan buzlu suya döküldü ve üzerine 5 ml % 5'lik HCl ilave edilerek yaklaşık 1 saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi sona erdikten sonra süzgeç kağıdından süzülerek kurutuldu. Kurutma işleminden sonra katı madde ikili çözücü sistemi ile (DMF, su) kristallendirildi. 0.3718 g (Verim:% 81.7) kremi parlak renkli *N,N'*-(etan-1,2-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (75) katı halde elde edildi (Şekil 4.2.).

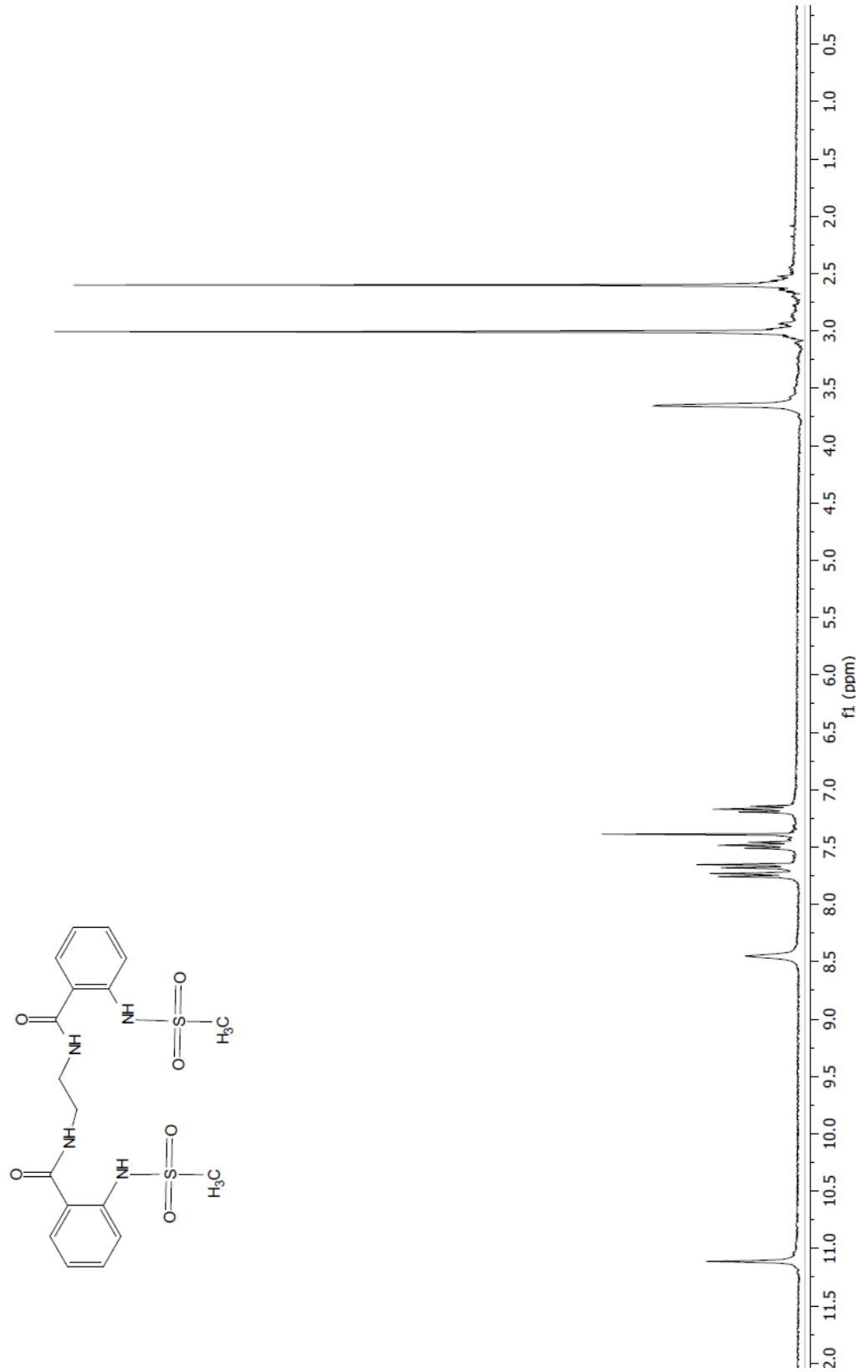
Erime Noktası : 205 - 206.5 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.00 (s, 6H, CH₃), 3.66 (s, 4H, CH₂), 7.16 (t, 2H, CH), 7.48 (t, 2H, CH), 7.66 (d, 2H, CH), 7.74 (d, 2H, CH), 8.44 (s, 2H, NH), 11.11 (s, 2H, NH).

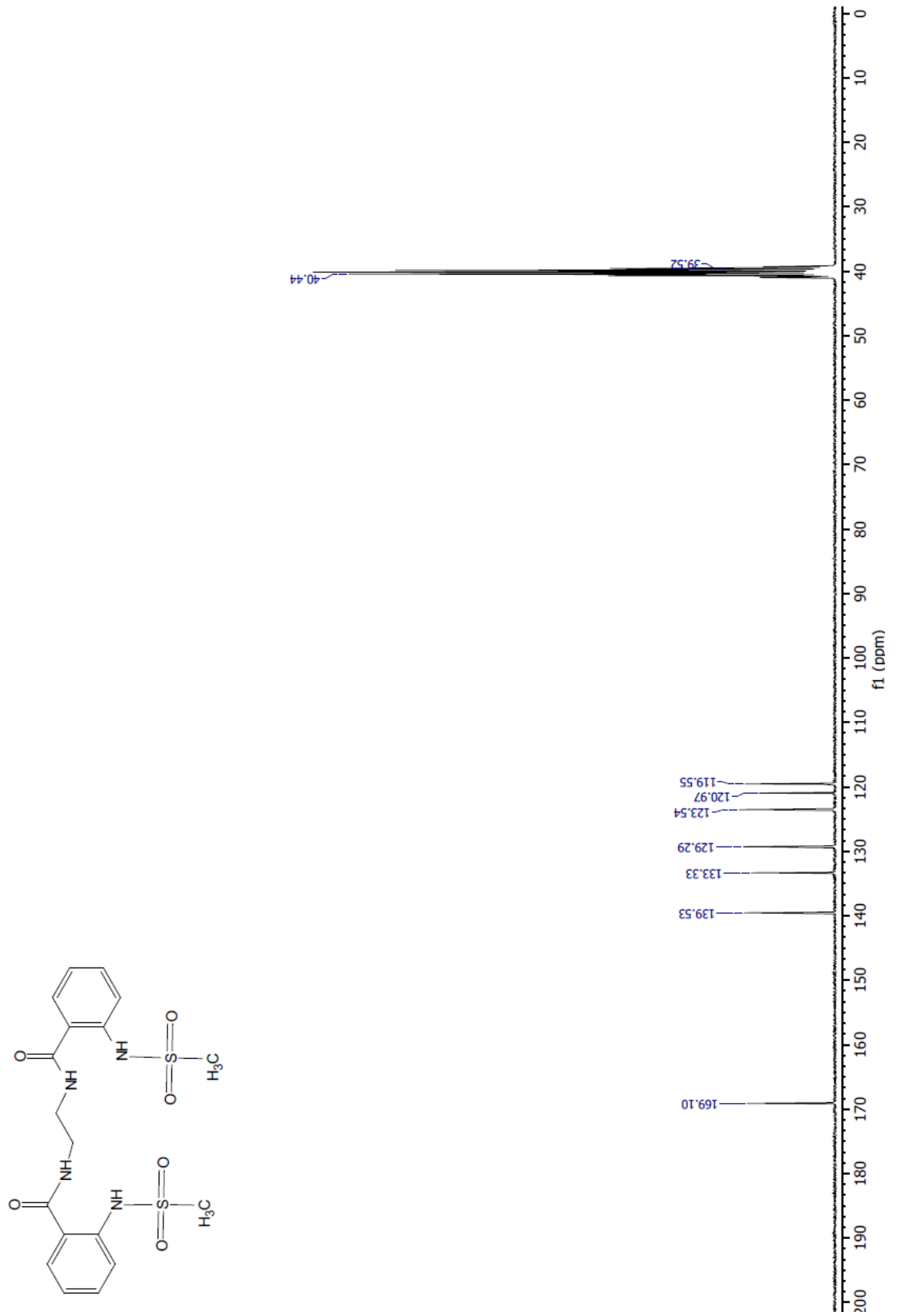
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO) δ : 169.10, 139.53, 133.33, 129.29, 123.54, 120.97, 119.55, 40.44, 39.52.

FT-IR (cm⁻¹): 3390, 1626.

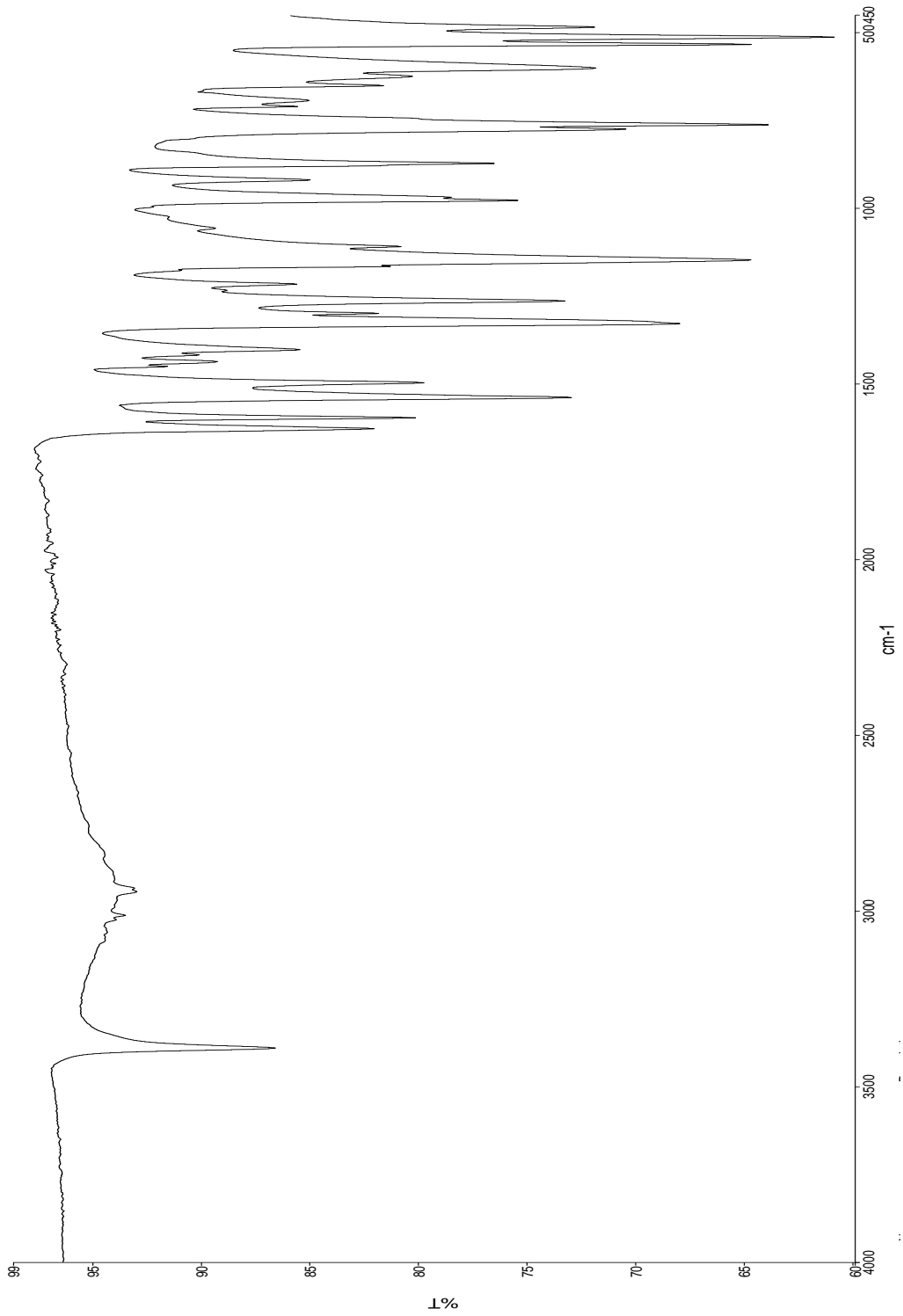
LC-Q/TOF (Deneysel): 455.1133, **LC-Q/TOF (Teorik):** 455.1059



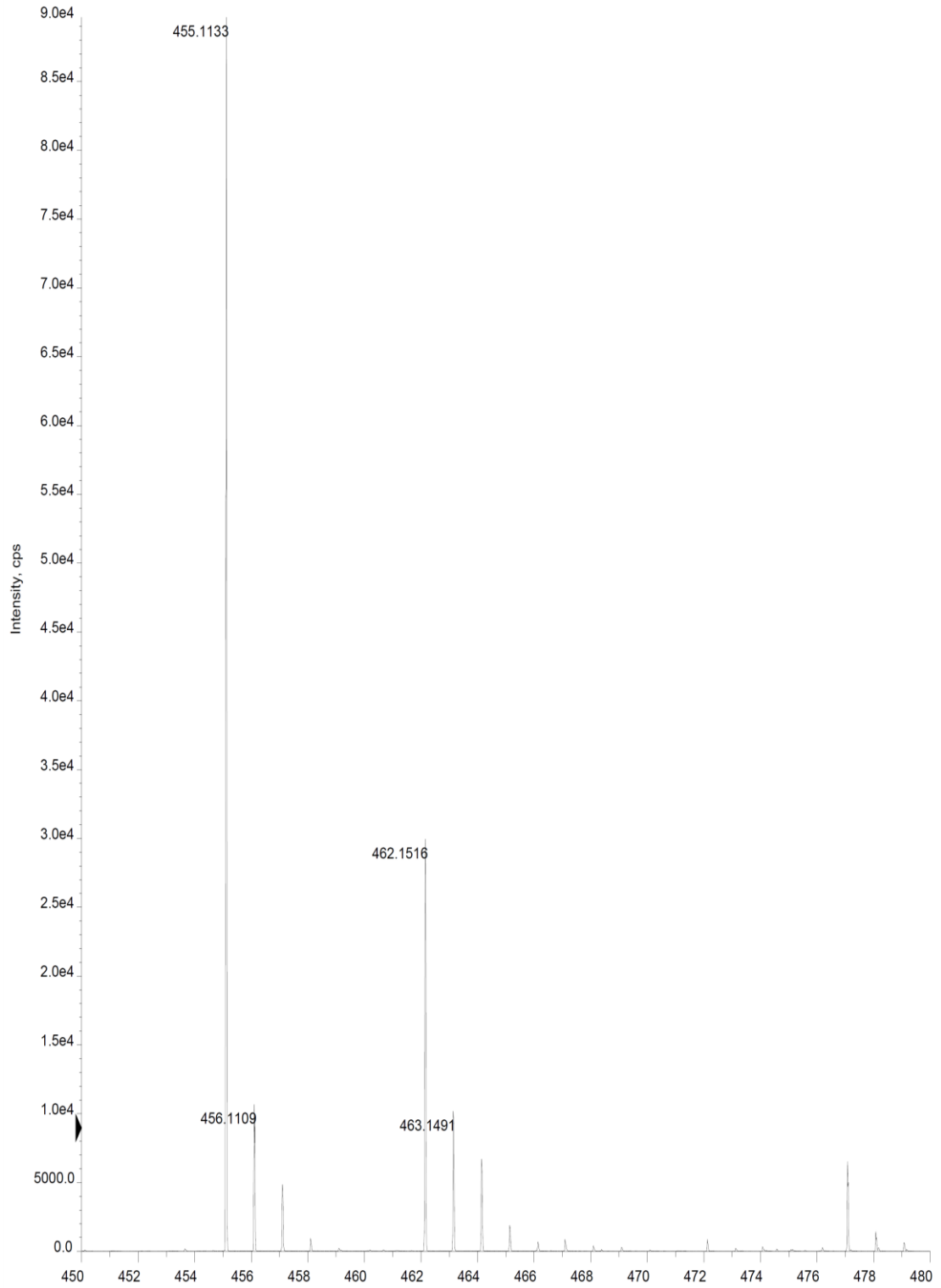
Şekil 4.3. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)-bis(2-(metilsulfonamido) benzamid) (¹H-NMR)



Şekil 4.4. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)-bis(2-(metilsulfonamido) benzamid) (^{13}C -NMR)

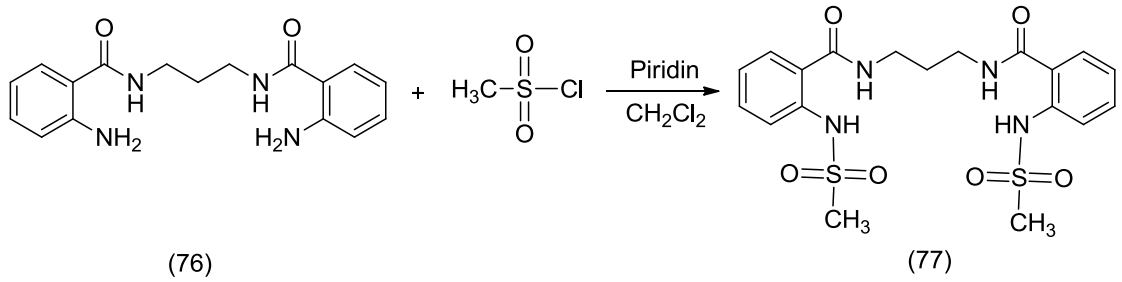


Şekil 4.5. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)-bis(2-(metilsulfonamido) benzamid) (FT-IR)



Şekil 4.6. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (LC-Q/TOF)

4.3. *N,N'*-(Propan-1,3-Diil)-Bis(2-(Metilsülfonamido)Benzamid) Eldesi



Şekil 4.7. *N,N'*-(Propan-1,3-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) eldesi

0 °C'lik buz banyosunda üç boyunlu balon içerisine 0.312 g (1 mmol) *N,N'*-(propan-1,3-diil)-bis(2-aminobenzamid) (76) konularak 10 mL kuru CH₂Cl₂ çözücüsü ilave edildi. Üzerine 0.6 mL (7.449 mmol) piridin eklendi. Damlatma hunisi yardımıyla 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözünen 0.17 mL (2.20 mmol) metansülfonil klorür konularak azot gazı altında reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi. Daha sonra reaksiyon oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon balonundan alınan örneğin TLC ile kontrolünden sonra başlangıç maddesi olmadığı görülerek reaksiyonu sonlandırmak için beher içerisine konulan buzlu suya döküldü ve üzerine 5 ml % 5'lik HCl ilave edilerek yaklaşık 1 saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi sona erdikten sonra süzgeç kağıdından süzülerek kurutuldu. Katı madde ikili çözücü sistemi ile (DMF, su) kristallendirildi. 0.38 g (Verim: % 82) kristal yapıda beyaz renkli *N,N'*-(propan-1,3-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (77) katı halde elde edildi (Şekil 4.7.).

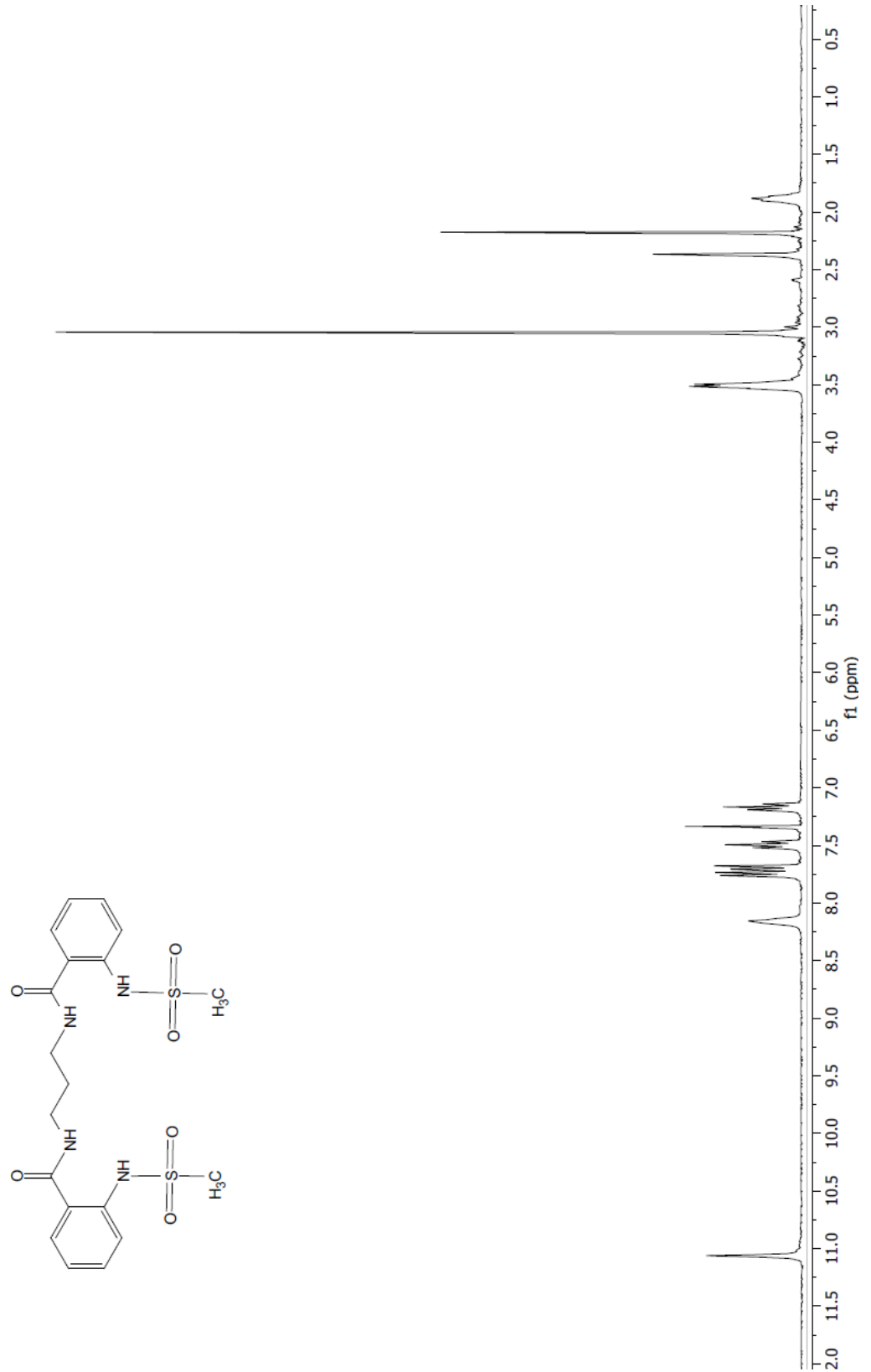
Erime Noktası : 119-125.4 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.88 (p,2H, CH₂), 3.04 (s, 6H, CH₃), 3.5 (t,4H, CH₂) 7.16 (t, 2H, CH), 7.49 (t, 2H, CH), 7.69 (d, 2H, CH), 7.75 (d, 2H, CH), 8.44 (s, 2H, NH), 11.11 (s, 2H, NH).

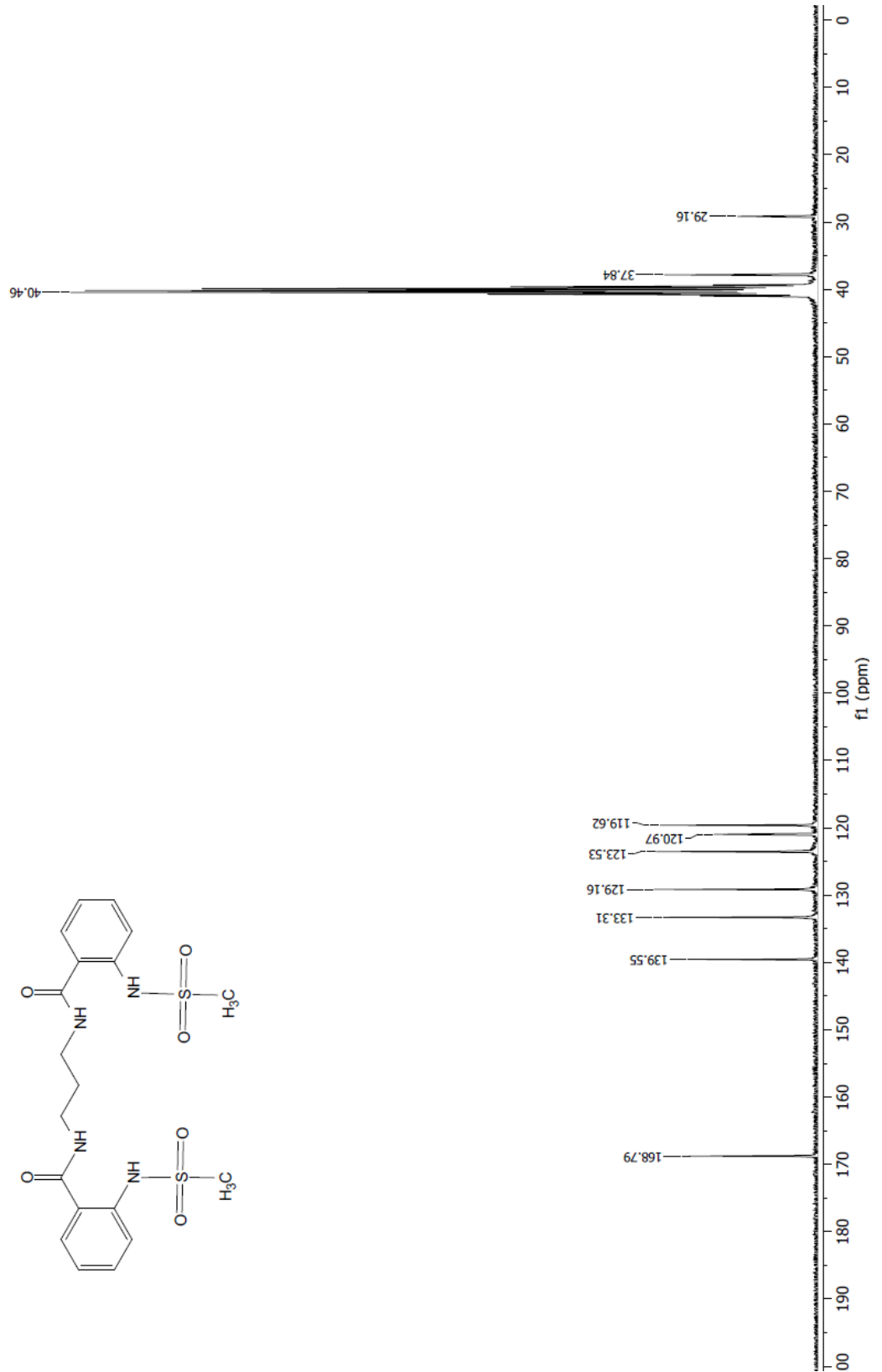
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO) δ : 168.79, 139.55, 133.31, 129.16, 123.53, 120.97, 119.62, 40.46, 37.84, 29.16.

FT-IR (cm⁻¹): 3401, 1634.

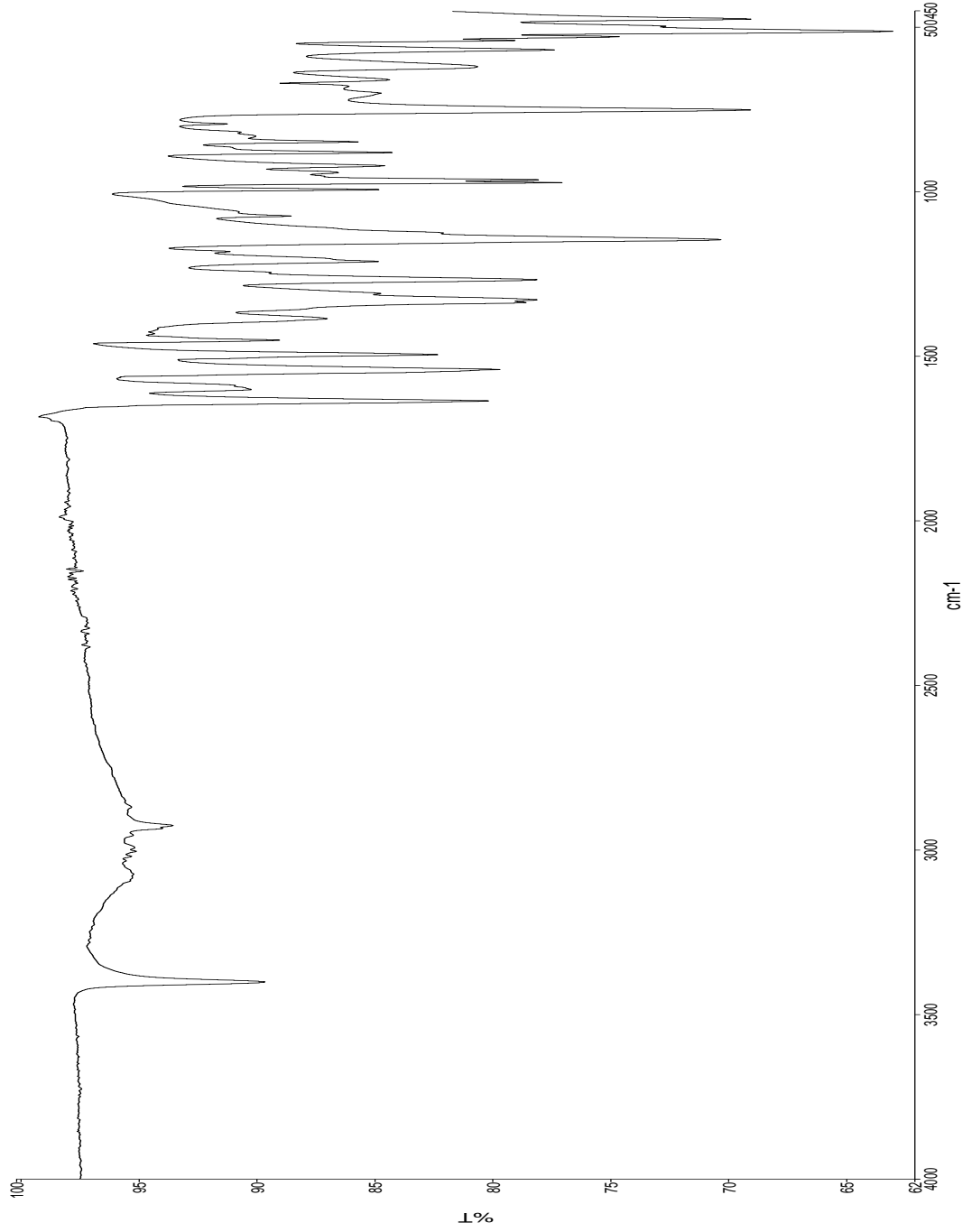
LC-Q/TOF (Deneysel): 469.1283, LC-Q/TOF (Teorik): 469.1215.



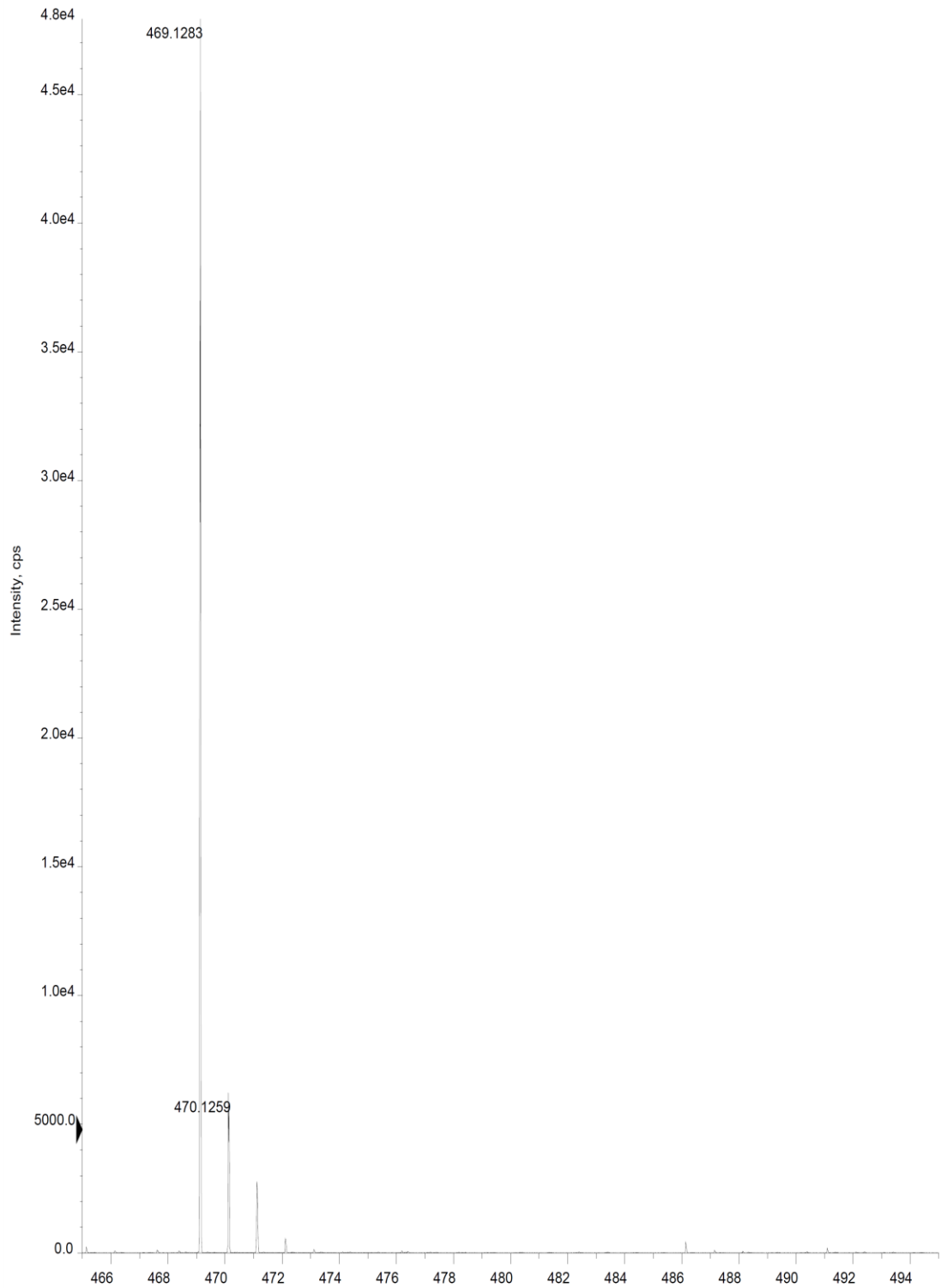
Şekil 4.8. *N,N'*-(Propan-1,3-diil)-bis(2-(metilsulfonamido) benzamid) (¹H-NMR)



Şekil 4.9. *N,N'*-(Propan-1,3-diil)-bis(2-(metilsulfonamido) benzamid) (^{13}C -NMR)

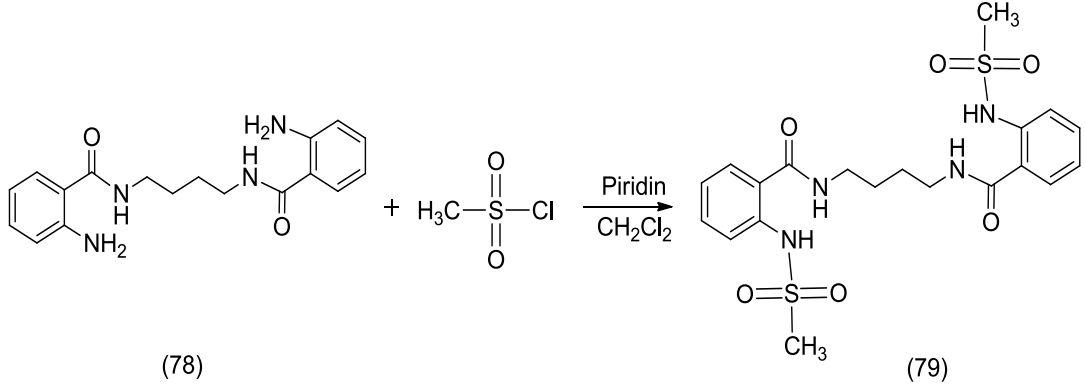


Şekil 4.10. *N,N'*-(Propan-1,3-diil)-bis(2-(metilsulfonamido) benzamid) (FT-IR)



Şekil 4.11. *N,N'*-(Propan-1,3-diil)-bis-(2-(metilsülfonamido) benzamid) (LC-Q/TOF)

4.4. *N,N'*-(Bütan-1,4-Diil)-Bis(2-(Metilsülfonamido) Benzamid) Eldesi



Şekil 4.12. *N,N'*-(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) eldesi

0 °C'lık buz banyosunda üç boyunlu balon içerisine 0.326 g (1 mmol) *N,N'*-(bütan-1,4-diil)-bis(2-aminobenzamid) (78) konularak 10 mL kuru CH_2Cl_2 çözücüsü ilave edildi. Üzerine 0.6 mL (7.449 mmol) piridin eklendi. Damlatma hunisi yardımıyla 10 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde çözünen 0.17 mL (2.20 mmol) metansülfonil klorür konularak azot gazı altında reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi (Tam çözünme). Daha sonra reaksiyon oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon balonundan alınan örneğin TLC ile kontrolünden sonra başlangıç maddesi olmadığı görülerek reaksiyonu sonlandırmak için beher içerisine konulan buzlu suya döküldü ve üzerine 5 ml % 5'lik HCl ilave edilerek yaklaşık 1 saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi sona erdikten sonra süzgeç kağıdından süzülerek kurutuldu. Kurutma işleminden sonra katı madde ikili çözücü sistemi ile (DMF, su) kristallendirildi. 0.34 g (Verim: % 70,5) krem parlak renkli *N,N'*-(bütan-1,4-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (79) katı halde elde edildi (Şekil 4.12.).

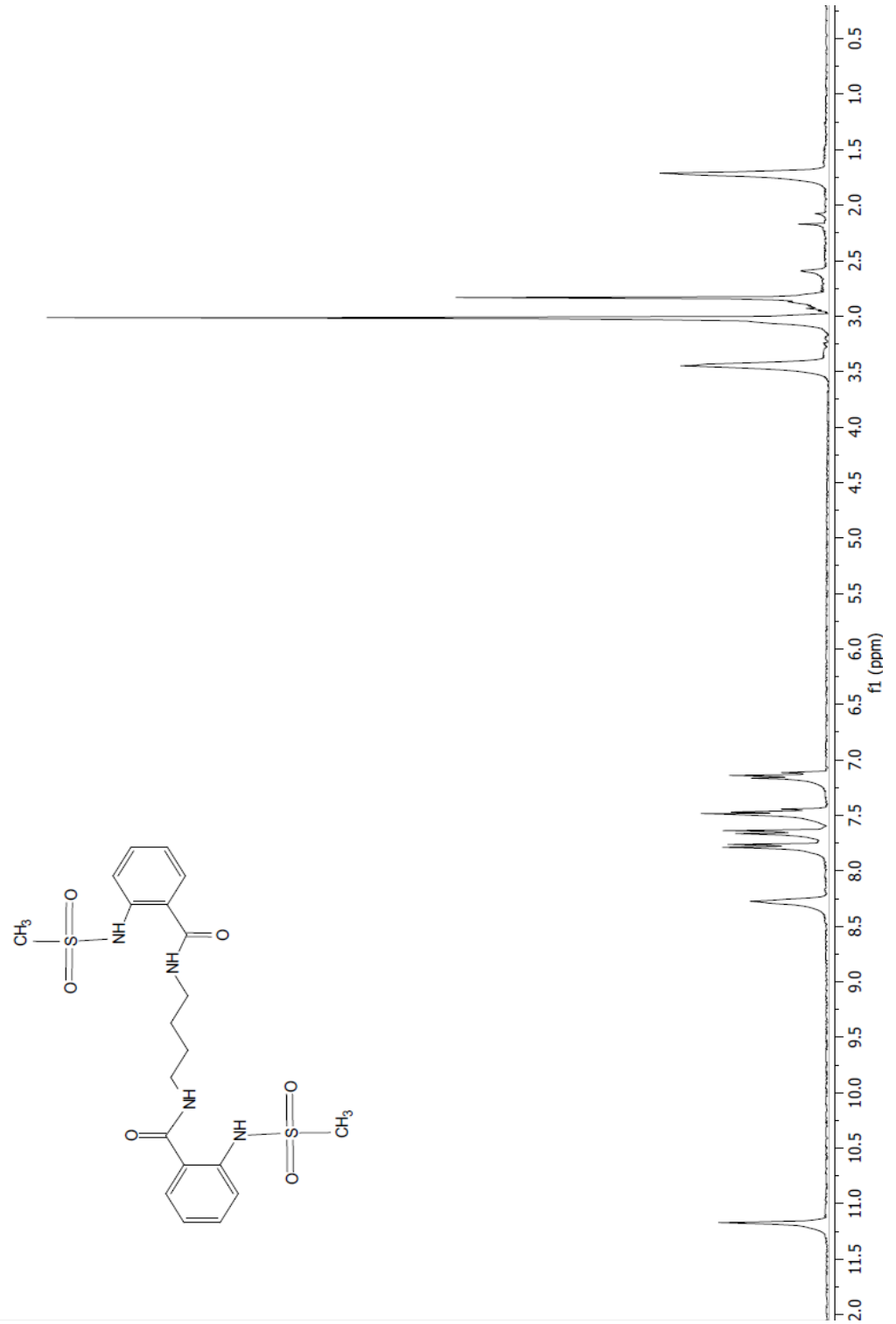
Erime Noktası : 198.1 - 199.5°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.69 (t,4H, CH_2), 3.02 (s, 6H, CH_3), 3.45 (t,4H, CH_2) 7.14 (t, 2H, CH), 7.47 (t, 2H, CH), 7.65 (d, 2H, CH), 7.78 (d, 2H, CH), 8.27 (s, 2H, NH), 11.17 (s, 2H, NH).

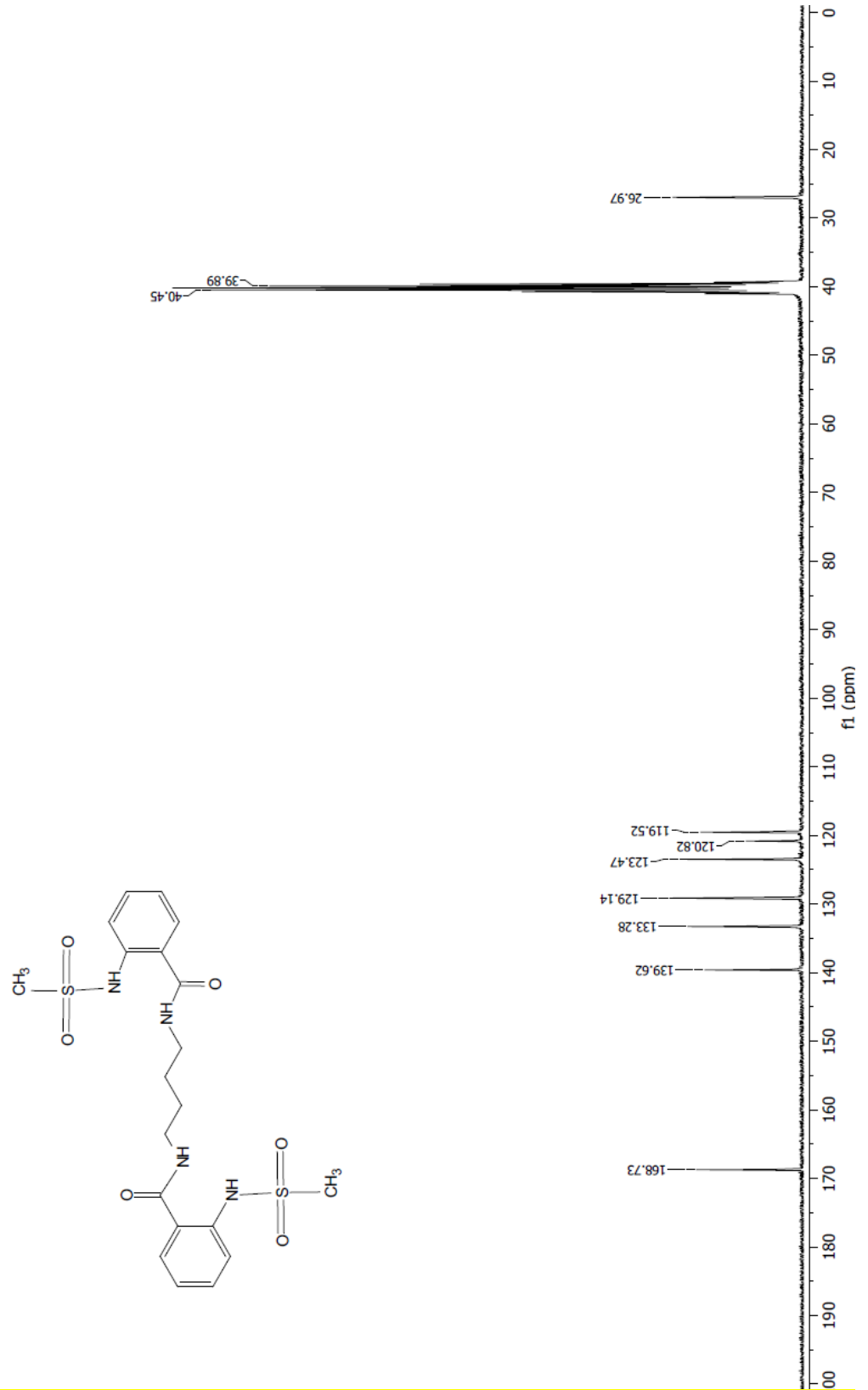
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO) δ : 168.73, 139.62, 133.28, 129.14, 123.47, 120.28, 119.52, 40.45, 39.89, 26.97

FT-IR (cm⁻¹): 3345, 1624.

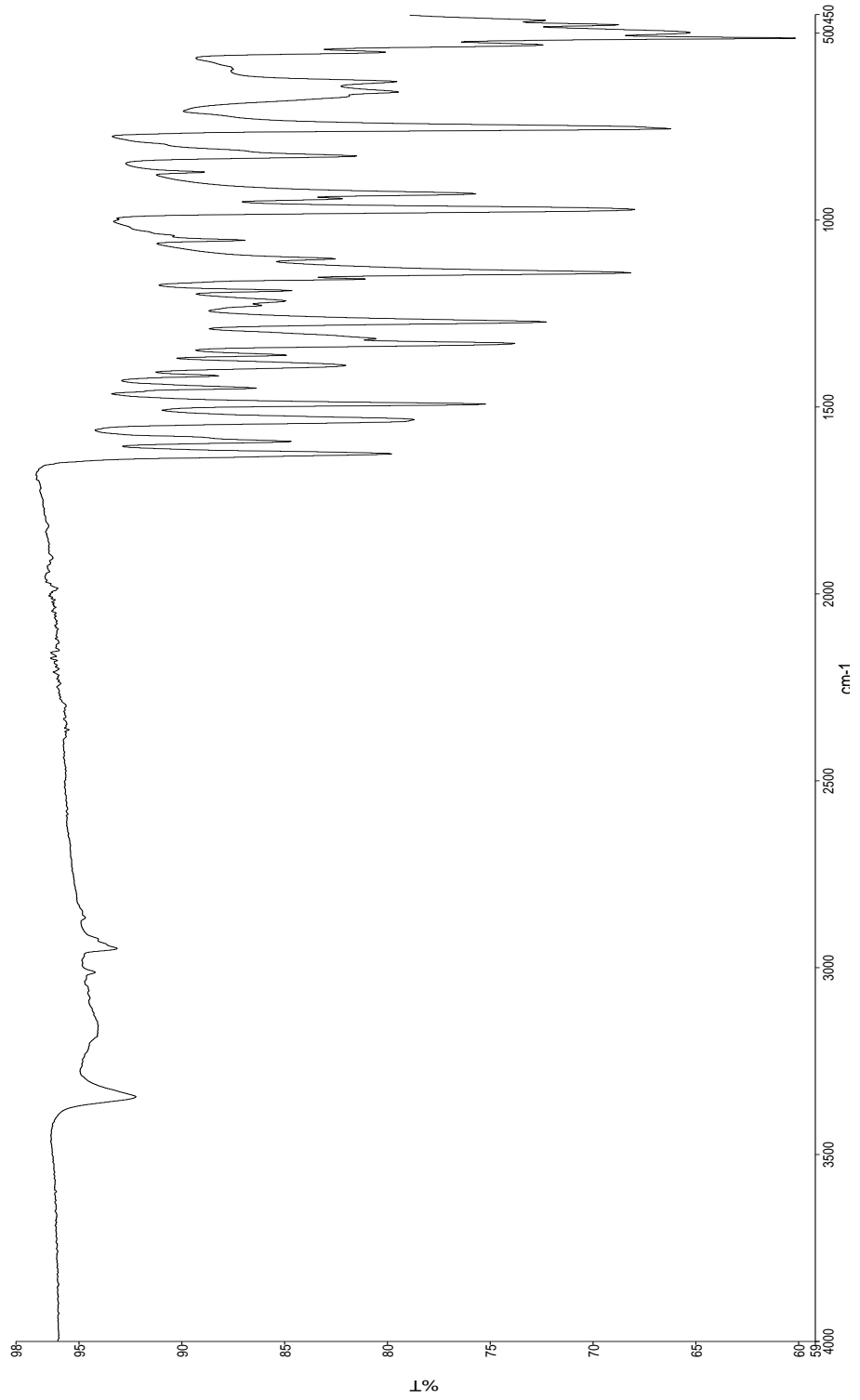
LC-Q/TOF (Deneyisel): 483.1439, **LC-Q/TOF (Teorik):** 483.1372



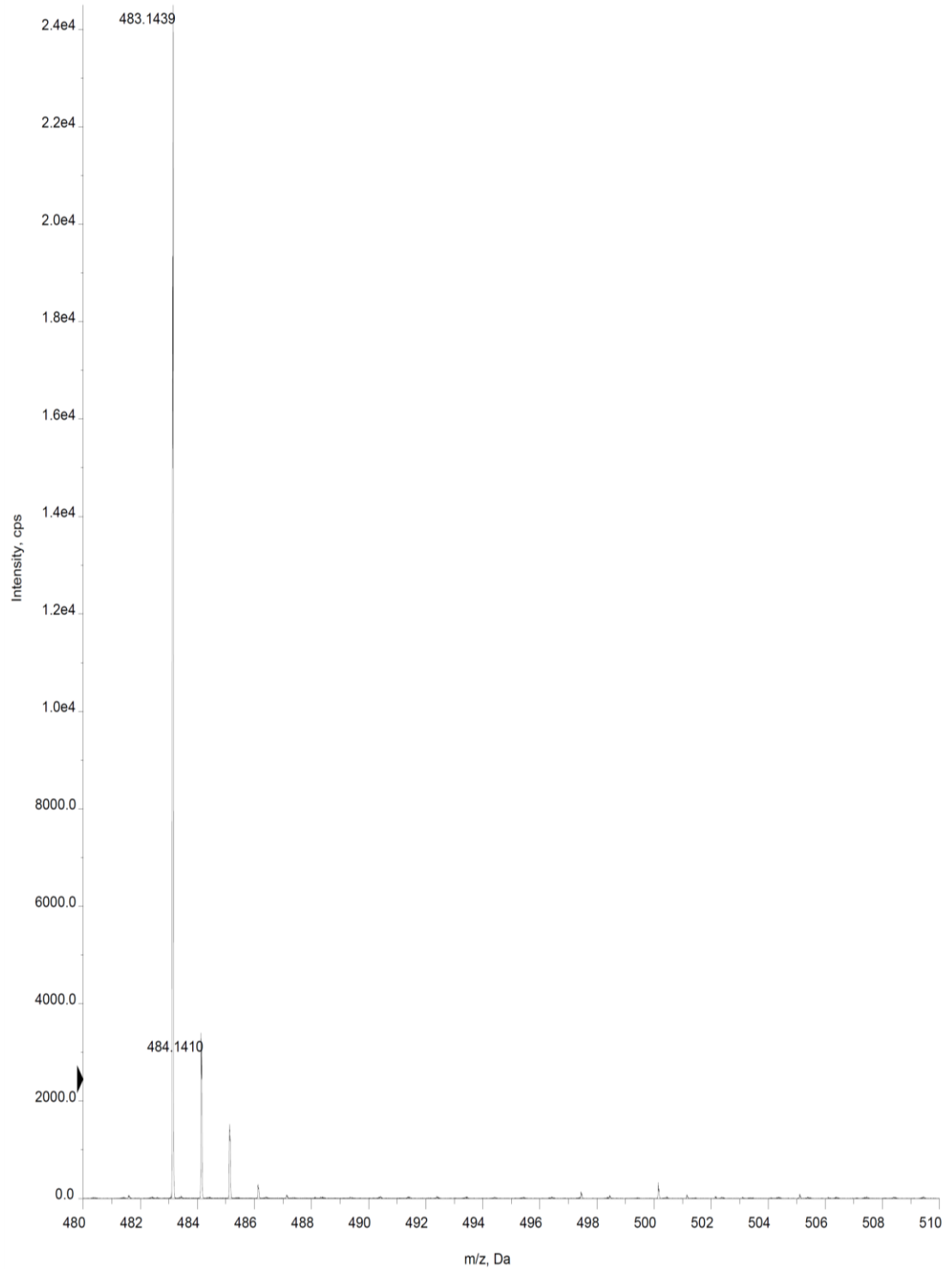
Şekil 4.13. *N,N'*-(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (¹H-NMR)



Şekil 4.14. *N,N'*-(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (¹³C-NMR)

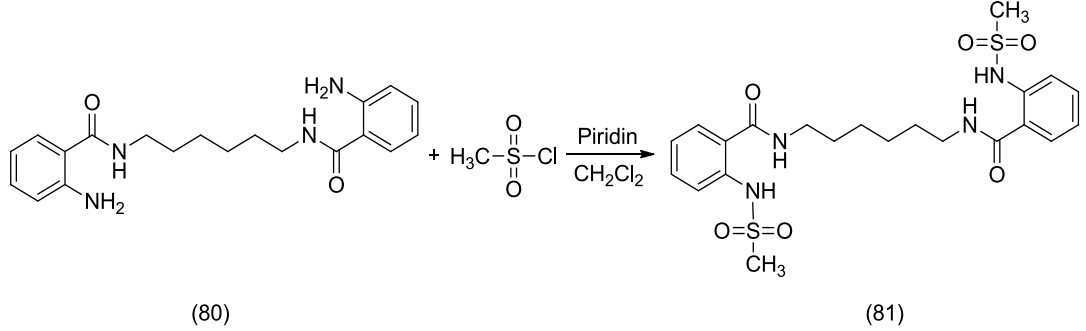


Şekil 4.15 *N,N'*-(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (FT-IR)



Şekil 4.16. *N,N'*-(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(metilsulfonamido) benzamid) (LC-Q/TOF)

4.5. *N,N'*-(Hekzan-1,6-Diil)-Bis(2-(Metilsülfonamido) Benzamid) Eldesi



Şekil 4.17. *N,N'*-(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) eldesi

0 °C'lik buz banyosunda üç boyunlu balon içerisine 0.354 g (1 mmol) *N,N'*-(hekzan-1,6-diil)-bis(2-aminobenzamid) (80) konularak 10 mL kuru CH_2Cl_2 çözücüsü ilave edildi. Üzerine 0.6 mL (7.449 mmol) piridin eklendi. Damlatma hunisi yardımıyla 10 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde çözünen 0.17 mL (2.20 mmol) metansülfonil klorür konularak azot gazı altında reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi (Tam çözünme). Daha sonra reaksiyon oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon balonundan alınan örneğin TLC ile kontrolünden sonra başlangıç maddesi olmadığı görülerek reaksiyonu sonlandırmak için beher içerisine konulan buzlu suya döküldü ve üzerine 5 ml % 5'lik HCl ilave edilerek yaklaşık 1 saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi sona erdikten sonra süzgeç kağıdından süzülerek kurutuldu. Kurutma işleminden sonra katı madde ikili çözücü sistemi ile (DMF, su) kristallendirildi. 0.4677 g (Verim: % 91.6) krem renkli *N,N'*-(hekzan-1,6-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (81) katı halde elde edildi (Şekil 4.17.).

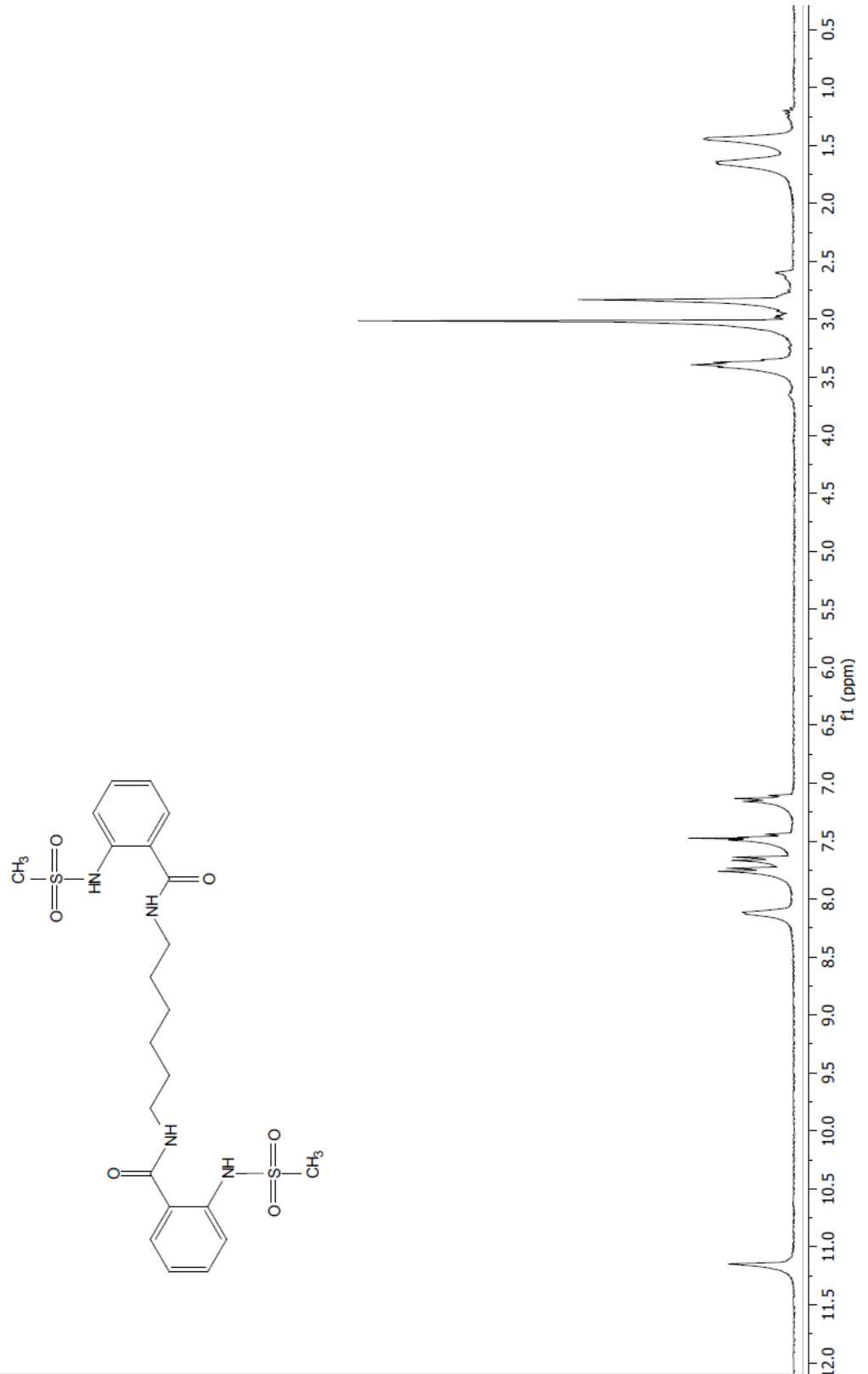
Erime Noktası : 161.5 - 163.7 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (t,4H, CH_2), 1.65 (p,4H, CH_2), 3.31 (s, 6H, CH_3), 3.39 (t,4H, CH_2) 7.13 (t, 2H, CH), 7.47 (t, 2H, CH), 7.65 (d, 2H, CH), 7.75 (d, 2H, CH), 8.12 (s, 2H, NH), 11.15 (s, 2H, NH).

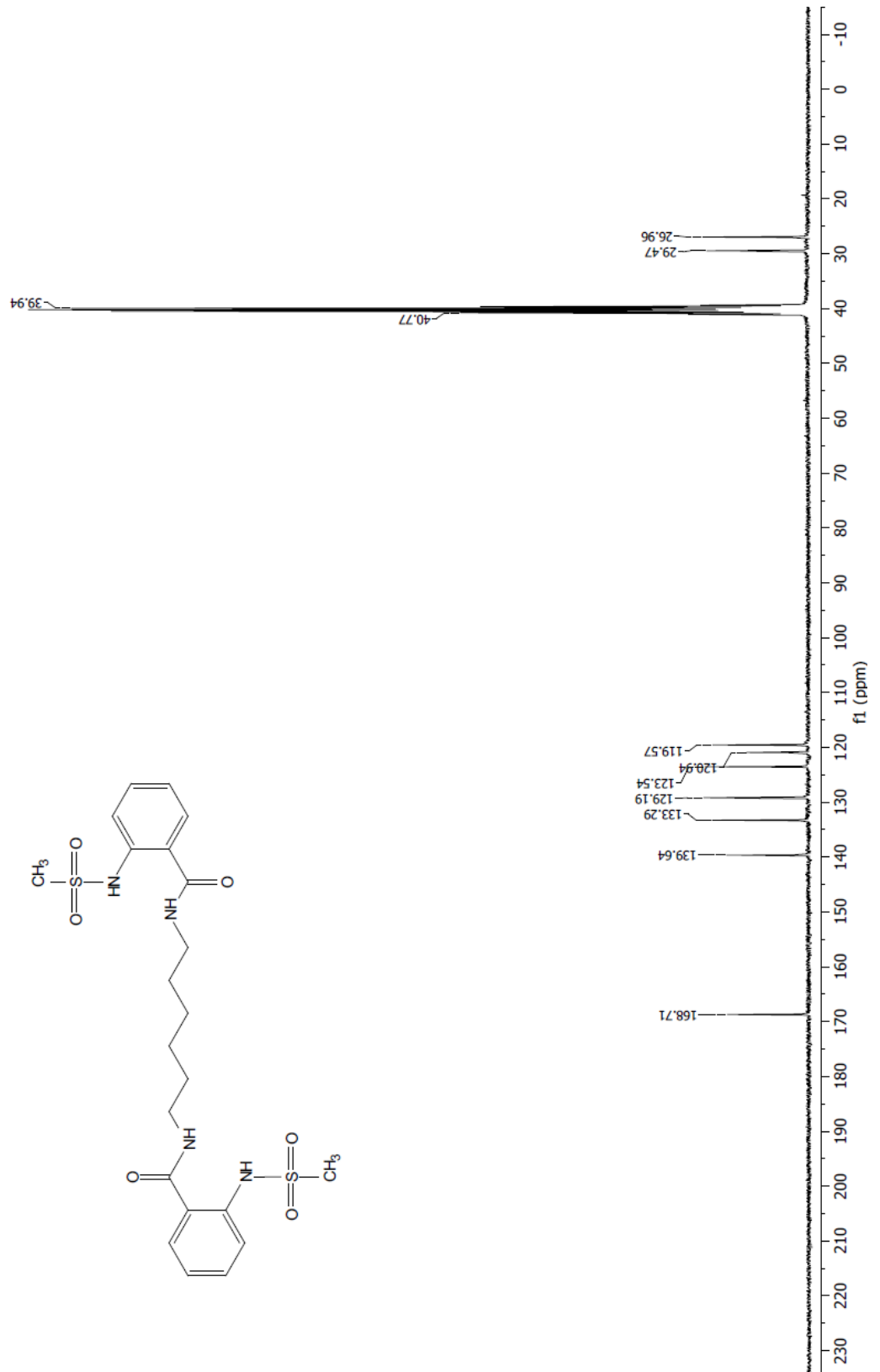
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 168.71, 139.64, 133.29, 129.19, 123.54, 120.94, 119.57, 40.77, 39.94, 29.47, 26.96.

FT-IR (cm⁻¹): 3297, 1629.

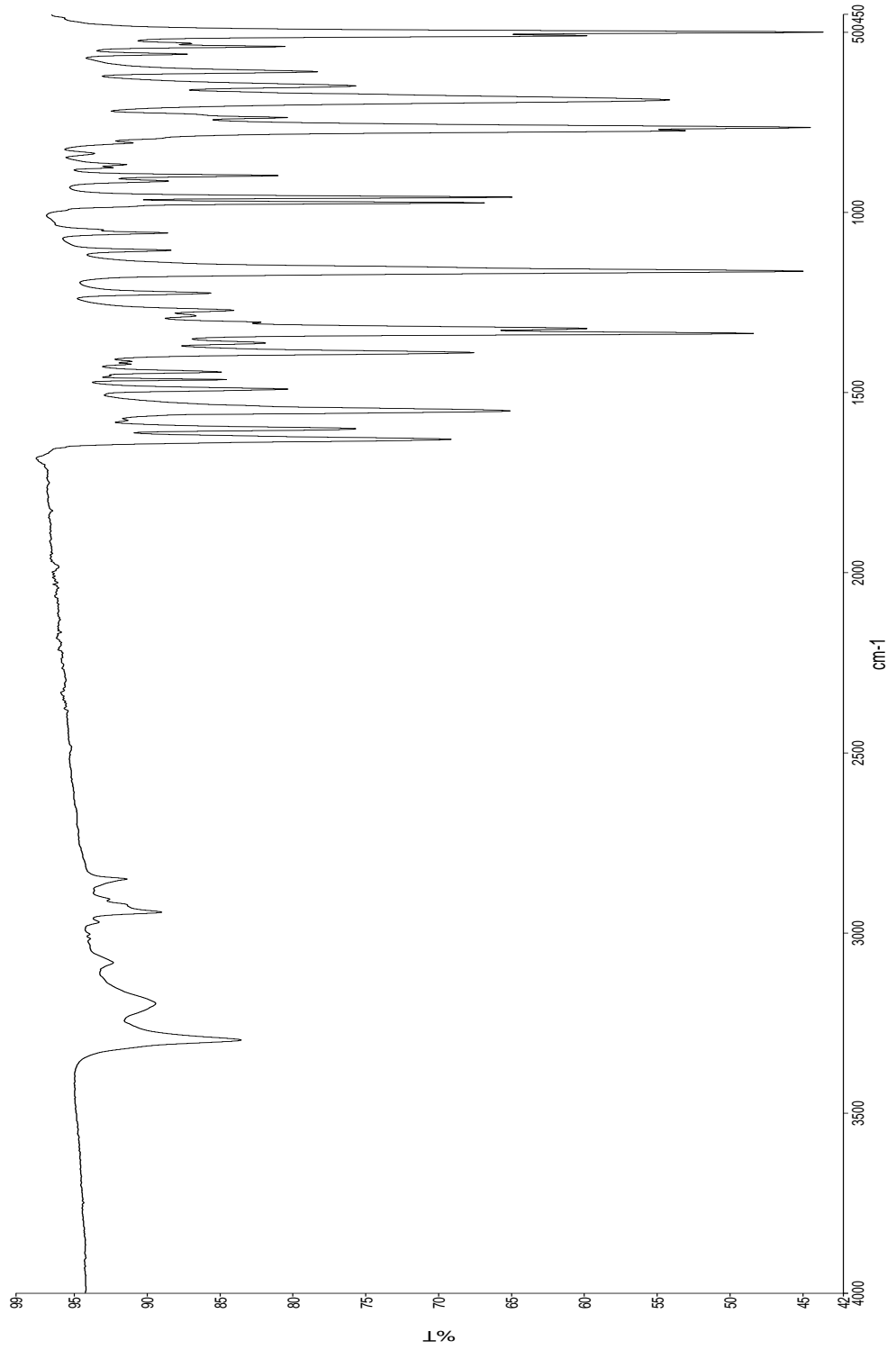
LC-Q/TOF (Deneyisel): 511.1696, **LC-Q/TOF (Teorik):** 511.1685



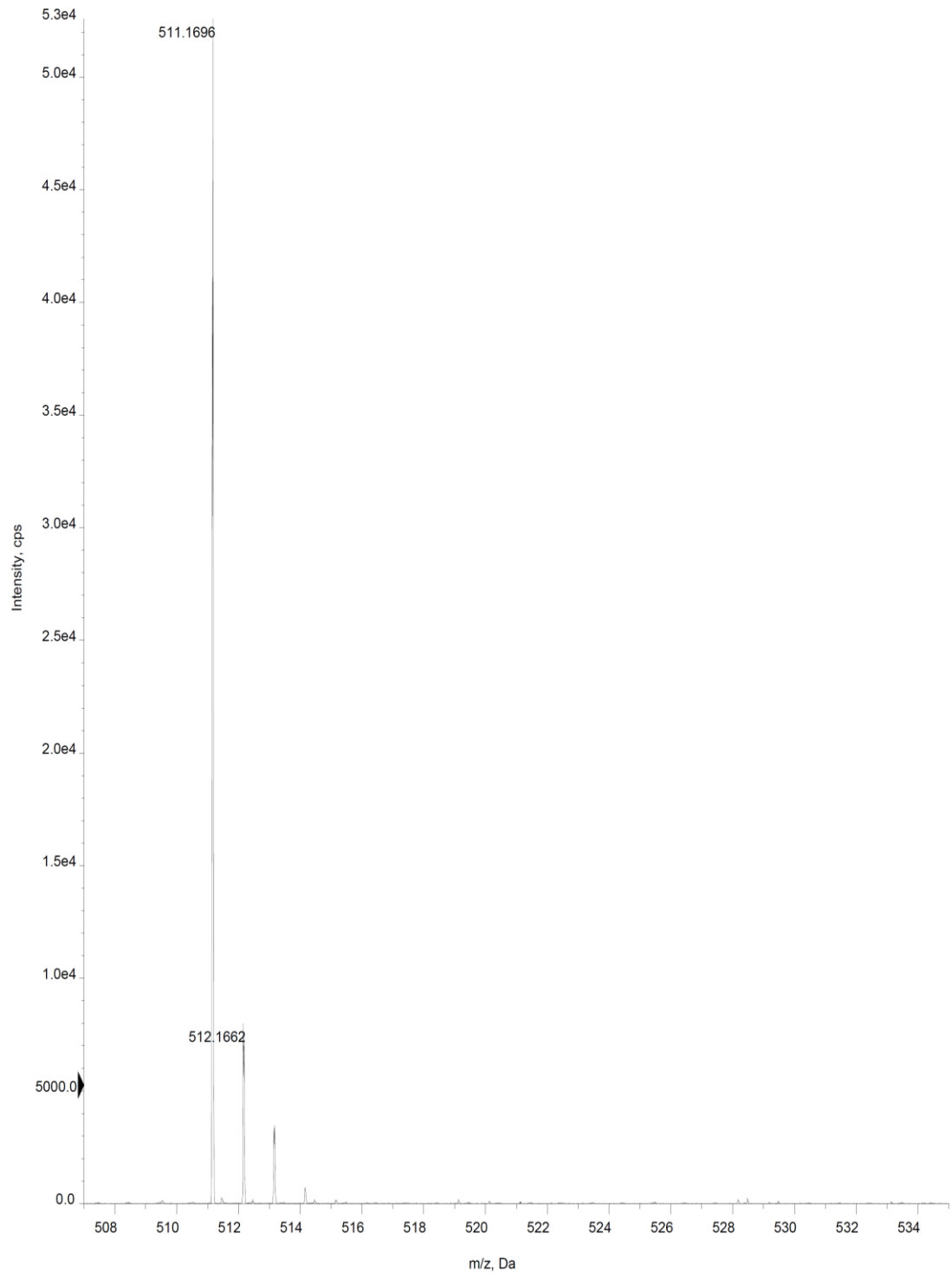
Şekil 4.18. *N,N'*-(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(metilsulfonamido) benzamid) (¹H-NMR)



Şekil 4.19. *N,N'*-(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(metilsulfonamido) benzamid) (¹³C-NMR)

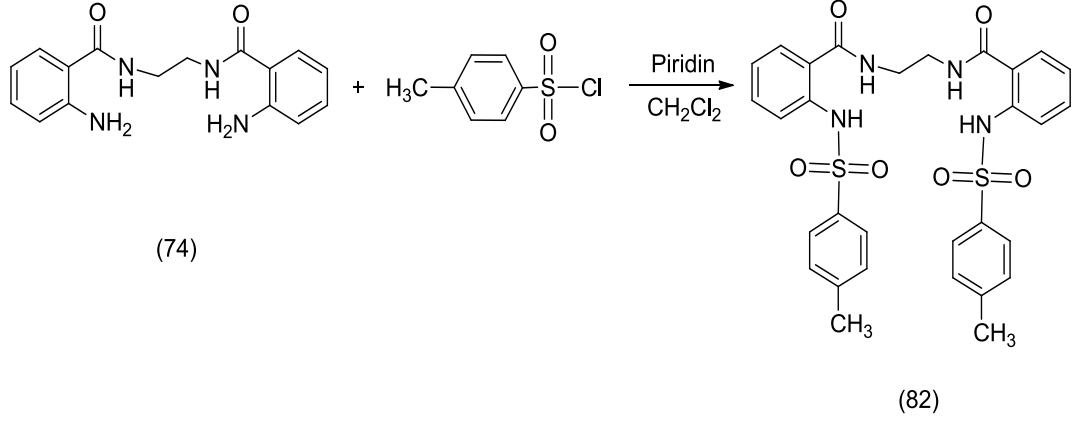


Şekil 4.20 *N,N'*-(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(metilsulfonamido) benzamid) benzamid
(FT-IR)



Şekil 4.21. *N,N'*-(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(metilsulfonamido) benzamid) (LC-Q/TOF)

4.6. *N,N'*-(Etan-1,2-Diil)-Bis(2-(4-Metilfenilsülfonamido) Benzamid) Eldesi



Şekil 4.22. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) eldesi

0 °C'lik buz banyosunda üç boyunlu balon içerisine 0.298 g (1 mmol) *N,N'*-(etan-1,2-diil)-bis(2-aminobenzamid) (74) konularak 10 mL kuru CH₂Cl₂ çözücüsü ilave edildi. Üzerine 0.6 mL (7.449 mmol) piridin eklendi. Damlatma hunisi yardımıyla 10 mL kuru CH₂Cl₂ içerisinde çözünen 0.931 g (2.20 mmol) *p*-toluensülfonil klorür konularak azot gazı altında reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi (Tam çözünme). Daha sonra reaksiyon oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon balonundan alınan örneğin TLC ile kontrolünden sonra başlangıç maddesi olmadığı görülerek reaksiyonu sonlandırmak için beher içerisine konulan buzlu suya döküldü ve üzerine 5 ml % 5'lik HCl ilave edilerek yaklaşık 1 saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi sona erdikten sonra süzgeç kağıdından süzülerek kurutuldu. Kurutma işleminden sonra katı madde ikili çözücü sistemi ile (DMF, su) kristallendirildi. 0.55 g (Verim: % 90.8) beyaz mat yapıda *N,N'*-(etan-1,2-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (82) katı halde elde edildi (Şekil 4.22.).

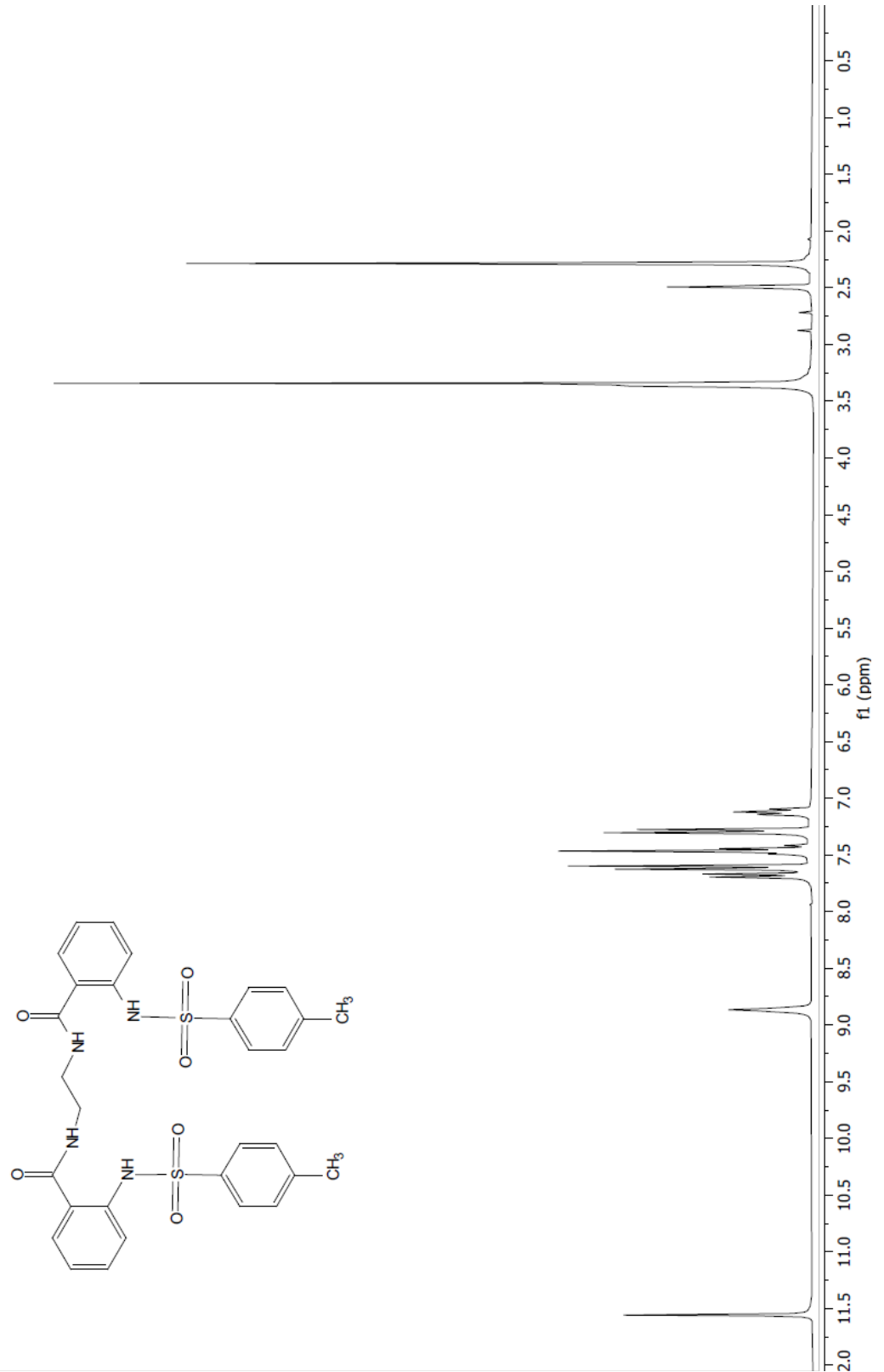
Erime Noktası : 256.8 - 258.1 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.28 (s, 6H, CH₃), 3.34 (s, 4H, CH₂), 7.11 (t, 2H, CH), 7.29 (d, 4H, CH), 7.40-7.51 (t,d 6H, CH), 7.61 (d, 2H, CH), 7.68 (d, 2H, CH), 8.86 (s, 2H, NH), 11.55 (s, 2H, NH).

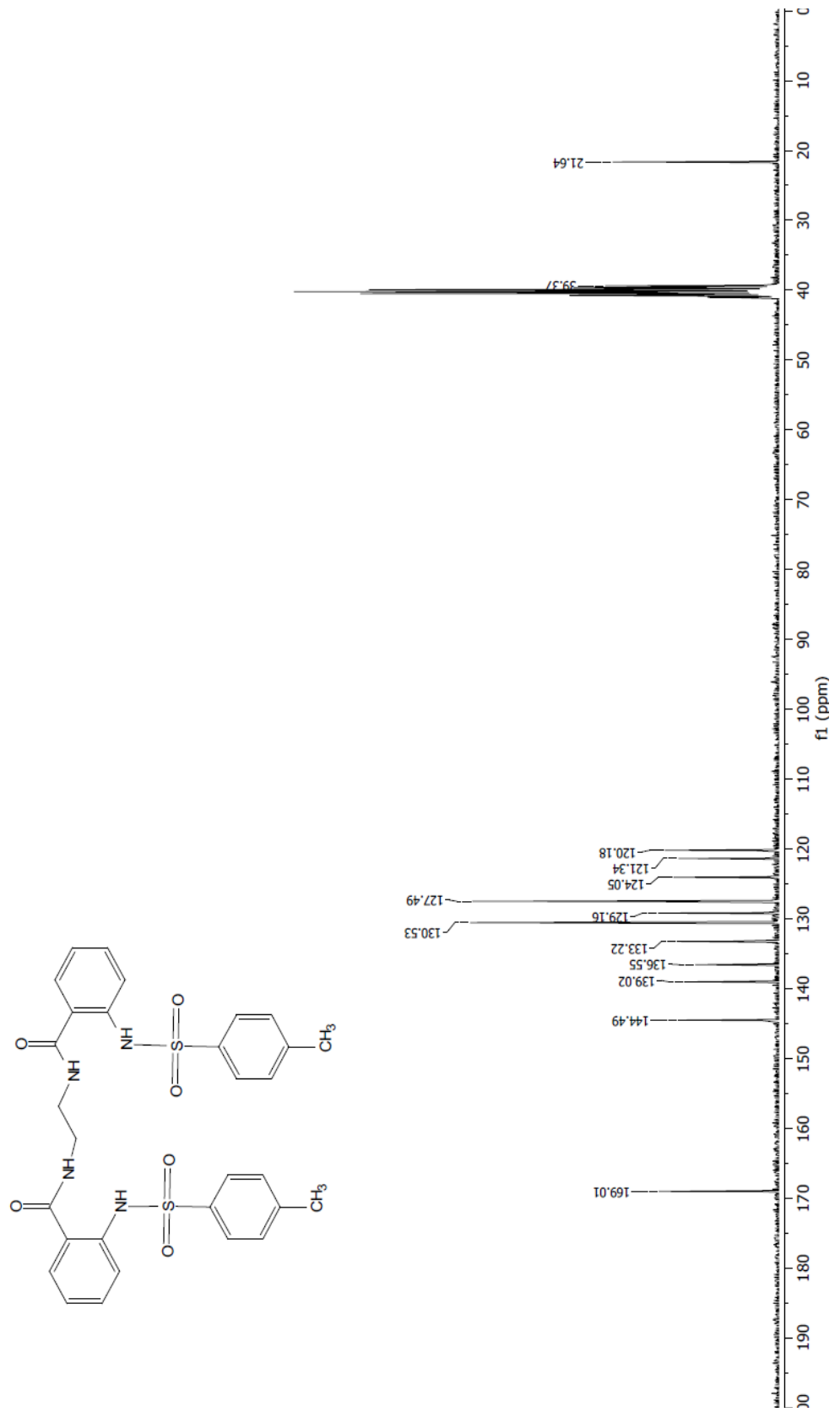
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO) δ : 169.01, 144.49, 139.02, 136.55, 133.22, 130.53, 129.16, 127.49, 124.05, 121.34, 120.18, 39.37, 21.64.

FT-IR (cm⁻¹): 3371, 1644.

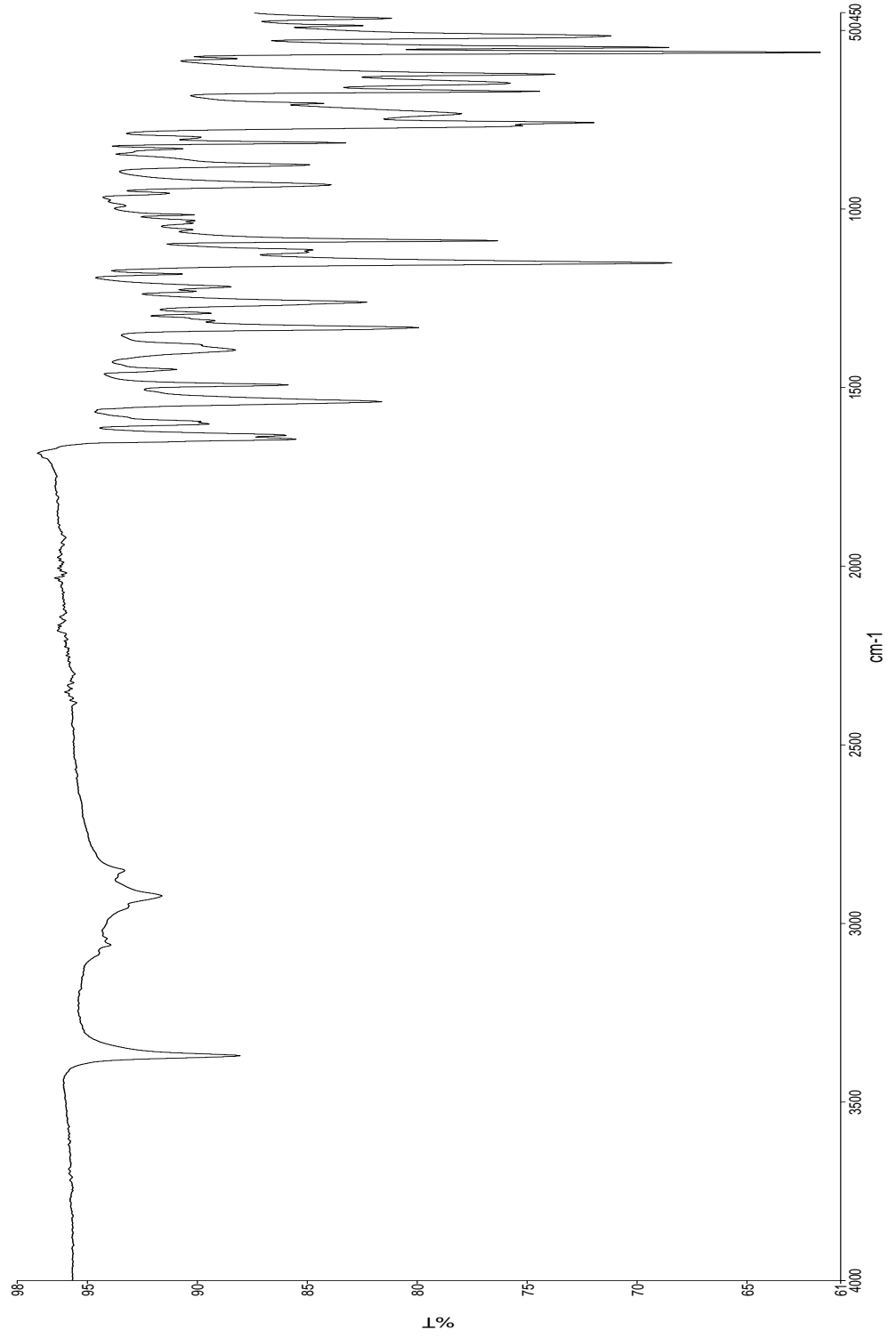
LC-Q/TOF (Deneyisel): 607.1402, **LC-Q/TOF (Teorik):** 607.168



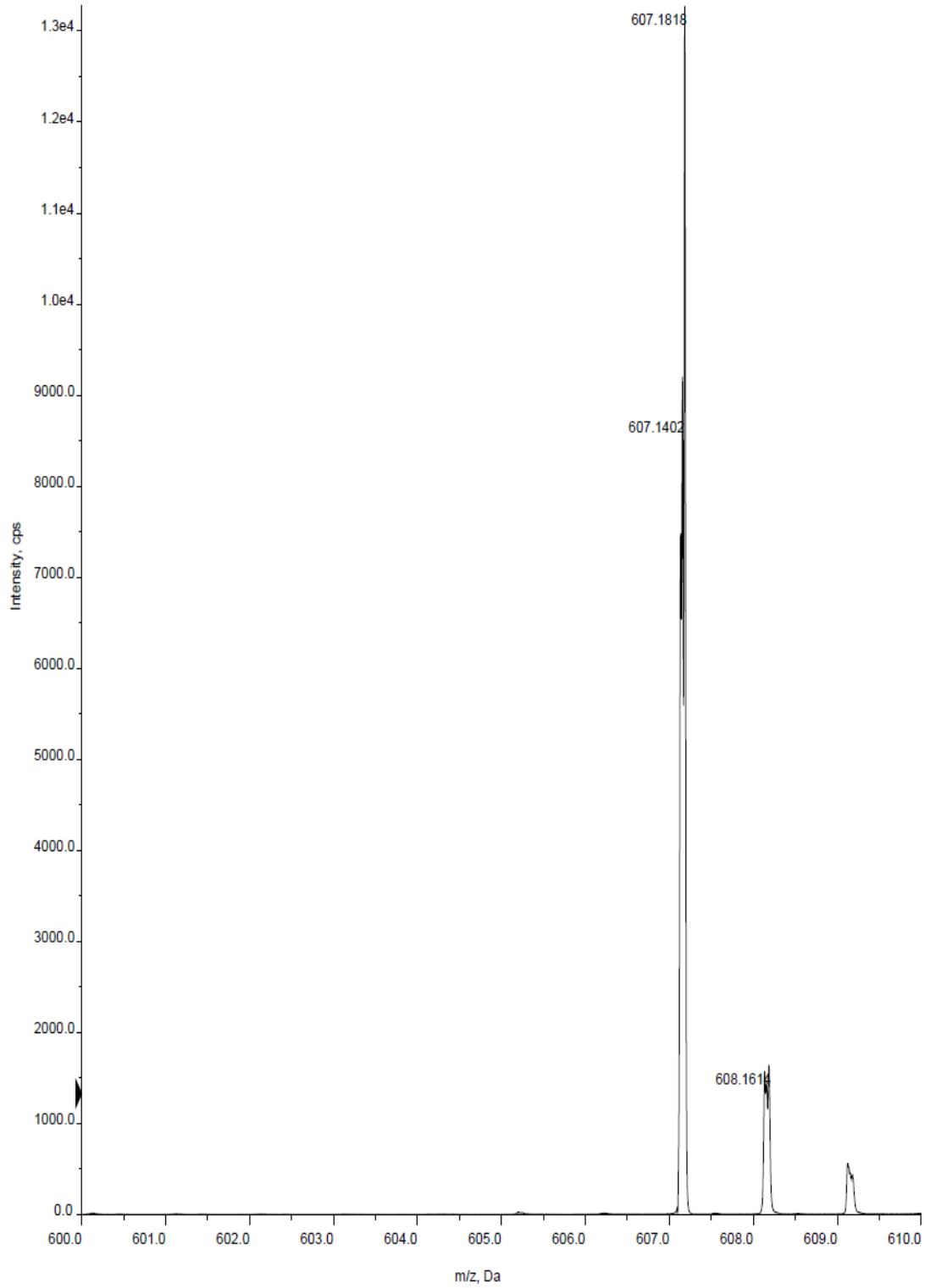
Şekil 4.23. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (¹H-NMR)



Şekil 4.24. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)-bis(2-(4-metilfenilsulfonamido) benzamid) (^{13}C -NMR)

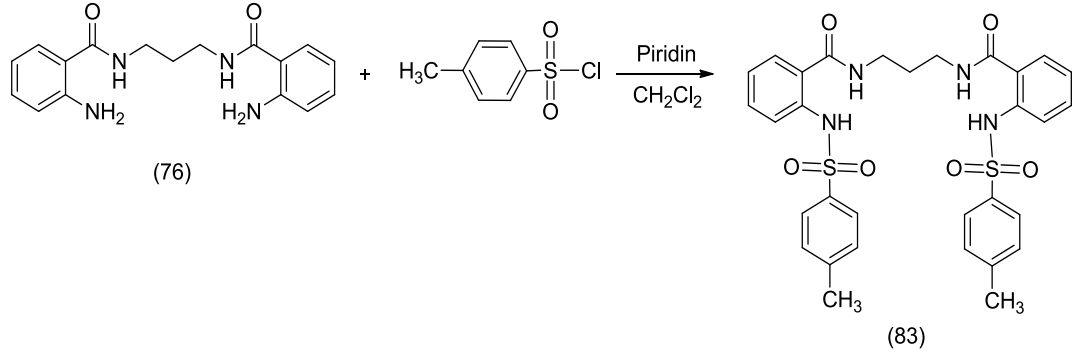


Şekil 4.25. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)-bis(2-(4-metilfenilsulfonamido) benzamid) (FT-IR)



Şekil 4.26. *N,N'*-(Etan-1,2-diil)-bis(2-(4-metilfenilsulfonamido) benzamid) (LC-Q/TOF)

4.7. *N,N'*-(Propan-1,3-Diil)-Bis(2-(4-Metilfenilsülfonamido) Benzamid) Eldesi



Şekil 4.27. *N,N'*-(Propan-1,3-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) eldesi

0 °C'lik buz banyosunda üç boyunlu balon içerisine 0.312 g (1 mmol) *N,N'*-(propan-1,3-diil)-bis(2-aminobenzamid) (76) konularak 10 mL kuru CH_2Cl_2 çözücüsü ilave edildi. Üzerine 0.6 mL (7.449 mmol) piridin eklendi. Damlatma hunisi yardımıyla 10 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde çözünen 0.931 g (2.20 mmol) *p*-toluensülfonil klorür konularak azot gazı altında reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi (Tam çözünme). Daha sonra reaksiyon oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon balonundan alınan örneğin TLC ile kontrolünden sonra başlangıç maddesi olmadığı görülerek reaksiyonu sonlandırmak için beher içerisine konulan buzlu suya döküldü ve üzerine 5 ml % 5'lik HCl ilave edilerek yaklaşık 1 saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi sona erdikten sonra süzgeç kağıdından süzülerek kurutuldu. Kurutma işleminden sonra katı madde ikili çözücü sistemi ile (DMF, su) kristallendirildi. 0.5163 g (Verim: % 83) kristal yapıda beyaz renkli *N,N'*-(propan-1,3-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (83) katı halde elde edildi (Şekil 4.27.).

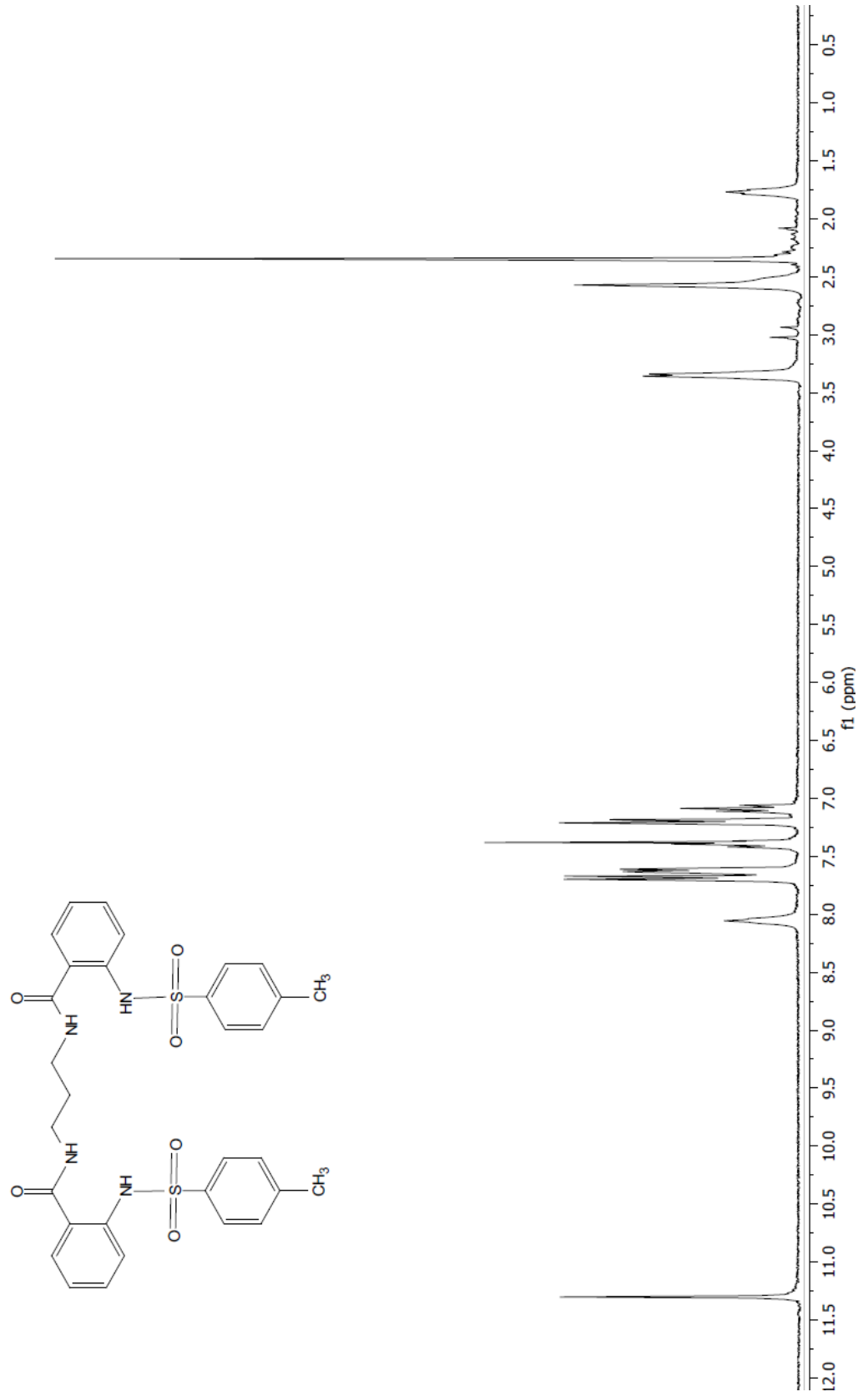
Erime Noktası : 209.0 - 210.3 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.76 (p, 2H, CH_2), 2.35 (s, 6H, CH_3), 3.35 (t, 4H, CH_2), 7.09 (t, 2H, CH), 7.19 (d, 4H, CH), 7.36-7.44 (m, 6H, CH), 7.62 (d, 2H, CH), 7.69 (d, 2H, CH), 8.06 (s, 2H, NH), 11.30 (s, 2H, NH).

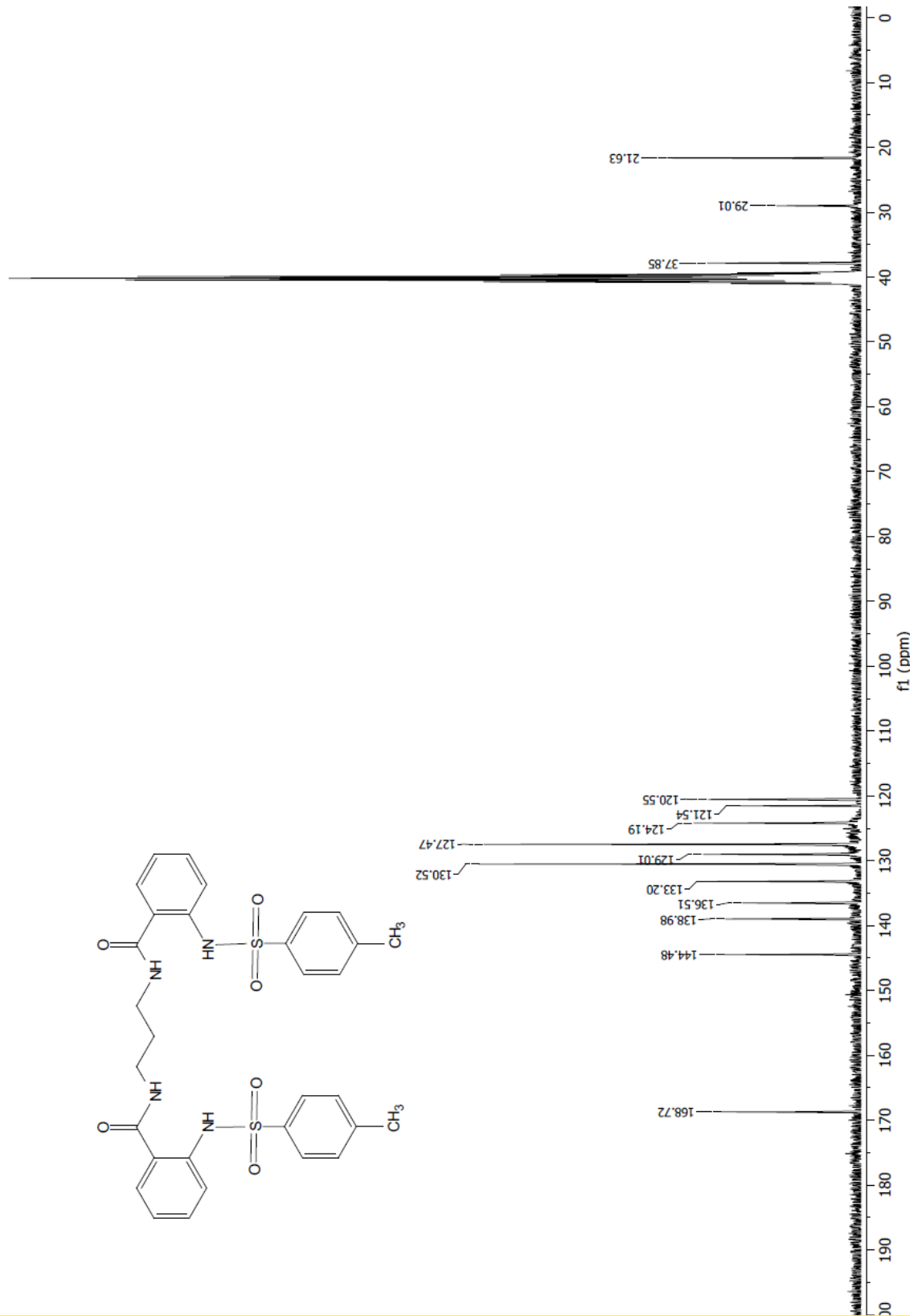
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO) δ : 168.72, 144.48, 138.98, 136.51, 133.20, 130.52, 129.01, 127.47, 124.19, 121.54, 120.55, 37.85, 29.01, 21.63.

FT-IR (cm⁻¹): 3387, 1629.

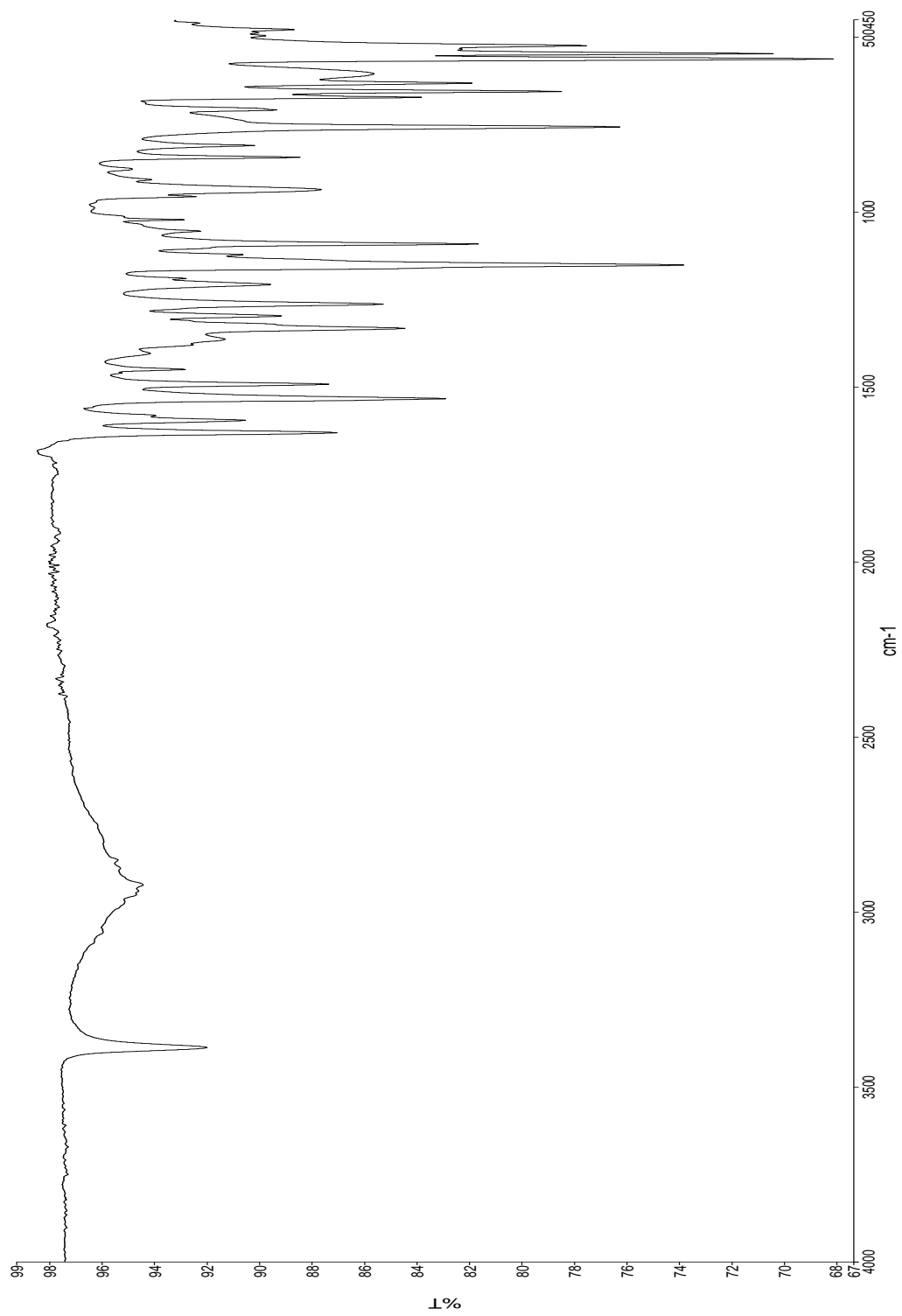
LC-Q/TOF (Deneyisel): 621.1520, **LC-Q/TOF (Teorik):** 621.1841



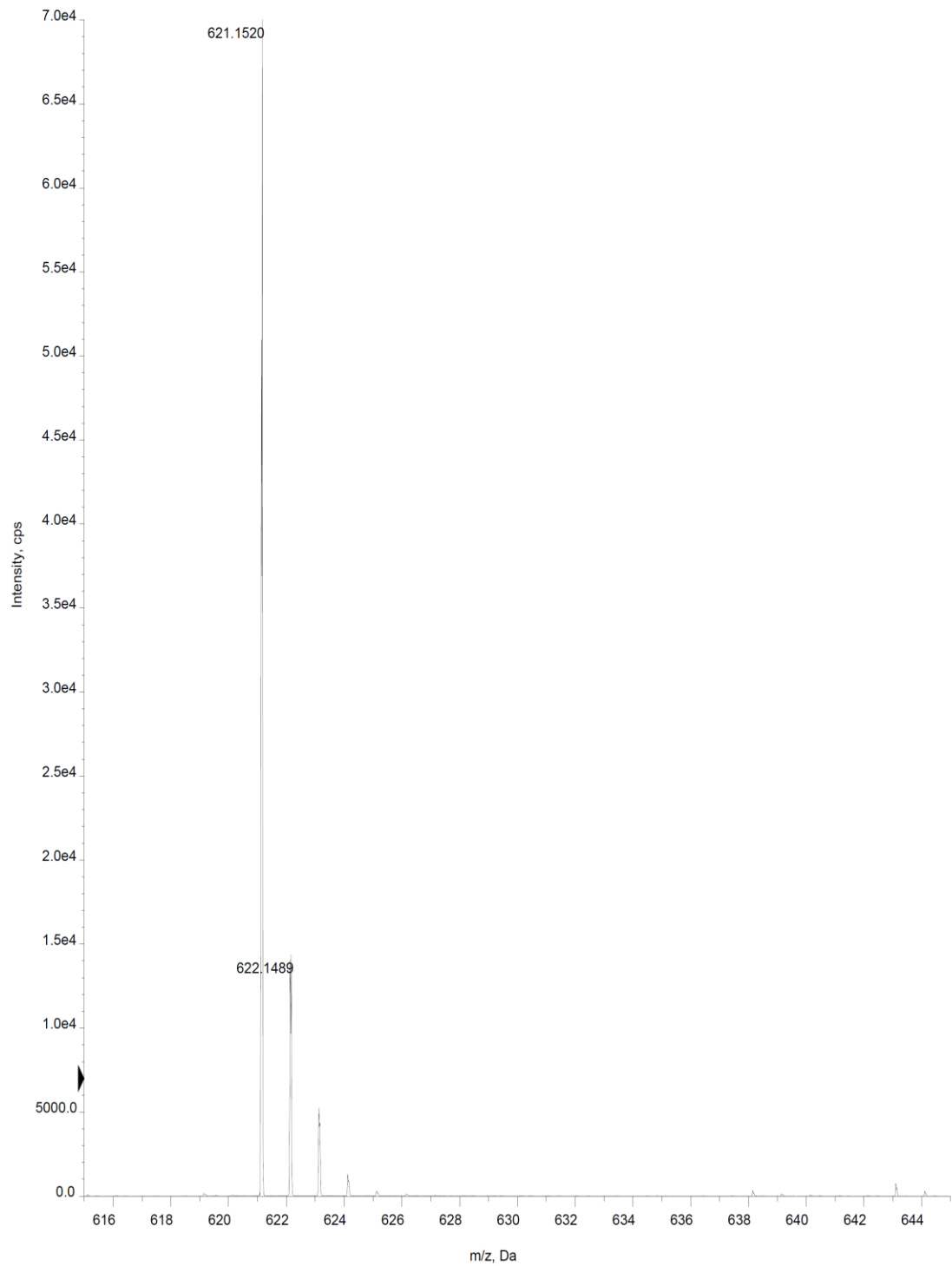
Şekil 4.28. *N,N'*-(Propan-1,3-diil)-bis(2-(4-metilfenilsulfonamido) benzamid) (¹H-NMR)



Şekil 4.29. *N,N'*-(Propan-1,3-diil)-bis(2-(4-metilfenilsulfonamido) benzamid)
(^{13}C -NMR)

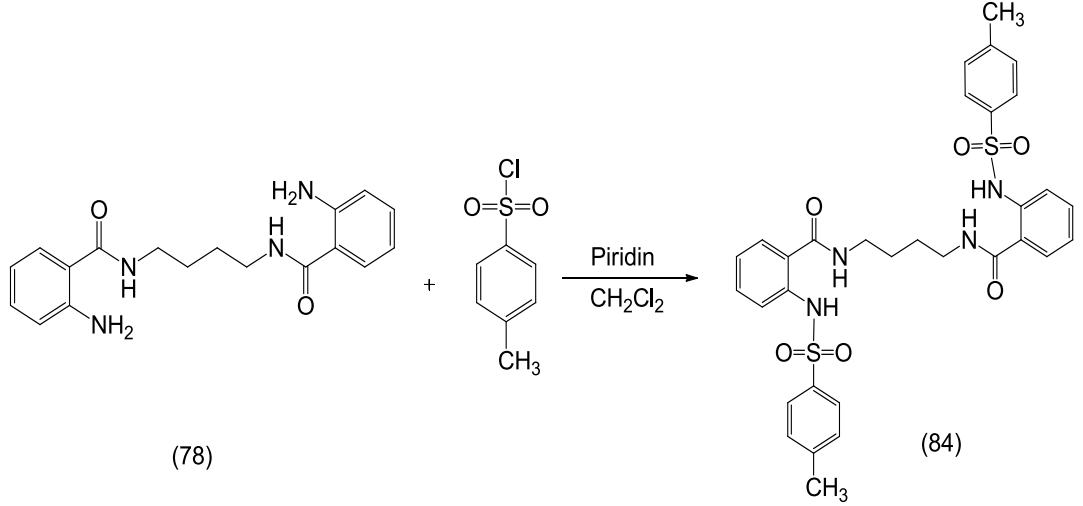


Şekil 4.30 *N,N'*-(Propan-1,3-diil)-bis(2-(4-metilfenilsulfonamido) benzamid) (FT-IR)



Şekil 4.31. *N,N'*-(Propan-1,3-diil)-bis(2-(4-metilfenilsulfonamido) benzamid)
(LC-Q/TOF)

4.8. *N,N'*-(Bütan-1,4-Diil)-Bis(2-(4-Metilfenilsülfonamido) Benzamid) Eldesi



Şekil 4.32. *N,N'*-(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) eldesi

0 °C'lik buz banyosunda üç boyunlu balon içerisine 0.326 g (1 mmol) *N,N'*-(bütan-1,4-diil)-bis(2-aminobenzamid) (78) konularak 10 mL kuru CH_2Cl_2 çözücüsü ilave edildi. Üzerine 0.6 mL (7.449 mmol) piridin eklendi. Damlatma hunisi yardımıyla 10 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde çözünen 0.931 g (2.20 mmol) *p*-toluensülfonil klorür konularak azot gazı altında reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi (Tam çözünme). Daha sonra reaksiyon oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon balonundan alınan örneğin TLC ile kontrolünden sonra başlangıç maddesi olmadığı görülerek reaksiyonu sonlandırmak için beher içerisine konulan buzlu suya döküldü ve üzerine 5 ml % 5'lik HCl ilave edilerek yaklaşık 1 saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi sona erdikten sonra süzgeç kağıdından süzülerek kurutuldu. Kurutma işleminden sonra katı madde ikili çözücü sistemi ile (DMF-su) kristallendirildi. 0.5926 g (Verim: % 93.3) beyaz mat renkli *N,N'*-(bütan-1,4-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (84) katı halde elde edildi (Şekil 4.32.).

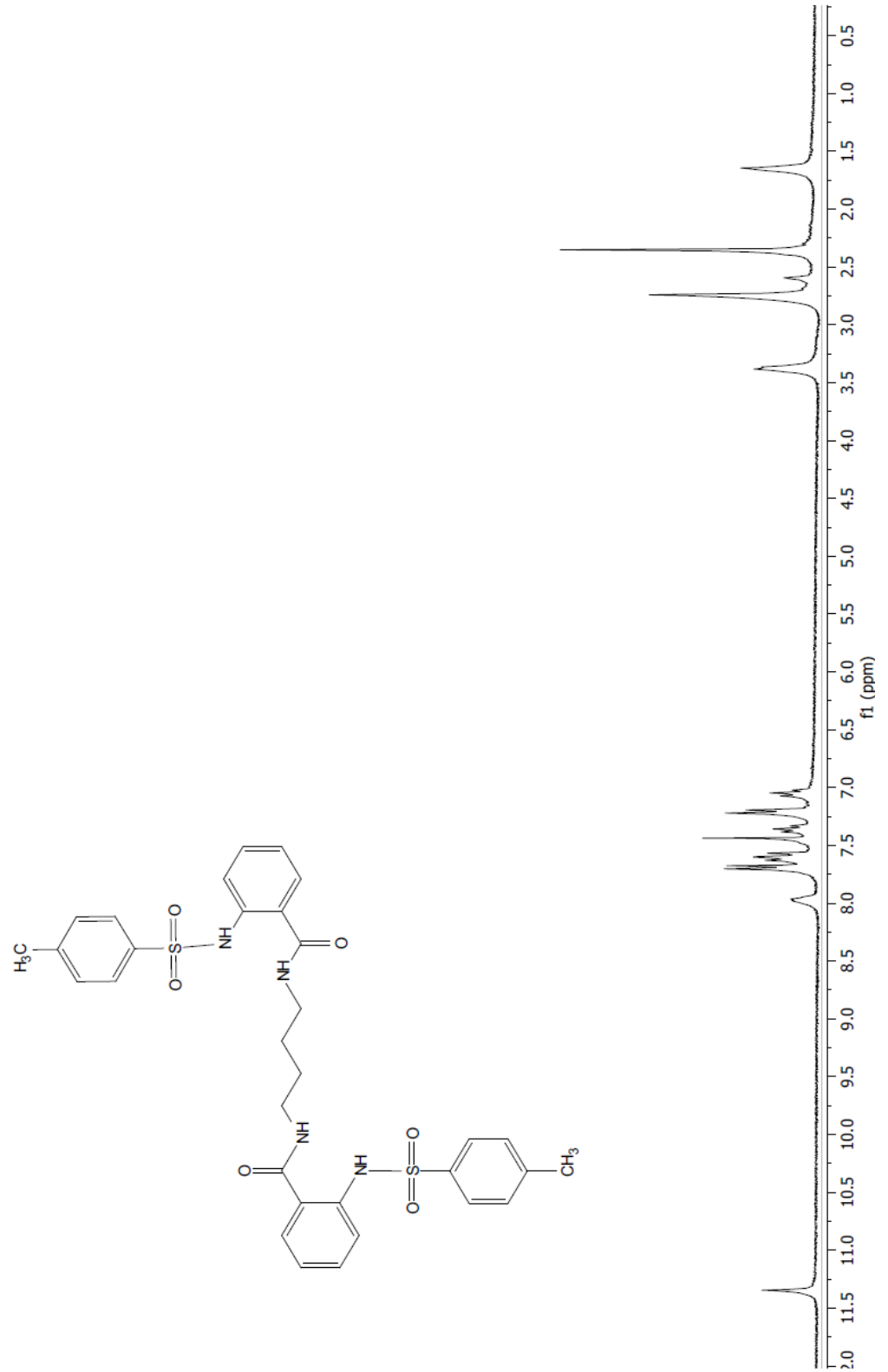
Erime Noktası : 244.3 - 245.6°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.64 (s, 4H, CH₂), 2.74 (s, 6H, CH₃), 3.37 (t, 4H, CH₂), 7.04 (t, 2H, CH), 7.21 (d, 4H, CH), 7.36 (t, 2H, CH), 7.58 (d, 2H, CH), 7.61 (d, 4H, CH), 7.69 (d, 2H, CH), 7.98 (s, 2H, NH), 11.34 (s, 2H, NH).

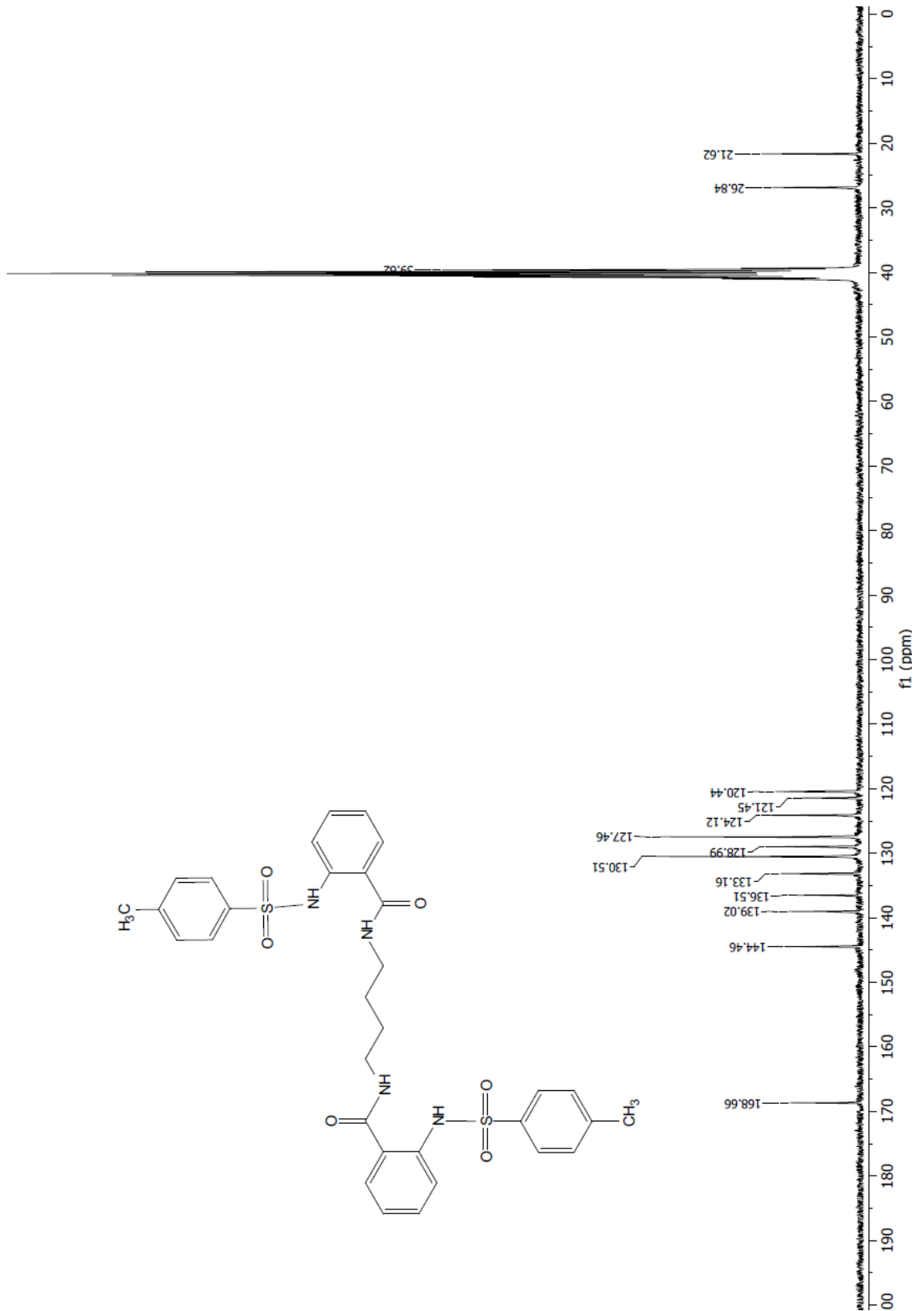
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO) δ : 168.66, 144.46, 139.02, 136.51, 133.16, 130.51, 128.99, 127.46, 124.12, 121.45, 120.44, 39.62, 26.84, 21.62.

FT-IR (cm⁻¹): 3405, 1629.

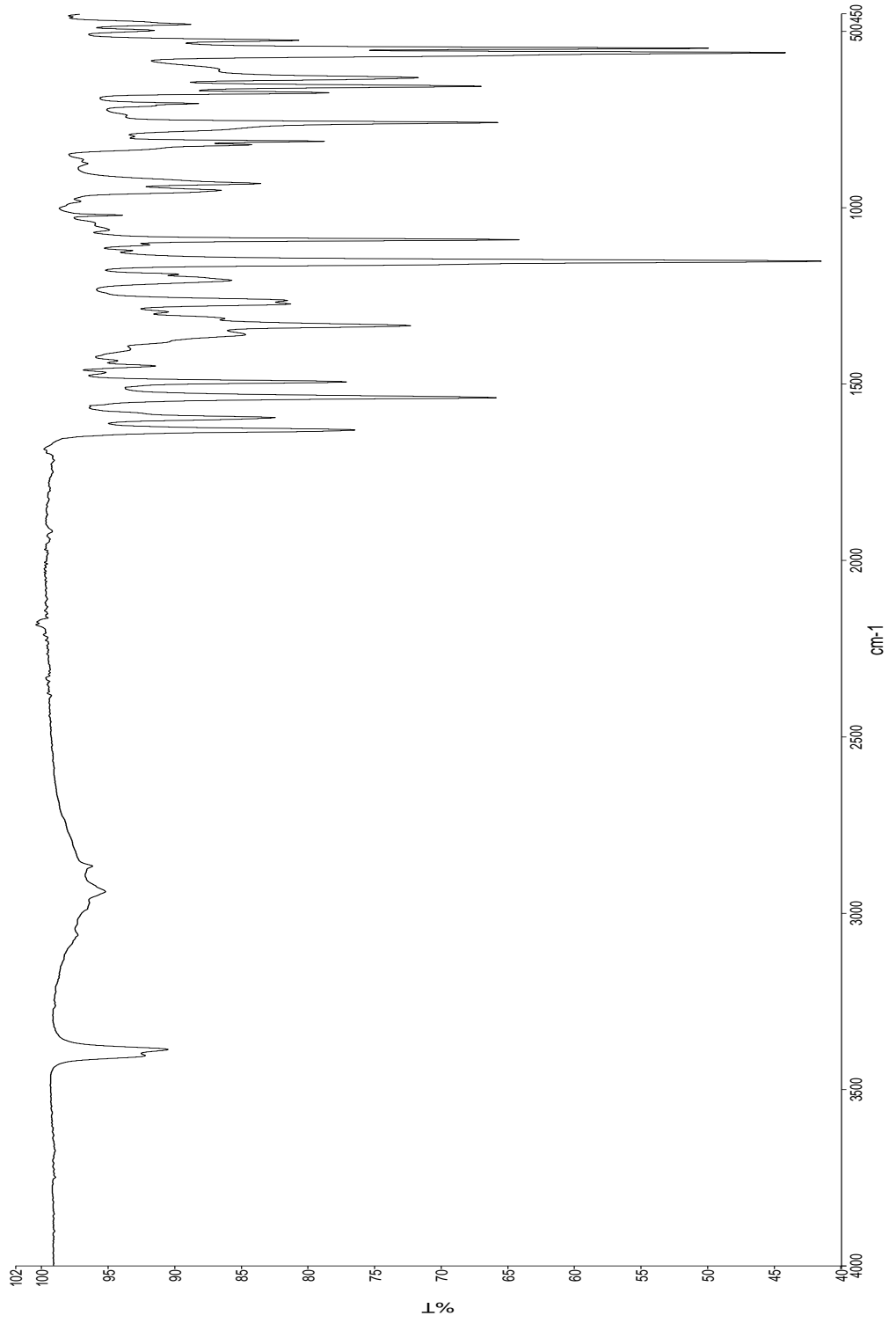
LC-Q/TOF (Deneyzel): 635.1998, **LC-Q/TOF (Teorik):** 635.1673



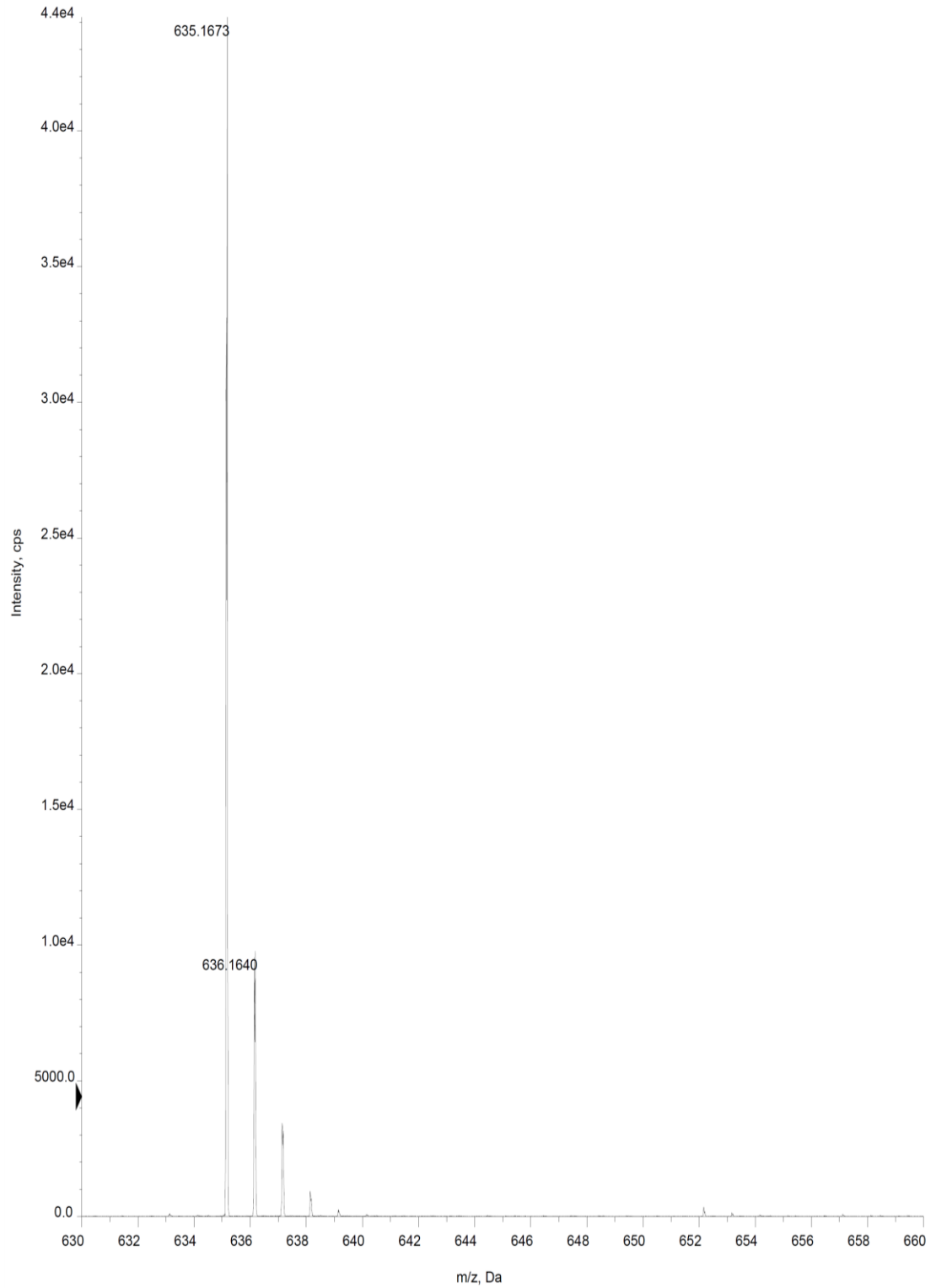
Şekil 4.33. *N,N'*-(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (¹H-NMR)



Şekil 4.34. *N,N'*-(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) (^{13}C -NMR)

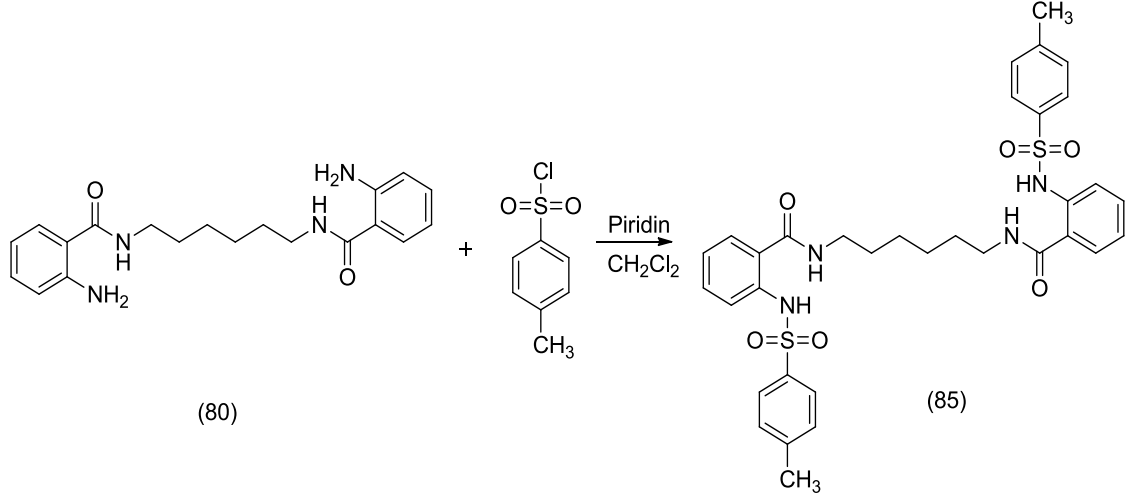


Şekil 4.35. *N,N'*-(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(4-metilfenilsulfonamido) benzamid (FT-IR)



Şekil 4.36. *N,N'*-(Bütan-1,4-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid (LC-Q/TOF)

4.9. *N,N'*-(Hekzan-1,6-Diil)-Bis(2-(4-Metilfenilsülfonamido) Benzamid) Eldesi



Şekil 4.37. *N,N'*-(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid) eldesi

0 °C'lık buz banyosunda üç boyunlu balon içerisine 0.354 g (1 mmol) *N,N'*-(hekzan-1,6-diil)-bis(2-aminobenzamid) (80) konularak 10 mL kuru CH_2Cl_2 çözücüsü ilave edildi. Üzerine 0.6 mL (7.449 mmol) piridin eklendi. Damlatma hunisi yardımıyla 10 mL kuru CH_2Cl_2 içerisinde çözünen 0.931 g (2.20 mmol) *p*-toluensülfonil klorür konularak azot gazı altında reaksiyon balonuna damla damla ilave edildi (Tam çözünme). Daha sonra reaksiyon oda sıcaklığında gece boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Reaksiyon balonundan alınan örneğin TLC ile kontrolünden sonra başlangıç maddesi olmadığı görülerek reaksiyonu sonlandırmak için beher içerisine konulan buzlu suya döküldü ve üzerine 5 ml % 5'lik HCl ilave edilerek yaklaşık 1 saat karıştırıldı. Karıştırma işlemi sona erdikten sonra süzgeç kağıdından süzülerek kurutuldu. Kurutma işleminden sonra katı madde ikili çözücü sistemi ile (DMF-su) kristallendirildi. 0.5640 g (Verim: % 90.6) toz beyaz yapıda *N,N'*-(hekzan-1,6-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) (85) benzamid) katı halde elde edildi (Şekil 4.37.).

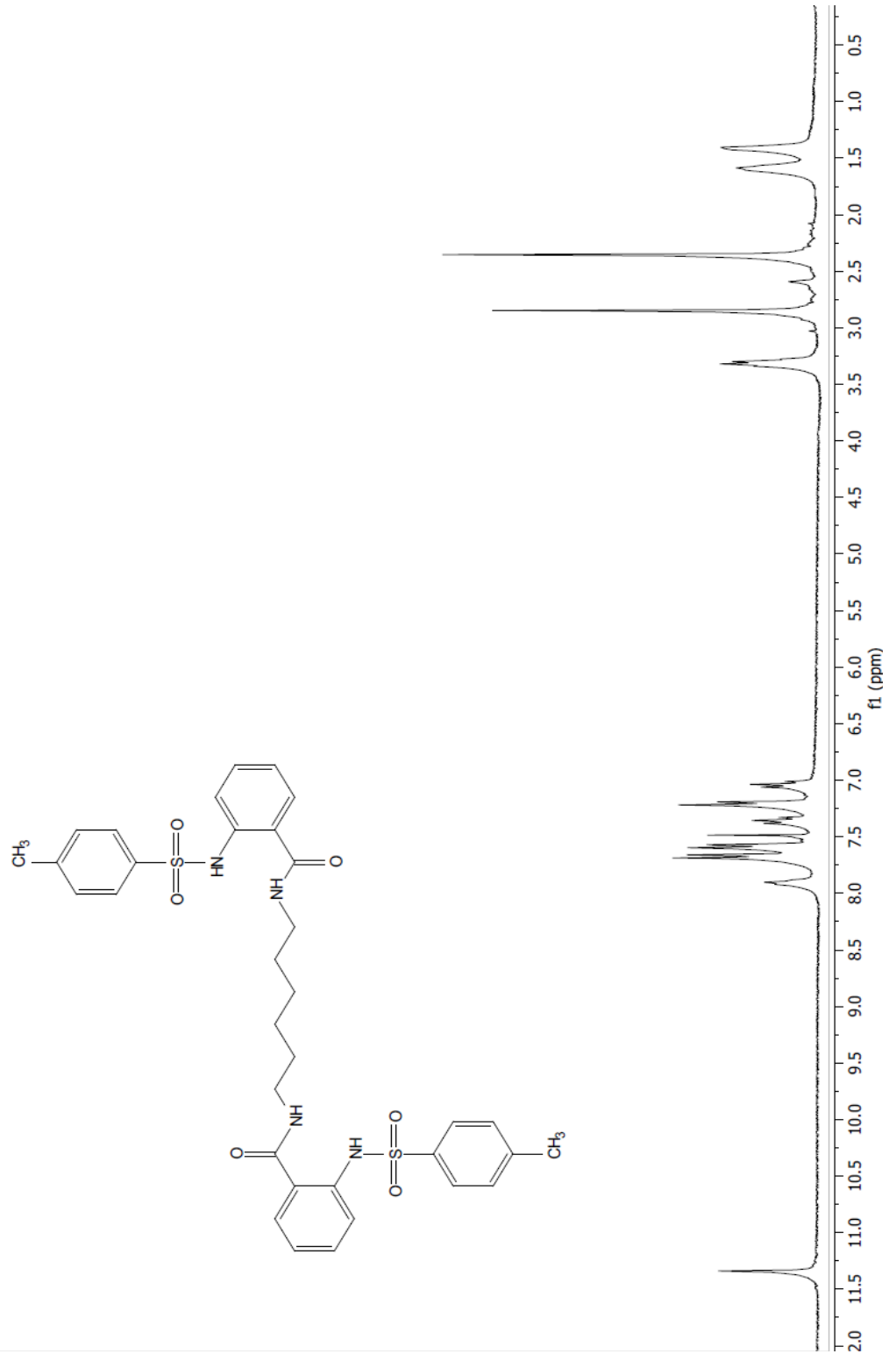
Erime Noktası: 220.2 - 221.4 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.41 (p,4H, CH₂), 1.60 (t,4H, CH₂), 2.84 (s, 6H, CH₃), 3.32 (t,4H, CH₂), 7.04 (t, 2H, CH), 7.21 (d, 4H, CH), 7.36 (t, 2H, CH), 7.58 (d, d, 6H, CH), 7.67 (d, 2H, CH), 7.90 (s, 2H, NH), 11.34 (s, 2H, NH).

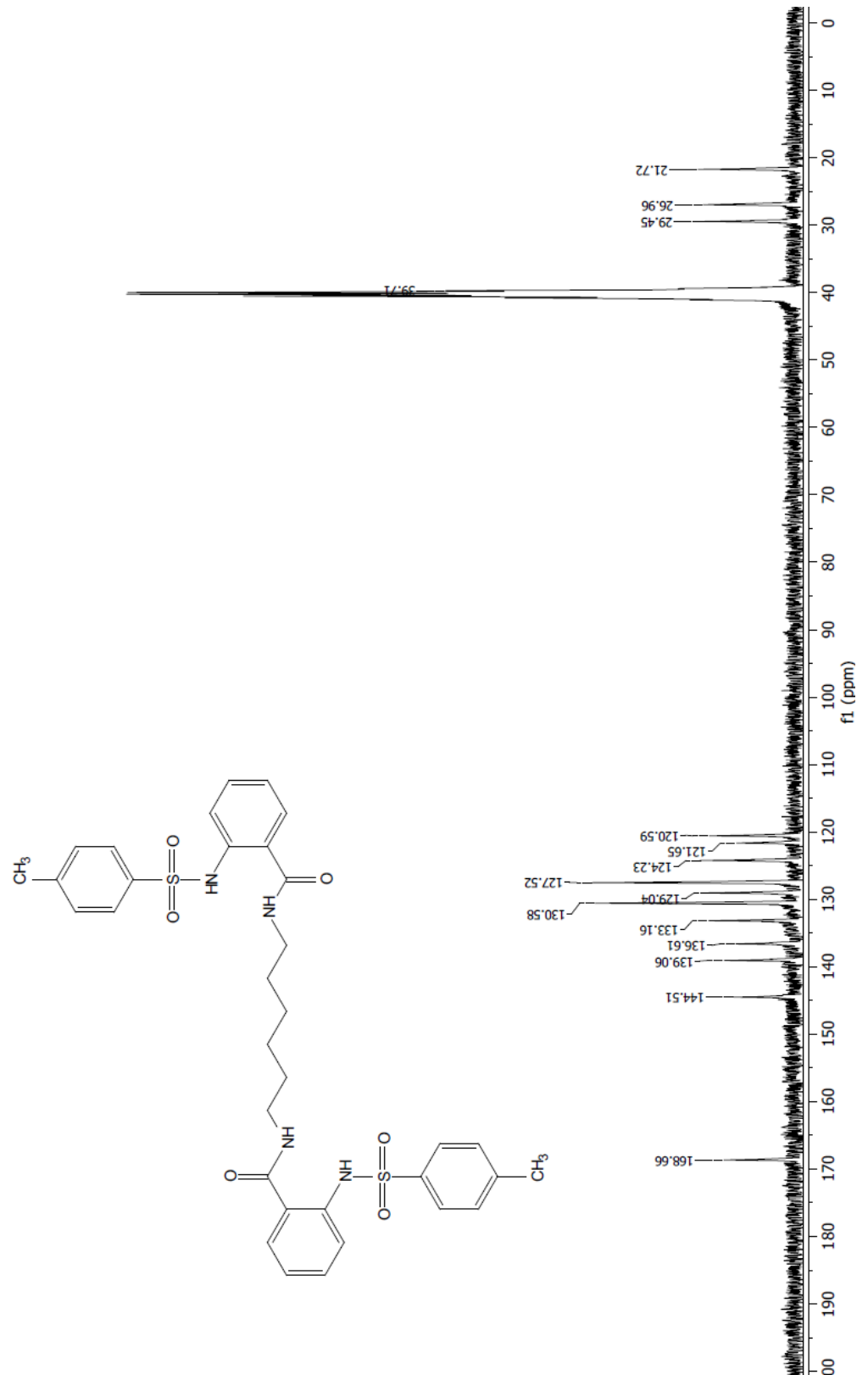
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO) δ : 168.66, 144.51, 139.06, 136.61, 133.61, 130.58, 129.04, 127.52, 124.23, 121.65, 120.59, 39.71, 29.45, 26.96, 21.72.

FT-IR (cm⁻¹): 3392, 1635.

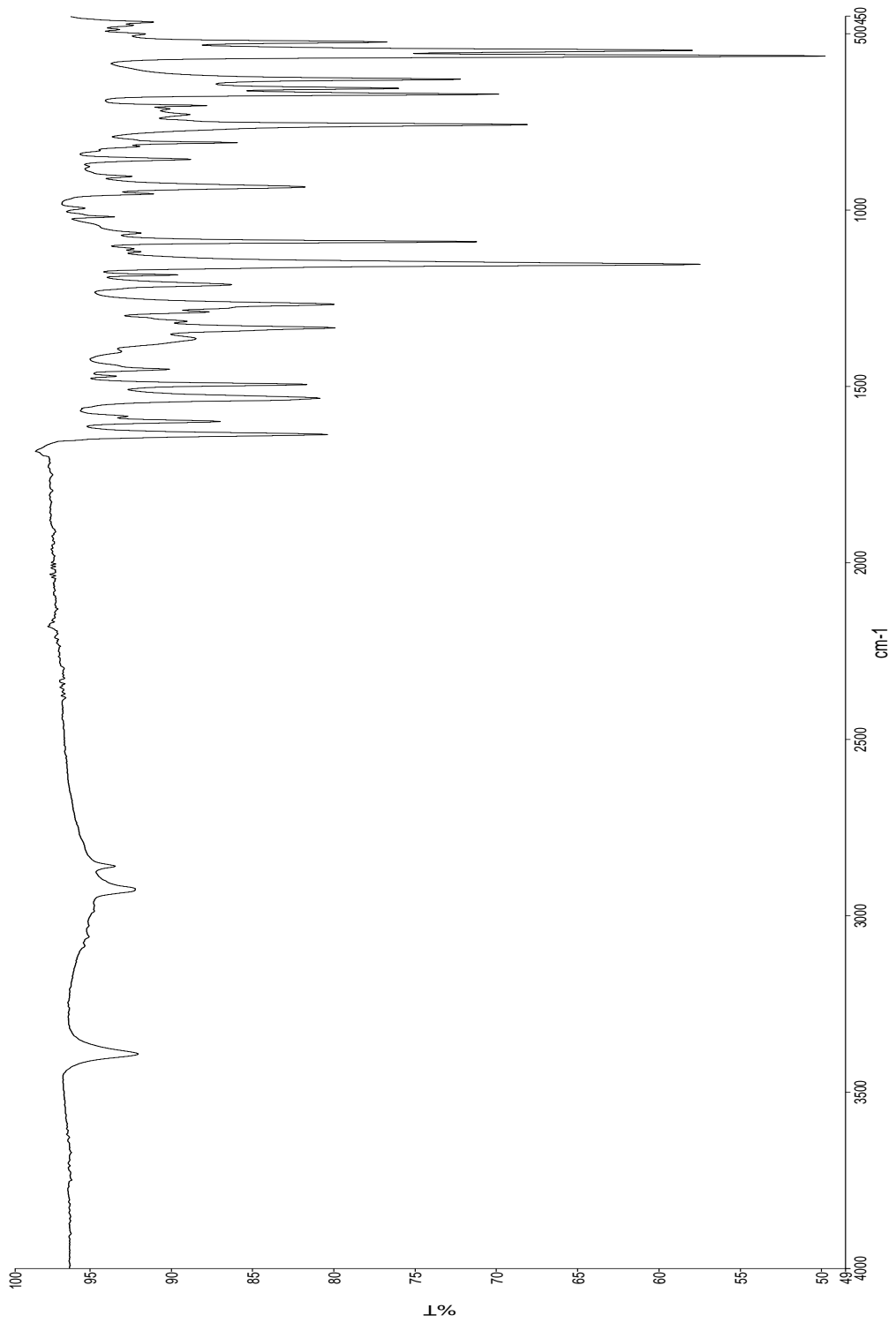
LC-Q/TOF (Deneyzel): 663.2049, **LC-Q/TOF (Teorik):** 663.2311



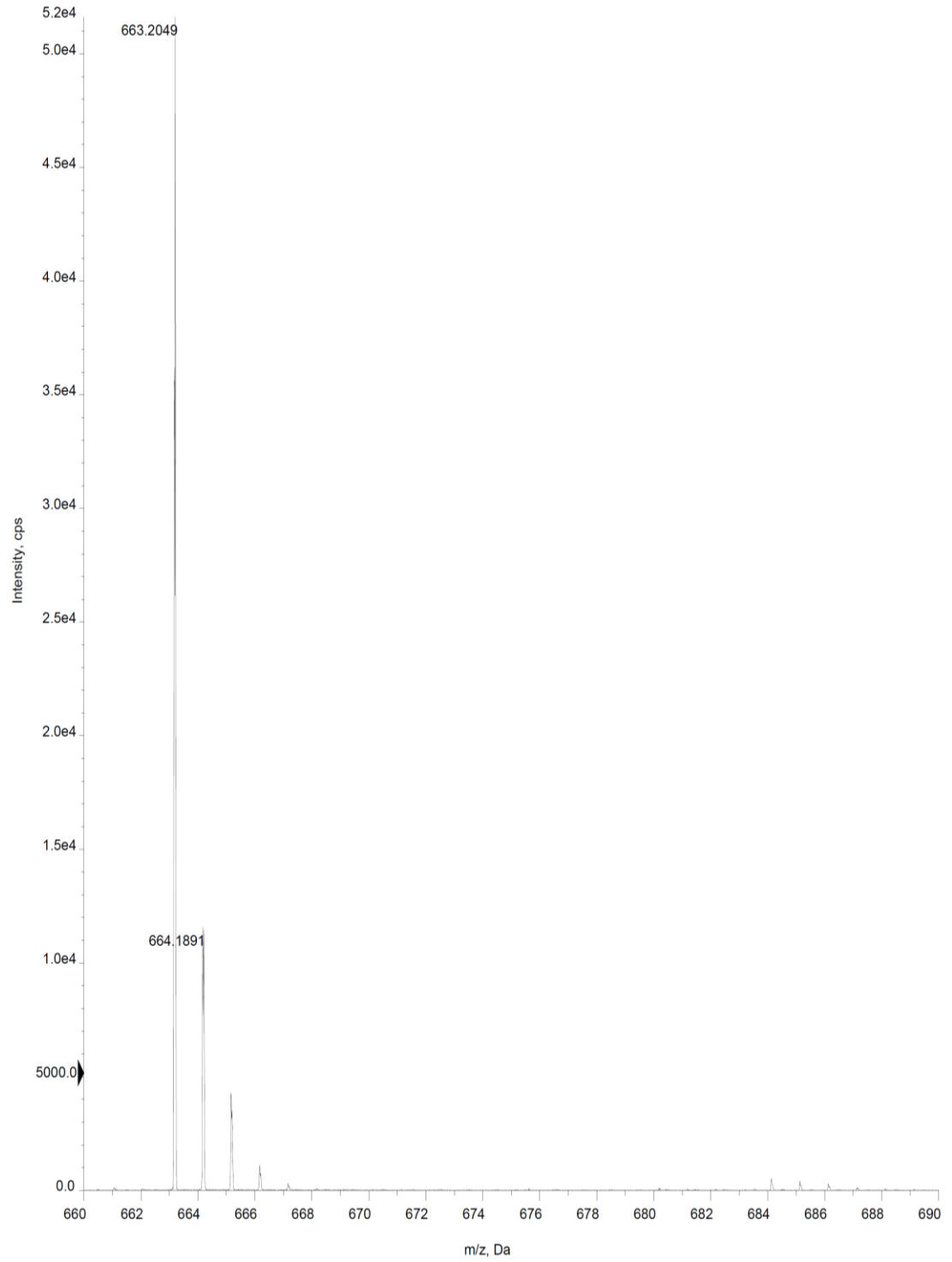
Şekil 4.38. *N,N'*-(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(4-metilfenilsulfonamido) benzamid)
(¹H-NMR)



Şekil 4.39. *N,N'*-(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(4-metilfenilsulfonamido) benzamid)
($^{13}\text{C-NMR}$)



Şekil 4.40 *N,N'*-(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(4-metilfenilsulfonamido) benzamid) (FT-IR)



Şekil 4.41. *N,N'*-(Hekzan-1,6-diil)-bis(2-(4-metilfenilsulfonamido) benzamid)
(LC-Q/TOF)

BÖLÜM 5

SONUÇLAR

Elde edilen 4 farklı bis-antranilamidler bazik ortamda metansülfonil klorür ve *p*-toluensülfonil klorür ile 8 farklı bis-antranilamid sülfonamitlere dönüştürülmüştür.

N,N'-(etan-1,2-diil)-bis(2-aminobenzamid) (74) bileşiğinden elde edilen *N,N'*-(etan-1,2-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (75) bileşiğinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, ve kütle spektrumlarını inceleyecek olursak;

¹H-NMR spekturumunda, 3.66 ppm'deki singlet 4H piki -CH₂'nin, 3.00 ppm'deki singlet 6H piki -CH₃'ün, 7.16 ppm'deki triplet 2H piki, 7.48 ppm'deki triplet 2H piki, 7.66 ppm'deki dublet 2H piki, 7.74 ppm'deki dublet 2H piki aromatik halka üzerindeki -CH gruplarının ve 8.44 ppm'deki singlet 2H piki -NHCO grubunun ve 11.11 ppm'deki singlet 2H piki -NH₂ grubunun olduğu görülmüştür (Şekil 4.3.).

¹³C-NMR spektrumunda ise, 39.52 ppm'deki pik -CH₂'nin, 40.44 ppm'deki -CH₃'ün, 119.55, 120.97, 123.54, 129.29, 133.33, 139.53 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarının, 169.10 ppm'deki pik -CO grubu olduğu doğrulanmıştır (Şekil 4.4.).

IR spektrumunda alınan molekülün 3390 cm⁻¹'de -NH, 1626 cm⁻¹'de karbonil (-C=O) grubunu gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 4.5.).

Kütle analizi yapılan maddede ise 455.1133 [M-H⁺] değeri görülmüştür (Teorik [M-H⁺] değeri 455.1059 olarak hesaplanmıştır) (Şekil 4.6.).

N,N'-(propan-1,3-diil)-bis(2-aminobenzamid) (76) bileşiğinden elde edilen *N,N'*-(propan-1,3-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid) (77) bileşiğinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, ve kütle spektrumlarını inceleyecek olursak;

¹H-NMR spektrumu, iki yapıyı birbirine bağlayan üç karbon zincirinin ortasındaki karbona bağlı -CH₂ hidrojenlerin 1.88 ppm'deki pentet 2H piki, mesil grubuna bağlı -CH₃ hidrojenlerin 3.04 ppm'deki singlet 6H piki, diğer uçlardaki simetrik olan karbonlara bağlı -CH₂ gruplarının 3.5 ppm'deki triplet 4H piki, aromatik halkadaki -CH grubundaki hidrojenlerin 7.16 ppm'de triplet, 7.49 ppm'de triplet, 7.69 ppm'de dublet, 7.75 ppm'de dublet 2H piki ve 8.44 ppm'deki singlet 2H piki -NHCO grubunun ve 11.11 ppm'deki singlet 2H piki -NH₂ grubunun olduğunu açıklamıştır (Şekil 4.8.).

¹³C-NMR spektrumunda ise, 29.16, 37.84, 40.46 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarına, 119.62, 120.97, 123.53, 129.16, 133.31, 139.55 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarına, 168.79 ppm'deki pik ise karbonil karbonuna ait olduğu görülmüştür (Şekil 4.9.).

IR spektrumunda 3401 cm⁻¹'de -NH gerilmesine, 1634 cm⁻¹'de (-C=O) gerilmesine ait soğurma bantları görülmektedir (Şekil 4.10.).

Kütle analizi yapılan maddede ise 469.1283 [M-H⁺] değeri görülmüştür (Teorik [M-H⁺] değeri 469.1215 olarak hesaplanmıştır) (Şekil 4.11.).

N,N'-(bütan-1,4-diil)-bis(2-aminobenzamid) (78) bileşiğinden elde edilen *N,N'*-**(bütan-1,4-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid)** (79) bileşiğinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, ve kütle spektrumlarını inceleyecek olursak;

¹H-NMR spektrumu, 1.69 ve 3.45 ppm'deki (4H, 4H) pikleri amid grubuna bağlı köprü hidrojenleri (-CH₂, -CH₂), 3.02 ppm'deki singlet 6H piki sülfonamidin -CH₃ hidrojenleri, 7.14 ppm'de triplet, 7.47 ppm'de triplet, 7.65 ppm'de dublet, 7.78 ppm'deki dublet 2H piki aromatik halkadaki -CH hidrojenlerinin ve 8.27 ppm'deki singlet 2H piki -NHCO grubunun ve 11.17 ppm'deki singlet 2H piki -NH₂ grubunun olduğunu açıklamıştır (Şekil 4.13.).

¹³C-NMR spektrumunda ise 26.97 ppm'deki pik -CH₂'nin, 39.89 ppm'deki pik azota yakın -CH₂'nin, 40.45 ppm'deki pik -CH₃'ün, 119.52, 120.28, 123.47, 129.14, 133.28, 139.62 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarına, 168.73, ppm'deki pik -CO grubuna ait olduğu doğrulanmıştır (Şekil 4.14.).

IR spektrumu alınan molekülün 3345 cm^{-1} 'de -NH, 1624 cm^{-1} 'de karbonil (-C=O) grubunu gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 4.15.).

Kütle analizi yapılan maddede ise 483.1439 $[\text{M-H}^+]$ değeri görülmüştür (Teorik $[\text{M-H}^+]$ değeri 483.1372 olarak hesaplanmıştır) (Şekil 4.16.).

N,N'-(hekzan-1,6-diil)-bis(2-aminobenzamid) (80) bileşiğinden elde edilen ***N,N'*-(hekzan-1,6-diil)-bis(2-(metilsülfonamido) benzamid)** (81) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, ve kütle spektrumlarını inceleyecek olursak;

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 1.44 ppm'deki triplet 4H piki simetrik alkil grubundaki azota uzak -CH₂'nin, 1.65 ppm'deki pentet 4H piki alkil grubunun ortasındaki -CH₂'nin, 3.01 ppm'deki singlet 6H piki mesil gruplarına ait -CH₃'ün, 3,39 ppm'deki triplet 4H piki azota yakın olan -CH₂'nin, 7.13 ppm'deki triplet 2H piki, 7.47 ppm'deki triplet 2H piki, 7.65 ppm'deki dublet 2H piki, 7.75 ppm'deki dublet 2H piki aromatik halka üzerindeki -CH gruplarının ve 8.12 ppm'deki singlet 2H piki -NHCO grubunun ve 11.15 ppm'deki singlet 2H piki -NH₂SO₂ grubunun olduğunu açıklamıştır (Şekil 4.18.).

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise 26.96, 29.47 ppm'deki pikler -CH₂'nin, 39.94 ppm'deki pik azota yakın -CH₂'nin, 40.77 ppm'deki pik -CH₃'ün, 119.57, 120.94, 123.54, 129.19, 133.29, 139.64 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarının, 168.71, ppm'deki pik -CO grubu olduğu doğrulanmıştır (Şekil 4.19.).

IR spektrumu alınan molekülün 3297 cm^{-1} 'de -NH, 1629 cm^{-1} 'de karbonil (-C=O) grubunu gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 4.20.).

Kütle analizi yapılan maddede ise 511.1696 $[\text{M-H}^+]$ değeri görülmüştür (Teorik $[\text{M-H}^+]$ değeri 511.1685 olarak hesaplanmıştır) (Şekil 4.21.).

N,N'-(etan-1,2-diil)-bis(2-aminobenzamid) (74) bileşiğinden elde edilen ***N,N'*-(etan-1,2-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid)** (82) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR, ve kütle spektrumlarını inceleyecek olursak;

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu, 2.28 ppm'deki singlet 6H piki -CH₃'ün, 3.34 ppm'deki singlet 4H piki -CH₂'nin, 7.11 ppm'deki triplet 2H piki, 7.29 ppm'deki dublet 4H piki, 7.40-7.51 ppm'deki multipl (dublet ve tripletin çakışmasından dolayı) 6H piki, 7.61 ppm'deki dublet 2H piki, 7.68 ppm'deki dublet 2H piki aromatik halkalar üzerindeki -

CH gruplarının ve 8,86 ppm'deki singlet 2H piki -NHCO grubunun ve 11.55 ppm'deki singlet 2H piki -NHSO₂ grubunun olduğunu açıklamıştır (Şekil 4.23.).

¹³C-NMR spektrumunda ise 21.64 ppm'deki pik -CH₂'nin 39.37 ppm'deki pik -CH₃'ün, 120.18, 121.34, 124.05, 127.49, 129.16, 130.53, 133.22, 136.55, 139.02, 144.49 ppm'deki pikler aromatik halkalar üzerindeki karbon atomlarının, 169.01 ppm'deki pik -CO grubu olduğu doğrulanmıştır (Şekil 4.24.).

IR spektrumu alınan molekülün 3371 cm⁻¹'de -NH, 1644 cm⁻¹'de karbonil (-C=O) grubunu gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 4.25.).

Kütle analizi yapılan maddede ise 607.1402 [M-H⁺] değeri görülmüştür (Teorik [M-H⁺] değeri 607.1685 olarak hesaplanmıştır) (Şekil 4.26.).

N,N'-(propan-1,3-diil)-bis(2-aminobenzamid) (76) bileşiğinden elde edilen ***N,N'*-(propan-1,3-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid)** (83) bileşiğinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, ve kütle spektrumlarını inceleyecek olursak;

¹H-NMR spektrumu alifatik hidrojenlerin 1.76 ppm'deki pentet 2H piki, 2.35 ppm'deki singlet 6H piki, 3.35 ppm'deki triplet 4H piki, aromatik halkalardaki hidrojenlerin 7.09 ppm'de triplet 2H piki, 7.19 ppm'de dublet 4H piki, 7.36- 7.44 ppm'de multipler 6H (dublet ve tripletin çakışmasından dolayı) 7.62 ppm'de dublet 2H piki, 7.69 ppm'de dublet 2H piki, ve 8,06 ppm deki singlet 2H piki -NHCO grubunun ve 11.30 ppm'deki singlet 2H piki -NHSO₂ grubunun olduğunu açıklamıştır (Şekil 4.28.).

¹³C-NMR spektrumunda ise 21.63, 29.01, 37.85 ppm'deki pikler alifatik karbon atomlarına, 120.55, 121.54, 124.19, 127.47, 129.01, 130.52, 133.20, 136.51, 138.98, 144.48 ppm'deki pikler aromatik halkalar üzerindeki karbon atomlarına, 168.72 ppm'deki pik ise karbonil karbonuna ait olduğu görülmüştür (Şekil 4.29.).

IR spektrumu alınan molekülün 3387 cm⁻¹'de -NH, 1629 cm⁻¹'de karbonil (-C=O) grubunu gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 4.30.).

Kütle analizi yapılan maddede ise 621.1520 [M-H⁺] değeri görülmüştür (Teorik [M-H⁺] değeri 621.1841 olarak hesaplanmıştır) (Şekil 4.31.).

N,N'-(bütan-1,4-diil)-bis(2-aminobenzamid) (78) bileşiğinden elde edilen *N,N'*-**(bütan-1,4-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid)** (84) bileşiğinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, ve kütle spektrumlarını inceleyecek olursak;

¹H-NMR spektrumu, 1.64 ppm'deki 4H piki -CH₂'nin, 2.74 ppm'deki singlet 6H piki -CH₃'ün, 3.37 ppm'deki triplet 4H piki azota yakın olan -CH₂'nin, 7.04 ppm'deki triplet 2H piki, 7.21 ppm'deki dublet 4H piki, 7.36 ppm'deki triplet 2H piki, 7.58 ppm'deki dublet 2H piki, 7.61 ppm'deki dublet 4H piki, 7.69 ppm'deki dublet 2H piki aromatik halkalar üzerindeki -CH gruplarının ve 7.98 ppm deki singlet 2H piki -NHCO grubunun ve 11.34 ppm'deki singlet 2H piki -NHSO₂ grubunun olduğunu açıklamıştır (Şekil 4.33.).

¹³C-NMR spektrumunda ise 21.62 ppm'deki pik -CH₂'nin 26.84 ppm'deki pik azota yakın -CH₂'nin, 39.62 ppm'deki pik -CH₃'ün, 120.44, 121.45, 124.12, 127.46, 128.99, 130.51, 133.16, 136.51, 139.02, 144.46 ppm'deki pikler aromatik halkalar üzerindeki karbon atomlarının, 168.66 ppm'deki pik -CO grubu olduğu doğrulanmıştır (Şekil 4.34.).

IR spektrumu alınan molekülün 3405 cm⁻¹'de -NH, 1629 cm⁻¹'de karbonil (-C=O) grubunu gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 4.35.).

Kütle analizi yapılan maddede ise 635.1998 [M-H⁺] değeri görülmüştür (Teorik [M-H⁺] değeri 635.1673 olarak hesaplanmıştır) (Şekil 4.36.).

N,N'-(hekzan-1,6-diil)-bis(2-aminobenzamid) (80) bileşiğinden elde edilen *N,N'*-**(hekzan-1,6-diil)-bis(2-(4-metilfenilsülfonamido) benzamid)** (85) bileşiğinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, ve kütle spektrumlarını inceleyecek olursak;

¹H-NMR spektrumunda 1.41 ppm deki pentet 4H piki simetrik alifatik grubunun ortasındaki -CH₂'nin, 1.60 ppm'deki triplet 4H pikleri -CH₂'nin, 2.84 ppm'deki singlet 6H piki -CH₃'ün, 3,32 ppm'deki triplet 4H piki azota yakın olan -CH₂'nin, 7.04 ppm'deki triplet 2H piki, 7.21 ppm'deki dublet 4H piki, 7.36 ppm'deki triplet 2H piki, 7.58 ppm'deki dublet 6H piki, (2 adet dublet üst üste çıkmış) 7.67 ppm'deki dublet 2H piki, aromatik halkalar üzerindeki -CH gruplarının ve 7.90 ppm deki singlet 2H piki -NHCO grubunun ve 11.34 ppm'deki singlet 2H piki -NHSO₂ grubunun olduğu açıklanmıştır (Şekil 4.38.).

^{13}C -NMR spektrumunda ise 21.72 26.96, 29.45 ppm'deki pikler $-\text{CH}_2$ 'nin, 39.71 ppm'deki pik $-\text{CH}_3$ 'ün, 120.59, 121.65, 124.23, 127.52, 129.04, 130.58, 133.61, 136.61, 139.06, 144.51 ppm'deki pikler aromatik halka üzerindeki karbon atomlarının, 168.66 ppm'deki pik $-\text{CO}$ grubu olduğu doğrulanmıştır (Şekil 4.39.).

IR spektrumu alınan molekülün 3392 cm^{-1} 'de $-\text{NH}$, 1635 cm^{-1} 'de karbonil ($-\text{C}=\text{O}$) grubunu gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 4.40.).

Kütle analizi yapılan maddede ise $663.2049\text{ [M-H}^+]$ değeri görülmüştür (Teorik $[\text{M-H}^+]$ değeri 663.2311 olarak hesaplanmıştır) (Şekil 4.41.).

KAYNAKLAR

- Boyle, J., Otty, S., & Sarojini, V. (2011). A safer and convenient synthesis of sulfathiazole for undergraduate organic and medicinal chemistry classes. *Journal of chemical education*, 89(1), 141-143.
- Clark, R. H., & Wagner, E. C. (1944). Isatoic anhydride. I. Reactions with primary and secondary amines and with some amides. *The Journal of Organic Chemistry*, 9(1), 55-67.
- Coppola, G. M. (1980). The chemistry of isatoic anhydride. *Synthesis*, 7, 505-536.
- Çelik, A. (2015). *Bis-Antranilesterlerden Sülfonamid Sentezi*. (Yüksek Lisans Tezi). Trakya Üniversitesi/Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne.
- Deligeorgiev, T., Vasilev, A., Vaquero, J. J., & Alvarez-Builla, J. (2007). A green synthesis of isatoic anhydrides from isatins with urea–hydrogen peroxide complex and ultrasound. *Ultrasonics sonochemistry*, 14(5), 497-501.
- Erb, B., Akue, R., Rigo, B., Pirotte, B., & Couturier, D. (2000). Synthesis of 2- aminoquinazolin-4 (3H)- one derivatives as potential potassium channel openers. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 37(2), 253-260.
- Fadda, A. A., Refat, H. M., Zaki, M. E. A., & Monir, E. (2001). Reaction of isatoic anhydride with bifunctional reagents: Synthesis of Some new quinazolone fused heterocycles, 2-substituted anilinoheterocyclic derivatives and other related compounds. *Synthetic Communications*, 31(22), 3537-3545.
- Hunter, N., & Vaughan, K. (2006). Synthesis and characterization of a series of 1, x- bis- (4- oxo- 3, 4- dihydro- 1, 2, 3- benzotriazin- 3- yl) alkanes. *Journal of heterocyclic chemistry*, 43(3), 731-738.
- Kapoor, V. K. (1988). Sulfadoxine. *Analytical profiles of drug substances*, 17, 571-605.
- Kappe, T., & Stadlbauer, W. (1981). Isatoic anhydrides and their uses in heterocyclic synthesis. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 28, 127-182.
- Kayaalp, S. O. (2002). *Tıbbi Farmakoloji* (10. Baskı). Hacettepe: Taş.
- Patrick, G. L. (2013). *An Introduction to Medicinal Chemistry* (5. Baskı). Oxford: Great Clarendon Street.

Ranken, F. P. & Walter J. T. (1985). *N-Alkyl-4-(4-Pyridinyl)Isatoic Anhydrides*. U.S. Patent No. 4,515,945.

Rudy, B. C., & Senkowski, B. Z. (1973). Sulfamethoxazole. *Analytical profiles of drug substances*, 2, 467-486.

Rudy, B. C., & Senkowski, B. Z. (1973). Sulfisoxazole. *Analytical Profiles of Drug Substances*, 2, 487-506).

Staiger, R. P., & Wagner, E. C. (1948). Isatoic anhydride. II. Reactions of isatoic anhydride with ammonia. *The Journal of Organic Chemistry*, 13(3), 347-352.

Staiger, R. P., & Wagner, E. C. (1953). Isatoic anhydride. III. Reactions with primary and secondary amines. *The Journal of Organic Chemistry*, 18(10), 1427-1439.

Staiger, R. P., & Miller, E. B. (1959). Isatoic anhydride. IV. Reactions with various nucleophiles. *The Journal of Organic Chemistry*, 24(9), 1214-1219.

Staiger, R. P., Moyer, C. L., & Pitcher, G. R. (1963). Isatoic Anhydride: Reactions with Isocyanates, Isothiocyanates, and Schiff's Base. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 8(3), 454-456.

Swamy, S. J., Suresh, K., Someshwar, P., & Nagaraju, D. (2004). Synthesis of novel Schiff's bases containing pyridine rings. *Synthetic communications*, 34(10), 1847-1853.

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Çorlu'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Beyazköy İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi Namık Kemal Lisesi'nde tamamladım. 2008-2012 yılları arasında Sakarya Üniversitesi'nde lisans öğrenimi bitirmiş olup, 2012 yılında Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans yapmaya hak kazandım. 2016 yılında işe başladığım Radix Analiz Özel Gıda Laboratuvarı'nda Kimyasal Birim Sorumlusu olarak halen çalışmaktayım.