

**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**



**BAZI SÜLFONAMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

DOKTORA TEZİ

ŞEREF KARADENİZ

BALIKESİR, OCAK - 2015

**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**



**BAZI SÜLFONAMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

DOKTORA TEZİ

ŞEREF KARADENİZ

BALIKESİR, OCAK - 2015

KABUL VE ONAY SAYFASI

Şeref KARADENİZ tarafından hazırlanan “**BAZI SÜLFONAMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 05.01.2015 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği ile Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Prof. Dr. Ümit ÇAKIR



Üye
Prof. Dr. Mustafa TAVASLI



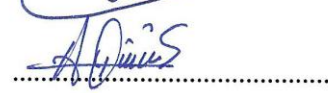
Üye
Doç. Dr. Benan KILBAŞ



Üye
Doç. Dr. Baki ÇİCEK



Üye
Yrd. Doç. Dr. Arzu GÜMÜŞ



Jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş olan bu tez BAÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca onanmıştır.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Cihan ÖZGÜR

.....

Bu tez çalışması Balıkesir Üniversitesi B.A.P. tarafından 2012/34 nolu proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

**BAZI SÜLFONAMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU
DOKTORA TEZİ
ŞEREF KARADENİZ
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ÜMİT ÇAKIR)
(EŞ DANIŞMAN: PROF. DR. H.İBRAHİM UĞRAŞ)
BALIKESİR, OCAK - 2015**

Sülfonamid türü bileşikler 50 yılı aşkın bir süredir bir çok alanda ilaç olarak kullanılmaktadır. Kumarin (2H-1-benzopiran-2-on) ve türevleri doğada yaygın olarak bulunurlar. Kumarinlerin birçok doğal ve sentetik türevleri kimya, biyoloji, fizik ve tıp gibi alanlarda gıda ve kozmetik katkıları, optik parlatma ajanları, floresan yayıcılar ve lazer boyalar, insektisitlerin hazırlanmasını içeren farklı uygulamalarda kullanılmışlardır. Diğer yandan kumarinlerin antikoagulan, antitrombotik, antimikrobiyal, antibakteriyal, antikanser ve anti-HIV aktiviteleri gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri iyi bilinmektedir. Schiff bazı ve komplekslerinin endüstriyel, antifungal ve biyolojik uygulamaları nedeniyle bir çok çalışması yapılmıştır.

Bu sebeplerden dolayı çalışmamızda hidroksi kumarin ve imin grubları bağlanmış sülfonamid bileşiklerinin sentezini gerçekleştirdik. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları FT IR, ¹H NMR, ¹³C NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı. Ayrıca sülfonamid bileşiklerinin Mg⁺², Ca⁺², Pb⁺², Cr⁺³, Fe⁺³, Co⁺², Ni⁺², Cu⁺² ve Zn⁺² iyonları ile kompleksleşme özellikleri sıvı-sıvı ekstraksiyon metodu kullanılarak Inductive Coupled Plasma (ICP) spektroskopisi ile belirlendi.

ANAHTAR KELİMELEER: Sülfonamid, Kumarin, Schiff bazı, Sentez.

ABSTRACT

**SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SOME SULFONAMIDE
DERIVATIVES
PH.D THESIS
ŞEREF KARADENİZ
BALIKESİR UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
CHEMISTRY
(SUPERVISOR: PROF. DR. ÜMİT ÇAKIR)
(CO-SUPERVISOR: PROF. DR. H. İBRAHİM UĞRAŞ)
BALIKESİR, JANUARY 2015**

Sulfonamide type compounds have been used as drugs many areas for above 50 years. Coumarin (2H-1-benzopyran-2-one) and its derivatives occur widely in nature. Many natural and synthetic derivatives of coumarin are used in different applications in chemistry, biology, medicine and physics, including additives in food and cosmetics, optical brightening agents, dispersed fluorescent and laser dyes, in the preparation of insecticides. On the other hand, diverse biological activities of coumarins are well known as anticoagulant, antithrombotic, antimicrobial, antibacterial, anticancer and anti-HIV activities. Schiff bases and their complexes have been widely studied because of their industrial, antifungal and biological applications.

For this reason, we synthesized hydroxy coumarin and imine substituted sulfonamide compounds in our work. The structure of compounds were determined by using of FT IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR spectroscopic methods. The complexation ability with Mg^{+2} , Ca^{+2} , Pb^{+2} , Cr^{+3} , Fe^{+3} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} ve Zn^{+2} cations of sulfonamid compounds were also determined by Inductive Coupled Plasma (ICP) using liquid-liquid extraction method.

KEYWORDS: Sulfonamide, Coumarin, Schiff base, Synthesis.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ	xi
SEMBOLE VE KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖNSÖZ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. KUMARİN VE TÜREVLERİ.....	8
2.1 Kumarinlerin Sınıflandırılması	10
2.1.1 Basit Kumarinler	10
2.1.2 Benzen ve Piron Halkaları Üzerinde Karışık Süstitüentler Bulunan Kumarinler	11
2.1.3 Dimer Kumarinler	14
2.2 Kumarin ve Türevlerinin Sentezi.....	15
2.2.1 Perkin Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi.....	15
2.2.2 Pechmann Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi	17
2.2.3 Reformatsky Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi	20
2.2.4 Wittig Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi.....	21
2.2.5 4-Hidroksikumarin Türevlerinin Sentezi	22
2.2.6 Alkin Süstitüe Kumarin Türevlerinin Sentezi	25
2.2.7 Amino Süstitüe Kumarin Türevlerinin Sentezi	25
2.2.8 Kumarin-3-karboksilik Asit Türevlerinin Sentezi.....	26
2.2.9 Kumarin Taç Eter Türevlerinin Sentezi.....	26
2.2.10 Formil Süstitüe Kumarin Türevlerinin Sentezi.....	30
2.3 Kumarin Ve Türevlerinin Kimyasal Özellikleri	31
2.4 Kumarin ve Türevlerinin Genel Biyolojik ve Fizyolojik Etkileri.....	36
2.5 Kumarin Ve Türevlerinin Karakterizasyonu	39
2.5.1 Kumarinlerin UV Spektroskopisi.....	39
2.5.2 Kumarinlerin Infrared (IR) Spektroskopisi.....	42
2.5.3 Kumarinlerin Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi	43
2.5.3.1 ¹ H-NMR Spektroskopisi.....	43
2.5.3.2 ¹³ C-NMR Spektroskopisi.....	45
2.5.4 Kumarinlerin Kütle Spektroskopisi.....	46
3. SÜLFONAMİDLER	47
3.1 Sülfonamidlerin Kimyasal Yapıları	49
3.2 Sülfonamidlerin Etki Mekanizması.....	50
3.3 Sülfonamidlerin Klinik Olarak Kullanım Alanları	53
3.3.1 Sistemik enfeksiyonlar.....	53
3.3.2 Üriner Sistem Enfeksiyonları	54
3.3.3 Nocardia Asteroides Enfeksiyonu	55
3.3.4 Mycobacterium leprae enfeksiyonu	55
3.3.5 Diğer Enfeksiyonlar	55
3.4 Sülfonamidlerin Farmokolojisi.....	56

3.5	Sülfonamidlerin Sentezi.....	57
4.	SCHIFF BAZLARI (İMİNLER)	69
4.1	Schiff Bazlarının Sınıflandırılması.....	71
4.2	Schiff Bazlarının Sentez Yöntemleri	73
4.2.1	Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizmaları.....	75
4.3	İmin Bileşiklerinin Biyolojik Aktivitesi ve Kullanım Alanları	76
4.4	İmin Bileşiklerinin Spektroskopik Özellikleri	79
4.4.1	UV-VIS Spektroskopileri	79
4.4.2	FT-IR Spektroskopisi	80
5.	DENEYSEL BÖLÜM	81
5.1	Kullanılan Kimyasal Maddeler	81
5.2	Kullanılan Cihaz ve Aletler	82
5.3	Sentezi Gerçekleştirilen Bileşikler.....	83
5.3.1	K-A Bileşiğinin Sentezi.....	83
5.3.2	K-1 Bileşiğinin Sentezi.....	84
5.3.3	K-2 Bileşiğinin Sentezi.....	85
5.3.4	DS-1 Bileşiğinin Sentezi.....	86
5.3.5	DS-2 Bileşiğinin Sentezi.....	87
5.3.6	DS-3 Bileşiğinin Sentezi.....	88
5.3.7	DS-5 Bileşiğinin Sentezi.....	89
5.3.8	DS-6 Bileşiğinin Sentezi.....	90
5.3.9	DS-7 Bileşiğinin Sentezi.....	91
5.3.10	DS-9 Bileşiğinin Sentezi.....	92
5.3.11	DS-10 Bileşiğinin Sentezi.....	93
5.3.12	DS-11 Bileşiğinin Sentezi.....	94
5.3.13	DK-1 Bileşiğinin Sentezi.....	95
5.3.14	DK-1İ Bileşiğinin Sentezi	96
5.3.15	DK-2 Bileşiğinin Sentezi.....	97
5.3.16	DK-5 Bileşiğinin Sentezi.....	98
5.3.17	DK-5İ Bileşiğinin Sentezi	99
5.3.18	DK-7 Bileşiğinin Sentezi.....	100
5.3.19	DK-7İ Bileşiğinin Sentezi	101
5.3.20	DNM-1 Bileşiğinin Sentezi	102
5.4	Sıvı-Sıvı Ekstraksiyonları İçin Deneysel Metot.....	104
5.4.1	Ekstraksiyon Sabitlerini Bulmak İçin Kullanılan Formülasyon.....	104
6.	BULGULAR	108
6.1	1,2,4-Triasetoksibenzen Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	108
6.2	(K-1) Bileşiğinin Deneysel Verileri	109
6.3	(K-2) Bileşiğinin Deneysel Verileri	110
6.4	DS-1 Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	111
6.5	DS-2 Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	112
6.6	DS-3 Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	113
6.7	DS-5 Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	114
6.8	DS-6 Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	115
6.9	DS-7 Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	116
6.10	DS-9 Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	117
6.11	DS-10 Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	118
6.12	DS-11 Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	119
6.13	DK-1 Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	120
6.14	DK-1İ Bileşiğinin Deneysel Verileri	121

6.15	DK-2 Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	122
6.16	DK-5 Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	123
6.17	DK-5İ Bileşiğinin Deneysel Verileri	124
6.18	DK-7 Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	125
6.19	DK-7İ Bileşiğinin Deneysel Verileri	126
6.20	DNM-1 Bileşiğinin Deneysel Verileri	127
6.21	ICP Çalışması ile Sıvı-Sıvı Metal Ekstraksiyonlarından Elde Edilen Sonuçlar.	128
7.	SONUÇ VE ÖNERİLER	133
8.	KAYNAKLAR.....	160
9.	EKLER	168
9.1	Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR ve FT-NMR Spektumları.....	168
9.1.1	1,2,4-Triasetoksibenzen'in FT-IR Spektrumu	169
9.1.2	K-1 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	170
9.1.3	K-1 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	171
9.1.4	K-1 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spekturumu	172
9.1.5	DS-1 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	173
9.1.6	DS-1 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	174
9.1.7	DS-2 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	175
9.1.8	DS-2 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	176
9.1.9	DS-3 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	177
9.1.10	DS-3 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektumları.....	178
9.1.11	DS-5 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	179
9.1.12	DS-5 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	180
9.1.13	DS-6 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	183
9.1.14	DS-6 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	184
9.1.15	DS-7 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	185
9.1.16	DS-7 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	186
9.1.17	DS-9 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	187
9.1.18	DS-9 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	188
9.1.19	DS-10 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	189
9.1.20	DS-10 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	190
9.1.21	DS-11 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	191
9.1.22	DS-11 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	192
9.1.23	DK-1 Bileşiğinin FT-IR Spekturumu.....	193
9.1.24	DK-1 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu	194
9.1.25	DK-1-İ Bileşiğinin FT-IR Spekturumu.....	195
9.1.26	DK-1-İ Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu	196
9.1.27	DK-2 Bileşiğinin FT-IR Spekturumu.....	197
9.1.28	DK-2 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu	198
9.1.29	DK-5 Bileşiğinin FT-IR Spekturumu.....	199
9.1.30	DK-5-İ Bileşiğinin FT-IR Spekturumu.....	200
9.1.31	DK-5İ Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu.....	201
9.1.32	DK-5-İ Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spekturumu	202
9.1.33	DK-7 Bileşiğinin FT-IR Spekturumu.....	203
9.1.34	DK-7 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu	204
9.1.35	DK-7-İ Bileşiğinin FT-IR Spekturumu.....	205
9.1.36	DK-7-İ Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu	206
9.1.37	DK-7-İ Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spekturumu	207
9.1.38	DNM-1 Bileşiğinin FT-IR Spekturumu	208

9.1.39	DNM-1 Bileşğinin ¹H-NMR Spekturumu.....	209
9.1.40	K-2 Bileşğinin FT-IR Spektrumu.....	210
9.1.41	K-2 Bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu	211

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: Prontosil ve 4-Aminobenzen-sülfonamid Moleküllerinin Yapısı.....	1
Şekil 1.2: (a) Viagra®, (b)Agenerase®, (c) Celebrex®	2
Şekil 2.1: (a) Kumarin, (b) Tonka fasulyesi	8
Şekil 2.2: Benzen Halkası Üzerinde Hidroksil veya Alkoksi Grubu Bulunan Kumarinler.....	10
Şekil 2.3: Piron Halkası Üzerinde Hidroksil veya Alkoksi Grubu Bulunan Kumarinler.....	10
Şekil 2.4: Benzen ve Piron Halkaları Üzerinde Hidroksil ve Alkoksi Grubu Bulunan Kumarinler	11
Şekil 2.5: Furanokumarinler	11
Şekil 2.6: Piranokumarinler	12
Şekil 2.7: Piron Halkasında Hidroksil ve Aril Sübstitüe Kumarinler.....	12
Şekil 2.8: Kumestan ve Kumestrol	13
Şekil 2.9: Benzokumarinler	13
Şekil 2.10: Dimer Kumarinler	14
Şekil 2.11: Perkin Reaksiyonu ile 4-[3-(1-Benzopiran-2-on)]-1,2 Dihidroksibenzen Sentezi.....	15
Şekil 2.12: Perkin Reaksiyonu ile 6-Metil-3-fenilkumarin Türevlerinin Sentezi	16
Şekil 2.13: Pechmann Reaksiyonu ile 3-Alkil-4-metil Kumarin Türevlerinin Sentezi	17
Şekil 2.14: Mikrodalga Işınlama ile Pechmann Reaksiyonu	18
Şekil 2.15: 7-Hidroksi-3-(3',5'-dihidroksifenil) Kumarin Sentezi	19
Şekil 2.16: 4-Klorometil Hidroksi Kumarinlerin Sentezi.....	20
Şekil 2.17: 3,4-Dialkil Sübstitüeli Kumarin Sentezi	21
Şekil 2.18: Wittig Reaksiyonu ile 6-Benzilkumarin Türevlerinin Sentezi.....	21
Şekil 2.19: 4-Hidroksikumarin Sentezi	22
Şekil 2.20: <i>o</i> -Hidroksiasetofenon Türevlerinden 3-Sübstitüe 4-Hidroksi Kumarin Sentezi.....	23
Şekil 2.21: Malonik Asit Türevlerinden 3-Sübstitüe 4-Hidroksikumarin Sentezi	24
Şekil 2.22: 7-Dietilamino-3-etinilkumarin Sentezi	25
Şekil 2.23: 3-Amino-7-Hidroksi Kumarin Sentezi	25
Şekil 2.24: Heteropoliasit Katalizli Kumarin-3-karboksilik Asit Sentezi	26
Şekil 2.25: Kumarin Taç Eter Türevlerinin Sentezi	27
Şekil 2.26: 3-Benzoilkumarin Taç Eter Sentezi	28
Şekil 2.27: 4-Aminometil Sübstitüe Kumarin Taç Eter Türevlerinin Sentezi..	29
Şekil 2.28: Formil Sübstitüe Kumarin Türevlerinin Sentezi	30
Şekil 2.29: Kumarin ve Türevlerinin Bazik Hidrolizi	31
Şekil 2.30: 2-Metoksisinamik asit Sentezi.....	31
Şekil 2.31: Dihidroksikumarin ve Melilotik asit Sentezi	32
Şekil 2.32: Kumarin Türevlerinin Pirolyzisi	32
Şekil 2.33: Kumarin Türevlerinin Bromlanması	33
Şekil 2.34: Kumarin Türevlerinin Esterifikasyonu.....	33
Şekil 2.35: Kumarinlerin Diels-Alder Reaksiyonu.....	34

Şekil 2.36: Kumarinlerin Grignard Reaksiyonu ile Dehidratasyonu	34
Şekil 2.37: Kumarinin Işınlanma Ürünleri	35
Şekil 2.38: 6,7-Dihidroksikumarin Türevi Taç Eter Sentezi	35
Şekil 2.39: Anti Tümör Etkiye Sahip Olan Eskületin ve Skopoletin	36
Şekil 2.40: Fenprokumon, Warfarin ve Novobiyosin.....	37
Şekil 2.41: Karbokromen.....	37
Şekil 2.42: Estradiol, 4-Etil-3-(4-hidroksifenil)-7-hidroksikumarin ve Kumestrol	38
Şekil 2.43: 7-amino-4-metil-kumarin asetikasit	38
Şekil 2.44: Kumarinin numaralandırılması	39
Şekil 2.45: Kumarin ve 7-Hidroksikumarin'in Elektronik Absorpsiyon Spektrumu	40
Şekil 2.46: 7-Hidroksikumarin'in Tautomerleri	41
Şekil 2.47: 6,7-Dihidroksikumarin'in Tautomerleri.....	42
Şekil 2.48: Süstitüe olmamış kumarin molekülünün FT-IR spektrumu	42
Şekil 2.49: Kumarin, Umbelliferon ve Herniarin Bileşiklerinin ¹ H Kimyasal Kaymaları (δ) [32].....	44
Şekil 2.50: Kumarinin ¹³ C Kimyasal Kaymaları [31].	45
Şekil 2.51: Kumarinlerin parçalanma ürünleri	46
Şekil 3.1: Sülfonamidlerin Genel Yapısı	47
Şekil 3.2: Prontosil	48
Şekil 3.3: Sülfometaksazol ve Trimetoprim	48
Şekil 3.4: Sülfonamid ve PABA'nın Kimyasal Yapıları.....	51
Şekil 3.5: Mafenidin ve Metil <i>p</i> -Amidinofenil Sülfonun Yapısı.....	52
Şekil 3.6: Primetamin, Trimetoprim, Sülfametoksazol'un Kimyasal Yapısı ...	53
Şekil 3.7: Sülfisoksazol, Sülfadiazin, Sülfamethiazol, Fenazopridin, Eritromisin	54
Şekil 3.8: Dapson Molekülünün Kimyasal Yapısı	55
Şekil 3.9: Gümüş Sülfadiazin, Sülfatiazol, Sülfapridin, Sülfasetamit.....	56
Şekil 3.10: Sülfonamidlerin Sentezlerinin Genel Gösterimi	57
Şekil 3.11: Gautam Panda ve Arkadaşlarının Sentezlediği Sülfonamid Türevleri	58
Şekil 3.12: V.Kulkarni ve Çalışma Arkadaşlarının Sentezlediği Sülfonamid Türevleri	59
Şekil 3.13: J.Tomasz ve B.Jan Sentezlediği Sülfonamid Türevleri.....	60
Şekil 3.14: S.Dong ve G. Manjunath Sentezlediği Kumarin Sülfonamid Türevleri	61
Şekil 3.15: A. Zanariah Sentezlediği Sülfonamid Türevleri.....	62
Şekil 3.16: F. Lincoln ve Christopher J. Sumbly Sentezlediği Sülfonamid aza-15-Crown-5.....	63
Şekil 3.17: S. A. Khan Sentezlediği Sülfonamid Türevleri.....	64
Şekil 3.18: Li-Ming Yang Sentezlediği Sülfonamid Türevleri.....	65
Şekil 3.19: C. Raji Reddy'nin Sentezlediği <i>N</i> -Asetil Sülfonamid Türevleri....	66
Şekil 3.20: Ü.Özmen ve G.Olgun'nun Sentezlediği Sülfonil Hidrazon Türevleri ve Nikel Komplekslerinin Genel Gösterimi.....	66
Şekil 3.21: Ü.ÇAKIR ve O.ARSLAN'nın Sentezlediği Sülfonamid Türevleri 1	67
Şekil 3.22: Ü.ÇAKIR ve O.ARSLAN'nın Sentezlediği Sülfonamid Türevleri 2	68

Şekil 4.1: Pfeiffer tarafından sentezlenen Schiff bazı metal komplekslerinin genel gösterimi.	69
Şekil 4.2: Lindoy ve arkadaşlarının elde ettikleri aza-crown'ların genel sentez reaksiyonlarının gösterimi.	70
Şekil 4.3: <i>N,N'</i> -Etilenbis-salisiliden-diimin(Salen).....	73
Şekil 4.4: Siklik trimer bileşiklerinin genel sentez yöntemi.....	74
Şekil 4.5: Schiff Bazı Oluşum Mekanizması.....	75
Şekil 4.6: Transaminasyon reaksiyonu	77
Şekil 5.1: K-A Bileşiğinin Sentezi.....	83
Şekil 5.2: K-1 Bileşiğinin Sentezi	84
Şekil 5.3: K-2 Bileşiğinin Sentezi	85
Şekil 5.4: DS-1 Bileşiğinin Sentezi	86
Şekil 5.5: DS-2 Bileşiğinin Sentezi	87
Şekil 5.6: DS-3 Bileşiğinin Sentezi	88
Şekil 5.7: DS-5 Bileşiğinin Sentezi	89
Şekil 5.8: DS-6 Bileşiğinin Sentezi	90
Şekil 5.9: DS-7 Bileşiğinin Sentezi	95
Şekil 5.10: DS-9 Bileşiğinin Sentezi	96
Şekil 5.11: DS-10 Bileşiğinin Sentezi	97
Şekil 5.12: DS-11 Bileşiğinin Sentezi	98
Şekil 5.13: DK-1 Bileşiğinin Sentezi	99
Şekil 5.14: DK-1İ Bileşiğinin Sentezi	96
Şekil 5.15: DK-2 Bileşiğinin Sentezi	97
Şekil 5.16: DK-5 Bileşiğinin Sentezi	98
Şekil 5.17: DK-5İ Bileşiğinin Sentezi	99
Şekil 5.18: DK-7 Bileşiğinin Sentezi	102
Şekil 5.19: DK-7İ Bileşiğinin Sentezi	102
Şekil 5.20: DNM-1 Bileşiğinin Sentezi.....	102
Şekil 7.1: K-1 Bileşiği	133
Şekil 7.2: K-2 Bileşiği	134
Şekil 7.3: Yöntem-1'in Genel Gösterimi.....	136
Şekil 7.4: DS-1 Bileşiği	137
Şekil 7.5: DS-2 Bileşiği	138
Şekil 7.6: DS-3 Bileşiği	139
Şekil 7.7: DS-5 Bileşiği	140
Şekil 7.8: DS-6 Bileşiği	141
Şekil 7.9: DS-7 Bileşiği	142
Şekil 7.10: DS-9 Bileşiği	143
Şekil 7.11: DS-10 Bileşiği	144
Şekil 7.12: DS-11 Bileşiği	145
Şekil 7.13: DK-1 Bileşiği	147
Şekil 7.14: DK-1İ Bileşiği	148
Şekil 7.15: DK-2 Bileşiği	149
Şekil 7.16: DK-5 Bileşiği	150
Şekil 7.17: DK-5İ Bileşiği	151
Şekil 7.18: DK-7 Bileşiği	152
Şekil 7.19: DK-7İ Bileşiği	153
Şekil 7.20: DNM-1 Bileşiği.....	155
Şekil 9.1: K-A Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	169
Şekil 9.2: K-1 Bileşiğin FT-IR Spektrumu.....	170

Şekil 9.3: K-1 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	171
Şekil 9.4: K-1 Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spektrumu	172
Şekil 9.5: DS-1 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	173
Şekil 9.6: DS-1 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	174
Şekil 9.7: DS-2 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	175
Şekil 9.8: DS-2 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	176
Şekil 9.9: DS-3 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	177
Şekil 9.10: DS-3 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	178
Şekil 9.11: DS-5 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	179
Şekil 9.12: DS-5 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	180
Şekil 9.13: DS-6 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	183
Şekil 9.14: DS-6 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	184
Şekil 9.15: DS-7 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	185
Şekil 9.16: DS-7 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	186
Şekil 9.17: DS-9 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	187
Şekil 9.18: DS-9 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	188
Şekil 9.19: DS-10 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	189
Şekil 9.20: DS-10 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	190
Şekil 9.21: DS-11 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	191
Şekil 9.22: DS-11 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	192
Şekil 9.23: DK-1 Bileşiğinin FT-IR Spekturumu.....	193
Şekil 9.24: DK-1 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu	194
Şekil 9.25: DK-1İ Bileşiğinin FT-IR Spekturumu	195
Şekil 9.26: DK-1-İ Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu	196
Şekil 9.27: DK-2 Bileşiğinin FT-IR Spekturumu.....	197
Şekil 9.28: DK-2 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu	198
Şekil 9.29: DK-5 Bileşiğinin FT-IR Spekturumu.....	199
Şekil 9.30: DK-5-İ Bileşiğinin FT-IR Spekturumu	200
Şekil 9.31: DK-5-İ Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu	201
Şekil 9.32: DK-5-İ Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spekturumu	202
Şekil 9.33: DK-7 Bileşiğinin FT-IR Spekturumu.....	203
Şekil 9.34: DK-7 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu	204
Şekil 9.35: DK-7-İ Bileşiğinin FT-IR Spekturumu	205
Şekil 9.36: DK-7-İ Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu	206
Şekil 9.37: DK-7-İ Bileşiğinin ¹³ C-NMR Spekturumu	207
Şekil 9.38: DNM-1 Bileşiğinin FT-IR Spekturumu	208
Şekil 9.39: DNM-1 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spekturumu	209
Şekil 9.40: K-2 Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	210
Şekil 9.41: K-2 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	211

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1.1: Sentezlenen Sülfonamid Türevlerinin Molekül Yapıları.....	4
Tablo 2.1: Çeşitli Kumarinlerin Etanoldeki Band Maksimumları	40
Tablo 4.1: İminlerin IR frekansları	80
Tablo 6.1: 1,2,4-Triasetoksibenzen Bileşiğinin Deneysel Verileri	108
Tablo 6.2: (K-1) Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	109
Tablo 6.3: (K-2) Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	110
Tablo 6.4: DS-1 Bileşiğinin Deneysel Verileri	111
Tablo 6.5: DS-2 Bileşiğinin Deneysel Verileri	112
Tablo 6.6: DS-3 Bileşiğinin Deneysel Verileri	113
Tablo 6.7: DS-5 Bileşiğinin Deneysel Verileri	114
Tablo 6.8: DS-6 Bileşiğinin Deneysel Verileri	115
Tablo 6.9: DS-7 Bileşiğinin Deneysel Verileri	116
Tablo 6.10: DS-9 Bileşiğinin Deneysel Verileri	117
Tablo 6.11: DS-10 Bileşiğinin Deneysel Verileri	118
Tablo 6.12: DS-11 Bileşiğinin Deneysel Verileri	119
Tablo 6.13: DK-1 Bileşiğinin Deneysel Verileri	120
Tablo 6.14: DK-1İ Bileşiğinin Deneysel Verileri	121
Tablo 6.15: DK-2 Bileşiğinin Deneysel Verileri	122
Tablo 6.16: DK-5 Bileşiğinin Deneysel Verileri	123
Tablo 6.17: DK-5İ Bileşiğinin Deneysel Verileri	124
Tablo 6.18: DK-7 Bileşiğinin Deneysel Verileri	125
Tablo 6.19: DK-7İ Bileşiğinin Deneysel Verileri	126
Tablo 6.20: DNM-1 Bileşiğinin Deneysel Verileri.....	127
Tablo 6.21: 25 °C’de CHCl ₃ içindeki DS-1, DS-2, DS-3, DS-4, DS-5, DS-6, DS-7, DS-9, DS-10, DS-11, DNM-1, DK-1, DK-2, DK-5, DK-5İ, DK-7, DK7İ ligandları ile Fe ⁺³ ve Zn ⁺² iyonlarının ekstraksiyonları için K _{D,L} , % Ext _L , Log K _{ext} değerleri.	128
Tablo 6.22: 25 °C’de CHCl ₃ içindeki DS-1, DS-2, DS-3, DS-4, DS-5, DS-6, DS-7, DS-9, DS-10, DS-11, DNM-1, DK-1, DK-2, DK-5, DK-5İ, DK-7, DK7İ ligandları ile Ca ⁺² ve Mg ⁺² iyonlarının ekstraksiyonları için K _{D,L} , % Ext _L , Log K _{ext} değerleri.	129
Tablo 6.23: 25 °C’de CHCl ₃ içindeki DS-1, DS-2, DS-3, DS-4, DS-5, DS-6, DS-7, DS-9, DS-10, DS-11, DNM-1, DK-1, DK-2, DK-5, DK-5İ, DK-7, DK7İ ligandları ile Ni ⁺² ve Pb ⁺² iyonlarının ekstraksiyonları için K _{D,L} , % Ext _L , Log K _{ext} değerleri.	130
Tablo 6.24: 25 °C’de CHCl ₃ içindeki DS-1, DS-2, DS-3, DS-4, DS-5, DS-6, DS-7, DS-9, DS-10, DS-11, DNM-1, DK-1, DK-2, DK-5, DK-5İ, DK-7, DK7İ ligandları ile Co ⁺² ve Cr ⁺³ iyonlarının ekstraksiyonları için K _{D,L} , % Ext _L , Log K _{ext} değerleri.	131
Tablo 6.25: 25 °C’de CHCl ₃ içindeki DS-1, DS-2, DS-3, DS-4, DS-5, DS-6, DS-7, DS-9, DS-10, DS-11, DNM-1, DK-1, DK-2, DK-5, DK-5İ, DK-7, DK7İ ligandları ile Cu ⁺² iyonu ekstraksiyonu için K _{D,L} , % Ext _L , Log K _{ext} değerleri.....	132

SEMBOL VE KISALTMALAR LİSTESİ

Ac	: Açıl Grubu
Ar	: Aril Grubu
Bu	: Bütil Grubu
°C	: Santigrat Derece
Et	: Etil Grubu
M	: Metal
L	: Ligand
Me	: Metil Grubu
OMe	: Metoksi Grubu
nm	: Nanometre
Ph	: Fenil Grubu
Py	: Piridin
R	: Alkil Grubu
δ	: Kimyasal Kayma
<i>o</i>-	: Orto
<i>p</i>-	: Para
α	: Alfa
β	: Beta
λ	: Dalga Boyu
ν	: Frekans
Δ	: Isı
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
AMC	: 7-Amino-4-metil Kumarin
Ac₂O	: Asetikanhidrit
NaOAc	: Sodyumasetat

EtONa	: Sodyumetilat
EtOH	: Etilalkol
DMF	: Dimetilformamid
MW	: Microwave
TBA	: Tetrabutylamonyum
DMSO	: Dimetilsülfoksit
AcOK	: Potasyumasetat
FT-IR	: Fourier Transform Infrared
E.N.	: Erime Noktası
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
UV/Vis	: Ultraviyole / Görünür Alan Spektroskopisi
ICP	: Inductive Coupled Plasma

ÖNSÖZ

" Bazı Sülfonamid Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu " isimli bu doktora çalışması Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında Prof. Dr. Ümit ÇAKIR ve Prof. Dr. Halil İbrahim UĞRAŞ'ın danışmanlıklarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmalarım esnasında engin fikir ve görüşleriyle her zaman yanımda olan değerli hocamlarım Prof. Dr. Ümit ÇAKIR'a ve Prof. Dr. Halil İbrahim UĞRAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

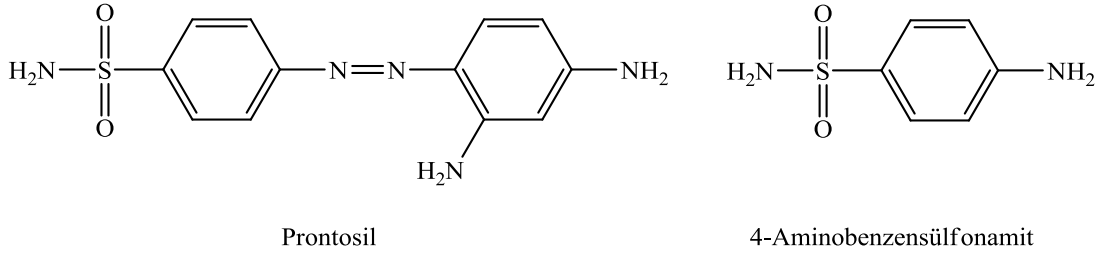
Tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını gördüğüm ve bana sahip olamadığım kardeş sevgisini yaşatan Yrd. Doç. Dr. Arzu GÜMÜŞ'e en derin teşekkürlerimi sunarım. Laboratuvar çalışmalarında ve hayatımda desteğini daima hissettiğim doktora öğrencisi Beste ŞİPAL'a teşekkür ederim.

Çalışmam esnasındaki yönlendirmeleri ve değerli katkılarından ötürü Doç. Dr. Baki ÇİÇEK ve Prof. Dr. Mustafa TAVASLI hocalarıma teşekkür ederim.

Maddi ve manevi desteklerini esirgmeden hayatımın her aşamasında yanımda olan ve aldığım her kararı destekleyen annem ve babama gönülden sevgi ve şükranlarımı sunarım.

1. GİRİŞ

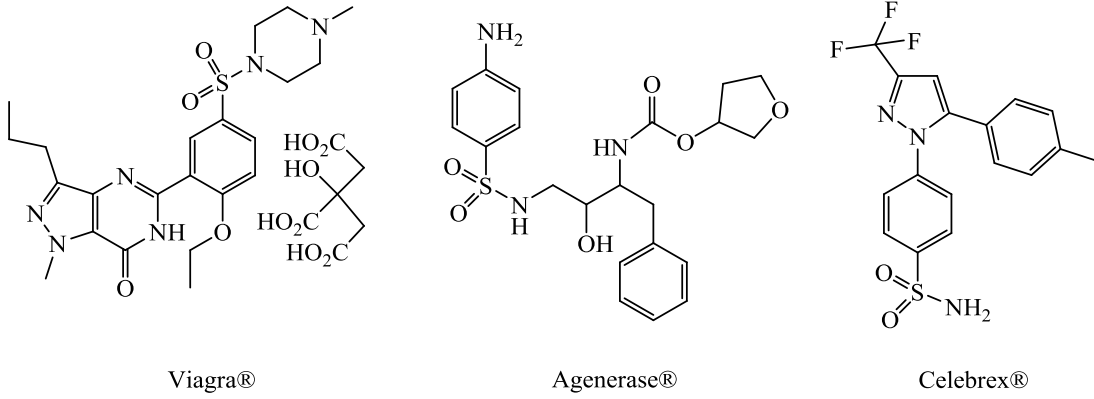
1932’de Alman kimyacılar, Klarer ve Mietzch yün polenleri üzerine bağlanan prontosil adlı bileşiği sentezlemiş, 1935’de Gerhard Domagk ve arkadaşları bu bileşiği hasta fareler üzerinde deneyerek *steptococcus* bakterilerinden ileri gelen enfeksiyonların tedavisinde kullanılacağını göstermiştir [1,2]. Kemoterapide ilk adım olarak kabul edilen bu keşfinden dolayı Domagk 1939 da Nobel Tıp ödülünü almıştır. 1936 yılında Fransa’da Jacques ve Thérèse Trefouel ekibi Pastör Enstitüsü’nde Prontosilin sülfanilamite metabolize olduğunu bulmuştur. Bundan sonra antimikrobiyal aktivite özelliğinin iyileştirilmesi amacıyla yönelik olarak, sülfonilamid bileşiğindeki -SO₂ grubuna bağlı primer amin’e çeşitli süstitüentler takılarak binlerce türev sentezlenmiştir.



Şekil 1.1: Prontosil ve 4-Aminobenzensulfonamid Moleküllerinin Yapısı

DHPS (*dihidropteroat sintaz*) enzim inhibitörü olan klasik sülfonamidler geniş spektrumlu antibiyotiklerdir, maliyetlerinin düşük oluşu, düşük toksisite göstermesi nedeniyle uzun yıllar çok sayıda enfeksiyon tedavisinde kullanılmışlardır [3]. Bakterilerin direnç kazanmaları nedeniyle günümüzde trimetopirim, tetroksoprim veya diaminopirimidin gibi *dihidrofolat redüktaz* inhibitörleriyle kombine edilmiş karışımları şeklinde daha çok idrar yolu enfeksiyonları, toksoplazmozis ve nokardiyoz enfeksiyonlarında kullanılmaktadır.

-SO₂NH₂ fonksiyonel grubuna farklı grup ve sübstitüentler takılarak elde edilen yeni nesil sülfonamidler farklı enzim inhibitör özelliği göstermektedirler. Örnek olarak PDE5 (*fosfodiesteraz tip 5*) inhibitörü olan Sildenafil Sitrat (Viagra®) [4-5], HIV-I *aspartil proteas* inhibitörü olan ve AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan Amprenavir (Agenerase®) [6,7], COX-2 inhibitörü olan osteoartris, romatoid artrit tedavisinde Celecoxib (Celebrex®) [8] verilebilir.



Şekil 1.2: (a) Viagra®, (b)Agenerase®, (c) Celebrex®

HIV virüsünün hızla yayılması, SARS gibi yeni patojen bakterilerin ortaya çıkması, bakterilerin mevcut ilaçlara karşı direnç kazanmış olması gibi nedenler enfeksiyon hastalıklarını insan sağlığını tehdit eder boyuta getirmiştir. Ayrıca *Bacillus anthracis* ve *Yersinia pestis* gibi bakterilerin biyoterörizm amaçlı kullanılması enfeksiyon hastalıkları ile ilgili yeni çalışmaların yapılmasını zorunlu kılmıştır. Bu konuda çalışmalar hem antimikrobiyal aktivite gösteren yeni ilaçların sentezlenmesi hem de patojen bakterilerde yeni hedef enzimlerin tespiti şeklinde iki koldan yürümektedir [9,10].

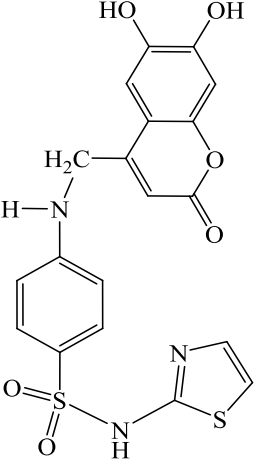
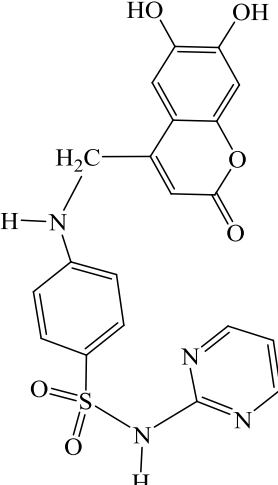
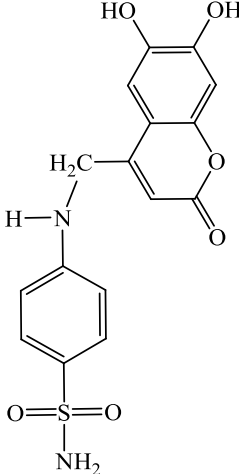
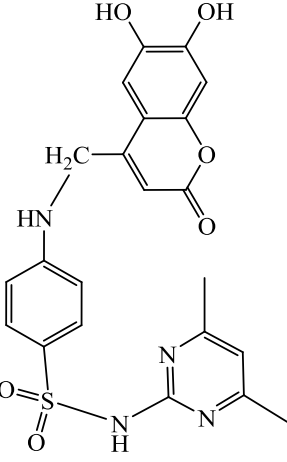
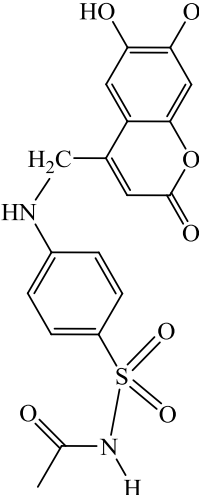
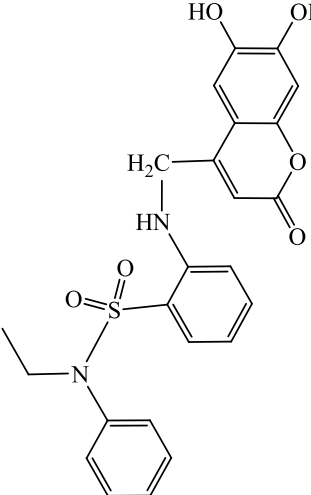
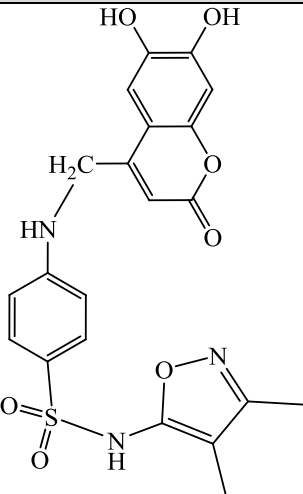
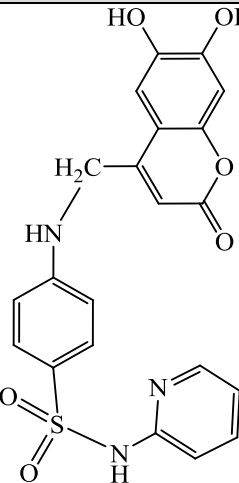
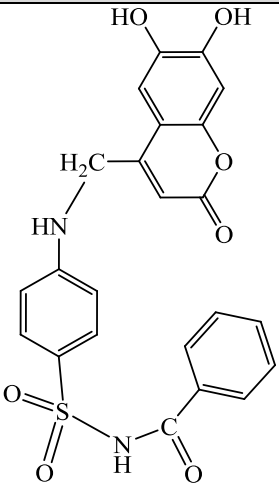
Klasik sülfonamidlerde benzen halkasının *para*- konumunda amino grubunun bulunması esastır [11]. Bakterilerin bu yapıya direnç geliştirmesi nedeniyle antimikrobiyal aktivite gösteren farklı sülfonamid türevlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu nedenle çalışmamızda; ticari olarak satın alınan ve daha önceden yapılmış çalışmalarda biyolojik aktiviteleri belirlenmiş olan sülfonamidlerin benzen halkasının *para-* konumunda yer alan amino grubunun, bir baz varlığında alkillenmesi ile 4-metil-6,7-dihidroksi kumarin sülfonamid türevleri, yine benzen halkasında yer alan amino grubunun çeşitli benzaldehit türevleriyle etkileştirilmesiyle imin sülfonamid türevleri ve bu imin sülfonamid türevlerinin indirgenmesi ile benzil substtenti ihtiva eden sülfonamid türevlerinin sentezi ve yapı karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir.

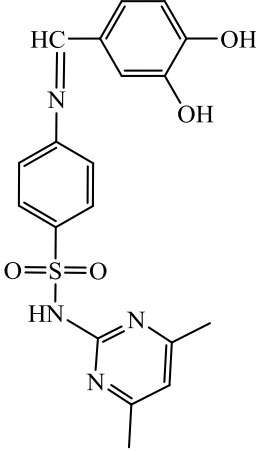
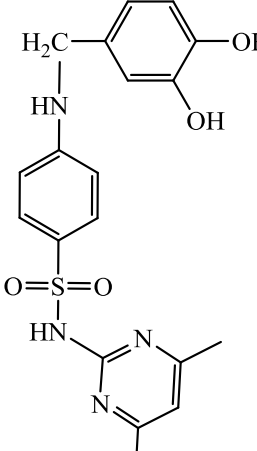
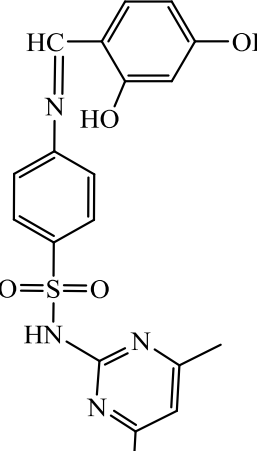
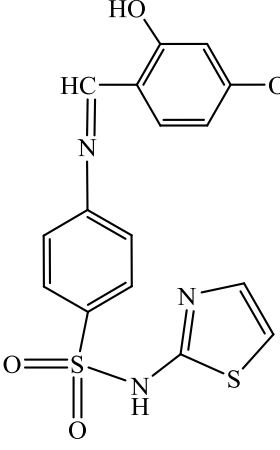
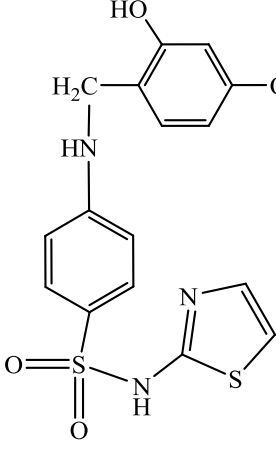
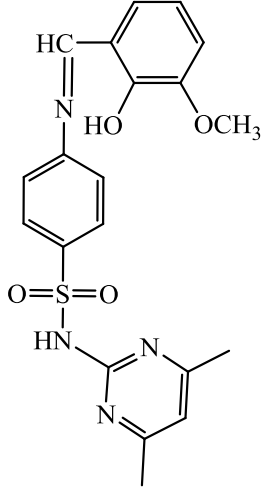
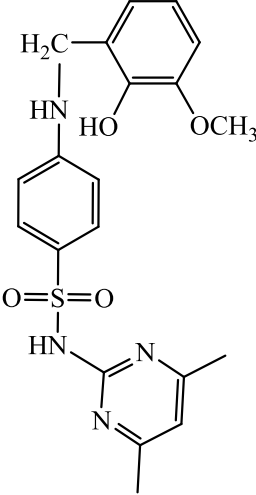
Çalışmamızda sentezi gerçekleştirilen sülfonamid türevlerinin molekül yapıları **Tablo 1.1**'de belirtilmiştir.

Geekleştirmiş olduğumuz bu doktora tezi çalışmamızda yazım kolaylığı sağlamak ve karmaşıklığı engellemek amacı ile sentez gerçekleştirilen bileşiklerin adları kodlanarak kısaltılmıştır. **Tablo1.2**'de her koda karşılık gelen bileşiğin adı belirtilmiştir.

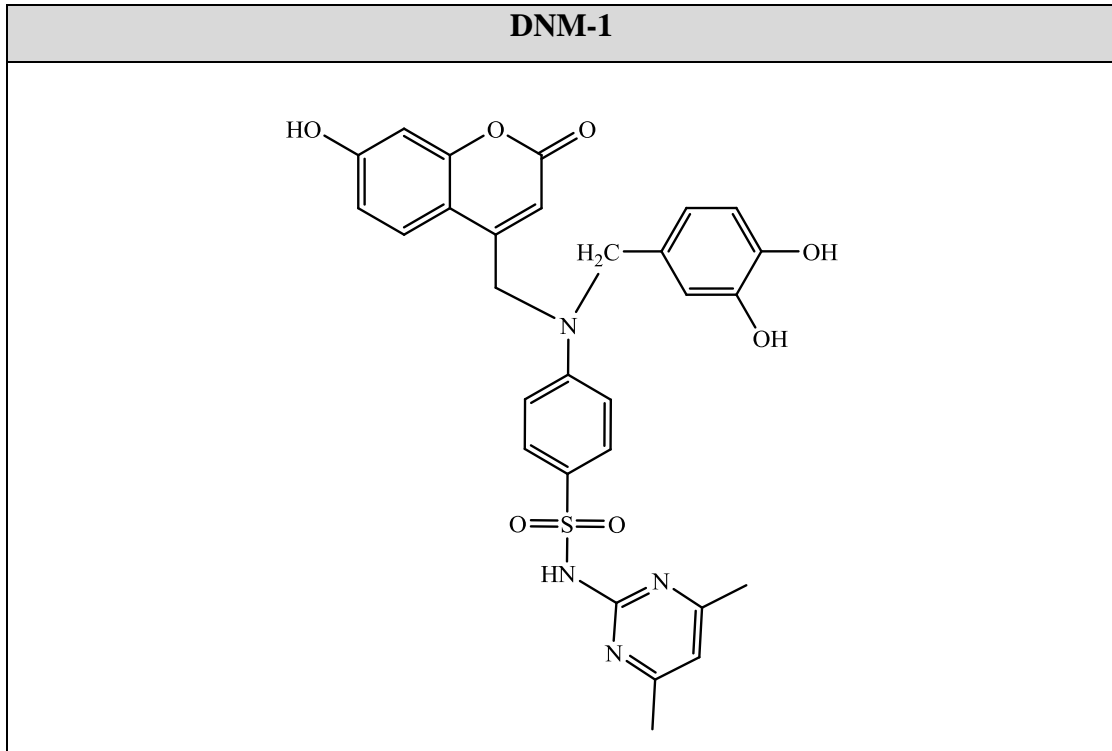
Tablo 1.1: Sentezlenen Sülfonamid Türevlerinin Molekül Yapıları

DS-1	DS-2	DS-3
		
DS-5	DS-6	DS-7
		
DS-9	DS-10	DS-11
		

Tablo 1.2: Sentezlenen Sülfonamid Türevlerinin Molekül Yapıları (Devamı)

DK-1	DK-1İ	DK-2
		
DK-5	DK-5İ	DK-7
		
DK-7İ		
		

Tablo 1.1: Sentezlenen Sülfonamid Türevlerinin Molekül Yapıları (Devamı)



Tablo 1.2: Sentezlenen Bileşiklerin İsimlendirilmesi

K-A
1,2,4-Triasetoksibenzen
K-1
4-Klorometil-6,7-dihidroksi kumarin
K-2
4-Klorometil-7-dihidroksi kumarin
DS-1
4-((6,7-dihidroksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-il)metilamino)- <i>N</i> -(tiazol-2-il)benzensülfonamid
DS-2
4-((6,7-dihidroksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-il)metilamino)- <i>N</i> -(primidin-2-il)benzensülfonamid
DS-3
4-((6,7-dihidroksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-il)metilamino)benzensülfonamid
DS-5
4-((6,7-dihidroksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-il)metilamino)- <i>N</i> -(4,6-dimetilprimidin-2-il)benzensülfonamid
DS-6
<i>N</i> -(4-((6,7-dihidroksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-il)metilamino)fenilsülfonil)asetamit
DS-7
2-((6,7-dihidroksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-il)metilamino)- <i>N</i> -etil- <i>N</i> -fenilbenzensülfonamid
DS-9
4-((6,7-dihidroksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-il)metilamino)- <i>N</i> -(3,4-dimetiloksiazol-5-il)benzensülfonamid
DS-10
4-((6,7-dihidroksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-il)metilamino)- <i>N</i> -(pridin-2-il)benzensülfonamid
DS-11
<i>N</i> -(4-((6,7-dihidroksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-il)metilamino)fenilsülfonil)benzamid
DK-1
(3,4-dihidroksibenzilidenamino)- <i>N</i> -(4,6-dimetilprimidin-2-il)benzensülfonamid
DK-1İ
(3,4-dihidroksibenzilamino)- <i>N</i> -(4,6-dimetilprimidin-2-il)benzensülfonamid
DK-2
(2,4-dihidroksibenzilidenamino)- <i>N</i> -(4,6-dimetilprimidin-2-il)benzensülfonamid
DK-5
(2,4-dihidroksibenzilidenamino)- <i>N</i> -(tiazol-2-il)benzensülfonamid
DK-5İ
(2,4-dihidroksibenzilamino)- <i>N</i> -(tiazol-2-il)benzensülfonamid
DK-7
<i>N</i> -(4,6-dimetilprimidin-2-il)-4-(2-hidroksi-3-metoksibenzilidenamino)benzensülfonamid
DK-7İ
<i>N</i> -(4,6-dimetilprimidin-2-il)-4-(2-hidroksi-3-metoksibenzilamino)benzensülfonamid
DNM-1
4-((3,4-dihidroksibenzil)(7-hidroksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-il)metilamino)- <i>N</i> -(4,6-dimetilprimidin-2-il)benzensülfonamid

2. KUMARİN VE TÜREVLERİ

Kumarin, 1822 yılında Vogel tarafından “*Semen Tonca*” (Tonka fasulyesi) adı verilen drogtan izole edilmiştir. Drog Güney Amerika’da yetisen *Fabaceae* familyasından *Dipteryx odorata* (*Coumarouna odorata*) isimli ağacın kurutulmuş hoş kokulu tohumlarıdır. 3-4 cm büyüklükte ve siyahımsı mor renkli olan tohumlar, toz edildikten sonra seyreltik H_2SO_4 ile tüketilir, süzülerek drog parçalarından ayrılan asitli çözeltinin eterle çalkalanması ve eterli fazın uçurulması ile renksiz, prizmatik billurlar halinde kuvvetli kokuya sahip bir madde elde edilmiştir. Elde edilen maddeye ilk defa bu bitkiden izole edildiği için bitkinin cins adına izafeten *kumarin* adı verilmiştir [1].



(a)



(b)

Şekil 2.1: (a) Kumarin, (b) Tonka fasulyesi

Oda şartlarında beyaz kristal bir katı olan kumarin, karakteristik bir vanilya kokusuna ve 68-70 °C erime noktasına sahiptir. Kumarin çeşitli bitkiler (su teresi, kimyon ve tarçın gibi) ve meyvelerde (çilek, kiraz ve kayısı gibi) bulunmaktadır. Avrupa pazarındaki deodorantların % 57’sinde güzel koku maddesi olarak kullanılmaktadır. Parfüm bağlayıcı, boya ve sprey katkı maddesi olarak, temizlik ürünlerinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca antibiyotik, analjezik, bronşları genişletici ve iltihap giderici özellikleri, kanser ve AIDS’in tedavisinde potansiyel kullanımı nedeniyle klinik değere de sahiptir [2].

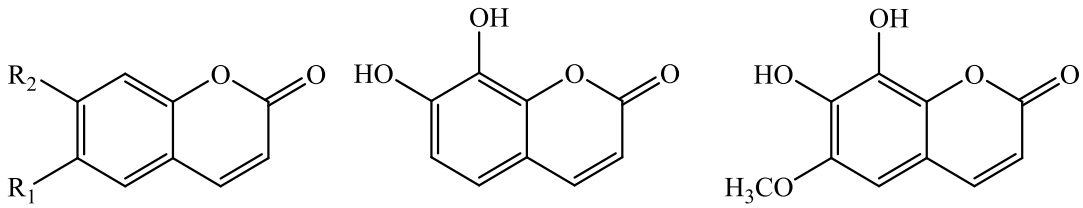
Çoğu kumarin türevleri altı pozisyonundan birinde (3-8 pozisyonları) ek olarak bir oksijen atomu daha 7 bulundurur. Yaklaşık olarak 35 türevde 7-pozisyonunda oksijen vardır. Bu nedenle 7-hidroksi kumarin (umbelliferon), birçok kumarin bileşiğinin temeli olarak kabul edilir [3]. Kumarin ailesi üyelerinin yüzlerce çeşit bitki ve mikroorganizmalardan izole edilmiş olması, bu bileşiklerin adlandırılmasında problemlere neden olur. Birçok kumarin izole edildiği bitkinin Latince ismiyle veya bitkinin yetiştiği yere ait isimle adlandırılır. Bu durum aynı bileşiğin çeşitli isimlere sahip olmasıyla sonuçlanır. Örneğin, 7-hidroksikumarin; umbelliferon (Umbelliferae bitkisinden elde edildiği için), skimmetin ve hydrangin olarak da bilinir. Ana bileşik olan kumarin aşağıda verilen çeşitli şekillerde adlandırılır [4].

- 2-oxo-1,2-benzo-piran
- 5,6-benzo-a-piron
- 5,6-benzo-2-piron
- 1,2-benzopiron
- 2H-1-benzopiran-2-on
- cis-o-kumarik asit lakton
- 2H-benzo[b]piran-2-on
- Kumarinik anhidrit
- 2H-kromen-2-on

2.1 Kumarinlerin Sınıflandırılması

2.1.1 Basit Kumarinler

Kumarin iskeletinde, benzen, piron veya hem benzen hem de piron halkalarına değişik sübstitüentlerin bağlanmasıyla meydana gelen kumarinlerdir [5].



Umbelliferon: R_1 : H, R_2 : OH

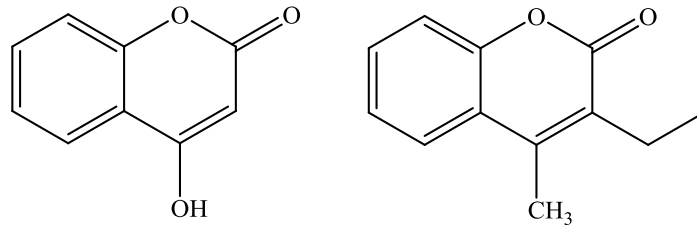
Dafnetin

Fraksetin

Eskületin: $R_1=R_2$: OH

Skopoletin: R_1 : OCH₃, R_2 : OH

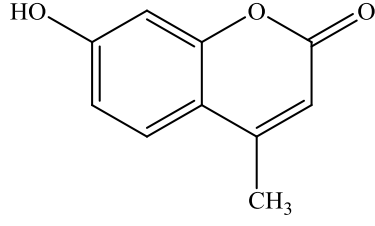
Şekil 2.2: Benzen Halkası Üzerinde Hidroksil veya Alkoksi Grubu Bulunan Kumarinler



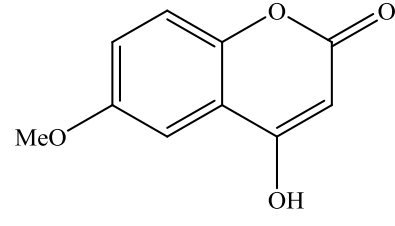
4-Hidroksikumarin

3-Etil-4-metilkumarin

Şekil 2.3: Piron Halkası Üzerinde Hidroksil veya Alkoksi Grubu Bulunan Kumarinler.



7-Hidroksi-4-metilkumarin



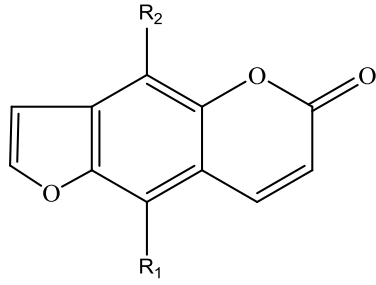
6-Metoksi-4-hidroksilkumarin

Şekil 2.4: Benzen ve Piron Halkaları Üzerinde Hidroksil ve Alkoksi Grubu Bulunan Kumarinler

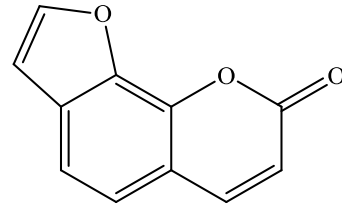
2.1.2 Benzen ve Piron Halkaları Üzerinde Karışık Süstitüentler Bulunan Kumarinler

a) Furanokumarinler:

Kumarin halkasının furan halkası ile kondenzasyonundan meydana gelen bileşiklerdir. Bu grubun iyi bilinen üyeleri lineer furanokumarin (psoralen) ve onun açısıl izomeri (anjelisin)'dir [5].



Psoralen: $R_1=R_2: H$
 Ksantotoksin: $R_1=R_2: OCH_3$
 Bergapten: $R_1: OCH_3, R_2: H$

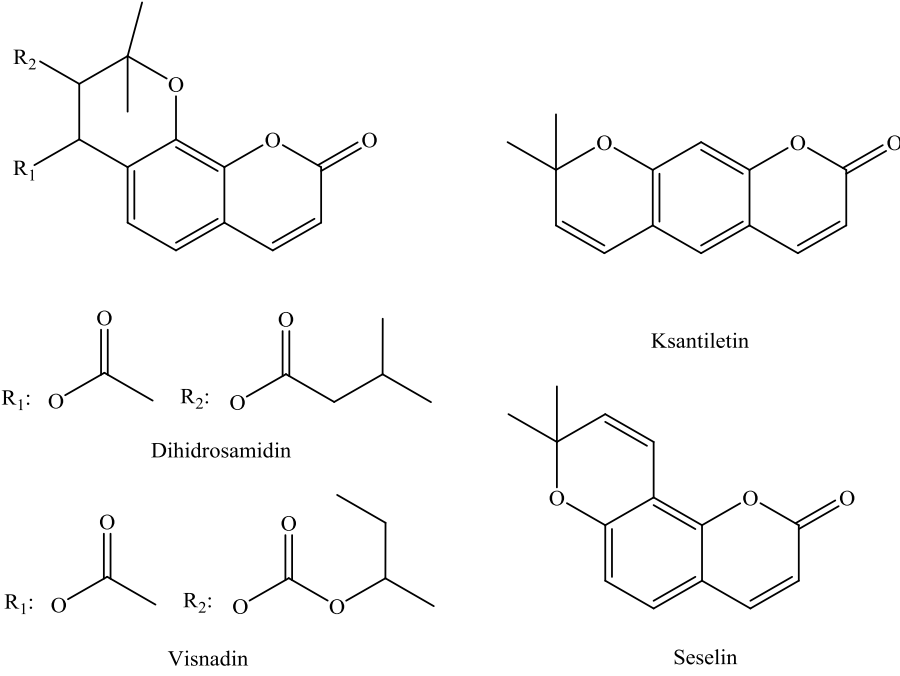


Anjelisin

Şekil 2.5: Furanokumarinler

b) Piranokumarinler:

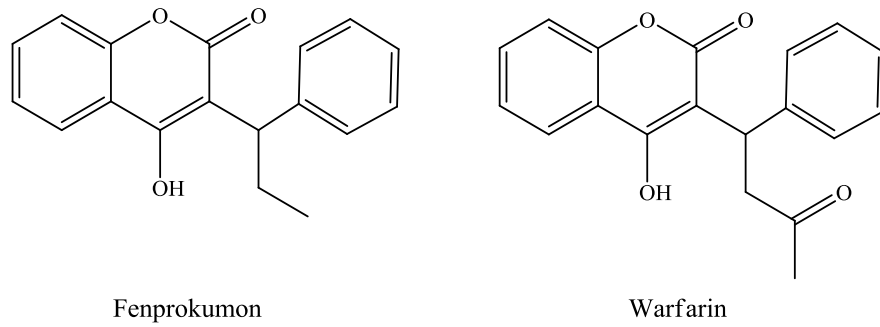
Bu grubun üyeleri furanokumarinlerin analoglarıdır ve altı üyeli bir halka içerirler [5].



Şekil 2.6: Piranokumarinler

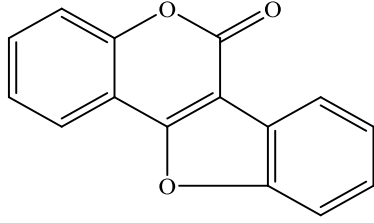
c) Hidroksil veya Aril Sübstitüe Kumarinler:

Sentetik bileşik Warfarin, 4- hidroksi grubu içerir. Warfarin kan sulandırıcı olarak insanlarda düşük dozlarda kullanılır. 4-Hidroksi grubu içeren diğer bir kumarin Fenprokumon'un antiviral aktiviteye sahip olduğu ve AIDS'e neden olan virüsün olgunlaşmasından sorumlu HIV-1 proteaza engel olduğu bulunmuştur [4].

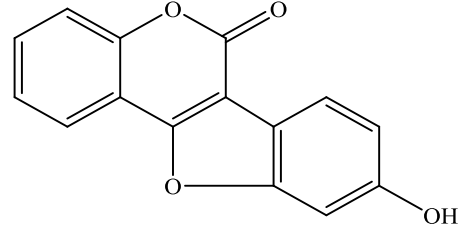


Şekil 2.7: Piron Halkasında Hidroksil ve Aril Sübstitüe Kumarinler

Kumestanlar (kumarokumarinler) alfalfa ve ladino yoncasında doğal olarak bulunurlar. Bu grubun önemli bir üyesi olan Kumestrol östrojenik aktivite gösterir [4].



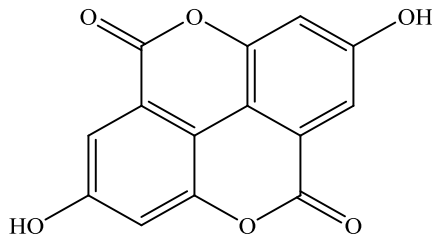
Kumestan



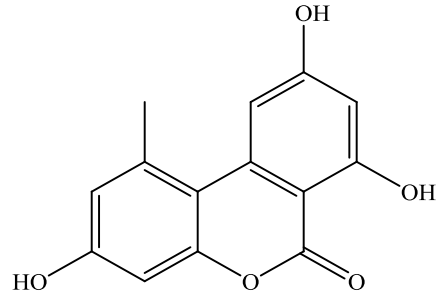
Kumestrol

Şekil 2.8: Kumestan ve Kumestrol

d) Benzokumarinler:



Ellagik asit

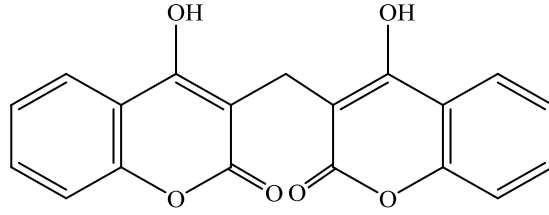


Aeternariyol

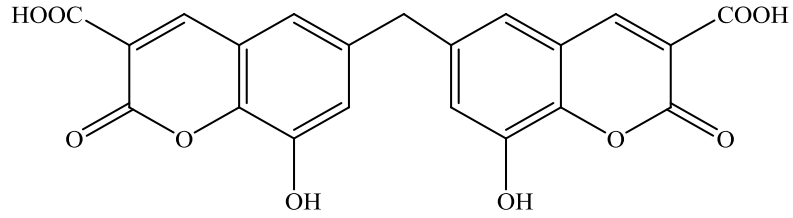
Şekil 2.9: Benzokumarinler

2.1.3 Dimer Kumarinler

İki kumarin halkasının birleşmesiyle farklı yapılarda kumarin türevleri meydana gelmektedir [4].



Dikumarol



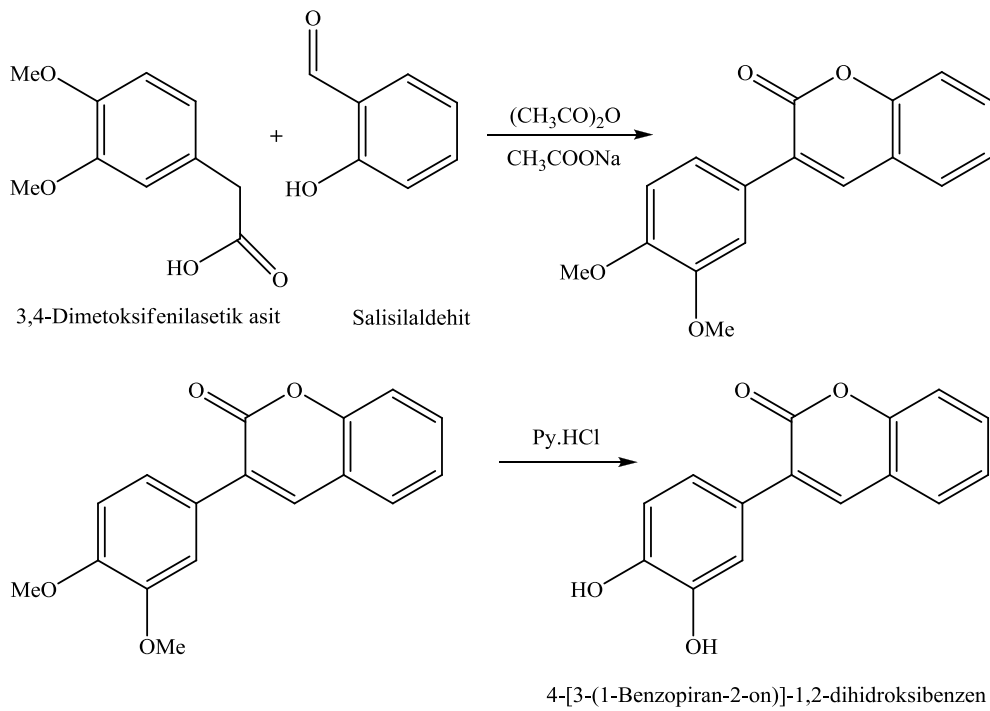
6,6'-Metilenbis(8-hidroksi-3-karboksikumarin)

Şekil 2.10: Dimer Kumarinler

2.2 Kumarin ve Türevlerinin Sentezi

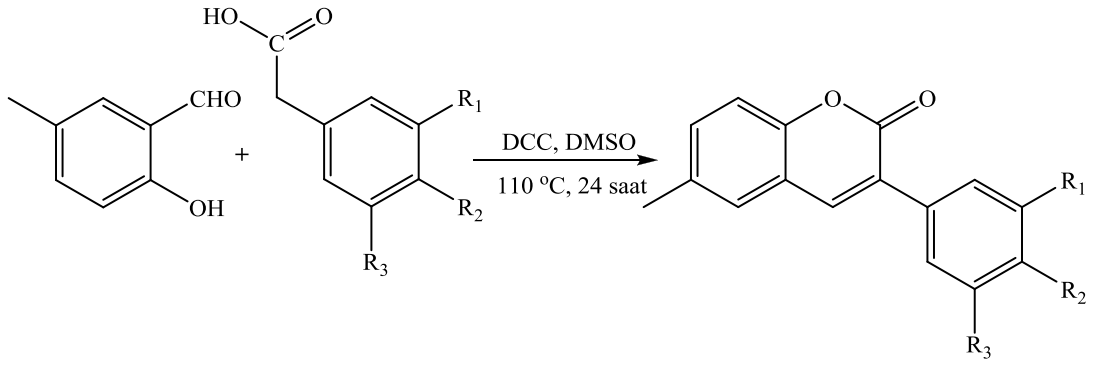
2.2.1 Perkin Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

Kumarin türevleri ilk kez 1868’de Perkin reaksiyonu ile sentezlenmiştir ve hala birçok kumarin bu yöntemle elde edilmektedir. Salisilaldehit ve 3,4-dimetoksifenilasetik asitin asetik anhidrit içinde, sodyum asetat varlığında ısıtılması ile 4-[3-(1-benzopiran-2-on)]-1,2-dihidroksibenzen sentezlenmiştir [6].



Şekil 2.11: Perkin Reaksiyonu ile 4-[3-(1-Benzopiran-2-on)]-1,2 Dihidroksibenzen Sentezi

Klasik Perkin reaksiyonu ile DMSO/DCC ortamında 6-metil-3-fenilkumarin türevleri elde edilmiştir. Bu reaksiyon 5-metilsalisilaldehit ile fenilasetik asit türevlerinin kondenzasyonundan meydana gelmektedir. DMSO içinde, nem çekici olarak disikloheksilkarbodiimid (DCC) kullanılarak, 24 saatte % 60-70 verimle ürünler elde edilmiştir [7].



5-Metilsalisilaldehit

Fenil asetik ait türevleri

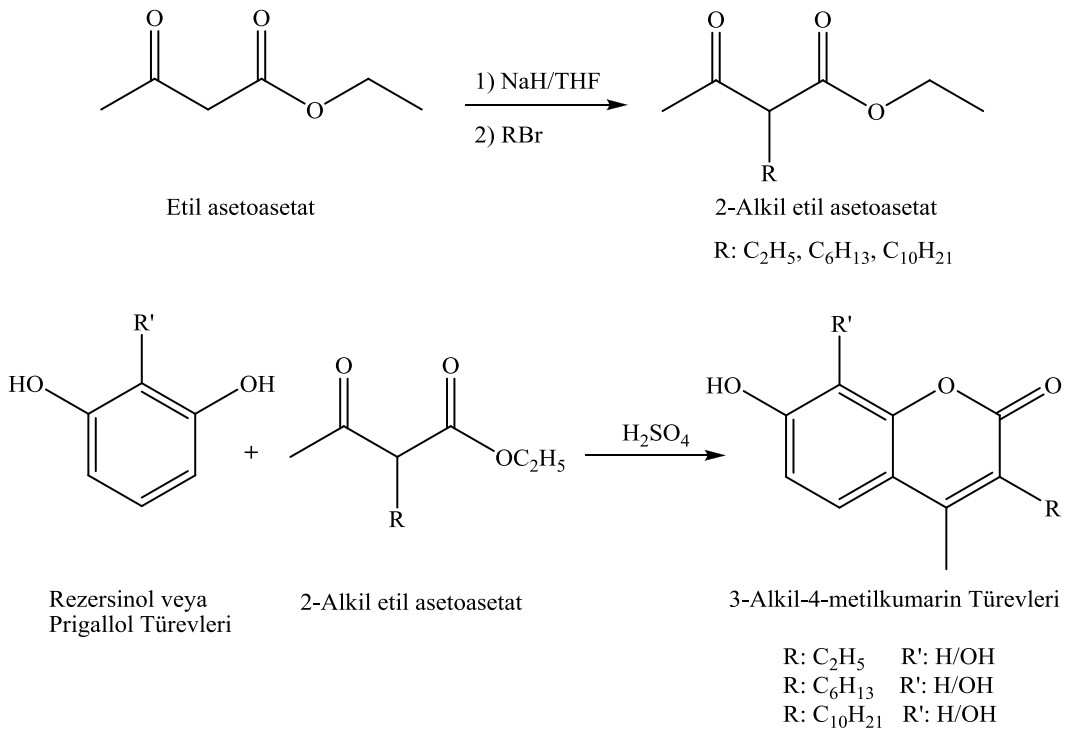
6-Metil-3-fenilkumarin türevleri

R₁=R₂=R₃: H
R₁=R₃: H, R₂: OMe
R₁=R₃: OMe, R₂: H
R₁=R₂=R₃: OMe

Şekil 2.12: Perkin Reaksiyonu ile 6-Metil-3-fenilkumarin Türevlerinin Sentezi

2.2.2 Pechmann Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

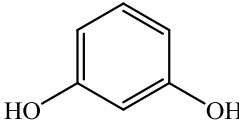
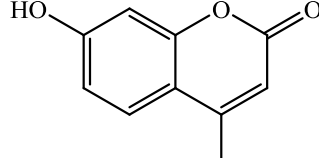
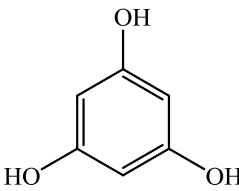
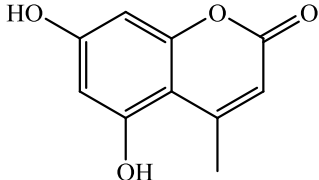
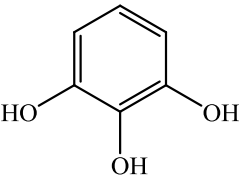
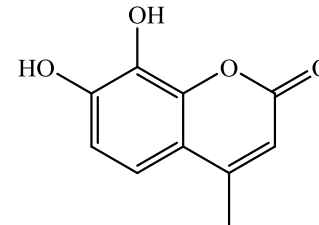
Pechmann reaksiyonu kumarin türevlerinin hazırlanmasında kullanılan etkili bir yöntemdir. Bu yöntemde katalizör olarak H_2SO_4 , HCl , H_3PO_4 gibi mineral asitleri ve $ZnCl_2$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$, $AlCl_3$ gibi Lewis asitleri kullanılır. 3-Alkil-4-metil kumarinler, 2-alkil etil asetoasetat türevlerinin rezorsinol veya pirogallol ile sülfürik asit içinde Pechmann reaksiyonundan elde edilmiştir. 2-Alkil etil asetoasetat türevleri etil asetoasetatın alkil bromür ve sodyum hidrür ile alkilasyonu ile hazırlanmıştır [8].



Şekil 2.13: Pechmann Reaksiyonu ile 3-Alkil-4-metil Kumarin Türevlerinin Sentezi

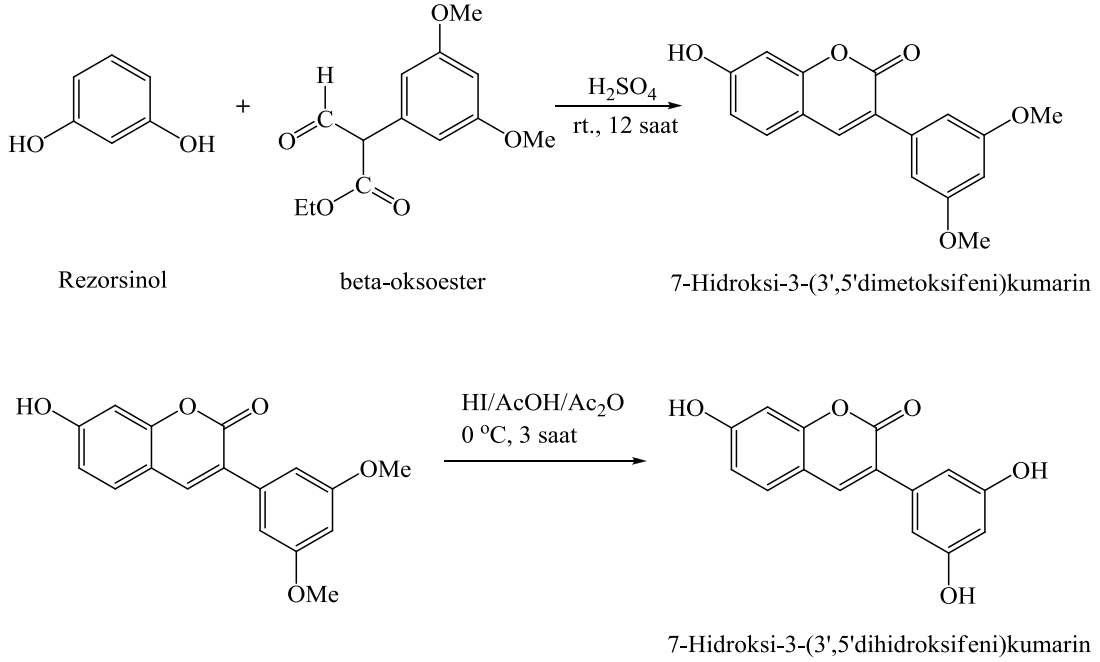
Fakat bu yöntemin yan ürün oluşması, uzun reaksiyon süresinin olması gibi dezavantajları vardır. Nafion-H, zeolit β , Amberlist 15, $InCl_3$ gibi katı asidik katalizörlerin kullanılması bu dezavantajların önüne geçmektedir [9].

Organik sentezlerde mikrodalga ışınlama yöntemi, sülfürik asit, p-toluen sülfonik asit gibi homojen sıvı asitlerin katalizörlüğünde Pechmann reaksiyonu ile kumarin sentezinde de kullanılmıştır. Ancak sülfürik asit ve p-toluen sülfonik asit aşındırıcı ve tehlikelidir. Sıvı katalizörün reaksiyon ortamından ekstraksiyon ile uzaklaştırılması senteze ikinci bir adım ekler. 4-Metilkumarin hidroksi türevlerinin Pechmann reaksiyonu ile mikrodalga şartlarda, çözücüsüz ortamda sentezinde nano-kristal sülfatlı-zirkonyum katı asit katalizörü kullanılmıştır. Nano-kristal sülfatlı-zirkonyum 5,7-dihidroksi-4-metilkumarin ve 7,8-dihidroksi-4-metilkumarin sentezinde çok iyi verim (% 78-85) sağlamıştır. Reaksiyon çözücüsüz ortamda, mikrodalga ışınlama (250 W) ile 130°C'de, 5-20 dakikada tamamlanmıştır [10].

Fenol	Sıcaklık (°C)	Süre (dk)	Ürün	Verim(%)
 Rezorsinol	150	15	 7-Hidroksi-4-metilkumarin	99
 Phloroglusinol	130	5	 5,7-Dihidroksi-4-metilkumarin	85
 Pirogallol	130	20	 5,7-Dihidroksi-4-metilkumarin	78

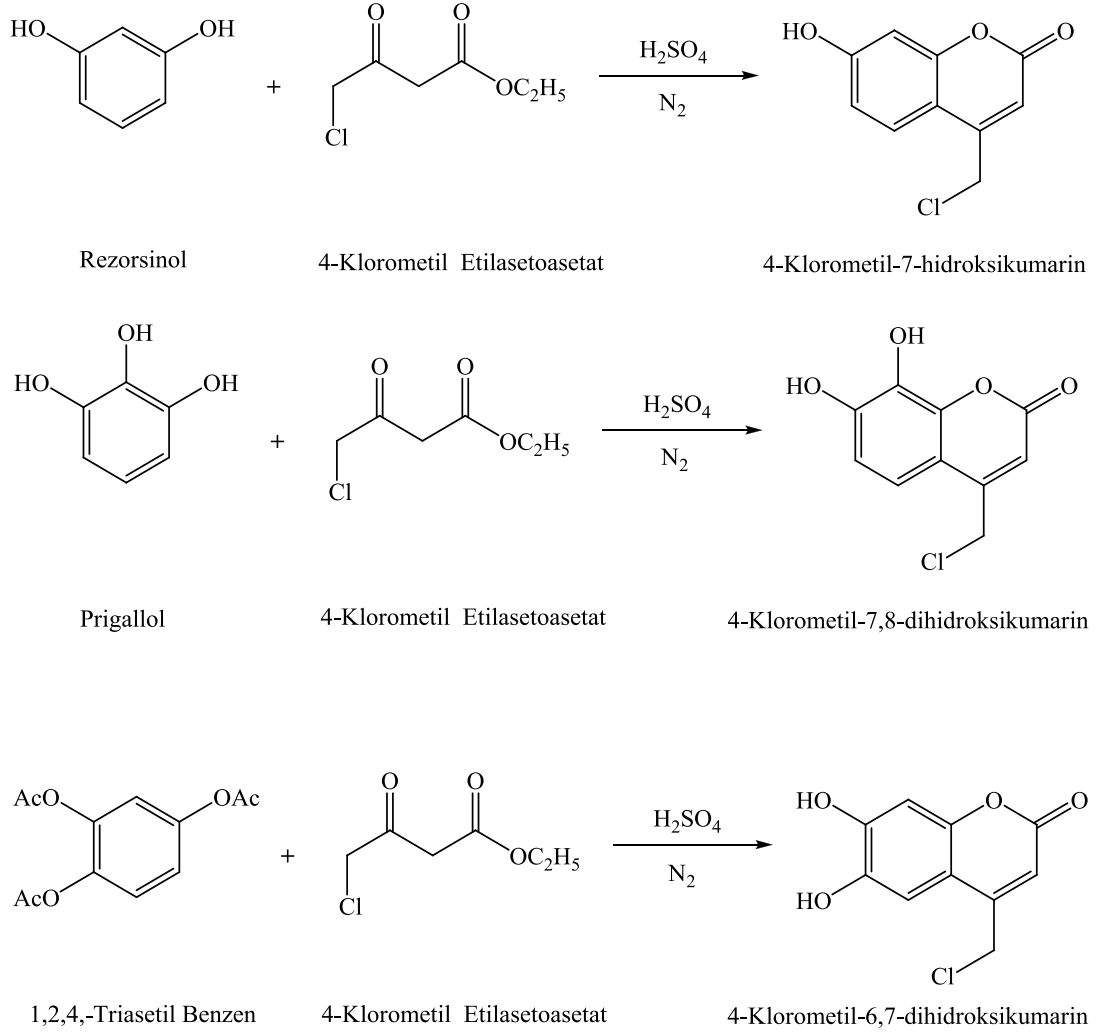
Şekil 2.14: Mikrodalga Işınlama ile Pechmann Reaksiyonu

Salisilaldehit türevi bir bileşikten başlayarak Perkin reaksiyonu ile elde edilebilen kumarin bileşikleri Pechmann reaksiyonu ile de elde edilebilir. Örneğin 7-hidroksi-3-(3',5'-dimetoksifenil) kumarin bileşiği hem Perkin hem de Pechmann reaksiyonu ile sentezlenmiştir [11].



Şekil 2.15: 7-Hidroksi-3-(3',5'-dihidroksifenil) Kumarin Sentezi

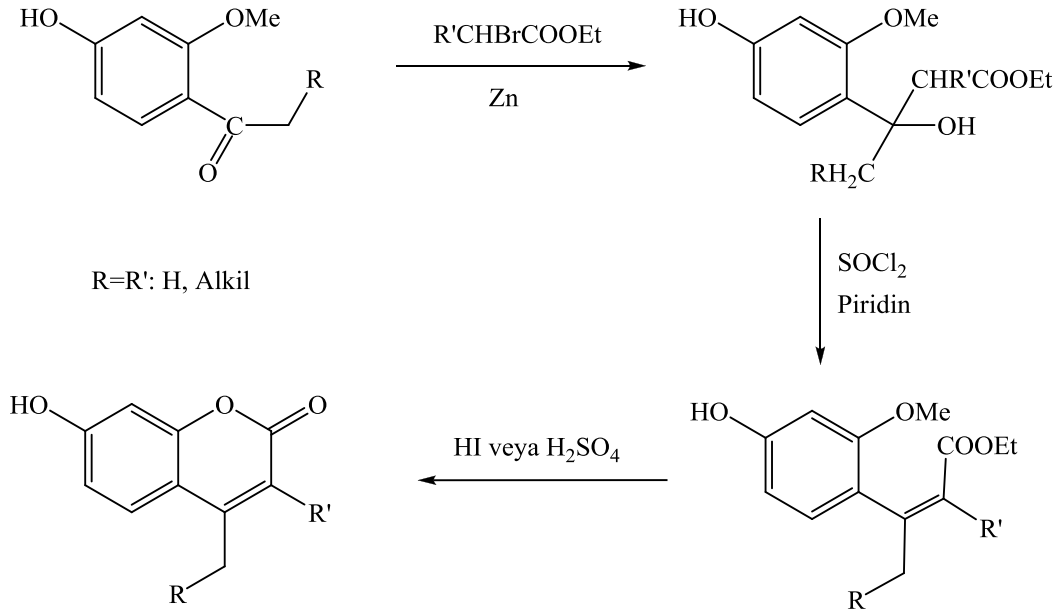
Fenol türevlerinin 4-kloroetilasetat ile H_2SO_4 içerisinde etkileştirilmesi sonucunda 4-klorometil hidroksi kumarin türevleri elde edilmiştir. Reaksiyon inert azot gazı atmosferinde 80-90 °C'de 3-4 saat süre ile gerçekleştirilmiştir [12].



Şekil 2.16: 4-Klorometil Hidroksi Kumarinlerin Sentezi

2.2.3 Reformatsky Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

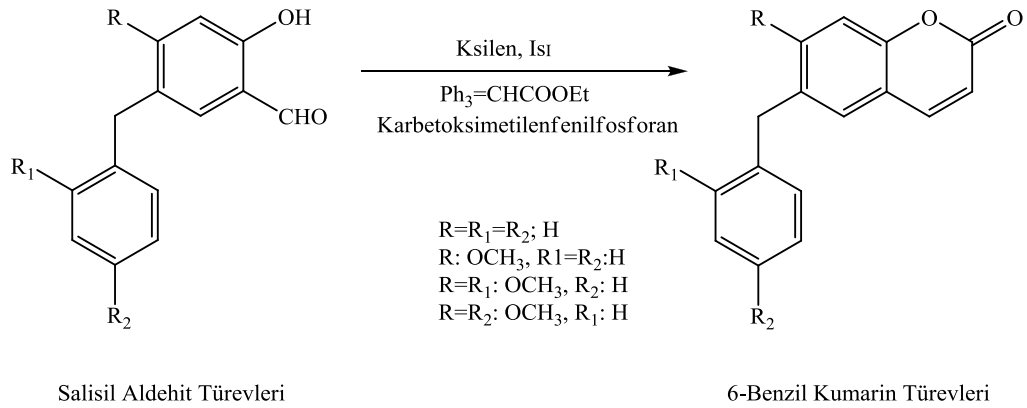
3,4-Dialkil süstitüeli kumarinlerin sentezlenebilmesi için uygun bir metod tur. Reformatsky reaksiyon şartları altında o-hidroksiaril alkil ketonlar kumarin türevlerine dönüşürler [13].



Şekil 2.17: 3,4-Dialkil Sübtitüeli Kumarin Sentezi

2.2.4 Wittig Reaksiyonu ile Kumarin Sentezi

Uygun salisilaldehitler ve karbetoksimetilenfenilfosforan bileşiğinin ksilen içinde ısıtılmasından Wittig reaksiyonu ile 6-benzil kumarinler elde edilmiştir [14].

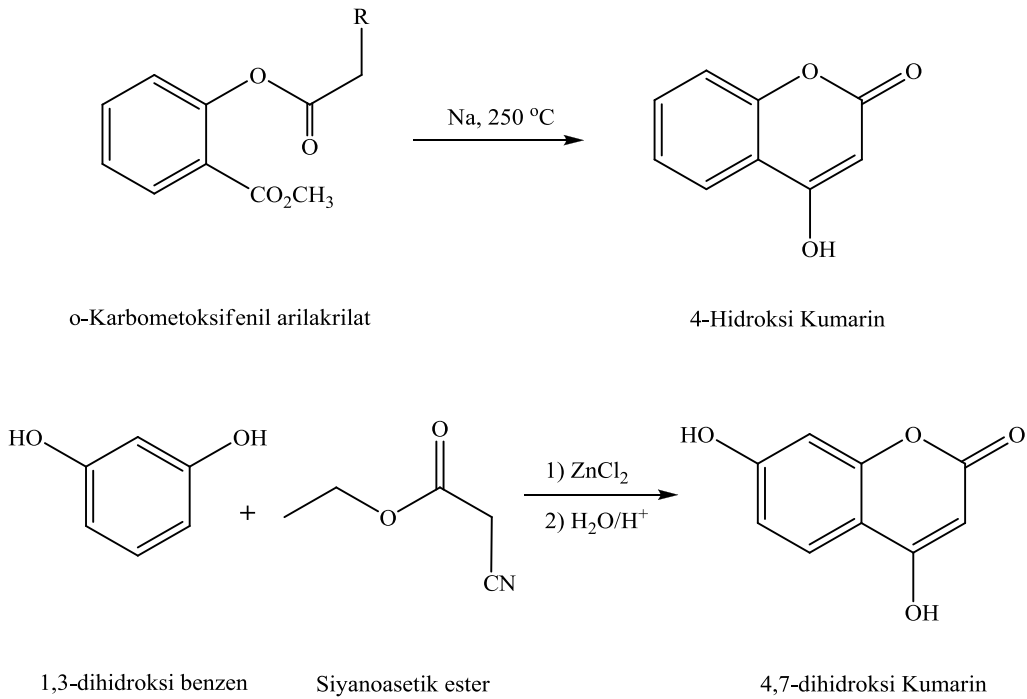


Şekil 2.18: Wittig Reaksiyonu ile 6-Benzilkumarin Türevlerinin Sentezi

2.2.5 4-Hidroksikumarin Türevlerinin Sentezi

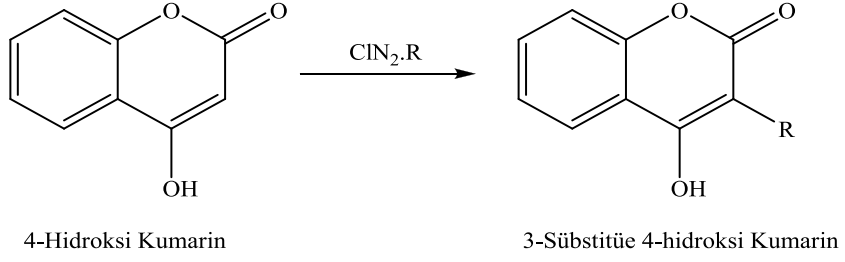
3- pozisyonunda alkil veya aril grubu bulunan 4-hidroksikumarinlerin sentezi ikiye ayrılır. Bunlardan birinci yöntemde istenen ürün direkt elde edilirken, ikinci yöntemde başlangıç bileşiği olarak 4-hidroksi kumarin kullanılır.

4-Hidroksikumarin, o-karbometoksifenil arilakrilatın yüksek sıcaklıkta, sodyum ile halka kapanması reaksiyonu sonucunda elde edilir. Ayrıca dihidroksi benzenin siyanoasetik ester ile reaksiyonundan da 4-hidroksi kumarin elde edilir.



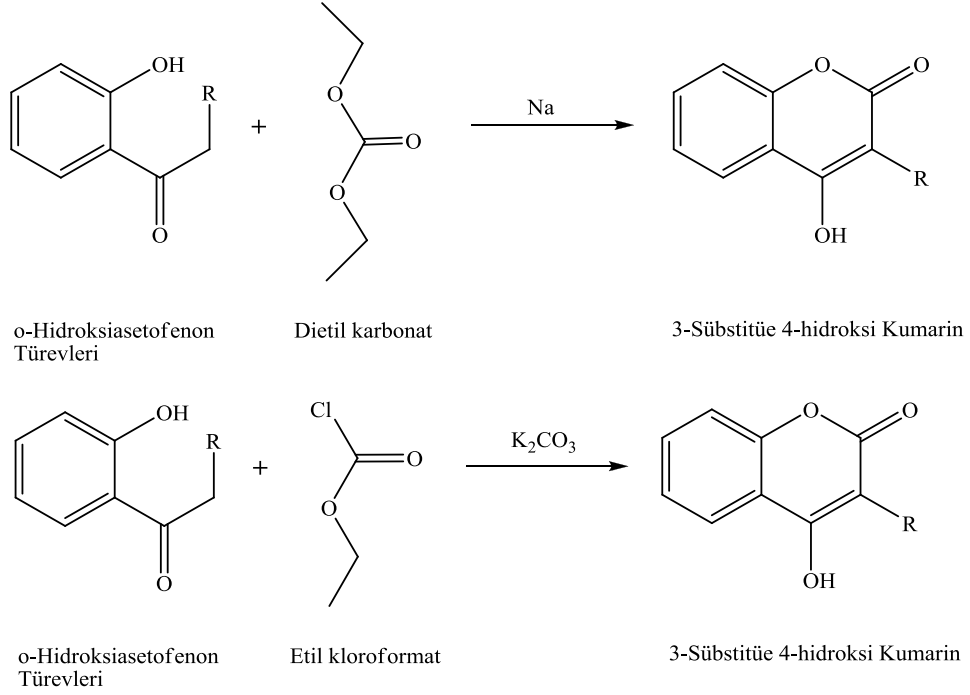
Şekil 2.19: 4-Hidroksikumarin Sentezi

4-Hidroksikumarin'in arildiazonyum bileşikleriyle bakır (I) klorür varlığında, asidik ortamda reaksiyonundan 3- pozisyonunda alifatik veya aromatik bir grup bulunan 4-hidroksi kumarin elde edilir.



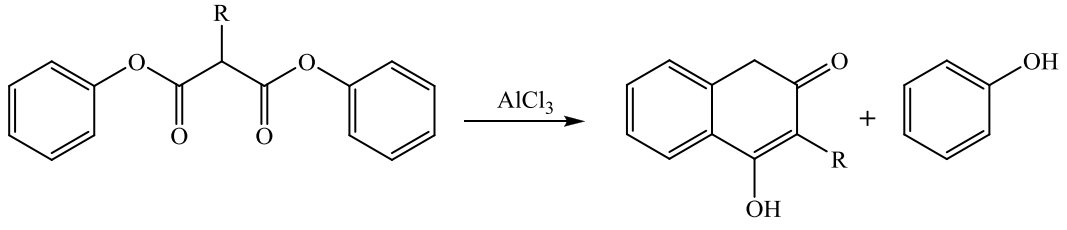
Şekil 2.19: 4-Hidroksikumarin Sentezi (Devamı)

o-Hidroksiasetofenon türevleri ile dietil karbonat veya etil kloroformatın reaksiyonu, 3- pozisyonunda alifatik veya aromatik bir grup bulunan 4- hidroksi kumarinleri verir.



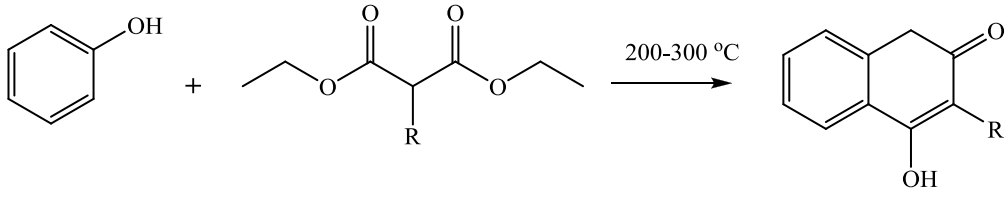
Şekil 2.20: *o*-Hidroksiasetofenon Türevlerinden 3-Süstitüe 4-Hidroksi Kumarin Sentezi

Malonik asit fenolik esterlerinin halka kapanma reaksiyonu veya süstitüe malonik esterler ile fenolün yüksek sıcaklıktaki reaksiyonu 3- pozisyonunda alifatik veya aromatik bir grup bulunan 4-hidroksi kumarinleri verir [15].



Malonik asitin fenolik ester türevleri

3-Süstitüe 4-hidroksi kumarin



Fenol

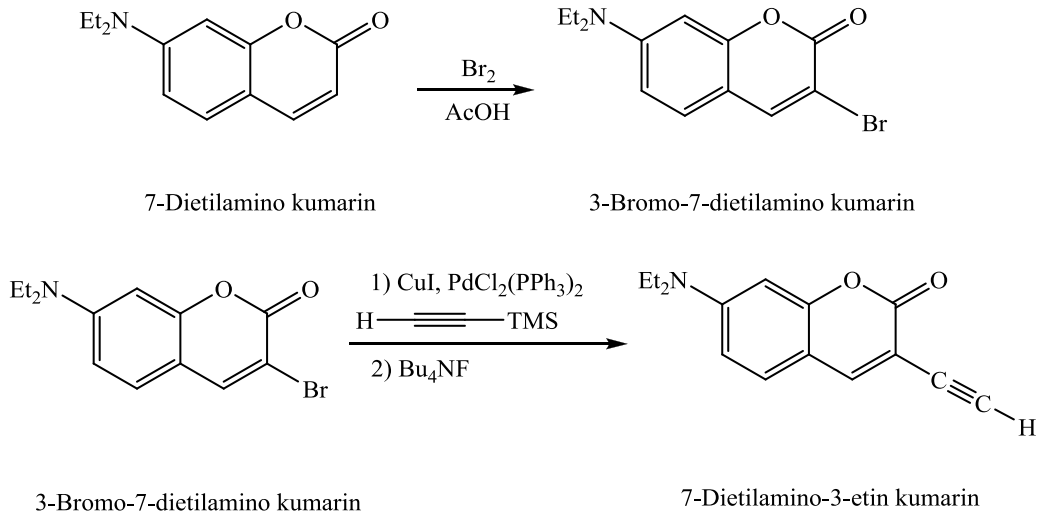
Malonik ester türevleri

3-Süstitüe 4-hidroksi kumarin

Şekil 2.21: Malonik Asit Türevlerinden 3-Süstitüe 4-Hidroksikumarin Sentezi

2.2.6 Alkin Süstitüe Kumarin Türevlerinin Sentezi

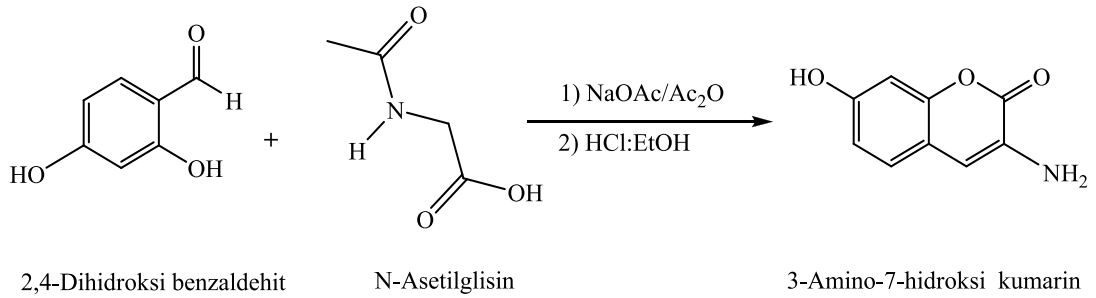
7-Dietilamino kumarin, asetik asit içinde brom ile muamele edilerek 3-bromo- 7-dietilamino kumarin elde edilmiştir. Bu bileşiğin katalitik miktarda $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ve CuI varlığında trimetilsililasetilen ile Sonogashira reaksiyonu ve elde edilen ara üründe tetrabutilamonyum florür ile desililemenin arkasından asetilen fonksiyonel grubu 3- pozisyonunda elde edilmiştir [16].



Şekil 2.22: 7-Dietilamino-3-etinilkumarin Sentezi

2.2.7 Amino Süstitüe Kumarin Türevlerinin Sentezi

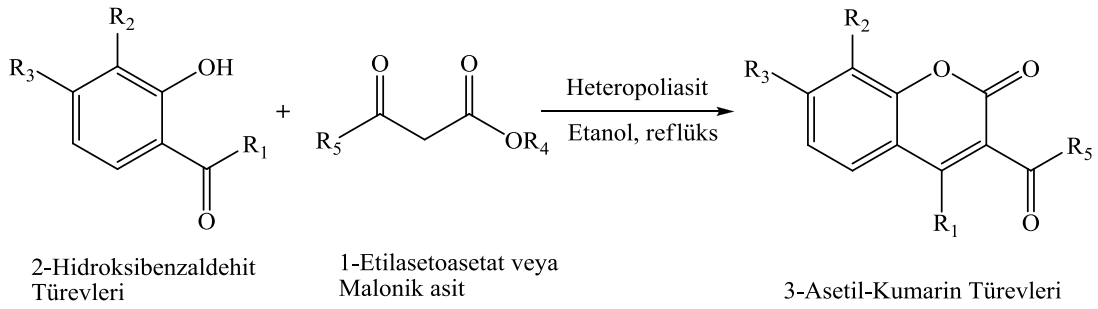
2,4-Dihidroksibenzaldehit ve *N*-asetilglisin'in asetik anhidrit içinde reflüks edilmesiyle 3-amino-7-hidroksi kumarin hazırlanmıştır [17].



Şekil 2.23: 3-Amino-7-Hidroksi Kumarin Sentezi

2.2.8 Kumarin-3-karboksilik Asit Türevlerinin Sentezi

Kumarin-3-karboksilik asitler ve 3-asetil kumarinler, katalitik miktarda ki heteropoliasitler varlığında “H₁₄[NaP₅W₃₀O₁₁₀]-Preyssler, H₅[PMO₁₀V₂O₄₀]-Keggin, H₆[P₃W₁₈O₆₂]-Wells-Dawson” 2-hidroksibenzaldehit türevleri ve 1-etilasetoasetat / malonik asit’in halka kapanma reaksiyonuyla sentezlenmiştir. H₁₄[NaP₅W₃₀O₁₁₀] heteropoliasiti’nin kumarin-3-karboksilik asitler ve 3-asetil kumarinlerin sentezine etkileri aşağıdaki şekilde özetlenmiştir [18].

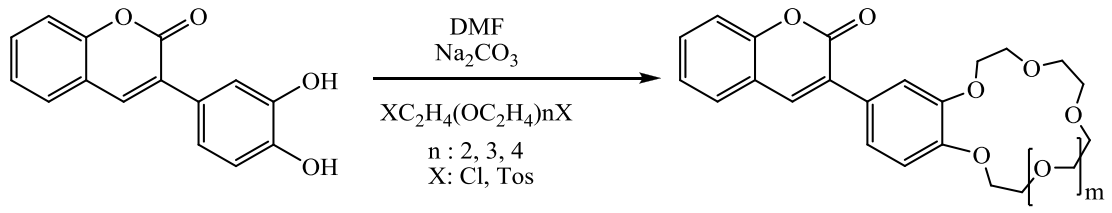


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Verim (%)
H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	98.2
H	H	H	H	OH	97
H	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	CH ₃	97
H	H	NO ₂	H	OH	95.7
CH ₃	H	H	H	OH	59
CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	65

Şekil 2.24: Heteropoliasit Katalizli Kumarin-3-karboksilik Asit Sentezi

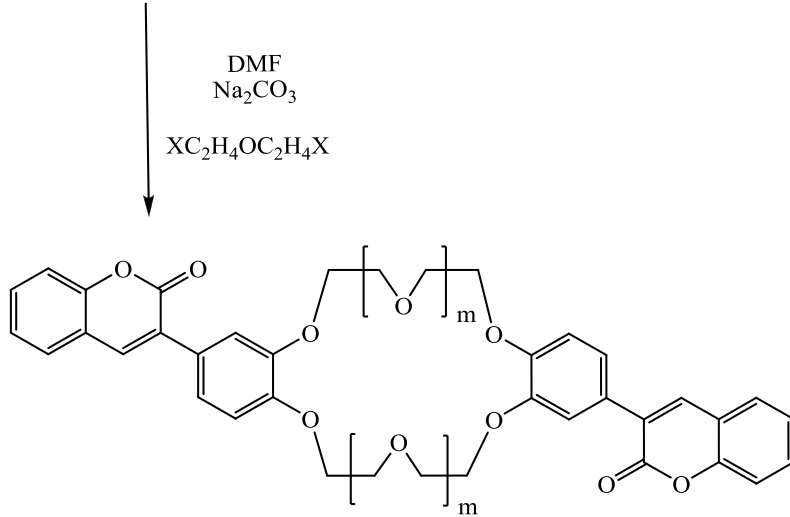
2.2.9 Kumarin Taç Eter Türevlerinin Sentezi

4-[3-(1-Benzopirran-2-on)]-1,2-dihidroksi benzen bileşiğinin polietilen glikol dihalojenürler veya ditosilatlar ile DMF ve alkali karbonatlar varlığında siklizasyonu benzo[12]taç-4, benzo[15]taç-5, benzo[18]taç-6'nın 4-[3-(1-benzopirran-2-on)] türevlerini vermiştir [6].



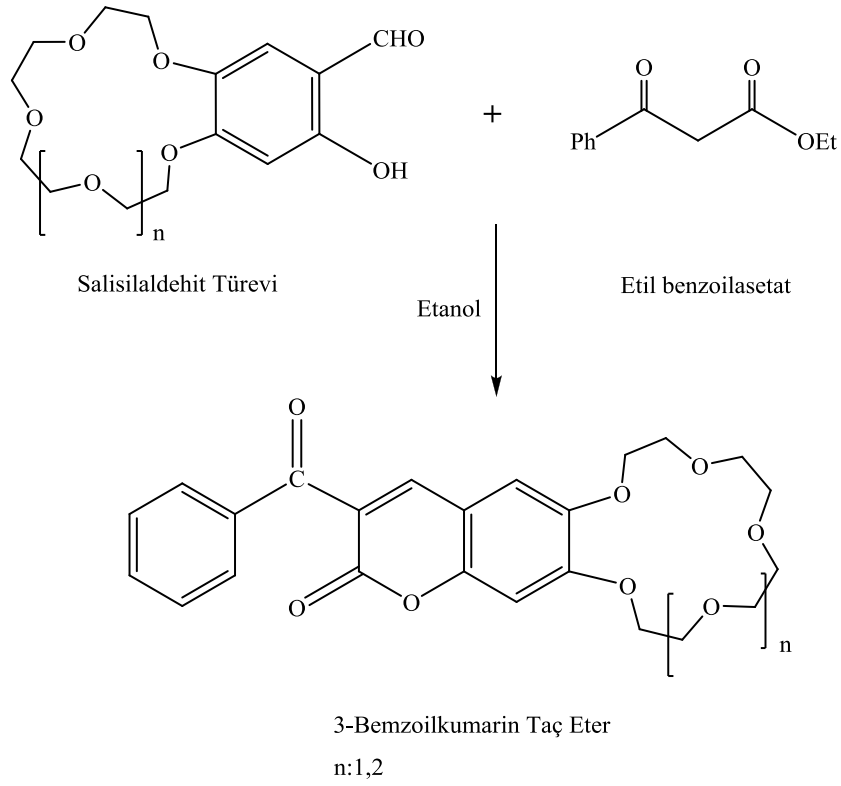
4-[3-(1-benzopiran-2-on)]-1,2-dihidroksibenzen

m:0,1,2



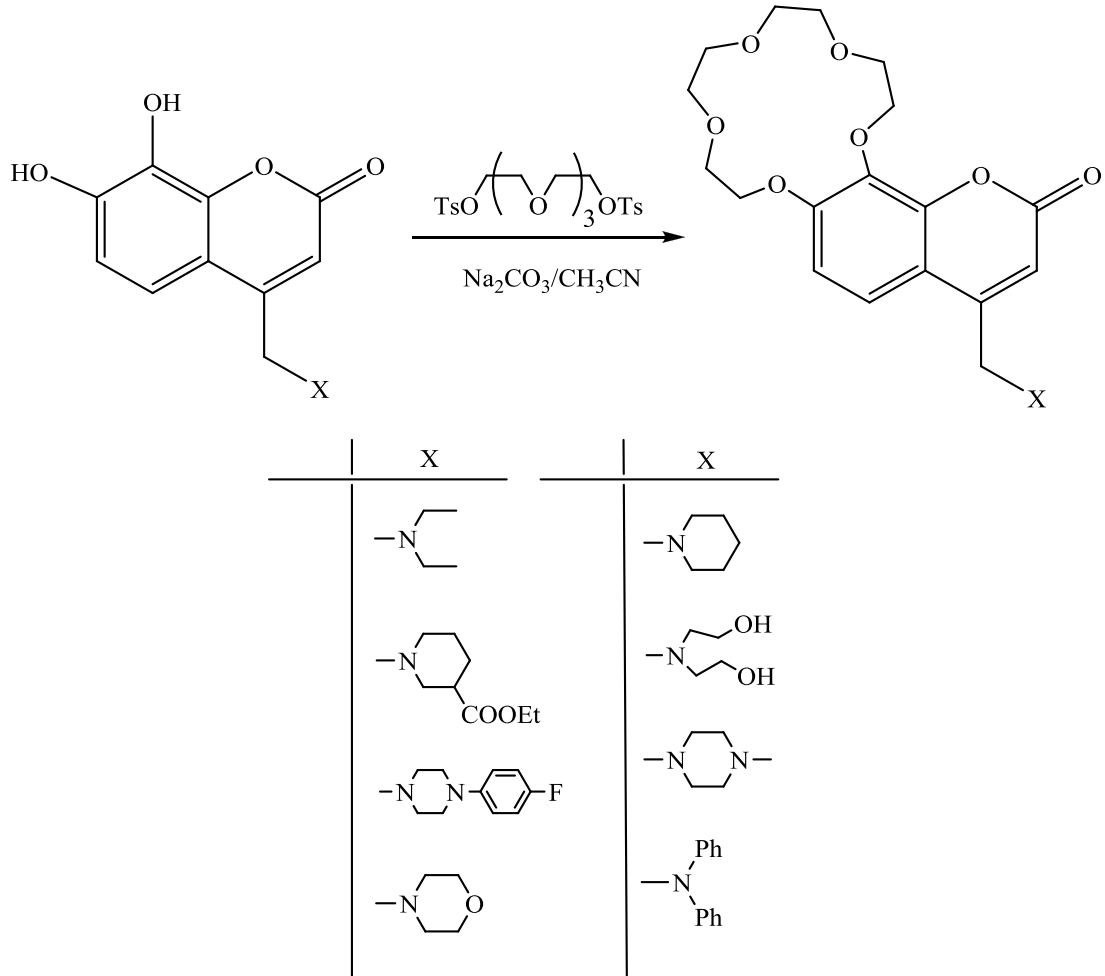
Şekil 2.25: Kumarin Taç Eter Türevlerinin Sentezi

3-Benzoilkumarin taç eter, etil benzoilasetat ile bir salisilaldehit türevinin kondenzasyonu ile sentezlenmiştir [19].



Şekil 2.26: 3-Benzoilkumarin Taç Eter Sentezi

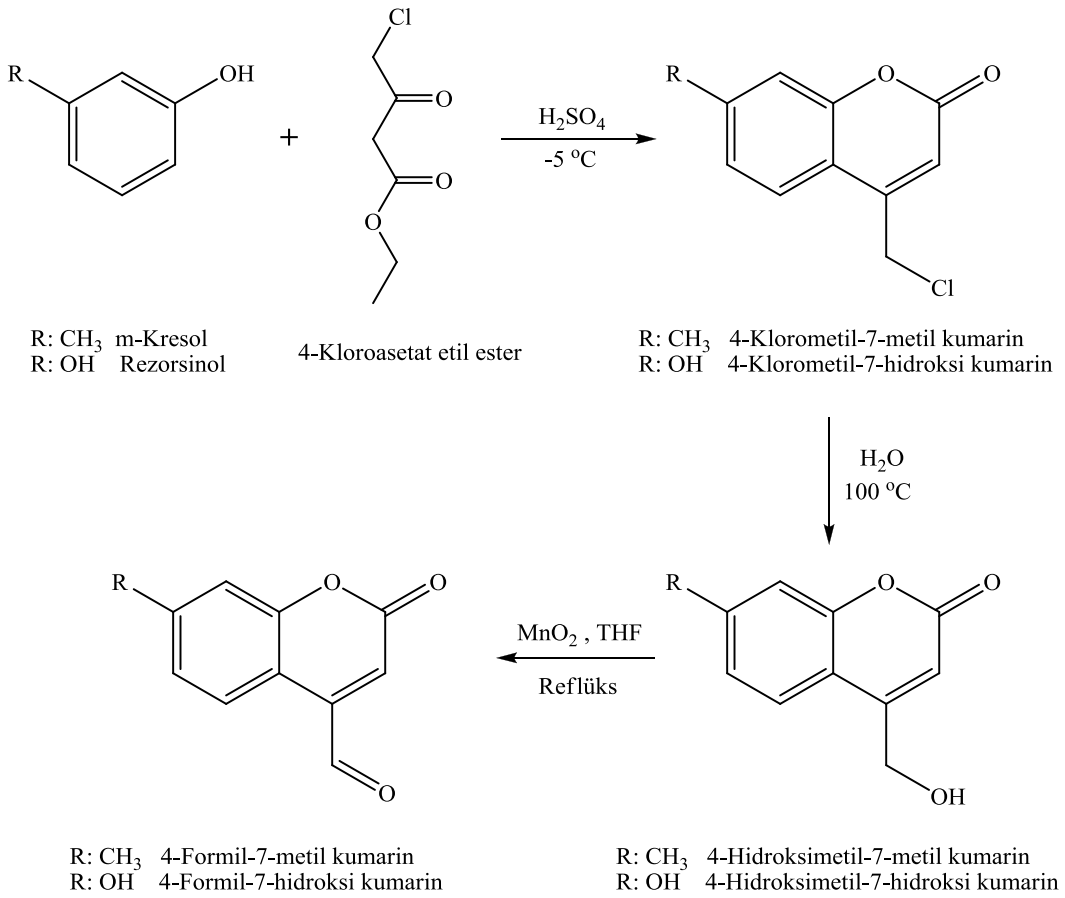
4-Aminometil-7,8-dihidroksi kumarin türevlerinin asetonitril içerisinde ve Na_2CO_3 varlığında trietilen glikol ile halkalaşma reaksiyonu sonucunda çeşitli kumarin taç eter türevleri sentezlenmiştir [12].



Şekil 2.27: 4-Aminometil Sübstitüe Kumarin Taç Eter Türevlerinin Sentezi

2.2.10 Formil Süstitüe Kumarin Türevlerinin Sentezi

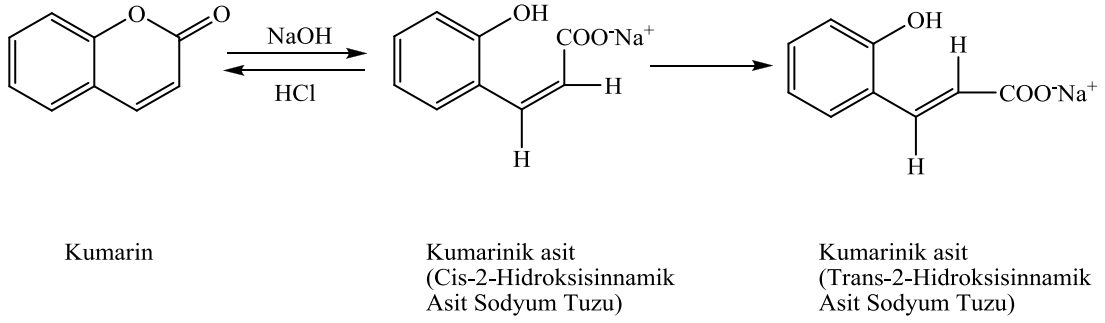
4-Kloroasetat etil ester ile m-kresol veya rezorsin'in kondenzasyonu 4- metil kumarinleri vermiştir. Bu kumarinler hidroliz edilerek kumarin alkoller, kumarin alkoller yükseltgenerek kumarin aldehitler elde edilmiştir. 7-Dietilamino-4- metilkumarin, ksilen içinde selenyum dioksit ile oksitlenerek 7-dietilamino-4- formil kumarin hazırlanmıştır [20].



Şekil 2.28: Formil Süstitüe Kumarin Türevlerinin Sentezi

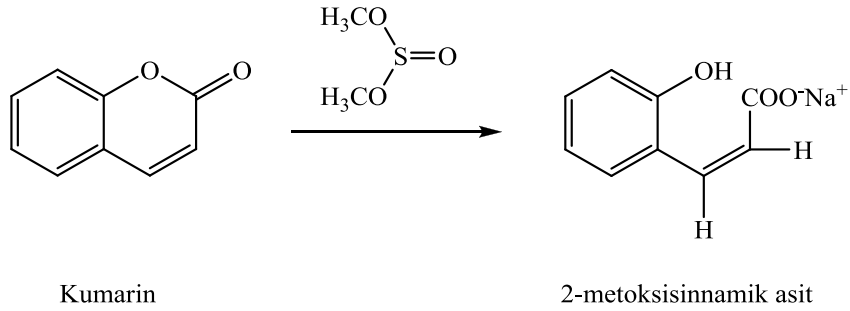
2.3 Kumarin Ve Türevlerinin Kimyasal Özellikleri

Kumarin grubuna ait tüm bileşikler alkali ortamda lakton halkasının parçalanması veya açılması şeklinde reaksiyon verir. Kumarinin seyreltik sodyum hidroksit ile reaksiyonu sonucunda halka açılarak sodyum kumarinat oluşur. Alkali ile uzun bir müddet muamele edildiğinde *cis*-asit yapısına sahip tuz kararlı *trans* asidin tuzuna dönüşür. Bu aside kumarik asit adı verilir [21, 22].



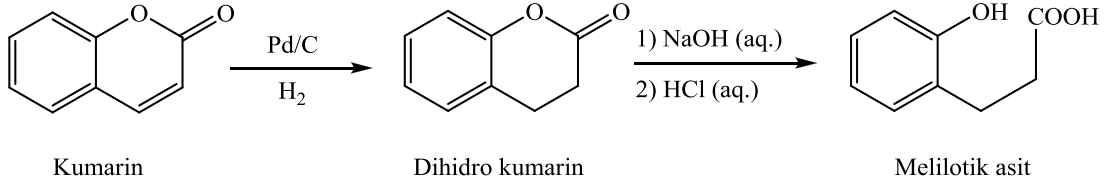
Şekil 2.29: Kumarin ve Türevlerinin Bazı Hidrolizi

Kumarin (2H-1-benzopiran-2-on) iskeletinin hidrolizi ve aynı anda 2. pozisyonda oluşan fenolat grubunun metillenmesi, alkali metal hidroksit ve dimetilsülfat ile reaksiyona girerek gerçekleşir. Reaksiyon ürünü 2-metoksisinnamik asit türevi bir bileşiktir. Aynı ürün sodyum metoksit ve metil iyodür ile kumarinin muamelesi ile de elde edilebilir [22].



Şekil 2.30: 2-Metoksisinnamik asit Sentezi

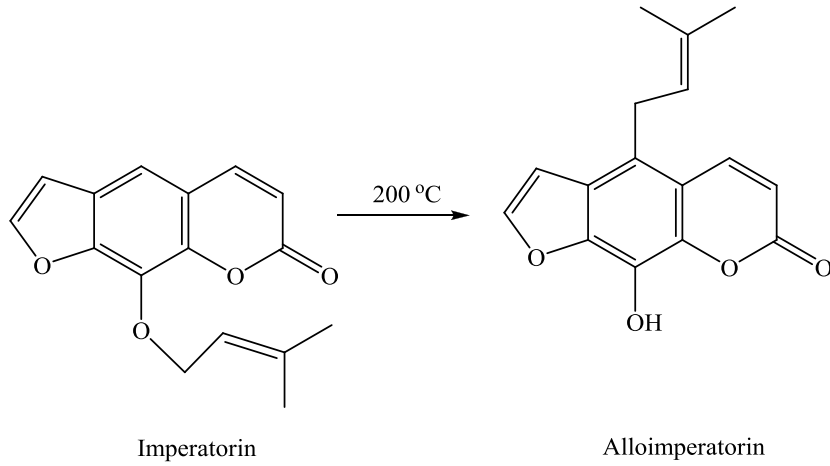
Kumarin ve türevleri çeşitli indirgenme ajanlarıyla dihidro kumarinlere dönüştürülür, bunların da hidrolizi sonucu asitler oluşur. Kumarin bileşiğinden bu şekilde önce dihidro kumarin, hidroliz sonucunda melilotik asit elde edilir. Bu asit oda sıcaklığında halkalaşma sonucu dihidro kumarine dönüşmez [22].



Şekil 2.31: Dihidro kumarin ve Melilotik asit Sentezi

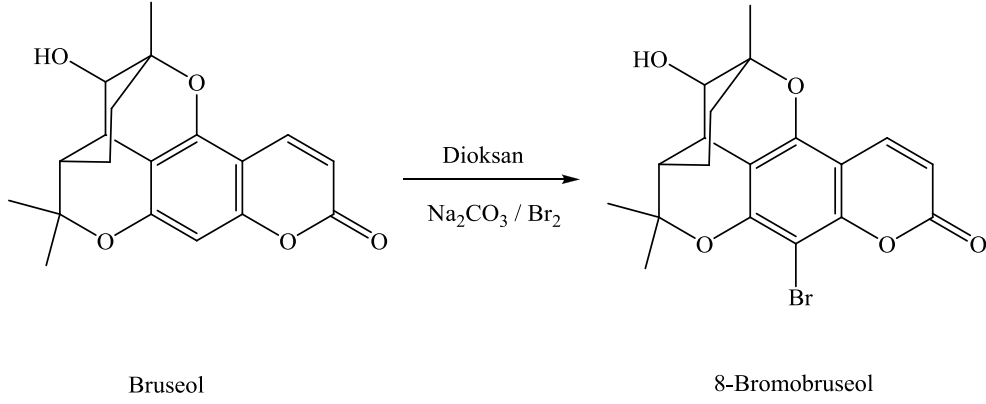
Kumarinlerin asit, alkali, yükseltgenme ve indirgenme reaksiyonlarına ilave olarak piroliz, brominasyon ve esterifikasyonları ile ilgili reaksiyonları da bilinmektedir [21].

İmperatorin 200°C'ye ısıtıldığında alloimperatorine dönüşmektedir.



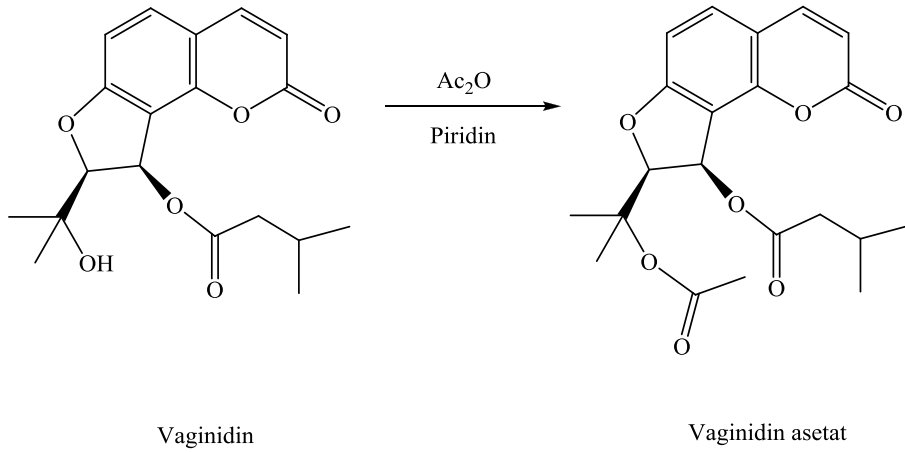
Şekil 2.32: Kumarin Türevlerinin Pirolizi

Bruseol, dioksan ve sodyum karbonat içerisinde bromlandığında 8-bromobruiseol elde edilmiştir [21].



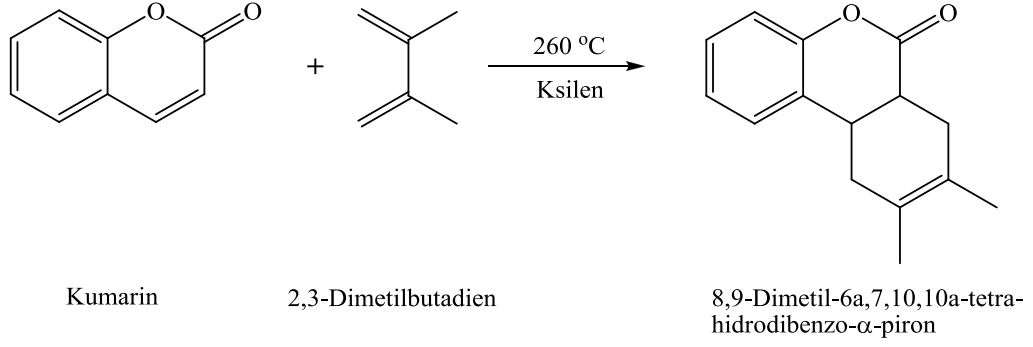
Şekil 2.33: Kumarin Türevlerinin Bromlanması

Vaginidin'in piridin içerisinde asetik anhidrit ile reflüks edilmesi sonucunda elde edilen vaginidin asetat, esterifikasyon reaksiyonu için bir örnektir [21].



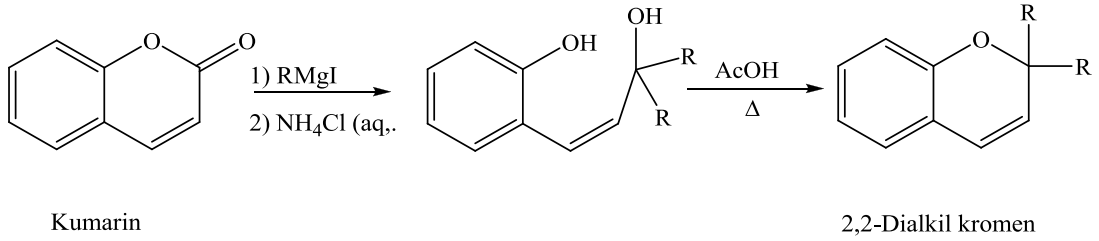
Şekil 2.34: Kumarin Türevlerinin Esterifikasyonu

Piron halkasındaki çift bağ, α,β -doymamış karbonil bileşiklerde olduğu gibi olefinik karakterdedir. 2,3-Dimetil-buta dien ile Diels-Alder reaksiyon ürünü verir [22].



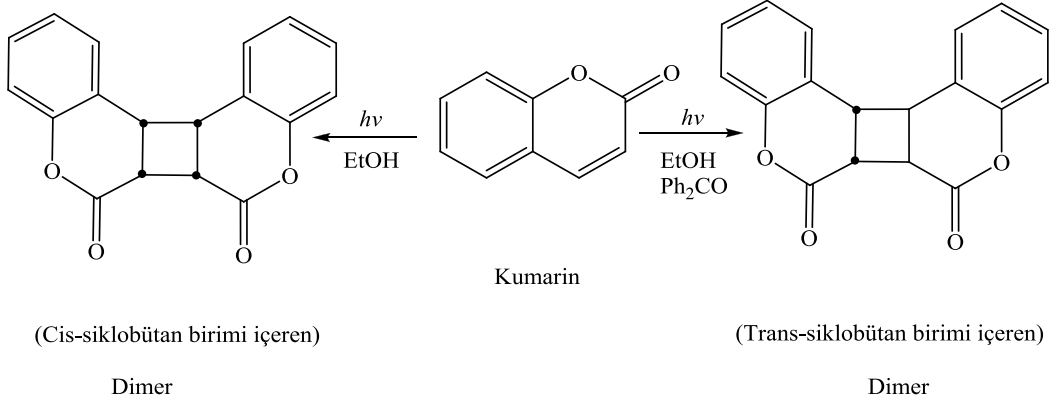
Şekil 2.35: Kumarinlerin Diels-Alder Reaksiyonu

Kumarin iskeletinin piron halkası, alkil magnezyum bromür veya alkil magnezyum iyodür gibi reaktantlarla asetik asit içinde dehidratasyona uğrayarak 2,2-di-alkil kromeni verir [22].



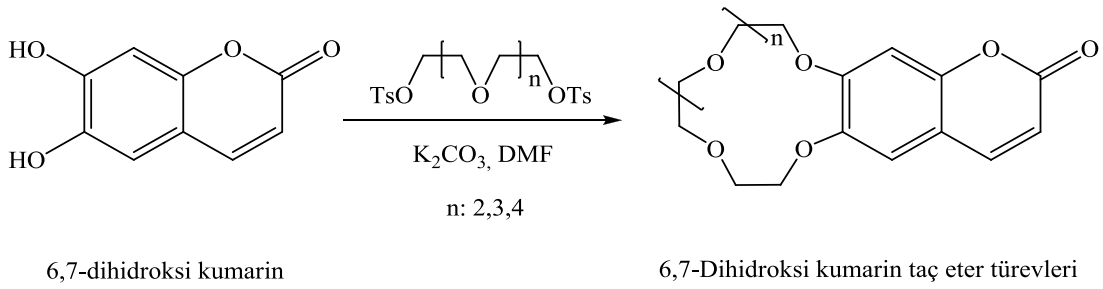
Şekil 2.36: Kumarinlerin Grignard Reaksiyonu ile Dehidratasyonu

Kumarin katı halde uzun zaman veya etanol içinde ışınlandırılırsa (güneş ışığı) cis-siklobutan birimi içeren dimer, etanol içinde benzofenonun varlığında ışınlanmasıyla da trans-siklobutan içeren dimer ürünlere dönüşür [22].



Şekil 2.37: Kumarinin Işınlanma Ürünleri

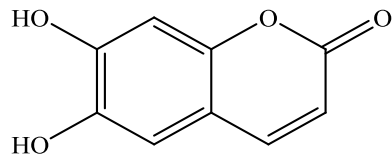
Hidroksi kumarinler oksitlenmeye daha meyillidir. Çözeltide havanın oksijeniyle kısa zamanda oksitlenerek bozulurlar. Alkali karbonat ve alkali hidroksi bileşikleriyle hem lakton halkası yarılr, hem de fenolatlar oluşur. Susuz ortamda alkali karbonatlarla fenolatlar oluşturabildiklerinden halka açılmadan polietilen glikol dihalojenür veya ditosilatlarla makro halkalı eterler sentezlenir [23].



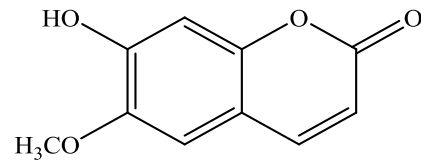
Şekil 2.38: 6,7-Dihidroksikumarin Türevi Taç Eter Sentezi

2.4 Kumarin ve Türevlerinin Genel Biyolojik ve Fizyolojik Etkileri

Kumarinler bazı bakteri ve mantar gibi yeşil bitki türlerinden elde edilebilen hetero halkalı bir gruptur. Besin ve kozmetik ürünlerinde güzel koku sağlaması için kullanılırlar. Kumarin ve türevleri antikoagülant, iltihap giderici, antiviral, antimikrobiyal, anti tümör etkiler, enzim inhibisyonu, merkezi sinir sistemi aktivitesi gibi birçok biyolojik aktiviteye sahiptirler. Çeşitli nitrat, hidroksil, izopentil sübstitüe kumarinler ve pirano/furano kumarinler güçlü antiproliferatif (hızlı çoğalmayı azaltan) etkiye sahiptirler ve çeşitli kanser hücrelerini etkisiz hale getirirler. Eskületin ve skopoletin, lösemiye neden olan HL-60 hücreleri üzerine anti tümör etkiye sahiptir. Kumarin ve 7-hidroksi kumarin, sitostatik (hücre bölünmesini durduran) aktiviteye sahiptir. 7,8-Dihidroksi-4-metil kumarin, seçici ve konsantrasyona bağlı olarak insan lösemi hücrelerinde ölüme neden olur [24].



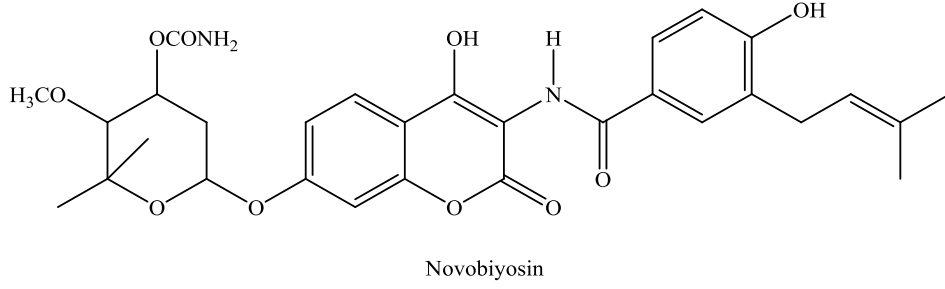
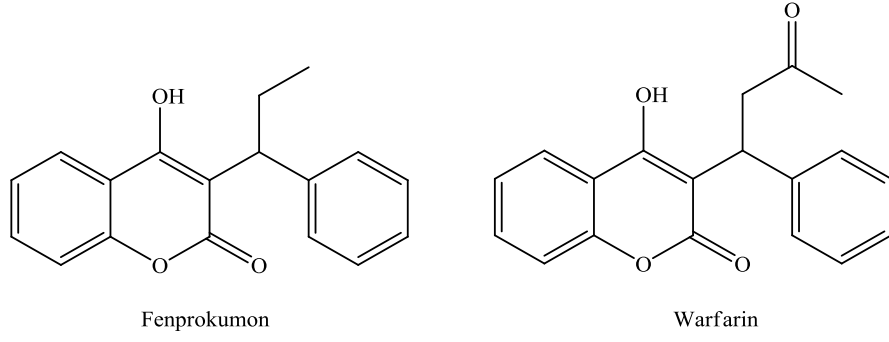
Eskületin



Skopoletin

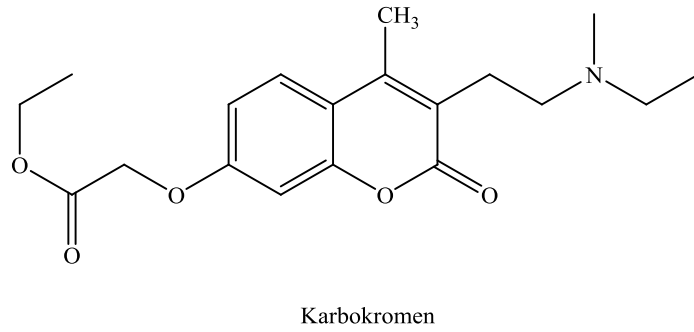
Şekil 2.39: Anti Tümör Etkiye Sahip Olan Eskületin ve Skopoletin

4-Hidroksikumarin ve birçok türevi önemli biyolojik etkiye sahiptirler. Bilinen örneklerden *warfarin*, rodentisid (kemiricileri öldüren) ve antikoagülant etkileri; *fenprokumon*, antiviral ve anti-HIV aktiviteleri ile bilinmektedir. Hetero halkanın 3- pozisyonunda bir amid bağı taşıyan, *novobiyosin*, *klorobiyosin*, *kumermisin* ve *simosiklinon* gibi aminokumarin türevleri etkili antibiyotiktirler [25].



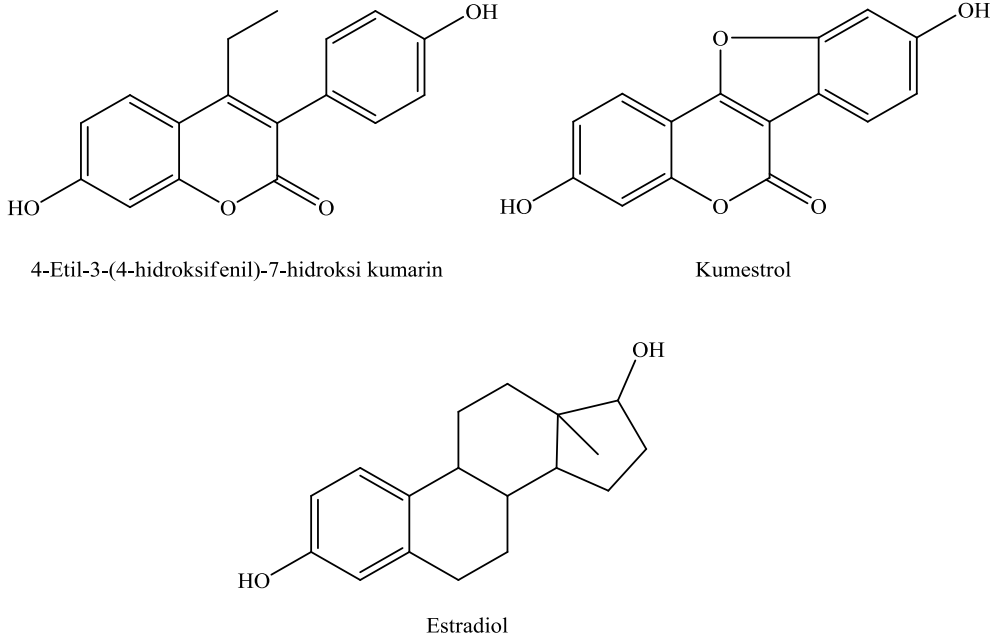
Şekil 2.40: Fenpropakumon, Warfarin ve Novobiosin

Kumarinler kardiyovasküler (kalp ve damar hastalıkları) özellikleri de içeren geniş biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Örneğin, karbokromen (3-dietilaminoetil-7-etoksikarbonilmetoksi-4-metilkumarin) yıllardır kalp spazmı tedavisinde kullanılmaktadır ve etkili bir koroner damar genişleticidir [11].



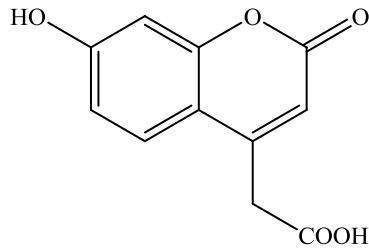
Şekil 2.41: Karbokromen

Yapılan çalışmalar 4-etil-3-(4-hidroksifenil)-7-hidroksi kumarin ve kumestrol'ün yapısal olarak hormon estradiol'e benzerlikleri nedeniyle östrojenik aktivite gösterdiklerini ortaya koymuştur [26].



Şekil 2.42: Estradiol, 4-Etil-3-(4-hidroksifenil)-7-hidroksikumarin ve Kumestrol

Kumarinden türetilen floresans özellikteki çeşitli organik kromoforlar, floresans parlaticılar, lazer boyaları ve organik nonlinear optik maddeler olarak kullanılırlar. Doğal fotokimyasal özellikleri, çözünürlüklerinin iyi olması ve sentezlerinin kolay olması nedeniyle yük-transfer ajanı, güneş enerjisi toplayıcı ve non lineer optik madde gibi elektronik ve fotonik uygulamalarda kumarin türevleri oldukça geniş bir şekilde araştırılmaktadır [27]. Kumarin ailesi bileşikler doğal floresans vermelerinin bir sonucu olarak birçok analitik uygulamalarda geniş kullanım alanı bulmuşlardır. Çeşitli moleküllerin floresans etiketlenmesi kumarin türevleri ile başarılmıştır. Protein etiketleme için 7-amino-4-metil-kumarin asetikasit kullanımı çok yaygın bir seçimdir [4].

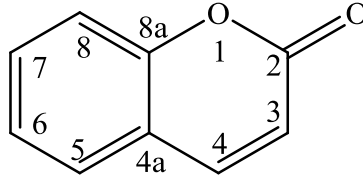


7-amino-4-metil-kumarinasetikasit

Şekil 2.43: 7-amino-4-metil-kumarin asetikasit

2.5 Kumarin Ve Türevlerinin Karakterizasyonu

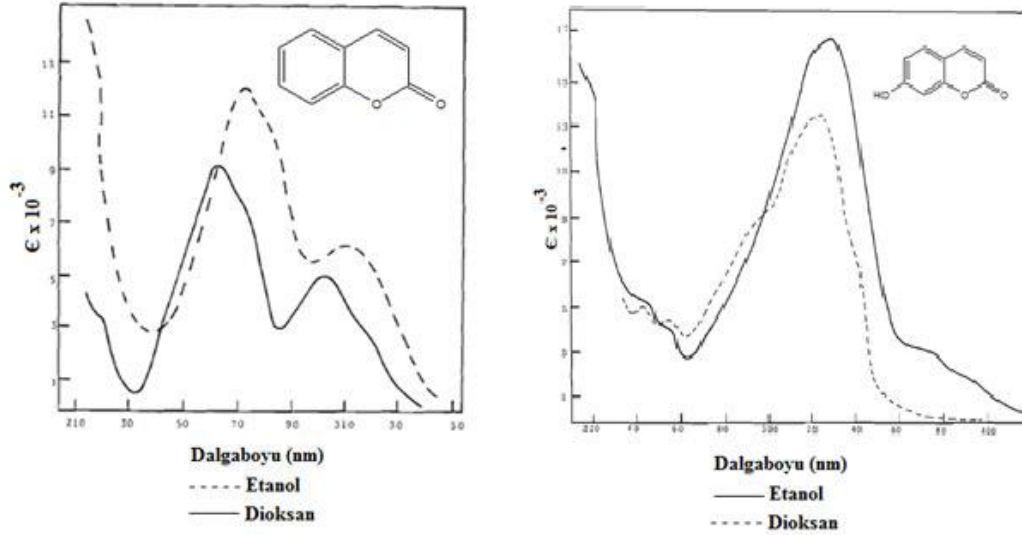
Bu bölümde verilen karakteristik değerlerin daha açık anlaşılabilmesi için kumarinin numaralandırılması faydalı olacaktır. Bu numaralandırma **Şekil 2.44**'de belirtilmiştir.



Şekil 2.44: Kumarinin numaralandırılması

2.5.1 Kumarinlerin UV Spektroskopisi

Kumarine ait absorpsiyon bantları ya benzen halkası ya da piron halkası üzerindeki geçişlere aittir. Benzen ve piron halkaları bir molekül oluştururlar ve moleküler orbitaller bu molekülün etrafını sarmaktadır (sadece bir kromofor üzerinde yerleşmezler). Molekülün π -elektronları delokalizedir ve gözlenen geçişler molekülün bir birim olduğuna işaret etmektedir. Kumarin UV-Görünür bölge spektrumunda $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişleri göstermektedir. $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri, karbonil (C=O) kromoforundan kaynaklanmaktadır. Kumarinde C-O-C arasındaki halka-oksijen atomu sp^2 hibritleşmesi yapmıştır. Bundan dolayı, oksijen atomu üzerindeki eşleşmemiş elektronlardan biri $2p_z$ atomik orbitalidir ve molekülün π -sisteminin bir parçasıdır. **Şekil 2.44** kumarinin etanol ve dioksan içindeki elektronik absorpsiyon spektrumunu göstermektedir. Çözücü polaritesi band maksimumlarının pozisyonunu etkilemez. Polar haldeki elektronik geçişler polar çözücülerde karardır ve band maksimumunda kırmızıya kaymaya sebep olmaktadır [28].



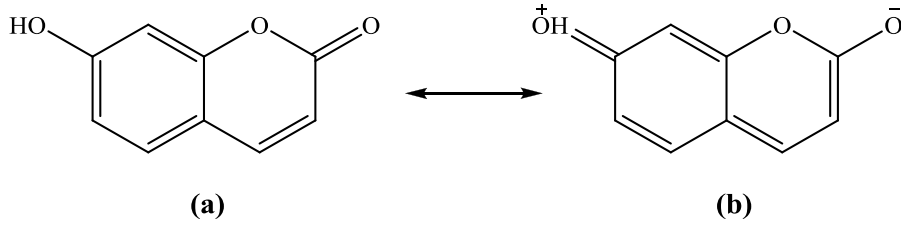
Şekil 2.45: Kumarin ve 7-Hidroksikumarin'in Elektronik Absorpsiyon Spektrumu

Kumarinin spektrumu $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmayan üç absorpsiyon bandı vermektedir. Genel olarak $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri simetri yasaklı geçişlerdir. Ayrıca, $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait absorpsiyon bantları polar çözücülerde maviye kayar ve yayvanlaşır. 275 nm civarındaki absorpsiyon bandı asimetriktir ve uzun dalga boyundaki omuz oldukça belirgindir. Bu durum iki elektronik geçişin çakıştığını göstermektedir ve MO hesaplamalarıyla doğrulanmaktadır. Şekilde gözlenen bantlar $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleridir ve beklenen $n \rightarrow \pi^*$ geçişi, güçlü $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişi tarafından maskelenmiştir. Gözlenen $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri, tek başına benzen veya piron kromoforlarından kaynaklanmamaktadır [28].

Tablo 2.1: Çeşitli Kumarinlerin Etanoldeki Band Maksimumları

	Kumarin	7-Hidroksikumarin	6,7-Dihidroksikumarin
λ_{max} (nm)	310, 285, 274, 220	370, 330, 290, 255, 240, 220	400, 350, 300, 260, 230

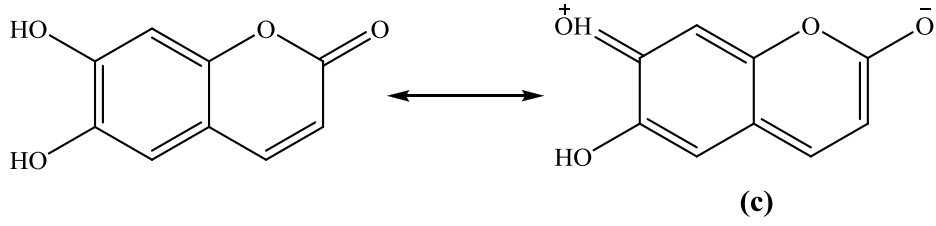
Kumarinin -OH, -OCH₃, -CH₃ ve -NH₂ gibi kromoforlarla süstitüsüyonu elektronik geçişlerini etkilemektedir. Bu etki kumarin π sistemi ile süstitüent arasındaki etkileşimin mesafesine bağlıdır. Şekil 2.45’de görüldüğü gibi kumarin halkasının -OH grubu ile süstitüsüyonu, spektrumu önemli ölçüde değiştirmektedir. 7-Hidroksikumarin’in polar formunun (b) çoğunlukla uyarılmış hale ve kısmen de temel hale katkıda bulunması beklenmektedir [28].



Şekil 2.46: 7-Hidroksikumarin’in Tautomerleri

Bu katkı süstitüe olmamış kumarin ile kıyaslandığında, enerji seviyelerinde belirgin düşüşe neden olmaktadır. Süstitüe olmamış kumarin 310 nm’de absorpsiyon verirken 7-hidroksi kumarin daha düşük enerji seviyesinde 370 nm’de absorpsiyon vermektedir. 7-Hidroksikumarin’in tautomer formu (b) elektronik spektruma belirgin katkı yapmaktadır. Şekil 2-44’de 7-hidroksikumarin’in UV görünür bölge spektrumunda süstitüe olmamış kumarin yapısının gösterdiği 4 elektronik geçişe kıyasla 5 elektronik geçiş göstermektedir. 320 nm’deki yayvan, şiddetli ve asimetrik band iki çakışık geçişini temsil etmektedir. Bandın sonundaki kısa dalga boyundaki omzun varlığı oldukça belirgindir. Gözlemlenen bandlar $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişini temsil etmektedir ve daha zayıf olan $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri, kuvvetli olan $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri tarafından maskelenmiştir [28].

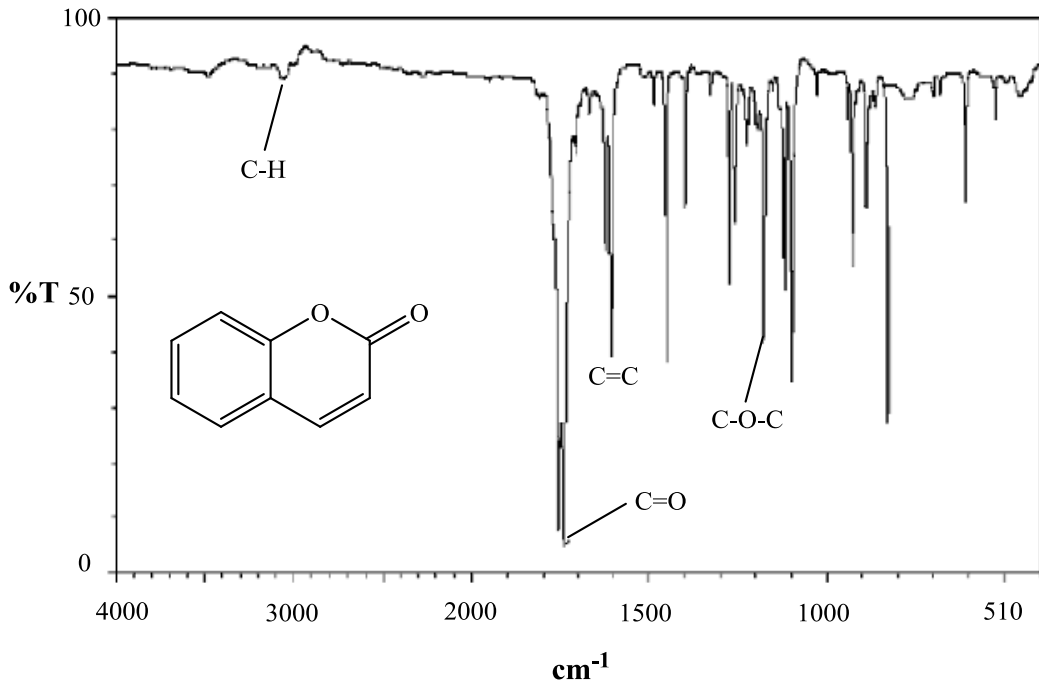
Kumarin 6- pozisyonuna ikinci bir -OH grubunun süstitüsüyonu polar tautomerin (c) oluşumunu kolaylaştırır ve bundan dolayı band maksimumunda kırmızıya kayma beklenir. 6,7-Dihidroksi kumarin’in bantları 7-hidroksikumarin’e göre kırmızıya kaymasına rağmen iki bileşikte de aynı elektronik geçişler gözlenmiştir. 6,7-Dihidroksi kumarin yapısının taotomerinin üstün katkısı süstitüe olmamış kumarin spektrumuna göre önemli değişimi açıklamaktadır [29].



Şekil 2.47: 6,7-Dihidroksikumarin'in Tautomerleri

2.5.2 Kumarinlerin Infrared (IR) Spektroskopisi

Kumarinlerin infrared spektrumlarında pirondaki karbonil gerilmesine ait $1700-1750\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen bant kumarinler için karakteristiktir. Bir alkoksil grubu C-5 pozisyonuna bağlandığı zaman, karbonil bandı 1720 cm^{-1} 'den daha yüksek frekansa kayar fakat alkoksil grubu C-8 pozisyonuna bağlandığı zaman karbonil bandı 1720 cm^{-1} 'den daha düşük frekanslara kayar. Pirano kumarinlerin IR spektrumu $1717-1730\text{ cm}^{-1}$ 'de kuvvetli bir absorpsiyon verirken, dihidropirano kumarinlerde bu bant $1735-1750\text{ cm}^{-1}$ 'e kayar. Kumarinlerde C-H gerilme frekansları 3000 cm^{-1} bölgesinin solunda çıkmaktadır. C=C iskelet titreşimleri ise, $1600-1660\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde üç şiddetli pik olarak kendini göstermektedir [30].



Şekil 2.48: Sübstitüe olmamış kumarin molekülünün FT-IR spektrumu

2.5.3 Kumarinlerin Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

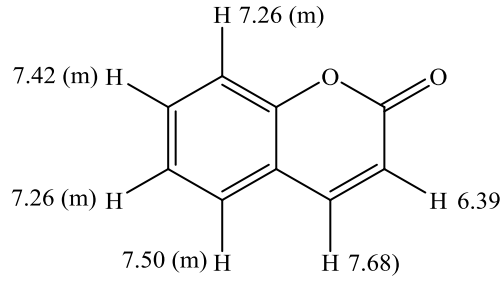
2.5.3.1 ¹H-NMR Spektroskopisi

¹H-NMR spektrumu kumarinlerin yapısal olarak aydınlatılmasında çok değerli ve önemli bilgiler verebilmektedir. Kimyasal kaymalar, kumarin çekirdeğinde bulunan substituentlerin ve protonların pozisyonlarına bağlıdır [31].

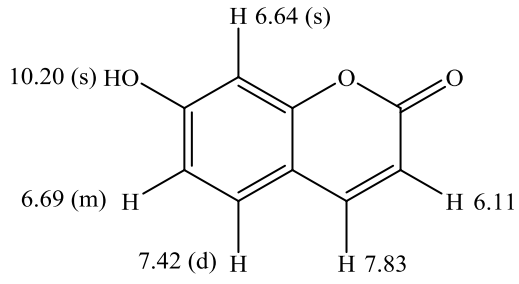
Kumarinlerin ¹H-NMR spektrumundaki δ 6.1-6.4 ve 7.5-8.3 iki karakteristik dublet piron halkasında süstituent bulundurmayan bir kumarin iskelet yapısını gösterir. Bu karakteristik sinyaller sırasıyla H-3 ve H-4 olefinik protonlardan meydana gelmektedir [31].

Kumarinlerin çoğunda C-7 pozisyonuna bağlı bir oksijen fonksiyonu bulunur ve buda H-3 pikinin süstituentlessiz kumarine göre daha yüksek alana kaymasına neden olur. Örneğin 4-fenil kumarinlerin kimyasal kaymasında bazı karakteristik özellikler vardır. C-4 pozisyonunda fenil grubu substitue olduğu zaman, ¹H-NMR spektrumunda δ 5.95 – 6.02' de karakteristik H-3 singlet ile beraber δ 7.30 – 7.40 ve δ 7.41 – 7.56' da olmak üzere iki tip multiplet görünür [31].

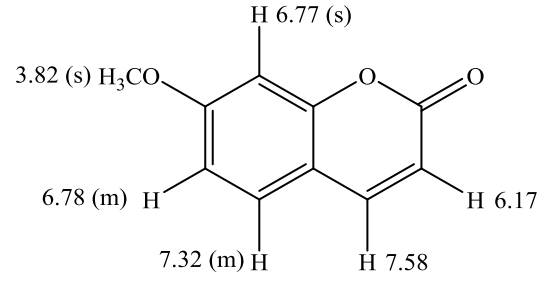
Yine kumarinlerin C-5 ve C-7 pozisyonları genelde hidroksil ve metoksil grupları ile süstituedir. Örneğin 6-açil-5,7-dihidroksi kumarin bileşiğinde C-6 pozisyonundaki açil karbonilin varlığından dolayı hidroksil protonlarının ikisi de şelat oluşturur ve δ 10.30 – 12.20' de iki singlet gösterir. Fakat 8-acil-5,7- dihidroksi kumarin bileşiğinde C-7 pozisyonundaki hidroksil protonu δ 14.30 – 14.55 gibi düşük alanda gözlenirken C-5 pozisyonundaki hidroksil protonu δ 5.58 – 6.00' de gözlenir. Bu farklılığın nedeni ise acil karbonilin ikinci bileşikte C-8 pozisyonunda olmasından dolayı sadece C-7 pozisyonundaki hidroksil protonu şelat oluşturarak düşük alana kayar [31].



Kumarin



Umbelliferon

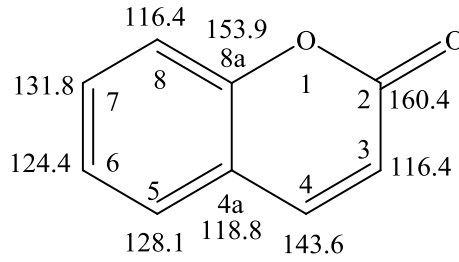


Herniarin

Şekil 2.49: Kumarin, Umbelliferon ve Herniarin Bileşiklerinin ^1H Kimyasal Kaymaları (δ) [32].

2.5.3.2 ^{13}C -NMR Spektroskopisi

^{13}C -NMR spektroskopisi kumarinlerin yapısal çalışmaları için önemli bir tekniktir. Çoğu kumarinlerin karbonil karbonunun kimyasal kayması genellikle δ 160 ppm'de bulunmuştur. Kumarinin lakton halkasındaki α,β -doymamış karbonlar olan C-3 ve C-4'un kimyasal kaymaları genelde sırasıyla δ 114 ve 143 ppm'de görülür[31].

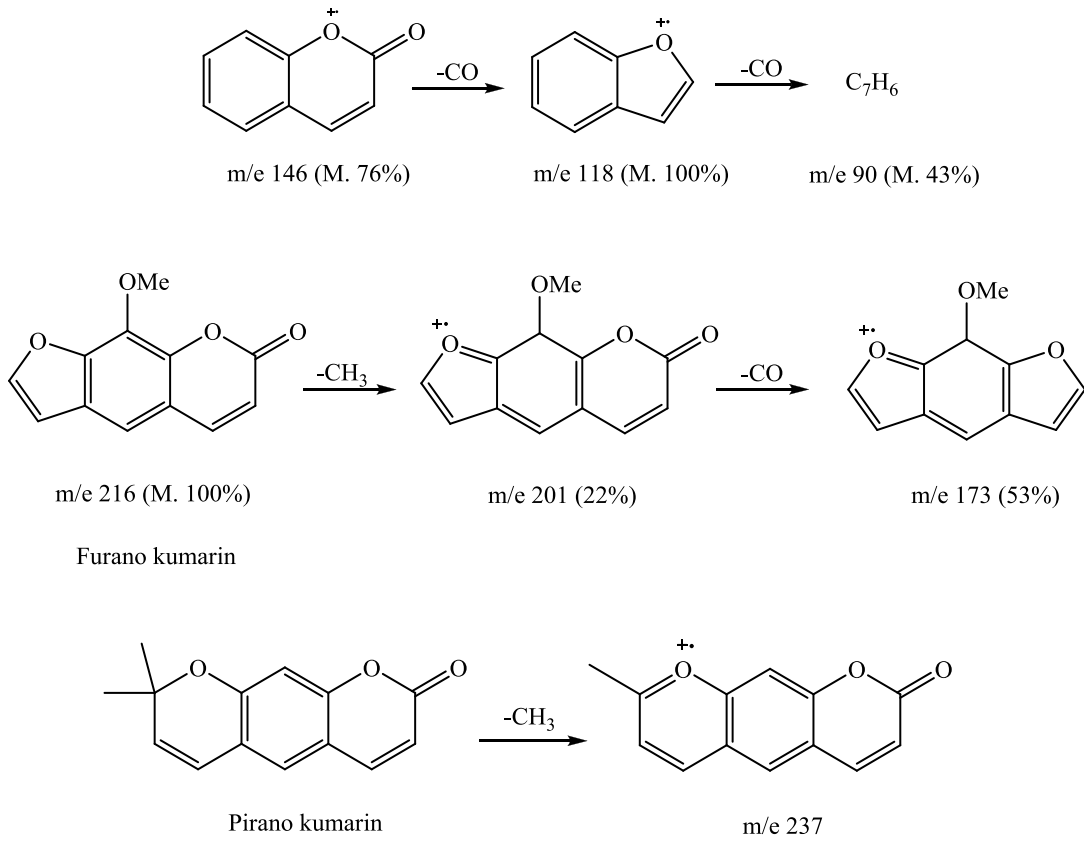


Kumarin

Şekil 2.50: Kumarinin ^{13}C Kimyasal Kaymaları [31].

2.5.4 Kumarinlerin Kütle Spektroskopisi

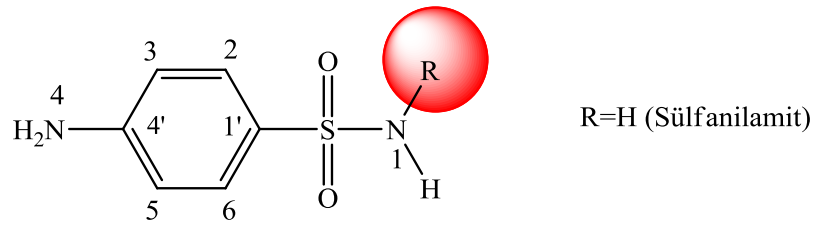
Kütle spektrumlarında, önce piron halkasındaki karbonil kopması ile oluşan parçalanma ürünleri, bunlara ait sinyallerin m/e değerlerinden ve moleküler iyondan hareketle kumarinlerin yapıları belirlenmektedir [1]. Basit kumarinlerin elektron-impact kütle spektrometrisi kuvvetli bir moleküler iyon piki m/z 146 (M^+) ve m/z 118 'de bir temel pik verir.



Şekil 2.51: Kumarinlerin parçalanma ürünleri

3. SÜLFONAMİDLER

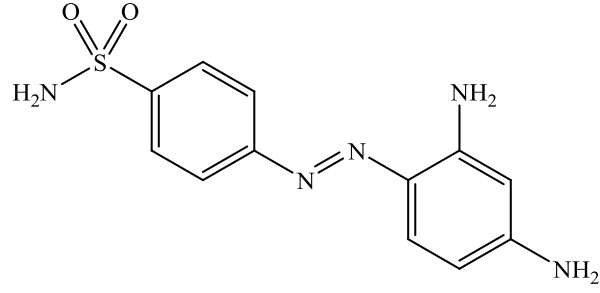
Sülfonamidler, yapılarında benzen halkası, amin grubu ve sülfonamid grubu bulunduran antibakteriyel ilaçlardır. Gerek insan sağlığı gerekse veterinerlik uygulamalarında yaygın şekilde kullanılmaktadır.



Şekil 3.1: Sülfonamidlerin Genel Yapısı

Sülfonamidler, penisilinlerin tedaviye girişine kadar bakteriyel enfeksiyonlarda sistematik kullanılabilen ilk kemoterapötik ilaçlardır. Günümüzde özellikle üriner sistem enfeksiyonlarında kullanımları süren, tedavisi ve maliyeti ucuz olan güvenilir nitelikte ilaçlardır. Ayrıca hayvan hastalıklarının tedavisinde ve ön korunmasında sıklıkla kullanılırlar. Geniş kullanımlarından dolayı hayvan ürünlerindeki sülfonamid kalıntıları, alerjik özelliklerinden dolayı potansiyel sağlık riskleri oluşturmakta ve günümüzde kalıntı tayinlerinde ilk sırayı almaktadır.

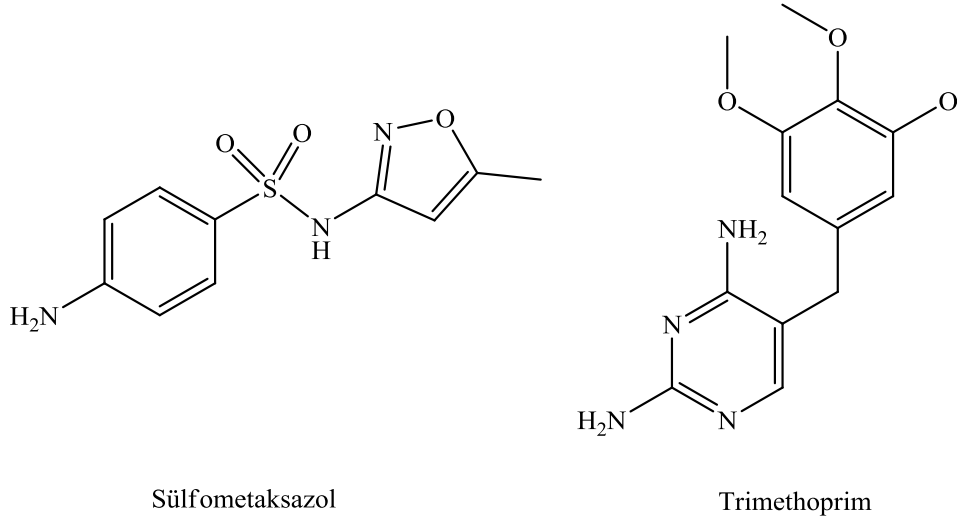
Gerhard Domagk ve arkadaşları 1935 yılında prontosil ((*p*-(2,4-diaminofenil)azo)sülfanilamit) adlı kırmızı azo boyasının *in vivo* aktivitesi olduğunu belirlemiş ve kan zehirlenmesinde tedavi için denemişlerdir [33]. Bu çalışmalarını ile Domagk, 1939 yılında Nobel bilim ödülünü almıştır.



Prontosil

Şekil 3.2: Prontosil

Sülfonamidler, geniş spektrumlu, bakteriyostatik (bakterinin üremesini engelleyici) etkili ilaçlardır. Gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara karşı aktivite gösterirler. Penisilin ve diğer antimikrobiyal ilaçların elde edilmesi ve pek çok mikro organizmada sülfonamidlere karşı direnç gelişmesiyle enfeksiyon tedavisinde kullanımları azalmıştır. 1970’li yıllarda trimetoprim ile sülfometaksazolün kombinasyonun (Baktrim) tedaviye girmesiyle spesifik enfeksiyonlarda yeniden kullanım alanı bulmuşlardır [34].



Sülfometaksazol

Trimethoprim

Şekil 3.3: Sülfometaksazol ve Trimethoprim

3.1 Sülfonamidlerin Kimyasal Yapıları

Sülfonamidler genellikle sarı-beyaz renkli, acı tadında, kristalize toz halindedirler. Serbest asit formları suda çözünmez, etanol ve asetonda kısmen çözünür. Bu bileşiklerin sodyum tuzlarının sudaki çözünürlükleri ise fazladır. Safrada ve serumdaki çözünürlükleri iyidir [35].

Sülfonamidler kimyasal olarak kararlı bileşiklerdir. Sülfotiazol'ün yarı ömrü pH: 3,5 ve 80 °C'de 530 yıl olarak tahmin edilmektedir [36].

Sülfonamidlerin asit-baz özellikleri, pH'a bağımlı çözünürlüğünü, antibakteriyel aktivitesini ve diğer spesifik farmakokinetik özelliklerini etkilemektedir. Sübstitüe sülfonamidler, aromatik amino grubu azotu (N4) ve amido grubu (N1) üzerinden sübstitüsyonlarla hazırlanırlar. Bütün sülfonamidlerin antibakteriyel aktivitesi N1 sübstitüe türevleri olması halinde gözlenir ve bu bileşikler ilaç olarak kullanılmaktadır.

Bell ve Romblin , 1942 yılında gerçekleştirmiş oldukları bir çalışmada sülfonamidlerin iyonlaşma sabitleri ve bakteriyostatik aktivitesi arasında önemli bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada, pKa 6 ve 7,5 arasında geçişlerin maksimum olduğu, ilaçların iyonik formunun nötral şekillerinden daha aktif olduğu sonucuna varmışlardır. Sülfonamidlerin yapı-aktivite ilişkileri incelendiğinde, pKa değeri 7 civarında (fizyolojik pH) olanlarının optimum etkiyi gösterdikleri belirlenmiştir. pKa değerinin düşmesi, fizyolojik pH'da anyonik formda olan ilaç miktarını ve dolayısı ile ilacın etkinliğini artırmış olur.

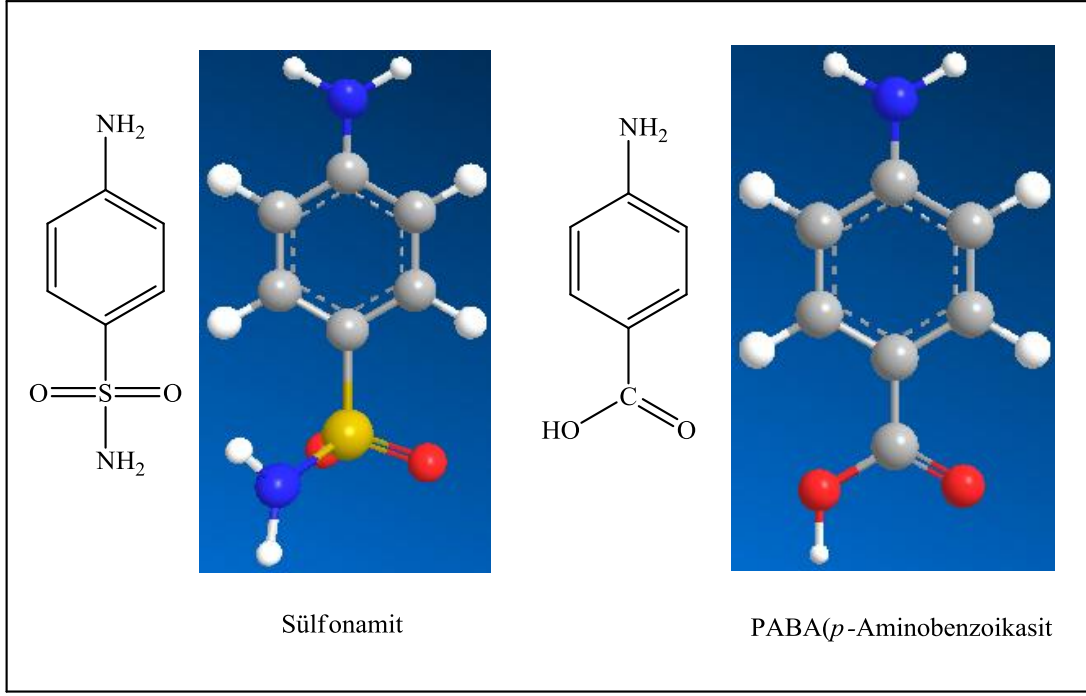
Sülfo ilaçlarının etkin olarak kullanılabilmesi için, pK_a değerleri 5-9 arasında olmalıdır. Bu pK_a değerleri yapıda R grubunun değişmesiyle sağlanmaktadır. Sülfonilamit üzerinde modifikasyonlar yapıldığında amido grubu üzerindeki sübstitüentlerin iyi tolere edildiği ve ilaç aktivitesini etkilemediği görülmüştür. Bununla beraber, bu grupların antibakteriyel potansiyel üzerinde etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeni ise sübstitüentlerin sülfonamid grubunun asitliği üzerine etkileridir [37].

3.2 Sülfonamidlerin Etki Mekanizması

Bir antimikrobik, organizmaya etkili olurken her zaman üremesini geri dönüşsüz olarak durdurmaz, gelişimini inhibe eder. Bu şekilde etki *bakteriyostatik* etki olarak isimlendirilir. Bazı antimikrobikler ise bakteriyi tam öldürücü etki gösterirler. Bu tip antimikrobiklere ise *bakterisit* etkili antimikrobikler denir. Sülfonamidler, bakteriyostatik etkili antimikrobiklerdendir [38].

Memeli hücreleri gibi bakteri ve diğer mikroorganizmaların da gelişimleri için folik asite gereksinimleri vardır. Memeli hücreleri folik asiti besinlerle dışarıdan alabilirler. Bazı bakteri hücrelerinde ise membran, folik aside geçirgen değildir. Bu nedenle folik asidi dışarıdan alamazlar, kendileri sentez etmek zorundadır [39].

Şekil 3.4'teki formüllerin karşılaştırılmasından anlaşılacağı gibi sülfonamidler, bir benzen halkası üzerinde serbest bir amino grubu ihtiva ederler. Kimyasal formülleri PABA (*para*-aminobenzoikasit)'ya çok benzer. İşte bu formüller benzerlik nedeniyle PABA'nın yerine reaksiyona girer ve daha başlangıçta folik asit sentezini bozarak bakteri üremesini durdururlar. Böylece bakteriyostatik etki gösterirler [39].



Şekil 3.4: Sulfonamid ve PABA'nın Kimyasal Yapıları

Sulfonamidlerin 5000'den fazla türevinin yapı aktiflik ilişkisi incelenmiş ve şu sonuçlara ulaşılmıştır.

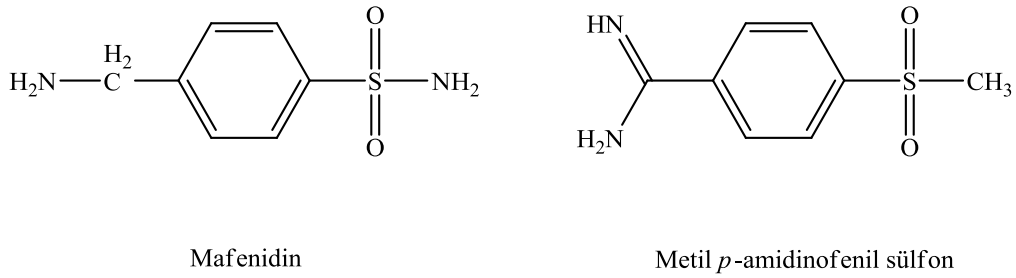
1) Benzen halkası üzerindeki amino ve sulfonil grupları birbirlerine göre para konumunda olmalıdır. Ayrıca amino grubu süstitüte olmamalı veya *in vivo* ortamda amino grubuna dönüşmelidir.

2) Benzen halkasının diğer halkalarla yer değiştirmesi veya yapıya ilave süstitüentlerin girmesi aktiviteyi azaltır veya tamamen yok eder.

3) Sulfonil grubunun $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-NH}_2$, CONH_2 , CONHR veya $\text{COC}_6\text{H}_4\text{R}$ grupları ile yer değiştirmesi aktiviteyi azaltır.

4) N1- monosüstitüsyonu aktiviteyi artırır ve farmakokinetik özellikleri iyileştirir, özellikle heterohalka sayısı arttıkça aktivite artar; N1-Disüstitüsyonu ise genellikle bileşiğin aktifliğini yok eder.

Daha sonraki araştırmalar yukarıda verilen genellemeleri doğrulamıştır. Örneğin SO_2NH grubunun $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-NH}_2$ grubu ile yer değiştirmesi sonucunda oluşan sülfonlar bazı bakteriler için düşük aktivite göstermiş, ancak cüzzam ve sıtma hastalıklarını oluşturan bakteri suşları üzerinde yüksek aktivite göstermiştir. Sülfonamidlerde R grubu yerine heterosiklik, açıl veya isosiklik halkalar geçtikçe aktivite yükselirken, sülfonlarda heterosiklik veya fenilen grupları aktiviteyi arttırmaktadır. Dapson bileşiğinde R bir fenil grubudur ve çok aktiftir. Sülfonil amide benzer yapılar da aktif olabilir ancak bu bileşiklerin etki mekanizması farklıdır. Örneğin amino grubu ile halka arasına CH_2 grubu girdiğinde Mafenidin bileşiğini oluşur (şekil 3-5). Amino grubunun amidin grubu ile yer değiştirmesi aktif bir sülfon olan metil *p*-amidinofenil sülfonu verir (şekil 3-5). Bu bileşikler de bakteriyostatik etki gösterirler [40].



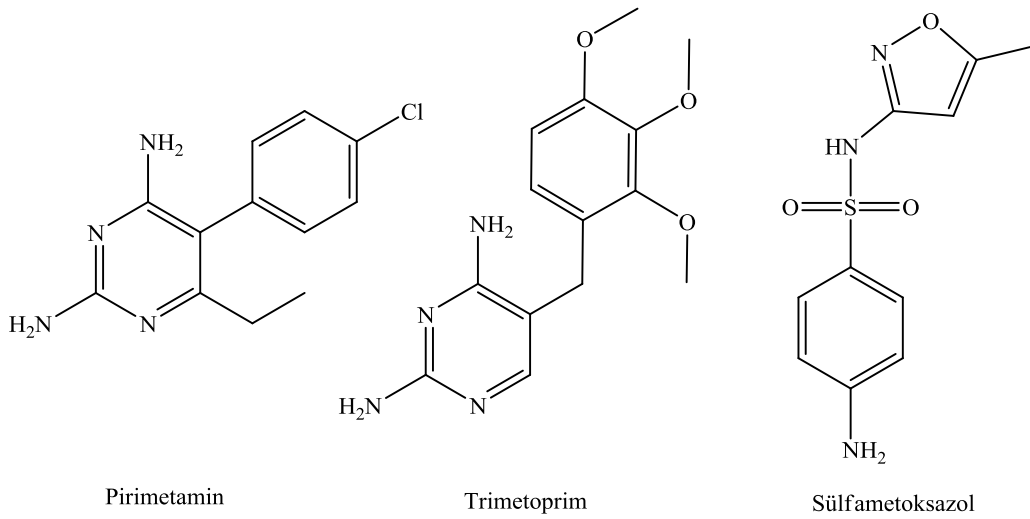
şekil 3.5: Mafenidin ve Metil *p*-Amidinofenil Sülfonun Yapısı

3.3 Sulfonamidlerin Klinik Olarak Kullanım Alanları

3.3.1 Sistemik enfeksiyonlar

Günümüzde sulfonamidler, sistemik (bütün vücudu etkileyen) enfeksiyonların tedavisinde Pirimetamin (*dihidrofolat redüktaz* inhibitörü) ile kombine olarak kullanılmaktadır.

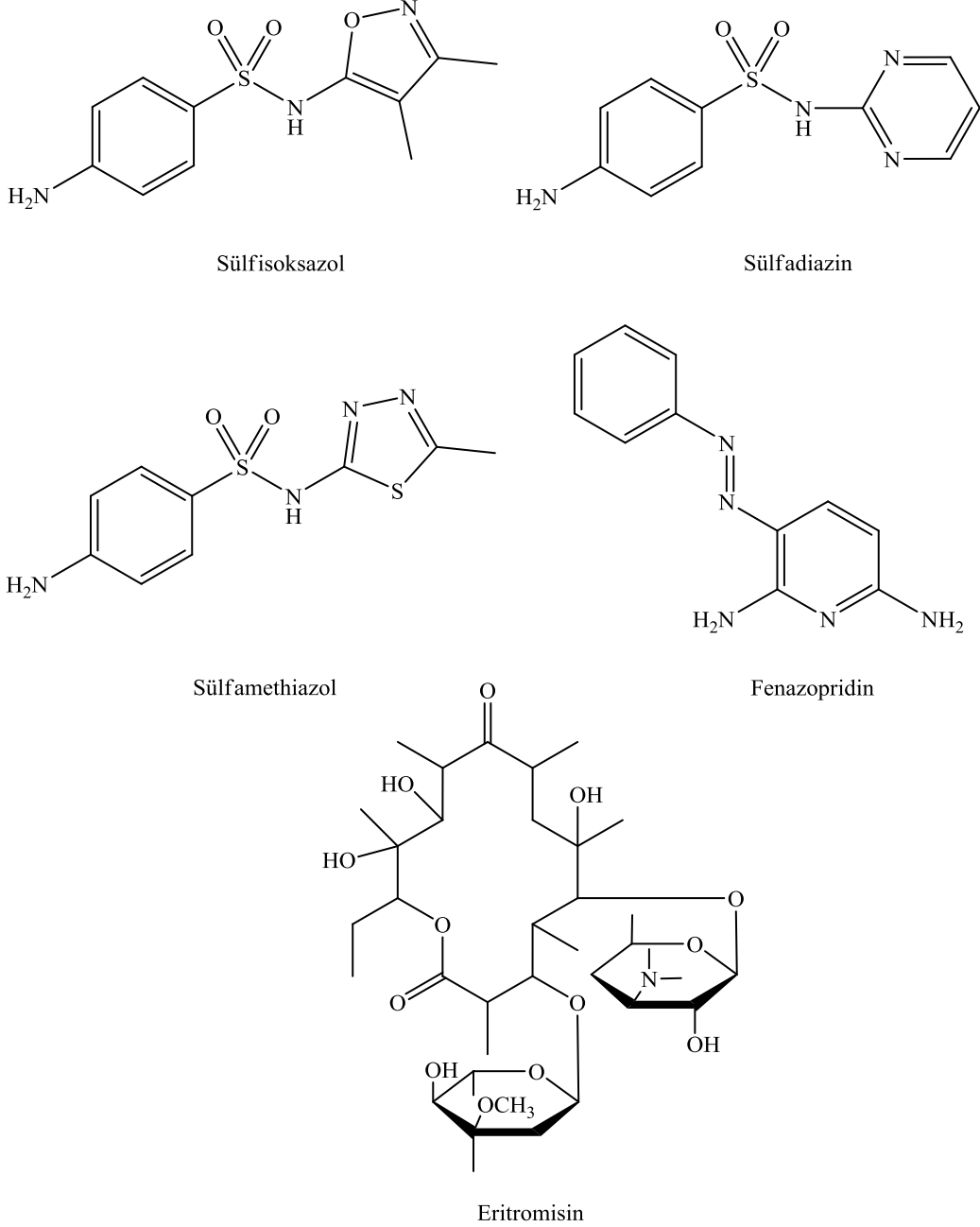
Co- trimoksazol çocuklarda pnömoni (akciğer iltihabı) hastalığının tedavisinde önemli bir yere sahiptir [41]. TMP-sülfa (veya Co- trimoksazol) bir antibiyotik kombinasyonudur ve trimetoprim ile sulfametoksazolün (1:5) oranında karıştırılmasından elde edilir. Piyasada Septrin® ve Bactrim® markaları ile satılmaktadır. Solunum yolu, mide, bağırsak ve böbrek enfeksiyonlarında da kullanılır.



Şekil 3.6: Primetamin, Trimetoprim, Sulfametoksazol'un Kimyasal Yapısı

3.3.2 Üriner Sistem Enfeksiyonları

Sülfisoksazol, sülfadiazin, sülfamethiazol ve Co-trimoksazol üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde geniş ölçüde kullanılırlar. Bu bileşikler kısa sürede etki ederler ve yüksek çözünürlüğe sahiptirler [42]. Sülfisoksazol bileşiğinin eritromisin veya fenazopridin ile kombinasyonları da kullanılmaktadır.



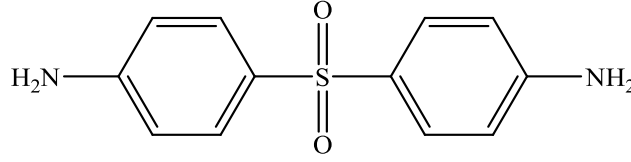
Şekil 3.7: Sülfisoksazol, Sülfadiazin, Sülfamethiazol, Fenazopridin, Eritromisin

3.3.3 Nocardia Asteroides Enfeksiyonu

Necordiosis, akıntılı deri yaralarına, göğüs boşluğunda sıvı toplanmasına sebep olabilen bir hastalıktır. Tedavisinde başta Co-trimoksazol olmak üzere çeşitli sülfa ilaçları kullanılmaktadır [43].

3.3.4 Mycobacterium leprae enfeksiyonu

Cüzzam hastalığına neden olan bakterinin diğer adı Hansen basilidir. Tedavisinde Dapson(diamino-difenil sülfon) ilacı kullanılır.

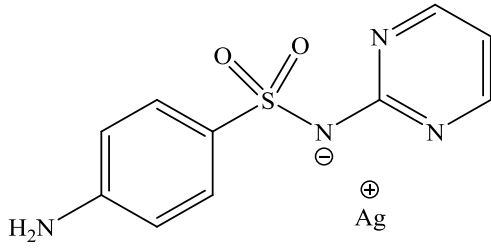


Dapson

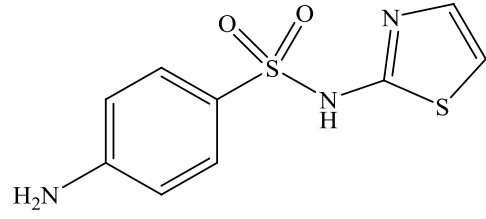
Şekil 3.8: Dapson Molekülünün Kimyasal Yapısı

3.3.5 Diğer Enfeksiyonlar

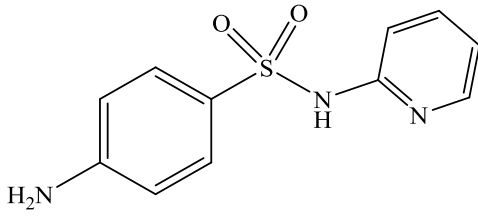
Tropheryma whippelii bakterisinin neden olduğu Whipple hastalığının (ince bağırsağın mukoza çeperini etkileyerek, bağırsak duvarı içerisinde küçük lezyonlar oluşturur) tedavisinde Co-trimoksazol; yanıklarda bakteri oluşumunu önlemek için “Gümüş sülfadiazin” (Silvaden® veya Termazen®); akvaryumları bakteri, mantar ve protozoa oluşumundan korumak amacıyla Sülfatiazol; kulak enfeksiyonlarında Sülfisoksazol ilacının Eritromisin veya Fenazopridin ile kombinasyonunun % 4 lük çözeltisi; boğaz ve deri enfeksiyonlarında “Sülfapiridin”, göz enfeksiyonlarında Sülfasetamit kullanılır [44,45].



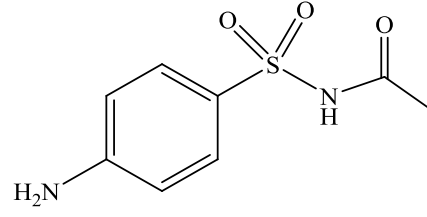
Gümüş Sülfadiazin



Sülfatiazol



Sülfapiridin



Sülfasetamit

Şekil 3.9: Gümüş Sülfadiazin, Sülfatiazol, Sülfapiridin, Sülfasetamit

3.4 Sülfonamidlerin Farmokolojisi

Sülfonamidler ağızdan alındığında sindirim kanalında iyi emilir ve alındıktan 1-4 saat sonra en yüksek plazma düzeyine erişir. Sülfonamidler, dönüşümlü bir şekilde plazma albüminine bağlanırlar. Bu proteine bağlanmış haliyle ilaç inaktif durumdadır [38]. Vücut sıvılarına ve dokulara iyi dağılırlar. Sülfonamidlerin atılımı büyük oranda böbrekler aracılığıyla gerçekleştirilir. Ayrıca safra, tükürük, ter, gözyaşı ile de atılırlar. Bütün Sülfonamidler bakterisit etkiden çok bakteriyostatik etkilidirler. Bundan dolayı çoğalma halindeki bakterilere etkili, antimikrobik etkenlerle birlikte kullanımı uygun değildir. Bakterilerin bazıları metabolik yolunu değiştirip Sülfonamidlere duyarsız hale gelebilirler.

Sülfonamidler, kullanıldıkları kişilerde bulantı, kusma, baş ağrısı, yorgunluk, karın ağrısı, baş dönmesi, böbrek, kan ve karaciğer bozukluklarına sebep olabilirler [38].

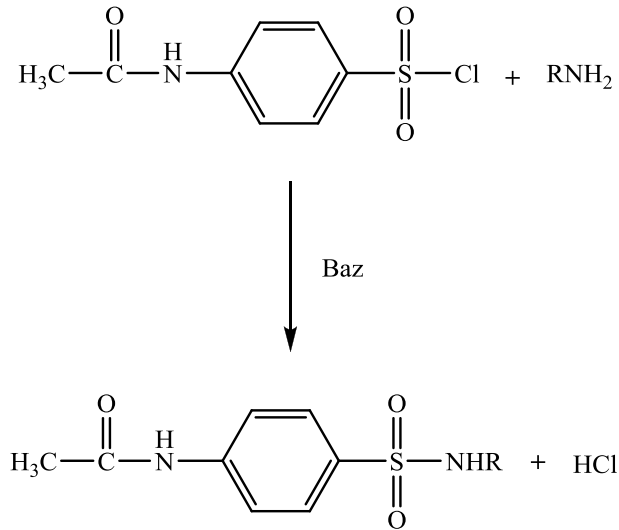
Sülfonamidler yarılanma ömürlerine göre (ilacın yarısının vücuttan atılması için gerekli zaman) üç ana gruba ayrılırlar;

- Kısa etkili olanlar (Yarılanma ömürleri 10 saatin altında)
- Orta etkili olanlar (Yarılanma ömürleri 10-24 saat arası)
- Uzun etkili olanlar (Yarılanma ömürleri 24 saatin üstü)

Kısa etkili olanlar böbreklerden hızla atılan şekilleridir. Uzun etkili olanlar ise böbreklerden atılımı çok yavaştır ve haftada bir uygulama, yeterli plazma düzeyi sağlar [34].

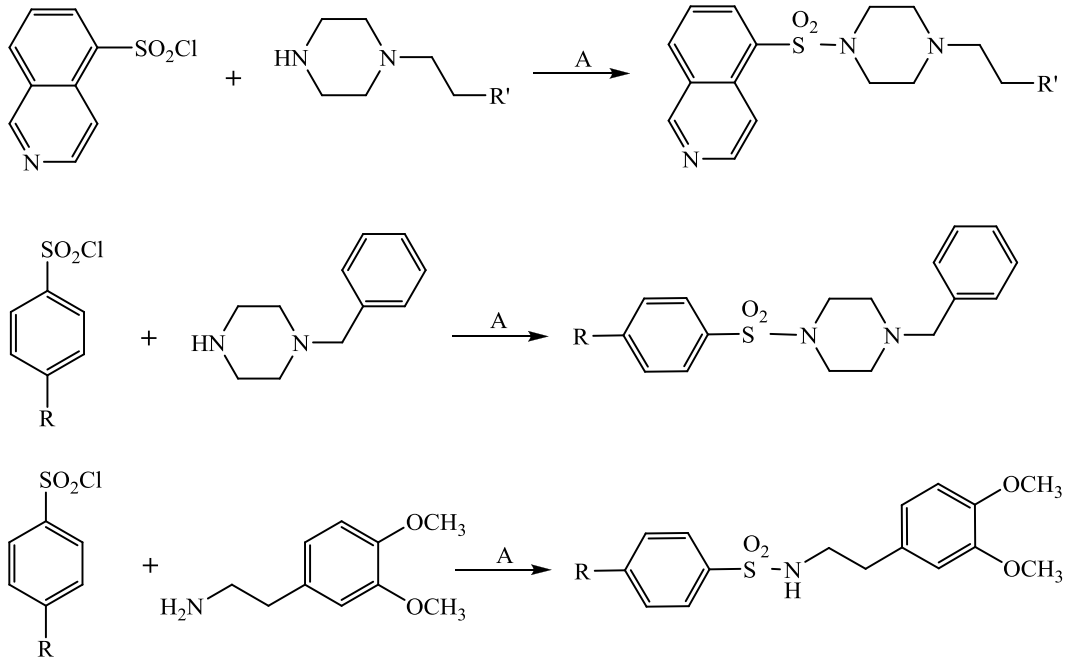
3.5 Sülfonamidlerin Sentezi

Sülfonamidlerin hazırlanması için kullanılan en yaygın metot uygun miktarda amin ile N-asetil sülfonil klorürün etkileştirilmesidir. Fazla amin veya uygun bir baz oluşan hidroklorik asitin nötralleştirilmesi için kullanılır.



Şekil 3.10: Sülfonamidlerin Sentezlerinin Genel Gösterimi

Gautam Panda ve çalışma grubu yaptıkları çalışmada benzen ve isoquinoline sülfonil klorürlerin çeşitli türevleri ile primer ve sekonder aminleri etkileştirerek bir seri benzen ve isoquinoline sülfonamid türevlerini sentezlemiş ve bu türevlerin antimalarial aktivitelerini belirlemişlerdir [46].



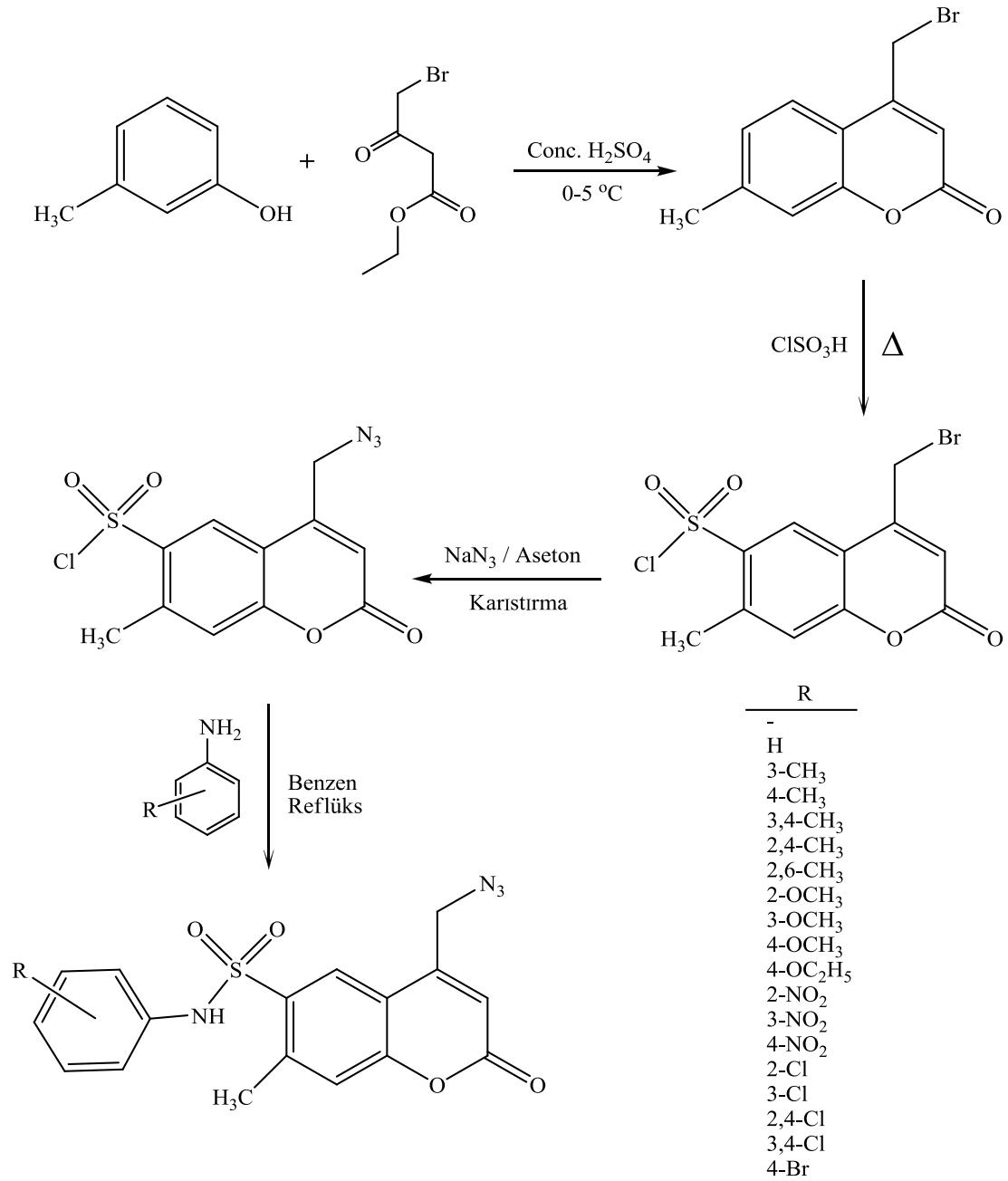
R: CH₃, NO₂, H

R': OH, NH₂

A: Et₃N, CHCl₃, r.t., 2-3 saat

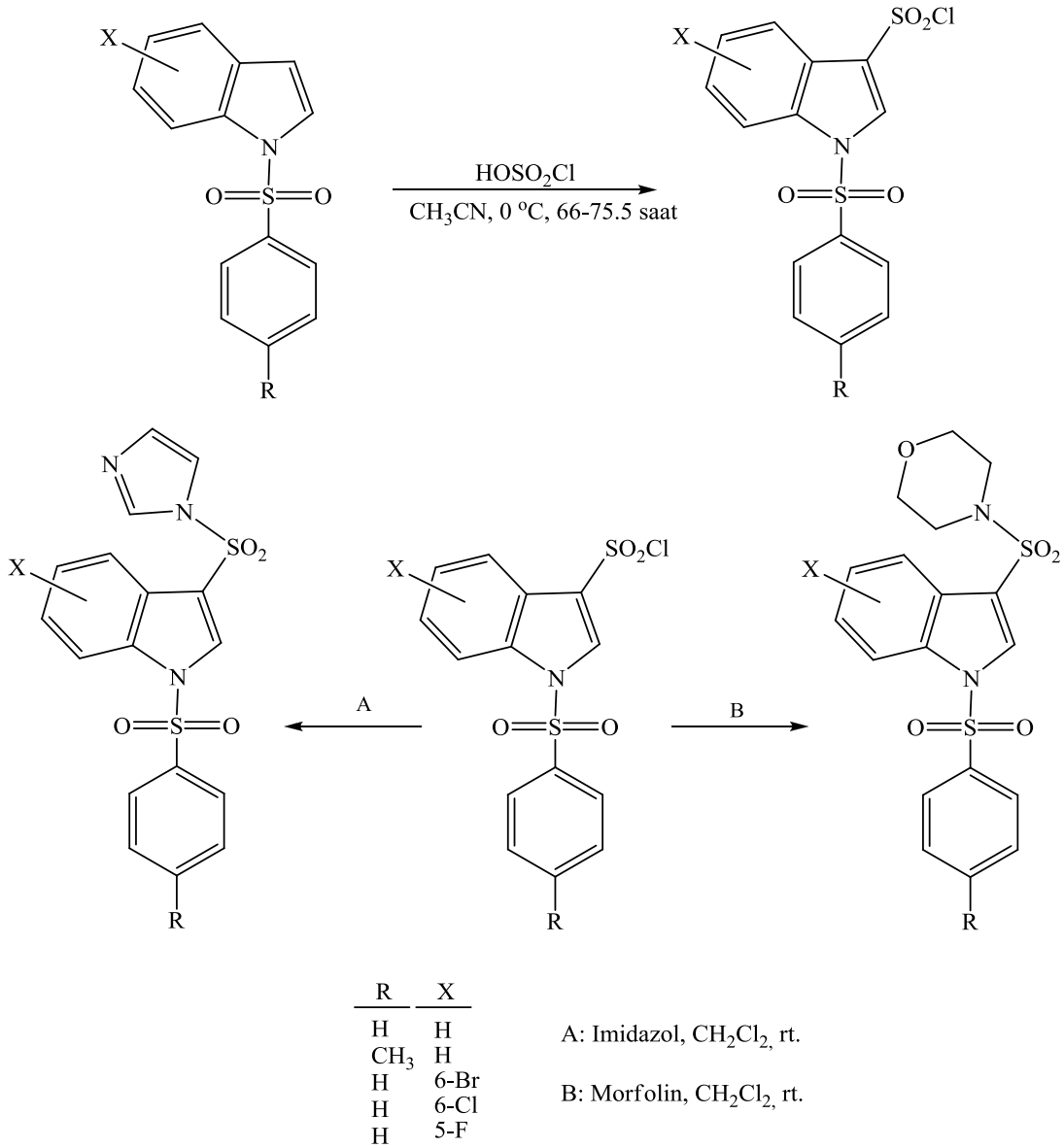
Şekil 3.11: Gautam Panda ve Arkadaşlarının Sentezlediği Sülfonamid Türevleri

V.Kulkarni ve çalışma arkadaşları 4-azidometil kumarin grubu içeren sülfonamid türevlerini sentezlemiş ve bu türevlerin antimikrobiyel etkilerini incelemişlerdir [47].



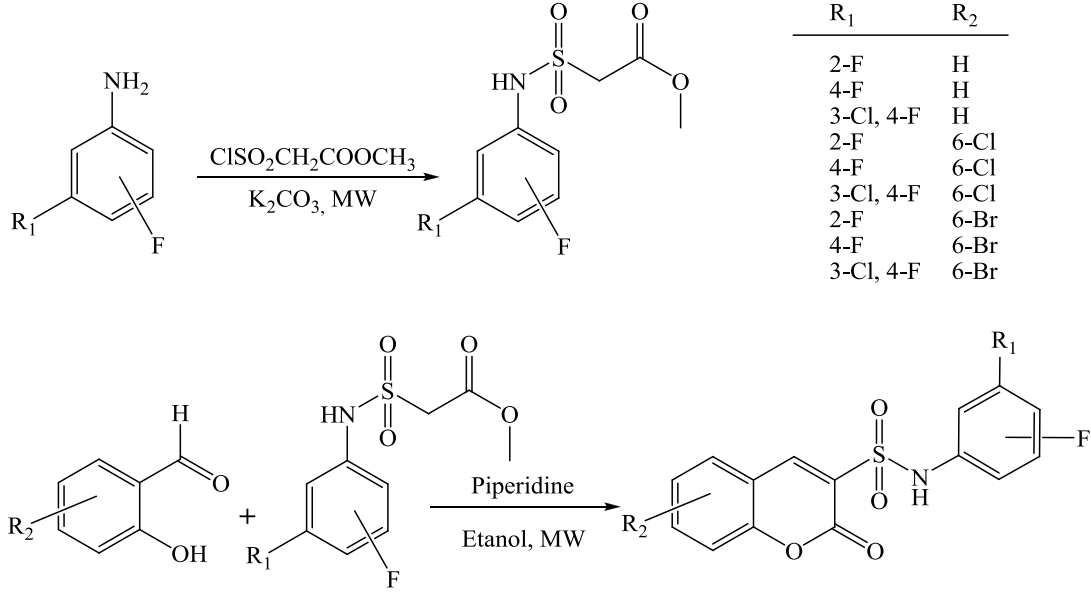
Şekil 3.12: V.Kulkarni ve Çalışma Arkadaşlarının Sentezlediği Sülfonamid Türevleri

J.Tomasz ve B.Jan yapmış oldukları çalışmada hazırlamış oldukları sülfoniklorür türevlerini diklormetan içerisinde morfolin ve imidazol ile etkileştirmiş ve yeni bir seri sülfonamid türevini hazırlamışlardır [48].



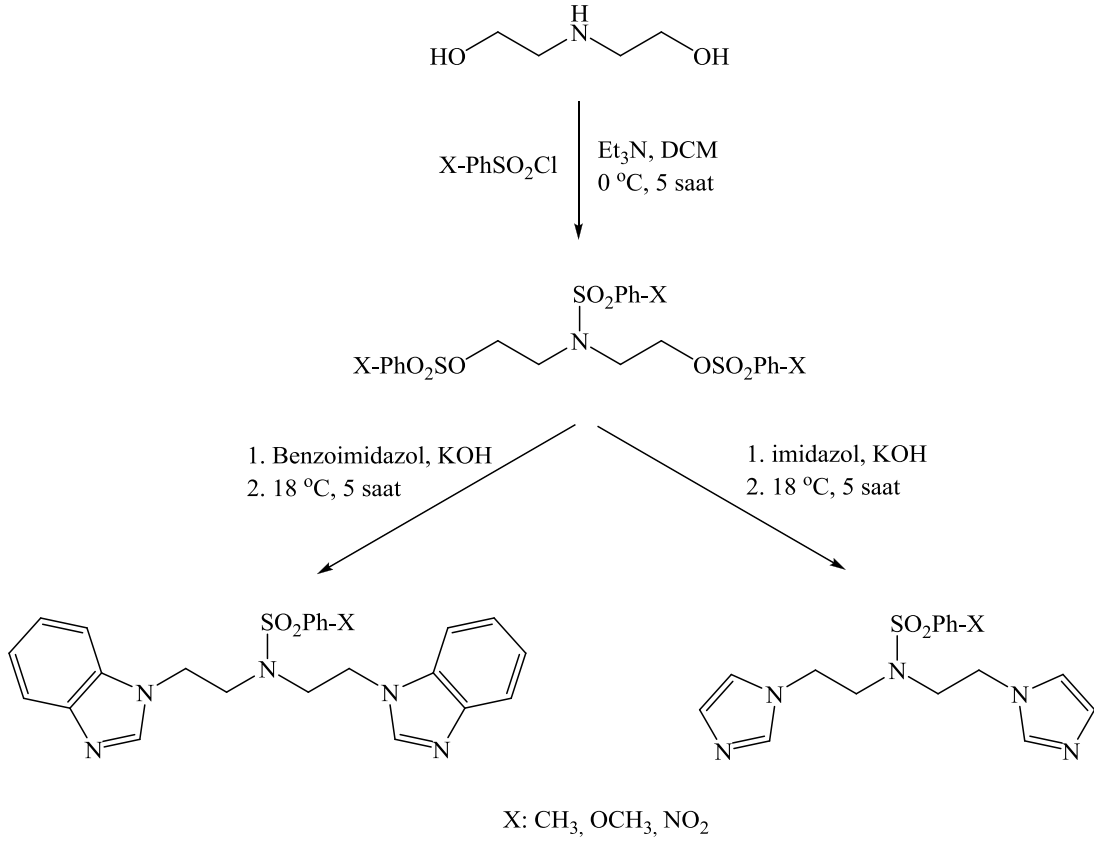
Şekil 3.13: J.Tomasz ve B.Jan Sentezlediği Sülfonamid Türevleri

S.Dong ve G. Manjunath gerçekleştirdikleri bir çalışmada flor süstitüenti içeren arilamin türevleri ile metil-2-klorosülfonil asetat bileşimini metal tuzu varlığında mikro dalga ışınlarına maruz bırakmışlar ve bir seri sülfonamid türevi elde etmişlerdir. Daha sonra elde ettikleri sülfonamid türevlerini salisaldehit türevleri ile mikro dalga ışınlandırma yöntemini kullanarak Knoevenagel kondensasyonuna uğratmış ve kumarin sülfonamid türevini sentezlemişlerdir.



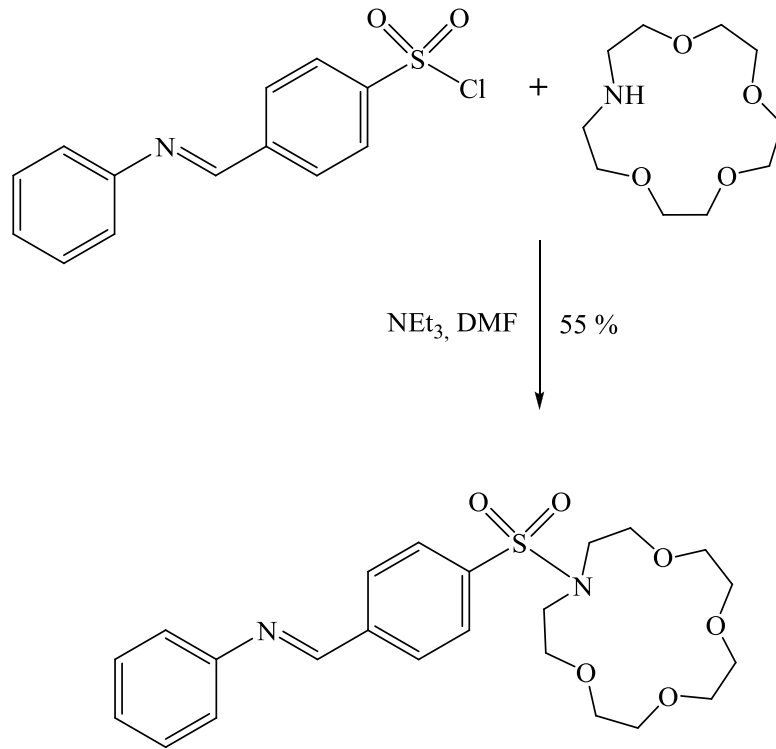
Şekil 3.14: S.Dong ve G. Manjunath Sentezlediği Kumarin Sülfonamid Türevleri

A. Zanariah 2013 yılında gerçekleştirdiği çalışmasında **Şekil 3-15**'de gösterilen adımları izleyerek benzoimidazol ve imidazol sülfonamid türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin antibakteriyel etkilerini araştırmışlardır [50].



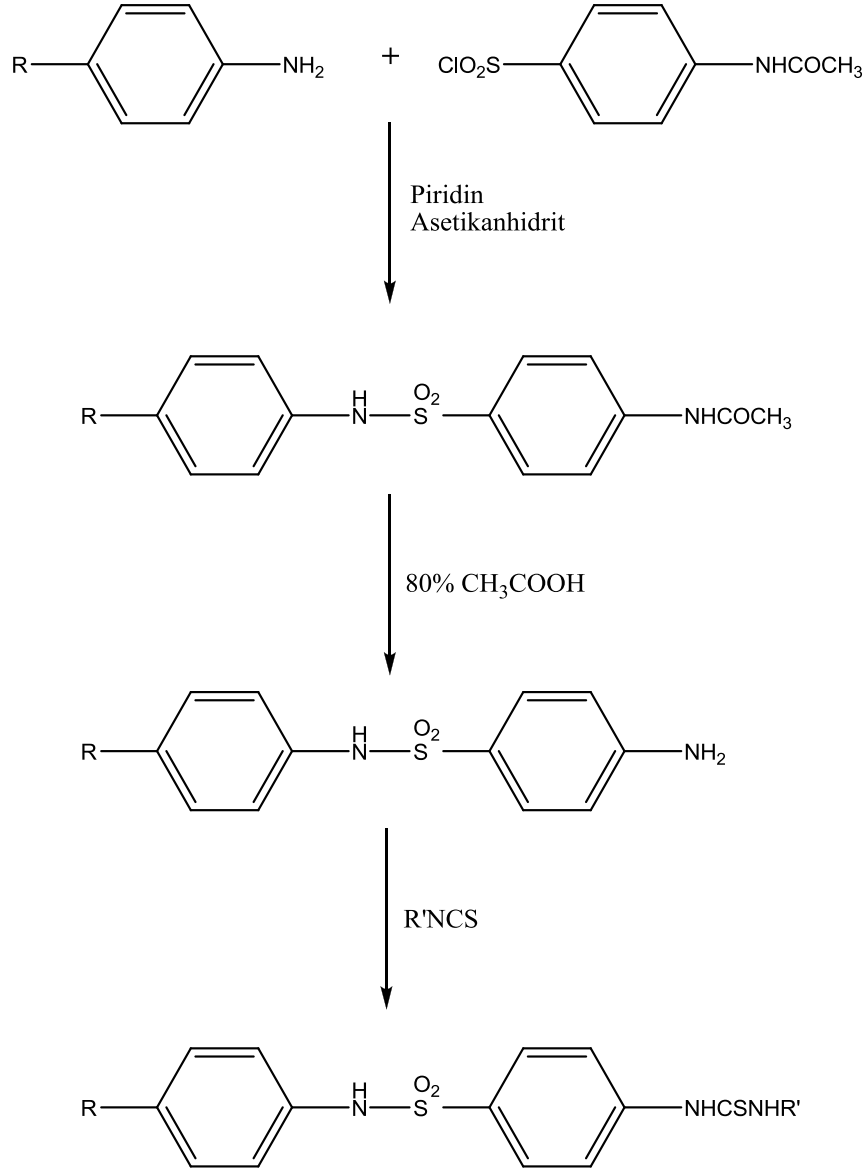
Şekil 3.15: A. Zanariah Sentezlediği Sülfonamid Türevleri

F. Lincoln ve Christopher J. Sumby yapmış oldukları çalışmada sülfonamid aza-15-crown-5 türevini sentezlemiş ve bu türevin kompleksleşme yapı tayini çalışmasını gerçekleştirmişlerdir [51].



Şekil 3.16: F. Lincoln ve Christopher J. Sumby Sentezlediği Sülfonamid aza-15-crown-5

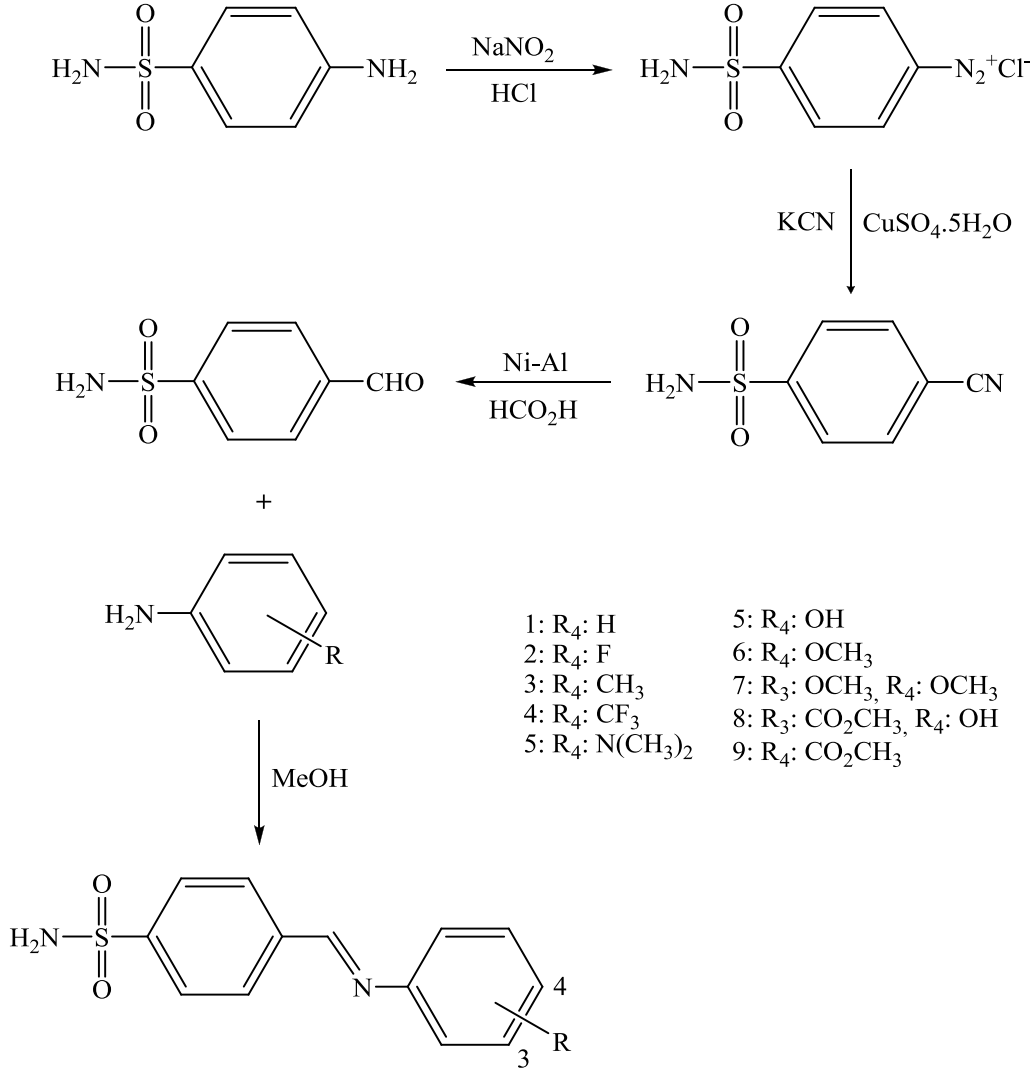
S. A. Khan 2006 yılında yaptığı çalışmasında çeşitli primer arilamin türevleri ve sülsonil klorür türevlerinden çıkararak sülfonamid türevlerini sentezlemiş ve bu türevlerin antiagulant ve anelzik özelliklerini araştırmıştır [52].



R: Cl, Br, CH₃
R': -CH₃, p-CH₃-C₆H₄-

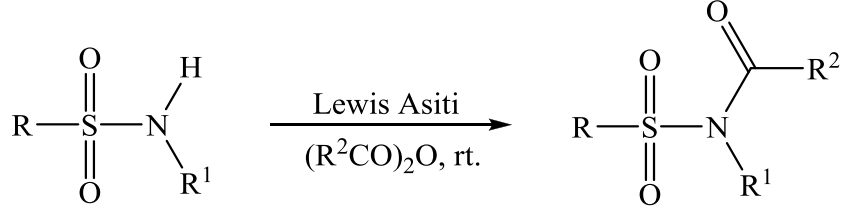
Şekil 3.17: S. A. Khan Sentezlediği Sülfonamid Türevleri

Li-Ming Yang ve çalışma arkadaşları 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada bir seri benzen sülfonamid türevi hazırlamış ve hazırladıkları bu türevlerin Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitörü olduğunu saptamışlardır [53].



Şekil 3.18: Li-Ming Yang Sentezlediği Sülfonamid Türevleri

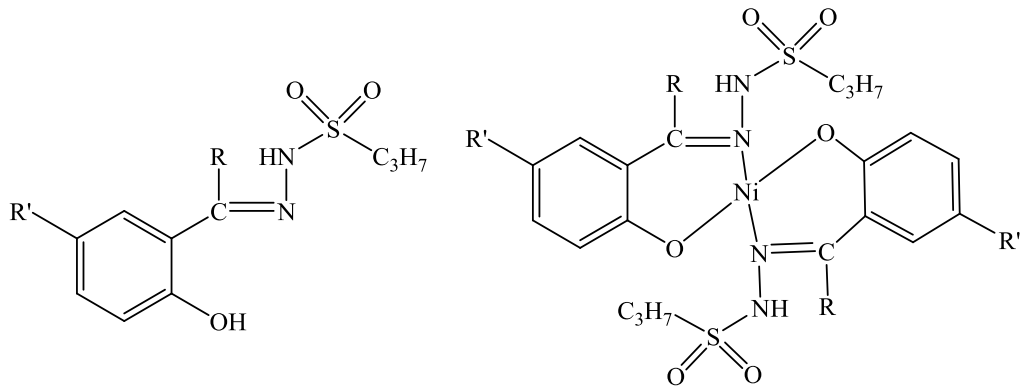
C. Raji Reddy çeşitli sülfonamid türevlerini asetik anhidrit türevleriyle Lewis asiti katalizörlüğünde etkileştirmiş ve *N*-Asetil Sülfonamid türevlerinin sentezini gerçekleştirmiştir [54].



R: Alkil, Aril
R²: CH₃, C₃H₅, *ter*-Bu, Ph
R¹: H, Alkil

Şekil 3.19: C. Raji Reddy'nin Sentezlediği *N*-Asetil Sülfonamid Türevleri

Ümmühan Özmen ve Gülçin Olgun yaptıkları çalışmada çeşitli benzaldehit türevleri ile propan sülfonik hidrazit etkileştirmiş ve çeşitli sülfonil hidrazon türevlerini sentezlemiştir. Daha sonra bu türevlerin Ni (II) kopmleklerini elde etmiş ve yapısını aydınlatmıştır [55].

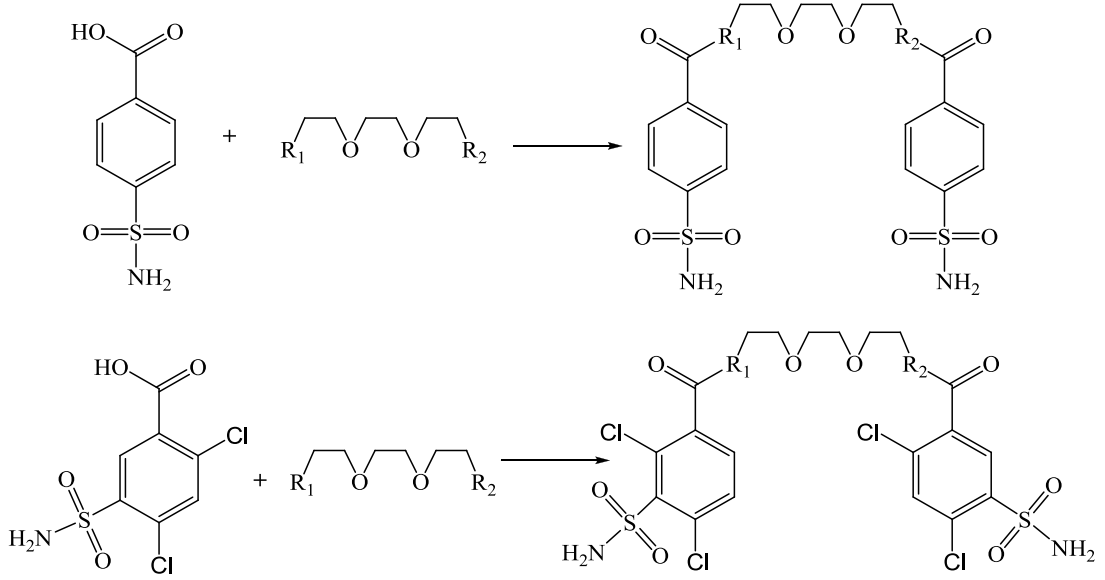


R=R': H
R: H, R': CH₃
RCH₃, R': H
R: CH₃, R': CH₃

R=R': H
R: H, R': CH₃
RCH₃, R': H
R: CH₃, R': CH₃

Şekil 3.20: Ü.Özmen ve G.Olgun'nun Sentezlediği Sülfonil Hidrazon Türevleri ve Nikel Komplekslerinin Genel Gösterimi

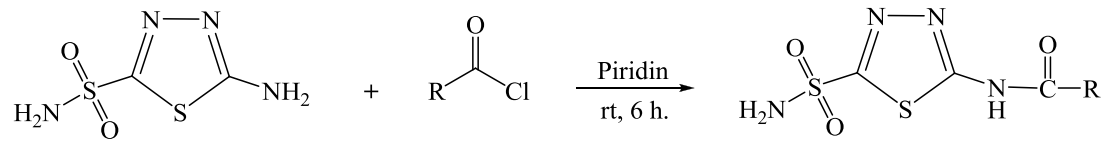
Ümit ÇAKIR ve Oktay ARSLAN yapmış oldukları çalışmada bir seri yeni sülfonamid türevi sentezlemiştir. Daha sonra bu türevlerin karbonikanhidraz inhibitörü olarak özellik gösterdiğini saptamışlardır [56].

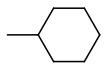

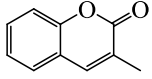
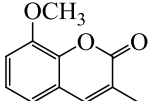


R₁: -NH₂, -NH, -OR₂, -O

Şekil 3.21: Ü.ÇAKIR ve O.ARSLAN'nın Sentezlediği Sülfonamid Türevleri 1

Ümit ÇAKIR ve Oktay ARSLAN yapmış oldukları bir diğer çalışmada insan kanından saflaştırdıkları karbonikanhidraz I ve II enzimlerinin inhibitörü olmaya aday sülfonamid türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin enzime olan ilgisini araştırmışlardır [57].



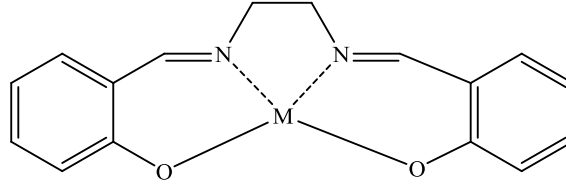
	R
1	
2	
3	
4	

Şekil 3.22: Ü.ÇAKIR ve O.ARSLAN'nın Sentezlediği Sülfonamid Türevleri 2

4. SCHIFF BAZLARI (İMİNLER)

Schiff bazları ilk defa 1864 yılında U.Schiff tarafından, primer aminler ile aldehit ve ketonların reaksiyonu sonucunda sentezlenmiştir. Schiff bazlarının özellikleri arasında üzerinde en çok durulanı biyolojik sistemlerdeki aktiviteleridir. Geçiş metallerini biyokimyasal reaksiyonlarda oynamış oldukları rol uzun zamandan beri araştırma konusu olmuş ve bu alanda bir çok çalışma yapılmıştır. Bu reaksiyonların mekanizmalarının aydınlatılması için yapılan çalışmalarda Schiff bazlarının geçiş metalleri ile vermiş oldukları kompleksler geniş ölçüde kullanım alanı bulmuştur.

Bu tür bileşiklerin sentezi ilk defa Pfeiffer tarafından gerçekleştirilmiştir. Pfeiffer çalışmasında, etilendiaminin salisilaldehitte vermiş olduğu *N-N'*-etilen-bis(salisildenimin) Schiff bazının çeşitli metaller ile vermiş olduğu kompleksleri incelemiştir [59].



Şekil 4.1: Pfeiffer tarafından sentezlenen Schiff bazı metal komplekslerinin genel gösterimi.

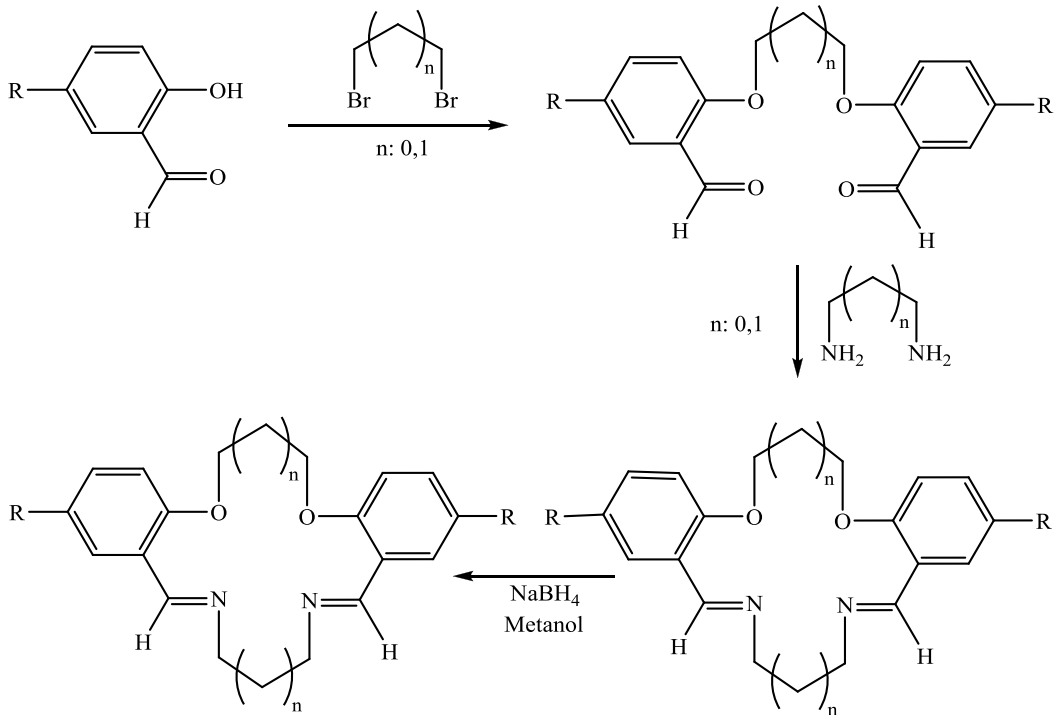
Pfeiffer Co^{2+} ile elde ettiği kompleksin yapısını incelerken kırmızı olan bileşiğin zamanla siyaha dönüştüğünü görmüş ancak nedenini açıklayamamıştır. 1938 yılında Pfeiffer'in çalışma arkadaşlarından Tsumaki kompleksin bu özelliğini incelemiş ve renk değişiminin hava oksijenini bağlanmasından kaynaklandığını tespit etmiştir [60].

1916 yılında Shepard ve Ticknor'un Schiff bazlarının farmolojik özelliklerinden bahsettikleri bir çalışma yayınlamasından sonra bu alanda olan çalışmalar giderek hız kazanmaya başlamıştır [61].

Son yıllarda, Schiff bazlarının antikanser aktivitesi göstermesi özelliğinden dolayı tıp dünyasındaki önemi giderek artmakta ve kanserle mücadele reaktifi olarak kullanılması araştırılmaktadır [62, 63].

Schiff bazı oluşum reaksiyonları yeni makro halkalı bileşiklerin sentezlenmesinde de önemli rol oynamaktadır [64, 65]. Bu kapsamda yapılan çalışmalarda, seçilecek olan dikarbonil bileşiminin rijit yapıda olması ve primer aminin sterik engel içermesi ve sonsuz seyreltik ortam ürün veriminin artırılmasına katkı sağlayacaktır. Rijit yapıda olmayan dikarbonil bileşikleriyle yapılan reaksiyonlarda istenen ürünün çoğunlukla gerçekleşmediği ve reaksiyonun polimerleşmeye gittiği tespit edilmiştir [66].

Lindoy ve çalışma grubu salisilaldehit veya onun türevlerinden dibenzo birimi içeren çeşitli Aza-Crown'ları sentezlemişlerdir. İlk olarak bir dihalojenürle tepkimeye sokulan salisilaldehit, ikinci aşamada imin oluşumu için bir daiminle muamele edildi ve oluşan imin indirgendir. Aynı araştırmacılar salisilaldehiti önce daiminle reaksiyona sokup ikinci aşamada dihalojenürle muamele ederek işlemi tam tersine çevirdiler [67, 68].

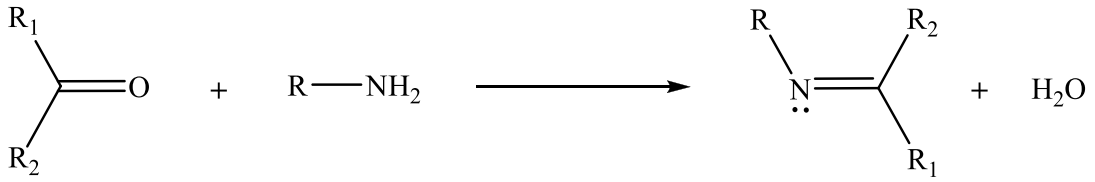


Şekil 4.2: Lindoy ve arkadaşlarının elde ettikleri Aza-Crown'ların genel sentez reaksiyonlarının gösterimi.

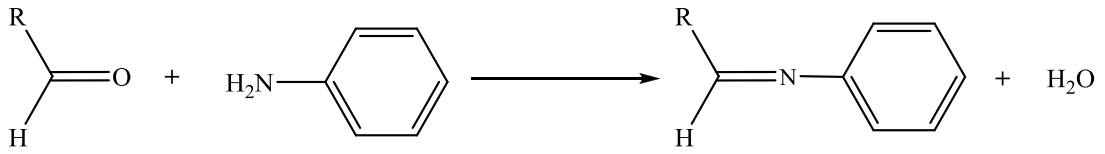
4.1 Schiff Bazlarının Sınıflandırılması

Schiff bazlarının sınıflandırılması türetildikleri amin bileşiğine göre yapılabilir. Aşağıda bir kısım amin bileşiklerinden türeyen Schiff bazlarına örnekler verilmiştir:

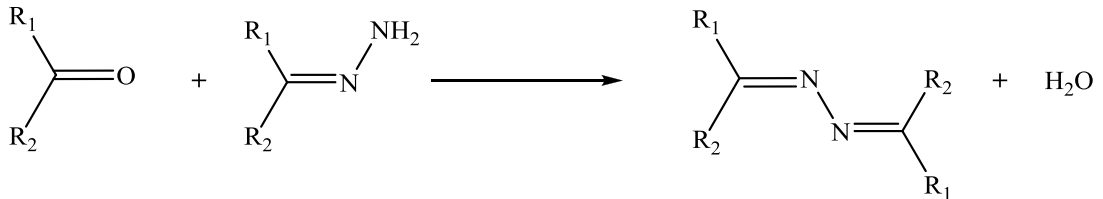
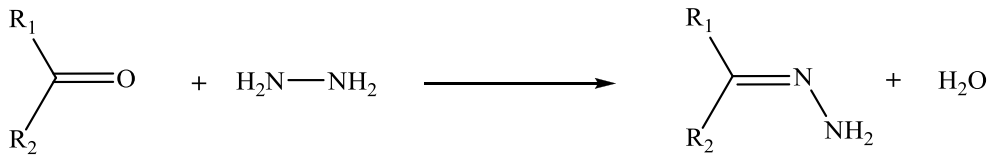
Primer Bir Aminden Meydana Gelen Schiff Bazları:



Anilinden Meydana Gelen Schiff Bazları (Aniler):

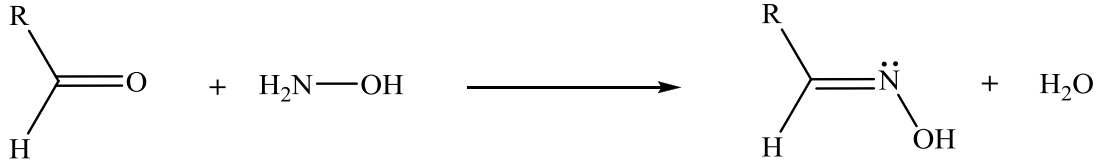


Hidrazinden Meydana Gelen Schiff Bazları (Hidrazon veAzinler):

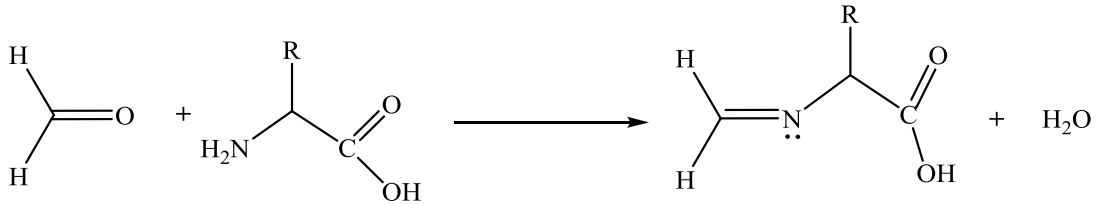


Hidroksil Aminden Meydana Gelen Schiff Bazları (Oksi-iminler):

Oksimler aldehitden meydana gelmişlerse aldoksim, ketondan türetilmişler ise ketoksim adını alırlar [69].

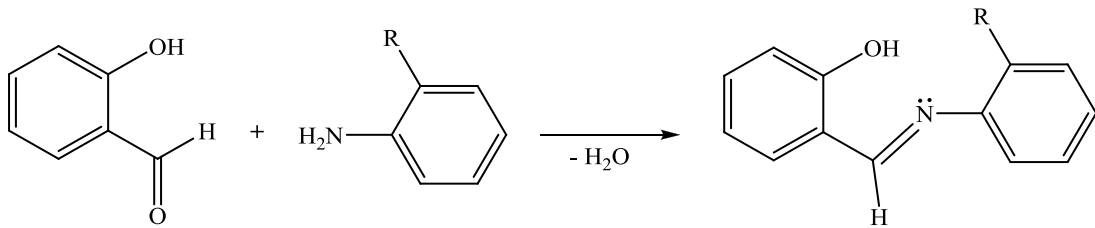


Aminoasitlerden Meydana Gelen Schiff Bazları:



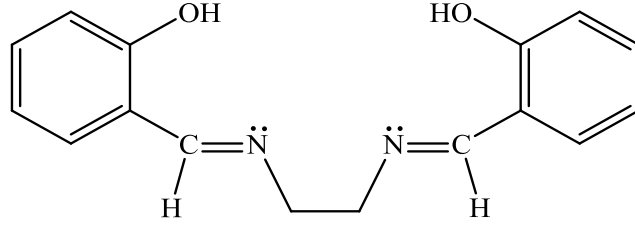
Bu tip Schiff bazları, aminoasitlerin aldehitler ile reaksiyonu sonucunda meydana gelir.

Süstitüe Aromatik Aminlerden Meydana Gelen Schiff Bazları:



Diaminlerden Meydana Gelen Schiff Bazları:

En popüler Schiff bazlarından biri olan *N,N'*-etilenbis-salisilidendiimin (salen) bu kısımda yer almaktadır. Etilendiaminden türeyen salen'in alifatik poliaminlerden türeyen bir çok homoloğu sentezlenmiştir.



Şekil 4.3: *N,N'*-Etilenbis-salisiliden-diimin(Salen)

4.2 Schiff Bazlarının Sentez Yöntemleri

Aldehit ve ketonların aminlerle kondenzasyon reaksiyonu sonucu gerçekleştirilen sentezlerde H₂O ayrılması ile beraber karbon-azot çift bağı (C=N) oluşmaktadır.

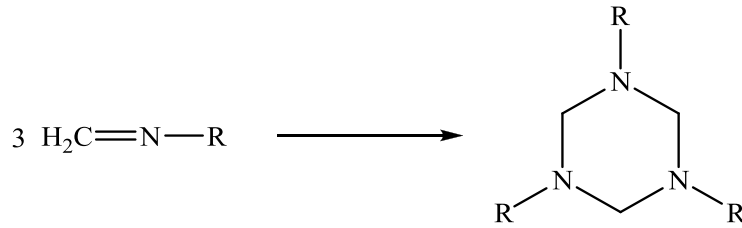
Schiff bazı oluşumunda en çok kullanılan karbonil bileşikleri; salisilaldehit, β -diketonlar, fenonlar, pridoksal, *o*-hidroksi naftaldehit, piridin-2-aldehit, diasetil piridin, diformil fenol ve piruvik asittir. Kullanılan amin bileşikleri ise daiminler, aminoprinler, alkil aminler ve amino asitlerdir [70].

Schiff bazları hidrolize yakın olmaları nedeniyle, sentez reaksiyonları sırasında susuz ortamda çalışılmalıdır. Reaksiyon sırasında meydana gelen su ise, azeotrop bir karışım oluşturabileceği bir çözücü ile uzaklaştırılmalıdır. Diaril ve alkil-aril ketonlardan Schiff bazı elde edilirken reaksiyon sırasında oluşan suyun uzaklaştırılması gerekli değildir. Yani diaril ve alkil ketiminler hidrolize karşı adliminler ve dialkil ketiminlere göre daha dayanıklıdır [71].

Aromatik aldehitler düşük sıcaklıkta ve uygun bir çözücü ortamında aminlerle reaksiyona girerek Schiff bazlarını oluştururlar. Aromatik aldehitlerin aromatik aminlerle kondenzasyonunda para konumunda elektron çekici bir sübstitüentin aldehitte bulunması durumunda reaksiyon hızının arttığı görülürken, bu grubun aminde bulunması durumunda reaksiyon hızının azaldığı görülmüştür.

Ketonlardan, özellikle aromatik ketonlardan Schiff bazları elde edebilmek için yüksek sıcaklık, uzun reaksiyon süresi ve katalizör gereklidir. Katalizör olarak, asidik katalizörler kullanılır. Zayıf asidik ortamda aldolize olmayan aldehit ve ketonlar kuvvetli asidik ortamda aminlerle kondenzasyon yapabilirler.

Küçük molekülü aldehitlerden meydana gelen Schiff bazları doymamış karakterli olduklarından polimerizasyona uğrar ve siklik trimer bileşiklerini meydana getirirler [72].



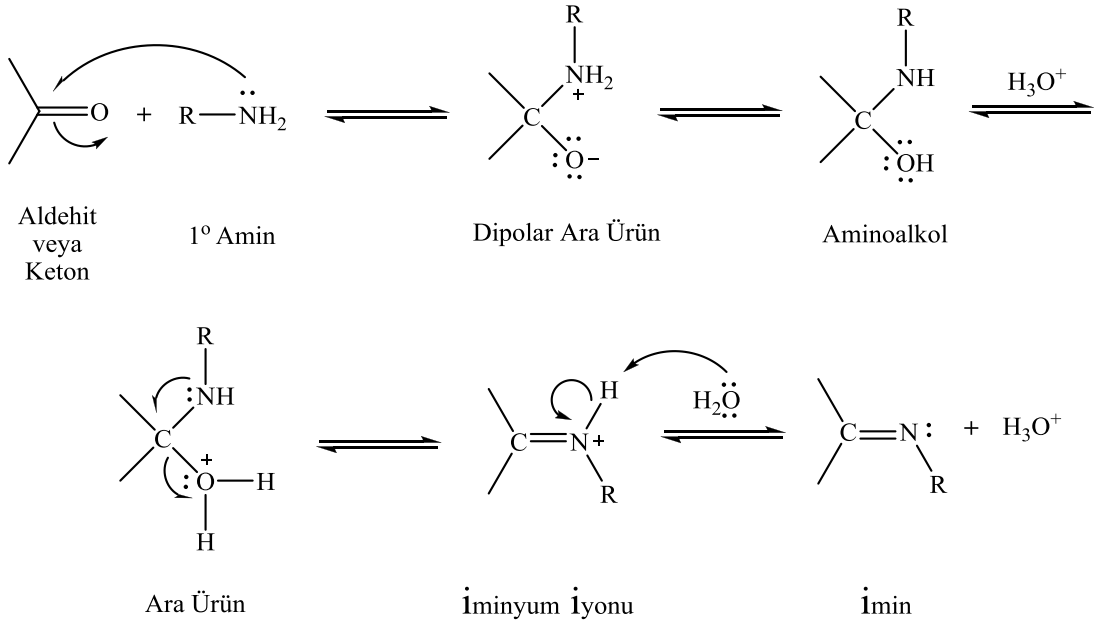
Şekil 4.4: Siklik trimer bileşiklerinin genel sentez yöntemi

α -aminoasitlerden türeyen Schiff bazları yeteri kadar kararlı olmadıklarından izole edilemezler. Ancak α -aminoasitlerin salisilaldehit veya benzer aldehitlerle verdikleri Schiff bazları, selat bağları nedeniyle kararlılık kazandıklarından izole edilebilirler [73].

Schiff bazları oluşumunda reaksiyon şartlarının etkisi kadar, kullanılan aldehit miktarlarının da önemli olduğu anlaşılmıştır. Örneğin; *o*-nitroanilin aşırı benzaldehit ile ısıtılırsa Schiff bazı meydana gelir. Aynı reaksiyon *o*-nitroanilin'in aşırısı ile yapıldığında Schiff bazı oluşmamaktadır.

4.2.1 Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizmaları

Asit katalizörlüğünde gerçekleşen Schiff bazı sentezlerinin iki ana kademededen oluştuğu belirlenmiştir. Birinci kademe; primer aminle karbonil bileşiğinin kondensasyonu ile bir aminoalkol ara bileşiği oluşurken, ikinci kademe; aminoalkol ara ürününün dehidratasyonu sonucunda Schiff bazı oluşmaktadır [74].



Şekil 4.5: Schiff Bazı Oluşum Mekanizması

Schiff bazı oluşum reaksiyonlarında önemli parametrelerden biride ortamın pH değeridir. Çözelti ortamının çok asidik olması durumunda; reaksiyon ortamında yer alan serbest aminin derişimi ihmal edilecek kadar azalır. Buda normalde hızlı bir şekilde gerçekleşen amin katılması basamağının yavaşlamasına ve hız belirleyen basamak haline gelmesine neden olur.

Schiff bazı oluşum reaksiyonlarının dehidratasyon kademesi, amin katılmasını aksine asit derişiminin artması ile hızlanır. Yani, asitliğin yüksek olması dehidratasyon kademesinin daha hızlı, fakat aminin katılması basamağının daha yavaş yürütmesine neden olur. Schiff bazı oluşumu için en uygun pH, bu iki aşırı ucun arasındaki 4-5 civarındadır [75].

Uygun pH'ta tepkimenin toplam hızı en yüksek olur. Bu pH'ta aminin bir kısmı protonlanmışır. Fakat nükleofilik katılma tepkimesini başlatabilmek için yeterli miktarda serbest aminde bulunmaktadır. Bu pH'ta yeterli hızda ayrılmanın gerçekleşmesi için gerekli asit reaksiyon ortamında bulunmaktadır [75].

4.3 İmin Bileşiklerinin Biyolojik Aktivitesi ve Kullanım Alanları

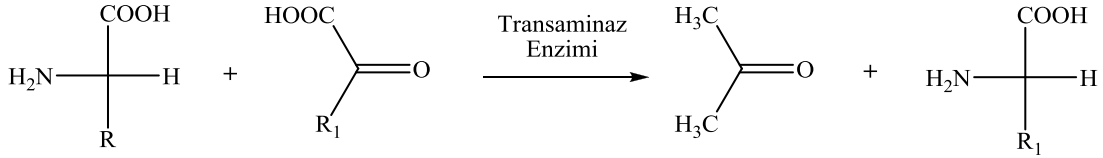
İmin bileşikleri biyolojik sistemler için oldukça önemli bileşiklerdendir. Bazı imin bileşikleri ve bunların bazı metal komplekslerinin antitümör, antikanser ve antimikrobiyal özellikleri nedeniyle oldukça büyük bir öneme sahiptirler. Salisilaldehit ile propan, bütan, pentan diamin' den türeyen imin bileşiklerinin galyum kompleksi kanser kemoterapisinde kullanılmaktadır [76].

Kemoterapik özelliği nedeniyle ilaç sanayinde ve endüstride kullanım alanının olduğu bilinmektedir. Özellikleri arasında en önemli olanı biyolojik sistemlerdeki aktiviteleridir. Biyolojik aktiviteleri, eser elementlerle yaptıkları şelatlardan kaynaklanmaktadır. Buna bağlı olarak; çok geniş farmakolojik aktiviteye sahiptirler [77].

İmin bileşikleri biyokimyasal tepkimelerde, özellikle pek çok enzimde bulunan amino grubuna karbonil bileşiklerinin bağlanmasında önemli ara ürünler olup, pek çok organik bileşiğin sentezinde de kullanılmaktadır [78].

İmin bileşiklerinin en önemli biyolojik aktivitesi, aminoasit biyosentezinde oynadıkları roldür. İminler; α -aminoasitlerin, $RCH(NH_2)COOH$ biyosentezinde önemli ara bileşiklerdir. α -aminoasitler organizmada proteinlerin sentezinde kullanılmaktadır.

Yiyeceklerin yeteri miktarda alınması zorunlu aminoasit içermemesi halinde organizma bazı durumlarda ihtiyaç fazlası bir aminoasit'i transaminasyon tepkimesiyle gereksinim duyduğu aminoasite dönüştürür. İhtiyaç fazlası aminoasit'in amino grubu, bir seri imin ara ürünü üzerinden bir keto-asite taşınır [79].



Şekil 4.6: Transaminasyon reaksiyonu

İmin bileşikleri, bazı ilaçların hazırlanmasında, boyarmaddelerin üretiminde, elektrik endüstrisinde, plastik sanayinde, kozmetik, polimer üretiminde, analitik kimyada ve sıvı kristal teknolojisi gibi çeşitli dallarda giderek artan öneme sahip maddelerdir [80].

İmin bileşikleri, genellikle renkli ve saydam katılardır. Bu özelliklerinden yararlanılarak boya endüstrisinde kullanılabilirler.

Ayrıca parfüm ve ilaç endüstrisinde de oldukça fazla kullanılabilirler. Bunun yanında özellikle biyokimya ve analitik kimya açısından da gittikçe artan öneme sahip maddelerdir.

Bu bileşiklerin sentetik oksijen taşıyıcı, enzimatik reaksiyonlarda ara ürün oluşturucu, antitümör oluşturucu gibi özelliklerinin yanında bazı metal iyonlarına karşı seçici ve spesifik reaksiyon vererek spektrofotometrik reaktif olarak analitik kimyada kullanımları da önem taşımaktadır [81]. Bunun dışında elektronik gösteri sistemleri içinde sıvı kristal olarak kullanılabilirler.

İmin bileşikleri, kesin erime noktalarına sahip oldukları için karbonil bileşiklerinin tanınmasında ve metallerle kompleks verebilme özelliklerine sahip olmaları nedeniyle metal miktarlarının tayininde kullanılmaktadırlar [82].

Farklı ligandlarla geçiş metallerinin oluşturduğu kompleks bileşiklerinin, uygulama alanlarının geniş olması nedeniyle yapı ve özelliklerinin incelenmesi son derece önemlidir.

Son yıllarda koordinasyon bileşiklerinin incelenmesinde en fazla yeri imin bileşiği ligandlı geçiş metal kompleksleri almaktadır. Boyarmadde ve polimer teknolojisinde, ilaç sanayisinde, tıpta biyolojik olayların açıklanmasında, tarım alanında, roket yakıtı hazırlanmasında bu bileşiklerden yararlanılmaktadır [83].

Geçiş metalleri ile elektron verici gruplara sahip ligandlardan meydana gelen komplekslerin reaksiyon mekanizmalarının incelenmesi ve yapılarının aydınlatılması, koordinasyon kimyasının yanı sıra biyokimya, ilaç kimyası, polimer kimyası, boyar maddeler ve tarım gibi birçok alanda önem kazanmaktadır. Bazı platin komplekslerinin kanser tedavisinde kullanılması ile ilgili araştırmalar, bu bileşiklere olan ilgiyi daha da arttırmaktadır [84].

Radyoaktif metallerin uzaklaştırılmasında, enzimleri inaktif kılmada, oksijen taşıyıcı olarak, metal iyonlarının titrasyonunda, kağıt kromatografiyle amino asitlerin nicel miktar tayinlerinde, metallerin saf olarak elde edilmesinde, peroksitlerin ve C vitaminin stabilize edilmesinde, bitkilerdeki bazı metal eksikliklerinin giderilmesinde ve bir çok alanda koordinasyon bileşikleri kullanılmaktadır [84].

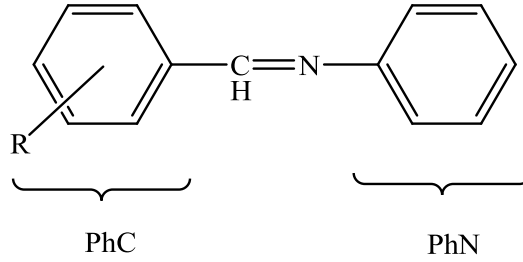
Aromatik aminlerin, imin bileşiklerinin metal kompleksleri özellikle kemoterapi alanında ve bazı kimyasal reaksiyonlarda çeşitli substratlara oksijen taşıyıcı olarak kullanılmaktadır [85]. Ayrıca bunların kompleksleri tarım sahasında, polimer teknolojisinde polimerler için anti-statik madde olarak ve yapılarında ki bazı grupların özelliklerinden dolayı da boya endüstrisinde kullanılmaktadır [86].

4.4 İmin Bileşiklerinin Spektroskopik Özellikleri

4.4.1 UV-VIS Spektroskopileri

Basit iminler orta şiddette $\pi \rightarrow \pi^*$ soğurması ve zayıf $n \rightarrow \pi^*$ soğurması göstermektedirler. Konjuge iminlerle K bandı 220-230 nm' de gözlenmektedir ve soğurma şiddetlidir ($\epsilon_{\max} > 10000$). İmin bileşiklerinin asitlendirilmesi ile K bandı kırmızıya 270-290 nm' ye kayar. Aşağıda basit bir iminin $n \rightarrow \pi^*$ geçişine ait veriler yer almaktadır [87].

Aromatik aldehitler ile aromatik aminlerin (anilin ve anilin türevleri) oluşturduğu imin kromoforlu bileşiklerin (Schiff bazları) elektronik absorpsiyonları Band I, Band II, Band III ve Band IV şeklinde tanımlanır. Bu absorpsiyonlar imin grubu ve aromatik halkalar arasındaki rezonanstan kaynaklanmaktadır [88].



Band I; PhN süstitüsüyonu ile ilgili elektronik geçişi temsil etmekte olup imin azotuna bağlı aromatik halkanın $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişi olarak tanımlanır.

Band II; molekülde imin karbonuna bağlı aromatik halka (PhC) ile imin grubu arasındaki konjugasyondan ileri gelen $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişini temsil eder. Bu rezonansta aromatik halka elektron verici imin grubu elektron alıcı olarak davranarak bir yük transfer geçişi meydana gelir.

Band III; moleküldeki imin grubuna ait olan $n \rightarrow \pi^*$ geçişi ile gözlenen absorpsiyondur.

Band IV; PhC süstitüsüonu ile ilgili elektronik geçişi temsil eder ve molekülün imin grubu karbonuna bağlı aromatik halkanın $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden ileri gelen absorpsiyondur. İmin bileşiklerinde her iki aromatik halka aynı anda konjuge değildir. Bu sebeple bazı bileşiklerde süstitüentlerin değişmesiyle bazı bandlar ya hiç kaymaz ya da çok az kayar. Bu tür bileşikler eğer para pozisyonlarında elektronegatif grup taşıyorlarsa her iki halka daha fazla düzlemselleşir ve yapıda daha büyük oranda konjugasyon meydana gelir [88].

4.4.2 FT-IR Spektroskopisi

İmin bileşikleri, $1689-1417 \text{ cm}^{-1}$ bölgesinde C=N gerilme titreşimine ait absorpsiyon gösterirler. C=N gerilme titreşimi değişken şiddette olmakla beraber C=C gerilme titreşiminden daha şiddetlidir. Konjuge olmayan C=N bağı zayıf, aromatik halkaya bağlı veya bir başka doymamış grupta rezonansa girebilen C=N bağı kuvvetli absorpsiyon bandı verir. Aşağıda imin bileşiklerinin belirgin IR frekansları yer almaktadır [88].

Tablo 4.1: İminlerin IR frekansları

İMİN BİLEŞİKLERİ	FREKANS (cm^{-1})	YORUM	
R-C=N-H	3400-3300 (z)	N-H gerilmesi	
	1590-1500	N-H eğilmesi	
R-C=N	~ 1690	C=N gerilmesi	<i>C=C gerilmesine yakın olduğu için belirtilmesi zor.</i>
Ar-C=N-	~ 1640	C=N gerilmesi	
R-C=N-	~ 1620	C=N gerilmesi	

5. DENEYSEL BÖLÜM

5.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneysel çalışmalarda kullanılan 1,2,4-Triasetoksibenzen'in dışındaki kimyasallar analitik saflıkta olup Merck, Sigma-Aldrich, Fluka ve Acros gibi firmalardan, Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi Fonu tarafından desteklenen 2012/34 nolu "***Bazı Sülfonamid Türevlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu***" adlı proje kapsamında temin edilmiştir. 1,2,4-Triasetoksibenzen laboratuvar koşullarında kolayca sentezlenebilmesi nedeniyle literatüre uygun olarak laboratuvarımızda sentezlenmiştir [58]. Gerçekleştirilen sentezlerin tümü azot gazı kullanılarak inert atmosferde gerçekleştirilmiştir.

5.2 Kullanılan Cihaz ve Aletler

Elektronik Terazı: Shimadzu Libror AEG-220, tartım kapasitesi 220 g, hassasiyet 0.1 mg, standart sapma ≤ 0.1 mg.

Mağnetik Karıştırıcı: IKAMAG RH 20. 2000 devir/dakika hızlı.

Evaporatör: IKA RV05 Basic.

Erime Noktası Tayin Cihazı: Stuart SMP3.

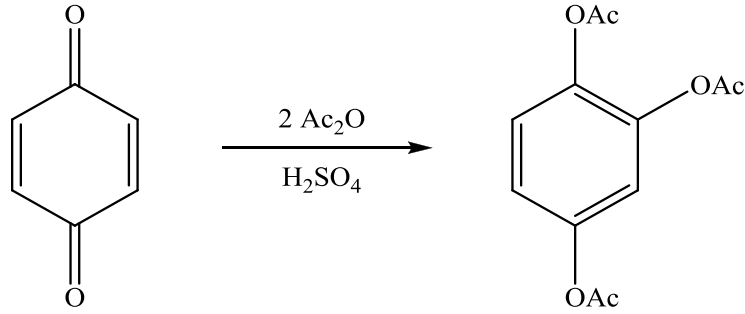
FT- Infrared Spektrofotometresi: Perkin Elmer BX 2 FTIR.

NMR Spektrometresi : BRUKER AVANCE- 500 MHz (Tübitak-Mam).

ICP (Inductive Coupled Plasma Atomik Emisyon Spektroskopisi): Perkin Elmer Optima 3100 XL.

5.3 Sentezi Gerçekleştirilen Bileşikler

5.3.1 K-A Bileşiğinin Sentezi

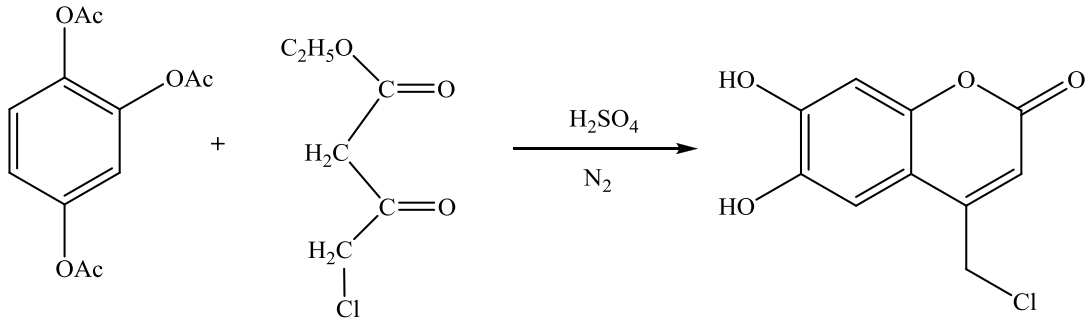


Şekil 5.1: K-A Bileşiğinin Sentezi

3.0 g H₂SO₄ (1,71 mL, %96), 45.0 g (41,75 mL, 0,45 mol) asetik anhidrit üzerine dikkatlice damlatıldı. Daha sonra 15.0 g *p*-benzokinon kısım kısım 1 saatte katıldı. Bu esnada sıcaklık 40-50 °C'de tutuldu. Bu sıcaklıkta 15 dakika karıştırılmaya devam edildi. Bu süre sonunda kahverengi bir çökelek oluştu. Çökelek 600 mL soğuk suya döküldü, vakumda bol su ile iyice yıkandı. Vakum desikatöründe iyice kurutulduktan sonra etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı [58].

Verim (%)	: 84
Erime Noktası (°C)	: 96-97
FT-IR (γ cm⁻¹)	: 2974,73 (C-H); 1664,01 (C=O); 1609,32 (Ar, C=C); 1208,38 (Ar-O)

5.3.2 K-1 Bileşiğinin Sentezi



Şekil 5.2: K-1 Bileşiğinin Sentezi

Azot atmosferindeki 25,2 g. (0,1 mol) 1,2,4,-Triasetil Benzen , 16,45 g. (0,1 mol) 4-Kloro-etilasetoasetat karışımına 100 mL % 75'lik sülfirik asit 1 saat süre içinde ilave edildi. Karışım 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonrası çözelti 600 mL soğuk suya katıldı ve kumarin çöktürüldü. Çöken maddemiz vakumda süzüldü ve yine vakum altında kurutuldu. Maddemiz açık havada bozulduğu için azot atmosferinde asetikasit de kristallendirildi [12]. Ürün kahve renkli katı.

Verim (%) : 87

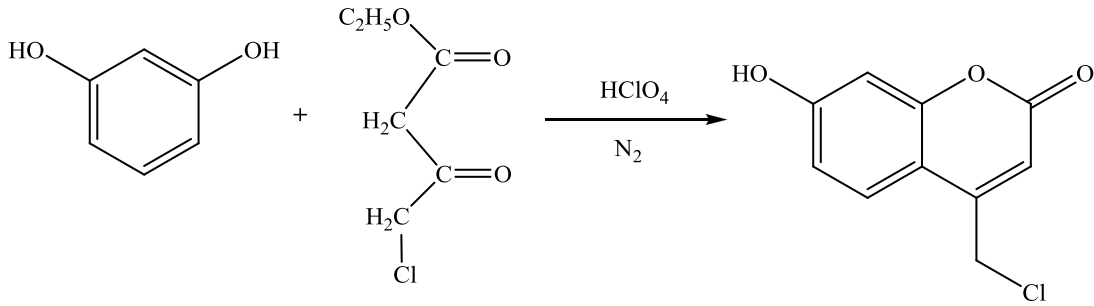
Erime Noktası (°C) : 178

FT-IR (γ cm⁻¹) : 3304,22 (Ar-OH); 3102,44 (Ar, C-H); 2983,62 (C-H); 1664,01 (C=O); 1623,85 (C=C); 1583,72 (Ar, C=C); 1236,33 (Ar-O); 740,24 (C-Cl)

¹H-NMR (δ_H , DMSO, 300 MHz, ppm) : 10,45 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,9 (s, 2H).

¹³C-NMR (δ_C , DMSO, 300 MHz, ppm) : 42.03, 103.36, 109.35, 109.86, 111.66, 143.36, 148.77, 151.17, 151.02, 161.20.

5.3.3 K-2 Bileşiminin Sentezi



Şekil 5.3: K-2 Bileşiminin Sentezi

2.0070 g (18.20 mmol) rezorsinol, 2.0887 g (18.20 mmol) Etil-4-kloroasetoasetat ve HClO₄ (3.6 mL % 70) karışımı 3 saat 80-90 °C'de ısıtıldı. Karışım soğutuldu ve su ile seyreltikten sonra süzöldü. Katı kısım kloroformda çözüldü ve çözücüsü uzaklaştırıldı. Ürün koyu kahve renkli katı.

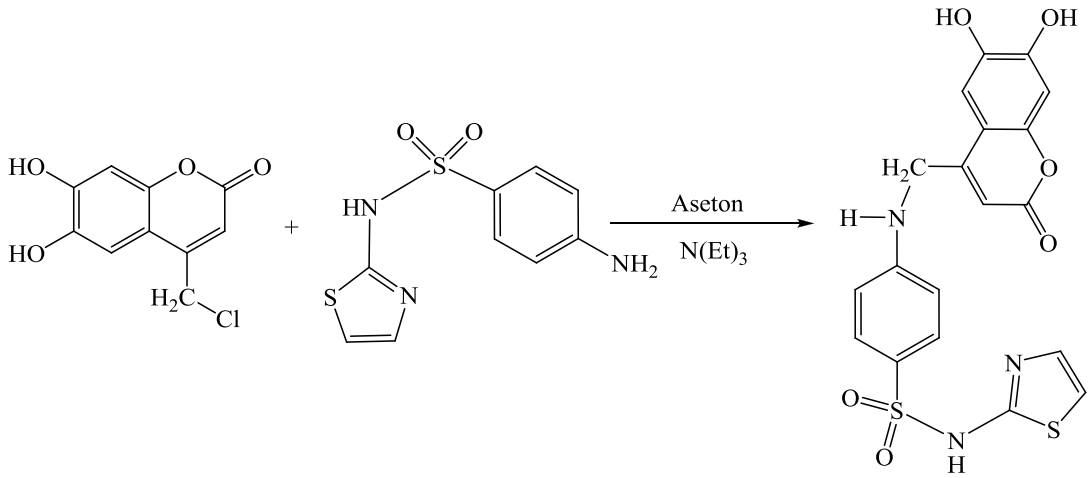
Verim (%) : 54

Erime Noktası (°C) : 173-175 Bozundu.

FT-IR (γ cm⁻¹) : 3216.87 (Ar-OH); 2987.75 (Ar, C-H); 2943.76 (C-H); 1681.95 (C=O); 1598.55 (C=C); 1563,89 (Ar, C=C); 1270,74 (Ar-O); 779.79 (C-Cl)

¹H-NMR (δ _H, DMSO, 300 MHz, ppm) : 7.11 - 7.72 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,95 (s, 2H).

5.3.4 DS-1 Bileşiğinin Sentezi



Şekil 5.4: DS-1 Bileşiğinin Sentezi

0.38 g (1.70 mmol) 4-klorometil 6,7-dihidroksi kumarin ve 0.438 g (1.70 mmol) Sulfathiazole 300 mL aseton içinde oda sıcaklığında N₂ atmosferinde bir gün süreyle karıştırıldı. Üzerine 0.23 mL (1.70 mmol) trietil amin eklendi ve bir saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım 3 saat süreyle reflux edildi. Soğuduktan sonra aseton evapore edildi. Ürün soğuk su ile yıkandı. Çöken katı madde vakumda süzüldü ve vakum desikatöründe kurutuldu. Ürün izoproil alkolde kristallendirildi. Ürün sarı renkli katı.

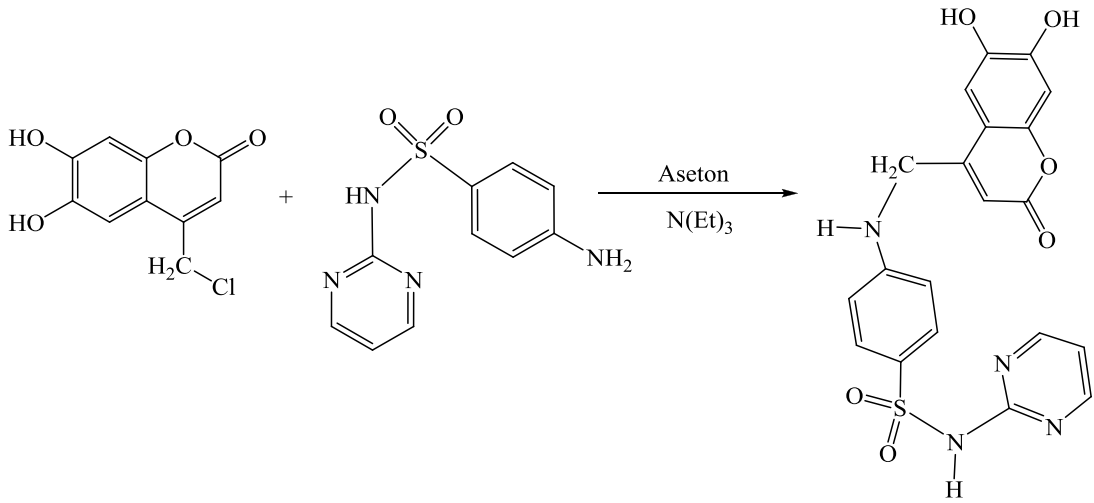
Verim (%) : 46

Erime Noktası (°C) : 169-174 Bozundu.

FT-IR (γ cm⁻¹) : 3304.26 (Ar-OH); 3103.24 (Ar, C-H); 1658,61 (C=O); 1619,49 (C=C); 1580 (Ar, C=C); 1391.93 (Asimetrik O=S=O); 1137.75 (Simetrik O=S=O).

¹H-NMR (δ _H, DMSO, 500 MHz, ppm) : 4.47 (br,s, 1H), 4.90 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.56 (d, *J*: 10, 2H), 6.75 (d, *J*: 5, 1H), 6.79 (s, 1 H), 7.12 (s, 1H), 7.20 (d, *J*: 5, 1H), 7.43 (d, *J*: 10, 2H), 9.47 (br, s, 1H), 10.39 (br, s, 1H), 12.44 (br, s, 1H).

5.3.5 DS-2 Bileşiğinin Sentezi



Şekil 5.5: DS-2 Bileşiğinin Sentezi

0.33 g (1.40 mmol) 4-klorometil 6,7-dihidroksi kumarin ve 0.36 g (1.40 mmol) Sulfadiazine 300 mL aseton içinde oda sıcaklığında N₂ atmosferinde bir gün süreyle karıştırıldı. Üzerine 0,2 mL (1.40 mmol) trietil amin eklendi ve bir saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 2,5 saat süreyle reflux edildi. Soğuduktan sonra aseton evapore edildi. Yağimsı-katı şeklinde bir ürün elde edildi. Ürün soğuk su ile yıkandı. Çöken katı madde vakumda süzüldü ve vakum desikatöründe kurutuldu. Ürün Dioxan da kristallendirildi.

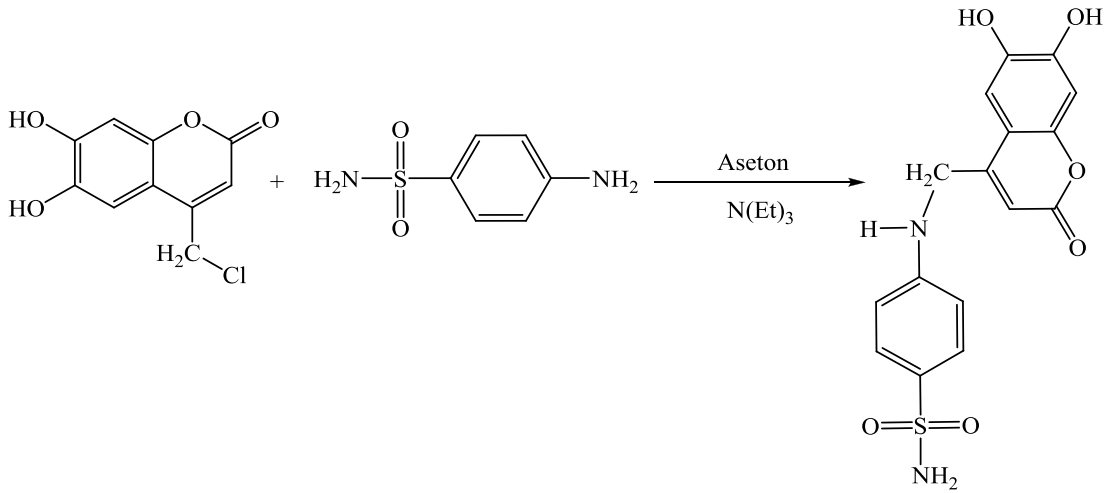
Verim (%) : 41

Erime Noktası (°C) : 198-200 Bozundu.

FT-IR (γ cm⁻¹) : 3550.00 (Ar, N-H); 3415.07 (Ar-OH); 3107.60 (Ar, C-H); 1659,31 (C=O); 1620,43 (C=C); 1577.78 (Ar, C=C); 1299.88 (Asimetrik O=S=O); 1148.70 (Simetrik O=S=O).

¹H-NMR (δ _H, CDCl₃, 500 MHz, ppm) : 3.43 (br, s, 1H), 4.90 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.58 (d, *J*: 10, 2H), 6.80 (s 1H), 7.01 (t, *J*: 10, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.63 (d, *J*: 10, 2H), 8.49 (d, *J*: 5, 2H), 9.48 (br, s, 1H), 10.40 (br, s, 1H), 11.27 (br, s, 1H).

5.3.6 DS-3 Bileşiminin Sentezi



Şekil 5.6: DS-3 Bileşiminin Sentezi

0.5123 g (2.20 mmol) 4-klorometil 6,7-dihidroksi kumarin ve 0.3788 g (2.20 mmol) Sulfanilamid 300 mL aseton içinde oda sıcaklığında N₂ atmosferinde bir gün süreyle karıştırıldı. Üzerine 0.3 mL (2.2 mmol) trietil amin eklendi ve bir saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 4 saat süreyle reflux edildi. Soğuduktan sonra aseton evapore edildi. Yağimsı-katı şeklinde bir ürün elde edildi. Ürün soğuk su ile yıkandı. Çöken katı madde vakumda süzüldü ve vakum desikatöründe kurutuldu

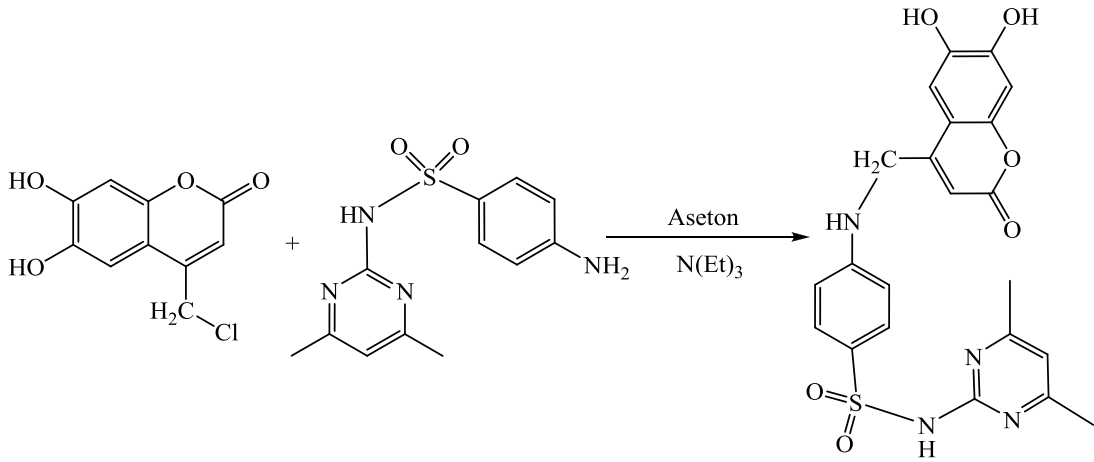
Verim (%) : 52

Erime Noktası (°C) : 254-255 Bozundu.

FT-IR (γ cm⁻¹) : 3241.60 (Ar-OH); 2922.70 (Alifatik C-H); 1661,46 (C=O); 1619,78 (C=C); 1282.76 (Asimetrik O=S=O); 1146.48 (Simetrik O=S=O).

¹H-NMR (δ _H, CDCl₃, 500 MHz, ppm) : 4.90 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.40 (s, 1 H), 6.69 (d, *J*: 10, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.55 (d, *J*: 10, 2H), 9.48 (s, 1H), 10.40 (d, 1H).

5.3.7 DS-5 Bileşiminin Sentezi



Şekil 5.7: DS-5 Bileşiminin Sentezi

0.4984 g (2.10 mmol) 4-klorometil 6,7-dihidroksi kumarin ve 0.6121 g (2.10 mmol) Sulfamethazine 300 mL aseton içinde oda sıcaklığında N₂ atmosferinde bir gün süreyle karıştırıldı. Üzerine 0.3 mL (2.10 mmol) trietil amin eklendi ve bir saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Üç saat süreyle reflux edildi. Soğuduktan sonra aseton evapore edildi. Ürün soğuk su ile yıkandı. Ürün etil asetat içerisinde kristallendirildi.

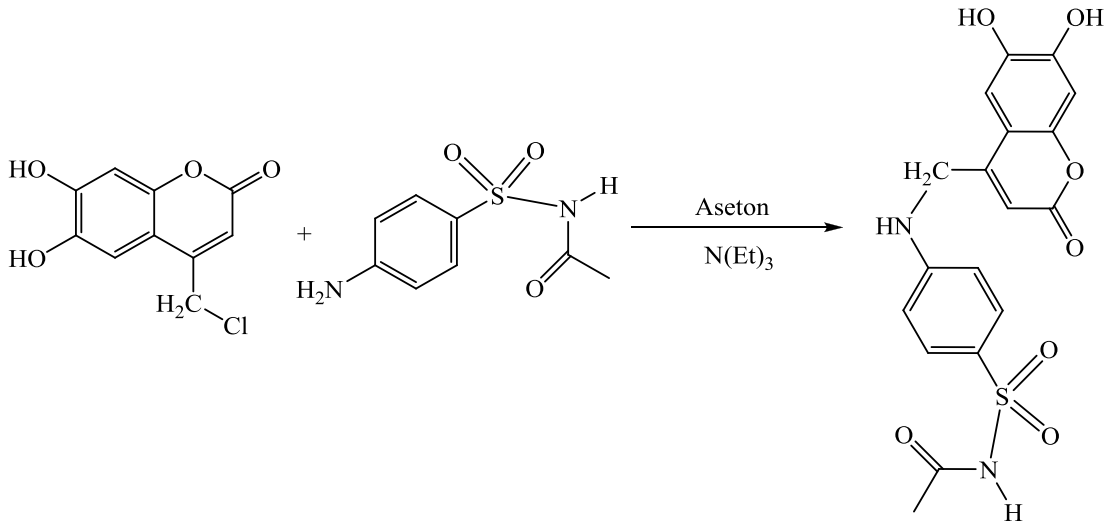
Verim (%) : 36

Erime Noktası (°C) : 96-98

FT-IR (γ cm⁻¹) : 3243.45 (Ar-OH); 2960 (Alifatik C-H); 1723.26 (C=O); 1622,90 (C=C); 1345.53 (Asimetrik O=S=O); 1147.00 (Simetrik O=S=O).

¹H-NMR (δ _H, CDCl₃, 500 MHz, ppm) : 2.26 (s, 6H), 4.52 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.62 (d, *J*: 10, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.69 (d, *J*: 10, 2H), 9.52-9.62 (br, d, 2H), 10.47 (br, s, 1H).

5.3.8 DS-6 Bileşiğinin Sentezi



Şekil 5.8: DS-6 Bileşiğinin Sentezi

0.5058 g (2.20 mmol) 4-klorometil 6,7-dihidroksi kumarin ve 0.4781 g (2.20 mmol) Sulfacetamide 300 mL aseton içinde oda sıcaklığında N₂ atmosferinde bir gün süreyle karıştırıldı. Üzerine 0.3 mL (2.20 mmol) trietil amin eklendi ve bir saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 4 saat süreyle reflux edildi. Soğuduktan sonra aseton evapore edildi. Yağimsı-katı şeklinde bir ürün elde edildi. Ürün soğuk su ile yıkandı. Çöken katı madde vakumda süzüldü ve vakum desikatöründe kurutuldu. Ürün THF’de kristallendirildi.

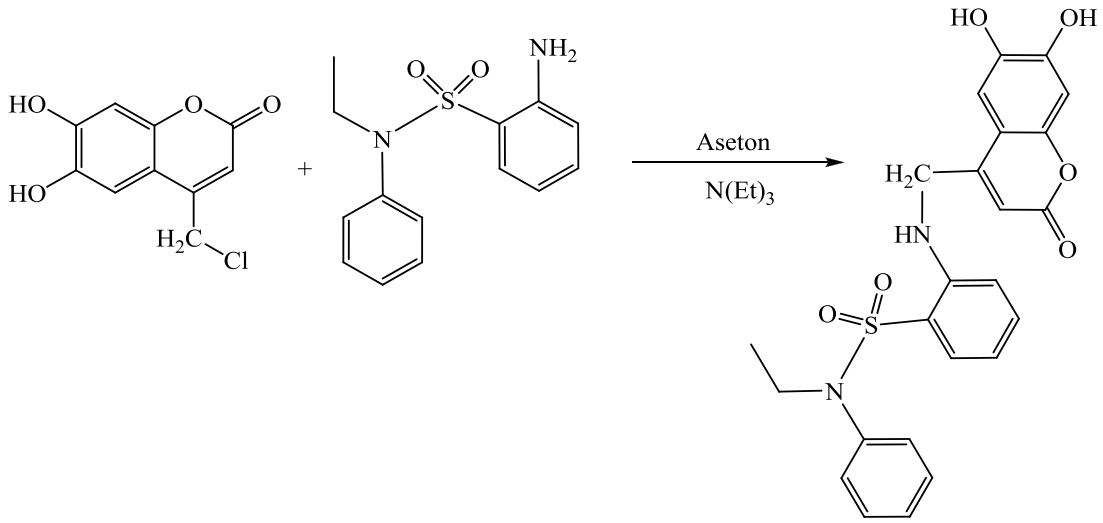
Verim (%) : 41

Erime Noktası (°C) : 85-88 Bozundu.

FT-IR (γ cm⁻¹) : 3286.37 (Ar-OH); 2958.91-2929.11 (Ar, C-H); 2859.35 (Alifatik C-H); 1724.21 (C=O); 1658.90 (C=O); 1619,22 (C=C); 1289.0 (Asimetrik O=S=O); 1115.99 (Simetrik O=S=O).

¹H-NMR (δ _H, CDCl₃, 500 MHz, ppm) : 3.45 (s, 3H), 4.15 (t, 1H), 4.91 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.68 (dd, J: 10, 2H), 7.72 (dd, J:10, 2H), 9.49 (s, 1H), 10.41 (s, 1H).

5.3.9 DS-7 Bileşiğinin Sentezi



Şekil 5.9: DS-7 Bileşiğinin Sentezi

0.5005 g (2.20 mmol) 4-klorometil 6,7-dihidroksi kumarin ve 0.6058 g (2.20 mmol) 2-Amino-*N*-Etil-*N*-Fenilbenzensülfonamid 300 mL aseton içinde oda sıcaklığında N₂ atmosferinde bir gün süreyle karıştırıldı. Üzerine 0.3 mL (2.20 mmol mol) trietil amin eklendi ve bir saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 3 saat süreyle reflux edildi. Soğuduktan sonra aseton evapore edildi. Ürün soğuk su ile yıkandı. Çöken katı madde vakumda süzülde ve vakum desikatöründe kurutuldu. Ürün dioksanda kristallendirildi.

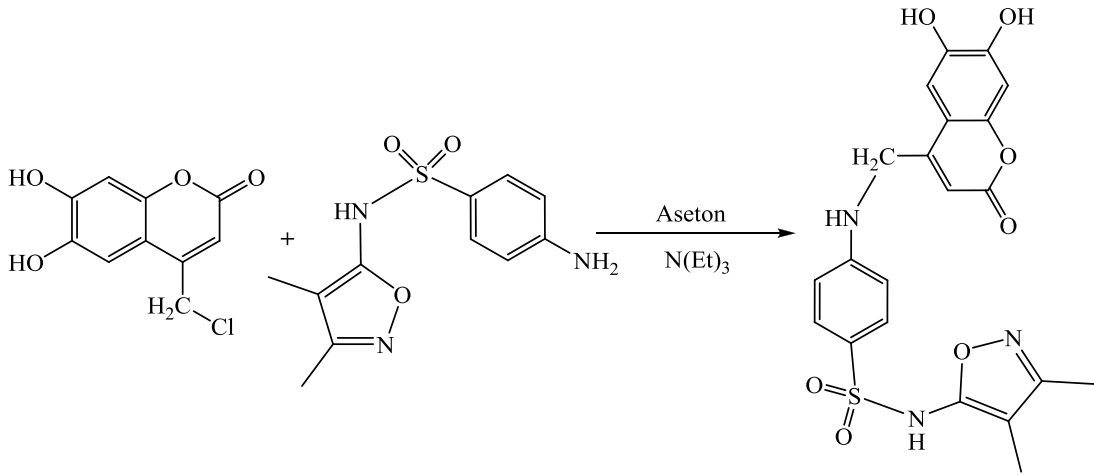
Verim (%) : 47

Erime Noktası (°C) : 77-79 Bozundu.

FT-IR (γ cm⁻¹) : 3483.26-3378.72 (Ar-OH); 3280.00 (Ar, C-H); 1657.65 (C=O); 1622,32 (C=C); 1318.67 (Asimetrik O=S=O); 1160.98 (Simetrik O=S=O).

¹H-NMR (δ _H, DMSO, 500 MHz, ppm) : 0.937 (t, *J*: 7.0, 3H), 3.61 (q, *J*: 7.0, 2H), 4.90 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.54 (t, *J*: 8.0, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.80 (d, *J*: 8.0, 2H), 7.12 (d, *J*: 5.0, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.23 (dd, *J*: 8.0, 2H), 7.25-7.40 (m, 3H), 9.46 (br, s, 1H), 10.38 (br, s, 1H).

5.3.10 DS-9 Bileşiğinin Sentezi



Şekil 5.10: DS-9 Bileşiğinin Sentezi

0.5097 g (2.20 mmol) 4-klorometil 6,7-dihidroksi kumarin ve 0.6012 g (2.20 mmol) Sulfisoxazole 300 mL aseton içinde oda sıcaklığında N₂ atmosferinde bir gün süreyle karıştırıldı. Üzerine 0.3 mL (2.20 mmol) trietil amin eklendi ve bir saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 3 saat süreyle reflux edildi. Soğuduktan sonra aseton evapore edildi. Ürün soğuk su ile yıkandı. Çöken katı madde vakumda süzüldü ve vakum desikatöründe kurutuldu. Ürün benzen-metanol sisteminde kolonda saflaştırıldı.

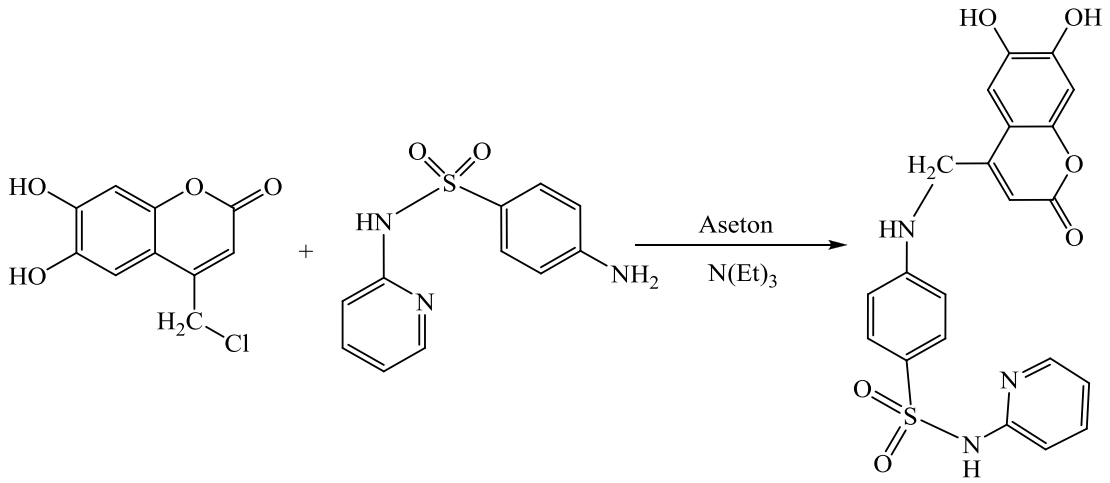
Verim (%) : 45

Erime Noktası (°C) : 99-101 Bozundu.

FT-IR (γ cm⁻¹) : 3380.25-3279.33 (Ar-OH); 2983.19 (Alifatik C-H); 1656.45 (C=O); 1621,63 (C=C); 1582.45 (Ar, C=C); 1346.45 (Asimetrik O=S=O); 1158.84 (Simetrik O=S=O).

¹H-NMR (δ _H, DMSO, 500 MHz, ppm) : 1.63 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.60 (d, *J*: 10.0, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.35 (d, *J*: 10.0, 2H), 9.46 (br, s, 1H), 10.38 (br, 2H).

5.3.11 DS-10 Bileşğinin Sentezi



Şekil 5.11: DS-10 Bileşğinin Sentezi

0.50 g (2.20 mmol) 4-klorometil 6,7-dihidroksi kumarin ve 0.60 g (2.20 mmol) Sulfapyridine 300 mL aseton içinde oda sıcaklığında N₂ atmosferinde bir gün süreyle karıştırıldı. Üzerine 0.3 mL (2.20 mmol) trietil amin eklendi ve bir saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 3 saat süreyle reflux edildi. Soğuduktan sonra aseton evapore edildi. Ürün soğuk su ile yıkandı. Çöken katı madde vakumda süzöldü ve vakum desikatöründe kurutuldu. Ürün benzen-metanol sisteminde kolonda saflaştırıldı.

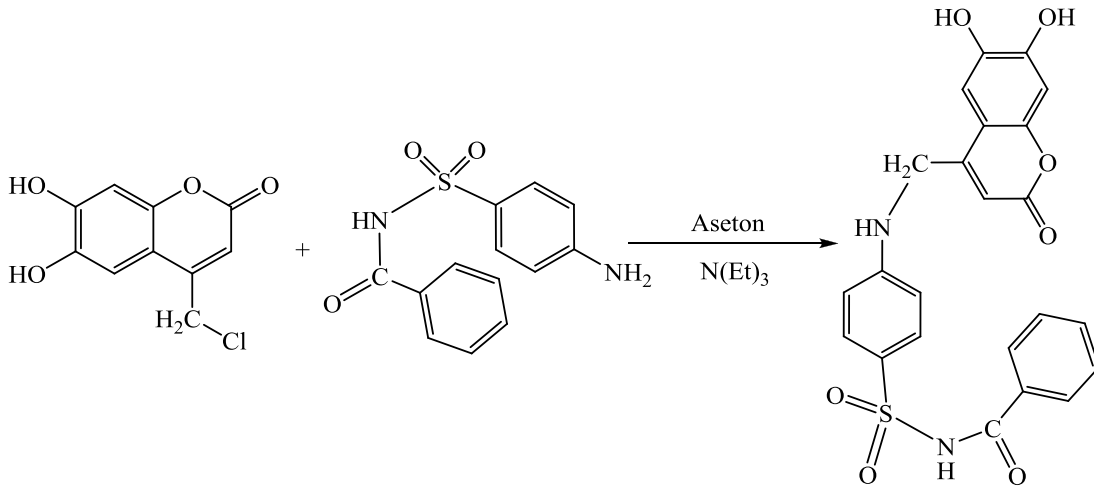
Verim (%) : 52

Erime Noktası (°C) : 122-124 Bozundu.

FT-IR (γ cm⁻¹) : 3450.00 (Ar, N-H); 3380.25-3279.33 (Ar-OH); 2983.19 (Alifatik C-H); 1656.45 (C=O); 1621,63 (C=C); 1582.45 (Ar, C=C); 1346.45 (Asimetrik O=S=O); 1158.84 (Simetrik O=S=O).

¹H-NMR (δ _H, DMSO, 500 MHz, ppm) : 2.52 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.60 (d, J:10.0, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.90 (t, J: 10, J: 5.0, 1H), 7.10 (d, J: 10.0, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.55 (d, J: 10.0, 2H), 7.66 (t, J: 5.0, 1H), 8.10 (d, J: 5.0, 1H), 9.50 (br, s, 1H), 10.38 (br, 2 H).

5.3.12 DS-11 Bileşiğinin Sentezi



Şekil 5.12: DS-11 Bileşiğinin Sentezi

0.50 g (2.20 mmol) 4-klorometil 6,7-dihidroksi kumarin ve 0.60 g (2.20 mmol) Sulfabenzamide 300 mL aseton içinde oda sıcaklığında N₂ atmosferinde bir gün süreyle karıştırıldı. Üzerine 0.3 mL (2.20 mmol) trietil amin eklendi ve bir saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 3 saat süreyle reflux edildi. Soğuduktan sonra aseton evapore edildi. Ürün soğuk su ile yıkandı. Çöken katı madde vakumda süzülde ve vakum desikatöründe kurutuldu. Ürün metanol'de kristallendirildi.

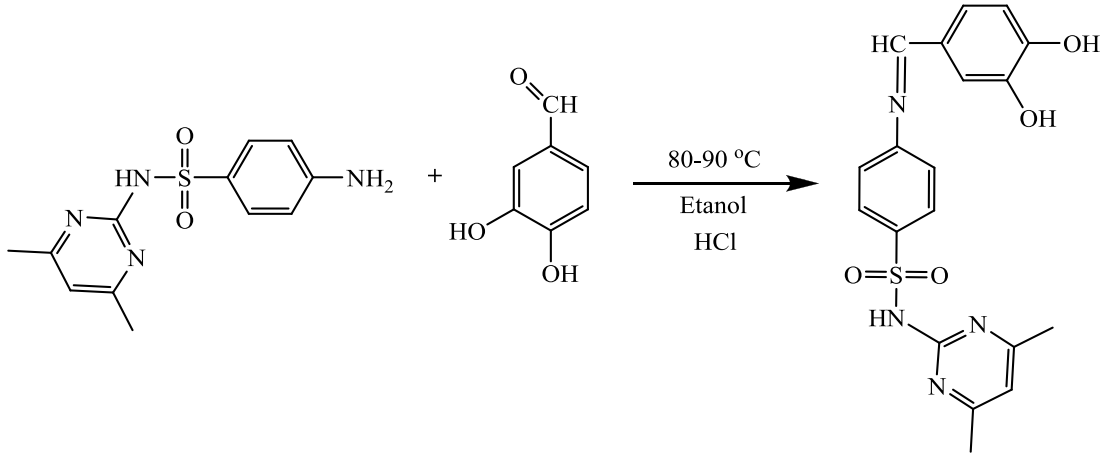
Verim (%) : 44

Erime Noktası (°C) : 67-70 Bozundu.

FT-IR (γ cm⁻¹) : 3550.00 (Ar, N-H); 3452.05 (Ar-OH); 2985.92 (Alifatik C-H); 1657.54 (C=O); 1619,34 (C=C); 1582.37 (Ar, C=C); 1283.96 (Asimetrik O=S=O); 1154.22 (Simetrik O=S=O).

¹H-NMR (δ _H, CDCl₃, 500 MHz, ppm) : 3.57 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.65 (d, *J*: 5.0, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.49 (d, *J*: 5.0, 2H), 7.60 (t, *J*: 10.0, 1H), 7.72 (d, *J*: 10.0, 2H), 7.98 (d, *J*: 10.0, 1H), 9.48 (br, s, 1H), 10.40 (br, s, 1H), 12.11 (s, 1H).

5.3.13 DK-1 Bileşiminin Sentezi



Şekil 5.13: DK-1 Bileşiminin Sentezi

1 g (3.50 mmol) Sulfamethazine ve 0.49 g (3.50 mmol) 3,4-dihidroksi-benzaldehit bileşikleri 100-150 mL etanol içeren reaksiyon balonuna alındı. Karışım içerisine katalik miktarda HCl ilave edildi ve karışım 3 saat süreyle reflux edilerek reaksiyon tamamlandı. Karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı ve üzerine soğuk saf su ilave edildi. Oluşan katı ürün süzüldü, kurutuldu ve sudan kristallendirildi. Ürün turuncu renkli katı.

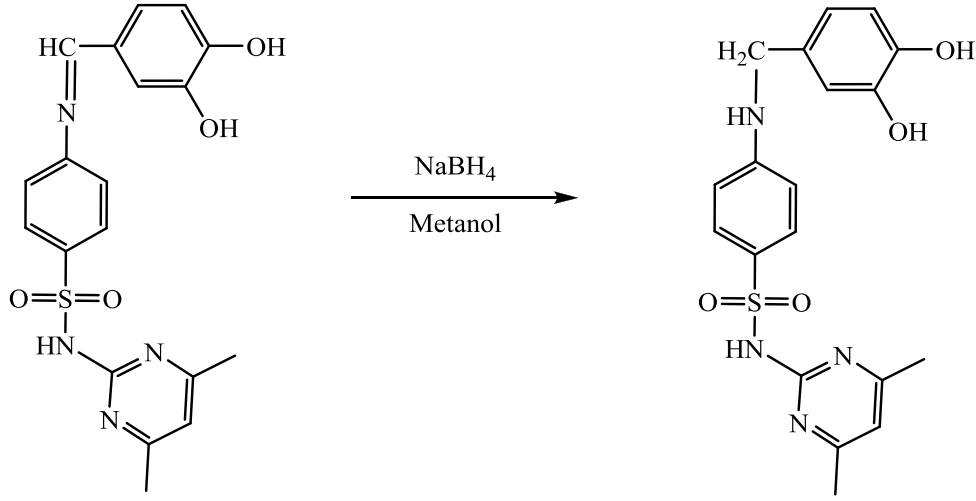
Verim (%) : 54

Erime Noktası (°C) : 169-171

FT-IR (γ cm^{-1}) : 3360.49-3242.80 (Ar-OH); 1625.30 (C=N); 1280.59 (Asimetrik SO_2 Gerilmesi); 1110.32 (Simetrik SO_2 Gerilmesi); 1593.88 (Ar,C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (δ_{H} , CDCl_3 , 500 MHz, ppm) : 2.25 (s, 6H), 6.74 (s, 1H), 6.92 (d, J : 5, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.28 (dd, J : 5, 1H), 7.62-7.70 (m, 4H), 9.71 (s, 1H); 10.11 (s, 1H); 11.10 (br, s, 2H).

5.3.14 DK-1İ Bileşiminin Sentezi



Şekil 5.7 DK-1İ Bileşiminin Sentezi

0.51 g (1.20 mmol) imin bileşiği (**DK 1**) 100mL metanol içinde karıştırılarak çözüldü. 0.10 g (2.40 mmol) NaBH₄ kısım kısım 2 saatte katıldı ve karıştırıldı. Karıştırma işlemine 1 gece süreyle devam edildi. Çözücü evopore edildi. Ele geçen katı oda sıcaklığında etanolde çözüldü (NaBH₄ etanolde çözünmüyor). Çözünen kısım evapore edildi. Elde edilen katı-yağimsı ürün kloroform – metanol çözücü sisteminde kolonda saflaştırıldı. Ürün kahve renkli katı.

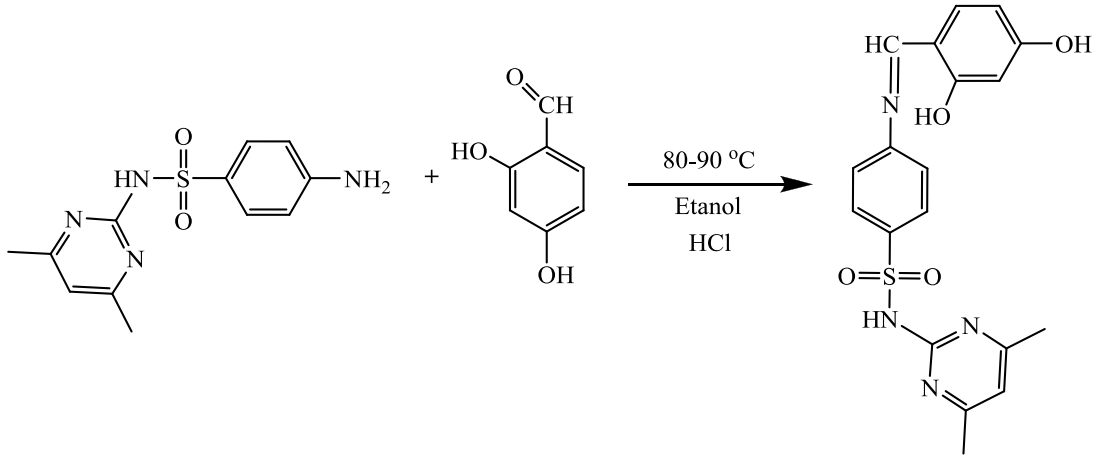
Verim (%) : 42

Erime Noktası (°C) : 146-147

FT-IR (γ cm⁻¹) : 3350,02 (Ar-OH); 2971,11 (Alifatik C-H); 1373,26 (Asimetrik SO₂ Gerilmesi); 1115.26 (Simetrik SO₂ Gerilmesi); 1597.61 (Ar,C=N); 1267,65 (ArC-N); 1497,74 (NH Eğilmesi).

¹H-NMR (δ _H, CDCl₃, 500 MHz, ppm) : Alınan spektrumda kirliliğin fazla olması nedeniyle sağlıklı bir yorumlama yapılamadı.

5.3.15 DK-2 Bileşiminin Sentezi



Şekil 58: DK-2 Bileşiminin Sentezi

1 g (3.50 mmol) Sulfamethazine ve 0.4964 g (3.50 mmol) 2,4-dihidroksi-benzaldehit bileşikleri 100-150 mL etanol içeren reaksiyon balonuna alındı. Karışım içerisine katalik miktarda HCl ilave edildi ve karışım 3 sat süreyle reflux edilerek reaksiyon tamamlandı. Karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı, üzerine soğuk saf su ilave edildi ve oluşan katı ürün süzülüp kurutuldu. Ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün turuncu renkli katı.

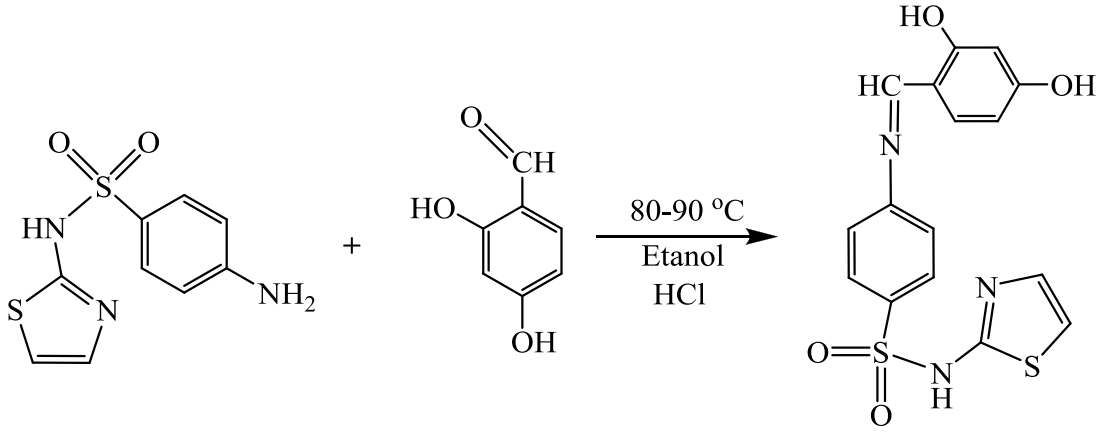
Verim (%) : 56

Erime Noktası (°C) : 178-180

FT-IR (γ cm^{-1}) : 3228,09 (Ar-OH); 1623,65 (C=N); 1592.27 (Ar,C=N); 1302,10 (Asimetrik SO_2 Gerilmesi); 1140.10 (Simetrik SO_2 Gerilmesi); 1229.29 (Ar, C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (δ_{H} , CDCl_3 , 500 MHz, ppm) : 2.24 (s, 6H), 6.55 (d, J : 10.0, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.63 (d, J : 10.0, 1H), 7.92-8.06 (m, 4H), 8.63 (s, 1H), 9.51 (d, 2H), 13.10 (br, s, 1H).

5.3.16 DK-5 Bileşiminin Sentezi



Şekil 5.9: DK-5 Bileşiminin Sentezi

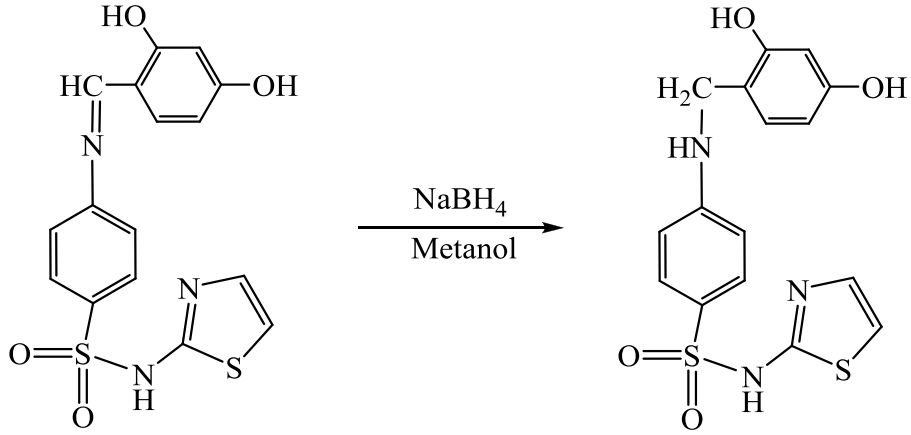
1 g (3.90 mmol) Sulfathiazole ve 0.5292 g (3.90 mmol) 2,4-dihidroksi-benzaldehit bileşikleri 100-150 mL etanol içeren reaksiyon balonuna alındı. Karışım içerisinde katalik miktarda HCl ilave edildi ve karışım 3 sat süreyle reflux edilerek reaksiyon tamamlandı. Karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı ve üzerine soğuk saf su ilave edildi ve oluşan katı ürün süzüldü ve kurutuldu. Ürün dioxandan kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün turuncu renkli katı.

Verim (%) : 62

Erime Noktası (°C) : 158-160

FT-IR ($\gamma \text{ cm}^{-1}$) : 3340.23 (Ar-OH); 3104.42 (Ar, C-H); 2161.37 (C=N); 1619 (C=N); 1568.06 (Ar,C=N); 1324.46 (Asimetrik SO₂ Gerilmesi); 1131.99 (Simetrik SO₂ Gerilmesi); 1270.96 (Ar,C-N).

5.3.17 DK-5İ Bileşiminin Sentezi



Şekil 5.10: DK-5İ Bileşiminin Sentezi

0.9591 g (0,0025mol) imin bileşiği (**DK 5**) 100mL metanol içinde karıştırılarak çözüldü. Buz banyosundaki balona 0.192 g (0,0050mol) NaBH₄ kısım kısım 2 saatte katıldı. Oda sıcaklığında karıştırma işlemine 1 gece süreyle devam edildi. Çözücü evopore edildi. Ele geçen katı etanolde çözüldü ve süzüldü. Süzüntü evopore edildi. Oluşan katı benzen – metanol çözücü sistemi kullanılarak kolondan saflaştırıldı. Ürün kahve renkli katı.

Verim (%) : 37

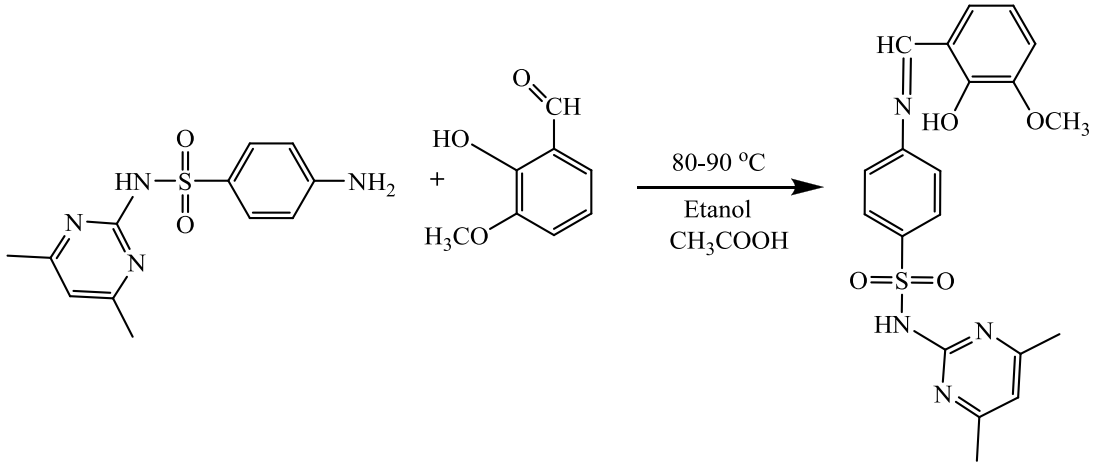
Erime Noktası (°C) : 62-64

FT-IR (γ cm⁻¹) : 3352,42 (Ar-OH); 2972,09 (Ar,C-H); 2893.00 (Alifatik,C-H); 1596.15 (Ar,C=N); 1314,46 (Asimetrik SO₂ Gerilmesi); 1124.25 (Simetrik SO₂ Gerilmesi); 1497,43 (N-H Eğilmesi); 1258, 50 (Ar,C-N)

¹H-NMR (δ _H, DMSO, 500 MHz, ppm) : 3,5 (br, 3H), 5.43 (s, 2H); 6.38-6.39 (d, 2H); 6.47-6.49 (dd, 2H); 6.91-6.92 (d, 2H); 7.40-7.42 (d, 3H), 8.51 (s, 1H).

¹³C-NMR (δ _C, DMSO, 500 MHz, ppm) : 50.7, 107.27, 107.33, 112.95, 112.98, 113.30, 128.56, 128.58, 133.41, 133.58, 137.95, 151.12, 151.17, 170.77.

5.3.18 DK-7 Bileşiminin Sentezi



Şekil 5.11: DK-7 Bileşiminin Sentezi

2 g (7.80 mmol) Sulfamethazine ve 1.093 g (7.80 mmol) 2-hidroksi-3-metoksi benzaldehit bileşikleri 100-150 mL etanol içeren reaksiyon balonuna alındı. Karışım 3 saat süreyle reflux edilerek reaksiyon tamamlandı. Karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı ve üzerine soğuk saf su ilave edildi . Oluşan katı ürün süzüldü ve kurutuldu. Ürün etil alkol'de kristallendirilerek saflaştırıldı. Ürün turuncu renkli katı.

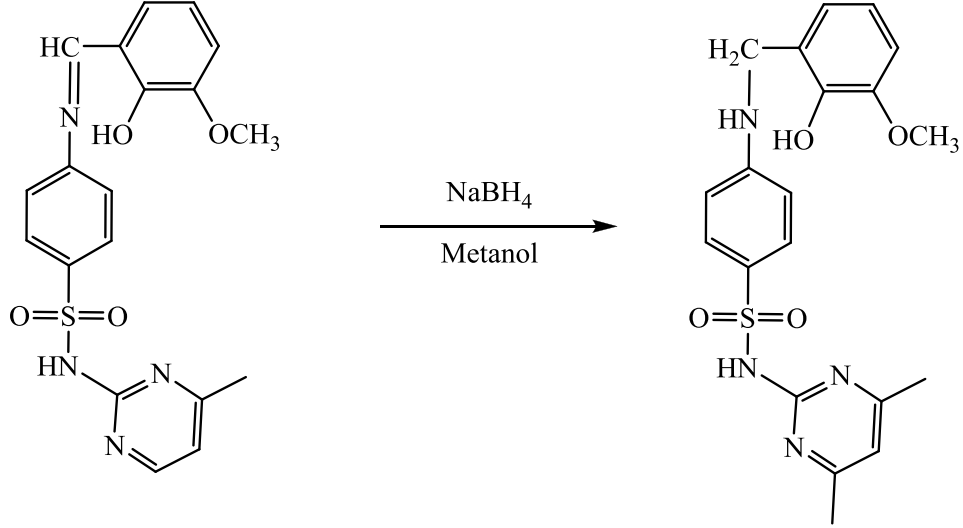
Verim (%) : 60

Erime Noktası (°C) : 200-201

FT-IR (γ cm^{-1}) : 3258.35 (Ar-OH); 2988,10 (Ar,C-H); 2900,06 (Alifatik, C-H); 1620.87 (C=N); 1597.04 (Ar,C=N); 1316,67 (Asimetrik SO₂ Gerilmesi); 1156.85 (Simetrik SO₂ Gerilmesi); 1252.20 (Ar,C-N).

¹H-NMR (δ_{H} , CDCl₃, 500 MHz, ppm) : 2.43 (s, 6H), 3.95 (d, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.93 (t, *J*: 5.0, 1H), 7.14 (d, *J*: 10.0, 2H), 7.20 (d, *J*: 5.0, 1H), 7.36 (d, *J*: 10.0, 2H), 8.23 (d, *J*: 5.0, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.94 (s, 1H).

5.3.19 DK-7İ Bileşğinin Sentezi



Şekil 5.19: DK-7İ Bileşğinin Sentezi

0.50 g (1.20 mmol) imin bileşği (**DK-7**) 100mL metanol içinde karıştırılarak çözüldü. 0.0917 g (2.40 mmol) NaBH₄ kısım kısım 2 saatte katıldı ve karıştırıldı. Karıştırma işlemine 1 gece süreyle devam edildi. Çözücü evopore edildi. Ele geçen katı etanolde çözüldü ve süzöldü. Süzöntü evopore edildi. Oluşan katı kloroform–metanol çözücü sistemi kullanılarak kolondan saflaştırıldı. Ürün açık krem renkli katı.

Verim (%) : 33

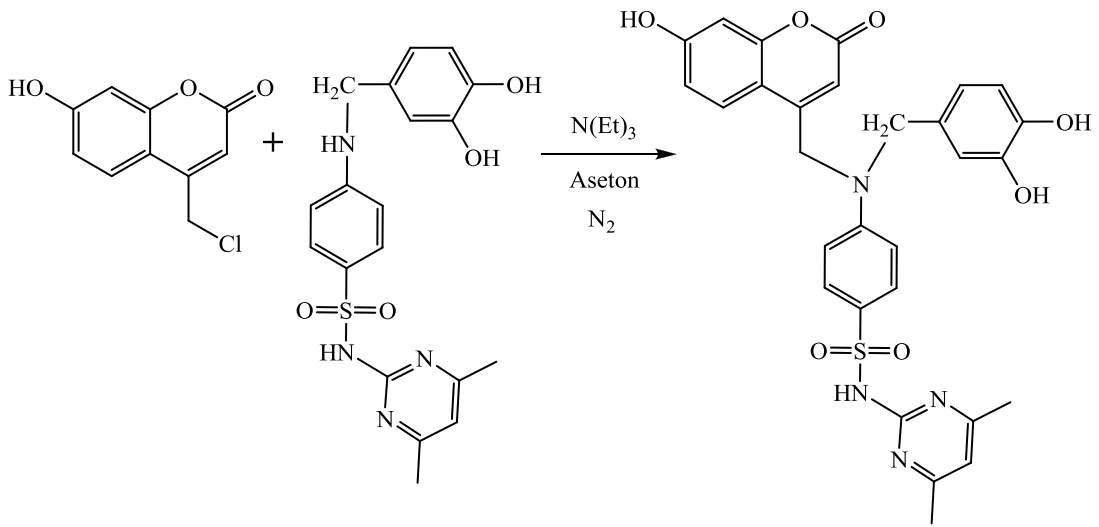
Erime Noktası (°C) : 125

FT-IR (γ cm⁻¹) : 3368.13 (Ar-OH); 1595.00 (Ar,C=N); 1268,09 (Asimetrik SO₂ Gerilmesi); 1123.96 (Simetrik SO₂ Gerilmesi).

¹H-NMR (δ _H, CDCl₃, 500 MHz, ppm) : 2.05 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 5.26 (br, s, 2H), 6.12 - 6.28 (dd, 2H), 6.45 (d, J: 10.0, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.77 (t, 1H), 7.57 (d, J: 10.0, 2H), 8.56 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ_{C} , **DMSO, 500 MHz, ppm**) : 24.49, 42.68, 56.1, 109.36, 111.02-111.26, 112.71, 117.29, 121.42, 127.89, 130.43-130.56, 133.53, 149.13, 151.13, 166.82, 168.11 .

5.3.20 DNM-1 Bileşiminin Sentezi



Şekil 5.20: DNM-1 Bileşiminin Sentezi

0,0953 g (4.50 mmol) kumarin bileşiği ve 0,1822 g (4.50 mmol) amin bileşiği (**DK-1-İ**) 100 mL aseton içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında 24 saat süre ile karıştırıldı. Süre bitiminde karışıma 0,0623 mL (0,0045 mol) trietilamin eklendi ve karışım 1 saat süre ile oda sıcaklığında karıştırıldı. Karıştırma işlemi bittikten sonra karışım 3 saat reflux edildi. Son olarak karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı ve oluşan katı-yağimsı ürün kolonda toluen-etil alkol çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı.

Verim (%) : 37

Erime Noktası (°C) : 135-138

FT-IR ($\gamma \text{ cm}^{-1}$) : 3200-3250 (Ar-OH); 2923.59 (Ar, CH); 2853.76 (Alifatik CH); 1698.15 (C=O); 1594.87 (Ar, C=N); 1270.38 (Ar, C-N); 1137.08 (SO₂ Simetrik Gerilmesi); 1382.92 (SO₂ Asimetrik Gerilmesi).

¹H-NMR (δ_{H} , DMSO, 300 MHz, ppm) : 2.27 (s, 6H); 4.20 (s, 2H); 4.89 (s, 2H); 6.02-6.04 (d, 3H); 6.39 (s, 1H); 6.64-6.91 (m, 6H); 7.30 (d, 2H); 7.63-7.85 (m, 3H); 9.71 (s, 1H).

5.4 Sıvı-Sıvı Ekstraksiyonları İçin Deneysel Metot

Sıvı-sıvı ekstraksiyonları için ligand:tuz oranı 1:1 olacak şekilde 1.10^{-6} M 25 mL olarak hazırlanan ligand ve tuz çözeltileri rodajlı 100 mL'lik erlenlerde birleştirildi. 25 °C sabit sıcaklıkta 2 saat süreyle çalkalandı. Çalkalama işleminden sonra çözeltilerin dengeye gelmesi için 1 saat beklendi. Sulu fazdan alınan numuneler Inductive Coupled Plasma Spektroskopisi (ICP) ile analiz edildi. Ekstraksiyon sonrası sulu fazlarda kalan metal miktarları belirlendi.

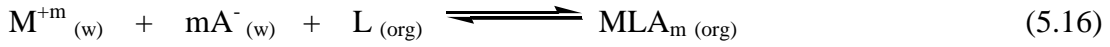
5.4.1 Ekstraksiyon Sabitlerini Bulmak İçin Kullanılan Formülasyon

$M^{+m}_{(w)} + mA^{-}_{(w)} + L_{(w)} \rightleftharpoons MLA_{m(org)} \quad (5.1)$
$K_{ext, w} = \frac{[MLA_m]_{(org)}}{[M^{+m}]_w [A^-]_w^m [L]_w} \quad (5.2)$
$K_D = [MLA_m]_{(org)} / [M^{+m}]_w \quad (5.3)$
$L_{(w)} \rightleftharpoons L_{(org)} \quad (5.4)$
$K_{D,L} = [L]_{(org)} / [L]_{(w)} \quad (5.5)$
$M^{+m}_{(w)} + mA^{-}_{(w)} \rightleftharpoons MA_{m(org)} \quad (5.6)$
$K_{MA} = \frac{[MA_m]_{org}}{[M^{+m}]_w [A^-]_w^m} \quad (5.7)$
$K_{D'} = [MA_m]_{org} / [M^{+m}]_w \quad (5.8)$
$H^+_{(w)} + A^{-}_{(w)} \rightleftharpoons HA_{(org)} \quad (5.9)$

$K_{HA} = \frac{[HA]_{(org)}}{[H^+]_w [A]_w} \quad (5.10)$
$[L_o] = [L]_w + [MLA_m]_{org} + [L]_{org} \quad (5.11)$
$[M^{+m}]_o = [M^{+m}]_w + [MLA_m]_{org} + [MA_m]_{org} \quad (1.12)$
$[A^-]_o = m[M^{+m}]_o = m[MLA_m]_{org} + m[MA_m]_{org} + [HA]_{org} + [A]_w \quad (5.13)$
$[MLA_m]_{org} \gg [MA_m]_{org} + [HA]_{org} \quad (5.14)$

$$[A^-]_o \cong m [MLA_m]_{org} + [A^-]_w \quad (5.15)$$

5.1 ve 5.4 denklemleri toplanarak 5.16 denklemi elde edilir.



$$K_{ext. org} = \frac{[MLA_m]_{org}}{[M^{+m}]_w [A^-]_w^m [L]_{org}} \quad (5.17)$$

$$[MLA_m]_{org} + [M^{+m}]_w \gg [MA_m]_{org} \quad (5.18)$$

5.12 denklemine göre

$$[MLA_m]_{org} = [M^{+m}]_o - [M^{+m}]_w \quad (5.19)$$

5.15 denkleminde

$$m [MLA_m]_{org} \cong [A^-]_o - [A^-]_w \quad (5.20)$$

$$[A^-]_w \cong [A^-]_o - m[MLA_m]_{org} \quad (5.21)$$

$$[A^-]_w \cong [A^-]_o - m([M^{+m}]_o - [M^{+m}]_w) \quad (5.22)$$

5.13 denkleminde

$$m[M^{+m}]_o = [A^-]_o \quad (5.23)$$

5.23 denklemini 5.22 denkleminde yerine koyunca

$$[A^-]_w \cong m[M^{+m}]_o - m[M^{+m}]_o + m[M^{+m}]_w$$

$$[A^-]_w \cong m[M^{+m}]_w \quad (5.24)$$

5.19 ve 5.24 denklemini 5.17 de yazalım

$$K_{\text{ext.org}} = \frac{[M^{+m}]_o - [M^{+m}]_w}{m^m [M^{+m}]_w^{(m+1)} [L]_{\text{org}}} \quad (5.25)$$

5.11 denkleminde

$$[L_o] - [MLA_m]_{\text{org}} = [L]_w + [L]_{\text{org}}$$

$$K_{D,L} = [L]_{\text{org}} / [L]_w \quad \Leftrightarrow \quad [L]_{\text{org}} = K_{D,L} [L]_w ,$$

$$[L]_w = [L]_{\text{org}} / K_{D,L}$$

$$\begin{aligned} [L_o] - [MLA_m]_{\text{org}} &= [L]_w + [L]_{\text{org}} \\ &= [L]_w + K_{D,L} [L]_w \\ &= ([L]_{\text{org}} / K_{D,L}) + [L]_{\text{org}} \end{aligned}$$

$$[L_o] - [MLA_m]_{\text{org}} = [L]_{\text{org}} (1 / K_{D,L} + 1)$$

$$[L]_{\text{org}} = \frac{[L_o] - [MLA_m]_{\text{org}}}{(1 / K_{D,L} + 1)} \quad (5.26)$$

$$K_{\text{ext.org}} = \frac{[M^{+m}]_o - [M^{+m}]_w}{m^m [M^{+m}]_w^{(m+1)} \left([L_o] - [MLA_m]_{\text{org}} \right) / \left(1 / K_{D,L} + 1 \right)} \quad (5.27)$$

$$K_{\text{ext.org}} = \frac{(1+K_{D,L}) \left[[M^{+m}]_o - [M^{+m}]_w \right]}{K_{D,L} m^m [M^{+m}]_w^{(m+1)} \left[[L]_o - [M^{+m}]_o + [M^{+m}]_w \right]} \quad (5.28)$$

$$K_D = [MLA_m]_{\text{org}} / [M^{+m}]_w$$

$$K_{\text{ext.org}} = \frac{K_D}{m^m [M^{+m}]_w^m [L]_{\text{org}}} \quad (5.29)$$

$M^{+m}_{(w)}$: Su fazında dengedeki serbest metal

$A^-_{(w)}$: Su fazında dengedeki serbest anyon

$L_{(w)}$: Su fazında dengedeki serbest ligand

$[M^{+m}]_o$: Başlangıç metal konsantrasyonu

$[M^{+m}]_w$: Su fazında dengedeki serbest metal konsantrasyonu

$[L]_o$: Başlangıç ligand konsantrasyonu

$[L]_w$: Su fazında dengedeki serbest ligand konsantrasyonu

$[L]_{\text{org}}$: Organik fazda dengedeki ligand konsantrasyonu

$[A^-]_o$: Başlangıç anyon (counter ion) konsantrasyonu

$[A^-]_w$: Sulu fazında dengedeki serbest anyon konsantrasyonu

$K_{D,L}$: Organik fazdaki ligand konsantrasyonunun sulu fazdaki ligand konsantrasyonuna oranı

K_D : Organik fazdaki metal konsantrasyonunun sulu fazdaki metal konsantrasyonuna oranı.

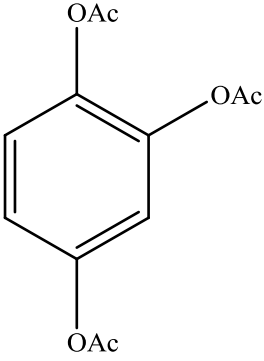
K_{ext} : Ekstraksiyon denge sabiti

6. BULGULAR

6.1 1,2,4-Triasetoksibenzen Bileşğinin Deneysel Verileri

Tablo 6.1: 1,2,4-Triasetoksibenzen Bileşğinin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₁₂ H ₁₂ O ₆
Mol Ağırlığı	: 252,22 g.mol ⁻¹
Verim (%)	: 84
Erime Noktası (°C)	: 96-97
Renk	: Açık kahve renkli.
FT-IR (cm⁻¹)	: 2974,73 (C-H); 1664,01 (C=O); 1609,32 (Ar, C=C); 1208,38 (Ar-O)



The image shows the chemical structure of 1,2,4-triacetoxycyclohexa-1,3,5-triene. It consists of a benzene ring with three acetoxy (OAc) groups attached at the 1, 2, and 4 positions. The OAc groups are represented by a vertical line from the ring to the label 'OAc'.

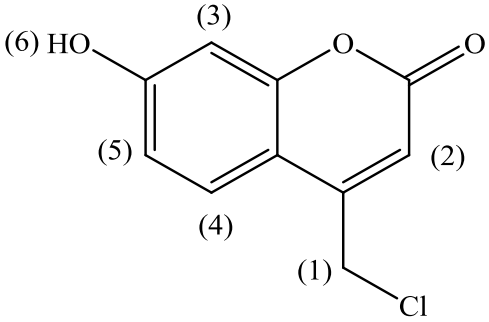
6.2 (K-1) Bileşğinin Deneyisel Verileri

Tablo 6.2: (K-1) Bileşğinin Deneyisel Verileri

Molekül Formülü	: C ₁₀ H ₇ ClO ₄	
Mol Ağırlığı	: 226,61 g.mol ⁻¹	
Verim (%)	: 87	
Erime Noktası (°C)	: 178 Bozundu.	
Renk	: Kahve renkli.	
FT-IR (cm⁻¹)	: 3304,22 (Ar-OH); 3102,44 (Ar, C-H); 2983,62 (C-H); 1664,01 (C=O); 1623,85 (C=C); 1583,72 (Ar, C=C); 1236,33 (Ar-O); 740,24 (C-Cl)	
(K-1) Bileşğinin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Kimyasal Kayma Değeri (ppm):		
H-1 : 6.4 (s, 1H)	C-1 : 161.20	C-7 : 143.36
H-2 : 4.9 (s, 2H)	C-2 : 111.66	C-8 : 148.77
H-3 : 6.79 (s, 1H)	C-3 : 151.17	C-9 : 103.36
H-4 : 9.51 (s, 1H)	C-4 : 42.03	C-10 : 151.02
H-5 : 10.45 (s, 1H)	C-5 : 109.86	
H-6 : 7.12 (s, 1H)	C-6 : 109.35	

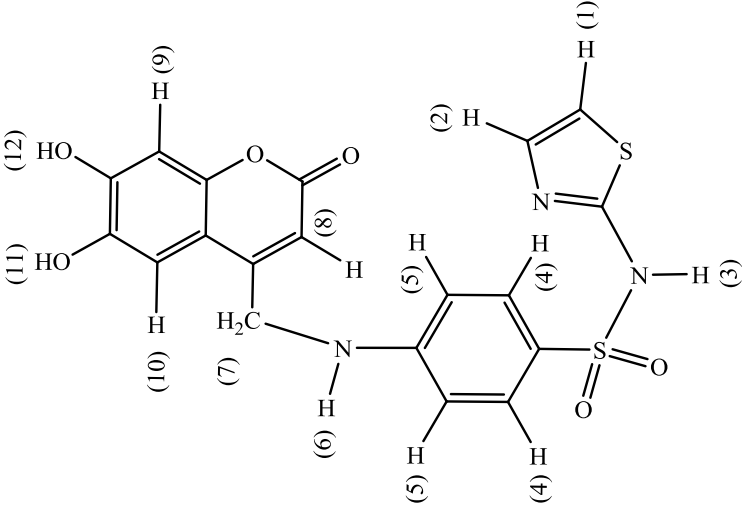
6.3 (K-2) Bileşiminin Deneysel Verileri

Tablo 6.3: (K-2) Bileşiminin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₁₀ H ₇ ClO ₃
Mol Ağırlığı	: 210,61 g.mol ⁻¹
Verim (%)	: 54
Erime Noktası (°C)	: 173-175 Bozundu.
Renk	: Kahve
FT-IR (cm⁻¹)	: 3216.87 (Ar-OH); 2987.75 (Ar, C-H); 2943.76 (C-H); 1681.95 (C=O); 1598.55 (C=C); 1563,89 (Ar, C=C); 1270,74 (Ar-O); 779.79 (C-Cl)
	
DS-1 Bileşiminin ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri (ppm) :	
H-1	: 4.95 (s, 2H)
H-2	: 6.40 (s, 1H)
H-3	: 6.80 (s, 1H)
H-4	: 7.11-7.72 (d, 1H)
H-5	: 6.85 (d, 1H)

6.4 DS-1 Bileşiminin Deneysel Verileri

Tablo 6.4: DS-1 Bileşiminin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₆ S ₂		
Mol Ağırlığı	: 445,47 g.mol ⁻¹		
Verim (%)	: 46		
Erime Noktası (°C)	: 169-174 Bozundu.		
Renk	: Sarı.		
FT-IR (cm⁻¹)	: 3304.26 (Ar-OH); 3103.24 (Ar, C-H); 1658,61 (C=O); 1619,49 (C=C); 1580 (Ar, C=C); 1391.93 (Asimetrik O=S=O); 1137.75 (Simetrik O=S=O).		
			
DS-1 Bileşiminin ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri (ppm) :			
H-1	: 6.75 (d, <i>J</i> : 5.0, 1H)	H-7	: 4.90 (s, 2H)
H-2	: 7.20 (d, <i>J</i> : 5.0, 1H)	H-8	: 6.40 (s, 1H)
H-3	: 12.44 (br, s, 1H)	H-9	: 7.12 (s, 1H)
H-4	: 7.43 (d, <i>J</i> : 10.0, 2H)	H-10	: 6.79 (s, 1 H)
H-5	: 6.56 (d, <i>J</i> : 10.0, 2H)	H-11	: 9.47 (br, s, 1H)
H-6	: 4.47 (br, s, 1H)	H-12	: 10.39 (br, s, 1H)

6.5 DS-2 Bileşiminin Deneysel Verileri

Tablo 6.5: DS-2 Bileşiminin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₆ S
Mol Ağırlığı	: 440,43 g.mol ⁻¹
Verim (%)	: 41
Erime Noktası (°C)	: 198-200 Bozundu.
Renk	: Sarı.
FT-IR (cm⁻¹)	: 3550.00 (Ar, N-H); 3415.07 (Ar-OH); 3107.60 (Ar, C-H); 1659,31 (C=O); 1620,43 (C=C); 1577.78 (Ar, C=C); 1299.88 (Asimetrik O=S=O); 1148.70 (Simetrik O=S=O).
DS-2 Bileşiminin ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri :	
H-1=H-3 : 8.49 (d, 2H)	H-8 : 4.90 (s, 2H)
H-2 : 7.01 (t, <i>J</i> : 5.0, 1H)	H-9 : 6.41 (s, 1H)
H-4 : 11.27 (br, s, 1H)	H-10 : 7.13 (s, 1H)
H-5 : 7.63 (d, <i>J</i> : 10.0, 2H)	H-11 : 6.80 (s, 1H)
H-6 : 6.58 (d, <i>J</i> : 10.0, 2H)	H-12 : 9.48 (br, s, 1H)
H-7 : 3.43 (br, s, 1H)	H-13 : 10.40 (br, s, 1H)

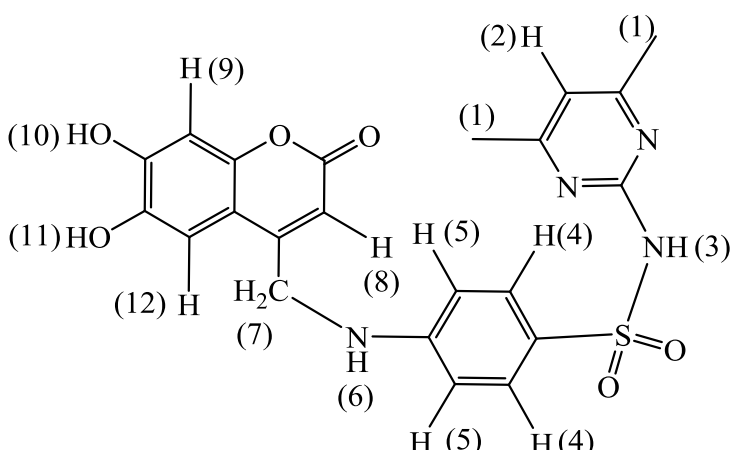
6.6 DS-3 Bileşiminin Deneysel Verileri

Tablo 6.6: DS-3 Bileşiminin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₆ S		
Mol Ağırlığı	: 362,36 g.mol ⁻¹		
Verim (%)	: 52		
Erime Noktası (°C)	: 254-255 Bozundu.		
Renk	: Kahverengi.		
FT-IR (cm⁻¹)	: 3241.60 (Ar-OH); 2922.70 (Alifatik C-H); 1661,46 (C=O); 1619,78 (C=C); 1282.76 (Asimetrik O=S=O); 1146.48 (Simetrik O=S=O).		
DS-3 Bileşiminin ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri :			
H-1	: 6.95 (s, 2H)	H-6	: 6.40 (s, 1H)
H-2	: 7.55 (d, <i>J</i> : 10.0, 2H)	H-7	: 7.12 (s, 1H)
H-3	: 6.69 (d, <i>J</i> : 10.0, 2H)	H-8	: 6.79 (s, 1H)
H-4	: 5.98 (s, 1H)	H-9	: 9.48 (s, 1H)
H-5	: 4.90 (s, 2H)	H-10	: 10.40 (d, 1H)

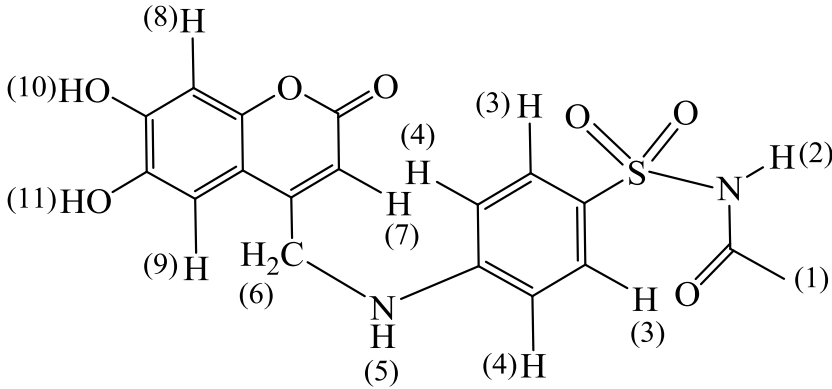
6.7 DS-5 Bileşiğinin Deneysel Verileri

Tablo 6.7: DS-5 Bileşiğinin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₆ S		
Mol Ağırlığı	: 468,48 g.mol ⁻¹		
Verim (%)	: 36		
Erime Noktası (°C)	: 96-98		
Renk	: Açık kahverengi.		
FT-IR (cm⁻¹)	: 3243.45 (Ar-OH); 2960 (Alifatik C-H); 1723.26 (C=O); 1622,90 (C=C); 1345.53 (Asimetrik O=S=O); 1147.00 (Simetrik O=S=O).		
			
DS-5 Bileşiğinin ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri :			
H-1	: 2.26 (s, 6H)	H-7	: 4.91 (s, 2H)
H-2	: 6.73 (s, 1H)	H-8	: 6.42 (s, 1H)
H-3	: 10.47 (br, s, 1H)	H-9	: 7.16 (s, 1H)
H-4	: 7.69 (d, <i>J</i> : 10, 2H)	H-10,H-11	: 9.52-9.62 (br, d, 2H)
H-5	: 6.62 (d, <i>J</i> : 10, 2H)	H-12	: 6.84 (s, 1H)
H-6	: 4.52 (s, 1H)		

6.8 DS-6 Bileşiminin Deneysel Verileri

Tablo 6.8: DS-6 Bileşiminin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₇ S		
Mol Ağırlığı	: 404,39 g.mol ⁻¹		
Verim (%)	: 41		
Erime Noktası (°C)	: 85-88 Bozundu.		
Renk	: Koyu kahverengi.		
FT-IR (cm⁻¹)	: 3286.37 (Ar-OH); 2958.91-2929.11 (Ar, C-H); 2859.35 (Alifatik C-H); 1724.21 (C=O); 1658.90 (C=O); 1619,22 (C=C); 1289.0 (Asimetrik O=S=O); 1115.99 (Simetrik O=S=O).		
			
DS-6 Bileşiminin ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri :			
H-1	: 3.45 (s, 3H)	H-7	: 6.42 (s, 1H)
H-2	: 7.56 (d, 1H)	H-8	: 7.14 (s, 1H)
H-3	: 7.72 (dd, J:10, 2H)	H-9	: 6.81 (s, 1H)
H-4	: 7.68 (dd, J: 10, 2H)	H-10	: 9.49 (s, 1H)
H-5	: 4.15 (t, 1H)	H-11	: 10.41 (s, 1H)
H-6	: 4.91 (s, 2H)		

6.9 DS-7 Bileşiğinin Deneysel Verileri

Tablo 6.9: DS-7 Bileşiğinin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₆ S		
Mol Ağırlığı	: 466,51 g.mol ⁻¹		
Verim (%)	: 47		
Erime Noktası (°C)	: 77-79 Bozundu.		
Renk	: Açık kahverengi.		
FT-IR (cm⁻¹)	: 3483.26-3378.72 (Ar-OH); 3280.00 (Ar, C-H); 1657.65 (C=O); 1622,32 (C=C); 1318.67 (Asimetrik O=S=O); 1160.98 (Simetrik O=S=O).		
DS-7 Bileşiğinin ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri (ppm) :			
H-1	: 0.937 (t, <i>J</i> : 7.0, 3H)	H-6	: 7.12 (d, <i>J</i> : 5.0, 1H)
H-2	: 3.61 (q, <i>J</i> : 7.0, 2H)	H-10	: 5.82 (s, 1H)
H-3	: 6.80 (d, <i>J</i> : 8.0, 2H)	H-11	: 4.90 (s, 2H)
H-4	: 7.23 (dd, <i>J</i> : 8.0, 2H)	H-12	: 6.40 (s, 1H)
H-5	: 6.54 (t, <i>J</i> : 8.0, 1H)	H-13	: 7.14 (s, 1H)
H-7		H-14	: 6.78 (s, 1H)
H-8	: 7.25-7.40 (m, 3H)	H-15	: 9.46 (br, s, 1H)
H-9		H-16	: 10.38 (br, s, 1H)

6.10 DS-9 Bileşiminin Deneysel Verileri

Tablo 6.10: DS-9 Bileşiminin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₇ S		
Mol Ağırlığı	: 457,46 g.mol ⁻¹		
Verim (%)	: 45		
Erime Noktası (°C)	: 99-101 Bozundu.		
Renk	: Koyu sarı.		
FT-IR (cm⁻¹)	: 3380.25-3279.33 (Ar-OH); 2983.19 (Alifatik C-H); 1656.45 (C=O); 1621,63 (C=C); 1582.45 (Ar, C=C); 1346.45 (Asimetrik O=S=O); 1158.84 (Simetrik O=S=O).		
DS-9 Bileşiminin ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri (ppm) :			
H-1	: 1.63 (s, 3H)	H-7	: 4.90 (s, 2H)
H-2	: 2.04 (s, 3H)	H-8	: 6.40 (s, 1H)
H-3	: 9.46 (s, 1H)	H-9	: 7.11 (s, 1H)
H-4	: 7.35 (d, <i>J</i> : 10.0, 2H)	H-10	: 6.78 (s, 1H)
H-5	: 6.60 (d, <i>J</i> : 10.0, 2H)	H-11	: 9.46 (br, s, 1H)
H-6	: 6.10 (s, 1H)	H-3, H-12	: 10.38 (br, 2H)

6.11 DS-10 Bileşığının Deneysel Verileri

Tablo 6.11: DS-10 Bileşığının Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₆ S		
Mol Ağırlığı	: 439,44 g.mol ⁻¹		
Verim (%)	: 52		
Erime Noktası (°C)	: 122-124 Bozundu.		
Renk	: Açık kahverengi.		
FT-IR (cm⁻¹)	: 3450.00 (Ar, N-H); 3380.25-3279.33 (Ar-OH); 2983.19 (Alifatik C-H); 1656.45 (C=O); 1621,63 (C=C); 1582.45 (Ar, C=C); 1346.45 (Asimetrik O=S=O); 1158.84 (Simetrik O=S=O).		
DS-10 Bileşığının ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri (ppm) :			
H-1	: 8.10 (d, <i>J</i> : 5.0, 1H)	H-9	: 4.90 (s, 2H)
H-2	: 7.66 (t, <i>J</i> : 5.0, 1H)	H-10	: 6.41 (s, 1H)
H-3	: 6.90 (t, <i>J</i> : 10, <i>J</i> : 5.0, 1H)	H-11	: 7.13 (s, 1H)
H-4	: 7.10 (d, <i>J</i> : 10.0, 1H)	H-12	: 6.81 (s, 1H)
H-6	: 7.55 (d, <i>J</i> : 10.0, 2H)	H-13	: 9.50 (br, 1H)
H-7	: 6.60 (d, <i>J</i> : 10.0, 2H)	H-5, H-14	: 10.38 (br, 2 H)
H-8	: 2.52 (d, 1H)		

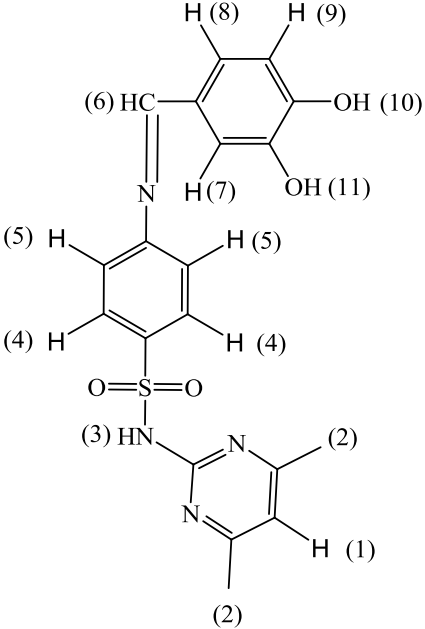
6.12 DS-11 Bileşiğinin Deneysel Verileri

Tablo 6.12: DS-11 Bileşiğinin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₇ S		
Mol Ağırlığı	: 466,46 g.mol ⁻¹		
Verim (%)	: 44		
Erime Noktası (°C)	: 67-70 Bozundu.		
Renk	: Açık kahverengi.		
FT-IR (cm⁻¹)	: 3550.00 (Ar, N-H); 3452.05 (Ar-OH); 2985.92 (Alifatik C-H); 1657.54 (C=O); 1619,34 (C=C); 1582.37 (Ar, C=C); 1283.96 (Asimetrik O=S=O); 1154.22 (Simetrik O=S=O).		
DS-11 Bileşiğinin ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri (ppm) :			
H-1	: 7.72 (d, J: 10.0, 2H)	H-8	: 4.90 (s, 2H)
H-2	: 7.98 (d, J: 10.0, 2H)	H-9	: 6.40 (s, 1H)
H-3	: 7.60 (t, J: 10.0, 1H)	H-10	: 7.16 (s, 1H)
H-4	: 12.11 (s, 1H)	H-11	: 6.78 (s, 1H)
H-5	: 7.49 (d, J: 5.0, 2H)	H-12	: 9.48 (br, s, 1H)
H-6	: 6.65 (d, J: 5.0, 2H)	H-13	: 10.40 (br, s, 1H)
H-7	: 3.57 (s, 1H)		

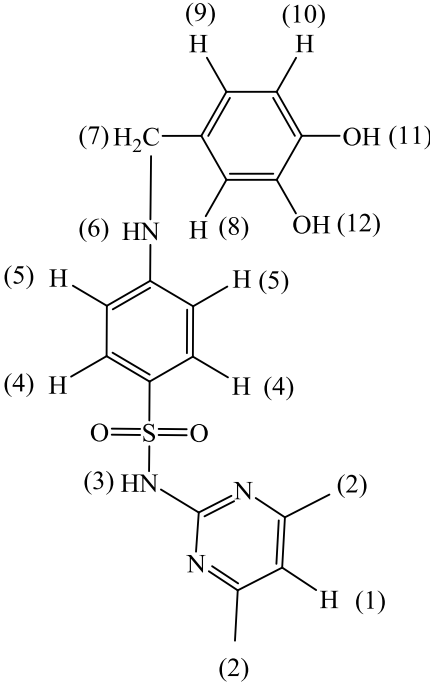
6.13 DK-1 Bileşiminin Deneysel Verileri

Tablo 6.13: DK-1 Bileşiminin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₄ S		
Mol Ağırlığı	: 398,44 g.mol ⁻¹		
Verim (%)	: 54		
Erime Noktası (°C)	: 169-171		
Renk	: Turuncu		
FT-IR (cm⁻¹)	: 3360.49-3242.80 (Ar-OH); 1625.30 (C=N); 1280.59 (Asimetrik SO ₂ Gerilmesi); 1110.32 (Simetrik SO ₂ Gerilmesi); 1593.88 (Ar,C=N).		
			
Dk-1 Bileşiminin ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri (ppm) :			
H-1	: 6.74 (s, 1H)	H-7	: 7.24 (d, 1H)
H-2	: 2.25 (s, 6H)	H-8	: 7.8 (dd, <i>J</i> : 5.0, 1H)
H-3	: 10.11 (s, 1H)	H-9	: 6.92 (d, <i>J</i> : 5.0, 1H)
H-4	: 7.62-7.70 (m, 4H)	H-10	: 11.10 (br, s, 2H)
H-5	: 9.71 (s, 1H)	H-11	

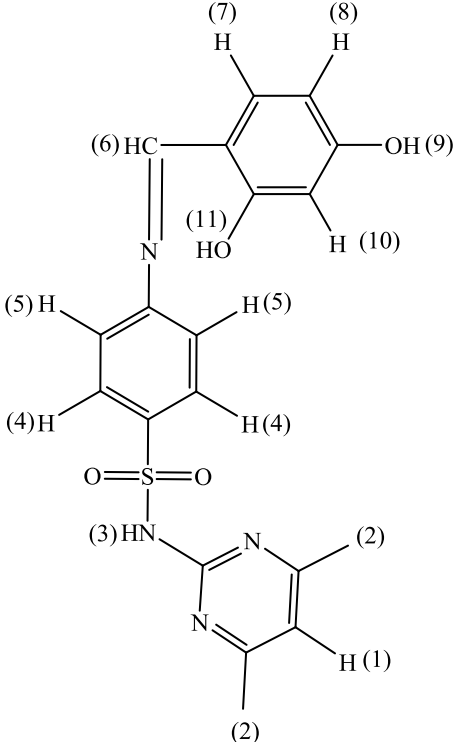
6.14 DK-1İ Bileşiminin Deneysel Verileri

Tablo 6.14: DK-1İ Bileşiminin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄ S
Mol Ağırlığı	: 400,45 g.mol ⁻¹
Verim (%)	: 42
Erime Noktası (°C)	: 146-147
Renk	: Kahverengi.
FT-IR (cm⁻¹)	: 3350,02 (Ar-OH); 2971,11 (Alifatik C-H); 1373,26 (Asimetrik SO ₂ Gerilmesi); 1115,26 (Simetrik SO ₂ Gerilmesi); 1597,61 (Ar,C=N); 1267,65 (ArC-N); 1497,74 (NH Eğilmesi).
	
DK-1İ Bileşiminin ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri (ppm) :	
Alınan spektrumda yapıyı krakterize eden başlıca piklerin varlığı saptanmakla birlikte kirliliğin fazla olması nedeniyle tam olarak karakterizasyon yapılamamaktadır.	

6.15 DK-2 Bileşiminin Deneysel Verileri

Tablo 6.15: DK-2 Bileşiminin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₄ S		
Mol Ağırlığı	: 398,44 g.mol ⁻¹		
Verim (%)	: 56		
Erime Noktası (°C)	: 178-180		
Renk	: Turuncu		
FT-IR (cm⁻¹)	: 3228,09 (Ar-OH); 1623,65 (C=N); 1592,27 (Ar,C=N); 1302,10 (Asimetrik SO ₂ Gerilmesi); 1140,10 (Simetrik SO ₂ Gerilmesi); 1229,29 (Ar, C-N).		
			
DK-2 Bileşiminin ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri (ppm) :			
H-1	: 6.74 (s, 1H)	H-7	: 7.63 (d, <i>J</i> : 10.0, 1H)
H-2	: 2.24 (s, 6H)	H-8	: 6.55 (d, <i>J</i> : 10.0, 1H)
H-3	: 13.10 (br, s, 1H)	H-10	: 7.45 (d, 1H)
H-4	: 7.92-8.06 (m, 4H)	H-9	: 9.51 (br, d, 2H)
H-5		H-11	
H-6	: 8.63 (s, 1H)		

6.16 DK-5 Bileşiminin Deneysel Verileri

Tablo 6.16: DK-5 Bileşiminin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₂
Mol Ağırlığı	: 458,55 g.mol ⁻¹
Verim (%)	: 62
Erime Noktası (°C)	: 158-160
Renk	: Turuncu
FT-IR (cm⁻¹)	: 3340.23 (Ar-OH); 3104.42 (Ar, C-H); 2161.37 (C=N); 1619 (C=N); 1568.06 (Ar,C=N); 1324.46 (Asimetrik SO ₂ Gerilmesi); 1131.99 (Simetrik SO ₂ Gerilmesi); 1270.96 (Ar,C-N).

6.17 DK-5İ Bileşiminin Deneysel Verileri

Tablo 6.17: DK-5İ Bileşiminin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄ S ₂						
Mol Ağırlığı	: 377,44 g.mol ⁻¹						
Verim (%)	: 37						
Erime Noktası (°C)	: 62-64						
Renk	: Kahverengi.						
FT-IR (cm⁻¹)	: 3352,42 (Ar-OH); 2972,09 (Ar,C-H); 2893.00 (Alifatik,C-H); 1596.15 (Ar,C=N); 1314,46 (Asimetrik SO ₂ Gerilmesi); 1124.25 (Simetrik SO ₂ Gerilmesi); 1497,43 (N-H Eğilmesi); 1258, 50 (Ar,C-N).						
DK-5İ Bileşiminin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Kimyasal Kayma Değerleri (ppm) :							
H-1	: 7.40-7.42	H-6	: 3.5 (br, 3H)	C-1	:137.95	C-8	:50.7
H-4	(d, 3H)	H-8		C-2	:112.98	C-9	:113.30
H-2	: 6.47-6.49	H-10		C-3	:170.77	C-10	:151.12
H-12	(dd, 2H)	H-9	: 6.38-6.39	C-4	:128.56	C-11	:107.27
H-3	: 8.51 (s, 1H)	H-11	(d, 2H)	C-5	:133.41	C-12	:151.17
H-5	: 6.91-6.92 (d, 2H)			C-6	:112.95	C-13	:107.33
H-7	: 5.43 (s, 2H)			C-7	:133.58	C-14	:128.58

6.18 DK-7 Bileşiminin Deneysel Verileri

Tablo 6.18: DK-7 Bileşiminin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄ S		
Mol Ağırlığı	: 412,46 g.mol ⁻¹		
Verim (%)	: 60		
Erime Noktası (°C)	: 200-201		
Renk	: Turuncu.		
FT-IR (cm⁻¹)	: 3258.35 (Ar-OH); 2988,10 (Ar,C-H); 2900,06 (Alifatik, C-H); 1620.87 (C=N); 1597.04 (Ar,C=N); 1316,67 (Asimetrik SO ₂ Gerilmesi); 1156.85 (Simetrik SO ₂ Gerilmesi); 1252.20 (Ar,C-N).		
DK-7 Bileşiminin ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri (ppm) :			
H-1	: 6.70 (s, 1H)	H-7	: 8.23 (d, <i>J</i> : 5.0, 1H)
H-2	: 2.43 (s, 6H)	H-8	: 6.93 (t, <i>J</i> : 5.0, 1H)
H-3	: 9.94 (s, 1H)	H-9	: 7.20 (d, <i>J</i> : 5.0, 1H)
H-4	: 7.36 (d, <i>J</i> : 10.0, 2H)	H-10	: 3.95 (d, 3H)
H-5	: 7.14 (d, <i>J</i> : 10.0, 2H)	H-11	: 7.27 (s, 1H)
H-6	: 8.64 (s, 1H)		

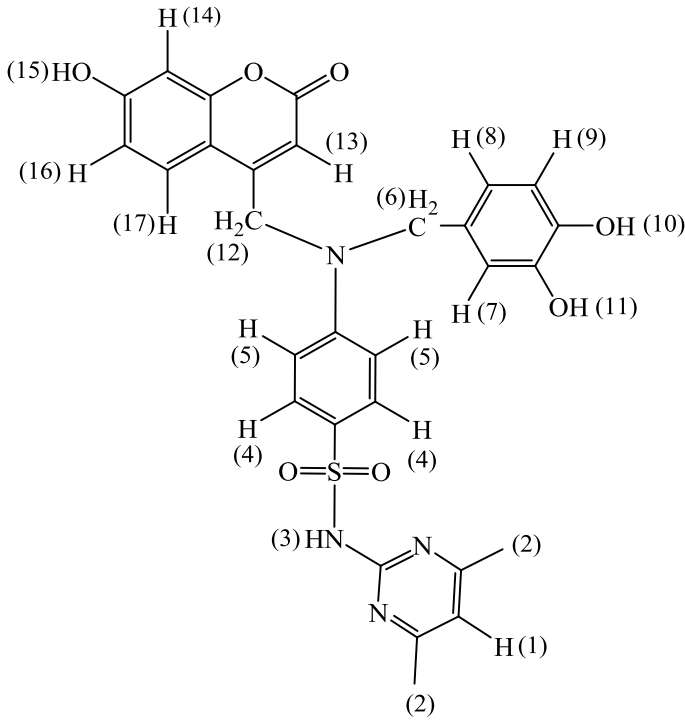
6.19 DK-7İ Bileşiminin Deneysel Verileri

Tablo 6.19: DK-7İ Bileşiminin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S																												
Mol Ağırlığı	: 414,48 g.mol ⁻¹																												
Verim (%)	: 33																												
Erime Noktası (°C)	: 125																												
Renk	: Açık krem.																												
FT-IR (cm⁻¹)	: 3368.13 (Ar-OH); 1595.00 (Ar,C=N); 1268,09 (Asimetrik SO ₂ Gerilmesi); 1123.96 (Simetrik SO ₂ Gerilmesi).																												
	<p>DK-7İ Bileşiminin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Kimyasal Kayma Değerleri (ppm) :</p> <table> <tr> <td>H-1 : 6.52 (s, 1H)</td> <td>H-7 : 4.19 (s, 2H)</td> <td>C-1: 112.71, C-2: 24.49,</td> </tr> <tr> <td>H-2 : 2.05 (s, 6H)</td> <td>H-8 : 6.12-6.28</td> <td>C-3:166.82, C-4: 168.11,</td> </tr> <tr> <td>H-3 : 8.56 (s, 1H)</td> <td>H-10 (dd, 2H)</td> <td>C-5: 127.89, C-6:130.43-</td> </tr> <tr> <td>H-4 : 7.57 (d, <i>J</i>: 10, 2H)</td> <td>H-9 : 6.77 (t, 1H)</td> <td>130.56, C-7:111.02-111.26,</td> </tr> <tr> <td>H-5 : 6.45 (d, <i>J</i>: 10, 2H)</td> <td>H-11 : 3.78 (s, 3H)</td> <td>C-8: 151.13, C-9: 42.68,</td> </tr> <tr> <td>H-6, H-12 : 5.26 (br, s, 2H)</td> <td></td> <td>C-10: 133.53, C-11:117.29,</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>C-12: 121.42, C-13:109.36,</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>C-14: 149.13, C-15: 56.85,</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>C-16: 149.13</td> </tr> </table>		H-1 : 6.52 (s, 1H)	H-7 : 4.19 (s, 2H)	C-1: 112.71, C-2: 24.49,	H-2 : 2.05 (s, 6H)	H-8 : 6.12-6.28	C-3: 166.82, C-4: 168.11,	H-3 : 8.56 (s, 1H)	H-10 (dd, 2H)	C-5: 127.89, C-6: 130.43-	H-4 : 7.57 (d, <i>J</i> : 10, 2H)	H-9 : 6.77 (t, 1H)	130.56, C-7: 111.02-111.26,	H-5 : 6.45 (d, <i>J</i> : 10, 2H)	H-11 : 3.78 (s, 3H)	C-8: 151.13, C-9: 42.68,	H-6, H-12 : 5.26 (br, s, 2H)		C-10: 133.53, C-11: 117.29,			C-12: 121.42, C-13: 109.36,			C-14: 149.13, C-15: 56.85,			C-16: 149.13
H-1 : 6.52 (s, 1H)	H-7 : 4.19 (s, 2H)	C-1: 112.71, C-2: 24.49,																											
H-2 : 2.05 (s, 6H)	H-8 : 6.12-6.28	C-3: 166.82, C-4: 168.11,																											
H-3 : 8.56 (s, 1H)	H-10 (dd, 2H)	C-5: 127.89, C-6: 130.43-																											
H-4 : 7.57 (d, <i>J</i> : 10, 2H)	H-9 : 6.77 (t, 1H)	130.56, C-7: 111.02-111.26,																											
H-5 : 6.45 (d, <i>J</i> : 10, 2H)	H-11 : 3.78 (s, 3H)	C-8: 151.13, C-9: 42.68,																											
H-6, H-12 : 5.26 (br, s, 2H)		C-10: 133.53, C-11: 117.29,																											
		C-12: 121.42, C-13: 109.36,																											
		C-14: 149.13, C-15: 56.85,																											
		C-16: 149.13																											

6.20 DNM-1 Bileşiminin Deneysel Verileri

Tablo 6.20: DNM-1 Bileşiminin Deneysel Verileri

Molekül Formülü	: $C_{34}H_{35}N_5O_7S$	
Mol Ağırlığı	: 657,74 g.mol ⁻¹	
Verim (%)	: 37	
Erime Noktası (°C)	: 135-138	
Renk	: Sarı.	
FT-IR (cm⁻¹)	: 3200-3250 (Ar-OH); 2923.59 (Ar, CH); 2853.76 (Alifatik CH); 1698.15 (C=O); 1594.87 (Ar, C=N); 1270.38 (Ar, C-N); 1137.08 (SO ₂ Simetrik Gerilmesi); 1382.92 (SO ₂ Asimetrik Gerilmesi).	
		
DK-7 Bileşiminin ¹H-NMR Kimyasal Kayma Değerleri (ppm) :		
H-1	H-2 : 2.27 (s, 6H)	H-10
H-14	H-3 : 9.71 (s, 1H)	H-11 : 6.02-6.04 (d, 3H)
H-16 : 6.64-6.91 (m, 6H)	H-5 : 7.30 (d, 2H)	H-15
H-7	H-6 : 4.20 (s, 2H)	H-17 : 7.63-7.85 (m,3H)
H-8	H-12 : 4.89 (s, 2H)	H-4
H-9	H-13 : 6.39 (s, 1H)	

6.21 ICP Çalışması ile Sıvı-Sıvı Metal Ekstraksiyonlarından Elde Edilen Sonuçlar.

Tablo 6-21 25 °C'de CHCl₃ içindeki DS-1, DS-2, DS-3, DS-5, DS-6, DS-7, DS-9, DS-10, DS-11, DNM-1, DK-1, DK-2, DK-5, DK-5İ, DK-7, DK-7İ ligandları ile Fe⁺³ ve Zn⁺² iyonlarının ekstraksiyonları için K_{D,L}, % Ext_L, Log K_{ext} değerleri.

Tuz	Ligand	K _{D,L}	%Ext _L	LogK _{ext}
FeCl ₃ .6H ₂ O	DS-1	0,5186	34,1480	12,0777
FeCl ₃ .6H ₂ O	DS-2	0,8264	45,2470	12,4404
FeCl ₃ .6H ₂ O	DS-3	0,7108	41,5470	12,3181
FeCl ₃ .6H ₂ O	DS-5	0,6089	37,8470	12,1976
FeCl ₃ .6H ₂ O	DS-6	0,9730	49,3160	12,5784
FeCl ₃ .6H ₂ O	DS-7	0,2690	21,1990	11,6367
FeCl ₃ .6H ₂ O	DS-9	1,1453	53,3860	12,7219
FeCl ₃ .6H ₂ O	DS-10	1,5262	60,4150	12,9886
FeCl ₃ .6H ₂ O	DS-11	0,4934	33,0380	12,0415
FeCl ₃ .6H ₂ O	DNM-1	0,7217	41,9170	12,3302
FeCl ₃ .6H ₂ O	DK-1	0,2572	20,4590	11,6091
FeCl ₃ .6H ₂ O	DK-2	0,9730	49,3160	12,5784
FeCl ₃ .6H ₂ O	DK-5	0,2995	23,0490	11,7040
FeCl ₃ .6H ₂ O	DK-5İ	0,5900	37,1070	12,1736
FeCl ₃ .6H ₂ O	DK-7	0,0559	5,2910	10,7944
FeCl ₃ .6H ₂ O	DK-7İ	0,3891	28,0134	11,8756
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DS-1	24,0752	96,0120	16,1801
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DS-2	-----	100,0000	-----
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DS-3	111,8159	99,1136	18,1532
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DS-5	224,6318	99,5568	19,0583
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DS-6	-----	100,0000	-----
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DS-7	27,2040	96,4544	16,3353
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DS-9	44,1264	97,7840	16,9536
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DS-10	-----	100,0000	-----
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DS-11	-----	100,0000	-----
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DNM-1	-----	100,0000	-----
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DK-1	31,2331	96,8976	16,5112
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DK-2	-----	100,0000	-----
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DK-5	10,8754	91,5792	15,1857
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DK-5İ	25,2364	96,1885	16,2398
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DK-7	-----	100,0000	-----
ZnCl ₂ .2H ₂ O	DK-7İ	0,8803	46,8160	12,4931

Tablo 6-22 25 °C'de CHCl₃ içindeki DS-1, DS-2, DS-3, DS-5, DS-6, DS-7, DS-9, DS-10, DS-11, DNM-1, DK-1, DK-2, DK-5, DK-5İ, DK-7, DK-7İ ligandları ile Ca⁺² ve Mg⁺² iyonlarının ekstraksiyonları için K_{D,L}, % Ext_L, Log K_{ext} değerleri.

Tuz	Ligand	K_{D,L}	%Ext_L	LogK_{ext}
CaCl ₂	DS-1	-----	-----	-----
CaCl ₂	DS-2	-----	-----	-----
CaCl ₂	DS-3	-----	-----	-----
CaCl ₂	DS-5	-----	-----	-----
CaCl ₂	DS-6	0,2063	17,1030	11,4775
CaCl ₂	DS-7	1,0178	50,4420	12,6175
CaCl ₂	DS-9	5,9363	85,5830	14,4558
CaCl ₂	DS-10	-----	-----	-----
CaCl ₂	DS-11	-----	-----	-----
CaCl ₂	DNM-1	-----	-----	-----
CaCl ₂	DK-1	0,1441	12,5970	11,2757
CaCl ₂	DK-2	1,4341	58,9170	12,9293
CaCl ₂	DK-5	0,7289	42,1590	12,3382
CaCl ₂	DK-5İ	2,3026	69,7205	13,3999
CaCl ₂	DK-7	0,2131	17,5660	11,4964
CaCl ₂	DK-7İ	1,4934	59,8940	12,9678
MgCl ₂ .6H ₂ O	DS-1	1,2589	55,7310	12,8078
MgCl ₂ .6H ₂ O	DS-2	0,2396	19,3320	11,5662
MgCl ₂ .6H ₂ O	DS-3	1,2589	55,7310	12,8078
MgCl ₂ .6H ₂ O	DS-5	0,2949	22,7750	11,6942
MgCl ₂ .6H ₂ O	DS-6	0,6135	38,0230	12,2034
MgCl ₂ .6H ₂ O	DS-7	1,0129	50,3200	12,6132
MgCl ₂ .6H ₂ O	DS-9	1,1400	53,2720	12,7178
MgCl ₂ .6H ₂ O	DS-10	0,9548	48,8450	12,5622
MgCl ₂ .6H ₂ O	DS-11	0,4419	30,6450	11,9631
MgCl ₂ .6H ₂ O	DNM-1	1,1628	53,7630	12,7355
MgCl ₂ .6H ₂ O	DK-1	0,4118	29,1690	11,9143
MgCl ₂ .6H ₂ O	DK-2	0,4219	29,6710	11,9309
MgCl ₂ .6H ₂ O	DK-5	0,6482	39,3270	12,2457
MgCl ₂ .6H ₂ O	DK-5İ	0,9000	47,3690	12,5118
MgCl ₂ .6H ₂ O	DK-7	0,5172	34,0880	12,0757
MgCl ₂ .6H ₂ O	DK-7İ	1,0959	52,2880	12,6825

Tablo 6-23 25 °C’de CHCl₃ içindeki DS-1, DS-2, DS-3, DS-5, DS-6, DS-7, DS-9, DS-10, DS-11, DNM-1, DK-1, DK-2, DK-5, DK-5İ, DK-7, DK-7İ ligandları ile Ni⁺² ve Pb⁺² iyonlarının ekstraksiyonları için K_{D,L}, % Ext_L, Log K_{ext} değerleri.

Tuz	Ligand	K_{D,L}	%Ext_L	LogK_{ext}
NiCl ₂ .6H ₂ O	DS-1	0,6859	40,6850	12,2899
NiCl ₂ .6H ₂ O	DS-2	1,4762	59,6150	12,9567
NiCl ₂ .6H ₂ O	DS-3	1,7323	63,4010	13,1117
NiCl ₂ .6H ₂ O	DS-5	1,8640	65,0840	13,1844
NiCl ₂ .6H ₂ O	DS-6	2,7733	73,4980	13,5964
NiCl ₂ .6H ₂ O	DS-7	1,4011	58,3530	12,9073
NiCl ₂ .6H ₂ O	DS-9	0,1484	12,9200	11,2915
NiCl ₂ .6H ₂ O	DS-10	0,2128	17,5470	11,4956
NiCl ₂ .6H ₂ O	DS-11	0,1484	12,9200	11,2915
NiCl ₂ .6H ₂ O	DNM-1	0,3662	26,8020	11,8347
NiCl ₂ .6H ₂ O	DK-1	0,8009	44,4710	12,4145
NiCl ₂ .6H ₂ O	DK-2	1,4257	58,7740	12,9237
NiCl ₂ .6H ₂ O	DK-5	0,1886	15,8640	11,4255
NiCl ₂ .6H ₂ O	DK-5İ	0,2446	19,6500	11,5784
NiCl ₂ .6H ₂ O	DK-7	0,1068	9,6520	11,1169
NiCl ₂ .6H ₂ O	DK-7İ	0,2006	16,7060	11,4610
Pb(NO ₃) ₂	DS-1	1,3658	57,7310	12,8833
Pb(NO ₃) ₂	DS-2	3,0393	75,2430	13,6954
Pb(NO ₃) ₂	DS-3	0,6985	41,1250	12,3043
Pb(NO ₃) ₂	DS-5	0,0789	7,3100	10,9628
Pb(NO ₃) ₂	DS-6	2,0668	67,3930	13,2887
Pb(NO ₃) ₂	DS-7	3,4759	77,6580	13,8428
Pb(NO ₃) ₂	DS-9	0,7712	43,5410	12,3837
Pb(NO ₃) ₂	DS-10	0,8001	44,4470	12,4137
Pb(NO ₃) ₂	DS-11	0,6813	40,5220	12,2846
Pb(NO ₃) ₂	DNM-1	6,7030	87,0180	14,5996
Pb(NO ₃) ₂	DK-1	0,4154	29,3500	11,9203
Pb(NO ₃) ₂	DK-2	8,3041	89,2520	14,8566
Pb(NO ₃) ₂	DK-5	0,0895	8,2160	11,0264
Pb(NO ₃) ₂	DK-5İ	0,5477	35,3890	12,1179
Pb(NO ₃) ₂	DK-7	0,8607	46,2580	12,4742
Pb(NO ₃) ₂	DK-7İ	1,0963	52,2970	12,6828

Tablo 6-24 25 °C'de CHCl₃ içindeki DS-1, DS-2, DS-3, DS-5, DS-6, DS-7, DS-9, DS-10, DS-11, DNM-1, DK-1, DK-2, DK-5, DK-5İ, DK-7, DK-7İ ligandları ile Co⁺² ve Cr⁺³ iyonlarının ekstraksiyonları için K_{D,L}, % Ext_L, Log K_{ext} değerleri.

Tuz	Ligand	K _{D,L}	%Ext _L	LogK _{ext}
CoCl ₂ .6H ₂ O	DS-1	0,3218	24,3480	11,7500
CoCl ₂ .6H ₂ O	DS-2	-----	-----	-----
CoCl ₂ .6H ₂ O	DS-3	1,4784	59,6520	12,9582
CoCl ₂ .6H ₂ O	DS-5	-----	-----	-----
CoCl ₂ .6H ₂ O	DS-6	0,9994	49,9860	12,6016
CoCl ₂ .6H ₂ O	DS-7	1,3327	57,1310	12,8604
CoCl ₂ .6H ₂ O	DS-9	0,0482	4,5940	10,7235
CoCl ₂ .6H ₂ O	DS-10	1,2660	55,8700	12,8130
CoCl ₂ .6H ₂ O	DS-11	0,0082	0,8120	9,9202
CoCl ₂ .6H ₂ O	DNM-1	8,2225	89,1570	14,8447
CoCl ₂ .6H ₂ O	DK-1	0,7625	43,2610	12,3745
CoCl ₂ .6H ₂ O	DK-2	0,9539	48,8210	12,5613
CoCl ₂ .6H ₂ O	DK-5	0,5653	36,1160	12,1415
CoCl ₂ .6H ₂ O	DK-5İ	1,3330	57,1360	12,8606
CoCl ₂ .6H ₂ O	DK-7	0,1075	9,7030	11,1199
CoCl ₂ .6H ₂ O	DK-7İ	0,2189	17,9570	11,5121
CrCl ₃ .6H ₂ O	DS-1	0,6247	38,4490	12,2172
CrCl ₃ .6H ₂ O	DS-2	0,7232	41,9670	12,3319
CrCl ₃ .6H ₂ O	DS-3	0,9836	49,5870	12,5877
CrCl ₃ .6H ₂ O	DS-5	0,7232	41,9670	12,3319
CrCl ₃ .6H ₂ O	DS-6	0,7407	42,5530	12,3511
CrCl ₃ .6H ₂ O	DS-7	0,7059	41,3800	12,3127
CrCl ₃ .6H ₂ O	DS-9	1,0069	50,1730	12,6081
CrCl ₃ .6H ₂ O	DS-10	1,1061	52,5180	12,6907
CrCl ₃ .6H ₂ O	DS-11	169,5902	99,4138	18,6933
CrCl ₃ .6H ₂ O	DNM-1	1,8914	65,4150	13,1990
CrCl ₃ .6H ₂ O	DK-1	0,4216	29,6560	11,9304
CrCl ₃ .6H ₂ O	DK-2	0,9836	49,5870	12,5877
CrCl ₃ .6H ₂ O	DK-5	0,5796	36,6910	12,1602
CrCl ₃ .6H ₂ O	DK-5İ	1,0309	50,7600	12,6286
CrCl ₃ .6H ₂ O	DK-7	0,6590	39,7220	12,2586
CrCl ₃ .6H ₂ O	DK-7İ	0,9168	47,8290	12,5274

Tablo 6-25 25 °C'de CHCl₃ içindeki DS-1, DS-2, DS-3, DS-5, DS-6, DS-7, DS-9, DS-10, DS-11, DNM-1, DK-1, DK-2, DK-5, DK-5İ, DK-7, DK-7İ ligandları ile Cu⁺² iyonu ekstraksiyonu için K_{D,L}, % Ext_L, Log K_{ext} değerleri.

Tuz	Ligand	K _{D,L}	%Ext _L	LogK _{ext}
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DS-1	1,5834	61,2910	13,0240
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DS-2	2,8116	73,7640	13,6112
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DS-3	3,3057	76,7750	13,7874
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DS-5	1,0575	51,3980	12,6510
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DS-6	2,1000	67,7420	13,3049
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DS-7	2,5770	72,0440	13,5182
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DS-9	1,4219	58,7100	12,9212
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DS-10	1,8044	64,3420	13,1520
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DS-11	1,0395	50,9680	12,6359
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DNM-1	1,9808	66,4520	13,2455
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DK-1	0,7614	43,2260	12,3733
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DK-2	0,4904	32,9040	12,0372
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DK-5	1,4219	58,7100	12,9212
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DK-5İ	1,7035	63,0110	13,0952
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DK-7	0,4904	32,9040	12,0372
Cu(NO ₃) ₂ .2H ₂ O	DK-7İ	0,7748	43,6560	12,3875

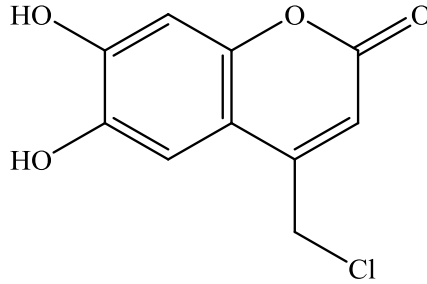
7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışmamızda hazırlanan sülfonamid türevlerinin sentezini üç farklı yöntem altında toplayabiliriz. Bu yöntemleri kısaca tanımlamak gerekirse;

Yöntem 1 (Hidroksi kumarin grubu içeren sülfonamid türevlerinin sentezi) :

Bu yöntemde ilk olarak 4-Klorometil-6,7-dihidroksi kumarin (**K-1**) ve 4-Klorometil-7-hidroksi kumarin (**K-2**) çıkış bileşiklerinin sentezi Pecchman reaksiyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan çıkış bileşiklerinin FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde bu yapıları karakterize eden piklerin varlığı görülmektedir. Bu değerler aşağıda detaylı bir şekilde verilmiştir.

4-Klorometil-6,7-dihidroksi kumarin (K-1) Bileşiğinin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.1: K-1 Bileşiği

FT-IR Spekturumu:

3304.26 cm⁻¹'deki pik aromatik hidroksil (Ar, -OH) grubu gerilmesini, 1664.01 cm⁻¹'deki pik piron halkası karbonil grubu (-C=C-C=O) gerilmesini, 1623.85 cm⁻¹'deki pik piron halkası olefinik (-C=C-C=O) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

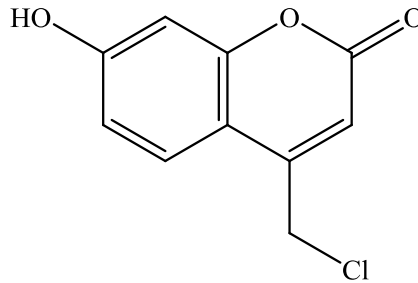
¹H-NMR Spekturumu:

6.40 ppm'deki (s, **1H**) piron halkası olefinik protonu, 4.90 ppm'deki (s, **2H**) piron halkasının 4-pozisyona bağlı olan metil protonlarını, 9.51 ppm'deki (s, **1H**) ve 10.45 ppm'deki (s, **1H**) aromatik hidroksil grubu protonlarını, 7.12 ppm'deki (s, **1H**) ve 6.79 ppm'deki (s, **1H**) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir.

¹³C-NMR Spekturumu:

42.03 ppm'deki sinyal piron halkasının 4-pozisyona bağlı olan metil grubu karbon atomunu, 161.20 ppm'deki sinyal piron halkası karbonil grubu karbon atomunu, 111.66 ppm ve 151.17 ppm'deki sinyal piron halkası olefinik karbon atomlarını işaret etmektedir.

4-Klorometil-7-hidroksi kumarin (K-2) Bileşinin Karakteristik Pikleri



şekil 7.2: K-2 Bileşiği

FT-IR Spekturumu:

3216.87 cm⁻¹'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1681.95 cm⁻¹'deki pik piron halkası karbonil grubu (**-C=C-C=O**) gerilmesini, 1598.55 cm⁻¹'deki pik piron halkası olefinik (**-C=C-C=O**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

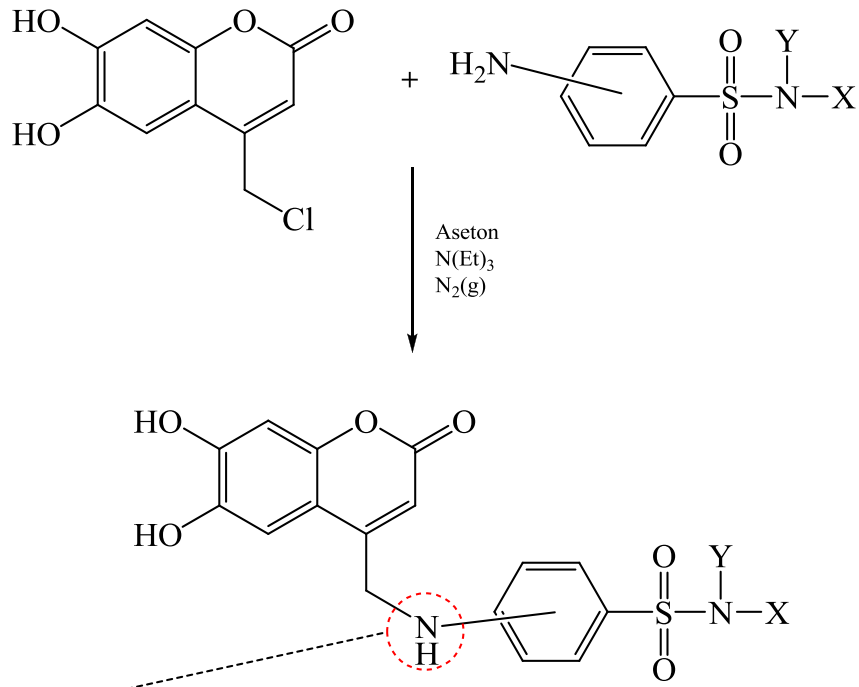
¹H-NMR Spekturumu:

6.40 ppm'deki (s, **1H**) piron halkası olefinik protonu, 4.95 ppm'deki (s, **2H**) piron halkasının 4-pozisyona bağlı olan metil protonlarını, 6.80 ppm'deki (s, **1H**), 7.11-7.22 ppm'deki (d, **1H**) ve 6.85 ppm'deki (d, **1H**) aromatik halka protonlarını işaret etmektedir.

Sentezlenen ıkış bileşiklerinin, FT-IR spektrumlarında fenolik hidroksil gruplarının 3304.26 cm⁻¹ ve 3216.87 cm⁻¹ sinyal vermesi ve ¹H-NMR sinyallerinin aşağı alana kayması moleküler arası hidrojen bağı oluşumunu ortaya koymaktadır [31].

Yöntem 1'in ikinci basamağını çıkış bileşiği olarak hazırlanan 4-Klorometil-6,7-dihidroksi kumarin (**K-1**) bileşiği ile primer amin grubu içeren ve ticari olarak satın alınan sülfonamid bileşiklerinin aseton içerisinde trietil amin bazı varlığında reaksiyonu teşkil etmektedir.

Bu sentez yöntemi çalışma grubumuz tarafından “**105T214 numaralı Tübitak Araştırma Projesinde**” geliştirilmiş bir metot dur. Bu yöntemde amino grubu azot atomu üzerinde mono veya di- alkilasyon oluşması söz konusu olacaktır. Sentezlenen sülfonamid türevlerinin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde azot atomu üzerinde yer alan hidrojen atomuna ait piklerin varlığı bize kullanmış olduğumuz yöntemde amino grubu azot atomu üzerinde mono-alkilasyonun gerçekleştiğini göstermektedir. Bu sentez yönteminin genel gösterimi **şekil 7.3** verilmiştir. Sentez çalışmalarımız yöntem ve sentezlenen bileşikler açısından orjinallik arz etmektedir.



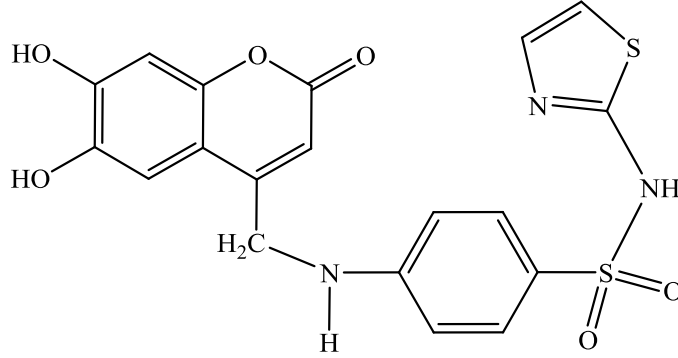
-NH Grubu,
 DS-7 Türevinde sülfonamid grubuna *o*-pozisyonda,
 DS-1,DS-2,DS-3,D-5,DS-6,DS-9,DS-10 ve DS-11Türevlerinde *p*-pozisyonundadır.

	X	Y		X	Y
DS-1		-H	DS-7		
DS-2		-H	DS-9		-H
DS-3	-H	-H	DS-10		-H
DS-5		-H	DS-11		-H
DS-6		-H			

Şekil 7.3: Yöntem-1'in Genel Gösterimi

Amino grubunun alkilasyonu ile sentezlediğimiz sülfonamid türevlerini karakterize eden FT-IR ve $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarına ait sinyaller aşağıda detaylı bir biçimde gösterilmiştir.

DS-1 Bileşiğinin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.4: DS-1 Bileşiği

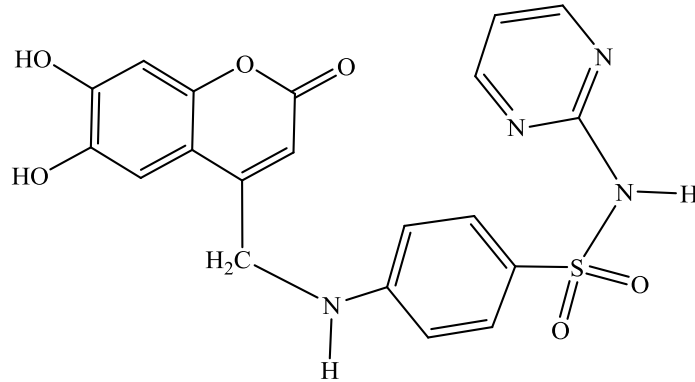
FT-IR Spekturumu:

3304.26 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1658.61 cm^{-1} 'deki pik piron halkası karbonil grubu (**-C=C-C=O**) gerilmesini, 1619.49 cm^{-1} 'deki pik piron halkası olefinik (**-C=C-C=O**) grubu gerilmesini, 1391.93 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini, 1137.75 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

$^1\text{H-NMR}$ Spekturumu:

6.40 ppm'deki (s, **1H**) piron halkası olefinik protonu, 4.90 ppm'deki (s, **2H**) piron halkasının 4-pozisyona bağlı olan metil protonlarını, 4.47 ppm'deki (br, s, **1H**) aromatik amino grubu azot atomuna bağlı protonu, 12.44 ppm'deki (br, s, **1H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağlı protonu, 9.47 ppm'deki (s, **1H**) ve 10.39 ppm'deki (s, **1H**) aromatik hidroksil grubu protonlarını işaret etmektedir.

DS-2 Bileşiminin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.5: DS-2 Bileşiği

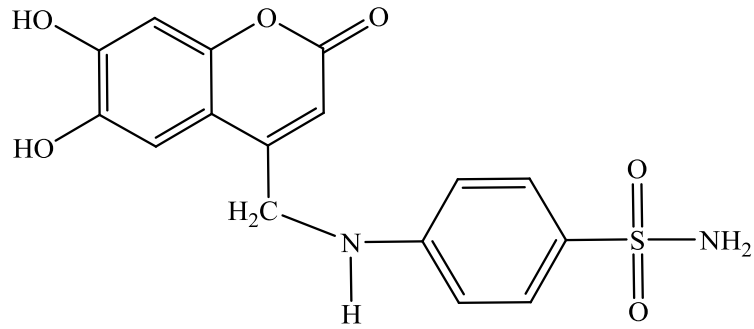
FT-IR Spekturumu:

3550.00 cm^{-1} 'deki pik aromatik amino grubu (Ar, **N-H**) gerilmesini, 3415.07 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1659.31 cm^{-1} 'deki pik piron halkası karbonil grubu (**-C=C-C=O**) gerilmesini, 1620.43 cm^{-1} 'deki pik piron halkası olefinik (**-C=C-C=O**) grubu gerilmesini, 1299.88 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini, 1148.70 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

¹H-NMR Spekturumu:

6.41 ppm'deki (s, **1H**) piron halkası olefinik protonu, 4.90 ppm'deki (s, **2H**) piron halkasının 4-pozisyona bağlı olan metil protonlarını, 3.43 ppm'deki (br, s, **1H**) aromatik amino grubu azot atomuna bağlı protonu, 11.27 ppm'deki (br, s, **1H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağlı protonu, 9.48 ppm'deki (br, s, **1H**) ve 10.40 ppm'deki (br, s, **1H**) aromatik hidroksil grubu protonlarını işaret etmektedir.

DS-3 Bileşğinin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.6: DS-3 Bileşğii

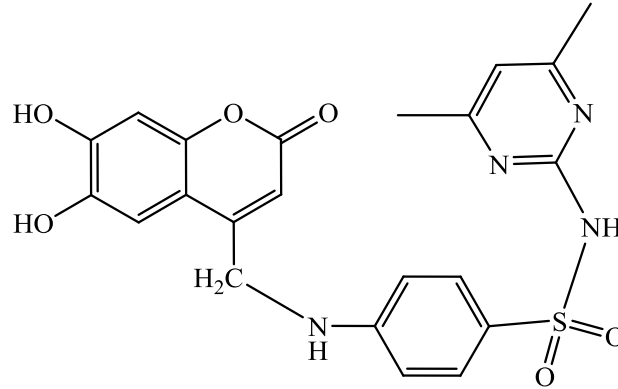
FT-IR Spekturumu:

3241.60 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1661.46 cm^{-1} 'deki pik piron halkası karbonil grubu (**-C=C-C=O**) gerilmesini, 1619.78 cm^{-1} 'deki pik piron halkası olefinik (**-C=C-C=O**) grubu gerilmesini, 1282.76 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini, 1146.48 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

¹H-NMR Spekturumu:

6.40 ppm'deki (s, **1H**) piron halkası olefinik protonu, 4.90 ppm'deki (s, **2H**) piron halkasının 4-pozisyona bağılı olan metil protonlarını, 5.98 ppm'deki (s, **1H**) aromatik amino grubu azot atomuna bağılı protonu, 6.95 ppm'deki (s, **2H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağılı protonu, 9.48 ppm'deki (s, **1H**) ve 10.40 ppm'deki (d, **1H**) aromatik hidroksil grubu protonlarını işaret etmektedir.

DS-5 Bileşğinin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.7: DS-5 Bileşğii

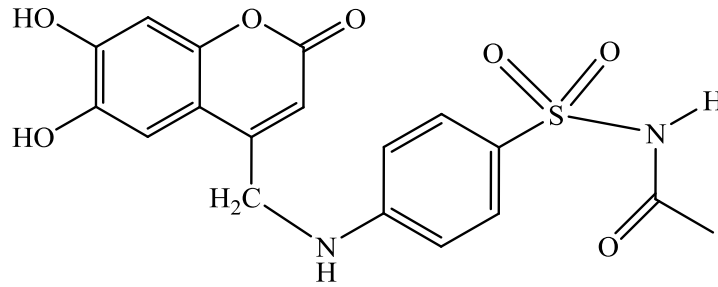
FT-IR Spekturumu:

3243.45 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1723.26 cm^{-1} 'deki pik piron halkası karbonil grubu (**-C=C-C=O**) gerilmesini, 1622.90 cm^{-1} 'deki pik piron halkası olefinik (**-C=C-C=O**) grubu gerilmesini, 1345.53 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini, 1147.00 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

¹H-NMR Spekturumu:

6.42 ppm'deki (s, **1H**) piron halkası olefinik protonu, 4.91 ppm'deki (s, **2H**) piron halkasının 4-pozisyona bağılı olan metil protonlarını, 4.52 ppm'deki (s, **1H**) aromatik amino grubu azot atomuna bağılı protonu, 10.47 ppm'deki (br, s, **1H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağılı protonu, 9.52-9.62 ppm'deki (br, d, **2H**) aromatik hidroksil grubu protonlarını işaret etmektedir.

DS-6 Bileşiminin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.8: DS-6 Bileşiği

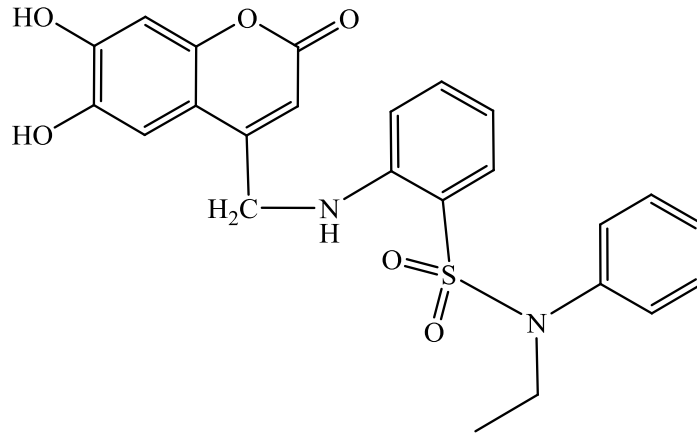
FT-IR Spekturumu:

3286.37 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1658.90 cm^{-1} 'deki pik piron halkası karbonil grubu (**-C=C-C=O**) gerilmesini, 1724.21 cm^{-1} 'deki pik amit grubu karbonil (**-CO-NH-**) gerilmesini, 1619.22 cm^{-1} 'deki pik piron halkası olefinik (**-C=C-C=O**) grubu gerilmesini, 1289.00 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini, 1115.99 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

¹H-NMR Spekturumu:

6.42 ppm'deki (s, **1H**) piron halkası olefinik protonu, 4.91 ppm'deki (s, **2H**) piron halkasının 4-pozisyona bağlı olan metil protonlarını, 4.15 ppm'deki (t, **1H**) aromatik amino grubu azot atomuna bağlı protonu, 7.56 ppm'deki (d, **1H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağlı protonu, 9.49 ppm'deki (s, **1H**) ve 10.41 ppm'deki (s, **1H**) aromatik hidroksil grubu protonlarını, 3.45 ppm'deki (s, **3H**) amit grubuna bağlı metil protonlarını işaret etmektedir.

DS-7 Bileşiminin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.9: DS-7 Bileşiği

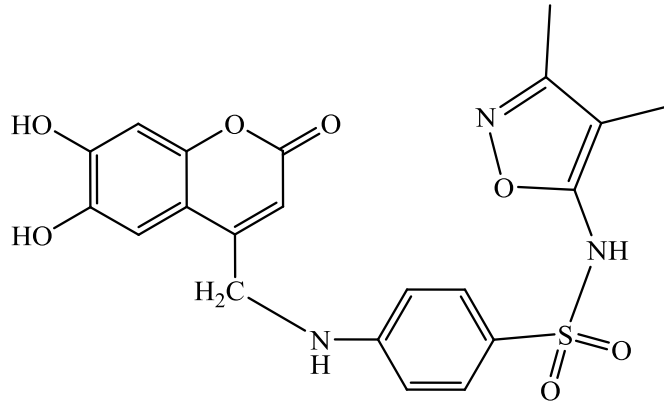
FT-IR Spekturumu:

3483.26-3378,72 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1657.65 cm^{-1} 'deki pik piron halkası karbonil grubu (**-C=C-C=O**) gerilmesini, 1622.32 cm^{-1} 'deki pik piron halkası olefinik (**-C=C-C=O**) grubu gerilmesini, 1318.67 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini, 1160.98 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

¹H-NMR Spekturumu:

6.40 ppm'deki (s, **1H**) piron halkası olefinik protonu, 4.90 ppm'deki (s, **2H**) piron halkasının 4-pozisyona bağlı olan metil protonlarını, 5.82 ppm'deki (s, **1H**) aromatik amino grubu azot atomuna bağlı protonu, 0.937 ppm'deki (t, *J*: 7.0, **3H**) ve 3.61 ppm'deki (q, *J*: 7.0, **2H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağlı alifatik protonları, 9.46 ppm'deki (br, s, **1H**) ve 10.38 ppm'deki (br, s, **1H**) aromatik hidroksil grubu protonlarını işaret etmektedir.

DS-9 Bileşğinin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.10: DS-9 Bileşğii

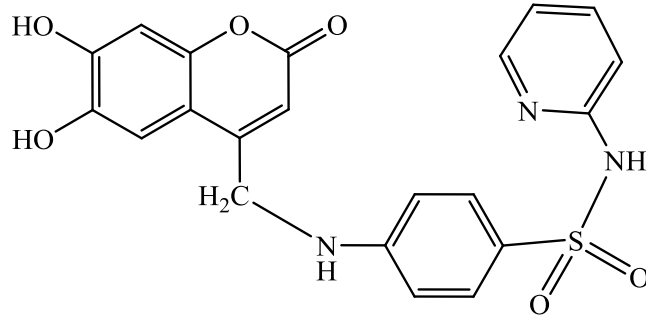
FT-IR Spekturumu:

3380.25-3279.33 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1656.45 cm^{-1} 'deki pik piron halkası karbonil grubu (**-C=C-C=O**) gerilmesini, 1621.63 cm^{-1} 'deki pik piron halkası olefinik (**-C=C-C=O**) grubu gerilmesini, 1346.45 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini, 1158.84 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

¹H-NMR Spekturumu:

6.40 ppm'deki (s, **1H**) piron halkası olefinik protonu, 4.90 ppm'deki (s, **2H**) piron halkasının 4-pozisyona bağılı olan metil protonlarını, 6.10 ppm'deki (s, **1H**) aromatik amino grubu azot atomuna bağılı protonu, 10.38 ppm'deki (br, s, **2H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağılı protonunu ve aromatik hidroksil grubu protonunu, 9.46 ppm'deki (br, s, **1H**) aromatik hidroksil grubu protonunu, 1.63 ppm'deki (s, **3H**) ve 2.03 ppm'deki (s, **3H**) azol halkasına süstitüe metil protonlarını işaret etmektedir.

DS-10 Bileşiminin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.11: DS-10 Bileşiği

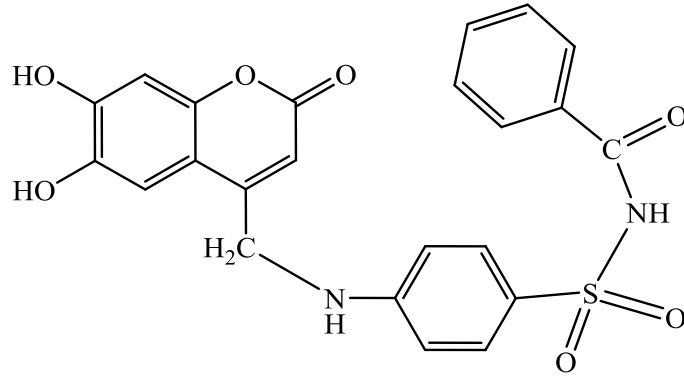
FT-IR Spekturumu:

3450.00 cm^{-1} 'deki pik aromatik amino grubu (Ar, **N-H**) gerilmesini, 3380.26-3279.33 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1656.45 cm^{-1} 'deki pik piron halkası karbonil grubu ($-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$) gerilmesini, 1621.63 cm^{-1} 'deki pik piron halkası olefinik ($-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$) grubu gerilmesini, 1346.45 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit ($-\text{SO}_2^-$) grubu gerilmesini, 1158.84 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit ($-\text{SO}_2^-$) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

$^1\text{H-NMR}$ Spekturumu:

6.41 ppm'deki (s, **1H**) piron halkası olefinik protonu, 4.90 ppm'deki (s, **2H**) piron halkasının 4-pozisyona bağlı olan metil protonlarını, 2.52 ppm'deki (d, **1H**) aromatik amino grubu azot atomuna bağlı protonu, 10.38 ppm'deki (br, **2H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağlı protonunu ve aromatik hidroksil grubu protonunu, 9.50 ppm'deki (br, **1H**) aromatik hidroksil grubu protonunu, 8.10 ppm'deki (d, J : 5.0, **1H**) piridin halkasında azot atomuna *orta*-konumdaki protonu işaret etmektedir.

DS-11 Bileşinin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.12: DS-11 Bileşiği

FT-IR Spekturumu:

3550.00 cm^{-1} 'deki pik aromatik amino grubu (Ar, **N-H**) gerilmesini, 33452.05 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1657.54 cm^{-1} 'deki pik piron halkası karbonil grubu ($-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$) gerilmesini, 1619.34 cm^{-1} 'deki pik piron halkası olefinik ($-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$) grubu gerilmesini, 1283.96 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit ($-\text{SO}_2-$) grubu gerilmesini, 1154.22 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit ($-\text{SO}_2-$) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

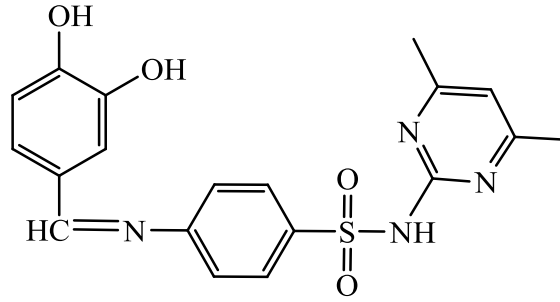
$^1\text{H-NMR}$ Spekturumu:

6.40 ppm'deki (s, **1H**) piron halkası olefinik protonu, 4.90 ppm'deki (s, **2H**) piron halkasının 4-pozisyona bağlı olan metil protonlarını, 3.57 ppm'deki (s, **1H**) aromatik amino grubu azot atomuna bağlı protonu, 12.11 ppm'deki (s, **1H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağlı protonu, 9.48 ppm'deki (br, s, **1H**) ve 10.40 ppm'deki (br, s, **1H**) aromatik hidroksil grubu protonlarını işaret etmektedir.

Yöntem 2 (imin ve amin grubu içeren sülfonamid türevlerinin sentezi) :

Tez çalışmamızda sülfonamid türevlerini elde etmek için kullandığımız ikinci yöntem iki temel adımdan oluşmaktadır; birinci adımı ticari olarak satın aldığımız ve serbest amino grubu içeren sülfonamidler ile çeşitli mono ve di-hidroksi benzaldehyitleri etanol içerisinde ve asit katalizörlüğünde reaksiyona sokarak azometin grubu (-C=N-) içeren sülfonamid türevlerini hazırlamak oluşturmaktadır. İkinci adımı ise Schiff bazı oluşumu mekanizmasına dayanan bu yöntemimizden elde ettiğimiz ve yapısında azometin grubu içeren sülfonamid türevlerini metanol içerisinde sodyum borhidrür (NaBH₄) ile indirgeyerek bir seri sekonder amin grubu içeren sülfonamid türevlerinin de sentezini gerçekleştirdik. Bu yöntemle elde ettiğimiz, yapısında imin grubu (-C=N-) ve sekonder amin grubu içeren sülfonamid türevlerinin FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spekturumlarından elde edilen ve türevlerin yapısını aydınlatmaya yönelik karakteristik olan değerler sayfa 147-154 aralığında detaylı bir şekilde verilmiştir.

DK-1 Bileşiminin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.13: DK-1 Bileşiği

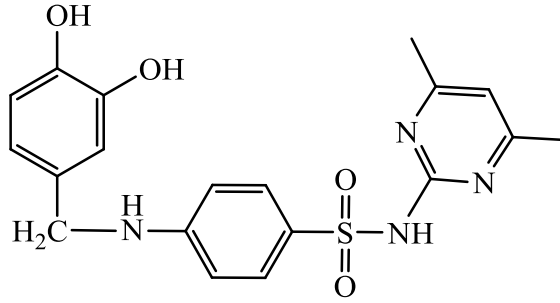
FT-IR Spekturumu:

3360.49-3242.80 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1625.30 cm^{-1} 'deki pik azometin (Ar-**CH=N**-Ar) grubu gerilmesini, 1280.59 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini, 1110.32 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

¹H-NMR Spekturumu:

2.25 ppm'deki (s, **6H**) aromatik halkaya süstütiye metil protonlarını, 6.74 ppm'deki (s, **1H**) aromatik halkada metil gruplarına *o*-pozisyonda olan aromatik halka protonunu, 9.71 ppm'deki (s, **1H**) azometin grubu protonunu, 10.11 ppm'deki (s, **1H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağlı protonu, 11.10 ppm'deki (s, **2H**) aromatik hidroksil grubu protonlarını, 7.24 ppm'deki (d, **1H**), 7.27-7.29 ppm'deki (dd, **1H**), 6.89-6.91 ppm'deki (d, **1H**) hidroksil grubu süstütiyonu olan aromatik halkadaki aromatik bölge protonları, 7.57-7.70 ppm'deki (m, **4H**) azometin ve sülfonamid grubu süstütiyonu içeren aromatik halkadaki aromatik bölge protonlarını işaret etmektedir.

DK-1İ Bileşiminin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.14: DK-1İ Bileşiği

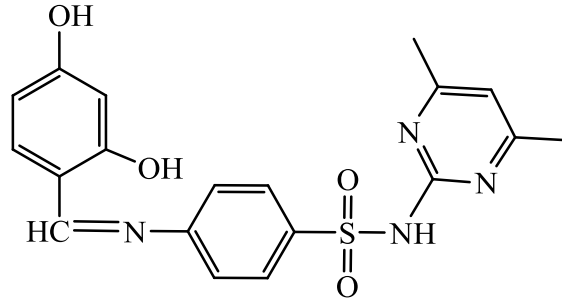
FT-IR Spekturumu:

3350.02 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1373.26 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini, 1115.26 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

¹H-NMR Spekturumu:

Elde edilen spektrumda yapıyı karakterize edebilecek bazı piklerin varlığı görünmekle birlikte kirliliğin fazla olması nedeniyle kapsamlı bir yapı karakterizasyonu yapılamamıştır. İlerleyen çalışmalarımızda kirliliğin giderilmesi yönünde saflaştırma çalışmalarının yapılması ve yapının tekrar karakterize edilmesi planlanmaktadır.

DK-2 Bileşiminin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.15: DK-2 Bileşiği

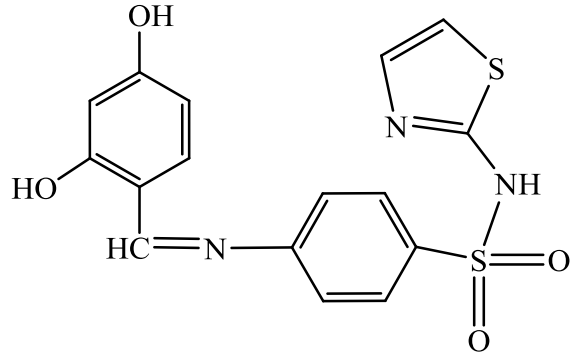
FT-IR Spekturumu:

3228.09 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1592.27 cm^{-1} 'deki pik azometin (Ar-**CH=N**-Ar) grubu gerilmesini, 1302.10 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini, 1140.10 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

¹H-NMR Spekturumu:

2.24 ppm'deki (s, **6H**) aromatik halkaya sübtütie metil protonlarını, 6.74 ppm'deki (s, **1H**) aromatik halkada metil gruplarına *o*-pozisyonda olan aromatik halka protonunu, 8.63 ppm'deki (s, **1H**) azometin grubu protonunu, 13.10 ppm'deki (br, s, **1H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağlı protonu, 9.51 ppm'deki (br, d, **2H**) aromatik hidroksil grubu protonlarını, 6.55 ppm'deki (d, *J*: 10, **1H**), 7.45 ppm'deki (d, **1H**) ve 7.63 ppm'deki (d, *J*: 10, **1H**) hidroksil grubu sübtütisyonu olan aromatik halkadaki aromatik bölge protonları, 7.92-8.06 ppm'deki (m, **4H**) azometin ve sülfonamid grubu sübtütisyonu içeren aromatik halkadaki aromatik bölge protonlarını işaret etmektedir.

DK-5 Bileşiminin Karakteristik Pikleri

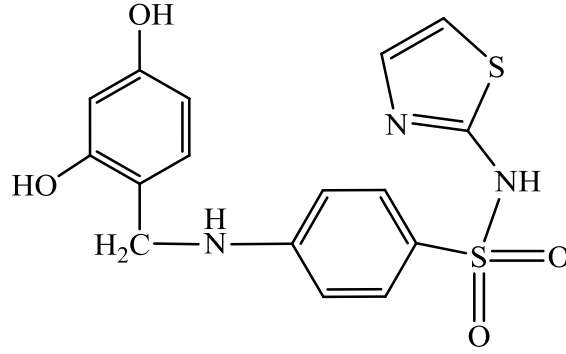


Şekil 7.16: DK-5 Bileşiği

FT-IR Spekturumu:

3340.23 cm⁻¹'deki pik aromatik hidroksil (Ar, -OH) grubu gerilmesini, 1619.00 cm⁻¹'deki pik azometin (Ar-CH=N-Ar) grubu gerilmesini, 1324.46 cm⁻¹'deki pik asimetric sülfoksit (-SO₂-) grubu gerilmesini, 1131.99 cm⁻¹'deki pik simetrik sülfoksit (-SO₂-) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

DK-5 İ Bileşğinin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.17: DK-5İ Bileşği

FT-IR Spekturumu:

3352.42 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1314.46 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini, 1124.25 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

¹H-NMR Spekturumu:

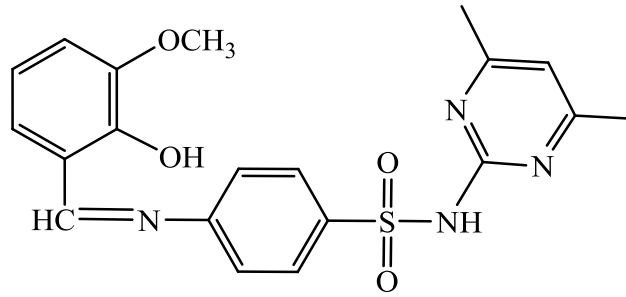
8.51 ppm'deki (s, **1H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağılı protonu, 3.50 ppm'deki (br, **3H**) aromatik hidroksil grubu ve aromatik amin grubu protonlarını, 6.91-6.92 ppm'deki (d, **2H**) sekonder amin ve sülfonamid grubu sübtütisyonu içeren aromatik halkadaki aromatik bölge protonlarını işaret etmektedir.

5.43 ppm'deki (s, **2H**) metil grubu protonlarının sinyalinin gözlenmesi **DK-5 İ** bileşğinin sentezini gerçekleştirme için yapılan *indirgeme reaksiyonun* gerçekleştiğini göstermektedir.

¹³C-NMR Spekturumu:

50.7 ppm'deki sinyal aromatik halka ve sekonder amin grubu sübtütisyonu içeren sekonder karbon atomunun varlığını göstermektedir. Buda **DK-5 İ** bileşğinin sentezini gerçekleştirme için yapılan *indirgeme reaksiyonun* gerçekleştiğini göstermektedir.

DK-7 Bileşiminin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.18: DK-7 Bileşiği

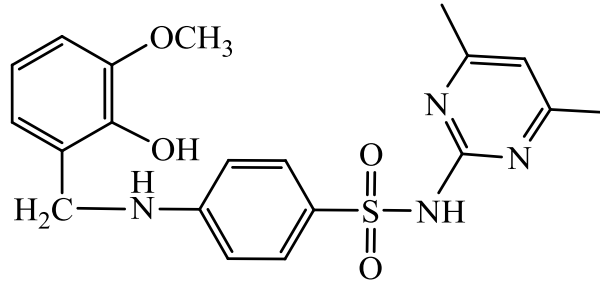
FT-IR Spekturumu:

3258.35 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1620.87 cm^{-1} 'deki pik azometin (Ar-**CH=N**-Ar) grubu gerilmesini, 1316.67 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini, 1156.85 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

¹H-NMR Spekturumu:

2.43 ppm'deki (s, **6H**) aromatik halkaya sübtütie metil protonlarını, 6.70 ppm'deki (s, **1H**) aromatik halkada metil gruplarına *o*-pozisyonda olan aromatik halka protonunu, 8.64 ppm'deki (s, **1H**) azometin grubu protonunu, 9.94 ppm'deki (s, **1H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağlı protonu, 7.27 ppm'deki (s, **1H**) aromatik hidroksil grubu protonunu, 7.20 ppm'deki (d, *J*: 5.0, 1H), 6.93 ppm'deki (t, *J*: 5.0, 1H) ve 8.23 (d, *J*: 5.0, 1H) ppm'deki hidroksi ve metoksi grubu sübtütisyonu olan aromatik halkadaki aromatik bölge protonlarını, 7.36 ppm'deki (d, *J*: 10.0, 2H) ve 7.14 ppm'deki (d, *J*: 10.0, 2H) azometin ve sülfonamid grubu sübtütisyonu içeren aromatik halkadaki aromatik bölge protonlarını, 3.95 ppm'deki (d, **3H**) aromatik halkaya sübtütie metoksi grubu protonlarını işaret etmektedir.

DK-7 İ Bileşğinin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.19: DK-7İ Bileşğii

FT-IR Spekturumu:

3368.13 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1268.09 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini, 1123.96 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

¹H-NMR Spekturumu:

8.56 ppm'deki (s, **1H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağılı protonu, 5.26 ppm'deki (br, s, **2H**) aromatik hidroksil grubu ve aromatik amin grubu protonlarını, 6.45 ppm'deki (d, *J*: 10, 2H) ve 7.57 ppm'deki (d, *J*: 10, 2H) sekonder amin ve sülfonamid grubu sübtütisyonu içeren aromatik halkadaki aromatik bölge protonlarını, 2.05 ppm'deki (s, **6H**) iki azot atomu içeren aromatik halkaya sübtütie metil grubu protonlarını ve 6.52 ppm'deki (s, **1H**) bu metil grupları arasında kalan aromatik protonu, 3.78 ppm'deki (s, **3H**) aromatik halkaya sübtütie metoksi grubu protonlarını işaret etmektedir.

DK-7 bileşğinde yer alan 8.64 ppm'deki (s, **1H**) azometin grubu protonunun sinyalinin kaybolup 4.19 ppm'deki (s, **2H**) metil protonlarının sinyalinin gözlenmesi **DK-7İ** bileşğinin sentezini geçekleştirmek için yapılan *indirgeme reaksiyonun* gerçekleştğini göstermektedir.

¹³C-NMR Spekturumu:

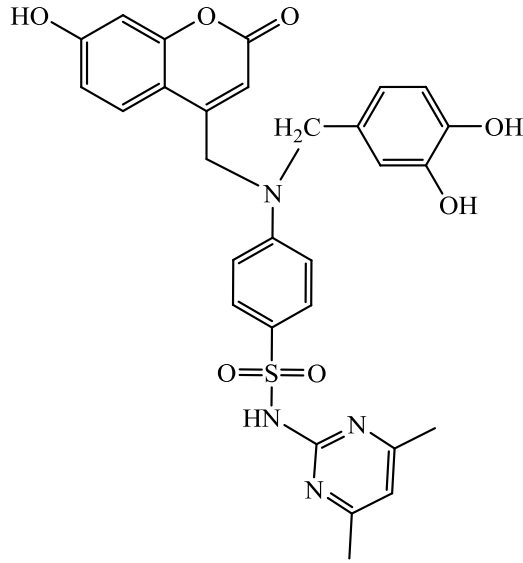
42.68 ppm'deki sinyal aromatik halka ve sekonder amin grubu sübstütisyonu içeren sekonder karbon atomunun varlığını göstermektedir. Buda **DK-7 İ** bileşiğinin sentezini gerçekleştirmek için yapılan *indirgeme reaksiyonun* gerçekleştiğini göstermektedir.

Yöntem 3 (hidroksi kumarin grubu içeren sülfonamid türevinin sentezi) :

Tez çalışmamızda kullandığımız bu metod; **Yöntem 2**'de elde ettiğimiz sülfonamid grubu içeren sekonder amin bileşiği DK-1İ'in 4-klorometil-7-hidroksi kumarin bileşiği ile aseton içerisinde ve trietil amin bazı varlığında alkilasyonunu içermektedir.

Aşağıda bu yöntemle elde ettiğimiz türevin (DNM-1) FT-IR, ¹H-NMR spekturumlarından elde edilen ve türevin yapısını aydınlatmaya yönelik karakteristik olan değerler verilmiştir.

DNM-1 Bileşiminin Karakteristik Pikleri



Şekil 7.20: DNM-1 Bileşiği

FT-IR Spekturumu:

3200-3250 cm^{-1} 'deki pik aromatik hidroksil (Ar, **-OH**) grubu gerilmesini, 1698.15 cm^{-1} 'deki pik piron halkası karbonil grubu (**-C=C-C=O**) gerilmesini, 1382.92 cm^{-1} 'deki pik asimetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini, 1137.08 cm^{-1} 'deki pik simetrik sülfoksit (**-SO₂-**) grubu gerilmesini işaret etmektedir.

¹H-NMR Spekturumu:

6.39 ppm'deki (s, **1H**) piron halkası olefinik protonu, 4.89 ppm'deki (s, **2H**) piron halkasının 4-pozisyona bağlı olan metil protonlarını, 9.71 ppm'deki (s, **1H**) sülfonamid grubu azot atomuna bağlı protonu, 6.02-6.04 ppm'deki (d, **3H**) aromatik hidroksil grubu protonlarını işaret etmektedir. 2.27 ppm'deki (s, **6H**) iki azot atomu içeren aromatik halkaya sübtütie metil grubu protonlarını, 7.30 ppm'deki (d, **2H**) tersiyer amin ve sülfonamid grubu sübtütisyonu içeren aromatik halkadaki aromatik bölge protonlarını işaret etmektedir.

Sentezi gerçekleştirilen sülfonamid bileşikleri yapılarında fenolik hidroksil grubu içerdiklerinden dikkatli çalışılması gereken hassas bileşiklerdir. Bu hassas durumları, inert atmosfer altında çalışmayı zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda gerçekleştirilen bütün sentezlerde inert ortam oluşturmak için azot gazı kullanılmış ve reaksiyon balonları alüminyum folyo ile sarılarak kullanılan giriş maddelerinin ve oluşan ürünlerin gün ışığına maruz bırakılmaması için çaba harcanmıştır. İlaveten gerçekleştirilen saflaştırma işlemlerinde mümkün oldukça hızlı hareket edilmiş, saflaştırılan sülfonamid türevleri vakum altında kurutulmuş ve vakum desikatöründe gün ışığına maruz kalmayacak şekilde muhafaza edilmiştir.

Sentezlenen çıkış bileşikleri ve sülfonamid türevlerini saflaştırmak için silikajel kolon kromatografisi ve kristallendirme teknikleri kullanılmıştır. Kolon kromatografisi saflaştırma tekniğinde, çıkış bileşikleri ve sülfonamid türevlerinin yapılarında bulunan hidroksil ve amin grupları nedeniyle silikajel kolonda fazla süre alıkonmasını önlemek amacıyla silikajel kolona azot gazı ilavesi yapılmış ve saflaştırılması işleminin daha kısa sürede gerçekleştirilmesi sağlanmıştır.

Sentezlenen sülfonamid türevlerinin (*DS-1, DS-2, DS-3, DS-5, DS-6, DS-7, DS-9, DS-10, DS-11, DNM-1, DK-1, DK-2, DK-5, DK-5İ, DK-7 ve DK-7İ*) bazı metaller (Fe^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Pb^{2+} , Cr^{3+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} ve Zn^{2+}) ile kompleksleşme kabiliyetleri sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi kullanılarak çalışıldı. Her bir türevin (ligand) her bir metalle ayrı ayrı metal:ligand oranı 1:1 olacak şekilde ($CHCl_3-H_2O$) çözücü sisteminde $25^{\circ}C$ 'de yapılan ekstraksiyon çalışmalarından ekstraksiyon denge sabitleri belirlendi. Ekstraksiyon denge sabitlerini tespit için ICP ile belirlenen dengedeki metal derişimleri kullanıldı.

Metallerin sentezlenen liganlarla olan kompleksleşme yeteneklerinin göstergesi olarak $\log K_{ext}$ değerleri (*Tablo 6.21 - Tablo 6.25*) ilgili liganda göre şu şekilde sıralanmaktadır.

DS-1 ligandı için, $Zn^{2+} > Cu^{2+} > Pb^{2+} > Mg^{2+} > Ni^{2+} > Cr^{3+} > Fe^{3+} > Co^{2+}$ sırasında azalır. **DS-1** ligandı Ca^{2+} metali ile hiçbir kompleksleşme kabiliyeti göstermemiştir.

DS-2 ligandı için, $Zn^{2+} > Pb^{2+} > Cu^{2+} > Ni^{2+} > Fe^{3+} > Cr^{3+} > Mg^{2+}$ sırasında azalır. **DS-2** ligandı Ca^{2+} ve Co^{2+} metalleri ile hiçbir kompleksleşme kabiliyeti göstermemiştir.

DS-3 ligandı için, $Zn^{2+} > Cu^{2+} > Ni^{2+} > Co^{2+} > Mg^{2+} > Cr^{3+} > Fe^{3+} > Pb^{2+}$ sırasında azalır. **DS-3** ligandı Ca^{2+} metali ile hiçbir kompleksleşme kabiliyeti göstermemiştir.

DS-5 ligandı için, $Zn^{2+} > Ni^{2+} > Cu^{2+} > Cr^{3+} > Fe^{3+} > Mg^{2+} > Pb^{2+}$ sırasında azalır. **DS-5** ligandı Ca^{2+} ve Co^{2+} metalleri ile hiçbir kompleksleşme kabiliyeti göstermemiştir.

DS-6 ligandı için, $Zn^{2+} > Ni^{2+} > Cu^{2+} > Pb^{2+} > Co^{2+} > Fe^{3+} > Cr^{3+} > Mg^{2+} > Ca^{2+}$ sırasında azalır.

DS-7 ligandı için, $Zn^{2+} > Pb^{2+} > Cu^{2+} > Ni^{2+} > Co^{2+} > Ca^{2+} > Mg^{2+} > Cr^{3+} > Fe^{3+}$ sırasında azalır.

DS-9 ligandı için, $Zn^{2+} > Ca^{2+} > Cu^{2+} > Fe^{3+} > Mg^{2+} > Cr^{3+} > Pb^{2+} > Ni^{2+} > Co^{2+}$ sırasında azalır.

DS-10 ligandı için, $Zn^{2+} > Cu^{2+} > Fe^{3+} > Co^{2+} > Cr^{3+} > Mg^{2+} > Pb^{2+} > Ni^{2+}$ sırasında azalır. **DS-10** ligandı Ca^{2+} metali ile hiçbir kompleksleşme kabiliyeti göstermemiştir.

DS-11 ligandı için, $Zn^{2+} > Cr^{3+} > Cu^{2+} > Pb^{2+} > Fe^{3+} > Mg^{2+} > Ni^{2+} > Co^{2+}$ sırasında azalır. **DS-11** ligandı Ca^{2+} metali ile hiçbir kompleksleşme kabiliyeti göstermemiştir.

DNM-1 ligandı için, $Zn^{2+} > Co^{2+} > Pb^{2+} > Cu^{2+} > Cr^{3+} > Mg^{2+} > Fe^{3+} > Ni^{2+}$ sırasında azalır. **DNM-1** ligandı Ca^{2+} metali ile hiçbir kompleksleşme kabiliyeti göstermemiştir.

DK-1 ligandı için, $Zn^{2+} > Ni^{2+} > Co^{2+} > Cu^{2+} > Cr^{3+} > Pb^{2+} > Mg^{2+} > Fe^{3+} > Ca^{2+}$ sırasında azalır.

DK-2 ligandı için, $Zn^{2+} > Pb^{2+} > Ca^{2+} > Ni^{2+} > Cr^{3+} > Fe^{3+} > Co^{2+} > Cu^{2+} > Mg^{2+}$ sırasında azalır.

DK-5 ligandı için, $Zn^{2+} > Cu^{2+} > Ca^{2+} > Mg^{2+} > Cr^{3+} > Co^{2+} > Fe^{3+} > Ni^{2+} > Pb^{2+}$ sırasında azalır.

DK-5İ ligandı için, $Zn^{2+} > Ca^{2+} > Cu^{2+} > Co^{2+} > Cr^{3+} > Mg^{2+} > Fe^{3+} > Pb^{2+} > Ni^{2+}$ sırasında azalır.

DK-7 ligandı için, $Zn^{2+} > Pb^{2+} > Cr^{3+} > Mg^{2+} > Cu^{2+} > Ca^{2+} > Co^{2+} > Ni^{2+} > Fe^{3+}$ sırasında azalır.

DK-7İ ligandı için, $Ca^{2+} > Pb^{2+} > Mg^{2+} > Cr^{3+} > Zn^{2+} > Cu^{2+} > Fe^{3+} > Co^{2+} > Ni^{2+}$ sırasında azalır.

Metallerin ligandlarla kompleksleşme kabiliyetini gösteren Log K_{ext} ve % ekstraksiyon sıralama değerleri incelediğinde aşağıda verilen bileşiklerin; ***DS-1, DS-2, DS-3, DS-5, DS-6, DS-7, DS-9, DS-10, DS-11, DNM-1, DK-1, DK-2, DK-5, DK-5İ*** ve ***DK-7***'nin en iyi Zn^{2+} metali ile kompleksleştiği görülmektedir. ***DK-7İ*** bileşiğinin ise en iyi Ca^{2+} metali ile kompleksleşme göstermektedir.

Tez çalışmamızda sentezlediğimiz türevler içerdikleri gruplar (***sülfonamid grubu, hidroksi kumarin grubu, imin grubu, amin grubu***) nedeniyle biyolojik öneme sahip olduğundan sonraki aşamada bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin araştırılması düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

- [1] Sener, B., Mutlugil, A., “Naturally Occurring Coumarins and Their Biological Activities”, *Fabard J. Pharm. Sci.*, 12, 99-114, (1987).
- [2] Rodrigues, R. F., Tashima, A. K., Pereira, R. M. S., Mohamed, R. S., Cabral, F., “Coumarin solubility and extraction from emburana (*Torresea cearensis*) seeds with supercritical carbon dioxide”, *J. of Supercritical Fluids*, 43, 375–382, (2008) .
- [3] Trenor, S. R., Shultz, A. R., Love, B. J., Long, T. E., “Coumarins in Polymers: From Light Harvesting to Photo-Cross-Linkable Tissue Scaffolds”, *Chem. Rev.*, 104 (6), 3059-3078, (2004).
- [4] O’Kennedy, R., Thornes, R.D., “Coumarins Biology”, *Applications and Mode of Action*, John Wiley & Sons Ltd., England, 1-336, (1997).
- [5] Lozhkin, A. V., Sakanyan, E. I., “Natural Coumarins: Methods of Isolation and Analysis”, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 40 (6), 337-346, (2006).
- [6] Erk, Ç., Bulut, M., Göçmen, A., “The synthesis of novel crown ethers, Part VII [I]. Coumarin derivatives of Benzocrowns and cation binding from fluorescence spectra”, *J. of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 37, 441-450, (2000).
- [7] Matos, M.J., Vina, D., Quezada, E., Picciau, C., Delogu, G., Orallo, F., Santana, L., Uriarte, E., “A new series of 3-phenylcoumarins as potent and selective MAO-B inhibitors”, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 19, 3268-3270, (2009).
- [8] Kathuria, A., Gupta, A., Priya, N., Singh, P., Raj, H. G., Prasad A. K., Parmar, V. S., Sharma, S. K., “Specificities of Calreticulin Transacetylase to acetoxy derivatives of 3-alkyl-4-methylcoumarins: Effect on the activation of nitric oxide synthase”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17, 1550–1556, (2009).
- [9] Sudha, S., Venkatachalam, K. S., Priya, V., Mabel, J. H., Palanichamy, M., Murugesan, V., “Single step synthesis of coumarin derivatives over Al-MCM- 41 and its supported catalysts under solvent-free condition”, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 291, 22–29, (2008).
- [10] Tyagi, B., Mishra, M. K., Jasra, R. V., “Microwave-assisted solvent free synthesis of hydroxy derivatives of 4-methyl coumarin using nano-crystalline sulfated-zirconia catalyst” *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 286, 41–46, (2008).

- [11] Vilar, S., Quezada, E., Santana, L., Uriarte, E., Yanez, M., Fraiz, N., Alcaide, C., Canob, E., Orallo, F., "Design, synthesis, and vasorelaxant and platelet antiaggregatory activities of coumarin-resveratrol hybrids", *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16, 257–261, (2006).
- [12] Gümüş, A., Karadeniz, Ş., Uğraş, H. İ., Bulut, M., Çakır, Ü., Gören, A.C., "Synthesis, Complexation, and Biological Activity Studies of 4-Aminomethyl-7,8-dihydroxy Coumarines and Their Crown Ether Derivatives", *J. Heterocyclic Chem.*, 47, 1127, (2010).
- [13] Sethna, S.M., Shah, N.M., "The Chemistry of Coumarins", *Chem. Rev.*, 36, 1-62, (1945).
- [14] Nechifor, M., "Synthesis and properties of some aromatic polyamides with coumarin chromophores", *Reactive & Functional Polymers*, 69, 27–35, (2009).
- [15] Zanten, B. V., Nauta, W. T. H., "Synthesis of alkyl-substituted 3-phenyl-4-hydroxycoumarins", *Recueil*, 79, 1211-1222, (1960).
- [16] Lee, D.N., Kim, G. J., Kim, H. J., "A fluorescent coumarinylalkyne probe for the selective detection of mercury (II) ion in water", *Tetrahedron Letters*, 50, 4766-4768, (2009).
- [17] Li, H., Gao, S., Xi, Z., "A colorimetric and "turn-on" fluorescent chemosensor for Zn(II) based on coumarin Schiff-base derivative", *Inorganic Chemistry Communications*, 12, 300–303, (2009).
- [18] Heravi, M. M., Sadjadi, S., Oskooie, H. A., Shoar, R. H., Bamoharram, F. F., "The synthesis of coumarin-3-carboxylic acids and 3-acetylcoumarin derivatives using heteropolyacids as heterogeneous and recyclable catalysts", *Catalysis Communications*, 9, 470-474, (2008).
- [19] Alonso, M., Brunet, E., Juanes, O., Rodriguez-Ubis, J., "Synthesis and photochemical properties of new coumarin-derived ionophores and their alkaline-earth and lanthanide complexes", *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 147, 113-125, (2002).
- [20] Lin, W., Long, L., Feng, J., Wang, B., Guo, C., "Synthesis of meso-coumarinconjugated porphyrins and investigation of their luminescence properties", *Eur. J. Org. Chem.*, 4301–4304, (2007).
- [21] O’Kennedy, R., Thornes, R.D., "Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action", *John Wiley and Sons Ltd. , New York*, 1-53, (1997).
- [22] Coffey, S., "Heterocyclic Compounds", *Rodd’s Chemistry of Carbon Compounds*, 2nd Ed., *Elsevier Scientific Publishing Company*, New York, USA, 4, 96-138, (1977).

- [23] Erk, Ç., Göçmen, A., Bulut, M., “The Synthesis of Novel Macrocycles, Part V. The Coumarin Crown Ethers and Cation Binding with Fluorescence Spectra”, *Supramol. Chem.*, 11, 49-56, (1999).
- [24] Riveiro, M. E., Vazquez, R., Moglioni, A., Gomez, N., Baldi, A., Davio, C., Shayo, C., “Biochemical mechanisms underlying the pro-apoptotic activity of 7,8-dihydroxy-4-methylcoumarin in human leukemic cells”, *Biochemical Pharmacology*, 75, 725–736, (2008).
- [25] Melagraki, G., Afantitis, A., Igglessi-Markopoulou, O., Detsi, A., Koufaki, M., Kontogiorgis, C., Hadjipavlou-Litina, D. J., “Synthesis and evaluation of the antioxidant and anti-inflammatory activity of novel coumarin-3-aminoamides and their alpha-lipoic acid adducts”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3020-3026, (2009).
- [26] Kirkiacharian, S., Lormier, A. T., Chidiack, H., Bouchoux, F., Cerede, E., “Synthesis and binding affinity to human and estrogen receptors of various 7-hydroxycoumarins substituted at 4- and 3,4- positions”, *Il Farmaco*, 59, 981–986, (2004).
- [27] Jagtap, A. R., Satam, V. S., Rajule, R. N., Kanetkar, V. R., “The synthesis and characterization of novel coumarin dyes derived from 1,4-diethyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-hydroxyquinoxalin-6-carboxaldehyde”, *Dyes and Pigments*, 82, 84–89, (2009).
- [28] Çamur, M., “Karboksilik Asit ve/veya 2H-1-Benzopiran-2-On Türevi Bazı Ftalosiyanınların Sentezi Ve Karakterizasyonu”, Doktora Tezi, *Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, (2009).
- [29] Rafie, H. A., Bahgat, A. H., “The electronic absorption spectra of some coumarins. A molecular orbital treatment”, *Canadian Journal of Chemistry*, 63, 1173-1179, (1985).
- [30] Sener, B., Mutlugil, A., “Naturally Occurring Coumarins and Their Biological Activities”, *FABAD J. Pharm. Sci.*, 12, 99, (1987).
- [31] Gomathi, C., “Bioassay-Guided Isolation Of Acetyl Cholinesterase Inhibitors From *Mesua Elegans* (King) Kosterm”, *Yüksek Lisans Tezi*, Malaya University, Kuala Lumpur, 32-52, (2009).
- [32] Steck, W., Bailey, B.K., “Characterization of plant coumarins by combined gas chromatography, ultraviolet absorption spectroscopy, and nuclear magnetic resonance analysis”, *Canadian Journal of Chemistry*, 47, 3577, (1969).
- [33] Bae, H. Y., and Kang, S., “A sulfonamide based glucose-responsive hydrogel with covalently immobilized glucose oxidase and catalase” *Journal of Controlled Release*, 86, 115-121, (2003).

- [34] Özalp, E. A. D., *Farmakoloji*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, (2002).
- [35] Horwitz, W., “Review of analytical methods for sulfonamides. Analytical methods for sulfonamides in foods and feeds. Review of methodology”, *J. of Ass. of Official Analytical Chem.*, 64(1), 104-130, (1981).
- [36] Pawelczyk, E. and Zajac, M., “Acid hydrolysis of sulfatiazole”, *Acta Polonian Pharmacy*, 33(4), 479-484, (1976).
- [37] Bell, P. H., Bone, J. F., Romblin, R. O., “The relationship of structure to activity of sulfanilamide type compounds”, *Journal of American Chem. Society*, 66(5), 847, (1944).
- [38] Babacan, M., *Klinikte Antimikrobikler*, Atatürk Üniversitesi Yayınları, 624, (1983).
- [39] Yüce, K., “*Antibiyotikler ve İnfeksiyon Hastalıkları Tedavi Yöntemleri*”, (1988).
- [40] Youmans, G. R. and Youmans, A. S., in R. J. Schnitzer and F. Hawking, “Experimental Chemotherapy”, *New York*, 2, 445–447, (1964).
- [41] Meyers, F., Jawetz, H. E., and Goldfien, A., “Review of Medical Pharmacology”, *Lange Medical Publications*, 3, 523–527, (1972).
- [42] Petri, W. A, Hardman, J. G., Limbird, L. E. and A. Goodman Gilman, “Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics”, *McGraw-Hill, New York*, 10, 1171–1188, (2001).
- [43] Işık, K., Özdemir Kocak, F., “Antimicrobial activity screening of some sulfonamide derivatives on some *Nocardia* species and isolates” *Microbiological Research*, 10, 1016, (2006).
- [44] Porras, M. C., Lecumberri, J. N. and Castrillon, J. L., “Trimethoprim/sulfamethoxazole and metabolic acidosis in HIV-infected patients” *Annals of Pharmacotherapy*, 32, 185, (1998).
- [45] Press ,N. , Chavez, V. M. , Ticona, E., Calderon,M. , Apolinario,I. S., A., Culotta, Arevalo, J. and Gilman,R. H. , “Screening for sexually transmitted diseases in human immunodeficiency virus-positive patients in Peru reveals an absence of *Chlamydia trachomatis* and identifies *Trichomonas vaginalis* in pharyngeal specimens” , *Clinical Infectious Diseases*, 32, 808, (2001).
- [46] Parai M., K., Panda G., Srivastava K., Puri and S. K., “Design, synthesis and antimalarial activity of benzene and isoquinoline sulfonamide derivatives” , *Bioorganic and Medicinal Chem. Letters*, 18, 776–781, (2008).

- [47] Basanagouda M., Shivashankar, K., Kulkarni, M., Vijaykumar, P., Patel H., Mutha S. S. , Mohite A. A., “Synthesis and antimicrobial studies on novel sulfonamides containing 4-azidomethyl coumarin”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 1151–1157, (2010).
- [48] Janosik, T., Shirani, H., Wahlström, N., Malky, I., Stensland, B., Bergman, J., “Efficient sulfonation of 1-phenylsulfonyl-1*H*-pyrroles and 1-phenylsulfonyl-1*H*-indoles using chlorosulfonic acid in acetonitrile”, *Tetrahedron*, 62, 1699–1707, (2006).
- [49] Zuo, H., Jose, G., Li, Z., Moon, B. H., Shin, D., Ghate, M., “Microwave-assisted synthesis of fluorinated coumarino sulfonamides”, *General Papers, ARKIVOC* (ii), 183-189, (2008).
- [50] Nassir, N., Alias, Y., Abdullah, Z., Shakir, M., Ekhlash, M., Hamid, A. A., “Synthesis and Antibacterial Evaluation of Some Novel Imidazole and Benzimidazole Sulfonamides”, *Molecules*, 18, 11978-11995, (2013).
- [51] Ioannidis, M., Gentleman, S. A., Ho, L., Lincoln, S. F., Sumbly, J. C., “Complexation and structural studies of a sulfonamide aza-15-crown-5 derivative”, *Inorganic Chemistry Communications*, 13, 593–598, (2010).
- [52] Bhat, M. A., , Siddiqui, N., . Khan. S. A., “Synthesis of Novel Thioureido Derivatives of Sulfonamides and Thiosemicarbazido Derivatives of Coumarin as Potential Anticonvulsant and Analgesic Agents”, *Indian J. Pharm. Sci.*, 68 (1), 120-124, (2006).
- [53] Lin, S. J., Tsai W. J., Chiou, W. F., Yang, T. H. and Yang, L.- M., “Selective COX-2 inhibitors. Part 2: Synthesis and biological evaluation of 4-benzylideneamino and 4-phenyliminomethyl-benzenesulfonamides”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16, 2697–2706, (2008).
- [54] Reddy, C. R., Mahipal, B. and Yaragorla, S. R., “A new and efficient method for the facile synthesis of *N*-acyl sulfonamides under Lewis acid catalysis”, *Tetrahedron Letters*, 48, 7528–7532, (2007).
- [55] Özmen, Ü. Ö., Olgun, G., “Synthesis, characterization and antibacterial activity of new sulfonyl hydrazone derivatives and their nickel(II) complexes”, *Spectrochimica Acta Part A*, 70, 641–645, (2008).
- [56] Arslan, O., Çakır, Ü., Uğraş, H. I., “Synthesis of New Sulfonamide Inhibitors of Carbonic Anhydrase”, *Biochemistry (Moscow)*, 67(9), 1055-1057, (2002).
- [57] Arslan, O., Çakır, Ü., Uğraş, H. I., Özensoy, Ö., Sinan, S., “*In Vitro* Inhibition Effects of some New Sulfonamide Inhibitors on Human Carbonic Anhydrase I and II”, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 19(3), 257–261, (2004).
- [58] Vliet, E.B.: “Hydroxyhydroquinone triacetate”, *Organic Synth.*, 1, 317, (1941).

- [59] Pfeiffer, P., Breith, E., Lübbe, E. and Tsumaki, T., *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 503, 84, (1933).
- [60] Tsumaki, T., *Bull. Chem. Soc. Japon*, 13, 252, (1938).
- [61] Shepard, N.A. and Ticknor, A.A., “Researches on Amines the Formation of Schiff Bases from β -Phenylethylamine and their Reduction to Alkyl Derivates of this Amine”, 38, 381-387, (1916).
- [62] Zishen, W., Zigi, G., Zhenhuan, Y., “Synth. React. Inorg.”, *Met.-Org. Chem.*, 3, 335, (1990).
- [63] Telep, S.M., Sadeek, S.A., Nour, E.M., “Synthesis and Vibrational of Oxovanadium (IV)-Tetradentate Schiff Base Complexes”, *Spectroscopic Letters*, 1, 169, (1993).
- [64] Busch, D.H., Ramprasad, D., Goldsby, D. H., “Molecular desing based on inclusion. Synthesis, characterization, and crystal structures of a new family of lacunar Schiff base complexes with promise as broad-range host molecules”, *J. Am. Chem. Soc.*, 110(5), 1480-1487, (1988).
- [65] Elwahy, H.M.Ahmed, “Synthesis of Benzo-substitued Macrocyclic Ligands Containing Quinoxaline Subunits”, *Tetrahedron*, 56, 897-907, (2000).
- [66] Nelson, S.M., “Developments in the synthesis and coordination chemistry of macrocyclic Schiff base ligands”, *Pure. Appl. Chem.*, 52, 2461, (1980).
- [67] Hodgkinson, L.C., Johnson, M.R., Leigh, S.J., Spencer, N., Sutherland, I.O., Newton, R.F., *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 1, 2193, (1979).
- [68] Adam, K.R., Lindoy, L.F., Lip, H.C., Rea, J.H., Skelton, B.W., White, A.H., “Cation Binding by Macrocyles: Complexation of Cationic Species by Crown Ethers”, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 74, (1981).
- [69] Öztürk, N.S., “Değişik Piridin Aldehitler ile Anilinlerden Türeyen Schiff Bazlarının Sentezi ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Hazırlanması”, Doktora Tezi, *İ.T.Ü., Fen Bilimleri Ens.*, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, (1998).
- [70] Forman, S.E., “Synthesis of Oximes”, *J. Org. Chem.*, 29(11), 3323-3327 (1964).
- [71] Bıçak, N., Doktora Tezi, *İ.T.Ü. Kimya Fak.*, (1980).
- [72] Mahmoud, R.M., El-Hayt, T.M., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 42, 349. (1980).
- [73] Yazıcı, A. ve Karabağ, E.T., “Aminoasitlerden Türeyen Schiff Bazlarının Metal Komplekslerinin Araştırılması”, Bitirme Tezi, *İ.Ü. Müh. Fak.*, (1988).
- [74] Nimitz, J., S., “Experiment in Org. Chem., from microscale to macroscale”, *Prentice Hall*, (1991).

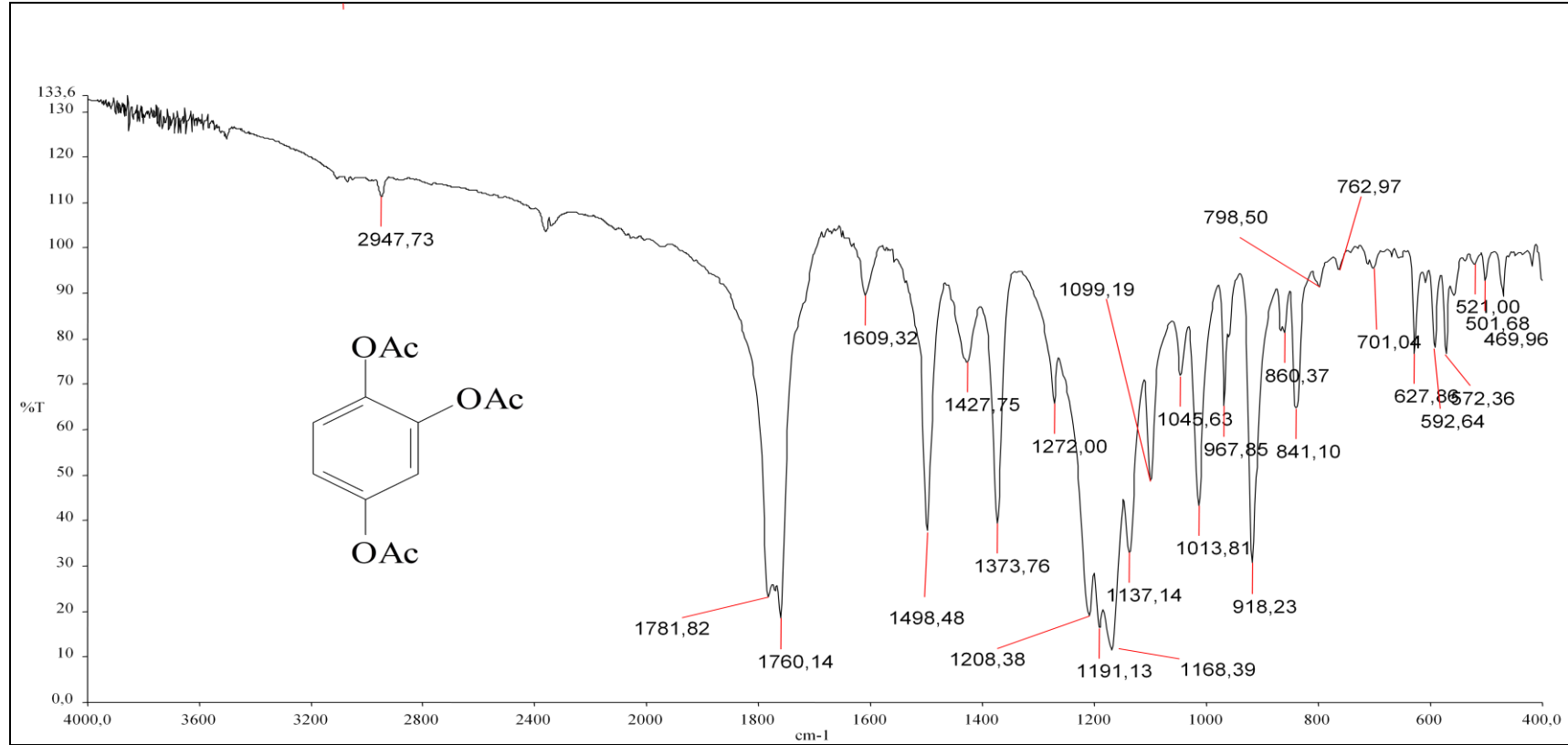
- [75] Uyar, T., “Organik Kimya”, *Palme Yayıncılık*, 9.Baskı, (1998).
- [76] Gabarik, Z., Lazarevic, Z. Koprivanac, N., “Derivate Spectrophotometric Determination of Nickel and Manganese Complexes with 2- (2-Pyridylmethyleneamino) Phenol”, *Anal.Lett.*, 26(11), 2455-2471, (1993).
- [77] Ansell, B.A., “Drug treatment of the Rheumatic Diseases”, 2nd Edn., *ADIS Health Science*, 186, (1982).
- [78] Jayabalakrishnan, C., Karvemb, R., Natarajan, K., “Catalytic and Antimicrobial Activities of New Ruthenium (II) Unsymmetrical Schiff Base Complexes”, *Transition Metal Chemistry*, 27, 295-300, (2002).
- [79] Fessenden, R.J. and Fessenden, J.S., “Organik Kimya”, *Güneş Kitabevi* (Çeviri Editörü: Uyar, T.), Dördüncü Baskı, Ankara, (1992).
- [80] Metzler, C.M., Cahil, A., Metzler, D.E., “Equilibria and absorption spectra of Schiff bases”, *J.Am.Chem.Soc.*, 102(19), 6075- 6082, (1980).
- [81] Erturan, S., Yalçın, M., Cankurtaran, H., ve Kunt, G., *XI. Kimya Kongresi*, 494, (1997).
- [82] Yazıcı, A. ve Karabağ, E.T., “Aminoasitlerden Türeyen Schiff Bazlarının Metal Komplekslerinin Araştırılması”, Bitirme Projesi, *İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi*, (1988).
- [83] Zishen, W., Huxia, W., Zhenhuan, Y. and Changhall, H., *XXV International Conference on Coordination Chemistry, Book of Abstract*, 663, (1987).
- [84] Bekaroğlu, Ö., “Koordinasyon Kimyası”, *Kurtuluş Matbaası*, İstanbul, (1972).
- [85] Tarafder, M.T.H., Mihall, M.A.L., “Novel Peroxy Complexes of Zirconium Containing Organic Ligands”, *Inorganic Chemistry*, 25, 2265-2268, (1986).
- [86] Allen C.F.H., Leubner G.W., *Org. Synth. Coll.*, 4, 866-869, (1963).
- [87] Erdik, E., “Denel Organik Kimya”, *Ankara Üniv. Yayınları*, Ankara, (1987).
- [88] Williams, D.H., Fleming, I., “Spectroscopic Methods in Organic Chemistry”, *McGraw-Hill Book Company*, London, (1989).

EKLER

9. EKLER

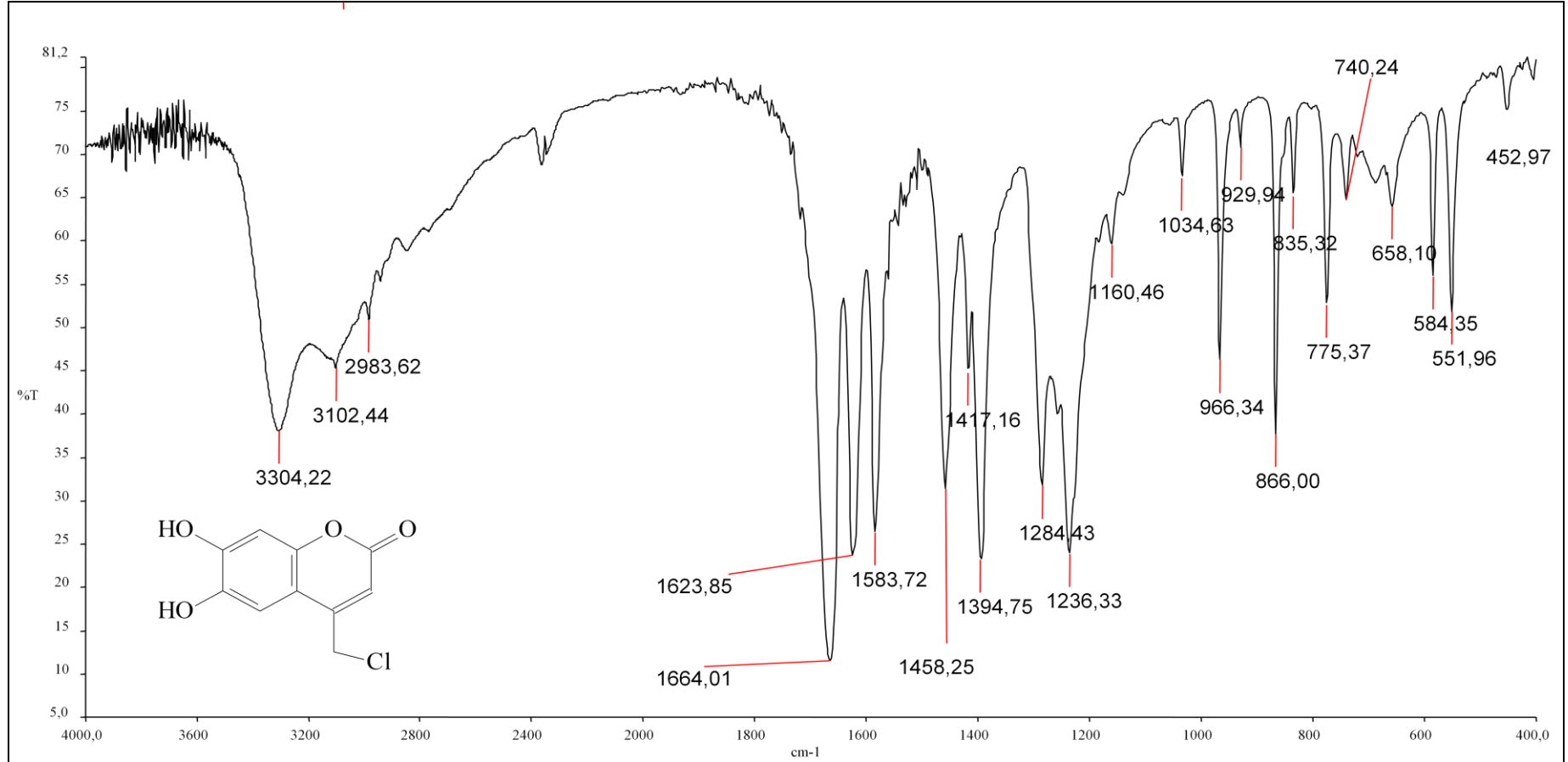
9.1 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR ve FT-NMR Spektumları

9.1.1 1,2,4-Triasetoksibenzen'in FT-IR Spektrumu



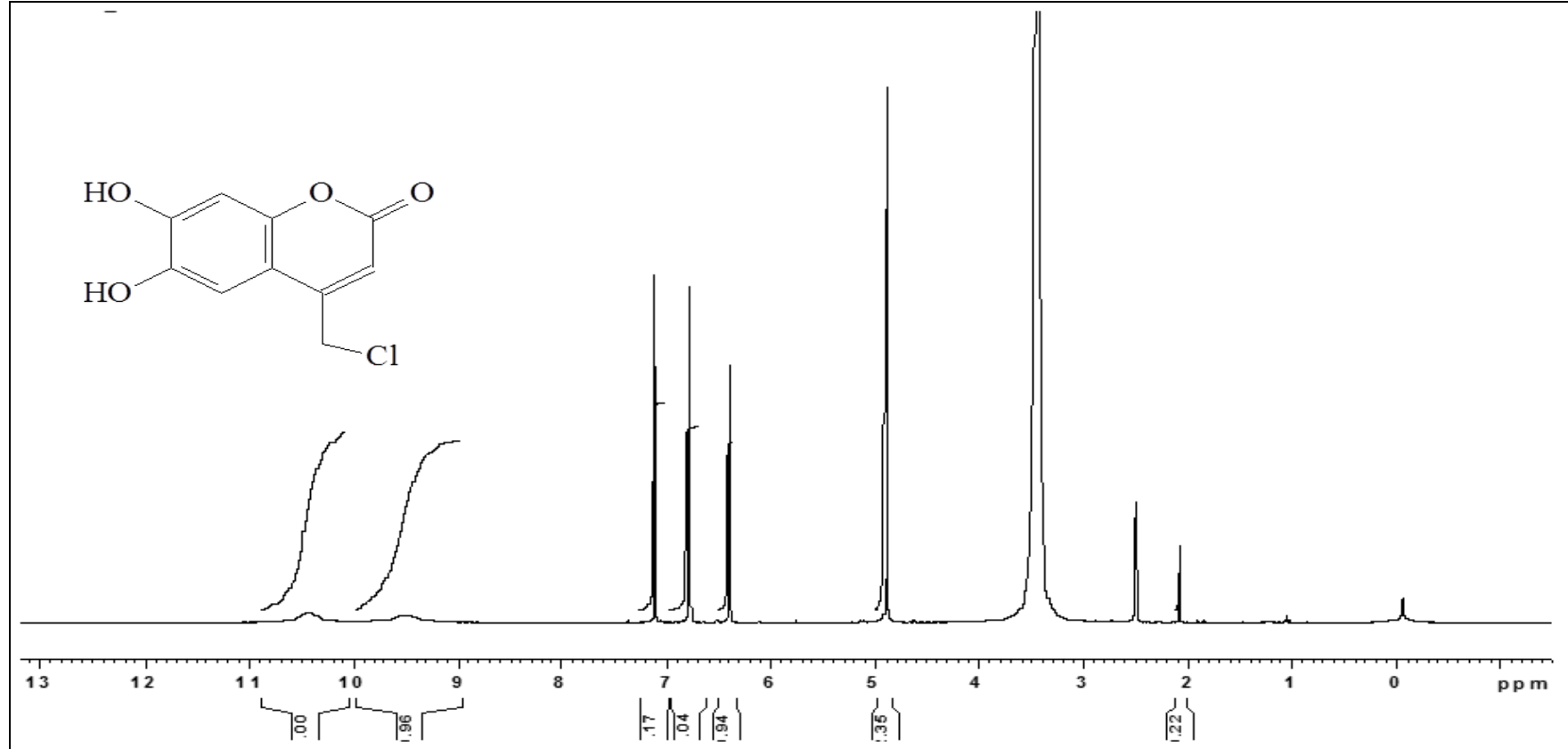
Şekil 9.1: K-A Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

9.1.2 K-1 Bileşinin FT-IR Spektrumu



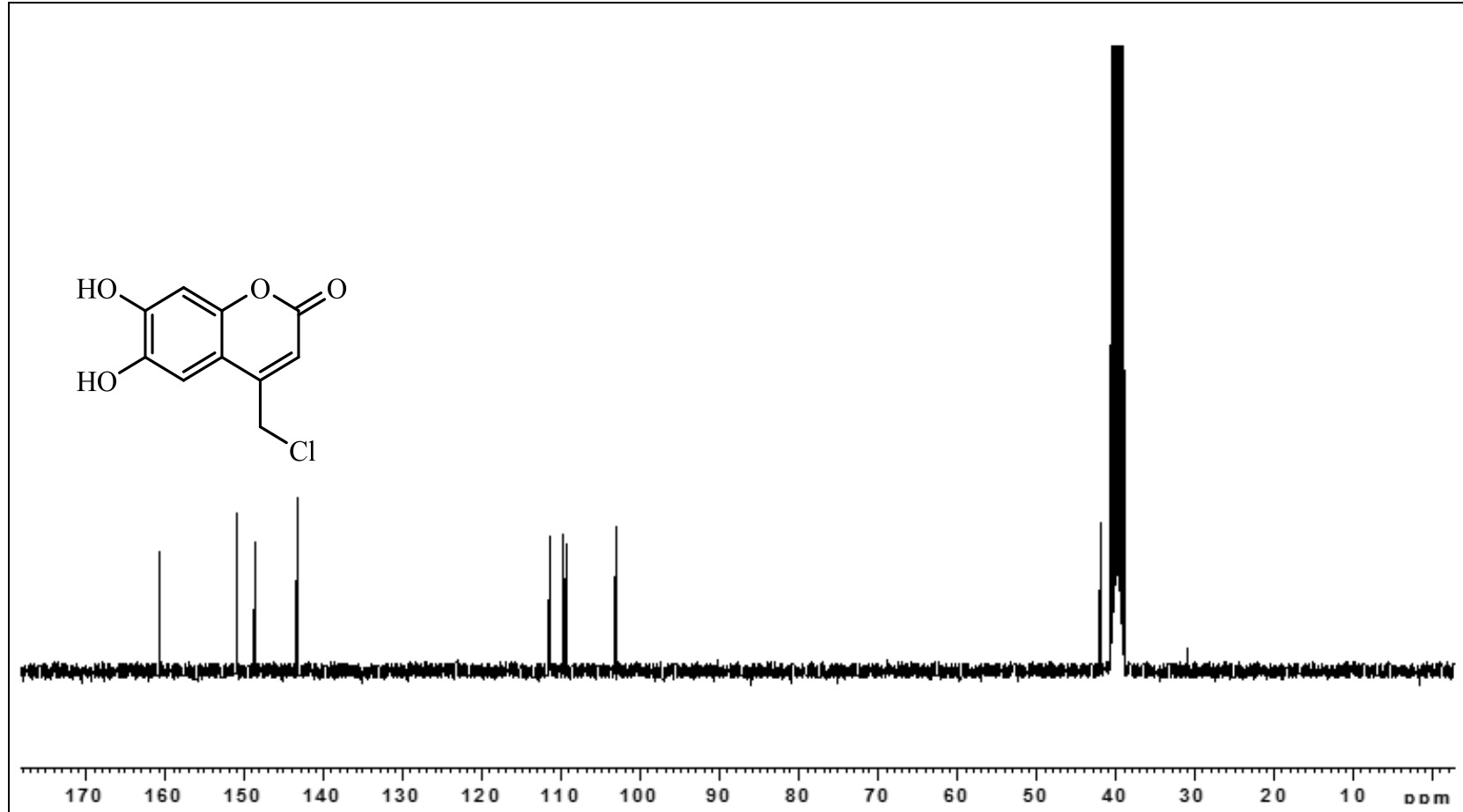
Şekil 9.2: K-1 Bileşiğın FT-IR Spektrumu

9.1.3 K-1 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



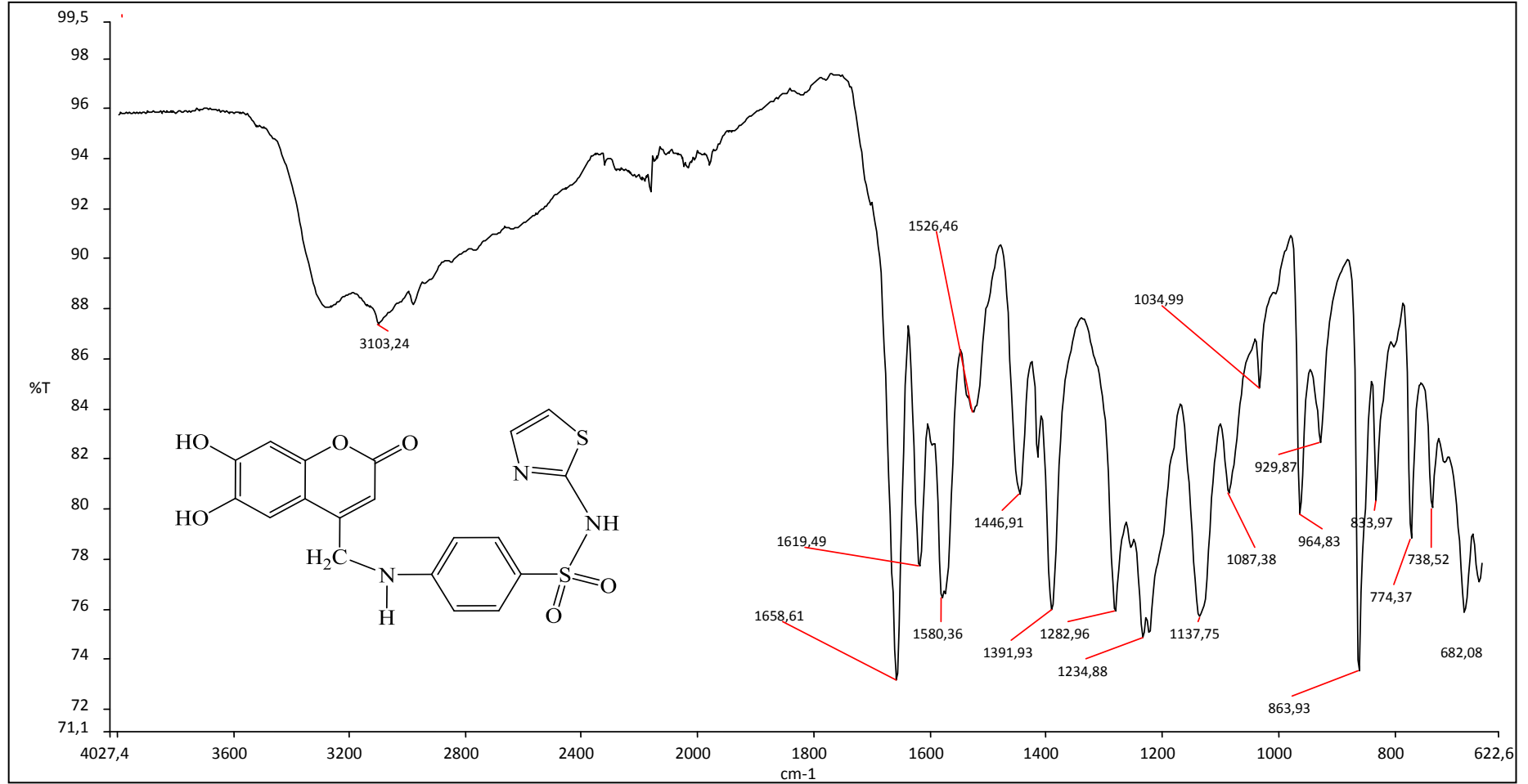
Şekil 9.3: K-1 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

9.1.4 K-1 Bileşiminin ^{13}C -NMR Spekturumu



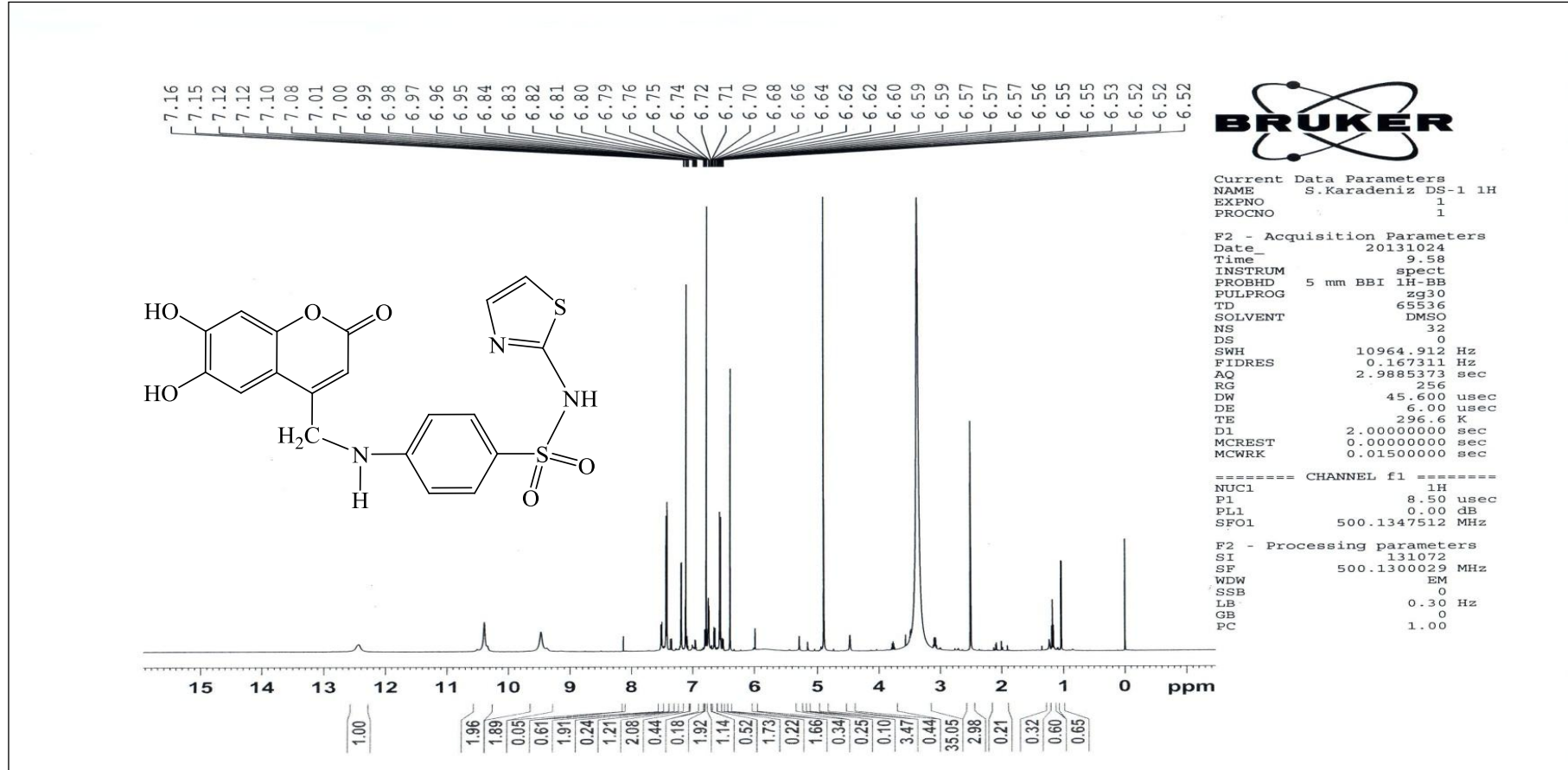
Şekil 9.4: K-1 Bileşiminin ^{13}C -NMR Spekturumu

9.1.5 DS-1 Bileşinin FT-IR Spektrumu



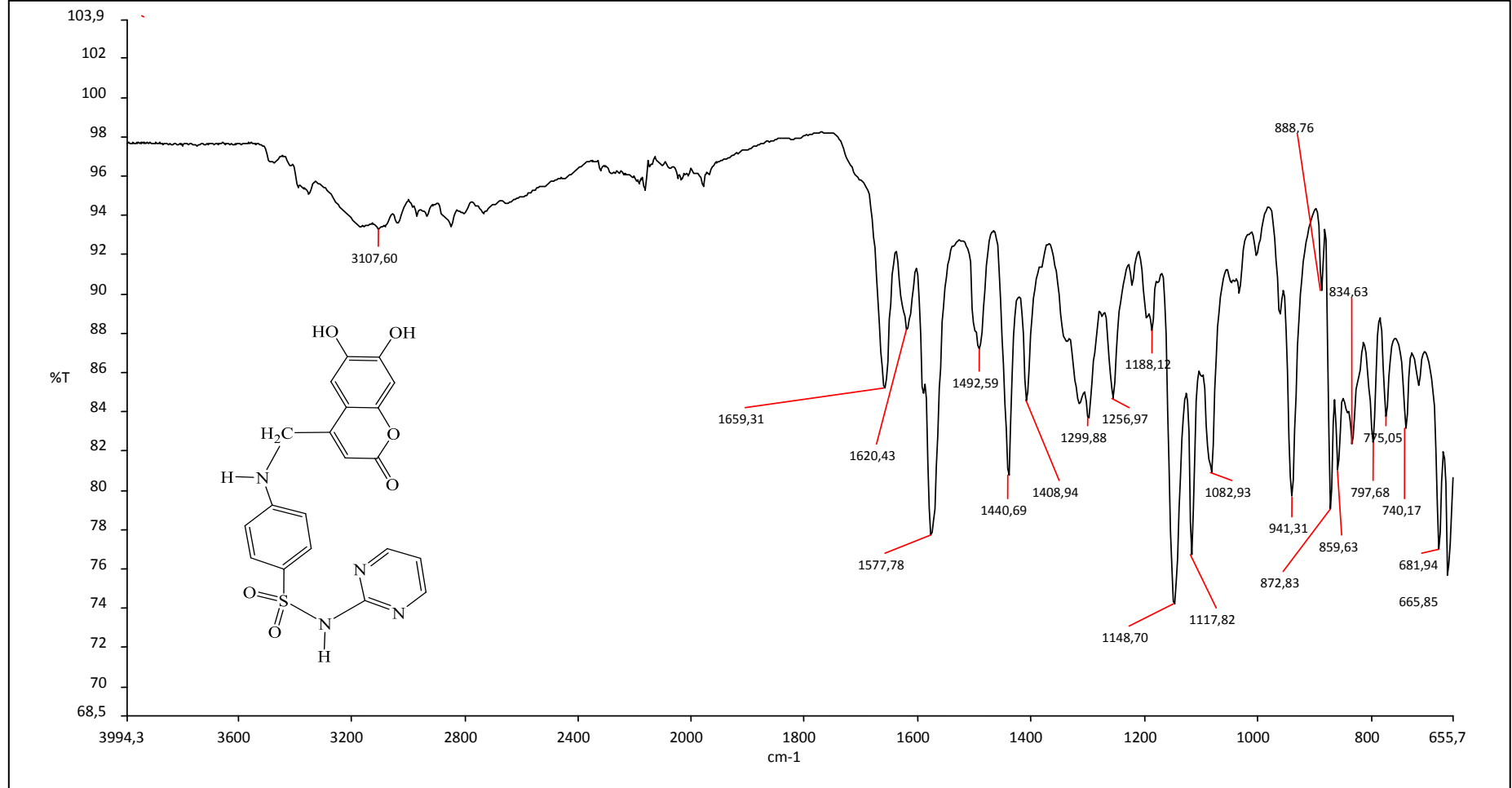
Şekil 9.5: DS-1 Bileşinin FT-IR Spektrumu

9.1.6 DS-1 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



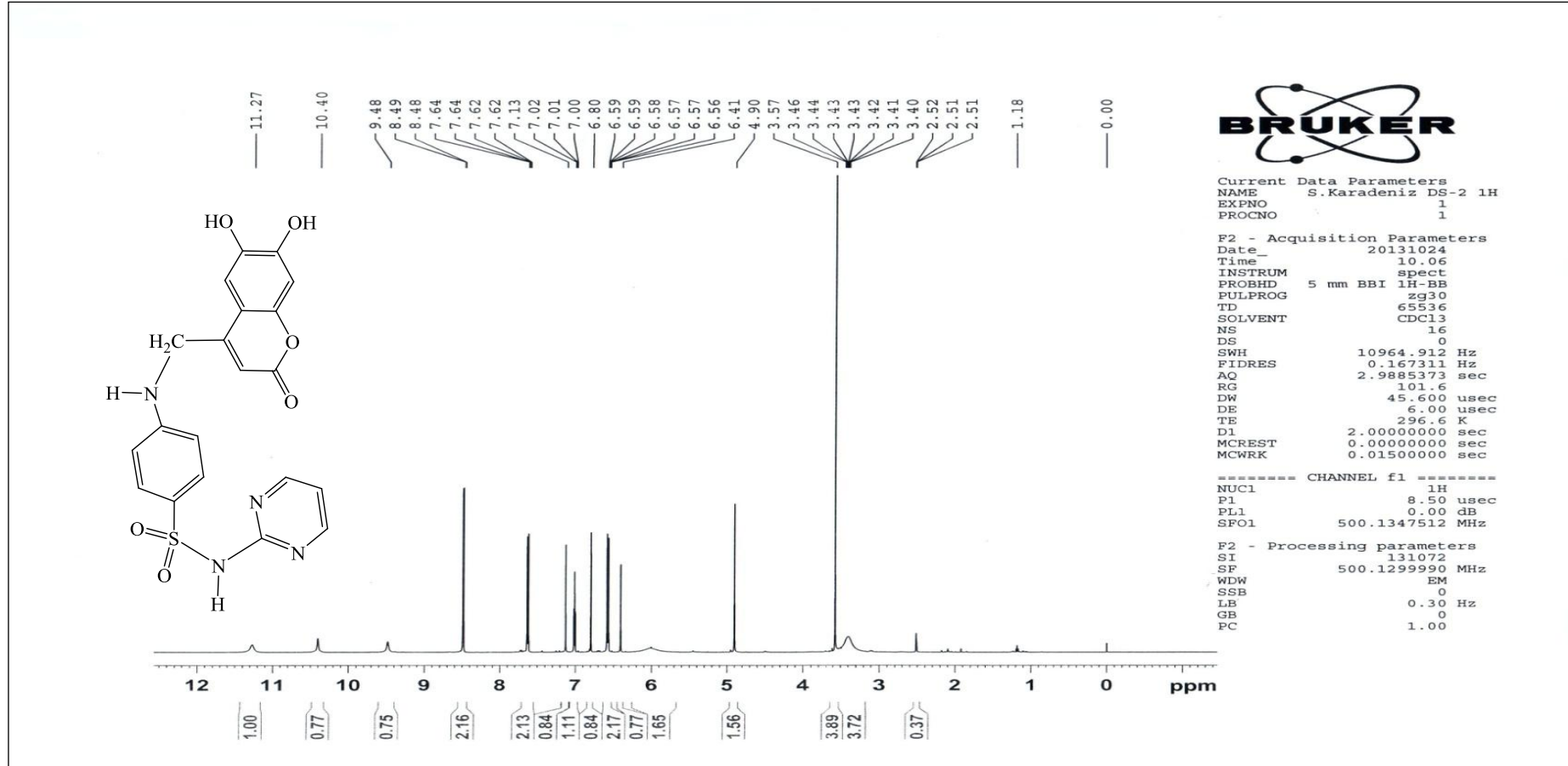
Şekil 9.6: DS-1 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

9.1.7 DS-2 Bileşinin FT-IR Spektrumu



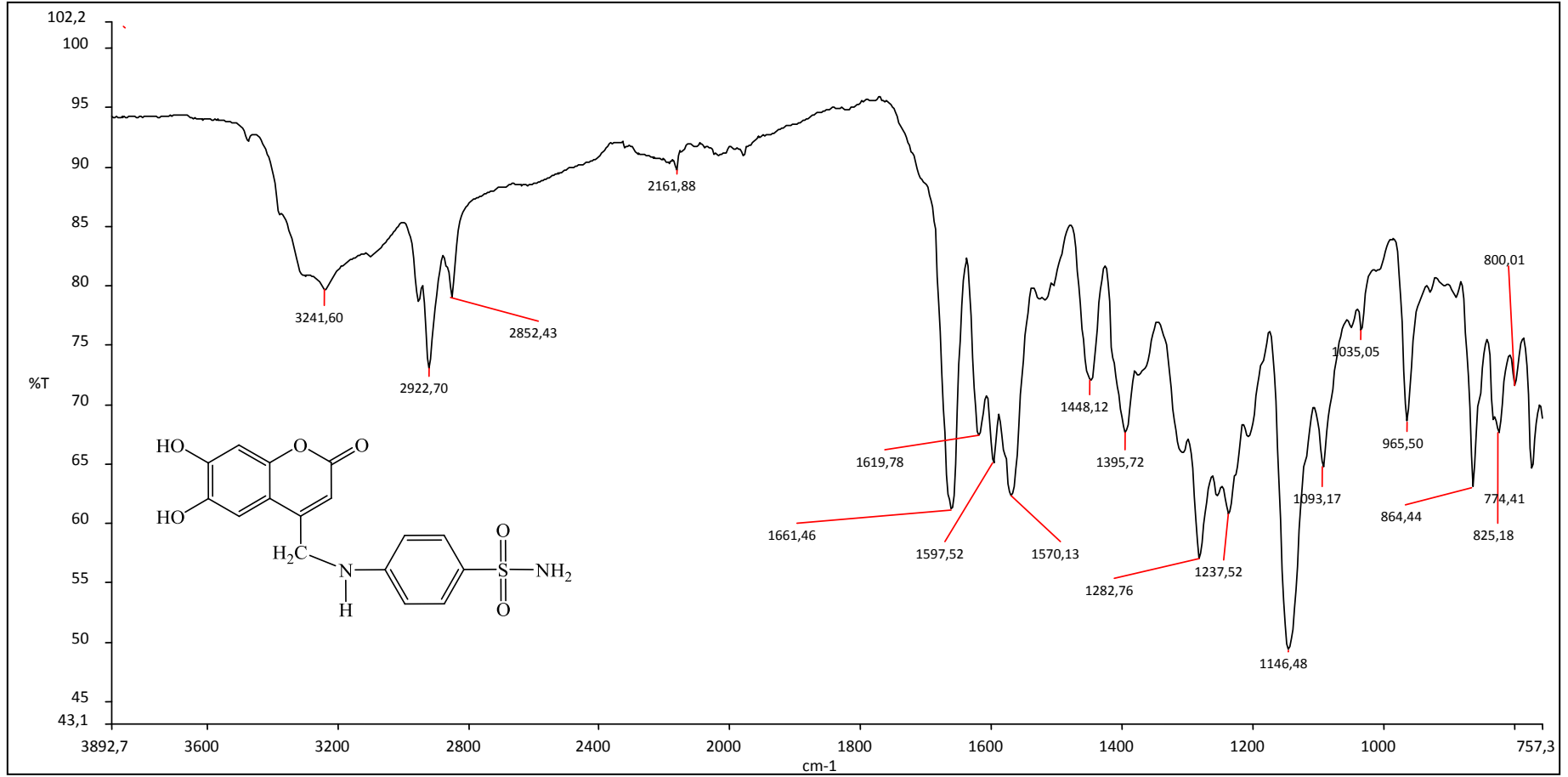
Şekil 9.7: DS-2 Bileşinin FT-IR Spektrumu

9.1.8 DS-2 Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu



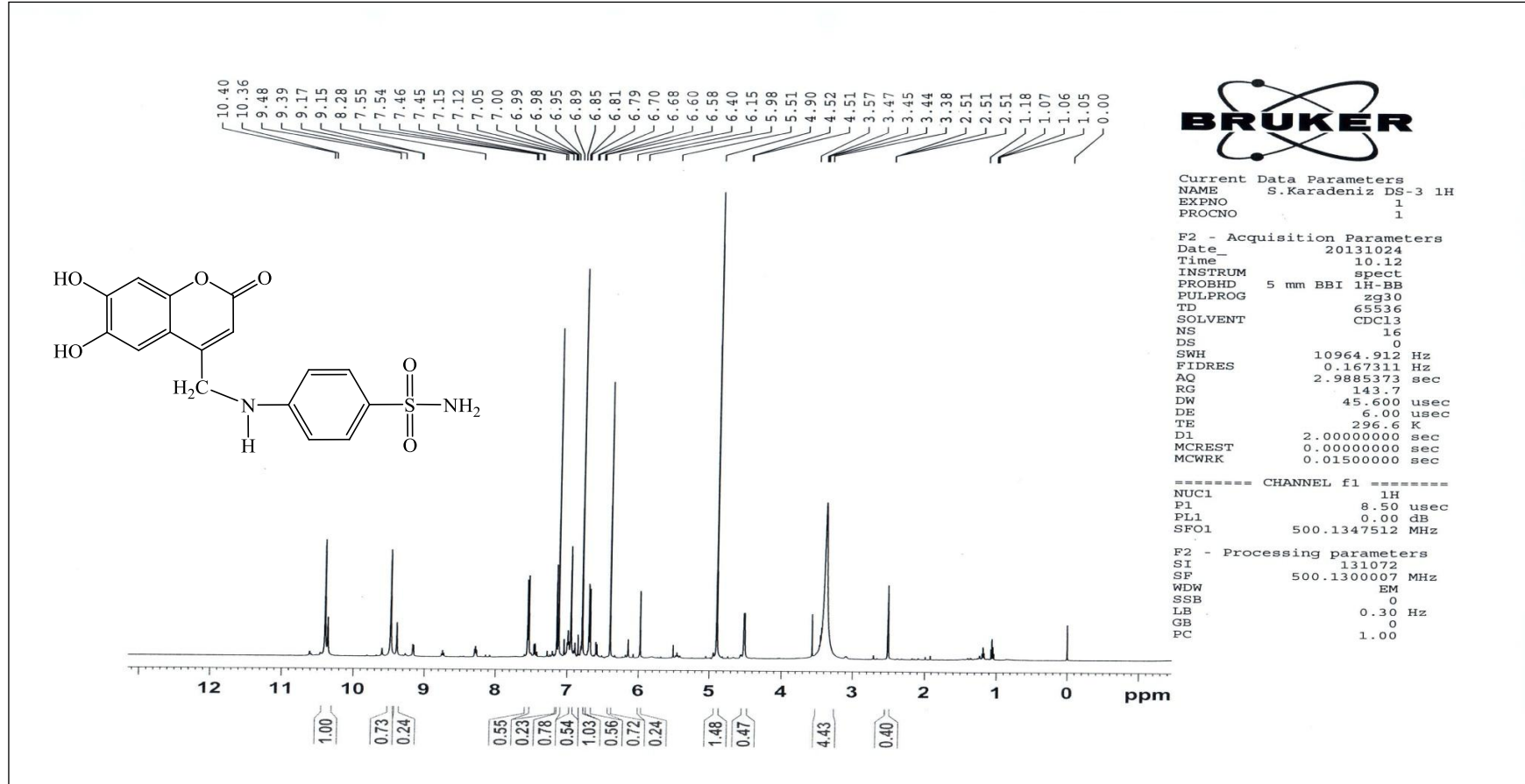
Şekil 9.8: DS-2 Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu

9.1.9 DS-3 Bileşinin FT-IR Spektrumu



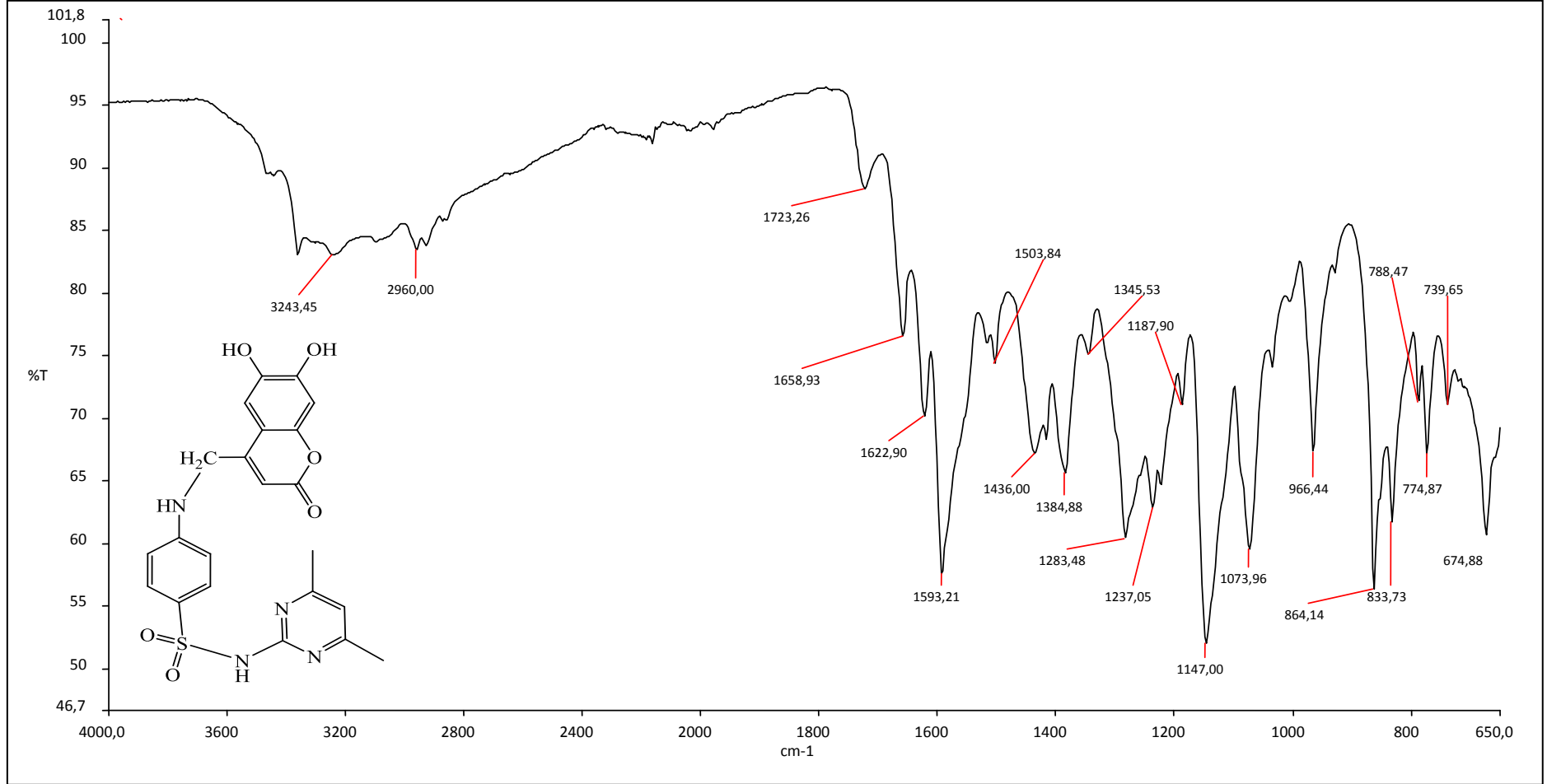
Şekil 9.9: DS-3 Bileşinin FT-IR Spektrumu

9.1.10 DS-3 Bileşinin ¹H-NMR Spektrumları



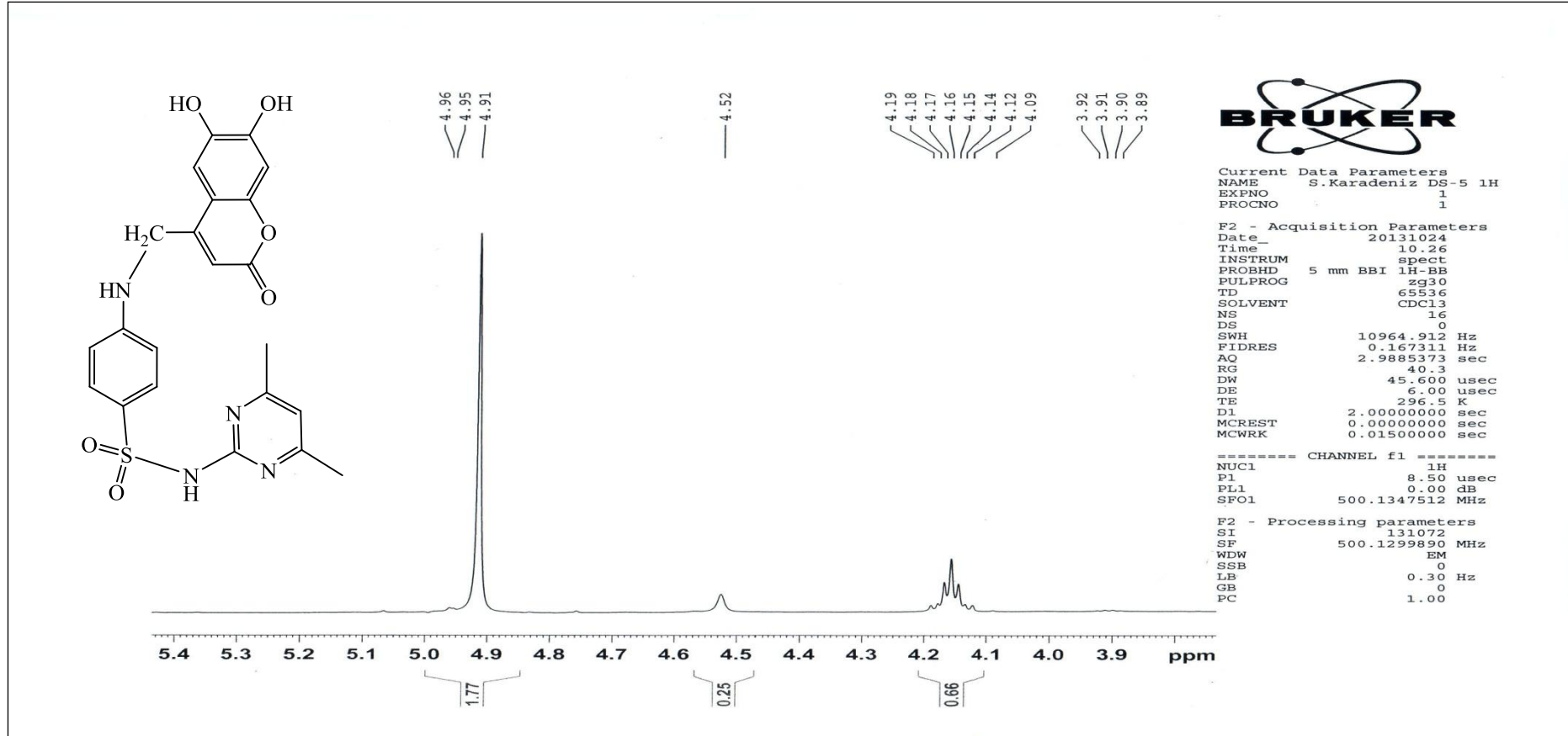
Şekil 9.10: DS-3 Bileşinin ¹H-NMR Spektrumu

9.1.11 DS-5 Bileşinin FT-IR Spektrumu

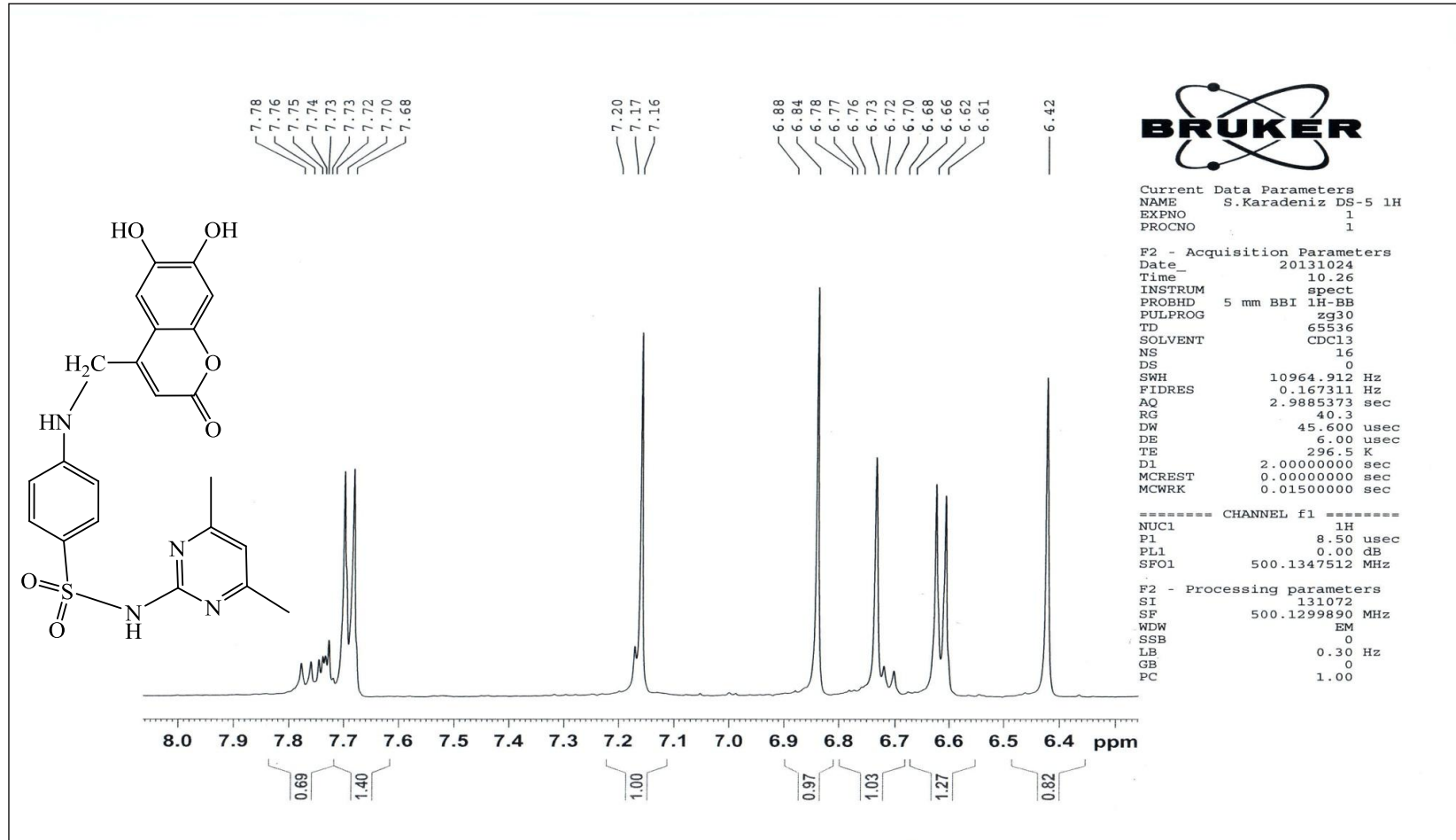


Şekil 9.11: DS-5 Bileşinin FT-IR Spektrumu

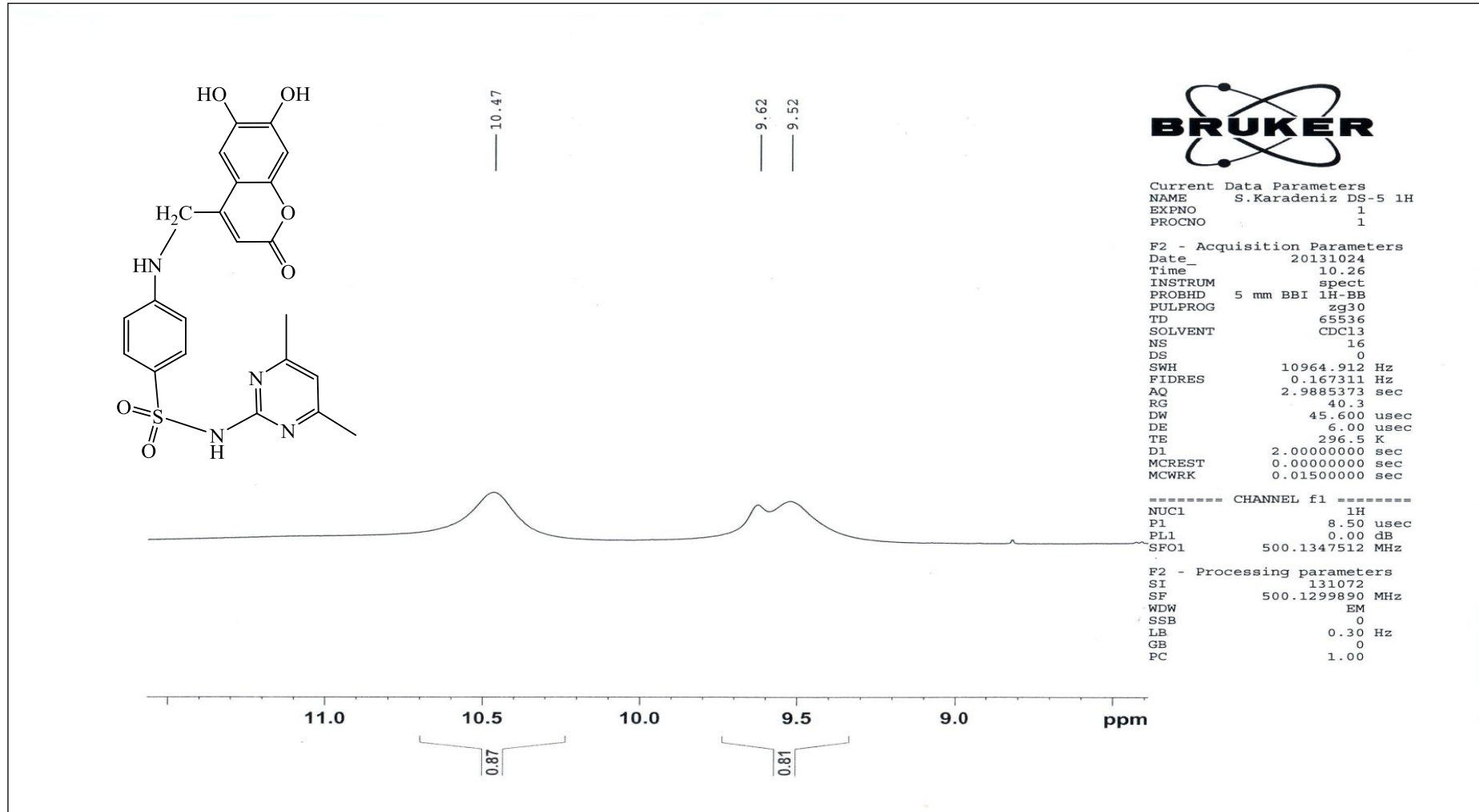
9.1.12 DS-5 Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 9.12: DS-5 Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu

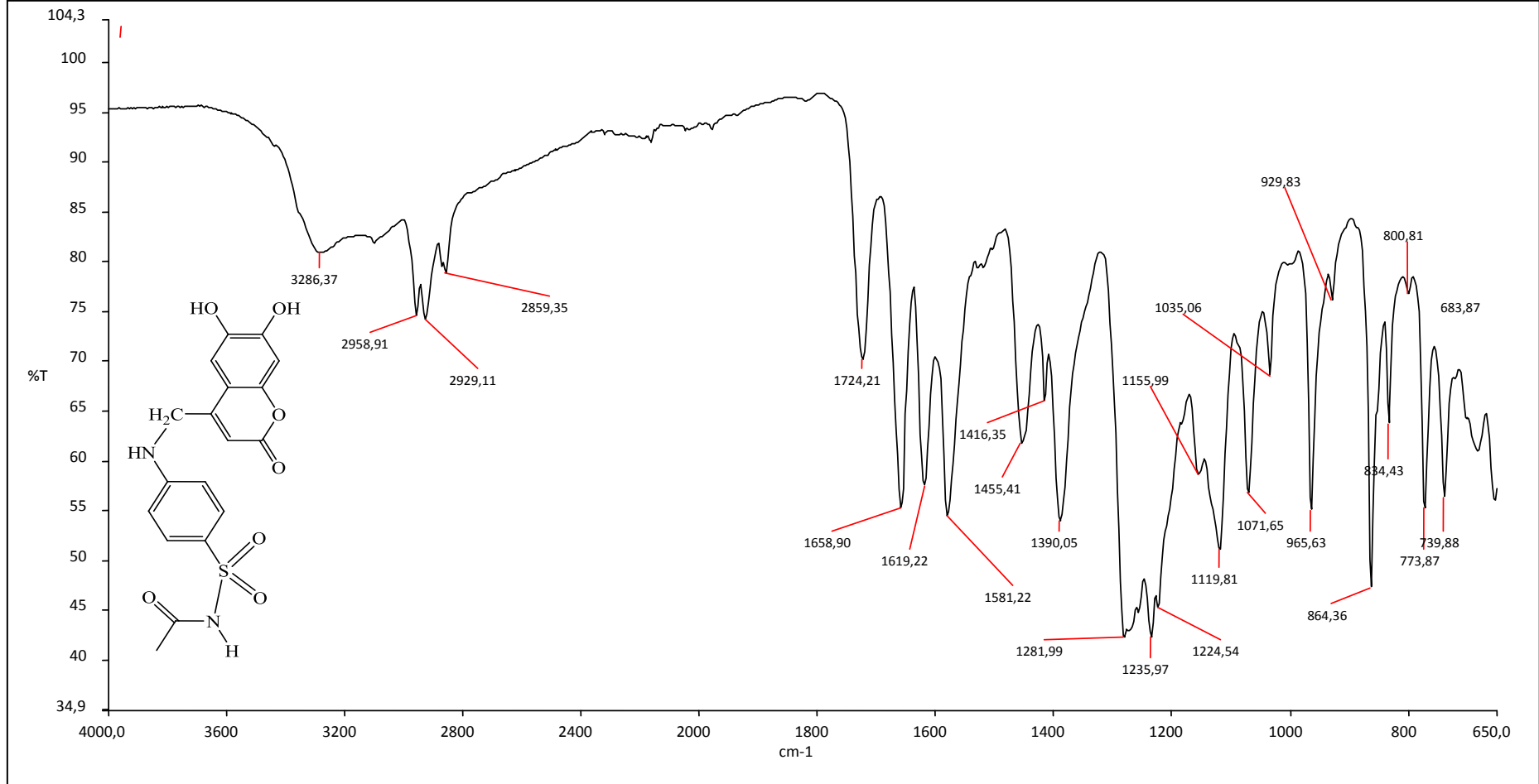


Şekil 9.12: DS-5 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (Devamı)



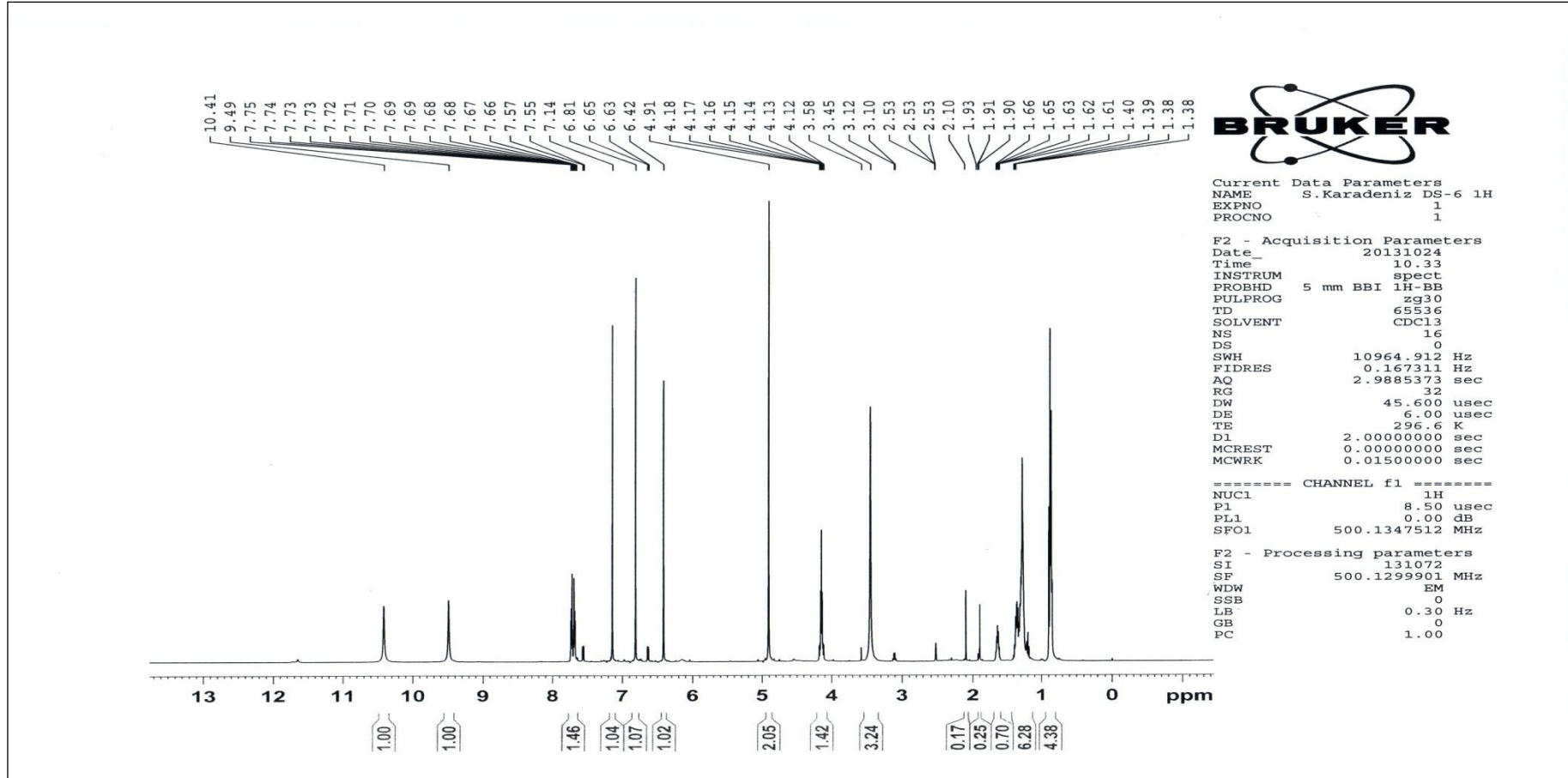
Şekil 9.12: DS-5 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu (Devamı)

9.1.13 DS-6 Bileşinin FT-IR Spektrumu



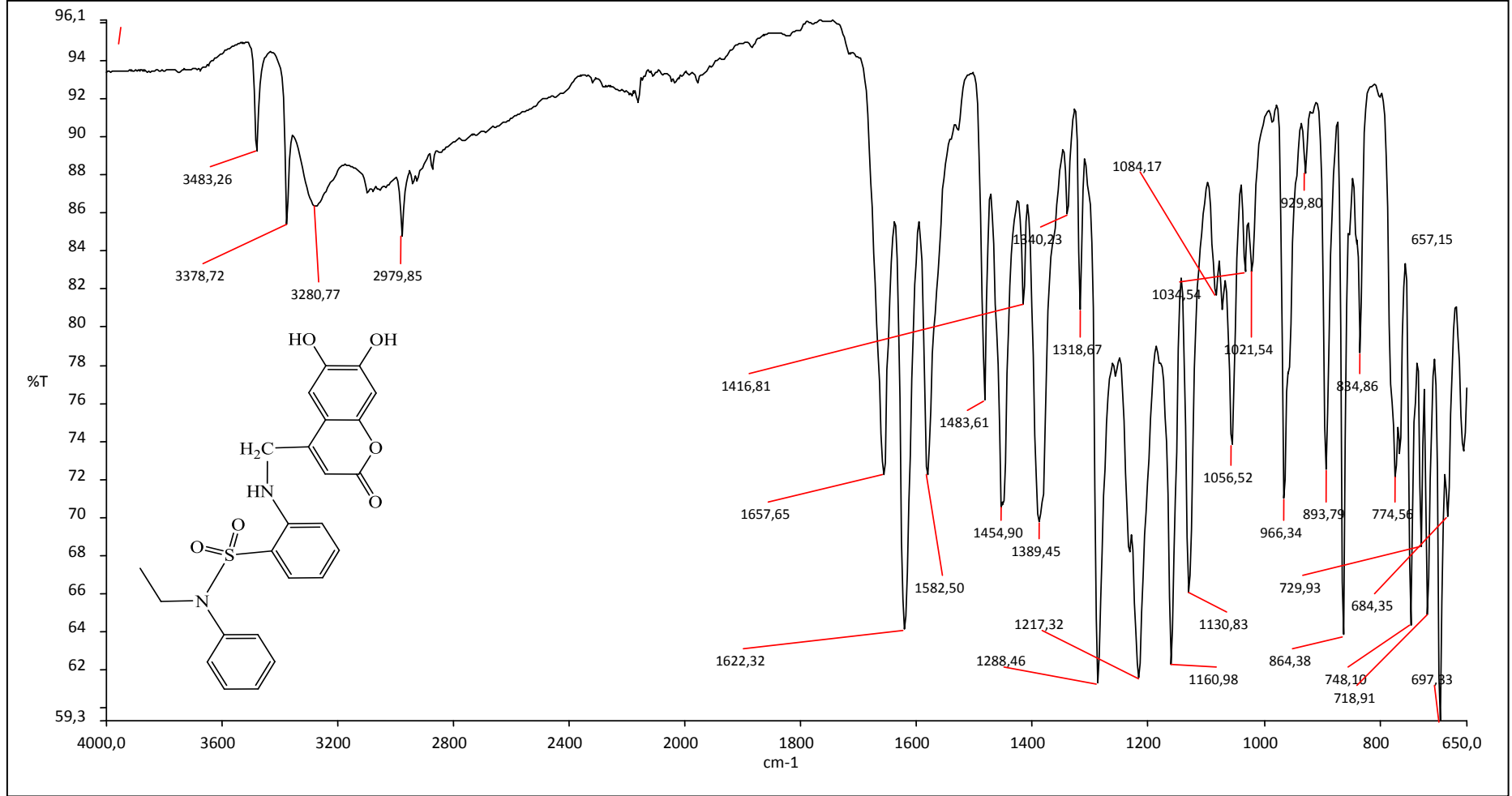
Şekil 9.13: DS-6 Bileşinin FT-IR Spektrumu

9.1.14 DS-6 Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu



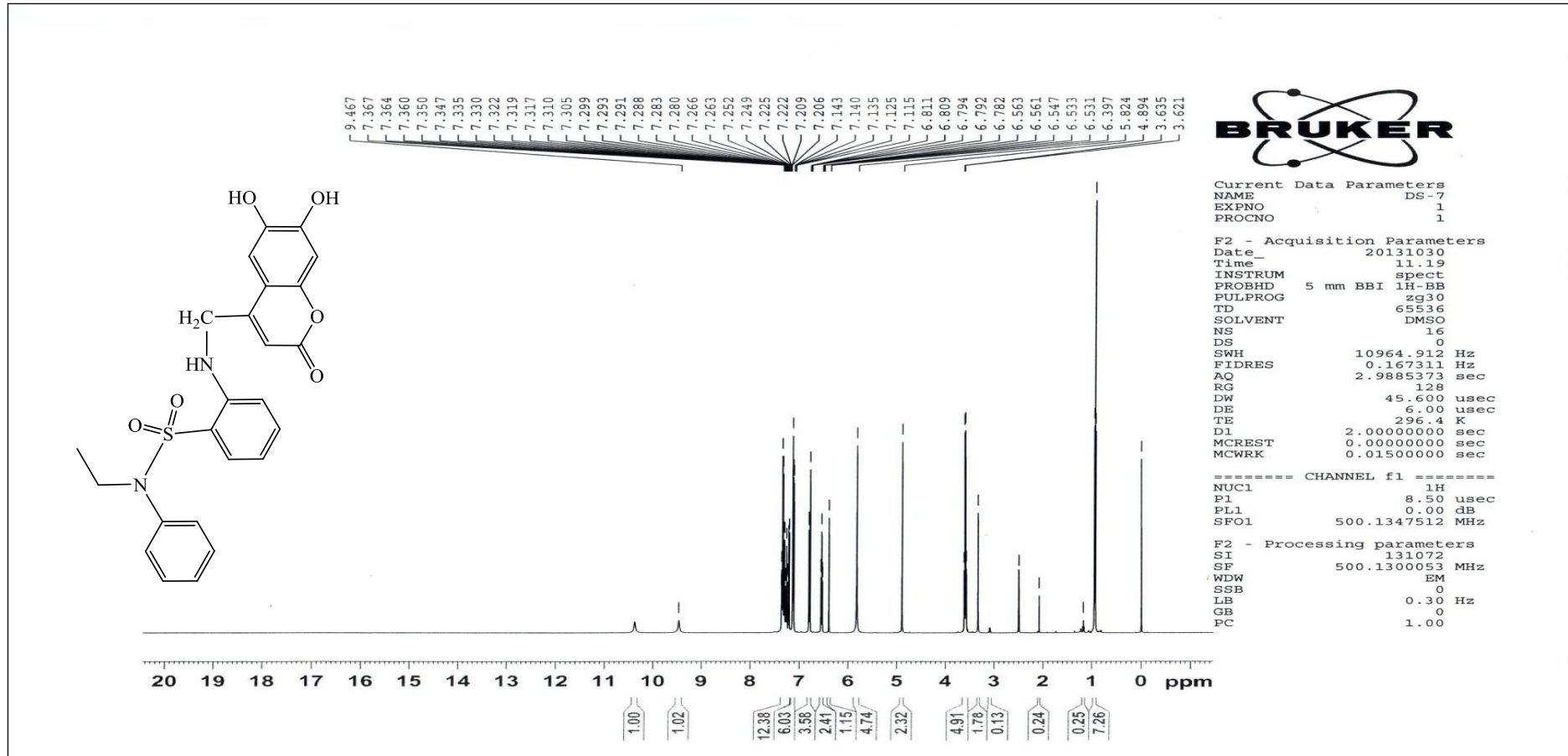
Şekil 9.14: DS-6 Bileşiminin ¹H-NMR Spektrumu

9.1.15 DS-7 Bileşinin FT-IR Spektrumu



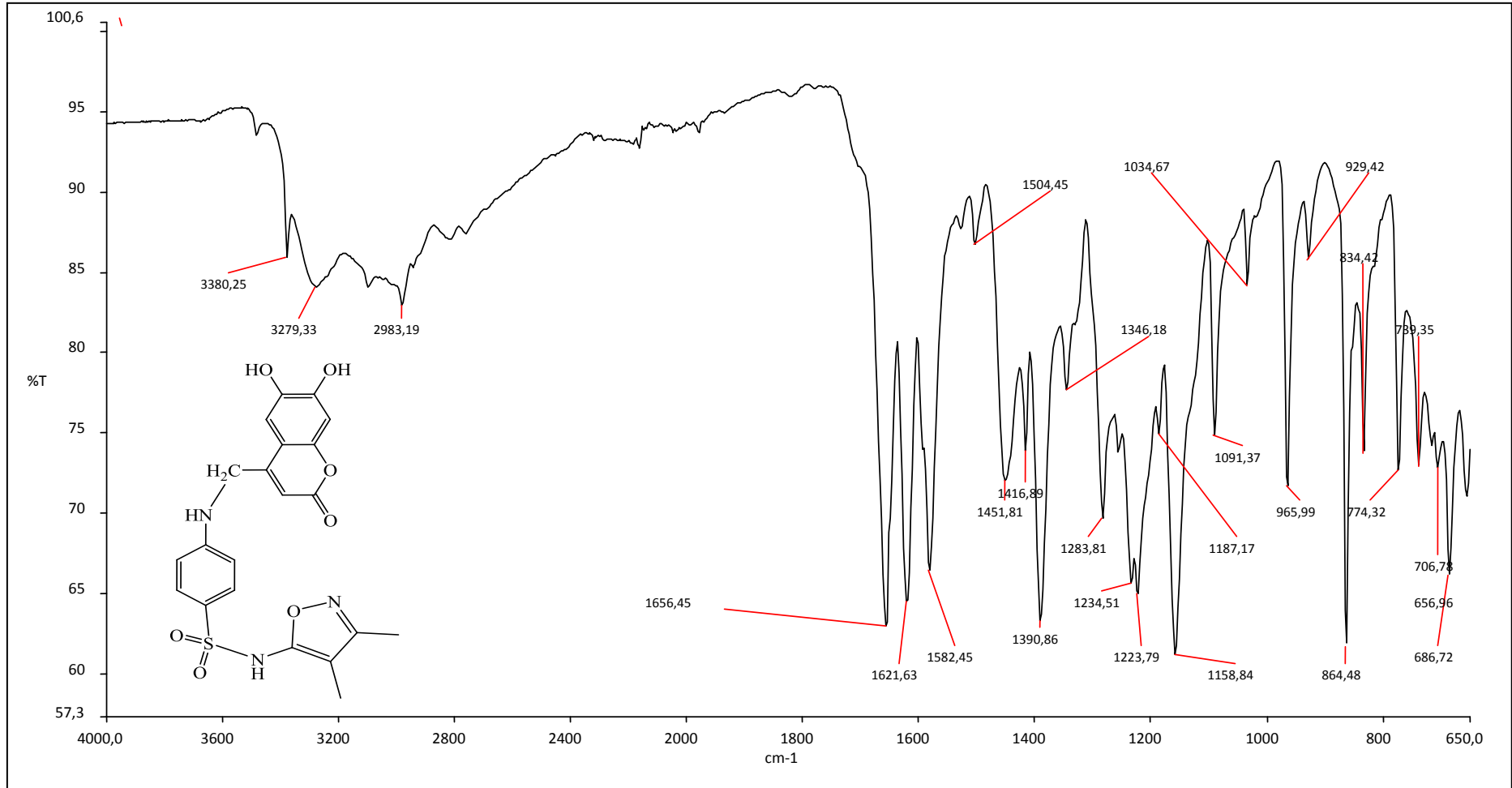
Şekil 9.15: DS-7 Bileşinin FT-IR Spektrumu

9.1.16 DS-7 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



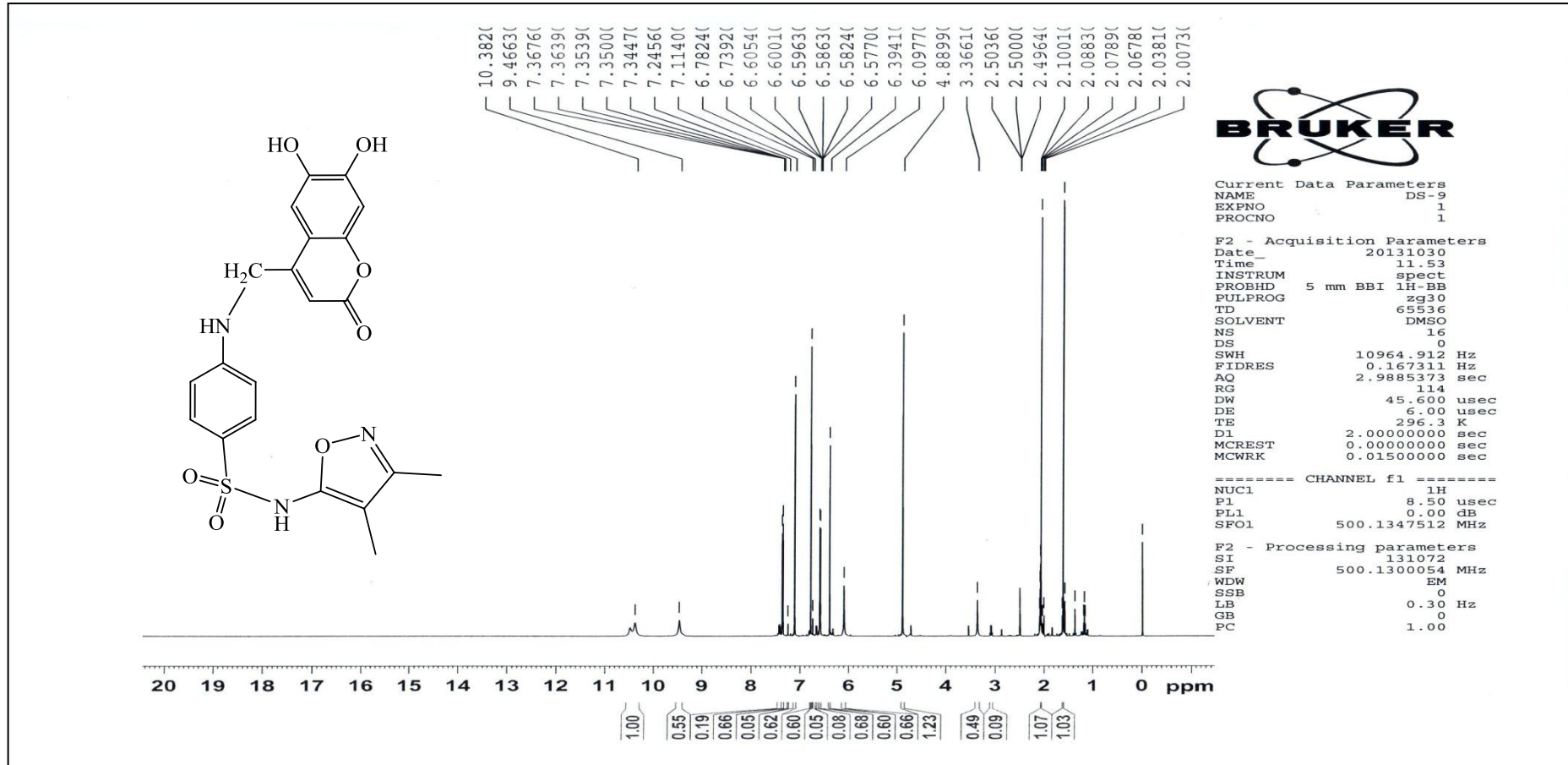
Şekil 9.16: DS-7 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

9.1.17 DS-9 Bileşinin FT-IR Spektrumu



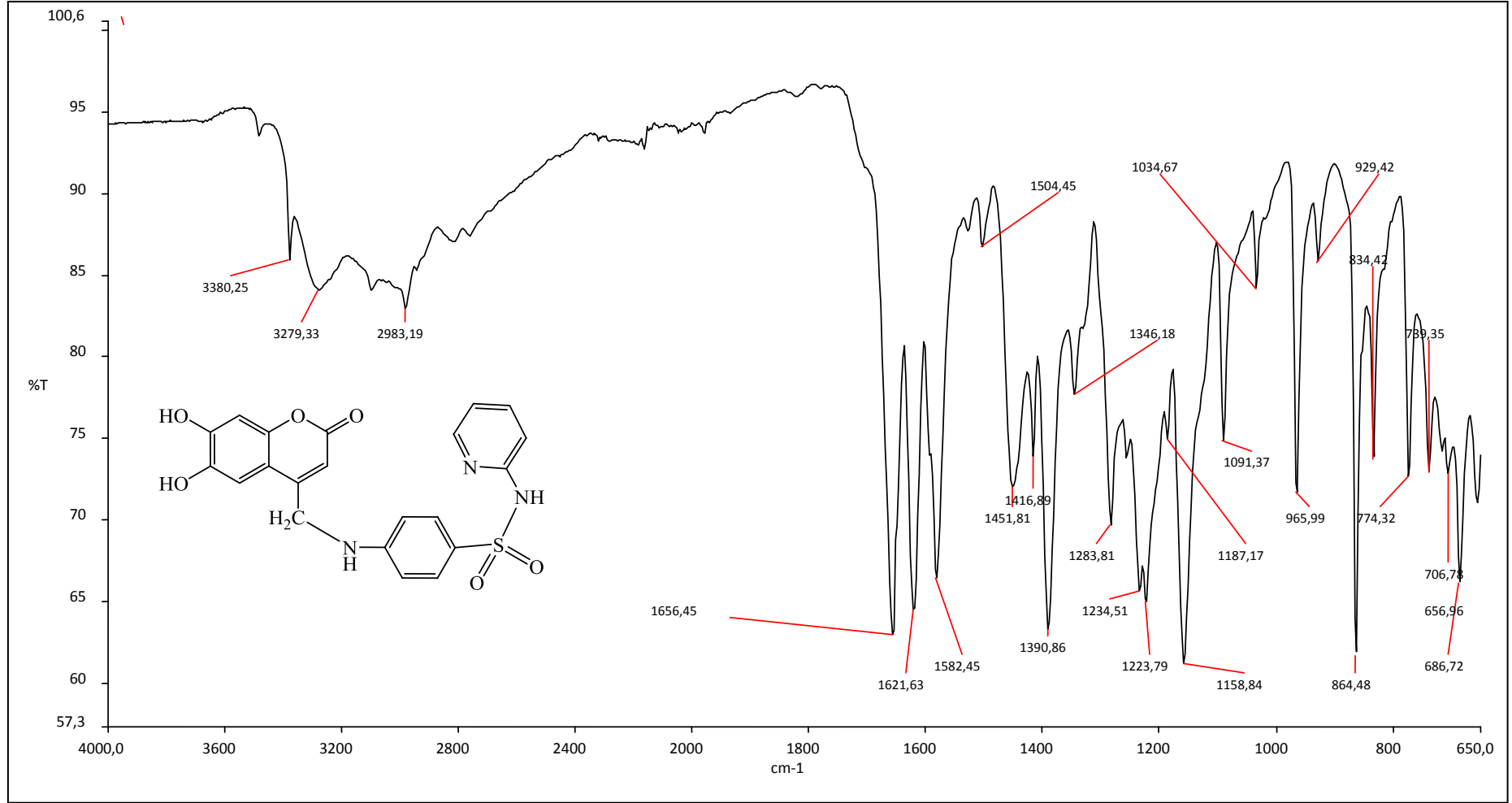
Şekil 9.17: DS-9 Bileşinin FT-IR Spektrumu

9.1.18 DS-9 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



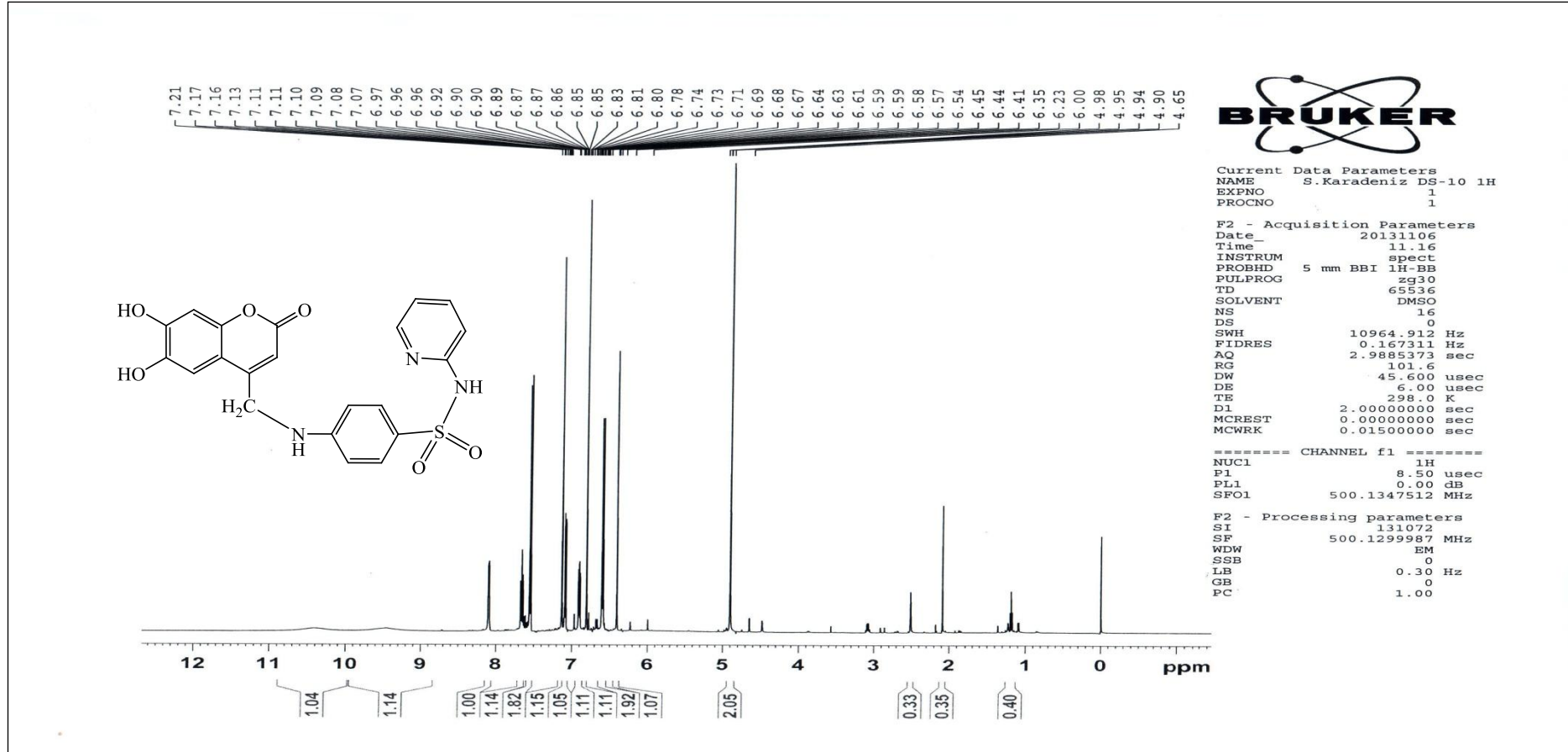
Şekil 9.18: DS-9 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

9.1.19 DS-10 Bileşinin FT-IR Spektrumu



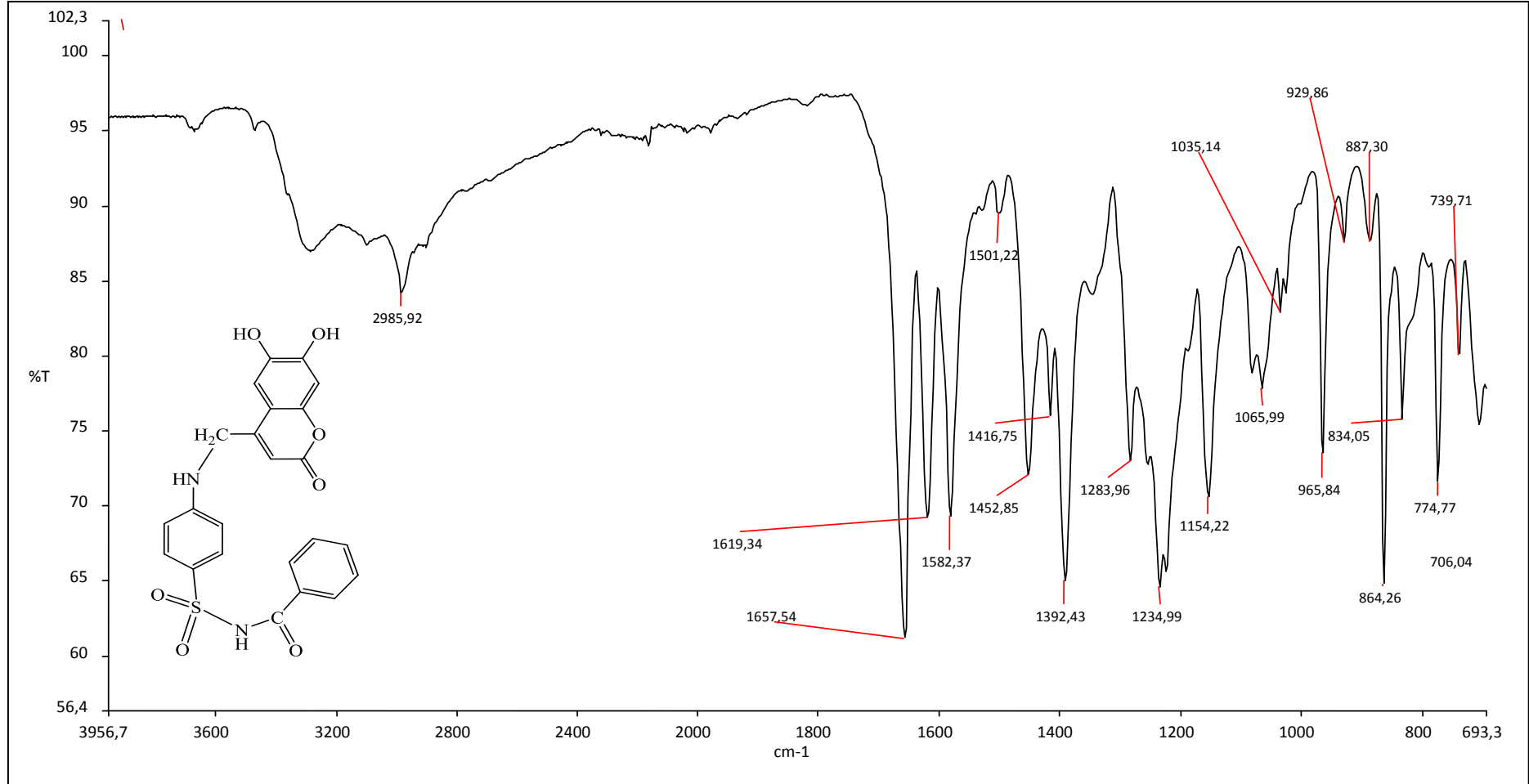
Şekil 9.19: DS-10 Bileşinin FT-IR Spektrumu

9.1.20 DS-10 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



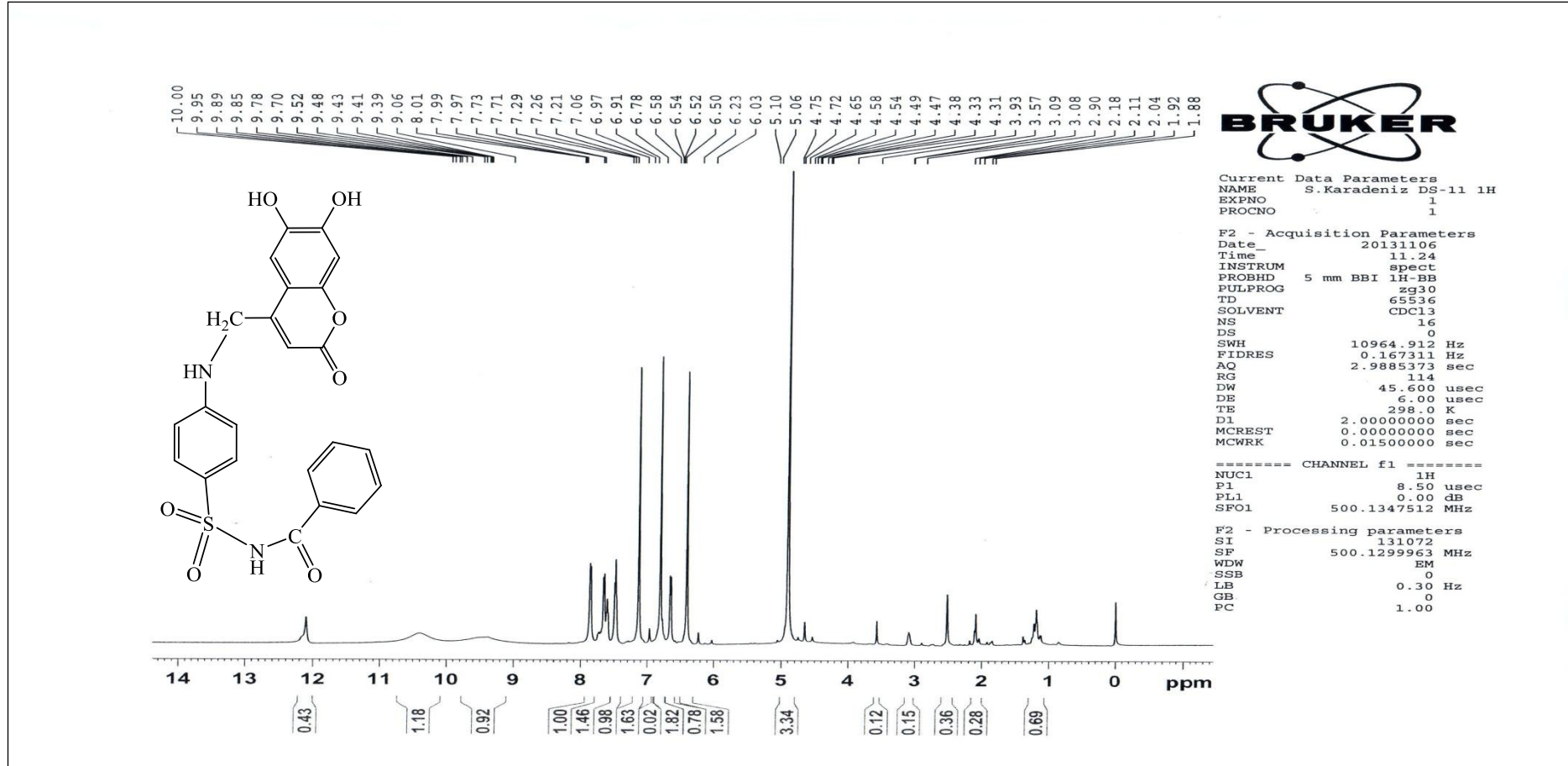
Şekil 9.20: DS-10 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

9.1.21 DS-11 Bileşinin FT-IR Spektrumu



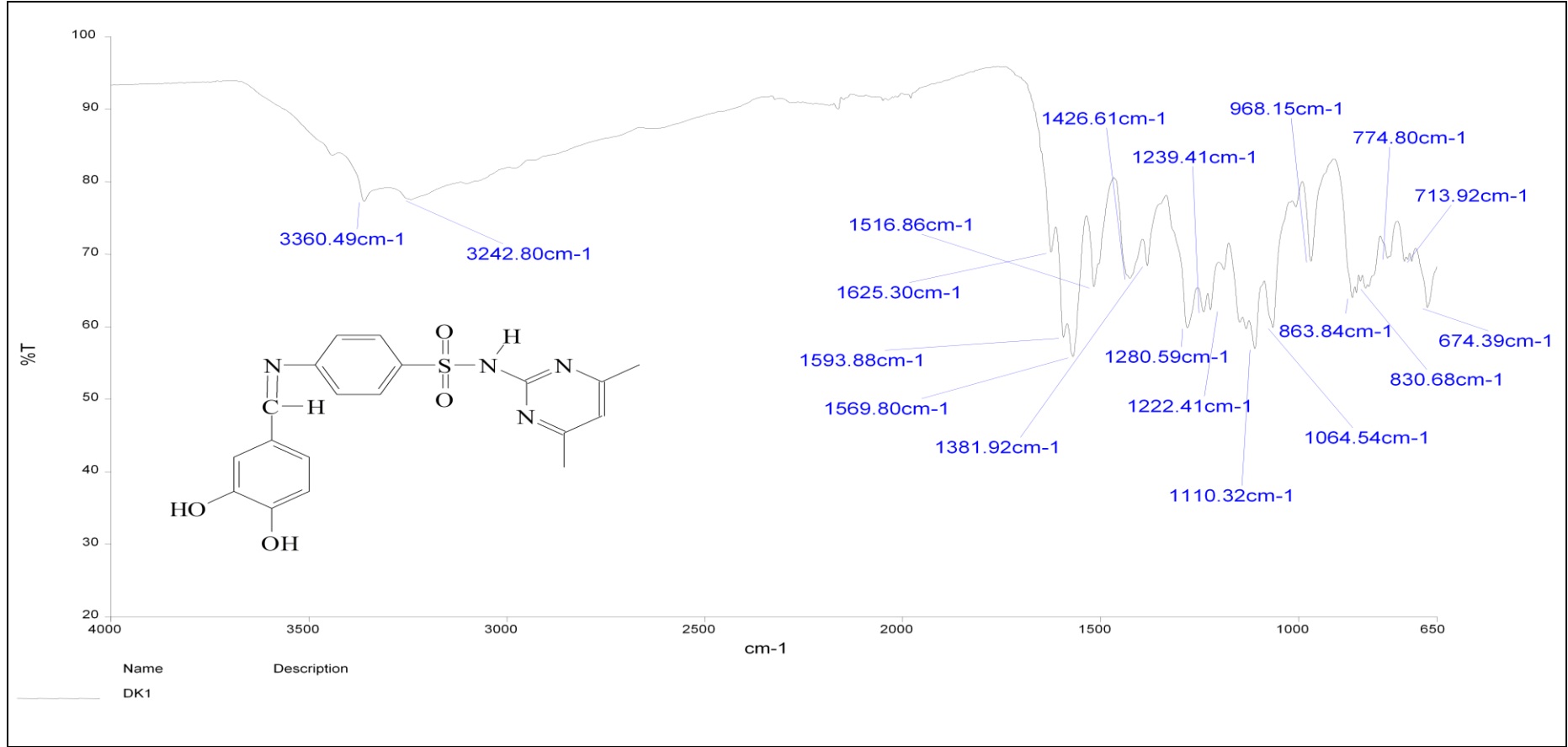
Şekil 9-21: DS-11 Bileşinin FT-IR Spektrumu

9.1.22 DS-11 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu



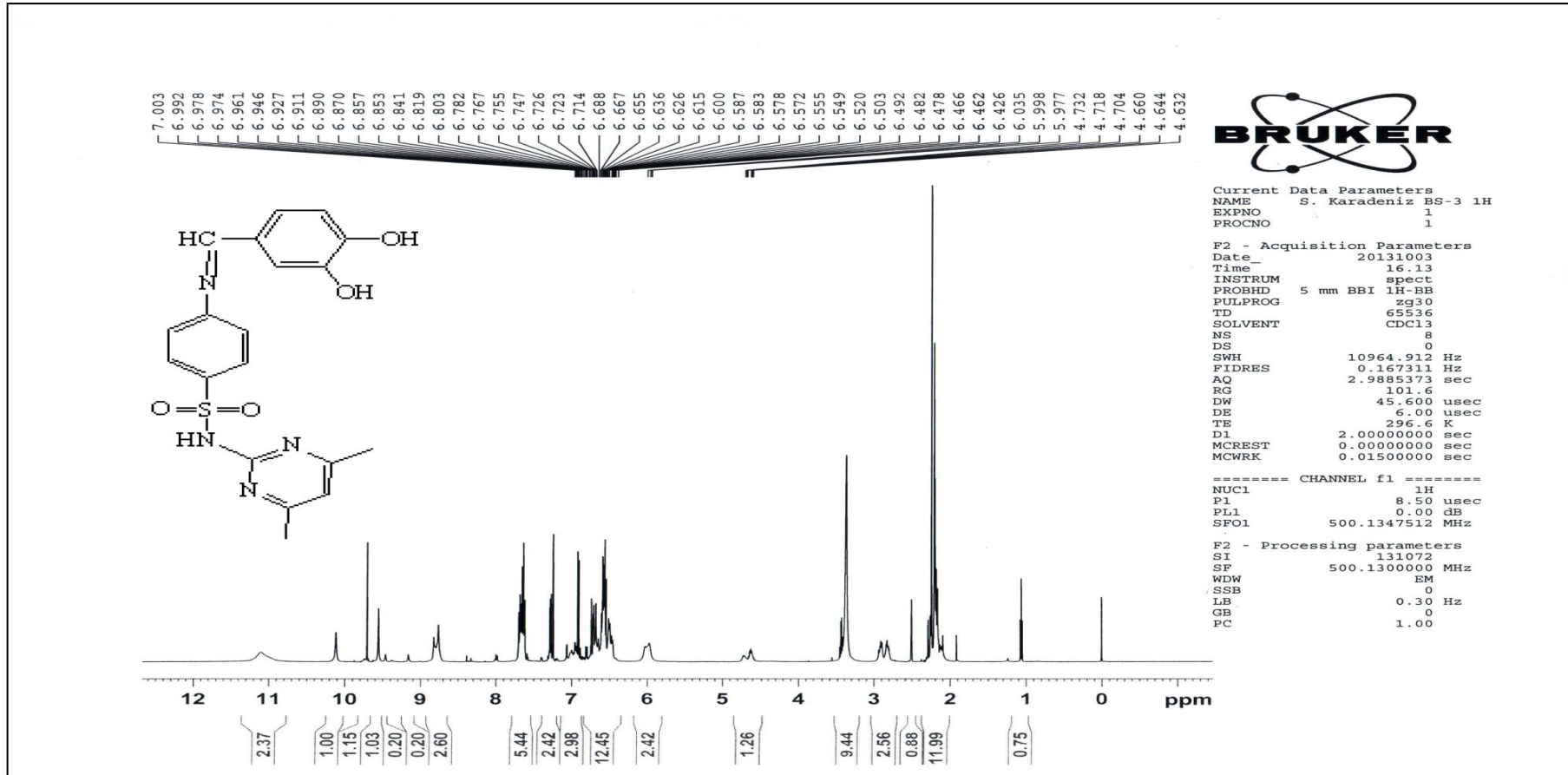
Şekil 9.22: DS-11 Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

9.1.23 DK-1 Bileşiminin FT-IR Spekturumu



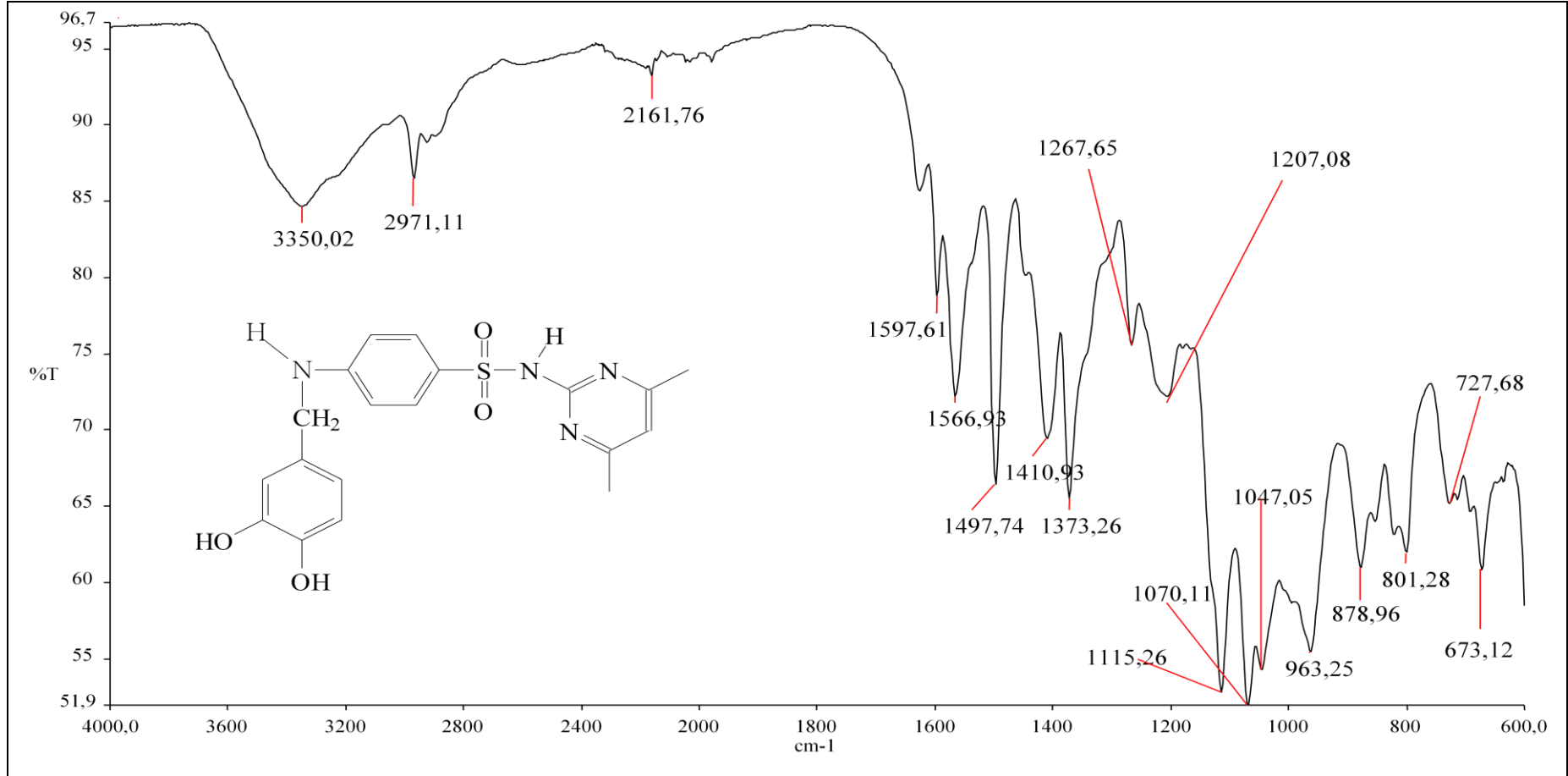
Şekil 9.23: DK-1 Bileşiminin FT-IR Spekturumu

9.1.24 DK-1 Bileşinin ¹H-NMR Spekturumu



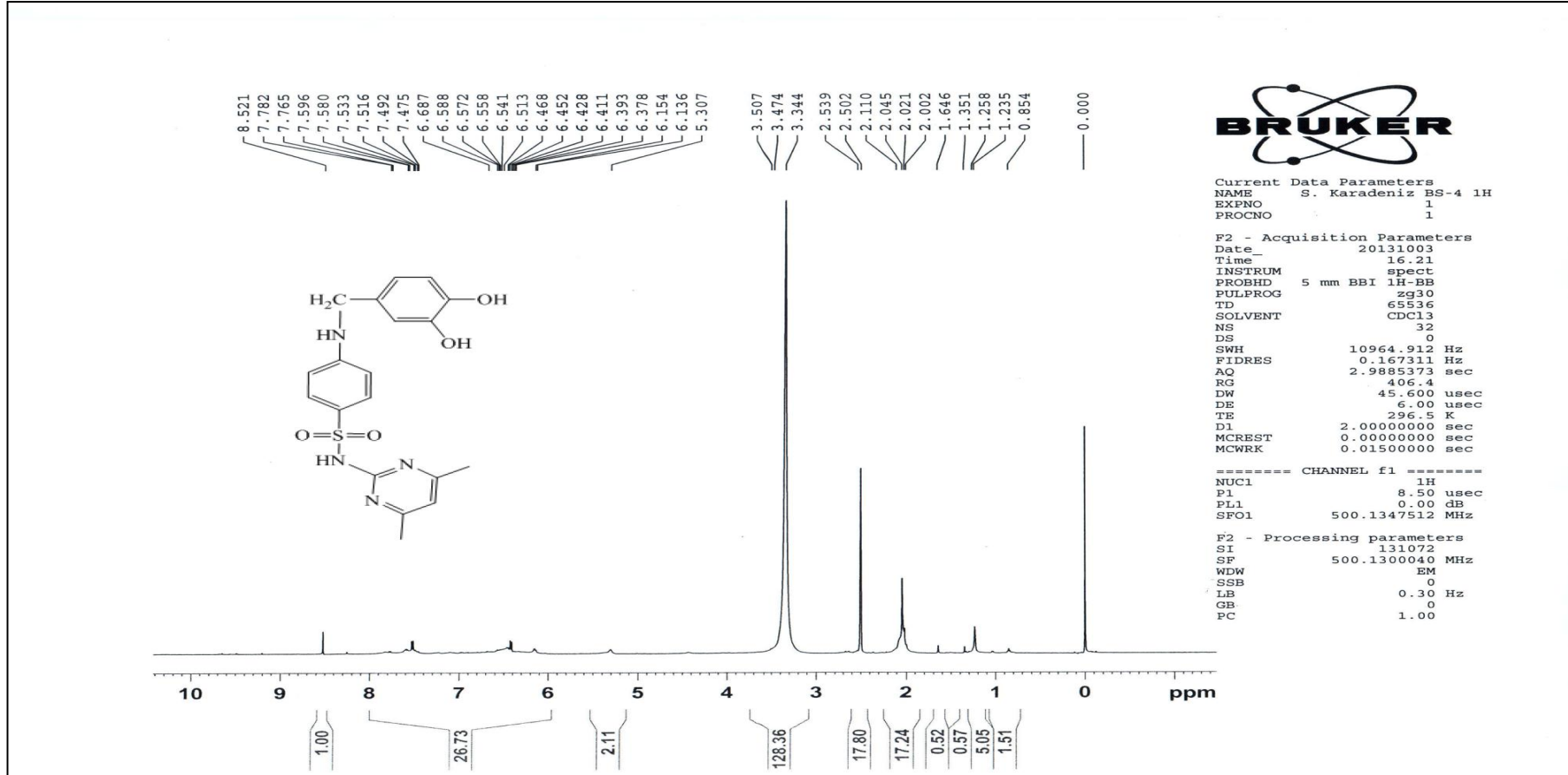
Şekil 9.24: DK-1 Bileşinin ¹H-NMR Spekturumu

9.1.25 DK-1-İ Bileşiminin FT-IR Spekturumu



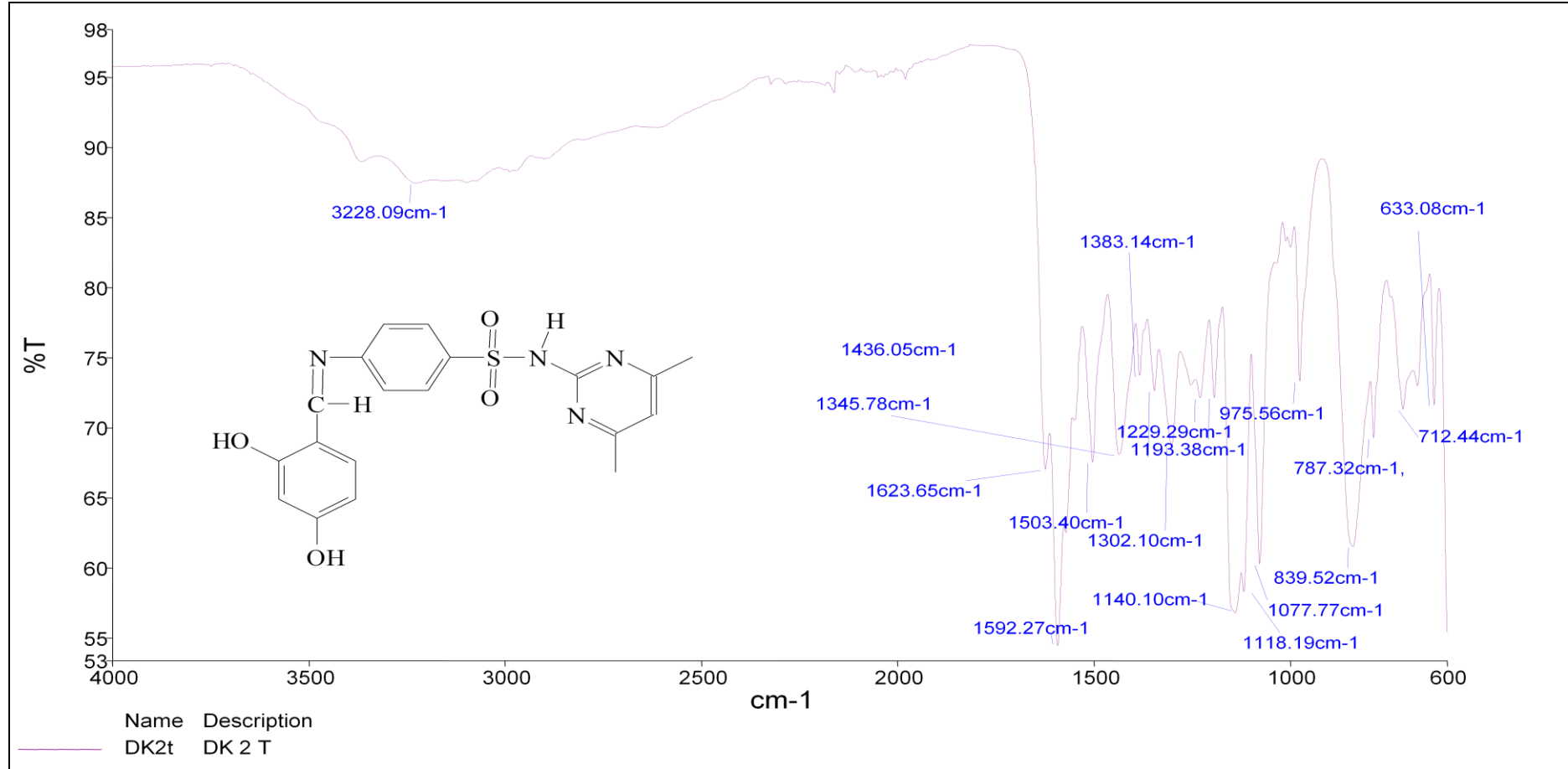
Şekil 9.25: DK-1İ Bileşiminin FT-IR Spekturumu

9.1.26 DK-1-İ Bileşiminin ¹H-NMR Spekturumu



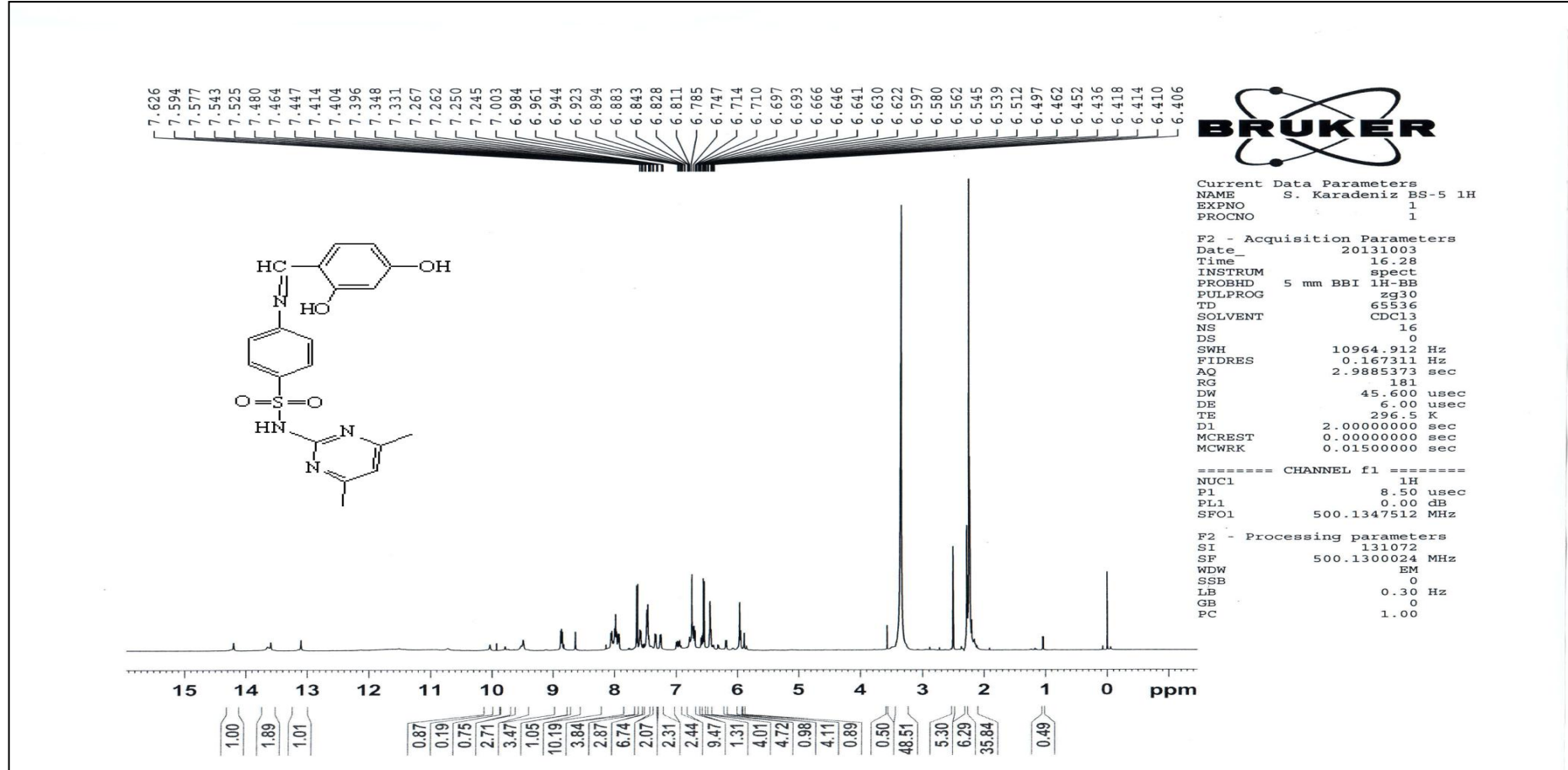
Şekil 9.26: DK-1-İ Bileşiminin ¹H-NMR Spekturumu

9.1.27 DK-2 Bileşinin FT-IR Spekturumu



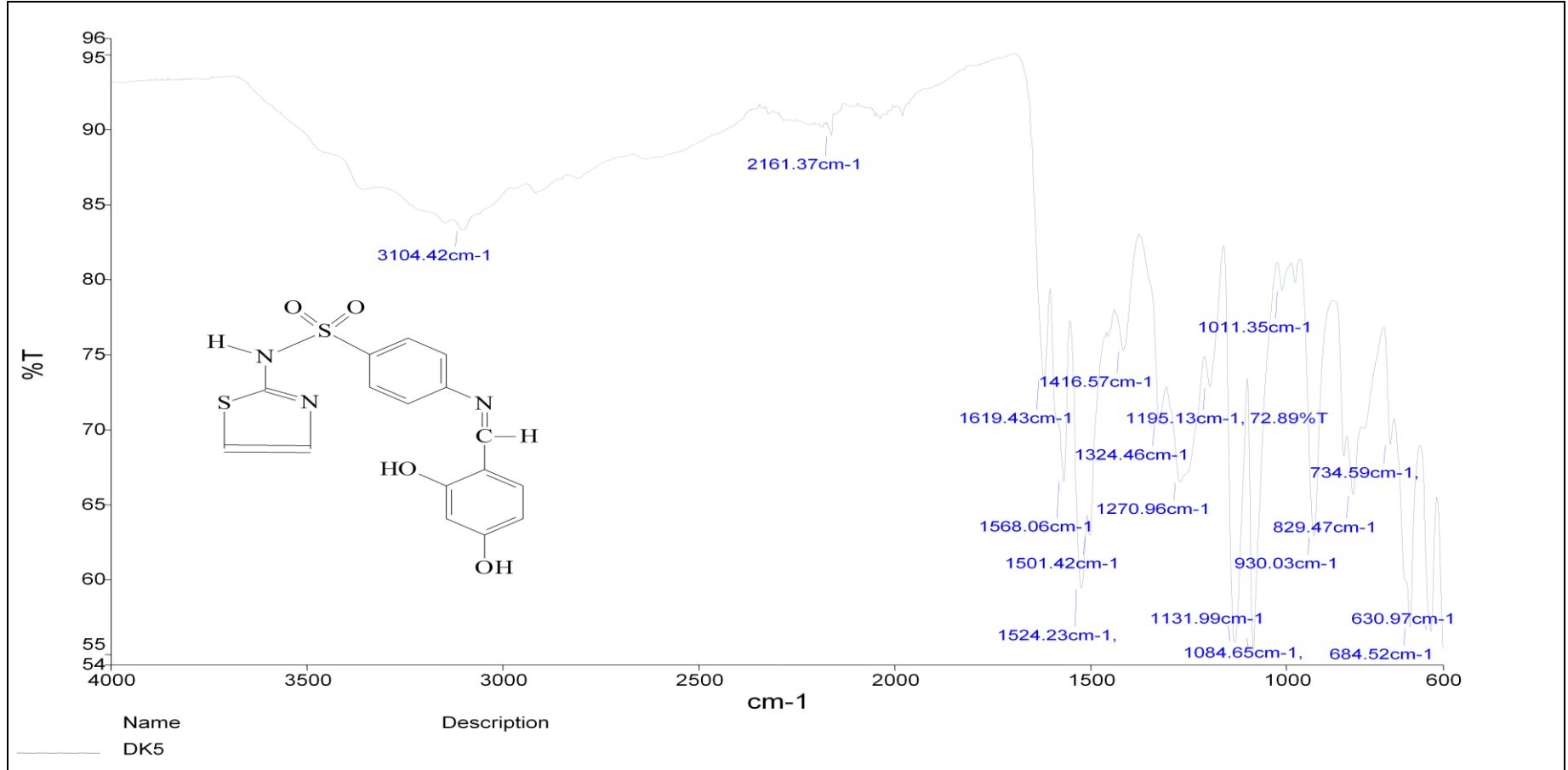
Şekil 9.27: DK-2 Bileşinin FT-IR Spekturumu

9.1.28 DK-2 Bileşiminin ¹H-NMR Spekturumu



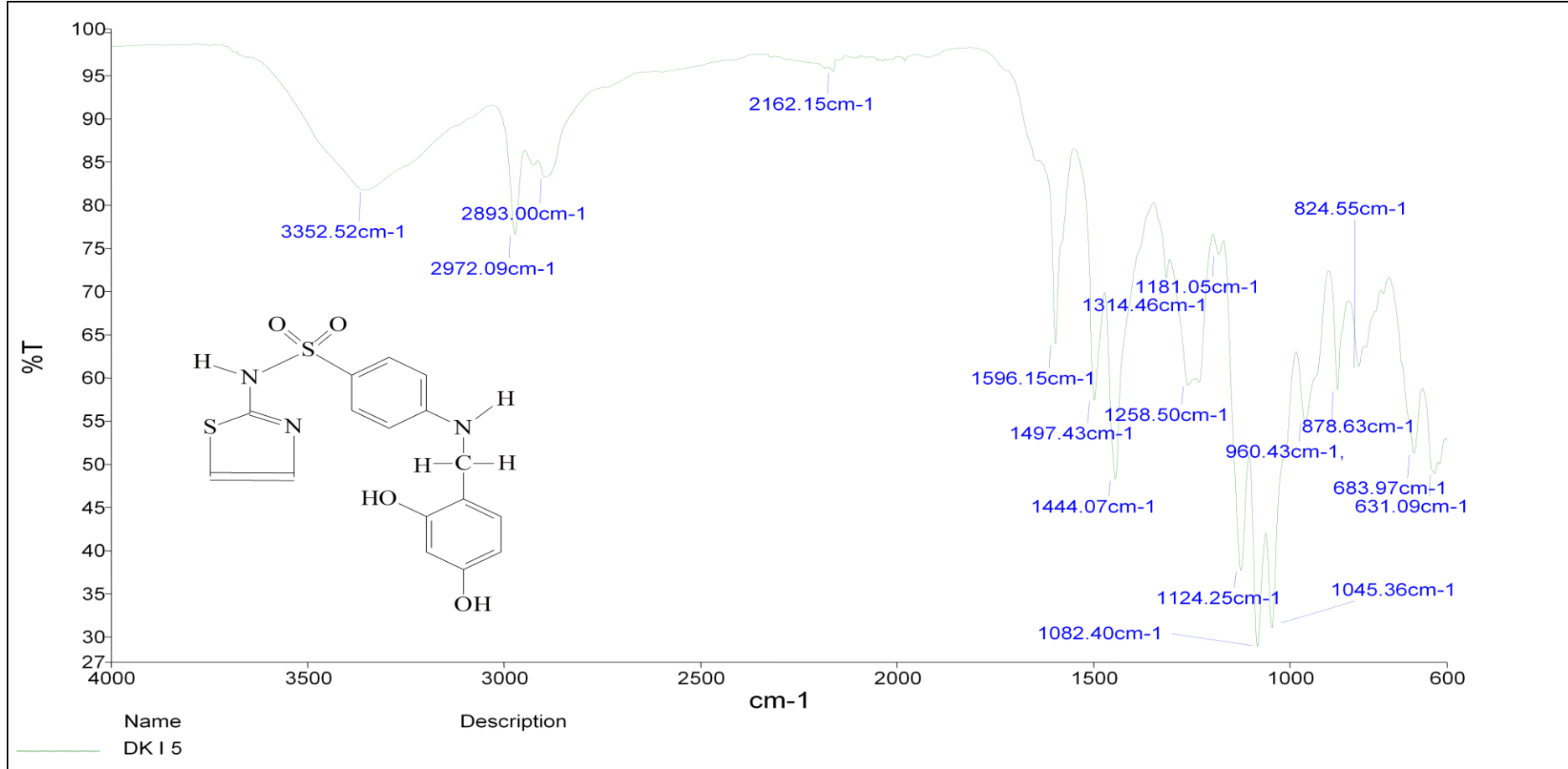
Şekil 9.28: DK-2 Bileşiminin ¹H-NMR Spekturumu

9.1.29 DK-5 Bileşinin FT-IR Spekturumu



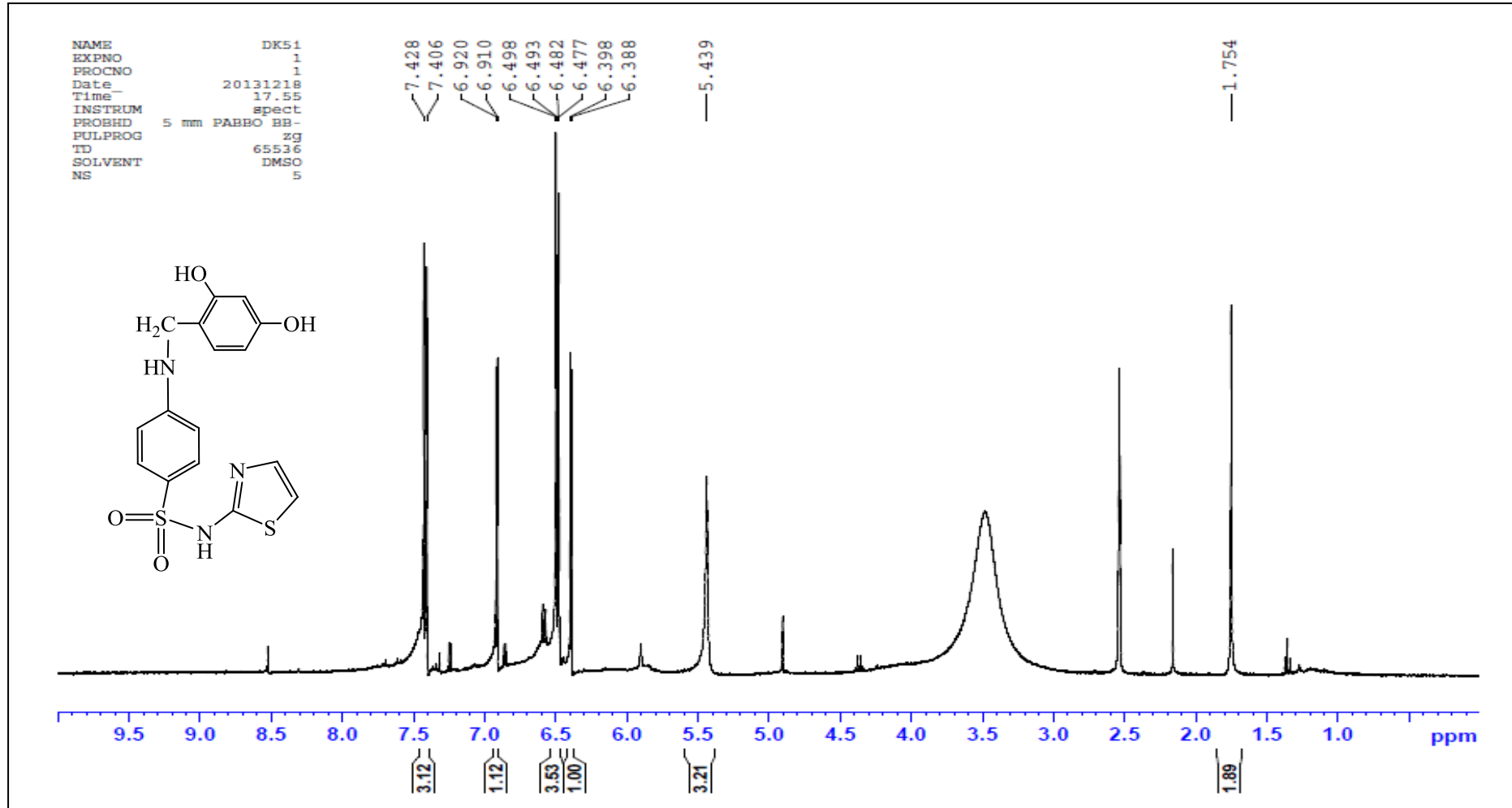
Şekil 9.29: DK-5 Bileşinin FT-IR Spekturumu

9.1.30 DK-5-İ Bileşiminin FT-IR Spekturumu



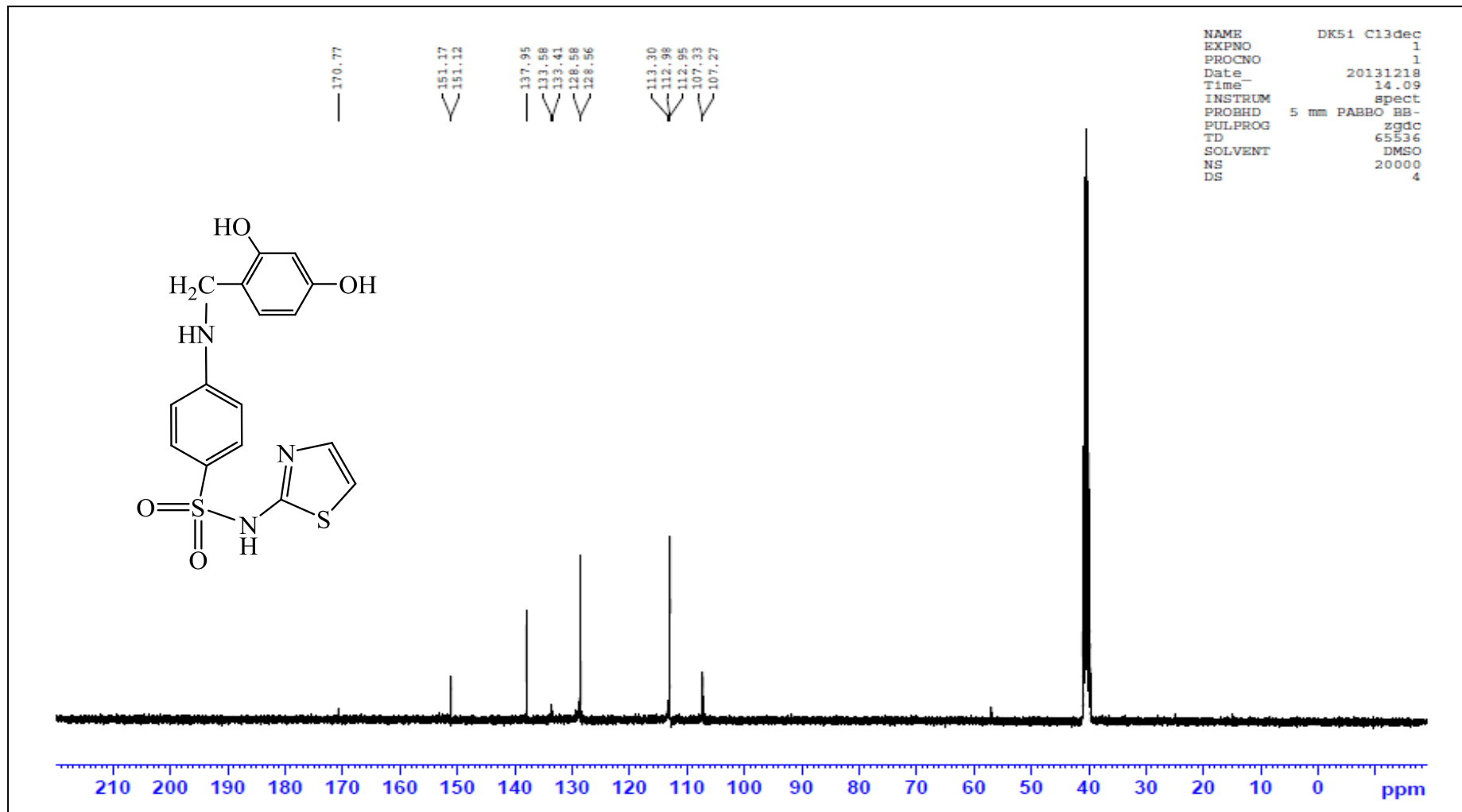
Şekil 9.30: DK-5-İ Bileşiminin FT-IR Spekturumu

9.1.31 DK-5İ Bileşğinin ¹H-NMR Spekturumu



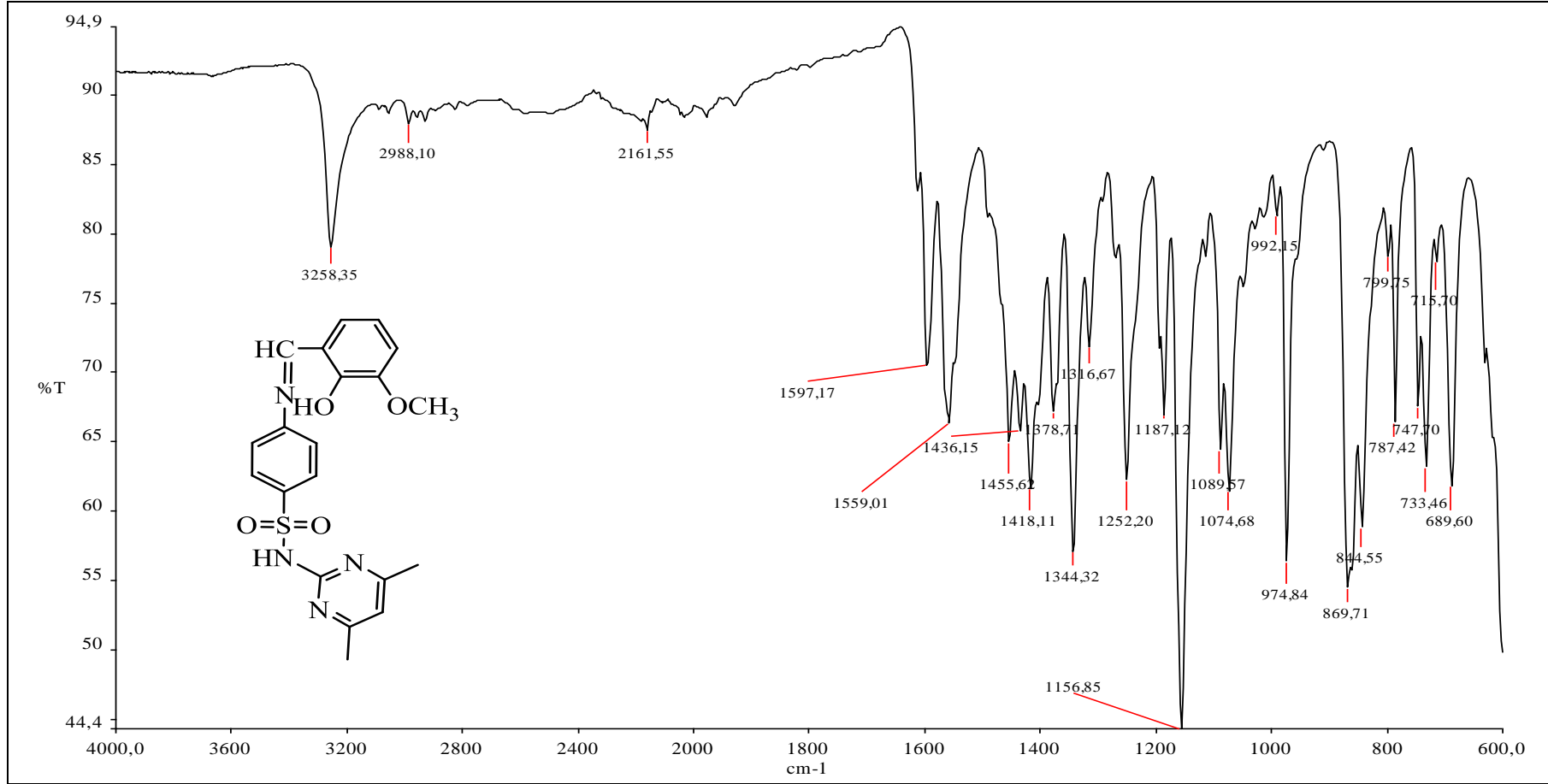
Şekil 9.31: DK-5-İ Bileşğinin ¹H-NMR Spekturumu

9.1.32 DK-5-İ Bileşiminin ¹³C-NMR Spekturumu



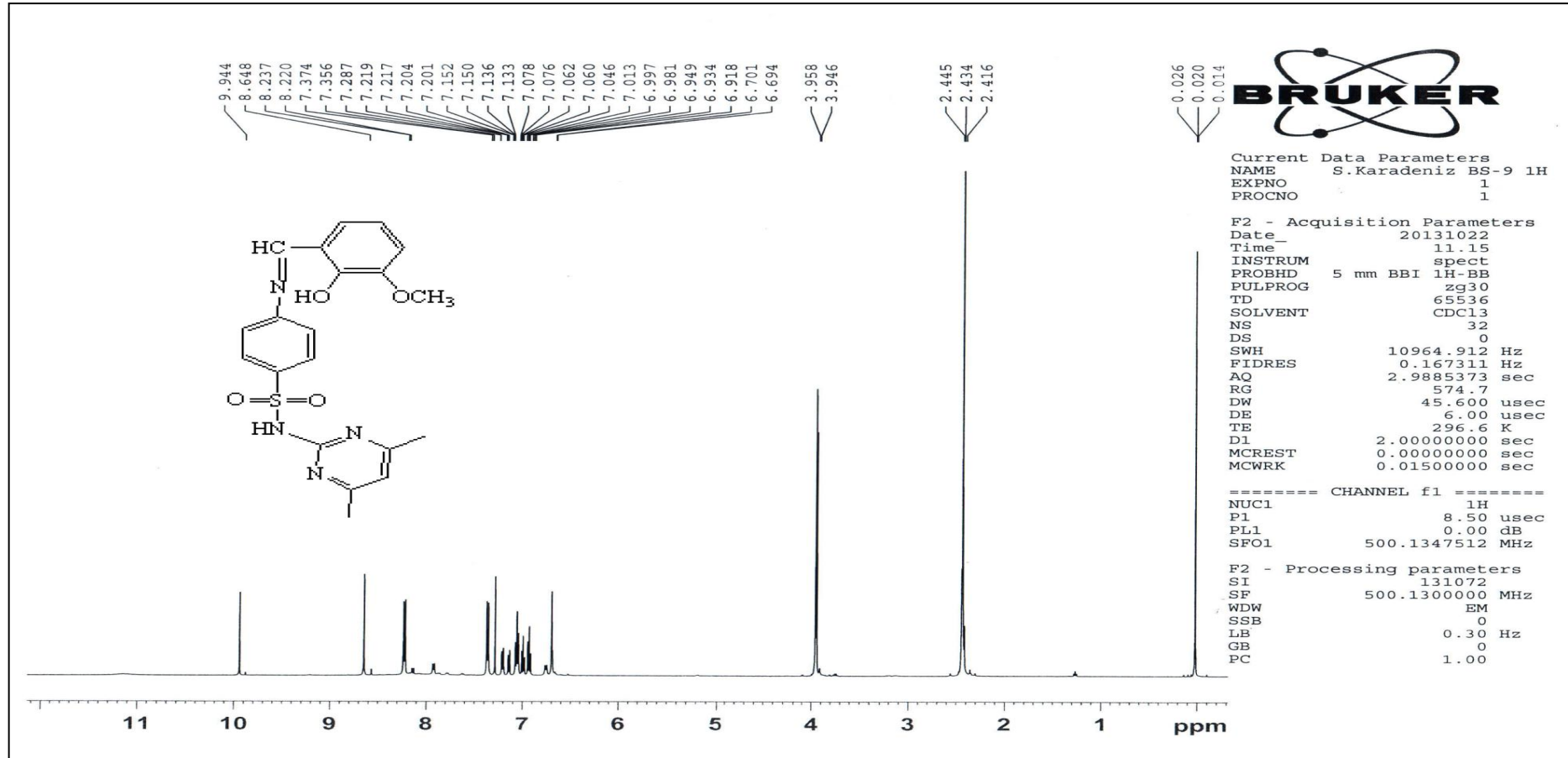
Şekil 9.32: DK-5-İ Bileşiminin ¹³C-NMR Spekturumu

9.1.33 DK-7 Bileşinin FT-IR Spekturumu



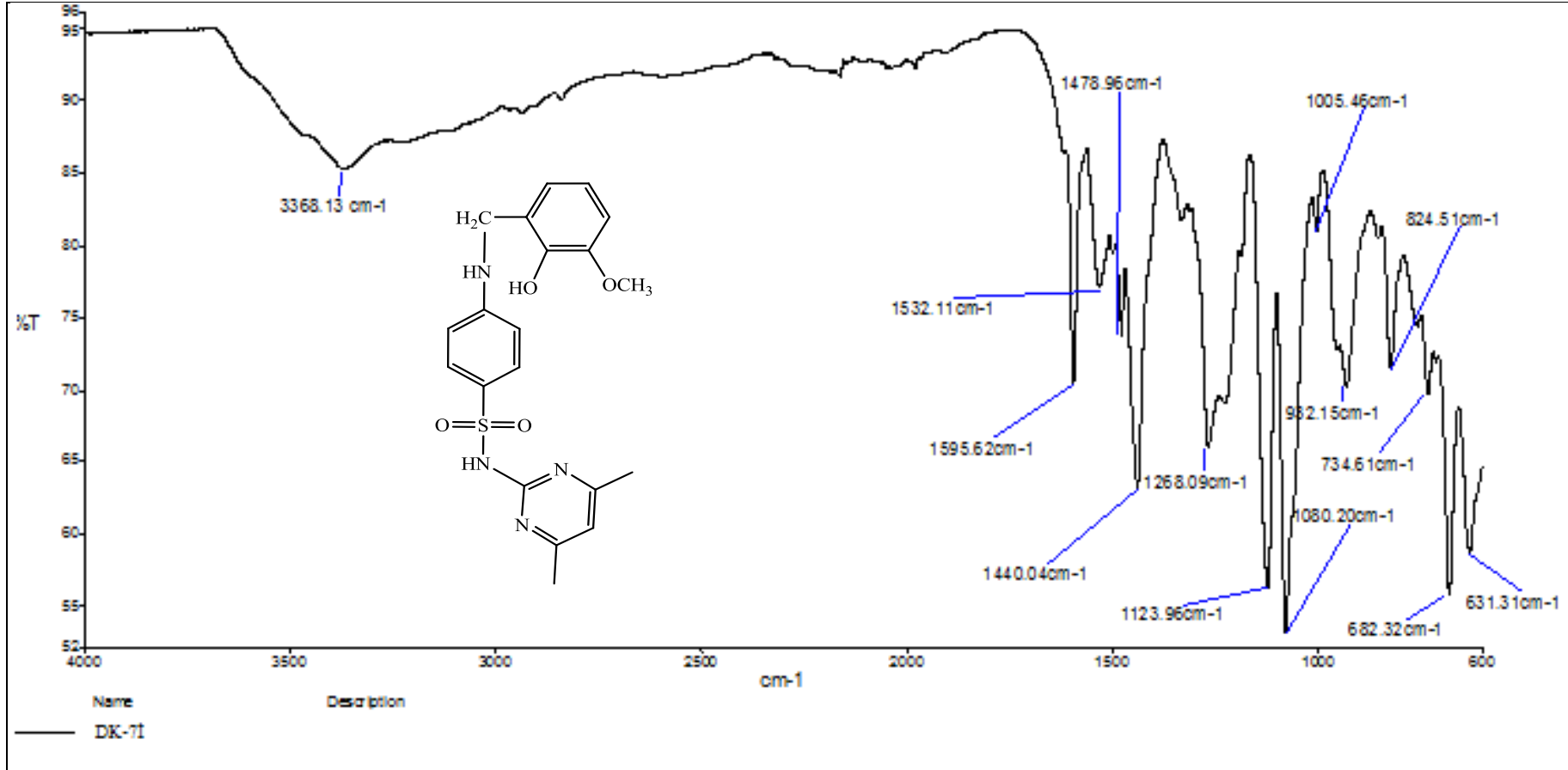
Şekil 9.33: DK-7 Bileşinin FT-IR Spekturumu

9.1.34 DK-7 Bileşiminin ¹H-NMR Spekturumu



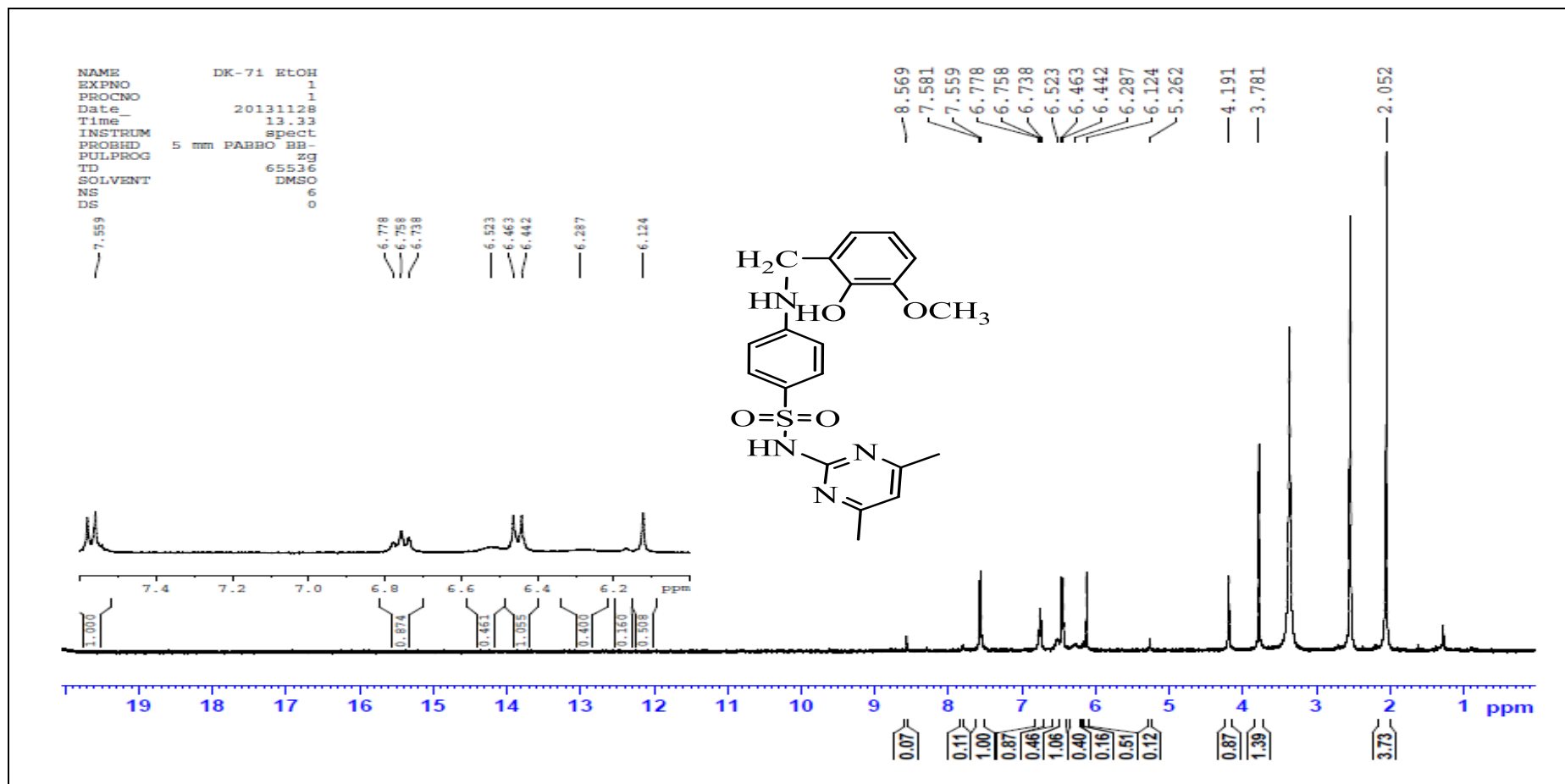
Şekil 9.34: DK-7 Bileşiminin ¹H-NMR Spekturumu

9.1.35 DK-7-İ Bileşiminin FT-IR Spekturumu



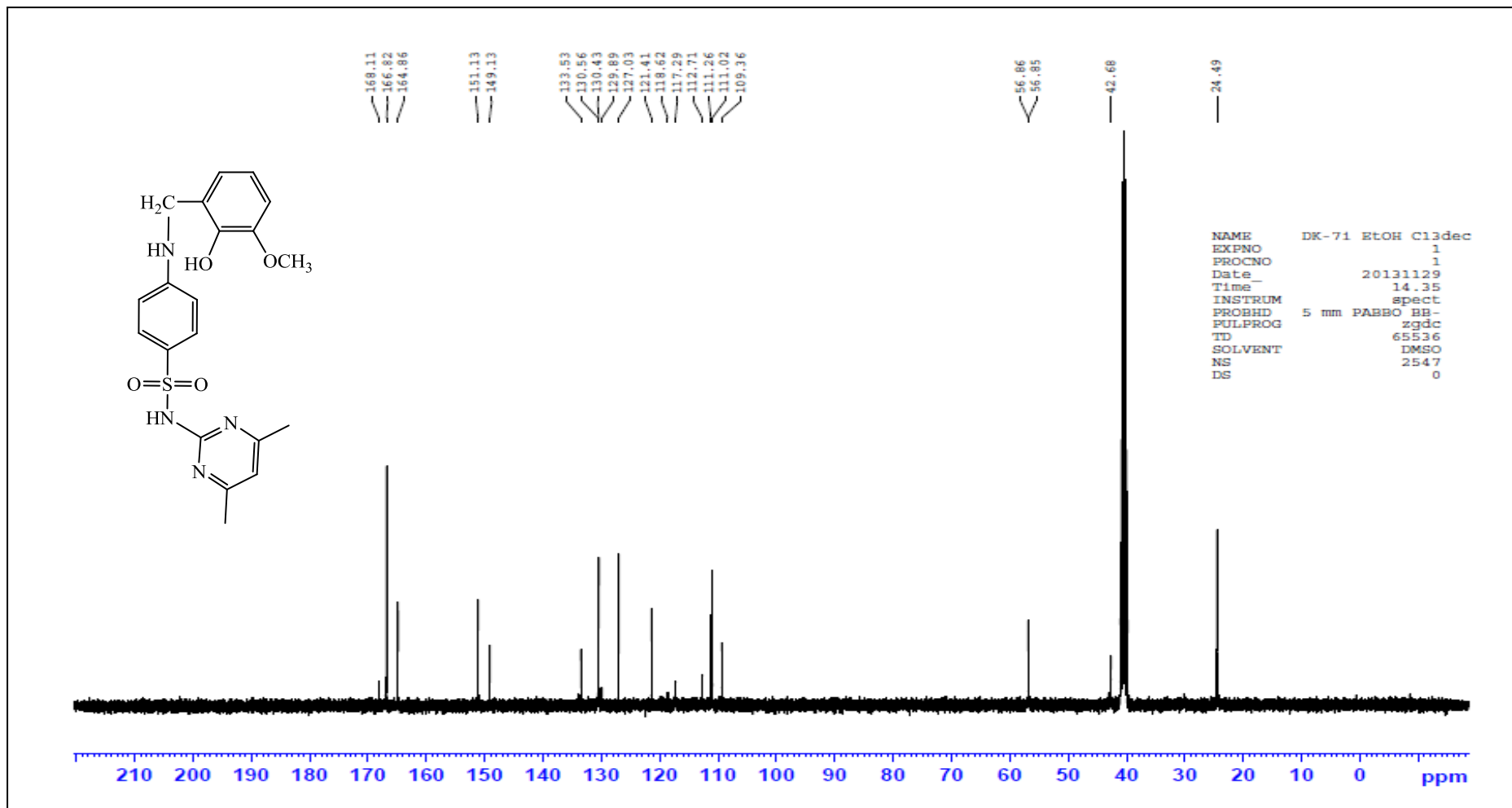
Şekil 9-35: DK-7-İ Bileşiminin FT-IR Spekturumu

9.1.36 DK-7-İ Bileşiğinin ¹H-NMR Spekturumu



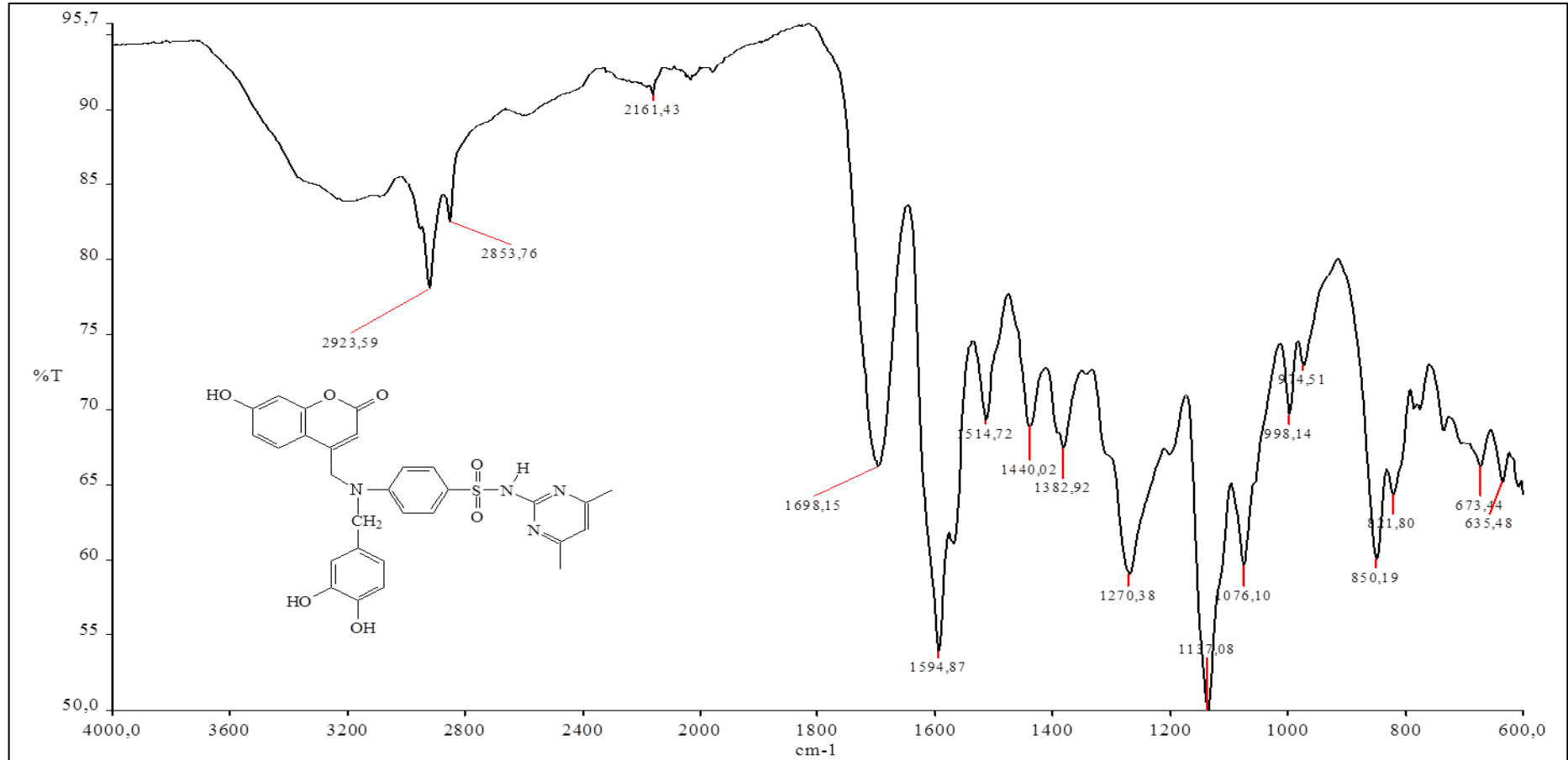
Şekil 9.36: DK-7-İ Bileşiğinin ¹H-NMR Spekturumu

9.1.37 DK-7-İ Bileşiğinin ¹³C-NMR Spekturumu



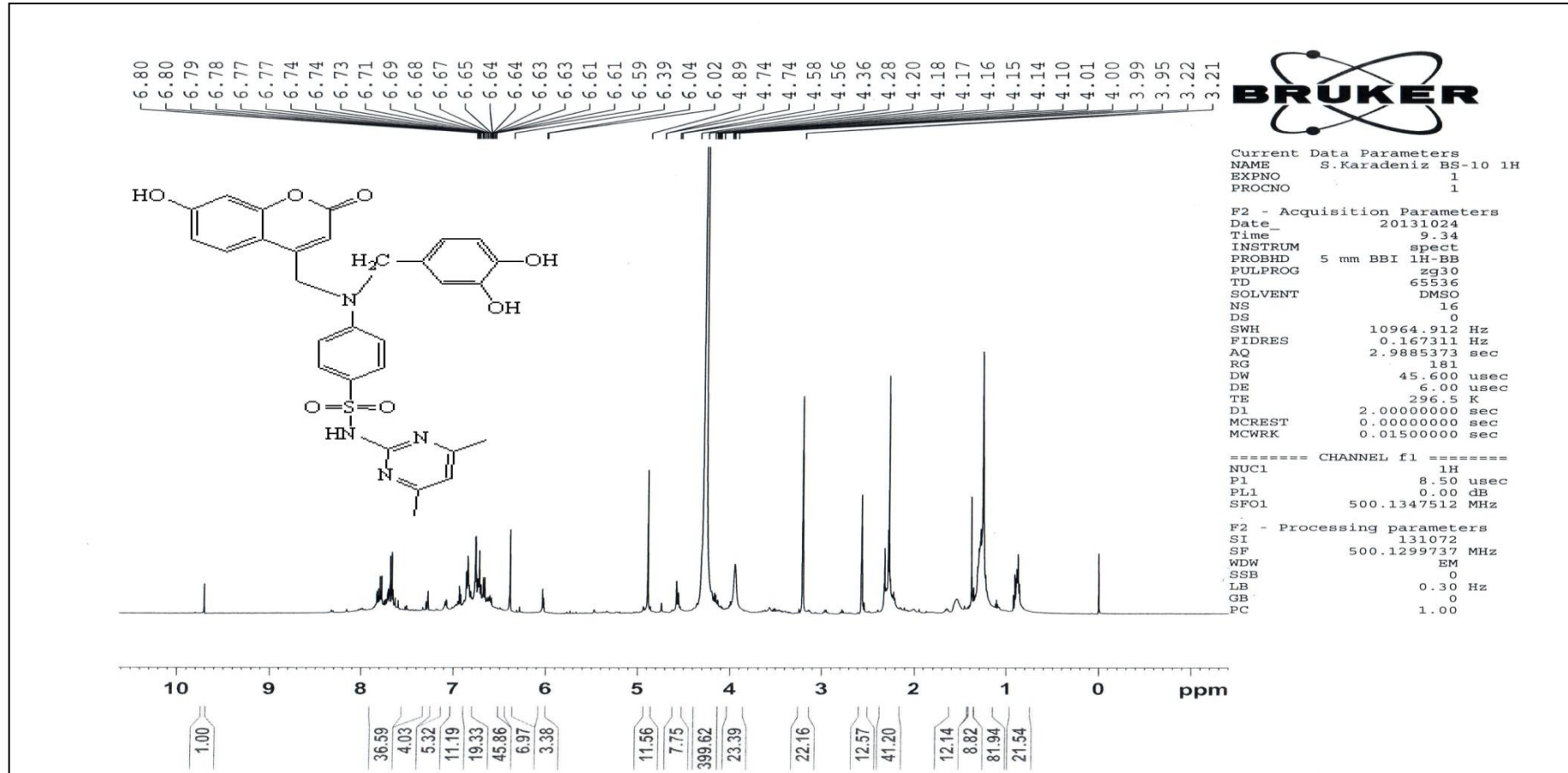
Şekil 9.37: DK-7-İ Bileşiğinin ¹³C-NMR Spekturumu

9.1.38 DNM-1 Bileşğinin FT-IR Spekturumu



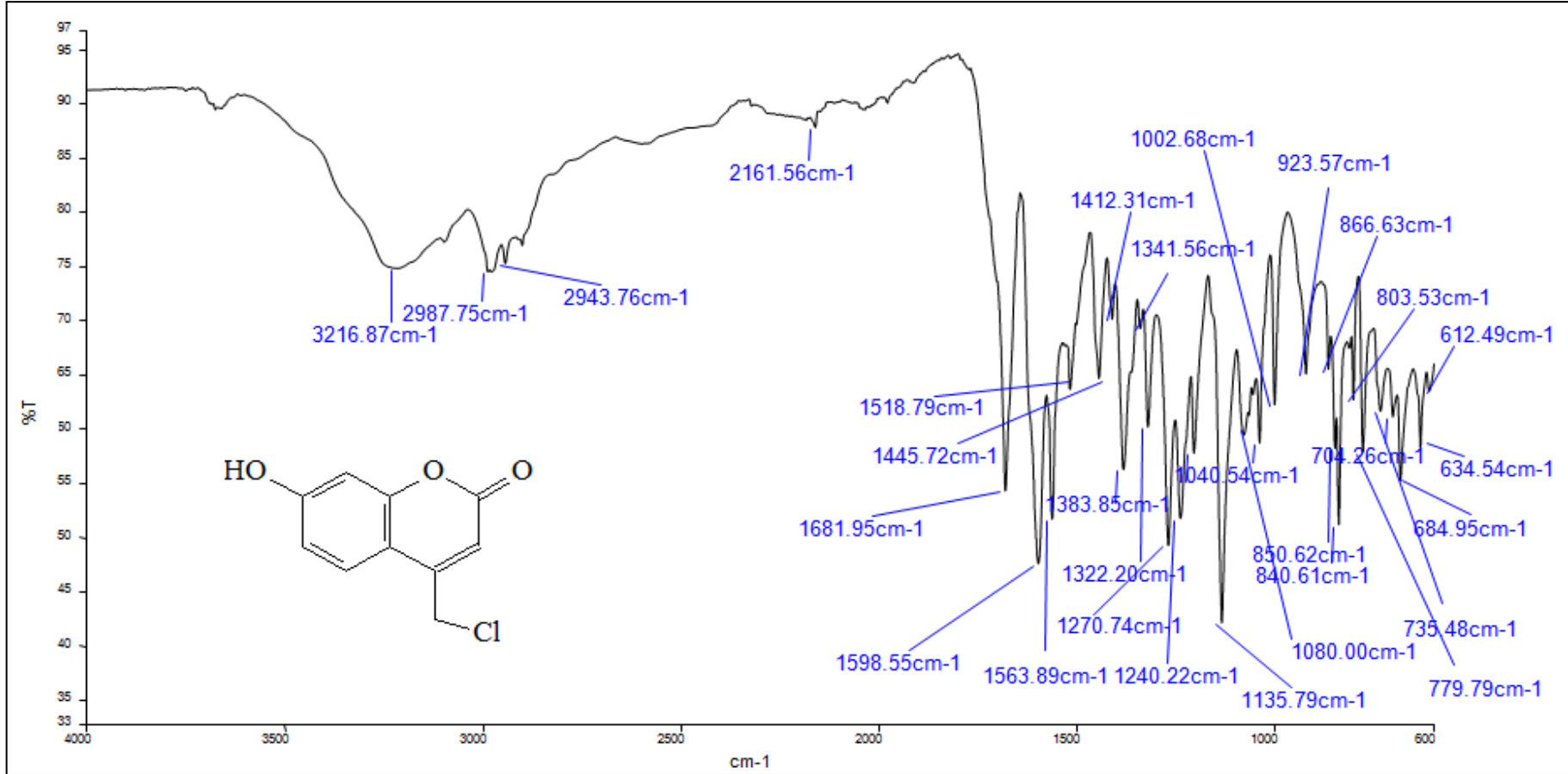
Şekil 9.38: DNM-1 Bileşğinin FT-IR Spekturumu

9.1.39 DNM-1 Bileşiminin ¹H-NMR Spekturumu



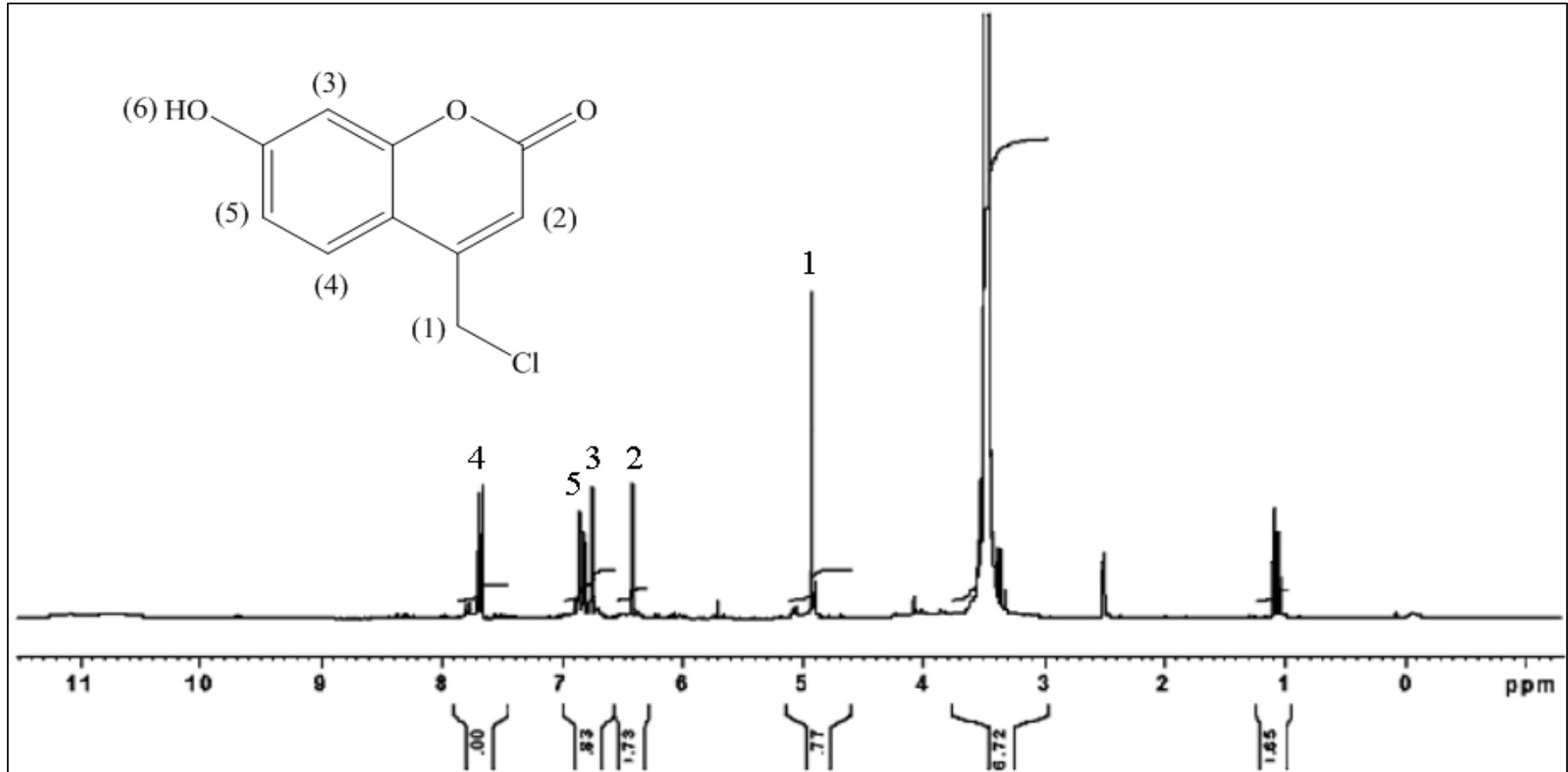
Şekil 9.39: DNM-1 Bileşiminin ¹H-NMR Spekturumu

9.1.40 K-2 Bileşinin FT-IR Spektrumu



Şekil 9.40: K-2 Bileşinin FT-IR Spektrumu

9.1.41 K-2 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 9.41: K-2 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu