T.C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS

PİROL HALKASI İÇEREN YENİ SÜLFONAMİTLERİN SENTEZİ

ŞEMSİ NUR KAYA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İrfan KOCA

İkinci Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet GÜMÜŞ

YOZGAT - 2022

T.C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS

PİROL HALKASI İÇEREN YENİ SÜLFONAMİTLERİN SENTEZİ

ŞEMSİ NUR KAYA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İrfan KOCA

İkinci Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet GÜMÜŞ

Bu çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi tarafından 6602c-FEN/20-355 kodu ile desteklenmiştir.

YOZGAT - 2022

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan eder, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Şemsi Nur KAYA

…../02/2022

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

PİROL HALKASI İÇEREN YENİ SÜLFONAMİTLERİN SENTEZİ

ŞEMSİ NUR KAYA

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

KİMYA

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. İrfan KOCA
İKİNCİ DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet GÜMÜŞ

Piroller, başta doğal ürünler olmak üzere çok çeşitli bileşiklerin sentezi için kolayca erişilebilir ve oldukça esnek yapı bloklarını temsil etmektedir. Pirol yaygın aktif bir farmakofor olarak bilinmektedir. Bu çekirdek, birçok doğal ve biyolojik üründe önemli rol oynamaktadır. Özellikleri nedeniyle bu tür iskeletlerin geliştirilmesi büyük ilgi görmüştür. Farmasötik, moleküler tanıma ve malzeme biliminde pirol türevleri önemli kullanım alanlarına sahiptir. Sülfonamit grubu olarak adlandırılan fonksiyonel gruba (R, -SO_2, -NH_2) sahip sülfonamit bileşikleri ise biyolojik aktivite potansiyeli olan ve farmasötik uygulamalarda sıklıkla karşılaşılan önemli moleküllerdir. Çalışmamızda pirol ve sülfonamit gruplarının biyolojik aktivite özellikleri dikkate alınarak, yeni hibrit bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler olan FTIR, NMR ve HRMS teknikleriyle aydınlatılmıştır. Çalışmamızda hedef bileşiklerin sentezlerinde kullanılmak üzere literatürde yer alan 2,3-furandion bileşikleri başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Bu bileşiklerin fosforan reaktifleriyle devam reaksiyonlarından furanon bileşikleri sentezlenmiştir. Hedef bileşiklerin sentez basamağında furanon bileşikleri ile farklı sülfonamit türevlerinin reaksiyonlarından, pirol-sülfonamit türevi dokuz tane yeni heterosiklik bileşik elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite özellikleri (karbonikanhidraz ve asetilkolinesteraz enzim inhibisyonu çalışmaları), disiplinlerarası çalışmalarla biyolojik aktivite grubu tarafından araştırılmıştır.

2022, 80 SAYFA

ANAHTAR KELİMELER: Pirol-3-on, Pirol, Sülfonamit, Sülfa ilaçları, Hibrit bileşik, Furan

ABSTRACT

MASTER THESIS

SYNTHESIS OF NEW SULFONAMIDES CONTAINING PYROLE RING

ŞEMSİ NUR KAYA

YOZGAT BOZOK UNIVERSITY
SCHOOL OF GRADUATE STUDIES

CHEMISTRY

SUPERVISOR: Prof. Dr. İrfan KOCA
CO-SUPERVISOR: Asst. Prof. Mehmet GÜMÜŞ

Pyroles represent easily accessible and highly flexible building blocks for the synthesis of a wide variety of compounds, including natural products. Pyrrole is widely known as an active pharmacophore. This core plays an important role in many natural and biological products. The development of such skeletons has received a lot of attention due to their properties. Pyrrole derivatives have important uses in pharmaceuticals, molecular recognition and materials science. Sulfonamide compounds, which have a functional group (R, $-SO_2$, $-NH_2$) called sulfonamide group, are important molecules that have biological activity potential and are frequently encountered in pharmaceutical applications. In our study, new hybrid compounds were synthesized by considering the biological activity properties of pyrrole and sulfonamide groups. The structures of the synthesized compounds were elucidated by spectroscopic methods such as FTIR, NMR and HRMS. In our study, 2,3-furandione compounds in the literature were obtained as starting materials to be used in the synthesis of target compounds. Furanon compounds were synthesized from the continuation reactions of these compounds with phosphorane reagents. Nine new pyrrole-sulfonamide derivative heterocyclic compounds were obtained from the reactions of furanon compounds and different sulfonamide derivatives in the synthesis step of target compounds. The biological activity properties of the synthesized compounds (carbonicanhydrase and acetylcholinesterase enzyme inhibition studies) were investigated by the biological activity group through interdisciplinary studies.

2022, 80 PAGE

KEYWORDS: Pyrol-3-one, Pyrrole, Sulfonamide, Sulfa drugs, Hybrid compound, Furan

ÖNSÖZ

Ciddi bir emek ve özveri ile hazırladığım Yüksek Lisans Tezimi tamamlamanın heyecanını ve gururunu yaşıyorum. Yüksek Lisans Tez çalışmalarım süresince beni her konuda yönlendiren, ilgisini ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. İrfan KOCA'ya; tez çalışmam süresince beni her konuda yönlendiren, tezimi yakından takip eden, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet GÜMÜŞ'e; çalışmalarım sırasında bana her türlü destek olan bu süreçte yaz kış demeden benimle beraber gidip gelen canım babam ve anneme; manevi desteğini ve sevgisini bana hissettiren değerli eşime; çalışmalarım süresince tüm kolaylıkları gösteren kurumum Akdağmadeni Sağlık Yüksekokulu idari personellerine teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışması;

Yozgat Bozok Üniversitesi Proje Koordinasyon Uygulama Ve Araştırma Merkezi BAP Birimi tarafından 6602c-FEN/20-355 nolu proje ile desteklenmiştir.

Şemsi Nur KAYA

…../02/2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv
ABSTRACT v
ÖNSÖZ vi
İÇİNDEKİLER vii
TABLOLARIN LİSTESİ ix
ŞEKİLLER LİSTESİ x
SİMGELER VE KISALTMALAR xiii
1. GİRİŞ 1
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ 2
2.1. Pirol Molekülünün Yapısı 2
2.1.1. Doğal ve sentetik pirol bileşikleri 2
2.1.2. Pirol sentezleri 4
2.2. Sülfonamit türevleri 10
2.2.1. Sülfonamitlerin sınıflandırılması 10
2.2.2. Sülfonamitlerin biyolojik aktivite özellikleri 12
2.2.3. Sülfonamit sentezleri 19
2.2.4. Pirol-Sülfonamit türevi bileşikler 21
3. MATERYAL VE YÖNTEM 23
3.1. Araç-Gereç 23
3.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve cihazlar 23
3.1.2. Kullanılan araç ve cihazlar 23
3.2. Yöntem 25
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR ve TARTIŞMA 27
4.1. Başlangıç Bileşiği Olarak Kullanılan 2,3-Furandion Bileşiklerinin Sentezi 27
4.1.1. **FD1** bileşiğinin sentezi 27
4.1.2. **FD2** bileşiğinin sentezi 27
4.2. Furan-3-On (**FN**) Bileşiklerinin Sentezi 28
4.2.1. Metil (2*E*)-[4-(4-metoksi benzoil)-5-(4-metoksi fenil)-3-oksofuran-2(3*H*)-iliden] asetat (**FN1**) bileşiğinin sentezi 28
4.2.2. Etil (5*Z*)-5-(2-metoksi-2-okso-etiliden-2-(4-metoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro furan-3-karboksilat (**FN2**) Bileşiğinin Sentezi 28
4.3. Pirol Halkası İçeren Yeni Sülfonamit Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Prosedür (**PS1-9**) 29
4.3.1. **FN1** bileşiğinin *N*-((4-aminofenil)sülfonil)asetamit ile reaksiyonu **(PS1)** 30
4.3.2. **FN2** bileşiğinin *N*-((4-aminofenil)sülfonil)asetamit ile reaksiyonu **(PS2)** 33

Sayfa

4.3.3. **FN-1** bileşiğinin 4-amino-*N*-(piridin-2-il)benzensülfonamit ile reaksiyonu **(PS3)** 36

4.3.4. **FN-2** bileşiğinin 4-amino-*N*-(piridin-2-il)benzensülfonamit ile reaksiyonu **(PS4)** 40

4.3.5. **FN-1** bileşiğinin 4-amino-*N*-(pirimidin-2-il)benzensülfonamit ile reaksiyonu **(PS5)** 43

4.3.6. **FN-2** bileşiğinin 4-amino-*N*-(pirimidin-2-il)benzensülfonamit ile reaksiyonu **(PS6)** 45

4.3.7. **FN-1** bileşiğinin 4-amino-*N*-(tiyazol-2-il)benzensülfonamit ile reaksiyonu **(PS7)** 48

4.3.8. **FN-2** bileşiğinin 4-amino-*N*-(tiyazol-2-il)benzensülfonamit ile reaksiyonu **(PS8)** 51

4.3.9. **FN1** bileşiğinin 4-amino-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)benzensülfonamit ile reaksiyonu **(PS9)** 54

5. TARTIŞMA 58

5.1. Metil 2-(1-(4-(*N*-Asetil Sülfamoil) Fenil)-2-Hidroksi-4-(4-Metoksi Benzoil) -5-(4-Metoksi Fenil)-3-Okso-2,3-Dihidro-1*H*-Pirol-2-il) Asetat (**PS1**) 58

5.2. Etil 1-(4-(*N*-Asetil Sülfamoil) Fenil)-5-Hidroksi-5-(2-Metksi-2-Oksoetil) -2-(4-Metoksi Fenil)-4-Okso-4,5-Dihidro-1*H*-Pirol-3-Karboksilat (**PS2**) 58

5.3. Metil 2-(2-Hidroksi-4-(4-Metoksi Benzoil)-5-(4-Metoksi Fenil)-3-Okso-1-(4-(*N*-(Piridin-2-İl) Sülfamoil) Fenil)-2,3-Dihidro-1*H*-Pirol-2-İl) Asetat (**PS3**)..... 59

5.4. Etil 5-Hidroksi-5-(2-Metoksi-2-Oksoetil)-2-(4-Metoksi Fenil)-4-Okso-1-(4-(*N*-(Piridin-2-İl) Sülfamoil) Fenil)-4,5-Dihidro-1*H*-Pirol-3-Karboksilat (**PS4**) . 59

5.5. Metil 2-(2-Hidroksi-4-(4-Metoksibenzoil)-5-(4-Metoksi Fenil)-3-Okso-1-(4-(*N*-(Pirimidin-2-İl) Sülfamoil) Fenil)-2,3-Dihidro-1*H*-Pirol-2-İl) Asetat (**PS5**) 60

5.6. Etil 5-Hidroksi-5-(2-Metoksi-2-Oksoetil)-2-(4-Metoksi Fenil)-4-Okso-1-(4-(*N*-(Pirimidin-2-İl) Sülfamoil) Fenil)-4,5-Dihidro-1*H*-Pirol-3-Karboksilat (**PS6**) . 60

5.7. Metil 2-(2-Hidroksi-4-(4-Metoksi Benzoil)-5-(4-Metoksifenil)-3-Okso-1-(4-(*N*-(Tiyazol-2-İl) Sülfamoil) Fenil)-2,3-Dihidro-1*H*-Pirol-2-İl) Asetat (**PS7**) 61

5.8. Etil 5-Hidroksi-5-(2-Metoksi-2-Oksoetil)-2-(4-Metoksi Fenil)-4-Okso-1-(4-(*N*-(Tiyazol-2-İl) Sülfamoil) Fenil)-4,5-Dihidro-1*H*-Pirole-3-Karboksilat (**PS8**)... 61

5.9. Metil 2-(2-Hidroksi-4-(4-Metoksibenzoil)-5-(4-Metoksifenil)-1-(4-(*N*-(4-Metil Pirimidin-2-İl) Sülfamoil) Fenil)-3-Okso-2,3-Dihidro-1*H*-Pirol-2-İl) Asetat (**PS9**) 62

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 63

KAYNAKLAR 67

ÖZGEÇMİŞ

TABLOLARIN LİSTESİ

Tablo **Sayfa**

Tablo 2.1. Seçili tek-hedef sülfonamit ilaç adayları ve ilaç geliştirmede mevcut durumları 16

Tablo 3.1. Sentez ve karakterizasyon çalışmalarında kullanılan cihazlar 24

Tablo 4.1. Sentez reaksiyonlarında ve kristallendirme işlemlerinde kullanılan çözücüler 30

Tablo 6.1. Sentezlenen bileşiklerin reaksiyon denklemi ve bazı özellikleri 63

Tablo 6.2. Sentezlenen **PS** bileşiklerinin FTIR verileri 65

Tablo 6.3. Sentezlenen **PS** bileşiklerinin HNMR verileri 65

Tablo 6.4. Sentezlenen **PS** bileşiklerinin ^{13}CNMR verileri 66

.

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Pirolün yapısı 2
Şekil 2.2. Pirol halkası içeren bazı doğal ve sentetik moleküllerin yapıları 3
Şekil 2.3. Biyolojik aktif bazı pirol bileşikleri 3
Şekil 2.4. Farklı biyolojik aktivitelere sahip bazı pirol bileşikleri 4
Şekil 2.5. Hantzsch Pirol Sentezi 5
Şekil 2.6. Hantzsch reaksiyonuyla sentezlenen bazı pirol türevleri 5
Şekil 2.7. Hantzsch pirol sentezi için kabul edilen mekanizma 6
Şekil 2.8. DABCO katalizörlüğünde, suda gerçekleştirilen Hantzsch pirol sentezi .. 6
Şekil 2.9. 8-hidroksikinolin iskeleti içeren pirol türevlerinin sentezi 7
Şekil 2.10. DABCO katalizörlüğünde gerçekleştirilen Hantzsch Pirol Sentezinin mekanizması 7
Şekil 2.11. Pirrollerin genel Paal-Knorr sentezi 8
Şekil 2.12. Pirrollerin Paal-Knorr sentezi için önerilen mekanizmalar 8
Şekil 2.13. Bronsted asidi katalizörlüğünde Paal-Knorr sentezi 9
Şekil 2.14. Pirol sentezleri için tipik siklokatılma reaksiyonları 9
Şekil 2.15. Aktif metilen bileşiklerin pirol sentezlerinde kullanılması 10
Şekil 2.16. Sülfonamit yapısı 10
Şekil 2.17. Sülfonamit grubu içeren bazı bileşikler 10
Şekil 2.18. Sülfonamit bileşiklerinin yapısal tasarımı 12
Şekil 2.19. Bazı sülfonamit türevi ilaçlar 14
Şekil 2.20. Sülfonamit türevi bazı ticari ilaçlar 15
Şekil 2.21. Azo grupları içeren sülfonamit türevi bileşiğin sentezi 17
Şekil 2.22. Benzensülfonamit grubu içeren yeni diiyodokinazolinon türevlerinin sentezi 18
Şekil 2.23. Sülfonamit grubu içeren bazı tiyazol türevleri 18
Şekil 2.24. Sülfonamit grubu içeren biyolojik aktif bazı tiyazol türevleri 19
Şekil 2.25. Sülfonamit sentezi için genel prosedür 20
Şekil 2.26. Bazı pirol iskeleti içeren sülfonamit türevi biyoaktif moleküller 21
Şekil 2.27. Pirol-2-on iskeleti içeren sülfonamit türevi bileşikler 22
Şekil 3.1. Organik Kimya Araştırma laboratuvarına ait bazı görseller 25
Şekil 3.2. Tez kapsamında gerçekleştirilen sentez rotası 26
Şekil 4.1. **FD1** bileşiğinin sentez şeması 27
Şekil 4.2. **FD2** bileşiğinin sentez şeması 27

Şekil 4.3. **FN1** bileşiğinin sentez şeması 28
Şekil 4.4. **FN2** bileşiğinin sentez şeması 29
Şekil 4.5. **PS1-9** bileşiklerinin sentez şeması 29
Şekil 4.6. **PS1** bileşiğinin HRMS spektrumu 30
Şekil 4.7. **PS1** bileşiğinin FTIR spektrumu 30
Şekil 4.8. **PS1** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 31
Şekil 4.9. **PS1** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 32
Şekil 4.10. **PS2** bileşiğinin HRMS spektrumu 33
Şekil 4.11. **PS2** bileşiğinin FTIR spektrumu 33
Şekil 4.12. **PS2** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 34
Şekil 4.13. **PS2** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (aromatik bölge)..... 35
Şekil 4.14. **PS2** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 36
Şekil 4.15. **PS3** bileşiğinin HRMS spektrumu 37
Şekil 4.16. **PS3** bileşiğinin FTIR spektrumu 37
Şekil 4.17. **PS3** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 38
Şekil 4.18. **PS3** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 39
Şekil 4.19. **PS4** bileşiğinin HRMS spektrumu 40
Şekil 4.20. **PS4** bileşiğinin FTIR spektrumu 40
Şekil 4.21. **PS4** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 41
Şekil 4.22. **PS4** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 42
Şekil 4.23. **PS5** bileşiğinin HRMS spektrumu 43
Şekil 4.24. **PS5** bileşiğinin FTIR spektrumu 43
Şekil 4.25. **PS5** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 44
Şekil 4.26. **PS5** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 45
Şekil 4.27. **PS6** bileşiğinin HRMS spektrumu 46
Şekil 4.28. **PS6** bileşiğinin FTIR spektrumu 46
Şekil 4.29. **PS6** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 47
Şekil 4.30. **PS6** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 48
Şekil 4.31. **PS7** bileşiğinin HRMS spektrumu 49
Şekil 4.32. **PS7** bileşiğinin FTIR spektrumu 49
Şekil 4.33. **PS7** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 50
Şekil 4.34. **PS7** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 51
Şekil 4.35. **PS8** bileşiğinin HRMS spektrumu 52
Şekil 4.36. **PS8** bileşiğinin FTIR spektrumu 52
Şekil 4.37. **PS8** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 53

Şekil 4.38. **PS8** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 54
Şekil 4.39. **PS9** bileşiğinin HRMS spektrumu 55
Şekil 4.40. **PS9** bileşiğinin FTIR spektrumu 55
Şekil 4.41. **PS9** bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu 56
Şekil 4.42. **PS9** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu 57
Şekil 6.1. Hedef bileşiklerin **(PS)** sentez mekanizması 64

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	**Açıklamalar**
Hz	Hertz
J	Eşleşme sabiti
δ	Kimyasal kayma

Kısaltmalar	**Açıklamalar**
ATR	Toplam azaltılmış yansıma spektroskopisi
$CDCl_3$	Kloroform-*d* (Döterokloroform)
DMSO-d_6	Dimetil sülfoksit-d_6
FT-IR	Fourier Transform Infrared
HR-MS	Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometrisi
İTK	İnce tabaka kromatografisi
MA	Molekül ağırlığı
mL	Mililitre
NMR	Nükleer magnetik rezonans
^{1}HNMR	Proton Nükleer Magnetik Rezonans
^{13}CNMR	Karbon Nükleer Magnetik Rezonans
ppm	Kimyasal kayma milyonda bir
s	singlet (birli)
d	dublet (ikili)
t	triplet (üçlü)
q	quartet (dörtlü)
b	broad (yayvan)
bq	broad quartet (yayvan dörtlü)

1. GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler organik kimyacılar tarafından çok fazla ilgi görmektedir. Sentez metodolojilerinin geliştirilmesi, spektroskopik yöntemlerin çeşitlendirilmesi ve saflaştırma tekniklerinin enstrümantal cihazlarla daha etkin gerçekleştirilmesi şeklindeki uygulamalar, organik sentezcilerin çok farklı molekülleri dizayn edebilmesine olanak sağlamıştır. Günümüzde tasarlanan organik yapıların hedefe yönelik dizayn edilmesi artık bir zorunluluk olmuş ve birçok ihtiyacın giderilmesine olanak sağlamıştır. N, O, S gibi heteroatomların halkalı moleküllerde farklı konumlara yerleştirilmesi ile birçok heteroyapı elde edilmiştir. Bu yapıların farklı endüstriyel alanlarda gerçekleştirilen uygulamaları neticesinde sayısız molekülün bilim dünyasına kazandırılmasına imkan tanınmış ve yeni bilimsel çalışmalara kapı aralanmıştır (Hart vd., 2011).

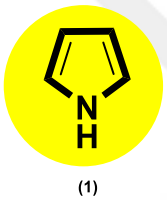
Heterosiklik yapılardan birisi olan pirol çekirdeğinin doğal birçok bileşiğin yapısında bulunması ve piyasadaki çoğu ticari ilaçta etken madde olarak kullanılması, bu iskeletin önemini arttırmış, araştırmacıları daha ileri çalışmalarla çeşitli tepkimeler yapma yoluna götürmüştür. Bu amaçla pirol türevleri farklı sübstitüentler ile türevlendirilerek yeni moleküller elde edilmiştir. Pirol bileşiklerinin türevlendirilmesinde özellikle ticari birçok ilaçta etken grup olarak yer alan sülfonamit grupları sıklıkla tercih edilmiştir (Javahershenas vd., 2020).

Tez kapsamında potansiyel biyolojik aktif sülfonamit grubu içeren pirol bileşiklerinin sentezleri öngörülmüş ve bu kapsamda yapılan çalışmalar neticesinde üç basamakta hedef bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Sentezi gerçekleştirilen hedef bileşiklerin orjinalliği literatür taramaları ve SciFinder veri tabanından detaylıca kontrol edilmiştir. Saflaştırılan ve karakterize edilen hedef moleküllerin, disiplinlerarası çalışmalarla enzim aktivite çalışmaları (karbonikanhidraz ve asetilkolinesteraz enzim inhibisyonu çalışmaları), alanında uzman bilim insanları tarafından araştırılmış ve bu konuda detaylı deneysel çalışmalar yapılmıştır.

2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

2.1. Pirol Molekülünün Yapısı

Pirol, ilk olarak 1834 yılında kömür katranından Runge tarafından elde edilmiş, elektron açısından zengin beş üyeli azot atomu içeren aromatik bir bileşiktir (Şekil 2.1). Bu bileşik daha sonra Baeyer tarafından 1870'te doğru bir şekilde formülüze edilmiştir. Pirol molekülü ile ilgili araştırmalar, Paal ve Knorr'un pirol ve türevleri için oldukça etkili sentez yöntemleri yayınlamasıyla 1885 yılında başlamıştır. Pirollerin sentezi ve kimyasal davranışları üzerine geniş kapsamlı çalışmalar, bu tür sistemlerin elektrofillerle olan reaksiyonlarını incelemek için 20. yüzyıl boyunca devam etmiştir (Runge, 1834; Baeyer ve Emmerling, 1870; Knorr, 1885; Paal, 1885; Trost ve Doherty, 2000).



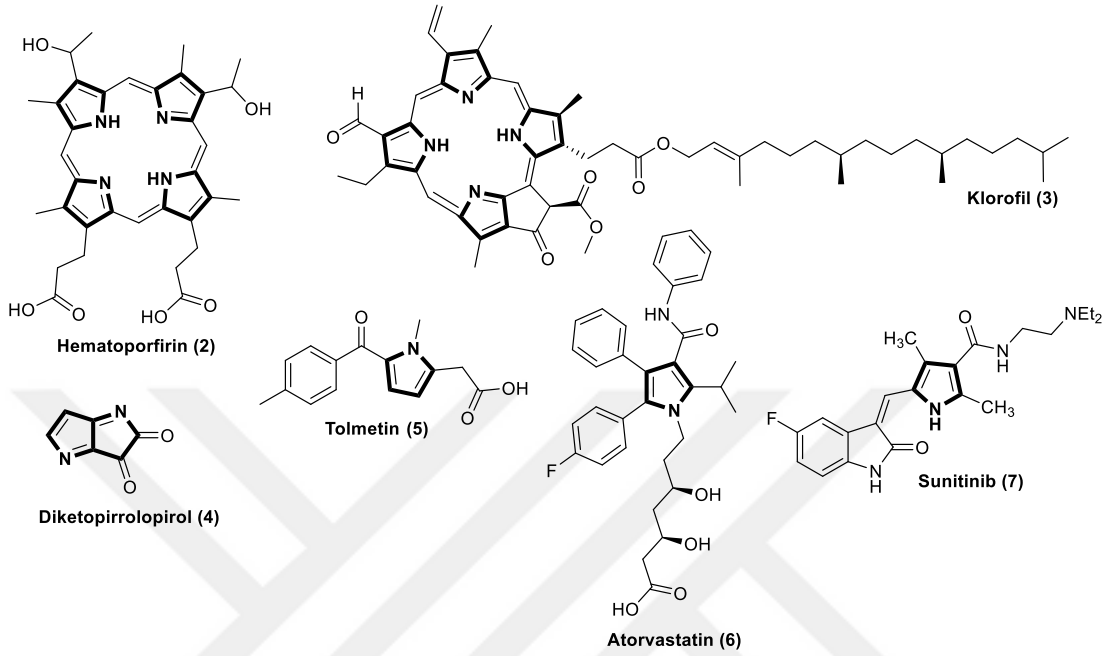
(1)

Şekil 2.1. Pirolün yapısı

2.1.1. Doğal ve sentetik pirol bileşikleri

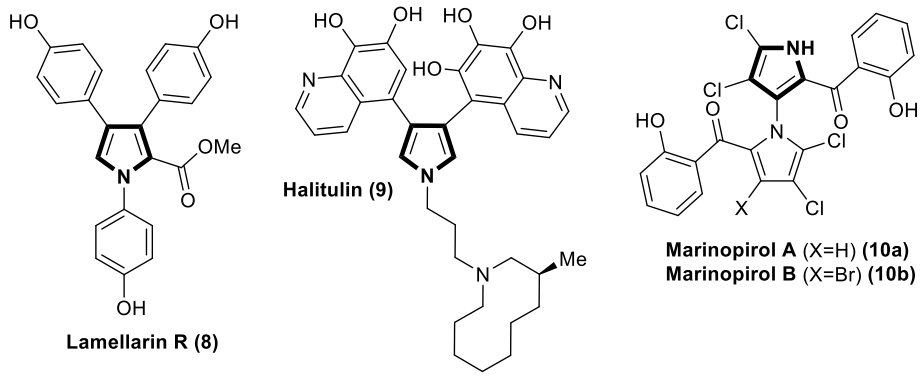
Yapısal olarak ilgi çekici ve biyolojik olarak aktif monopirolik doğal ürünler ailesi de mevcuttur. Bunların çoğu deniz organizmaları tarafından üretilmektedir. Pirollerin giderek daha fazla dikkat çeken önemli bir özelliği, doğal ürünler de dahil olmak üzere çok çeşitli bileşiklerin sentezi için kolayca erişilebilir ve oldukça esnek yapı bloklarını temsil ettiklerinin fark edilmesinden kaynaklanmıştır. Farmasötik (Jacobi vd., 2000), moleküler tanıma (Custelcean vd., 2005) ve malzeme biliminde (Domingo vd., 2001) pirol türevleri önemli kullanım alanlarına sahiptir. Pirol türevleri, hematoporfirin (**2**) ve klorofil (**3**) gibi doğal ürünlerde yer almaktadır. Ayrıca doğal olmayan moleküllerde, diketopirrolopirol (**4**) gibi malzeme biliminde kullanılan bileşiklerin yapısında, tolmetin (**5**) veya atorvastatin (**6**) gibi tıbbi kimya ugulamalarında karşılaşılmaktadır. Anti-inflamatuar ilaç tolmetin (**5**), antihiperkolesterolemik ajan atorvastatin (**6**) (Roth, 2002) ve antikanser ilaç sunitinib (**7**) önemli ticari ilaçlar olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 2.2). Atorvastatin (Lipitor) aynı zamanda, kolesterolü düşürmek için kullanılan bir ilaçtır (De Lange, 2011; Mathew ve Asokan, 2016). Tolmetin ise öncelikle ağrı, şişme,

hassasiyet ve sertliğe neden olan hormonları azaltmak için kullanılmaktadır (Cordrey, 1976; Kibriz vd., 2017; Balakrishna vd., 2019).



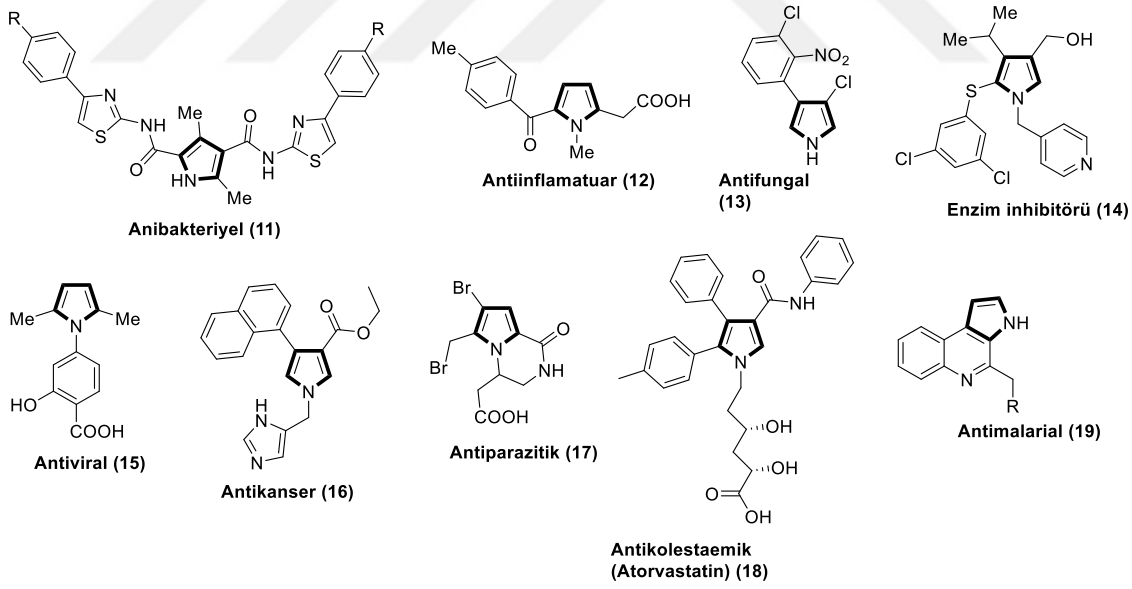
Şekil 2.2. Pirol halkası içeren bazı doğal ve sentetik moleküllerin yapıları

Pirol (**1**), en önemli basit heterosikliklerden biri olarak düşünülebilir. Yaşam için gerekli olan iki pigment (hem ve klorofil) olmak üzere çeşitli doğal ürünlerde bulunmaktadır. Ayrıca, çoğu deniz kökenli olan ve metisiline dirençli bakterilere karşı yüksek aktiviteleri nedeniyle son zamanlarda çok fazla dikkat çeken lamellarinler (**8**), halitulin (**9**) ve marinopirolleri (**10**) içeren çok sayıda biyoaktif sekonder metabolitte de bulunabilir (Şekil 2.3). (Javahershenas vd., 2020).



Şekil 2.3. Biyolojik aktif bazı pirol bileşikleri

Antibakteriyel (Mielczarek vd., 2014; Daidone, Maggio, ve Schillaci, 1990; Idhayadhulla, Kumar ve Abdul Nasser, 2011; Williamson vd., 2015), antimalarial (Kunfermann vd., 2014; Okanya vd., 2011) aktiviteleri, antiparazitik (Scala vd., 2010) antikolestatin (Yuichiro vd., 2017) antiinflamatuar (Sarg vd., 2015; Kimura vd., 2020; Kaiser ve Glenn, 1972; Wilkerson vd., 1995; Battilocchio vd., 2013), antiviral (Danchev vd., 2006; Jiang vd., 2004), antibiyotik (Koyama vd., 1987), antifungal (Sibley vd., 2016 Ragno vd., 2006; Di Santo vd., 2005), anti-HIV (Goekhan-Kelekci vd., 2007; Fukuda, Ishibashi ve Iwao, 2011), antioksidan (Narule, Gaidhane, ve Gaidhane, 2013; Meshram, Prasad ve Kumar, 2010; Arumugam vd., 2012; Demir, Akhmedov, ve Sesenoglu, 2002), antitümör (Fukuda vd., 2011; Weagle vd., 2010; Paludetto vd., 2018; Williamson vd., 2007; Basit, Cristofanon, ve Fulda, 2013), HIV virüs füzyonunun inhibisyonu (Teixeira vd., 2008), sistemik enzim inhibitörü olarak (Ragno vd., 2008; Di Sanro vd., 2006) ve hepatoproteksiyon (Chin vd., 2003) gibi özellikler sergileyen çok sayıda biyoaktif doğal olmayan pirol türevi de (**11**-**18**) bilinmektedir (Şekil 2.4). (Javahershenas vd., 2020; Leonardi vd., 2019).



Şekil 2.4. Farklı biyolojik aktivitelere sahip bazı pirol bileşikleri

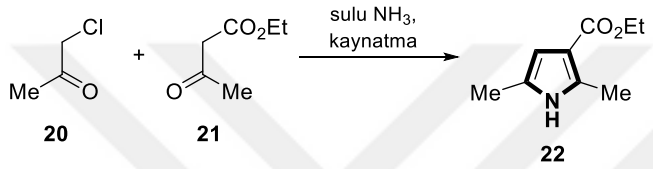
2.1.2. Pirol sentezleri

Pirol türevleri, çeşitli biyolojik aktif moleküllerin ve fonksiyonel malzemelerin sentezinde ara madde olarak sıklıkla tercih edilmektedir (Novak vd., 1997; Gabriel vd., 2007). Pirol yaygın aktif bir farmakofor olarak, heterosiklik yapıların kolay, yüksek verimli ve gelişmiş metodolojiler yoluyla sentezlenebilmesinde, yeni heterosiklik

bileşiklerin oluşturulmasında çok önemlidir (Javahershenas vd., 2020). Pirol türevleri geleneksel Knorr, Paal-Knorr ve Hantzsch reaksiyonları dahil birçok yöntemle elde edilebilir (Black, 2001; Ferreira vd., 2001; Joshi vd., 2013; Estévez, Villacampa, ve Menéndez, 2010; Estévez, Villacampa ve Menéndez, 2014; Gulevich vd., 2013).

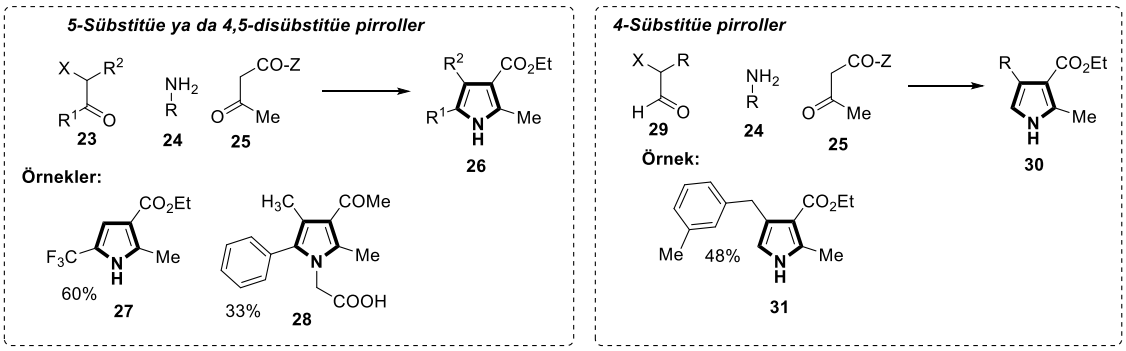
2.1.2.1. Geleneksel hantzsch pirol sentezi

Pirol sentezi için klasik yöntemler arasında, Hantzsch reaksiyonu daha az gelişmiş olanıdır. Hantzsch'ın 1890 yılındaki çalışması (Hantzsch, 1890), tek bir pirol türevinin sentezini açıklamaktadır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Hantzsch Pirol Sentezi

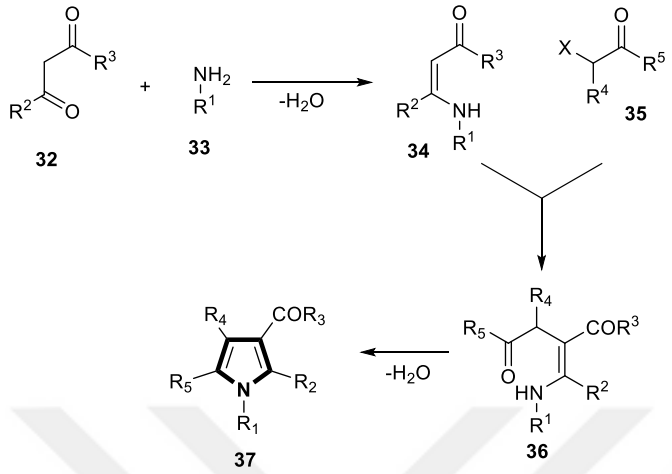
Hantzsch yöntemiyle sentezlenen pirol bileşiklerinde kullanılan α-halo karbonil bileşiğin yapısına bağlı olarak, 5-sübstitüe / 4,5-sübstitüe pirrol (**26**) (α-halo ketonlar: **23**, **29**) veya 4-sübstitüe türevlere (α-halo aldehitlerden başlayarak) örnekler Şekil 2.6'da verilmiştir (Leonardi vd., 2019).



Şekil 2.6. Hantzsch reaksiyonuyla sentezlenen bazı pirol türevleri

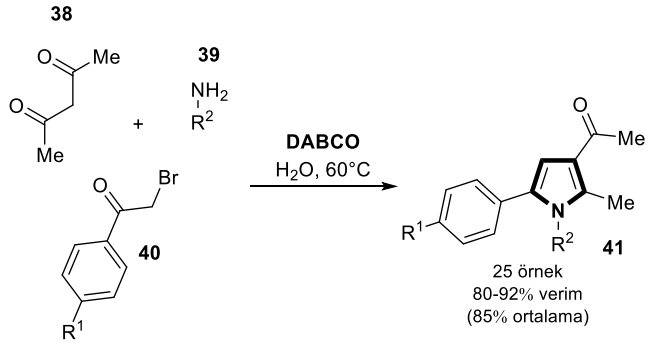
Hantzsch pirol sentezinin mekanizması ayrıntılı olarak çalışılmamış olmakla birlikte, yaygın olarak belirli bir mekanizma üzerinden yürüdüğü kabul edilmektedir. Birincil aminin (**33**) dikarbonil bileşiği (**32**) ile reaksiyonu sonucu enaminon (**34**) molekülünün oluştuğu, bu ara ürünün daha sonra α-halo karbonil bileşiği (**35**) ile reaksiyona girerek C-alkillenmiş ara ürün olan **36** nolu molekülü oluşturduğu kabul edilmektedir. Daha sonra bu molekülde halka içi siklokondenzasyon reaskiyonu ile su

molekülünün ayrıldığı ve pirol iskeletinin (**37**) elde edildiği kabul edilmektedir (Şekil 2.7) (Leonardi vd., 2019).



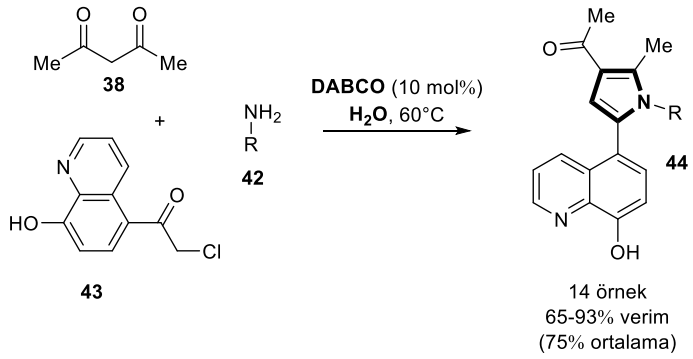
Şekil 2.7. Hantzsch pirol sentezi için kabul edilen mekanizma

2012'de Meshram ve arkadaşları, katalizör olarak 1,4-diazabisiklo [2.2.2] oktan (DABCO) ve reaksiyon ortamı olarak su kullanarak Hantzsch pirol sentezine yeni bir yaklaşım getirdi (Şekil 2.8) (Meshram vd., 2012). Bu çalışmada birincil amin (**39**) bileşiğinin yapısal varyasyonu ve üç farklı fenaçil bromür (**40**) kullanarak yeni pirol türevleri (**41**) sentezlenmiştir (Şekil 2.8).



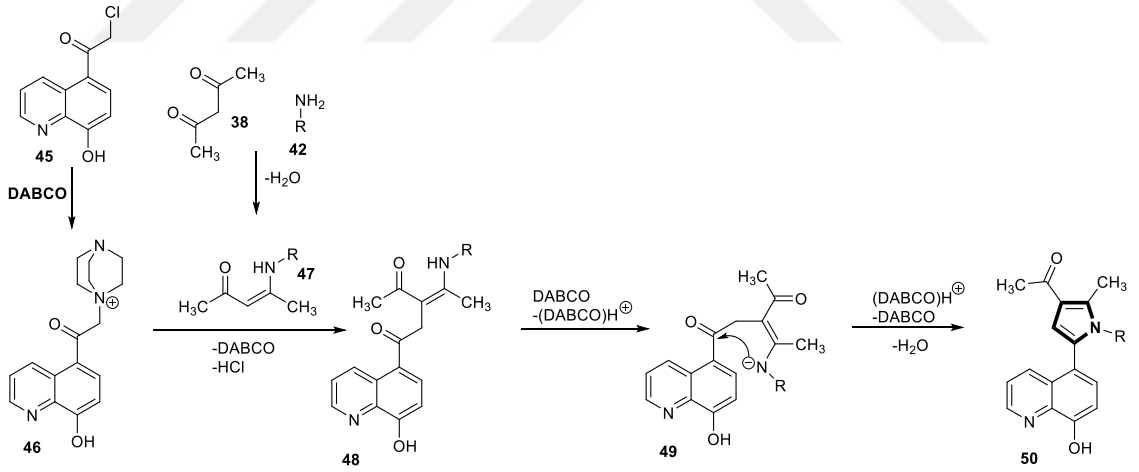
Şekil 2.8. DABCO katalizörlüğünde, suda gerçekleştirilen Hantzsch pirol sentezi

Abdel-Mohsen ve arkadaşları 2015 yılında, potansiyel biyolojik aktif sübstitüe 8-hidroksikinolin sentezinde aynı yöntemi uygulayarak pirol bileşiklerini (**44**) elde ettiler (Şekil 2.9) (Abdel-Mohsen ve El-Ossaily, 2015).



Şekil 2.9. 8-hidroksikinolin iskeleti içeren pirol türevlerinin sentezi

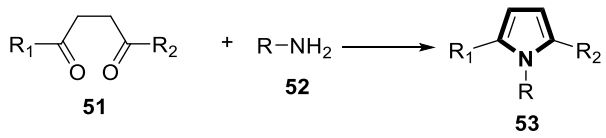
Söz konusu reaksiyonun mekanizması Şekil 2.10'da verilmiştir. Reaksiyon organokatalizörle ve başlangıç bileşiği olan kinolin türevinin (**45**) reaksiyonu ile başlamaktadır. Daha sonra birincil amin (**42**) ve pentan-2,4-diondan (**38**) elde edilen enaminon (**47**), ardından enaminonun kinolin türevine (**46**) nükleofilik katılması gerçekleşmektedir. Oluşan ara üründe enaminon (**48**) azotunun DABCO tarafından deprotonasyonu ve devamında siklokondenzasyon reaksiyonu ile pirol halkasının oluşumu (**50**) gerçekleşmektedir (Leonardi vd., 2019).



Şekil 2.10. DABCO katalizörlüğünde gerçekleştirilen Hantzsch Pirol Sentezinin mekanizması

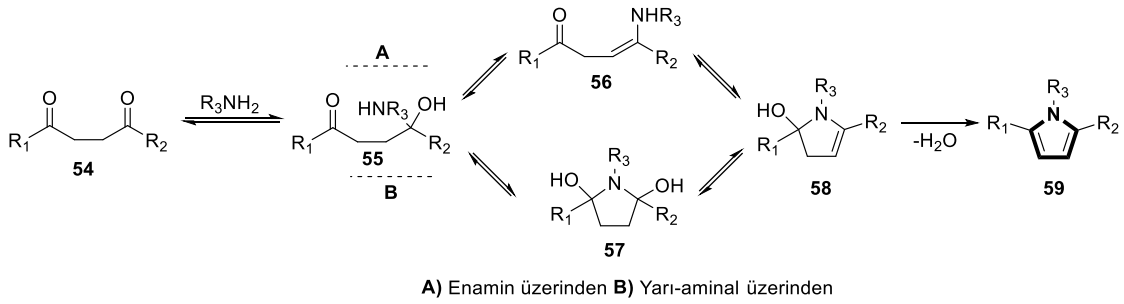
2.1.2.2. Paal–Knorr reksiyonu

Geleneksel biçimdeki Paal-Knorr pirol sentezi, bir 1,4-dikarbonil bileşiğinin (**51**) amonyak veya birincil amin (**52**) ile gerçekleştirilen reaksiyonudur. Bu sentez, pirollerin (**53**) sentezinde sıklıkla uygulanmaktadır [Balakrishna vd., 2019]. (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Pirrollerin genel Paal-Knorr sentezi

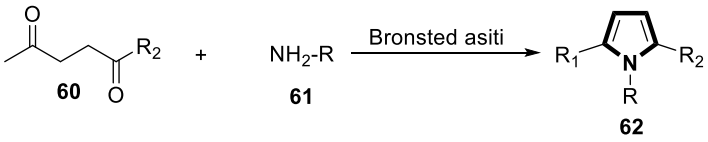
1990'ların başında, Amarnath ve diğerleri (Amarnath vd., 1991), bir pirol oluşturmak için bir 1,4-dikarbonil bileşiği ile amonyak veya bir birincil amin arasındaki Paal-Knorr reaksiyonunun mekanizmasını ayrıntılı olarak önerdi. Bu çalışma, Şekil 2.12'de gösterildiği gibi hemi-aminal siklizasyonu veya enamin siklizasyonu içeren iki mekanizmanın varlığını öngördü (Mothana ve Boyd, 2007). Ayrıca Paal-Knorr mekanizmasında hemi-aminal ara ürünün hız belirleme adımında siklizasyona uğradığını da belirtmiştir. Daha sonra, hesaplamalı DFT çalışmaları ile, ara ürünlerin sırası, yapısı ve Paal-Knorr pirol sentetik mekanizmasındaki geçiş durumları araştırıldı. DFT çalışmaları ile uygun mekanizmanın hemi-aminal oluşum, hemi-aminal siklizasyon, su ve hidrojen bağlama etkileşimlerinin hidrojen transfer adımlarını katalize etmede anahtar rol oynadığı, pirol halkasını elde etmek için bir dehidrasyon adımının gerçekleştiği sonucuna ulaşılmıştır. Birkaç yıl sonra Amarnath ve ark. (Black, 2001) bir furan oluşturmak için bir l,4-diketonun asitle katalize edilmiş siklizasyonunu içeren Paal-Knorr reaksiyonunun mekanizmasını önermiştir (Balakrishna vd., 2019).



Şekil 2.12. Pirrollerin Paal-Knorr sentezi için önerilen mekanizmalar

Bronsted asitleri esas olarak organik kimyasal reaksiyonlar için proton kaynağı olarak kullanılmaktadır. Paal-Knorr sentezinde protik katalizörler olarak Bronsted asidinin kullanımı yaygındır ve özellikle asetik asit veya sülfürik asit bu tür reaksiyonlarda düzenli olarak kullanılmaktadır. Literatürde, pirol türevlerinin (**62**) sentezlerinde sülfürik asit, asetik asit, hidroklorik asit, fosforik asit, TFA veya *p*-

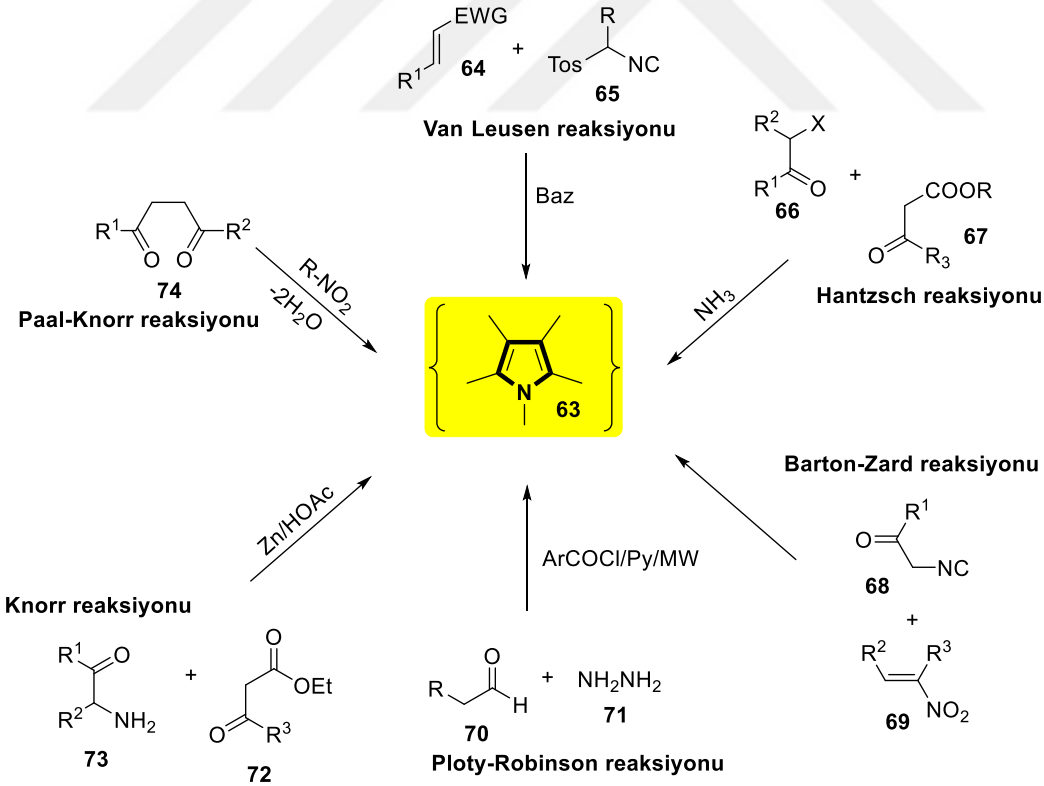
toluensülfonik asit gibi bileşiklerin kullanılabileceğini gösteren birçok örnek vardır (Balakrishna vd., 2019) [Şekil 2.13].



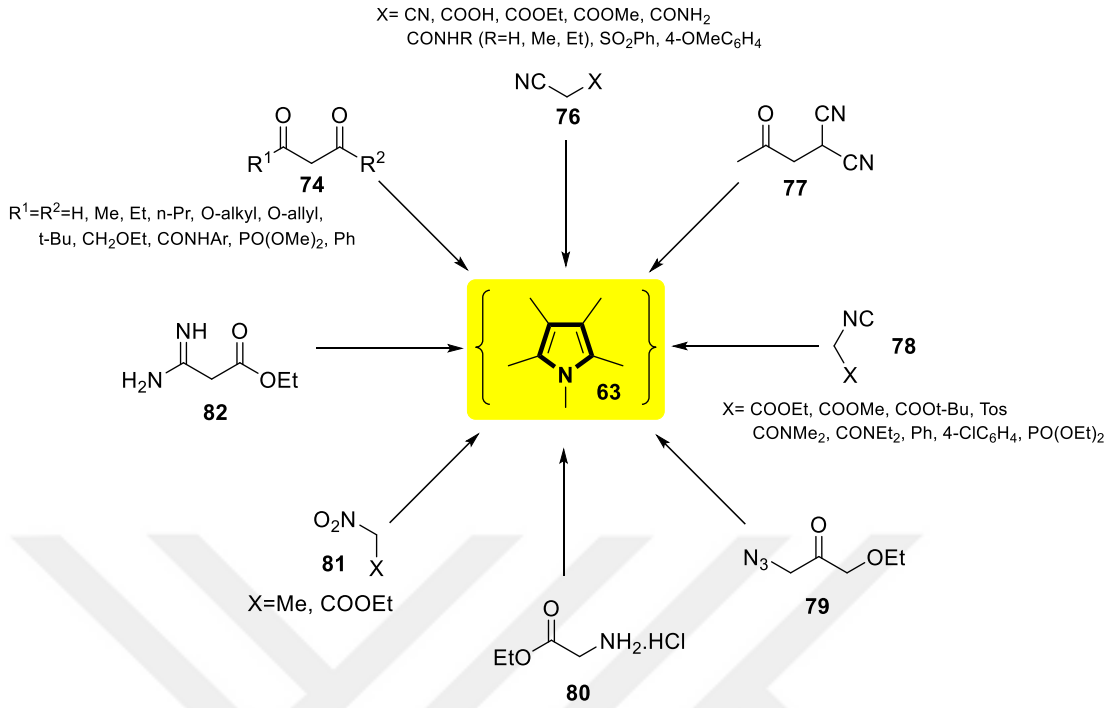
Şekil 2.13. Bronsted asidi katalizörlüğünde Paal-Knorr sentezi

2.1.2.3. Aktif metilen içeren bileşiklerin pirol sentezlerinde uygulanması

Pirol türevlerinin sentezi için birçok sentetik yöntem vardır ve bunların çoğunda α-diazoketonlar, α-dikarboniller, α-hidroksiketonlar, nitroalkanlar, nitroalkenler, izosiyanitler, 1,4-dikarboniller ve alkinler reaktif olarak kullanılmaktadır. Pirol iskeletinin, tipik siklo katılma yöntemleriyle ve çok çeşitli metilen aktif bileşikleri kullanılarak gerçekleştirilen sentezlerine genel bakış, sırasıyla Şekil 2.14 ve 2.15'de verilmektedir (Javahershenas vd., 2020).

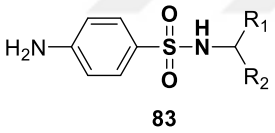


Şekil 2.14. Pirol sentezleri için tipik siklokatılma reaksiyonları



Şekil 2.15. Aktif metilen bileşiklerin pirol sentezlerinde kullanılması

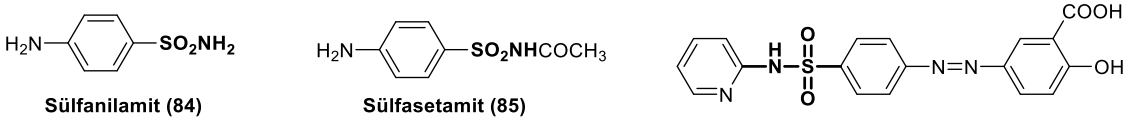
2.2. Sülfonamit türevleri



83

Şekil 2.16. Sülfonamit yapısı

Sülfonamit grubu olarak adlandırılan fonksiyonel gruba (R, -SO_2, -NH_2) sahip sülfonamitler (**83**), antimikrobiyal aktivite potansiyeline sahip bileşiklerdir (Şekil 2.16). Bu bileşikler sülfonik asidin amit türevleri olarak adlandırılabilirler (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Sülfonamit grubu içeren bazı bileşikler

2.2.1. Sülfonamitlerin sınıflandırılması

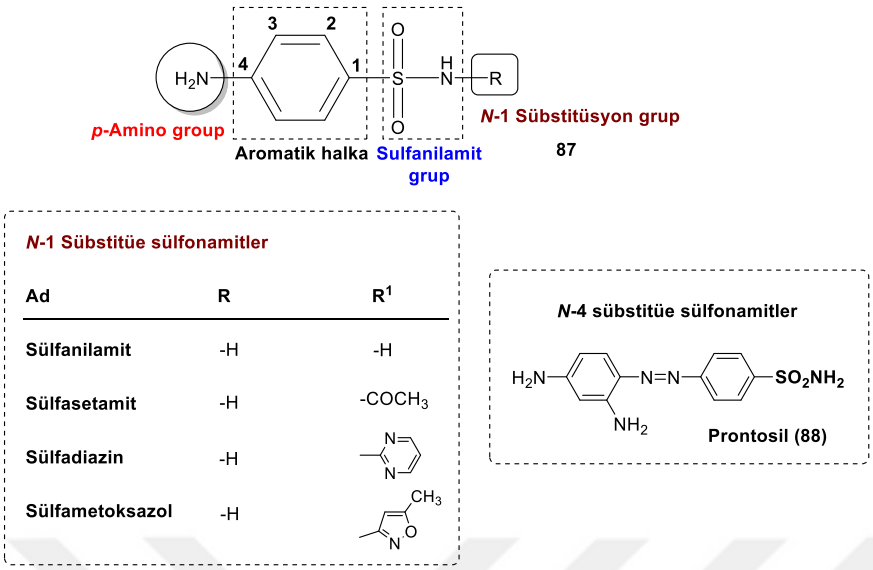
Şu anda kullanılan sülfonamitlerin çoğu N1 türevleridir. Yapısal varyasyonlara dayanarak Johnson, sülfonamitleri aşağıdaki gibi üç gruba ayırmıştır (Sheeja vd., 2020).

a. Aril türevleri (sülfametoksazol, hidroklorotiyazit, sülfanilamit)

b. Altı üyeli halkalar içeren heterosiklik türevler (örn. piridin, pirimidinler, piridazinler ve pirazinler).

c. Beş üyeli halkalar içeren heterosiklik türevler (örn. tiyazol, oksazol, izoksazol, 1,3,4-tiyadiazol ve pirazol).

Sülfonamitlerin sınıflandırılması kimyasal yapıya, etki süresine, aktivite spektrumuna ve terapötik uygulamalara dayanmaktadır. Kimyada, sülfonamit fonksiyonel grubu, bir amin grubuna bağlı bir sülfonil grubu olan - $S(=O)_2$-NH_2'dir. Genel formül RSO_2NH_2'dir. Burada R bir organik gruptur (Şekil 2.18). Bileşikler, çözünürlüğü, gücü ve farmakokinetik özelliği yöneten N1 (sülfonamit N) sübstitüentinin doğası bakımından farklılık göstermektedir. Antibakteriyel aktivite için *para* pozisyonunda (N4) bir serbest amino grubu gereklidir. Sülfonamit ailesi, sülfadiazin, sülfametizol (marka adı: Thiosulfil forte), sülfametoksazol (gantanol), sülfasalazin (azülfidin), sülfisoksazol (Gantrisin) ve çeşitli sülfonamitlerin yüksek mukavemetli kombinasyonlarını içermektedir. Sülfa ilaçları hücre metabolizmasına etki yaparak bakteri ve mantarları öldürmektedir. Bu bileşikler penisilinden önce kullanılan önemli ilaçlardır ve günümüzde hala kullanılmaktadır. Sülfa ilaçları metabolizmadan atılmadan önce idrarda yoğunlaşmaktadır. Bu nedenle, idrar yolu enfeksiyonlarını tedavi etmek sülfa ilaçları için en yaygın kullanımlardan birisidir. Sülfa ilaçları, piyasadaki diğer ilaçlarla (PABA güneş kremleri dahil) potansiyel olarak tehlikeli etkileşimler gösterebilir ve bazı sağlık sorunlarına neden olabilir. Sülfonamitlerin kullanımından önce kullanılan diğer ilaçlar ve tam sağlık geçmişi, ilgili hekime bildirilmelidir (Petri, 2007; Ron, Ann, ve Brian, 2007). Sülfonamit grubu, organik sentezlerde (Dong vd., 2015; Zhang vd., 2015; Gising vd., 2014; Nissinen vd., 2015) ortak bir yapı bloğu ve ilaç tasarımında temel bir fonksiyonel gruptur (Şekil 2.18) (Sheeja vd., 2020; Nissinen vd., 2015; Gangapuram vd., 2014).



Şekil 2.18. Sülfonamit bileiklerinin yapısal tasarımı

2.2.2. Sülfonamitlerin biyolojik aktivite özellikleri

Sülfonamit yapısal sınıfı, hem sentetik hem de tıbbi kimyada çok önemli bir bileşik grubunu temsil etmektedir (Scozzafava vd., 2003; Das, Quadri, ve Farooqui, 2018; Supuran, Scozzafava ve Casini, 2018; Supuran vd., 2004). Sülfonamit bileşikleri, antimikrobiyal, antitümör, antiinflamatuvar, hipoglisemik, antipsikotik, antikanser ve proteaz inhibe edici aktivitelere sahip çeşitli ilaçların ve biyoaktif bileşiklerin yapısal motifini oluşturmaktadır (Supuran vd., 2003). İlk sülfonamit ilacı prontosilin (**88**) keşfi ve geliştirilmesi, tıp dünyasında yeni bir çağ açmıştır (Şekil 2.18). 1930'a kadar sülfonamitlerin tıbbi özellikleri bilinmiyordu. Ancak, Domagk ve ark. prontosilin antibakteriyel özelliklere sahip olduğunu bulmuş ve daha sonra yapılan araştırmalarda, hücre içindeki prontosilin indirgenmesi ile oluşan bileşiğin sülfanilamit olduğu bulunmuştur (Bentley vd., 2009; Pervaiz vd., 2020). Bu bileşik ilk defa Bayer kimyagerleri Josef Klarer ve Fritz Mietzsch tarafından vücutta antibakteriyel ilaçlar olarak işlev görebilecek boyaları bulmak için tasarlanmış bir araştırma programının parçası olarak sentezlenmiştir. Daha sonra bu bileşiğin, 1939'da Nobel Tıp Ödülü'nü alan Gerhard Domagk tarafından farelerde bazı önemli bakteriyel enfeksiyonlara karşı etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu keşif, daha sonraki yıllarda birçok hastalığa uygulanan çeşitli tedaviler için önemli bir yol açmıştır. 2016 yılında sülfonamitler, kardiyovasküler, bulaşıcı ve nörolojik hastalıklara karşı kanıtlanmış terapötik uygulamalarda kullanılan, Sildenafil, Penoxsulam, Probenecid ve Sülfadiazin gibi en çok tavsiye edilen 100 ilacın

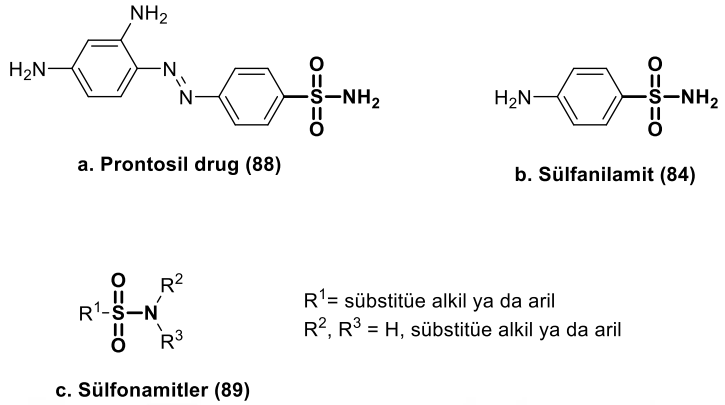
yaklaşık yüzde beşini temsil ediyordu (http://njardarson.lab.arizona.edu/content/top-pharmaceuticals-poster.). Zirai kimya endüstrisinde de sülfonamit grubu, asulam, orzalin, fomesafen, halosafen ve sülfentrazon dahil olmak üzere çeşitli pestisitlerde görülmektedir (Ponnam ve Guang-Fu, 2017).

Kimyasal yapılarında $-SO_2NH_2$ kısmını içeren sülfonamitler türevleri tıbbi kimyada sıklıkla görülen yapısal motiflerdir. Gerhard Domagk'in ilk sülfonamit antibiyotik olan Prontosil'e (**88**) yol açan öncü çalışmasından neredeyse bir yüzyıl sonra, sülfa ilaçları antibakteriyel, antiviral, antimalaryal, antifungal, antikanser, antidepresan veya diğer özellikleri nedeniyle çeşitli farmasötik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Geçtiğimiz birkaç yılda sülfonamitlere olan ilgi, biyoaktivite özelliklerindeki çeşitlilik ve çok yönlü yapıları nedeniyle, farmakoloji alanında yeni çok hedefli ajanlar geliştirmek için mükemmel adaylar haline getirmiştir.

Sülfonik asit amitleri, sentetik ilaçlarda sıklıkla görülen yapısal motiflerdir (Şekil 2.19). Azo boya olan Prontosil'in, 1935'te Gerhard Domagk tarafından keşfedilmesinden günümüze kadar çeşitli biyolojik aktiviteler için binlerce sülfonamit türevi rapor edilmiştir (Khan vd., 2018). Sülfonamit grubu, yeni biyolojik etkiler oluşturmak için bilinen yapı iskeletlerine de eklenir. Örneğin, Alzheimer hastalığı (AD) ile ilişkili bütirilkolinestarazın (BChE) güçlü inhibitörleri, düşük konsantrasyonlarda in vivo aktivite gösteren daha bazı bileşiklerin sülfonamit analoglarının sentezlenmesiyle geliştirilmiştir (Kosak vd., 2018; Kosak vd., 2016). Bu şekilde sülfa ilaçlarının kullanımı, AD ve diğer merkezi sinir sistemi (CNS) bozuklukları (Mutahir vd., 2016), diyabet (Riaz vd., 2015), psikoz (Zajdel vd., 2014), çeşitli kanser (Gul vd., 2018) ve tümörler (Lu vd., 2015) gibi bakteriyel enfeksiyonlardan daha karmaşık hastalıkları hedef alacak şekilde genişletilmiştir. Özellikle son on yılda çeşitli hastalıklara karşı çok hedefli ajanlar olarak sentezlenen ve tanımlanan birçok sülfa türevi bileşik olmuştur. Bir başka örnek, bazı kanser türlerine karşı antikanser özelliklere sahip olduğu gösterilen 2-tiourasil içeren benzen sülfonamit türevleridir (Awad, Youns ve Ahmed, 2018).

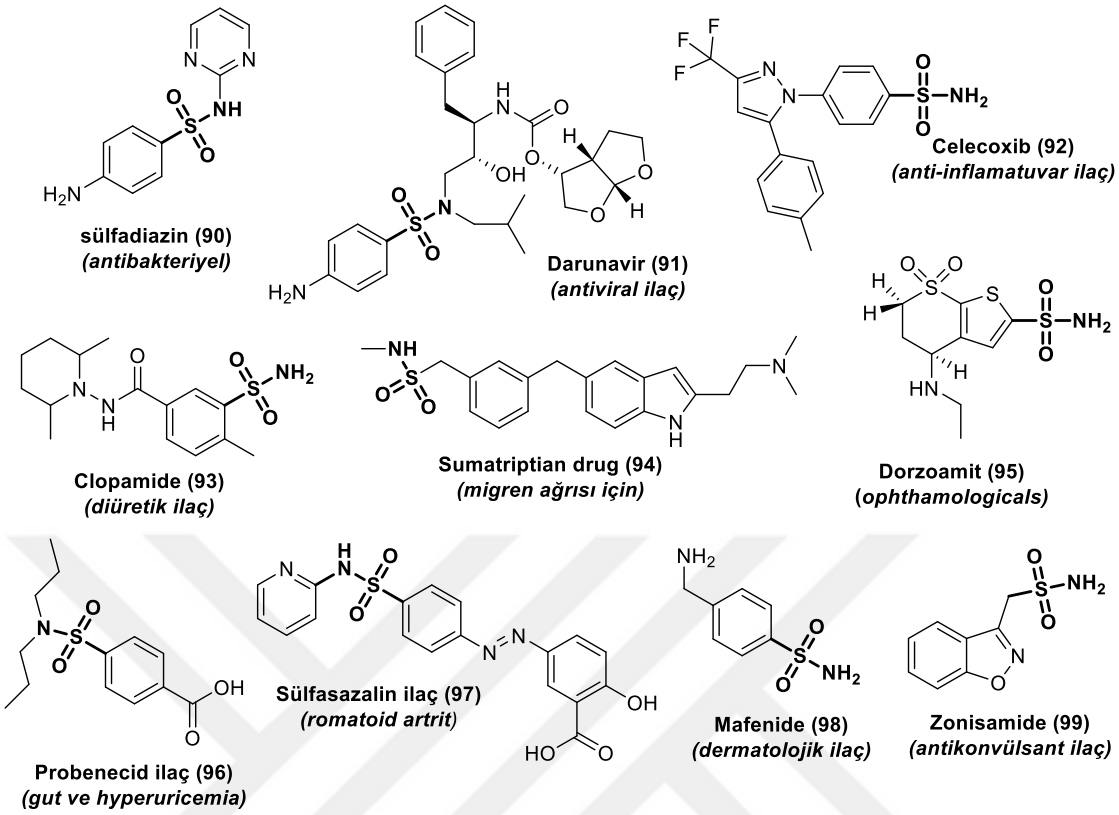
Sülfonamit türevi ilaçların en yaygın avantajı, Prontosil'in (**88**) keşfinden bu yana, ilgili biyolojik eylemleri ayrıntılı olarak açıklanan bu bileşiklerin büyük bir havuzunun olmasıdır (Chinthakindi vd., 2017). Literatür verilerinin çoğu tek hedefli eylemde kullanımlarına dayansa da, toplanan bilgiler yine de çok hedefli yaklaşımlarla ilgili

olabilmekte ve sülfonamitler çok hedefli eylem yeteneklerine sahip ilaçların geliştirilmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır (Winum vd., 2012).



Şekil 2.19. Bazı sülfonamit türevi ilaçlar

Antimikrobiyal sülfonamitler, kimyasal yapıları ve klinik kullanımları bakımından farklılık gösteren iki farklı sülfonamit grubu olarak kategorize edilebilir. Antibakteriyel sülfonamitler, sülfonamit grubu içeren sentetik antimikrobiyal ajanlardır. Bu grupta sülfametoksazol (trimetoprim-sülfametoksazol [TMP-SMX] içinde) ve diğer daha az yaygın olarak kullanılan antimikrobiyaller yer almaktadır. Bazı sülfonamitler de antibakteriyel aktiviteden yoksundur ve antimikrobiyal olmayan sülfonamitler olan başka bir gruba aittir. Antimikrobiyal olmayan sülfonamitlerden bu gruba ait olan ajanlar arasında diüretikler (tiazid diüretikler, loop diüretikler, karbonik anhidraz inhibitörleri), hipoglisemikler, antiinflamatuvarlar (COX-2 inhibitörleri), hipoglisemik ajanlar (sülfonilürler) ve furosemid, hidroklorotiyazid, asetazolamid, sumatriptan, gliburit, selekoksib, sülfasalazin ve benzeri gibi antihipertansif ajanlar sayılabilir (Feng vd., 2020). Sülfonamit bileşikleri, karbonik anhidraz inhibisyonu (Isik vd., 2009; Al Al-Rashida vd., 2014), antidiyabetik (Riaz vd., 2015), antikanser (Weber vd., 2004; Kamel vd., 2010), antimikrobiyal (Camoutsis vd., 2010; Nasr, Bondock ve Eid, 2014) ve antiviral (Bouissanei vd., 2006) aktiviteler de göstermektedir (Şekil 2.20) (Elgemeie, Azzam ve Elsayed, 2019).



Şekil 2.20. Sülfonamit türevi bazı ticari ilaçlar

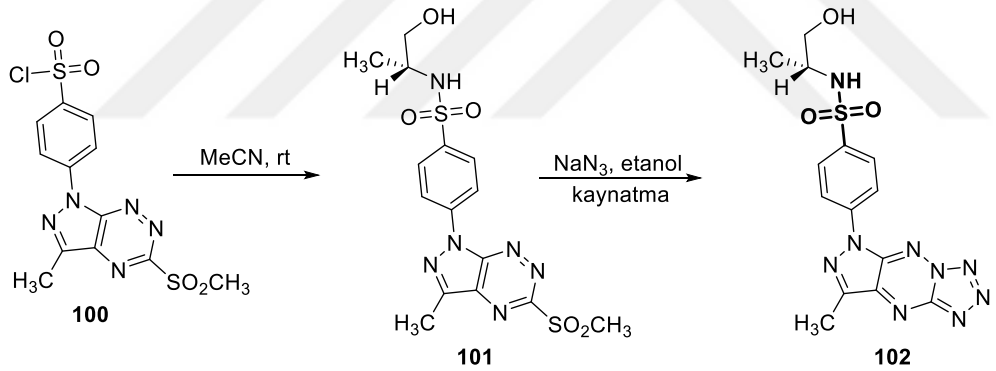
İlk keşiflerinden sonra, sülfa ilaçlarının geliştirilmesi, antibakteriyel ve antifungal ajanlar olarak kullanımları için yaygınlaşmıştır. Önceden tanımlanmış sülfa ilaçlarından türetilen yeni ve daha güçlü antibakteriyel ilaçlarla ilgili araştırmalar halen devam etmektedir. Bunu karmaşık hastalıkların tedavisine yönelik uygulamalar da takip etmektedir. Tablo 2.1, sülfa ilaçlarının tıbbi uygulamaları ile ilgili sahip olduğu özellikleri göstermektedir (Apaydin ve Torok, 2019).

Tablo 2.1: Seçili tek-hedef sülfonamit ilaç adayları ve ilaç geliştirmede mevcut durumları

	Mekanizma	**Bileşik**
Bakteriyel enfeksiyon	Dihidropteroat sentez inhibitör (*E. coli, S. aureus, P. acnes*) Dihidropteroat sentez inhibitör (*E. coli, S. aureus, P. acnes, B. cerus, P. aeruginosa*)	Sülfametoksazol (SMZ), sülfabenzamit (SBM) Sülfametoksazol'den *N*-heterosiklik sülfonamit türevleri
Fungal enfeksiyon	Mycelium büyüme inhibitörü (*Botrytis cinerea*)	*N*-(2-triflorometil-4-klorofenil)-2-oksosiklohekzil sülfonamit analogları
Diyabet	Fatty asit bağlayıcı protein 4 inhibitör Tirozin phophatase-1B protein inhibitör	Naftalin-1-sülfonamit türevleri Doğal benzen sülfonamit türevleri
Şizofrenia	Glisin transporter 1 inhibitör	3,4-disübstitüe pirolidon sülfonamit türevleri
Alzheimer hastalığı	γ-sekretaz inhibitörü	*N*-köprülü bisiklik sülfonamitler
Kanser	CA IX karbonik anhidraz inhibitörleri CA IX karbonik anhidraz inhibitörleri CA II karbonik anhidraz inhibitörleri	(*E*)-4-(2-((5-bromo-2-hidroksi benziliden) amino) etil) benzen sülfon amit türevleri Heteroaril kalkon temelli piridil-indollerin tersiyer benzen sülfonamit türevleri 2-(sübstitüe fenil-amino)*N*-(4-sülfamoil fenil) asetamit

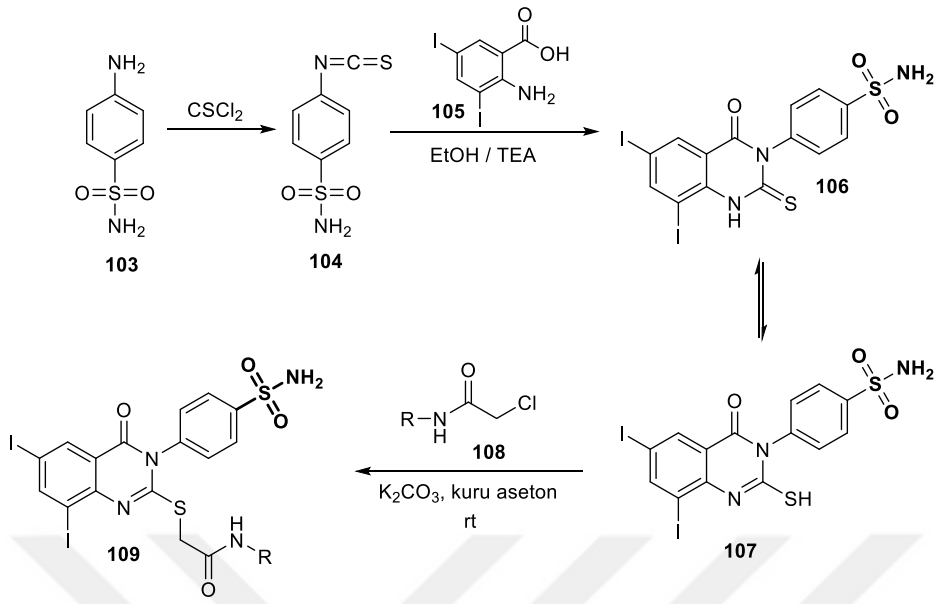
Araştırmacılar sülfonamitlerin çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip klasik bir antitümör ajanlar grubu olduğu gerçeğini göz önünde bulundurarak, bu grubu içeren yeni kimyasal bileşikler tasarlamaktadır. Sülfonamit kısmı, pleiotropik etkisinden dolayı kurşun yapıların değerli bir elementidir. Bu türevler, kanser tedavisinde önemli olabilecek fosfodiesteraz tip-5, karbonik anhidraz, tirozinaz, histon deasetilaz, metaloproteinazlar, tubulin veya sikline bağımlı kinazların (Bouchain ve Delorme, 2003; Mojzych, Dolashki ve Voelter, 2014; Cheng vd., 2008; Lu vd., 2012) aktivitesini inhibe etme kabiliyetine sahiptir. Pankreas, göğüs, kolon, böbrek, akciğer ve mide kanseri dahil birçok hastalıkta, karbonik anhidrazın (CA IX ve CA XII) iki izoenzimi aşırı gözlenmektedir (Koyuncu vd., 2018; Mboge vd., 20155). Kanser tedavisinde kullanılan sülfonamit grubu ilaçlardan bazıları pazopanib, belinostat, dabrafenib ve vemurafenibdir (Miyamoto vd., 2018). Pazopanib, ilerlemiş yumuşak doku sarkomu (STS) ve böbrek kanseri tedavisi için 2009 yılında FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmıştır. Belinostat, bir histon deasetilaz inhibitörüdür ve 2014 yılında periferik T

hücreli lenfoma tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (Gimsing ve Belinostat, 2009; Lee vd., 2015). Buna karşılık, dabrafenib ve vemurafenib, BRAF inhibitörlerine aittir ve BRAFV600 mutasyonu ile melanom tedavisinde kullanılmaktadır (Medina, Amaria ve Jimeno, 2013; Swaika, Crozier ve Joseph, 2014). Literatürde şimdiye kadar bildirilen sülfonamit türevleri arasında, ABT-263 bileşiği (Navitoclax, Selleckchem, Houston, TX, ABD) özellikle dikkat çekmektedir. Bu bileşik, güçlü antitümör aktivitesi ve aynı zamanda standart kemoterapi aktivitesinde önemli iyileştirici özelliği ile kanser tedavisinde klinik deneylerin çeşitli aşamalarında kullanılmaktadır. Etki mekanizması, Bcl-2 ailesinden anti-apoptotik proteinlerin aktivitesinin inhibisyonu ile ilgilidir (Chen vd., 2011; Rudin vd., 2012; Kipps vd., 2015). Yeni trisiklik sülfonamit MM131'in hazırlanması için başlangıç materyali, literatürde açıklanan prosedürlere (Gornowicz vd., 2020; Hermanowicz vd., 2021; Rykowski, Mojzych ve Karczmarzyk, 2000; Rykowski ve Mojzych, 2004) göre çok aşamalı sentezle elde edilen klorosülfon türevi **102** nolu bileşiktir (Şekil 2.21) (Gornowicz vd., 2021).



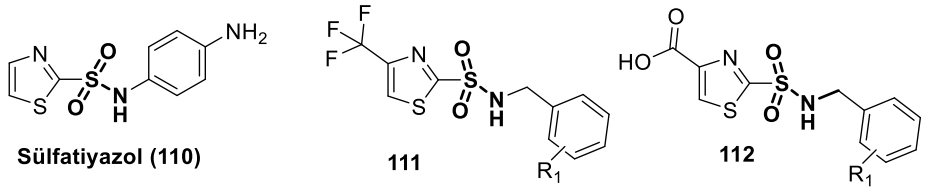
Şekil 2.21. Azo grupları içeren sülfonamit türevi bileşiğin sentezi

Reaktif oksijen türleri (ROS), çoğu hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada benzensülfonamit grubu içeren on dört tane yeni diiyodokinazolinon türevi tasarlanmış ve sentezlenmiştir (Şekil 2.22). Benzensülfonamit türevi bileşik **109**, karaciğer dokularında daha düşük ROS, değerleri ile radyasyon kaynaklı oksidatif streste önemli bir azalma göstermiştir. Ayrıca bileşik **109**, radyasyona tabi tutulmuş farelerin tam kan sayımında (CBC) iyileşme ve radyasyonu takiben 30 gün boyuncada ölümlerde azalmanın görülmesine neden olmuştur (Soliman vd., 2020).



Şekil 2.22. Benzensülfonamit grubu içeren yeni diiyodokinazolinon türevlerinin sentezi

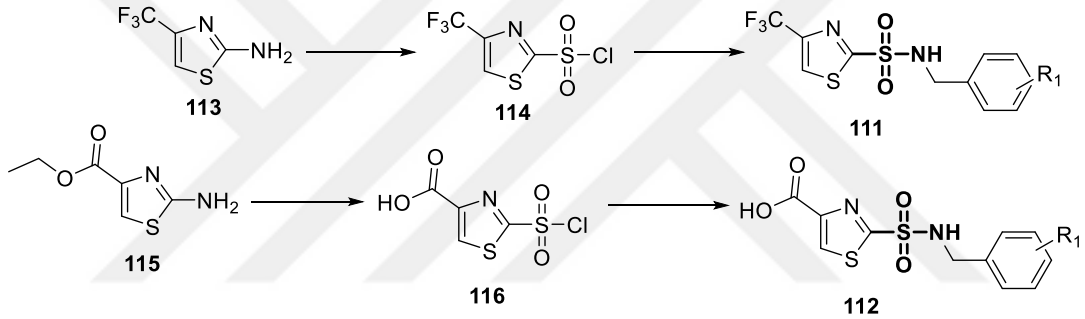
Bir dizi yeni tiyazol-2-sülfonamit (**111**) ve tiyazol-4-karboksilik asit (**112**) türevi bileşik, sırasıyla, 4-(triflorometil) tiyazol-2-amin (**113**) ve etil 2-aminotiyazol-4-karboksilat (**115**) bileşiklerden yola çıkılarak sentezlendi (Şekil 2.23). Hedef bileşiklerin, antibakteriyel, antimikrobiyal ve antitüberküloz aktiviteleri test edildi. Yapılan bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin çoğunun, kaydadeğer aktiviteler gösterdiği tespit edilmiştir (Bhujbal vd., 2021).



Şekil 2.23. Sülfonamit grubu içeren bazı tiyazol türevleri

Son ilaç keşifleri, umut vaat eden bir aktivite elde etmek amacıyla, bazı kimyasal modifikasyonlar ile mevcut ilaçların modifikasyonuna odaklanmıştır. Tiyazol çekirdeklerinin çeşitlendirilmiş aktiviteleri, uygulama açısından, Şekil 2.23'de belirtildiği gibi pazarlanan birçok ilaçta yerini almıştır. Sülfatiyazol (**110**) çok yakın zamana kadar antimikrobiyal ilaçların tedavisinde kullanılmaktaydı. Ritonavir, başlıca HIV tedavisi için diğer ilaçlarla birlikte kullanılan bir antiretroviral ilaçtır. Abafungin geniş spektrumlu bir antifungal ilaç olarak kullanılmaktadır. Tiazofurin ilaçları, IMP dehidrogenaz enziminin inhibitörü olarak kullanılmış ve antiviral aktivite göstermektedir. Bu nedenle

bu ilaç potansiyel viral hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Kambendazol, atlarda solucan enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir anti-parazitik ilaçtır. Şistozomiyazis ve periodontitis tedavisinde niridazoller kullanılmaktadır. Antiinflamatuar ilaç olarak Fentiazak, ksantin oksidaz enziminin seçici inhibisyonunun yanı sıra kronik gut ve hiperürisemi tedavisinde Febuksostat kullanılmaktadır. Bleomisin, çoğunlukla testis kanseri, yumurtalık kanseri ve hodgkins hastalıkları gibi kanserleri tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır. Bazı çalışmalarda piyasada bulunan mevcut ilaçların yapısı göz önünde bulundurularak, tiyazol iskeleti içeren basit sülfonamit kenetleme ürünleri (**111**, **112**) tasarlanmış ve bu bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.24). Yapılan çalışmalar ışığında hedef bileşiklerden bazılarının aktivite sonuçları umut vadetmektedir (Bhujbal vd., 2021).



Şekil 2.24. Sülfonamit grubu içeren biyolojik aktif bazı tiyazol türevleri

2.2.3. Sülfonamit sentezleri

Sülfonamit sentezi için C-H aktivasyonu, geçiş metaliyle katalize edilmiş sentez, katı faz sentezi gibi birçok güçlü metodoloji geliştirilmiştir.

Sülfonamit sentezleri iki kategoriye ayrılmıştır:

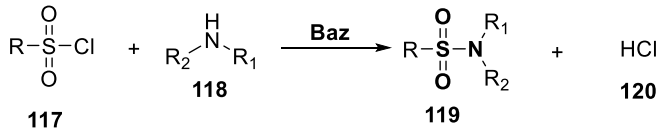
(i) Geçiş metali içermeyen sentezi

(ii) Sülfonamidin geçiş metali ile katalize edilmiş sentezi (Mondal ve Malakar, 2020)

2.2.3.1. Sülfonamitin geçiş metali içermeyen sentezi

Sülfonamit (**119**) sentezi için mevcut prosedürlerin çoğu, bir baz varlığında sülfonil klorürler (**117**) ile amino bileşikler (**118**) arasındaki nükleofilik reaksiyonu içermektedir (Şekil 2.25). Bu klasik yaklaşım, protokolün basit olması nedeniyle

özellikle dikkat çekmiştir (Holmes ve Lawton, 1983; Sonntag, 1953; Surman, Mulvihill, ve Miller, 2002; Hu vd., 2003; Medebielle vd., 2002; Wydysh vd., 2009).



Şekil 2.25. Sülfonamit sentezi için genel prosedür

Bu metodolojinin önemli dezavantajı, reaksiyon sırasında oluşan asiti (HCl) nötrlemek için ek bazların kullanılması gerektiğidir. Reaksiyon şartları için yüksek sıcaklıkların yanı sıra, yan reaksiyonlar ve zahmetli saflaştırmalar da söz konusudur (Yasuhara, Kameda ve Sakamoto, 1999). Günümüzde sentez metodolojilerinin gelişmesiyle özellikle yeşil kimya uygulamaları popülaritesini arttırırken, tehlikeli maddelerin kullanımını ve üretimini azaltan veya ortadan kaldıran ürün ve süreçlerin tasarımı canlı ekosistemi için sıklıkla teşvik edilmektedir.

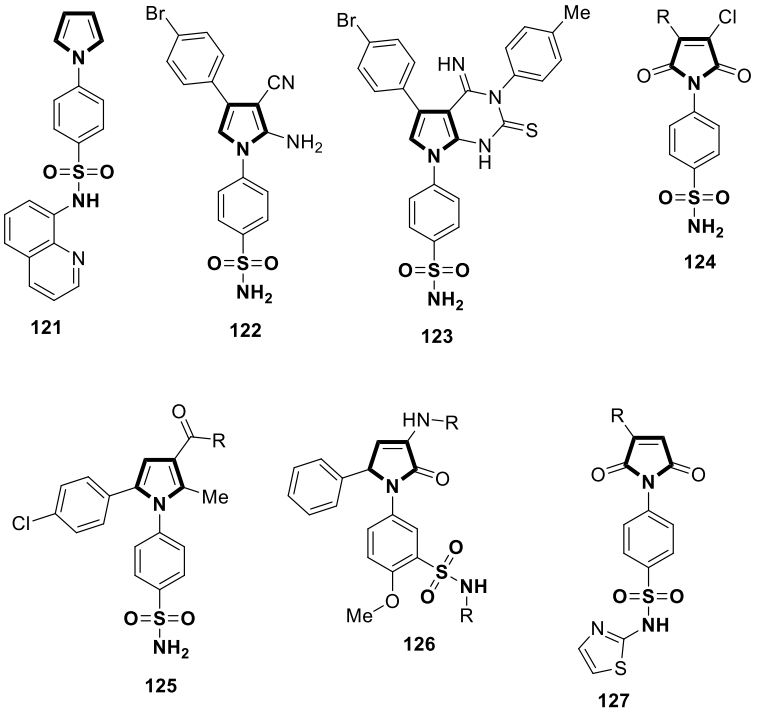
2.2.3.2. Sülfonamitin geçiş metal katalizli sentezi

Amino bileşiklerin sülfonil klorürlerle reaksiyonunu veya ara maddeler olarak sülfinat tuzlarını kullanarak metal içermeyen sentezler yoluyla yeni sülfonamitlerin geliştirilmesine yönelik birçok çalışma halihazırda günümüze kadar yapılmıştır. Bununla birlikte, sülfonil klorürlerin sentezine yönelik yöntemler (klorosülfonik asitle elektrofilik aromatik yer değiştirme, organosülfürün oksidatif klorlanması gibi) genellikle sert reaksiyon koşullarından, sınırlamalardan muzdariptir. Ayrıca bu yöntemle genellikle tehlikeli ve kirletici klorlama maddeleri veya oksidanlar gerektirmektedir. Bununla birlikte, son zamanlarda, Pd, Rh, Ru, Cu, Ni, Fe gibi metallerin kullanımı ile geçiş metali katalizli reaksiyonlar, geleneksel sentezdeki sorunların üstesinden gelmek için geliştirilmiştir. Prensip olarak, bir geçiş metali ile katalize edilen bazı reaksiyonlar, kullanılan reaktiflerin substratlarla etkileşmesi için daha kolay yollar sunabilmektedir (Emmett ve Willis, 2015; Deeming vd., 2014). Bu alandaki araştırmalar, Willis'in bir paladyum katalizörü varlığında aril halojenürlerin doğrudan aminosülfonilasyonu üzerine çığır açan çalışmasının yayınladığı 2010 yılına kadar son derece sınırlı olmuştur (Mondal, ve Malakar, 2020; Nguyen, Emmett, ve Willis, 2010).

2.2.4. Pirol-Sülfonamit türevi bileşikler

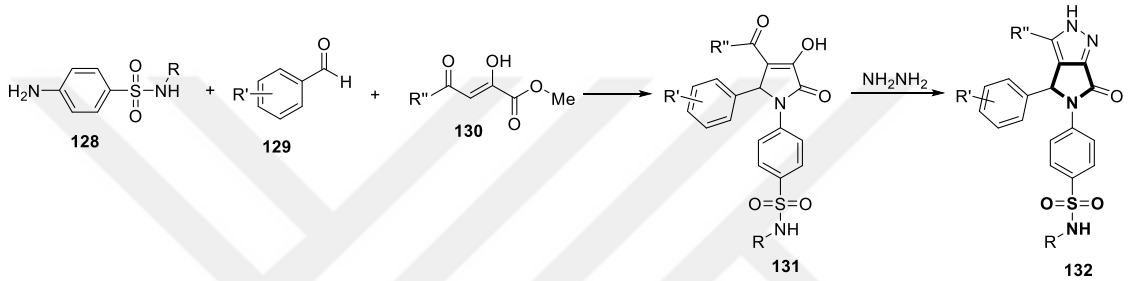
Literatürde biyolojik etkinliği bulunan, pirol halkası içeren sülfonamit türevi birçok bileşiğe rastlamak mümkündür. Zołnowska ve arkadaşları bir seri pirol sübstitüe benzensülfonamit türevi bileşik sentezlemiş ve HCT-116, HeLa ve MCF-7 hücre hatlarına karşı sitotoksik etkilerini incelemiştir. Bu grupta en etkin bileşiğin kinolin halkasının bulunduğu **121** nolu bileşik olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.26) (Zołnowska vd., 2018). Ghorab ve ark. tarafından pirol ve pirolo(2,3-*d*)pirimidin halkaları içeren **122** ve **123** nolu bileşikler sentezlenmiş ve karbonik anhidraz aktiviteleri incelenmiştir. Göğüs kanseri (MCF-7) hücre hatlarında, doxorubicin standardına karşı antikanser çalışmaları yapılmıştır. Bu bileşiklerden, standarda eşdeğer veya daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 2.26) (Ghorab vd., 2014).

124 yapısındaki bileşikler COX-1 ve COX-2 inhibitörü, **125** yapısındaki bileşikler Nikotinik Asetilkolin Reseptörü olarak literatürde yerini almıştır (Firke ve Bari, 2015; Faghih vd., 2009). **126** yapısına sahip sülfonamit türevleri de antimikrobiyal ajan olarak rapor edilmiştir. Pirolil sülfatiyazol bileşikleri (**127**), Bavadi ve ark. tarafından sentezlenmiş ve antikonvulsant aktiviteleri incelenmiştir (Bavadi, Niknam ve Gharibi, 2017) (Şekil 2.26).



Şekil 2.26. Bazı pirol iskeleti içeren sülfonamit türevi biyoaktif moleküller

Gein ve ark. tarafından 2013 yılında **131** nolu bileşikler sentezlenmiştir. Bu çalışmada, sülfonamitler, aldehit ve açilpirüvat esterleriyle tek kapta etkileştirilerek 1-(4-aminosülfonilfenil)-5-aril-4-aroil-3-hidroksi-3-pirolin-2-on bileşikleri elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* bakteri kültürleri üzerinde incelenmiştir (Gein vd., 2013) (Şekil 2.27). 2017 yılında Bobrovskaya ve ark. **131** bileşiklerinin hidrazin ile devam reaksiyonlarını yaparak **132** türevlerini ve sodyum tuzlarını sentezlemişlerdir. Devamında ağrı kesici ve iltihap önleyici özelliklerini araştırmışlardır (Bobrovskaya vd., 2017) (Şekil 2.27).



Şekil 2.27. Pirol-2-on iskeleti içeren sülfonamit türevi bileşikler

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Araç-Gereç

3.1.1. Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve cihazlar

Tez çalışmaları kapsamında yapılan sentezlerde kullanılan kimyasallar Merck ve Sigma-Aldrich markalı ürünler olarak, piyasadaki ticari firmalardan temin edilmiştir. Sentez reaksiyonlarında kullanılan reaktifler analitik saflıktadır. Reaksiyonlarda kullanılan bazı çözücüler (kloroform, etilasetat, heksan) teknik çözücü olarak tedarik edildiği için, destilasyon düzeneği kullanılarak saflaştırma işlemleri yapılmıştır.

3.1.2. Kullanılan araç ve cihazlar

Reaksiyonlar manyetik karıştırıcı üzerinde geri soğutucu altında, kullanılan çözücülerin kaynama sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonların gidişatı ve sentezlenen tüm bileşiklerin saflığı İnce Tabaka Kromatoğrafisi (İTK) (60F254 alüminyum plaka) ile takip ve tespit edilmiştir. Hedef bileşiklerin erime noktaları Elektrotermal 9200 marka erime noktası cihazıyla ölçülmüştür.

Fonksiyonel grupların tespiti için ATR'li Perkin Elmer marka Spectrum Two model FTIR cihazı (4000-400 cm^{-1} dalga sayısı aralığında) kullanılmıştır. HRMS analizleri Bilkent Üniversitesi UNAM Laboratuvarlarında alınmıştır.

NMR analizleri Erciyes Üniversitesi TAUM Laboratuvarında Bruker Avance 400 spektrometre cihazı ile alınmış, protonlara ait çokluklar birli (s), ikili (d), üçlü (t), dörtlü (q), çoklu (m), b (yayvan) ve bq (yayvan dörtlü) sinyaller olarak verilmiştir. NMR spektrumunda kimyasal kaymalar milyonda bir kısım (ppm) olarak belirtilmiştir.

Tüm deneysel çalışmalar, Yozgat Bozok Üniversitesi Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır (Şekil 3.1.). Bileşikler ChemBioDraw Ultra 11.0 programı ile çizilmiştir. Sentez ve karakterizasyon çalışmalarında kullanılan cihazların listesi, bu cihazların marka ve modelleri Tablo 3.1.'te verilmiştir.

Tablo 3.1: Sentez ve karakterizasyon çalışmalarında kullanılan cihazlar

No	Araç-gereç	Bulunduğu yer
1	Heildoph marka ısıtıcılı manyetik karıştırıcı	Yozgat Bozok Üniversitesi-FEF-Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı
2	DC Alufolien Kiesegel 60 F 254 Merck TLC levhaları	Yozgat Bozok Üniversitesi-FEF-Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı
3	Elektrothermal 9200 marka erime noktası cihazı	Yozgat Bozok Üniversitesi-FEF-Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı
4	Heildoph marka döner buharlaştırıcı	Yozgat Bozok Üniversitesi-FEF-Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı
5	Vakum motoru	Yozgat Bozok Üniversitesi-FEF-Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı
6	Memmert marka etüv (0-300 °C)	Yozgat Bozok Üniversitesi-FEF-Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı
7	Perkin Elmer Spectrum Two Model FT-IR spektrometresi (ATR)	Yozgat Bozok Üniversitesi-FEF-Kimya Enstrumantal Laboratuvarı
8	Agilent Technologies 6224 TOF LC/MS Tam kütle analiz cihazı	Bilkent Üniversitesi-UNAM Laboratuvarı
9	Bruker Avance 400 MHz NMR cihazı	Erciyes Üniversitesi-TAUM Laboratuvarı

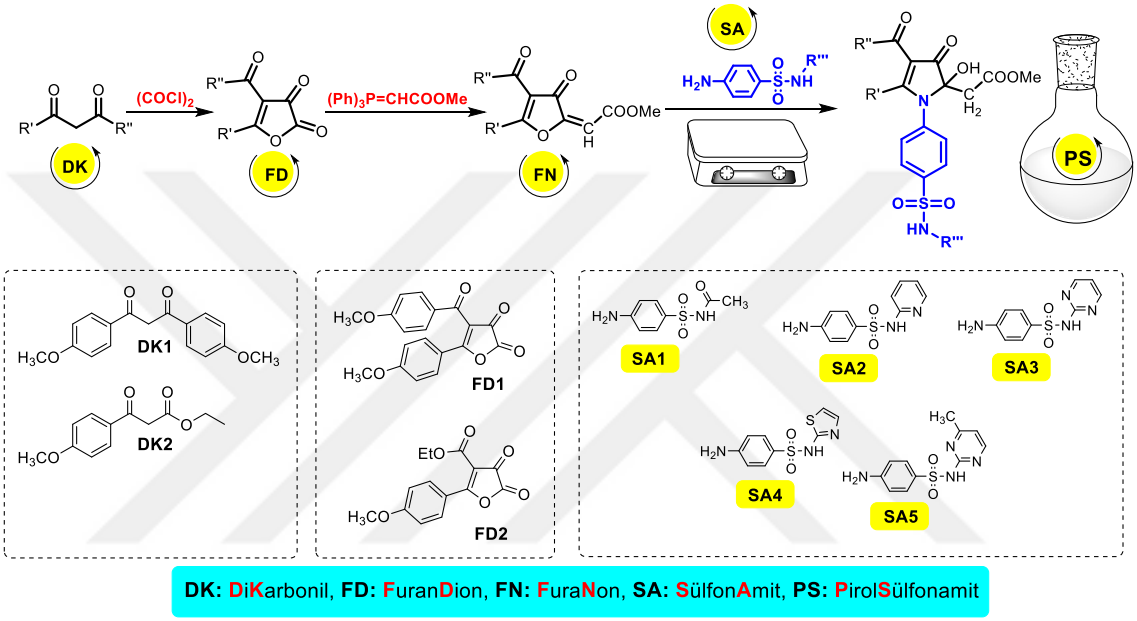


Şekil 3.1. Organik Kimya Araştırma laboratuvarına ait bazı görseller

3.2. Yöntem

Tez çalışmasına, sentez tepkimelerinde başlangıç maddesi olarak kullanılan furan-2,3-dionların sentezleri ile başlanmıştır. Furan-2,3-dionların sentezlerinde iki tane β-dikarbonil bileşiği (**DK1:** 1,3-bis(4-metoksifenil)propan-1,3-dion, **DK2:** Etil 3-(4-metoksifenil)-3-oksopropanoat) reaktif olarak kullanılmıştır. Bu sentezde okzalil klorür bileşiği ile **DK1** ve **DK2** reaktiflerinin tepkimesinden literatüre göre furan-2,3-dionların sentezleri gerçekleştirilmiştir (Koca vd., 2012; Kibriz vd., 2017). Furan-2,3-dion (**FD1, FD2**) bileşiklerinin metil (trifenilfosforaniliden)asetat reaktifi ile gerçekleştirilen wittig reaksiyonundan, **FN1** ve **FN2** bileşikleri elde edilmiştir (Koca vd., 2012; Saçmacı, Bolukbasi, ve Sahin, 2012). Furan-2,3-dion bileşikleri wittig reaksiyonu ile iki nolu keton

karbonili üzerinden alken fonksiyonel grubu içeren α,β-doymamış karbonil bileşiklerine dönüştürülmüştür. **FN1** ve **FN2** bileşikleri**,** hedef bileşiklerin sentezlerinde başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Bu bileşiklerin beş farklı sülfonamit türeviyle (**SA1-5**) gerçekleştirilen reaksiyonlarından pirol halkası içeren yeni sülfonamit türevleri **(PS1-9)** sentezlenmiştir. Tez çalışması kapsamında yapılan sentezler üç basamakta Şekil 3.2'de tanımlanmıştır.



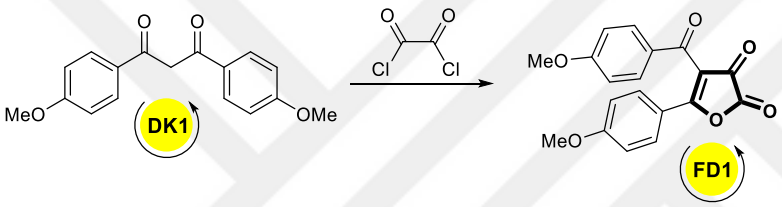
Şekil 3.28. Tez kapsamında gerçekleştirilen sentez rotası

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR ve TARTIŞMA

4.1. Başlangıç Bileşiği Olarak Kullanılan 2,3-Furandion Bileşiklerinin Sentezi

4.1.1. FD1 bileşiğinin sentezi

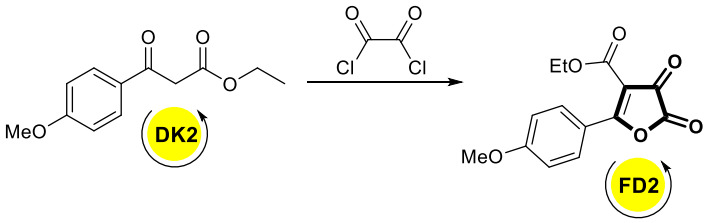
3.00 gram dianisoilmetan (**DK1**) 250 mL'lik bir balona konuldu. Üzerine benzen ilave edilerek çözüldükten sonra, 0.90 mL oksalil klorür reaktifi bu karışıma eklendi. Sıcaklık 50ºC civarında tutularak, manyetik karıştırıcı üzerinde geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Benzen döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırıldıktan sonra, balona biraz dietileter ilave edildi. Eterle kendine gelen madde su trompu yardımıyla vakum yapılarak süzüldü ve kuruması için P_2O_5 eşliğinde vakum desikatörüne konuldu (Koca, 2018).



Şekil 4.1. FD1 bileşiğinin sentez şeması

4.1.2. FD2 bileşiğinin sentezi

3.00 g etil 4-metoksibenzoil asetat (**DK2**) reaktifine 100 mL'lik reaksiyon balonu içerisinde, 20 mL *n*-hekzan ve 40 mL dietileter karışımı ilave edilerek çözüldü. Daha sonra bu karışıma, ayrı bir beherde hazırlanmış 1.72 g (1.16 mL) oksalil klorürün 10 mL eterde çözülmüş karışımı damla damla ilave edildi. Reaksiyon balonuna $CaCl_2$ başlığı takılarak bir gün süreyle kapalı bir yerde bekletildi. Bu süre sonunda balonda çöken sarı renkli madde dietiletere alınarak 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra su trompu yardımıyla vakum yapılarak süzüldü ve kurutulmak üzere P_2O_5 eşliğinde, vakum desikatörüne yerleştirildi (Saalfrank vd., 1991).

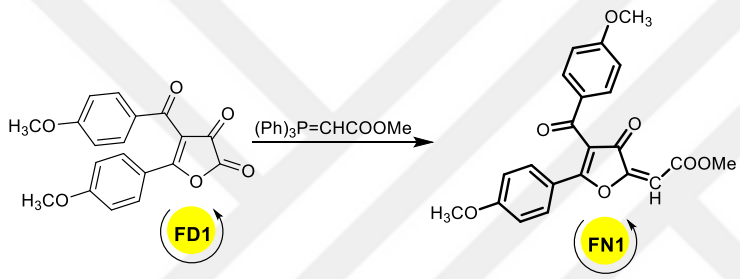


Şekil 4.2. FD2 bileşiğinin sentez şeması

4.2. Furan-3-on (FN) Bileşiklerinin Sentezi

4.2.1. Metil (2*E*)-[4-(4-metoksi benzoil)-5-(4-metoksi fenil)-3-oksofuran-2(3*H*)-iliden] asetat (FN1) bileşiğinin sentezi

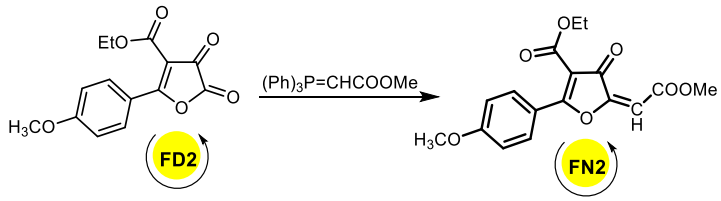
2,3-dihidro-furan-2,3-dion (**FD1**) (3.38 g, 10 mmol) ve metil (trifenilfosforaniliden)asetat (3.34 g, 10 mmol) bileşikleri 50 mL benzen içerisinde, manyetik karıştırıcı üzerinde geri soğutucu altında 30 dakika süreyle kaynatıldı. Bu süre sonunda çözücünün döner buharlaştırıcı vasıtasıyla düşük basınç altında uzaklaştırılmasından sonra balonda kalan madde, soğuk metanol (20 mL, 0-5 °C) ile yıkandı ve sonrasında metanol ile kristallendirildi (Koca vd., 2012).



Şekil 4.3. FN1 bileşiğinin sentez şeması

4.2.2. Etil (5*Z*)-5-(2-metoksi-2-okso-etiliden-2-(4-metoksifenil)-4-okso-4,5-dihidro furan-3-karboksilat (FN2) Bileşiğinin Sentezi

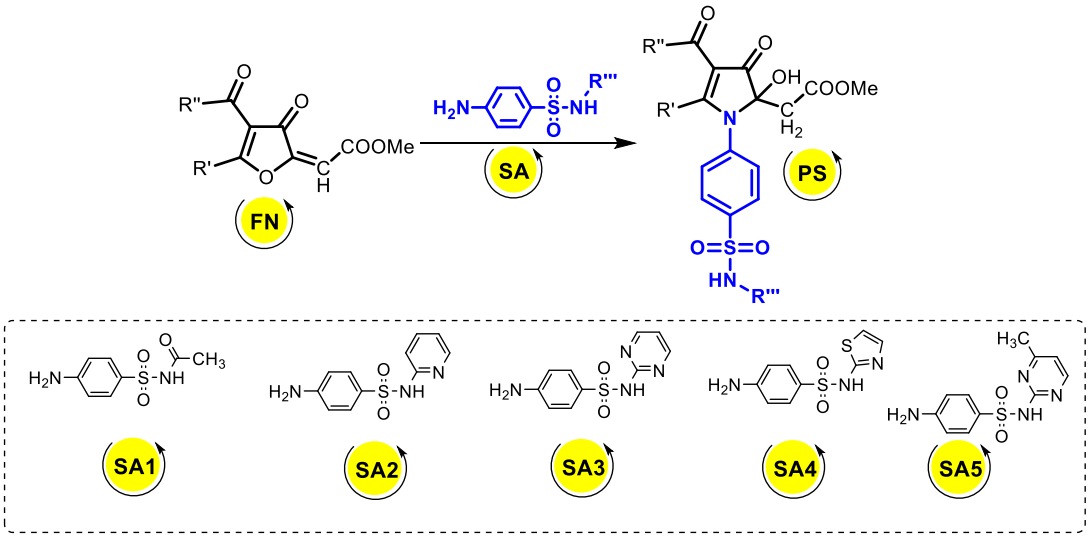
Etil 2(4-metoksifenil)-4,5-diokso-4,5-dihidrofuran-3-karboksilat (**FD2**) (2.76 g, 10 mmol) reaksiyon balonunda tartılıp benzende ısıtılarak çözüldü. Bu karışımın üzerine metil(trifenilfosforaniliden)asetat (3.16 g, 10 mmol) reaktifi ayrı bir beherde benzende çözüldükten sonra, yavaş yavaş ilave edildi. $CaCl_2$ kurutma başlığı takılı geri soğutucu altında 1 saat karıştırılarak ısıtılmaya bırakıldı. Çözücüsü döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırılıp, kalan yağımsı ürün çok az kloroformda çözülerek petrol eterinde çöktürüldü. Oluşan sarı renkli ürün süzülüp, 2-propanolde kristallendirildi ve vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutuldu (Sacmaci vd., 2012).



Şekil 4.4. FN2 bileşiğinin sentez şeması

4.3. Pirol Halkası İçeren Yeni Sülfonamit Bileşiklerinin Sentezi İçin Genel Prosedür (PS1-9)

1 mmol olan furan-3-on (**FN**) türevi bileşik ile 1 mmol sülfonamit (**SA**) bileşiği yaklaşık 30 mL çözücü içerisinde geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Reaksiyon takibi İTK ile yapılarak reaksiyon bitiminde çözücü düşük başınç altında uzaklaştırıldı. Geride kalan yağımsı ürün üzerine eter ilave edildi. Çöken ürün vakum yardımıyla süzülüp uygun çözücü ile kristallendirildi. Reaksiyonlarda çözücü olarak 1-propanol ve metanol, saflaştırma işlemlerinde ise kristallendirme vasıtası olarak 1-propanol ve asetonitril kullanılmıştır. Hedef bileşiklerin (**PS**) sentezi ve saflaştırılmasında kullanılan çözücülerin listesi Tablo 4.1.'de, reaksiyon şeması ve kullanılan sülfonamit türevlerinin molekül yapıları Şekil 4.5'de verilmiştir.



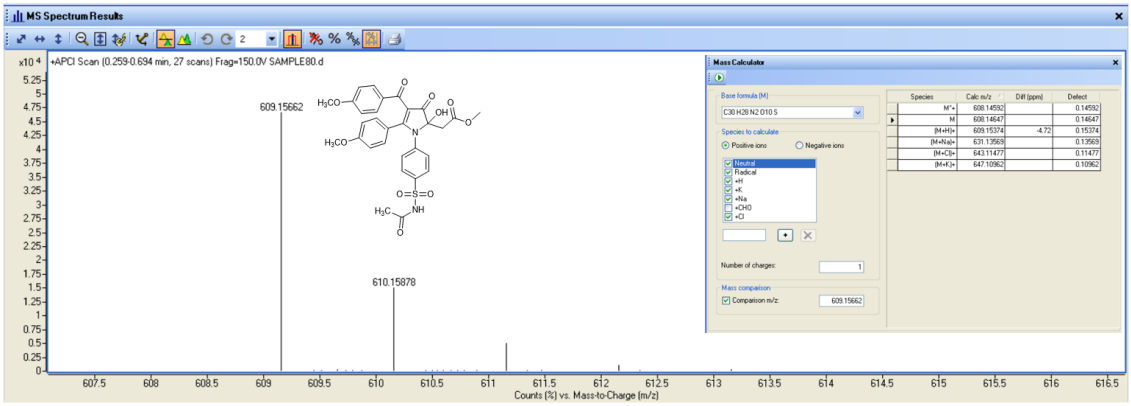
Şekil 4.5. PS1-9 bileşiklerinin sentez şeması

Tablo 4.1: Sentez reaksiyonlarında ve kristallendirme işlemlerinde kullanılan çözücüler

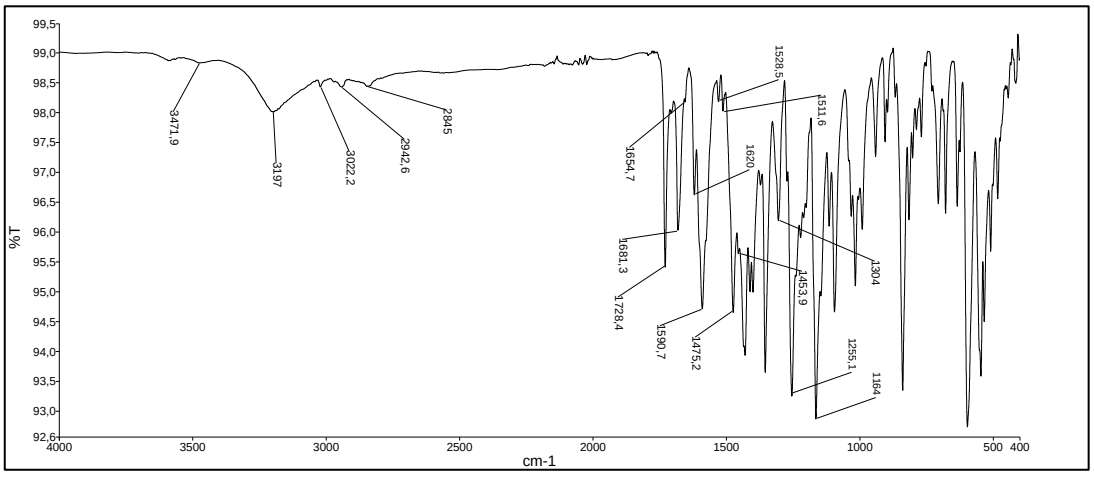
Bileşik	Reaksiyon çözücüsü	Kristallendirme vasıtası	Bileşik	Reaksiyon çözücüsü	Kristallendirme vasıtası
PS1	1-propanol	1-propanol	**PS6**	metanol	asetonitril
PS2	metanol	asetonitril	**PS7**	1-propanol	1-propanol
PS3	1-propanol	1-propanol	**PS8**	metanol	asetonitril
PS4	metanol	asetonitril	**PS9**	1-propanol	1-propanol
PS5	1-propanol	1-propanol			

4.3.1. FN1 bileşiğinin *N*-((4-aminofenil)sülfonil)asetamit ile reaksiyonu (PS1)

FN1 ile *N*-((4-aminofenil)sülfonil)asetamit (**SA1**) bileşiği kullanılarak genel sentez prosedürüne göre tepkime gerçekleştirildi. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün, HR-MS analizinde m/z (*M* + H) piki 609.1566 gözlenmiş (hesaplanan, 609.1537) ve molekül formülü $C_{30}H_{28}N_2O_{10}S$ olarak belirlenmiştir (Şekil 4.6).

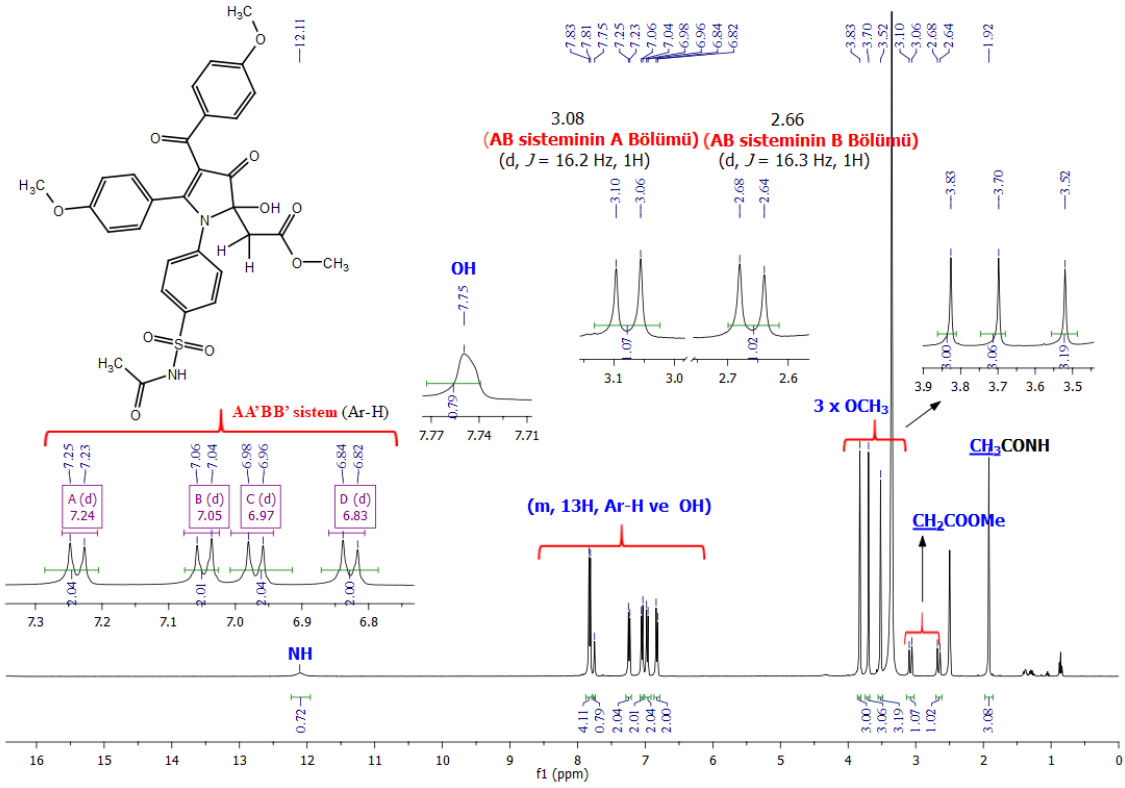


Şekil 4.6. PS1 bileşiğinin HRMS spektrumu



Şekil 4.7. PS1 bileşiğinin FTIR spektrumu

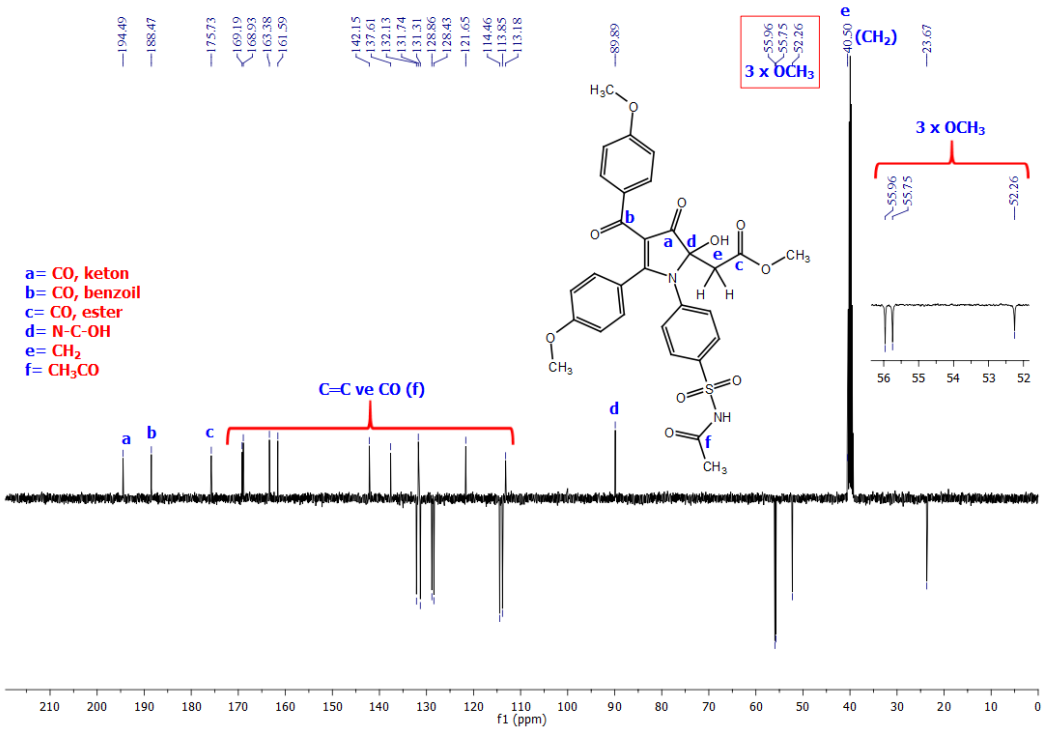
Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3472 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3197 deki bant O-H gerilme titreşiminden, 3022-2845 cm^{-1} arasındaki bantlar aromatik ve alfatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1728 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1681 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme titreşiminden, 1655 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme titreşiminden, 1622 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1591-1454 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1304 ve 1164 cm^{-1}'deki bantlar SO_2 grubuna ait gerilme titreşimlerinden, 1255 cm^{-1} deki bant ise C-O bağına ait gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır (Şekil 4.7.).



Şekil 4.8. PS1 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 4.8'de **PS1** bileşiğinin DMSO-d_6'da çözülerek alınan ^{1}H-NMR spektrumu görülmektedir. Buna göre, 12.11 ppm'de gözlenen yayvan pik NH sinyaline karşılık gelmektedir. 7.82 ppm de AA'BB' sistemine ait ikili pik ($^3J_{H-H}$=8.6 Hz, 4H, H_e ve H_f), 7.24 ppm de AA'BB' sisteminin A bölümüne ait ikili pik ($^3J_{H-H}$=8.6 Hz, 2H, H_c), 7.05 ppm de AA'BB' sisteminin B bölümüne ait ikili pik ($^3J_{H-H}$=8.7 Hz, 2H, H_d), 6.97 ppm de AA'BB' sisteminin B bölümüne ait ikili pik ($^3J_{H-H}$=8.8 Hz, 2H, H_b), 6.83 ppm de AA'BB'

sisteminin A bölümüne ait ikili pik ($^{3}J_{H\text{-}H}$=8.8 Hz, 2H, H_a) ve 7.75 ppm'de OH grubu protonuna ait birli pik yer almaktadır. Metoksi gruplarındaki protonlara ait pikler 3.83; 3.70 ve 3.52 ppm'de üç adet birli pik şeklinde gözlenmektedir. Ayrıca ester karbonil grubuna komşu diastereotopik CH_2 protonlarında AB sistemi görülmektedir. Sistemin A kısmını δ = 3.08 ppm'deki ikili pik ($^{2}J_{H\text{-}H}$ = 16.2 Hz), sistemin B kısmını δ = 2.66 ppm deki ikili pik ($^{2}J_{H\text{-}H}$ = 16.3 Hz) oluşturmaktadır. Asetil grubundaki metil protonlarına ait sinyal ise 1.92 ppm'de birli pik olarak gözlenmektedir. Ayrıca, spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırılarak bulunan proton sayıları, yapılan karakterizasyon yorumları diğer spektral verilerle uyumludur.



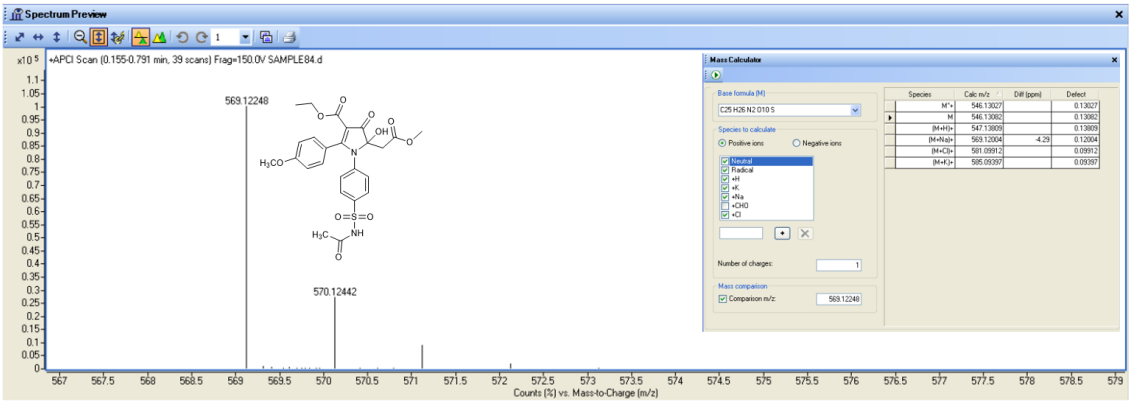
Şekil 4.9. PS1 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

PS1 bileşiğinin DMSO-d_6 çözülerek alınan ^{13}C-NMR spektrumu Şekil 4.9'da verilmiştir. Moleküldeki karbonil gruplarına ait sinyaller 194.5 (CO, keton), 188.5 (CO, benzoil), 175.7 ppm'de (CO, ester) ve 169.2 ppm'de (CO, amit) gözlenmiştir. 168.9-113.2 ppm arasında görülen sinyaller ondört tane aromatik ve alifatik C=C karbon atomlarına ait sinyallerdir. 89.9 ppm'de optikçe aktif karbon atomuna (N-C-OH) ait sinyal gözlenmektedir. Metoksi gruplarını 56.0, 55.8 ve 52.3 ppm'deki pikler temsil etmektedir. CH_2 grubuna ait sinyal çözücü sinyalleri arasında 40.5 ppm'de, asetil grubundaki metil karbonuna ait sinyal de 23.7 ppm'de gözlenmiştir. Sonuç olarak

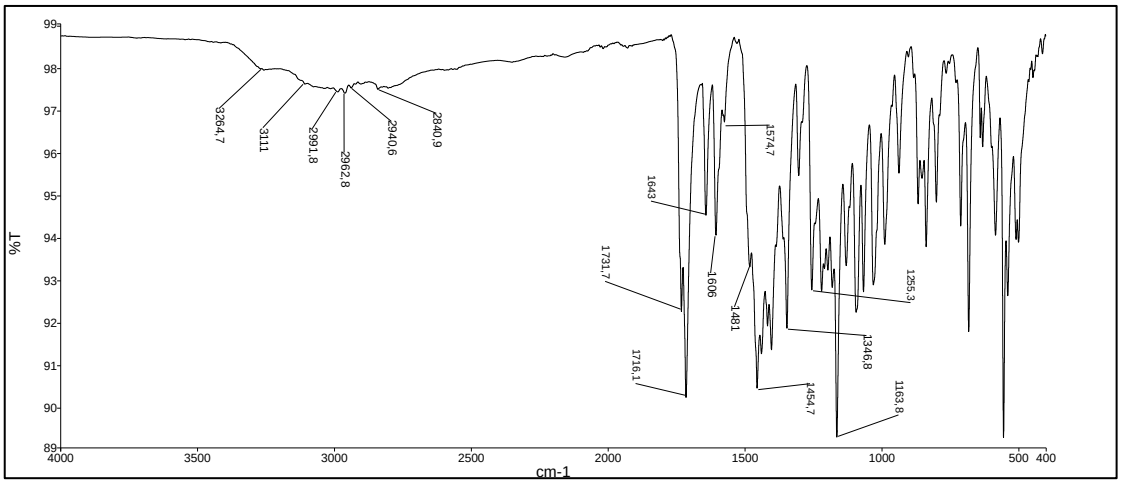
moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller, ^{1}H-NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

4.3.2. FN2 bileşiğinin *N*-((4-aminofenil)sülfonil)asetamit ile reaksiyonu (PS2)

FN2 ile *N*-((4-aminofenil)sülfonil)asetamit bileşiği kullanılarak genel sentez prosedürüne göre tepkime gerçekleştirildi. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün HR-MS analizinde m/z (*M* + Na) piki 569.1225 gözlenmiş (hesaplanan, 569.1200) ve molekül formülü $C_{25}H_{26}N_2O_{10}S$ olarak belirlenmiştir (Şekil 4.10).



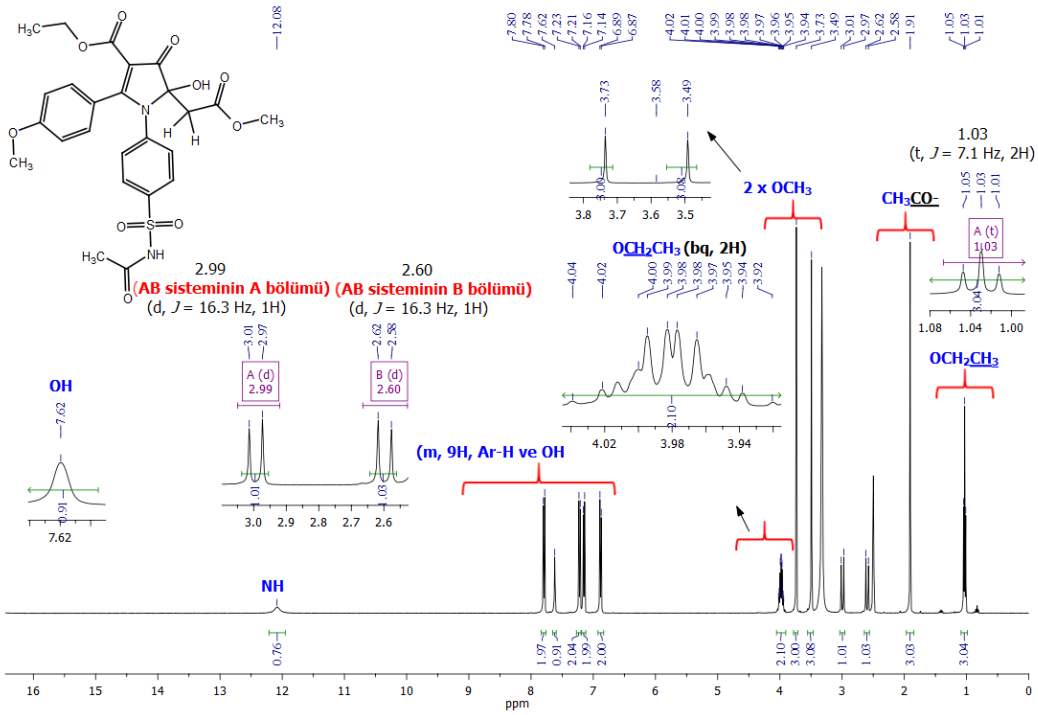
Şekil 4.10. PS2 bileşiğinin HRMS spektrumu



Şekil 4.11. PS2 bileşiğinin FTIR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3265 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3111-2841 cm^{-1} arasındaki bantlar aromatik ve alfatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1732 cm^{-1} ve 1716 cm^{-1} deki bantlar C=O (ester) gerilme

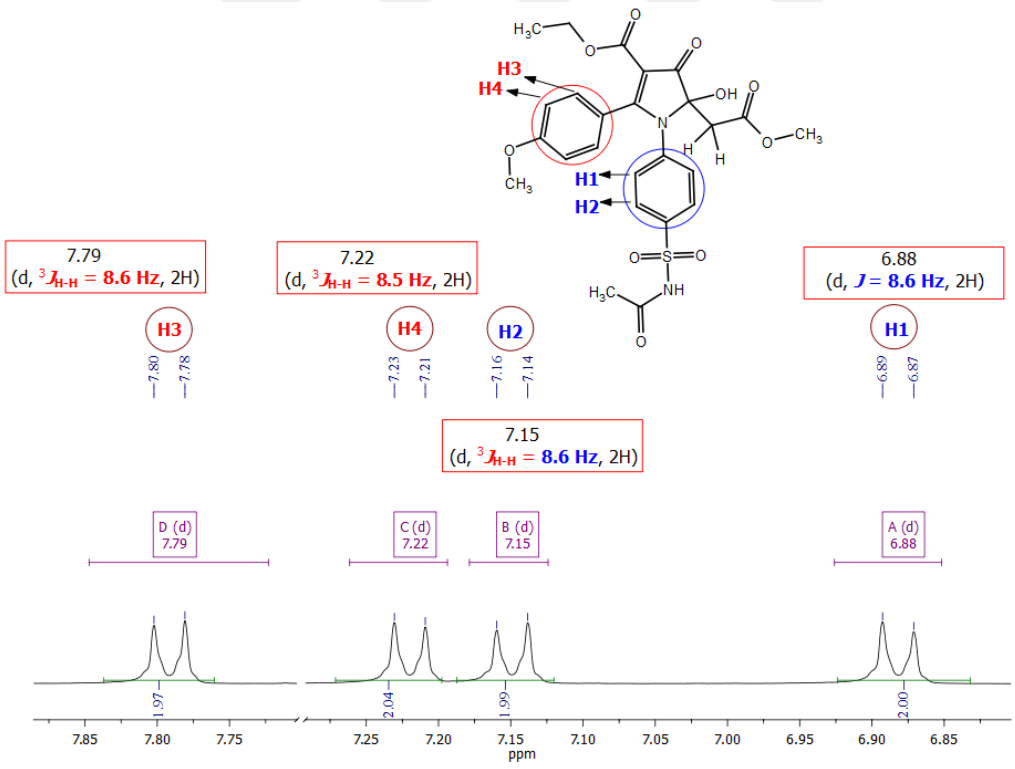
titreşimlerinden, 1683 cm^{-1} deki bant C=O (amit) gerilme titreşiminden, 1643 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1606-1455 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1347 ve 1164 cm^{-1} deki bantlar SO_2 grubuna ait gerilme titreşimlerinden, 1255 cm^{-1} deki bant ise C-O bağına ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4.11).



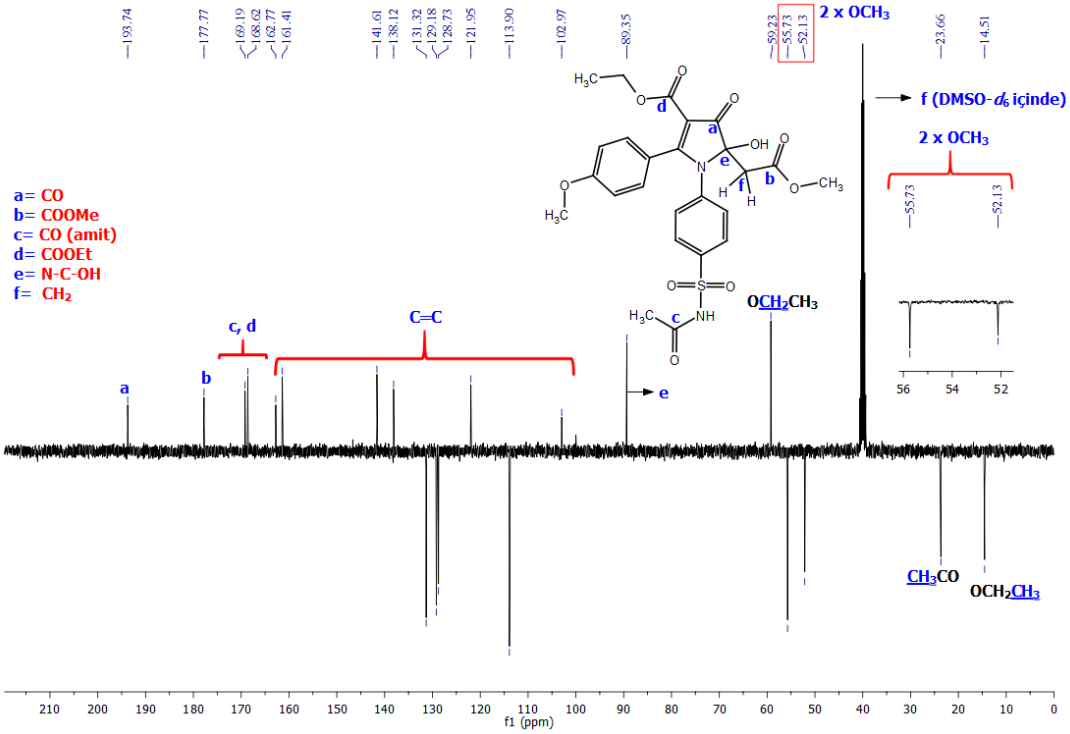
Şekil 4.12. PS2 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 4.12'de **PS2** bileşiğinin DMSO-d_6'da çözülerek alınan ^{1}H-NMR spektrumu görülmektedir. Buna göre: 12.08 ppm'de gözlenen yayvan pik NH sinyaline karşılık gelmektedir. *p*-disübstitüe benzen halkalarına 1 ve 4 konumlarında bağlı olan gruplar AA'BB' sistemini vermektedir. AA'BB' sistemine ait spektrumların en önemli özelliği, spektrumun merkezine göre simetrik olmaları ve çatı görünümünde olmalarıdır. Bu simetri özelliği AA'BB' sisteminin kolayca tanınmasını sağlar (Erdik, 1998). Üç bağ üzerinden olan bu spin-spin etkileşimine ait yarılmalar **PS2** bileşiğinde hem simetrik hem de ikili sinyaller şeklindedir (Şekil 4.12.). Bu sinyallerden 7.79 ppm'deki ikili pik ($^3J_{H-H}$=8.6 Hz; 2H, H-3) metoksi grubunun bağlı olduğu *p*-disübstitüe benzen halkasındaki AA'BB'sisteminin A bölümüne, 7.62 ppm deki yayvan birli pik OH grubu protonuna, 7.22 ppm'deki ikili pik ($^3J_{H-H}$=8.5 Hz; 2H, H-4) metoksi grubunun bağlı olduğu *p*-disübstitüe benzen halkasındaki AA'BB' sisteminin B bölümüne, 7.15 ppm'deki ikili pik

($^{3}J_{H\text{-}H}$=8.6 Hz; 2H, H-2) sülfonamit grubunun bağlı olduğu *p*-disübstitüe benzen halkasındaki AA'BB' sisteminin B bölümüne ve 6.88 ppm'deki ikili pik ($^{3}J_{H\text{-}H}$=8.6 Hz; 2H, H1) ise sülfonamit grubunun bağlı olduğu *p*-disübstitüe benzen halkasındaki AA'BB' sisteminin A bölümüne karşılık gelmektedir (Şekil 4.13.). Etil ester yapısında bulunan -OCH_2 sinyalleri 3.98 ppm'de çoklu pik, metoksi gruplarındaki protonlara ait pikler 3.73 ve 3.49 ppm'de iki adet birli pik olarak görülmektedir. Ayrıca metil esterinin karbonil grubuna komşu diastereotopik CH_2 protonlarında AB sistemi görülmektedir. Sistemin A kısmını 2.99 ppm'deki ikili pik (1H, $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 16.3, CH_2COOMe), sistemin B kısmını ise 2.60 ppm deki ikili pik (1H, $^{2}J_{H\text{-}H}$ = 16.3, CH_2COOMe) oluşturmaktadır. Amit yapısında bulunan metil grubu 1.91 ppm'de birli, etil grubundaki metil protonları ise 1.03 ppm'de üçlü pik (t, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$=7.1 Hz) şeklinde sinyal vermiştir. Ayrıca, spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırılarak bulunan proton sayıları, yapılan karakterizasyon yorumları diğer spektral verilerle uyumludur.



Şekil 4.13. PS2 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu (aromatik bölge)



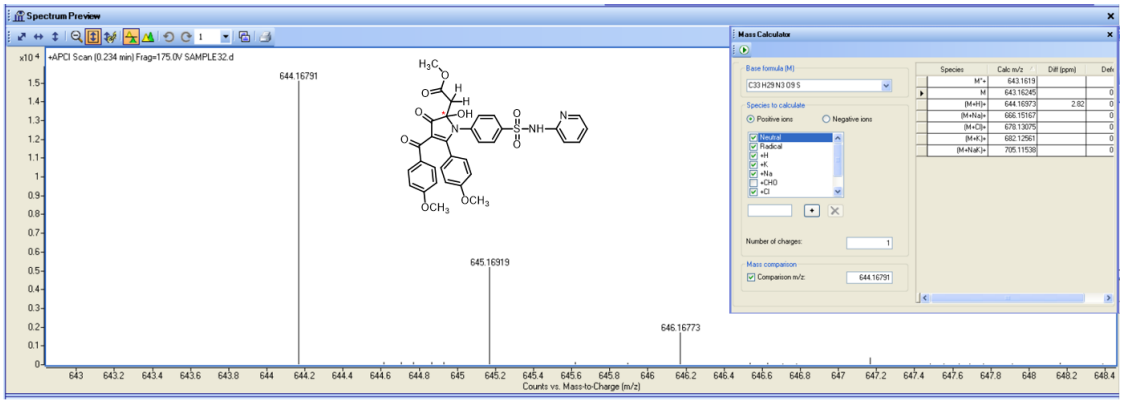
Şekil 4.14. PS2 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

PS2 bileşiğinin DMSO-d_6 çözülerek alınan ^{13}C-NMR spektrumu Şekil 4.14'de verilmiştir. Moleküldeki karbonil gruplarına ait sinyaller 193.7 (CO, keton), 177.8 (COOMe, ester), 169.2 (CO, amit) ve 168.6 ppm'de (COOEt, ester) gözlenmiştir. 162.8-103.0 ppm arasında görülen pikler on tane aromatik ve alifatik C=C karbon atomlarına ait sinyallerdir. 89.4 ppm'de optikçe aktif karbon atomuna ait sinyal gözlenmektedir. -OCH_2 grubunu 59.2 ppm, metoksi gruplarını 55.7 ve 52.1 ppm'deki sinyaller temsil etmektedir. CH_2 grubuna ait sinyal çözücü sinyalleri arasında, asetil grubunda bulunan metil karbonuna (-CH_3) ait sinyal 23.7 ppm'de, ester karboniline bağlı -CH_3 grubunun sinyali ise 14.5 ppm'de gözlenmiştir. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller, ^{1}H-NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

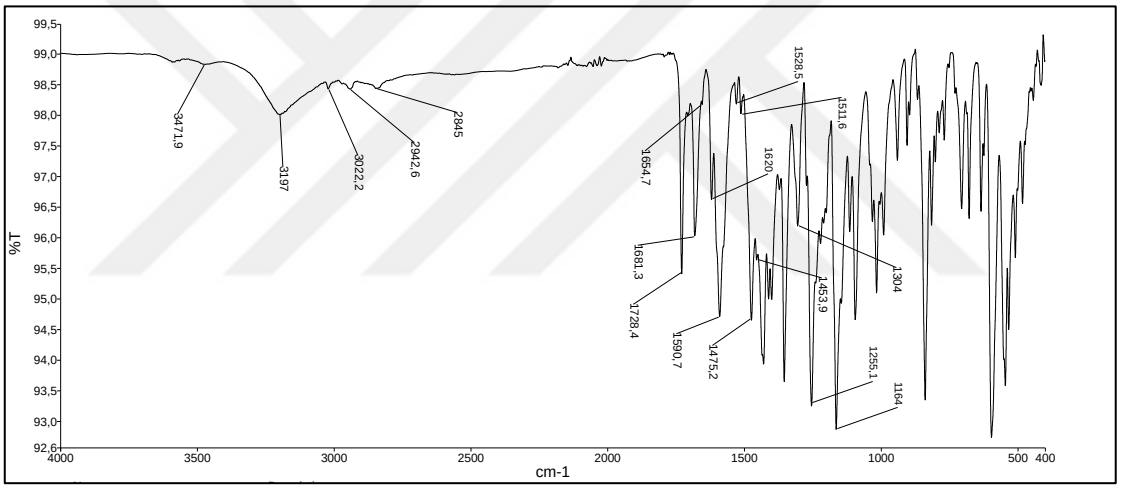
4.3.3. FN-1 bileşiğinin 4-amino-*N*-(piridin-2-il)benzensülfonamit ile reaksiyonu (PS3)

FN1 ile 4-amino-*N*-(piridin-2-il)benzensülfonamit (**SA2**) bileşiği kullanılarak genel sentez prosedürüne göre tepkime gerçekleştirildi. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon

ürününün HR-MS analizinde m/z (*M* + H) piki 644.1679 gözlenmiş (hesaplanan, 644.1697) ve molekül formülü $C_{33}H_{29}N_3O_9S$ olarak belirlenmiştir (Şekil 4.15).

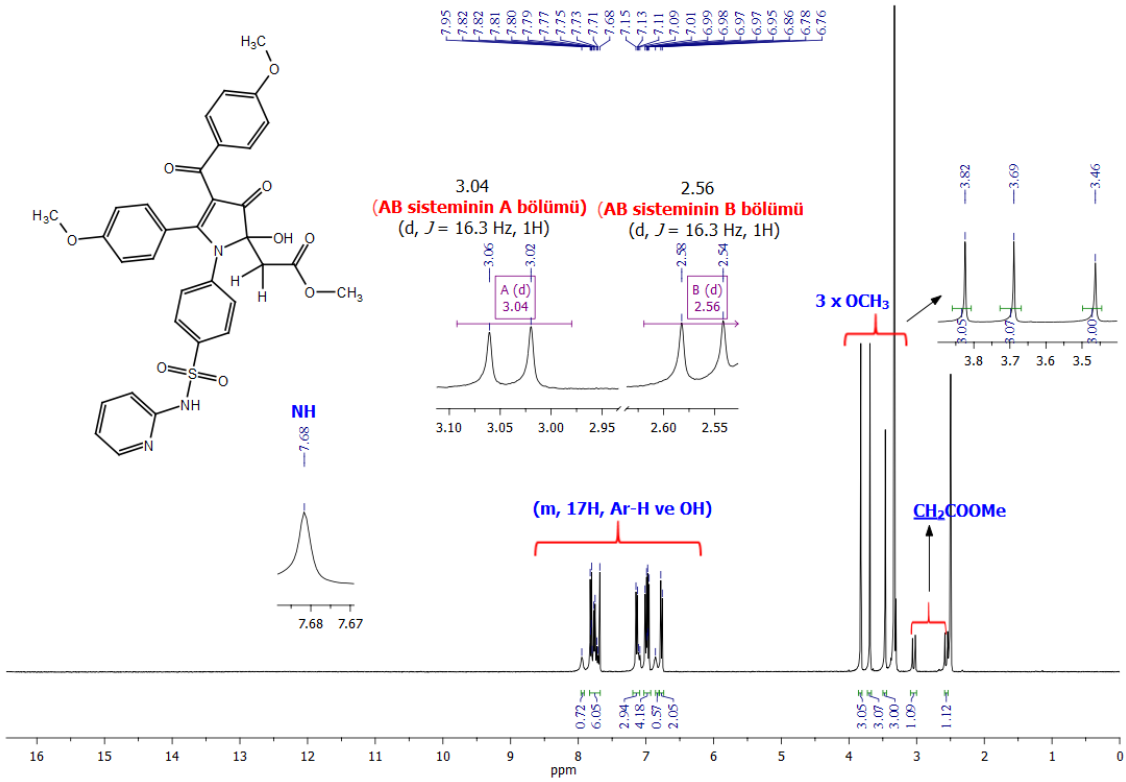


Şekil 4.15. PS3 bileşiğinin HRMS spektrumu



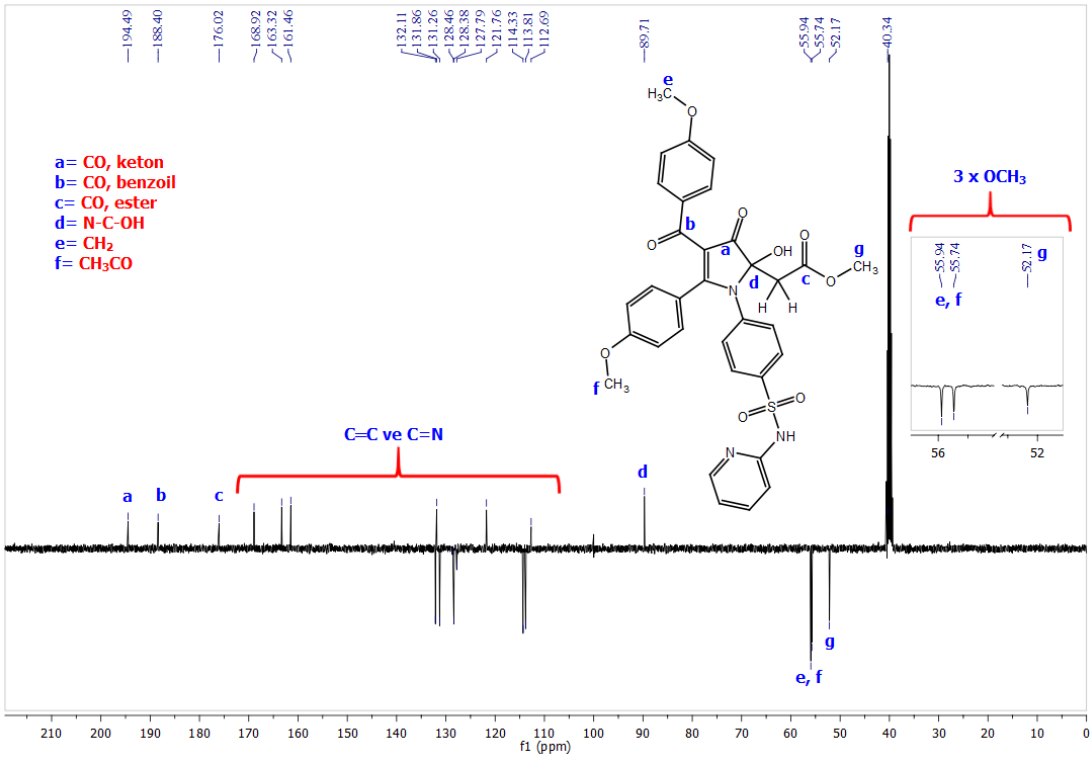
Şekil 4.16. PS3 bileşiğinin FTIR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3315 cm^{-1} deki bant O-H gerilme titreşiminden, 3015-2836 cm^{-1} arasındaki bantlar aromatik ve alfatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1728 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1705 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme titreşiminden, 1634 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1599-1439 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1349 ve 1169 cm^{-1}'deki bantlar SO_2 grubuna ait gerilme titreşimlerinden, 1250 cm^{-1} deki bant ise C-O bağına ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4.16.).



Şekil 4.17. PS3 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 4.17'de **PS3** bileşiğinin DMSO-d_6'da çözülerek alınan ^{1}H-NMR spektrumu görülmektedir. Buna göre: 7.95-6.76 ppm aralığında gözlenen çoklu pikler onaltı tane aromatik protona, 7.68 ppm'de görülen yayvan birli pik OH grubu protonuna aittir. Metoksi gruplarındaki protonlara ait pikler 3.82, 3.69 ve 3.46 ppm'de üç adet birli pik şeklinde gözlenmektedir. Ayrıca ester karbonil grubuna komşu diastereotopik CH_2 protonlarında AB sistemi görülmektedir. Sistemin A kısmını 3.04 ppm'deki ikili pik ($^{2}J_{H-H}$ = 16.3, CH_2COOMe), sistemin B kısmını ise 2.56 ppm deki ikili pik ($^{2}J_{H-H}$ = 16.3, CH_2COOMe) oluşturmaktadır. NH sinyali çok yayvan olduğu için spektrumda belirlenememiştir. Ayrıca, spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırılarak bulunan proton sayıları, yapılan karakterizasyon yorumları, diğer spektral verilerle uyumludur.

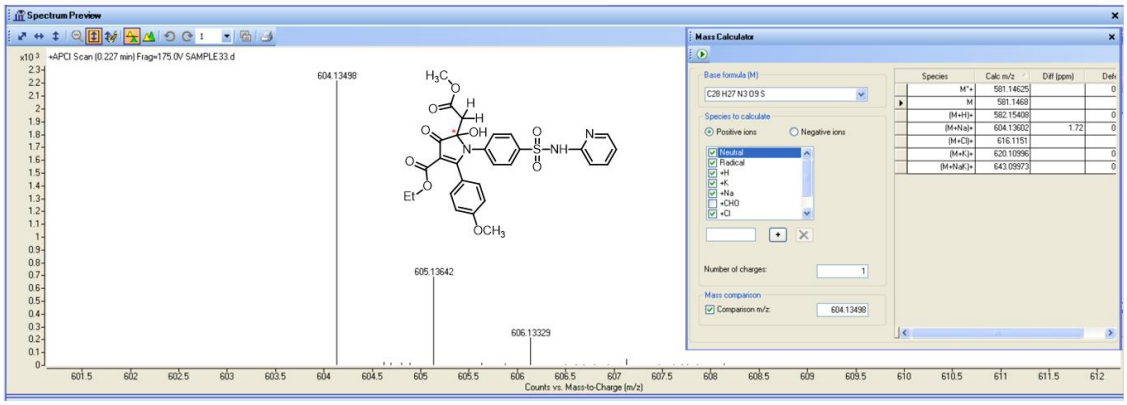


Şekil 4.18. PS3 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

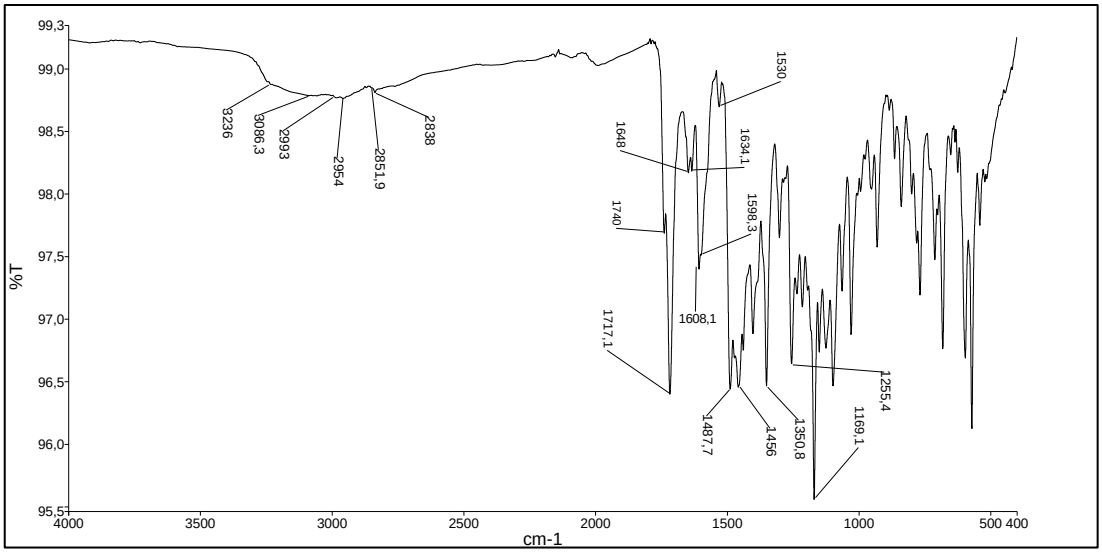
PS3 bileşiğinin DMSO-d_6 çözülerek alınan ^{13}C-NMR spektrumu Şekil 4.18'de verilmiştir. Moleküldeki karbonil gruplarına ait sinyaller 194.5, 188.4, 176.0 ppm'de gözlenmiştir. 168.9-112.7 ppm aralığında görülen sinyaller onüç tane aromatik, alifatik C=C ve C=N karbon atomlarına ait sinyallerdir. 89.7 ppm'de optikçe aktif karbon atomuna ait (N-C-OH) sinyal gözlenmektedir. Metoksi gruplarını 55.9, 55.7 ve 52.2 ppm'deki sinyaller temsil etmektedir. CH_2 grubuna ait sinyal çözücü sinyalleri arasında 40.34 ppm'de gözlenmiştir. Moleküldeki toplam karbon atom sayısı kadar sinyalin spektrumda gözlenmediği, bunun nedeninin aromatik bölgede bulunan bazı karbon atomlarının sinyallerinin üst üste çakışmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapıyı karakterize eden spesifik sinyallerin (N-C-OH, CH_2, OCH_3 ve CO grupları) diğer hedef yapılarda olduğu gibi beklenen bölgelerde sinyaller verildiği görülmüştür. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller, ^{1}H-NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

4.3.4. FN-2 bileşiğinin 4-amino-*N*-(piridin-2-il)benzensülfonamit ile reaksiyonu (PS4)

FN2 ile 4-amino-*N*-(piridin-2-il)benzensülfonamit (**SA2**) bileşiği kullanılarak genel sentez prosedürüne göre tepkime gerçekleştirildi. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün HR-MS analizinde m/z (*M* + Na) piki 604.1350 gözlenmiş (hesaplanan, 604.1360) ve molekül formülü $C_{28}H_{27}N_3O_9S$ olarak belirlenmiştir (Şekil 4.19).



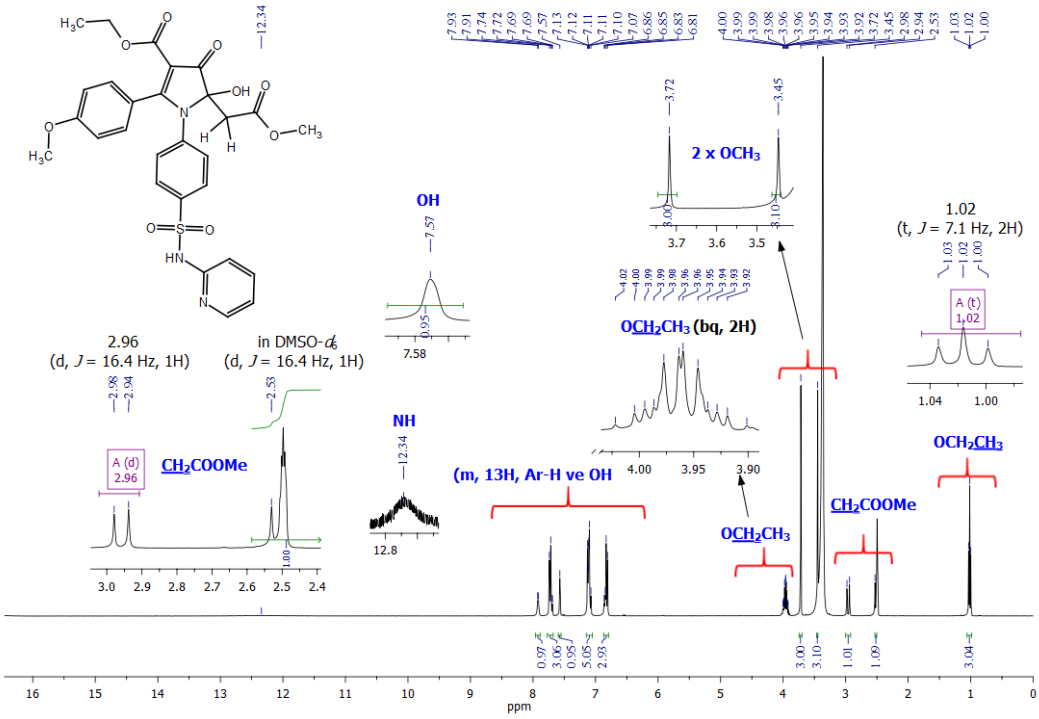
Şekil 4.19. PS4 bileşiğinin HRMS spektrumu



Şekil 4.20. PS4 bileşiğinin FTIR spektrumu

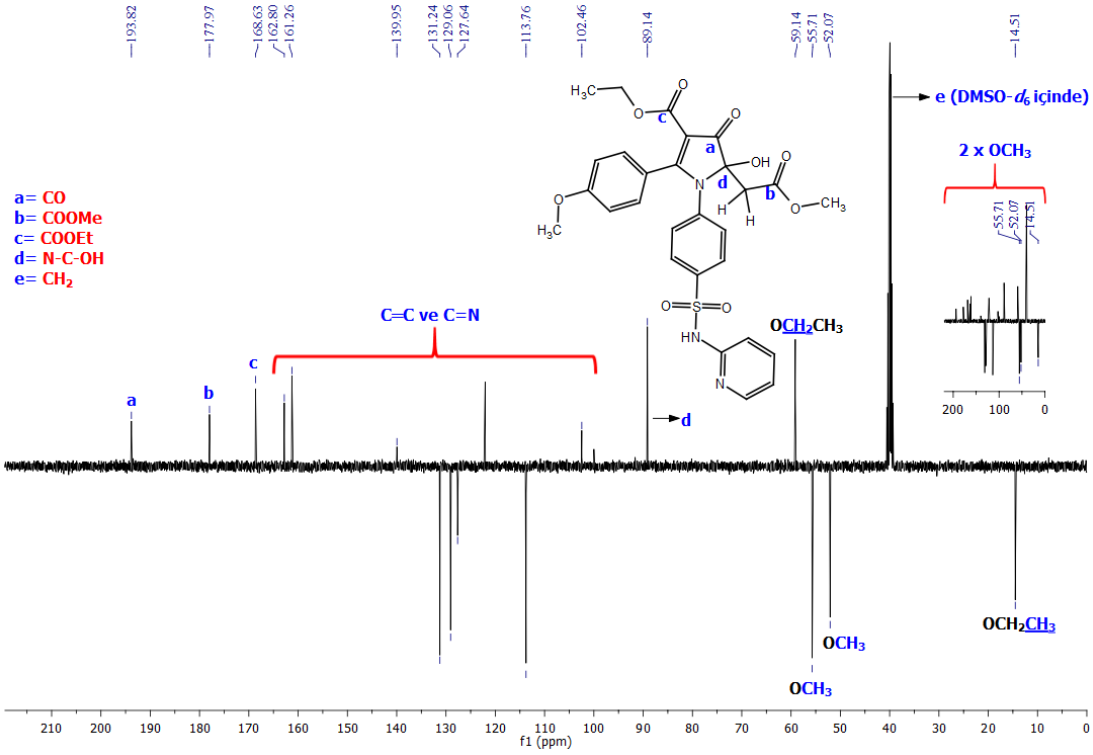
Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3236 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3086-2838 cm^{-1} arasındaki bantlar aromatik ve alfatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1740 ve 1717 cm^{-1} deki bantlar C=O (ester) gerilme titreşimlerinden,

1648 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1634-1456 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1351 ve 1169 cm^{-1}'deki bantlar SO_2 grubuna ait gerilme titreşimlerinden, 1255 cm^{-1} deki bant ise C-O bağına ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4.20.).



Şekil 4.21. PS4 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 4.21'de PS4 bileşiğinin DMSO-d_6'da çözülerek alınan ^{1}H-NMR spektrumu görülmektedir. Buna göre: 12.34 ppm'de gözlenen yayvan birli pik NH sinyaline karşılık gelmektedir. 7.93-6.81 ppm'de aralığında gözlenen çoklu pikler oniki tane aromatik protona, 7.57 ppm'de görülen pik OH grubu protonuna aittir. Etil ester yapısında bulunan -OCH_2 grubundaki metilen protonlarının sinyalleri 3.96 ppm'de çoklu pik olarak, metoksi gruplarındaki protonlara ait pikler 3.72 ve 3.45 ppm'de iki adet birli pik şeklinde gözlenmektedir. Ayrıca metil esterinin karbonil grubuna komşu diastereotopik CH_2 protonlarında AB sistemi görülmektedir. Sistemin A kısmını 2.96 ppm'deki ikili pik (2JH-H = 16.4, CH_2COOMe), B kısmını ise 2.53 ppm deki çözücünün sinyal aralığına kayan ikili pik oluşturmaktadır. Etil grubundaki –CH_3 protonlarına ait sinyal 1.02 ppm'de ($^3J_{H\text{-}H}$= 7.1, OCH_2CH_3) üçlü pik vermektedir. Ayrıca, spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırılarak bulunan proton sayıları, yapılan karakterizasyon yorumları diğer spektral verilerle uyumludur.

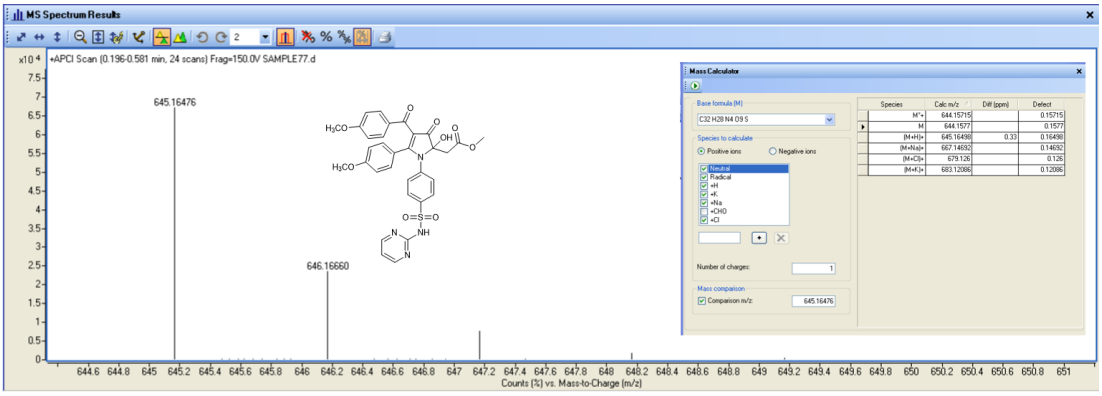


Şekil 4.22. PS4 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

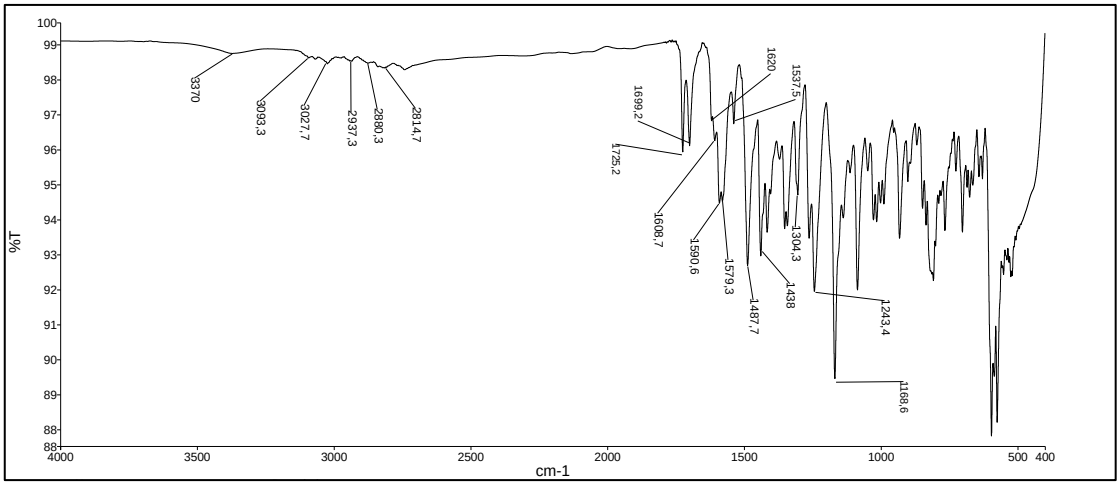
PS4 bileşiğinin DMSO-d_6 çözülerek alınan ^{13}C-NMR spektrumu Şekil 4.22'de verilmiştir. Moleküldeki karbonil gruplarına ait sinyaller 193.8, 178.0 ve 168.6 ppm'de gözlenmiştir. 162.8-102.5 ppm aralığında görülen pikler aromatik, alifatik C=C ve C=N karbon atomlarına ait sinyallerdir. 89.1 ppm'de optikçe aktif karbon atomuna (N-C-OH) ait sinyal gözlenmektedir. -OCH_2 grubunu 59.1 ppm, metoksi gruplarını 55.7 ve 52.1 ppm'deki pikler temsil etmektedir. CH_2 grubuna ait sinyal çözücü sinyalleri arasında, esterde bulunan -CH_3 grubuna ait sinyal ise 14.5 ppm'de gözlenmiştir. Moleküldeki toplam karbon atom sayısı kadar sinyalin spektrumda gözlenmediği, bunun nedeninin aromatik bölgede bulunan bazı karbon atomlarının sinyallerinin üst üste çakışmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapıyı karakterize eden spesifik sinyallerin (N-C-OH, CH_2, OCH_3 ve CO grupları) diğer hedef yapılarda olduğu gibi beklenen bölgelerde sinyaller verildiği görülmüştür. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller, ^{1}H-NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

4.3.5. FN-1 bileşiğinin 4-amino-*N*-(pirimidin-2-il)benzensülfonamit ile reaksiyonu (PS5)

FN1 ile 4-amino-*N*-(pirimidin-2-il)benzensülfonamit (**SA3**) bileşiği kullanılarak genel sentez prosedürüne göre tepkime gerçekleştirildi. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün HR-MS analizinde m/z (*M* + H) piki 645.1648 gözlenmiş (hesaplanan, 645.1650) ve molekül formülü $C_{32}H_{28}N_4O_9S$ olarak belirlenmiştir (Şekil 4.23).



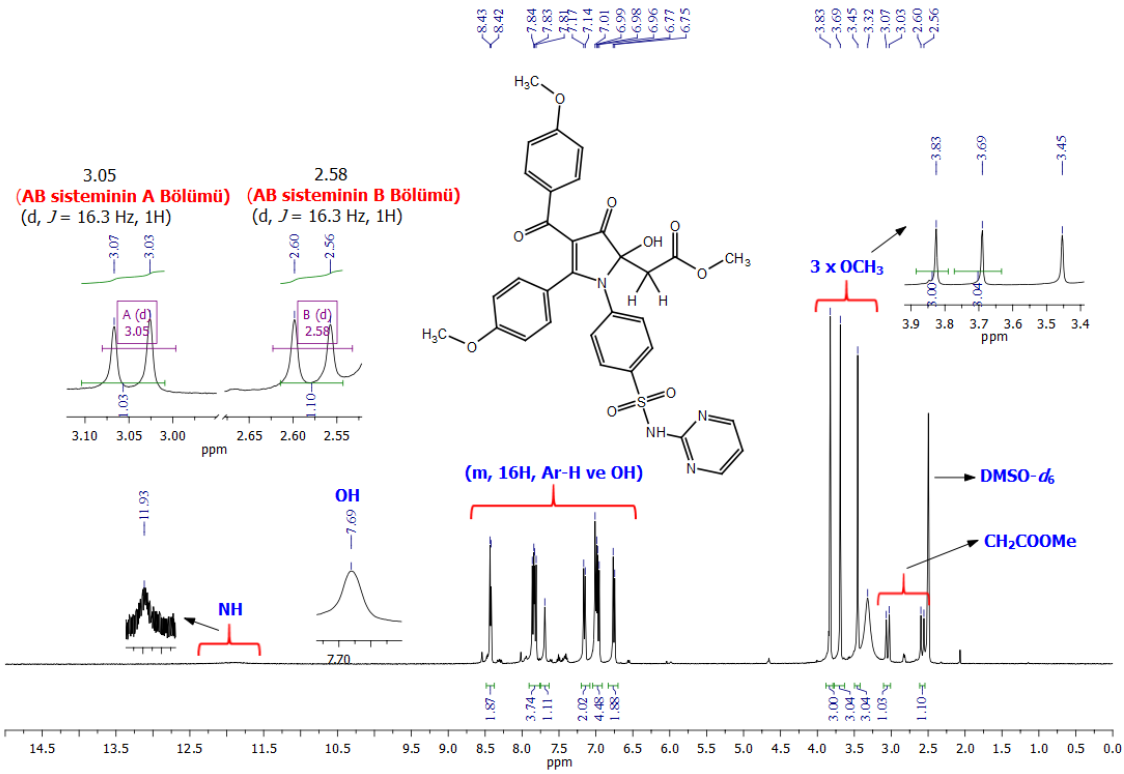
Şekil 4.23. PS5 bileşiğinin HRMS spektrumu



Şekil 4.24. PS5 bileşiğinin FTIR spektrumu

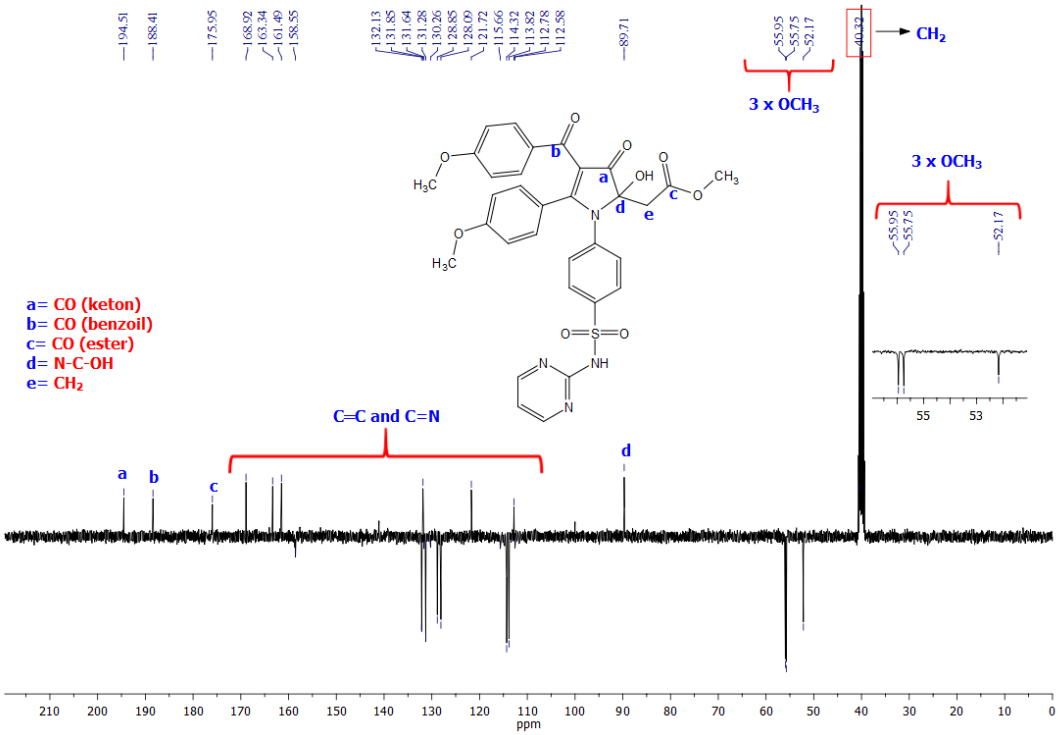
Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3370 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3093-2815 cm^{-1} arasındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1725 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1699 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme titreşiminden, 1620 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1609-1438 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N

gerilme titreşimlerinden, 1304 ve 1168 cm^{-1}'deki bantlar SO2 grubuna ait gerilme titreşimlerinden, 1243 cm^{-1} deki bant ise C-O bağına ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4.24).



Şekil 4.25. PS5 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 4.25'de **PS5** bileşiğinin DMSO-d_6'da çözülerek alınan ^{1}H-NMR spektrumu görülmektedir. Buna göre: 11.93 ppm'de gözlenen yayvan birli pik NH sinyaline karşılık gelmektedir. 8.43-6.75 ppm aralığında gözlenen çoklu pikler aromatik onbeş tane protona, 7.69 ppm'de görülen pik OH grubu protonuna aittir. Metoksi gruplarındaki protonlara ait pikler δ = 3.83, 3.69 ve 3.45 ppm'de üç adet birli pik şeklinde gözlenmektedir. Ayrıca ester karbonil grubuna komşu diastereotopik CH_2 protonlarında AB sistemi görülmektedir. Sistemin A kısmını 3.05 ppm'deki ikili pik ($^{2}J_{H\text{-}H}$ = 16.3, CH_2COOMe), sistemin B kısmını ise 2.58 ppm deki ikili pik ($^{2}J_{H\text{-}H}$ = 16.3, CH_2COOMe) oluşturmaktadır. Ayrıca, spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırılarak bulunan proton sayıları, yapılan karakterizasyon yorumları diğer spektral verilerle uyumludur.



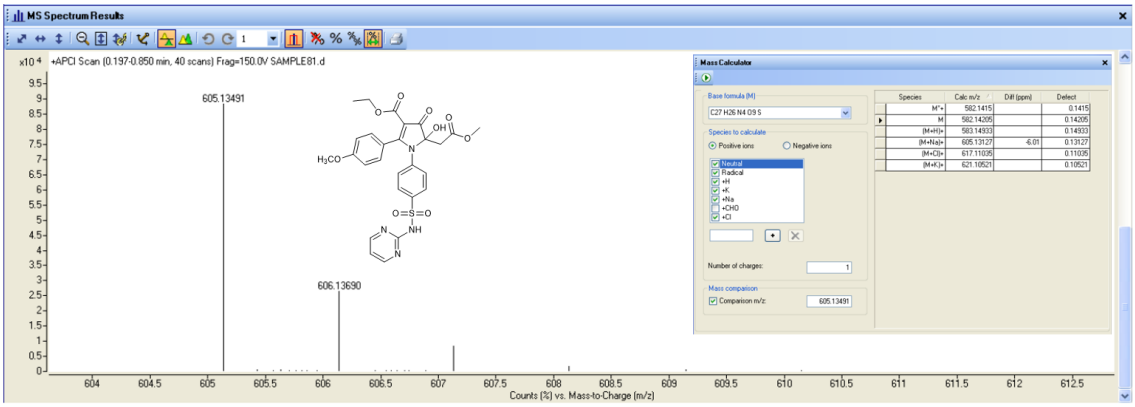
Şekil 4.26. PS5 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

PS5 bileşiğinin DMSO-d_6 çözülerek alınan ^{13}C-NMR spektrumu Şekil 4.26'da verilmiştir. Moleküldeki karbonil gruplarına ait sinyaller 194.5 (CO, keton), 188.4 (CO, benzoil), 176,0 ppm'de (CO, ester) gözlenmiştir. 168.9-112.6 ppm aralığında görülen sinyaller ise onsekiz tane aromatik, alifatik C=C ve C=N karbon atomlarına ait sinyallerdir. 89.7 ppm'de optikçe aktif karbon atomuna ait sinyal gözlenmektedir. Metoksi gruplarını 56.0, 55.8 ve 52.2 ppm'deki sinyaller temsil etmektedir. CH_2 grubuna ait sinyal ise çözücü sinyalleri arasında 40.3 ppm'de gözlenmiştir. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller, ^{1}H-NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

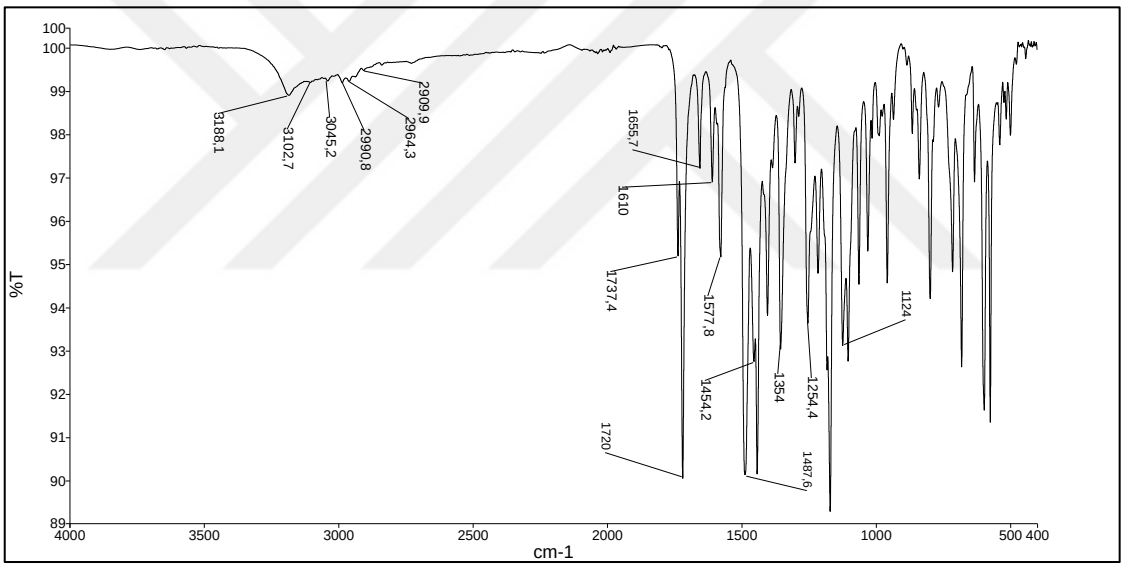
4.3.6. FN-2 bileşiğinin 4-amino-*N*-(pirimidin-2-il)benzensülfonamit ile reaksiyonu (PS6)

FN2 ile 4-amino-*N*-(pirimidin-2-il)benzensülfonamit (**SA3**) bileşikleri kullanılarak genel sentez prosedürüne göre tepkime gerçekleştirildi. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon ürününün HR-MS analizinde m/z (*M* + Na) piki 605.1349 gözlenmiş

(hesaplanan, 605.1313) ve molekül formülü $C_{27}H_{26}N_4O_9S$ olarak belirlenmiştir (Şekil 4.27).

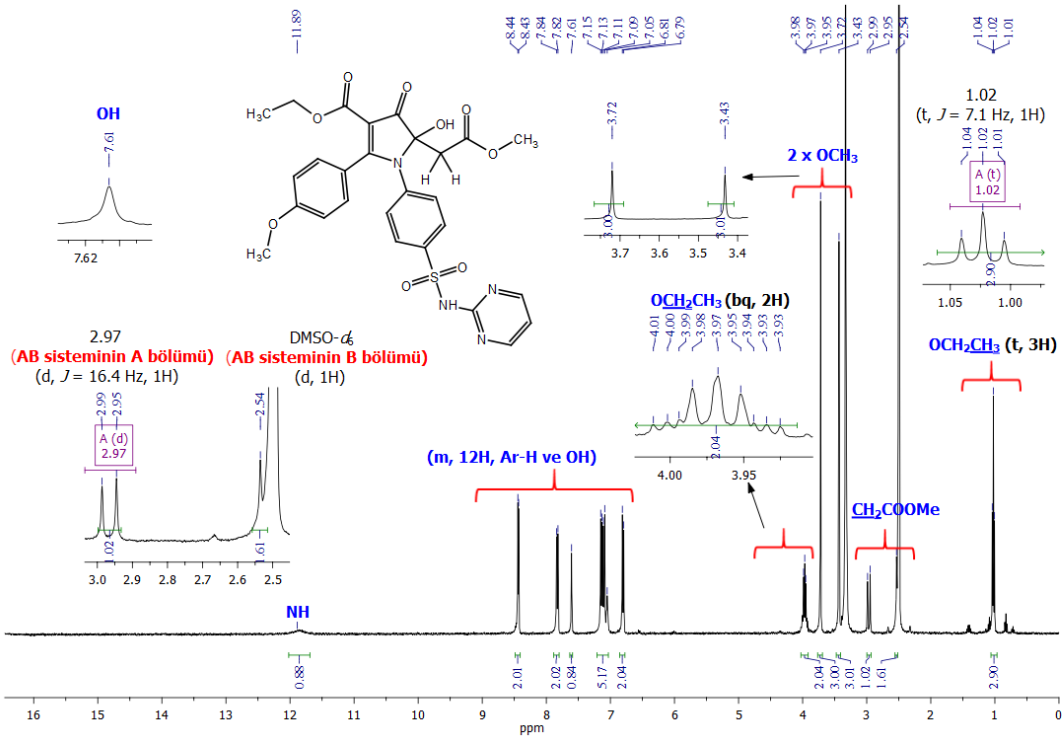


Şekil 4.27. PS6 bileşiğinin HRMS spektrumu



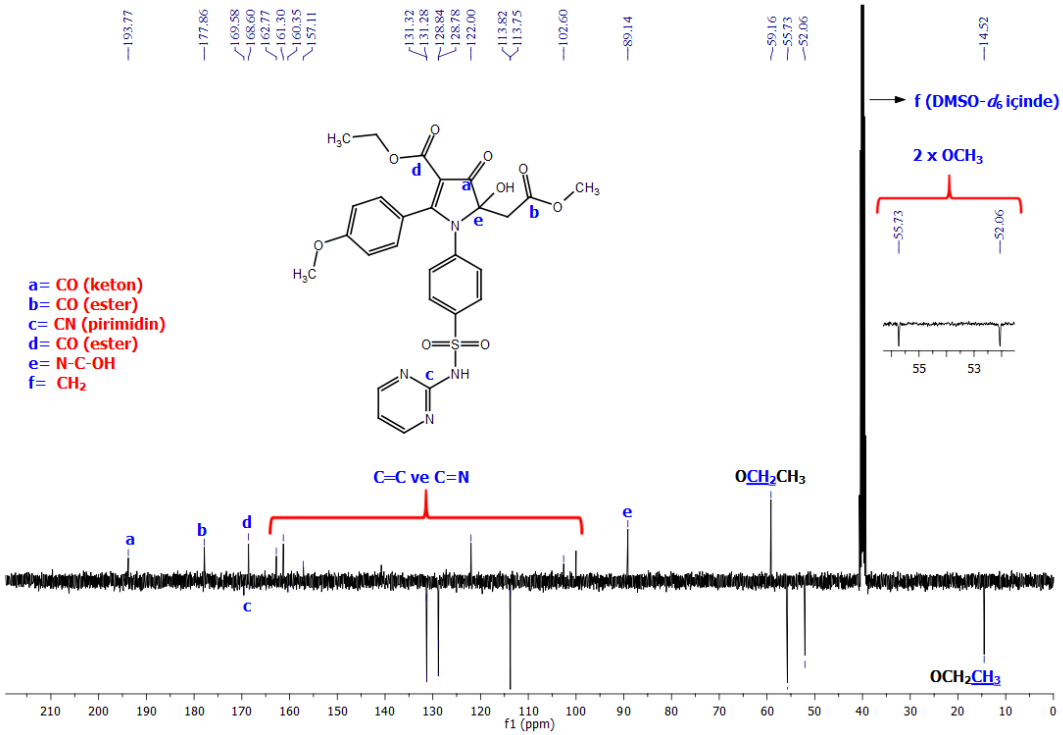
Şekil 4.28. PS6 bileşiğinin FTIR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3188 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3103-2910 cm^{-1} arasındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1737 ve 1720 cm^{-1} deki bantlar C=O (ester) gerilme titreşimlerinden, 1656 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1610-1454 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1354 ve 1124 cm^{-1}'deki bantlar SO_2 grubuna ait gerilme titreşimlerinden, 1254 cm^{-1} deki bant ise C-O bağına ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4.28).



Şekil 4.29. PS6 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 4.29'da **PS6** bileşiğinin DMSO-d_6'da çözülerek alınan ^{1}H-NMR spektrumu görülmektedir. Buna göre: 11.89 ppm'de gözlenen yayvan pik NH sinyaline karşılık gelmektedir. 8.44-6.79 ppm aralığında gözlenen çoklu pikler onbir tane aromatik protona, 7.61 ppm'de görülen yayvan birli pik OH grubu protonuna aittir. Etil ester yapısında bulunan -OCH_2 sinyalleri 3.97 ppm de yayvan dörtlü olarak, metoksi gruplarındaki protonlara ait pikler 3.72 ve 3.43 ppm'de iki adet birli pik şeklinde gözlenmektedir. Ayrıca metil esterinin karbonil grubuna komşu diastereotopik CH_2 protonlarında AB sistemi görülmektedir. Sistemin A kısmını 2.97 ppm'deki ikili pik ($^{2}J_{H\text{-}H}$ = 16.4, CH_2COOMe), sistemin B kısmını ise 2.54 ppm deki çözücünün sinyal aralığına kayan ikili pik oluşturmaktadır. Etil grubundaki CH_3 (metil) protonları 1.02 ppm'de ($^{3}J_{H\text{-}H}$= 7.1 Hz, OCH_2CH_3) üçlü pik vermektedir. Ayrıca, spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırılarak bulunan proton sayıları, yapılan karakterizasyon yorumları diğer spektral verilerle uyumludur.



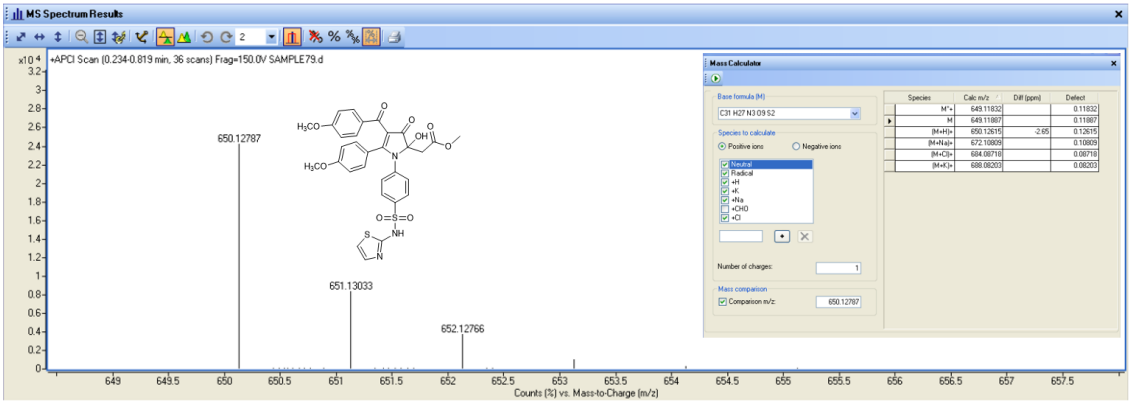
Şekil 4.30. PS6 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

PS6 bileşiğinin DMSO-d_6 çözülerek alınan ^{13}C-NMR spektrumu Şekil 4.30'da verilmiştir. Moleküldeki karbonil gruplarına ait sinyaller 193.8 (CO, keton), 177.9 (COOMe, ester), 168.6 ppm'de (COOEt, ester) gözlenmiştir. 169.6 ppm de NH grubunun bağlı olduğu C=N karbon atomunun sinyali, 162.8-102.6 ppm aralığında ondört tane aromatik, alifatik C=C ve C=N karbon atomlarına ait sinyaller yer almaktadır. 89.1 ppm'de (N–C–OH) optikçe aktif karbon atomuna ait sinyal gözlenmektedir. Etil grubundaki metilen karbonunun sinyali (-OCH_2) 59.2 ppm, metoksi gruplarının sinyalleri ise 55.7 ve 52.1 ppm de gözlenmektedir. CH_2 grubuna ait sinyal çözücünün sinyal aralığında, etil grubundaki metil karbonuna ait sinyal ise 14.5 ppm'de görülmüştür. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller, ^{1}H-NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

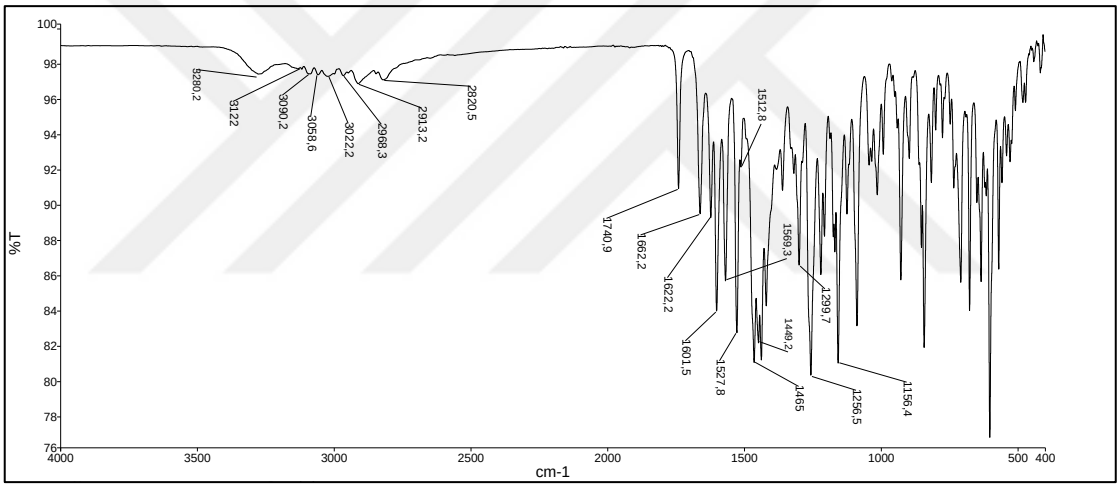
4.3.7. FN-1 bileşiğinin 4-amino-*N*-(tiyazol-2-il)benzensülfonamit ile reaksiyonu (PS7)

FN1 ile 4-amino-*N*-(tiyazol-2-il)benzensülfonamit (**SA4**) bileşiği kullanılarak genel sentez prosedürüne göre tepkime gerçekleştirildi. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon

ürününün HR-MS analizinde m/z (*M* + H) piki 650.1279 gözlenmiş (hesaplanan, 650.1262) ve molekül formülü $C_{31}H_{27}N_3O_9S_2$ olarak belirlenmiştir (Şekil 4.31).

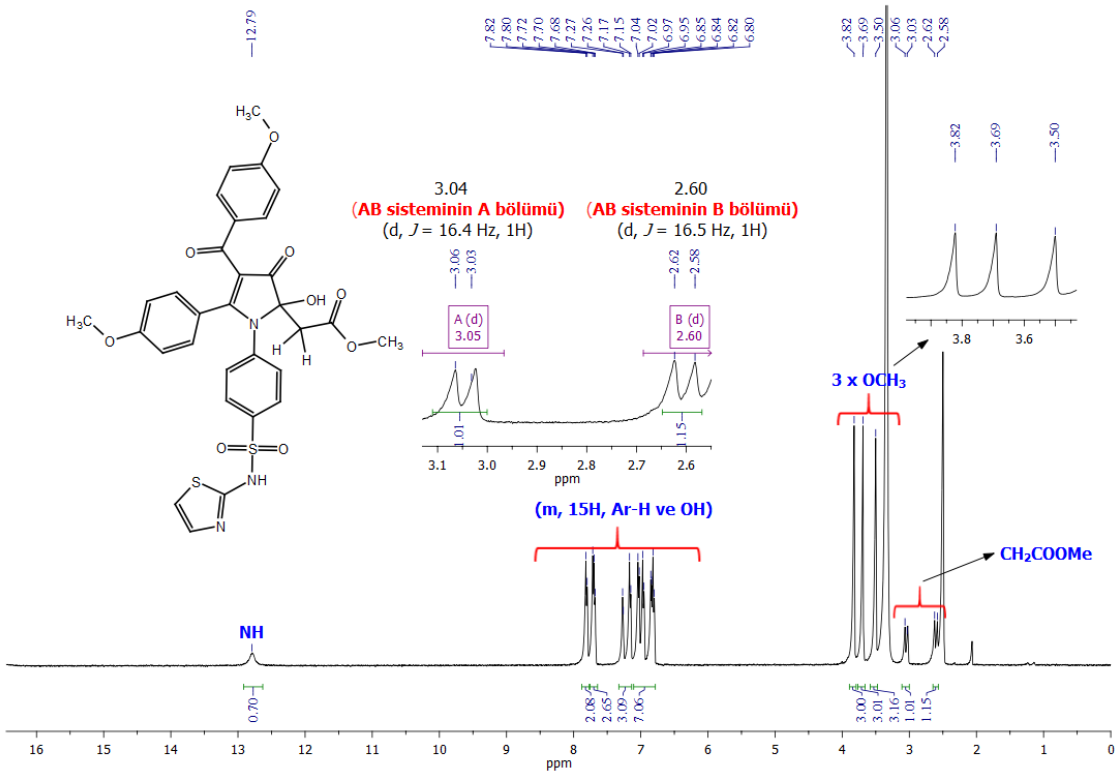


Şekil 4.31. PS7 bileşiğinin HRMS spektrumu



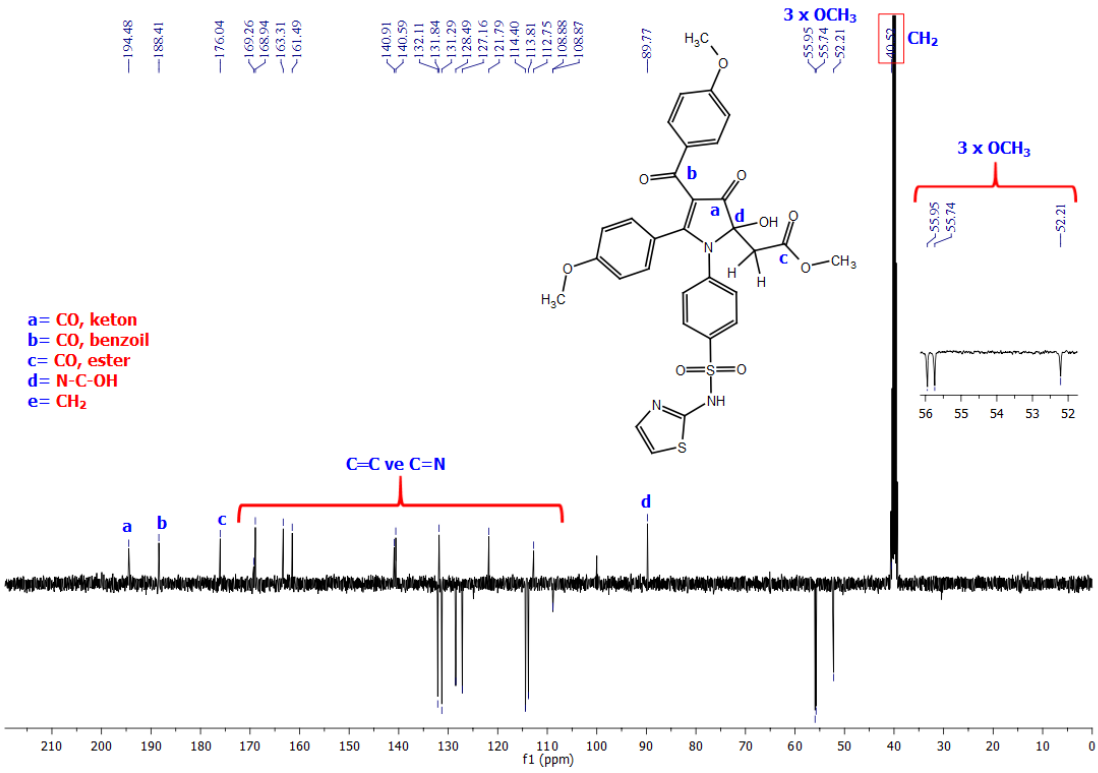
Şekil 4.32. PS7 bileşiğinin FTIR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3280 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3122-2821 cm^{-1} arasındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1741 deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1662 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme titreşiminden, 1622 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme titreşiminden, 1601-1449 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1300 ve 1156 cm^{-1}'deki bantlar SO_2 grubuna ait gerilme titreşimlerinden, 1256 cm^{-1} deki bant ise C-O bağına ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4.32).



Şekil 4.33. PS7 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 4.33'de **PS7** bileşiğinin DMSO-d_6'da çözülerek alınan ^{1}H-NMR spektrumu görülmektedir. Buna göre: 12.79 ppm'de gözlenen yayvan birli pik NH sinyaline karşılık gelmektedir. 7.82-6.80 ppm aralığında gözlenen çoklu pikler aromatik ondört tane proton ile OH grubu protonuna aittir. Metoksi gruplarındaki protonlara ait pikler 3.82, 3.69 ve 3.50 ppm'de üç adet birli pik şeklinde gözlenmektedir. Ayrıca ester karbonil grubuna komşu diastereotopik CH_2 protonlarında AB sistemi görülmektedir. Sistemin A kısmını 3.04 ppm'deki ikili pik ($^{2}J_{H\text{-}H}$= 16.4, CH_2COOMe), sistemin B kısmını ise 2.60 ppm deki ($^{2}J_{H\text{-}H}$= 16.5, CH_2COOMe) ikili pik oluşturmaktadır. Ayrıca, spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırılarak bulunan proton sayıları, yapılan karakterizasyon yorumları diğer spektral verilerle uyumludur.



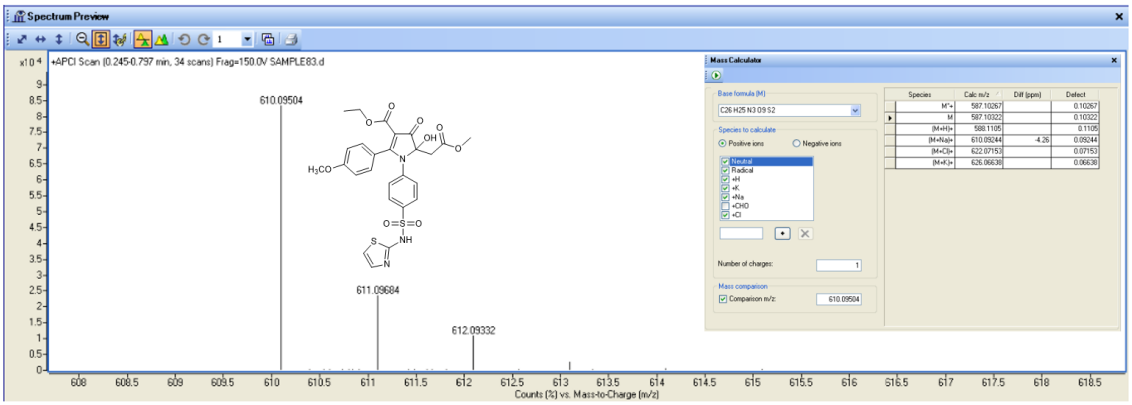
Şekil 4.34. PS7 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

PS7 bileşiğinin DMSO-d_6 çözülerek alınan ^{13}C-NMR spektrumu Şekil 4.34'de verilmiştir. Moleküldeki karbonil gruplarına ait sinyaller 194.5 (CO, keton), 188.4 (CO, benzoil), 176.0 ppm'de (CO, ester) gözlenmiştir. 169.3-108.9 ppm aralığında görülen onyedi tane aromatik, alifatik C=C ve C=N karbon atomlarına ait sinyaller yer almaktadır. 89.8 ppm'de optikçe aktif karbon atomuna ait (N–C–OH) sinyal gözlenmektedir. Metoksi gruplarını 56.0, 55.7 ve 52.2 ppm'deki pikler temsil etmektedir. CH_2 grubuna ait sinyal çözücü sinyalleri arasında 40.5 ppm'de gözlenmiştir. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller, ^{1}H-NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

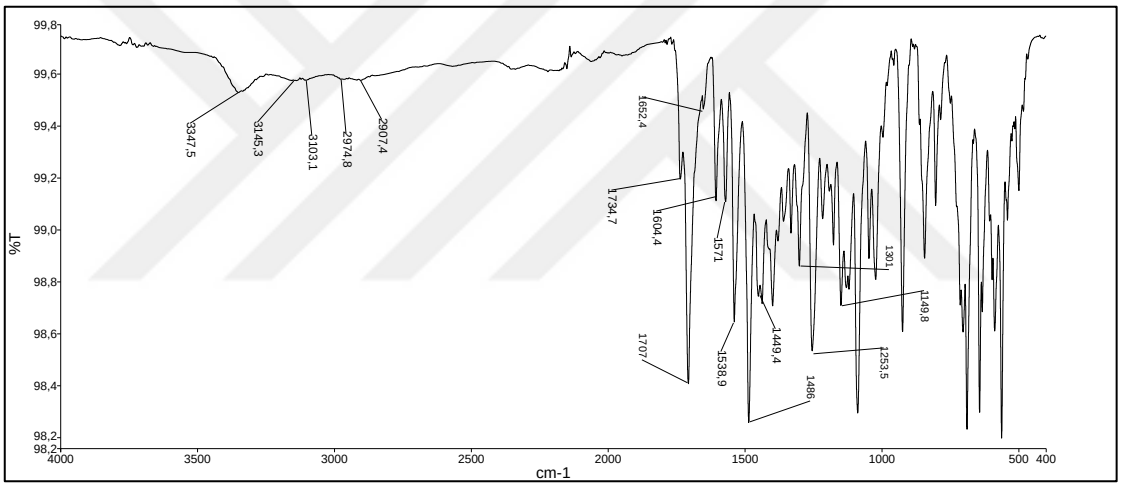
4.3.8. FN-2 bileşiğinin 4-amino-*N*-(tiyazol-2-il)benzensülfonamit ile reaksiyonu (PS8)

FN2 ile 4-amino-*N*-(tiyazol-2-il)benzensülfonamit (**SA4**) bileşikleri kullanılarak genel sentez prosedürüne göre tepkime gerçekleştirildi. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu anlaşılan reaksiyon

ürününün HR-MS analizinde m/z (*M* + Na) piki 610.0950 gözlenmiş (hesaplanan, 610.0924) ve molekül formülü $C_{26}H_{25}N_3O_9S_2$ olarak belirlenmiştir (Şekil 4.35).

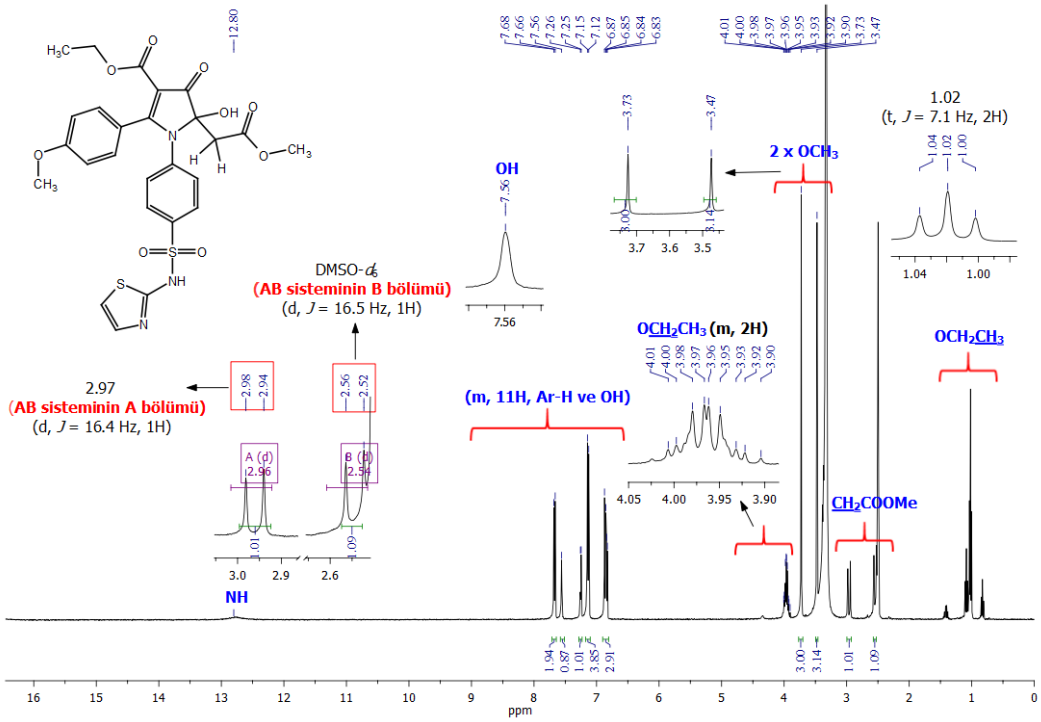


Şekil 4.35. PS8 bileşiğinin HRMS spektrumu



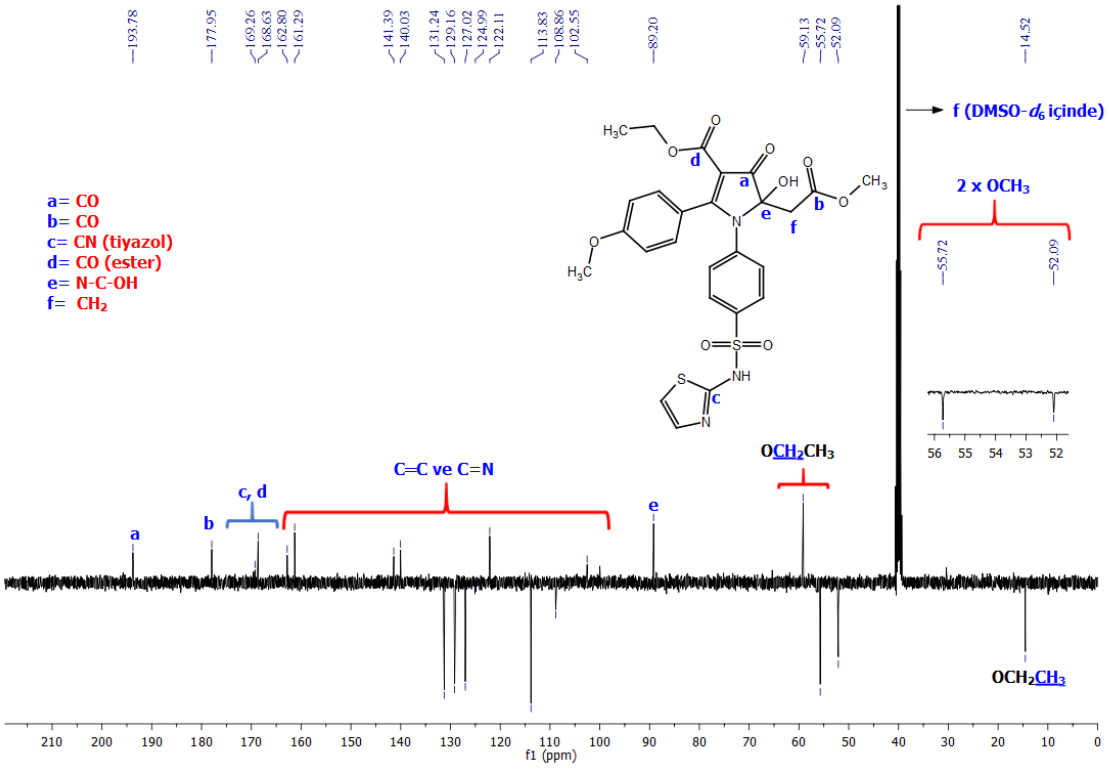
Şekil 4.36. PS8 bileşiğinin FTIR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3347 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3145-2907 cm^{-1} arasındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1735 ve 1707 deki bantlar C=O (ester) gerilme titreşimlerinden, 1652 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1604-1449 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1301 ve 1150 cm^{-1}'deki bantlar SO_2 grubuna ait gerilme titreşimlerinden, 1253 cm^{-1} deki bant ise C-O bağına ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4.36.).



Şekil 4.37. PS8 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 4.37'de **PS8** bileşiğinin DMSO-d_6'da çözülerek alınan ^{1}H-NMR spektrumu görülmektedir. Buna göre: 12.80 ppm'de gözlenen yayvan birli pik NH sinyaline karşılık gelmektedir. 7.68-6.83 ppm aralığında gözlenen çoklu pikler on tane aromatik protona, 7.56 ppm'de görülen pik OH grubu protonuna aittir. Etil ester yapısında bulunan -OCH_2 sinyalleri 3.96 ppm de yayvan dörtlü olarak, metoksi gruplarındaki protonlara ait pikler 3.73 ve 3.47 ppm'de iki adet birli pik şeklindedir. Ayrıca metil esterinin karbonil grubuna komşu diastereotopik CH_2 protonlarında AB sistemi görülmektedir. Sistemin A kısmını 2.96 ppm'deki ikili pik ($^{2}J_{H\text{-}H}$= 16.4, CH_2COOMe), sistemin B kısmını ise 2.54 ppm deki ikili pik ($^{2}J_{H\text{-}H}$= 16.5, CH_2COOMe) oluşturmaktadır. Etil grubundaki metil protonlarının (-CH_3) sinyalleri de 1.02 ppm'de ($^{3}J_{H\text{-}H}$= 7.1, OCH_2CH_3) üçlü olarak pik vermektedir. Ayrıca, spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırılarak bulunan proton sayıları, yapılan karakterizasyon yorumları diğer spektral verilerle uyumludur.



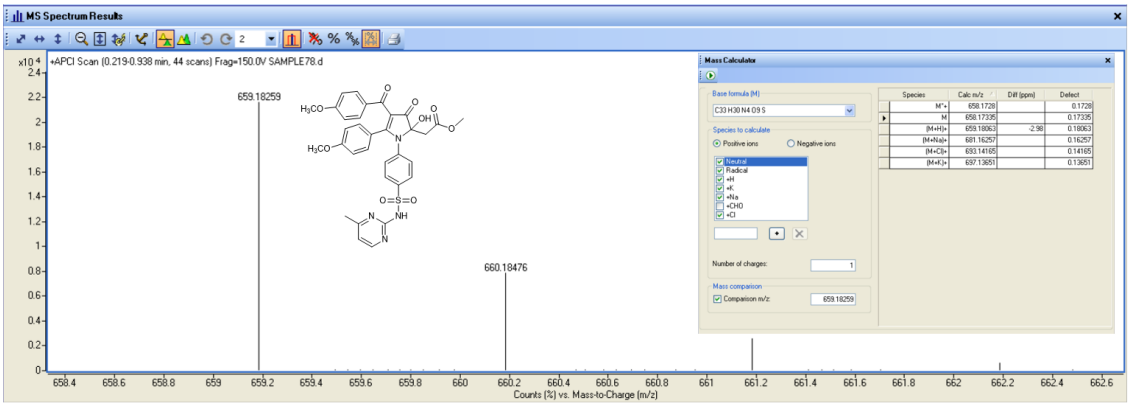
Şekil 4.38. PS8 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

PS8 bileşiğinin DMSO-d_6 da çözülerek alınan ^{13}C-NMR spektrumu Şekil 4.38'de verilmiştir. Moleküldeki karbonil gruplarına ait sinyaller 193.8 (CO, keton), 178.0 (COOMe, ester) ve 168.6 ppm'de (COOEt, ester) gözlenmiştir. 169.3 ppm de tiyazol halkasındaki C=N grubuna ait karbon atomunun sinyali, 162.8-102.6 ppm aralığında ondört tane aromatik, alifatik C=C ve C=N karbon atomlarına ait sinyaller yer almaktadır. 89.2 ppm'de optikçe aktif karbon atomuna (N–C–OH) ait sinyal gözlenmektedir. -OCH_2 grubunu 59.1 ppm, metoksi gruplarını ise 55.7 ve 52.1 ppm'deki sinyaller temsil etmektedir. CH_2 grubuna ait sinyal çözücü sinyalleri arasında, etil grubundaki -CH_3 grubu ise 14.5 ppm'de gözlenmiştir. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller, ^{1}H-NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

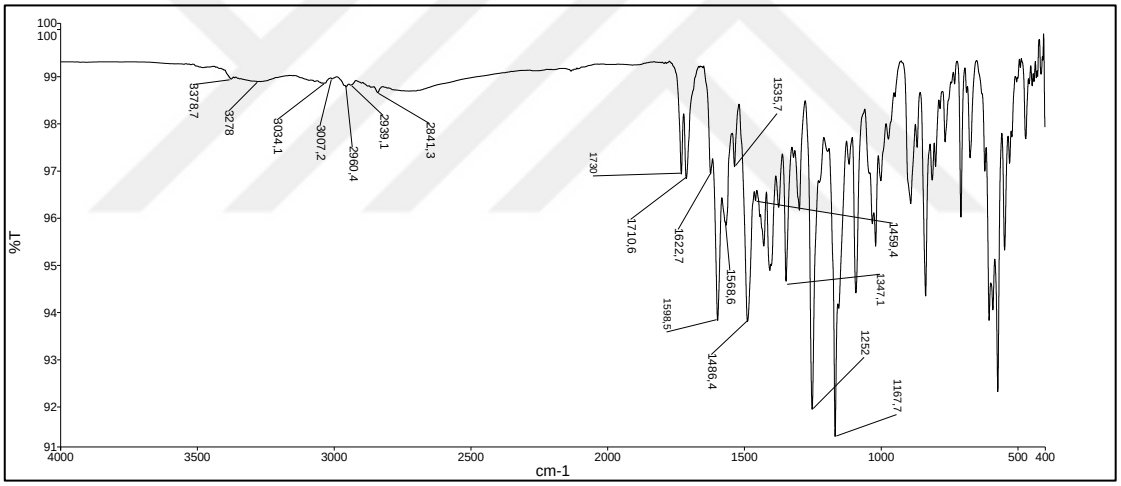
4.3.9. FN1 bileşiğinin 4-amino-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)benzensülfonamit ile reaksiyonu (PS9)

FN1 ile 4-amino-*N*-(4-metilpirimidin-2-il)benzensülfonamit (**SA5**) bileşiği kullanılarak genel sentez prosedürüne göre tepkime gerçekleştirildi. Erime noktası değerleri ile İTK sonuçları karşılaştırıldığında başlangıç maddelerinden farklı olduğu

anlaşılan reaksiyon ürününün HR-MS analizinde m/z (*M* + H) piki 659.1826 gözlenmiş (hesaplanan, 659.1806) ve molekül formülü $C_{33}H_{30}N_4O_9S$ olarak belirlenmiştir (Şekil 4.39).

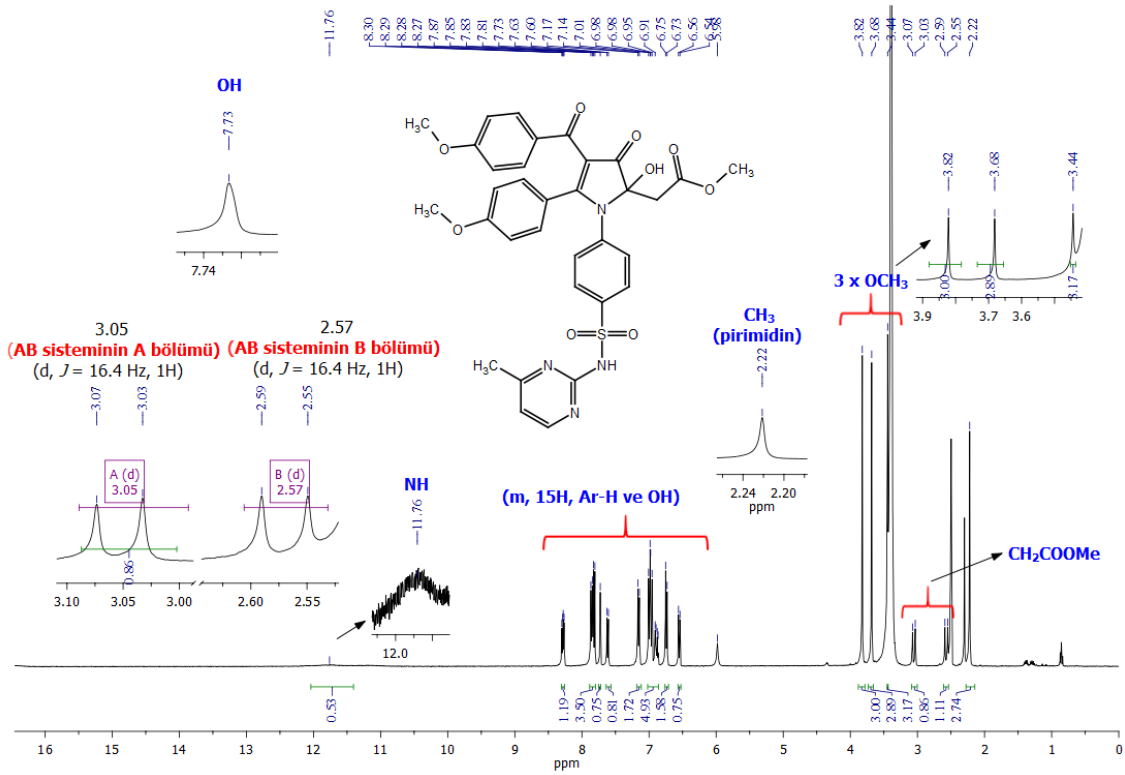


Şekil 4.39. PS9 bileşiğinin HRMS spektrumu



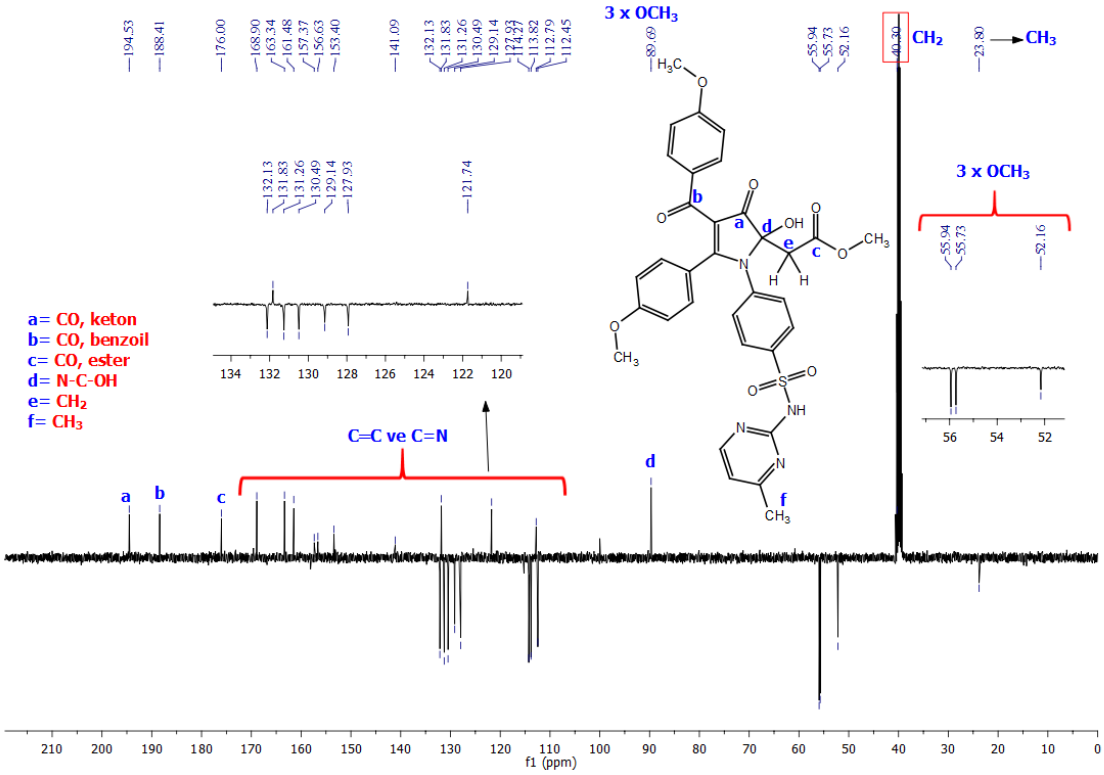
Şekil 4.40. PS9 bileşiğinin FTIR spektrumu

Bileşiğin ATR metodu ile alınmış FT-IR spektrumunda 3379 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 3278 cm^{-1} deki bant O-H gerilme titreşiminden, 3034-2841 cm^{-1} arasındaki bantlar aromatik ve alifatik C-H gerilme titreşimlerinden, 1730 cm^{-1} deki bant C=O (ester) gerilme titreşiminden, 1711 cm^{-1} deki bant C=O (benzoil) gerilme titreşiminden, 1623 cm^{-1} deki bant C=O (keton) gerilme titreşiminden, 1598-1459 cm^{-1} aralığındaki bantlar aromatik C=C ve C=N gerilme titreşimlerinden, 1347 ve 1168 cm^{-1}'deki bantlar SO_2 grubuna ait gerilme titreşimlerinden, 1252 cm^{-1} deki bant ise C-O bağına ait gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 4.40).



Şekil 4.41. PS9 bileşiğinin ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 4.41'de **PS9** bileşiğinin DMSO-d_6'da çözülerek alınan ^{1}H-NMR spektrumu görülmektedir. Buna göre: 11.76 ppm'de gözlenen yayvan birli pik NH sinyaline karşılık gelmektedir. 8.30-6.54 ppm aralığında gözlenen çoklu pikler aromatik ondört tane protona, 7.73 ppm'de görülen pik OH grubu protonuna aittir. Metoksi gruplarındaki protonlara ait pikler 3.82, 3.68 ve 3.44 ppm'de üç adet birli pik şeklinde gözlenmektedir. Ayrıca ester karbonil grubuna komşu diastereotopik CH_2 protonlarında AB sistemi görülmektedir. Sistemin A kısmını 3.05 ppm'deki ikili pik ($^{2}J_{H\text{-}H}$= 16.4, CH_2COOMe), sistemin B kısmını ise 2.57 ppm deki ikili pik ($^{2}J_{H\text{-}H}$= 16.4, CH_2COOMe) oluşturmaktadır. 2.22 ppm de pirimidin halkasındaki metil grubu protonlarına ait birli pik gözlenmektedir. Ayrıca, spektrumdaki piklerin integral alanları karşılaştırılarak bulunan proton sayıları, yapılan karakterizasyon yorumları diğer spektral verilerle uyumludur.

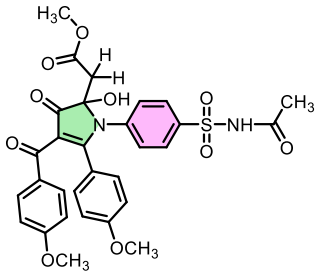


Şekil 4.42. PS9 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

PS9 bileşiğinin DMSO-d_6 çözülerek alınan ^{13}C-NMR spektrumu Şekil 4.42'de verilmiştir. Moleküldeki karbonil gruplarına ait sinyaller 194.5 (CO, keton), 188.4 (CO, benzoil), 176,0 ppm'de (CO, ester) gözlenmiştir. 168.9-112.5 ppm aralığında görülen sinyaller onsekiz tane aromatik, alifatik C=C ve C=N karbon atomlarına ait sinyallerdir. 89.7 ppm'de optikçe aktif karbon atomuna (N–C–OH) ait sinyal gözlenmektedir. Metoksi gruplarını 55.9, 55.7 ve 52.2 ppm'deki sinyaller temsil etmektedir. CH_2 grubuna ait sinyal çözücü sinyalleri arasında 40.3 ppm'de, pirimidin halkasındaki metil grubuna ait sinyal de 23.8 ppm'de gözlenmiştir. Sonuç olarak moleküldeki tüm karbon atomlarına ait sinyaller, ^{1}H-NMR ve FT-IR verileriyle birleştirildiğinde, yapı spektroskopik olarak karakterize edilmiştir.

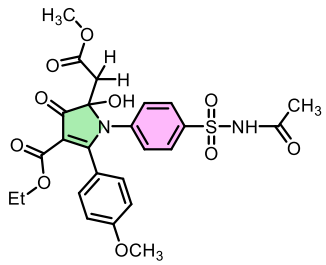
5. TARTIŞMA

5.1. Metil 2-(1-(4-(*N*-Asetil Sülfamoil) Fenil)-2-Hidroksi-4-(4-Metoksi Benzoil)-5-(4-Metoksi Fenil)-3-Okso-2,3-Dihidro-1*H*-Pirol-2-il) Asetat (PS1)



Renk: beyaz, Verim 0.536 g, 88%, en: 212-213 ^{o}C, FTIR (ATR, cm^{-1}): 3472 (NH), 3197 (OH, alkol), 3022-2845 (aromatik ve alifatik C-H), 1728 (C═O, ester), 1681 (C═O, benzoil), 1655 (C═O, amit), 1622 (C═O, keton), 1591-1454 cm^{-1} (C=C ve C=N), SO_2 (1304, 1164), C-O (1255). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 12.11 (s, 1H, NH), 7.75 (s, 1H, OH), 7.82 (d, AA'BB' sistemi, $^{3}J_{H-H}$=8.6 Hz, 4H, H_e ve H_f); 7.24 (d, AA'BB' sisteminin A bölümü, $^{3}J_{H-H}$=8.6 Hz, 2H, H_c); 7.05 (d, AA'BB' sisteminin B bölümü, $^{3}J_{H-H}$=8.7 Hz, 2H, H_d), 6.97 (d, AA'BB' sisteminin B bölümü, $^{3}J_{H-H}$=8.8 Hz, 2H, H_b), 6.83 (d, AA'BB' sisteminin A bölümü, $^{3}J_{H-H}$=8.8 Hz, 2H, H_a), 3.83, 3.70, 3.52 (3s, 9H, 3 MeO), 3.08 (AB sisteminin A bölümü, d, 1H, $^{2}J_{H-H}$= 16.2, $\underline{CH_2}$COOMe), 2.66 (AB sisteminin B bölümü, d, 1H, $^{2}J_{H-H}$ = 16.3, $\underline{CH_2}$COOMe), 1.92 (s, 3H, CH_3CONH). ^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 194.5 (CO, keton), 188.5 (CO, benzoil), 175.7 (CO, ester), 169.2 (CO, benzoil), 168.9, 163.4, 161.6, 142.2, 137.6, 132.1, 131.7, 131.3, 128.9, 128.4, 121.6, 114.5, 113.8, 113.2 (C═C), 89.9 (N–C–OH), 56.0, 55.8, 52.3 (3 x OCH_3), 40.5 (CH_2), 23.7 ($\underline{C}H_3$CONH). HRMS: $C_{30}H_{28}N_2O_{10}S$ için hesaplanan m/z (M+H): 609.1537; Bulunan: 609.1566.

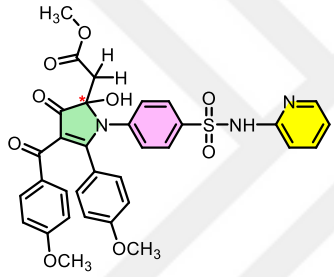
5.2. Etil 1-(4-(*N*-Asetil Sülfamoil) Fenil)-5-Hidroksi-5-(2-Metksi-2-Oksoetil)-2-(4-Metoksi Fenil)-4-Okso-4,5-Dihidro-1*H*-Pirol-3-Karboksilat (PS2)



Renk: beyaz, Verim 0.454 g, 83%, en: 245-246 ^{o}C, FTIR (ATR, cm^{-1}): 3265 (NH), 3111-2841 (aromatik ve alifatik C-H), 1732 (C═O, ester), 1716 (C═O, ester), 1683 (C═O, amit), 1643 (C═O, keton), 1606-1455 cm^{-1} (C=C ve C=N), SO_2 (1347, 1164), C-O (1255). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 12.08 (s, 1H, NH), 7.79 (AA'BB' sisteminin A bölümü, d, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 8.6, H3), 7.62 (s, 1H, OH), 7.22 (AA'BB' sisteminin B bölümü, d, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 8.5, H4), 7.15 (AA'BB' sisteminin B bölümü, d, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 8.6, H2), 6.88 (AA'BB' sisteminin A bölümü, d, 2H, $^{3}J_{H-H}$ = 8.6, H1), 4.04-3.92 (bq, 2H, O$\underline{CH_2}$CH$_3$),

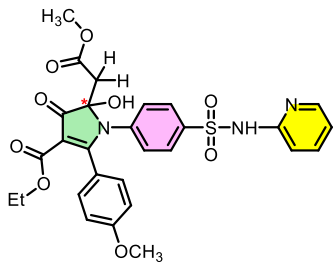
3.73, 3.49 (2s, 6H, 2 MeO), 2.99 (AB sisteminin A bölümü, d, 1H, $^{2}J_{H\text{-}H}$= 16.3, $\underline{CH_2}$COOMe), 2.60 (AB sisteminin B bölümü, $^{2}J_{H\text{-}H}$= 16.3, $\underline{CH_2}$COOMe), 1.91 (s, 3H, CH_3CO), 1.03 (t, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$= 7.1, $OCH_2\underline{CH_3}$). ^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 193.7 (CO, keton), 177.8 (COOMe, ester), 169.2 (CO, amit), 168.6 (COOEt, ester), 162.8, 161.4, 141.6, 138.1, 131.3, 129.2, 128.7, 122.0, 113.9, 103.0 (C═C), 89.4 (N–C–OH), 59.2 ($O\underline{C}H_2CH_3$), 55.7, 52.1 (2 x OCH_3), DMSO-d_6 içinde (CH_2), 23.7 ($\underline{C}H_3CONH$), 14.5 ($OCH_2\underline{C}H_3$). HRMS: $C_{25}H_{26}N_2O_{10}S$ için hesaplanan m/z (M+Na): 569.1200; Bulunan: 569.1225.

5.3. Metil 2-(2-Hidroksi-4-(4-Metoksi Benzoil)-5-(4-Metoksi Fenil)-3-Okso-1-(4-(*N*-(Piridin-2-il) Sülfamoil) Fenil)-2,3-Dihidro-1*H*-Pirol-2-il) Asetat (PS3)



Renk: beyaz, Verim 0.462 g, 76%, en: 225-226 °C, FTIR (ATR, cm^{-1}): 3315 (OH, alkol), 3015-2836 (aromatik ve alifatik C-H), 1728 (C═O, ester), 1705 (C═O, benzoil), 1634 (C═O, keton), 1599-1439 cm^{-1} (C=C ve C=N), SO_2 (1349, 1169), C-O (1250). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 7.95-6.76 (m, 16H, Ar–H), 7.68 (s, 1H, OH), 3.82, 3.69, 3.46 (3s, 9H, 3 MeO), 3.04 (AB sisteminin A bölümü, d, 1H, $^{2}J_{H\text{-}H}$= 16.3, $\underline{CH_2}$COOMe), 2.56 (AB sisteminin B bölümü, d, 1H, $^{2}J_{H\text{-}H}$= 16.3, $\underline{CH_2}$COOMe). ^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 194.5 (CO, keton), 188.4 (CO, benzoil), 176.0 (CO, ester), 168.9, 163.3, 161.5, 132.1, 131.9, 131.3, 128.5, 128.4, 127.8, 121.8, 114.3, 113.8, 112.7 (C═C, C═N), 89.7 (N–C–OH), 55.9, 55.7, 52.2 (3 x OCH_3), 40.3 (CH_2). HRMS: $C_{33}H_{29}N_3O_9S$ için hesaplanan m/z (M+H) HRMS: 644.1697; Bulunan: 644.1679.

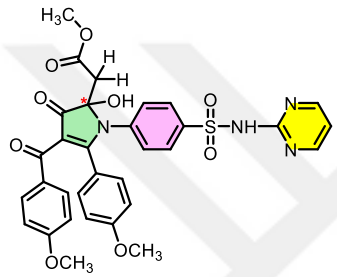
5.4. Etil 5-Hidroksi-5-(2-Metoksi-2-Oksoetil)-2-(4-Metoksi Fenil)-4-Okso-1-(4-(*N*-(Piridin-2-il) Sülfamoil) Fenil)-4,5-Dihidro-1*H*-Pirol-3-Karboksilat (PS4)



Renk: beyaz, Verim 0.465 g, 80%, en: 213-214 °C, FTIR (ATR, cm^{-1}): 3236 (NH), 3086-2838 (aromatik ve alifatik C-H), 1740, 1717 (C═O, ester), 1648 (C═O, keton), 1634-1456 cm^{-1} (C=C ve C=N), SO_2 (1351, 1166), C-O (1255). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 12.34 (s, 1H, NH), 7.93-6.81 (m, 12H, Ar–H), 7.57 (s, 1H, OH), 4.02-3.92 (bq, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 3.72, 3.45 (2s, 6H, 2 MeO), 2.96 (AB sisteminin A bölümü, d, 1H, $^{2}J_{H\text{-}}$

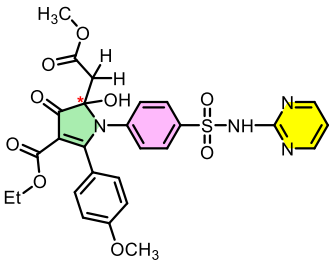
$_H$= 16.4, $\underline{CH_2}$COOMe), DMSO-d_6 içinde (AB sisteminin B bölümü, $\underline{CH_2}$COOMe), 1.02 (t, 3H, $^3J_{H-H}$= 7.1, OCH$_2\underline{CH_3}$). ^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 193.8 (CO, keton), 178.0 ($\underline{CO}$OMe, ester), 168.6 ($\underline{CO}$OMe, ester), 162.8, 161.3, 140.0, 131.2, 129.1, 127.6, 113.8, 102.5 (C═C ve C=N), 89.1 (N–C–OH), 59.1 (O$\underline{CH_2}$CH$_3$), 55.7, 52.1 (2 x OCH$_3$), DMSO-d_6 içinde (CH$_2$), 14.5 (OCH$_2\underline{CH_3}$). HRMS: $C_{28}H_{27}N_3O_9S$ için hesaplanan m/z (M+Na): 604.1360; Bulunan: 604.1350.

5.5. Metil 2-(2-Hidroksi-4-(4-Metoksibenzoil)-5-(4-Metoksi Fenil)-3-Okso-1-(4-(*N*-(Pirimidin-2-il) Sülfamoil) Fenil)-2,3-Dihidro-1*H*-Pirol-2-il) Asetat (PS5)



Renk: beyaz, Verim 0.529 g, 82%, en: 235-236 ^{o}C, FTIR (ATR, cm^{-1}): 3370 (NH), 3093-2815 (aromatik ve alifatik C-H), 1725 (C═O, ester), 1699 (C═O, benzoil), 1620 (C═O, keton), 1609-1438 cm^{-1} (C=C ve C=N), SO$_2$ (1316, 1164), C-O (1243). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 11.93 (s, 1H, NH), 8.43-6.75 (m, 15H, Ar–H), 7.69 (s, 1H, OH), 3.83, 3.69, 3.45 (3s, 9H, 3 MeO), 3.05 (AB sisteminin A bölümü, d, 1H, $^2J_{H-H}$= 16.3, $\underline{CH_2}$COOMe), 2.58 (AB sisteminin B bölümü, d, 1H, $^2J_{H-H}$= 16.3, $\underline{CH_2}$COOMe). ^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 194.5 (CO, keton), 188.4 (CO, benzoil), 176.0 (CO, ester), 168.9 163.3, 161.5, 158.6, 132.1, 131.8, 131.6, 131.3, 130.3, 128.8, 128.1, 121.7, 115.7, 114.3, 113.8, 112.8, 112.6 (C═C ve C═N), 89.7 (N–C–OH), 56.0, 55.8, 52.2 (3 x OCH$_3$), 40.3 (CH$_2$). HRMS: $C_{32}H_{28}N_4O_9S$ için hesaplanan m/z (M+H): 645.1650; bulunan: 645.1648.

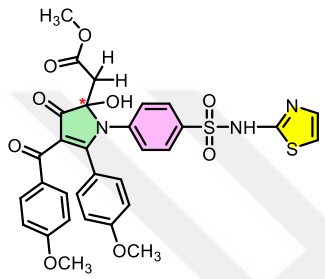
5.6. Etil 5-Hidroksi-5-(2-Metoksi-2-Oksoetil)-2-(4-Metoksi Fenil)-4-Okso-1-(4-(*N*-(Pirimidin-2-il) Sülfamoil) Fenil)-4,5-Dihidro-1*H*-Pirol-3-Karboksilat (PS6)



Renk: beyaz, Verim 0.460 g, 79%, en: 222-223 ^{o}C, FTIR (ATR, cm^{-1}): 3188 (NH), 3103-2910 (aromatik ve alifatik C-H), 1737 (C═O, ester), 1720 (C═O, ester), 1656 (C═O, keton), 1610-1454 cm^{-1} (C=C ve C=N), SO$_2$ (1354, 1124), C-O (1254). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 11.89 (s, 1H, NH), 8.44-6.79 (m, 11H, Ar–H), 7.61 (s, 1H, OH), 3.97 (bq, 2H, O$\underline{CH_2}$CH$_3$), 3.72, 3.43 (2s, 6H, 2MeO), 2.97 (AB sisteminin A bölümü, d, 1H, $^2J_{H-H}$= 16.4, $\underline{CH_2}$COOMe), DMSO-d_6 içinde (AB sisteminin B bölümü, d, $\underline{CH_2}$COOMe),

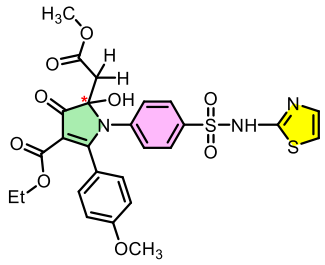
1.02 (t, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$= 7.1, OCH$_2$<u>CH$_3$</u>). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 193.8 (CO, keton), 177.9 (<u>C</u>OOMe, ester), 169.6 (C=N, pirimidin), 168.6 (<u>C</u>OOEt, ester), 162.8, 161.3, 160.4, 157.1, 131.3, 131.3, 128.8, 128.8, 127.2, 122.0, 113.8, 113.8, 102.6 (C═C ve C═N), 89.1 (N–C–OH), 59.2 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$), 55.7, 52.1 (2 x OCH$_3$), 14.5 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$). HRMS: $C_{27}H_{26}N_4O_9S$ için hesaplanan m/z (M+Na): 605.1313; bulunan: 605.1349.

5.7. Metil 2-(2-Hidroksi-4-(4-Metoksi Benzoil)-5-(4-Metoksifenil)-3-Okso-1-(4-(*N*-(Tiyazol-2-il) Sülfamoil) Fenil)-2,3-Dihidro-1*H*-Pirol-2-il) Asetat (PS7)



Renk: beyaz, Verim 0.513 g, 79%, en: 228-229 ^{o}C, FTIR (ATR, cm^{-1}): 3280 (NH), 3122-2821 (aromatik ve alifatik C-H), 1741 (C═O, ester), 1662 (C═O, benzoil), 1622 (C═O, keton), 1601-1449 cm^{-1} (C=C ve C=N), SO$_2$ (1300, 1156), C-O (1256). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 12.79 (s, 1H, NH), 7.82-6.80 (m, 15H, Ar-H ve OH), 3.82, 3.69, 3.50 (3s, 9H, 3 MeO), 3.04 (AB sisteminin A bölümü, d, 1H, $^{2}J_{H\text{-}H}$= 16.4, <u>CH$_2$</u>COOMe), 2.60 (AB sisteminin B bölümü, d, 1H, $^{2}J_{H\text{-}H}$= 16.5, <u>CH$_2$</u>COOMe). ^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 194.5 (CO, keton), 188.4 (CO, benzoil), 176.0 (CO, ester), 169.3, 168.9, 163.3, 161.5, 140.9, 140.6, 132.1, 131.8, 131.3, 128.5, 127.2, 121.8, 114.4, 113.8, 112.8, 108.9, 108.9 (C═C ve C═N), 89.8 (N–C–OH), 56.0, 55.7, 52.2 (3 x OCH$_3$), 40.5 (CH$_2$). HRMS: $C_{31}H_{27}N_3O_9S_2$ için hesaplanan m/z (M+H): 650.1262; bulunan: 650.1279.

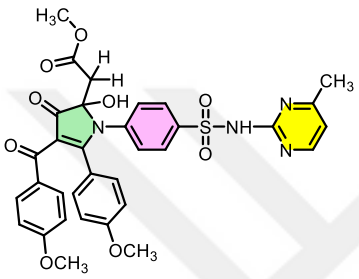
5.8. Etil 5-Hidroksi-5-(2-Metoksi-2-Oksoetil)-2-(4-Metoksi Fenil)-4-Okso-1-(4-(*N*-(Tiyazol-2-il) Sülfamoil) Fenil)-4,5-Dihidro-1*H*-Pirole-3-Karboksilat (PS8)



Renk: beyaz, Verim 0.476 g, 81%, en: 153-154 ^{o}C, FTIR (ATR, cm^{-1}): 3347 (NH), 3145-2907 (aromatik ve alifatik C-H), 1735 (C═O, ester), 1707 (C═O, ester), 1652 (C═O, keton), 1604-1449 cm^{-1} (C=C ve C=N), SO$_2$ (1301, 1150), C-O (1253). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 12.80 (s, 1H, NH), 7.68-6.83 (m, 10H, Ar-H), 7.56 (s, 1H, OH), 3.96 (bq, 2H, O<u>CH$_2$</u>CH$_3$), 3.73, 3.47 (2s, 6H, 2 MeO), 2.96 (AB sisteminin A bölümü, d, 1H, $^{2}J_{H\text{-}H}$= 16.4, <u>CH$_2$</u>COOMe), 2.54 (AB sisteminin B bölümü, $^{2}J_{H\text{-}H}$= 16.5, <u>CH$_2$</u>COOMe), 1.02 (t, 3H, $^{3}J_{H\text{-}H}$= 7.1, OCH$_2$<u>CH$_3$</u>). ^{13}C-NMR (100 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 193.8 (CO, keton), 178.0 (<u>CO</u>OMe, ester), 169.3 (C=N, tiyazol), 168.6 (<u>CO</u>OEt, ester), 162.8, 161.3,

141.4, 140.0, 131.2, 129.2, 127.0, 125.0, 122.1, 113.8, 108.9, 102.6 (C═C ve C═N), 89.2 (N–C–OH), 59.1 (O<u>C</u>H_2CH_3), 55.7, 52.1 (2 x OCH_3), DMSO-d_6 içinde: (CH_2), 14.5 ($OCH_2\underline{C}H_3$). HRMS: $C_{26}H_{25}N_3O_9S_2$ için hesaplanan m/z (M+Na): 610.0924; bulunan: 610.0950.

5.9. Metil 2-(2-Hidroksi-4-(4-Metoksibenzoil)-5-(4-Metoksifenil)-1-(4-(*N*-(4-Metil Pirimidin-2-il) Sülfamoil) Fenil)-3-Okso-2,3-Dihidro-1*H*-Pirol-2-il) Asetat (PS9)

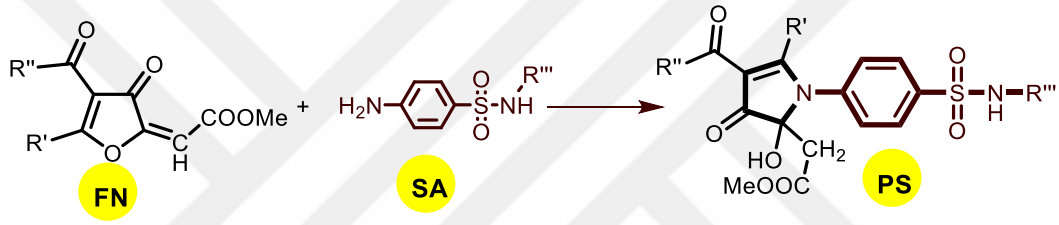


Renk: beyaz, Verim 0.566 g, 86%, en: 209-211 ºC, FTIR (ATR, cm^{-1}): 3379 (NH), 3278 (OH, alkol), 3034-2841 (aromatik ve alifatik C-H), 1730 (C═O, ester), 1711 (C═O, benzoil), 1623 (C═O, keton), 1598-1459 cm^{-1} (C=C ve C=N), SO_2 (1347, 1168), C-O (1252). ^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6, ppm): δ 11.76 (s, 1H, NH), 8.30-6.54 (m, 14H, Ar–H), 7.73 (s, 1H, OH), 3.82, 3.68, 3.44 (3s, 9H, 3 MeO), 3.05 (AB sisteminin A bölümü, d, 1H, $^2J_{H\text{-}H}$= 16.4, <u>CH_2</u>COOMe), 2.57 (AB sisteminin B bölümü, d, 1H, $^2J_{H\text{-}H}$= 16.4, <u>CH_2</u>COOMe), 2.22 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 194.5 (CO, keton), 188.4 (CO, benzoil), 176.0 (CO, ester), 168.9, 163.3, 161.5, 157.4, 156.6, 153.4, 141.1, 132.1, 131.8, 131.3, 130.5, 129.1, 127.9, 121.7, 114.3, 113.8, 112.8, 112.5 (C═C ve C═N), 89.7 (N–C–OH), 55.9, 55.7, 52.2 (3 x OCH_3), 40.3 (CH_2), 23.8 (CH_3). HRMS: $C_{33}H_{30}N_4O_9S$ için hesaplanan m/z (M+H): 659.1806; Bulunan: 659.1826.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

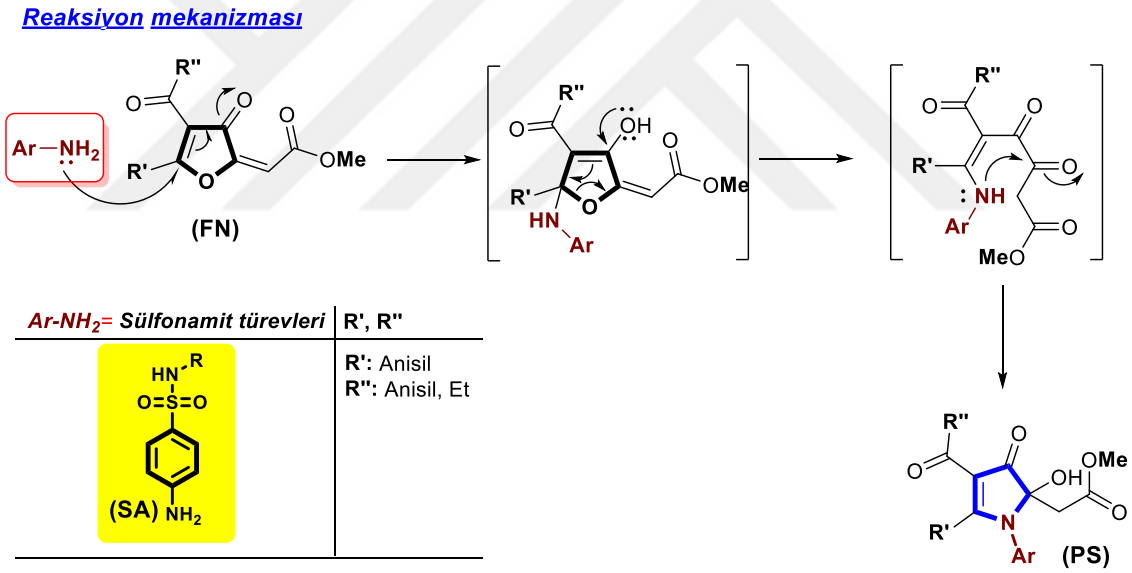
Proje kapsamında hedef bileşiklerin sentezini başarabilmek için öncelikle furan-3-on bileşikleri **(FN)** sentezlenmiştir. Bu bileşikler sentez reaksiyonu için başlangıç maddesi olarak elde edilmiştir. **FN** bileşiklerinin devam reaksiyonları ile pirol halkası içeren sülfonamit türevi (**PS1-9**) dokuz adet yeni bileşik sentezlenmiştir. Bu reaksiyonlarda elde edilen ürünlerin yapıları HRMS, FT-IR, ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR teknikleriyle aydınlatılmıştır. Hedef bileşiklerin bazı özellikleri ve tepkime denklemi Tablo 6.1'de gösterilmiştir.

Tablo 6.1. Sentezlenen bileşiklerin reaksiyon denklemi ve bazı özellikleri



Bileşik	R'	R''	R'''	E.N (°C)	Mol. Formülü *(MA)*	Verim %
PS1	H_3CO	H_3CO	O, CH_3	212-213	$C_{30}H_{28}N_2O_{10}S$ *608.1465*	88
PS2	H_3CO	OEt	O, CH_3	245-246	$C_{25}H_{26}N_2O_{10}S$ *546.1308*	83
PS3	H_3CO	H_3CO	N	225-226	$C_{33}H_{29}N_3O_9S$ *643.1625*	76
PS4	H_3CO	OEt	N	213-214	$C_{28}H_{27}N_3O_9S$ *581.1468*	80
PS5	H_3CO	H_3CO	N, N	235-236	$C_{32}H_{28}N_4O_9S$ *644.1577*	82
PS6	H_3CO	OEt	N, N	222-223	$C_{27}H_{26}N_4O_9S$ *582.1420*	79
PS7	H_3CO	H_3CO	N, S	228-229	$C_{31}H_{27}N_3O_9S_2$ *649.1189*	79
PS8	H_3CO	OEt	N, S	153-154	$C_{26}H_{25}N_3O_9S_2$ *587.1032*	81
PS9	H_3CO	H_3CO	H_3C, N, N	209-211	$C_{33}H_{30}N_4O_9S$ *658.1733*	86

Hedef bileşiklerin sentez reaksiyonunda, sülfonamit grubu içeren aromatik aminlerdeki (**SA**) amino grupları furan-3-on (**FN**) bileşiğinin beş nolu pozisyonuna nükleofilik saldırı yapmaktadır. Bu atak sonucu furanon halkası açılmakta, ara basamakta oluşan kararsız ara ürünün nükleofilik katılma reaksiyonlarıyla pirol halkası oluşmaktadır (Şekil 6.1.). Furanon halkasının açılması ve pirol halkasının oluşması aynı anda gerçekleşmektedir. Hedef ürünler olan **PS** bileşiklerinde OH grubunun bağlı olduğu karbon atomu kiral merkezdir. Bu karbon atomuna komşu olan CH_2 protonları ise diastereotopik protonlar olarak adlandırılmaktadır. Metilen protonları (CH_2) farklı uzayları gördükleri için karşılık gelen sinyaller eşdeğer değildir. Hedef bileşiklerin karakterizasyonunda bu protonlar AB sistemine özgü iki tane ikili (dublet) sinyal vermiş ve tüm HNMR spektrumlarında spesifik olarak gözlenmiştir. APT spektrumlarında da yine bu gruba ait sinyaller beklendiği gibi çıkmıştır.



Şekil 6.1. Hedef bileşiklerin **(PS)** sentez mekanizması

Hedef moleküllerin FTIR analizleri ile moleküldeki fonksiyonel gruplar, HRMS analizleri ile de molekül kütleleri teyit edilmiştir. **PS1-9** moleküllerinin ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR analiz spektrumlarında, proton ve karbon atomlarına ait tüm sinyaller beklendiği gibi gözlenmiştir. Moleküllerle ilgili karakteristik FTIR verileri Tablo 6.2.'de, ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR verileri de sırasıyla Tablo 6.3 ve Tablo 6.4.'de kısaca özetlenmiştir.

Tablo 6.2. Sentezlenen **PS** bileşiklerinin FTIR verileri

FTIR (cm^{-1})							
Bileşik	**NH ve OH**	**Aromatik ve Alifatik CH**	**CO (ester)**	**CO (benzoil)**	**CO (amit)**	**CO (keton)**	**SO_2**
PS1	3472 *(NH)* 3197 *(OH)*	3022-2845	1728	1681	1655	1622	1304, 1164
PS2	3265 *(NH)*	3111-2841	1732, 1716	-	1683	1643	1347, 1164
PS3	3315 *(OH)*	3015-2836	1728	1705	-	1634	1349, 1169
PS4	3236 *(NH)*	3086-2838	1740, 1717	-	-	1648	1351, 1166
PS5	3370 *(NH)*	3093-2815	1725	1699	-	1620	1316, 1164
PS6	3188 *(NH)*	3103-2910	1737, 1720	-	-	1656	1354, 1124
PS7	3280 *(NH)*	3122-2821	1741	1662	-	1622	1300, 1156
PS8	3347 *(NH)*	3145-2907	1735, 1707	-	-	1652	1301, 1150
PS9	3379 *(NH)* 3278 *(OH)*	3034-2841	1730	1711	-	1623	1347, 1168

Tablo 6.3. Sentezlenen **PS** bileşiklerinin ^{1}H NMR verileri

	^{1}H NMR (ppm)
PS1	12.11 (s, 1H, NH), 7.75 (s, 1H, *OH*), 7.82 (m, 12H, *Ar-H*), 3.83, 3.70, 3.52 (3s, 9H, 3 *Me*O), 3.08 (*AB sisteminin A bölümü*, d, 1H, *J* = 16.2, *CH_2COOMe*), 2.66 (*AB sisteminin B bölümü*, d, 1H, *J* = 16.3, CH_2COOMe), 1.92 (s, 3H, *CH_3CONH*).
PS2	12.08 (s, 1H, NH), 7.62-6.88 (m, 8H, *Ar-H*), 4.04-3.92 (bq, 2H, *OCH_2CH_3*), 3.73, 3.49 (2s, 6H, 2 *MeO*), 2.99 (*AB sisteminin A bölümü*, d, 1H, *J* = 16.3, *CH_2COOMe*), 2.60 (*AB sisteminin B bölümü*, *J* = 16.3, *CH_2COOMe*), 1.91 (s, 3H, *CH_3CO*), 1.03 (t, 3H, *J* = 7.1, *OCH_2CH_3*).
PS3	7.95–6.76 (m, 16H, *Ar-H*), 7.68 (s, 1H, *OH*), 3.82, 3.69, 3.46 (3s, 9H, 3 *MeO*), 3.04 (*AB sisteminin A bölümü*, d, 1H, *J* = 16.3, *CH_2COOMe*), 2.56 (*AB sisteminin B bölümü*, d, 1H, *J* = 16.3, *CH_2COOMe*).
PS4	12.34 (s, 1H, *NH*), 7.93-6.81 (m, 12H, *Ar-H*), 7.57 (s, 1H, *OH*), 4.02-3.92 (bq, 2H, *OCH_2CH_3*), 3.72, 3.45 (2s, 6H, 2 *MeO*), 2.96 (*AB sisteminin A bölümü*, d, 1H, *J* = 16.4, *CH_2COOMe*), DMSO-d_6 içinde (*AB sisteminin B bölümü*, *CH_2COOMe*), 1.02 (t, 3H, *J* = 7.1, *OCH_2CH_3*).
PS5	11.93 (s, 1H, *NH*), 8.43-6.75 (m, 15H, *Ar-H*), 7.69 (s, 1H, *OH*), 3.83, 3.69, 3.45 (3s, 9H, 3 *MeO*), 3.05 (*AB sisteminin A bölümü*, d, 1H, *J* = 16.3, *CH_2COOMe*), 2.58 (*AB sisteminin B bölümü*, d, 1H, *J* = 16.3, *CH_2COOMe*).
PS6	11.89 (s, 1H, *NH*), 8.44-6.79 (m, 11H, *Ar-H*), 7.61 (s, 1H, *OH*), 3.97 (bq, 2H, *OCH_2CH_3*), 3.72, 3.43 (2s, 6H, 2 *MeO*), 2.97 (*AB sisteminin A bölümü*, d, 1H, *J* = 16.4, *CH_2COOMe*), DMSO-d_6 içinde (*AB sisteminin B bölümü*, d, *CH_2COOMe*), 1.02 (t, 3H, *J* = 7.1, *OCH_2CH_3*).
PS7	12.79 (s, 1H, *NH*), 7.82-6.80 (m, 15H, *Ar-H ve OH*), 3.82, 3.69, 3.50 (3s, 9H, 3 *MeO*), 3.04 (*AB sisteminin A bölümü*, d, 1H, *J* = 16.4, *CH_2COOMe*), 2.60 (*AB sisteminin B bölümü*, d, 1H, *J* = 16.5, *CH_2COOMe*).
PS8	12.80 (s, 1H, *NH*), 7.68-6.83 (m, 10H, *Ar-H*), 7.56 (s, 1H, *OH*), 3.96 (bq, 2H, *OCH_2CH_3*), 3.73, 3.47 (2s, 6H, 2 *MeO*), 2.96 (*AB sisteminin A bölümü*, d, 1H, *J* = 16.4, *CH_2COOMe*), 2,54 (*AB sisteminin B bölümü*, *J* = 16.5, *CH_2COOMe*), 1.02 (t, 3H, *J* = 7.1, *OCH_2CH_3*).
PS9	11.76 (s, 1H, *NH*), 8.30-6.54 (m, 14H, *Ar-H*), 7.73 (s, 1H, *OH*), 3.82, 3.68, 3.44 (3s, 9H, 3 *MeO*), 3.05 (*AB sisteminin A bölümü*, d, 1H, *J* = 16.4, *CH_2COOMe*), 2.57 (*AB sisteminin B bölümü*, d, 1H, *J* = 16.4, *CH_2COOMe*), 2.22 (s, 3H, *CH_3*).

Tablo 6.4. Sentezlenen **PS** bileşiklerinin ^{13}C NMR verileri

	^{13}C NMR (ppm)
PS1	194.5 (CO, *keton*), 188.5 (CO, *benzoil*), 175.7 (CO, *ester*), 169.2 (CO, *benzoil*), 168.9, 163.4, 161.6, 142.2, 137.6, 132.1, 131.7, 131.3, 128.9, 128.4, 121.6, 114.5, 113.8, 113.2 (*C═C*), 89,9 (*N–C–OH*), 56.0, 55.8, 52,3 (*3 x OCH_3*), 40.5 (*CH_2*), 23.7 (*$\underline{C}H_3CONH$*).
PS2	193.7 (CO, *keton*), 177.8 (COOMe, *ester*), 169.2 (CO, *amit*), 168.6 (COOEt, *ester*), 162.8, 161.4, 141.6, 138.1, 131.3, 129.2, 128.7, 122.0, 113.9, 103.0 (*C═C*), 89.4 (*N–C–OH*), 59.2 (*$O\underline{C}H_2CH_3$*), 55.7, 52.1 (*2 x OCH_3*), DMSO-d_6 içinde (*CH_2*), 23.7 (*$\underline{C}H_3CONH$*), 14.5 (*$OCH_2\underline{C}H_3$*).
PS3	194.5 (CO, *keton*), 188.4 (CO, *benzoil*), 176.0 (CO, *ester*), 168.9, 163.3, 161.5, 132.1, 131.9, 131.3, 128.5. 128.4, 127.8, 121.8, 114.3, 113.8, 112.7 (*C═C, C═N*), 89.7 (*N–C–OH*), 55.9, 55.7, 52.2 (3 x *OCH_3*), 40.3 (*CH_2*).
PS4	193.8 (CO, *keton*), 178.0 (COOMe, *ester*), 168.6 (COOMe, *ester*), 162.8, 161.3, 140.0, 131.2, 129.1, 127.6, 113.8, 102.5 (*C═C ve C=N*), 89.1 (*N–C–OH*), 59.1 (*$O\underline{CH_2}CH_3$*), 55.7, 52.1 (2 x *OCH_3*), DMSO-d_6 içinde (*CH_2*), 14.5 (*$OCH_2\underline{C}H_3$*).
PS5	194.5 (CO, *keton*), 188.4 (CO, *benzoil*), 176.0 (CO, *ester*), 168.9, 163.3, 161.5, 158.6, 132.1, 131.8, 131.6, 131.3, 130.3, 128.8, 128.1, 121.7, 115.7, 114.3, 113.8, 112.8, 112.6 (*C═C ve C═N*), 89.7 (*N–C–OH*), 56.0, 55.8, 52.2 (3 x *OCH_3*), 40.3 (*CH_2*).
PS6	193.8 (CO, *keton*), 177.9 (COOMe, *ester*), 169.6 (C=N, *pirimidin*), 168.6 (COOEt, *ester*), 162.8, 161.3, 160.4, 157.1, 131.3, 131.3, 128.8, 128.8, 127.2, 122.0, 113.8, 113.8, 102.6 (*C═C ve C═N*), 89.1 (*N–C–OH*), 59.2 (*$O\underline{C}H_2CH_3$*), 55.7, 52.1 (2 x *OCH_3*), 14.2 (*$OCH_2\underline{C}H_3$*).
PS7	194.5 (CO, *keton*), 188.4 (CO, *benzoil*), 176.0 (CO, *ester*), 169.3, 168.9, 163.3, 161.5, 140.9, 140.6, 132.1, 131.8, 131.3, 128.5, 127.2, 121.8, 114.4, 113.8, 112.8, 108.9, 108.9 (*C═C ve C═N*), 89.8 (*N–C–OH*), 56.0, 55.7, 52.2 (3 x *OCH_3*), 40.5 (*CH_2*).
PS8	193.8 (CO, *keton*), 178.0 (COOMe, *ester*), 169.3 (C=N, *tiyazol*), 168.6 (COOEt, *ester*), 162.8, 161.3, 141,4, 140.0, 131.2, 129.2, 127.0, 125.0, 122.1, 113.8, 108.9, 102.6 (*C═C ve C═N*), 89.2 (*N–C–OH*), 59.1 (*$O\underline{C}H_2CH_3$*), 55.7, 52.1 (2 x *OCH_3*), DMSO-d_6 içinde: (*CH_2*), 14.5 (*$OCH_2\underline{C}H_3$*).
PS9	194.5 (CO, *keton*), 188.4 (CO, *benzoil*), 176.0 (CO, *ester*), 168.9, 163.3, 161.5, 157.4, 156.6, 153.4, 141.1, 132.1, 131.8, 131.3, 130.5, 129.1, 127.9, 121.7, 114.3, 113.8, 112.8, 112.5 (*C═C ve C═N*), 89.7 (*N–C–OH*), 55.9, 55.7, 52.2 (3 x *OCH_3*), 40.3 (*CH_2*), 23.8 (*CH_3*).

Sentezlenen pirol-sülfonamit türevi bileşiklerin (**PS1-9**) biyolojik aktivite özellikleri (karbonikanhidraz ve asetilkolinesteraz enzim inhibisyonu çalışmaları), Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN ve araştırma grubu tarafından araştırılmıştır. Söz konusu çalışmalarda güzel neticeler elde edilmiştir. Tez kapsamında yapılan sentez çalışması enzim aktivite çalışmaları ile derlenerek, 2021 yılında Archive Der Pharmazie adlı dergide (SCI indeksli) *"Discovery of sulfadrug-pyrrole conjugates as carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors"* adıyla makale şeklinde yayınlanmıştır.

KAYNAKLAR

Al Al-Rashida, M., Hussain, S., Hamayoun, M., Altaf, A., Iqbal, J. (2014). Sulfa drugs as inhibitors of carbonic anhydrase: new targets for the old drugs, *BioMed Research International*, 162928/1-162928/11, 11 pp.

Amarnath, V., Anthony, D.C., Amarnath, K., Valentine, W.M., Wetterau, L.A., Graham, D.G. (1991). Intermediates in the Paal-Knorr synthesis of pyrroles, *Journal of Organic Chemistry*, 56(24), 6924-31.

Apaydin, S., Torok, M. (2019). Sulfonamide derivatives as multi-target agents for complex diseases, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(16), 2042-2050.

Arumugam, N., Raghunathan, R., Almansour, A.I., Karama, U. (2012). An efficient synthesis of highly functionalized novel chromeno[4,3-b]pyrroles and indolizino[6,7-b]indoles as potent antimicrobial and antioxidant agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(3), 1375-1379.

Awad SM, Youns MM, Ahmed NM. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of 2-thiouracil-5-sulfonamide isosteres as anticancer agents, *Pharmacophore*, 9, 13-24.

Baeyer, A., Emmerling, A. (1870). Reduction Des Isatins Zu Indigblau, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 3, 514-517.

Balakrishna, A., Aguiar, A., Sobral, P.J.M., Wani, M.Y., Almeida e Silva, J., Sobral, A.J. F.N. (2019). Paal-Knorr synthesis of pyrroles: from conventional to green synthesis, *Catalysis Reviews: Science and Engineering*, 61(1), 84-110.

Basit, F., Cristofanon, S., Fulda, S. (2013). Obatoclax (GX15-070) triggers necroptosis by promoting the assembly of the necrosome on autophagosomal membranes, *Cell Death & Differentiation*, 20(9), 1161-1173.

Battilocchio, C., Poce, G., Alfonso, S., Porretta, G.C., Consalvi, S., Sautebin, L., Pace, S., Rossi, A., Ghelardini, C., Di Cesare Mannelli, L., Schenone, S., Giordani, A., Di Francesco, L., Patrignani, P., Biava, M. (2013). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(13), 3695-3701.

Bavadi, M., Niknam, K., Gharibi, M. (2017). Synthesis of new dihydropyrrol-2-one derivatives bearing sulfonamide groups and studies their antibacterial activity, *Monatshhefte für Chemie*, 148, 1025-1034.

Bentley, R., (2009). Different roads to discovery; Prontosil (hence sulfa drugs) and penicillin (hence beta-lactams), *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 36(6), 775-786.

Bhujbal, N., Gaikwad, D., Jagdale, Y., Pawar, C. (2021). Synthesis, antimicrobial and anti-tubercular activity study of N-(substituted-benzyl)-4-(trifluoromethyl)

thiazole-2-sulfonamide and 2-(N-(substituted-benzyl) sulfamoyl)thiazole-4-carboxylic acid, *Journal of the Chinese Chemical Society (Weinheim, Germany)*, Ahead of Print.

Black, D. ST. C., (2001). Thieme Chemistry, *Science of Synthesis*, 9, 444.

Bobrovskaya, O.V., Gein, V.L., Seliverstov, G.V., Chashchina, S.V., Dmitriev, M.V. (2017). Synthesis and Biological Activity of 3,4-Diaryl-5-[4-(acetylsulfamoyl)phenyl]-4,5-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-6(2H)-ones and Their Sodium Salts, *Russian Journal of General Chemistry*, 87, 2776-2782.

Bouchain, G., Delorme, D. (2003). Novel hydroxamate and anilide derivatives as potent histone deacetylase inhibitors: Synthesis andantiproliferative evaluation, *Current Medicinal Chemistry*, 10(22), 2359-2372.

Bouissanei, L., El Kazzouli, S., Léonce, S., Pfeiffer, B., Rakib, E.M., Khouili, M., Guillaumet, G. (2006). Synthesis and biological evaluation of N-(7-indazolyl)benzenesulfonamide derivatives as potent cell cycle inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(4), 1078-1088.

Camoutsis, C., Geronikaki, A,, Ciric, A., Soković, M., Zoumpoulakis, P., Zervou, M. (2010). Sulfonamide-1,2,4-thiadiazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 58(2), 160-167.

Chen, J., Jin, S., Abraham, V., Huang, X., Liu, B., Mitten, M.J., Nimmer, P., Lin, X., Smith, M., Shen, Y., Shoemaker, A.R., Tahir, S.K., Zhang, H., Ackler, S.L., Rosenberg, S.H., Maecker, H., Sampath, D., Leverson, J.D., Tse, C., Elmore, S.W. (2011). The Bcl-2/Bcl-XL/Bcl-w Inhibitor, Navitoclax, Enhances the Activity of Chemotherapeutic Agents In Vitro and In Vivo, *Molecular Cancer Therapeutics*, 10(12), 2340-2349.

Cheng, X.C., Wang, Q., Fang, H., Xu, W.F. (2008). Role of sulfonamide group in matrix metalloproteinase inhibitors, *Current Medicinal Chemistry*, 15(4), 368-373.

Chin, Y.W., Lim, S.W., Kim, S.H., Shin, D.Y., Suh, Y.G., Kim, Y.B., Kim, Y.C., Kim, J. (2003). Hepatoprotective pyrrole derivatives of Lycium chinense fruits, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13(1), 79-81.

Chinthakindi, P.K., Naicker, T., Thota, N., Govender. T., Kruger. H.G., Arvidsson. P.I. (2017). Sulfonimidamides in medicinal and agricultural chemistry, *Angewandte Chemie, International Edition*, 56(15), 4100-4109.

Cordrey, L.J. (1976).Tolmetin sodium, a new anti-arthritis drug: double-blind and long-term studies, *Journal of the American Geriatrics Society*, 24(10), 440-6.

Custelcean, R., Delmau, L.H., Moyer, B.A., Sessler, J.L., Cho, W.S., Gross, D., Bates, G.W., Brooks, S.J., Light, M.E., Gale, P.A. (2005). Calix[4]pyrrole: An old yet new ion-pair receptor, *Angewandte Chemie*, 44(17), 2537-2542.

Daidone, G., Maggio, B., Schillaci, D. (1990). Salicylanilide and its heterocyclic analogs. A comparative study of their antimicrobial activity, *Pharmazie*, 45, 441-442.

Danchev, N., Bijev, A., Yaneva, D., Vladimirova, S., Nikolova, I. (2006). Synthesis, acute toxicity, and analgesic activity of new derivatives of pyrrole, *Archiv der Pharmazie*, 339(12), 670-674.

Das, T.C., Quadri, S.A., Farooqui, M. (2018). Recent advances in synthesis of sulfonamides: a review, *Chemistry & Biology Interf*ace, 8(4), 194-204.

De Lange, B. (2011). *Process for preparation of atorvastatin*, PCT Int. Appl., WO 2011131601 A1 20111027.

Deeming, A.S., Emmett, E.H. (2014). Richards-Taylor, C.S., Willis, M.C., Rediscovering the chemistry of sulfur dioxide: new developments in synthesis and catalysis, *Synthesis*, 46(20), 2701-2710.

Demir, A.S., Akhmedov, I.M., Sesenoglu, O. (2002). Synthesis of 1,2,3,5-tetrasubstituted pyrrole derivatives from 2-(2-bromoallyl)-1,3-dicarbonyl compounds, *Tetrahedron*, 58(49), 9793-9799.

Di Sanro, R., Tafi, A., Costi, R., Artico, M., Miele, G., Lavecchia, A., Novellino, E., Bergamini, A., Cancio, R., Maga, G. (2006). Arylthiopyrrole (AThP) derivatives as non-nucleoside HIV-I reverse transcriptase inhibitors: Synthesis, structure-activity relationships, and docking studies (partI), *ChemMedChem*, 1, 1367-1378.

Di Santo, R., Tafi, A., Costi, R., Botta, M., Artico, M., Corelli, F., Forte, M., Caporuscio, F., Angiolella, L., Palamara, A.T. (2005). *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(16), 5140-5153.

Domingo, V.M., Aleman, C., Brillas, E., Julia, L. (2001). Diradical Dications of m- and p-Phenylenebis[2,5-di(2-thienyl)-1-pyrrole]: Weakly Coupled Diradicals, *Journal of Organic Chemistry*, 66(11), 4058-4061.

Dong, K., Fang, X., Jackstell, R., Beller, M. (2015). A novel rhodium-catalyzed domino-hydroformylation-reaction for the synthesis of sulphonamides, *Chemical Communications*, 51(24), 5059-5062.

Elgemeie, G.H., Azzam, R.A., Elsayed, R.E. (2019). Sulfa drug analogs: new classes of N-sulfonyl aminated azines and their biological and preclinical importance in medicinal chemistry (2000-2018), *Medicinal Chemistry Research*, 28(8), 1099-1131.

Emmett, E.J., Willis, M.C. (2015). The development and application of sulfur dioxide surrogates in synthetic organic chemistry, *Asian Journal of Organic Chemistry*, 4(7), 602-611.

Erdik, E. (1998). *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler* (2. Baskı), Türkiye: Gazi Kitabevi, 199-342.

Estévez, V., Villacampa, M., Menéndez, J.C. (2010). Multicomponent reactions for the synthesis of pyrroles, *Chemical Society Reviews*, 39(11), 4402-4421.

Estévez, V., Villacampa, M., Menéndez, J.C. (2014). Recent advances in the synthesis of pyrroles by multicomponent reactions, *Chemical Society Reviews*, 43(13), 4633-4657.

Faghih, R., Gopalakrishnan, S.M., Gronlien, J.H., Malysz, J., Briggs, C.A., Wetterstrand, C., Ween, H., Curtis, M.P., Sarris, K.A., Gfesser, G.A., El-Kouhen, R., Robb, H.M., Radek, R. J., Marsh, K.C., Bunnelle, W.H., Gopalakrishnan, M. (2009). Discovery of 4-(5-(4-Chlorophenyl)-2-methyl-3-propionyl-1H-pyrrol-1-yl) benzenesulfonamide (A-867744) as a Novel Positive Allosteric Modulator of the r7 Nicotinic Acetylcholine Receptor, *Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 3377-3384.

Feng, W., Huang, J., Tang, Y., Zhang, Z., Zhang, J., Feng, X. (2020). Cross-Allergy of Sulfonamide-Containing Drugs in Sulfonamide Allergic Patients: A Literature Review and Case Study, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 10(3), 36-51.

Ferreira, V.F., De Souza, M.C.B.V., Cunha, A.C., Pereira, L.O.R., Ferreira, M.L.G. (2001). *Organic Preparations and Procedures International*, 33(5), 411-454.

Firke, S.D., Bari, S.B. (2015). Synthesis, biological evaluation and docking study of maleimide derivatives bearing benzenesulfonamide as selective COX-2 inhibitors and anti-inflammatory agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23, 5273-5281.

Fukuda, T., Ishibashi, F., Iwao, M. (2011). Synthesis and biological activity of lamellarin alkaloids, *Heterocycles*, 83(3), 491-529.

Gabriel, S., Cecius, M., Fleury-Frenette, K., Cossement, D., Hecq, M., Ruth, N., Jerome, R., Jerome, C. (2007). Synthesis of Adherent Hydrophilic Polypyrrole Coatings onto (Semi)conducting Surfaces, *Chemistry of Materials*, 19(9), 2364-2371.

Gangapuram, M., Mazzio, E., Eyunni, S., Soliman, K.F.A., Redda, K.K. (2014). Synthesis and Biological Evaluation of Substituted N-[[3-(1H-Pyrrol-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yl]benzamide/benzene Sulfonamides as Anti-Inflammatory Agents, *Archiv der Pharmazie*, 347(5), 360-369.

Gein, V.L., Odegova, T.F., Tkachenko, K.A., Bobrovskaya, O.V., Vakhrin, M.I. (2013). Synthesis and antibacterial activity of 1-(4-aminosulfonylphenyl)-5-aryl-4-acyl-3-Hydroxy-3-pyrrolin-2-ones, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 47, 371-373.

Ghorab, M.M., Ceruso, M., Alsaid, M.S., Nissan, Y.M., Arafa, R.K., Supuran, C.T. (2014). Novel sulfonamides bearing pyrrole and pyrrolopyrimidine moieties as carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis, cytotoxic activity and molecular modeling, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 87, 186-196.

Gimsing, P. (2009). Belinostat: A new broad acting antineoplastic histone deacetylase inhibitor, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 18(4), 501-508.

Gising, J., Belfrage, A.K., Alogheli, H., Ehrenberg, A., Aakerblom, E., Svensson, R., Artursson, P., Karlen, A., Danielson, U.H., Larhed, M., Sandstroem, A. (2014). Achiral pyrazinone-based inhibitors of the hepatitis C virus NS3 protease and drug-resistant variants with elongated substituents directed toward the S2 pocket, *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(5), 1790-1801.

Goekhan-Kelekci, N., Yabanoglu, S., Kuepeli, E., Salgin, U., Oezgen, O., Ucar, G., Yesilada, E., Kendi, E., Yesilada, A., Bilgin, A.A. (2007). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(17), 5775-5786.

Gornowicz, A., Szymanowska, A., Mojzych, M., Bielawski, K., Bielawska, A. (2020). The Effect of Novel 7-methyl-5-phenyl-pyrazolo[4,3-e]tetrazolo[4,5-b][1,2,4]triazine Sulfonamide Derivatives on Apoptosis and Autophagy in DLD-1 and HT-29 Colon Cancer Cells, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5221.

Gornowicz, A., Szymanowska, A., Mojzych, M., Czarnomysy, R., Bielawski, K., Bielawska, A. (2021). The Anticancer Action of a Novel 1,2,4-Triazine Sulfonamide Derivative in Colon Cancer Cells, *Molecules*, 26(7), 2045.

Gul, H.I., Yamali, C., Sakagami, H., Angeli, A., Leitans, J., Kazaks, A., Tars, K., Ozgun, D.O., Supuran, C.T. (2018). New anticancer drug candidates sulfonamides as selective hCA IX or hCA XII inhibitors, *Bioorganic Chemistry*, 77, 411-419.

Gulevich, A.V., Dudnik, A.S., Chernyak, N., Gevorgyan, V. (2013).Transition Metal-Mediated Synthesis of Monocyclic Aromatic Heterocycles, *Chemical Reviews*, 113(5), 3084-3213.

Hantzsch, A. (1890). Neue Bildungsweise von Pyrrolderivaten, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 23, 1474.

Hart, H., Craine, L.E., Hart, D.J., Hadad, C.M. (2011). Organik Kimya, (çev. editörleri: T. Uyar, ve R. İnam). Palme yayıncılık, 388.

Hermanowicz, J.M., Szymanowska, A., Sieklucka, B., Czarnomysy, R., Pawlak, K., Bielawska, A., Bielawski, K., Kalafut, J., Przybyszewska, A., Surazynski, A.,

Rivero-Muller, A., Mojzych, M., Pawlak, D. (2021). Exploration of novel heterofused 1,2,4-triazine derivative in colorectal cancer, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 36(1), 535-548.

Holmes, T.J.Jr., Lawton, R.G. (1983). Preparation of nonsymmetrical p-benzoquinone diimides for evaluation as protein cleavage reagents, *Journal of Organic Chemistry*, 48(19), 3146-50.

İnternet: http://njardarson.lab.arizona.edu/content/top-pharmaceuticals-poster. (Accessed 1 December 2017)., Son Erişim Tarihi: 03.08.2021.

Hu, W., Guo, Z., Chu, F., Bai, A., Yi, X., Cheng, G., Li, J. (2003). Synthesis and biological evaluation of substituted 2-sulfonyl-phenyl-3-phenyl-indoles: a new series of selective COX-2 inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11(7), 1153-1160.

Idhayadhulla, A., Kumar, R.S., Abdul Nasser, A.J. (2011). *Journal of the Mexican Chemical Society*, 55(4), 218-223.

Isik, S., Kockar, F., Aydin, M., Arslan, O., Guler, O.O., Innocenti, A., Scozzafava, A., Supuran, C.T. (2009). Carbonic anhydrase inhibitors: Inhibition of the β-class enzyme from the yeast Saccharomyces cerevisiae with sulfonamides and sulfamates, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(3), 1158-1163.

Jacobi, P.A., Coutts, L.D., Guo, J., Hauck, S.I., Leung, S.H. (2000). New Strategies for the Synthesis of Biologically Important Tetrapyrroles. The "B,C + D + A" Approach to Linear Tetrapyrroles. *Journal of Organic Chemistry*, 65(1), 205-213.

Javahershenas, R., Arlan, F.M., Prager, R.H., Khalafy, J. (2020). Recent advances in the synthesis of pyrroles via multicomponent reactions using arylglyoxals, *Arkivoc*, 1, 1-36.

Jiang, S., Lu, H., Liu, S., Zhao, Q., He, Y., Debnath, A.K. (2004). N-substituted pyrrole derivatives as novel human immunodeficiency virus type 1 entry inhibitors that interfere with the gp41 six-helix bundle formation and block virus fusion, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(11), 4349-4359.

Joshi, S.D., More, U.A., Kulkarni, V.H., Aminabhavi, T.M. (2013). Pyrrole: Chemical Synthesis, Microwave Assisted Synthesis, Reactions and Applications: A Review, *Current Organic Chemistry*, 17(20), 2279-2304.

Kaiser, D.G., Glenn, E.M. (1972). Correlation of plasma 4,5-bis(p-methoxyphenyl)-2-phenylpyrrole-3-acetonitrile levels with biological activity, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61(12), 1908-11.

Kamel, M.M., Ali, H.I., Anwar, M.M., Mohamed, N.A., Soliman, A.M. (2010). Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of novel Sulfonamide-

Schiff's bases, thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(2), 572-580.

Khan, F.A., Mushtaq, S., Naz, S., Farooq, U., Zaidi, A., Bukhari, S.M., Rauf, A., Mubarak, M.S. (2018). Sulfonamides as Potential Bioactive Scaffolds, *Current Organic Chemistry*, 22(8), 818-830.

Kibriz, I.E., Sacmaci, M., Sahin, E., Yildirim, I. (2017). Preparation of novel pyrrol-2-one derivatives via an effective synthesis of new oxazole scaffold, *Tetrahedron*, 73(14), 1795-1802.

Kibriz, I.E., Sacmaci, M., Sahin, E., Yildirim, I. (2017). Preparation of novel pyrrol-2-one derivatives via an effective synthesis of new oxazole scaffold, *Tetrahedron*, 73(14), 1795-1802.

Kimura, T., Kawara, A., Nakao, A., Ushiyama, S., Shimozato, T., Suzuki, K. (2000). *Preparation of five-membered heteroaryl compounds as antiinflammatory agents*, PCT Int. Appl. WO 2000001688 A1 20000113, 173.

Kipps, T.J., Eradat, H., Grosicki, S., Catalano, J., Cosolo, W., Dyagil, I.S., Yalamanchili, S., Chai, A., Sahasranaman, S., Punnoose, E., Hurst, D., Pylypenko, H. (2015). A phase 2 study of the BH3 mimetic BCL2 inhibitor navitoclax (ABT-263) with or without rituximab, in previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia, *Leukemia & Lymphoma*, 56(10), 2826-2833.

Knorr, L. (1885). Einwirkung des Diacetbernsteinsäureesters auf Ammoniak und primäre Aminbasen, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 18, 299.

Koca, I., Ungoren, S.H., Kibriz, I.E., Yilmaz, F. (2012). The synthesis of new pyrrolo[1,2-a]perimidin-10-one dyes via two convenient routes and its characterizations, *Dyes and Pigments*, 95(2), 421-426.

Koca, İ. (2008). *4-Aroil-5-Aril-2,3-Furandion Bileşiklerinin Aktive Edilmiş π Bağı İçeren Nükleofiller Ve Çeşitli Üre Türevleriyle Reaksiyonları*, Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.

Kosak, U., Brus, B., Knez, D., Sink, R., Zakelj, S., Trontelj, J., Pislar, A., Slenc, J., Gobec, M., Zivin, M., Tratnjek, L., Perse, M., Salat, K., Podkowa, A., Filipek, B., Nachon, F., Brazzolotto, X., Wieckowska, A., Malawska, B., Stojan, J., Rascan, I.M., Kos, J., Coquelle, N., Colletier, J.P., Gobec, S. (2016). Development of an in-vivo active reversible butyrylcholinesterase inhibitör, *Scientific Reports*, 6, 39495.

Kosak, U., Brus, B., Knez, D., Zakelj, S., Trontelj, J., Pislar, A., Sink, R., Jukic, M., Zivin, M., Podkowa, A., Nachon, F., Brazzolotto, X., Stojan, J., Kos, J., Coquelle, N., Salat, K., Colletier, J.P., Gobec, S. (2018). The magic of crystal structure-based inhibitor optimization: development of a butyrylcholinesterase inhibitor with

picomolar affinity and in vivo activity, *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(1), 119-139.

Koyama, M., Ohtani, N., Kai, F., Moriguchi, I., Inouye, S. (1987). Synthesis and quantitative structure-activity relationship analysis of N-triiodoallyl- and N-iodopropargylazoles. New antifungal agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 30(3), 552-62.

Koyuncu, I., Gonel, A., Kocyigit, A., Temiz, E., Durgun, M., Supuran, C.T. (2018). Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamide derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated apoptosis in cervical cancer HeLa cells, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 33(1), 1137-1149.

Kunfermann, A., Witschel, M., Illarionov, B., Martin, R., Rottmann, M., Höffken, H.W., Seet, M., Eisenreich, W., Knölker, H.J., Fischer, M., Bacher, A., Groll, M., Diederich, F. (2014). Pseudilins: Halogenated, Allosteric Inhibitors of the Non-Mevalonate Pathway Enzyme IspD, *Angewandte Chemie*, 53(8), 2235-2239.

Lee, H.Z., Kwitkowski, V.E., Del Valle, P.L., Ricci, M.S., Saber, H., Habtemariam, B.A., Bullock, J., Bloomquist, E., Shen, Y.L., Chen, X.H., Brown, J., Mehrotra, N., Dorff, S., Charlab, R., Kane, R.C., Kaminskas, E., Justice, R., Farrell, A.T., Pazdur, R. (2015). FDA Approval: Belinostat for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma, *Clinical Cancer Research*, 21(12), 2666-2670.

Leonardi, M., Estevez, V., Villacampa, M., Menendez, J.C. (2019). The Hantzsch Pyrrole Synthesis: Non-conventional Variations and Applications of a Neglected Classical Reaction, *Synthesis*, 51(4), 816-828.

Lu, T., Laughton, C.A., Wang, S., Bradshaw, T.D. (2015). In vitro antitumor mechanism of (E)-N-(2-methoxy-5-(((2,4,6-trimethoxystyryl)sulfonyl) methyl)pyridin-3-yl) methanesulfonamide, *Molecular Pharmacology January*, 87 (1), 18-30.

Lu, Y., Chen, J., Xiao, M., Li, W., Miller, D.D., (2012). An Overview of Tubulin Inhibitors That Interact with the Colchicine Binding Site, *Pharmaceutical Research*, 29(11), 2943-2971.

Mathew, P., Asokan, C.V. (2006). An efficient synthesis of highly substituted pyrroles from β-oxodithiocarboxylates, *Tetrahedron*, 62(8), 1708-1716.

Mboge, M.Y., McKenna, R., Frost, S.C., Zaman, K. (2015). Advances in Anti-Cancer Drug Development Targeting Carbonic Anhydrase IX and XII, *Topics in anti-cancer research*, 5, 3-42.

Medebielle, M., Onomura, O., Keirouz, R., Okada, E., Yano, H., Terauchi, T. (2002). Indium-Mediated Reformatsky-Type Reaction of β-Aminovinyl

Chlorodifluoro-methyl Ketones with Heteroaryl Aldehydes, *Synthesis*, 17, 2601-2608.

Medina, T., Amaria, M.N., Jimeno, A. (2013). Dabrafenib in the treatment of advanced melanoma, *Drugs of today*, 49(6), 377-85.

Meshram, H.M., Bangade, V.M., Reddy, B.C., Kumar, G.S., Thakur, P.B. (2012). DABCO-promoted an efficient and convenient synthesis of pyrrole in aqueous medium, *International Journal of Organic Chemistry*, 2(2), 159-165.

Meshram, H.M., Prasad, B.R.V., Kumar, D.A. (2010). A green approach for efficient synthesis of *N*-substituted pyrroles in ionic liquid under microwave irradiation, *Tetrahedron Letters*, 51(27), 3477-3480.

Mielczarek, M., Devakaram, R.V., Ma, C., Yang, X., Kandemir, H., Purwono, B., Black, D.S., Griffith, R., Lewis, P.J., Kumar, N. (2014). Synthesis and biological activity of novel bis-indole inhibitors of bacterial transcription initiation complex formation, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 12(18), 2882-2894.

Miyamoto, S., Kakutani, S., Sato, Y., Hanashi, A., Kinoshita, Y., Ishikawa, A. (2018). Drug review: Pazopanib, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 48(6), 503-513.

Mojzych, M., Dolashki, A., Voelter,W. (2014). Synthesis of pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazine sulfonamides, novel Sildenafil analogs with tyrosinase inhibitory activity, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(23), 6616-6624.

Mondal, S., Malakar, S. (2020). Synthesis of sulfonamide and their synthetic and therapeutic applications: Recent advances, *Tetrahedron*, 76(48), 131662.

Mothana, B., Boyd, R.J. (2007). A Density Functional Theory Study of the Mechanism of the Paal–Knorr Pyrrole Synthesis, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 811(1-3), 97-107.

Mutahir, S., Jonczyk, J., Bajda, M., Khan, I.U., Khan, M.A., Ullah, N., Ashraf, M., Qurat-ul, A., Riaz, S., Hussain, S., Yar, M. (2016). Novel biphenyl bis -sulfonamides as acetyl and butyrylcholinesterase inhibitors: synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies, *Bioorganic Chemistry*, 64, 13-20.

Narule, M.N., Gaidhane, M.K., Gaidhane, P.K. (2013). Synthesis, characterization, biological and antioxidant activity of some 3,5-dimethyl-4-(ethoxycarbonyl)pyrrole derivatives, *Journal of Pharmacy Research*, 6(6), 626-632.

Nasr, T., Bondock, S., Eid, S. (2014). Design, synthesis, antimicrobial evaluation and molecular docking studies of some new thiophene, pyrazole and pyridone derivatives bearing sulfisoxazole moiety, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84, 491-504.

Nguyen, B., Emmett, E.J., Willis, M.C. (2010). Palladium-Catalyzed Aminosulfonylation of Aryl Halides, *Journal of the American Chemical Society*, 132(46), 16372-16373.

Nissinen, L., Marjamaki, A., Ojala, M., Pihlavisto, M., Langen, B., Dost, R., Kapyla, J., Heino, J. (2015). Sulfonamide inhibitors of α2β1 integrin reveal the essential role of collagen receptors in in vivo models of inflammation, *Pharmacology Research & Perspective*s, 3(3), e00146.

Novak, P., Muller, K., Santhanam, S.V., Hass, O. (1997). Electrochemically Active Polymers for Rechargeable Batteries, *Chemical Reviews (Washington, D.C.)*, 97(1), 207-281.

Okanya, P.W., Mohr, K.I., Gerth, K., Jansen, R., Müller, R., (2011). Marinoquinolines A-F, pyrroloquinolines from Ohtaekwangia kribbensis (Bacteroidetes), *Journal of Natural Products*, 74(4), 603-608.

Paal, C., Synthese von Thiophen- und Pyrrolderivaten, (1885). *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 18, 367.

Paludetto, M.N., Bijani, C., Puisset, F., Bernardes-Génisson, V., Arellano, C., Robert, A. (2018). Metalloporphyrin-Catalyzed Oxidation of Sunitinib and Pazopanib, Two Anticancer Tyrosine Kinase Inhibitors: Evidence for New Potentially Toxic Metabolites, *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(17), 7849-7860.

Pervaiz, M., Riaz, A., Munir, A., Saeed, Z., Hussain, S., Rashid, A., Younas, U., Adnan, A. (2020). Synthesis and characterization of sulfonamide metal complexes as antimicrobial agents, *Journal of Molecular Structure*, 1202, 127284.

Petri, W.A.J. (2007). The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine By John E. Lesch, JAMA, *The Journal of the American Medical Association*, 297(13), 1494-1495.

Ponnam, D., Guang-Fu, Y. (2017). Sulfur-Containing Agrochemicals, *Topics in Current Chemistry (Cham)*, 375(6), 82.

Ragno, R., Coluccia, A., La Regina, G., De Martino, G., Piscitelli, F., Lavecchia, A., Novellino, E., Bergamini, A., Ciaprini, C., Sinistro, A., Maga, G., Crespan, E., Artico, M., Silvestri, R. (2006). Design, Molecular Modeling, Synthesis, and Anti-HIV-1 Activity of New Indolyl Aryl Sulfones. Novel Derivatives of the Indole-2-carboxamide, *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(11), 3172-3184.

Ragno, R., Simeoni, S., Rotili, D., Caroli, A., Botta, G., Brosch, G., Massa, S., Mai, A. (2008). Class II-selective histone deacetylase inhibitors. Alignment-independent GRIND 3-D QSAR, homology and docking studies, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(3), 621-632.

Riaz, S., Ullah Khan, I., Bajda, M., Ashraf, M., Qurat-ul, A., Shaukat, A., Ur Rehman, T., Mutahir, S., Hussain, S., Mustafa, G., Yar, M. (2015). Pyridine sulfonamide as a small key organic molecule for the potential treatment of type-II diabetes mellitus and alzheimer's disease. in vitro studies against yeast α-glucosidase, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase, *Bioorganic Chemistry*, 63, 64-71.

Ron, H., Ann, J.T., Brian, C. (2007). Which diuretics are safe and effective for patients with a sulfa allergy?, *The Journal of Family Practice*, 56(6), 488-90.

Roth, B.D. (2002). The discovery and development of atorvastatin, a potent novel hypolipidemic agent, *Progress in Medicinal Chemistry*, 40, 1-22.

Rudin, C.M., Hann, C.L., Garon, E.B., Ribeiro de Oliveira, M., Bonomi, P.D., Camidge, D.R., Chu, Q., Giaccone, G., Khaira, D., Ramalingam, S.S., Ranson, M.R., Dive, C., McKeegan, E.M., Chyla, B.J., Dowell, B.L., Chakravartty, A., Nolan, C.E., Rudersdorf, N., Busman, T.A., Mabry, M.H., Krivoshik, A.P., Humerickhouse, R.A., Shapiro, G.I., Gandhi, L. (2012). Phase II Study of Single-Agent Navitoclax (ABT-263) and Biomarker Correlates in Patients with Relapsed Small Cell Lung Cancer, *Clinical Cancer Research*, 18(11), 3163-3169.

Runge, F.F. (1834). Ueber einige Produkte der Steinkohlendestillation, *Annalen der Physik und Chemie*, 31, 65-78.

Rykowski, A., Mojzych, M., Karczmarzyk, Z. (2000). 1,2,4-Triazines in organic synthesis. 12. A new synthesis of pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazines via acid promoted ring closure of the phenylhydrazones of 5-acyl-1,2,4-triazines, *Heterocycle*s, 53(10), 2175-2181.

Rykowski, A., Mojzych, M. (2004). Synthesis of Functionalized 1H-Pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazines and Their Fused Derivatives via Ipso-Substitution of Methylsulfonyl Group with O-, N-, S- and C-Nucleophiles, *Heterocycles*, 63(8), 1829-1838.

Saalfrank, R.W., Lutz, T., Hoerner, B., Guendel, J., Peters, K., Von Schnering, H.G. (1991). Vielseitige Synthese von 2,3-Dioxo-2,3- Dihdyrofuranen und Alkylidenbutenoli-den Kristal- und Molekül Struktur von 5-(4-Chlorphenyl)-4-methoxycarbonyl-2,3-dioxo-2,3-Dihdyrofuran, *Chemisch Berichte*, 2289-2295.

Sacmaci, M., Bolukbasi, H., Sahin, E. (2012). Reactions of some furan-3-ones with 2,3-diaminopyridine and its derivatives, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 33(1), 90-94.

Sarg, M.T., Koraa, M.M., Bayoumi, A.H., Abd El Gilil, S.M. (2015). Synthesis of pyrroles and condensed pyrroles as anti-inflammatory agents with multiple activities and their molecular docking study, *Journal of Medicinal Chemistry*, 5(4), 49-96.

Scala, F., Fattorusso, E., Menna, M., Taglialatela-Scafati, O., Tierney, M., Kaiser, M., Tasdemir, D. (2010). Bromopyrrole alkaloids as lead compounds against protozoan parasites, *Marine Drugs*, 8, 2162-2174.

Scozzafava, A., Owa, T., Mastrolorenzo, A., Supuran, C.T. (2003). Anticancer and antiviral sulfonamides, *Current Medicinal Chemistry*, 10(11), 925-953.

Sheeja, R.A.G., Prasobh, G.R., Nishad, V.M., Athira, A.S., Visal, C.S. (2020). A review on sulfonamides, *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(10), 20-27.

Sibley, G.E.M., Law, D., Oliver, J.D., Birch, M. (2016). Preparation of pyrrole compounds as antifungal agents, PCT Int. Appl., WO 2016079536 A1 20160526.

Soliman, A.M., Karam, H.M., Mekkawy, M.H., Higgins, M., Dinkova-Kostova, A.T., Ghorab, M.M. (2020). Radiomodulatory effect of a non-electrophilic NQO1 inducer identified in a screen of new 6,8-diiodoquinazolin-4(3H)-ones carrying a sulfonamide moiety, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 200, 112467.

Sonntag, N.O.V. (1953). The reactions of aliphatic acid chlorides, *Chemical Reviews*, 52, 237-416.

Supuran, C.T., Innocenti, A., Mastrolorenzo, A.,Scozzafava, A. (2004). Antiviral sulfonamide derivatives, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 4(2), 189-200.

Supuran, C.T., Scozzafava, A., Casini, A. (2003). Carbonic anhydrase inhibitors, *Medicinal Research Reviews*, 23(2), 146-189.

Surman, M.D., Mulvihill, M.J., Miller, M. (2002). Novel 1,4-Benzodiazepines from Acylnitroso-Derived Hetero-Diels-Alder Cycloadducts, *Organic Letters*, 4(1), 139-141.

Swaika, A., Crozier, J.A., Joseph, R.W. (2014). Vemurafenib: An evidence-based review of its clinical utility in the treatment of metastatic melanoma, *Drug Design, Development and Therapy*, 8, 775-787, 13.

Teixeira, C., Barbault, F., Rebehmed, J., Liu, K., Xie, L., Lu, H., Jiang, S., Fan, B., Maurel, F. (2008). Molecular modeling studies of N-substituted pyrrole derivatives-Potential HIV-1 gp41 inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(6), 3039-3048.

Trost, B.M., Doherty, G.A. (2000). An Asymmetric Synthesis of the Tricyclic Core and a Formal Total Synthesis of Roseophilin via an Enyne Metathesis, *Journal of the American Chemical Society*, 122(16), 3801-3810.

Weagle, G., Gupta, A., Berube, G., Chapados, C. (2010). Evaluation of in vivo biological activities of tetrapyrrole ethanolamides as novel anticancer agents, *Journal of Photochemistry and Photobiology, B: Biology*, 100(1), 44-50.

Weber, A., Casini. A., Heine, A., Kuhn. D., Supuran. C.T., Scozzafava, A., Kleb, G. (2004). Unexpected nanomolar inhibition of carbonic anhydrase by COX-2-selective celecoxib: new pharmacological opportunities due to related binding site recognition, *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(3), 550-557.

Wilkerson, W.W., Copeland, R.A., Covington, M., Trzaskos, J.M. (1995). Antiinflammatory 4,5-diarylpyrroles. 2. Activity as a function of cyclooxygenase-2 inhibition, *Journal of Medicinal Chemistry*, 38(20), 3895-901.

Williamson, N.R., Simonsen, H.T., Ahmed, R.A.A., Goldet, G., Slater, H., Woodley, L., Leeper, F.J., Salmond, G.P.C. (2005). Biosynthesis of the red antibiotic, prodigiosin, in Serratia: Identification of a novel 2-methyl-3-n-amyl-pyrrole (MAP) assembly pathway, definition of the terminal condensing enzyme, and implications for undecylprodigiosin biosynthesis in Streptomyces, *Molecular Microbiologyi*, 56(4), 971-989.

Williamson, N.R.; Fineran, P.C.; Gristwood, T.; Chawrai, S.R.; Leeper, F.J.; Salmond, G.P.C. (2007). Anticancer and immunosuppressive properties of bacterial prodiginines, *Future Microbiology*, 2(6), 605-618.

Winum, J.Y., Maresca, A., Carta, F., Scozzafava. A., Supuran. C.T. (2012). Polypharmacology of sulfonamides: pazopanib, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor in clinical use, potently inhibits several mammalian carbonic anhydrases, *Chemical Communications*, 48(66), 8177-8179.

Wydysh, E.A., Medghalchi, S.M., Vadlamudi, A., Townsend, C.A. (2009). Design and Synthesis of Small Molecule Glycerol 3-Phosphate Acyltransferase Inhibitors, *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(10), 3317-3327.

Yasuhara, A., Kameda, M., Sakamoto, T. (1999). Selective monodesulfonylation of N,N-disulfonylarylamines with tetrabutylammonium flüoride, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 47(6), 809-812.

Yuichiro, Y., Mamoru, Y., Shogo, I., Yusuke, S., Kai, N., Natsumi, M., Ayako, U., Shino, T., Toyoaki, M., Kohzo, N. (2017). Atorvastatin reduces cardiac and adipose tissue inflammation in rats with metabolic syndrome, *International Journal of Cardiology*, 240, 332-338.

Zajdel, P., Partyka, A., Marciniec, K., Bojarski, A.J., Pawlowski, M., Wesolowska, A. (2014). Quinoline- and isoquinoline-sulfonamide analogs of aripiprazole: novel antipsychotic agents?, *Future Medicinal Chemistry*, 6(1), 57-75.

Zhang, H.Z., Jeyakkumar, P., Vijaya Kumar, K., Zhou, C.H. (2015). *New Journal of Chemistry*, 39(7), 5776-5796.

Zołnowska, B., Sławinski, J., Brzozowski, Z., Kawiak, A., Belka, M., Zielinska, J., Baczek, T., Chojnacki, J. (2018). Synthesis, Molecular Structure, Anticancer

Activity, and QSAR Study of N-(aryl/heteroaryl)-4-(1H-pyrrol-1-yl)Benzenesulfonamide Derivatives, *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 1482.