	<b>SAKARYA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ</b> <b>SAKARYA UNIVERSITY JOURNAL OF SCIENCE</b>	
	<b>e-ISSN: 2147-835X</b> <b>Dergi sayfası: <a href="http://dergipark.gov.tr/saufenbilder">http://dergipark.gov.tr/saufenbilder</a></b>	
	<u>Geliş/Received</u> 20.01.2016 <u>Kabul/Accepted</u> 21.02.2017	<u>Doi</u> 10.16984/saufenbilder.221276



## Benzimidazol ile (E)-3-(4-sülfamoylphenilkarbamoil)akrilik asitin proton transfer tuzunun sentezi, metal komplekslerinin hazırlanması ve inhibisyon özelliklerinin incelenmesi

Cengiz Yenikaya<sup>1</sup>, Halil İlkimen<sup>2\*</sup>, Burçin Ceyhan<sup>3</sup>, Mehmet Melih Demirel<sup>4</sup>, Ekrem Tunca<sup>5</sup>,  
Metin Bülbül<sup>6</sup>

### ÖZ

Bu çalışmada, (E)-3-(4-sülfamoylphenilkarbamoil)akrilik asit (1) ile 1H-benzimidazol (2) proton transfer tuzu (3) literatürde belirtildiği şekilde sentezlenmiştir. Bu tuzun Fe(II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II) (4-7) geçiş metal kompleksleri sentezlenmiştir. Amorf halde elde edilen metal komplekslerinin yapıları elementel analiz, ICP-OES, FT-IR, UV-Vis, manyetik duyarlılık ve molar iletkenlik sonuçları ile önerilmiştir. Ayrıca, sentezlenen maddelerin insan eritrosit hCA I ve hCA II izoenzimleri üzerindeki inhibisyon etkilerini belirlemek üzere *in vitro* çalışmalar yapılmıştır. Yeni sentezlenen maddelerin izoenzimlerin esteraz aktivitesini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin inhibisyon değerlerinin kontrol bileşiği asetazolamid (AAZ) değerleri ile kıyaslanabilir büyüklüktedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sülfomoyl bileşikleri, 1H-benzimidazol, metal kompleksleri, karbonik anhidraz inhibisyonu.

## Synthesis and structural studies of proton transfer salt between benzimidazole and (E)-3-(4-sulfamoylphenylcarbamoil)acrylic acid and their transition metal complexes, and investigation of their inhibition properties.

### ABSTRACT

In this study, proton transfer salt (3) was synthesized from (E)-3-(4-sulfamoylphenylcarbamoil)acrylic acid (1) and 1H-benzimidazole (2), which is reported in literature. Four metal complexes [Fe(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II), (4-7)] of the salt have also been synthesized. The structure of amorphous metal complexes have been proposed by using elemental analysis, ICP-OES, FT-IR, UV-Vis, magnetic susceptibility and molar conductivity techniques. In addition, *in vitro* studies have been performed to determine the inhibition effects of synthesized compounds on human erythrocyte hCA I and hCA II isoenzymes. It has been observed that synthesized compounds have affected esterase activities of hCA I and hCA II and the inhibition values of these compounds are comparable with the inhibition values of control compound acetazolamide (AAZ).

**Keywords:** Sulfamoyl compounds, 1H-benzimidazole, metal complexes, carbonic anhydrase inhibition.

### 1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

\*Corresponding Author / Sorumlu Yazar

<sup>1</sup>Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Kütahya – cengiz.yenikaya@dpu.edu.tr

<sup>2</sup>Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Kütahya – halil.ilkimen@dpu.edu.tr

<sup>3</sup>Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya - burcinnncyhnnn@gmail.com

<sup>4</sup>Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya - melih\_demirel@hotmail.com

<sup>5</sup>Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Biyokimya Bölümü, Kütahya – ekrem.tunca@dpu.edu.tr

<sup>6</sup>Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Biyokimya Bölümü, Kütahya – metin.bulbul@dpu.edu.tr

Fizik, kimya ve biyokimyada temel işlemlerden biri olan proton transfer tepkimeleri, suyun öziyonlaşması, asit-baz tepkimesi ve enzim katalizi gibi reaksiyonlarda kilit görev görür [1]. Proton transfer tuzu tepkimelerinde asitin protonu, bazın azot atomu üzerinde bulunan ortaklaşmamış elektron tarafından transfer edilerek oluşan (+) ve (-) yüklü iyonlara sahip tuzlara proton transfer tuzları denir. Proton transfer tuzlarının, metal iyonları ile oluşturdukları metal kompleksleri genellikle suda çözünebilen iyonik bileşiklerdir [2].

Bu çalışmanın asit bileşeni olan sülfonamid ve asit türevleri, çeşitli biyolojik uygulamalara sahip önemli bir ilaç sınıfını içermektedir. Sülfonamidler antimikrobiyal, antikanser, anti-inflamatuar ve antiviral ajanlar ve enzim inhibitörleri olarak yaygın olarak kullanılmaktadır [3-8]. Ayrıca bazı türevler antimetabolit [9] olarak iyi bilinir ve başka bir çalışmada yeni sülfonamidler göğüs kanseri hücrelerine karşı iyi sitotoksik etkiler göstermiştir [10]. Bu çalışmanın baz bileşeni olan benzimidazol türevleri de, çeşitli biyolojik aktiviteleri ve klinik uygulamaları nedeniyle geniş ilgi konusu olup, hem inhibitör aktivitesi hem de uygun seçicilik oranı bakımından dikkate değer bileşiklerdir [11-15]. Bu bileşiklerin anti-kanser, anti-viral, anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-inflamatuar, anti-histaminik gibi biyolojik aktivite göstermektedir [11-15].

Günümüzde hastalıklara karşı özellik gösteren kimyasalların sentezi insan sağlığı açısından son derece önemlidir. Yıllardır birçok hastalığın tedavisinde kullanılan ajanlar; maalesef hastalıklara sebep olan bakterilerin bu ajanlara karşı direnç mekanizmaları geliştirmelerinden dolayı işe yaramaz hale gelmektedirler. İnsan sağlığı için ölümcül olabilen mikroorganizmaların ortadan kaldırılabilmesi için yeni etkili ve ucuz yollardan elde edilebilen kimyasallara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada önce sülfanilamid (sa) ile maleik anhidrit (mal) bileşiğinin tepkimesi sonucunda sülfamoyil grubu içeren asit bileşiği literatürdeki gibi sentezlenmiştir {(E)-3-(4-sülfamoyilfenil)amino) akrilik asit, **1**} [16]. Daha sonra bu asitin 1H-benzimidazol (**2**) [17] ile tepkimesinden proton transfer tuzu bileşiği (1H-benzimidazol-3-yum (E)-4-okso-4-((4-sülfamoyilfenil)amino)büt-2-enoat, **3**) hazırlanmıştır [18, 19]. Bu tuzun Fe(II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II) (**4-7**) ile verdiği komplekslerin yapıları aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ayrıca, sentezlenen maddelerin insan eritrosit hCA I ve hCA II izoenzimleri üzerindeki inhibisyon etkilerini belirlemek üzere *in vitro* çalışmalar yapılmıştır.

## 2. DENEYSEL BÖLÜM (EXPERIMENTAL SECTION)

### 2. 1 Materyal (Materials)

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir. <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR Spektroskopisi; 500 MHz UltraShield NMR Spektrometrisi, Elementel Analiz Cihazı; LECO CHNS 932, ICP-OES Cihazı; Perkin Emler 4300 Optima, İnfrared Spektrometresi; BRUKER OPTICS VERTEX 70, UV-Vis cihazı; SHIMADZU UV-2550 Spektrometresi, Manyetik Duyarlılık Cihazı; Sherwood Scientific Magway MSB MK1, Molar İletkenlik Cihazı; WTW Cond 315i/SET Model, Erime Noktası Tayin Cihazı; STUART SCIENTIFIC, Melting Point SMP3.

### 2. 2 Yöntem (Methods)

**1-3** Bileşikleri literatürde bulunan yöntemlerle sentezlenmiştir [16-19]. Elde edilen bileşiklerin sentezi Ek Şekil 1'de, bazı fiziksel özellikleri Ek Tablo 1'de, DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrum değerleri Ek Tablolar 2 (**1** ve **2**) ve 3 (**3**)'de, IR spektrumları Ek Tablo 4'de ve elementel analiz değerleri Ek Tablo 5'de verilmiştir.

#### 2. 2. 1 Metal Komplekslerinin Sentezi (Synthesis of metal complexes)

Proton transfer tuzundan 5 mmol (1.94 g HBİSAMAL) alınarak 50 mL su:etanolde (1:1) çözüldü. Üzerine ayrı bir kaptaki hazırlanan 2.5 mmol metal(II) tuzunun [1.74 g FeSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O; 0.623 g Co(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O; 0.62 g Ni(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O veya 0.555 g Zn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O] 10 mL sudaki çözeltisi ilave edildi ve 2 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan çözelti süzüldü. Yaklaşık iki hafta çözeltide katı oluşumu gözlenmedi. Daha sonra metal kompleks çözeltileri 0.1 M NaOH ile bazik yapıldı (pH= 7-8). Sonra geçiş metal kompleks çözeltileri oda koşullarında iki gün boyunca karıştırılmaya bırakıldı. Çözelti ortamında çöken metal kompleksleri süzüldü ve kurutuldu (Şekiller 4-7). Elde edilen kompleks bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri

Renk	Mol Kütlesi (g/mol)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
4 Kahverengi	468.00	204*	72
5 Mor	728.04	280*	70
6 Yeşil	800.04	318*	64
7 Beyaz	777.38	190*	76

\* bozunma noktası

#### 2. 2. 5 *In vitro* İnhibisyon Çalışmaları (Studies of *In vitro* inhibition)

### 2. 2. 5. 1 Esteraz aktivitesinin incelenmesi (Investigation of Esterase activity)

Yeni sentezlenen bileşiklerinin glokom hastalığı tedavisi için klinikte lokal olarak kullanılan miktar olan %1'lik çözeltileri ile CA enziminin esteraz aktiviteleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiştir. İnsan kanından elde edilen hCA I ve hCA II izoenzimleri için beş farklı uygun inhibitör konsantrasyonunda esteraz aktivite ölçümleri yapılmıştır [20,21]. İnhibisyon etkisi olan bileşiklerin %Aktivite-[I] grafikleri çizilerek IC<sub>50</sub> değerleri hesaplanmıştır.

### 2. 2. 5. 2 İnhibitörlerin Ki değerlerinin hesaplanması (Determination of Ki values)

K<sub>i</sub> değerlerini bulmak için eritrosit hCA I ve hCA II izoenzimlerinin esteraz aktiviteleri üzerinde yeni sentezlenen bileşiklerin inhibisyon etkileri; enzim üzerine ilave edildiği deneylerde, inhibitörlü ve inhibitörsüz olarak beş farklı substrat konsantrasyonu için esteraz aktivite ölçümleri yapılarak belirlenmiştir [22,23]. Her bir inhibitörün, hCA I ve hCA II izoenzimleri için ayrı ayrı Lineweaver-Burk grafikleri çizilmiştir. Bu grafiklerden elde edilen denklemlerden K<sub>i</sub> değerleri hesaplanmıştır.

### 3. BULGULAR ve TARTIŞMA (RESULTS AND DISCUSSION)

#### 3. 1 FT-IR Sonuçları (Results of FT-IR)

Başlangıç maddeleri {sa, mal, o-fenilendiamin (ofda), formik asit (fa)} ve **1-3** bileşiklerinin FT-IR değerleri Ek Tablo 4'de ve metal kompleks bileşikleri Tablo 2'de verilmiştir. Spektrumlarda Şekiller 2-8'de önerilen yapıları destekleyen titreşim bantları mevcuttur.

Metal komplekslerinin FT-IR spektrumlarında, yapıdaki OH<sup>-</sup> gruplarından kaynaklanan ν(O-H) titreşimleri 3416-3345 cm<sup>-1</sup> aralığında gözlenmiştir. Tüm metal komplekslerinde ν(N-H) grubundan kaynaklanan gerilim pikleri yayvan ν(O-H) gerilim piklerinin altında kaldığı için gözlenememiştir. ν(C=O) gerilmesinin titreşim bantları, **4** kompleksi için 1643 cm<sup>-1</sup> (amit) ve 1655 cm<sup>-1</sup> (asit), **5** kompleksi için 1586 cm<sup>-1</sup> (amit) ve 1664 cm<sup>-1</sup> (asit), **6** kompleksi için 1591 cm<sup>-1</sup> (amit) ve 1669 cm<sup>-1</sup> (asit) ve **7** kompleksi için 1604 cm<sup>-1</sup> (amit) ve 1678 cm<sup>-1</sup> (asit) dir. Tüm komplekslerde 3106-3050 cm<sup>-1</sup> aralığında aromatik ν(C-H) ve/veya alken ν(C-H) gerilmeleri, 1643-1420 cm<sup>-1</sup> aralığında aromatik ν(C=C) ve ν(C=N) gerilmeleri, 1438-1091 cm<sup>-1</sup> aralığında ν(S=O) gerilmeleri [24], 617-532 cm<sup>-1</sup> ve 477-458cm<sup>-1</sup> aralığında M-O ve M-N gerilmeleri gözlenmiştir.

Tablo 2. HBİSAMAL tuzu ve metal komplekslerinin FT-IR bandları (cm<sup>-1</sup>)

	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
ν(OH)	-	3345(br)	3447(br)	3420(br)	3416(br)
ν(NH <sub>2</sub> )	3365(m) 3322(m) 3266(m)	-	-	-	-
ν(NH) <sup>+</sup>	2757(w) 2586(w)	-	-	-	-
ν(C-H) <sub>Ar.</sub>	3066(w)	3065(w)	3077(w)	3106(w)	3080(w)
ν(C=O) <sub>amit</sub>	1626(s)	1655(s)	1586(s)	1591(s)	1604(s)
ν(C=O) <sub>asit</sub>	1668(s)	1643(s)	1664(s)	1669(s)	1678(s)
ν(C=N)	1625(s)	1638(s)	1561(s)	1560(s)	1579(s)
ν(C=C)	1606(s) 1525(s) 1455(s) 1439(s)	1592(s) 1544(s) 1526(s) 1495(s)	1543(s) 1459(s) 1420(s)	1543(s) 1507(s) 1459(s)	1545(s) 1468(s) 1434(s)
ν(S=O)	1409(s) 1312(s) 1169(s) 1095(s)	1341(s) 1259(s) 1199(s) 1096(s)	1406(s) 1360(s) 1179(s) 1092(s)	1403(s) 1363(s) 1152(s) 1095(s)	1353(s) 1281(s) 1188(s) 1111(s)
ν(M-O)	-	532(w)	552(w)	617(w)	552(w)
ν(M-N)	-	458(w)	463(w)	477(w)	469(w)

### 3. 2 Elementel Analiz ve ICP-OES Sonuçları (Results of elemental analysis and ICP-OES)

**1-3** Bileşiklerinin elementel analiz sonuçları literatürde bulunan değerler ile uyum içerisindedir (Ek Tablo 5) [16-19]. Sentezlenen metal komplekslerinin (**4-7**) elementel

analiz ve ICP-OES sonuçları Tablo 3’de verilmiştir. Deneysel olarak elde edilen değerlerin hem teorik elementel analiz değerleri ile hem de diğer spektroskopik çalışmalar sonucu ortaya konulan yapılar ile uyum içinde olduğu gözlenmiştir.

Elementel analiz ve ICP-OES sonuçlarına göre metal komplekslerinde (4-7); Metal:Asit:Baz oranı sırasıyla 2:1:-, 2:1:2, 2:1:2 ve 2:1:2 olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlardan Fe(II) kompleksinde baz kompleks oluşumuna katılmadığı düşünülmektedir.

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz ve metal iyonu için ICP-OES sonuçları

Bileşik	Kapalı formülü	% Deneysel(% Teorik)				
		C	H	N	S	M
4	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub> SFe <sub>2</sub>	25.60(25.66)	3.47(3.45)	6.01(5.99)	6.88(6.85)	23.83(23.87)
5	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O <sub>11</sub> SCo <sub>2</sub>	39.55(39.57)	4.17(4.15)	11.55(11.54)	4.45(4.40)	16.14(16.17)
6	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>15</sub> SNi <sub>2</sub>	36.00(36.03)	4.80(4.79)	10.50(10.50)	4.00(4.01)	14.65(14.67)
7	C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>13</sub> SZn <sub>2</sub>	37.10(37.08)	4.45(4.41)	10.80(10.81)	4.15(4.12)	16.78(16.79)

### 3. 3 UV-Vis Sonuçları (Results of UV-Vis)

Başlangıç maddeleri (1 ve 2), proton transfer tuzu (3) ve metal komplekslerinin (4-7) DMSO çözücüsü içinde alınan UV-Visible absorpsiyon spektrumları ve  $\epsilon_0$  değerleri Tablo 4’de verilmiştir.

3-7 Bileşiklerinin DMSO içinde alınan spektrumlarında,  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişleri 3 için 290 ve 303 nm; 4 kompleksi için 258 ve 284 nm; 5 kompleksi için 282 ve 292 nm; 6 kompleksi için 286 ve 416 nm ve 7 kompleksi için 282 nm olarak gözlenmiştir. Komplekslerdeki metal iyonunun d $\rightarrow$ d elektronik geçişleri, 4 kompleksi için 733 nm; 5 kompleksi için 724 nm; 6 kompleksi için 763 nm’de gözlenmiştir. 7 Kompleksinde, Zn(II) iyonu d<sup>10</sup> yapıları olduğu için d $\rightarrow$ d geçişi gözlenmemiştir.

Çalışılan tüm bileşiklerin UV-Vis spektrumları incelendiğinde, n $\rightarrow$  $\pi^*$  elektronik geçişlerine rastlanmamıştır. Bu geçişlerin, şiddetli  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişlerinin altında kaldığı düşünülmektedir. Ayrıca  $\pi \rightarrow \pi^*$  ve d $\rightarrow$ d geçiş şiddetlerinin ( $\epsilon_0$ ) beklenen değerler aralığında olduğu gözlenmiştir.

### 3. 4 Manyetik Duyarlılık Sonuçları ve Molar İletkenlik Sonuçları (Results of magnetic susceptibility and conductivity)

Sentezlenen metal komplekslerinin deneysel ve teorik manyetik duyarlılık sonuçlarında deneysel değerler ile teorik değerlerin Şekiller 4-7’de önerilen yapıları desteklediği gözlenmiştir.

Tablo 4 Sentezlenen bileşiklerin DMSO içindeki UV spektrumları (nm( $\epsilon_0$ ))

1	2	3	4	5	6	7
301(43400)	367(380)	303(48170)	284(11390)	292(3030)	416(30)	282(7120)
290(33540)	284(13630)	290(33540)	258(2880)	282(5320)	286(12550)	
			733(110)	724(90)	763(30)	

Sentezlenen 4-7 komplekslerinin metal atomu başına düşen manyetik duyarlılığı deneysel olarak sırasıyla 4.79, 3.74, 2.71 ve 0 BM bulunmuştur. Bu değerler komplekslerde sırasıyla 4, 3, 2 ve 0 eşleşmemiş elektron sayılarını işaret etmektedir. Buradan, 4 kompleksinde Fe(II) iyonunun d<sup>6</sup>, 5 kompleksinde Co(II) iyonunun d<sup>7</sup>, 6 kompleksinde Ni(II) iyonunun d<sup>8</sup> ve 7 kompleksinde Zn(II) iyonunun d<sup>10</sup> elektronik dağılımına sahip olduğu söylenebilir. Bunlar Şekiller 4-7’de önerilen yapıları desteklemektedir.

DMSO çözücüsü içinde (10<sup>-3</sup> M) yapılan iletkenlik ölçümleri 4 kompleksi için 6.5  $\mu$ S/cm, 5 kompleksi için 2.0  $\mu$ S/cm, 6 kompleksi için 2.2  $\mu$ S/cm ve 7 kompleksi için 2.5  $\mu$ S/cm olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar kompleks yapılarının beklendiği gibi iyonik olmadığını göstermektedir [25] ve bu da Şekiller 4-7’de önerilen yapıları desteklemektedir.

### 3. 5 *In vitro* İnhibisyon Çalışmalarının Sonuçları (Results of *In vitro* inhibition studies)

Başlangıç maddelerinin (sa, mal, ofda, fa, 1 ve 2), sentezlenen proton transfer tuzu (3), metal komplekslerinin (4-7) ve kontrol bileşiği olan asetazolamidin (AAZ) karbonik anhidraz izoenzimleri olan hCA I ve hCA II ’nin esteraz aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkileri *in vitro* olarak çalışılmıştır.

Tablo 5. Tüm bileşiklerin *In vitro* inhibisyon çalışmalarından elde edilen esteraz IC<sub>50</sub> ve K<sub>i</sub> değerleri

Madde	Esteraz IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)		K <sub>i</sub> ( $\mu$ M)	
	hCA I	hCA II	hCA I	hCA II
AAZ	4.21	3.12	3.10	2.20
sa	6.12	5.20	4.60	3.80

mal	İnhibe etmedi			
fa	İnhibe etmedi			
ofda	İnhibe etmedi			
<b>1</b>	164.37	151.21	102.00	93.41
<b>2</b>	İnhibe etmedi			
<b>3</b>	0.81	0.72	0.56	0.35
<b>4</b>	40.11	37.38	25.30	20.00
<b>5</b>	5.10	4.77	4.04	3.71
<b>6</b>	13.60	11.92	9.65	8.58
<b>7</b>	6.42	5.45	4.02	3.92

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar fa, ofda, mal ve 2'nin karbonik anhidraz izoenzimleri olan hCA I ve hCA II üzerinde herhangi bir inhibisyon etkisine sahip olmadığını göstermiştir. sa, 1 ve sentezlenen türev bileşikleri ise bu enzimler üzerinde inhibisyon etkisi göstermiştir. Tablo 5'deki değerlere bakıldığında 1'in inhibisyon etkisinin zayıf olduğu, ancak proton transfer tuzlarının ise kayda değer bir şekilde güçlü inhibisyon etkisi gösterdiği anlaşılmaktadır. Proton transfer tuzlarının metal kompleksleri de tuzların kendisine benzer şekilde güçlü inhibisyon potansiyeline sahiptir. Bu değerler kontrol bileşiği olan AAZ ile kıyaslandığında yeni sentezlenen bileşiklerin inhibisyon etkisinin AAZ ile kıyaslanabilir büyüklükte olduğu görülmektedir. Proton transfer tuzları ve metal komplekslerinin IC<sub>50</sub> ve K<sub>i</sub> değerleri arasında çok büyük farklılıklar bulunmamakla birlikte en güçlü inhibisyon etkisini 5 bileşiği göstermiştir (hCA I ve hCA II için esteraz IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 5.10 ve 4.77 µM, K<sub>i</sub> değerleri 4.04 ve 3.71 µM'dır). Metal komplekslerinin inhibisyon değerleri arasındaki farklılıklar liganın bağlanma şekline ve bağlanan ligant sayısına göre değişebilir. Sonuç olarak bileşiklerin hCA I ve hCA II üzerinde güçlü inhibisyon potansiyeline sahip olması, glokom tedavisi için daha ileri çalışmalar olan *in vivo* çalışmalarda da kullanılabileceğini göstermektedir. Elde edilen değerler diğer çalışmalar ile uyum içerisindedir [20,21,28].

#### 4. SONUÇLAR (RESULTS)

Bu çalışmada, 3-(4-sülfamoylfenilkarbamoyl)akrilik asit (1), 1H-benzimidazol (2) ve bunların reaksiyonundan elde edilen proton transfer tuzu (3) literatürde bulunan yöntemle sentezlenmiştir. Bunların Fe(II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II) metal kompleksleri (4-7) sentezlenmiştir. Amorf halde elde edilen metal komplekslerinin yapıları ise, elementel analiz, ICP-OES, FT-IR, UV-Vis, manyetik duyarlılık, molar iletkenlik, yük denkliği ve daha önceki çalışmalar ile önerilmiştir. Sentezlenen tüm maddeler DMSO, DMF gibi polar çözücülerde çözünmektedir.

Deneysel olarak elde edilen elementel analiz ve ICP-OES sonuçları spektroskopik çalışmalar sonucunda önerilen

yapılardan hesaplanan element miktarları ile uyum içerisindedir. Elementel analiz ve ICP-OES sonuçlarına göre metal komplekslerinde (4-7) metal:asit:baz oranı ise sırasıyla 2:1:-, 2:1:2, 2:1:2 ve 2:1:2 olarak bulunmuştur. 4 metal kompleksinde 2 ligandı kompleks oluşuma katılmamıştır.

Bu çalışmada sentezlenen 1 bileşiği ve tuzların IR spektrumlarına bakıldığında ν(N-H) gerilmelerinden kaynaklanan pikler gözlenmiştir. Metal komplekslerinde tuzda gözlenen ν(N<sup>+</sup>-H) pikleri gözlenmemiştir. ν(N-H) grubundan kaynaklanan gerilmelerinden kaynaklanan pikler ise ya spektrumda gözlenmiş yada yayvan OH piklerinin altında kaldığı için gözlenmemiştir. Bunun sonucunda kompleks bileşiklerde tuzun yapımında kullanılan asit veya bazın tamamlayıcı iyon şeklinde bulunmadığını göstermektedir. Buda önerilen yapıları desteklemektedir.

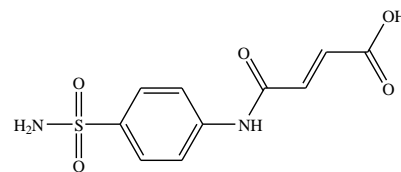
Başlangıç maddeleri, proton transfer tuzları ve metal komplekslerinin DMSO içerisinde alınan UV-Visible spektrumları ile π→π\* elektronik geçişleri ve metal komplekslerdeki metal iyonlarının d→d geçişlerinin dalga boyları belirlenmiş ve bu geçişler ε<sub>0</sub> değerleri ile desteklenmiştir.

Metal komplekslerinin (4-7) manyetik duyarlılık çalışmalarında; metal iyonlarının Fe(II) (d<sup>6</sup>), Co(II) (d<sup>7</sup>), Ni(II) (d<sup>8</sup>) ve Zn(II) (d<sup>10</sup>) şeklinde kaldığı ve sırasıyla dört, üç, iki ve sıfır tane eşleşmemiş elektron taşıdığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar diğer spektroskopik analizler ile uyum içerisindedir.

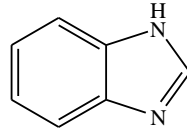
İletkenlik ölçümleri sonucunda bütün komplekslerin iyonik olmadığı bulunmuştur.

*In vitro* çalışmalar sonucunda yeni sentezlenen bileşiklerin karbonik anhidraz izoenzimleri olan hCA I ve hCA II üzerinde inhibisyon etkisine sahip olduğu gözlenmiştir. Buradan hareketle bu bileşiklerin daha ileri çalışmalar olan *in vivo* çalışmalarda kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

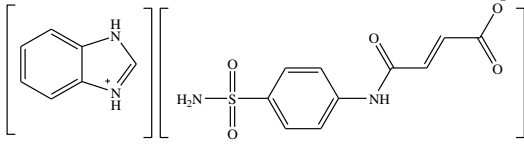
Bu çalışmada sentezlenen başlangıç maddeleri (1-2), proton transfer tuzu (3) ve metal komplekslerinin (4-7) yapıları Şekiller 1-7'de sırasıyla verilmiştir. Bu yapıların önerilmesinde, yukarıda tartışılan deneysel sonuçlar, yük denkliği ve daha önce yapılmış benzer çalışmalar dikkate alınmıştır [18,19,26-30].



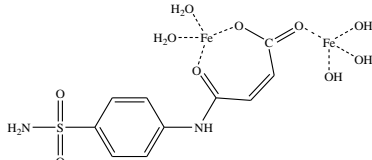
Şekil 1. (1) bileşiğinin yapısı



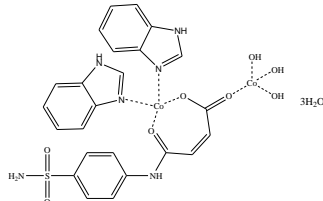
Şekil 2. (2) bileşiğinin yapısı



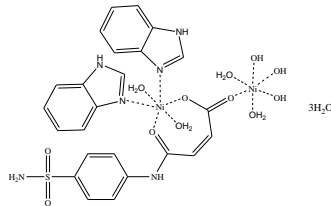
Şekil 3. (3) proton transfer tuzunun yapısı



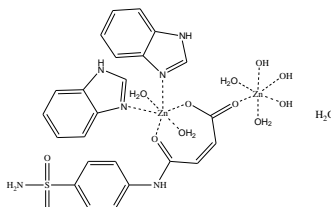
Şekil 4. (4) kompleksinin yapısı



Şekil 5. (5) kompleksinin yapısı



Şekil 6. (6) kompleksinin yapısı



Şekil 7. (7) kompleksinin yapı

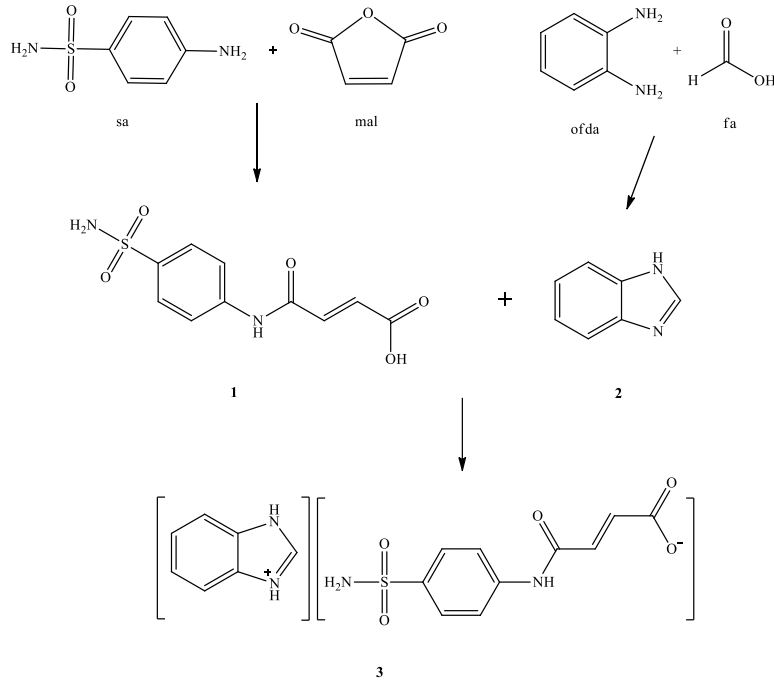
**KAYNAKLAR (REFERENCES)**

[1] J.C. MacDonald, P.C. Dorrestein, M.M. Pilley, M.M. Foote, J.L. Lundburg, R.W. Henning, A.J. Schultz, J.L. Manson, "Design of layered crystalline materials using coordination chemistry and hydrogen bonds", *J Am. Chem. Soc.* vol. 122, pp. 11692-11702, 2000.

- [2] H. Aghabozorg, F. Manteghi, S. Sheshmani, "A brief review on structural concepts of novel supramolecular proton transfer compounds and their metal complexes", *J Iran. Chem. Soc.* vol. 5, no. 2, pp. 184-227, 2008.
- [3] R.G. Allen, L.S. Pereira, D. Raes, M. Smith, "Crop evapotranspiration: Guidelines for computing crop water requirements", Irr and Drain, UN-FAO, Rome, Italy, pp. 56, 1998.
- [4] J.J. Prescott, D.J. Baggot, "Antimicrobial therapy in veterinary medicine", International Book Distributing Co. India, pp. 564-565, 1993.
- [5] R.J. Bywater, "Sulfonamides and diaminopyrimidines". In: *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*, Eds: G. C. Brander, D. M. Pugh, R. J. Bywater, W. L. Jenkins, 5 th Ed, Baillere Tindali, London, pp. 489-494, 1991.
- [6] C.T. Supuran, F. Briganti, S. Tilli, W.R. Chegwidden, A. Scozzafava, "Carbonic Anhydrase Inhibitors: Sulfonamide as Antitumor Agents", *Bioorg. Med. Chem.* vol. 9, pp. 703-714, 2000.
- [7] C. Yenikaya, M. Sarı, M. Bülbül, H. Ilkimen, H. Çelik, O. Büyükgüngör, "Synthesis, characterization and antiglaucoma activity of a novel proton transfer compound and a mixed-ligand Zn(II) complex", *Bioorg. Med. Chem.* vol. 18, no. 2, pp. 930-938, 2010.
- [8] C. Yenikaya, M. Sarı, M. Bülbül, H. Ilkimen, B. Çınar, O. Büyükgüngör, "Synthesis and characterization of two novel proton transfer compounds and their inhibition studies on Carbonic Anhydrase isoenzymes", *J Enzyme Inhi. Med. Chem.* vol. 26, no. 1, pp. 104-114, 2011.
- [9] J. Stenesh. "Biochemistry Biochemistry: Solutions Manual" Springer Science & Business Media, New York pp. 102, 1998.
- [10] S. Vega, J.A. Diaz. "Synthesis and cytostatic activity of some aryl- and hetarylsulfonylhydrazones", *Pharmazie*, vol. 47, no. 10, pp. 765-767, 1992.
- [11] M. Tuncbilek, T. Kiper, N. Altanlar, "Synthesis and in vitro antimicrobial activity of some novel substituted benzimidazole derivatives having potent activity against MRSA" *European J Med. Chem.* vol. 44, pp. 1024-1033, 2009.
- [12] S.O. Podunavac-Kuzmanović, D. M. Cvetković, "Antibacterial evaluation of some benzimidazole derivatives and their zinc(II) complexes", *J Serb. Chem. Soc.* vol. 72, no. 5, pp. 459-466, 2007.
- [13] K.F. Ansari, C. Lal, "Synthesis, physicochemical properties and anti-microbial activity of some new benzi-midazole derivatives". *Eur. J Med. Chem.* vol. 44, pp. 4028-4033, 2009.

- [14] Z. Kazimierczuk, J.A. Upcroft, P. Upcroft, A. Gorska, B. Starosciak, A. Laudy, "Synthesis and antiprotozoal activity of some 2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole bioisosteres". *Acta. Biochim. Pol.* vol. 49, pp. 185–195, 2002.
- [15] H. Grocer, C. Kus, D.W. Boykin, S. Yildiz, N. Altanlar, "Synthesis and Anti-fungal Properties of Some Benzimidazole Derivatives". *Bioorg. Med. Chem.* vol. 10, pp. 2589–2596, 2002.
- [16] F. Bergmann, D. Schapiro, "Further acylation experiments with sulfanilamide and heterocyclic amines", *J. Org. Chem.* vol. 7, no. 5, pp. 419-423, 1942.
- [17] E.C. Wagner, W.H. Millett, "Benzimidazole", *Org. Synth. Coll.* vol. 2, pp. 65 1943.
- [18] B. Ceyhan, 2013 "2-Hidrojenbenzimidazol ile 4-okso-4-((4-sülfomoiifenil)amino)büt-2-enoik asit tuzunun sentezi, geçiş metal komplekslerinin hazırlanması ve kullanım alanlarının araştırılması", Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [19] C. Yenikaya, H. İlkimen, M.M. Demirel, B. Ceyhan, M. Bülbül, E. Tunca, Preparation of Two Maleic Acid Sulfonamide Salts And Their Cu(II) Complexes and Antiglaucoma Activity Studies, *J Braz. Chem. Soc.* vol. 27, no. 10, pp. 1706-1714, 2016.
- [20] J.A. Verpoorte, S. Mehta, J.T. Edsall, "Esterase activities of human carbonic anhydrases B and C", *J Biol. Chem.* vol. 242, pp. 4221–4229, 1967.
- [21] A. Innocenti, A. Scozzafava, S. Parkkila, L. Pucceti, G. De Simone, C.T. Supuran, "Investigations of the esterase, phosphatase, and sulfatase activities of the cytosolic mammalian carbonic anhydrase isoforms I, II, and XIII with 4-nitrophenyl esters as substrates", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* vol. 18, pp. 2267–2271, 2008.
- [22] M. Bulbul, O. Hisar, S. Beydemir, M. Ciftci, O.İ. Kufrevioğlu, "The in vitro and in vivo inhibitory effects of some sulfonamide derivatives on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) erythrocyte carbonic anhydrase activity". *J Enzyme Inhib. Med. Chem.* vol. 18, pp. 371–375, 2003.
- [23] M. Ciftci, M. Bulbul, M. Gul, K. Gumuştekin, Ş. Dane, H. Suleyman, "Effects of nicotine and Vitamin E on carbonic anhydrase activity in some rat tissues in vivo and in vitro", *J Enzyme Inhib. Med. Chem.* vol. 20, pp. 103–109, 2005.
- [24] B.T. Gowda, K. Jyothi, J.D.D.Z. Souza, "Infrared and NMR spectra of arylsulphonamides, 4-X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> and i-X, j-YC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (X = H; CH<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; F; Cl; Br; I or NO<sub>2</sub> and i-X, j-Y = 2,3-(CH<sub>3</sub>)(2); 2,4-(CH<sub>3</sub>)(2); 2,5(CH<sub>3</sub>)(2); 2-CH<sub>3</sub>, 4-Cl; 2-CH<sub>3</sub>, 5-Cl; 3-CH<sub>3</sub>, 4-Cl; 2,4-Cl-2 or 3,4-Cl-2)", *Naturforsch* vol. 57a, pp. 967-973, 2002.
- [25] W.J. Geary, "The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds", *Coor. Chem. Rev.* vol. 7, no. 1, pp. 81-122, 1971.
- [26] C. Yenikaya, H. İlkimen, M.M. Demirel, B. Ceyhan, E. Tunca, M. Bülbül. "2-Aminopiridin ile (E)-4-Okso-4-((4-sülfamoyilfenil)amino)büt-2-enoik Asitin Proton Transfer Tuzunun Sentezi, Metal Komplekslerinin Hazırlanması ve İnhibisyon Özelliklerinin İncelenmesi", *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, vol. 16, pp. 41-53, 2016.
- [27] M.M. Demirel, 2013, "2-Aminopiridin ile 4-okso-4-((4-sülfomoiifenil)amino)büt-2-enoik asit tuzunun sentezi, geçiş metal komplekslerinin hazırlanması ve kullanım alanlarının araştırılması", Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- [28] A.I. Shah, H.M. Shukla, J. Shah, D.S. Raj, "Novel co-ordination polymers of 8-hydroxyquinoline", *Elixir. Chem. Phys.* vol. 44, pp. 7378-7381, 2012.
- [29] M. Ashok, A.V.S.S. Prasad, V. Ravinder, "Synthesis, spectral studies and catalytic activity of ruthenium(II) complexes with organic amide ligands", *J Braz. Chem. Soc.* vol. 18, no. 8, pp. 1492-1499, 2007.
- [30] K.N. Lazarou, S. Perlepes, V. Psycharis, C. Raptopoulou, "Synthetic study of the ternary copper(II)/maleamate(-1)/1,10-phenanthroline reaction system: Mononuclear, dinuclear and polymeric complexes", *Polyhedron* vol. 27, pp. 2131–2142, 2008.

## EKLER



Ek Şekil 1. (1-3) Bileşiklerinin sentezi.

Ek Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri

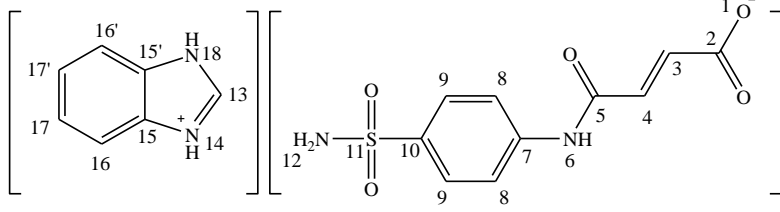
Bileşik	Renk	Mol Kütle (g/mol)	Erime Noktası (°C)	Verim(%)
1	Sarı	270.26	198-201	90
2	Beyaz	118.14	170-171	86
3	Beyaz	388.40	141	79

Ek Tablo 2. 1 ve 2 bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumunun kimyasal kayma değerleri δ (ppm)

1				2			
<b>H<sup>1</sup></b>	12.9 (1H,s)	<b>C<sup>2</sup></b>	168 ppm	<b>H<sup>13</sup></b>	8.2 (1H,s)	<b>C<sup>16</sup></b>	144 ppm
<b>H<sup>3</sup></b>	6.50 (1H, d) [3J <sub>H3-H4</sub> = 11.96 Hz]	<b>C<sup>3</sup></b>	137 ppm	<b>H<sup>16</sup></b>	7.60 (2H, dxd) [3J <sub>H16/H16'-H17/H17'</sub> = 5.97 Hz, 4J <sub>H16/H16'-H17'/H17</sub> = 2.76 Hz]	<b>C<sup>17</sup></b>	122 ppm
<b>H<sup>4</sup></b>	6.36 (1H, d) [3J <sub>H4-H3</sub> = 11.95 Hz]	<b>C<sup>4</sup></b>	119 ppm	<b>H<sup>17</sup></b>	7.20 (2H, dxd) [3J <sub>H17-H16/H17'</sub> veya H17'-H16/H17 = 6.02 Hz, 4J <sub>H17/H17'-H16'/H16</sub> = 2.87 Hz]	<b>C<sup>15</sup></b>	138 ppm
<b>H<sup>6</sup></b>	10.8 (1H, s)	<b>C<sup>5</sup></b>	164 ppm	<b>H<sup>18</sup></b>	-	<b>C<sup>13</sup></b>	116 ppm
<b>H<sup>8</sup> ve H<sup>9</sup></b>	7.80 (4H, s)	<b>C<sup>7</sup></b>	139 ppm				
<b>H<sup>12</sup></b>	7.30 (2H, s)	<b>C<sup>8</sup></b>	132 ppm				
		<b>C<sup>9</sup></b>	131 ppm				
		<b>C<sup>10</sup></b>	142 ppm				



Ek Tablo 3. **3** bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumunun kimyasal kayma değerleri δ(ppm)

			
H <sup>13</sup>	8.20 (1H,s)	C <sup>2</sup>	168 ppm
H <sup>16</sup> ve H <sup>16'</sup>	7.60 (2H, dxd) [ <sup>3</sup> J <sub>H16/H16'-H17/H17'</sub> = 5.98 Hz, <sup>4</sup> J <sub>H16/H16'-H17'/H17</sub> = 2.99 Hz]	C <sup>5</sup>	164 ppm
H <sup>17</sup> ve H <sup>17'</sup>	7.20 (2H, dxd) [ <sup>3</sup> J <sub>H17-H16/H17'</sub> veya H17'-H16/H17 = 6.02 Hz, <sup>4</sup> J <sub>H17/H17'-H16'/H16</sub> = 2.86 Hz]	C <sup>10</sup>	142 ppm
H <sup>3</sup>	6.49 (1H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H3-4</sub> = 12.00 Hz]	C <sup>7</sup>	139 ppm
H <sup>4</sup>	6.34 (1H, d) [ <sup>3</sup> J <sub>H4-3</sub> = 11.90 Hz]	C <sup>13</sup>	116 ppm
H <sup>6</sup>	10.80 (1H, s)	C <sup>3</sup>	127 ppm
H <sup>8</sup> , H <sup>9</sup>	7.80 (4H,s)	C <sup>4</sup>	119 ppm
H <sup>12</sup>	7.20 (2H, s)	C <sup>16</sup>	143 ppm
H <sup>14</sup> , H <sup>18</sup>	-	C <sup>15</sup>	138 ppm
		C <sup>9</sup>	132 ppm
		C <sup>8</sup>	131 ppm
		C <sup>17</sup>	123 ppm

Ek Tablo 4. Başlangıç maddeleri, (sa, mal, ofda) ve **1-3**'ün FT-IR bandları (cm<sup>-1</sup>)

	sa	mal	ofda	fa	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
v(OH)	-	-	-	3110(br)	2900(br)	-	-
v(NH <sub>2</sub> )	3478(m)	-	3362(m)	-	3352(m)	3349(m)	3365(m)
	3375(m)	-	3282(m)	-	3263(m)	-	3322(m)
	3267(m)	-	-	-	3212(m)	-	3266(m)
	3216(m)	-	-	-	-	-	-
v(NH) <sup>+</sup>	-	-	-	-	-	-	2757(w)
							2586(w)
v(CH) <sub>Ar</sub>	3063(w)	3128(w)	3028(w)	-	3068(w)	3061(w)	3066(w)
v(C=O) <sub>amit</sub>	-	-	-	-	1630(w)	-	1626(s)
v(C=O) <sub>asit</sub>	-	1783(s)	-	1682(s)	1695(s)	-	1668(s)
v(C=N)	1629(s)	1591(s)	1629(s)	-	1549(s)	1626(s)	1625(s)
v(C=C)	1595(s)	1566(s)	1589(s)	-	1496(s)	1582(s)	1606(s)
	1557(s)	1462(s)	1498(s)	-	1468(s)	1544(s)	1525(s)
	1503(s)	-	1457(s)	-	1425(s)	1455(s)	1455(s)
	1458(s)	-	-	-	1401(s)	-	1439(s)
v(S=O)	1438(s)	-	-	-	1397(s)	-	1409(s)
	1313(s)	-	-	-	1317(s)	-	1312(s)
	1143(s)	-	-	-	1193(s)	-	1169(s)
	1094(s)	-	-	-	1093(s)	-	1095(s)

Ek Tablo 5. Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz ve metal iyonu için ICP-OES sonuçları

Bileşik	Kapalı formülü	% Deneysel (% Teorik)				
		C	H	N	S	M
HSAMAL	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	44.46(44.44)	3.78(3.73)	10.32(10.37)	11.85(11.86)	-
Bİ	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub>	71.20(71.17)	5.15(5.12)	23.75(23.71)	-	-
HBİSAMAL	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	52.60(52.57)	4.13(4.15)	14.45(14.43)	8.30(8.26)	-