

**METAN SÜLFONİLHİDRAZON TÜREVLERİ İLE Ni(II) VE Co(II)
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE ANTİBAKTERİYEL
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Pınar GÜVENÇ

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TEMMUZ 2007
ANKARA**

Pınar GÜVENÇ tarafından hazırlanan “METAN SÜLFONİLHİDRAZON TÜREVLERİ İLE Ni (II) VE Co (II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ” adlı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd.Doç.Dr. Ümmühan Özdemir ÖZMEN
Tez Yöneticisi

Bu çalışma jürimiz tarafından oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof.Dr. Hamza YILMAZ.....
Üye : Doç.Dr.Nihal YÜCEL.....
Üye : Yrd.Doç.Dr.Ümmühan Özdemir ÖZMEN.....
Tarih : 04 / 07 / 2007

Bu tez, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygundur.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Pınar GÜVENÇ

**METAN SÜLFONİLHİDRAZON TÜREVLERİ İLE Ni(II) VE Co(II)
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ
(Yüksek Lisans Tezi)**

Pınar GÜVENÇ

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Temmuz 2007**

ÖZET

Bu çalışmada metansülfonik asit hidrazit ile bundan türetilen 5-metilsalisilaldehitmetansülfonilhidrazon (5msalmsh) ve 5-metil-2-hidroksi asetofenonmetansülfonilhidrazon (5mafmsch) bileşikleri sentezlendi. Yeni sülfonil hidrazonların yapısı element analizi, FTIR, ¹³C-NMR ve ¹H-NMR kullanılarak belirlendi ve ayrıca 5msalmsh ın yapısı X-ışınları kırınım yöntemiyle desteklendi. Sülfonilhidrazonların Ni(II) ve Co(II) kompleksleri sentezlenerek yapıları; element analizi, FTIR, ¹³C-NMR, ¹H-NMR, LC/MS spektroskopik yöntemleri, iletkenlik, manyetik duyarlık ölçümleri ve termal yöntemlerle incelendi. Sentezlenen bileşiklerin, gram pozitif: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium* ve gram negatif: *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* bakterilerine karşı aktiviteleri minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) metodu kullanılarak incelenmiştir.

Bilim Kodu : 405.01.01
Anahtar Kelimeler : Hidrazit, sülfonil hidrazon, Nikel(II), Kobalt(II) kompleksleri, X ışınları yöntemi, antibakteriyel aktivite.
Sayfa Adedi : 68
Tez Yöneticisi : Yrd.Doç.Dr.Ümmühan Özdemir ÖZMEN

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY
OF METHANE SULFONYL HYDRAZONE DERIVATIVES
AND Ni(II), Co(II) COMPLEXES**

(M.Sc. Thesis)

Pınar Güvenç

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

July 2007

ABSTRACT

In this work, methanesulfonic acid hydrazide and its derivatives 5methylsalicylaldehydemethanesulfonylhydrazone (5msalmsh), 5-methyl 2-hydroxyasetophenonemethanesulfonylhydrazone(5mafms) were synthesized. The structures of new sulfonylhydrazones were determined by using elemental analysis, FTIR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR, and also 5msalmsh was supported with X-ray crystallography method. Ni(II) and Co(II) complexes of sulfonylhydrazones were synthesized and their structures were investigated by using elemental analysis, FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC/MS spectrophotometric methods, magnetic susceptibility, conductivity measurements and thermal studies. The antibacterial activities of synthesized compounds were studied against gram positive bacteria; *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus magaterium* and gram negative bacteria; *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* by using Minimum Inhibitory Concentration (MIC) method.

Science Code : 405.01.01
Key Words : Hydrazide, sülfonilhydrazone, Ni(II), Co(II)
complexes, X ray method, antibacterial activite.
Page Numbers : 68
Advisor : Asst.Prof.Ümmühan Özdemir ÖZMEN

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli katkılarıyla beni yönlendiren hocam Yrd.Doç.Dr.Ümmühan Özdemir ÖZMEN'e, laboratuvar çalışmaları sırasında katkıları için Fatma Hamurcu'ya, özveriyle yardımlarını esirgemeyen Engin Metin'e, maddi ve manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	7
2.1. Kemoterapi.....	7
2.2. Etki Mekanizmaları	8
2.3. Yapı-Aktivite ilişkileri.....	12
2.4. Sınıflandırılmaları	13
2.4.1. Sistemik Sülfonamidler	14
2.4.2. Gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler.....	22
2.4.3. Oftalmik enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler	23
2.4.4. Üriner enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler	23
2.4.5. Yanık tedavisinde kullanılan sülfonamidler.....	24
2.4.6. Vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan sülfonamidler	25
2.5. Sülfonlar	26
2.6. Hidrazit ve Sülfonilhidrazitler	27
2.7. Hidrazin ve Türevlerinin Aldehit ve Ketonlarla Reaksiyonları.....	28

	Sayfa
3.1. Materyaller.....	30
3.1.1. Etilasetat	30
3.1.2. Asetonitril	30
3.1.3. Susuz MCl_2 ($M=Ni, Co$) eldesi.....	30
3.2. Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar	30
4. DENEYSEL BÖLÜM.....	32
4.1. Ligandların Sentezi.....	32
4.1.1. Metansülfonik asit hidrazit (msh)	32
4.1.2. 5-metilsalisilaldehit metansülfonilhidrazon (5msalmsh)	33
4.1.3. 5-metil-2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon (5mafmsch)	33
4.2. Komplekslerin Sentezi.....	33
4.2.1. Bis (5-metilsalisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)Ni(II) dihidrat (Ni5msalmsh)	33
4.2.2. Bis (5-metilsalisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)Co(II) dihidrat (Co5msalmsh)	34
4.2.3. Bis (5-metil-2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato)Ni(II) (Ni5mafmsch)	34
4.2.4. diakuabis(5-metil-2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato) Co(II) hidrat (Co-5mafmsch).....	34
4.3. Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi.....	35
5. SONUÇLAR.....	36
5.1. Ligantların Deneysel Verileri	36
5.1.1. 5-metilsalisilaldehit metansülfonilhidrazon(5msalmsh)	36
5.1.2. 5-metil-2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon (5mafmsch)	42

Sayfa

5.2. Komplekslerin Deneysel Verileri.....	46
5.2.1. Bis (5-metilsalisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)Nikel(II) dihidrat (Ni-5msalmsh).....	46
5.2.2. Bis(5metilsalisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)Kobalt(II) dihidrat (Co-5msalmsh)	50
5.2.3. Bis (2-hidroksi 5-metilasetofenonetansülfonilhidrazonato) Nikel(II)_(Ni5mafms).....	53
5.2.4. Diakuabis(2-hidroksiasetofenonetansülfonilhidrazonato) Kobalt(II)hidrat (Co- 5mafms)	55
5.3. Bileşiklerin Antibakteriyel Özelliklerinin Sonuçları.....	58
6. YORUM VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	67

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Bazı kısa ve orta etki süreli sülfonamidler.....	14
Çizelge 2.2. Uzun etki süreli bazı sülfonamidler.....	19
Çizelge 2.3. Gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler.....	22
Çizelge 4.1. Ligantların ve komplekslerin element analizi sonuçları.....	35
Çizelge 5.1. Molekül içi ve moleküller arası Hidrojen bağları.....	38
Çizelge 5.2. Ligantların ¹ H-NMR spektroskopik verileri.....	40
Çizelge 5.3. 5msalmsh ve 5mafmsH'un ¹³ C-NMR spektroskopik verileri.....	41
Çizelge 5.4. Ligantların ve Komplekslerin IR Titreşim dalga sayıları.....	45
Çizelge 5.5. Bileşiklerin MİK değerleri (µg/mL).....	57

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Asetazolamit, metazolamit ve amsulf'un kristal yapıları.....	3
Şekil 2.1. Sülfanilamitin etki mekanizması.....	9
Şekil 2.2. Bir folik asit türevi olan tetrahidro folik asit.....	10
Şekil 2.3. Sülfaproksilin sentezi.....	18
Şekil 2.4. Salazosülfadimidinin sentezi.....	21
Şekil 2.5. Sülfaloksik asit sentezi.....	22
Şekil 2.6. Sülfakarbamit sentezi.....	24
Şekil 2.7. Gümüş Sülfadiazin sentezi.....	25
Şekil 2.8. Sülfabenzamit sentezi.....	25
Şekil 2.9. Hidrazin ve türevlerinin aldehit ve ketonlarla reaksiyonları.....	28
Şekil 2.10. Wolf Kishner çevrimi.....	29
Şekil 4.1. Metansülfonik asit hidrazit sentezi.....	32
Şekil 5.1. Moleküler yapı.	37
Şekil 5.2. Hidrojen bağları.	37
Şekil 5.3. 5msalmsh bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	39
Şekil 5.4. 5msalmsh'ın D ₂ O değişim spektrumu.....	39
Şekil 5.5. 5msalmsh bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.	40
Şekil 5.6. 5msalmsh'ın IR spektrumu.....	42
Şekil 5.7. 5mafmsb bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	43
Şekil 5.8. 5mafmsb'ın D ₂ O değişim spektrumu.....	43
Şekil 5.9. 5mafmsb bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	44

Şekil	Sayfa
Şekil 5.10. 5mafmsb'ın IR spektrumu.....	45
Şekil 5.11. Ni-5msalmsb'ın LC-MS spektrumu.....	47
Şekil 5.12. Ni-5msalmsb'ın IR spektrumu.....	47
Şekil 5.13. Ni-5msalmsb'ın TGA eğrisi.....	49
Şekil 5.14. Co-5msalmsb'ın LC-MS spektrumu.....	50
Şekil 5.15. Co-5msalmsb'ın IR spektrumu.....	51
Şekil 5.16. Co-5msalmsb'ın TGA eğrisi.....	52
Şekil 5.17. Ni-5mafmsb LC-MS spektrumu.....	53
Şekil 5.18. Ni-5mafmsb IR spektrumu.....	54
Şekil 5.19. Co-5mafmsb'ın LC-MS spektrumu.....	56
Şekil 5.20. Co-5mafmsb'ın IR spektrumu.....	57
Şekil 5.21. Co-5mafmsb'ın TGA eğrisi.....	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

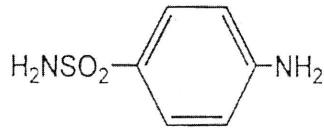
Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
br	Yayvan bant
m	Orta şiddetli bant
v	Gerilme titreşimi
s	Şiddetli bant
w	Zayıf şiddetli bant
δ	Düzlem içi bükülme
γ	Düzlem dışı bükülme

Kısaltmalar	Açıklama
FTIR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
LC/MS	Likid Kromatografi Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
UV-GB	Ultraviyole Görünür Bölge Spektroskopisi

1. GİRİŞ

Sülfonamidler, ilk modern antibiyotiklerden olup insanlar üzerinde 1930'larda kullanılmaya başlanmıştır. 1935 ve 1948 yılları arasında 4500 sülfonamid türevi sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiflikleri incelenmiştir, ancak bu bileşiklerden %0,5'i ilaç olarak kullanılmıştır. Bakterilerin sülf ilaçlarına karşı geliştirdikleri direnç ve sülf ilaçlarının yan etkilerinin fazla oluşu nedeniyle 1940'larda keşfedilen penisilin, sülf ilaçlarının yerini almıştır. Halen ilaç olarak kullanılmakta olan bazı sülfonamidler ve tedavi edici etkileri sırasıyla şu şekilde örnek verilebilir: Trimetoprim-sülfametoksazol zatürreye, Pirimetamin-sülfadiazin serebraltoksoplazmaya, Trimetoprim-sülfametoksazol üriner sistem enfeksiyonlarına, gümüş sülfadiazin yanmış hastalardaki bakteri enfeksiyonlarına, sodyum sülfasetamid göz ve kulak enfeksiyonlarına ve sülfadoksin-sülfalan-kininin sıtmaya iyi geldiği bilinmektedir. Sülf ilaçlarının antimikrobiyal olarak ilk keşfedileni sülfanilamittir [1]. Sülfonilamid, benzen halkası üzerinde para konumunda amino ve sülfonamid grubu içerir.



Sülfonilamid

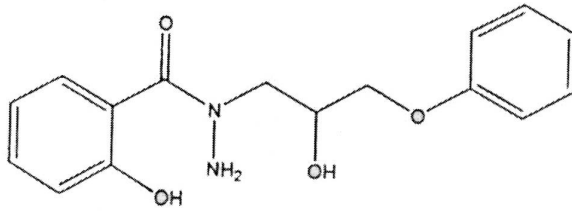
Sülfonamid terimi;

- Anilinle süstitüe olmuş sülfonamidler yani sülfanilamidler.
- Sülfonamid oluşturan ön ilaçlar (sülfasalazin).
- Anilin yapısı taşımayan sülfonamidler (mafenit) gibi antibakteriyel bileşikler ifade etmek için kullanılmakla beraber tolbutamid (oral antidiyabetik), furosemit ve klortalidon (diüretik) gibi antibakteriyel özelliği olmayan sülfonamidler de vardır.

O zamanlarda sülfonamid yapısının “ana” farmakofofor içerdiği düşünülmüştür. İkinci nesil sülf ilaçlarının yapıları, ilaçların çözünürlüğünü ve aktifliğini arttırmak için

sülfiaksazol ve sülfadiazin olarak bir miktar değiştirilmiştir. Farmakofor, alıcı (reseptör) sitesine bağlanan ve molekülün biyolojik aktifliğinden sorumlu olan molekül içindeki atom gruplarıdır [2].

Farmakoforlar, belirli bir biyolojik aktifliğe göre tespit edildikten sonra istenen biyolojik aktifliğe uygun olabilecek yeni ilaç tasarımlarında kullanılırlar, ligant tabanlı bilgisayar destekli ilaç tasarımları (CADD) bunlardan biridir [3]. Örneğin, o-bis-hidroksi katehol ve türevleri, HIV inhibitörü olarak ve AIDS tedavisinde kullanılmaktadır. İlaç tasarımcıları 3D-farmakofor araştırmaları ile N-(2-hidroksibenzoil)-N'-(2-hidroksi-3-fenoksipropil) hidrazin bileşiğinin aynı amaçlı kullanılabileceğini öngörmüşlerdir. Deneyler bu öngörüğü doğrulamıştır ve son çalışmalar N-(2-hidroksibenzoil)-N-(2-hidroksi-3-fenoksipropil)hidrazin ile N, N-bis-salisilhidrazin bileşiklerinin 1:1 karışımlarının daha iyi sonuç verdiğini göstermiştir [4].

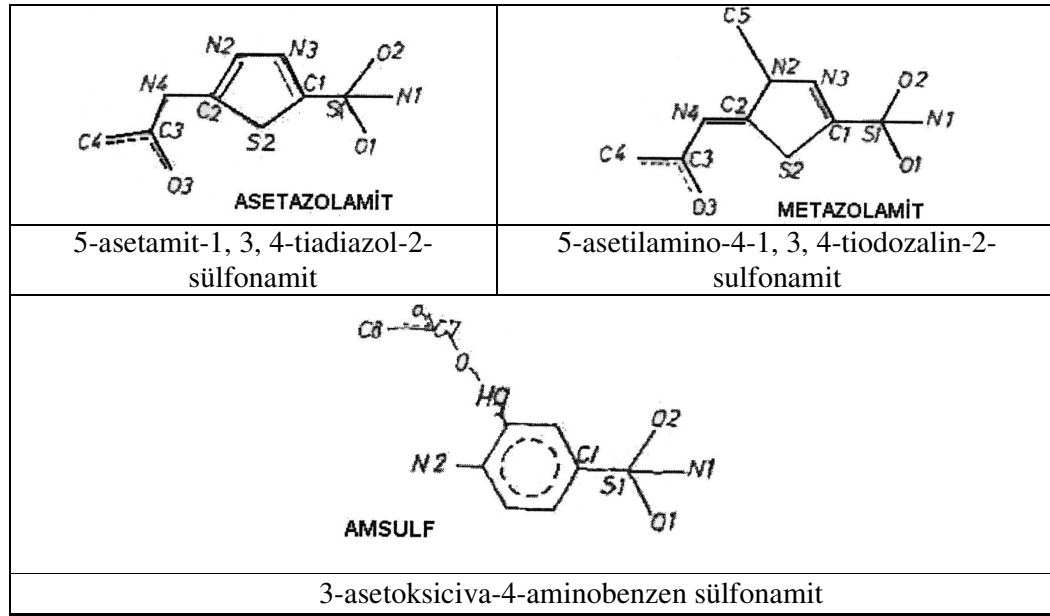


N-(2-hidroksibenzoil)-N'-(2-hidroksi-3- fenoksipropil)hidrazin

Farmakofor olan sülfonamidler ile yapılan ve kuantum-kimyasal hesaplamalara dayanan ilaç tasarım (DD) çalışmaları bu bileşiklerin anti-epileptik olarak kullanılabileceğini öngörmüştür. Carbamazepine, phenytoin ve topiramate bileşikleri halen tedavi amaçlı kullanılmaktadır [5].

Sülfonamidler karbonik anhidraz enzim inhibitörü olarak bilinmektedirler. Bu enzim, canlılarda bulunur ve karbonik asitin karbondioksite dönüşümünü katalizler. Farklı insan karbonik anhidraz izoenzimleriyle kompleks oluşturan bu ilaçların tam kristal yapıları hem sülfonamid ilaçlar ile moleküler seviyede karbonik anhidrazın inhibisyon mekanizmasını anlamak için hemde yan etkisi en az olan ilaçların rasyonel düzenlemesi için oldukça önemlidir. Karbonik anhidraz enzimi ile

kompleks oluşturan bazı sülfon amit ilaçlarından olan asetazolamit (5-asetamit-1, 3, 4-tiadiazol-2-sülfonamit: AZM), amsulf (3-asetoksiciva-4-aminobenzen sülfonamit: AMS) ve methazol amit(5- asetilamino-4-1, 3, 4-tiodozalin-2-sulfonamit MZM)'in kristal yapılarını bildirdiler [6-10].



Şekil 1.1. Asetazolamit, metazolamit ve amsulf'un kristal yapıları

Sülfonamit ve türevleri, antimikrobiyal, antiviral, hipoglisemik ve antitümör etkisine sahiptirler. Anti-tümör etkisi gösterdiği bilinen sülfonamitler ilaç sanayisinde geniş ölçüde kullanılmaktadır [11-14]. Sülfonamit $R-SO_2-NR_1R_2$ grubu, organik ve tıbbi kimyada çok karşılaşılan bir gruptur [15]. Sülfonamitler, ayrıca yangına dayanıklı epoksi reçinesi üretiminde kullanılırlar [16].

Metan sülfonamitler ($CH_3SO_2NH_2$) ilaç yapımında en çok kullanılan fonksiyonel grup olarak bilinir. Hidrazin grubu içeren bileşiklerin pek çok biyolojik aktifliğe sahip oldukları ve sitostatik aktivite gösterdiği bilinmektedir ve bazı sülfonilhidrazinlerin de antineoplastik etkisi (habis hücrelerin büyümesini ve yayılmasını önleme etkisi) olduğu bilinmektedir [17-18].

Son yıllarda hidrazin ve hidrazon türevlerinin geniş bir alanda kullanılabilme özelliğinden dolayı konu ile ilgili çalışmaların hızla arttığı görülmektedir. Hidrazin grubu içeren bileşiklerin sitostatik etki gösterdiği bilinirken hidrazon türevlerinin de farmakolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir [19]. Ayrıca hidrazonlar, biyolojik sistemlerde, analitik kimyada ve doğrusal olmayan optik sistemlerde (NLO) kullanıldıkları için, bunlar üzerine pek çok çalışma yapılmaktadır. Aril hidrazonların metal kompleksleri, tümör [20], tüberküloz [21], lepra ve zihin bozuklukları gibi hastalıklarda tedavi amaçlı kullanılmaktadır [22]. Hidrazon türevlerinin iyi bir şelat oluşturabilmeleri nedeniyle geçiş metalleri ile kararlı bileşikler oluşturduğu görülmektedir [23].

İlaç olarak kullanılan bileşik ve komplekslerde aranan özelliklerden biri de suda çözünür olmasıdır. Bu amaçla sudaki çözünürlüğü fazla olan bileşiklerin ve komplekslerin sentezlenmesi üzerinde yoğun araştırma yapılmaktadır. Bu nedenle, sudaki çözünürlüğü artırdığı bilinen sülfon grubu içeren türevler üzerinde de pek çok çalışma yapılmaktadır.

Metan sülfonik asit hidrazit($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$) bileşiği hem sülfonamid hem de hidrazin grubu içeren basit yapıda organik bir bileşiktir. 1955 yılında Newcombe tarafından ilk kez sentezlenmiş [24] fakat yapısı spektroskopik olarak aydınlatılmamıştır. 1999 yılında Dodoff ve arkadaşları bu bileşiğin yapısını spektroskopik yöntemlerle belirlemiş ve biyolojik aktifliğini açıklamıştır [25]. Lenco ve arkadaşları, 1999 yılında bu molekülün X ışınları ile yapısını belirlemiş, normal koordinat analizi ile titreşim frekanslarını hesaplamış ve ab initio yöntemi ile çeşitli konformasyonlarını belirlemiştir [26].

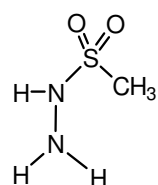
Metan sülfonik asit hidrazit ve onun karbonil bileşikleriyle yaptığı kondenzasyon ürünleri farmakolojik aktif madde olarak ilgi çekicidir. Literatürde birkaç tane metan sülfonil hidrazona rastlanmış ama yapıları detaylı olarak aydınlatılmamıştır. Sülfonamid ve sülfon ilaçlarından sentezlenen Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri de biyolojik aktiflik göstermektedir [27-28]. Sülfonamidler aynı zamanda diüretik olarak da kullanılırlar [29].

Son yıllarda metansülfonik asit hidrazit bileşiğinin yanısıra etan sülfonik asit hidrazit [30] ve propan sülfonik asit hidrazit [31] bileşiği de sentezlenmiş ve bunların hidrazon bileşikleri ile metal kompleksleri elde edilerek yapıları tayin edilmiştir [32-35]. Ayrıca sentezlenen bazı hidrazonların biyolojik aktivitelerinin yanısıra alüminyum alaşımı üzerinde inhibitör özellikleri de incelenmiştir [36].

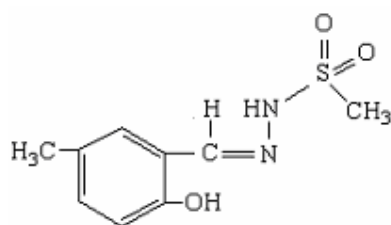
Bu çalışmada metansülfonik asit hidrazit ile 5metilsalisilaldehit ve 5-metil-2-hidroksiasetofenon kullanılarak, 5metilsalisilaldehitmetansülfonilhidrazon (5msalmsh) ve 5-metil-2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazon(5mafmsch) bileşikleri ilk kez sentezlenmiştir. Yapıları X-ışınları kırınım yöntemi(5msalmsh), element analizi, FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Ayrıca bunların Ni(II) ve Co(II) kompleksleri sentezlenmiş yapıları LC/MS, FTIR spektrumları, iletkenlik ve manyetik duyarlık ölçümleri ve TGA metodu ile aydınlatılmıştır ve sentezlenen tüm bileşiklerin 5 bakteriye karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin ve komplekslerin isimleri ve formülleri aşağıda verilmektedir.

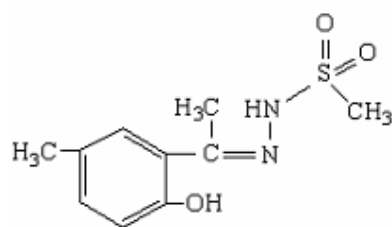
1. (msh) : Metansülfonik asit hidrazit
2. (5msalmsh) : 5-metilsalisilaldehit metansülfonilhidrazon
3. (5mafmsch) : 5-metil-2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon
4. Ni(5msalmsh)₂.2H₂O : bis (5-metilsalisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)Ni(II) dihidrat
5. Co(5msalmsh)₂.2H₂O : bis(5-metilsalisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)Co(II) dihidrat
6. Ni(5mafmsch)₂ : bis (5-metil-2-hidroksiasetofenon metan sülfonilhidrazonato)Ni(II)
7. Co((5mafmsch)₂.2H₂O).H₂O : diakuabis(5-metil-2-hidroksiasetofenonmetansülfonil hidrazonato)Co(II) hidrat



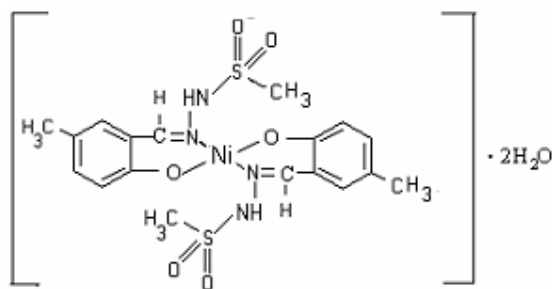
msh



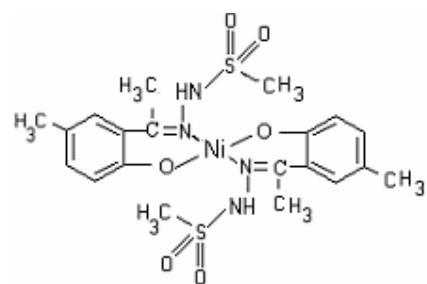
5msalmsh



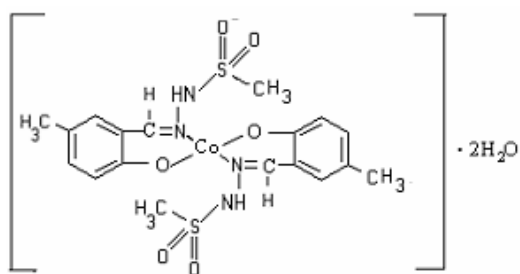
5mafmsch



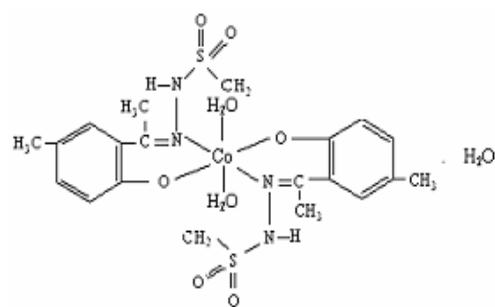
Ni-5msalmsh



Ni-5mafmsch



Co-5msalmsh



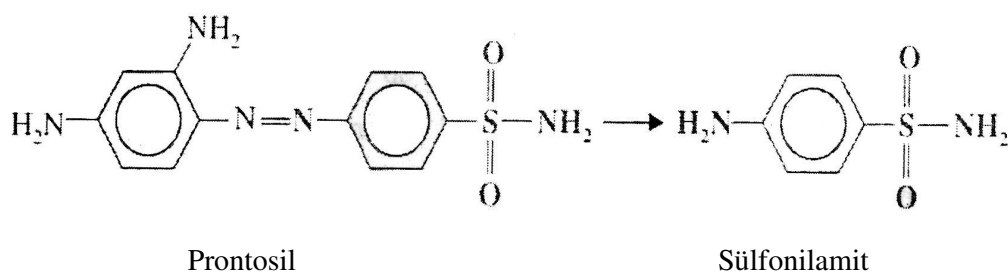
Co-5mafmsch

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Kemoterapi

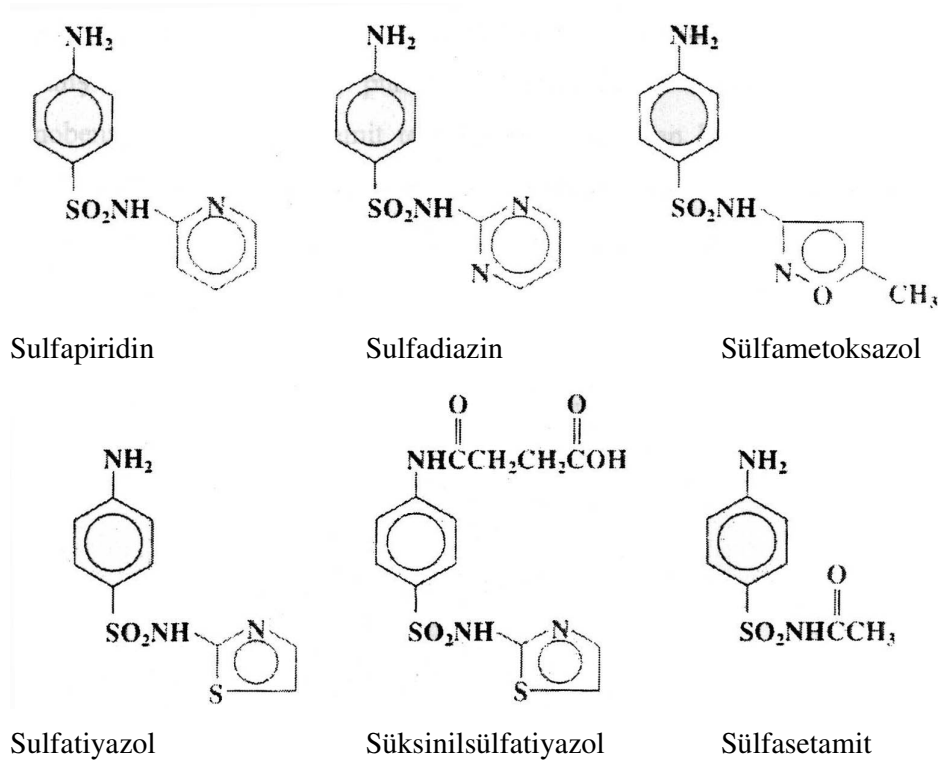
Kemoterapi, ilaç tasarımı ve medisinal kimyanın kurucusu *Paul Ehrlich'in* buluşları ile öncelikle Almanya'da antimikrobiyal ajanlar olarak düşünülen boyalar üzerindeki çalışmalarla yoğunlaşmış ve Bayer laboratuvarlarında azo boyaların sentezleri başlamıştır. *Gerhard Doimigk*, 1932 yılında daha sonra "Prontosil" olarak isimlendirilen kırmızı bir boya üzerinde çalışmış ve bunun farelerdeki streptokok enfeksiyonlarında oldukça etkili olduğunu bulmuştur. Ancak bileşiğin bakteri kültürlerinde inaktif olduğu görülmüştür. Prontosilin *in vitro* inaktif, *in vivo* olarak ise aktif bulunması oldukça ilgi çekmiştir.

Paristeki Pasteur Enstitüsü'nden Ernest Fourneau ve arkadaşları, 1936 yılında yaptıkları çalışmada, sülfonamit yapısı taşıyan azo boyaların yapı-etki ilişkilerini incelemiş ve N=N bağının biyotransformasyon sonucu kırılarak aktif bileşik olan sülfonamit yapısının oluştuğunu bildirmişlerdir.



Bu sonuç, prontosille tedavi edilen hastaların kan ve idrarında sülfanilamidi izole eden *Fuller* tarafından doğrulanmıştır. Fourneau'nun bu buluşunu yayınlaması üzerine, daha etkili kemoterapi ilaçları bulmak amacıyla sülfanilamit benzeri başka bileşiklerle ilgili yoğun bir araştırma başladı. Sülfanilamit iskeleti içeren binlerce bileşik sentezlendi. Sülfanilamitin hayal edilebilecek her türlü türevi hazırlandı ve denendi [37]. Ancak, en iyi sonuç $-SO_2NH_2$ grubunun bir hidrojeni yerine başka

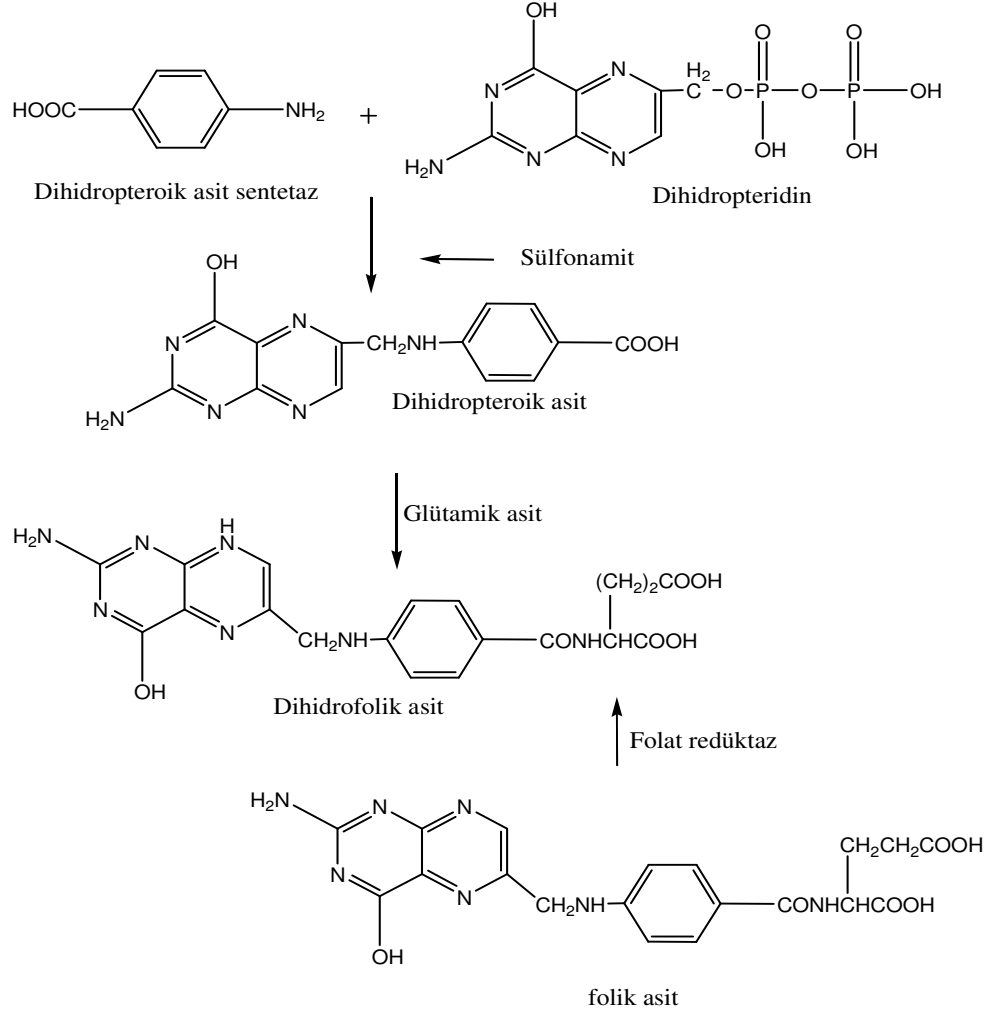
grupların, özellikle heterosiklik halkaların geçirildiği bileşiklerle elde edildi. Aşağıda bu bileşiklerden bazı örnekler verilmektedir



2.2. Etki Mekanizmaları

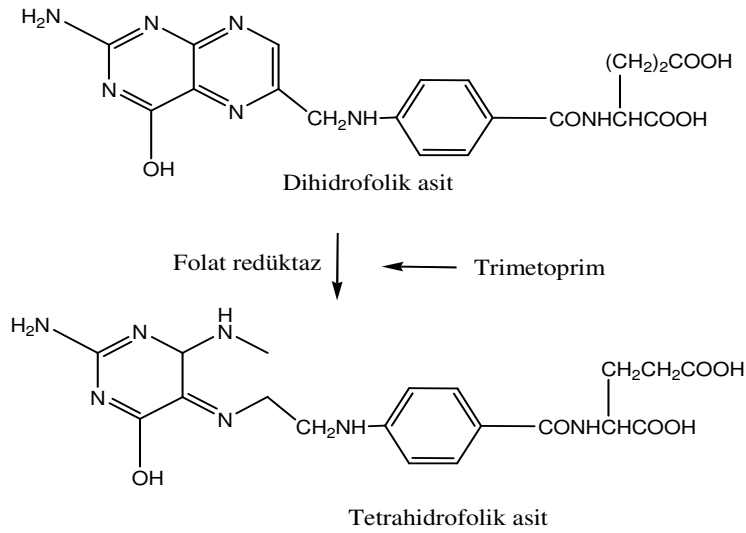
Folat koenzimleri insanlarda doğal olarak bulunan folik asitten hareketle sentezlenmektedir. Folat koenzimler olmadan hücre bölünmesi için gerekli olan nükleik asitlerin oluşması mümkün değildir. Ancak bakteriler, folat koenzimlerini p-aminobenzoik asitten (PABA) hareketle oluşturmak zorundadırlar. Bakteriler, nedeni tam olarak anlaşılamamakla beraber, konakçıdaki folik asidi kullanamazlar. Sülfonamit ve sülfon yapısındaki antibakteriyel bileşikler PABA'dan dihidropteroik asit oluşumu aşamasında etkili kompetitif inhibitörlerdir. Trimetoprim ise, bakteride dihidrofolik asidin tetrahidrofolik aside dönüşmesi için gerekli folat redüktazı inhibe ederek etki gösterir. Dolayısıyla bakteride folat koenzimlerinin biyosentezini bloke eden bir ilaç hücre büyüme ve üremesini durdurur. Sülfonamit ve trimetoprim gibi bu

şekilde etki eden ilaçlar, bakteriyostatiktirler. Trimetoprimin insan folat redüktazlarına az da olsa afinite göstermesi bir takım toksik etkilere yol açmaktadır.



Şekil 2.1. Sülfanilamitin etki mekanizması [37].

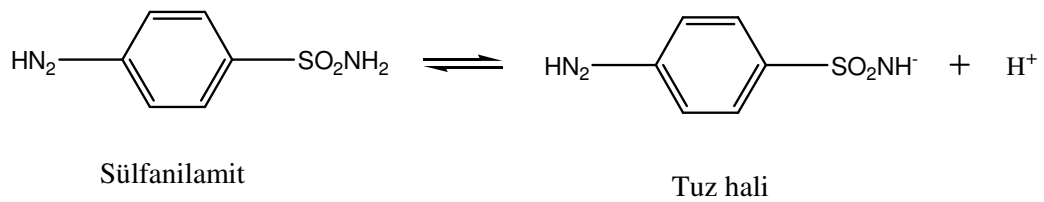
Sülfanilamitin etki mekanizmasının keşfi, birçok yeni ve etkin antimetabolitin geliştirilmesini sağladı. Bazı kanser tümörlerinin tedavisinde kullanılan ve bir folik asit türevi olan tetrahidrofolikasit bunlara bir örnektir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Bir folik asit türevi olan tetrahidro folik asit [37].

Sülfonamitlerin yaygın kullanımı direnç gelişmesine yol açmıştır. Direnç gelişimine bazı mekanizmaların yanı sıra bakteride PABA üretiminin artmasının yol açtığı ortaya konmuştur. Eğer bir mikroorganizma bir sülfonamide direnç kazanmışsa, genellikle bütün sülfonamitlere karşı dirençlidir.

Sulfonamit yapısı taşıyan bileşikler, böbreklerde oluşan sülfonamit kristalleri nedeniyle hasar oluşturmaktadır. Sülfonamit ve N⁴-asetil metabolitleri büyük oranda idrarla atılırlar. Sülfonamit suda çok iyi çözünen bir bileşik değildir. Eğer ortamın pH'si pKa değerinin (10.4) üstünde değilse suda çözünen tuz, çok az miktarda oluşur. İdrarın pH'si yaklaşık 6 civarındadır ve bu durumda bütün sülfanilamitler böbreklerde suda çözünmeyen noniyonize halde bulunurlar. pH'nin pKa ya eşit olduğu 10.4 değerinde ise noniyonize / tuz oranı 1:1 dir.



Sülfanilamidin idrardaki çözünürlüğünü artırmak için;

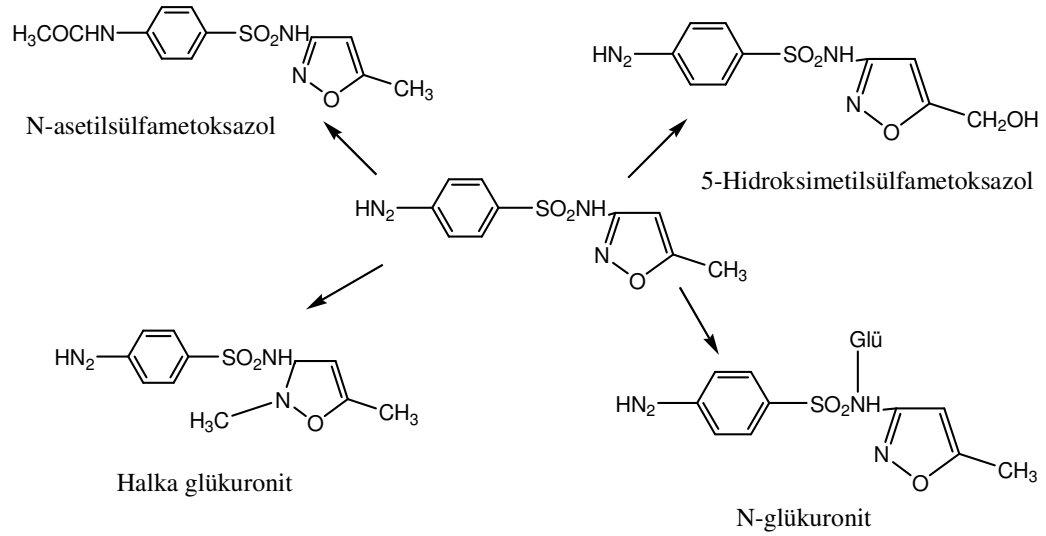
- idrar akışını hızlandırmak.
- idrar pH'sini artırmak.
- idrar pH'ına yakın pKa değeri olan sülfonamit türevleri hazırlamak (bu yaklaşım günümüzde klinikte kullanılan sülfadiazin, sülfamerazin, sülfametazin, sülfisoksazol ve sülfametoksazol gibi sülfonamitler için geçerlidir).
- Yeterli doza erişmek için sülfonamit karışımı kullanmak gibi yollar uygulanabilir.

Sülfonamit karışımı kullanımı, bu türevlerin çözünürlüklerinin birbirinden bağımsız olması ve sonuçta karışımın sulu çözeltide belli bir pH'da tek bir sülfonamitten daha fazla kalması nedeniyle tercih edilir. Sülfonamitlerde N^{1-} e bağlı olarak heterosiklik halka içeren bileşiklerde, heterosiklik halkanın elektron çekici özelliği düşük pKa değerine ve dolayısıyla tuz şeklinin kararlılığının artmasına yol açar. Böylece noniyonik yapıdan bir H^+ kolayca uzaklaşarak pKa değeri azalır.

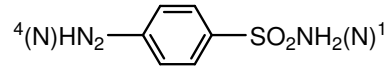
Sülfonamit ve trimetoprim-sülfonamit karışımlarının ciddi toksisite ve hipersensitivite problemlerine yol açtığı bildirilmiştir. *Stevens-Johnson* sendromu, ciltte kızarıklık, alerjik miyokardit, ışığa duyarlılık bilinen yan etkilerdir. Bunun yanı sıra başta hemolitik anemi olmak üzere agranülositozis, aplastik anemi gibi hematolojik yan etkiler de görülebilir.

Ülseratif kolitte, bakteri florasını düzenlemek amacıyla ve topik yanık preparatlarında kullanılan, az absorblanan sülfonamitler hariç, sülfonamitler ve trimetoprim tuzla absorplanıp iyi bir dağılım gösterirler. Sülfonamitler, plazma proteinlerine büyük ölçüde bağlanırlar. Proteine bağlanan ilaç antibakteriyel olarak aktif olmamakla beraber bu bağlanma geri dönüşlü olduğu için ilaç serbest ve dolayısıyla aktif hale hemen geçebilir. Genellikle fizyolojik pH'da yağda çözünürlük arttıkça proteine bağlanma da artmaktadır. Bu bağlamda, benzer pKa'ya sahip sülfonamitler arasında yapılan çalışmada N^1 grubunun lipofilitesinin proteine bağlanmada en büyük etken olduğu görülmüştür. Ayrıca, Sülfonamitlerin N'-asetat metabolitlerinin başlangıç bileşiğine göre yağda daha çok çözüldüğü (serbest amino

grubu yağda çözünürlüğü azaltmaktadır) ve dolayısıyla proteine daha fazla bağlandığı ortaya konmuştur. Sülfonamitler, N⁴-asetal ve glükuronitlerin yanısıra değişmeden atılırlar. Örneğin: sülfametoksazol, karaciğerde metabolize olur. Ama metabolit N'-asetil türevidir.



2.3. Yapı-Aktivite ilişkileri



- Benzen halkası üzerindeki amino ve sülfonil grupları birbirlerine göre para konumunda olmalıdır.
- Amino grubu nonsüstitüe veya *in vivo* olarak kolayca ayrılabilir bir gruba süstitüe olmalıdır.
- Benzen halkası yerine yapıya diğer bir halkanın girmesi veya benzen halkası üzerine başka grupların süstitüsyonu aktiviteyi azaltır veya yok eder.
- Sülfamoil grubunun 4-aminobenzenesülfonil grubuyla yer değiştirmesi aktiviteyi değiştirmez, ancak amido, 4-aminobenzoil gibi gruplarla yer değiştirmesi aktiviteyi azaltır veya yok eder.

- N'-Monosübstitüsyonla farmakokinetik özellikleri büyük ölçüde değişmiş daha aktif bileşikler oluşur: N¹-disübstitüsyon ise genellikle inaktif bileşik oluşumuna yol açar.

Bu durumda öncelikle p-aminobenzensülfonil grubunun iyi bir aktivite için gerekli olduğu söylenebilir. N-Sübstitüentinin ise aktivite açısından gözardı edilmemelidir. Günümüzde klinikte kullanım alanı bulan en önemli sülfonamidler N¹ üzerinde heterosiklik halka ve acil grubu taşıyanlardır. N -Sübstitüentinin değişimi, daha önce de değinildiği gibi fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerde büyük ölçüde değişikliğe yol açarak sülfonamid bileşiğinin klinik kullanımının artmasına neden olmaktadır.

2.4. Sınıflandırılmaları

Sülfonamidlerin sınıflandırılmaları için kimyasal yapı, etki süresi, etki spektrumu ve terapötik kullanım gibi çeşitli kriterler ortaya konmuşsa da genellikle terapötik uygulamasına göre sınıflandırılırlar:

- Sistemik sülfonamidler
 - Kısa etki süreli
 - Orta etki süreli
 - Uzun etki süreli
- Gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler
- Oftalmik enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler
- Üriner enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler
- Yanık tedavisinde kullanılan sülfonamidler
- Vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan sülfonamidler

2.4.1. Sistemik sülfonamidler

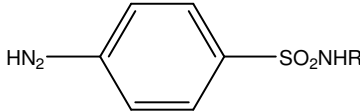
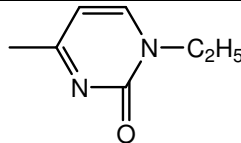
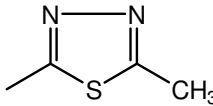
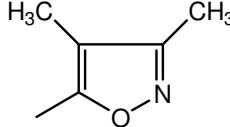
Kısa etki süreli

Hızlı absorblanır ve atılırlar. Yarı ömürleri 4-7 saattir. Bunlar sistemik enfeksiyonlarda tercih edilirler. Bu gruptaki en önemli bileşikler, sülfasitin, sülfametizol, sülfisoksazol, sülfametazin, sülfasetamit, sülfakloropiridazin, sülfapiridin, sülfatidol, sülfamerazin, sülfamoksol, süfaproksilin, sülfapiridin, sülfatiazol ve sülfasomidindir.

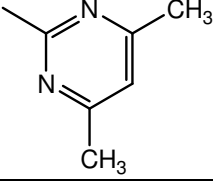
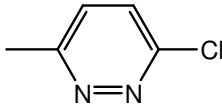
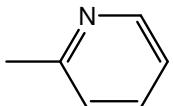
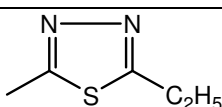
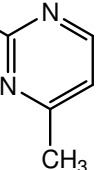
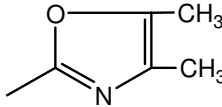
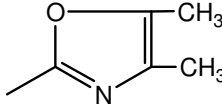
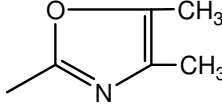
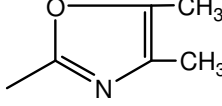
Orta etki süreli

Bunlar kısa etki süreliye kıyasla daha yavaş absorplanıp atılırlar. Yarı ömürleri 10-12 saattir. Günde iki defa verilirler. Uzun süreli tedavi gerektiren enfeksiyonlarda (özellikle üriner enfeksiyonlar) kullanılırlar. Bu gruptaki önemli bileşikler sülfemetaksazol, sülfadiazin, ve sülfafenazoldur. Bazı kısa ve orta etki süreli sülfonamid türevleri Çizelge 2.1 de verilmiştir.

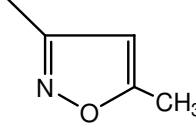
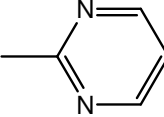
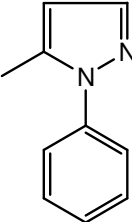
Çizelge 2.1. Bazı kısa ve orta etki süreli sülfonamidler [37].

	
BİLEŞİK	R
KISA ETKİ SÜRELİLER	
Sülfasitin	
Sülfametizol	
Sülfisoksazol	

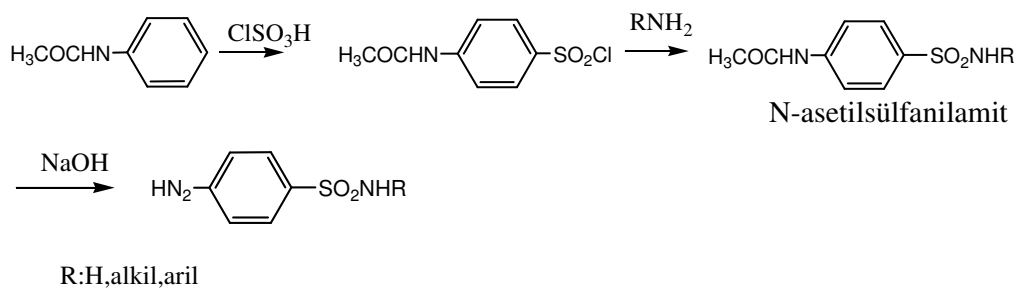
Çizelge 2.1.(Devam) Bazı kısa ve orta etki süreli sülfonamidler [37].

Sülfametazin (sülfadimidin)	
Sülfasetamit	-COCH ₃
Süfakloropiridazin	
Sülfapiridin	
Sülfatidol	
Sülfamerazin	
Sülfamoksol	
Sülfaproksilin	
Sülfatiazol	
Sülfisomidin	

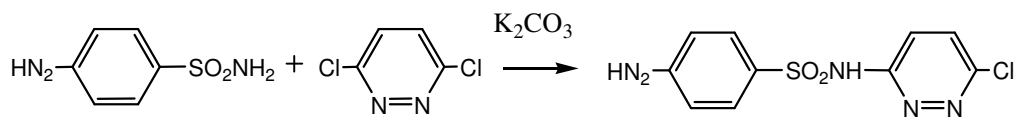
Çizelge 2.1.(Devam) Bazı kısa ve orta etki süreli sülfonamitler [37].

ORTA ETKİ SÜRELİLER	
Sülfametoksazol	
Sülfadiazin	
Sülfafenazol	

Sülfonamitlerin genel sentezi için asetilaminobenzen klorosülfonik asitle klorürü haline dönüştürüldükten sonra uygun amin türeviyle reaksiyona sokularak N-asetilsülfanilamit yapısı kazanılır. Bunun alkali hidroliziyle uygun türev elde edilir.

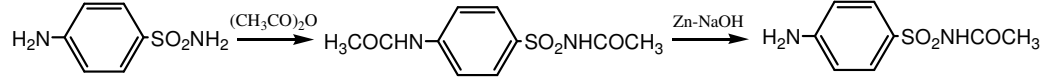


Sülfaklorpiridazin sentezi için sülfanilamit, 3,6-dikloropiridazinle reaksiyona sokulur.



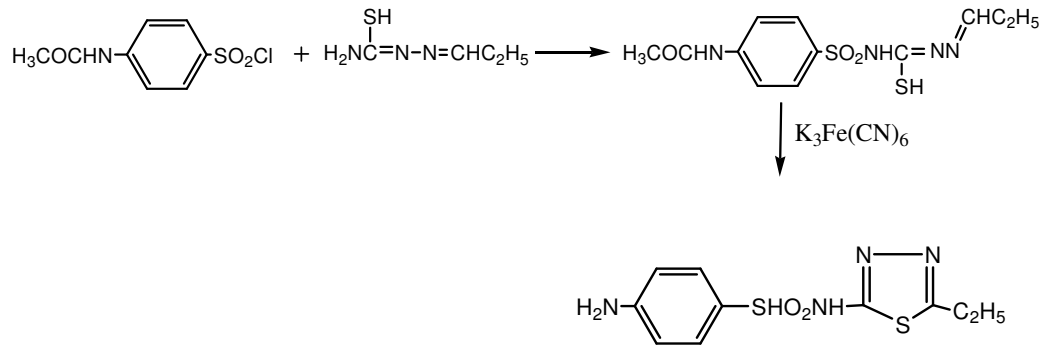
Sülfaklorpiridazin

Sülfasetamit sentezinde, sülfanilamdinin asetillenmesi yapıldıktan sonra alkali hidrolize asetilamino grubu şekline dönüştürülür.



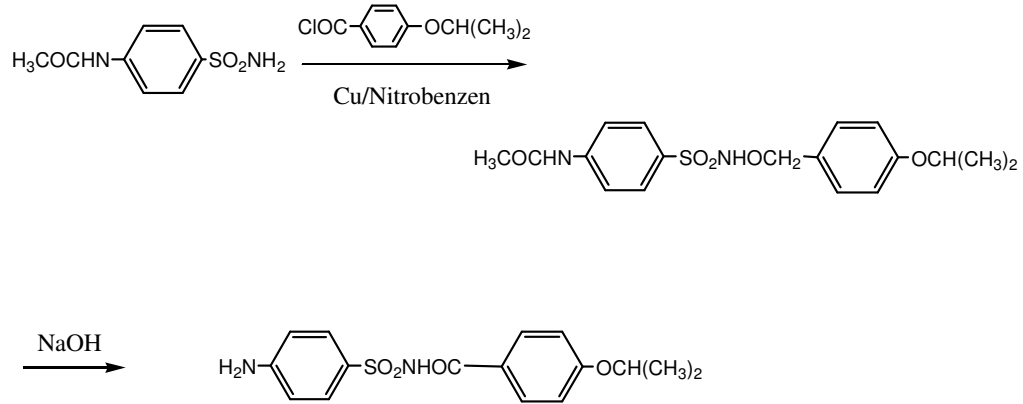
Sülfasetamit

Sülfaetidol, 4-asetilaminobenzensülfonil klorürü önce propiyonaldehit tiyosemikarbazon, takiben potasyum hekza siyanoferratla reaksiyonu sonucu kazanılır.



Sülfaetidol

Sülfaproksilin sentezi için, 4-asetilaminobenzensülfonamit önce 4-(izopropoksi) benzoil klorürle reaksiyona sokulur. Oluşan ürünün alkali hidroliziyle sülfaproksilin elde edilir (Şekil 2.3).



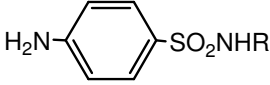
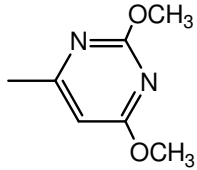
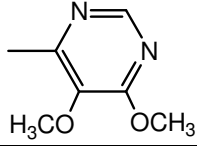
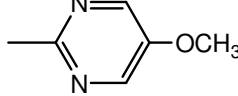
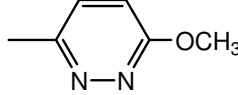
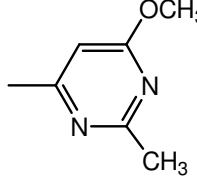
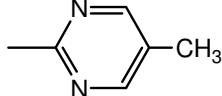
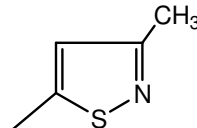
Şekil 2.3. Sülfaproksilin sentezi.

Uzun etki süreliiler

Bu türevlerin absorpsiyonları hızlı olup atılımları yavaştır. Yarı ömürleri 35-40 saattir. Sülfalen ve sülfadoksinin yarı ömürleri sırasıyla 65 ve 179 saattir. Uzun etki süreli sülfonamidler günde bir veya iki kez verilirler. Yavaş atılımları lipofilisiteilerinin optimum oluşu ile ilgilidir. Lipofilisiteyi sağlayan gruplar, küçük zincirli alkil (metil ve özellikle etil) ve alkoksi (metoksi ve etoksi) gibi gruplar ve fenil grubudur. Bu bileşikler şu özellikleri nedeniyle ancak özel durumlarda kullanılırlar.

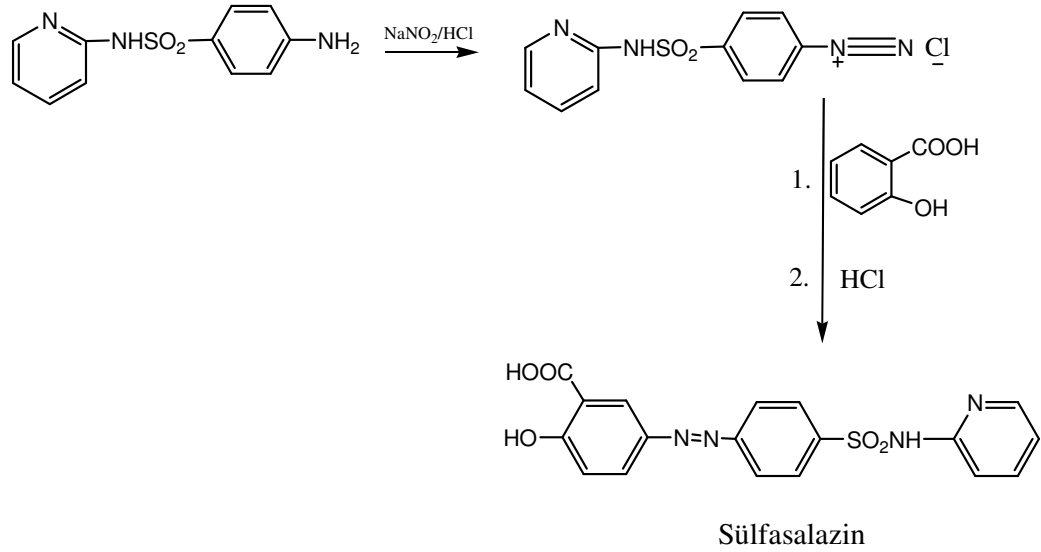
- Kısa etki süreliilere oranla klinik bir üstünlükleri yoktur.
- Kan-beyin engelini kısa etki süreliiler kadar kolay geçemezler.
- Yavaş atıldıkları için kanda tehlikeli konsantrasyona ulaşabilirler. Bu durum özellikle böbrek fonksiyonları iyi olmayan hastalarda dikkat edilmesi gereken bir konudur. Bu sebepler ve *Stevens-Johnson* sendromu gibi bazı yan etkileri nedeniyle bugün Amerika Birleşik Devletleri'nde tedaviden kaldırılmışlardır. Bu gruptaki bileşikler Çizelge 2.2'de gösterilmiştir. Sülfadimetoksin, sülfadoksin, sülfametoksiazin, sülfametoksipiridazin, sülfametomidin, sülfaperin ve sülfasomizoldur.

Çizelge 2.2. Uzun etki süreli bazı sülfonamidler [37].

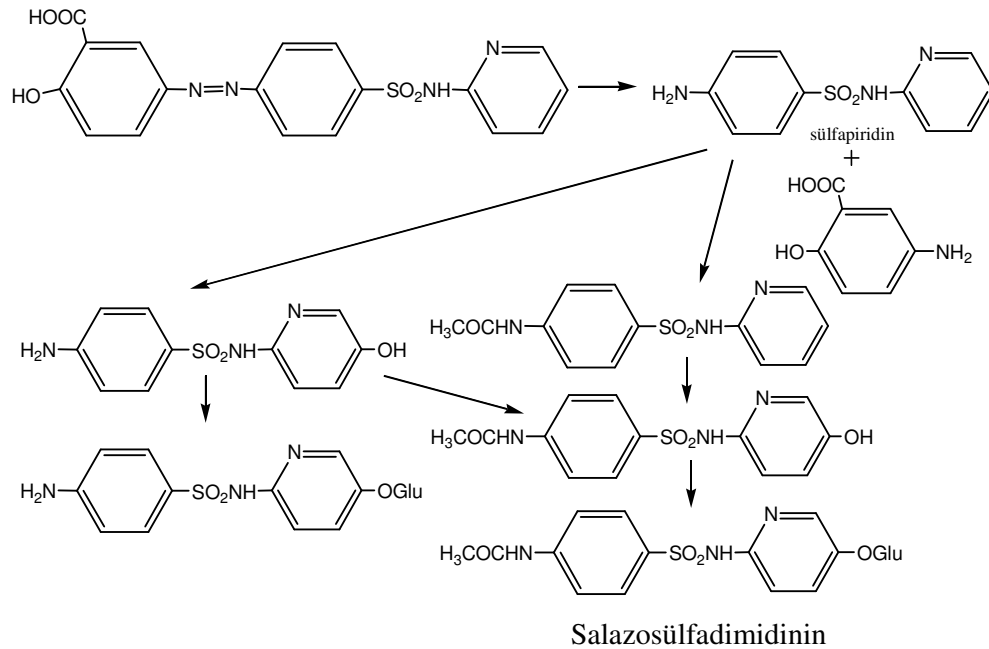
	
BİLEŞİK	R
Sülfadimetoksin	
Sülfadoksin	
Sülfametoksidiazin (sülfameter)	
Sülfametoksipiridazin	
Sülfametomidin	
Sülfaperin	
Sülfasomizol	

Maleil sülfatiazol, ftalil sülfatiazol ve süksinil sülfatiazol gibi sülfatiazol türevlerinin sentezleri, sülfatiazolün sırasıyla maleik anhidrit, ftalik anhidrit ve süksinil anhidritle reaksiyonu sonucu gerçekleşmiştir.

Sülfasalazin sentezi için, sülfapridin diazolandıktan sonra salisik asitle kenetleme reaksiyona sokulur.

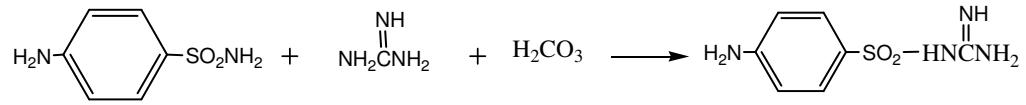


Bileşiğin % 12'den daha azı bağırsakların üst kısmından absorplanır. Ancak büyük bir kısmı kolona ulaşarak, kolondaki bakteriler tarafından sülfapiridin ve 3-aminosalisilik aside parçalanır. Sülfapiridin hemen hemen tümüyle absorplanır ve kısmen biyotransformasyona uğrar. Yüksek kan konsantrasyonuna ulaşan sülfapiridin ilacın yan etkilerinden sorumludur. Sülfasalazin ülseratif kolit tedavisinde kullanılır.



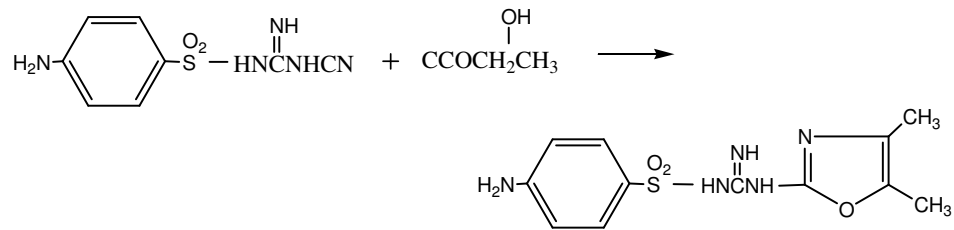
Şekil 2.4. Salazosülfadimidinin sentezi.

Salazosülfadimidinin sentezi sülfasalazine benzer şekilde gerçekleştirilir. Sülfaguanidin sentezi için sülfanilamid guanidin bikarbonatla ısı karşısında reaksiyona sokulur.



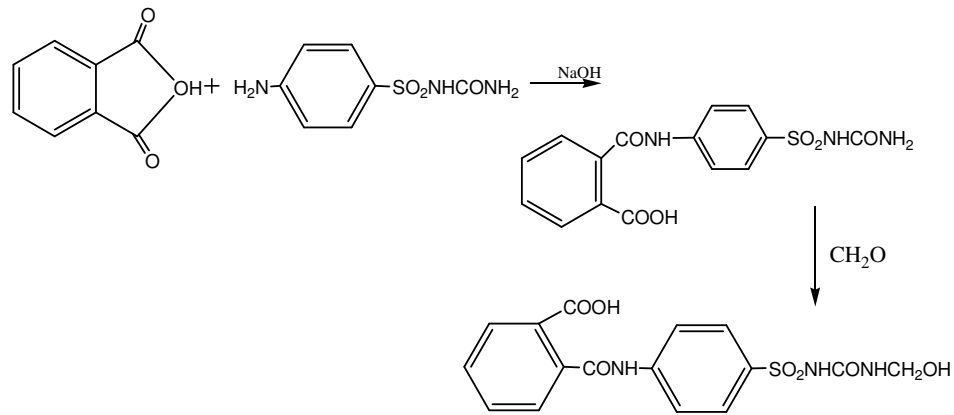
Sülfaguanidin

Sülfaguanol sentezinde N₁-(4-aminobenzensülfonil)-N₁-siyanoguanidin, asetoinle hidroklorik asit katalizörlüğünde muamele edilir.



Sülfaguanol

Sülfaloksik asit sentezi için, 4-aminobenzensülfonilurenin sodyum hidroksit varlığında ftalik anhidritle reaksiyonu sonucu elde edilen ürün formaldehitte muamele edilir.



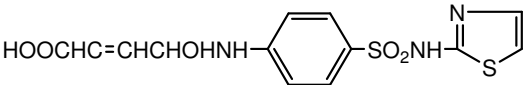
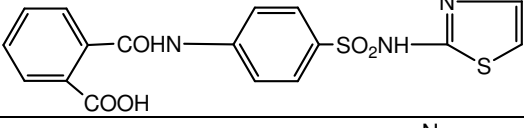
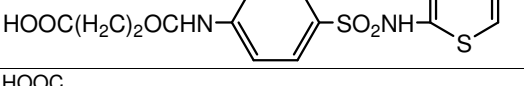
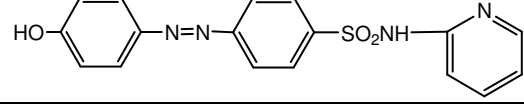
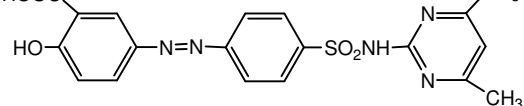
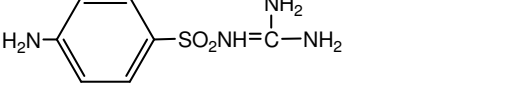
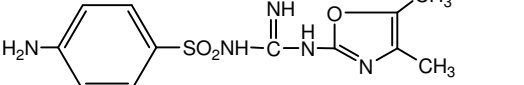
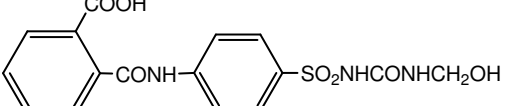
Sülfaloksik asit

Şekil 2.5. Sülfaloksik asit sentezi [37].

2.4.2. Gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler

Bu ilaçlarda suda çözünürlüğü artırmak amacıyla serbest amino grubuna hidrofilik gruplar bağlanmıştır. Maleilftalil süksinil gibi hidrofilik grupların varlığına bağlı olarak gastrointestinal kanaldan oldukça az absorplanır (% 5). Bu nedenle kolon lümeninde oldukça yüksek konsantrasyona ulaşırlar. Kolon lümeninde bakteriyel hidroliz sonucu ana sülfonamid yapısı oluşur (sülfasalazin bir istisnadır). Bu grupta maleil sülfatiazol, ftalil sülfatiazol, süksinil sülfatiazol gibi sülfatiazol türevleri ile sülfasalazin, salazosülfadimidin, sülfaguanidin, sülfaguanol ve sülfaloksik asit gibi bileşikler bulunmakla beraber, klinikte en çok sülfasalazin kullanılmaktadır.

Çizelge 2.3. Gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler [37].

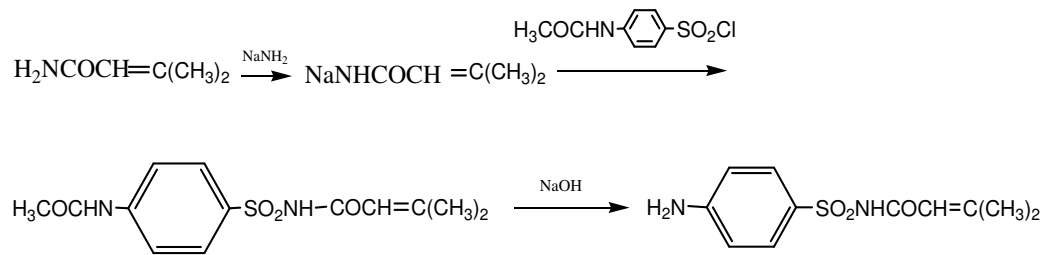
BİLEŞİK	FORMÜL
Maleil sülfatiazol	
Ftalil sülfatiazol	
Süksinil sülfatiazol	
Sülfasalazin	
Salazosülfadimidin	
Sülfaguanidin	
Sülfaguanol	
Sülfaloksik asit	

2.4.3. Oftalmik enfeksiyonlarda kullanılan sülfanilamidler

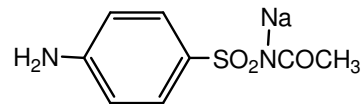
Bunlar konjunktivit ve benzeri oküler enfeksiyonlarla trahom veya diğer klamidiyal enfeksiyonlarda topik olarak uygulanırlar. En çok kullanılanlar; sülfadikramit, sülfasetamit sodyum, ve sülfisoksazol diolamindir.

Sülfadikramit: 3-Metil-N-sülfanililkrotonamit

Sülfadikramit sentezi için, 3-metilkrotonamidin sodyum tuzu önce 4-asetil amino benzene sülfonil klorür, takiben sodyum hidroksitle reaksiyona sokulur.



Sülfasetamit sodyum: N1-Asetilsülfanilamid sodyum



Bileşik sülfasetamidin sodyum hidroksitle reaksiyonu sonucu kazanır. Sodyum tuzunun fizyolojik pH'da (7,4) fazla çözünmesi nedeniyle sülfonamid tedavisinde duyarlı oftalmik enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.

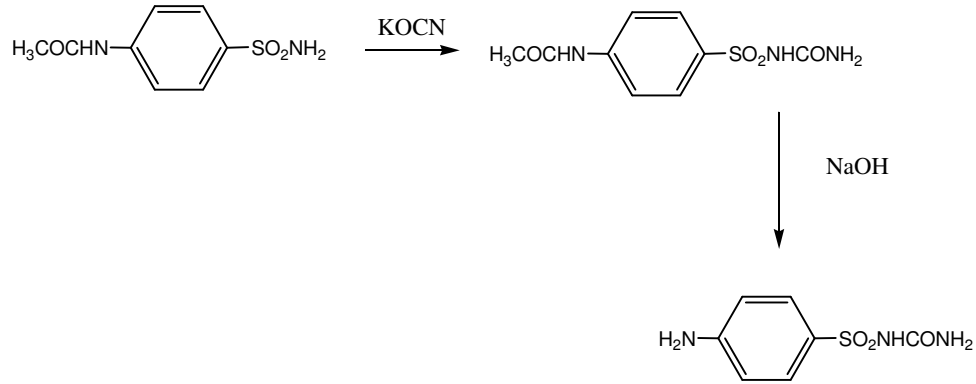
2.4.4. Üriner enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler

Bu gruptaki sülfonamidler hızlı absorplanmaları, buna karşılık böbreklerden yavaş atılmaları, dolayısıyla böbreklerde yüksek konsantrasyona ulaşmaları nedeniyle üriner enfeksiyonlarda tercih edilirler. Bu amaçla kullanılanlar; sülfakarbamit, sülfasetamit, sülfasitin, sülfadiazin, sülfadimetoksin, sülfatidol, sülfameter,

sülfametazin, sülfametizol, sülfametoksazol, sülfametoksipiridazin, sülfafenazol, sülfisomidin, ve sülfisoksazoludur. Bunlardan sülfasitin, sülfametoksazol, sülfametizol ve sülfisoksazol nispeten güvenilir olmaları, iyi tolere edilebilmeleri, idrarda yüksek konsantrasyonda bulunabilmeleri, idrar pH'sında iyi çözünabilmeleri ve dolayısıyla kristalüri riskinin daha düşük olması nedeniyle tercih edilmektedir.

Sülfakarbamit: 4-Aminobenzensülfonilüre

Sülfakarbamit 4-asetilaminobenzen sülfonamidin potasyum siyanatla reaksiyonu sonucu oluşan üre türevinin alkali hidrolizi sonucu elde edilir.



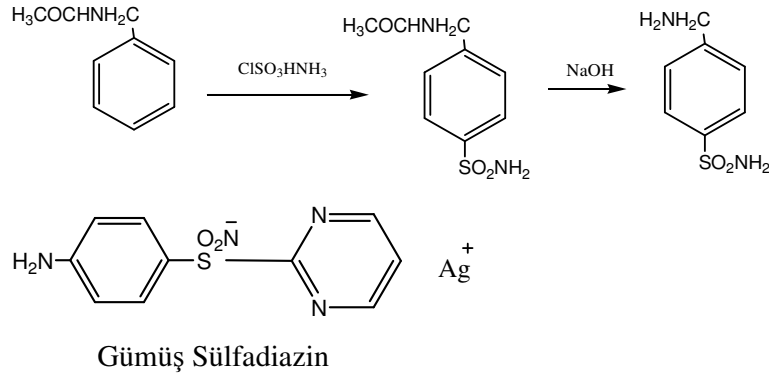
Şekil 2.6. Sülfakarbamit sentezi [37].

2.4.5. Yanık tedavisinde kullanılan sülfonamidler

Mafenit (sülfatolamit): 4-(aminometil)benzensülfonamid

Gerçek bir sülfonamid tipi bileşik olmadığından PABA tarafından inhibe olmaz. Dolayısıyla antibakteriyel etki mekanizması sülfonamid tipi bileşiklerden farklıdır. Bileşik, kısmen *Clostridium welchii*'ye karşı etkili olup II. Dünya savaşında Alman ordusunda yanıklarda profilaktik amaçla kullanılmıştır. Oral yolla kullanılmaz. Enfekte olmuş yanıkların tedavisinde tek başına veya antibiyotiklerle birlikte kullanılır. Bileşiğin sentezi için, N-benzilasetamit önce klorosülfonik asit daha sonra

amonyakla muamele edilerek 4-(asetamido metil)benzensülfonamit elde edilir. Bunun sodyum hidroksitle muamelesi sonucu mafenit kazanılır.



Şekil 2.7. Gümüş Sülfadiazin sentezi [37].

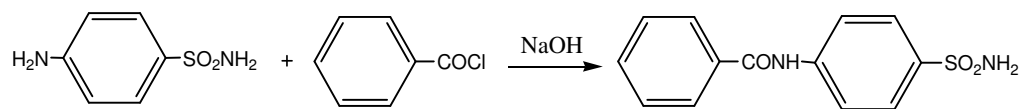
Suyla karışabilen kremi halinde topik olarak özellikle *Pseudomonas* türlerinin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu durum yanık tedavisinde oldukça önemlidir; çünkü tedavinin başarısız olduğu vakalarda *Pseudomonas* enfeksiyonu sıklıkla gelişmektedir.

2.4.6. Vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan sülfonamidler

En çok kullanılan vajinal sülfonamidler sülfabenzamit, sülfasetamit ve sülfanilamit olup sıklıkla karışım halinde kullanılırlar. *Candida albicans* ve *Trichomonas vaginalis*'in neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılırlar.

Sülfabenzamit: N'-Benzoilsülfanilamit

Bileşiğin sentezi sülfanilamidin benzoil klorürle reaksiyonuyla yapılır.

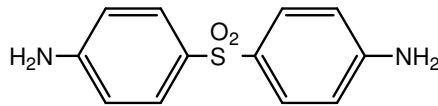


Şekil 2.8. sülfabenzamit sentezi [37].

2.5. Sülfonlar

Bu gruptaki bileşikler, antibakteriyel özellikte olmakla beraber malarya ve riketsiya enfeksiyonların tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Sülfonamitlerden daha az etkilidirler. p-Aminobenzoik asit, sülfonamitlere benzer bir mekanizmayla sülfonların etkisini kısmen antagonize etmektedir. Lepra tedavisinde kullanılan çeşitli sülfonlar bulunmuşsa da günümüzde bu amaçla sadece dapson kullanılmaktadır. Dünyada yaklaşık 11 milyon lepra vakası vardır ve bunların çoğu Asya'da görülmektedir. Ana bileşik olan dapson, çalışılan yüzlerce bileşik arasında prototip bir bileşiktir.

Dapson (DDS): 4,4'-Sülfonildianilin



Dapson, lepranın bütün formlarında genelde klofazimin ve rifampinle kombine halde kullanılır. Dapson, ayrıca *dermatitis herpetiformis*de, malarya tedavisinde primetaminle, pnömoni tedavisinde trimetoprimle kombine halde ve romatoid artrit ile kullanılır. Hemolitik anemi, methemoglobinemi gibi toksik yan etkilen vardır.

Sülfonamit grubuna biyolojik sistemlerde sık rastlanır, bu nedenle ilaç yapımında en çok kullanılan fonksiyonel gruptur [38] ve bunlarla ilgili pek çok QSAR çalışmaları yapılmıştır [39-40].

Müstahzarlar:

Sülfasetamit : Blephamid liquifilm (Abdi İbrahim), Optamid (İ.Etem).

Sülfadiazin : Silvadiazin (Toprak), Sulfatrim (Sanofi-Doğu), Silvadene (Eczacıbaşı), Silvadiazin (Toprak), Silverdin (Deva), Sülfadiazin (Gürsoy), Ultradiazin (Atabay), Pedidiazin (A. İbrahim), Sulfatryl (Şanlı).

Sülfadimetoksin : Duramid (Deva).

Sülfadoksin : Fanasil (Roche).

Sülfametoksazol : Gantanol (Roche).

Sülfametoksipiridazin : Depo-Sulfon (Öztürk), Metamit (Yavuz).

Sülfasalazin : Salazopyrin-EN (Upjohn).

Sülfisoksazol : Gantrisin (Roche), Azo-gantrisin (Roche), Gansol (Sanovel), Sulfizol (Saba).

Trimetoprim : Biseco (Rak Sağlık), Oftalmix (İ.E. Ulagay), Oftalmotrim (Alcon), Polycilline (Abdi İbrahim), Polytrim (Glaxo Wellcome), Sulfatrim (Sanofi-Doğu), Bactrim (Roche), Baktrid (Fako), Bakton (Birsan), Septrin (Atabay), Bibakrim (Biochem), Biotrin (Sanofi-Doğu), Cotriver (Haver), Kemoprim (İbrahim Etem), Metoprim (Münir Şahin), Mikrosid (Gülsa), Sulfaprim (SSK), Trifen (Aroma), Trimoks (Atabay).

2.6. Hidrazit ve Sülfonilhidrazitler

$R-CO-NH-NH_2$

Hidrazit

$R-SO_2-NH-NH_2$

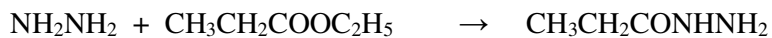
Sülfonilhidrazit

Hidrazitler, açıl klorürlerden, esterlerden, karboksilik asitlerden çeşitli yöntemlerle elde edilir. Bu yöntemlerin hepsi açıl karbonunda hidrazinin yer aldığı nükleofilik katılma-ayrılma tepkimesini içerir. Hidrazitler genellikle karboksilik asit veya esterlerinin hidrazin hidrat ile muameleleri ile sentezlenirler.



Hidrazin propiyonik asit

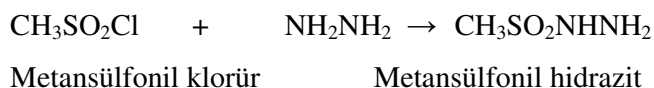
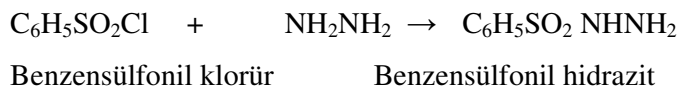
Propiyonikasit hidrazit



Hidrazin propiyonikasitesteri

Propiyonikasit hidrazit

Sülfonilhidrazitler ise genellikle sülfonil klorürlerin hidrazin hidrat ile tepkimelerinden elde edilirler.



Hidrazitler iskeletlerinde iki azot atomuna sahiptirler, bu nedenle farmakofor olarak davranabilirler. Çeşitli biyolojik aktifliklerinin bulunması bu hipotezi doğrular. Örneğin, tüberküloz tatik aktiflik [41-43] antibakteriyel aktiflik [44-45] antifungal aktiflik [46] monoamin oksidaz inhibitör aktifliği [47-50]. Benzoikasit hidrazit-hidrazon [51], piridinkarboksilikasit hidrazit-hidrazon [52] bileşiklerinin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv karşı antitüberküloz aktifliği olduğu bilinmektedir [53].

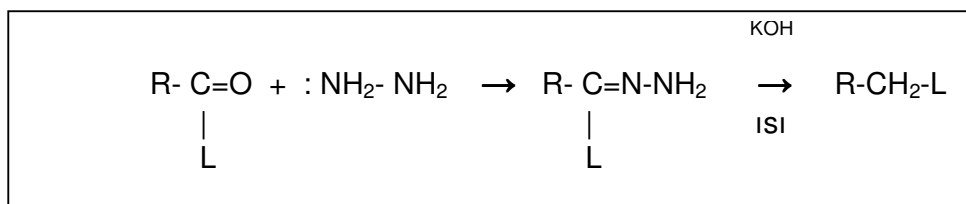
2.7. Hidrazin ve Türevlerinin Aldehit ve Ketonlarla Reaksiyonları

Hidrazin : $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ yapısındadır. Hidrojen atomlarının başka bir grup atom ile yer değiştirdiği hidrazin türevleri vardır. N atomu üzerindeki ortaklanmamış bir çift elektron ile alkil Karbonu reaksiyona girerek alkil C ile N atomu arasında bir çift bağ oluşur.

$\begin{array}{c} \text{R- C=O} \\ \\ \text{L} \end{array} + \text{:NH}_2\text{-NH-Y} \rightarrow \begin{array}{c} \text{R- C=N-NH-Y} \\ \\ \text{L} \end{array}$	
Eğer	Eğer
Y = H ise Hidrazin	Y =H ise Hidrazon
Y = OH ise Hidroksilamin	Y = OH ise semikarbozit
Y = Fenil ise Fenilhidrazin	Y = Fenil ise fenilhidrazon
Y = 2, 4-dinitro fenil ise	Y = 2, 4-dinitro fenil ise
2, 4-dinitro fenilhidrazin	2, 4-dinitro fenilhidrazon

Şekil 2.9. Hidrazin ve türevlerinin aldehit ve ketonlarla reaksiyonları [54].

Organik kimyacılar tarafından aldehit ve ketonların tanınmasında kullanılan hidrazin türevi 2, 4-D yani 2, 4-dinitro fenil hidrazindir. Bu, fenil hidrazine benzer ancak burada benzen halkasının 2 ve 4 konumunda 2 nitro grubu yer alır. Bu da 2, 4-dinitro fenil hidrazon ürünlerini oldukça renkli yapar. Genellikle organik kimyacılar 2, 4-D belirteciyle tahmini bir aldehit veya keton ile reaksiyona sokularak suda çözünmeyen ve çökelmeyen 2, 4-D hidrazon ürününü üretirler. Aldehit veya ketonlar hidrazin ya da hidrazitlerle tepkime vererek hidrazonlar adı verilen bileşikler oluşturdukları görülmektedir. Hidrazonların C=N grubunun -CH₂- grubuna dönüştüğü durumlarda oluşturulabilir (Wolf Kishner Çevrimi). Bu metot bir aldehit ya da ketondaki karbonil grubunu C=O, -CH₂ grubuna dönüştürmek için oldukça sentetik bir yoldur. Bu işlem ilk olarak yüksek sıcaklıkta dönüşümü tamamlamak için hidrazin kullanarak hidrazonun KOH ile reaksiyonundan elde edilmiştir [54].



Şekil 2.10. Wolf Kishner çevrimi [54].

Hidrazonların koordinasyon yetenekleri, farmakolojik aktiviteleri, antibakteriyel antifungal özelliklerinden dolayı, yapıları çok iyi bir şekilde araştırılmaktadır. 1952 yılında salisilaldehit benzoilhidrazon'un bakteriyostatik özelliklere sahip olduğu gösterildi [55]. 1982'de salisilaldehit benzoilhidrazonu da içeren bir dizi üç dişli ONO hidrazonlarının demir-şelatlaştırmacı ilaçlar olduğu tahmin edildi [56]. Salisilaldehit benzoilhidrazon bileşiğinin çok çeşitli insan ve hayvan hücrelerinin gelişiminde ve DNA sentezinde nadiren kullanılan güçlü bir inhibitör olduğu belirlendi [57-58]. Daha sonraları, salisilaldehit asetilhidrazon bileşiğinin radyoprotektif özelliklere sahip olduğu ve bir seri arilhidrazon bileşiğinin sitostatik etki gösterdiği kanıtlandı.

3. MATERYAL VE METODLAR

3.1. Materyaller

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir. Bunlardan bazıları saflaştırılarak kullanılmıştır. Kullanılan madde ve çözücülerin saflaştırılmalarında uygulanan yöntemler aşağıda verilmektedir.

3.1.1. Etilasetat

Yaklaşık 750 ml etil asetat içine K_2CO_3 ilave edilerek bir gece bekletilir ve destillenir.

3.1.2. Asetonitril

Yaklaşık 750 ml etil asetat içine K_2CO_3 ilave edilerek bir gece bekletilir ve destillenir.

3.1.3. Susuz MCl_2 (M=Ni, Co) eldesi

10 g hidratize MCl_2 25 mL metil alkolde sıcakta çözülür ve süzülür. Üzerine 20 mL 2,2-dimetoksipropan ilave edildikten sonra geri soğutucu altında yaklaşık 30 dakika kaynatılır, döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırılır. Bu işlem iki kez daha tekrarlanarak susuz metal klorürleri elde edilir.

3.2. Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar

Element analizleri TÜBİTAK Analiz Laboratuvarlarında LECO-CHSNO-9320 model element analiz cihazı ile 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları 400 MHz'lik Bruker-Spectrospin Avance DPX-400 Ultra-Shield cihazı ile alınmıştır. FTIR spektrumları bölümümüzdeki Mattson-1000 Model FTIR spektrofotometresi ile $4000-400\text{ cm}^{-1}$

aralığında, UV-GB spektrumları UNICAM-UV 2-100 model spektrofotometresi ile 800-200 cm^{-1} aralığında alınmıştır. Komplekslerin manyetik duyarlılık ölçümlerinin alınmasında bölümümüzdeki Sherwood Scientific MKI model Gouy terazisi kullanılmıştır. Komplekslerin erime noktası SRS Optimelt (automated melting point system) modeli erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir. İletkenlik ölçümleri Siemens WPA CM 35 kondüktometri cihazı ile 20 °C de metanol ortamında 1×10^{-3} M lık çözeltiler kullanılarak yapılmıştır. Kütle ölçümleri TÜBİTAK Analiz Laboratuvarında Thermoquest Spectrasistem Sıvı Kromatografi Sistemi ve Thermoquest Finnigan AQA Kütle Spektrometresi ile yapılmıştır. Komplekslerin TGA analizleri Du Pont Instrument 10951 cihazı ile 10 °C/dak ısıtma hızı ve azot atmosferinde 300-400 °C sıcaklık aralığında Atom Enerji’de çekilmiştir.

4. DENEYSEL BÖLÜM

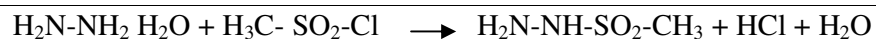
Bu bölüm, ligandların ve bu ligandların komplekslerinin sentezi olmak üzere iki başlık altında incelenecektir.

4.1. Ligandların Sentezi

Ligand olarak metansülfonik asit hidrazit ve iki farklı aldehit kullanılarak, kondenzasyon tepkimesi ile iki yeni sülfonil hidrazon bileşiği sentezlenmiştir.

4.1.1. Metansülfonik asit hidrazit (msh)

0.45 mol hidrazin hidrat 11 mL etanolde çözülür. 0.18 mol etansülfoniklorür 11 mL etanolde çözünerek, su banyosunda (~10 °C) karıştırılan hidrazin hidrat çözeltisine damla damla 1,5 saat içinde ilave edilir. Tepkime ekzotermik olup aşağıdaki gibidir.



Şekil 4.1. Metansülfonik asit hidrazit sentezi.

Sıcaklığının artmaması için tepkime süresince su banyosuna buz ilave edilmesi gerekir. Tepkime tamamlandıktan sonra yarım saat daha karıştırılmaya devam edilir ve viskos bir çözelti elde edilir. Metanolün fazlası homojen çözelti elde edilinceye kadar döner buharlaştırıcı kullanılarak geri alınır. Tepkimeye girmemiş hidrazin hidratı su fazına almak için bu çözeltiye pH = 5 oluncaya kadar % 50 fosforik asit ilave edilir. Suda çözünmüş olarak bulunan ürünü eter fazına almak için sürekli ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. Bu işlem 6-7 gün süreyle devam ettirilir. Elde edilen çözeltideki eterin fazlası döner buharlaştırıcıda geri alınır. Elde edilen sarı renkli viskos çözelti derin dondurucuya bırakılarak üç ay bekletilir. Çöken ürün etilasetattan iki kez kristallendirilir. Oluşan iğne şeklindeki renksiz kristaller etilasetat ve eter ile yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. e.n: 55-56 °C, Verim: % 50.

4.1.2. 5-metilsalisilaldehit metansülfonilhidrazon (5msalmsh)

0,010 mol metansülfonik asit hidrazit 10 mL etanolde çözünür, üzerine 10 mL etanolde çözünmüş olan 0,012 mol 5metilsalisilaldehit çözeltisi ilave edilir, 30 dakika karıştırılır, çöken ürün derin dondurucuda bir gece bekletilir ve süzülür. Ürün sudan kristallendirilir, süzülür, eter ile yıkanır ve vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutulur. e.n: 149–150 °C, Verim: % 50

4.1.3. 5-metil-2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon (5mafmsmh)

0,010 mol metansülfonik asit hidrazit 10 mL etanolde çözünür, üzerine 10 mL etanolde çözünmüş olan 0,010 mol 5-metil-2-hidroksiasetofenon çözeltisi ilave edilir, 30 dakika karıştırılır, çöken ürün derin dondurucuda bir gece bekletilir ve süzülür. Ürün sudan kristallendirilir. Oluşan renksiz iğne şeklindeki kristaller eter ile yıkanarak vakum desikatöründe P_2O_5 üzerinde kurutulur. e.n: 161-162 °C, Verim % 65

4.2. Komplekslerin Sentezi

4.2.1. Bis (5-metilsalisilaldehitmetansülfonilhidrazonato) Ni(II) dihidrat (Ni5msalmsh)

1,03 mmol 5-msalmsh alınarak 5 mL asetonitrilde çözünür. Üzerine 2 mL metanolde çözünmüş 1,00 mmol NaOH ilave edilir. Çözeltinin rengi hemen açık sarıya döner. 10 dakika karıştırdıktan sonra üzerine 2 mL asetonitril ve 2 mL metanol karışımında çözünmüş 0,54 mmol susuz $NiCl_2$ eklenir. 30 dakika karıştırdıktan sonra oluşan yeşil renkli çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, sırasıyla asetonitril, etanol ve eterde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. Kompleks 275-276 °C de bozunur. Verim: : % 35-45 arasındadır.

**4.2.2. Bis (5-metilsalisilaldehitmetansülfonilhidrazonato) Co(II)dihidrat
(Co5msalmsh)**

1,60 mmol aldehit alınarak 5 mL asetonitrilde çözünür. Üzerine 2 mL metanolde çözünmüş 1,60 mmol NaOH ilave edilir. 10 dakika karıştırdıktan sonra üzerine susuz CoCl_2 eklenir. 30 dakika karıştırdıktan sonra oluşan turuncu renkli çökelek derin dondurucuda 1 gece bekletilir. Çökelek süzülür, sırasıyla asetonitril, etanol ve eterde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. e.n.: 260 °C de bozunur Verim : % 30-40 arasındadır.

**4.2.3. Bis (5-metil-2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato) Ni(II)
(Ni5mafms)**

1,01 mmol 5-mafms alınarak 5 mL asetonitrilde çözünür. Üzerine 2 mL metanolde çözünmüş 1,00 mmol NaOH ilave edilir. Çözeltinin rengi hemen açık sarıya döner. 10 dakika karıştırdıktan sonra üzerine 2 mL asetonitril ve 2 mL metanol karışımında çözünmüş 0,54 mmol susuz NiCl_2 eklenir. 30 dakika karıştırdıktan sonra oluşan yeşil renkli çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, sırasıyla asetonitril, etanol ve eterde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. Kompleks 242-243 °C de bozunur. Verim : % 35-40 arasındadır.

**4.2.4. diakuabis(5-metil-2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato) Co(II)
hidrat (Co-5mafms)**

0,97 mmol 5mafms alınarak 5 mL asetonitrilde çözünür. Üzerine 2 mL metanolde çözünmüş 1,00 mmol NaOH ilave edilir. Çözeltinin rengi hemen açık sarıya döner. 10 dakika karıştırdıktan sonra üzerine 2 mL asetonitril ve 2 mL metanol karışımında çözünmüş 0,46 mmol susuz CoCl_2 eklenir. 30 dakika karıştırdıktan sonra oluşan kahverengi çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, sırasıyla asetonitril, etanol ve eterde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. Kompleks 220 °C de bozunur. Verim : % 25-30 arasındadır.

Çizelge 4.1. Ligantların ve komplekslerin element analizi sonuçları.

BİLEŞİKLER	KAPALI FORMÜLÜ (MOL KÜTLESİ)	RENK	% C	% H	% N	% S	e.n. (°C)
5msalmsh	$C_9H_{12}N_2SO_3$ (228,29)	Açık Sarı	46,82 (47,01)	4,99 (5,05)	11,50 (11,90)	13,5 (14,01)	149 - 150
5mafmsmh	$C_{10}H_{14}N_2SO_3$ (242,14)	Açık Sarı	49,12 (49,60)	5,28 (5,78)	11,49 (11,56)	12,99 (13,24)	161 - 162
Ni(5msalmsh) ₂ .2H ₂ O	$C_{18}H_{26}N_4O_8S_2Ni$ (548,838)	Yeşil	39,09 (39,39)	4,70 (4,74)	9,90 (10,20)	11,65 (11,68)	275 - 276
Ni(5mafmsmh) ₂	$C_{20}H_{26}N_4O_6S_2Ni$ (540,88)	Yeşil	44,32 (44,41)	4,08 (4,81)	10,25 (10,35)	11,55 (11,86)	242 - 243
Co(5msalmsh) ₂ .2H ₂ O	$C_{18}H_{26}N_4O_8S_2Co$ (549,138)	Turuncu	29,18 (39,32)	3,99 (4,73)	9,85 (10,20)	10,98 (11,68)	260>
Co((5mafmsmh) ₂ .2H ₂ O).H ₂ O	$C_{20}H_{32}N_4O_9S_2Co$ (595,15)	Kahverengi	39,86 (40,36)	5,08 (5,38)	8,99 (9,41)	10,55 (10,77)	220>

*Teorik değerler parantez içinde belirtilmiştir.

4.3. Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi

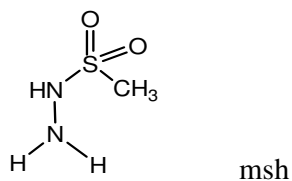
Bileşiklerin antibakteriyel etkilerinin incelenmesinde, gram pozitif; *Bacillus subtilis* RSKK 244, *Bacillus megaterium* RSKK 5117, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve gram negatif; *Escherichia coli* ATCC 11230, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076 bakterileri kullanıldı. Mikroorganizmaların sülfon amitlere duyarlılığın saptanmasında, yaygın olarak kullanılan MİK(minimal inhibitör konsantrasyonunu) yöntemi uygulandı. Bu amaçla, bakteriler için Nutrient Broth besiyeri kullanılarak bileşiğin gittikçe azalan derişimde çözeltileri hazırlandı. Mikroplatelere 100µL hazırlanan derişimlerden konuldu. Üzerine de 50µL bakteri eklendi. 37 °C de 24 saat bekletildi. Tüplerdeki üreme gözle değerlendirildi. Böylece üremenin olmadığı son derişim MİK değeri olarak kabul edildi.

5. SONUÇLAR

Bu bölümde ligant ve komplekslerin denel verileri incelenecektir. Ligantların yapılarının aydınlatılmasında kullanılan LC-MS, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve FTIR spektrumları, komplekslerin yapı analizinde kullanılan LC-MS, FTIR ve TGA spektrumları ile manyetik duyarlılık ve iletkenlik ölçümleri verilecektir.

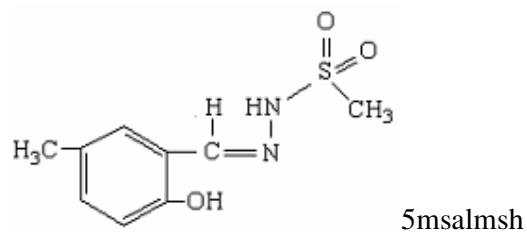
5.1. Ligantların DeneySEL Verileri

Bu çalışmada aşağıda şekli gösterilen msh amini ile iki farklı aldehit kullanılarak iki yeni sülfonil hidrazon bileşiği sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır.



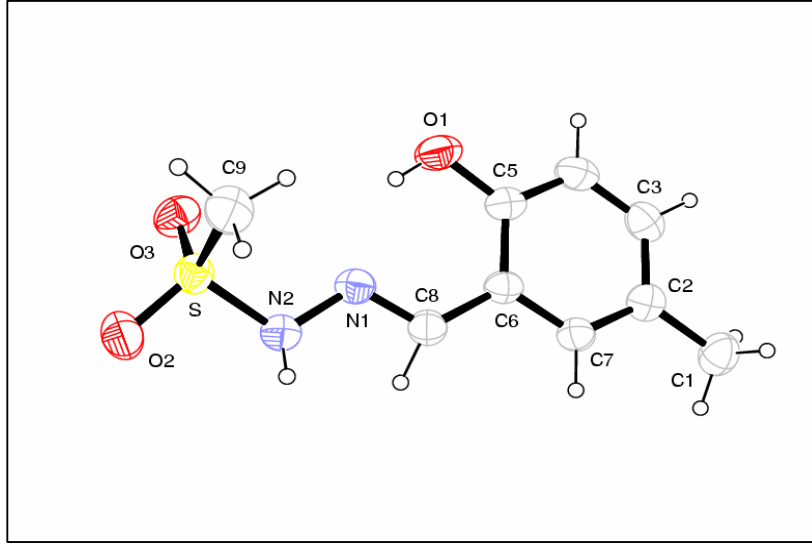
msh molekülü daha önce sentezlenmiş ve yapısı X ışınları kırınım metodu ile belirlenmiştir.[26]

5.1.1. 5-metilsalisilaldehit metansülfonilhidrazon(5msalmsh)



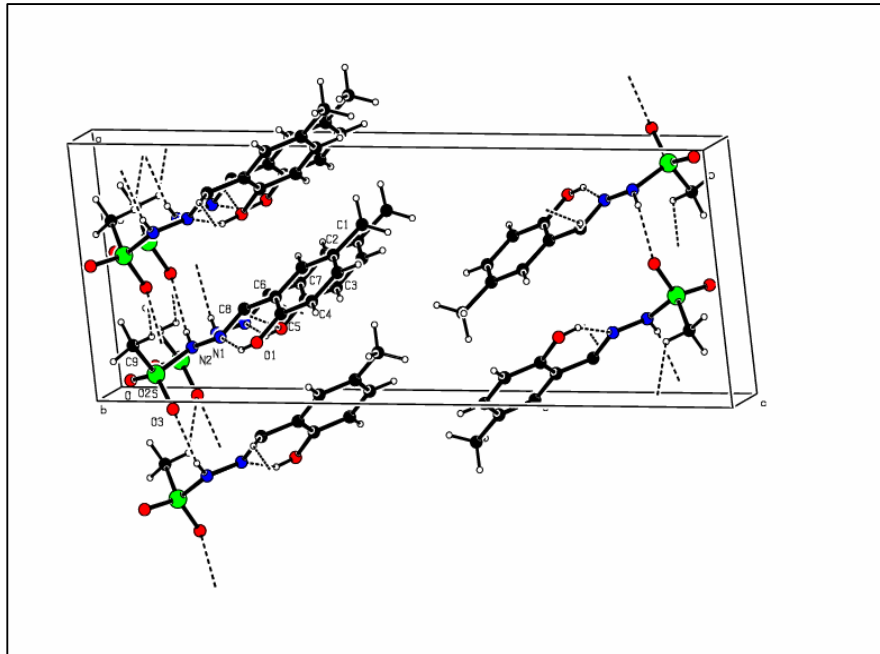
X-RAY yorumu

Tek kristal X-ışını kırınım yöntemi ile elde edilen ORTEP diyagramı aşağıdaki şekilde verilmektedir.



Şekil 5.1. Moleküler yapı.

Bileşiğin, $C_9H_{12}N_2O_3S$, monoklinik kristal verileri: $a = 8.5445(5) \text{ \AA}$, $b = 5.9381(4) \text{ \AA}$, $c = 22.1257(8) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 96.857(4)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$; $v = 1114.59(6) \text{ \AA}^3$ ve $Z = 4$.



Şekil 5.2. Hidrojen bağları.

Çizelge 5.1. Molekül içi ve moleküller arası Hidrojen bağları.

D-H...A	D - H	H...A	D...A	D - H...A
O1-H...N1	0.82	1.95	2.658(4)	144
N2-H...O3i	0.77	2.19	2.917(4)	157
C9-H...O3ii	0.96	2.54	3.254(5)	131
C8-H...O1iii	1.00	2.58	3.491(5)	151

Simetri kodu: i) $1/2+x, 3/2-y, z$; ii) $1/2+x, 5/2-y, z$; iii) $x, -1+y, z$.

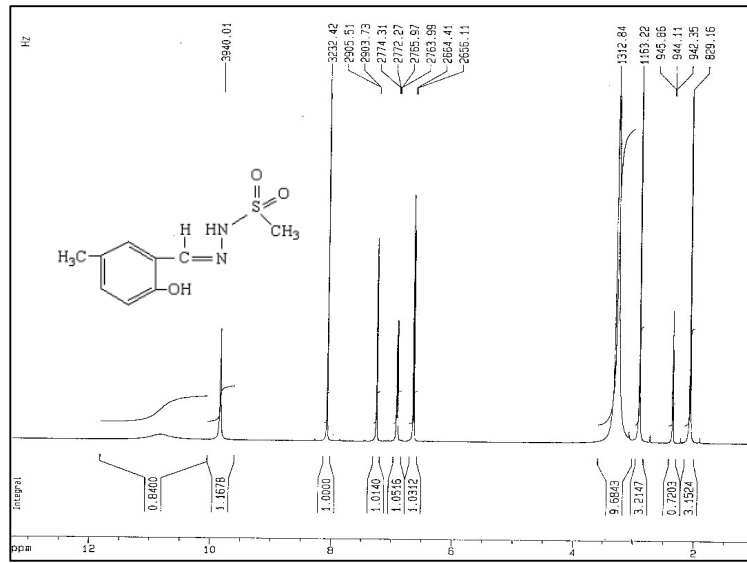
Bu tip bileşikler keto-amin ve fenol-imin formunda tautomer özellik gösterirler ve bu özellikleri onların aktivitelerini direk etkiler. Benzer bileşikler genellikle iki tip intramolekül hidrojen bağı içerirler bunlar sırasıyla N-H...O veya N...H-O şeklindedir. Kristolografik sonuçlar bileşiğimizin hem fenol-imin formunda hem de moleküller arası N...H-O hidrojen bağına sahip olduğunu göstermektedir.

¹H-NMR yorumu

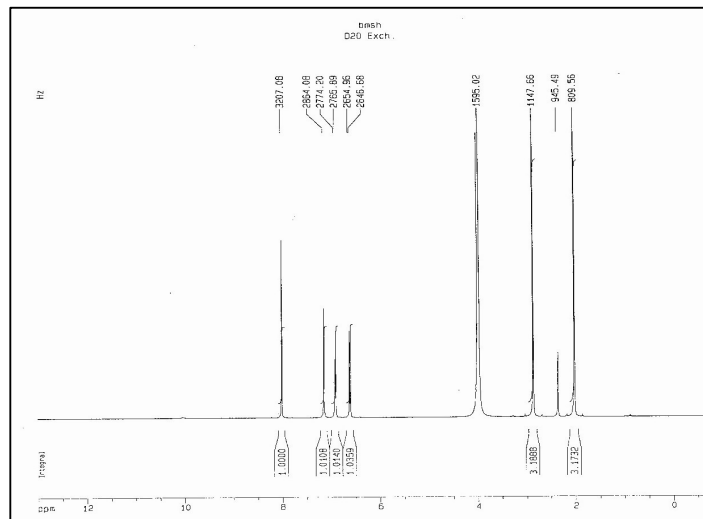
Pek çok salisilaldehit Schiff bazının normal şartlarda fenol-imin yapısında olduğu bilinmektedir [60-64]. Schiff bazlarımızda HC=N protonuna ait pikte bir yarımla gözlenmemesi ve 6.62-7.76 ppm arasındaki piklerin keto-amin protonlardan çok tipik bir aromatik halka protonlarına ait olması fenol-imin yapısının mevcut olduğunu gösterir. NH ve OH pikleri D₂O-değişim ¹H-NMR spektrumu ile kolayca farkedilebilir, ancak bu ikisini birbirinden ayırmak oldukça zordur. Literatürde benzaldehit ve onun 4-sübstitüe türevlerinin metansülfonilhidrazon bileşiklerinde NH pikleri 11.3-11.5 ppm [65], salisilaldehit schiff bazlarındaki OH piklerine ait pikler ise 11.82-14 ppm arasında gözlenmiştir. Salisilaldimin türevlerinde OH piklerinin daha düşük alana kayması, hidroksil grubu ile imin azot atomu arasındaki moleküller arası hidrojen bağı ile açıklanmaktadır [61-63].

5m-salmsh'ın DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.3 de ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. 5msalmsh'ın ¹H-NMR spektrumunda 2,97 ppm deki şiddetli pik CH₃ protonlarına, 2,16 ppm deki şiddetli pik CH₃-C₆H₅ protonlarına, 6,59 ile 7,31 ppm aralığında görülen pikler

aromatik hidrojenlere ait piklerdir. (HC=N) imin grubuna bağlı hidrojene ait pik 8,14 ppm de, 10,06 ppm deki pik sekonder amine aittir. msh da 7,67 ppm de gözlenen bu pik salmsh bileşiğinde daha yüksek kimyasal kayma değerindedir. 11,83 ppm deki pik de OH protonuna aittir. D₂O-değişim ¹H-NMR spektrumunda CH₃ protonlarına ait piklerde bir değişim gözlenmezken NH ve OH pikleri kaybolmuştur.



Şekil 5.3. 5msalmsh bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.



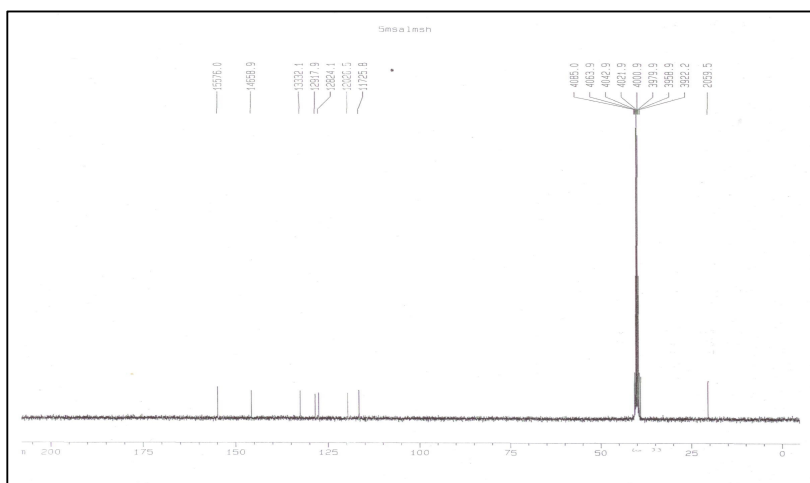
Şekil 5.4. 5msalmsh'ın D₂O değişim spektrumu.

Çizelge 5.2. Ligantların ^1H -NMR spektroskopik verileri.

İŞARETLEME	msh	5msalmsh	5mafms
CH_3	2,88(s,3H)	2,97(s,3H)	3,00(s,3H)
$\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$	-	2,16(s,3H)	2.25(s,3H)
$\text{CH}_3\text{C=N}$	-	-	2.26(s,3H)
NH_2	4,32(s,2H)	-	-
$(\text{CH})_{\text{Ar}}$	-	6,59-7,3(m,H)	6.77-7.32(m,H)
HC=N	-	8,14(s,1H)	-
NH	7,67(s,1H)	10,06(s,H)	10.90(s,1H)
OH	-	11,83(s,br)	11.46(s,br)

 ^{13}C -NMR yorumu

5msalmsh'ın ^{13}C -NMR spektrumu Şekil 5.5 de bu spektruma ait bantların kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.3 de verilmektedir. ^{13}C -NMR piklerinin kimyasal kayma değerleri etil metan sülfonat [SDBS No:4247] ve 2-hidroksiasetofenon [SDBS No:724] bileşiğinin kimyasal kayma değerleri ile mukayese edilerek belirlenmiştir. Bileşikteki C=N karbonuna ait pik beklenildiği gibi 154.81 ppm de gözlenmiştir. ^{13}C -NMR için çözücü olarak DMSO-d_6 kullanılmıştır ve 39.3-40.6 ppm arasında gözlenmektedir.

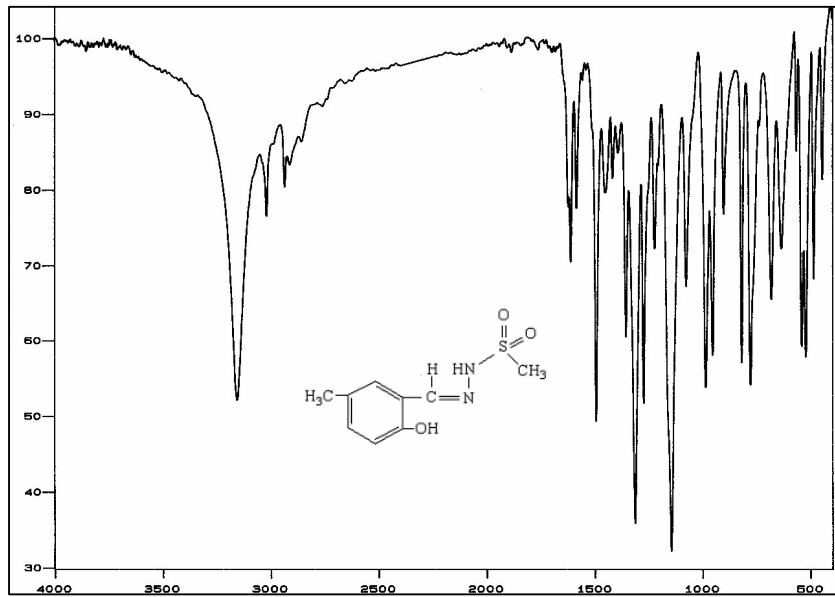
Şekil 5.5. 5msalmsh bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu.

Çizelge 5.3. 5msalmsh ve 5mafmsht'un ^{13}C -NMR spektroskopik verileri.

İşaretleme	5m-salmsh	5m-afmsht
$\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{N}$	-	15,12
$\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_5$	20,47	20,61
$\text{CH}_3\text{-SO}_2$	38,98	38,70
$(\text{CH})_{\text{Ar}}$	116,54; 119,53; 127,45; 128,39; 132,50; 145,69	117,18; 120,37; 127,82; 129,12; 132,17; 155,71
$\text{C}\equiv\text{N}$	154,81	158,10

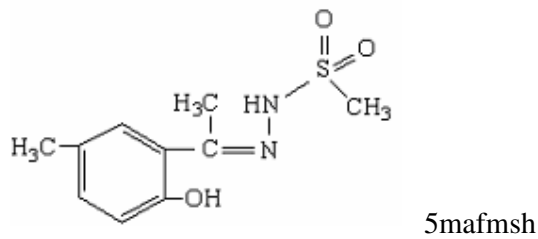
IR yorumu

5msalmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.6 da, bu spektruma ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.4 de verilmektedir. salmsh referans [25] alınarak yapılan işaretlemede tespit edilen titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; $\nu(\text{NH})$ sekonder amin gerilme titreşimi 3160 cm^{-1} de keskin ve kuvvetli, alifatik $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ asimetrik gerilme titreşimleri 2935 ve 2885 cm^{-1} de zayıf şiddette, $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ gerilme titreşimi 1623 cm^{-1} de orta şiddette, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ asimetrik SO_2 gerilme titreşimi 1315 cm^{-1} de kuvvetli, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ simetrik SO_2 gerilme titreşimi 1149 cm^{-1} de kuvvetli, $\nu(\text{CO})$ gerilme titreşimi 1273 cm^{-1} de kuvvetli, $\delta(\text{NH})$ simetrik bükülme titreşimi 682 cm^{-1} de zayıf şiddette ve $\delta(\text{SO}_2)$ simetrik bükülme titreşimi 523 cm^{-1} de kuvvetli olarak gözlenmiştir.



Şekil 5.6. 5msalmsh'nin IR spektrumu.

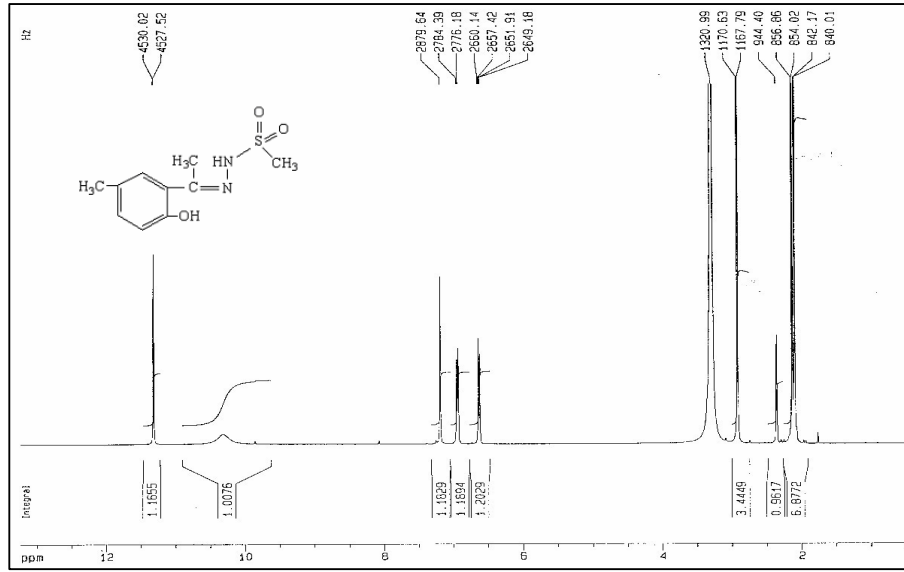
5.1.2. 5-metil-2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon (5mafmsmh)



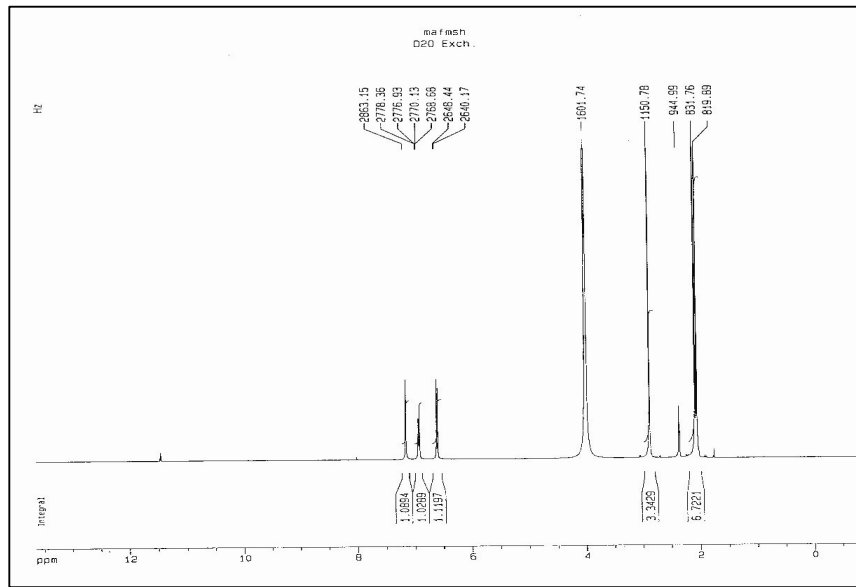
¹H-NMR yorumu

5m-afmsmh'nin DMSO-d₆ ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.7 de, D₂O-değişim spektrumu Şekil 5.8 de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.2 de verilmektedir. 5mafmsmh'nin DMSO-d₆ için deki ¹H-NMR spektrumunda 3.00 ppm deki şiddetli pik SO₂ grubuna bağlı CH₃ protonlarına (SO₂-CH₃), 2,25 ve 2,26 ppm de görülen ikiye yarılmış piklerin toplam proton sayısı altıdır. Bu altı protondan üçünün 2,25 ppm'e karşılık gelen fenil grubuna bağlı CH₃, (C₆H₅-CH₃) ve diğer üçünün de 2,26 ppm'e karşılık gelen imin grubuna bağlı CH₃, (CH₃-C=N) protonları olduğu düşünülmektedir. 6,77-7,32 ppm aralığında görülen pikler aromatik halka üzerindeki

protonlara ait piklerdir. 10,90 ppm de görülen pikin NH'a ve 11,46 ppm de görülen pikin aromatik halka OH protonuna ait olduğu düşünülmektedir. D₂O değişim spektrumunda NH ve OH piklerinin kaybolduğu görülmüştür.



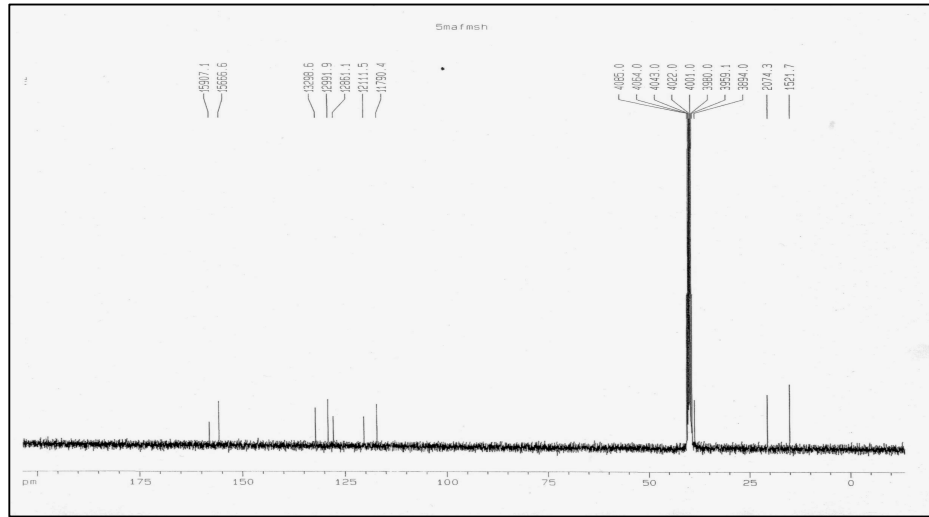
Şekil 5.7. 5mafmsH bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 5.8. 5mafmsH'nin D₂O değişim spektrumu.

¹³C-NMR yorumu

5mafmsH'in ¹³C-NMR spektrumu Şekil 5.9 da bu spektruma ait bantların kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.3 de verilmektedir. ¹³C-NMR piklerinin kimyasal kayma değerleri etil metan sülfonat [SDBS No:4247] ve 2-hidroksiasetofenon [SDBS No:724] bileşiğinin kimyasal kayma değerleri ile mukayese edilerek belirlenmiştir. Bileşikteki C=N karbonuna ait pik beklenildiği gibi 158.10 ppm de gözlenmiştir. ¹³C-NMR için çözücü olarak DMSO-d₆ kullanılmış olup 39.3-40.6 arasında büyük bir pik olarak gözlenmektedir.

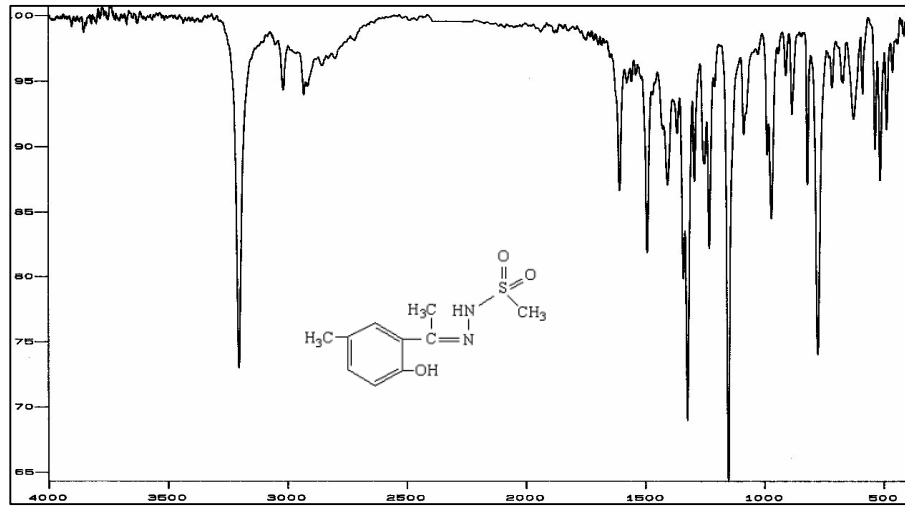


Şekil 5.9. 5mafmsH bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu.

IR yorumu

5mafmsH'a ait IR spektrumu Şekil 5.10 da ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.4 de verilmektedir. afmsH referans [25] alınarak yapılan işaretlemelerde tespit edilen titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; $\nu(\text{N-H})$ sekonder amin gerilme titreşimi 3204cm^{-1} keskin ve kuvvetli; SO_2 grubuna bağlı alifatik $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ asimetrik gerilme titreşimleri 2970 ve 2880cm^{-1} de orta şiddette, $\nu(\text{C=N})$ gerilme titreşimi 1614cm^{-1} de şiddetli; $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ asimetrik SO_2 gerilme titreşimi 1323cm^{-1} de kuvvetli; $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ simetrik SO_2 gerilme titreşimi 1153cm^{-1} de

kuvvetli; $\nu(\text{CO})$ gerilme titreşimi 1255 cm^{-1} de kuvvetli; $\delta(\text{NH})$ simetrik bükülme titreşimi 676 cm^{-1} de şiddetli; $\delta(\text{SO}_2)$ simetrik bükülme titreşimi 521 cm^{-1} de kuvvetli olarak gözlenmiştir.



Şekil 5.10. 5mafmsH'nin IR spektrumu.

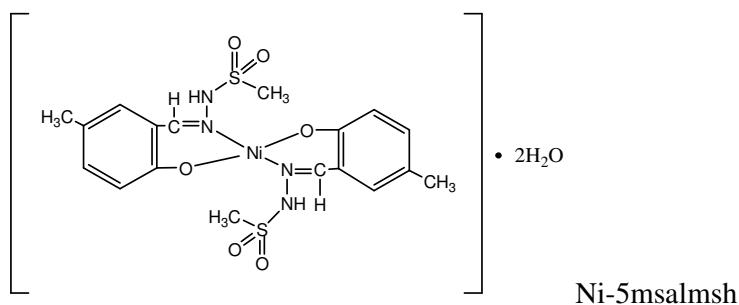
Çizelge 5.4. Ligantların ve Komplekslerin IR Titreşim dalga sayıları.

İşaretleme	msh	5msalmsh	5mafmsH	Ni 5msalmsh	Co 5msalmsh	Ni 5mafmsH	Co 5mafmsH
$\nu(\text{NH}_2)$	3360m 3300m	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{NH})$	-	3160s	3204s	3155s	-	3200s	3200s
$\delta(\text{NH}_2)$	1640s	-	-	-	-	-	-
$\nu(\text{C}=\text{N})$	-	1623m	1614s	1600 s	1600m	1600s	1590m
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	1320s	1315s	1323s	1321 s	1320s	1318s	1315s
$\nu(\text{CO})$	-	1273s	1255s	1293 m	1290s	1279m	1281s
$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	1156s	1149s	1153s	1155 s	1147s	1152s	1148s
$\delta(\text{NH})$	650m	682w	676s	682m	-	675m	698s
$\delta(\text{SO}_2)$	526s	523s	521s	523s	525s	525s	534m

5.2. Komplekslerin Deneysel Verileri

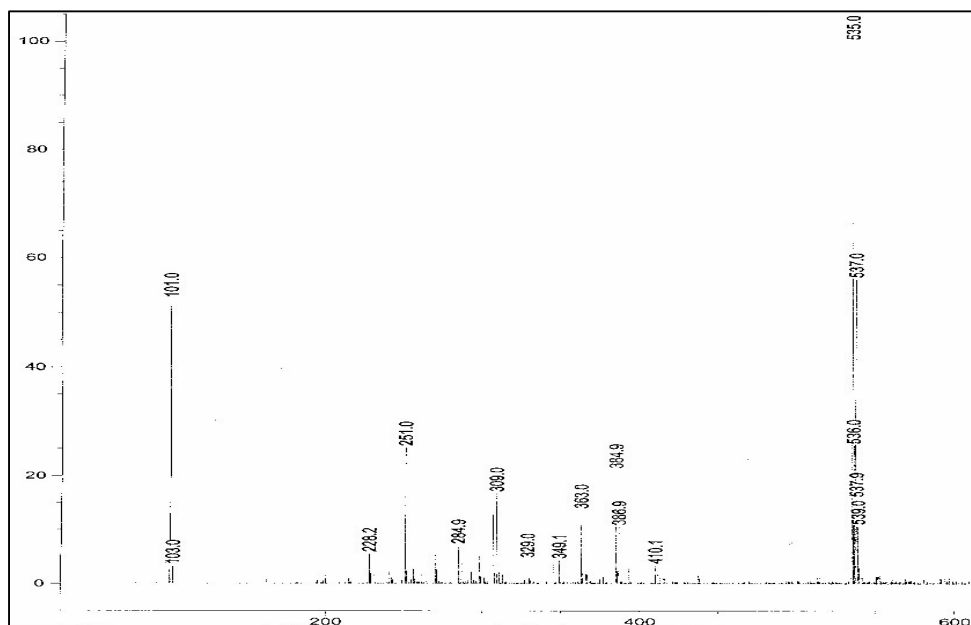
Bu çalışmada 5-metilsalisilaldehitmetansülfonilhidrazon ve 2-hidroksi-5metilasetofenonmetansülfonilhidrazon ligandları ile susuz CoCl_2 ve NiCl_2 kullanılarak dört yeni kompleks elde edilmiştir ve yapıları aydınlatılmıştır.

5.2.1. Bis (5-metilsalisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)Nikel(II) dihidrat (Ni-5msalmsh)



LC-MS yorumu

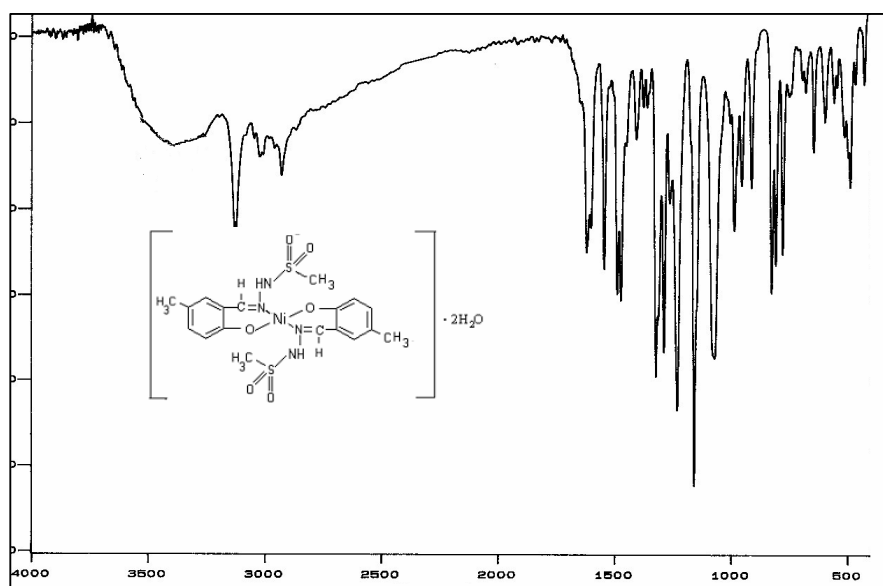
Ni-5msalmsh'ın kütle spektrumu Şekil 5.11 de görülmektedir. $\text{Ni}(\text{5msalmsh})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 'ın teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı $548,83 \text{ g mol}^{-1}$. Komplekse ait moleküler pik $[\text{Ni}(\text{5msalmsh})_2 + \text{Na}]^+$, yani $[\text{M}+23]^+ = 535.0$ da gözlenmiştir. Bu pikin $[\text{M}+\text{Na}]^+$ iyon piki olduğu düşünülmektedir [66]. Ayrıca liganda ait pik de 228 de görülmektedir. Spektrumda liganda ait parçalanma piki (temel pik) 101.1 de gözlenmiştir



Şekil 5.11. Ni-5msalmsh'ın LC-MS spektrumu.

IR yorumu

Ni-5msalmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.12 de ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.4 de verilmektedir.

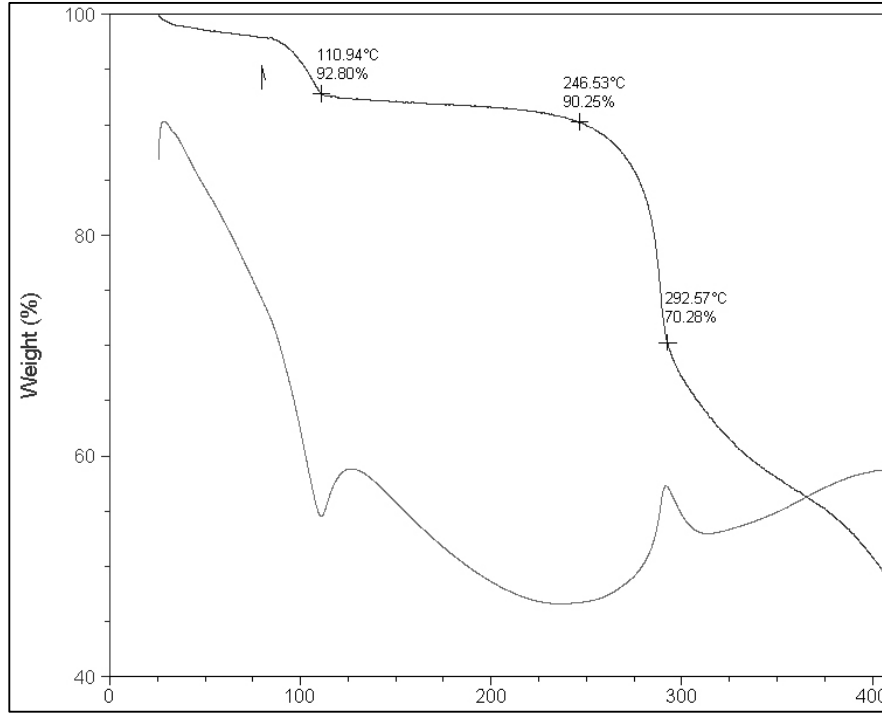


Şekil 5.12. Ni-5msalmsh'ın IR spektrumu.

5msalmsh da 1623 cm^{-1} de gözlenen şiddetli $\nu_{\text{C=N}}$ imin bandı komplekste düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1600cm^{-1} de, yine şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. $\nu_{\text{C=N}}$ titreşiminin kompleks oluşumu ile düşük dalga sayısına kayması imin grubundaki N atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin metal atomuna bağlandığını gösterir. Çünkü metal atomunda koordinasyon C=N bağının zayıflamasına neden olur. Ligand da 1273 cm^{-1} de belirlenen kuvvetli $\nu_{\text{C-O}}$ gerilme titreşimi komplekslerde yüksek dalgasayısına kayarak yaklaşık 1293 cm^{-1} de kuvvetli bir bant olarak gözlenmektedir. Komplekslerde $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ asimetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ simetrik SO_2 gerilme titreşimi ve $\delta_{(\text{SO}_2)}$ SO_2 bükülme titreşimi fazla bir değişime uğramaması SO_2 grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. Bu komplekslerde imin grubuna komşu NH grubundaki azot donör atomunun sterik gerginlik nedeniyle metal atomuna bağlanması mümkün değildir. IR spektrumları 5msalmsh'ın O ve N donör atomlarına sahip iki dişli bir ligand olduğunu göstermektedir.

TGA yorumu

Ni-5msalmsh kompleksinde element analiz sonuçları kompleksin basit formülünde iki tane 5msalmsh ligandının ve iki mol su molekülünün bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca IR spektrumunda suya ait gerilme titreşimleri de gözlenmesi nedeniyle kompleksimizin TGA grafiği çekilmiştir. TGA grafiği Şekil 5.13 de verilmektedir.

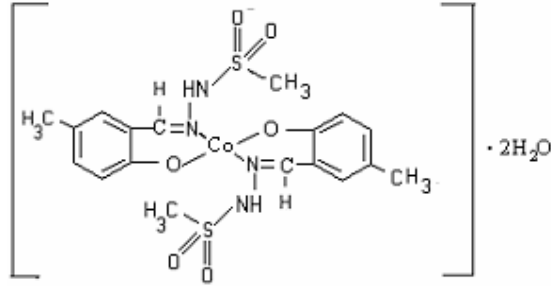


Şekil 5.13. Ni-5msalmsh'ın TGA eğrisi.

TGA eğrisinde 30-110 °C arasında gözlenen ilk pik iki mol kristal suyuna (% kütle kaybı 6,54) 246-292 °C arasındaki ikinci pik kompleksin bozunmasına ait olduğu düşünülmektedir.

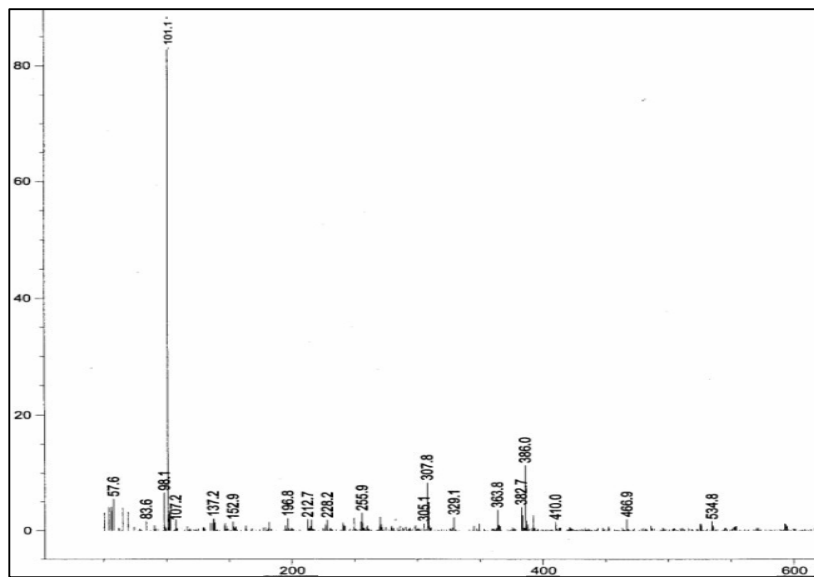
Ni-5msalmsh'ın kütle spektrumunda moleküler pikin ve liganda ait pikin gözlenmesi kompleks oluşumunu desteklemektedir. Element analizi sonuçları kompleksin basit formülünde iki tane 5msalmsh ligandının bulunduğunu göstermiştir. İletkenlik ölçümleri beklediği gibi kompleksin iyonik yapıda olmadığını (non elektrolit) göstermiştir. Bu denel verilerden Ni-5msalmsh kompleksinin iki 5msalmsh ligandının O ve N donör atomları ile dörtlü koordinasyona (NiN_2O_2) sahip olduğu sonucuna varmak mümkündür. Manyetik duyarlılık ölçümleri sonunda kompleksin diamanyetik özellik göstermesi kare düzlem yapıda olduğunu göstermektedir. $\text{Ni}(\text{5msalmsh})_2$ kompleksinin açık yapısı yukarıda verilmektedir.

**5.2.2. Bis(5metilsalisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)Kobalt(II) dihidrat
(Co-5msalmsh)**



LC-MS yorumu

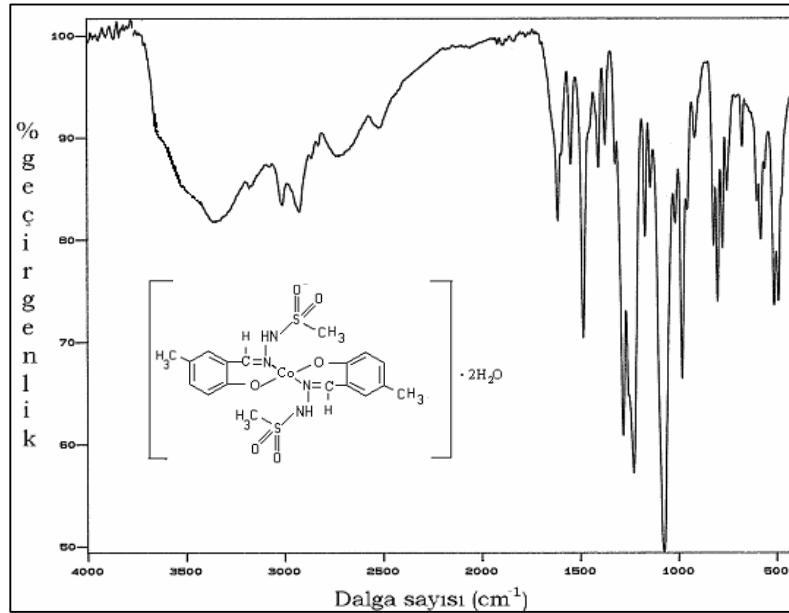
Co-5msalmsh'ın kütle spektrumu Şekil 5.14 de görülmektedir. $[\text{Co}(\text{5msalmsh})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı $549.13 \text{ g mol}^{-1}$ 'dür. Komplekse ait moleküler pik $[\text{Co}(\text{5msalmsh})_2 + \text{Na}]^+$, yani $[\text{M} + 23]^+ = 534.8$ de gözlenmiştir. Liganda ait olan iyon piki de 228.2 de görülmektedir. Spektrumda liganda ait parçalanma piki (temel pik) 101.1 de gözlenmiştir. Ayrıca 57.6 da Co izotopu gözlenmektedir.



Şekil 5.14. Co-5msalmsh'ın LC-MS spektrumu.

IR yorumu

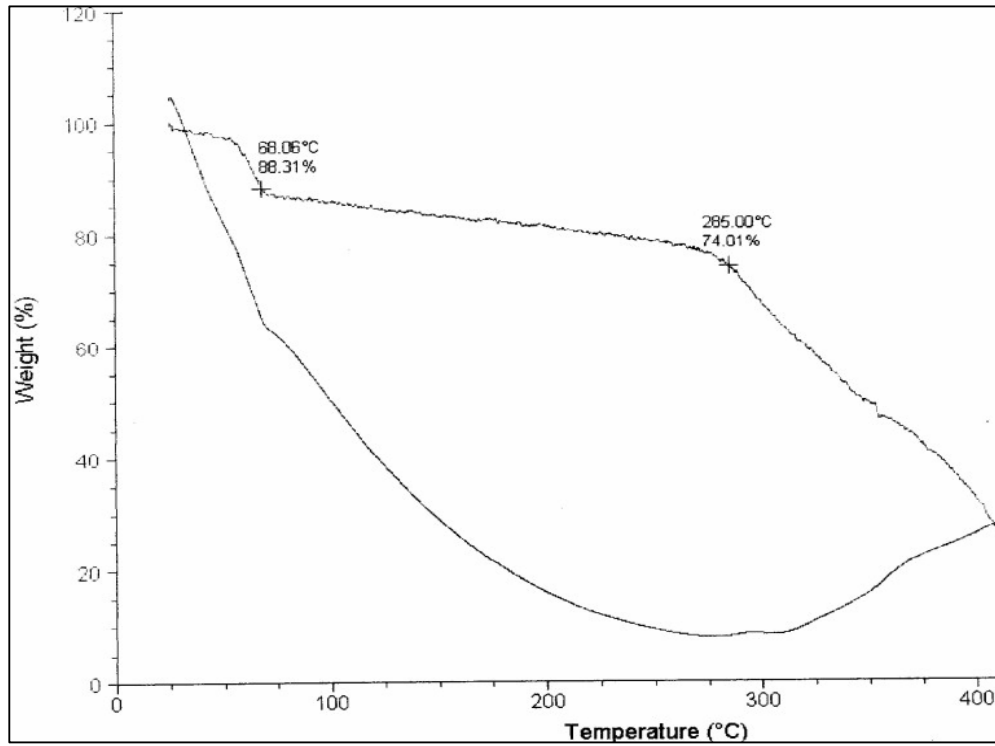
Co-5msalmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.15 de ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.4 de verilmektedir. 5msalmsh da 1623 cm^{-1} de gözlenen orta şiddetli $\nu\text{C}=\text{N}$ imin bantı Co-5msalmsh'da düşük dalga sayısına kayarak 1600 cm^{-1} de şiddetli bir bant olarak, 5msalmsh da 1273 cm^{-1} de belirlenen kuvvetli $\nu_{\text{C-O}}$ gerilme titreşimi Co-5msalmsh da yüksek dalga sayısına kayarak 1290 cm^{-1} de kuvvetli bir bant olarak gözlenmektedir. IR spektrumunda tayin edilen bu kaymalar 5msalmsh ligandında imin azotu ile fenol oksijeninin kobalt atomuna bağlandığını göstermektedir. Komplekslerde $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ asimetrik SO_2 gerilme titreşimi, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ simetrik SO_2 gerilme titreşimi ve $\delta_{(\text{SO}_2)}$ SO_2 bükülme titreşimi fazla bir değişime uğramaması SO_2 grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. IR spektrumları 5msalmsh'ın O ve N donör atomlarına sahip iki dişli bir ligand olduğunu göstermektedir.



Şekil 5.15. Co-5msalmsh'ın IR spektrumu.

TGA yorumu

Co-5msalmsh kompleksinde element analiz sonuçları kompleksin basit formülünde iki tane 5msalmsh ligandının ve iki mol su molekülünün bulunduğunu göstermiştir. Ayrıca IR spektrumunda suya ait gerilme titreşimleri de gözlenmesi nedeniyle kompleksimizin TGA grafiği çekilmiştir. TGA grafiği Şekil 5.16 de verilmektedir.



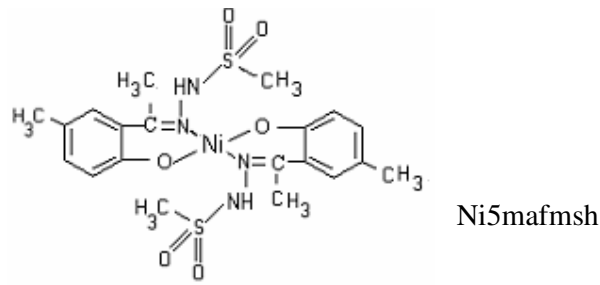
Şekil 5.16. Co-5msalmsh'ın TGA eğrisi.

TGA eğrisinde 68°C' ye kadar %11,82 lik kütle kaybı yapıda 2 mol kristal suyu bulunduğunu göstermektedir. 285 °C den sonra organik bozunma gözleendiği düşünülmektedir.

İletkenlik ölçümleri beklendiği gibi kompleksin iyonik yapıda olmadığını (non elektrolit) göstermiştir. Bu denel verilerden Co-5msalmsh kompleksinin iki 5msalmsh ligandının O ve N donör atomları ile tetrahedral (CoN_2O_2) yapıda olduğu

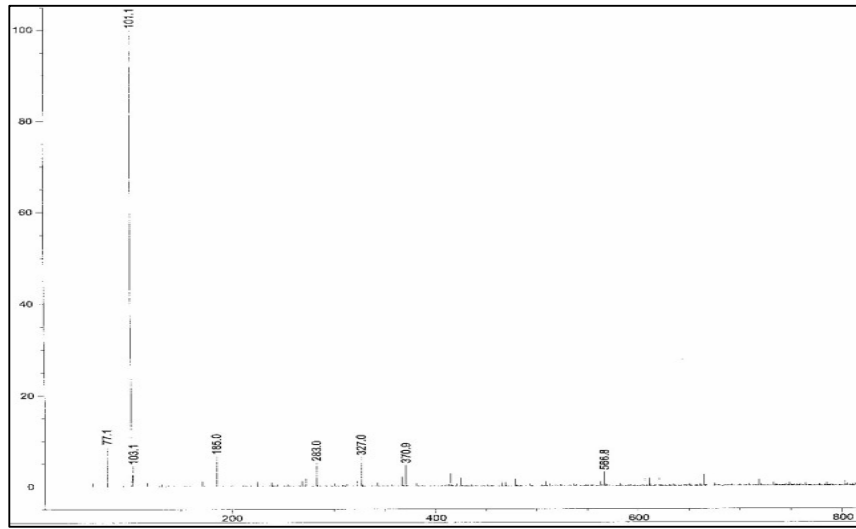
sonucuna varmak mümkündür. Manyetik duyarlılığın 4,78 BM olarak ölçülmesi Co-5msalmsh kompleksinin zayıf alan kompleksi olduğunu desteklemektedir. [Co(5msalmsh)₂].2H₂O kompleksinin açık yapısı yukarıda verilmektedir.

5.2.3. Bis (2-hidroksi 5-metilasetofofenonetansülfonilhidrazonato)Nikel(II) (Ni5mafmsb)



LC-MS yorumu

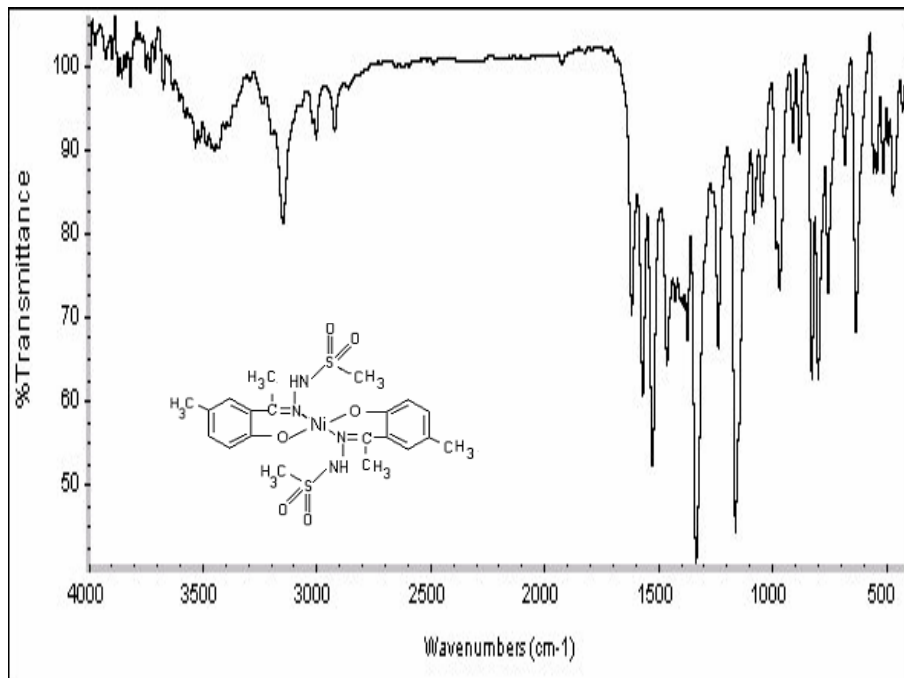
Ni-5mafmsb teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 540.88 gmol⁻¹ dir. [M+Na]⁺⁺ a ait pik 565 olarak görülmektedir. Aldehit grubunun kopmasına ait pik (temel pik) 101.1 de görülmektedir



Şekil 5.17. Ni-5mafmsb LC-MS spektrumu.

IR yorumu

Ni-5mafms_h'a ait IR spektrumu Şekil 5.18 de ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.4 de verilmektedir.



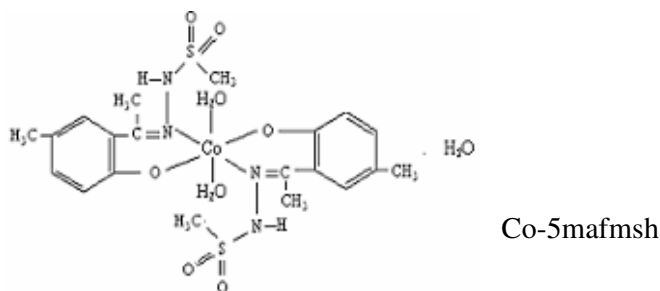
Şekil 5.18. Ni-5mafms_h IR spektrumu.

5mafms_h da 1614 cm^{-1} de gözlenen şiddetli $\nu_{\text{C=N}}$ imin bandı kompleksde düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1600 cm^{-1} de, yine şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. $\nu_{\text{C=N}}$ titreşiminin kompleks oluşumu ile düşük dalga sayısına kayması imin grubundaki N atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin metal atomuna bağlandığını gösterir. Ligand da 1255 cm^{-1} de belirlenen kuvvetli $\nu_{\text{C-O}}$ gerilme titreşimi komplekslerde yüksek dalgasayısına kayarak yaklaşık 1279 cm^{-1} de kuvvetli bir bant olarak gözlenmektedir. Komplekslerde $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ asimetrik SO_2 gerilme titreşimi 1318 cm^{-1} , $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ simetrik SO_2 gerilme titreşimi 1152 cm^{-1} ve $\delta_{(\text{SO}_2)}$ SO_2 bükülme titreşimi 534 cm^{-1} gözlenmiştir. Bu titreşimlerin fazla bir değişime uğramaması SO_2 grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna

bağlanmadığını gösterir. IR spektrumları 5mafmsH'ın O ve N donör atomlarına sahip iki dişli bir ligand olduğunu göstermektedir. Susuz ortamda hazırlanmış olan Ni-5mafmsH kompleksinde element analizi sonuçları kompleksin basit formülünde iki tane 5mafmsH ligandının bulunduğunu ve yapıda su olmadığını göstermiştir. IR spektrumunda 3500 cm^{-1} civarında gözlenen zayıf ve yayvan su bandı KBr nin neminden gelmektedir çünkü aynı kompleks nujol ile çekilmiş ve o bölgede herhangi bir yayvan pike rastlanmamıştır.

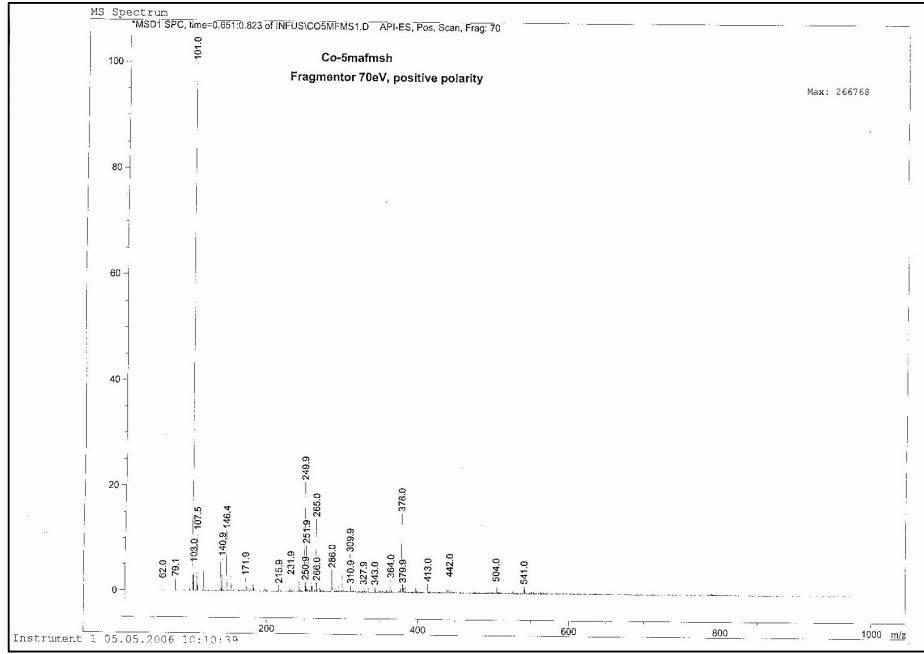
Manyetik duyarlılık ölçümleri sonunda kompleks diyamanyetik özellik göstermiştir. Kompleksin iletkenlik ölçümüne bakılmış ve nonelektrolit olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak Ni-5mafmsH'ın kütle spektrumunda moleküler pikin gözlenmesi, IR spektrumlarında beklenen kaymaların gözlenmesi sonucunda, element analizi ve manyetik duyarlılık ölçümlerine de bakılarak kompleksin kare düzlem yapıya sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Tüm bu analizler kompleksin kapalı formülünün $\text{Ni}(\text{5mafmsH})_2$ şeklinde olduğu belirlenmiştir ve açık yapısı yukarda verilmiştir

5.2.4. Diakuabis(2-hidroksiasetofenonetansülfonilhidrazonato)Kobalt(II)hidrat (Co-5mafmsH)



LC-MS yorumu

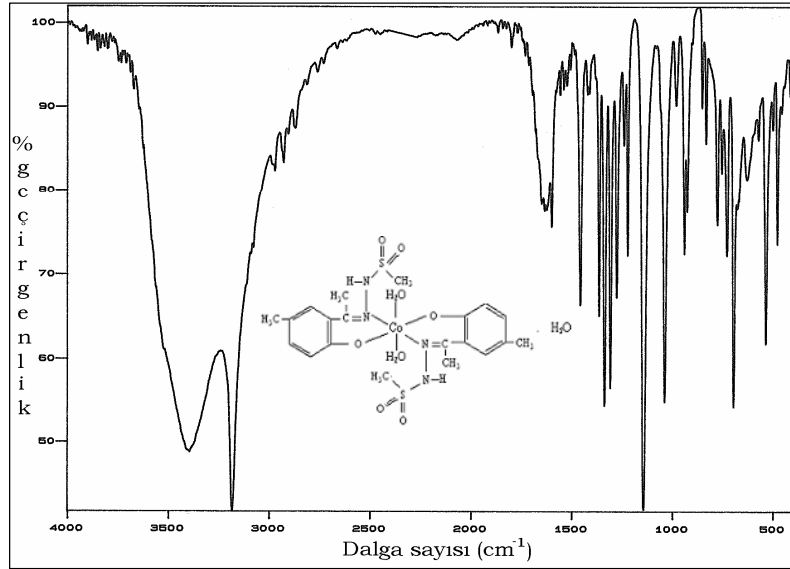
$[\text{Co}(\text{5mafmsH})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{H}_2\text{O}$ (595.15 g/mol) kompleksinin kütle spektrumu Şekil 5.19 da görülmektedir. $\text{Co}(\text{5mafmsH})_2$ kompleksine ait moleküler pik $[\text{M}]^+$ 541.0 de, aldehit grubunun kopmasına ait pik (temel pik) 101.1 de gözlenmiştir.



Şekil 5.19. Co-5mafmsH'in LC-MS spektrumu.

IR Yorumu

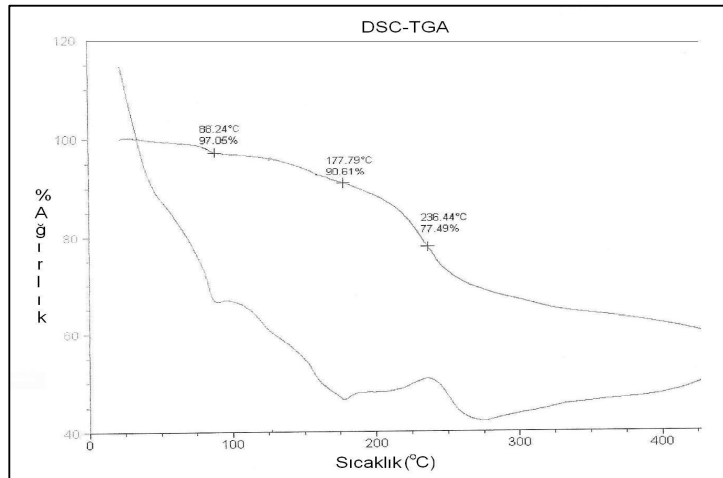
Co-5mafmsH'a ait IR spektrumu Şekil 5.20 de ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.4 de verilmektedir. 5mafmsH da 1614 cm^{-1} de gözlenen orta şiddetli $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ imin bantı Co-5mafmsH'da düşük dalga sayısına kayarak 1590 cm^{-1} de şiddetli bir bant olarak 5mafmsH da 1255 cm^{-1} de belirlenen kuvvetli $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ gerilme titreşimi Co-5mafmsH da yüksek dalga sayısına kayarak 1281 cm^{-1} de kuvvetli bir bant olarak gözlenmektedir. Böylece 5mafmsH ligandındaki donör atomların imin azotu ile fenol oksijeni olduğu tespit edilmiştir. Co-5mafmsH da $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1323 cm^{-1} de, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1153 cm^{-1} de, $\delta_{(\text{SO}_2)}$ SO_2 bükülme titreşimi 521 cm^{-1} de gözlenmektedir. Bu üç titreşimin kompleks oluşumu ile değişime uğramaması SO_2 grubuna ait oksijen donör atomlarının kobalt atomuna bağlanmadığını gösterir.



Şekil 5.20. Co-5mafmsH'nin IR spektrumu.

TGA yorumu

Co-5mafmsH kompleksinin element analizinden basit formülünde bir kobalt atomu iki 5mafmsH ligandı ve 3 mol su bulunduğu tespit edilmiştir. IR spektrumunda suya ait gerilme titreşimleri de gözlenmiştir. Bu nedenle alınan TGA grafiği Şekil 5.21 de verilmektedir.



Şekil 5.21. Co-5mafmsH'nin TGA eğrisi.

TGA eğrisinde 88,24° C' ye kadar olan %2,95 lik kütle kaybı yapıda 1mol kristal suyun olduğunu gösterir. 177,79°C ye kadar olan %6,44 lük kütle kaybı yapıda 2 mol koordinasyon suyu olduğunu gösterir. 236,44 ° C deki büyük kütle kaybı kompleksin bozunmasına aittir.

İletkenlik ölçümleri beklendiği gibi kompleksin iyonik yapıda olmadığını göstermiştir. Bu denel verilerden Co-5mafmsH kompleksinde iki 5mafmsH ligandının O ve N donör atomları, iki su molekülünün O donör atomları ile oktahedral (CoN₂O₄) yapıda olduğu sonucuna varmak mümkündür. Manyetik duyarlılığın 4,92 BM olarak ölçülmesi Co-5mafmsH kompleksinin zayıf alan kompleksi olduğunu desteklemektedir. [Co(5mafmsH)₂(H₂O)₂].H₂O kompleksinin açık yapısı yukarıda verilmektedir.

5.3. Bileşiklerin Antibakteriyel Özelliklerin Sonuçları

Bileşiklerin gram pozitif; *Bacillus subtilis* RSKK 244, *Bacillus megaterium* RSKK 5117, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve gram negatif; *Escherichia coli* ATCC 11230, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076 bakterilerine karşı antimikrobiyal özellikleri minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) yöntemi ile incelenmiştir. Sonuçlar Çizelge 5.5 de verilmektedir.

Çizelge 5.5. Bileşiklerin MİK değerleri (µg/mL).

Bileşikler	<i>E. coli</i> ATCC 11230	<i>S. enteritidis</i> ATCC 13076	<i>B. subtilis</i> RSKK 244	<i>B. megaterium</i> RSKK 5117	<i>S. aureus</i> ATCC 25923
msh	110	110	121	121	112
5msalmsh	228	251	251	228	228
5mafmsH	242	194	242	194	169
Ni5msalmsh	604	564	604	513	410
Co5msalmsh	604	549	604	439	384
Ni5mafmsH	541	433	595	541	433
Co5mafmsH	654	476	595	595	357

Her antimikrobiyal ajan grubunun etkili olduğu bakteriler farklıdır. Hatta aynı gruba ait ajanlar arasında bile etkili oldukları bakteriler açısından farklılıklar görülebilir.

Antibakteriyel özelliğe sahip olan sülfon amitlerin büyük çoğunluğu mikroorganizmanın protein sentezini ya da hücre duvar sentezini inhibe ederek etkili olurlar.

Sonuçlar şu şekilde değerlendirilebilir:

- Antibakteriyel sonuçlar sülfonamid türevlerinin test edilen bakterilere karşı MİK değerlerinin geniş bir spektrum aralığında (110-604 µg/mL) olduğunu gösterdi.
- Bileşiklerin aktivite sırası msh > ligandlar > kompleksler şeklindedir. Metan sülfonik asit hidrazit bileşiğinin (msh) tüm bileşiklerden aktif çıkmasının nedenini serbest NH₂ grubu ile bakterinin yapısındaki enzimin aktif uçlarına sıkıca tutanması ve bakteri hücrelerinin gelişmesini veya üremesini önlemesi olarak açıklayabiliriz [43]. Ligandlarda serbest NH₂ grubu yoktur fakat O,S,N gibi elektron verici atomların bulunması bakterilere karşı bileşiklerin aktivitesinin artmasında pozitif bir katkı sağlamaktadır. Kompleksleşme sonucunda bu elektron verici atomların elektron yoğunluğunda ki azalma ile bileşiklerin bakterilere karşı aktivitesi düşer [59]. Bu yüzden komplekslerin aktivitesi en düşük çıkmıştır.
- Bütün bileşikler *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 karşı daha aktif olma eğilimindedirler. Sulfonil hidrazonlar içinde 5mafms, kompleksler içinde ise Co-5mafms en yüksek aktiviteye sahiptir.

6. YORUM VE ÖNERİLER

Sentezlenen bileşikler hem sülfonamid hemde hidrazin grubu içermektedir. Bu tür bileşiklerin biyolojik aktifliklerinin oldukları bilinmektedir. Daha önce benzer sülfonil hidrazonların stostatik etkileri incelenmiş ve antibakteriyel etkiye sahip olduğu görülmüştür [25]. Bu yüzden sentezlenen bu sülfonil hidrazon bileşiklerinin bakteriler üzerinde biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bu bileşikler üzerinde yapılabilecek çalışmalar şunlardır:

- Kanserli hücreler üzerinde etkisinin incelenmesi planlanmaktadır.
- Sülfonamid bileşiklerinin karbonik anhidraz enzim inhibitörü oldukları bilinmektedir [67]. Sentezlediğimiz bileşiklerin bu enzim üzerinde inhibitör etkilerinin incelenmesi düşünülmektedir. Bu konuyla ilgili çalışmalarımız devam etmektedir.
- Sentezlenen bu bileşiklerin korozyona karşı inhibitör özellikleri de bulunmaktadır. Daha önce benzer çalışma yapılmış ve iyi sonuçlar alınmıştır [67].
- Sülfonamidlerin epilepsi hastalığına karşı etkili olduğu bilinmektedir. Bu bileşiklerin fareler üzerinde denenmesi planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hass, M.A., "Physiological Effects of Novel Bioactive Agent", *Pharmacology*, 53: 320-327 (1996)
2. Gund, P., "Three-dimensional Pharmacophoric Pattern Searching", *Prog. Mol. Subcell Biol.*, 5: 117-143 (1977).
3. Bremner, J. B., Castle, K., Griffith, R., Keller, A.P. and Ridley, D.D., "Mining the Chemicel Abstracts Database With Pharmacophore Based Queries" , *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 21: 185-194 (2002).
4. Zhao, H., Neamati, N., Sunder, S., Hong, H., Wang, S., Milne, G. W., Pommier, Y., "Hydrazide Containing Inhibitors of HIV-1 Integrase", *J. Med. Chem.*, 40(6): 937-41
5. Barrios, I. A., Bruno, L.E., "Pharmacophoric Pattern of Anti-epileptic Sulfonamides and Sulfamats. Theoretical Study of the Associated Requirements", *J. Mol. Struct. (theochem)*, 580: 243-250 (2002).
6. Kannan, K.K., Vaara, I., Notstrand, B., Lovgren, S., Borell, A., Fridborg, K. & Petef. M. "Structure and Function of Carbonic Anhydrase: Comparative Studies of Sulphonamide Binding to Human Erythrocyte Carbonic Anhydrases B and C". In *The Proceedings on Drug Action at the Molecular Level* (Roberts, G.C.K., ed.), Macmillan Press, U.K., 73-79 (1977).
7. Chakravarty, S., Yadava. V.S. & Vinay Kumar & Kannan. K.K. Drug-Protein Interactions at the Molecular Level: A Study of Sukphonamide Carbonic Anhydrase Complexes, *J.Biosc.* 8: 491-498 (1985).
8. Eriksson, A. E., Kylsten, P.M., Jones, T.A. & Liljas, A. Crystallographic Studies of Inhibitor Binding Sites in Human Carbonic Anhydrase II: A Pentacoordinated Binding of SCN⁻ ion to the Zinc at High pH *Proteins*, 4: 283-293 (1988).
9. Vindgren, J., Liljas, A. & Walker, N.P.C. Refined Structure of Acetazolamide Complex of Human Carbonic Anhydrases II at 9A⁰. *Int. J. Biol. Macromol.* 12: 342-344 (1990).
10. Vingren, J., Svensson, A. & Liljas, A. Refined Structure of the Aminobenzolamide Complex of Human Carbonic Anhydrase II at 9A⁰ and Sulphonamide Modelling of Bovine Carbonic Anhydrase III. *J. Biol. Macromol.* 15: 97-100 (1993).

11. Finlay, G. J., Baguley, B. C., Snow, K., Judd, W., "Chemoprotection by 9-Aminoacridine Derivatives Against the Cytotoxicity of Topoisomerase II- Directed Drugs" , ***J. Natl. Cancer Inst.***, 82: 662 (1990).
12. Plumpe, H., "Sulfonylureas and Related Compounds: Chemistry and Structure-Activity Relationships"., Handb. Exp. Pharmacol., ***John&Wiley Ac.***, 119: 65-72 (1996).
13. Jensen, P.B., Soerensen, B.S., Demant, J.F.E., Sehested, M., Jensen, P.S., Vindeloe, L., Hansen, H.H., "Invitro Evaluation of the Potential Aclarubicin in the Treatment of Small Cell Carcinoma of the Lung" , ***Cancer Res.***, 50: 311(1990).
14. Lomax, N.R. and Narayanan, V. L., "Chemical Structures of Interest to the Division of Cancer Treatment, Developmental Therapeutics Program", ***National Cancer Institute Bethesda***, 5: 25-27(1988).
15. Anand N In: Wol. M.E (ed) ***Burger's medicinal chemistry and drug discovery***, 5th edn, Vol 2: Therapeutic Agents. Wiley, New York,189 (1993).
16. Von Gentzkow, W., Huber, J., Kapitza, H., Rogler, W., "Fire-resistant Epoxy Resin Compositions for Frepregs and Composites", ***Pct.Int.Appl.***, 27: 356-370 (1996).
17. S.Topiol, M.Sabio and P.W.Erhardt, ***J.Chem.Soc.***, Perkin Trans, 2: 437 (1988).
18. H.Rutner, N.Lewin, E.C.Woodbury, T.J.McBride and K.V.Rao, ***Cancer Chemiother.Rep.***, Part 1 58: 803 (1974).
19. G.P.Keefe, "Streptococcus Agalactiae Mastitis" ***Canadian Veterinary Journal***, 38: 429 (1997).
20. Ma TS and Tein TM, Antibodies and Chemotherapy, ***J.Chem.Soc.***, 3: 491 (1953).
21. Bau-Hri NP, Xuong MD, Binon f ve Roger f, ***J.Chem.Soc.*** Vol 1: 1358 (1953).
22. M.Sayaji Rao and K.Hussain Reddy, ***Indian Journal of Chemistry***, 38A, 262-266 (1999).
23. Shawali, A..S; Fahmy, A.M; Mazzah, A., Chelate Formation by Hydrazones, ***Transition Met.Chem***, 17(6): 517-520 (1992).

24. Marshall, H., Newcombe, G., "The Relationship Between the Phenolic Content of Lignosulfonates and Their Tannig Properties", *Can.J. Chem.*, 56:101-5 (1955).
25. Dodoff, N. I., Özdemir, Ü., Karacan, N., Georgieva, M.C., Konstantinov, S. M., Stefanova, M. E., "Schiff Bases of Methanesulfonylhydrazine. Synthesis, Spectroscopic Characterization, Conformational Analysis and Biological Activity". *Z. Naturforsch.*, 54:1553-1562 (1999).
26. Lenco, A., Mealli, C., Paoli, P., Dodoff, N., Kantarcı, Z., Karacan, N., "Structure and Vibrational Spectroscopy of Methanesulfonic Acid Hydrazide: an Experimental and Theoretical Study", *New J. Chem.*, 23: 1253 (1999).
27. Goyal, S., Lal, K., "Fungucidal Studies of Manganese (II), Iron(III), Cobalt (II), Nickel (II) and Copper (II) Complexes of Schiff Bases Derived from some Sulfo Drugs", *J. Indian Chem. Soc.*, 66(7): 477-9 (1989).
28. Hassan, M.K., Hassan, R. M., Abd-Alla, M. A., "Synthesis and Characterization of Highspin Iron(III) Sulfodrugs Complexes and Their Biological Activity", *Indian.Natl.Sci.Acad.*, 37(5):601-11 (1991).
29. Protte, B., Masereel, B., Delarge, J., "Diuretic Sulfonamides: From the Beginnings to Future Prospects". *Chim. Nouv.*, 8(32):920-4 (1990).
30. Baysal, İ., " Bazı Hidrazin ve Hidrazon Bileşiklerşnin ve Komplekslerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması", Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, (2002).
31. Olgun, G., "Yeni Propansülfonilhidrazin ve Onun Hidrazon Bileşikleri İle Bazı Ni(II) Komplekslerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması", Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, (2005).
32. Ümmühan Özdemir, Nurcan Karacan, Ozan Sanlı Şentürk, Sema Sert, and Fadime Uğur "Photochemical Reactions of Metal Carbonyls [M(CO)₆ (M=Cr, Mo, W), Re(CO)₅Br, Mn(CO)₅Cp] with 2-hydroxyacetophenone methanesulfonylhydrazone", *Transition Metal Chemistry*, 28: 443-446 (2003).
33. Şentürk Ozan S, Özdemir Ümmühan, Sert S., Karacan N. and Uğur F., "Synthesis and Characterization of Some Metal Carbonyls with 2-hydroxyacetophenone ethanesulfonylhydrazone" *Inorganic Chemistry Communications*, 6: 926-929 (2003).

34. Ümmühan Özdemir, Nurcan Karacan, Ozan Sanlı Şentürk, Sema Sert and Fadime Uğur, "Synthesis and characterization of Metal Carbonyl Complexes of $[M(CO)_6]$ ($M=Cr, Mo$ and W), $Re(CO)_5Br$ and $Mn(CO)_3Cp$] with Acetonemethanesulfonylhydrazone (amsh) and Methanesulfonylhydrazone (msh)" *Synt. and React. in Inorg and Metal-Org. Chem.*, 34(5): 1057-1067, (2004).
35. S. Sert, O. S. Sentürk, Ü. Özdemir, N.Karacan, Fadime Uğur, "Synthesis and Characterization of the Products from Reaction of Metal Carbonyls $[M(CO)_6]$ ($M=Cr, Mo, W$), $Re(CO)_5Br$, $Mn(CO)_3Cp$ with salicylaldehyde methanesulfonyl-hydrazone " *J. Coord. Chem.*, 57(3): 183-188 (2004).
36. A.Aytac, U. Ozmen, M. Kabasakaloğlu, "Investigation of some Schiff Bases as Acidic Corrosion of Alloy" AA3102 3, *Materials Chemistry and Physics* (2004).
37. Balkan A., Kemoterapik İlaçlar", Farmostatik Kimya, *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi*, 1048-1059.
38. Behnisch R., "From Dyes to Drugs", *Discoveries Pharmacol.*, (Pharmacol Methods, Recept. Chemother.), 225: 81(1986).
39. Kaul, S., Ritschel, W.A., "Quantitative Structure-pharmacokinetic Relationship of a Series of Sulfonamides in the Rat", *Eur. J. Drug Metab. Pharmacocinet.*, 15(3): 211-217 (1990).
40. Mengelers, M. J. B., Hougee, P. E., Jonssen, L. H., Vanmiert, A., "Structure Activity Relationships Between Antibacterial Activities and Chemical Properties of Sulfonamides", *J. Vet. Pharmacol.Ther.*, 20(4): 276-283 (1997).
41. Buu-Hoi, Ng.Ph., Xuong, Ng. D., Nam, Ng. H., Binon, F., Royer, R.J., "Tuberculastatic Hydrazides and Their Derivs", *Chem. Soc.*, 5: 1358(1953).
42. Waisser K., Odlerova Z., Hounbedji N., Thiel W., Mayer R., "Biological Side Effects of Potantial Antituberculotics", *Zentralb. Mikrobiol.*, 144: 355 (1989).
43. K.Babaoğlu, J.Qi, R.E.Lee and S.W.White, *Structure* Vol 12, 1705-1707 (2004)
44. Ciugureanu,C., Ungureanu, M., Grosu, G., "Preparation of Peptide Derivatives of 1,2,4-triazole", *Rev.Med.Chir.*, 97:433(1993).
45. Schering, A.G., "Preparation of New Carboxylic Hydrazides and Seed Treatment", *Chem. Abstr.*, 68: 59334 (1968).

46. Thu-Cuc, Ng T., Buu-Hoi. Ng. Ph., Xuong, N. D., "Potential Antifungal Benzhydrazides", *J. Med. Pharm. Chem.*, 3: 361 (1961).
47. Hall, L. H., Mohny, B. K., Kier, L. B., "Comparasion of Electropological State Indexes With Molecular Orbital Parameters=inhibition of MAO by Hydrazides", *Quant. Struct.Act.Relat.*, 12(1): 44-8 (1993).
48. Cardellini, M., Claudi, F., Grifantini, M., Gulini, U., Martelli, S., "Arylthialation of 2-methylindolizine", *J.Pharm. Sci.*, 66: 259 (1977).
49. Safrazbekyan, R.R., Sukasyan, R.S., Arzanunts, E.M., "Importance of the Initial Activity of Monoamine Oxidase in the Development of the Activating and Inhibiting Effect of Indiolyl Hydrazides", *Vopr. Med. Khim.*, 25(3): 311-14(1979).
50. Khalid, M.K., Maimona, R., Zia-Ullah, S. H., Farhana, K. M., *Bioorganic& Medicinal Chemistry*, 11: 205(2003).
51. Patel, J.M., Dave, M.P., Langalia, K.A., "Studies Antitubercular and Antibacterial Agents: Preparation of 1-(4-aminobenzoyl)-2-benzalhydrazine and 1-[4-(phenylthioureido)-benzoyl]-2-substituted benzalhydrazine", *J. Indian Chem. Soc.*, 61: 718-720 (1984).
52. Bukowski L., Janowiec M., "1-Methyl-1H-2-imidazo[4,5-b] Pyridinecarboxylic Acid and some of Its Derivatives with Suspected Antituberculotic Activity", *Pharmazie* 51: 27-30(1996).
53. Küçükgülzel, S.G., Rollas, S., "Synthesis, Characterization of Novel Coupling Products and 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-ones as Potential Antimicrobial Agents" *Farmaco* 57: 583-587 (2002).
54. Logan, R.H., Instructor of Chemistry Dallas Country Community College District, *North Lake College*.
55. H.A. Offe, W.Siefken, G. Domagk, *Z.Naturforsch.*, Teil B 7: 446, (1952).
56. D.K Johnson, M.J. Pippard, T.B. Murphy, N.J. Rose, *J.Pharmacol* Exp.Ther 221: 339 (1982).
57. D.K Johnson, T.B. Murphy, N.J Rose, W.H.Goodwin, L.Pickart, *Inorg.Chim.Acta* 67: 159 (1982).
58. L.Pickart, W.H.Goodwin, W.Burgua, T.B. Murphy, D.K. Johnson, *Biochem. Pharmacol.* 32: 3868 (1983).

59. N. Zanatta, S.H. Alues, H.S. Coelho, et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15: 1947 (2007).
60. Islam, A.M., Abdel-Halim A.M. and Salama M.A, Synthesis of Some Naphthalene–Sulphonohydrazides and Related Compounds of Potential Biological Activity, *Egypt. J. Chem.*, 29: 405 (1986).
61. Percy, G.C. and Thornton, D.A, 1970, Application of Infrared Spectra to Structural Problems in Copper(II) Complexes of 2,2”-bipyridine, *Spectrosc. Lett.*, 3(11-12): 323-328 (1970).
62. Percy, G.C. and Thornton, D.A., Infrared and Proton Magnetic Rezonance Spectra of N-alkyl- and N-arylsalicylaldimines, *Chimica*, 25(6): 194-196 (1971).
63. Percy, G.C. and Thornton, D.A., Infrared Spectra of N-aryl Schiff Base Complexes, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, 7(7): 599-604 (1971).
64. Teyssie, P. and Charette, J.J., Physicochemical Properties of Coordinating Compounds, III. Infrared Spectra of N- Salicylidenealkylamines and Their Chelates, *Spectrochim. Acta.*, 19(9): 1407-1423 (1963).
65. Abbas, I.M., Synthesis and Thermolysis of 2-heteroaryl-5-aryl tetrazoles, *Al-Azhar Bull. Sci.*, 5(5): 961 –67 (1994).
66. Özdemir, Ü., “ Çeşitli mangan ve kobalt komplekslerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve yeşil bitkilerin fotosentezlerindeki katalizör rollerinin incelenmesi” , Doktora Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 67 (2000).
67. Arslan, O., Küfrevioğlu, Ö.İ., Nalbantoğlu, B., *Bio.Org. & Med. Chem.*, 5(3): 515 (1997).
68. Gündüzalp B.A., “Tiyofen ve Furan Karboksamit Bileşikleri ile Cu(II) ve Zn Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması”, Doktora Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 2: 48 (2005).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : GÜVENÇ, Pınar
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve Yeri : 31.01.1981 Ankara
 Medeni Hali : Bekar
 Telefon : 0 (505) 698 51 68
 e-mail : pinarguenc3129@yahoo.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya Bölümü	2004
Lise	Tınaztepe Lisesi	1998

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2004	Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı	Stajer
2000-2007	Odak Dershanesi	Kimya Uzman Öğreticiliği

Yabancı Dil

İngilizce

Projeler

- 2004, Gazi Üniversitesi, Lisans Bitirme Projesi, ANKARA

Yeni Hidrazin ve Hidrazon Bileşikleri ile Bunların Nikel Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması.

- 2006, XX. Uluslararası Kimya Kongresi, KAYSERİ

Yeni Sülfonil Hidrazon Bileşiklerinden Elde Edilen Ni(II) Komplekslerinin Sentezi ve Spektroskopik Yöntemlerle Yapılarının Aydınlatılması.

- 2007, 1.Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, ADANA

5-Metilsalisilaldehitmetansülfonil Hidrazon'un Kristal Çalışması ve Co(II) Kompleksinin Sentezi, Yapısının Aydınlatılması.

Hobiler

Film izlemek, puzzle yapmak, kitap okumak.