

**AZO PİRAZOL GRUBU İÇEREN BAZI SCHIFF BAZLARI VE Cu(II)
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI,
ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Hande Fecriye ÖZBAY

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ŞUBAT 2013
ANKARA**

Hande Fecriye ÖZBAY tarafından hazırlanan “AZO PİRAZOL GRUBU İÇEREN BAZI SCHIFF BAZLARI VE Cu(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ” adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP

Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı

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

Prof. Dr. Nurcan KARACAN

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Doç. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Yüksel TUFAN

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Tez Savunma Tarih: 19/02/2013

Bu tez ile G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onaylamıştır.

Prof. Dr. Şeref SAĞIROĞLU

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

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

Hande Fecriye ÖZBAY

**AZO PİRAZOL GRUBU İÇEREN BAZI SCHIFF BAZLARI VE Cu(II)
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI,
ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ
(Yüksek Lisans Tezi)**

Hande Fecriye ÖZBAY

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Şubat 2013**

ÖZET

Azo pirazol grubu içeren diaminlerin; 3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (*N-azo*), 3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (*Br-azo*)'ün furan/tiyofen- 2-karboksaldehit ile katılma tepkimesiyle Schiff bazları; 3-Amino-5-(furan-2-karboksaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (*N-fur*), 3-Amino-5-(furan-2-karboksaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (*Br-fur*), 3-Amino-5-(tiyofen-2-karboksaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (*N-tk*), 3-Amino-5-(furan-2-karboksaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (*Br-tk*) ve bunların Cu(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Azo pirazollerin yapısı, spektroskopik yöntemler (^1H - ^{13}C NMR, LC-MS, FT-IR, UV-vis), TGA/DTA eğrisi, molar iletkenlik, dönüşümlü voltamogram (CV) ve manyetik duyarlık ölçümleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Bileşiklerin Gram negatif bakterilere; *E. coli* ATCC 11230, *P. aeruginosa* ATCC 15442, *K. pneumonia* ATCC 70063 ve Gram pozitif bakterilere; *B. cereus* NRRL-B-3711, *S. aureus* ATCC 6538, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. Agalactiae* ATCC 13813, *B. subtilis* ATCC 6633 karşı antibakteriyel aktiviteleri disk difüzyon ve mikrodilasyon yöntemleri ile belirlenmiştir. Aktivite sonuçları, Cu(II) komplekslerinin diğerlerinden daha yüksek aktifliğe sahip olduğunu göstermiştir.

Bilim Kodu : 201.1.005
Anahtar Kelimeler : Azo Pirazol, Schiff Bazı, Cu(II) Kompleksi,
Antibakteriyel Aktivite, MİK, Disk difüzyon yöntemi
Sayfa Adedi : 117
Tez Yöneticisi : Doç. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP

**SYNTHESIS, STRUCTURAL CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION
OF ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF SCHIFF BASES CONTAINING AZO
PYRAZOLE GROUP AND THEIR Cu(II) COMPLEXES**

(M.Sc. Thesis)

Hande Fecriye ÖZBAY

**GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
February 2013**

ABSTRACT

By the condensation reaction of diamines containing azo pyrazole group; 3,5-diamino-4-(3-nitro-phenylazo)-1H-pyrazole(*N-azo*) and 3,5-diamino-4-(3-bromo-phenylazo)-1H-pyrazole (*Br-azo*) with thiophen/furan-2-carboxyaldehyde, Schiff bases; 3-amino-5-(furan-2-carboxyaldimine)-4-(3-nitro-phenylazo)-1H-pyrazole (*N-fur*), 3-amino-5-(furan-2-carboxyaldimine)-4-(3-bromo-phenylazo)-1H-pyrazole (*Br-fur*), 3-amino-5-(thiophene-2-carboxyaldimine)-4-(3-nitro-phenylazo)-1H-pyrazole (*N-tk*) and 3-amino-5-(thiophene-2-carboxyaldimine)-4-(3-bromo-phenylazo)-1H-pyrazole (*Br-tk*) and their Cu(II) complexes were synthesized. The structure of the azopyrazoles have been determined by using spectroscopic method (^1H - ^{13}C NMR, FT-IR, LC-MS, UV), TG/DTA curves, molar conductance, cyclic voltamogram (CV) and magnetic susceptibility measurements. The antibacterial activities of the compounds against Gram negative bacteria; *E. coli* ATCC 11230, *P. aeruginosa* ATCC 15442, *K. pneumonia* ATCC 70063 and Gram positive bacteria; *B. cereus* NRRL-B-3711, *S. aureus* ATCC 6538, *E. faecalis* ATCC 29212, *S. Agalactiae* ATCC 13813, *B. subtilis* ATCC 6633 have been investigated by disc diffusion and microdilution methods. The

activity results show that Cu(II) complexes have higher activities than other's.

Science Code : 201.1.005
Key Words : Azo pyrazoles, Schiff Base, Antibacterial Activity, MIC
Page Number : 117
Adviser : Assoc. Prof.Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, en başta çok değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP'e ve Prof. Dr. Nurcan KARACAN'a bana vermiş oldukları emeklerden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Neslihan ÖZBEK, Doç.Dr. Naki Çolak, Doç. Dr. Hüseyin ÇELİKKAN, Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü Termal Analiz Laboratuvarındaki saygıdeğer öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili babam Osman ÖZBAY ve sevgili annem Saadet ÖZBAY'a, çalışmalarım sırasında yardımları ve manevi desteğinden dolayı Dr. Cumhuriyet Galip GÜDÜK'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
TEŞEKKÜR.....	VIII
İÇİNDEKİLER	IX
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	XII
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	XIII
SİMGELER VE KISALTMALAR	XIX
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	9
2.1. Azo Bileşiklerinin Bazı Özellikleri	12
2.2. Azo Bileşiklerinin Biyolojik Etkileri ile İlgili Kaynak Araştırması	12
2.3. Azo Grubu İçeren İlaçlar	18
2.3.1. Azo Urinary pain relief.....	18
2.3.2. Azosilin	18
2.3.3. Uriseptin	19
2.3.4. Azo gantrisin.....	20
2.3.5. Azulfidin	20
2.3.6. 5-ASA (5-aminosalicylic acid) türevleri	22
2.4. Schiff Bazları ve Özellikleri.....	24
2.5. Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizması.....	26
2.6. Schiff Bazı Oluşumunda pH Etkisi	27
2.7. Schiff Bazlarının Biyolojik Etkileşimleri ile İlgili Kaynak Araştırması ...	29

Sayfa

3. MATERYAL VE METOTLAR	33
3.1. Kimyasal Maddeler	33
3.2. Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar	33
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	35
4.1. Aminlerin sentezi	35
4.1.1. <i>N</i> -azo sentezi	35
4.1.2. <i>Br</i> -azo sentezi	36
4.2. Ligantların sentezi	37
4.2.1. <i>N</i> -fur sentezi	37
4.2.2. <i>Br</i> -fur sentezi	37
4.2.3. <i>N</i> -tk Sentezi	38
4.2.4. <i>Br</i> -tk Sentezi	38
4.3. Bakır Komplekslerinin sentezi	40
4.3.1. <i>N</i> -fur <i>Cu</i> sentezi	40
4.3.2. <i>Br</i> -fur <i>Cu</i> sentezi	41
4.3.3. <i>N</i> -tk <i>Cu</i> sentezi	41
4.3.4. <i>Br</i> -tk <i>Cu</i> sentezi	42
4.4. Antibakteriyel aktivitenin belirlenmesi	42
4.4.1. Disk difüzyon testi	43
4.4.2. Mikrodilüsyon Testi (MİK)	43
5. SONUÇLAR	46
5.1. Aminlerin Yapı Tayini	46

Sayfa

5.1.1. <i>N-azo</i> yapı tayini.....	46
5.1.2. <i>Br-azo</i> yapı tayini.....	51
5.2. Ligantların Yapı Tayini	54
5.2.1. <i>N-fur</i> yapı tayini	54
5.2.2. <i>Br-fur</i> yapı tayini	59
5.2.3. <i>N-tk</i> yapı tayini.....	64
5.2.4. <i>Br-tk</i> yapı tayini	69
5.3. Komplekslerin Yapı Tayini.....	74
5.3.1. <i>N-fur Cu</i> yapı tayini.....	74
5.3.2. <i>Br-fur Cu</i> yapı tayini	80
5.3.3. <i>N-tk Cu</i> yapı tayini	85
5.3.4. <i>Br-tk Cu</i> yapı tayini	92
5.4. Bileşiklerin Antibakteriyel Aktiviteleri	98
5.4.1. Antibakteriyel aktiviteye ait deneysel sonuçlarının yorumu.....	98
6. YORUMLAR	105
KAYNAKLAR	107
ÖZGEÇMİŞ.....	117

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Bileşiklere ait deneysel sonuçlar	45
Çizelge 5.1. <i>N</i> -azo bileşiğinin ^1H - ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri	47
Çizelge 5.2. Bileşiklere ait FT-IR titreşim frekansları (cm^{-1})	50
Çizelge 5.3. <i>Br</i> -azo bileşiğinin ^1H - ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri	51
Çizelge 5.4. <i>N</i> -fur bileşiğinin ^1H - ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri	55
Çizelge 5.5. <i>Br</i> -fur bileşiğinin ^1H - ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri	60
Çizelge 5.6. <i>N</i> -tk bileşiğinin ^1H - ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri	65
Çizelge 5.7. <i>Br</i> -tk bileşiğinin ^1H - ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri	70
Çizelge 5.8. Disk difüzyon yöntemine göre ölçülen mm zon çapları (100 $\mu\text{g}/\text{disk}$)	99
Çizelge 5.9. Bileşiklerin Sülfametoksazol'e karşı % inhibisyonu	100
Çizelge 5.10. Bileşiklerin Sulfisoksazol'e karşı % inhibisyonu	101
Çizelge 5.11. Bileşiklere ait MİK ($\mu\text{g}/\text{mL}$) değerleri	102
Çizelge 5.12. Bileşiklere ait MİK değerleri (mM)	104

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Tartrazin molekülünün açık yapısı.....	1
Şekil 1.2. 3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (<i>N</i> -azo) bileşiği	4
Şekil 1.3. 3,5- Diamino -4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (Br-azo) Bileşiği.....	4
Şekil 1.4. 3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol (<i>N</i> -fur) bileşiği	5
Şekil 1.5. 3-amino -5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-bromo-fenilazo)- 1H -pirazol (Br-fur) Bileşiği	5
Şekil 1.6. 3-amino -5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H -pirazol (N-tk) Bileşiği	6
Şekil 1.7. 3-amino -5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-bromo-fenilazo)- 1H -pirazol (Br-tk) Bileşiği	6
Şekil 1.8. 3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol bakır (II) klorür di hidrat (<i>N</i> -furCu) Bileşiği	7
Şekil 1.9. 3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-bromo-fenilazo)- 1H-pirazol bakır (II) klorür tri hidrat (<i>Br</i> -furCu) Bileşiği	7
Şekil 1.10. 3-amino- 5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol bakır (II) klorür tetra hidrat (<i>N</i> -tkCu) Bileşiği	8
Şekil 1.11. 3-amino- 5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-bromo-fenilazo)- 1H-pirazol bakır (II) klorür di hidrat (<i>Br</i> -tkCu) Bileşiği	8
Şekil 2.1. Azo-diazo pirazol bileşikler 10	10
Şekil 2.2. 3,5-Diamino-4-(4-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (L) ligandının bakır kompleksi	10
Şekil 2.3. Azo bileşikler ve bakır kompleksleri.....	11
Şekil 2.4. Azo Schiff bazının açık yapısı	11
Şekil 2.5. Bazı azo pirazol bileşiklerinin sentezi	13

Şekil	Sayfa
Şekil 2.6. Bazı azo- diazo pirazol bileşiklerinin sentezi	14
Şekil 2.7. Azo redüktaz enzimi ile azo bağı içeren molekülün parçalanmasına ait tepkime	17
Şekil 2.8. Fenazopiridin'in açık yapısı (Azo ilacı etken maddesi)	18
Şekil 2.9. Fenazopiridin ve Ampisilinin açık yapısı (Azosilin'in etken maddeleri)	19
Şekil 2.10. Fenazopiridin ve Nitrofurantoin'in açık yapısı (Uriseptin'in etken maddeleri)	19
Şekil 2.11. Fenazopiridin ve Sülfisoksazol'ün açık yapısı (Azo Gantrisin'in etken maddeleri)	20
Şekil 2.12. Sülfasalazin'in açık yapısı (Azulfidin'in etken maddesi)	21
Şekil 2.13. Sülfasalazin'in hidrolizi	22
Şekil 2.14. SASP, balsalazide, ipsalazide ve OSZ'nin kimyasal yapıları ve bakteriyel değişimle 5-ASA oluşumu	23
Şekil 2.15. Salisilazosülfapiridin (SASP)'in açık yapısı (salazopyrin'in etken maddesi)	23
Şekil 2.16. Balsalazid'in açık yapısı (Colazal'in etken maddesi)	24
Şekil 2.17. İpsalazid'in açık yapısı	24
Şekil 2.18. Olsalazin'in açık yapısı (Dipentum'un etken maddesi)	25
Şekil 2.19. Schiff Bazının Oluşum Mekanizması (1. Basamak: Katılma, 2. Basamak: Ayrılma)	27
Şekil 2.20. Kondenzasyon tepkimelerinin pH'a bağlılığını gösteren mekanizma	28
Şekil 2.21. Azo grubu içeren Schiff bazı ve metal komplekslerinin açık yapısı	30
Şekil 2.22. Tiyofen Türevi Schiff Bazı Metal Kompleksleri	31
Şekil 2.23. Geewely'in sentezlediği bakır ve nikel kompleksleri	32

Şekil	Sayfa
Şekil 4.1. <i>N</i> -Azo bileşiğinin sentezi	35
Şekil 4.2. <i>Br</i> -Azo bileşiğinin sentezi	36
Şekil 4.3. <i>N-fur</i> bileşiğinin sentezi	37
Şekil 4.4. <i>Br-fur</i> bileşiğinin sentezi	38
Şekil 4.5. <i>N-tk</i> sentezi ve ürün	39
Şekil 4.6. <i>Br-tk</i> sentezi ve ürün	40
Şekil 5.1. <i>N</i> -azo bileşiğinin 3D yapısı	46
Şekil 5.2. <i>N</i> -azo bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	47
Şekil 5.3. <i>N</i> -azo bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	48
Şekil 5.4. <i>N</i> -azo bileşiğinin FT-IR spektrumu	49
Şekil 5.5. <i>Br</i> -azo bileşiğinin 3D yapısı	51
Şekil 5.6. <i>Br</i> -azo bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	52
Şekil 5.7. <i>Br</i> -azo bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	53
Şekil 5.8. <i>Br</i> -azo bileşiğinin FT-IR spektrumu	54
Şekil 5.9. <i>N-fur</i> bileşiğinin 3D yapısı	54
Şekil 5.10. <i>N-fur</i> bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	56
Şekil 5.11. <i>N-fur</i> bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	56
Şekil 5.12. <i>N-fur</i> bileşiğinin FT-IR spektrumu	57
Şekil 5.13. <i>N-fur</i> bileşiğinin kütle spektrumu	58
Şekil 5.14. <i>N-fur</i> bileşiğinin moleküler parçalanma basamakları	58
Şekil 5.15. <i>Br-fur</i> bileşiğinin 3D yapısı	59
Şekil 5.16. <i>Br-fur</i> bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	60

Şekil	Sayfa
Şekil 5.17. <i>Br-fur</i> bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	61
Şekil 5.18. <i>Br-fur</i> bileşiğinin FT-IR spektrumu	62
Şekil 5.19. <i>Br-fur</i> bileşiğinin kütle spektrumu	63
Şekil 5.20. <i>Br-fur</i> bileşiğinin moleküler parçalanma basamakları	63
Şekil 5.21. <i>N-tk</i> bileşiğinin 3D yapısı	64
Şekil 5.22. <i>N-tk</i> bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	66
Şekil 5.23. <i>N-tk</i> bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	66
Şekil 5.24. <i>N-tk</i> bileşiğinin FT-IR spektrumu	67
Şekil 5.25. <i>N-tk</i> bileşiğinin kütle spektrumu	68
Şekil 5.26. <i>N-tk</i> bileşiğinin moleküler parçalanma basamakları	68
Şekil 5.27. <i>Br-tk</i> bileşiğinin 3D yapısı	69
Şekil 5.28. <i>Br -tk</i> bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	70
Şekil 5.29. <i>Br -tk</i> bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	71
Şekil 5.30. <i>Br -tk</i> bileşiğinin FT-IR spektrumu	72
Şekil 5.31. <i>Br -tk</i> bileşiğinin kütle spektrumu	73
Şekil 5.32. <i>Br -tk</i> bileşiğinin moleküler parçalanma basamakları	73
Şekil 5.33. <i>N-furCu</i> katyonik kompleksinin açık yapısı	74
Şekil 5.34. <i>N-furCu</i> kompleksinin FT-IR spektrumu	75
Şekil 5.35. <i>N-furCu</i> kompleksinin kütle spektrumu	74
Şekil 5.36. <i>N-furCu</i> kompleksine ait parçalanma basamakları	74
Şekil 5.37. $[\text{Cu}(\text{N-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin TGA/DTA eğrisi	77
Şekil 5.38. <i>N-azo</i> , <i>N-fur</i> ve <i>N-furCu</i> bileşiklerinin UV spektrumları	78

Şekil	Sayfa
Şekil 5.39. <i>N-azo</i> , <i>N-fur</i> ve <i>N-furCu</i> bileşiklerinin dönüşümlü voltamogramları	79
Şekil 5.40. $[Cu(Br-fur)_2]Cl_2 \cdot 3H_2O$ 'nun açık yapısı	80
Şekil 5.41. <i>Br-fur Cu</i> kompleksinin FT-IR spektrumu	81
Şekil 5.42. <i>Br-furCu</i> kompleksinin kütle spektrumu	82
Şekil 5.43. <i>Br-furCu</i> kompleksinin parçalanma basamakları	82
Şekil 5.44. <i>Br-furCu</i> kompleksinin TGA/DTA eğrisi	83
Şekil 5.45. <i>Br-azo</i> , <i>Br-fur</i> ve <i>Br-furCu</i> bileşiklerinin UV-vis spektrumu	84
Şekil 5.46. <i>Br-azo</i> , <i>Br-fur</i> ve <i>Br-furCu</i> bileşiklerinin dönüşümlü voltamogramları	85
Şekil 5.47. $[Cu(N-tk)_2]Cl_2 \cdot 4H_2O$ 'nun açık yapısı	86
Şekil 5.48. <i>N-tkCu</i> kompleksinin FT-IR spektrumu	87
Şekil 5.49. <i>N-tkCu</i> kompleksinin kütle spektrumu	88
Şekil 5.50. <i>N-tkCu</i> kompleksine ait parçalanma basamakları	88
Şekil 5.51. $[Cu(N-tk)_2]Cl_2 \cdot 4H_2O$ kompleksinin TGA/DTA eğrisi	89
Şekil 5.52. <i>N-azo</i> , <i>N-tk</i> ve $[Cu(N-tk)_2(H_2O)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ bileşiklerinin UV spektrumu	90
Şekil 5.53. <i>N-azo</i> , <i>N-tk</i> ve <i>N-tkCu</i> bileşiklerinin dönüşümlü voltamogramları	91
Şekil 5.54. $[Cu(Br-tk)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ kompleksinin açık yapısı	92
Şekil 5.55. $[Cu(Br-tk)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ kompleksinin FT-IR spektrumu	93
Şekil 5.56. $[Cu(Br-tk)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ kompleksinin kütle spektrumu	94
Şekil 5.57. $[Cu(Br-tk)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ 'nun parçalanma basamakları	94
Şekil 5.58. $[Cu(Br-tk)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ kompleksinin TGA/DTA eğrisi	95
Şekil 5.59. <i>Br-azo</i> , <i>Br-tk</i> ve $[Cu(Br-tk)_2(H_2O)]Cl_2 \cdot H_2O$ bileşiklerinin UV spektrumu	96

Şekil	Sayfa
Şekil 5.60. <i>Br-azo</i> , <i>Br-tk</i> ve <i>Br-tkCu</i> bileşiklerine ait dönüşümlü voltamogramları	97
Şekil 5.61. Bileşiklerin aktifliklerinin (mm zon çapı) karşılaştırılması	99
Şekil 5.62. Bileşiklerin Sülfametoksazol'e karşı % inhibisyonu	100
Şekil 5.63. Bileşiklerin Sulfisoksazol'e karşı % inhibisyonu	101
Şekil 5.64. Bileşiklerin aktivite ($\mu\text{g/mL}$, MİK) karşılaştırması	102
Şekil 5.65. Bileşiklerin aktivite (mM, MİK) karşılaştırması	103
Şekil 5.66. Bileşiklerin aktivite (mM, MİK) karşılaştırması	115

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler

Açıklama

μ	Manyetik moment
ν	Gerilme Titreşimi
δ	Düzlem içi bükülme
Ω	İletkenlik birimi(ohm)
$\wedge_M$	Molar iletkenlik
s	Tekli(singlet) pik
d	İkili (dublet) pik
t	Üçlü(triplet) pik
m	Çoklu(multiplet) pik
d₆-DMSO	Dötörodimetilsülfoksit
BM	Bohr Magnetonu
br	Geniş

Kısaltmalar

Açıklama

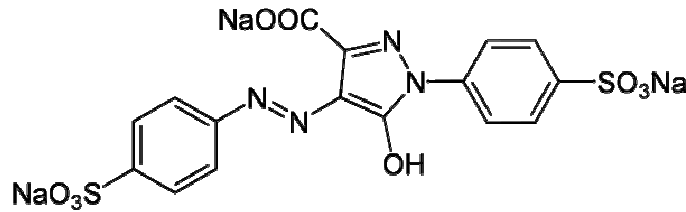
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
LC-MS	Sıvı Kromatografi Kütle Spektroskopisi
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MM+	Moleküler Mekanik
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
UV-vis	Ultraviyole-Görünür Bölge
3D	3 Boyutlu

1. GİRİŞ

Azo bileşikleri, yapısında azo grubu ($-N=N-$) bulunan organik boyar bileşiklerdir. Ticari boyar maddelerin yarısından fazlasını oluşturan azo bileşikleri elektronik, gıda, ilaç, kozmetik, tekstil gibi birçok farklı uygulama alanlarına sahiptir [1].

İlk azo boya, Peter Griess tarafından 1858 yılında sentezlenen anilin sarısı olarak bilinen p-aminoazo benzendir. Bu boyar maddedeki oksokrom grup $-NH_2$, kromofor grup ise $-N=N-$ dir [2].

Heterosiklik azo bileşikler görünür bölge spektrumunda kuvvetli renk absorpsiyonu gösterdiğinden çok iyi boyar özelliğe sahiptir [3]. Tartrazin (E 102) ve (E 102a), yiyecek ve içeceklere sarı renk vermek için yararlanılan hetero halkalı bir azo bileşiğidir. Yün, ipek, naylon deri ve kağıt boyamada, mürekkep hazırlanmasında, sabun ve kazein plastik boyamasında, yüksek saflıktaki formu ise renkli içecek, tatlı, reçel, tahıl, konserve ve hazır çorbalarda gıda boyası olarak kullanılmaktadır. Çocuklarda kurdeşen, (FDA'nın tahmini 1/10000) astım krizi ve hiperaktivite gibi bazı hastalıklara neden olduğu ileri sürülmektedir. Avrupa birliği ülkelerinden Norveç ve Avusturya'da yasaklanmıştır [4].



Şekil 1.1. Tartrazin molekülünün açık yapısı

Azo bileşiklerinin klasik boya ve pigment uygulamalarının yanı sıra fotoresponsif biyomateryallerde ve supramoleküler sistemlerde kullanımı da

hızla artmaktadır. Optik ve elektronik özellikleri yüksek kimyasal kararlılığı ile birleştiğinde sanayi uygulamaları için ilginç bileşikler olmaktadır.

Heterosiklik azo bileşikleri ve metal kompleksleri non-linear optik (NLO) elementler olarak kullanılmaktadır. NLO özellikler, yapıdaki π -konjuge sistemlerden etkilenmektedir. NLO-aktif heterosiklik kromoforların taşıdığı elektronca zengin tiyofen, pirol gibi gruplar elektronca fakir benzotiyazol, benzimidazol ve fenantrolin gibi gruplara bağlanır. Donör - akseptör ilişkisine göre π -elektron köprüsüyle elektronik özelliğini değiştiren farklı heterosiklik gruplar kullanarak NLO özelliği geliştirilebilir [5-7].

Yan zincirde imin grubu içeren bazı azo bileşiklerinin geçiş metal iyonları ile kompleks oluşturmalarında çözeltide önemli renk değişikliklerinin olması ve maksimum absorbands göstermelerinden dolayı kimyasal sensör üretiminde kullanılmaktadırlar. Azo bileşiklerinin metal komplekslerinin optik ve elektronik özelliklerinin, yapı-redoks ilişkilerinin, mezogenik özelliklerinin anlaşılabilmesi için literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. H. Dinçalp ve arkadaşları, Cu^{2+} iyonlarına optik duyarlılığı olan yan zincirde tiyofen, imin gibi aktif gruplar içeren yeni azo bileşikleri sentezlemiştir [8,9].

Pirazol halkası içeren heterosiklik azo bileşikleri de antimikrobiyal, antitümör, antibakteriyel, anti-inflamatuvar, antimiyoetik ve güçlü antifungal aktivitelerinden dolayı dikkat çekmektedir [10-12]. Bazı azo pirazollerin anti-hiperglisemik, analjezik, ateş düşürücü ve uyku verici özelliği bilinmekte olup, son zamanlarda HIV-1'e karşı inhibitör aktivitesinin olduğu da belirtilmiştir [13,14]. Çeşitli amino pirazol türevlerinin ise farklı hücre kültürü sistemlerinde HCV'ye (Hepatit C Virüsü) karşı inhibitör etkisi olduğu tespit edilmiştir [10].

Fazla sayıda donör atom içeren çok dişli Schiff bazları (iminler) geniş spektrumlu biyolojik aktivite gösterirler ve geçiş metal iyonlarına bağlanma çeşitliliğinden dolayı koordinasyon kimyasında özel bir yere sahiptirler. Bazı

ilaçlarda metal komplekslerinin aktiviteyi artırdığı, bir kısmında ise metal şelatlarının tümör gelişimini durdurduğu tespit edilmiştir [16-18].

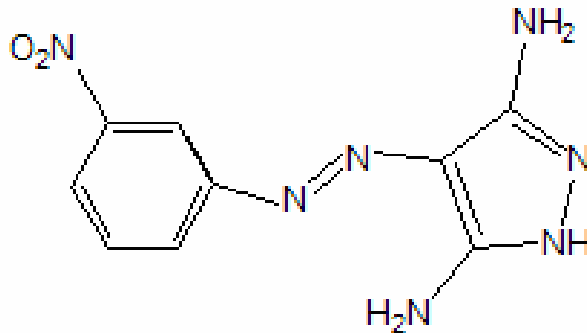
Schiff bazı (imin) komplekslerinin biyolojik sistemlere model oluşturması ve farmakolojik uygulamalarda enzim inhibitörü olarak kullanımı biyoinorganik kimyada gelişmeler sağlamıştır [19]. Azot, oksijen, kükürt gibi elektron verici atomlar içeren çok dişli Schiff bazı kompleksleri biyolojik sistemler için önemlidir [20,21]. Örneğin, bakır şelatları “hemosiyanin” ve “tirosinaz” gibi bakır içeren metaloproteinlere benzemektedir. Dinükleer metal merkezli metaloenzimler ve metaloproteinlerdeki aktif merkezler doğal oksijen taşıyıcı sistemlerdeki O₂ etkinliğini aydınlatmaktadır [22].

Tiyofen, furan gibi heterosiklik gruplar içeren Schiff bazları geniş antibakteriyel ve antitümör aktiviteye sahiptirler, aynı zamanda metal komplekslerinin potansiyel ilaç uygulamalarının olduğu bilinmektedir [23]. Tiyofen halka sistemi içeren metal şelatlarının antibakteriyel ve antitümör etkinliğinin yanı sıra antibiozosterik ilişkisi ve terapetik ajan olarak kullanımı bilinmektedir. P. Daniel ve arkadaşları tiyofen türevlerinin metal şelatasyonu ile antibakteriyel aktivitelerinin artmasını şelatasyon teorisi ile açıklamıştır [24]. C. Şenol ve arkadaşları ise furan halkası içeren bazı Schiff bazlarının yüksek biyolojik aktiflik gösteren oldukça faydalı biyokimyasal materyaller olduğunu belirtmiştir [25].

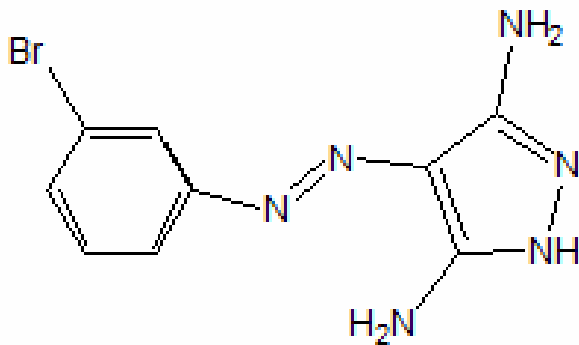
Bu çalışmada, azo pirazol grubu içeren diamin bileşiklerinin; 3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (*N-azo*), 3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (*Br-azo*) tiyofen/furan-2-karboksaldehit ile katılma tepkimesiyle Schiff bazları; 3-amino-5-(furan-2-karboksaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (*N-fur*), 3-amino-5-(furan-2-karboksaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (*Br-fur*), 3-amino-5-(tiyofen-2-karboksaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (*N-tk*), 3-amino-5-(tiyofen-2-karboksaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (*Br-tk*) ve bunların Cu(II) kompleksleri sentezlenmiştir.

Bileşiklerin yapıları, elementel analiz, spektroskopik yöntemler (^1H - ^{13}C NMR, LC-MS, FT-IR, UV-vis), TGA/DTA eğrisi, molar iletkenlik, manyetik duyarlık ve dönüşümlü voltametri (CV) kullanılarak aydınlatılmıştır. Amin, Schiff bazı ve Cu(II) komplekslerinin bazı Gram negatif bakterilere; *E. coli* (ATCC 11230), *P. aeruginosa* (ATCC 15442), *K. pneumonia* (ATCC 70063) ve Gram pozitif bakterilere; *B. cereus* (NRRL-B-3711), *S. aureus* (ATCC 6538), *E. faecalis* (ATCC 29212), *S. Agalactiae* (ATCC 13813), *B. subtilis* (ATCC 6633) karşı antibakteriyel aktivitelerinin saptanmasında disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri uygulanmıştır. Pozitif kontrol olarak sulfametoksazol ve sulfisoksazol antibiyotikleri kullanılmış ve bileşiklerin antibiyotiklere karşı % inhibisyonları belirlenmiştir.

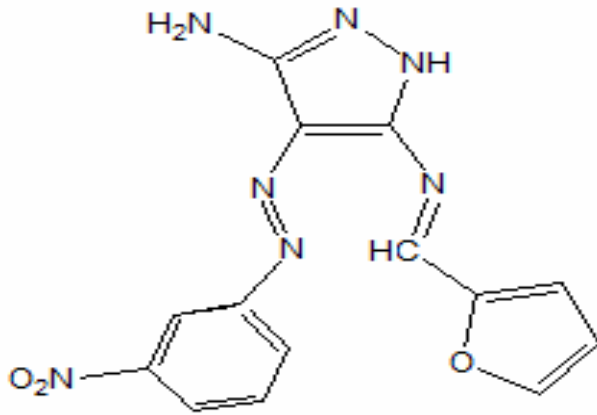
Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı aşağıda verilmiştir:



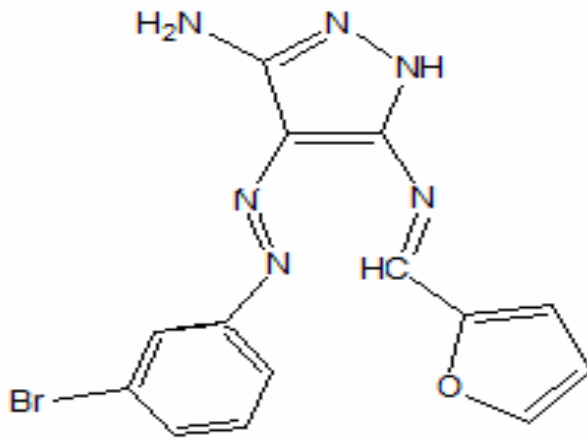
Şekil 1.2. 3,5-Diamino- 4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (N-azo) bileşiği



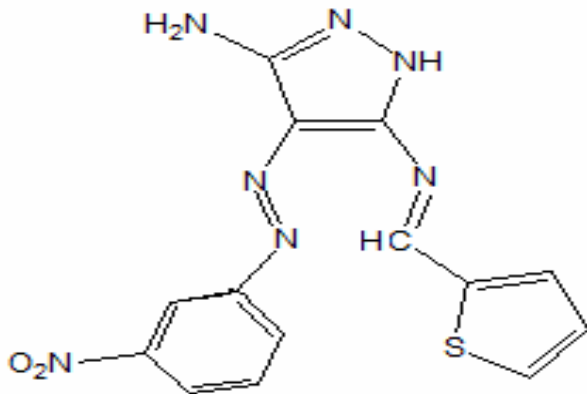
Şekil 1.3. 3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (Br-azo) bileşiği



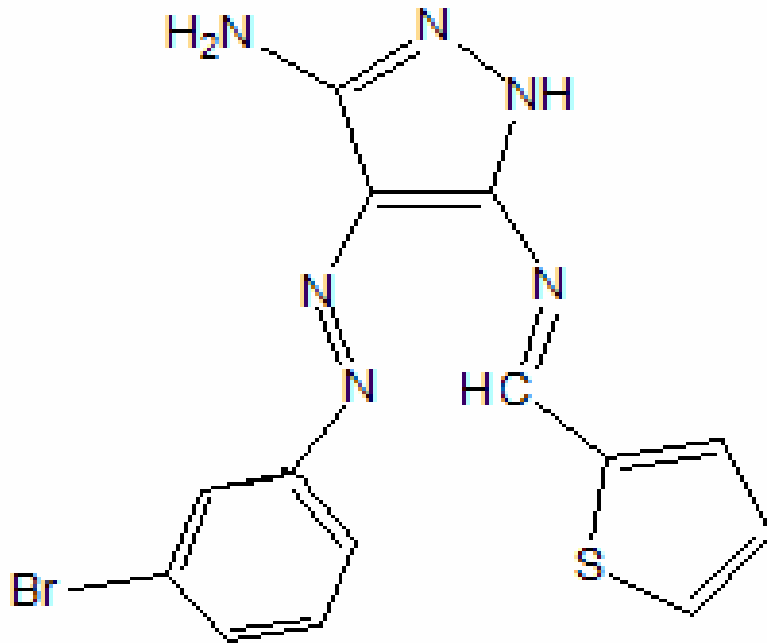
Şekil 1.4. 3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol (*N-fur*) bileşiği



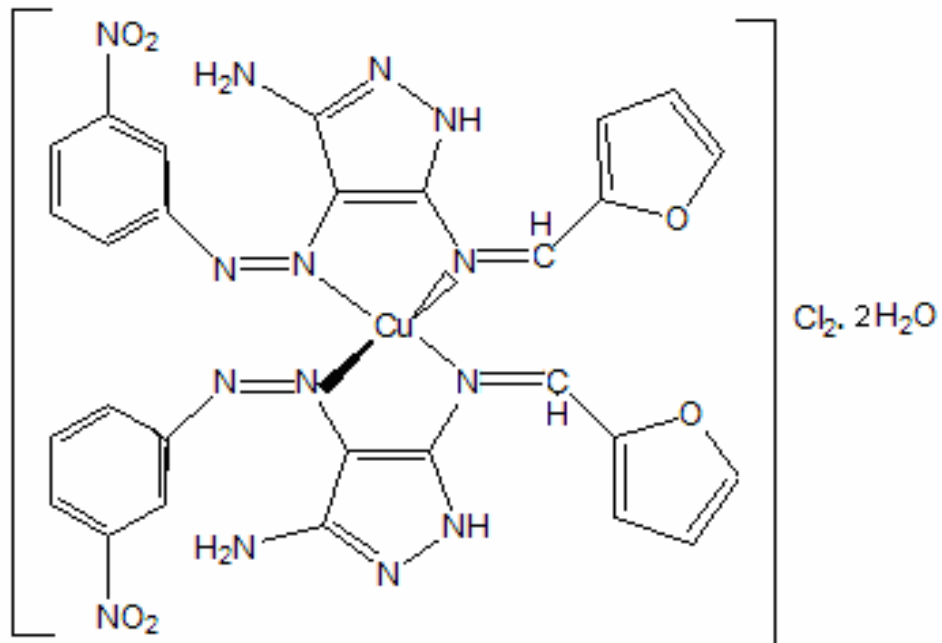
Şekil 1.5. 3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-bromo-fenilazo)- 1H-pirazol (*Br-fur*) bileşiği



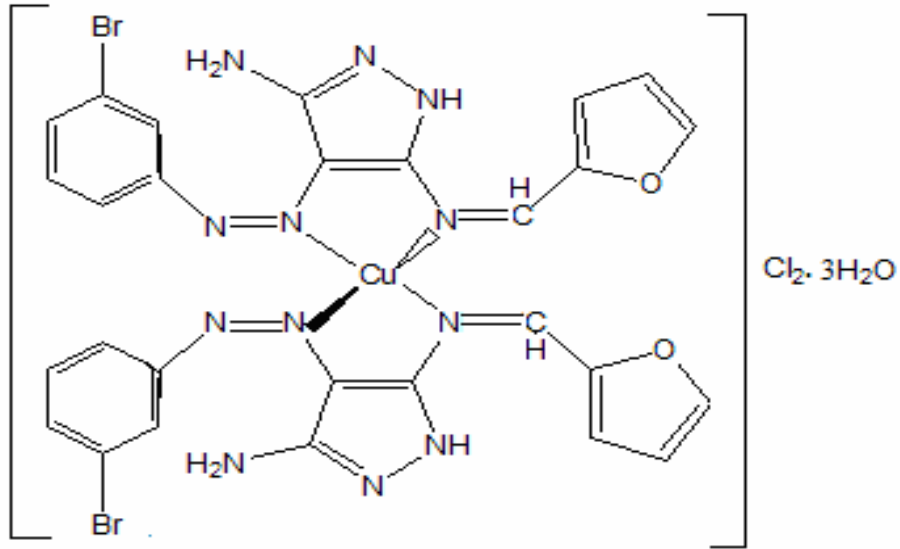
Şekil 1.6. 3-amino- 5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol (*N-tk*) bileşiği



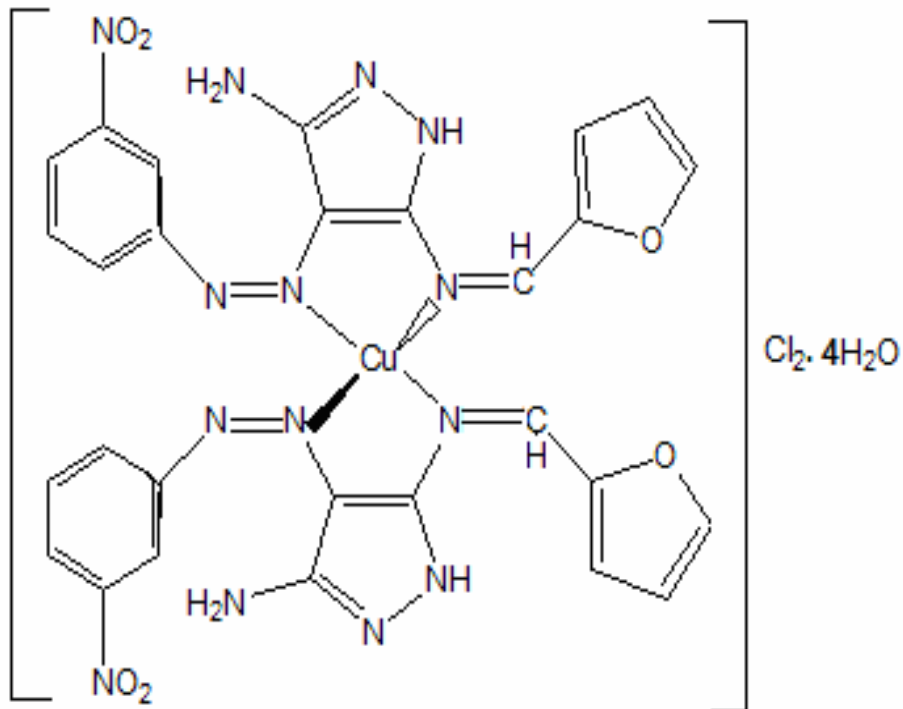
Şekil 1.7. 3-amino- 5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-bromo-fenilazo)- 1H-pirazol (*Br-tk*) bileşiği



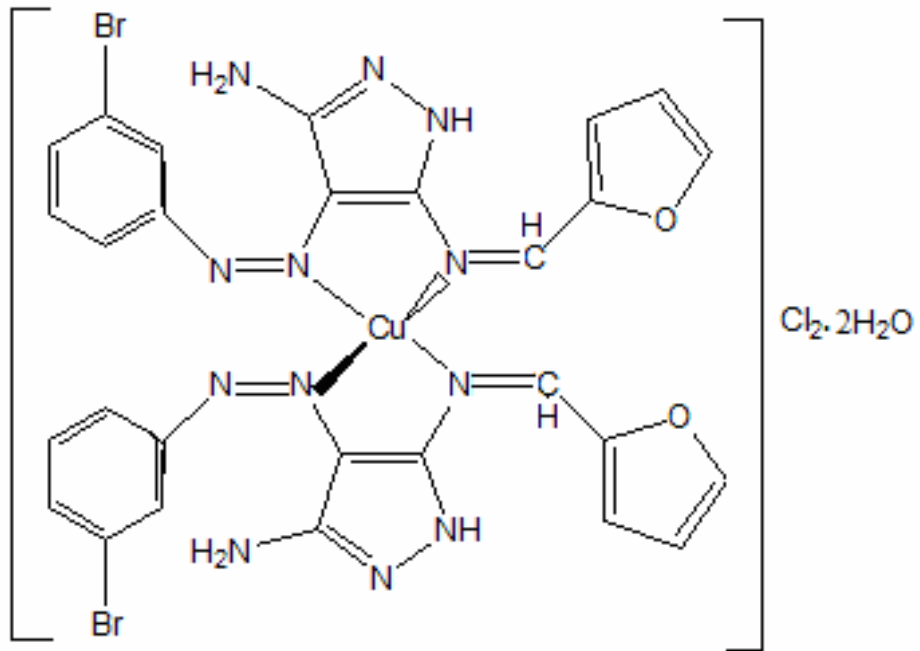
Şekil 1.8. [3-amino-5-(furan-2-karboksaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol]bakır(II) klorür dihidrat (*N-furCu*)



Şekil 1.9. [3-amino-5-(furan-2-karboksaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol]bakır(II) klorür trihidrat (*Br-furCu*)



Şekil 1.10. [3-amino-5-(tiyofen-2-karboksaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol] bakır(II) klorür tetrahidrat (*N-tkCu*)



Şekil 1.11. [3-amino-5-(tiyofen-2-karboksaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol]bakır(II) klorür dihidrat ($\text{Br-}tk\text{Cu}$)

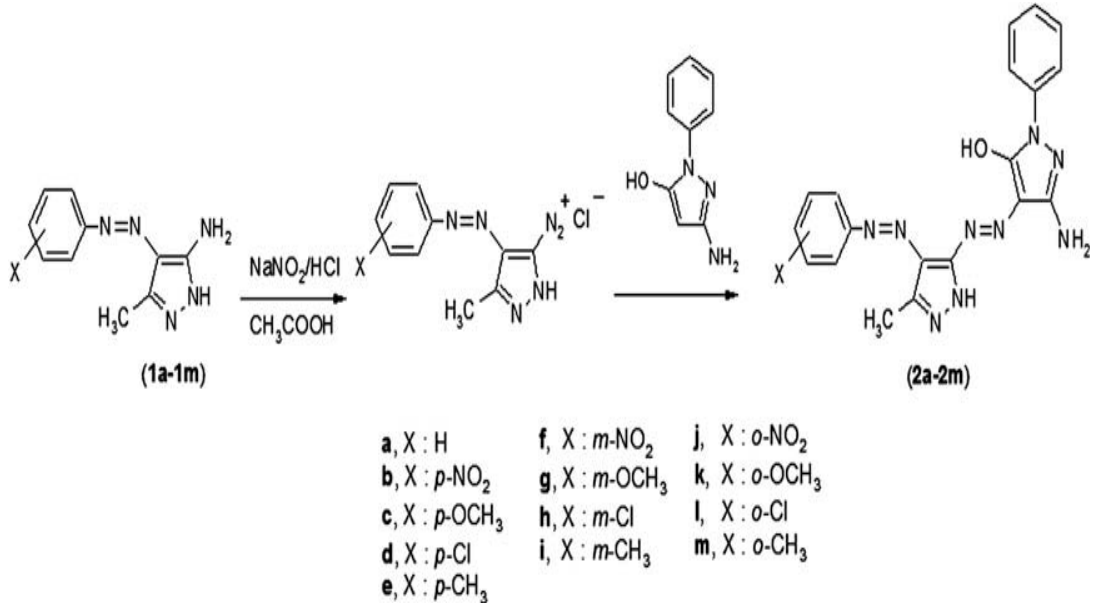
2. KURAMSAL TEMELLER

Aromatik azo bileşiklerinin çoğu, etkin bir aromatik bileşiğin bir diazonyum tuzuyla tepkimesinden elde edilir. Diazonyum tuzları ilk kez 1858'de aromatik aminlerden elde edildi ve azo bileşiklerinin üretiminde yararlanmak üzere kısa sürede boya sanayiinin en önemli ham maddelerinden biri oldu. Ancak son zamanlarda heterosiklik kenetlenme bileşiklerinin kullanılmasıyla sarı-turuncu renk aralığında çok iyi ışık, yıkama ve ağarma haslıklarına sahip dispers boyar maddeler elde edilmiştir [8,26]. Bu heterosiklik azo boyar maddelerin çoğunda karbosiklik aromatik diazonyum bileşikleri ve kenetlenme bileşiği olarak heterosiklik aromatik halkalar kullanılmaktadır. Çok yeni olan bazı çalışmalar ise hem diazo bileşeni hem de kenetlenme bileşeni heterosiklik aromatik halkalar içermektedir.

Japp-Klingemann tipi tepkimeler, bir aromatik diazonyum tuzunun, aktif metilen bileşikleri ile verdikleri azo ve hidrazon bileşikleri olarak bilinir. Japp-Klingemann tipi tepkimelerde azo ve hidrazon yapısı bileşiklerin sentezlenmesi, sonra hidrazinin halka kapanmasıyla pirazol tipi halka eldesi ve ardından pirazol halkasına bağlı amin gruplarının asetillenmesi amaçlanmaktadır. Bunun için *o*-, *m*-, *p*- süstitüe anilinler ve aktif metilen bileşiği olarak da malononitril kullanılmaktadır [9, 26, 27].

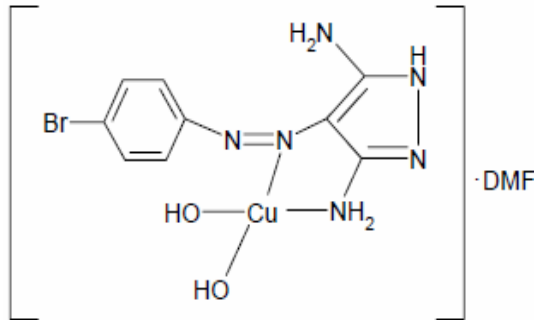
Rageh ve arkadaşları 2-(4-metilfenilazo)malononitril eldesi ile ilgili yaptığı bir çalışmada, 4-arilazomalononitrilden türetilmiş azo bileşiklerinin görünür bölgedeki renk absorpsiyonunu ve çözücü etkilerini incelemiştir [28].

F. Karcı ve arkadaşları azo-diazo pirazol bileşikleri sentezlemiş ve yapılarını spektroskopik yöntemlerle aydınlatmıştır (Şekil 2.1) [9].



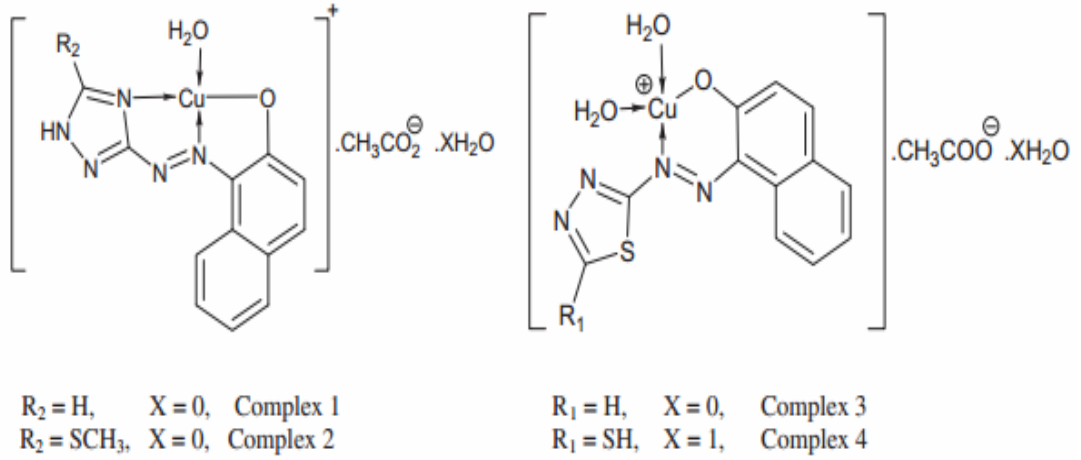
Şekil 2.1. Azo-diazo pirazol bileşikleri

Turan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 2-(4-bromo-fenilazo)-malononitril ve hidrazin hidrattan türetilen 3,5-Diamino-4-(4-bromo-fenilazo)-1H-pirazol bileşiği ve Cu(II), Ni(II), Cd(II) kompleksleri sentezlemiştir. Sentezlenen bakır kompleksinin açık yapısı Şekil 2.2’de verilmektedir [29].



Şekil 2.2. 3,5-Diamino-4-(4-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (L) ligandının bakır kompleksi

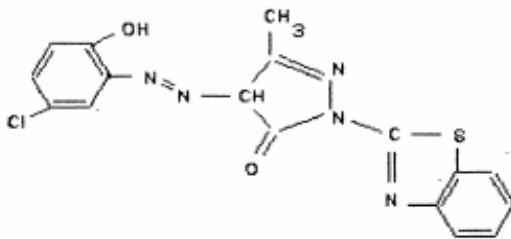
M. Gaber ve arkadaşları 2-hidroksinaftalin-1-azo pirazol/tiyazol türevi bileşikler ve Cu(II) kompleksleri sentezlemiş, yapılarını spektroskopik yöntemlerle belirlemiş ve termal özelliklerini incelemiştir (Şekil 2.3) [5].



Şekil 2.3. Azo bileşikleri ve bakır kompleksleri

El-Fahham ve Hassan, $RNHN=CXCN$ (R: süstitüe fenil); X: CO_2Et , $COPh$, CN) bileşiği ile Et-hidrazino asetatı tepkimeye sokarak, imidazo pirazoller ve pirazol aminler elde etmişlerdir (Y: OH , Ph , NH_2 ; Z: CN , CO_2Et) [30]. Bir başka çalışmada ise, 4-Cl, 4-Me ve 4-MeO anilinlerle elde edilen 3,5-diaminopirazollerin çeşitli bileşiklerle halkalaştırılması sonucu pirazolo pirimidinler ve pirimidinonlar elde etmişlerdir [31]. Wrubel ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada aynı bileşiklerin $4-RC_6H_4N=NCH(CN)_2$ (R: H , Me , OMe , Cl) N_2H_4 ile tepkimesiyle yeni azo bileşikleri elde etmiştir [32].

A. Emandi ve arkadaşlarının sentezlediği 1-(2'-benzotiyazol)-3-metil-pirazol türevi heterosiklik azo bileşikleri aynı zamanda imin grubu da içermektedir. (Şekil 2.4). Bu bileşiklerin yakın infrared bölgede ışık absorpsiyonuna sahip olması, boyar özelliğinden dolayı yarı iletken optik lazerlerde kullanılabilme avantajını getirmiştir [33].



Şekil 2.4. Azo bağlı Schiff bazı (imin) nın açık yapısı

2.1. Azo Bileşiklerinin Bazı Özellikleri

Azo boyar maddeleri ile ilgili yapılan çalışmalar kuramsal organik kimyanın gelişmesine büyük katkıda bulunmuş, ayrıca yapı ve renk kuramlarının test edilmesi, tautomerleşme, indikatör etkisi ve asit-baz dengesinin geliştirilmesinde de büyük yarar sağlamıştır. Azo boyar maddeler bir, iki ya da daha fazla azo grubu içerebilmekte, azo grubunun sayısına göre; mono, bis, tris, tetrakis azo boyar madde olarak adlandırılmaktadır. Bu gruplara genellikle karbosiklik ya da heterosiklik aromatik halkalar bağlı bulunmaktadır. Azo grupları ($-N=N-$), aromatik halkada sp^2 hibritleşmesi yapan karbon atomları arasında köprü görevi üstlenmektedir. Azo boyarmaddelerin *trans* yapısı *cis* yapısından daha karardır; bu nedenle *trans* yapıda bulunurlar. Azo grupları, genel olarak benzen ve naftalin halkasına bağlıdır [34]. Azo grubunun, heterosiklik halkalara ve enol tipinde alifatik gruplara bağlı olduğu azo bileşikleri de sentezlenmiştir [35,36].

2.2. Azo Bileşiklerinin Biyolojik Etkileri ile İlgili Kaynak Araştırması

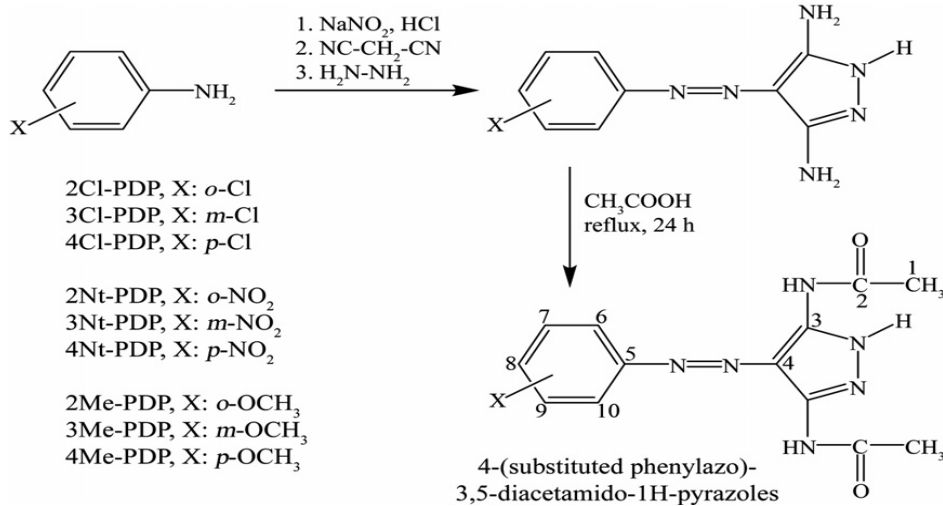
Greksak ve arkadaşları aril diazonyum tuzlarının malonitril ile kenetlenmesiyle elde ettikleri α -süstitüe fenilazo malononitrillerin maya hücrelerinin ve fare karaciğer mitokondrisinin oksijen almalarını kolaylaştırdığı ve mikrobiyal büyüme üzerine engelleyici etki yaptığını bulmuşlardır. Bileşiğin yapıları ile bu etkileri karşılaştırılmış ve bazı süstitüentler varlığında mikrobiyal etkilerinin arttığı gözlenmiştir [37].

Kenetlenmeyle elde edilen α -(süstitüe fenilazo)malononitriller üzerinde de çok sayıda araştırma vardır [38-40]. Özellikle, aromatik halkanın *m*-konumunda klor içeren kenetlenme ürünlerinin ilaç endüstrisinde kullanıma potansiyeli araştırılmıştır ve araştırmalar çoğunlukla patentlidir. Örneğin; Spiegelmann, α -(*m*-klorfenilazo) malononitrilin obezite ve obezite ile ilgili yapısal bozukluklara karşı kullanılabileceğini belirtmiştir. Yine aynı bileşiğin

floresans emisyonunda ölü ve canlı hücrelerin belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir [41].

Hirata ve arkadaşları, farelerle yapılan deneylerde 2-(*m*-klorofenilazo) malononitril bileşiğinin Parkinson hastalığına karşı etkili olduğunu saptamışlardır [42]. Tsuchii ve arkadaşları ise 2-(*m*-klorofenilazo)malononitril bileşiğinin gemi boyalarında yosun tutmayı önleyici olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir [43].

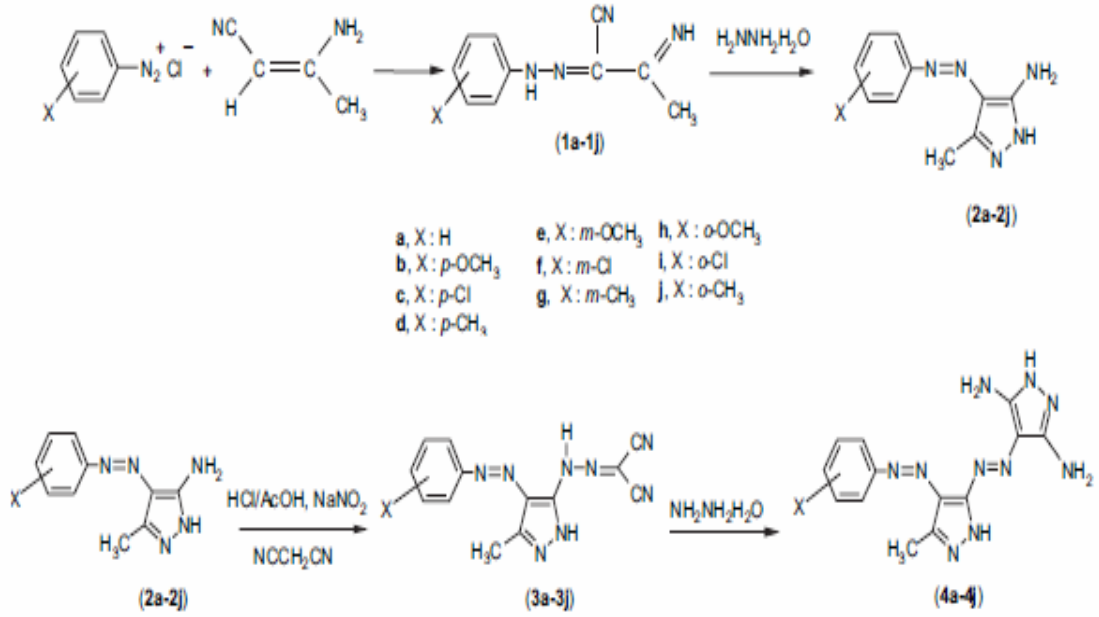
S. Kınalı Demirci ve arkadaşları nitrillerin hidrazin hidratla tepkimesiyle azo pirazol boyar bileşikler sentezlemiş ve çeşitli çözücü ortamlarında boyar özellik için belirleyici olan UV-görünür bölge absorpsiyonunu incelemiştir. Ayrıca azo boyalarının bazı bakteri (*B. cereus*, *S. aureus*, *M. luteus*, *E. Coli*) ve mantara (*C. albicans*) karşı antimikrobiyal aktivitelerini disk difüzyon yöntemine göre incelemiş ve bileşiklerin geniş bir aralıkta aktivite gösterdiğini belirlemiştir [1].



Şekil 2.5. Bazı azo pirazol bileşiklerinin sentezi

F. Karcı ve arkadaşları bazı azo-diazo pirazol bileşiklerinin çeşitli bakteri; *B. subtilis*, *S. aureus*, *M. luteus*, *E. faecium*, *E. coli* ve mantara; *C. albicans*, *C. glabrata* karşı antimikrobiyal aktivitelerini mikrodilüsyon yöntemi kullanarak

incelemiştir. Sentezlenen azo boyalarının 3,9-2000 µg/mL (MİK) aralığında geniş aktivite değerleri tespit edilmiş, hatta bazı bileşiklerin pozitif kontrol “fluconazole” ilacından daha yüksek antifungal aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir [8].



Şekil 2.6. Bazı azo- diazo pirazol bileşiklerinin sentezi

Zsolnai ve arkadaşları, arendiazo malononitril ve yine arendiazo grubu içeren aktif metilen bileşiklerinin antimikrobiyal etkilerinin olduğunu saptamışlardır [44].

Yazdanbakhsh ve arkadaşları 2012 yılında yaptığı çalışmada sentezledikleri 4,6-dihidroksipirimidin türevi azo boyar maddelerin *B. subtilis*, *P. aeruginosa* ve *S. typhimurium*'a karşı biyolojik aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir [45].

Hirsh bir çalışmasında, farmakolojik boyar madde yapımında ara ürün olarak kullanılan β-amino-α-arilazokrotonitrilleri sentezlemiştir. Bu çalışmada azo bileşiği olarak 4-klor, 4-metil, 4-etoksi ve 2-nitro benzendiazonyum tuzlarını kullanmıştır [46]

Zhang ve arkadaşları patentli çalışmalarında sübstitüe arendiazonyum tuzlarını malononitril ile tepkimeye sokarak hidrazonomalononitriller elde etmişler ve bunları da hidrazinle halka kapatmasına uğratarak 4-[(4-sübstitüefenil)hidrazono]-4H-pirazol-3,5-diamin bileşikleri sentezlemişlerdir. Bunların ilaç özelliği taşıyan bileşikler sınıfına girdiğini belirterek çeşitli ilaç formülasyonları geliştirmişlerdir. Ayrıca bu formülasyonlardan bazılarını fareler üzerinde denemişlerdir [47].

Zhang ve Daynard tarafından yapılan bir başka araştırmada, hidrazonoaminopirazollerin ilaç özellikleri araştırılmıştır. Örneğin, 4-[(4-metoksi fenil)hidrazono]-4H-pirazol-3,5-diamin bileşiğinin integrin proteinine bağlı kinaz enzimini inhibe ettiği bulunmuş ve fare üzerinde yapılan bazı deneylerde çeşitli ilaç formülasyonu gerçekleştirilmiş ve bu bileşiğin potansiyel bir ateş düşürücü olarak düşünülebileceği belirtilmiştir [48].

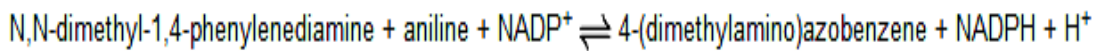
Yine Zhang ve arkadaşları, aynı bileşiğin hücre üremesini kontrol edebileceğini belirterek ilaç dozlarını saptamışlardır [49]. Aynı zamanda, hücre bölünme hızını azaltarak, tümör büyümesini durdurabileceğini de öne sürmüşlerdir [50].

Jain ve arkadaşları azo boyar maddeleri ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, kalın barsak hastalıklarında kullanılan oral yolla alınan ilaçların hemen hemen çoğunun hedef bölgeye ulaşmadan bozunduğunu belirtmişlerdir. İlacın etkisini kaybetmeden hedef bölgeye ulaşabilmesi için ilaç yapısına ek özellik kazandırılması gerektiğini belirtmişlerdir. Bunun için de ilaçtaki etken madde ve polimerlerin azo ile çapraz bağlar yaparak kalın barsaktan emilimini engelleyerek hedef bölgeye etki etmesini sağlamışlardır. İnce barsak florasındaki bakteriler, ince barsağa yerleşebilecek patojen bakterilerin tutunmasını engellediği gibi ince barsaktan geçen ilaçların yapısını da bozabilirler. Aynı çalışmada ilaçların nitrolanması veya azolanmasıyla bu bakterilerin nitro ve azo grupları içeren bileşiklerle indirgenmesine neden

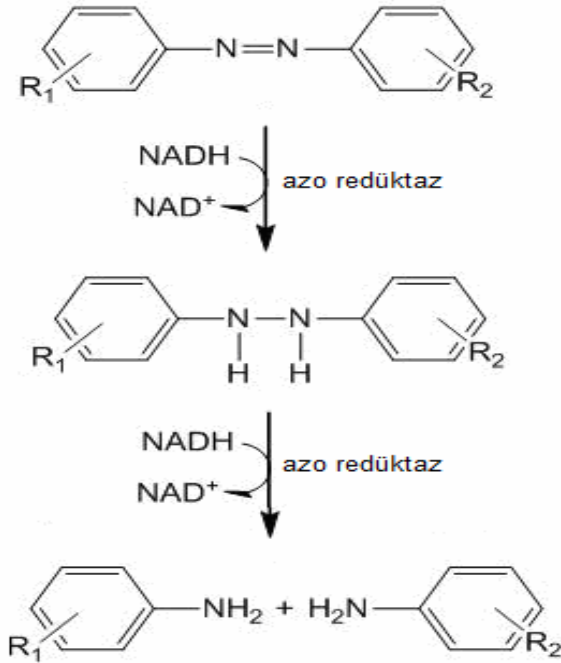
olduğu ve bu sayede ilaçların özelliği değişmeden hedef bölgeye etki ettiği belirtilmiştir [51].

Azo bağları, azo molekülünün en kararsız bölümünü oluşturur. Bu bağlar memelilerde kolayca enzimatik bozulmalara yol açar. Azo bağları, indirgenebilir ve bölünebilir, sonucunda boyar molekül iki parçaya ayrılarak iki farklı tersiyer amin oluşturur. Bu reaksiyon azo-redüktaz enzimi tarafından gerçekleşir. Bu enzim, özel bir enzim olmayıp, çeşitli mikroorganizmalarda (bağırsak bakterileri gibi) ve bütün test edilmiş memelilerde mevcuttur. Memelilerdeki azo-redüktaz enziminin farklı aktiviteleri vardır. Bu enzim memelilerin karaciğer, akciğer, böbrek, kalp, beyin, dalak ve kas hücrelerinde bulunmaktadır. Karaciğer ve böbrekteki azo-redüktaz enzimi, yüksek enzimatik aktiviteye sahiptir. Azo boyalarının bölünmesinden sonra, aromatik amin bileşiklerinin bağırsakta emilimi gerçekleşir ve idrarla vücut dışına atılır [52].

Azobenzen redüktaz, azo-redüktaz olarak da bilinen bir enzimdir ve “ping-pong” mekanizması olarak bilinen aşağıdaki tepkimeleri katalizlemektedir [53].



Azo redüktaz enzimi ile azo bağı içeren molekülün parçalanmasına ait tepkime mekanizması Şekil 2.7’de verilmektedir.



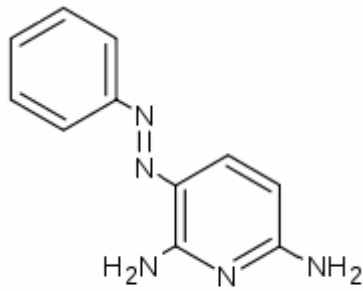
Şekil 2.7. Azo redüktaz enzimi ile azo bağı içeren molekülün parçalanması

Deb ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 2-hidroksifenilazo-2'-naftol (HPAN) adlı azo bileşiğinin ve kobalt kompleksinin iki farklı hücre dizilimi üzerindeki etkilerine bakmak için A459-akciğer kanser hücrelerinde ve periferel kan mononükleer (PBM) hücrelerinde sitotoksik çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmada iki farklı hücre dizilimlerine farklı derişimlerde HPAN ve Co(II)-HPAN kompleksleri ayrı ayrı farklı konsantrasyonlarda eklenerek 24 saat inkübasyonu yapılmış ve hücre canlılıklarına bakılmıştır. Çalışma sonucunda her iki hücre dizilimi için HPAN azo bileşiğinin kobalt kompleksine göre daha toksik olduğunu belirtmişlerdir. HPAN bileşiği eklenen konsantrasyona göre A459-akciğer kanser hücresinin morfolojisinde değişiklik yaparken kobalt kompleksinin önemli bir değişiklik yapmadığı belirtilmiştir. HPAN bileşiği A459-akciğer kanser hücresinin DNA'sını parçalayarak hücrenin ölümüne neden olduğu ancak kobalt kompleksi ile bunun gerçekleşmediği belirtilmiştir [54].

2.3. Azo Grubu İçeren İlaçlar

2.3.1. Azo urinary pain relief

Fenazopiridin Bernhard Joos ve Cilag tarafından bulunmuştur. Alt idrar yollarında (mesane ve üretra) ağrı kesici olarak kullanılan “Azo” ilacının etken maddesi olarak kullanılır ve vücuttan idrara salınarak atılır. Bu ilaç lokal olarak analjezik etki gösterir. İdrar yollarındaki yaralanmalarda (böbrek taşına bağlı vs), cerrahi operasyonlarda, idrar yollarına bağlı ağrı, acı, ağrılı idrar yapma gibi şikayetlerde sıklıkla kullanılır. Bazen antibiyotiklerle veya anti enfektif ilaçlarla beraber anında semptomatik rahatlama sağlamak amacıyla da kullanılır.

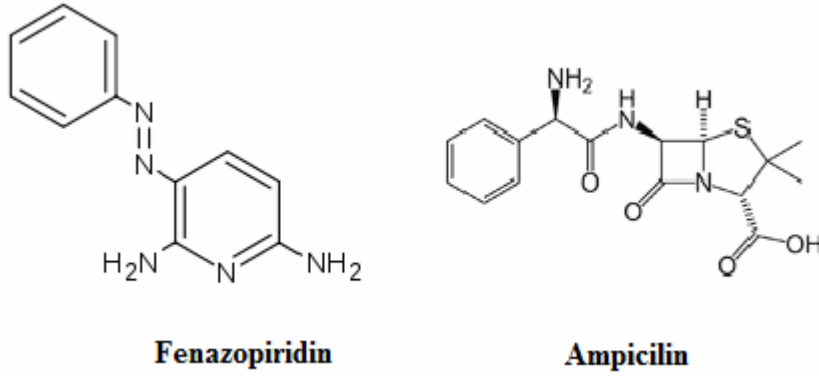


Fenazopiridin

Şekil 2.8. Fenazopiridin’in açık yapısı (AZO ilacı etken maddesi)

2.3.2. Azosilin

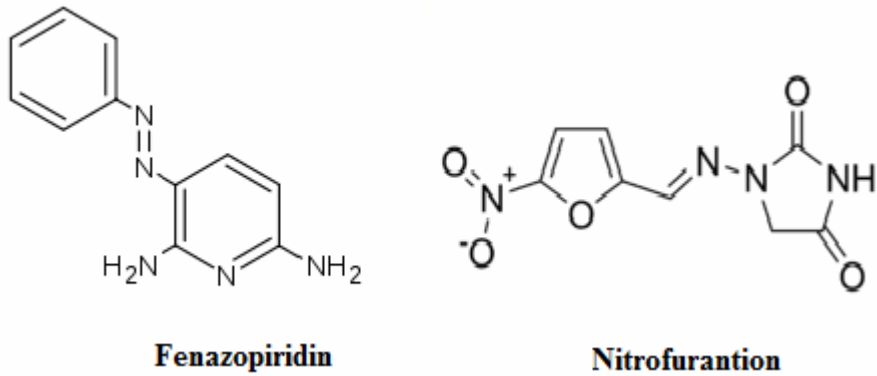
Azosilin’in etken maddeleri olan fenazopiridin hidroklorür ve ampisilin trihidrat vücut içerisindeki bakterilerle savaşarak etki gösterir. Azosilin, bakterilerin sebep olduğu birçok alt idrar yolları enfeksiyonlarında; idrar yolları mukozasının tahrişine bağlı olan sık idrara çıkma rahatsızlıklarında; enfeksiyon kaynaklı ağrı ve yanma şikayetlerinde kullanılır.



Şekil 2.9. Fenazopiridin ve Ampicilin'in açık yapısı (Azosilin'in etken maddeleri)

2.3.3. Uriseptin

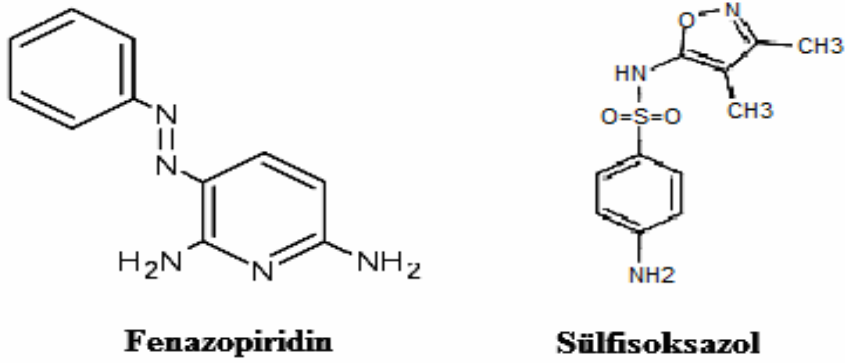
Uriseptin etken maddeleri Fenazopiridin ve Nitrofurantoin'dir. Nitrofurantoin sistematik (UIPAC) adı (E)-1-[(5-nitro-2-furyl) methylidene amino] imidazolidine- 2,4-dione olarak isimlendirilir. Oral yolla alınan nitrofurantoin'in % 75'i karaciğerde elimine olurken, % 25'i değişmeden böbreğe gider ve idrara karışır. Bu nedenle basit idrar yolları enfeksiyonlarında, ayrıca dokuya geçişi çok az olduğundan hamile olanlarda güvenle kullanılabilir.



Şekil 2.10. Fenazopiridin ve Nitrofurantoin'in açık yapısı (Uriseptin'in etken maddeleri)

2.3.4. Azo gantrisin

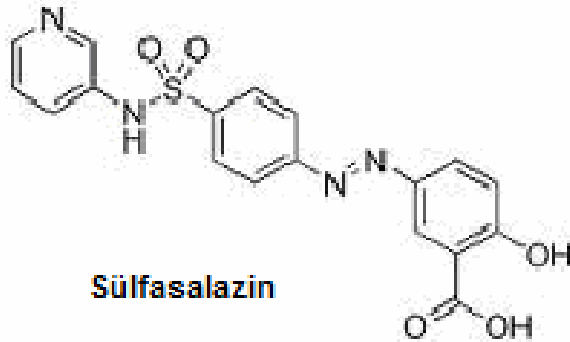
Fenazopiridin ve Sülfisoksazol etken maddelerini içeren bir ilaçtır. *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Enterobacter* türleri, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* ve *Staphylococcus aureus* gibi duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu idrar yolları enfeksiyonlarının başlangıç tedavisi, sistit, prostatit, üretrit, özellikle ağrı, yanma ve sık idrar yapma hissi gibi semptomların giderilmesi; ürolojik müdahaleler, kateterizasyon ve sistoskopi sonucu görülebilecek idrar yolları enfeksiyonlarında kullanılır.



Şekil 2.11. Fenazopiridin ve Sülfisoksazol'ün açık yapısı (Azo Gantrisin'in etken maddeleri)

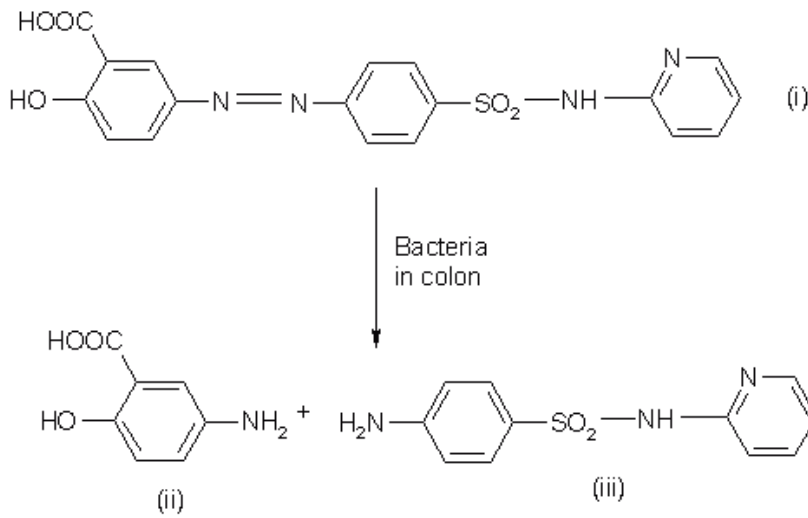
2.3.5. Azulfidin

Sülfasalazin etken maddesi içeren bir ilaçtır. Romatoid artirit ve anti-inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılır.



Şekil 2.12. Sülfasalazin'in açık yapısı (Azulfidin'in etken maddesi)

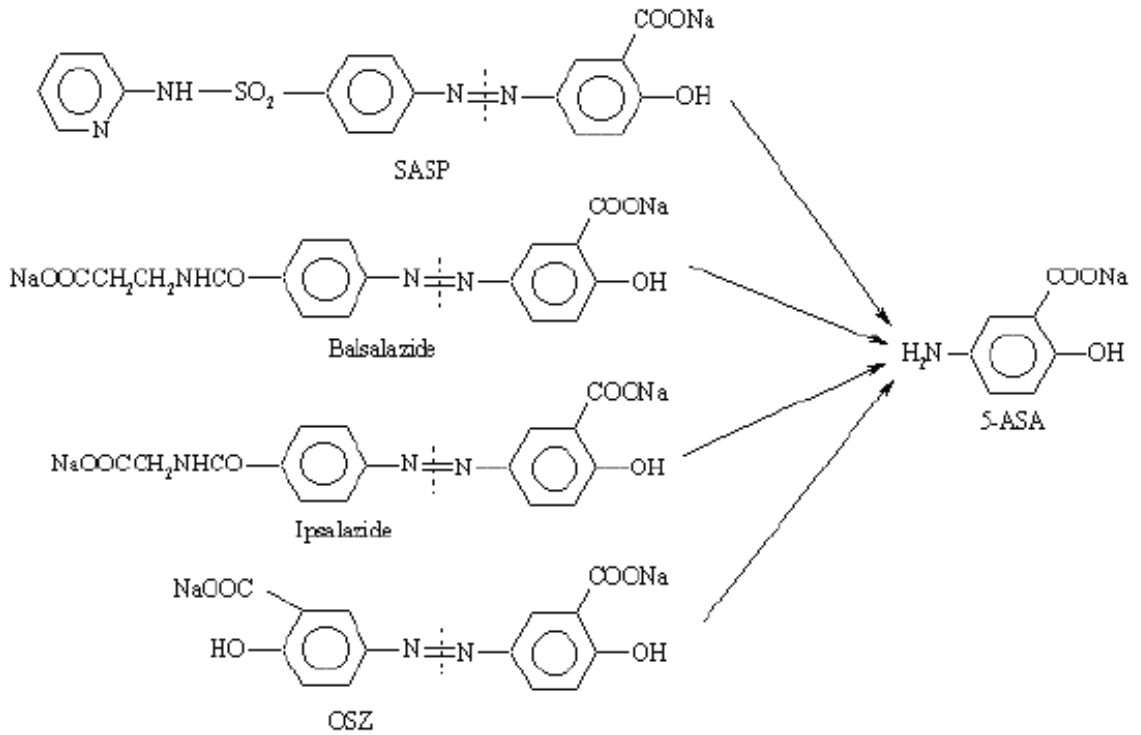
Barsakta yer alan azoredüktazlar tarafından azo bileşiklerinin parçalanması en fazla çalışılan bakteriyel metabolik işlemdir. Çünkü azoredüktaz enzimi barsakta diğer enzimlere oranla daha çok bulunmakta, hem intrasellüler hem de ekstrasellüler redüksiyon gözlenebilmektedir. Bu tarz konjugatların en tipik örneği sülfasalazindir. 1942'lere kadar sadece romatoid artirit tedavisi için kullanılan sülfasalazin'in inflamasyonlu bağırsak hastalığının tedavisi için de yararlı olabileceği yapılan çalışmalarla ortaya çıkmıştır. 1977'de Khon ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sülfasalazinin anti-inflamatuvar etkili 5-ASA (5-aminosalisilik asit) ile antibakteriyel etkili sülfapiridin azo bağlarıyla bağlanmasından oluştuğunu saptamışlar ve inflamasyonlu bağırsak hastalığında etkin olan aktif kısmın 5-ASA olduğunu, sülfapiridin sadece taşıyıcı görevi gördüğünü belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalar sülfasalazin'in 5-ASA için önilaç etkisinde olduğunu göstermektedir. 5-ASA tek başına kullanıldığında ince bağırsaklarda yüksek oranda ve hızlıca absorbe olmakta ancak etkisini göstermemektedir. Sülfapiridin ise önilaç ile birlikte oluşturduğu 5-ASA'yı barsağa kadar taşımaktadır. 5-ASA ile sülfapiridin arasındaki azo-bağı (-N=N-) barsakta azoredüktaz tarafından parçalanmaktadır. Şekil 2.3.6'da hidrosalazinin parçalanması ve ürünleri verilmektedir [49].



Şekil 2.13. Sülfosalazin'in hidrolizi (i), 5-aminosalisilik asit (ii) ve Sulfapiridin (iii).

2.3.6. 5-ASA (5-aminosalicylic acid) türevleri

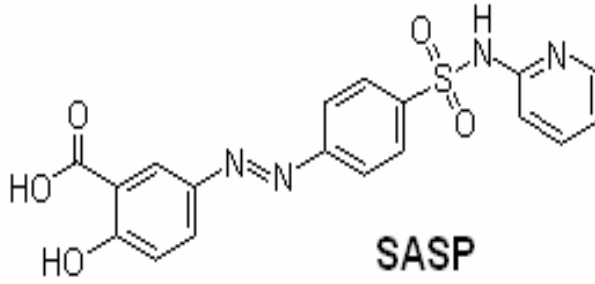
5-ASA, 5-(meta) pozisyonunda bir amino grubu içeren salisidik asidin bir analogudur ve 5-aminosalisilik asit olarak adlandırılır. Bu bileşik anti-inflamatuvar ilaç olarak kullanılır. Daha az toksik taşıyıcı parça içeren ilaçlara ihtiyaç duyulduğu için, taşıyıcı molekülleri değiştirilerek azo bağları içeren önilaçlar geliştirilmiştir. Şekil 14'de taşıyıcı molekülleri değiştirilen ve barsakta bakteriyel değişime uğrayarak 5-ASA 'yı oluşturan bazı ilaç etken maddeleri verilmektedir.



Şekil 2.14. SASP, balsalazide, ipsalazide ve OSZ'nin kimyasal yapıları ve bakteriyel değişimle 5-ASA oluşumu.

Salazopyrin

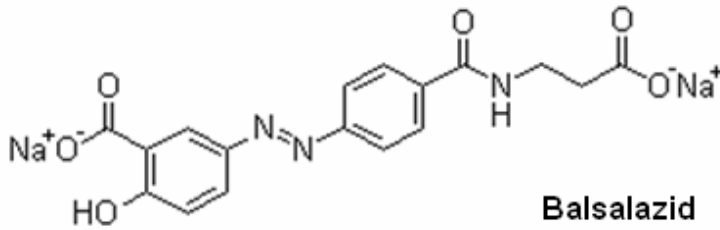
Salazoprin'in etken maddesi salisilazosülfapiridin (SASP) dir. Anti-inflamatuvar, immunsupresif ve antibakteriyel etkilere sahiptir. Ülseratif kolit gibi iltihaplı barsak hastalıkları ve aktif romatoid artiritin tedavisinde kullanılır.



Şekil 2.15. Salisilazosülfapiridin (SASP)'in açık yapısı (Salazopyrin'in etken maddesi)

Colazal

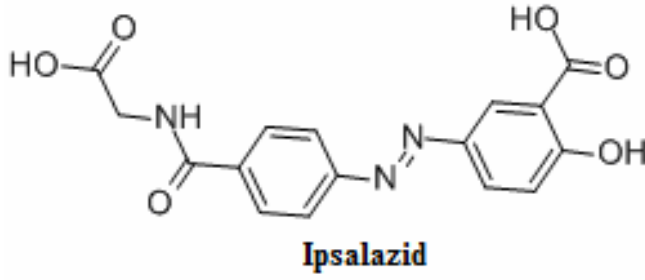
Barsakta enzimatik olarak parçalanarak mesalamine yani 5-aminosalisilik asit (5-ASA) oluşur, anti-inflamatuvar ilaç olarak kullanılır.



Şekil 2.16. Balsalazid'in açık yapısı (Colazal' in etken maddesi)

Ipsalazid

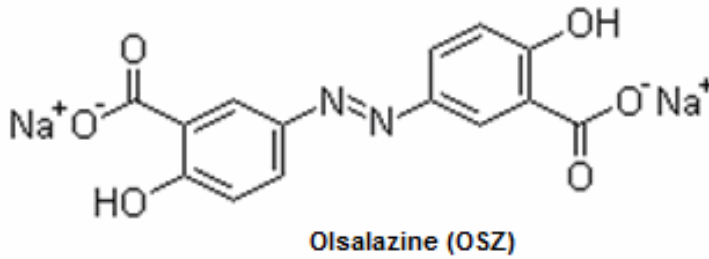
Ipsalazid, sülfosalazin analogudur ve parçalanarak 5-aminosalisilik asit oluşturur, taşıyıcı molekülü toksik etki göstermez ve gastrointestinal hastalıklarda kullanılır.



Şekil 2.17. Ipsalazid'in açık yapısı

Dipentum

Olsalazin (OSZ), ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan anti-inflamatuvar ilaçtır. Olsalazin (OSZ), Dipentum adı altında satılmaktadır. Kimyasal adı 3,3'-azobis (6-hidroksibenzoat) salisilik asit olup, disodyum tuzu olarak satılmaktadır.



Şekil 2.18. Olsalazin'in açık yapısı (Dipentum'un etken maddesi)

2.4. Schiff Bazları ve Özellikleri

Schiff bazları biyolojik ve yapısal özelliklerinden dolayı koordinasyon kimyasında önemli bir yere sahiptir. Bu bileşikler, aldehit veya ketonların aminlerle nükleofilik katılma tepkimesi ile oluşur ve karbon azot çifte bağı ($RC=NR'$) meydana getirir. Burada R ve R' alkil veya aril sübstitüentleridir. Schiff bazları iyi bir azot donör ligandı olarak da bilinmektedir. Bu ligandlar koordinasyon bileşiğinin oluşumu sırasında metal iyonuna bir veya daha çok elektron çifti vermektedir. Kompleks oluşumunda kullanılan Schiff bazı

ligandlarında iki ya da daha fazla koordinasyona giren grup var ise “şelat” denilen halkalı kompleks bileşikler meydana getirir. Kompleks bileşiklerinin özellikleri kullanılan ligand ve metal iyonuna bağlı olarak değişmektedir. Schiff bazlarının 4, 5 veya 6 halkalı kararlı kompleksler oluşturabilmesi için azometin grubunun yanı sıra elektron verici başka bir grubun daha bulunması gerekmektedir [56].

1950’li yıllarda koordinasyon kimyası büyük gelişmeler göstermiştir. Sonraki yıllarda kompleksler üzerine yapılan araştırmalar, metaller ve ligandlar arasındaki metal-karbon ve metal-metal bağları birçok inorganik kimyacının dikkatini çekmiştir [57]. Daha fazla koordine etme özelliğine sahip yeni tip Schiff bazlarının sentezi ile koordinasyon kimyasında daha da önem kazanmıştır. Schiff bazlarının metal iyonları ile kompleksleşme yeteneğinden dolayı analitik amaçlı kullanılmaktadır. Uzun zamandır nikel tayininde kullanılan dimetilioksim, bakır tayininde kullanılan salisilaldoksim gibi organik çöktürücüler buna en iyi örnektir. Bu nedenle koordinasyon kimyası çalışmalarıyla analitik kimya çalışmaları çoğu kez iç içedir [58,59].

Günümüzde Schiff bazı kompleksleri biyokimya, tıp, sanayi, çevre kimyası, elektronik ve optik alanlarda kullanılmaktadır [60-62]. Azo bağlı Schiff bazı (imin) geçiş metal komplekslerinin elektronik ve optik özelliklerinin yanı sıra yapı-redoks ilişkileri, mezogenik karakterlerinden dolayı geniş uygulama alanlarına sahiptir [63].

İmin vermek hususunda ketonlar aldehitlerden az reaktiftirler. Katalizör kullanarak yüksek reaksiyon sıcaklığında ve çok uzun reaksiyon süresinde oluşan suyun uzaklaştırılmasıyla hidroliz olması engellenebilir ve yüksek verimle Schiff bazları elde edilebilir. Ketonların daha az reaktif oluşları, aldehitlere nazaran sterik bakımdan engelli bir yapıda olmasıyla açıklanabilir.

Schiff bazları N, S, O gibi elektron verici (donör) atomlar ile kolaylıkla kompleks oluşturabilmektedirler. Bu atomların türü ve sayısının kompleks

yapısı ve çeşitliliği üzerine etkisi büyüktür fakat oluşan kompleks yapısı sadece donör atomlarına bağlı olarak şekillenmez. Ligandın reaksiyona girdiği metal tuzu, reaksiyona giren ligand ve metal tuzunun molar oranı gibi etkenler de kompleksin yapısı üzerine etki edebilmektedir. Bulundurdıkları donör atomlarının türüne ve sayısına bağlı olarak Schiff bazları NO, N₂O₂, ONO, ONS, NS tipi ligand olarak tanımlanabilir [61].

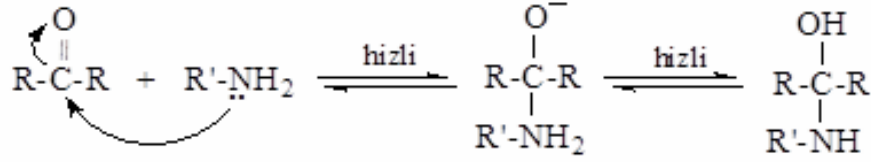
Metal komplekslerinin hazırlanmasında kullanılan Schiff bazlarının genel özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

- * Schiff bazları 1930-1940 yılları arasında koordinasyon kimyasına girmiş ve spektrokimyasal seride kuvvetli ligandlar arasına yer almıştır.
- * Schiff bazlarının koordinasyon özelliklerinden dolayı redoks potansiyellerine etkisi vardır.
- * Bazı Schiff bazı molekülleri üzerinde yer alan –O-H...N-H hidrojen bağı bugüne kadar rastlanan en kısa hidrojen bağıdır.
- * Schiff bazı metal komplekslerinin iki çekirdekli, üç çekirdekli, dört çekirdekli ve polimerik kompleksleri manyetik özellikleri açısından ilginçtir.
- * Schiff bazları kendisini oluşturan aminlerin ve aldehytlerin sahip olduğu toksik etkilere sahip değildir [59, 64, 65].

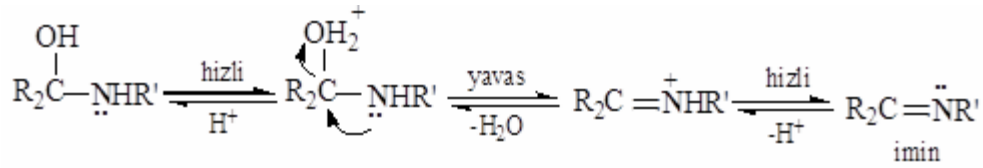
2.5. Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizması

Schiff bazları diğer adıyla iminler (CH=N) primer amin grubu içeren bileşiklere aldehit veya ketonların katılarak su ayrılması sonucu elde edilebilir. Karbonil bileşikleriyle primer aminlerin tepkimesinden elde edilen Schiff bazlarının sentezi iki ana basamakta gerçekleşmektedir. Birinci basamakta, primer aminle karbonil grubunun kondensasyonundan bir karbinolamin ara bileşiği, ikinci basamakta ise ara bileşiğin dehidratasyonundan Schiff bazı oluşur [61].

Basamak 1. katılma:



Basamak 2. ayrılma:

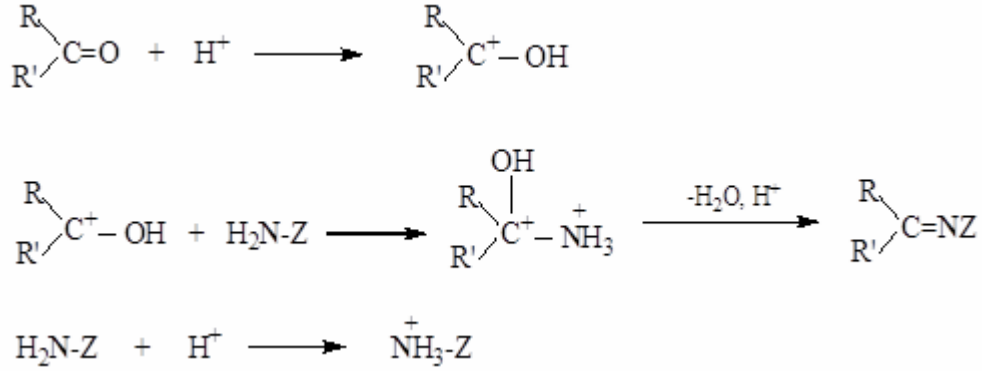


Şekil 2.19. Schiff bazının oluşum mekanizması (1. basamak: katılma, 2. basamak: ayrılma)

Amonyak, aminler ve diğer benzer bileşikler azot atomu üzerinde eşleşmemiş elektron içerirler ve karbonil karbonuna karşı nükleofil olarak davranırlar. Amonyak ile elde edilen Schiff bazları kararsızdır ve beklediğinde polimerleşebilir. Ancak amonyak yerine primer aminler kullanıldığında daha kararlı iminler elde edilebilir [62].

2.6. Schiff Bazı Oluşumunda pH Etkisi

Schiff bazı oluşumundaki kondenzasyon tepkimelerinin mekanizması katılma-ayrılma tepkimesi üzerinden yürüdüğünden azometin oluşumu pH'ya bağlıdır. pH<3 olduğunda aminin tuzu oluşur ve azot üzerindeki eşleşmemiş elektron çiftini kaybettiği için karbonil karbonuna bağlanamaz (nükleofilik değildir). Tepkimenin pH'ya bağlılığını gösteren mekanizma şöyledir [61].



Şekil 2.20. Kondenzasyon tepkimelerinin pH'a bağıllığını gösteren mekanizma

İminlerin hidroliz ve kondenzasyon hızlarına asitin etkisinden, mekanizma hakkında çok sayıda ipucu çıkarılmıştır. Genel olarak kondenzasyon, hidroliz ve aldol kondenzasyonundan sakınmak için orta bazik çözeltilerde (katalizsiz) pH'dan bağımsız bir reaksiyon gösterir. Nötral ve hafif asidik çözeltilerde ise asit katalizli bir reaksiyon gösterir. Orta derecede asidik çözeltilerde hem hidroliz hem de kondenzasyon hızı asiditenin artmasıyla artar. İminlerin oluşumunda kuvvetli asitlerden kaçınılmalıdır, zayıf asitlerde iyi sonuçlar alınabilir. Aromatik aminlerin *p*- pozisyonunda elektron çekici sübstitüentler taşıması aromatik aldehitlerle reaksiyon hızını düşürür. Aynı şey aromatik aldehitlerle olursa reaksiyon hızı yükselir. Aromatik aldehitler ve ketonlar oldukça kararlı azometin bağı oluşturabilirler. Azometinler *sin* ve *anti* izomerleri halinde oluşurlar. Ancak bu izomerler arasındaki enerji farklarının çok düşük olması, bunların izolasyonunu hemen hemen imkansız kılar [63].

Çok asidik çözeltilerde amin derişimi ihmal edilecek kadar azalır. Aromatik aminler, azot üzerindeki elektron çiftinin aromatik halkaya doğru yönlenmesinden dolayı alifatik aminlere göre daha zayıf bazlardır [61].

Alifatik amin bileşiklerinin azot atomlarının kuvvetli bazik karakteri nedeniyle alifatik aminlerden sentezlenen Schiff bazları ve metal kompleksleri kuvvetli asidik ortamlarda hidrolitik bozunmaya uğrarlar. Bununla birlikte orto ve meta

fenilen diaminlerden türetilen Schiff bazlarının pH 2,5 civarında bile bozunmadıkları tespit edilmiştir. En uygun pH 3-4 civarı olmalıdır [63].

Ayrıca asitler ve bazlar amfiprotik ortamlarda azometin bağlarını hidroliz ederek tekrar amin ve karbonil bileşenlerine dönüşmesini sağlayabilir. Bunun için asidin veya bazın derişiminin yüksek olmaması gerekir ve reaksiyonun kinetiği oluşum reaksiyonuna göre daha yavaştır. Azometin bileşiklerinin meydana gelmesinde rezonansın da önemli rol oynadığı belirtilmiştir [65,66].

2.7. Schiff Bazlarının Biyolojik Etkileşimleri ile İlgili Kaynak Araştırması

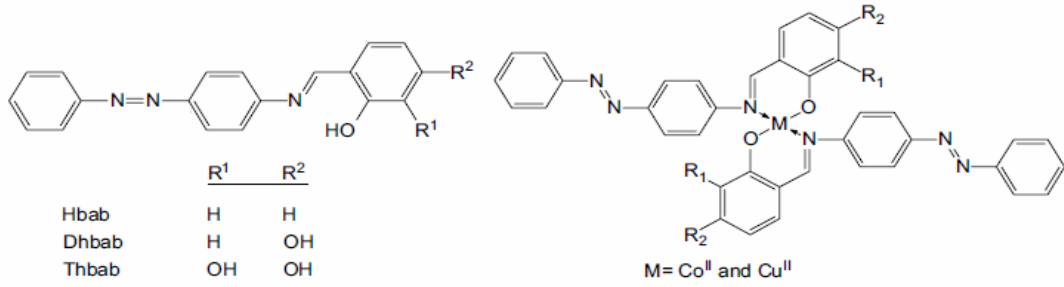
Schiff bazları, antifungal antibakteriyel, anti-tümör, antiviral, anti-HIV-1, antiproliferatif, herbisid ve anti-influenza A gibi biyolojik aktiviteler gösterdiği bilinmektedir. Schiff bazlarının yapısındaki azometin ($\text{CH}=\text{N}$) grubunun biyolojik aktiviteden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür [67].

Schiff bazlarının biyolojik etkileşimleri üzerine yapılan bazı çalışmalar şöyledir;

N.H. Al-Sha ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda çeşitli Schiff bazları ve Cu(II) , Fe(III) , Co(II) geçiş metal kompleksleri sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiş ve komplekslerin daha aktif olduğunu belirtmiştir. Ligandların şelatasyonu ile oluşan metal kompleksleri çeşitli hücresel enzimlerin aktivitesini azaltarak mikroorganizmanın metabolik işleyişini engeller, toksik etkisi hücre proteinlerinin yapısını değiştirir ve normal hücresel proseslerin bozulmasına neden olur. Yapılan çalışmalarla bakır komplekslerinin antibakteriyel aktivite gösterdiği, ayrıca antitümör özelliğe sahip olduğu belirtilmektedir [19, 68].

İspir ve arkadaşları bazı azo-diazo Schiff bazları ve bunların Co(II) , Cu(II) komplekslerini sentezlemiş, bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal

özelliklerini incelemiştir. Schiff bazları ve komplekslerinin antimikrobiyal aktivite gösterdiği, ancak komplekslerin ligandlara göre daha yüksek aktifliğe sahip olduğu belirlenmiştir. Şekil 2.21’de sentezlenen ligand ve komplekslerin açık yapısı verilmiştir [69].



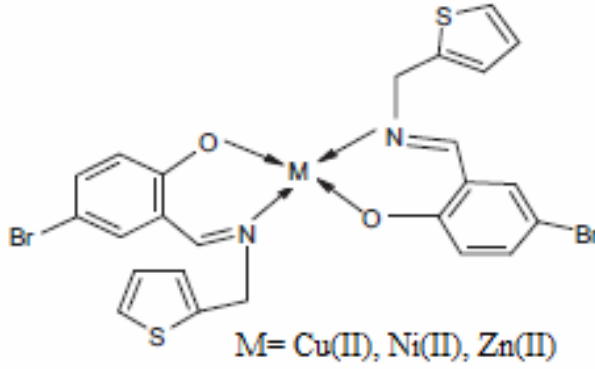
Şekil 2.21. Azo grubu içeren Schiff bazı ve metal komplekslerinin açık yapısı

Mohamed ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmada 2-tiyofen karboksaldehit ve aminobenzoik asitten sentezledikleri Schiff bazları ve metal komplekslerinin biyolojik aktifliklerini incelemiş, metal komplekslerinin bazı bakterilere karşı Schiff bazlarından daha fazla antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu belirlemiştir [70].

Z.H. Cohahan ve arkadaşları tiyofen-2-karboksaldehit ve furan-2-karboksaldehitin çok dişli Schiff bazlarını ve geçiş metali komplekslerini sentezlemiştir. Bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları komplekslerin Schiff bazlarından daha aktif olduğunu göstermiştir. Cu(II) ve Ni(II) komplekslerinin *Artemia salina*’ya karşı sitotoksik etkisi belirlenmiştir [71].

A.A. el-Sherif ve arkadaşları, tiyofen türevi Schiff bazı kompleksleri sentezlemiş, antibakteriyel ve sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir. Cu(II) komplekslerinin diğer metal komplekslerinden daha aktif olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca kompleksler kolon karsinoma (HCT116) ve larinks

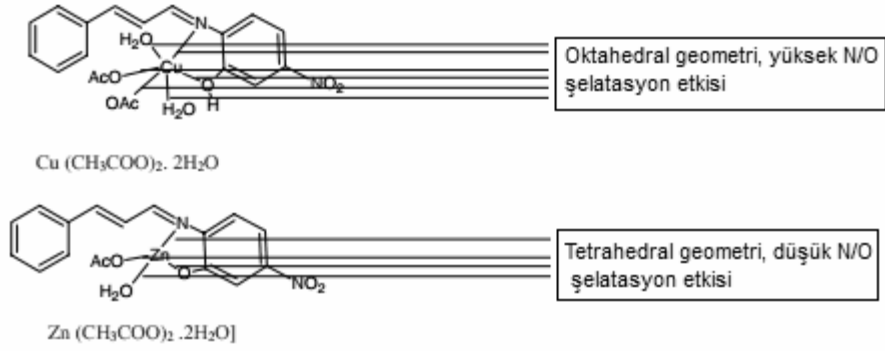
karsinoma (HEP2) hücrelerine karşı ligandlardan daha yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir [17].



Şekil 2.22. Tiyofen türevi schiff bazı metal kompleksleri

Balasubramanian ve arkadaşları benzhidrazidlerin furaldehit, 2-asetil furan ve asetilfuran ile Schiff bazlarını ve bunların Ru(III) komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesine bakılmıştır. *Echericia coli*, *Pseudomonas*, *Salmonella typhi* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı biyolojik olarak aktif olduğu görülmüş, aktivite sonuçları standard Streptomycin ile karşılaştırılmıştır [72].

Geweely ve arkadaşları yeni Schiff bazı sentezleyerek bu ligantın metal komplekslerini [Zn(II), Cu(II), Co(II), ve Ni(II)] elde etmiştir. Sentezlenen komplekslerinin maya türlerine karşı sitotoksisite ve antitümör aktiviteleri de dahil olmak üzere antikandidal etkisi test edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda metal komplekslerinin antitümör ve sitotoksik etki gösterdiğini ve antikandidal ilaç tasarımında kullanılabileceğinin, ancak Zn kompleksinin koordinasyon yapısından dolayı daha etkili olduğunu belirtmiştir [73].



Şekil 2.23. Geewely'in sentezlediği bakır ve nikel kompleksleri

3. MATERYAL VE METOTLAR

3.1. Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada, tiyofen-2-karboksaldehit (tk), furan-2-karboksaldehit (fur) ve bakır (II) klorür kimyasalları Aldrich marka, çözücüler ise Analitik saflıkta olmak üzere Merck marka olarak temin edilmiştir.

3.2. Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar

Element analizleri ve metal analizleri TÜBİTAK Ankara Test ve Analiz Laboratuvarlarında (ATAL), LECO-CHSNO - 9320 Model element analiz cihazı, LC-MS (ES) spektrumları Agilent 1100 LC-MSD, ^1H - ^{13}C NMR spektrumları 400 MHz lik Bruker-Spectrospin Avance DPX - 400 Ultra-Shield cihazları ile alınmıştır.

Kütle ölçümlerinin bir kısmı TÜBİTAK ATAL'da Thermoquest Spectrasystem Sıvı Kromatografi Sistemi ve Thermoquest Finnigan AQA Kütle Spektrometresi ile diğer kısmı ise da Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde LCT Premier XE UPLC/MS-TOF sistemi ile yapılmıştır.

FT-IR spektrumları bölümümüzdeki Mattson-1000 Model FT-IR spektrofotometresi ile $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ aralığında ve UV-GB spektrumları UNICAM-UV 2-100 model spektrofotometresi ile $200\text{-}1100\text{ cm}^{-1}$ aralığında alınmıştır.

Komplekslerin iletkenlikleri bölümümüzde bulunan Orion 5 Star marka multimeter cihazı ile Metanolde hazırlanan ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de) $1\times 10^{-3}\text{ M}$ lık 25 mL çözeltileri kullanılarak yapılmıştır.

Komplekslerin TGA/DTA eğrileri bölümümüzde bulunan Perkin Elmer Pyrisi 6 cihazı ile alınmıştır. Termal çalışmada, azot atmosferi kullanılmış ve eğrileri 30-400 °C aralığında 10 °C/dak'lık ısıtma hızı ile alınmıştır.

Ayrıca komplekslerin manyetik duyarlılık ölçümlerinin alınmasında bölümümüzde bulunan Sherwood Scientific MKI model Evans terazisi kullanılmıştır.

Ligandların ve komplekslerin erime noktası bölümümüzdeki Electrothermal IA marka erime noktası tayin cihazı ile ölçülmüştür.

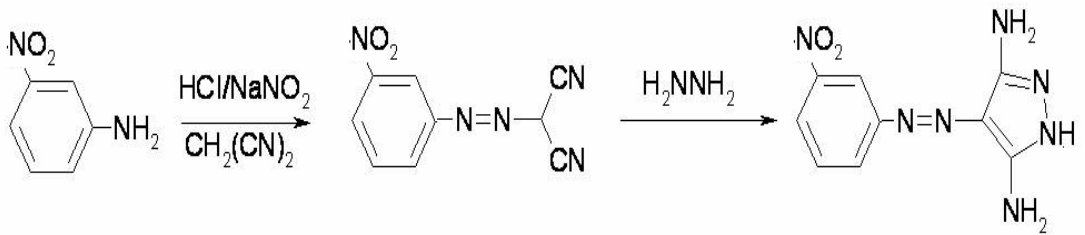
Sentezlenen bileşiklerin elektrokimyasal özellikleri bölümümüzde bulunan Basi Cell Stand Marka C3 Model cihazı ile alınmıştır. Bileşiklerin 0,2 M NaBF₄ destek elektrolit içerisinde 100 mA 'de değişik potansiyel aralıklarında dönüşümlü voltamogramları (CV) alınmıştır. Ag/AgCl (Gümüş/ Gümüş klorür) referans elektrodu, platin çalışma elektrodu, Pt (Platin) tel de karşıt elektrod olarak kullanılmıştır.

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. Aminlerin Sentezi

4.1.1. 3,5-diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol sentezi (*N*-azo)

3-nitroanilin (1,38 g, 0,010 mol) üzerine 2,5 mL derişik hidroklorik asit (HCl) ve 10 mL su ilave edilerek bir çözelti hazırlanır. Hazırlanan bu çözelti - 5, 0 °C sıcaklığına kadar soğutulur. Bu karışıma sodyum nitrit (NaNO₂)'in (0,69 g; 0,010mol) sudaki çözeltisi damla damla ilave edilir. 10 dakika boyunca -5–0 °C aralığında manyetik karıştırıcı ile karışması sağlanır. Aynı karışıma 2-(3-nitro-fenilazo)malononitril'in (0,66 g; 0,010 mol) sudaki çözeltisi ilave edildikten sonra çözeltiye sodyum asetat (0,82 g, 0,010 mol) eklenir. Karışım 3 saat boyunca karıştırılarak 3-nitroanilin malononitril ile kenetlenmesi sağlanır ve üzerine 10mL su ilave edilerek oluşan katıların çökmesi sağlanır. Daha sonra kenetleme ürününün (2,15 g, 0,010 mol) 25 mL alkoldeki çözeltisinin uzerine hidrazin hidrat (0,50 g; 0,010 mol) ilave edilir. Hidrazin ilavesiyle halka kapanması gerçekleşir ve pirazol halkası oluşur. Karışım geri sogutucu altında 3 saat boyunca reflux edilir. Oluşan katı süzülerek ayrılır ve etil alkol içerisinde kristallendirilir [29].



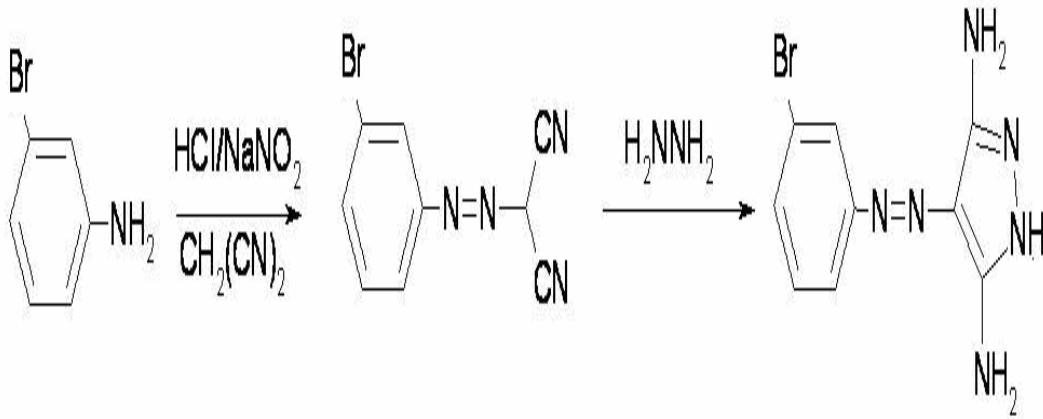
Şekil 4.1. *N*-Azo bileşiğinin sentezi

Erime Noktası: 231°C, (M_A: 247, 22 g/mol)

Kapalı Formülü: C₉H₉N₇O₂

4.1.2. 3,5-diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol sentezi (*Br-azo*)

3-bromoanilin (1,72 g; 0,010 mol) üzerine 2,5 mL derişik hidroklorik asit (HCl) ve 10 mL su ilave edilerek bir çözelti hazırlanır. Hazırlanan bu çözelti - 5, 0 °C sıcaklığına kadar soğutulur. Bu karışıma sodyum nitrit (NaNO_2)'in (0,69 g; 0,010mol) sudaki çözeltisi damla damla ilave edilir. 10 dakika boyunca -5–0 °C aralığında manyetik karıştırıcı ile karışması sağlanır. Aynı karışıma 2-(3-bromo-fenilazo)malononitril'in (0,66 g; 0,010 mol) sudaki çözeltisi ilave edildikten sonra çözeltiye sodyum asetat (0,82 g, 0,010 mol) eklenir. Karışım 3 saat boyunca karıştırılarak 3-nitroanilin malononitril ile kenetlenmesi sağlanır ve üzerine 10mL su ilave edilerek oluşan katıların çökmesi sağlanır. Daha sonra kenetleme ürününün (2,15 g, 0,010 mol) 25 mL alkoldeki çözeltisinin uzerine hidrazin hidrat (0,50 g; 0,010 mol) ilave edilir. Hidrazin ilavesiyle halka kapanması gerçekleşir ve pirazol halkası oluşur. Karışım geri soğutucu altında 3 saat boyunca reflux edilir. Oluşan katı süzülerek ayrılır ve etil alkol içerisinde kristallendirilir [29].



Şekil 4.2. *Br-azo* bileşiğinin sentezi

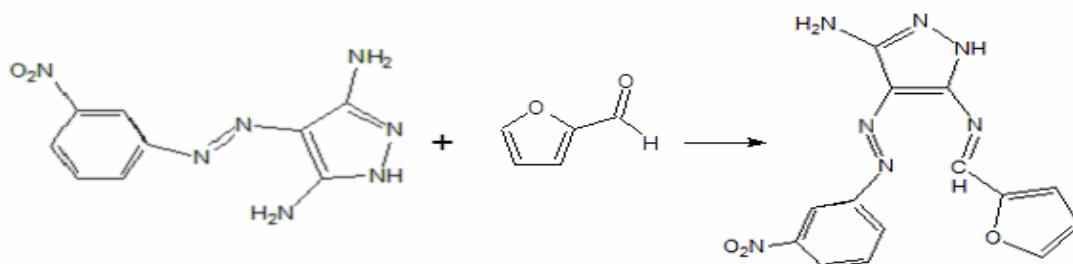
Erime Noktası: 260°C, (M_A : 281,12 g/mol)

Kapalı Formülü: $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_6\text{Br}$

4.2. Ligantların Sentezi

4.2.1. 3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol (*N-fur*) Sentezi

250 mL' lik tek boyunlu balon içerisindeki (3,71 g;15 mmol) 3,5-diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (*N-azo*) bileşiği 100 mL metanolde çözülür. Çözelti ısıtılarak karıştırılırken 20 mL metanolde çözünmüş (1,44 g; 15 mmol) furan-2-karboksaldehit çözeltisi damla damla ilave edilir. 40 °C sıcaklıkta geri soğutucu altında gün boyu karıştırılırken, seyreltik asetik asit ilavesiyle pH=5-6 aralığında tutulur. Çözelti behere alınır, hacmi yarıya inene kadar ısıtılır ve kristallenmeye bırakılır. Yaklaşık bir hafta içerisinde oluşan renkli kristaller 50 mL etilasetat içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve yeniden kristallendirilir. Oluşan turuncu renkli kristaller 50°C de etüvde kurutulur [8,74-76].



Şekil 4.3. *N-fur* bileşiğinin sentezi

Erime Noktası: 238-240 °C, (M_A :325,15 g/mol)

Bileşiğin kapalı formülü: $C_{14}H_{11}N_7O_3$

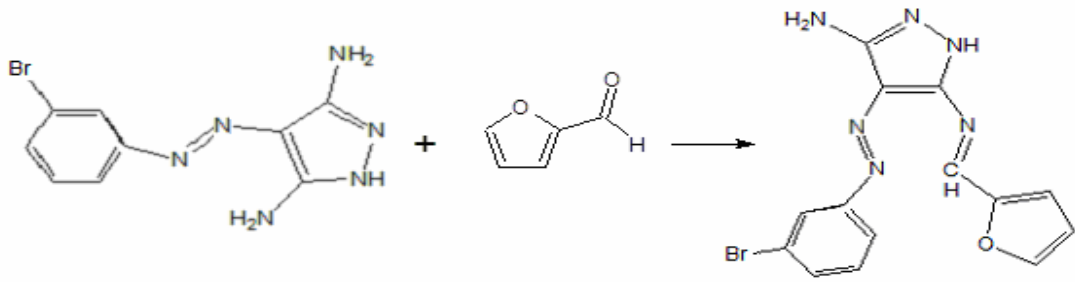
Teorik : %C, 51,69; %H, 3,38; %N, 30,15

Deneyisel : %C, 51,62; %H, 3,47; %N, 29,73

4.2.2. 3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-bromo-fenilazo)- 1H-pirazol (*Br-fur*) Sentezi

250 mL' lik tek boyunlu balon içerisindeki (4,21 g,15 mmol) 3,5-diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (*Br-azo*) bileşiği 100 mL metanolde çözülür.

Çözelti ısıtılarak karıştırılırken 20 mL metanolde çözünmüş (1,44 g; 15 mmol) furan-2-karboksaldehit çözeltisi damla damla ilave edilir. 40 °C sıcaklıkta geri soğutucu altında gün boyu seyreltik asetik asit çözeltisi ilavesiyle pH=5 - 6 aralığında tutulur. Çözelti behere alınır, hacmi yarıya inene kadar ısıtılır ve kristallenmeye bırakılır. Yaklaşık bir hafta içerisinde oluşan renkli kristaller 50 mL etilasetat içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve yeniden kristallendirilir. Oluşan sarı renkli kristaller 50°C de etüvde kurutulur.



Şekil 4.4. *Br-fur* bileşiğinin sentezi

Erime Noktası: 204-207°C, (M_A : 359,10 g/mol)

Bileşiğin kapalı formülü: $C_{14}H_{11}N_6OBr$

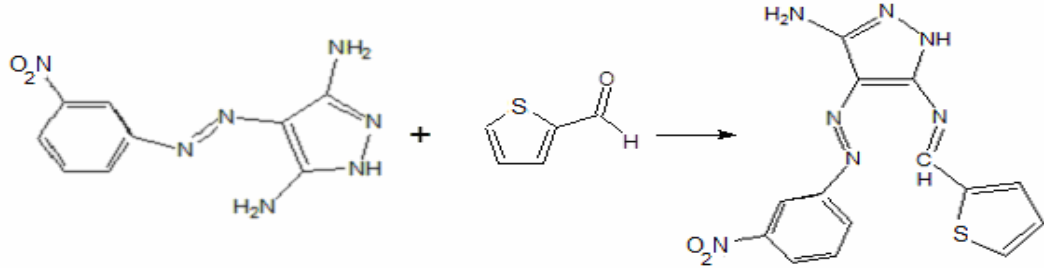
Teorik : %C, 46,79; %H, 3,06; %N, 23,98

Deneysel : %C, 46,90; %H, 3,04; %N, 23,21

4.2.3. 3-amino- 5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol (*N-tk*) Sentezi

250 mL' lik tek boyunlu balon içerisindeki (3,71 g; 15 mmol) 3,5-diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (N-azo) 100 mL metanolde çözülür. Çözelti ısıtılarak karıştırılırken 20 mL metanolde çözünmüş (1,68 g; 15 mmol) tiyofen-2-karboksaldehit çözeltisi damla damla ilave edilir. 40 °C sıcaklıkta geri soğutucu altında gün boyu karıştırılırken seyreltik asetik asit çözeltisi ilavesiyle pH=5-6 aralığında tutulur. Çözelti behere alınır, hacmi yarıya inene kadar ısıtılır ve kristallenmeye bırakılır. Yaklaşık bir hafta içerisinde oluşan renkli kristaller 50 mL etilasetat içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak

süzülür ve yeniden kristallenmeye bırakılır. Oluşan turuncu renkli kristaller 50°C de etüvde kurutulur.



Şekil 4.5. *N-tk* bileşiğinin sentezi

Erime Noktası: 218-220°C, (M_A : 341,16 g/mol)

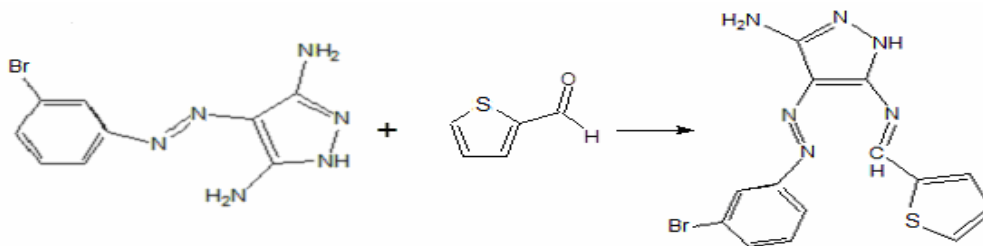
Bileşiğin kapalı formülü $C_{14}H_{11}N_7O_2S$

Teorik olarak : %C, 49,26; %H, 3,23; %N, 28,74; %S, 9,38

Deneyisel olarak : %C, 49,06; %H, 3,55; %N, 29,01; %S, 9,93

4.2.4. 3-amino- 5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-bromo-fenilazo)- 1H-pirazol (*Br-tk*)

250 mL' lik tek boyunlu balon içerisindeki (4,21 g, 15 mmol) 3,5-diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (*Br-azo*) 100 mL metanolde çözülür. Çözelti ısıtılarak karıştırılırken 20 mL metanolde çözünmüş (1,68 g; 15 mmol) tiyofen-2-karboksaldehit çözeltisi damla damla ilave edilir. 40 °C sıcaklıkta geri soğutucu altında gün boyu karıştırılırken seyreltik asetik asit çözeltisi ilavesiyle pH=5-6 aralığında tutulur. Çözelti behere alınır, hacmi yarıya inene kadar ısıtılır ve kristallenmeye bırakılır. Yaklaşık bir hafta içerisinde oluşan renkli kristaller 50 mL etilasetat içerisinde ısıtılarak çözülür, sıcak sıcak süzülür ve yeniden kristallendirilir. Oluşan sarı renkli kristaller 50°C de etüvde kurutulur.



Şekil 4.6. *Br-tk* bileşiğinin sentezi

Erime Noktası: 217°C, (M_A :375,05 g/mol)

Bileşiğin kapalı formülü $C_{14}H_{11}N_6SBr$

Teorik olarak : %C, 44,80; %H, 2,93; %N, 22,40; %S, 8,53

Deneyssel olarak : %C, 45,13; %H, 3,04; %N, 21,93; %S, 9,04

4.3. Bakır Komplekslerinin Sentezi

4.3.1. 3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol bakır (II) klorür di hidrat (*N-furCu*) Sentezi

100 mL'lik bir balonda 50 mL metanol içerisinde (0,50 g; 1,54 mmol) 3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol (*N-fur*) ligandı ısıtılarak çözülür. Üzerine 20 mL metanolde çözünmüş yeşil renkli (0,13 g; 0,77 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ çözeltisi damla damla ilave edilirken çözeltinin rengi koyu yeşile dönüşür. Balonun ağzı kapatılarak 5 saat boyunca karıştırmaya devam edilir ve sıcaklığın yaklaşık 40°C de kalması sağlanır. Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırılır ve oluşan kristaller kurtulur. 1/2 (V/V) oranında asetonitril ve metanol karışımında ısıtılarak çözülür, hacmi yarıya indirilir ve oda koşullarında kristallenmeye bırakılır. Oluşan koyu yeşil kristaller süzülür, dietileterde yıkanır ve 50°C de etüvde kurutulur.

Erime Noktası: >170°C, (M_A : 821,03 g/mol)

Bileşiğin kapalı formülü: $[Cu(C_{14}H_{11}N_7O_3)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$

μ_{et} : 2,12 BM; $\wedge_M$:119,5 $\mu S/cm$ (1:2 elektrolit)

4.3.2. 3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-bromo-fenilazo)- 1H-pirazol bakır (II) klorür tri hidrat (*Br-furCu*) Sentezi

100 mL'lik bir balonda 50 mL metanol içerisinde (0,50 g; 1,39 mmol) 3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-bromo-fenilazo)- 1H-pirazol (*Br-fur*) ligandı ısıtılarak çözülür. Üzerine 20 mL metanolde çözünmüş yeşil renkli (0,12 g; 0,70 mmol) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi damla damla ilave edilirken çözeltinin rengi kahverengiye dönüşür. Balonun ağzı kapatılarak 5 saat boyunca karıştırmaya devam edilir ve sıcaklığın yaklaşık 40°C de kalması sağlanır. Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırılır ve oluşan kristaller kurtulur. 1/2 (V/V) oranında asetonitril ve metanol karışımında ısıtılarak çözülür, hacmi yarıya indirilir ve oda koşullarında kristallenmeye bırakılır. Oluşan kahverengi kristaller süzülür, dieterlerde yıkanır ve 50°C de etüvde kurutulur.

Erime Noktası: 186°C , (M_A :906,83 g/mol)

Bileşiğin kapalı formülü: $[\text{Cu}(\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_6\text{OBr})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

μ_{et} : 2,16 BM; $\wedge_M$:121,4 $\mu\text{S/cm}$ (1:2 elektrolit)

4.3.3. 3-amino- 5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol bakır (II) klorür tetra hidrat (*N-tkCu*) Sentezi

100 mL'lik bir balonda 50 mL metanol içerisinde (0,50 g; 1,47 mmol) 3-amino- 5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol (*N-tk*) ligandı ısıtılarak çözülür. Üzerine 20 mL metanolde çözünmüş yeşil renkli (0,13 g; 0,74 mmol) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi damla damla ilave edilirken çözeltinin rengi koyu yeşile dönüşür. Balonun ağzı kapatılarak 5 saat boyunca karıştırmaya devam edilir ve sıcaklığın yaklaşık 40°C de kalması sağlanır. Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırılır ve oluşan kristaller kurtulur. 1/2 (V/V) oranında asetonitril ve metanol karışımında ısıtılarak çözülür, hacmi yarıya indirilir ve oda koşullarında kristallenmeye bırakılır. Oluşan koyu yeşil kristaller süzülür, dieterlerde yıkanır ve 50°C de etüvde kurutulur.

Erime Noktası: 208-209°C, (M_A : 889,16 g/mol)

Bileşiğin kapalı formülü: $[Cu(C_{14}H_{11}N_7O_2S)_2]Cl_2 \cdot 4H_2O$

μ_{et} : 2,09 BM; $\wedge_M$: 107,4 $\mu S/cm$ (1:2 elektrolit)

4.3.4. 3-amino- 5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-bromo-fenilazo)- 1H-pirazol bakır (II) klorür di hidrat (*Br-tkCu*) Sentezi

100 mL'lik bir balonda 50 mL metanol içerisinde (0, 50 g; 1,33 mmol) 3-amino- 5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-bromo-fenilazo)- 1H-pirazol (*Br-tk*) ligandı ısıtılarak çözülür. Üzerine 20 mL metanolde çözünmüş yeşil renkli (0, 12 g; 0,67 mmol) $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ çözeltisi damla damla ilave edilirken çözeltinin rengi kahverengiye dönüşür. Balonun ağzı kapatılarak 5 saat boyunca karıştırmaya devam edilir ve sıcaklığın yaklaşık 40°C de kalması sağlanır. Döner buharlaştırıcıda çözücüsü uzaklaştırılır ve oluşan kristaller kurtulur. 1/2 (V/V) oranında asetonitril ve metanol karışımında ısıtılarak çözülür, hacmi yarıya indirilir ve oda koşullarında kristallenmeye bırakılır. Oluşan kahverengi kristaller süzülür, dieterlerde yıkanır ve 50°C de etüvde kurutulur.

Erime Noktası: 225°C, (M_A : 922,96 g/mol)

Bileşiğin kapalı formülü: $[Cu(C_{14}H_{11}N_6SBr)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$

μ_{et} : 2,04 BM; $\wedge_M$: 119,0 $\mu S/cm$ (1:2 elektrolit)

4.4. Antibakteriyel Aktivitenin Belirlenmesi

Amin, Schiff bazı ve Cu(II) komplekslerinin bazı Gram negatif bakterilere, *E. coli* ATCC 11230 (*EC*), *P. aeruginosa* ATCC 15442 (*PA*), *K. pneumonia* ATCC 70063 (*KP*) ve Gram pozitif bakterilere, *B. cereus* NRRL-B-3711 (*BC*), *S. aureus* ATCC 6538 (*SA*), *E. faecalis* ATCC 29212 (*EF*), *S. agalactiae* ATCC 13813 (*SAG*), *B. subtilis* ATCC 6633 (*BS*) [77] karşı antibakteriyel aktiviteleri disk difüzyon (mm zon çapı) ve mikrodilüsyon ($MİK$; $\mu g/mL$ ve mM) yöntemlerine göre belirlenmiştir. Pozitif kontrol olarak sulfametoksazol

ve sulfisoksazol kullanılmış ve bileşiklerin antibiyotiklere karşı %inhibisyonları belirlenmiştir.

4.4.1. Disk difüzyon testi

1966'da Bauer tarafından, hızlı üreyen bakteriler için tanımlanmış in vitro duyarlılık testidir. Disk difüzyon yönteminde, aktiviteyi disk çevresindeki inhibisyon bölgesi (mm zon çapı) belirler. Bileşiklerin bakterilere karşı inhibisyon bölgesi (mm zon çapı) arttıkça aktiflik derecesi de artmaktadır. Bu yöntemde, bileşiklerin %20 DMSO çözeltisi ile 5,0 mg/mL derişimde çözeltileri hazırlandıktan sonra 0,45 µm gözenekli filtrelerden sterilize edililerek süzülür. 100 µL, 10⁸ CFU mL⁻¹ bakteri petri kabındaki besiyer (nutrient agar) içerisine yayılır, 6 mm çapındaki diskler besiyer üzerine yerleştirilir ve diske 100 µg bileşik emdirilir. 37°C de 24 saatlik inkübasyon sonucu inhibisyon zonları (mm) ölçülerek bileşiklerin bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri belirlenir. %20 DMSO çözeltisi negatif kontrol olarak, sulfametoksazol ve sulfisoksazol ise pozitif kontrol olarak kullanılır [78]. Bileşiklerin pozitif kontrol, sulfametoksazol ve sulfisoksazol' e karşı % inhibisyonu aşağıdaki formül kullanılarak belirlenir [79].

$$\% \text{Inhibisyon} = \frac{\text{örneğin zon çapı(mm)}}{\text{pozitif kontrolün zon çapı(mm)}}$$

Bileşiklerin % inhibisyon sonuçları şöyle değerlendirilmektedir: mükemmel (%120-200), iyi (%90-100), orta (%75-85), biraz (%50-60), önemsiz(%20-30), aktif değildir (<%20) [80].

4.4.2. Mikrodilüsyon testi (MİK)

Bakteri türüne karşı antimikrobiyal ajanın in vitro aktivitesinin sayısal olarak değerlendirildiği testtir. MİK değeri, bakterinin üremesini inhibe eden

antimikrobiyal ajanın en düşük konsantrasyonudur. Mikrodilüsyon yönteminde, bileşiklerin %20 lik DMSO daki çözeltilerinin Nutrient Broth besiyeri kullanılarak 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256 katları şeklinde azalan derişimlerde 9 çözelti seti hazırlanır. Steril kuyu plakalarında bulunan 9 adet kuyucuğa hazırlanan her bir çözelti setinden 100µL konulur. Üzerine Nutrient Broth besiyerinde hazırlanmış 50µL lik test bakterileri eklenir ve steril kuyu setleri 37°C de 24 saat inkübe edilir. Tüplerdeki üreme gözle değerlendirilir ve üremenin olmadığı en düşük derişim MİK değeri (µg/mL, mM) olarak kabul edilir [81, 82].

Çizelge 4.1. Bileşiklere ait deneysel sonuçlar

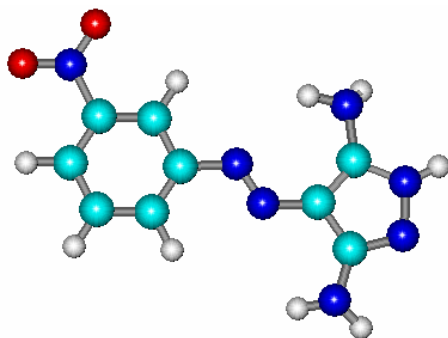
Sembol	Kapalı Formül	M _A (g/mol)	e.n. (°C)	μ _{et} (BM)	λ (N=N) (nm)	ε(N=N) _{ind} (V)	Λ _M (μS/cm) (Elektrolit tipi)
<i>N-azo</i>	C ₉ H ₉ N ₇ O ₂	247,22	231	-	357,69	-0,78	2,5 (-)
<i>Br-azo</i>	C ₉ H ₉ N ₆ Br	281,12	260	-	366,01	-0,82	3,1 (-)
<i>N-fur</i>	C ₁₄ H ₁₁ N ₇ O ₃	325,15	238-240	-	360,07	-0,77	1,3 (-)
<i>Br-fur</i>	C ₁₄ H ₁₁ N ₆ OBr	359,10	204-207	-	364,82	-0,78	7,4(-)
<i>N-tk</i>	C ₁₄ H ₁₁ N ₇ O ₂ S	341,16	218-220	-	366,01	-0,78	1,4 (-)
<i>Br-tk</i>	C ₁₄ H ₁₁ N ₆ SBr	375,05	217	-	364,15	-0,79	7,1 (-)
<i>N-furCu</i>	[Cu(C ₁₄ H ₁₁ N ₇ O ₃) ₂]Cl ₂ .2H ₂ O	821,03	>170	2,12	337,47	-0,66	119,5 (1:2)
<i>Br-furCu</i>	[Cu(C ₁₄ H ₁₁ N ₆ OBr) ₂]Cl ₂ .3H ₂ O	906,83	186	2,16	353,06	-0,59	121,4 (1:2)
<i>N-tkCu</i>	[Cu(C ₁₄ H ₁₁ N ₇ O ₂ S) ₂]Cl ₂ .4H ₂ O	889,16	208-209	2,09	338,66	-0,62	107,4 (1:2)
<i>Br-tkCu</i>	[Cu(C ₁₄ H ₁₁ N ₆ SBr) ₂]Cl ₂ .2H ₂ O	922,96	225	2,04	347,74	-0,66	119,0 (1:2)

5. SONUÇLAR

5.1. Aminlerin Yapı Tayini

5.1.1. 3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (*N*-azo)

3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (*N*-azo) bileşiğinin yapı tayininde ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve FT-IR spektrumları kullanılmıştır. *N*-azo' nun üç boyutlu (3D) modeli Şekil 5.1.' de verilmiştir.



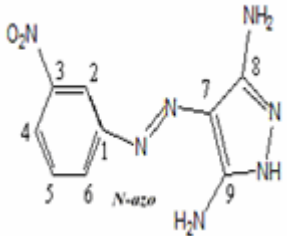
Şekil 5.1. *N*-azo bileşiğinin 3D yapısı

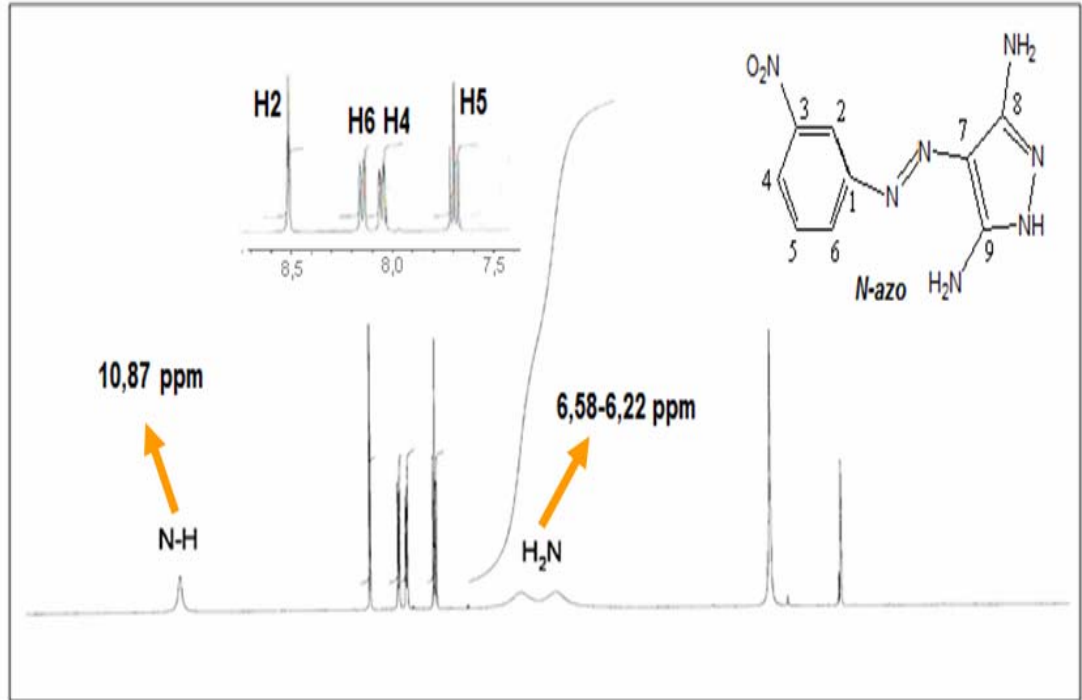
Bileşiklerin kimyasal kayma değerleri B3LTP/6-311G(d,p) GIAO yöntemi kullanılarak hesaplanmış ve bu veriler temel alınarak bileşiklerin NMR pikleri işaretlenmiştir.

3,5-Diamino-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (*N*-azo)'ün DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarına ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.1'de verilmiştir.

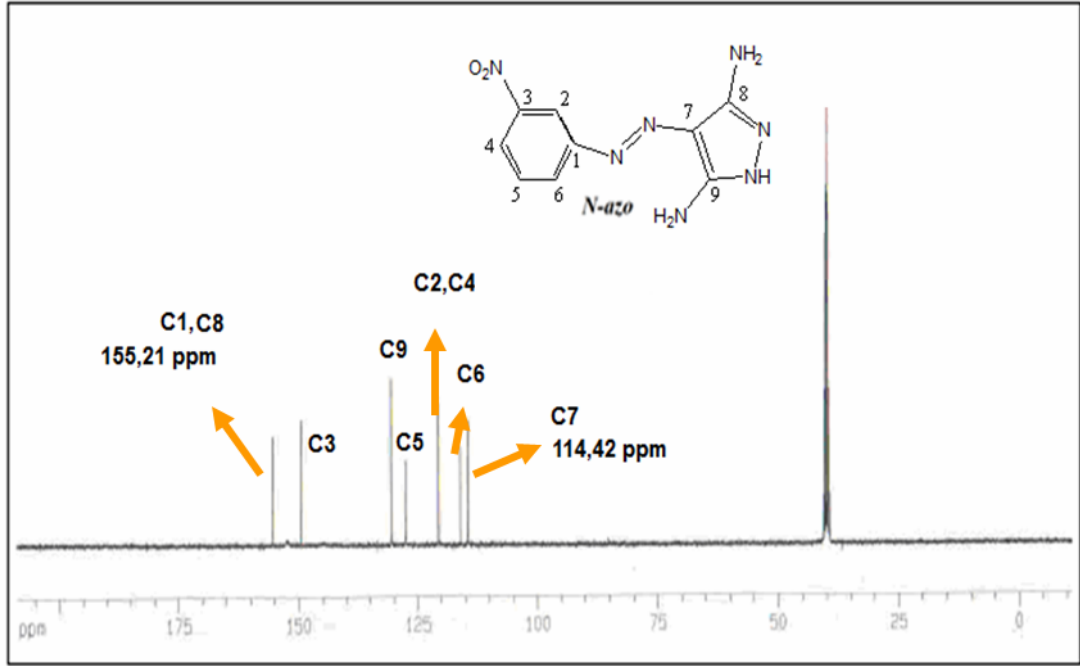
^1H -NMR spektrumunda (Şekil 5.2.) pirazol halkasındaki N-H protonu 10,87 ppm'de geniş bir pik, C(8) ve C(9) karbonuna bağlı NH_2 grupları ise 6,58-6,22 ppm arasında geniş iki pik olarak gözlenmiştir. Fenil halkasına ait C(2)H protonu 8,46 ppm'de tekli pik olarak, C(6)H protonu 8,09 ppm'de ikili pik ve C(4)H protonu 7,99 ppm'de ikili pik olarak gözlenmiştir. 7,65 ppm'deki üçlü pik ise C(5)H protonuna aittir [29, 74].

Çizelge 5.1. *N*-azo bileşiğinin ^1H - ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri

^1H -NMR d_6 -DMSO(δ , ppm)			^{13}C -NMR d_6 -DMSO(δ , ppm)	
NH (br, 1H)	10,87		(C-1, C-8)	155,21
NH ₂ (br, 2H)	6,58-6,22		(C-3)	149,27
C2-H (s, 1H)	8,46		(C-9)	130,49
C6-H (d, 1H)	8,09		(C-5)	127,43
C4-H (d, 1H)	7,99		(C-2, C-4)	120,56
C5-H (t, 1H)	7,65		(C-6)	116,02
			(C-7)	114,42
s:singlet(tekli), d:dublet(ikili), t:triplet(üçlü)				

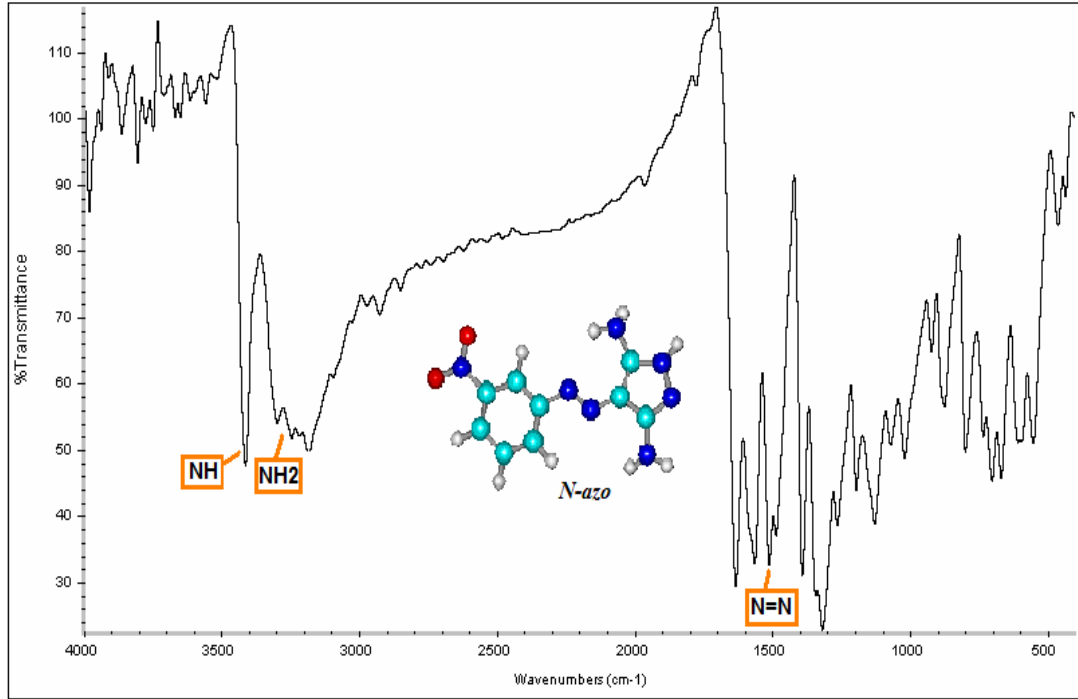
Şekil 5.2. *N*-azo bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 5.3.) fenil ve pirazol halkasına ait karbonlar 155,21 -114,42 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir [29].



Şekil 5.3. *N*-azo bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

FT-IR spektrumunda (Şekil 5.4.) pirazol halkasındaki NH grubuna ait gerilme titreşimi, $\nu_{(\text{NH})}$ 3412 cm^{-1} de keskin band olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasına bağlı NH_2 grubuna ait gerilme titreşimleri $\nu_{(\text{NH}_2)\text{as}}$ 3304 cm^{-1} ve $\nu_{(\text{NH}_2)\text{s}}$ 3186 cm^{-1} de ikili geniş band olarak gözlenmiştir. Fenil halkasına ait aromatik C-H titreşimleri, $\nu_{(\text{C-H})\text{ar}}$ 3098 cm^{-1} ve $\delta_{(\text{C-H})\text{ar}}$ 803 cm^{-1} de gözlenmiştir. Azo gurbuna ait karakteristik $\nu_{(\text{N=N})}$ bandı ise 1513 cm^{-1} de gözlenmiştir [29,83]. *N*-azo bileşiğinin bazı fonksiyonel gruplarına ait karakteristik titreşim bandları Çizelge 5.2’de verilmiştir.



Şekil 5.4. *N*-azo bileşiğinin FT-IR spektrumu

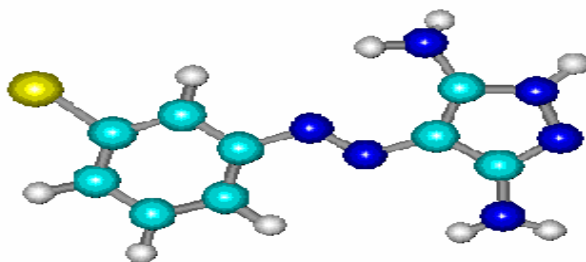
Çizelge 5.2. Bileşiklere ait FT-IR titreşim frekansları (cm⁻¹)

Bileşik	$\nu_{(\text{NH})}$	$\nu_{(\text{NH}_2)_s}$	$\nu_{(\text{NH}_2)_{as}}$	$\nu_{(\text{C-H})_{br}}$	$\nu_{(\text{C=N})_{min}}$	$\nu_{(\text{N=N})}$	$\delta_{(\text{C-H})_{br}}$	$\nu_{(\text{C=O-C})}$	$\delta_{(\text{C=C-C})}$
<i>N-azo</i>	3412	3304	3186	3098	-	1513	803	-	-
<i>Br-azo</i>	3393	3298	3184	3063	-	1516	786	-	-
<i>N-fur</i>	3389	3283	3190	3076	1649	1510	800	1279	-
<i>Br-fur</i>	3419	3283	3170	3054	1644	1525	775	1273	-
<i>N-tk</i>	3419	3192(br)		3091	1643	1514	804	-	669
<i>Br-tk</i>	3416	3301	3185	3098	1636	1516	779	-	675
<i>N-furCu</i>	3396	3314	3287	3182	1614	1527	798	1274	-
<i>Br-furCu</i>	3411	3335	3298	3161	1624	1544	784	1280	-
<i>N-tkCu</i>	3418	3328	3286	3175	1613	1528	796	-	671
<i>Br-tkCu</i>	3417	3321	3285	3168	1617	1542	784	-	671

br:geniş

5.1.2. 3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (*Br-azo*)

3,5-Diamino-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (*Br-azo*) bileşiğinin yapısı, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, ve FT-IR spektrumu ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin 3D yapısı Şekil 5.5'de verilmiştir.

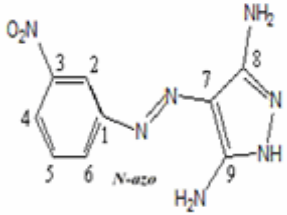


Şekil 5.5. *Br-azo* bileşiğinin 3D yapısı

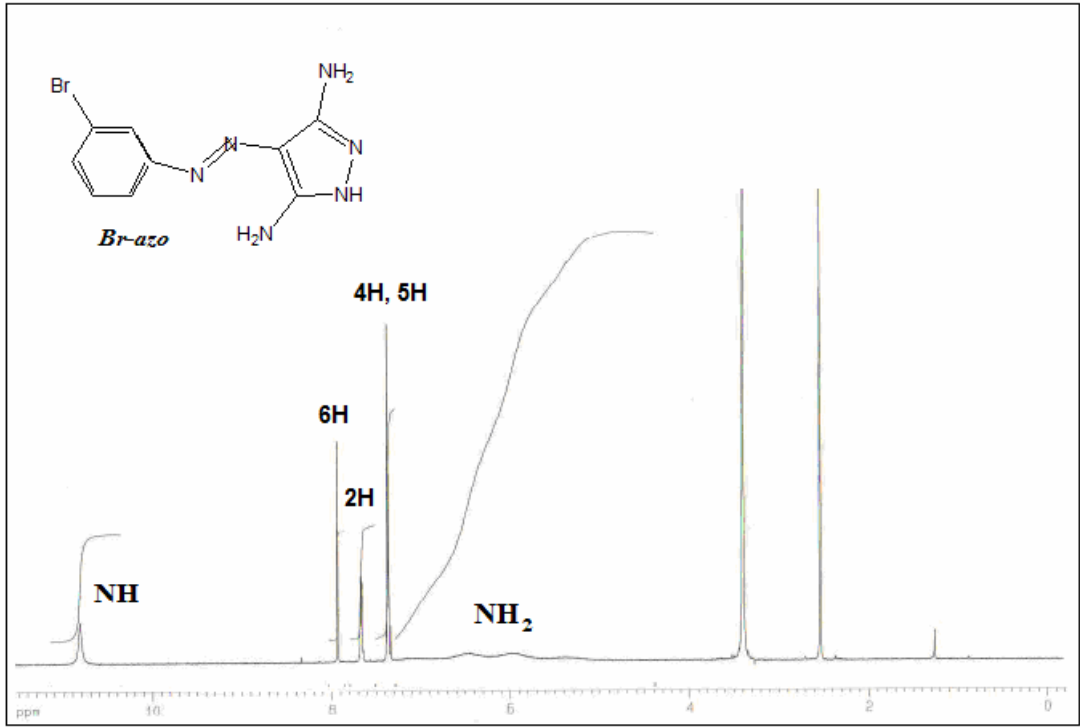
Br-azo bileşiğinin DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarına ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.3.'de verilmiştir [8,29].

^1H -NMR spektrumunda (Şekil 5.6) pirazol halkasındaki NH grubu 11,82 ppm aralığında geniş bir pik, C(8) ve C(9) karbonuna bağlı NH_2 grupları ise 6,46-5,92 ppm aralığında geniş iki pik olarak gözlenmiştir. Fenil halkasına ait C(6)H protonu 7,91 ppm'de ikili pik olarak, C(2)H protonu 7,65 ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. 7,34 ppm'de gözlenen çoklu pik ise C(4)H-C(5)H protonlarına aittir [29].

Çizelge 5.3. *Br-azo* bileşiğinin ^1H - ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri

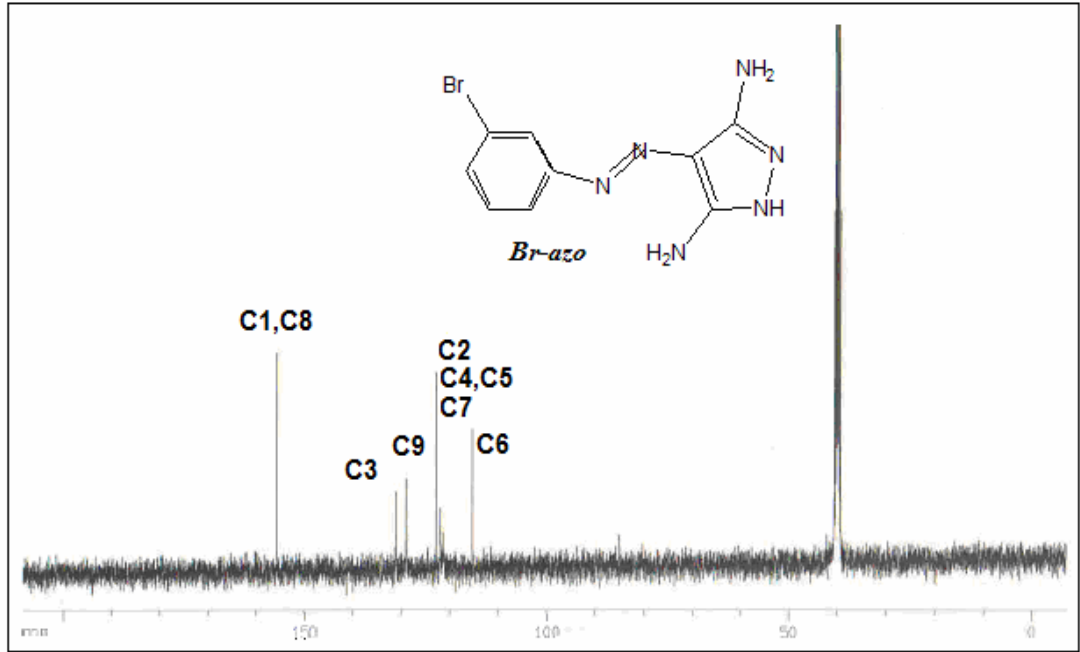
^1H -NMR d_6 -DMSO(δ , ppm)			^{13}C -NMR d_6 -DMSO(δ , ppm)	
NH (br,1H)	11,82		(C-1, C-8)	155,61
NH ₂ (br,2H)	6,46-5,92		(C-3)	131,16
C6-H (d,1H)	7,91		(C-9)	129,02
C2-H (s,1H)	7,65		(C-2)	122,87
C4-H,C5-H (m,2H)	7,34		(C-4, C-5)	121,90
			(C-7)	121,43
			(C-6)	115,33

s:singlet(tekli), d:dublet(ikili), t:triplet(üçlü)



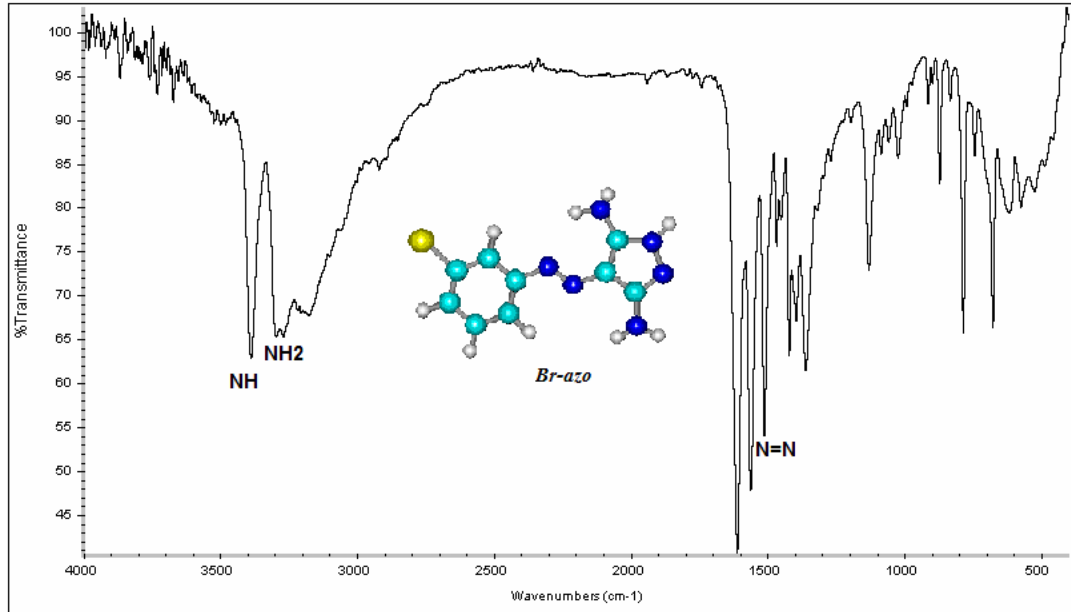
Şekil 5.6. *Br-azo*'nun ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 5.7) fenil ve pirazol halkasına ait karbonlar 155,61-115,33 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir [29].



Şekil 5.7. *Br-azo*' nun ^{13}C -NMR spektrumu

Br-azo bileşiğinin FT-IR spektrumunda (Şekil 5.8) pirazol halkasındaki NH grubuna ait gerilme titreşimi, $\nu_{(\text{NH})}$ 3393 cm^{-1} de keskin band olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasına bağlı NH_2 gerilme titreşimleri $\nu_{(\text{NH}_2)\text{as}}$ 3298 cm^{-1} ve $\nu_{(\text{NH}_2)\text{s}}$ 3184 cm^{-1} , de ikili geniş band olarak gözlenmiştir. Fenil halkasına ait aromatik C-H titreşimleri, $\nu_{(\text{C-H})\text{ar}}$ 3063 cm^{-1} ve $\delta_{(\text{C-H})\text{ar}}$ 786 cm^{-1} de gözlenmiştir. Azo grubuna ait karakteristik $\nu_{(\text{N=N})}$ bandı ise 1516 cm^{-1} de gözlenmiştir [39]. *Br-azo*'ya ait bazı karakteristik titreşim bandları Çizelge 5.2.'de verilmiştir.

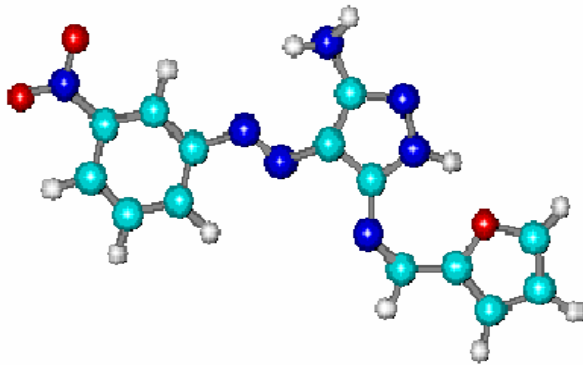


Şekil 5.8. *Br-azo*'nun FT-IR spektrumu

5.2. Ligandların Yapı Tayini

5.2.1. 3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol (*N-fur*)

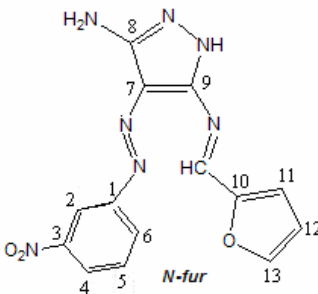
3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol (*N-fur*) ligandının yapısı elementel analiz, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR ve LC-MS spektrumları ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin 3D yapısı Şekil 5.9'de verilmiştir.

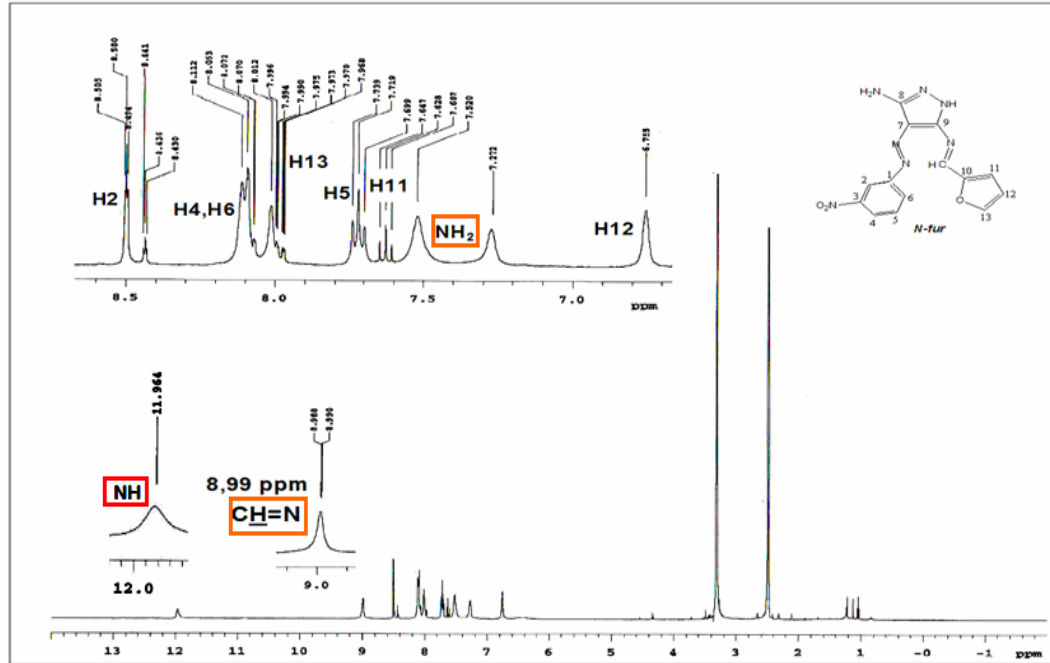


Şekil 5.9. *N-fur* bileşiğinin 3D yapısı

^1H -NMR spektrumunda (Şekil 5.10) pirazol halkasındaki N-H protonu 11,96 ppm de geniş bir pik olarak gözlenmiştir. Schiff bazı oluşumunu gösteren azometin protonu (CH=N) 8,99 ppm de tekli pik olarak zayıf alanda gözlenmiştir. Fenil halkasına ait C(2)H protonu 8,51 ppm de tekli pik, C(4)H-C(6)H protonları 8,11-8,07 ppm aralığında ikili pik, C(5)H protonu 7,72 ppm de üçlü pik olarak gözlenmiştir. Furan halkasına ait C(13)H protonu 8,01 ppm'de, C(11)H protonu 7,63 ppm'de ve C(12)H protonu 6,76 ppm de gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki C(8) karbonuna bağlı NH_2 protonları 7,53 - 7,27 ppm de geniş iki pik olarak gözlenmiştir.

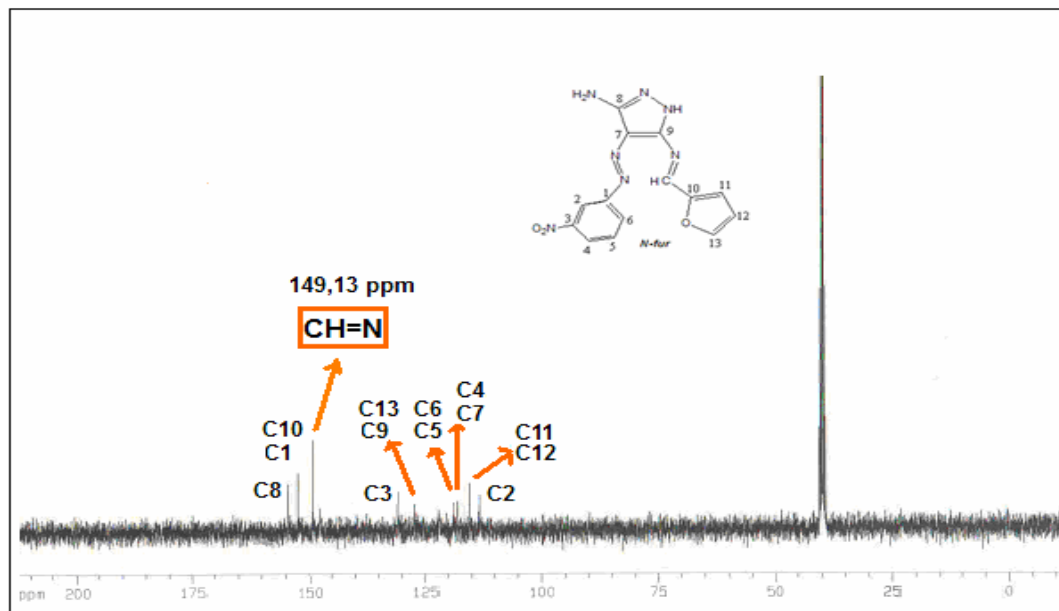
Çizelge 5.4. *N-fur* bileşiğinin ^1H - ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri

^1H -NMR d_6 -DMSO(δ , ppm)			^{13}C -NMR d_6 -DMSO(δ , ppm)	
NH (br,1H)	11,96		(C-8)	154,43
NH ₂ (br,2H)	7,53-7,27		(C-10, C-1)	152,38
CH=N (s,1H)	8,99		(CH=N)	149,13
C2-H (s,1H)	8,51		(C-3)	130,89
C4-H,C6-H(d,2H)	8,11-8,07		(C-13 C-9)	127,33
C13-H (d,1H)	8,01		(C-6, C-5)	118,96
C5-H (t,1H)	7,72		(C-4,C-7)	118,11
C11-H (t,1H)	7,63		(C-11,C-12)	115,46
C12-H (br,1H)	6,76		(C-2)	113,35
s:singlet(tekli), d:dublet(ikili), t:triplet(üçlü)				



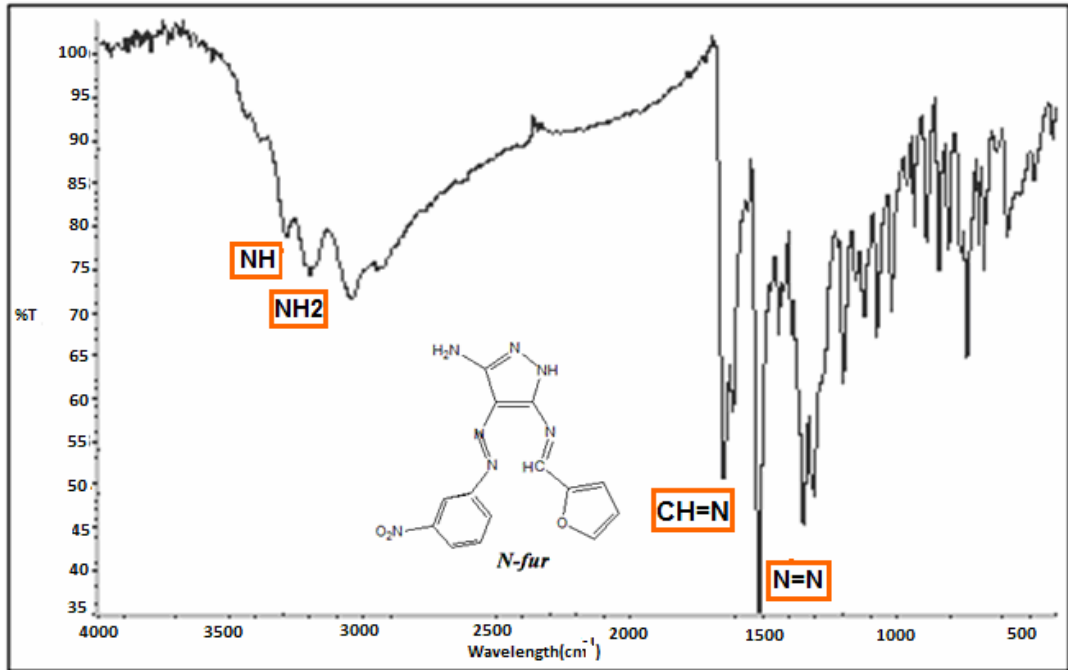
Şekil 5.10. *N-fur* bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR spektrumunda, azometin karbonu ($\text{CH}=\text{N}$) 149,13 ppm de zayıf alanda gözlenmiştir. Fenil halkasına ait karbonlar, pirazol halkasına ait karbonlar ve furan halkasına ait karbonlar 154,43-113,35 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir.



Şekil 5.11. *N-fur* bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

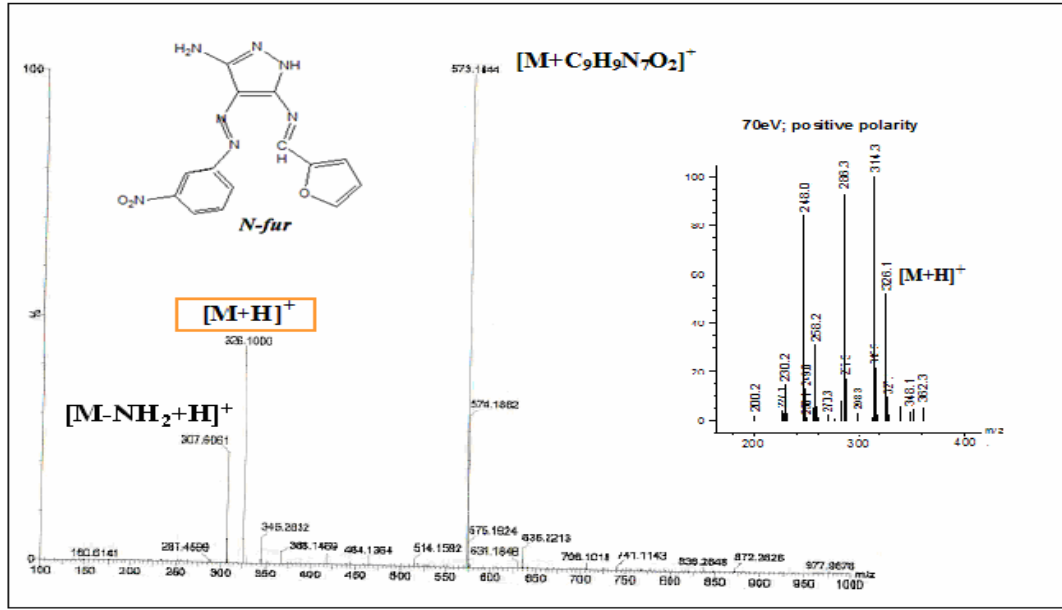
FT-IR spektrumunda (Şekil 5.12) Schiff bazı oluşumunu gösteren azometin (imin) grubuna ait gerilme titreşimi, $\nu_{(C=N)}$ 1649 cm^{-1} de keskin bir pik olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki NH gerilme titreşimi, $\nu_{(NH)}$ 3389 cm^{-1} de, pirazol halkasına bağlı NH_2 gerilme titreşimleri, $\nu_{(NH_2)as}-\nu_{(NH_2)s}$ 3283 cm^{-1} ve 3190 cm^{-1} de geniş band olarak gözlenmiştir. Fenil halkasındaki aromatik C-H titreşimleri, $\nu_{(C-H)ar}$ 3076-3013 cm^{-1} de ve $\delta_{(C-H)ar}$ 800 cm^{-1} de gözlenmiştir. Azo($\text{N}=\text{N}$) grubuna ait gerilme titreşimi $\nu_{(N=N)}$ 1510 cm^{-1} de gözlenmiştir [29]. *N-fur* bileşiğinin bazı fonksiyonel gruplarına ait karakteristik titreşim bandları Çizelge 5.2.'de verilmiştir.



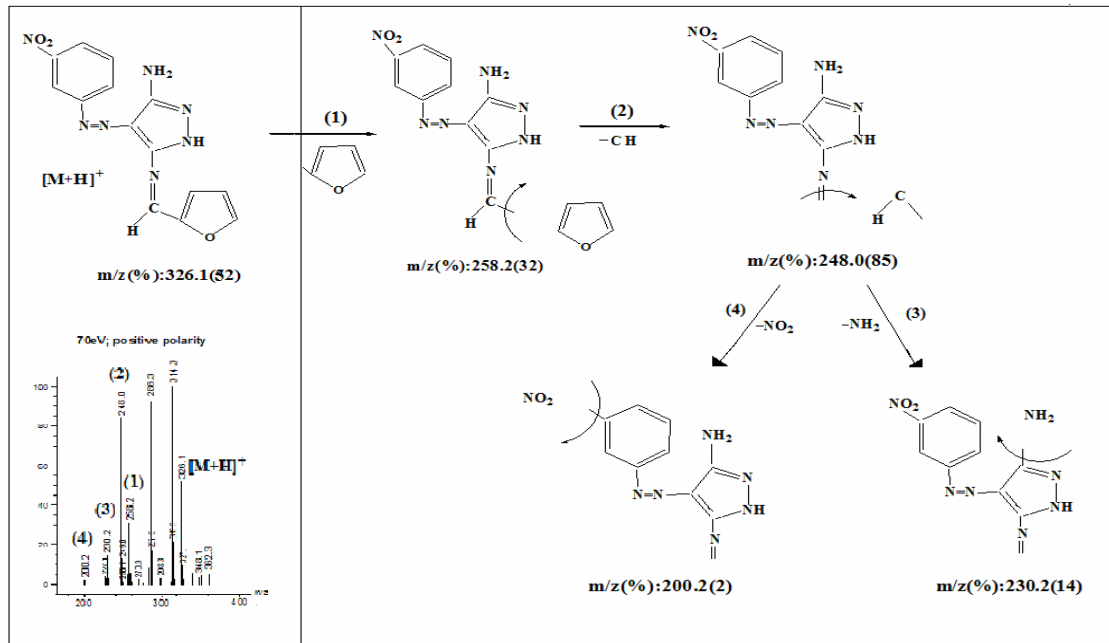
Şekil 5.12 *N-fur* bileşiğinin FT-IR Spektrumu

Kütle spektrumunda *N-fur* (M_A : 325,21 g/mol) bileşiğine ait moleküler iyon piki $[M+H]^+$ piki 326,1 de % 42 bollukta gözlenmiştir. Liganda $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_7\text{O}_2$ grubunun bağlanması ile 573,2 de %100 bollukta temel pik gözlenmiştir. Ligandın 70 eV da alınan spektrumunda gözlenen moleküler parçalanma basamakları Şekil 5.13'te verilmiştir. Moleküler iyon, $[M+H]^+$ piki 326,1(%52) de gözlenmiştir. Furan halkasının ($\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$) kopmasıyla kalan gruba ait parçalanma ürünü (1) 258,2 (% 32) de, azometin bağından ($\text{C}_4\text{H}_3\text{OCH}=\text{}$)

kopmasıyla kalan gruba ait parçalanma ürünü (2) 248,0 (%85) de, bu gruptan NH_2 kopmasıyla (3) 230,2(%14) veya NO_2 kopmasıyla (4) 200,2(2) de pikler gözlenmiştir. *N-fur*'un moleküler parçalanma basamakları Şekil 5.14'de verilmiştir.



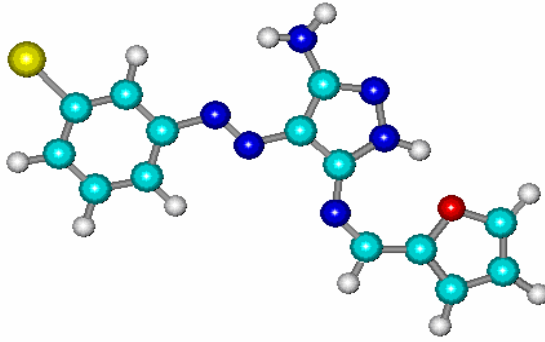
Şekil 5.13. *N-fur* un kütle spektrumu (LC-MS(ESI))



Şekil 5.14. *N-fur* un moleküler parçalanma basamakları

5.2.2. 3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-bromo-fenilazo)- 1H-pirazol (*Br-fur*)

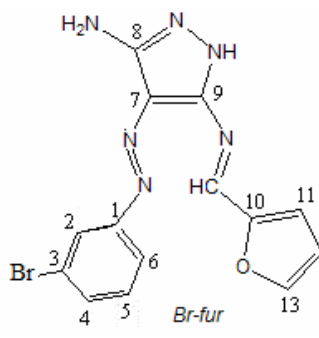
3-amino- 5-(furan-2-karboksaldimin)- 4-(3-bromo-fenilazo)- 1H-pirazol (*Br-fur*) ligandının yapısı elementel analiz, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR VE LC-MS spektrumları ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin 3D yapısı Şekil 5.15’de verilmiştir.



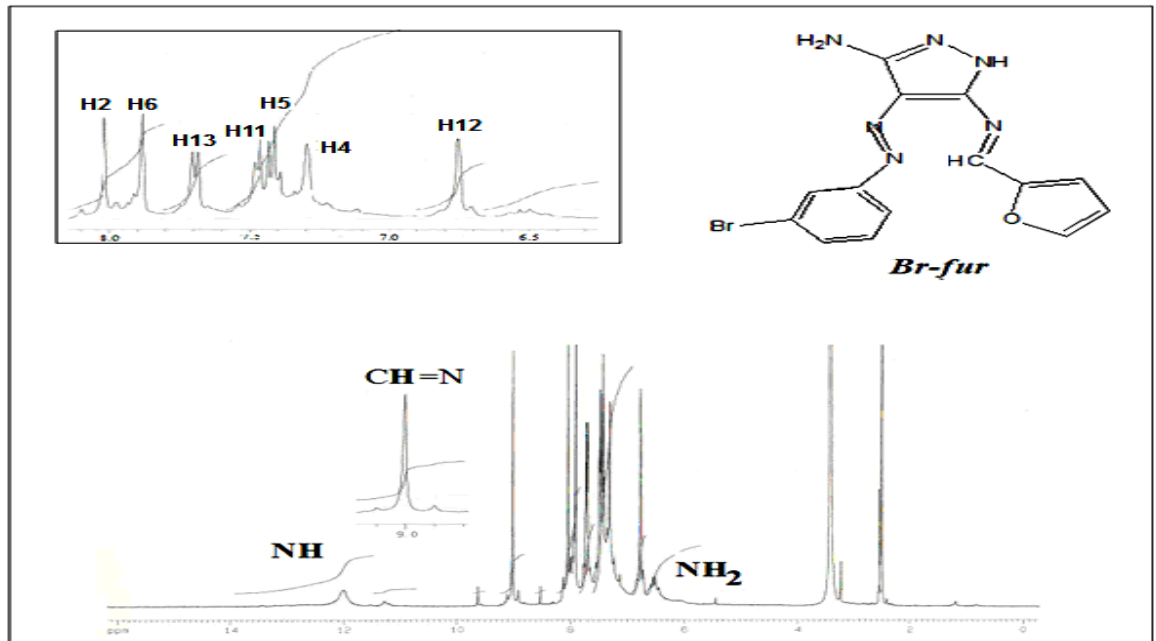
Şekil 5.15. *Br-fur* bileşiğinin 3D yapısı

^1H -NMR spektrumunda (Şekil 5.16) pirazol halkasındaki N-H protonu 11,99 ppm de geniş bir pik olarak gözlenmiştir. Schiff bazı oluşumunu gösteren azometin protonu ($\text{CH}=\text{N}$) 9,00 ppm de tekli pik olarak zayıf alanda gözlenmiştir. Fenil halkasına ait C(2)H protonu 8,02 ppm de tekli pik, C(6)H protonu 7,89 ppm de ikili, C(5)H protonu 7,39 ppm de üçlü, C(4)H protonu 7,28 ppm de ikili pik olarak gözlenmiştir. Furan halkasına ait C(13)H protonu 7,70’de ve C(11)H protonu 7,48 ppm’de ikili pik olarak, C(12)H protonu 6,77 ppm de üçlü pik olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki C(8) karbonuna bağlı NH_2 protonları 6,57-6,44 ppm de geniş pik olarak gözlenmiştir.

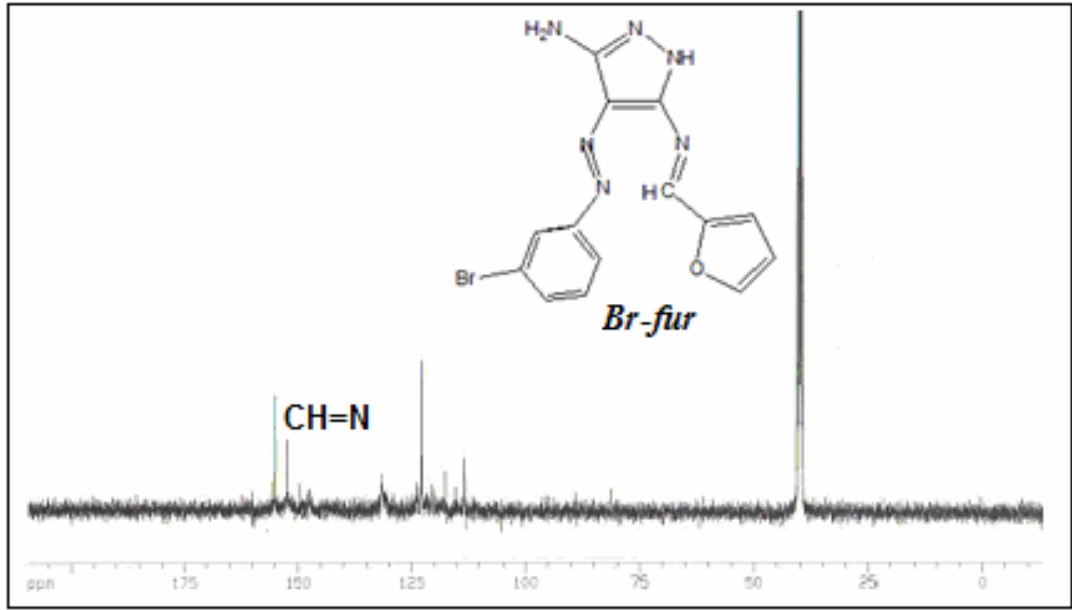
Çizelge 5.5. *Br-fur* bileşiğinin ^1H - ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri

^1H -NMR d_6 -DMSO(δ , ppm)			^{13}C -NMR d_6 -DMSO(δ , ppm)	
NH (br,1H)	11,99		(C-8,C-10)	160,07
NH ₂ (br,2H)	6,57-6,44		(CH=N)	154,99
CH=N (s,1H)	9,00		(C-1)	152,45
C2-H (s,1H)	8,02		(C-13)	149,59
C6-H (d,1H)	7,89		(C-9)	147,75
C13-H (d,1H)	7,70		(C-3)	131,43
C11-H (d,1H)	7,48		(C-2)	123,89
C5-H (t,1H)	7,39		(C-4, C-5)	122,76
C4-H (d,1H)	7,28		(C-7)	120,46
C12-H (t,1H)	6,77		(C-11)	117,75
			(C-12)	115,35
			(C-6)	113,37

s:singlet(tekli), d:dublet(ikili), t:triplet(üçlü)

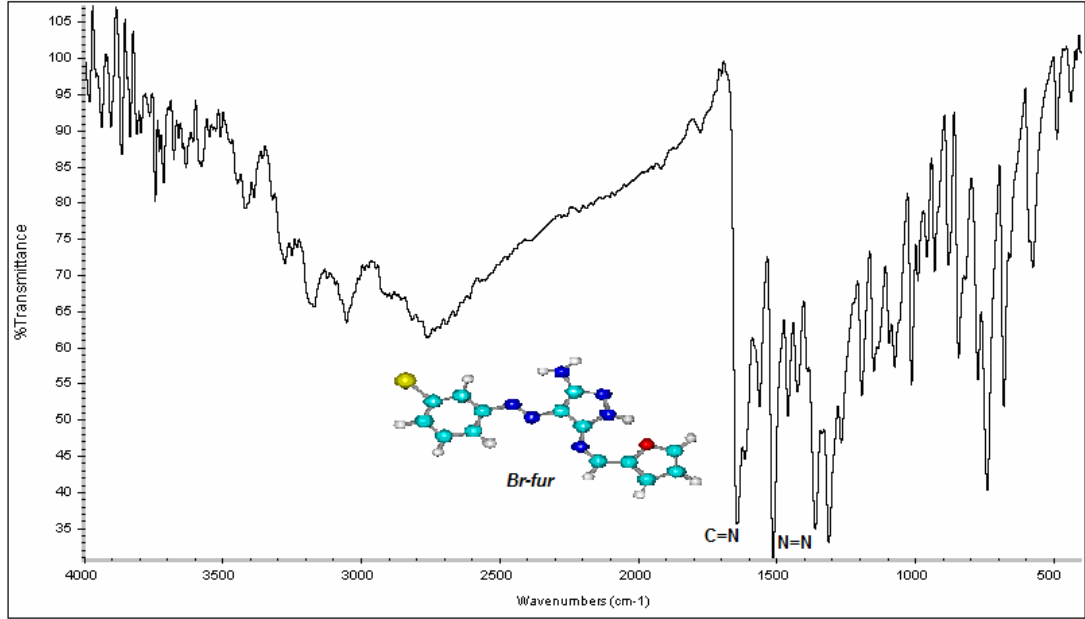
Şekil 5.16. *Br-fur*' un ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 5.17) azometin karbonu ($\text{CH}=\text{N}$) 154,99 ppm de düşük alanda gözlenmiştir. Fenil halkasına ait C(1)-C(6), pirazol halkasına ait C(7)-C(9) ve furan halkasına ait C(11)-C(13) karbonları 160,07-113,37 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir.



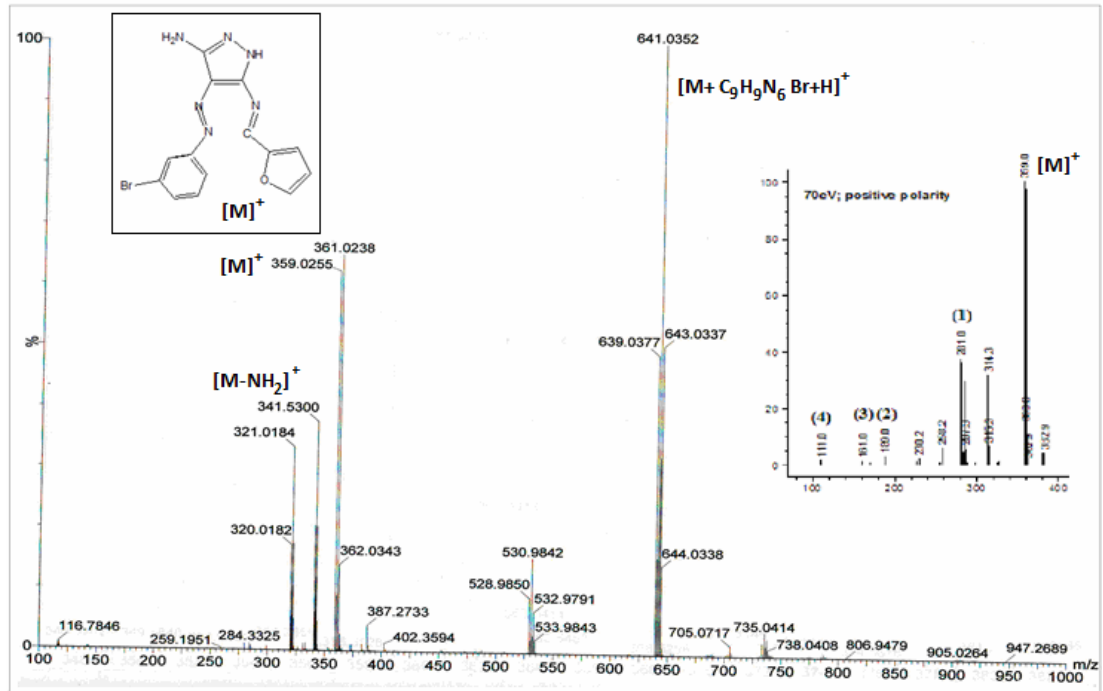
Şekil 5.17. *Br-fur*' un ^{13}C -NMR spektrumu

FT-IR spektrumunda (Şekil 5.18) Schiff bazı oluşumunu gösteren azometin (imin) grubuna ait gerilme titreşimi, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1644 cm^{-1} de keskin bir pik olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki NH gerilme titreşimi, ν_{NH} 3419 cm^{-1} de, pirazol halkasına bağlı NH_2 gerilme titreşimleri, $\nu_{\text{NH}_2\text{as}}$ 3283 cm^{-1} ve $\nu_{\text{NH}_2\text{s}}$ 3170 cm^{-1} de gözlenmiştir. Fenil halkasındaki aromatik C-H titreşimleri, $\nu_{\text{C-H}ar}$ 3054 cm^{-1} ve $\delta_{\text{C-H}arom}$ 775 cm^{-1} de gözlenmiştir. Azo grubuna ait gerilme titreşimi, $\nu_{\text{N}=\text{N}}$ bandı ise 1525 cm^{-1} de gözlenmiştir [29]. *Br-fur* bileşiğinin bazı fonksiyonel gruplarına ait karakteristik titreşim bandları Çizelge 5.2'de verilmiştir.

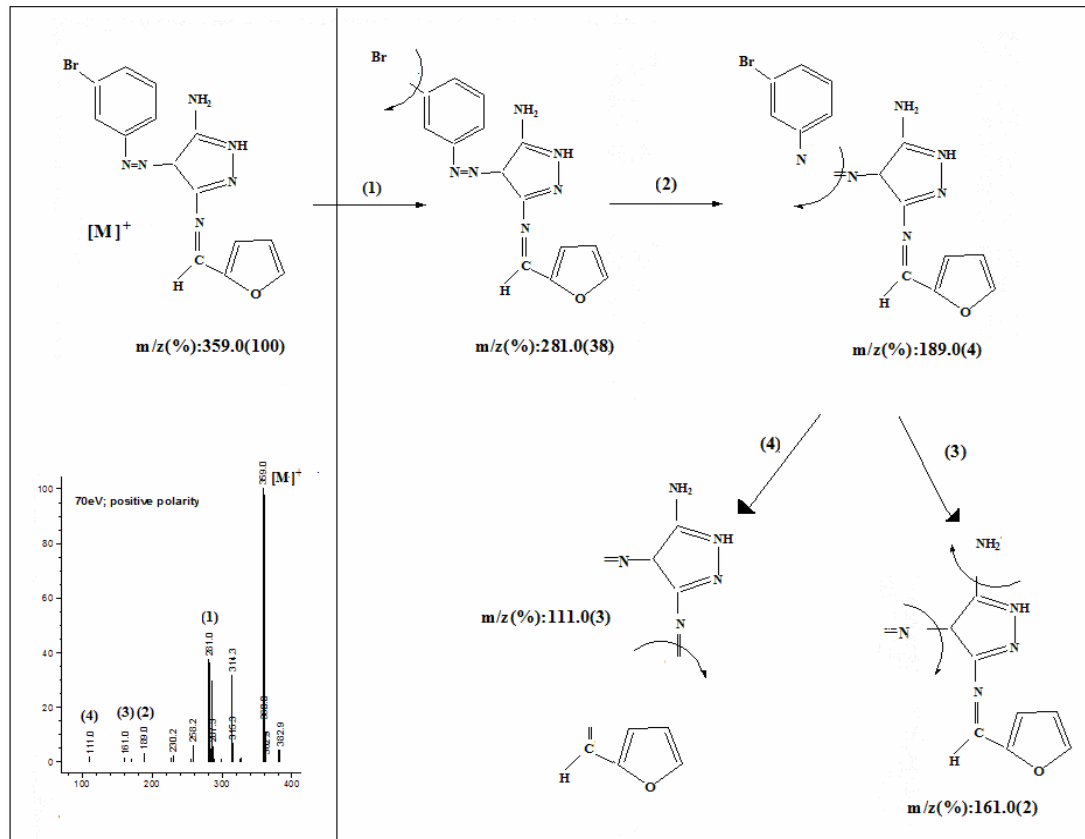


Şekil 5.18. *Br-fur* bileşiğinin FT-IR spektrumu

Kütle spektrumunda (Şekil 5.19) *Br-fur* (M_A : 359,10 g/mol) bileşiğine ait moleküler iyon $[M]^+$ piki 359,0 de % 62 bollukta, NH_2 grubunun ayrılmasıyla 341,5 de (%38) de gözlenmiştir. Liganda $C_9H_9N_6Br$ grubunun bağlanması ile 641,0 da %100 bollukta temel pik gözlenmiştir. Ligandın 70 eV da alınan spektrumunda gözlenen moleküler parçalanma basamakları Şekil 5.20 de verilmiştir. Moleküler iyon $[M+H]^+$ piki 359,0 da %100 bollukta temel pik olarak gözlenmiştir. Bromun fenil halkasından kopmasıyla kalan gruba ait parçalanma ürünü (1) 281,0 (% 38) da, bromofenilin azo bağından ($Br-C_6H_4N=$) kopmasıyla kalan gruba ait parçalanma ürünü (2) 189,0(%4) de, bu üründen azo($=N$) ve (NH_2) grubunun ayrılmasıyla kalan parçalanma ürünü (3) 161,0(%2) de gözlenmiştir. Ayrıca (2) nolu üründen furan halkasının imin bağından($C_4H_3OCH=$) ayrılmasıyla kalan gruba ait parçalanma ürünü (4) 111,0(%3) de gözlenmiştir.



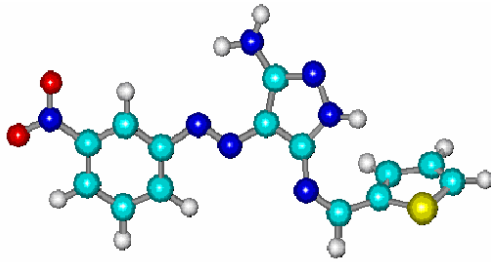
Şekil 5.19. *Br-fur*' un kütle spektrumu



Şekil 5.20. *Br-fur*'a ait moleküler parçalanma basamakları

5.2.3. 3-amino- 5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol (*N-tk*)

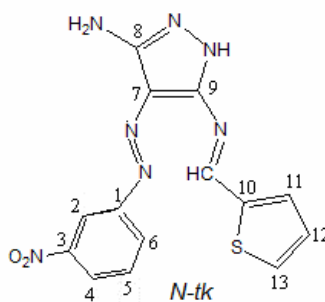
3-amino- 5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol (*N-tk*) ligandının yapısı elementel analiz, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR ve LC-MS spektrumu ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin 3D yapısı Şekil 5.21’de verilmiştir.

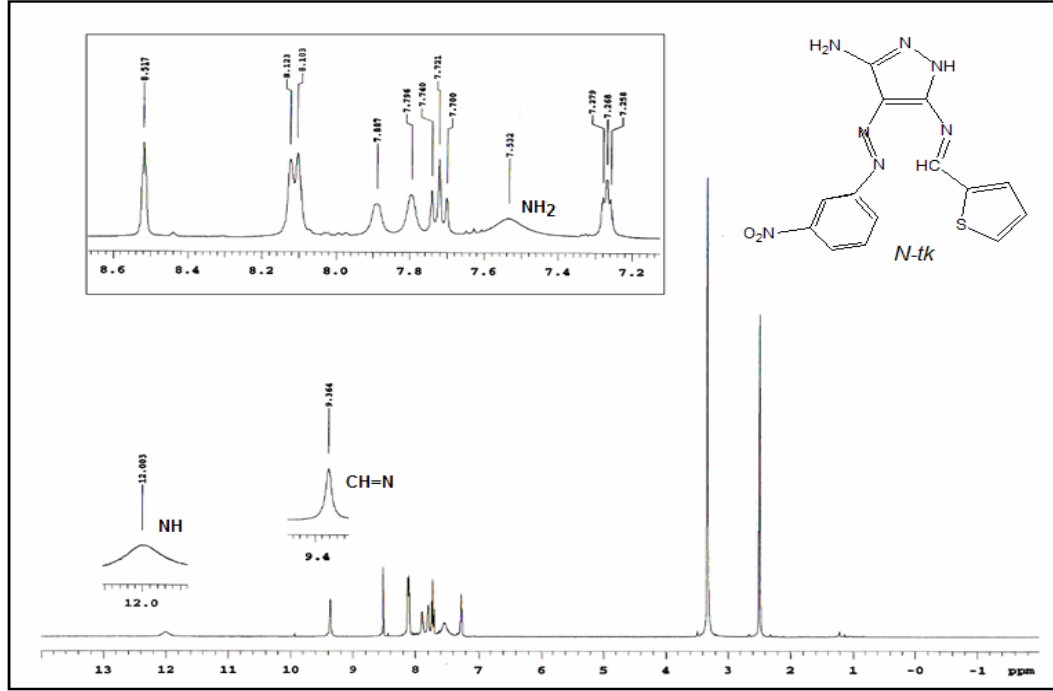


Şekil 5.21. *N-tk* bileşiğinin 3D yapısı

^1H -NMR spektrumunda (Şekil 5.22), pirazol halkasındaki N-H protonu 12,00 ppm de geniş bir pik olarak gözlenmiştir. Schiff bazı oluşumunu gösteren azometin protonu(CH=N) 9,36 ppm de tekli pik olarak zayıf alanda gözlenmiştir. Fenil halkasına ait C(2)H protonu 8,52 ppm de tekli pik, C(6)H protonu 8,12 ppm de ikili, C(4)H protonu 8,10 ppm de ikili, C(5)H protonu 7,89 ppm de üçlü pik olarak gözlenmiştir. Furan halkasına ait C(13)H protonu 7,80’de üçlü pik, C(11)H protonu 7,72 ppm’de ikili pik, C(12)H protonu 7,27 ppm de üçlü pik olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki C(8) karbonuna bağlı NH₂ protonları 7,58-7,46 ppm aralığında geniş pik olarak gözlenmiştir. *N-tk* bileşiğinin ^1H - ^{13}C NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.6’da verilmiştir.

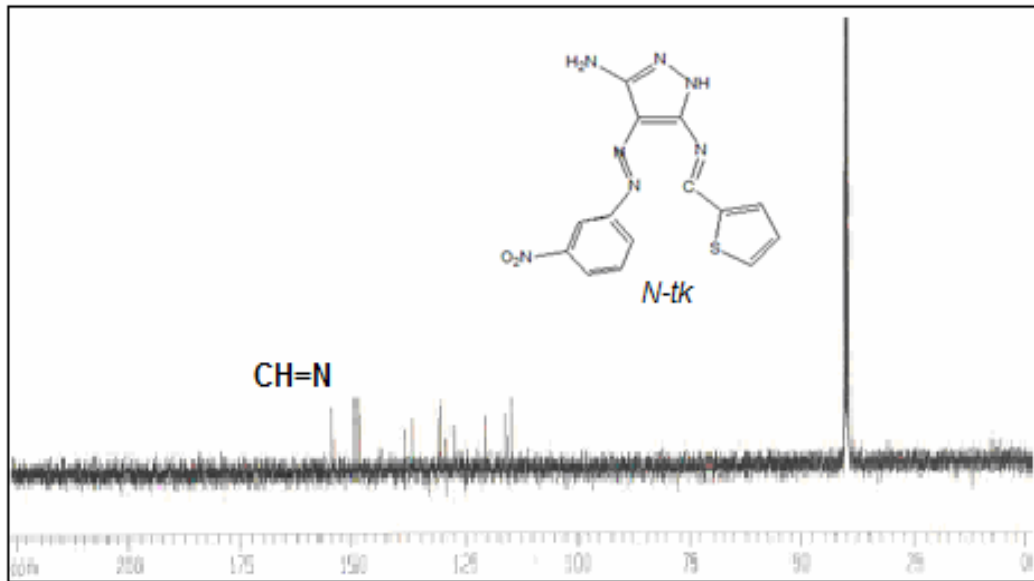
Çizelge 5.6. *N*-tk bileşiğinin ^1H - ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri

¹ H-NMR d ₆ -DMSO(δ, ppm)			¹³ C-NMR d ₆ -DMSO(δ, ppm)	
NH (br,1H)	12,00		(CH=N)	155,19
NH ₂ (br,2H)	7,58-7,46		(C-8)	154,74
CH=N (s,1H)	9,36		(C-1, C-10)	149,27 149,14
C2-H (s,1H)	8,52		(C-3)	138,38
C6-H (d,1H)	8,12		(C-9)	136,57
C4-H (d,1H)	8,10		(C-5) (C-11)	130,93 130,49
C5-H (t,1H)	7,89		(C-4, C-12)	127,43
C13-H (t,1H)	7,80		(C-7, C-2)	126,00
C11-H (d,1H)	7,72		(C-6)	116,00
C12-H (t,1H)	7,27		(C-13)	114,41
s:singlet(tekli), d:dublet(ikili), t:triplet(üçlü)				



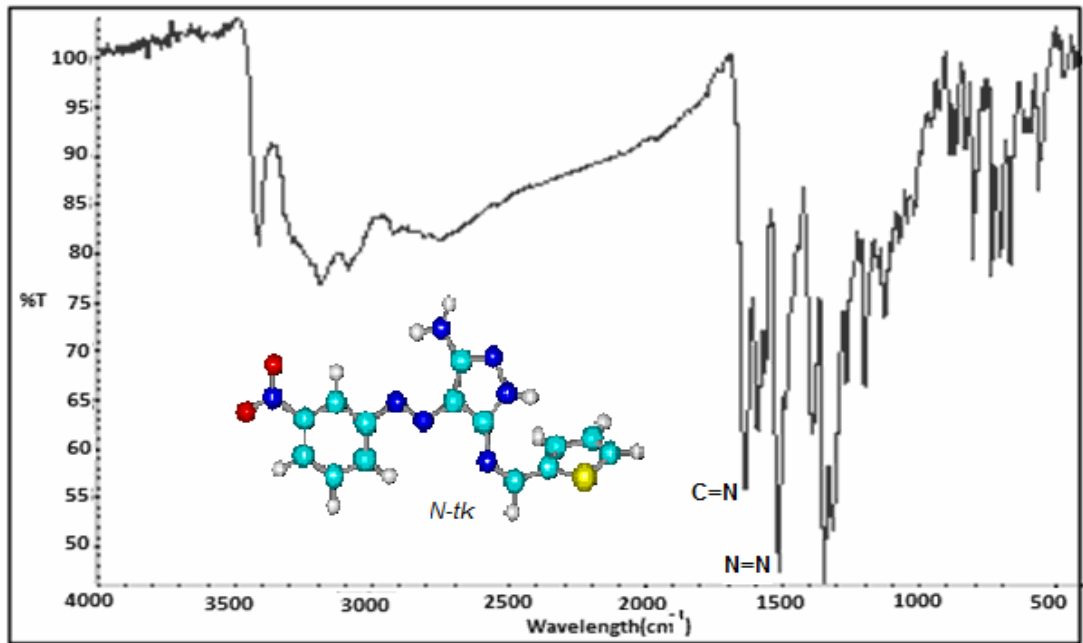
Şekil 5.22. *N-tk* bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 5.23) azometin karbonu ($\text{CH}=\text{N}$) 155,19 ppm de düşük alanda gözlenmiştir. Fenil halkasına ait C(1)-C(6), pirazol halkasına ait C(7)-C(9) ve furan halkasına ait C(11)-C(13) karbonları 154,74- 114,41 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir.



Şekil 5.23. *N-tk* bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

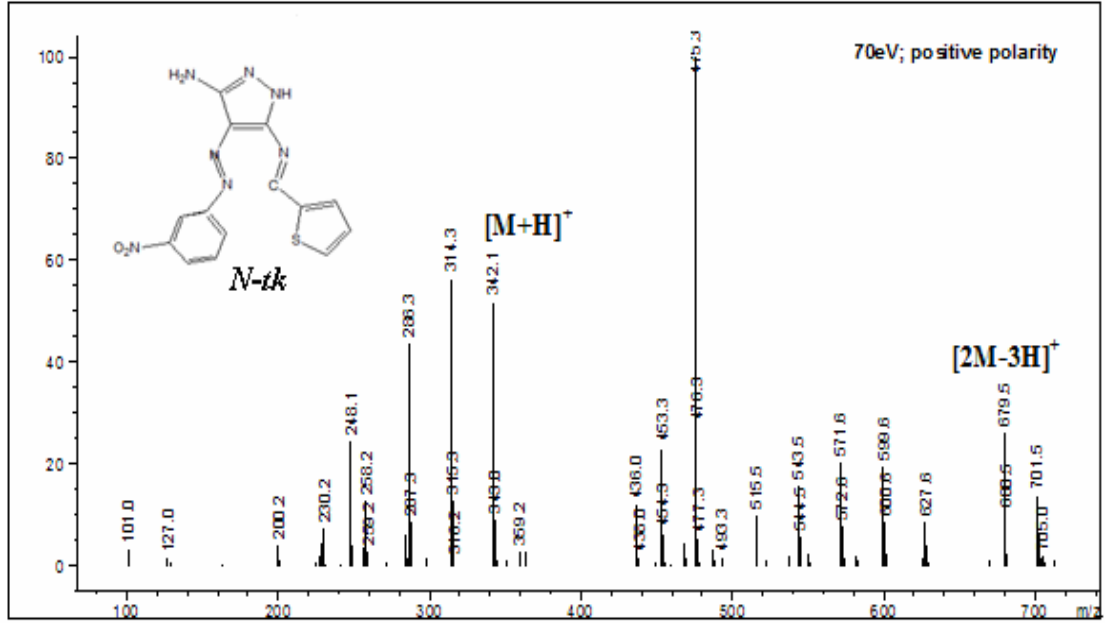
FT-IR spektrumunda (Şekil 5.24) azometin (imin) grubuna ait gerilme titreşimi, $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1643 cm^{-1} de keskin bir pik olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki NH gerilme titreşimi, $\nu(\text{NH})$ 3419 cm^{-1} de, pirazol halkasına bağlı NH_2 gerilme titreşimleri, $\nu(\text{NH}_2)_{\text{as}}-\nu(\text{NH}_2)_{\text{s}}$ 3192 cm^{-1} geniş band olarak gözlenmiştir. Fenil halkasındaki aromatik C-H titreşimleri, $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$ 3091 cm^{-1} ve $\delta(\text{C-H})_{\text{ar}}$ 804 cm^{-1} de gözlenmiştir. Azo grubuna ait karakteristik $\nu(\text{N}=\text{N})$ bandı 1514 cm^{-1} de gözlenmiştir [29]. *N-tk* bileşiğinin bazı fonksiyonel gruplarına ait karakteristik titreşim bandları Çizelge 5.2’de verilmiştir.



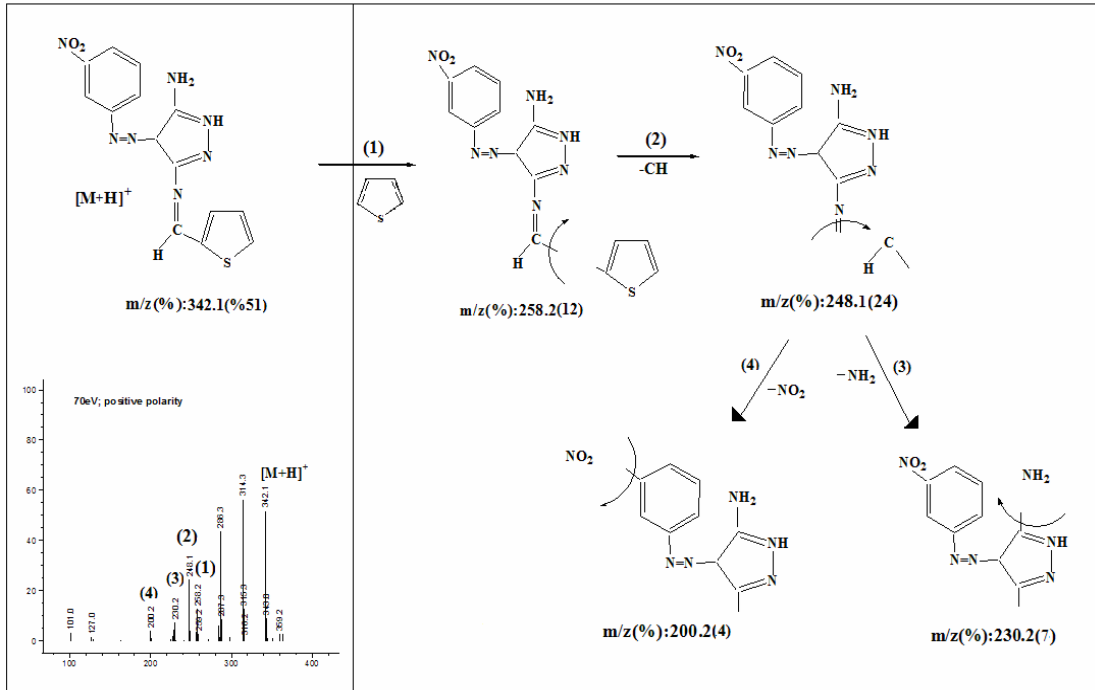
Şekil 5.24. *N-tk* bileşiğinin FT-IR spektrumu

Kütle spektrumunda (Şekil 5.25) (70 eV) *N-tk* (M_A : 341,25 g/mol) bileşiğine moleküler iyon, $[\text{M}+\text{H}]^+$ piki 342,1 de %51 bollukta gözlenirken ligandın dimerleşmesine ait $[2\text{M}-3\text{H}]^+$ piki 679,5 de %25 bollukta gözlenmiştir. *N-tk* ‘ya ait moleküler parçalanma (70 eV’ da) basamakları Şekil 5.26’da verilmiştir. Molekülden tiyofen halkasının ($\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$) kopmasıyla kalan gruba ait parçalanma ürünü (1) 258,2 (% 12) de, azometin bağından ($\text{C}_4\text{H}_3\text{OCH}=\text{}$) kopmasıyla kalan gruba ait parçalanma ürünü (2) 248,0 (%24) de, bu

üründen NH_2 grubunun kopmasıyla (3) 230,2(%7) veya NO_2 grubunun kopmasıyla (4) 200,2(4) de pikler gözlenmiştir.



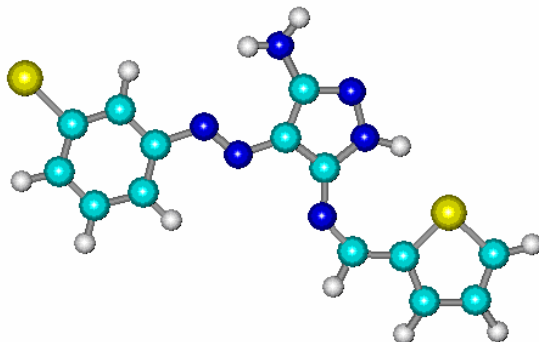
Şekil 5.25. *N-tk* bileşiğinin kütle spektrumu



Şekil 5.26. *N-tk* 'ya ait moleküler parçalanma basamakları

5.2.4. 3-amino-5-(tiyofen-2-karboksaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (*Br-tk*)

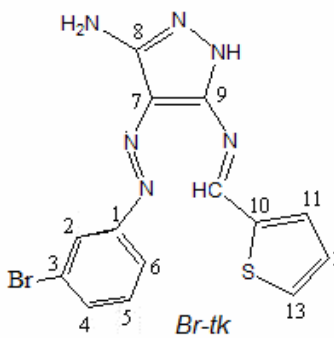
3-amino- 5-(tiyofen-2-karboksaldimin)- 4-(3-nitro-fenilazo)- 1H-pirazol (*Br-tk*) ligandının yapısı elementel analiz, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR ve LC-MS spektrumları ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin 3D yapısı Şekil 5.27’de verilmiştir.

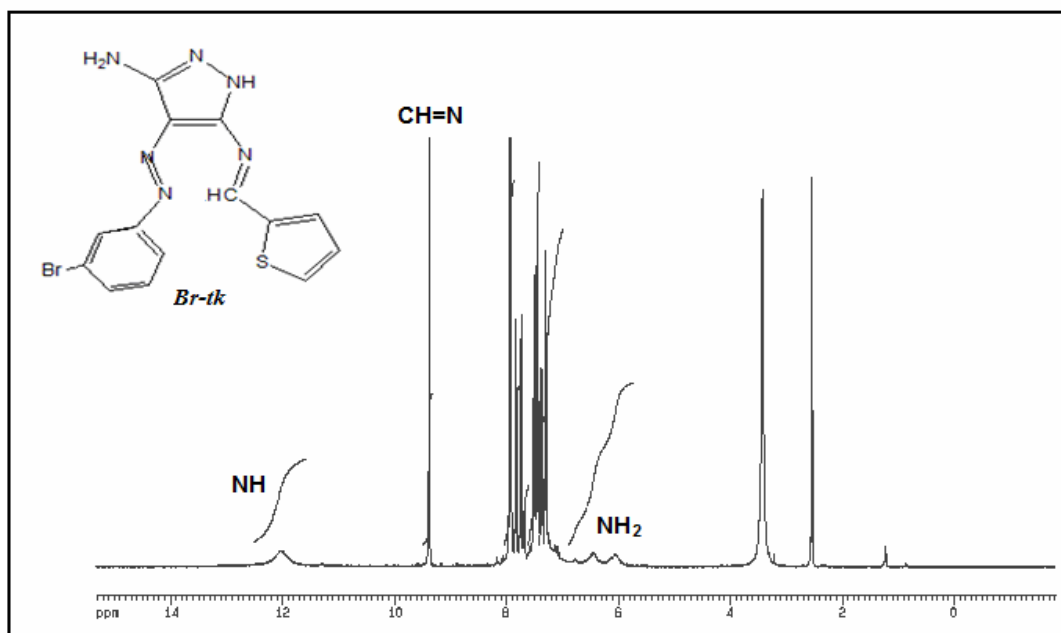


Şekil 5.27. *Br-tk* bileşiğinin 3D yapısı

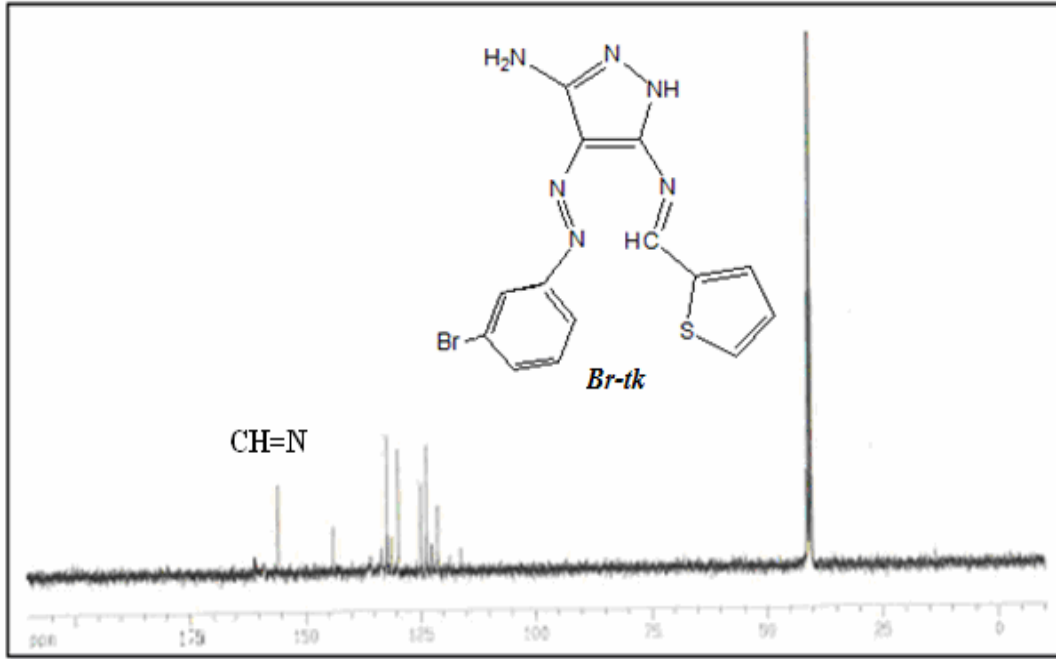
^1H -NMR spektrumunda (Şekil 5.28) pirazol halkasındaki N-H protonu 11,42 ppm de geniş bir pik olarak gözlenmiştir. Schiff bazı oluşumunu gösteren azometin protonu ($\text{CH}=\text{N}$) 9,35 ppm de tekli pik olarak zayıf alanda gözlenmiştir. Fenil halkasına ait C(2)H protonu 7,91 ppm de tekli pik, C(6)H protonu 7,79 ppm de ikili, C(5)H protonu 7,77 ppm de üçlü pik, C(4)H protonu 7,42 ppm de ikili pik olarak gözlenmiştir. Furan halkasına ait C(11)H protonu 7,89 ppm de ikili, C(13)H protonu 7,70 ppm’de ikili pik, C(12)H protonu 7,34 ppm de üçlü pik olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki C(8) karbonuna bağlı NH_2 protonları 6,24-6,05 ppm de geniş ikili pik olarak gözlenmiştir.

Çizelge 5.7. *Br-tk* bileşiğinin ^1H - ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri

¹ H-NMR d ₆ -DMSO(δ, ppm)			¹³ C-NMR d ₆ -DMSO(δ, ppm)	
NH (br,1H)	11,42		(C-8)	156,63
NH ₂ (br,2H)	6,24-6,05		(CH=N)	154,99
CH=N (s,1H)	9,35		(C-1)	143,11
C2-H (s,1H)	7,91		(C-10)	131,53
C11-H (d,1H)	7,89		(C-3)	131,16
C6-H (d,1H)	7,79		(C-9)	130,57
C13-H (d,1H)	7,70		(C-13)	129,03
C5-H (t,1H)	7,77		(C-4)	123,94
C4-H (d,1H)	7,42		(C-5)	122,89
C12-H (t,1H)	7,34		(C-6)	122,87
			(C-2)	120,31
s:singlet(tekli), d:dublet(ikili), t:triplet(üçlü)				

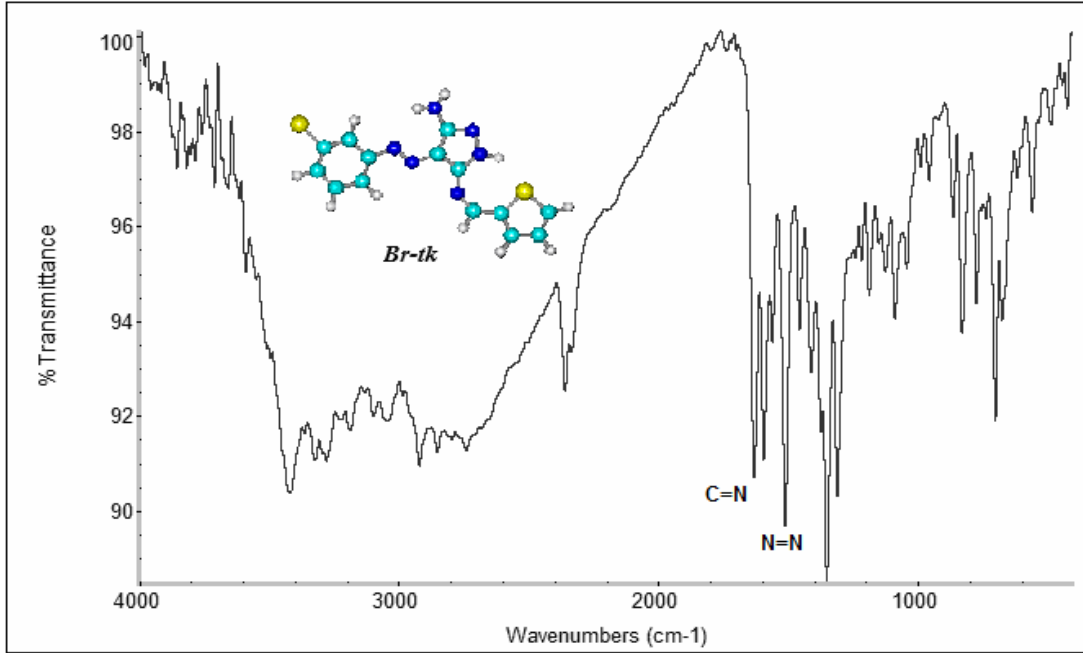
Şekil 5.28. *Br-tk* bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR spektrumunda (Şekil 5.29) azometin karbonu ($\text{CH}=\text{N}$) 154,99 ppm de düşük alanda gözlenmiştir. Fenil halkasına ait C(1)-C(6), pirazol halkasına ait C(7)-C(9) ve furan halkasına ait C(11)-C(13) karbonları 156,63-120,31 ppm aralığında aromatik bölgede gözlenmiştir.



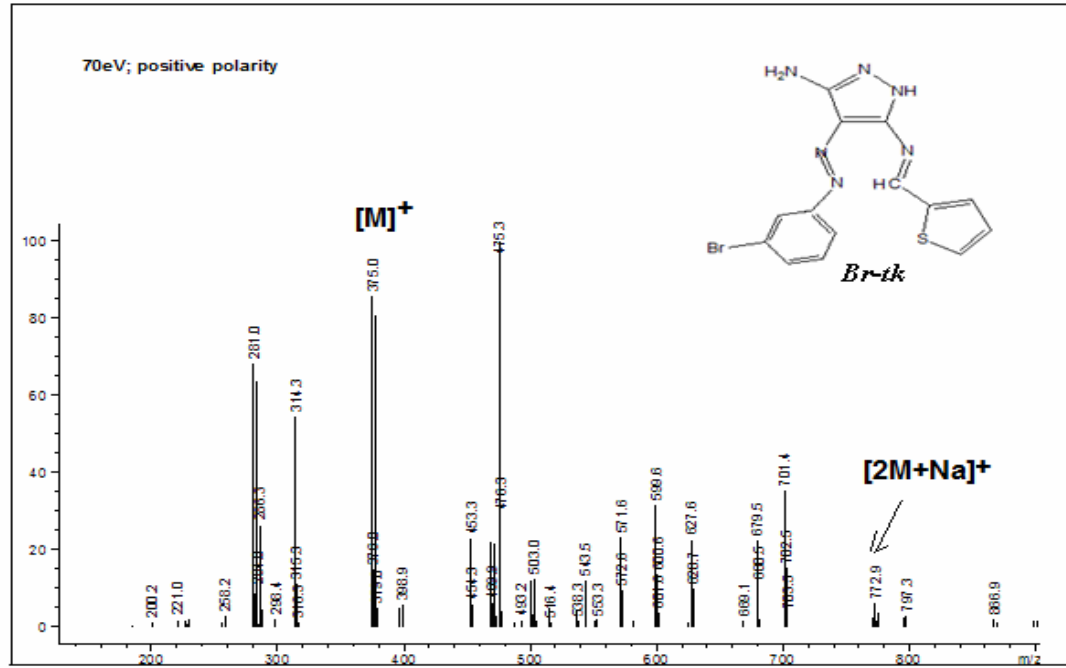
Şekil 5.29. *Br-tk* bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

FT-IR spektrumunda (Şekil 5.30) azometin (imin) grubuna ait gerilme titreşimi, $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1636 cm^{-1} de keskin bir pik olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki NH gerilme titreşimi, $\nu(\text{NH})$ 3416 cm^{-1} de, pirazol halkasına bağlı NH_2 gerilme titreşimleri $\nu(\text{NH}_2)_{\text{as}}$ 3301 cm^{-1} ve $\nu(\text{NH}_2)_{\text{s}}$ 3185 cm^{-1} de gözlenmiştir. Fenil halkasındaki aromatik C-H titreşimleri, $\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$ 3098 cm^{-1} , 3047 cm^{-1} ve $\delta_{(\text{C-H})_{\text{ar}}}$ 779 cm^{-1} de gözlenmiştir. Azo grubuna ait karakteristik $\nu(\text{N}=\text{N})$ bandı 1516 cm^{-1} de gözlenmiştir [29]. *Br-tk* bileşiğinin bazı fonksiyonel gruplarına ait karakteristik bandları Çizelge 5.2'de verilmiştir.



Şekil 5.30. *Br-tk* bileşiğinin FT-IR spektrumu

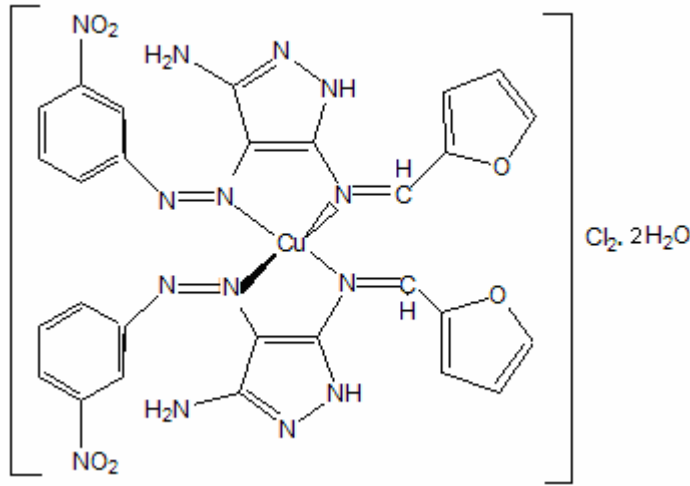
Kütle spektrumunda (Şekil 5.31) *Br-tk* (M_A : 375,05 g/mol) bileşiğine ait moleküler iyon, $[M]^+$ piki 375,0 de gözlenirken, ligandın dimerleşmesine ait $[2M+Na]^+$ piki 772,9 da % 6 bollukta gözlenmiştir. *Br-tk* ligandına ait moleküler parçalanma (70 eV) basamakları Şekil 5.32’de verilmiştir. Molekülden Br’ un ayrılmasıyla (1) 298,4 de %2,5 bollukta, kalan gruptan NH_2 grubunun ayrılmasıyla (2) 281,0 da %69 bollukta parçalanma piki gözlenmiştir. (1) nolu parçalanma ürününden fenil halkasının ayrılmasıyla (3) 221,0 da, kalan üründen NH_2 grubunun ayrılmasıyla (4) 200,2 de düşük bollukta parçalanma pikleri gözlenmiştir.



5.3. Komplekslerin Yapı Tayini

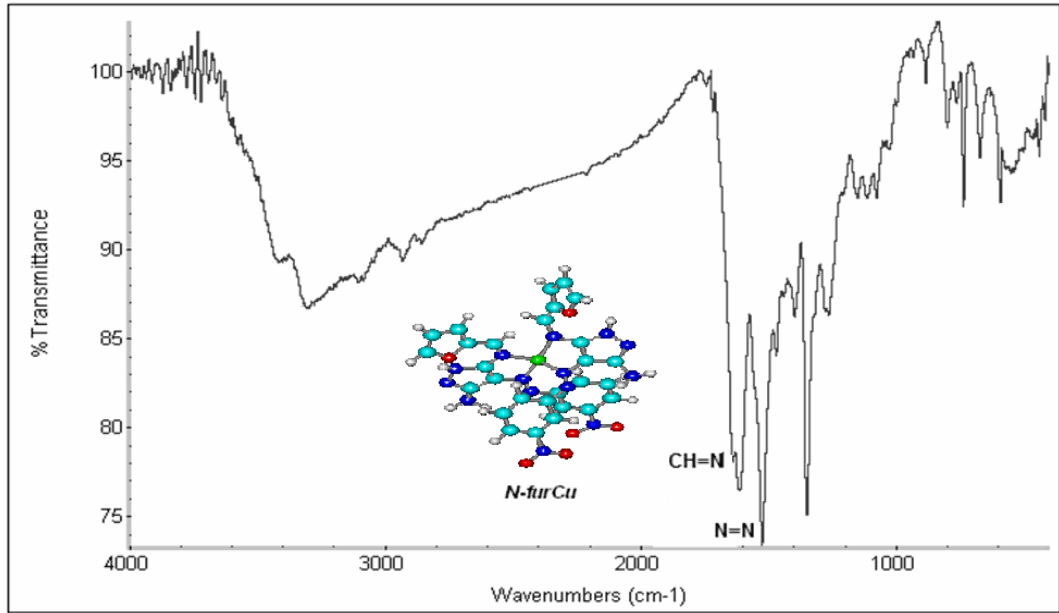
5.3.1. [3-amino-5-(furan-2-karboksaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-Pirazol]bakır(II) klorür dihidrat (*N-furCu*) yapı tayini

[3-amino-5-(furan-2-karboksaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol]bakır(II) klorür dihidrat (*N-furCu*) kompleksinin açık yapısı Şekil 5.33'de verilmiştir.



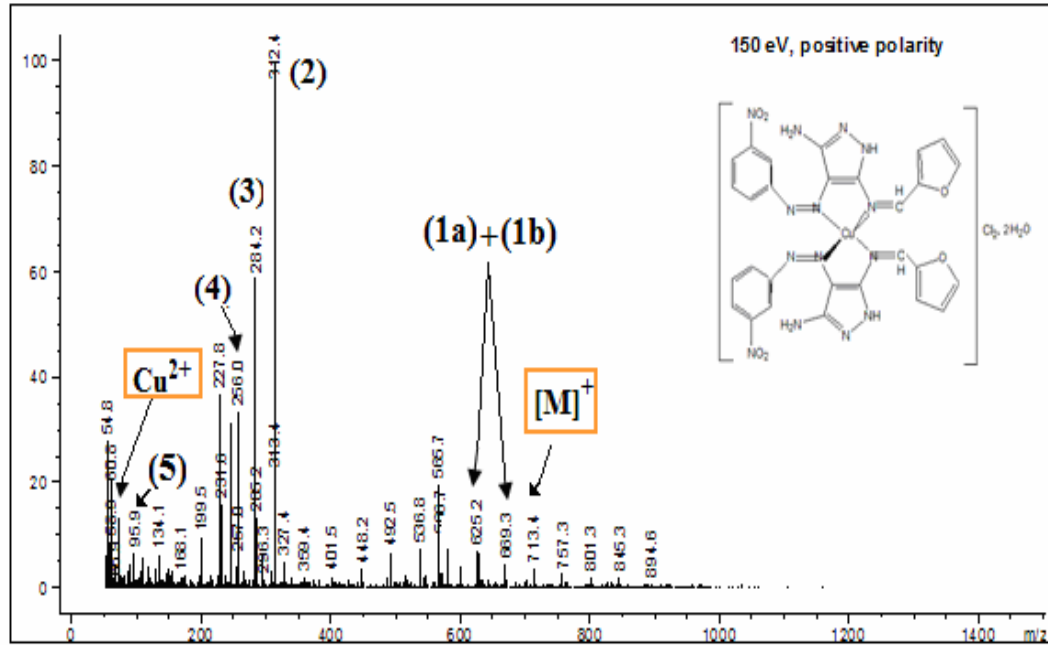
Şekil 5.33. *N-furCu* katyonik kompleksinin açık yapısı

FT-IR spektrumunda (Şekil 5.34) azometin (imin) grubuna ait gerilme titreşimi, $\nu_{(C=N)}$ 1614 cm^{-1} de keskin bir pik olarak gözlenmiştir. *N-fur* ligandında 1649 cm^{-1} de gözlenen yüksek şiddetteki $\nu_{(C=N)}$ bandı, Cu(II) kompleksinde azometin-N'dan koordinasyon nedeniyle düşük frekansa kaymıştır [84,85]. Ligantta 1510 cm^{-1} de gözlenen $\nu_{(N=N)}$ bandı komplekslerde azo (N=N) grubundan koordinasyon nedeniyle yüksek frekansa kaymış [29] ve 1527 cm^{-1} de şiddetli bir band olarak gözlenmiştir. Pirazol halkasındaki NH gerilme titreşimi, $\nu_{(NH)}$ 3396 cm^{-1} de, pirazol halkasına bağlı NH_2 gerilme titreşimleri $\nu_{(NH_2)as}-\nu_{(NH_2)s}$ 3306 cm^{-1} de geniş bir band olarak gözlenmiştir.

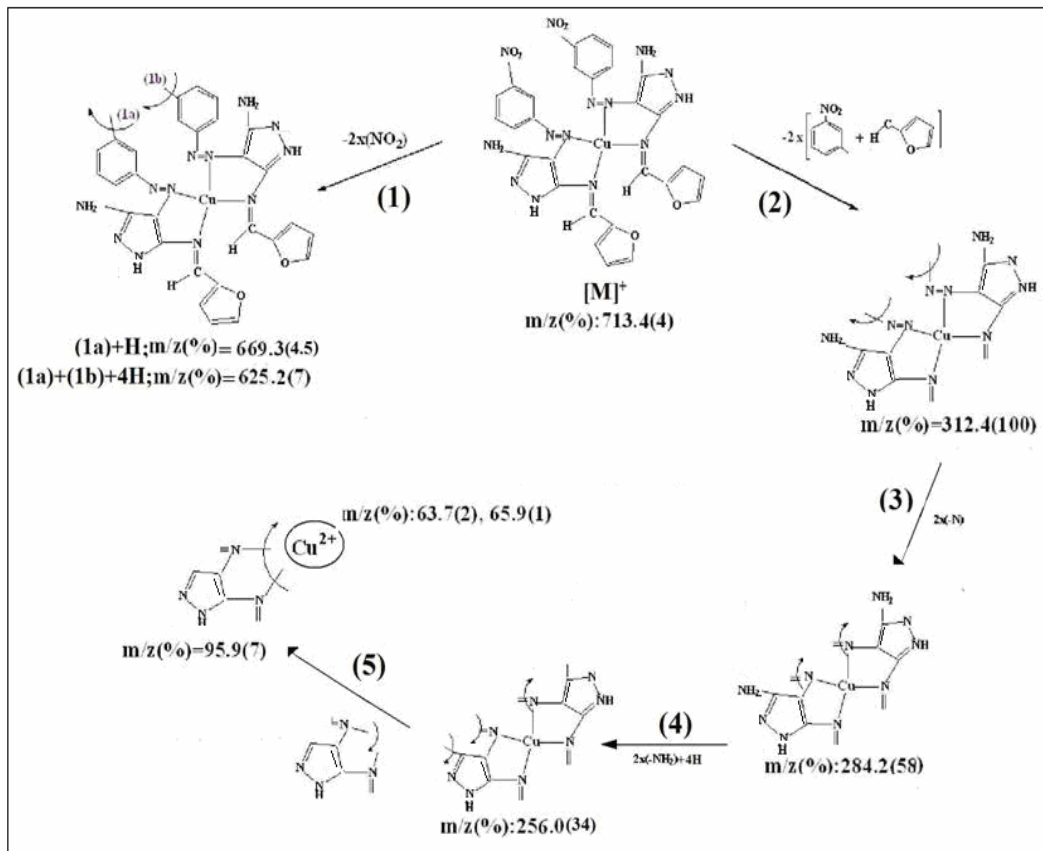


Şekil 5.34. *N-furCu* kompleksinin FT-IR spektrumu

Kütle spektrumunda (Şekil 5.35) $[\text{Cu}(\text{N-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (M_A : 820,80 g/mol) bileşiğinin koordine su içermeyen katyonik kompleksine $[\text{Cu}(\text{N-fur})_2]^{2+}$ ait moleküler iyon, $[\text{M}]^{2+}$ piki 713,4 de % 4 bollukta gözlenmiş ve parçalanma basamakları Şekil 5.36'da verilmiştir. Katyonik kompleksten 1 tane NO_2 grubunun ayrılmasıyla (1a) 669,3 de %4,5 bollukta, 2 tane NO_2 grubunun ayrılmasıyla (1a)+(1b) 625,2 de %7 bollukta parçalanma ürünleri gözlenmiştir. Katyonik kompleksteki her iki nitro fenil ve furan halkasının imin bağından ayrılmasıyla kalan gruba ait parçalanma ürünü (2) 312,4 de %100 bollukta temel pik olarak gözlenmiştir. Bu üründen azo ($\text{N}=\text{N}$) grubu azotlarından birinin ayrılması ile (3) 284,2 de %58 bollukta bir pik gözlenmiş, bu parçalanma ürününden her iki NH_2 grubunun ayrılmasıyla (4) 256,0 da % 34 bollukta bir pik gözlenmiştir. Bakıra bağlı azo pirazol grubu (5) 95,9 da %7 bollukta, bakır izotopları ise 63,7 (%2) ve 65,9 (%1) da düşük bollukta gözlenmiştir [5].

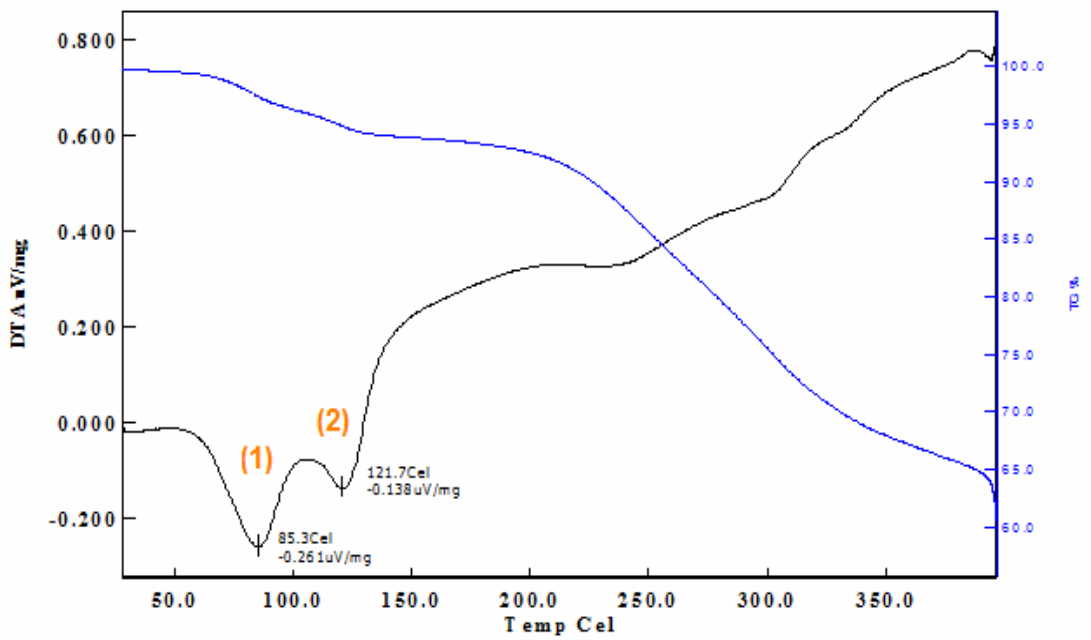


Şekil 5.35. *N-furCu* kompleksinin kütle spektrumu



Şekil 5.36. *N-furCu* kompleksine ait parçalanma basamakları

TGA/DTA eğrisinde; (Şekil 5.37) $[\text{Cu}(\text{N-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (M_A : 820,80 g/mol) kompleksinin 50-100 °C aralığında 1 mol, 100-150 °C aralığında ise 1 mol olmak üzere 2 mol kristal suyunun uzaklaşmasına ait kütle kaybı TGA eğrisinde görülmekte ve devamında 350°C'ye kadar organik bozunmaya ait büyük kütle kaybı gözlenmiştir [86]. DTA eğrisinde ise kristal suyun uzaklaşmasına ait endotermik pikler (1) 85,3 °C ve (2) 121,7 °C de gözlenmiştir.

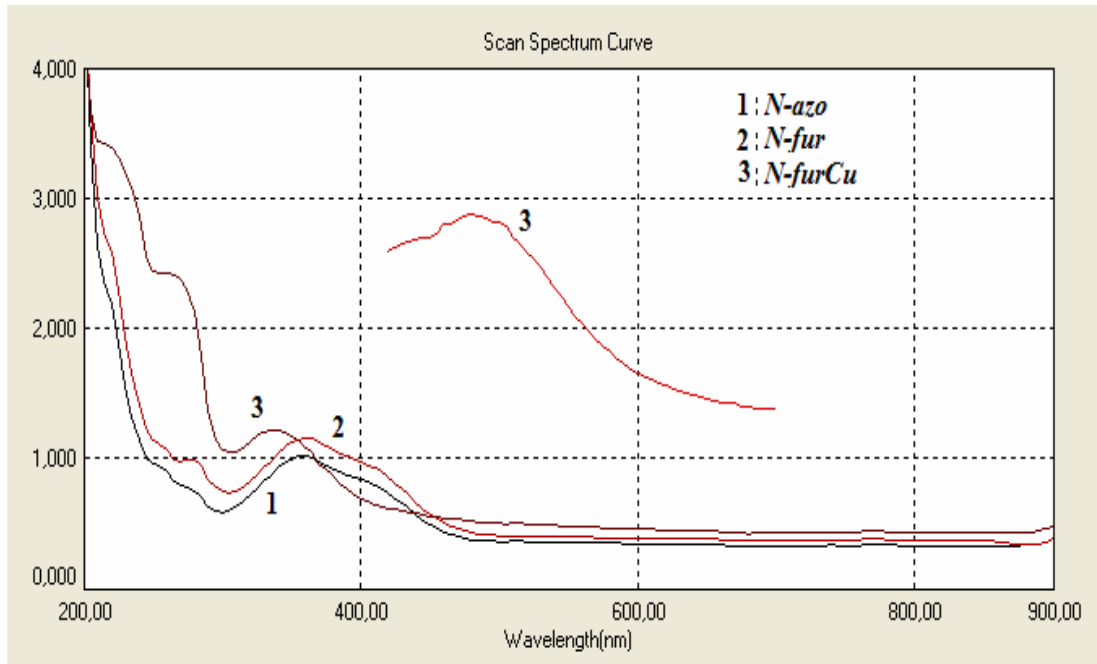


Şekil 5.37. $[\text{Cu}(\text{N-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin TGA/DTA eğrisi

Molar iletkenlik ($\wedge_M$) ölçümlerinde (Çizelge 4.1) *N-azo*, *N-fur* ve $[\text{Cu}(\text{N-fur})_2(\text{H}_2\text{O})]\text{Cl}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ bileşiklerinin 1×10^{-3} M'lık metanoldeki çözeltileri kullanılmıştır. Bileşiklerin molar iletkenlikleri sırasıyla ($\wedge_M$) 2,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$, 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ ve 119,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar *N-azo* ve *N-fur*'un beklediği gibi iletken olmadığını, $[\text{Cu}(\text{N-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin (1:2 iyonik) iletken olduğunu göstermektedir.

UV-vis spektrumunda (Şekil 5.38) bileşiklerin azo ($\text{N}=\text{N}$) grubuna ait $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişi *N-azo*'da 357,69 nm de, *N-fur*'da 360,07 nm de çok yakın değerlerde gözlenirken $[\text{Cu}(\text{N-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinde 337,47 nm de

büyük bir kayma ile gözlenmiştir. Cu(II) komplekslerinde gözlenen hipsokromik kaymaya ligand→metale yük transfer geçişlerinin (LMCT) neden olduğu düşünülmektedir [5, 29, 87]. 420-700 nm aralığında *N-furCu* kompleksinin derişik çözeltisinin UV-vis spektrumu alınmış ve 481,4 nm de Cu(II) iyonuna ait d-d geçişi gözlenmiştir.

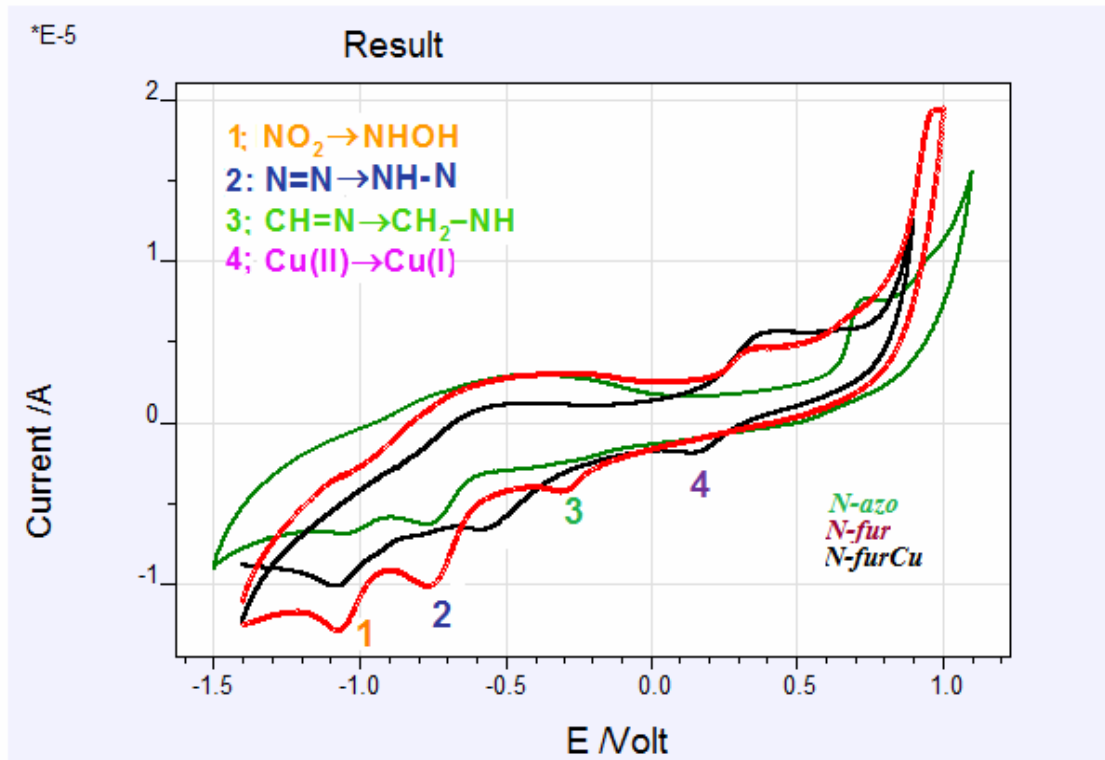


Şekil 5.38. *N-azo*, *N-fur* ve *N-furCu* bileşiklerinin UV-vis spektrumları

Manyetizma ölçümlerinde $[Cu(N-fur)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ kompleksinin ($\mu = 2,12$ BM) paramanyetik olduğunu ve Cu(II) kompleksinde eşleşmemiş elektron sayısının $n=1$ olduğu göstermiştir [88].

Dönüşümlü voltamogramda (CV) (Şekil 5.39) *N-azo*, *N-fur* ve $[Cu(N-fur)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ bileşiklerinin 1 mM lık asetonitrildeki çözeltilerinin değişik potansiyel aralıklarında taramaları yapılmış ve bazı karakterisitk indirgenme pikleri değerlendirilmiştir. *N-azo*'da nitro grubuna ait $NO_2 \rightarrow NHOH$ indirgenme piki $E_{pc} = -1,06$ V da, *N-fur*'da $E_{pc} = -1,07$ V ve *N-fur Cu*'da $E_{pc} = -1,08$ V da gözlenmiştir. M.A. Ahlam ve arkadaşları, nitro sübstitüenti içeren azo bileşiklerinde (N=N) grubunun NO_2 grubundan daha önce indirgendiğini

belirtmiştir [89]. *N-azo*'da azo grubuna ait $N=N \rightarrow N-NH$ indirgenme piki $E_{pc} = -0,78$ V da, *N-fur* 'da $-0,77$ V da çok az kayma ile gözlenmiştir. *N-azo* da gözlenmediği halde *N-fur* da bulunan azometin grubuna ait indirgenme ($CH=N \rightarrow CH_2-NH$) piki $E_{pc} = -0,32$ V da gözlenmiştir. Cu(II) kompleksinde $N=N$ ve $C=N$ grubundan şelatasyon nedeniyle $N=N$ indirgenme piki $E_{pc} = -0,66$ V da yüksek kayma ile gözlenirken, $CH=N$ grubuna ait indirgenme piki gözlenememiştir. Cu(II) kompleksinin voltamogramında $E_{pc} = 0,13$ V da gözlenen indirgenme piki ise $Cu(II) \rightarrow Cu(I)$ 'e indirgenmesine aittir [90-92].

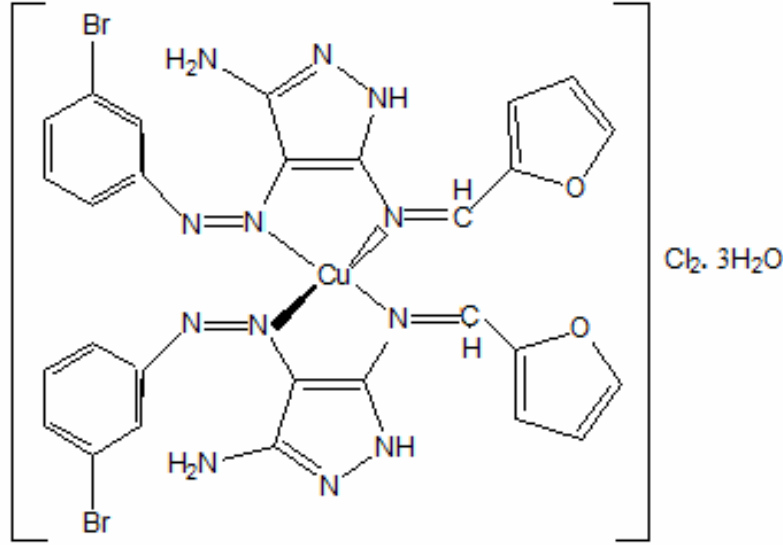


Şekil 5.39. *N-azo*, *N-fur* ve *N-furCu* bileşiklerinin dönüşümlü voltamogramları

Bu veriler ışığında *N-fur* bileşiği ikidişli (bidentate) ligand olarak davrandığı ve tetragonal yapıdaki Cu(II) kompleksinin $[Cu(N-fur)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ kapalı formülüne sahip de olduğu sonucuna varılmıştır. İletkenlik ölçümleri klorür iyonlarının katyonik kompleksin “karşıt iyonu” olarak koordinasyon küresinin dışına bağlandığını göstermiştir.

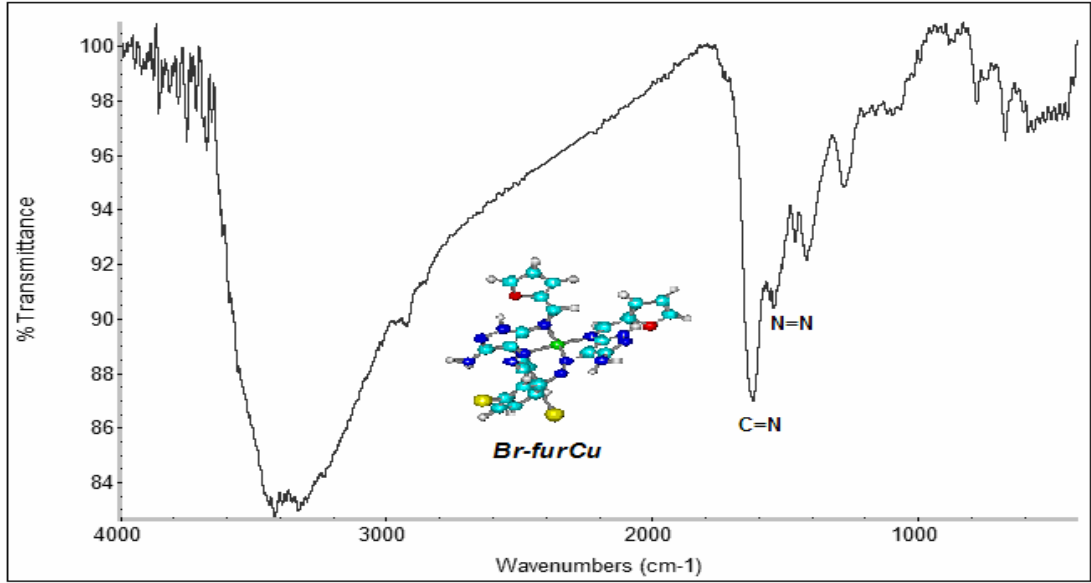
5.3.2. [3-amino-5-(furan-2-karboksaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-Pirazol]bakır(II) klorür trihidrat (*Br-furCu*) yapı tayini

[3-amino-5-(furan-2-karboksaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol]bakır(II) klorür trihidrat (*Br-furCu*) kompleksinin açık yapısı Şekil 5.40'da verilmiştir.



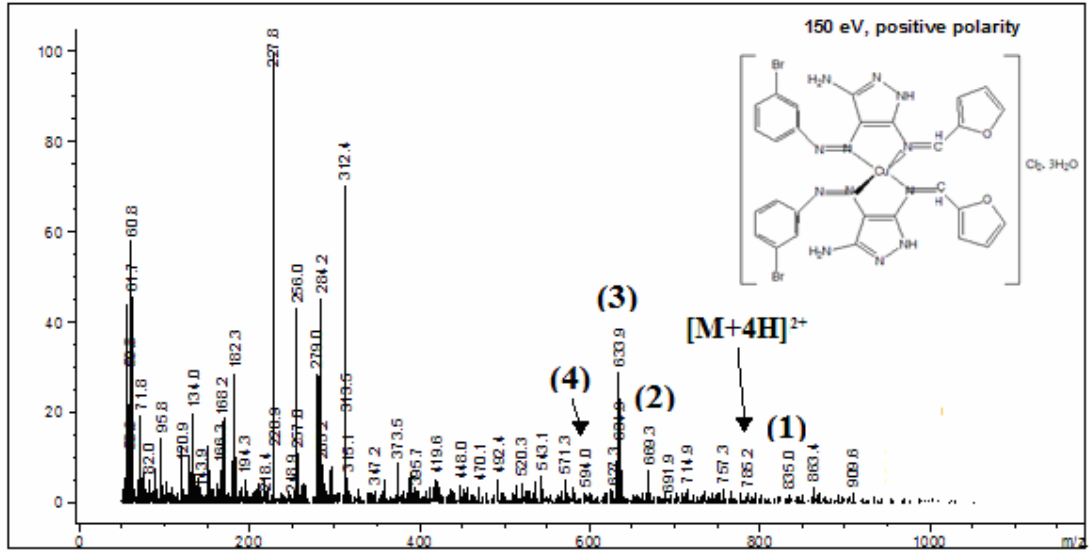
Şekil.5.40. $[Cu(Br-fur)_2]Cl_2 \cdot 3H_2O$ 'nun açık yapısı

FT-IR spektrumunda (Şekil 5.41) azometin (imin) grubuna ait gerilme titreşimi, $\nu_{(C=N)}$ 1624 cm^{-1} de keskin bir pik olarak gözlenmiştir. *Br-fur* ligandında 1644 cm^{-1} de gözlenen $\nu_{(C=N)}$ bandı, Cu(II) kompleksinde azometin-N'dan koordinasyon nedeniyle düşük frekansa kaymıştır [81,82]. Ligantta 1525 cm^{-1} de gözlenen $\nu_{(N=N)}$ bandı komplekslerde azo(N=N) koordinasyon nedeniyle yüksek frekansa kaymış ve 1544 cm^{-1} de gözlenmiştir [85]. Pirazol halkasındaki NH gerilme titreşimi, $\nu_{(NH)}$ 3411 cm^{-1} de, pirazol halkasına bağlı NH_2 gerilme titreşimleri $\nu_{(NH_2)as}-\nu_{(NH_2)s}$ 3304 cm^{-1} de gözlenmiştir.

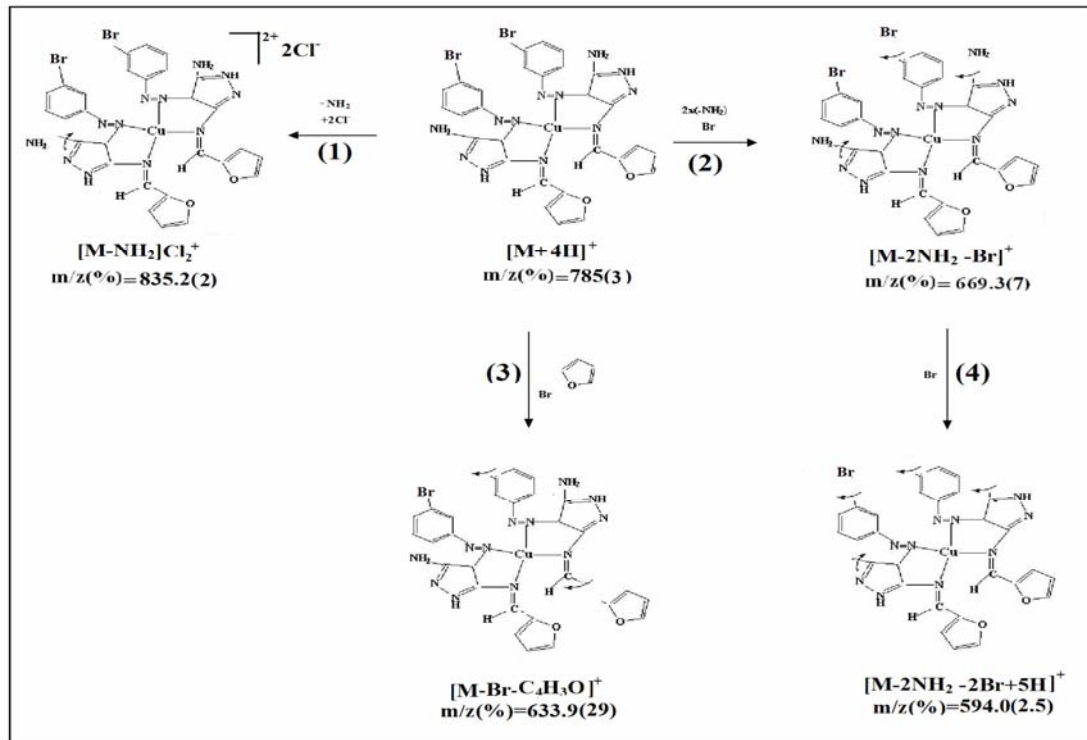


Şekil 5.41. *Br-furCu* kompleksinin FT-IR spektrumu

Kütle spektrumunda (Şekil 5.42) $[\text{Cu}(\text{Br-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin (M_A : 906,6 g/mol) koordine su içermeyen katyonik kompleksine $[\text{Cu}(\text{Br-fur})_2]^{2+}$ ait moleküler iyon, $[\text{M}+4\text{H}]^+$ piki 785,2 de % 3 bollukta, $[\text{M}-\text{NH}_2]\text{Cl}_2^+$ piki (1) 835,0 da % 2 bolluka gözlenmiştir. Katyonik kompleks, $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$ e ait temel parçalanma (150 eV da) basamakları Şekil 5.43'te verilmiştir. Moleküler iyondan Br ve 2 NH_2 grubunun ayrılmasıyla (2) 669,3 de % 7 bollukta parçalanma ürünü gözlenmiştir. Katyonik kompleksten Br ve furan halkasının ($\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$) ayrılmasıyla (3) 633,9 da %29 bollukta, 2 tane Br ve 2 tane NH_2 ayrılmasıyla (4) 594,0 da %2,5 bollukta parçalanma ürünleri gözlenmiştir. Diğer parçalanma ürünleri, *N-furCu* kompleksinde olduğu gibi 312,4 de %71 bollukta, 284,2 de %45 bollukta, 256,0 da %43 bollukta, 95,8 da %14 bollukta, bakır izotopları ise 63,8 de %3 bollukta ve 65,8 de %1 bollukta gözlenmiştir.



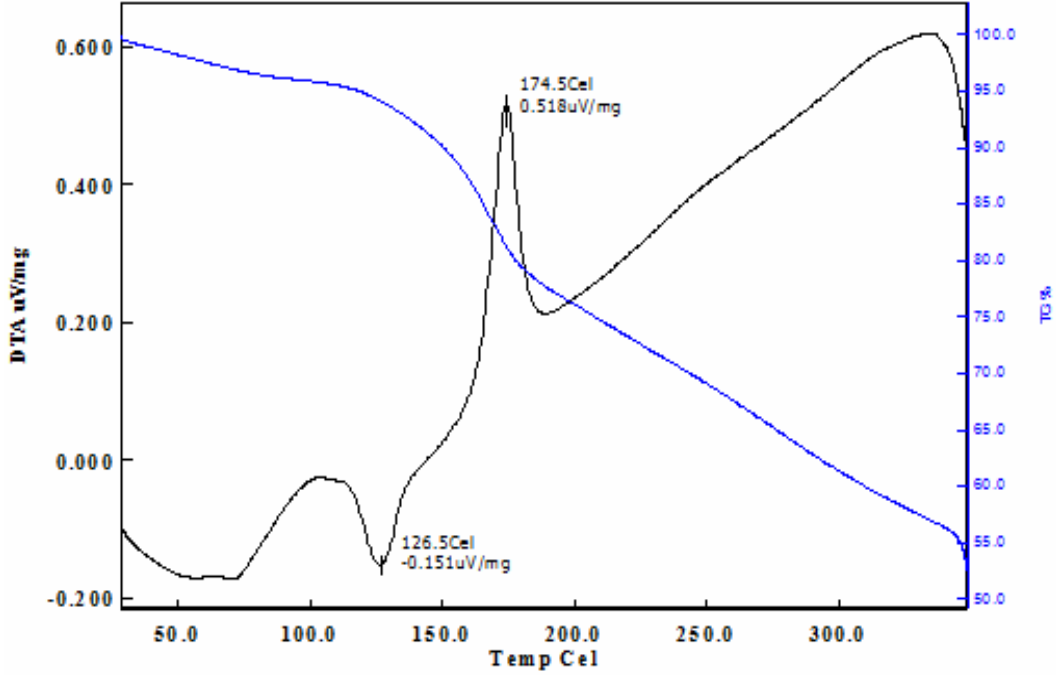
Şekil 5.42. *Br-furCu* kompleksinin kütle spektrumu



Şekil 5.43. *Br-furCu* kompleksine ait parçalanma basamakları

TGA/DTA eğrisinde (Şekil 5.44) $[Cu(Br-fur)_2]Cl_2 \cdot 3H_2O$ (M_A : 906,6 g/mol) kompleksinin 50-100 °C aralığında 1 mol kristal suyunun, 100-150 °C aralığında ise 2 mol kristal suyunun uzaklaşmasına ait kütle kaybı

gözlenmiştir. DTA eğrisinde kompleksin kristal suyunun uzaklaşmasına ait endotermik pik 126,5 °C de, erimesine ait ekzotermik bozunma piki 174,5 °C de gözlenmiştir. Erime ile birlikte organik bozunmaya ait büyük kütle kaybı gözlenmiştir.

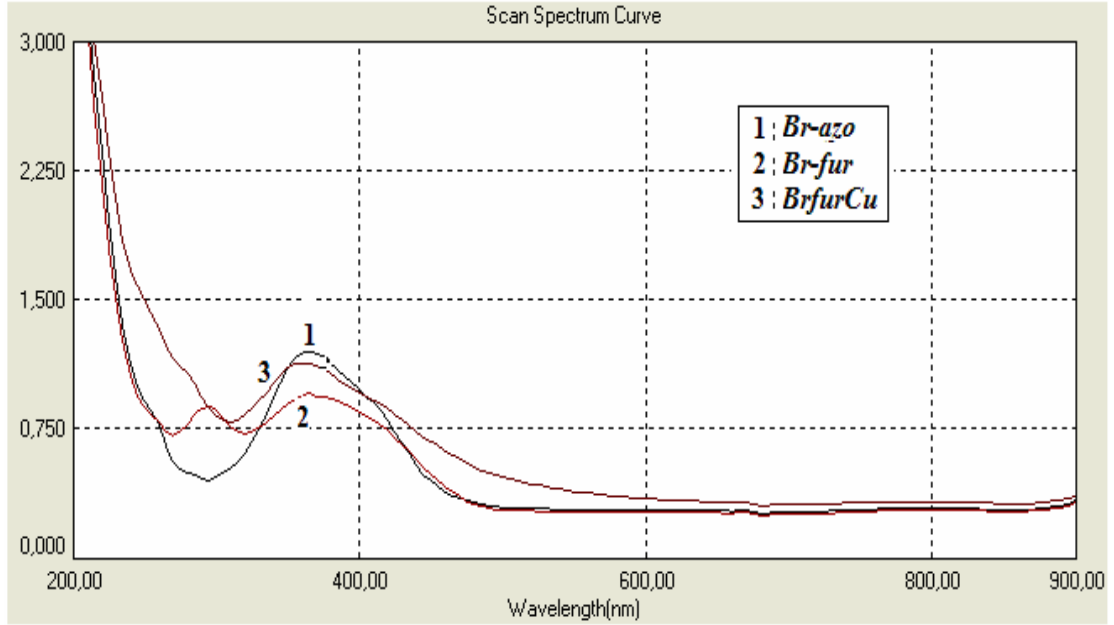


Şekil 5.44. *Br-furCu* kompleksinin TGA/DTA eğrisi

Molar iletkenlik ölçümleri (Λ_M) (Çizelge 4.1) *Br-azo*, *Br-fur* ve $[\text{Cu}(\text{Br-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ bileşiklerinin $1 \times 10^{-3}\text{M}$ lık metanoldeki çözeltileri kullanılmıştır. Bileşiklerin molar iletkenlikleri (Λ_M) $3,1 \mu\text{S/cm}$, $7,4 \mu\text{S/cm}$ ve $121,4 \mu\text{S/cm}$ olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar *Br-azo* ve *Br-fur*' un beklendiği gibi iletken olmadığını, $[\text{Cu}(\text{Br-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin (1:2 iyonik) iletken olduğunu göstermektedir.

UV-vis spektrumunda (Şekil 5.45) bileşiklerin azo ($\text{N}=\text{N}$) grubuna ait $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişi *Br-azo*' da $366,01 \text{ nm}$ de, *Br-fur*' da $364,82 \text{ nm}$ de çok yakın değerlerde gözlenirken $[\text{Cu}(\text{Br-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kompleksinde $353,06 \text{ nm}$ ye kaymıştır. Cu(II) komplekslerinde gözlenen hipsokromik kaymaya

ligand→metale yük transfer geçişlerinin (LMCT) neden olduğu düşünülmektedir [5, 29, 87, 88].

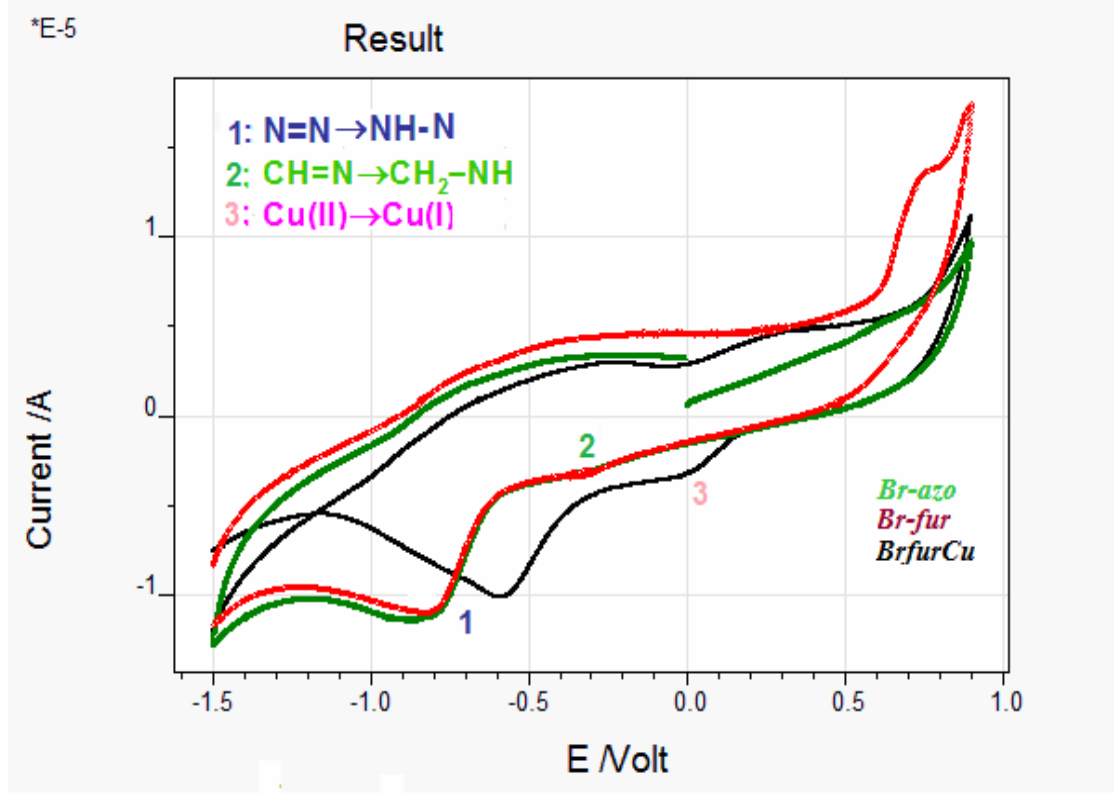


Şekil 5.45. *Br-azo*, *Br-fur* ve *Br-furCu* bileşiklerinin UV-vis spektrumu

Manyetizma ölçümlerinde $[\text{Cu}(\text{Br-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin ($\mu = 2,16$ BM) paramanyetik olduğunu ve Cu(II) kompleksinde eşleşmemiş elektron sayısının, $n=1$ olduğunu göstermiştir [85].

Dönüşümlü voltamogramda (CV) (Şekil 5.46) *Br-azo*, *Br-fur* ve $[\text{Cu}(\text{Br-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ bileşiklerinin 1 mM lık asetonitrildeki çözeltilerinin belirli potansiyel aralıklarında taramaları yapılmış ve bazı karakteristik indirgenme pikleri belirlenmiştir. *Br-azo* bileşiğinde azo grubuna ait $\text{N}=\text{N} \rightarrow \text{N-NH}$ indirgenme piki $E_{pc} = -0,82$ V da, *Br-fur*'da $E_{pc} = -0,78$ V da çok az kayma ile gözlenmiştir. *Br-azo* da gözlenmediği halde *Br-fur* da bulunan azometin grubuna ait $\text{CH}=\text{N} \rightarrow \text{CH}_2\text{-NH}$ indirgenme piki $E_{pc} = -0,31$ V da gözlenmiştir. Cu(II) kompleksinde $\text{N}=\text{N}$ ve $\text{C}=\text{N}$ grubundan şelatasyon nedeniyle $\text{N}=\text{N}$ indirgenme piki $E_{pc} = -0,59$ V da yüksek kayma ile gözlenirken, $\text{CH}=\text{N}$ grubuna ait indirgenme piki gözlenememiştir. Cu(II) kompleksinin

voltamogramında $E_{pc} = -0,02$ V da gözlenen indirgenme piki ise $\text{Cu(II)} \rightarrow \text{Cu(I)}$ 'e indirgenmesine aittir [90-92].

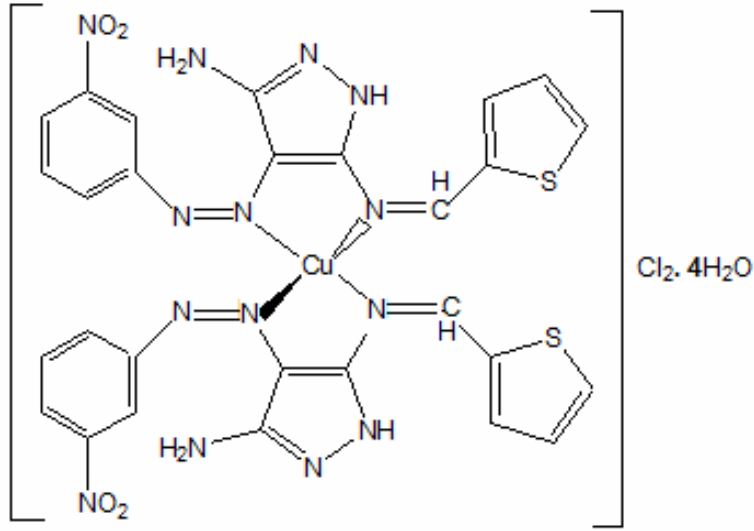


Şekil 5.46. *Br-azo*, *Br-fur* ve *Br-furCu* bileşiklerinin dönüşümlü voltamogramları

Bu veriler ışığında *Br-fur* bileşiği ikidışlı (bidentate) ligand olarak davrandığı ve tetragonal yapıdaki Cu(II) kompleksinin $[\text{Cu}(\text{Br-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kapalı formülüne sahip olduğu sonucuna varılmıştır. İletkenlik ölçümleri klorür iyonlarının katyonik kompleksin “karşıt iyonu” olarak koordinasyon küresinin dışına bağlandığını göstermiştir.

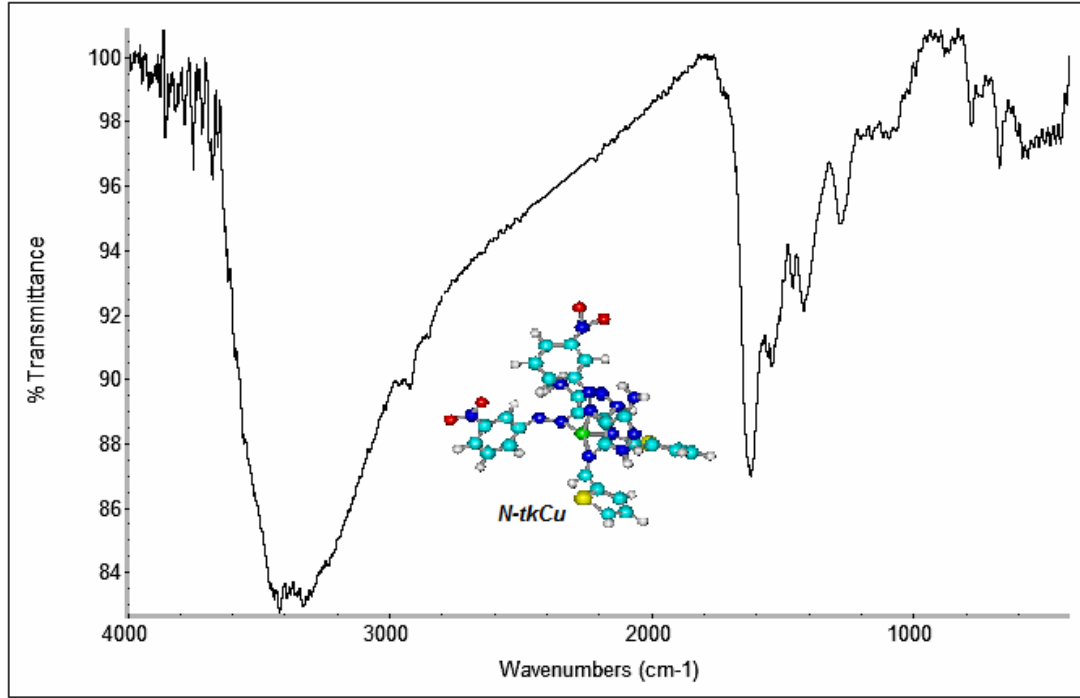
5.3.3. [3-amino-5-(tiyofen-2-karboksaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-Pirazol]bakır(II) klorürtetra hidrat (*N-tkCu*) yapı tayini

[3-amino-5-(tiyofen-2-karboksaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol]bakır(II) klorür tetrahidrat (*N-tkCu*) kompleksinin açık yapısı Şekil 5.47’de verilmiştir.



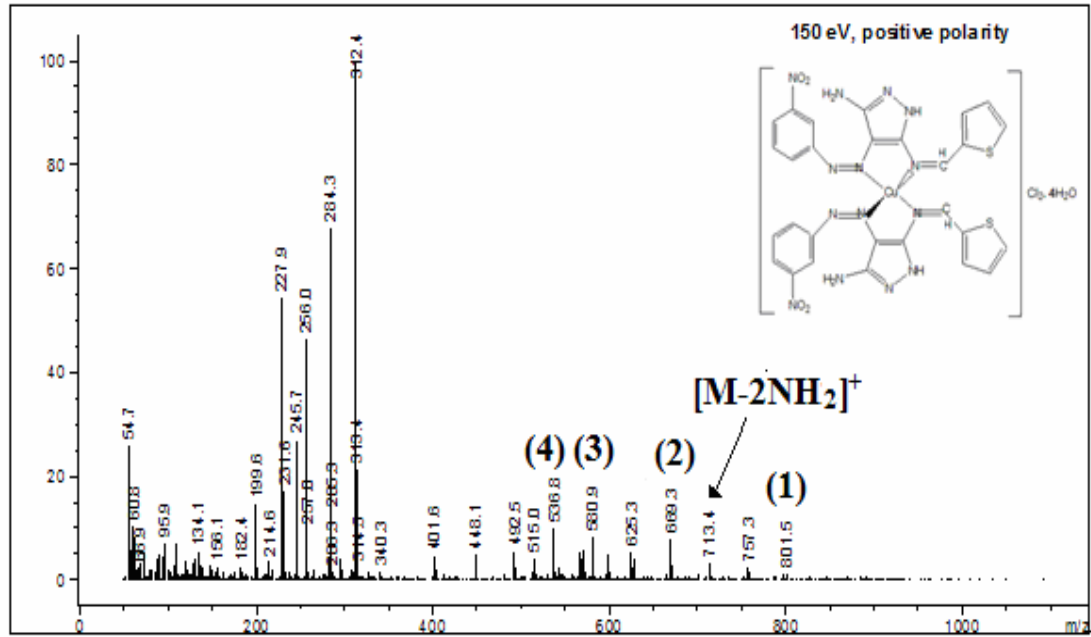
Şekil.5.47. $[Cu(N-tk)_2]Cl_2 \cdot 4H_2O$ 'nun açık yapısı

FT-IR spektrumunda (Şekil 5.48) *N-tk* ligandının 1643 cm^{-1} de gözlenen $\nu_{(C=N)}$ bandı, Cu(II) kompleksinde azometin-N'dan koordinasyon nedeniyle düşük frekansa kaymış ve 1613 cm^{-1} de keskin bir pik olarak gözlenmiştir. Ligantta 1514 cm^{-1} de gözlenen $\nu_{(N=N)}$ bandı komplekslerde azo ($N=N$) grubundan koordinasyon nedeniyle yüksek frekansa kaymış ve 1528 cm^{-1} de şiddetli bir band olarak gözlenmiştir [88]. Pirazol halkasındaki NH gerilme titreşimi, $\nu_{(NH)}$ 3418 cm^{-1} de, pirazol halkasına bağlı NH_2 gerilme titreşimleri $\nu_{(NH_2)as}-\nu_{(NH_2)s}$ 3311 cm^{-1} de geniş bir band olarak gözlenmiştir.

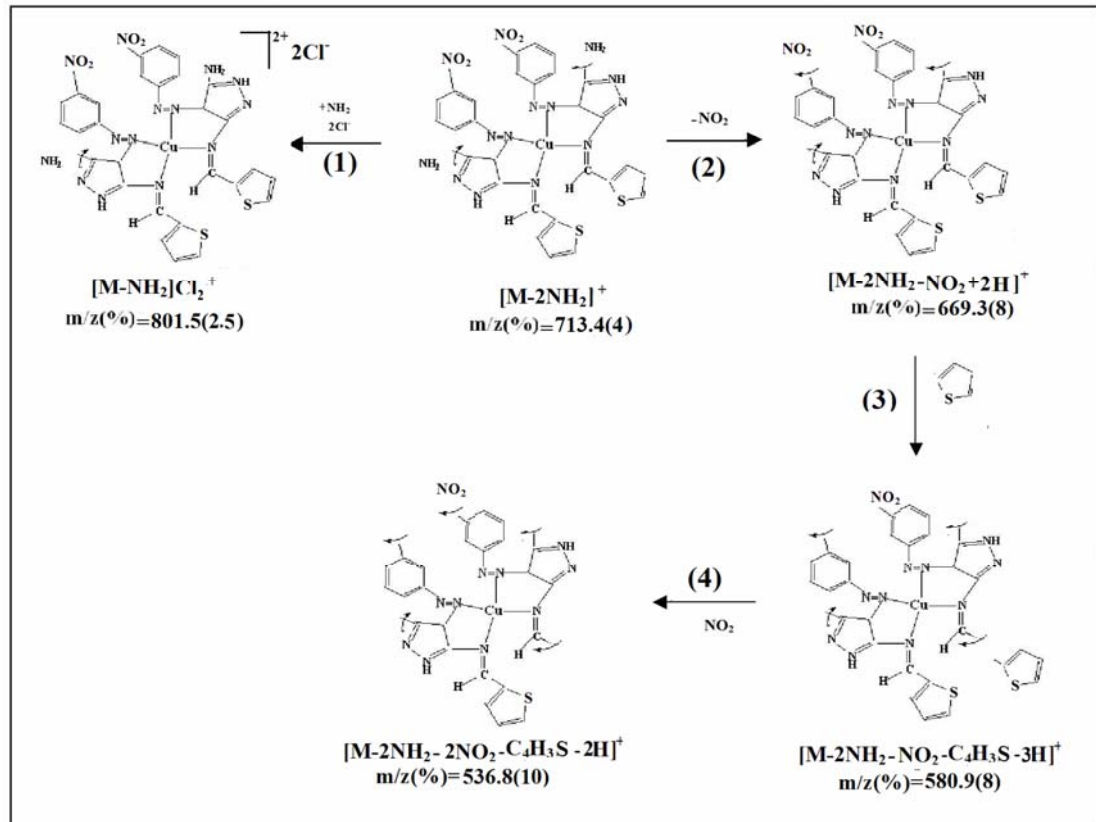


Şekil 5.48. *N-tkCu* kompleksinin FT-IR spektrumu

Kütle spektrumunda (Şekil 5.49) $[\text{Cu}(\text{N-tk})_2]\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($M_A: 888,5 \text{ g/mol}$) bileşiğinin koordine su içermeyen katyonik kompleksine $[\text{Cu}(\text{N-tk})_2]^{2+}$ ait moleküler iyon, $[\text{M}-2\text{NH}_2]^{2+}$ piki 713,4 de % 4 bollukta, karşıt iyon ile birlikte $[\text{M}-\text{NH}_2+\text{H}]\text{Cl}_2^+$ (1) 801,5 da % 1,5 bollukta gözlenmiştir. Katyonik kompleks, $[\text{M}-2\text{NH}_2]^{2+}$ e ait temel parçalanma (150 eV) basamakları (Şekil 5.50) de verilmiştir. Moleküler iyondan NO_2 grubunun ayrılmasıyla (2) 669,3 de % 8 bollukta, tiyofen halkasının ($\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$) ayrılmasıyla (3) 580,9 da %8 bollukta, diğer NO_2 nin de ayrılmasıyla (4) 536,8 da %10 bollukta parçalanma ürünleri gözlenmiştir. Diğer parçalanma ürünleri, *N-furCu* kompleksinde olduğu gibi 312,4 de %100 bollukta (temel pik), 284,2 de %68 bollukta, 256,0 da %46 bollukta, 95,9 da %7 bollukta, bakır izotopları ise 63,9 de %2 bollukta ve 65,5 de %1 bollukta gözlenmiştir.

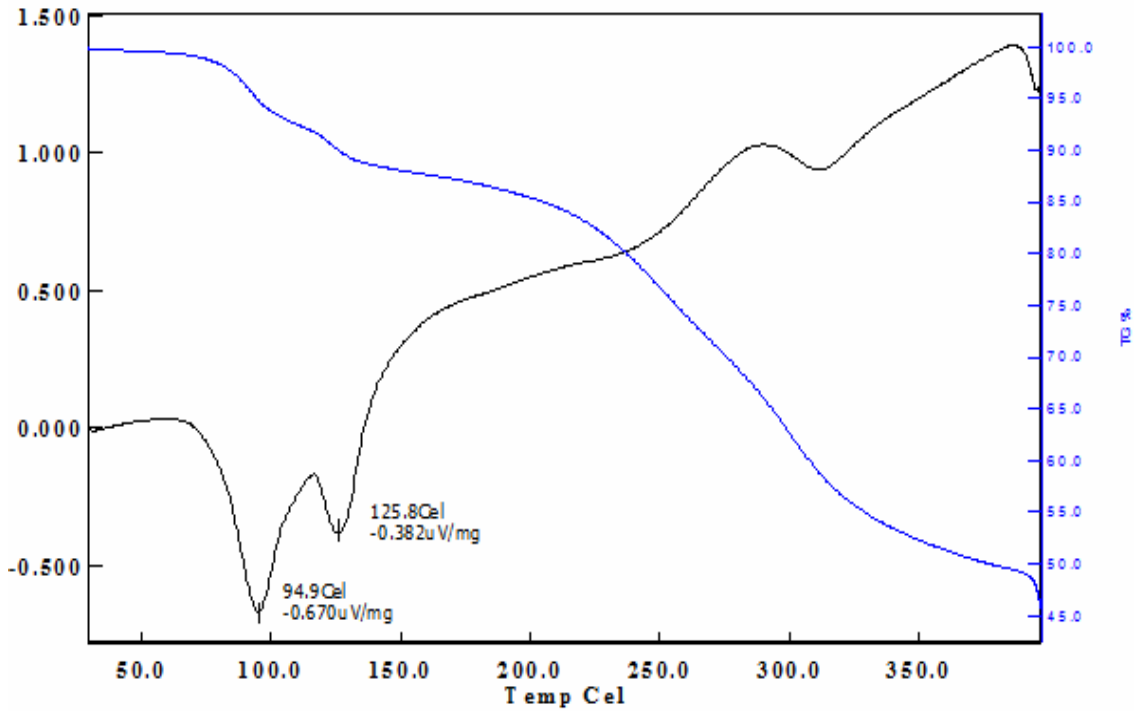


Şekil 5.49. $N-tkCu$ kompleksinin kütle spektrumu



Şekil 5.50. $N-tkCu$ kompleksine ait parçalanma basamakları

TGA/DTA eğrisinde (Şekil 5.51) $[\text{Cu}(\text{N-tk})_2]\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ($M_A: 888,5 \text{ g/mol}$) kompleksinin 50-100 °C aralığında 2 mol ve 100-150 °C aralığında ise 2 mol kristal sularının ait kütle kayıpları gözlenmiştir. DTA eğrisinde kristal sularının uzaklaşmasına ait endotermik pikler 94,9 °C ve 125,8 °C de gözlenmiştir. 200 °C den itibaren organik bozunmaya ait büyük kütle kaybı gözlenmiştir.

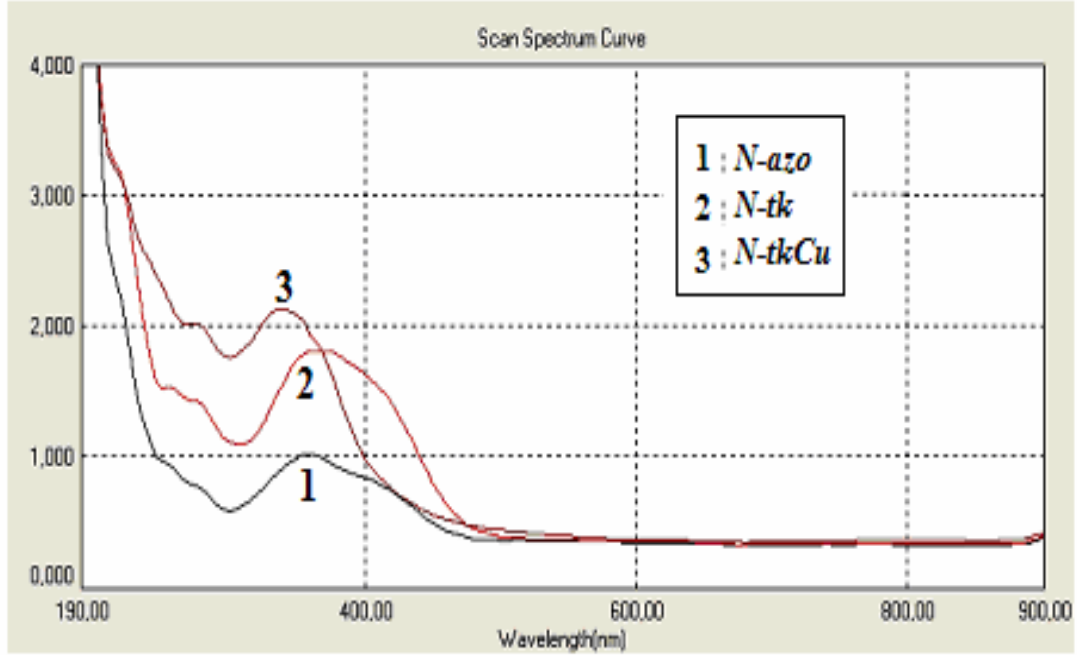


Şekil 5.51. $[\text{Cu}(\text{N-tk})_2]\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin TGA/DTA eğrisi

Molar iletkenlik ölçümlerinde ($\wedge_M$) *N-azo*, *N-tk* ve $[\text{Cu}(\text{N-tk})_2]\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ bileşiklerinin $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ lık metanoldeki çözeltileri kullanılmıştır. Bileşiklerin molar iletkenlikleri ($\wedge_M$) $2,5 \mu\text{S/cm}$, $1,4 \mu\text{S/cm}$ ve $107,4 \mu\text{S/cm}$ olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar *N-azo* ve *N-tk* bileşiklerinin beklendiği gibi iletken olmadığını, $[\text{Cu}(\text{N-tk})_2]\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin (1:2 iyonik) iletken olduğunu göstermektedir.

UV-vis spektrumunda (Şekil 5.52) bileşiklerin azo ($\text{N}=\text{N}$) grubuna ait $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişi *N-azo* da 357,69 nm de, *N-tk* da 366,01 nm de yakın değerlerde gözlenirken $[\text{Cu}(\text{N-tk})_2]\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 'de 338,66 nm ye kaymıştır.

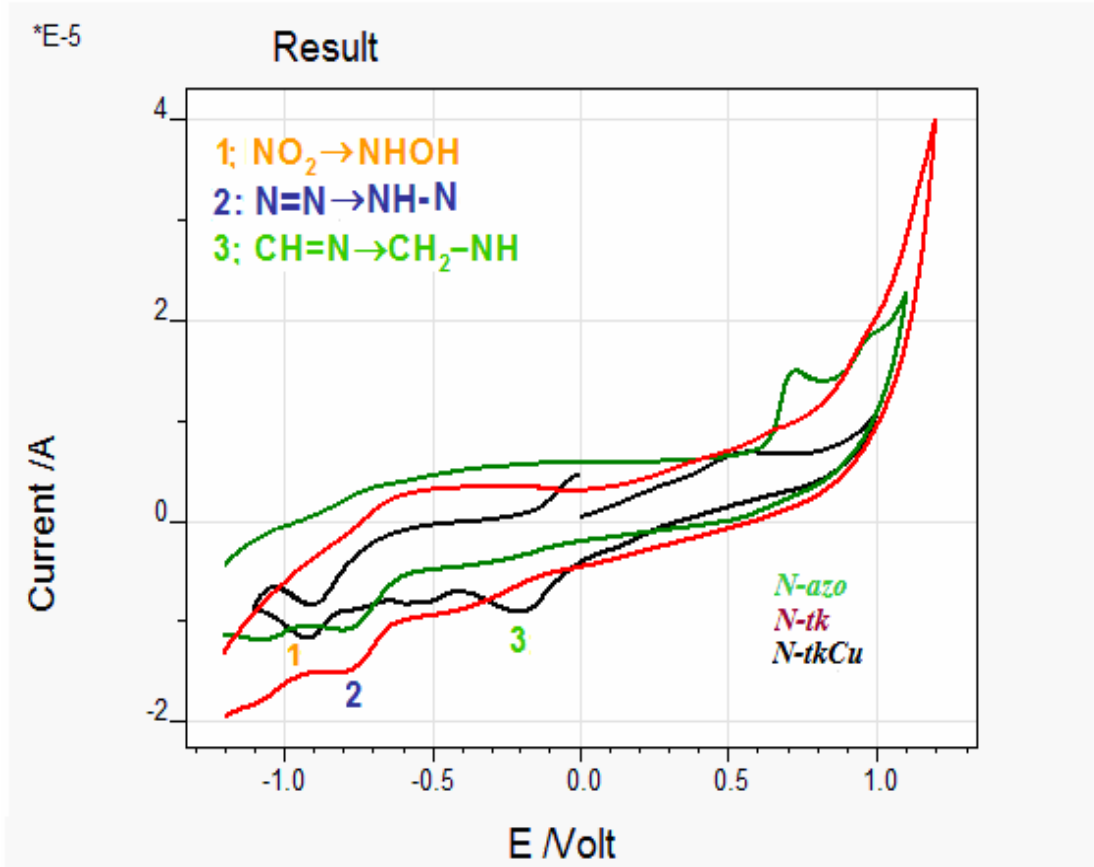
Cu(II) komplekslerinde gözlenen hipsokromik kaymaya ligand→metale yük transfer geçişlerinin (LMCT) neden olduğu düşünülmektedir [5,29,87,88].



Şekil 5.52. *N-azo*, *N-tk* ve $[\text{Cu}(\text{N-tk})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ bileşiklerinin UV spektrumu

Manyetizma ölçümlerinde $[\text{Cu}(\text{N-tk})_2]\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin ($\mu = 2,09$ BM) paramanyetik olduğunu ve Cu(II) kompleksinde eşleşmemiş elektron sayısının, $n=1$ olduğunu göstermiştir [87].

Dönüşümlü voltamogramda (CV) (Şekil 5.53) *N-azo*, *N-tk* ve $[\text{Cu}(\text{N-tk})_2]\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ bileşiklerinin 1 mM lık asetonitrildeki çözeltilerinin değişik potansiyel aralıklarında taraması yapılmış ve karakteristik indirgenme pikleri belirlenmiştir. *N-azo*'da azo grubuna ait $\text{N}=\text{N} \rightarrow \text{N-NH}$ indirgenme piki $E_{pc} = -0,80$ V da ve *N-tk* 'da $E_{pc} = -0,79$ V da çok az kayma ile gözlenmiştir. *N-furCu*'da NO_2 grubuna ait indirgenme piki $-0,92$ V da, $\text{N}=\text{N}$ grubuna ait indirgenme piki $E_{pc} = -0,56$ V da ve $\text{CH}=\text{N}$ grubuna ait indirgenme piki $E_{pc} = -0,21$ V da gözlenmiştir [90-92].



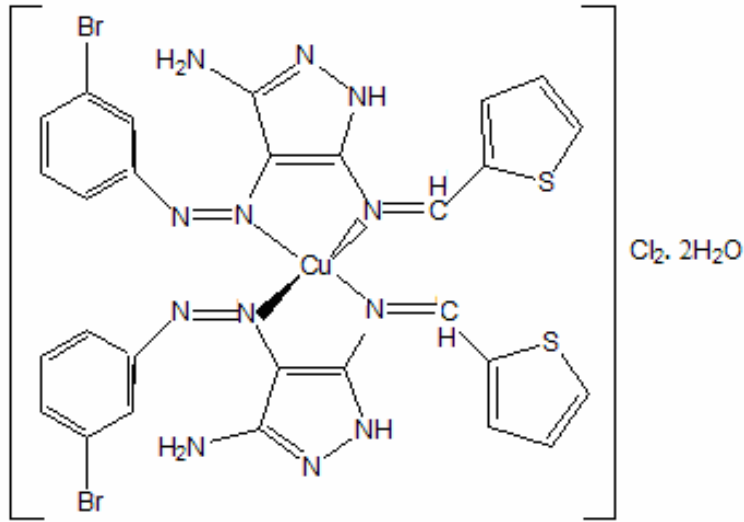
Şekil 5.53. *N-azo*, *N-tk* ve *N-tkCu* bileşiklerinin dönüşümlü voltamogramları

Bu veriler ışığında *N-tk* bileşiği ikidışlı (bidentat) ligand olarak davrandığı ve tetragonal yapıdaki Cu(II) kompleksinin $[\text{Cu}(\text{N-tk})_2]\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kapalı formülüne sahip olduğu sonucuna varılmıştır. İletkenlik ölçümleri klorür iyonlarının katyonik kompleksin “karşıt iyonu” olarak koordinasyon küresinin dışına bağlandığını göstermiştir.

5.3.4. [3-amino-5-(tiyofen-2-karboksaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-Pirazol]bakır(II) klorür dihidrat (*Br-tkCu*) yapı tayini

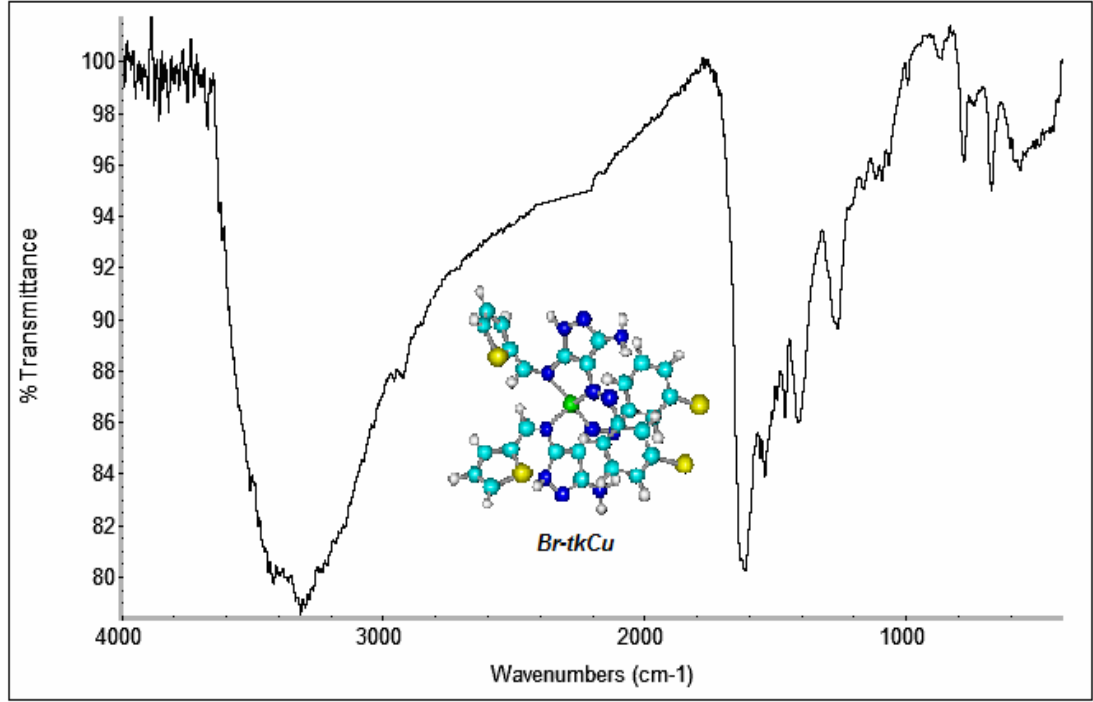
[3-amino-5-(tiyofen-2-karboksaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1Hpirazol]bakır(II)

klorür dihidrat (*Br-tkCu*) kompleksinin açık yapısı Şekil 5.54'te verilmiştir.



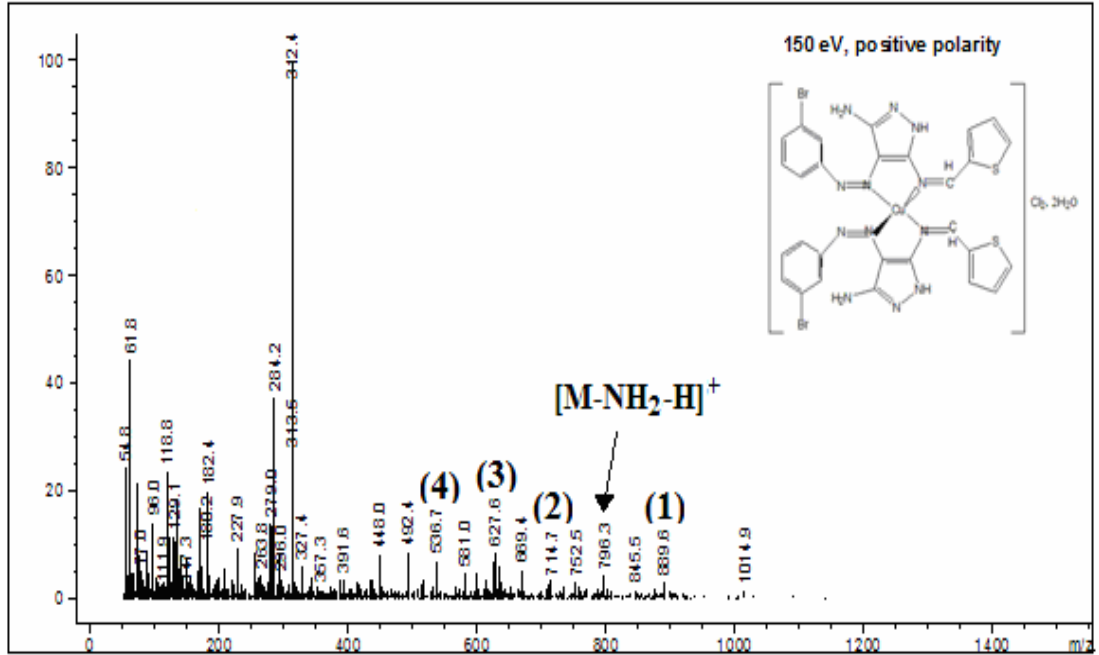
Şekil 5.54. $[Cu(Br-tk)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ kompleksinin açık yapısı

FT-IR spektrumunda (Şekil 5.55) *Br-tk* ligandının 1636 cm^{-1} de gözlenen $\nu_{(C=N)}$ bandı, Cu(II) kompleksinde azometin-N'dan koordinasyon nedeniyle düşük frekansa kaymış ve 1617 cm^{-1} de keskin bir pik olarak gözlenmiştir. Ligantta 1516 cm^{-1} de gözlenen $\nu_{(N=N)}$ bandı komplekslerde azo(N=N) grubundan koordinasyon nedeniyle yüksek frekansa kaymış ve 1542 cm^{-1} de şiddetli bir band olarak gözlenmiştir [88]. Pirazol halkasındaki NH gerilme titreşimi, $\nu_{(NH)}$ 3417 cm^{-1} de, pirazol halkasına bağlı NH_2 gerilme titreşimleri $\nu_{(NH_2)as}-\nu_{(NH_2)s}$ 3304 cm^{-1} de geniş bir band olarak gözlenmiştir.

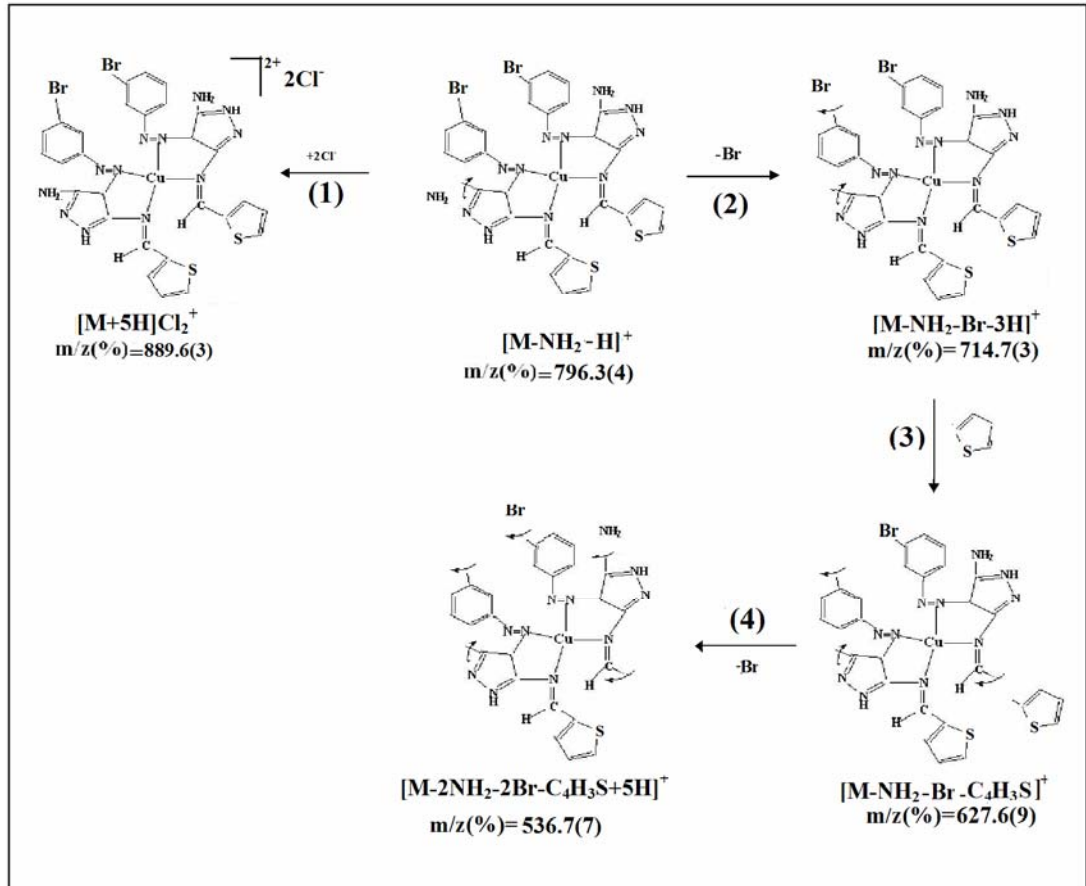


Şekil 5.55. $[\text{Cu}(\text{Br-tk})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin FT-IR spektrumu

Kütle spektrumunda (Şekil 5.56) (M_A : 920,5 g/mol) $[\text{Cu}(\text{Br-tk})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ bileşiğinin su içermeyen katyonik kompleksine, $[\text{Cu}(\text{Br-tk})_2]^{2+}$ ait moleküler iyon, $[\text{M-NH}_2\text{-H}]^+$ piki 796,3 de % 4 bollukta, karşıt iyonla birlikte $[\text{M}+5\text{H}]\text{Cl}_2^+$ (1) piki 889,6 da % 3 bollukta gözlenmiştir. Katyonik kompleks, $[\text{M-NH}_2\text{-H}]^+$ e ait temel parçalanma (150 eV) basamakları Şekil 5.57)' de verilmiştir. Moleküler iyondan Br' un ayrılmasıyla (2) 714,7 de % 3 bollukta, bu üründen tiyofen halkasının ($\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$) ayrılmasıyla (3) 627,6 da %9 bollukta, bu üründen Br ayrılmasıyla (4) 536,7 de % 7 bollukta parçalanma ürünleri gözlenmiştir. Diğer parçalanma ürünleri, *N-furCu* kompleksinde olduğu gibi 312,4 de %100 bollukta (temel pik), 284,2 de %38 bollukta, 256,1 de %9 bollukta, 96,0 da %14 bollukta, bakır izotopları ise 63,8 de %5 bollukta ve 65,9 de %5 bollukta gözlenmiştir.

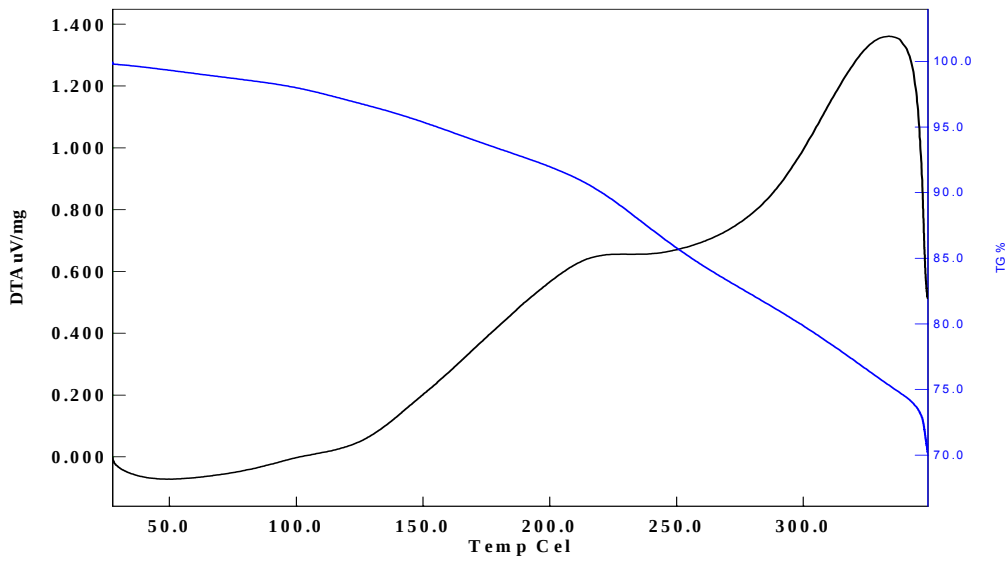


Şekil 5.56. $[Cu(Br-tk)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ kompleksinin kütle spektrumu



Şekil.5.57. $[Cu(Br-tk)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ kompleksinin parçalanma basamakları

TGA/DTA eğrisinde (Şekil 5.58) $[\text{Cu}(\text{Br-}tk)_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($M_A: 920,5 \text{ g/mol}$) kompleksinin 50-100 °C aralığında 1 mol ve 100-150 °C aralığında ise 1 mol olmak üzere toplam 2 mol kristal suyunun uzaklaşmasına ait kütle kaybı gözlenmiştir. DTA eğrisinde kristal sularının uzaklaşmasına ait endotermik pikler 85,3 °C ve 121,7 °C de gözlenmiştir. 200 °C den itibaren organik bozunmaya ait büyük kütle kaybı gözlenmiştir.

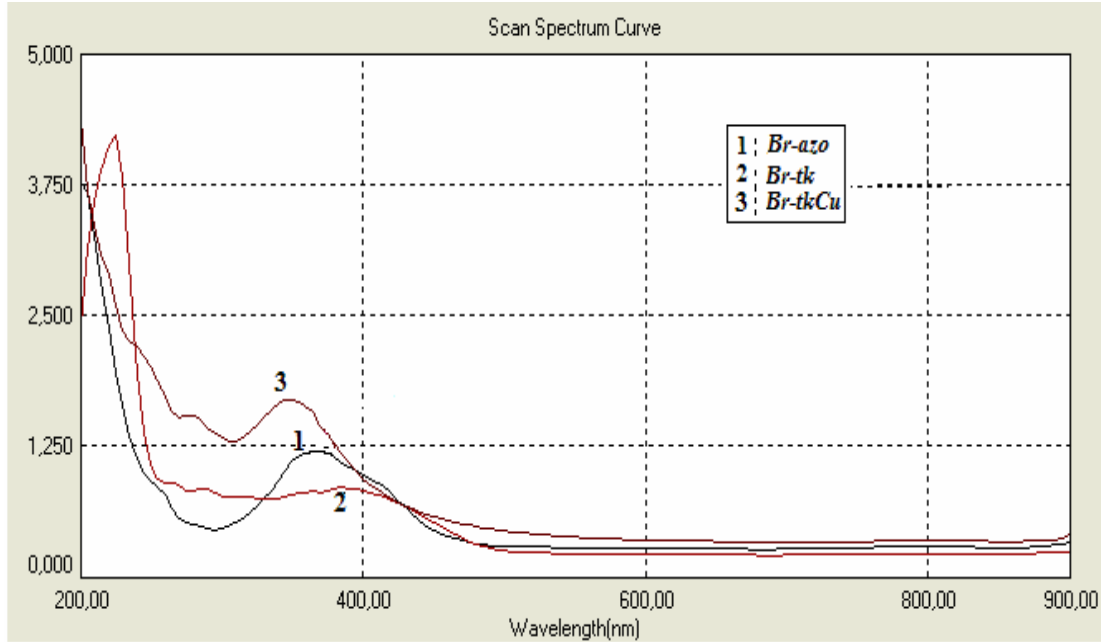


Şekil 5.58. $[\text{Cu}(\text{Br-}tk)_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin TGA/DTA eğrisi

Molar iletkenlik ölçümlerinde (Λ_M) *Br-azo*, *Br-tk* ve $[\text{Cu}(\text{Br-}tk)_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ bileşiklerinin $1 \times 10^{-3} \text{ M}$ lık metanoldeki çözeltileri kullanılmıştır. Bileşiklerin molar iletkenlikleri (Λ_M) $3,1 \mu\text{S/cm}$, $7,1 \mu\text{S/cm}$ ve $119,0 \mu\text{S/cm}$ olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, *Br-azo* ve *Br-tk* bileşiklerinin beklendiği gibi iletken olmadığını, $[\text{Cu}(\text{Br-}tk)_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin (1:2 iyonik) iletken olduğunu göstermiştir.

UV-vis spektrumunda (Şekil 5.59) bileşiklerin azo ($\text{N}=\text{N}$) grubuna ait $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişi *Br-azo*' da 366,01 nm de, *Br-tk* da 364,15 nm de yakın değerlerde gözlenirken $[\text{Cu}(\text{Br-}tk)_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de ise 347,74 nm de büyük kayma gözlenmiştir. Cu(II) komplekslerinde gözlenen hipsokromik kaymaya

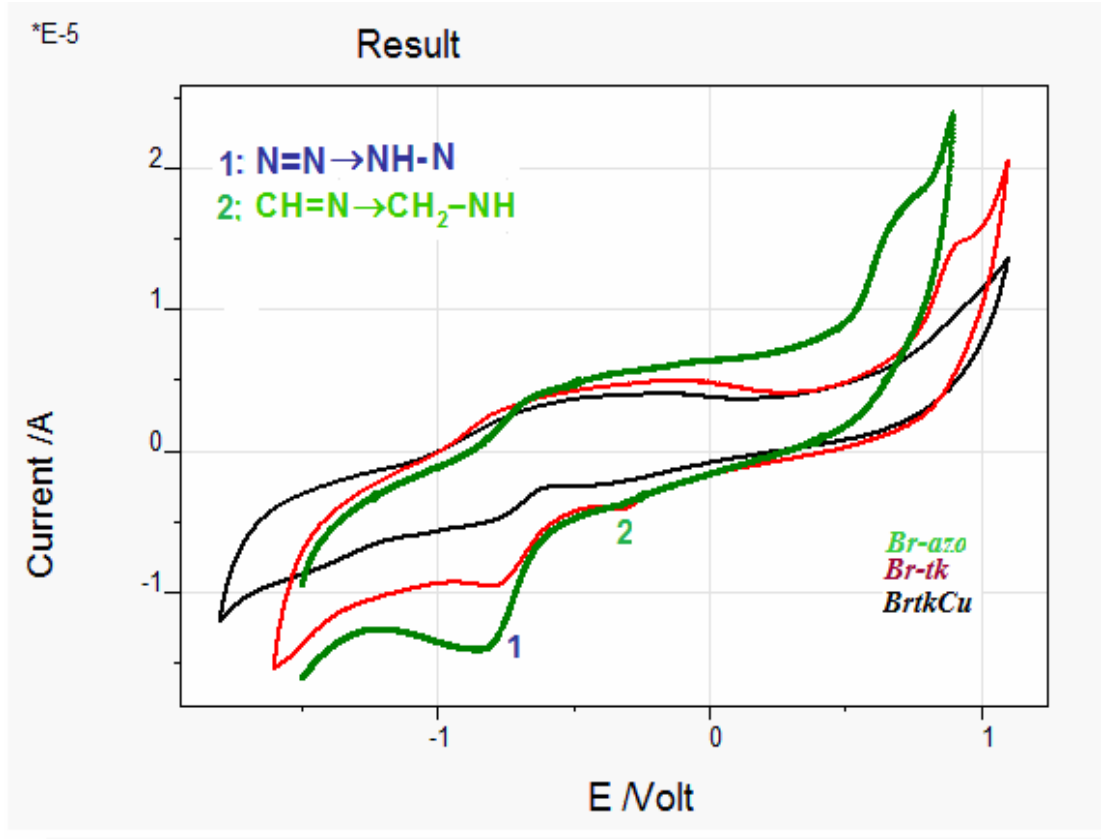
ligand→metale yük transfer geçişlerinin (LMCT) neden olduğu düşünülmektedir [5, 87, 88].



Şekil 5.59. *Br-azo*, *Br-tk* ve $[Cu(Br-tk)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ bileşiklerinin UV spektrumu

Manyetizma ölçümlerinde $[Cu(Br-tk)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ kompleksinin ($\mu = 2,04$ BM) paramanyetik olduğunu ve Cu(II) kompleksinin eşleşmemiş elektron sayısının, $n=1$ olduğunu göstermiştir [88].

Dönüşümlü voltamogramda (CV) (Şekil 5.60) *Br-azo*, *Br-tk* ve $[Cu(Br-tk)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ bileşiklerinin 1 mM lık asetonitrildeki çözeltilerinin değişik potansiyel aralıklarında taramaları yapılmış ve bazı karakterisitk indirgenme pikleri belirlenmiştir. *Br-azo* bileşiğinde azo grubuna ait $N=N \rightarrow NH-N$ indirgenme piki $E_{pc} = -0,82$ V da, *Br-tk*'da $E_{pc} = -0,79$ V da çok az kayma ile gözlenmiştir. *Br-azo* da gözlenmediği halde *Br-tk* da bulunan azometin grubuna ait $CH=N \rightarrow CH_2-NH$ indirgenme piki $E_{pc} = -0,32$ V da gözlenmiştir. Cu(II) kompleksinde $N=N$ ve $C=N$ grubundan şelatasyon nedeniyle $N=N$ indirgenme piki $E_{pc} = -0,59$ V da yüksek kayma ile gözlenirken, $CH=N$ grubu ait indirgenme piki gözlenememiştir [90-92].



Şekil 5.60. *Br-azo*, *Br-tk* ve *BrtkCu* bileşiklerine ait dönüşümlü voltamogramları

Bu veriler ışığında *Br-tk* bileşiği ikidişli (bidentat) ligand olarak davrandığı ve tetragonal yapıdaki Cu(II) kompleksinin $[Cu(Br-tk)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ kapalı formülünde olduğu sonucuna varılmıştır. İletkenlik ölçümleri klorür iyonlarının katyonik kompleksin "karşıt iyonu" olarak koordinasyon küresinin dışına bağlandığını göstermiştir.

5.4. Bileşiklerin Antibakteriyel Aktiviteleri

5.4.1. Antibakteriyel aktiviteye ait deneysel sonuçlarının yorumu

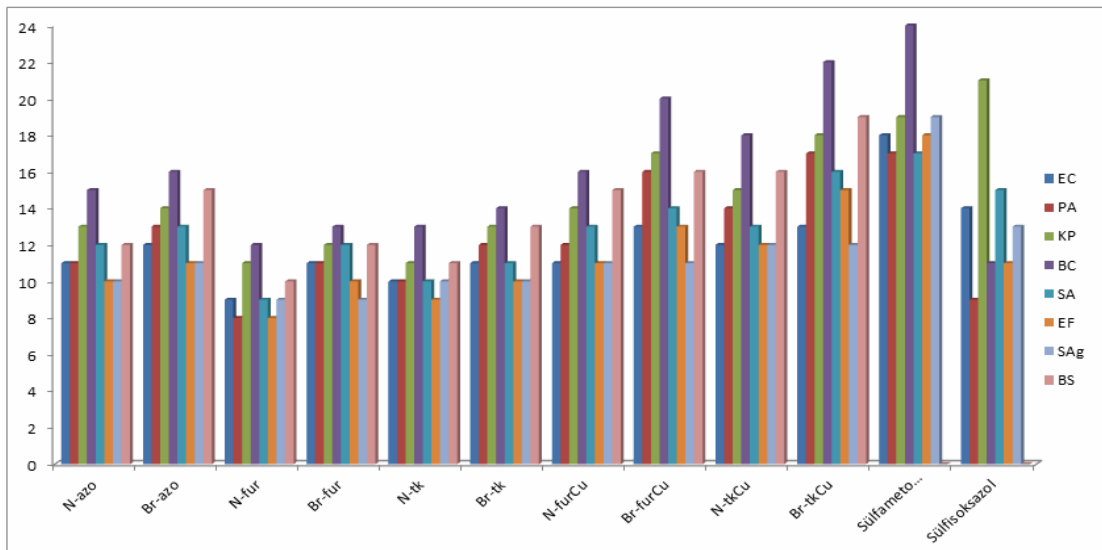
Bileşiklerin Gram negatif bakterilere, *E. coli* ATCC 11230 (EC), *P. aeruginosa* ATCC 15442 (PA), *K. pneumonia* ATCC 70063 (KP) ve Gram pozitif bakterilere, *B. cereus* NRRL-B-3711 (BC), *S. aureus* ATCC 6538 (SA), *E. faecalis* ATCC 29212 (EF), *S. agalactiae* ATCC 13813(SAg), *B.subtilis* ATCC 6633 (BS) karşı antibakteriyel aktiviteleri disk difüzyon (mm zon çapı) ve mikrodilusyon (MİK; µg/mL ve mM) yöntemlerine göre belirlenmiştir.

Bileşiklerin aktivitelerini karşılaştırmak için pozitif kontrol olarak sulfametoksazol ve sulfisoksazol antibiyotikleri kullanılmıştır. Üriner sistemdeki Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan sulfametoksazol DNA sentezinde önemli bir metabolit olan folik asit sentezini inhibe ederken, sulfisoksazol DNA'nın yapı taşı olan nükleik asit sentezini inhibe eder.

Disk difüzyon yöntemine göre, aktivite sonuçları ölçülen zon çapı olarak Çizelge 5.8' de verilmiş ve bakterilere karşı aktiflikleri Şekil 5.61'de karşılaştırılmıştır. Azo pirazol bileşikleri bakterilere karşı geniş bir aralıkta aktivite göstermiştir ve belirlenen zon çapları 8-21 mm arasında değişmektedir. Bileşiklerin bakterilere karşı etkinlik bölgesi (mm zon çapı) arttıkça aktiflik derecesi de artmaktadır. Bileşikler içerisinde *BrfurCu* ve *BrtkCu* komplekslerinin genelde yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir [93,94]. *BrtkCu* kompleksi Gram pozitif bakterilerden *B. Cereus*'a karşı 22 mm zon çapı ile en yüksek aktiviteye sahiptir. *N-fur* ligandı ise bakterilere karşı çoğunlukla düşük aktivite göstermiştir. Pozitif kontrol, sulfametoksazol ve sulfisoksazol *B. subtilis*'e karşı aktivite göstermezken bileşikler 10-19 mm zon çapı ile geniş bir aralıkta aktivite göstermiştir.

Çizelge 5.8. Disk difüzyon yöntemine göre ölçülen mm zon çapları
(100 µg/disk)

Bileşik	Gram negatif bakteriler (mm, zon çapı)			Gram pozitif Bakteriler (mm, zon çapı)				
	<i>EC</i>	<i>PA</i>	<i>KP</i>	<i>BC</i>	<i>SA</i>	<i>EF</i>	<i>SAg</i>	<i>BS</i>
<i>N-azo</i>	11	11	13	15	12	10	10	12
<i>Br-azo</i>	12	13	14	16	13	11	11	15
<i>N-fur</i>	9	8	11	12	9	8	9	10
<i>Br-fur</i>	11	11	12	13	12	10	9	12
<i>N-tk</i>	10	10	11	13	10	9	10	11
<i>Br-tk</i>	11	12	13	14	11	10	10	13
<i>N-furCu</i>	11	12	14	16	13	11	11	15
<i>Br-furCu</i>	13	16	17	20	14	13	11	16
<i>N-tkCu</i>	12	14	15	18	13	12	12	16
<i>Br-tkCu</i>	13	17	18	22	16	15	12	19
Sülfametoksazol	18	17	19	24	17	18	19	-
Sulfisoksazol	14	9	21	11	15	11	13	-



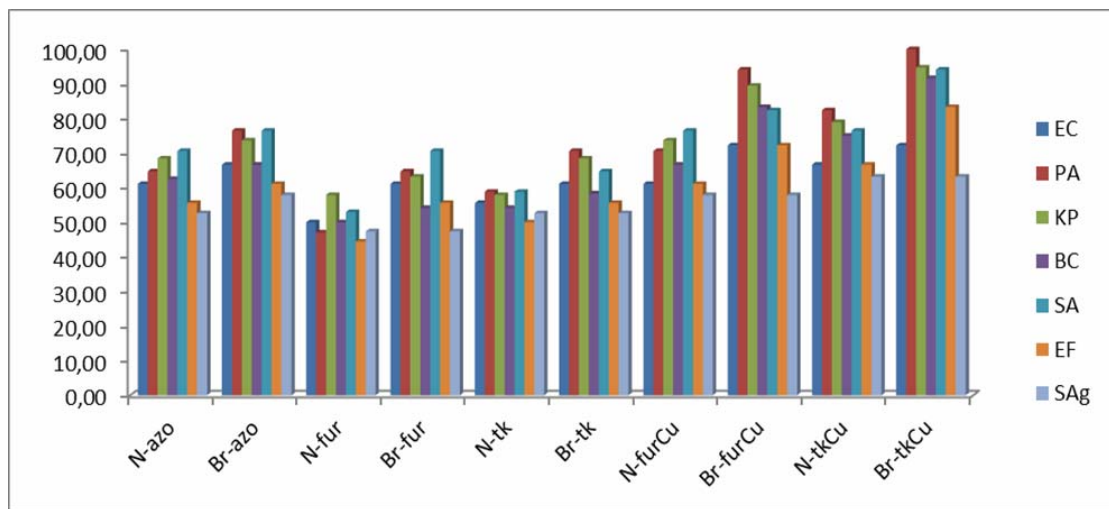
Şekil 5.61. Bileşiklerin aktifliklerinin (mm zon çapı) karşılaştırılması

Bileşiklerin pozitif kontrol sülfametoksazol'e karşı % inhibisyon değerleri Çizelge 5.9'da verilmiştir. *BrtkCu* kompleksi bakteriler içerisinde *P. aeruginosa* karşı %100 (Şekil 5.62) ile en yüksek % inhibisyona sahiptir [95].

Çizelge 5.9. Bileşiklerin Sülfametoksazol'e karşı % inhibisyonu

Bileşik	Gram negatif bakteriler			Gram pozitif bakteriler			
	<i>EC</i>	<i>PA</i>	<i>KP</i>	<i>BC</i>	<i>SA</i>	<i>EF</i>	<i>SAG</i>
<i>N-azo</i>	61,11	64,71	68,42	62,50	70,59	55,56	52,63
<i>Br-azo</i>	66,67	76,47	73,68	66,67	76,47	61,11	57,89
<i>N-fur</i>	50,00	47,06	57,89	50,00	52,94	44,44	47,37
<i>Br-fur</i>	61,11	64,71	63,16	54,17	70,59	55,56	47,37
<i>N-tk</i>	55,56	58,82	57,89	54,17	58,82	50,00	52,63
<i>Br-tk</i>	61,11	70,59	68,42	58,33	64,71	55,56	52,63
<i>N-furCu</i>	61,11	70,59	73,68	66,67	76,47	61,11	57,89
<i>Br-furCu</i>	72,22	94,12	89,47	83,33	82,35	72,22	57,89
<i>N-tkCu</i>	66,67	82,35	78,95	75,00	76,47	66,67	63,16
<i>Br-tkCu</i>	72,22	100	94,74	91,67	94,12	83,33	63,16

EC:*E.coli* ATCC 11230, *PA*:*P.aeruginosa* ATCC 15442, *KP*:*K. pneumonia* ATCC 70063, *BC*:*B. cereus* NRRL-B-3711, *SA*:*S. aureus* ATCC 6538, *EF*:*E. faecalis* ATCC 29212, *SAG*:*S. Agalactiae* ATCC 13813, *BS*:*B.subtilis* ATCC 6633



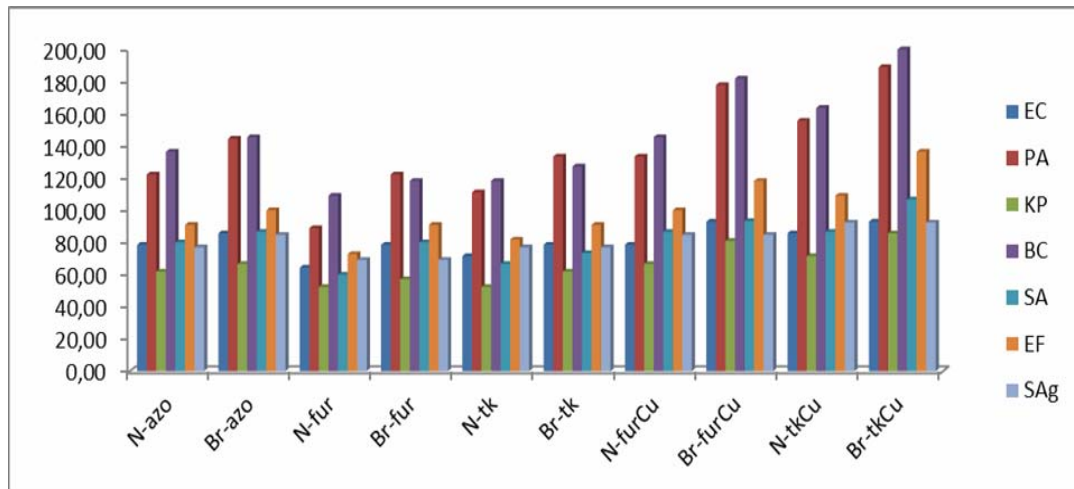
Şekil 5.62. Bileşiklerin Sülfametoksazol'e karşı % inhibisyonu

Bileşiklerin pozitif kontrol sulfisoksazol'e karşı % inhibisyon değerleri Çizelge 5.10' da verilmiştir. *BrtkCu* kompleksi bakteriler içerisinde *B. Cereus*'a karşı % 200 (Şekil 5.63) ile en yüksek % inhibisyona sahiptir [95].

Çizelge 5.10. Bileşiklerin Sulfisoksazol'e karşı % inhibisyonu

Bileşik	Gram negatif bakteriler			Gram pozitif bakteriler			
	<i>EC</i>	<i>PA</i>	<i>KP</i>	<i>BC</i>	<i>SA</i>	<i>EF</i>	<i>SAG</i>
<i>N-azo</i>	78,57	122,22	61,90	136,36	80,00	90,91	76,92
<i>Br-azo</i>	85,71	144,44	66,67	145,45	86,67	100,00	84,62
<i>N-fur</i>	64,29	88,89	52,38	109,09	60,00	72,73	69,23
<i>Br-fur</i>	78,57	122,22	57,14	118,18	80,00	90,91	69,23
<i>N-tk</i>	71,43	111,11	52,38	118,18	66,67	81,82	76,92
<i>Br-tk</i>	78,57	133,33	61,90	127,27	73,33	90,91	76,92
<i>N-furCu</i>	78,57	133,33	66,67	145,45	86,67	100	84,62
<i>Br-furCu</i>	92,86	177,78	80,95	181,82	93,33	118,18	84,62
<i>N-tkCu</i>	85,71	155,56	71,43	163,64	86,67	109,09	92,31
<i>Br-tkCu</i>	92,86	188,89	85,71	200	106,67	136,36	92,31

EC:*E.coli* ATCC 11230, *PA*:*P.aeruginosa* ATCC 15442, *KP*:*K. pneumonia* ATCC 70063, *BC*:*B. cereus* NRRL-B-3711, *SA*:*S. aureus* ATCC 6538, *EF*:*E. faecalis* ATCC 29212, *SAG*:*S. Agalactiae* ATCC 13813, *BS*:*B.subtilis* ATCC 6633



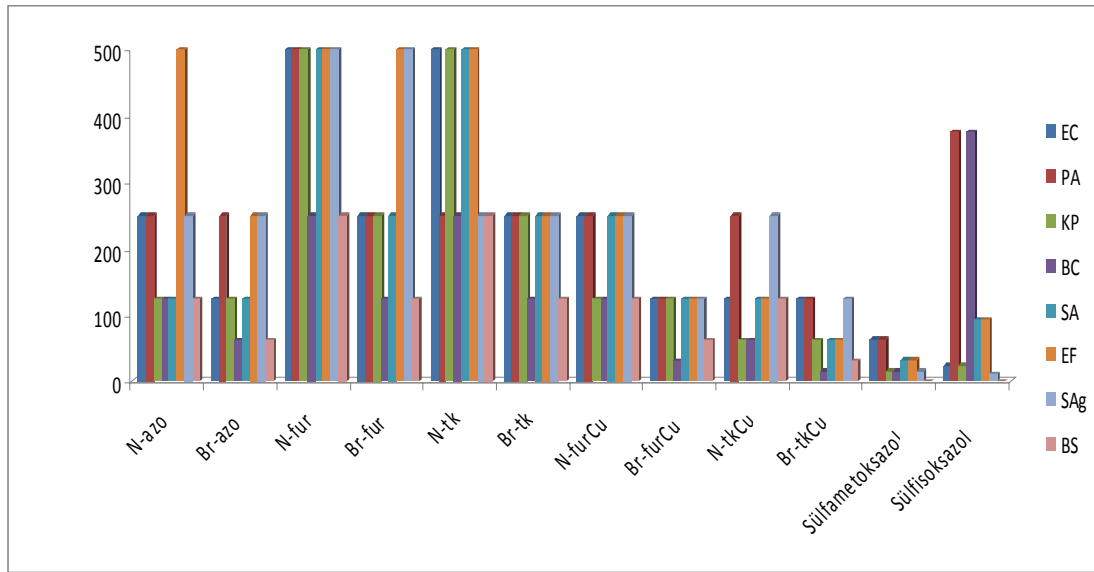
Şekil 5.63. Bileşiklerin Sulfisoksazol'e karşı % inhibisyonu

Mikrodilüsyon yöntemine göre bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri belirlenmiş ve aktivite sonuçları (MİK) $\mu\text{g/mL}$ ve mM olarak Çizelge 5.11 ve Çizelge 5.12' de verilmiştir. Azo pirazol bileşiklerinin test edilen bakterilere karşı aktiflikleri (MİK) 15,51-500 $\mu\text{g/mL}$ aralığında değişmektedir (Şekil 5.64). Bileşikler özellikle de *BrtkCu* kompleksi (15,51 $\mu\text{g/mL}$) *B.cereus*' a karşı en yüksek aktifliğe sahiptir. Pozitif kontrol olarak kullanılan sulfametoksozol ve sulfisoksazol antibiyotikleri *B.subtilise* karşı aktivite göstermezken bileşikler (MİK) 31,25-250 $\mu\text{g/mL}$ lik geniş bir aralıkta aktiviteye sahiptir [82,93,94].

Çizelge 5.11. Bileşiklere ait MİK ($\mu\text{g/mL}$) değerleri

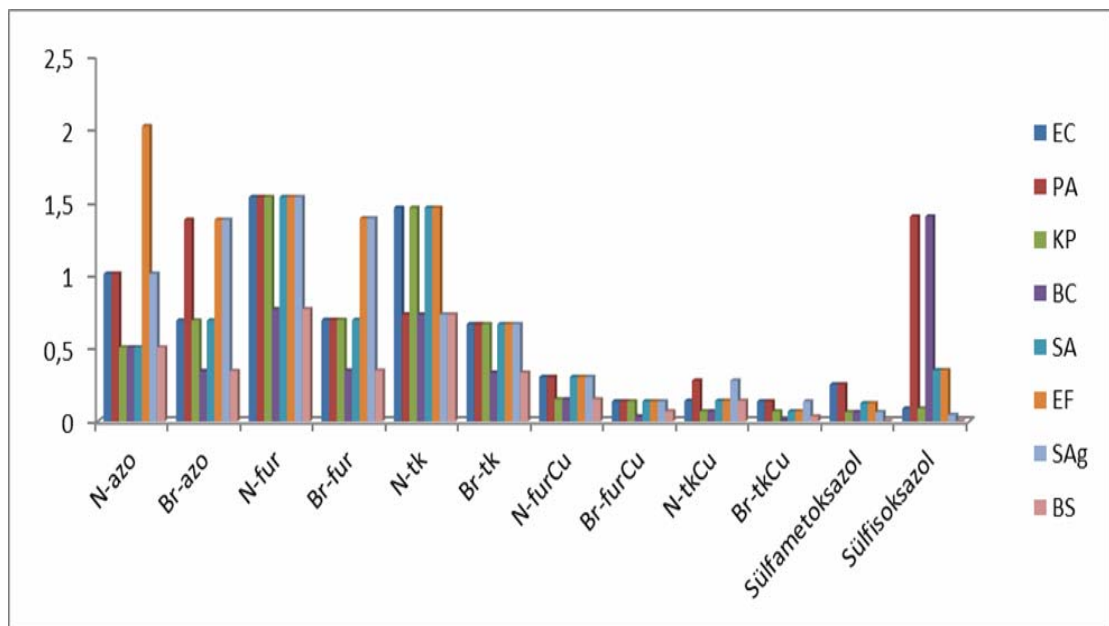
Bileşik	Gram Negatif Bakteri ($\mu\text{g/mL}$)			Gram Pozitif Bakteri ($\mu\text{g/mL}$)				
	<i>EC</i>	<i>PA</i>	<i>KP</i>	<i>BC</i>	<i>SA</i>	<i>EF</i>	<i>SAG</i>	<i>BS</i>
<i>N-azo</i>	250	250	125	125	125	500	250	125
<i>Br-azo</i>	125	250	125	62,50	125	250	250	62,50
<i>N-fur</i>	500	500	500	250	500	500	500	250
<i>Br-fur</i>	250	250	250	125	250	500	500	125
<i>N-tk</i>	500	250	500	250	500	500	250	250
<i>Br-tk</i>	250	250	250	125	250	250	250	125
<i>N-furCu</i>	250	250	125	125	250	250	250	125
<i>Br-fur Cu</i>	125	125	125	31,25	125	125	125	62,50
<i>N-tkCu</i>	125	250	62,50	62,50	125	125	250	125
<i>Br-tk Cu</i>	125	125	62,50	15,50	62,50	62,50	125	31,25
Sülfametoksozol	64	64	16	16	32	32	16	-
Sülfisoksazol	23,50	375	23,50	375	93,75	93,75	11,80	-

EC:*E.coli* ATCC 11230, *PA*:*P.aeruginosa* ATCC 15442, *KP*:*K. pneumonia* ATCC 70063, *BC*:*B.cereus* NRRL-B-3711, *SA*:*S. aureus* ATCC 6538, *EF*:*E. faecalis* ATCC 29212, *SAG*:*S. Agalactiae* ATCC 13813, *BS*:*B.subtilis* ATCC 6633



Şekil 5.64. Bileşiklerin aktivite ($\mu\text{g/mL}$, MİK) karşılaştırması

Azo pirazol bileşiklerin milimolar aktiflikleri (Çizelge 5.12) ise 0,011- 2,024 mM (MİK) aralığında değişmektedir ve *Br-tkCu* kompleksi Gram pozitif bakterilerden *B.cereus*' a karşı 0,011 mM lık aktivite ile en yüksek aktifliğe sahiptir (Şekil 5.65). Bileşikler içerisinde *Br-furCu* ve *BrtkCu* kompleksi genelde daha aktiftir, ayrıca derişim bazında pozitif kontrol, Sülfametoksazol ve Sülfisoksazol den daha yüksek aktivite göstermiştir.



Şekil 5.65. Bileşiklerin aktivite (mM, MİK) karşılaştırması

Çizelge 5.12. Bileşiklere ait MİK değerleri (mM)

Bileşik	Gram Negatif Bakteri (µg/mL)			Gram Pozitif Bakteri (µg/mL)				
	<i>EC</i>	<i>PA</i>	<i>KP</i>	<i>BC</i>	<i>SA</i>	<i>EF</i>	<i>SAg</i>	<i>BS</i>
<i>N-azo</i>	1,012	1,012	0,506	0,506	0,506	2,024	1,012	0,506
<i>Br-azo</i>	0,691	1,381	0,691	0,345	0,691	1,381	1,381	0,345
<i>N-fur</i>	1,537	1,537	1,537	0,769	1,537	1,537	1,537	0,769
<i>Br-fur</i>	0,696	0,696	0,696	0,348	0,696	1,392	1,392	0,348
<i>N-tk</i>	1,465	0,733	1,465	0,733	1,465	1,465	0,733	0,733
<i>Br-tk</i>	0,667	0,667	0,667	0,333	0,667	0,667	0,667	0,333
<i>N-furCu</i>	0,305	0,305	0,152	0,152	0,305	0,305	0,305	0,152
<i>Br-fur Cu</i>	0,138	0,138	0,138	0,034	0,138	0,138	0,138	0,069
<i>N-tkCu</i>	0,141	0,281	0,07	0,07	0,141	0,141	0,281	0,141
<i>Br-tk Cu</i>	0,136	0,136	0,068	0,011	0,068	0,068	0,136	0,034
Sülfametoksa zol	0,253	0,253	0,063	0,063	0,126	0,126	0,063	-
Sülfisoksazol	23,50	375	23,50	375	93,75	93,75	11,80	-

EC:*E.coli* ATCC 11230, *PA*:*P.aeruginosa* ATCC 15442, *KP*:*K. pneumonia* ATCC 70063, *BC*:*B.cereus* NRRL-B-3711, *SA*:*S. aureus* ATCC 6538, *EF*:*E. faecalis* ATCC 29212, *SAg*:*S. Agalactiae* ATCC 13813, *BS*:*B.subtilis* ATCC 6633

6. YORUMLAR

Azo-pirazol grubu içeren diamin bileşiklerinden *N*-azo ve *Br*-azo'nun, tiyofen/furan-2-karboksaldehit ile katılma tepkimesiyle Schiff bazları;

- ✓ 3-amino-5-(furan-2-karboksaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (*N-fur*)
- ✓ 3-amino-5-(furan-2-karboksaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (*Br-fur*)
- ✓ 3-amino-5-(tiyofen-2-karboksaldimin)-4-(3-nitro-fenilazo)-1H-pirazol (*N-tk*)
- ✓ 3-amino-5-(tiyofen-2-karboksaldimin)-4-(3-bromo-fenilazo)-1H-pirazol (*Br-tk*)

ve Cu(II) kompleksleri sentezlenmiştir.

Bileşiklerin yapıları, elementel analiz, spektroskopik yöntemler (^1H - ^{13}C NMR, LC-MS, FT-IR, UV-vis), TGA/DTA eğrisi, molar iletkenlik, manyetik duyarlık ve dönüşümlü voltamogram (CV) ile aydınlatılmıştır. Monomerik $[\text{Cu}(\text{N-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{Br-fur})_2]\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{N-tk})_2]\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Cu}(\text{Br-tk})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksleri tetragonal geometriye sahiptir.

Sentezlenen bileşiklerin çeşitli Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı aktiflikleri disk difüzyon (mm zon çapı) ve mikrodilüsyon (MİK, $\mu\text{g/mL}$, mM) yöntemleri ile belirlenmiştir. Aktivite sonuçlarına göre, Cu(II) kompleksleri aminlerden ve Schiff bazlarından daha yüksek aktiviteye sahiptir. *Br*-süstitüe bileşiklerin aktifliği, NO_2 -süstitüe bileşikler daha yüksektir. *Br-tkCu* kompleksinin bakterilere karşı özellikle de *B. cereus*' a karşı etkinliği en fazladır.

Aktiflik sıralaması: Kompleks > amin > ligand şeklindedir.

Sülfametoksazol ve sülfisoksazol antibiyotikleri *B. Subtilis*' e karşı aktiflik göstermezken bileşikler *B. Subtilis*' e karşı geniş bir aralıkta etkinlik derecesine sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Demirci, K.S., Demirci, S., Kurt, M., "Synthesis, structure characterization and antimicrobial evaluation of 4-(substituted phenylazo)-3,5-diacetamido-1H-pyrazoles", **Spectrochim. Acta Part A**, 106:12-18 (2013).
2. Ün, R., "Organik Kimya," **İstanbul Üniversitesi Yayınları**, ikinci baskı, İstanbul, 65:361, 740-756 (1990).
3. Sujamol, M.S., Athira, C.J., Sindhu, Y., Mohanan, K., "Synthesis, spectroscopic characterization, electrochemical behaviour and thermal decomposition studies of some transition metal complexes with an azo derivative", **Spectrochim. Acta Part A**, 75: 106-112 (2010).
4. Seyhan, S., "Bazı Gıdalarda Tartrazin ve İndigotin'in Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi Yöntemi ile Tayini" Yüksek Lisans Tezi, **Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, İstanbul, (2006).
5. Chen, Z., Huang, F., Wu, Y., Gu, D., Gan, F., "Synthesis of nickel(II) complexes of α -isoxazolylazo- β -diketones and their absorption of spin-coating films and thermal properties for HD-DVD-R", **Inorg. Chem. Commun**, 9: 21-24 (2006).
6. Li, X.Y., Wu, Y.Q., Gu, D.H., Gan, F.X., "Optical characterization and blu-ray recording properties of metal(II) azo barbituric acid complex films", **Mater Sci. Eng. B**, 158: 53-57 (2009).
7. Li, X., Wu, Y., Gu, D., Gan, F., "Spectral, thermal and optical properties of metal(II) azo complexes for optical recording media", **Dyes Pigments**, 86: 182-189 (2010).
8. Dincalp, H., Toker, F., Durucasu, I., Avcıbası, N., İclı, S., "New thiophene-based azo ligands containing azo methine group in the main chain for the determination of copper(II) ions.", **Dyes and Pigments**, 75: 11-24 (2007).
9. Cidalia, M., Castro, R., Schellenberg, P., Belsley, M., Mauricio, A., Fonseca, C., Fernandes, S.S.M., Manuele, M., Raposo, M., "Design, synthesis and evaluation of redox, second order nonlinear optical properties and theoretical DFT studies of novel bithiophene azo dyes functionalized with thiadiazole acceptor groups", **Dyes and Pigments**, 95: 392-399 (2012).

10. Gaber, M.; El-Sayed, Y.S., El-Baradie, K.; Fahmy, R.M., "Cu(II) complexes of monobasic bi- or tridentate (NO, NNO) azo dye ligands: Synthesis, characterization, and interaction with Cu-nanoparticles", **J. of Molecular Structure**, 1032: 185-194 (2013).
11. Zamani, K., Faghihi, K., Tofighiet, T., Shariatzadeh, M.R., "Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Pyridyl and Naphthyl Substituted 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives", **Turk. J. Chem**, 28:95-100 (2004).
12. Fernandez, E.R., Menzano, J.L., Benito, J.J., Hermosa, R., Monte, E., Criado, J.J., "Thiourea, triazole and thiadiazine compounds and their metal complexes as antifungal agents", **J. Inorg. Biochem**, 99:1558-1572 (2005).
13. Karci, F., Sener, N., Yamaç, M., Şener, İ., "The synthesis, antimicrobial activity and absorption characteristics of some novel heterocyclic disazo dyes", **Dyes and Pigments**, 80: 47–52 (2009).
14. Karci, F., Demirçalı, A., Karci, F., Şener, İ., Kara, İ., Uçun, F., "The synthesis, spectroscopic properties and theoretical calculation of some novel disperse disazo dyes derived from 3-amino-5-hydroxy-1-phenylpyrazole" **Journal of Molecular Structure** 935: 19–26 (2009).
15. Hwang, J.Y., Windisch, M.P., Jo, S., Kim K, Kong S, Kim H.C., Kim S, Kim H., Lee M.E., Kim Y, Choi J, Park D.S., Park E, Kwon J., Name J., Ahn S., Cechetto J., Kim J., Liuzzi M., No Z., Lee J., "Discovery and characterization of a novel 7- aminopyrazolo[1,5- α]pyrimidine analog as a potent hepatitis C virus inhibitor", **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 22: 7297–7301 (2012).
16. Dwyer, F.B., Mayhaw, E., Roe, E.M.F., Shulman, A., "Inhibition Of Landschutz Ascites Tumour Growth By Metal Chelates Derived From 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-Phenanthroline", **Br. J. Cancer**, 19:195-199 (1965).
17. El-Sherif, A.A., Eldebss M.A.T., "Synthesis, Spectral characterization, solution equilibria, in vitro antibacterial and cytotoxic activities of Cu(II), Ni(II), Mn(II), Co(II) and Zn(II) complexes with Schiff base derived from 5- bromo salicylaldehyde and 2-aminomethylthiophene", **Spectrochim. Acta Part A**, 79:1803-1814 (2011).
18. Jayabalakrishnan, C., Natarajan, K., "Ruthenium(II) carbonyl complexes with tridentate Schiff bases and their antibacterial activity", **Trans. Met. Chem**, 27:,75-79 (2002).

19. Al-Sha, N.H., "Antimicrobial Activity and spectral, Magnetic and Thermal, Studies of Some Transition Metal Complexes of a Schiff Base Hydrazone Containing a Quinoline Moiety", **Molecules**, 12:1080-1091 (2007).
20. Jeong, B.G., Rim, C.-P., Chae, H.-N., Chio, K.-H., Nam, K.-C., Cho, Y.-K., "Synthesis and Characterization of schiff Base-Cu(II) Complexes Derived from 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyde and Aliphatic Diamines", **Bull. Korean. Chem. Soc**, 17: 688-689 (1996).
21. You, Z.L., Zhu, H.L., Liu, W.S., "Solvolthermal Syntheses and Crystal Structures of Three Linear Trinuclear Schiff Base Complexes of Zinc(II) and Cadmium(II)", **Z. Anorg. Allg. Chem**, 630: 1617-1622 (2004).
22. Omar, M.M., Mohamed, G.G., Ibrahim, A.A., "Spectroscopic characterization of metal complexes of novel Schiff base. Synthesis, thermal and biological activity studies", **Spectrochimica Acta Part A**, 73: 358–369 (2009).
23. Balasubramanian, K.P., Paramesweri, K., Chinnusemy, V., Prabhakaran, R., Natarajan, K., "Synthesis, characterization, electro chemistry, catalytic and biological activities of ruthenium(III) complexes with bidentate N, O/S donor ligands", **Spectrochim. Acta Part A**, 65: 678-683 (2006).
24. Daniel, V. P., Murukan, B., Sindhu, Kumari, B., Mohanan, K., "Synthesis, spectroscopic characterization, electrochemical behaviour, reactivity and antibacterial activity of some transition metal complexes with 2-(N-salicylidene amino)-3-carboxyethyl-4,5-dimethylthiophene", **Spectrochimica Acta Part A**, 70: 403–410 (2008).
25. Şenol, C., Havyalı, Z., Dal, H., Hökelek, T., "Synthesis, characterizations and structures of NO donor Schiff base ligands and Nickel(II) and copper(II) complexes", **J. of Molecular Structure**, 997: 53-59 (2011).
26. F. R. Japp, F. Klingemann, **Ber.** 20, 2942: 3284-3398 (1887).
27. Stanovnik, B.; Steve, J.; Product Class One: Pyrazoles. **Science of synthesis**, 12:15-225 (2002).
28. Rageh, N.M.; "Elektronic spectra, solvatochromic behaviour and acidity constant of p-arylazo malononitrile"; **Canadian J. Of Analytical Sci. And Spectroscopy**, 48(3):189-195 (2003).

29. Turan, N., Çolak, N., Şekerci, M., "Synthesis and Characterization of Cu(II), Ni(II) and Cd(II) Complexes With 3,5-Diamino-4-(4-Bromo-Phenylazo)-1H-Pyrazole", **IJNES**, 2 (3): 27-32 (2008).
30. El-Fahham, Hassan Attia; Synthesis of some new pyrazoloazo and pyrazoloazine derivatives. **Egyptian J. Of Farm. Sci**, 33(3-4):561-570 (1992).
31. El-Fahham, H.A., et.al., "Studies on 3,5-diaminopyrazoles; new routes for the synthesis of new pyrazoloazines and pyrazoloazoles". **Liebigs Annalen der Chemie**, (8): 819-822 (1988).
32. Wrubel, J., Mayer, R.; "Reaction of arylazomalononitriles with hydroxylamine to give 3,5- diamino-4-arylazoheterocycles", **Zeitschrift fuer chemie**, 24(7):256-257 (1984).
33. Emandi, A., Serban, I., Bandula, R., "Synthesis of some new solvatochromic 1(4)- substituted Pyrazol-5-one Azo derivatives", **Dyes and Pigments**, 41:63-77 (1999).
34. El-Sharief A. M.Sh; et.al., **Heteroatom Chemistry**, 16(3):218-225 (2005).
35. Ertan, N., Eydurhan, F., "The synthesis of some hetarylazopyridone dyes and solvent effects on their absorption spectra", **Dyes and Pigments**, 27(4):313-320 (1995).
36. Ertan, N., "Synthesis of some hetarylazopyrazolone dyes and solvent effects on their absorption spectra", **Dyes and Pigments**, 44(1):41-48 (2000).
37. Greksak, M., Subik, J.; Baroskova, Z. Greksakova, O. Relationship between the structure of carbonylcyanide phenylhydrazones and the inhibition of growth of microorganisms and the stimulation of respiration of yeast cells and rat liver mitochondria; **Folia Microbiologia**, 22(5):386-395 (1977).
38. Rageh, N.M.; "Electronic spectra, solvatochromic behaviour and acidity constants of some p-arylazomalononitrile", **Canadian J. Of Analytical Sci. And Spectroscopy**, 48(3): 189-195 (2003).
39. Ho, Y.W.; Wang, I.J., "Heterocyclic monoazo dyes derived from 3-cyano- 2(1H) -pyridinethione. Part2. 2-[[4- (Arylazo) -3,5-disubstituted pyrazol-1-yl]carbonyl]-thieno[2,3-b] pyridine derivatives", **Dyes and Pigments**, 29(4): 295-304 (1995).

40. Spiegelman, Bruce M. USA patent no: 2004-586359 (2004).
41. Fan, Jinhong; Kutsyy, Vaisberg, Eugeni A.;USA patent no: 2006-014135 (2006).
42. Hirata, Yoko; Nagatsu, Toshiharu; **Toxicology**, 216(1): 9-14 (2005).
43. Tsuchii, Hiroshi; Ono, Kazugashi; Onodera, Nobuo; Wataya, Masatuka; JP patent no:50008093.
44. Zsolnai, Tibor., "Attempts to discover new fungistats.", **Biochemical Pharmacology**, 1383:285-318 (1964).
45. Yazdanbakhsh, M.R., Yousefi, H., Mamaghani, M., Moradi, E.O., Rassa, M., Pouramir, H., Bagheri, M. , "Synthesis, spectral characterization and antimicrobial activity of some new azo dyes derived from 4,6-dihydroxypyrimidine", **Journal of Molecular Liquids**, 169: 21–26 (2012).
46. Hirsh, Bodo, β -imino- α -arylhydrazonobutyronitriles or β -amino- α -aryl azocrotonitriles (1966) *Patent No: DD 44424*.
47. Zhang, Zaihui; Daynard, Timothy S.; Chafeeu, Mikhail a.; Wang, Shisen; Chopiuk, Greg B.; Sviridov, sergei V. Preparation of hydrazono diamino pyrazoles as integrinlinked kinase inhibitors with antiproliferative activity.(2003) Patent No: US 2003060453.
48. Zhang, Z. And Daynard, T.S.; Preparation of hydrazonodiaminopyrazoles as integrin-linked kinase inhibitors with antiproliferative activity. US patent no: 2001-335265P.
49. Zhang, Z., et. al., antipreparation of hydrazonodiaminopyrazoles with antiproliferative activity US patent no: 2003060453.
50. Zhang, Z., et. al. Preparation of pyrazole compounds as cell proliferation inhibitors. US patent no: 2000-544908.
51. Jain, S. K., Chourasia, M. K., "Pharmaceutical Approaches To Colon Targeted Drug Delivery Systems", **J. of Pharm Pharmaceut Sci**, 6 (1): 33-66, (2003).
52. <http://www.belgeler.com/blg/2w6z/azo-gida-boyarmadde>
53. http://en.wikipedia.org/wiki/Azobenzene_reductase

54. Deba, T., Choudhury, D., Guina, P.S., Saha, M.B., Chakrabartib, G., Dasa, S., "A complex of Co(II) with 2-hydroxyphenylazo-2'-naphthol (HPAN) is far less cytotoxic than the parent compound on A549lung carcinoma and peripheral blood mononuclear cells: Reasons for reduction in cytotoxicity", **Chemico Biological Interactions**, 189:206–214 (2011).
55. Şengel, Türk C.T, Hasçiçek, C., Gönül, N., "Kolona Hedeflenen İlaç Taşıyıcı Sistemler", **J. Fac. Pharm. Ankara Uni**,35 (2): 125 - 148 , (2006).
56. Özbülbül, A., "Oligefenol Esaslı Yeni Tip Oligomer Schiff Bazlarının Sentezi ve Karakterizasyonu", Yüksek Lisans Tezi, **Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Adana, (2006).
57. Gündüz, T., Koordinasyon Kimyası, **Bilge Yayıncılık**, Ankara, 334s, 1994.
58. Atakol, O., Tatar, L., Akay, M.A., Ülkü, D., "Crystal Structures of [n-n,N'-bis (salisilidene)-3-propanediaminatozinc(II)Homodinuclear Complex Metanol Solvate", **Analytical Sciences**, 15: 199-200 (1999).
59. Cotton, F.A., Wilkinson, G., "Advanced Inorganic Chemistry." **3th. ed., John Wiley & Sons Inc., New York** , 836-838, 846, 892-894 (1972).
60. Yazdı, A. V., Lepilleur, E., Singley J., Liu, W., Adamsky, F. A., Enic, R. M., Beckman, E. J., Highly Carbon Dioxide Soluble Surfactants, Dispersants and Chelating Agents., **Fluid Phase Equilibria**, 117:297-303 (1996).
61. Özsen, İ., "Diaminlerle Bazı Yeni Schiff Bazlarının ve Bunların Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antibakteriyel Aktiviteleri", Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, (2010).
62. E. Kesioğlu, A. Balaban Gündüzalp, S. Çete, F. Hamurcu, B. Erk, "Cr(III), Fe(III) and Co(III) complexes of tetradentate (ONNO) Schiff base ligands: Synthesis, characterization, properties and biological activity", **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, 70(3), 634-640, 2008.
63. E. Erdem, E. Yıldırım Sarı, R. Kılıçarslan, N. Kabay, "Synthesis and characterization of azo-linked Schiff bases and their nickel(II), copper(II), and zinc(II) complexes", **Transition Metal Chemistry**, 34: 167-174 (2009).

64. Erdik, E., Silverstein "Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler", 2. baskı, **Gazi Kitapevi**, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi (1998).
65. Aksu, M., "Çinko(II), Kadmiyum(II) ve Hg(II) İyonları ile Schiff Bazları Arasında Mono-, Di- ve Tri nükleer Komplekslerin Hazırlanması ve Analitik Amaçla Kullanılabilirliklerinin Araştırılması", **Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, (2001).
66. Özelcanat, Ç., "Yeni Tip Schiff Bazları ve Metal Komplekslerinin Sentezi Ve Karakterizasyonu", **Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü**, Adana, (2008).
67. Zarei, M., Jarrahpour, A., "Green and efficient synthesis of azo Schiff bases", **Iranian Journal of Science & Technology**, (2011) A3: 235-242.
68. Kalia, S.B., Kaushal, G., Kumar, M., Cameotra, S.S., Sharma, A., Verma, M.L., Kanwar, S.S., "Antimicrobial And Toxicological Studies Of Some Metal Complexes Of 4-Methylpiperazine-1-Carbodithioate And Phenanthroline Mixed Ligands", **Brazilian Journal of Microbiology** (2009) 40: 916-922.
69. İspir, E., "The synthesis, characterization, electrochemical character, catalytic and antimicrobial activity of novel, azo-containing Schiff bases and their metal complexes", **Dyes and Pigments**, 82:13–19 (2009).
70. Mohamed, G.G., Omar, M.M., Hindy, A.M.M., "Synthesis, characterization and biological activity of some transition metals with Schiff base derived from 2-thiophene carboxaldehyde and aminobenzoic acid", **Spectrochimica Acta Part A**, 62: 1140–1150 (2005).
71. Chohan, Z. H., Arif, M., Shafiq ,Z., Yaqub, M., Supuran ,C.T., "In vitro antibacterial, antifungal&cytotoxic activity of some isonicotinoylhydrazide Schiff's basee and their Cobalt(II), Copper(II), Nickel (II) and Zinc (II) complexes" **J of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, 21(1): 95-103 (2006).
72. K.P. Balasubramanian, K. Parameswari, V. Chinnusamy, R. Prabhakaran, K. Natarajan, "Synthesis, characterization, electro chemistry, catalytic and biological activities of ruthenium(III) complexes with bidentate N, O/S donor ligands", **Spectrochimica Acta Part A**, 65 678-683 (2006).

73. Geewely, N.S., "Anticandidal cytotoxicity, antitumor activities, and puriWed cell wall modulation by novel SchiV base ligand and its metal (II) complexes against some pathogenic yeasts", **Arch Microbiol**, 191:687–695 (2009).
74. Erdem, E.,Sarı, Y.E., Kılınçarslan, R.,Kabay, N., "Synthesis and characterization of azo-linked Schiff bases and their nickel(II), copper(II), and zinc(II) complexes", **Transition Met Chem**, 34:167–174 (2009).
75. Elnagdi, MH, Salam, MMM, Fahmy, HM, Ibrahim, SAM, Elias MAM., "Reactions with the arylhydrazones of a-cyanoketones: the structure of 2-arylhydrazono- 3-ketimino-nitriles", **Helvetica Chimica Acta**, 59(2):551–7, (1976).
76. Elnagdi, MH, Elgemeie, GEH, Abdelaal, FAE, "Recent developments in the synthesis of pyrazole derivatives", **Heterocycles**, 23(12):3121–53, (1985).
77. Sanyal, U; Dutta, S; Das, H; Chakraborti, S. K., " New arylsulfonylhydrazones of substituted nitrosalicylaldehydes as anticancer agents" **Indian Journal of Cancer Chemotherapy.**, 13(2): 57-63 (1991).
78. A.W. Bauer, W.M. Kirby, J.C. Sherris, M.Turck, **Am. J. Clin. Pathol.**, 45:493, (1966).
79. R.B. Mulaudzi, A.R. Ndhlala, M.G. Kulkarni, J.F. Finnie, J. Van Staden, **J. of Ethnopharmacology**, 135:330, (2011).
80. N. Sultana, A. Naz, M.S. Arayne, M.A. Mesaik, J. Mol. **Struct.** 969:17, (2010).
81. Alyar, S., Karacan, N.," Synthesis, characterization, antimicrobial activity and structure–activity relationships of new aryldisulfonamides", **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, 24(4): 986–992, (2009).
82. Ozbek, N., Alyar, S., Karacan, N., "Experimental and theoretical studies on methanesulfonic acid 1-methylhydrazide: Antimicrobial activities of its sulfonyl hydrazone derivatives", **Journal of Molecular Structure**, 938:48–53 (2009).

83. Chen, C., J. Li, L. Qian, K.C. Zheng, "Electronic structures and SARs of the isomeric complexes α -, β -, γ - Ru(mazpy)₂Cl₂] with different antitumor activities", **Journal of Molecular Structure., Theo Chem**, 728: 93–101, (2005).
84. Choan, Z., Pervez, H., Rauf, A., Scozzafava, A., Supuran, C.T., "Antibacterial Co(II), Cu(II), Ni(II) and Zn(II) Complexes of Thiadiazole Derived Furanyl, Thiophenyl and Pyrrolyl Schiff Bases", **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, 17 (2) :117–122 (2002).
85. Zhang, L.-X, Zhang, A.-J., Zhang, Z.-Y., "Synthesis and Biological Activity of 3-(2-Furanyl)-6-Aryl-1,2,4-Triazolo [3,4-b]-1,3,4-Thiadiazoles", **Molecules.**, 7: 681-689 (2002).
86. Nawar, N., Hosny, N. M., "Transition Metal Complexes of 2-Acetylpyridine o- Hydroxybenzoylhydrazone (APo-OHBH): Their Preparation , Characterisation and Antimicrobial Activity", **Chem. Pharm. Bull.**, 47(7): 944-949 (1999).
87. Çetisli, H., Karakuş, M., Erdem, E., Deligöz, H., "Synthesis, Metal Complexation and Spectroscopic Characterization of Three New Azo Compounds", **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry**, 42: 187–191, (2002).
88. Akitsu, T., Einaga Y., "Synthesis, crystal structures and electronic properties of a series of copper (II) complexes with 3,5-halogen-substituted Schiff base ligands and their solutions", **Polyhedron.**, 24:2933-2943 (2005).
89. Ahlam, M,A. Helmy, Alaa El-Shafei, M.A. Micaheh, M.A. Morsi, "Azo-hydrazo tautomerism:Further Evidence Based on Polarographic Reduction and Acidity Function of Some Hetreocyclic Compound Containing Oximino-Group," **Commun. Fac. Sci Univ. Ankara Series B.**, 40:59-72 (1994).
90. Ajaykumar, D. K., Patila, S. A., Prema ,S. B., "SNO donor Schiff bases and their Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes: synthesis, characterization, electrochemical and antimicrobial studies", **Journal of Sulfur Chemistry**, 30(2) : 145–159 (2009).
91. Ulusoy, M., Karabıyık, H., Kılınç, A.R., Aygun, M., Çetinkaya, B., Granda, G.S., "Co(II) and Cu(II) Schiff base complexes of bis(N-(4-diethylamino-2-methylphenyl)-3,5-di-tert-butylsalicylaldimine): Electrochemical and X-ray structural study", **Struct Chem**, 19:749–755 (2008).

92. Bhattacharjee, C.R., Data, C., Das, G., Mondal, P, "Green emissive salicylaldimine-based polar Schiff bases with short alkoxy tails and their copper(II)/oxovanadium(IV) complexes: synthesis and mesomorphism", **Liquid Crystals**, ,39(3):373-385 (2012).
93. Dar, R.A., Raj, K.K., "Polarographic Determination and Antimicrobial Activity of Cu(II) Complex with 4-Chlorobenzylidene-4-aminoacetanilide", **E-Journal of Chemistry**, 9(2):749-755, (2012).
94. Gunduzalp, B. A., Ozbek, N., Karacan, N., "Synthesis, characterization, and antibacterial activity of the ligands including thiophene/furan ring systems and their Cu(II), Zn(II) complexes", **Medicinal Chemistry Research**, 21 (DOI: 10.1007/s00044-011-9878-8), 2012.
95. Sandhanamalar, I.D., Vedanayaki, I., Rajavel, R., "Synthesis, spectroscopic and microbiological studies of transition Metal complexes derived from 3, 3'-diaminobenzidine with o-phthalaldehyde and 2, 3-diaminonaphthalene", **International Journal of Pharmacy & Technology**, 4(1):4018-4031, 2012.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : ÖZBAY, Hande Fecriye
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 15.03.1984 Kayseri
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : +90 539 590 58 35
 e-mail : handefozbay@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi /Fen Bilimleri Enstitüsü	2013
Lisans	Gazi Üniversitesi /Kimya Bölümü	2007
Lise	Fethiye Kemal Mumcu Anadolu Lisesi	2002

İşDeneyimi

Yıl	Yer	Görev
2010-2013	LÖSEV Özel Gıda Kontrol Lab. (Devam ediyor)	Kimyager
2008-2010	Tübitak Atal	Destek Personeli

Yabancı Dil İngilizce

Hobiler Kitap okumak, müzik dinlemek, resim yapmak, yüzmek

Yayınlar

1. Ayla Balaban Gündüzalp (corresponding Author), Hande Fecriye Özbay, "The synthesis, characterization and antibacterial activities of dinuclear Ni(II), Cu(II) and Fe(III) Schiff base complexes " , Russian Journal of Inorganic Chemistry, 57(2):(257–260), 2012.

Sempozyumlar

1. "1st International Symposium on Secondary Metabolites: Chemical, Biological and Biotechnological Properties" (ISSMET-2011), "Antibacterial Activities of Copper(II) and Iron(III) Schiff Base Complexes Containinig Thiophene/Furan Rings" konulu poster sunumu, 12-15, Eylül 2011 Denizli, Türkiye.
2. Gazi Üniversitesi XI. Ulusal Spektroskopi Kongresi "Yeni Aminopirazol Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Spektroskopik Yöntemlerle Aydınlatılması", 2009, Ankara.
3. Gazi Üniversitesi XI. Ulusal Spektroskopi Kongresi "Bazı Piperazin Grubu İçeren Heteroaromatik Schiff Bazlarının Sentezi ve Spektroskopik Yöntemlerle Karakterizasyonu", 2009, Ankara, Türkiye.
4. Ankara University Faculty of Pharmacy, ISOPS 9th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, "The Synthesis, Characterization And Antibacterial Activities Of Some Schiff Bases", 2009, Ankara, Turkey.
5. Fırat Üniversitesi 2. Ulusal Anorganik Kimya Günleri için "Diazo Grubu İçeren Heteroaromatik Schiff Bazlarının Ve Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Antibakteriyel Aktivitelerinin İncelenmesi", Elazığ, Türkiye.

6. Fatih Üniversitesi “ÇESKO”, Üniversite Öğrencileri III. Çevre Sorunları Kongresi ,”Çelik Üzerindeki Çevre Dostu Polipirol Kaplamaların Korozif Ortamdaki Yüzeyi Koruma Refleksinin Elektrokimyasal Yöntemlerle Belirlenmesi”, 2008, İstanbul, Türkiye.
7. Çukurova Üniversitesi 1.Ulusal Anorganik Kimya Günleri İçin “N,N’-Bis-(2-Hidroksi-1-Naftaliden)-1,3-Diaminopropanol Schiff Bazının Dinükleer Fe(III), Ni(II)ve Cu(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Anti bakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi”, 2007, Adana, Türkiye.
8. Çukurova Üniversitesi 1.Ulusal Anorganik Kimya Günleri İçin “Onno Tipi Schiff Bazı İle Dinükleer Fe(III), Ni(II)ve Cu(II) Komplekslerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması Ve Anti bakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi”, 2007, Adana, Türkiye.