

**ÇEŞİTLİ SÜLFONAMİT TÜREVLERİ VE BUNLARIN BAZI GEÇİŞ
METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, ANTİMİKROBİYAL
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Halime Güzin ASLAN

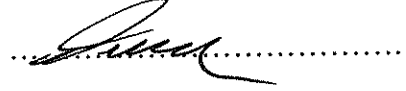
**DOKTORA TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAZİRAN 2008
ANKARA**

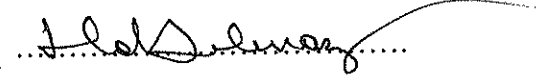
Halime Güzin ASLAN tarafından hazırlanan ÇEŞİTLİ SÜLFONAMİD TÜREVLERİ VE BUNLARIN BAZI GEÇİŞ METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN İNCELENMESİ adlı bu tezin Doktora tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Nurcan KARACAN
Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı

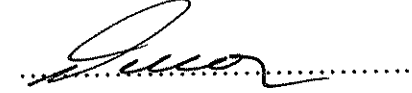


Bu çalışma, jürimiz tarafından oy çokluğu ile Kimya Anabilim Dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

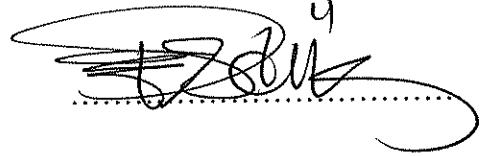
Prof. Dr. Hamza YILMAZ
Anorganik Kimya Anabilim Dalı, A.Ü.



Prof. Dr. Nurcan KARACAN
Anorganik Kimya Anabilim Dalı, G. Ü.



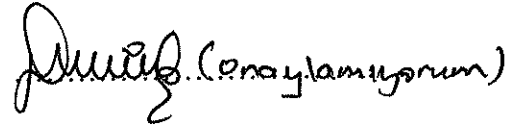
Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ
Organik Kimya Anabilim Dalı, H. Ü.



Prof. Dr. Belma ASLİM
Biyoteknoloji Anabilim Dalı, G. Ü.



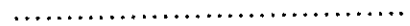
Prof. Dr. Perihan GÜRKAN
Anorganik Kimya Anabilim Dalı, G. Ü.



01/07/2008

Bu tez ile G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Doktora derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Nermin ERTAN
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 orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Halime Güzin ASLAN

**ÇEŞİTLİ SÜLFONAMİT TÜREVLERİ VE BUNLARIN BAZI GEÇİŞ
METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, ANTİMİKROBİYAL
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ
(Doktora Tezi)**

Halime Güzin ASLAN

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Haziran 2008**

ÖZET

Bu çalışmada, önce benzensülfonil klorür ile sırasıyla metilhidrazin, 1,3-diaminopropanol, etanol amin gibi üç aminin tepkimesi sonucu benzensülfonikasıit-1-metil hidrazit (*bsmh*), N-(2-hidroksietil)benzen sülfonamit (*bsea*), N-(3-amino-2-hidroksipropil) benzensülfonamit (*bsdiap*) bileşikleri sentezlenmiştir. Sonra, *bsmh* bileşiğinin dört ayrı aldehit ile verdiği tepkime sonucu dört yeni sülfonilhidrazon, salisilaldehit benzensülfonilhidrazon (*Hsalbsmh*), 2-hidroksi-1-naftaldehit benzensülfonilhidrazon (*Hnafbsmh*), 2-hidroksi-1-asetofenon benzensülfonilhidrazon (*Hafbsmh*) ve tiyofen-2-karbaldehit benzen sülfonilhidrazon (*t2kbsmh*) elde edilmiştir. Bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında element analizi, LC-MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FTIR teknikleri kullanılmış, gaz fazında DFT/B3LYP/GIAO hesaplama yöntemleri ile bulunan sonuçlar bu verilerle karşılaştırılmıştır.

M(salbsmh)₂ ve M(nafbsmh)₂ (M = Ni(II), Pd(II), Pt(II), Cu(II) ve Co(II)) kompleksleri sentezlenmiş yapıları, element analizi, LC-MS, FTIR, UV, öz iletkenlik ve manyetik duyarlılık ölçümleri ile aydınlatılmıştır.

Sülfonamit türevleri ve komplekslerin *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCCT 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Pseudomonas fluorescens* ATCC 49838, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048 ile *Candida albicans* ATCC 90028 mayasına karşı disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile tayin edilmiştir. Bileşiklerin mikroorganizmalara karşı geniş aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Genel olarak, sülfonamitler Gram-negatif bakterilere, sülfonil hidrazonlar Gram pozitif bakterilere ve *C. albicans* mayasına karşı daha fazla aktivite gösterir. *Bsmh* en yüksek antibakteriyal ve en düşük antifungal aktivite göstermiştir. Tiyofen grubuna sahip *t2kbsmh*, naftaldehit grubuna sahip *Hnafbsmh* dan daha aktiftir. İlaveten, ML_2 ($M = Pt(II)$, $Pd(II)$ ve $L = nafbsmh$ ve $salbsmh$) kompleksleri bütün mikroorganizmalara karşı iyi antibakteriyal ve antifungal aktivite göstermiştir. Halbuki, $Ni(nafbsmh)_2$ ve $Ni(salbsmh)_2$ kompleksleri sadece *P. fluorescens* ve *E. coli* bakterilerine karşı etkin bulunmuştur.

Bilim Kodu	: 201.1.005
AnahtarKelimeler	: Sülfonamitler, sülfonilhidrazitler, DFT, MİK, GIAO, sülfonilhidrazonlar, metal kompleksleri, antimikrobiyal aktivite
Sayfa Adedi	: 137
Tez Yöneticisi	: Prof. Dr. Nurcan KARACAN

**SYNTHESIS OF SEVERAL SULFONAMIDE DERIVATIVES AND THEIR
SOME TRANSITION METAL COMPLEXES, EVALUATION OF
ANTIMICROBIAL ACTIVITIES
(Ph. D. Thesis)**

Halime Güzin ASLAN

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
June 2008**

ABSTRACT

In this study, benzenesulfonicacid-1-methylhydrazide (*bsmh*), N-(3-amino-2-hydroxypropylbenzenesulfonamide) (*bsdiap*) and N-(2-hydroxyethylbenzene sulfonamide (*bsea*) were synthesized by the reaction of benzenesulfonyl chloride with various amines, namely methyl hydrazide, 1,3-diamino-2-hydroxypropane and ethanolamine, respectively. Then, four new sulfonyl hydrazones of *bsmh*, i.e. salicylaldehyde benzenesulfonylhydrazone (*Hsalbsmh*), 2-hydroxy-1-naphtaldehydebenzenesulfonylhydrazone(*Hnafbsmh*), 2-hydroxy-1-acetophenon benzenesulfonylhydrazone (*Hafbsmh*) and thiophene-2-carbaldehyde benzenesulfonyl hydrazone (*t2kbsmh*) were prepared. Elemental analysis, LC-MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FTIR data are made use of for characterization and DFT/B3LYP/GIAO computational predictions were compared with the experimental findings.

Complexes of tetra-coordinated M(*salbsmh*)₂ and M(*nafbsmh*)₂, M = Co(II), Ni(II), Pd(II), Pt(II) and Cu(II) were synthesized and their structures were elucidated by LC-MS, FTIR, conductivity and magnetic susceptibility techniques.

Antimicrobial activity of sulfonamide derivatives and coordination complexes were evaluated *in vitro* against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Pseudomonas fluorescens* ATCC 49838, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048 and *Candida albicans* ATCC 90028 by paper disc diffusion and microdilution methods. The compounds were found to have abroad-range activity against microorganisms. Generally, sulfonamides show activity against Gram-negative bacteria, however sulfonyl hydrazones have activity against Gram positive bacteria and *C. albicans* yeast. *Bsmh* shows higher antibacterial and lower antifungal activity than other compounds. *t2kbsmh* possessing thiophene group was more active than *Hnafbsmh* having naphtaldehyde group. In addition, ML_2 ($M = Pt(II), Pd(II)$ and $L = nafbsmh$ and $salbsmh$) complexes show good antibacterial and antifungal activity against all microorganisms. However, $Ni(nafbsmh)_2$ and $Ni(salbsmh)_2$ complexes show only antimicrobial activity against *P. fluorescens* and *E. coli* bacteria.

Science Code : 201.1.005

Key Words : Sulfonamides, sulfonyl hydrazides, sulfonylhydrazone, metal complexes, DFT, GIAO, antimicrobial activity, MIC

Page Number : 137

Adviser : Prof. Dr. Nurcan KARACAN

TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca devamlı yanımda olduğu hissettiren ve her zaman doğruyu öğrenmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, kendilerinden her yönden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nurcan KARACAN'a, sayın Doç.Dr.Nilgün Özpozan'a, Prof.Dr. Talat Özpozan'a, Prof.Dr. Zeki Büyükmumcu'ya, Prof.Dr. Behzat Altural'a, Dr. Recep Saraymen'e, biyolojik aktifliklerin tayini konusunda bana yardımcı olan sayın Yrd.Doç.Dr. Servet Özcan'a teşekkürü borç bilirim. Ayrıca öğretim görevlisi sayın Neslihan Özbek ve araştırma görevlileri sayın Zeki Aydın, Serkan Şahan ve Saliha Çelik ile 104 T 390 proje numarası ile çalışmalarımı destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca bana ilgisini ve yardımlarını esirgemeyen eşim Ertuğrul Aslan ve çocuklarım Anıl ve Beril Aslan(oğlum Onur Aslan)'a ve ailemin diğer fertlerine de teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	8
2.1. Sülfonamitler	8
2.2. Sülfonamitlerin Etki Mekanizmaları	10
2.3. Sülfonamitlerin Sınıflandırılması	12
2.4. Sülfonamitlerin Farmakokinetik Özellikleri	16
2.5. Sülfonamitlerin Eldesi	18
2.6. Sülfonilhidrazitler.....	20
2.7. Sülfonil Hidrazonlar	22
2.8. Sülfonamit Kompleksleri	23
2.9. Literatür Taraması	29
2.9.1. Benzensülfonikasıit-1-metilhidrazit (bsmh).....	29
2.9.2. Benzensülfonamit, N-(2-hidroksietil) (bsea).....	29
2.9.3. Benzensülfonamit, N-(3-amino-2-hidroksipropil) (bsdiap)	29

Sayfa

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER	30
3.1. Kullanılan Maddeler ve Çözücüler.....	30
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	30
3.3. Metal Analizleri.....	30
3.4. Komplekslerin Öziletkenlik Ölçümleri	31
3.5. Antimikrobiyal Duyarlık Testleri.....	31
3.5.1. Antimikrobiyal aktivite test organizmaları ve sayısal düzenlemeleri	31
3.5.2. Disk difüzyon metodu	32
3.5.3. Mikrodilüsyon metodu	33
3.6. Hesaplama Yöntemleri	34
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	36
4.1. Sülfonamit ve Türevlerinin Sentezi.....	36
4.1.1. Benzensülfonikasıit-1-metilhidrazit (bsmh).....	36
4.1.2. Benzensülfonamit, N-(2-hidroksietil) (bsea).....	36
4.1.3. Benzensülfonamit, N-(3-amino-2-hidroksipropil) (bsdiap)	37
4.1.4. Salisilaldehit benzensülfonil-1-metil hidrazon (Hsalbsmh).....	37
4.1.5. 2-Hidroksi-1-asetofenon benzensülfonil-1-metilhidrazon (Hafbsmh)....	38
4.1.6. 2-Hidroksi 1-naftaldehit benzensülfonil-1-metilhidrazon(Hnafbsmh)	38
4.1.7. Tiyofen-2-karbaldehit benzensülfonil-1-metil hidrazon (Ht2kbsmh).....	38
4.2. Komplekslerin Sentezi	39
4.2.1. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)nikel(II)	39
4.2.2. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)paladyum(II)	39

Sayfa

4.2.3. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)platin(II)	39
4.2.4. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II)	40
4.2.5. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)kobalt(II)	40
4.2.6. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato) nikel(II).....	40
4.2.7. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato) paladyum(II).....	41
4.2.8. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato) platin(II)	41
4.2.9. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1- metilhidrazonato) bakır(II)	41
4.2.10. Bis(2-hidroksi-2-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato) kobalt(II)	42
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	43
5.1. Benzensülfonikasıit-1-metilhidrazit bsmh)	43
5.2. N-(2-hidroksietil) benzensülfonamit (bsea)	46
5.3. N-(3-amino-2-hidroksipropil) benzensülfonamit (bsdiap).....	47
5.4. Salisilaldehit benzensülfonil-1-metilhidrazon (Hsalbsmh)	49
5.5. 2-Hidroksi-1-asetofenon benzensülfonil-1-metilhidrazon (Hafbsmh).....	51
5.6. 2-Hidroksi-1-naftaldehit benzensülfonil-1-metilhidrazon (Hnafbsmh)	52
5.7. Tiyofen-2-karbaldehit benzensülfonil-1-metilhidrazon (Ht2kbsmh).....	55
5.8. Sülfonil Hidrazon Kompleksleri	56

Sayfa

5.8.1. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)nikel(II)	57
5.8.2. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)paladyum(II)	58
5.8.3. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)platin(II)	58
5.8.4. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II)	59
5.8.5. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)kobalt(II)	59
5.8.6. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato) nikel(II)	60
5.8.7. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato) paladyum(II)	61
5.8.8. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato) platin(II)	61
5.8.9. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato) bakır(II)	62
5.8.10. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato) kobalt(II)	63
5.9. Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Sonuçları	64
5.10. Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerinin Yorumlanması	68
6. SONUÇLAR	73
KAYNAKLAR	75
EKLER	82
EK-1 Bsmh bileşiğinin IR spektrumu	83
EK-2 Bsmh bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu	84
EK-3 Bsmh bileşiğinin kütle spektrumu	85
EK-4 Bsmh bileşiğinin Raman spektrumu	86
EK-5 Bsmh bileşiğinin ¹³ C NMRspektrumu	87
EK-6 Bsea bileşiğinin IR spektrumu	88
EK-7 Bsea bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	89
EK-8 Bsea bileşiğinin kütle spektrumu	90
EK-9 Bsea bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu	91
EK-10 Bsdiap bileşiğinin IR spektrumu	92

Sayfa

EK-11 Bsdiap bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	93
EK-12 Bsdiap bileşiğinin ^1H NMR D_2O değişim spektrumu	94
EK-13 Bsdiap bileşiğinin Kütle spektrumu	95
EK-14 Bsdiap bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu	96
EK-15 Hidrazitlerin element analiz sonuçları ve fiziksel özellikleri	93
EK-16 Hsalbsmh bileşiğinin IR spektrumu	94
EK-17 Hsalbsmh bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	99
EK-18 Hsalbsmh bileşiğinin LC-MS spektrumu	100
EK-19 Hsalbsmh bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	101
EK-20 Hafbsmh bileşiğinin IR spektrumu	102
EK-21 Hafbmsh bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	103
EK-22 Hafbsmh bileşiğinin LC-MS spektrumu	104
EK-23 Hafbmsh bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	105
EK-24 Hnafbsmh bileşiğinin IR spektrumu	106
Ek-25 Hnafbsmh bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	107
EK-26 Hnafbsmh bileşiğinin LC-MS spektrumu	108
EK-27 Hnafbsmh bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	109
EK-28 T2kbsmh bileşiğinin IR spektrumu	110
EK-29 Ht2kbsmh molekülünün ^1H NMR spektrumu	111
EK-30 T2kbsmh bileşiğinin LC-MS spektrumu	112
EK-31 Ht2kbsmh molekülünün ^{13}C NMR spektrumu	113
EK-32 Hidrazonlara ait element analiz sonuçları ve fiziksel özellikleri	114
EK-33 Bis(salisil aldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Ni(II) IR spektrumu	115
EK-34 Bis(salisil aldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Ni(II) LC-MS spektrumu	116
EK-35 Bis(salisil aldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Pd(II) IR spektrumu	117
Ek-36 Bis(salisil aldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Pd(II) LC-MS spektrumu	118
EK-37 Bis(salisil aldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Pt(II) LC-MS spektrumu	119
EK-38 Bis(salisil aldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Pt(II) LC-MS spektrumu	120
EK-39 Bis(salisil aldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Cu(II) IR spektrumu	121
EK-40 Bis(salisil aldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Cu(II) LC-MS spektrumu	122
EK-41 Bis(salisil aldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Co(II) IR spektrumu	123
EK-42 Bis(salisil aldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Co(II) LC-MS spektrumu	124
EK-43 Salbsmh komplekslerine ait element analiz sonuçları ve bazı fiziksel özellikleri	125

Sayfa

EK-44 Bis(2 Hidroksi naftaldehit benzen sülfonil-1-metil) hidrazonatoNi(II) IR spektrumu	126
EK-45 Bis(2 Hidroksi naftaldehit benzen sülfonil-1-metil) hidrazonatoNi(II) LC-MS spektrumu.....	127
EK-46 Bis(2 Hidroksi naftaldehit benzen sülfonil-1-metil) hidrazonatoPd(II) IR spektrumu	128
EK-47 Bis(2 Hidroksi naftaldehit benzen sülfonil-1-metil) hidrazonatoPd(II) LC-MS spektrumu.....	129
EK-48 Bis(2 Hidroksi naftaldehit benzen sülfonil-1-metil) hidrazonatoPt(II) IR spektrumu	130
EK-49 Bis(2 Hidroksi naftaldehit benzen sülfonil-1-metil) hidrazonatoPt(II) LC-MS spektrumu.....	131
EK-50 Bis(2 Hidroksi naftaldehit benzen sülfonil-1-metil) hidrazonatoCu(II) IR spektrumu	132
EK-51 Bis(2 Hidroksi naftaldehit benzen sülfonil-1-metil) hidrazonatoCu(II) LC-MS spektrumu.....	133
EK-52 Bis(2 Hidroksi naftaldehit benzen sülfonil-1-metil) hidrazonatoCo(II) IR spektrumu	134
EK-53 Bis(2 Hidroksi naftaldehit benzen sülfonil-1-metil) hidrazonatoCo(II) LC-MS spektrumu.....	135
EK-54 Nafbsmh komplekslerine ait element analiz sonuçları ve bazı fiziksel özellikleri	136
ÖZGEÇMİŞ	137

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Sistemik sülfonamitlerin eliminasyon yarı ömrüne göre sınıflandırılmaları.....	17
Çizelge 2.2. Bazı Ni komplekslerinin antibakteriyel aktivite MİK değerleri($\mu\text{g/ml}$)....	28
Çizelge 5.1. Bsmh molekülündeki karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri	43
Çizelge 5.2. Bsmh molekülündeki hidrojen atomlarının kimyasal kayma değerleri	45
Çizelge 5.3. Bsea molekülünün denel kimyasal kayma değerleri.....	46
Çizelge 5.4. Bsdiap molekülünün denel kimyasal kayma değerleri	48
Çizelge 5.5. Hsalbsmh molekülünün denel kimyasal kayma değerleri	49
Çizelge 5.6. Hafbsmh molekülünün denel kimyasal kayma değerleri.....	51
Çizelge 5.7. Hafbsmh molekülünün denel kimyasal kayma değerleri.....	54
Çizelge 5.8. Sülfonamit ve türevlerinin MİK değerleri($\mu\text{g/mL}$).....	64
Çizelge 5.9. Antibiyotiklerin MİK değerleri($\mu\text{g/mL}$)	64
Çizelge 5.10. Sülfonamit ve türevlerinin disk yöntemine göre zon çapları(mm)	65
Çizelge 5.11. Antibiyotiklerin Disk yöntemine göre zon çapları(mm).....	66
Çizelge 5.12. Komplekslerin Disk yöntemine göre zon çapları(mm).....	67
Çizelge 5.13. Sülfonamit türevlerinin bazı fiziksel özellikleri	69
Çizelge 5.14. Sülfonil hidrazonların bazı fiziksel özellikleri.....	71

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Çeşitli Sülfonamitler a)Prontosil b)Sülfonamit	1
Şekil 1.2. Bazı yeni nesil Sülfü ilaçları a)Viagra, b)Amprenavir, c) Celecoxib	2
Şekil 1.3. Sentezlenen bileşikler	5
Şekil 1.4. Sentezlenen kompleksler	6
Şekil 2.1. Çok kullanılan bazı Sülfonamitler	9
Şekil.2.2. Sülfonamitlerin etki mekanizması	11
Şekil 2.3. Bazik ortamda Sülfonamit ve Disülfonamit oluşumu.....	19
Şekil 2.4. Sülfonamit sentezine ait çeşitli örnekler	20
Şekil 2.5. 2-Anilino nikotinil aril sülfonil hidrazit bileşikleri.....	20
Şekil 2.6. Cloretazine	21
Şekil 2.7. 2,4-bis sülfonil hidrazitler	21
Şekil 2.8. Fosfat grubu taşıyan bazı sülfonil hidrazitler.....	22
Şekil 2.9. Bazı Sülfonil hidrazonlar a)alkil b) aril	22
Şekil 2.10. 4-(Arilsülfonilhidrazino) kinaldinler	23
Şekil 2.11. N-2 piridin sülfonamit ligandının kobalt (II) kompleksleri a)[CoL ₂ L'] b) [Co(t ₂ 3mepy) ₂ phen] c)[Co(t ₂ 6mepy) ₂ phen]	24
Şekil 2.12.a) 2-piridin sülfonamit kristali ve b) tautomeri.....	25
Şekil 2.13. N-2-piridinsülfonamit ligandının bakır(II) kompleksleri a) [CuL ₂ (H ₂ O)] b) [CuL ₂]	25
Şekil 2.14. Çeşitli ligantların Cu(II) kompleksleri a) Sülfametiazol b)Cu(II) kompleksi	26
Şekil 2.15. Sülfonamitat karşıt iyonu a) [Cu(dien) ₂](L1) ₂ b) [Cu(en) ₂ (H ₂ O) ₂](L2) ₂	27

Şekil	Sayfa
Şekil 2.16. Bozulmuş kare düzlem yapıda Pt(II) kompleksi.....	27
Şekil 2.17. [Ni(sülfisoksazol) ₂ (H ₂ O) ₄].2H ₂ O ve Ni(sülfapiridin) ₂ kompleksleri.....	28
Şekil 5.1. Bsmh molekülünün gaz fazındaki global minimum konformasyonu.....	43
Şekil 5.2. Bsmh bileşiğinin DFT B3LYP/6.311(2d,2p) GIAO modeli ile hesaplanmış teorik ¹³ C NMR spektrumu	44
Şekil 5.3. Bsea molekülünün 3-D yapısı.....	46
Şekil 5.4. Bsdiap molekülünün gaz fazında en düşük enerjili yapısı.....	47
Şekil 5.5. Hsalbsmh molekülünün 3 D yapısı	49
Şekil 5.6. Hafbsmh molekülünün 3-D yapısı	51
Şekil 5.7. Hnafbsmh molekülünün 3-D yapısı	52
Şekil 5.8. Ht2kbsmh molekülünün 3-D yapısı	55
Şekil 5.9. M(salbsmh) ₂ komplekslerinin yapıları a) kare düzlem b) dörtyüzlü	56
Şekil 5.10. M(nafbsmh) ₂ komplekslerinin yapıları a) kare düzlem b) dörtyüzlü.....	57
Şekil 5.11. Sülfonamidlerin HOMO, LUMO ve 3D-EPM grafikleri	70
Şekil 5.12. Sülfonil hidrazonların HOMO, LUMO ve 3D-EPM grafikleri	72

SİMGE VE KISALTMALAR

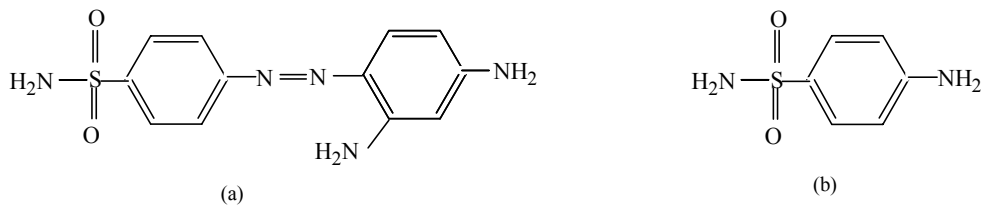
Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
B3LYP	LYP korelasyon enerjili üç parametrelili Becke karma modeli
CDCl₃	Dötörökloroform
d	İkili pik
DFT	Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi
DHFS	Dihidrofolat sintaz
DHFR	Dihidrofolat redüktaz
DHPS	Dihidropteroat sintaz
DHPT-PP	6-hidroksimetil-7,8-dihidropterin-pirofosfat
d₆-DMSO	Dötörodimetilsülfoksit
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
HETCOR	Heteronükleer Korelasyon Spektroskopisi
LC-MS	Sıvı Kromatografi Kütle Spektroskopisi
m	NMR için çoklu pik (IR için orta şiddette titreşim)
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
PABA	Para-aminobenzoik asit
PM3	Parameterized Austin Model 3
s	Tekli pik
ş	Şiddetli titreşim
t	Üçlü pik
w	Zayıf titreşim
δ	Düzlem içi bükülme titreşimi
μ	Manyetik moment
ν	Gerilme titreşimi

1. GİRİŞ

Sülfonamidler enfeksiyon tedavisinde kullanılan ilk ilaç grubudur. Geniş spektrumlu antibiyotiklerdir ve bakteriyostatik (bakteri üremesini engelleme) olarak etki ederler.

1930'ların başlarında "Prontosil" azo boyar maddesinin *in vivo* denemelerde antimikrobiyal özelliğe sahip olduğu bulunmuştur (Şekil 1a) [1-3]. 1936'da Pastör Enstitüsü'nde yapılan çalışmalarda aktif bileşiğin Prontosil içindeki 4-aminobenzen sülfonamid (*sülfonilamid*, Şekil 1b) olduğu anlaşılmıştır [4]. Bu tarihten sonra sülfonilamitten daha etkin ve yan etkisi daha düşük pek çok türevi sentezlenmiştir. Antimikrobiyal etki gösteren sülfonamid ve türevlerini içeren ilaçlar kısaca "Sülfa ilaçları" adını alır. Bu bileşikler hakkında toplu bilgi Bölüm 2'de verilmektedir.



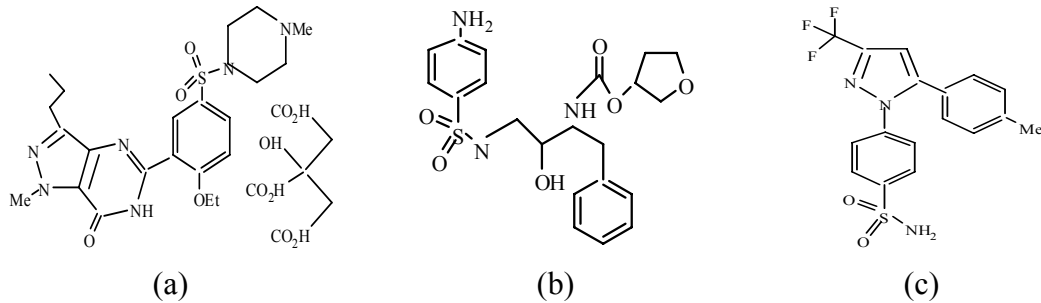
Şekil 1.1 Çeşitli sülfonamidler a) prontosil ve b) sülfonilamid

Sülfa ilaçları, *dihidropteroat sintaz* enzim inhibitörüdür. Maliyetlerinin düşük oluşu ve düşük toksisite göstermeleri nedeniyle uzun yıllar çok sayıda enfeksiyon tedavisinde kullanılmışlardır. Günümüzde klasik sülfa ilaçlarından *Mafenid* yanık tedavisinde; *Sülfasetamid*, blefarit (göz kapağı enfeksiyonu) ve konjonktivit tedavisinde; *Sülfadiazin*, idrar yolu enfeksiyonlarında, ayrıca *Nocardia*, *Toxoplasma gondi* gibi bazı spesifik bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde [5]; *gümüş sülfadiazin* (krem şeklinde) ikinci ve üçüncü derece yanıklarda bakteri oluşumunun önlenmesinde, *sülfapiridin* boğaz ve deri enfeksiyonlarında kullanılır.

Bakterilerin sülfa ilaçlarına direnç kazanmaları, penisilin ve diğer antibiyotiklerin bulunması nedeniyle önemleri zaman içinde azalmış, ancak 1970'den sonra trimethoprim, trimetamin, diaminopirimidin vs. gibi *dihidrofolat redüktaz* inhibitörleriyle kombine edilmiş karışımları sülfa ilaçlarını yeniden popüler kılmıştır.

Örneğin günümüzde *Sülfadoksin-primetamin* karışımı sıtma tedavisinde, *sulfisoksazol-eritromisin* karışımı kulak enfeksiyonlarında, *sülfamethoksazol-trimethoprim* (co-trimoxazole, Bactrim, Septrin) karışımı pnömoni, intestinal ve idrar yolu enfeksiyonlarında, *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Haemophilus influenzae* oral anaerob bakterilerinin tedavisinde kullanılmaktadırlar [6].

Sülfonamitlerin 1940'larda diüretik ve 1950'lerde antidiyabetik olarak kullanılabileceği keşfedilmiştir. Son yıllarda hızla gelişmekte olan bilgisayar destekli ilaç tasarımları sülfonamitlerin çok farklı biyolojik aktifliğe sahip olabileceğini öne sürmüştür. Nitekim, 1998'de Sildenafil Sitrat (Viagra) [7, 8], 1999'da proteaz inhibitörü olan ve HIV tedavisinde kullanılan Amprenavir [9, 10], COX-2 inhibitörü olan ağrı kesici, menisküs ve romatizma tedavisinde kullanılan Celecoxib [11] piyasaya sürülmüştür (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Bazı yeni nesil Sülfonamit ilaçları (a) Viagra®, (b) Amprenavir, (c) Celecoxib

2000'li yıllardan sonra sülfonamitler, antineoplastik, antiretroviral, antienflamatuar, antiepileptik vs. olarak kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda sülfonamitlerin spesifik enzim inhibitör ve antagonist özellikleri üzerinde pek çok çalışma yapılmaktadır. Örneğin, sülfonamitler, karbonik anhidraz inhibitörüdür (*Acetazolamid*, *Topiramat*, *Dorzolamid*, *Sultiam*) antikonvulsant olarak, glom, epilepsi, hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar. Proteaz inhibitörü (*Amprenavir*, *Fosamprenavir*, *Darunavir*) oldukları için antiretroviraller olarak HIV/AIDS

tedavisinde yararlıdırlar; H₂-reseptör antagonist özellikleri nedeni ile (*Famotidin*, peptik ülser ve reflü tedavisinde önemlidirler; matriks metalloproteinaz (MMM) inhibitörü etkileride bu maddeleri, eklem iltihabı, kanser ve multipl skleroz tedavisinde önemli kılar. Trombin ve nonpeptid glikoprotein *IIB/IIA* inhibitörü etkileri ise, miyokart enfarktüsü, inme (stroke) ve pulmoner emboli tedavisinde önem kazandırır. Endotetin reseptör antagonisti olmaları da hipertansiyon, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanımlarının temelidir. *Selektif 5-HT₇ reseptör* antagonistidir, uyku bozukluğu, depresyon ve şizofreni tedavisinde bu maddeleri gündeme getirir. V₂ reseptör antagonist etkileri, su zehirlenmesi (hyponatremia) tedavisinde onları yararlı kılar. Angiotensin II reseptör antagonist etkileri de, hipertansiyon tedavisinde kullanılabileceklerini gösterir. Skualen epoksidaz inhibitörü olmaları sayesinde de, kolesterol, homeostatit ve kalsiyum homeostatik dengeleme tedavisinde kullanılırlar [12-15].

HIV, SARS gibi yeni virüslerin ortaya çıkması, bakterilerin mevcut ilaçlara karşı direnç kazanmış olması (*Mycobacterium tuberculosis* ve *Staphylococcus aureus* gibi), bakterilerin biyoterörizm amaçlı kullanılması (*Bacillus anthracis* ve *Yersinia pestis* gibi) enfeksiyon hastalıkları ile yeni çalışmaların yapılmasını zorunlu kılmıştır. Bu konudaki araştırmalar iki koldan yürümektedir: antimikrobiyal aktivite gösteren yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve patojen bakterilerde yeni hedef enzimlerin tespit edilmesi [16, 17].

Bakterilerin klasik sülfonamitlere karşı direnç geliştirmesi antimikrobiyal aktivite gösteren farklı sülfonamit türevlerine ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. Bu amaçla çalışmamızda hidroksi grubu içeren yeni sülfonamitler ve “benzensülfonikasıit-1-metilhidrazit” bileşiğinden türetilen yeni sülfonil hidrazonlar sentezlenmiştir. Daha önceki çalışmalarımızda metansülfonikasıit hidrazit ve bunun sülfonil hidrazonları (2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon, 2-hidroksi-1-naftaldehit metansülfonilhidrazon ve aseton metansülfonil hidrazon) sentezlenmiş ve *Bacillus macerans* ATCC 2214 bakterisine karşı aktivite gösterdiği belirlenmiştir, ayrıca bu bileşiklerin insan melanoma hücresi SK-MEL 3’e karşı antineoplastik etki

gösterdiği tespit edilmiştir [18]. Bu çalışmada sentezlenen sülfonamit türevleri şunlardır (Şekil 1.3):

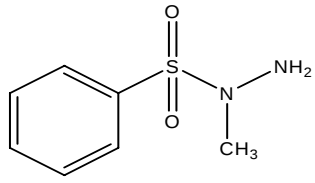
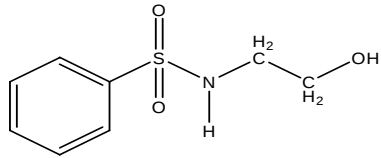
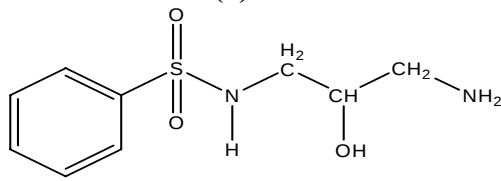
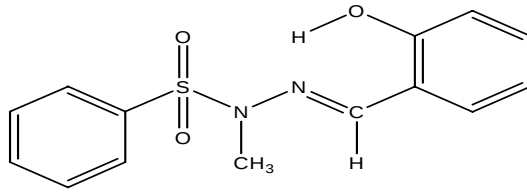
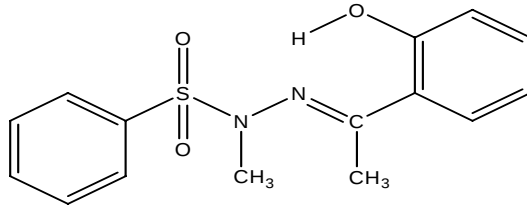
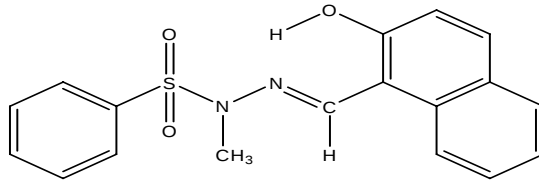
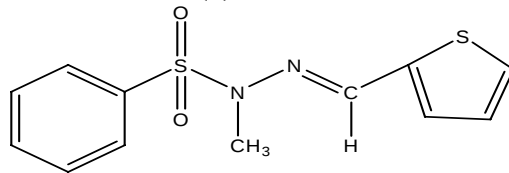
- (1) Benzensülfonikasit-1-metilhidrazit (bsmh)
- (2) N-(2-hidroksietil)benzensülfonamit (bsea)
- (3) N-(3-Amino-2-hidroksipropil)benzensülfonamit (bsdiap)

bsmh (1) bileşiğinden türetilen sülfonil hidrazonlar şunlardır (Şekil 1.3):

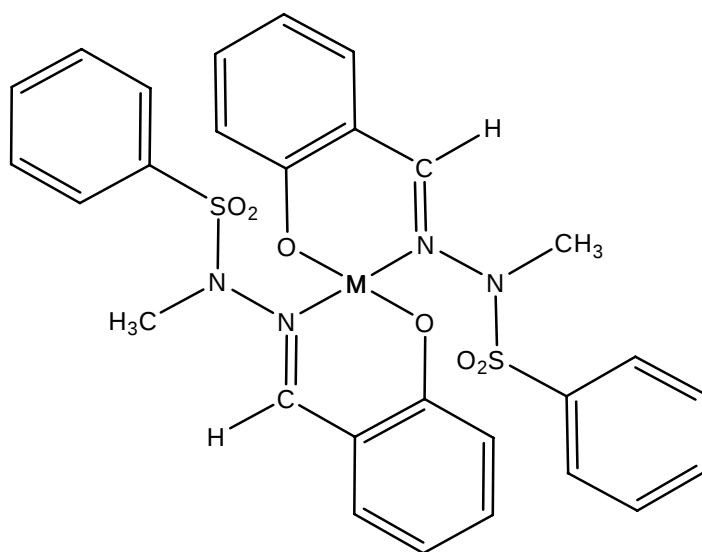
- (4) Salisilaldehit benzensülfonil-1-metilhidrazon (Hsalbsmh)
- (5) 2-Hidroksi-1-asetofenon benzensülfonil-1-metil hidrazon (Hafbsmh)
- (6) 2-Hidroksi-1-naftaldehit benzensülfonil-1-metil hidrazon (Hnafbsmh)
- (7) Tiyofen-2-karbaldehit benzensülfonil-1-metil hidrazon (t2kbsmh)

İkidişli Hsalbsmh ve Hnafbsmh sülfonilhidrazonlarından sentezlenen ML_2 kapalı formülündeki komplekslerinin isimleri aşağıda verilmiştir (Şekil 1.4).

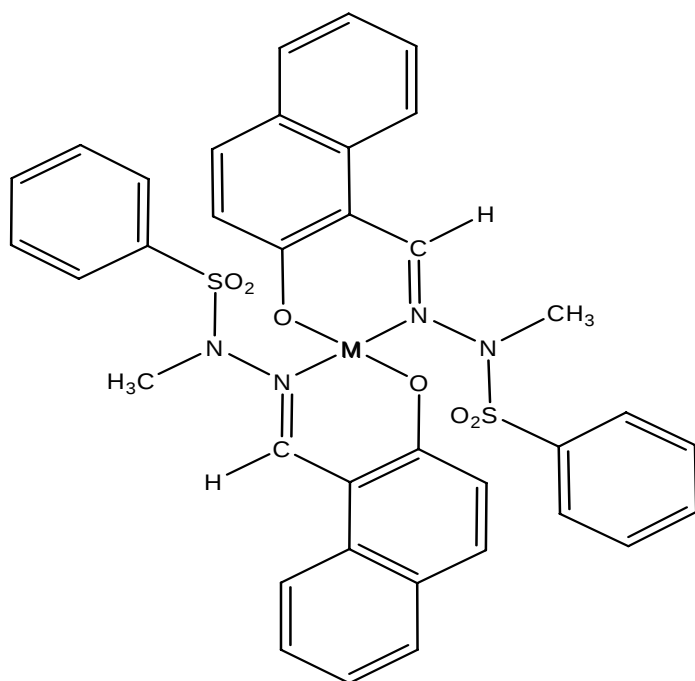
- (8) Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)nikel(II)
- (9) Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)paladyum(II)
- (10) Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)platin(II)
- (11) Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II)
- (12) Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)kobalt(II)
- (13) Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)nikel(II)
- (14) Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)paladyum(II)
- (15) Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)platin(II)
- (16) Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II)
- (17) Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)kobalt(II)

**(1)bsmh****(2)bsea****(3)bsdiap****(4)Hsalbsmh****(5)Hafbsmh****(6)Hnafbsmh****(7)t2kbsmh**

Şekil 1.3. Sentezlenen bileşikler



(a)



(b)

Şekil 1.4. Sentezlenen kompleksler a) M = Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II) **(8-12)**
trans-bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)metal(II)
 b) M = Co(II), Ni(II), Cu(II), Pd(II), Pt(II) **(13-17)**
trans-bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)
 metal(II)

Ligantların yapıları element analizi, LC-MS, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, FTIR teknikleri ve gaz fazında DFT/B3LYP/GIAO hesaplama yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Komplekslerin yapısı element analizi, LC-MS, FTIR yöntemleri, iletkenlik ve manyetik duyarlılık ölçümleri ile aydınlatılmıştır.

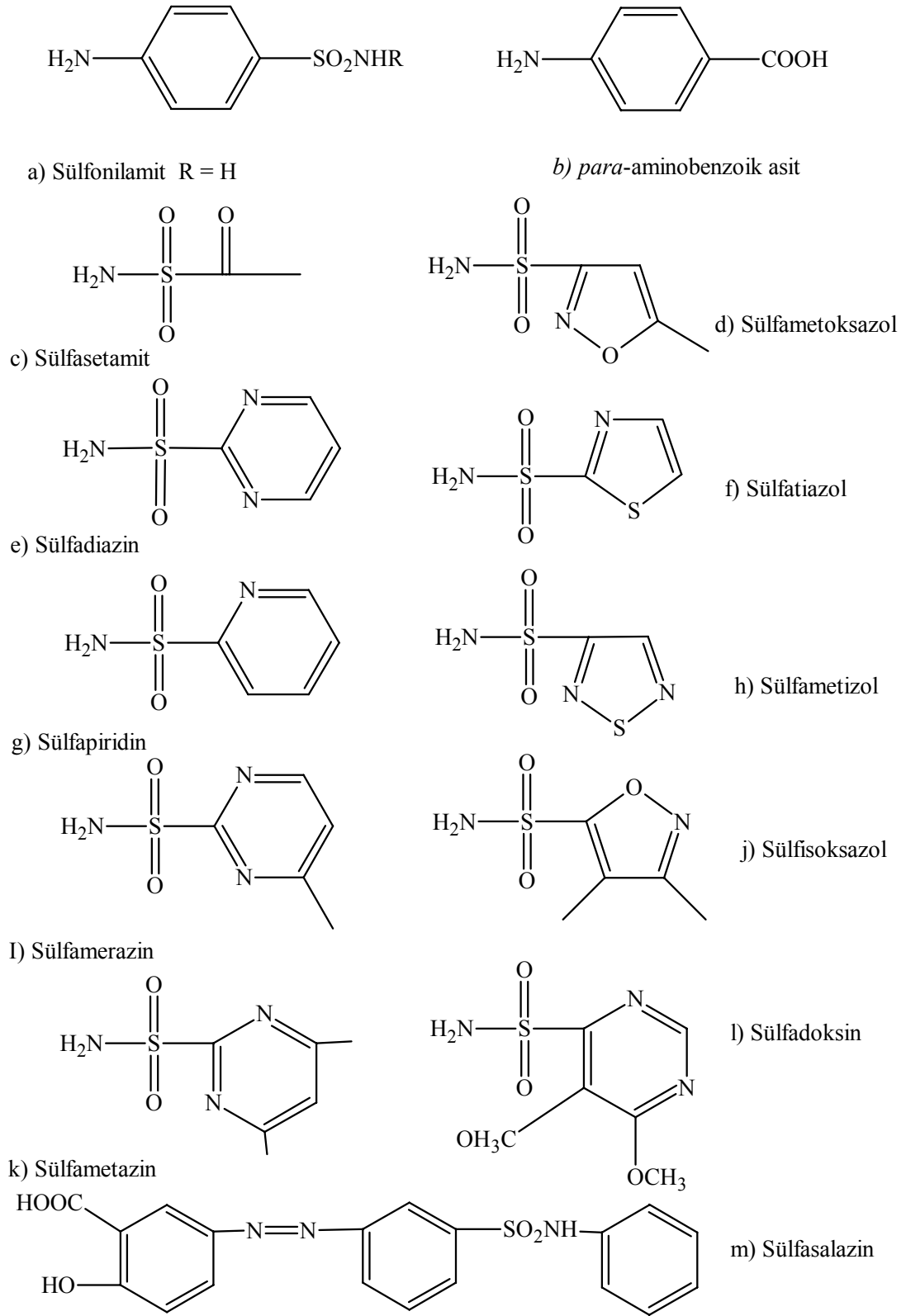
Bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Pseudomonas fluorescens* ATCC 49838, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048 ile *Candida albicans* ATCC 90028 mayasına karşı disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile tayin edilmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Sülfonamitler

1932’de Alman Klarer ve Mietzch, kırmızı renkli “Prontosil (p-sülfonamidokrizoidin)” boyar maddesini (Şekil 1.1a) sentezlemiş, 1935’de Domagk farelerdeki *streptokok* enfeksiyonlarına karşı etkili olduğunu göstermiştir. Prontosil marketlerde 1960’a kadar kalmış, Domagk bu keşfinden dolayı 1939’da Nobel Tıp ödülünü almıştır. Prontosilin bulunması, diğer antibiyotiklerin keşfedilmesini sağlamış ve kemoterapide bir çığır açmıştır. 1936 yılında Fransa’da Jacques ve Thérèse Trefouel ekibi Pastör Enstitüsü’nde Prontosil aktif maddesinin “sülfanilamit” (Şekil 1.1b) olduğunu bulmuştur. Sülfanilamitin o zamanlarda “ana farmakofor” olduğu düşünülmüştür. Bu tarihten sonra, sülfanilamitin pek çok türevi hazırlanmıştır, amaç, ilaçların sudaki çözünürlüğünü ve aktifliğini arttırmaktır. İkinci nesil sülfonamit ilaçlarına ait bazı örnekler Şekil 2.1’de verilmektedir. Yaklaşık 4000 bileşik üzerinde yapılan yapı-aktivite ilişkilerinden şu sonuçlar elde edilmiştir;

- 1) Benzen halkası üzerindeki amino ve sülfonil grupları birbirlerine göre para konumunda olmalıdır.
- 2) Benzen halkası üzerindeki amino grubu sübtitüe olmamalı veya *in vivo* ortamında kolayca ayrılabilir bir gruba sübtitüe olmalıdır.
- 3) Benzen halkası yerine yapıya farklı bir halkanın girmesi veya benzen halkası üzerine başka grupların sübtitüsüyonu aktiviteyi azaltır veya yok eder.
- 4) Sülfonil grubunun $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-NH}_2$, CONH_2 , CONHR veya $\text{COC}_6\text{H}_4\text{R}$ grupları ile yer değiştirmesi aktiviteyi azaltır.
- 5) SO_2NH_2 monosübtitüsüyonu aktiviteyi artırır ve farmakokinetik özellikleri iyileştirir, özellikle heterohalka sayısı arttıkça aktivite artar; disübtitüsüyonu ise genellikle bileşiğin aktifliğini yok eder.



Şekil 2.1. Çok kullanılan bazı sülfonamitler

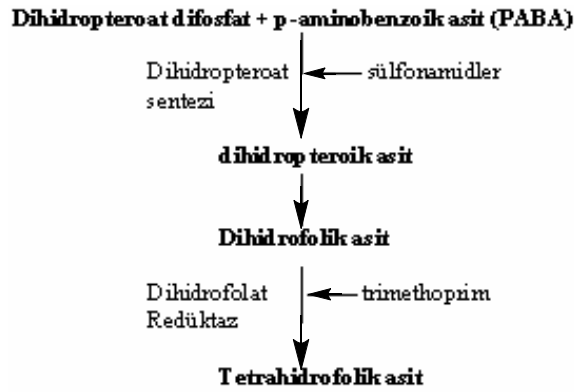
2.2. Sülfonamitlerin Etki Mekanizmaları

Sülfonamitler, mikroorganizmaların folinik asit biyosentezini bozarak bakteriyostatik etki gösterirler. Bu mikroorganizmaların hücre membranları insanlarınkinden farklı olarak folik aside geçirgen değildirler. Bakterilerden farklı olarak insan hücrelerinde, besinle alınan folik asit hücre içine geçebildiğinden bunlara diamino primidinler ve sülfonamitler etkili olamamaktadırlar. Bakteri hücresi, önce hücre dışından aldığı p-amino benzoik asit (PABA) ile pteridini dihidropteroik asit, daha sonra da dihidrofolat sentez aracılığı ile bir folinik asit öncüsü olan folik asit sentezi yapmak zorundadır. PABA ya benzeyen sülfonamitler *dihidropteroat sentaz* enzimini inhibe ederek folik asidin, dolayısı ile folinik asit sentezini inhibe ederler. *In vitro* ve *in vivo* ortamda PABA derişimindeki bir artış sülfonamitlerin etkisini azaltabilmektedir (Şekil 2.2).

Bakteri hücresinde folik asit sentezi tamamlandıktan sonra, *dihidrofolat redüktaz* enzimi ile bu madde, purin ve timidinin sentezi için gerekli kofaktör olan folinik aside dönüşmektedir. Diaminoprimidinler (trimethoprim, primetamin ve tetraoksoprim gibi) *dihidrofolat redüktaz* enzim inhibitörüdürler ve folinik asit sentezini bloke ederler.

Bakteriler mutasyon yolu ile ya da plazmit transferi ile sülfonamitlere karşı direnç kazanabilirler. Bakterilerin PABA sentezini arttırması en önemli direnç gelişme mekanizmasıdır. Ayrıca, *dihidropteroat sentaz*ın yapısındaki bir değişiklik sonucu enzimin sülfonamitlere ilgisinin azalması, ilacı inaktive eden bir enzim salgılanması, folik asit sentezi için alternatif bir metabolik yol oluşması ve bakteri hücre membranında geçirgenlik değişiklikleri sonucunda da sülfonamitlere direnç gelişebilir. Sülfonamitlerin trimetoprim ile kombinasyonları direnç oluşmasını belirgin şekilde geciktirmektedir. Sülfonamitlere dirençli suşlar, sülfonamit-diaminoprimidin kombinasyonuna (ko trimoksazol) duyarlı olabilirler, fakat tersi durum olmaz. Sülfonamitlerin tedaviye girmesinden sonra gonore ve beta-hemolitik streptokoklara karşı yaygın ve rastgele kullanılmaları bu ilaçlara karşı bütün dünya

da dayanıklı suşların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Riketsiyalar ise sülfonamidler tarafından inhibe edilmek yerine, tam tersine uyarılmaktadırlar.



Şekil 2.2. Sülfonamidlerin etki mekanizması

Ko-trimoksazol başlıca üriner sistem, solunum yolları ve gastrointestinal sistem infeksiyonlarda kullanılmaktadır. Menenjit, septisemi ve endokardit gibi ağır infeksiyonlarda ko-trimoksazol öncelikli antibiyotik olmamakla birlikte kullanıldığında yararlı sonuçlar alınabilmektedir. Son yıllarda immünsuprese hastaların tedavi ve korunmasında kotrimoksazol kullanılmasının yararlı olduğu konusunda çok sayıda bildiriler sunulmaktadır. Günümüzde *P.carinii*'nin pulmoner infeksiyonlarının tedavisinde ko-trimoksazol öncelikli ilaçtır. Kazanılmış ümmün yetmezlik sendromu (AİDS) hastalarının sayısındaki artışa bağlı olarak bu protozoon infeksiyonları da artmaktadır. Ko-trimoksazol aynı zamanda bağırsaktan emilmeyen bir antibiyotikle kombine olarak verildiğinde bağırsak kontaminasyonlarını da önlemektedir. Son çalışmalar ko-trimoksazolün *L. monocytogenes*'e bağlı septisemi ve menenjitlerde de etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bazı *Nocardia*, *Serratia* ve *Campylobacter* infeksiyonları ko-trimoksazol ile tedavi edilebilmektedir. Metisilin dirençli ağır stafilokok infeksiyonlarında da ko-trimoksazol alternatif ilaç olarak kullanılmaktadır. Ko-trimoksazol tekli preparatlarında 400 mg sülfametaksazol ve 80 mg trimetoprim bulunmaktadır.

2.3. Sülfonamitlerin Sınıflandırılması

Sülfonamitler pKa değerleri 5-8 arasında değişen zayıf asitlerdir, bazik sulu çözeltide çözünürler. Klinik olarak kullanılacak sülfonamitlerin pKa değerleri fizyolojik pH da çözünmeyi sağlayacak şekilde ayarlanabilir.

Sülfonamitlerin hem sulu fazda hem de yağdaki çözünürlükleri çalışılmıştır. Sulu çözeltide sülfonamitler de bulunan amino grubu diazolanır ve aldehitlerle anil türevi oluştururlar bu özellikleri nitel tayin edilmelerinde kullanılır. İnce tabaka ve kağıt kromatografisi sülfonamitlerin lipofilik karakterinin denel olarak tayin edilmesinde kullanılan yöntemler arasındadır. Sülfonamitlerin yağdaki çözünürlükleri geniş bir aralık gösterir. Yağ-su dağılma katsayıları, sulu etilen klorür kullanılarak tayin edilmiştir. Yağdaki çözünürlükler ilacın hem farmakokinetik hem de antimikrobiyal aktivitelerine etki eder. Sülfonamitlerin bağırsaklardaki reabsorbsiyonu yağdaki çözünürlükleri ile artış gösterir.

Sülfonamit türevleri esas itibariyle absorpsiyon hızı, plazma proteinlerine bağlanma oranı, dağılım eğilimi, atılım hızı, eliminasyon yarılanma ömrü ve etki süresi gibi farmakokinetik özellikleri yönünden farklılık gösterirler. Sülfonamitler tüm bu özellikleri göz önünde tutularak aşağıdaki gibi sınıflandırılmışlardır.

1) Kısa ve Orta Etki Süreli Sülfonamitler: Sistemik infeksiyonların tedavisinde en fazla kullanılan sülfonamitler kısa ve orta etkili olanlardır. Duyarlı bakterilerin yaptığı idrar yolu ve barsak enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar. Ağızdan önce yüksek bir dozda (2-4 g) başlanırlar; böylece oluşturulan etkin kan düzey derişimlerinin devam ettirilmesi için 4 ya da 6 saatte bir 0,5-1 g dozda verilmeleri gereklidir. Kısa etki süreli sülfonamitlerin yarılanma ömrü 4-7 saattir. Sülfanilamit ve sülfatiazol toksik etkilerinin fazlalığından dolayı bugün kullanılmazlar. Bunlar vücutta önemli ölçüde asetillenirler; gerek kendilerinin ve gerekse asetil türevlerinin sudaki çözünürlüğü fazla değildir. Böbrek ve idrar yollarında kolayca kristalize olup çökerler [19-21]. Bu grupta halen kullanılan ilaçlar şunlardır:

Sülfadiazin (Şekil 2.1 e): Vücutta nispeten az asetillenene, gerek kendisinin ve gerekse asetil türevinin suda çözünürlüğü oldukça fazla olan sülfonamit türevidir. Yarılanma ömrü 10- 21 saattir. Serebrospinal sıvısı içine en fazla geçen sülfonamittir; bu sıvıdaki konsantrasyonu plazmadakinin % 70'ine erişir. Bu nedenle gerektiğinde (örneğin etken penisilinlere veya kloramfenikola duyarsızsa ya da bunların kullanılması sakıncalı ve infeksiyon etkeni suş sülfonamide duyarlı ise), diğer sülfonamidlere tercih edilir. Bu profilaktik uygulamada rifampin daha etkilidir fakat sülfadiazine göre çok pahalıdır. Sülfadiazin uygulanması sırasında kristal üri riskini azaltmak için, hastanın günde en az 1,5 litre su alması gerekir; ağızdan sodyum bikarbonat vermek sureti ile idrarın bazikleştirilmesi de kristal üriyi engeller, fakat ilacın atılımını hızlandırarak etkinliğini azaltır. Nokardiozis'in ve primetaminle kombine edilerek toksoplazmazis'in ve klorokine dirençli *P.falciparum* sıtmasının tedavisinde kullanılır. Romatik ateş profilaksisi için daha etkili olan penisilinlerin veya eritromisinin kullanılması sakıncalı ise onların yerine sülfadiazin verilebilir.

Sülfamerazin (Şekil 2.1 ı): Sülfadiazinden, pirimidin halkasında bir metil grubu bulunması ile ayrılır. Sülfadiazinden daha çabuk absorbe edilir. İstenilen kan konsantrasyonu daha çabuk elde edilir ve etkisi daha uzun sürer. Antibakteriyel etkinliği sülfadiazininkinden daha düşüktür tek başına kullanılmaz.

Sülfametazin (sülfadimidin) (Şekil 2.1 k): Pirimidin halkası ile sübtitue edilmiş bir sülfonamittir, sülfadiazinden farklı pirimidin halkası üzerinde iki metil grubu bulunmasıdır. Antibakteriyel etkinliği sülfadiazininkinden düşüktür. Tek başına kullanılmaz.

Sülfisoksazol (Şekil 2.4 j): gerek serbest ve gerekse asetilenmiş şeklinin suda çözünürlüğü çok yüksektir. Nötr hatta asit ortamda bile kristalize olmaz. Böbrek üzerindeki toksik tesirleri azdır. Eliminasyon yarılanma ömrü 6 saat kadardır. Sistemik infeksiyonların (sülfadiazinin tercih edildiği özel durumlar hariç) ve idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde en çok tercih edilen sülfonamittir. Penisilinlere dirençli *H.influenzae*'nin yaptığı otitis media'nın tedavisi için eritromisin ile kombine edilerek kullanılır.

Sülfonamit azotuna asetil grubu getirmek sureti ile elde edilen asetilsülfizoksazol suda çözünmez ve tatsızdır. Kanda daha yüksek ve daha uzun süren bir düzey meydana getirdiği öne sürülmüştür. Vücutta asetil grubunu kaybederek serbest sülfizoksazol haline geçer ve bu şekilde antibakteriyel etki kazanır. Sülfizoksazol diolamin adlı türevi ise suda çok çözünür. Ağızdan solüsyon halinde alındığı gibi enjeksiyonluk solüsyonlar halinde de kullanılabilir.

Sülfametaksazol (Şekil 2.1 d): Yapı bakımından sülfizoksazole çok benzer, ancak mide bağırsak kanalından daha düşük bir oranda absorbe edilir ve eliminasyonu daha yavaştır. Etki süresi bu gruptaki ilaçların çoğundan daha uzun, fakat depo sülfonamitlerden daha kısadır. Asidik pH da idrarda sülfizoksazolden daha az fakat sülfadiazin ve diğer sülfapirimidinlerden daha yüksek oranda çözünür. Bu durum asetil türevleri için de geçerlidir. Kristalleri oluşturabilir. Sülfametsazol ile tedavi sırasında günde en az 1,5 litre su alınması tavsiye edilir; fakat idrarın bazikleştirilmesi gerekmez. Trimetoprim ile sabit doz oranlı kombinasyonu (ko-trimoksazol) şeklinde de kullanılır.

2) Uzun Etkili Sülfonamitler (depo sülfonamitler) Bu gruptaki ilaçların atılımları birinci gruptakilere göre çok yavaştır. Atılımları yavaş olduğu için yarı ömürleri fazladır (30-150 saat). Genellikle günde bir kez ağızdan verilmek sureti ile kullanılırlar. Depo sülfonamitlerin nadir de olsa özellikle çocuklarda Stevens-Johnson sendromu oluşturması ve bu vakaların %25'inin ölümle sonuçlanması değerlerini azaltmıştır. Diğer bir sakıncası ise atılımlarının yavaş olması nedeni ile toksik reaksiyonların uzun süre devam etmesidir. Bu sakıncaları yüzünden sülfadoksin sadece klorokin'e dirençli falsiparum sıtmasında kullanılır.

3) Özel kullanılış yerlerine sahip olan sülfonamitler: *Sülfasetamid* (Şekil 2.1 c): Suda, sülfadizine göre 90 kat daha fazla çözünür. İdrar yolu infeksiyonunda kullanılır. Sodyum tuzunun %30 luk solüsyonları veya %10 luk merhemleri göze lokal olarak uygulanır. %30 luk çözeltisinin pH'ı 7,4'dür ve göze iyi nüfuz eder. Trohom ve diğer bazı göz infeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir.

Gümüş Sülfadiazin: Yanık tedavisinde lokal kullanılan bir sülfonamit türevidir. Antibakteriyal etkinliği kısmen içindeki gümüşe bağlıdır.

Mafenit: Dermatitlere karşı %2-5'lik merhem ve yanık tedavisinde % 10'luk krem şeklinde lokal uygulama yolu ile kullanılan bir ilaçtır. Her ne kadar sülfonamit grubu içeriyor olsa da para amino grubunun metil ile substitue olması bakımından diğer sülfonamitlerden ayrılır. Hidroklorür veya asetat tuzu şeklinde bulunur. Yanık olgularında lokal iltihap ve ciddi sepsislere neden olması bakımından sorun oluşturan *Pseudomonas*'lara karşı etkilidir, fakat duyarlı olmayan bakteri ve funguslara bağlı süperinfeksiyonlara yol açabilir. Yanık ciltten absorbe edilen ilaç karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek diüretik etki yapabilir.

Sülfasalazin (Şekil 2.1 m): Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve kalın bağırsağın diğer iltihabi durumlarının tedavisinde kullanılan kompleks bir sülfonamittir. İnce bağırsakta absorbe edilmez, kalın bağırsakta barsak florasını oluşturan bakterilerin salgıladıkları enzimler tarafından sülfapiridin ve 5-aminosalisilat'a ayrılır. Böylece bu iki madde kalın bağırsak mukozasında yüksek derişime erişmiş olurlar. İlacın bu yerdeki etkinliği sülfapiridin'in antibakteriyel etkisi ile 5-aminosalisilat'ın antiinflamatuvar etkisine bağlıdır. Kalın bağırsaktan az absorbe edilen sülfapiridin'e bağlı başağrısı, anemi, dispepsi gibi yan etkiler belirebilir. Bu gibi yan etkilerden kurtulmak için 5-aminosalisilat'ın kendisi(mesalamin) veya azo bağı içeren türevleri (ipsalazin ve balsalazid) ilaç olarak çıkarılmıştır. Mesalamin kalın bağırsakta veya yakınında (pH>7) parçalanarak bir madde ile kaplanmıştır.

Sülfapiridin (Şekil 2.4 g): Sadece *Dermatitis herpetiformis* tedavisinde kullanılır. Suda az çözünen, idrar yollarında çökme eğilimi fazla olan toksik bir maddedir.

Ftalilsulfatiazol ve süksinilsulfatiazol: Bu iki ilaç *in vitro* etkisizdir. Suda az çözündükleri için mide bağırsak kanalında çok az absorbe edilirler. Bağırsak lümeninde kalırlar ve orada yüksek derişimlere ulaşırlar. Kalın bağırsakta sülfatiazol'a parçalanarak antibakteriyel etki kazanırlar. Parçalanma bağırsak florasındaki mikroorganizmaların sağladığı enzimlerle hidroliz şeklinde olur.

Sülfatiazol kalın bağırsaktan az absorbe edilir, büyük bir kısmı feçesle dışarı atılır. Her iki ilaçta ülseratif kolit ve kronik bağırsak iltihaplarının tedavisinde kullanılır.

2.4. Sülfonamidlerin Farmokokinetik Özellikleri

Sülfonamidler oral ya da parenteral yoldan uygulanırlar. Sistemik etki oluşturmak için oral yoldan uygulanan sülfonamidlerin absorpsiyonları, yani biyoyararlanımları oldukça iyidir. (%70 -100). Bu nedenle tedaviye yeni giren sülfonamidlerin oral kullanımları tercih edilmektedir. Absorbsiyon genellikle ince bağırsaktan olmakta ve 2-6 saat içinde serum doruk derişime ulaşmaktadır. Plazma proteinlerinin cinsine göre bağlanma oranları %50 -93 arasında değişiklik göstermektedir. Etki süresi kısa olanlar genellikle plazma proteinlerine düşük oranda bağlanırlar.

Sülfonamidler karaciğerde asetilasyonla inaktif metabolitlere dönüşürler. Sülfonamidleri asetilasyonu bireyler arasında farklılık gösterebilmektedir. İzoniazidi hızlı inaktive eden bireyler (hızlı asetilleyiciler) sülfonamidleride hızlı inaktive ederler. N-asetilasyonla oluşan metabolitler suda az çözünürler ve üriner sistemde çökelti oluştururlar. Bazı sülfonamidler glukorokonjugasyona da uğrayarak suda iyi çözünen metabolitlere dönüşmektedirler.

Sülfonamidler kısmen değişmemiş ilaç şeklinde, kısmen de metabolize olmuş şekilde elimine edilirler. Büyük oranda glomerüler filtrasyon yolu ile atılırlar; az da olsa tübüler reabsorpsiyona uğrayabilirler. İdrarın alkalileştirilmesi eliminasyonlarını hızlandırır. İleri derecede böbrek yetmezliği durumlarında sülfonamidlerin dozlarının arttırılması gerekir. Düşük oranda feçes, safra, süt ve diğer salgılarla atılırlar.

Eliminasyon yarı ömrüne göre sülfonamidler sınıflandırılabilirler (Çizelge 2.1). Birkaç saat içinde hızlı elimine olanlar (sülfasoksazol ve sülfakarbamid), 8 -16 saat içinde orta eliminasyon yarı ömürlü olanlar (sülfadiazin ve sülfametaksazol), 24 -48 saat içinde uzun eliminasyon yarı ömürlü olanlar (sülfamerazin ve sülfadimetoksin) ve yaklaşık 150 saatlik çok uzun eliminasyon yarı ömrü olanlar depo sülfonamidler (sülfadoksin)) gibi ayrılabilirler.

Çizelge 2.1. Sistemik sülfonamitlerin eliminasyon yarı ömürlerine göre sınıflandırılmaları

Eliminasyon Yarı Ömrü	Sülfonamit	Yarı Ömrü(saat)	Doz(g)	Doz Aralığı (saat)
Kısa Yarı Ömür	Sülfisomadin	6	1,5	8
	Sülfisoksazol	6	1	6
	Sülfadimidin	7	1,5	6
	Sülfakarbamid	6	1	8
Orta Yarı Ömür	Sülfametaksazol	11	1	12
	Sülfafenazol	10	0,5	12
	Sülfadiazin	16	1	12
	Sülfamoksol	10	0,5	12
	Sülfametrol	9	1	12
Uzun Yarı Ömür	Sülfadimetoksin	35	1	24
	Sülfaperin	24	0,5	12
	Sülfamerazin	24	0,5	24
Depo Sülfonamitler	Sülfadoksin	150	1	7(gün)

Sülfonamitlerin farmokinetiklerinin farklı oluşundan tedavide yararlanılmıştır. Sindirim kanalında az absorbe olan sülfaguanidin, ftalilsülfatiazol ve daha az derecede sülfasalazin gibi, sülfonamit türevleri sindirim sistemi infeksiyonlarında nadiren de olsa kullanılmalarına karşın biyoyararlanımları fazla olan ve dokulara iyi dağılan diğer sülfonamitler oral ya da parentarel yollardan verilerek sistemik infeksiyonların tedavisinde kullanılabilmektedirler.

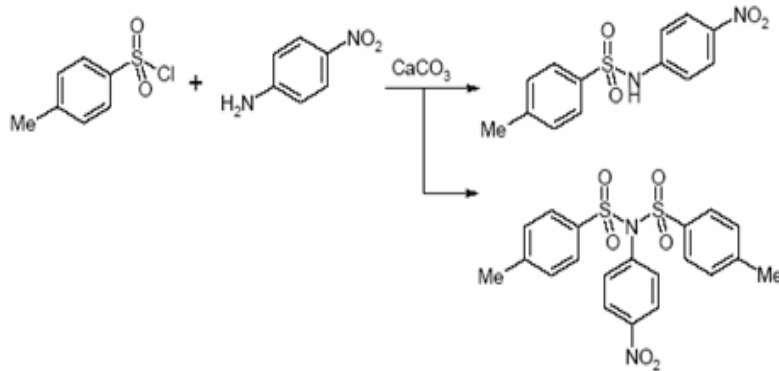
Ko-trimoksazol hem oral yolla hem de damar içi olarak kullanılabilir. Trimetoprim bağırsaktan hızlı absorbe edilir ve serebrospinal sıvı dahil tüm vücut sıvı ve dokularına kolayca dağılır. Trimetoprim, sülfametoksazole göre yağda daha fazla çözünen bir ilaç olduğundan dağılım hacmi daha büyüktür. Trimetoprim yaklaşık %40, sülfametaksazol yaklaşık %65 oranında plazma proteinlerine bağlanırlar. Her iki ilaçta %50- 70 oranlarında inaktif metabolitlere dönüşürler. Sülfametoksazol %25- 50, trimetoprim ise %50- 60 oranında 24 saat içinde glomerüler filtrasyonla atılır. Trimetoprimin eliminasyon yarı ömrü 11, sülfametoksazolün 10 saattir. Trimetoprim plazmadan daha asit olan prostat ve vajina sıvısında yüksek oranda konsantre olur; bu nedenle bu sıvılardaki antibakteriyel aktivitesi diğer bir çok antimikrobiyal ilaçtan güçlüdür.

Sülfonamitlerin oluşturduğu çeşitli yan etkilerin sıklığı (%5) ve şiddeti büyük ölçüde verilen dozla ilgilidir. Bazı sülfonamitler bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal yan etkiler oluştururlar, bazıları da az çözünen (asetilli) metabolitler şeklinde elimine olduklarından kristalüri ve buna bağlı olarak böbrek bozukluklarına neden olmaktadır. Bu gibi sülfonamitlerin bol su ile alınmaları ya da idrarın alkalileştirilmesi, üriner yollarda çökelmeleri azaltabilmektedirler.

Sülfonamitler sıklıkla alerjik reaksiyonlara neden olurlar. Ciltte oluşan en ağır alerjik reaksiyon daha çok yavaş elimine olan sülfonamitlerden ileri gelen Stevens Johnson Sendromu ve Lyell sendromu dur. Sık görülen alerjik nitelikteki yan etkileri her türlü deri döküntüleri, ışığa duyarlılık ve ürtikerdir. Behçet Sendromu ve eksfoliyatif dermatit yapabilirler. Karbonik anhidraz inhibitörler, tiazidler, furosemid, bumetanid, diazoksid ve sülfonilüre grubu hipoglisemik ajanlar dahil, tüm sülfonamitler arasında çapraz alerji ilişkisi vardır. Geçmişte sülfonamit tedavisi sırasında alerjik reaksiyon görülen hastalara uygulanmamaları gerekir.

2.5. Sülfonamitlerin Eldesi

Sülfonamitler genel olarak bazik ortamda primer aminlerin amonyak ile veya sekonder aminlerin sülfonil klorür ile tepkimesinden elde edilir [22]. Ancak, bazik ortamda yan tepkimelerinin fazla oluşu ve sülfonil klorürlerin elde edilme güçlüğü bu tepkimelerin kullanımını sınırlamaktadır. Örneğin disülfonamit primer amin ve amonyak tepkimesindeki başlıca yan üründür.

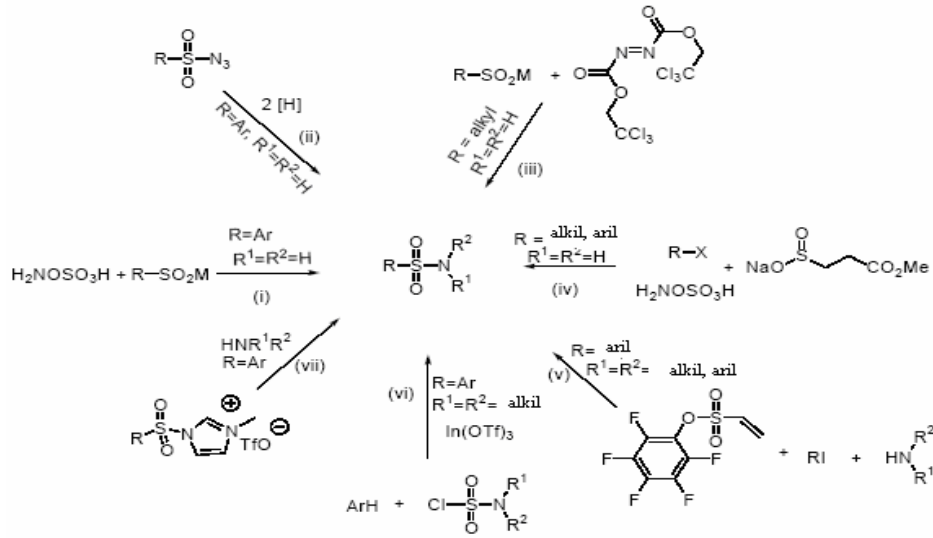


Şekil 2.3. Bazik ortamda sülfonamit ve disülfonamit oluşumu

Sülfonamitlerin önemli oluşu çeşitli sentez yöntemlerin geliştirilmesine neden olmuştur . Aşağıda bunlardan bazıları verilmektedir.

- (i) sulfinik asit tuzlarının hidroksilamin-*O*-sulfonik asitle tepkimesinden [23]
- (ii) arilsulfonyl azitlerin indirgenmesi ile [24, 25]
- (iii) elektrofilik azot kaynağı olarak bis(2,2,2-trikloroetil)azodicarboksilat kullanarak aromatik ve alifatik sulfinik asit tuzlarından [26]
- (iv) sülfonat transfer reaktifi olarak sodyum 3-metoksi-3- oksopropan-1-sülfonat kullanarak alkil veya aril halojenürlerden [27]
- (v) pentaflorofenil etilensulfonatlara organo halojenürlerin katılması [28] bunu takiben aminlerle pentaflorofenil grubunun süstitüsüyonu ile
- (vi) sulfamoil klorür kullanarak aromatiklerin sulfamoilasyonu ile [29]
- (vii) sülfonik asit (RSO_2H) veya sülfenik asit (RSOH) in yükseltgenlerle amidasyonu
- (viii) siyano sülfonamitlerin elektrokimyasal indirgenmesi ile aminosülfonamitler [30].

Bu ilave sentez yöntemleri ile bazı problemler halledilmiş olsa da, bunlar genellikle spesifik substratlar için kullanılır. Sülfonamit sentezleri için doğrudan ve bazik olmayan ortamda yürüyen genel bir metot hâlâ aranmaktadır.



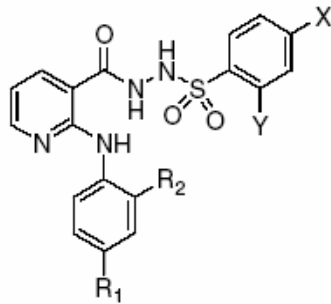
Şekil 2.4. Sülfonamit sentezine ait çeşitli örnekler

2.6. Sülfonilhidrazitler

Genelde sülfonil klorürlerin hidrazin ile tepkimesinden elde edilir.

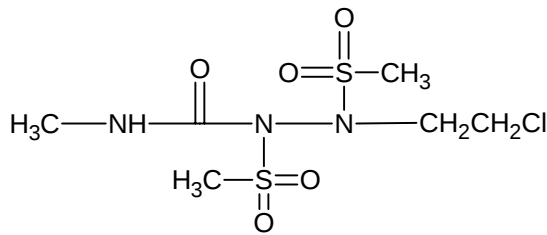


Aşağıda biyolojik aktivite gösteren bazı sülfonil hidrazit örnekleri verilmektedir. 2-anilino nikotinil arilsulfonil hidrazit bileşikleri (Şekil 2.7) hem göğüs, akciğer, lenf, melanoma, kolon, böbrek kanser hücrelerine karşı aktiftir hem de antibakteriyal özellik göstermektedirler [31].



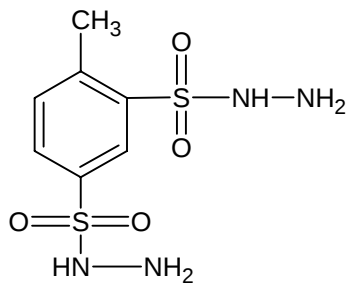
Şekil 2.5. 2-anilino nikotinil arilsulfonil hidrazit bileşikleri

p-toluensulfonil hidrazit ve isatinden oluşan aşağıdaki bileşik ve onun $[ML_2Cl_2]$, $M = Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)$ kompleksleri hem antibakterial hem de antifungal özellik göstermektedir [32] N,N'-Bis(arilsülfonil)hidrazin [33] ve 1,2-Bis(sülfonil)hidrazinler [34] neoplazm inhibitörüdür; antikanser (L1210 lösemi ve B16 melanoma) özelliği gösterirler. Bu bileşiklerin türevlerinden olan *cloretazine* (Şekil 2.11) klinik olarak III. evrededir ve yakında satışa sunulması planlanmaktadır.



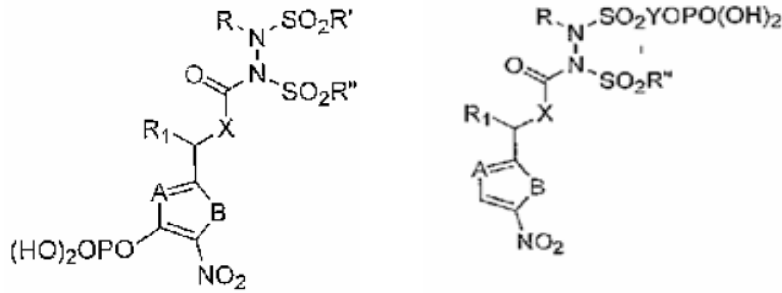
Şekil 2.6. Cloretazine

N-fenil-N-propargil-N'-sülfonilhidrazinler, *Meloidogyne incognita* larvalarına karşı etkilidir, böcek öldürücü olarak kullanılırlar [35]. 2,4-bis-sülfonilhidrazitler ve bunların hidrazonları bakteri ve funguslara karşı etkilidir [36].



Şekil 2.7. 2,4-bis-sülfonilhidrazitler

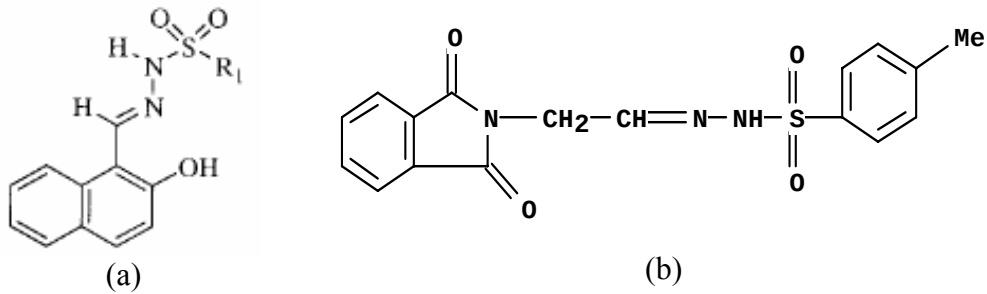
Fosfat grubu $-OPO(OH)_2$ taşıyan sülfonilhidrazinler (Şekil 2.10) hipoksit tümörleri üzerinde etkindir [37].



Şekil 2.8. Fosfat grubu taşıyan sülfonil hidrazitler

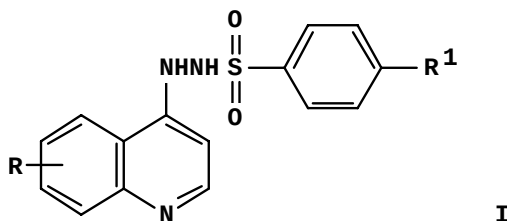
2.7. Sülfonil Hidrazonlar

Genellikle, sülfonil hidrazitlerin aseton ve ketonla kondenzasyon tepkimesi sonucu oluşurlar. N-arilsülfonil hidrazonlar IMP-1 (metalo- β -laktamaz) enzim inhibitörüdür. Aromatik sübstitüentlerin hacmi arttıkça inhibitör etkisi artmaktadır [38].



Şekil 2.9. Bazı sülfonil hidrazonlar a) alkil b) aril

1980 de glioksilik asit ile $\text{RSO}_2\text{NHNH}_2$ nin tepkimesinden elde edilen neoplazma inhibitörü olan alkilsülfonil hidrazonlar (Şekil 2.9 a), $\text{RSO}_2\text{NHN}:\text{CHCO}_2\text{H}$ ($\text{R} = \text{Ph}$, stiril, Me, Bu, etc.) *leukemia P-388* kanserine karşı etkilidir [39]. Şekil 2.9 b deki aril sülfonilhidrazon bileşiği *Ehrlich Ascites* kanserine karşı antitümör özelliği gösterir [40]. 4-(Arilsulfonilhidrazino)kinaldinler antibakteriyal aktiflik göstermektedir [41].

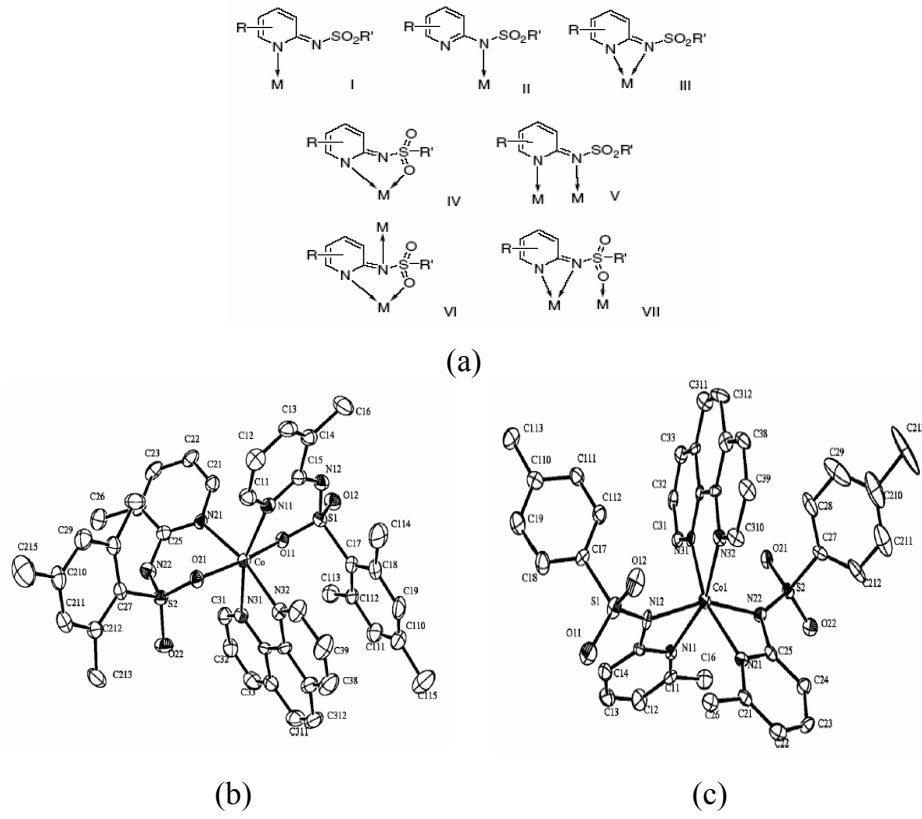


Şekil 2.10. 4-(Arilsulfonilhidrazino)kinaldinler

Aromatik aldehytlerin prazolil ve tienil sulfonilhidrazonları sitotoksik etki göstermektedir [42]. Ftalimidoasetaldehitlerin sulfonilhidrazonları Ehrlich Ascites karsinom hücreleri üzerinde etkindir [43].

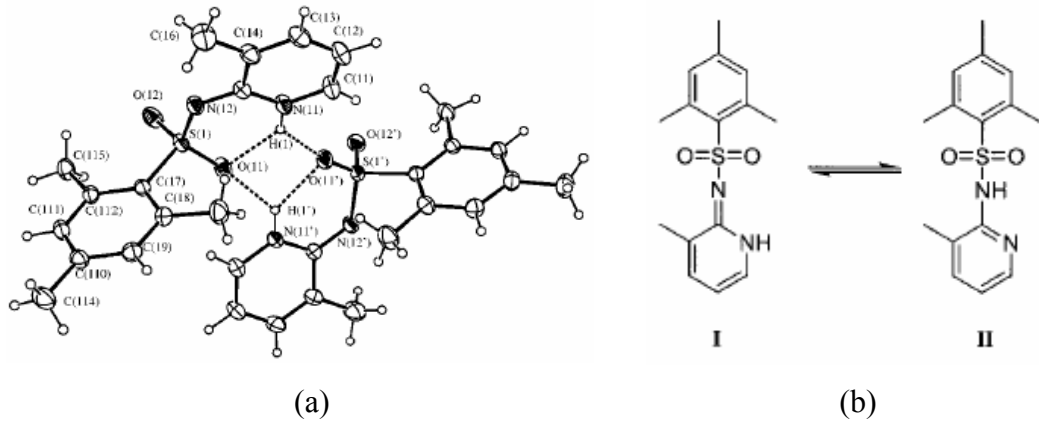
2.8. Sülfonamit Kompleksleri

Süstitüe N-2-piridinsülfonamit (HL) ligantları ile metal atomları çeşitli koordinasyon bileşikleri (Şekil 2.11a) meydana getirebilir. Bu ligandın Co(II) katyonu ile oluşturdukları nötral $[CoL_2L']$ kompleksleri ($L' = 2,2'$ -bipiridin veya 1,10-fenantrolin) elektrokimyasal yolla elde edilmiştir. Kompleksler piridin halkası üzerindeki süstitüentlere bağı olarak $[N_6]$ veya $[N_4O_2]$ yapısında bozulmuş oktahedral geometriye sahiptir. $[Co(ts3mepy)_2phen]$ (Şekil 2.11b) bileşiğinde *ts3mepy* ligandı, metal atomuna sulfonil O atomu ve piridin N atomu ile bağlanmakta (Şekil 2.11a IV) ve altılı halka oluşturmaktadır, O atomları *cis*, N atomları *trans* konumdadır, bağ uzunlukları Co-O, 2,075; Co-N, 2,148 ve Co-N(phen), 2,171 Å dur [44]. $[Co(ts6mepy)_2phen]$ (Şekil 2.11c) kompleksinde ise, *ts6mepy* ligandı Co atomuna piridin N ve amit N atomları ile bağlanmakta (Şekil 2.11b III) ve beşli halka oluşturmaktadır. Co-N (py) ve Co-N (amit) bağ uzunlukları sırası ile 2,194, 2,121 Å dür. $[Ni(ms6mepy)_2bipy]$ bileşiği de benzer şekilde kompleks oluşturmakta, ikidişli ligant amit ve piridin N atomları ile Ni(II) atomuna bağlanmaktadır [45].



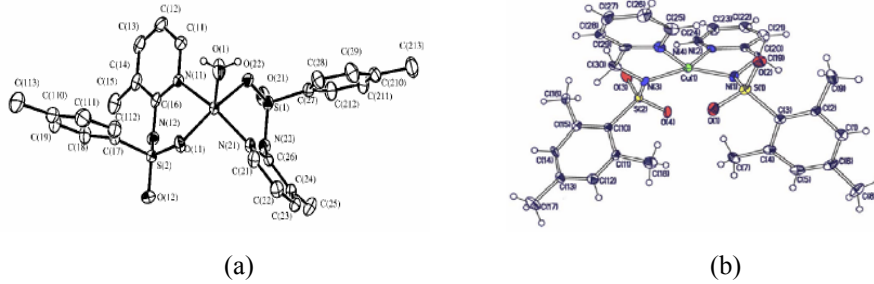
Şekil 2.11. N-2-piridinsülfonamit ligandının kobalt(II) kompleksleri a) $[\text{CoL}_2\text{L}']$ b) $[\text{Co}(\text{ts3mepy})_2\text{phen}]$ c) $[\text{Co}(\text{ts6mepy})_2\text{phen}]$

2-piridinsülfonamit bileşiği (Şekil 2.12 a) monoklinik sistemde kristallenir ve birim hücrede 4 tane molekül bulunur. Bu moleküller birbirlerine sülfonil O atomu ile piridin N atomları arasında oluşan ikişer tane hidrojen bağı ile bağlanmıştır. Bu yapı molekülde tautomerin (Şekil 2.12b) mevcudiyetini ve imido (I) yapısının amido (II) yapısından daha baskın olduğunu göstermektedir [46]. Bu ligandın $[\text{Cu}(\text{L})_2\text{H}_2\text{O}]$ kompleksinde (Şekil 2.13a) karepiramit yapı gözlenir. İkidişli ligant (piridin N atomu ve sülfonil O atomu) ile oluşan kare düzlem yapıya H_2O eksen konumunda bağlanır.



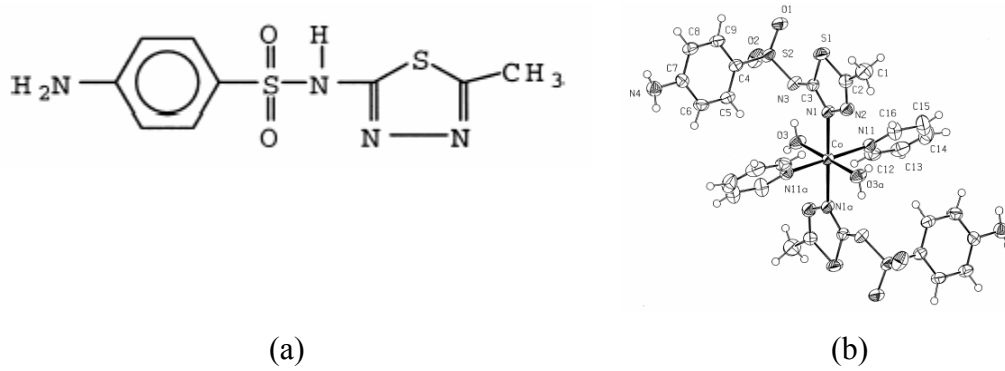
Şekil 2.12. a) 2-piridinsülfonamit kristali ve b) tautomeri

2,4,6-trimetil-N-[piridin-2-ilmetil]benzensülfonamit (HL) ligandı Cu(II) metali ile bozulmuş tetrahedral yapıda $[\text{CuL}_2]$ (Şekil 2.13b) kompleksi oluşturur. Ligandın verici atomları piridin ve amit N atomlarıdır, Cu-N(py) ve Cu-N(amit) bağ uzunlukları sırası ile 2,035 ve 1,906 Å dır. N1-Cu-N2 açısı 82,4, N1-Cu-N4 açısı 110,2 dir. Bu bileşik DNA zincirini parçalama özelliğine sahiptir [47].



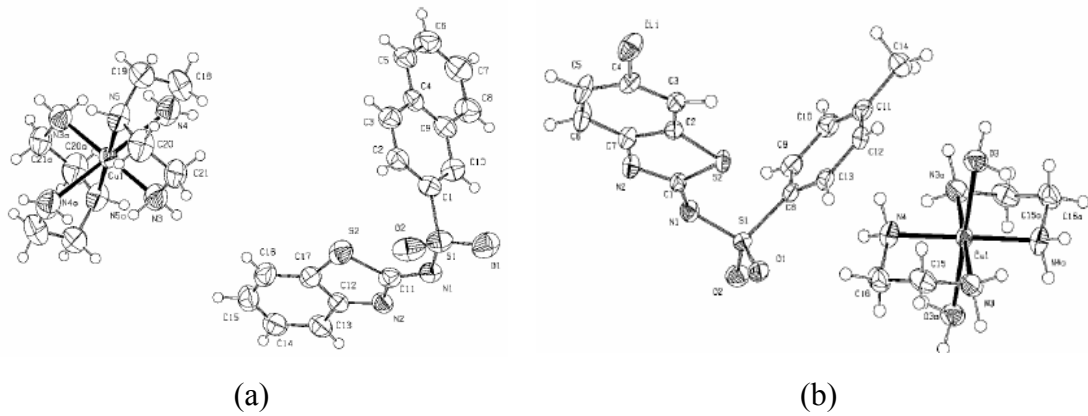
Şekil 2.13. N-2-piridinsülfonamit ligandının bakır(II) kompleksleri a) $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})]$ b) $[\text{CuL}_2]$

Sulfametiazol ilacının (Şekil 2.14a) $[\text{ML}_2(\text{py})_2(\text{OH}_2)_2]$, M= Co, Ni, Cu kompleksleri (Şekil 2.14b) oktahedral yapıdadır. Monodentat ligand, metal atomuna tiadiazol N atomu ile bağlanır [48].



Şekil 2.14. Çeşitli ligantların Cu(II) kompleksleri a) Sülfametiazol b) Cu(II) kompleksi

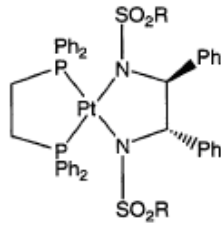
N-2-(benzotiazol)naftalinsulfonamit (HL_1) ve N-2-(6-klorobenzotiazol)toluen sulfonamit (HL_2) bileşikleri ile $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ çözeltisine etilendiamin veya dietilentriamin ilavesinde $[\text{Cu}(\text{dien})_2](\text{L}1)_2$ (Şekil 2.15a) ve $[\text{Cu}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{L}2)_2$ (Şekil 2.15b) kristalleri elde edilmiştir. Sülfonamidat anyonu karşıt iyon olarak davranmaktadır ve metal merkezinde [4+2] bozulmuş oktahedral çevre mevcuttur [49]. Metal tuzu: triamin: benzolamit (Hbz) (12) oranı 1:1:2 olduğunda $[\text{M}(\text{Hbz})_2(\text{dien})]$ bileşikleri, 1:1:1 olduğunda $[\text{M}(\text{bz})(\text{dien})]\text{H}_2\text{O}$ elde edilir [50].



Şekil 2.15. Sülfonamidat karşıt iyonu a) $[\text{Cu}(\text{dien})_2](\text{L}1)_2$ b) $[\text{Cu}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{L}2)_2$

cis- $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ veya $[\text{PtCl}_2(\text{cod})]$ kompleksleri, sülfonamidler ile tepkimeye sokulduğunda Cl^- ligandları ile yerdeğiştirmesi sonucunda bir seri bozulmuş

karedüzlem yapıda bis(sulfonilamido)platin(II) (Şekil 2.16) kompleksleri sentezlenmiştir [51].



Şekil 2.16. Bozulmuş kare düzlem yapıda Pt(II) kompleksi

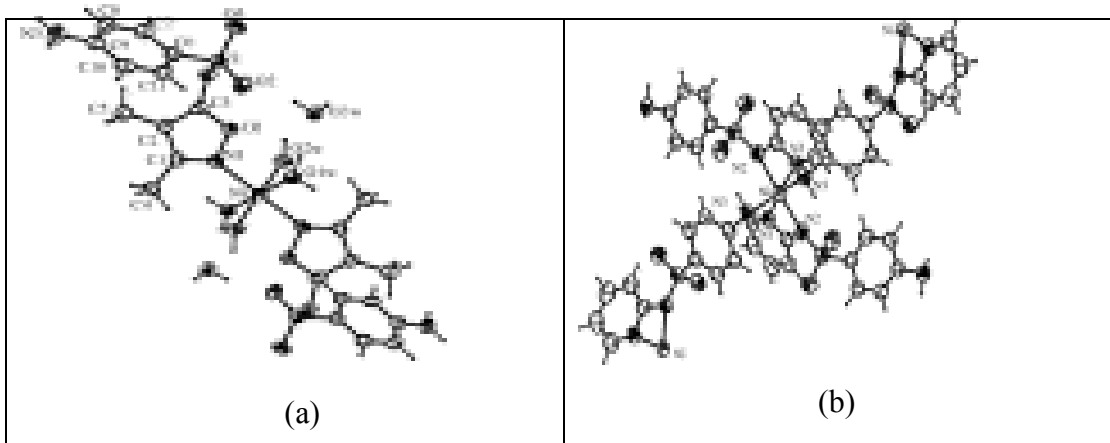
Kramer ve ark. (2006) çalışmalarında çeşitli heterosiklik sulfonamitlerin (sülfadiazin, sülfamerazin, sülfapiridin, sülfametoksipiridazin, sülfokloropiridazin, sülfisoksazol, sülfametoksazol, sülfametizol) $[Cu(L)_2].H_2O$ ve $[Cu(L)_2(H_2O)_4].H_2O$ komplekslerini sentezlemiş ve antibakteriyel özelliklerini incelemişlerdir. Beş-üyel heterosiklik halkalara ait kompleksler serbest ligantlara göre daha çok aktivite, buna karşılık pirimidin, piridin, piridazin gibi altı-üyel halkalara ait kompleksler daha az aktivite göstermektedir. Sülfisoksazol ligandı, dörtyüzlü $[Cu(L)_2].H_2O$ komplekslerinde heterosiklik N atomu ve protonsız sekonder amin N atomu ile ikidişli, buna karşılık, sekizyüzlü $[Cu(L)_2(H_2O)_4].H_2O$ kompleksinde primer N atomu ile tekdişli ligand olarak davranır. Bütün kompleksler SOD-benzeri aktivite göstermektedir [52].

Mondelli ve ark. (2005) çalışmalarında Ni(II) iyonunu merkez atomu olarak kullanarak sülfisoksazol ve sülfapiridin ile kompleks sentezlemişler ve bu komplekslerin tek kristalini elde ederek X –ray difraksiyon tekniği ile yapısını tayin etmişlerdir. Ni(II) iyonu I. komplekste iki sülfonamit ligandında bulunan heterosiklik azot atomları ve dört su molekülünde bulunan oksijen atomları tarafından bozuk oktahedron oluşturacak şekilde koordine edilmişlerdir. Burada bağ uzunlukları Ni–N(heterosiklik) (2,079 Å) ve Ni–O(su) (2,048 ve 2,070 Å) olarak ölçülmüştür. Farklı bir grup araştırmacının sentezlediği $[Cu(\text{sülfisoksazol})_2(H_2O)_4].2H_2O$ kompleksinde ise bu uzunluklar sırası ile (2,074, 2,051 ve 2,071 Å olarak tespit edilmiştir [53]. İkinci kompleks olan $[Ni(\text{sülfapiridin})_2]$ bileşiğinde Ni(II) iyonu iki sülfonamitte

bulunan aril azot atomları tarafından tek dişli ligant gibi(birisi aksiyal birisi ise ekvatoryal pozisyonda), ve dört azot atomu ile (iki sülfonamit azotu ve iki heterosiklik azot) iki dişli ligant olarak davranan iki farklı sülfonamit molekülü tarafından bozuk oktahedral olarak koordine edilmiştir. Ayrıca komplekslerin *S. aureus*, *E. coli* ve *M. tuberculosis* bakterilerine karşı MİK değerleri tespit edilmiştir. Çizelge 2.2’de bulunan sonuçlar incelendiğinde her iki ligandında *M. tuberculosis* bakterisine karşı etkin olmadığı halde komplekslerin bu bakteriye karşı oldukça aktif olduğu görülmektedir [54].

Çizelge 2.2. Bazı Ni komplekslerinin antibakteriyel aktivite MİK değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

Kompleks	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>M. tuberculosis</i>
Sulfapiridin	200	200	–
[Ni(sulfapiridin) ₂]	>200	>200	>250
Sulfisoxazole	8	64	–
[Ni(sulfisoxazole) ₂ (H ₂ O) ₄].2H ₂ O	8	64	250



Şekil 2.17. Çeşitli Ni(II) kompleksleri a) Ni(sulfisoxazole)₂(H₂O)₄.2H₂O ve b) Ni(sulfapiridin)₂

2.9. Literatür Taraması

Sentezlediğimiz ligantlara ait literatürde bulduğumuz bilgiler aşağıda verilmektedir.

2.9.1. Benzensülfonikasıit-1-metilhidrazit (Bsmh)

Şekil 1.3’de (1) nolu bileşik olan bsmh’nin CAS numarası [102235-37-0] dür. Literatürde bu bileşik ile ilgili tek bir makale mevcuttur. Bu makalede *bsmh* bileşiğinin “1-(arilsulfonyl)-2-[(metioksikarbonil) sulfonyl]-1-metilhidrazin” bileşiğini elde etmek için başlangıç maddesi olarak sentezlendiği bildirilmiş, fakat bileşik hakkında hiçbir bilgi verilmemiştir [55], antineoplastik etki gösteren bu bileşiğin iki sene sonra patenti alınmıştır [56].

2.9.2. Benzensülfonamit, N-(2-hidroksietil) (Bsea)

Şekil 1.3’de (3) nolu bileşik olan bsea’nın CAS numarası [59724-42-4], diğer adı N-(2-Hidroksietil)benzensülfonamit dir. İlk kez Kretov ve Tikhonova (1959) tarafından ksilen çözücüsünde ArSO_2Cl ile $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ nin kondenzasyonundan elde edilmiştir [57]. Kang ve arkadaşları ise bu bileşiği THF çözücüsünde metal oksit (MgO , CuO , Ag_2O) varlığında sulfonyl klorürlerle hidrolitik amino alkollerin tepkimesinden elde etmiştir. Bu metodun avantajı, tepkime şartlarının ılımlı ve nötral oluşu, oluşan ürünün izolasyonunun kolay olmasıdır. Kretov ve Tikhonova (1959), bsea bileşiğine SOCl_2 ile BuBr ve türevlerini katarak yeni bileşikler elde etmiştir [57]. Bolli 2003 yılında yaptığı çalışmalarla bsea ile çeşitli katılma bileşiklerini elde etmiş ve endothelin antagonists özelliklerini incelemiştir; migren, astım, inflamatuvar tedavisinde kullanılabileceği öngörülmüştür [58].

2.9.3. Benzensülfonamit, N-(3-Amino-2-Hidroksipropil) (Bsdiap)

Şekil 1.3’de (4) nolu bileşik olan bsdiap’nin CAS numarası [503323-87-3] dür. Hakkında hiçbir bilgi mevcut değildir.

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Maddeler ve Çözücüler

Çalışmada kullanılan benzensülfonil klorür, metil hidrazit, etanolamin, 1,3-diamino-2-propanol, salisilaldehit, 2-hidroksi-1-asetofenon, 2-hidroksi-1-naftaldehit, tiyofen-2-karbaldehit bileşikleri, tuzlar ve çözücüler Merck ve Aldrich firmasından temin edilmiştir.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Element analizleri TÜBİTAK Ankara Test ve Analiz laboratuvarındaki LECO CHNS-932 Model cihaz ile ve komplekslerdeki metal analizleri Perkin Elmer marka Analyst A800 model Atomik Absorpsiyon Spektrometresi yapılmıştır. IR spektrumları G.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki MATTSON- 1000 model FTIR spektrofotometresinde KBr disk ile 4000- 400 cm^{-1} aralığında alınmıştır. ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları TÜBİTAK Ankara Test ve Analiz laboratuvarındaki 400 MHz'lik BRUKER AVANCE DPX- 400 model cihaz ile alınmıştır. LC-MS analizleri TÜBİTAK Ankara ve Test Analiz laboratuvarındaki AGILENT 1100 MSD model cihaz ile yapılmıştır. Ligant ve komplekslerin erime noktası GALEN KAMP model erime noktası cihazı ile ölçülmüştür. Komplekslerin iletkenlikleri bölümümüzdeki WPA CM-35 model iletkenlik cihazı ile ölçülmüştür. Komplekslerin manyetik duyarlıkları bölümümüzdeki SHERWOOD SCIENTIFIC MKI model cihaz ile tespit edilmiştir.

3.3. Metal Analizleri

Kompleks örneklerinden alınan 10 mg' lık kısımlar cam beherlere konularak üzerine 12 mL 1:3 oranında nitrik asit hidroklorik asit karışımı (kral suyu) eklenerek çeker ocakta 200 °C de kuruluğa yakın buharlaştırılmıştır. Ardından ikinci kez 12 mL kral suyu eklenip kuruluğa kadar buharlaştırılan berrak haldeki örnekler 1 M HNO_3 ile 10 mL hacme seyreltilmiştir. Örneklerdeki ağır metal derişimi alevli AA

spektrometresinde 1 M nitrik asit ile hazırlanmış kalibrasyon çözeltileri ile hazırlanmış kalibrasyon grafiğine karşı tayin edilmiştir.

3.4. Komplekslerin Öziletkenlik Ölçümleri

Kompleks örnekleri 0,0004 M olacak şekilde saf DMSO çözücüsünde çözülmüştür. 26 °C de DMSO çözücüsünün, kompleks çözeltilerinin ve kompleks elde etmekte kullanılan tuzların öziletkenlikleri μS olarak ölçülerek elde edilen değerler karşılaştırılmış ve kompleks çözeltilerinin iletkenlik göstermediği tesbit edilmiştir.

3.5. Antimikrobiyal Duyarlık Testleri

3.5.1. Antimikrobiyal aktivite test organizmaları ve sayısal düzenlenmeleri

Bileşiklerin (sentezlenen maddelerin) antimikrobiyal aktiviteleri Gram pozitif, Gram negatif bakterilere ve mayaya karşı disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleriyle minimum inhibasyon konsantrasyonları (MİK) *in vitro* olarak gözlemlenmiştir (screening). Mikroorganizmalar Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Laboratuvarından temin edilmiştir.

Araştırmada kullanılan test organizmalarından Gram negatif olanlar; *Pseudomonas fluorescens* ATCC 49838, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve Gram pozitif olanlar *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, ve maya *Candida albicans* ATCC 90028 türleri kullanılmıştır. Katı ortam kültürleri; -80 °C stoktan alınan bakteriler Triptik Soy Agar (TSA), ve maya için Yeast Pepton Dekstroz Agar'a (YEPD) ekilerek 35 °C de 24 ila 48 saat inkübe (Binder K115) edilerek tek koloni düşümü sağlanmıştır.

Suşıların tek kolonilerden, 250 ml'lik erlenmayerlerde bulunan steril 25 mL Triptik Soy Broth (TSB) ve Yeast Pepton Dekstroz Broth (YEPB) içerisine inokulum yapılan kültürler bir gece (12-18 saat) GFL 3031 çalkalayıcı inkübatörde (Rotary shaker) 35 °C de 200 rpm de büyütülmüştür. Türbid gece kültüründen 1 hacim / 100 hacim taze TSB ve ya YEPB içeren besiyerine yeniden inokulum yapılarak organizmaların Log safhasında test için kullanılması sağlanmıştır. Disk Difüzyon ve MIC testlerinde kullanılacak organizmaların sayısal düzenlemesi National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) referansına dayalı BBL Performans Test Prosedürü modifiye edilerek sağlanmıştır. Kısaca; log safhasında olan taze kültürden TSB ve ya YEPB kör olarak kullanılarak $OD_{625nm} = 0,1$ olacak (Hitachi UV 1800 spektrofotometre yardımıyla) şekilde seyreltilerek ayarlanmıştır. Maya için bu değer ($OD_{625nm} = 0,1$) direkt olarak ekim için kullanılırken, bakterilerde Mc Farland bulanıklık standardı $0,5 (10^8 \text{ CFU/mL})$ eşiti $OD_{625nm} = 0,1$ stok yeniden 1/8 oranında TSB ile seyreltilerek testlerde kullanılacak çalışır stok hazırlanmış ve ekim işlemine kadar organizmalar 4 °C de muhafaza edilmiştir.

3.5.2. Disk difüzyon metodu

Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri NCCLS tarafından 1997 yılında önerilen yönteme göre yapılmıştır. Kısaca; 3.5.1 başlığında anlatıldığı gibi hazırlanan bakteri 1/8 dilüsyonlu $OD_{625nm} = 0,1$ veya maya için $OD_{625nm} = 0,1$ maya içeren çalışır stok tüplerinden steril ekivyon çubuğuna emdirilen bakteriler Mueller Hinton Agar (MHA) besiyerine veya maya Yeast Pepton Dekstroz Agar (YEPD) besiyerlerine homojen şekilde yüzey yayması yapılarak ekilmiştir. Ekim yapılmış petrilere 10–15 dakika laboratuvar koşullarında bekletildikten sonra test maddesi veya kontrol antibiyotiği emdirilmiş diskler aseptik olarak yerleştirilmiştir 35 °C de 24 ila 48 saat inkübe edilmiştir.

Sentezlenen maddelerin aktivite testlerinde çözücü olarak sadece DMSO kullanılmıştır. 5 ila 13,3 mg / mL çözünmüş örnek içeren DMSO stoklardan 6 mm çapında kesilmiş 1,2 mm kalınlığında steril kâğıt diskler (Whatman katalog no: GB

005; Gel Blotting paper) bir yüklemede 30 µL olarak emdirilmiş (150 µg - 400 µg/Disk içerecek şekilde değişen konsantrasyonlarda).

Antimikrobiyal aktivite değerlendirilmesinde, bakteri ya da maya üremesinin olmadığı şeffaf zon çapı kumpas yardımıyla ölçülmüştür (6 mm disk çapı dahil). Her bir örnek için iki ayrı bağımsız set düzenlenmiş değerlerin ortalaması alınmıştır. Negatif kontrol olarak sadece örneklerin emdirildiği çözücü, pozitif kontrol olarak bakteriler için Trimethoprim (30 µg/disk) Tetrasiklin (30 µg/disk) ve maya içinse Nystatin (30 µg/disk) ve Miconazole (40 µg/disk) aktif maddeleri kullanılmıştır. Disklerin etrafında oluşan zon çapları Digi-Kanon EMA-15 tipi Nakamura marka dijital kumpas ile ölçülmüştür.

3.5.3. Mikrodilüsyon metodu

Sentezlenen numunelerin Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu MİK Swanson ve çalışma arkadaşları tarafından 1992 yılında geliştirilen mikro dilüsyon yöntemiyle tayin edilmiştir. Saf DMSO(katalog numarası Sigma D-2650) çözeltisinde hazırlanan ve filtre edilen ana stoktan MHB veya YEPD broth içerisinde 4000 µg/mL lik ara stok oluşturulmuştur. Aynı sıvı besi yeri kullanılarak ve ara stok derişimi sürekli yarıya düşürülerek (2000, 1000, 500, 250, 125, 62,6, 31,25, µg/mL) steril tüplerde her bir derişim için bağımsız çalışma stokları hazırlanmıştır. MİK okumasının gerçekleştirilmesinde, 96 oyuklu (microwell) eliza kaplarının her oyuğuna 95 µL MHB ya da YEPD pipetlenmiş sıvı besiyeri üzerine yukarda oluşturulan çalışma stoklarından 100 µL eklenerek pipet yardımıyla karıştırılmıştır. 195 µL üzerine 5 µL mikroorganizma inokülümü (yukarıda 3.5.1 alt başlığında verilen sayısal düzenleme esasında) eklenerek toplam hacim oyuk başına 200 µL ye tamamlanmıştır. Mikropleytlar 300 rpm de 30 saniye rotary inkübatör (GFL 3031) içerisinde çalkalanmış ve 35 °C de 24 ila 48 saat inkübe edilmiştir. Her bir örnek için, iki ayrı bağımsız set düzenlenmiş ve değerlerin ortalaması alınmıştır. Negatif kontrol olarak sadece çözücü, pozitif kontroller (i); herhangi bir aktif madde içermeyen MHB ya da YEPD sıvı besiyerinde ve (ii); bakteriler için Trimethoprim, Tetracylin maya için Nystatin ve Miconazole aktif maddelerinden antibiyotiğine göre (1000, 500, 250,

125, 62,6, 31,25, 15,62 ve 7,8 $\mu\text{g/mL}$) olacak şekilde hazırlanmış örneklerden 195 μL üzerine 5 μL mikroorganizma kültürü eklenerek yapılmıştır. Mikrobiyal üremenin olup olmadığı, mikropate kuyucukları tabanında oluşan bakteri ve ya maya üremesi sonucu oluşan çökelek varlığı yada yokluğuna göre göz okumasıyla değerlendirilmiştir. MİK değeri mikroorganizma büyümesinin olmadığı en düşük madde konsantrasyonu olarak alınmıştır [59, 60].

3.6. Hesaplama Yöntemleri

Bu çalışmada yapılan hesaplamalarda Gaussian 03W paket programı kullanılmıştır [61]. Önce molekülün gaz fazında semiampririk PM3 yöntemi ile konformasyon analizi gerçekleştirilmiş ve lokal minimum ve maksimumlar belirlenmiştir. Bunun için moleküldeki önemli torsiyon açıları 30° lik açılarla 360° döndürülerek 1D-enerji grafikleri elde edilmiş, bu grafiklerdeki lokal minimum ve maksimumlara karşılık gelen konformasyonlar, DFT/B3LYP/6-31G(d,p) yöntemi ile tekrar optimize edilmiş ve frekansları hesaplanmıştır. İmajiner frekansın “sıfır” oluşu teyit edilerek gaz fazındaki lokal minimumlar belirlenmiştir.

Global minimuma karşılık gelen konformasyon DFT/B3LYP/6-311++(2d,2p) yöntemi ile tekrar optimize edilmiş ve aynı temel sette GIAO yöntemine göre manyetik perdeleme tensörleri (magnetic shielding tensor) hesaplanmıştır. Referans TMS molekülünün de aynı temel sette optimizasyonu yapılmış ve GIAO yöntemine göre manyetik perdeleme tensörleri hesaplanmıştır. Manyetik perdeleme tensörleri arasındaki fark alınarak kimyasal kayma değerleri belirlenmiştir.

Bileşiklerin logP, Moleküler hacim (A^3), Refraktivite (A^3), Yüzey Alanı (A^3) gibi bazı fiziksel özellikleri HYPERCHEM 7.0 programı ile elde edilmiştir. Yük, dipolmoment, HOMO ve LUMO enerji ise GAUSSIAN 03 programı ile hesaplanmıştır.

Bileşiklerin HYPERCHEM 7.0 programı ile elde edilen elektrostatik potansiyel (EP) haritasında toplam yük yoğunluk kontur değeri=0,015 au, Grid mesh boyutu = iyi

(fine), Mapped function range = $\pm 0,18$ olarak alınmıştır. Haritada mavi bölgeler pozitif, kırmızı bölgeler negatif potansiyeli göstermektedir.

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu bölüm, ligantların ve komplekslerinin sentezi olmak üzere iki başlık altında incelenecektir. Hidrazitlerin element analiz sonuçları ve bazı fiziksel özellikleri EK.15’de, hidrazonların sonuçları EK 32’de, M(salbsmh)₂ komplekslerine ait sonuçlar EK 43’de, M(nafbsmh)₂ komplekslerine ait sonuçlar ise EK 54’e yer almaktadır.

4.1. Sülfonamit türevlerinin Sentezi

4.1.1. Benzensülfonik asit 1-metilhidrazit (Bsmh)

Tuz-buz karışımı ile çevrelenmiş bir balon içine 50 mL tetrahidrofuran konulduktan sonra sıcaklığın 0°C’ye gelmesi beklenir ve üzerine 0,04 mol (5,045 mL) benzensülfonil klorür eklenir. Bu soğutulmuş çözeltinin üzerine damlatma hunisi ile tetrahidrofuranda çözülmüş 0,08 mol (4,4 mL) metilhidrazin damla damla ilave edilir. (Tepkime çok ekzotermiktir ve kuvvetli bir çeker ocakta yapılmalıdır.) Sıcaklığın ~ 5 °C’nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 24 saat karıştırılır [55]. Tepkime denklemi aşağıda verilmektedir.



Beyaz renkli çökelek Silikagel 60 ile doldurulmuş kolondan geçirilir, böylece bileşiğin yan ürün olarak oluşan tuzlardan ayrılması sağlanır. Elüent olarak tetrahidrofuran çözeltisi kullanılır. Oluşan parlak beyaz kristallerin e.n 67-68 °C ve verim % 62’dir. NOT: Bileşik su ve alkol ile kristallendirilmemelidir, aksi takdirde hidrolize uğrayarak sülfonik asit ve metil hidrazine parçalanır.

4.1.2. N-(2-Hidroksietil)benzensülfonamit (Bsea)

Tuz-buz karışımına gömülmüş bir balon içine 50 mL tetrahidrofuran konulduktan sonra sıcaklığın 0°C a gelmesi beklenir ve üzerine 0,04 mol (5,045 mL)

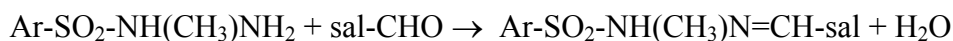
benzensülfonil klorür eklenir. Bu soğuk çözeltinin üzerine damlatma hunisi ile tetrahidrofuran ile karıştırılmış 0,08 mol (4,83 mL) etanol amin damla damla ilave edilir. Sıcaklığın $\sim 5^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 12 saat karıştırılır. Oluşan beyaz çökelek Silikagel 60 ile doldurulmuş kolondan geçirilir, çöken ürün gouch krozesinden süzülerek desikatörde kurutulur. Ürünün e.n. $79-83^{\circ}\text{C}$ ve verimi % 65'dir.

4.1.3. N-(3-Amino-2-hidroksipropil)benzensulfonamit (Bsdiap)

Tuz-buz karışımına gömülmüş bir balon içine 50 mL tetrahidrofuran konulduktan sonra sıcaklığın 0°C a gelmesi beklenir ve üzerine 0,04 mol (5,045 mL) benzensülfonil klorür eklenir. Soğutulmuş çözeltinin içerisine tetrahidrofuranda çözülmüş 0,08 mol (7,21 g) 1,3 diamino propanol ilave edilir. Sıcaklığın $\sim 5^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 2 saat karıştırılır. Oluşan beyaz çökelek Silikagel 60 ile doldurulmuş kolondan geçirilir, gouch krozesinden süzülerek desikatörde kurutulur. Ürünün e.n. $155-160^{\circ}\text{C}$ ve verimi %51'dir.

4.1.4. Salisilaldehit benzensülfonil-1-metilhidrazon (Hsalbsmh)

Tuz-buz karışımına gömülmüş bir balon içine 50 mL tetrahidrofuran konulduktan sonra sıcaklığın 0°C a gelmesi beklenir ve üzerine 0,05 mol (9,33 g) benzensülfonikasit-1-metilhidrazit (bsmh) eklenir. Bu soğuk çözeltinin üzerine damlatma hunisi ile tetrahidrofuran ile karıştırılmış 0,05 mol (5,31 mL) salisilaldehit damla damla ilave edilir. Sıcaklığın $\sim 5^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 24 saat karıştırılır. Tepkime denklemi aşağıda verilmektedir.



Sarı renkli çökelek Silikagel 60 ile doldurulmuş kolondan geçirilir. Çökelek gouch krozesinden süzülür ve üç kez asetonitrilden kristallendirilir, e.n. $167-168^{\circ}\text{C}$ ve verim %59'dur.

4.1.5. 2-Hidroksi-1-asetofenon benzensülfonil-1-metil hidrazon (Hafbsmh)

Tuz-buz karışımına gömülmüş bir balon içine 50 mL tetrahidrofuran konulduktan sonra sıcaklığın 0°C a gelmesi beklenir ve üzerine 0,05 mol (9,33 g) benzensülfonikasit-1-metilhidrazit eklenir. Bu soğuk çözeltinin üzerine damlatma hunisi ile tetrahidrofuran ile karıştırılmış 0,1 mol (12,03 mL) 2-hidroksi-1-asetofenon damla damla ilave edilir. Sıcaklığın ~ 5 °C'nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 24 saat karıştırılır. Açık sarı renkli çökelek Silikagel 60 ile doldurulmuş kolondan geçirilir. Çökelek gouch krozesinden süzülür ve soğuk tetrahidrofuran ile yıkanır. e.n. 194-195 °C ve verim % 68'dir.

4.1.6. 2-Hidroksi-1-naftaldehit benzensülfonil-1-metilhidrazon (Hnafbsmh)

Tuz-buz karışımına gömülmüş bir balon içine 50 mL tetrahidrofuran konulduktan sonra sıcaklığın 0°C a gelmesi beklenir ve üzerine 0,05 mol (9,33 g) benzensülfonikasit-1-metilhidrazit eklenir. Bu soğuk çözeltinin üzerine damlatma hunisi ile tetrahidrofuranda çözülmüş 0,05 mol (8,61 g) 2-hidroksi-1-naftaldehit damla damla ilave edilir. Sıcaklığın ~ 5 °C'nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 24 saat karıştırılır. Açık sarı renkli çökelek Silikagel 60 ile doldurulmuş kolondan geçirilir. Çökelek gouch krozesinden süzülür, e.n. 259-262 °C ve verim % 70'dir.

4.1.7. Tiyofen-2-karbaldehit benzensülfonil-1-metil hidrazon (t2kbsmh)

Tuz-buz karışımına gömülmüş bir balon içine 50 mL tetrahidrofuran konulduktan sonra sıcaklığın 0°C a gelmesi beklenir ve üzerine 0,05 mol (9,33 g) benzensülfonikasit-1-metilhidrazit eklenir. Bu soğuk çözeltinin üzerine damlatma hunisi ile tetrahidrofuran ile karıştırılmış 0,05 mol (4,61 mL) tiyofen 2-karbaldehit damla damla ilave edilir. Sıcaklığın ~ 5 °C'nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 24 saat karıştırılır. Açık sarı renkli çökelek Silikagel 60 ile doldurulmuş kolondan geçirilir. Çökelek gouch krozesinden süzülür, maddenin erime noktası 83,7°C ve verimi % 35'dir.

4.2. Komplekslerin Sentezi

4.2.1. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metil hidrazonato)nikel(II)

30 mL etanol içerisinde çözünen 0,01 mol (1,28 g) susuz NiCl_2 çözeltisine, 20 mL asetonitrilde çözünen 0,02 mol (5,8 g) salisilaldehit benzensülfonil-1-metilhidrazon (salbsmh) çözeltisi ilave edilir, bir süre karıştırıldıktan sonra 0,02 mol (0,8 g) NaOH ın alkoldeki çözeltisi eklenir, bir süre sonra çözeltinin rengi turuncuya döner. 30 dakika daha karıştırıldıktan sonra bir gece buzdolabında bekletilir. Oluşan açık kahve renkli çökelek süzülerek, sırası ile sıcak asetonitril ve etanolde yıkanır, desikatörde kurutulur. Kompleksin verimi % 37, e.n 257 -259 °C dir.

4.2.2. Bis(salisil aldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)paladyum(II)

30 mL etanol içerisinde çözünen 0,01 mol (3,26 g) susuz K_2PdCl_4 çözeltisine, 20 mL asetonitrilde çözünen 0,02 mol (5,8 g) salisilaldehit benzensülfonil-1-metilhidrazon (Hsalbsmh) çözeltisi ilave edilir, bir süre karıştırıldıktan sonra 0,02 mol (0,8 g) NaOH ın alkoldeki çözeltisi eklenir, bir süre sonra çözeltinin rengi turuncuya döner. 30 dakika daha karıştırıldıktan sonra bir gece buzdolabında bekletilir. Oluşan açık kahve renkli çökelek süzülerek, sırası ile sıcak asetonitril ve etanolde yıkanır, desikatörde kurutulur. Oluşan turuncu kahve renkli çökelek süzülerek, sırası ile sıcak asetonitril ve etanol ile yıkanır, desikatörde kurutulur. Kompleksin verimi %51, 394 °C de bozunmaktadır.

4.2.3. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metil hidrazonato)platin(II)

30 mL etanol içerisinde çözünen 0,01 mol (4,15 g) susuz K_2PtCl_4 çözeltisine, 20 mL asetonitrilde çözünen 0,02 mol (5,8 g) salisilaldehit benzensülfonil-1-metilhidrazon (salbsmh) çözeltisi ilave edilir, bir süre karıştırıldıktan sonra 0,02 mol (0,8 g) NaOH ın alkoldeki çözeltisi eklenir, bir süre sonra çözeltinin rengi turuncuya döner. 30 dakika daha karıştırıldıktan sonra bir gece buzdolabında bekletilir. Oluşan sarı renkli

çökelek süzülerek, sırası ile sıcak asetonitril ve etanol ile yıkanır, desikatörde kurutulur. Kompleksin verimi %29'dur ve 298 °C de bozunmaktadır.

4.2.4. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II)

30 mL etanol içerisinde çözünen 0,01 mol (1,34 g) susuz CuCl_2 çözeltisine, 20 mL asetonitrilde çözünen 0,02 mol (5,8 g) salisilaldehit benzensülfonil-1-metilhidrazon (salbsmh) çözeltisi ilave edilir, bir süre karıştırıldıktan sonra 0,02 mol (0,8 g) NaOH ın alkoldeki çözeltisi eklenir, bir süre sonra çözeltinin rengi turuncuya döner. 30 dakika daha karıştırıldıktan sonra bir gece buzdolabında bekletilir. Oluşan koyu sarı renkli çökelek süzülerek desikatörde kurutulur. Kompleksin verimi %58'dir ve 389 °C de bozunmaktadır.

4.2.5. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)kobalt(II)

30 mL etanol içerisinde çözünen 0,01 mol (1,28 g) susuz CoCl_2 çözeltisine, 20 mL asetonitrilde çözünen 0,02 mol (5,8 g) salisilaldehit benzensülfonil-1-metilhidrazon (salbsmh) çözeltisi ilave edilir, bir süre karıştırıldıktan sonra 0,02 mol (0,8 g) NaOH ın alkoldeki çözeltisi eklenir, bir süre sonra çözeltinin rengi turuncuya döner. 30 dakika daha karıştırıldıktan sonra bir gece buzdolabında bekletilir. Oluşan kahve renkli çökelek süzülerek, sırası ile sıcak asetonitril ve etanol ile yıkanır, desikatörde kurutulur. Kompleksin verimi %38'dir ve 310 °C de bozunmaktadır.

4.2.6. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)nikel(II)

30 mL etanol içerisinde çözünen 0,01 mol (1,28 g) susuz NiCl_2 çözeltisine, 20 mL asetonitrilde çözünen 0,02 mol (7,8 g) 2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazon (nafbsmh) çözeltisi ilave edilir, bir süre karıştırıldıktan sonra 0,02 mol (0,8 g) NaOH ın alkoldeki çözeltisi eklenir, bir süre sonra çözeltinin rengi turuncuya döner. 30 dakika daha karıştırıldıktan sonra bir gece buzdolabında bekletilir. Oluşan açık kahve renkli çökelek süzülerek desikatörde kurutulur. Kompleksin bozunma sıcaklığı 300°C dir , verim % 49,8'dir.

4.2.7. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato) paladyum(II)

30 ml etanol içerisinde çözünen 0,01 mol (3,26 g) susuz K_2PdCl_4 çözeltisine, 20 mL asetonitrilde çözünen 0,02 mol (7,8 g) 2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazon (nafbsmh) çözeltisi ilave edilir, bir süre karıştırıldıktan sonra 0,02 mol (0,8 g) NaOH ın alkoldeki çözeltisi eklenir, bir süre sonra çözeltinin rengi turuncuya döner. 30 dakika daha karıştırıldıktan sonra bir gece buzdolabında bekletilir. Oluşan sarı-kahve renkli çökelek süzülerek desikatörde kurutulur. Kompleks 320 °C de bozunmaktadır, verim % 55'dir.

4.2.8. Bis (2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)platin(II)

30 mL etanol içerisinde çözünen 0,01 mol (4,15 g) susuz K_2PtCl_4 çözeltisine, 20 mL asetonitrilde çözünen 0,02 mol (7,8 g) 2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazon (nafbsmh) çözeltisi ilave edilir, bir süre karıştırıldıktan sonra 0,02 mol (0,8 g) NaOH ın alkoldeki çözeltisi eklenir, bir süre sonra çözeltinin rengi turuncuya döner. 30 dakika daha karıştırıldıktan sonra bir gece buzdolabında bekletilir Oluşan açık kahve renkli çökelek süzülerek desikatörde kurutulur. Kompleks 371°C de bozunmaktadır, verim % 69'dur.

4.2.9. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metil hidrazonato)bakır(II)

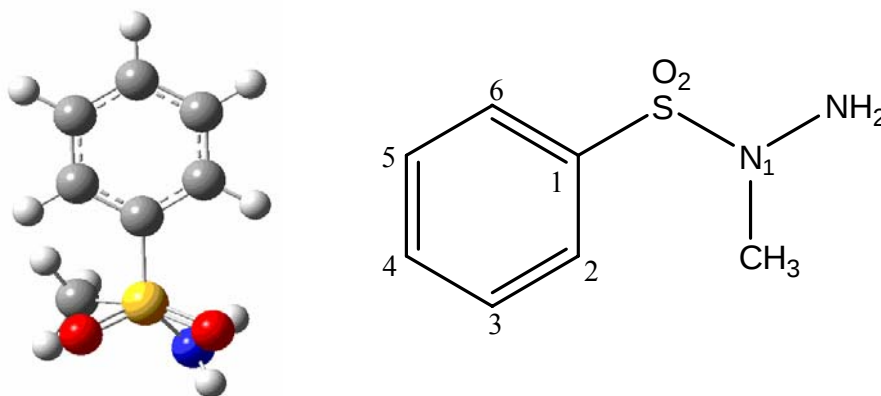
30 mL etanol içerisinde çözünen 0,01 mol (1,34 g) susuz $CuCl_2$ çözeltisine, 20 mL asetonitrilde çözünen 0,02 mol (7,8 g) 2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazon (nafbsmh) çözeltisi ilave edilir, bir süre karıştırıldıktan sonra 0,02 mol (0,8 g) NaOH ın alkoldeki çözeltisi eklenir, bir süre sonra çözeltinin rengi turuncuya döner. 30 dakika daha karıştırıldıktan sonra bir gece buzdolabında bekletilir Oluşan koyu kahve renkli çökelek süzülerek desikatörde kurutulur. Kompleks 354 °C de bozunmaktadır, verim % 74,6'dır.

**4.2.10. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metil hidrazonato)
kobalt(II)**

30 mL etanol içerisinde çözünen 0,01 mol (1,28 g) susuz CoCl_2 çözeltisine, 20 mL asetonitrilde çözünen 0,02 mol (7,8 g) 2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazon (nafbsmh) çözeltisi ilave edilir, bir süre karıştırıldıktan sonra 0,02 mol (0,8 g) NaOH ın alkoldeki çözeltisi eklenir, bir süre sonra çözeltinin rengi turuncuya döner. 30 dakika daha karıştırıldıktan sonra bir gece buzdolabında bekletilir. Oluşan açık kahverenkli çökelek süzülerek desikatörde kurutulur. Kompleksin verimi %33 dür ve 310 °C de bozunmaktadır.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

5.1. Benzensülfonikasıit-1-metilhidrazit (Bsmh)



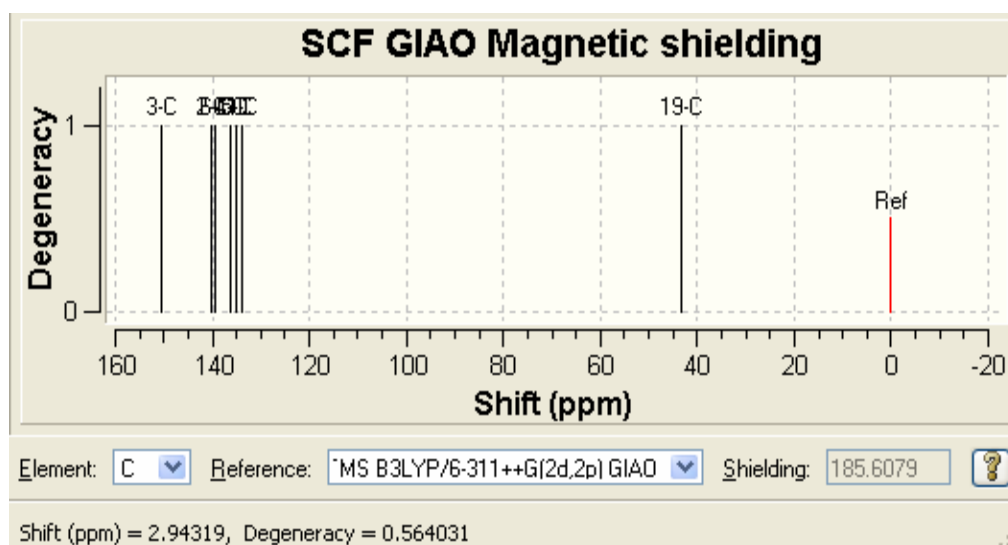
Şekil 5.1. Bsmh molekülünün gaz fazındaki global minimum konformasyonu

Bsmh bileşiğinin(Şekil 5.1) IR spektrumu EK-1’de, ^1H NMR spektrumu EK-2’de, LC-MS spektrumu EK-3’de, Raman spektrumu EK-4’de, ^{13}C NMR spektrumu ise Ek-5’de verilmektedir. NMR spektrumundaki piklerin işaretlenmesine yardımcı olmak için kimyasal kayma değerleri gaz fazında GIAO/ B3LYP/6-311(2d,2p) metodu kullanılarak hesaplanmıştır. Bileşiğin hesaplanan ^{13}C NMR spektrumu Şekil 5.2’de, ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.1’de, ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.2’de verilmektedir.

Çizelge 5.1. Bsmh molekülündeki karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri

Atomlar	Denel(ppm)	Hesaplanan(ppm)
C-1	148,13	147,34
C-2	129,23	136,24
C-6	129,23	137,07
C-3	125,95	131,76
C-5	125,95	130,88
C-4	128,25	133,25
CH ₃	40,46	40,13

Çizelge 5.1’de görüldüğü gibi fenil grubuna ait denel olarak 4 pik gözlenmiş (C2-C6 ile, C3-C5 dönme nedeniyle eşdeğer atomlar) teorik olarak 6 pik hesaplanmıştır. Hesaplamalarda molekül hareketsiz kabul edildiğinden (dönmeler dikkate alınmadığından) her atom için farklı kimyasal kayma değerleri elde edilmiştir. Hesaplanan kimyasal kayma değerlerinden sadece C-1 atomuna ait olan değer denel verilerle uyum içindedir.



Şekil 5.2. Bsmh bileşiğinin GIAO/B3LYP/6.311(2d,2p) yöntemi ile hesaplanan ^{13}C NMR spektrumu

Gaz fazında yapılan hesaplamada (Çizelge 5.2) NH_2 grubuna ait protonların ortalama kimyasal kayma değeri 2.81 ppm olarak hesaplanmış, denel değer d₆-DMSO çözücüsünde 3,81 ppm’de olduğu görülmüştür. Hesaplanan ve denel kimyasal kayma değerleri arasındaki fark hesaplamada çözücü etkisinin ve moleküller arası etkileşimlerin dikkate alınmamasından kaynaklanmıştır. Benzen Sülfonik asit hidrazit (bsh) molekülünde NH_2 protonlarına ait pik d₆-DMSO çözücüsünde 4,13 ppm’de gözlenmiştir.

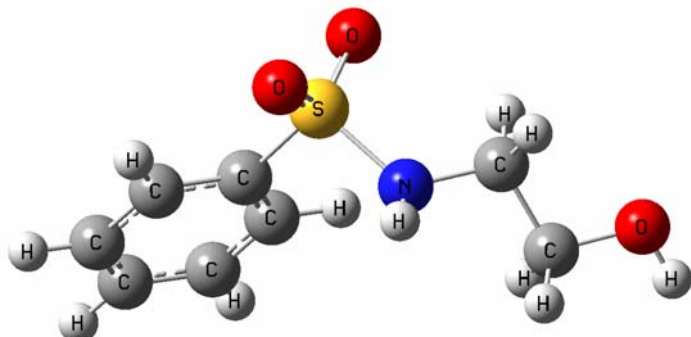
Çizelge 5.2. Bsmh molekülündeki hidrojen atomlarının kimyasal kayma değerleri

H atomları	Denel(ppm)	Hesaplanan (ppm)
H-2, H-6	8,12 (s)	8,40(ort)
H-3, H-5	7,34(dd)	7,78(ort)
H-4	7,63(t)	7,88
NH ₂	3,81(s)	2,85(ort)
CH ₃	3,3(s)	2,98(ort)

LC-MS spektrumunda, Bsmh (C₇H₁₀N₂SO₂, MA: 186,23) bileşiğine ait moleküler iyon piki [M]⁺ 186,1 m/z'de, [M-H]⁺ piki 185,1 (%100) m/z'de; moleküler iyondan CH₃ grubunun ayrılması sonucu oluşan [M-CH₃]⁺ piki 171,1 m/z'de, C₆H₅SO₂H grubunun kopması sonucu oluşan pik 142,1 m/z'de gözlenmiştir.

Bsmh bileşiğin IR spektrumunun yorumu ile şu sonuçlara varılmıştır: Sülfametoksazol bileşiğinde benzen halkasına bağlı NH₂ asimetric ve simetric titreşimleri 3462 ve 3378 cm⁻¹'de gözlenmiştir [62]. 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sulfonamid (Hats) bileşiğinde tiyadiazol halkasına bağlı NH₂ titreşimleri 3431 ve 3324 cm⁻¹ iken, SO₂ grubuna bağlı NH₂ titreşimleri 3307 ve 3172 cm⁻¹'de belirlemiş ve IR spektrumunda her iki titreşim Raman spektrumlarında ise sadece simetric NH₂ titreşimi gözlenmiştir [63]. Bsmh bileşiğinde bu titreşimlerin 3141 ve 3100 cm⁻¹'de gözlenmesi, higroskopik olan bileşiğin su molekülü ile oluşturduğu hidrojen bağı nedeniyle düşük dalga sayısına kaymasından kaynaklanmaktadır. NH₂ eğilme titreşimi Hats bileşiğinde δ(C)NH₂ 1605 cm⁻¹, δ(S)NH₂ 1580 cm⁻¹'de, sülfoksazol bileşiğinde 1620 cm⁻¹'de bsmh bileşimizde ise 1600 cm⁻¹'de gözlenmektedir. Asimetric ve simetric SO₂ gerilme titreşimleri Hats bileşiğinde 1326 ve 1140 cm⁻¹'de, sülfoksazol bileşiğinde 1320-1310 ve 1155-1145 cm⁻¹'de ikiye yarılmış olarak tespit edilmiştir. bsmh bileşiğinde ise 1249 ve 1157 cm⁻¹'de gözlenmiştir. SO₂ dalgalanma (δw) titreşimi sülfoksazol bileşiğinde 573, Hats bileşiğinde 584 ve bsmh bileşiğinde 572 cm⁻¹'de şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. Benzen halkasına ait bazı önemli titreşimler ise şunlardır: 2864 cm⁻¹ ν(CH₃) gerilme titreşimi, 1547 cm⁻¹'de ν(C=C) aromatik gerilme titreşimi, 1471 cm⁻¹'de δ(CH) aromatik düzlem içi eğilme titreşimi, 1060 cm⁻¹'de γ(CH) düzlem dışı eğilme titreşimi, 1035 cm⁻¹'de γ(CH) düzlem dışı eğilme (aromatik) titreşimi.

5.2. N-(2-hidroksietil)benzensülfonamit (Bsea)



Şekil 5.3. Bsea molekülünün 3D- yapısı

Bsea molekülünün (Şekil 5.3) IR spektrumu EK-6’da, DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR spektrumu EK-7’de, LC-MS spektrumu EK-8’de, ^{13}C -NMR spektrumu EK-9’da, ve denel kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.3’de verilmektedir. Teorik kimyasal kayma değerleri GIAO/DFT/B3LYP/6.311(2d,2p) yöntemi ile gaz fazında hesaplanmış ve $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ zincirinde sırası ile 2,79(ort)-3,74(ort)-3,90 ppm olarak bulunmuştur. NMR spektrumunda CH_2 pikleri üçe yarılmış olarak 2,83 ve 3,59 ppm’de, OH protonu ise hidrojen bağı nedeniyle biraz daha düşük alana kayarak 5,18 ppm’de tekli pik şeklinde gözlenmiştir. Benzensülfonikasıit hidrazit (bsh) molekülünde SO_2 ye komşu NH piki 8,44’de tekli pik olarak gözlenmiştir. Bsea molekülünde ise NH protonunun OH grubu ile hidrojen bağı yaparak 8,11 ppm civarında geniş ve şiddetli bir pik verdiği düşünülmektedir, benzen protonlarına ait pikler bu şiddetli pikin altında kalmıştır. $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ zincirindeki karbon piklerinin teorik kimyasal kayma değerleri sırası ile 49,23 ve 65,43 ppm olarak hesaplanmıştır ve denel verilerle uyumludur. ^{13}C -NMR spektrumunda 134,00, 129,64, 128,86, 125,77 ppm de benzen halkasına ait pikler gözlenmiştir.

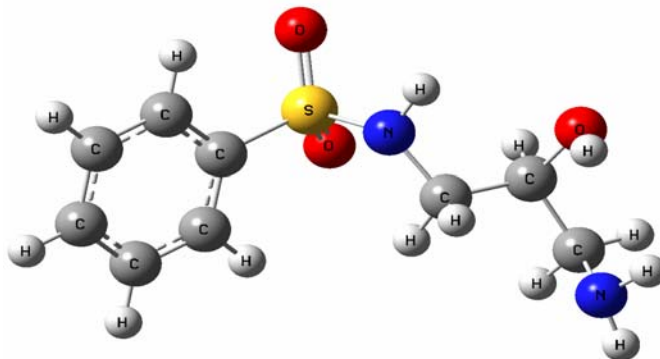
Çizelge 5.3. Bsea molekülünün denel kimyasal kayma değerleri

Atomlar	^1H -NMR (δ ppm)	^{13}C NMR (δ ppm)
C_6H_5 -	örtölmüş	134,0- 125,77
N- CH_2	2,83 (t,2H)	45,42
CH_2 -OH	3,59 (t,2H)	60,08
OH	5,18 (s,H)	-

Bsea molekülünün LC-MS spektrumunda 200,3 m/z'de $[M-H]^+$ parçalanmasına ait, 214,1 m/z'de $[M+NH_4]^+$ parçalanmasına ait moleküler iyon pikleri mevcuttur.

Bsea bileşiğinin IR spektrumunda 3290 cm^{-1} 'de $\nu(\text{NH})$ gerilme titreşimi, 3056 cm^{-1} 'de $\nu(\text{CH})$ aromatik gerilme titreşimi, 1590 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C}=\text{C})$ aromatik gerilme titreşimi, 1500 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C}=\text{C})$ iskelet gerilme titreşim, 1445 cm^{-1} 'de $\delta(\text{CH})$ aromatik düzlem içi eğilme titreşimi, 1361 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi, 1151 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi, 1151 cm^{-1} 'de $\nu(\text{SO}_2-\text{N})$ gerilme titreşimi, 1065 cm^{-1} 'de $\gamma(\text{CH})$ düzlem dışı eğilme (aromatik) titreşimi, 857 cm^{-1} 'de $\nu(\text{SN})$ gerilme titreşimi, 662 cm^{-1} 'de $\delta(\text{NH})$ düzlem içi eğilme titreşimi, 501 cm^{-1} 'de $\delta_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ düzlem içi eğilme titreşimine ait pikler gözlenmektedir.

5.3. N-(3-amino-2-hidroksipropil)benzensülfonamit (Bsdiap)



Şekil 5.4. Bsdiap molekülünün gaz fazında en düşük enerjili yapısı

Bsdiap molekülünün (Şekil 5.4) IR spektrumu EK-10'da, DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR spektrumu EK-11'de, ^1H NMR D_2O Değişim Spektrumu EK-12'de, LC-MS spektrumu EK-13'de, ^{13}C -NMR spektrumu EK-14'de, ve denel kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.4'de verilmektedir.

GIAO/DFT/B3LYP/6.311(2d,2p) yöntemi ile gaz fazında hesaplanan $\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}.\text{OH}-\text{CH}_2$ zincirinin karbon atomuna bağlı hidrojen atomlarının kimyasal kayma

değerleri sırasıyla 2,85,-3,95-2,62 ppm olarak bulunmuştur. Denel veriler ise sırasıyla 2,88(d), 3,87(br,s) ve 2,66(d) ppm dir. Bsea molekülüne benzer şekilde NH grubu ile OH grubu arasındaki hidrojen bağı oluşumu bu piklerin yorumunu güçleştirmekte ve benzen protonlarının gözleneceği bölgede 7,15 ppm civarında geniş ve şiddetli bir pik vermektedir. Nitekim D₂O değişim spektrumu alındığında 7,15'de görülen geniş pikin kaybolduğu ve fenil grubuna ait proton piklerinin ortaya çıktığı gözlenmiştir. NH₂ proton pikleri ¹H-NMR spektrumunda gözlenememiştir D₂O değişim spektrumunda 6,2 civarındaki ikili pikin NH₂ protonlarına ait olduğu düşünülmektedir, benzer şekilde 8,00 ppm deki pik OH, 7,91 ppm deki pik NH protonlarına ait olabilir.

Çizelge 5.4. Bsdiap molekülündeki denel kimyasal kayma değerleri

Atomlar	¹ H NMR (δ ppm)	¹³ C NMR (δ ppm)
C ₆ H ₅ -	6,5-7,3	129,07-128,04
NH-CH ₂ -CH.OH-CH ₂	2,88 (d,2H)	42,47
NH-CH ₂ -CH.OH-CH ₂	3,87 (s, 1H)	64,87
NH-CH ₂ -CH.OH-CH ₂	2,66 (d,2H)	40,59
OH veya NH	7,15 (s,br)	

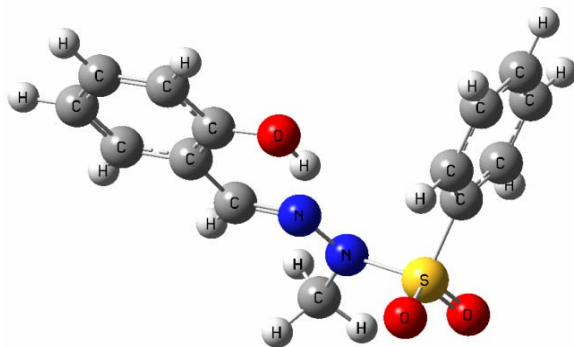
NH-CH₂-CH(OH)-CH₂ zincirinde hesaplanan karbon piklerinin kimyasal kayma değerleri sırası ile 44,70, 65,80 ve 42,01 ppm dir. ¹³C-NMR spektrumunda bu pikler sırasıyla 42,47; 64,87 ve 40,59 ppm de gözlenmiştir. Fenil grubuna ait a karbonlarının kimyasal kayma değerleri denel olarak 125-129 ppm arasında gözlenmiştir.

Bsdiap bileşiğinin (230,26 g/mol) kütle spektrumunda [(C₉H₁₄N₂O₃S)+H⁺]'e ait temel pik 231,2 m/z'de gözlenmiştir. [M-(C₆H₅SO₂H₂)] parçalanmasına ait pik ise 91,1 m/z'de gözlenmektedir.

Bsdiap molekülüne ait IR spektrumunda, 3360 cm⁻¹'de ν_s(NH₂) gerilme titreşimi, 3331 cm⁻¹'de ν(NH) gerilme titreşimi, 3022 cm⁻¹'de ν(CH) aromatik gerilme titreşimi, 1608 cm⁻¹'de γ_s(NH₂) düzlem dışı eğilme titreşimi, 1560 cm⁻¹'de ν(C=C) aromatik gerilme titreşimi, 1500 cm⁻¹'de ν(C=C) iskelet gerilme titreşim,1478 cm⁻¹

^1H 'de $\delta(\text{CH})$ aromatik düzlem içi eğilme titreşimi, 1334 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi, 1156 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi, 1113 cm^{-1} 'de sekonder alkol $\nu(\text{OH})$ gerilme titreşimi, 1064 cm^{-1} 'de $\gamma(\text{CH})$ düzlem dışı eğilme (aromatik) titreşimi, 812 cm^{-1} 'de $\nu(\text{SN})$ gerilme titreşimi, 525 cm^{-1} 'de $\delta_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ düzlem içi eğilme titreşimine ait pikler gözlenmektedir.

5.4. Salisilaldehit benzensülfonil-1-metilhidrazon (Hsalbsmh)



Şekil 5.5. Hsalbsmh molekülünün 3D-yapısı

Hsalbsmh molekülünün (Şekil 5.5) IR spektrumu EK-16'da, DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR spektrumu EK-17'de, LC-MS spektrumu EK-18'de, ^{13}C -NMR spektrumu EK-19'da ve denel kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.5'de verilmektedir.

Çizelge 5.5. Hsalbsmh molekülünün kimyasal kayma değerleri

Atomlar	^1H NMR(δ ppm)	^{13}C - NMR (δ ppm)
Aromatik	6,90 – 7,58	158,22-117,13
N- CH_3	2,60	35,22
N= CH	8,60	141,61
OH	10,3	-

NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerlerinin tespitinde daha önce sentezlediğimiz *salms* (salisilaldehit metilsülfonilhidrazon) ve *bsmh* bileşiğinin kimyasal kayma değerleri ile ^1H , ^{13}C , DEPT, HETCOR, FLOCK, COSY, NOESY

teknikleri ile incelenmiş *o*-hidroksi Schiff bazlarının işaretlemeleri temel alınmıştır [64]. Pek çok salisilaldehit Schiff bazlarının, katı ve çözelti halinde farklı tautomerik dengede bulunduğu bilinmektedir [18-20]. Schiff bazlarına benzer yapıda olan *Hsalbsmh* molekülünün NMR spektrumunda, OH protonlarının 10,30 ppm de ve N=CH protonlarının 8,60 ppm de tekli çıkması molekülde fenol-imin tautomerik dengesinin baskın olduğunu göstermektedir [65].

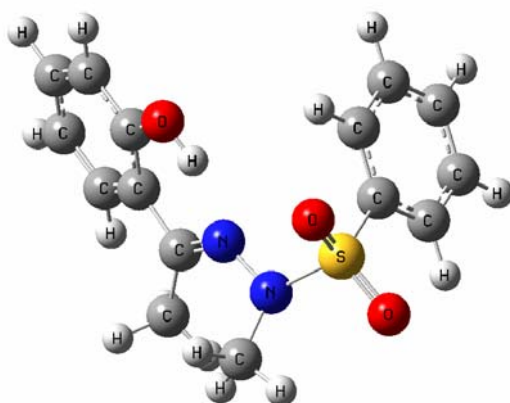
Basit NMR teknikleri ile fenil grubu ile aldehit grubuna ait pikleri birbirinden ayırmak çok güç olduğu için, ^1H -NMR spektrumunda 6,90 – 7,58 ppm, ^{13}C -NMR spektrumunda 158,22-117,13 ppm aralığındaki pikler genel olarak aromatik halkaya ait pikler şeklinde işaretlenmiştir. Yine de benzer moleküllerle mukayese edilerek *Hsalbsmh* molekülünde aldehit grubuna ait 3,4,5 konumundaki proton piklerinin 7,58d, 7,32 t, 6,90 t ve 6,97d ppm deki piklere karşılık geldiği söylenebilir. ^{13}C -NMR spektrumunda en düşük alanda ve 158,22 ppm'de gözlenen pik HO grubunun bağlı olduğu C atomuna aittir, nitekim *Hsalbsmh* molekülünün yük yoğunlukları hesaplandığında en elektronegatif karbon atomunun bu olduğu görülmüştür. İkinci en elektronegatif karbon atomu imin grubuna aittir ve kimyasal kayma değeri 141,61 ppm dir. Mukayese yoluyla 129,05, 120,12, 118,95, 117,13 ppm de gözlenen piklerin aldehit grubundaki C atomlarına ait olduğu düşünülmektedir.

Hsalbsmh molekülünün (MA 290,34 akb) molekülünün LC-MS spektrumunda moleküler iyon piki $[\text{M}+\text{Na}]^+$ şeklinde 313,1 m/z'de gözlenmiştir. 107,0 m/z'de $[\text{M}-(\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S})+2\text{H}^+]$ pikine, 151,1 m/z'de $[\text{M}-(\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2)]$ pikine, 214,4 m/z'de $[\text{M}-(\text{C}_6\text{H}_5)]$ pikine ait parçalanma ürünleri yer almaktadır.

Bileşiğin IR spektrumunda 3038 cm^{-1} 'de $\nu(\text{CH})$ aromatik gerilme, 2926 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ gerilme, 2896 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ gerilme, 1659 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C}=\text{N})$ gerilme, 1612 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C}=\text{C})$ aromatik gerilme, 1524 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C}=\text{C})$ iskelet gerilme, 1480 cm^{-1} 'de $\delta(\text{CH})$ aromatik düzlem içi eğilme, 1295 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme, 1258 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C}-\text{O})$ gerilme, 1180 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme, 1049 cm^{-1} 'de $\gamma(\text{CH})$ düzlem dışı eğilme, 865 cm^{-1} 'de $\nu(\text{SN})$ gerilme, 760 cm^{-1} 'de $\nu(\text{CS})$ gerilme, 561 cm^{-1} 'de $\delta_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ eğilme titreşimlerine ait pikler gözlenmektedir.

Hsalbsmh'nın UV spektrumunda 294 ve 356 nm'de iki elektronik geçiş gözlenmiştir.

5.5. 2-Hidroksi 1-asetofenon benzensülfonil-1-metilhidrazon(Hafbsmh)



Şekil 5.6. Hafbsmh bileşiğinin 3D-yapısı

Hafbsmh molekülünün (Şekil 5.6) IR spektrumu EK-20'de, DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu EK-21'de, LC-MS spektrumu EK-22'de, ¹³C-NMR spektrumu EK-23'de, denel kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.6'da verilmektedir.

Çizelge 5.6. Hafbsmh molekülünün denel kimyasal kayma değerleri

Atomlar	¹ H NMR (δ ppm)	¹³ C-NMR (δ ppm)
Aromatik	7,43-6,97	130,45-119,81
N-CH ₃	2,61 (s, 3H)	örtüşme
C-CH ₃	2,30 (s, 3H)	15,55
OH	12,93 (s, H)	-
N=C	-	133,60

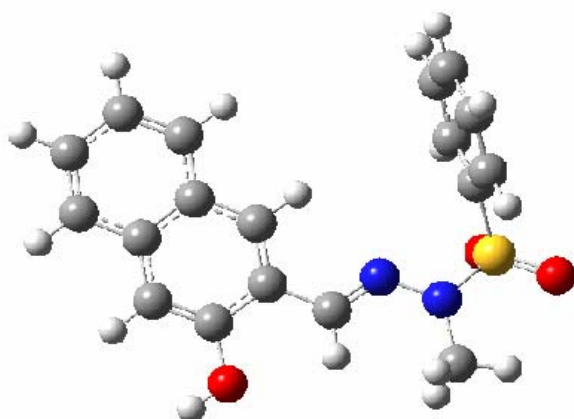
Hafbsmh bileşiğinin NMR spektrumlarındaki pikler benzer moleküllerin kimyasal kayma değerleri ile mukayese edilerek işaretlenmiştir. N atomuna bağlı CH₃ grubuna ait proton piki Hsalbsmh molekülüne yakın bir şekilde 2,61 ppm'de gözlenmiş, ancak ¹³C-NMR spektrumunda 35 ppm civarında bir pike rastlanmamıştır, bu pikin bu bölgedeki şiddetli DMSO pikinin altında kaldığı düşünülmektedir. C atomuna bağlı CH₃ grubuna ait hem H hem de C atomuna ait pikler sırasıyla 2,30 ppm ile 15,55 ppm de gözlenmiştir. İmin C atomuna ait pik 133,60, buna karşılık HO

grubunun bağılı olduğu C atomuna ait pik 168,66 ppm'de tespit edilmiştir. OH protonu Hsalbsmh molekülünden biraz daha düşük alanda 12,93 ppm'de gözlenmiştir. Diğer aromatik C atomuna ait pikler şöyledir: 130,45, 129,27, 125,00, 120,27, 119,81, 118,02, 112,78, 119,81.

$C_{15}H_{16}SN_2O_3$ (304,363 g/mol) kapalı formülüne sahip bileşiğin LC-MS spektrumunda $[M-H]^+$ moleküler iyon piki 303,25 m/z'de ve $[M+NH_4]^+$ iyon piki 321,75 m/z'de gözlenmiştir. Diğer parçalanma ürünlerinden $[M-CH_3-OH]$ piki 271,1 m/z'de, $[M-C_6H_5SO_2NCH_3]$ piki 134,1 m/z'de, $[M-C_6H_5SO_2N]$ piki 152,1 m/z'de, $[M-C_6H_4OHCCH_3N]$ piki 169,35 m/z'de yer almaktadır.

Bileşiğin IR spektrumunda 3087 cm^{-1} 'de $\nu(CH)_{ar}$ gerilme, 3008 cm^{-1} 'de $\nu(CH)_{ar}$ düzlem dışı gerilme, 2942 cm^{-1} 'de $\nu_{as}(CH_3)$ gerilme, 2867 cm^{-1} 'de $\nu_s(CH_3)$ gerilme, 1606 cm^{-1} 'de $\nu(C=N)$ gerilme, 1566 cm^{-1} 'de $\nu(C=C)$ iskelet gerilme, 1475 cm^{-1} 'de $\delta(CH)$ aromatik düzlem içi eğilme, 1329 cm^{-1} 'de $\nu_{as}(SO_2)$ gerilme, 1271 cm^{-1} 'de $\nu(C-O)$ gerilme, 1150 cm^{-1} 'de $\nu_s(SO_2)$ gerilme, 1044 cm^{-1} 'de $\gamma(CH)$ düzlem dışı eğilme, 855 cm^{-1} 'de $\nu(SN)$ gerilme, 777 cm^{-1} 'de $\nu(CS)$ gerilme, 517 cm^{-1} 'de $\delta_s(SO_2)$ düzlem içi eğilme titreşimlerine ait pikler gözlenmektedir

5.6. 2-Hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazon(Hnafbsmh)



Şekil 5.7. Hnafbsmh molekülünün 3D yapısı

Hnafbsmh bileşiğinin (Şekil 5.7) IR spektrumu EK-24’de, DMSO- d_6 içindeki 1H -NMR spektrumu EK-25’de, LC-MS spektrumu EK-26’da, ^{13}C -NMR spektrumu EK-27’de, denel kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.7’de verilmektedir.

NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerlerinin tespitinde daha önce sentezlediğimiz *nafmsh* (naftaldehit metilsülfonilhidrazon) ve *bsmh* bileşiğinin kimyasal kayma değerleri ile 1H , ^{13}C , DEPT, HETCOR, FLOCK, COSY, NOESY teknikleri ile incelenmiş naftaldiminlerin işaretlemeleri ve 2-hidroksinaftaldehit (SDBS No:5826) bileşiğinin kimyasal kayma değerleri referans alınmıştır [66]. Literatürlerde 2-hidroksi-1-naftaldehitden yola çıkılarak sentezlenen Schiff bazlarında DMSO gibi polar çözücülerde tautomerik dengede keto-amin yapısının (O..H-N) fenol-imin yapısından (O-H...N) daha baskın olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [67, 68]. 2-aminopiridinden sentezlenen salisilaldimin bileşiğinin fenol-imin yapısındadır ve $CDCl_3$ çözücüsünde OH protonu 13,44 ppm’de tekli pik, $CH=N$ protonu 9,45 ppm’de tekli pik vermektedir. Aynı amin kullanılarak sentezlenen naftaldimin bileşiğinde keto-amin yapısı baskındır. $CDCl_3$ çözücüsünde OH protonu 15,45 ppm’de geniş bir pik, $CH=N$ protonu 9,95 ppm’de ikili pik ($^3J_{NHCH}=7,04$ Hz), CO gerilme titreşimi 1321 cm^{-1} ’de bant vermektedir [67]. Benzer şekilde trietilenglikol bis(2-aminofenil eter) ile sentezlenen salisilaldimin bileşiğinde ise $CDCl_3$ çözücüsünde 13,75 ppm’de tekli, 8,73 ppm’de tekli pik gözlenirken naftaldimin bileşiğinde 15,57 ppm’de tekli ve 9,20 ppm’de ikili ($^3J_{NHCH}=7,6$ Hz) pik gözlenmiştir [68]. Hnafbsmh bileşiğinin 1H -NMR spektrumunda, OH protonuna ait 12,85 ppm’de geniş bir pik, imin bölgesinde hem 9,98’de tekli hem de 8,66 ppm’de ikili pikler mevcuttur. Bu verilerden yola çıkarak DMSO çözeltisinde Hnafbsmh bileşiğinin hem keto-amin hem de fenol-imin yapısında tautomerik bir denge oluşturduğu söylenebilir. Ancak IR spektrumunda $\nu(C-O)$ gerilme titreşiminin 1265 cm^{-1} ’de, $\nu(C=N)$ gerilme titreşiminin 1636 cm^{-1} ’de gözlenmesi katı fazda fenol-imin yapısında olduğunu göstermektedir. Nitekim kompleks oluşumu ile $\nu(C=N)$ gerilme titreşiminin düşük frekansa, $\nu(C-O)$ gerilme titreşiminin yüksek frekansa kayması bu yorumu desteklemektedir. N atomuna bağlı CH_3 grubuna ait hem H hem de C atomuna ait pikler sırasıyla 2,60 ppm ile 37 ppm’de gözlenmiştir. Aromatik C

atomuna ait pikler şöyledir: 164, 161, 155, 146, 131, 130, 128, 127, 125, 124, 122, 120, 119, 112.

Çizelge 5.7. Hnafbsmh molekülünün denel kimyasal kayma değerleri

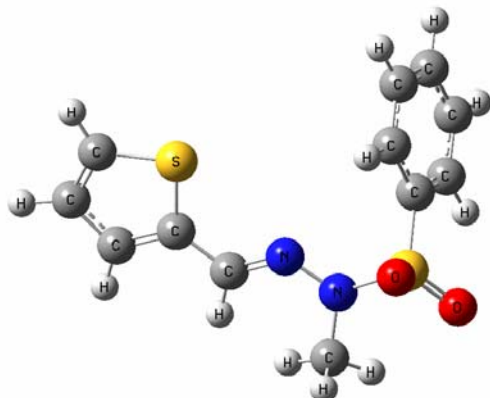
Atomlar	¹ H-NMR kayma(ppm)	¹³ C-NMR(ppm)
Aromatik	8,05-7,31	164-112
N-CH ₃	2,60	37
N=C-H	9,98 (s, H) ve 8,66 d	161
OH	12,85	

Hnafbsmh bileşiğinin (340,37 g/mol) LC-MS spektrumunda, [M+H⁺] moleküler iyon piki 341,2 m/z'de, [M+NH₄⁺] moleküler iyon piki 356,4 m/z'de gözlenmiştir.

Bileşiğin IR spektrumunda, 3071 cm⁻¹'de ν (CH) aromatik gerilme, 2870 cm⁻¹'de ν_{as} (CH₃) gerilme, 2818 cm⁻¹'de ν_s (CH₃) gerilme, 1636 cm⁻¹'de ν (C=N) gerilme, 1537 cm⁻¹'de ν (C=C) aromatik gerilme, 1449 cm⁻¹'de δ (CH) aromatik düzlem içi eğilme, 1344 cm⁻¹'de ν_{as} (SO₂) düzlem dışı gerilme, 1265 cm⁻¹'de ν (C-O) gerilme, 1162 cm⁻¹'de ν_s (SO₂) gerilme, 1045 cm⁻¹'de γ (CH) düzlem dışı eğilme, 881 cm⁻¹'de ν (SN) gerilme, 756 cm⁻¹'de ν (CS) gerilme, 531 cm⁻¹'de δ_s (SO₂) düzlem içi eğilme titreşimlerine ait pikler gözlenmektedir.

Hnafbsmh bileşiğinin UV spektrumunda 390, 408 ve 429 nm'lerde elektronik geçişler tesbit edilmiştir.

5.7. Tiyofen-2-karbaldehit benzensülfonil-1-metilhidrazon(t2kbsmh)



Şekil 5.8. t2kbsmh molekülünün 3D-yapısı

t2kbsmh bileşiğinin (Şekil 5.8) IR spektrumu EK-28’de, DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu EK-29’da, LC-MS spektrumu EK-30’da, ¹³C-NMR spektrumu EK-31’de, verilmektedir.

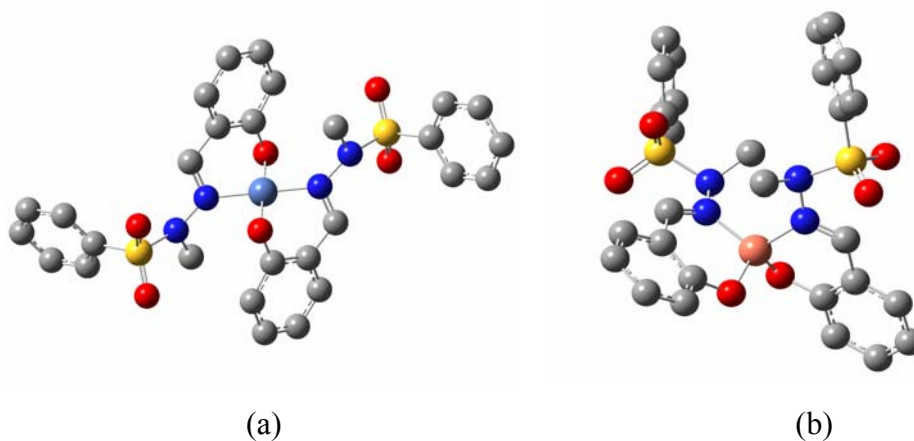
t2kbsmh bileşiğinin kristallendirilmesi mümkün olamamıştır Bu nedenle ¹H-NMR spektrumunda gözlenen safsızlık pikleri spektrumun sağlıklı bir şekilde yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Piklerin işaretlenmesinde 2-tiofenkarbaldehit (CAS: 98-03-3) ve bsmh bileşikleri referans alınmıştır. 2,97 ppm’de gözlenen şiddetli pik N atomuna bağlı metil protonlarına, 8,73 ppm’de gözlenen şiddetli pik N=CH imin protonuna aittir. 7,75, 7,83, 7,69 ppm’de gözlenen piklerin tiofen halkasına, buna karşılık 8,43, 7,63, 7,19 ppm’de gözlenen piklerin fenil grubuna ait olduğu düşünülmektedir. ¹³C-NMR spektrumunda, 37 ppm’deki pik N atomuna bağlı metil C atomuna, 156 ppm’deki pik N=CH imin C atomuna aittir. 136, 135, 132, 125 ppm’deki piklerin tiofen halkasına, buna karşılık 144, 128, 127, 122 ppm’de gözlenen piklerin fenil grubuna ait olduğu düşünülmektedir.

Bileşiğin (280,369 g/mol) LC-MS spektrumunda, [M-H]⁺ moleküler iyon piki 279,80 m/z’de, [M+ 3H⁺] iyon piki 283,8 m/z’de gözlenmiştir.

Bileşiğin IR spektrumunda 3004 cm^{-1} 'de $\nu(\text{CH})$ aromatik gerilme, 2980 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ gerilme, 2847 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ gerilme, 1617 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C}=\text{N})$ gerilme, 1535 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C}=\text{C})$ aromatik gerilme, 1481 cm^{-1} 'de $\delta(\text{CH})$ aromatik düzlem içi eğilme, 1316 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ düzlem dışı gerilme, 1166 cm^{-1} 'de $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme, 1080 cm^{-1} 'de $\gamma(\text{CH})$ düzlem dışı eğilme, 859 cm^{-1} 'de $\gamma(\text{SN})$ düzlem dışı eğilme, 759 cm^{-1} 'de $\gamma(\text{CS})$ düzlem dışı eğilme, 520 cm^{-1} 'de $\delta_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ düzlem içi eğilme titreşimlerine ait pikler gözlenmektedir.

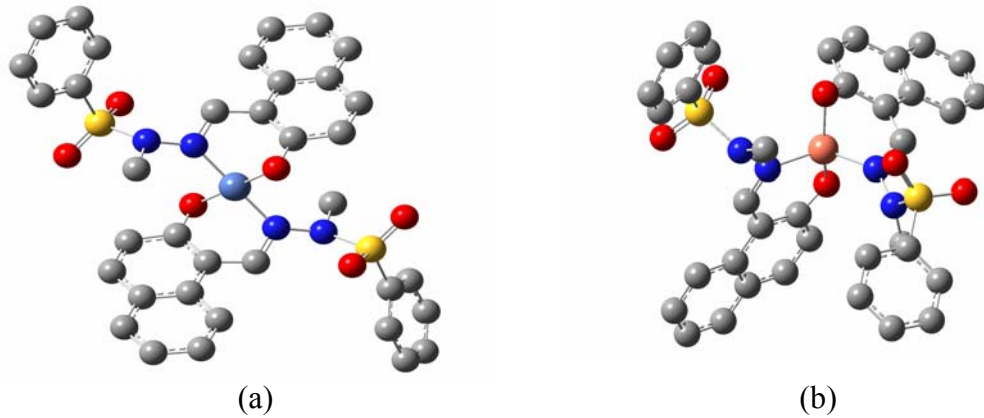
5.8. Sülfonilhidrazon kompleksleri

Hsalbsmh ligandı ile sentezlenen karedüzlem geometrili Ni(II), Pd(II), Pt(II) komplekslerinin genel yapısı Şekil 5.9a'da, dörtyüzlü geometrili Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin genel yapısı Şekil 5.9b'de verilmektedir. Görüntüyü sadeleştirmek için hidrojen atomları ihmal edilmiştir.



Şekil 5.9. M(salbsmh)₂ komplekslerinin yapıları a) karedüzlem b) dörtyüzlü

Hnafbsmh ligandı ile sentezlenen karedüzlem geometrili Ni(II), Pd(II), Pt(II) komplekslerinin genel yapısı Şekil 5.10a'da, dörtyüzlü geometrili Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin genel yapısı Şekil 5.10b'de verilmektedir. Görüntüyü sadeleştirmek için hidrojen atomları ihmal edilmiştir.



Şekil 5.10. M(nafbsmh)₂ komplekslerinin yapıları a) karedüzlem b) dörtyüzlü

5.8.1. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)nikel(II)

Ni(salbsmh)₂ kompleksinin IR spektrumu EK-33’de, LC-MS spektrumu EK-34’de verilmektedir. Hsalbsmh da 1659 cm⁻¹’de gözlenen orta şiddetli $\nu(\text{C}=\text{N})$ imin gerilme titreşim pikinin Ni(salbsmh)₂ kompleksinde düşük dalga sayısına kayarak 1633 cm⁻¹’de şiddetli bir bant olarak gözlenmesi, imin N atomunun metal atomuna bağlandığını gösterir. Çünkü bu koordinasyon C=N bağının zayıflamasına neden olur. Hsalbsh da 1258 cm⁻¹’de belirlenen $\nu(\text{C}-\text{O})$ gerilme titreşimi ise kompleks oluşumu ile yüksek dalga sayısına kayarak 1366 cm⁻¹’de orta şiddette bir bant olarak gözlenmesi fenolik oksijen atomunun metal katyonuna bağlandığını gösterir. Ni(salbsmh)₂ kompleksinin IR spektumunda $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ titreşimi 1244 cm⁻¹’de ve $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ titreşimi 1186 cm⁻¹’de belirlenmiş ve kompleks oluşumu ile bir kayma gözlenmemiştir. Bu verilere göre **Hsalbsmh** ligandının O ve N donör atomlarına sahip iki dişli bir anyonik bir ligant olarak davrandığı sonucu çıkartılmıştır.

C₂₈H₂₆S₂O₆N₄Ni (MA: 637,361 g/mol) kapalı formülüne sahip kompleksin LC-MS spektrumunda 639,2 m/z’de [M+2] (nikel atomunun izotop bolluğundan kaynaklanan piktir) ait moleküler iyon piki gözlenmiştir. Diğer parçalanma ürünleri şunlardır: 287,3 m/z’de [hsalbsmh-2H⁺], 581,3 m/z’de [2hsalbsmh+H⁺], 200,2 m/z’de [hsalbsmh-(C₆H₄OHNCH)] ve 120,2 m/z’de [hsalbsmh-(C₆H₅SO₂NCH₃)].

UV spektrofotometresinin ayırma gücü düşük olduğundan d-d geçişlerine ait geçişler gözlenememiştir. Literatürlerde Ni(dmg)₂ kompleksine ait ν_1 geçişinin 475 nm, ν_2 geçişinin 410 nm ve ν_3 geçişinin 370 nm’de olduğu belirtilmektedir [69,70]. Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “diyamanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu göstermektedir.

5.8.2. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)paladyum(II)

Pd(salbsmh)₂ kompleksinin IR spektrumu EK-35’de, LC-MS spektrumu EK-36’da verilmektedir. Hsalbsmh ligandında 1659 cm⁻¹’de ve 1258 cm⁻¹’de bulunan $\nu(\text{C}=\text{N})$ ve $\nu(\text{C}-\text{O})$ gerilme titreşimlerinin, Pd(salbsmh)₂ kompleksinde sırası ile 1621 cm⁻¹’de ve 1367 cm⁻¹’de gözlenmesi salbsmh ligandının Pd metaline O ve N donör atomlarından koordine olduğunu göstermektedir. Kompleksin IR spektumunda, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ titreşimi 1231 cm⁻¹’de ve $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ titreşimi 1173 cm⁻¹’de belirlenmiş ve kompleks oluşumu ile bir kayma gözlenmemiştir.

C₂₈H₂₆S₂O₆N₄Pd (685,083 g/mol) kapalı formülüne sahip kompleksin LC-MS spektrumunda 685,4 m/z’de [M⁺] moleküler iyon piki, yanı sıra 683,35, 686,55, 687,25, 688,15 m/z’lerde de paladyum metalinin izotoplarından kaynaklanan moleküler iyon pikleri tesbit edilmiştir. 681,5 m/z’de [M-4H⁺], 680,2 m/z’de [M-5H⁺] piki gözlenmiştir. 289,1 m/z’de hsalbsmh, ve 580,35 m/z’de 2hsalbsmh pikleri mevcuttur.

Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “diyamanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu göstermektedir.

5.8.3. Bis(salisil aldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)platin(II)

Pt(salbsmh)₂ kompleksinin IR spektrumu EK-37’de, LC-MS spektrumu EK-38’de verilmektedir. Pt(salbsmh)₂ kompleksinde $\nu(\text{C}=\text{N})$ ve $\nu(\text{C}-\text{O})$ gerilme titreşimlerinin sırası ile, 1621 cm⁻¹’de ve 1368 cm⁻¹’de gözlenmesi Hsalbsmh ligandının Pd

metaline O ve N atomlarından bağlandığını göstermektedir. $\nu(\text{SO}_2)$ titreşimlerinde bir kayma gözlenmemiştir. Manyetik duyarlılık ölçümlerine göre kompleks “diyamanyetik” tir, ve iletkenlik ölçümüne göre elektrolit değildir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu göstermektedir.

$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{S}_2\text{O}_6\text{N}_4\text{Pt}$ (773,75 g/mol) kapalı formülüne sahip kompleksde, $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ piki 790,7 m/z’de gözlenmiştir. Diğer parçalanma ürünleri şunlardır: salbsmh 289,1 m/z, $[(\text{salbsmh}-\text{CH}_3)-\text{OH}]$ 258 m/z, $[(2\text{salbsmh}-2\text{OH})]$ 543,7 m/z.

5.8.4. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-metilhidrazonato)bakır(II)

$\text{Cu}(\text{salbsmh})_2$ kompleksinin IR spektrumu EK-39’da, LC-MS spektrumu EK-40’da verilmektedir. $\text{Cu}(\text{salbsmh})_2$ kompleksinde $\nu(\text{C}=\text{N})$ ve $\nu(\text{C}-\text{O})$ gerilme titreşimlerinin sırası ile, 1647 cm^{-1} ’de ve 1400 cm^{-1} ’de gözlenmesi Hsalbsmh ligandının Cu metaline O ve N atomlarından bağlandığını göstermektedir. Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “paramanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve dört koordinasyonlu bir geometriye sahip olduğunu göstermektedir

$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{S}_2\text{O}_6\text{N}_4\text{Cu}$ (642,21 g/mol) kapalı formülüne sahip kompleksin LC-MS spektrumunda moleküler iyon piki $[\text{M}^+]$ 642,3 m/z’de, 643,2, 644,25, 645,40 m/z’lerde de bakır metalinin izotop bolluklarından kaynaklanan pikler gözlenmiştir. Ayrıca 289,0 m/z’de salbsmh, 581,3 m/z’de $[(2\text{salbsmh}+\text{H}^+)]$, 273,2 m/z’de ise $(\text{salbsmh}-\text{CH}_3)$ parçalanmasına ait pikler mevcuttur.

5.8.5. Bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metil hidrazonato)kobalt(II)

$\text{Co}(\text{salbsmh})_2$ kompleksinin IR spektrumu EK-41’de, LC-MS spektrumu EK-42’de verilmektedir. $\text{Co}(\text{salbsmh})_2$ kompleksinde $\nu(\text{C}=\text{N})$ ve $\nu(\text{C}-\text{O})$ gerilme titreşimlerinin sırası ile, 1601 cm^{-1} ’de ve 1375 cm^{-1} ’de gözlenmesi Hsalbsmh ligandının Cu metaline O ve N atomlarından bağlandığını göstermektedir. Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “paramanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit

olmadığını” göstermektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve dört koordinasyonlu bir geometriye sahip olduğunu göstermektedir.

$C_{28}H_{26}S_2O_6N_4Co$ (637,601 g/mol) kapalı formülüne sahip kompleksin LC-MS spektrumunda komplekse ait moleküler iyon piki 637,95 m/z’de düşük şiddette, $[M+NH_4^+]$ piki ise 654,55 m/z’de yine düşük şiddette gözlenmektedir. Ayrıca 286,3 m/z’de $[salbsmh-3H^+]$, 258,2 m/z’de $[salbsmh-CH_3-OH]$, 553 m/z’de $[2salbsmh-2CH_3+3H^+]$ pikleri mevcuttur.

5.8.6. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)nikel(II)

$Ni(nafbsmh)_2$ kompleksinin IR spektrumu EK-44’de, LC-MS spektrumu EK-45’de verilmektedir. Hnafbsmh ligandında 1659 cm^{-1} ’de ve 1265 cm^{-1} ’de ki $\nu(C=N)$ ve $\nu(C-O)$ gerilme titreşimlerinin, bu komplekste sırası ile 1614 cm^{-1} ’de ve 1305 cm^{-1} ’de gözlenmesi nafbsmh ligandının Ni metaline O ve N donör atomlarından koordine olduğunu göstermektedir. Kompleksin IR spektumunda, $\nu_{as}(SO_2)$ titreşimi 1351 cm^{-1} ’de ve $\nu_s(SO_2)$ titreşimi 1159 cm^{-1} ’de belirlenmiş ve kompleks oluşumu ile bir kayma gözlenmemiştir. IR spektrumunda ayrıca 3035 cm^{-1} ’de $\gamma(CH)$ aromatik düzlem dışı eğilme titreşimi, 2848 cm^{-1} ’de $\nu_s(CH_3)$ gerilme titreşimi, 1531 cm^{-1} ’de $\nu(C=C)$ aromatik gerilme titreşimi, 1452 cm^{-1} ’de $\delta(CH)$ aromatik düzlem içi eğilme titreşimi, 1053 cm^{-1} ’de $\gamma(CH)$ düzlem dışı eğilme (monosüstitüe benzen) titreşimi, 854 cm^{-1} ’de $\nu(SN)$ gerilme titreşimi, 738 cm^{-1} ’de $\nu(CS)$ gerilme titreşimi, 526 cm^{-1} ’de $\delta_s(SO_2)$ düzlem içi eğilme titreşimine ait pikler gözlenmektedir.

$C_{36}H_{30}S_2O_6N_4Ni$ (737,481 g/mol) kapalı formülüne sahip kompleksin LC-MS spektrumunda $737,15\text{ m/z}$ ’de $[M]^+$ moleküler iyon piki, $739,1\text{ m/z}$ ’de $[M^++2](Ni\text{ izotop bolluğu})$ gözlenmiştir. $722,55\text{ m/z}$ ’de $[M-CH_3]$, $677,3\text{ m/z}$ ’de $[2\text{ nafbsmh}-H^+]$ parçalanmasına ait, $340,2\text{ m/z}$ ’de bir nafbsmh ligandına ait moleküler iyon pikleri gözlenmiştir.

Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “diyamanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu göstermektedir.

5.8-7. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)paladyum(II)

$\text{Pd}(\text{nafbsmh})_2$ kompleksinin IR spektrumu EK-46’da, LC-MS spektrumu EK-47’de verilmektedir. $\text{Pd}(\text{nafbsmh})_2$ kompleksinde $\nu(\text{C}=\text{N})$ ve $\nu(\text{C}-\text{O})$ gerilme titreşimlerinin sırası ile, 1615 cm^{-1} ’de ve 1316 cm^{-1} ’de gözlenmesi Hsalbsmh ligandının Pd metaline O ve N atomlarından bağlandığını göstermektedir. Bileşiğin IR spektrumunda ayrıca 3055 cm^{-1} ’de $\gamma(\text{CH})$ aromatik düzlem dışı eğilme titreşimi, 2811 cm^{-1} ’de $\nu_s(\text{CH}_3)$ gerilme titreşimi, 1581 cm^{-1} ’de $\nu(\text{C}=\text{C})$ aromatik gerilme titreşimi, 1466 cm^{-1} ’de $\delta(\text{CH})$ aromatik düzlem içi eğilme titreşimi, 1371 cm^{-1} ’de $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi, 1371 cm^{-1} ’de, $\nu_s(\text{SO}_2)$ titreşimi 1167 cm^{-1} ’de, $\gamma(\text{CH})$ düzlem dışı eğilme (monosüstitüe benzen) titreşimleri gözlenmektedir.

$\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{S}_2\text{O}_6\text{N}_4\text{Pd}$ (785,203 gr/mol) kapalı formülündeki kompleksin LC-MS spektrumunda moleküler iyon piki $[\text{M}+\text{Na}]$ şeklinde $808,1 \text{ m/z}$ ’de gözlenmektedir. Ayrıca $341,1 \text{ m/z}$ ’de $[\text{nafbsmh}+\text{H}^+]$, $342,1 \text{ m/z}$ ’de $[\text{nafbsmh}+ 2\text{H}^+]$, $321,4 \text{ m/z}$ ’de $[\text{nafbsmh}-\text{CH}_3]$ parçalanmasına ait moleküler iyon pikleri yer almaktadır.

Manyetik duyarlılık ölçümüne göre kompleks “diyamanyetik”, iletkenlik ölçümüne göre elektrolit değildir, bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu göstermektedir.

5.8.8. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)platin(II)

$\text{Pt}(\text{nafbsmh})_2$ kompleksinin IR spektrumu EK-48’de, LC-MS spektrumu EK-49’da verilmektedir. $\text{Pt}(\text{nafbsmh})_2$ kompleksinde $\nu(\text{C}=\text{N})$ ve $\nu(\text{C}-\text{O})$ gerilme titreşimlerinin sırası ile, 1614 cm^{-1} ’de ve 1308 cm^{-1} ’de gözlenmesi Hsalbsmh ligandının Pd metaline O ve N atomlarından bağlandığını göstermektedir. Bileşiğin IR spektrumunda ayrıca 3034 cm^{-1} ’de $\gamma(\text{CH})$ aromatik düzlem dışı eğilme titreşimi,

2850 cm^{-1} 'de $\nu_s(\text{CH}_3)$ gerilme titreşimi, 1618 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C}=\text{N})$ gerilme titreşimi, 1575 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C}=\text{C})$ aromatik gerilme titreşimi, 1458 cm^{-1} 'de $\delta(\text{CH})$ aromatik düzlem içi eğilme titreşimi, 1361 cm^{-1} 'de $\nu_{as}(\text{SO}_2)$ düzlem dışı gerilme titreşimi, 1308 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C}-\text{O})$ gerilme titreşimi, 1161 cm^{-1} 'de $\nu_s(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi, 1076 cm^{-1} 'de $\gamma(\text{CH})$ düzlem dışı eğilme (monosüstitüe benzen) titreşimi, 526 cm^{-1} 'de $\delta_s(\text{SO}_2)$ düzlem içi eğilme titreşimine ait pikler gözlenmektedir..

$\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{S}_2\text{O}_6\text{N}_4\text{Pt}$ (873,12 g/mol) kapalı formülüne sahip kompleksin LC-MS spektrumunda 873,25 m/z'de $[\text{M}]^+$ moleküler iyon piki, 877,1 m/z'de ise $[\text{M}^++4]$ piki (Pt izotopu) gözlenmektedir. Ayrıca 341,1 m/z'de $[\text{nafbsmh}+\text{H}^+]$, 200,3 m/z'de $[\text{nafbsh}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{SO}_2]$ parçalanma pikleri mevcuttur.

Manyetik duyarlılık ölçümüne göre kompleks “diyamanyetik”, iletkenlik ölçümüne göre elektrolit değildir, bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu göstermektedir

5.8.9. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II)

$\text{Cu}(\text{nafbsmh})_2$ kompleksinin IR spektrumu EK-50'de, LC-MS spektrumu EK-51'de verilmektedir. $\text{Cu}(\text{nafbsmh})_2$ kompleksinde $\nu(\text{C}=\text{N})$ ve $\nu(\text{C}-\text{O})$ gerilme titreşimlerinin sırası ile, 1614 cm^{-1} 'de ve 1287 cm^{-1} 'de gözlenmesi *Hsalbsmh* ligandının metale O ve N atomlarından bağlandığını göstermektedir. Ayrıca 3050 cm^{-1} 'de $\gamma(\text{CH})$ aromatik düzlem dışı eğilme titreşimi, 1622 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C}=\text{N})$ gerilme titreşimi, 1544 cm^{-1} 'de $\nu(\text{C}=\text{C})$ aromatik gerilme titreşimi, 1425 cm^{-1} 'de $\delta(\text{CH})$ aromatik düzlem içi eğilme titreşimi, 1351 cm^{-1} 'de $\nu_{as}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi, 1143 cm^{-1} 'de $\nu_s(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi, 1089 cm^{-1} 'de $\gamma(\text{CH})$ düzlem dışı eğilme (monosüstitüe benzen) titreşimi, 830 cm^{-1} 'de $\nu(\text{SN})$ gerilme titreşimi, 747 cm^{-1} 'de $\nu(\text{CS})$ gerilme titreşimi, 534 cm^{-1} 'de $\delta_s(\text{SO}_2)$ düzlem içi eğilme titreşimine ait pikler gözlenmektedir.

$\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{S}_2\text{O}_6\text{N}_4\text{Cu}$ (742,326 g/mol) kapalı formülüne sahip kompleksin LC-MS spektrumunda 742,2 m/z'de $[\text{M}]^+$ moleküler iyon piki gözlenmektedir. Ayrıca, 341,2

m/z 'de $[\text{nafbsmh}+\text{H}]^+$, 342,1 m/z 'de $[\text{nafbsmh}+2\text{H}^+]$, 343 m/z 'de $[\text{nafbsmh}+3\text{H}^+]$, 184,2 m/z 'de $[\text{nafbsmh}-\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{CH}_3]$ parçalanmasına ait pikler mevcuttur.

Manyetik duyarlılık ölçümüne göre kompleks 1 elektrona karşılık gelen “paramanyetik”, iletkenlik ölçümüne göre elektrolit değildir, bu denel veriler kompleksin monomerik ve dört koordinasyonlu geometriye sahip olduğunu göstermektedir.

5.8.10. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)kobalt(II)

$\text{Co}(\text{nafbsmh})_2$ kompleksinin IR spektrumu EK-52’de, LC-MS spektrumu EK-53’de verilmektedir. $\text{Co}(\text{nafbsmh})_2$ kompleksinde $\nu(\text{C}=\text{N})$ ve $\nu(\text{C}-\text{O})$ gerilme titreşimlerinin sırası ile, 1619 cm^{-1} ’de ve 1287 cm^{-1} ’de gözlenmesi *Hsalbsmh* ligandının metale O ve N atomlarından bağlandığını göstermektedir. Ayrıca 3046 cm^{-1} ’de $\gamma(\text{CH})$ aromatik düzlem dışı eğilme titreşimi, 1548 cm^{-1} ’de $\nu(\text{C}=\text{C})$ aromatik gerilme titreşimi, 1419 cm^{-1} ’de $\delta(\text{CH})$ aromatik düzlem içi eğilme titreşimi, 1348 cm^{-1} ’de $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ düzlem dışı gerilme titreşimi, 1139 cm^{-1} ’de $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi, 1088 cm^{-1} ’de $\gamma(\text{CH})$ düzlem dışı eğilme (monosüstitüe benzen) titreşimi, 829 cm^{-1} ’de $\nu(\text{SN})$ gerilme titreşimi, 746 cm^{-1} ’de $\nu(\text{CS})$ gerilme titreşimi, 529 cm^{-1} ’de $\delta_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ düzlem içi eğilme titreşimine ait pikler gözlenmektedir. Kompleks oluşumu ile SO_2 gruplarının titreşim dalga sayılarında önemli bir değişiklik mevcut değildir

$\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{S}_2\text{O}_6\text{N}_4\text{Co}$ (737,1 g/mol) kapalı formülüne sahip kompleksin LC-MS spektrumunda 737,1 m/z ’de $[\text{M}]^+$ moleküler iyon piki gözlenmektedir. Ayrıca 741,2 m/z ’de kobalt metalinin izotop bolluğundan kaynaklanan moleküler iyon piki tespit edilmiştir. 341,2 m/z ’de $[\text{nafbsmh}+\text{H}^+]$, 342,1 m/z ’de $[\text{nafbsmh}+2\text{H}^+]$ parçalanmasına ait pikler gözlenmektedir

Manyetik duyarlılık ölçümüne göre kompleks 1 elektrona karşılık gelen “paramanyetik”, iletkenlik ölçümüne göre elektrolit değildir, bu denel veriler kompleksin monomerik ve dört koordinasyonlu geometriye sahip olduğunu göstermektedir.

5.9. Antimikrobiyal Duyarlık Testi Sonuçları

Bileşiklerin Gram negatif bakteriler, *Pseudomonas fluorescens* ATCC 49838, *Klebsiella pneumonia* ATCC 13883, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve Gram Pozitif bakteriler *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ile *Candida albicans* ATCC 90028 mayasına karşı antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemine göre belirlenmiş ve değerleri Çizelge 5.8’de verilmiştir.

Çizelge 5.8. Sülfonamit ve türevlerinin MİK değerleri (µg/mL)

	1 bsmh	2 bsea	3 bsdiap	4 sal	5 af	6 naf	7 t2k
<i>P. fluorescens</i> ATCC 49838	62,5	1000	1000	500	1000	250	125
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	62,5	1000	1000	1000	1000	250	125
<i>E. coli</i> ATCC 25922	125	1000	1000	500	1000	500	125
<i>K. pneumonia</i> ATCC 13883	125	>2000	1000	1000	1000	250	125
<i>E.aerogenes</i> ATCC 13048	125	1000	1000	1000	1000	500	250
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	125	>2000	>2000	250	500	500	250
<i>B. cereus</i> ATCC 11778	125	>2000	>2000	500	500	250	250
<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	125	>2000	1000	500	500	250	125
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	125	>2000	>2000	250	500	500	125
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	250	>2000	>2000	500	1000	500	1000
<i>C. albicans</i> ATCC 90028	>2000	1000	1000	500	500	500	1000

Çizelge 5.9. Antibiyotiklerin MİK değerleri (µg/mL)

Mikroorganizma	Tetrasiklin	Trimetoprim	Mikanazol	Nistatin
<i>P.flourescens</i>	0,125	1,0	-	-
<i>K.pneumonia</i>	0,15	1,0	-	-
<i>E.coli</i>	0,075	-	-	-
<i>P.aeruginosa</i>	0,125	1,0	-	-
<i>E.faecalis</i>	0,625	0,5	-	-
<i>S.epidermidis</i>	0,125	-	-	-
<i>B.cereus</i>	-	-	-	-
<i>B.subtilis</i>	0,075	1,0	-	-
<i>E.aerogenes</i>	0,15	1,0	-	-
<i>S.aureus</i>	-	1,0	-	-
<i>C.albicans</i>	-	-	0,15	0,125

-: İlgili antibiyotik belirtilen bakteriye etki etmiyor.

(1-3) nolu sülfonamid türevlerinden **bsmh** bileşiği en yüksek antimikrobiyal ve en düşük antifungal özelliği gösterirken, **bsea** ve **bsdiap** genel olarak oldukça düşük aktivite göstermişlerdir. Literatür bilgilerine göre sülfonil hidrazonlar genel olarak sülfonilhidrazitlerden daha düşük antimikrobiyal aktivite gösterirler [71]. Bu çalışmada tiyofen grubuna sahip (7) nolu sülfonil hidrazon en fazla aktivite gösterirken, naftaldehit grubuna sahip (6) nolu sülfonil hidrazon, salisilaldehit grubuna sahip (4-5) nolu sülfonil hidrazonlardan daha fazla aktivite göstermiştir. Bsmh bileşiği *P. fluorescens* ve *P.aeruginosa* Gram negatif bakterilerine karşı daha aktif iken (62,5 µg/mL), *C. albicans* mayasına karşı oldukça düşük aktivite (2000 µg/mL) göstermiştir. Genel olarak sülfonamidler Gram negatif bakterilere karşı, sülfonil hidrazonlar ise Gram pozitif bakterilere ve *C. albicans* mayasına karşı daha fazla iyi aktivite göstermektedirler.

Çizelge 5.10. Sülfonamid ve türevlerinin disk yöntemine göre zon çapları (mm)

	İnhibisyon çapı (mm, 500 µg/disk)						
	1	2	3	4	5	6	7
<i>P. fluorescens</i> ATCC 49838	22	0	0	12	11	26	25
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	19	0	0	6	5	25	24
<i>E. coli</i> ATCC 25922	18	0	0	13	11	17	17
<i>K. pneumonia</i> ATCC 13883	17	0	0	6	6	23	21
<i>E.aerogenes</i> ATCC 13048	16	0	0	6	5	18	17
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	19	0	0	13	10	19	12
<i>B. cereus</i> ATCC 11778	15	0	0	11	10	26	25
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	16	0	0	9	9	28	24
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	14	0	0	14	12	16	15
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	15	0	0	11	9	17	0
<i>C. albicans</i> ATCC 90028	0	0	0	14	12	16	0

Bileşiklerin disk difüzyon yöntemine göre antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri belirlenmiş, bunun için her bir diske 500 µg madde emdirilmiş ve elde edilen zon çapları Çizelge 5.9’da verilmiştir. En yüksek zon çapına sahip bileşik **bsmh** dir. (2-3) nolu bileşiklerinin aktivite göstermemiş olması 500 µg lık maddenin aktivite için yeterli olmadığı şekilde yorumlanabilir, nitekim her iki bileşik de yüksek MİK değerine (1000 ve 2000 µg /mL) sahiptir. Disk yönteminde naftaldehit grubuna sahip (6) ve tiyofen grubuna sahip(7) bileşikler benzer aktivite göstermiştir.

Bileşiklerin aktivitelerini, antibiyotik ve antifungal olarak kullanılan ilaçlar ile mukayese etmek için amfisilin, tetrasilin, trimetoprim, mikanazol nistatin bileşiklerinin standart diskleri ile aynı şartlarda çalışılmış ve elde edilen zon çapları Çizelge 5.10’da verilmiştir. En yüksek aktivite gösteren (1) nolu bileşik genel olarak referans antibiyotiklerden (amfisilin, tetrasilin, trimetoprim) daha düşük aktivite göstermektedir. Örneğin amfisilin ve trimetoprim antibiyotiği *P.flourescens* bakterisine karşı hiç aktivite göstermezken tetrasilin (30 µg/19 mm), **bsmh** (150µg/22 mm) bileşiğinden daha fazla aktivite gösterir. Benzer şekilde en yüksek antifungal özellik gösteren (4-6) nolu bileşikler, referans antifungallerden (mikanazol, nistatin) daha düşük aktivite göstermektedir.

Çizelge 5.11. Antibiyotiklerin Disk yöntemine göre zon çapları (mm)

Mikroorganizma	Tetrasilin (30 µg)	Trimetoprim (30 µg)	Mikanazol (30 µg)	Nistatin (40 µg)
<i>P.flourescens</i>	19	0	0	0
<i>K.pneumonia</i>	23	31	0	0.
<i>E.coli</i>	23	0	0	0
<i>P.aeruginosa</i>	12	0	0	0
<i>E.faecalis</i>	0	28	0	0
<i>S.epidermidis</i>	0	37	0	0
<i>B.cereus</i>	19	0	0	0
<i>B.subtilis</i>	26	20	0	0
<i>E.aerogenes</i>	19	29	0	0
<i>S.aureus</i>	0	27	0	0
<i>C.albicans</i>	0	0	26	18

Çizelge 5.12. Komplekslerin disk yöntemine göre zon çapları (mm)

	İnhibisyon çapı (mm, 400 µg/disk)									
	M(salbsmh) ₂					M(nafbsmh) ₂				
	Ni	Pd	Pt	Cu	Co*	Ni	Pd	Pt	Cu	Co*
<i>P. fluorescens</i>	15	11	11	0	0	14	16	13	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	0	10	9	0	0	0	17	18	0	0
<i>E. coli</i>	10	10	11	0	0	15	15	14	0	0
<i>K. pneumonia</i>	9	12	10	0	0	0	13	22	0	0
<i>E. aerogenes</i>	0	13	14	0	0	0	23	12	0	0
<i>S. aureus</i>	0	15	12	0	9	0	17	18	0	8
<i>B. cereus</i>	0	14	13	0	9	0	16	15	0	0
<i>B. subtilis</i>	0	18	17	0	0	15	19	15	0	0
<i>S. epidermidis</i>	0	14	13	0	12	0	12	13	0	10
<i>E. faecalis</i>	0	14	13	0	0	0	12	12	0	0
<i>C. albicans</i>	0	12	10	0	0	0	11	10	0	0

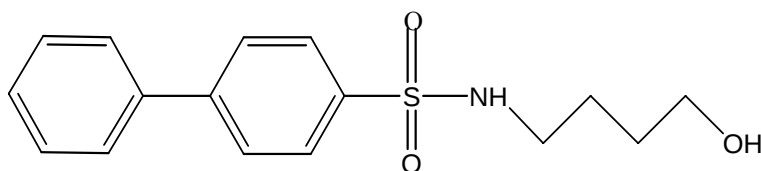
*150 µg/disk

Sentezlenen komplekslerin biyolojik aktiviteleri sadece disk difüzyon yöntemine göre incelenebilmiş ve elde edilen veriler Çizelge 5.11’de verilmiştir. Nafbsmh ve salbsmh sülfonil hidrazonlarının Pt(II) ve Pd(II) komplekslerinin antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği görülmektedir. Ni(salbsmh)₂ ve Ni(nafbsmh)₂ kompleksleri *P. fluorescens* ve *E. coli* bakterilerine, buna karşılık, Co(salbsmh)₂ ve Co(nafbsmh)₂ kompleksleri ise *S. aureus* ve *S. epidermidis* bakterilerine karşı aktivite göstermektedir.

Son yıllarda antimikrobiyal aktivite gösteren yeni sülfonamid türevleri sentezlenmektedir. Bu bileşiklerin ortak özellikleri, tiosemikarbazit gibi farklı grup veya guanil, triazol-3-tion gibi farklı heterosiklik halka içermeleri [72, 73] ve molekülün farklı yerlerinde NH₂ grubu bulundurmasıdır. Ayrıca, birden fazla SO₂-NH₂ grubu içeren bileşikler de sentezlenmektedir [74].

Bu çalışmada NH₂ grubu içeren **bsmh** bileşiği en yüksek aktivite göstermiş, NH₂ ve OH grubu içeren **bsdiap** ile NH ve OH grubu **bsea** bileşiği düşük aktivite göstermiştir. Buna göre OH grubunun aktiviteyi düşürdüğü sonucu çıkartılabilir. Benzer durum, sülfonil hidrazonlarda da görülmektedir. OH grubu içermeyen ayrıca

S donör atomu içeren (7) nolu sülfonil hidrazon en yüksek aktifliği göstermiştir. OH grubu içeren sülfonil hidrazonlarda ise fenil grubu arttıkça aktivitenin arttığı görülmüştür.



Literatürde **bsea** bileşiğine benzeyen yukarıda formülü verilen bifenilsülfonamit türevinin osteoklastik kemik resorpsiyon inhibitör etkisinin incelendiği rapor edilmiştir [75].

5.10, Biyolojik aktivitelerin yorumlanması

Sülfonamit türevlerinin biyolojik aktivitelerinin yorumlayabilmek için hesaplanan bazı fiziksel özellikleri Çizelge 5.12’de, HOMO, LUMO ve 3D-Elektrostatik potansiyel haritaları Şekil 5.11’de verilmektedir.

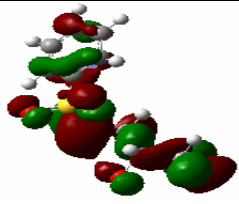
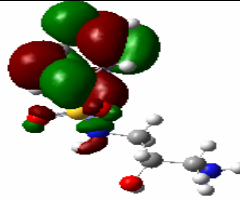
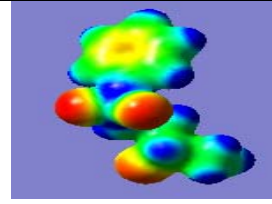
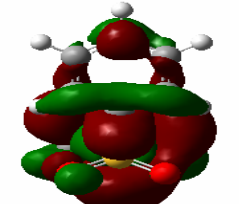
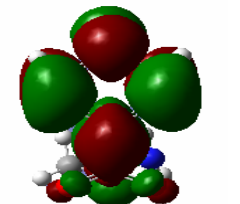
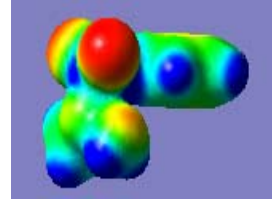
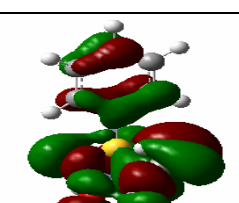
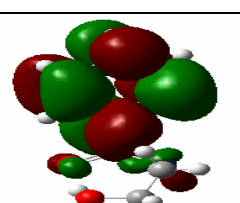
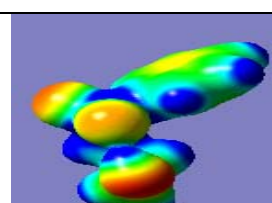
logP değeri, bileşiğin oktanol-su fazı arasındaki dağılma katsayısının logaritmik değeridir. logP değeri ile biyolojik aktivite arasında bir ilişki mevcuttur. logP değeri yükseldikçe bileşiklerin lipofilik özelliği artar, ilacın hücre zarından geçmesi kolaylaşır, ancak yağdaki çözünürlüğün çok fazla olması durumunda bileşiklerin atılımını zorlaştırır, ilaç dokularda birikerek toksik etki gösterir. Sudaki çözünürlüğün az olması durumunda ise ilacın kandaki derişimi belli bir değere ulaşamaz. Moleküllerin farmakokinetiği hakkında öngöründe bulunan Lipinski [76] ve Ghose [77, 78] kurallarına göre, bileşiklerin logP değeri -0,4 ile +5,6 arasında olmalıdır. (1-3) nolu sülfonamitlerde logP değeri arttıkça aktivitenin arttığı söylenebilir, ancak logP değeri birbirine yakın olan **bsea** (0,7) ve **bsmh** (0,8) bileşiklerinin aktiviteleri birbirinden farklıdır. Buradaki farklılık **bsea** bileşiğinde sekonder amin, **bsmh** bileşiğinde ise primer amin grubunun varlığından kaynaklanmaktadır. Sülfonamitlerin PABA ile yarışabilmesi için yapısında primer amin grubu

bulundurması önemlidir. Buna karşılık yapısında hem primer hem sekonder amin bulunduran **bsdiap** (-0,02) molekülünün düşük aktivite göstermesi, yapısındaki OH grubu nedeniyle lipofilik özelliğinin düşmesinden kaynaklanmaktadır.

Çizelge 5.13. Sülfonamit türevlerinin bazı fiziksel özellikleri

	bsmh	bsdiap	bsea
log P	0,80	-0,02	0,70
Moleküler hacim (Å ³)	538,48	672,42	573,82
Refraktivite (Å ³)	42,60	57,02	49,40
Yüzey Alanı (Å ²)	346,06	427,28	368,58
Dipol Moment (Debye)	8,80	7,96	7,14
Yük NH	-0,564	-0,325	-0,310
Yük NH	0,242	0,269	0,225
Yük SO ₂	-0,698	-0,622	-0,641
LUMO (kcal/mol)	-129,89	-129,89	-131,15
HOMO (kcal/mol)	-209,59	-220,88	-222,77
$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$	76,69	90,99	91,62
Kütle (akb)	186,01	230,28	201,24
E _{toplam} (kcal/mol)	-584242,00	-680842,52	621413,65

Sülfonamit (1-3) moleküllerinde H, N, O atomları üzerindeki yük yoğunlukları ve HOMO-LUMO arasındaki enerji farkı birbirine yakındır, biyolojik aktivitede belirgin bir rol oynadıkları düşünülemez.

	HOMO	LUMO	EP Haritası
Bsdiap			
Bsmh			
Bsea			

Şekil 5.11. Sülfonamidlerin HOMO, LUMO ve 3D-EPM grafikleri

Moleküler hacim, yüzey alanı gibi parametreler, moleküllerin boyut etkisini (size effect) gösterir. Çizelge 5.13’de molekülün boyutu azaldıkça aktivitenin arttığı söylenebilse de, aradaki farklar çok büyük olmadığı için baskın bir faktör olmadığı sonucu çıkartılabilir.

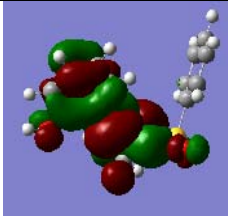
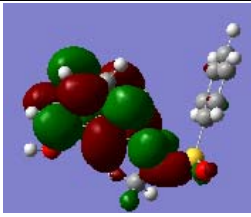
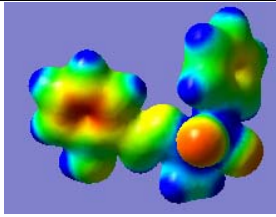
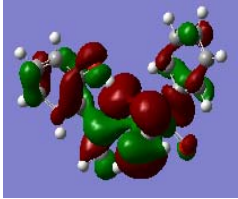
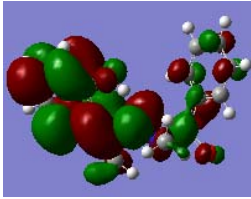
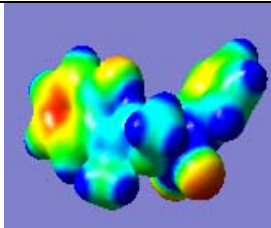
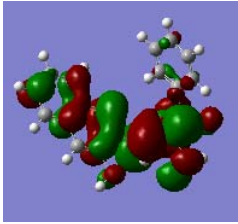
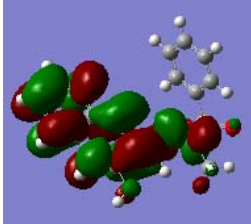
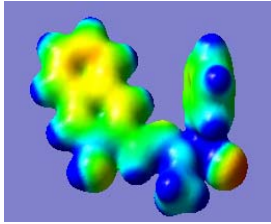
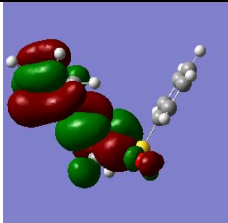
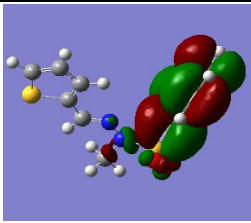
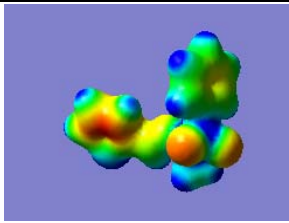
Elektron yoğunluk modellerinden biri olan Elektrostatik Potansiyel (EP) haritası molekülün geometrisi ve atom yüklerini bir bakışta görmemizi sağlar. Şekil 5.11’de verilen haritalarda mavi bölgeler pozitif, kırmızı bölgeler negatif potansiyele karşılık gelmektedir. Elektrostatik potansiyel haritaları, sülfonamidlerin SO_2 oksijeni üzerindeki negatif yük yoğunluğunun N atomlarından fazla olduğunu ve moleküllerin biyolojik sistemlerde protein moleküllerindeki pozitif yüklü merkezlere SO_2 oksijeni üzerinden bağlanacağını göstermektedir. HOMO ve LUMO şekilleri incelendiğinde, HOMO orbitallerinin $-\text{SO}_2\text{-N}$ grupları üzerinde, LUMO orbitallerinin ise fenil grubu üzerinde olduğu görülmektedir. Bu moleküllerin Lewis asiti olarak davrandığında benzen halkası üzerinden tepkime vereceği, Lewis bazı olarak davrandığında $-\text{SO}_2\text{-N}$ grupları üzerinden tepkime vereceği anlamına gelir.

Sülfonil hidrazonların hesaplanan bazı fiziksel özellikleri Çizelge 5.14’de, HOMO, LUMO ve 3D-Elektrostatik potansiyel haritaları Şekil 5.12’de verilmektedir. (5-6) nolu sülfonil hidrazonların aktiviteleri birbirine yakındır, bu nedenle ilave metil grubunun aktivite üzerinde çok fazla bir etkisi yoktur. (6) nolu bileşiğin aktivitesi ise daha yüksektir, ilave fenil grubunun mevcudiyeti logP değerini yükseltmekte ve aktiviteyi arttırmaktadır. (4, 5, 6,) nolu bileşiklerde OH grubu mevcutken, en yüksek aktiviteyi gösteren (7) nolu bileşikte hem OH grubu bulunmamakta hem de fenil grubu yerine tiofen halkası bulunmaktadır. Heterosiklik grubun aktiviteye katkısının fenil gruplarından daha fazla olduğu sonucunu çıkarmak mümkündür.

Çizelge 5.14. Sülfonil hidrazonların bazı fiziksel özellikleri

	Hsalbsmh	Hafbsmh	Hnafbsmh	t2kbsmh
log P	3,07	2,71	4,08	0,97
Moleküler hacim (A ³)	811,29	836,96	931,34	771,18
Refraktivite (A ³)	77,91	81,72	94,36	75,26
Yüzey Alanı (A ²)	493,28	494,46	545,40	475,28
Dipol Moment (Debye)	5,303	4,124	7,82	6,70
ΔH_{hid} (kcal/mol)	-10,86	-8,77	-10,89	-6,95
Yük N	-0,410	-0,47	0,06	-0,50
Yük SO ₂	-0,55	-0,59	-0,57	-0,61
LUMO (kcal/mol)	-138,05	-138,05	-135,54	-125,50
HOMO (kcal/mol)	-198,29	-196,41	-190,76	-178,21
$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$	59,61	57,10	55,22	47,06
Kütle (akb)	290,34	304,36	340,41	280,36
E _{toplam} (kcal/mol)	-800387,44	-825085,71	-887673,62	-954462,01

(4-5-6) nolu hidrazonlarda, moleküler hacmi daha büyük olan Hnafbsmh molekülünün aktivitesinin yüksek oluşu, hacim etkisinin önemli olduğunu gösterir. Bu nedenle (7) nolu bileşiğin aktivitesinin daha yüksek oluşu, düşük molekül hacmine sahip oluşuna bağlanamaz. 3D-Elektrostatik potansiyel haritalarında görüldüğü gibi tiofen halkasındaki S verici atomu üzerindeki yük yoğunluğu (-0.58) SO₂ grubundaki O atomlarının yük yoğunluklarına (-0.61) yakındır. T2kbsmh bileşiği protein moleküllerindeki pozitif yüklü merkezlere 3 donör atomu ile bağlanabilir. (4-6) nolu moleküllerde HOMO ve LUMO orbitalleri genelde merkez ve aldehit grubu üzerinde yoğunlaşırken, (7) nolu T2kbsmh bileşiğinde HOMO aldehit grubu, LUMO ise SO₂ ye bağlı fenil grubu üzerinde bulunmaktadır.

	HOMO	LUMO	3D- EP Haritası
Salbsmh			
Afbsmh			
Nafbsmh			
T2kbsmh			

Şekil 5.12. Sülfonil hidrazonların sulu fazdaki HOMO, LUMO ve 3D-EPM grafikleri

6. SONUÇLAR

Sentezlediğimiz sülfonamidler (1-3) ve sülfonil hidrazonlar (4-7) kullanılan test bakterilerine karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite göstermektedir. Genel olarak sülfonamidler Gram negatif bakterilere karşı, sülfonil hidrazonlar ise Gram pozitif bakterilere ve *C. albicans* mayasına karşı daha fazla iyi aktivite göstermektedir. Sülfonamid türevlerinden **bsmh(1)** bileşiği en yüksek antimikrobiyal ve en düşük antifungal, buna karşılık **bsea(2)** ve **bsdiap(3)** bileşikleri genel olarak oldukça düşük antimikrobiyal ve antifungal aktivite göstermişlerdir. Sülfonil hidrazonlardan **t2kbsmh(7)** en fazla aktivite gösterirken bunu **nafbsmh(6)** molekülü izlemiştir. Salisilaldehit grubuna sahip **(4-5)** nolu sülfonil hidrazonların aktiviteleri ise birbirine yakındır. **Bsmh(1)** bileşiği *P. fluorescens* ve *P.aeruginosa* Gram negatif bakterilerine karşı daha aktif iken, *C. albicans* mayasına karşı oldukça düşük aktiflik göstermiştir. **Bsmh(1)** bileşiği genel olarak referans antibiyotiklerden (tetrasilin, trimetoprim) daha düşük aktivite göstermiştir. Örneğin amfisilin ve trimetoprim antibiyotiği *P.flourescens* bakterisine karşı hiç aktivite göstermezken tetrasiklin, **bsmh** bileşiğinden daha fazla aktivite gösterir. Benzer şekilde en yüksek antifungal özellik gösteren **(4-6)** nolu bileşikler, referans antifungallerden (mikanazol, nistatin) daha düşük aktivite göstermektedir.

Nafbsmh ve salbsmh sülfonil hidrazonlarının Pt(II) ve Pd(II) komplekslerinin antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği görülmektedir. Ni(salbsmh)₂ ve Ni(nafbsmh)₂ kompleksleri *P. fluorescens* ve *E. coli* bakterilerine, buna karşılık, Co(salbsmh)₂ ve Co(nafbsmh)₂ kompleksleri ise *S. aureus* ve *S. epidermidis* bakterilerine karşı aktivite göstermektedir.

Bu çalışmada, OH grubunun aktiviteyi düşürdüğü, heterosiklik grubun ise sülfonil hidrazonlarda aktifliği arttırdığı sonucu çıkartılmıştır, ayrıca sülfonil hidrazonlarda fenil grubu arttıkça aktivite artmaktadır. Sülfonamidler için logP değeri arttıkça aktivitenin arttığı söylenebilir. Bileşiklerde boyut etkisi (moleküler hacim, yüzey alanı gibi v.s.) aktivite üzerinde önemli bir etki göstermemektedir.

Bundan sonraki çalışmalarımızda, sentezlenen bileşiklerin elektrokimyasal özellikleri incelenecek, biyolojik aktiviteleri ile elektrokimyasal özellikleri arasında ilişki kurulmaya çalışılacaktır. Ayrıca, sentezlenen sülfonil hidrazonların ortak çalışma kapsamında antikanser özelliklerinin araştırılması düşünülmektedir. Literatürde, sülfonil hidrazonların antikanser özellikleri daha yüksek olduğu rapor edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sneader, W., "Drug Discovery: the evolution of modern medicines", **Wiley**, New York, 153-160, 217-219, 278-291 (1985).
2. Hansch, C., Sammes, P.G., Taylor, J.B., " In Comprehensive Medicinal Chemistry", **Pergamon Press**, Oxford, 2(7): 255 (1990).
3. Dural, E., " Farmakoloji", **Nobel Tıp Kitap**, İstanbul, 454-457 (2002).
4. Pres, N., Chavez, V.M. , Ticona, E., Calderon, M., Apolinario, I.S., Culotta, A., Arevalo, J., Gilman, R.H., "Clinical Infectious Diseases", **Natasha Press**, Society of America, 32 :808 (2001).
5. İnternet: "Nokardia",<http://en.wikipedia.org/wiki/Nocardia> (2005).
6. İnternet: "Drug",<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html> (2003).
7. Noss, M.B., Christ, G.J., Melman, A., "Sildenafil: a new oral therapy for erectile dysfunction", **Drugs Today**, 35: 211-217 (1999).
8. Brock, G., "Sildenafil citrate", **Drugs Today**, 36: 125-134 (2000).
9. Adkins, J., Faulds, D., "Amprenavir", **Drugs Today**, 55: 837-842 (1998).
10. Conway, B., Shafran, S.D., "Pharmacology and clinical experience with amprenavir", **Opin.Invest. Drug**, 9: 371-382 (2000).
11. Penning, T.D., Taley, J.J., Bertenshaw, S.R., "Synthesis of 4-[5-substituted or unsubstituted phenyl)-3-substituted-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamides", **J.Med.Chem.**, 40:1347-1365 (1997).
12. Tamura, Y., Watanabe, F., Nakatani, T., "Highly selective and orally active inhibitors of type IV collagenase (MMP-9 and MMP-2) : N-sulfonylamino acid derivatives", **J.Med.Chem.**, 41: 640-649 (1998).
13. Dauban, P., Dodd, R.H., "Synthesis of cyclic sulfonamides via intramolecular copper catalyzed reaction of unsaturated iminoiodinanes", **Org.Lett.**, 2: 2327-2329 (2000).
14. Newcombe, A.G., "Mesityl derivatives of hydrazine", **Can. J. Chem.**, 33:1250-1255 (1955).
15. Kloes, H., "Hydrazides of aliphatic sulfonic acids", **Farbenfabriken Bayer Akt.-Ges.**, 9:411 (1959).

16. Greenfield, R.A., Bronze, M.S., "Prevention and treatment of bacterial diseases caused by bacterial bioterrorism threat agents", **Drug Discov.**, 8: 881-888 (2003).
17. Babaoğlu, K., Qi, J., Lee, R.E., White, S.W., "Crystal Structure of 7,8-Dihydropteroate Synthase from *Bacillus anthracis*: Mechanism and Novel Inhibitor Design", **Structure.**, 12: 1705-1717 (2004).
18. Dodoff, N., Ozdemir, U., Karacan, N., Georgieva, M.C., Konstantinov, S.M., Stefanova, M.E., "Schiff bases of methanesulfonylhydrazine. Synthesis, spectroscopic characterization, conformational analysis, and biological activity", **J. Chem. Sci.**, 54 (12): 1553-1562 (1999).
19. Bergan, T., Brodwall, E.K., "Human pharmacokinetics of a sulfamethoxazole-trimethoprim combination", **Acta Med. Scand.**, 192:483 (1972).
20. Barber, M., Garrod, L.P., "Antibiotics and Chemotherapy", **Livingstone**, Edinburg, 201 (1963).
21. Bondesen, S., "5-Aminosalicylic acid in the treatment of inflammatory bowel disease", **Acta Med. Scand.**, 221-227 (1967).
22. Andersen, K.K., Jones, D.N., "In Comprehensive Organic Chemistry", **Pergamon Press.**, Oxford, 3: 345 (1979).
23. Graham, S.L., Scholz, T.H., "The Reaction of Sulfinic Acid Salts with Hydroxylamine-*O*-sulfonic Acid. A Useful Synthesis of Primary Sulfonamides", **Synthesis.**, 12:1031-1032 (1986).
24. Boruah, A., Boruah, M., Prajapati, D., Sandhu, J.S., "For the reduction of azides to amines with Zn/NiCl₂", **Synlett.**, 1253 (1997).
25. Iyer, S., Sattar, A.K., "Nip(Oph)₃₄ Catalyzed Transfer Hydrogenation Using HCOONH₄", **Synth. Commun.**, 28: 1721 (1998).
26. Chan, W.Y., Berthelette, C., "A mild, efficient method for the synthesis of aromatic and aliphatic sulfonamides", **Tetrahedron Lett.**, 43: 4537 (2002).
27. Baskin, J.M., Wang, Z., "A mild, convenient synthesis of sulfinic acid salts and sulfonamides from alkyl and aryl halides", **Tetrahedron Lett.**, 43: 8479 (2002).
28. Caddick, S., Wilden, J.D., Bush, H.D., Wadman, S.N., Judd, D.B., "Intermolecular alkyl radical addition to pentafluorophenyl vinylsulfonate.; 3,3-Dimethyl-butane-1-sulfonic acid pentafluorophenyl ester", **Org. Lett.**, 4: 2549 (2002).

29. Frost, C.G., Hartely, J.P., Griffin, D., "Efficient Methodology For The Synthesis Of 2,4-Benzodiazepin-1-Ones, Sulfonylbenzotriazoles, Sulfonamides, Ethylene Sulfonamides, Thiocarbamates, Dithiocarbamates And Thioamides", **Synlett.**, 11: 1928-1930 (2002).
30. Shaik, L., Srinivasulu Reddy Krishna, M., Rudraraju, R., Reddy Srinivasulu, J., "Novel synthesis of mafenide and other amino sulfonamides by electrochemical reduction of cyano sulfonamides", **Chim. Acta.**, 89(6): 1254-1257 (2006).
31. Kamal, A., Naseer, A., Khan, K., Srinivasa, R., Rohini, K., "Synthesis of a new class of 2-anilino substituted nicotinyl arylsulfonylhydrazides as potential anticancer and antibacterial agents", **Bio. & Med. Chem.**, 15: 1004-1013 (2007).
32. Zahid, H., Humayun Pervez, C., Rauf, A.M., Khan, K., Supuran, C., "Isatin-derived Antibacterial and Antifungal Compounds and their Transition Metal Complexes", **J. Enzym. Inhib. Med. Ch.**, 19 (5): 417-423 (2004).
33. Sartorelli, A.C., Krishnamurthy, S., "N,N'-Bis(arylsulfonyl)hydrazines having antineoplastic activity", **Eur. Pat. Appl.**, 34 (1986).
34. Krishnamurthy, S., Hrubiec, R.T., Ryosuke, F., Cosby, L.A., Sartorelli, A.C., "1,2-Bis(sulfonyl)hydrazines. 3. Effects of structural modification on antineoplastic activity", **J. Med. Chem.**, 30 (11): 2157-61 (1987).
35. Takahashi, N., Gotoda, S., Izumi, S., Murai, K., "Preparation of N-phenyl-N-propargyl-N'-sulfonylhydrazines and insecticides and nematocides containing them", **Jpn. Kokai Tokkyo Koho**, 5 (1995).
36. Donia, S.G., Shams, N., El-Rahman, T., "Synthesis and reactions of toluene and chlorobenzene 2,4-bis-sulfonylhydrazides and related compounds of expected biological activity", **J. Serb.Chem. Soc.**, 52(2): 69-75(1987).
37. Lin, X., King, I., Belcourt, M.F., Doyle, T.W., "Preparation of phosphate-bearing prodrugs of sulfonylhydrazine drugs as hypoxia-selective antineoplastic agents", **Vionpharm Medical Products.**, 212 (2006).
38. Stefan, S., Evanoff, D.P., Marrone, L., Clarke, A.J., Viswanatha, T., and Dmitrienko, G.I., "N-Arylsulfonyl Hydrazones as Inhibitors of IMP-1 Metallo- -Lactamase", **Antimicrob. Agents Ch.**, 46(8): 2450-2457 (2002).
39. Grange, E.W., Henry, D.W., Lee, W., "Glyoxylic acid hydrocarbylsulfonylhydrazones and therapeutic compositions", **4218465 19800819 Patent written in English.**, 6 (1980).
40. Charya, S., Dutta, S., Sanyal, U., "Synthesis and evaluation of sulfonylhydrazones of phthalimidoacetaldehyde as anticancer agents", **J. Indian. Chem. Soc.**, 75(1): 46-48 (1998).

41. Desai, A.V., Mehta, A.G., Desai, P.B., "4-(Arylsulfonylhydrazino)quinaldines and their antibacterial activity", **J. Int. Chemists.**, 65(2): 65 (1993).
42. Vega, S., Diaz, J.A., "Synthesis and cytostatic activity of some aryl- and hetarylsulfonylhydrazones", **Pharmazie.**, 47(10): 765-767 (1992).
43. Charya, S., Dutta, S., Sanyal, U., "Synthesis and evaluation of sulfonylhydrazones of phthalimidoacetaldehyde as anticancer agents", **J. Indian. Chem. Soc.**, 75(1): 46-48 (1998).
44. Beloso, I., Castro, J., Jose', A., Garcia, V., Perez-Lourido, P., Romero, J., Sousa, A., "Electrochemical synthesis and structural characterization of heteroleptic cobalt(II) complexes of N-2-pyridyl sulfonamide ligands", **Polyhedron.**, 25: 2673-2682 (2006).
45. Beloso, I., Perez-Lourido, P., Castro, J., Jose', A., Garcia-Vazquez, Romero, J., "Electrochemical Synthesis and Characterization of Nickel(II) Complexes with N-2-Pyridyl-sulfonamide Ligands", **Z. Anorg. Allg. Chem.**, 631: 2101-2106 (2005).
46. Beloso, I., Borrás, J., Castro, J., Jose', A., Garcia-Vazquez, M., Perez-Lourido, P., Romero, J., and Sousa, A., "Flexidentate Behaviour of 2-Pyridylsulfonamides - Direct Electrochemical Synthesis and Spectroscopic and X-ray Characterisation of Neutral Copper(II) Complexes of N-(2-Pyridyl)sulfonamides", **Eur. J. Inorg. Chem.**, 635-645 (2004).
47. Macias, B., Villa, V.M., Salgado, M., Borrás, J., Gonzalez-Alvarez, M., Sanz, F., "Copper(II) complexes with sulfonamides derived from 2-picolyamine and their use as chemical nucleases", **Inorg. Chim. Acta.**, 359:1465-1472 (2006).
48. Borrás, E., Alzuet, G., Borrás, J., Server-Carrio, J., Castineiras, A., Liu-Gonzalez, M., Sanz-Ruiz, F., "Coordination chemistry of sulfamethizole: crystal structures of [Cu(sulfamethizolate)₂(py)₂(OH₂)]·H₂O, [M(sulfamethizolate)₂(py)₂(OH₂)₂] [M=Co and Ni] and {Cu(sulfamethizolate)₂(dmf)₂}_∞", **Polyhedron.**, 19: 1859-1866 (2000).
49. Gonzalez-Alvarez, M., Alzuet, G., Borrás, J., Macias, B., Manuel J., Bernardo, M., Garcia-Granda, S., "Copper(II) Polyamine Complexes with N-Benzothiazole Sulfonamides as Counterions - Synthesis, Crystal Structures, and Properties of [Cu(dien)₂](L1)₂ [HL1=N-2-(benzothiazole)naphtalenesulfonamide, dien = diethylenetriamine] and [Cu(en)₂(H₂O)₂](L2)₂ [HL₂ = N-2-(6-chlorobenzothiazole)toluenesulfonamide, en = ethylenediamine]- Superoxide Dismutase-like Activity", **Z. Anorg. Allg. Chem.**, 629: 239-243 (2003).
50. Alzuet, G., Ferrer-Llusar, S., Borrás, J., Martinez-Manez, R., "New Cu(II) and Zn(II) complexes of benzolamide with diethylenetriamine: synthesis, spectroscopy and X-ray structures", **Polyhedron.**, 19: 725-730 (2000).

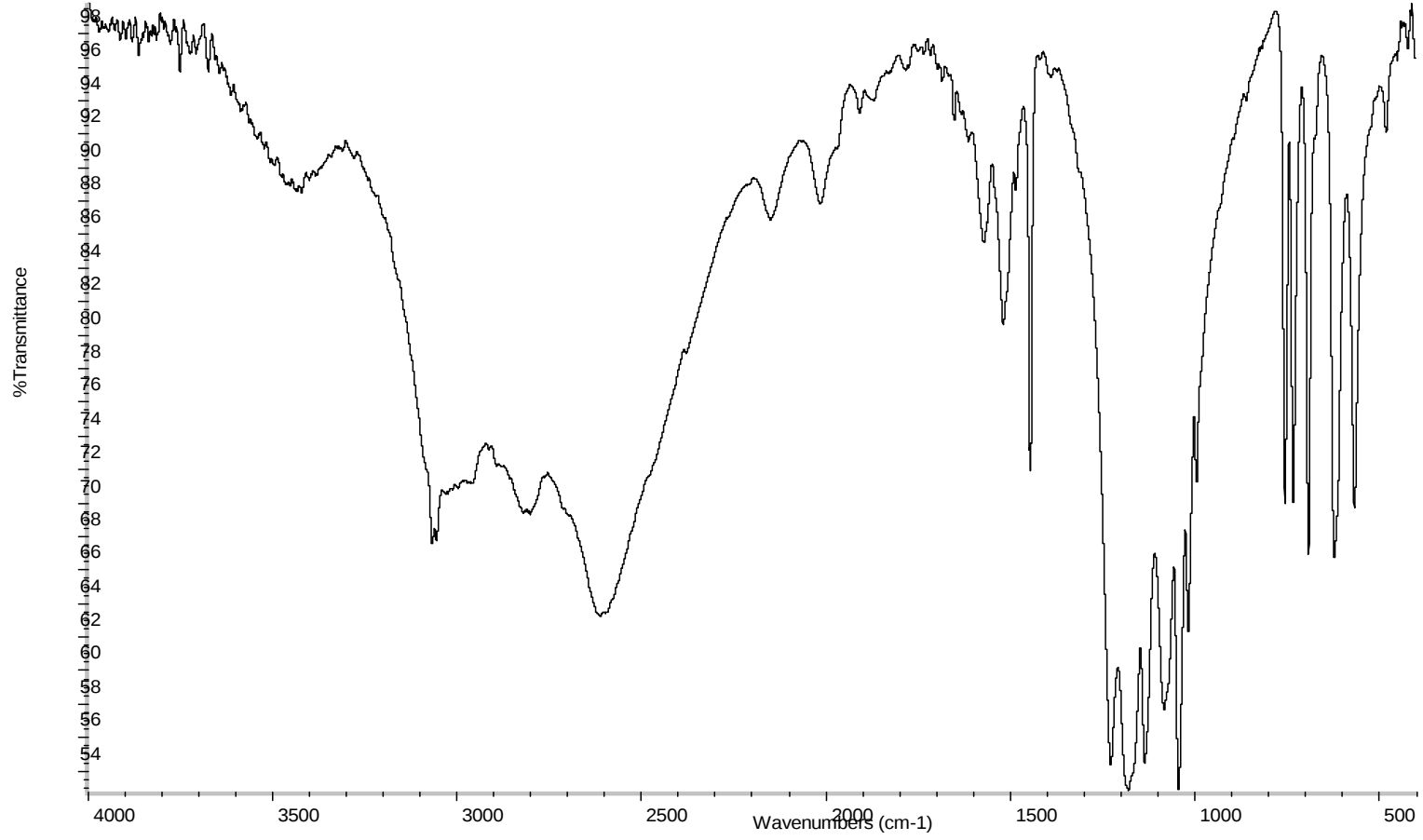
51. Evans, C., Henderson, W., Nicholson, B.K., "Metallacyclic platinum(II) bis(sulfonamides)", *Inorg. Chim. Acta.*, 314: 42-48 (2001).
52. Kremer, E., Facchin, G., Este'vez, E., Albore's, P., Baran, E.J., Ellena, J., Torre, M.H., "Copper complexes with heterocyclic sulfonamides: Synt spectroscopic characterization, microbiological and SOD-like activities: C structure of $[\text{Cu}(\text{sulfisoxazole})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ gnggn", *J. Inorg. Bioc* . . , 100: 1167-1175 (2006).
53. Kremer, E., Facchin, G., Est'vez, E., Albor's, P., Baran, E.J., Ellena, J., Torre, M.H., "Copper complexes with heterocyclic sulfonamides: Synthesis, spectroscopic characterization, microbiological and SOD-like activities: Crystal structure of $[\text{Cu}(\text{sulfisoxazole})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ", *J. Inorg. Biochem.*, 100(7): 1167-1175 (2006).
54. Mondelli, M., Brun'e, V., Graciela B.G., Ellena, J., Nascimento, O.R., Clarice, C., Batista, A., Torre, M., "New Ni(II)-sulfonamide complexes: Synthesis, structural characterization and antibacterial properties. X-ray diffraction of $[\text{Ni}(\text{sulfisoxazole})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Ni}(\text{sulfapyridine})_2]$ ", *J. Inorg. Biochem.*, 102(2): 285-292 (2008).
55. Hrubiec, R., Shyam, K., Cosby, L., Sortorelli, A., "Synthesis and evaluation of 1-(arylsulfonyl)-2-[(metoxycarbonyl)sulfonyl]-1-methylhydrazines as antineoplastic agents", *J. Med. Chem.*, 29: 1777-1779 (1986).
56. Sartorelli, A.C., Shyam, K., Hrubiec, R.T., "1-Alkyl-1-arylsulfonyl-2-alkoxycarbonylsulfonylhydrazines as antineoplastics", *Eur. Pat. Appl.*, 15 (1988).
57. Kretov, A.E., Tikhonova, G.V., "N-Arylsulfonamide derivatives of monoethanolamine", *Zh. Obshch. Khim.*, 29: 412-15 (1959).
58. Bolli, M., Boss, C., Clozel, M., Fischli, W., "New bis-sulfonamides based on pyrimidine, their pharmaceutical compositions, processes for their preparation, and their use as endothelin antagonists", *Braz. Pedido PI.*, 24(2): 81-95 (2003).
59. Swanson, K.M.S., Butsa, F.F., Peterson, E.H., Johanson, M.G., "Colony count methods. Compendium of methods for microbiological examination of food. In: Vanderzant, C., Splittstoesser D.F.", *Amer. Publ. Health Assn.*, 3rd ed., Washington, DC. 77-95 (1992).
60. Bauer, A.W., Kirby, W.M.M., Sherris, J.C., Turck, M., "Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method", *Am. J. Clin. Pathol.* 45:493-496 (1966).

61. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., "Gaussian 03 (Revision B.04)", G03RevB.04, **Gaussian, Inc.**, Pittsburgh, PA, 52: 219-227 (2003).
62. Kesimli, B., Topacılı, A., "Infrared studies on Co and Cd complexes of Sulfamethoxazole", **Spectrochim. Acta.**, 57: 1031-1036 (2001).
63. Cami, G.E., Chufan, E.E., Pedregosa, J.C., Varetti, E.L., "Infrared and Raman spectra of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide (Hats). Experimental and quantum chemistry calculations", **J. Mol. Struct.**, 570: 119-127 (2001).
64. Yıldız, M., Kılıç, Z., Hökelek, T., "Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in Schiff bases. Part I. Structure of 1,8-di[N-2-oxyphenyl-salicylidene]-3,6-dioxaoctane", **J. Mol. Struct.**, 441: 1-10 (1998).
65. Grammaticakis, P., "Spectral study of nitrogen derivatives of aromatic aldehydes and ketones. IX. Benzenesulfonylhydrazones and guanylhya zones of aldehydes", **Bull. Soc. Chim. Fr.**, 446: 53 (1952).
66. Fernández-G, J.M., del Río-Portilla, F., Quiroz-García, B., Toscano, R.A., Salcedo, R., "The structures of some ortho-hydroxy Schiff base ligands", **J. Mol. Struct.**, 56: 1197-1207 (2001).
67. Nazır, H., Yıldız, M., Yılmaz, H., Tahir, M.N., Ulku, D., "Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in Schiff bases. Structure of N-(2-pyridil)-2-oxo-1-naphthylidenemethylamine", **J. Mol. Struct.**, 524: 241-250 (2000).
68. Hökelek, T., Kılıç, Z., Isıklan, M., Toy, M., "Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in Schiff bases. Part II. Structures of 1-[N-(2-pyridyl)aminomethylidene]-2(1H)-naphthalenone (1) and bis[2-hydroxy-kO-N-(2-pyridyl)-1-naphthalidinato-kN]zinc(II) (2)", **J. Mol. Struct.**, 523: 61-69 (2000).
69. Lever, A.B.P., Lewis, J., Nyholm, R.S., "Metal Complexes of Picolinic Acid N-oxide", **J. Chem. Soc.**, 2552: 5262-5270 (1963).
70. Maki, G., "Electronic Spectra and Solution Paramagnetism of some Diamagnetic Ni(II) Complexes", **J. Chem. Phys.**, 29(5): 1129-1138 (1958).
71. Özbek, N., "Bazı Sülfonamit Türevlerinin ve Komplekslerinin Sentezi Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi-Yapı Aktivlik İlişkilerinin Değerlendirilmesi", **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Doktora Tezi Ankara, 10-23 (2008).
72. Sanyal, U., Dutta, S., Das, H., Chakraborti, S.K., "New arylsulfonylhya zones of substituted nitrosalicylaldehydes as anticancer agents", **Indian. J. Cancer Ch.**, 13(2): 57-63 (1991).

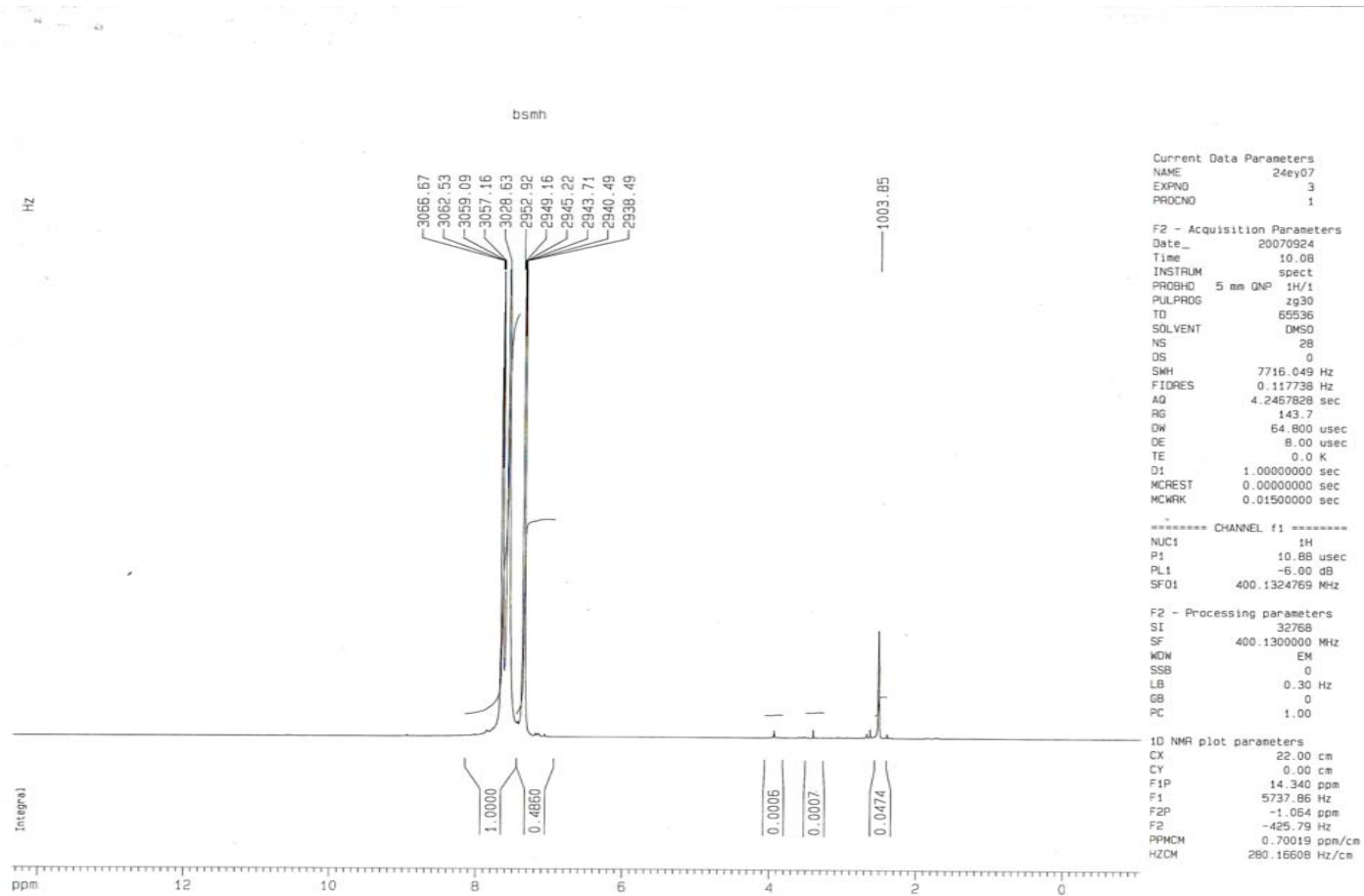
73. Patel, P.R., Ramalingan, C., Park, Y., "Synthesis and antimicrobial evaluation of guanylsulfonamides", **Bioorg. & Med. Chem. Lett.**, 17: 6610-6614 (2007).
74. Ezabadi, I.R., Camoutsis, C., Zoumpoulakis, P., Geronikaki, A., Sokovic', M., Glamocilija, J., Ciric, A., "Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies", **Bioorg. & Med. Chem.**, 16: 1150-1161 (2008).
75. Greig, I.R., Idris, A.I., Ralston, S.H., van't Hoff, R.J., "Development and Characterization of Biphenylsulfonamides as Novel Inhibitors of Bone Resorptions", **J. Med. Chem.**, 49 (25): 7487 -7492 (2006).
76. Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J., "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings", **Adv. Drug Del. Rev.**, 46: 3-26 (2001).
77. Ghose, A., Viswanadhan, K., Vellarkad, N., Wendoloski, J., "A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery", **J. Combin. Chem.**, 1: 55-68 (1999).
78. Brendan, L., Wilkinson, L.F., Bornaghi, A.D., Wright, A., Todd, A., Poulsen, H., Sally, A., "Anti-mycobacterial activity of a bis-sulfonamide", **Bioorg. & Med. Chem. Lett.** , 17: 1355-1357 (2007).

EKLER

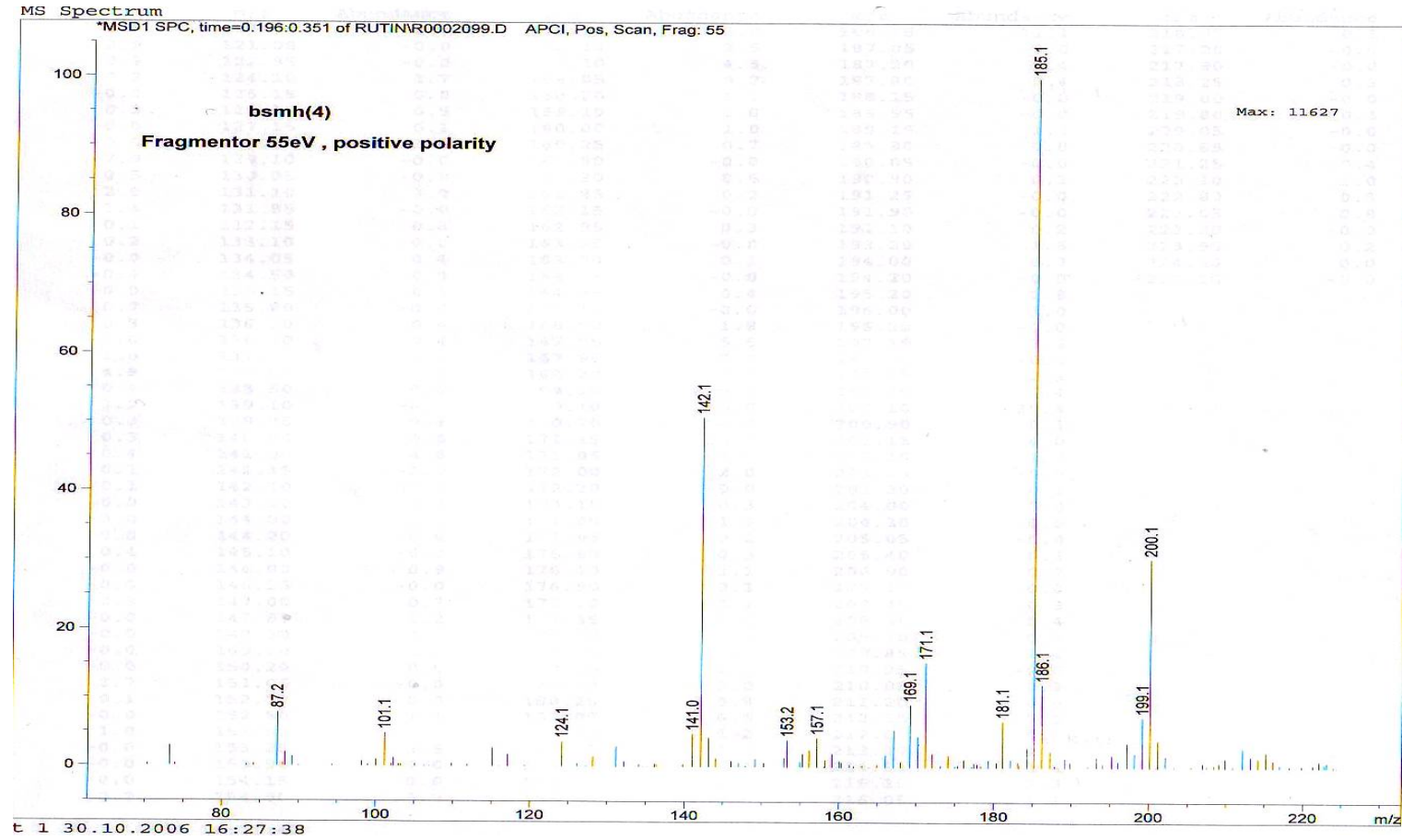
EK-1 Bsmh bileşiğinin IR spektrumu



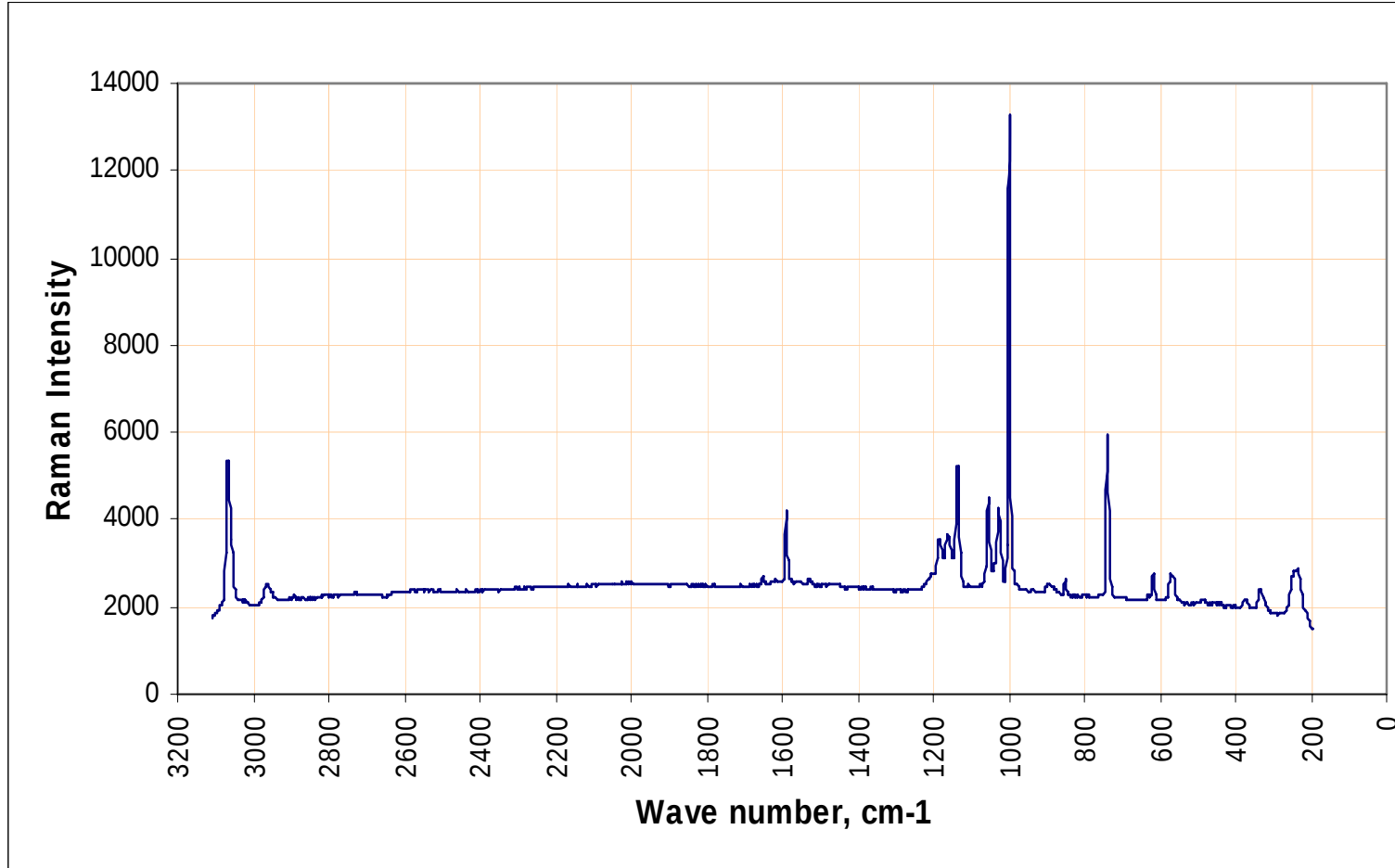
EK-2 Bsmh bileşiğinin ¹H- NMR spektrumu



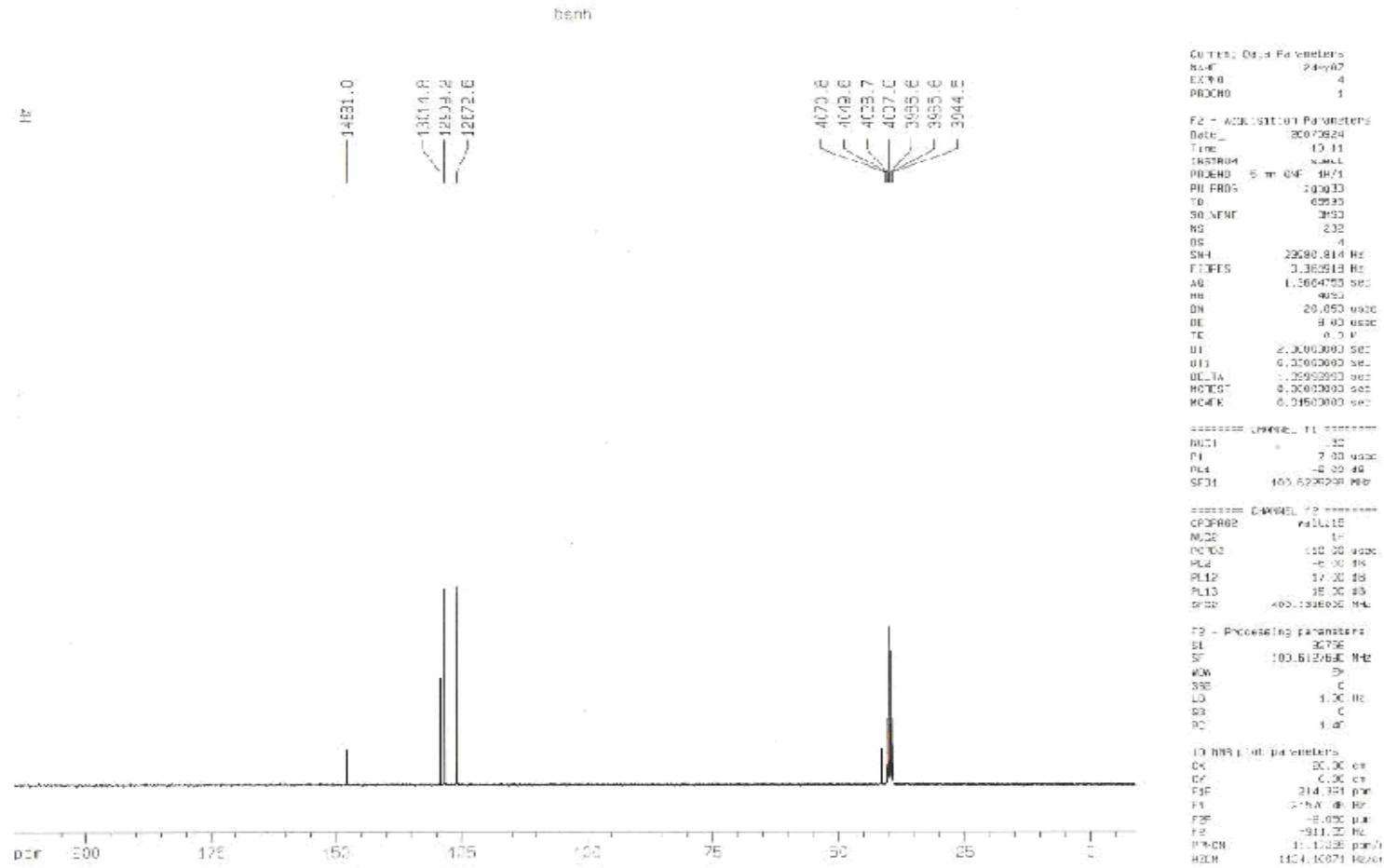
EK-3 Bsmh bileşğinin kütle spektrumu



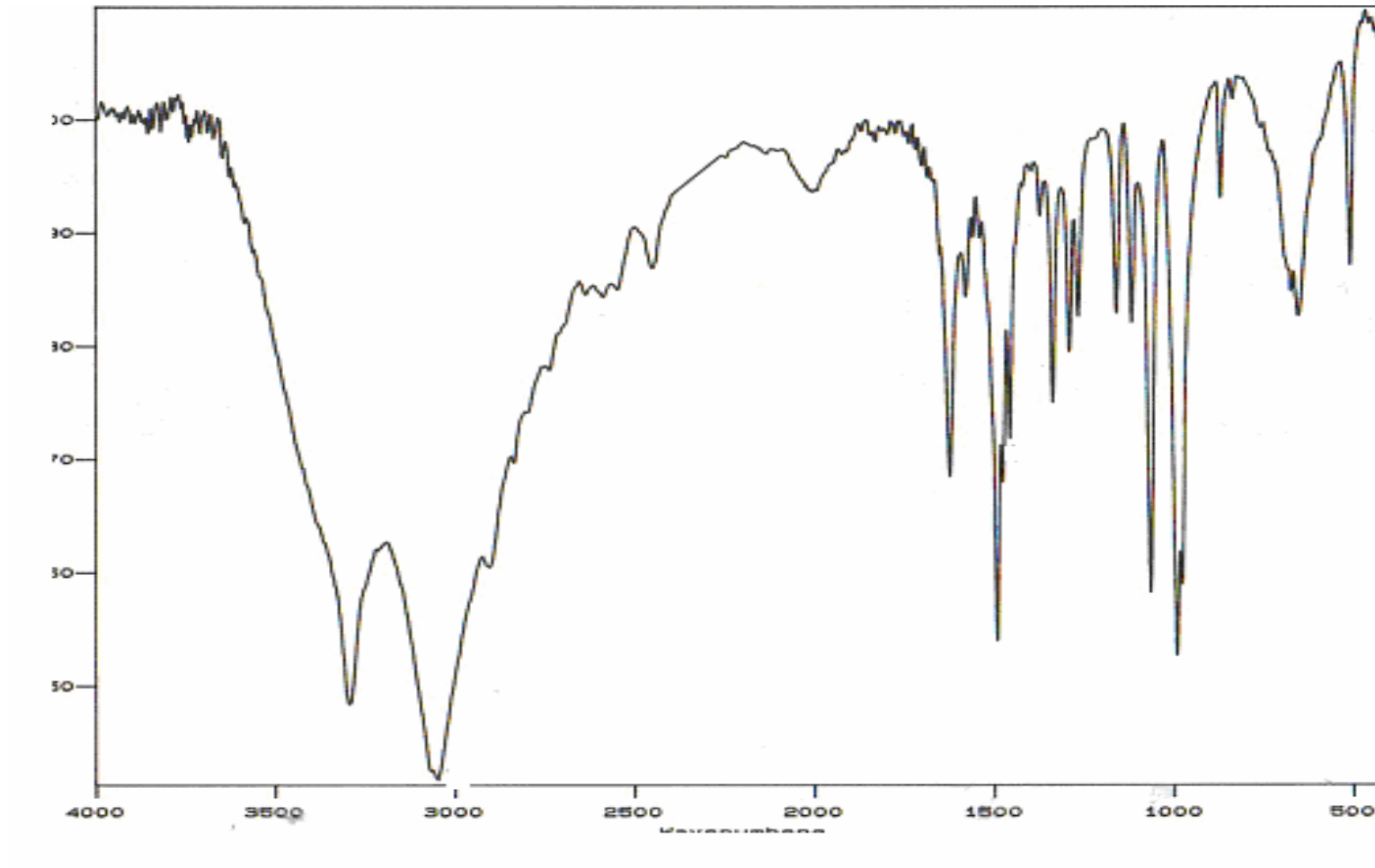
EK-4 Bsmh bileşiğinin Raman spektrumu



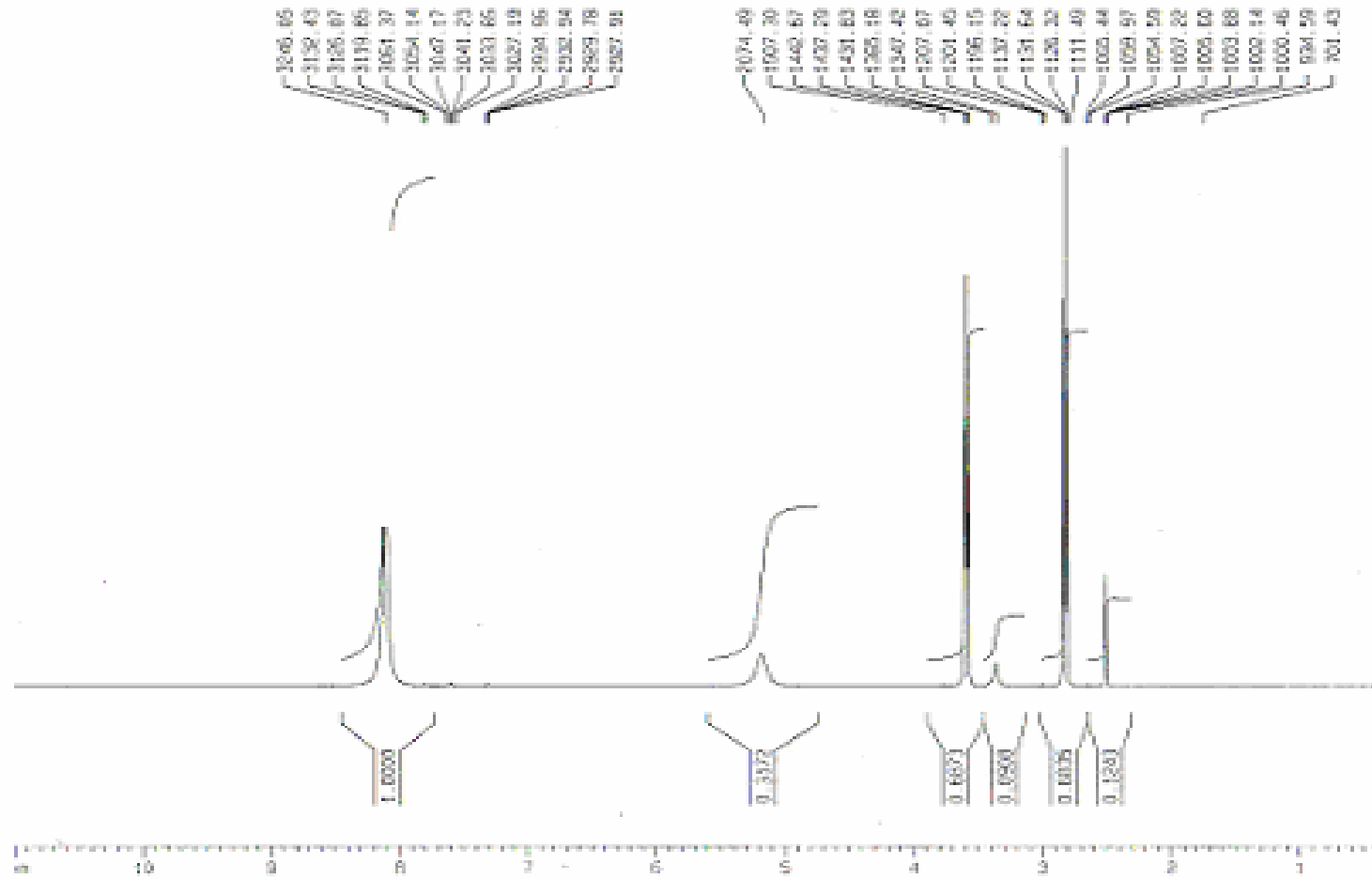
EK-5 Bsmh bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



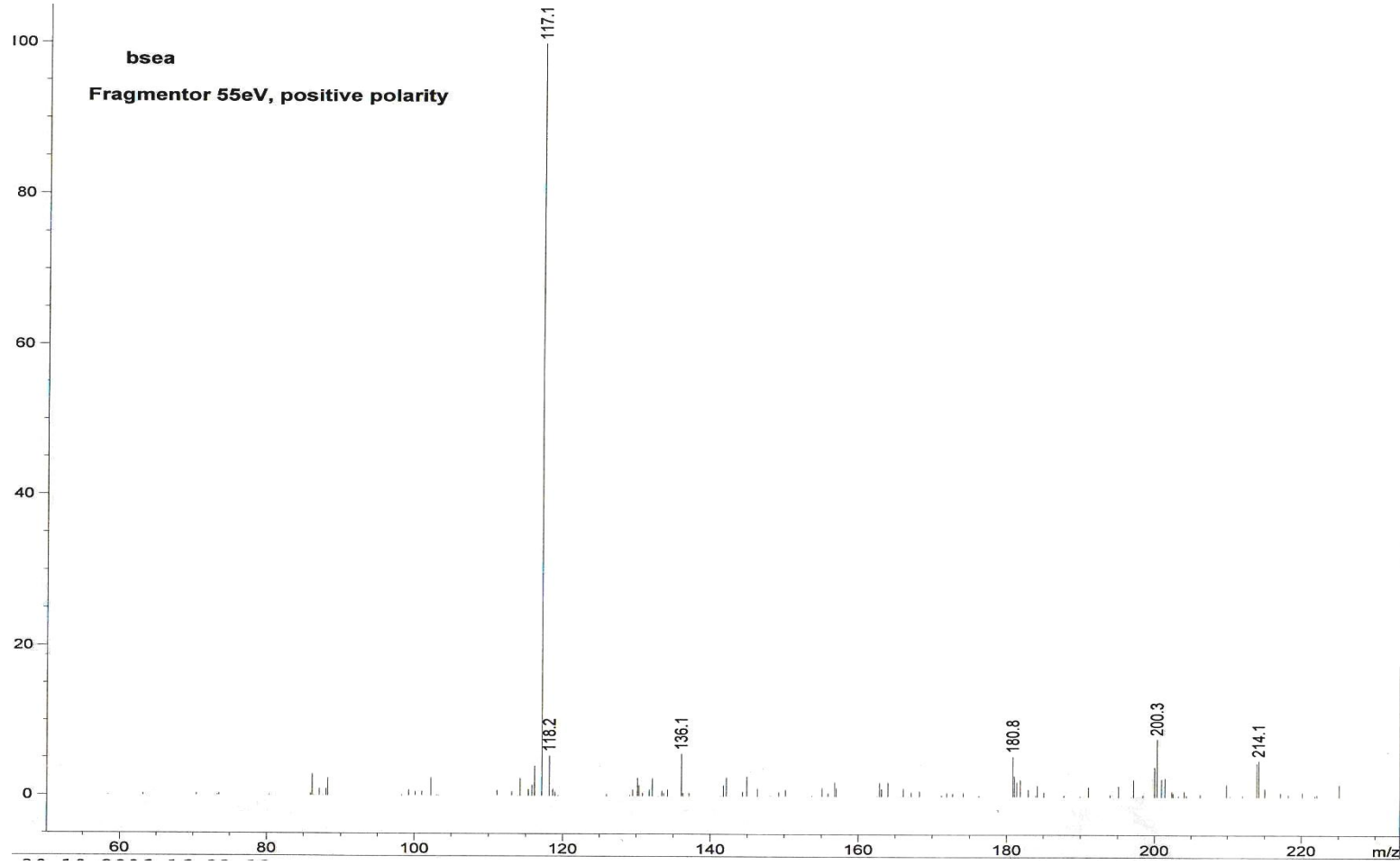
EK-6 Bsea bileşığının IR spektrumu



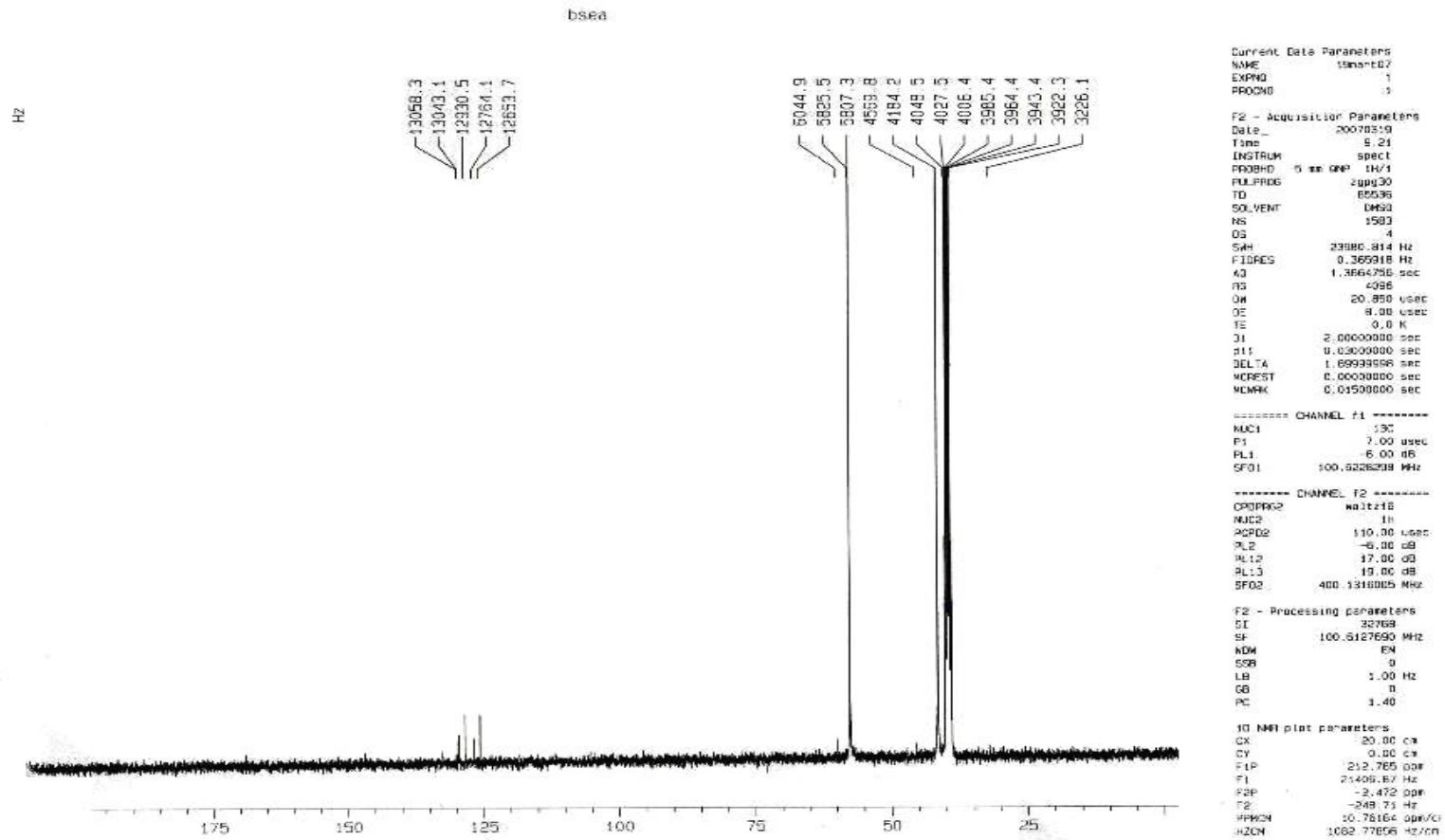
EK-7 Bsea bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



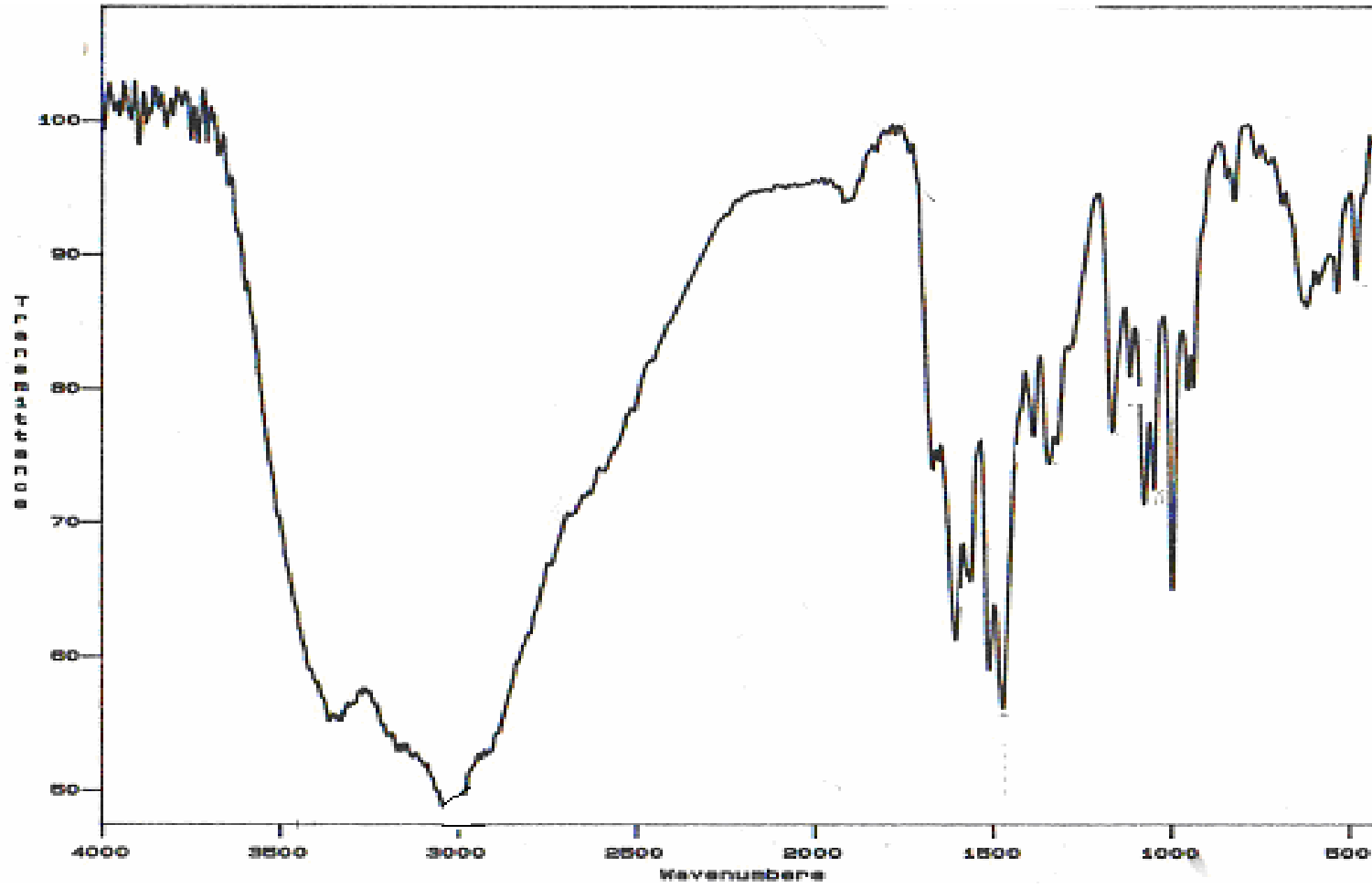
EK-8 Bsea bileşığının kütle spektrumu



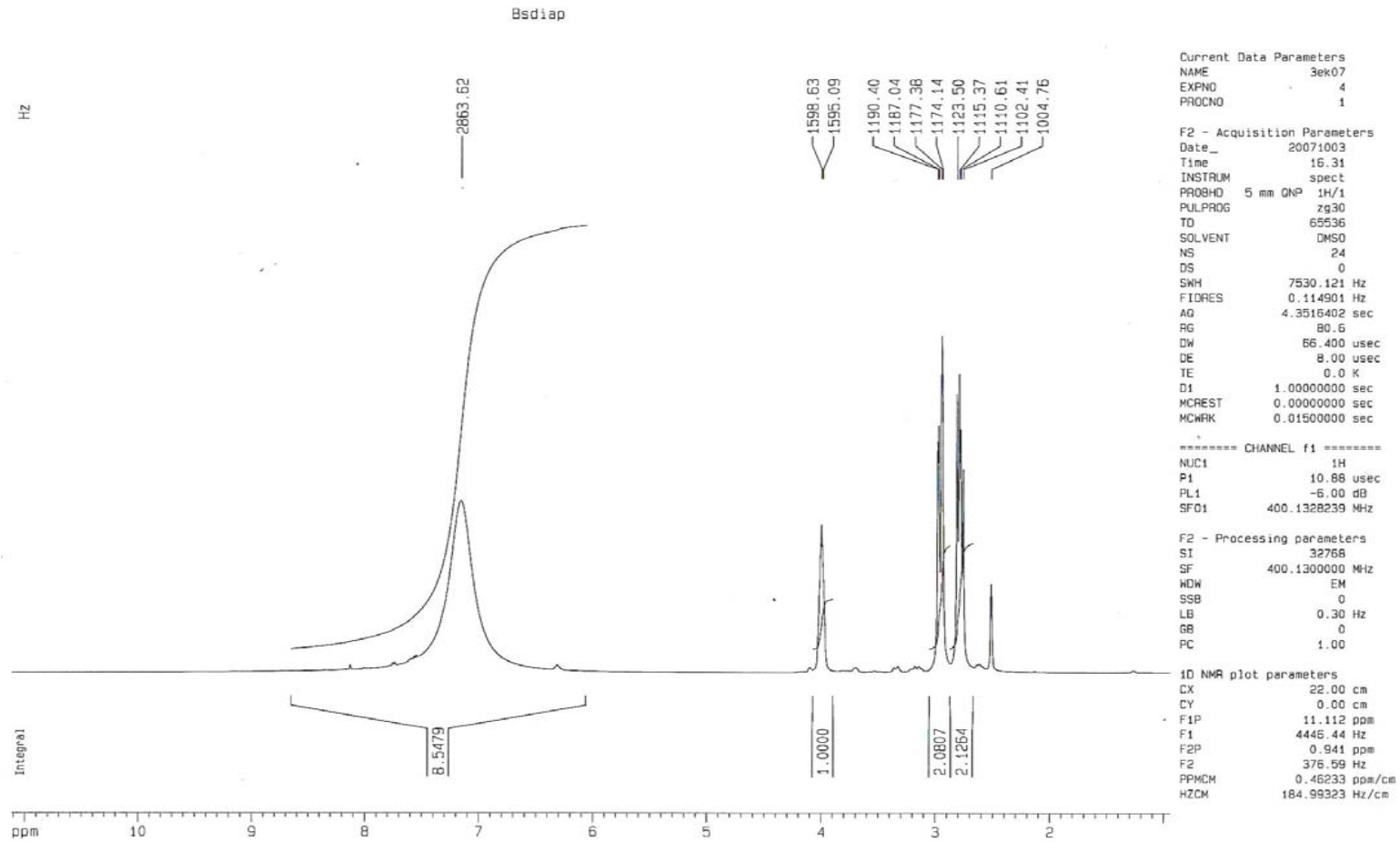
EK-9 Bsea bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



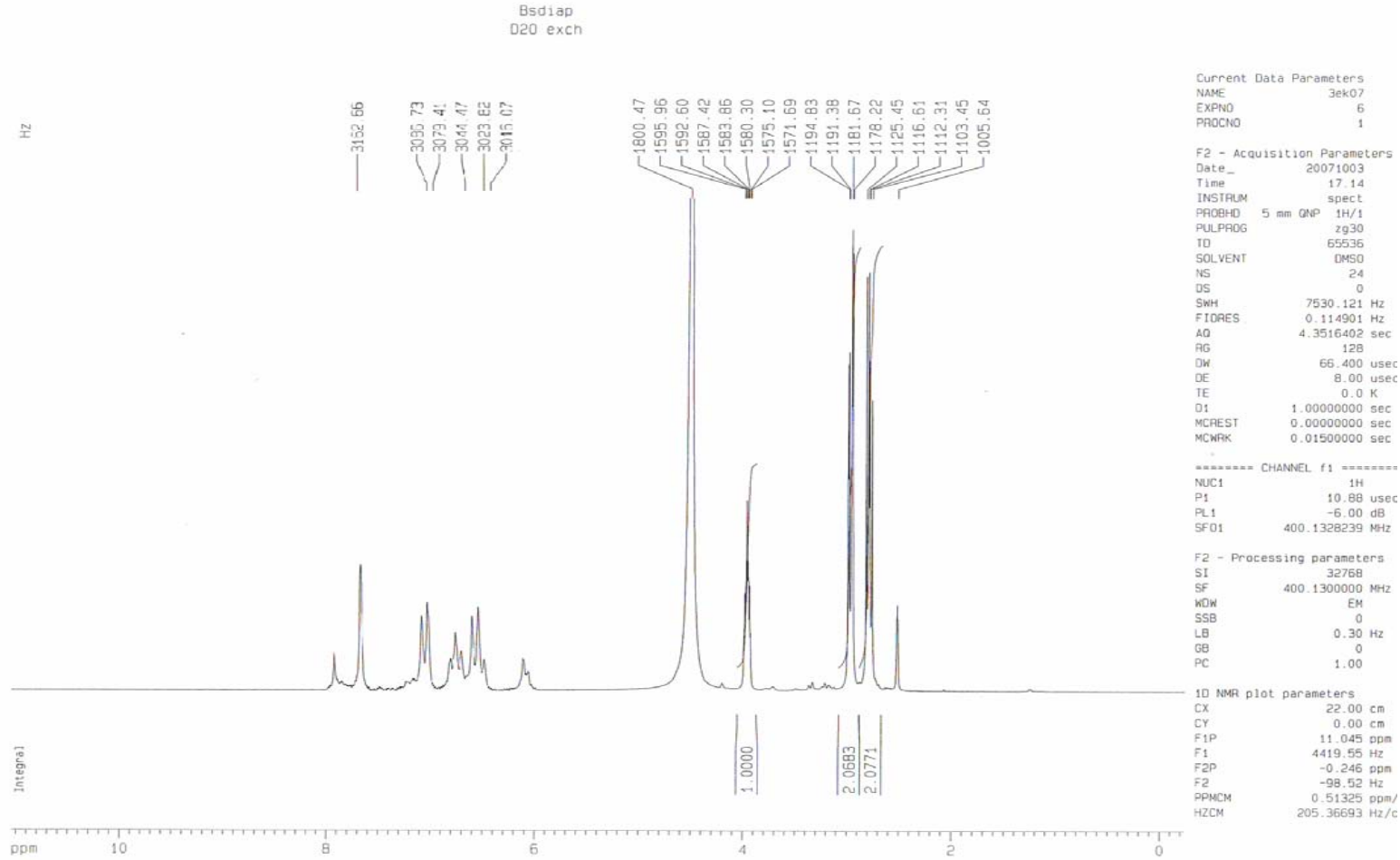
EK-10 Bsdıap bileşığinin IR spektrumu



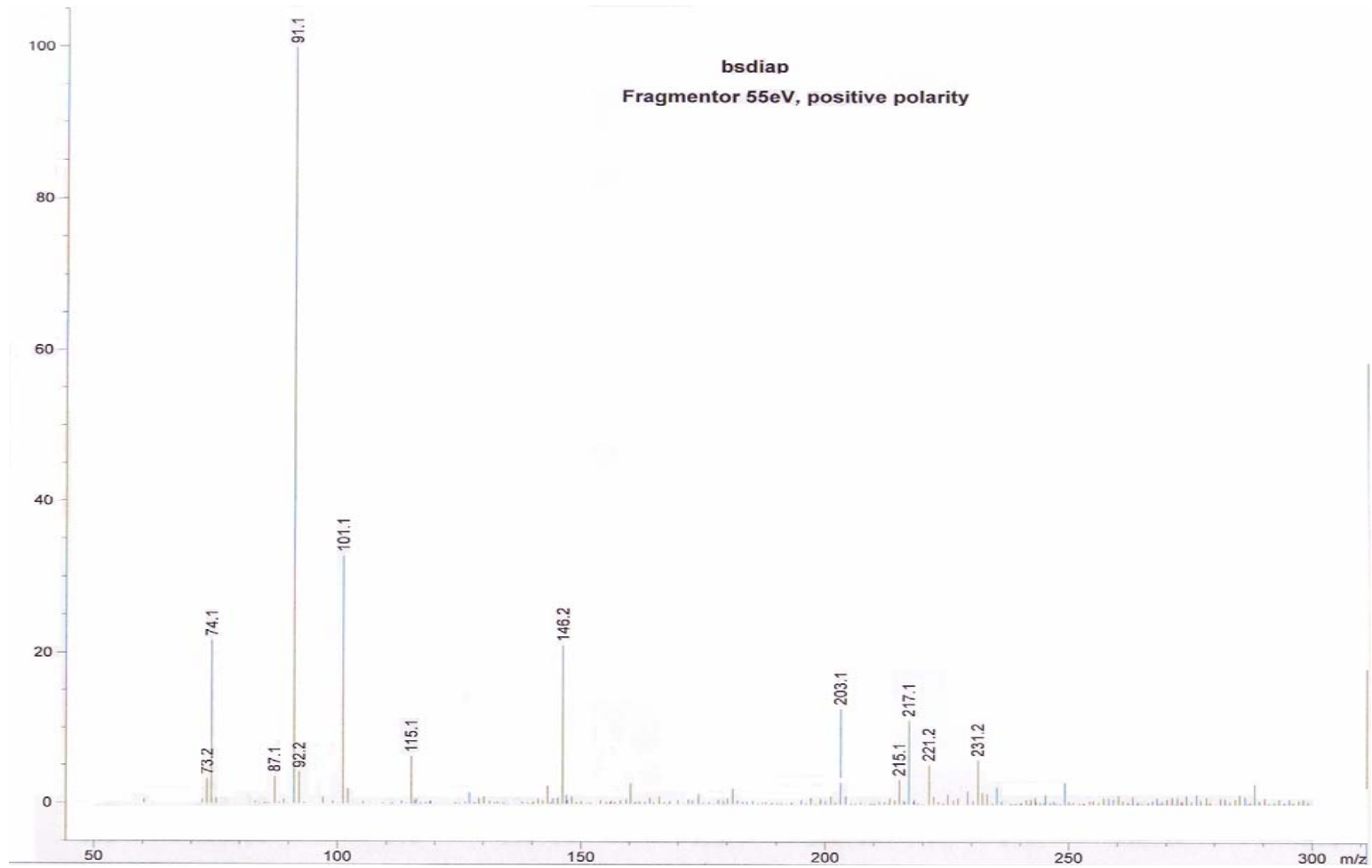
EK-11 Bsdiap bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



EK-12 Bsdiaap bileşığının ^1H NMR D_2O değişim spektrumu



EK-13 Bsdiap bileşığının kütle spektrumu



¹H NMR spectrum of compound 10 in CDCl₃. The spectrum shows several peaks in the aromatic region (6.5-7.5 ppm) and a large peak in the aliphatic region (1.0-2.0 ppm). Integration values are provided for each peak.

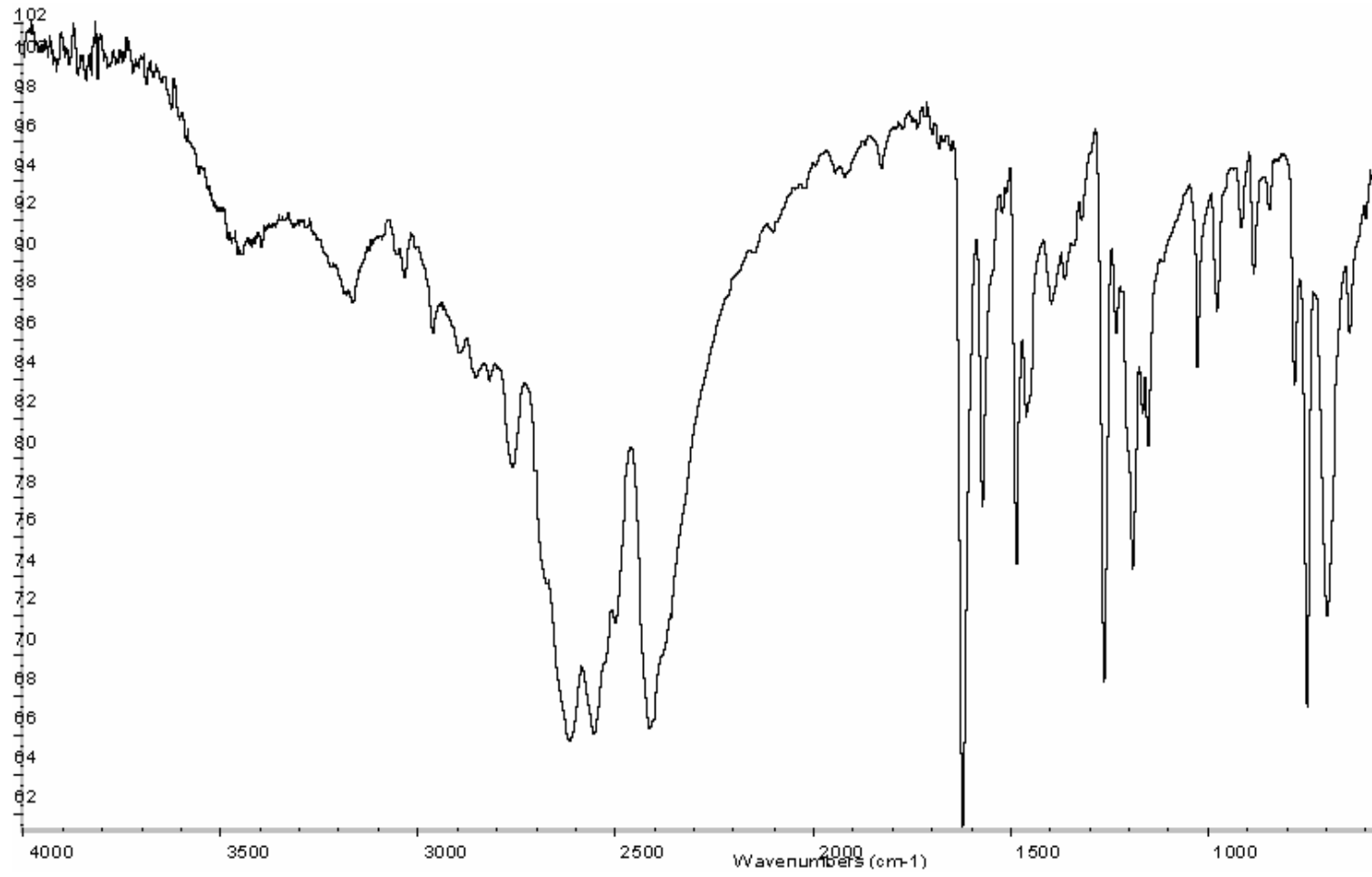
Chemical Shift (ppm)	Integration
7.48	0.05
7.45	0.05
7.42	0.05
7.38	0.05
7.35	0.05
7.32	0.05
7.28	0.05
7.25	0.05
7.22	0.05
7.18	0.05
7.15	0.05
7.12	0.05
7.08	0.05
7.05	0.05
7.02	0.05
6.98	0.05
6.95	0.05
6.92	0.05
6.88	0.05
6.85	0.05
6.82	0.05
6.78	0.05
6.75	0.05
6.72	0.05
6.68	0.05
6.65	0.05
6.62	0.05
6.58	0.05
6.55	0.05
6.52	0.05
6.48	0.05
6.45	0.05
6.42	0.05
6.38	0.05
6.35	0.05
6.32	0.05
6.28	0.05
6.25	0.05
6.22	0.05
6.18	0.05
6.15	0.05
6.12	0.05
6.08	0.05
6.05	0.05
6.02	0.05
5.98	0.05
5.95	0.05
5.92	0.05
5.88	0.05
5.85	0.05
5.82	0.05
5.78	0.05
5.75	0.05
5.72	0.05
5.68	0.05
5.65	0.05
5.62	0.05
5.58	0.05
5.55	0.05
5.52	0.05
5.48	0.05
5.45	0.05
5.42	0.05
5.38	0.05
5.35	0.05
5.32	0.05
5.28	0.05
5.25	0.05
5.22	0.05
5.18	0.05
5.15	0.05
5.12	0.05
5.08	0.05
5.05	0.05
5.02	0.05
4.98	0.05
4.95	0.05
4.92	0.05
4.88	0.05
4.85	0.05
4.82	0.05
4.78	0.05
4.75	0.05
4.72	0.05
4.68	0.05
4.65	0.05
4.62	0.05
4.58	0.05
4.55	0.05
4.52	0.05
4.48	0.05
4.45	0.05
4.42	0.05
4.38	0.05
4.35	0.05
4.32	0.05
4.28	0.05
4.25	0.05
4.22	0.05
4.18	0.05
4.15	0.05
4.12	0.05
4.08	0.05
4.05	0.05
4.02	0.05
3.98	0.05
3.95	0.05
3.92	0.05
3.88	0.05
3.85	0.05
3.82	0.05
3.78	0.05
3.75	0.05
3.72	0.05
3.68	0.05
3.65	0.05
3.62	0.05
3.58	0.05
3.55	0.05
3.52	0.05
3.48	0.05
3.45	0.05
3.42	0.05
3.38	0.05
3.35	0.05
3.32	0.05
3.28	0.05
3.25	0.05
3.22	0.05
3.18	0.05
3.15	0.05
3.12	0.05
3.08	0.05
3.05	0.05
3.02	0.05
2.98	0.05
2.95	0.05
2.92	0.05
2.88	0.05
2.85	0.05
2.82	0.05
2.78	0.05
2.75	0.05
2.72	0.05
2.68	0.05

96

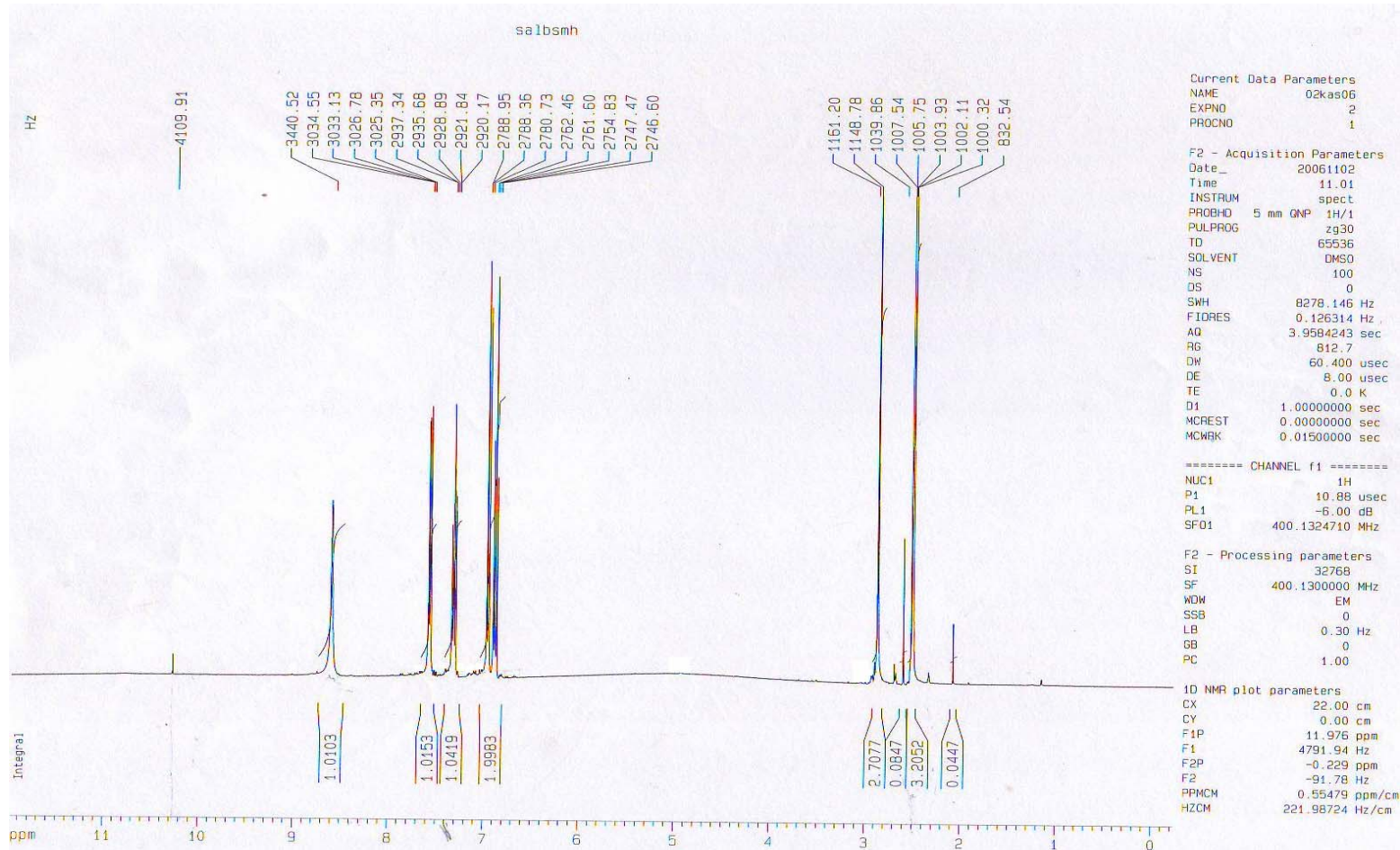
EK-15 Hidrazitlerin element analiz sonuçları ve fiziksel özellikleri

Bileşik	%C Deneysel (Hesap.)	%H Deneysel (Hesap.)	%N Deneysel (Hesap.)	%S Deneysel (Hesap.)	E.N °C	Renk	Kap.formül Hesap.mol.küt g/mol
Bsmh	45,140 (45,090)	5,410 (5,430)	15,040 (15,090)	17,210 (17,190)	67.8	Beyaz	C ₇ H ₁₀ N ₂ SO ₂ 186,228
Bsea	47,740 (47,700)	5,519 (5,610)	6,960 (7,000)	15,931 (15,833)	79-80	Beyaz	C ₈ H ₁₁ NSO ₂ 201,240
Bsdiap	46,940 (47.001)	6,127 (6,130)	12,164 (12,104)	13,922 (13,910)	155	Beyaz	C ₉ H ₁₄ N ₂ SO ₃ 230,281

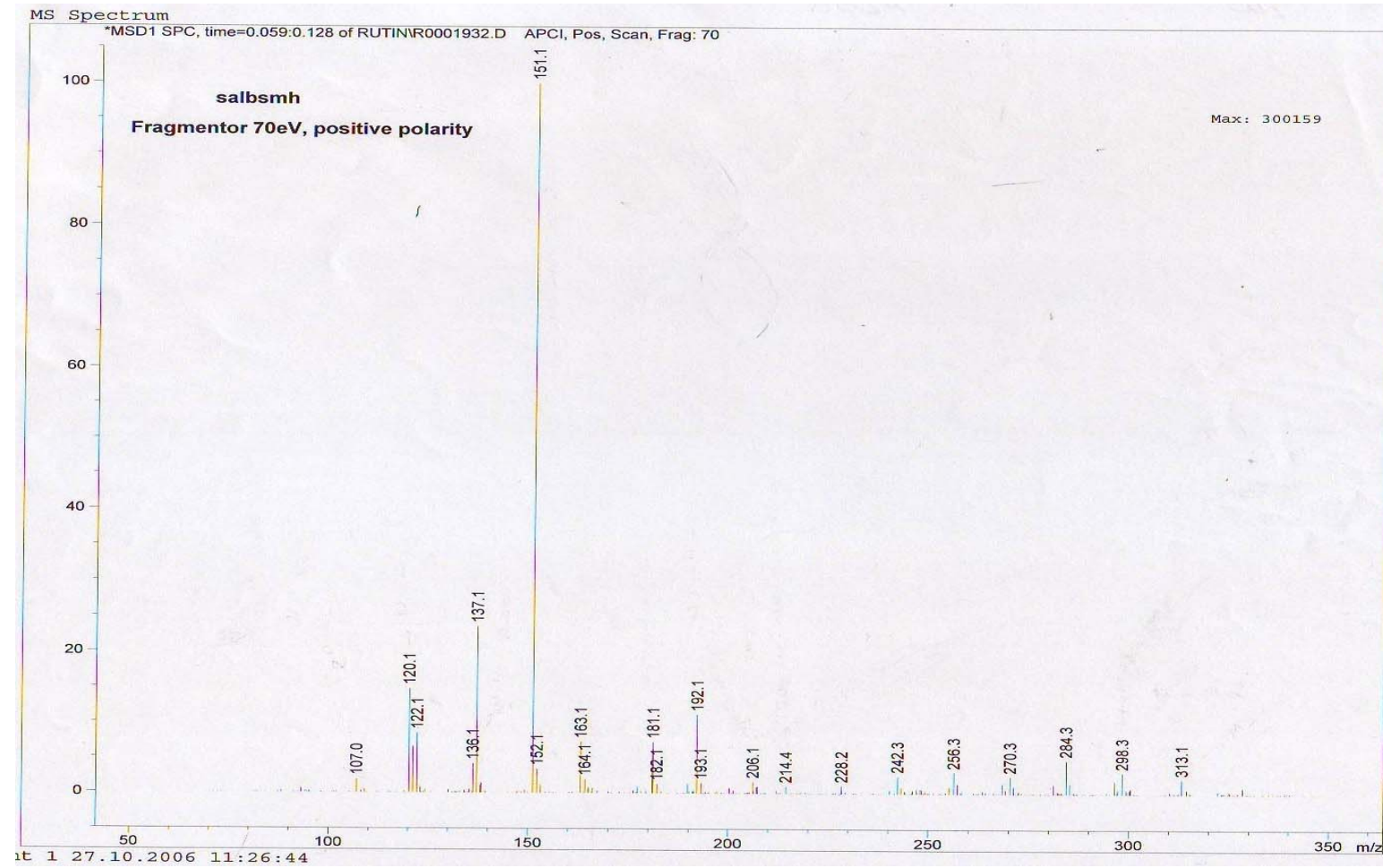
EK-16 Hsalbsmh bileşğinin IR spektrumu



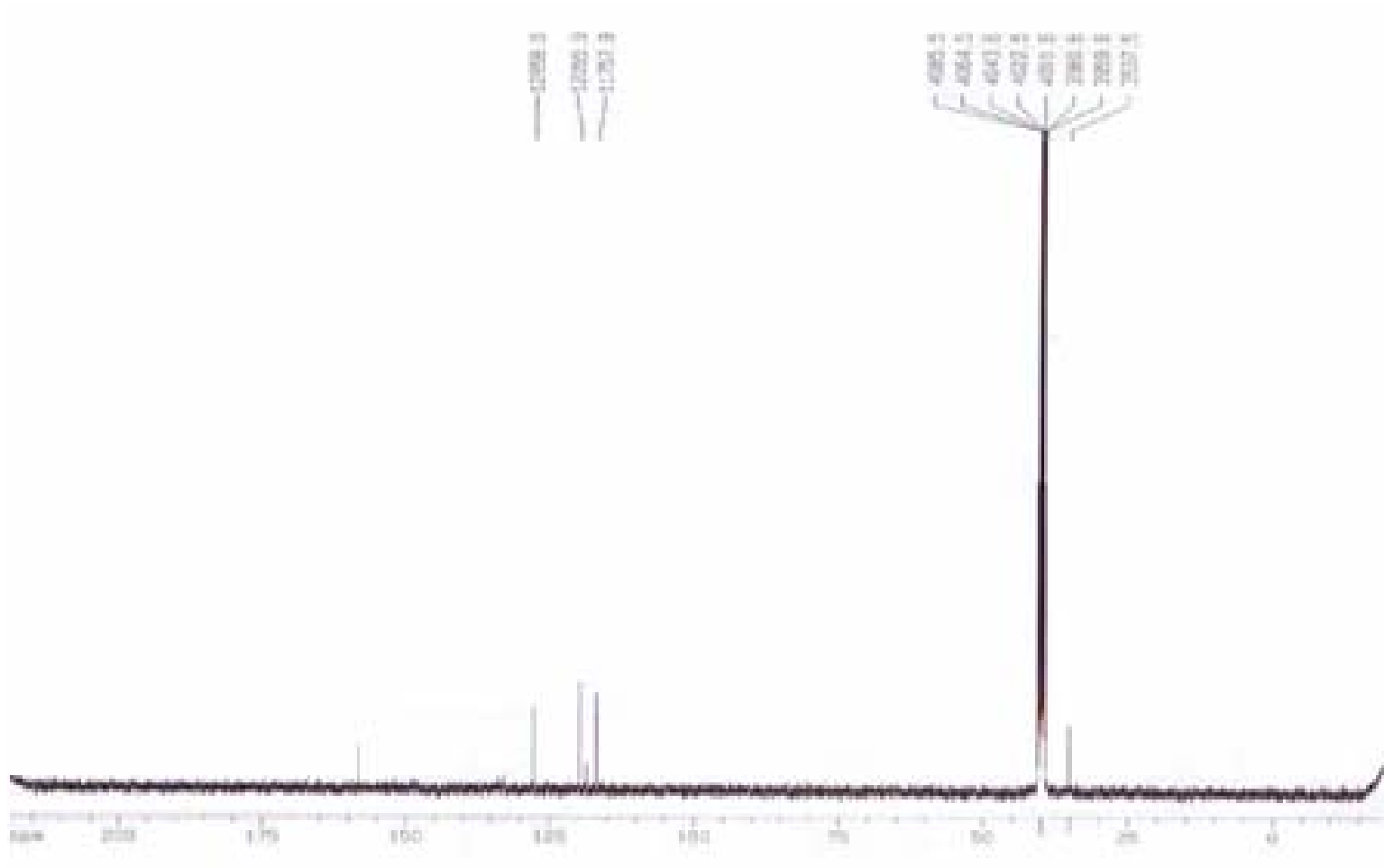
EK-17 Hsalbsmh bileşiginin ^1H NMR spektrumu



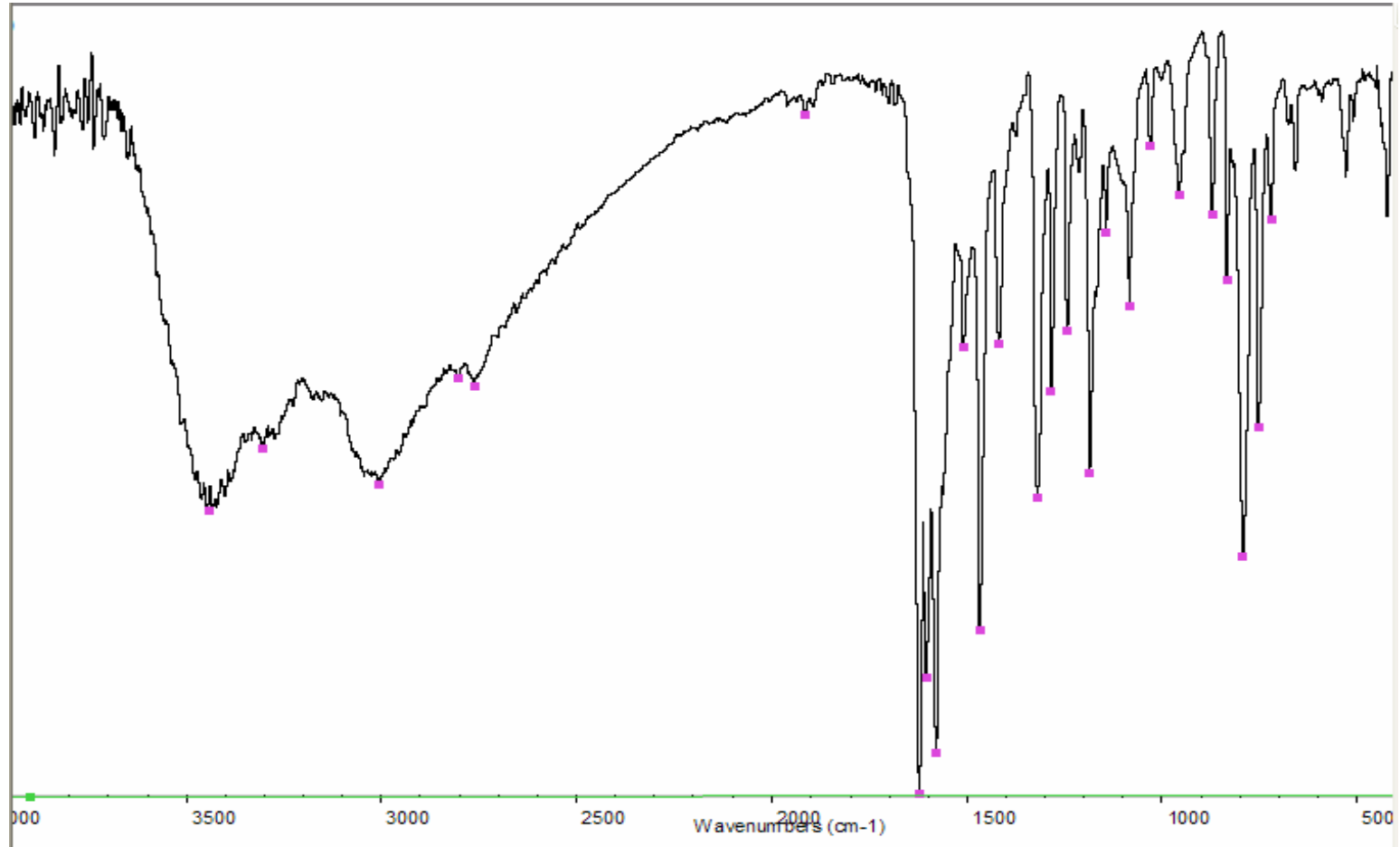
EK-18 Hsalbsmh bileşiginin LC-MS spektrumu



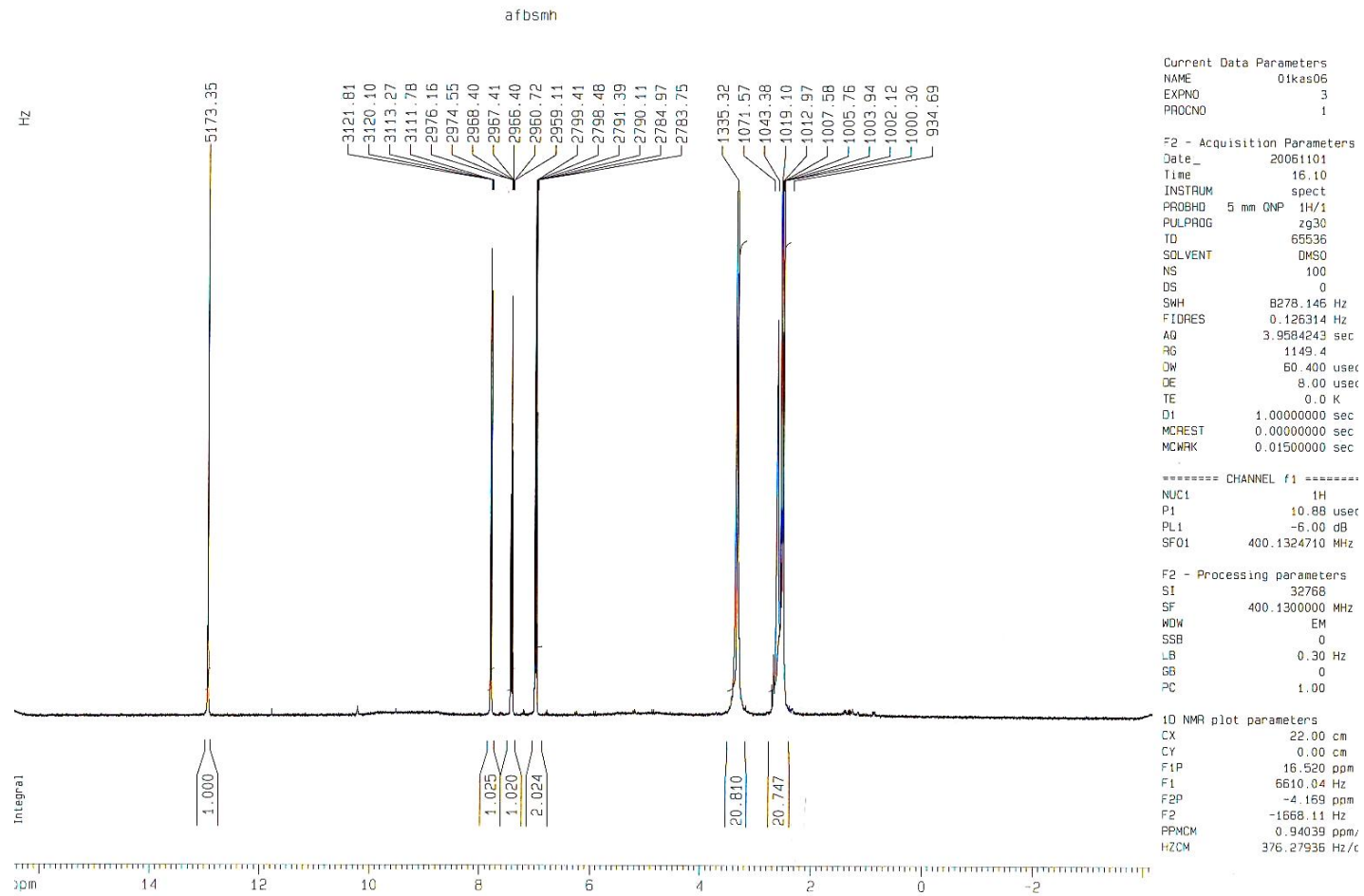
EK-19 Hsalbsmh bileşiginin ^{13}C -NMR spektrumu



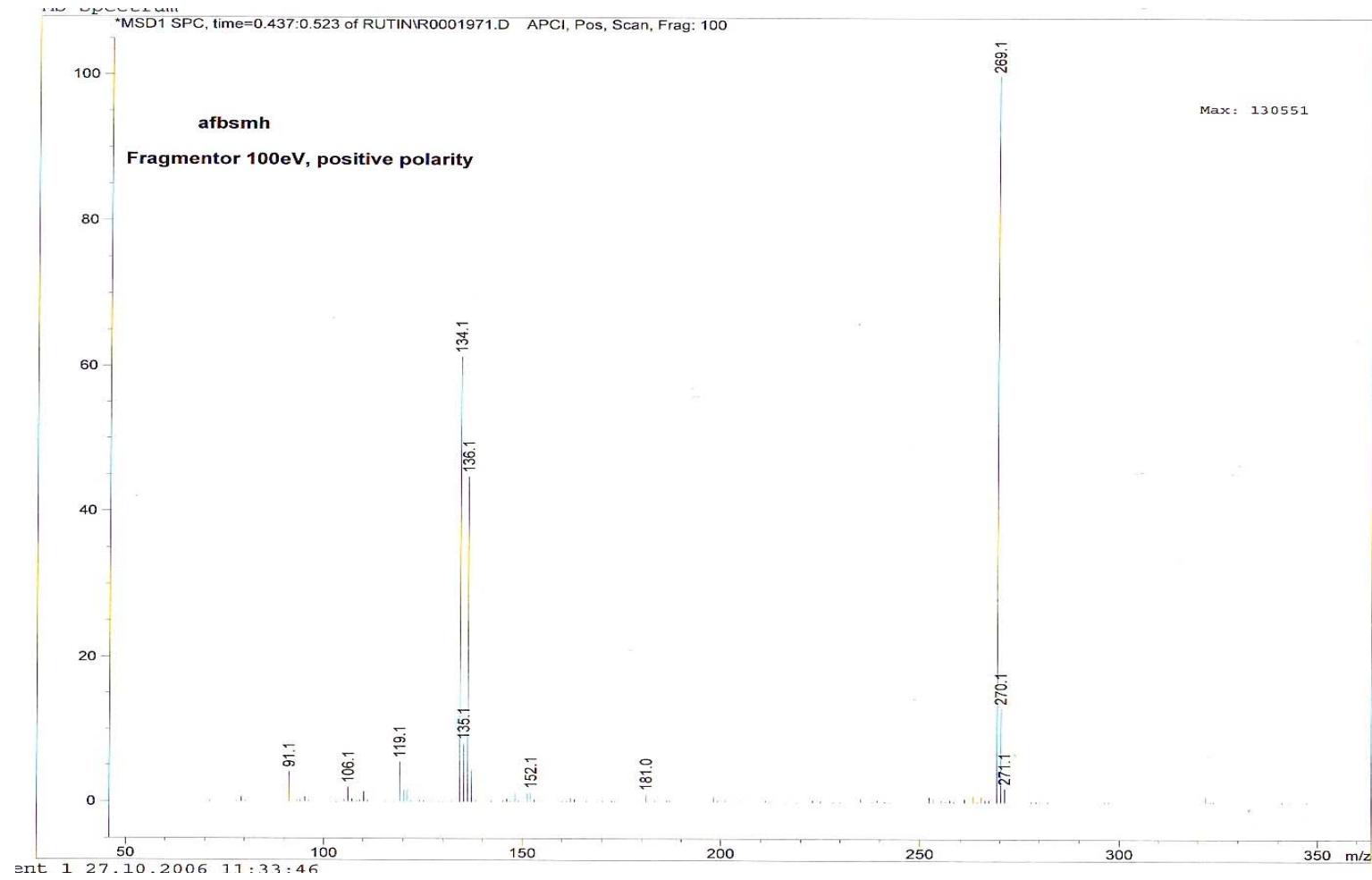
EK-20 Hafbsmh bileşiginin IR spektrumu



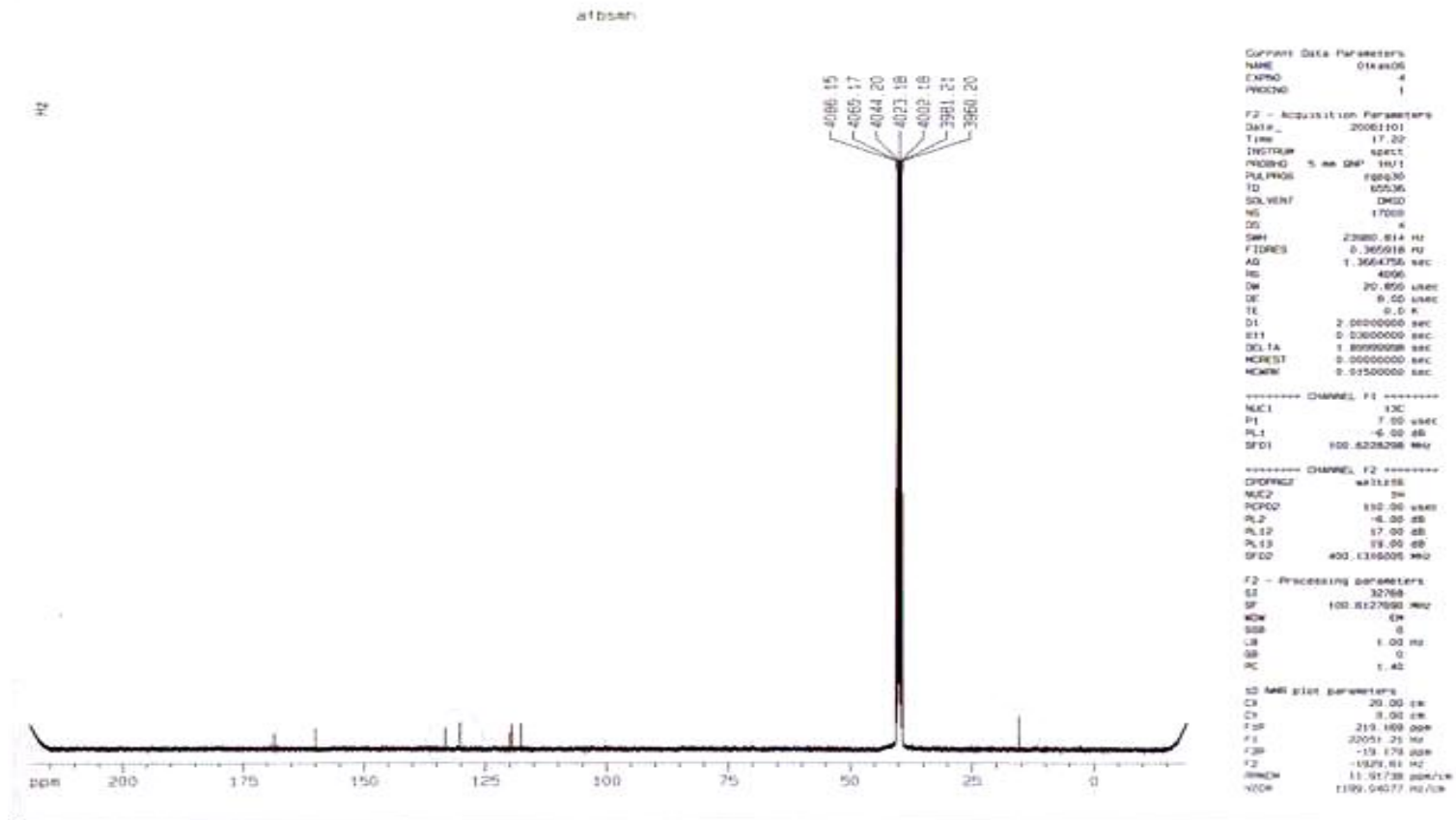
EK-21 Hafbmsh bileşğinin ¹H-NMR spektrumu



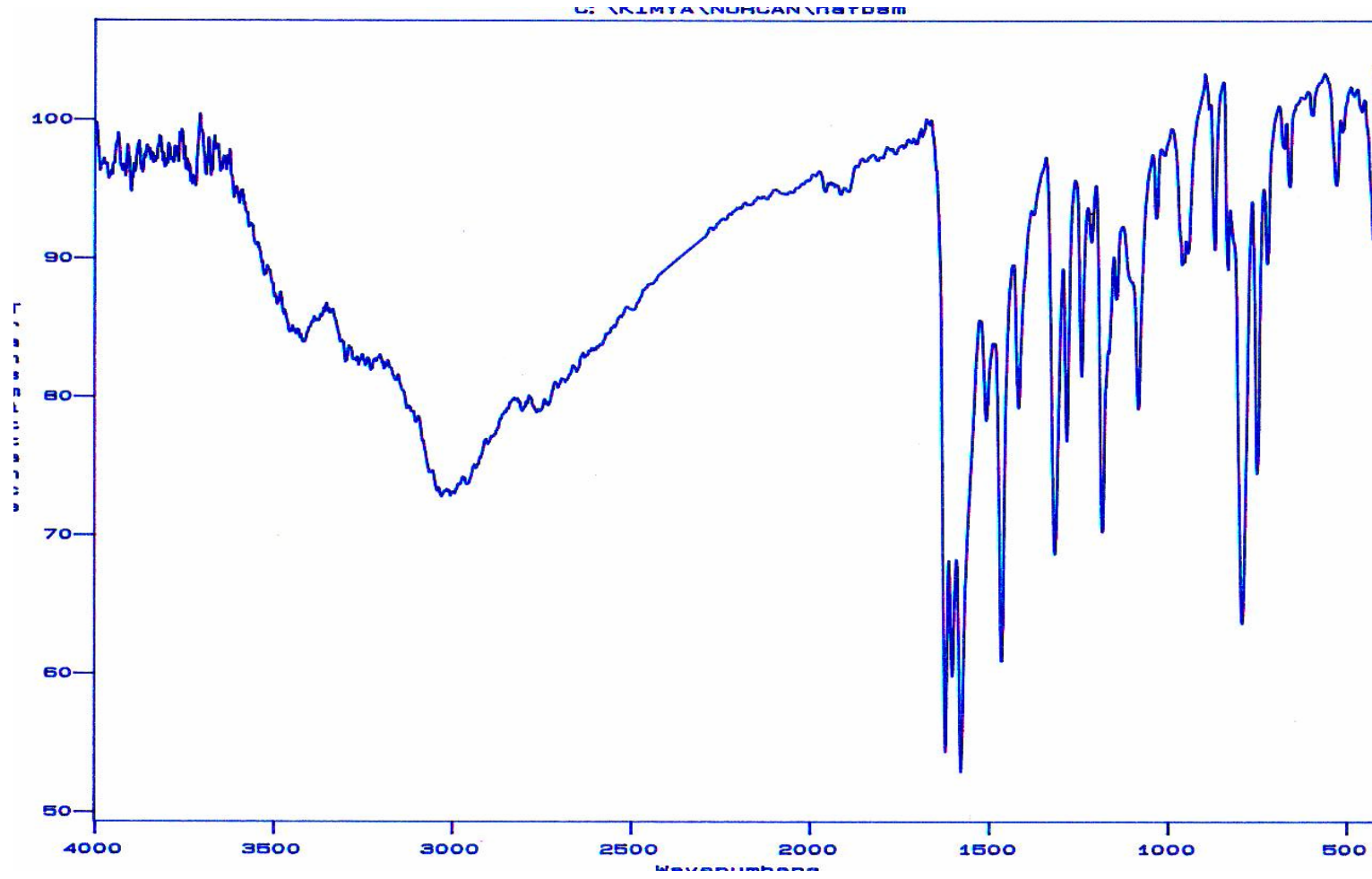
EK-22 Hafbsmh bileşğinin LC-MS spektrumu



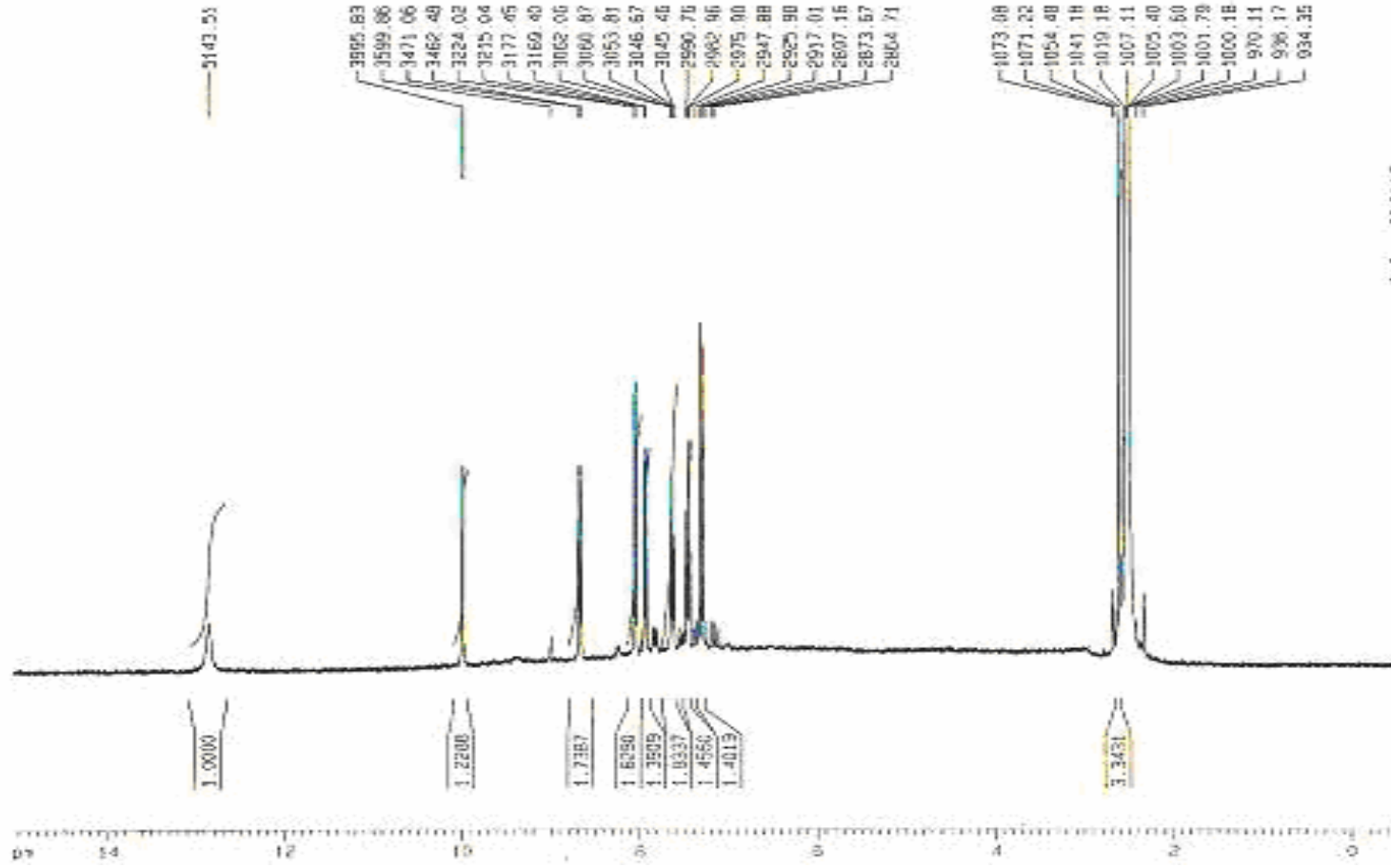
EK-23 Hafbmsh bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



EK-24 Hnafbsmh bileşığının IR spektrumu

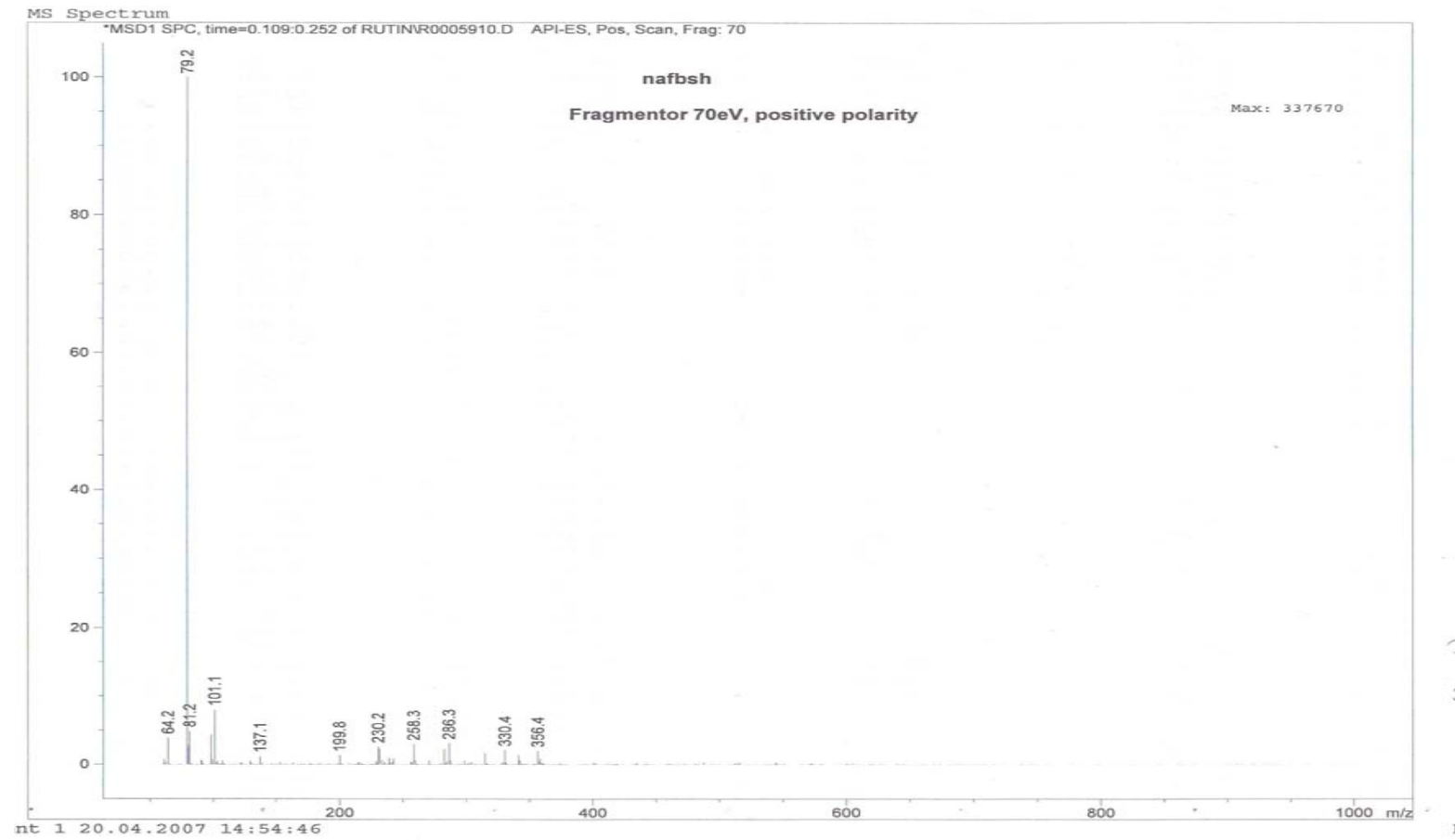


EK-25 Hnafbsmh bileşğinin ^1H -NMR spektrumu

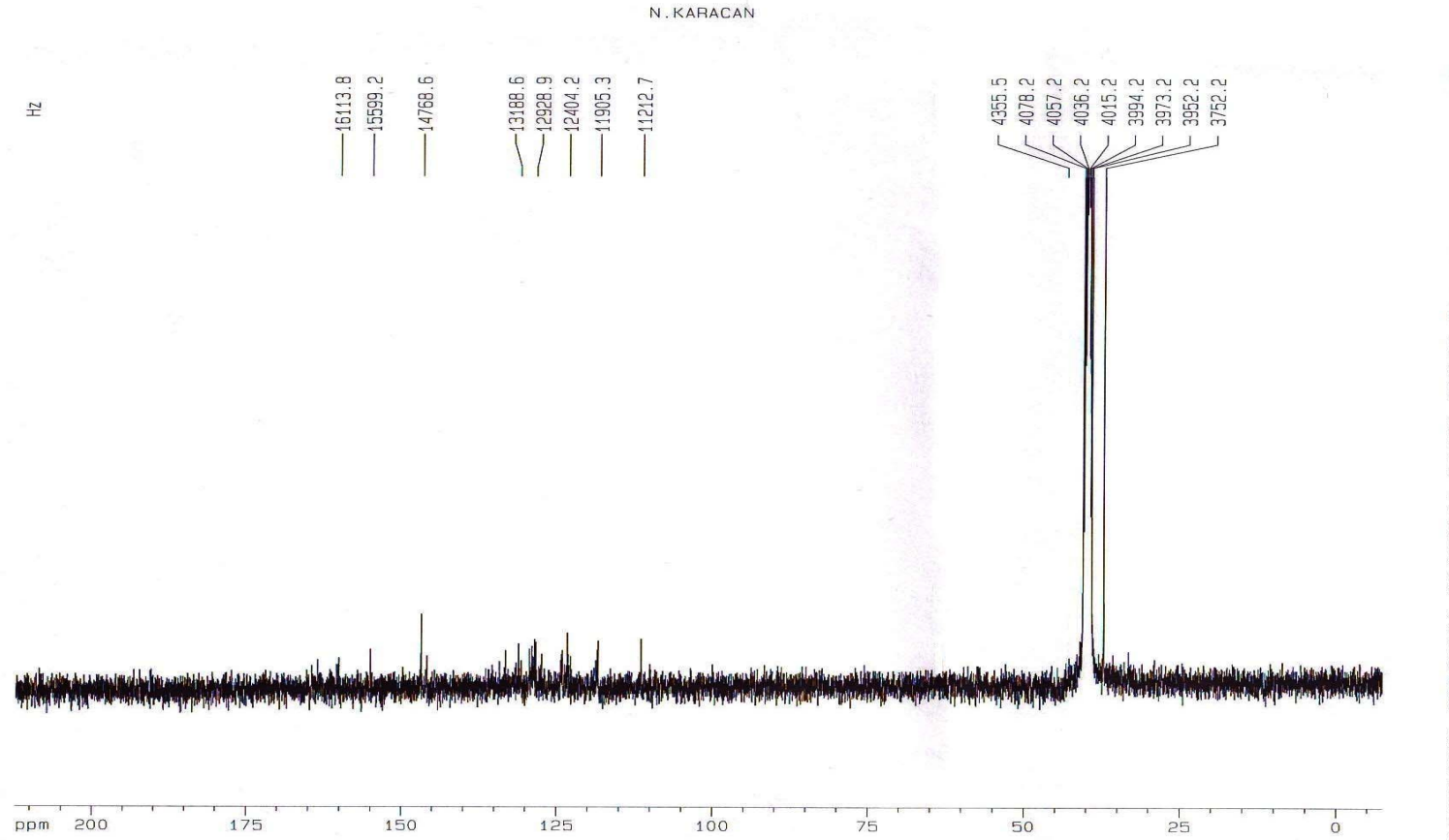


EK-26 Hnafbsmh bileşığının LC-MS spektrumu

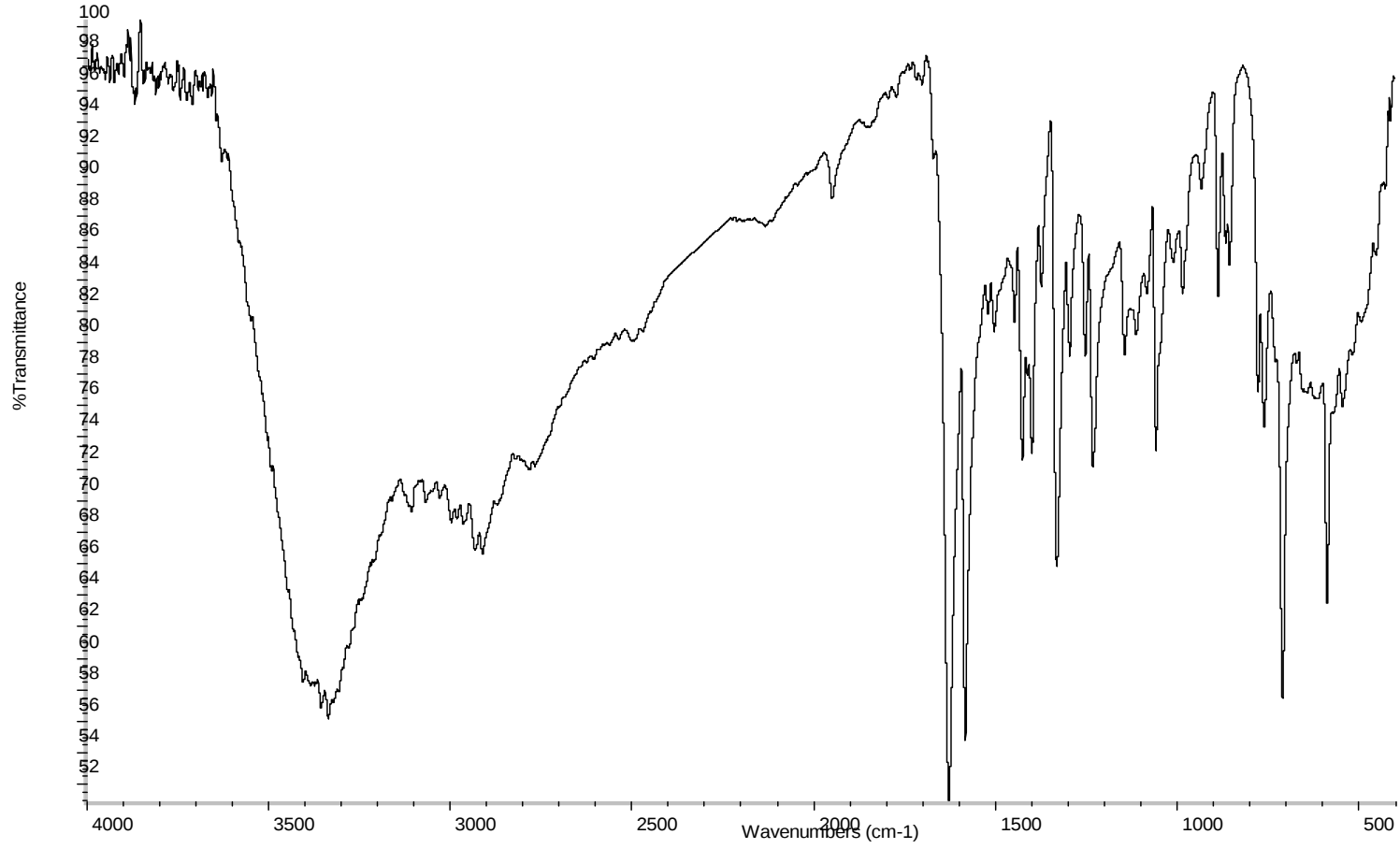
window 80: MS Spectrum



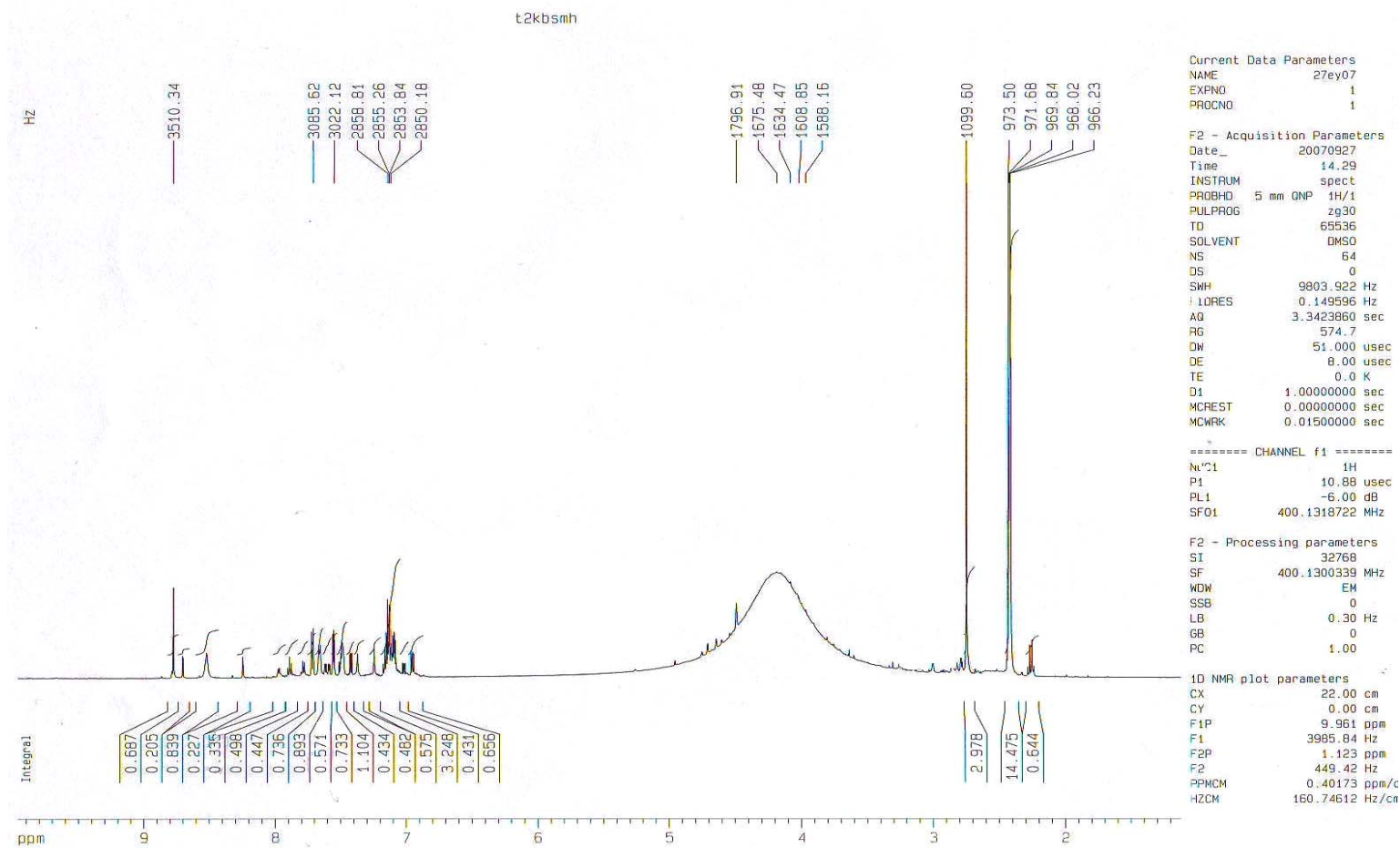
EK-27 Hnafbsmh bileşığının ^{13}C -NMR spektrumu



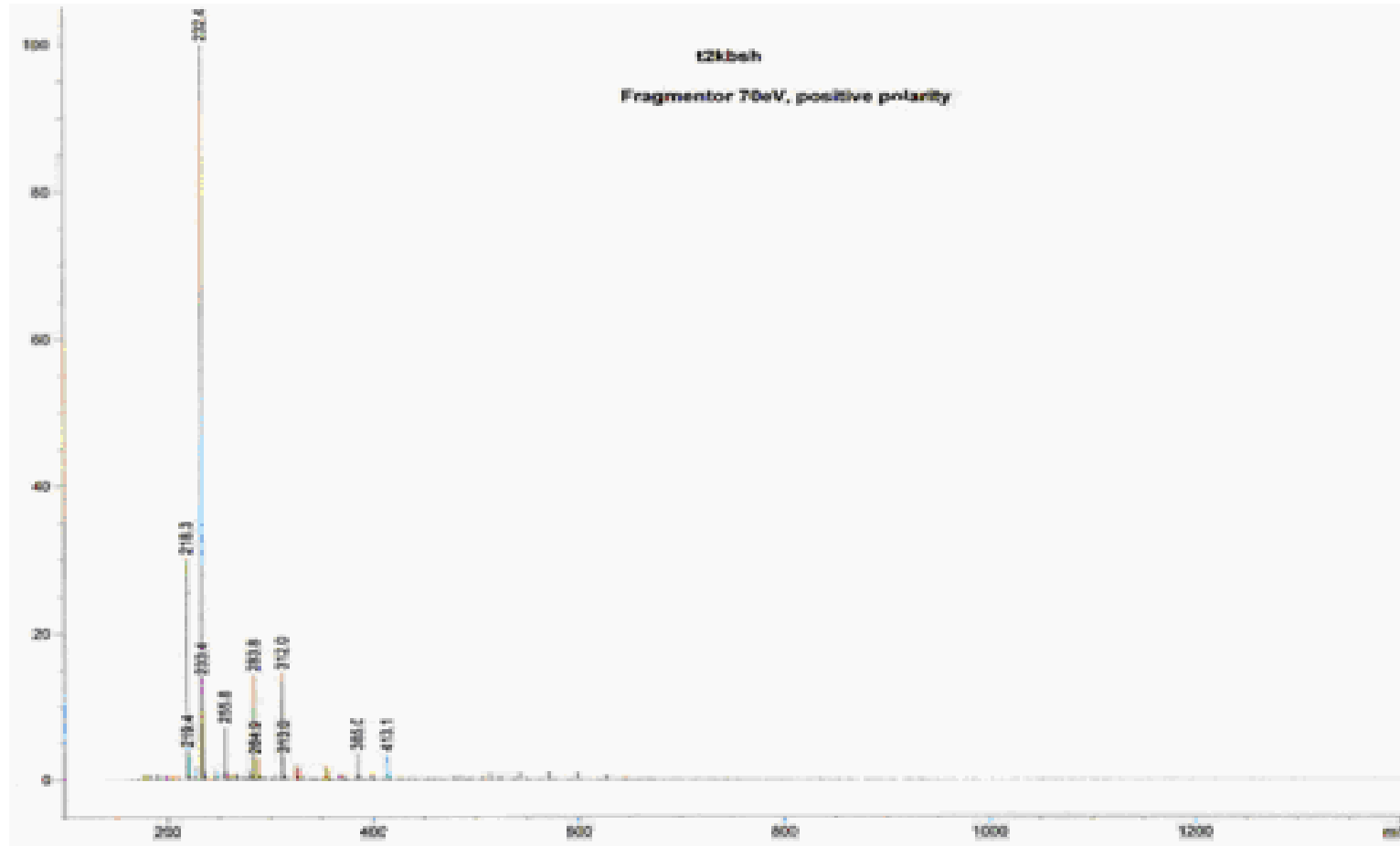
EK-28 T2kbsmh bileřiřinin IR spektrumu



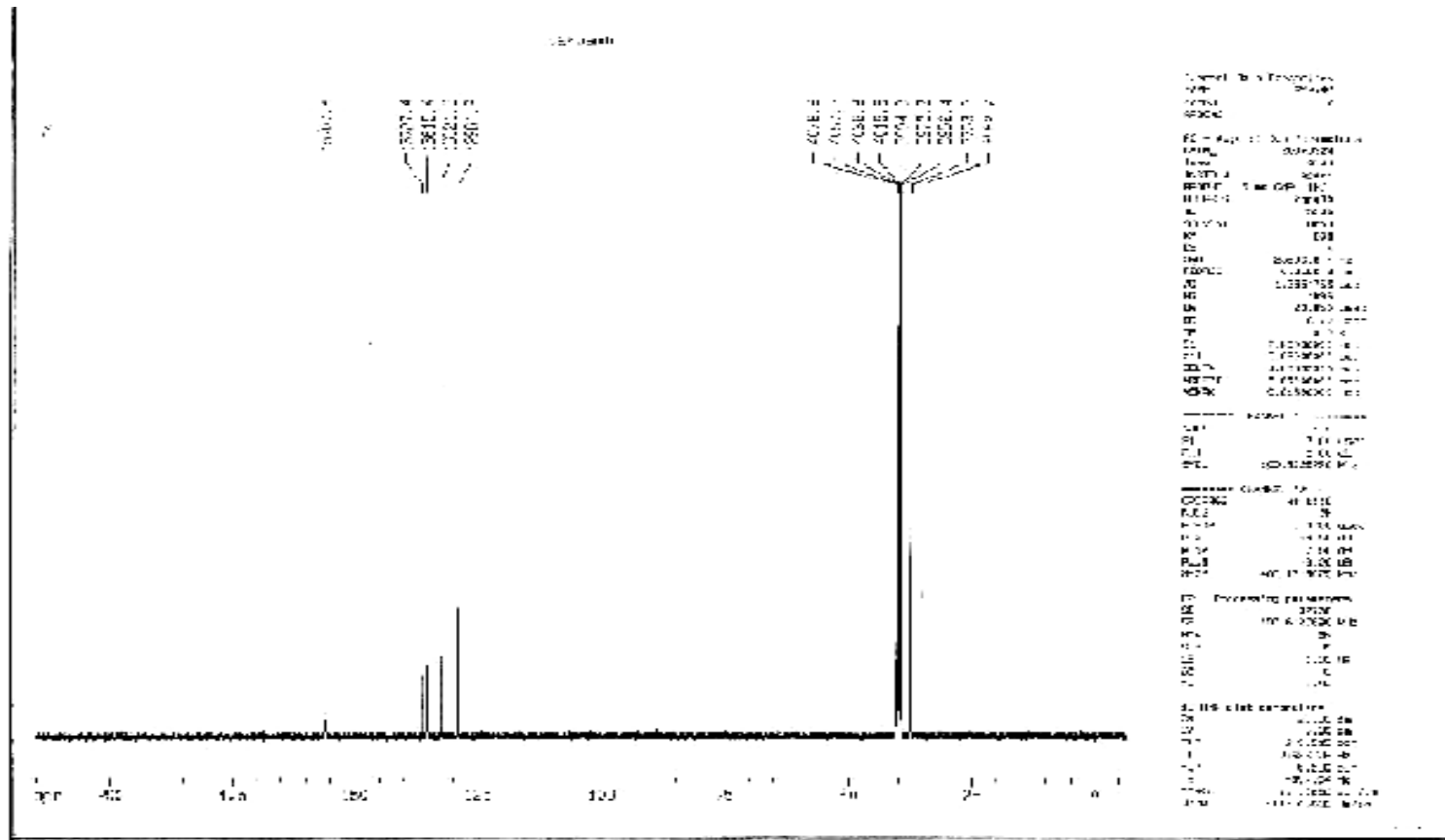
EK-29 Ht2kbsmh bileşiginin ^1H NMR spektrumu



EK-30 T2kbsmh bileşğinin LC-MS spektrumu



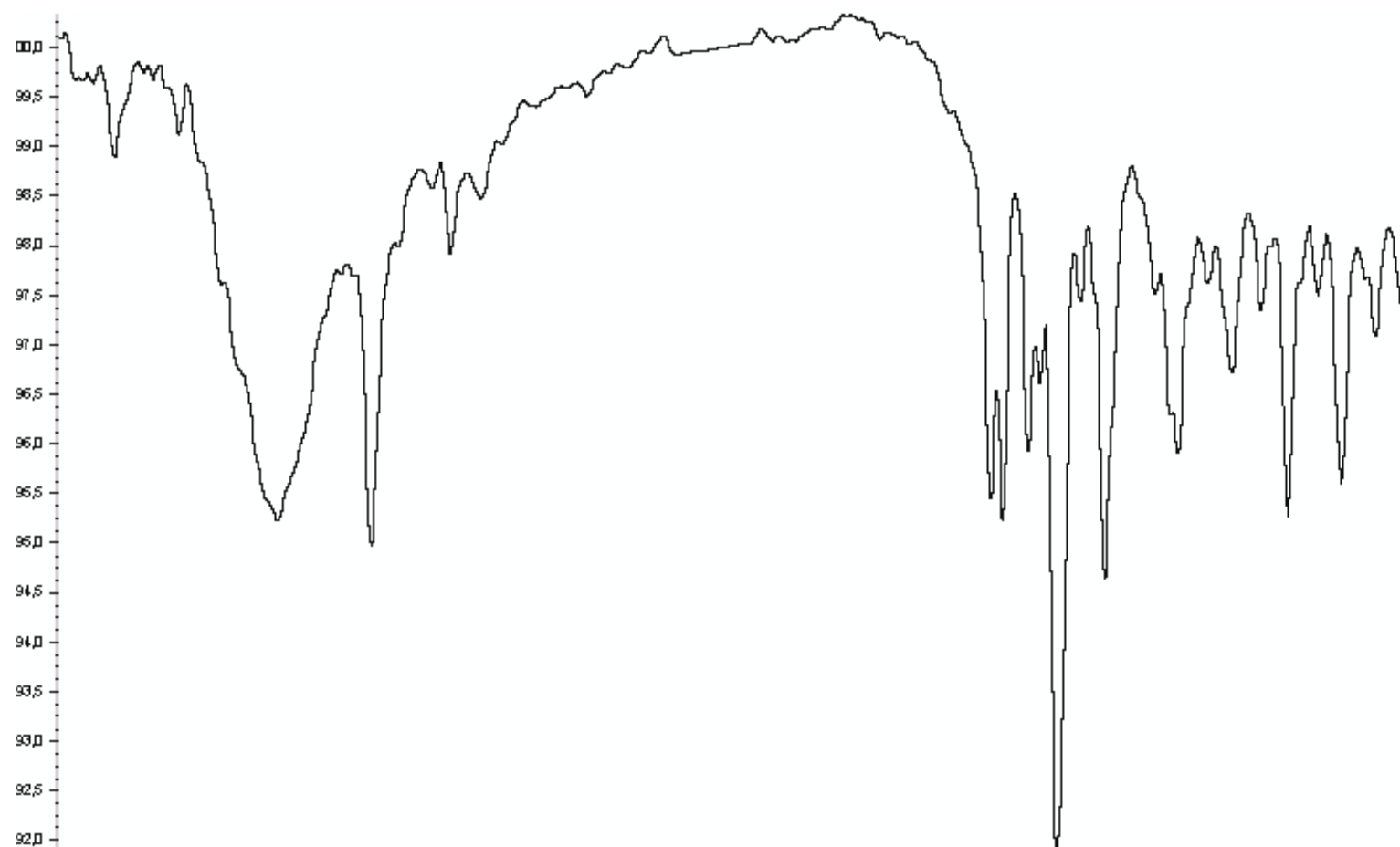
EK-31 Ht2kbsmh bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



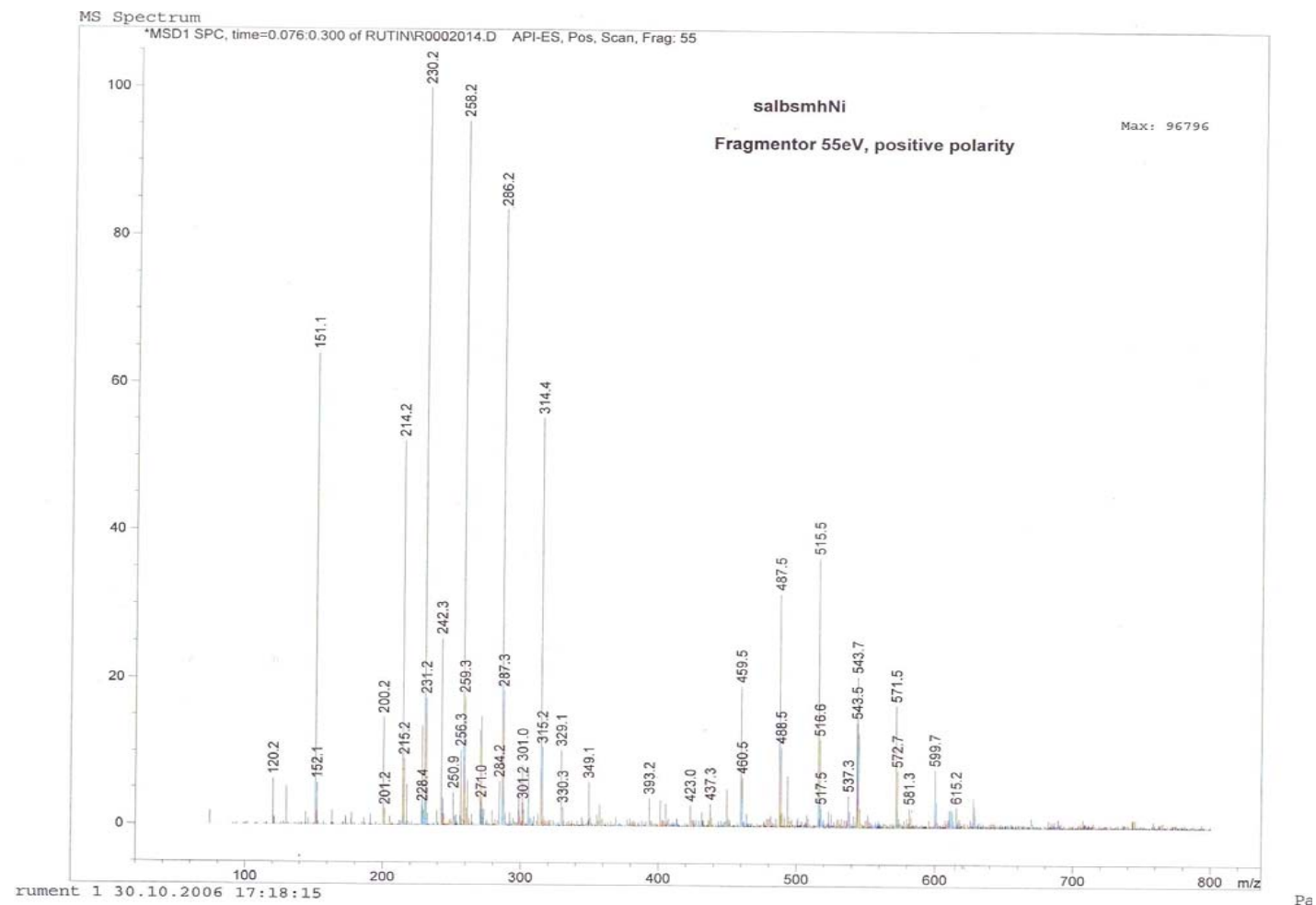
EK-32 Hidrazonlara ait element analiz sonuçları ve fiziksel özellikleri

Bileşik	%C Deneyssel (Hesap.)	%H Deneyssel (Hesap.)	%N Deneyssel (Hesap.)	%S Deneyssel (Hesap.)	E.N °C	Renk	Kap.formül
Salbsmh	57,916 (57,931)	4,860 (4,880)	9,648 (9,663)	11,042 (11,022)	167	Açık Sarı	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ SO ₃ 290,336
Afbsmh	59,193 (59,201)	5,298 (5,289)	9,203 (9,212)	10,533 (10,525)	194	Sarı	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ SO ₃ 304,363
Nafbsmh	63,512 (63,523)	4,737 (4,732)	8,229 (8,234)	9,419 (9,408)	259,2	Parlak Sarı	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ SO ₃ 340,412
T2kbsh	41,409 (41,428)	4,314 (4,326)	9,991 (9,979)	22,870 (22,851)	83,7	Sarı	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ S ₂ O ₂ 280,359

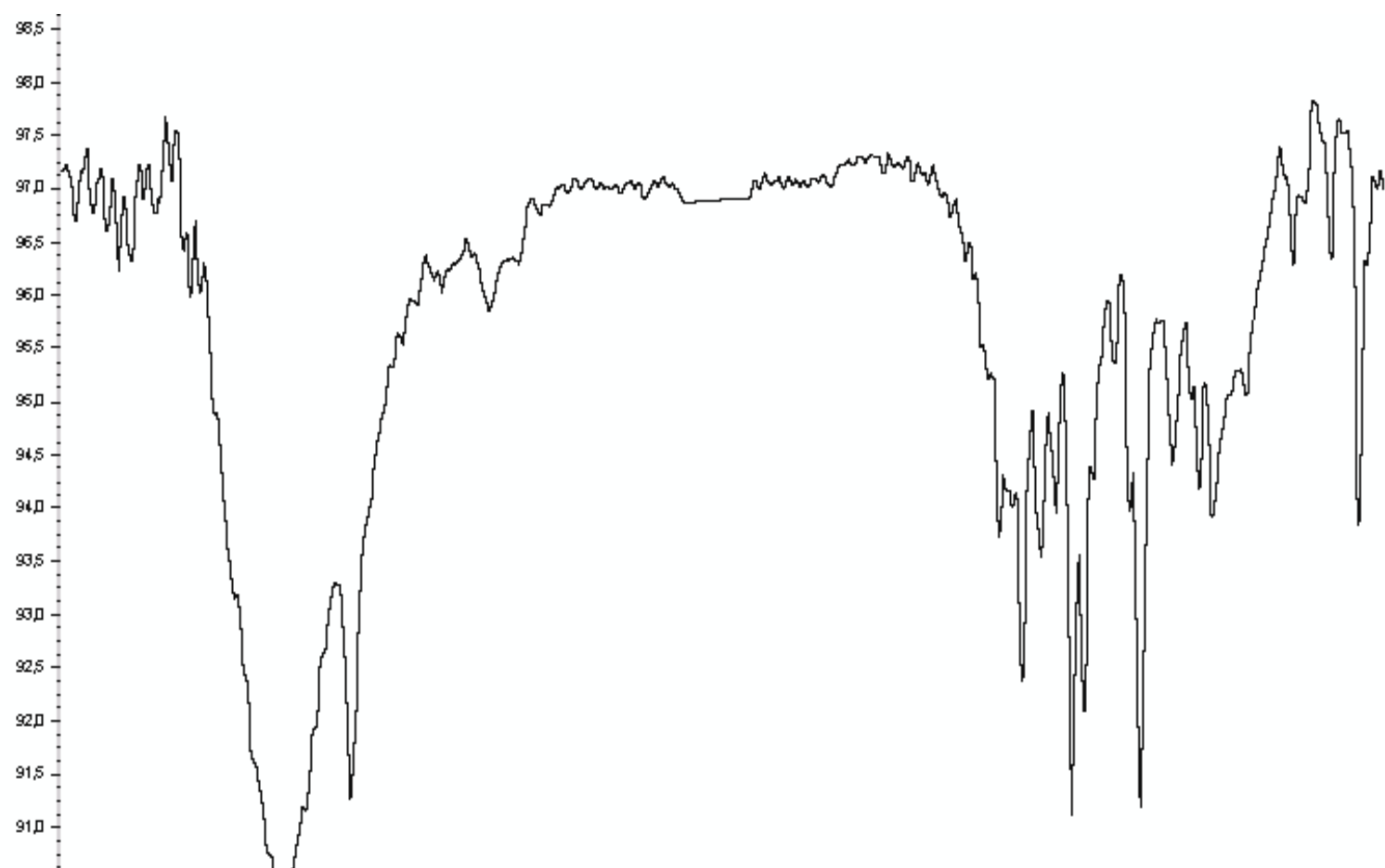
EK-33 Bis(salisil aldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Ni(II) IR spektrumu



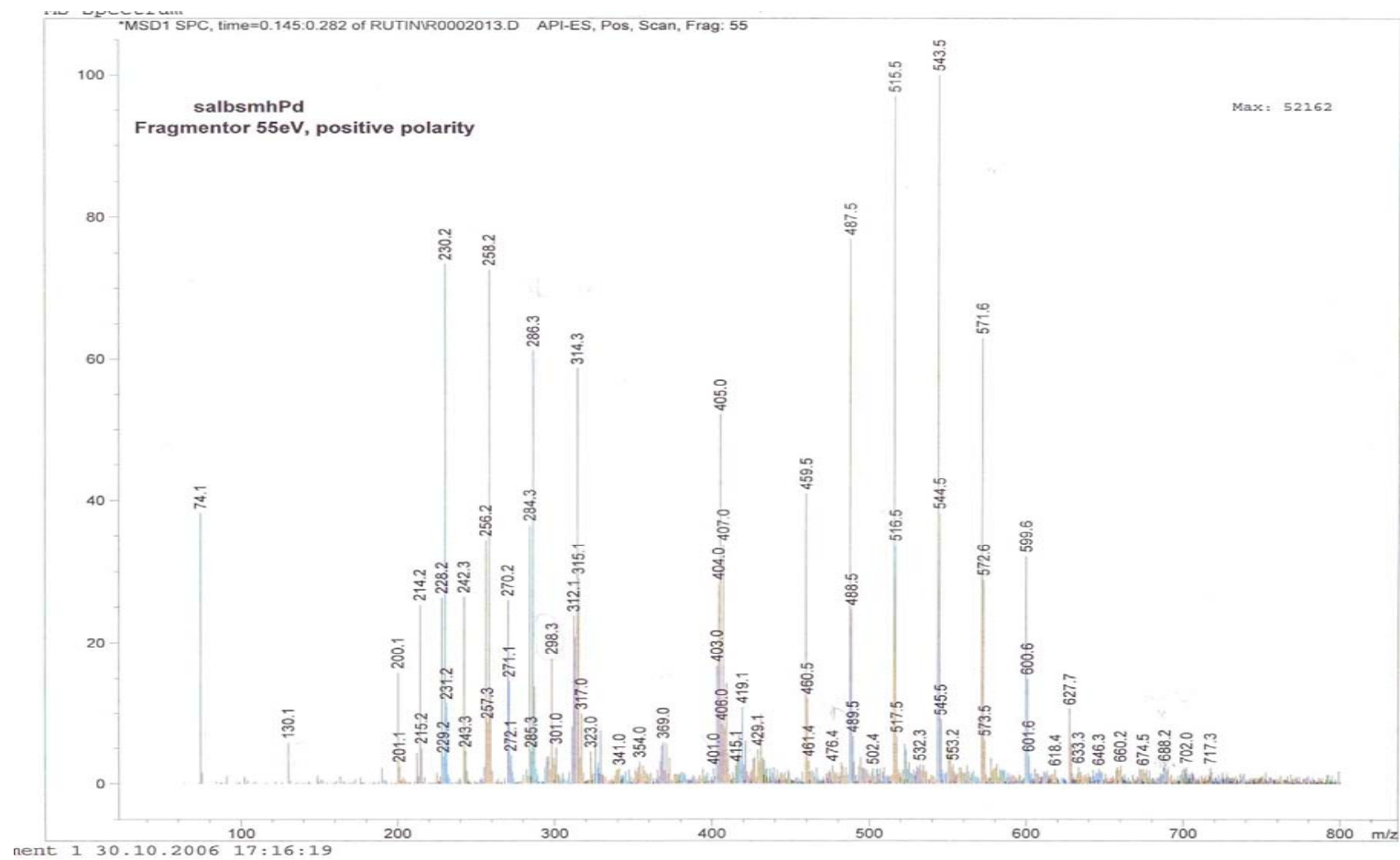
EK-34 Bis(salisil aldehyt benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Ni(II) LC-MS spektrumu



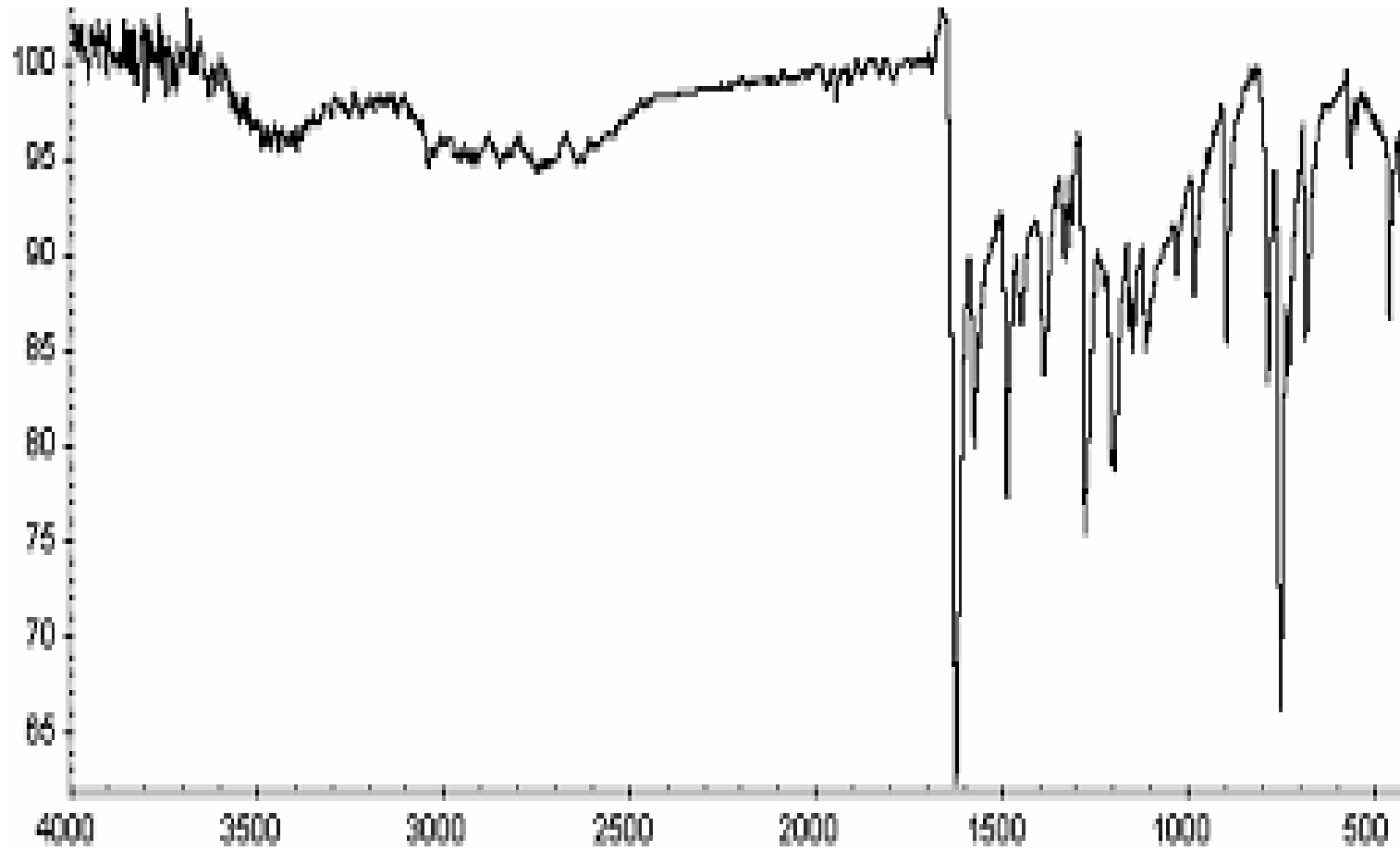
EK-35 Bis(salisil aldehyt benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Pd(II) IR spektrumu



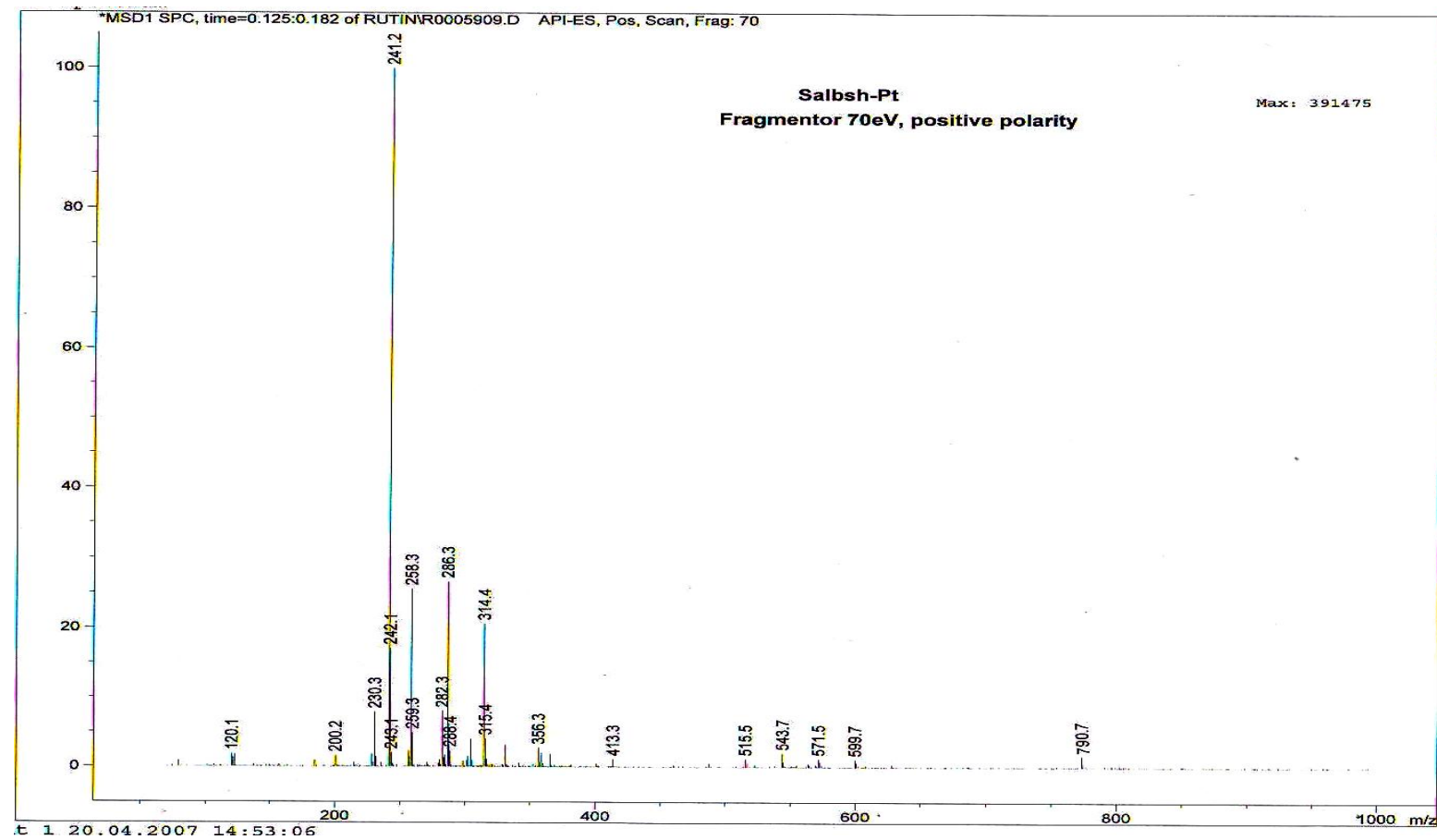
EK-36 Bis(salisil aldehyt benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Pd(II) LC-MS spektrumu



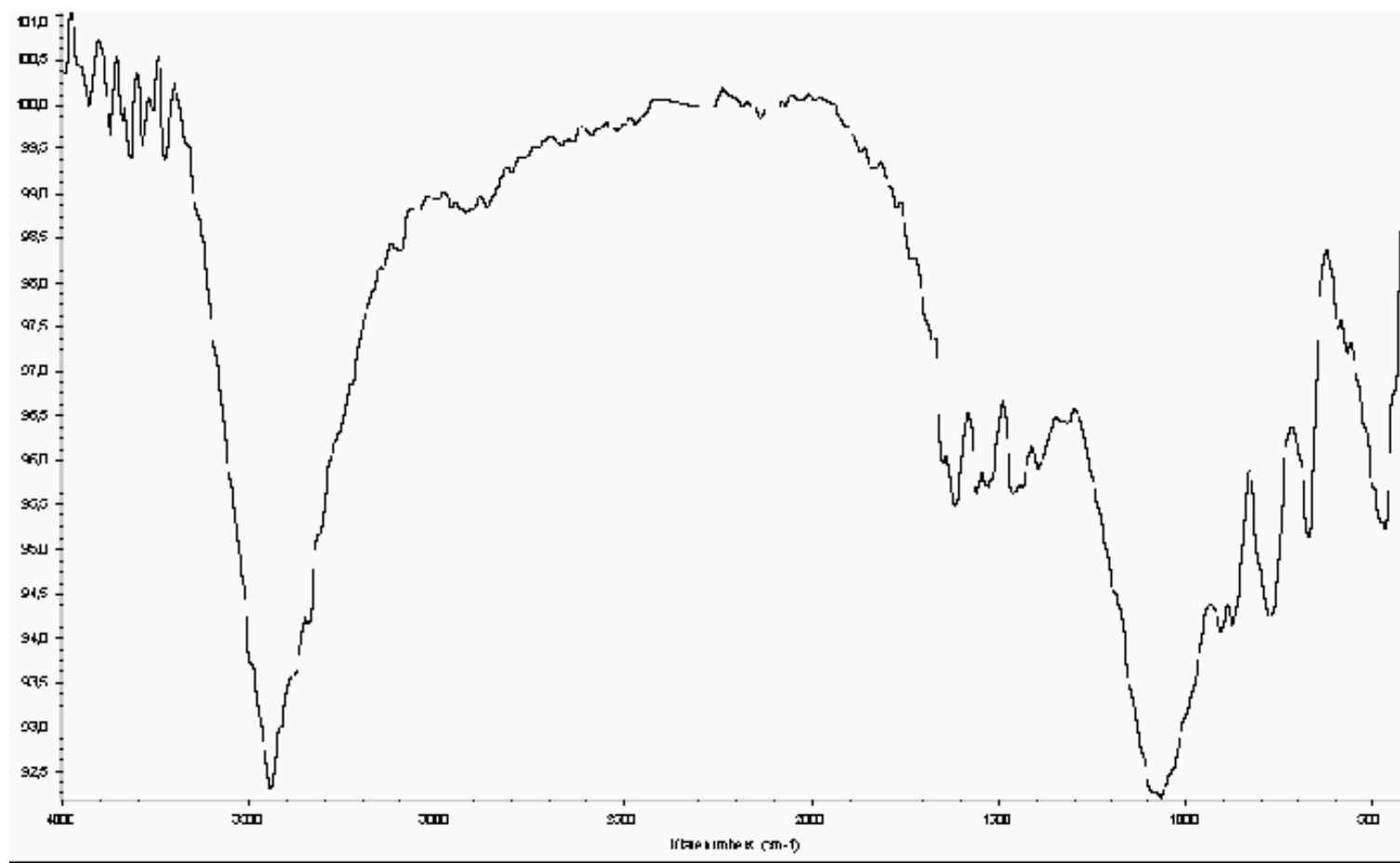
EK-37 Bis(salisil aldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Pt(II) LC-MS spektrumu



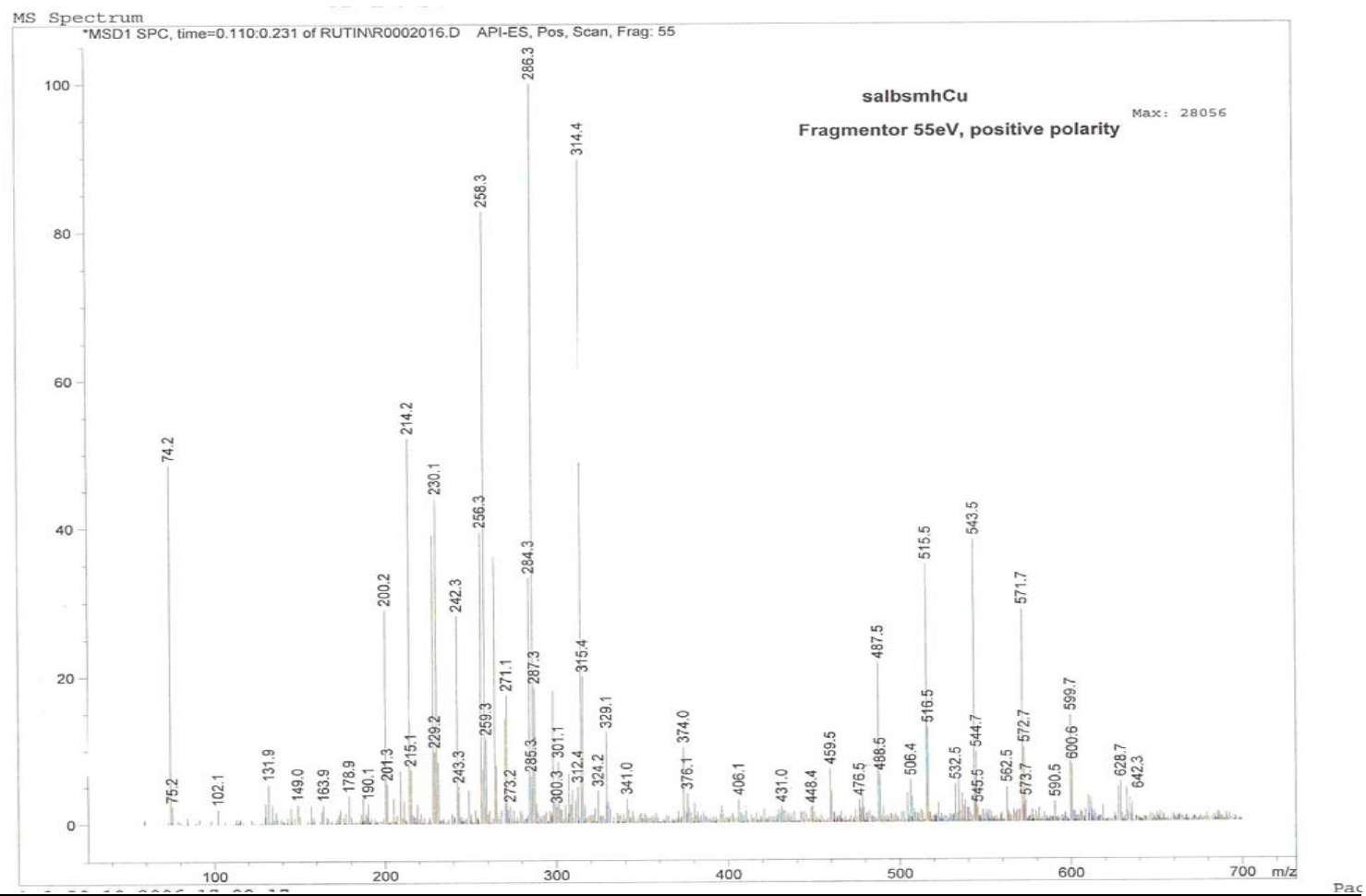
EK-38 Bis(salisil aldehyt benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Pt(II) LC-MS spektrumu



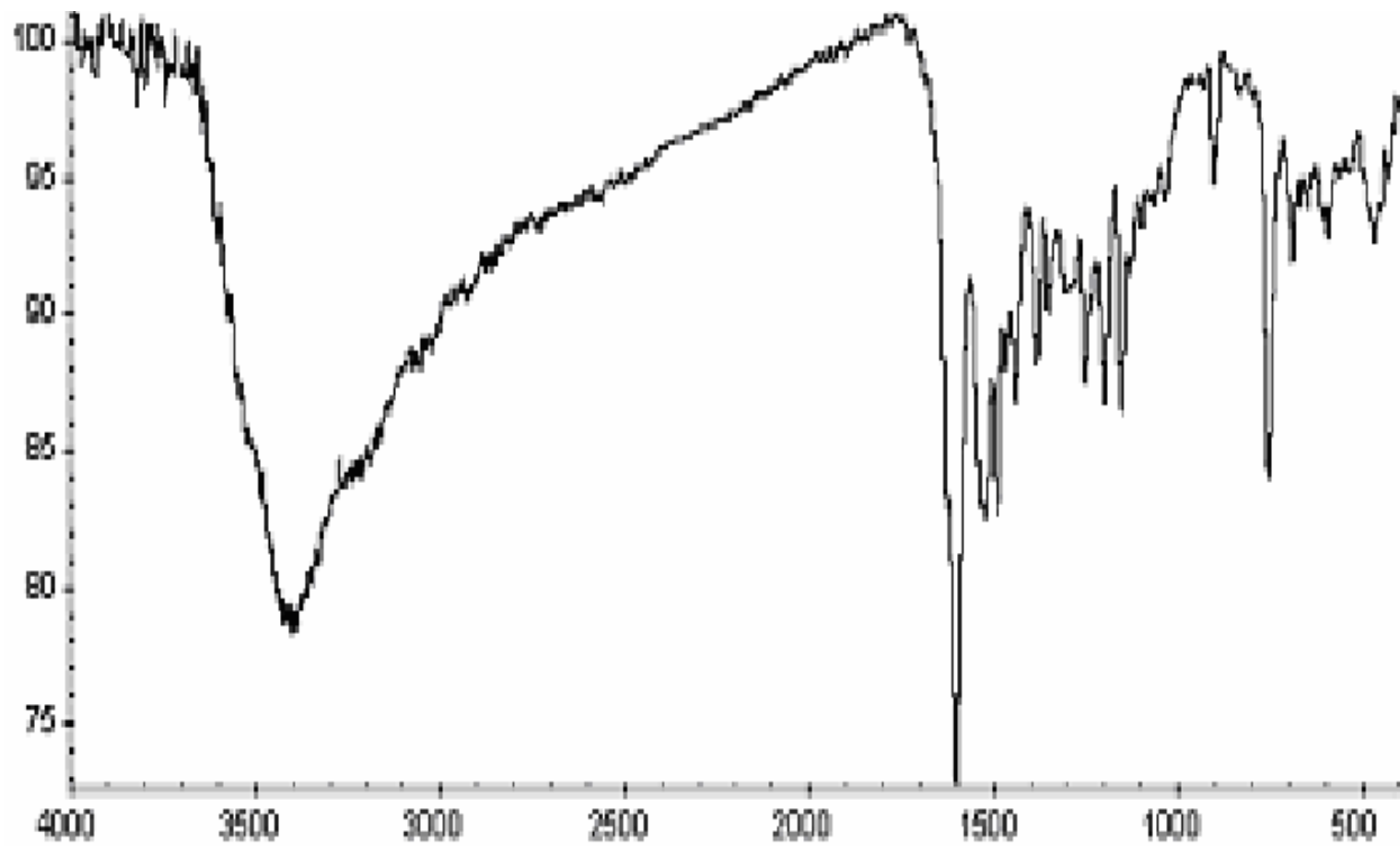
EK-39 Bis(salisil aldehyt benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Cu(II) IR spektrumu



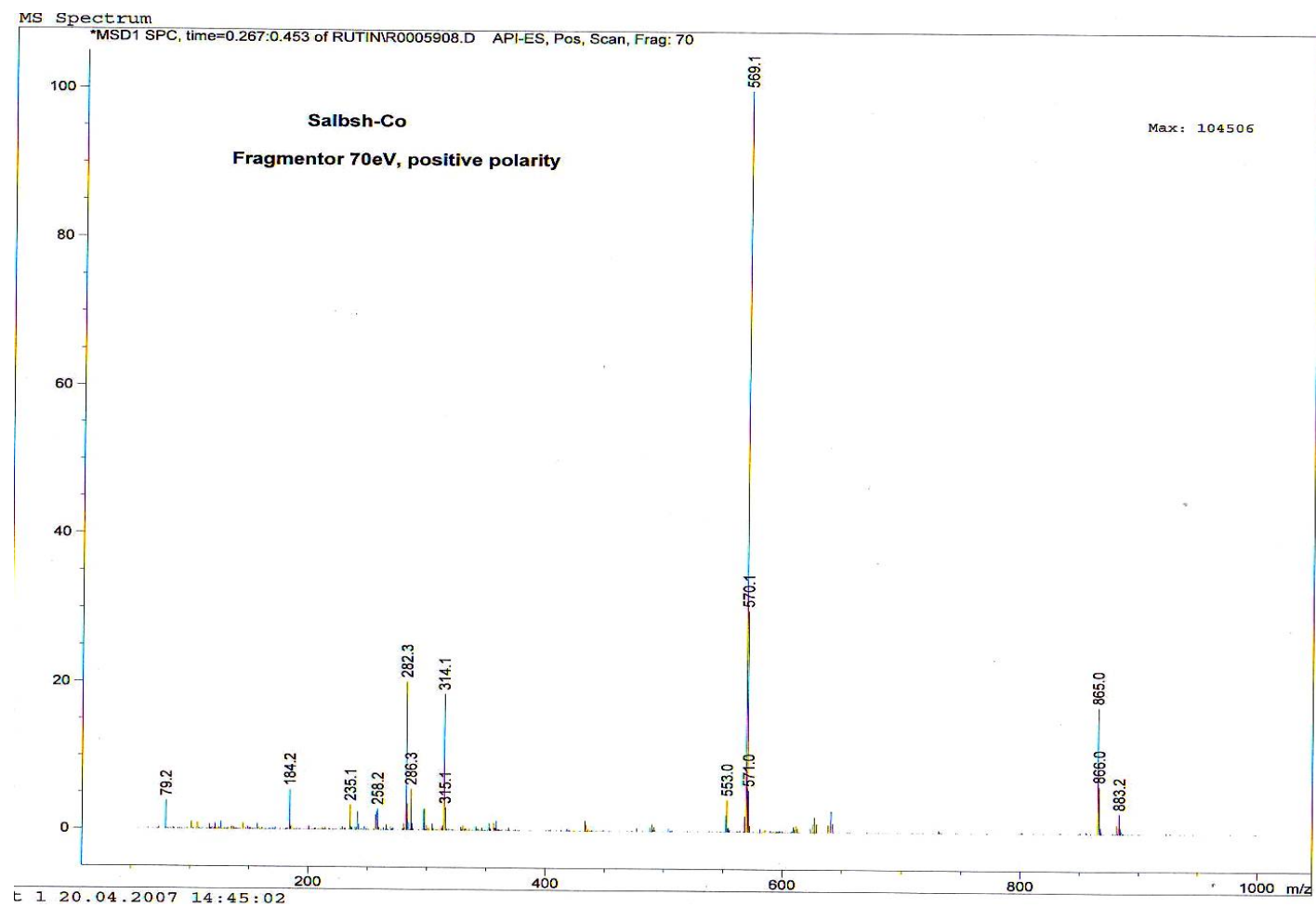
EK-40 Bis(salisil aldehyt benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Cu(II) LC-MS spektrumu



EK-41 Bis(salisil aldehyt benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Co(II) IR spektrumu



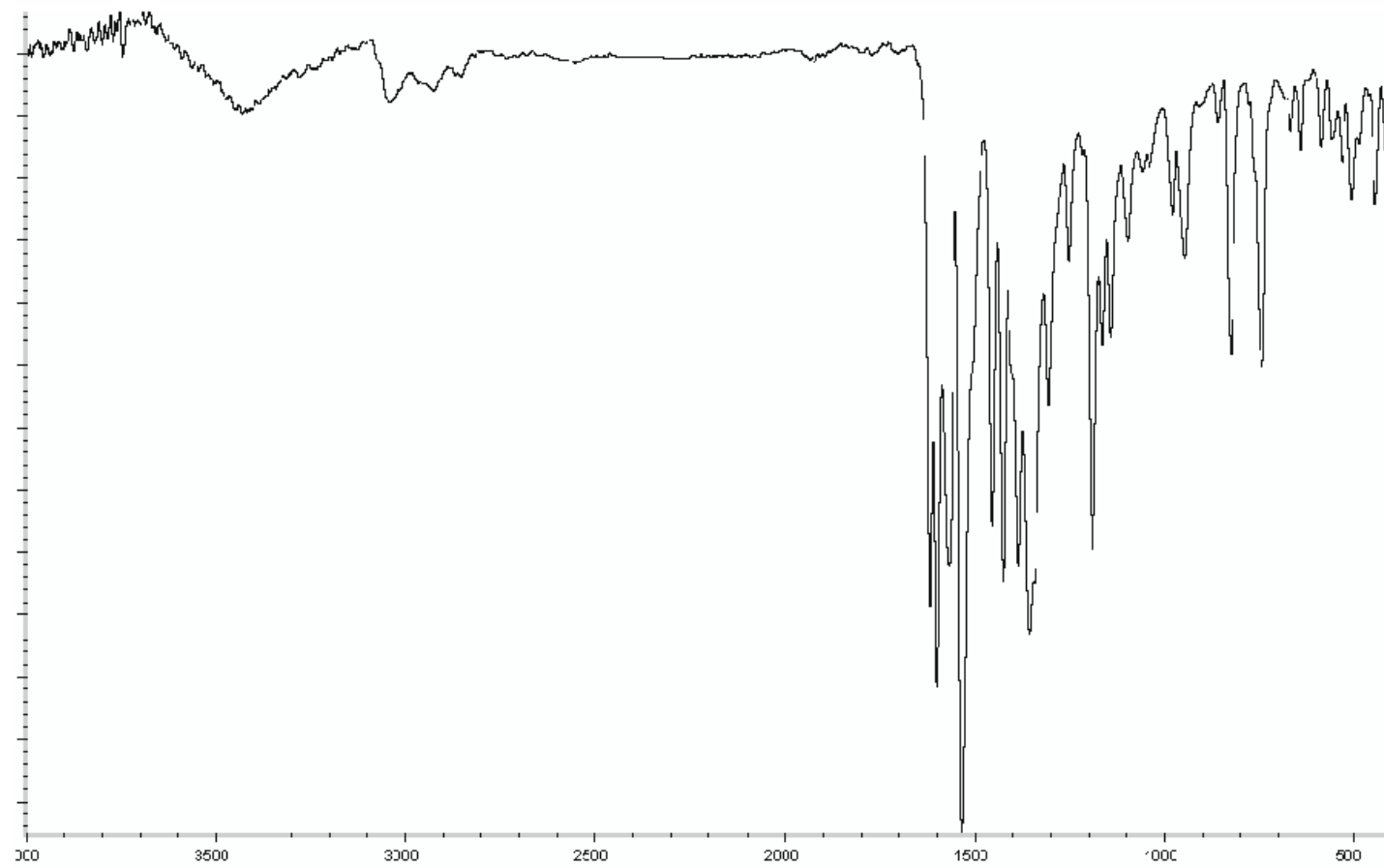
EK-42 Bis(salisil aldehyt benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Co(II) LC-MS spektrumu



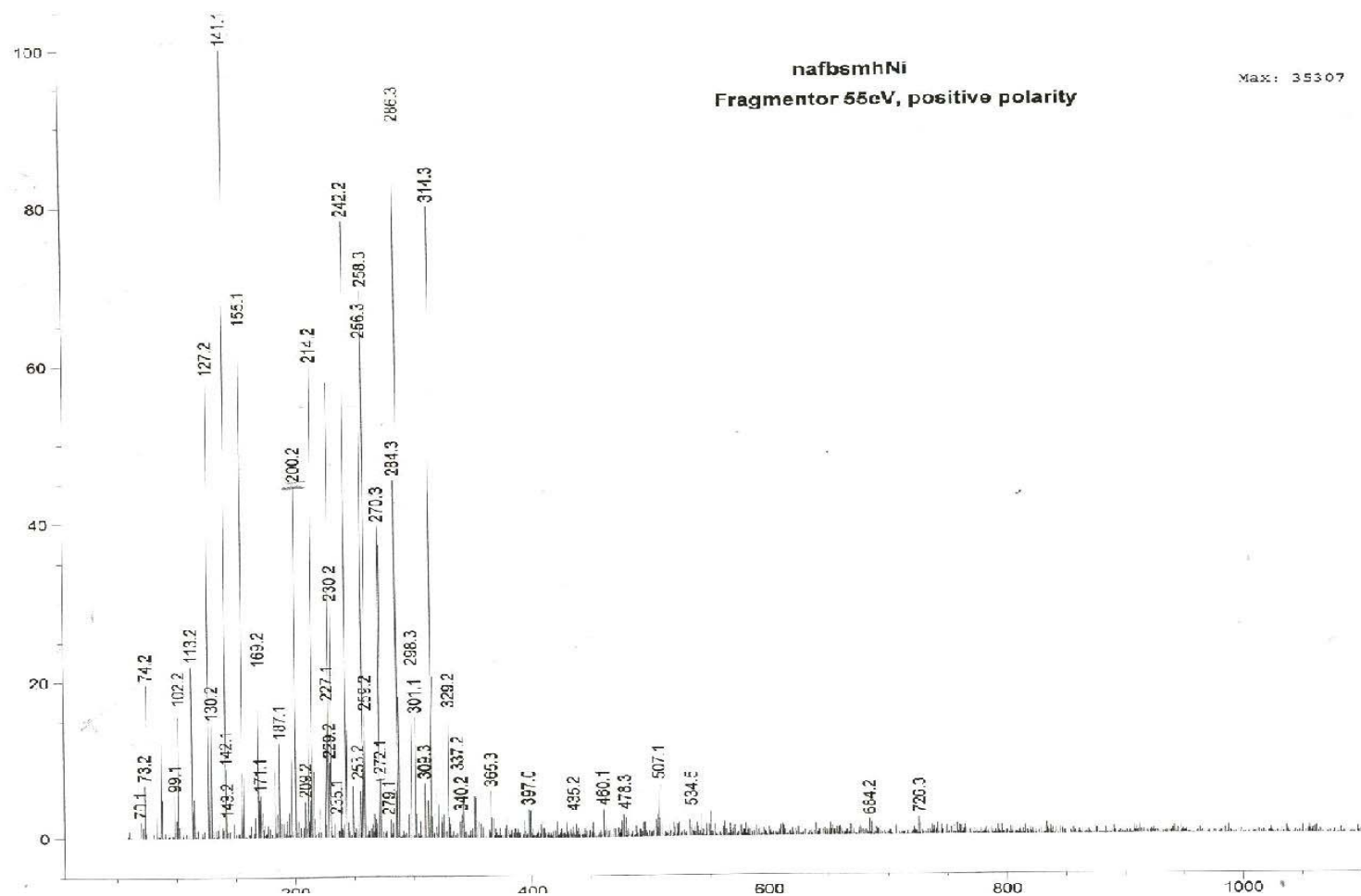
EK-43 Salbsmh komplekslerine ait element analiz sonuçları ve bazı fiziksel özellikleri

Bil.	%C Deney. (Hesap.)	%H Deney. (Hesap.)	%N Deney. (Hesap.)	%S Deney. (Hesap.)	%Metal Deney. (Hesap.)	E.N (°C)	Kap.formül Hesap.mol. Küt g/mol	Renk	B.M	İlet. (µs)
Sal Ni	52,740 (52,765)	4,134 (4,111)	8,768 (8,790)	10,085 (10,061)	9,180 (9,208)	258	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ S ₂ O ₆ Ni 637,361	Açık kahve	0,34	1,14
Sal Pd	49,072 (49,090)	3,844 (3,825)	8,159 (8,178)	9,380 (9,360)	15,536 (15,563)	395	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ S ₂ O ₆ Pd 684,032	Tur.-kahve	0	0,90
Sal Pt	43,446 (43,464)	3,405 (3,387)	7,259 (7,240)	8,298 (8,288)	25,230 (25,212)	299	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ S ₂ O ₆ Pt 773,748	Sarı	0	0,50
Sal Cu	52,350 (52,367)	4,094 (4,080)	8,741 (8,724)	9,998 (9,985)	9,904 (9,894)	389	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ S ₂ O ₆ Cu 642,213	Koyu sarı	2,06	0,58
Sal Co	52,760 (52,745)	4,096 (4,110)	8,801 (8,787)	10,050 (10,057)	9,228 (9,242)	310	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ S ₂ O ₆ Co 637,601	Kahve	3,89	0,62

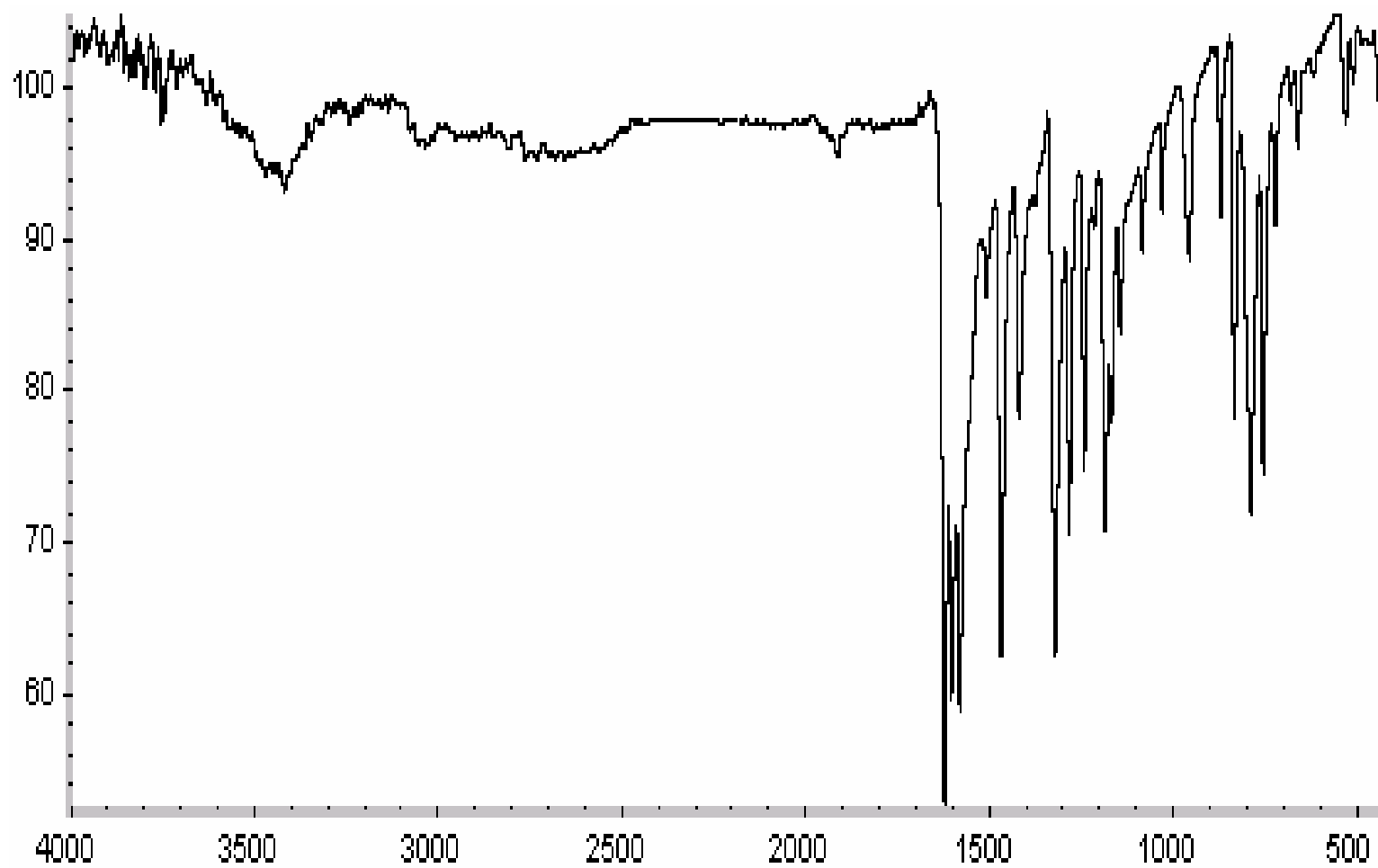
EK-44 Bis(2-Hidroksi-1-naftaldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Ni(II) IR spektrumu



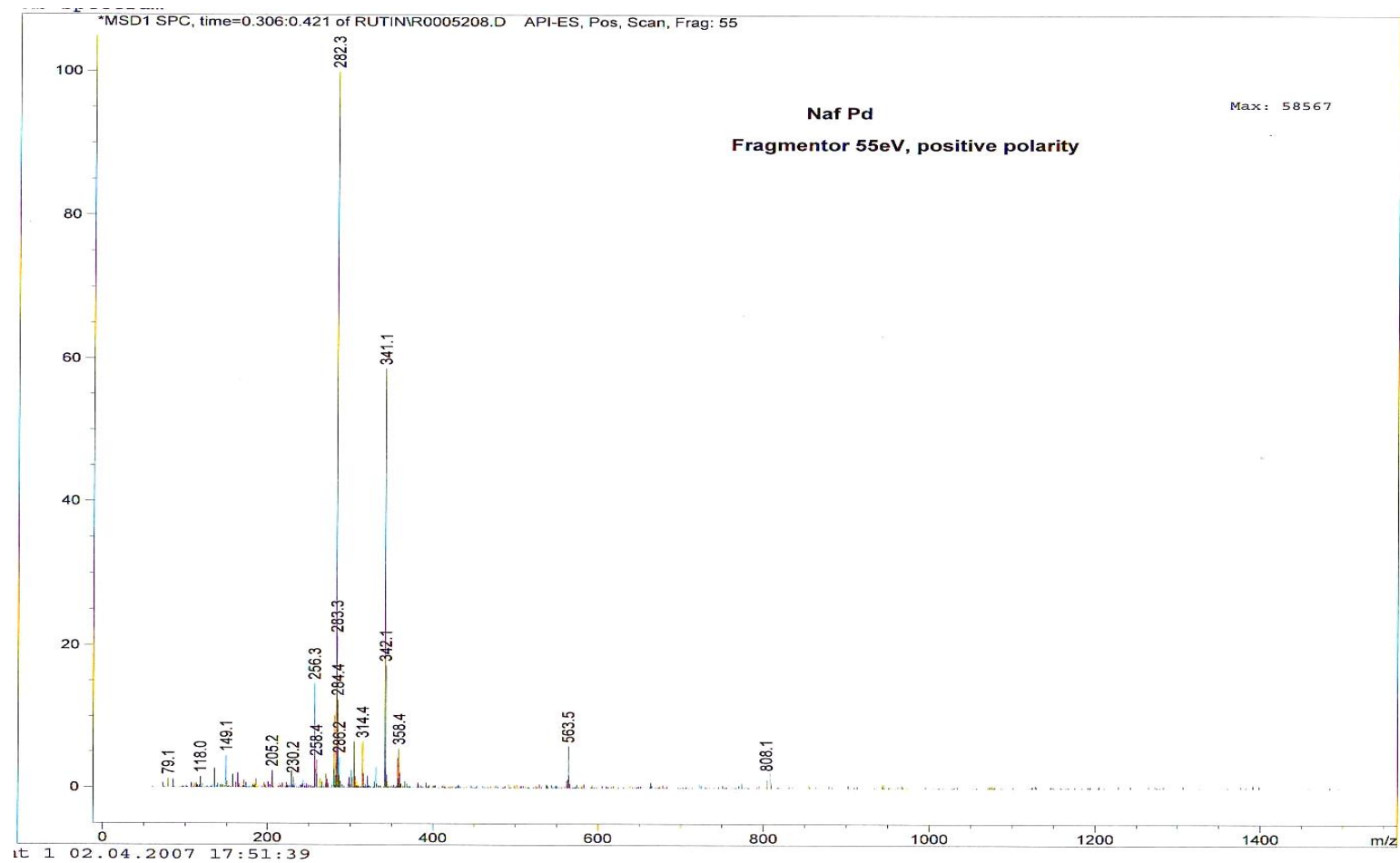
EK-45 Bis(2-Hidroksi-1-naftaldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Ni(II) LC-MS spektrumu



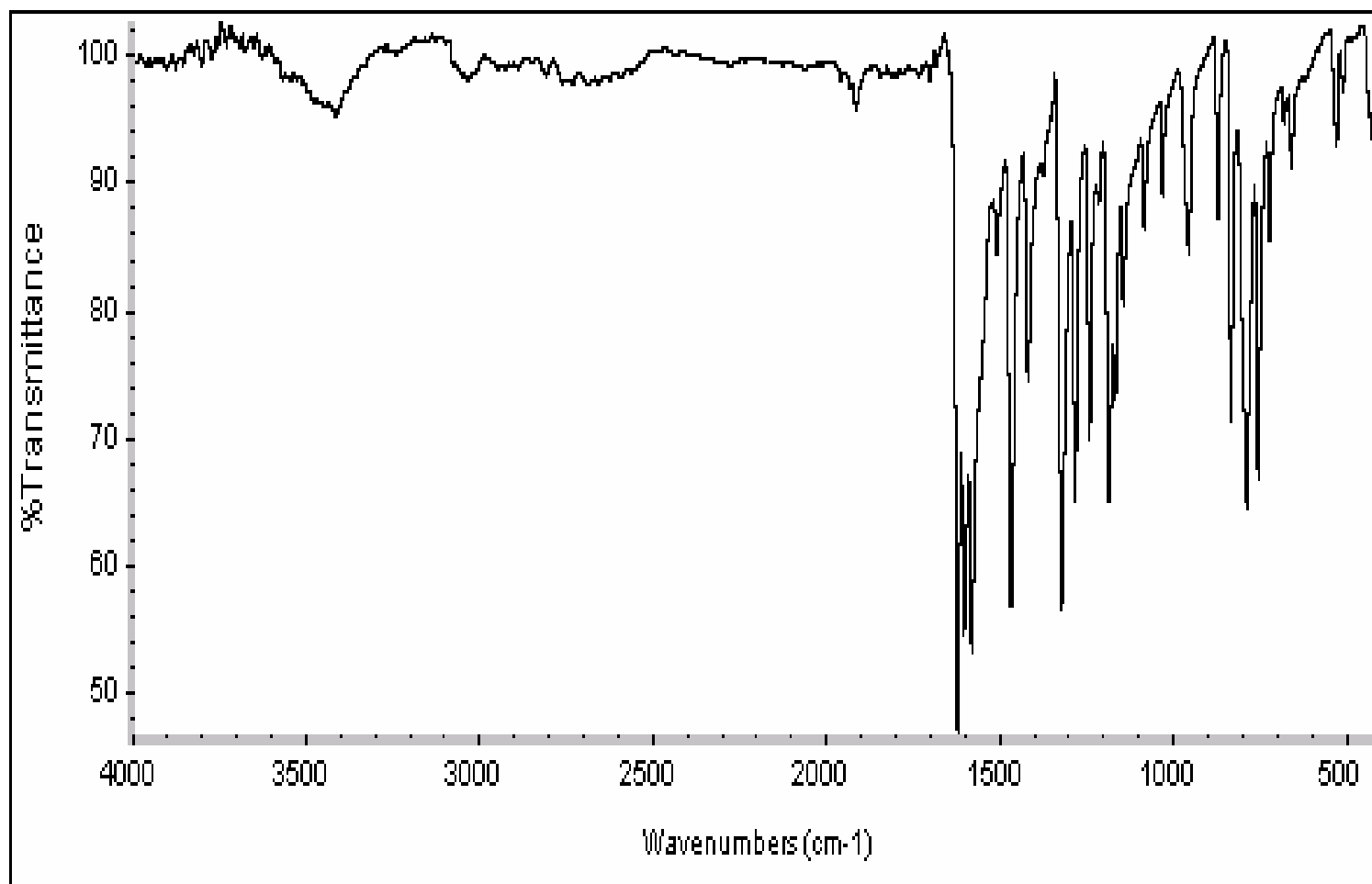
EK-46 Bis(2-Hidroksi-1-naftaldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Pd(II) IR spektrumu



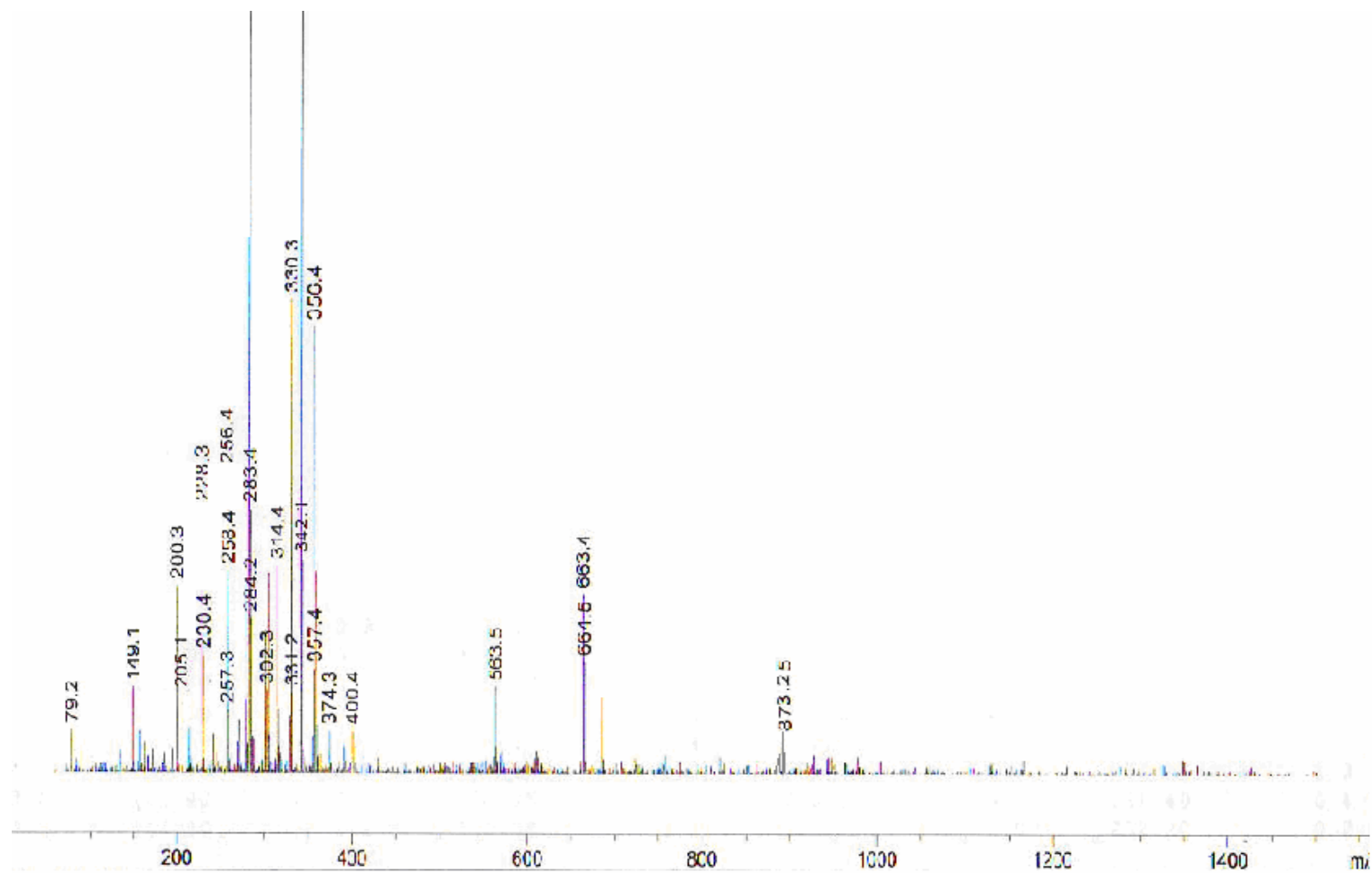
EK-47 Bis(2-Hidroksi-1-naftaldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Pd(II) LC-MS spektrumu



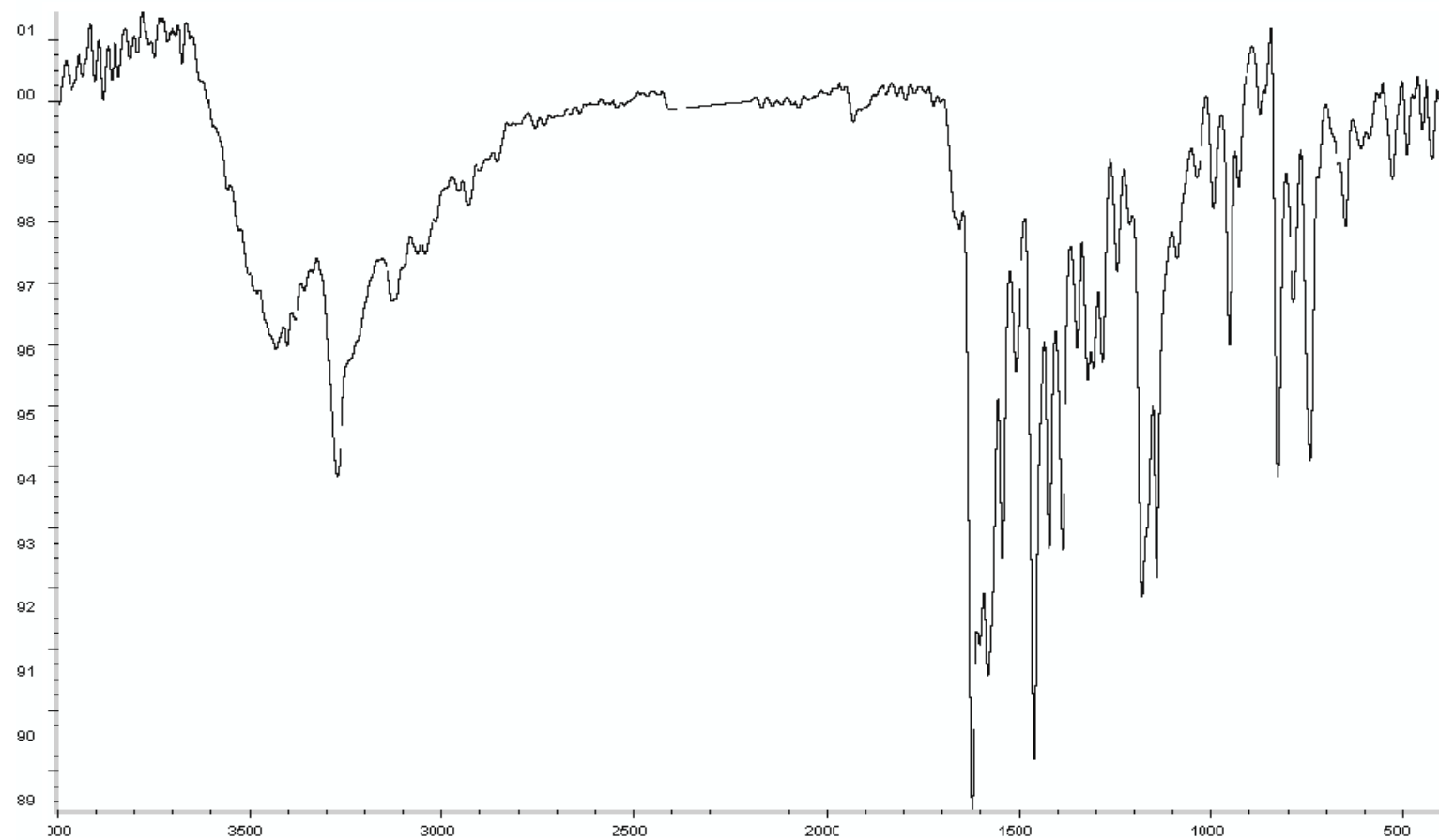
EK-48 Bis(2-Hidroksi-1-naftaldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Pt(II) IR spektrumu



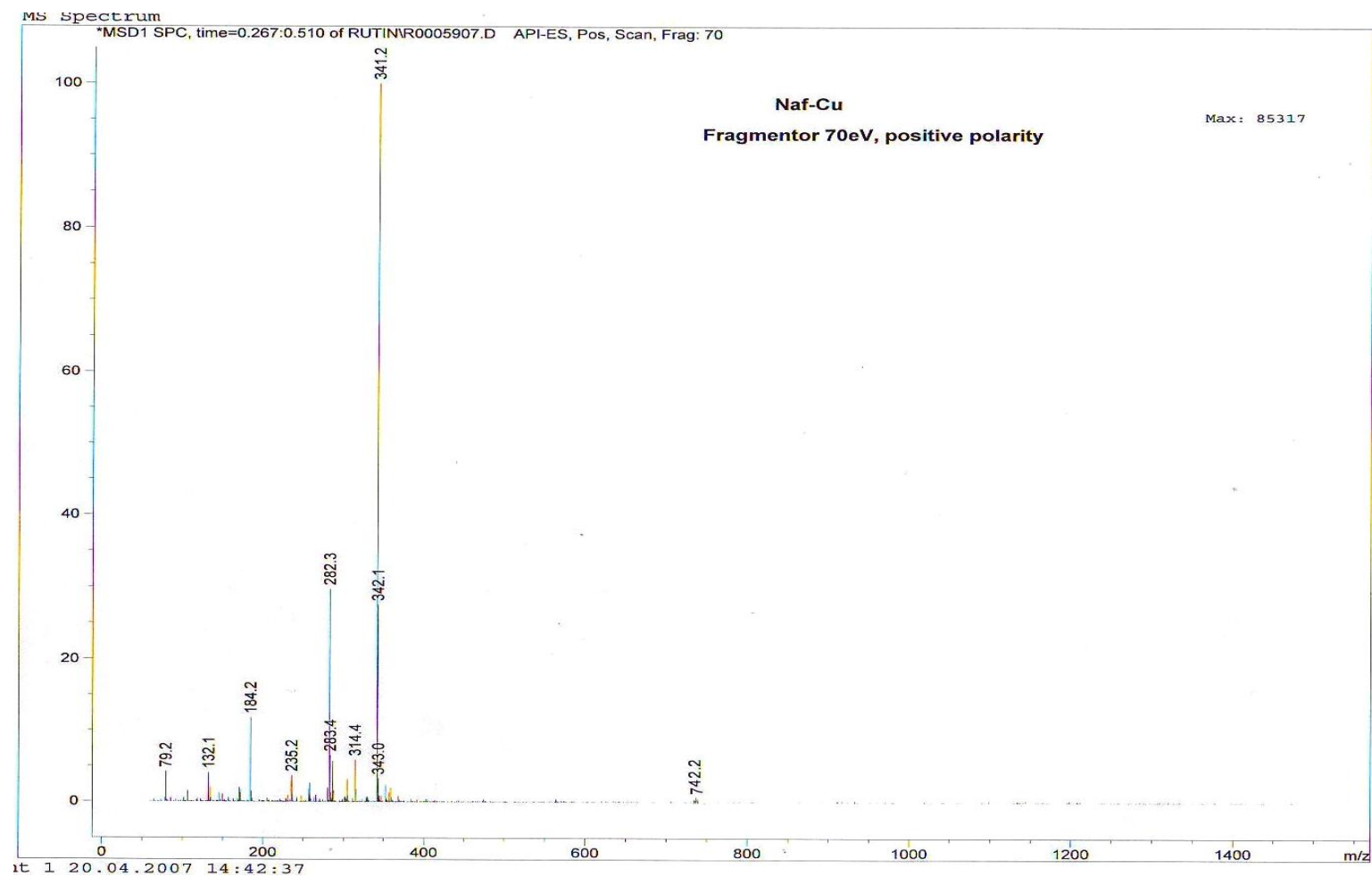
EK-49 Bis(2-Hidroksi-1-naftaldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Pt(II) LC-MS spektrumu



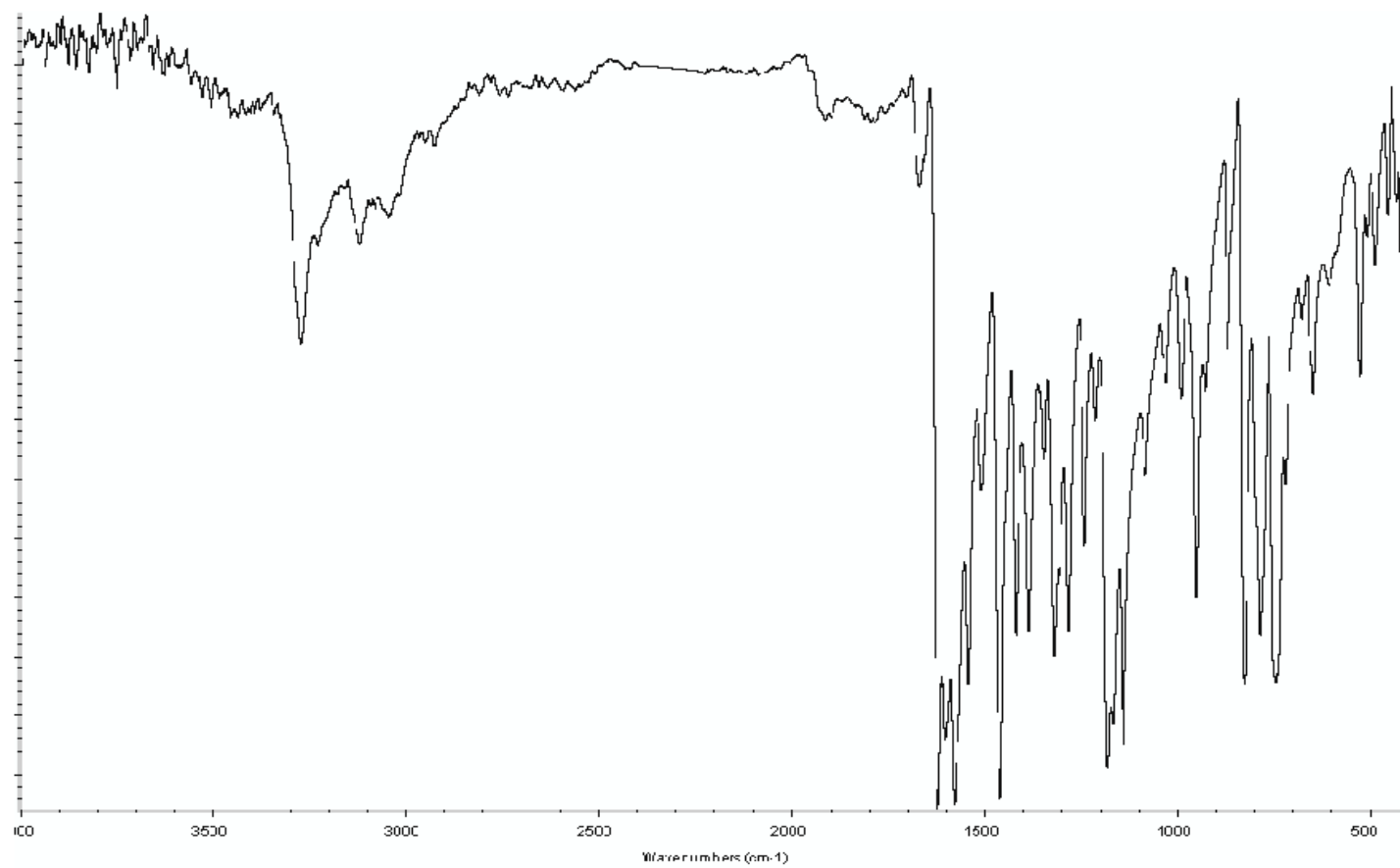
EK-50 Bis(2-Hidroksi-1-naftaldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Cu(II) IR spektrumu



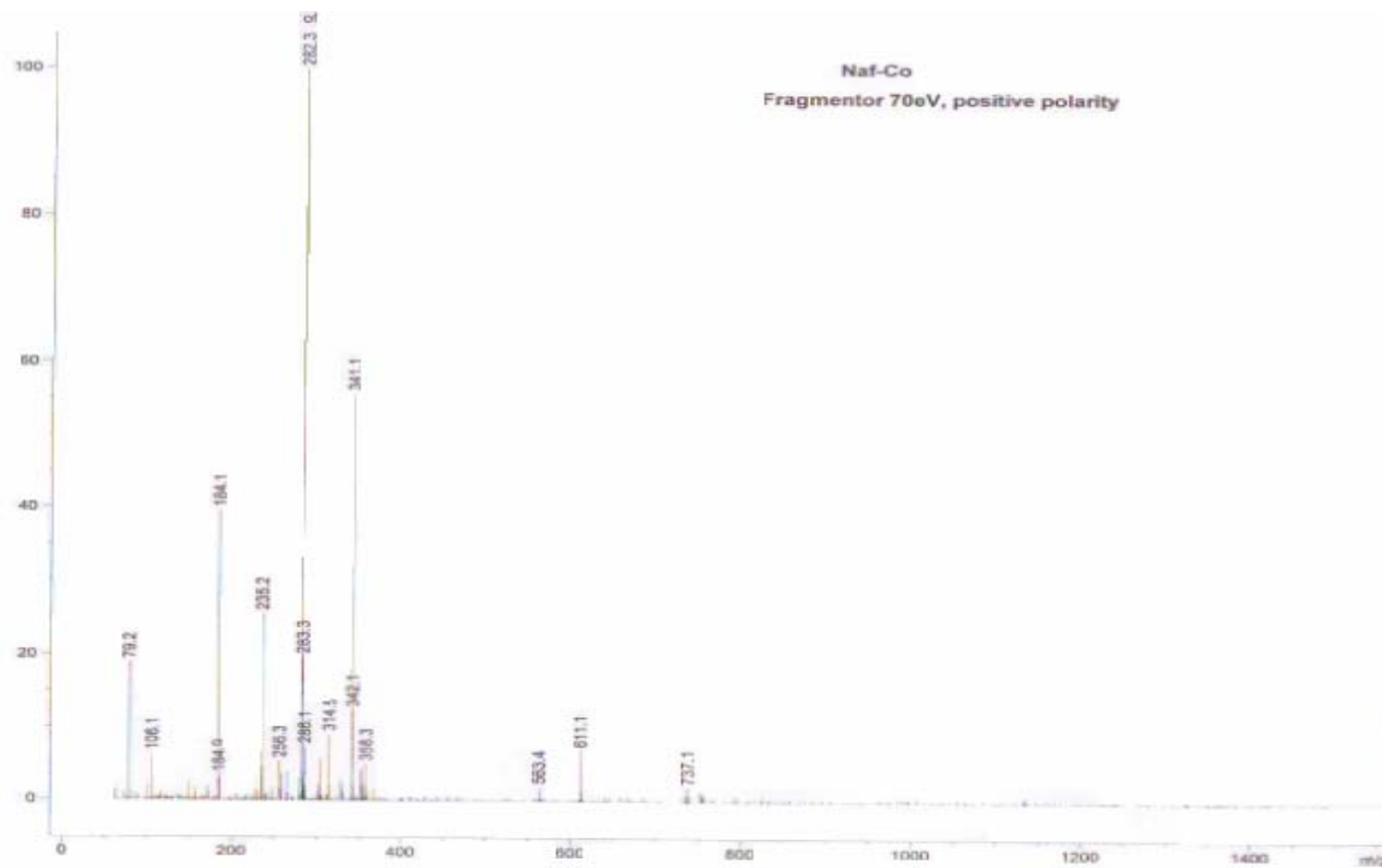
EK-51 Bis(2-Hidroksi-1-naftaldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Cu(II) LC-MS spektrumu



EK-52 Bis(2-Hidroksi-1-naftaldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Co(II) IR spektrumu



EK-53 Bis(2-Hidroksi-1-naftaldehit benzen sülfonil-1-metil hidrazonato)Co(II) LC-MS spektrumu



EK-54 Nafbsmh komplekslerine ait element analiz sonuçları ve bazı fiziksel özellikler

Bileşik	%C Deney. (Hesap.)	%H	%N	%S	%Met	E.N (°C)	Kap.formül Hesap.mol. Küt g/mol	Renk	B.M	İlet. (μs)
Naf Ni	58,611 (58,631)	4,120 (4,100)	7,617 (7,597)	8,674 (8,695)	7,949 (7,958)	300	C ₃₆ H ₃₀ S ₂ N ₄ O ₆ Ni 737,481	Açık kah.	0,28	0,71
Naf Pd	55,091 (55,068)	3,832 (3,851)	7,144 (7,125)	7,937 (8,167)	13,540 (13,552)	320	C ₃₆ H ₃₀ S ₂ N ₄ O ₆ Pd 785,203	Sarı-kah.	0	0,55
Naf Pt	49,452 (49,480)	3,481 (3,460)	6,439 (6,411)	7,317 (7,338)	22,331 (22,323)	371	C ₃₆ H ₃₀ S ₂ N ₄ O ₆ Pt 873,868	Açık kah.	0	0,54
Naf Cu	58,260 (58,248)	4,058 (4,073)	7,562 (7,547)	8,580 (8,568)	8,555 (8,562)	>400	C ₃₆ H ₃₀ S ₂ N ₄ O ₆ Cu 742,333	K. kah.	1,82	5,27
Naf Co	58,594 (58,612)	4,116 (4,099)	7,612 (7,594)	8,675 (8,692)	7,975 (7,988)	>400	C ₃₆ H ₃₀ S ₂ N ₄ O ₆ Co 737,721	Açık kah.	3.88	0,74

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ASLAN, Halime Güzin
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 01/03/1966 İZMİR
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (352) 4374901
 e-mail : ghalime@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Erciyes Üniversitesi /Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı	1993
Lisans	Erciyes Üniversitesi/ Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	1988
Lise	Behice Yazgan Lisesi	1983

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
1989-1990	Sürmene Lisesi	Kimya Öğretmeni
1990-	Erciyes Üni. Fen-Ed.Fak.Kimya Böl.	Uzman

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Akvaryum balıkları, Afrika menekşelerinin değişik renklerini çaprazlama yolu ile elde etmek, ötüş kanaryaları yetiştirmek ve Border cinsi kanarya üretmek.