

**BAZI SÜLFONAMİT TÜREVLERİ VE KOMPLEKSLERİNİN
SENTEZİ, ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ,
YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN (SAR) DEĞERLENDİRİLMESİ**

Neslihan ÖZBEK

**DOKTORA TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MART 2008
ANKARA**

Neslihan ÖZBEK tarafından hazırlanan “BAZI SÜLFONAMİT TÜREVLERİ VE KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ, YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN (SAR) DEĞERLENDİRİLMESİ” adlı bu tezin Doktora tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

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

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

Prof. Dr. Zeynel KILIÇ
Kimya Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Orhan ATAOL
Kimya Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Nurcan KARACAN
Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Perihan GÜRKAN
Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Nihal YÜCEL
Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

.....

Tarih : 07/03/2008

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 bana ait olmayan her türlü ifade ve bilgi kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Neslihan ÖZBEK

**BAZI SÜLFONAMİT TÜREVLERİ VE KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ, YAPI-
AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN (SAR) DEĞERLENDİRİLMESİ
(Doktora Tezi)**

Neslihan ÖZBEK

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Mart 2008

ÖZET

Bu çalışmada, $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-N(CH}_3\text{)-NH}_2$ msmh(1) ile $\text{C}_2\text{H}_5\text{-SO}_2\text{-N(CH}_3\text{)-NH}_2$ esmh(2) sülfonil hidrazitleri, bunların salisilaldehit ve naftaldehitte sentezlenen dört yeni sülfonilhidrazonları, Hsalmsmh(3), Hsalesmh(4), Hnafmsmh(5), Hnafesmh(6) ve kapalı formülleri $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-SO}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-CH}_3$ (burada $n=2, 3, 4, 5$ ve $m= 2, 3$) olan simetrik sülfonamitler(7-12) elde edilmiş ve yapıları element analizi, LCMS, NMR, IR yöntemleri ile aydınlatılmıştır. (6) nolu bileşiğin yapısı tek kristal X-ışını analizi ile belirlenmiştir.

Msmh bileşiğinin *gaz fazındaki* konformasyon analizi DFT/B3LYP/ 6-311G(d) yöntemi ile yapılmış ve 4 enantiomer çifti elde edilmiştir. Ayrıca, NMR kimyasal kayma değerleri GIAO-DFT/B3LYP/6-311 ++G(2d,2p) yöntemi ile gaz fazı ve sulu fazla hesaplanmıştır.

$\text{NiL}_2(13-16)$ ve $\text{CuL}_2(17-20)$ ($\text{L} = \text{salmsmh, salesmh, nafmsmh, nafesmh}$) kompleksleri sentezlenmiş yapıları, element analizi, LCMS, FTIR, iletkenlik ve manyetik duyarlılık ölçümleri ile aydınlatılmıştır.

Organik bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri, *Staphylococcus aureus* ATCC 25953, *Bacillus cereus* RSKK 863, *Listeria monocytogenes* ATCC Li6 (klinik isolat),

Escherichia coli ATCC 11230, *Salmonella enteritidis* ATCC 40376, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 28753 bakterileri ile *Candida albicans* (klinik isolat) mayasına karşı disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile belirlenmiştir. Bileşikler Gram-negatif bakterilere karşı daha yüksek, Gram-pozitif bakterilere karşı daha düşük ve sülfonil hidrazit > sülfonamit > sülfonilhidrazon sırasında geniş spektrumlu aktivite göstermiştir.

Simetrik sülfonamitlerin SAR (yapı-aktivite ilişkisi), LUMO, logP, MW, MV, MR, SA, $\Delta H_{olş}$, ΔH_{hid} , W, Sz, WP, HI gibi on üç parametre kullanılarak incelenmiştir. logP, Wiener (W) ve Szeged (Sz) indisleri gibi topolojik parametrelerle iyi korelasyon elde edilmiştir.

Bilim Kodu : 201.1.005

Anahtar Kelimeler :sülfonamitler, sülfonilhidrazitler, sülfonilhidrazonlar, antimikrobiyal aktivite, Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri, konformasyon, kimyasal kayma, DFT, GIAO, SAR, MİK.

Sayfa Adedi :170

Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Nurcan KARACAN

**SYNTHESIS OF SOME SULFONAMIDE DERIVATIVES AND THEIR
COMPLEXES, EXAMINATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITIES,
EVALUATION OF STRUCTRE-ACTIVITY RELATIONSHIP (SAR)
(Ph. D. Thesis)**

Neslihan ÖZBEK

**GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
March 2008**

ABSTRACT

In this study, $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-N(CH}_3\text{)-NH}_2$ msmh(1) and $\text{C}_2\text{H}_5\text{-SO}_2\text{-N(CH}_3\text{)-NH}_2$ esmh(2) sulfonyl hydrazides, their four new sulfonylhydrazone with salicylaldehyde and 2-hydroxy-1-naphthaldehyde, Hsalmsmh(3), Hsalesmh(4), Hnafmsmh(5), Hnafesmh(6), and symmetric sulfonamides(7-12) with general formula $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-SO}_2\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-CH}_3$ (where $n = 2, 3, 4, 5$ and $m = 2, 3$) were obtained and their structures were investigated by elemental analysis, LCMS, NMR, IR techniques. Structure of (6) was examined by single crystal X-ray analysis.

Conformational analysis of msmh(1) in *gas phase* was performed with DFT/B3LYP/ 6-311G(d) method and four enantimer pairs were obtained. In addition, NMR chemical shifting value were calculated with GIAO-DFT/B3LYP/6-311 ++G(2d,2p) method in *gas* and *aqua* phases.

NiL_2 (13-16) and CuL_2 (17-20) ($\text{L} = \text{salmsmh, salesmh, nafmsmh, nafesmh}$) complexes were synthesized and their structure were characterized by LCMS, FTIR, conductivity and magnetic susceptibility techniques.

Antimicrobial activity of organic compounds were evaluated *in vitro* against *Staphylococcus aureus* ATCC 25953, *Bacillus cereus* RSKK 863, *Listeria monocytogenes* ATCC Li6 (clinic isolate), *Escherichia coli* ATCC 11230, *Salmonella enteritidis* ATCC 40376, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 bacteria and *Candida albicans* (clinic isolate) yeast by paper disc diffusion and microdilution methods. Compounds exhibit a broad spectrum of activity highly against Gram-negative bacteria and less active Gram-positive bacteria in the order sulfonyl hydrazides> sulfonamides> sulfonylhydrazone.

SAR (Structure Activity Relationship) was performed for six symmetric sulfonamides using twelve parameters as LUMO, logP, MW, MV, MR, SA, ΔH_{ols} , ΔH_{hid} , W, Sz, WP, HI. Good correlations were obtained logP and topological indices like distance-based Wiener (W) and Szeged (Sz) indices.

Science Code : 201.1.005

Key Words :sulfonamides, sulfonyl hydrazides, sulfonylhydrazone, antimicrobial activity Ni(II) and Cu(II) complexes, conformation, chemical shifting, DFT, GIAO, SAR, MIC.

Page Number : 170

Adviser : Prof. Dr. Nurcan KARACAN

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında her türlü destek ve ilgisini gördüğüm değerli bilgi ve tecrübeleri ile bana yön veren danışman hocam, Prof. Dr. Nurcan KARACAN'a şükranlarımı sunarım.

Deneylerim sırasında laboratuvarlarında çalışma imkanı veren ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Zeynel KILIÇ'a ve Prof. Dr. Orhan ATAKOL'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana destek olan sevgili arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Selen BİLGE'ye, Yrd.Doç. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR'e ve Yrd.Doç. Dr. Ayla BALABAN GÜNDÜZALP'e teşekkür ederim.

Yoğun çalışmalarım sırasında gösterdiği anlayış, verdiği yoğun destekten dolayı canımdan çok sevdiğim anneme ve varlığı ile bana mutluluk veren sevgili oğlum EGE'ye şükranlarımı sunarım..

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xvi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xviii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xxi
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMA.....	7
2.1 Sülfonamitler.....	7
2.1.1. Sistemik enfeksiyonlar	7
2.1.2. Üriner organ enfeksiyonları	7
2.1.3. <i>Nocardia asteroides</i> enfeksiyonu.....	8
2.1.4. <i>Toxoplasma gondii</i> enfeksiyonu	8
2.1.5. <i>Mycobacterium leprae</i> enfeksiyonu.....	8
2.1.6..Diğer enfeksiyonlar.....	8
2.2. Etki Mekanizması	9
2.3. Yapı- Aktivite İlişkisi.....	11
2.4. Sülfonamit Türevlerinin Hazırlanması	12
2.4.1. N ¹ - Heterosiklik Sülfonilamitler.....	13
2.4.2. N ¹ -asetilsülfonamitler	14

	Sayfa
2.4.3. N ¹ -Heterosilik-N ⁴ asetilsülfonamit	14
2.4.4. Diğer Türevler	14
2.5. Fizikokimyasal Özellikler	15
2.6. Sülfonamit Kompleksleri	17
2.7. Yapı-Aktiflik İlişkileri	21
2.8. Literatür Taraması	25
2.8.1. Metansülfonil-1-metilhidrazin (1).....	25
2.8.2. Etansülfonil-1-metilhidrazin (2).....	26
2.8.3. N,N'- dimetilenbis(propansülfonamit) (7).....	26
2.8.4. N,N'- trimetilenbis(propansülfonamit) ve N,N'- tetrametilenbis(propan sülfonamit) (8-9)	26
2.8.5 N,N'-trimetilenbis(bütansülfonamit) (10).....	26
2.8.6. N,N'-tetrametilenbis(bütansülfonamit) ve (N,N'-pentametilenbis (bütansülfonamit) (11-12)	26
3. MATERYAL VE METOD	27
3.1. Materyaller	27
3.2. Kullanılan Cihazlar	28
3.3. Antimikrobiyal Duyarlık Testleri	29
3.3.1. Bileşiklerin Stok Çözeltilerinin hazırlanması	29
3.3.2. Test mikroorganizmaları.....	29
3.4. Besiyerlerinin Hazırlanışı	30
3.4.1. Nutrient broth besiyeri hazırlanması.....	30
3.4.2. YEPD Broth ve agar besiyeri hazırlanması.....	30
3.4.3. Müller-Hinton Agar besiyeri hazırlanması.....	30

	Sayfa
3.5. Ligantların Sentez Yöntemi	30
3.6. Hesaplamalar	31
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	32
4.1. Ligantlar ve Komplekslerinin Sentezi.....	32
4.1.1. Metansülfonik asit, 1-metilhidrazit(1) sentezi	32
4.1.2. Etansülfonik asit, 1-metilhidrazit(2) sentezi	32
4.1.3. Salisilaldehit metansülfonil, 1-metilhidrazon (Hsalmsmh) (3) sentezi.....	33
4.1.4. Salisilaldehit etansülfonik asit, 1-metilhidrazon (Hsalesmh) (4) sentezi.....	33
4.1.5. 2-Hidroksi-1-naftaldehit metansülfonik asit, 1-metilhidrazon (Hnafmsmh) (5) sentezi.....	33
4.1.6. 2-Hidroksi-1-naftaldehit etansülfonik asit, 1-metilhidrazon (Hnafesmh) (6) sentezi.....	34
4.1.7. N,N'- dimetilenbis(propansülfonamit) (7) sentezi.....	34
4.1.8 N,N'- trimetilenbis(propansülfonamit) (8) sentezi	35
4.1.9. N,N'- tetrametilenbis(propansülfonamit) (9) sentezi.....	35
4.1.10. N,N'-trimetilenbis(bütansülfonamit) (10) sentezi.....	36
4.1.11 N,N'-tetrametilenbis(bütansülfonamit) (11) sentezi	36
4.1.12 . N,N'-pentametilenbis(bütansülfonamit) (12) sentezi	37
4.1.13 Bis(salisilaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato) nikel(II) (13) sentezi.....	37
4.1.14 Bis(salisilaldehittetansülfonil-1-metilhidrazonato) nikel(II) (14) sentezi.....	37
4.1.15 Bis(2-hidroksinaftaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato) nikel(II) (15) sentezi.....	38

	Sayfa
4.1.16 Bis(2-hidroksinaftaldehitetansülfonil-1-metilhidrazonato) nikel(II)(16) sentezi	38
4.1.17 Bis(salisilaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato) bakır(II) (17) sentezi	39
4.1.18. Bis(salisilaldehitetansülfonil-1-metilhidrazonato) bakır(II) (18) sentezi	39
4.1.19. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato) bakır(II) (19) sentezi	40
4.1.20. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitetansülfonil-1-metilhidrazonato) bakır(II), (20) sentezi	40
4.2. Antimikrobiyal Duyarlık Testleri.....	40
4.2.1. Broth Mikrodilüsyon Testi (MİK)	40
4.2.2. Disk Difüzyon Testi	41
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	45
5.1. Ligantların Yapılarının Aydınlatılması	45
5.1.1. Metansülfonik asit, 1-metilhidrazit(1)	45
5.1.2. Etansülfonik asit, 1-metilhidrazit(2)	49
5.1.3 . Salisilaldehit metansülfonil, 1-metilhidrazon (Hsalmsmh)(3).....	50
5.1.4. Salisilaldehit etansülfonik asit, 1-metilhidrazon (Hsalesmh) (4).....	53
5.1.5. 2-Hidroksi-1-naftaldehit metansülfonik asit, 1-metilhidrazon (Hnafmsmh) (5).....	54
5.1.6. 2-Hidroksi-1-naftaldehit etansülfonik asit, 1-metilhidrazon (Hnafesmh) (6)	56
5.1.7. N,N'- dimetilenbis(propansülfonamit) (7).....	59
5.1.8 N,N'- trimetilenbis(propansülfonamit) (8).....	61
5.1.9. N,N'- tetrametilenbis(propansülfonamit) (9).....	62

	Sayfa
5.1.10. N,N'-trimetilenbis(bütansülfonamit) (10).....	64
5.1.11 N,N'-tetrametilenbis(bütansülfonamit) (11)	66
5.1.12. N,N'-pentametilenbis(bütansülfonamit) (12).....	67
5.2. Komplekslerin Sonuçları.....	68
5.2.1 Bis(salisilaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato) nikel(II) (13) sentezi.....	68
5.2.2. Bis(salisilaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato) nikel(II) (14) sentezi.....	70
5.2.3. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato) nikel(II) (15) sentezi.....	71
5.2.4. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato) nikel(II)(16) sentezi	72
5.2.5. Bis(salisilaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato) bakır(II) (17) sentezi	73
5.2.6.. Bis(salisilaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato) bakır(II) (18) sentezi	75
5.2.7. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato) bakır(II) (19) sentezi	76
5.2.8. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato) bakır(II), (20) sentezi	77
5.3. Antimikrobial Aktivite Sonuçları.....	79
5.4. Sülfonamitlerin Yapı-Aktivite İlişkisi.....	82
6. SONUÇLAR	88
KAYNAKLAR	89
EKLER.....	98
EK-1 (1) nolu bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu.....	99
EK-2 (1) nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	100
EK-3 (1) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	101

Sayfa

EK-4 (1) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	102
EK-5 (2) nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu.....	103
EK-6 (2) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu.....	104
EK-7 (2) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	105
EK-8 (2) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu.....	106
EK-9 (3) nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu.....	107
EK-10 (3) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu.....	108
EK-11 (3) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	109
EK-12 (3) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	110
EK-13 (4) nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu.....	111
EK-14 (4) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu	113
EK-15 (4) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	114
EK-16 (4) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	115
EK-17 (5) nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu.....	116
EK-18 (5) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu.....	117
EK-19 (5) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	118
EK-20 (5) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	119
EK-21 (6) nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu.....	120
EK-22 (6) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu.....	122
EK-23 (6) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	123
EK-24 (6) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	124
EK-25 (7) nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu.....	125
EK-26 (7) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu.....	126
EK-27 (7) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu.....	127
EK-28 (7) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	128
EK-29 (8) nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu.....	129
EK-30 (8) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu.....	131
EK-31 (8) nolu bileşiğin HETCOR Spektrumu	132
EK-32 (8) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	133
EK 33 (8) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu.....	134
EK-34 (9) nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu.....	135
EK-35 (9) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu.....	136
EK-36 (9) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	137
EK-37 (9) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	138
EK-38 (10) nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	139
EK-39 (10) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu.....	141
EK-40 (10) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	142
EK-41 (10) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	143
EK-42 (11) nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu.....	144
EK-43 (11) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu.....	145
EK-44 (11) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	146
EK-45 (11) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	147
EK-46 (12) nolu bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu.....	148
EK-47 (12) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu.....	150
EK-48 (12) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	151

Sayfa

EK-49 (12) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	152
EK-50 (13) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	153
EK-51 (13) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	154
EK-52 (14) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	155
EK-53 (14) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	156
EK-54 (15) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	157
EK-55 (15) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	158
EK-56 (16) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	159
EK-57 (16) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	160
EK-58 (17) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	161
EK-59 (17) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	162
EK-60 (18) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	163
EK-61 (18) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	164
EK-62 (19) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	165
EK-63 (19) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	166
EK-64 (20) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	167
EK-65 (20) nolu bileşiğin Kütle Spektrumu	168
ÖZGEÇMİŞ.....	169

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Ampirik moleküler diskriptörlerin sınıflandırılması.....	23
Çizelge 2.2. Teorik moleküler diskriptörlerin genel sınıflandırılması.....	24
Çizelge 3.1 Kimyasal maddelerin listesi.....	27
Çizelge 3.2 Yapı aydınlatılmasında kullanılan cihazlar.....	28
Çizelge 4.1. Ligantlara ve komplekslerine ait element analiz sonuçları ve fiziksel özellikleri.....	42
Çizelge 5.1. Konformerlerin DFT/ B3LYP/ 6-311G(d) ile hesaplanmış enerjileri ...	46
Çizelge 5.2. (1) ve (2) nolu bileşiklerin denel ve teorik kimyasal kayma verileri....	48
Çizelge 5.3. (3) ve (4) nolu bileşiklerin ¹ H-NMR kimyasal kayma değerleri (δ,ppm)	51
Çizelge 5.4. (3) ve (4) nolu bileşiklerin ¹³ C-NMR kimyasal kayma değerleri (δ, ppm).....	52
Çizelge 5.5. (3) ve (4) nolu bileşiğin IR spektrum değerleri (cm ⁻¹).....	52
Çizelge 5.6. (5) ve (6) nolu bileşiklerin ¹ H-NMR değerleri.....	55
Çizelge 5.7. (5) ve (6) nolu bileşiklerin ¹³ C-NMR değerleri	55
Çizelge 5.8. (5) ve (6) nolu bileşiğin IR spektrum değerleri (cm ⁻¹)	56
Çizelge5.9. Bileşik (6)'ün bağ uzunlukları (Å ⁰) ve bağ açıları (°).....	58
Çizelge 5.10. (7-9) nolu bileşiklerin ¹ H-NMR değerleri (δ, ppm).....	60
Çizelge5.11. (7-9) nolu bileşiklerin ¹³ C-NMR değerleri (δ ppm).....	60
Çizelge 5.12. (7-9) nolu bileşiklerin IR spektrum değerleri (cm ⁻¹)	61
Çizelge5.13. (10-12) nolu bileşiklerin ¹ H-NMR değerleri(δppm).....	64
Çizelge 5.14. (10-12) nolu bileşiklerin ¹³ C-NMR değerleri (δppm).....	65

Çizelge	Sayfa
Çizelge 5.15. (10-12) nolu bileşiklerin IR spektrum değerleri (cm^{-1}).....	66
Çizelge 5.16 (13-16)nolu bileşiklerin IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1}).....	73
Çizelge 5.17. (17-20) nolu bileşiklerin IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1}).....	78
Çizelge 5.18. Sülfonilhidrazitlerin (1-2) MİK değerleri ($\mu\text{g/mL}$)	79
Çizelge 5.19. . Bileşiklerin disk difüzyon metodu ile ölçülen zon çapları (mm)	80
Çizelge 5.20. Sülfonamitlerin MİK değerleri ($\mu\text{g/mL}$).....	81
Çizelge 5.21. Sülfonamitlerin disk difüzyon metodu ile zon çapları (mm).....	81
Çizelge 5.22 . Sülfonamitlerin hesaplanan fiziksel özellikleri	83
Çizelge 5.23. <i>S.aureus</i> ATCC 25953 bakterisi için korelasyon katsayıları	85
Çizelge 5.24. <i>B cereus</i> RSKK 863 bakterisi için korelasyon katsayıları.....	87
Çizelge 5.25. <i>E.coli</i> ATCC 11230 bakterisi için korelasyon katsayıları.....	87
Çizelge 5.26. <i>L. monocytogenes</i> Li6 (izole) bakterisi için korelasyon katsayıları	87
Çizelge 5.27. <i>C. Albicans</i> (izole) mayası için korelasyon katsayıları.....	87

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Prontosil ve 4-aminobenzen Sülfonamit moleküllerinin yapısı.....	1
Şekil 1.2. Bazı Sülfonamitlerin yapıları.....	2
Şekil 1.3. Bazı yeni nesil Sülfonamit ilaçları	2
Şekil 1.4. Sentezlenen bileşikler	5
Şekil 1.5. Sentezlenen kompleksler	6
Şekil 2.1. Dapson molekülünün yapısı.....	8
Şekil 2.2. Sülfonamitlerin etki mekanizması	10
Şekil 2.3. Trimethoprim açık yapısı.....	11
Şekil 2.4. Mafenidin ve metil p-amidinofenil Sülfonun yapısı	12
Şekil 2.5. Sülfonamitlerin sentez yöntemi	12
Şekil 2.6. Sülfaklorpiridazin ve Sülfametoksipiridazin sentezi	13
Şekil 2.7. Sülfoguanidinden Sülfometazin sentezi	14
Şekil 2.8. Dapson bileşiğinin sentezi	15
Şekil 2.9. N-2-piridinsülfonamit ligandının kobalt(II) kompleksler.....	18
Şekil 2.10. 2-piridinsülfonamit kristali (a)ve tautomeri (b).....	18
Şekil 2.11. N-2-piridinsülfonamit ligandının bakır(II) kompleksleri	19
Şekil 2.12. Sülfametiazol ve Cu(II) kompleksi.....	19
Şekil 2.13. Sülfonamidat karşıt iyonu.....	20
Şekil 2.14. [Cu(qnsa) ₂].DMF komplekslerinin ORTEP diyagramı.....	21
Şekil 2.15. [Ni(Ms6mepy) ₂ bipy].’in moleküler yapısı.....	21
Şekil 2.16. QSAR/QSPR diyagramı	23

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. Bileşiklerin sentezine ilişkin tepkime şeması.....	31
Şekil 5.1. C4-S1-N5-C12 torsiyon açısına ait 1D Potansiyel Enerji Yüzeyi grafiği.....	46
Şekil 5.2 (1) nolu bileşiğin gaz fazında hesaplanmış konformerleri.....	47
Şekil 5.3. (2) nolu bileşiğin 3D yapısı.....	49
Şekil 5.4. (3) nolu bileşiğin 3-D yapısı	50
Şekil 5.5. (3) ve (4) nolu sülfonil hidrazonların numaralandırılması.....	50
Şekil 5.6. (4) nolu bileşiğin 3-D yapısı	53
Şekil 5.7. (5) nolu bileşiğin 3-D yapısı	54
Şekil 5.8. (5) ve (6) numaralı sülfonil hidrazonların numaralandırılması.....	54
Şekil 5.9. Bileşik (6)'nın kristal yapısı	57
Şekil 5.10. Bileşik (6)'nın paketlenme diyagramı	57
Şekil 5.11. (7) nolu bileşiğin 3-D yapısı	59
Şekil 5.12. (8) nolu bileşiğin 3-D yapısı	61
Şekil 5.13. (9) nolu bileşiğin 3-D yapısı	62
Şekil 5.14. (10) nolu bileşiğin 3-D yapısı	64
Şekil 5.15. (11) nolu bileşiğin 3-D yapısı	66
Şekil 5.16. (12) nolu bileşiğin 3-D yapısı	67
Şekil 5.17. Ni(salmsmh) ₂ kompleksinin 3-D yapısı.....	68
Şekil 5.18. Ni(salesmh) ₂ kompleksinin 3-D yapısı	70
Şekil 5.19. Ni(nafmsmh) ₂ kompleksinin 3-D yapısı	71
Şekil 5.20. Ni(nafesmh) ₂ kompleksinin 3-D yapısı	72
Şekil 5.21. Cu(salmsmh) ₂ kompleksinin 3-D yapısı	73

Şekil	Sayfa
Şekil 5.22. Cu(salesmh) ₂ kompleksinin 3-D yapısı.	75
Şekil 5.23. Cu(nafmsmh) ₂ kompleksinin 3-D yapısı	76
Şekil 5.24. Cu(nafesmh) ₂ kompleksinin 3-D yapısı	77
Şekil 5.25. <i>S.aureus</i> ATCC 25953 bakterisinde antimikrobiyal aktivite ile parametre grafikleri.....	85

SİMGE VE KISALTMALAR

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

Simgeler

Açıklama

ν	Gerilme titreşimi
δ	Düzlem içi bükülme titreşimi
m	Orta şiddetli titreşim
s	Şiddetli titreşim
w	Zayıf titreşim
s	Tekli pik
d	İkili pik
t	Üçlü pik
m	Çoklu pik
d_6 -DMSO	Dötörodimetilsülfoksit
$CDCl_3$	Dötörokloroform
μ	Manyetik moment

Kısaltmalar

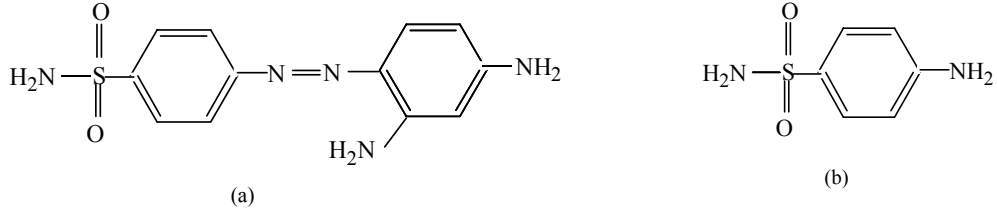
Açıklama

NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
LC-MS	Sıvı Kromatografi Kütle Spektroskopisi
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
HETCOR	Heteronükleer Korelasyon Spektroskopisi
DFT	Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi
B3LYP	LYP korelasyon enerjili üç parametrelili Becke karma modeli
PM3	Parameterized Austin Model 3

Kısaltmalar	Açıklama
PABA	Para-aminobenzoikasit
DHPS	Dihidropteroat sintaz
DHPT-PP	6-hidroksimetil-7,8-dihidropterin-pirofosfat
DHFS	Dihidrofolat sintaz
DHFR	Dihidrofolat redüktaz

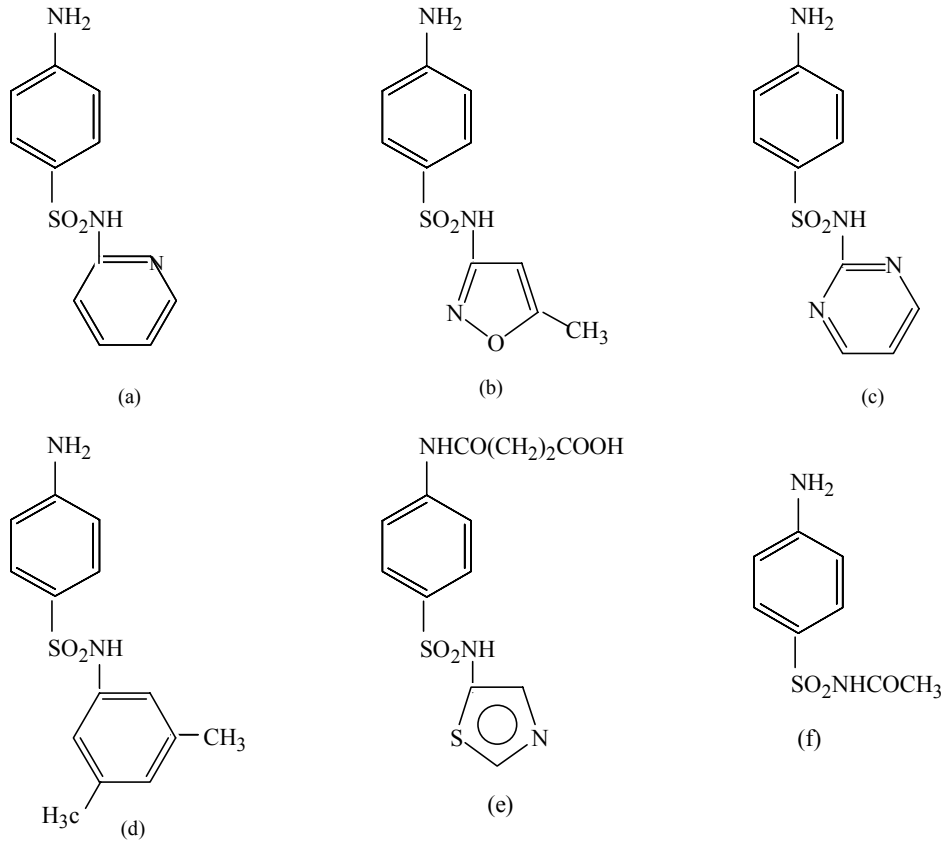
1. GİRİŞ

1932’de Alman kimyacılar, Klarer ve Mietzch yün polenleri üzerine bağlanan prontosil (Şekil 1.1a) adlı bileşiği sentezlemiş, 1935’de Gerhard Domagk ve arkadaşları bu bileşiği hasta fareler üzerinde deneyerek *steptococcus*lardan ileri gelen enfeksiyonların tedavisinde kullanılacağını göstermiştir[1,2]. Kemoterapide ilk adım olarak kabul edilen bu keşfinden dolayı Domagk 1939 da Nobel Tıp ödülünü almıştır. 1936 yılında Fransa’da Jacques ve Thérèse Trefouel ekibi Pastör Enstitüsü’nde Prontosilin sülfanilamite (Şekil 1.1b) metabolize olduğunu bulmuştur. Bundan sonra antimikrobiyal aktivite özelliğinin iyileştirilmesi amacıyla yönelik olarak, sülfonilamitteki SO₂ grubuna bağlı primer amine çeşitli süstitüentler takılarak binlerce türev sentezlenmiştir. Bunlardan bazıları Şekil 1.2 de verilmiştir.



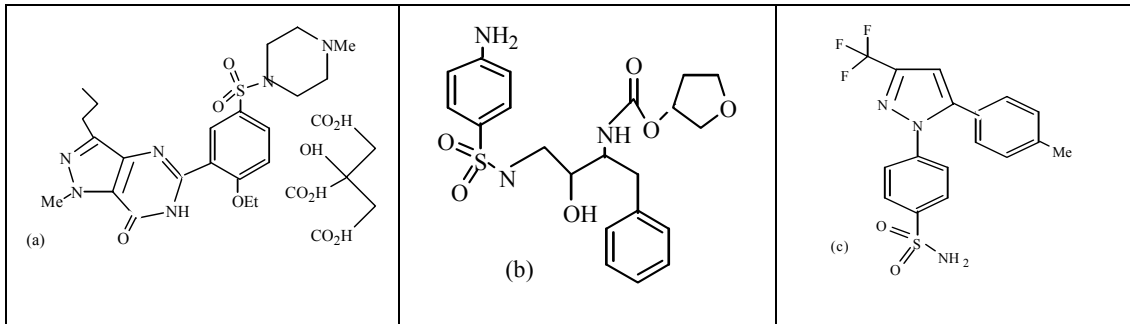
Şekil 1.1. Prontosil ve 4-aminobenzenesülfonamit moleküllerinin yapısı

DHPS (*dihydropteroat sintaz*) enzim inhibitörü olan klasik sülfonamitler geniş spektrumlu antibiyotiklerdir, maliyetlerinin düşük oluşu, düşük toksisite göstermesi nedeniyle uzun yıllar çok sayıda enfeksiyon tedavisinde kullanılmışlardır [3]. Bakterilerin direnç kazanmaları nedeniyle günümüzde trimetopirim, tetoksoprim veya diaminopirimidin gibi *dihydrofolat redüktaz* inhibitörleriyle kombine edilmiş karışımları şeklinde daha çok idrar yolu enfeksiyonları, toksoplazmozis ve nokardiyoz enfeksiyonlarında kullanılmaktadır.



Şekil 1.2. Bazı sülfonamidlerin yapıları (a) Sülfapiridin (b) Sülfametoksazol (c) sülfadiazin (d) Sülfamethazin (e) Süksinilsülfatiyazol (f) Sülfasetamit

–SO₂NH₂ fonksiyonel grubuna farklı grup ve sübstitüentler takılarak elde edilen yeni nesil sülfonamidler farklı enzim inhibitör özelliği göstermektedirler. Örnek olarak PDE5 (*fosfodiesteraz tip 5*) inhibitörü olan Sildenafil Sitrat (Viagra®) [4-5], HIV-I *aspartil proteas* inhibitörü olan ve AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan Amprenavir (Agenerase®) [6,7], COX-2 inhibitörü olan osteoartritis, romatoid artritis tedavisinde Celecoxib (Celebrex®) [8] verilebilir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Bazı yeni nesil Sülf ilaçları (a) Viagra®, (b) Agenerase®, (c) Celebrex®

HIV virüsünün hızla yayılması, SARS gibi yeni patojen bakterilerin ortaya çıkması, bakterilerin mevcut ilaçlara karşı direnç kazanmış olması (MDR *Mycobacterium tuberculosis* ve “vankomisin” dirençli *Staphylococcus aureus*) gibi nedenler enfeksiyon hastalıklarını insan sağlığını tehdit eder boyuta getirmiştir. Ayrıca *Bacillus anthracis* ve *Yersinia pestis* gibi bakterilerin biyoterörizm amaçlı kullanılması enfeksiyon hastalıkları ile ilgili yeni çalışmaların yapılmasını zorunlu kılmıştır. Bu konuda çalışmalar hem antimikrobiyal aktivite gösteren yeni ilaçların sentezlenmesi hem de patojen bakterilerde yeni hedef enzimlerin tespiti şeklinde iki koldan yürümektedir[9,10].

Klasik sülfonamidlerde benzen halkasının *para*- konumunda amino grubunun bulunması esastır [11]. Bakterilerin bu yapılarla direnç geliştirmesi nedeniyle antimikrobiyal aktivite gösteren farklı sülfonamid türevlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda sülfonamid türevlerinden sülfonil hidrazitler, sülfonil hidrazonlar ile iki tane sekonder amin içeren yeni simetrik sülfonamidler sentezlenmesi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi planlanmıştır. Daha önceki çalışmalarımızda metansülfonik asit 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 bunların insan melanoma hücresi SK-MEL 3 e karşı antineoplastik etki gösterdiği tespit edilmiştir[12]. Bu çalışmada sentezlenen bileşikler ve komplekslerin listesi aşağıda verilmektedir.

(1) Metansülfonik asit-1-metilhidrazit

(2) Etansülfonik asit-1-metilhidrazit

Bu bileşikler salisil aldehit ve 2-hidroksi-1-naftaldehit ile tepkimeye sokularak dört yeni sülfonilhidrazon sentezlenmiştir.

(3) Salisilaldehit metansülfonil-1-metilhidrazon (Hsalmsmh)

(4) Salisilaldehit etansülfonik asit-1-metilhidrazon (Hsalesmh)

(5) 2-Hidroksi-1-naftaldehit metansülfonik asit-1-metilhidrazon (Hnafmsmh)

(6) 2-Hidroksi-1-naftaldehit etansülfonik asit-1-metilhidrazon (Hnafesmh)

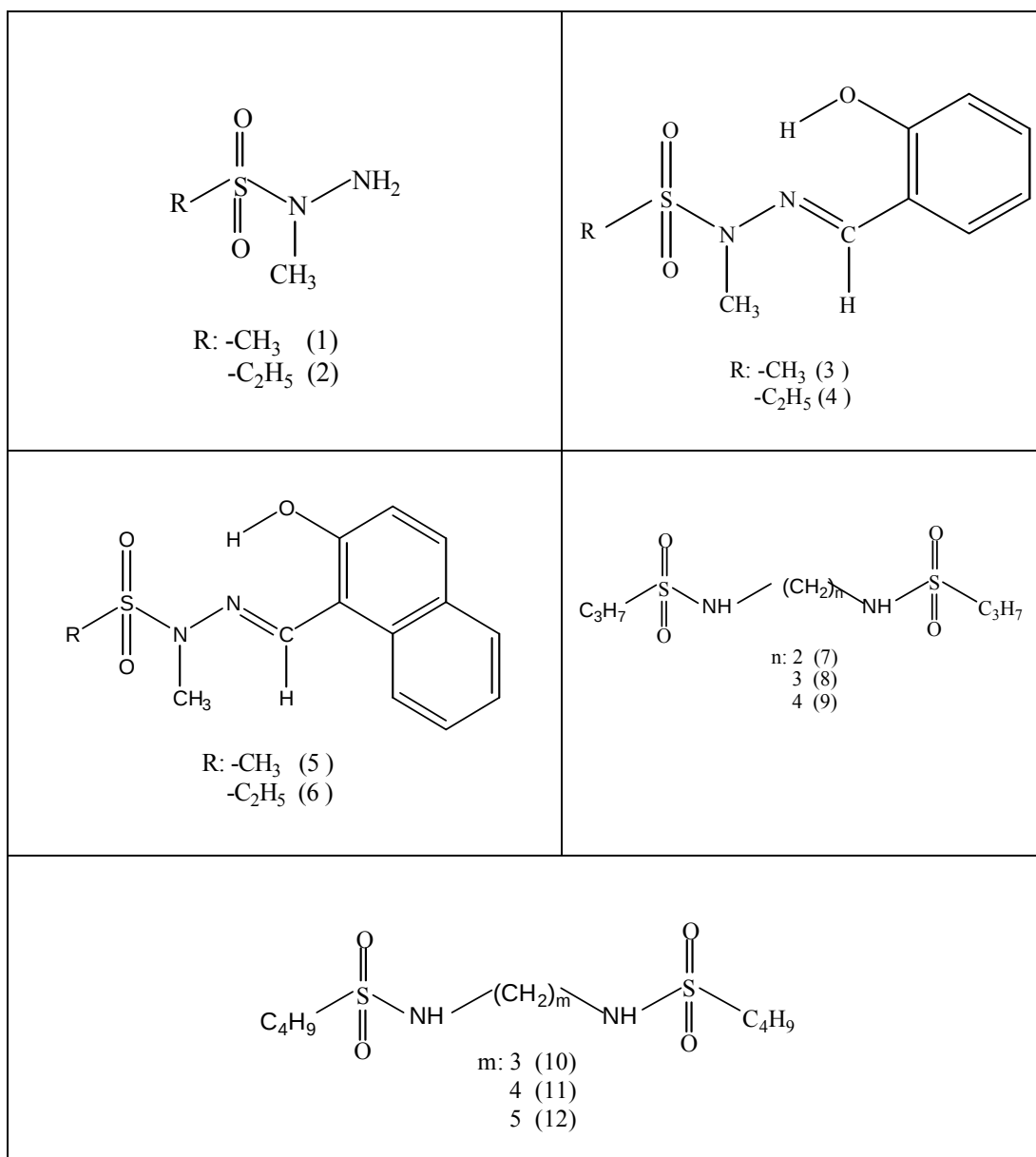
Ayrıca üç simetrik amin kullanılarak altı tane simetrik sülfonamit türevi elde edilmiştir.

- (7) N,N'- dimetilenbis(propansülfonamit)
- (8) N,N'- trimetilenbis(propansülfonamit)
- (9) N,N'- tetrametilenbis(propansülfonamit)
- (10) N,N'-trimetilenbis(bütansülfonamit)
- (11) N,N'-tetrametilenbis(bütansülfonamit)
- (12) N,N'-pentametilenbis(bütansülfonamit)

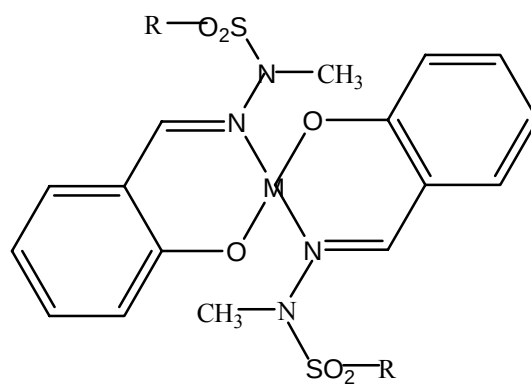
Bileşiklerin yapısı element analizi, LCMS, NMR, IR teknikleri ile aydınlatılmıştır. Ayrıca, sülfonilhidrazonların Ni(II) ve, Cu(II) metal katyonları ile aşağıda isimleri verilen ML_2 kapalı formülündeki kompleksleri elde edilmiş ve yapıları LCMS, FTIR, iletkenlik ve manyetik duyarlılık ölçümleri ile aydınlatılmıştır.

- (13) Bis(salisilaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato)nikel(II)
- (14) Bis(salisilaldehittetansülfonil-1-metilhidrazonato)nikel(II)
- (15) Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato)nikel(II)
- (16) Bis(2-hidroksi-1-naftaldehittetansülfonil-1-metilhidrazonato)nikel(II)
- (17) Bis(salisilaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II)
- (18) Bis(salisilaldehittetansülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II)
- (19) Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II)
- (20) Bis(2-hidroksi-1-naftaldehittetansülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II)

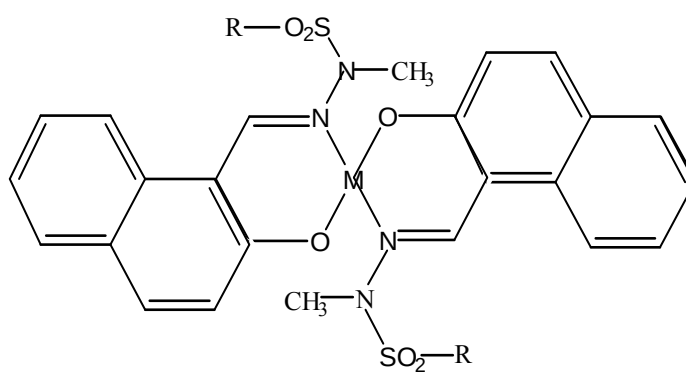
Sülfonamit ve sülfonilhidrazitlerin antimikrobiyal aktiviteleri hem mikrodilüsyon hem de disk difüzyon yöntemi, sülfonilhidrazonların sadece disk difüzyon yöntemi ile *Staphylococcus aureus* ATCC 25953, *Bacillus cereus* RSKK 863, *Listeria monocytogenes* ATCC Li6 (isolate), *Escherichia coli* ATCC 11230, *Salmonella enteritidis* ATCC 40376, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* (klinik izolat) lara karşı belirlenmiştir. logP, LUMO, MW, MV, MR SA $\Delta H_{olş}$, ΔH_{hid} , Sz, WP, HI parametreleri kullanılarak yapı-aktivite ilişkileri değerlendirilmiştir.



Şekil 1.4. Sentezlenen bileşikler



M: Cu(II) , Ni(II)



M: Cu(II) , Ni(II)

R: -CH₃,
-C₂H₅

Şekil 1.5. Sentezlenen kompleksler

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMA

2.1. Sülfonamitler

Sülfonamitler insanlarda bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde sistematik olarak kullanılan ilk ilaç grubudur ve bakteriyostatik (bakterinin üremesini engeller) olarak etki ederler. Önceleri sülfanilamitin farmakafor (reseptöre bağlanan ve molekülün biyolojik aktifliğinden sorumlu olan molekül içindeki atom grupları) olduğu zannedilmiştir. Daha sonra yapılan *in vitro* çalışmalarla farmakaforun “sülfonamit” olduğu anlaşılmıştır. Sülfonilamitin SO₂ grubuna bağlı NH₂ grubuna çeşitli sübstitüentler takılarak pek çok ikinci nesil SÜLFA ilaçları elde edilmiştir. Aşağıda sülf ilaçlarının günümüzde kullanıldığı enfeksiyon çeşitleri verilmektedir.

2.1.1. Sistemik enfeksiyonlar

Günümüzde sülfonamitler, sistemik (bütün vücudu etkileyen) enfeksiyonların tedavisinde Pirimetamin (*dihidrofolat redüktaz* inhibitörü) ile kombine olarak kullanılmaktadır. Co-trimetazol çocuklarda pnömoni (akciğer iltihabı) hastalığının tedavisinde önemli bir yere sahiptir[13]. TMP-sülf (veya Co-trimoksazol) bir antibiyotik kombinasyonudur ve trimetoprim ile sülfametoksazolün (1:5) oranında karıştırılmasından elde edilir. Piyasada Septrin® ve Bactrim® markaları ile satılmaktadır. Solunum yolu, mide, bağırsak ve böbrek enfeksiyonlarında da kullanılır.

2.1.2. Üriner sistem enfeksiyonları

Sülfisoksazol, sulfametoksazol, sülfadiazin, sülfamethizol ve Co-trimoksazol üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde geniş ölçüde kullanılırlar. Bu bileşikler kısa sürede etki ederler ve yüksek çözünürlüğe sahiptirler[14]. Sülfisoksazol bileşiğinin eritromisin veya fenazopridin ile kombinasyonları da kullanılmaktadır.

2.1.3. *Nocardia asteroides* enfeksiyonu

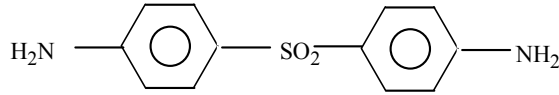
Necordiosis, akıntılı deri yaralarına, göğüs boşluğunda sıvı toplanmasına sebep olabilen bir hastalıktır. Tedavisinde başta Co-trimoksazol olmak üzere çeşitli Sülf ilaçları kullanılmaktadır[15].

2.1.4. *Toxoplasma gondii* enfeksiyonu

Toksoplazmozis hastalığının tedavisinde sülfadiazin kullanılır.

2.1.5. *Mycobacterium leprae* enfeksiyonu

Cüzzam hastalığına neden olan bakterinin diğer adı Hansen basilidir. Tedavisinde Dapson(diamino-difenil sülfon) ilacı kullanılır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Dapson molekülünün yapısı

2.1.6. Diğer enfeksiyonlar

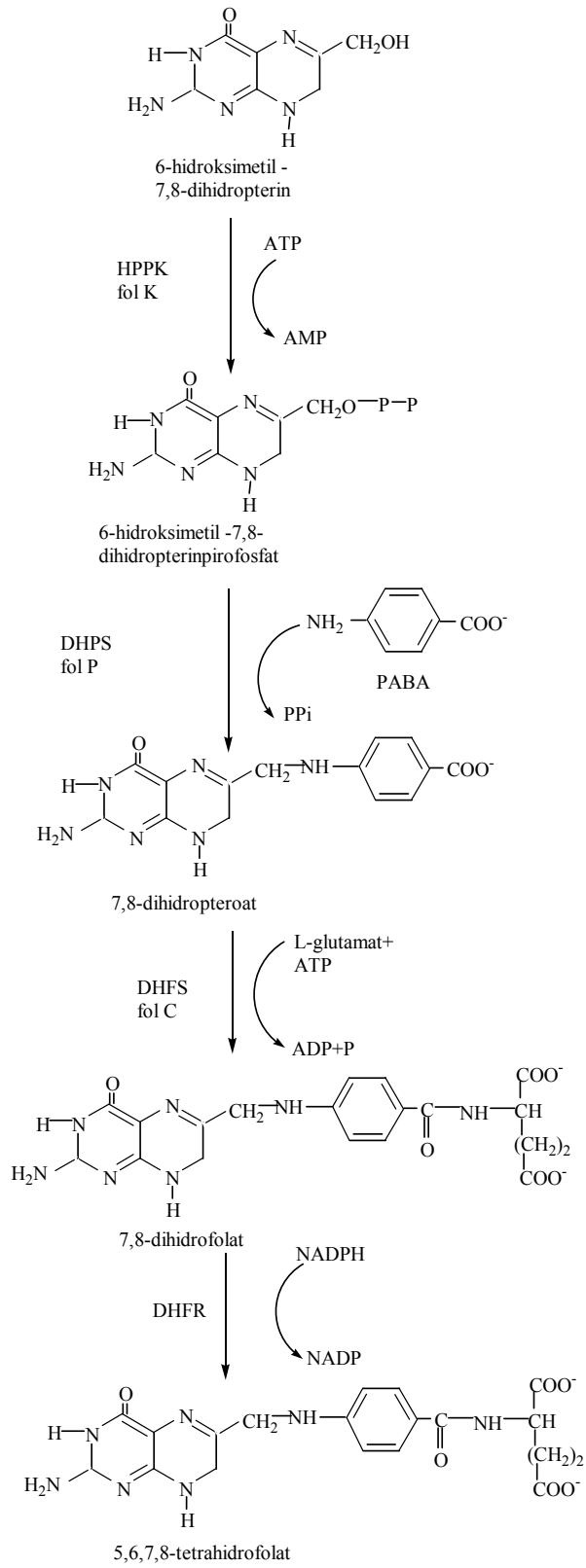
Tropheryma whippelii bakterisinin neden olduğu Whipple hastalığının (ince bağırsağın mukoza çeperini etkileyerek, bağırsak duvarı içerisinde küçük lezyonlar oluşturur) tedavisinde Co-trimoksazol; yanıklarda bakteri oluşumunu önlemek için “Gümüş sülfadiazin” (Silvaden® veya Termazen®); akvaryumları bakteri, mantar ve protozoa oluşumundan korumak amacıyla Sülfatiazol; kulak enfeksiyonlarında Sülfisoksazol ilacının Eritromisin veya Fenazopridin ile kombinasyonunun % 4 lük çözeltisi; boğaz ve deri enfeksiyonlarında “Sülfapiridin”, göz enfeksiyonlarında Sülfasetamit kullanılır. Penisilin allerjisi olan hastalarda, sinüzit tedavisinde amoksisilin ilacının alternatifi olarak kullanılır[16,17].

2.2. Etki Mekanizması

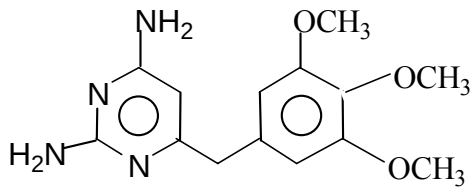
Folat türevleri, hücrelerde protein ve nükleik asitlerin biyosentezi için önemli kofaktörlerdir. İnsanlar folatları vitamin şeklinde dışarıdan alırken mikroorganizmalar çeşitli enzimlerin varlığı ile *de novo* sentezler. Sülfonamitler ve sülfonlar DHPS (*dihidropteroat sintaz*) enzimi için alternatif bir substrattır, diğer bir deyişle, bakterilerin folat metabolizmasını engelleyerek mikroorganizmaların büyümesini engelleyen enzim inhibitörleridir [18]. Sülfonamitlerin etki mekanizması Şekil 2.2 de verilmektedir.

PABA (*para*-aminobenzoik asit) yapısı sülfonilamite benzer, mikroorganizmaların yapısındaki 6-hidroksimetil-7,8-dihidropterin-pirofosfat (DHPT-PP) ile kondenzasyon tepkimesi vererek 7,8-dihidropteroat ve pirofosfat oluşturur[19]. Bu tepkimeyi *dihidropterat sintaz* (DHPS) enzimi katalizler. 7,8-Dihidropteroat bir sonraki adımda *dihidrofolat sintaz* (DHFS) enzimi yardımıyla L-glutamat ile tepkimeye girerek 7,8-dihidrofolat oluşturur, bunu takip eden adımda *dihidrofolat redüktaz* (DHFR) enzimi yardımıyla 5,6,7,8-tetrahidrofolat oluşur. (DHPT-PP) ile sülfonamitlerin tepkimesi sonucu oluşan sülfapterinler, daha sonraki tepkimeleri oluşturmadağı için folat sentezini engellemiş olurlar.

Diaminopirimidinler (trimetoprim ve ormetoprim) *dihidrofolat redüktaz* (DHFR) enzim inhibitörleridir, yani dihidrofolik asitin tetrahidrofolik asite indirgenmesini inhibe ederler. Diaminoprimidinler ile sülfonamit kombinasyonları sinerjik antibakteriyal etki gösterirler. Örneğin *E. coli* bakterisine karşı sülfametoksazol (Şekil 1.2b) ve trimetoprimin (Şekil 2.3) MİK değerleri sırasıyla 3 µg/mL ve 0.3 µg/mL iken 20:1 (SMX:TMP) oranında kullanıldıklarında derişimleri 1 µg/mL ve 0.05 µg/mL değerine düşer.



Şekil 2.2. Sülfonamidlerin etki mekanizması



Şekil.2.3. Trimethoprimin açık yapısı

PABA molekülünün bakterilerin üremesini engelleyen bir madde olduğunu ilk kez keşfeden Woods ve Fildes, daha sonraki çalışmalarda bu inhibasyonda PABA'nın yanı sıra 1-methionin, 1-serin, glisin, adenin, guanin ve timin bileşiklerinin de rol aldığını tespit etmişlerdir. Sülfonilamidler aynı zamanda 4-amino-5-imidazolkarboksamitribotidin bileşiğinin inhibe ederek pürin biyosentezini engeller.

2.3. Yapı- Aktivite İlişkisi

Sülfonamidlerin 5000'den fazla türevinin yapı aktiflik ilişkisi incelenmiş ve şu sonuçlara ulaşılmıştır.

- 1) Benzen halkası üzerindeki amino ve sülfonil grupları birbirlerine göre para konumunda olmalıdır. Ayrıca amino grubu sübstitüe olmamalı veya *in vivo* ortamda amino grubuna dönüşmelidir.
- 2) Benzen halkasının diğer halkalarla yer değiştirmesi veya yapıya ilave sübstitüentlerin girmesi aktiviteyi azaltır veya tamamen yok eder.
- 3) Sülfonil grubunun $\text{SOC}_6\text{H}_4\text{-p-NH}_2$, CONH_2 , CONHR veya $\text{COC}_6\text{H}_4\text{R}$ grupları ile yer değiştirmesi aktiviteyi azaltır.
- 4) N^1 - monosübstitüsyonu aktiviteyi artırır ve farmakokinetik özellikleri iyileştirir, özellikle heterohalka sayısı arttıkça aktivite artar; N^1 -Disübstitüsyonu ise genellikle bileşiğin aktifliğini yok eder.

Daha sonraki araştırmalar yukarıda verilen genellemeleri doğrulamıştır. Örneğin SO_2NH grubunun $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-NH}_2$ grubu ile yer değiştirmesi sonucunda oluşan sülfonlar bazı bakteriler için düşük aktivite göstermiş, ancak cüzzam ve sıtma hastalıklarını oluşturan bakteri suşları üzerinde yüksek aktivite göstermiştir. Sülfonamitlerde R grubu yerine heterosiklik, açıl veya isosiklik halkalar geçtikçe aktivite yükselirken, sülfonlarda heterosiklik veya fenilen grupları aktiviteyi arttırmaktadır. Dapson bileşiğinde R bir fenil grubudur ve çok aktiftir.

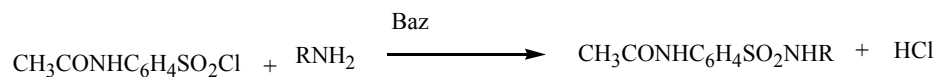
Sülfonil amide benzer yapılar da aktif olabilir ancak bu bileşiklerin etki mekanizması farklıdır. Örneğin amino grubu ile halka arasına CH_2 grubu girdiğinde Mafenidin bileşiğini oluşur (şekil 2.4a). Amino grubunun amidin grubu ile yer değiştirmesi aktif bir sülfon olan metil p-amidinofenil sülfonu verir (şekil2.4b). Bu bileşikler de bakteriostatik etki gösterirler [20].



şekil 2.4. Mafenidin ve metil p-amidinofenil sülfonun yapısı

2.4. Sülfonamit Türevlerinin Hazırlanması

Sülfonamitlerin hazırlanması için kullanılan en yaygın metot uygun miktarda amin ile N-asetil sülfonil klorürün etkileştirilmesidir. Fazla amin veya uygun bir baz oluşan hidroklorik asitin nötraleştirilmesi için kullanılır(şekil.2.5).



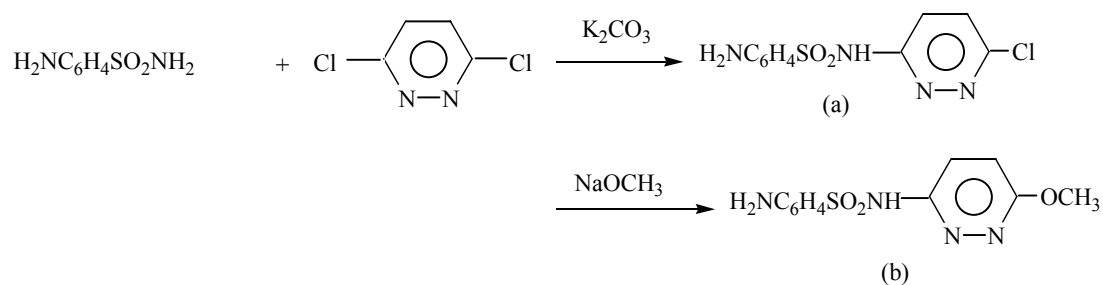
şekil 2.5. Sülfonamitlerin sentez yöntemi

Genellikle oluşan asetil bileşiği, serbest amin elde etmek için sulu bir baz ile hidroliz edilir. Diğer N-açıl türevleri özellikle daha az çözünen süksinil ve fitaloil ürünleri elde etmek için kullanılabilir. p-Nitrobenzensülfonil klorür kullanılması durumunda ise nitro grubu amino grubuna dönüştürülür. Ama bu işlem oldukça pahalı olduğu

için nadiren kullanılmaktadır. N-asetilsülfonil klorür asetanilidin klorosülfolanması ile elde edilir ve bu bileşik sülfonamitlerin en temel bileşiğidir.

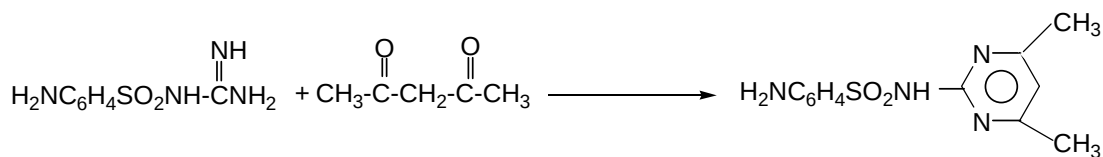
2.4.1. N¹- Heterosiklik sülfonilamitler

Sülfonilamit, N-asetilsülfonil klorürün fazla miktarda konsantre sulu amonyak ile muamelesi ve ürünün hidrolizi ile elde edilir. Daha çok sayıda heterosiklik yapıya sahip aminlerin tepkimesi zordur ve sülfonil klorür kullanılarak gerçekleştirilen kondenzasyon genellikle asit bağlayıcı ajan varlığında susuz ortamda yapılır. Susuz ortam şartlarının kullanılması sülfonil klorürün hidrolitik bozunmasını engeller. Çözücü ve asit bağlayıcı fonksiyonlar için genellikle piridin veya piridin-aseton karışımları kullanılır. Trietilamin gibi üçüncül aminler piridin yerini alabilirler. N¹-sülfanilamitlerin en önemlileri N-asetilsülfonil klorürün kondenzasyonu ve hidrolizi ile hazırlanabilir. Ayrıca N¹-heterosiklik sülfanilamitler, asit bağlayıcı ajan varlığında N-asetil türevinin veya sülfonilamidin sülfonamit azotu ile aktif heterosiklik halojenürün kondenzasyonu ile de hazırlanabilir. Sülfapiridin, sülfadiazin ve sülfapirazin bu yöntemle sentezlenmiştir(1) ancak bu yöntemin en önemli uygulamaları Şekil 2.6 de gösterilen sülfaklorpiridazin (a) ve sülfametoksipiridazin(b) sentezidir[21].



Şekil 2.6.Sülfaklorpiridazin ve Sülfametoksipiridazin sentezi

N¹-heterosiklik türevleri, halka oluşumu yöntemleri ile sentezlenebilir. Sülfadiazin, sülfametazin, sülfamerazin ve sülfatiazol aynı yöntemle sentezlenmiştir ancak bunun yanı sıra bu bileşikler yaygın olarak kullanılan bir yöntem olan sülfonil klorür ve heterosiklik aminlerden de sentezlenebilir. Şekil 2.7 de gösterilen sülfaguanidinden sülfometazin sentezi halka oluşumu yöntemine örnek olarak verilebilir.



Şekil 2.7. Sülfaguanidinden sülfametazin sentezi

2.4.2. N¹-asetilsülfonamitler

Bu sınıf bileşiklerin sadece iki örneği mevcuttur ve ABD de kullanılmaktadır. Sülfasetamit piridindeki N⁴-sülfanilamitin asetilasyonu ile hazırlanmaktadır. N¹, N⁴-diasetilsülfanilamit seçici bir baz ile hidroliz edilerek monoasetil bileşiği elde edilebilir. Tekrar oluşan sülfanilamitten bu bileşiğin ayrılması, sülfasetamitin yüksek asitliğinden dolayı oldukça kolaydır. Sülfabenzamit de benzer bir metotla sentezlenebilir. Sülfaguanidin ise bazik ortamda guanidin ile N-asetilsülfanil klorürün kondenzasyonu ile hazırlanır. N⁴-asetil grubu ise asit veya baz hidrolizi ile uzaklaştırılabilir.

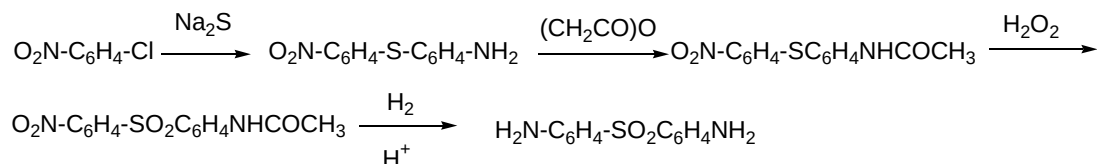
2.4.3. N¹-Heterosilik-N⁴ asetilsülfonamit

Bu sınıfın en yaygın iki örneği hala kullanılmakta olan süksinilsülfotiazol ve fitalilsülfotiazoldür. Bu bileşikler, uygun anhidritler ile sülfotiazollerin reaksiyonundan hazırlanabilir.

2.4.4. Diğer türevler

Salisilazosülfapiridin (sülfasalazin) sülfapiridin diazotizasyonu veya salisilik asitin katılma tepkimesi ile sentezlenmektedir. Mafenid, α-asetamit-p-toluensülfonil klorürün amonyak ile muamelesinden ve asetil grubunun hidrolizinden sonra oluşan N-benzilasetamidin reaksiyonu ile hazırlanmaktadır. Dapson ise birkaç farklı yöntem ile sentezlenebilir. Bu yöntemlerden birinde (Şekil 2.8) aşırı sodyum sülfür ile 1-kloro-4-nitrobenzenin tepkimeye sokularak 4-amino-4'-nitrodifenil sülfürü elde edilir. Oluşan bileşik amino grubunun asetilasyonu ve sonra H₂O₂ ile yükseltgenmesi

ile sülfon haline çevrilir. Ardından nitro grubu amino grubuna indirgenir ve sonra asetil grubu hidroliz edilir.



Şekil 2.8. Dapson bileşiğinin sentezi

2.5. Fizikokimyasal Özellikler

Sülfonamidler zayıf asitlerdir, pKa değerleri genellikle 5–8 arasında değişir, bu özelliği sülfonamidlerin bazik sulu çözeltilerde çözünmesini sağlar, pKa değerleri N¹ atomuna farklı grupların bağlanması ile değişir. Klinik amaçlı kullanılan sülfonamidlerin pKa değerleri, bu bileşiklerin fizyolojik pH'da çözünmesini sağlayacak şekilde modifiye edilebilir. Örneğin süksinilsülfatiazol, fitalilsülfatiazol ve salisilazosülfapiridin gibi N⁴-açıl türevleri serbest karboksil grubu içerir ve fizyolojik pH aralığında çözünürler. pH değeri düşerken, N¹- süstitüe sülfonamidlerin çözünürlüğü pH 3-5 arasında minimum düzeye gelir, bu değer nötral formun çözünürlüğüne karşılık gelir.

Bu pH'da hem sülfonamid molekülü hem de N⁴-asetil metabolik ürünü böbreklerde kristallenebilir, irritasyon ve blokajlara neden olabilirler. Çoğu sülfonamidlerde protonlanabilen serbest amino grubu bulunduğundan, pKa ~ 2 de kation olarak çözünürler.

Bu bileşiklerin hem sudaki hem de yağdaki çözünürlükleri çalışılmıştır. Sulu çözeltilerde sülfonamidlerin amino grubunun diazolanması veya aldehitlerle anil türevi oluşturmaları sülfonamidlerin tayin edilmesinde kullanılır. İnce tabaka ve kağıt kromatografisi sülfonamidlerin lipofilik karakterinin denel olarak tayin edilmesinde kullanılan yöntemlerdir. Elde edilen veriler Hansch lipofilik parametreleri ile uyum içindedir. Sülfonamidlerin yağdaki çözünürlükleri geniş bir skala gösterir. Yağ-su

dağılma katsayıları, sulu etilen klorür sistemi kullanılarak tayin edilmiştir. Yağdaki çözünürlükler ilaçların hem farmakokinetik hem de antimikrobiyal aktivitelerine etki eder. Sülfonamitlerin bağırsaklardaki reabsorbsiyonu yağdaki çözünürlükleri ile artış gösterir. İlaçların hem yarı ömürleri hem de antimikrobiyal aktivitesi, yağdaki çözünürlükten etkilenir, ayrıca bu parametreler fizyolojik pH'daki iyonlaşma derecesine de bağlıdır.

Sülfonamitlerin fizikokimyasal özellikleri ile antimikrobiyal aktiviteleri arasındaki ilişkiyi açıklamak için çok sayıda çalışma yapılmış, iyonlaşma derecesi, yağ-su çözünürlüğü ve protein bağlama özellikleri incelenmiştir. Primer aromatik amino gruplarının varlığı aktivite için oldukça gereklidir ve N¹-sübstitüe grupları iyonlaşma derecesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. 1942 yılında yapılan bir çalışmada bir seri sülfonamitin antimikrobiyal aktivitesi ile pK_a arasında ilişki kurulması amacıyla, pK_a değerlerine karşı log (1/MİK) değerleri grafiğe geçirilmiş ve parabolik bir eğri elde edilmiştir. Bu eğrideki maksimum noktalar pK_a 6,0 ile 7,4 arasında bulunmuştur, bu pK_a aralığı fizyolojik pH aralığına denk gelmektedir. Aktif sülfonamitlerin çoğunun pK_a değerinin bu aralıkta olduğu anlaşılmıştır. Bulgular “antimetabolit teorisi”ni (sülfonamit ve PABA arasındaki yapısal benzerlik) desteklemektedir. Bu teoriye göre, *p*-aminobenzoat iyonunun elektronik ve geometrik özelliklerine benzemesi için, sülfonil grubunun polarize olması gerekmektedir. Yani, sülfonamitlerin SO bağı ne kadar polarlaşırsa (oksijen üzerindeki elektron yoğunluğu artarsa) o kadar yüksek enzim aktivitesi gösterir. Polarizasyon, infrared spektroskopisi ile SO₂ grubunun gerilme titreşim dalga sayısının ölçülmesi ile tayin edilmiştir.

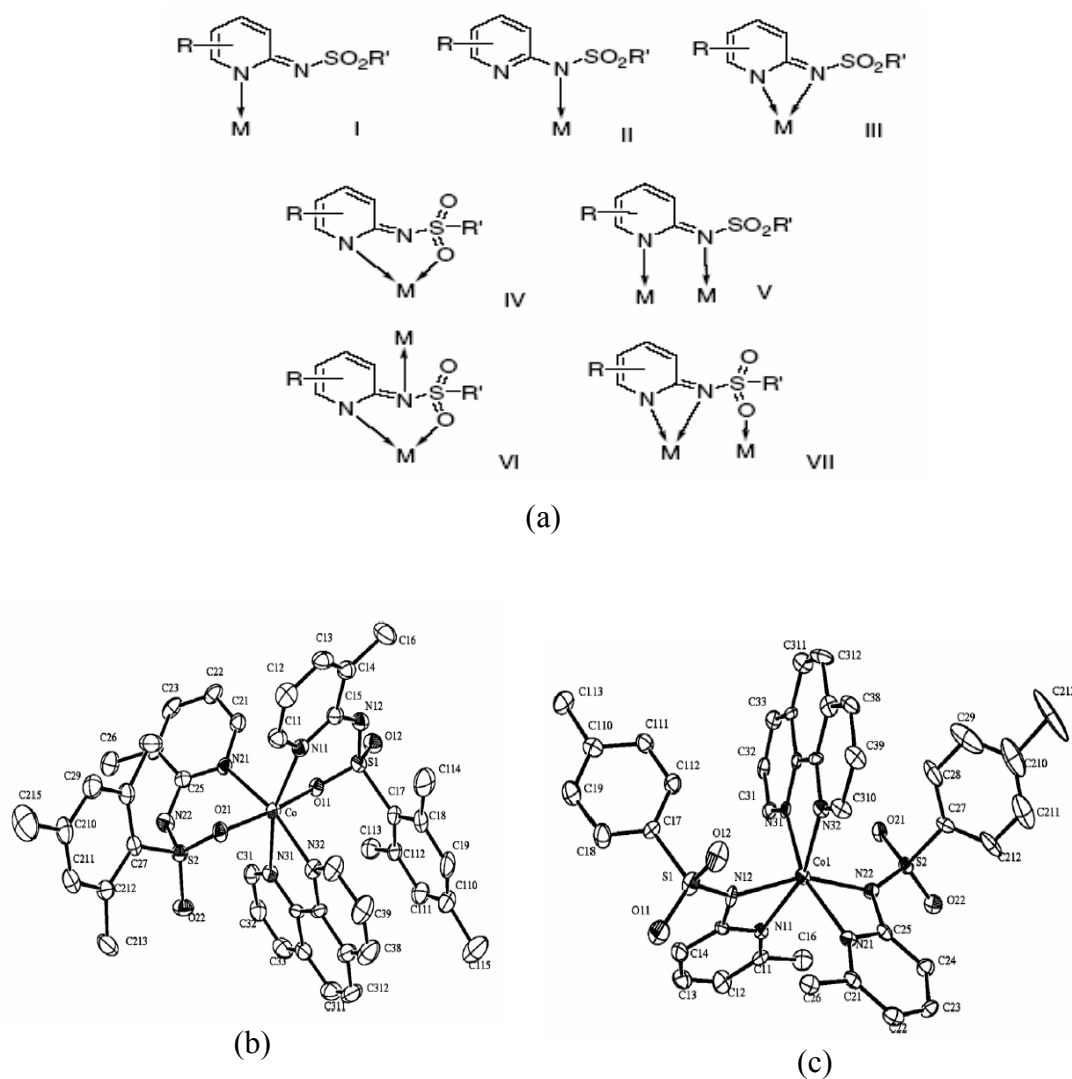
Başka bir çalışmada antimikrobiyal aktivite üzerine pH ve iyonlaşma derecesi etkisi incelenmiştir. İyonlaşmanın %50'sinin gerçekleştiği noktaya kadar, pH arttıkça antimikrobiyal aktivite artmış, bu noktadan sonra azalmıştır. Bu gözlem şu şekilde yorumlanmıştır: sülfonamitler bakteri hücrelerine iyonlaşmamış halde nüfuz eder, ancak hücreye girdikten sonra iyonlaşmış ve iyonlaşmamış haller arasında bir denge kurulur ve aktiviteyi iyonlaşmış yapı gösterir. Optimum aktivite için sülfonamitin fizyolojik pH'da % 50 iyonlaşmayı sağlayacak pK_a ya sahip olması gerekir. Bu

gözlem, ayrıca MİK ile pK_a arasındaki parabolik ilişkiyi açıklar[22]. Sonraki çalışmalarda, fizikokimyasal özellikler ile antimikrobiyal aktivite arasında bir korelasyon bulmak için- Hammett σ değerleri, yük yoğunlukları, spektral özellikler, hidrofobisite gibi - çeşitli parametreler kullanılmıştır.

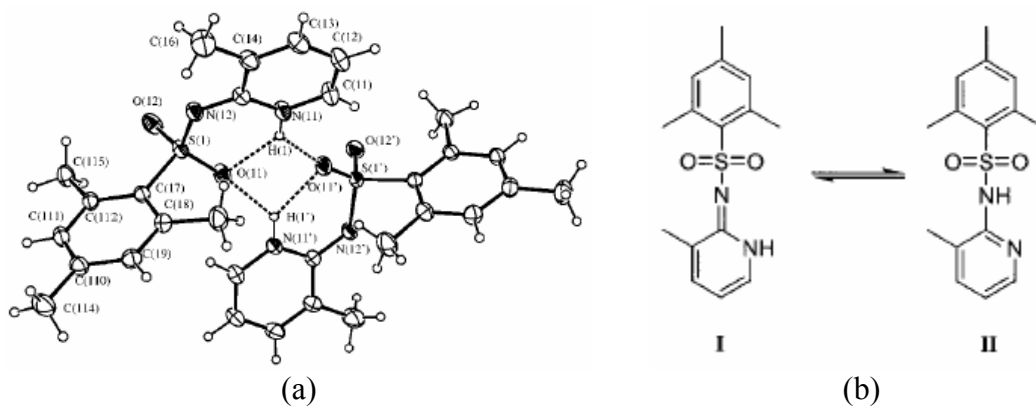
2.6. Sülfonamit Kompleksleri

Metal atomları, süstitüe N-2-piridinsülfonamit (HL) ligantları ile çeşitli koordinasyon bileşikler (Şekil 2.9a) 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 bağlı olarak $[N_6]$ veya $[N_4O_2]$ yapısında bozulmuş oktahedral geometriye sahiptir. $[Co(ts3mepy)_2phen]$ (Şekil 2.9b) bileşiğinde *ts3mepy* ligandı, metal atomuna sulfonil O atomu ve piridin N atomu ile bağlanmakta (Şekil 2.9a IV) ve altılı halka oluşturmaktadır, $[Co(ts6mepy)_2phen]$ (Şekil 2.9c) kompleksinde ise, *ts6mepy* ligandı Co atomuna piridin N ve amit N atomları ile bağlanmakta (Şekil 2.11b III) ve beşli halka oluşturmaktadır. $[Ni(ms6mepy)_2bipy]$ bileşiği de benzer şekilde kompleks oluşturmakta, ikidişli ligant amit ve piridin N atomları ile Ni(II) atomuna bağlanmaktadır [23].

2-Piridinsülfonamit bileşiği (Şekil 2.10 a) monoklinik sistemde kristallenir ve birim hücrede 4 tane molekül bulunur. Bu moleküller birbirlerine sulfonil O atomu ile piridin N atomları arasında oluşan ikişer tane hidrojen bağı ile bağlanmıştır. Bu yapı molekülde tautomerin (Şekil 2.10 b) mevcudiyetini ve imido (I) yapısının amido (II) yapısından daha baskın olduğunu göstermektedir[24]. Bu ligandın $[Cu(L)_2H_2O]$ kompleksinde (Şekil 2.10a) karepiramit yapı gözlenir. İkidişli ligant (piridin N atomu ve sülfonil O atomu) ile oluşan kare düzlem yapıya H_2O eksen konumunda bağlanır.

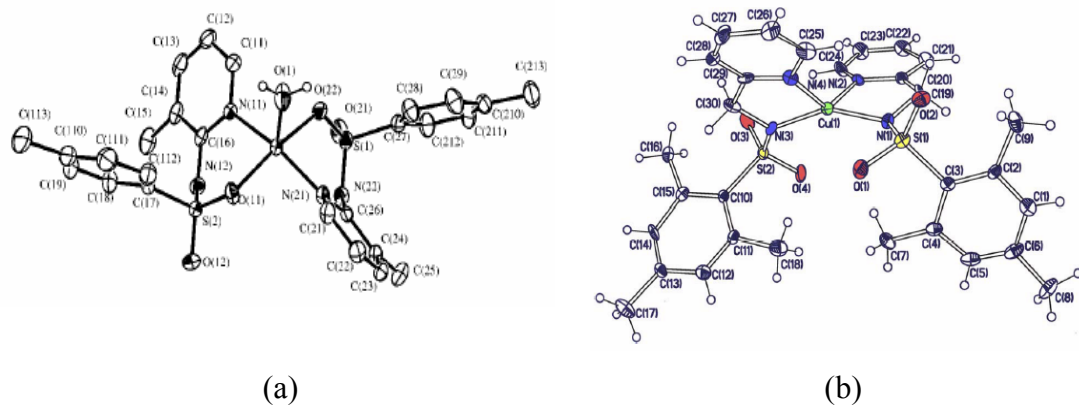


Şekil 2.9. N-2-Piridinsülfonamit ligandının a) $\text{CoL}_2\text{L}'$ b) $[\text{Co}(\text{ts3mepy})_2\text{phen}]$ c) $[\text{Co}(\text{ts6mepy})_2\text{phen}]$ kompleksleri



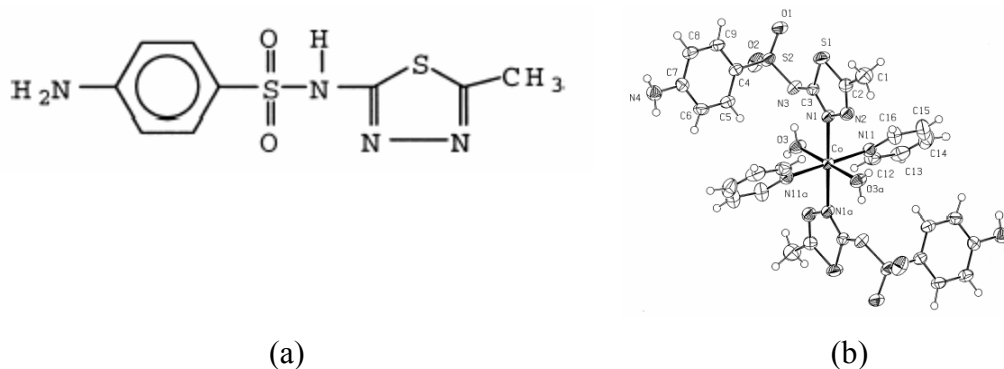
Şekil 2.10. a) 2-Piridinsülfonamit kristali b) tautomeri

2,4,6-Trimetil-N-[piridin-2-ilmetil]benzensülfonamit (HL) ligandı Cu(II) metali ile bozulmuş tetrahedral yapıda $[\text{CuL}_2]$ (Şekil 2.11b) kompleksi oluşturur. Ligandın verici atomları piridin ve amit N atomlarıdır. Bu bileşik DNA zincirini parçalama özelliğine sahiptir [25].



Şekil 2.11.a) $[\text{Ni}(\text{ms6mepy})_2\text{bipy}]$ b) N-2-PiridinsülfonamitCu(II) kompleksleri

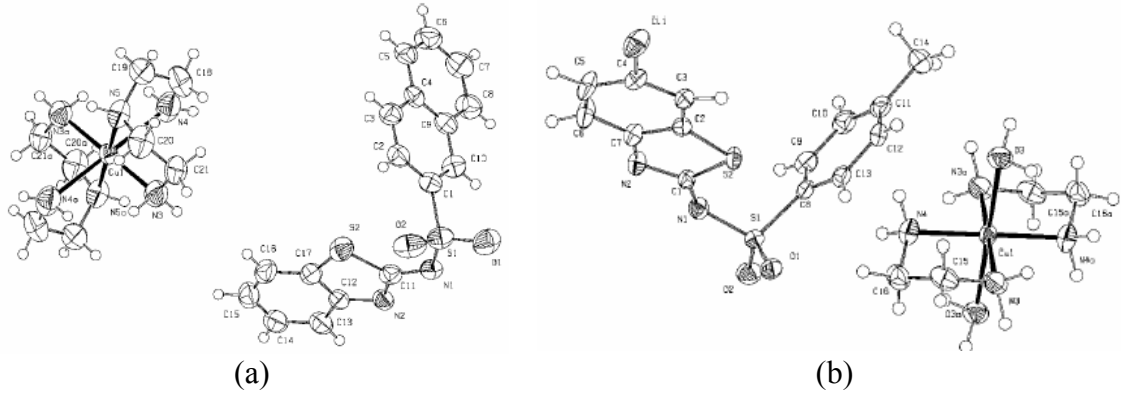
Sulfametiazol ilacının (Şekil 2.12a) $[\text{ML}_2(\text{py})_2(\text{OH}_2)_2]$, M= Co, Ni, Cu kompleksleri (Şekil 2.12b) oktahedral yapıdadır. Monodentat ligand, metal atomuna tiadiazol N atomu ile bağlanır [26].



Şekil 2.12. a) Sulfametiazol b) $[\text{CuL}_2(\text{py})_2(\text{OH}_2)_2]$ 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 $[\text{Cu}(\text{dien})_2](\text{L1})_2$ (Şekil 2.13a) ve $[\text{Cu}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{L2})_2$ (Şekil 2.13b) kristalleri elde edilmiştir. Sülfonamidat anyonu karşıt iyon olarak

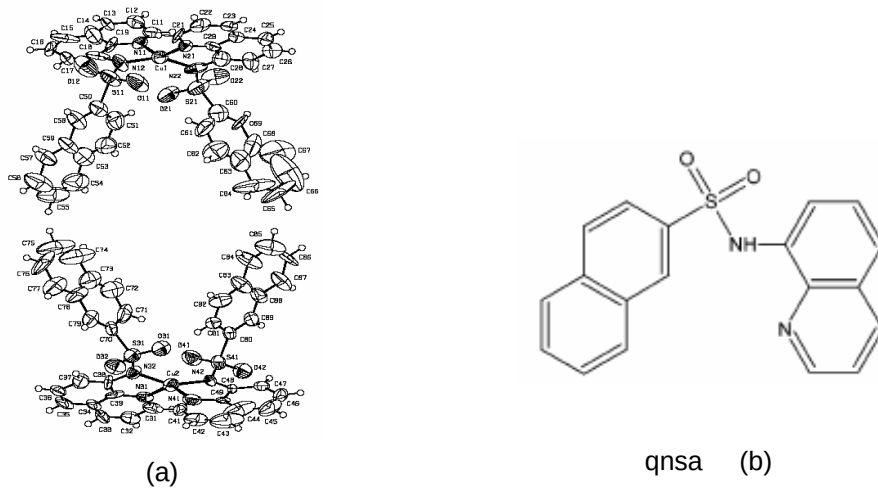
davranmaktadır ve metal merkezinde $[4 + 2]$ bozulmuş oktahedral çevre mevcuttur [27]. Metal tuzu: triamin: benzolamit (Hbz) (12) oranı 1:1:2 olduğunda $[M(Hbz)_2(dien)]$ bileşikler, 1:1:1 olduğunda $[M(bz)(dien)]H_2O$ elde edilir[28].



Şekil 2.13.a) $[Cu(dien)_2](L1)_2$ b) $[Cu(en)_2(H_2O)_2](L2)_2$ Sulfonamidat karşıt iyonu

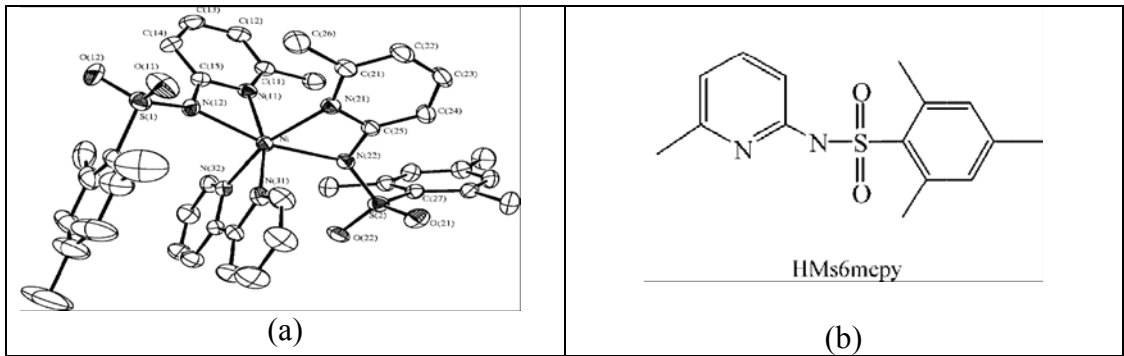
Kramer ve arkadaşları (2006) çeşitli heterosiklik sulfonamidlerin (sülfadiazin, sülfamerazin, sülfapiridin, sülfametoksipiridazin, sülfokloropiridazin, sülfisoksazol, sülfametoksazol, sülfametizol) $[Cu(L)_2].H_2O$ ve $[Cu(L)_2(H_2O)_4].H_2O$ komplekslerini sentezlemiş ve antibakteriyel özelliklerini incelemiştir. 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 [29].

Macias ve arkadaşları(2003), N-kinolin-8-il-benzensulfonamid(Hqbsa) ve N-kinolin-8-il-naftalinsulfonamid (Hqnsa) (Şekil 2.14b) ligantlarının $[Cu(qbsa)_2].DMF$ (Şekil 2.14a) ve $[Cu(qnsa)_2]$ komplekslerini sentezlenmiş yapılarını x-ışınları difraksiyonu ile aydınlatmıştır. $[Cu(qnsa)_2]$ kompleksi asimetric birimde rasemik karışım (a ve b molekülleri) olarak elde edilmiştir. [30].



Şekil 2.14. a) [Cu(qnsa)₂].DMF komplekslerinin ORTEP diyagramı b) N-kinolin-8-il-naftalinsülfonamit

N-2-piridil-sülfonamit (Şekil 2.15b) bileşiğinin türevleri kullanılarak 1,10-fenantrolin veya 2,2'-bipiridin yardımıyla elektrokimyasal yöntemle Ni(II) kompleksleri sentezlenmiş ve [Ni(ms6mepy)₂bipy] kompleksi elde edilmiştir (Şekil 2.15a). [31].



Şekil 2.15. a)[Ni(HMs6mepy)₂bipy].’in b) N-2-piridil-sülfonamit moleküler yapısı

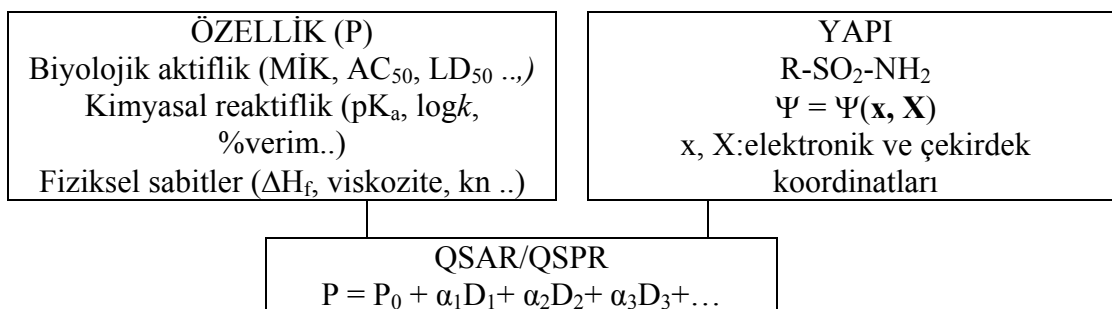
2.7. Yapı-Aktiflik İlişkileri

Kuantum teorisinin 20. yy da gelişmesi moleküllerin kimyasal ve fiziksel özellikleri hakkında öngöründe bulunmamızı sağlayan metot ve tekniklerin gelişmesini sağlamasına rağmen gerçek hayattaki karmaşık pek çok tepkimeyi (ilaç-reseptör

etkileşmeleri gibi) tanımlamaktan uzaktır. Karmaşık moleküler sistemlerin özelliklerinin öngörülmesinde çeşitli metotlar mevcuttur. Bunlardan biri olan, QSAR/QSPR (kantitatif yapı aktiflik/özellik ilişkisi) son senelerde çok kullanılan yöntemlerden biridir.

İlk kez 1863 yılında, A.Cros (Strasburg Üniversitesi, Fransa) bazı alkollerin sudaki çözünürlüğü azaldıkça, memeliler üzerindeki toksik etkilerinin arttığını gözlemlemiştir[32]. Bileşiklerin molekül yapıları ile biyolojik aktiflik arasında bir ilişkinin var olduğu düşüncesi ise ilk defa 1868 yılında, İngiltere’de Crum-Brown ve Fraser tarafından ileri sürülmüş[33]., bazı alkoloidler üzerine yaptıkları çalışmalar sonucunda, fizyolojik aktivite (Φ) ile yapı arasında $\Phi=f(C)$ ile verilen bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir[34-36]. 1938 yılında, sülfanilamitten daha asidik olan sülfapiridinin bileşiğinin daha aktif olduğu gözlenmiş, bunun üzerine Sülfä ilaçlarının yapı-aktiflik ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda aktivitenin tek başına iyonlaşma kavramı ile açıklanamayacağı, sülfonilamit türevlerinde R konumunda (N^1 kısmına bağlı) elektron çekici grupların yer alması durumunda (SO_2 grubundaki oksijenler üzerine elektron yoğunluğu artmakta) aktifliğin arttığı anlaşılmıştır.

QSAR yaklaşımı, bileşiklerin molekül özellikleri ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle nicel olarak çözümleme çalışmalarıdır (Şekil 2.16). Denel olarak ölçülmüş özelliklere (biyolojik aktivite, pKa, viskozite v.s gibi) *bağımlı değişken* adı verilir. Diskriptörler bağımsız değişken parametrelerdir; molekülün çeşitli fizikokimyasal özellikleri (logP, HOMO, LUMO, potansiyel enerji yüzeyi, atomların bağlanışları, kimyasal bileşimi, vs) ile temsil edilir; amprik veya hesaplama yoluyla elde edilebilir. QSAR/QSPR yöntemi bağımlı değişkenler ile diskriptörler arasında regresyon analiz yöntemleri ile denklemler oluşturur.



Şekil 2.16. QSAR/QSPR diyagramı

Diskriptörler, 1937 yılında Hammett'in *meta/para* aromatik süstitüentlerin elektronik etkilerini tanımlayan sigma (σ) süstitüent sabitesi [37,38] ve 1956 yılında Taft'ın süstitüentlerin sterik etkilerini gösteren E_s sabitesinin [39] ortaya çıkışından bu yana hızla çoğalmış, son otuz sene içerisinde yaklaşık 5000 parametre sayısına ulaşmışlardır. Diskriptörler çeşitli başlıklar ve alt başlıklar etrafında gruplandırılmaktadırlar. Genel olarak iki gruba ayrılabilirler; amprik diskriptörler ve teorik moleküler diskriptörler. Amprik diskriptörler genel olarak iki sınıfa ayrılabilir:

Birincisi molekül içi elektronik etkileşimler, ikincisi çözücü ortamında moleküller arası etkileşimler ile ilgilidir (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Ampirik moleküler diskriptörlerin sınıflandırılması

Sınıf	Altsınıf
Yapısal diskriptörler	İndüktif etki sabitleri Rezonans etki sabitleri Sterik etki sabitleri
Solvasyonel diskriptörler	Polarite skalası Asitlik skalası Bazlık skalası logP (oktanol-su dağılma katsayısı) Karışık skalalar

Teorik moleküler diskriptörler hesaplama yöntemlerine göre çeşitli gruplara ayrılabilir (Çizelge 2.2) [40]. En basiti oluşumsal (constitutional) diskriptörlerdir ve kimyasal bileşiğin yapısı hakkındaki (molekül kütleleri, atom sayıları, bağ sayıları, halka sayısı v.s.) parametrelerdir. Topolojik diskriptörler (veya topolojik indis) bir molekülün 2D-yapısındaki atom bağlantıları ile ilgilidir. Geometrik diskriptörler molekülün 3D yapısından türetilir; yüzey alanı, hacim gibi parametreler konformasyona bağlı özellikler olduğundan hesaplamalarda global minimuma karşılık gelen konformeri tayin etmek önemlidir.

Çizelge 2.2. Teorik moleküler diskriptörlerin genel sınıflandırılması

Sınıf	Altsınıf
Oluşumsal (constitutional) diskriptörler	Atom ve bağ sayımı Atom kütleleri tabanlı diskriptörler
Topolojik diskriptörler	Topolojik (birleştirici) indisler Topokimyasal diskriptörler
Geometrik diskriptörler	Mesafe-bazlı diskriptörler Yüzey alanı Hacim Moleküler sterik alan
Yük-dağılım diskriptörleri	Atomların kısmi yükleri Moleküler elektrik momenti Moleküler polarizebilite Moleküler elektrostatik alan
Molekül orbital diskriptörleri	Molekül orbital enerjileri Bağ dereceleri Fukui'nin reaktivite indeksi
Sıcaklığa bağlı diskriptörler	Termodinamik fonksiyonlar Boltzman faktörü ağırlıklı
Solvasyon diskriptörler	Solvasyon elektrostatik enerjisi Solvasyon dispersiyon enerjisi Kavite oluşumu serbest enerji Hidrojen bağı Solvasyon entropisi
Karışık diskriptörler	Teorik doğrusal solvasyon enerjisi Topografiksel Elektrotopolojiksel Yüklü kısmi yüzey alanı

log P

En eski ve en yaygın olarak kullanılan parametrelerden biridir. Bileşiğin organik (1-oktanol) ve su fazı arasındaki dağılma katsayısının logaritmik değeridir. 1-oktanol, biyolojik membranların lipid yapısına benzerlik gösteren en uygun organik çözücüdür. LogP değeri, molekülün lipofilik (veya hidrofobik) özelliğini belirtir. logP değeri (1-4 aralığında) ile biyolojik aktivite arasında doğrusal bir ilişki mevcuttur.

$$\log P = \log [C_{(n-oktanol)} / C_{(su)}]$$

LogP<0 bileşiğin hidrofilik olduğunu, LogP=0 bileşiğin lipit ve su fazlarına eşit oranda dağıldığını, LogP>0 ise bileşiğin lipofilik olduğunu gösterir. logP değeri, bileşiklerin dokulardaki davranışlarını, ilacın ADMETox (absorbsiyon, dağılım, metabolizma, boşaltım, toksisite) özelliklerini, biyoygunluk (bioavailability) ve ilaç-reseptör etkileşimlerini izah etmekte kullanılan önemli bir fiziksel özelliktir.

Bileşiğin sudaki çözünürlüğü azsa, yani kandaki derişimi belirli bir değere ulaşmazsa *in vitro* etkinliği fazla olsa bile uygun bir ilaç olmayabilir. Bileşiğin yağdaki çözünürlüğü fazla olursa, boşaltımı zorlaşacak, yağ dokularında birikecek ve toksik özellik gösterecektir. Merkezi sinir sistemine etki edecek ilaçlarda logP $\approx$ 2,, oral ve sindirim absorpsiyonunda logP değeri 1.35-1.8 arasında, dilaltı absorpsiyonunda logP > 5 olmalıdır [41].

2.8. Literatür Taraması

2.8.1. Metansülfonil-1-metilhidrazin (1)

Şekil 1.4 deki (1) nolu bileşiktir, CAS numarası [82490-87-7] dir. (Jakobsen, P. (1982) et al.) Bu bileşiği *N-sülfonilformamit hidrazonların* sentezinde giriş maddesi olarak kullandığını rapor etmişler hakkında hiçbir bilgi vermemişlerdir[42]. Pechacek, J.T (2000) ve arkadaşları *3-(Süstitüe fenil)-5-(tienil veya furil)-1,2,4-*

triazol türevlerinin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanmışlar ve sadece ^1H -NMR değerlerini vermişlerdir[43,44]. Literatürde bileşiğe ait LC-MS, ^{13}C -NMR ve antimikrobiyal aktivite verilerine, ayrıca hidrazonlarına ait hiçbir bilgiye rastlanmamıştır.

2.8.2. Etansülfonil-1-metilhidrazin (2)

Şekil 1.4 deki (2) nolu bileşiktir, Literatürde bu bileşiğe ait hiçbir bilgi mevcut değildir.

2.8.3. N,N'- dimetilenbis(propansülfonamit) (7)

Şekil 1.4 deki (7) nolu bileşiktir, CAS numarası [890875-20-4] dür. Literatürde bu bileşik ile ilgili hiç bilgi mevcut değildir.

2.8.4. N,N'- trimetilenbis(propansülfonamit) ve N,N'- tetrametilenbis (propan sülfonamit) (8,9)

Şekil 1.4 deki (8) ve (9) nolu bileşikler ilk kez bu çalışma kapsamında sentezlenmiştir.

2.8.5. N,N'-trimetilenbis(bütansülfonamit) (10)

Şekil 1.4 deki (10) nolu bileşiktir CAS numarası [752288-48-7]dir. Doss, S.H ve arkadaşları bu bileşiği sentezlediklerini bildirdikleri halde bileşik hakkında hiçbir bilgi vermemişlerdir [45]

2.8.6. N,N'-tetrametilenbis(bütansülfonamit) ve (N,N'-pentametilenbis (bütansülfonamit) (11,12)

Şekil 1.4 deki (11) ve (12) nolu bileşiklerdir, ilk kez bu çalışma kapsamında sentezlenmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyaller

Bileşiklerin sentezlenmesinde kullanılan maddelerin listesi, markası ve katalog numarası Çizelge 3.1 de verilmektedir.

Çizelge 3.1 Kimyasal maddelerin listesi

Adı	Üretici Firma	Katalog No
Metansülfonil klorür	Merck	806021
Etansülfonil klorür	Aldrich	471542
1-Propansülfonil klorür	Aldrich	303771
1-Bütansülfonil klorür	Aldrich	263605
Salisilaldehit	Merck	800640
2-Hidroksiasetofenon	Merck	804310
2-Hidroksi-1-naftaldehit	Aldrich	H4,535-3
Metilhidrazin	Aldrich	M5,000-1
1,2-Diaminoetan	Merck	800947
1,3-Diaminopropan	Merck	808272
1,4-Diaminobutan	Aldrich	D1,320-8
1,5-Diaminopentan	Aldrich	D2,260-6
Etilalkol	Carlo erba	64-17-5
Dimetilsülfoksit	Lab-scan	C34C11X
Tetrahidrofuran	Merck	1.08114.2500
Etilasetat	Merck	1.00864.2500
GF/C kağıtları	Aldrich	1822 090
Silikajel 60	Merck	1.09385.1000

Kimyasal madde ve çözücüleri saflaştırmak için yapılan genel işlemler aşağıda verilmektedir.

Salisilaldehit : Vakum altında destillendikten sonra kullanıldı.

Metanol :150 °C de kurutulmuş CaO İle geri soğutucu altında 5-6 saat kaynatıldı, bir gece bekletildi ve fraksiyon başlığı kullanılarak destilendikten sonra kullanıldı.

THF: Sodyum teli çekildikten sonra destillendi ve 300°C ye kızdırılmış moleküler elek içerisine ilave edilerek kullanıldı.

Benzen :Destillendikten sonra kullanıldı.

TLC için ninhidrin çözeltisi:0.5 g ninhidrinin 100 mL EtOH da oda sıcaklığında çözülmesiyle hazırlandı.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan cihazlar, modelleri ve yeri Çizelge 3.2’de verilmektedir.

Çizelge 3.2. Yapı aydınlatılmasında kullanılan cihazlar

CİHAZLAR	MODEL	BULUNDUGU YER
Erime noktası tayini cihazı	Gallen Kamp	GÜ Fen-Ed.Fak.
IR Spektrometresi	Mattson-1000 4000-400 cm ⁻¹ aralığında	G.Ü.F.F. Alet odası
Element Analiz Tayin C.	LECO CHNS-932	TÜBİTAK-ATAL
Kütle Spektrometresi	(EI):PALTFORM LC-MS (ES):AGLEND 1100 MSD	TÜBİTAK-ATAL
NMR Spektrometresi	Bruker DPX FT (400 MHz) (İç standart : SiMe ₄)	TÜBİTAK-ATAL
X- Işını Kırınım Cihazı	CAD4 difratometre ve özel yazılımlı (CAD4 software,version 1.11993)	Hacettepe Ünivertsitesi Fiz. Mük. Böl.
Manyetik duyarlılık	Sherwood Scientific MKI Evans terazisi	GÜ Fen-Ed.Fak.

3.3. Antimikrobiyal Duyarlık Testleri

Broth Mikrodilüsyon Testi (MİK) : Bakteriyal bir izolata karşı bir antimikrobiyal ajanın in vitro aktivitesinin sayısal olarak değerlendirildiği testtir. MİK değeri, bakterinin üremesini inhibe eden antimikrobiyal ajanın en düşük konsantrasyonudur. Kısaca antimikrobiyal ajanların çeşitli konsantrasyonlarını içeren steril mikrodilüsyon plaklarına test edilecek bakterinin standart süspansiyonu eklenir ve 35°C de bir gece inkübasyon sonrasında MİK değeri belirlenmesi esasına dayanır.

Disk Difüzyon Testi : 1966'da Bauer tarafından, hızlı üreyen bakteriler için tanımlanmış in vitro duyarlılık testidir. Agar yüzeyine bakteri süspansiyonunun sürülüp, antibiyotik disklerinin çevresinde oluşan inhibisyon zonlarının ölçülmesi esasına dayanır.

3.3.1. Bileşiklerin stok çözeltilerinin hazırlanması

Disk difüzyon disklerinin hazırlanmasında her bir diske 60 µg sülfonil hidrazit, sülfonil hidrazon ve sülfonamit emdirilmiştir. Çözücü olarak % 50 lik DMSO-su karışımı kullanılmıştır. Sülfonil hidrazonların 2000 µg/mL stok çözeltileri %100 lik DMSO çözücüsünde hazırlanmıştır. Çünkü sülfonil hidrazonlar su ile çökelti oluşturuyor.MİK tayininde sülfonil hidrazitlerin 150 µg/mL, sülfonamitlerin 750 µg/mL stok çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan bütün çözeltiler 0,45µm steril filitreden geçirilmiş +4 °C da buzdolabında muhafaza edilmiştir.

3.3.2. Test mikroorganizmaları

Araştırmada test bakterileri olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 25953, *Bacillus cereus* RSKK 863, *Listeria monocytogenes* ATCC Li6 (isolate), *Escherichia coli* ATCC 11230, *Salmonella enteritidis* ATCC 40376, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, maya olarak klinik izolat *Candida albicans* kullanılmıştır. Test bakterileri

için Nutrient Broth, maya için Yeast Pepton Dekstroz Broth (YEPD) besiyeri kullanılarak 30-37 °C de 24 saat inkübe edilerek aktive edilmişlerdir [46-49].

3.4. Besiyerlerinin Hazırlanışı

3.4.1. Nutrient broth besiyeri hazırlanması

1,0 L destile suda 8 g Nutrient broth besiyeri çözölmüş ve 121°C’de 15 dakika otoklavda sterilize edilmiştir. pH: 7,0±0,2.

3.4.2. YEPD broth ve agar besiyeri hazırlanması

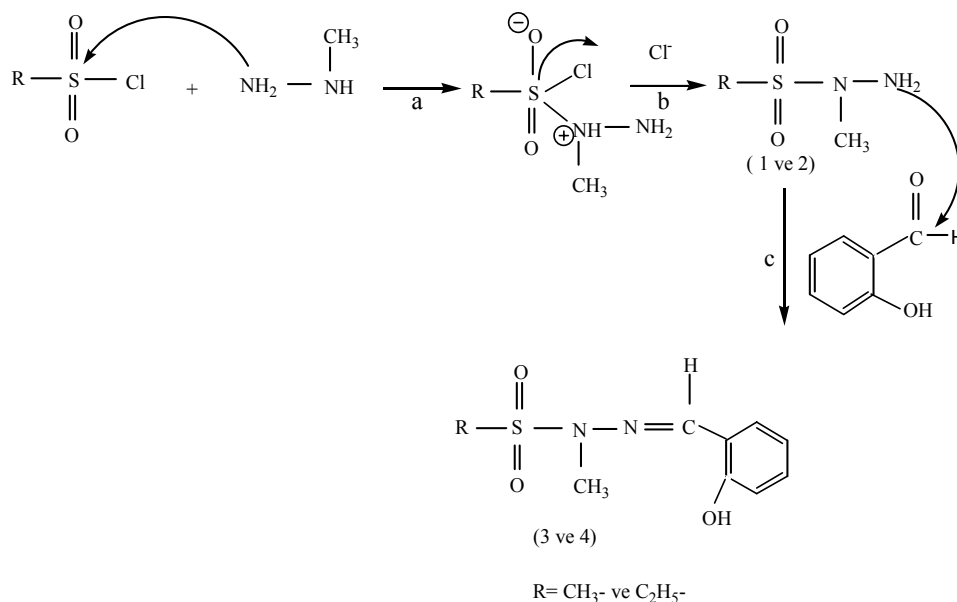
Broth çözeltisi hazırlamak için 1,0 L distile suya 10,0 g Yeast Ekstrakt, 20,0 g Pepton ve 20,0 g Dekstroz ilave edilerek çözölmüş, 121 °C’de 15 dakika otoklavda sterilize edilmiştir. Broth çözeltisinin katılaştırmak için karışım %3 lük agar-agar çözeltisi (30,0g/L) ilave edilmiştir. Bu karışım YEPD agar besiyeri adı verilmektedir.

3.4.3. Müller-Hinton agar besiyeri hazırlanması

1,0 L distile suda 34 g Müller hinton agar çözölmüş ve 121°C’de 15 dakika otoklavda sterilize edilmiştir. pH: 7,4±0,2.

3.5. Ligantların Sentez Yöntemi

Sülfonilhidrazitler, alkilsülfonil klorürlerin metilhidrazin ile THF ortamındaki kondenzasyon tepkimesi ile (Şekil 3.1a,b), sülfonilhidrazonlar ise aldehitlerin kondenzasyon tepkimesi ile sentezlenmiştir (Şekil 3.1c,d).



Şekil 3.1. Bileşiklerin sentezine ilişkin tepkime şeması

Sülfonamidler ise alkilsülfonil klorürlerin diaminlerle (Şekil 3.1a,b deki tepkimeye benzer şekilde) THF ortamındaki kondenzasyon tepkimesi ile elde edilirler.

3.6. Hesaplamalar

Bu çalışmada msmh(1) molekülünün konformasyon analizinin yapılması ve NMR kimyasal kayma değerlerinin hesaplanmasında Gaussian 03W paket programı ve Gauss View 3.0 grafik ara yüzü kullanılmıştır [50].

Sülfonamidlerin global minimumları Chemaxon programı ile tayin edilmiş ve en düşük enerjili yapılar uzantısı *.mol* olan (*moleküladı.mol*) dosyalar halinde muhafaza edilmiştir [51].

Topolojik parametreler (W, Sz, HW, WP, HI) *moleküladı.mol* dosyaları kullanılarak Dragon 5.4 programı kullanılarak hesaplanmıştır [52].

Elektronik parametreler (logP, SA, MW, MV, MR, LUMO, ΔH_{hid} gibi) HyperChem 7 programı ile (*moleküladı.mol*) dosyaları kullanılarak hesaplanmıştır [53].

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. Ligantlar ve Komplekslerinin Sentezi

4.1.1. Metansülfonik asit, 1-metilhidrazit (1)

250 mL 'lik iki boyunlu balon içerisine 25,0 mL THF da çözünmüş 1,5 mL (38,0 mmol) metansülfoniklorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığını kontrol etmek için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 25,0mL THF da çözölmüş 4,2 mL (77,0 mmol) metilhidrazin çözeltisi 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Tepkime ekzotermiktir. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 1 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda buharlaştırıcı da uzaklaştırılması ile geride kalan katı, etilasetat/n-hekzan karışımında (1/1) çözöldü ve aynı çözöcö karışımı kullanılarak silika jel (30g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözöcünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı etilasetat/n-hekzan karışımında (1/1) kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Verim:% 40 (1,88g).

4.1.2. Etansülfonik asit, 1-metilhidrazit(2)

250mL 'lik iki boyunlu balon içerisine 25,0mL THF da çözönmüş 3,83 mL (40,,0 mmol) etansülfoniklorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığını kontrol etmek için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 25,0mL THF'de çözölmüş 4,5mL(80,0 mmol) metilhidrazin çözeltisi 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Tepkime ekzotermiktir. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 1 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda buharlaştırıcı da uzaklaştırılması ile geride kalan katı, etilasetat/n-hekzan karışımında (1/1) çözöldü ve aynı çözöcö karışımı kullanılarak silika jel (30g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözöcünün

uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı etilasetat/n-hekzan karışımında (1/1) kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Verim: %45 (2,50g).

4.1.3. Salisilaldehit metansülfonil, 1-metilhidrazit (Hsalmsmh) (3)

100 mL' lik bir balon içerisinde 30 mL etilalkol/etilasetat (1/1) çözeltisinde 0,65 g (5,24 mmol) metansülfonik asit, 1-metilhidrazit (1) ısıtılarak çözüldü. Çözelti karışırken üzerine 20 mL etilalkol/etilasetat (1/1) çözünmüş renksiz 0,65mL (6,25 mmol) salisilaldehit çözeltisi 1saat içerisinde damla damla ilave edilirken sıcaklığın yaklaşık 40 °C de kalması sağlandı. Yaklaşık 1 saat sonra çözeltinin rengi sarı oldu ve 1 gün sonra sarı renkli katı çöktü. Oluşan ürün süzüldü, kurutuldu ve etilalkol/etilasetat (1/3) kristallendirildi. Verim: % 60 (0,72 g).

4.1.4. Salisilaldehit etansülfonik asit, 1-metilhidrazit (Hsalesmh) (4)

100 mL' lik bir balon içerisinde 30 mL etilalkol/etilasetat (1/1) çözeltisinde 0,80 g (5,8 mmol) etansülfonik asit, 1-metilhidrazit (2) ısıtılarak çözüldü. Çözelti karışırken üzerine 20 mL etilalkol/etilasetat (1/1) çözünmüş renksiz 0,72 mL (6,9 mmol) salisilaldehit çözeltisi 1 saat içerisinde damla damla ilave edilirken sıcaklığın yaklaşık 40 °C de kalması sağlandı. Çözelti salisilaldehit ekler eklemes sarı renk alır ve yaklaşık 1 saat sonra sarı renkli katı çöker. Oluşan ürün 2 gün sonra süzüldü, kurutuldu ve etilalkol/etilasetat (1/3) kristallendirildi. Verim: % 65 (0,90 g).

4.1.5. 2-Hidroksi-1-naftaldehit metansülfonik asit, 1-metilhidrazit (Hnafmsmh) (5)

100 mL' lik bir balon içerisinde 30 mL etilalkol/etilasetat (1/1) çözeltisinde 0,32 g (2,58 mmol) metansülfonik asit, 1-metilhidrazit (1 nolu bileşik) ısıtılarak çözüldü. Çözelti karışırken üzerine 20 mL etilalkol/etilasetat (1/1) çözünmüş renksiz 0,66 g (3,8 mmol) 2-hidroksi-1-naftaldehit çözeltisi 1 saat içerisinde damla damla ilave edilirken sıcaklığın yaklaşık 40 °C de kalması sağlandı. Çözelti hemen sarı rengi alır

ve yaklaşık 2 saat sonra sarı renkli katı çöker. Oluşan ürün 1 gün sonra süzüldü ve etilalkol/etilasetat (1/3) kristallendirildi. Verim: % 65 (0,46 g).

4.1.6. 2-Hidroksi-1-naftaldehit etansülfonik asit, 1-metilhidrazit , (Hnafesmh) (6)

100 mL' lik bir balon içerisinde 30 mL etilalkol/etilasetat (1/1) çözeltisinde 0,62 g (4,46 mmol) etansülfonik asit, 1-metilhidrazit (*2nolu bileşik*) ısıtılarak çözüldü. Çözelti karışırken üzerine 20 mL etilalkol/etilasetat (1/1) çözünmüş renksiz 1,15 g (6,7 mmol) 2-hidroksi-1-naftaldehit çözeltisi 1 saat içerisinde damla damla ilave edilirken sıcaklığın yaklaşık 40 °C de kalması sağlanır. Çözelti hemen sarı rengi alır ve yaklaşık 1 saat sonra sarı renkli katı çöker. Oluşan ürün 1 gün sonra süzüldü ve etilalkol/etilasetat (1/3) kristallendirildi. Verim: % 50 (0,65 g).

4.1.7. N,N'- dimetilenbis(propansülfonamit) (7)

250 mL'lik iki boyunlu balon içerisine 25,0mL THF da çözünmüş 3,0mL(25,9 mmol) propansülfonilklorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığının 0°C aşmaması için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 25,0mL THF da çözülmüş 3,5mL(52,0 mmol) etilendiamin çözeltisi 1 saat içinde damla damla ilave edildi. Tepkime ekzotermiktir. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, THF de çözüldü ve aynı çözücü kullanılarak silika jel (20g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözücünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF –n-hekzan(2/1) karışımında kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Verim: % 75 (5,30 g).

4.1.8. N,N'- trimetilenbis(propansülfonamit) (8)

250mL 'lık iki boyunlu balon içerisine 25,0mL THF da çözünmüş 3,0mL(25,9 mmol) propansülfonilklorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığının 0°C aşmaması için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 25,0mL THF da çözölmüş 4,3mL(52.0 mmol) 1,3-diaminopropan çözeltisi yarım saat içinde damla damla ilave edildi. Tepkime ekzotermiktir. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, THF de çözöldü ve aynı çözöcö kullanılarak silika jel (20g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözöcünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF –n-hekzan(2/1) karışımında kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Verim:%88 (6,30 g).

4.1.9. N,N'- tetrametilenbis(propansülfonamit) (9)

250mL 'lık iki boyunlu balon içerisine 25,0mL THF da çözönmüş 3,0mL(26,0 mmol) propansülfonilklorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığının 0°C aşmaması için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 25,0mL THF da çözölmüş 4,2 mL(47,2 mmol) 1,4- diaminobütan çözeltisi 1 saat içinde damla damla ilave edildi. Tepkime ekzotermiktir. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, THF de çözöldü ve aynı çözöcö kullanılarak silika jel (20g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözöcünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF –n-hekzan(3/1) karışımında kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Verim:% 84 (6,55 g).

4.1.10. N,N'-trimetilenbis(bütansülfonamit) (10)

250mL 'lık iki boyunlu balon içerisine 25,0mL THF da çözünmüş 3,0mL(23,7 mmol) bütansülfonilklorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığının 0°C aşmaması için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 25,0mL THF da çözölmüş 4,0mL(47,5mmol) 1,3-diaminopropan çözeltisi 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Tepkime ekzotermiktir. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 1 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, etanol/n-hekzan karışımında (2/1) çözöldü ve aynı çözöcö karışımı kullanılarak silika jel (20g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözöcünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı etanol/n-hekzan karışımında (2/1) kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Verim:% 88 (6,50 g).

4.1.11. N,N'-tetrametilenbis(bütansülfonamit) (11)

250mL 'lık iki boyunlu balon içerisine 25,0mL THF da çözönmüş 3,0mL(23,7 mmol) bütansülfonilklorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığının 0°C aşmaması için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 25,0mL THF da çözölmüş 4,7mL(47,4 mmol) 1,4- diaminobütan çözeltisi 1saat içerisinde damla damla ilave edildi. Tepkime ekzotermiktir. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 1 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, etanol/n-hekzan karışımında (2/1) çözöldü ve aynı çözöcö karışımı kullanılarak silika jel (20g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözöcünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı etanol/n-hekzan karışımında (2/1) kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Verim:% 75 (5,80 g).

4.1.12. N,N'-pentametilenbis(bütansülfonamit) (12)

250mL 'lık iki boyunlu balon içerisine 25,0mL THF da çözünmüş 1,1 mL (8,1 mmol) bütansülfonilklorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığının 0°C aşmaması için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 25,0mL THF da çözölmüş 2,0mL(16,0 mmol) 1,5-diaminopentan çözeltisi 1saat içerisinde damla damla ilave edildi. Tepkime ekzotermiktir. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 1 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, THF/n-hekzan karışımında (1/1) çözöldü ve aynı çözöcö karışımı kullanılarak silika jel (20g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözöcünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF/n-hekzan karışımında (1/1) kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Verim:% 80 (2,20 g).

4.1.13. Bis(salisilaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato)nikel(II) (13)

100 mL'lık bir balonda 30 mL asetonitril/metanol (1/1) çözeltisinde 0,082g (0,36 mmol) Salisilaldehit metansülfonil, 1-metilhidrazit (Hsalmsmh) ısıtılarak çözöldü. Üzerine 10 mL metanolde çözönmüş 0,029g (0,722mmol) NaOH çözeltisi 20 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Çözeltinin rengi koyu sarıya dönuştü. Bu çözeltinin üzerine metanolde çözönmüş yeşil renkli 0,043g (0,181 mmol. NiCl₂6H₂O çözeltisi yarım saat içerisinde damla damla ilave edilirken sıcaklığın yaklaşık 50°C de kalması sağlandı. Balonun ağzı kapatılarak 5 saat boyunca karıştırmaya devam edildi. Bu süre içerisinde çözeltinin rengi koyu sarıdan yeşile döndü. Çöken yeşil kompleks süzüldü. Vakum etüvünde da 150°C de 3 saat bekletildi ve kurutuldu . Verim: %58 (0,05 g).

4.1.14. Bis(salisilaldehittetansülfonil-1-metilhidrazonato)]nikel(II) (14)

100 mL'lık bir balonda 30 mL asetonitril/metanol (1/1) çözeltisinde 0,062g (0,256 mmol) salisilaldehit etansülfonik asit-1-metilhidrazit (Hsalesmh) ısıtılarak çözölür.

Üzerine 10 mL metanolde çözünmüş 0,02g (0,512mmol) NaOH çözeltisi 15 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Çözeltinin rengi koyu sarıya dönüştü. Bu çözeltinin üzerine metanolde çözünmüş yeşil renkli 0,031g (0,128 mmol.) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi yarım saat içerisinde damla damla ilave edilirken sıcaklığın yaklaşık 50°C de kalması sağlandı. Balonun ağzı kapatılarak 5 saat boyunca karıştırmaya devam edildi. Bu süre içerisinde çözeltinin rengi koyu sarıdan yeşile döndü. Çöken yeşil kompleks 1 gün sonra süzüldü. Vakum etüvünde da 170°C de 3 saat bekletildi ve kurutuldu . Verim: %60 (0,04 g).

**4.1.15. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato)
nikel(II) (15)**

100 mL'lik bir balonda 30 mL asetonitril/metanol (1/1) çözeltisinde 0,102g (0,366 mmol) 2-hidroksinaftaldehit metansülfonik asit-1-metilhidrazit (Hnafmsmh) ısıtılarak çözüldü. Üzerine 10 mL metanolde çözünmüş 0,029g (0,73mmol) NaOH çözeltisi 15 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Çözeltinin rengi koyu sarıya dönüştü. Bu çözeltinin üzerine metanolde çözünmüş yeşil renkli 0,043g (0,183 mmol. $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi yarım saat içerisinde damla damla ilave edilirken sıcaklığın yaklaşık 50°C de kalması sağlandı. Balonun ağzı kapatılarak 5 saat boyunca karıştırmaya devam edildi. Bu süre içerisinde çözeltinin rengi koyu sarıdan yeşile döndü. Çöken yeşil kompleks süzüldü. Vakum etüvünde da 150°C de 3 saat bekletildi ve kurutuldu . Verim: %60 (0,07 g).

**4.1.16. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitetansülfonil-1-metilhidrazonato)]
nikel(II)(16)**

100 mL'lik bir balonda 30 mL asetonitril/metanol (1/1) çözeltisinde 0,098g (0,335 mmol) 2-hidroksinaftaldehit etansülfonik asit-1-metilhidrazit (Hnafesmh) ısıtılarak çözüldü. Üzerine 10 mL metanolde çözünmüş 0,0134g (0,335mmol) NaOH çözeltisi 15 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Çözeltinin rengi koyu sarıya dönüştü. Bu çözeltinin üzerine metanolde çözünmüş yeşil renkli 0,05g (0,168 mmol). $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi 30 dakika içerisinde damla damla ilave edilirken sıcaklığın

yaklaşık 50°C de kalması sağlandı. Balonun ağzı kapatılarak 6 saat boyunca karıştırmaya devam edildi. Bu süre içerisinde çözeltinin rengi koyu sarıdan yeşile döndü. Çöken yeşil kompleks süzüldü. Vakum etüvünde da 170°C de 3 saat bekletildi ve kurutuldu . Verim: %70 (0,077 g).

4.1.17. Bis(salisilaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II) (17)

100 mL'lik bir balonda 30 mL asetonitril/metanol (1/1) çözeltisinde 0,082g (0,359mmol) salisilaldehit metansülfonil-1-metilhidrazit (Hsalmsmh) ısıtılarak çözüldü. Üzerine 10 mL metanolde çözünmüş 0,0287g (0,718mmol) NaOH çözeltisi 15 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Çözeltinin rengi koyu sarı halini aldı. Bu çözeltinin üzerine metanolde çözünmüş yeşil renkli 0,043g (0,179 mmol. CuCl₂·6H₂O çözeltisi yarım saat içerisinde damla damla ilave edilirken sıcaklığın yaklaşık 50°C de kalması sağlandı. Balonun ağzı kapatılarak 5 saat boyunca karıştırmaya devam edildi. Bu süre içerisinde çözeltinin rengi koyu sarıdan kahverengiye döndü. Çöken kahverengi kompleks süzülür. Vakum etüvünde da 150°C de 3 saat bekletildi ve kurutuldu . Verim: %65 (0,06 g).

4.1.18. Bis(salisilaldehitetansülfonil-1-metilhidrazonato)]bakır(II) (18)

100 mL'lik bir balonda 30 mL asetonitril/metanol (1/1) çözeltisinde 0,101g (0,417mmol) salisilaldehit etansülfonik asit, 1-metilhidrazit (Hsalesmh) ısıtılarak çözüldü. Üzerine 10 mL metanolde çözünmüş 0,034g (0,834 mmol) NaOH çözeltisi 15 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Çözeltinin rengi koyu sarı halini aldı. Bu çözeltinin üzerine metanolde çözünmüş yeşil renkli 0,050g (0,208 mmol) CuCl₂·6H₂O çözeltisi 30 dakika içerisinde damla damla ilave edilirken sıcaklığın yaklaşık 50°C de kalması sağlandı. Balonun ağzı kapatılarak 5 saat boyunca karıştırmaya devam edildi. Bu süre içerisinde çözeltinin rengi koyu sarıdan kahverengiye döndü. Çöken kahverengi kompleks süzüldü. Vakum etüvünde da 170°C de 3 saat bekletildi ve kurutuldu . Verim: %70 (0,08 g).

4.1.19. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitmetansülfonil-1-etilhidrazonato)bakır(II)(19)

100 mL'lik bir balonda 30 mL asetonitril/metanol (1/1) çözeltisinde 0,1048g (0,377mmol) 2- hidroksinaftaldehit metansülfonik asit, 1-metilhidrazit (Hnafmsmh) ısıtılarak çözüldü. Üzerine 10 mL metanolde çözünmüş 0,03g (0,754mmol) NaOH çözeltisi 15 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Çözeltinin rengi koyu sarı halini aldı. Bu çözeltinin üzerine metanolde çözünmüş yeşil renkli 0,045g (0,188 mmol) $\text{CuCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ yarım saat içerisinde damla damla ilave edilirken sıcaklığın yaklaşık 50°C de kalması sağlanır. Balonun ağzı kapatılarak 5 saat boyunca karıştırmaya devam edilir. Bu süre içerisinde çözeltinin rengi koyu sarıdan kahverengiye döndü. Çöken kahverengi kompleks süzüldü. Vakum etüvünde da 150°C de 2 saat bekletildi ve kurutuldu . Verim: %60 (0,07 g).

4.1.20. Bis(2-hidroksi-1-naftaldehitetansülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II)(20)

100 mL'lik bir balonda 30 mL asetonitril/metanol (1/1) çözeltisinde 0,1182(0,405mmol) 2- hidroksinaftaldehit etansülfonik asit, 1-metilhidrazit (Hnafesmh) ısıtılarak çözüldü. Üzerine 10 mL metanolde çözünmüş 0,05g (1,215mmol) NaOH çözeltisi 15 dakika içerisinde damla damla ilave edildi. Çözeltinin rengi koyu sarı halini aldı. Bu çözeltinin üzerine metanolde çözünmüş yeşil renkli 0,05g (0,202 mmol) $\text{CuCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi 30 dakika içerisinde damla damla ilave edilirken sıcaklığın yaklaşık 50°C de kalması sağlandı. Balonun ağzı kapatılarak 7 saat boyunca karıştırmaya devam edildi. Bu süre içerisinde çözeltinin rengi koyu sarıdan kahverengiye döndü. Çöken kahverengi kompleks süzüldü. Vakum etüvünde da 170°C de 2 saat bekletildi ve kurutuldu . Verim: %70 (0,09 g).

4.2. Antimikrobiyal Duyarlık Testleri

4.2.1. Broth mikrodilüsyon testi (MİK)

Bileşiklerin stok çözeltileri, bakteriler için Nutrient Broth, maya için YEPD (Yeast Pepton Dekstroz) Broth besiyeri kullanılarak iki kat seyreltme yöntemi ile bir seri

çözeltileri hazırlanmıştır. (Örneğin, 50µL çözelti+ 950µL besiyer, 100µL çözelti+ 900µL besiyeri, 150µL çözelti+ 850µL besiyeri vb). Steril kuyu setine bu hazırlanan çözeltilerden 100µL konulmuş, üzerine de 50µL test bakterisi eklenmiştir. Steril kuyu seti 37°C ta 24 saat inkübe edilmiş, tüplerdeki üreme gözle değerlendirilmiştir.

Ampicillin, Penicilin ve Oxacillin gibi standart antibiyotikler için Nutrient Broth besiyeri, Ketokonazol antibiyotiği için YEPD Broth besiyeri kullanılarak, benzer şekilde bileşiklerin gittikçe azalan derişimde çözeltileri hazırlanmıştır. Steril kuyu setine 100µL hazırlanan derişimlerden konulmuş, üzerine 50µL test bakterisi eklenmiş, 37°C ta 24 saat inkübe edilmiş, tüplerdeki üreme gözle değerlendirilmiştir[54-57].

4.2.2. Disk difüzyon testi

Antiviyotik duyarlılıkları National Commitee for Clinical Labroratory Standarts (NCCLS) kurallarına uygun olarak, disk difüzyon testi ile yapılmıştır. Bakteri kültürleri Nütrient Brothda, maya kültürleri de Yeast Ekstract Peptone Dekstose(YEPD) ekilmiş, 0,5 McFarland standardına ayarlanmıştır. Petri kutularına, bakteriler için Mueller-Hinton agar, maya için YEPD agardan 20 mL konularak plaklar hazırlanır. 0,5 McFarland standardına göre ayarlanmış olan kültür süspansiyonlarından, plakların yüzeyine 100 µL ilave edilir ve drigalski özesi ile tüm yüzeye homojen şekilde yayılır. GF/C kağıdından hazırlanmış 6 mm çapındaki diskler petri kabındaki plakların üzerine yerleştirilir. Bileşiklerin stok çözeltilerinden her bir diske 30 µL emdirilir. Plakalar 37°C de 24 saat inkübe edilir, inkübasyon sonucu diskin etrafında oluşan zonların çapları kumpas yardımı ile ölçülür. Çalışmamızda, 6mm olan disk çapları inhibisyon zon çaplarına dahil edilmiştir. Aynı şekilde referans antibiyotikler için hazır olarak satılan diskler kullanılmış ve aynı işlemler uygulanmıştır. İlaveten, kontrol grubu olarak kullanılan çözücülere de benzer işlemler uygulanarak inhibisyon çapları ölçülmüş ve bileşiklerin inhibisyon zon çaplarından çıkartılmıştır[58-61].

Çizelge 4.1.Ligantlara ve komplekslere ait element analiz sonuçları ve fiziksel özellikleri

Bileşik	Kapalı Formül	Mol Kütlesi	Erime Noktası (°C)	%C deneysel (teorik)	%H deneysel (teorik)	%N deneysel (teorik)	%S deneysel (teorik)	μ _{etkin} (BM)
(1)	C ₂ H ₈ SO ₂ N ₂	124,00	(sıvı)	19,45 (19,35)	5,57 (6,45)	22,00 (22,50)	22,50 (22,80)	-
(2)	C ₃ H ₁₀ SO ₂ N ₂	138,00	(sıvı)	26,35 (26,08)	7,05 (7,24)	22,05 (20,29)	24,10 (23,18)	-
(3)	C ₉ H ₁₂ SO ₃ N ₂	228,00	110-111	48,6 (47,4)	5,41 (5,30)	11,57 (12,30)	13,12 (14,03)	-
(4)	C ₁₀ H ₁₄ SO ₃ N ₂	242,00	148-149	51.38 (50.58)	6.34 (5.78)	11.49 (11.57)	12.76 (13.23)	-
(5)	C ₁₃ H ₁₄ SO ₃ N ₂	278,00	132-133	55.37 (56.12)	4.86 (5.03)	9.76 (10.07)	10.35 (11.51)	-
(6)	C ₁₄ H ₁₆ SO ₃ N ₂	292,00	164-166	58.20 (57.50)	5.27 (5.47)	9.62 (9,50)	10.20 (10,50)	-
(7)	C ₈ H ₂₀ S ₂ O ₄ N ₂	272,10	94-95	35,72 (35,29)	7,42 (7,35)	10,29 (10,29)	22,99 (23,52)	-

Çizelge 4.2. (Devam) Ligantlara ve komplekslere ait element analiz sonuçları ve fiziksel özellikleri

(8)	$C_9H_{22}S_2O_4N_2$	286,10	121-122	38,09 (37,76)	7,77 (7,69)	9,97 (9,79)	22,31 (22,38)	-
(9)	$C_{10}H_{24}S_2O_4N_2$	300,10	126-128	40,70 (40,0)	7,86 (8,00)	9,13 (9,30)	21,35 (21,33)	-
(10)	$C_{11}H_{26}S_2O_4N_2$	314,10	116-118	42,17 (42,04)	8,45 (8,28)	9,32 (8,92)	19,98 (20,38)	-
(11)	$C_{12}H_{28}S_2O_4N_2$	328,10	118-119	44,33 (43,90)	8,37 (8,50)	8,61 (8,50)	19,52 (19,50)	-
(12)	$C_{13}H_{30}S_2O_4N_2$	342,10	124-125	45,87 (45,60)	8,20 (8,77)	8,18 (8,18)	18,71 (18,71)	-
(13)	$[Ni(C_{18}H_{22}S_2O_6N_4)_2]$	513,20	256-258	40,10 (42,13)	3,95 (4,32)	8,96 (10,92)	11,45 (12,50)	Dia.
(14)	$[Ni(C_{20}H_{26}S_2O_6N_4)_2]$	541,20	260-263	42,75 (44,38)	3,90 (4,84)	9,85 (10,35)	11,0 (11,87)	Dia.
(15)	$[Ni(C_{26}H_{26}S_2O_6N_4)_2]$	613,40	288-290	50,05 (50,92)	4,20 (4,27)	8,50 (9,14)	9,40 (10,45)	Dia.
(16)	$[Ni(C_{28}H_{30}S_2O_6N_4)_2]$	641,20	277-280	51,10 (52,43)	4,50 (4,71)	8,60 (9,15)	9,00 (9,91)	Dia.

Çizelge 4.3. (Devam) Ligantlara ve komplekslere ait element analiz sonuçları ve fiziksel özellikleri

(17)	[Cu(C ₁₈ H ₂₂ S ₂ O ₆ N ₄) ₂]	518,07	354-355	40,00 (41,73)	4,10 (4,28)	11,20 (10,82)	10,90 (12,38)	1,92
(18)	[Cu(C ₂₀ H ₂₆ S ₂ O ₆ N ₄) ₂]	546,20	364-366	41,90 (43,98)	4,00 (4,78)	9,50 (10,26)	10,10 (11,74)	1,88
(19)	[Cu(C ₂₆ H ₂₆ S ₂ O ₆ N ₄) ₂]	618,20	388-390	50,00 (50,51)	3,80 (4,24)	9,00 (9,06)	11,10 (10,37)	1,76
(20)	[Cu(C ₂₈ H ₃₀ S ₂ O ₆ N ₄) ₂]	646.20	375-377	51,10 (52,04)	4,50 (4,67)	8,00 (8,66)	8,50 (9,92)	1,90

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

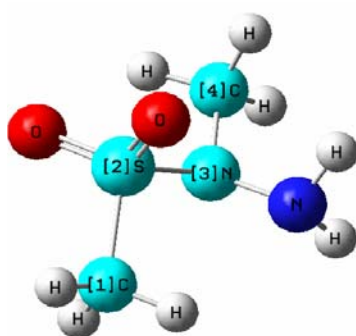
Bu bölüm ligantların ve komplekslerin yapılarının aydınlatılması, ligantların biyolojik aktivitelerinin incelenmesi ve SAR analizlerinin incelenmesi olmak üzere dört başlık altında incelenecektir.

5.1. Ligantların Yapılarının Aydınlatılması

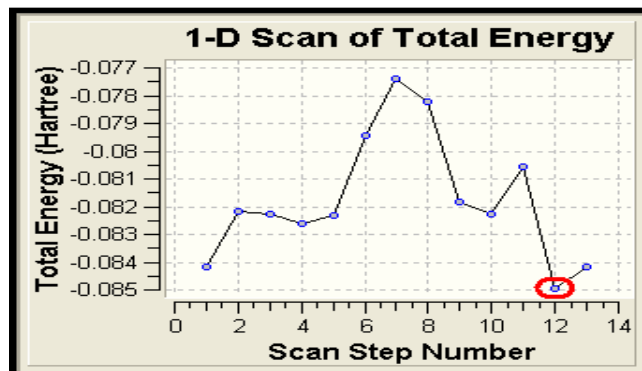
5.1.1. Metansülfonik asit-1-metilhidrazit (1)

Moleküllerin minimum enerjili yapılarını bulmak için konformasyon analizi yapılır. Bunun için, önce moleküldeki torsiyon açıları tespit edilir, sonra bu açılara farklı değerler verilip geometri optimizasyonları yapılarak çeşitli konformerler elde edilir.

Metansülfonikasit-1-metilhidrazit bileşiğinin konformasyon analizi için PM3 semi-ampirik yöntemi ile 10 tane torsiyon açısına (SNNH, SNCH, OSCH, OSNN, OSNC, CSNN, CSNC, NSCH, NNCH, CNNH) 30° dönme açıları verilerek tek boyutlu PES (Potential Energy Surface) grafikleri elde edilmiştir. Şekil 5.1 de C-S-N-C torsiyon açısına ait 1D- PES grafiği verilmektedir. Grafikte görülen minimumlar daha sonra DFT/B3LYP yöntemi ve 6-311G(d) temel seti ile gaz fazında yeniden optimize edilmiştir. Bu temel setin kullanılmasının nedeni, hesaplamalar sonucu elde edilen bağ uzunluklarının *msh* bileşiğinin kristal verileri ile en iyi uyumu göstermiş olmasıdır. Bu konformerlerin “geçiş hali” (transition state, TS) olup olmadıklarını anlamak için her bir konformasyonun IR titreşimleri hesaplanmış ve “sanal frekans” (N_{img} , imaginary frequency) değerleri tespit edilmiş ve hepsinde $N_{img} = 0$ olduğu görülmüştür.



(a)



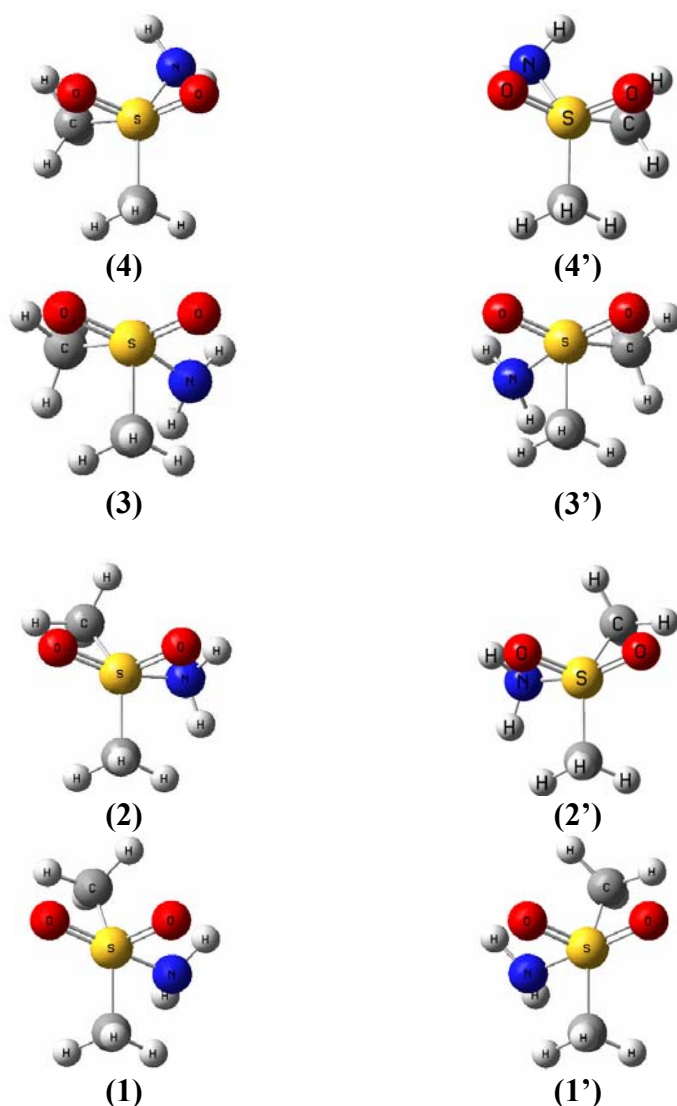
(b)

Şekil 5.1. a) (1) nolu bileşiğin 3D yapısı b) C4-N3-S2-C1 torsiyon açısına ait 1D Potansiyel Enerji Yüzeyi grafiği

Bileşik (1), asimetrik ve “kiral” olduğundan, PES grafiklerinden elde edilen minimum enerjili geometrilerin yeniden optimizasyonu sonucu, birbirinin enantiomeri olan dört konformer çifti elde edilmiştir (Şekil 5.2). Bu konformerlerin enerjileri ve birbirine göre bağıl konumları Çizelge 5.1 de verilmektedir.

Çizelge 5.1. Konformerlerin DFT/ B3LYP/ 6-311G(d) ile hesaplanmış enerjileri

Konformasyon	Enerji (a.u)	Enerji(cal/mol)	ΔE (cal/mol)
(1,1')	-739,179385	-463842,08	(0,00)
(2,2')	-739,178786	-463841,70	(0,38)
(3,3')	-739,174838	-463839,23	(2,85)
(4,4')	-739,170313	-463836,39	(5,69)



Şekil 5.2. (1) nolu bileşiğin gaz fazında hesaplanmış konformerleri

Bileşik (1)'in NMR kimyasal kayma değerlerinin hesaplanmasında global minimuma karşılık gelen konformer(1) temel alınmıştır. Hesaplamalarda GIAO modeli ve DFT/B3LYP/6-311 ++G(2d,2p) yöntemi kullanılmış, hem gaz hem su fazında kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır. Su fazındaki hesaplamalarda PCM modeli (Polarized Continuum Model) kullanılmıştır. Referans olarak kullanılan TMS bileşiğinin de aynı modeller ve temel set ile optimizasyonları yapılmış ve kimyasal kayma değerleri hesaplanmıştır. Aralarındaki fark $\Delta\delta = \delta_{\text{TMS}} - \delta_{(1)}$ hesaplanan kimyasal kayma değeri olarak kabul edilmiştir. Çizelge 5.2 de gaz ve su fazında hesaplanan ve deneysel kimyasal kayma değerleri verilmektedir.

Çizelge 5.2. (1) ve (2) nolu bileşiklerin denel, teorik ^1H NMR ve ^{13}C NMR kimyasalkayma verileri

İşaretlemeler	(1)				(2)
	Hesaplanan		Denel		Denel (DMSO)
	gaz	su fazı	DMSO	CDCl_3^*	
$\text{CH}_3\text{-C}$					1,20 (t, 3H)
S-CH_3	2,73 (ort)	3,18	3,21	2,90	3,15 (S- CH_2)
N-CH_3	2,76(ort)	3,29	3,40	2,95	2,95(s,3H)
NH_2	2,98(ort)	4,00	5,22	4,5	4,5
$\text{CH}_3\text{-C}$					6,16
S-C	40,32	42,60	40,22	-	44,38
N-C	38,49	39,79	39,80	-	39,79

*ref [44] den alınmıştır.

1) N atomuna bağlı CH_3 grubuna ait C atomunun kimyasal kayma değeri, S atomuna bağlı CH_3 grubuna göre, daha yukarı alanda buna karşılık H atomuna ait kimyasal kayma değeri daha aşağı alanda çıkmaktadır. N atomuna bağlı CH_3 grubundaki H atomlarının SO_2 grubundaki O atomları ile kısmi etkileşme yaptığı ve bu etkileşimin kimyasal kayma değerini aşağı alana kaydırıldığı düşünülmektedir.

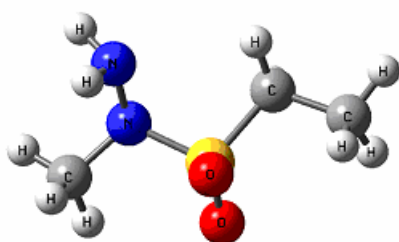
2) Gaz ve su fazı ortamında yapılan hesaplamalar sonucu elde edilen kimyasal kayma değerleri özellikle N atomuna bağlı protonlarda farklılık göstermektedir. Çünkü su fazındaki hesaplamalar hidrojen bağı etkisini de dikkate almaktadır. Bu nedenle hesaplama sonucu elde edilen değerler $d_6\text{-DMSO}$ çözücüsünden elde edilen kimyasal kayma değerlerine daha yakındır. Çünkü $d_6\text{-DMSO}$ nun polaritesi CDCl_3 den daha büyüktür.

Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla Ek 1-4 de verilmektedir. (1) nolu bileşiğin ($\text{MA:124,0 g.mol}^{-1}$) kütle spektrumunda 312 m/z değerinde bir pik gözlenmektedir. Bu pikin $[2\text{M}+\text{SO}_2]^+$ veya $[2\text{M}+2\text{Na}]^+$ ürünlerine ait olması muhtemeldir. Metansülfonilhidrazit bileşiğinin kütle spektrumunda dimerik oluşu (1) nolu bileşiğin de dimerik olması ihtimalini

kuvvetlendirmektedir[12,42-44,62]. Diğer parçalanma ürünleri şunlardır; 188,3 m/z de ($M + SO_2$), 275,1 m/z de $[2M + Na + 3H]^+$.

(1) nolu bileşiğin FT-IR spektrumunda gözlenen bazı temel titreşimlerin dalga sayıları şöyledir: $\nu_{as}(NH_2)$ asimetrik gerilme titreşimi 3353 cm^{-1} ve $\nu_s(NH_2)$ simetrik gerilme titreşimi 3237 cm^{-1} de orta şiddetli, $\nu_{as}(SO_2)$ 1324 cm^{-1} de ve $\nu_s(SO_2)$ titreşimi 1157 cm^{-1} de şiddetli, $\nu_{as}(CH_3)$ titreşimi 2935 cm^{-1} orta şiddetli, $\delta(NH_2)$ bükülme titreşimi 1640 cm^{-1} de kuvvetli bir bant olarak gözlenmiştir.

5.1.2. Etansülfonik asit-1-metilhidrazit (2)



Şekil 5.3. (2) nolu bileşiğin 3D yapısı

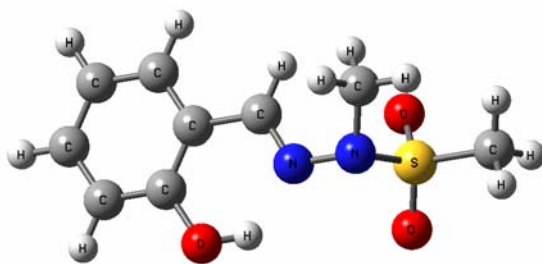
Bileşiğin 1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla Ek 5-8 de verilmektedir. (2) nolu bileşiğinin d_6 -DMSO içinde çekilmiş 1H -NMR spektrumunda kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.2 de verilmektedir. NMR spektrumunda SO_2-CH_2 protonları 3,15 ppm de dörtlü(q,2H), $N-CH_3$ protonları 2,95 ppm de tekli (s,3H) ve $C-CH_3$ pronları 1,20ppm de üçlü(t,3H) ve NH_2 protonları ise 4,5 ppm de tekli pik vermektedir

(2) nolu bileşiğin $CDCl_3$ içindeki ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.2 de verilmiştir. Buna göre 6,16 ppm de görülen CH_3-C - karbon atomuna, 39,79 ppm deki CH_3-N - karbon atomuna, 44,38 ppm de ise CH_2-S karbonuna aittir. 41,68 ppm 40,74 ppm ve yaklaşık 7,65 ppm de görülen çok düşük yoğunluktaki pikler safsızlıktan ileri gelmektedir.

(2) nolu bileşiğin (MA: 138,0 g.mol⁻¹) kütle spektrumunda 138 m/z de ve dimerik haline karşılık gelen 276 m/z de zayıf piklere rastlanmıştır. 359; 358, 356 civarında gözlenen piklerin safsızlıklara ait olduğu düşünülmektedir.

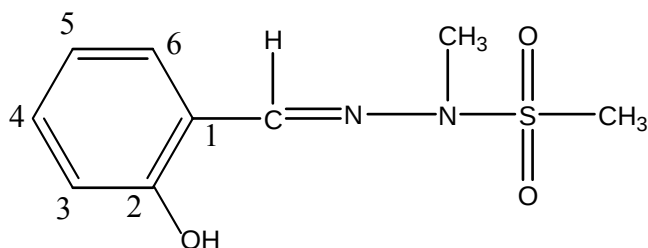
(2) nolu bileşiğin FT-IR spektrumuna gözlenen bazı temel titreşimlerin dalga sayıları şöyledir: $\nu_{as}(\text{NH}_2)$ asimetrik gerilme titreşimi 3346 cm⁻¹ de kuvvetli, $\nu_s(\text{NH}_2)$ simetrik gerilme titreşimi 3249 cm⁻¹ de orta şiddetli, $\nu_{as}(\text{SO}_2)$ 1324 cm⁻¹ de şiddetli, $\nu_s(\text{SO}_2)$ titreşimi 1150 cm⁻¹ de şiddetli, $\nu_{as}(\text{CH}_3)$ titreşimi 2935 cm⁻¹ orta şiddetli, $\delta(\text{NH}_2)$ bükülme titreşimi 1642 cm⁻¹ de şiddetli bantlar vermektedir.

5.1.3. Salisilaldehitmetansülfonikasit-1-metilhidrazit (Hsalmsmh) (3)



Şekil 5.4. (3) nolu bileşiğin 3-D yapısı

Bileşiğin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla Ek 9-12 de verilmektedir. NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerlerinin tespitinde, daha önce sentezlenen **salmsmh** (salisilaldehit metilsülfonilhidrazon) bileşiğinin kimyasal kayma değerleri ile ¹H, ¹³C, DEPT, HETCOR, FLOCK, COSY, NOESY teknikleri ile incelenmiş *o*-hidroksi Schiff bazlarının işaretlemeleri temel alınmıştır. [63-68]



Şekil 5.5. 3 ve 4 nolu sülfonil hidrazonların numaralandırılması

(3) nolu bileşiğin CDCl_3 içindeki ^1H -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.3 de verilmiştir. Pek çok salisilaldehit Schiff bazının katı halde fenol-imin yapısında olduğu bilinmektedir[63,64,68]. Sülfonil hidrazon bileşiklerimizde de $\text{HC}=\text{N}$ protonuna ait pikte bir yarıma gözlenmemesi ve 6,90 - 7,34ppm arasındaki piklerin keto-amin protonlardan çok tipik bir aromatik halka protonlarına ait olması fenol-imin yapısının mevcut olduğunu gösterir. 2,31 ppm deki üç protona karşılık gelen tekli pik SO_2 grubuna bağlı metil protonlarına, 5,02 ppm de gözlenen tekli pik ise N atomuna bağlı metil protonlarına, 8,69 ppm de görülen keskin pik imin protonuna, 11,35 ppm de görülen orta şiddetteki tekli pik ise OH protonuna aittir. Fenil grubuna ait proton piklerin işaretlemesinde *o*-hidroksi Schiff bazlarının işaretlemeleri dikkate alınmıştır.

Çizelge 5.3. (3) ve (4) nolu bileşiklerin ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri (δ ,ppm)

İşaretleme	(3)	(4)	Ref.*
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-SO}_2$	-	1,39(t,3H)	-
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-SO}_2$	2,31(s,3H)	3,21(q,2H)	-
N-CH_3	5,02(s,3H)	3,40(s,3H)	-
N=CH	8,69(s,1H)	7,90(s,1H)	8,26(s)
OH	11,35	10,40	13,73(s)
H-3	7,00(d,1H)	7,00 (d,1H)	6,92(d)
H-4	7,36(m,1H)	7,31 (t,1H)	7,23(t)
H-5	6,94(t,1H)	6,93 (t,1H)	6,80(t)
H-6	7,33(d,1H)	7,27 (d,1H)	7,17(d)

Ref*.: [68] den alınmıştır.(N-(Cyclohexyl)-salicylaldamine)

(3) nolu bileşiğin (MA: 228,0 g.mol^{-1}) kütle spektrumunda moleküler iyon piki çok zayıf bir $[\text{M}+\text{H}]$ piki olarak (% 0,3) gözlenmiştir. 242 (%38,3) m/z deki pikin $[\text{M}+\text{CH}_3]^+$ ürününe ait olduğu düşünülmektedir. m/z 150 de gözlenen temel pikin $[\text{M-SO}_2\text{-CH}_3]$ piki olması muhtemeldir.

(3) nolu bileşiğin CDCl_3 içindeki ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.4 de verilmiştir. Buna göre; 40,22 ppm deki pik $\text{CH}_2\text{-SO}_2$ karbon atomuna, 40,01 ppm deki N-CH_3 karbon atomuna aittir.

(3) nolu bileşiğin FT-IR spektrumuna ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.5. de verilmiştir. C=N imin gerilme titreşimi 1622 cm^{-1} de şiddetli, asimetrik SO₂ gerilme titreşimi 1314 cm^{-1} de orta, simetrik SO₂ gerilme titreşimi ise 1152 cm^{-1} de orta şiddetli bantlar olarak gözlenmiştir.

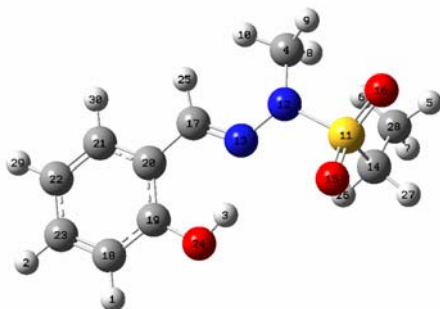
Çizelge 5.4. (3) ve (4) nolu bileşiklerin ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

İşaretleme	(3)	(4)	Ref*
CH ₃ -CH ₂ -SO ₂	-	7,80	-
CH ₃ -CH ₂ -SO ₂	40,22	44,88	-
N-CH ₃	40,01	32,50	-
N=CH	164,69	157,71	162,04
C-1	117,25	117,20	118,67
C-2	159,71	145,68	161,27
C-3	117,08	117,14	116,70
C-4	133,43	131,63	131,62
C-5	119,73	117,66	117,96
C-6	132,55	130,97	130,85

Çizelge 5.5. (3) ve (4) nolu bileşiğin IR spektrum değerleri (cm⁻¹)

Bileşikler	(3)	(4)
$\nu_{\text{ar}}(\text{C-H})$	3063(w)	3065(w)
$\nu(\text{CH}_3)$	2935 (w)	2937(w)
$\nu(\text{C=N})$	1622(s)	1624(s)
$\nu_{\text{ar}}(\text{C=C})$	1611(m)	1614(s)
	1582(m)	1572(m)
	1508(m)	1512(m)
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	1314(m)	1322(m)
$\nu(\text{C-O})$	1268(m)	1266(m)
$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	1152(m)	1156(m)

5.1.4. Salisilaldehit etansülfonik asit-1-metilhidrazit (Hsalesmh) (4)



Şekil 5.6. (4) nolu bileşiğin 3-D yapısı

Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla Ek13-16 de verilmektedir. (4) nolu bileşiğin CDCl_3 içindeki $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.3 de verilmiştir. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda 1,39 ppm deki üç protona karşılık gelen triplet pik CH_3 protonuna, 3,21 ppm de gözlenen quartet pik $\text{SO}_2\text{-CH}_2$ grubu protonlarına, 3,40 ppm de görülen tek pik N-CH_3 protonlarına, 7,90 ppm de gözlenen tekli pik imin protonuna ve 10,4 ppm de görülen orta şiddetteki tekli pik OH protonuna aittir. 6,91-7,31 ppm aralığında görülen aromatik halka protonlarına ait piklerin işaretlemesinde *o*-hidroksi Schiff bazlarının işaretlemeleri temel alınmıştır [68].

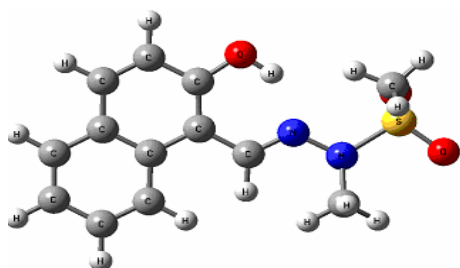
(4) nolu bileşiğin CDCl_3 içindeki $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.4 de verilmiştir. Buna göre; 7,80 ppm deki pik $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ karbon atomuna, 44,88 ppm deki pik $\text{CH}_2\text{-SO}_2$ karbon atomuna, 32,50 ppm deki N-CH_3 karbon atomuna aittir.

(4) nolu molekülün (M.A. 242,0 g.mol^{-1}) kütle spektrumunda 241 ve 241 m/z değerinde $[\text{M}]^+$ ve $[\text{M}-1]^+$ Moleküler iyon pikleri gözlenmiştir. Ayrıca, 120 de $[\text{C}_6\text{H}_4\text{OHCHN}]^+$, 121 m/z de $[\text{C}_6\text{H}_4\text{OHCHN}+\text{H}]^+$ ve 122 m/z de $[\text{C}_6\text{H}_4\text{OHCHN}+\text{H}]^+$ parçalanma ürünlerine ait pikler mevcuttur.

(4) nolu bileşiğin FT-IR spektrumuna ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.5 de verilmiştir. C=N imin gerilme titreşimi 1624 cm^{-1} de şiddetli, asimetrik SO_2 gerilme

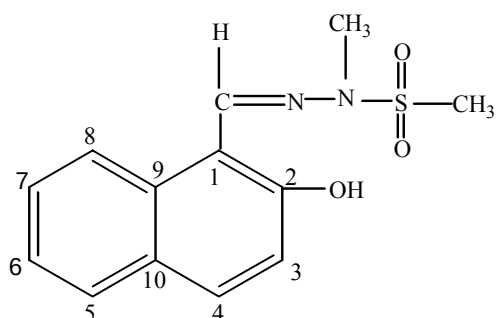
titreşimi 1387 cm^{-1} de orta şiddetli, simetrik SO_2 gerilme titreşimi ise 1156 cm^{-1} de orta şiddetli pikler olarak gözlenmiştir.

5.1.5. 2-Hidroksinaftaldehit metansülfonik asit-1-metilhidrazit (Hnafmsmh) (5)



Şekil 5.7. (5) nolu bileşiğin 3-D yapısı

Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla Ek 17-20 de verilmektedir



Şekil 5.8. (5) ve (6) numaralı sülfonil hidrazonların numaralandırılması

Bu bileşikte de HC=N protonuna ait pikte yarıma gözlenmemesi ve 6,90- 7,34 ppm arasındaki piklerinin tipik bir aromatik halka protonlarına ait olması fenol-imin yapısının mevcut olduğunu gösterir. $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ piklerinin kimyasal kayma değerleri 2- hidroksinaftaldehit [SDBS No: 5826] bileşiğinin kimyasal kayma değerleri ile mukayese edilerek belirlenmiştir.

(5) nolu bileşiğin DMSO içindeki $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.6 da verilmiştir. Buna göre 3,13 ppm deki üç protona karşılık

gelen $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ grubuna bağlı proton atomlarına, 3,45 ppm de görülen tek pik N-CH_3 grubuna bağlı protona aittir. 7,22-8,8 ppm aralığında görülen pikler aromatik halka protonlarına, 11,85 ppm de görülen orta şiddetteki tekli pik OH protonuna aittir.

(5) nolu bileşiğin $\text{d}_6\text{-DMSO}$ içindeki $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.7 de verilmiştir. Buna göre 35,69 ppm deki C-S karbon atomuna, 33,27 ppm de ise C-N karbonuna aittir. Aromatik C lar 109,68-132,11 ppm aralığındadır.

(5) nolu molekülün (MA: $278,0 \text{ g.mol}^{-1}$) LC-MS kütle spektrumunda 279 m/z de çok zayıf pik $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon piki olarak değerlendirilebilir. 324 m/z de $[\text{M}+2\text{Na}]^+$ ya ait temel pik mevcuttur. Ayrıca 390 m/z de $[\text{M}+\text{SO}_2+2\text{Na}]^+$ parçalanma ürününe ait pik gözlenmiştir.

Çizelge 5.6. (5) ve (6) nolu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ değerleri

İşaretleme	(5)	(6)	2-HOnaf*
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-SO}_2$		1,44(t,3H)	-
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-SO}_2$	3,13(s,3H)	3,26(q,2H)	-
N-CH_3	3,45(s,3H)	3,52(s,3H)	-
N=CH	8,8(s,H)	8,78(s,H)	-
OH	11,85	10,45	10,72
H-3	7,23(s, H)	7,28(d,H)	7,11
H-4	7,90(s, H)	7,84(d,H)	7,90
H-5	7,86(s, H)	7,82(d,H)	7,74
H-6	7,40(d, H)	7,40(t,H)	7,44
H-7	7,57(d, H)	7,57(t,H)	7,54
H-8	8,58(s, H)	8,04(d, 2H)	8,25

*2- hidroksinaftaldehit [SDBS No: 5826]

Çizelge 5.7. (5) ve (6) nolu bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ değerleri

İşaretleme	(5)	(6)	2-HOnaf*
$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	-	8,12	-
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$	35,69	44,54	-
N-CH_3	33,27	33,04	-
N=CH	157,61	157,28	-

Çizelge 5.7. (Devam) (5) ve (6) nolu bileşiklerin ^{13}C -NMR değerleri

C-1	109,68	109,77	111,13
C-2	144,08	142,13	164,73
C-3	119,18	119,14	118,35
C-4	133,03	132,79	138,89
C-5	128,39	128,38	128,95
C-6	123,98	123,96	124,37
C-7	129,18	129,17	129,33
C-8	122,56	122,67	119,00
C-9	132,11	132,0	132,71
C-10	127,99	127,94	127,63

*2- hidroksinaftaldehit [SDBS No: 5826]

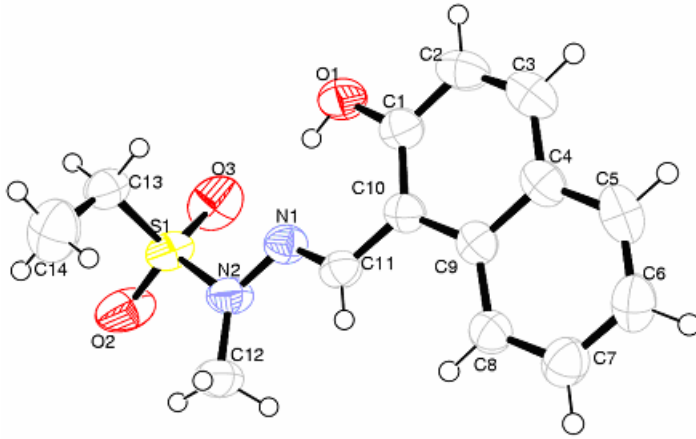
(5) nolu bileşiğin FT-IR spektrumuna ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.8 de verilmiştir. IR spektrumunda CN imin gerilme titreşimi 1622 cm^{-1} de şiddetli, SO_2 asimetrik gerilme titreşimi 1319 cm^{-1} de orta, SO_2 simetrik gerilme titreşimi 1165 cm^{-1} de zayıf, aromatik CH gerilmesi 3044 cm^{-1} de zayıf, alifatik asimetrik CH_3 gerilme titreşimleri 2903 ve 2845 cm^{-1} de zayıf bantlar olarak gözlenmiştir.

Çizelge 5.8. (5) ve (6) nolu bileşiğin IR spektrum değerleri (cm^{-1})

Bileşikler	(5)	(6)
$\nu_{\text{ar}}(\text{C-H})$	3044(w)	3044(w)
$\nu(\text{CH}_3)$	2903 (m)	2940 (m)
$\nu(\text{C=N})$	1621(s)	1621(s)
$\nu_{\text{ar}}(\text{C=C})$	1611(m)	1613(m)
	1578(m)	1578 (m)
	1508 (m)	1508 (m)
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	1319(m)	1319(s)
$\nu(\text{C-O})$	1240(m)	1240(s)
$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	1165(m)	1183(m)

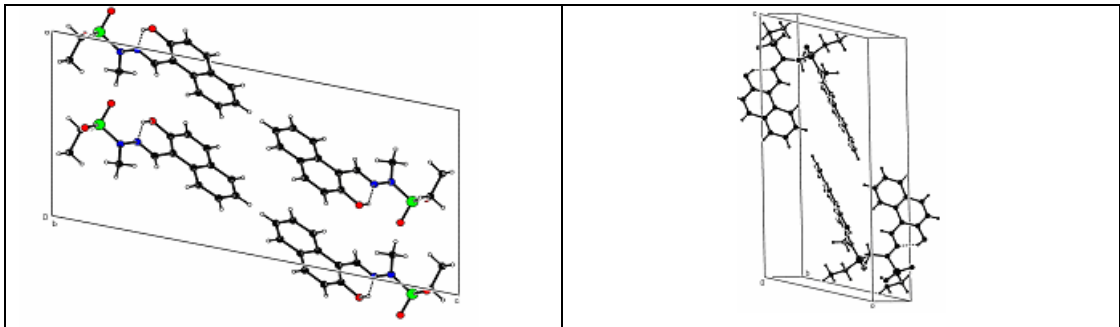
5.1.6. 2-Hidroksinaftaldehit etansülfonik asit-1-metilhidrazit (Hnafesmh) (6)

Bileşik (6)'ün kristal yapısı Şekil 5.9 da paketlenme diyagramı Şekil 5.10 de, bileşiğe ait seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 5.9 da verilmiştir.



Şekil 5.9. Bileşik (6)'nın kristal yapısı

C11-N1 arasında çift bağ (1.276 Å) mevcuttur. N1-H atomları arasında mevcut olan hidrojen bağı [N1-H 0,90(4), O-H 1,759(4), O1...N1 2,572(4) Å, N1-H...O1 149,6(3)°] altılı halka oluşturur. Benzer yapı diğer sülfonilhidrazon, tiokarbazit ve tiokarbazon moleküllerinde de mevcuttur[69-72]. Naftil halkası ile C=N ve N-N bağları aynı düzlemde bulunur. Molekül SO₂ grubu etrafında kıvrılır ve etil grubu naftil düzleminin üzerinde yer alır. Literatürde 2-hidroksi-1-naftaldehit Schiff bazlarının kristal yapısında, fenol-imin tautomerinden (O-H...N) ziyade keto-amin formunun (O...H-N) daha baskın olduğu gösteren makaleler mevcuttur [73-74]. 2-hidroksi-1-naftaldehit sülfonil hidrazonlarında ise baskın tautomer fenol-imindir.



Şekil 5.10. Bileşik (6)'nın paketlenme diyagramı

Çizelge5.9. Bileşik (6)'ün bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°)

Bağ uzunlukları (Å)		Bağ açıları(°)	
S1 O1	1,421(2)	O1 S1 O2	119,63(18)
S1 O2	1,433(3)	O1 S1 N2	105,49(13)
S1 N2	1,644(2)	O2 S1 N2	107,99(14)
O3 C8	1,354(3)	O1 S1 C13	109,44(17)
O3 H5	0,8200	O2 S1 C13	106,86(16)
N1 C11	1,276(3)	N2 S1 C13	106,78(14)
N1 N2	1,374(3)	C11 N1 N2	120,4(2)
N2 C12	1,452(4)	N1 N2 C12	122,7(2)
C2 C1	1,357(4)	N1 N2 S1	112,25(18)
C2 C3	1,394(4)	C12 N2 S1	124,1(2)
C3 C4	1,354(4)	N1 C11 C9	120,2(2)
C4 C5	1,408(4)	C14 C13 S1	114,2(3)
C5 C6	1,413(4)	C14 C13 H13A	108,7
C6 C7	1,351(4)	C14 C13 H13B	108,7
C7 C8	1,404(4)	C13 C14 H14A	109,5
C8 C9	1,392(4)	C13 C14 H14B	109,5

Bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla Ek 21-24 de verilmektedir.

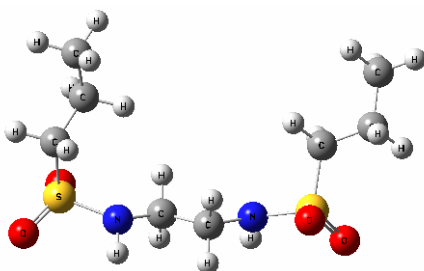
(6) nolu bileşiğin CDCl_3 içindeki ^1H -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.6 da verilmiştir. ^1H -NMR spektrumunda 1,44ppm deki üçlü pik CH_3 protonlarına, 3,26 ppm de gözlenen dörtlü pik CH_2 protonlarına, 3,52ppm de görülen tekli pik N-CH_3 protonlarına, 8,78 ppm de gözlenen şiddetli ve *tekli* pik C=NH imin protonuna, 10,45 ppm de görülen orta şiddetteki tekli pik OH protonuna aittir. 7,22-7,85 ppm aralığında görülen pikler aromatik halka protonlarına aittir.

(6) nolu bileşiğin CDCl_3 içindeki ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.7 de verilmiştir. Buna göre 8,12 ppm deki $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ karbon atomuna, 44,54 ppm de ise $\text{CH}_2\text{-S}$ karbonuna, 33,04 ppm deki $\text{CH}_3\text{-N}$ karbon atomuna aittir.

(6) nolu molekülün (MA: 292,0 g.mol⁻¹) LC-MS kütle spektrumunda 295 m/z de çok zayıf pik [M+3H]⁺ moleküler iyon piki olarak değerlendirilebilir. 542m/z de [2M-C₂H₅]⁺ ya ait pik mevcuttur. Ayrıca 514 m/z de [2M-SO₂C₂H₅-Na]⁺ parçalanma ürününe ait pik gözlenmiştir.

(6) nolu bileşiğin FT-IR spektrumuna ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.8 de verilmiştir. IR spektrumunda CN imin gerilme titreşimi 1622 cm⁻¹ de şiddetli, SO₂ asimetrik gerilme titreşimi 1319 cm⁻¹ de orta, SO₂ simetrik gerilme titreşimi 1183 cm⁻¹ de orta şiddetli pikler olarak gözlenmektedir.

5.1.7. N,N'- dimetilenbis(propansülfonamit) (7)



Şekil 5.11. (7) nolu bileşiğin 3-D yapısı

Bileşiğin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla Ek 25-28 de verilmektedir.(7) nolu bileşiğinin ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.10 da verilmektedir. (7)-(9) no lu moleküller simetriktir, merkezden C₂ simetri eksenini geçmektedir, bu nedenle NMR spektrumlarının yorumlanmasında molekülün yarısı dikkate alınmıştır. (7) no lu molekülde DMSO içindeki NH piki 6,55 ppm de *tekli pik* olarak gözlenmiştir. 0,98 ppm deki üçlü pik CH₃ protonlarına, 1,59 ppm de ki çoklu pik (altıya yarılmış) CH₃ grubuna komşu CH₂ piklerine aittir. S ve N atomlarına komşu CH₂ gruplarına ait pikler 3,02-2,97 ppm aralığında çakışma göstermektedir. (8) nolu bileşiğin HETCOR spektrum verilerine dayanarak daha düşük alandaki 3,02 ppm deki piklerin N-CH₂ grubuna, 2,99 ppm deki piklerin ise S-CH₂ grubuna ait olduğu düşünülmektedir.

Çizelge 5.10. (7-9) nolu bileşiklerin ^1H -NMR değerleri (δ , ppm)

İşaretleme	(7)*	(8)**	(9)*
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	0,98(t,3H)	0,93(t,3H)	0,98(t,3H)
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	1,59(m,2H)	1,47(m,2H)	1,47(m,2H)
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	2,99(m,2H)	3,01(m,2H)	2,93(m,2H)
$\text{SO}_2\text{-NH}$	6,55(s,H)	5,02(t,H)	6,95(s,H)
$\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$	3,02(q,2H)	3,25(q,2H)	2,96(q,2H)
$\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$	-	1,77(m,2H)	1,66(m,2H)

* $\text{d}_6\text{-DMSO}$ çözücüsünde** CDCl_3 çözücüsünde

(7) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.11 de verilmiştir. Buna göre 13,15 ppm de $\text{CH}_3\text{-}$ karbon atomuna, 53,40 ppm de ise $\text{CH}_2\text{-S}$ karbonuna, 43,12 ppm deki $\text{CH}_2\text{-N}$ karbon atomuna aittir.

Çizelge 5.11. (7-9) nolu bileşiklerin ^{13}C -NMR değerleri (δ , ppm)

İşaretleme	(7)	(8)	(9)
$\text{CH}_3\text{-}$	13,15	12,95	13,20
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$	17,36	17,36	17,38
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	53,40	53,18	53,08
$\text{NH-CH}_2\text{-}$	43,12	39,81	42,38
$\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$	-	31,05	27,35

(7) nolu bileşiğin ($\text{MA} = 272,0 \text{ g.mol}^{-1}$) hesaplanan izotop bağıl oranları $[\text{M}]^+$ (%100), $[\text{M}+1]^+$ (%11), $[\text{M}+2]^+$ (%10) dir. Kütle spektrumunda; 273 m/z de $[\text{M}+1]^+$ molekül piki aynı zamanda temel pik olarak gözlenmiştir. Ayrıca 274 (%11,5) m/z de $[\text{M}+2]^+$, 275 (% 10,5) m/z de $[\text{M}+3]^+$, 167 (% 47,5) m/z de $[\text{M}+2\text{H- C}_3\text{H}_7\text{SO}_2]^+$ ve 150 (% 6,7) m/z de $[\text{M-C}_3\text{H}_7\text{SO}_2\text{NH}]^+$ parçalanma ürünlerine ait pikler mevcuttur.

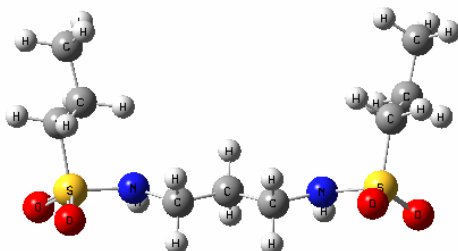
(7)-(9) nolu bileşiğinin FT-IR spektrumuna ait bantların dalga sayıları *N,N'*-trimetilenbis(metansülfonamit), *N,N'*-tetrametilenbis(metansülfonamit) bileşiğinin FT-IR spektrumuna ait bantların dalga sayılarından yararlanılmıştır [75-78]. (7) nolu

bileşiğin FT-IR spektrumuna ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.12 de verilmiştir. SO₂ asimetrik gerilme titreşimi 1317cm⁻¹de şiddetli, SO₂ simetrik gerilme titreşimi 1133 cm⁻¹de şiddetli, NH gerilme titreşimi 3226 cm⁻¹ de şiddetli, NH eğilme titreşimi 1459 cm⁻¹ de şiddetli pikler olarak gözlenmektedir.

Çizelge 5.12. (7-9) nolu bileşiklerin IR spektrum değerleri (cm⁻¹)

Bileşikler	(7)	(8)	(9)
<i>v</i> NH	3226(s)	3252(s)	3274(s)
<i>v</i> (CH ₂)	2968(m)	2958(m)	2967(m)
<i>v</i> (CH ₃)	2937(w)	2938(w)	2935(w)
δ NH	1459(s)	1463(s)	1419(s)
<i>v</i> _{as} (SO ₂)	1317(s)	1315(s)	1317(s)
<i>v</i> _s (SO ₂)	1133(s)	1133(s)	1135(s)

5.1.8. N,N'- trimetilenbis(propansülfonamit) (8)



Şekil 5.12. (8) nolu bileşiğin 3-D yapısı

Bileşiğin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HETCOR, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla Ek 29-33 de verilmektedir.

(8) nolu molekülde CDCl₃ içindeki ¹H-NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.101 da verilmiştir. CDCl₃ ile çekilen spektrumlarda NH ait protonun piki 4,5-5,5 ppm arasında görülmektedir [79]. (8) nolu bileşiğin NH protonu 5,02 ppm *üçlü pik* olarak gözlenmiştir. 0,93 ppm deki *üçlü pik* CH₃-(CH₂)₂

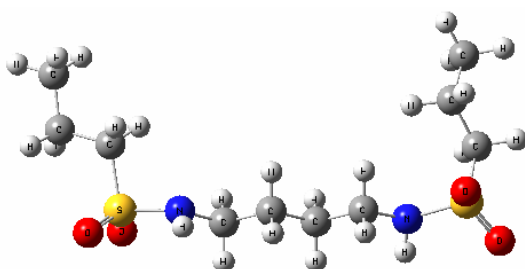
protonlarına, 1,47 ppm deki çoklu pik (altıya yarılmış) CH_3 grubuna komşu CH_2 piklerine, 1,77 ppm de ki çoklu pik ise NH-CH_2 grubuna komşu CH_2 protonlarına aittir. HETCOR spektrumu vasıtasıyla S ve N atomlarına komşu CH_2 gruplarına ait piklerin birbirinden ayırt edilebilir. Buna göre 3,01 ppm de gözlenen çoklu pik $\text{SO}_2\text{-CH}_2$ protonlarına, 3,25 ppm de görülen dörtlü pik NH-CH_2 protonlarına aittir.

(8) nolu bileşiğin CDCl_3 içindeki ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.11 de verilmiştir. Buna göre 12,95 ppm de CH_3 -karbon atomuna, 53,18 ppm de ise $\text{CH}_2\text{-S}$ karbonuna, 39,81 ppm deki $\text{CH}_2\text{-N}$ karbon atomuna aittir.

(8) nolu bileşiğin ($\text{MA} = 286,0 \text{ g.mol}^{-1}$) hesaplanan izotop bağıl oranları $[\text{M}]^+$ (%100), $[\text{M}+1]^+$ (%12), $[\text{M}+2]^+$ (%10) dir. Kütle spektrumunda, 287 m/z de $[\text{M}+1]^+$ moleküler piki aynı zamanda temel pik olarak da gözlenmiştir. Ayrıca 288 (%13,1)m/z de $[\text{M}+2]^+$, 289 (%7,5) m/z de $[\text{M}+3]^+$, 164 (%61,2) m/z de $[\text{M-C}_3\text{H}_7\text{SO}_2\text{NH}]^+$, 136 (%21,7) m/z de $[\text{M-C}_3\text{H}_7\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2]^+$ parçalanma ürünlerine ait pikler mevcuttur.

(8) nolu bileşiğin FT-IR spektrumuna ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.12 de verilmiştir. SO_2 asimetrik gerilme titreşimi 1315cm^{-1} de şiddetli, SO_2 simetrik gerilme titreşimi 1133 cm^{-1} de şiddetli, NH gerilme titreşimi 3252 cm^{-1} de şiddetli, NH eğilme titreşimi 1463 cm^{-1} de şiddetli pikler olarak gözlenmektedir

5.1.9. N,N'- tetrametilenbis(propansülfonamit) (9)



Şekil 5.13. (9) nolu bileşiğin 3-D yapısı

Bileşiğin, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla Ek 34-37 de verilmektedir.

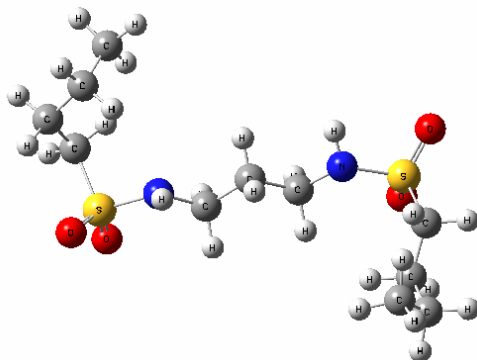
(9) nolu bileşiğinin ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.10 da verilmektedir. d_6 -DMSO ile çekilen spektrumlarda NH ait protonun piki 6,0-7,0ppm arasında görülmektedir[75]. (9) nolu molekülde DMSO içindeki NH piki 6,95 ppm de *üçlü pik* olarak gözlenmiştir. 0,98 ppm deki *üçlü pik* CH_3 protonlarına, 1,47 ppm de ki çoklu pik (altıya yarılmış) CH_3 grubuna komşu CH_2 piklerine, 1,66ppm de ki çoklu pik ise N- CH_2 ye komşu CH_2 piklerine aittir. S ve N atomlarına komşu CH_2 gruplarına ait pikler 2,93-2,96 ppm aralığında çakışma göstermektedir. (8) nolu bileşiğin HETCOR spektrum verilerine dayanarak daha düşük alandaki 2,96 ppm deki piklerin N- CH_2 grubuna, 2,93 ppm deki piklerin ise S- CH_2 grubuna ait olduğu söylenebilir.

(9) nolu bileşiğin d_6 -DMSO içindeki ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.11 da verilmiştir. Buna göre 13,20 ppm de CH_3 -karbon atomuna, 17,38 ppm de CH_3 grubuna komşu CH_2 karbon atomuna, 27,35 ppm de N- CH_2 ye komşu CH_2 karbon atomuna aittir. 53,08ppm de ise CH_2 -S karbonuna, 42,38 ppm deki CH_2 -N karbon atomuna aittir.

(9) nolu bileşiğin ($\text{MA} = 300,0 \text{ g.mol}^{-1}$) hesaplanan izotop bağıl oranları $[\text{M}]^+$ (%100), $[\text{M}+1]^+$ (%13), $[\text{M}+2]^+$ (%10) dir. Kütle spektrumunda, 301 m/z de $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler piki aynı zamanda temel pik olarak da gözlenmiştir. Ayrıca, 302 (%13,2) m/z de $[\text{M}+2]^+$, 303 (%10,2) m/z de $[\text{M}+3]^+$, 195 (%43,9) m/z de $[\text{M}+2\text{H} - \text{C}_3\text{H}_7\text{SO}_2]^+$, 178 (%13,3) m/z de $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7\text{SO}_2\text{NH}]^+$ parçalanma ürünlerine ait pikler mevcuttur.

(9) nolu bileşiğin FT-IR spektrumuna ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.12 de verilmiştir. SO_2 asimetrik gerilme titreşimi 1317cm^{-1} de şiddetli, SO_2 simetrik gerilme titreşimi 1135 cm^{-1} de şiddetli, NH gerilme titreşimi 3274 cm^{-1} de şiddetli, NH eğilme titreşimi 1429 cm^{-1} de şiddetli pikler olarak gözlenmektedir.

5.1.10 N,N'-trimetilenbis(bütansülfonamit) (10)



Şekil 5.14. (10) nolu bileşiğin 3-D yapısı

Bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla Ek 38- 41 de (10) nolu bileşiğinin ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.13 de verilmektedir. ^1H ve ^{13}C -NMR kayma değerleri belirlenirken N,N'-bis(bütilsülfonil)etilendiamin bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerlerinden yararlanılmıştır [12,80,81]. Molekülün CDCl_3 içindeki NH piki 4,62 ppm de *üçlü pik* olarak gözlenmiştir. 0,85 ppm deki *üçlü pik* CH_3 protonlarına, 1,47 ppm deki çoklu pik CH_3 grubuna komşu CH_2 protonlarına aittir. 3,29 ppm deki dörtlü pik N- CH_2 grubuna, 3,04 ppm deki çoklu pik ise S- CH_2 protonlarına ait olduğu düşünülmektedir.

(10) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.14 de verilmiştir. Buna göre 13,59 ppm de CH_3 - karbon atomuna, 52,45 ppm de ise CH_2 -S karbonuna, 39,53 ppm deki CH_2 -N karbon atomuna aittir.

Çizelge 5.13. (10-12) nolu bileşiklerin ^1H -NMR değerleri(δ ppm)

İşaretleme	10**	11*	12*	Bsen**
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	0,85(t,3H)	0,89(t,3H)	0,89(t,3H)	0,96
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	1,47(m,2H)	1,41(m,2H)	1,37(m,2H)	1,40
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	1,78(m,2H)	1,48(m,2H)	1,45(m,2H)	1,80

Çizelge 5.13.(Devam) (10-12) nolu bileşiklerin ^1H -NMR değerleri(δ ppm)

$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	3,04(m,2H)	2,94(t,2H)	2,94(t,2H)	3,05
$\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	3,29(q,2H)	2,98(q,2H)	2,89(q,2H)	3,30
$\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	1,80(m,2H)	1,62(m,2H)	1,62(m,2H)	-
$\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$		-	1,39(m,2H)	-
$\text{SO}_2\text{-NH}$	4,62	6,68	6,92	4,90

* DMSO çözücüsü

** CDCl_3 çözücüsüÇizelge 5.14. (10-12) nolu bileşiklerin ^{13}C -NMR değerleri (δ ppm)

İşaretleme	10	11	12	Bsen
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	13,59	13,98	13,98	13,56
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	21,53	21,34	21,34	21,52
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	25,62	25,76	25,76	25,59
$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	52,45	51,08	51,06	52,72
$\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	39,53	42,39	42,66	43,76
$\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	31,42	27,35	29,68	-
$\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	-	-	23,68	-

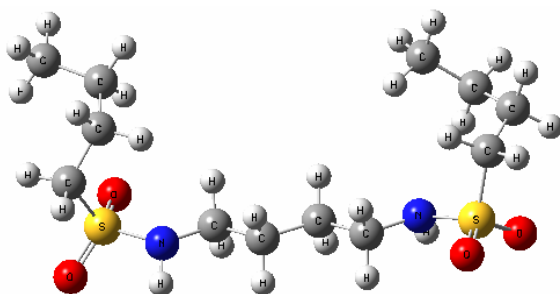
(10) nolu bileşiğin ($\text{MA} = 314,0 \text{ g.mol}^{-1}$) hesaplanan izotop bağıl oranları $[\text{M}]^{+}$ (%100), $[\text{M}+1]^{+}$ (%15), $[\text{M}+2]^{+}$ (%10) dir. Kütle spektrumunda, 315 m/z $[\text{M}+1]^{+}$ Molekül iyon piki aynı zamanda temel pik olarak gözlenmiştir. Ayrıca 316 (%14,5) m/z de $[\text{M}+2]^{+}$, 317 (%10,4) m/z de $[\text{M}+3]^{+}$, 249 (%5,3) m/z de $[\text{M}+\text{H}-\text{SO}_2]^{+}$, 195 (%31,5) m/z de $[\text{M}+2\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9\text{SO}_2]^{+}$ parçalanma ürünlerine ait pikler mevcuttur.

(10-12) nolu bileşiklerin FT-IR spektrumuna ait bantların dalga sayıları belirlenirken N,N'-trimetilenbis(metansülfonamit) bileşiğinin FT-IR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerlerinden yararlanılmıştır[75-78]. (10) nolu bileşiğin FT-IR spektrumuna ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.15 da verilmiştir. SO_2 asimetric gerilme titreşimi 1314cm^{-1} de şiddetli, SO_2 simetric gerilme titreşimi 1135 cm^{-1} de şiddetli, NH gerilme titreşimi 3293 cm^{-1} de şiddetli, NH eğilme titreşimi 1429 cm^{-1} de şiddetli pikler olarak gözlenmektedir.

Çizelge 5.15. (10-12) nolu bileşiklerin IR spektrum değerleri (cm⁻¹)

Bileşikler	(10)	(11)	(12)
ν_{NH}	3293(s)	3275(s)	3290(s)
$\nu(CH_2)$	2937(w)	2935(w)	2954(w)
$\nu(CH_3)$	2874(m)	2877(w)	2873(w)
δ_{NH}	1429(s)	1461(s)	1480(s)
$\nu_{as}(SO_2)$	1314(s)	1316(s)	1321(s)
$\nu_s(SO_2)$	1135(s)	1135(s)	1136(s)

5.1.11 N,N'-tetrametilenbis(bütansülfonamit) (11)



Şekil 5.15. (11) nolu bileşiğin 3-D yapısı

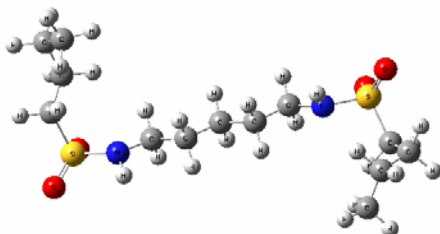
Bileşiğin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla Ek 42-45 de verilmektedir. (11) nolu bileşiğinin ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.13 de verilmektedir, d₆-DMSO içindeki NH piki 6,68ppm de *tekli pik* olarak gözlenmiştir. 0,82 ppm deki üçlü pik **CH₃** protonlarına, 1,41 ppm de ki çoklu pik **CH₃** grubuna komşu **CH₂** protonlarına aittir. S ve N atomlarına komşu **CH₂** gruplarına ait pikler 2,94-2,98 ppm aralığında çakışma göstermektedir. (8) nolu bileşiğin HETCOR spektrum verilerine dayanarak daha düşük alandaki 2,98 ppm deki piklerin N-CH₂ grubuna, 2,94 ppm deki piklerin ise S-CH₂ grubuna ait olduğu düşünülmektedir.

(11) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.14 de verilmiştir. Buna göre 13,98 ppm de CH_3 - karbon atomuna, 51,08 ppm de ise CH_2 -S karbonuna, 42,39 ppm deki CH_2 -N karbon atomuna aittir.

(11) nolu bileşiğin ($\text{MA} = 328,0 \text{ g.mol}^{-1}$) hesaplanan izotop bağıl oranları $[\text{M}]^{+}$ (%100), $[\text{M}+1]^{+}$ (%16), $[\text{M}+2]^{+}$ (%10) dir. Kütle spektrumunda; 329 m/z $[\text{M}+1]^{+}$ moleküler piki aynı zamanda temel pik olarak gözlenmiştir. Ayrıca 330 (%16,1) m/z de $[\text{M}+2]^{+}$, 331 (%11,1) m/z de $[\text{M}+3]^{+}$, 209 (%29,8) m/z de $[\text{M}+2\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9\text{SO}_2]^{+}$, 192 (%9,2) m/z de $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{SO}_2\text{NH}]^{+}$ parçalanma ürünlerine ait pikler mevcuttur.

(11) nolu bileşiğin FT-IR spektrumuna ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.15 de verilmiştir. SO_2 asimetric gerilme titreşimi 1316 cm^{-1} de şiddetli, SO_2 simetrik gerilme titreşimi 1135 cm^{-1} de şiddetli, NH gerilme titreşimi 3275 cm^{-1} de şiddetli, NH eğilme titreşimi 1461 cm^{-1} de şiddetli pikler olarak gözlenmektedir.

5.1.12. N,N'-pentametilenbis(bütansülfonamit) (12)



Şekil 5.16. 12 nolu bileşiğin 3-D yapısı

Bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla Ek 46-49 de verilmektedir. (12) nolu bileşiğinin ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.13 de verilmektedir. Molekülün d_6 -DMSO içindeki spektrumunda NH, 6,92 ppm de *tekli pik* olarak gözlenmiştir. 0,89 ppm deki üçlü pik CH_3 protonlarına, 1,41 ppm deki çoklu pik CH_3 grubuna komşu CH_2 protonlarına aittir. Spektrumda 2,89 ppm gözlenen dördümlü pikin N- CH_2 grubuna, 2,94 ppm deki üçlü pikin S- CH_2 grubuna ait olduğu düşünülmektedir. Diğer sülfonamitlerden farklı olarak N- CH_2 protonları

düşük ppm de, S-CH₂ protonları ise yüksek ppm de çıkmış ve ¹³C spektrumundaki pik sıralaması ile paralellik göstermiştir.

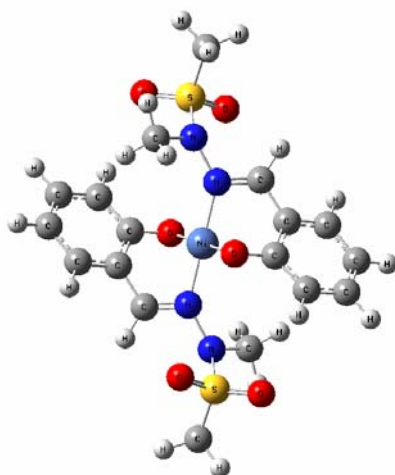
(12) nolu bileşiğin ¹³C-NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.14 de verilmiştir. Buna göre 13,98 ppm de CH₃- karbon atomuna, 51,06 ppm de ise CH₂-S karbonuna, 42,66 ppm deki CH₂-N karbon atomuna aittir.

(12) nolu bileşiğin (MA =342,0 g.mol⁻¹) hesaplanan izotop bağıl oranları [M]⁺ (%100), [M+1]⁺ (%17), [M+2]⁺ (%11) dir. Kütle spektrumunda; 343 m/z [M+1]⁺ moleküler piki aynı zamanda temel pik olarak gözlenmiştir. Ayrıca 344 (%16,1) m/z de [M+2]⁺, 345 (%10,1) m/z de [M+3]⁺, 223 (%3,9) m/z de [M+2H-C₄H₉SO₂]⁺ parçalanma ürünlerine ait pikler mevcuttur.

(12) nolu bileşiğin FT-IR spektrumuna ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.15 de verilmiştir. SO₂ asimetrik gerilme titreşimi 1321cm⁻¹ de şiddetli, SO₂ simetrik gerilme titreşimi 1136 cm⁻¹ de şiddetli, NH gerilme titreşimi 3290cm⁻¹ de şiddetli, NH eğilme titreşimi 1480 cm⁻¹ de şiddetli pikler olarak gözlenmektedir.

5.2. Komplekslerin Sonuçları

5.2.1. Bis(salisilaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato)nikel(II) (13)



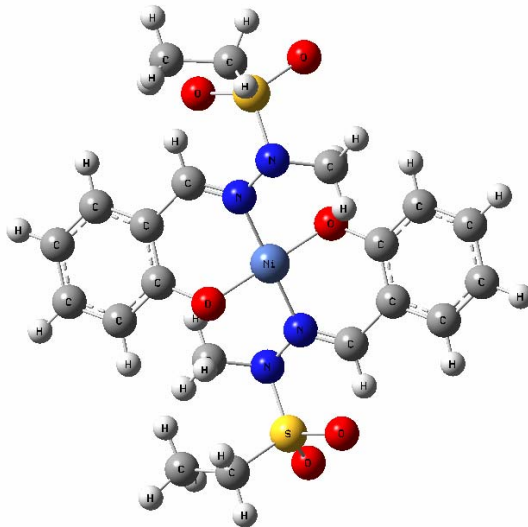
Şekil 5.17. Ni(salmsmh)₂ kompleksinin 3-D yapısı

$Ni(salmsmh)_2$ kompleksine ait IR spektrumu Ek 50 de bileşiğin bazı temel titreşimlerinin dalga sayıları ise Çizelge 5.16 de verilmektedir. $Hsalmsmh$ da 1622 cm^{-1} de gözlenen $\nu_{C=N}$ imin bandı $Ni(salmsmh)_2$ kompleksinde düşük dalga sayısına kayarak 1606 cm^{-1} de şiddetli bir bant olarak gözlenmesi imin N atomunun metal atomuna bağlandığını gösterir. Çünkü bu koordinasyon C=N bağının zayıflamasına neden olur. $Hsalmsmh$ da 1276 cm^{-1} de gözlenen ν_{C-O} gerilme titreşimi ise kompleks oluşumu ile yüksek dalga sayısına kayarak 1298 cm^{-1} de bir bant olarak gözlenmesi fenolik oksijen atomunun metal katyonuna bağlandığını gösterir. $\nu_{as}(SO_2)$ titreşimi 1333 cm^{-1} de, $\nu_s(SO_2)$ titreşimi 1153 cm^{-1} de gözlenmektedir ve bu titreşimler kompleks oluşumu ile bir kayma göstermemektedir. Bu verilere göre $salmsmh$ ligandının O ve N donör atomlarına sahip iki dişli bir ligant olarak davrandığı sonucu çıkartılabilir.

$Ni(salmsmh)_2$ (MA = $513,02\text{ g mol}^{-1}$) kompleksinin kütle spektrumunda (Ek 51) $[Ni(salmsmh)_2+2H^+]$ piki 515 de gözlenmiştir. Diğer parçalanma ürünleri şunlardır: 241 m/z de $[salmsmh+CH_2]^+$ temel pik olarak, 242 m/z de $[salmsmh+CH_3]^+$ piki, 356 m/z de $[salmsmh+Ni+SO_2+2H^+]^+$ piki gözlenmiştir. Kütle spektrumunda 1100 civarlarında bir pike rastlanmamış ve kompleksin “monomerik” olduğunu sonucuna varılmıştır.

Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “diyamanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. AAS ile yapılan nikel tayini sonuçları %12 hata ile kompleksin ML_2 kapalı formülünde olduğunu desteklemektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem[12,82-83] geometriye sahip olduğunu göstermektedir. IR pektrumunda kompleksin yapısında su bulunmadığı tespit edilmiş ve TGA verisine gerek duyulmamıştır.

5.2.2. Bis(salisilaldehittetansülfonil-1-metilhidrazonato)]nikel(II) (14)



Şekil 5.18. $Ni(salesmh)_2$ kompleksinin 3-D yapısı

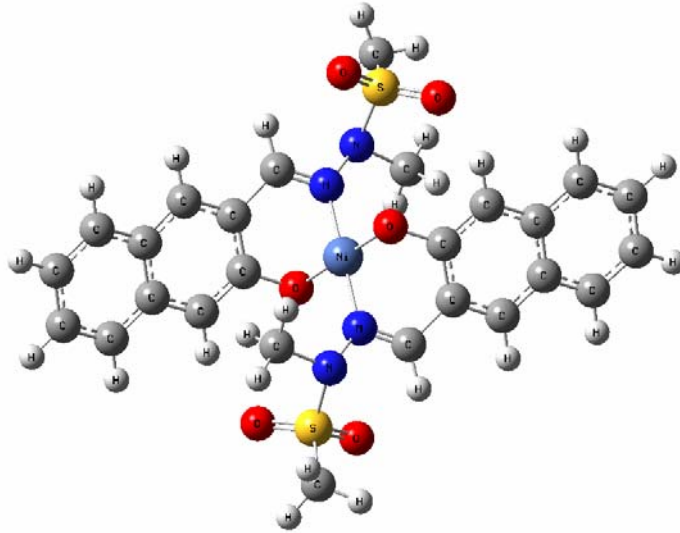
$Ni(salesmh)_2$ kompleksine ait IR spektrumu Ek 52 de bileşiğin bazı temel titreşimlerinin dalgasayıları ise Çizelge 5.16 da verilmektedir. $Ni(salesmh)_2$ kompleksinde $\nu(C=N)$ ve $\nu(C-O)$ gerilme titreşimlerinin sırası ile, 1612 cm^{-1} de ve 1290 cm^{-1} de gözlenmesi *salmsmh* ligandının Ni metaline O ve N atomlarından bağlandığını göstermektedir. SO_2 gerilme titreşimleri kompleks oluşumu ile fazla bir değişime uğramamaktadır.

$Ni(salesmh)_2$ ($542,2\text{ g.mol}^{-1}$) kompleksinin kütle spektrumunda (Ek 53) komplekse ait moleküler iyon piki $[M^{+}+2H]^{+}$ 544 m/z de gözlenmiştir. Diğer parçalanma ürünleri şunlardır: $[salesmh+Ni]^{+}$ piki 300 m/z de, $[salesmh+Ni-H^{+}]^{+}$ piki 299 m/z de gözlenmiştir. Kütle spektrumunda. 1100 m/z civarlarında bir pike rastlanmaması kompleksin “monomerik” olduğunu göstermektedir.

Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “diyamanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. AAS ile yapılan nikel tayini sonuçları %10 hata ile kompleksin ML_2 kapalı formülünde olduğunu desteklemektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu

göstermektedir. IR spektrumunda kompleksin yapısında su bulunmadığı tespit edilmiş ve TGA verisine gerek duyulmamıştır.

5.2.3. Bis(2-hidroksinaftaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonatonikel(II) (15)



Şekil 5.19. $Ni(nafmsmh)_2$ kompleksinin 3-D yapısı

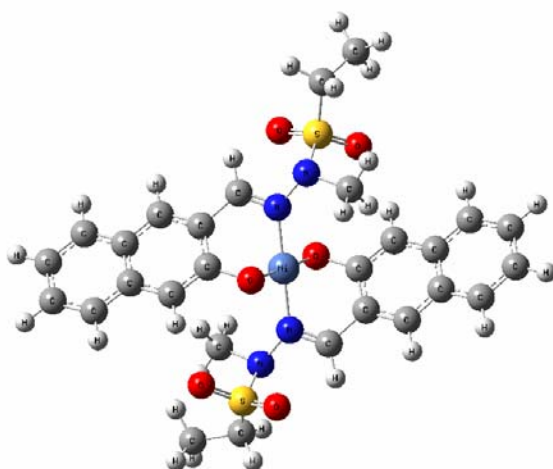
$Ni(nafmsmh)_2$ kompleksine ait IR spektrumu Ek 54 de bileşiğin bazı temel titreşimlerinin dalga sayıları ise Çizelge 5.16 da verilmektedir. $Ni(nafmsmh)_2$ kompleksinde $\nu(C=N)$ ve $\nu(C-O)$ gerilme titreşimlerinin sırası ile, 1616 cm^{-1} de ve 1254 cm^{-1} gözlenmesi *nafmsmh* ligandının Ni metaline O ve N atomlarından bağlandığını göstermektedir. SO_2 gerilme titreşimleri kompleks oluşumu ile fazla bir değişime uğramamaktadır.

$Ni(nafmsmh)_2$ ($613,34\text{ g.mol}^{-1}$) kompleksinin kütle spektrumunda (Ek 55) komplekse ait moleküler iyon piki $[M]^+$ 614 m/z de gözlenmiştir. Diğer parçalanma ürünleri şunlardır: $[M^+-3H^+]^+$ piki 610 m/z de, $[nafmsmh+2H^+]^+$ piki 280 m/z de gözlenmiştir. Kütle spektrumunda 1200 m/z civarlarında bir pike rastlanmaması kompleksin “monomerik” olduğunu göstermektedir.

Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “diyamanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. AAS ile yapılan nikel tayini sonuçları

%11 hata ile kompleksin ML_2 kapalı formülünde olduğunu desteklemektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu göstermektedir. IR spektrumunda kompleksin yapısında su bulunmadığı tespit edilmiş ve TGA verisine gerek duyulmamıştır.

5.2.4. Bis(2-hidroksinaftaldehitetansülfonil-1-metilhidrazonato)]nikel(II)(16)



Şekil 5.20. $Ni(nafesmh)_2$ kompleksinin 3-D yapısı

$Ni(nafesmh)_2$ kompleksine ait IR spektrumu Ek 56 de bileşiğin bazı temel titreşimlerinin dalgasayıları ise Çizelge 16 de verilmektedir. $Cu(salmsmh)_2$ kompleksinde $\nu(C=N)$ ve $\nu(C-O)$ gerilme titreşimlerinin sırası ile, 1612 cm^{-1} de ve 1248 cm^{-1} de gözlenmesi *salmsmh* ligandının Cu metaline O ve N atomlarından bağlandığını göstermektedir. SO_2 gerilme titreşimleri kompleks oluşumu ile fazla bir değişime uğramamaktadır.

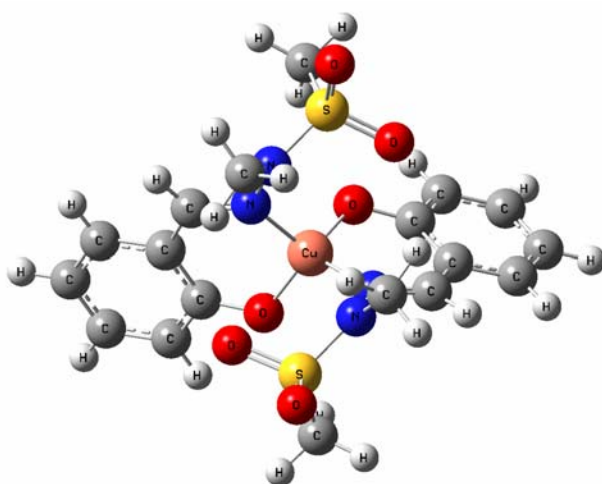
$Ni(nafesmh)_2$ ($641,4\text{ g.mol}^{-1}$) kompleksinin kütle spektrumunda (Ek 57) komplekse ait moleküler iyon piki $[M-H^+]^+$ 640 m/z de, $[M^+ + CN]^+$ piki 666 m/z de ve $[Nafesmh - 5H^+]^+$ piki temel pik olarak 286 m/z de gözlenmiştir. Kütle spektrumunda 1200 m/z civarlarında bir pike rastlanmaması kompleksin “monomerik” olduğunu göstermektedir.

Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “diyamanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. AAS ile yapılan nikel tayini sonuçları %2 hata ile kompleksin ML_2 kapalı formülünde olduğunu desteklemektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu göstermektedir. IR spektrumunda kompleksin yapısında su bulunmadığı tespit edilmiş ve TGA verisine gerek duyulmamıştır.

Çizelge 5.16. (13-16)nolu bileşiklerin IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1})

Bileşikler	$\nu_{as}(SO_2)$	$\nu_s(SO_2)$	$\nu(C=N)$	$\nu(C-O)$	$\nu_{as}(CH_3)$ $\nu_s(CH_3)$
Ni(salmsmh) ₂ (13)	1333 (m)	1153 (m)	1606 (ş)	1298 (m)	2928 (w) 2858 (w)
Ni(salesmh) ₂ (14)	1337(m)	1153 (ş)	1612 (ş)	1290 (w)	2921 (w) 2858 (w)
Ni(nafmsmh) ₂ (15)	1322(w)	1141 (w)	1616(ş)	1254 (w)	2918 (w) 2876 (w)
Ni(nafesmh) ₂ (16)	1315 (m)	1144 (m)	1612 (ş)	1248 (w)	2878 (w) 2920 (w)

5.2.5. Bis(salisilaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II) (17)



Şekil 5.21. $Cu(salmsmh)_2$ kompleksinin 3-D yapısı

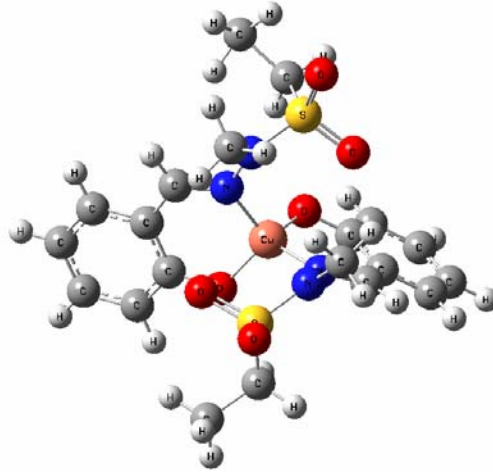
$Cu(salmsmh)_2$ kompleksine ait IR spektrumu Ek 58 de bileşiğin bazı temel titreşimlerinin dalgasayıları ise Çizelge 17 de verilmektedir. $Cu(salmsmh)_2$ kompleksinde $\nu(C=N)$ ve $\nu(C-O)$ gerilme titreşimlerinin sırası ile, 1608 cm^{-1} de ve 1313 cm^{-1} de gözlenmesi *salmsmh* ligandının Cu metaline O ve N atomlarından bağlandığını göstermektedir. SO_2 gerilme titreşimleri kompleks oluşumu ile fazla bir değişime uğramamaktadır.

$Cu(salmsmh)_2$ ($518,07\text{ g.mol}^{-1}$) kompleksinin kütle spektrumunda (Ek 59) komplekse ait moleküler iyon piki $[M-3H]^+$ 515 m/z de gözlenmiştir. Diğer parçalanma ürünleri şunlardır: $[M+Na+2H]$ piki 543 m/z de, $[salmsmh+H]^+$ piki 230 m/z de, $[salmsmh+CH_2]^+$ temel pik olarak 241 m/z de, $[salmsmh+CH_3]^+$ piki 242 m/z de gözlenmiştir. Kütle spektrumunda 1100 m/z civarlarında piklere rastlanmaması kompleksin “monomerik” olduğunu 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. AAS ile yapılan bakır tayini sonuçları % 4,5 hata ile kompleksin ML_2 kapalı formülünde olduğunu desteklemektedir[63]. IR spektrumunda kompleksin yapısında su bulunmadığı tespit edilmiş ve TGA verisine gerek duyulmamıştır.

Kompleksin MM metotla yapılan geometri optimizasyonunda Cu atomu etrafındaki O-Cu-N arasındaki bağ açısı $105,24^\circ$ ve N-Cu-N arasındaki bağ açısı $113,43^\circ$ olarak belirlenmiştir. Bu verilere dayanarak kompleksimizin düzgün olmayan tetrahedral yapıda olduğu sonucuna varılabilir.

5.2.6. Bis(salisilaldehitetansülfonil-1-metilhidrazonato)]bakır(II)(18)



Şekil 5.22. $\text{Cu}(\text{salesmh})_2$ kompleksinin 3-D yapısı

$\text{Cu}(\text{salesmh})_2$ kompleksine ait IR spektrumu Ek 60 de bileşiğin bazı temel titreşimlerinin dalgasayıları ise Çizelge 17 de verilmektedir. $\text{Cu}(\text{salmsmh})_2$ kompleksinde $\nu(\text{C}=\text{N})$ ve $\nu(\text{C}-\text{O})$ gerilme titreşimlerinin sırası ile, 1611 cm^{-1} de ve 1299 cm^{-1} de gözlenmesi *salmsmh* ligandının Cu meteline O ve N atomlarından bağlandığını göstermektedir. SO_2 gerilme titreşimleri kompleks oluşumu ile fazla bir değişime uğramamaktadır.

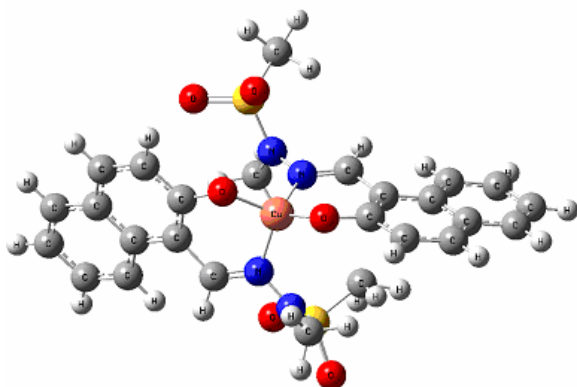
$\text{Cu}(\text{salesmh})_2$ ($546,13 \text{ g.mol}^{-1}$) kompleksinin kütle spektrumunda (Ek 61) komplekse ait moleküler iyon piki $[\text{M}^+ - 3\text{H}^+]^+$ piki 544 m/z de gözlenmiştir. Diğer parçalanma ürünleri şunlardır. $[\text{salesmh} + \text{Cu} - \text{H}^+]^+$ piki 304 m/z de, $[\text{salesmh}^+]^+$ piki 242 m/z de, ve $[\text{salesmh} - \text{H}^+]^+$ piki temel pik 241 m/z de gözlenmiştir. Kütle spektrumunda. 1100 m/z civarlarında bir pike rastlanmaması kompleksin “monomerik” olduğunu 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. AAS ile yapılan bakır tayini sonuçları % 3 hata ile kompleksin ML_2 kapalı formülünde

olduğunu desteklemektedir. IR spektrumunda kompleksin yapısında su bulunmadığı tespit edilmiş ve TGA verisine gerek duyulmamıştır.

Kompleksin MM metotla yapılan geometri optimizasyonunda Cu atomu etrafındaki O-Cu-N arasındaki bağ açısı $111,67^\circ$ ve N-Cu-N arasındaki bağ açısı $114,02^\circ$ ve O-Cu-O arasında ise $109,57^\circ$ olarak belirlenmiştir. Bu verilere dayanarak kompleksimizin düzgün olmayan tetrahedral yapıda olduğu sonucuna varılabilir.

5.2.7. Bis(2-hidroksinaftaldehitmetansülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II) (19)



Şekil 5.23. $Cu(nafmsmh)_2$ kompleksinin 3-D yapısı

$[Cu(nafmsmh)_2]$ kompleksine ait IR spektrumu Ek 62 de bileşiğin bazı temel titreşimlerinin dalgasayıları ise Çizelge 17 de verilmektedir. $Cu(nafmsmh)_2$ kompleksinde $\nu(C=N)$ ve $\nu(C-O)$ gerilme titreşimlerinin sırası ile, 1599 cm^{-1} de ve 1252 cm^{-1} de gözlenmesi $Hnafmsmh$ ligandının Cu metaline O ve N atomlarından bağlandığını göstermektedir. SO_2 gerilme titreşimleri kompleks oluşumu ile fazla bir değişime uğramamaktadır.

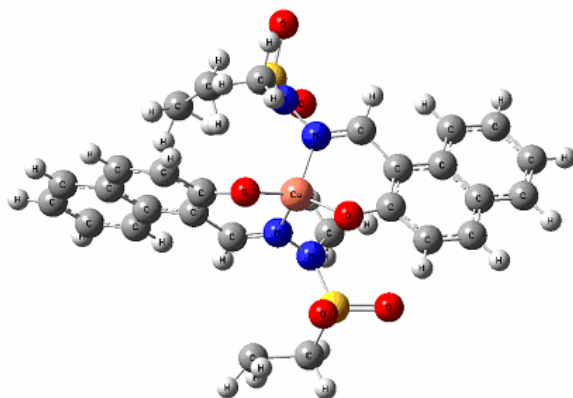
$Cu(nafmsmh)_2$ ($618,12\text{ g.mol}^{-1}$) kompleksinin kütle spektrumunda (Ek 63) komplekse ait moleküler iyon piki $[M^+ + H]^+$ 619 m/z de gözlenmektedir. Diğer parçalanma ürünleri şunlardır $[nafmsmh]$ piki 278 m/z de, $[nafmsmh-H^+]$ piki 277 m/z de, $[nafmsmh-2H^+]$ piki 276 m/z de gözlenmiştir. Kütle spektrumunda 1200

m/z civarlarında bir pike rastlanmaması kompleksin “monomerik” olduğunu sonucuna varılmıştır.

Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “paramanyetik” olduğunu (1,76 B.M) iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve dört koordinasyonlu bir geometriye sahip olduğunu göstermektedir. AAS ile yapılan Ni tayini sonuçları % 8 hata ile kompleksin ML_2 kapalı formülünde olduğunu desteklemektedir. IR spektrumunda kompleksin yapısında su bulunmadığı tespit edilmiş ve TGA verisine gerek duyulmamıştır.

Kompleksin MM metotla yapılan geometri optimizasyonunda Cu atomu etrafındaki O-Cu-N arasındaki bağ açısı $113,31^\circ$ ve N-Cu-N arasındaki bağ açısı $110,04^\circ$ ve O-Cu-O arasında ise $112,85^\circ$ olarak belirlenmiştir. Bu verilere dayanarak kompleksimizin düzgün olmayan tetrahedral yapıda olduğu sonucuna varılabilir.

5.2.8 Bis(2-hidroksinaftaldehitetansülfonil-1-metilhidrazonato)bakır(II), (20)



Şekil 5.24. $Cu(nafesmh)_2$ kompleksinin 3-D yapısı

$Cu(nafesmh)_2$ kompleksine ait IR spektrumu Ek 64 de bileşiğin bazı temel titreşimlerinin dalgasayıları ise Çizelge 17 de verilmektedir. $Cu(salmsmh)_2$ kompleksinde $\nu(C=N)$ ve $\nu(C-O)$ gerilme titreşimlerinin sırası ile, 1613 cm^{-1} de ve 1254 cm^{-1} de gözlenmesi *salmsmh* ligandının Cu metaline O ve N atomlarından

bağlandığını göstermektedir. SO_2 gerilme titreşimleri kompleks oluşumu ile fazla bir değişime uğramamaktadır.

$\text{Cu}(\text{nafesmh})_2$ ($646,2 \text{ g.mol}^{-1}$) kompleksinin kütle spektrumunda (Ek 65) komplekse ait moleküler iyon piki $[\text{M}^{++} + 2\text{H}^+]^+$ piki 648 m/z de gözlenmiştir. Diğer parçalanma ürünleri şunlardır: $[\text{M}^{++} + 3\text{H}]^+$ piki ise 649 m/z de gözlenmiştir. Kütle spektrumunda $1200,0$ civarlarında bir pike rastlanmaması kompleksin “monomerik” olduğunu 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. AAS ile yapılan bakır tayini sonuçları %3 hata ile kompleksin ML_2 kapalı formülünde olduğunu desteklemektedir. IR spektrumunda kompleksin yapısında su bulunmadığı tespit edilmiş ve TGA verisine gerek duyulmamıştır.

Kompleksin MM metotla yapılan geometri optimizasyonunda Cu atomu etrafındaki O-Cu-N arasındaki bağ açısı $114,22^\circ$ ve N-Cu-N arasındaki bağ açısı $110,11^\circ$ ve O-Cu-O arasında ise $113,44^\circ$ olarak belirlenmiştir. Bu verilere dayanarak kompleksimizin düzgün olmayan tetrahedral yapıda olduğu sonucuna varılabilir.

Çizelge 5.17. (17-20) nolu bileşiklerin IR titreşim dalga sayıları (cm^{-1})

Bileşikler	$\nu_{as}(\text{SO}_2)$	$\nu_s(\text{SO}_2)$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{O})$	$\nu_{as}(\text{CH}_3)$ $\nu_s(\text{CH}_3)$
$\text{Cu}(\text{salmsmh})_2$ (17)	1326 (m)	1147 (m)	1606 (ş)	1313 (m)	2928 (w) 2899 (w)
$\text{Cu}(\text{salesmh})_2$ (18)	1329 (m)	1156 (ş)	1611 (ş)	1299 (m)	2921 (w) 2858 (w)
$\text{Cu}(\text{nafmsmh})_2$ (19)	1321(m)	1141(m)	1599 (ş)	1252 (w)	2938 (w) 2890 (w)
$\text{Cu}(\text{nafesmh})_2$ (20)	1316 (m)	1144 (m)	1613 (ş)	1254 (m)	2928(w) 2858 (w)

5.3. Antimikrobiale Aktivite Sonuçları

Metansülfonikasıit-1-metilhidrazit(1) ve etansülfonikasıit-1-metilhidrazit(2) bileşiklerinin mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiş MİK değerleri Çizelge 5.18 de verilmektedir. Sülfonilhidrazitler geniş spektrumlu aktivite göstermektedir, ancak Gram negatiflere karşı biraz daha aktiftir, en fazla aktifliği *P.aeruginosa* bakterisine karşı göstermektedir.

Çizelge 5.18. Sülfonilhidrazitlerin (1-2) MİK değerleri (µg/mL)

Bileşikler	<i>E.C</i>	<i>PA</i>	<i>S.E</i>	<i>S.A</i>	<i>B.C</i>
(1)	75	38	99	124	87
(2)	138	42	138	138	110

E.C.: *E.coli* ATCC 11230 Gram (-) , *P.A.*: *P.aeruginosa* ATCC 28753 Gram (-), *S.E.*: *S.enteritidis* ATCC 40376 Gram (-), *S.A.*: *S.aureus* ATCC 25923 Gram (+), , *B.C.*:*B.cereus* RSKK 863 Gram (+)

Broth besiyeri çözeltileri (Nutrient ve YEPD) ile çökelti oluşturmuştuğu için sülfonilhidrazonların mikrodilüsyon yöntemi ile MİK değerleri tayin edilememiştir. Antimikrobiyal aktiviteleri sadece disk difüzyon tekniğı ile belirlenmiş ve Çizelge 5.19 de verilmiştir. Her bir diske 60 µg sülfonilhidrazit ve sülfonilhidrazon emdirilmiştir. Veriler sülfonilhidrazitlerin sülfonilhidrazonlardan daha aktif olduğunu göstermiştir, ancak referans antibiyotik olan amdisilinden daha az aktivite göstermektedirler. Sülfonil hidrazonlar, geniş spektrumlu ancak düşük aktivite göstermektedirler. Naftaldehit grubu içeren sülfonilhidrazonların, salisilaldehitlerden daha fazla aktivite göstermesi, enzim etkileşimlerinde aromatik halkanın da katkıda bulunduğunu gösterir.

Sülfonil hidrazitlerin, sülfonil hidrazonlardan daha aktif olması primer amin NH₂ grubuna sahip olması ile açıklanabilir. Bilindiğı gibi klasik sülfonamidlerde benzen halkası üzerinde *para* konumunda primer amin grubu bulunmaktadır. Son yıllarda sentezlenen guanilsulfonamidlerde guanil halkası üzerinde primer amin grubu bulunmaktadır[84].

Çizelge 5.19. Bileşiklerin disk difüzyon metodu ile ölçülen zon çapları (mm)

Bileşikler	µg/disk	<i>E.C.</i>	<i>P.A.</i>	<i>S.E</i>	<i>S.A</i>	<i>B.C</i>
(1)	60	21	25	20	17	15
(2)	60	19	21	17	15	14
(3)	60	10	10	11	8	7
(4)	60	9	9	8	7	7
(5)	60	12	12	13	9	10
(6)	60	11	10	10	9	8
Amfisilin	10	12	10	10	16	12

Guanilsulfonamitlerin *in vitro* antibakteriyal (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*) ve antifungal (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* ve *Candida albicans*) aktiviteleri incelenmiş, *S. aureus* (8 µg/mL) ve *S. faecalis*'e (8 µg/mL) karşı Norfloxacin (8 µg/mL) den daha iyi antimikrobiyal aktivite, *A. flavus* and *A. niger*, e karşı Griseoflavin-16 le eşit antifungal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu verilere göre şu yorumlar yapılabilir: *DHPS* enziminin inhibe edilebilmesi için primer amin grubunun bulunması gerekmektedir, sülfonil hidrazonlarda primer amin grubu imin grubu haline dönüştüğü için *DHPS* enzimini inhibe edememektedir. Nitekim, literetürde sülfonil hidrazonların biyolojik aktivitesi üzerine yapılan çalışmalar çok azdır. Çeşitli heterosiklik yapılar içeren arilsülfonilhidrazonların *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*'e karşı antimikrobiyal aktivite göstermediği belirtilmiştir[85]. Naftalinsülfonilhidrazonların *Spodoptera littoralis* üzerinde böcek öldürücü etkisinin olduğu[86] ve nitrosalisilaldehitlerin arilsülfonilhidrazonlarının leukemia P-388 üzerinde etki ettiği bildirilmiştir[87].

Sülfonamit bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri hem mikodilüsyon hem de disk difüzyon tekniği (Çizelge 5.20-21) ile belirlenmiştir.

Çizelge 5.20. Sülfonamidlerin MİK değerleri (µg/mL)

Bileşikler	MİK(µg/mL)				
	<i>E.C</i>	<i>B. C</i>	<i>S. A</i>	<i>L.M</i>	<i>C.A</i>
(7)	150	180	270	225	300
(8)	228	250	280	228	315
(9)	228	336	350	336	336
(10)	240	380	432	432	532
(11)	456	463	486	532	540
(12)	555	540	648	575	648

SA: Staphylococcus aureus ATCC 25953. Gram (+), *BC: Bacillus cereus* RSKK 863. Gram (+), *LM: Listeria monocytogenes* ATCC Li6 (izolat). Gram (+), *EC: Escherichia coli* ATCC 11230. Gram (-), *CA: Candida albicans* (izolat)

Çizelge 5.20' e göre bileşiklerin Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerine karşı geniş spektrumlu aktivite gösterdiği, ancak Gram negatif bakteriye karşı daha aktif olduğu söylenebilir. (7) nolu bileşiğin en yüksek, (12) nolu bileşiğin en düşük aktivite gösterdiği görülmektedir. Çizelge 5.21'e göre sülfonamidlerin aktiviteleri Penisilin, Amfisilin, Oksasilin gibi referans antibiyotiklerden daha düşüktür. Bileşikler *Candida albicans* mayasına karşı etkindir ancak Ketokonazol'dan daha düşük aktivite göstermektedir. Sülfonamidlerin molekül kütlesi arttıkça veya NH grupları arasındaki zincir uzunluğunu arttıkça aktivitesi düşmektedir..

Çizelge 5.21. Sülfonamidlerin disk difüzyon metodu ile zon çapları (mm)

<i>Bileşikler</i>	µg/disk	<i>E.C.</i>	<i>L.M.</i>	<i>S. A.</i>	<i>B.C.</i>	<i>C.A.</i>
7	60	17	14	13	12	14
8	60	15	13	12	12	12
9	60	14	13	12	11	11
10	60	13	11	11	10	10
11	60	13	10	10	10	10
12	60	12	10	10	9	9
Penisilin	10 ünite	-	-	19	19	-
Amfisilin	10	12	-	16	12	-
Oksasilin	1	-	-	-	13	-
Ketokonazol	50	-	-	-	-	16

Literetürde iki tane sekonder amin içeren bileşik örnekleri çok azdır. Supuran ve arkadaşları,iki tane primer amin içeren sülfonamid türevleri (HL) ile bunların Ag(I) ve Zn(II) komplekslerini hazırlamışlar, *Aspergillus flavus* C1150, *Aspergillus niger* C418and *Candida albicans* C316 fungilerine karşı aktif olduklarını göstermiştir. Benzenesulfonylamidocarbonylsulfadiazine bileşiklerinin fungilere karşı aktivitesi (95-100 µg/mL) düşükken, AgL (2-12 µg/mL) ve ZnL₂ komplekslerinin (6-15 µg/mL) yüksek olduğu ama Ketokonazol 20 den daha düşük olduğu (1-2 µg/mL) görülmüştür[88]. İki tane sekonder amin içeren p-benzokinon türevlerinin *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 10536), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25619) bakterilerine karşı disk difüzyon yöntemine göre aktiviteleri incelenmiştir. Bu bileşiklerin ortalama aktivitesi (8-18 mm) Gentamisin (24-27 mm) daha düşük bulunmuştur[89]. Bu verilere göre sekonder amin grubunun, primer amin grubu kadar aktivite göstermediği söylenebilir. Ayrıca, mikroorganizma içinde DHPS den farklı bir enzime etki ederek aktivite göstermesi beklenirken bu mümkün olamamıştır.

5.4. Sülfonamidlerin Yapı-Aktivite İlişkisi

Antimikrobiyal aktivite ile yapılar arasında ilişki kurulurken, daha hassas olan MİK verileri kullanılır. Bu nedenle çalışmamızda sadece simetrik sülfonamidlerin yapı-aktiflik ilişkisi incelenebilmiştir.

Yapı aktiflik ilişkilerinin incelenmesinde önce hangi parametrelerin (diskriptörler) kullanılacağı tayin edilir. Başlangıçta mümkün olduğu kadar fazla parametreden yola çıkılması yararlıdır. Bu parametreler tüm bileşikler için belirlenir, biyolojik aktiviteleri tayin edilmiş (bağımlı değişken) molekül grubunda, farklılık gösteren parametreler seçilerek yapı aktiflik ilişkisinin kurulmasında kullanılır. Örneğin çalışmamızda, simetrik alifatik sülfonamidlerin hesaplamalarında HOMO (~ -10.32 eV), dipol moment (~ 5.5 D) oksijen, azot ve kükürt atomları üzerindeki yük değerleri fazla bir değişme göstermediği için yapı-aktiflik ilişkilerinin kurulmasında

dikkate alınmamıştır. Bu çalışmada yaklaşık 1000 parametre (bağımsız değişken) incelenmiştir, dikkate değer olanların isimleri ve sembolleri aşağıda verilmektedir.

LUMO: En düşük enerjili boş molekül orbitali

logP : Dağılma katsayısı (n-oktanol/su) logaritması

MW :Molekül kütlesi

MV : Molekül Hacmi

MR : Molar Refraktivite

SA : Yüzey Alanı

$\Delta H_{olş}$:Oluşum entalpisi

ΔH_{hid} :Hidrasyon entalpisi

W : Wiener indeks

Sz : Szeged indeks

WP : Wiener polarity

HI : Harary indeks

Altı tane bileşik için hesaplanan parametreler Çizelge 5.22 de verilmektedir. Hansch analizlerinde, biyolojik aktiflik ile parametreler arasında doğrusal ilişki olduğu kabul edilir.

Çizelge 5.22. Sülfonamitlerin hesaplanan fiziksel özellikleri

	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)
LUMO (au)	-0,64	-0,51	-0,46	-0,64	-0,51	-0,46
log P	0,37	0,43	0,88	1,22	1,67	2,02
MW (akb)	272,38	286,40	300,43	314,46	328,49	342,51
MV(A ³)	814,12	864,45	919,78	978,73	1027,89	1068,21
MR(A ³)	63,25	68,11	72,75	77,31	81,96	86,56
SA (A ³)	588,71	613,65	655,54	610,59	727,76	735,70
ΔH_{hid} (kcal/mol)	-166,70	-172,23	-178,05	-183,77	-188,84	-194,31
$\Delta H_{olş}$ (kcal/mol)	-72143,8	-75592,5	-79041,4	-82490,3	-85938,4	-89387,0
W	534	656	795	916	1088	1280
Sz	534	656	795	916	1088	1280
WP	17	18	19	20	21	22
HI	42.46	45.89	49.38	51.35	54.79	59.32

Hansch, ilk kez biyolojik aktiviteler ile bir seri bileşiğin yapıları arasında $\{\log (1/C) = a \log P + b\}$ şeklinde doğrusal bir ilişki olduğunu göstermiştir, burada C bileşiklerin molar derişimidir. Daha sonra bu ifade şu şekilde geliştirilmiştir[90,91].

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n$$

x: bağımsız değişkenler (parametreler veya diskriptörler)

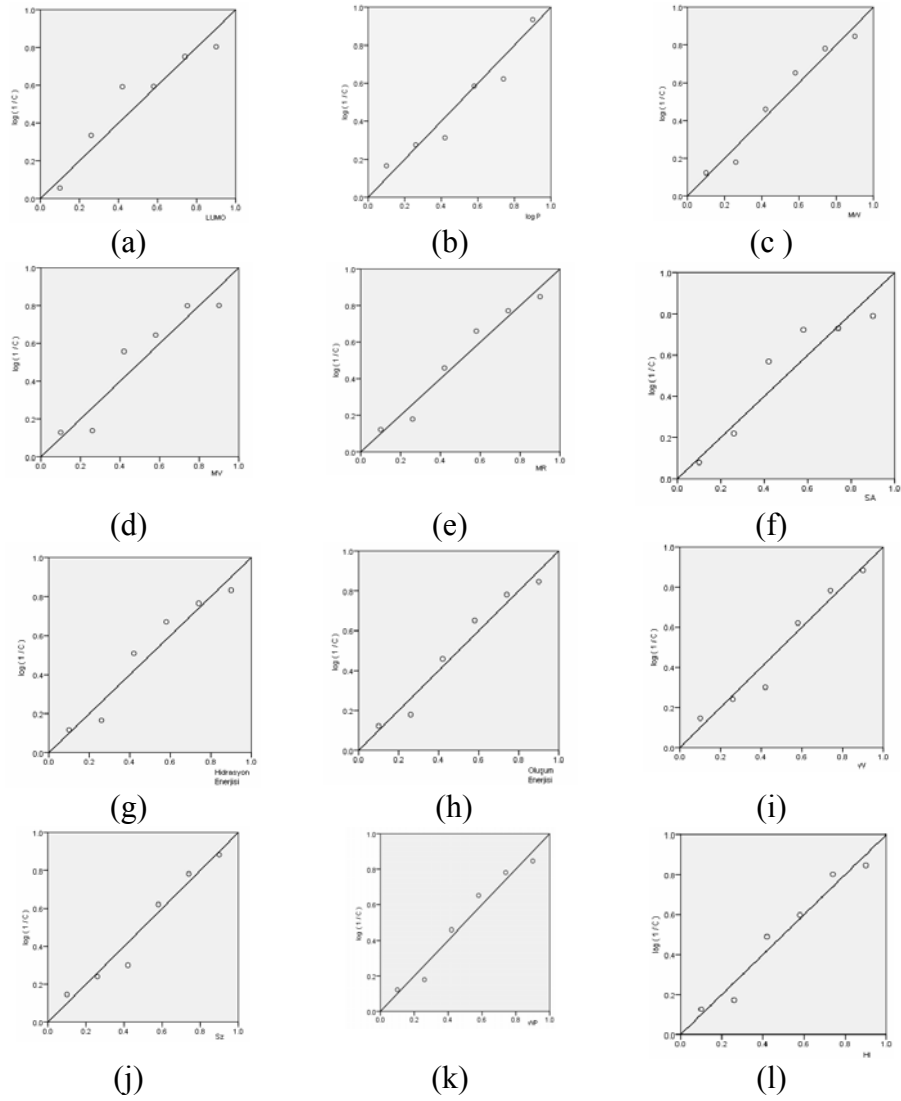
a: regresyon katsayıları

a_0 : Aktivite üzerinde rol oynadığı düşünülen diğer parametrelerin regresyon sabiti

y: bağımlı değişken ($\log 1/C$ değerleri)

Korelasyon katsayısı R, bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki uyumlu veya geçerliliği gösterir. İstatistiksel açıdan 0'a yaklaştıkça aradaki ilişkinin zayıf olduğu anlamına gelir, katsayının 1'e yakın olması istenir. R^2 ise bu uyumu yüzde oranında gösteren bir ölçüttür. Çoklu regresyon analiz işlemlerinde, Korelasyon katsayısı olasılık limitleri içinde olmalıdır. Örneğin olasılık limitleri %95 olarak seçilmişse bu değer 0,90'dan yüksek olmalıdır. *In vivo* deneylerde bu değer 0,8-0,9 olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda antimikrobiyal aktivitelerin MİK değerleri (μM) ile hesapladığımız parametreler arasında grafikler çizilmiş ve korelasyon katsayıları belirlenmiştir. Örnek olarak , sadece *S.aureus* ATCC 25953 bakterisine karşı çizilen grafikler Şekil 5.25 de korelasyon değerleri Çizelge 5.23 de verilmektedir. Diğer bakteriler için çizilen grafiklerin korelasyon katsayıları Çizelge 5.24-27 de verilmektedir.



Şekil 5.25. *S.aureus* ATCC 25953 bakterisinde antimikrobiyal aktivite ile parametre grafikleri (a) LUMO (b) logP (c) MW (d) MV (e) MR (f) SA (g) ΔH_{hid} (h) $\Delta H_{oluş}$. (i) W (j) Sz (k) WP (l) HI

Çizelge 5.23. *S.aureus* ATCC 25953 bakterisi için korelasyon katsayıları

Bileşikler	log(1/C)	Parametreler	R	Parametreler	R
(7)	3,003	LUMO	0,405	MW	0,974
(8)	3,009	SA	0,832	logP	0,980
(9)	2,933	MV	0,966	W	0,981
(10)	2,861	MR	0,970	Sz	0,981
(11)	2,829	ΔH_h	0,972	WP	0,983
(12)	2,722	ΔH_o	0,973	HI	0,987

Çizelge 5.24. *B. cereus* RSKK 863 bakterisi için korelasyon katsayıları

Bileşikler	log(1/C)	Parametreler	R	Parametreler	R
(7)	3,179	LUMO	0,536	MW	0,985
(8)	3,058	SA	0,856	logP	0,985
(9)	2,950	MV	0,980	W	0,986
(10)	2,917	MR	0,981	Sz	0,987
(11)	2,850	ΔH_o	0,983	WP	0,990
(12)	2,801	ΔH_h	0,984	HI	0,991

Çizelge 5.25. *E.coli* ATCC 11230 bakterisi için korelasyon katsayıları

Bileşikler	log(1/C)	Parametreler	R	Parametreler	R
(7)	3,258	LUMO	0,621	MW	0,964
(8)	3,104	SA	0,956	logP	0,968
(9)	3,119	MV	0,958	W	0,971
(10)	3,116	MR	0,959	Sz	0,974
(11)	2,857	ΔH_o	0,961	WP	0,977
(12)	2,790	ΔH_h	0,963	HI	0,979

Çizelge 5.26. *L. monocytogenes* Li6 (izole) bakterisi için korelasyon katsayıları

Bileşikler	log(1/C)	Parametreler	R	Parametreler	R
(7)	3,082	LUMO	0,585	MW	0,983
(8)	3,098	SA	0,823	logP	0,985
(9)	2,950	MV	0,972	W	0,988
(10)	2,861	MR	0,974	Sz	0,990
(11)	2,790	ΔH_o	0,978	WP	0,993
(12)	2,774	ΔH_h	0,980	HI	0,995

Çizelge 5.27. *C. Albicans* (izole) mayası için korelasyon katsayıları

Bileşikler	log(1/C)	Parametreler	R	Parametreler	R
(7)	2,957	LUMO	0,426	MW	0,931
(8)	2,958	SA	0,674	logP	0,933
(9)	2,950	MV	0,924	W	0,934
(10)	2,771	MR	0,925	Sz	0,936
(11)	2,783	ΔH_o	0,928	WP	0,945
(12)	2,722	ΔH_h	0,929	HI	0,947

Çizelgeler genel olarak değerlendirildiğinde en düşük korelasyon katsayısı LUMO ve yüzey alanı parametrelerine aittir. Geometrik parametreler (SA, MV, MR) ve elektronik parametreler (ΔH_o , ΔH_h , LUMO) molekülün üç boyutlu yapısı ile ilgilidir, konformasyondan ve solvasyondan etkilenirler. Sülfonamitlerin deney ortamında enzimlerle etkileşime girerken hangi konformasyonda olduğu belli olmadığı için çalışmamızda gaz fazındaki en düşük enerjili konformasyon temel alınmış ve PM3 metodu ile hesaplanmıştır.

Topolojik parametreler(W, Sz, WP, HI, vs) molekülün iki boyutlu çiziminden elde edilirler yani geometri optimizasyonuna gerek duyulmaz. Bu nedenle özellikle çok fazla torsiyon açısına sahip moleküller için daha kullanışlıdır. Sülfonamitler değerlendirildiğinde, en yüksek korelasyon katsayısı logP ve topolojik parametrelerde gözlenmiştir. logP değeri arttıkça, diğer bir deyişle lipofilik özellik arttıkça aktivite artmaktadır. Benzer şekilde topolojik parametre değerleri arttıkça da aktivite artmaktadır. Molekül kütlesi arttıkça aktivitenin artması, bu parametrenin logP veya topolojik parametrelere bağımlı olduğu şüphesini uyandırmaktadır. Bunun için korelasyon matrisinin oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

Son yıllarda sülfonamitlerin antimikrobiyal ve antifungal aktiviteleri ile ilgili sadece iki QSAR çalışması mevcuttur. 2007 yılında 28 tane N-arilbenzensülfonamitin *Botrytis cinerea* fungal patojeni üzerindeki aktivitesinin QSAR çalışmasında topolojik parametreler kullanılmıştır[92]. 2001 yılında 16 tane “2,4-diamino-6-quinazolin sülfonamit” türevinin antimalarya aktifliğinin QSAR çalışmasında, topolojik (W, Sz) ve indikatör parametreleri kullanılmış ve indikatör parametrelerinin daha uygun sonuç verdiği rapor edilmiştir[93].

6. SONUÇLAR

1. Sülfonil hidrazitler, sülfonil hidrazonlar ve sülfonamitler geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite göstermektedir. Antimikrobiyal aktivite sırası şöyledir:

sülfonil hidrazit > sülfonamit > sülfonil hidrazon

Ancak, antimikrobiyal aktiviteler β -laktam grubu referans ilaçlardan daha yüksek değildir.

2. Veriler bir tane primer amin grubu içeren bileşiklerin, iki tane sekonder amin grubu içerenlerden daha yüksek aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Aktivite sıralaması fonksiyonel gruplar türünden şöyledir: primer amin > sekonder diamin > imin grubu. Ayrıca, iki tane sekonder amin grubu arasındaki zincir uzunluğu arttıkça aktivite düşmektedir.

3. Sentezlediğimiz komplekslerin DMSO ve DMF de çözünürlükleri çok düşük olduğundan antimikrobiyal aktiviteleri incelenememiştir.

4. Sülfonamitlerin SAR analizleri, yapı-aktivite ilişkilendirilmesinde logP ve topolojik parametrelerin daha uygun olduğunu göstermektedir.

5. Bundan sonraki çalışmalarımızda, sentezlediğimiz bileşiklerin elektrokimyasal davranışlarının incelenmesi, antimikrobiyal aktiviteleri ile elektrokimyasal özellikleri arasında ilişki kurulması düşünülmektedir. Nitekim, 2007 de benzer bir çalışma yapılmış, furil, indol ve fenil grupları içeren sülfonamitlerin elektrokimyasal özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasında bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir [94]. Ayrıca, sentezlediğimiz sülfonil hidrazonların antikanser özelliklerinin araştırılması (ortak çalışma kapsamında) düşünülmektedir. Literatürde, sülfonil hidrazonların daha çok antikanser özelliklerinin incelendiği görülmüştür.

KAYNAKLAR

1.	Dökmeci, İ., “Farmakoloji”, <i>Saray Kitapevleri</i> , İstanbul, 827-833 (1996).
2.	Hansch, C., Sammes, P. G., Taylor, J. B., ‘In Comprehensive Medicinal Chemistry’, <i>Pergamon Pres.</i> , Oxford. 2(71): 255 (1990).
3.	Dural, E., “ Farmakoloji” <i>Nobel Tıp Kitap.</i> , İstanbul, 454-457 (2002).
4.	Noss, M. B., Christ, G. J. and Melman, A., “Sildenafil: a new oral therapy for erectile dysfunction”, <i>Drugs Today.</i> , 35: 211-217 (1999).
5.	Brock, G., “Sildenafil citrate”, <i>Drugs Today.</i> , 36: 125-134 (2000).
6.	Adkins J. and Faulds D., “Amprenavir”, <i>Drugs.</i> , 55(6): 837-842 (1998).
8.	Penning T.D., Taley J.J. and Bertenshaw S.R., “Synthesis of 4-[5-substituted or unsubstituted phenyl]-3-substituted-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamides”, <i>J.Med.Chem.</i> , 40:1347-1365 (1997).
9.	Greenfield, R.A. and Bronze, M.S.”Prevention and treatment of bacterial diseases caused by bacterial bioterrorism threat agents.” <i>Drug Discov.</i> 8: 881-888 (2003).
10.	Babaoglu,K., Qi, J., Lee , R. E. and White, S. W., “Crystal Structure of 7,8-Dihydropteroate Synthase from <i>Bacillus anthracis</i> :Mechanism and Novel Inhibitor Design” <i>Structure</i> 12: 1705–1717 (2004).
11.	Solomons, J.W., Fryhle, C. B., “Organic Chemistry”, <i>John Willey& Sons</i> , 972-977 (2004)
12.	Dodoff, N., Ozdemir, U., Karacan, N., Georgieva, MC., Konstantinov, SM., Stefanova, ME., ‘Schiff bases of methanesulfonylhydrazine. Synthesis, spectroscopic characterization, conformational analysis, and biological activity’ , <i>A Journal Of Chemical Sciences</i> , 54 (12): 1553-1562 (1999).
13.	Meyers, F., Jawetz, H. E., and Goldfien, A. <i>Review of Medical Pharmacology</i> , 3rd ed.,Lange Medical Publications, Los Altos, Calif., 523–527 (1972).
14.	Petri, W. A, Hardman, J. G., Limbird, L. E. and A. Goodman Gilman, eds., <i>Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed.</i> , McGraw-Hill, New York, 1171–1188 (2001).

15.	Işık, K., Ozdemir Kocak, F., “Antimicrobial activity screening of some sulfonamide derivatives on some Nocardia species and isolates” <i>Microbiological Research</i> , 10: 1016 (2006).
16.	Porras, M. C., Lecumberri, J. N. and Castrillon, J. L.,”Trimethoprim/sulfamethoxazole and metabolic acidosis in HIV-infected patients” <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 32:185 (1998).
17.	Press ,N. , Chavez, V. M. , Ticona, E., Calderon,M. , Apolinario,I. S., A., Culotta, Arevalo, J. and Gilman,R. H. ,” Screening for sexually transmitted diseases in human immunodeficiency virus-positive patients in Peru reveals an absence of Chlamydia trachomatis and identifies Trichomonas vaginalis in pharyngeal specimens” <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 32 :808 (2001).
18.	Hitchings, G. H. & Burchall, J. J., “Inhibition of folate biosynthesis and function as a basis for chemotherapy.” <i>Advan. Enzymol.</i> , 27: 417 (1965).
19.	Levin, I., Giladi, M. , Altman-Price, N., Ortenberg, R. and Mevarec, M., “An alternative pathway for reduced folate biosynthesis in bacteria and halophilic archaea” <i>Molecular Microbiology</i> , 54(5) :1307–1318 (2004).
20.	Youmans, G. R. and Youmans, A. S., in R. J. Schnitzer and F. Hawking, eds., <i>Experimental Chemotherapy</i> , New York, 2 :445–447 (1964).
21.	Clark,J. H. and co-workers,” Ultrafast Excited-State Proton-Transfer in 1-naphthol” <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 80: 890 (1958).
22.	P. G. DeBenedetti, A. Rastelli, C. Frassinetti, and C. Cennamo,”Structure-Activity-Relationships in Dihydropteroate Synthase Inhibition by Sulfanilamide Comparison with the Anti-Bacterial Activity” <i>J. Med. Chem.</i> ,24: 454 (1981).
23.	Beloso, I., Perez-Lourido, P., Castro, J., Jose’, A., Garcia-Vazquez, and Romero, J., ‘Electrochemical Synthesis and Characterization of Nickel(II) Complexes with N-2-Pyridyl-sulfonamide Ligands’ , <i>Z. Anorg. Allg. Chem.</i> , 631: 2101-2106 (2005).
24.	Beloso, I., Borrás, J., Castro, J., Jose’, A., Garcia-Vazquez, 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”, <i>Eur. J. Inorg. Chem.</i> , 635-645 (2004).

25.	Macias, B., V. Villa, M., Salgado, M., Borrás, J., Gonzalez-Alvarez, M., Sanz, F., ‘Copper(II) complexes with sulfonamides derived from 2-picolylamine and their use as chemical nucleases’ , <i>Inorganica Chimica Acta.</i> , 359:1465–1472 (2001).
26.	Borrás, E., Alzuet, G., Borrás, J., Server-Carrio, J., Castineiras, A., Liu-Gonzalez, M., Sanz-Ruiz, F., “Coordination chemistry of sulfamethizole: crystal structures of $[\text{Cu}(\text{sulfamethizolate})_2(\text{py})_2(\text{OH}_2)] \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{M}(\text{sulfamethizolate})_2(\text{py})_2(\text{OH}_2)_2]$ [M=Co and Ni] and $\{\text{Cu}(\text{sulfamethizolate})_2(\text{dmf})_2\}_\infty$ ”, <i>Polyhedron.</i> , 19: 1859–1866 (2000).
27.	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 $\text{Cu}(\text{dien})_2(\text{L}1)_2[\text{HL}1=\text{N}-2-(\text{benzothiazole})\text{naphtalenesulfonamide}]$ and $\text{Cu}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}2)_2[\text{HL}_2=\text{N}-2-(6\text{-chlorobenzothiazole})\text{toluenesulfonamide}]$, en = ethylenediamine]-Superoxide Dismutase-like Activity” , <i>Z. Anorg. Allg. Chem.</i> , 629: 239-243 (2003).
28.	Alzuet, G., Ferrer-Llusar, S., Borrás, J., Martínez-Manez, R., “New Cu(II) and Zn(II) complexes of benzolamide with diethylenetriamine: synthesis, spectroscopy and X-ray structures” , <i>Polyhedron.</i> , 19: 725–730 (2000).
29.	Kremer, E., Facchin, G., Estevez, E., Albore’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 $[\text{Cu}(\text{sulfisoxazole})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ’ , <i>Journal of Inorganic Biochemistry.</i> , 100: 1167–1175 (2006).
30.	Macias, B., Villa, M., Garcia, I., “Copper complexes with sulfonamides: crystal structure and interaction with pUC18 plasmid and hydrogen peroxide”, <i>Inorganica Chimica Acta</i> , 342: 241-246(2003).
31.	Beloso, I., Perez-Lourido, P., Castro., J., “Electrochemical Synthesis and Characterization of Nickel (II) Complexes with N-2-Pyridyl-sulfonamide Ligands” <i>Z. Anorg. Allg. Chem.</i> , 631: 2101-2106 (2005).
32.	Borman, S., “New QSAR Techniques Eyed For Environmental Assessments” <i>Chem. Eng. News</i> , 68: 20-23 (1990).
33.	Crum-Brown, A., Fraser, T. R., “QSAR”, <i>Trans. Roy. Soc. ,Edinburg</i> ,25: 693 (1869).
34.	Rekker, R. F., “The History of Drug Research from Overton to Hansch” , <i>Quant.Struct. Act. Relat.</i> , 11: 195-199 (1992).

35.	Tute, M.S., "Quantative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry, " C.A. Ramsden, Pergamon Pres , Oxford 4:1-7 (1990).
36.	Kubinyi, H., "QSAR, Hansch Analysis and Related Approaches , Methods and principles in Medicinal Chemistry" VCH , Weinheim 4 (1993).
37.	Hammett, L.P., "Physical Organic Chemistry II" McGraw-Hill , New York, (1940).
38.	Hammett, L. P., "Physical Organic Chemistry I." J. Am. Chem. Soc. , 59:66 (1937).
39.	Taft, R.W., "Steric Effects in Organic Chemistry" M. S. Newman, Wiley , New York, 556 (1959).
40.	Şener, E.A., Yalçın, İ. "Kantitatif Yapı- Etki İlişkileri Analizleri(QSAR)" Ankara üni. Basımevi (2003).
41.	Agrawal, V., Sharma, R., Khadikar, P., "QSAR Studies on Carbonic Anhydrase Inhibitors: A Case of Ureido and Thioureido Derivatives of Aromatic/ Heterocyclic Sulfonamides" Bioorganic & Medicinal Chemistry , 10: 2993-2999 (2002).
42.	Jakobsen, P.; Treppendahl, S. "Sulfonylformamidrazones; preparation and structure." Tetrahedron , 38(3): 369-72 (1982).
43.	Pechacek, J. T., Tisdell, F. E., De Vries, D. H., Suhr, R. G., Johnson, P. L., Stockdale, G. D., Ash, M. L., Hamilton, C. T., Hatton, C. J., Johnson, G. W., Yap, M. C. H. " Preparation of 3-aryl-5-thienyl- and 3-aryl-5-furyl-1,2,4-triazoles as pesticides" , 81 pp. CODEN: PIXXD2 WO 9847894 A1 19981029 CAN 129:302644 AN 1998:709073 PCT Int. Appl. (1998).
44.	Pechacek, J.T.; Devries, D. H.; Tisdell, F. E.; Suhr, R. G.; Johnson, P. L.; Hatton, C.J.; Yap, M. C., H.; Stockdale, G. D.; Hamilton, C. T.; Johnson, G. W. "Preparation of 3-(substituted phenyl)-5-(thienyl or furyl)-1,2,4-triazole derivatives as acaricides and insecticides. " US 6015826 A 20000118 Patent written in English. U.S (2000).
45.	Doss, S. H. "ω -Chloroalkyl sulfonamide reduction and circular dichroism" Pure and Applied Sciences , 5(3): 117-128 (1979).
46.	Cruikshank, R., "Medical Microbiology", 11th ed. Livingstone , London, 278-290 (1972).

47.	Haris, L.J., Daeschel, M.A. , Stiles, M.E., and Klaenhammer, T.R., “Antimicrobial Activity of lactic acid bacteria against <i>Listeria monocytogenes</i> ”, <i>J.Food Protect</i> 52(6): 384-387 (1998).
48.	Ronald, M., Lawrence, A., and Park, C., “Handbook of microbiology, 2 th Edition” <i>CRC Pres.</i> , New York, 966-1573 (1997).
49.	Ciani, M., Menghini, L., Mariani, F., Pagiotti, R., “Antimicrobial properties of essential oil of <i>Satureja montana</i> L. on pathogenic and spoilage yeasts”, <i>Biotechnology Letters</i> , 22:1007-1010 (2000).
50.	Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Montgomery J. A. Jr., Vreven T., Kudin K. N., Burant J. C., Millam J. M., Iyengar S. S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G. A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J. E., Hratchian H. P., Cross J. B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Ayala P. Y., Morokuma K., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Zakrzewski V. G., Dapprich S., Daniels A. D, Strain M. C., Farkas O., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cui Q., Baboul A. G., Clifford S., Cioslowski J., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong M. W., Gonzalez C., and Pople J. A., “Gaussian 03 (Revision B.04)”, <i>Gaussian, Inc.</i> , Pittsburgh PA, (2003).
51.	Internet: Chemaxon evaluation version, “ www.chemaxon.com ” (2007)*
52.	Internet: Dragon Evaluation version “ www.talet.mi.it/products ” (2006)*.
53.	“HyperChem 7.5 program”, Hypercube Inc Toronto, Canada,(2002).
54.	Wayne, P.A. <i>National Committee for Clinical Laboratory Standards.</i> Approved Standard M7-A4. (1997).
55.	Wayne, P.A. <i>National Committee for Clinical Laboratory Standards.</i> Approved Standard. M27. (1997).
56.	Brunton, L., Lazo, J.S., Parker, K.L. <i>Goodman&Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics</i> , 11 th ed.
57.	Elikler, P.R., Anderson, A.W. and Hanneson, G., “An agar culture medium for lactic acid Streptococci and Lactobacilli”, <i>J. Dairy.Sci.</i> , 39: 1611(1956)

58.	Kamal, A., Naseer, M. A., Rohini, K, Sateeshb, B., Sridhar, B., “Synthesis, structure analysis, and antibacterial activity of some novel 10-substituted 2-(4-piperidyl/phenyl)-5,5-dioxo[1,2,4]triazolo[1,5-b][1,2,4]benzothiadiazine derivatives”, <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> 17: 5400–5405 (2007).
59.	Zahid, H: C., Hazoor, A.S., “Structural elucidation and biological significance of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde derived sulfonamides and their first row d-transition metal chelates”, <i>Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry</i> , 1: 1-11 (2007).
60.	Zahid, H: C., Shaikh, A., Supuran, C.T., “In-vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of metal-based furanyl derived sulfonamides” <i>Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry</i> , 21(6): 771–781 (2006).
61.	Nofal, Z. M., Fahmy, H. H., Mohamed, H.S., “Synthesis and Antimicrobial Activity of New Substituted Anilinobenzimidazoles” <i>Arch Pharm Res</i> 25: 250-257 (2002)
62.	Lenco, A., Mealli, C., Paoli, P., Dodoff, N., Kantarcı, Z., Karacan, N., “Structure and Vibrational Spectroscopy of Methanesulfonic Acid Hydrazide: an Experimental and Theoretical Study”, <i>New J. Chem.</i> , 23: 1253 (1999).
63.	Şentürk Ozan S, Özdemir Ümmühan, Sert S., Karacan N. and Uğur F., “Synthesis and Characterization of Some Metal Carbonyls with 2-hydroxyacetophenone ethanesulfonylhydrazone” <i>Inorganic Chemistry Communications</i> ,6: 926-929 (2003).
64.	Shawali, A.S, Fahmy,A.M, Mazzah,A. “Chelate Formation by Hydrazones”, <i>Transition Met.Chem</i> , 17(6):517-520 (1992).
65.	Solomons, G., Fryhle, C., “Organic Chemistry” , Okay, G., Yıldırım, Y., <i>Literatür Yayıncılık</i> , İstanbul, 976-980 (2002).
66.	Uno, T., Machida, K. and Hanai, K., <i>Spectrochim. Acta.</i> , 27A: 107 (1971).
67.	Özdemir, Ü., Karacan, N., Şentürk, O.S., Sert, S., Uğur, F., “Photochemical Reactions of Metal Carbonyls [M(CO) ₆ (M = Cr, Mo, W), Re(CO) ₅ Br, Mn(CO) ₃ Cp] with 2-hydroxyacetophenone methanesulfonylhydrazone”, <i>Transition Metal Chemistry</i> , 28: 443-446 (2003).
68.	Fernandez , J.M., DelRio-Portilla, F., Quiroz-Garcia, B., Toscano, R.A., Salcedo, R. “The structure of some ortho- hydroxy Schiff base ligands”, <i>Journal of Molecular Structure</i> , 561: 197-207(2001).

69.	M. Soriano-Garcia, J. Valdes-Martinez and R. A. Toscano, "Semicarbazones and thiosemicarbazones. VII. Structure of 2-hydroxyacetophenone thiosemicarbazone" <i>Acta Cryst. C</i> , 44: 1247-12479 (1988).
70.	S. Ito, A. Kakehi & K. Okada, "Degradational Cyclization of α -12-Phenyl-2-(phenylsulfonylhydrazono)ethyl- phenacylidenetriphenylphosphoranes to 3,6-Diphenylpyridazines and 5-Benzoy" <i>Heterocycles</i> , 51: 2949 (1999).
71.	D. Chattopadhyay, S. K. Mazumdar, T. Banerjee, S. Ghosh and T. C. W. Mak, "Structure of salicylaldehyde thiosemicarbazone" <i>Acta Cryst.C</i> , 44: 1025-1027 (1988).
72.	S.W.Ng, "Crystal structure of salicylaldehyde.p-toluenesulfonylhydrazone" <i>Zeitschrift für Kristallographie-New Crystal Structures</i> , 212: 277-278 (1997).
73.	Nazır,H., Yıldız, M., Yılmaz, H., Tahir,M.N., Ülkü,D. "Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in Schiff bases. Structure of N-(2-pyridyl)-2-oxo-1-naphylidenemethylamine", <i>Journal of Molecular Structure</i> , 524: 241-250 (2000)
74.	Hökelek, T., Kılıç, Z., Işıklan, 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- κ O-N-(2-pyridyl)-1-naphthalidiminato- κ N] zinc(II) (2)," <i>Journal of Molecular Structure</i> , 524: 61-69 (2000).
75.	Krakowiak, K., Idowski, P., Kotelko, B. "Synthesis of heterocyclic systems by condensing bis(chloromethyl) ether with aliphatic diamines" <i>Polish Journal of Chemistry</i> , 58(1-3): 251-257 (1984).
76.	Krakowiak, K., Kotelko, B., "Synthesis of 8-, 9-, and 10-membered nitrogen-oxygen heterocycles.I.Synthesis of perhydro-1,4,6-oxadiazocine and perhydro-1,4,8-oxadiazecine derivatives", <i>Acta Poloniae Pharmaceutica</i> , 40(3): 319-26 (1983).
77.	Johnston, T.P., Kussner, C. L., Holum, L. B., "Synthesis of potential anticancer agents. XXI. Nitrosated sulfonamides related to Myleran" <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 25 : 399-402 (1960).
78.	Nakamoto, K., "4th ed.In Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds", <i>Wiley. New York</i> 236: 157-164 (1986)

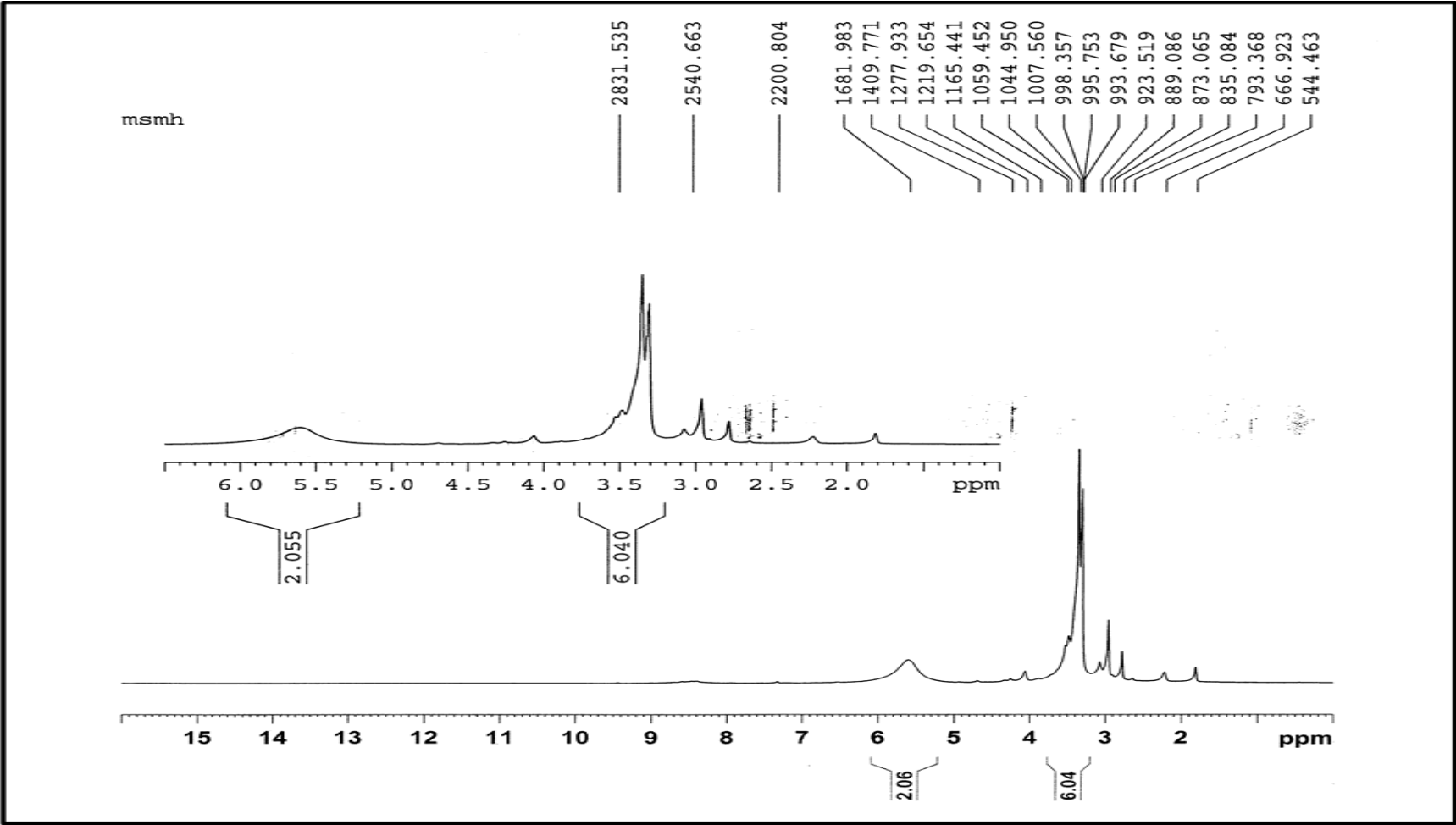
79.	Matthew,P., M., Huan-Qiu, L., Morgan, O. And William, H.H., “Synthesis of elektron-withdrawing butane-and sulfonylamino phosphines and use in rhodium-catalyzed hydroformation”, <i>Dalton Trans.</i> , 387-394 (2003).
80.	Doss, S. H., Elgamal, M. H. A., “Mass spectrometric behavior of some sulfonamide products”, <i>Egyptian Journal of Chemistry</i> , 19(1): 131-142 (1978).
81.	Dujols, F.J.M., Mullenz, M.E., “Intramolecular catalysis of aminolysis of phosphorus heterocycles incorporating an -aminoamide moiety. III. Synthesis of 2-oxo or 2-thioxo 1,3-disulfonyl-1,3,2-diazaphospholidines and reactions with amines and alcohols”, <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> , 38(2): 475-480 (2001)
82.	Ienco, A.; Mealli, C.; Dodoff, N., “Synthesis and structure of the first transition metal complex with methanesulfonylhydrazine as a ligand” , <i>Chemical Sciences.</i> , 57(8), 865-867 (2002).
83.	Dodoff, N.; Kubiak, M., Kuduk,Jaworska, J., “Manganese(II), iron(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes of methanesulfonic acid hydrazide. Crystal structure of trans-dichlorotetrakis(methanesulfonic acid hydrazide-N2)cobalt(II) and trans-dichlorotetrakis(methanesulfonic acid hydrazide-N2)nickel(II)”. <i>Chemical Sciences.</i> , 57(10), 1174-1183 (2002).
84.	Patel, P.R., Ramalingan, C. ve Park, Y., “Synthesis and antimicrobial evaluation of guanylsulfonamides” <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 17: 6610–6614(2007).
85.	Juneau, R., Mitchell, S., Wolgamott, G.,“New compounds: arylsulfonylhydrazones derived from various heterocycles.” Sch. Pharm., Southwestern Oklahoma State Univ., Weatherford, OK, USA. Journal written in English. CAN 91:193100 AN 1979:593100 CAPLUS <i>Journal of Pharmaceutical Sciences</i> 68(7): 930-1. (1979).
86.	Islam, A. M., Abdel-Halim, A. M., Salama, M. A. “Synthesis of some naphthalene sulfonohydrazides and related compounds of potential biological activity.”Al-Azhar Univ., Cairo, CODEN: EGJCA3 ISSN: 0367-0422. Journal written in English. CAN 111:173716AN 1989:573716 CAPLUS <i>Egyptian Journal of Chemistry</i> , 29(4): 405-431 (1987).
87.	Sanyal, U., Dutta, S., Das, H., Chakraborti, S. K., “New arylsulfonylhydrazones of substituted nitrosalicylaldehydes as anticancer agents” Dep. Chemother., Chittaranjan Natl. Cancer Inst., Calcutta, India. . CODEN: ICCHD2 ISSN: 0970-2563. Journal written in English. CAN 117:39955 AN 1992:439955 CAPLUS, <i>Indian Journal of Cancer Chemotherapy</i> 13(2): 57-63 (1991).

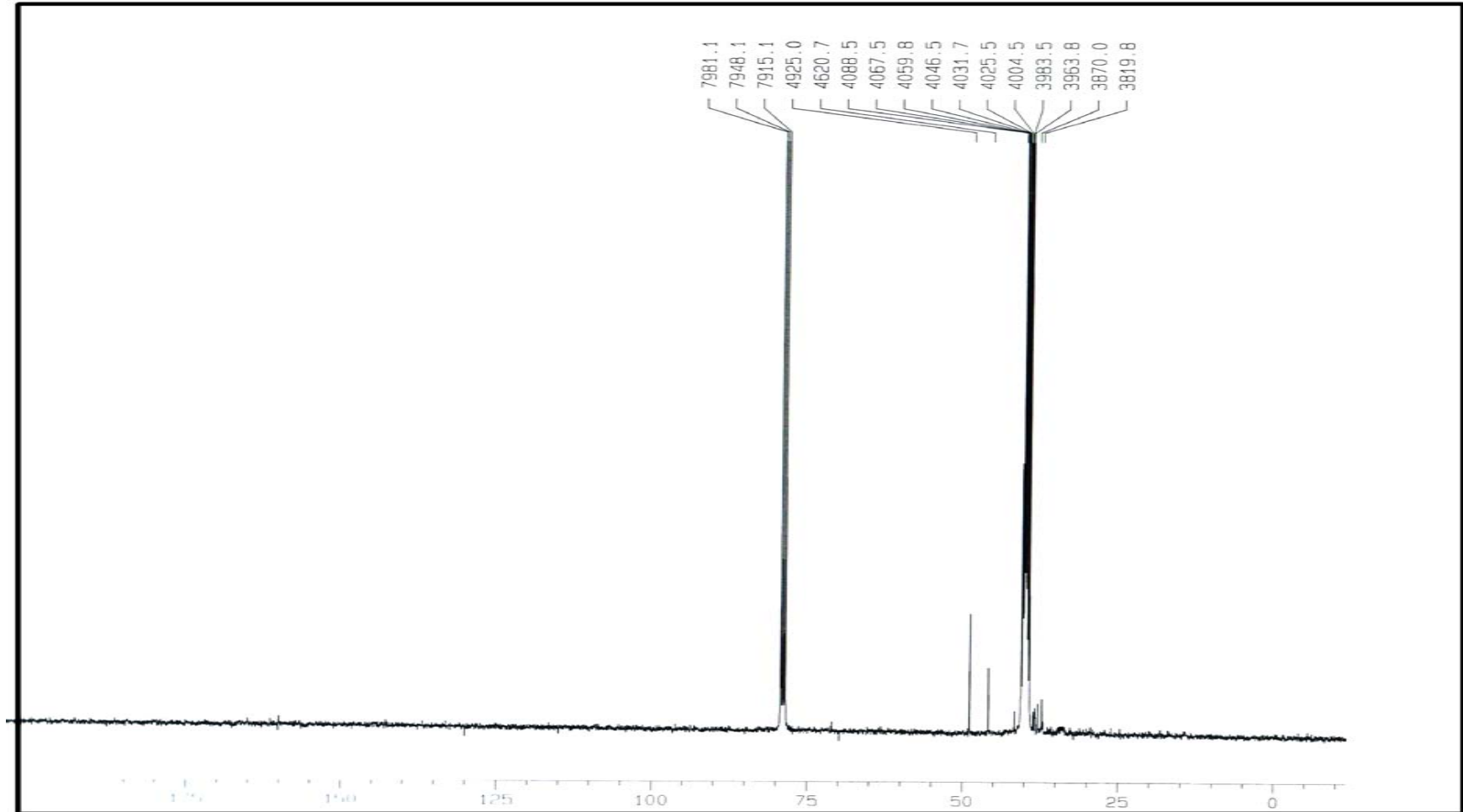
88.	Mastrolorenzo, A., Scozzafava, A., Supuran, C.T., “Antifungal activity of silver and zinc complexes of sulfadiazine derivatives incorporating arylsulfonylureido moieties,” <i>European Journal of Pharmaceutical Sciences</i> 11: 99-107 (2000)
89.	Batra, Manoj., Kriplani, P., Batra, C. and Ojha, K.G., “An efficient synthesis and biological activity of substituted p-benzoquinones,” <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , 14: 8519–8526 (2006).
90.	Kubinyi, H., Quantitative models R. Manhold, “QSAR Hansch Analysis” Weinheim 1: 57-89 (1993).
91.	Hansch, C., Leo, A., “Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology”, <i>John Wiley & Sons</i> , New York, 4: 15-19(1979).
92.	Saiz-Urra, L., Gonzalez, M. P., Collado, I. G. ve Hernandez-Galan, R. , “Quantitative structure–activity relationship studies for the prediction of antifungal activity of N-arylbenzenesulfonamides against <i>Botrytis cinerea</i> ”, <i>Journal of Molecular Graphics and Modelling</i> 25: 680–690 (2007).
93.	Agrawal, V. K., Srivastava, R. and Khadikar, P.V. “QSAR Studies on Some Antimalarial Sulfonamides”, <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , 9: 3287–3293 (2001).
94.	Machana, R. S., Chohan, Z. H., Luba, J., “ Electrochemical studies of some furyl, indole and phenyl derived sulfonamides with antimicrobial activities.” Abstracts of Papers, 234th <i>ACS National Meeting</i> , Boston, MA, United States, August 19-23 (2007).

*Buradaki bilgileri hiçbir basılı kaynakta bulamadığımdan dolayı internet kaynağı kullandım.

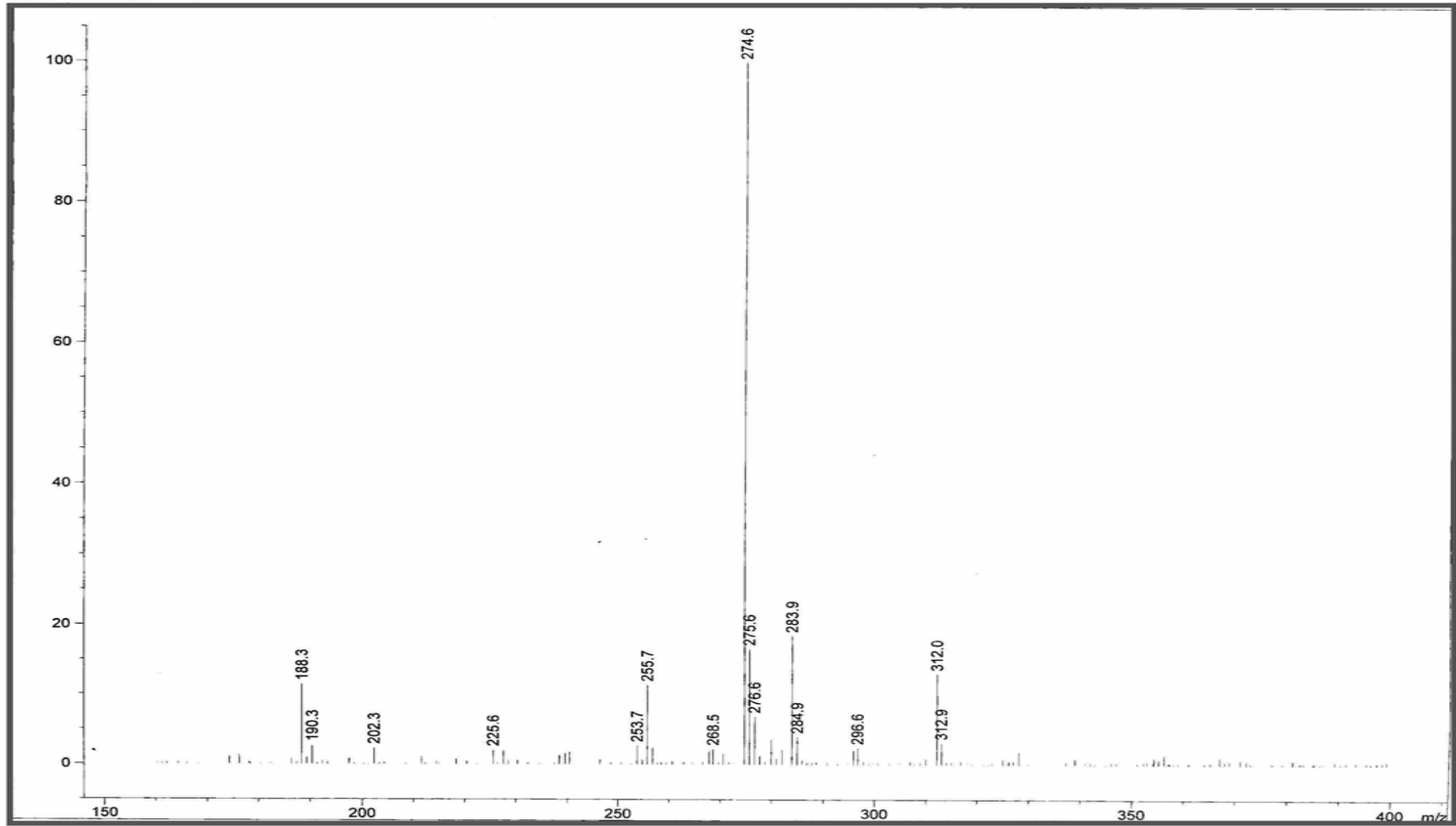
EKLER

EK-1. Bileşik (1)'in ¹H-NMR Spektrumu

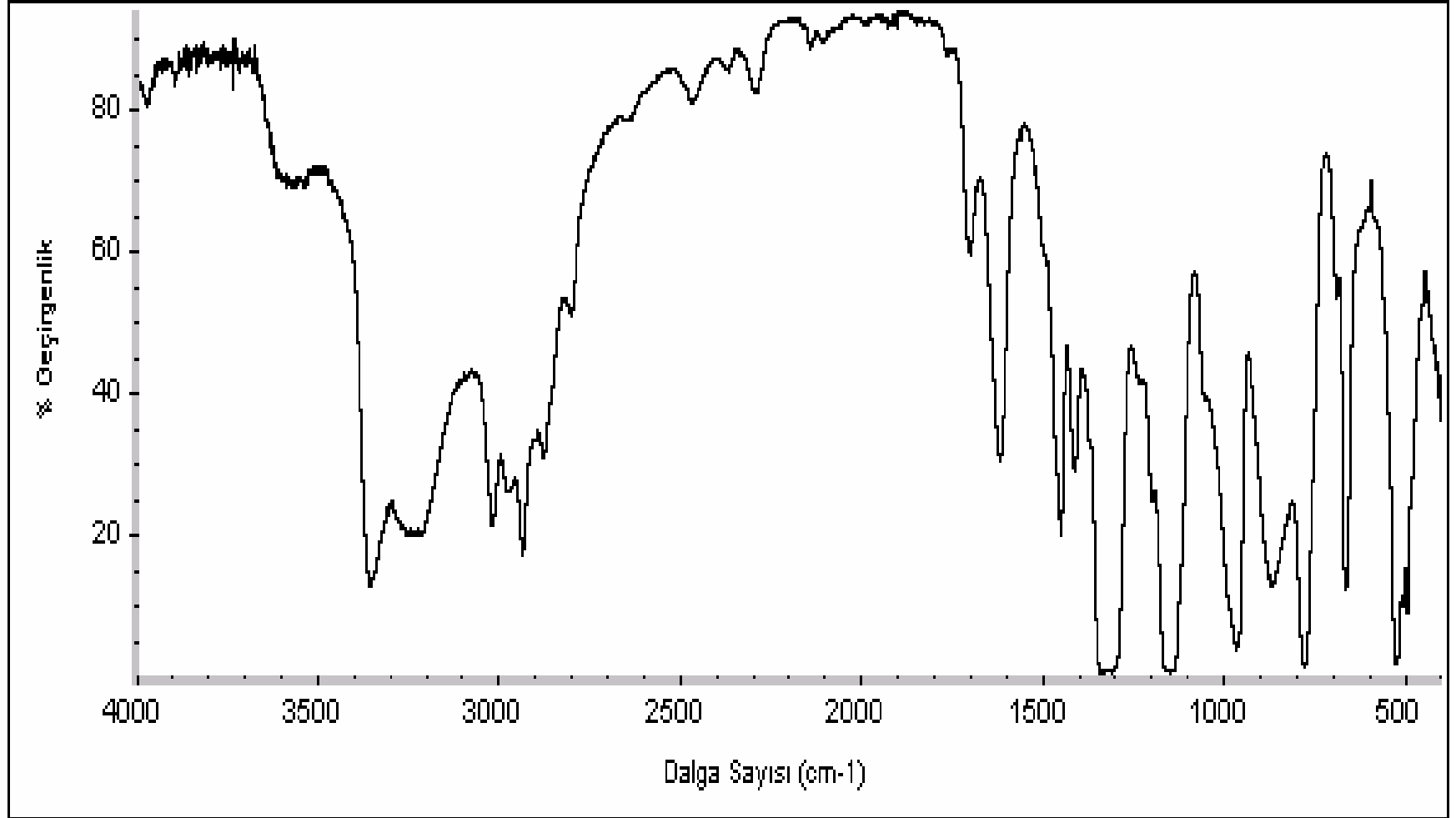


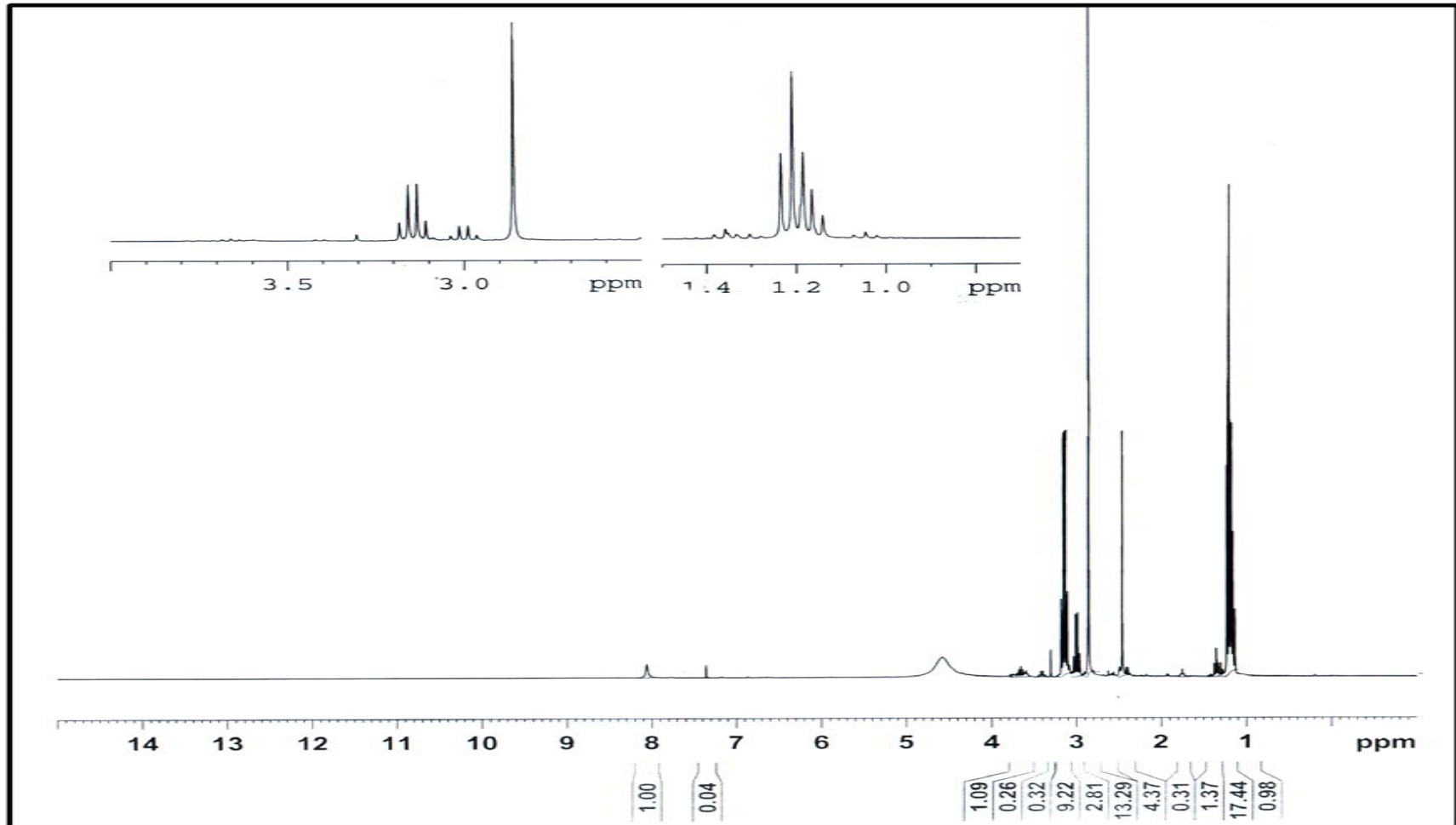
EK-2. Bileşik (1)'in ^{13}C -NMR Spektrumu

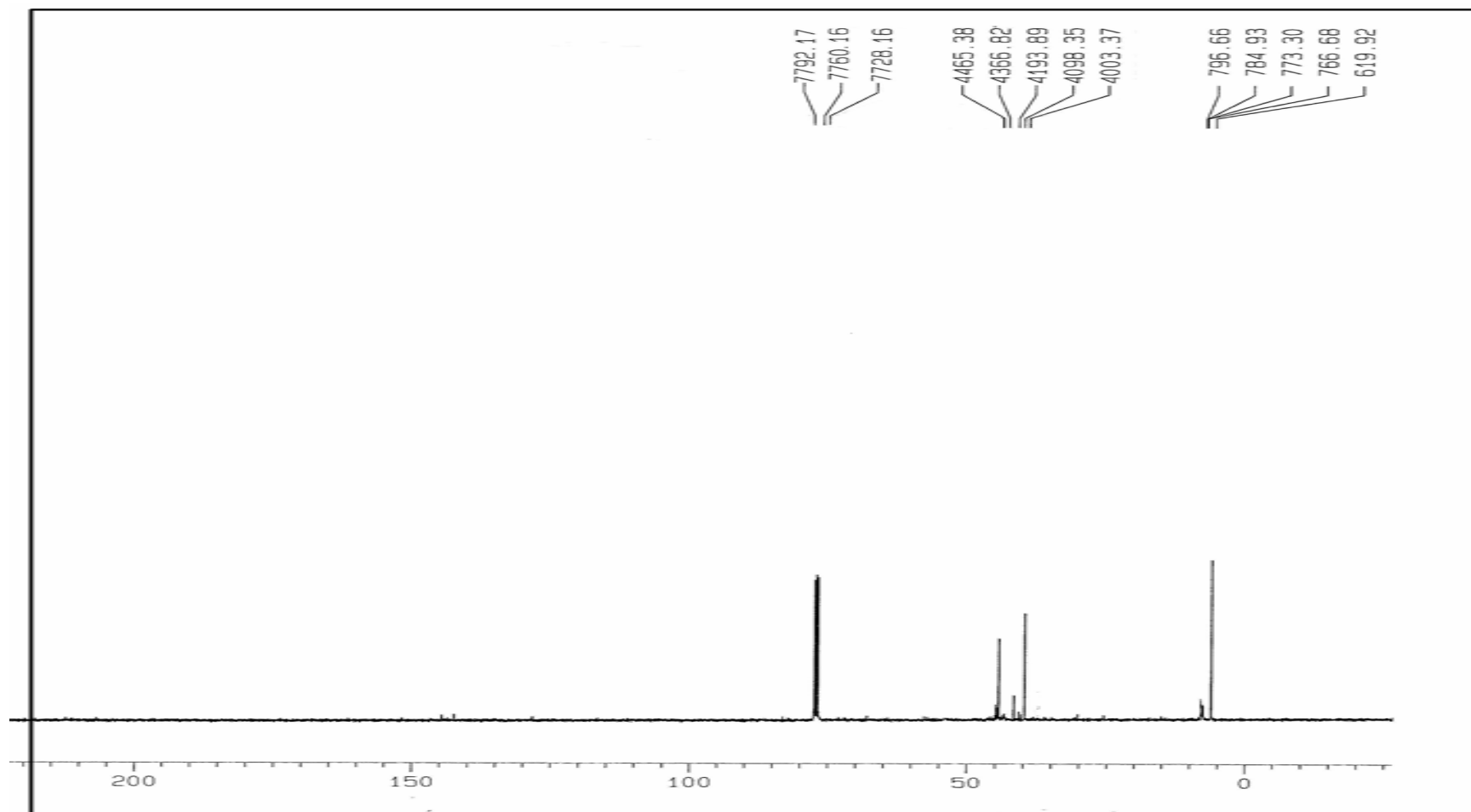
EK-3. Bileşik (1)'in Kütle Spektrumu



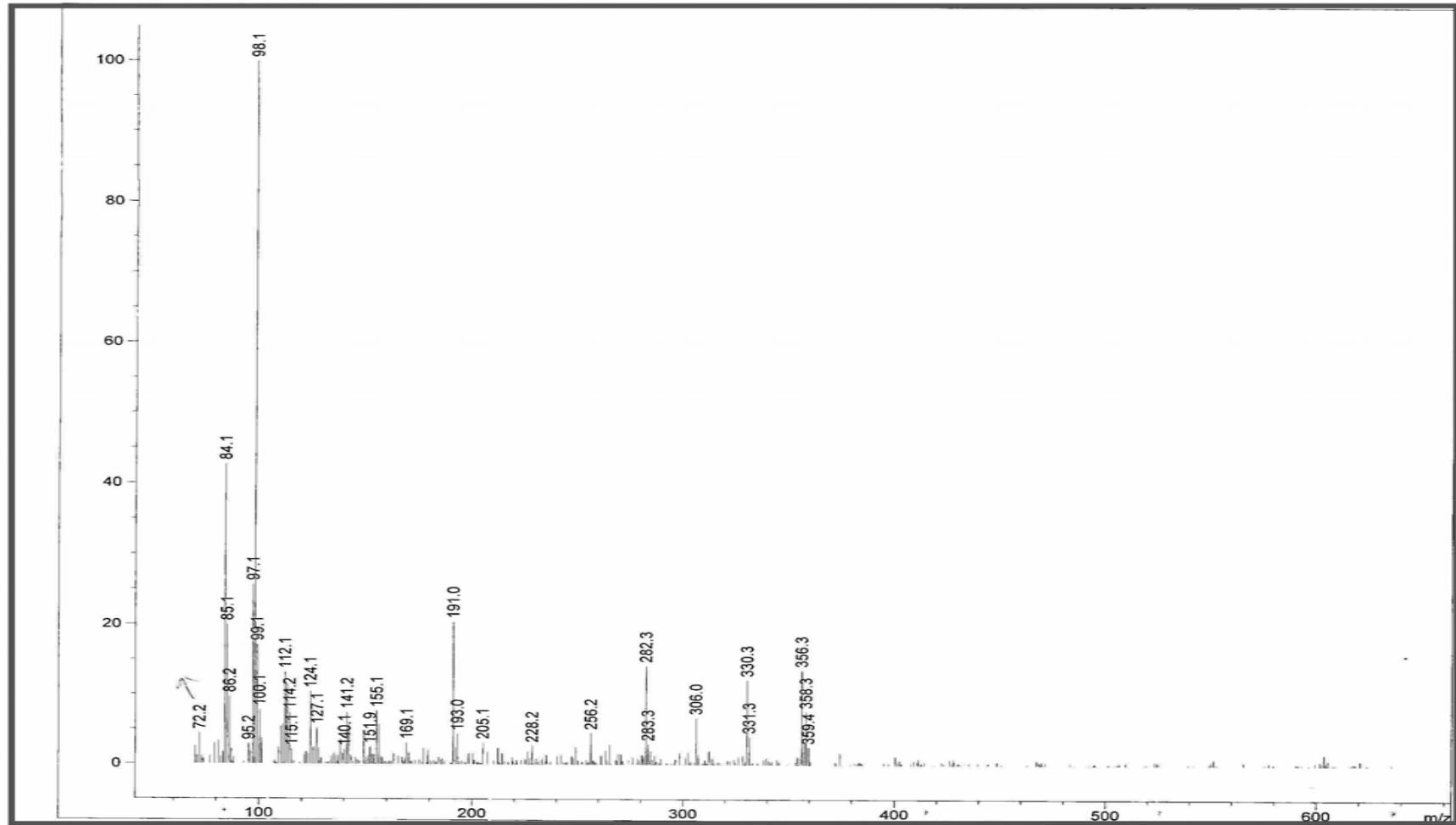
EK-4. Bileşik (1)'in FT-IR Spektrumu



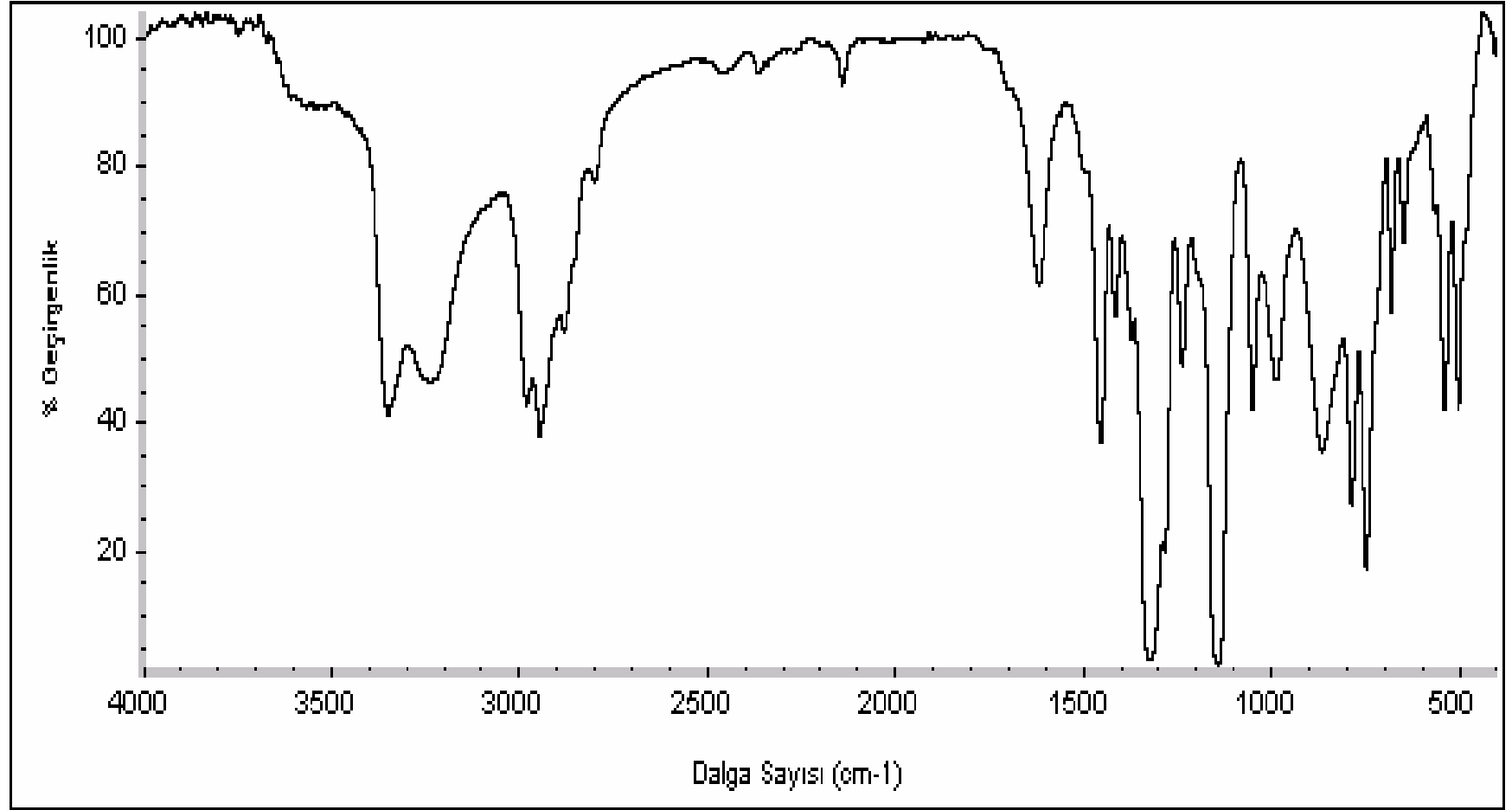
EK-5. Bileşik (2)'nin ^1H -NMR Spektrumu

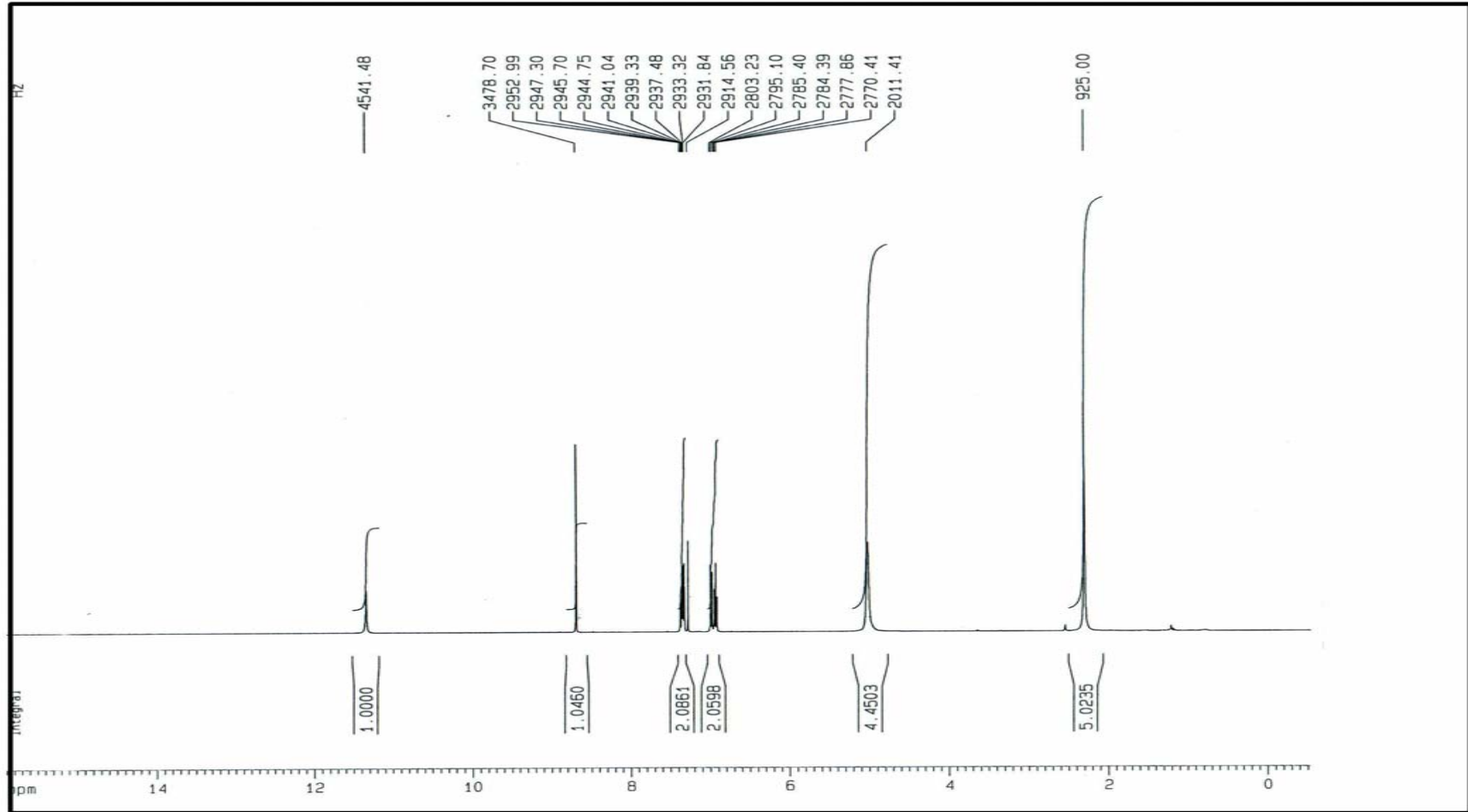
EK-6. Bileşik (2)'in ^{13}C -NMR Spektrumu

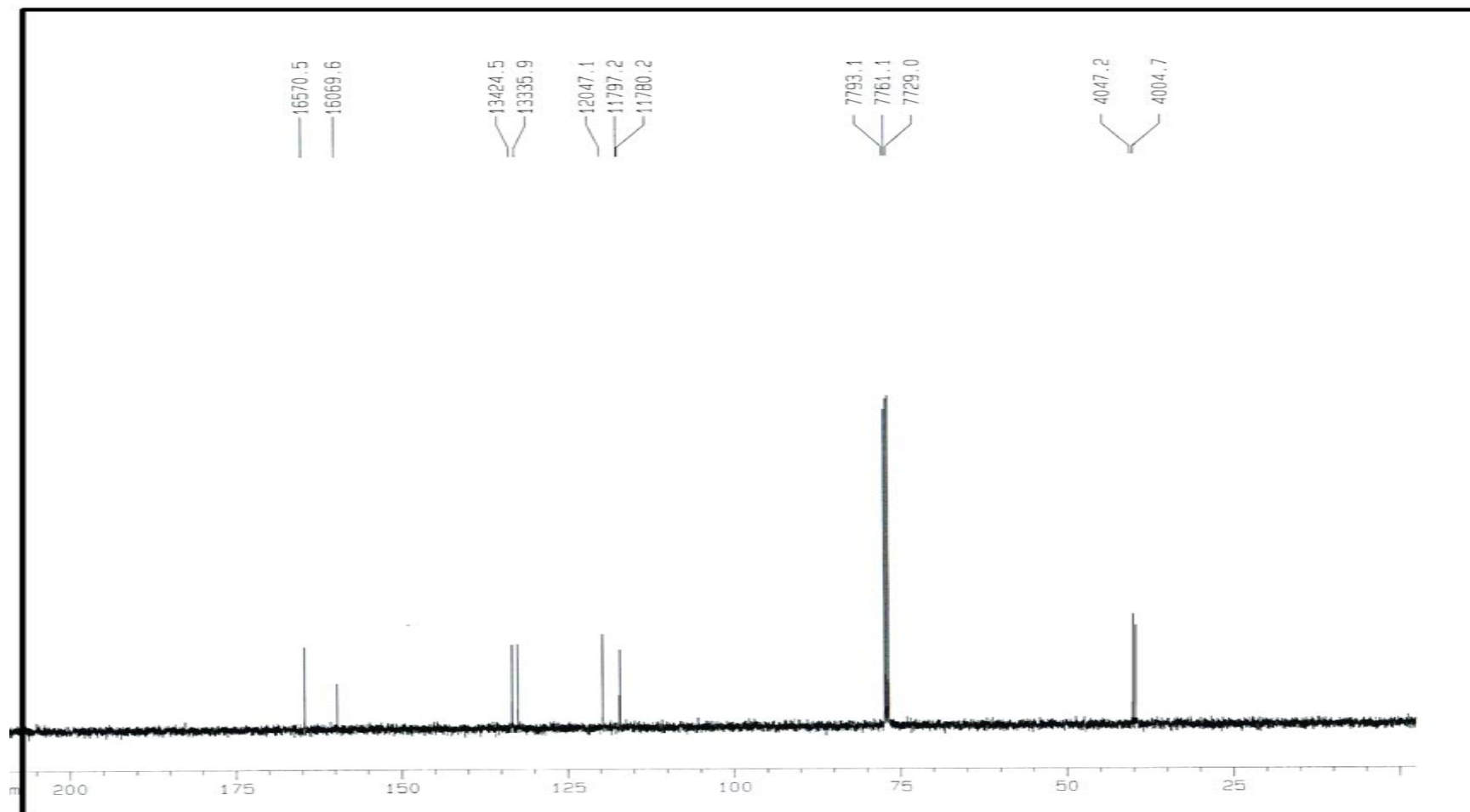
EK-7. Bileşik (2)'nin Kütle Spektrumu



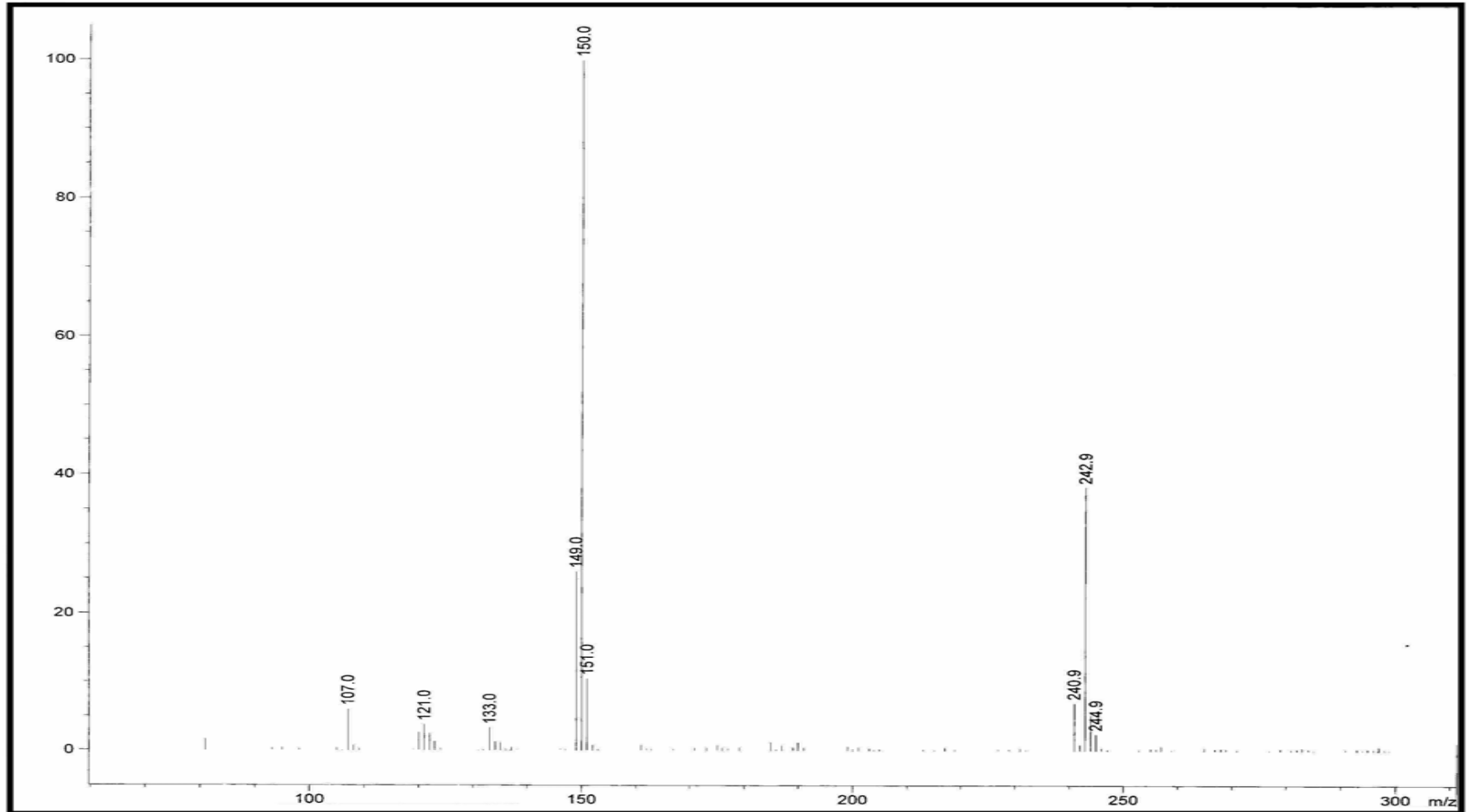
EK-8. Bileşik (2)'nin FT-IR Spektrumu



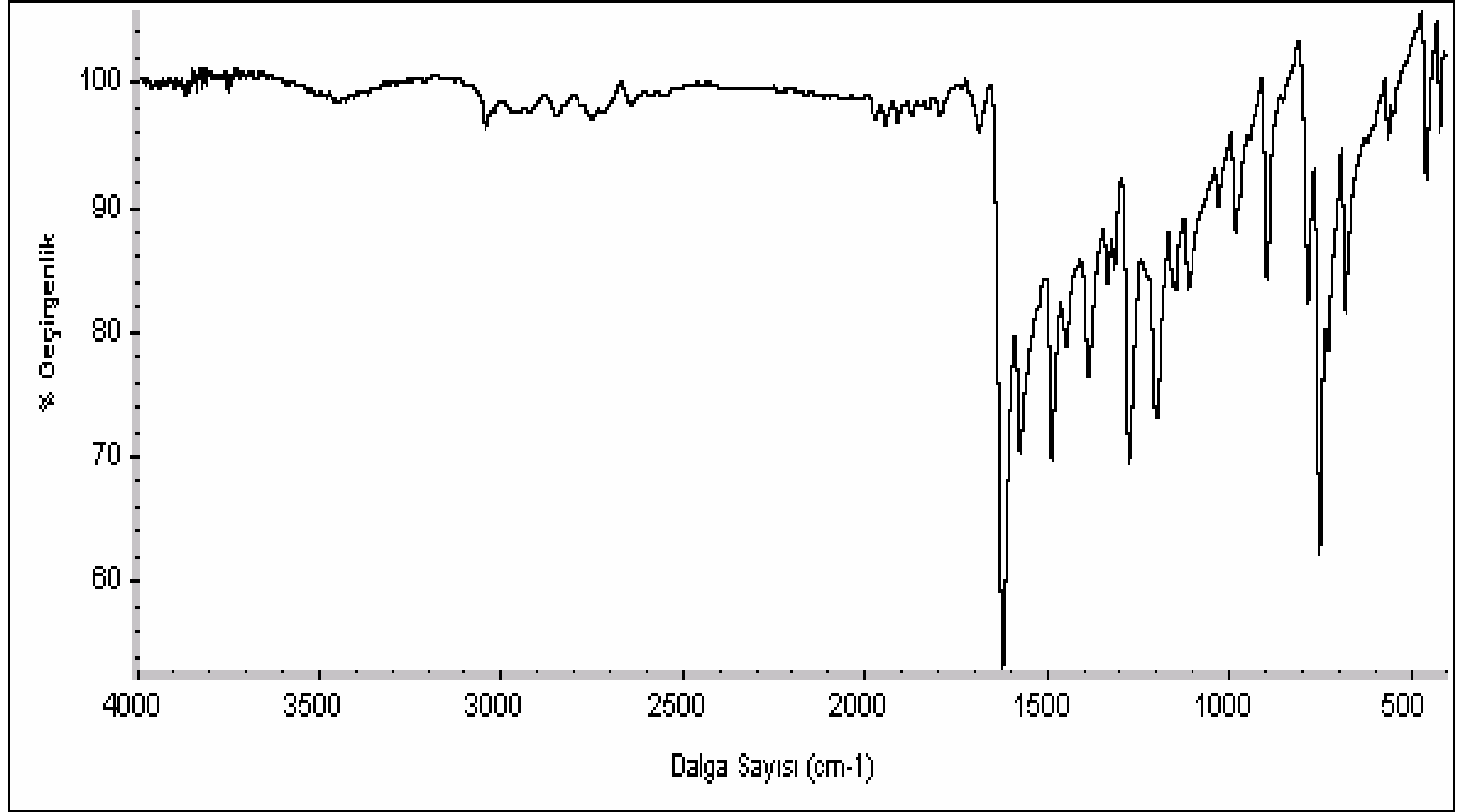
EK-9. Bileşik (3)'ün ^1H -NMR Spektrumu

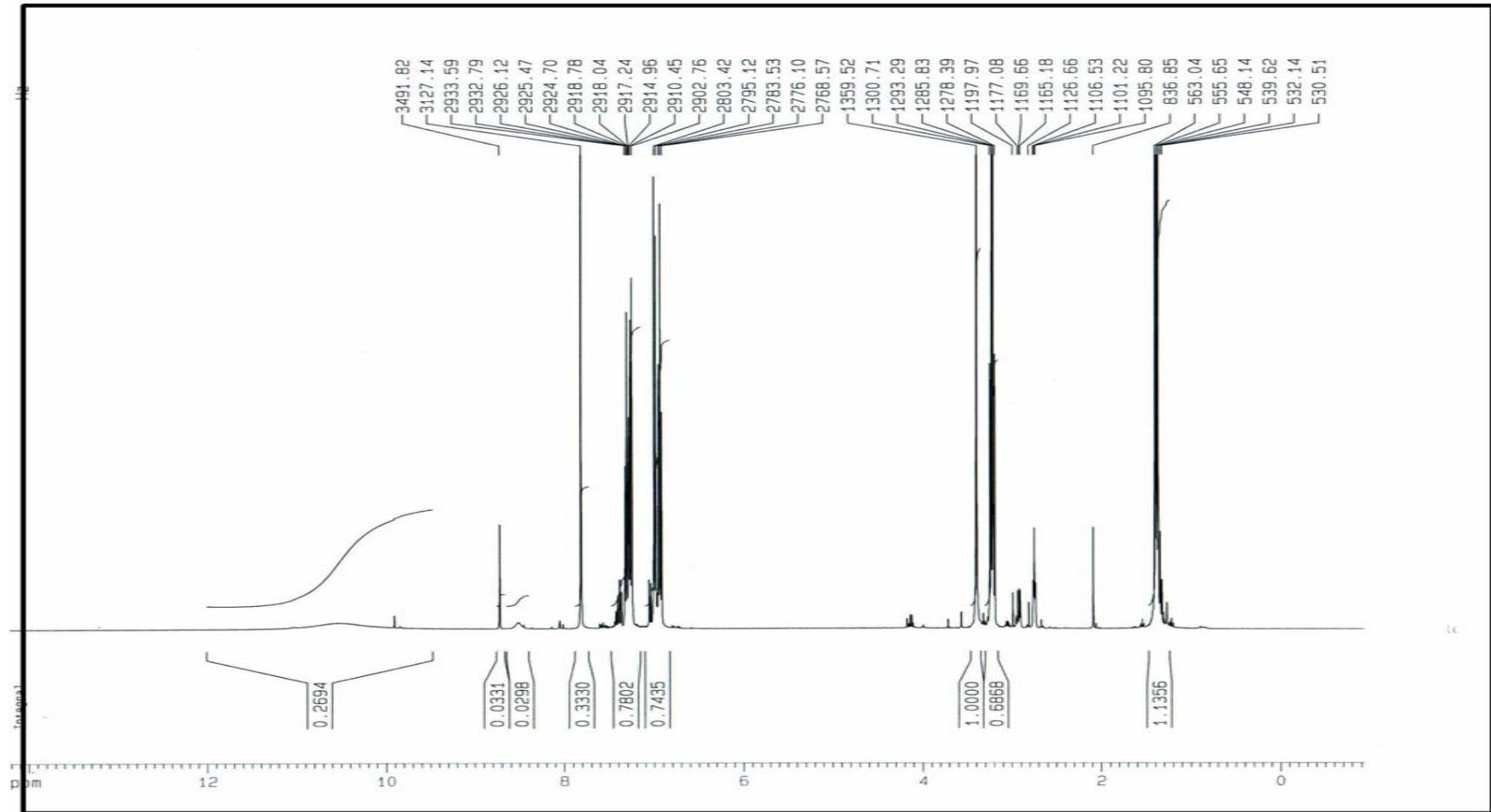
EK-10. Bileşik (3)'ün ^{13}C -NMR Spektrumu

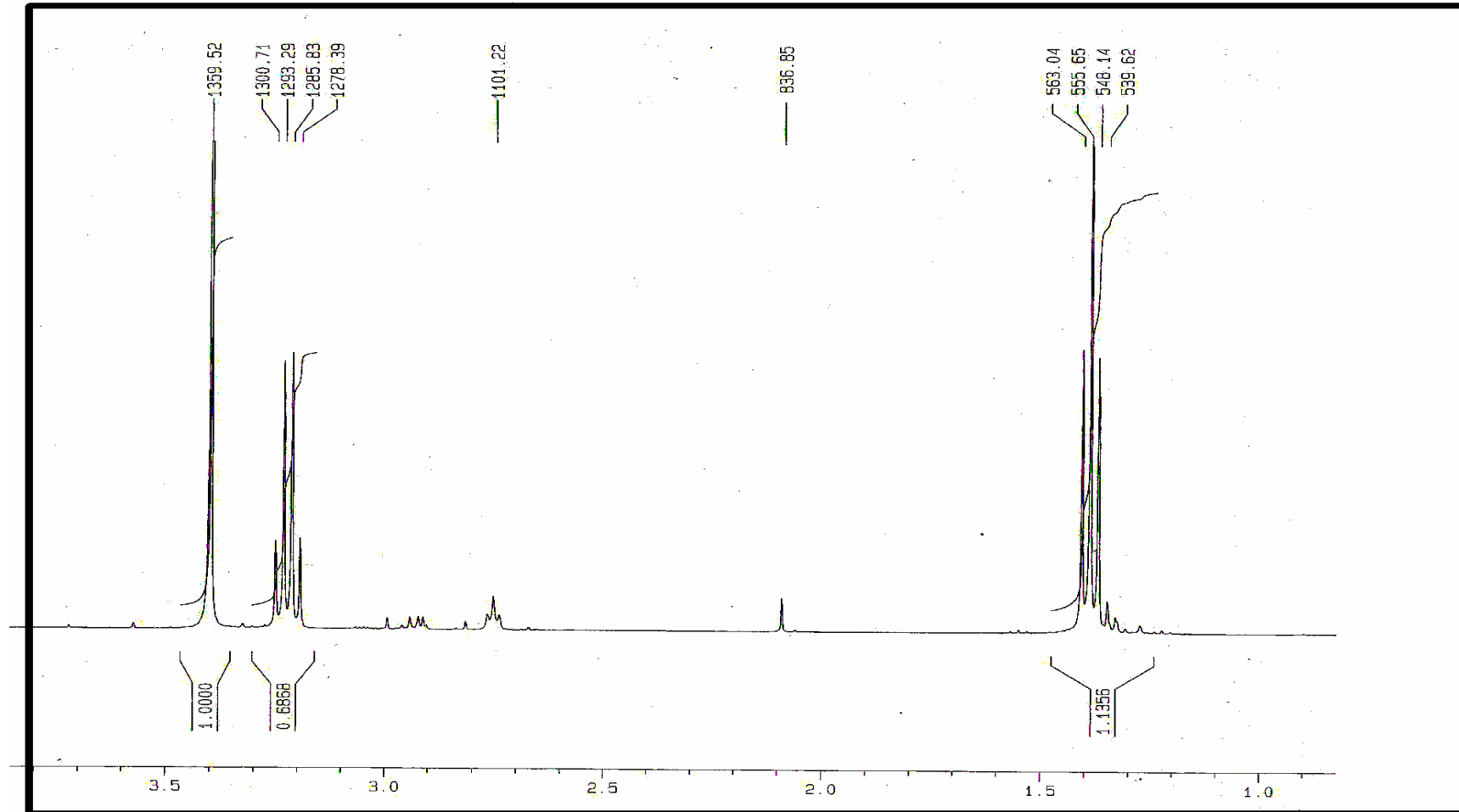
EK-11. Bileşik (3)'ün Kütlesi Spektrumu

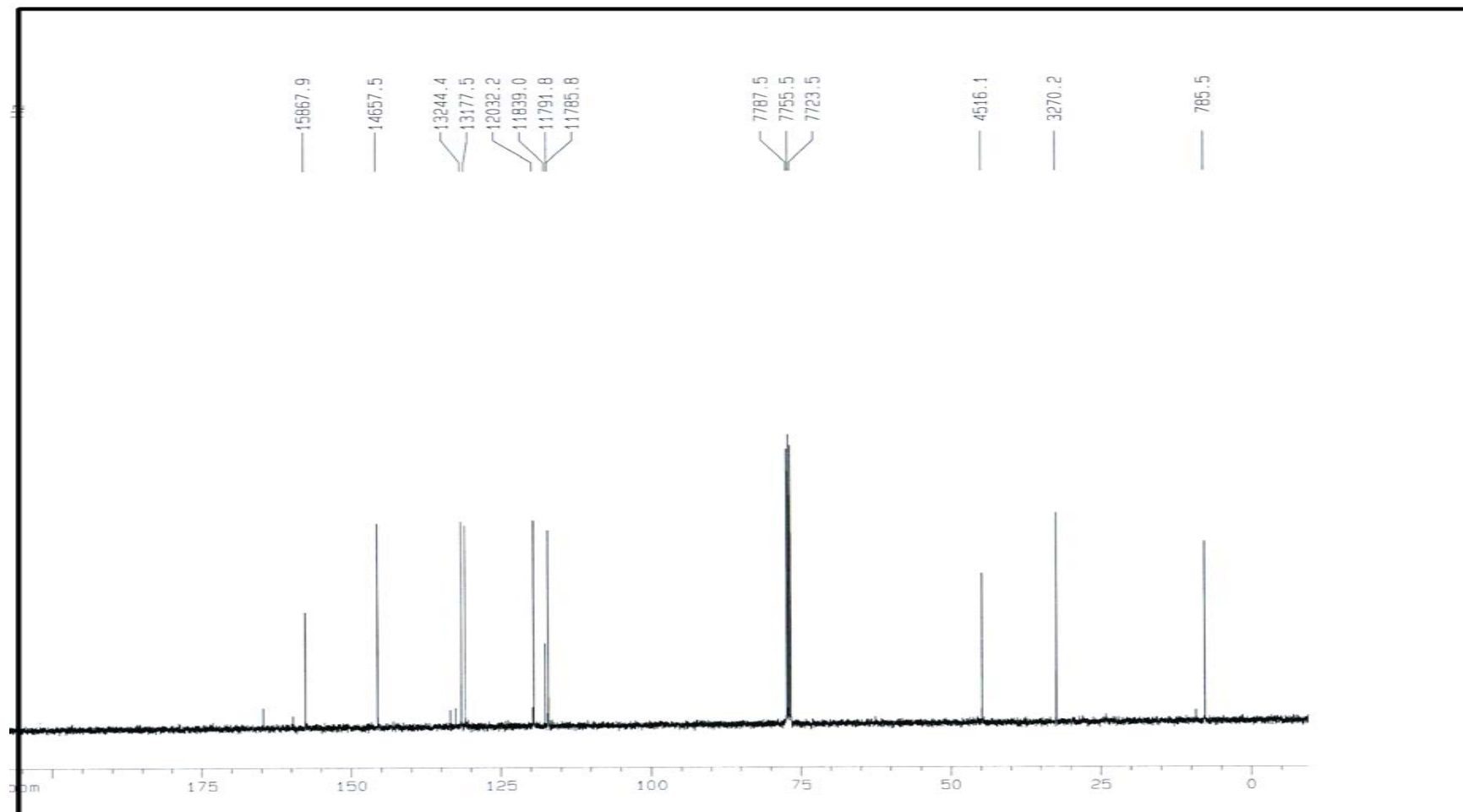


EK-12. Bileşik (3)'ün FT-IR Spektrumu

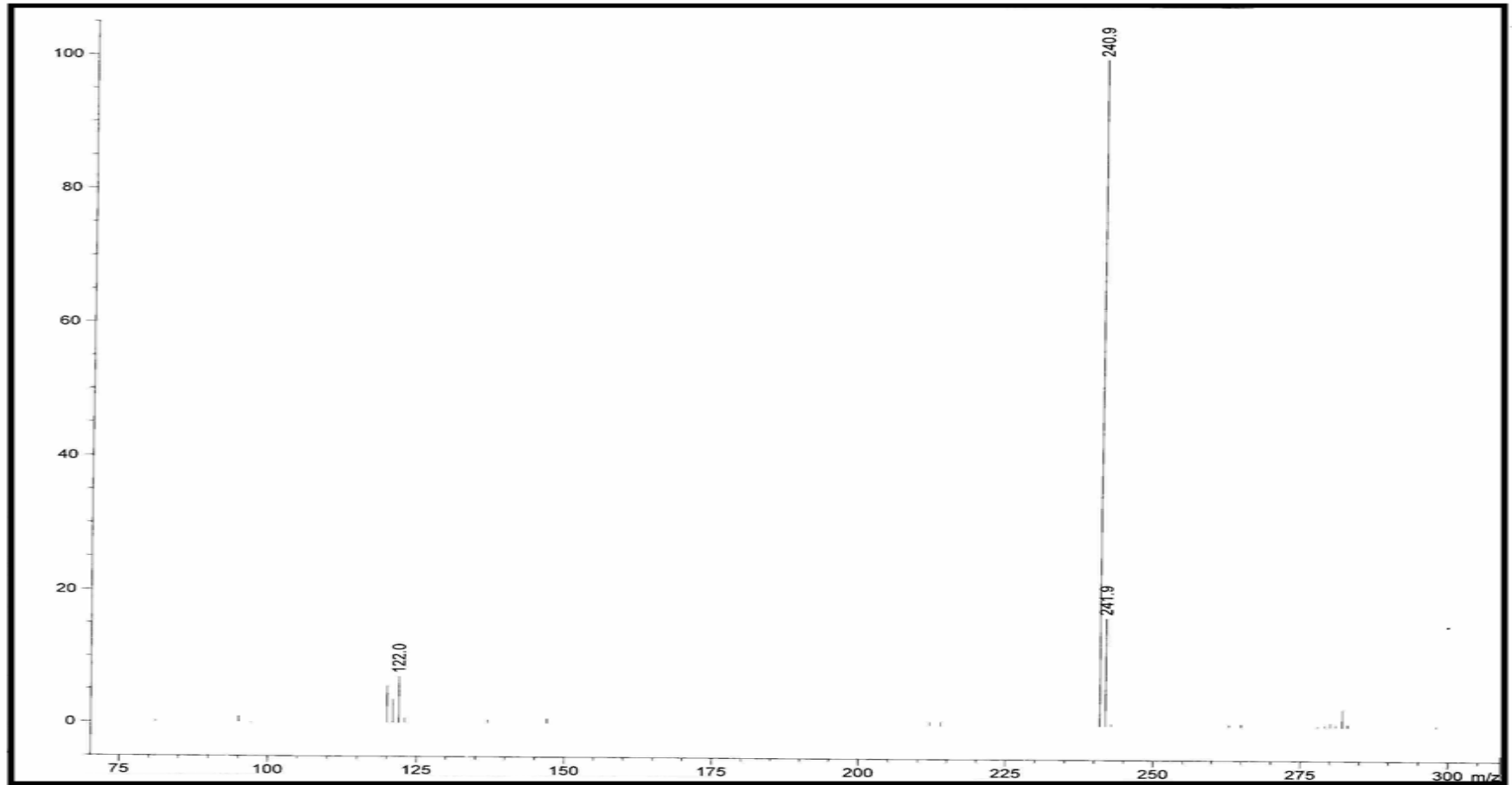


EK-13. Bileşik (4)'ün ^1H -NMR Spektrumu

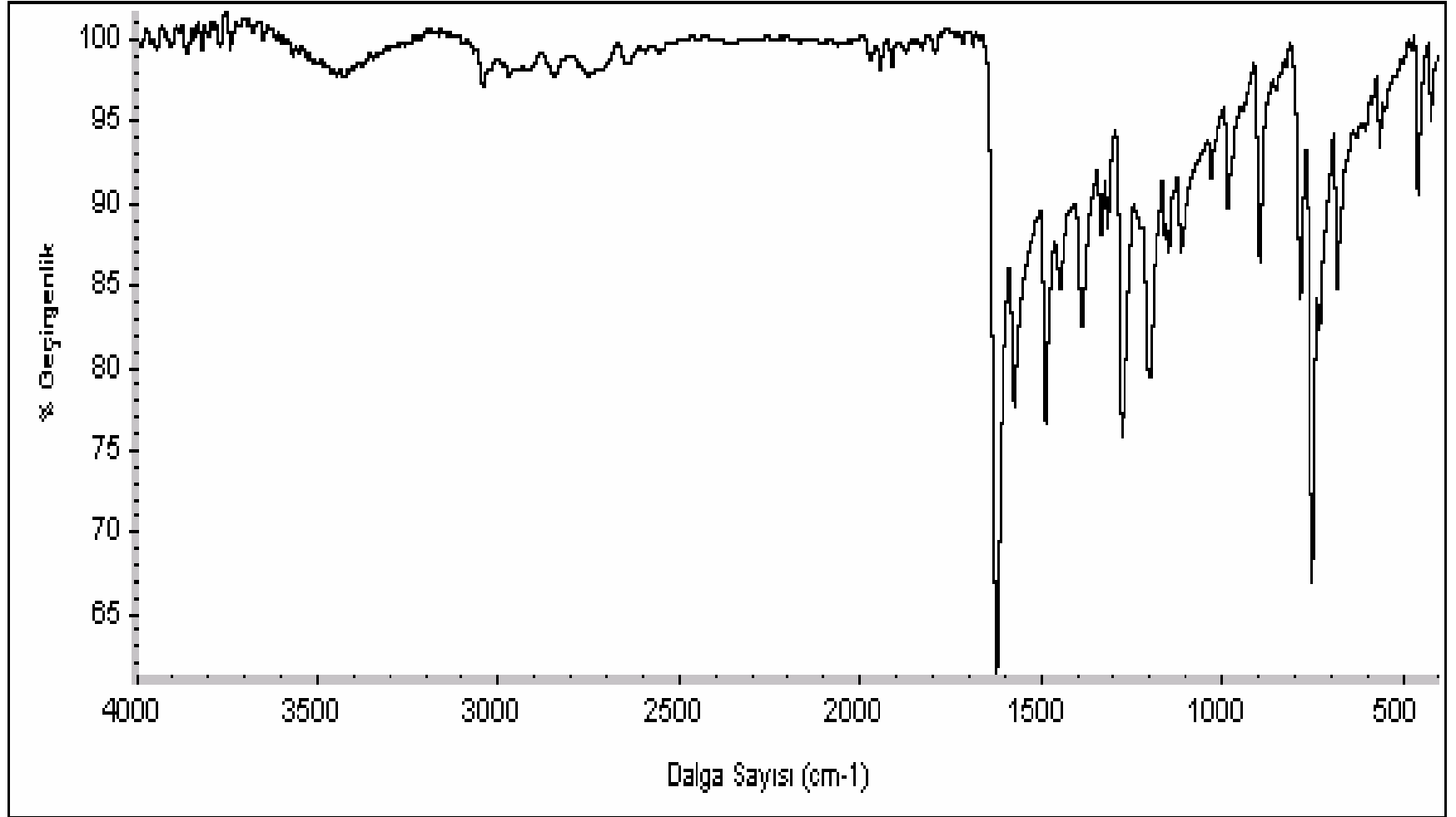
EK-13. (Devam) Bileşik (4)'ün ^1H -NMR Spektrumu

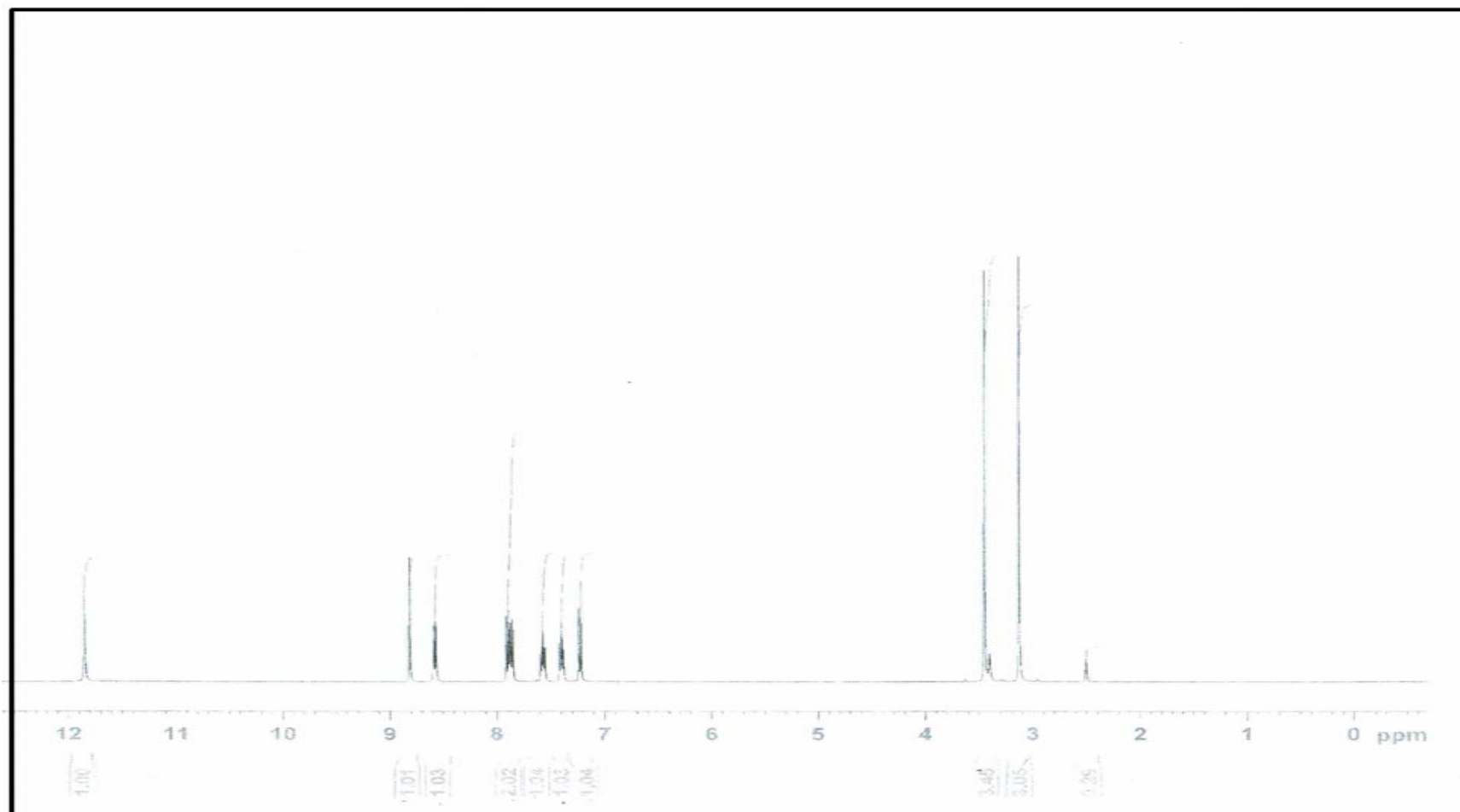
EK-14. Bileşik (4)'ün ^{13}C -NMR Spektrumu

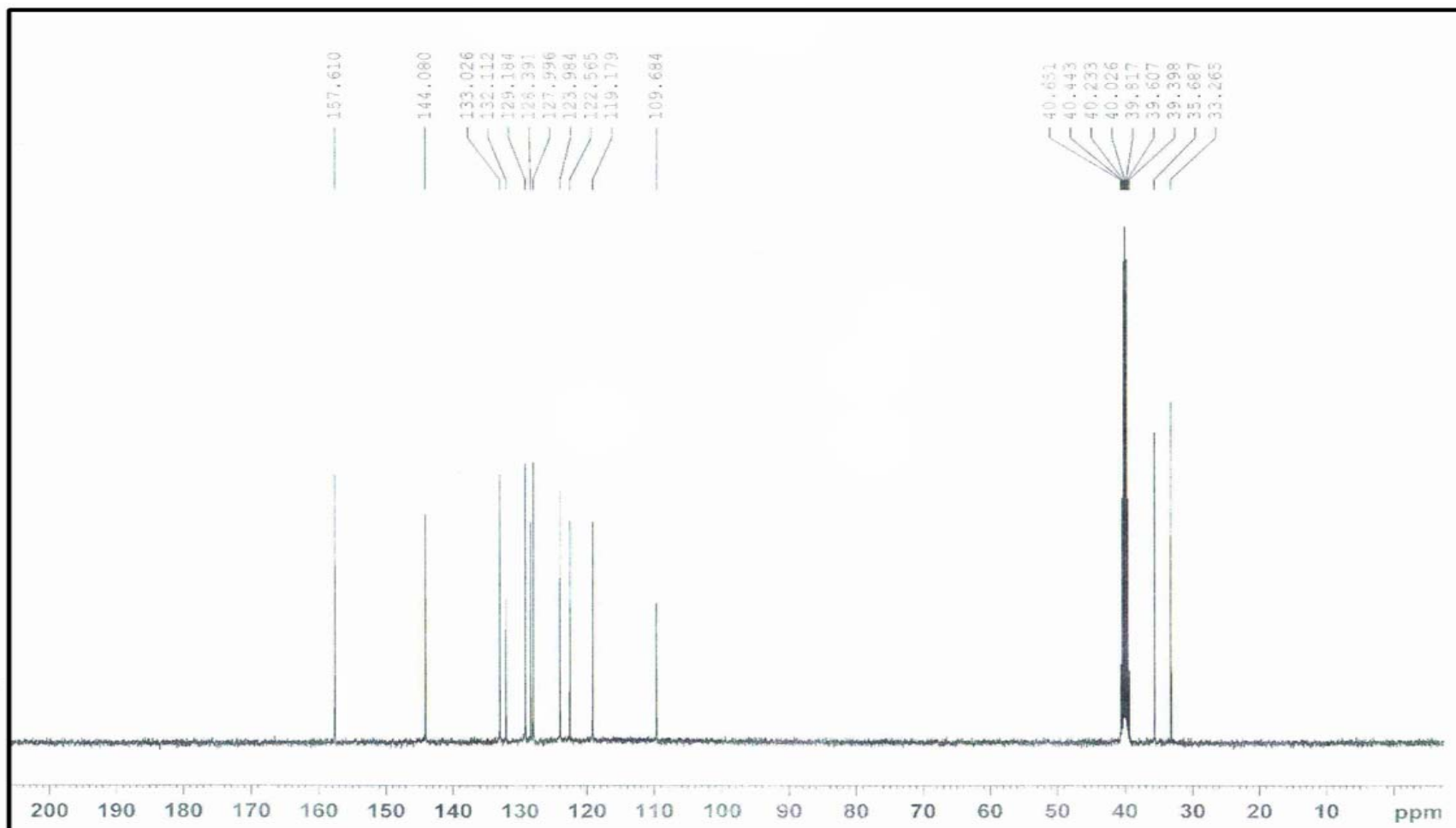
EK-15. Bileşik (4)'ün Kütlespektrumu



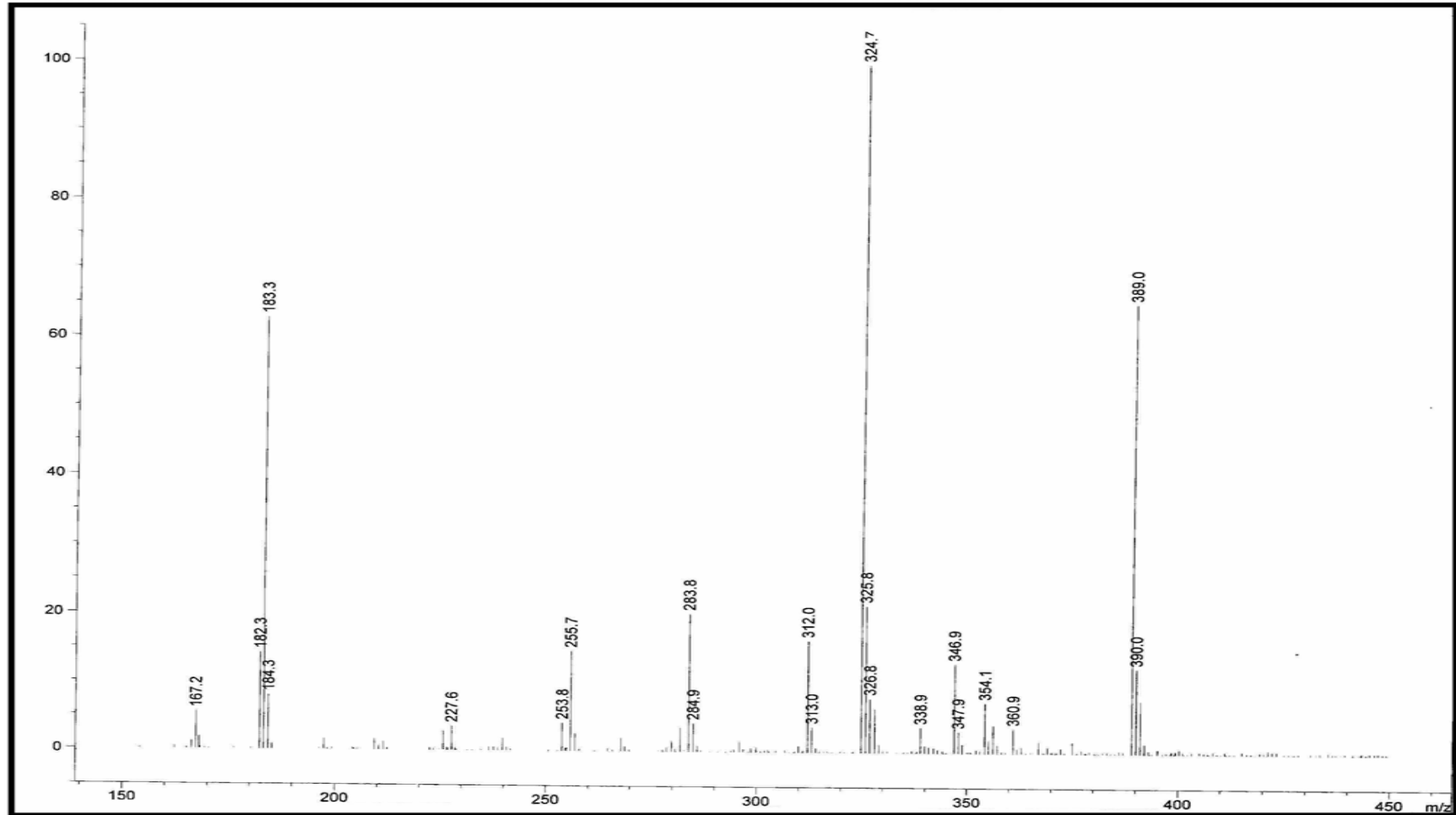
EK-16. Bileşik (4)'ün FT-IR Spektrumu



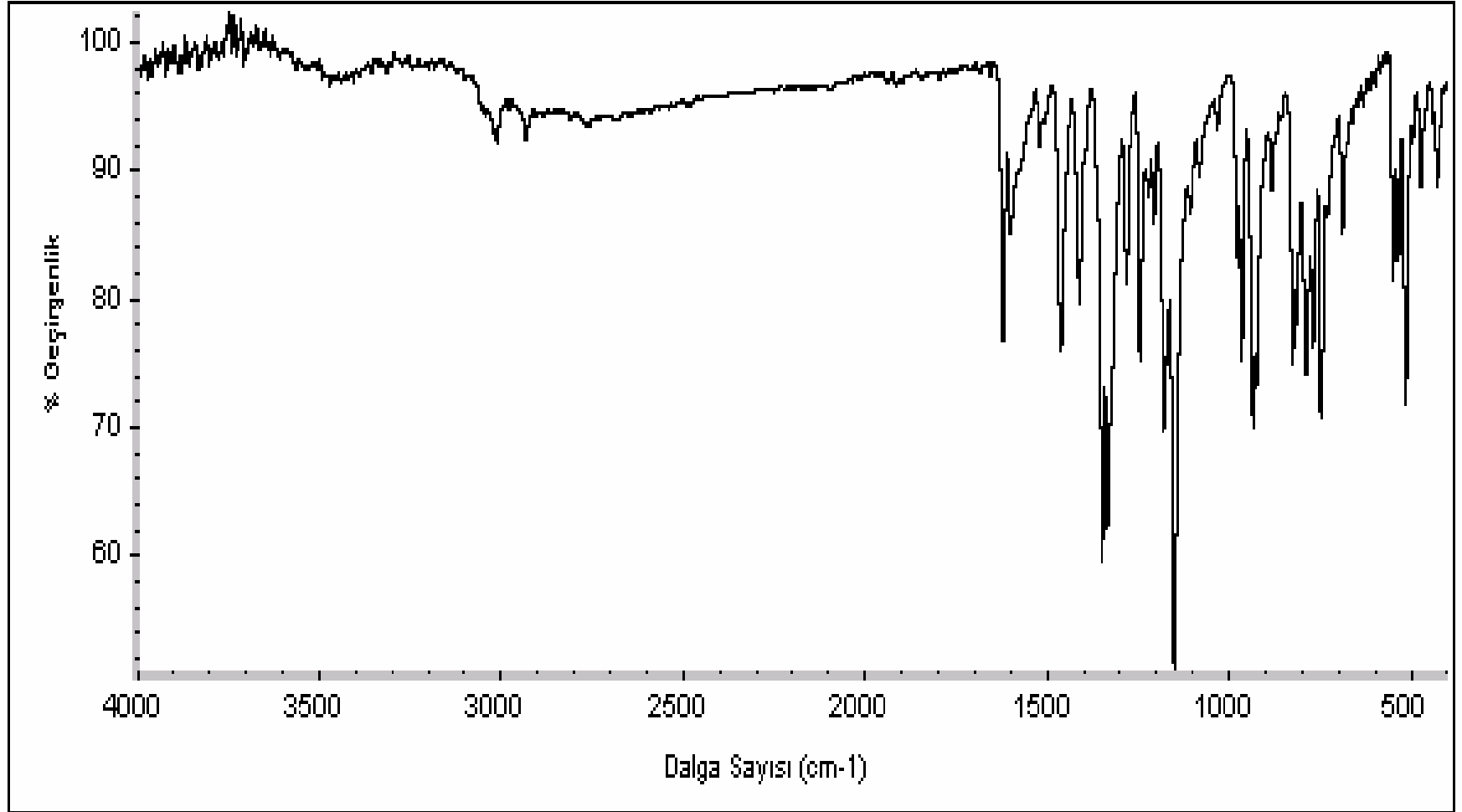
EK-17. Bileşik (5)'in ^1H -NMR Spektrumu

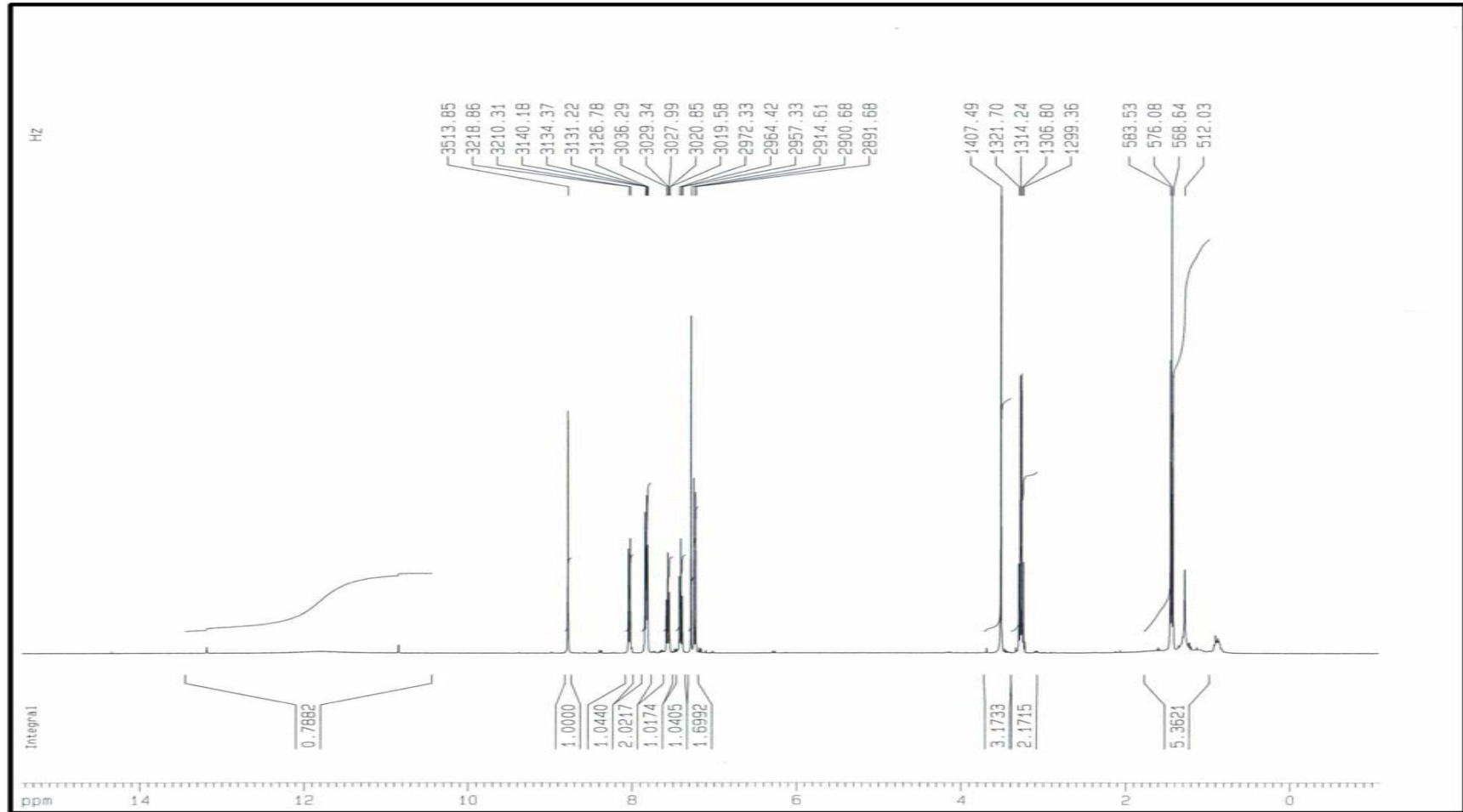
EK-18. Bileşik (5)'in ^{13}C -NMR Spektrumu

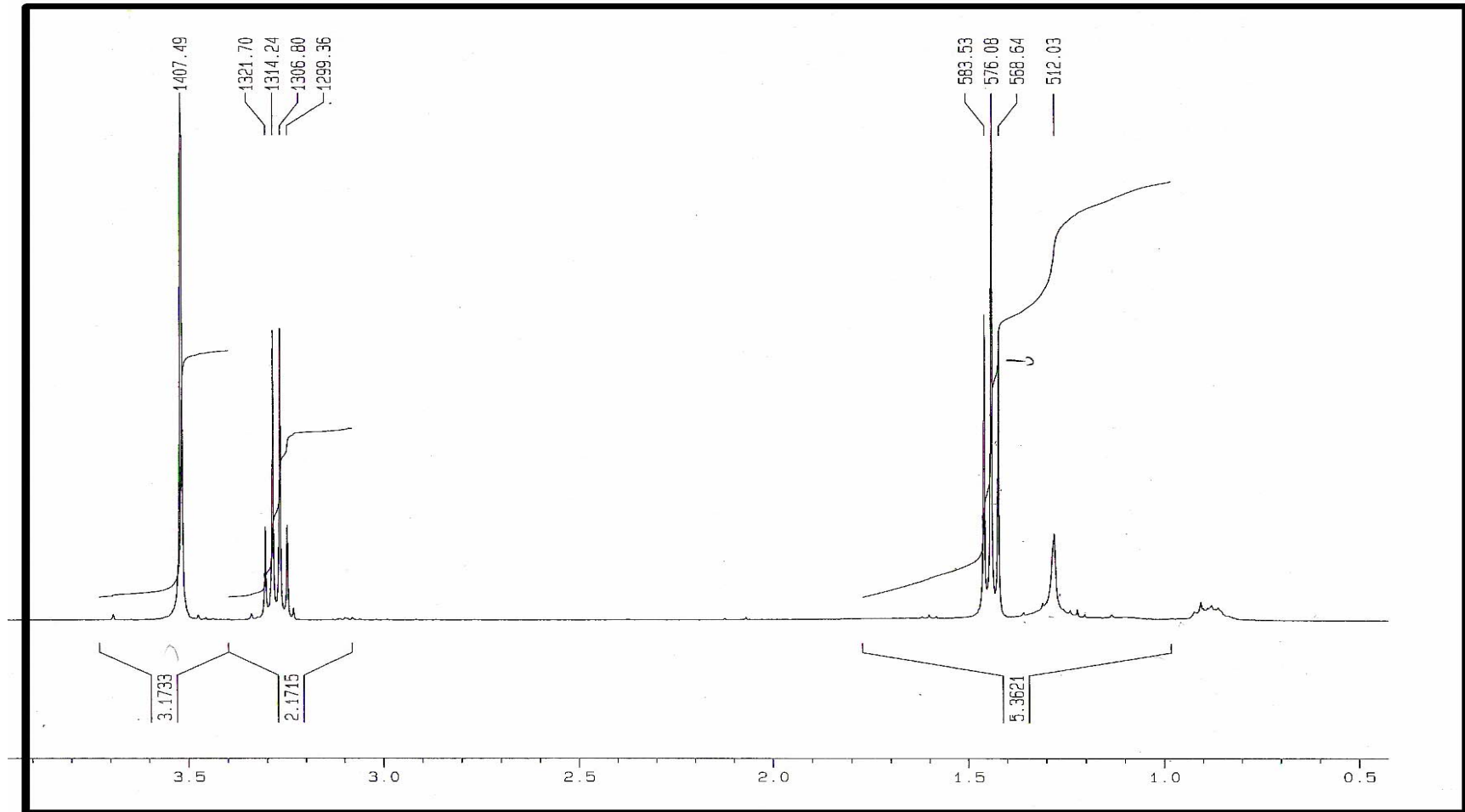
EK-19. Bileşik (5)'in Kütle Spektrumu

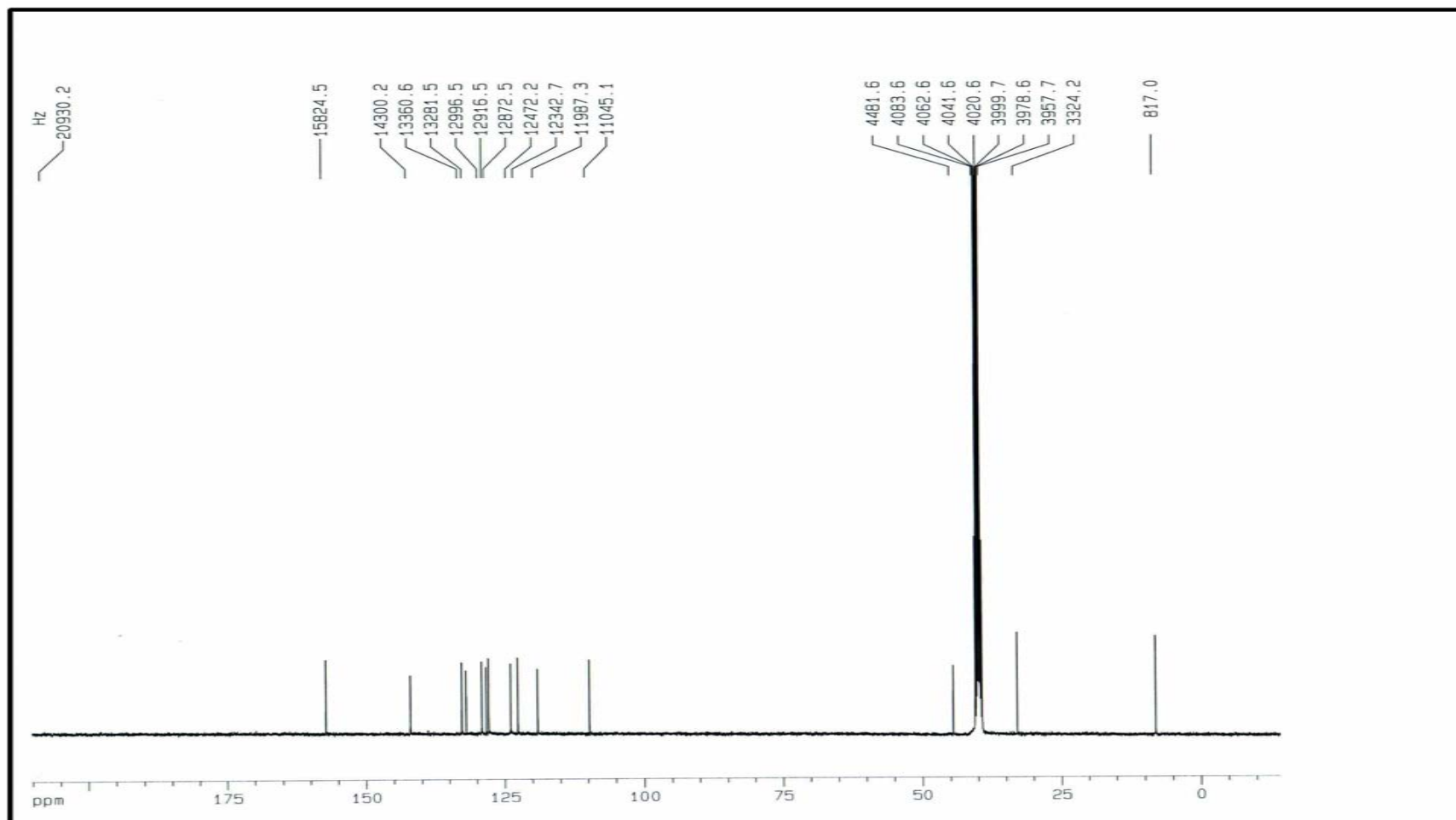


EK-20. Bileşik (5)'in FT-IR Spektrumu

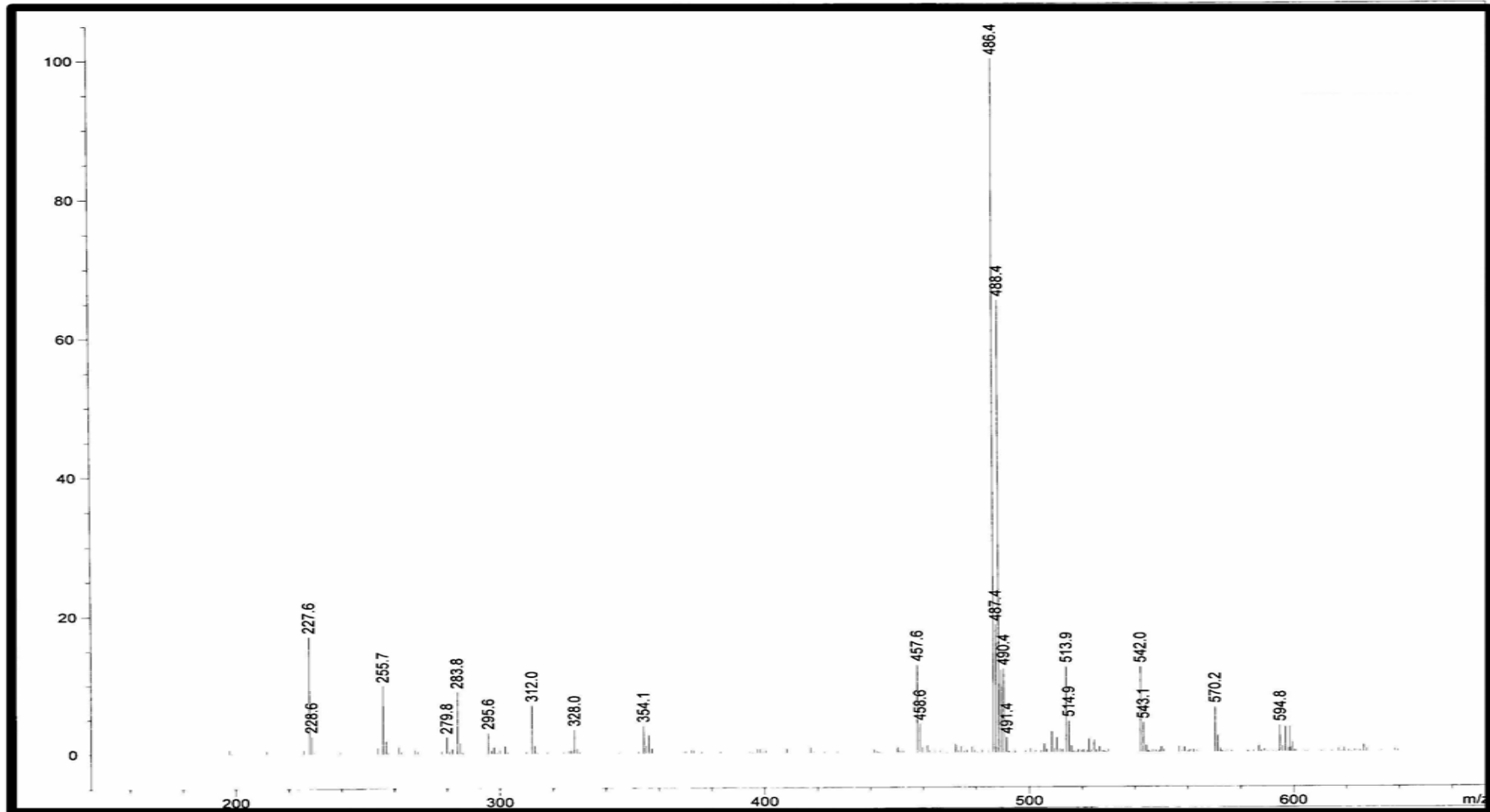


EK-21. Bileşik (6)'nın ^1H -NMR Spektrumu

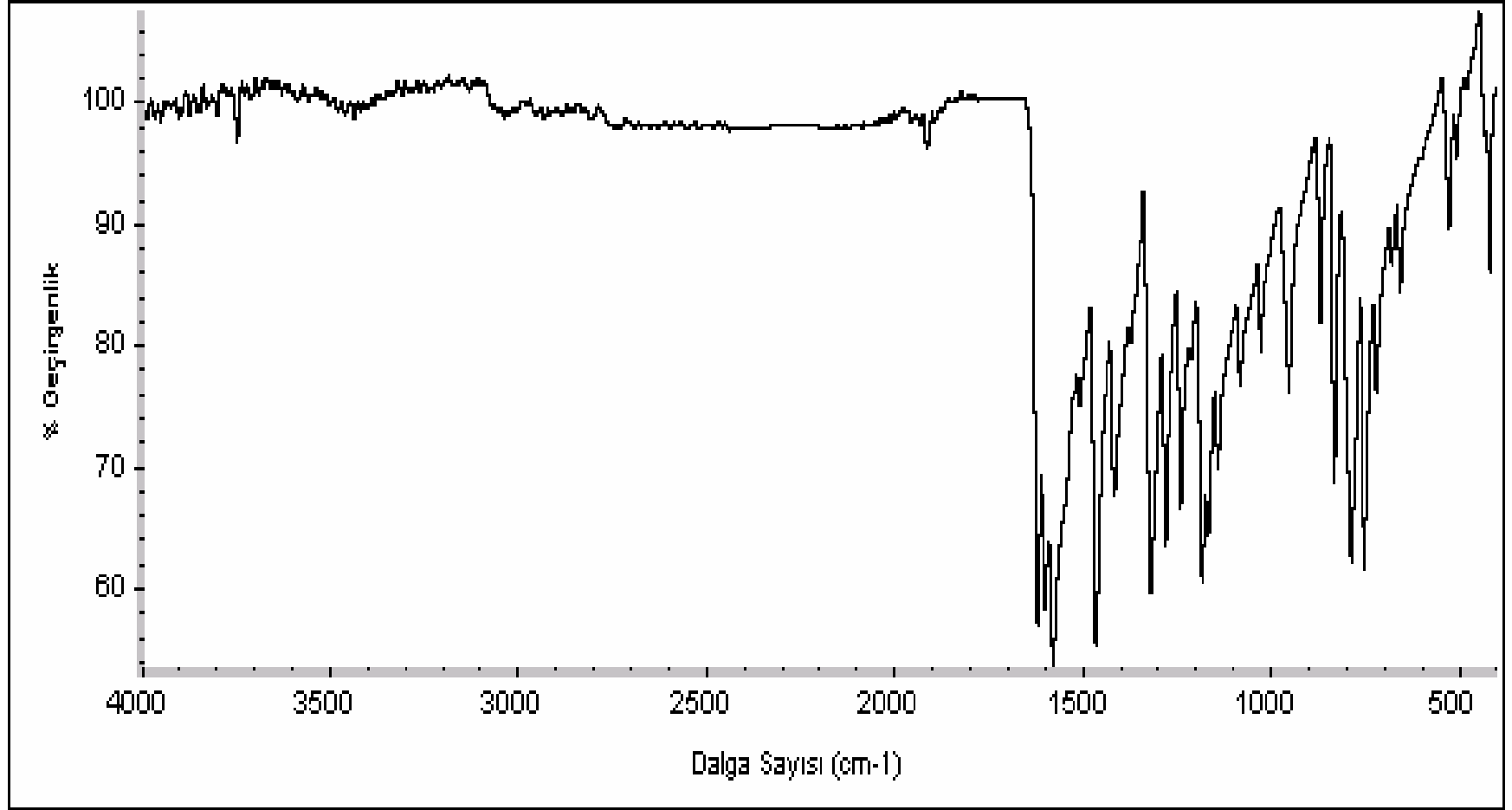
EK-21. (Devam) Bileşik (6)'nın ^1H -NMR Spektrumu

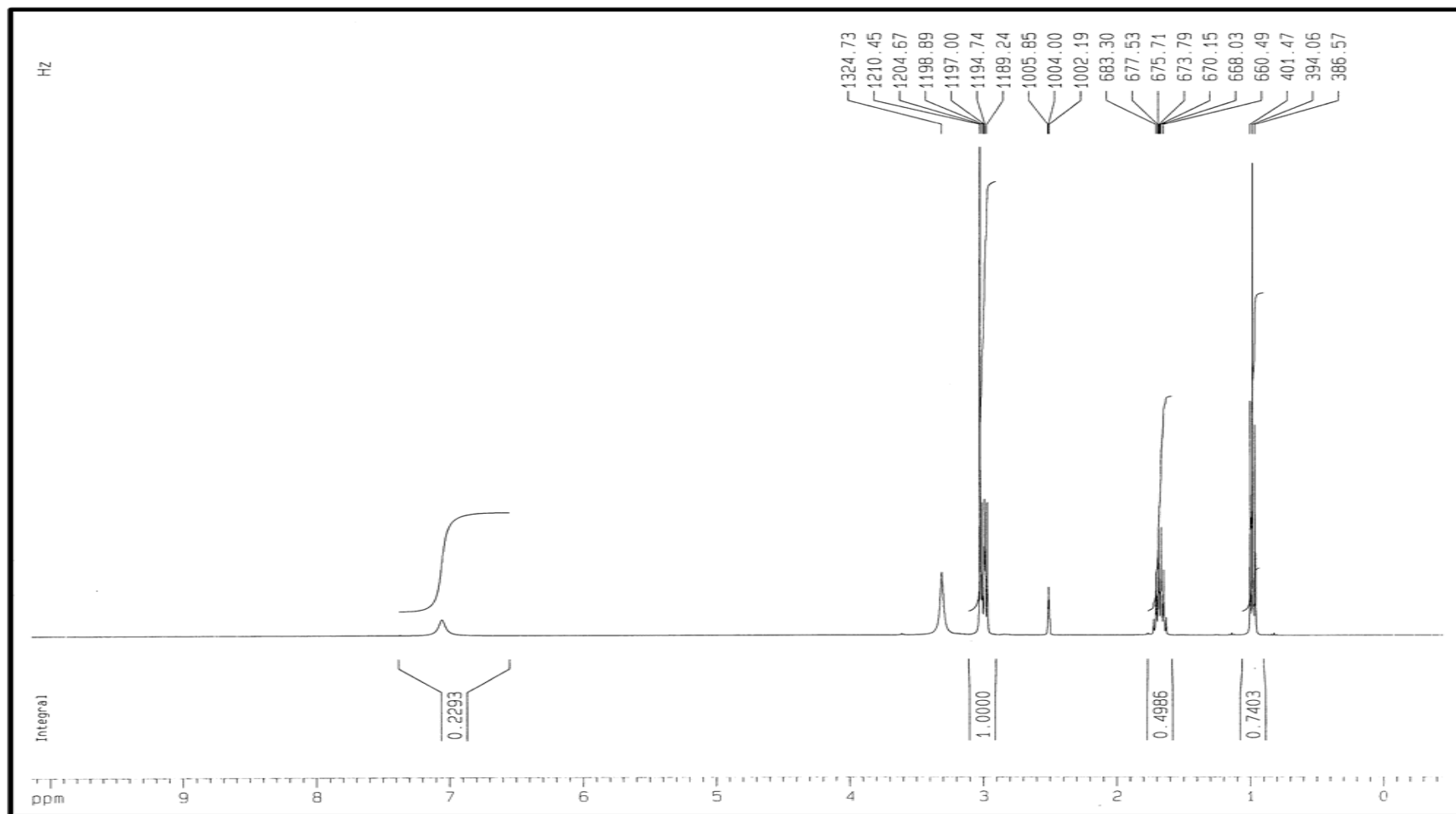
EK-22. Bileşik (6)'nın ^{13}C -NMR Spektrumu

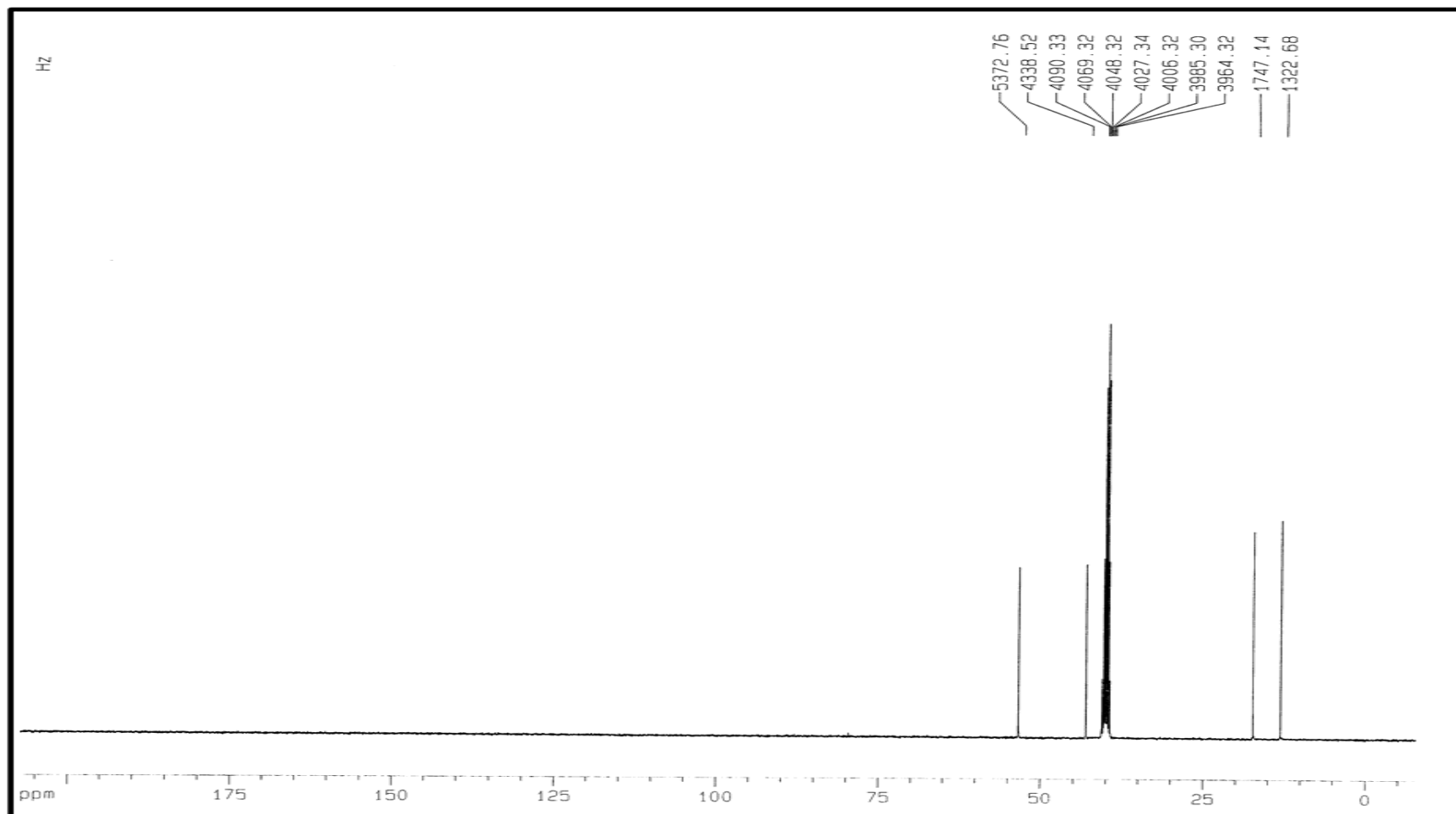
EK-23. Bileşik (6)'nın Kütle Spektrumu



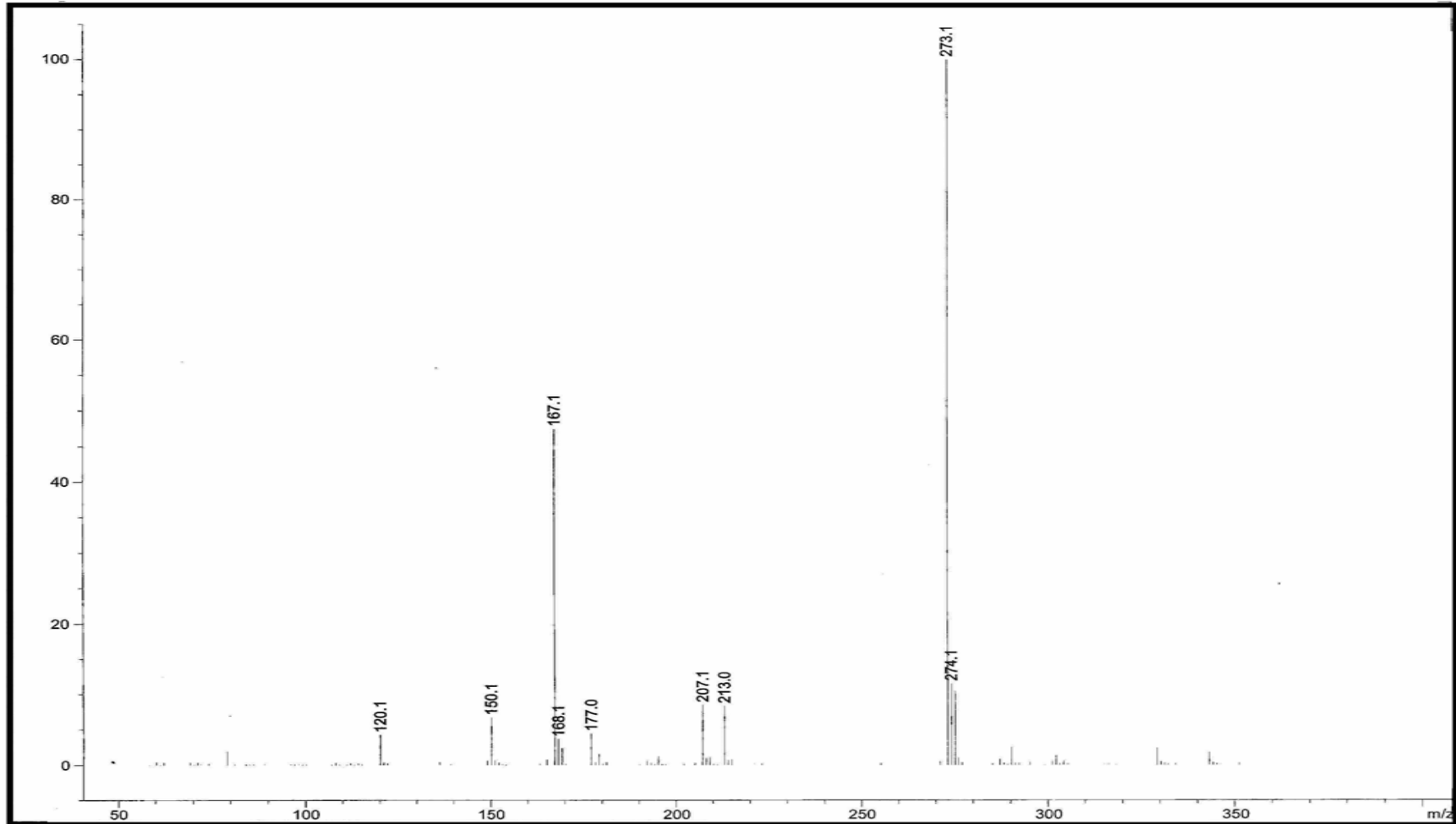
EK-24. Bileşik (6)'ın FT-IR Spektrumu



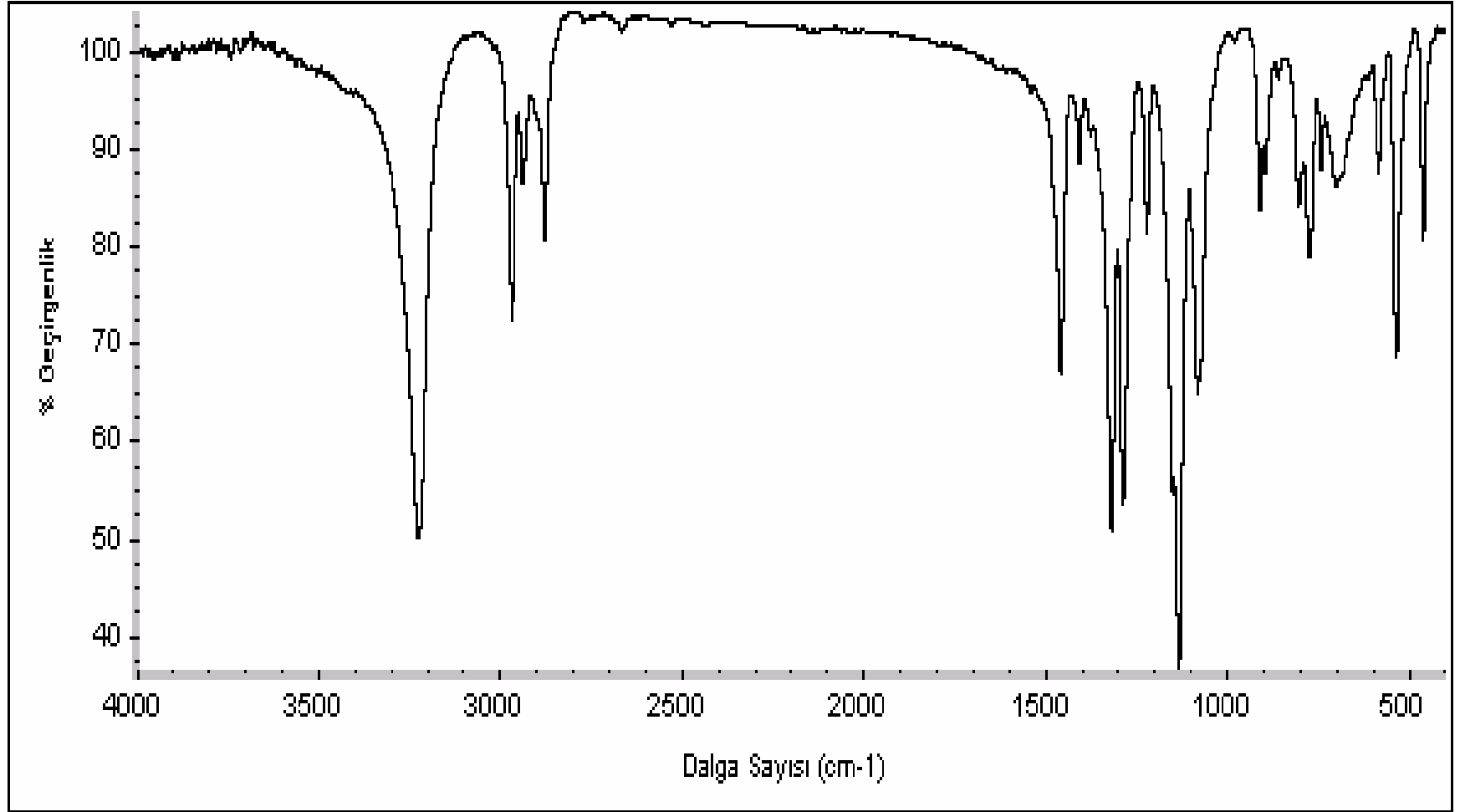
EK-25. Bileşik (7)'nin ^1H -NMR Spektrumu

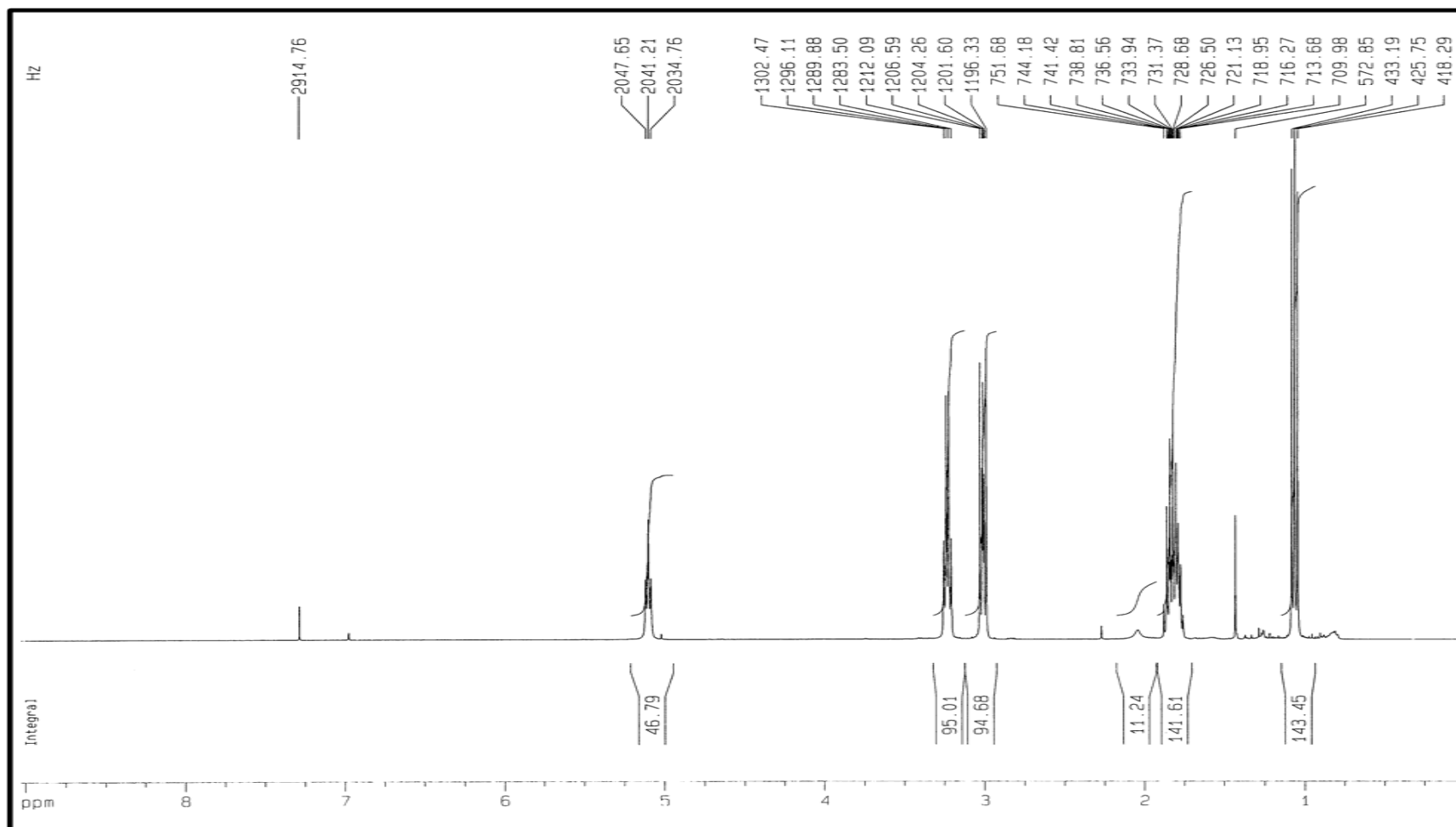
EK-26. Bileşik (7)'nin ^{13}C -NMR Spektrumu

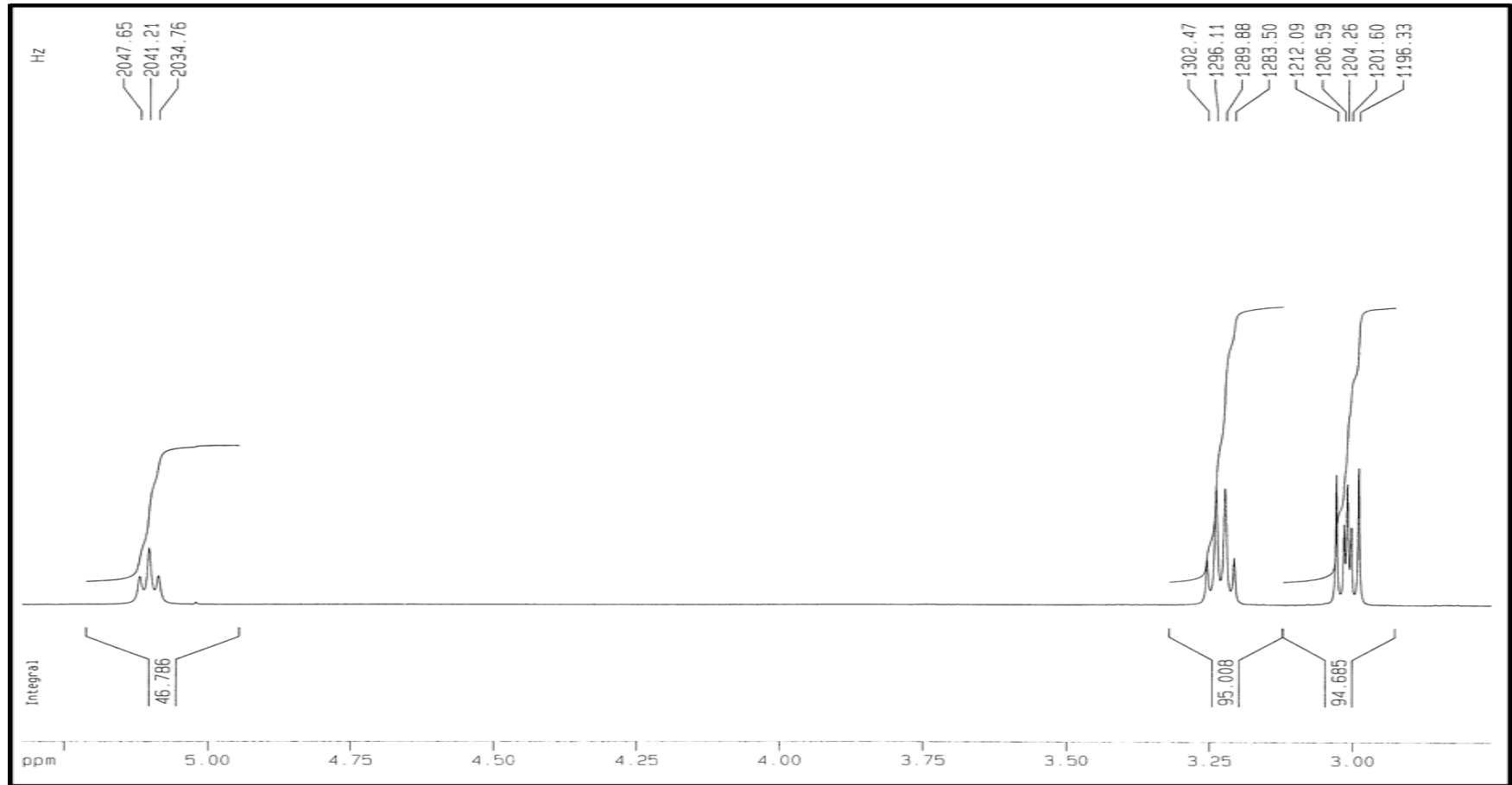
EK-27. Bileşik (7)'nin Kütle Spektrumu

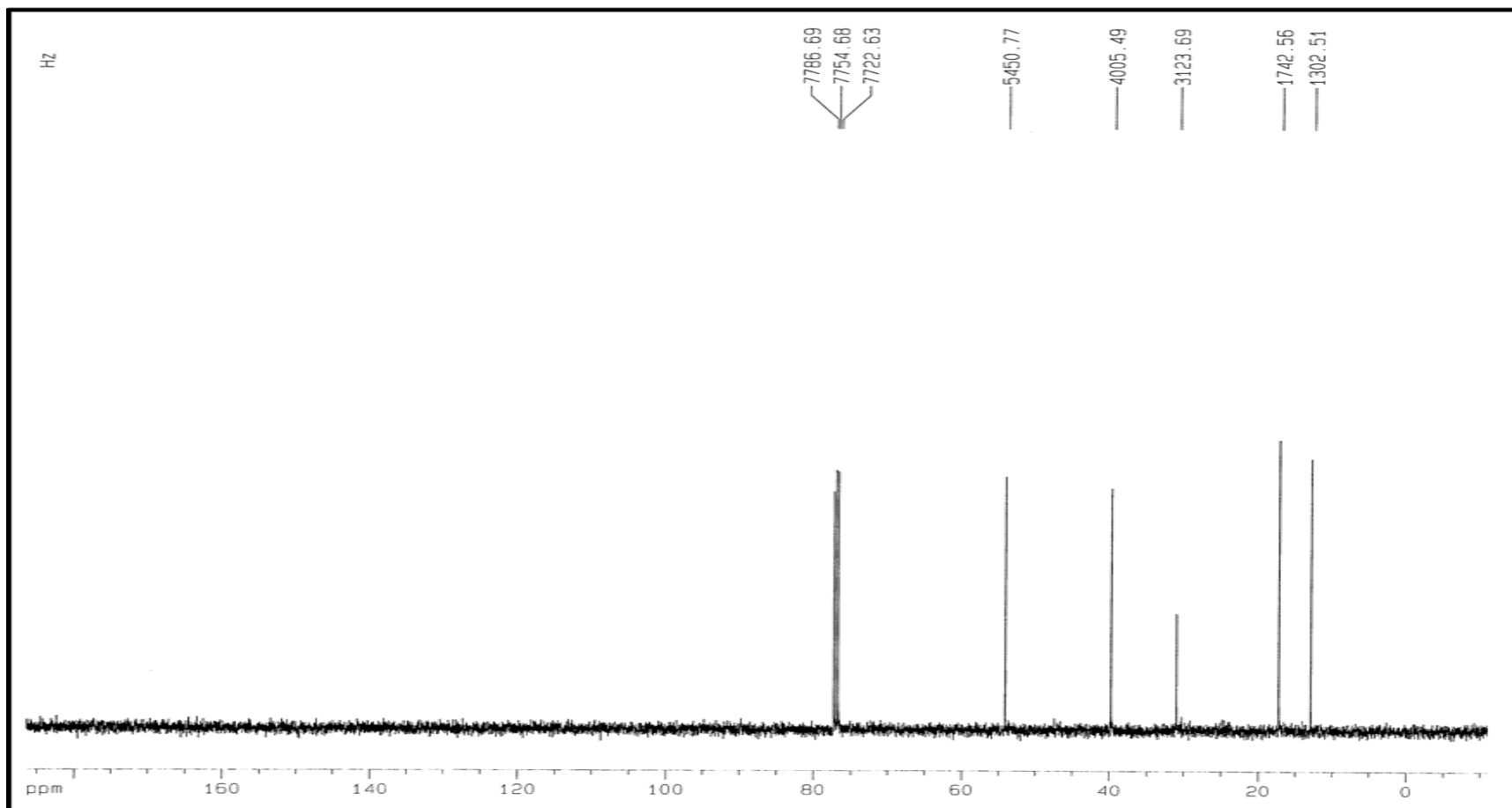


EK-28. Bileşik (7)'nin FT-IR Spektrumu

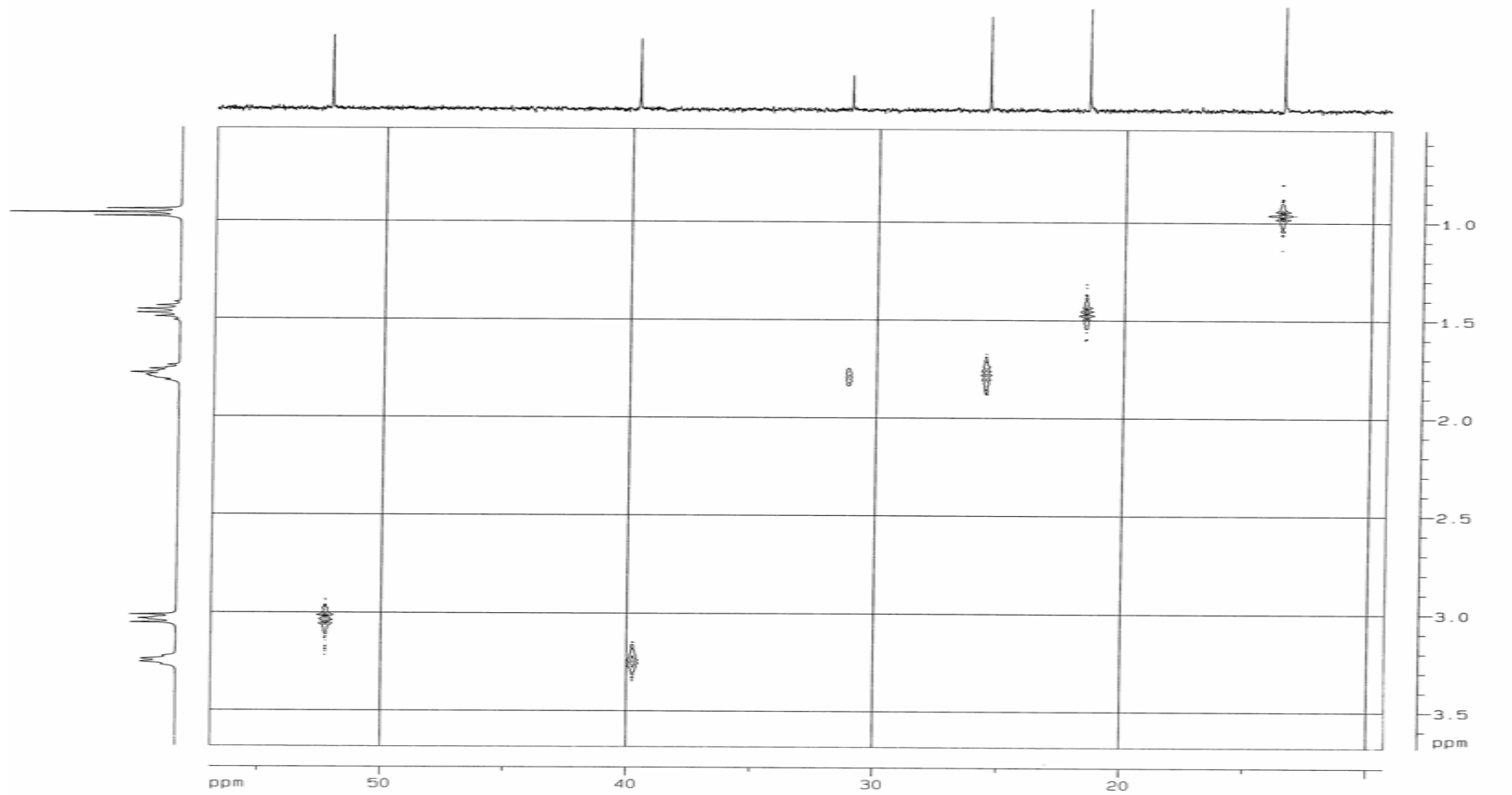


EK-29. Bileşik (8)'in ^1H -NMR Spektrumu

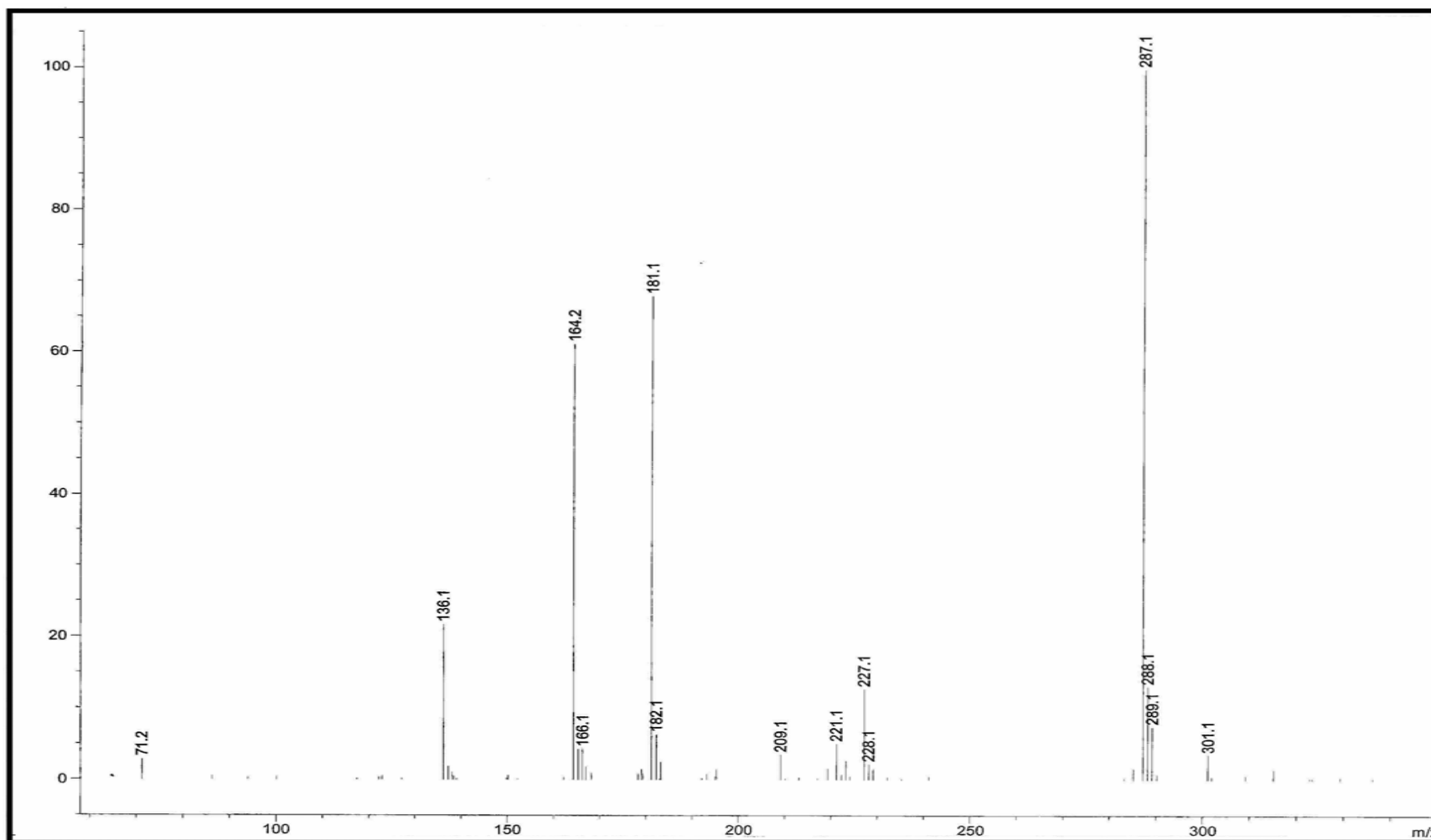
EK-29. (Devam) Bileşik (8)'in ^1H -NMR Spektrumu

EK-30. Bileşik (8)'nin ^{13}C -NMR Spektrumu

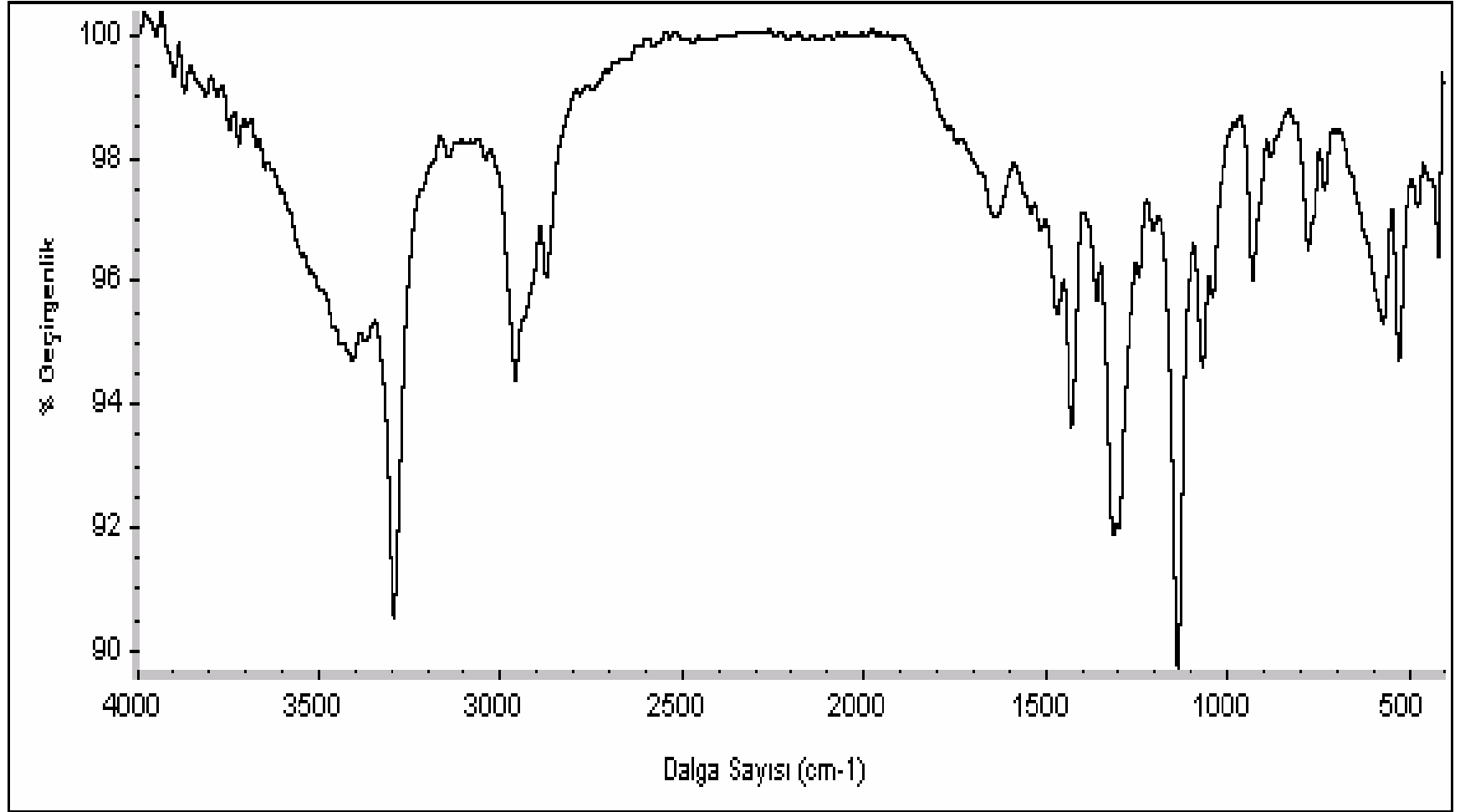
EK-31. Bileşik (8)'in HETCOR Spektrumu

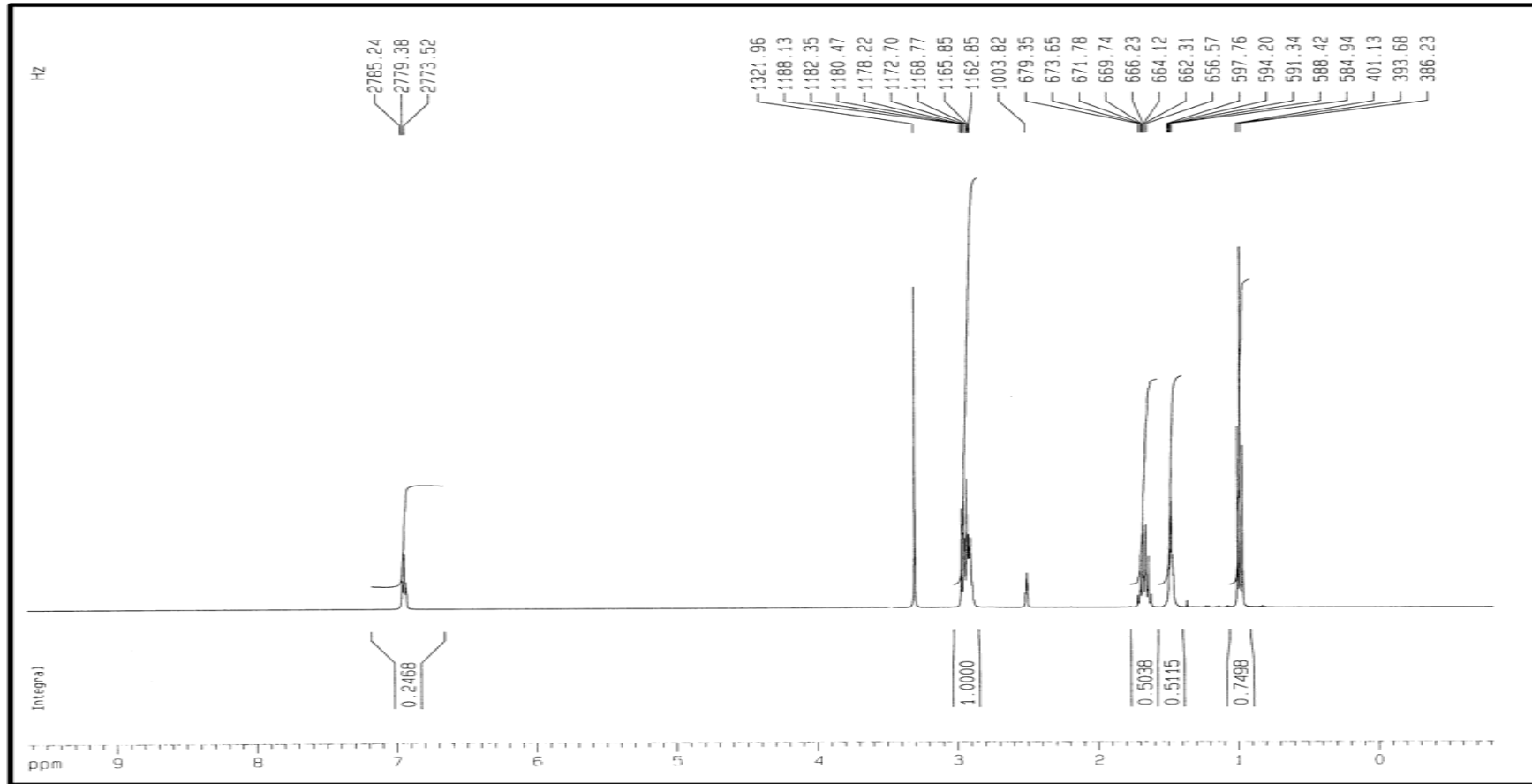


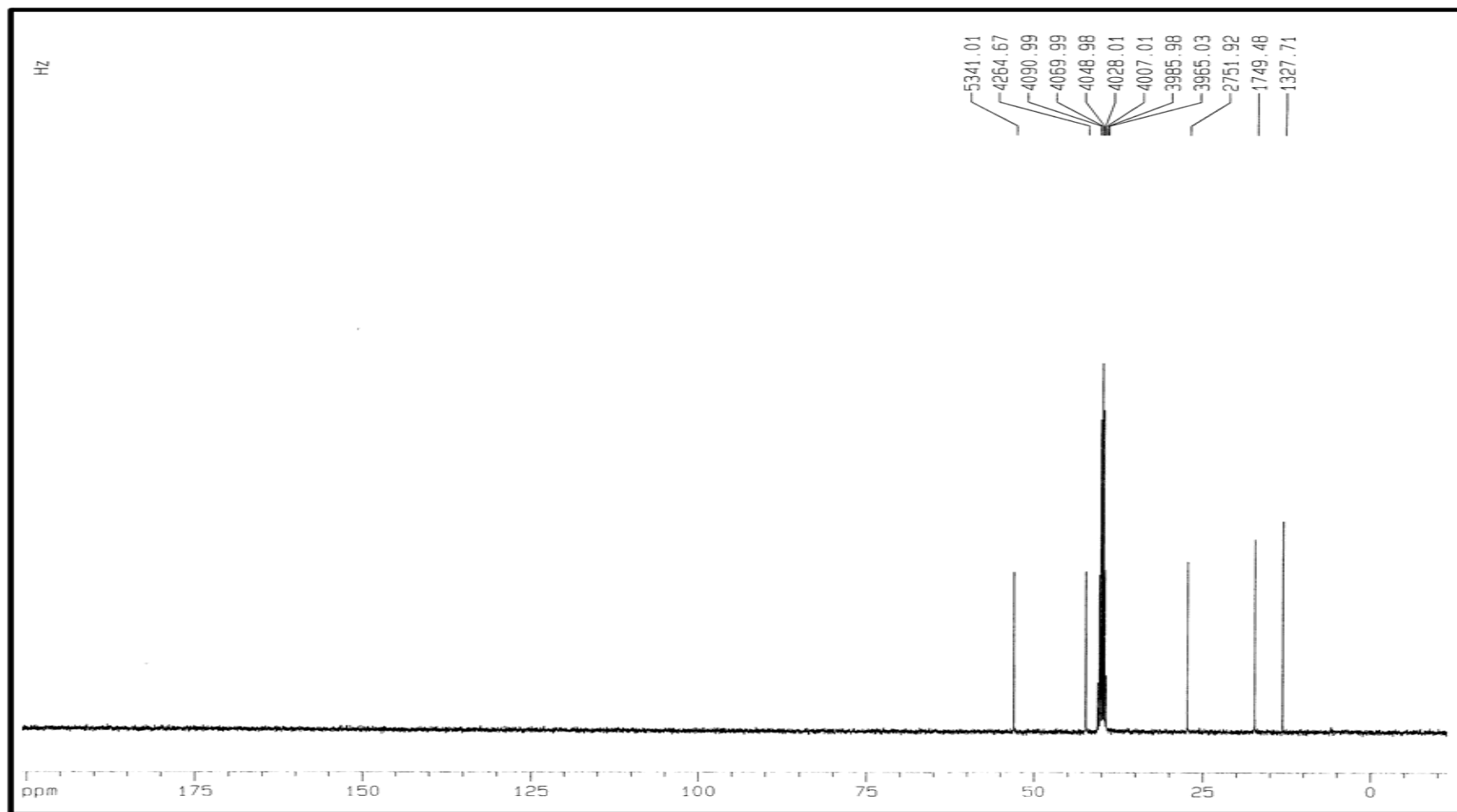
EK-32. Bileşik (8)'in Kütle Spektrumu



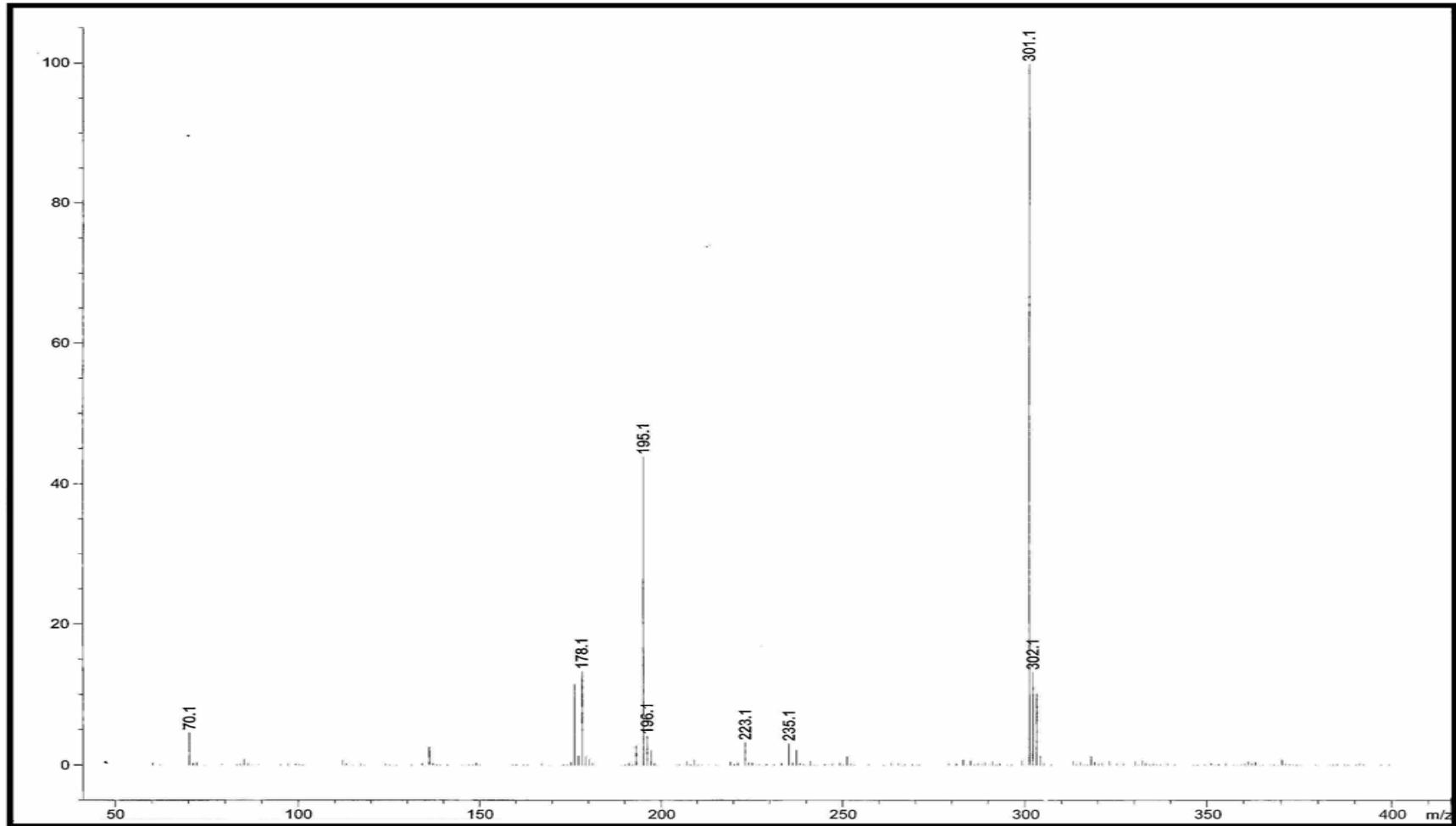
EK-33. Bileşik (8)'in FT-IR Spektrumu



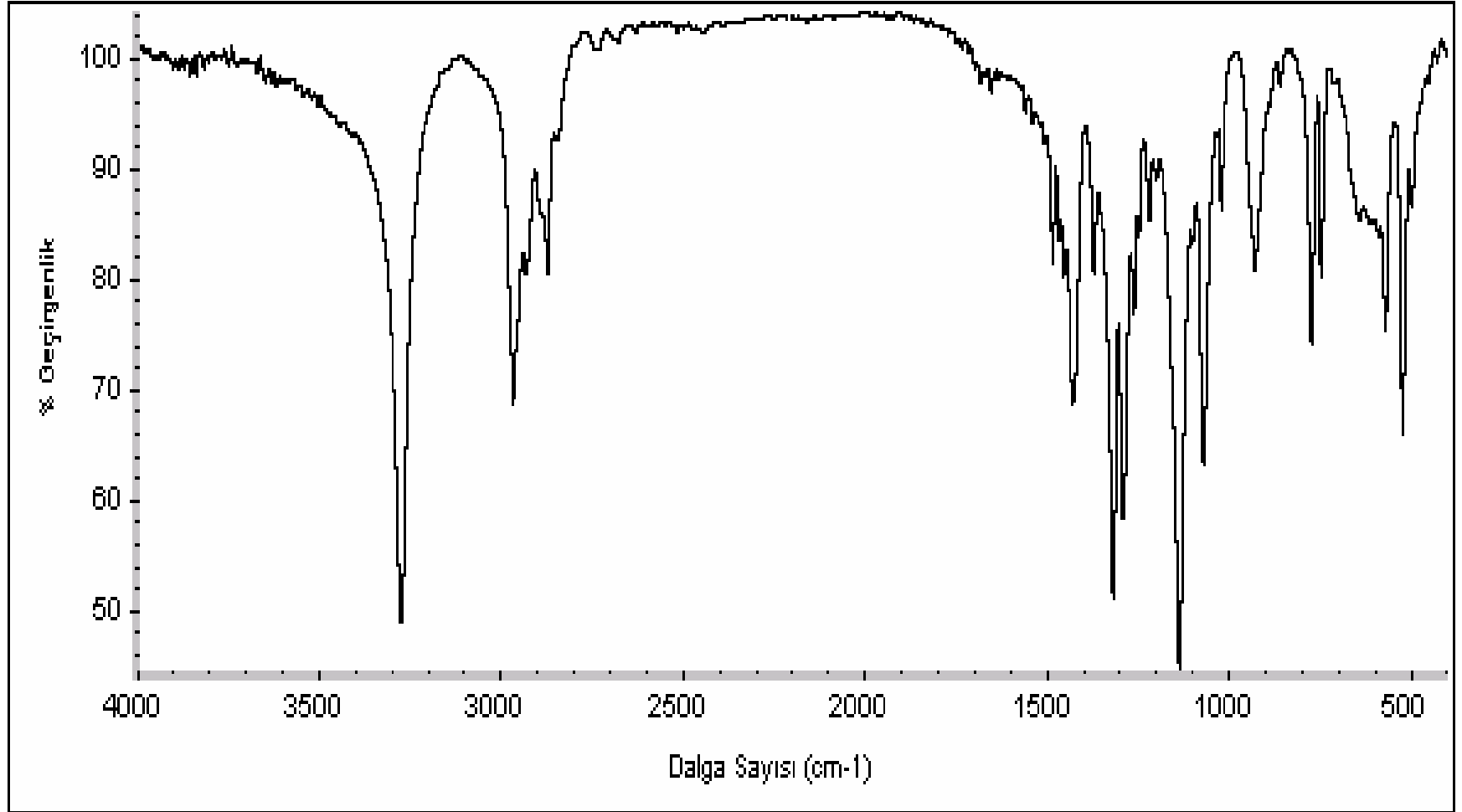
EK-34. Bileşik (9)'un ^1H -NMR Spektrumu

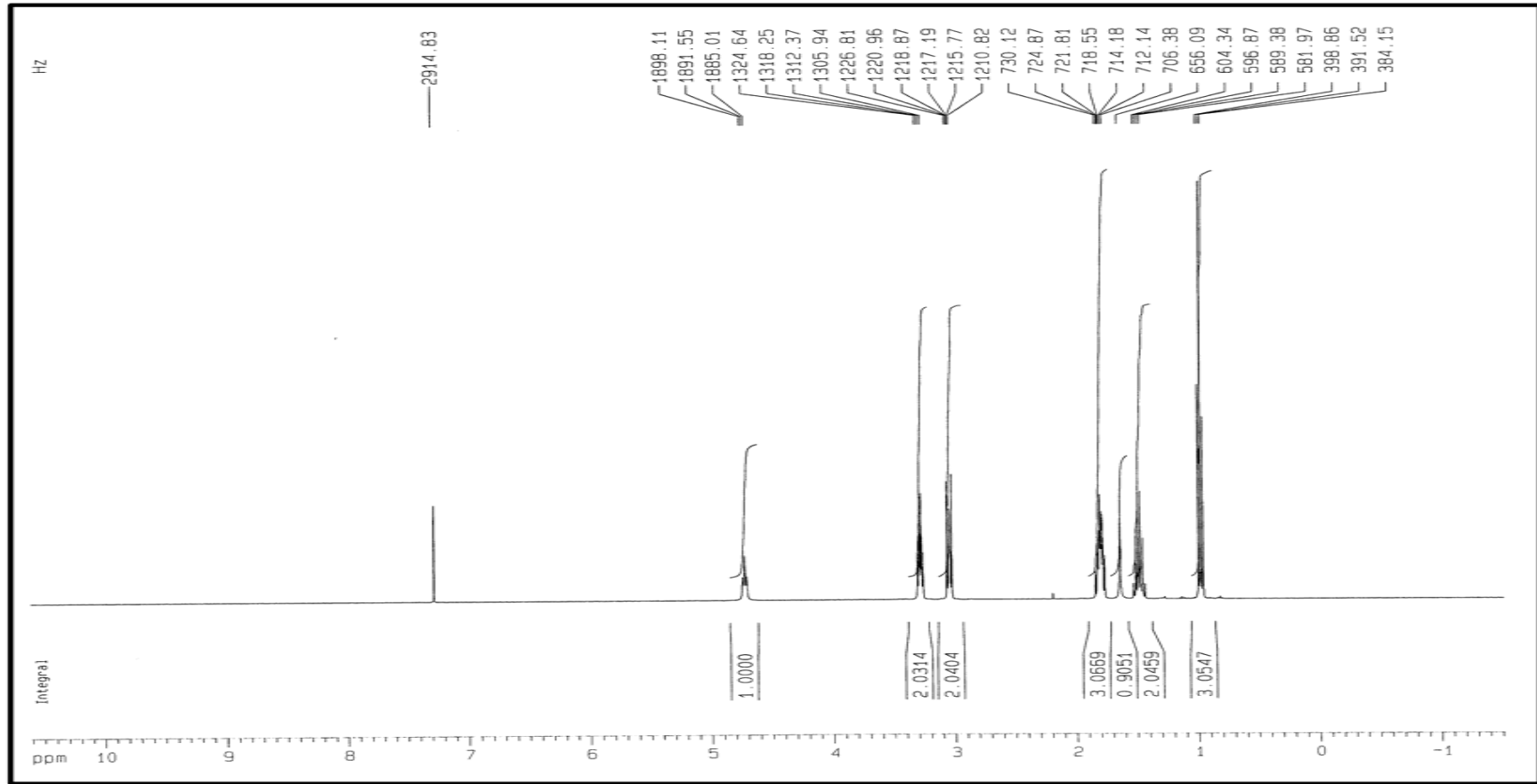
EK-35. Bileşik (9)'un ^{13}C -NMR Spektrumu

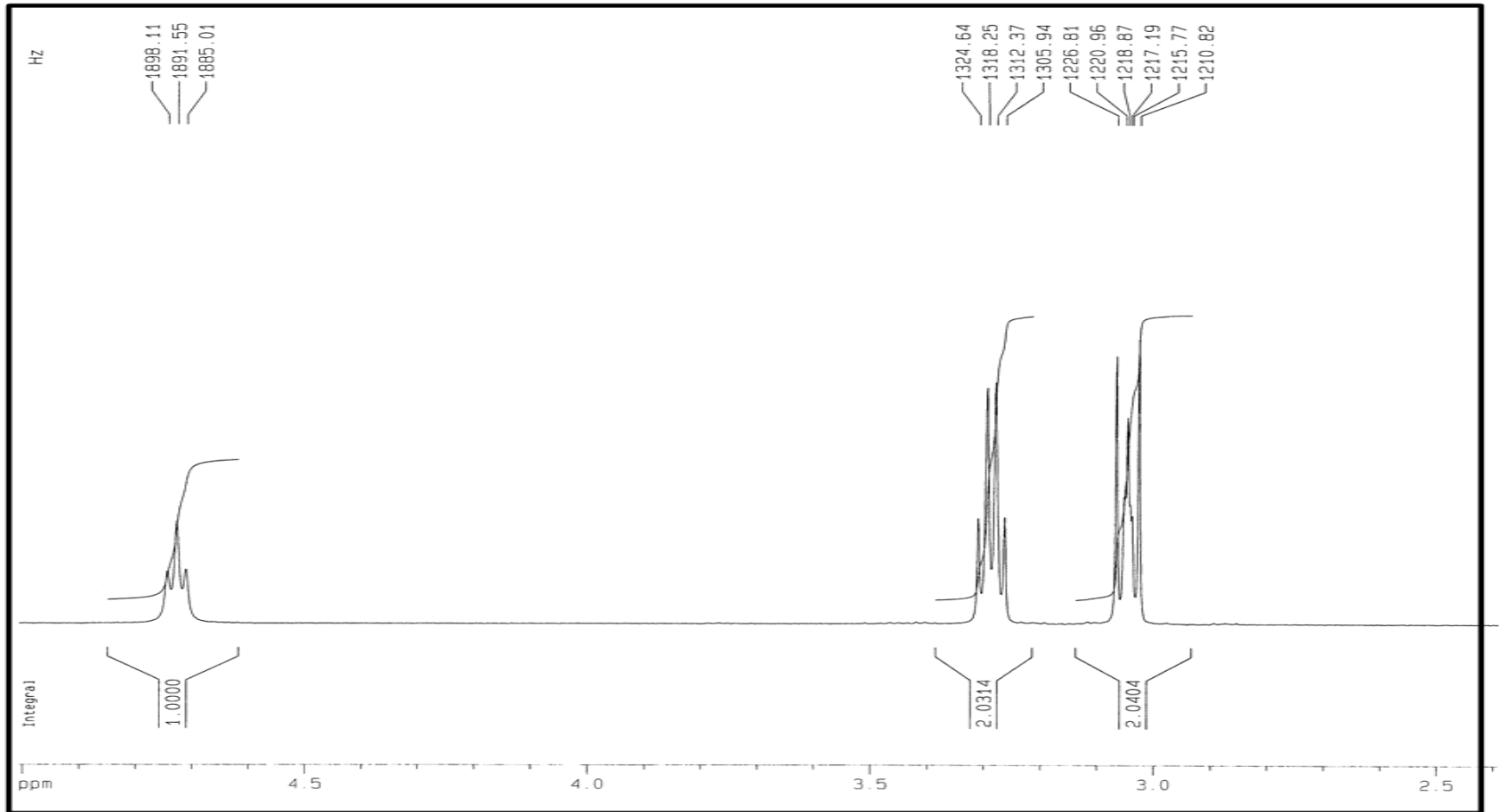
EK-36. Bileşik (9)'un Kütle Spektrumu

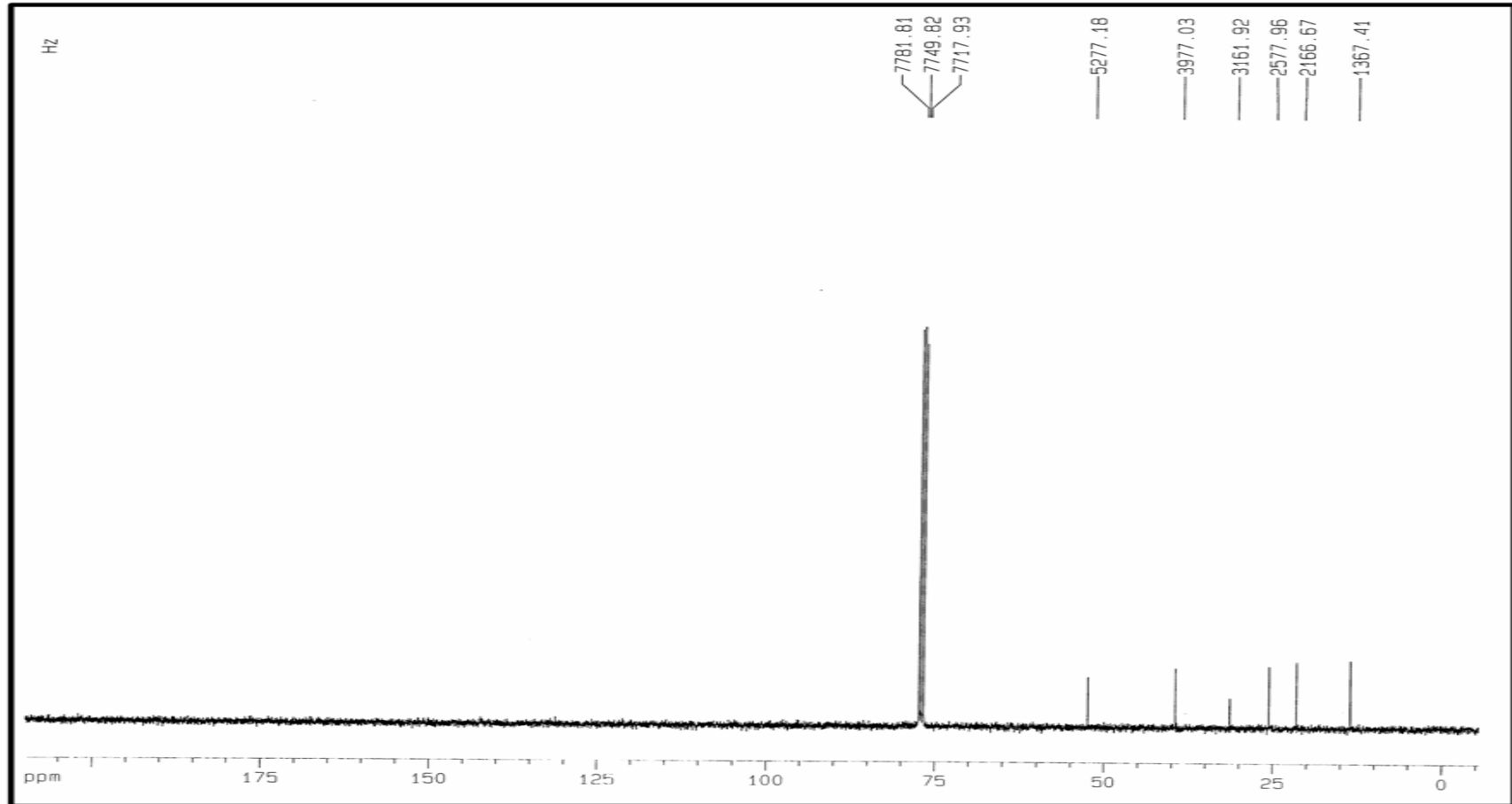


EK-37. Bileşik (9) 'un FT-IR Spektrumu

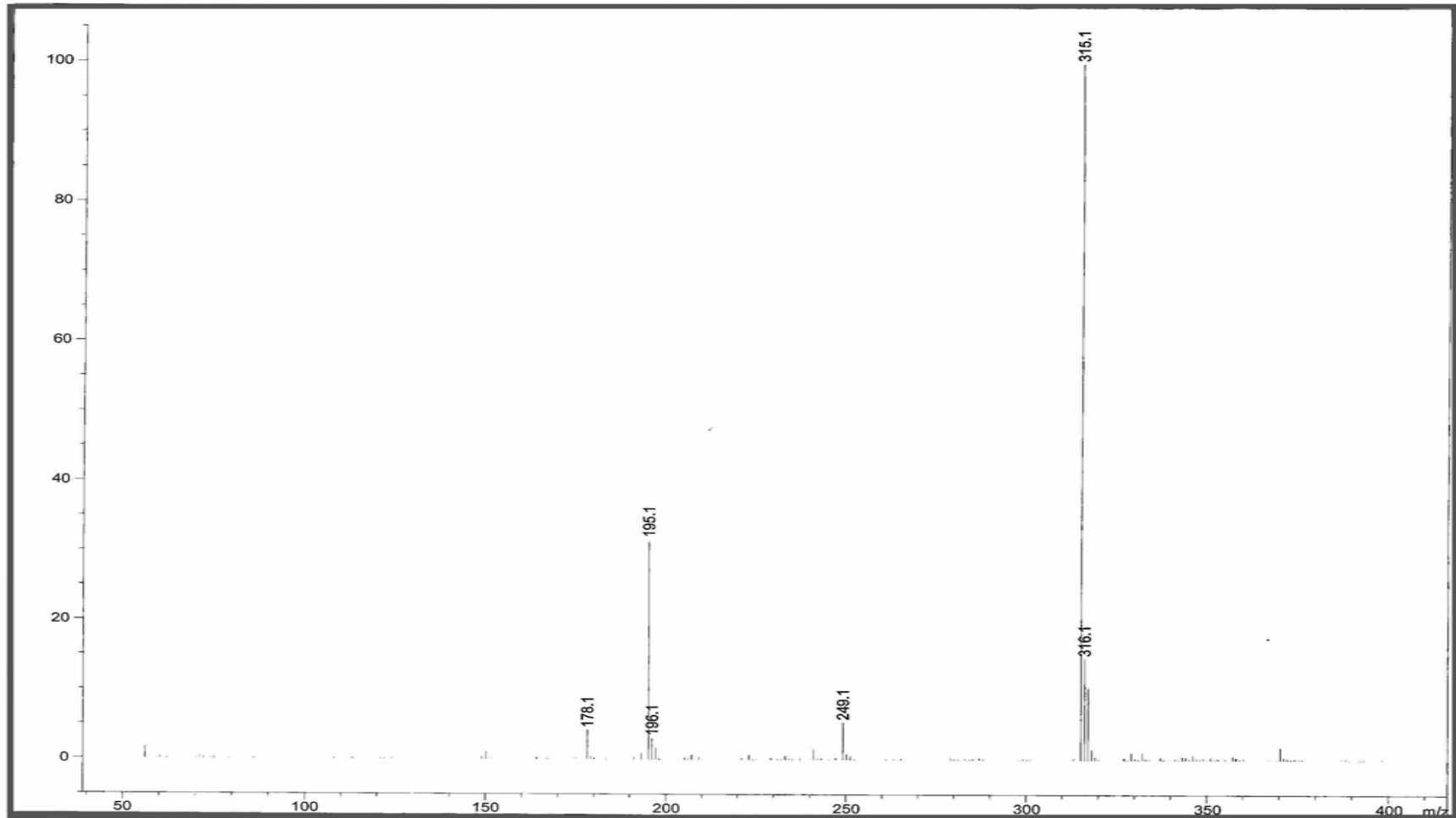


EK-38. Bileşik (10)'nun ^1H -NMR Spektrumu

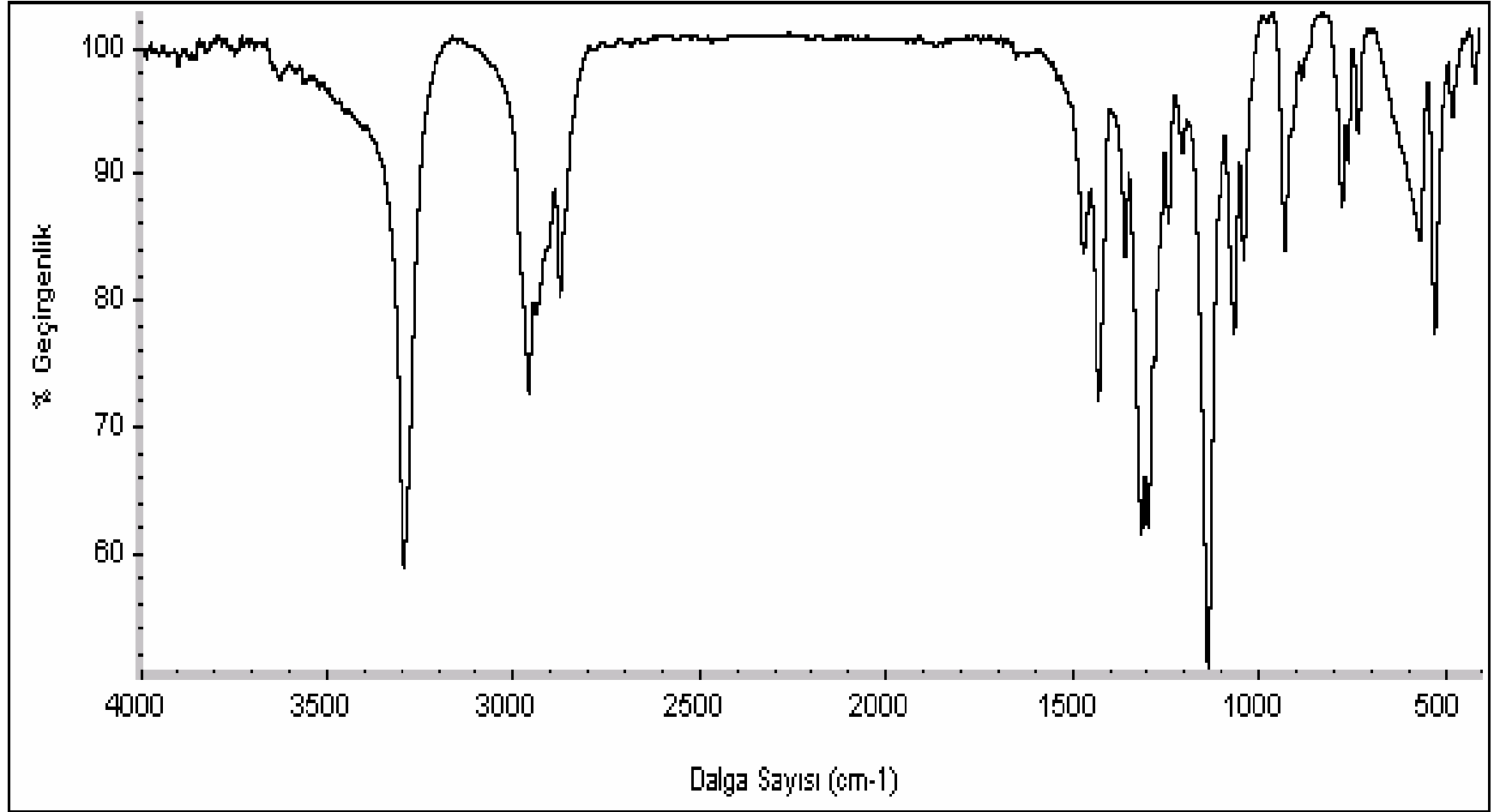
EK-38. (Devam) Bileşik (10)'nun ^1H -NMR Spektrumu

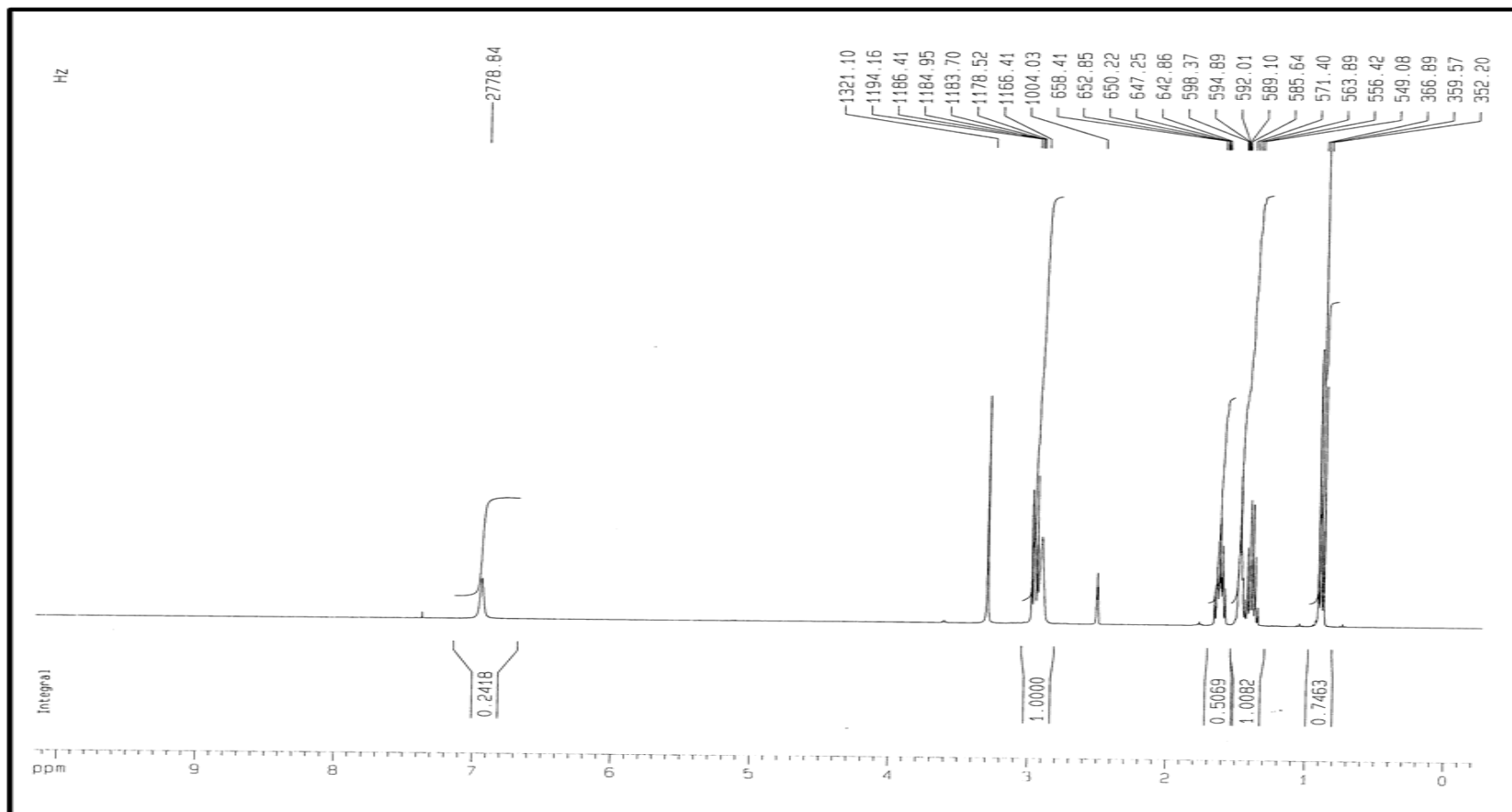
EK-39. Bileşik (10)'nun ^{13}C -NMR Spektrumu

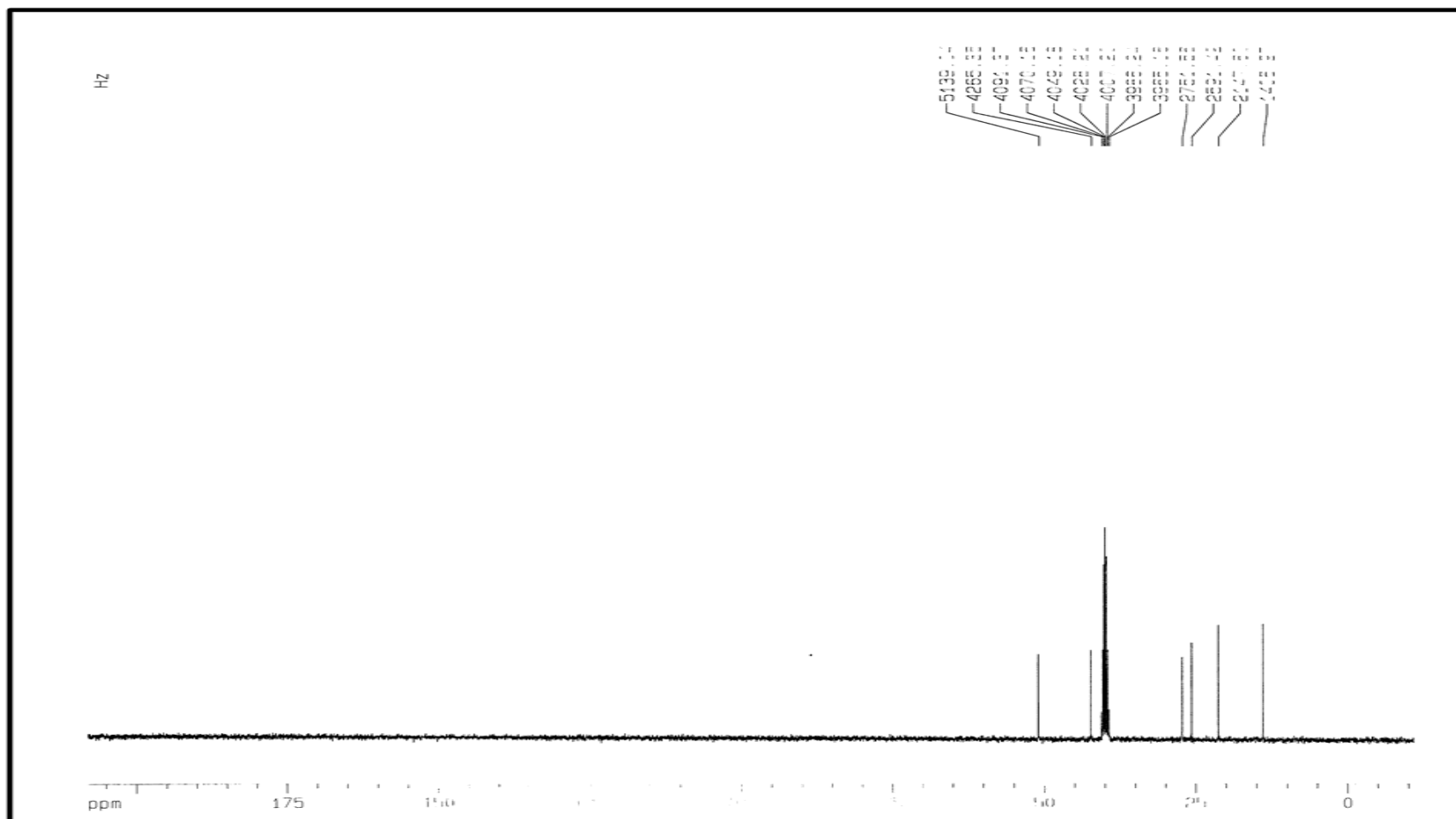
EK-40. Bileşik (10)'un Kütle Spektrumu



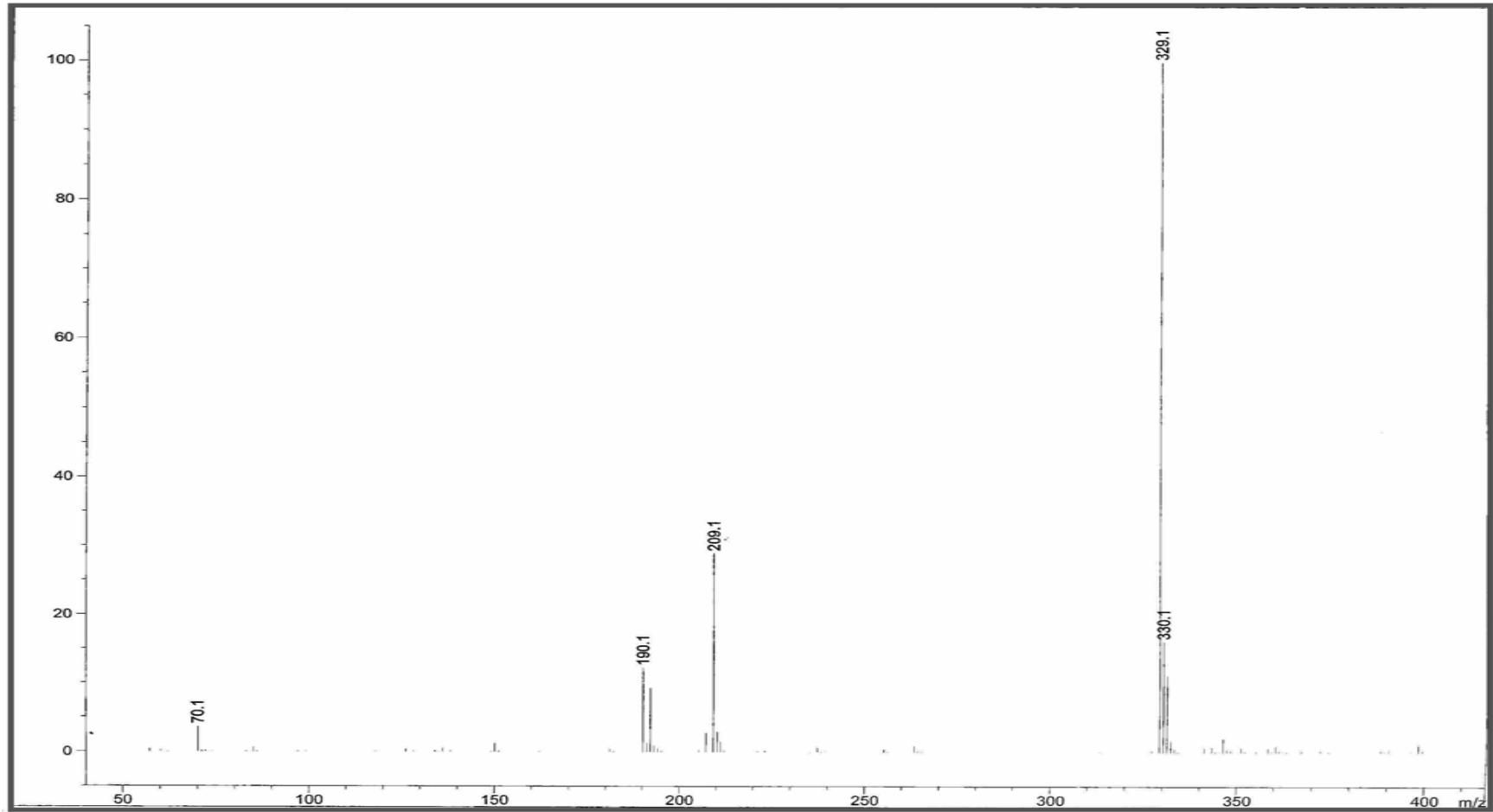
EK-41. Bileşik (10)'un FT-IR Spektrumu



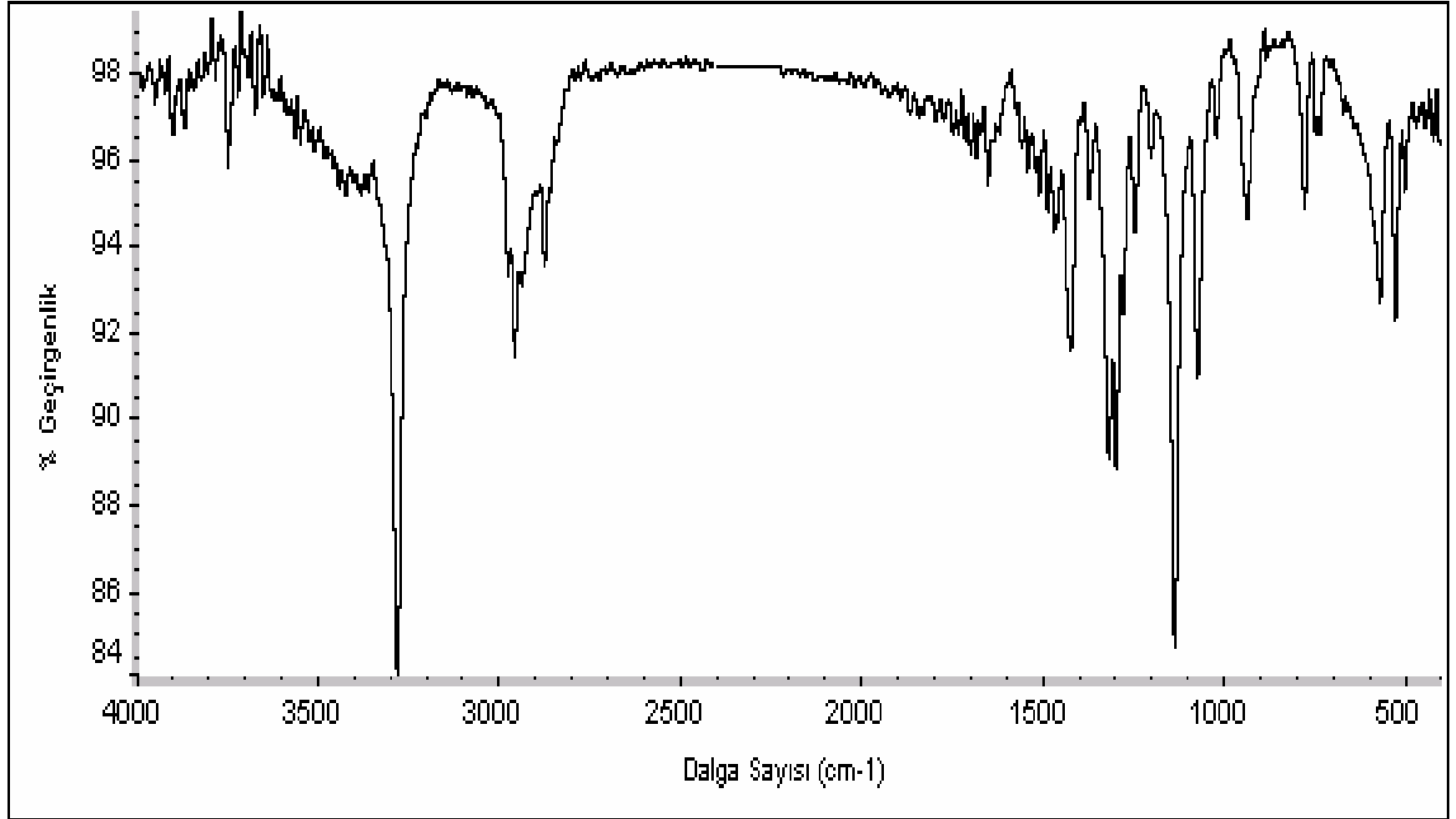
EK-42. Bileşik (11)'in ^1H -NMR Spektrumu

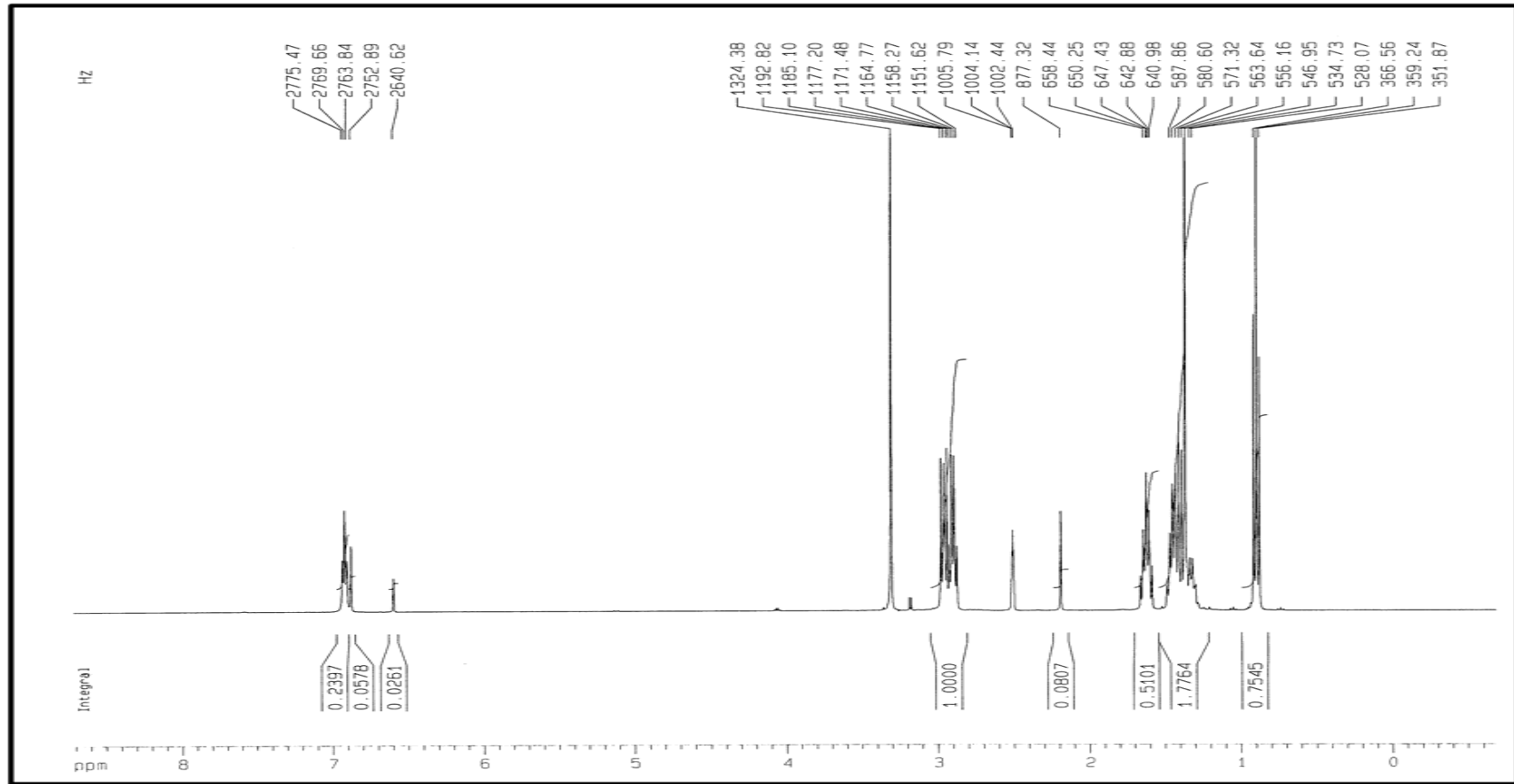
EK-43. Bileşik (11)'in ^{13}C -NMR Spektrumu

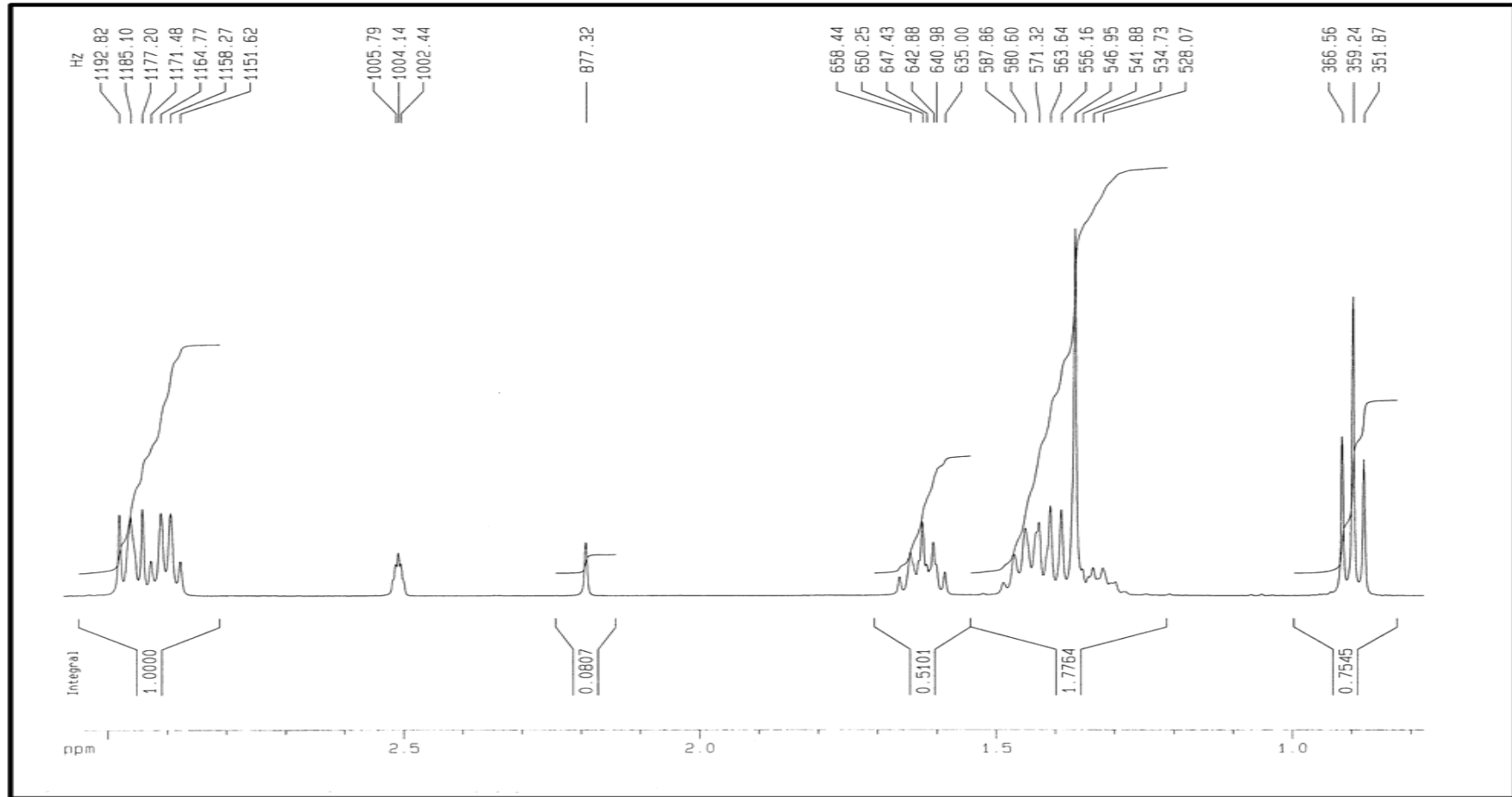
EK-44. Bileşik (11)'in Kütlespektrumu

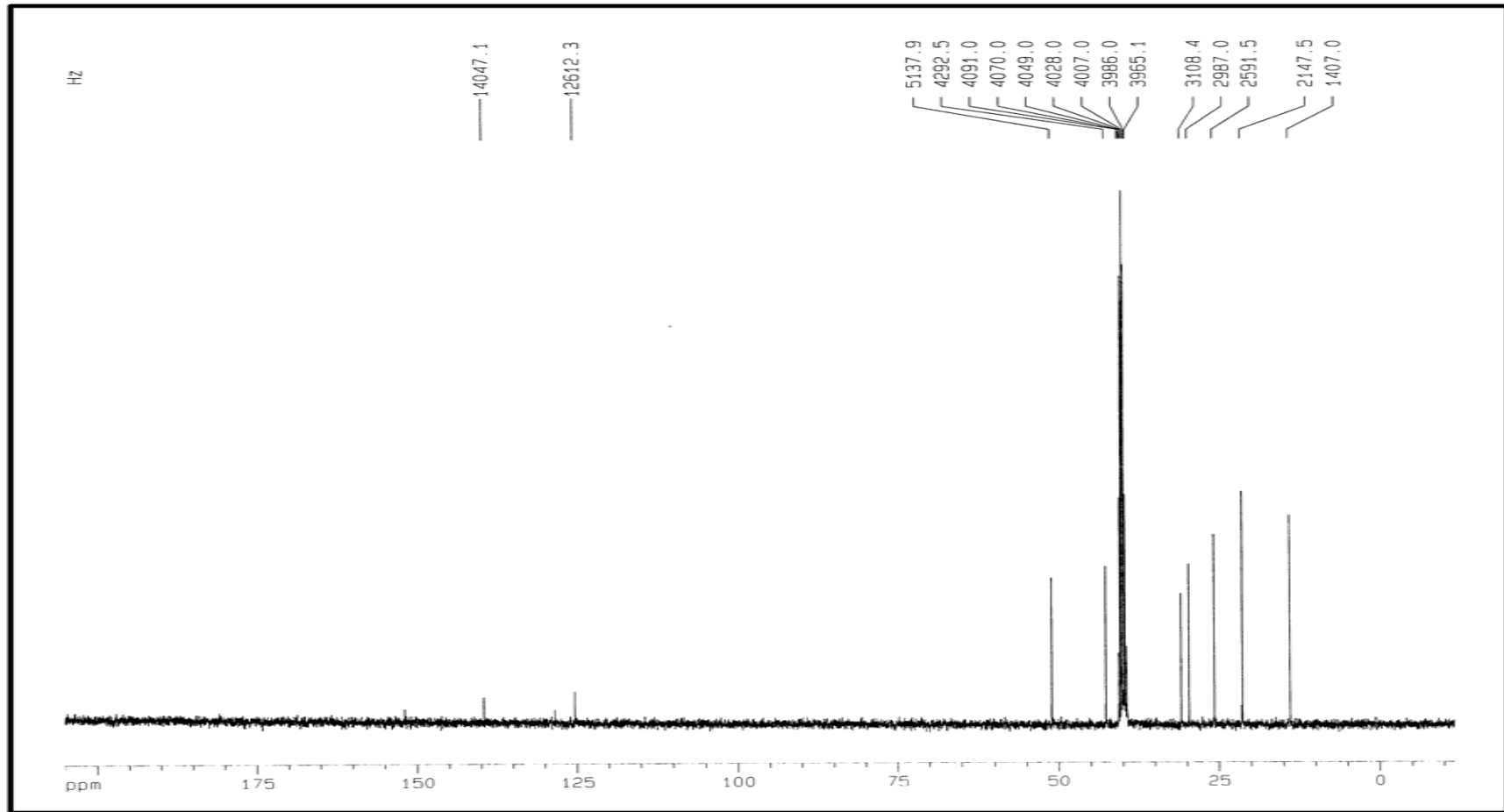


EK-45. Bileşik (11)'in FT-IR Spektrumu

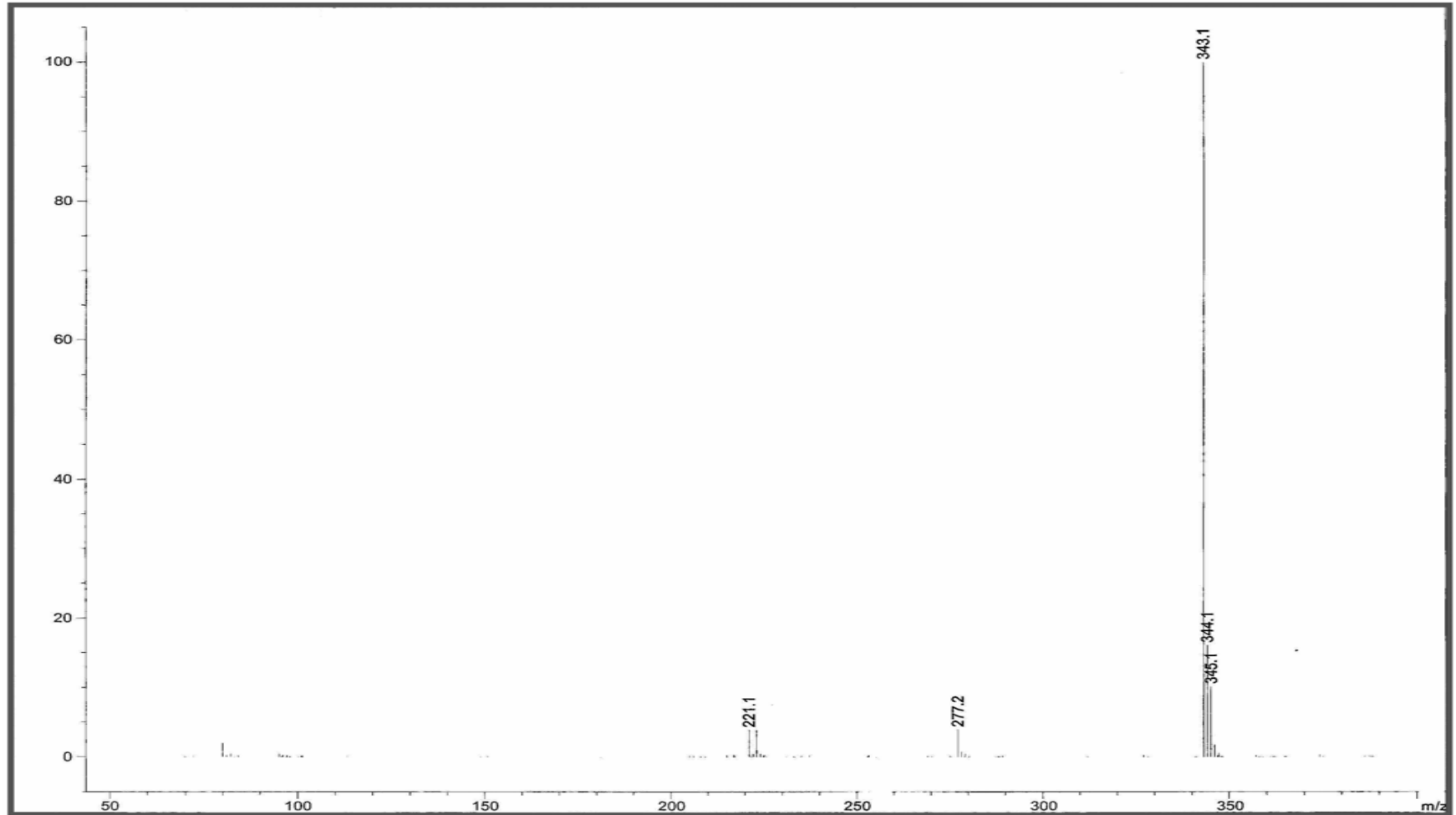


EK-46. Bileşik (12)'nin ^1H -NMR Spektrumu

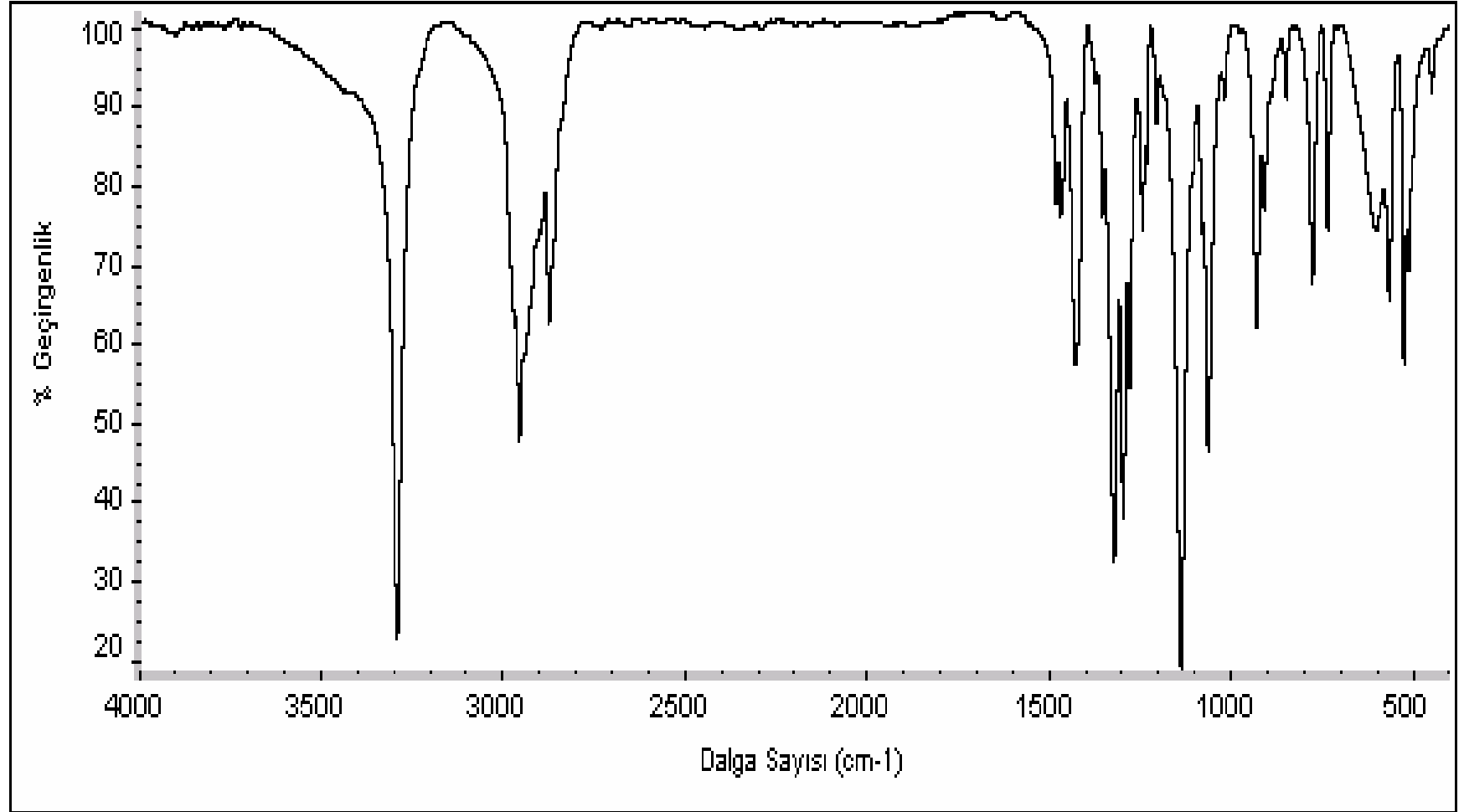
EK-46. (Devam) Bileşik (12)'in ^1H -NMR Spektrumu

EK-47. Bileşik (12)'nin ^{13}C -NMR Spektrumu

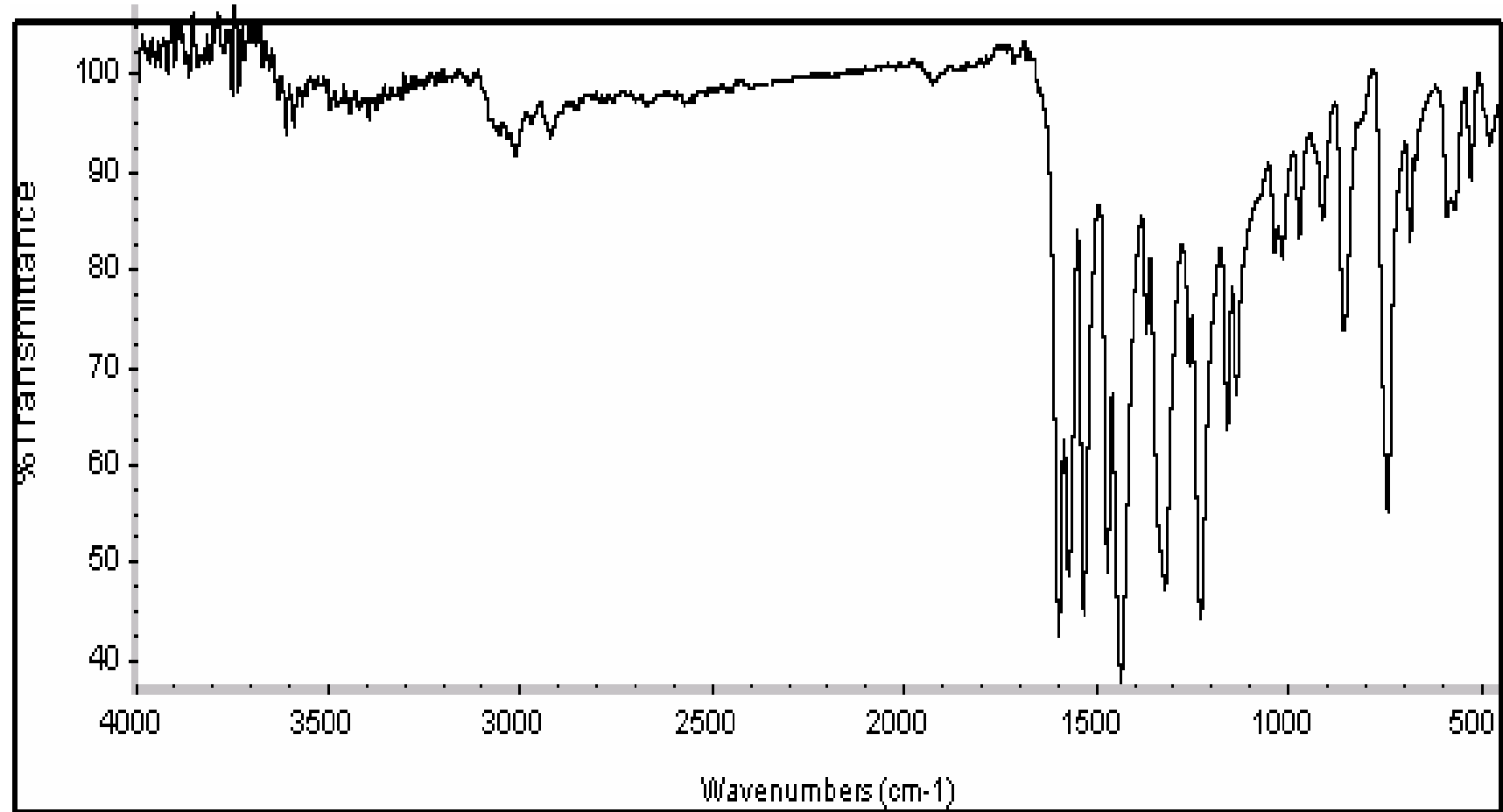
EK-48. Bileşik (12)'nin Kütlespektrumu



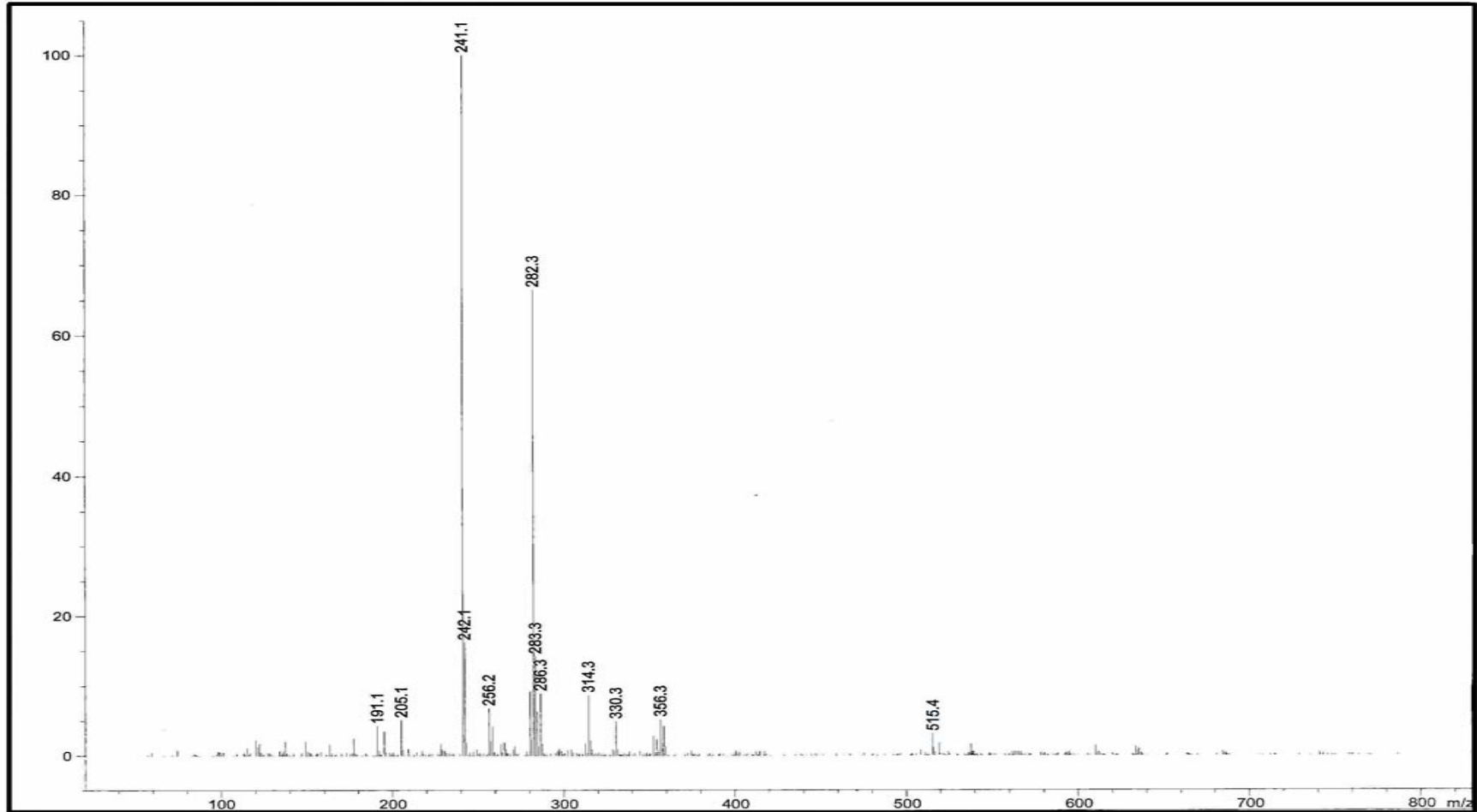
EK-49. Bileşik (12)'in FT-IR Spektrumu



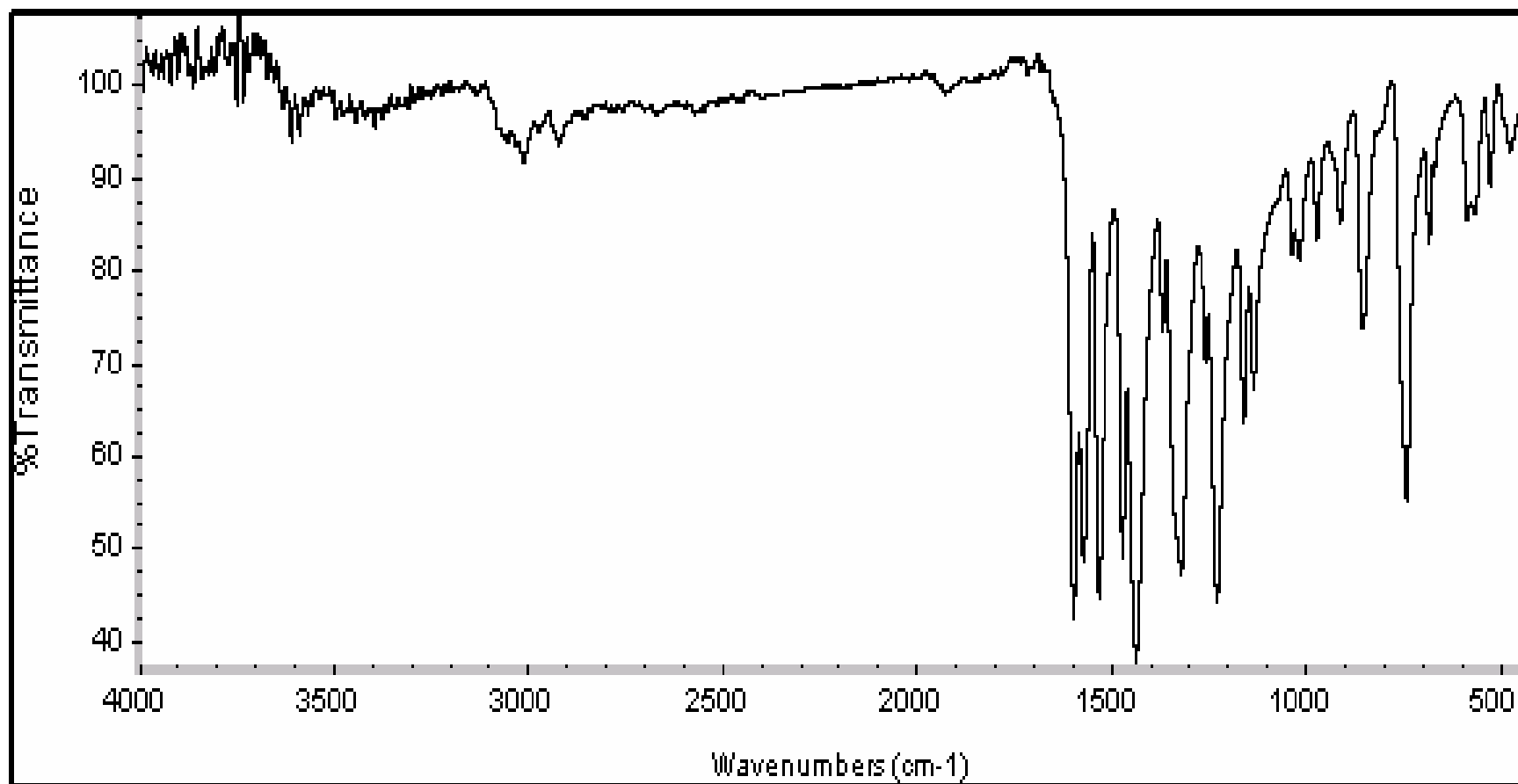
EK-50. Bileşik (13)'ün FT-IR Spektrumu



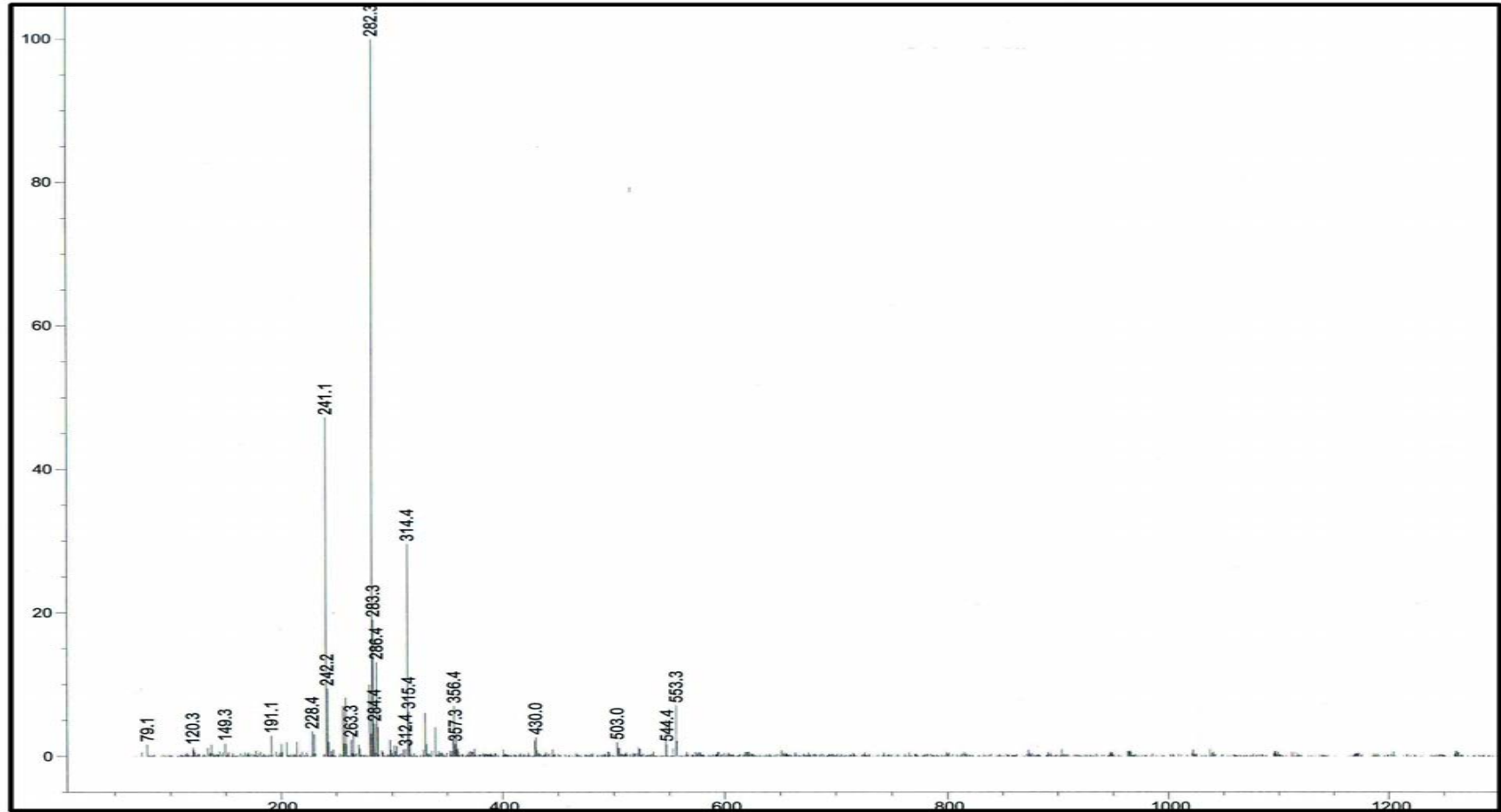
EK-51. Bileşik (13)'ün Kütle Spektrumu



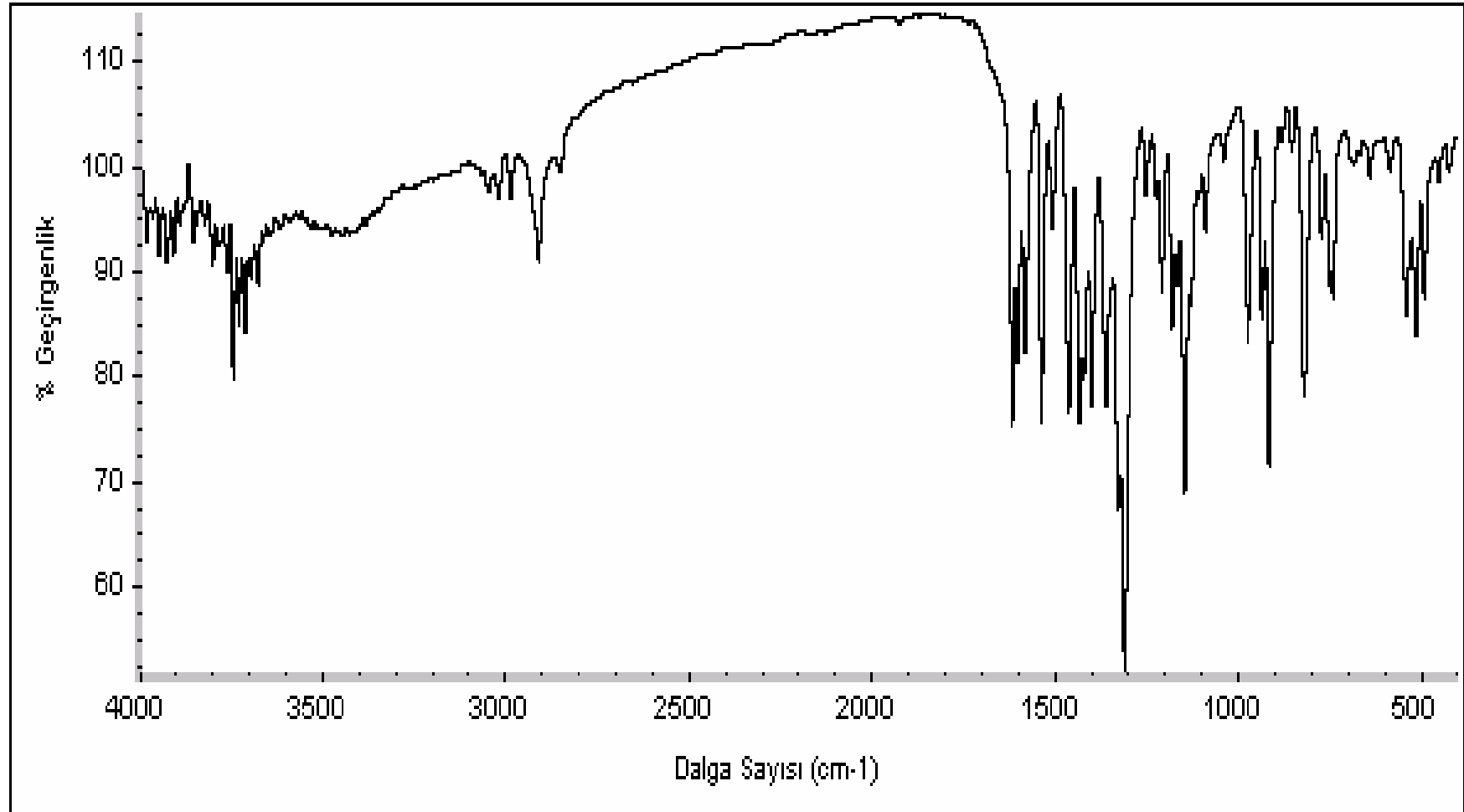
EK-52. Bileşik (14)'nin FT-IR Spektrumu



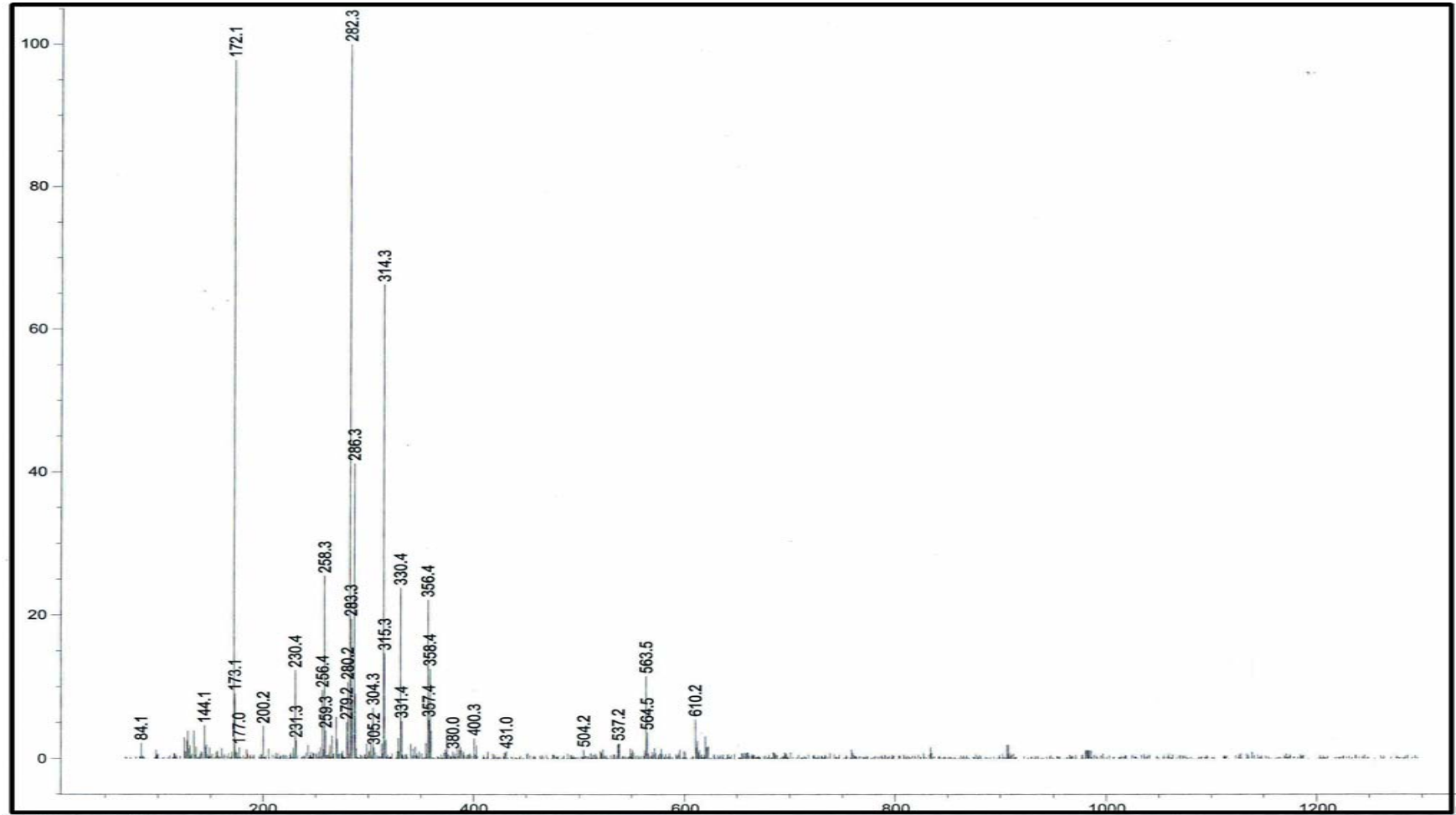
EK-53. Bileşik (14)'ün Kütlespektrumu



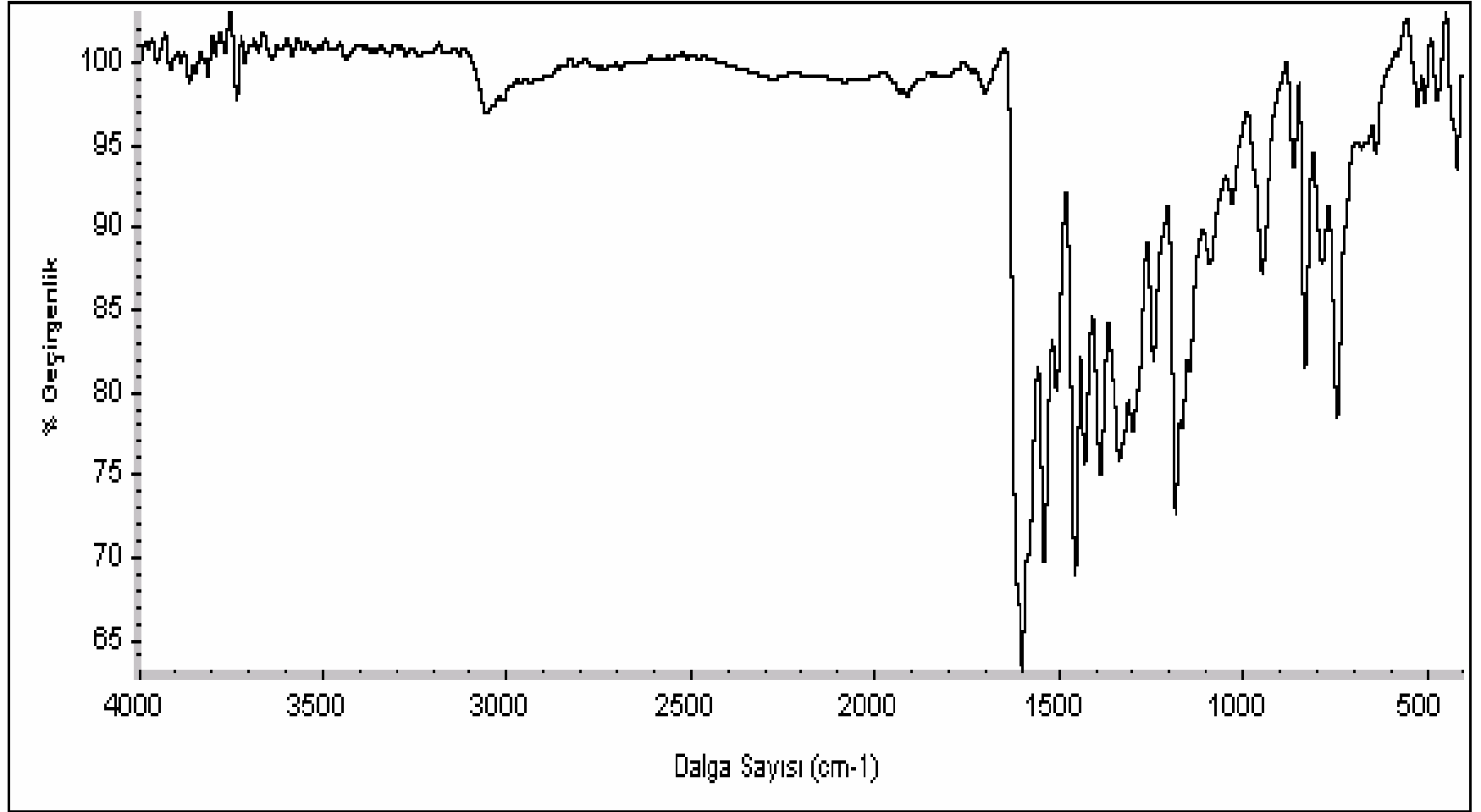
EK-54. Bileşik (15)'in FT-IR Spektrumu



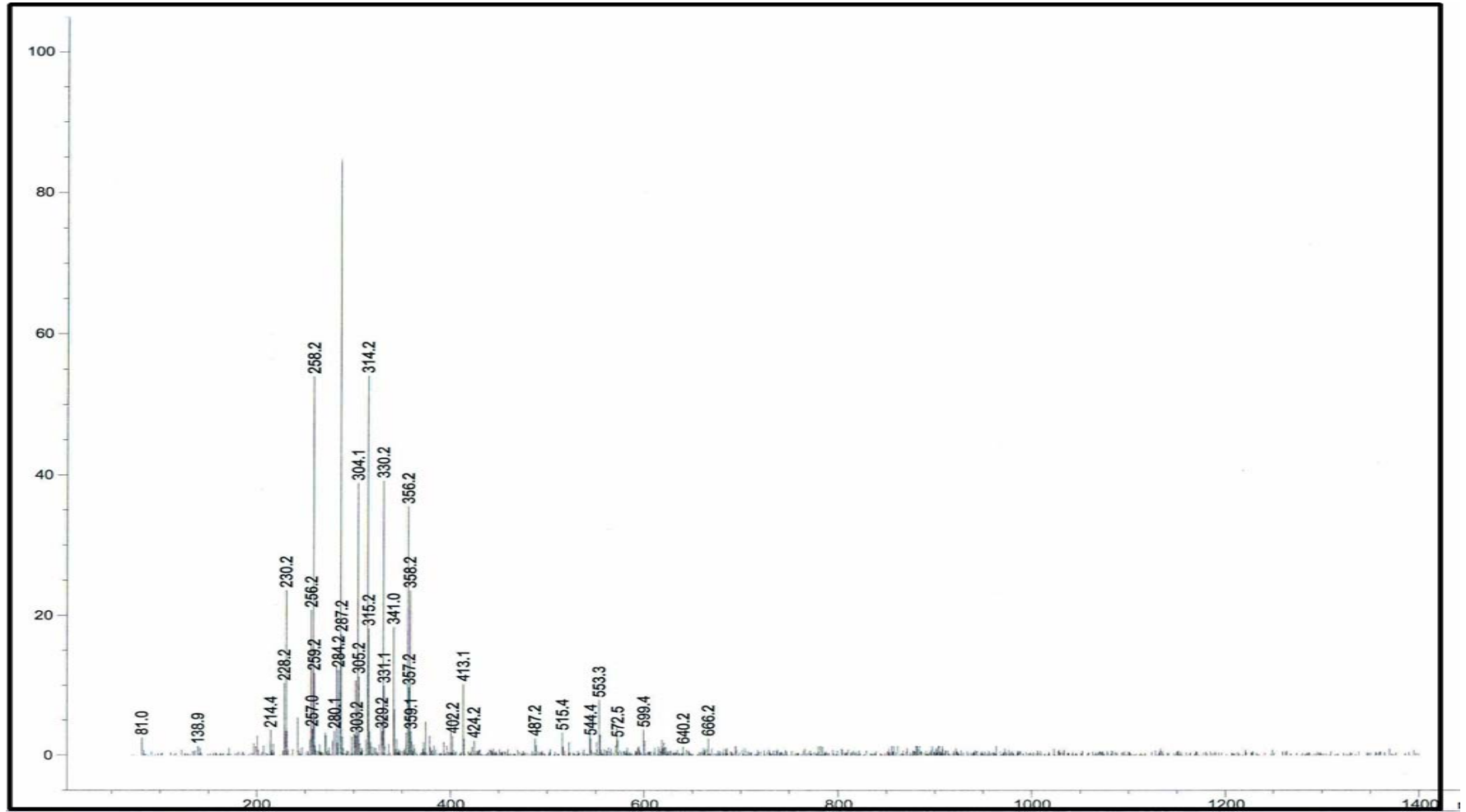
EK-55. Bileşik (15)'in Kütle Spektrumu



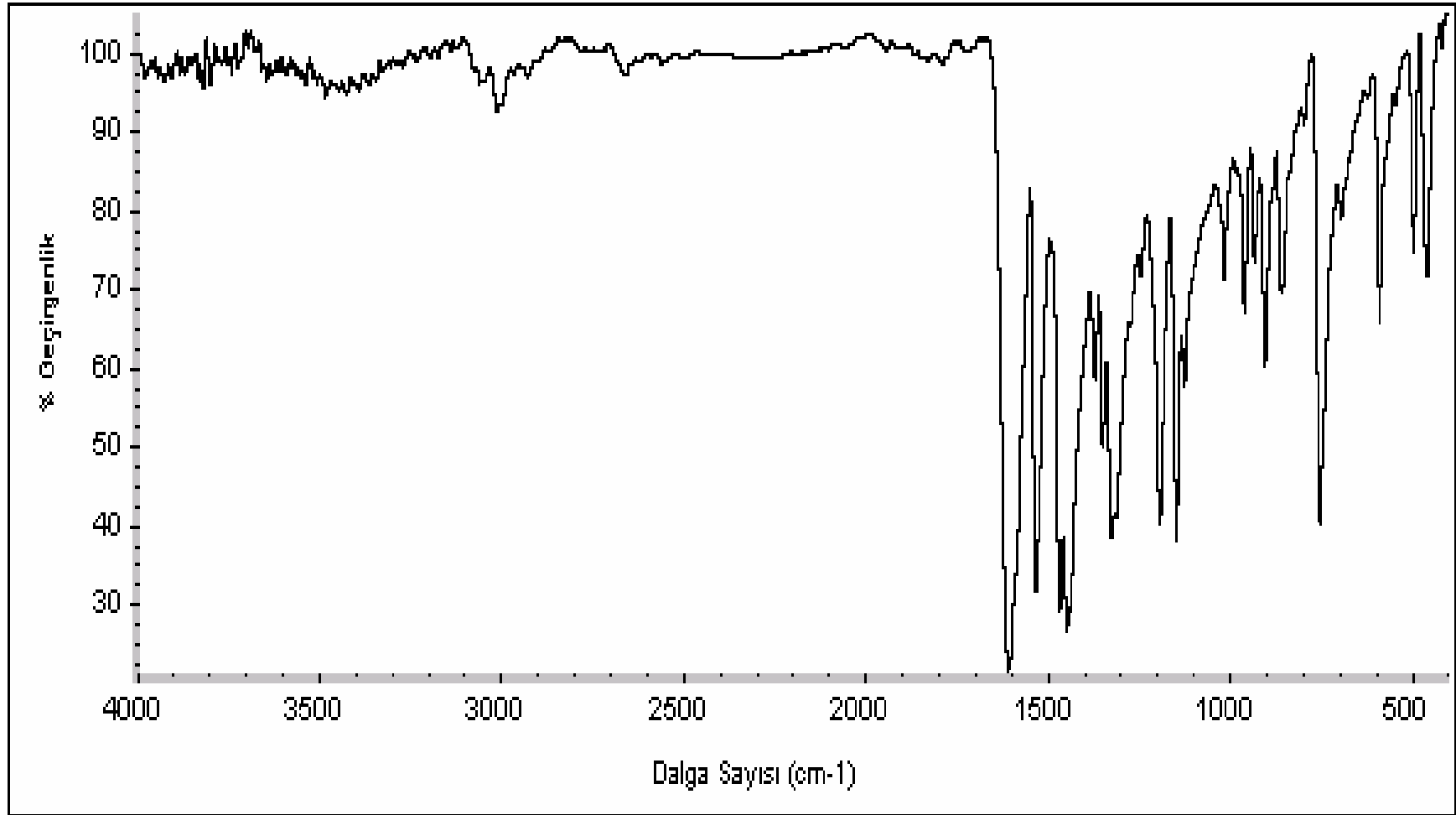
EK-56. Bileşik (16)'ın FT-IR Spektrumu



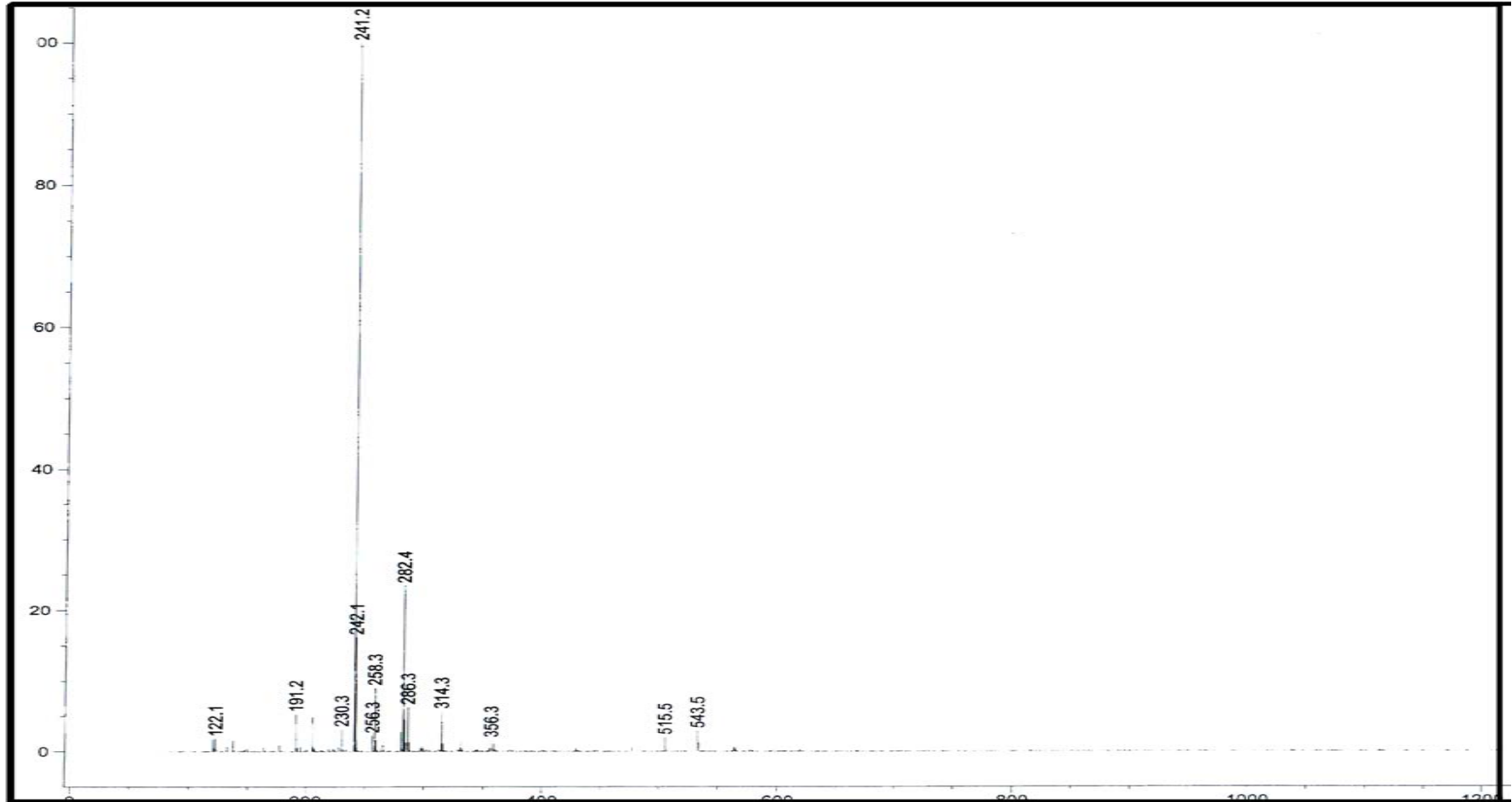
EK-57. Bileşik (16)'nın Kütle Spektrumu



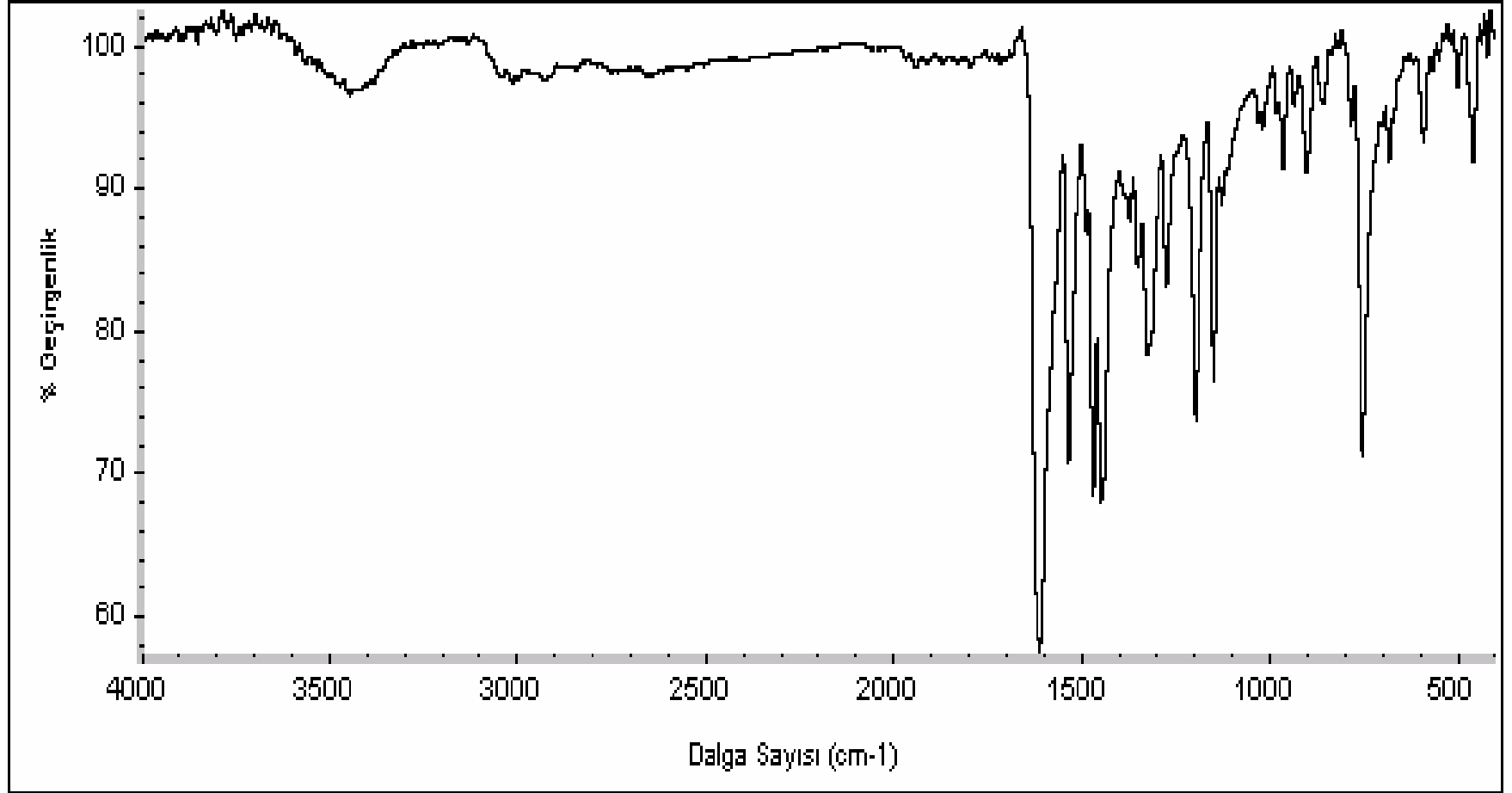
EK-58. Bileşik (17)'nin FT-IR Spektrumu



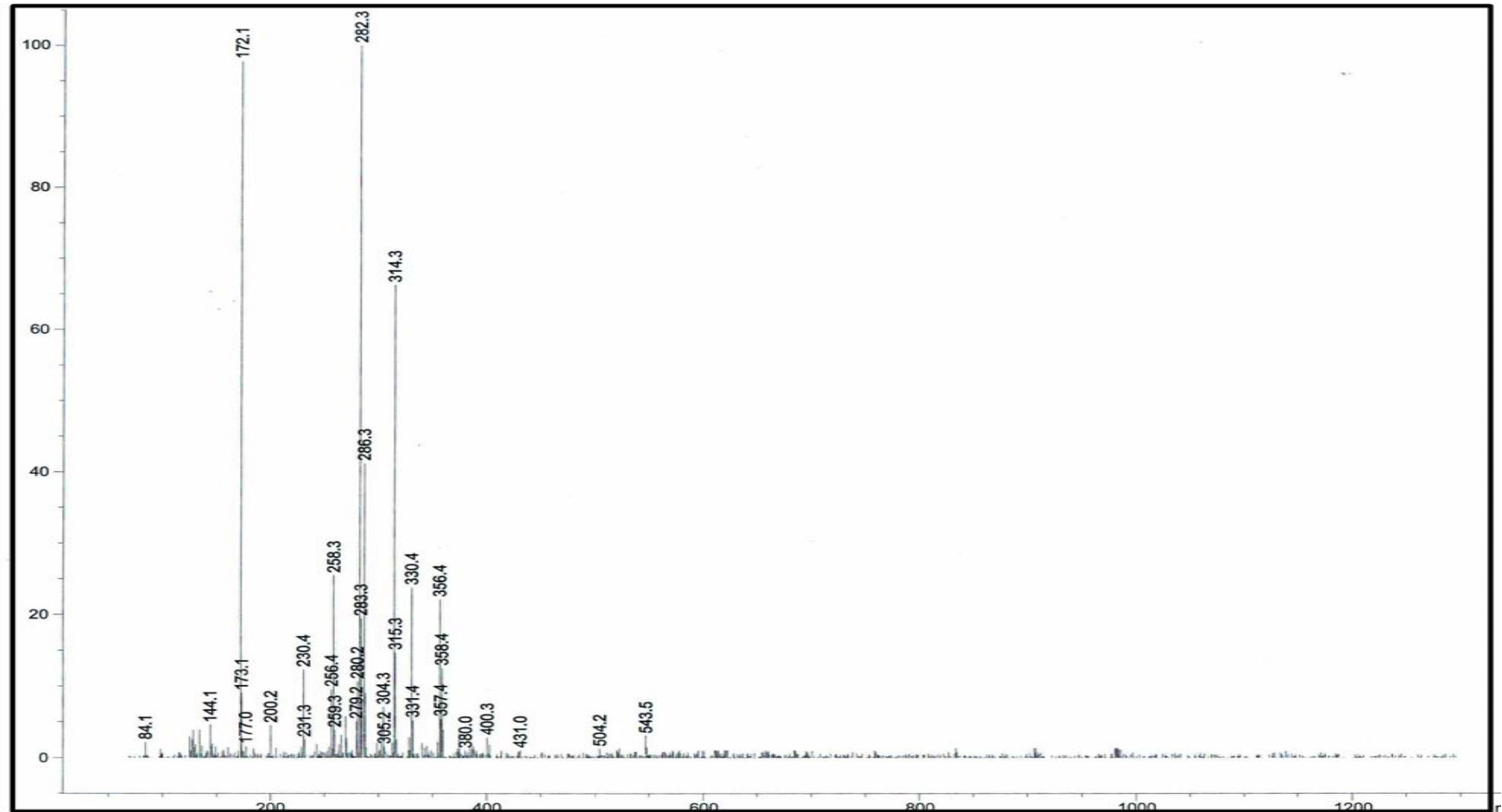
EK-59. Bileşik (17)'nin Kütle Spektrumu



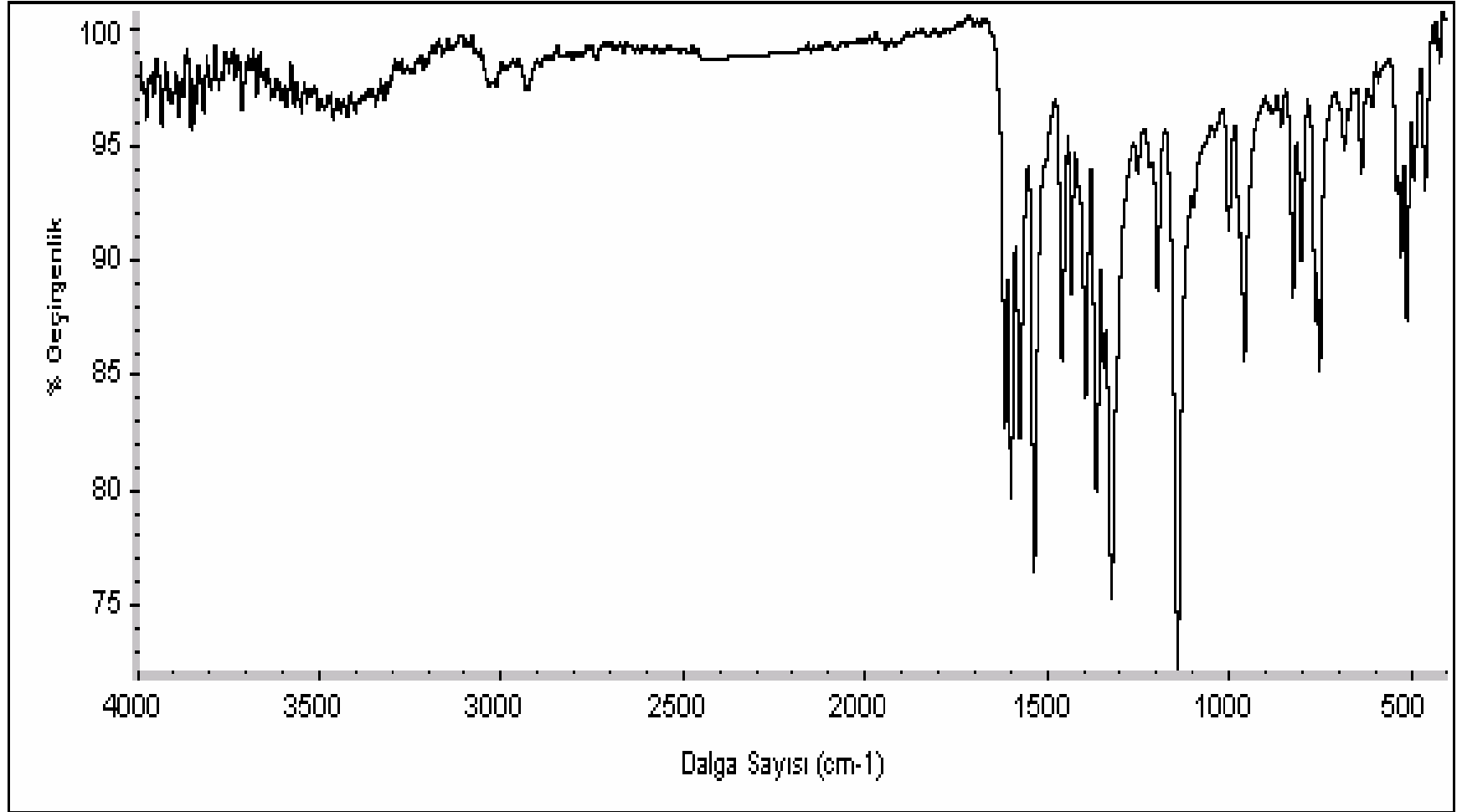
EK-60. Bileşik (18)'in FT-IR Spektrumu



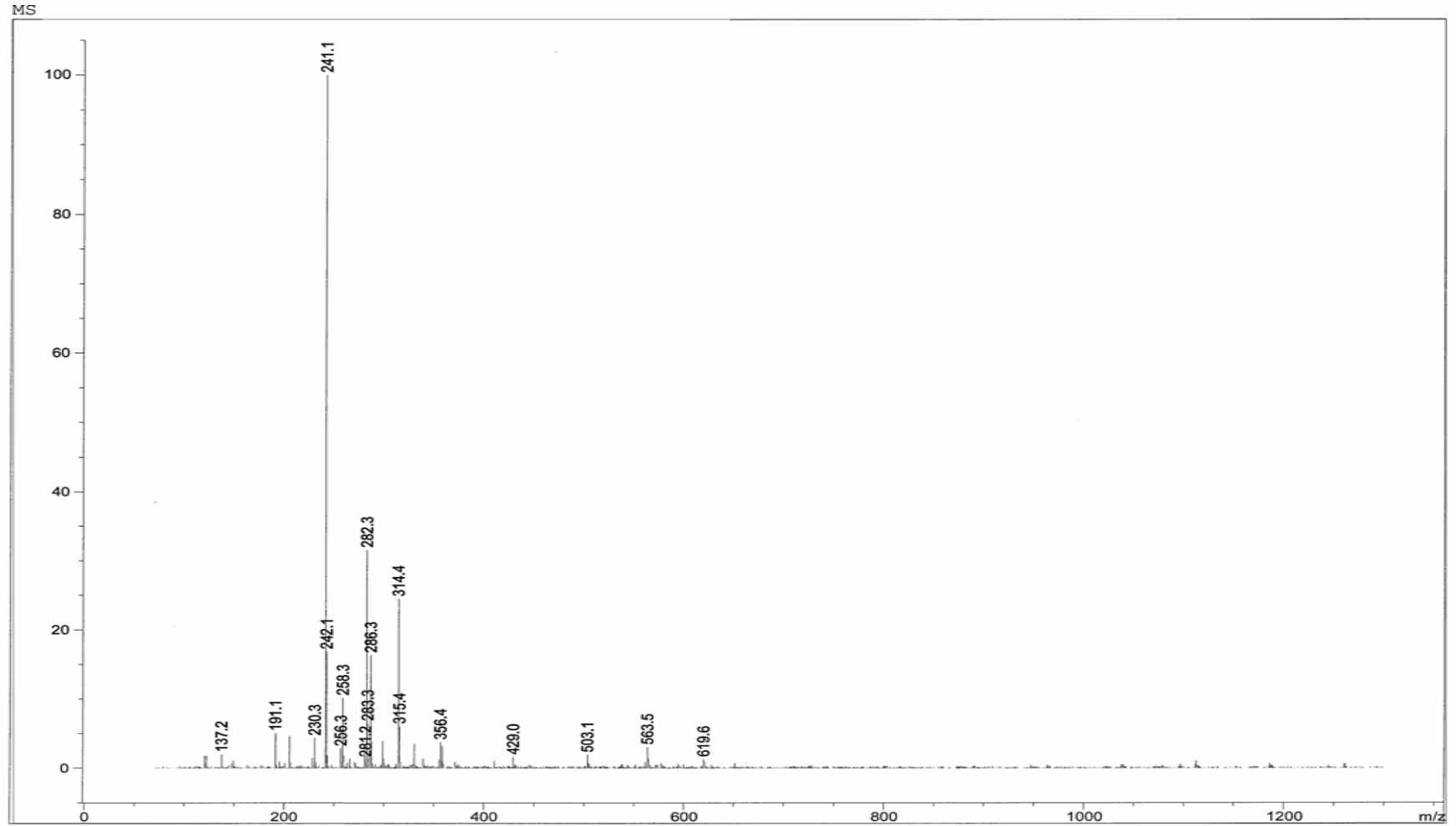
EK-61. Bileşik (18)'in Kütle Spektrumu



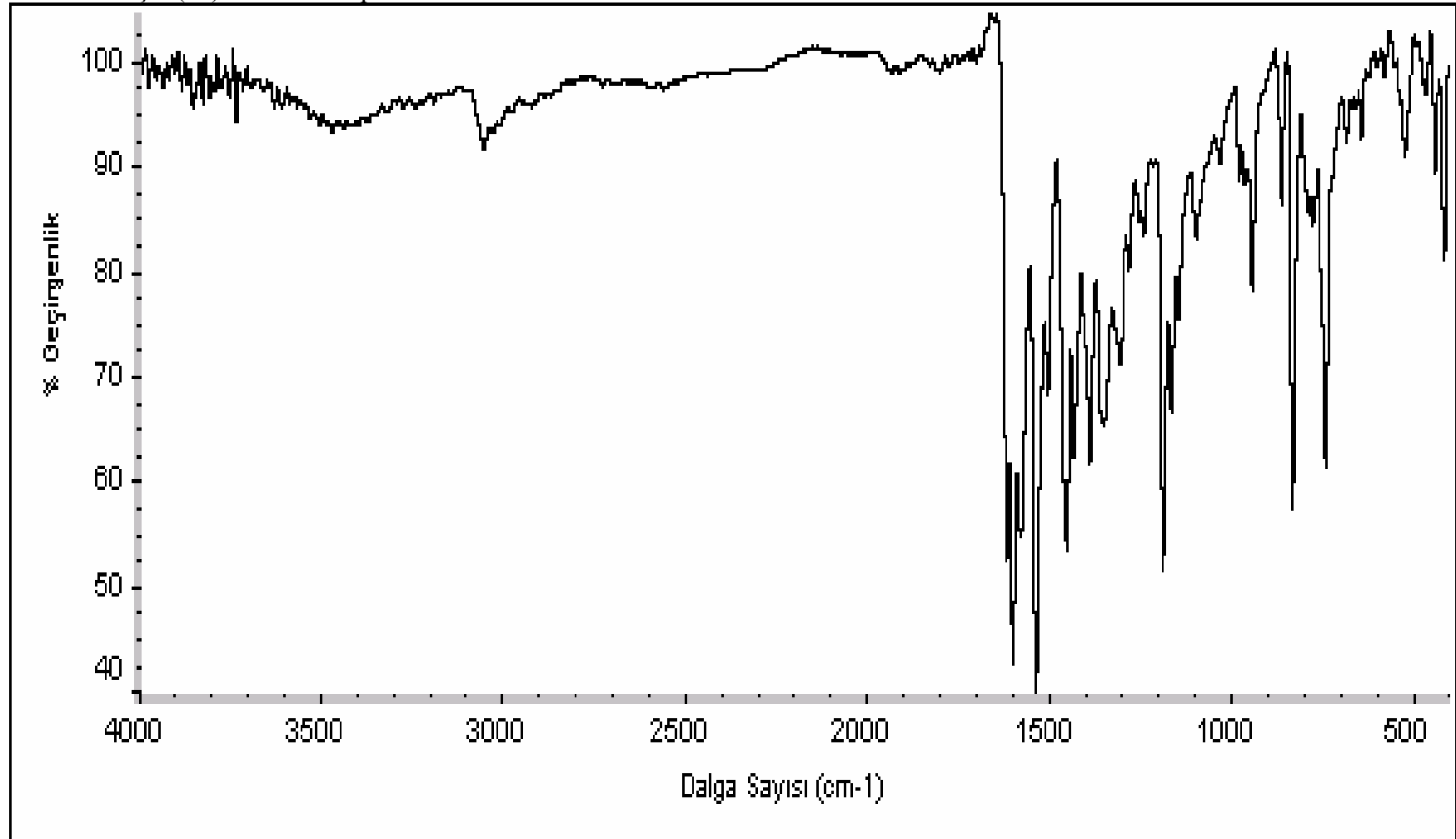
EK-62. Bileşik (19)'un FT-IR Spektrumu



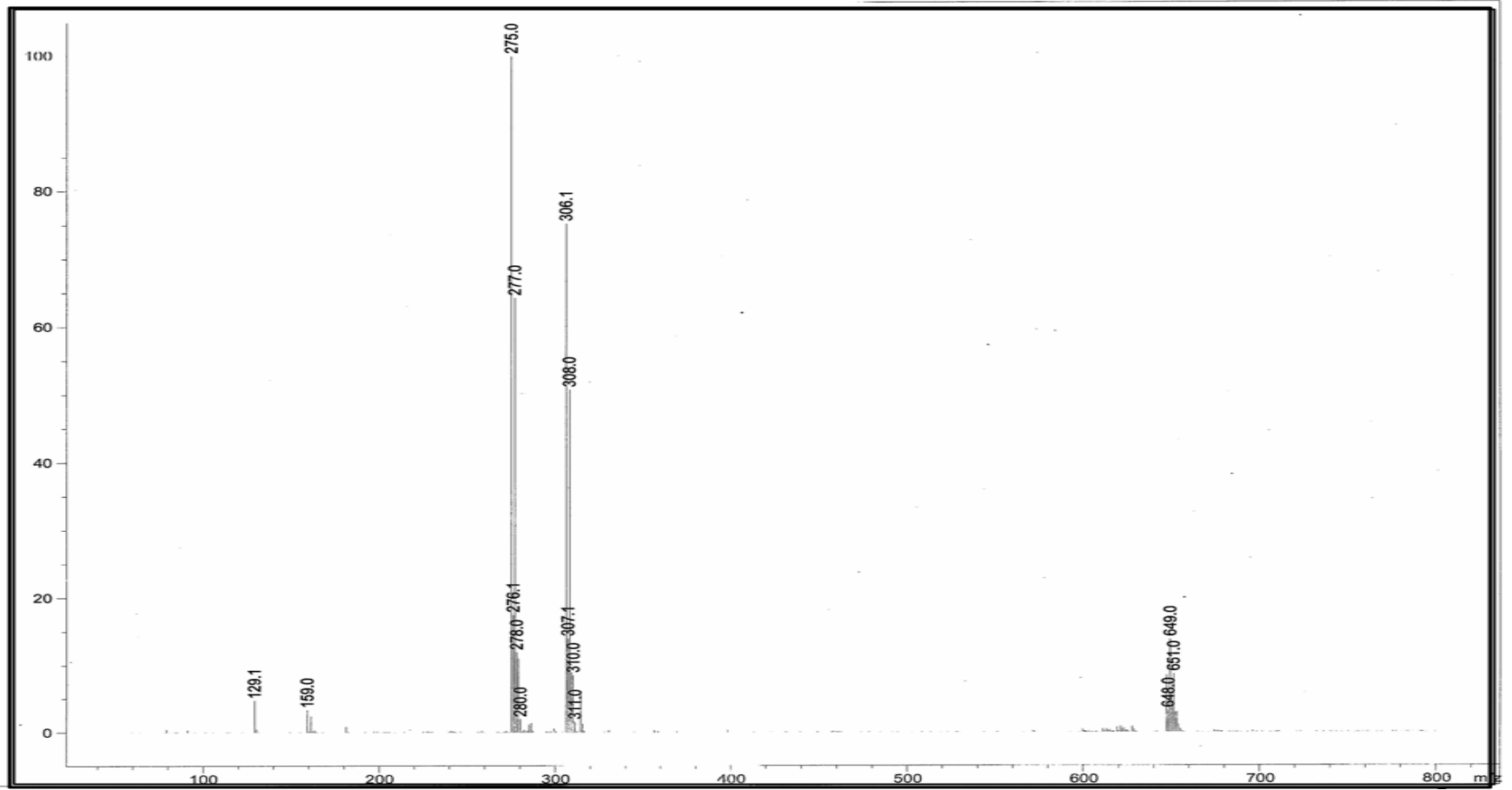
EK-63. Bileşik (19)'un Kütlesel Spektrometresi



EK-64. Bileşik (20)'nin FT-IR Spektrumu



EK-65. Bileşik (20)'nin Kütle Spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ÖZBEK, Neslihan
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 18.02.1972 Erzurum
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0 (312) 256 31 60
 Faks : -
 e-mail : nozbek@gazi.edu.tr

Eğitim

<i>Derece</i>	<i>Eğitim Birimi</i>	<i>Mezuniyet tarihi</i>
Doktora	Gazi Üniversitesi/ Kimya Bölümü	2008
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi /Kimya Bölümü	2001
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Kimya Eğitimi Bölümü	1994

İş Deneyimi

<i>Yıl</i>	<i>Yer</i>	<i>Görev</i>
2006-	Ahi Evran Üniversitesi	ÖğretimGörevlisi
1999-2006	Gazi Üniversitesi(Kırşehir Eğt. Fak)	ÖğretimGörevlisi
1996-1999	Ankara	Sınıf ve Kimya Öğr.
1995-1996	Şırnak	Sınıf Öğretmeni

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Özbek, N., Somer,G., Zuman, P. “Nucleophilic attack by bromide ions as a first step of conversions of Se(VI) to Se(IV)”, Talanta 60: 25-31 (2006).

2. Özbek, N., Katırcıoğlu Türk, H., Karacan, N., Baykal, T., “Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of New Aliphatic Sulfonamides“ *Bioorganic & Medicinal Chemistry*“ 15(2007) 5105-5109.
3. Özbek, N., Kavak, G., Karacan, N., İde, S., “Crystal structures, conformational analysis, tautomeric properties of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde-N-methylethanesulfonylhydrazone”, *Structural Chemistry* (yayında)