

**BAZI AROMATİK METANSÜLFONİLHİDRAZON TÜREVLERİ İLE
Ni(II), Pd(II) VE Pt(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE ANTİBAKTERİYEL
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Nesrin AKKAYA

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAZİRAN 2011
ANKARA**

Nesrin AKKAYA tarafından hazırlanan “BAZI AROMATİK METANSÜLFONİLHİDRAZON TÜREVLERİ İLE Ni(II), Pd(II) VE Pt(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ ” adlı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN

.....

Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı

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

Prof. Dr. Nurcan KARACAN

.....

Kimya Anabilim Dalı, G.Ü.

Doç. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN

.....

Kimya Anabilim Dalı, G.Ü.

Prof. Dr. Vildan ADAR

.....

Kimya Anabilim Dalı, H.Ü.

Tarih: 10/06/2011

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

Prof. Dr. Bilal Toklu

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

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

Nesrin AKKAYA

**BAZI AROMATİK METANSÜLFONİLHİDRAZON TÜREVLERİ İLE
Ni(II), Pd(II) VE Pt(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ
(Yüksek Lisans Tezi)**

Nesrin Akkaya

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Haziran 2011

ÖZET

Bu çalışmada metansülfonik asit hidrazit ile bundan türetilen salisilaldehit metansülfonilhidrazon (salmsh), 2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon (afmsh), 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehitmetansülfonil hidrazon (o-vanmsh) bileşikleri sentezlenmiştir. Metansülfonilhidrazon türevlerinin yapıları element analiz ve spektroskopik metodlarla (FT-IR, ¹H-NMR, UV-vis) karakterize edilmiştir. Metansülfonilhidrazonların kompleksleri [ML₂] (M=Ni(II), Pd(II) ve Pt(II)) genel formülüne sahiptir yapıları; element analizi, FTIR, LC/MS spektrumu, manyetik duyarlık, molar iletkenlik yöntemleri kullanarak belirlenmiştir. Kompleksler monomerik yapıdadır ve karedüzlem koordinasyona sahiptir. Bileşiklerin, gram pozitif: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, ve gram negatif: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteleri mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemine göre belirlenmiştir Genel olarak komplekslerin antibakteriyel aktivitelerinin ligantlardan daha aktif çıktığı gözlenmiştir.

Bilim Kodu : 405.01.01
Anahtar Kelimeler : Hidrazit, sülfonil hidrazon, Ni(II), Pd(II) ve Pt(II) kompleksleri, antibakteriyel aktivite.
Sayfa Adedi : 83
Tez Yöneticisi : Doç. Dr. Ümmühan Özdemir ÖZMEN

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIBACTERIAL ACTIVITIES
OF SOME AROMATIC METHANESULFONYLHYDRAZONE
DERIVATIVES AND THEIR Ni (II), Pd(II) AND Pt(II) COMPLEXES**

(MSc Thesis)

Nesrin Akkaya

**GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

June 2011

ABSTRACT

In this work, methanesulfonic acid hydrazide and its derivatives salicylaldehydemethanesulfonylhydrazone (salmsh), 2-hydroxyasetophenone methanesulfonylhydrazone (afmsh), 2-hidroxy-3-metoxybenzaldehydemethanesulfonylhydrazone (o-vanmsh) have been synthesized. The structures of methanesulfonylhydrazone derivatives have been characterized by elemental analysis and spectroscopic methods (FTIR, $^1\text{H-NMR}$.UV-vis). Complexes of methanesulfonylhydrazone derivatives have general formule ,as $[\text{ML}_2]$ (M=Ni(II), Pd(II) and Pt(II)) and their structures have been determined by using elemental analysis, FTIR, LC/MS spectra, magnetic susceptibiliy and molar conductivity methods. The antibacterial activities of the compounds have been determined *in vitro* against gram positive bacteria; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* RSKK 709,, and gram negative bacteria; *Pseudomonos aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 35268 by paper disc diffusion and microdilution methods. In General; antibacterial activities of complexes were observed more active than ligands.

Science Code : 405.01.01
Key Words : Hydrazide, sulfonylhydrazone, Ni(II), Pt(II) and Pd(II) complexes, antibacterial activite.
Page Numbers : 83
Advisor : Associate Professor. Dr. Ümmühan Özdemir ÖZMEN

TEŞEKKÜR

Lisans eğitimim boyunca danışmanlığımı yürüten, sonrasında yüksek lisans ve tez çalışmalarım süresince her konuda, her zaman yakın ilgi, özveri ve desteğini esirgemeyen, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN’e;

Antibakteriyel aktivite çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Neslihan Özbek’e;

Büyük bir özveriyle her zaman yanımda olan aileme ve nişanlım Ahmet Kasap’a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvi
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	7
2.1. Sülfonamitler.....	7
2.1.1. Tarihçe.....	8
2.1.2. Etki mekanizmaları	9
2.2. Hidrazit ve Sülfonilhidrazitler	13
2.3. Sülfonil Hidrazonlar	14
2.4. Kemoterapi.....	16
2.5. Kanser	16
2.4. Hücre Siklusu ve Kontrol Noktaları	18
2.6. Kemoterapi İlaçları.....	20
2.8. Koordinasyon Bileşiklerinin Biyolojik Yönü	20
2.8.1 Antikanser bileşikler	20
2.8.2. [Pt(NH ₃) ₂ Cl ₂] (DDP) ve [Pt(NH ₃) ₂ Cl ₄] komplekslerinin antikanser ve antibakteriyel Etkisi.....	21

Sayfa

2.8.3. Cisplatinin kimyası ve DNA'ya bağlanması.....	22
2.8.4. Diğer platin kompleksi ilaçları.....	24
2.8.5. Paladyum kompleksi ilaçları.....	26
2.9. Antibakteriyel Etki Gösteren Ni(II) kompleksleri	28
3.MATERYAL VE METODLAR.....	30
3.1. Materyaller.....	30
3.2. Yapı Analizinde Kullanılan Cihazlar	30
4.DENEYSEL BÖLÜM.....	31
4.1. Sülfonamit sentezi.....	31
4.1.1. Metansülfonik asit hidrazit (msh)	31
4.2. Ligandların Sentezi	32
4.2.1. Salisilaldehit metansülfonilhidrazon (salmsh)	32
4.2.2. 2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon (afmsh).....	32
4.2.3. 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit metansülfonilhidrazon (o-vanmsh)	33
4.3. Komplekslerin Sentezi	33
4.3.1. Bis(salisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)nikel(II)	33
4.3.2. Bis(salisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)paladyum(II).....	34
4.3.3. Bis(salisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)platin(II)	34
4.3.4. Bis(2hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato)nikel(II)	34
4.3.5. Bis(2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato)paladyum(II)	35
4.3.6. Bis(2hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato)platin(II)	35
4.3.7. Bis(2hidroksi3metoksimetansülfonilhidrazonato)nikel(II).....	35

Sayfa

4.3.8. Bis(2-hidroksi-3-metoksimetansülfonilhidrazonato)paladyum(II)	36
4.3.9. Bis(2hidroksi3metoksimetansülfonilhidrazonato)platin(II).....	36
4.4. Antibakteriyel Özelliklerin İncelenmesi	38
5. SONUÇLAR	39
5.1. Ligantların Deneysel Verileri.....	39
5.1.1. Salisilaldehit metansülfonilhidrazon (salmsh)	39
5.1.2. 2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon (afmsh).....	42
5.1.3. 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehitmetansülfonilhidrazon (o-vanmsh)	45
5.2. Sülfonilhidrazon Komplekslerinin Deneysel Verileri.....	48
5.2.1. Salisilaldehit metansülfonilhidrazon ligandı ile sentezlenen kompleksler	48
5.2.2. 2-hidroksiaetofenon metansülfonilhidrazon ligandı ile sentez lenen kompleksler	57
5.2.3. 2-hidroksi-3-metokmetansülfonilhidrazon ligandı ile sentez lenen kompleksler	62
5.3. Bileşiklerin Antibakteriyel Özelliklerinin Sonuçları	70
6. YORUM VE ÖNERİLER.....	75
KAYNAKLAR	76
ÖZGEÇMİŞ	83

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Ni komplekslerinin antibakteriyel aktivite MİK değerleri($\mu\text{g/mL}$).....	29
Çizelge 4.1. Ligantların ve komplekslerin element analizi sonuçları	37
Çizelge 5.1. Ligantların $^1\text{H-NMR}$ spektroskopik verileri	40
Çizelge 5.2. Ligantların ve komplekslerin IR titreşim dalga sayıları	47
Çizelge 5.3. Metansülfonilhidrazon komplekslerinin LC-MS verileri	51
Çizelge 5.4. Bileşiklerin MİK değerleri ($\mu\text{g/mL}$)	71
Çizelge 5.5. Bileşiklerin MİK değerleri (mM).....	72
Çizelge 5.5. Bileşiklerin disk difüzyon metodu ile ölçülen zon çapları (100 $\mu\text{g/disk}$)	73

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Sülfonilamit grubu ve türevleri	1
Şekil 2.2. Prontosil bileşiği	9
Şekil 2.3. Sülfonamitin etki mekanizması.....	10
Şekil 2.4. Bir folik asit türevi olan tera hidro folik asit	11
Şekil 2.5. Bazı sülfonil hidrazonlar.....	15
Şekil 2.6 4-(Arilsulfonilhidrazino)kinaldinler	15
Şekil 2.7. Hücre siklusunun evreleri	19
Şekil 2.8. Cisplatinin <i>E.coli</i> bakterisine etkisi	21
Şekil 2.9. Antikanser özelliği olan (cis izomer) ve olmayan (trans izomer) platin kompleksleri.....	22
Şekil 2.10. Antikanser ilacı cisplatinin hücre içindeki hidrolizi	23
Şekil 2.11. Diğer antikanser özellikteki Platin kompleksleri.....	15
Şekil 2.12. Antimikrobiyal etki gösteren Pd(II) komplekslerinin ligandları	27
Şekil 2.13. Antikanser etki gösteren Pd(II) kompleksleri.....	28
Şekil 2.14. Ni(sulfisoxazole) ₂ (H ₂ O) ₄ ·2H ₂ O ve Ni(sulfapiridin) ₂ kompleksleri.....	29
Şekil 5.1. Salmsh'ın ¹ H-NMR spektrumu.....	40
Şekil 5.2. Salmsh'ın IR spektrumu	41
Şekil 5.3. Salmsh'ın üç boyutlu modeli	42
Şekil 5.4. Afmsh'ın ¹ H-NMR spektrumu.....	43
Şekil 5.5. Afmsh'ın IR spektrumu	44
Şekil 5.6. Afmsh'ın üç boyutlu modeli	44
Şekil 5.7. o-vanmsh'ın ¹ H-NMR spektrumu.....	45

Şekil	Sayfa
Şekil 5.8. o-vanmsh'ın IR spektrumu	46
Şekil 5.9. o-vanmsh'ın üç boyutlu modeli	46
Şekil 5.10. Salmsh ile sentezlenen karedüzlem komplekslerin genel yapısı	48
Şekil 5.11. Ni-salmsh'ın LC-MC spektrumu	49
Şekil 5.12. Ni-salmsh'ın IR spektrumu.....	50
Şekil 5.13. Pd-salmsh'ın LC-MC spektrumu	52
Şekil 5.14. Pd-salmsh'ın IR spektrumu.....	53
Şekil 5.15. Pt-salmsh'ın LC-MS spektrumu	54
Şekil 5.16. Ptsalmsh'ın IR spektrumu.....	55
Şekil 5.17. Afmsh ile sentezlenen karedüzlem komplekslerin genel yapısı	56
Şekil 5.18. Ni-afmsh'ın LC-MS spektrumu	57
Şekil 5.19. Ni-afmsh'ın IR spektrumu	58
Şekil 5.20. Pd-afmsh'ın LC-MS spektrumu.....	59
Şekil 5.21. Pt-salmsh'ın IR spektrumu	60
Şekil 5.22. Pt-afmsh'ın LC-MS spektrumu	61
Şekil 5.23. Pt-afmsh molekülünün IR spektrumu	62
Şekil 5.24. o-vanmsh ile sentezlenen karedüzlem komplekslerin genel yapısı	63
Şekil 5.25. Ni-o-vanmsh molekülünün LC-MC spektrumu.....	64
Şekil 5.26. Ni-o-vanmsh'ın IR spektrumu	65
Şekil 5.27. Pd-o-vanmsh'ın LC-MS spektrumu	66
Şekil 5.28. Pd-o-vanmsh'ın IR spektrumu	67
Şekil 5.29. Pt-o-vanmsh'ın LC-MC spektrumu	68

Şekil	Sayfa
Şekil 5.30. Pt-o-vanmsh'ın IR spektrumu.....	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simge	Açıklama
ν	Gerilme titreşimi
δ	Düzlem içi bükülme
γ	Düzlem dışı bükülme
s	Şiddetli bant
m	Orta şiddetli bant
w	Zayıf şiddetli bant

Kısaltma	Açıklama
FTIR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
UV-GB	Mor Ötesi Görünür Bölge Spektroskopisi
LC/MS	Sıvı Kromatografi Kütle Spektroskopisi

1. GİRİŞ

Aromatik sülfonamidler, bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde ilk kez kullanılan kimyasal maddelerdir ve penisilin bulununcaya kadar yoğun bir şekilde tüketilmişlerdir. Sülfonamid grubu ($R-SO_2-NR_1R_2$) ve türevlerini (sulfonil hidrazit, sulfonil hidrazon, sulfonil üre v.s.) içeren ilaçlara kısaca SÜLFA ilaçları adı verilmektedir [1,2]. Klasik sülf ilaçlarından *Mafenide* yanık enfeksiyonlarında, *Sulfadoxine* (veya *fansidar*) sıtma tedavisinde, *Sulfacetamide*, *Sulfamethizole*, *Sulfisoxazole*, *Sulfamethoxazole* antibiyotik olarak halen kullanılmaktadır.

Son yıllarda piyasaya sürülen üç ilaç, sülfonamidlerin önemini vurgulamaktadır: 1998 de Pfizer tarafından piyasaya sürülen Sildenafil Sitrat (Viagra®) [3-4], 1999 da Glaxo tarafından piyasaya sürülen HIV-I aspartil proteaz inhibitörü olan ve AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan Amprenavir (Agenerase®) [5,6] ve yine 1999 da Searle /Pfizer firması tarafından satışa çıkartılan COX-2 inhibitörü olan ağrı kesici, osteoartris ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan Celecoxib (Celebrex®) [7].

Sülfonamid grubu, organik ve tıbbi kimyada çok karşılaşılan bir gruptur ve kemoterapik önemi gittikçe artmaktadır [8]. Örneğin, Matriks metalloproteinaz (MMM) inhibitörü olarak arthiris (eklem iltihabı), kanser ve multipl skleroz tedavisinde [9]; trombin [10] ve nonpeptid glikoprotein IIB/IIA [11] inhibitörü olarak miyokart enfarktüsü, inme (stroke) ve pulmoner emboli tedavisinde; endotetin reseptör antagonisti olarak hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve metastatik prostat kanseri tedavisinde [12]; ilk selektif 5-HT₇ reseptör antagonisti [13] olarak uyku bozukluğu, depresyon ve şizofreni tedavisinde; vasopresin V₂ reseptör antagonisti [14] olarak hyponatremia (su zehirlenmesi) tedavisinde; angiotensin II reseptör antagonisti olarak [15] hipertansiyon tedavisinde; skualen epoksidaz inhibitörü olarak [16] kolesterol, homeostatit ve kalsiyum homeostatik dengeleme tedavisinde kullanılmaktadırlar.

Metan sülfonamidler ($CH_3SO_2NH_2$) ilaç yapımında en çok kullanılan fonksiyonel grup olarak bilinir. Hidrazin grubu içeren bileşiklerin pek çok biyolojik aktifliğe

sahip oldukları ve sitostatik aktivite gösterdiği bilinmektedir ve bazı sülfonilhidrazinlerin de antineoplastik etkisi (habis hücrelerin büyümesini ve yayılmasını önleme etkisi) olduğu bilinmektedir [17-18].

Sülfonamidler karbonik anhidraz (CA) enzim inhibitörü olarak bilinmektedirler. Karbonik anhidraz enzimi ile kompleks oluşturan bazı sülfonamid ilaçlarından olan asetazolamid (5-asetamid-1, 3, 4-tiadiazol-2-sülfonamid: AZM), amsulf (3-asetoksiciva -4-aminobenzen sülfonamid: AMS) ve methazol amit(5-asetilamino-4-1, 3, 4-tiodozalin-2-sulfonamid MZM) 'in kristal yapıları incelenmiştir. [19-23].

Sülfonamid'den türetilen sülfonilhidrazon bileşikleri çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır. Örneğin; benzaldehidarilsülfonilhidazon insanlarda mide kanserine SGC 7901 karşı antineoplastik özellik gösterir [24], 4-süstitüebenzensülfonilhidrazon antibakteriyal aktivite gösterir [25], N-arilsülfonil hidrazonlar IMP-1 (metalo- β -laktamaz) enzim inhibitörüdür. Aromatik süstitüentlerin hacmi arttıkça inhibitör etkisi artmaktadır [26].

1980'de glioksilik asit ile RSO_2NHNH_2 nin tepkimesinden elde edilen neoplazma inhibitörü olan alkilsülfonil hidrazonlar, $RSO_2NHN:CHCO_2H$ (R = Ph, stiril, Me, Bu, etc.) *leukemia P-388* kanserine karşı etkilidir [27] 4-(Arilsülfonilhidrazino) kinaldinler antibakteriyal aktiflik göstermektedir [28].

Aromatik aldehitlerin prazolil ve tienil sülfonilhidrazonları sitotoksik etki göstermektedir [29]. Ftalimidoasetaldehitlerin sülfonilhidrazonları Ehrlich Ascites karsinom hücreleri üzerinde etkindir [30].

Aril hidrazonların metal kompleksleri, tümör [31], tüberküloz [32], lepra ve zihin bozuklukları gibi hastalıklarda tedavi amaçlı kullanılmaktadır [33]. Hidrazon türevlerinin iyi bir şelat oluşturabilmeleri nedeniyle geçiş metalleri ile kararlı bileşikler oluşturduğu görülmektedir [34].

Metal bileşiklerinin ilaç dünyasındaki önemi metallerin ve metal bileşiklerinin kanser tedavisinde kullanıldığını gösteren çalışmalara göre 16.yy'a kadar uzanmaktadır [35]. Şu ana dek klinikte kullanılan metaller ve etki alanları şöyle öngörülmüştür: Platin (antikanser) , gümüş (antimikrobiyal), altın (antiartritik), bizmut (antiülser), antimon (antiprotozoal), vanadyum (antidiabetic), demir (antimalarial) . Metal iyonları, elektron yönünden fakir buna karşılık bir çok biyolojik molekül (DNA ve proteinler) elektronca zengin olduğundan, metal iyonlarıyla biyolojik moleküller arasında büyük etkileşimler olmaktadır. Bu sonuçlar metallerin gelecekteki biyolojik sistemlere getirecek yenilikler için önemli ilgi alanlarından olmasının nedenlerinden sayılmaktadır [36].

İnorganik kemoterapide en büyük başarı, cisplatin ve karboplatinin klinikte kullanılmasıyla kendini göstermiştir. Platin bazlı koordinasyon bileşikleri , yirmi beş yıldan uzun süredir kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Platin bazlı antikanser ilaçları ailesinin ilk üyesi olan cisplatin, tedavide ilk kez 1971 yılında uygulanmış olup, önce Kanada'da, sonrasında Amerika Birleşik Devletleri'nde, geniş spektrumu ve etkin antibakteriyel aktivitesinden dolayı pratikte uygulanan bir ilaç (Platinol®, Bristol- Myers Squibb) haline gelmiştir [37]. Cisplatin, kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar sırasında ilk üçe girmektedir [38]. Özellikle cisplatinle elde edilen gelişme platin ve diğer metal bileşiklere olan ilgiyi arttırmıştır.

Metan sülfonik asit hidrazit ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$) bileşiği hem sülfonamid hem de hidrazin grubu içeren basit yapıda organik bir bileşiktir. 1999 yılında Dodoff ve arkadaşları bu bileşiğin yapısını spektroskopik yöntemlerle belirlemiş ve biyolojik aktifliğini açıklamıştır [39]. Lenco ve arkadaşları, 1999 yılında bu molekülün X ışınları ile yapısını belirlemiş, normal koordinat analizi ile titreşim frekanslarını hesaplamış ve ab initio yöntemi ile çeşitli konformasyonlarını belirlemiştir [40].

Son yıllarda tarafımızdan yapılan metansülfonik asit hidrazit bileşiğinin yanısıra etan sülfonik asit hidrazit [41] ve propan sülfonik asit hidrazit bileşiği de sentezlenmiş ve bunların hidrazon bileşikleriyle metal kompleksleri elde edilerek yapıları tayin

edilmiştir [42-45]. Ayrıca sentezlenen bazı propansülfonilhidrazon ve metal komplekslerinin biyolojik aktivitelerine bakılmıştır [46].

Bu çalışmada bir sülfonamid olan metan sülfonik asit hidrazit,(msh), ($\text{NH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-CH}_3$) bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşikten yola çıkılarak üç metansülfonilhidrazon bileşikler oluşturulmuştur.

(1) salisilaldehitmetansülfonilhidrazon, (salmsh)

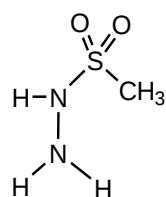
(2) 2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon (afmsh)

(3) 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit metansülfonilhidrazon (o-vanmsh)

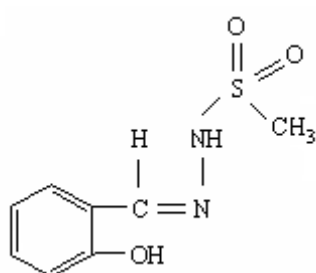
(1) ve (2) nolu bileşik daha önce tarafımızdan sentezlenmiş olup yapısı bilinmektedir [39]. 3) nolu bileşik ilk defa sentezlenmiş olup yapısı element analizi, NMR, IR yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Ayrıca üç metansülfonilhidrazonların Ni(II), Pd(II), Pt(II) metal katyonları ile aşağıda isimleri verilen ML_2 kapalı formülündeki kompleksleri elde edilmiş ve yapıları element analizi, LC-MS, FTIR, UV, iletkenlik ve manyetik duyarlılık ölçümleri ile aydınlatılmıştır.

- | | |
|--------------------------------|---|
| (4) Ni(salmsh) ₂ | : bis (salisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)Ni(II) |
| (5) Pd(salmsh) ₂ | : bis (salisilaldehitmetansülfonilhidrazonato) Pd(II) |
| (6) Pt(salmsh) ₂ | : bis (salisilaldehitmetansülfonilhidrazonato) Pt(II) |
| (7) Ni(afmsh) ₂ | : bis (2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato) Ni(II) |
| (8) Pd(afmsh) ₂ | : bis(2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato) Pd(II) |
| (9) Pt(afmsh) ₂ | : bis (2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato) Pt(II) |
| (10) Ni(o-vanmsh) ₂ | : bis (2-hidroksi-3-metoksimetansülfonilhidrazonato) Ni(II) |
| (11) Pd(o-vanmsh) ₂ | : bis (2-hidroksi-3-metoksimetansülfonilhidrazonato) Pd(II) |
| (12) Pt(o-vanmsh) ₂ | : bis (2-hidroksi-3-metoksimetansülfonilhidrazonato) Pt(II) |

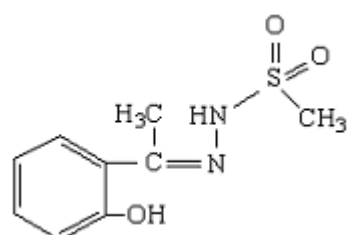
Çalışmamızın amacı literatürde ilaç olarak önemleri vurgulanmış olan sülfonamid grubu bileşiklere daha önce sentezlenmemiş olan yeni bileşikler ekleyerek bunların yapılarını aydınlatmak ve bu bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini araştırarak ilaç sektöründe çok önemli bir yeri olan bu gruba yeni ufuklar açabilmektir.



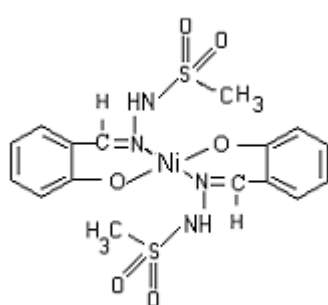
msh



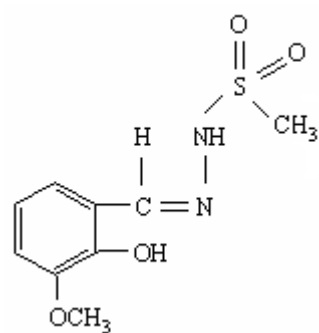
salmsh



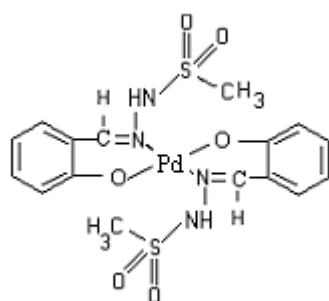
afmsh



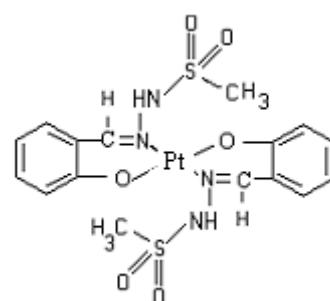
Nisalmsh



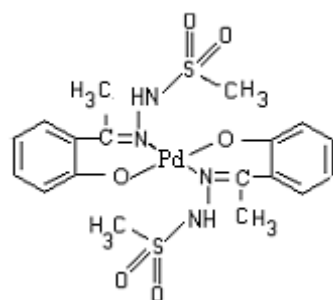
o-vanmsh



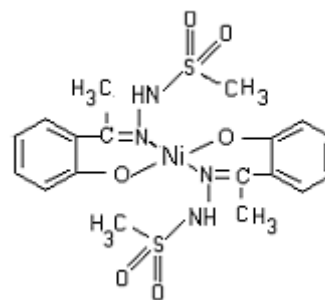
Pd-salmsh



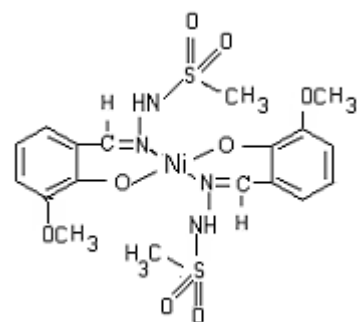
Pt-salmsh



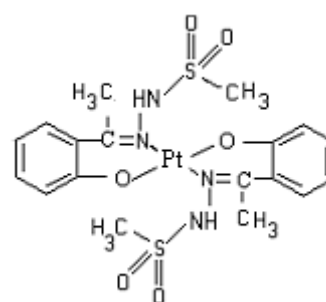
Pd-afmsh



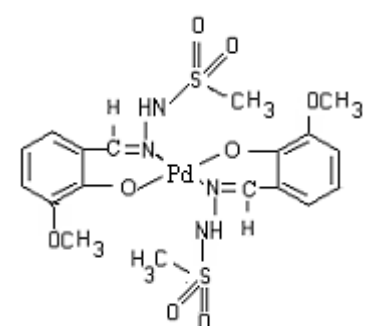
Ni-afmsh



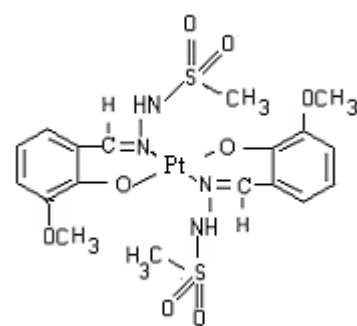
Ni-ovanmsh



Pt-afmsh



Pd-ovanmsh

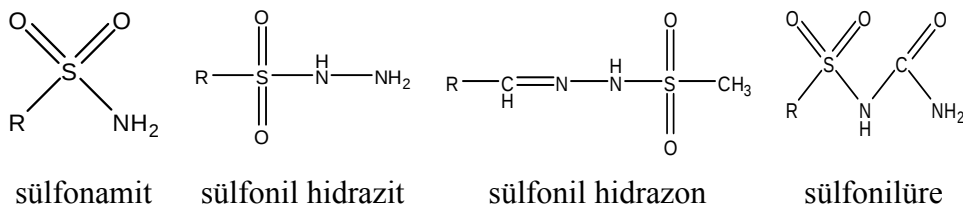


Pt-ovanmsh

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Sülfonamidler

Sülfonamidler insanlarda bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde sistematik olarak kullanılan ilk ilaç grubudur ve bakteriyostatik (bakterinin üremesini engeller) olarak etki ederler. Genel olarak, Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin her ikisine karşı geniş bir antimikrobiyal aktivite gösterirler. 1940 larda diüretik ve 1950 lerde antidiyabetik olarak kullanılabileceği keşfedilmiştir. Penisilin ve diğer antibiyotiklerin bulunması ile sülfonamidlerin önemi kısmen azaltmış ise de 1970’lerin ortalarında ilaç karışımlarının (trimethoprim, trimetamin vs.) kullanılması ile önemleri tekrar artmıştır, Halen spesifik enfeksiyonların tedavisinde geniş ölçüde kullanılmaktadırlar. Örneğin, *Chlamydia trachomatis* ATCC VR-571B (insanlarda idrar yolu enfeksiyonuna yol açan bir bakteri), *Calymmatobacterium granulomatis* (cinsel yolla bulaşan Gram negatif bakteri), *Actinomyce* (ağız enfeksiyonlarına yol açan Gram pozitif bakteri, *Nocardia* (Gram pozitif ve vücudun tüm bölgelerine yayılabilen bakteri), *Haemophilus ducrei* (cinsel yolla bulaşan Gram-negatif bakteri), *Haeamophilus influenzae* (çocuklarda menenjit hastalığına neden olan Gram negatif bakteri), *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 (sinüzite neden olan Gram pozitif bakteri), *Streptococcus pyogenes* (boğaz ağrısı, kızıl, romatizmal ateş oluşturan Gram-pozitif bakteri) gibi mikroorganizmalara karşı spesifik olarak ve penisiline karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kullanılırlar. “Profilaksis” bir hastalığın ortaya çıkmadan engellemesi anlamına gelir ve sülfonamidler streptokokların neden olduğu enfeksiyonlardan ve romatizmal ağrılardan korunmak için uzun süreden beri profilaksis olarak kullanılmaktadır.



Şekil 2.1. Sülfonamid grubu ve türevleri

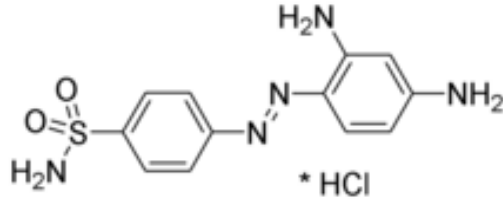
2.1.1. Tarihçe

1932’ de Alman kimyacıları Klarer ve Mietzch, sülfonamit grubu içeren prontosil (p-sülfonamidokrizoidin) adlı azot türevi bir kırmızı boyayı keşfettiler (Şekil 2.2). 1935 de Domagk ve grubunun Nobel Tıp Ödülü kazanan araştırmaları ile hemolitik streptokoklardan ileri gelen enfeksiyonları prontosille tedavi etmelerinden sonra antiinfeksiyöz kemoterapide ilk adım atılmıştır. Bir yıl sonra da prontosilin aktif metaboliti olan ve sülfonamitlerin yapısının temelini oluşturan sülfonilamid (p-aminobenzen sülfonamid) sentezlenmiştir. Bu tarihten sonra 30 yıl içinde sülfonamid grubunun (SO_2NH_2) N1 pozisyonundaki değişikliklerle yüzden fazla türev elde edilerek tedaviye sokulmuştur. Bunlardan büyük bir kısmı antibakteriyel, diğer bir kısmı da sülfonil üre grubu hipoglisemik ve karbonik anhidraz inhibitörü tipi diüretik etkilere sahip sülfonamidlerdir.

Antibakteriler etkili sülfonamidler geniş spektrumları nedeniyle tek başlarına çok sayıda endikasyonda uzun yıllar kullanılmışlardır. Ancak çoğu, yan etkileri rezistans oluşması ve daha etkin antibiyotiklerin keşfedilmesi ile önemini kaybetmişlerdir. Günümüz de spesifik enfeksiyonlarda bazı sülfonamidler tek başlarına ya da trimetoprim, tetroksoprim ve primetamin (diaminopirimidinler) gibi dihidrofolat redüktaz inhibitörleri ile kombine edilerek çok sayıda enfeksiyonlara karşı kullanılmaktadır.

Sülfonamidler, beyaz, kokusuz, suda çok çözünen, buna karşın serum ve safra da iyi çözünen, acı, kristalize tozdurlar ve bazik pH da çok erirler. Sülfonamid kombinasyonu içeren farmasotik preparatlarda, karışımdaki her komponent ilaç, kendi çözünürlüğünü gösterdiğinden böyle bir kombinasyonun çözünürlüğü tek başına verilen ilaçtan daha çok daha fazladır. Örneğin trisülfapirimidin preparatı tek başına kullanılan bir sülfonamitten 3 kat daha fazla çözünürlük gösterir; bu nedenle daha yüksek dozlarda kullanılabilirler. İdrarın bazikleştirilmesi asidik maddeler olan sülfonamitlerin eliminasyonlarını arttırır ve idrar yollarında çökmelerini engeller.

Sülfonamidlerin çoğu sodyum tuzu şeklinde hazırlanır, kullanım için çok uygun olan ve orta derecede çözünebilen bu solüsyonlar oldukça baziktir ve fazla dayanıklı değildir. Bazı sülfonamidler ise barsak lümeninden absorbe edilmemelerini sağlamak amacıyla düşük çözünürlükte hazırlanırlar.

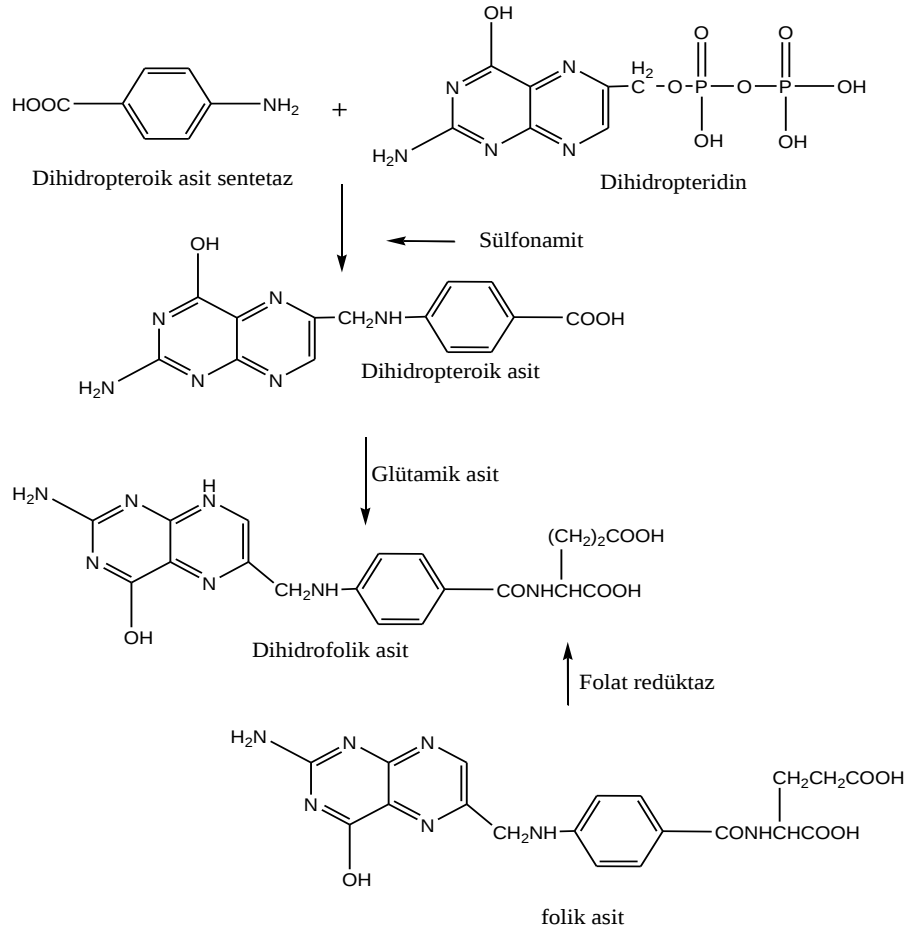


Şekil 2.2. Prontosil bileşiği

Prontosil'in *in vivo* olarak aktif, *in vitro* olarak aktif olmayışı onun aktif ilaç olmadığını göstermiştir [47]. 1936 yılında Fransa'da Jacques ve Thérèse Trefouel ekibi Pastör Enstitüsü'nde Prontosilin sülfanilamide metabolize olduğunu bulmuştur. Sülfanilamid ilk kez 1909 yılında Viyana Üniversitesi'nde Paul Gelmo tarafından doktora tezi için sentezlenmiştir, halen bu bileşiğin patenti yoktur.

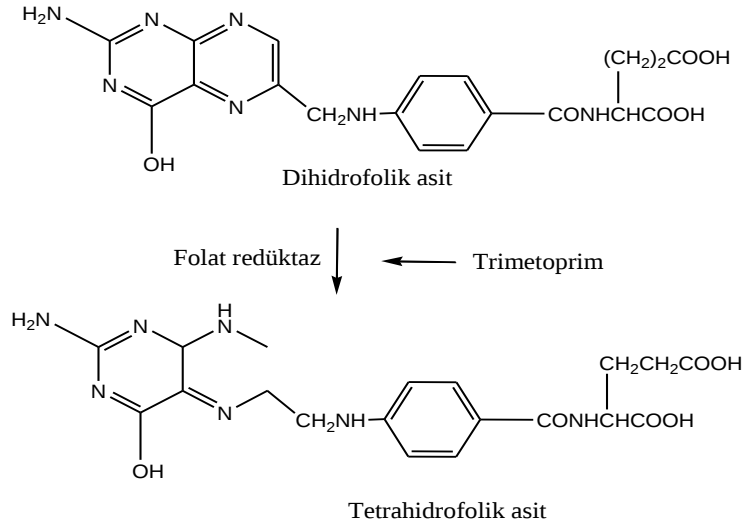
2.1.2. Etki mekanizmaları

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



Şekil 2.3. Sülfanilamitin etki mekanizması

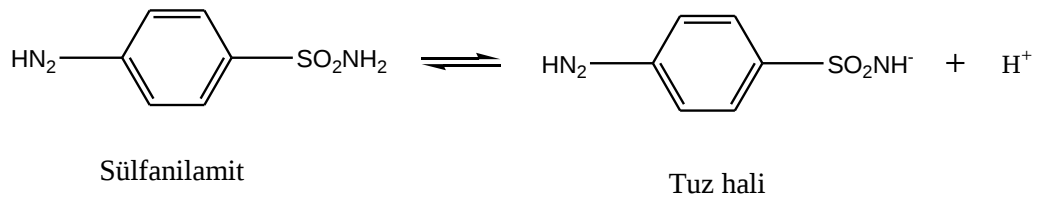
Sülfanilamitin etki mekanizmasının keşfi, birçok yeni ve etkin antimetabolitin geliştirilmesini sağladı. Bazı kanser tümörlerinin tedavisinde kullanılan ve bir folik asit türevi olan tetrahidrofolikasit bunlara bir örnektir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Bir folik asit türevi olan tera hidro folik asit

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

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



Sülfanilamidin idrardaki çözünürlüğünü artırmak için;

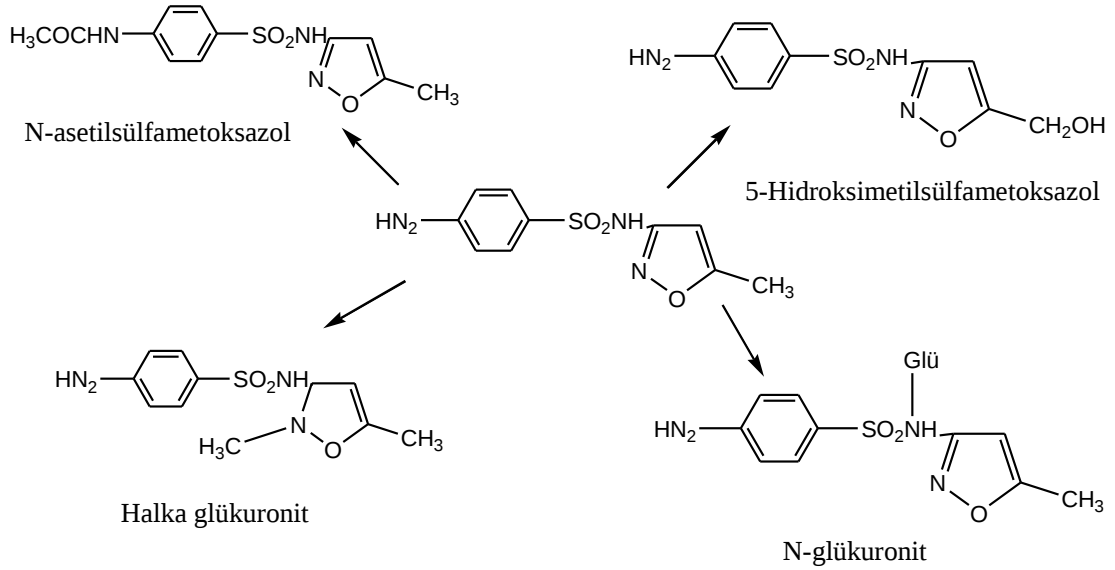
- idrar akışını hızlandırmak.
- idrar pH'sini artırmak.
- idrar pH'ına yakın pKa değeri olan sülfonamit türevleri hazırlamak (bu yaklaşım günümüzde klinikte kullanılan sülfadiazin, sülfamerazin, sülfametazin, sülfisoksazol ve sülfametoksazol gibi sülfonamitler için geçerlidir).
- Yeterli doza erişmek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

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

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

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

grubu yağda çözünürlüğü azaltmaktadır) ve dolayısıyla proteine daha fazla bağlandığı ortaya konmuştur. Sülfonamidler, N⁴-asetal ve glükuronitlerin yanısıra değişmeden atılırlar. Örneğin: sülfametoksazol, karaciğerde metabolize olur. Ama metabolit N¹-asetil türevidir.



2.2. Hidrazit ve Sülfonilhidrazitler

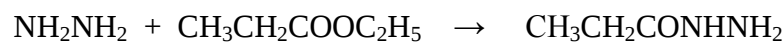
R-CO-NH-NH₂
Hidrazit

R-SO₂-NH-NH₂
Sülfonilhidrazit

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

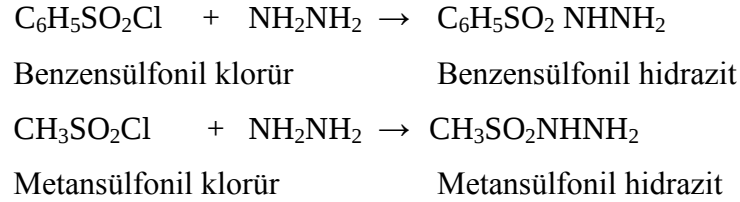


Hidrazin Propiyonik asit Propiyonikasit hidrazit



Hidrazin propiyonikasitetilesteri Propiyonikasit hidrazit

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

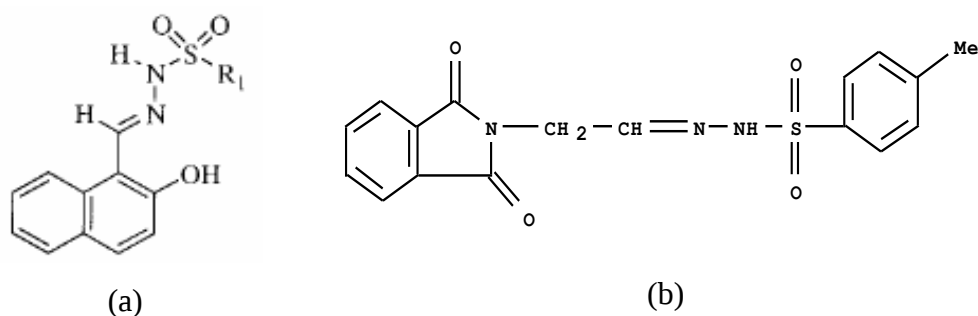


Hidrazitler iskeletlerinde iki azot atomuna sahiptirler, bu nedenle farmakofor olarak davranabilirler. Çeşitli biyolojik aktifliklerinin bulunması bu hipotezi doğrular. Örneğin, tüberküloz tatik aktiflik [48-50] antibakteriyal aktiflik [51-52] antifungal aktiflik [53] monoamin oksidaz inhibitör aktifliği [54-57]. Benzoikasit hidrazit-hidrazon [58], piridinkarboksilikasit hidrazit-hidrazon [59] bileşiklerinin Mycobacterium tuberculosis H37Rv karşı antitüberküloz aktifliği olduğu bilinmektedir [60].

2.3. Sülfonil Hidrazonlar

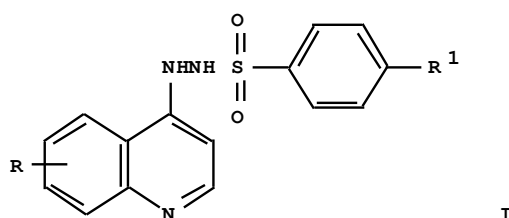
Genellikle, sülfonil hidrazitlerin aseton ve ketonla kondenzasyon tepkimesi sonucu oluşurlar. Hidrazonların koordinasyon yetenekleri, farmakolojik aktiviteleri, antibakteriyel antifungal özelliklerinden dolayı, yapıları çok iyi bir şekilde araştırılmaktadır. 1952 yılında salisilaldehit benzoilhidrazon'un bakteriyostatik özelliklere sahip olduğu gösterildi [61]. 1982'de salisilaldehit benzoilhidrazonu da içeren bir dizi üç dişli ONO hidrazonlarının demir-şelatlaştırıcı ilaçlar olduğu tahmin edildi [62]. Salisilaldehit benzoilhidrazon bileşiğinin çok çeşitli insan ve hayvan hücrelerinin gelişiminde ve DNA sentezinde nadiren kullanılan güçlü bir inhibitör olduğu belirlendi [63-64]. Daha sonraları, salisilaldehit asetilhidrazon bileşiğinin radyoprotektif özelliklere sahip olduğu ve bir seri arilhidrazon bileşiğinin sitostatik etki gösterdiği kanıtlandı.

N-arilsülfonil hidrazonlar IMP-1 (metalo-β-laktamaz) enzim inhibitörüdür. Aromatik sübstituentlerin hacmi arttıkça inhibitör etkisi artmaktadır [65-66].



Şekil 2.5. Bazı sülfonil hidrazonlar

1980 de glioksilik asit ile $\text{RSO}_2\text{NHNH}_2$ nin tepkimesinden elde edilen neoplazma inhibitörü olan alkilsülfonil hidrazonlar $\text{RSO}_2\text{NHN:CHCO}_2\text{H}$ ($\text{R} = \text{Ph}$, stiril, Me, Bu, etc.) *leukemia P-388* kanserine karşı etkilidir [36]. Aril sülfonilhidrazon bileşiği *Ehrlich Ascites* kanserine karşı antitümör özelliği gösterir [66]. 4-(Arilsulfonilhidrazino)kinaldinler antibakteriyal aktiflik göstermektedir [67].



Şekil 2.6. 4-(Arilsulfonilhidrazino)kinaldinler

Aromatik aldehytlerin prazolil ve tienil sülfonilhidrazonları sitotoksik etki göstermektedir [68]. Ftalimidoasetaldehytlerin sülfonilhidrazonları *Ehrlich Ascites* karsinom hücreleri üzerinde etkindir [66].

2.4. Kemoterapi:

Kemoterapi, enfeksiyona uğramış hücrelerin, kimyasal maddeler kullanılarak, sahibine zarar vermeksizin yok edilmesi diye tanımlanır. İnanmak çok zor olsa da kemoterapi nispeten modern bir olgudur. 1900'den önce yalnızca üç özel ilaç biliniyordu. Bunlar frengi tedavisinde kullanılan, ama çoğu kez zararlı etkileri olan civa, sıtma tedavisinde kullanılan kınakına ağacı kabuğu ve dizanteri tedavisinde kullanılan ipecacuanha (bir Güney Amerika bitkisi) idi.

Çağdaş kemoterapi, yirminci yüzyılın başlarında Paul Ehrlich'in 1907'de tripan kırmızısı I adı verilen bir boyanın deneysel olarak, trypanosomiasise (trypanosoma bakterilerinin oluşturduğu bir hastalık) ve 1909'da salvarsan adlı bir ticari ilacın frengiye karşı iyileştirici etkisini keşfiyle başlamıştır. Ehrlich 1908'de tıp alanında Nobel Ödülü kazanmıştır. Ehrlich 'kemoterapi' adını kendisi vermiş ve bulaşıcı mikroorganizmaları yok eden, ama insana zarar vermeyen kimyasalları, hedefine ulaşan 'sihirli mermiler' diye adlandırılmıştır [69].

Ehrlich tıp öğrenciliği sırasında, bazı boyaların kimi dokuları seçici olarak boyadığını farketmiştir. Bu 'boyamanın' doku ile boya arasındaki kimyasal bir tepkimeden ileri gelmesi gerektiği düşüncesinden hareket eden Ehrlich, mikroorganizmaların da seçici boyandığını görmüştür. Bunun üzerine, yalnızca mikroorganizmaları öldürecek biçimde değişikliğe uğratılabilen bir boya bulabileceğini ummuştur.

2.5. Kanser

Kanser tüm dünyada ve vücudun her hangi bir yerinde ortaya çıkabilen ve önemi giderek artan bir sağlık ve yaşam sorunu durumudur. Her üç kişiden biri hayatının herhangi bir döneminde bu hastalığa yakalanmaktadır.

Ölüm nedeni olarak, kanser kalp ve damar hastalıklarının hemen ardından gelmektedir. Batı toplumlarında her yıl 250-350 kisiden biri kansere

yakalanmaktadır. 60 yaşın üzerindeki grupta ise kanser riski, 300 kaside 4-5 kişi civarına yükselmektedir. Yurdumuzda en sık görülen kanserler erkeklerde akciğer, prostat, kalın barsak, rektum, mide ve pankreas; kadınlarda meme, akciğer, kalın barsak, rektum, serviks, over, mide ve pankreas kanserleri olarak sıralanabilir. Deri kanseri sıklığı her iki cinsten de yüksek olmakla birlikte, habis melanom dışındaki deri kanserleri tedaviye iyi cevap verdiklerinden ölüm oranı çok düşüktür [70].

Günlük konuşmalarda kanser diye de adlandırılan karsinom, bir dokunun veya organın hücrelerinde sağlıklı bir değişim ortaya çıkıp bu hücrelerin denetimsiz çoğalmaya başlamasıyla meydana gelen hastalıkların tümü için kullanılan bir genel kavramdır. Vücudumuzun her organı bir çok farklı hücre tiplerinden oluşmaktadır. Normal olarak bu hücreler vücut için gerekli olduğu şekilde belli bir düzen içinde büyüyerek bölünürler. Bu süreç bir düzen içinde yürür ve vücut sağlığının korunmasına yarar. Eğer, yeni hücrelere ihtiyaç olmadığı halde hücreler bölünmeye başlarsa, gereğinden fazla doku oluşmaya başlar. Bu fazlalık dokular “tümör” denen bir ürün ortaya çıkmasına sebep olurlar. Böylece oluşan fazlalık doku iyi huylu veya kötü huylu olabilir. İyi huylu tümörler, kanser değildir. Bunlar normal olarak yok edilir ve bir daha da meydana çıkmazlar. Kötü huylu tümörler ise kanser anlamına gelir. Kanser hücreleri denetimsiz büyüyüp bölünür. Bunlar yakınlarındaki sağlıklı dokuların içine girerek bunları bozabilirler. Kanser hücreleri ayrıca ilk tümörden koparak kan dolaşımına veya lenf sistemine girebilirler [71].

Kanser; normal hücrelerin çoğalması, olgunlaşması ve diğer fonksiyonlarındaki bütünlüğün kaybolması ile karakterize edilir, kanserde temel sorun hücre çoğalmasındaki kontrolün kaybolmasıdır. Çoğalma ya da büyüme genlerin kontrolü altında olduğuna göre genetik faktörler tüm kanser türlerinde etkilidir [72].

Genlerdeki bozukluklar doğuştan olabileceği gibi, sonradan meydana gelen mutasyon adı verilen değişikliklerle de oluşabilir. Genlerde mutasyonlarla meydana gelen yapısal değişiklikler sonucu hücre normal kontrol mekanizmalarını kaybederek kontrolsüz çoğalma yeteneği kazanır. Kanser çok hızlı yayılım özelliği göstermesi nedeniyle tedavisi oldukça zor bir hastalıktır. Çok farklı tedavi stratejileri

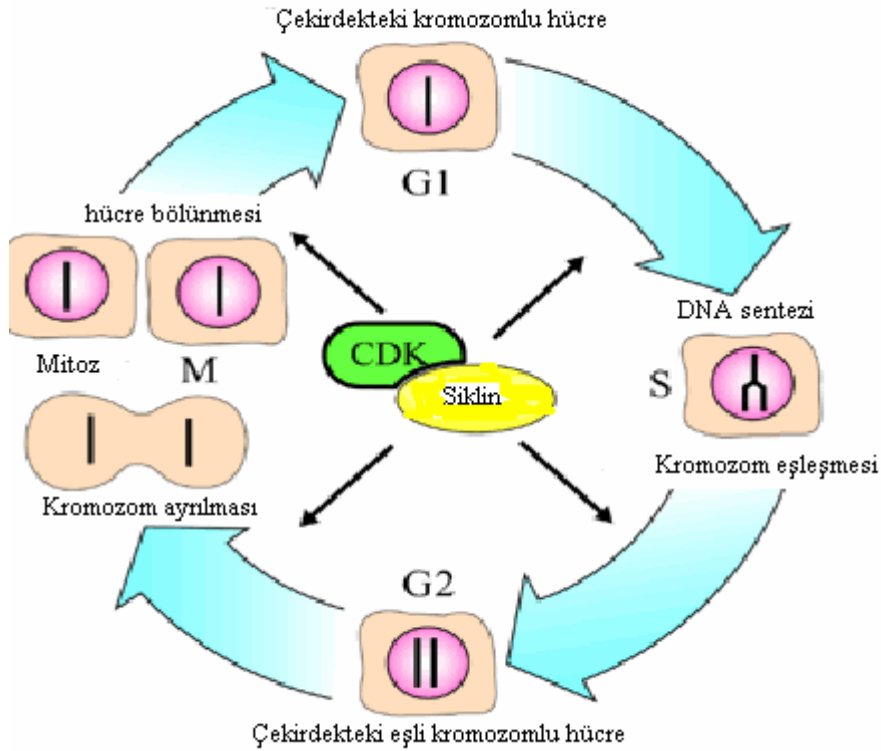
kullanılarak bu sorun çözülmeye çalışılmaktadır. Özellikle metastaz yapmış kanser türlerinde kemoterapik tedavi yaklaşımları oldukça önemlidir. Bu nedenle çok farklı kemoterapik ajanlar geliştirilmeye çalışılmaktadır, bunların metabolizmada yapmış oldukları hasar ve doğuracakları yan etkilerin azaltılması en büyük hedeftir . Bu amaçla dizayn edilen bu ajanların hücre düzeyinde etkilerinin çok iyi araştırılması gereklidir. Bu yaklaşımlar diğer tedavi yöntemleri ile birlikte, tümör büyümesinin önlenmesi, kontrol altına alınmasını ya da tedavi edilmesini sağlayarak bu hastalığın tam olarak yok edilmesini amaçlamaktadır. Bu tür yaklaşımlar ve umut verici sonuçlar kanserin tam olarak tedavisi için önemli aşamalardır.

2.6. Hücre Siklusu ve Kontrol Noktaları

Her hücre, çoğalma ,farklılaşma, yaşlanma ve ölüm seçeneklerini belirleyen genetik programların kontrolündedir. Hücre siklusu, çoğalmak üzere uyarılmış bir hücrede gerçekleşen ve bir dizi geçici biyokimyasal aktivitelerin ve morfolojik değişikliklerin görüldüğü bir süreçtir.

Hücre siklusunda normal hücre çoğalmasının bazı özellikleri:

Normal dokularda, çoğalan hücre sayısı organizmanın ihtiyaçlarının bir fonksiyonudur. Azalmış hücre çoğalması veya artmış ölüm hızı herhangi bir aşırı artışı önler. Hücre siklusu şekil 2.7’de görülmektedir.



Sekil 2.7. Hücre siklusunun evreleri

Hücresinin kendine benzer iki hücreye çoğalması dış uyarılar sonucu biyokimyasal olarak başlatılan bir seri fazlardan geçer ve hem dış hem de iç büyüme faktörleri tarafından düzenlenir. Bazı onkogenler ve hücre siklusuna özgü proteinler hücre siklusu boyunca senkronize bir şekilde aktifleştirilir ve ardından inaktifleştirilirler.

G0 fazında (istirahat fazı), hücreler genellikle spesifik bir işlevi görmek üzere programlanırlar.

G1 fazında (ara faz, interfaz), spesifik hücre fonksiyonları için gereken proteinler ve RNA sentezlenir. Geç G1 fazında bol miktarda RNA sentezlenir. Ayrıca, DNA sentezi için gereken birçok enzim üretilir.

S fazında (DNA sentezi fazı) hücre içindeki DNA'nın miktarı ikiye katlanır.

G2 fazında DNA sentezi durur, protein ve RNA sentezi devam eder, mitotik “spindle”ların mikrotübüler prekürsörleri üretilir.

M fazında (mitozis) protein ve RNA sentez hızı aniden yavaşlar, genetik materyal oluşan iki yeni hücreye dağılır. Mitozisi takiben oluşan yeni hücreler ya G0 ya da G1 fazına girerler [73].

2.7. Kemoterapi İlaçları

Antikanser ilaçları olarak da bilinen kemoterapi ilaçlarının değişik sınıflandırılmaları sahip olduğu ve metabolizmada etkilerinin farklı olduğu vurgulanmaktadır [74]. Alkilleyici ajanlar, DNA ile kovalent bağ kurarak DNA replikasyonunu engeller. Antimetabolitler, DNA sentezi metabolik yolunu bloke eder veya bu yola zarar verir. Antitümör antibiyotikleri ise, Topoizomeraz II'ye müdahale eder ve böylece RNA, DNA sentezini inhibe eder, DNA zincirlerinin parçalanmasına sebep olur, bundan başka DNA zincirleri arasına bağlanarak RNA polimeraza müdahale eder ve transkripsiyonu inhibe etmek gibi çeşitli sitotoksik etkilere sebep olurlar. Bitki alkaloidleri sınıfına dahil olan antikanser ilaçları ise, tubulinlere bağlanarak metafazda bölünmeyi inhibe ederler. Topoizomeraz II'ye müdahale ederek DNA sentezini inhibe ederler ayrıca mitokondri fonksiyonlarını inhibe ederler [75].

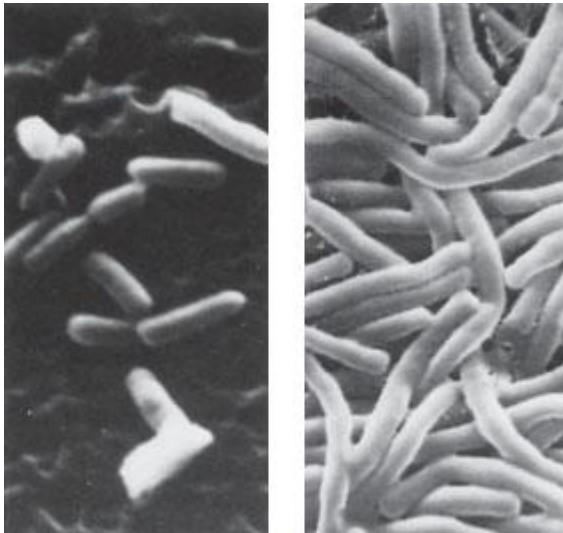
2.8. Koordinasyon Bileşiklerinin Biyolojik Yönü

2.8.1. Antikanser bileşikler

Eskiden koordinasyon kimyası biyolojiden tamamen farklı olarak incelenirdi. Ancak araştırmacılar koordinasyon kimyasının derinine indikçe, biyolojiyle önemli derecede bağlantılı olduğunun farkına vardılar. Gerçekten de son on yıl ve sonrasında, iki bilim biyoinorganik adını alarak içiçe karıştı. Araştırmalar özellikle metal karbon bağlarının, bir merkezi özelliği üzerine odaklandı. Gerard Jaouen, organometalik solüsyonların göğüs kanseri gibi bazı önemli biyolojik problemlere karşı iyi gelebileceğini veya büyümesini durdurabileceğine inanıyor [76].

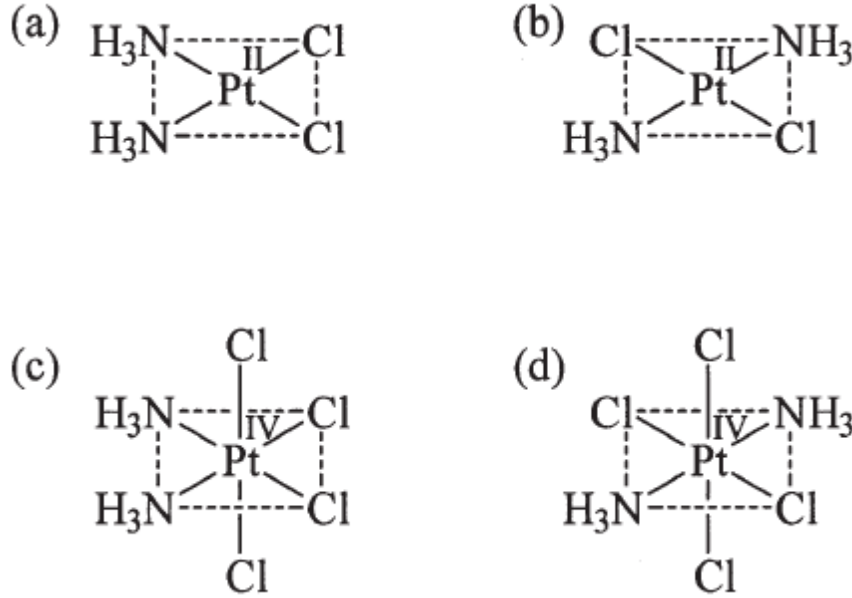
2.8.2. $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ (DDP) ve $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$ komplekslerinin antikanser ve antibakteriyel etkisi

1964’de Barnett Rosenborg elektrik akımının *E.coli* üzerindeki etkisini incelerken hücre bölünmesinin inhibe edildiğini buldu. Aslında oluşan $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ bakteriyostatiktir yani sadece bakterilerin üremesini engeller. Bu ara komplekste Pt(IV)’ün süstitüsyon reaksiyonu genellikle çok yavaştır. Çünkü bu kompleks kinetik olarak inerttir. Ancak güneş ışınları amonyağın Platin (IV) iyonuna koordinasyonunu katalizler. Yani eser ölçülerde (10 ppm) platin komplekslerinin, platin elektrottan kaynaklandığı anlaşıldı.



Şekil 2.8. Cisplatinin *E.coli* bakterisine etkisi

Diklorodiaminoplatin(II) $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ ve tetraklorodiaminoplatin(IV) $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4]$, cis izomerlerinin trans izomerlerine göre daha aktif olduğu bulundu. Ancak daha sonra cis izomerinden daha aktif bazı trans kompleksleri de bulundu [76].

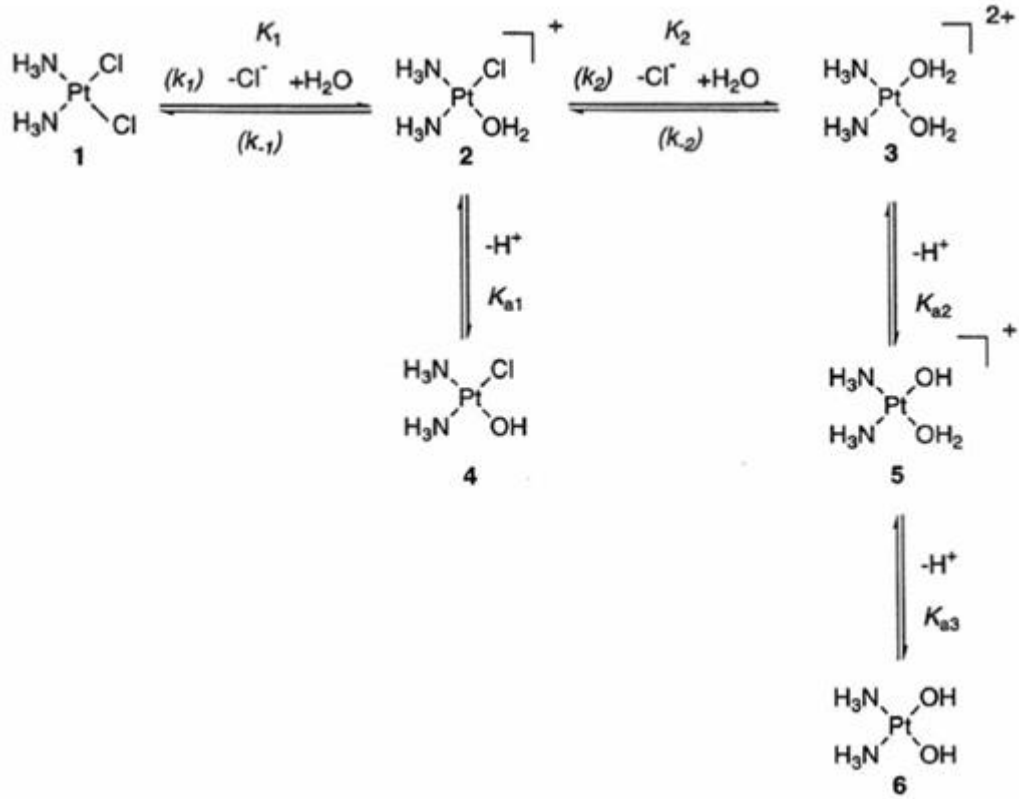


Şekil 2.9. Antikanser özelliği olan (cis izomer) ve olmayan (trans izomer) platin kompleksleri. a) cis-Diklorodiaminoplatin(II) b) trans-Diklorodiaminoplatin(II) c) cis-Tetraklorodiaminoplatin(IV) d) trans-Tetraklorodiaminoplatin(IV)

2.8.3. Cisplatinin kimyası ve DNA 'ya bağlanması

Cisplatin sulu çözeltilerde kararlı değildir. Çünkü kolaylıkla hidroliz olur ve cisplatinden çok daha reaktif ve böbreklere zarar veren ürünler oluşturur. Su bağlı Pt(II) zayıf asidik özellik gösterir. (pKa= 5-8)

pH=7,4 ve klorür konsantrasyonunun 104 mM olduğu insan plazmasında cisplatinin dikloro ve kloro-hidroksi kompleksleri baskındır. Dolayısıyla taşınım sırasında DDP değişmeyecektir. Ancak bu kompleksler hücre çekirdeğinin içine girdiğinde, ki hücre içinde klorür konsantrasyonu 4nM'dır, muhtemelen sulu komplekslerine dönüşürler. Hücre çekirdeğinde, cisplatinden daha aktif hale gelen sulu platin kompleksleri DNA'ya kolayca bağlanabilir.



Şekil 2.10. Antikanser ilacı cisplatinin hücre içindeki hidrolizi

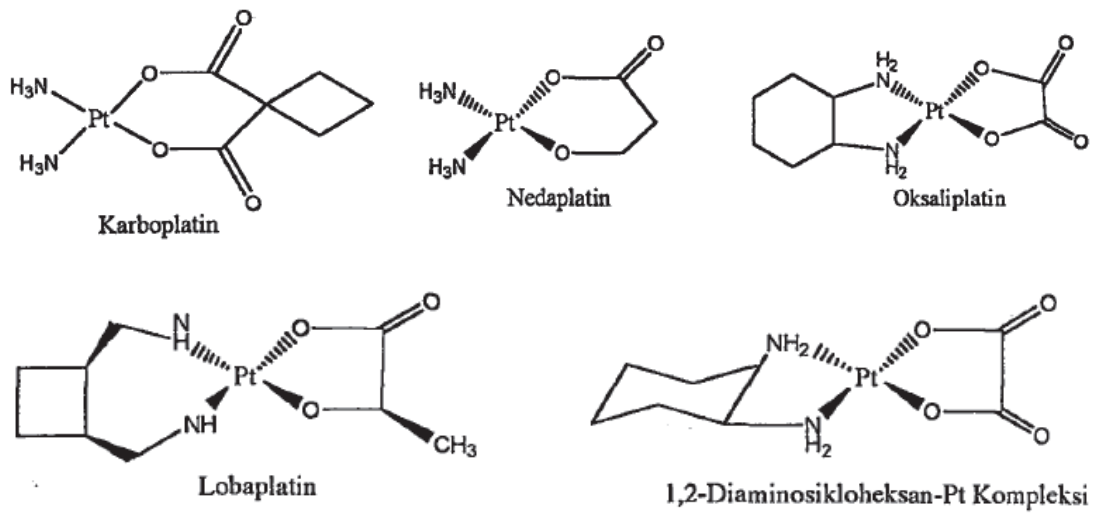
Cis-geometride ve bir çift kolay ayrılabilen ve nötral ligandlı olan kompleksler daha aktiftir. Cis-DDP’de amino grupları kloro ligandlarına göre daha inert ligandlardır ve kloro ligandlarının trans etkisi fazla olduğundan klorür iyonlarının düşük olduğu konsantrasyonlarda kompleksten kolayca ayrılır. Bu nedenle kloro grupları çok daha fazla labildir ve platin merkezli süstitüsyona olanak kılar. Yani kloro grupları ayrılır ve biyolojik ligandlar metal iyonuna nükleofilik atak yaparak şelat oluştururlar. Trans-DDP’ nin inaktif olmasının nedeni trans etkidir. Cis -komplekste bir kloro grubu heterosiklik bir amin ile yer değiştirilirse, yeni ligandın trans etkisi aminodan daha güçlü olduğu için amino ligandı kaybedilecek ve kompleks DNA’ya daha sıkı bağlanabilecektir.

Ağırlıklı görüşlere göre DDP’nin DNA’ya bağlanması DNA’nın replikasyonunu engellediği önerilmiştir. Bu DNA inhibisyonu memeli hücrelerinde kanıtlanmıştır. Bu olay RNA sentezinden önce gelir ve istenilen protein sentezlenemez. E.coli

filementasyonu üzerine yapılan çalışmalarda direkt ve endirekt olarak DDP'nin bakterinin DNA'sına bağlandığını gösteren kanıtlar vardır [76].

2.8.4. Diğer platin kompleksi ilaçları

Cisplatinin çok toksik olması (nefrotoksisite (böbrek zehirlenmesi), ototoksite (yüksek iştih kaybı), daha geniş spektrumlu bir antikanser ilacı sentezleme amacı (akciğer, göğüs ve bağırsak kanserlerinin tedavisi için) ve kanser hücrelerinin cisplatine karşı tekrarlanan tedavi karşısında rezistans oluşturması sebebiyle cisplatinden sonra çeşitli biyolojik olarak aktif Pt(II) kompleksleri bulunmuştur.



Şekil 2.11. Diğer antikanser özellikteki Platin kompleksleri

Karboplatin Kompleksi

Cisplatinden sonra bulunan ikinci ilaçtır. Sulu ortamda cisplatine göre yarılanma ömrü çok uzundur. Cisplatine göre daha az zehirlidir. İdrar kesesi, kafa ve boyundaki tümör sistemlerinde, cisplatinin çoklu kısımlara ayrılmış ilaç programında kullanılması durumunda tercih edilir.

Nedaplatin Kompleksi

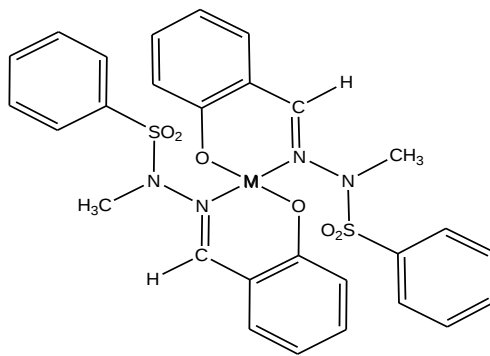
Nedaplatin'in Japonya'da kafa ve boyun, testis, akciğer, yemek borusu, yumurtalık ve rahim kanserlerinde kullanımı tescillenmiştir. Cisplatine göre daha az trombosit azlığına sebep olmasından başka üstünlüğü gözlemlenmemiştir.

Oksaliplatin Kompleksi

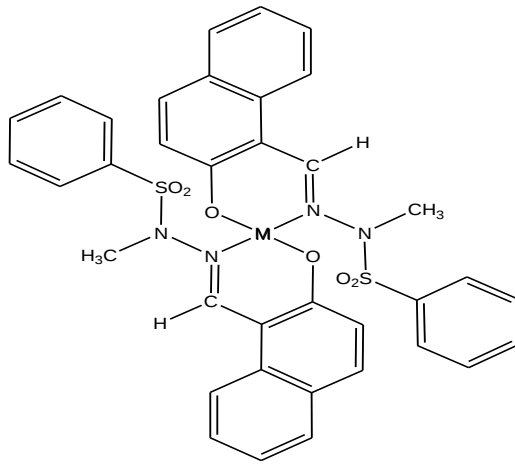
Oxaliplatin ; 5-fluorouracil ve Leucovorin'in kombinasyonunda aktiftir. Cisplatin ve karboplatinin önemli klinik aktivitesinin bulunamadığı kalın bağırsak kanserinin tedavisinde kullanılır.

Sülfonil Hidrazon İçeren Pt ve Pd Bazlı Kompleksler

Son yıllarda çalışılmış antibakteriyal özellik gösteren bileşikler aşağıda verilmektedir [77].



M = Ni(II), Pd(II), Pt(II) *trans*-bis(salisilaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)metal(II)



M = Ni(II), Pd(II), Pt(II)

trans-bis(2-hidroksi-1-naftaldehitbenzensülfonil-1-metilhidrazonato)metal(II)

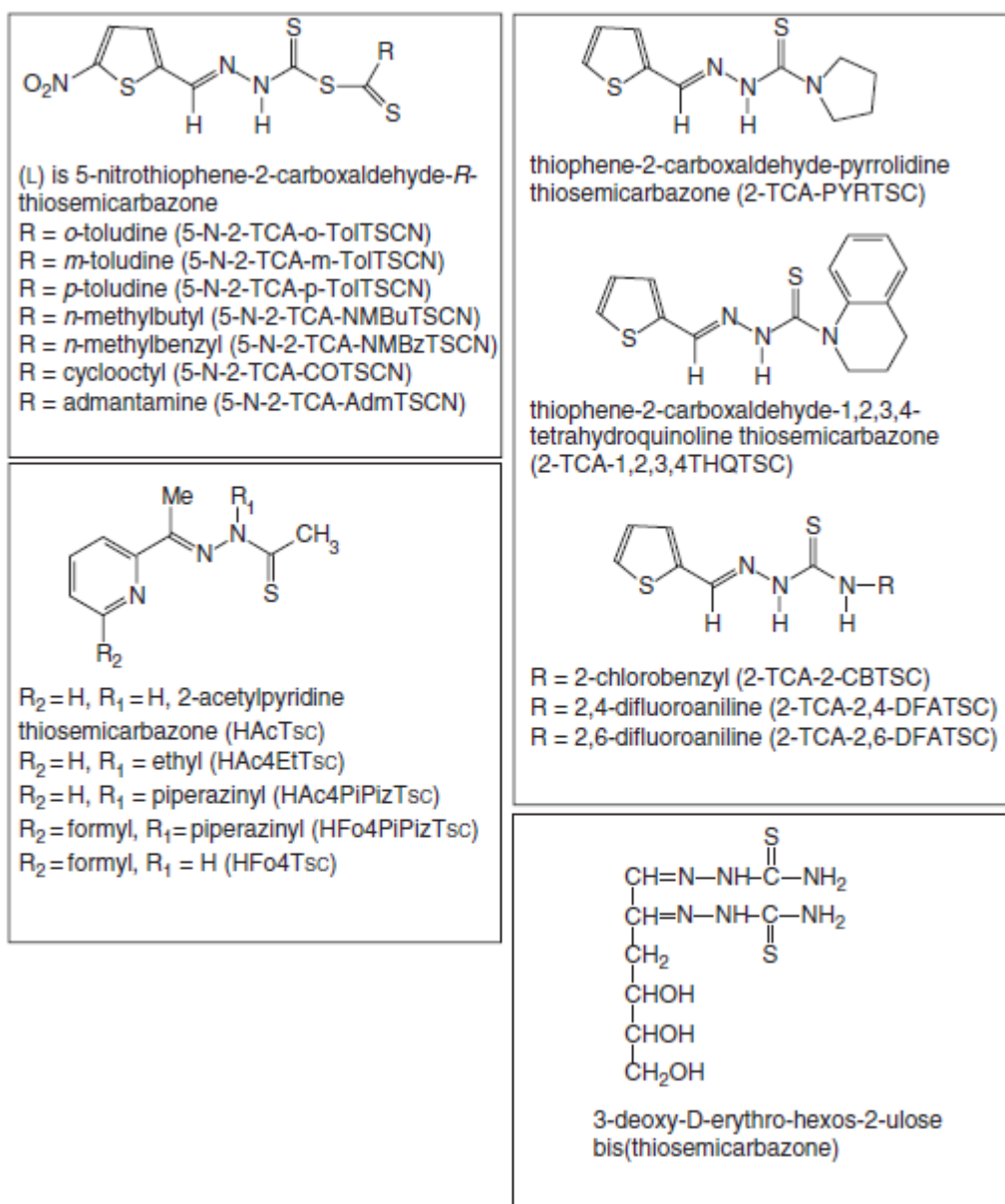
2.8.5. Paladyum kompleksi ilaçları

Paladyum, platinle çok benzer kimyasal özelliklere sahiptir. Her iki metal de +2 ve +4 yükseltgenme basamağında kararlı yapıya sahiptir. Paladyum, +2 yükseltgenme basamağında daha kararlıdır ve her iki elementte çoğunlukta kare düzlem diyamanyetik kompleksler oluşturur. Her iki metal de, kükürt ve azot dörör atomlarıyla güçlü bağlar oluşturarak yumuşak asit özelliği taşır. Paladyum kompleksleri, platin komplekslerine göre termodinamik ve kinetik açıdan daha az kararlıdır.

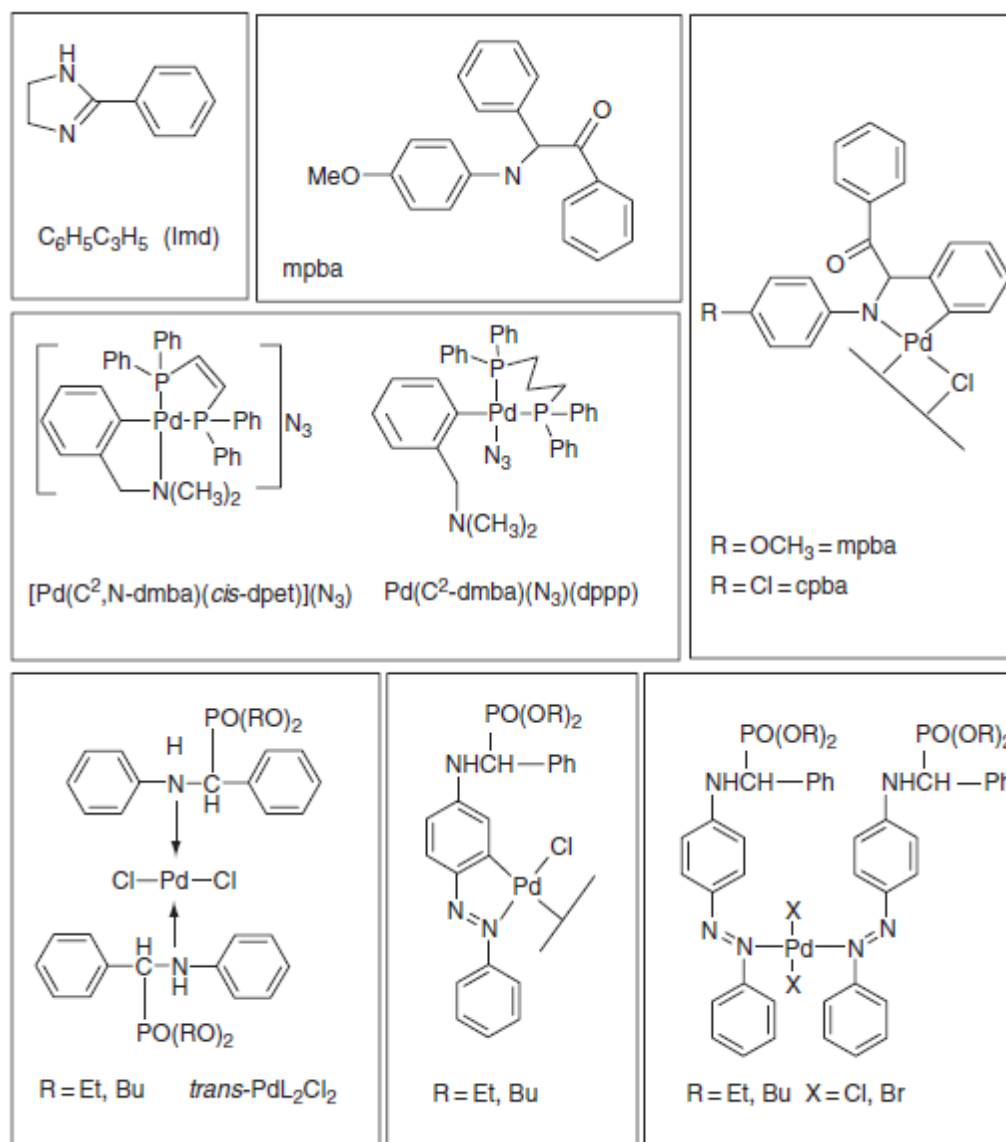
Paladyum ve komplekslerinin diğör metallere nazaran tıpta kullanımı daha azdır. Cisplatinin keşfiyle diğör geçiş metallerine olan ilgi artınca, platine yakın metallerden biri olan paladyumun en hızlı etkiyi prostat kanserine karşı gösterdiği açığa çıkmıştır.

Yakın zamanlarda, kükürt dörör atomlu inert ligantlarla Pd(II) kompleksleri üzerine çalışılmıştır. Das ve Livingstone kükürt içeren ligantlı paladyum komplekslerinin Ni(II), Cu(II), Zn(II) metallerinin komplekslerinden daha fazla antikanser etkisinin olduğunu keşfetmişlerdir. Bunun yanı sıra azot ve kükürt dörörora sahip ,

tiyosemikarbozon içeren antikanser, antifungal, antiviral ve antimikrobiale etki gösteren Pd(II) kompleksleri hazırlanmıştır [78].



Şekil 2.12. Antimikrobiyal etki gösteren Pd(II) komplekslerinin ligandları



Şekil 2.13. Antikanser etki gösteren Pd(II) kompleksleri

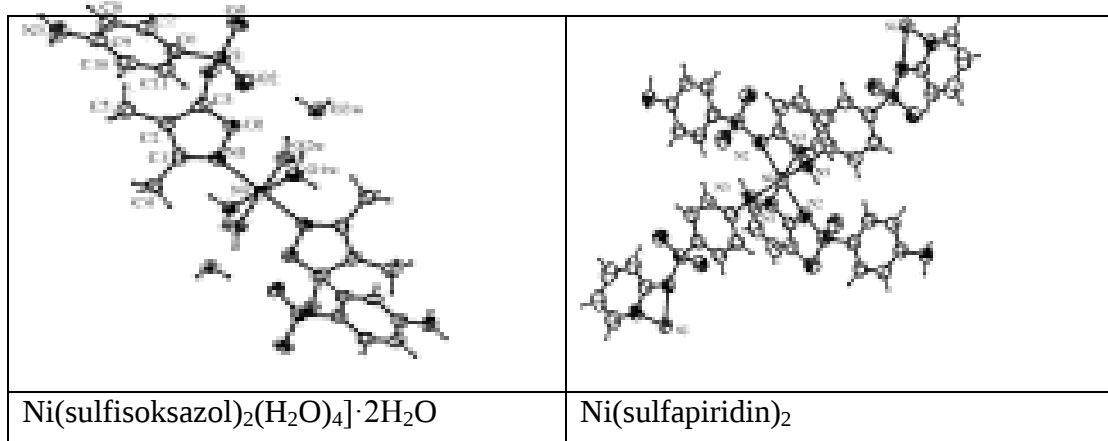
2.9. Antibakteriyel Etki Gösteren Ni(II) Kompleksleri

Mondelli ve arkadaşları Ni(II) iyonunu merkez atomu olarak kullanarak sülfisoksazol ve sülfapiridin ile kompleks sentezlemişler ve bu komplekslerin tek kristalini elde ederek X-ray difraksiyon tekniği ile yapısını tayin etmişlerdir. Ayrıca komplekslerin *S. aureus*, *E. coli* ve *M. Tuberculosis* bakterilerine karşı MİK değerleri tespit edilmiştir. Tablo 2.1’de bulunan sonuçlar incelendiğinde her iki ligandında *M.*

Tuberculosis bakterisine karşı etkin olmadığı halde komplekslerin bu bakteriye karşı oldukça aktif olduğu görülmektedir [79].

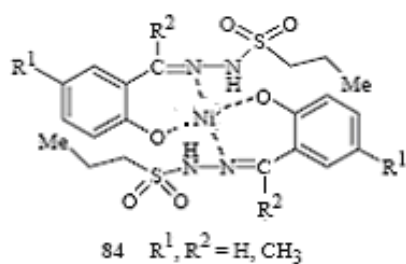
Çizelge 2.1. Ni komplekslerinin antibakteriyel aktivite ‘‘MIK’’ değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

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



Şekil 2.14. Ni(sulfisoxazole)₂(H₂O)₄]·2H₂O ve Ni(sulfapiridin)₂ kompleksleri

Ayrıca bazı aromatik sülfonil hidrazonların Ni(II) kompleksleri de antibakteriyel aktiviteye sahiptir [46].



3. MATERYAL VE METODLAR

3.1. Materyaller

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir. Bunlar sırasıyla; hidrazin monohidrat, metansülfoniklorür, PtCl_2 ve PdCl_2 , etanol, metanol, eter, etilasetat, asetonitril ve DMSO dur.

3.2. Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar

Element analizleri TÜBİTAK Analiz Laboratuvarlarında LECO-CHSNO-9320 Model element analiz cihazı ile ve Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarlarında alınmıştır. Ayrıca, ^1H -NMR spektrumları 400 MHz lik Bruker-Spectrospin Avance DPX-400 Ultra-Shield cihazı ile TÜBİTAK Analiz Laboratuvarlarında alınmıştır. FT-IR spektrumları bölümümüzdeki Mattson-1000 Model FT-IR spektrofotometresi ile $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ aralığında alınmıştır. Hidrazonların erime noktası Gallen Kamp modeli erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir. İletkenlik ölçümleri Orion 5 star multimeter cihazı ile $\text{CH}_3\text{-CN}$ ortamında ($20\text{ }^\circ\text{C}$ de) $1 \times 10^{-3}\text{ M}$ lık 25 mL çözeltileri kullanılarak yapılmıştır. Kütle ölçümlerinin bazıları TÜBİTAK Analiz Laboratuvarında Thermoquest Spectrasistem Sıvı Kromatografi Sistemi ve Thermoquest Finnigan AQA Kütle Spektrometresi ile bazıları da Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi LCT Premier XE UPLC/MS-TOF sistemi ile yapılmıştır.

4. DENEYSEL BÖLÜM

Bu bölüm, sülfonamit, sülfonamitden elde edilen metan sülfonilhidrazon ligandları ve bu ligandların komplekslerinin sentezi olmak üzere üç başlık altında incelenecektir.

4.1. Sülfonamit Sentezi

Başlangıç ürünü olarak bir amin bileşiği olan Metansülfonik asit hidrazit bileşiği sentezlenmiştir.

4.1.1. Metansülfonik Asit Hidrazit (msh)

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



Sıcaklığının artmaması için tepkime süresince su banyosuna buz ilave edilmesi gerekir.

Tepkime tamamlandıktan sonra yarım saat daha karıştırılmaya devam edilir ve viskos bir çözelti elde edilir. Metanolün fazlası homojen çözelti elde edilinceye kadar döner buharlaştırıcı kullanılarak geri alınır. Tepkimeye girmemiş hidrazin hidratı su fazına almak için bu çözeltiye pH = 5 oluncaya kadar % 50 fosforik asit ilave edilir. Suda çözünmüş olarak bulunan ürünü eter fazına almak için sürekli ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. Bu işlem 6-7 gün süreyle devam ettirilir. Elde edilen çözeltideki eterin fazlası döner buharlaştırıcıda geri alınır. Elde edilen sarı renkli viskos çözelti derin dondurucuya bırakılarak üç ay bekletilir. Çöken ürün etilasetattan iki kez kristallendirilir. Oluşan iğne şeklindeki renksiz kristaller etil

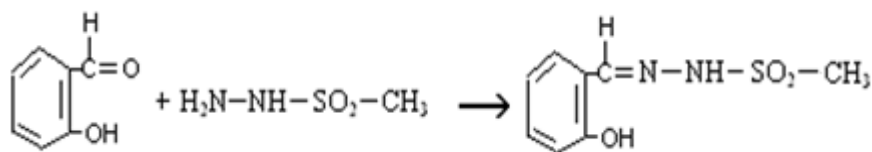
asetat ve eter ile yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. e.n: 55-56 °C, Verim: % 50.

4.2. Ligandların Sentezi

Ligand olarak Metansülfonik asit hidrazit ile üç farklı aldehit kullanılarak, kondenzasyon tepkimesi sonucu üç metansülfonil hidrazon bileşiği sentezlenmiştir.

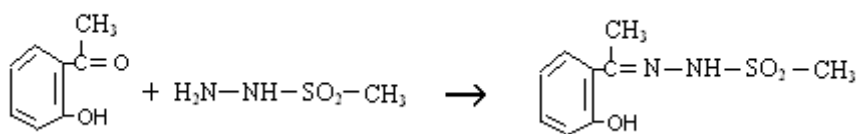
4.2.1. Salisilaldehit metansülfonilhidrazon (salmsh)

0.010 mol metansülfonik asit hidrazit 10 mL etanolde çözünür, üzerine 10 mL etanolde çözünmüş olan 0.012 mol salisilaldehit çözeltisi ilave edilir, 30 dakika karıştırılır, çöken ürün derin dondurucuda bir gece bekletilir ve süzülür. Ürün sudan kristallendirilir, süzülür, eter ile yıkanır ve vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulur. Tepkime denklemi aşağıda verilmektedir. e.n: 126-127°C, Verim: % 50



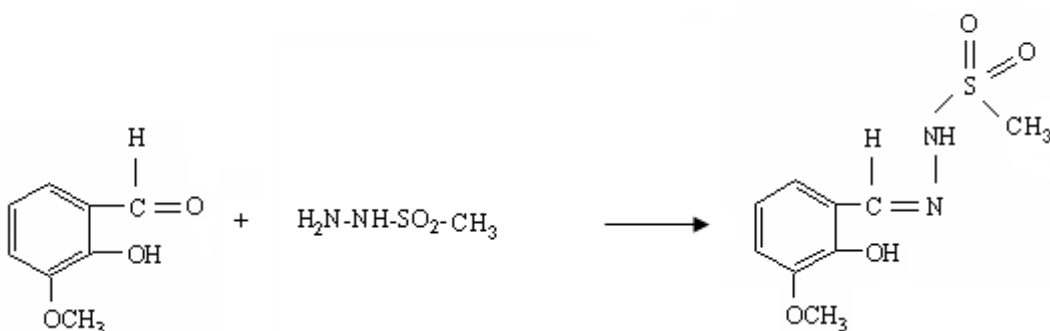
4.2.2. 2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon (afmsh)

0.010 mol metansülfonik asit hidrazit 10 mL etanolde çözünür, üzerine 10 mL etanolde çözünmüş olan 0.010 mol 2-hidroksiasetofenon çözeltisi ilave edilir, 30 dakika karıştırılır, çöken ürün derin dondurucuda bir gece bekletilir ve süzülür. Ürün sudan kristallendirilir. Oluşan renksiz iğne şeklindeki kristaller eter ile yıkanarak vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulur. e.n: 161-162 °C, Verim % 65



4.2.3. 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit metansülfonilhidrazon (o-vanmsh)

0.010 mol metansülfonik asit hidrazit 10 mL etanolde çözünür, üzerine 10 mL etanolde çözülmüş olan 0.010 mol 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit çözeltisi ilave edilir, yaklaşık bir saat karıştırılır, çöken ürün derin dondurucuda bir gece bekletilir ve süzülür. Ürün sudan kristallendirilir. Oluşan renksiz iğne şeklindeki kristaller eter ile yıkanarak vakum desikatöründe P₂O₅ üzerinde kurutulur. e.n: 120-121°C,



4.3. Komplekslerin Sentezi

4.3.1. Bis(salisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)nikel(II)

1.03 mmol salmsh alınarak 5 mL asetonitrilde çözünür. Üzerine 2 mL metanolde çözülmüş 1.00 mmol NaOH ilave edilir. Çözeltinin rengi hemen açık sarıya döner. 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 2 mL asetonitril ve 2 mL metanol karışımında çözülmüş 0.54 mmol susuz NiCl₂ eklenir. Bir gün boyunca geri soğutucu düzeneği altında karışmaya bırakılır. Oluşan yeşil renkli çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, sırasıyla asetonitril, etanol ve

eterde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. Kompleks 273-274 °C de bozunur. Verim: : % 35-45 arasındadır.

4.3.2. Bis(salisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)paladyum(II)

1.03 mmol salmsh alınarak 5 mL asetonitrilde çözünür. Üzerine 2 mL metanolde çözünmüş 1.00 mmol NaOH ilave edilir. Çözeltilinin rengi açık kahveye döner. 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 4 mL asetonitrilde çözünmüş 0.54 mmol PdCl₂ eklenir. Bir gün boyunca geri soğutucu düzeneği altında karışmaya bırakılır. Oluşan koyu turuncu renkli çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, sırasıyla asetonitril, etanol ve eterde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. Kompleks 248-249 °C de bozunur. Verim: : % 35-45 arasındadır.

4.3.3. Bis(salisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)platin(II)

1.03 mmol salmsh alınarak 5 mL asetonitrilde çözünür. Üzerine 2 mL metanolde çözünmüş 1.00 mmol NaOH ilave edilir. Çözeltilinin rengi açık kahveye döner. 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 4 mL asetonitrilde çözünmüş 0.54 mmol PtCl₂ eklenir. Bir gün boyunca geri soğutucu düzeneği altında karışmaya bırakılır. Oluşan kahveye yakın, sarı renkli çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, sırasıyla asetonitril, etanol ve eterde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. Kompleks 258-259 °C de bozunur. Verim: : % 35-45 arasındadır.

4.3.4. Bis(2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato)nikel(II)

1.01 mmol afmsh alınarak 5 mL asetonitrilde çözünür. Üzerine 2 mL metanolde çözünmüş 1.00 mmol NaOH ilave edilir. 10 dakika karıştırdıktan sonra üzerine 2 mL asetonitril ve 2 mL metanol karışımında çözünmüş 0.54 mmol susuz NiCl₂ eklenir. 30 dakika karıştırdıktan sonra oluşan yeşil renkli çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, sırasıyla asetonitril, etanol ve eterde yıkanarak vakum

desikatöründe kurutulur. Kompleks 242-243 °C de bozunur. Verim : % 35-40 arasındadır.

4.3.5. Bis(2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato)paladyum(II)

1.03 mmol afmsh alınarak 5 mL asetonitrilde çözünür. Üzerine 2 mL metanolde çözünmüş 1.00 mmol NaOH ilave edilir. 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 4 mL asetonitrilde çözünmüş 0.54 mmol PdCl₂ eklenir. Bir gün boyunca geri soğutucu düzeneği altında karışmaya bırakılır. Oluşan koyu turuncu renkli çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, sırasıyla asetonitril, etanol ve eterde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. Kompleks 234-245 °C de bozunur. Verim: : % 35-45 arasındadır.

4.3.6. Bis(2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato)platin(II)

1.03 mmol afmsh alınarak 5 mL asetonitrilde çözünür. Üzerine 2 mL metanolde çözünmüş 1.00 mmol NaOH ilave edilir. 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 4 mL asetonitrilde çözünmüş 0.54 mmol PtCl₂ eklenir. Bir gün boyunca geri soğutucu düzeneği altında karışmaya bırakılır. Oluşan kahveye yakın, sarı renkli çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, sırasıyla asetonitril, etanol ve eterde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. Kompleks 218-219 °C de bozunur. Verim: : % 35-45 arasındadır.

4.3.7. Bis(2-hidroksi-3-metoksimetansülfonilhidrazonato)nikel(II)

1.01 mmol o-vanmsh alınarak 5 mL asetonitrilde çözünür. Üzerine 2 mL metanolde çözünmüş 1.00 mmol NaOH ilave edilir. Çözeltinin rengi hemen açık sarıya döner. 10 dakika karıştırdıktan sonra üzerine 2 mL asetonitril ve 2 mL metanol karışımında çözünmüş 0.54 mmol susuz NiCl₂ eklenir. 30 dakika karıştırdıktan sonra oluşan yeşil renkli çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, sırasıyla asetonitril, etanol ve eterde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. Kompleks 234-235 °C de bozunur. Verim : % 35-40 arasındadır.

4.3.8. Bis(2-hidroksi-3-metoksimetansülfonilhidrazonato)paladyum(II)

1.01 mmol o-vanmsh alınarak 5 mL asetonitrilde çözünür. Üzerine 2 mL metanolde çözünmüş 1.00 mmol NaOH ilave edilir. Çözeltinin rengi kahverengine döner. 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 4 mL asetonitrilde çözünmüş 0.54 mmol PdCl₂ eklenir. Bir gün boyunca geri soğutucu düzeneği altında karışmaya bırakılır. Oluşan koyu turuncu renkli çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, sırasıyla asetonitril, etanol ve eterde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. Kompleks 258-259 °C de bozunur. Verim: : % 35-45 arasındadır.

4.3.9. Bis(2-hidroksi-3-metoksimetansülfonilhidrazonato)platin(II)

1.01 mmol o-vanmsh alınarak 5 mL asetonitrilde çözünür. Üzerine 2 mL metanolde çözünmüş 1.00 mmol NaOH ilave edilir. Çözeltinin rengi açık kahveye döner. 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 4 mL asetonitrilde çözünmüş 0.54 mmol PtCl₂ eklenir. Bir gün boyunca geri soğutucu düzeneği altında karışmaya bırakılır. Oluşan kahveye yakın, sarı renkli çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, sırasıyla asetonitril, etanol ve eterde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. Kompleks 228-229 °C de bozunur. Verim: : % 35-45 arasındadır.

Çizelge 4.1. Ligantların ve komplekslerin element analizi sonuçları

Bileşikler	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı	%C	%H	%N	%S
Salmsh	$C_8H_{10}N_2SO_3$	214,11 g	44,38 (44,87)	4,49 (4,67)	12,92 (13,07)	14,41 (14,97)
Afmsh	$C_9H_{12}N_2SO_3$	228,12 g	47,13 (47,38)	5,13 (5,26)	12,17 (12,27)	13,53 (14,05)
o-vanmsh	$C_9H_{12}N_2SO_4$	244,11 g	44,02 (44,27)	4,65 (4,91)	10,92 (11,47)	12,50 (13,13)
Ni(salmsh) ₂	$C_{16}H_{18}N_4S_2O_6$ Ni	484,93g	40,63 (39,62)	3,99 (3,71)	11,76 (11,54)	11,33 (13,22)
Pd(salmsh) ₂	$C_{16}H_{18}N_4S_2O_6$ Pd	532,62 g	35,85 (36,07)	3,25 (3,37)	9,88 (10,51)	11,75 (12,03)
Pt(salmsh) ₂	$C_{16}H_{18}N_4S_2O_6$ Pt	621,31 g	29,98 (30,92)	2,59 (2,89)	8,81 (9,01)	10,03 (10,32)
Ni(afmsh) ₂	$C_{18}H_{22}N_4S_2O_6$ Ni	512,95 g	41,80 (42,14)	4,00 (4,28)	9,90 (10,91)	11,55 (12,05)
Pd(afmsh) ₂	$C_{18}H_{22}N_4S_2O_6$ Pd	560,64 g	31,58 (38,55)	3,86 (3,92)	9,68 (10,00)	11,07 (11,43)
Pt(afmsh) ₂	$C_{18}H_{22}N_4S_2O_6$ Pt	649,33 g	33,26 (33,29)	4,17 (3,39)	9,37 (8,62)	8,74 (9,87)
Ni(o-vanmsh) ₂	$C_{18}H_{22}N_4S_2O_8$ Ni	544,93 g	39,06 (39,67)	3,85 (4,03)	9,50 (10,27)	10,98 (11,76)
Pd(o-vanmsh) ₂	$C_{18}H_{22}N_4S_2O_8$ Pd	592,93 g	34,95 (36,45)	3,01 (3,71)	8,84 (9,44)	9,85 (10,81)
Pt(o-vanmsh) ₂	$C_{18}H_{22}N_4S_2O_8$ Pt	681,31 g	30,85 (31,73)	3,14 (3,22)	8,76 (8,22)	9,65 (9,41)

*Teorik değerler parantez içinde belirtilmiştir.

4.4. Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi

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.

Bileşiklerin antibakteriyel etkilerinin incelenmesinde, gram pozitif; *Bacillus cereus* RSKK 709, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve gram negatif; *Escherichia coli* ATCC 35268, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 bakterileri kullanıldı. Mikroorganizmaların sülfon amitlere duyarlılığın saptanmasında, yaygın olarak kullanılan MİK (minimal inhibitör konsantrasyonunu) ve *Disk Difüzyon Testi* yöntemi uygulandı. Bu amaçla, bakteriler için Nutrient Broth besiyeri kullanılarak bileşiğin gittikçe azalan derişimde çözeltileri hazırlandı. MİK yönteminde, mikropatelere 100µL hazırlanan derişimlerden konuldu. Üzerine de 50µL bakteri eklendi. 37 °C de 24 saat bekletildi. Tüplerdeki üreme gözle değerlendirildi. Böylece üremenin olmadığı son derişim MİK değeri olarak kabul edildi. *Disk Difüzyon Testi* yönteminde ise her bir diske 100 µg çözeltilerden emdirilerek, disklerin çevresinde oluşan inhibisyon zonları ölçüldü.

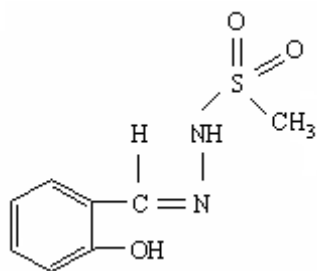
5. SONUÇLAR

Bu bölümde ligant ve komplekslerin denel verileri incelenecektir. Ligantların yapılarının aydınlatılmasında kullanılan ^1H -NMR ve FTIR spektrumları, komplekslerin yapı analizinde kullanılan LC-MS, FTIR spektrumları, molar iletkenlik, manyetik duyarlık verileri verilecektir.

5.1. Ligantların Deneysel Verileri

Bu çalışmada msh (metansülfonikasıit hidrazit) ile üç farklı aldehit kullanılarak üç farklı metan sülfonil hidrazon bileşikleri sentezlenmiş yapıları aydınlatılmıştır.

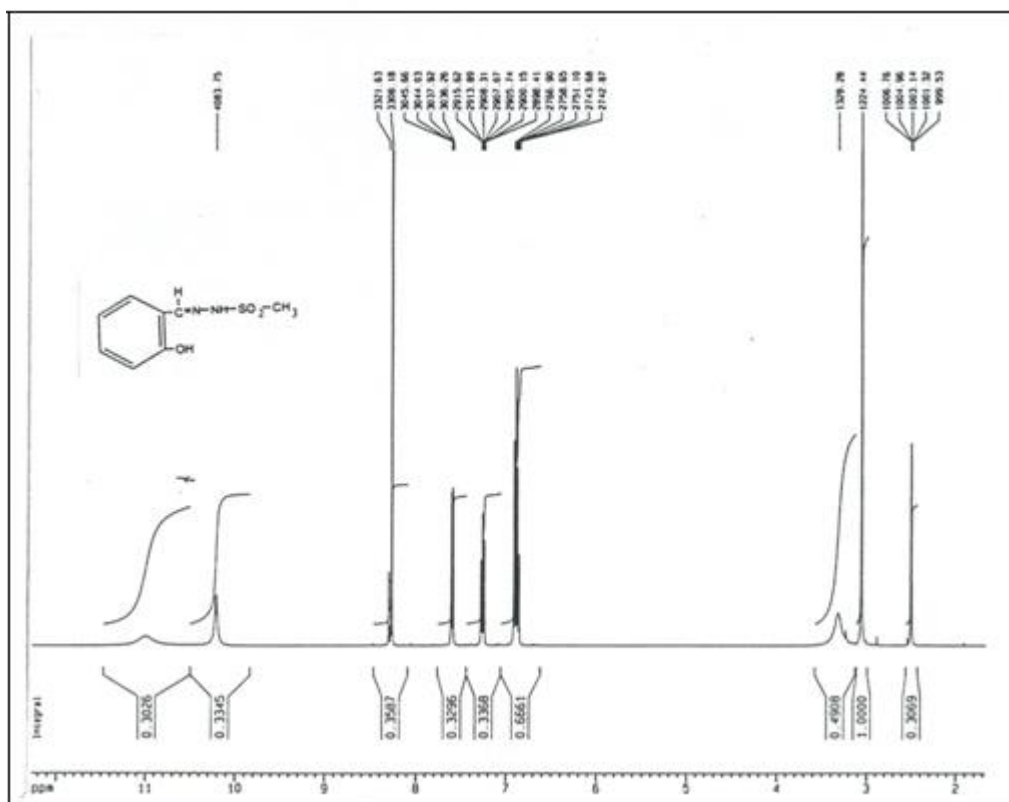
5.1.1. Salisilaldehit metansülfonilhidrazon (salmsh)



NMR Yorumu

Salmsh'nin DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR spektrumu Şekil 5.1 de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise çizelge 5.1 de verilmektedir.

DMSO- d_6 içindeki ^1H -NMR spektrumunda 3,06 ppm deki tekli pik CH_3 protonlarına 8,27 ppm de görülen tekli pik $\text{HC}=\text{N}$ protonuna, 10,21 ppm de tekli pik NH sekonder amin protonuna, 11,00 ppm de görülen tekli pik OH protonlarına ait olduğu görülmektedir. 6,88 ile 7,60 ppm aralığında görülen pikler aromatik hidrojenlere ait piklerdir.



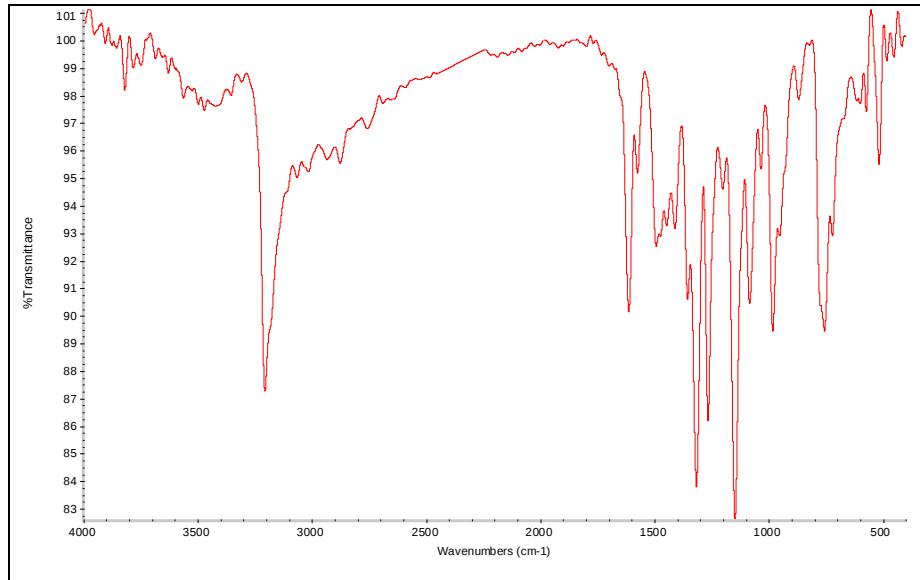
Şekil 5.1. Salmsh'nin ^1H -NMR spektrumu

Çizelge 5.1. Ligantların ^1H -NMR spektroskopik verileri

İşaretleme	Salmsh	Afmsh	ovanmsh
$\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$	-	2,31(s,3H)	-
SO_2CH_3	3,06(s,3H)	3,08(s,3H)	2.95(s,3H)
OCH_3	-	-	3,86(s,3H)
$\text{CH}=\text{N}$	8.27(s,1H)	-	8.17(s,1H)
NH	10.21(s,br)	10,45(s,1H)	10,20(s,1H)
Ar	6.88-7.60(mH)	6,89-7,55(mH)	6.80-7.10(mH)
OH	11.00(s,br)	11,68(s,1H)	11.06(s,1H)

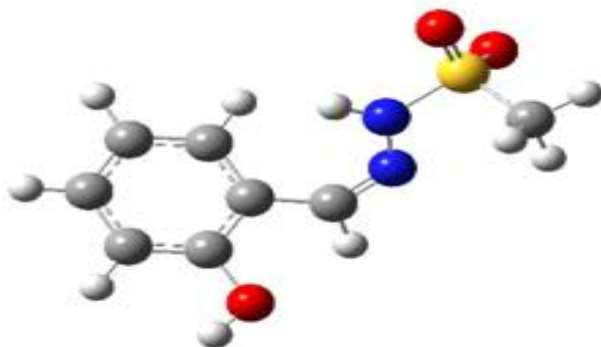
IR Yorumu

Salmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.2 de bu spektruma ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. Schiff bazlarındaki OH gerilme bantları 2800 cm^{-1} civarında düşük dalga sayısına kaymaktadır. Benzeri durum salisilaldehitin schiff bazlarında da görülmüş ve imin azot atomu ile hidroksil grubunun hidrojen bağı yapmasıyla açıklanmıştır(64-67). Literatür bilgilerinde sekonder amine ait $\nu(\text{NH})$ gerilme titreşiminin $3300\text{--}3270\text{ cm}^{-1}$ de görüldüğü belirtilmektedir. *salmsh*'ın spektrumunda 3210 cm^{-1} de gözlenen kuvvetli bant sekonder amine ait $\nu(\text{NH})$ gerilme titreşimine aittir.. Literatürlerde $1700\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$ aralığında $\nu(\text{C}=\text{N})$ gerilme titreşimlerinin gözleendiği rapor edilmektedir (68). *salmsh*'da 1624 cm^{-1} de görülen kuvvetli bandın $\nu(\text{C}=\text{N})$ titreşimine ait olduğu düşünülmektedir. *Salmsh* da 1320 cm^{-1} de görülen kuvvetli bant $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ asimetric gerilme, 1152 cm^{-1} de gözlenen kuvvetli bant ise $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ simetrik gerilme titreşimine aittir. Salisilaldehitteki CO bağına ait olan $\nu(\text{CO})$ gerilme titreşimi *salmsh*'da 1268 cm^{-1} de kuvvetli bir bant olarak gözlenmiştir. 670 cm^{-1} de zayıf şiddette $\delta(\text{NH})$ simetrik bükülme titreşimine aittir. 524 cm^{-1} de orta şiddette gözlenen bandın $\delta(\text{SO}_2)$ simetrik bükülme titreşimine ait olduğu düşünülmektedir.



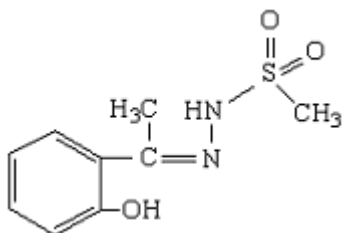
Şekil 5.2. Salmsh'ın IR spektrumu

Ligandın HyperChem 8 (MM+) programında çizilmiş üç boyutlu (**3D**) modeli Şekil 5.3’de verilmiştir.



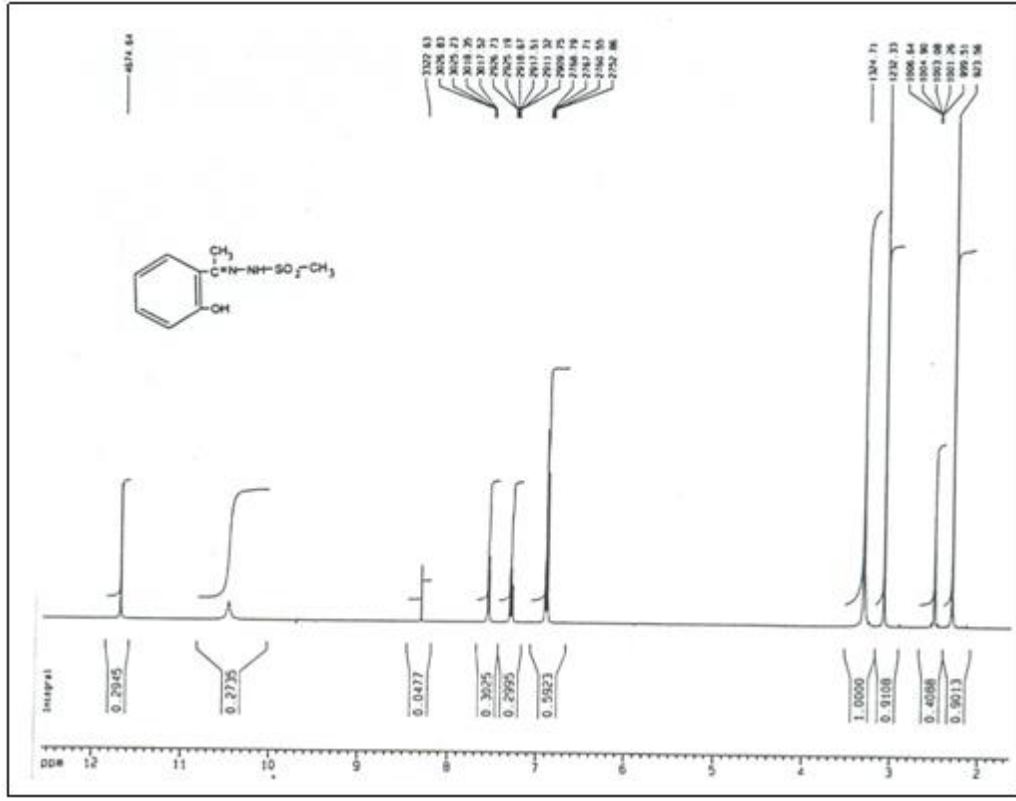
Şekil 5.3. Salmsh’in üç boyutlu modeli

5.1.2. 2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon (afmsh)



NMR Yorumu

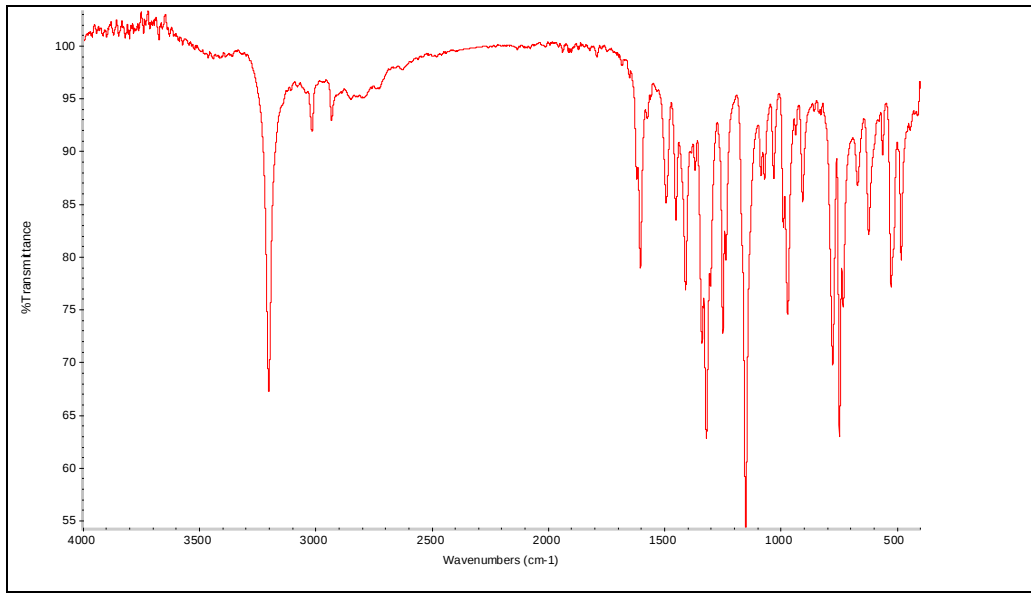
Afmsh’in DMSO- d_6 içindeki 1H -NMR spektrumu Şekil 5.4 de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.1 de verilmektedir. *Afmsh*’ın DMSO- d_6 içindeki 1H -NMR spektrumunda 3,08 ppm deki şiddetli ve tekli pik SO_2 grubuna bağlı metil protonlarına, 2,31 ppm de ve integral değeri 3 protona karşılık gelen keskin ve tek pik imin grubuna bağlı metil protonlarına aittir. 6,89–7,55 ppm aralığında görülen pikler aromatik halka üzerindeki protonlara ait piklerdir. 10,4 ppm de görülen pikin sekonder amin protonuna, 11,7 ppm de görülen pikin aromatik halkaya bağlı OH protonuna ait olduğu düşünülmektedir.



Şekil 5.4. Afmsh'nin ¹H-NMR spektrumu

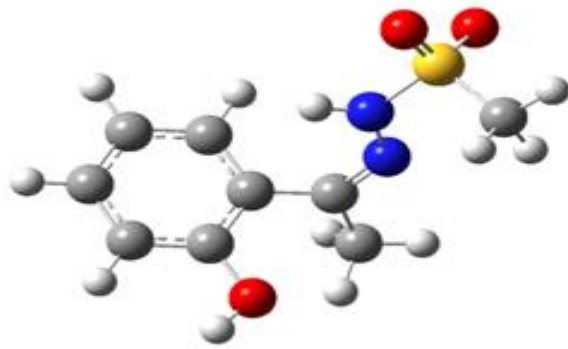
IR yorumu

Afmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.5 de bu spektruma ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. Afmsh [61-64,66] referans alınarak yapılan işaretlemelerde tespit edilen titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; $\nu(\text{N-H})$ sekonder amin gerilme titreşimi 3203cm^{-1} keskin ve kuvvetli; $\nu(\text{C=N})$ gerilme titreşimi 1622cm^{-1} de şiddetli; $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ asimetric SO_2 gerilme titreşimi 1322cm^{-1} de kuvvetli; $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ simetrik SO_2 gerilme titreşimi 1153cm^{-1} de kuvvetli; $\nu(\text{CO})$ gerilme titreşimi 1232cm^{-1} de kuvvetli; $\delta(\text{NH})$ simetrik bükülme titreşimi 626cm^{-1} de şiddetli; $\delta(\text{SO}_2)$ simetrik bükülme titreşimi 515cm^{-1} de kuvvetli olarak gözlenmiştir.



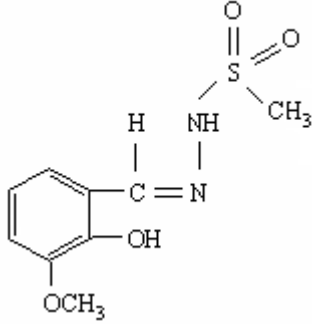
Şekil 5.5. Afmsh'n IR spektrumu

Ligandın HyperChem 8 (MM+) programında çizilmiş üç boyutlu (**3D**) modeli Şekil 5.6'da verilmiştir.



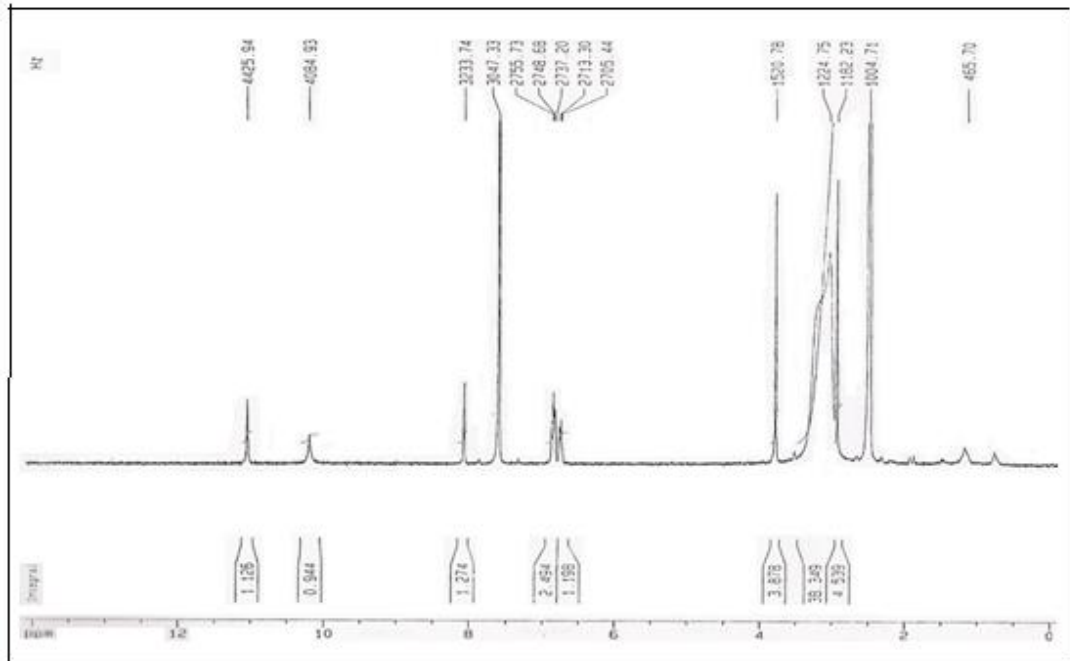
Şekil 5.6. Afmsh'n üç boyutlu modeli

5.1.3. 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehitmetansülfonilhidrazon (o-vanmsh)



NMR Yorumu

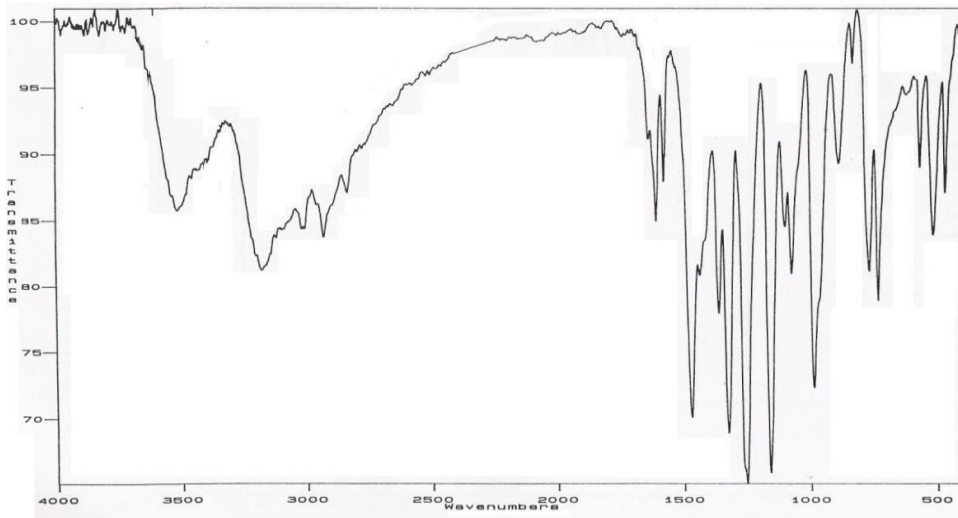
O-vanmsh'nin DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu yandaki Şekil 5.7 de, piklerin kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 5.1 de verilmektedir. Vanmsh'nin ¹H-NMR spektrumunda 2,95 ppm deki şiddetli pik CH₃ protonlarına, 3.86 ppm deki pik OCH₃ protonlarına aittir . 6.80-7.10 ppm deki pikler aromatik halkaya ait protonlara aittir. HC=N imin grubuna bağlı H e ait pik 8,17 ppm de gözlenmiştir.10.20 ppm de ki pik NH sekonder amin protonuna , 11.06 ppm de görülen pik OH protonuna aittir.



Şekil 5.7. o-vanmsh'nin ¹H-NMR spektrumu

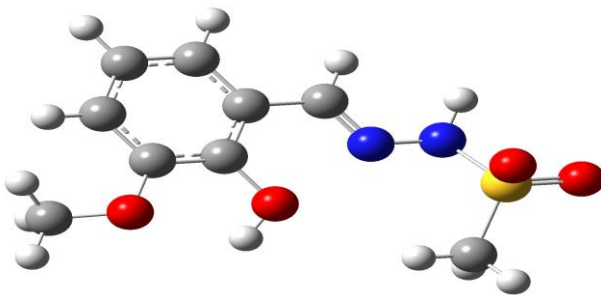
IR Yorumu

O-vanmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.8 de bu spektruma ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. *O-vanmsh*'ın spektrumunda gözlenen titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; $\nu(\text{N-H})$ sekonder amin gerilme titreşimi 3217cm^{-1} keskin ve kuvvetli; $\nu(\text{C=N})$ gerilme titreşimi 1618cm^{-1} de şiddetli; $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ asimetrik SO_2 gerilme titreşimi 1320cm^{-1} de kuvvetli; $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ simetrik SO_2 gerilme titreşimi 1159cm^{-1} de kuvvetli; $\nu(\text{CO})$ gerilme titreşimi 1247cm^{-1} de kuvvetli; $\delta(\text{NH})$ simetrik bükülme titreşimi 651cm^{-1} de şiddetli; $\delta(\text{SO}_2)$ simetrik bükülme titreşimi 520cm^{-1} de kuvvetli olarak gözlenmiştir.



Şekil 5.8. o-vanmsh'ın IR spektrumu

Ligandın HyperChem 8 (MM+) programında çizilmiş üç boyutlu (**3D**) modeli Şekil 5.9'da verilmiştir.



Şekil 5.9. o-vanmsh'ın üç boyutlu modeli

Çizelge 5.2. Ligantların ve Komplekslerin IR Titreşim dalga sayıları

Bileşikler İşaretleme	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	$\nu(\text{CO})$	$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	$\delta(\text{NH})$	$\delta(\text{SO}_2)$
Salmsh	3210s	1624s	1320s	1268s	1152s	670w	524m
Afmsh	3203s	1622s	1322s	1232s	1153s	626m	515m
o-vanmsh	3217s	1618s	1320s	1247m	1159s	651m	520m
Ni(salmsh)₂	3127s	1608s	1320s	1277m	1154s	652m	522m
Pd(salmsh)	3180s	1602s	1321s	1290m	1157s	660m	527m
Pt(salmsh)₂	3203s	1602s	1319s	1295m	1154s	678m	539m
Ni(afmsh)₂	3210s	1606s	1324s	1259m	1155s	625m	519m
Pd(afmsh)₂	3196s	1578s	1340s	1273m	1157s	623m	515m
Pt(afmsh)₂	3210s	1600s	1324s	1254m	1159s	628m	520m
Ni(o-vanmsh)₂	3198s	1604s	1320s	1257m	1159s	647m	514m
Pd(o-vanmsh)₂	3210s	1600s	1317s	1265m	1143s	650m	520m
Pt(o-vanmsh)₂	3208s	1600s	1317s	1265m	1143s	650m	542m

5.2. Sülfonilhidrazon Komplekslerinin Deneysel Verileri

Bu çalışmada salisilaldehitmetansülfonilhidrazon, 2-hidroksiasetofenon metansülfonilhidrazon ve . 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit metansülfonilhidrazon ligandları ile susuz NiCl_2 , PtCl_2 ve PdCl_2 kullanılarak dokuz kompleks elde edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır.

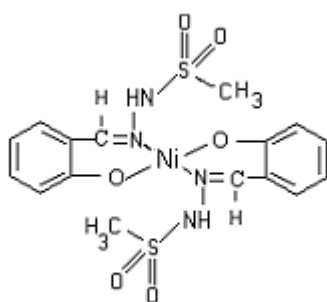
5.2.1. Salisilaldehitmetansülfonilhidrazon ligandı ile sentezlenen kompleksler

Salmsh ligandı ile sentezlenen karedüzlem geometrili Ni(II) , Pd(II) , Pt(II) komplekslerinin genel yapısı Şekil 5.10 da verilmektedir.



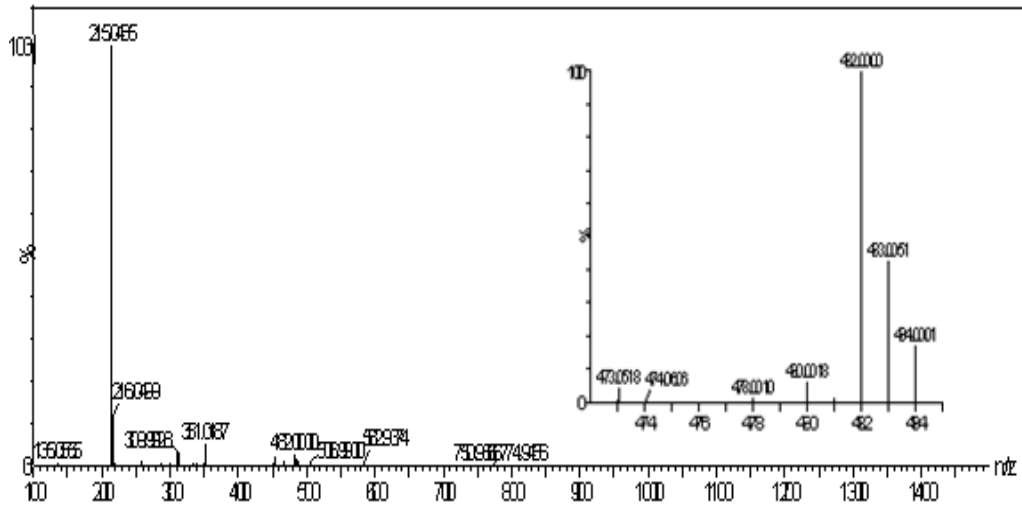
Şekil 5.10. Salmsh ile sentezlenen karedüzlem komplekslerin genel yapısı

Bis(salisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)nikel(II)



LC-MS Yorumu

Ni-salmsh'ın kütle spektrumu Şekil 5.11 de, gözlenen bazı iyon pikleri Çizelge 5.3. de görülmektedir. Ni(salmsh)₂'nin teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 484,93 g_{mol}⁻¹. Komplekse ait moleküler iyon piki [M]⁺= 484.0 de , [M-H]⁺= 483.0 de ve [M-2H]⁺= 482 de gözlenmiştir. Ayrıca liganda ait [L+H]⁺ pik de 215 de temel pik olarak görülmektedir.

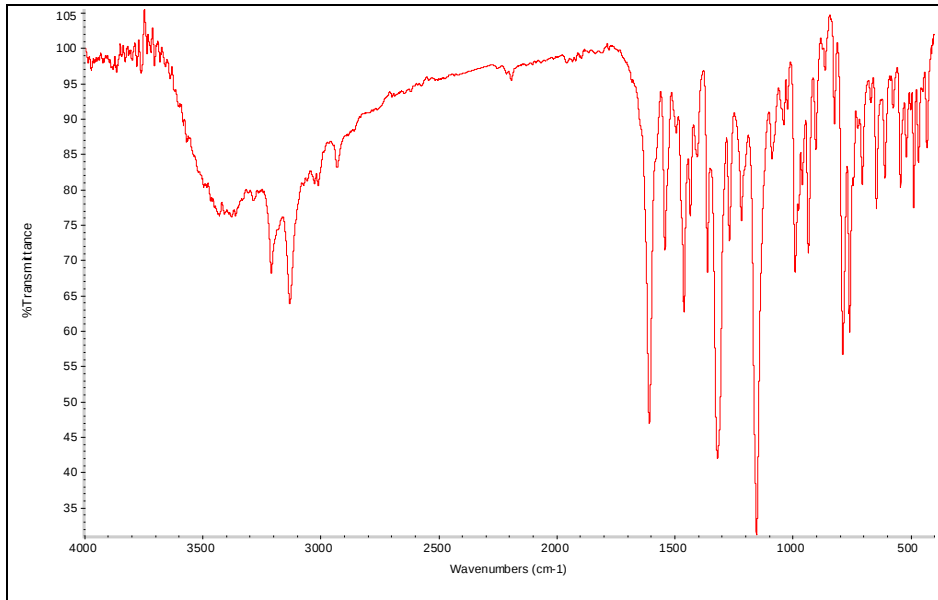


Şekil 5.11. Ni-salmsh'ın LC-MS spektrumu

IR Yorumu

Ni-salmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.12 de ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. *salmsh* da 1624 cm⁻¹ de gözlenen şiddetli $\nu_{C=N}$ imin bandı komplekste düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1608cm⁻¹ de, yine şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. $\nu_{C=N}$ titreşiminin kompleks oluşumu ile düşük dalga sayısına kayması imin grubundaki N atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin metal atomuna bağlandığını gösterir. Çünkü metal atomunda koordinasyon C=N bağının zayıflamasına neden olur. Ligand da 1268 cm⁻¹de belirlenen kuvvetli ν_{C-O} gerilme titreşimi komplekslerde yüksek dalga sayısına kayarak yaklaşık 1277 cm⁻¹ de kuvvetli bir bant olarak gözlenmektedir. Komplekslerde $\nu_{as}(SO_2)$ asimetrik SO₂ gerilme titreşimi 1320 cm⁻¹, $\nu_s(SO_2)$ simetrik

SO₂ gerilme titreşimi 1154 cm⁻¹ ve $\delta_{(SO_2)}$ SO₂ bükülme titreşimi 522cm⁻¹ de gözlenmektedir. Bu grubun komplekslerde fazla bir değişime uğramaması SO₂ grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. Bu komplekslerde imin grubuna komşu NH grubundaki azot donör atomunun sterik gerginlik nedeniyle metal atomuna bağlanması beklenmemektedir. IR spektrumları *salmsh*'ın O ve N donör atomlarına sahip iki dişli bir ligand olduğunu göstermektedir.



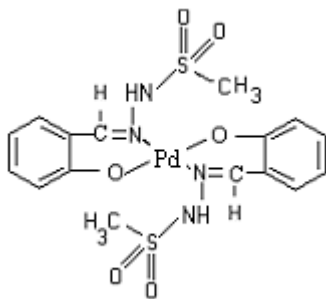
Şekil 5.12. Ni-salmsh'ın IR spektrumu

Kompleksin UV spektrumunda 260 ve 325 nm'lerde tespit edilen elektronik geçişler *salmsh* ligandına aittir. UV spektrofotometresinin ayırma gücü düşük olduğundan d-d geçişlerine ait geçişler gözlenememiştir. Literatürlerde Ni(dmgl)₂ kompleksine ait ν_1 geçişinin 475 nm, ν_2 geçişinin 410 nm ve ν_3 geçişinin 370 nm de olduğu belirtilmektedir [77].

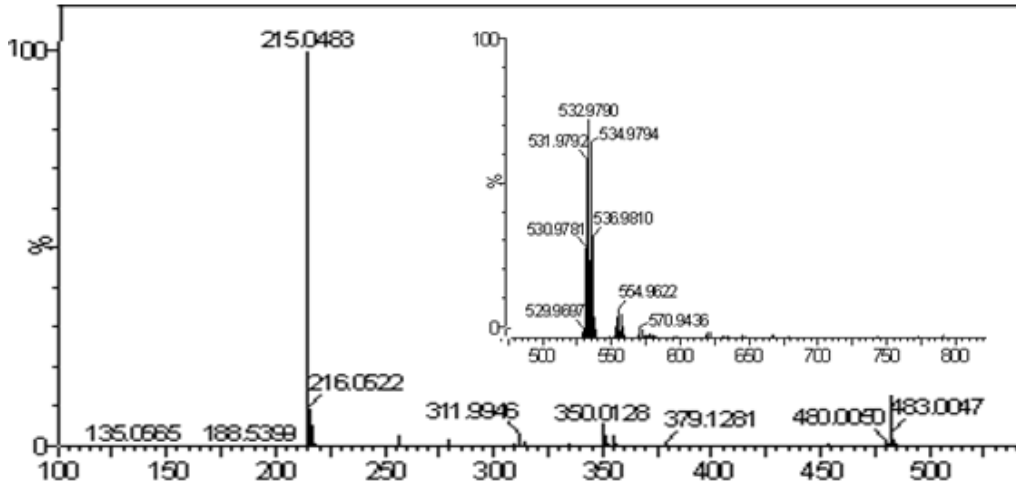
Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “diyamanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu göstermektedir.

Çizelge 5.3. Metansülfonilhidrazon komplekslerinin LC-MS verileri

Bileşikler	Başlıca gözlenen iyonlar (m/z, %)
Ni(salmsh) ₂	[M] ⁺ (484,0, %20), [M-H] ⁺ (483,0, %45), [M-2H] ⁺ (482,0, %100), [L+H] ⁺ (215,0, %100)
Pd(salmsh) ₂	[M] ⁺ (532,97, %79), [M-H] ⁺ (531,0, %45), [M+Na] ⁺ (554,96, %9), [L+H] ⁺ (215,04, %100)
Pt(salmsh) ₂	[M+Na] ⁺ (627,2, %10), [L+HCNNH] ⁺ (258,1, %100)
Ni(afmsh) ₂	[M+2H] ⁺ (510,03, %20), [M] ⁺ (511,0,%3), [L+H] ⁺ (229,05, %100)
Pd(afmsh) ₂	[M+H] ⁺ (561,01, %28), [M+Na] ⁺ (582,9, %62), [L+H] ⁺ (229, %100)
Pt(afmsh) ₂	[M-CH ₃] ⁺ (634,1, %100), [L] ⁺ (229,0, %100)
Ni(o-vanmsh) ₂	[M-2H] ⁺ (542,0, %100), [L+H] ⁺ (245,0, %100)
Pd(o-vanmsh) ₂	[M] ⁺ (592,9, %5), [L-OCH ₃] ⁺ (211,9, %5)
Pt(o-vanmsh) ₂	[M-CH ₃] ⁺ (671,1, %20), [L+H] ⁺ (245,05, %100)

Bis(salisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)paladyum(II)*LC-MS Yorumu*

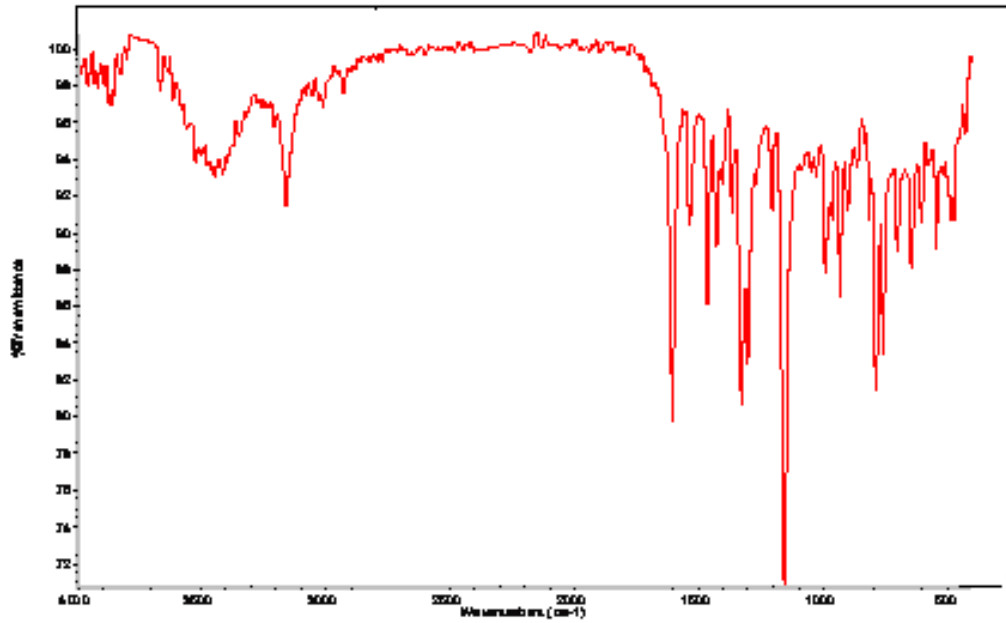
Pd-salmsh'ın kütle spektrumu Şekil 5.13 de, gözlenen bazı iyon pikleri Çizelge 5.3. de görülmektedir. Pd(salmsh)₂'nin teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 532,62 g mol⁻¹ olup moleküler iyon piki, [M]⁺=532,97 de ve [M+Na]⁺= 554,96 da görülmektedir.. Ayrıca liganda ait [L+H]⁺ iyon piki de 215,04 de temel pik olarak görülmektedir.



Şekil 5.13. Pd-salmsh'nin LC-MC spektrumu

IR yorumu

Pd-salmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.14 de ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. *salmsh* da 1624 cm^{-1} de gözlenen şiddetli $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ imin bandı komplekste düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1602 cm^{-1} de, 1268 cm^{-1} de belirlenen kuvvetli $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ gerilme titreşimi kompleksde yüksek dalga sayısına kayarak yaklaşık 1290 cm^{-1} de kuvvetli bir bant olarak gözlenmektedir. Komplekslerde $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ asimetrik SO_2 gerilme titreşimi 1321 cm^{-1} , $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ simetrik SO_2 gerilme titreşimi 1157 cm^{-1} ve $\delta_{(\text{SO}_2)}$ SO_2 bükülme titreşimi 527 cm^{-1} de gözlenmektedir. Bu grubun komplekslerde fazla bir değişime uğramaması SO_2 grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. IR spektrumları *salmsh*'ın O ve N donör atomlarına sahip iki dişli bir ligand olduğunu göstermektedir.

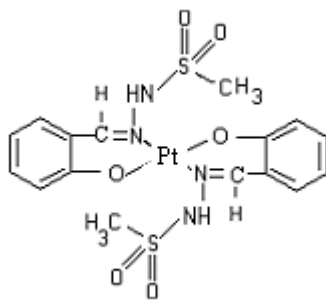


Şekil 5.14. Pd-salmsh'ın IR spektrumu

Kompleksin UV spektrumunda 260 ve 325 nm'lerde tespit edilen elektronik geçişler salmsh ligandına aittir. UV spektrofotometresinin ayırma gücü düşük olduğundan d-d geçişlerine ait geçişler gözlenememiştir.

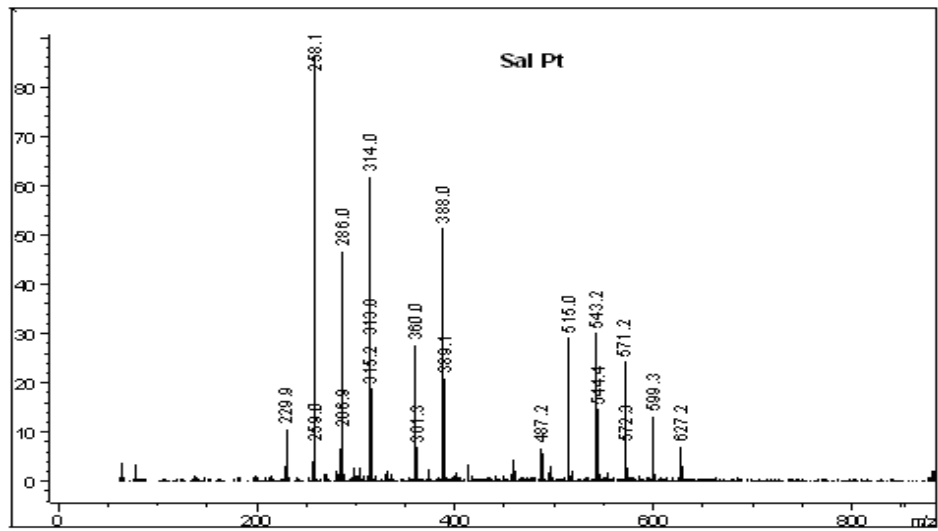
Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “diyamanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu göstermektedir.

Bis(salisilaldehitmetansülfonilhidrazonato)platin(II)



LC-MS Yorumu

Pt-salmsh'ın kütle spektrumu Şekil 5.15 de, gözlenen bazı iyon pikleri Çizelge 5.3. de görülmektedir. Pt(salmsh)₂ kompleksinin teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 621.31 g mol⁻¹'dür. Komplekse ait moleküler piki [M+Na]⁺= 627.2 de gözlenmiştir. Liganda ait olan iyon piki, [L+HCNNH]⁺, de 258.1 de temel pik olarak görülmektedir.

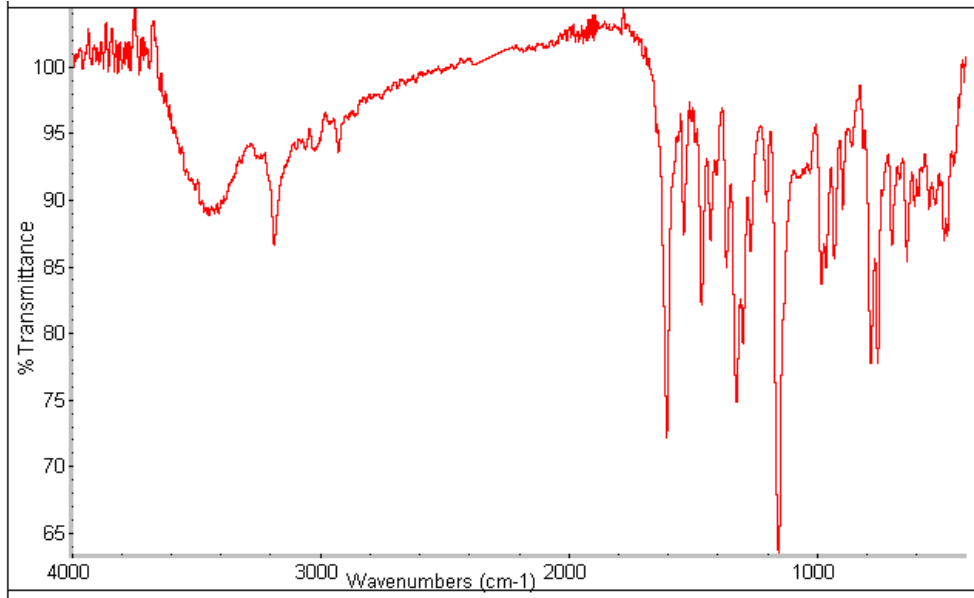


Şekil 5.15. Pt-salmsh'ın LC-MS spektrumu

IR Yorumu

Pt-salmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.16 da ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. *salmsh* da 1624 cm⁻¹ de gözlenen şiddetli $\nu_{C=N}$ imin bandı komplekste düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1602cm⁻¹ de, Ligand da 1268 cm⁻¹de belirlenen kuvvetli ν_{C-O} gerilme titreşimi komplekslerde yüksek dalga sayısına kayarak yaklaşık 1295 cm⁻¹ de kuvvetli bir bant olarak gözlenmektedir. Komplekslerde $\nu_{as}(SO_2)$ asimetrik SO₂ gerilme titreşimi 1319 cm⁻¹, $\nu_s(SO_2)$ simetrik SO₂ gerilme titreşimi 1154 cm⁻¹ ve $\delta_{(SO_2)}$ SO₂ bükülme titreşimi 539 cm⁻¹ de gözlenmektedir. Bu grubun komplekslerde fazla bir değişime uğramaması SO₂ grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir.

IR spektrumları *salms*h'ın O ve N donör atomlarına sahip iki dişli bir ligand olduğunu göstermektedir.



Şekil 5.16. Ptsalms'ın IR spektrumu

Kompleksin UV spektrumunda 260 ve 325 nm'lerde tespit edilen elektronik geçişler *salms*h ligandına aittir. UV spektrofotometresinin ayırma gücü düşük olduğundan d-d geçişlerine ait geçişler gözlenememiştir.

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

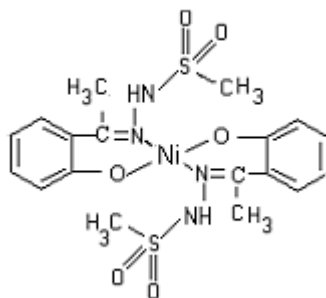
5.2.2. 2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidran ligandı ile sentezlenen kompleksler

Afms_h ligandı ile sentezlenen karedüzlem geometrili Ni(II), Pd(II), Pt(II) komplekslerinin genel yapısı Şekil 17'de verilmektedir.



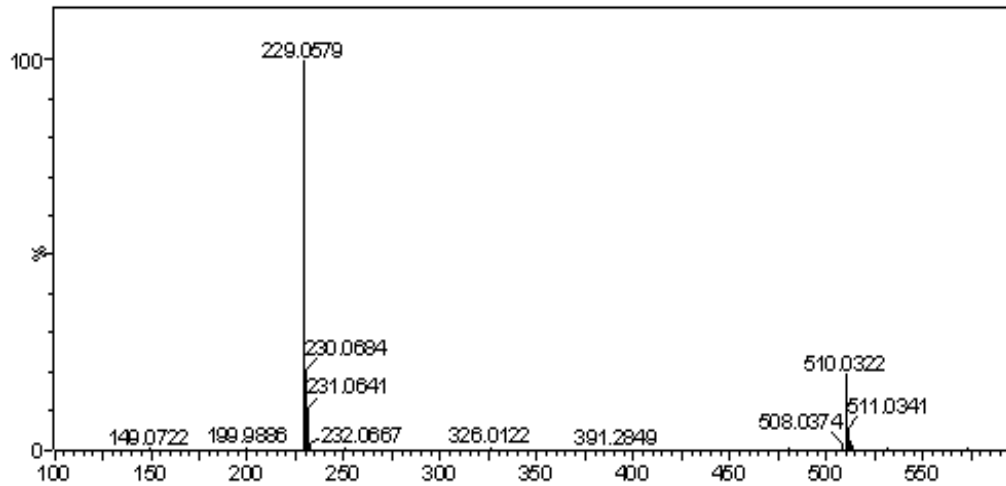
Şekil 5.17. Afmsh ile sentezlenen karedüzlem komplekslerin genel yapısı

Bis(2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato)nikel(II)



LC-MS Yorumu

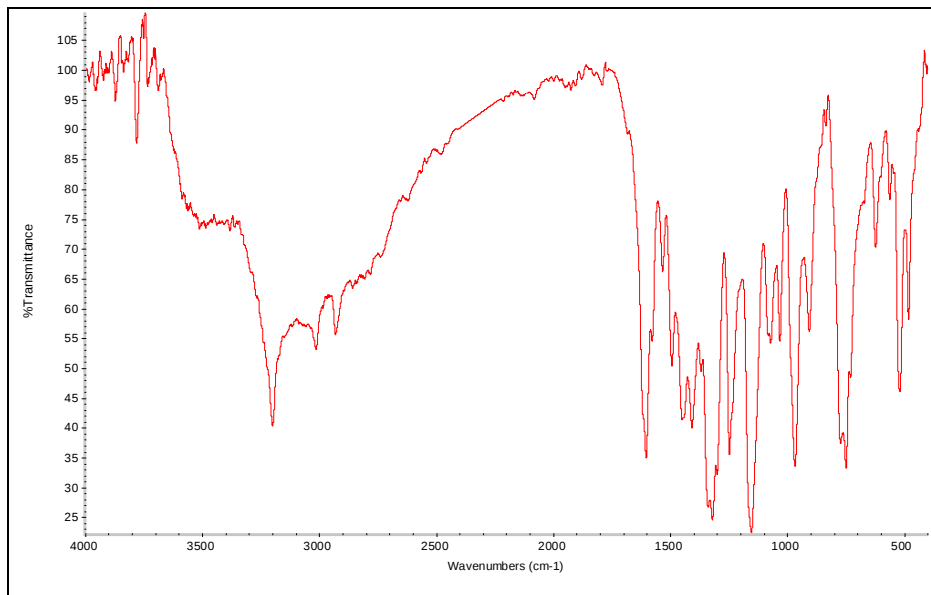
Ni-afmsh'ın kütle spektrumu Şekil 5.18 de, gözlenen bazı iyon pikleri Çizelge 5.3. de görülmektedir. Ni(afmsh)₂'nin teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 512,95 g mol⁻¹. Komplekse ait iyon piki [M-H]⁺= 511,03 de, [M-2H]⁺= 510,03 de gözlenmiştir. Ayrıca liganda ait olan, [L+H]⁺, iyon piki de 229 da görülmektedir.



Şekil 5.18. Ni-afmsh'nin LC-MS spektrumu

IR yorumu

Ni-afmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.19 de ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. *Afmsh* da 1622 cm^{-1} de gözlenen şiddetli $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ imin bandı komplekste düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1606 cm^{-1} de, Ligand da 1232 cm^{-1} de belirlenen kuvvetli $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ gerilme titreşimi komplekslerde yüksek dalga sayısına kayarak yaklaşık 1259 cm^{-1} de kuvvetli bir bant olarak gözlenmektedir. Komplekslerde $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ asimetrik SO_2 gerilme titreşimi 1324 cm^{-1} , $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ simetrik SO_2 gerilme titreşimi 1155 cm^{-1} ve $\delta_{(\text{SO}_2)}$ SO_2 bükülme titreşimi 519 cm^{-1} de gözlenmektedir. Bu grubun komplekslerde fazla bir değişime uğramaması SO_2 grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. IR spektrumları *afmsh*'ın O ve N donör atomlarına sahip iki dişli bir ligand olduğunu göstermektedir.

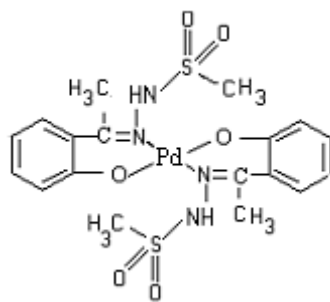


Şekil 5.19. Ni-afmsh'ın IR spektrumu

Kompleksin UV spektrumunda 262 ve 340 nm'lerde tespit edilen elektronik geçişler afmsh ligandına aittir. UV spektrofotometresinin ayırma gücü düşük olduğundan d-d geçişlerine ait geçişler gözlenememiştir.

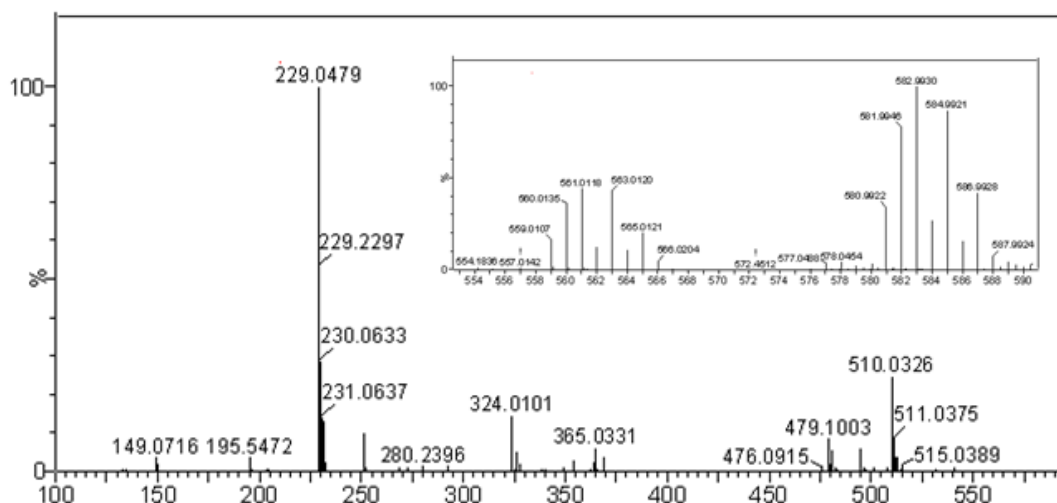
Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “diyamanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu göstermektedir.

Bis(2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato)paladyum(II)



LC-MS Yorumu

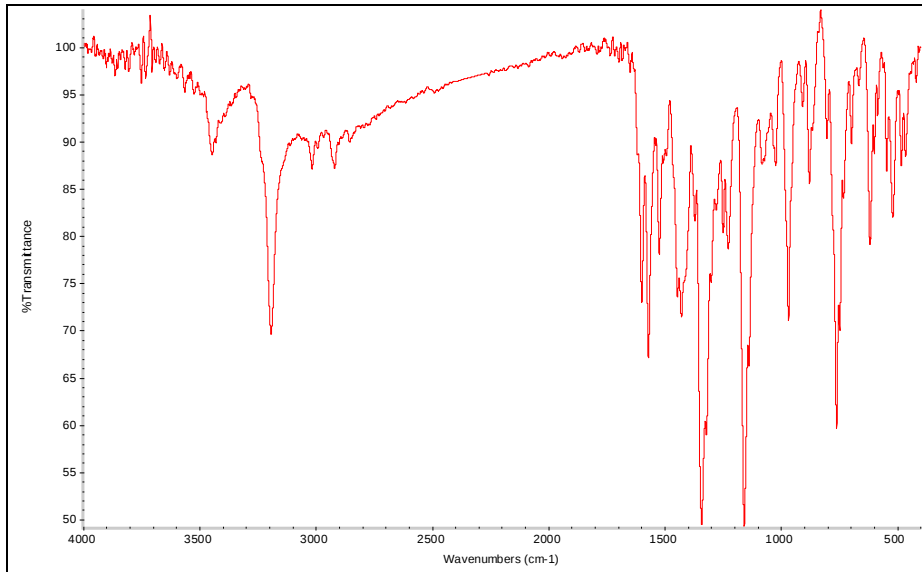
Pd-afmsh'nin kütle spektrumu Şekil 5.20 de gözlenen bazı iyon pikleri Çizelge 5.3. de görülmektedir. Pd(afmsh)₂'nin teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 560,64 g mol⁻¹. [M+H]⁺= 561,01 de, [M+Na]⁺ a ait pik 582.9' da gözlenmiştir. Ayrıca liganda ait olan, [L+H]⁺, iyon piki de 229 da görülmektedir.



Şekil 5.20. Pd-afmsh'nin LC-MS spektrumu

IR yorumu

Pd-afmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.21 de ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. *Afmsh* da 1622 cm⁻¹ de gözlenen şiddetli $\nu_{C=N}$ imin bandı komplekste düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1578 cm⁻¹ de, Ligand da 1232 cm⁻¹ de belirlenen kuvvetli ν_{C-O} gerilme titreşimi komplekslerde yüksek dalga sayısına kayarak yaklaşık 1273 cm⁻¹ de kuvvetli bir bant olarak gözlenmektedir. Komplekslerde $\nu_{as}(SO_2)$ asimetrik SO₂ gerilme titreşimi 1340 cm⁻¹, $\nu_s(SO_2)$ simetrik SO₂ gerilme titreşimi 1157 cm⁻¹ ve $\delta_{(SO_2)}$ SO₂ bükülme titreşimi 515 cm⁻¹ de gözlenmektedir. Bu grubun komplekslerde fazla bir değişime uğramaması SO₂ grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. IR spektrumları *afmsh*'ın O ve N donör atomlarına sahip iki dişli bir ligand olduğunu göstermektedir.

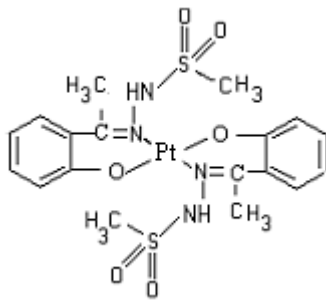


Şekil 5.21. Pd-afmsh'nin IR spektrumu

Kompleksin UV spektrumunda 262 ve 340 nm'lerde tespit edilen elektronik geçişler afmsh ligandına aittir. UV spektrofotometresinin ayırma gücü düşük olduğundan d-d geçişlerine ait geçişler gözlenememiştir.

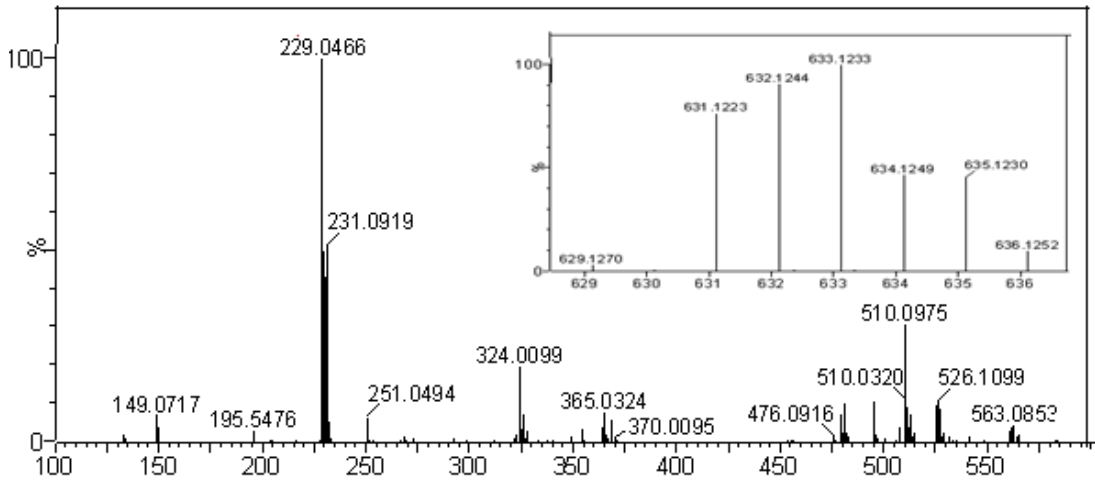
Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “diyamanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu göstermektedir.

Bis(2-hidroksiasetofenonmetansülfonilhidrazonato)platin(II)



LC-MS Yorumu

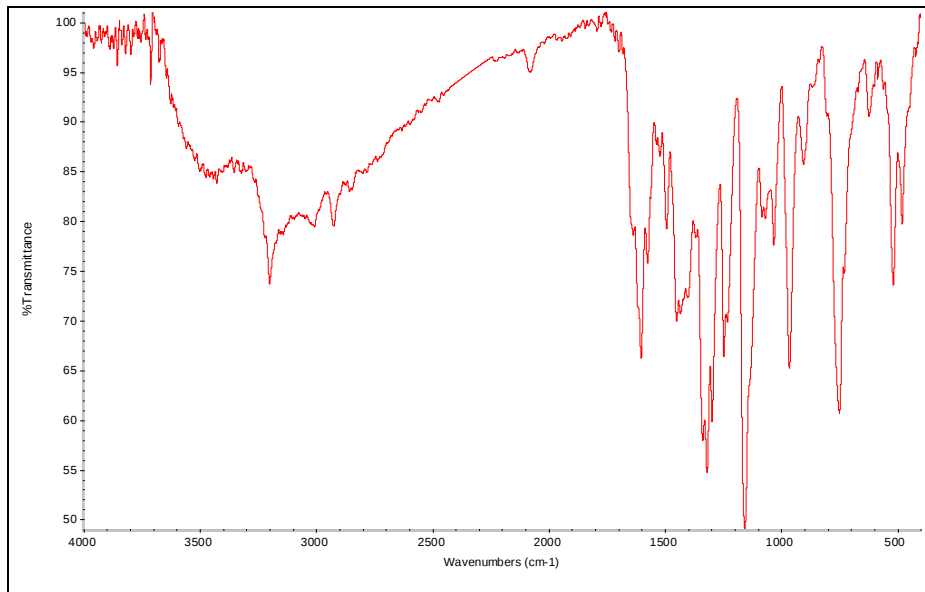
Pt-afmsh'nin kütle spektrumu Şekil 5.22 de gözlenen bazı iyon pikleri Çizelge 5.3. de görülmektedir. Pt(afmsh)₂'nin teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 649,33 g mol⁻¹dir. [M-CH₃]⁺ = 634,1 de gözlenmiştir. Ayrıca liganda ait olan, [L+H]⁺, iyon piki de 229 da görülmektedir.



Şekil 5.22. Pt-afmsh'nin LC-MS spektrumu

IR yorumu

Pt-afmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.23 de ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. *Afmsh* da 1622 cm⁻¹ de gözlenen şiddetli $\nu_{C=N}$ imin bandı komplekste düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1600 cm⁻¹ de, Ligand da 1232 cm⁻¹ de belirlenen kuvvetli ν_{C-O} gerilme titreşimi komplekslerde yüksek dalga sayısına kayarak yaklaşık 1254 cm⁻¹ de kuvvetli bir bant olarak gözlenmektedir. Komplekslerde $\nu_{as}(SO_2)$ asimetrik SO₂ gerilme titreşimi 1324 cm⁻¹, $\nu_s(SO_2)$ simetrik SO₂ gerilme titreşimi 1159 cm⁻¹ ve $\delta_{(SO_2)}$ SO₂ bükülme titreşimi 520 cm⁻¹ de gözlenmektedir. Bu grubun komplekslerde fazla bir değişime uğramaması SO₂ grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. IR spektrumları *afmsh*'ın O ve N donör atomlarına sahip iki dişli bir ligand olduğunu göstermektedir.



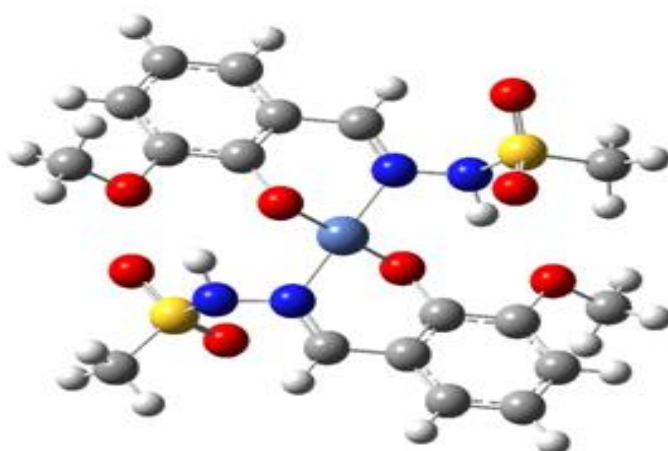
Şekil 5.23. Pt-afmsh molekülünün IR spektrumu

Kompleksin UV spektrumunda 262 ve 340 nm’lerde tespit edilen elektronik geçişler afmsh ligandına aittir. UV spektrofotometresinin ayırma gücü düşük olduğundan d-d geçişlerine ait geçişler gözlenememiştir.

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

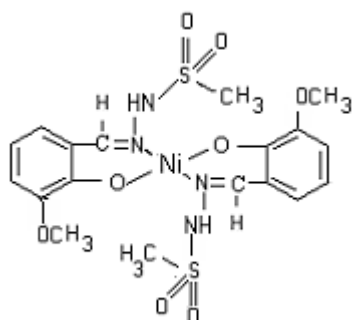
5.2.3. 2-hidroksi-3-metoksimetansülfonilhidrazon ligandı ile sentezlenen kompleksler

o-vanmsh ligandı ile sentezlenen karedüzlem geometrili Ni(II), Pd(II), Pt(II) komplekslerinin genel yapısı Şekil 24’de verilmektedir.



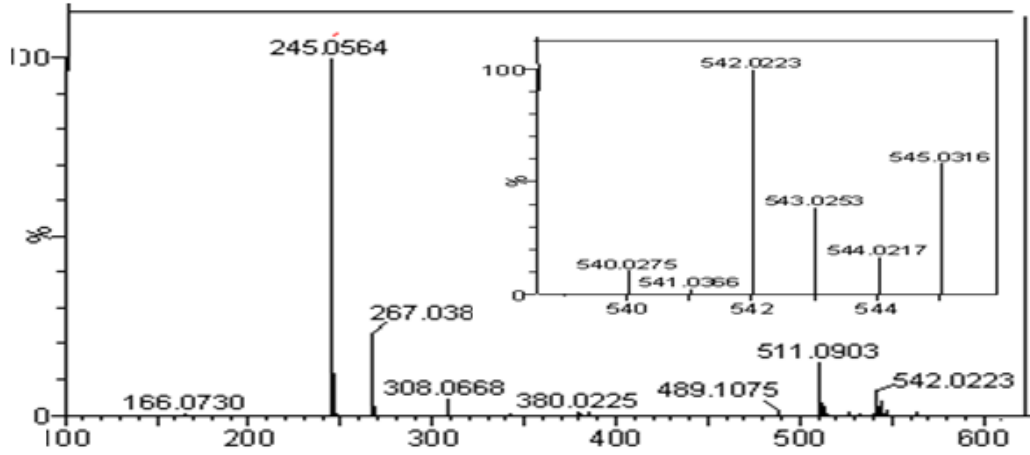
Şekil 5.24. o-vanmsh ile sentezlenen karedüzlem komplekslerin genel yapısı

Bis(2-hidroksi-3-metoksimetansülfonilhidrazonato)nikel(II)



LC-MS Yorumu

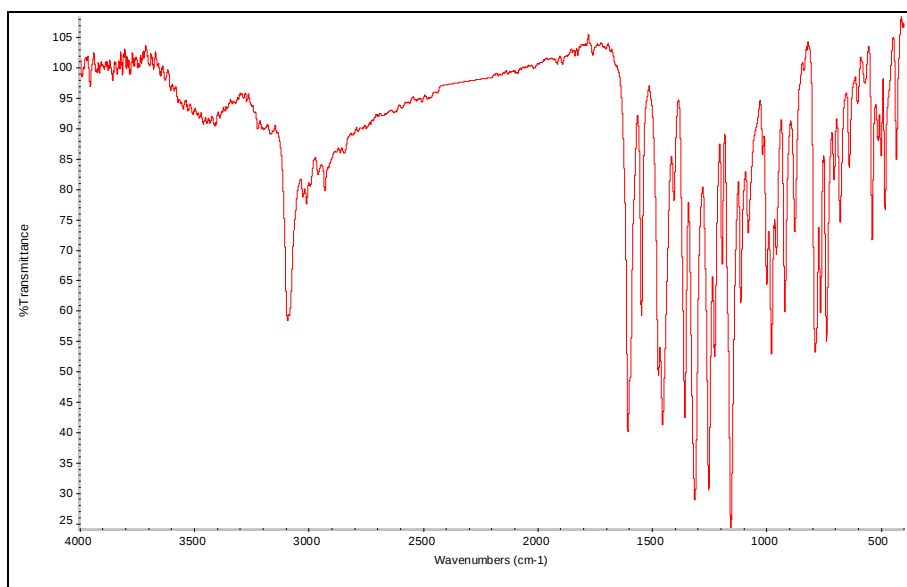
Ni-ovanmsh'ın kütle spektrumu Şekil 5.25 de, gözlenen bazı iyon pikleri Çizelge 5.3. de görülmektedir.. Ni(o-vanmsh)₂'nin teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 544,93 g mol⁻¹. [M]⁺= 544,0 de, [M-H]⁺= 543,0 de ,. [M-2H]⁺= 542,0 de gözlenmiştir. Ayrıca liganda ait olan, [L+H]⁺, iyon piki de 245,0 da görülmektedir.



Şekil 5.25. Ni-o-vanmsh molekülünün LC-MS spektrumu

IR Yorumu

Ni-o-vanmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.26 da ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. *O-vanmsh* da 1618 cm^{-1} de gözlenen şiddetli $\nu_{\text{C=N}}$ imin bandı komplekste düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1604 cm^{-1} de, yine şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. Ligand da 1247 cm^{-1} de belirlenen kuvvetli $\nu_{\text{C-O}}$ gerilme titreşimi komplekslerde yüksek dalga sayısına kayarak yaklaşık 1257 cm^{-1} de kuvvetli bir bant olarak gözlenmektedir. Komplekslerde $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ asimetrik SO_2 gerilme titreşimi 1320 cm^{-1} , $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ simetrik SO_2 gerilme titreşimi 1159 cm^{-1} ve $\delta_{(\text{SO}_2)}$ SO_2 bükülme titreşimi 514 cm^{-1} de gözlenmektedir. Bu grubun komplekslerde fazla bir değişime uğramaması SO_2 grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. IR spektrumları *o-vanmsh*'ın O ve N donör atomlarına sahip iki dişli bir ligand olduğunu göstermektedir.

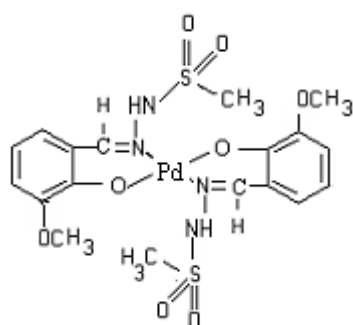


Şekil 5.26. Ni-o-vanmsh'ın IR spektrumu

Kompleksin UV spektrumunda 255 ve 345 nm'lerde tespit edilen elektronik geçişler o-vanmsh ligandına aittir. Kompleksin UV spektrumunda 450 nm'lerde gözlenen bant d^8 elektronik yapısında karedüzlem komplekslerde gözlenen banta aittir [80].

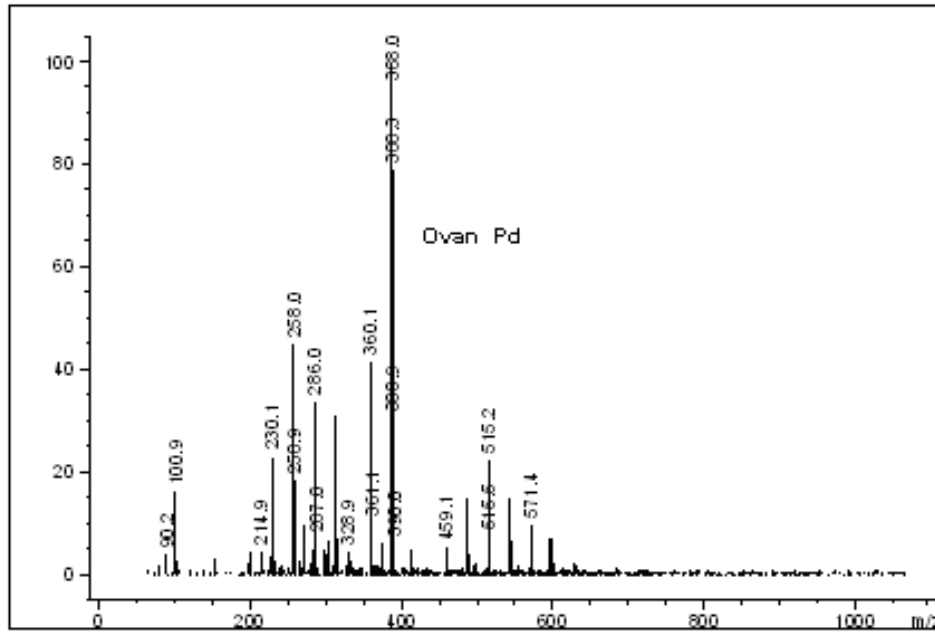
Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “diyamanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu göstermektedir.

Bis(2-hidroksi-3-metoksimetansülfonilhidrazonato)paladyum(II)



LC-MS Yorumu

Pd-ovanmsh'ın kütle spektrumu Şekil 5.27 de, gözlenen bazı iyon pikleri Çizelge 5.3. de görülmektedir. Pd(o-vanmsh)₂'nin teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 592,62 g mol⁻¹dir. Kompleksin moleküler iyon piki, [M]⁺ = 592,9 da gözlenmiştir. Ayrıca liganda ait olan, [L-OCH₃]⁺, iyon piki de 211,9 da görülmektedir.

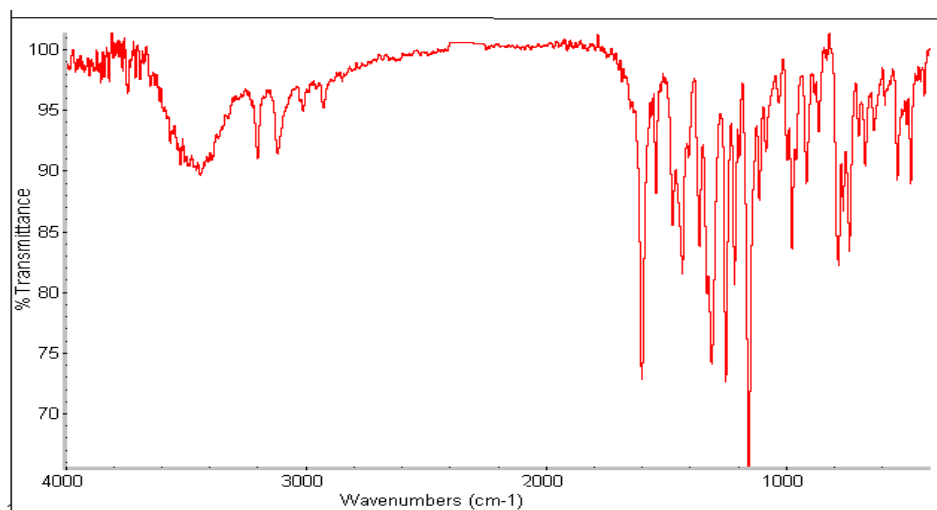


Şekil 5.27. Pd-o-vanmsh'ın LC-MS spektrumu

IR Yorumu

Pd-o-vanmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.28 de ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. O-vanmsh da 1618 cm⁻¹ de gözlenen şiddetli $\nu_{C=N}$ imin bandı komplekste düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1600cm⁻¹ de, yine şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. $\nu_{C=N}$ titreşiminin kompleks oluşumu ile düşük dalga sayısına kayması imin grubundaki N atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin metal atomuna bağlandığını gösterir. Çünkü metal atomunda koordinasyon C=N bağının zayıflamasına neden olur. Ligand da 1247 cm⁻¹de belirlenen kuvvetli ν_{C-O} gerilme titreşimi komplekslerde yüksek dalga sayısına

kayarak yaklaşık 1265 cm^{-1} de kuvvetli bir bant olarak gözlenmektedir. Komplekslerde $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ asimetrik SO_2 gerilme titreşimi 1317 cm^{-1} , $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ simetrik SO_2 gerilme titreşimi 1143 cm^{-1} ve $\delta_{(\text{SO}_2)}$ SO_2 bükülme titreşimi 522 cm^{-1} de gözlenmektedir. Bu grubun komplekslerde fazla bir değişime uğramaması SO_2 grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. Bu komplekslerde imin grubuna komşu NH grubundaki azot donör atomunun sterik gerginlik nedeniyle metal atomuna bağlanması mümkün değildir. IR spektrumları *o-vanmsh*'ın O ve N donör atomlarına sahip iki dişli bir ligand olduğunu göstermektedir.

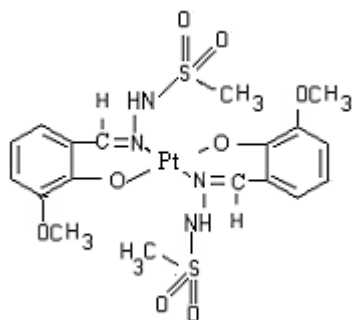


Şekil 5.28. Pd-*o-vanmsh*'ın IR spektrumu

Kompleksin UV spektrumunda 255 ve 345 nm'lerde tespit edilen elektronik geçişler *o-vanmsh* ligandına aittir. UV spektrofotometresinin ayırma gücü düşük olduğundan d-d geçişlerine ait geçişler gözlenememiştir.

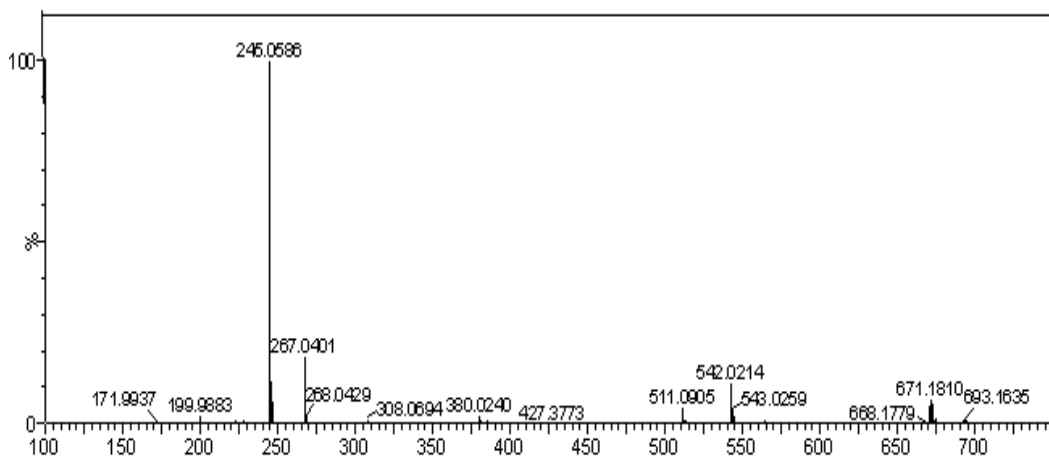
Manyetik duyarlılık ölçümü kompleksin “diyamanyetik” olduğunu iletkenlik ölçümü ise “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel veriler kompleksin monomerik ve karedüzlem geometriye sahip olduğunu göstermektedir.

Bis(2-hidroksi-3-metoksimetansülfonilhidrazonato)platin(II)



LC-MS Yorumu

Pt-o-vanmsh'n kütle spektrumu Şekil 5.29 da, gözlenen bazı iyon pikleri Çizelge 5.3. de görülmektedir. Pt(o-vanmsh)₂'nin teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 681,31 g mol⁻¹. [Pt(o-vanmsh)₂-CH₃]⁺, yani [M-CH₃]⁺ = 671,1 de gözlenmiştir. Bu pikin [M-CH₃]⁺ iyon piki olduğu düşünülmektedir. Ayrıca liganda ait olan, [L+H]⁺, iyon piki de 245,05 de görülmektedir.

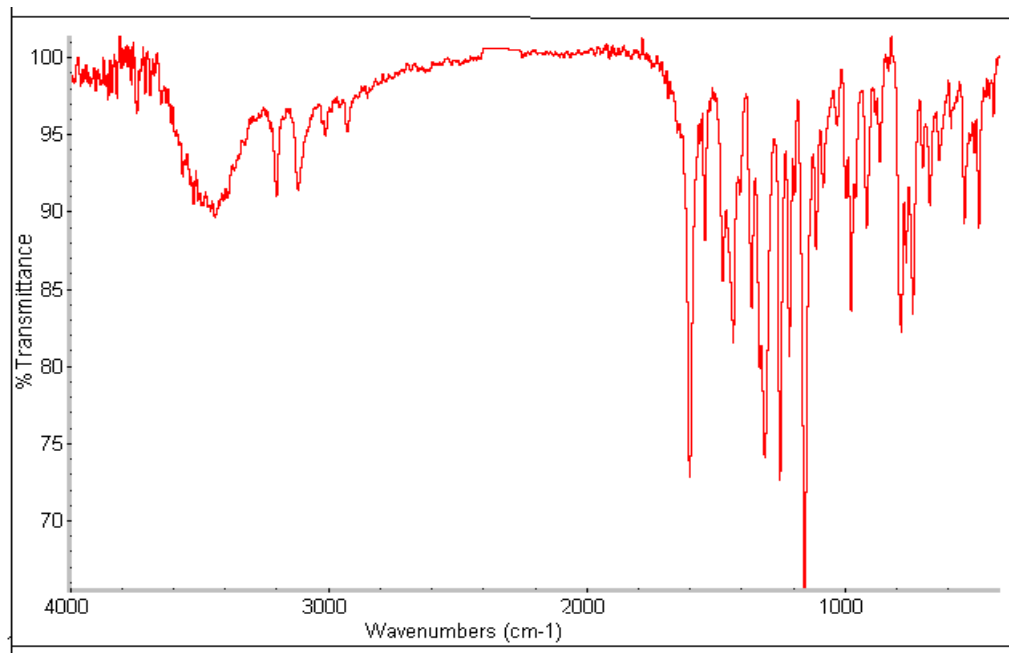


Şekil 5.29. Pt-o-vanmsh'n LC-MC spektrumu

IR Yorumu

Pt-o-vanmsh'a ait IR spektrumu Şekil 5.30 da ve bu spektrumlara ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. O-vanmsh da 1618 cm⁻¹ de gözlenen şiddetli ν_{C=N} imin bandı komplekste düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1600cm⁻¹ de,

yine şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. $\nu_{C=N}$ titreşiminin kompleks oluşumu ile düşük dalga sayısına kayması imin grubundaki N atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin metal atomuna bağlandığını gösterir. Çünkü metal atomunda koordinasyon C=N bağının zayıflamasına neden olur. Liganda 1247 cm^{-1} de belirlenen kuvvetli ν_{C-O} gerilme titreşimi komplekslerde yüksek dalga sayısına kayarak yaklaşık 1265 cm^{-1} de kuvvetli bir bant olarak gözlenmektedir. Komplekslerde $\nu_{as}(SO_2)$ asimetrik SO_2 gerilme titreşimi 1317 cm^{-1} , $\nu_s(SO_2)$ simetrik SO_2 gerilme titreşimi 1143 cm^{-1} ve $\delta_{(SO_2)}$ SO_2 bükülme titreşimi 522 cm^{-1} de gözlenmektedir. Bu komplekslerde imin grubuna komşu NH grubundaki azot donör atomunun sterik gerginlik nedeniyle metal atomuna bağlanması mümkün değildir. IR spektrumları *o-vanmsh*'ın O ve N donör atomlarına sahip iki dişli bir ligand olduğunu göstermektedir



Şekil 5.30. Pt-o-vanmsh'ın IR spektrumu

Kompleksin UV spektrumunda 255 ve 345 nm'lerde tespit edilen elektronik geçişler *o-vanmsh* ligandına aittir. UV spektrofotometresinin ayırma gücü düşük olduğundan d-d geçişlerine ait geçişler gözlenememiştir.

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

5.3. Bileşiklerin Antibakteriyel Özelliklerinin Sonuçları

Bakteriler, Hans Christian Gram’ın geliştirdiği yöntemle göre iki büyük gruba ayrılır. Gentian moru, iyot ve alkol çözeltisinde boyananlara Gram-pozitif, boyanmayanlara Gram-negatif bakteriler adı verilir [81]. Gram-negatif bakteriler LPS (lipopolisakkarit) lerden oluşmuş dış zar ile çevrelenmiştir, pek çok antibiyotiğin ve proteaz veya lizozim gibi enzimlerin hücreye nüfus etmesini engeller. Gram-pozitif bakteriler koruyucu duvara sahip olmadığından antimikrobiyal ajanlara karşı daha duyarlıdır.

Bileşiklerin gram pozitif; *Bacillus cereus* RSKK 709, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve gram negatif; *Escherichia coli* ATCC 35268, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteleri mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemi göre belirlenmiştir.

Aktivite sonuçları **MİK** (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu, µg/mL, mM) değerleri olarak Çizelge 5.4 ve Çizelge 5.5 de, ölçülen zon çapları (100 µg/disk) verileri olarak da Çizelge 5.6 da verilmektedir.

Çizelge 5.4. Bileşiklerin MİK değerleri (µg/mL)

	Gram pozitif bakteriler		Gram negatif bakteriler	
Bileşikler	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Bacillus cereus RSKK 709	Pseudomonos aeruginosa ATCC 27853	Escherichia coli ATCC 35268
salmsh	500	500	1000	1000
afmsh	500	500	1000	1000
o-vanmsh	31,25	1000	-	2000
Ni(salmsh)₂	500	500	500	1000
Pd(salmsh)	31,25	31,25	500	500
Pt(salmsh)₂	31,25	31,25	2000	1000
Ni(afmsh)₂	500	500	1000	500
Pd(afmsh)₂	250	62,5	500	500
Pt(afmsh)₂	1000	1000	1000	1000
Ni(o-vanmsh)₂	500	500	1000	2000
Pd(o-vanmsh)₂	125	250	250	1000
Pt(o-vanmsh)₂	500	500	2000	500

Çizelge 5.5. Bileşiklerin MİK değerleri (mM)

	Gram pozitif bakteriler		Gram negatif bakteriler	
Bileşikler	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Bacillus cereus RSKK 709	Pseudomonos aeruginosa ATCC 27853	Escherichia coli ATCC 35268
salmsh	1,167	0,584	4,670	4,670
afmsh	2,192	2,192	4,383	4,383
o-vanmsh	0,128	0,256	2,048	2,048
Ni(salmsh)₂	1,031	1,031	2,06	2,06
Pd(salmsh)	0,058	0,469	0,938	0,938
Pt(salmsh)₂	0,050	0,805	1,609	3,219
Ni(afmsh)₂	0,974	0,974	3,900	3,900
Pd(afmsh)₂	0,223	0,446	0,446	1,784
Pt(afmsh)₂	0,1925	0,770	1,540	0,770
Ni(o-vanmsh)₂	0,917	0,917	0,917	1,835
Pd(o-vanmsh)₂	0,052	0,052	0,844	0,844
Pt(o-vanmsh)₂	0,046	0,092	2,935	1,468

Çizelge 5.6. Bileşiklerin disk difüzyon metodu ile ölçülen zon çapları (100 µg/disk)

Bileşikler	Gram pozitif bakteriler		Gram negatif bakteriler	
	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Bacillus cereus RSKK 709	Pseudomonos aeruginosa ATCC 27853	Escherichia coli ATCC 35268
salmsh	13	12	10	10
afmsh	12	10	7	8
o-vanmsh	14	13	14	11
Ni(salmsh)₂	15	-	12	11
Pd(salmsh)	16	16	14	13
Pt(salmsh)₂	15	13	11	12
Ni(afmsh)₂	10	-	11	-
Pd(afmsh)₂	15	12	12	11
Pt(afmsh)₂	13	8	14	12
Ni(o-vanmsh)₂	12	10	14	14
Pd(o-vanmsh)₂	18	16	15	16
Pt(o-vanmsh)₂	16	14	11	13

Her antimikrobiyal ajan grubunun etkili olduğu bakteriler farklıdır. Hatta aynı gruba ait ajanlar arasında bile etkili oldukları bakteriler açısından farklılıklar görülebilir. Antibakteriyel özelliğe sahip olan sülfonamidlerin büyük çoğunluğu mikroorganizmanın protein sentezini ya da hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olurlar.

Sonuçlar şu şekilde değerlendirilebilir:

- Sentezlenen metansülfonil hidrazon ve komplekslerinin test edilen bakterilere karşı antibakteriyel aktivite değerleri (MİK) 31.25–2000 µg/mL, zon çapları 10-18 mm (100 µg/disk) aralığında geniş bir spektrumda gözlenmiştir.
- Ligantlar kendi aralarında incelendiğinde genel eğilim olarak gram pozitif bakterilere (*S. aureus*'a ATCC 25923 *B. cereus* RSKK 709) karşı aktif çıkarken o-vanmsh tüm bakterilere karşı, özellikle de *S. aureus*'a karşı oldukça aktiftir.
- Kompleksler ve ligantlar kendi aralarında karşılaştırıldığında; salmsh komplekslerinden özellikle Pd-salmsh kompleksi tüm bakterilere karşı hem ligandından hem de diğer komplekslerinden daha aktiftir. Afmsh kompleksleri tüm bakterilere karşı ligandından daha aktiftir. Özellikle Pd-afmsh ve Pt-afmsh kompleksleri, Ni-afmsh kompleksinden daha da aktiftir. O-vanmsh kompleksleri tüm bakterilere karşı ligandından daha aktif çıkarken özellikle Pd-o-vanmsh ve Pt-o-vanmsh kompleksleri daha da aktiftir.
- Tüm kompleksler kendi aralarında incelendiğinde Pd(II) ve Pt(II) kompleksleri Ni(II) komplekslerine göre daha aktif [82] çıkarken özellikle de Pd(II) kompleksleri tüm bakterilere karşı Pt(II) ve Ni(II) komplekslerine göre daha aktiftir.
- Aktivite sonuçları komplekslerin ligantlarından daha yüksek aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Bu durum Tweedy' nin şelatasyon teoresine göre metal iyonunun hücre üzerindeki etkisiyle açıklanabilir. Merkez atomu kısmi pozitif yükünü ligandın donör atomları ile paylaşarak şelat halkası boyunca polaritesini ve π -elektron delokalizasyonunu azaltır. Böylece metal atomunun lipofilik karakteri artar, hücre zarının ve hücre duvarının önemli bileşenlerinden olan lipid tabakasından geçişi kolaylaşır [82].

6. YORUM VE ÖNERİLER

Bu çalışmada aromatik metan sülfonil hidrazon bileşikleri sentezlenmiştir ve tüm bileşiklerin çeşitli bakteriler üzerinde antibakteriyel etkileri araştırılmıştır.

.

Bu bileşikler üzerine yapılması düşünülen çalışmalar şöyledir:

- Benzer yapıdaki sülfonil hidrazonların ve bazı metal komplekslerinin CA (II) enzim üzerindeki inhibitör etkisi daha önce incelenmiştir [46]. Bu çalışmada da sentezlenen bileşiklerin CA(I) ve CA (II) enzim üzerindeki inhibitör etkisine bakılabilir.
- Bileşiklerin farklı metal kompleksleri sentezlenerek metal değişimlerinin aktivite üzerindeki etkileri karşılaştırılabilir. Daha önce benzer sülfonil hidrazonların stostatik etkileri incelenmiştir [39]. Bu yüzden kanserli hücreler üzerinde denemeler yapılabilir.
- Sentezlenen bu bileşiklerin korozyona karşı inhibitör özellikleri de bulunmaktadır. Daha önce benzer çalışma yapılmış ve iyi sonuçlar alınmıştır [83].
- Ayrıca, sentezlediğimiz sülfonil hidrazonların antikanser özelliklerinin araştırılması planlanmaktadır. Literatürde sülfonil hidrazonların daha çok kanser özellikleri incelenmiştir.
- Sülfonamidlerin epilepsi hastalığına karşı etkili olduğu bilinmektedir. Bu bileşiklerin fareler üzerinde denenmesi planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sneader, W., "Drug Discovery: the evolution of modern medicines", **Wiley**, New York, 153-160, 217-219, 278-291 (1985).
2. Hansch, C., Sammes, P.G., Taylor, J.B., " In Comprehensive Medicinal Chemistry", **Pergamon Press**, Oxford, 2(7): 255 (1990).
3. Dural, E., "Farmakoloji", **Nobel Tıp Kitap**, İstanbul, 454-457 (2002).
4. Pres, N., Chavez, V.M. , Ticona, E., Calderon, M., Apolinario, I.S., Culotta, A., Arevalo, J., Gilman, R.H., "Clinical Infectious Diseases", **Natasha Press, Society of America**, 32 :808 (2001).
5. İnternet: "Nokardia",<http://en.wikipedia.org/wiki/Nocardia> (2005).
6. İnternet: "Drug",<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html> (2003).
7. Noss, M.B., Christ, G.J., Melman, A., "Sildenafil: a new oral therapy for erectile dysfunction", **Drugs Today**, 35: 211-217 (1999).
8. Anand N In: Wol. M.E (ed) "Burgers medicinal chemistry and drug discovery", **Therapeutic Agents, Wiley**, New York, 5 (2):189 (1993).
9. Brock, G., "Sildenafil citrate", **Drugs Today**, 36: 125-134 (2000).
10. Adkins, J., Faulds, D., "Amprenavir", **Drugs Today**, 55: 837-842 (1998).
11. Conway, B., Shafran, S.D., "Pharmacology and clinical experience with amprenavir", **Opin.Invest. Drug**, 9: 371-382 (2000).
12. Penning, T.D., Taley, J.J., Bertenshaw, S.R., "Synthesis of 4-[5-substituted or unsubstituted phenyl)-3-substituted-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamides", **J.Med.Chem.**, 40:1347-1365 (1997).
13. Tamura, Y., Watanabe, F., Nakatani, T., "Highly selective and orally active inhibitors of type IV collagenase (MMP-9 and MMP-2) : N-sulfonylamino acid derivatives", **J.Med.Chem**, 41: 640-649 (1998).
14. Dauban, P., Dodd, R.H., "Synthesis of cyclic sulfonamides via intramolecular copper catalyzed reaction of unsaturated iminoiodinanes", **Org.Lett**, 2: 2327 2329 (2000).
15. Newcombe, A.G., "Mesyl derivatives of hydrazine", **Can. J. Chem**, 33:1250 1255 (1955).

16. Kloes, H., "Hydrazides of aliphatic sulfonic acids", *Farbenfabriken Bayer Akt.-Ges*, 9:411 (1959)
17. S.Topiol, M.Sabio and P.W.Erhardt, *J.Chem.Soc.*, Perkin Trans, 2, 437 (1988).
18. H.Rutner, N.Lewin, E.C.Woodbury, T.J.McBride and K.V.Rao, *Cancer Chemiother.Rep*, 1, 58 803 (1974).
19. Kannan, K.K., Vaara, I., Notstrand, B., Lovgren, S., Borell, A., Fridborg, K.& Petef. M. " Structure and Function of Carbonic Anhydrase:Comparative Studies of Sulphonamide Binding to Human Erythrocyte Carbonic Anhydrases B and C. In *The Proceedings on Drug Action at the Molecular Level*, (Roberts, G.C.K., ed.) Macmillan Press, U.K. 73-93 (1977).
20. Chakravarty, S., Yadava. V.S., Vinay Kumar, Kannan. K.K., "Drug-Protein Interactions at the Molecular Level: A Study of Sukphonamide Carbonic Anhydrase Complexes," *J.Biosc*, 8:491-498 (1985).
21. Eriksson, A. E., Kylsten, P.M., Jones, T.A., Liljas, A., "Crystallographic Studies of Inhibitor Binding Sites in Human Carbonic Anhydrase" II:APentacoordinated Binding of SCN⁻ ion to the Zinc at High pH *Proteins*, 4:283-293 (1988).
22. Vindgren, J., Liljas, A., Walker, N.P.C. "Refined Structure of Acetazolamide Complex of Human Carbonic Anhydrases "II at 9A⁰. *Int. J. Biol.Macromol*, 12:342-344 (1990).
23. Vingren, J., Svensson, A., Liljas, A., "Refined Structure of the Aminoben zolamideComplex of Human Carbonic Anhydrase II at 9A⁰ and Sulphonamide Modelling of Bovine Carbonic Anhydrase III". *J. Biol. Macromol*, 15: 97-100 (1993).
24. X. He, L. Tang, L. He, P. Xu, Huaxi Yike Daxue Xuebao, *J.Chem. Soc*, 19:317–322, (1988).
25. Zimmer, H., Benjamin, B.H., Gerlach, E.H., Fry, K., Pronay,A.C., Schmank, H.,*J. Org. Chem*, 24, 1667–1675 (1959).
26. Stefan, S., Evanoff, D.P., Marrone, L., Clarke, A.J.,T. Viswanatha, G.I., *Dmitrienko, Antimicrob. Agents Chemother*, 46 (8) 2450–2457 (2002).
27. Grange,E.W.,Henry,D.W.,Lee,W.,"Glyoxylicacidhydrocarbylsulfonylhydrazones and therapeutic compositions", *4218465 19800819 Patent written in English*, 6 (1980).
28. Desai, A.V., Mehta, A.G., Desai, P.B., "4-(Arylsulfonylhydrazino)quinaldines and their antibacterial activity", *J. Int. Chemists*, 65(2): 65 (1993).

29. Vega, S., Diaz, J.A., "Synthesis and cytostatic activity of some aryl- and hetarylsulfonylhydrazones", **Pharmazie**, 47(10): 765-767 (1992).
30. Charya, S., Dutta, S., Sanyal, U., "Synthesis and evaluation of sulfonylhydrazones of phthalimidoacetaldehyde as anticancer agents", **J. Indian. Chem. Soc.**, 75(1): 46-48 (1998).
31. Ma TS ve Tein TM, **Antibodies and Chemotherapy**, 3: 491(1953)
32. Bau-Hri NP, Xuong MD, Binon f ve Roger f, **JChem Soc**, 1358 (1953).
33. M.Sayaji Rao ve K.Hussain Reddy, **Indian Journal of Chemistry**, 38 :262-266 (1999).
34. Shawali, A..S; Fahmy, A.M; Mazzah, A; "Chelate Formation by Hydrazones", **Transition Met.Chem**, 17 (6):517-520 (1992).
35. Desoize, B., "Cancer and metals and metal compounds. Part II. Cancer treatment," **Crit Rev Oncol Hematol** , 42(3):213–5(2002).
36. Huang R., Wallqvist A., Covell D., " Anticancer metal compounds in NCI's tumor-screening database: putative mode of action " **Biochemical Pharmacology** , 69 :1009–1039 (2005).
37. Lebwohl D., Canetta R., " Clinical Development of Platinum Complexes in Cancer Therapy: an Historical Perspective and an Update", **European Journal of Cancer**, 10: 1522-1534 (1998).
38. Dwyer P.J., Stevenson J.P., Johnson S.W., " Clinical status of cisplatin, carboplatin, and other platinum-based antitumour drugs", **Coordination Chemistry Reviews**, 31–72 (1999).
39. Dodoff, N. I., Özdemir, Ü., Karacan, N., Georgieva, M.C., Konstantinov, S. M., Stefanova, M. E., "Schiff Bases of Methanesulfonylhydrazine. Synthesis Spectroscopic Characterization, Conformational Analysis and Biological Activity". **Z. Naturforsch**, 54:1553-1562(1999).
40. Lenco, A., Mealli, C., Paoli, P., Dodoff, N., Kantarcı, Z., Karacan, N., "Structure and Vibrational Spectroscopy of Methanesulfonic Acid Hydrazide:an Experimental and Theoretical Study", **New J. Chem.**, 23: 1253 (1999).
41. Baysal, İ., " Bazı Hidrazin ve Hidrazon Bileşiklerinin ve Komplekslerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması", Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Ankara, (2002).

42. Ümmühan Özdemir, Nurcan Karacan, Ozan Sanlı Sentürk, Sema Sert, and Fadime Ugur "Photochemical Reactions of Metal Carbonyls $[M(CO)_6]$ ($M=Cr, Mo, W$), $Re(CO)_5Br$, $Mn(CO)_3Cp$] with 2- hydroxyacetophenonemethanesulfonylhydrazone", ***Transition Metal Chemistry***, 28: 443-446, (2003).
43. Sentürk Ozan S, Özdemir Ümmühan, Sert S., Karacan N. and Ugur F., "Synthesis and Characterization of Some Metal Carbonyls with 2-hydroxyacetophenone ethanesulfonylhydrazone" ***Inorganic Chemistry Communications***, 6:926-929, (2003).
44. Ümmühan Özdemir, Nurcan Karacan, Ozan Sanlı Sentürk, Sema Sert and Fadime Ugur, "Synthesis and characterization of Metal Carbonyl Complexes of $[M(CO)_6]$ ($M= Cr, Mo$ and W), $Re (CO)_5Br$ and $Mn(CO)_3Cp$] with Acetonemethanesulfonylhydrazone (amsh) and Methanesulfonylhydrazone (msh)" ***Synt. and React. in Inorg and Metal-Org. Chem.***, 34(5): 1057-1067,(2004).
45. S. Sert, O. S. Sentürk, Ü. Özdemir, N.Karacan, Fadime Ugur, "Synthesis and Characterization of the Products from Reaction of Metal Carbonyls $[M(CO)_6]$ ($M=Cr, Mo, W$), $Re(CO)_5Br$, $Mn(CO)_3Cp$ with salicylaldehyde methanesulfonyl-hydrazone " ***J. Coord. Chem.***, 57(3): 183-188, (2004).
46. Özdemir Ö Ü., G. Olgun., ***Spect.Chim. Acta Part A***, 70, 641-645, (2008)
47. Hansch, C., Sammes, P. G., Taylor, J. B., "In Comprehensive Medicinal Chemistry", ***Pergamon Pres.***, Oxford. 2(7.1): 255 (1990).
48. Buu-Hoi, Ng.Ph., Xuong, Ng. D., Nam, Ng. H., Binon, F., Royer, R.J., "Tuberculastatic Hydrazides and Their Derivs", ***Chem. Soc.***, 5:1358(1953).
49. Waisser K., Odlerova Z., Hounghedji N., Thiel W., Mayer R., "Biological Side Effects of Potantial Antituberculotics", ***Zentralbl. Mikrobiol.***, 144:355(1989).
50. Waisser, K., Hounghedji Odlerova, Z., Thiel W., Mayer ,R., "Relation Between Chemical Struvture, Antituberculatic Activity and Hepatotoxicity of 2-alkyl-6-(2-chlorobenzenzamidol)=benzothiazoles", ***Pharmazie*** 45:141(1990).
51. Ciugureanu,C., Ungureanu, M., Grosu, G., "Preparation of Peptide Derivatives of 1,2,4-triazole", ***Rev.Med.Chir.***, 97:433(1993).
52. Schering, A.G., "Preparation of New Carboxylic Hydrazides and Seed Treatment", ***Chem. Abstr.***, 68:59334u(1968).
53. Thu-Cuc, Ng T., Buu-Hoi. Ng. Ph., Xuong, N. D., "Potential Antifungal Benzhydrazides", ***J. Med. Pharm. Chem.***, 3:361 (1961).

54. Hall, L. H., Mohny, B. K., Kier, L. B., "Comparasion of Electropological State Indexes With Molecular Orbital Parameters=inhibition of MAO by Hydrazides", **Quant. Struct.Act.Relat.**, 12(1):44-8 (1993).
55. Cardellini, M., Claudi, F., Grifantini, M., Gulini, U., Martelli, S., "Arylthialation of 2-methylindolizine", *J.Pharm. Sci.*, 66:259(1977).
56. Safrazbekyan, R.R., Sukasyan, R.S., Arzanunts, E.M., "Importance of the Initial Activity of Monoamine Oxidase in the Development of the Activating and Inhibiting Effect of Indioly Hydrazides", **Vopr. Med. Khim.**,25(3):311- 14(1979)
57. Khalid, M.K., Maimona, R., Zia-Ullah, S. H., Farhana, K. M., **Bioorganic& Medicinal Chemistry**, 11:205(2003).
58. Patel, J.M., Dave, M.P., Langalia, K.A., "Studies Antitubercular and Antibacterial Agents: Preparation of 1-(4-aminobenzoyl)-2-benzalhydrazine and 1-[4-(phenylthioureido)-benzoyl]-2-substituted benzalhydrazine", **J. Indian Chem. Soc.**, 61: 718-720 (1984).
59. Bukowski L., Janowiec M., "1-Methyl-1H-2-imidazo[4,5-b] Pyridinecarboxylic Acid and some of Its Derivatives with Suspected Antituberculotic Activity", **Pharmazie** 51:27-30(1996).
60. Küçükgülzel, S.G., Rollas, S., "Synthesis, Characterization of Novel Coupling Products and 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-ones as Potential Antimicrobial Agents" **Farmaco** 57:583-587 (2002).
61. Ardeshir, K., Banks, R., Besheesh, E., Mohammed K.; Brisdon, A. K., Pritchard, R., "G.1,2-Bis(N -fluoro- p -toluenesulfonamido)ethane chloroform solvate" , **Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications.**, C57(8): 970-972 (2001).
62. Evans, C., Henderson, W., Nicholson, B. K., "Metallacyclic platinum(II) bis(sulfonamides)" , **Inorganica Chimica Acta.**, 314(1-2): 42-48 (2001).
63. Kretov, A. E., Tikhonova, G. V., "N-Arylsulfonamide derivatives of monoethanolamine" , **Zhurnal Obshchei Khimii.**, 29: 412-15 (1959).
64. Hak Hee, K., Ho Sik, R., Duck Hee, K., Seong-Geun, O., "Metal oxide in aqueous organic solution promoted chemoselective N-sulfonylation of hydrophilic amino alcohols" , **Tetrahedron Letters.**, 44(38): 7225-7227 (2003).
65. Stefan S., Evanoff, D. P., Marrone, L., Clarke, A. J., Viswanatha, T., and Dmitrienko, G.I., "N-Arylsulfonyl Hydrazones as Inhibitors of IMP-1 Metallo-_-Lactamase" , **Antimicrobial Agents And Chemotherapy.**, 46(8): 2450–2457 (2002).

66. Charya, S., Dutta, S., Sanyal, U., “Synthesis and evaluation of sulfonylhydrazones of phthalimidoacetaldehyde as anticancer agents” , **Journal of the Indian Chemical Society.**, 75(1): 46-48 (1998).
67. Desai, A. V., Mehta, A. G., Desai, P. B., “4-(Arylsulfonylhydrazino)quinolines and their antibacterial activity” , **Journal of the Institution of Chemists.**, 65(2): 65 (1993).
68. Vega, S., Diaz, J.A.,”Synthesis and cytostatic activity of some aryl- and hetarylsulfonylhydrazones” , **Pharmazie.**, 47(10): 765-767 (1992).
69. Solomons, G., Fryhle, C., ‘Organic Chemistry’ , Okay, G., Yıldırım, Y., **Literatür Yayıncılık**, İstanbul, 976-980 (2002).
70. İnternet : <http://en.wikipedia.org/wiki/Oncogene> (14.02.2010)
71. İnternet: <http://en.wikipedia.org/wiki/Carcinoma> (14.02.2010)
72. Barry B. Lowitz ve Dennis A. Casciato Medical Oncology & Principles Of Cancer Biology (2002)
73. Özensoy Ö. “Kanser ilişkili Karbonikanhidraz IX ve XII izoenzimlerinin (CA-IX, CA-XII) ekspresyonu, saflaştırılması ve bazı bileşiklere karşı inhibisyon etkisinin araştırılması”, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir, 1-5 (2006).
74. İnternet: <http://www.newstarget.com/012727.html> (14.02.2010)
75. Bozkurt, H., Bazı Cisplatin türevlerinin Sitotoksitesinin ve AntitümörAktivitesinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans, Tezi, Balıkesir Üniversitesi, FenBilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir,(2004)
76. Uruş S. “ Bazı metal fosfin komplekslerinin sentezi ve antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 12-16, (2004).
77. Aslan H.G. “Çeşitli sülfonamid türevleri ve bunların bazı geçiş metal komplekslerinin sentezi, antimikrobiyal etkilerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 27-29, (2008)
78. Garoufis A., Sotiris K., Hadjiliadis N. “46Pd The Use of Palladium Complexes in Medicine”, Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents The Use Of Metals In Medicine, Marcel Gielen, Edward R.T. Tiekink, **John Wiley & Sons, Ltd**, England, 399-411 (2005).
79. Evans, C., Henderson, W., Nicholson, B. K., “Metallacyclic platinum(II) bis(sulfonamides)” , **Inorganica Chimica Acta.**, 314(1-2): 42-48 (2001).

80. Lever, A.B.P., Lewis, J., Nyholm, R.S., "Metal Complexes of Picolinic. Acid N-oxide", **J.Chem.Soc.**, 2552:5262-5270 (1963).
81. Sanyal, U; Dutta, S; Das, H; Chakraborti, S. K., " New arylsulfonylhydrazones of substituted nitrosalicylaldehydes as anticancer agents" **Indian Journal of Cancer Chemotherapy.**, 13(2): 57-63(1991).
82. B.G. Tweedy, *Phytopathology* 55 (1964), 910-917.
83. A.Aytac, U. Ozmen, M. Kabasakaloglu, "Investigation of some Schiff Bases as Acidic Corrosion of Alloy" AA3102 3, **Materials Chemistry and Physics**, (2004)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : AKKAYA, Nesrin
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve Yeri : 13.08.1985 Ankara
Medeni Hali : Bekar
Telefon : 0 (506) 995 20 40
e-mail : nesrin_akkaya@yahoo.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya Bölümü	2008
Lise	Çubuk Anadolu Lisesi	2003

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2009-2011	Başak Etüt Merkezi	Kimya Öğretmeni

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Kitap okumak, müzik dinlemek, seyahat etmek