



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**2-AMİNO-9-((2-HİDROKSİETOKSİ) METİL)-1H-PURİN-6 (9H)-
BİR (ASİKLOVİR)' İN BAZI GEÇİŞ METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU,
KATALİZ VE ELEKTROANALİTİK YÖNLERİNİN
İNCELENMESİ**

MEHMET VAHDETTİN AVCIOĞLU

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

KAHRAMANMARAŞ 2011

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**2-AMİNO-9-((2-HİDROKSİETOKSİ) METİL)-1H-
PURİN-6 (9H)-BİR (ASİKLOVİR)' İN BAZI GEÇİŞ
METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, KATALİZ VE
ELEKTROANALİTİK YÖNLERİNİN İNCELENMESİ**

MEHMET VAHDETTİN AVCIOĞLU

**Bu tez,
Kimya Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS
derecesi için hazırlanmıştır.**

KAHRAMANMARAŞ 2011

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi M. Vahdettin Avcıoğlu tarafından hazırlanan “2-amino-9-((2-hydroxyethoxy) metil)-1H-pürin-6 (9H)-bir (Asiklovir)’in bazı geçiş metal komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu, kataliz özelliklerinin ve elektroanalitik yönlerinin incelenmesi” adlı bu tez, jürimiz tarafından 11 / 08 / 2011 tarihinde oy birliği ile Analitik Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ayşegül GÖLCÜ (DANIŞMAN)

Kimya Bölümü Anabilim Dalı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Doç. Dr. Muhsin EZER (ÜYE)

Kimya Bölümü Anabilim Dalı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Doç. Dr. Mustafa DOLAZ (ÜYE)

Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Prof. Dr. M. Hakkı ALMA

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

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

(İmza)

Mehmet Vahdettin AVCIOĞLU

Bu çalışma KSU/BAP ve TUBİTAK tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 2010/5-16 YLS, 109T020

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

**2-AMİNO-9-((2-HİDROKSİETOKSİ) METİL)-1H-PURİN-6 (9H)-BİR
(ASİKLOVİR)' İN BAZI GEÇİŞ METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU KATALİZ VE ELEKTROANALİTİK YÖNLERİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MEHMET VAHDETTİN AVCIOĞLU

ÖZ

Bu çalışmada antiviral grubu olan Asiklovir etken maddesinin bazı geçiş metal kompleksleri (Cu(II), Zn(II), Pt(II), Fe(III) ve Ru(III)) sentezlenmiştir.

Sentezlenen komplekslerin yapıları hem analitik (erime noktası, elementel analiz, titrimetri, gravimetri) hem de spektrofotometrik (UV, IR, NMR ve MS) yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir. Komplekslerin manyetik özellikleri, manyetik süseptibilite tekniği kullanılarak karakterize edilmiştir. Termal davranışları DTA-TG teknikleri ile incelenmiştir. Analitik ve spektrofotometrik olarak yapıları aydınlatılan komplekslerin biyolojik aktiviteleri incelenerek, başlangıç etken maddesinin aktivitesi ile kıyaslanmıştır. Sentezlenen komplekslerin kataliz özellikleri incelenerek birbirleri arasında kıyaslanmıştır. Komplekslerin elektrokimyasal davranışları hem yükseltgenme hem de indirgenme yönünde dönüşümlü voltametri (DV) tekniği kullanılarak incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İlaç-Metal kompleksleri, Asiklovir, Antiviral

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı, Ağustos / 2011

Danışman: Doç. Dr. Ayşegül GÖLCÜ

Sayfa sayısı: 85

**2-AMINO-9-(PROPOXYMETHYL)-1H-PURIN-6(9H)-ONE (ACYCLOVIR)
SOME TRANSITION METAL COMPLEXES, SYNTHESIS AND
CHARACTERIZATION OF CATALYSTS AND THE ORIENTATION OF
ELECTROANALYTICAL INVESTIGATION**

MSc THESIS

MEHMET VAHDETTIN AVCIOGLU

ABSTRACT

In this study, the some transition metal complexes (Cu(II), Zn(II), Pt(II), Fe(III) and Ru(III)) of acyclovir were synthesized.

Structures of the synthesized complexes, both analytical (melting point, elemental analysis, titrimetry, gravimetry) and spectrophotometric (UV, IR, NMR and MS) have been characterized using the methods. The magnetic properties of complexes have been characterized using the technique of magnetic susceptibility. Thermal behaviors were investigated by DTA-TG techniques. Illuminated by examining the structures of complexes as spectrophotometric analytical and biological activities, compared to the activity of the initial active ingredient. By examining the catalysis properties of the synthesized complexes were compared between each other. The electrochemical behavior of complexes in the direction of both the oxidation and reduction cycle voltammetry (CV) has been investigated using the technique.

Key Words : drug-metal complex, acyclovir, antiviral

Kahramanmaraş Sütçü İmam University
Institute for Graduate Studies in Science and Technology
Department of Department of Chemistry
August / 2011

Supervisor: Doc. Dr. Aysegul GOLCU

Page number: 85

**2-AMİNO-9-((2-HİDROKSİETOKSİ) METİL)-1H-PURİN-6 (9H)-BİR
(ASİKLOVİR)' İN BAZI GEÇİŞ METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU KATALİZ VE ELEKTROANALİTİK YÖNLERİNİN
İNCELENMESİ**

ÖZET

Bu tez çalışmasında, piyasada yaygın olarak kullanılan, antiviral grubu ilaç etken maddesinden, asiklovirin Cu(II), Zn(II), Fe(III), Pt(II) ve Ru(III) kompleksleri sentezlendi.

Asiklovir, kimyasal ismi acycloguanosine, (ACV) kısaltılmış olarak bir timin analog antiviral ilaçtır. Asiklovir, belirgin antiviral etkinliği yanında, konakçı hücreleri üzerinde minimum toksik etki gösteren ve halen varolanlar içinde hepesviruslara etkili en selektif ilaçtır. Kimyasal yapısı bakımından, doğal guanin nukleozid'in asiklik bir analogudur. Asiklovir (acyclovir) toksik olmayan bir ilaçtır. Normal konak hücreleri tarafından metabolize edilmez. Virüsle infekte hücrelere tercihen girer. Bunun nedeni virüsün kodladığı timidin kinaz enziminin konak hücresi timidininden daha etkili bir şekilde asikloviri fosforile etmesidir.

Sentezlenen komplekslerin yapıları hem analitik (erime noktası, elementel analiz, titrimetri, gravimetri) hem de spektrofotometrik (UV, IR, NMR ve MS) yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir. Yapısı aydınlatılan komplekslerin elektrokimyasal davranışları dönüşümlü voltametri (DV) tekniği kullanılarak incelenmiştir. Her bir kompleksin manyetik özelliği, manyetik süseptibilite tekniği ile aydınlatılırken, termal davranışları, DTA-TG teknikleri kullanılarak incelenmiştir. Ayrıca tüm komplekslerin in vitro ortamda antiviral özellik gösterip göstermediği araştırılıp başlangıç etken maddeler ile kıyaslanmıştır.

**2-AMINO-9-(PROPOXYMETHYL)-1H-PURIN-6(9H)-ONE (ACYCLOVIR)
SOME TRANSITION METAL COMPLEXES, SYNTHESIS AND
CHARACTERIZATION OF CATALYSTS AND THE ORIENTATION OF
ELECTROANALYTICAL INVESTIGATION**

SUMMARY

In this thesis, the market is widely used antiviral drug active group on article substrate, Cu (II), Zn (II), Fe (III), Pt (II) and Ru (III) complexes were synthesized.

Acyclovir, acycloguanosine chemical name, (ACV) is a thymine analogue antiviral drug that is shortened Acyclovir, significant antiviral activity, as well as the minimum toxic effect on host cells, and that existing ones are still effective in the most selective drug hepesviruslara. In terms of chemical structure, natural guanin is an acyclic analog of nükleozid. Acyclovir (acyclovir) is a non-toxic drug. Is not metabolized by the normal host cells. Virus-infected cells, preferably enters. This is because the virus thymidine kinase enzyme encoded by the host cell is that phosphorylated acyclovir more effectively than thymidine.

Structures of the synthesized complexes, both analytical (melting point, elemental analysis, titrimetry, gravimetry) and spectrophotometric (UV, IR, NMR and MS) have been characterized using the methods. Structure of the electrochemical behavior of complexes of illuminated alternately voltammetry (CV) has been investigated using the technique. Each of the complex magnetic properties, magnetic susceptibility technique illuminates, thermal behavior, were investigated using DTA-TG techniques. Whether the in vitro antiviral properties of all complexes also explored and compared with the initial ingredients.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin bütün aşamaları boyunca maddi manevi desteğini esirgemeyen, büyük bir ilgi ve titizlikle çalışmalarına yön veren, yüksek lisans çalışmamın sonuçlanmasında çok değerli yardım ve katkılarından dolayı Sayın Danışman Hocam Doç. Dr. Ayşegül GÖLCÜ' ye en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans öğrenimim süresince, her türlü yönlendirme ve desteklerinden dolayı ve Yüksek Lisans yapmamda çok büyük teşvik ve yardımları sebebiyle, ayrıca 109T020 nolu TÜBİTAK projesinde burslu öğrenci olarak çalışmamı sağlayan sevgili hocam Doç. Dr. Mustafa DOLAZ' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Değerli bilgilerini esirgemeyerek bana destek veren, Kimya Bölümü' nde Yüksek Lisans yapmama imkan tanıyan Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet TÜMER' e şükranlarımı sunarım.

Gerek labarotuar çalışmaları gerekse tezimin hazırlanması aşamasında bana destek ve katkılarını esirgemeyen ekip arkadaşlarım Derya TARINÇ' a, doktora öğrencileri Kim. Harun MUSLU ve Kim. Mustafa ÇEŞME' ye ve yüksek lisans öğrencisi Nihat DEMİREZEN' e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman sevgileriyle bana güç veren, hayatım boyunca hoşgörü ve destekleriyle daima varlıklarını yanımda hissettiğim ve bu günlerimi borçlu olduğum değerli aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Ağustos 2011, KAHRAMANMARAŞ

MEHMET VAHDETTİN AVCIOĞLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZ	I
ABSTRACT	II
ÖZET	III
SUMMARY	IV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
ÇİZELGELER DİZİNİ	X
1. GİRİŞ	1
1.1. İlaç Nedir?	1
1.2. Antiviral İlaçlar	1
1.3. Koordinasyon Bileşikleri	2
1.4. İlaç-Metal Kompleksleri	5
1.5. Asiklovir	6
1.6. Elektroanalitik Kimya	7
1.7. Spektroskopi	14
1.7.1. Ultraviyole Spektroskopisi	14
1.7.2. Infrared Spektroskopisi	17
1.7.3. NMR Spektroskopisi	19
1.7.4. Kütle Spektroskopisi	20
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	21
3. MATERYAL VE METOT	25
3.1. Materyal	25
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	25
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	25
3.2. Metod	26
3.2.1. Asiklovir'in Metal Komplekslerinin Sentezi	26
3.2.2. Asiklovir'in Elektrokimyasal Çalışmaları	29
3.2.3. Komplekslerin Antimikrobiyal Çalışmaları	30
3.2.4. Komplekslerin Termal Davranışları	31
3.2.5. Komplekslerin Kataliz Özellikleri	32
3.2.6. Komplekslerin Sitotoksite ve Antiviral Çalışmaları	32
3.2.6.1. Hücre Kültürü	32
3.2.6.2. Test Virüsü	32
3.2.6.3. Sitotoksite Testi	32
3.2.6.4. Antiviral Aktivite Testi	33
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	34
4.1. Standart Maddenin Saflık Kontrolü	34
4.2. Komplekslerin Spektroskopik ve Analitik Sonuçları	37
4.2.1. Komplekslere Ait Spektrofotometrik Bulgular	39
4.2.1.1. Asiklovir Mononükleer Cu(II) Kompleksi	39
4.2.1.2. Asiklovir Mononükleer Zn(II) Kompleksi	41
4.2.1.3. Asiklovir Mononükleer Fe(III) Kompleksi	48
4.2.1.4. Asiklovir Mononükleer Ru(III) Kompleksi	51
4.2.1.5. Asiklovir Mononükleer Pt(II) Kompleksi	54
4.3. Komplekslere Ait Elektrokimyasal Bulgular	60
4.4. Komplekslerin Kataliz Sonuçları	75
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	77
KAYNAKLAR	82
ÖZGEÇMİŞ	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

λ_{\max}	:Maksimum Dalga Boyu
°C	:Derece Santigrat
gr	:Gram
ml	:Mililitre
mmol	:Milimol
DMF	:Dimetil Formamid
DMSO	:Dimetil Sülfoksit
FT-IR	:Fourier Transform İnfared Spektroskopisi
IR	:İnfared Spektroskopisi
UV-Vis	:Ultraviole – Görünür Bölge Spektroskopisi
MA	:Molekül Ağırlığı
DV	:Dönüşümlü Voltametri
nm	:Nanometre
MHz	:Megahertz
v	:Frekans
π	:Pi
σ	:Sigma
π^*	:Pi Yıldız
CyH	:Sikloheksan
Cy=O	:Sikloheksanon
Cy-OH	:Sikloheksanol
ASK	:Asiklovir
NMR	:Nükleer Magnetik Rezonans
DTA-TG	:Diferansiyel Termal Analiz-Termogravimetri
TG-DTG	:Termogravimetri-Diferansiyel Termogravimetri
MS	:Kütle Analizi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Kanser Tedavisinde Kullanılan Bazı Platin Bileşikleri	3
Şekil 1.2 Hem Molekülü.....	4
Şekil 1.3 Klorofil Molekülü	4
Şekil 1.4 Asiklovir'in Kimyasal Yapısı.....	6
Şekil 1.5 Tuz Köprüsü.....	8
Şekil 1.6 Elektrokimyasal Hücreler.....	9
Şekil 1.7 Standart Hidrojen Elektrodu.....	10
Şekil 1.8 Ag/AgCl Elektrodu	11
Şekil 1.9 Kalomel Elektrot	11
Şekil 1.10 Elektroanalitik Yöntemlerin Sınıflandırılması	13
Şekil 2.1 Sefodrosil Ligandının Kimyasal Yapısı	21
Şekil 2.2 Kloramfenikol İlacının Kimyasal Yapısı.....	22
Şekil 2.3 Losartan-Cu(II) Kompleksinin Kimyasal Yapısı.....	23
Şekil 2.4 İzoflavon'un Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi.....	24
Şekil 3.1 [Cu(ASK)Cl ₂] Kompleksinin Sentezi	27
Şekil 3.2 [Fe(ASK) ₃]Cl ₃ Kompleksinin Sentezi.....	27
Şekil 3.3 [Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O Kompleksinin Sentezi.....	28
Şekil 3.4 [Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin Sentezi.....	28
Şekil 3.5 [Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O Kompleksinin Sentezi.....	28
Şekil 3.6 [Pt(ASK)Cl ₂]4H ₂ O Kompleksinin Sentezi.....	29
Şekil 3.7 K ₂ [Pt(ASK) ₂]Cl ₂ 2H ₂ O Kompleksinin Sentezi	29
Şekil 4.1 Asiklovir Etken Maddesinin Uv-vis Spektrumu	35
Şekil 4.2 Asiklovir Etken Maddesinin FT-IR Spektrumu	36
Şekil 4.3 Asiklovir Etken Maddesinin 1H-NMR Spektrumu	37
Şekil 4.4 [Cu(ASK)Cl ₂] Kompleksinin UV-Vis Absorpsiyon Spektrumu.....	40
Şekil 4.5 [Cu(ASK)Cl ₂] Kompleksinin Kütle Spektrumu	40
Şekil 4.6 [Cu(ASK)Cl ₂] Kompleksinin FT-IR Spektrumu	41
Şekil 4.7 [Cu(ASK)Cl ₂] Kompleksinin DTA-TG Eğrisi	42
Şekil 4.8 [Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin Değişik pH (2-12)'lardaki UV-Vis Spektrumu.....	43
Şekil 4.9 [Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin pH-Dalgaboyu Diyagramı.....	43
Şekil 4.10 [Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin pH-Absorbans Diyagramı	44
Şekil 4.11 [Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O Kompleksinin Değişik pH (2-12)'lardaki UV-Vis Spektrumu	44
Şekil 4.12 [Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O Kompleksinin pH-Dalgaboyu Diyagramı.....	45
Şekil 4.13 [Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O Kompleksinin pH-Absorbans Diyagramı	45
Şekil 4.14 [Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O Kompleksinin FT-IR Spektrumları.....	46
Şekil 4.15 [Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin FT-IR Spektrumları.....	47
Şekil 4.16 [Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O Kompleksinin DTA-TG Eğrisi	48
Şekil 4.17 [Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin DTA-TG Eğrisi	48
Şekil 4.18 [Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O Kompleksinin ¹ H-NMR Spektrumu.....	49
Şekil 4.19 [Fe(ASK) ₃]Cl ₃ Kompleksinin Değişik pH (2-12)'lardaki UV-Vis Spektrumu	50
Şekil 4.20 [Fe(ASK) ₃]Cl ₃ Kompleksinin Kütle Spektrumu	50
Şekil 4.21 [Fe(ASK) ₃]Cl ₃ Kompleksinin FT-IR Spektrumları	51
Şekil 4.22 [Fe(ASK) ₃]Cl ₃ Kompleksinin DTA-TG Eğrisi	52
Şekil 4.23 [Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O Kompleksinin Değişik pH (2-12)'lardaki UV-Vis Spektrumu.....	52
Şekil 4.24 [Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O Kompleksinin pH-Dalgaboyu Diyagramı	53
Şekil 4.25 [Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O Kompleksinin pH-Absorbans Diyagramı	53

Şekil 4.26 [Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O Kompleksinin FT-IR Spektrumları.....	54
Şekil 4.27 [Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O Kompleksinin DTA-TG Eğrisi	55
Şekil 4.28 K ₂ [Pt(ASK ₂) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin Değişik pH (2-12)'lardaki UV-Vis Spektrumu.....	55
Şekil 4.29 K ₂ [Pt(ASK ₂) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin pH-Dalgaboyu Diyagramı.....	56
Şekil 4.30 K ₂ [Pt(ASK ₂) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin pH-Absorbans Diyagramı	56
Şekil 4.31 K ₂ [Pt(ASK ₂) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin FT-IR Spektrumları.....	57
Şekil 4.32 [Pt(ASK)Cl ₂]4H ₂ O Kompleksinin FT-IR Spektrumları	58
Şekil 4.33 K ₂ [Pt(ASK ₂) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin DTA-TG Eğrisi	59
Şekil 4.34 [Pt(ASK)Cl ₂]4H ₂ O Kompleksinin DTA-TG Eğrisi	59
Şekil 4.35 K ₂ [Pt(ASK ₂) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin ¹ H-NMR Spektrumu	60
Şekil 4.36 [Cu(ASK)Cl ₂] Kompleksinin pH 2-7 Arası Dönüşümlü Voltamogramları.....	61
Şekil 4.37 [Cu(ASK)Cl ₂] Kompleksinin pH 7-12 Arası Dönüşümlü Voltamogramları.....	61
Şekil 4.38 [Cu(ASK)Cl ₂] Kompleksinin pH-ip Diyagramı	62
Şekil 4.39 [Cu(ASK)Cl ₂] Kompleksinin pH-Ep Diyagramı.....	62
Şekil 4.40 [Cu(ASK)Cl ₂] Kompleksinin Hız Taraması Voltamogramları.....	63
Şekil 4.41 [Fe(ASK) ₃]Cl ₃ Kompleksinin pH 2-7 Arası Dönüşümlü Voltamogramları	64
Şekil 4.42 [Fe(ASK) ₃]Cl ₃ Kompleksinin pH 7-12 Arası Dönüşümlü Voltamogramları	64
Şekil 4.43 [Fe(ASK) ₃]Cl ₃ Kompleksinin pH-ip Diyagramı	65
Şekil 4.44 [Fe(ASK) ₃]Cl ₃ Kompleksinin pH-Ep Diyagramı	65
Şekil 4.45 [Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin pH 2-7 Arası Dönüşümlü Voltamogramları.....	66
Şekil 4.46 [Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin pH 7-12 Arası Dönüşümlü Voltamogramları.....	67
Şekil 4.47 [Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin pH-ip Diyagramı	67
Şekil 4.48 [Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin pH-Ep Diyagramı.....	68
Şekil 4.49 [Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin Hız Taraması Voltamogramları	68
Şekil 4.50 [Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O Kompleksinin pH 2-7 Arası Dönüşümlü Voltamogramları	69
Şekil 4.51 [Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O Kompleksinin pH 7-12 Arası Dönüşümlü Voltamogramları	69
Şekil 4.52 [Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O Kompleksinin pH-ip Diyagramı	70
Şekil 4.53 [Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O Kompleksinin pH-Ep Diyagramı.....	70
Şekil 4.54 [Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O Kompleksinin Hız Taraması Voltamogramları.....	71
Şekil 4.55 K ₂ [Pt(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin pH 2-7 arası dönüşümlü voltamogramları	71
Şekil 4.56 K ₂ [Pt(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin pH 7-12 arası dönüşümlü voltamogramları.....	72
Şekil 4.57 K ₂ [Pt(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin pH-ip diyagramı	72
Şekil 4.58 K ₂ [Pt(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O Kompleksinin pH-Ep diyagramı.....	73
Şekil 4.59 [Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O Kompleksinin pH 2-7 Arası Dönüşümlü Voltamogramları.....	73
Şekil 4.60 [Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O Kompleksinin pH 7-12 Arası Dönüşümlü Voltamogramları.....	74
Şekil 4.61 [Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O Kompleksinin pH-ip Diyagramı	74
Şekil 4.62 [Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O Kompleksinin pH-Ep Diyagramı	75
Şekil 4.63 [Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O Kompleksinin Hız Taraması Voltamogramları	75
Şekil 4.64 Çeşitli Katalizörlerdeki CyH Dönüşümü.....	76
Şekil 4.65 Çeşitli Katalizörlerdeki Cy=O Seçicilik Yüzdeleri	76
Şekil 4.66 Çeşitli Katalizörlerdeki CyOH Seçicilik Yüzdeleri.....	77

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1 Asiklovir Komplekslerin Analitiksel ve Fiziksel Sonuçları	37
Çizelge 4.2 Asiklovir Komplekslerin UV-Vis Değerleri.....	37
Çizelge 4.3 Asiklovir ve Metal Komplekslerinin FT-IR Sonuçları	38
Çizelge 4.4 Asiklovir'e Ait μ_{eff} (B.M) Değerleri.....	38
Çizelge 4.5 [Cu(ASK)Cl ₂] Kompleksinin Bazı Elektrokimyasal Verileri.....	62
Çizelge 4.6 [Fe(ASK) ₃]Cl ₃ Kompleksinin Bazı Elektrokimyasal Verileri	65
Çizelge 4.7 Siklohegzanın Hidrojen Peroksit ile ^b Mikrodalga Işımları Altındaki ^a Katalitik Oksidasyonu	76

1. GİRİŞ

1.1 İlaç Nedir?

İnsanlara ya da hayvanlara bir hastalığın tedavisi, önlenmesi ya da teşhisi amacıyla verilen maddeleri belirten genel terimdir. İlaçlar, ağrıları ya da başka rahatsız edici durumları dindirmek, zihin ve bedenin normal dışı durumlarını düzeltmek ve denetim altında tutmak için kullanılırlar. Reçeteye verilen bir ilacın hekim ya da diş hekimi tarafından özel olarak yazılması gerekir.(<http://www.turkcebilgi.net>.)

1.2. Antiviral İlaçlar

Virüsler, yalın yapıya sahip çok küçük mikroorganizmalar olduklarından uzun süre bilim insanlarının dikkatini çekmemişlerdir. Meydana getirdikleri hastalıklar hep bakterilerden bilinmiş, elektron mikroskopunun bulunmasından sonra ancak virüslerin farkına varılmıştır. Virüsler normal bir hücre yapısına benzemediklerinden yaşamsal faaliyetlerini gösterebilmek için mutlaka insan, hayvan, bitki, bakteri vb. organizmaların daha gelişmiş olan hücrelerine gitmek zorundadırlar. Genetik materyal DNA ya da RNA'dan ibaret olduğundan virüsler DNA virüsleri ve RNA virüsleri olmak üzere iki gruba ayrılır. (Mycek (1998), Kayaalp (2002))

Viral enfeksiyonlara karşı korunma ve tedavi için halen kullanılan antiviral ilaçlar dört gruba ayrılırlar:

- 1- Herpes virüslere etkili ilaçlar
- 2- AIDS hastalığından sorumlu olan bağışıklık yetmezlik virüsüne (HIV) etkili ilaçlar
- 3- İnfluenza ve diğer solunum yolu virüslerine etkili ilaçlar
- 4- Hepatit, lösemi gibi bağışıklık sistemi hastalıklarına karşı kullanılan immun faktörler. Bu gruptaki preparatlar, RNA ve DNA virüslerinin sataşması sonucu insan ve diğer memeli türlerinin hücreleri tarafından üretilen ve o türün diğer hücrelerini birçok virüslere karşı koruyabilen endojen maddelerdir.

1.3. Koordinasyon Bileşikleri

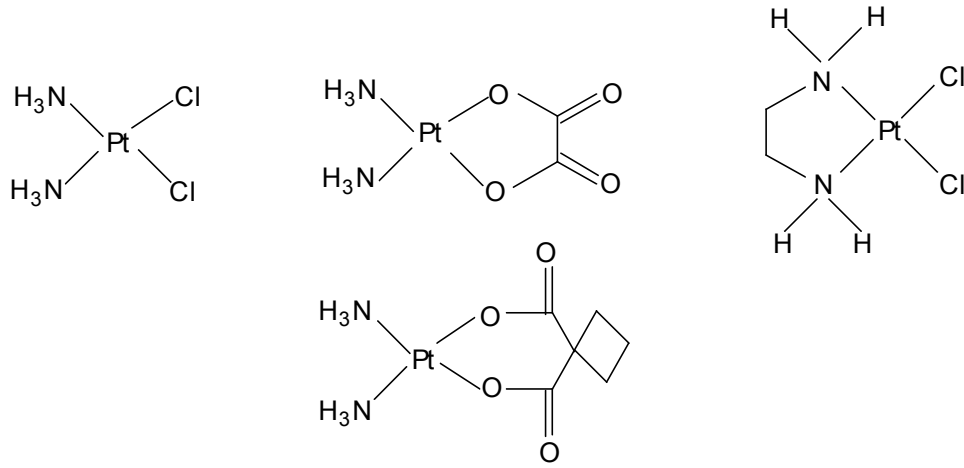
Dünyanın oluşumundan bu yana tabiatın mükemmel laboratuvarlarında sentezi yapılan ve henüz mekanizmaları dahi tam olarak aydınlatılmamış olan, biyolojik bakımdan büyük öneme sahip pek çok koordinasyon bileşikleri mevcuttur (Bekaroğlu (1994)).

Çoğu elementlerin yan valanslarını doyumak üzere oluşturduğu bileşiklere koordinasyon bileşikleri denilmektedir. Bu bileşiklerin oluşumunda çok değişik yapıda ligand dediğimiz donör karakterli atom içeren maddeler önemli rol oynamaktadır. Koordinasyon bileşikleri diğer adı ile kompleks bileşikler, günlük hayatımızın her alanında çok değişik yapı ve kullanım şekli ile karşımıza çıkmakta ve sınırsız kullanım alanının olması nedeniyle önemini gün geçtikçe artırmaktadır. Bilinen ilk koordinasyon bileşiği Diesbach tarafından 18. yy başlarında sentezlenen Prusya Mavi'sidir (Gündüz (1994)).

Koordinasyon kimyasının gelişmesini uzun yıllar engelleyen valans bağ teorisi, asrın başlarında A. Werner tarafından aşılmış ve bir katyonun valans sayısından başka, bir de koordinasyon sayısının olabileceğini göstermiştir. Bundan sonra G.N. Lewis tarafından valans ve koordinasyon sayılarının elektronik açıklamaları yapılmıştır. N.V. Sitgwick tarafından ise pek çok bileşiğin bağ türleri açıklanmış ve böylece koordinasyon kimyasının önü açılmıştır. Ancak koordinasyon kimyası, teorik ve pratik olarak esas gelişimini 1945 yılından sonra yapmıştır. Bunun başlıca nedenleri, L. Pauling'in bağlar teorisi, enstrümental metotların gelişmesi, susuz ortam reaksiyonlarının hız kazanması, atom pilleri ve uzay projelerinin ortaya atılması olmuştur (Gündüz (1994)).

Koordinasyon kimyasının analitik kimyadaki önemi oldukça büyüktür. Organik ve inorganik ligandlar ile metallerin verdikleri kompleksler birçok metalin nitel ve nicel tayininde kullanılır (Işıldak (1999), Nakano (1997)).

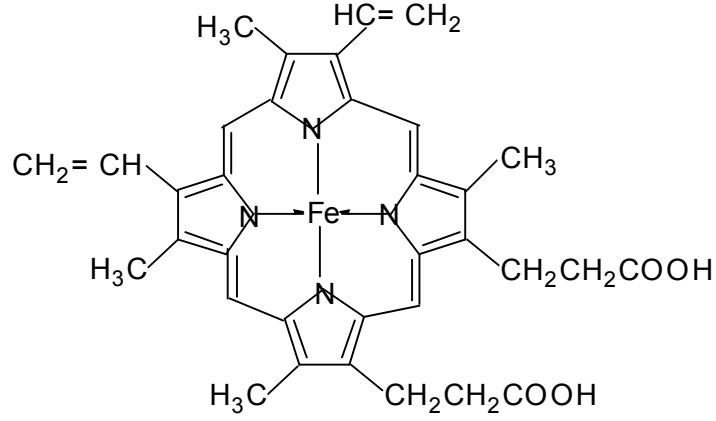
Geçiş metalleri ile elektron verici gruplara sahip ligandlardan meydana gelen komplekslerin reaksiyon mekanizmalarının incelenmesi ve yapılarının aydınlatılması koordinasyon kimyasının yanı sıra, biyokimya, boyarmaddeler, ilaç kimyası, polimer kimyası ve tarım gibi birçok alanda önem kazanmaktadır. Bazı platin komplekslerinin kanser tedavisinde kullanılması ile ilgili araştırmalar, bu bileşiklere olan ilgiyi daha da artırmıştır.



Şekil 1.1 Kanser Tedavisinde Kullanılan Bazı Platin Bileşikleri (Rosenberg (1965)).

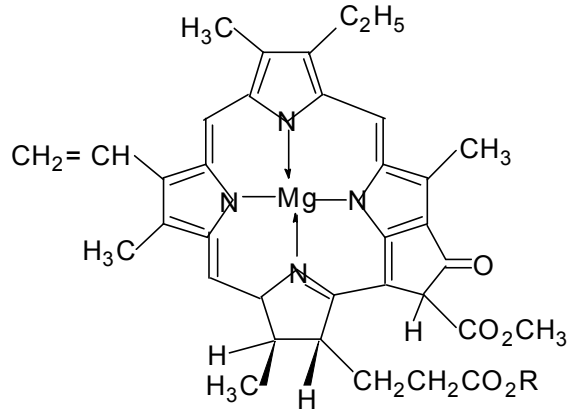
Bu tür bileşiklerden ilki *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]'dir; bunun *trans*-izomeri etkisizdir. *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] bileşiğinin kemoterapik özelliği, 1964 yılında Rosenberg tarafından bulunmuştur. Yan ve toksik etkileri daha az olan metal bileşikleri elde edebilmek için çalışmalar günümüzde de yoğun bir şekilde sürmektedir. Cis-izomerindeki 2 klor atomu şelat yapıcı DNA tarafından kolayca uzaklaştırılabilmektedir. Böylece hücre çoğalmasından sorumlu DNA molekülünün azot atomları Pt(II)'ye bağlanınca bu çoğalma özelliğini kaybetmektedir (Çetinkaya (1993)).

Koordinasyon bileşiklerinin öneminin artması önemli biyolojik sistemlerin birer koordinasyon bileşiği olması ile de bağlantılıdır. Bütün biyolojik yapılarda koordinasyon bileşiklerinin önemi çok büyüktür. Yaşamın devamı için gerekli olan oksijeni akciğerlerden dokulara ve karbondioksiti de akciğerlere taşıyan kandaki hemoglobinin hemin prostetik grubu, demirin pirol sistemine bağlanarak oluşturduğu şelat bileşiğidir (Şekil 1.2 <http://tr.wikipedia.org/wiki/Hem>)



Şekil 1.2. Hem Molekülü

Bitkilerin yeşil pigmenti olan ve fotosentez olayını katalizleyen klorofil (Şekil 1.3) de bir magnezyum-pirol şelatıdır (<http://tr.wikipedia.org/wiki/Klorofil>).



Şekil 1.3. Klorofil Molekülü

Metal iyonlarının biyolojik bünyede pirol sistemleri ile meydana getirdikleri kompleksler biyolojik katalizörler yani enzimlerdir. Bu katalizörler bazen canlı için çok tehlikeli olabilecek reaksiyonları başlatırlar. Bu reaksiyonlar biyolojik bünyedeki hücre büyüme hızını değiştirerek günümüzde kanser olarak adlandırılan hastalıklara neden olurlar. Koordinasyon kimyası bu tür reaksiyonlara sebep olabilecek komplekslerin yapılarının aydınlatılmasına ışık tutmaktadır (Serin (1980)).

Sefalosporinlerin biyolojik aktivitesi daha önce de söylendiği gibi beta-laktam halkasından ileri gelmektedir (Morelli (1975)). Beta-laktamlar ile metaller arasında meydana gelebilecek etkileşimler, insan hücrelerinde ilaç absorblanmalarını etkilemektedirler (Metzler (1977)). Bu etkileşimler *in-vivo* ortamda antibiyotiklerin

uygulanmasının anlaşılmasına yardımcı olmaktadır (Murray (1993)). Geçiş metalleri kimyasal reaksiyonlarda Lewis asidi gibi davranarak boş d orbitallerine elektron alırlar. Metallerin bu fonksiyonu *in vivo* ortamda ligand olarak davranan enzimlerle yeni şelatlar oluşturmasını gerektirir (Devlin (1986)). Antibiyotiklerde rahatlıkla vücutta ligand gibi davranabilirler (Jain (2002) Jain (2003), Esposito (2002)).

1.4 İlaç Metal Kompleksleri

Farklı ligandlarla geçiş metallerinin oluşturduğu kompleks bileşiklerinin, uygulama alanlarının geniş olması nedeniyle yapı ve özelliklerinin incelenmesi son derece önemlidir. Geçiş metalleri ile elektron verici gruplara sahip ligandlardan meydana gelen komplekslerin reaksiyon mekanizmalarının incelenmesi ve yapılarının aydınlatılması, koordinasyon kimyasının yanı sıra biyokimya, ilaç kimyası, polimer kimyası, boyar maddeler ve tarım gibi bir çok alanlarda önem kazanmaktadır.

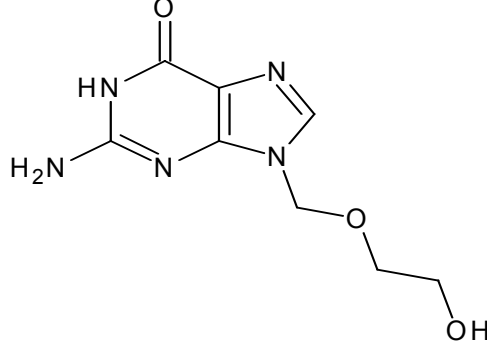
Bazı platin komplekslerinin kanser tedavisinde kullanılması ile ilgili araştırmalar, bu bileşiklere olan ilgiyi daha da arttırmıştır. Geçiş metal iyonlarının (özellikle Rutenyum kompleksleri) karbonil kompleksleri karbonilasyon ve okso reaksiyonu gibi homojen katalizde önemlidir.

Radyoaktif metallerin uzaklaştırılmasında, enzimleri inaktif kılmada, oksijen taşıyıcı olarak, metal iyonlarının titrasyonunda, kağıt kromatografiyle amino asitlerin nicel tayinlerinde, metallerin saf olarak elde edilmesinde, peroksitlerin ve C vitaminin stabilize edilmesinde, bitkilerdeki bazı metal eksikliklerinin giderilmesinde ve bir çok alanda koordinasyon bileşikleri kullanılmaktadır (Abd El Wahed (2008)).

1.5 Asiklovir

-Kimyasal İsmi: 2-amino-9-((2-hydroxyethoxy) metil)-1H-pürin-6 (9H)-bir

-Kimyasal Yapısı:



Şekil 1.4 Asiklovir'in Kimyasal Yapısı

-Kapalı Formülü	: C ₈ H ₁₁ N ₅ O ₃
-Molekül Ağırlığı	: 349.769
-Çözünürlüğü	: DMSO, Su, Etanol, Metanol
-Etki	: Antiviral

Asiklovir, antiviral kemoterapide ilk spesifik klinik kullanıma giren ve son 25 yılda özellikle herpes virüsler grubuna karşı başarıyla en fazla denenmiş antiviral bileşiklerdir.

Asiklovir, kimyasal ismi acycloguanosine, (ACV) kısaltılmış olarak bir timin analog antiviral ilaçtır. Asiklovir, belirgin antiviral etkinliği yanında, konakçı hücreleri üzerinde minimum toksik etki gösteren ve halen var olanlar içinde herpesvirüslara etkili en selektif ilaçtır. Kimyasal yapısı bakımından, doğal guanin nukleozidin asiklik bir analogudur.

Asiklovir, immün yetmezliği olan veya immünosupresyon yapılmış hastalarda meydana gelen mükokütanöz herpes simpleks infeksiyonlarının (herpes labialis ve herpes genitalis gibi) ve varisella-zoster infeksiyonlarının yayılmasını önlemek için ve mortalitesi yüksek, yayılmış infeksiyonların (herpes ensefaliti gibi) tedavisi için yaşamsal bir öneme ve yarara sahiptir.

Asiklovir (acyclovir) toksik olmayan bir ilaçtır. Normal konak hücreleri tarafından metabolize edilmez. Virüsle infekte hücelere tercihen girer. Bunun nedeni virüsün

kodladığı timidin kinaz enziminin konak hücresi timidininden daha etkili bir şekilde asikloviri fosforile etmesidir.

1.6. Elektroanalitik Kimya

Elektrokimya; maddenin elektrik enerjisi ile etkileşmesi sonucu ortaya çıkan fiziksel ve kimyasal enerjinin elektrik enerjisine dönüşümünü inceleyen bilim dalıdır.

Buradan hareketle elektroanalitik kimya bir elektrokimyasal hücredeki analit çözeltisinin elektrokimyasal özelliklerine dayanan kalitatif ve kantitatif yöntemleri kapsayan bilim dalı olarak tanımlanabilir. Elektroanalitik metodlar ile elektrot ara yüzeylerde meydana gelen yük aktarımının stokiyometrisi ve hızı, kütle aktarım hızı ve denge sabitleri gibi bilgilere ulaşılabilir.

Elektroanalitik yöntemler, diğer yöntemlere göre bazı üstünlüklere sahiptir.

- Elektrokimyasal ölçümler çoğu kez bir elementin bir yükseltgenme basamağı için spesifiktir.
- Elektroanalitik yöntemlerde kullanılan cihazlar diğerlerine göre daha ucuzdur.
- Elektrokimyasal yöntemler, kimyasal türlerin derişimlerinden çok aktiflikleri hakkında bilgi verir.

Elektrokimyasal reaksiyonlarda iki tür arasında elektron alış verişı oluyorsa bu tür reaksiyonlara indirgenme yükseltgenme reaksiyonları denir. Elektron alan tür indirgenir elektron veren tür yükseltgenir (Skoog, West, Holler, Crouch (2004)).

Elektrokimyasal Hücreler

Bir elektrokimyasal hücre her biri uygun bir elektrolit çözeltisine daldırılmış, elektrot olarak isimlendirilen iki elektriksel iletkeninden oluşmaktadır. Bunlar katot ve anottur. Katot indirgenme anot ise yükseltgenme reaksiyonun oluştuğu elektrottur.

Galvanik Hücreler

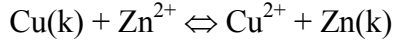
Reaksiyonun kendiliğinden gerçekleştiği elektrokimyasal hücrelerdir.

Elektrolitik Hücreler

Bu tip bir hücrede reaksiyon kendiliğinden gerçekleşmez. Elektrokimyasal tepkime olması için sisteme dışarıdan enerji vermek gerekir.

Kimyasal olarak tersinir hücre

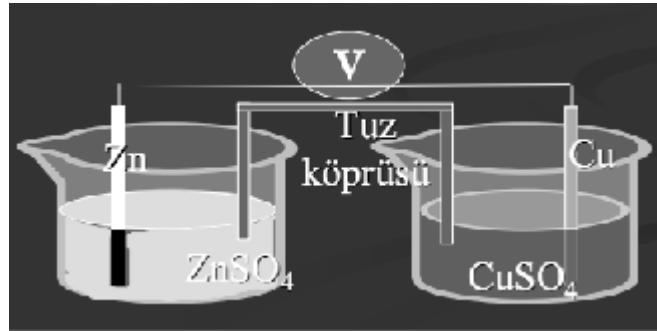
Akımın yönünü ters çevirmekle iki elektrottaki reaksiyonların da tersine döndüğü bir hücreye kimyasal tersinir hücre denir. Bir güç kaynağının negatif ucu, üzerinde tartışılan hücrenin çinko elektrotuna, pozitif ucu da bakır elektrotuna bağlanarak bu hücre elektrolitik hücre haline getirilebilir. İki elektrot reaksiyonu da tersine çevrilir ve net hücre reaksiyonu;



halini alır. Akımın yönünü ters çevirmekle iki elektrottaki reaksiyonların da tersine döndüğü bir hücreye kimyasal tersinir hücre denir.

Bir hücrede bir akım oluşabilmesi için ;

- 1-Elektrotların bir metal iletkenle dış bağlantılarının sağlanması,
- 2-Çözeltiler arasında birinden diğerine iyon geçişine imkan verecek bir temas olması
- 3-Heriki elektrodun her birinde bir elektron aktarım reaksiyonunun cereyan etmesi gerekir (Wang (2000)).



Şekil 1.5 Tuz Köprüsü

Bir Hücrede Elektrik İletimi

Elektrik yükü aşağıdaki şekilde ayrıntılı olarak gösterilen hücrenin çeşitli kısımlarında farklı üç şekilde iletilmektedir.

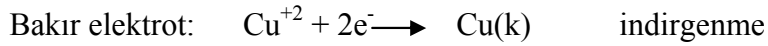
1- Bakır ve çinko elektrotlarda, dış iletken olduğu gibi, elektronlar iletken tel yoluyla bakıra geçerek taşıyıcı gibi davranırlar.

2- Çözelti içinde elektriğin akışı, hem katyonların hem de anyonların göçü ile olur. Aşağıdaki yarı hücrede çinko iyonları elektrottan uzaklaşırken, sülfat ve sülfat iyonları elektroda doğru hareket eder, diğer bölümde bakır iyonları elektroda doğru hareket eder ve anyonlar elektrottan uzaklaşır. Tuz köprüsü içinde potasyum iyonları sağ tarafa, klorür

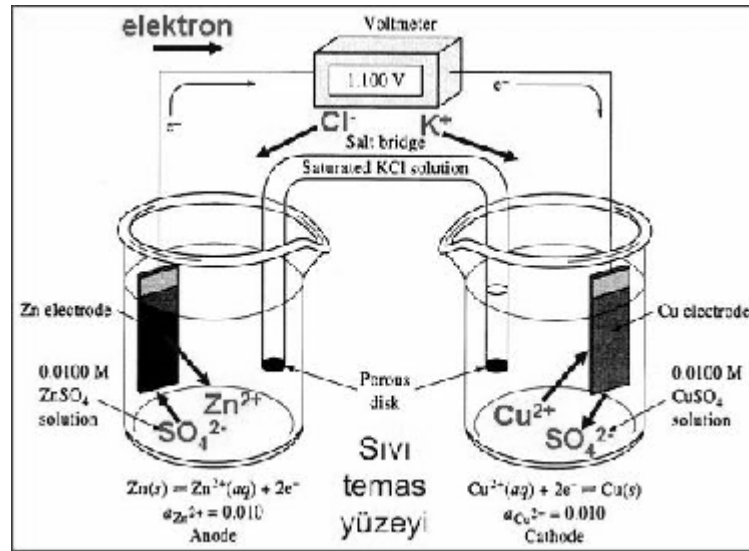
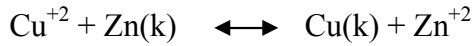
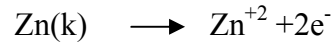
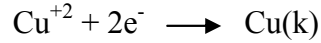
iyonlarının sol tarafa hareketi ile elektrik taşınır. Böylece çözeltilerdeki tüm iyonlar elektrik akışına katılırlar.

3- Diğer bir işlem ise elektrodun iki yüzeyinde olmaktadır. Burada çözeltinin iyon iletimi ile elektrodun elektrot iletimi birlikte, devredeki yük akışını tamamlamak üzere bir yükseltgenme ve indirgenme reaksiyonuna neden olmaktadır (Skoog, West, Holler, Crouch (2004)).

Bir elektrot işlemi;



Net Hücre Tepkimesi;



Şekil 1.6 Elektrokimyasal Hücreler

Elektrotlar

Elektrokimyasal bir hücrenin katodu indirgenmenin, anot ise yükseltgenmenin olduğu elektrottur. Bu tanımlamalar hem galvanik hem de elektrolitik hücreler için geçerlidir.

Elektrotlar 3 tip'dir.

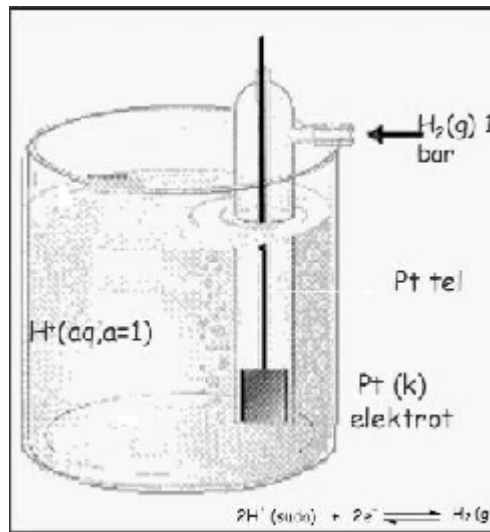
- 1- Referans (karşılaştırma) elektrotları
- 2- Çalışma (indikatör, ölçme) elektrotları : (Zn/ZnSO₄, Cu/CuSO₄ elektrotlar, Au, Pt, paslanmaz çelik gibi inert elektrotlar, karbon elektrotlar, membran elektrotlar)
- 3- Karşıt (yardımcı) elektrotlar: (Pt, Au)

Referans elektrotları kendi arasında üç şekilde incelenebilir. Bunlar;

1. Standart hidrojen elektrodu
2. Gümüş /Gümüş Klorür elektrodu
3. Kalomel elektrot

Standart hidrojen elektrodu

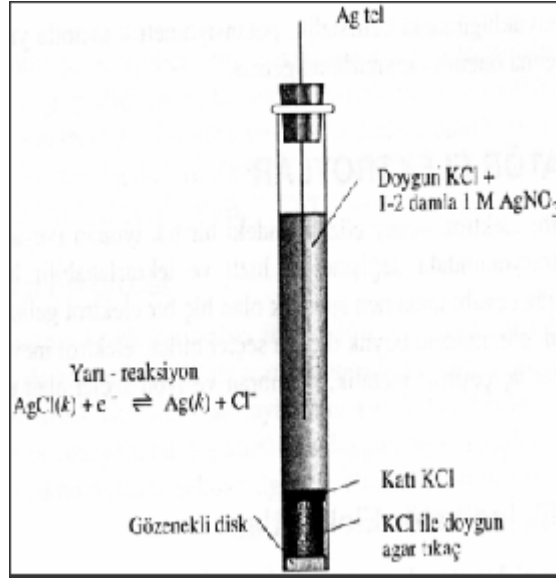
Standart hidrojen elektrodu, 1atm basınç altında 1 M H⁺(aq) içeren çözeltiliye daldırılan bir platin parçası ile platinin yüzeyinden geçen hidrojen akımından meydana gelir. Platin tepkimeye girmeyip, H₃O(aq)⁺ nın H₂(g) indirgenmesi ve bunun tersi olan yükseltgenme yarı-tepkimesi için bir yüzey meydana getirir



Şekil 1.7 Standart Hidrojen Elektrodu

Gümüş /Gümüş Klorür elektrodu

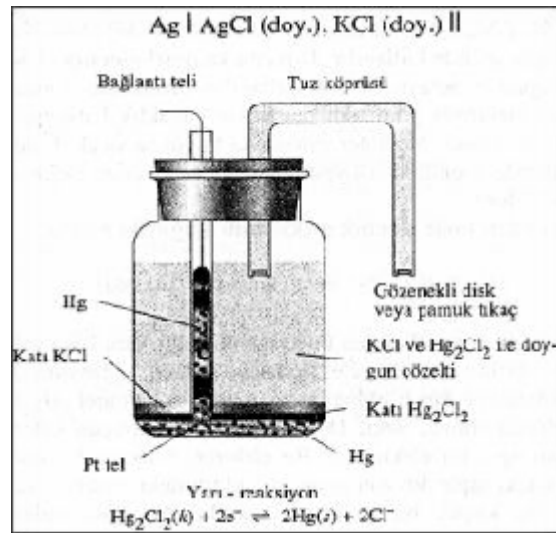
Ucu AgCl ile kaplanmış gümüş telin 1M AgCl (KCl ile doyurulmuş) çözeltisi içine daldırılmasıyla oluşur.



Şekil 1.8 Ag/AgCl Elektrodu

Kalomel elektrot

Kalomel elektrot (Hg₂Cl₂) ve cıvadan (Hg)oluşturulan bir karışımın metalik cıva ve KCl çözeltisine daldırılmasıyla oluşur.



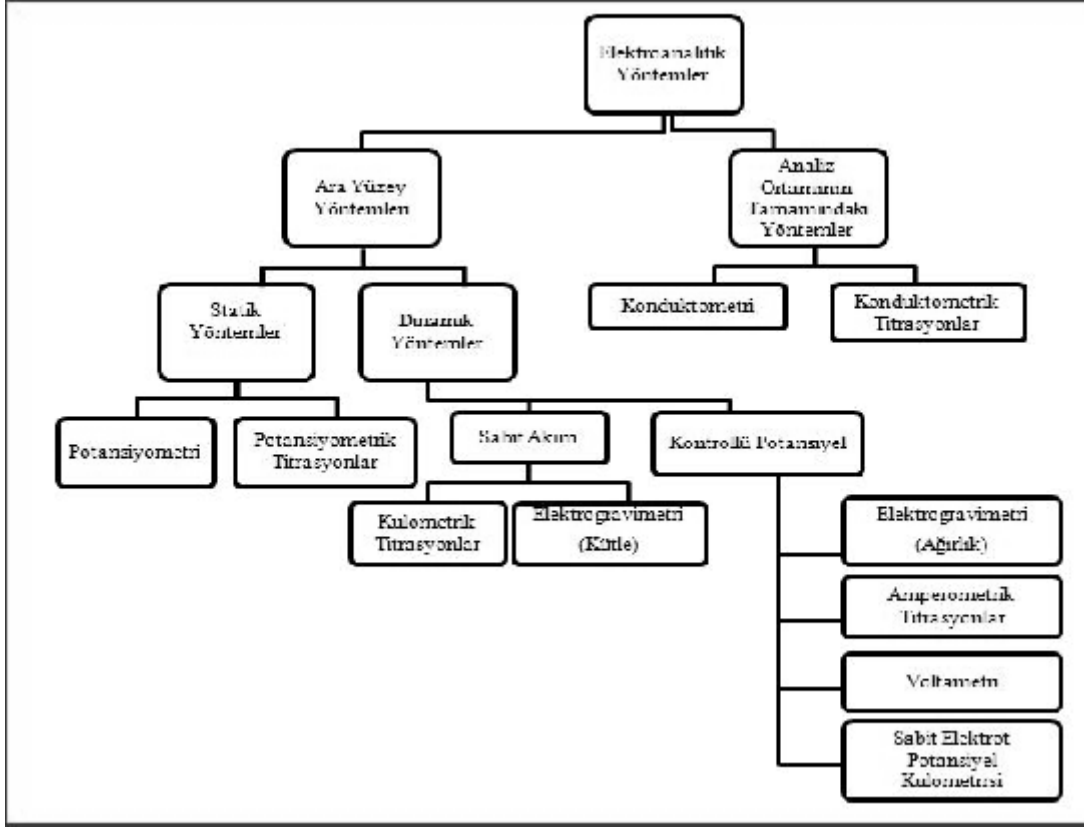
Şekil 1.9 Kalomel Elektrot

Elektroanalitik Yöntemler

Elektroanalitik yöntemler, ara yüzeyde gerçekleşen yöntemler ve tüm analiz ortamında gerçekleşen yöntemler olarak ikiye ayrılırlar. Ara yüzeylerde gerçekleştirilen yöntemlerin daha genel bir kullanım alanı vardır. Ara yüzey yöntemleri, elektrot yüzeyleri ve bu yüzeylere hemen bitişik olan ince çözelti tabakası, arasındaki ara yüzeyde oluşan olaylara dayanmaktadır. Tüm analiz ortamı yöntemleri, aksine çözeltinin tamamında oluşan olaylara dayalıdır ve ara yüzey etkilerinden kaçınmak için her yola başvurulur.

Ara yüzey yöntemleri, elektrokimyasal hücrelerin akımın varlığında veya yokluğunda işleyişine göre statik ve dinamik olmak üzere iki ana sınıfa ayrılırlar. Potansiyometrik ölçümleri içeren statik yöntemlerin hızları ve seçicilikleri nedeniyle ayrı bir önemi vardır.

Elektrokimyasal hücrelerdeki akımların hayati bir rol oynadığı dinamik anı yüzey yöntemlerinin çeşitli tipleri vardır; Bu yöntemlerden Şeklin solunda görülen üç tanesinde diğer değişkenlerin ölçümleri yapılırken hücrenin potansiyeli kontrol edilmektedir. Genellikle bu yöntemler duyarlıdır, oldukça geniş çalışma aralığı vardır (10^{-3} - 10^{-8} M), Ayrıca bu analizlerin çoğu mikrolitre, hatta nanolitre seviyesindeki numune miktarlarıyla gerçekleştirilebilir. Gözlenebilme sınırları pikomol (pmol) seviyesinde olabilir. Elektroanalitik yöntemlerin sınıflandırılması ile ilgili şekil aşağıda verilmiştir (Şekil 1.10).



Şekil 1.10 Elektroanalitik Yöntemlerin Sınıflandırılması

Voltametri

Voltametri bir indikatör veya çalışma elektrodunun polarize olduğu şartlar altında, uygulanan potansiyelin bir fonksiyonu olarak akımın ölçülmesinden faydalanılarak analit hakkında bilgi edinilen bir grup elektro analitik yöntemi kapsar. Genel olarak voltametriye kullanılan çalışma elektrotları, polarizasyonu artırmak için, yüzey alanları birkaç milimetrekare ve bazı uygulamalarda ise birkaç mikrometrekare veya daha küçük olan mikroelektrotlardır.

Voltametri analitik kimyacı, inorganik kimyacı, fizikokimyacı ve biyokimyacılara, çeşitli ortamlarda meydana gelen yükseltgenme-indirgenme olaylarının, yüzeylerdeki adsorbsiyon olaylarının ve kimyasal olarak modifiye edilmiş elektrot yüzeylerindeki elektron aktarım mekanizmalarının temel çalışmalarını kapsayan alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Skoog, West, Holler, Crouch (2004)).

Modern voltametri, yükseltgenme ve indirgenme olaylarının yanı sıra adsorbsiyon olayları ile de ilgilenen kimyacıların birçoğu tarafından halen güçlü bir cihaz olarak kullanılmaya devam etmektedir.

1.7. Spektroskopi

1.7.1. Ultraviyole Spektroskopisi

Elektronik spektroskopide, maddenin absorpladığı enerji maddenin yapısında bulunan bir elektronu bir üst enerji seviyesine çıkarır. Bu nedenle ultraviyole ve görünür alan spektroskopisine orbitaller arasında elektron geçişlerini inceleyen spektroskopi dalı da denir. Her ultraviyole ve görünür alan cihazı 110-1000 nm aralığında çalışmaz. Genellikle 200-1000 nm arasında çalışan cihazlar yapılır. 110-200 nm arasındaki çalışmalar için vakumlu, çok pahalı ve masraflı UV cihazları kullanılır. Çünkü N₂ ve O₂ 160 ve 200 nm'de absorpsiyon yaparlar.

Hem organik, hem de inorganik maddeler UV ve görünür alanda absorpsiyon yaparlar. Her iki grup madde de elektron geçişinin temeli aynı olmakla beraber açıklanma metodları farklıdır. Organik maddelerin absorplamaları Molekül orbital teorisine göre, inorganik maddelerin ki ise Kristal Alan teorisine göre yapılır (Gündüz (1993)).

-Elektronik Geçişler

Elektronik geçiş bir absorpsiyondur. Moleküllerde σ orbitallerinden başka üç çeşit molekül orbitali daha vardır. Bunlar π , π^* ve n orbitalleridir. π orbitali π bağları elektronlarının içinde bulunduğu, n orbitali ise ortaklanmamış elektron çiftlerinin içinde bulunduğu orbitallerdir. σ ve π orbitallerinin karşı bağ orbitalleri olduğu halde, n orbitalinin karşı bağ orbitali yoktur (Gündüz (1993)).

Sigma orbitalinde bulunan elektronlara sigma (σ) elektronları denir. Sigma elektronları bağın eksenini etrafında yoğunlaşmış ve bağın iki yanında bulunan atom çekirdekleri arasındaki itmeyi minimuma indirmiştir. Bir çifte bağ, bir σ , bir de π bağı ve π orbitali ihtiva eder. π bağının elektron yoğunluğu eksenler arasındaki düzlemde minimum bu düzlemin alt ve üstünde maksimumdur. π bağı 2p orbitalinden meydana gelir. Beş molekül orbitalinden en kuvvetle tutan σ orbitalidir. Bunu sırasıyla π , n , π^* ve σ^* orbitalleri izler. Ancak σ ile π ve σ^* ile π^* orbitalleri arasında kesin sınır yoktur. Bir orbitalin sağlam olması, elektronlarını kuvvetle tutması ve enerjisinin düşük olmasıdır.

Temel halde bir molekülde σ , π ve n orbitalleri varsa bunlar dolu olacağından geçişler karşı bağ orbitaline olur ve bu geçişler;

$(\sigma \rightarrow \sigma^*), (\pi \rightarrow \sigma^*), (n \rightarrow \sigma^*), (\sigma \rightarrow \pi^*), (n \rightarrow \pi^*),$ ve $(\pi \rightarrow \pi^*)$ 'dir.

Bu altı geçiŖten en çok rastlanılanı ve yapı tayininde kullanılanları ($\pi \rightarrow \pi^*$) ve ($n \rightarrow \pi^*$) geçiŖleridir. Çünkü düşük enerjili geçiŖlerlerdir. ($\sigma \rightarrow \sigma^*$) geçiŖi ise çok enerji isteyen bir geçiŖtir. ($\pi \rightarrow \sigma^*$) ve ($\sigma \rightarrow \pi^*$) geçiŖleri absorpsiyonu çok zayıf olduğundan, genellikle kuvvetli ($\pi \rightarrow \pi^*$) geçiŖi absorpsiyonun altında kalırlar ve ($\pi \rightarrow \pi^*$) geçiŖi olduğu zamanlar gözlenemezler. Çünkü ($\pi \rightarrow \pi^*$) (\square) 10^3 ile 10^5 arasındadır.

($n \rightarrow \sigma^*$) geçiŖleri orta Ŗiddettedir. Öte yandan ($n \rightarrow \pi^*$) geçiŖleri yasaklanmıŖtır. Bu nedenle Ŗiddeti zayıftır. Organik maddelerde bulunan her grup kendine özgü dalga boyunu absorplar. Ama grubun yakınında meydana gelen süstitüent deđiŖikliđi ile bu dalga boyu az veya çok deđiŖir. Bir madde de C=O, NO₂, N=N, NO, C=C, CHO gibi grupların bulunması maddenin genellikle 400-800 nm arasında absorpsiyon yapmasına neden olur. Bu aralıkta absorpsiyon yapan maddeler göze renkli görünürler. Bu nedenle bu tip gruplara kromofor gruplar (renklendirici) denir. Bu grupların baŖlıca özelliği gevŖek bağlı elektronlarının olması ve geçiŖlerinin daha düşük enerji ile gerçekteŖmesidir. Bunları ihtiva eden her madde renkli değildir, ama renkli olan her madde de (birkaç istisna ile) bu gruplardan hiç değilse bir tanesi vardır. -NH₂, -OH gibi gruplarda kendileri renkli olmamakla beraber renkli maddeler de bulunmaları, absorpsiyonun uzun dalga boylarına kaymasına neden olur. Aynı zamanda absorpsiyonun Ŗiddetini de artırırılar. Bundan dolayı böyle gruplara oksokrom gruplar denir. Renkli maddelerin absorpsiyonu ile renksiz maddelerin absorpsiyonu arasında temelde hiçbir fark yoktur. Ancak renkli maddeler 400-800 nm arasında, renkli olmayanlar da bu aralığın dıŖında absorpsiyon yaparlar. Kromofor grubun absorpsiyonu oksokromun etkisi ile uzun dalga boyuna kaymaya batakromik etki (kırmızıya kayma), kısa dalga boyuna kaymasına da hipsokromik etki (maviye kayma) denir. Absorpsiyonun Ŗiddetinin artmasına hiperkromik etki, absorpsiyonun Ŗiddetinin azalmasına da hipokromik etki denir (Gündüz (1993)).

Gaz halindeki inorganik maddelerin elektronik spektrumları bir takım keskin absorpsiyon piklerinden meydana gelir. Ancak çözeltilerdeki inorganik maddelerin spektrumlarına değil daha çok organik maddelerinkine benzer ve bir takım geniŖ absorpsiyon bandları ihtiva eder. Bunun baŖlıca nedeni birinci ve ikinci sıra geçiŖ elementi absorplamaları, bu element katyonlarının doymamıŖ d orbitallerinin lantanit ve aktinit katyonlarında olduğu gibi koruyucu bir elektron tabakasının (ns^2 , np^6 , oktet yapısı) bulunmaması ve bunun sonucu dolmamıŖ d orbitallerinin çözeltilerdeki molekül ve iyonlarla (ligandlarla) direk olarak temas gelmemesi ve kompleks katyonlar vermesidir. GeçiŖ elementleri katyonları etrafındaki ligand veya moleküllerle etkileŖirken (bağ yaparken)

genellikle üzerinde bulunan d elektronlarını kullanmazlar. Bağlar ligandlar üzerinde bulunan ortaklanmamış elektron çiftlerinin katyonla ortaklaşması sonucu meydana gelir (Gündüz (1993)).

- Ultraviyole Spektroskopisinden Sağlanan Yararlar

- 1- Kalitatif analizde
- 2- Kantitatif analizde
- 3- Spektrofotometrik titrasyonda
- 4- Molekül ağırlığı tayininde
- 5- Yük aktarma kompleksi teşekkülünde
- 6- Asitlik ve bazlık sabiti tayininde
- 7- Kompleks stokiometrisinin ve sabitinin bulunmasında

-Lambert Yasası

Monokromatik yani tek dalga boyundaki ışık saydam bir ortamdan geçtiğinde bunun gücündeki azalış ortamın kalınlığına bağlıdır.

$$\text{Log } P_0/P = k.b$$

P_0 : Gelen ışının gücü

P : Ortamdan geçmiş olan ışının gücü

b : Ortamın kalınlığı

k : Işının dalga boyu ve absorplayıcı ortamın cinsine bağlı bir sayıdır.

-Beer Yasası

Monokromatik bir ışık bir çözeltilen geçtiğinde bunun gücündeki azalış çözeltildeki çözünmüş madde konsantrasyonuna bağlıdır.

$$\text{Log } P_0/P = k'.C$$

C : Çözeltinin konsantrasyonudur.

Bu iki yasa tek bir yasa halinde birleştirilmiştir. Ve elde edilen ifade

$$\text{Log } P_0/P = abC$$

b, C, P_0, P yukarıda gösterilen anlamdadırlar. a ; absorptivitedir ve iki yasada görülen k ve k' sabitlerinin kombinasyonu ile elde edilmiştir. b terimi genellikle cm olarak ifade edilir.

C, 100 gram çözültide çözülmüş gram cinsinden madde miktarı olarak verildiğinde absorbtivite de spesifik absorbtivite olarak nitelendirilebilir. Eger C molar konsantrasyon cinsinden alınır b de cm olarak ifade edilirse absorbtivite tanımlananda da belirtildiği gibi molar absorbtivite adını alır ve (ϵ) sembolü ile gösterilir (Biryol (1987)).

1.7.2. Infrared Spektroskopisi

İnfrared (titreşim) spektroskopisi, maddenin infrared ışınlarını absorplaması üzerine kurulmuş bir spektroskopi dalıdır. Homonükleer (N_2 , O_2 , Cl_2 gibi) moleküller hariç bütün moleküller infrared ışınlarını absorblarlar ve infrared spektrumu verirler.

İnfrared ışınlarının dalga boyları 1000-300000 nm arasında olmasına rağmen infrared spektroskopisinde, genellikle dalga boyları 2500-25000 nm arasında olan ışıklardan yararlanır. Bu aralığa infrared ve infrared bölgesi denir.

İnfrared spektroskopisinde ışınlar dalga boylan ile değil daha çok dalga sayısı ile verilir. Dalga sayısı = $1/\lambda$ (cm) dir. Buna göre yukarıdaki dalga boyları aralığı,

$$\text{Dalga sayısı} = 1 / 2500 \times 10^{-7} = 4000 \text{ cm}^{-1}$$

$$\text{Dalga sayısı} = 1 / 25000 \times 10^{-7} = 400 \text{ cm}^{-1} \text{ dir.}$$

Dalga sayıları 400 cm^{-1} den daha küçük ışınların enerjileri moleküllerin rotasyon (dönme) enerjileri seviyesinde olduklarından havadaki moleküller tarafından bile kolaylıkla absorbe edilirler.

İnfrared spektroskopisi ile gaz, sıvı ve katı örnekler incelenebilir. Bütün maddeler infrared ışını absorplama özelliği gösterdiğinden örnek kabının ışık yolundaki pencerelerinin yapımında kullanılan malzemenin ilgilenilen bölgede infrared ışınlarını geçirilmesi istenir. Örnek kabının penceresi olarak sık kullanılan ve infrared bölgesinde geçirgen olduğu bilinen alkali halojenürlerin ($NaCl$ ve KCl) nem çekici maddeler olduğu bilinmeli ve bunlar kuru bir ortamda kullanılmalıdır (Yıldız (1997)).

İnfrared spektroskopisi daha çok yapı analizinde kullanılır ve çoğu kez elektronik ve NMR spektroskopileri ile birlikte uygulanır. Her maddenin kendine özgü bir infrared spektrumu vardır. Bir maddenin infrared spektrumu, ultraviyole spektrumuna göre daha karışıktır. Bunun nedeni infrared ışınlarının enerjilerinin moleküllerin titreşim enerjileri seviyelerinde ve molekülde bir çok titreşim merkezlerinin olmasıdır. Molekül içindeki atomların titreşimleri sırasında atomlar arasındaki uzaklık devamlı büyüyüp küçüldüğünden iki atom arasında titreşim halinde bir elektriksel alan meydana gelir. Bu

titreşim, infrared ışınının elektriksel alanının titreşimine uyunca ışın absorplanır ve ışını absorplayan molekülün elektriksel yük dağılımı daha da asimetrik olur ve dipol momentı büyür. Buna karşılık N_2 , O_2 ve Cl_2 gibi moleküllerde dipol momentı değişmesi olmadığından bunlar infrared ışınlarını absorplamazlar. Bir molekülün rotasyon enerjisi, titreşim enerjisinden daha küçüktür. Bu enerji ancak dalga boyu yüz bin nanometre veya daha büyük olan ışınların enerjileri seviyesindedir.

Bir molekül genel olarak 3 türlü titreşim yapar.

- 1- Titreşim hareketi
- 2- Ağırlık merkezi etrafında dönme (rotasyon) hareketi
- 3- Çizgisel (translasyon) hareketi

Bu titreşimler $0^\circ C$ 'de bile sönmezler. Molekül çözelti içinde veya katı halde olduğu zaman dönme ve çizgisel hareketleri titreşim hareketleri yanında ihmal edilebilir hale geldiğinden, molekülden beklenen titreşim sayısı, molekül açılıysa $(3N-6)$, çizgiselse $(3N-5)$ tanedir (N: moleküldeki atom sayısı). Çünkü her bir atomun 3 eksen yönünde de hareket edebilme imkanı veya 3 serbestlik derecesi vardır.

Titreşimler genellikle iki gruba ayrılırlar:

- 1- Esneme (vibration) veya bağ açısını değiştirmeyen titreşimler
- 2- Eğilme titreşimleri (bending) veya bağ açısını değiştiren titreşimler

Esneme titreşimleri:

- a) Simetrik titreşimler
- b) Asimetrik titreşimler

Eğilme titreşimleri:

- a) Kâğıt düzleminde olan titreşimler
- b) Uzayda olan titreşimler

Fourier Transform infrared Spektrometresi (FT-IR)

Monokromatörler yardımıyla dalga boylarını seçerek ölçümün yapıldığı spektrofotometrelerde herhangi bir anda sadece seçilen dalga boyundaki spektroskopik

bilgi toplanır. Bu dalga boyunun dışındaki bölgede bulunan bilgilerden ise o anda yararlanılamaz. Ancak dalga boyunun bir değerden bir değıştırilmesi ile yani dalga boyu taraması ile tüm dalga boylarındaki bilgiler çeşitli zamanlarda toplanır ve böylece frekans ölçekli absorpsiyon spektrumu elde edilir. Spektrofotometrelerde, bazı özel yöntemler kullanarak tüm frekanslardaki bilgileri aynı anda elde etmek de mümkündür. Bu tür spektrofotometrelerde monokromatörler kullanılamaz ve ışık kaynağından gelen tüm frekansların örnek ile aynı anda etkileşmesi sağlanır ve tüm frekansları kapsayan bu bilgilerin zamanla değışimi izlenir. Bir başka deyişle bu tür uygulamada spektrum, taramalı yöntemde olduğu gibi frekans ölçeği yerine zaman ölçeğinde elde edilir. Zaman ölçeğinde elde edilen bilgiler interferogram adını alır. İnterferogram alışılan absorpsiyon spektrumunun Fourier transformudur. Alette bulunan bir bilgisayarda ters Fourier transformu adını alan bir matematiksel işleme interferogram frekans ölçeğindeki bilgilere dönüştürülür. Böylece alışılan türdeki absorpsiyon spektrumu elde edilmiş olur. Bilgisayarın bir başka rolü de zaman ölçeğindeki bir başka spektrumu birçok kez elde etmek, bu bilgiyi belleğinde biriktirmek ve böylece toplam sinyali elektronik gürültüden bağımsız bir şekilde ölçümünü sağlamaktır. Elektronik gürültü sinyali gelişigüzel bir sinyal olduğu için bu sinyalin birbiri üzerine eklenmesi gürültüyü artırmaz, gürültü her eklemede kendi kendini telafi eder (Gündüz, 1993).

1.7.3. NMR Spektroskopisi

Çalışma ilkesi: Çekirdeklerin 4-900 MHz (75m -0,33m) aralığındaki radyo frekansı aralığındaki elektromanyetik ışınların absorpsiyonuyla dönme enerji seviyelerine uyarılmalarının ölçümüne dayanır. NMR spektroskopisi kovalent bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılır.

^1H , ^{11}B , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P , ^{19}F vb. çekirdeklerin NMR ları vardır.

Atom çekirdeği ve elektronlar, atomu oluşturan yüklü taneciklerdir. Elektronlar kendi eksenleri etrafında dönerler yani bir "spin" hareketi yaparlar. Atom çekirdeklerinin çoğu da spin hareketi yapar. Elektronun ve en basit çekirdek yapıtaşları olan proton ve nötronun spin kuantum sayısı I, veya spin değerleri $\frac{1}{2}$ 'dir. Atom çekirdeklerinde proton ve nötron sayıları çift sayılı ise (^4He , ^{12}C , ^{16}O çekirdeklerinde olduğu gibi) bu çekirdeklerin net spini yoktur(I=0). Eğer çekirdekdeki nötron ve proton sayıları tek sayılı ise, yani nötron ve proton sayılarının toplamı çift sayılı ise, çekirdeğin net spini tam sayılıdır. Örneğin, ^2H , ^6Li ve ^{14}N gibi çekirdeklerin net spini I=1 e, ^{10}B çekirdeğinin net spini 3'e eşittir. Atom

çekirdeğinin proton sayısı veya nötron sayısı tek sayılı ise, spini yarımlı değer alır. Buna örnek olarak, spini 1/2 olan ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{31}P , ^{57}Fe , spini 3/2 olan ^7Li , ^{11}B , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{23}Na , ^{53}Cr , ^{63}Cu , ^{61}Ni , spini 5/2 olan ^{55}Mn , ^{127}I ve spini 7/2 olan ^{59}Co çekirdekleri verilebilir.(www.gazi.edu.tr)

Kendi eksenini etrafında dönen yüklü bir parçacık, dairesel bir elektrik alanı oluşturur ve bu akım bir manyetik alan yaratır. Spin hareketi yapan yüklü bir tanecik, küçük bir mıknatıs gibi davranır ve dolayısıyla dıştan uygulanan bir manyetik alandan etkilenir. Manyetik alan içinde tutulan yüklü bir taneciğin oluşturduğu manyetik dipol, bu alan içinde *Lamor dönmesi* hareketini yapar.

Manyetik alan etkisinde olan ve spin hareketi yapan ve net spini olan çekirdek $h\nu$ enerjisine sahip bir ışınla etkileşirse, bu ışının frekansı *lamor* hareketinin frekansına eşit olduğu zaman rezonans koşulu sağlanmış olur ve ışık absorplanır. Manyetik alan içinde tutulan bir çekirdeğin elektromanyetik ışınımı önemli ölçüde absorplaması için, örnek içerisindeki bolluğu çok olmalı ve büyük bir manyetik moment değerine sahip olmalıdır. Bu iki özelliği bir arada taşıyan çekirdekler ^1H , ^{19}F , ^{31}P 'dur.

Uygun bir radyo dalgası fotonu ile etkileştiğinde proton manyetik rezonansa gireceğinden ^1H -NMR yöntemiyle bir örnekte hidrojen atomu olup olmadığını anlamak ve varsa ne kadar hidrojen atomu olduğunu ölçmek mümkündür. (<http://www.mustafaaltinisik.org>.)

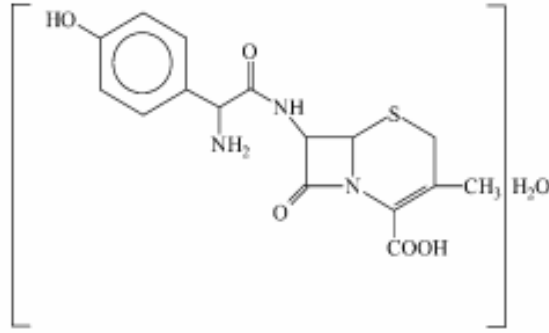
1.7.4. Kütle Spektroskopisi

Özel bir düzenek kullanarak pozitif yüklü parçacıklar meydana getirilmesi, bu parçacıkların m/e (kütle / yük) oranlarına göre ayrılmaları, belirlenmeli ve bunlardan yararlanarak numunenin teşhis edilmesi üzerine kurulmuş olan metotlar topluluğuna kütle spektrometresi denir. Pozitif yüklü tanecikler bir molekül iyonu ve metal iyonu olabildiği halde molekülün parçalanmasıyla meydana gelen herhangi bir parçacık da olabilir. Böylece söz konusu numuneye göre ortamda çok sayıda pozitif yüklü tanecik bulunabilir. Bu taneciklerden her biri spektrumda m/e (kütle / yük) değerlerine göre birer pik verirler. Ancak, iyi bir tesadüf eseri maddelerden pek çoğu kendilerine has tek pikleriyle bile teşhis edilebilir.

Kütle spektrometrisi yapısı belli maddeleri belirtmek ve tayin etmek amacıyla kullanılabilirdiği gibi, yapısı belli olmayan yeni maddelerin yapısını aydınlatmak amacıyla da kullanılabilir.

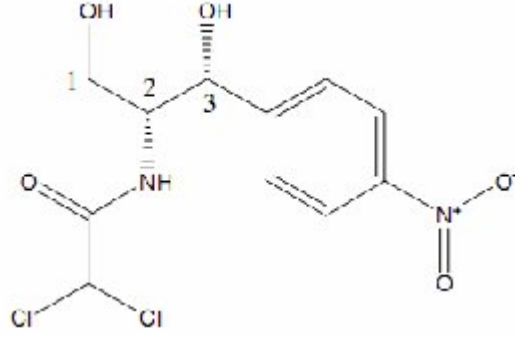
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Zayed ve ark, (2004), sefadrosil çoğu hastalığın tedavisinde kullanılan farmasotik bir ilaç olduğundan bu ilacın hem çözelti hem de katı durumdaki çinko, bakır, kobalt, demir gibi komplekslerinin sterokimyası ve sentezi üzerine çalışmışlardır. Sterokimya ve kompleks spektrumları ile metal oranlarının 1:1 ve 1:2 olduğunu göstermişlerdir. Komplekslerin kararlılık sabiti ve oluşum enerjisi değerleri ile komplekslerin yüksek kararlılıkta olduğunu göstermişlerdir. Katı komplekslerin sterokimyasal yapısını, termal, magnetik spektroskopik ve analitik olarak çalışmışlardır. IR spektrumlarıyla komplekslerin M-O ve M-N bandlarının olduğunu göstermişlerdir.



Şekil 2.1 Sefadrosil Ligandının Kimyasal Yapısı

Abd El-Wahed ve ark. (2008), Kloramfenikol'in Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II) ve Hg(II) geçiş metal komplekslerini NaOH kullanarak pH 7-7.50 de metanollü çözeltide sentezlemişler, element analiz sonuçlarına göre molekül yapılarının $\text{Na}_2[\text{M}(\text{CHL})_2(\text{H}_2\text{O})_2].n\text{H}_2\text{O}$ (M = Mn(II), Co(II) ve Ni(II), ve n = 2, 4 ve 6), $\text{Na}_2[\text{M}(\text{CHL})_2].n\text{H}_2\text{O}$ (M = Zn(II), Cd(II) ve Hg(II), ve n = 0, 1, ve 2), ve $[\text{Cu}(\text{CHL})_2].4\text{H}_2\text{O}$ olduğunu ileri sürmüşlerdir. Hazırlanan komplekslerin yapılarını elementel analiz, magnetik susseptibilite, molar iletkenlik, IR, elektronik spektrum ve TGA/DTG ölçümleri ile karakterize edilmişler. Ligand kadar komplekslerde bakterilerin ve mantarların bazı türlerine karşı etkilerini kontrol etmişler ve önemli bir etki yarattığını bulmuşlar. Horowitz–Metzger, Coats ve Redfern denklemlerini kullanılarak E^* , ΔH^* , ΔS^* ve ΔG kinetik termodinamik parametreleri hesaplamışlardır.



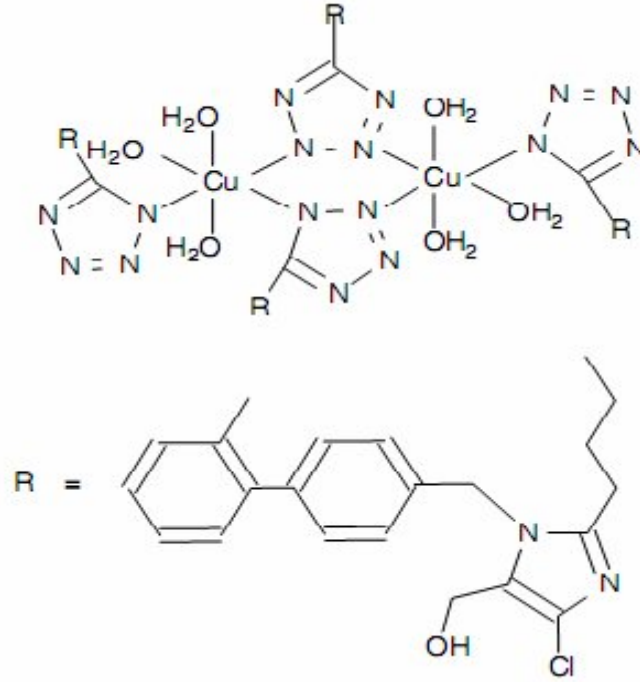
Şekil 2.2 Kloramfenikol İlacının Kimyasal Yapısı

Newby ve Ark. (1999), Asiklovir ile siztozinin kompleksleştirmişler, elde edilen bu kompleksi karakterize edip çözünürlük özelliklerini incelemişlerdir. Asiklovir ve sitozin DMSO içinde krik-watson hidrojen bağlı kompleksler oluşturmuşlardır. Kompleksin kararlılık sabiti NMR spektroskopisi tekniği kullanılarak hesaplanmıştır. Asiklovir sitozin kompleksi DMSO içinde sentezlenmiş daha sonra octan-1-ol ile seyreltilmiştir. Bu seyreltme sonucunda kompleksin çözünürlüğünün oniki kat arttığı gözlemlenmiştir. Buda asiklovir sitozin kompleksinin, tek başına asiklovirden daha fazla lipofilik karakter gösterdiğini ispatlamıştır. Asiklovir-sitozin katı kompleksi izole edilip incelendiği zaman aralarında Krik-watson hidrojen bağı olduğu gözlemlenmiştir.

Oliver ve ark. (2004), Asiklovirin Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metali ve o-iyodohippurat ile üçlü komplekslerini sentezlemiş ve X-ışını karakterizasyonlarını yapmışlardır. Asiklovirin dört adet üçlü kompleksi metal-o-hippurat ile asiklovirin reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Sentezlenen bu kompleksler X-ışını metodu ile karakterize edilmiştir. Karakterizasyon sonucunda nükleobaz ile hippuratın aril halkası arasında bir bağlanma olduğu gözlemlenmiştir buda büyük olasılıkla üçlü metal kompleksleşmesini tetiklemiştir. Ayrıca iki farklı ligand metale koordine olmuş sular vasıtasıyla birbirleriyle etkileşmişlerdir.

Etcheverry ve ark. (2007), Losartan'ın Cu(II) ile etkileşimini ve biyolojik etkilerini incelemişlerdir. Losartan, 2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]imidazol'un sodyum tuzu olan antihipertansiz bir ilaçtır. Losartanın titreşimsel FTIR ve Raman spektrumları tartışılmıştır. Losartanın Cu(II) kompleksleri sentezlenmiş ve mikrokristal tozu halinde karakterize edilmiştir. Ligandın metale tetrazolat grubunun N atomundan bağladığı IR spektrometresiyle belirlenmiştir. Ligand metal atomuyla bozulmuş tetragonal yapıda dimer oluşturmuş ve bu durum EPR

spektrometresiyle kanıtlanmıştır. Antioksidan özellikleri ve hücreler üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sentezlenen kompleks tümör hücreleri üzerinde Cu(II) iyonundan ve Losartandan daha fazla toksik etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.



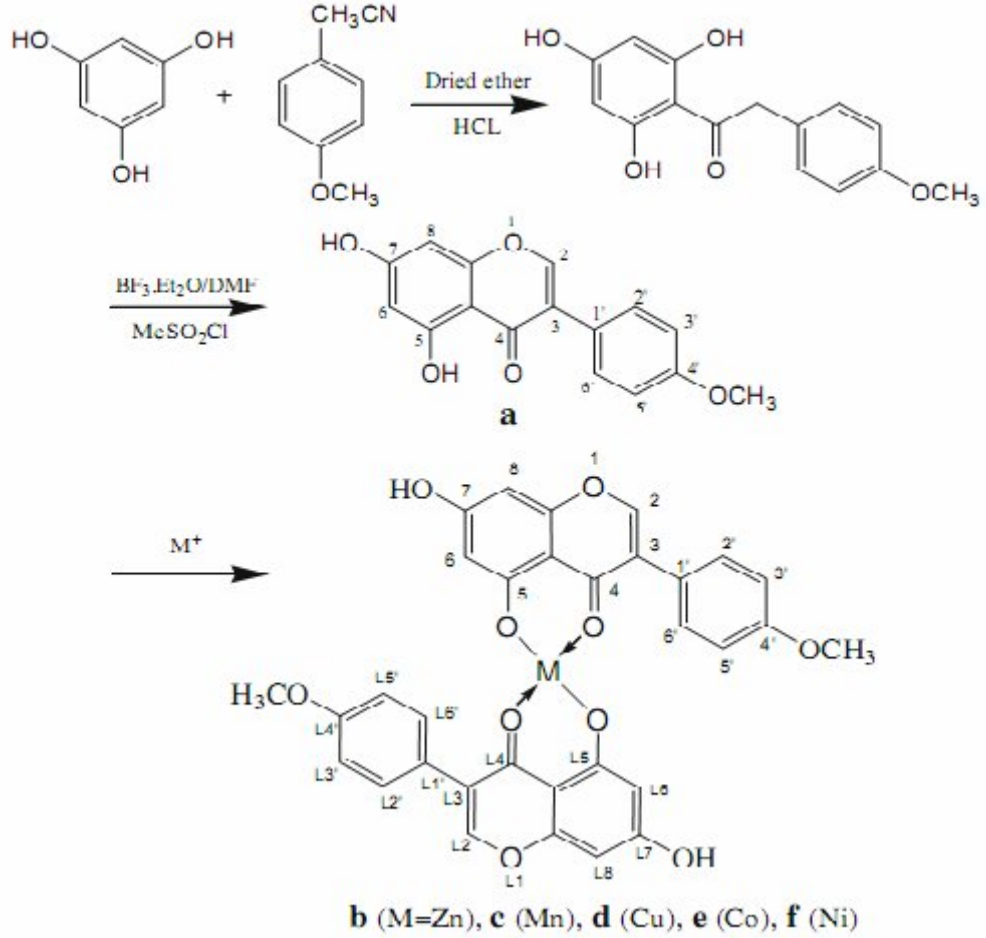
Şekil 2.3 Losartan-Cu(II) Kompleksinin Kimyasal Yapısı

Margiotta ve ark. (2004), Asiklovir ve pansiklovirin, 1,10-fenantrolin ve Pt(II) ile yaptıkları komplekslerin antiviral özelliklerini ve sitotoksitesini incelemişlerdir. Aromatik diimin ve antiviral guanosin halkası içeren ligandlarla Pt(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Bu kompleksler herpes simplex virüsüne karşı etkilerini korumuşlar bunun yanında sitomegaloviruse karşı etkilerini artırmışlardır. Bu kompleksler tümör hücrelerinin poliferasyonunda da etkili olmuşlardır.

Brandi ve ark. (2011), Asiklovir'in metal iyon bağlanma özelliklerini incelemişlerdir. Metal bağlanma özelliklerini incelemek için öncelikle asiklovirin iki farklı Cu(II) kompleksini sentezlemişlerdir ve sentezlenen kompleksleri X-ışını metodu ve spektral ve termal metodlarla karakterize etmişlerdir. Bu çalışmanın asıl amacı glisilglisinat molekülünün amino grubunun Cu(II)-N(7) bağı kuvvetlendirmek için molekül içi hidrojen bağı yapıp yapmadığı tespit etmektir. Elde edilen sonuçlar incelenmiş ve moleküllerin yapısı ortaya konulmuştur.

Chen ve ark. (2010), İzoflavon'un geçiş metal komplekslerini (çinko, mangan, bakır, kobalt ve nikel) sentezlemişler, bu bileşiklerin yapısını IR, MS, NMR teknikleri ile aydınlatıp antitümör aktivitesini incelemişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarında beş farklı

kanser hücresinde inceleme yapmışlar ve izoflavon ile bu ligandın metal komplekslerinin kanser hücrelerine olan etkisini karşılaştırmışlar, metal komplekslerinin kanser hücrelerine karşı etkisinin liganda oranla daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.



Şekil 2.4 İzoflavon'un Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi

Turel ve ark. (1997), Asiklovirin Cu(II) metali ile iki farklı koordinasyon bileşiklerini sentezlemiş ve kristal yapılarını aydınlatmışlardır. Sentezlenen kompleksler birçok spektroskopik ve analitik metodlarla karakterize edilmiştir. Sentezlenen ilk kompleksin X-ışını sonuçları elde edilmiş ve Cu(II) iyonunun iki ayrı asiklovir molekülü ile kare piramid geometrisinde bir kompleks oluşturduğu gözlemlenmiştir. Karbonil grubunun Oksijeni molekül içi hidrojen bağı yapmak için bağlanmaya katılmamıştır. Diğer kompleksten elde edilen sonuçlarda yorumlanmış ve kompleks yapısı aydınlatılmıştır.

Basavaiah ve ark. (2002), Asiklovir'i hem etken maddesinden hem de ilaç formlarından spektrofotometrik olarak tayin etmişlerdir. Bu metod temel olarak F-C ajanı ile asiklovirin reaksiyonundan oluşan mavi renkli kromojenin spektrofotometrik olarak incelenmesinden oluşmaktadır. Sentezlenen kompleks 760 nm'de maksimum absorbans

vermekte 50-450 ug/mL aralığında Beer kuralına uymaktadır. Absorbans asiklovir konsantrasyonu ile doğrusal olarak artmaktadır. Molar absorptivitesi ve sandell hassaslığı hesaplanmıştır. Oluşturulan bu metod asiklovirin tablet formlarında tayini içinde başarıyla uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarakda incelenmiş ve uygulduğu hesaplanmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Asiklovir, Eczacıbaşı ilaç firmasından temin edildi.
- Etil alkol, dietil eter, asetonytril, metanol, aseton, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ZnCl_2 , K_2PtCl_4 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, NaOH, Na_2SO_4 (susuz), H_2SO_4 ve HCl kimyasal maddeleri, Fluka ve Merck firmalarından temin edilmiştir. Temin edilen asiklovir etken maddesi ve kimyasallar her hangi bir saflaştırma işlemine tabii tutulmadan, ticari ambalajlarından kullanılmıştır.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

- IR spektrumları KBr disk kullanarak “Perkin Elmer FTIR 8300 Series” IR spektrofotometre ile $4000-30 \text{ cm}^{-1}$ aralığında spektrumlar alındı.
- Kütle analizleri, AGILENT 1100 MSD cihazında (LC\MS-APCI, atmosfer basıncında kimyasal iyonizasyon sistemi kullanılarak İnönü Üniversitesinde yapıldı.
- $^1\text{H-NMR}$ spektrumları, Bruker Avence DPX- 400 ile $\text{DMSO-}d_6$ ortamında
- UV-Vis spektrumları, “PerkinElmer Lambda 45” cihazıyla 1000–200 nm aralığında, kuartz hücrelerde kaydedildi.
- Element analizler LECO CHNS 932 cihazında İnönü Üniversitesinde yapıldı.
- Bütün voltametrik ölçümler BAS 100W Electrochemical Analyzer ile yapıldı.
- Elde edilen bileşiklerin erime noktaları “Electrothermal 9200” erime noktası tayin cihazı ile tayin edildi.
- DTA-TG eğrileri, Perkin Elmer ‘STA 6000’ cihazında tespit edildi.
- Kataliz cihazında ‘Bergof MWS3+ (Germany)’ ölçüm alınmıştır.

3.2. Metod

3.2.1. Asiklovir'in Metal Komplekslerinin Sentezi

Tez kapsamında asiklovirin Cu(II), Zn(II), Fe(III), Pt(II) ve Ru(III) geçiş metalleri sentezlendi.

Asiklovir'in Metal:Ligand, 1:1 Oranında Cu(II), Zn(II) ve Pt(II) Komplekslerinin Sentezi

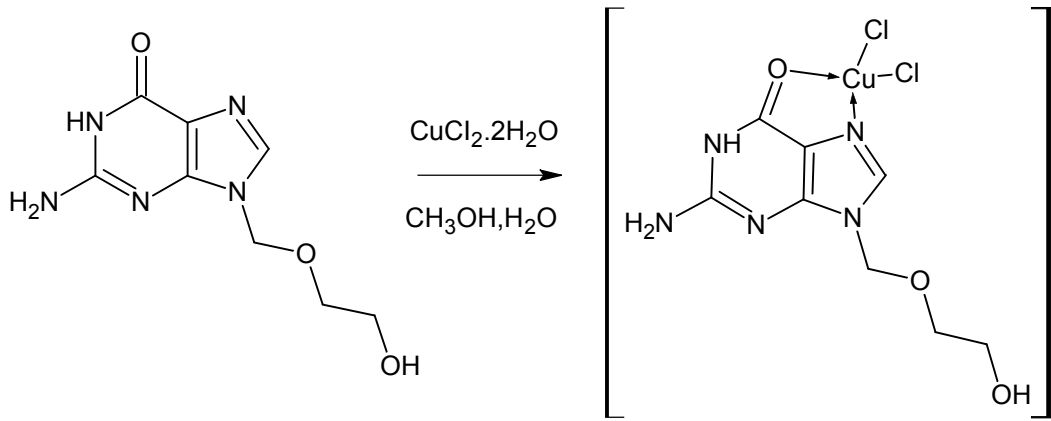
1 mmol (0.225 g) asiklovir 50 mL su/metanol (1/5, v/v) karışımında iki boyunlu 100 mL'lik bir balonda ısıtılarak çözüldü. Bu özelti üzerine ayrı ayrı 1 mmol $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, K_2PtCl_4 ve ZnCl_2 'ün 20 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek 24 saat süre ile reflüks edildi. Çöken ürün süzülerek metanol, su ve hekzan ile yıkandı ve vakumlu etüvde kurutuldu.

Asiklovir'in Metal:Ligand 1:2 Oranında Zn(II), Ru(III) ve Pt(II) Komplekslerinin Sentezi

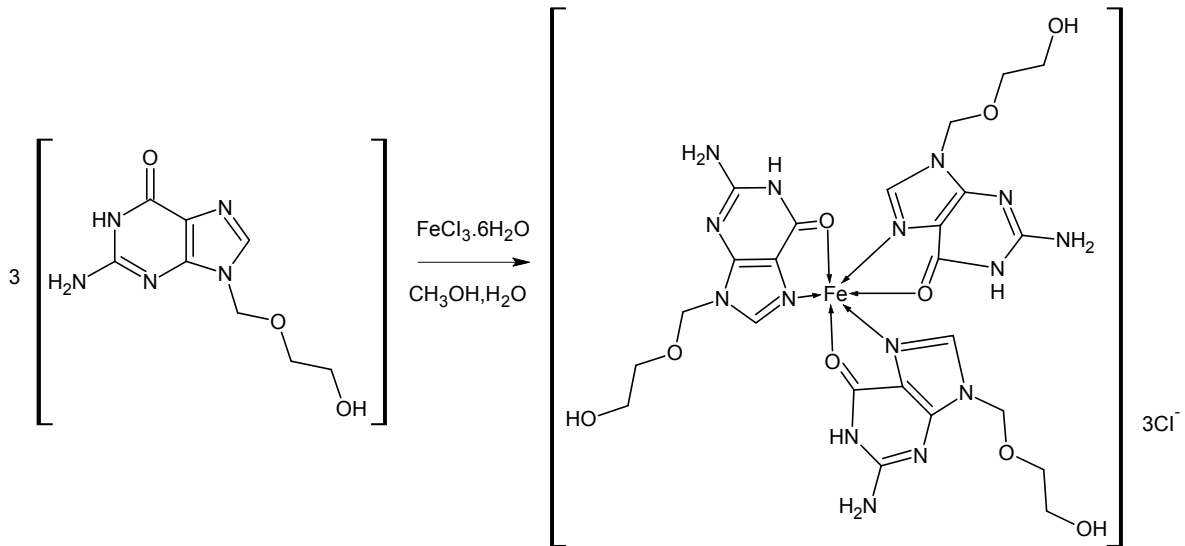
2 mmol (0.450 g) asiklovir 50 mL su/metanol (1/5, v/v) karışımında iki boyunlu 100 mL'lik bir balonda ısıtılarak çözüldü. Bu özelti üzerine ayrı ayrı 1 mmol $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, K_2PtCl_4 ve ZnCl_2 'ün 20 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek 24 saat süre ile reflüks edildi. Çöken ürün süzülerek metanol, su ve hekzan ile yıkandı ve vakumlu etüvde kurutuldu.

Asiklovir'in Metal:Ligand 1:3 Oranında Fe(III) Kompleksinin Sentezi

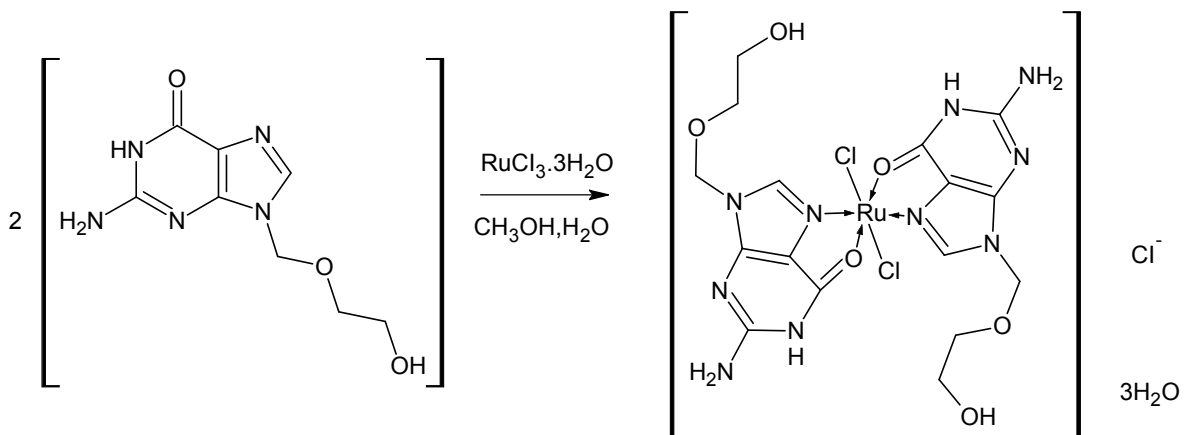
3 mmol (0.675 g) asiklovir 50 mL su/metanol (1/5, v/v) karışımında iki boyunlu 100 mL'lik bir balonda ısıtılarak çözüldü. Bu özelti üzerine 1 mmol $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 20 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilerek 24 saat süre ile reflüks edildi. Çöken ürün süzülerek metanol, su ve hekzan ile yıkandı ve vakumlu etüvde kurutuldu.



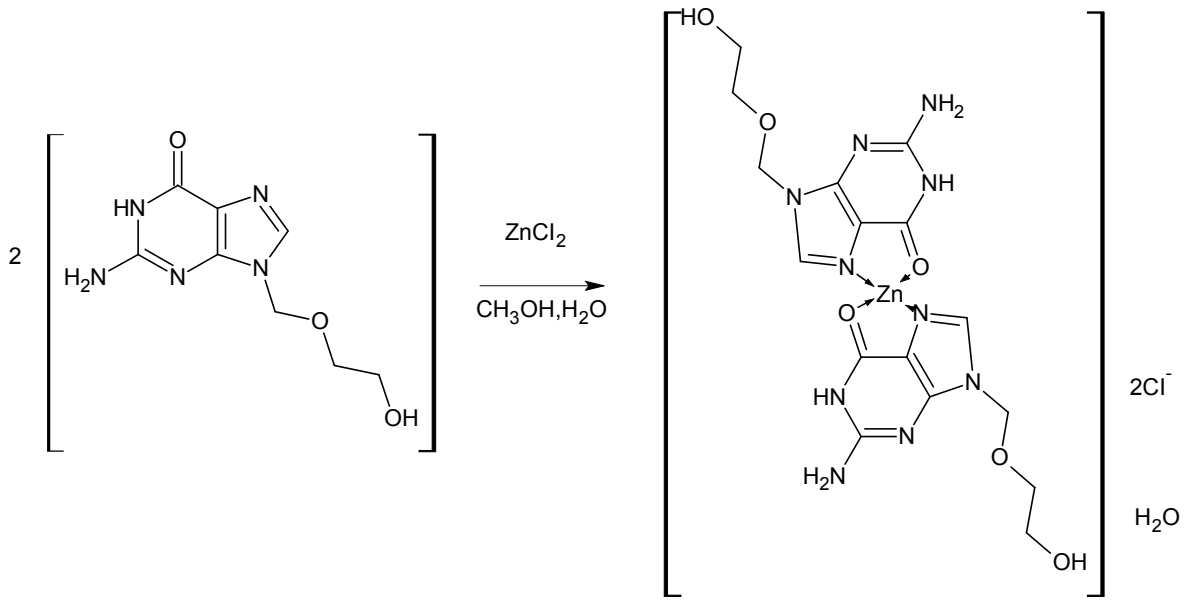
Şekil 3.1 [Cu(ASK)Cl₂] Kompleksinin Sentezi



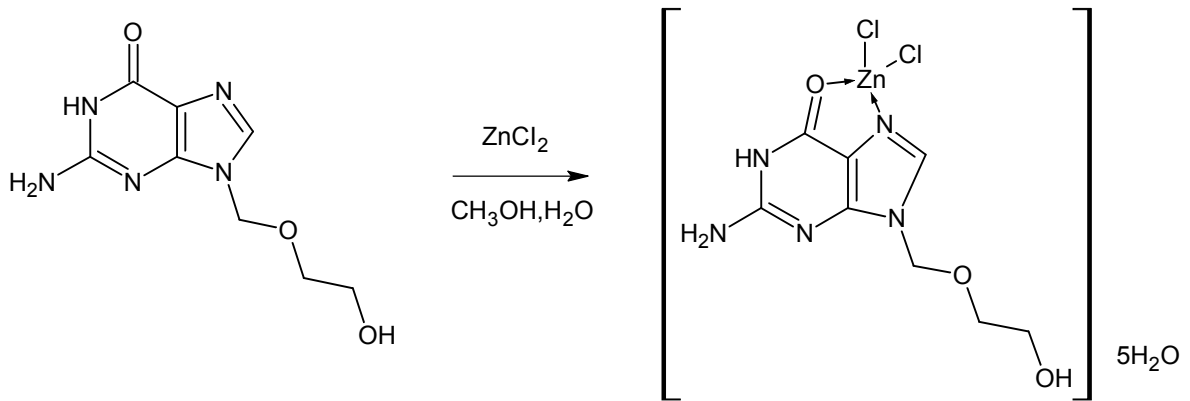
Şekil 3.2 [Fe(ASK)₃]Cl₃ Kompleksinin Sentezi



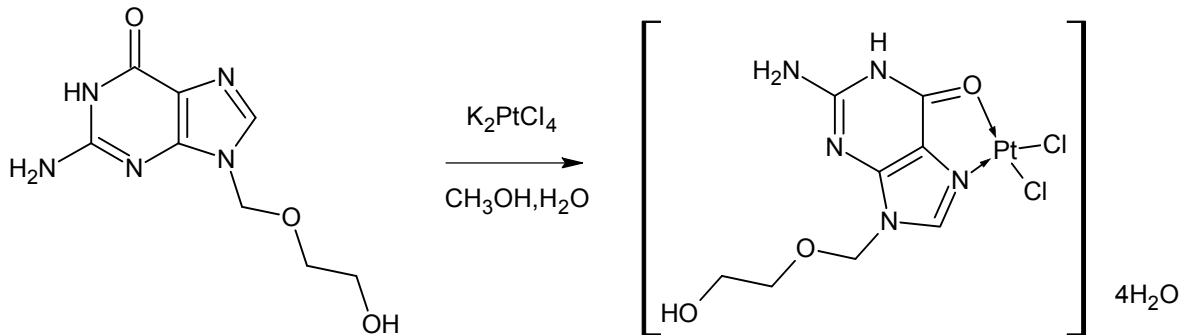
Şekil 3.3 [Ru(ASK)₂]Cl₂]Cl·3H₂O Kompleksinin Sentezi



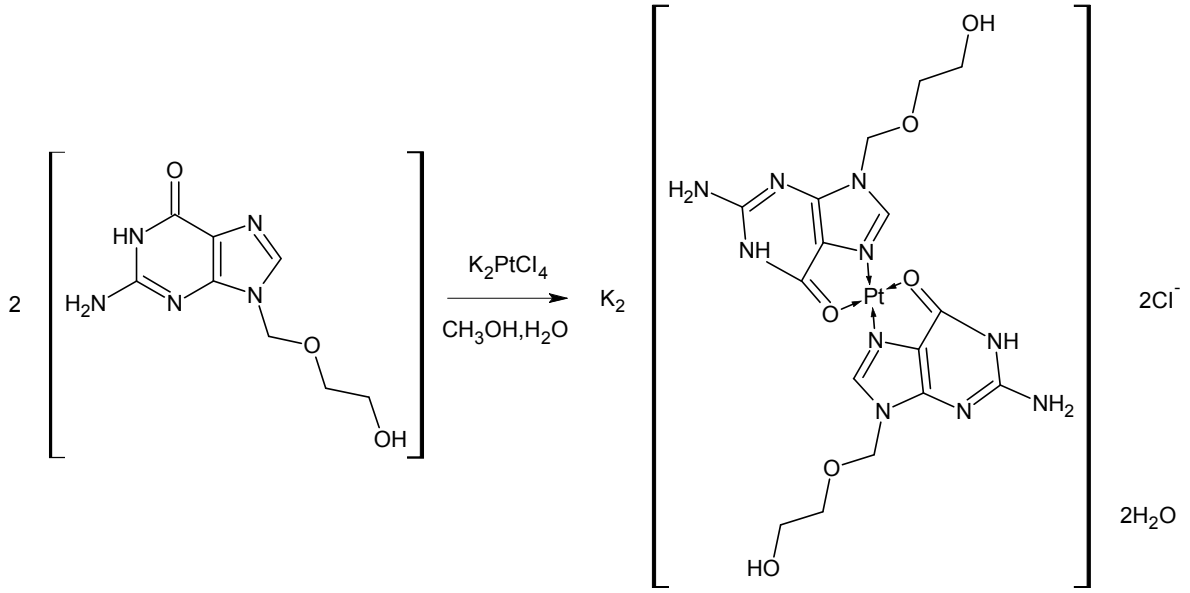
Şekil 3.4 $[Zn(ASK)_2]Cl_2 \cdot H_2O$ Kompleksinin Sentezi



Şekil 3.5 $[Zn(ASK)Cl_2] \cdot 5H_2O$ Kompleksinin Sentezi



Şekil 3.6 $[Pt(ASK)Cl_2] \cdot 4H_2O$ Kompleksinin Sentezi



Şekil 3.7 $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{ASK})_2]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin Sentezi

3.2.2. Asiklovir'in Metal Komplekslerinin Elektrokimyasal Çalışmaları

Bu çalışmada tüm metal komplekslerinin camı karbon elektrot kullanılarak elektrokimyasal davranışının ve redoks özellikleri dönüşümlü voltametri (DV) tekniği ile incelenmiştir.

Kullanılan Araç ve Gereçler

Dönüşümlü Voltametri (DV) gibi bütün voltametrik ölçümlerde BAS 100 W elektrokimyasal analizörü kullanılmıştır. Tüm deneylerde çalışma elektrodu olarak camı karbon disk elektrot kullanılmıştır. Yardımcı elektrot olarak platin tel elektrot ve karşılaştırma elektrodu olarak da Ag/AgCl elektrot kullanılmıştır. Tekrar edilebilir elektrot yüzeyi oluşturabilmek amacıyla camı karbon disk çalışma elektroduna basit bir ön işlem uygulanmıştır. Bu elektrot için özel yapılmış yumuşak bir parlatma malzemesi üzerine az miktarda alüminyum oksit (Al_2O_3) tozu konup, distile suyla ıslatılarak elektrot yüzeyi dairesel hareketlerle parlatılmıştır. En iyi tekrar edilebilirliği sağlamak için tüm bu ön işlem değişik sayılarda tekrar edilerek en uygun parlatma sayısı saptanmıştır. Ön işlem yapıldıktan sonra parlatılan elektrot distile suyla yıkandıktan sonra temiz bir kurutma kâğıdı ile kurulanıp deney hücresine alınmıştır. Platin tel yardımcı elektrot ile Ag/AgCl referans elektrot ise her deney sonrasında, deney hücresinden çıkarılarak distile suyla yıkanıp, kurutma kâğıdı ile kurutularak deney hücresine yerleştirilmiştir. Yapılan tüm

deneylerde BAS 100 W elektrokimyasal analizöre ait özel olarak üretilmiş olan deney hücresi kullanılmıştır. Bu sistem ile bu çalışmada 1000 mVs^{-1} hıza kadar olan gerilim tarama hızları kullanılabilmiştir.

Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylerde kullanılan kimyasal maddelerden ileri gelebilecek safsızlıkların deney sonuçlarına yansımaması için kromatografik ve / veya analitik saflıkta kimyasal maddeler kullanılmıştır. Sülfürik asit, sodyum hidroksit, asetonitril, metanol, borik asit, fosforik asit, glasiyel asetik asit, sodyum dihidrojen fosfat, disodyum hidrojen fosfat, alüminyum oksittir.

Tampon Çözeltiler ve Hazırlanışları

Deneylerde tampon çözelti olarak, asetat, fosfat ve Britton – Robinson tamponları kullanılmıştır.

Asetat tamponu için 1 M asetik asit çözeltisi hazırlanmış ve 5 M NaOH ile istenen pH değerlerine ayarlanmıştır. Bu tamponla pH 3,70; 4,70; 5,70 aralığında çalışılmıştır.

Fosfat tamponu için 0,2 M H_3PO_4 (pH 2,00-4,00 aralığı için) 0,2 M $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (pH 6,00-9,00 aralığı için) ve 0,2 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (pH=10,00-12,00 aralığı için) çözeltileri hazırlanmış ve istenen pH'a 5M NaOH ile ayarlanmıştır.

Britton – Robinson tamponu için 0,04 M H_3BO_3 , 0,04 M derişik H_3PO_4 ve 0,04 M glasiyel CH_3COOH içeren 1000 mL çözelti bidistile su kullanılarak hazırlanmış ve 5,0 M NaOH çözeltisi ile istenen pH değerine ayarlanmıştır. Bu tamponla pH 2,00 – 12,00 aralığında çalışılmıştır.

3.2.3. Komplekslerin Antimikrobiyal Çalışmaları

Tez kapsamındaki tüm antimikrobiyal çalışmalar KSÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Metin DIĞRAK tarafından gerçekleştirilmiştir.

İlaç etken maddeleri ve komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri aşağıda tarif edildiği gibi ayar disk düfüzyon metodu kullanılarak incelenmiştir. Bakteriler ilk önce 24 saat boyunca büyümeleri için $37 \pm 0.1 \text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklıkta inkübe edilmiş diğer taraftan mantarlar deskroz içinde $25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklıkta 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Bakteri kürtülleri 0.1 mL miktarında petri kapları içine (9 cm) enjekte edilmiştir. Sonra Müeller Hinton agar

ve dekstroz agar (Bir balonda sterilize edilmiş ve 45–50 °C'ye soğutulmuş) homojen olarak 15 mL miktarındaki sterilize petri kapları içine dağıtılmıştır. Bundan başka sterilize 6ml capındaki deneme diskleri, sentezlemiş olduğumuz maddelerin 500 µg ile doyurulmuştur. Böylece muamele edilen diskler agar plakalarına yerleştirilmiştir.

Antimikrobiyal çalışmalarda kullanılan bakteri ve mantarlar:

1. *Candida albicans* (mantar)
2. *Staphylococcus aureus* 65383
3. *Escherichia coli* ATCC 298925
4. *Klebsiella pneumoniae* FMC 5
5. *Bacillus megaterium* DSM 32
6. *Kluyveromyces fragilis* A 230
7. *Mycobacterium smegmatis* CCM 2067
8. *Bacillus cereus* EÜ 2630
9. *Pseudomonas aeruginosa* 9027
10. *Enterococcus cloacea* ATCC 13047
11. *Micrococcus luteus* LA 2971
12. *Saccharomyces cerevisiae* WET 136 (mantar)

Yapıları aydınlatılan komplekslerin biyolojik aktivite çalışmaları esnasında, komplekslerin *in vitro* ortamda çeşitli bakteri ve mayalara karşı biyolojik aktiviteleri incelenerek, başlangıç etken maddesinin aktivitesi ile kıyaslanmıştır. Komplekslerin ve etken maddelerin antimikrobiyal aktivite sonuçları Bulgular ve Tartışma kısmında verilmiştir.

3.2.4. Komplekslerin Termal Davranışları

Tüm komplekslerin sıcaklığa bağlı olan kütle kayıpları, termogravimetrik analiz (TG-DTG) ve diferansiyel termogravimetrik yöntemlerle incelenmiştir. Ayrıca, kompleksler ve referans madde olarak kullanılan Al₂O₃ arasındaki ısı alışverişi yani ekzotermik ve endotermik reaksiyonlar, diferansiyel termal analiz (DTA) yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

3.2.5. Komplekslerin Kataliz Özellikleri

Katalizör, bir kimyasal tepkimenin aktivasyon enerjisini düşürerek tepkime hızını arttıran ve tepkime sonrasında kimyasal veya fiziksel yapısında bir değişiklik meydana gelmeyen maddelerdir. Katalizörün tepkime üzerinde yaptığı bu değişikliğe kataliz denir. Kataliz olayı, katalizör ve reaktantlar aynı fazda ise homojen kataliz, katalizör ve reaktantlar farklı fazda olduğunda ise heterojen kataliz olarak adlandırılır.(<http://tr.wikipedia.org/wiki/Kataliz>)

Sentezlenen komplekslerin sikloheksanın oksidasyonuna katalitik etkisi, mikrodalga fırın yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Mikrodalga cihazında 110 °C’de, 300 watt güç kullanılarak 1 saat oksidasyon yapılmış ve oksidasyon ürünleri diklorometan fazına alınıp Gaz Kromatografisine (GC) enjekte edilmiştir. External kalibrasyon grafiği kullanılarak % Sikloheksan dönüşümü, Sikloheksanol ve Sikloheksanon % hesaplanmıştır.

3.2.6. Komplekslerin Sitotoksite ve Antiviral Çalışmaları

Sitotoksite ve antiviral çalışmalar, antiviral etkili ilaç etken maddesi olan, Asiklovir ve bunun metal kompleksleri üzerinde denenmiştir.

3.2.6.1. Hücre Kültürü

Test materyallerinin gerek sitotoksisitelerinin ve gerekse antiviral aktivitelerinin belirlenmesi in vitro koşullarda gerçekleştirildi. Bu amaçla MDBK (Madin Darby Bovine Kidney) hücre kültürü kullanıldı. Söz konusu hücre kültürü Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı hücre koleksiyonundan temin edildi.

3.2.6.2. Test Virüsü

Test materyallerinin antiviral aktivitelerinin belirlenmesinde BHV-1 (bovine herpes virus tip 1) kullanıldı. Söz konusu virus Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı virus koleksiyonundan temin edildi.

3.2.6.3. Sitotoksite Testi

Bu amaçla 96 gözlü mikroplyetler (Greiner, Nuertingen, Germany) kullanıldı. Plyetler dik olarak tutularak her sütuna 1 test materyali gelecek şekilde dizayn edildi ve her test materyalinin 12 basamak sulandırılması yapıldı. Bu amaçla dik olarak tutulan

mikropleytlerin ilk sırasına, her göre birer test materyali olmak üzere 200'er µL konuldu. İkinci sıradan itibaren diğer bütün gözlere EDULB vasatından 100'er µL konuldu. Çok kanallı otomatik pipet ile ilk sıradan 100'er µL test materyali 2. sırada bulunan 100'er µL EDULB içeren sıraya transfer edildi ve 2. sırada otomatik pipet ile pipete edilerek test materyalinin ½'lik sulandırması elde edilmiş oldu. İkinci sıradan 100'er µL 3. sıraya transfer edilerek test materyalinin ¼'lük sulandırması elde edilmiş oldu. Bu şekilde pleytin son sırasına kadar 100'er µL transfer edilerek test materyallerinin 1/2048'lik sulandırmasına kadar (log 2 tabanına göre) gidilmiş oldu. Son sulandırma basamağından (12. sıra) 100'er µL dışarı atılmak suretiyle tüm gözlerde 100 µL hacim kalması sağlandı. Test materyallerinin sulandırma basamakları saftan 2048'lik sulandırmaya kadar pleyt üzerinde yapılmış oldu. Sulandırma işlemi takiben MDBK hücre kültürü EDULB + %10 FDS'lu vasat ile 3×10^{-5} hücre/mL olacak şekilde süspansiyon haline getirildi ve bütün gözlere 50'şer µL ilave edildi. Pleytler kapakları kapatılarak 37°C'ye ayarlı CO₂'li etüvlere kaldırıldı. Ertesi gün test materyallerinin hücre kültürlerinde oluşturdukları toksik etki doku kültürü mikroskobu ile değerlendirildi ve sonuçlar kaydedildi. Böylece test materyallerinin hangi sulandırma basamağına kadar hücre kültüründe toksik etki oluşturduğu hangi sulandırma basamağından itibaren bu etkisini yitirdiği tespit edilmiş oldu.

3.2.6.4. Antiviral Aktivite Testi

Test materyallerinin antiviral etkisinin bulunup bulunmadığının eğer antiviral aktivitesi varsa hangi sulandırma basamağına kadar bu etkisinin bulunduğunun ve hangi sulandırma basamağından sonra bu etkisini yitirdiğinin belirlenmesi amacıyla yapıldı. Bu amaçla yine 96 gözlü mikropleytlar kullanıldı. Pleytler test materyallerinin 12'şer basamak sulandırılmalarının yapılmasına olanak verecek şekilde dik tutuldu ve ilk sıradaki gözlere 100'er µL test materyali konuldu. İkinci sıradan itibaren diğer bütün gözlere 50'şer µL EDULB vasatı konuldu. Çok kanallı otomatik pipet ile ilk sıradan 50'şer µL test materyali 2. sırada bulunan 50'şer µL EDULB içeren sıraya transfer edildi ve 2. sırada otomatik pipet ile pipete edilerek test materyalinin ½'lik sulandırması elde edilmiş oldu. İkinci sıradan 50'şer µL 3. sıraya transfer edilerek test materyalinin ¼'lük sulandırması elde edilmiş oldu. Bu şekilde pleytin son sırasına kadar 50'şer µL transfer edilerek test materyallerinin 1/2048'lik sulandırmasına kadar (log 2 tabanına göre) inilmiş oldu. Son sulandırma basamağından (12. sıra) 50'şer µL dışarı atılmak suretiyle tüm gözlerde 50'şer

μL hacim kalması sağlandı. Mevcut bütün gözlemlere 100DKID50 oranında sulandırılmış Bovine Herpes Virus -1'den 50'şer μL konuldu. Pleytler kapağı örtüldükten sonra nötralizasyon süresi için 37°C 'ye ayarlı CO_2 'li etüve kaldırıldı ve burada 2 saat tutuldu. Süre sonunda MDBK hücre kültürü EDULB + %10 FDS'lu vasat ile 3×10^{-5} hücre/mL olacak şekilde süspansiyon haline getirildi ve bütün gözlemlere 50'şer μL ilave edildi. Pleytler kapakları kapatılarak 37°C 'ye ayarlı CO_2 'li etüvlere kaldırıldı ve 2 gün süreyle inkube edildi. Süre sonunda test materyallerinin hücre kültürlerinde antiviral aktiviteye sahip olup olmadıkları, eğer antiviral aktiviteleri varsa hangi sulandırma basamağına kadar bu etkiyi sürdürdükleri doku kültürü mikroskobu ile değerlendirildi ve sonuçlar kaydedildi.

4.BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Standart Maddenin Saflık Kontrolü

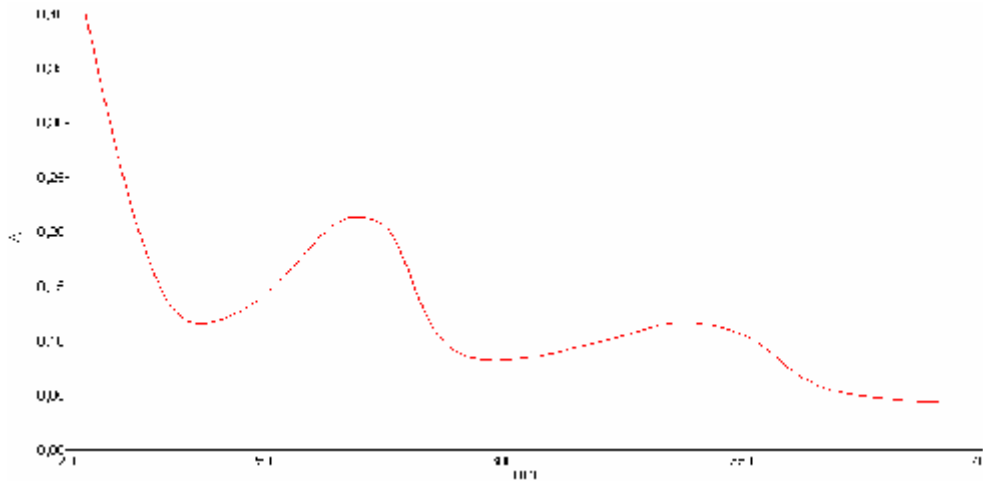
Standart madde Asiklovir'in;

Erime Noktası: Yapılan tayin sonucunda Asiklovir'in erime noktasının 213°C olduğu gözlenmiştir.

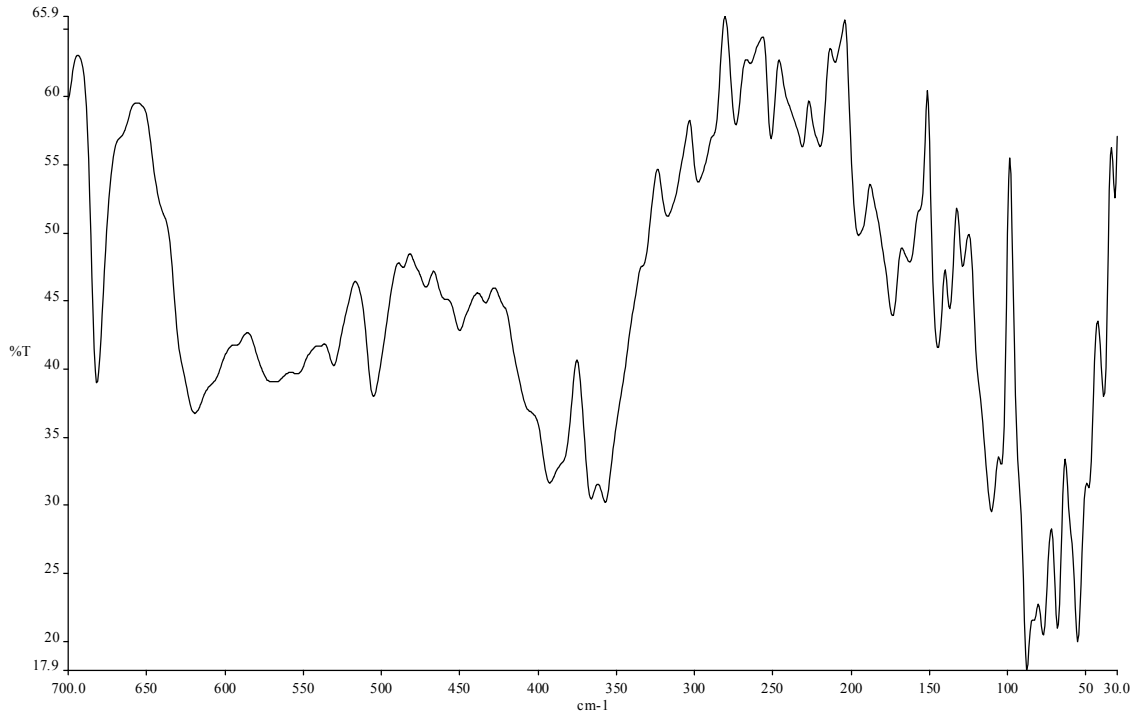
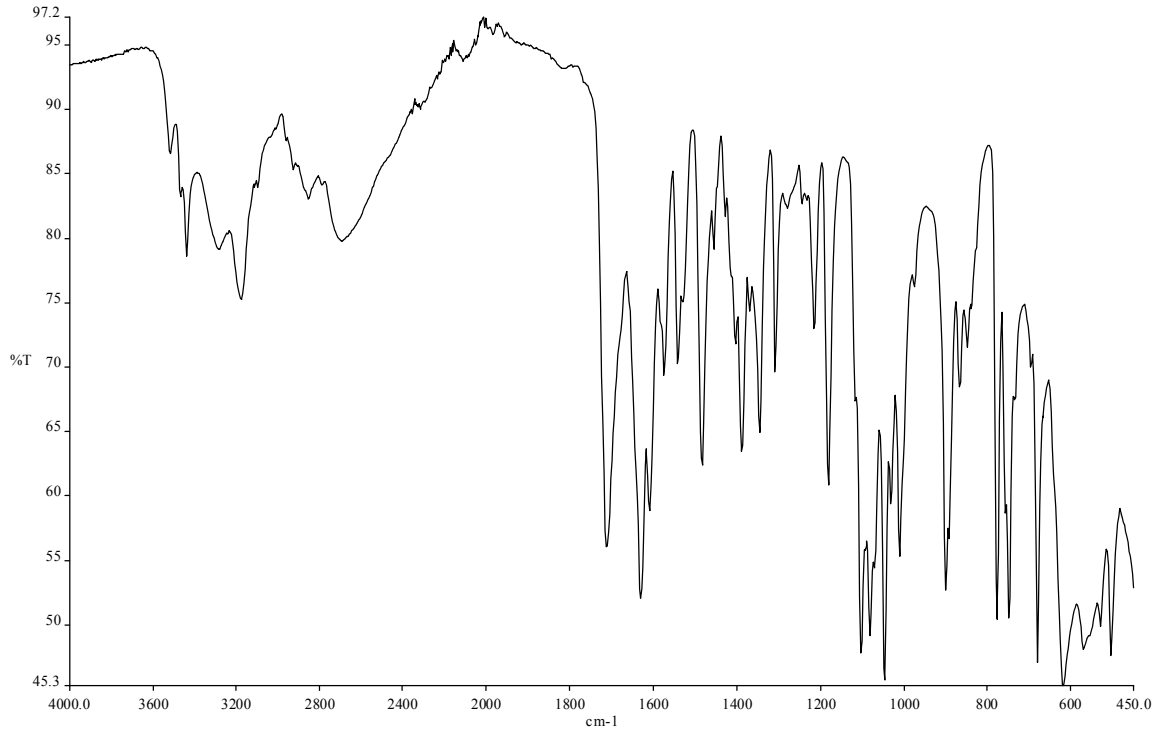
Uv-vis spektrumu: Etil alkol içerisinde 8×10^{-6} M Asiklovir çözeltisinin 400-210 nm arasında alınan UV-Vis spektrumu Şekil 4.1'dedir.

IR spektrumu: KBr diskine basılmış Asiklovir'in $4000-400\text{ cm}^{-1}$ ile $700-30\text{ cm}^{-1}$ arasındaki IR spektrumları Şekil 4.2'dedir.

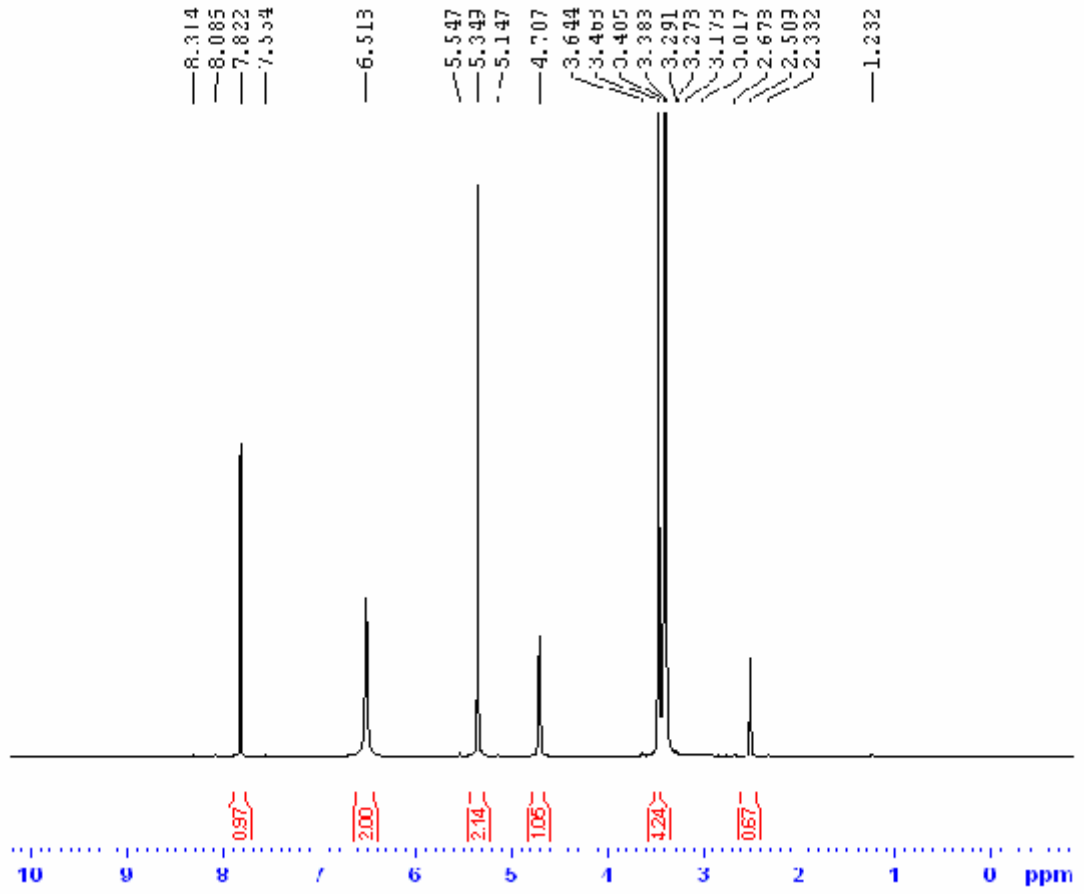
NMR spektrumu: Tetrametilsilanın standart olarak kullanıldığı ölçümde, asiklovir dimetilsülfoksitde çözülmüştür. Şekil 4.3'te Asiklovir'in 0-10 ppm arasında alınan ^1H -NMR spektrumu verilmiştir.



Şekil 4.1 Asiklovir Etken Maddesinin Uv-vis Spektrumu



Şekil 4.2 Asiklovir Etken Maddesinin FT-IR Spektrumu



Şekil 4.3 Asiklovir Etken Maddesinin ¹H-NMR Spektrumu

4.2. Komplekslerinin Spektroskopik ve Analitik Sonuçları

Sentezlenen komplekslere ait bazı analitik ve fiziksel veriler Çizelge 4.1’de UV-Vis sonuçları Çizelge 4.2’de, FT-IR sonuçları Çizelge 4.3’te, BM değerleri Çizelge 4.4’te, antibakteriyal ve antifungal inhibisyon zonlarına veriler ise Çizelge 4.5’te verilmiştir.

Çizelge 4.1 Asiklovir Komplekslerin Analitiksel ve Fiziksel Sonuçları

Bileşik	Formül Kütlesi g/mol	Renk	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	Element Analizi; Teorik (Bulunan)			
					C	H	N	M
[Cu(ASK)Cl ₂]	359.65	Yeşil	65	238	26.98 (26.72)	3.449 (3.08)	19.23 (19.47)	17.65 (17.60)
[Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O	711.88	Siyah	80	320	26.99 (26.46)	3.96 (4.104)	19.68 (18.63)	14.20 (14.22)
[Fe(ASK) ₃]Cl ₃	837.81	Kırmızı	70	244	34.41 (35.15)	3.97 (4.016)	25.08 (27.21)	6.67 (6.56)
[Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O	361.51	Beyaz	60	250	21.28 (21.30)	4.69 (3.151)	15.51 (14.97)	14.48 (14.49)
K ₂ [Pt(ASK) ₂]Cl ₂ 2H ₂ O	830.62	Kahverengi	70	>300	23.14 (22.17)	3.16 (3.034)	16.86 (14.68)	23.49 (23.60)
[Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O	604.74	Beyaz	80	240	31.78 (32.63)	4.00 (4.385)	23.16 (24.78)	10.82 (10.93)
[Pt(ASK)Cl ₂]4H ₂ O	491.19	Sarı	65	233	17.06 (16.51)	3.40 (2.301)	12.43 (11.41)	34.64 (34.60)

Çizelge 4.2 Asiklovir Komplekslerin UV-Vis Değerleri (nm)

Bileşik	Π- Π*	n- Π*	Yük Aktarım Geçişleri (M→L veya L→M)	d-d*
[Cu(ASK)Cl ₂]	237	336	408	492
[Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O	208, 240	319	416	437
[Fe(ASK) ₃]Cl ₃	267	327	381	437
[Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O	264	327	380	-
K ₂ [Pt(ASK) ₂]Cl ₂ 2H ₂ O	262	330	374	460
[Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O	255	316	380	-
[Pt(ASK)Cl ₂]4H ₂ O	216, 250	305	418	432

Çizelge 4.3 Asiklovir ve Metal Komplekslerinin FT-IR Sonuçları (cm⁻¹)

Bileşik	v(OH)	v(NH ₂)	v(NH)	v(C=O)	v (M-N)	v(M-O)	v (M-Cl)
ASK	3440	3284	2695	1712	-	-	-
[Cu(ASK)Cl ₂]	3384	3300	2756	1699	629	287	237
[Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O	3320	3293	2711	1698	604	381	369
[Fe(ASK) ₃]Cl ₃	3438	3282	2688	1711	620	392	356
[Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O	3410	3323	2652	1694	672	298	239
K ₂ [Pt(ASK) ₂]Cl ₂ 2H ₂ O	3395	3316	-	1693	628	392	318
[Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O	3434	3397	2713	1704	621	408	-
[Pt(ASK)Cl ₂]4H ₂ O	3391	3297	-	1682	629	392	330

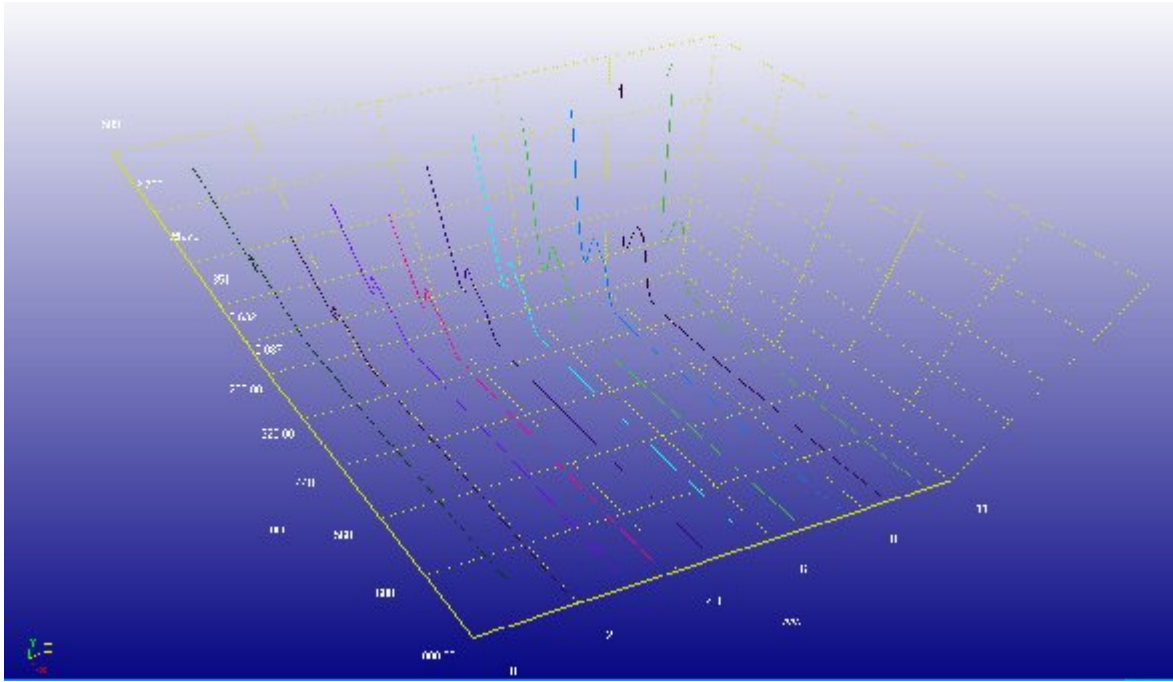
Çizelge 4.4 Asiklovir'e Ait μ_{eff} (B.M) Değerleri

Kompleks	μ_{eff}	Geometri
[Cu(ASK)Cl ₂]	1.90	Karedüzlem
[Ru(ASK ₂)Cl ₂]Cl ₃ H ₂ O	1.90	Oktahedral
[Fe(ASK) ₃]Cl ₃	5.10	Oktahedral
[Zn(ASK)Cl ₂]5H ₂ O	Diamagnetik	Tetrahedral
K ₂ [Pt(ASK) ₂]Cl ₂ 2H ₂ O	Diamagnetik	Karedüzlem
[Zn(ASK) ₂]Cl ₂ H ₂ O	Diamagnetik	Tetrahedral
[Pt(ASK)Cl ₂]4H ₂ O	Diamagnetik	Karedüzlem

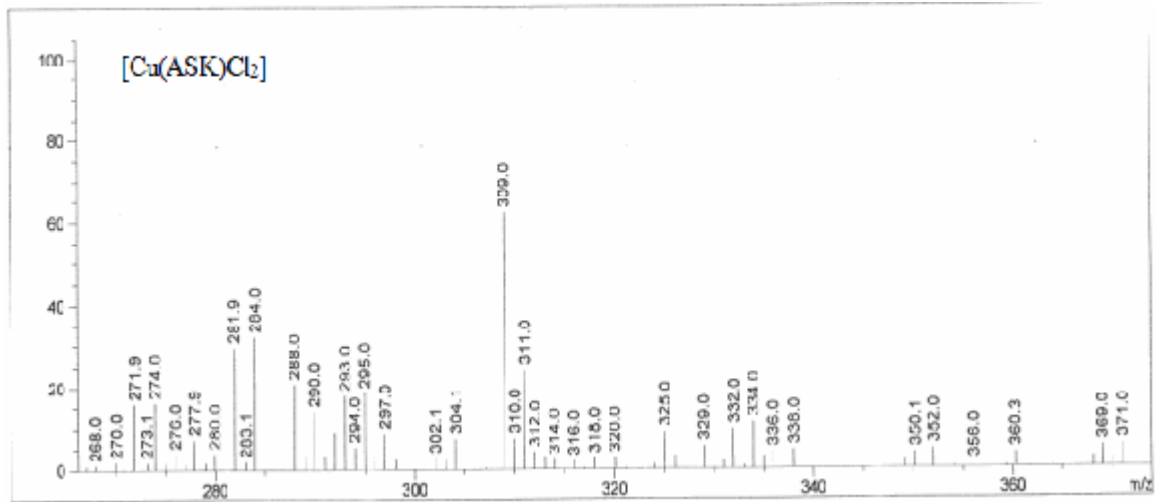
4.2.1. Komplekslerine Ait Spektrofotometrik Bulgular

4.2.1.1 Asiklovir Mononükleer Cu(II) Kompleksi

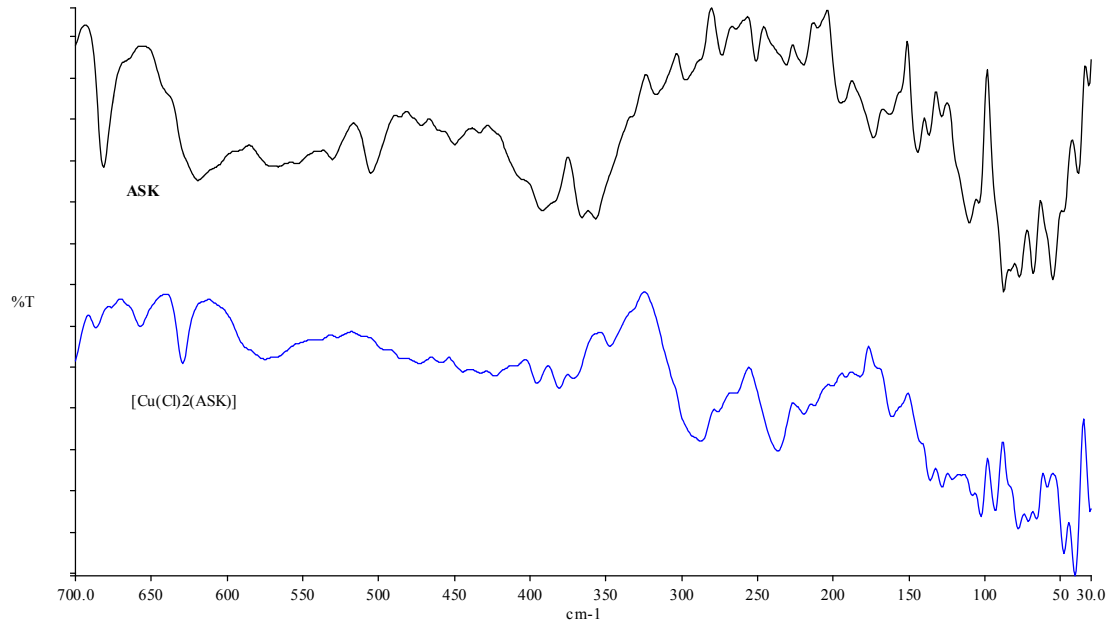
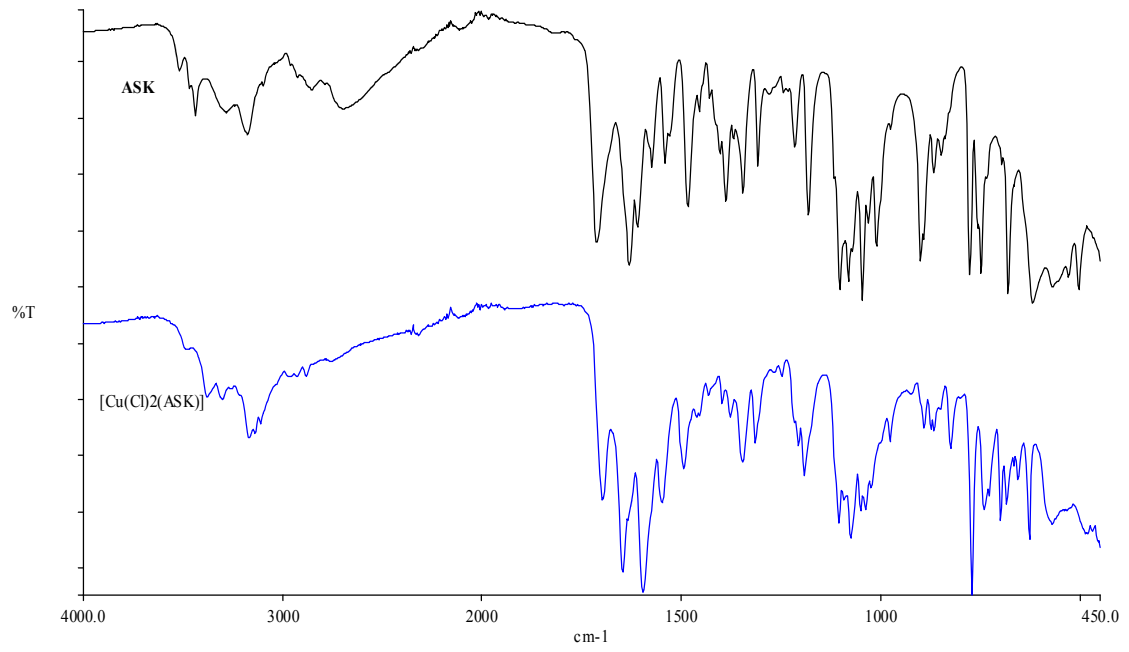
Asiklovir'in Cu(II) metal kompleksine ait UV-Vis spektrofotometrisinden alınan pH'ya bağlı $[Cu(ASK)Cl_2]$ kompleksinin; UV-Vis spektrumu Şekil 4.5'te, kütle spekturuma Şekil 4.6'da, FT-IR spektrumları Şekil 4.7 ve 4.8'de, DTA-TG, TG (kırmızı eğri)-DTG (mavi eğri) ve DTA (yeşil eğri) eğrileri Şekil 4.9'da verilmiştir.



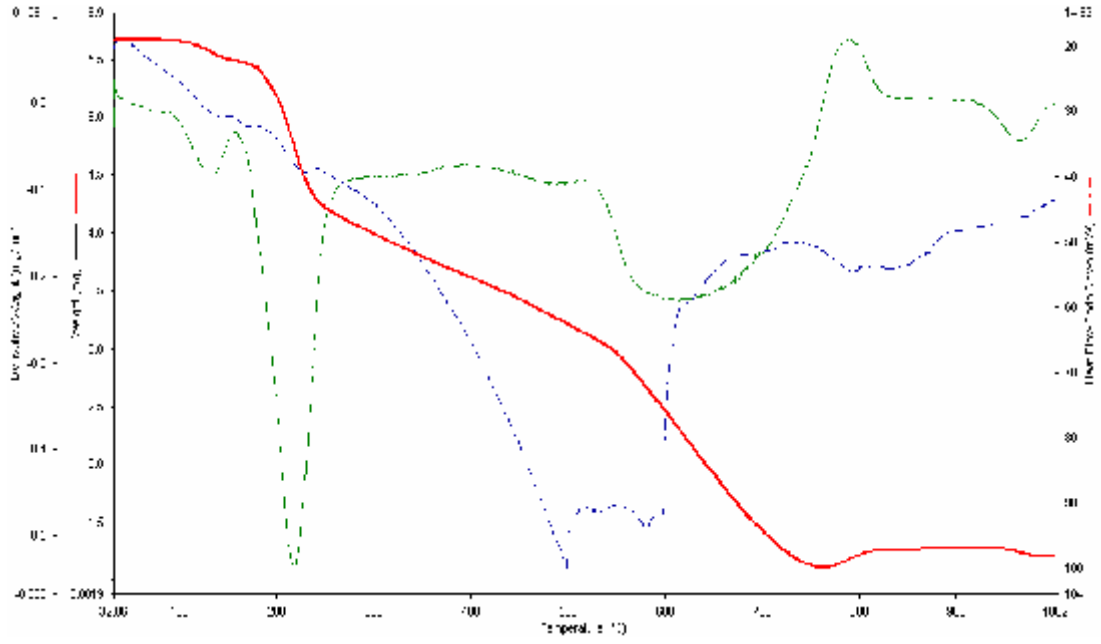
Şekil 4.4 $[Cu(ASK)Cl_2]$ Kompleksinin UV-Vis Absorpsiyon Spektrumu



Şekil 4.5 $[Cu(ASK)Cl_2]$ Kompleksinin Kütle Spektrumu



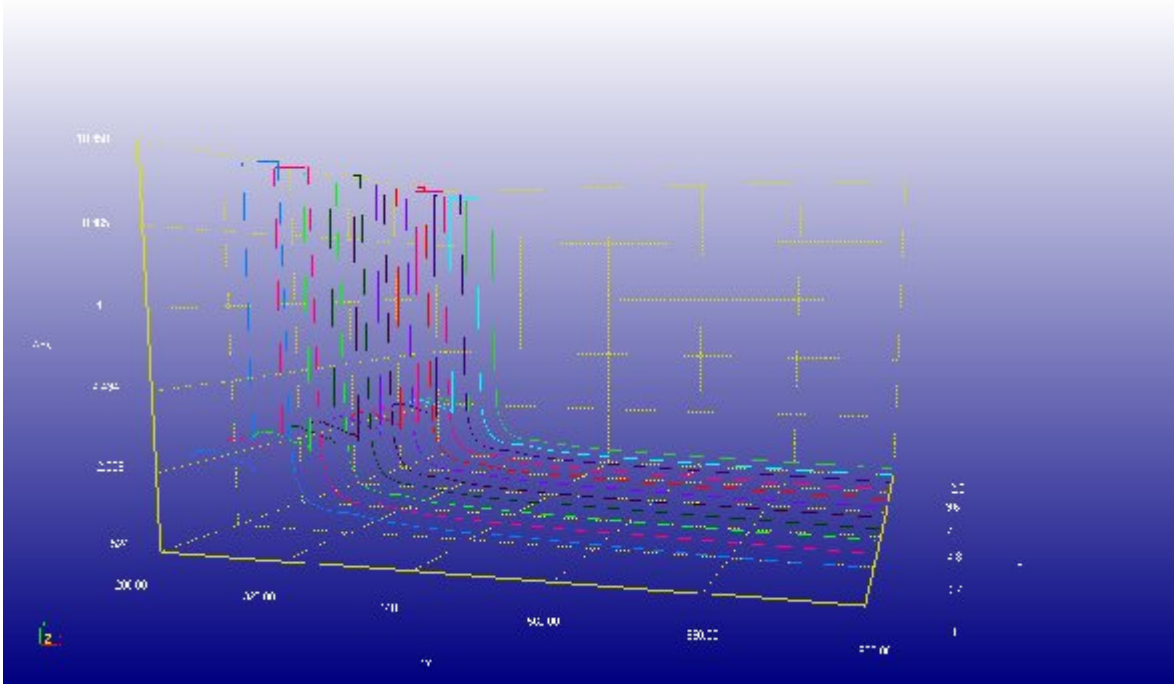
Şekil 4.6 [Cu(ASK)Cl₂] Kompleksinin FT-IR Spektrumu



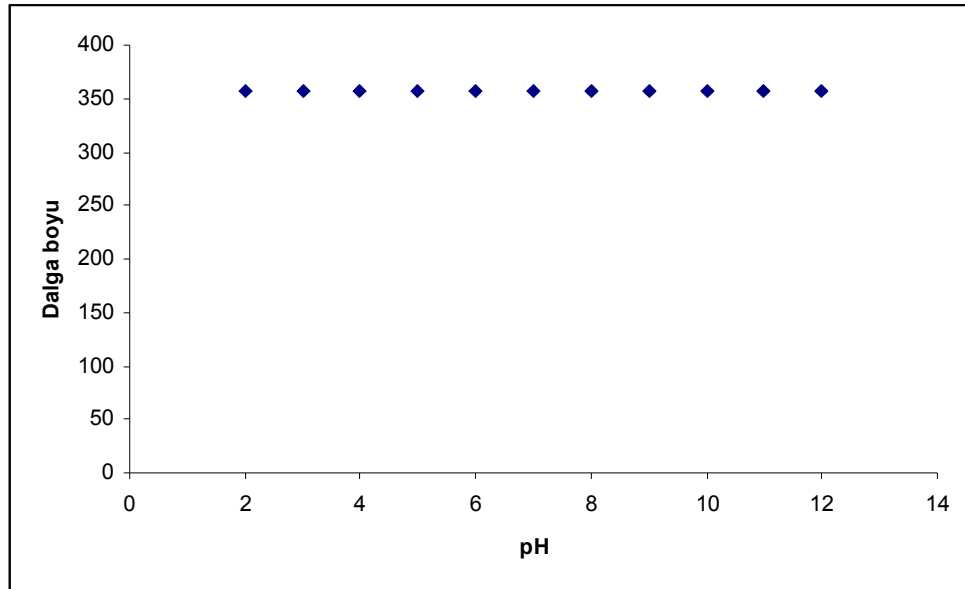
Şekil 4.7 [Cu(ASK)Cl₂] Kompleksinin DTA-TG Eğrisi

4.2.1.2 Asiklovir Mononükleer Zn(II) Kompleksi

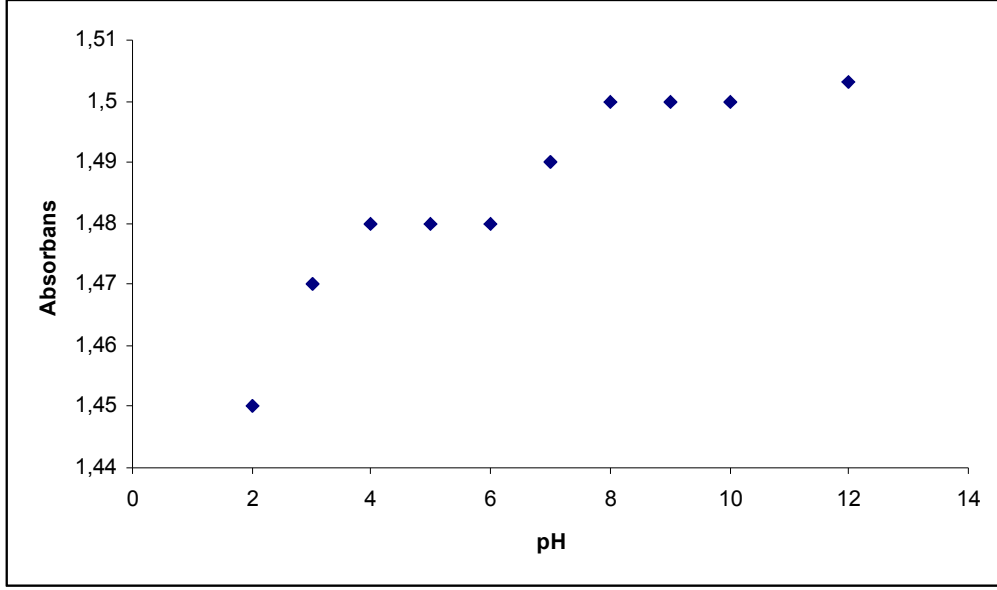
Asiklovir'in Zn(II) metal kompleksine ait UV-Vis spektrofotometrisinden alınan pH'ya bağlı [Zn(ASK)₂]Cl₂H₂O ve [Zn(ASK)Cl₂]5H₂O komplekslerinin; UV-Vis spektrumları Şekil 4.10 ve 4.13'te, pH-Dalgaboyu diyagramları ve pH-Absorbans diyagramları Şekil 4.11, 4.12, 4.15 ve 4.16'da, FT-IR spektrumları Şekil 4.17- 4.20'de, DTA-TG, TG (kırmızı eğri)-DTG (mavi eğri) ve DTA (yeşil eğri) eğrileri Şekil 4.21 ve 4.22'de, [Zn(ASK)Cl₂]5H₂O kompleksinin ¹H-NMR Spektrumu Şekil 4.23'te verilmiştir.



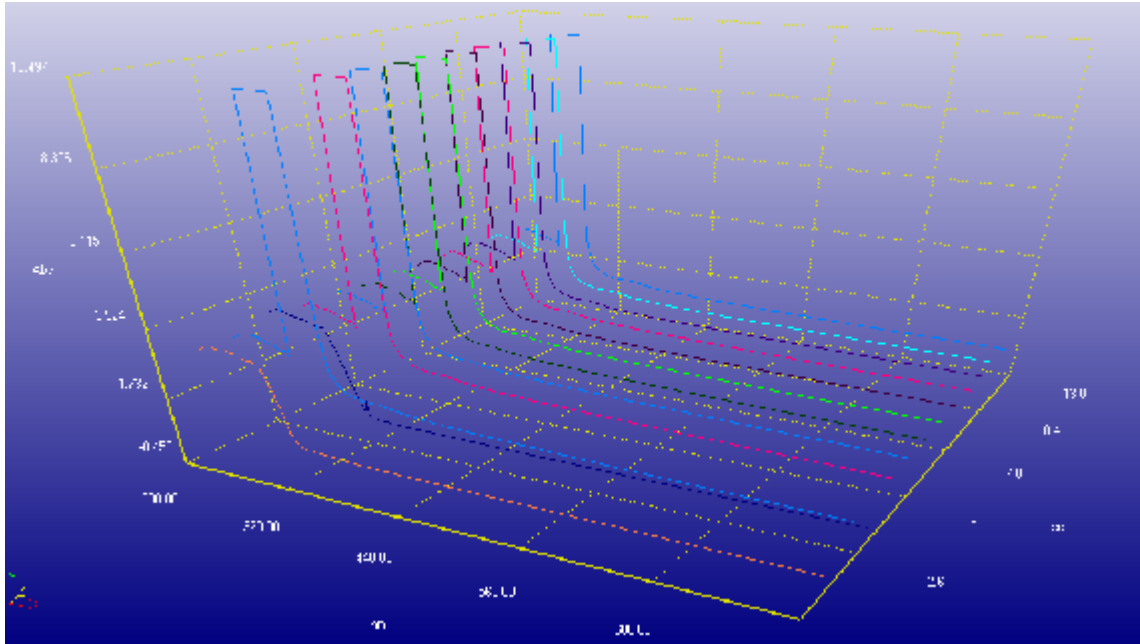
Şekil 4.8 $[Zn(ASK)_2]Cl_2 \cdot H_2O$ Kompleksinin Değişik pH (2-12)'lardaki UV-Vis Spektrumu



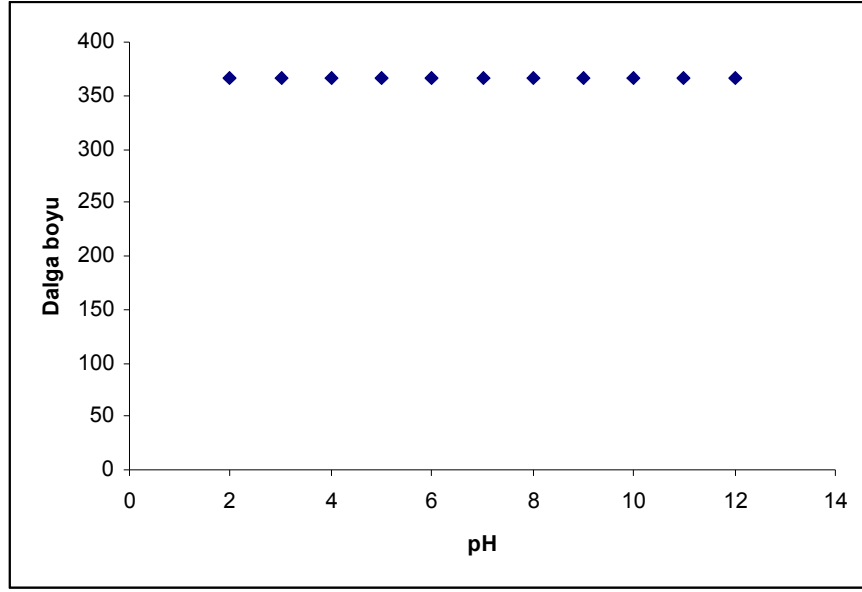
Şekil 4.9 $[Zn(ASK)_2]Cl_2 \cdot H_2O$ Kompleksinin pH-Dalgaboyu Diyagramı



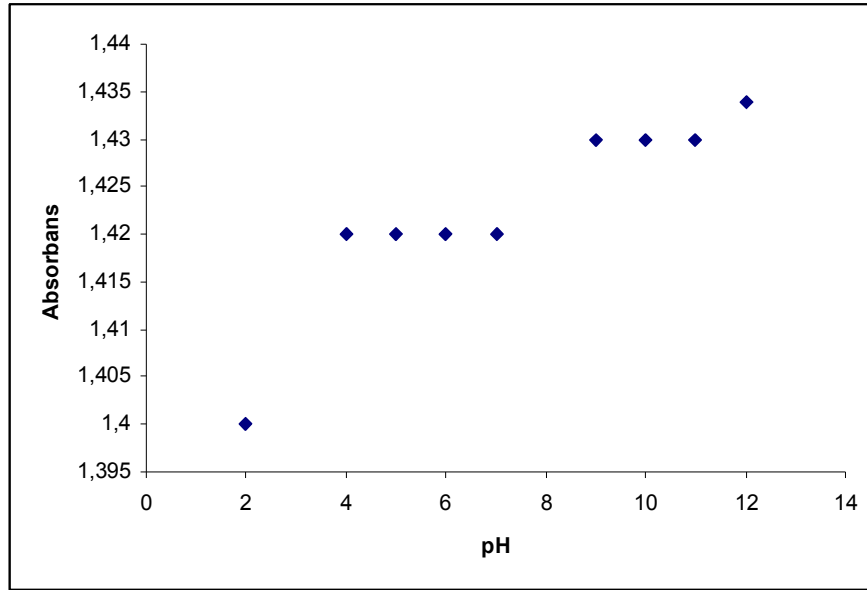
Şekil 4.10 [Zn(ASK)₂]Cl₂H₂O Kompleksinin pH-Absorbans Diyagramı.



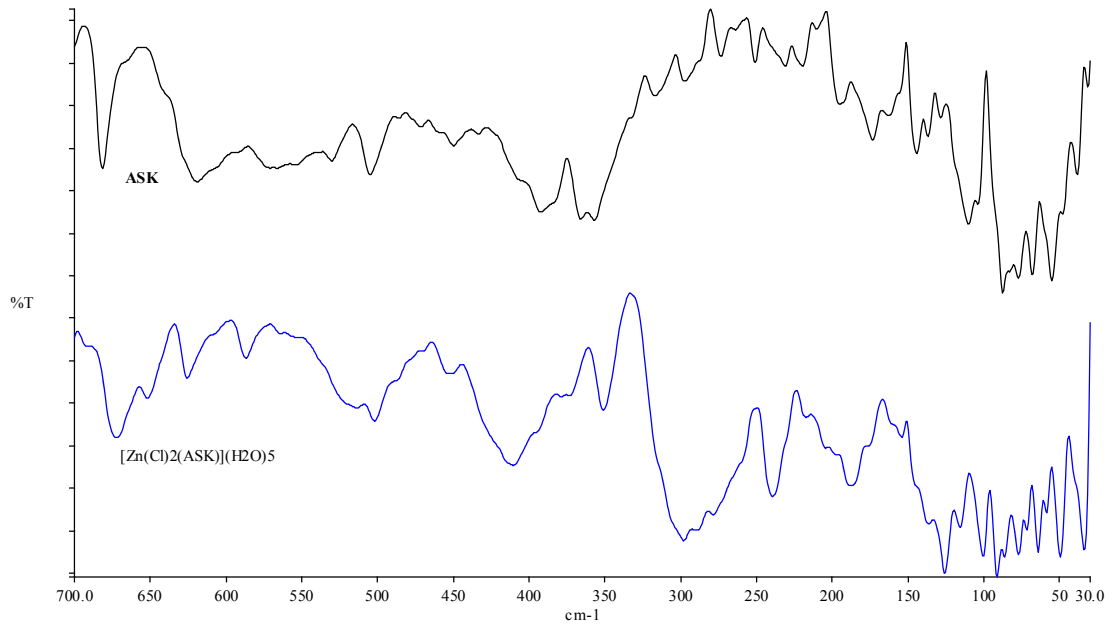
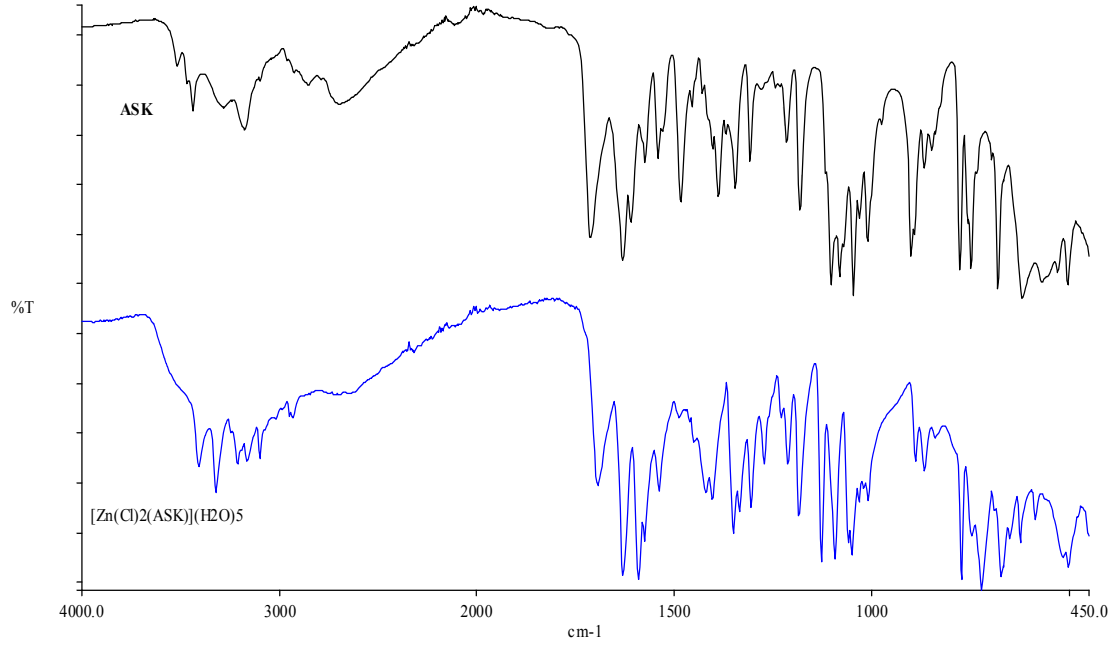
Şekil 4.11 [Zn(ASK)Cl₂]5H₂O Kompleksinin Değişik pH (2-12)'lardaki UV-Vis Spektrumu



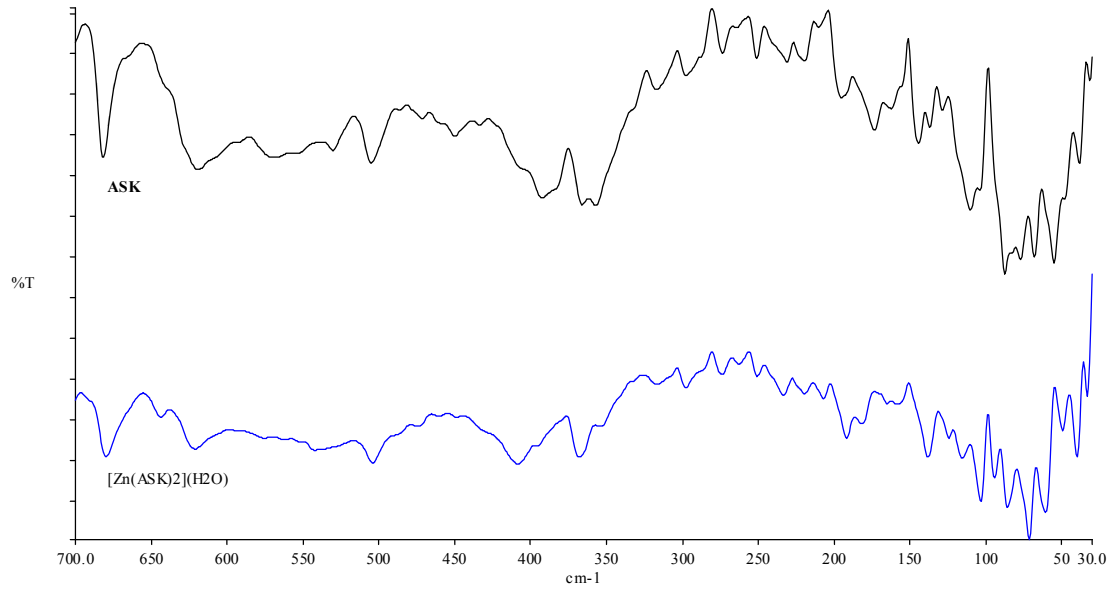
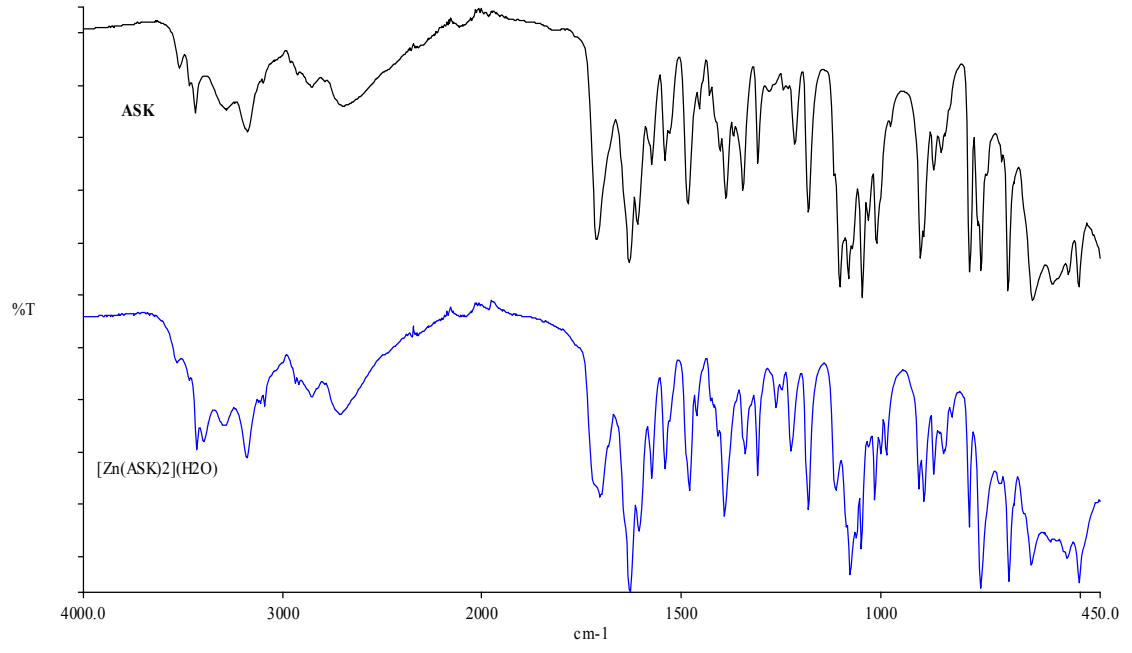
Şekil 4.12 [Zn(ASK)Cl₂]5H₂O Kompleksinin pH-Dağaboyu Diyagramı.



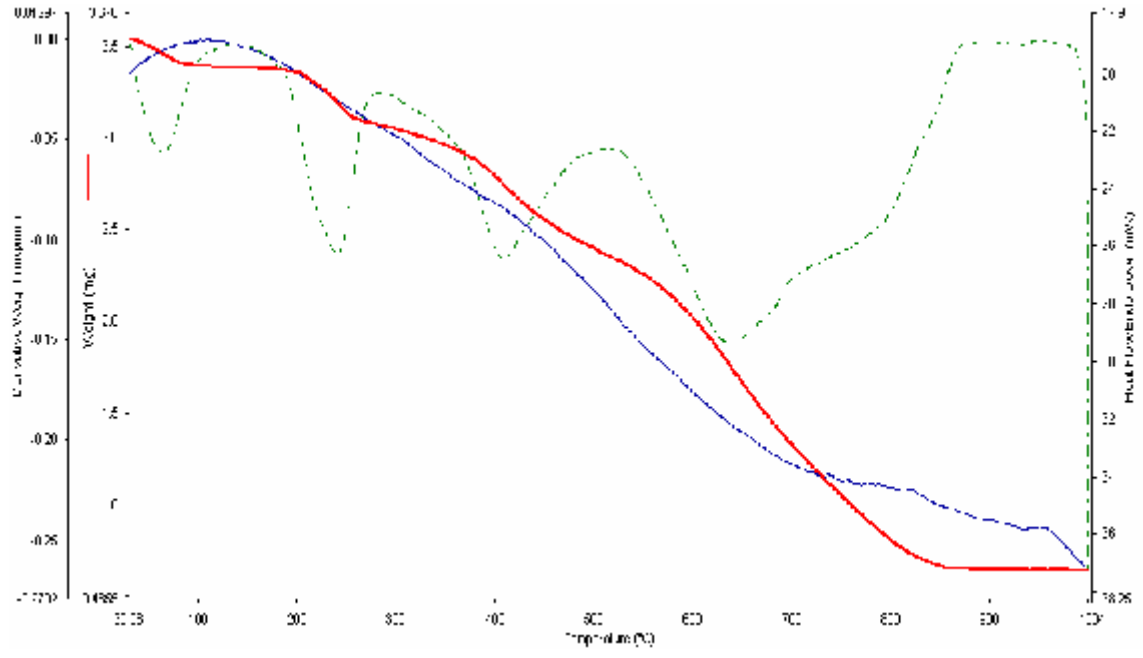
Şekil 4.13 [Zn(ASK)Cl₂]5H₂O Kompleksinin pH-Absorbans Diyagramı.



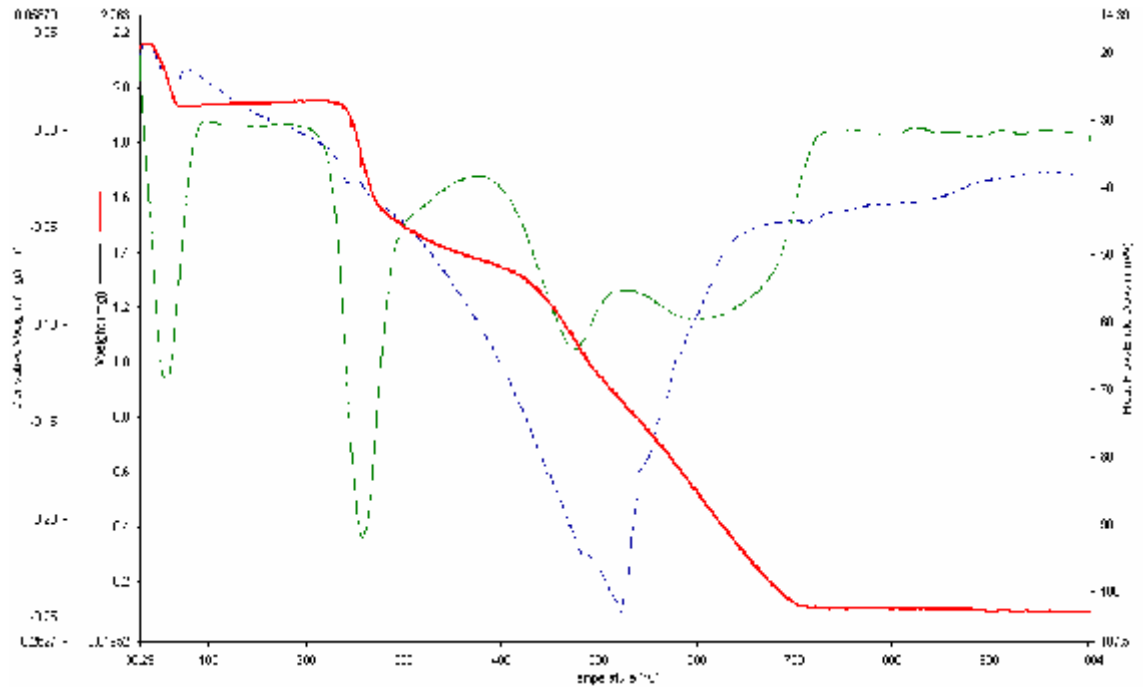
Şekil 4.14 $[\text{Zn}(\text{ASK})\text{Cl}_2]_5\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin FT-IR Spektrumları



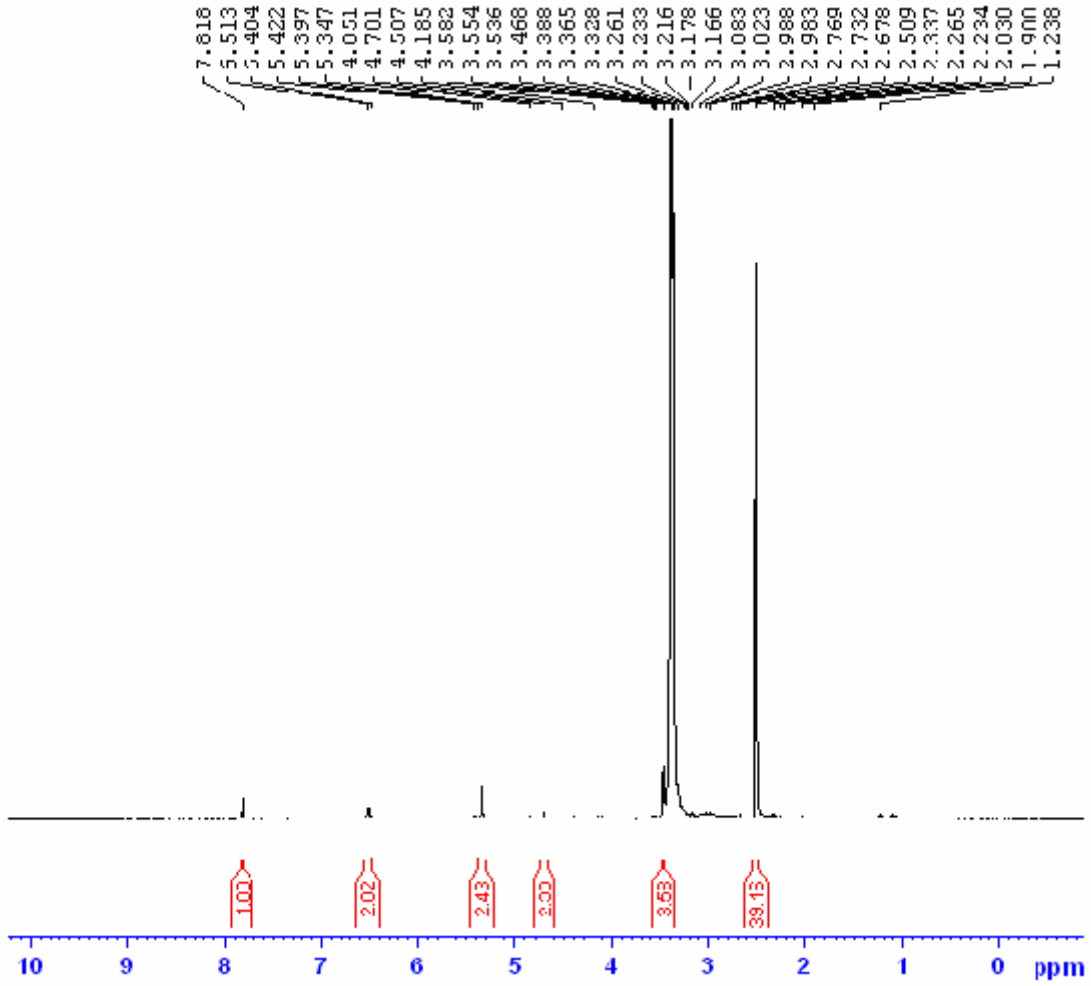
Şekil 4.15 $[\text{Zn}(\text{ASK})_2]\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin FT-IR Spektrumları



Şekil 4.16 [Zn(ASK)Cl₂]5H₂O Kompleksinin DTA-TG Eğrisi



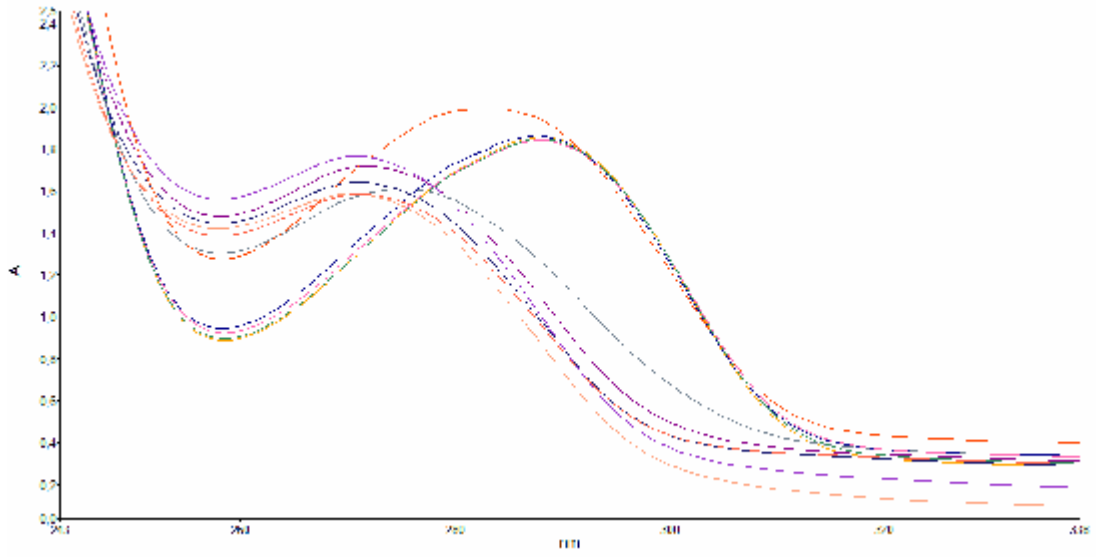
Şekil 4.17 [Zn(ASK)₂]Cl₂H₂O Kompleksinin DTA-TG Eğrisi



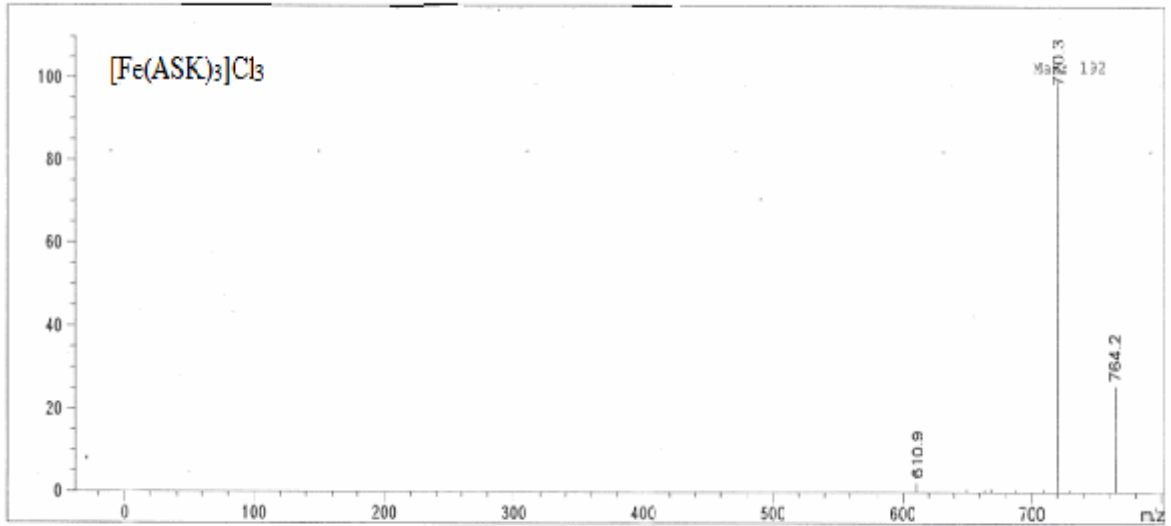
Şekil 4.18 [Zn(ASK)Cl₂]5H₂O Kompleksinin ¹H-NMR Spektrumu

4.2.1.3 Asiklovir Mononükleer Fe(III) Kompleksi

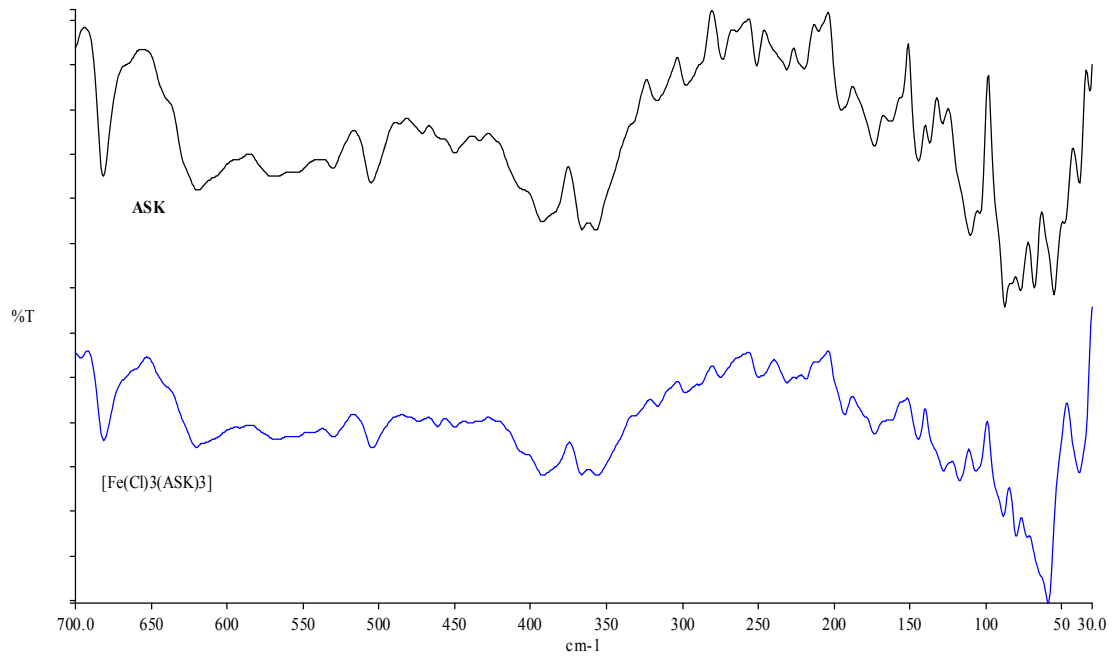
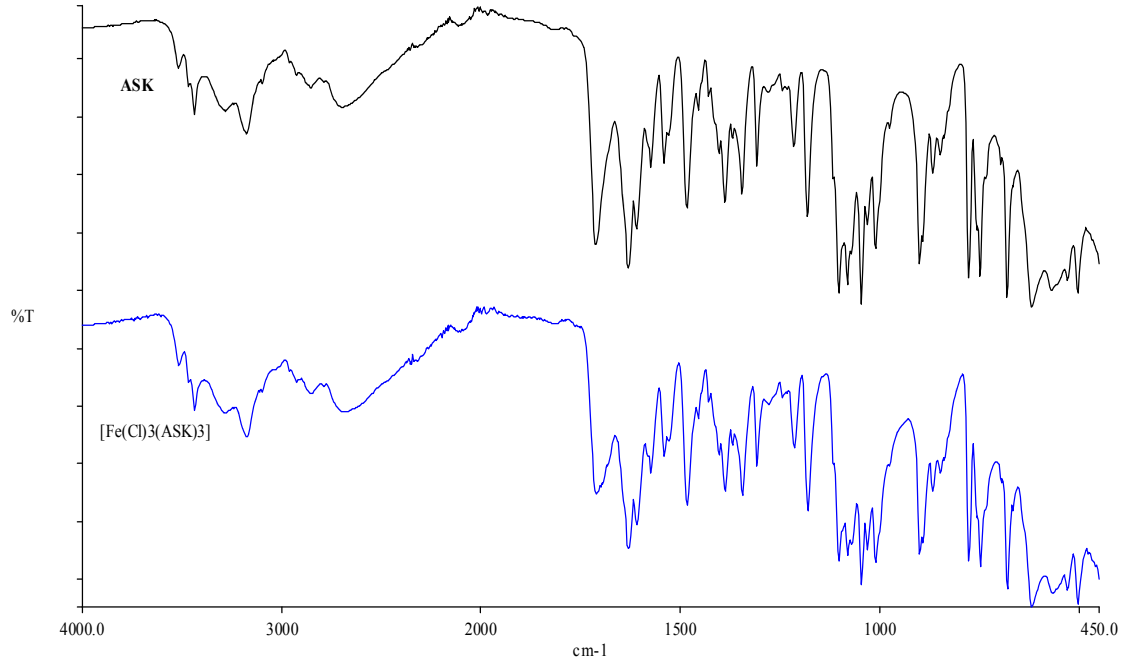
Asiklovir'in Fe(III) metal kompleksine ait UV-Vis spektrofotometrisinden alınan pH'ya bağlı [Fe(ASK)₃]Cl₃ kompleksinin; UV-Vis spektrumu Şekil 4.24'te, kütle spektrumu Şekil 4.25'te, FT-IR spektrumları Şekil 4.26 ve 4.27'de, DTA-TG, TG (kırmızı eğri)-DTG (mavi eğri) ve DTA (yeşil eğri) eğrileri Şekil 4.28'de verilmiştir.



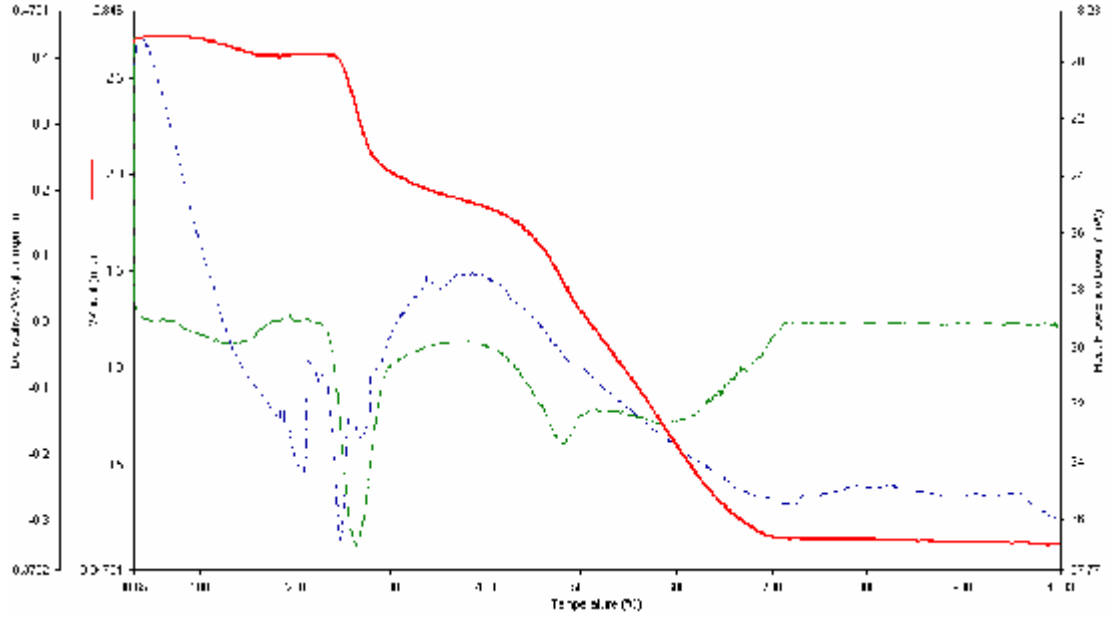
Şekil 4.19 $[\text{Fe}(\text{ASK})_3]\text{Cl}_3$ Kompleksinin Değişik pH (2-12)'lardaki UV-Vis Spektrumu



Şekil 4.20 $[\text{Fe}(\text{ASK})_3]\text{Cl}_3$ Kompleksinin Kütle Spektrumu



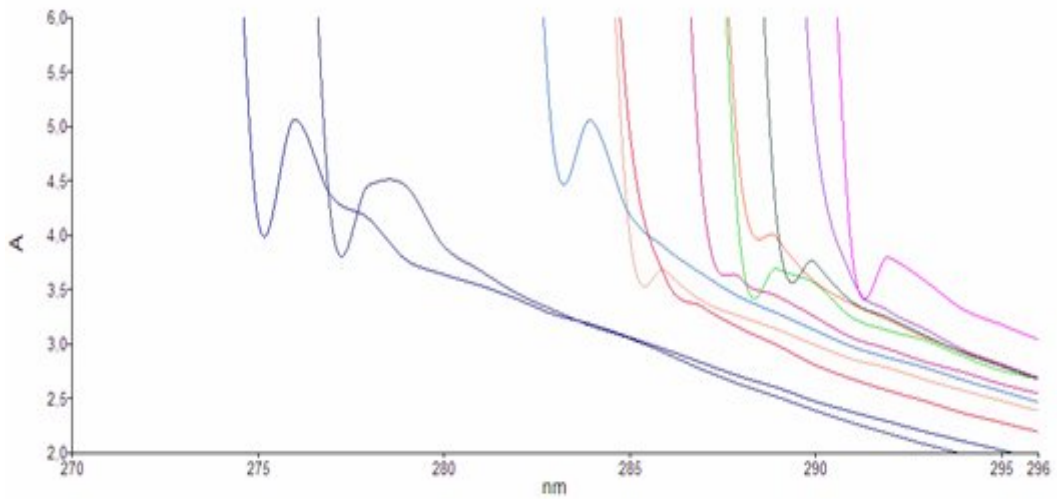
Şekil 4.21 [Fe(ASK)₃]Cl₃ Kompleksinin FT-IR Spektrumları



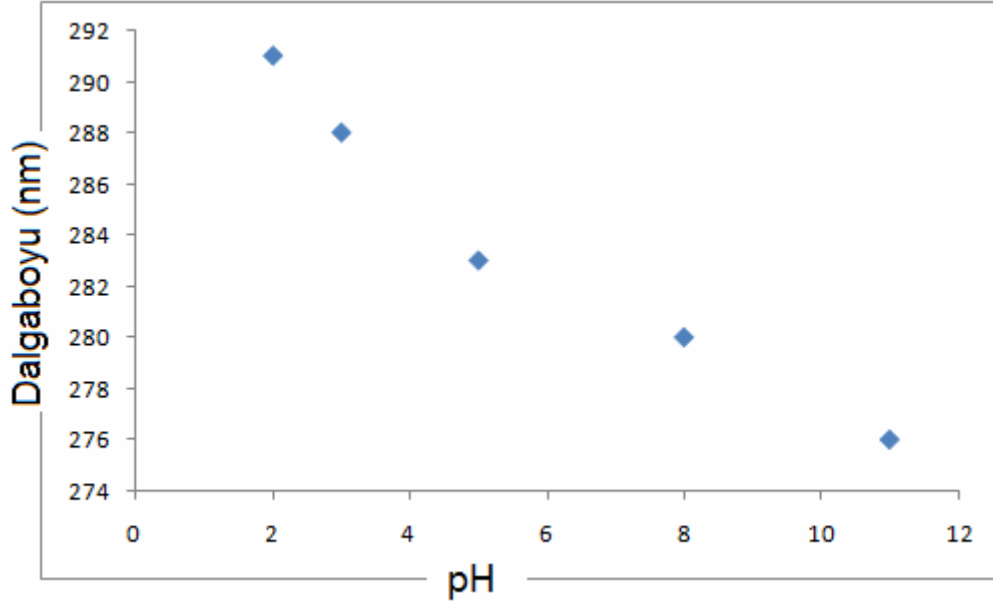
Şekil 4.22 [Fe(ASK)₃]Cl₃ Kompleksinin DTA-TG Eğrisi

4.2.1.4 Asiklovir Mononükleer Ru(III) Kompleksi

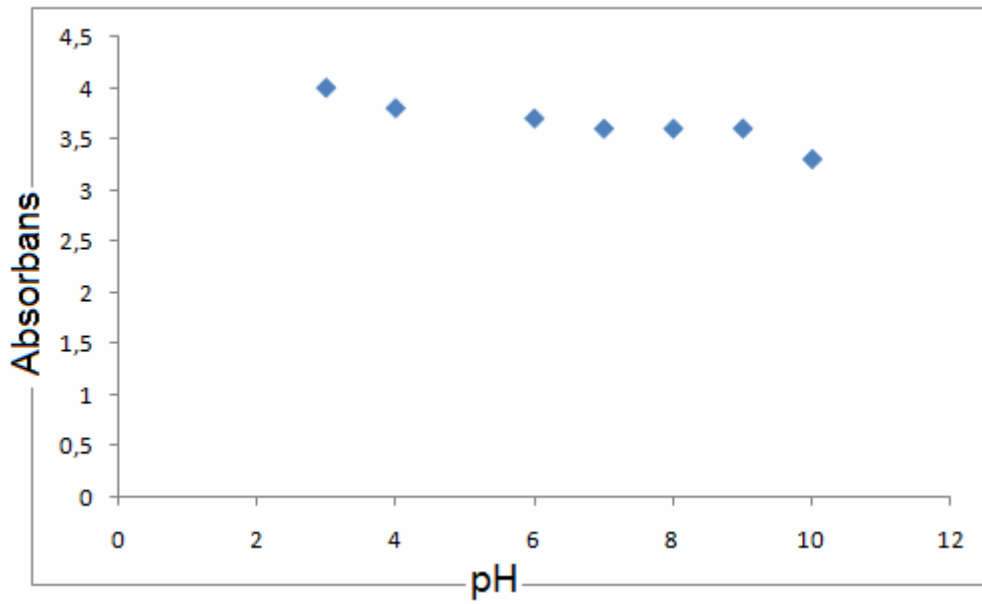
Asiklovir'in Ru(III) metal kompleksine ait UV-Vis spektrofotometrisinden alınan pH'ya bağlı [Ru(ASK₂)Cl₂]Cl₃H₂O kompleksinin; UV-Vis spektrumu Şekil 4.29'te, pH-Dalgaboyu diyagramı ve pH-Absorbans diyagramı Şekil 4.30 ve 4.31'de, FT-IR spektrumları Şekil 4.32 ve 4.33'de, DTA-TG, TG (kırmızı eğri)-DTG (mavi eğri) ve DTA (yeşil eğri) eğrileri Şekil 4.34'te verilmiştir.



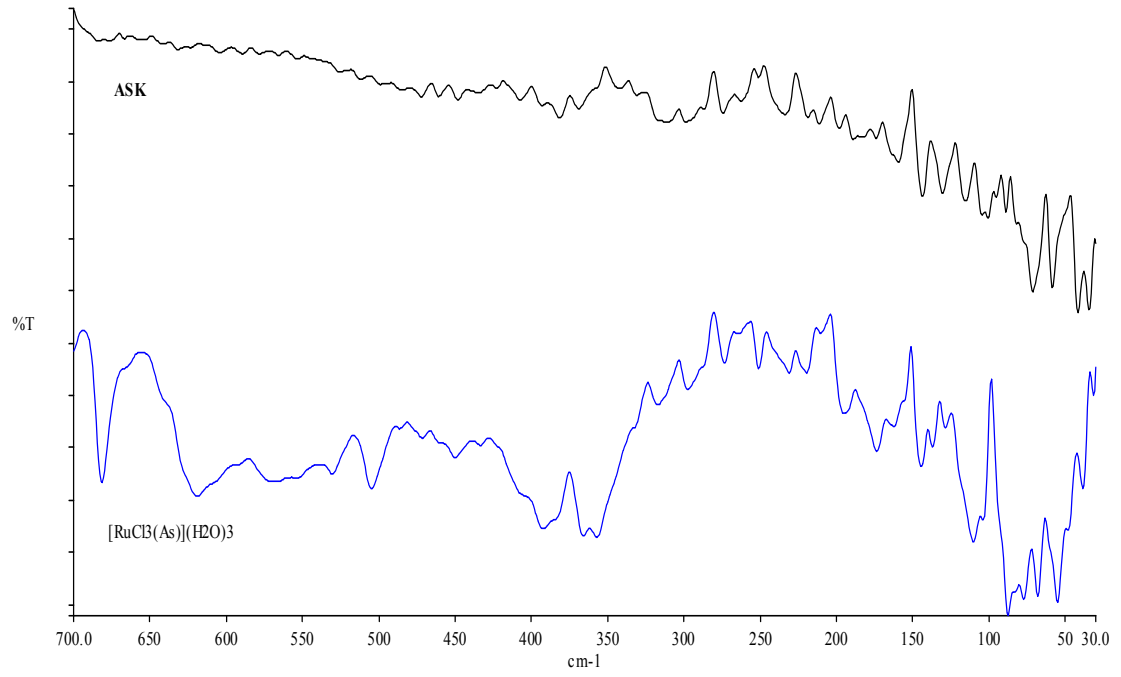
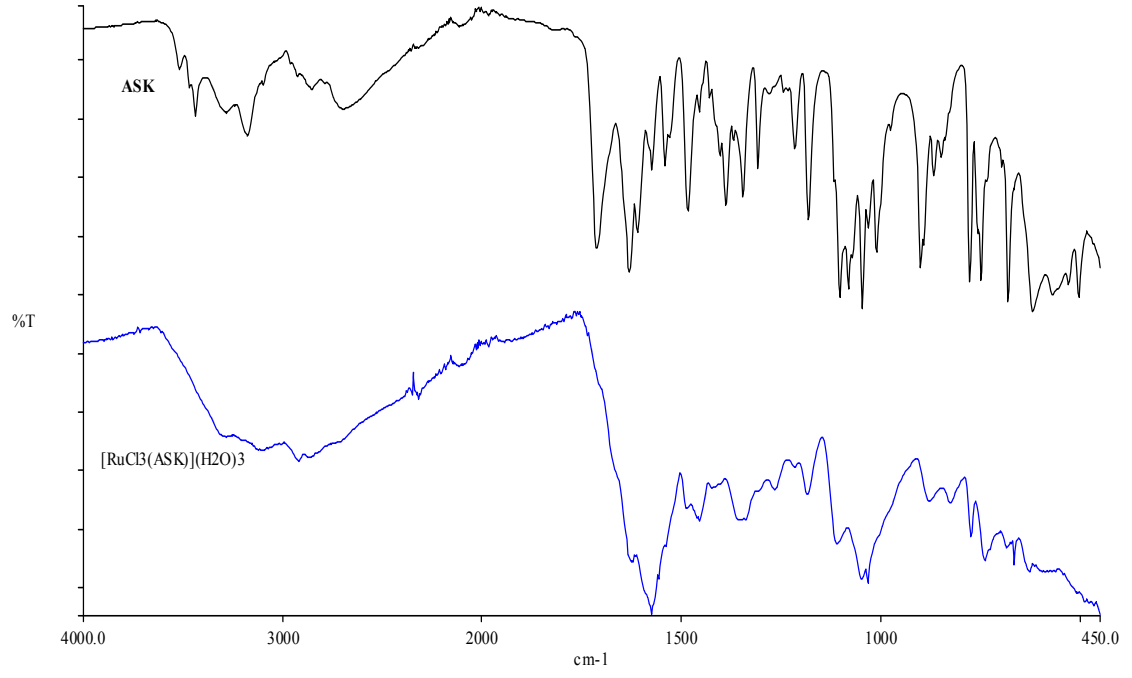
Şekil 4.23 [Ru(ASK₂)Cl₂]Cl₃H₂O Kompleksinin Değişik pH (2-12)'lardaki UV-Vis Spektrumu



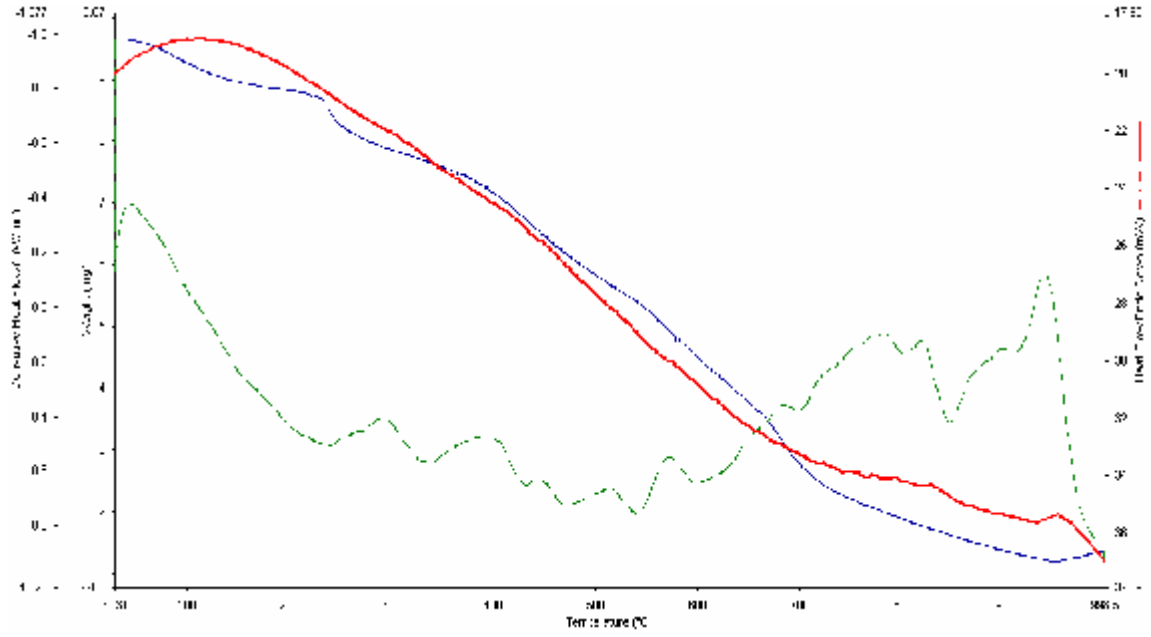
Şekil 4.24 [Ru(ASK₂)Cl₂]Cl₃H₂O Kompleksinin pH-Dalgaboyu Diyagramı



Şekil 4.25 [Ru(ASK₂)Cl₂]Cl₃H₂O Kompleksinin pH-Absorbans Diyagramı



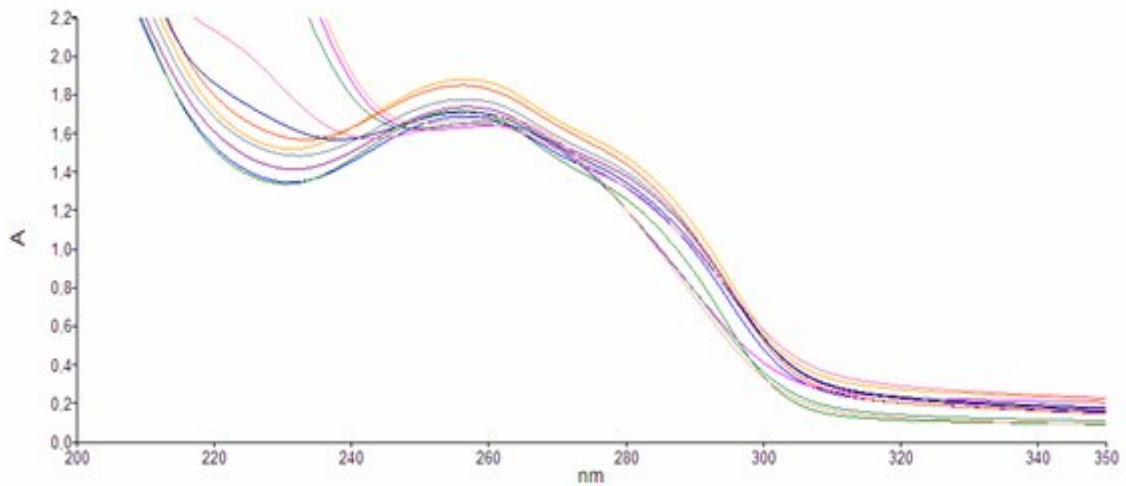
Şekil 4.26 $[\text{Ru}(\text{ASK}_2)\text{Cl}_2]\text{Cl}3\text{H}_2\text{O}$ Kompleksinin FT-IR Spektrumları



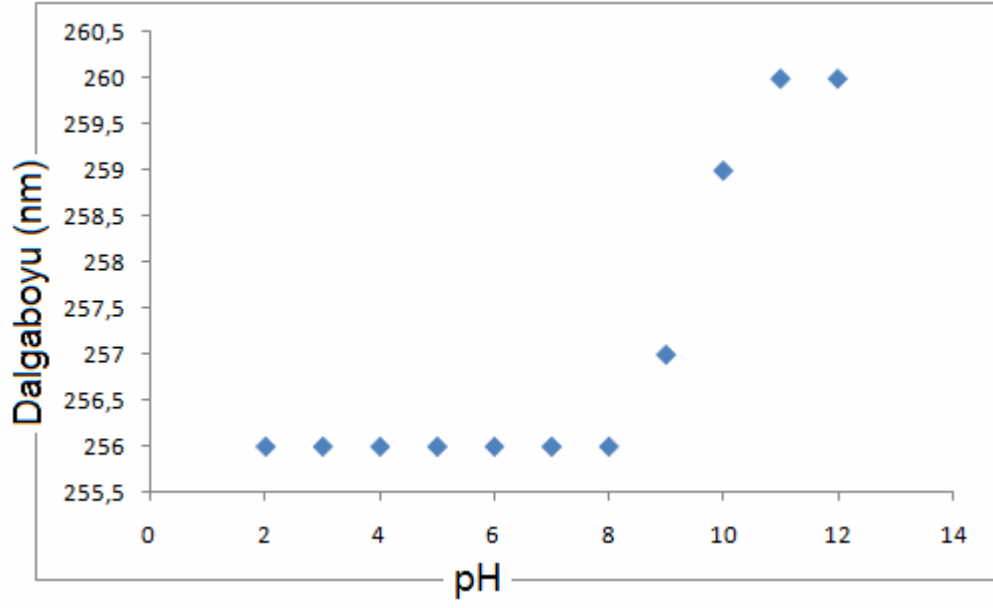
Şekil 4.27 [Ru(ASK₂)Cl₂]Cl₃H₂O Kompleksinin DTA-TG Eğrisi

4.2.1.5 Asiklovir Mononükleer Pt(II) Kompleksi

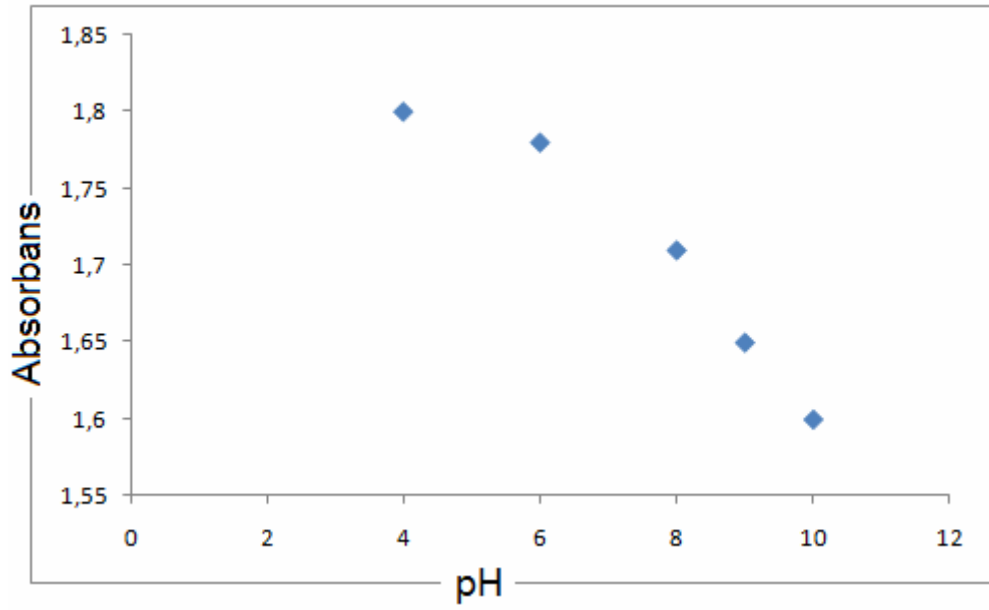
Asiklovir'in $K_2[Pt(ASK)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ metal kompleksine ait UV-Vis spektrofotometrisinden alınan pH'ya bağlı; UV-Vis spektrumu Şekil 4.35'te, pH-Dalgaboyu diyagramı ve pH-Absorbans diyagramı Şekil 4.36 ve 4.37'de, FT-IR spektrumları Şekil 4.38- 4.41'de, DTA-TG, TG (kırmızı eğri)-DTG (mavi eğri) ve DTA (yeşil eğri) eğrileri Şekil 4.42 ve 4.43'te, ¹H-NMR Spektrumu Şekil 4.44'te verilmiştir.



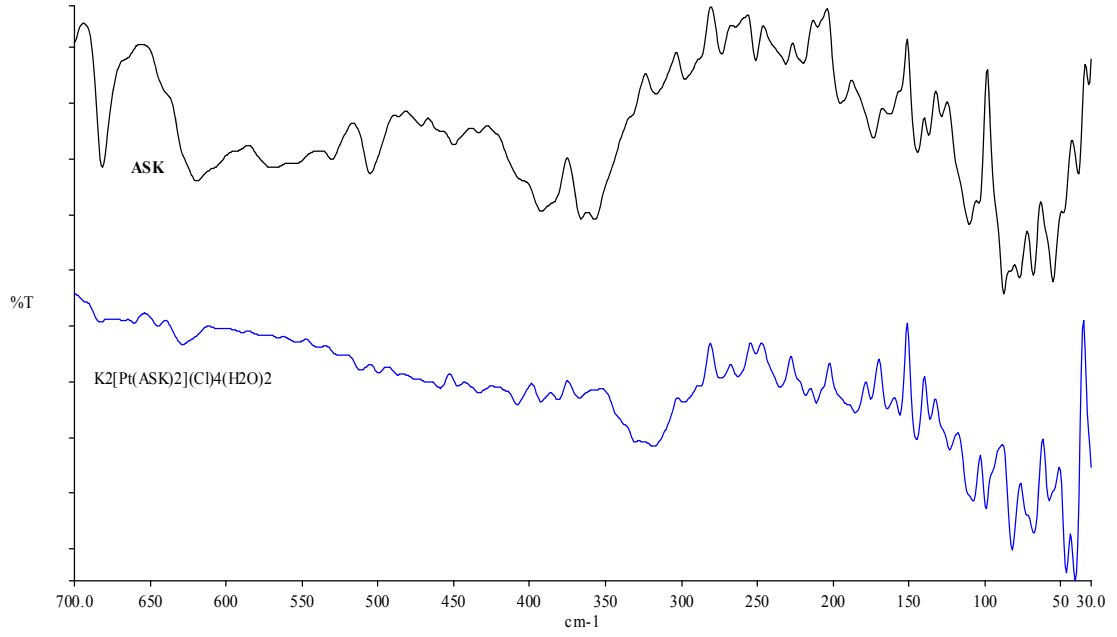
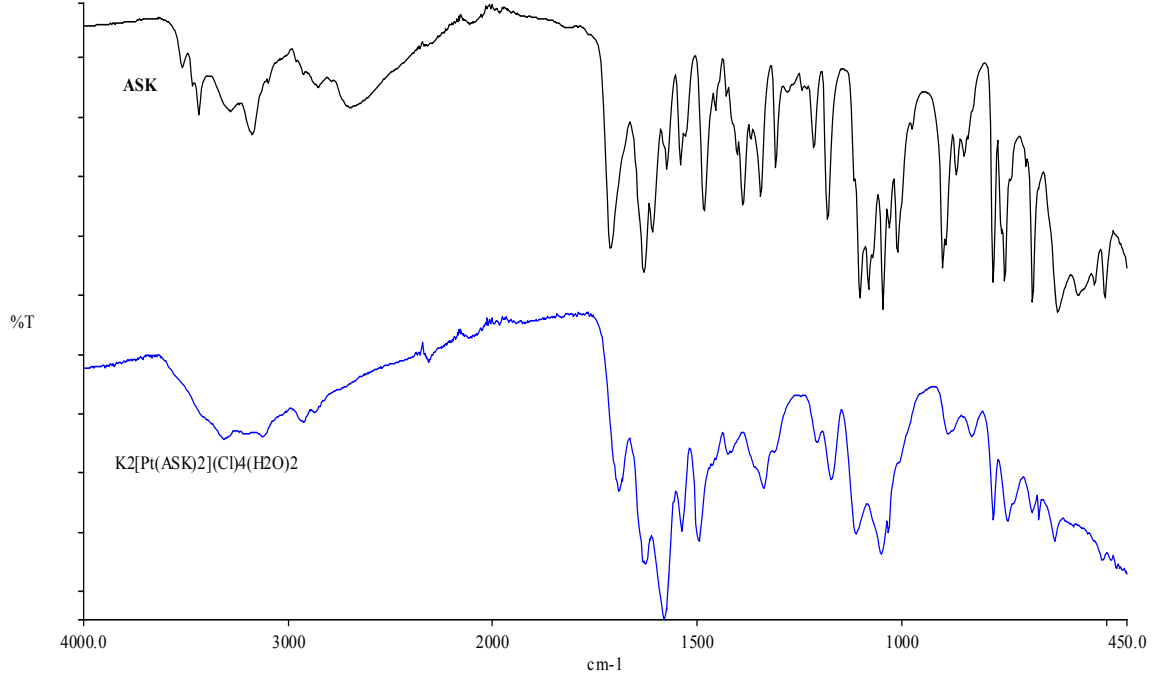
Şekil 4.28 $K_2[Pt(ASK)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ Kompleksinin Değişik pH (2-12)'lardaki UV-Vis Spektrumu



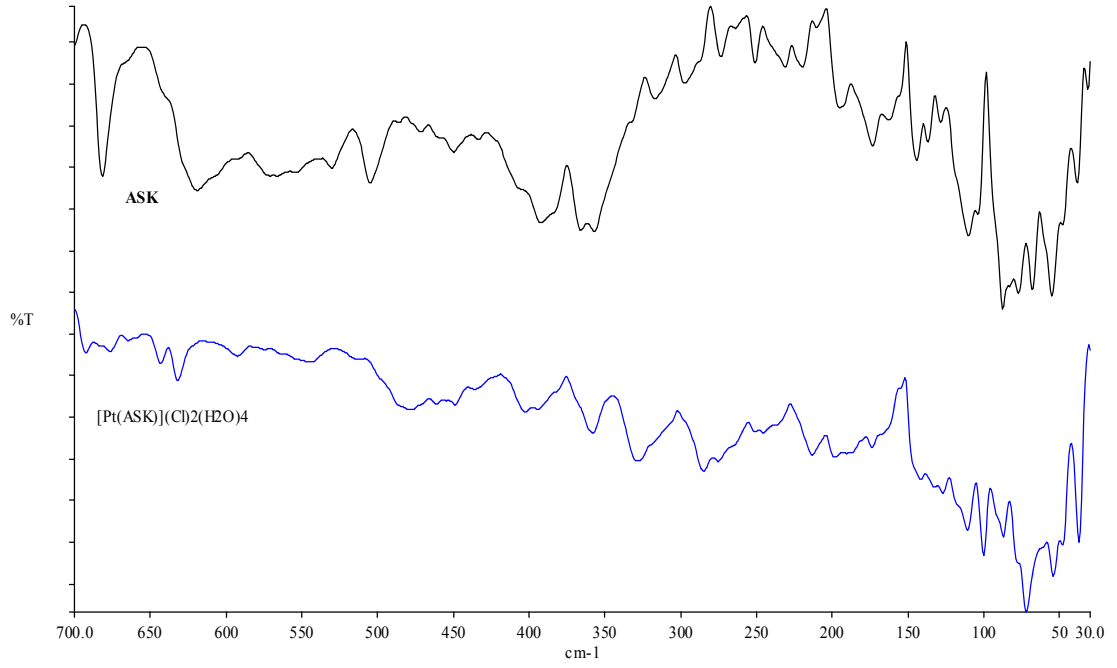
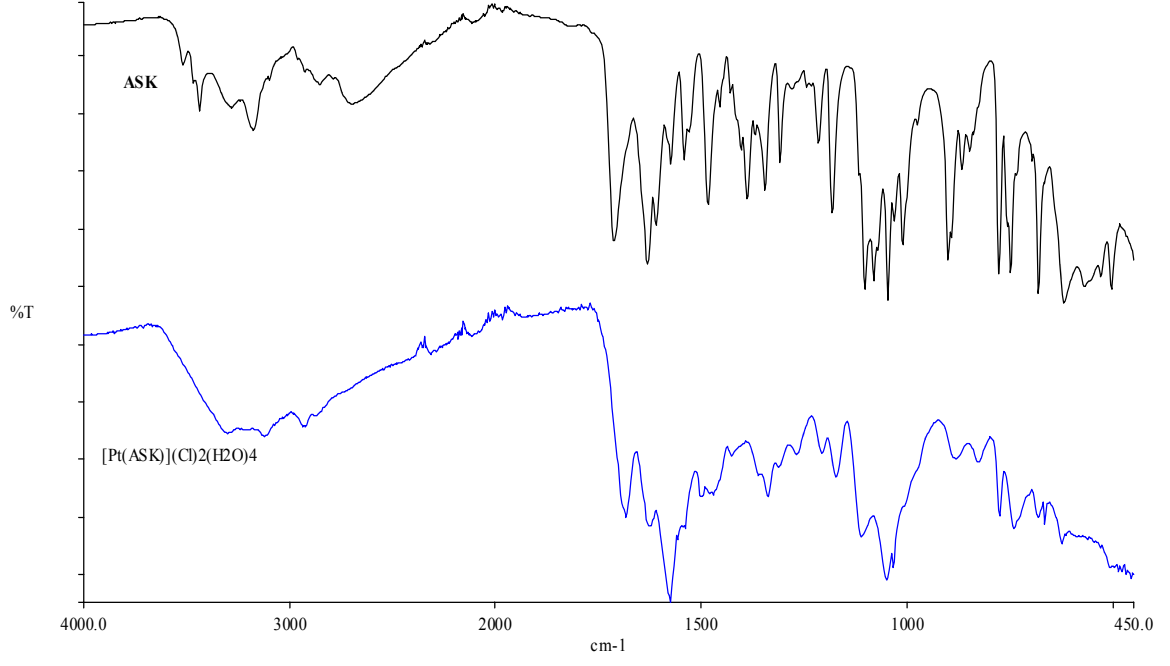
Şekil 4.29 $K_2[Pt(ASK)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ Kompleksinin pH-Dalgaboyu Diyagramı



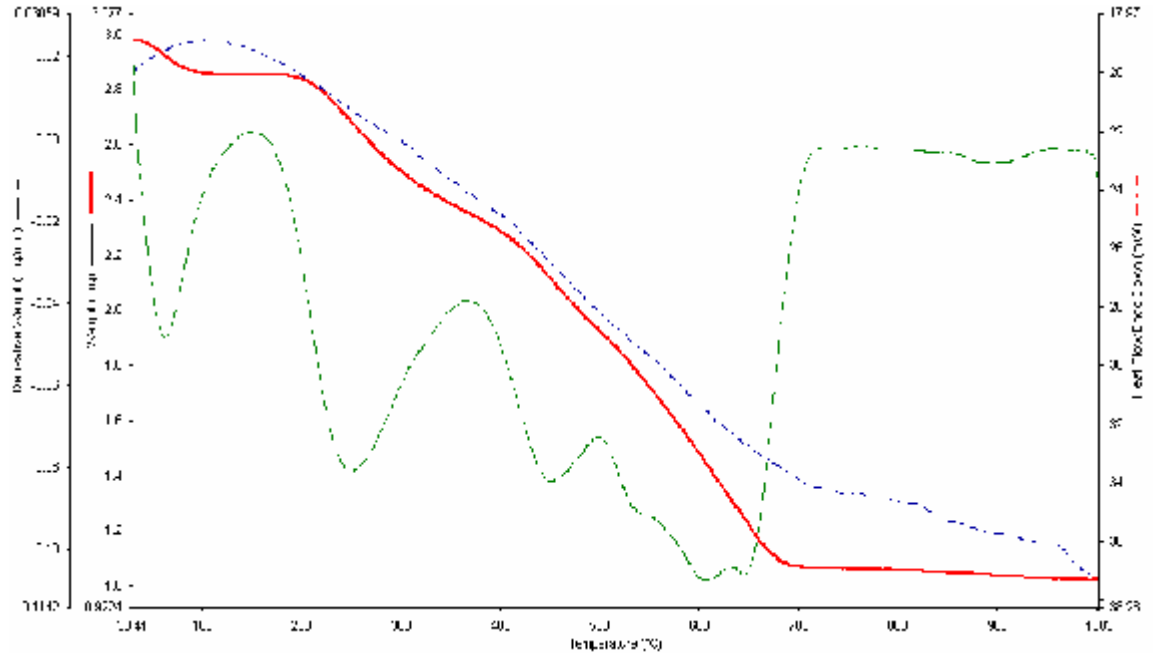
Şekil 4.30 $K_2[Pt(ASK)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ Kompleksinin pH-Absorbans Diyagramı



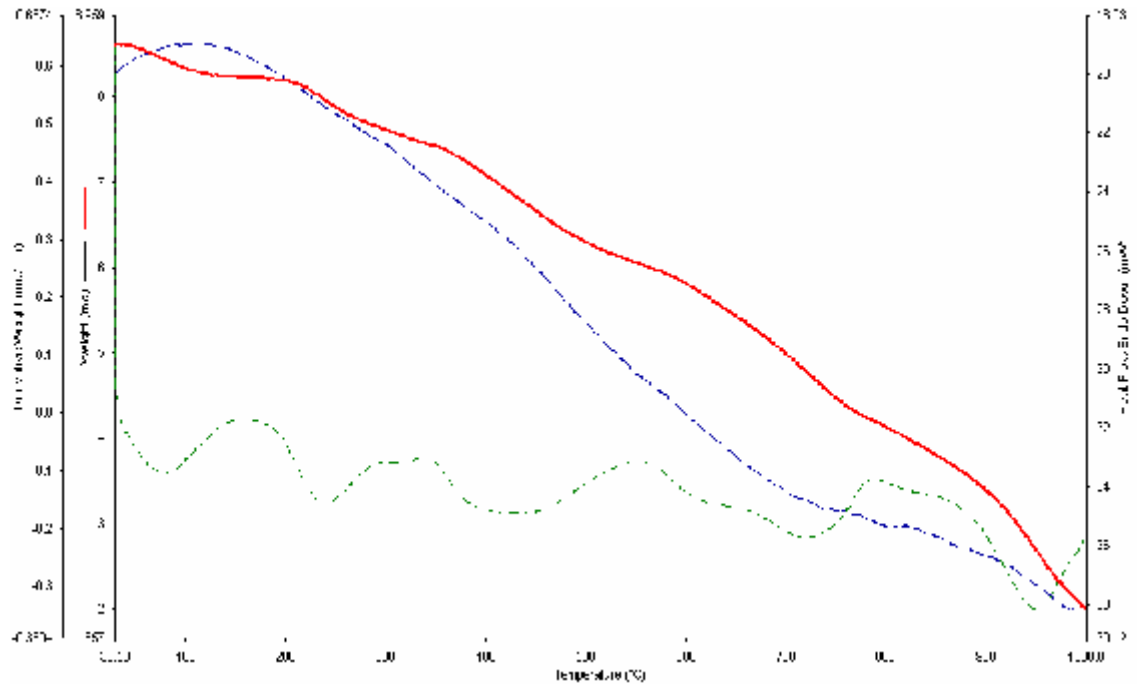
Şekil 4.31 K₂[Pt(ASK)₂]Cl₂H₂O Kompleksinin FT-IR Spektrumları



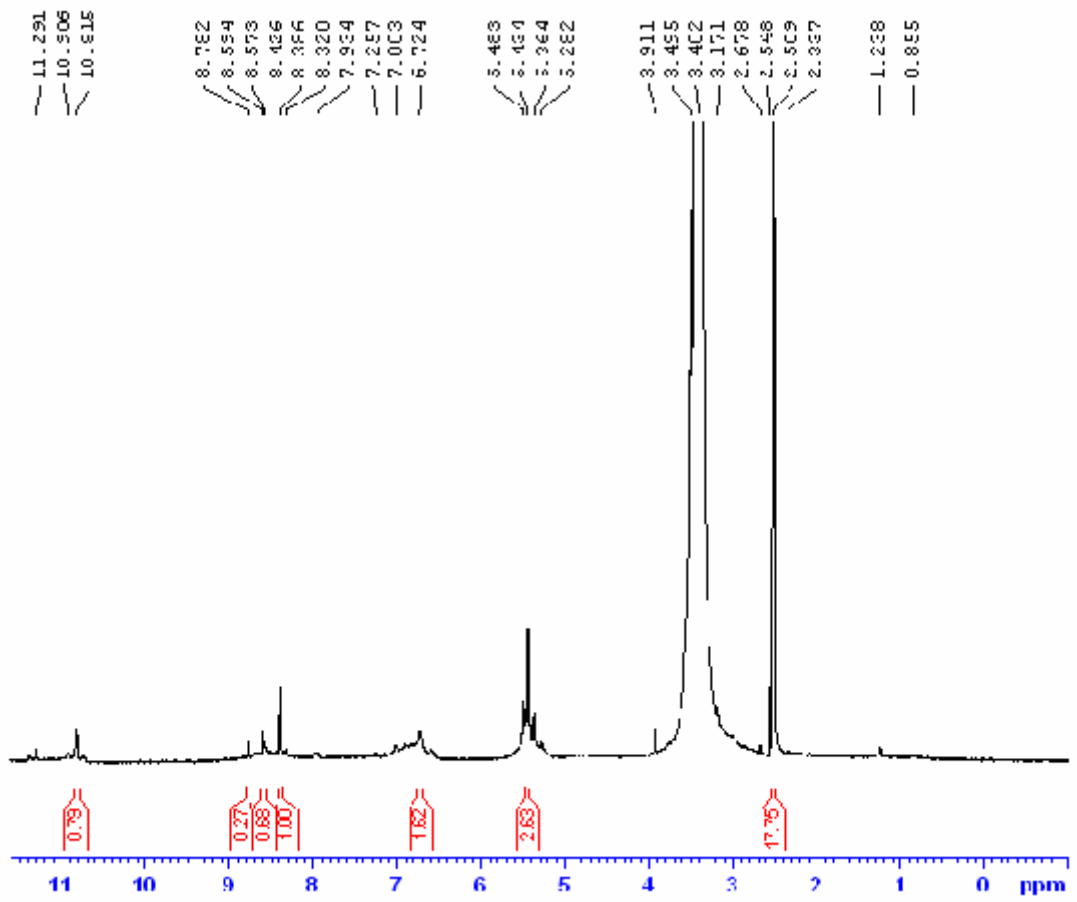
Şekil 4.32 [Pt(ASK)Cl₂]₂4H₂O Kompleksinin FT-IR Spektrumları



Şekil 4.33 $K_2[Pt(ASK)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ Kompleksinin DTA-TG Eğrisi



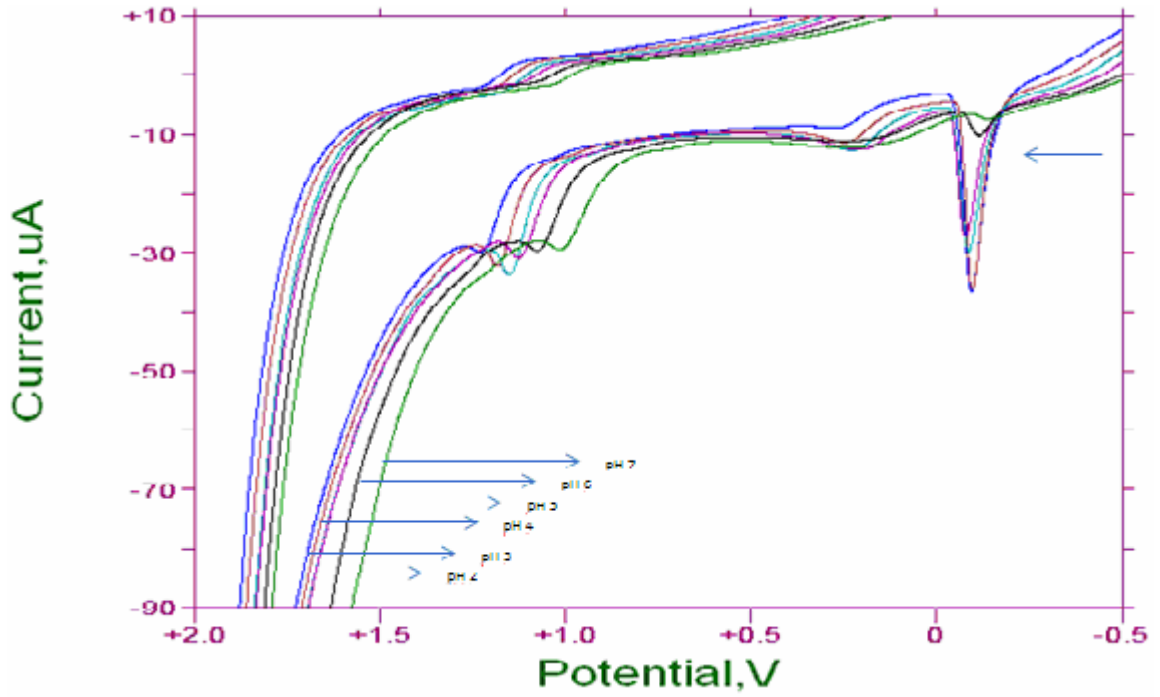
Şekil 4.34 $[Pt(ASK)Cl_2] \cdot 4H_2O$ Kompleksinin DTA-TG Eğrisi



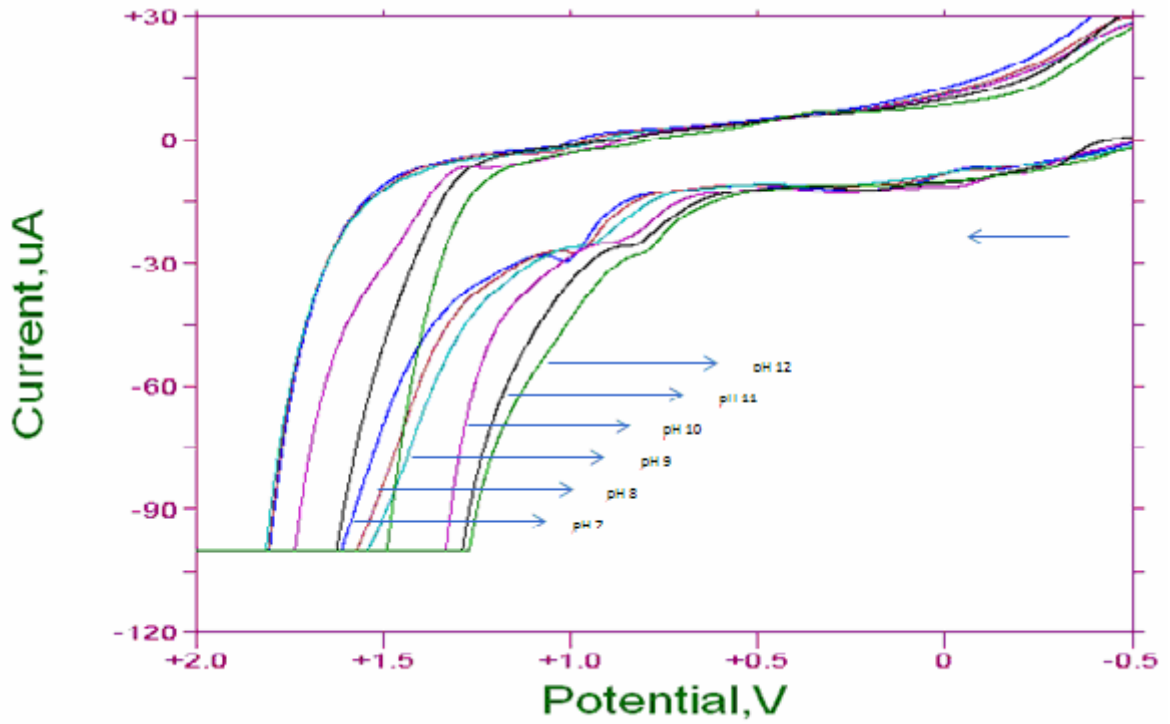
Şekil 4.35 $K_2[Pt(ASK)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ Kompleksinin 1H -NMR Spektrumu

4.3 Komplekslere Ait Elektrokimyasal Bulgular

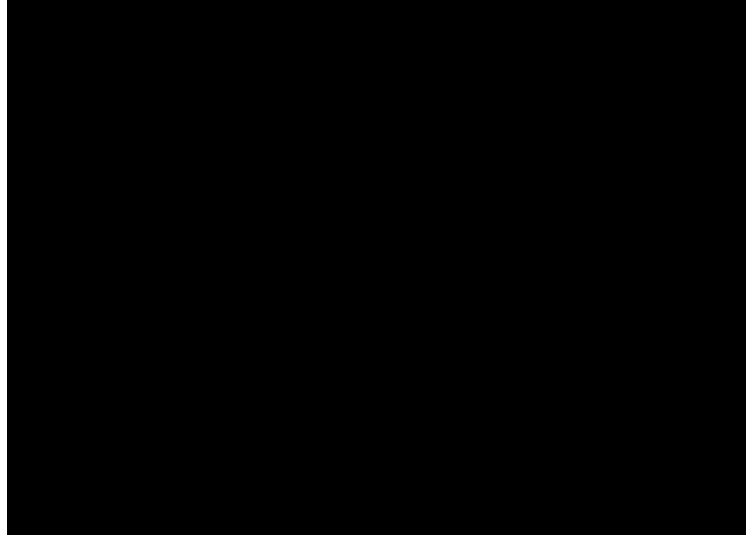
Komplekslere ait elektrokimyasal voltamogramlar ve grafikler aşağıda verilmiştir.



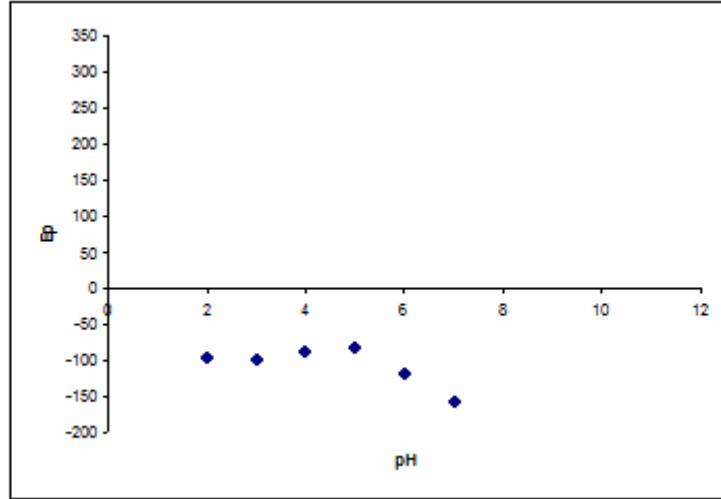
Şekil 4.36 [Cu(ASK)Cl₂] Kompleksinin pH 2-7 Arası Dönüşümlü Voltamogramları



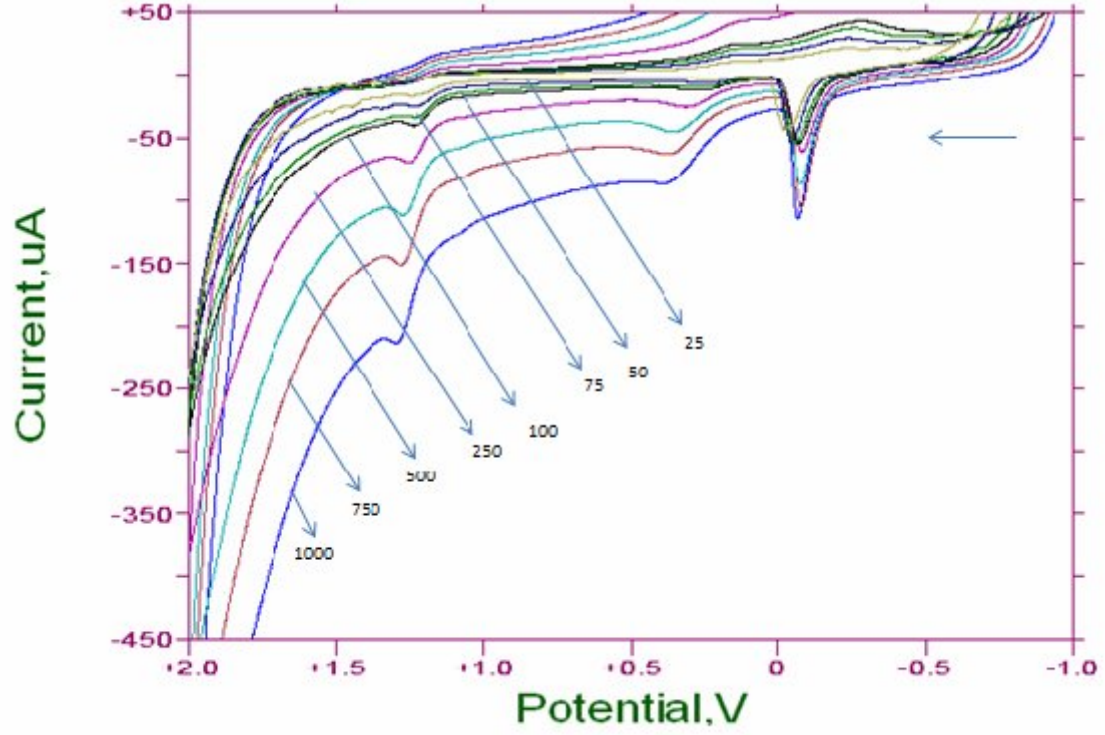
Şekil 4.37 [Cu(ASK)Cl₂] Kompleksinin pH 7-12 Arası Dönüşümlü Voltamogramları



Şekil 4.38 [Cu(ASK)Cl₂] Kompleksinin pH-ip Diyagramı



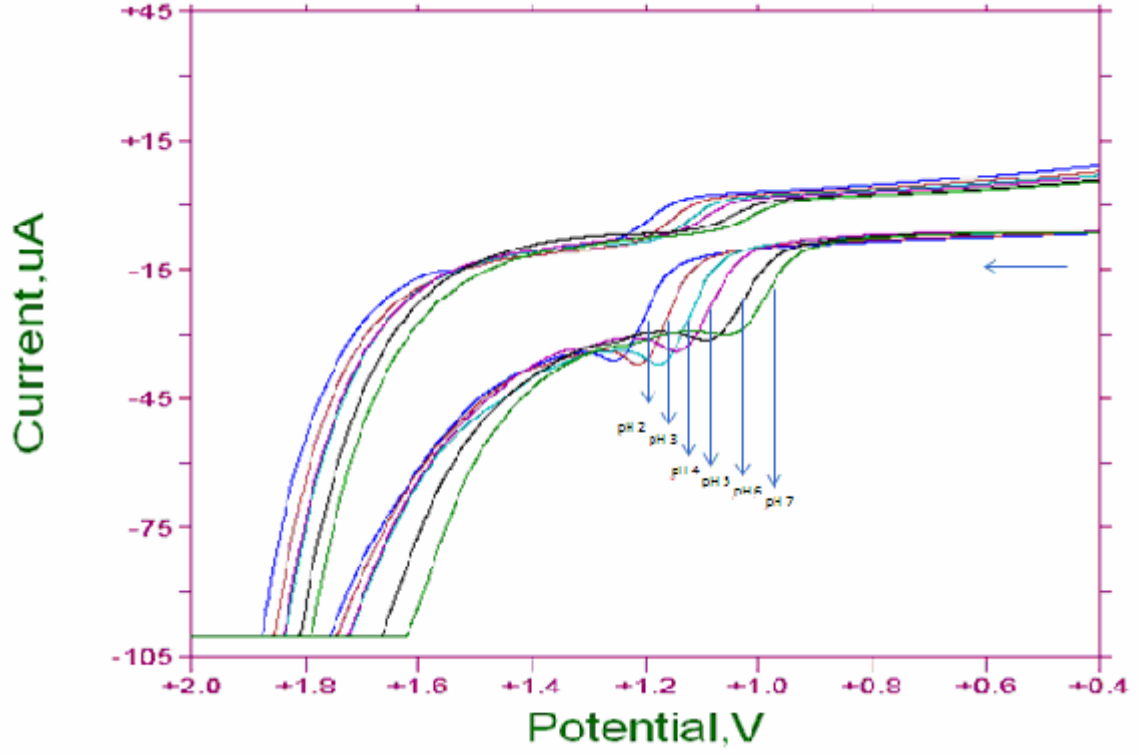
Şekil 4.39 [Cu(ASK)Cl₂] Kompleksinin pH-Ep Diyagramı



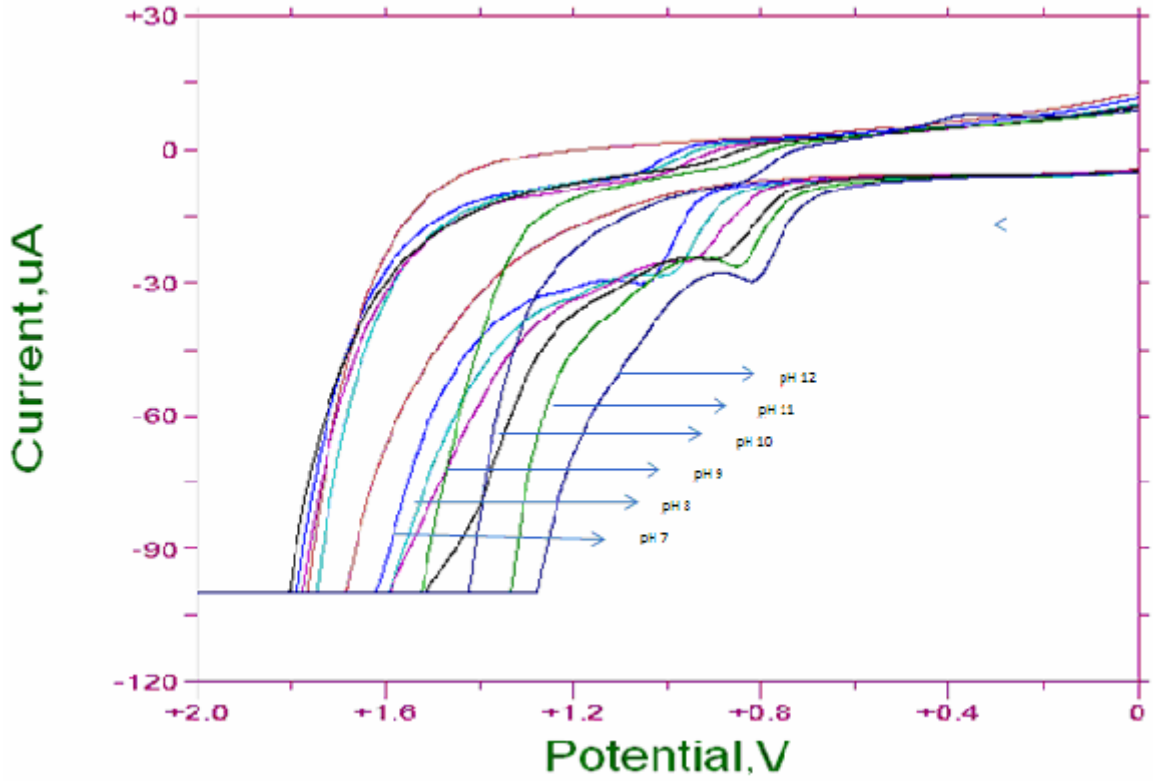
Şekil 4.40 [Cu(ASK)Cl₂] Kompleksinin Hız Taraması Voltamogramları

Çizelge 4.5 [Cu(ASK)Cl₂] Kompleksinin Bazı Elektrokimyasal Verileri

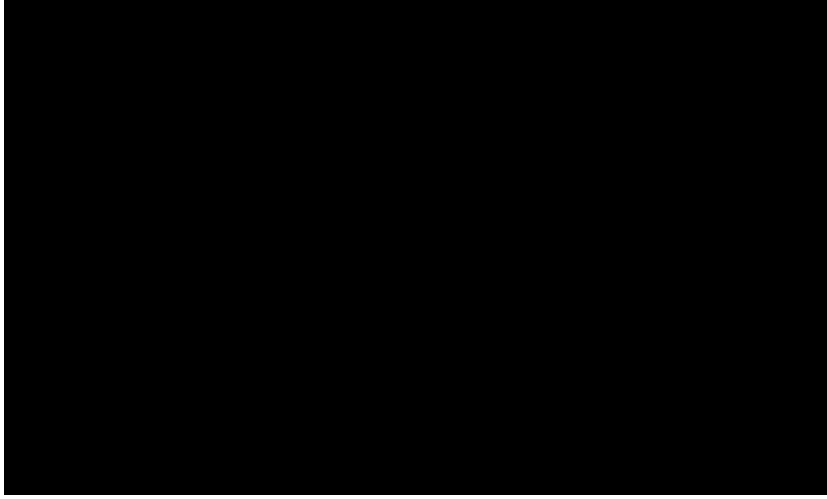
pH	*E _{pa} (mV)	*E _{pc} (mV)	E _{1/2} (mV)	ΔE _p (mV)	E _{pc} /E _{pa}
2	1253	1132	1192,5	121	0,9
3	1212	1091	1151,5	121	0,9
4	1296	1064	1180	232	0,82
5	1143	1028	1085,5	115	0,89
6	1093	990	1041,5	103	0,9
7	1055	945	1000	110	0,89
8	1010	905	957,5	105	0,89
9	959	880	919,5	79	0,91
10	903	800	851,5	103	0,88
11	854	755	804,5	99	0,88
12	820	715	767,5	105	0,87



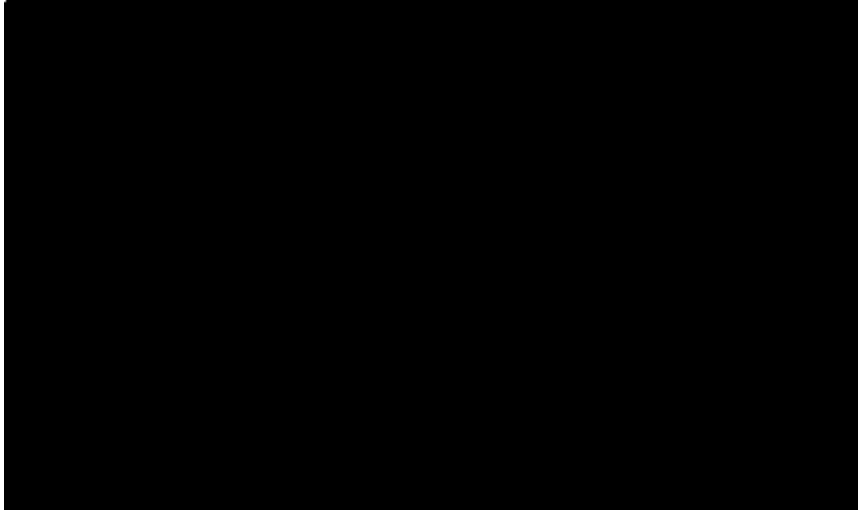
Şekil 4.41 $[\text{Fe}(\text{ASK})_3]\text{Cl}_3$ Kompleksinin pH 2-7 Arası Dönüşümlü Voltamogramları



Şekil 4.42 $[\text{Fe}(\text{ASK})_3]\text{Cl}_3$ Kompleksinin pH 7-12 Arası Dönüşümlü Voltamogramları



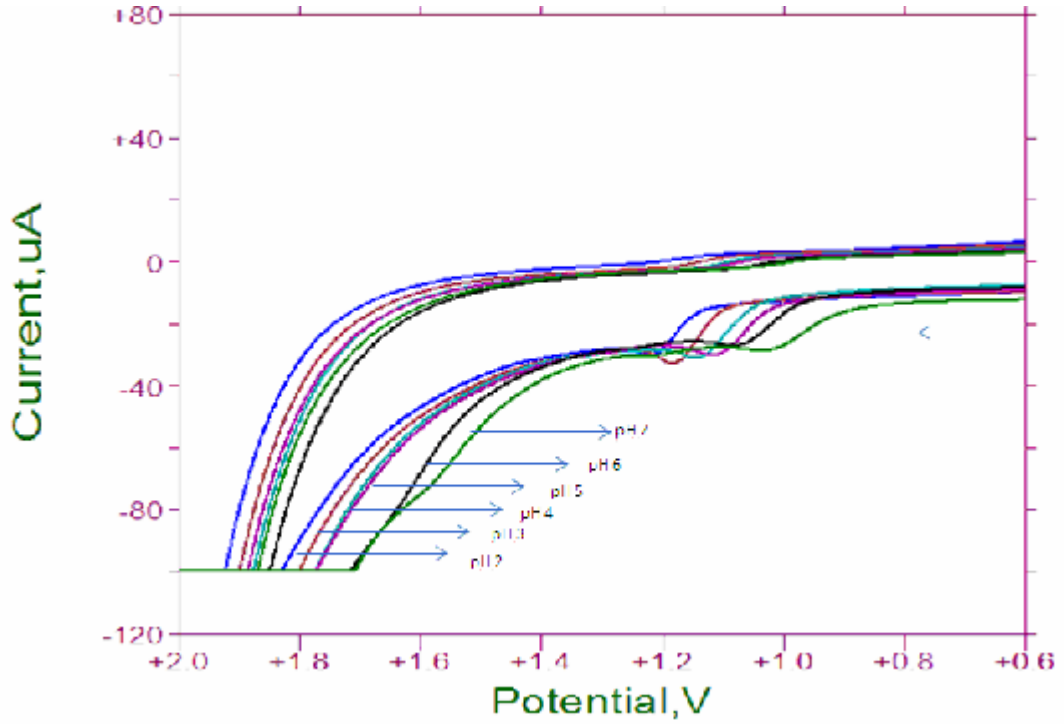
Şekil 4.43 $[\text{Fe}(\text{ASK})_3]\text{Cl}_3$ Kompleksinin pH-ip Diyagramı



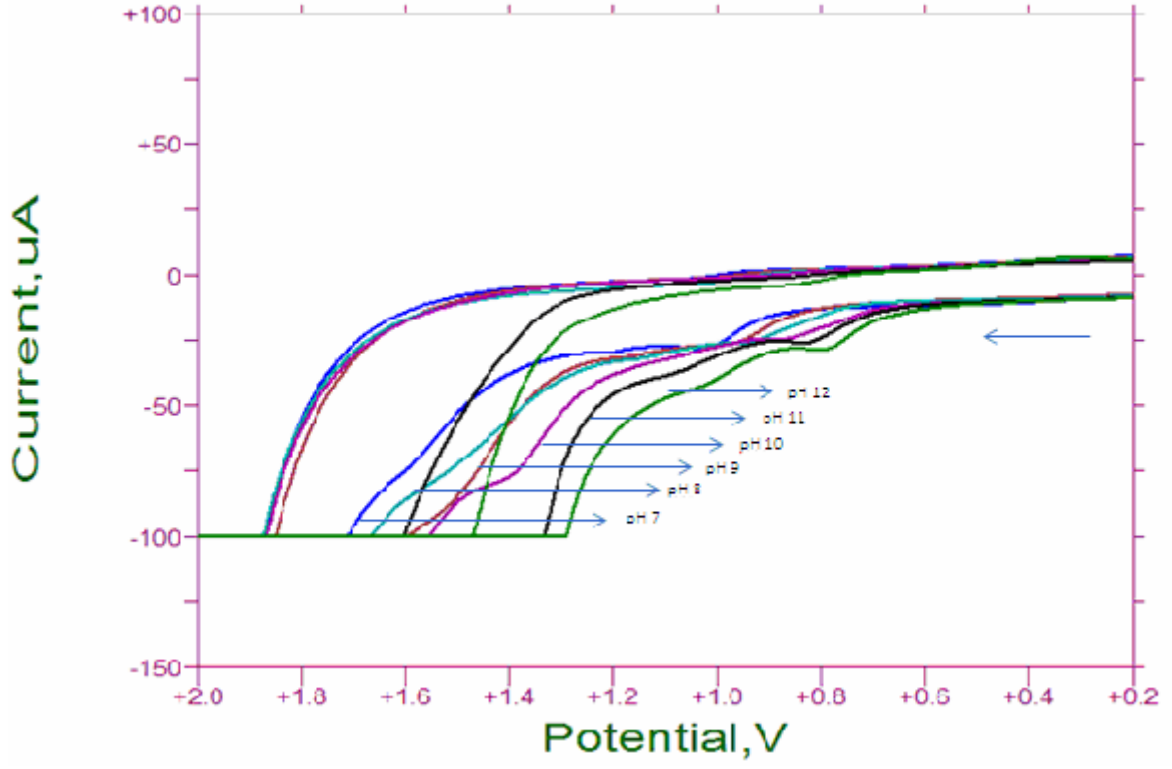
Şekil 4.44 $[\text{Fe}(\text{ASK})_3]\text{Cl}_3$ Kompleksinin pH-Ep Diyagramı

Çizelge 4.6 [Fe(ASK)₃]Cl₃ Kompleksinin Bazı Elektrokimyasal Verileri

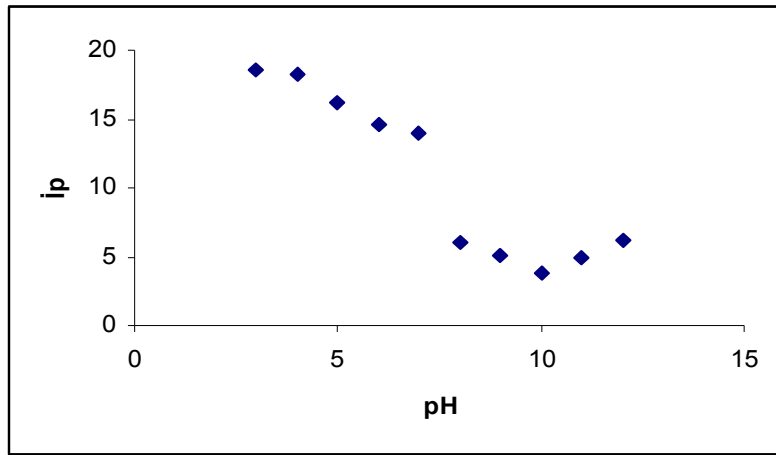
pH	*E _{pa} (mV)	*E _{pc} (mV)	E _{1/2} (mV)	ΔE _p (mV)	E _{pc} /E _{pa}
2	1253	1132	1192,5	121	0,9
3	1212	1091	1151,5	121	0,9
4	1296	1064	1180	232	0,82
5	1143	1028	1085,5	115	0,89
6	1093	990	1041,5	103	0,9
7	1055	945	1000	110	0,89
8	1010	905	957,5	105	0,89
9	959	880	919,5	79	0,91
10	903	800	851,5	103	0,88
11	854	755	804,5	99	0,88
12	820	715	767,5	105	0,87



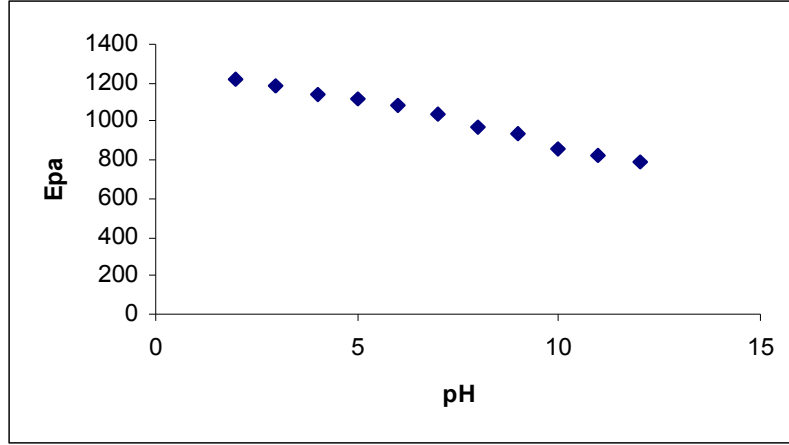
Şekil 4.45 [Zn(ASK)₂]Cl₂.H₂O Kompleksinin pH 2-7 Arası Dönüşümlü Voltamogramları



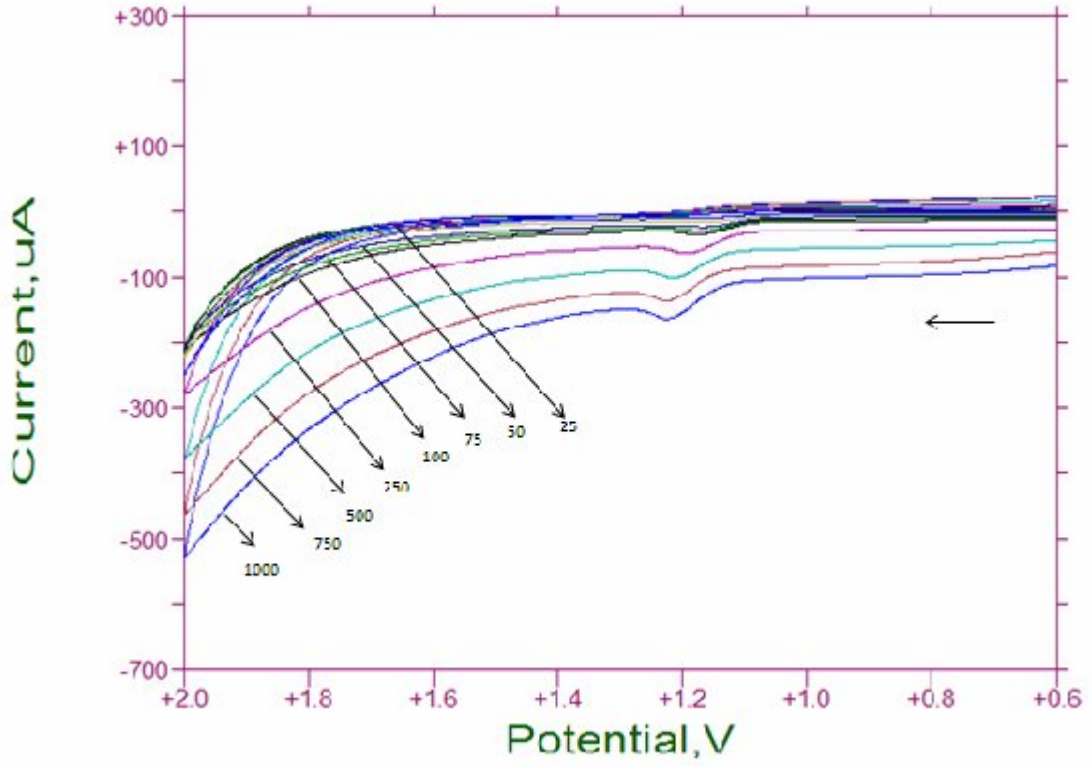
Şekil 4.46 [Zn(ASK)₂]Cl₂·H₂O Kompleksinin pH 7-12 Arası Dönüşümlü Voltamogramları



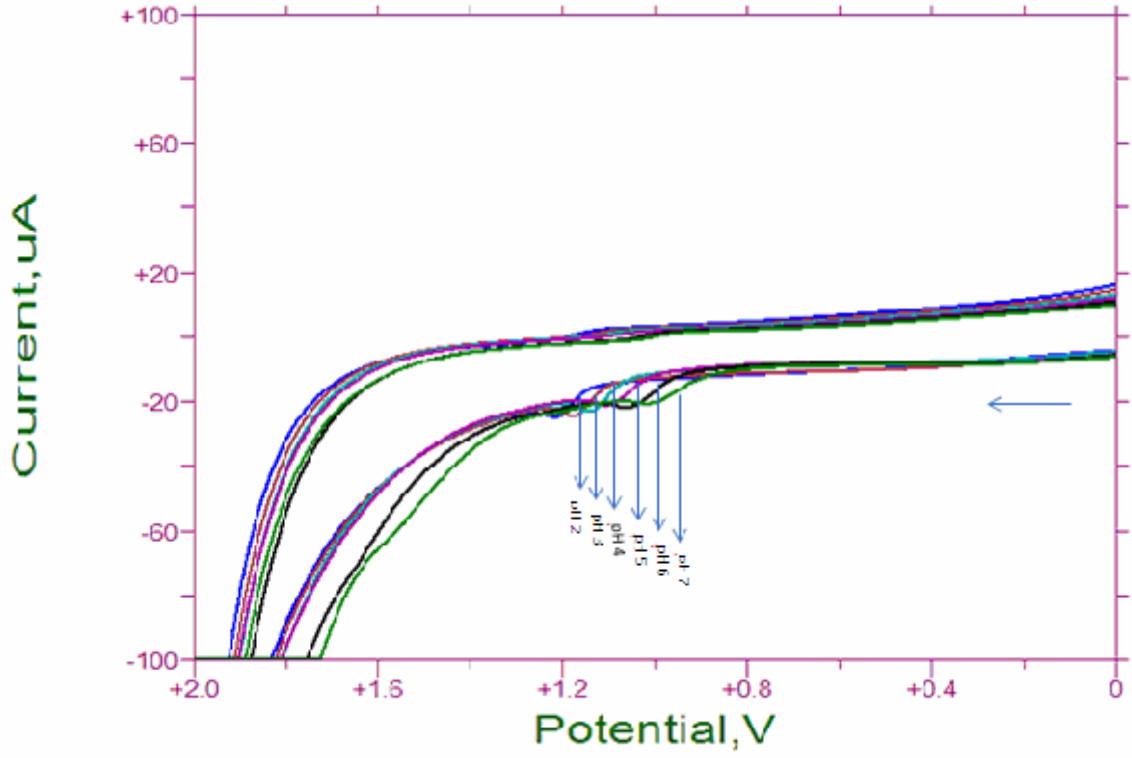
Şekil 4.47 [Zn(ASK)₂]Cl₂·H₂O Kompleksinin pH-ip Diyagramı



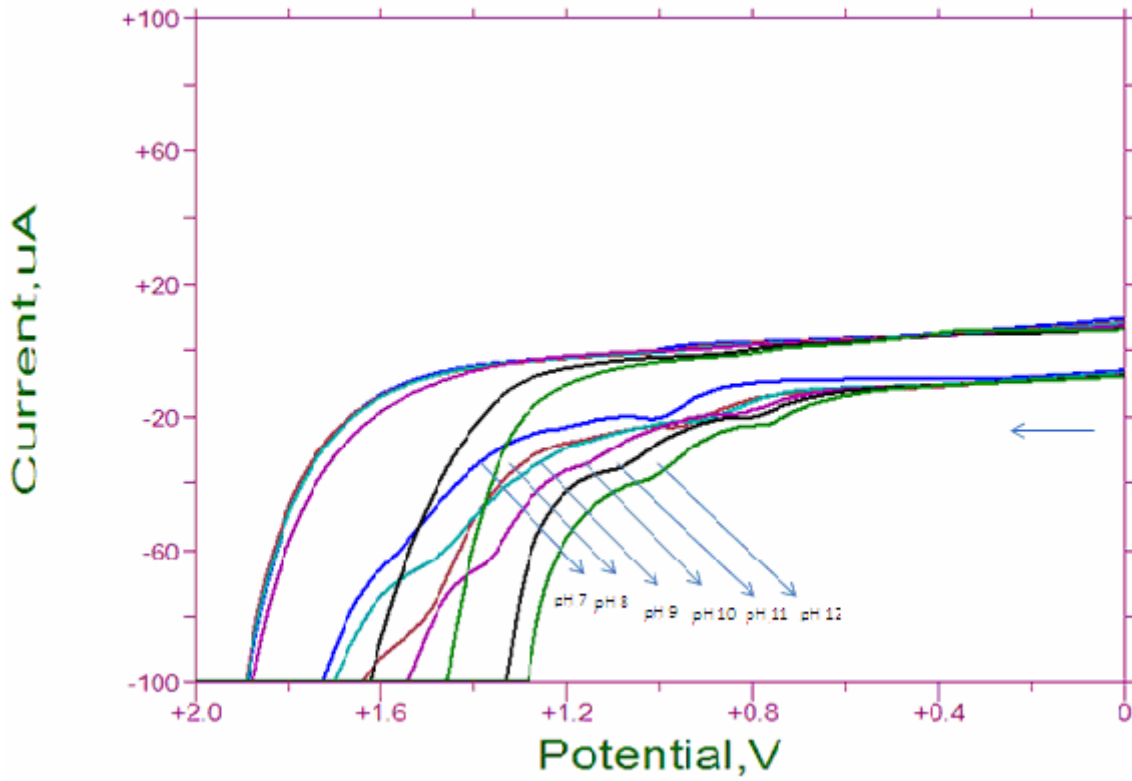
Şekil 4.48 $[Zn(ASK)_2]Cl_2H_2O$ Kompleksinin pH-Ep Diyagramı



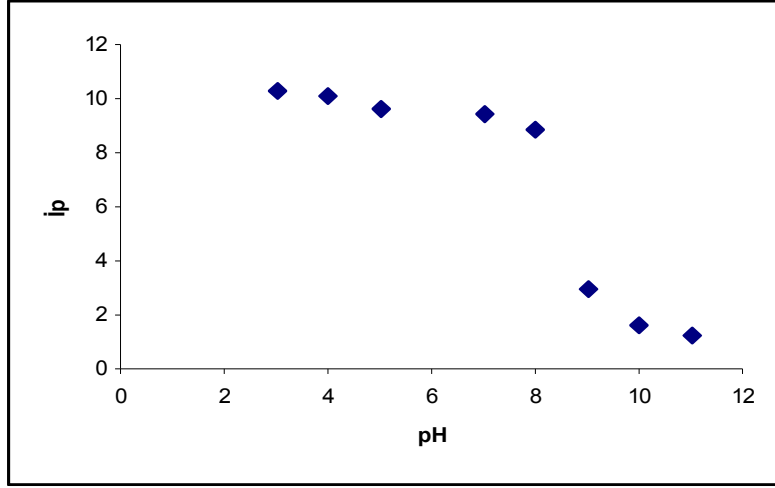
Şekil 4.49 $[Zn(ASK)_2]Cl_2H_2O$ Kompleksinin Hız Taraması Voltamogramları



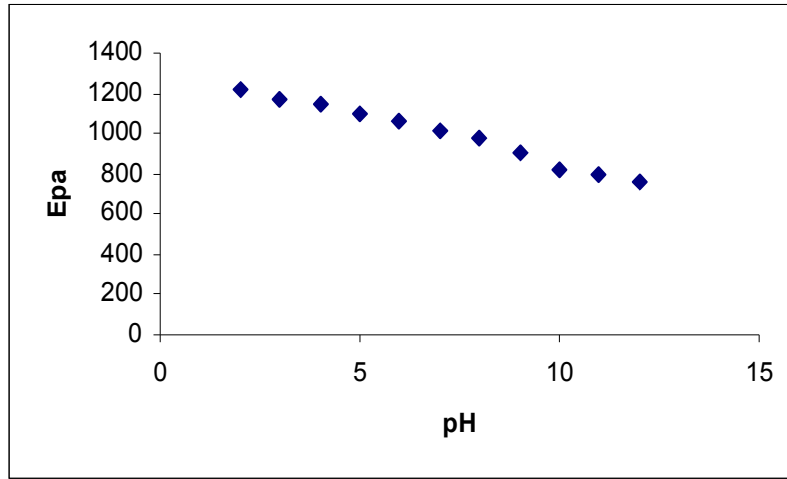
Şekil 4.50 $[Zn(ASK)Cl_2] \cdot 5H_2O$ Kompleksinin pH 2-7 Arası Dönüşümlü Voltamogramları



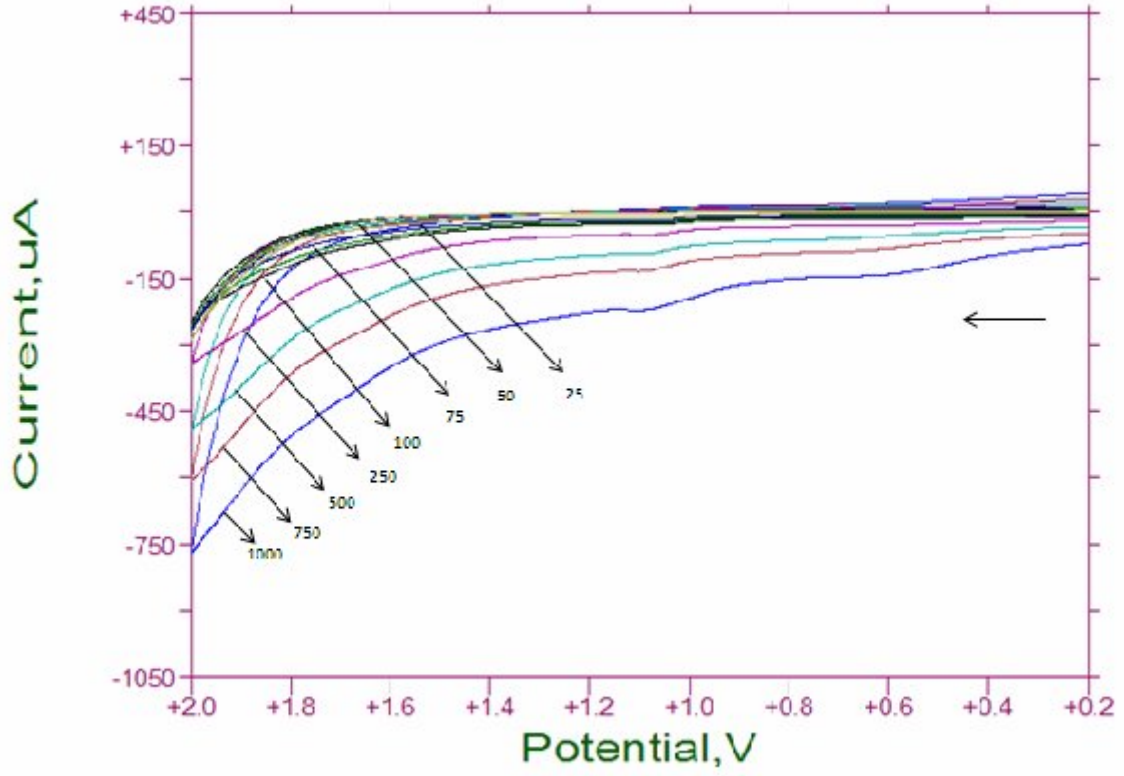
Şekil 4.51 $[Zn(ASK)Cl_2] \cdot 5H_2O$ Kompleksinin pH 7-12 Arası Dönüşümlü Voltamogramları



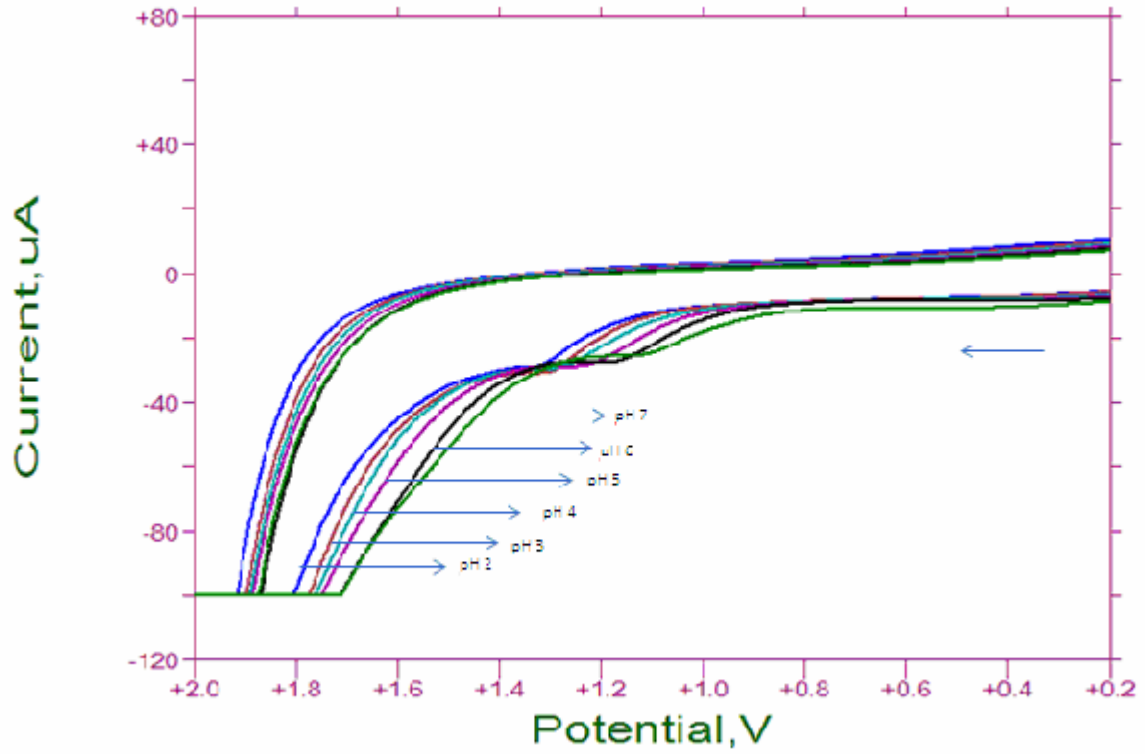
Şekil 4.52 [Zn(ASK)Cl₂]5H₂O Kompleksinin pH-ip Diyagramı



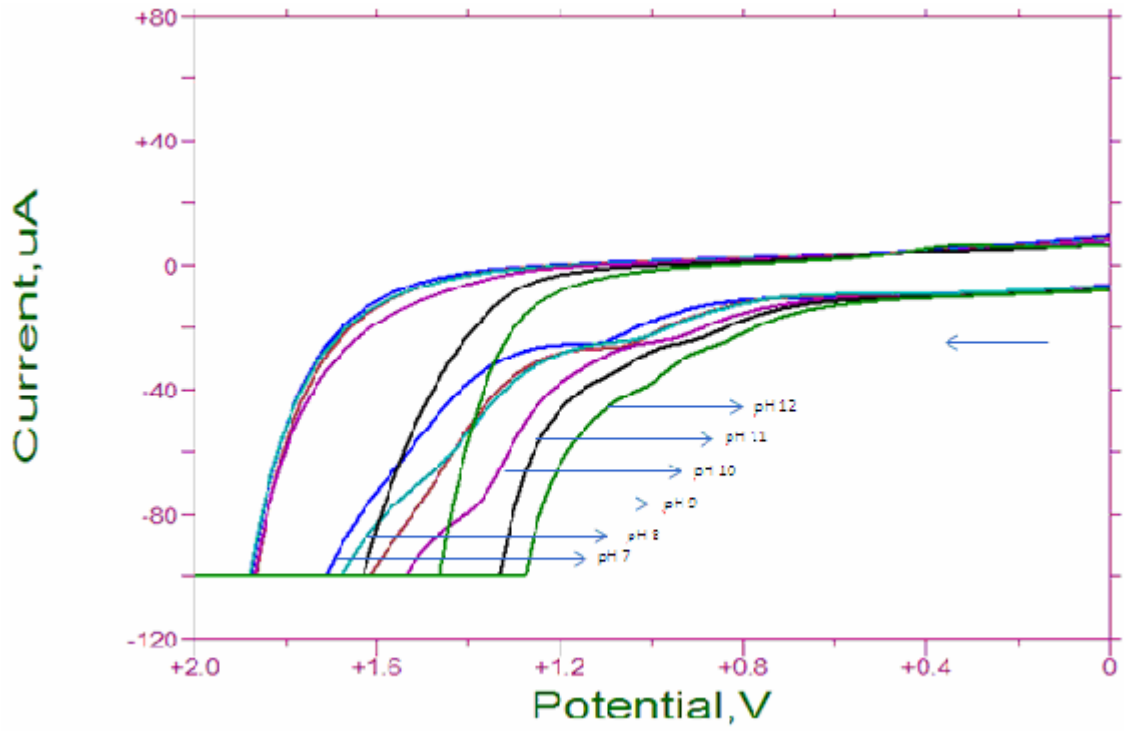
Şekil 4.53 [Zn(ASK)Cl₂]5H₂O Kompleksinin pH-Ep Diyagramı



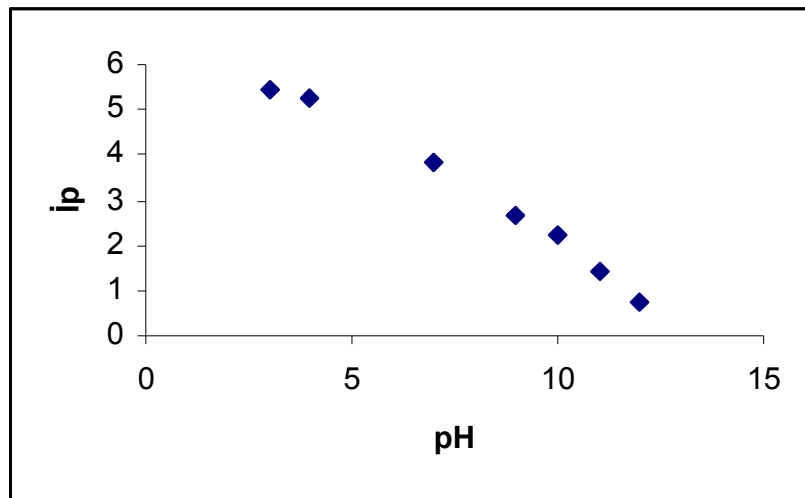
Şekil 4.54 $[Zn(ASK)Cl_2] \cdot 5H_2O$ Kompleksinin Hız Taraması Voltamogramları



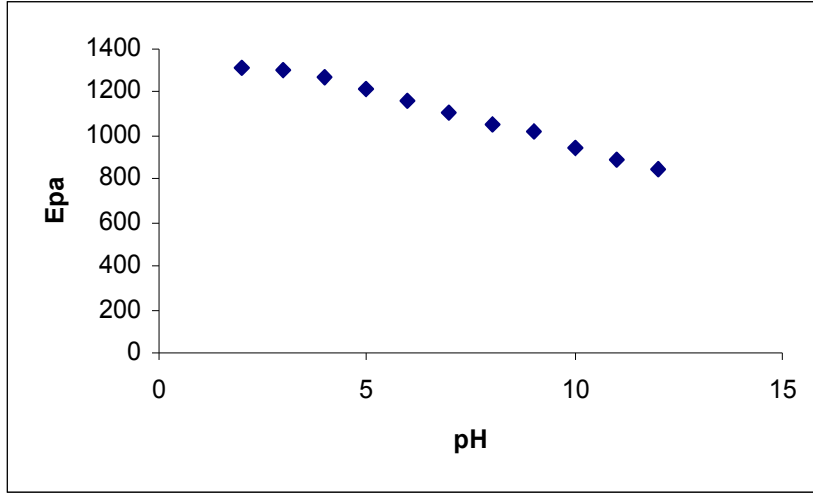
Şekil 4.55 $K_2[Pt(ASK)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ Kompleksinin pH 2-7 Arası Dönüşümlü Voltamogramları



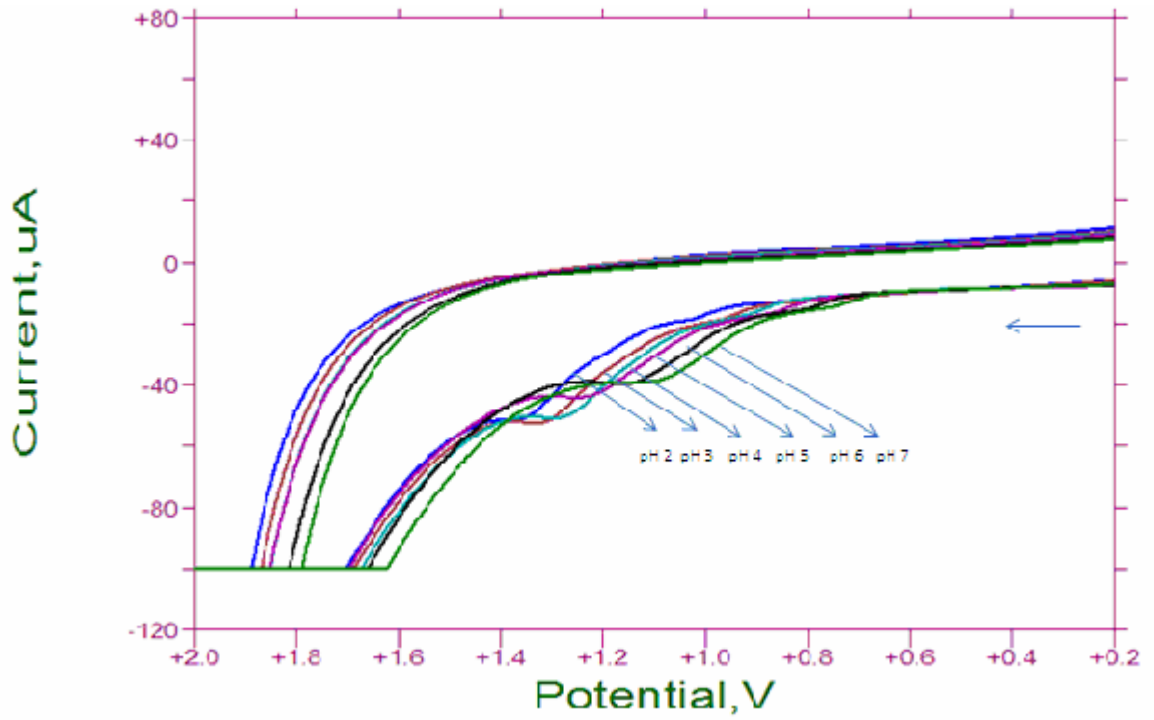
Şekil 4.56 $K_2[Pt(ASK)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ Kompleksinin pH 7-12 Arası Dönüşümlü Voltamogramları



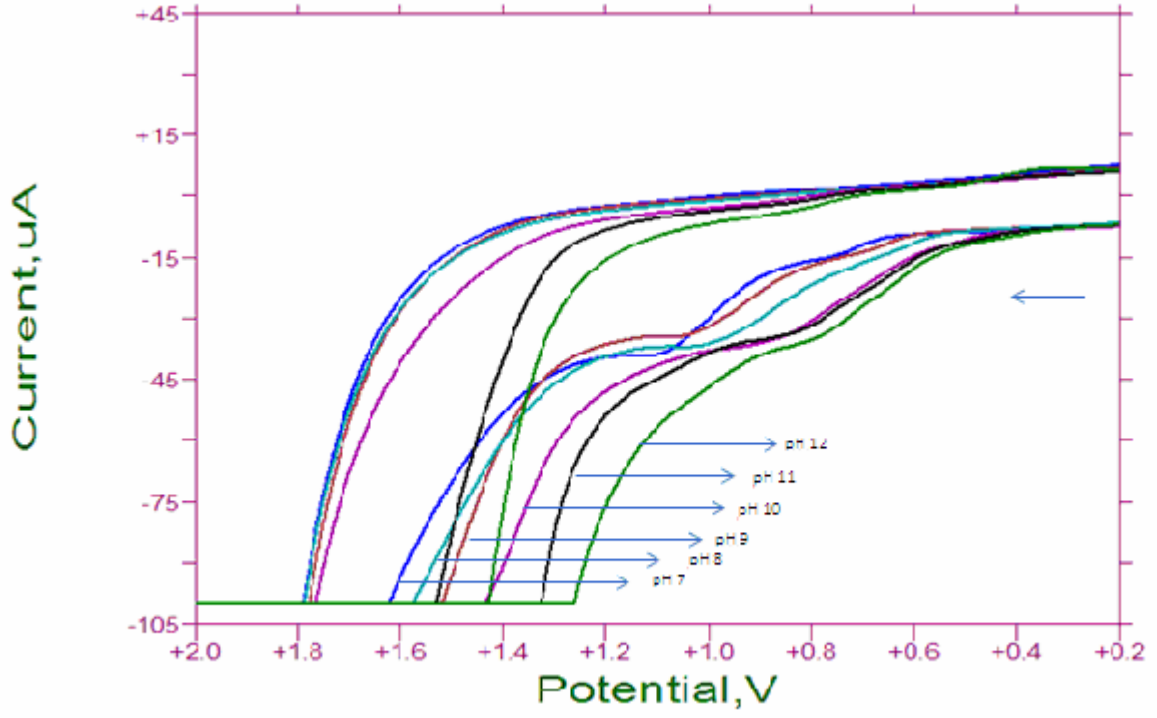
Şekil 4.57 $K_2[Pt(ASK)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ Kompleksinin pH- i_p Diyagramı



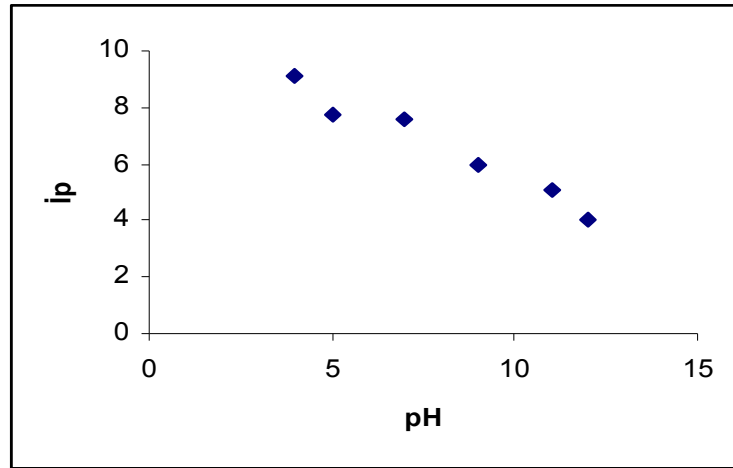
Şekil 4.58 $K_2[Pt(ASK)_2]Cl_2 \cdot 2H_2O$ Kompleksinin pH-Ep Diyagramı



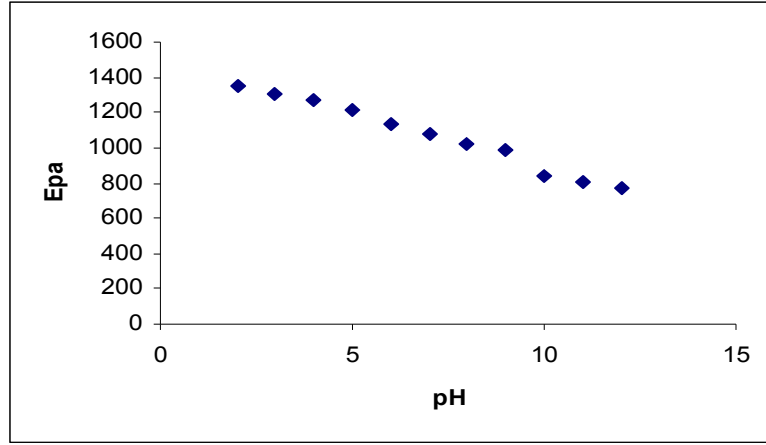
Şekil 4.59 $[Ru(ASK)_2Cl_2]Cl_3 \cdot 3H_2O$ Kompleksinin pH 2-7 Arası Dönüşümlü Voltamogramları



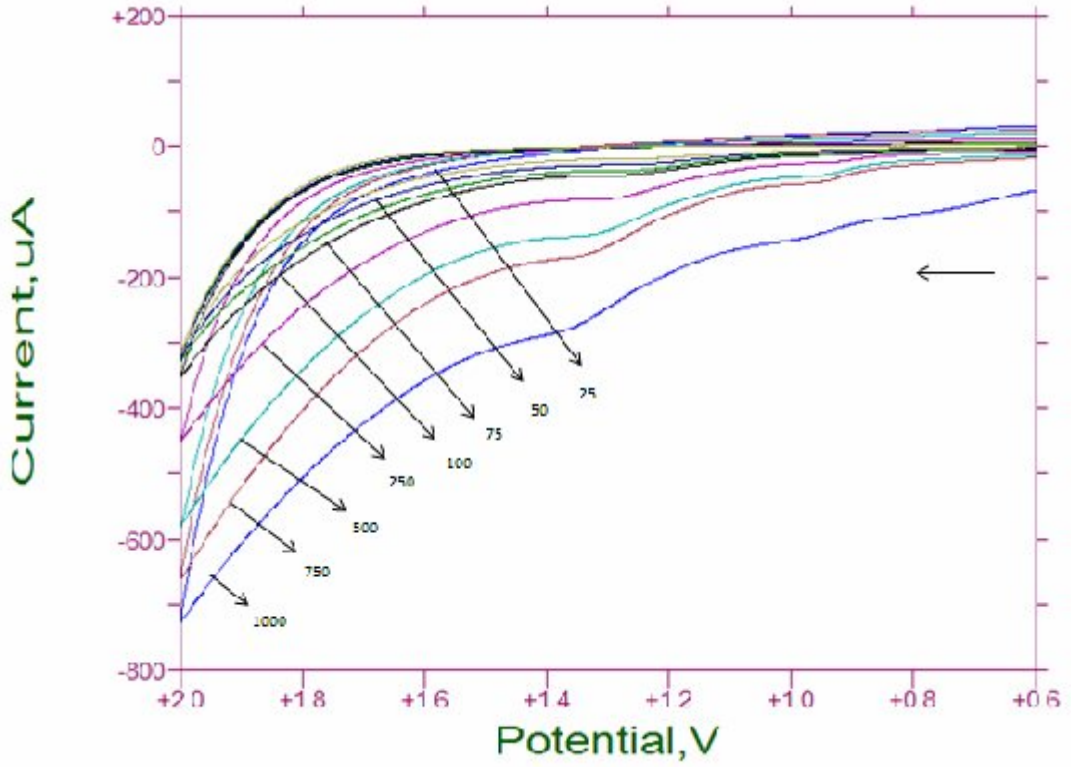
Şekil 4.60 [Ru(ASK₂)Cl₂]Cl₃H₂O Kompleksinin pH 7-12 Arası Dönüşümlü Voltamogramları



Şekil 4.61 [Ru(ASK₂)Cl₂]Cl₃H₂O Kompleksinin pH-ip Diyagramı



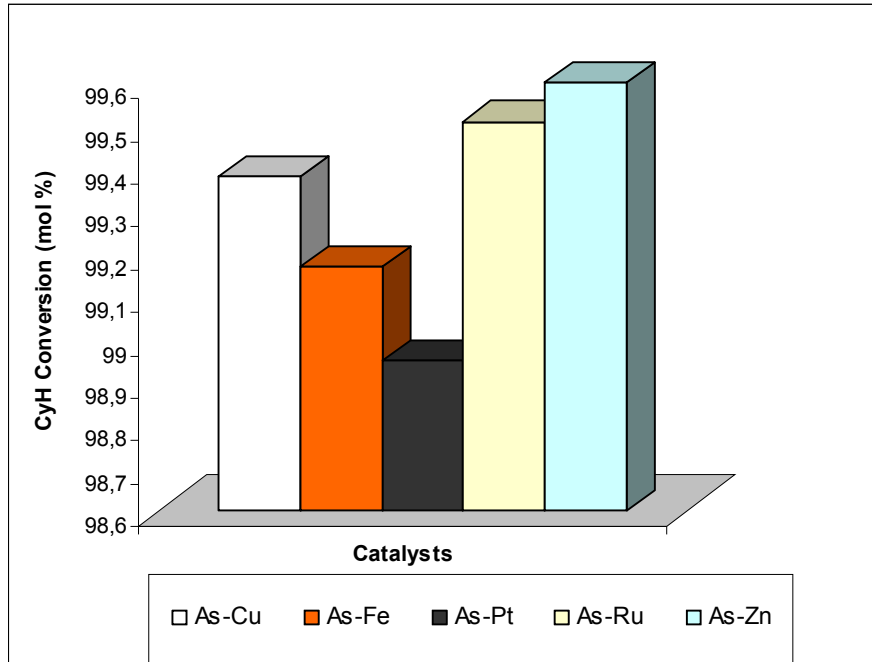
Şekil 4.62 [Ru(ASK₂)Cl₂]Cl₃H₂O Kompleksinin pH-Ep Diyagramı



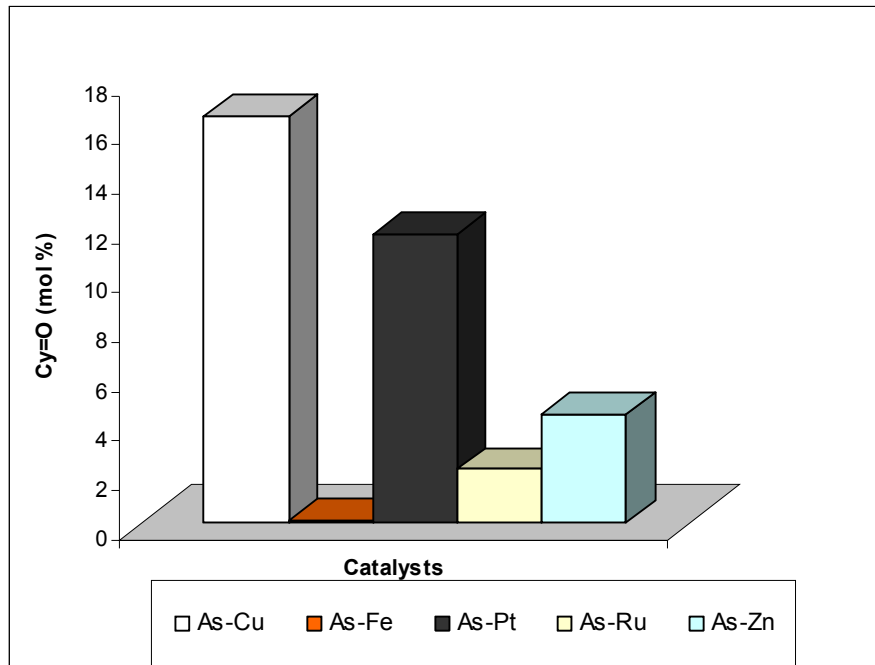
Şekil 4.63 [Ru(ASK₂)Cl₂]Cl₃H₂O Kompleksinin Hız Taraması Voltamogramları

4.4 Komplekslerin Kataliz Sonuçları

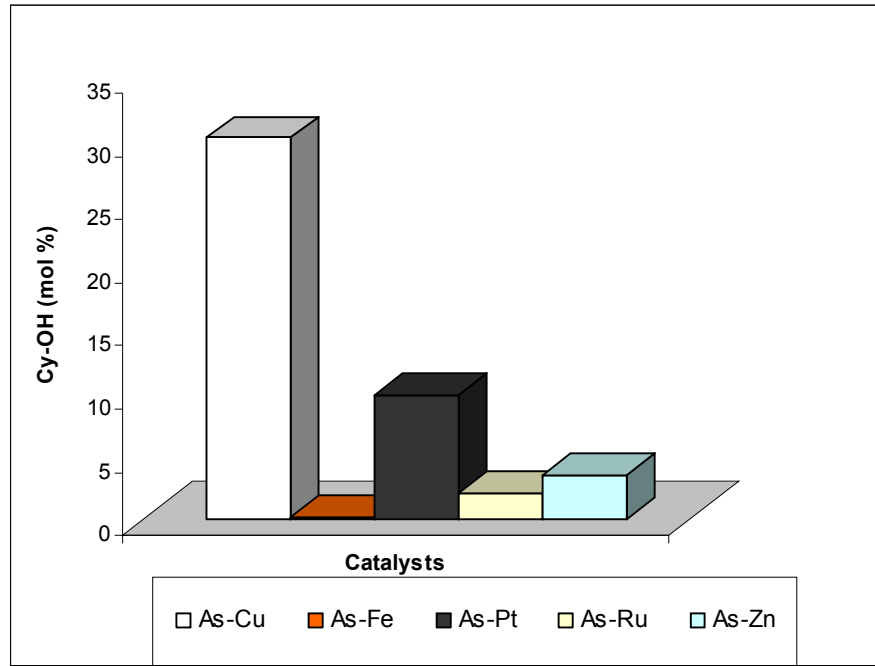
Komplekslerin kataliz verileri Çizelge 4.8’de ve Şekil 4.64-4.66’da verilmiştir.



Şekil 4.64 Çeşitli Katalizörlerdeki CyH Dönüşümü



Şekil 4.65 Çeşitli Katalizörlerdeki Cy=O Seçicilik Yüzdeleri



Şekil 4.66 Çeşitli Katalizörlerdeki Cy-OH Seçicilik Yüzdeleri

Çizelge 4.7 Sikloheksanın Hidrojen Peroksit ile ^bMikrodalga Işınları Altındaki ^aKatalitik Oksidasyonu

Sıra	Katalizör	CyH Dönüşüm (mol %)	Beklenen Ürün (mol %)	ol:one	Yan Ürün (mol %)
1 ^a	As-Cu	99.38	Cy-OH (30.15); Cy=O (16.51)	1.83	52.72
2 ^b	As-Fe	99.17	Cy-OH (0.16); Cy=O (0.12)	1.33	98.89
3 ^b	As-Pt	98.95	Cy-OH (9.82); Cy=O (11.74)	0.84	77.39
4 ^b	As-Zn	99.60	Cy-OH (3.46); Cy=O (4.44)	0.78	91.70
5 ^b	As-Ru	99.51	Cy-OH (2.05); Cy=O (2.19)	0.94	95.27

^a: Deneyde kataliz kullanılmadan: 2 mmol sikloheksan, 4 mmol H₂O₂ ve 5 ml asetonitril kullanıldı.

^b: Her bir reaksiyon için: 0,02 mmol kataliz, 2 mmol sikloheksan, 4 mmol H₂O₂ (1:100:200) ve 5 ml asetonitril kullanıldı.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada asiklovir antiviral ilacının Cu(II), Zn(II), Pt(II), Fe(III) ve Ru(III) geçiş metalleri ile kompleks bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin yapıları erime noktası, elemental analiz, iletkenlik ölçümü, atomik absorpsiyon, UV-Vis, FT-IR ve kütle spektroskopisi gibi çeşitli spektroskopik ve analitik yöntemler ile aydınlatılmıştır. Elde edilen spektral değerler bulgular ve tartışma bölümünde verilmiştir.

Yapısı aydınlatılan komplekslerin elektrokimyasal davranışları dönüşümlü voltametri (DV) tekniği kullanılarak incelenmiştir.

Sentezlenen kompleksler heptan, hekzan, toluen gibi apolar organik çözücülerde, metanol, etanol ve su gibi polar çözücülerde çözünmezlerken, DMSO, DMF ve asetonitril:su (v/v, 1/1) gibi polar çözücülerde çözünmektedirler.

Antiviral esaslı metal komplekslerini elde etmek için etil alkol-su çözücü karışımı kullanılmıştır. Sentezlenen kompleksler kararlı olup oda şartlarında uzun bir süre bozulmadan kalabilmektedirler.

Ligandın ve metal komplekslerinin elektronik spektrumu DMSO ortamında alınmıştır. Tüm komplekslerde tipik d-d geçişleri 430-500 nm aralığında olduğu görülmüştür (Dolaz (2010)). Komplekslerin elektronik spektrumlarında 370-420 nm aralığında gözlenen elektronik geçişler $M \rightarrow L$ 'a (L:Ligand, M: Metal) veya $L \rightarrow M$ 'e doğru olan yük transfer geçişlerini göstermektedir. Komplekslerin elektronik spektrumlarında gözlenen $n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait olan bandlar sırasıyla 300-340 nm ve 200-270 nm aralığındadır (Çizelge 4.2). Geçiş metal komplekslerinin sentezinde Ru(III), Fe(III), Cu(II), Pt(II) ve Zn(II) iyonlarının klorür tuzları kullanılmıştır. Geçiş metal komplekslerinin gösterdiği d-d geçişlerinden elde edilen değerler metal merkezli geometride metal ile ligandın etkileştigiine atfedilebilir.

Sentezlenen tüm geçiş metal komplekslerinin FT-IR spektrumları alınmış ve elde edilen spektral değerleri Çizelge 4.3'te verilmiştir. Komplekslerin infrared spektrumlarında 3384-3440 cm^{-1} arasındaki bandlar $\nu(\text{OH})$ grubuna, 3282-3397 cm^{-1} arasındaki bandlar $\nu(\text{NH}_2)$, 2652-2756 cm^{-1} arasındaki bandlar $\nu(\text{NH})$ grubuna ait titreşimlerdir. 1682-1712 cm^{-1} arasındaki bandlar asiklovirde bulunan karakteristik $\nu(\text{C}=\text{O})$ grubunu göstermektedir. Metal iyonların koordine olan donör karakterdeki karboksilik asit grubunun titreşimlerinde kaymalar gözlenmektedir. Dalga sayılarında gözlenen bu önemli kaymalar donör karakterdeki oksijen ve azot atomlarının metal iyonlarına koordine olduğunu göstermektedir (Gölcü (2005)). Karakteristik bantlarda gözlenen kaymalara ilave olarak

$\nu(\text{M-N})$ titreşimleri $604\text{-}672\text{ cm}^{-1}$ aralığında, $\nu(\text{M-O})$ titreşimleri $287\text{-}408\text{ cm}^{-1}$ aralığında, $\nu(\text{M-Cl})$ titreşimleri ise $237\text{-}369\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmiştir.

Metal komplekslerinin, LC-MS, APCI yöntemi kullanılarak kütle analizleri yapılmış ve elde edilen spektrumlarda moleküler iyon pikleri gözlenmiştir. Kütle spektrumlarından elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; moleküler iyon piklerine ait bağıl bolluklar düşük değerlere sahip iken bağıl bolluğu en yüksek iyonların, parçalanma ürünleri oldukları belirlenmiştir. Element ve kütle analizlerinin spektroskopik veriler ve literatür ile uyum içerisinde olduğu anlaşılmıştır. Asiklovirin Fe(III) kompleksinde moleküler iyon piki $[\text{M}-4]$, $m/z=720$ 'de bağıl bolluğu %100'e yakın bir değerle görülebilmektedir. Benzer şekilde Asiklovir'in Cu(II) kompleksinde molekül piki $[\text{M}]$, $m/z=309$ 'da, % 10'luk bir bağıl bollukta görülmüştür.

Geçiş metal komplekslerinin magnetik süseptibilite ölçümleri Gouy metodu kullanılarak oda sıcaklığında yapılmış ve elde edilen değerler Çizelge 4.4'te verilmiştir. Elde edilen metal komplekslerinin analitiksel ve magnetik moment ölçümlerinden mono nükleer yapıda olduklarını göstermektedir. Cu(II) geçiş metal kompleksinin oda sıcaklığında ölçülen magnetik moment değeri 1.90 BM 'dir. Bu değer Cu(II) iyonu etrafındaki geometrinin kare düzlem bir yapıda olduğunu göstermektedir (Tümer (1999)). Mononükleer yapıdaki Fe(III) kompleksinin magnetik momenti 5.10 BM 'dir. Paramagnetik karakterdeki Ru(III) geçiş metal kompleksi 1.90 BM ve bu değer bu kompleksin oktahedral geometride olduğunu kanıtlamaktadır (Dolaz (2004)). Ferromagnetik karaktere sahip olan Fe(III) kompleksinin magnetik momenti 5.10 BM 'dir ve bu değer Fe(III) kompleksinin oktahedral yapıda olduğunu göstermektedir.

Sentezlenen tüm komplekslerin biyolojik aktiviteleri disk difüzyon metodu kullanılarak 9 mikroorganizmaya karşı test edilmiştir. Tüm maddelerin antibakteriyel aktivite sonuçları Çizelge 4.5'te verilmiştir. Yapılan mikrobiyolojik çalışmalardan alınan sonuçlar, antiviral etkili olan ilaç etken maddesi olan asiklovirin ve bunların metal kompleksleri olan; $[\text{Cu}(\text{ASK})\text{Cl}_2]$, $[\text{Ru}(\text{ASK}_2)\text{Cl}_2]\text{Cl}3\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Fe}(\text{ASK})_3]\text{Cl}_3$ 'ün hiçbir bakteri ve mayaya karşı etkili olmadığı saptanmıştır. Yalnızca $[\text{Zn}(\text{ASK})_2]\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin *Pseudomonas sp.*, bakterisine, $[\text{Pt}(\text{ASK})\text{Cl}_2]4\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin ise *Candida albicans* ve *Brusella melitensis* bakterilerine karşı etkili olduğu saptanmıştır.

Tez kapsamında sentezlenen komplekslerin termal bozunmaları, azot atmosferi altında çalışılmıştır. Kompleks yapılarında bulunana kristal suları $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye kadar, metale koordine olan su ve klor molekülleri ise $100\text{-}248\text{ }^\circ\text{C}$ aralığında uzaklaşmaktadırlar. TG-

DTG eğrilerinden ilk bozunma sıcaklıkları, maksimum kütle kaybının olduğu sıcaklıklar, DTA eğrilerinden ise ekzotermik ve endotermik sıcaklıklar rahatlıkla görülmektedirler.

Sentezlenen komplekslerin kataliz özellikleri incelenerek birbirleri arasında kıyaslanmıştır. Alkan oksidasyon işlemi, sikloheksanın hidrojen peroksit ile mikrodalga ışınları altında kullanılan katalizörlerin % dönüşüm, % verim ve % yan ürün verileri saptanmıştır. Şekil 4.64'te görüldüğü gibi $[\text{Fe}(\text{ASK})_3]\text{Cl}_3$ katalizörüyle gerçekleştirilen oksidasyon işlemi, sikloheksanın (CyH) % 99.17 oranında $[\text{Ru}(\text{ASK}_2)\text{Cl}_2]\text{Cl}_3\text{H}_2\text{O}$ % 99.51, $[\text{Zn}(\text{ASK})_2]\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}$ % 99.60, $[\text{Cu}(\text{ASK})\text{Cl}_2]$ % 99.38 ve $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{ASK})_2]\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}$ % 98.95 ürüne dönüştüğü görülmektedir. Bir başka ürün olan sikloheksanonun (Cy=O) yüzde seçiciliği ise $[\text{Fe}(\text{ASK})_3]\text{Cl}_3$ % 0.12, $[\text{Ru}(\text{ASK}_2)\text{Cl}_2]\text{Cl}_3\text{H}_2\text{O}$ % 2.19, $[\text{Zn}(\text{ASK})_2]\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}$ % 4.44, $[\text{Cu}(\text{ASK})\text{Cl}_2]$ % 16.51 ve $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{ASK})_2]\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}$ % 11.74 olduğu Şekil 4.65'te görülmektedir. Oluşan ürünler incelendiğinde yüzde sikloheksanol (Cy-OH) seçiciliği $[\text{Fe}(\text{ASK})_3]\text{Cl}_3$ % 0.16, $[\text{Ru}(\text{ASK}_2)\text{Cl}_2]\text{Cl}_3\text{H}_2\text{O}$ % 2.05, $[\text{Zn}(\text{ASK})_2]\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}$ % 0.78, $[\text{Cu}(\text{ASK})\text{Cl}_2]$ % 30.15 ve $\text{K}_2[\text{Pt}(\text{ASK})_2]\text{Cl}_2\text{H}_2\text{O}$ % 9.82 olduğu Şekil 4.66'da görülmektedir (Dolaz (2010)).

Diamagnetik karakterdeki komplekslerin, magnetik rezonans davranışları proton-nükleer magnetik rezonans ($^1\text{H-NMR}$) tekniği kullanılarak aydınlatılmıştır. Tetrametilsilanın standart olarak kullanıldığı ölçümlerde, tüm kompleksler dimetilsülfoksitde çözülmüştür.

Mevcut test materyalleri arasında en toksik olanlar asiklovirin Cu(II), Pt(II) ve Ru(III) nolu materyaller olarak tespit edildi. Bu materyaller saf'tan 1/1024'lük sulandırma basamağında bile hücre kültürlerinde toksik etki gösterdiler. Asiklovirin Fe(III) kompleksi 1/512'lik sulandırma basamağında toksik etki göstermiştir. Bütün test materyalleri toksik etki gösterdikleri son sulandırma basamağından sonraki dilüsyonlarında antiviral aktivite göstermemişler. Buna karşın toksisite gösterdikleri son sulandırma basamağından önceki dilüsyonlarda ve materyallerin saf hallerinde hücre kültürlerinde meydana getirdikleri toksisiteden dolayı antiviral aktivitelerinin olup olmadığı ve varsa hangi dilüsyona kadar olduğu tespit edilememiştir.

Tüm komplekslerin elektrokimyasal davranışları DV tekniği ile asetonitril:su (1:1,v/v) ortamında incelenmiştir. Bu incelemelerde hem yükseltgenme hem de indirgenme yönünde çalışılmıştır. Tüm elektrokimyasal çalışmalarda camı karbon elektrot kullanılarak fosfat tamponunda (pH=2-12) ölçümler alınmıştır.

$[\text{Cu}(\text{ASK})\text{Cl}_2]$ kompleksi anodik yönde pH=3'te, -96 mV'da keskin bir pik vermektedir (Şekil 4.36). pH=3'ten nötr bölgeye yaklaşıldığında bu pikin daha pozitif

bölgeye kaydığı ve pH=7'den sonra tekrar negatif bölgeye kaydığı görülmüştür. Bu kompleksin pH=7-12 aralığında, anodik yönde alınan CV eğrilerinde de benzer durum vardır (Şekil 4.37).

DV eğrilerinin pik akımı pH eğrileri incelendiği zaman en yüksek pik akımı değerinin pH=3 destek elektroliti ile ulaşıldığı görülmüştür. Olayın özelliğini anlayabilmek için seçilmiş olan ortamda yapılan hız taraması deneylerin değerlendirmek için $i_p - v^{1/2}$ ve $\log i_p - \log v$ ilişkileri incelenmiştir.

DV tekniği ile pH:3 fosfat destek elektrolitinde 1×10^{-4} M konsantrasyonda 5-1000 mVs^{-1} aralığında yapılan hız taraması sonucunda, i_p ve $v^{1/2}$ arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. $[Cu(ASK)Cl_2]$, $[Zn(ASK)_2]Cl_2 \cdot H_2O$, $[Zn(ASK)Cl_2]5H_2O$ ve $[Ru(ASK)_2]Cl_2 \cdot 3H_2O$ komplekslerine ait tipik hız voltamogramları Şekil 4.40, 4.49, 4.54 ve 4.63'te verilmiştir. Bu ilişki her bir kompleks için aşağıdaki gibidir;

$$i_p (\mu A) = 2.235 v^{1/2} (mVs^{-1}) + 2.686 \quad (r: 0.996) \quad [Cu(ASK)Cl_2]$$

$$i_p (\mu A) = 1.657 v^{1/2} (mVs^{-1}) + 3.2074 \quad (r: 0.9971) \quad [Zn(ASK)_2]Cl_2 \cdot H_2O$$

$$i_p (\mu A) = 0.969 v^{1/2} (mVs^{-1}) + 0.3861 \quad (r: 0.9964) \quad [Zn(ASK)Cl_2]5H_2O$$

$$i_p (\mu A) = 1.083 v^{1/2} (mVs^{-1}) - 2.7388 \quad (r: 0.9949) \quad [Ru(ASK)_2]Cl_2 \cdot 3H_2O$$

Potansiyel tarama hızının logaritması ile pik akımının logaritması arasındaki doğru denkleminin eğim değerlerinin 0.241-0.673 arasında olması ve bu değerlerin teorik değer olan 0.5'e yakın olması (Gölcü (2005)) elektrolit ortamındaki komplekslerin elektrot yüzeyine difüzyonla taşındığını kanıtlamaktadır.

$$\log i_p (\mu A) = 0.241 \log v (mVs^{-1}) + 1.237 \quad (r: 0.990) \quad [Cu(ASK)Cl_2]$$

$$\log i_p (\mu A) = 0.414 \log v (mVs^{-1}) + 0.4988 \quad (r: 0.9976) \quad [Zn(ASK)_2]Cl_2 \cdot H_2O$$

$$\log i_p (\mu A) = 0.495 \log v (mVs^{-1}) + 0.0061 \quad (r: 0.9992) \quad [Zn(ASK)Cl_2]5H_2O$$

$$\log i_p (\mu A) = 0.673 \log v (mVs^{-1}) - 0.4701 \quad (r: 0.995) \quad [Ru(ASK)_2]Cl_2 \cdot 3H_2O$$

Tez kapsamında çalışılan yeni metal komplekslerin sentezlenmiş ve karakterizasyonunun gerçekleştirilmiş olması literatüre katkı yapmış durumdadır.

Karakterizasyonu yapılan komplekslerin, elektrokimyasal analizlerinin yapılmış olması Analitik kimya açısından oldukça önemli olup, yeni tayin yöntemlerinin geliştirilmesine ışık tutmuştur. Bu tezde, kompleksleşme üzerinden spektrofotometrik ve elektrokimyasal analiz yöntemleri için önemlidir.

İlaçları etki mekanizmaları incelendiğinde, “Farmakolojik etki ilacın şelasyon yapmasına bağlı olabilir” hususu vardır. Yani, şelasyon metal iyonlarının organik moleküler tarafından halka oluşturmak suretiyle bağlanması olayıdır. Kalsiyum disodium EDTA, kurşun zehirlenmeleri tedavisinde kullanılmaktadır. Kan ve dokulardaki Pb^{++} EDTA ile etkisiz kompleks yapmakta ve böbreklerden atılmaktadır. Bu nedenle, kompleks yapıcı ilaçlar ağır metal zehirlenmelerinin tedavisi için antidot olarak kullanılmaktadır. Tez kapsamında çalışılan asiklovirin Cu(II), Zn(II),Pt(II), Fe(III), ve Ru(III) geçiş metalleri ile kompleks bileşik oluşturduğu kanıtlanmış ve bu ilaçların da Adli Tıp’a alternatif antidot olarak kullanılabilecekleri ortaya konulmuştur.

KAYNAKLAR

- Abd ELGAWAD R., TAREK W., ANWARC Z., M.HEND, 2010., 'Electrochemical determination of gatifloxacin, moxifloxacin and sparfloxacin fluoroquinolonic antibiotics on glassy carbon electrode in pharmaceutical formulations', Drug Testing and Analysis., 2010, 2, 397-400
- Abd EL-WAHED, M.G., M.S. REFAT, S.M. EL-MEGHORBEL, 2008, Metal Complexes of Antiuraethic Drug: Synthesis, Spectroscopic Characterization and Thermal Study on Allopurinol Complexes, Journal of Molecular Structure 888; 416-429.
- Basavaiah K., Prameela H. C., 2002. Simple spectrophotometric determination of acyclovir in bulk drug and formulations. *Il Farmaco*. 57:443
- Bekaroğlu Ö., Koordinasyon Kimyası, İÜ, Kimya Fak., Yayınları, İstanbul, (1972).592s.
- Biryol İ., USLU B., KÜÇÜKYAVUZ Z. 1987. Voltammetric determination of imipramine hydrochloride and amitriptyline hydrochloride using a polymer-modified carbon paste electrode, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 15, 371-381
- Brandi M., -Blanco, Duane Choquesillo-Lazarte, Alicia Domínguez-Martín, Josefa María González-Pérez, Alfonso Castiñeiras, Juan Niclós-Gutiérrez, 2011. Metal ion binding patterns of acyclovir: Molecular recognition between this antiviral agent and copper(II) chelates with iminodiacetate or glycylglycinate. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 105:616.
- Çetinkaya, B. 1993. Kavramlar ve Anorganik Kimya, İnönü Üniversitesi Basımevi, 305:366-367.
- Chen, X., L. TANG, Y. SUN, P. QIU, G. LIANG, 2010, Syntheses, Characterization And Antitumor Activities Of Transition Metal Complexes With Isoflavone, *Journal of Inorganic Biochemistry* 104 ; 379-384
- Devlin T.M., 1986 Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations, Wiley Medical Publications, Singapere, 172s.
- Dolaz, M., V. MCKEE, GÖLCÜ A., TÜMER, M. 2010 "Synthesis, structural characterization, thermal and electrochemical studies of the N,N'-bis[(3,4-dichlorophenyl) methylidene]cyclohexane-1,4-diamine and its Cu(II), Co(II) and Ni(II) metal complexes", *Spectrochim. Acta Part A*. 71: 1648-1654
- Dolaz, M., Tumer, M., 2004. Synthesis, spectroscopic characterization and properties of new metal complexes. *Transition Metal Chemistry*, 29:516.
- Esposito B.P., NAJJAR R., 2002 Interactions of antitumoral platinum-group metallodrugs with albumin, *Coordination Chemistry Reviews*, 232, 137-149,

- Etcheverry S.B., E.G. FERRER, L. NASO, D.A. BARRIO, L. LEZAMA, T. ROJOC and P. A. M. WILLIAMS, 2007, Losartan and its interaction with copper(II): Biological effects, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 15:6418–6424
- Gölcü, A. 2005 Cd(II) and Cu(II) Complexes of Polydentate Schiff Base Ligand :Synthesis, Characterization, Properties and Biocical Activitiy *Inorg., Chim. Acta*, 358(6), 1785-1797.
- Gündüz T., *Koordinasyon Kimyası*, Bilge Yayıncılık, Ankara, (1993).
- Işıldak I., AŞAN A., ANDAÇ M., 1999. Spectrophotometric determination of copper(II) at low $\mu\text{g l}^{-1}$ levels using cation-exchange microcolumn in flow- injection, *Talanta*, 48, 219-224
- Jain, S., Jain, N.K.P., 2003 Electrochemical analysis and analgesic behavior of Zn(II)-baclofen complex *J. Pharm.Biomed.Anal.*, 31: 1035-1039.
- Jain S., Jain, N.K.P., 2002 Electrochemical analysis of sparfloxacin in pharmaceutical formulation and biochemical screening of its Co(II) complex *J.Pharm.Biomed.Anal.*, 29: 795 801.
- Kayaalp, O., 2002. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 10. baskı. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, s.356-369.
- Margiotta Nicola, Bergamo Alberta, Sava Gianni, Padovano Giacomo, Clercq Erik, Natile Giovanni,. 2004. Antiviral properties and cytotoxic activity of platinum(II) complexes with 1,10-phenanthrolines and acyclovir or penciclovir. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 98:1385
- Morelli L.P., *Analytical Profile of Drug Substances*, Vol:4, Academic Pres., (1975).
- Metzler D.E., 1977. *Biochemistry. The Clinical Reactions of Living Cells*, Academic Press
- Mycek J, Mary., A.Harvey, Richard., C.Champe, Pamela., 1998. *Pharmacology*. (Çeviri Editörü: Oktay, Ş., *Farmakoloji*) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. s. 363-373.
- Murray R.K., GRANNER D.R., MAYES P.A., RODWELL V.W., *Harper's Biochemistry*, Appleton and Lange, Practice Hall, (1993). Pp: 273.
- Nakano, S., NAKASO, K., NOGUCHI, K., KAWASHIMA, T. 1997. Catalytic Flow-Injection Determination of Copper at Nanogram Levels by Using Color Formation of N-phenyl-p-phenylenediamine with m-phenylenediamine in the Presence of Pyridine and Ammonia as Activators, *Talanta*, 44:765-770.
- Newby, C.S., Coke M., 1999. The preparation, characterisation and solubility characteristics of a hydrogen-bonded complex between acyclovir and cytosine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 15:39.

- Oliver -M. Barceló-, Terrón A., García-Raso A., Fiola J.J., Molins E., C. Miravittles., 2004. Ternary complexes metal [Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II)] – ortho-iodohippurate (I-hip) –acyclovir. X-ray characterization of isostructural [(Co, Ni or Zn)(I-hip)₂(ACV)(H₂O)₃] with stacking as a recognition factor. Journal of Inorganic Biochemistry. 98:1703
- Rosenberg, B., CAMP, L. AND KRIGAS, T. 1965 Inhibition of Cell Division in *Escherichia coli* by Electrolysis Products from a Platinum Electrode, Nature,205, 698-699.
- Serin, S., 1980 1,3-Difenil-2-Tio-4,5-Bishidroksimino 1,2,4,5-Tetrahidro İmidazol Eldesi Geometrik İzomerleri ve Bazı Tranzisyon Metalleri ile Kompleks Formasyonları, Doktora Tezi, KTÜ, Fen-Bil., Enst., Trabzon.
- Skoog D. A. , WEST. M., HOLLER. F. J., CROUCH. S. R. 2004., Analitik Kimya Temel İlkeler, Bilim Yayınları 706s.
- Turel I., Bukovec N., Goodgame M., Williams D. J., 1997. Synthesis and characterization of copper(II) coordination compounds with acyclovir: crystal structure of triaquabis [9-{(2-hydroxyethoxy)methyl}guanine] copper(II) nitrate (V) hydrate. Polyhedron. 16:1701
- Tümer M., KÖKSAL H., ŞENER M. K., SERİN S.,1999. Antimicrobial Activity Studies of the Binuclear Metal Complexes Derived From Tridentate Schiff Base Ligands, Trans. Met. Chem., 24, 414-420.
- Wang J., 2000 Electroanalytical Techniques in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, VCH Publishers, Inc., New York.
- Yıldız, A., Genç, Ö., 1993. Enstrümental Analiz. Hacettepe Üniversitesi yayınları 1.Baskı, s:352.
- Zayed, M. A., S.M. ABDALLAH 2004 , Synthesis, Characterization and Electronic Spectra of Cefadroxil Complexes of d-block Elements, Spectrochimica Acta Part A 60(2004)2215-2214.

www.turkcebilgi.net

<http://www.saglikrehberim.net/ilac/antibakteriyel-ilaclar.html>

<http://tr.wikipedia.org/wiki/Hem>

<http://tr.wikipedia.org/wiki/Klorofil>

<http://en.wikipedia.org/wiki/Pefloxacin>

www.gazi.edu.tr

<http://www.mustafaaltinisik.org>

<http://tr.wikipedia.org/wiki/Kataliz>