

**AÇIL KLORÜR TÜREVİ POTANSİYEL REDOKS
AKTİF BİLEŞİKLERİN SENTEZLENMESİ,
KARAKTERİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

AYŞE AKGÜN

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NANOTEKNOLOJİ ve İLERİ MALZEMELER
ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**MERSİN
OCAK – 2016**

**AÇIL KLORÜR TÜREVİ POTANSİYEL REDOKS
AKTİF BİLEŞİKLERİN SENTEZLENMESİ,
KARAKTERİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

AYŞE AKGÜN

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NANOTEKNOLOJİ ve İLERİ MALZEMELER
ANA BİLİM DALI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Danışman
Prof. Dr. Hakan ARSLAN**

**MERSİN
OCAK – 2016**


Ayşe AKGÜN tarafından Prof.Dr. Hakan ARSLAN danışmanlığında hazırlanan “Açıl klorür türevi potansiyel redoks aktif bileşiklerin sentezlenmesi, karakterizasyonu ve antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi” başlıklı bu çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından oy birliği/çokluğu ile Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hakan ARSLAN

Prof. Dr. Osman SERİNDAĞ

Yrd.Doç.Dr. Gün BİNZET

İmza



Yukarıdaki Jüri kararı Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 12./02./2016 tarih ve 2016.6/208 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ayta ÇELİK
Enstitü Müdürü



Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, çizelge ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.

AÇIL KLORÜR TÜREVİ POTANSİYEL REDOKS AKTİF BİLEŞİKLERİN SENTEZLENMESİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Ayşe AKGÜN

ÖZ

Bu tez çalışmasında; üç dişli ve NNN tipinde üç adet yeni potansiyel redoks aktif ve kısaç ligand (*N,N'*-(2,2'-azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2 -kloroasetamid), H_3L^1 , *N,N'*-(2,2'-azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2,2-dikloroasetamid), H_3L^2 ve *N,N'*-(2,2'-azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2-kloropropanamid), H_3L^3) sentezlenmiş ve 1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HMQC, LC-MS ve FT-IR teknikleri ile karakterize edilmiştir. Ayrıca bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Redoks aktif ligand, Kısaç ligand, Antimikrobiyal aktivite.

Danışman: Prof.Dr. Hakan ARSLAN, Mersin Üniversitesi, Kimya Ana Bilim Dalı.

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW POTENTIAL REDOX ACTIVE COMPOUND DERIVATED FROM ACYL CHLORIDE AND INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Ayşe AKGÜN

ABSTRACT

In this thesis study, tridentate and NNN type three new potential redox active pincer ligands (*N,N'*-(2,2'-azanediyl)*bis*(2,1-phenylene)*bis*(2-chloroacetamide)), H3L¹, *N,N'*-(2,2'-azanediyl)*bis*(2,1-phenylene)*bis*(2,2-dichloroacetamide)), H3L² and *N,N'*-(2,2'-azanediyl)*bis*(2,1-phenylene)*bis*(2-chloropropanamide)), H3L³) were synthesized and characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, COSY, HMQC, LC-MS and FT-IR techniques. In addition, antimicrobial activity of compounds were investigated.

Keywords: Redox active ligand, Pincer (NNN) ligand, Antimicrobial activity.

Advisor: Prof. Hakan ARSLAN, Department of Chemistry, University of Mersin.

TEŞEKKÜR

Tez konumun seçilmesinde ve çalışmalarımın yönlendirilmesindeki katkılarından dolayı danışmanım Sayın Prof.Dr. Hakan ARSLAN'a,

Laboratuar çalışmalarımda tezime katkıda bulunan Yrd.Doç.Dr. Gün BİNZET'e ve Yrd.Doç.Dr. İlkay GÜMÜŞ'e, biyolojik aktivite çalışmaların yapılmasında yardımcı olan Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç.Dr. Aylin DÖĞEN'e, karakterizasyon çalışmalarımda yardımcı olan Uzman Tuncay İNCE'ye,

Manevi olarak her daim yanımda olan ve dostluklarını esirgemeyen Uzman F.Defne YALDIZ, Uzman Aynur GÜRBÜZ'e, Uzman Sevda İLDAN ÖZMEN'e ve Süleyman Gökhan ÇOLAK'a,

Ve tabii ki, büyük fedakarlıklar göstererek bugünlere gelmemi sağlayan, sevgi ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, çalışmalarım sırasında maddi manevi her zaman yanımda olan, olumsuzlukların ve zorlukların üstesinden gelebilmemde bana güç veren ve hayata gülen bir yüzle bakmamı sağlayan değerli aileme, teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamı beni ben yapan, sevgili Dedem Kemal Yılmaz ÖNCÜ'ye atıf ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZ	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. GENEL BİLGİ.....	2
1.2. MİKROBİYOLOJİ.....	6
1.2.1. Mikroorganizmalar ile İlgili Genel Bilgiler.....	8
1.2.1.1. <i>Escherichia coli</i>	10
1.2.1.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	11
1.2.1.3. <i>Candida albicans</i>	13
1.2.2. Antimikrobiyal Maddelerin Etki Mekanizması.....	14
1.2.3. Antimikrobiyal Maddelerin Etkinliğini Etkiyen Faktörler.....	14
1.2.4. Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesindeki Yöntemler.....	15
1.2.4.1. Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK).....	16
1.2.5. Mikrodilüsyon Yöntemi.....	16
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	17
3. MATERYAL ve YÖNTEM	19
3.1. KULLANILAN CİHAZLAR.....	19
3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER.....	19
3.3. SENTEZ.....	20
3.3.1. Açıl Klorür Türevi Potansiyel Redoks Aktif Bileşiklerin Sentezlenmesi.....	20
3.3.1.1. <i>Bis(2-Nitrofenil)amin</i> Bileşiğinin Sentezi.....	20

3.3.1.2. <i>Bis</i> (2-Aminofenil)amin Bileşiğinin Sentezi	21
3.3.1.3. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloroasetamid) Bileşiğinin Sentezi.....	21
3.3.1.4. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2,2-dikloroasetamid) Bileşiğinin Sentezi.....	22
3.3.1.5. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloropropanamid) bileşiğinin sentezi	22
3.4. BİYOLOJİK AKTİVİTE (MİKRODİLÜSYON TESTİ)	23
4. BULGULAR	25
4.1. SENTEZ.....	25
4.2. BİYOLOJİK AKTİVİTE BULGULARI	28
5. TARTIŞMA	30
5.1. SENTEZ.....	30
5.2. BİYOLOJİK AKTİVİTE	45
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	50

ÇİZEGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 4.1. H ₃ L ¹ , H ₃ L ² ve H ₃ L ³ No'lu bileşiklerin formülleri ve IUPAC sistemine göre adlandırılması.....	26
Çizelge 4.2. Sentezlenen Bileşiklerin Test Edilen Mikroorganizmalara Karşı MİK (µg/mL) Değerleri	29



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Amit molekülü ve amidat iyonu	4
Şekil 1.2. Amid donörlerinin koordinasyon modları	4
Şekil 1.3. Kısaç ligandlar için ligand omurga türleri: (I) aril, (II) alkan, (III) aril destekli alkan	6
Şekil 1.4. <i>Escherichia coli</i> Bakterisi SEM (Taramalı elektron mikroskobu) görüntüsü	8
Şekil 1.5. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin hücre duvar karşılaştırılması	9
Şekil 1.6. <i>E. coli</i> kolonisinin taramalı SEM (taramalı elektron mikroskobu) görüntüsü.....	11
Şekil 1.7. <i>S. aureus</i> kolonisi SEM (taramalı elektron mikroskobu) görüntüsü.....	13
Şekil 1.8. <i>C. albicans</i> SEM (taramalı elektron mikroskobu) görüntüsü	14
Şekil 2.1. <i>N,N'</i> -(Azenidiil) <i>bis</i> (2,1-fenilen) <i>bis</i> (2-metilpropanamid)	18
Şekil 3.1. <i>Bis</i> (2-Nitrofenil)amin bileşiğinin sentez reaksiyonu	20
Şekil 3.2. <i>Bis</i> (2-Aminofenil)amin bileşiğinin sentez reaksiyonu	21
Şekil 3.3. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloroasetamid) bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	21
Şekil 3.4. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-2-dikloroasetamid) bileşiğinin sentez reaksiyonu.	22
Şekil 3.5. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloropropanamid) bileşiğinin sentez reaksiyonu.	23
Şekil 3.6. İyi İşlenmiş Mikroplaklar: U-Dipli	23
Şekil 5.1. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloroasetamid) bileşiğine ait FT-IR spektrumu (H_3L^1)	31
Şekil 5.2. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloroasetamid) (H_3L^1) bileşiğine ait 1H NMR spektrumu	32
Şekil 5.3. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloroasetamid) (H_3L^1) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	33
Şekil 5.4. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloroasetamid) (H_3L^1) bileşiğine ait COSY-NMR spektrumu	34
Şekil 5.5. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloroasetamid) (H_3L^1) bileşiğine ait HMQC-NMR spektrumu.....	35
Şekil 5.6. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloroasetamid) (H_3L^1) bileşiğine ait LC-MS/MS spektrumu.....	36
Şekil 5.7. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2,2-dikloroasetamid) bileşiğine ait FT-IR spektrumu (H_3L^2)	36
Şekil 5.8. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2,2-dikloroasetamid) (H_3L^2) bileşiğine ait 1H NMR spektrumu	37
Şekil 5.9. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2,2-dikloroasetamid) (H_3L^2) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.....	38
Şekil 5.10. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2,2-dikloroasetamid) (H_3L^2) bileşiğine ait COSY- NMR spektrumu	39
Şekil 5.11. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2,2-dikloroasetamid) (H_3L^2) bileşiğine ait HMQC-NMR spektrumu	40

Şekil 5.12. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2,2-dikloroasetamid) (H ₃ L ²) bileşiğine ait LC-MS/MS spektrumu.....	40
Şekil 5.13. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloropropanamid) bileşiğine ait FT-IR spektrumu (H ₃ L ³)	41
Şekil 5.14. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloropropanamid) (H ₃ L ³) bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	42
Şekil 5.15. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloropropanamid) (H ₃ L ³) bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu	43
Şekil 5.16. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloropropanamid) (H ₃ L ³) bileşiğine ait COSY-NMR spektrumu.....	43
Şekil 5.17. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloropropanamid) (H ₃ L ³) bileşiğine ait HMQC-NMR spektrumu	44
Şekil 5.18. <i>N,N'</i> -(2,2'-Azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloropropanamid) (H ₃ L ³) bileşiğine ait LC-MS/MS spektrumu.....	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

FT-IR	: Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
HMQC	: Heteronükleer çoklu kuantum korelasyonu
LC-MS/MS	: Kütle Spektrometresi
H₃L¹	: <i>N,N'</i> -(2,2'-azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloroasetamid)
H₃L²	: <i>N,N'</i> -(2,2'-azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2,2-dikloroasetamid)
H₃L³	: <i>N,N'</i> -(2,2'-azenidiil <i>bis</i> (2,1-fenilen)) <i>bis</i> (2-kloropropanamid)
ppm	: Milyonda bir birim
mL	: Mililitre
mg	: Miligram
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DCM	: Diklorometan
THF	: Tetrahidrofur
ET₃N	: Trietilamin
PPh₃	: Trifenilfosfin
OPPh₃	: Trifenilfosfinoksit
N	: Azot
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu

1. GİRİŞ

Araştırmacıların son yıllardaki temel ilgi alanlarından biri yüksek düzeyde seçici ve etkili ligant bileşik sistemlerinin geliştirilmesi olmuştur. Organik materyallerin hazırlanması için daha etkili ve seçici metod geliştirme arzusu, araştırmacıları özellikle özel ihtiyaçları giderebilen yeni ligant sistemleri üzerine yoğunlaştırmıştır.

Son yıllarda yapılan araştırmalara göre ligantların redoks sürecine katılabildikleri gözlenmiştir. Böyle durumlarda ligantlar "redoks aktif" ya da "redoks non-innocent ligant" olarak adlandırılırlar [1]. Koordinasyon kimyası ve spektroskopi konusunda çalışan bilim insanları, redoks aktif ligandların kompleksleşme reaksiyonları üzerinde 60 yılı aşkın süredir çalışmaktadırlar. Redoks aktif ligandların çok elektronlu sistemlerde önemli rol oynayabildikleri bilinmektedir. Çünkü bu tip ligandlar, metallerle kompleksleşme oluşturdukları zaman farklı yük bölgelerine ve elektronik durumlara sahip olabilmektedirler [2-8]. Temel bir yaklaşım ve sinerjistik bir tavırla, ligandın işbirliği yapacağı bileşikler ve bunların karşılıklı etkilenme durumu ile kimyasal işlem süreçlerini kolaylaştırdığı öngörülmektedir [9-12]. Bu açıdan redoks aktif ligantların geliştirilmesi, bunlara dayalı komplekslerin reaktivite üzerindeki rolünü açığa çıkarmak ve bunun yanında potansiyel redoks aktif ligantların antimikrobiyal uygulama alanlarının geliştirilmesi ilgi çekici bir bakış sunmaktadır.

Redoks aktif ligandların geçiş metal iyonlarıyla oluşturdukları kompleks bileşikleri, sahip oldukları redoks dönüşüm potansiyelleri ile birlikte indirgenme ve yükseltgenme reaksiyonlarına olan ilgiyi arttırmıştır [13]. Geçiş metal komplekslerinin redoks aktivite prosesindeki en genel davranışı metalin yükseltgenme ve indirgenmesi görülür. Fakat bazı özel durumlarda ligandların redoks sürecine katılarak geçiş metal komplekslerinin/koordinasyon bileşiklerinin reaktivitesini değiştirdiği görülmüştür [14]. Aslında metal ve ligandın işbirliği yapabileceği sistemlerdeki karşılıklı etkilenme durumu ile kimyasal prosesleri kolaylaştırabileceği fark edilmiştir. Daha genel bir ifade ile redoks aktif ligandlar, ya elektron alış-verişi sağılarak ya da substrat ile kimyasal bağlar oluşmasını veya kırılmasını sağlayarak katalitik döngüye katılabilmektedirler. Redoks aktif

ligandların bu davranış özelliğinin bulunması ile redoks aktiflik gösteren bu ligand sistemlerinin geliştirilmesinin önemi açıkça ortaya çıkmıştır. Bir bütün olarak metal katalizörlerin özellikleri, metal merkezi ve onu çevreleyen ligandların etkileşiminin bir sonucudur. Genel yaklaşımlarda, ligandın sterik ve elektronik özellikleri katalizörün performansını kontrol etmek için kullanılıyordu ve böyle tepkimelerde ligandların izleyici olarak rol oynadığı, reaktivitenin ise metal merkezinde meydana geldiği bilinmekteydi. Yeni yaklaşımlar ile son zamanlarda bilim adamları bu görüşten saptı ve izleyici ligandlar yerine aktör/reaktif ligandlar kullanılmaya başlandı. Bu ligandların katalitik döngüdeki ilk bağ aktivasyon adımı çok daha dikkat çeken rola sahip olabileceği belirtildi [14-15].

Yukarıda belirtilen amaçlar doğrultusunda bu çalışmada *bis*(2-aminofenil)amin bileşiğinden yola çıkılarak yeni bir seri potansiyel redoks aktif bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal incelemeleri yapılarak antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri test edilmiştir.

1.1. GENEL BİLGİLER

Koordinasyon kimyasında kompleksler, merkezde bulunan bir metal katyonuna bağlı çeşitli anyon ve moleküllerden oluşur. Bu anyonik veya nötr karakterli olabilen yapılar ligand adını alırlar. Ligandlar geleneksel olarak Lewis bazı olarak görülen en az bir çift bağ yapmamış elektron çifti içerirler ve tamamlayıcı Lewis asidi olarak davranan metal atomu ile ligandlar koordine kovalent bağ oluştururlar. Koordinasyon bileşiklerinin oluşumunda liganttan metal iyonuna elektron transferiyle koordinasyon bağı oluşur. Bundan dolayı ligand olarak davranacak iyon ya da moleküllerin bağ yapımına katılmamış uygun enerjide elektron çiftlerine sahip olmaları gerekir.

Ligandlar genelde Lewis bazı olarak bulunsalarda ender olarak Lewis asidi olarak da bulunabilirler. Ligandlar farklı şekillerde metal kompleksi reaktiviteleri üzerinde koordinasyon sayısı, elektron zenginliği/fakirliği ve redoks potansiyeli de dahil olmak üzere bir dizi kontrol sağlayabilirler [16].

Komplekslerin kararlılığı, ligant ile merkez atomu arasındaki etkileşime, dolayısıyla bağın kuvvetine bağlıdır. Molekül oluşturmak üzere merkez atomunun

hibrit orbitalleri ile ligand grup orbitalleri uç uca girişim yaparsa sigma bağı (σ) bağı oluşur. σ -Bağında elektron yoğunluğu iki atom arasında ve iki atomu birleştiren bağı doğrultusu (bağ eksenini) üzerindedir. Eğer bağı yapacak orbitaller yan yana girişimde bulunurlarsa pi (π) bağı oluşur. π -Bağında elektron yoğunluğu yine atomlar arasında fakat bağı eksenini üzerinde değil, bu çizginin altında ve üstünde yer alır. Molekülün şekli σ -bağları ve ortaklaşmamış elektron çiftleri tarafından belirlenir, π -bağı molekül şeklini tayin etmez, ancak bağı uzunluğunu kısaltır ve bağı güçlendirir. π -Bağı oluşumunda merkez atomunun σ -etkileşimleri ile doldurulmuş d orbitalleri ile ligandın boş π^* orbitalleri arasında girişimler oluşur.

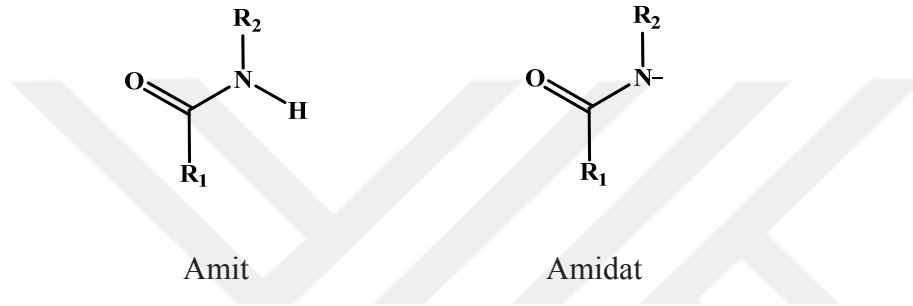
Ligand molekülünde merkez atoma bağlanmayı sağlayan atoma donör atom denir. Ligandlarda bir veya birden fazla donör atom bulunabilir. Uygun bağlanma bölgelerinde bulunan bu donör atom sayılarına göre ligandlar sınıflandırılabilirler. Tek bir donör atomuna sahip ligandlar sadece bir bölgeden merkez metal atomuna bağlanacağı için tek dişli ligand (monodentat) adını alırlar. Bazı ligandlarda ise bağlanma sağlayan donör atom sayılarına göre iki dişli (bidentat), üç dişli (tridentat) ve çok dişli (polidentat) ligandlar olarak isimlendirilirler [17-18]. Merkez atomuna birden fazla donör atomuyla bağlanabilen ligandlar ise şelat/kenetlenme yapan ligandlar olarak adlandırılırlar.

Ligandlar metalin reaktivitesini etkileyebilme yeteneğine sahiptir. Ligandlar aynı zamanda güçlü ve zayıf alan ligandlar olarak da sınıflandırılabilirler. π -Akseptör oldukları zaman güçlü-alan, π -donör oldukları zaman ise zayıf-alan olarak sınıflandırılabilirler. Zayıf ve kuvvetli alan yaklaşımı metalin düşük ve yüksek spin olup olmasını etkiler. Ligandların elektronik özelliklerindeki değişim kompleks üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Liganda bağı olan elektron verici ve çekici gruplar kompleks üzerinde çeşitli modifikasyonlara sebep olur. Bu tip etkiye sahip potansiyel redoks aktif ligandlar metal komplekslerinin reaktivitesini kontrol etmeye olanak sağlarlar.

Heterosiklik sistemler birçok biyoaktif bileşiğin yapısını oluşturan temel bileşenlerdir. Bunlar arasında azot içeren heterosiklik sistemler değişik uygulama alanlarının varlığından dolayı bilim adamlarının ilgisini çekmektedir. Aminlerden kolaylıkla elde edilebilen amidler azot ve oksijen gibi heteroatom içeren ligandlardır. Bu tez çalışmasında olduğu gibi açıl klorürlerden ve ayrıca primer aminlerden de

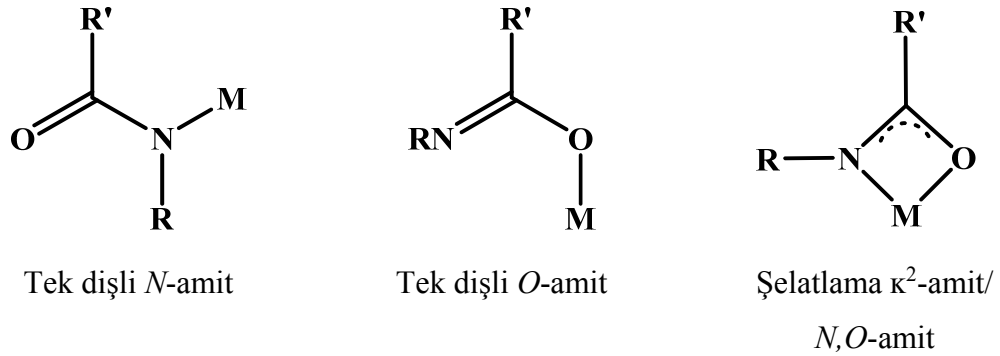
türetilmektedir. Amit donörleri ayrıca modifiye edilerek elektronik özellikleri değiştirebilen gruplardır. Bunun yanında amid fonksiyonel gruplarının kararlılığından dolayı, amid donör grupları içeren heterosiklik ligand sistemleri kritik önem taşımaktadır.

Amit, karbonil grubunun bir azot (N) atomuna bağlanmasıyla oluşan bir organik fonksiyonel gruptur. Şekil 1.1’de gösterildiği gibi, amit nötr yüklü ve protonlanmış ligand ve amidat onun protonu uzaklaştırılmış ve rezonans yapı boyunca delokalize edilmiş yük taşıyan anyonik karşılığıdır [19].



Şekil 1.1. Amit molekülü ve amidat iyonu.

Amidatlar, ligand setinin modüler sentezini sağlamak için, kolayca sterik ve elektronik özelliklerinde farklılık gösterebilirler. Bununla birlikte, bir metal iyonu ile birçok bağlama modlarında bulunabilirler. Sadece O veya sadece N üzerinden bağlanabilirken, N ve O atomlarının her ikisi ile de şelatlama/kenetleme yapabilirler (Şekil 1.2) [20-22].



Şekil 1.2. Amit donörlerinin koordinasyon modları.

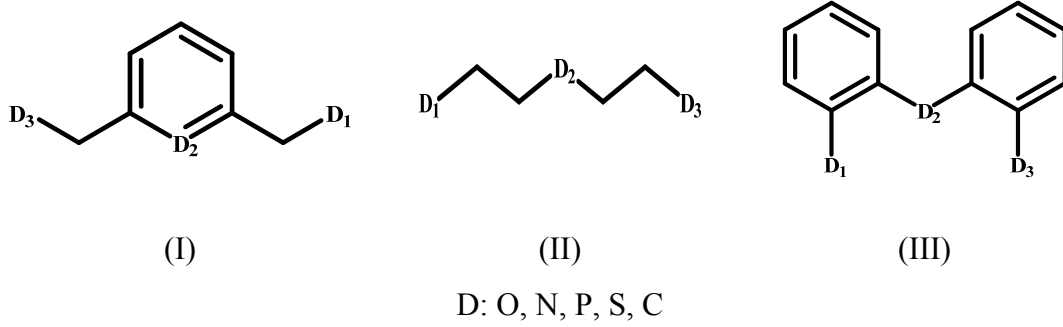
N-Amidat donörlerini birleştiren ligandlar ilgi çekici yapılardandır. Çünkü bu ligandlar, güçlü δ -donör kapasitelerinden dolayı yüksek oksidasyon durumlarında kararlı kalabilme yeteneğine de sahiptirler [20-21]. Amidat ligandların elektronik özelliklerinde yapılacak bazı değişiklikler, onların reaktifliklerini sınırlayabilir. İlk olarak, bir amidat ligandın elektron çekici karbonil grubuna bağlı bir amid ligandından daha az nükleofilik olmalıdır. İkinci olarak, amidat kompleksinin metal-N bağı amidat kompleksinden daha iyonik karakterlidir ve bu iyonik karakter metal-N bağının kuvvetini arttırmalıdır [23]. Üçüncü olarak ise amidatlar κ^2 biçiminde bağlanabilirler ve κ^2 -bağlanma modunda metal-ligand bağına ek bir κ^1 -yapı boyunca meydana gelen reaksiyonların engellenmesi için beklenir [24].

Kısaç ligandlar, metal merkezine η^3 -meridyonel bir şekilde koordine olan üç dişli ligandlardır. Ligand dizaynında ekstrem değişikliklerden dolayı koordinasyon geometrisinin keşfedilmesi için kısaç ligandlar pek çok fırsat sunarlar. 1970'lere gelindiğinde, kısaç ligandlar ve kompleksleri sentezlendi, ama organometalik ve inorganik kimyada kullanılmaları 1990'ların sonlarına doğru başlamıştır [25]. Amidat ligandlarla geçmiş araştırmalar üç ayaklı tetradentat ligand sistemleri üzerinde odaklanılmıştır, ve bu sistemlerdeki kısaç analoglarının koordinasyon kimyası incelenmiştir [26]. Koordine atomlar kapma/diş açısı, sterik engel ve sınır orbitalleri de dahil olmak üzere çeşitli koordinasyon yönlerini kontrol etmek için değiştirilebilir. Ayrıca olağanüstü termo-kararlılık ve yüksek reaktivite oluşturarak aynı düzlem üzerinde olan iki adet termodinamik olarak kararlı beş üyeli halkalar yaratırlar [27]. Kısaç ligandlar çoğu zaman bu sağlamlıklarıyla araştırmalarda kompleksler üzerinde görüş bildirmek üzere seçilmişlerdir [28].

Reaksiyon mekanizması çalışmaları, kataliz ve yeni malzemelerin tasarım alanlarında yaygın olarak kullanılan kısaç ligand sistemleri kimyanın birçok alanının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir [29]. Buna ek olarak, kısaç kompleksleri aerobik koşullar altında son derece yüksek enantio-seçicilikle sonuçlanan çok verimli Lewis asidi katalizörleri olarak kullanılabilir ve daha sonra bu kompleksler kolayca ürünün saflaştırılması sırasında elde edilebilir [30].

Kısaç ligandlar tipik olarak üç atomlu bağlanmalarıyla ile sınıflandırılır ve en popüler olanları PNP ve PCP'dir. [25]. Bunlar ligand omurgası ile; aril omurgası

(Şekil 1.3 (I)), saf alkan omurgası (Şekil 1.3 (II)) ve aril destekli alkan omurgası (Şekil 1.3 (III)) olarak sınıflandırılabilirler [25].



Şekil 1.3. Kısaç ligandlar için ligand omurga türleri: (I) aril, (II) alkan, (III) aril destekli alkan.

Kısaç ligand yapılarının en önemliden biri olan ve Şekil 1.3 (III)'te yapısı verilen aril destekli omurgaya sahip NNN tipli ligandlardır.

Literatüre göre, azot ihtiva eden halka sistemlerinin öneminde yüksek bir artış olmuştur ve bu sistemler antifungal, antibakteriyel, parazit öldürücü, anti-inflamatuar, hipoglisemik, anti-HIV, antitüberküler, antimalaryal, analjezik, antikonvülzan, genotoksisite ve lipid içeren peroksidasyon önleyici içeren çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedir.

Bu açıdan redoks aktif ve NNN tipi ligandların geliştirilmesi, bunlara dayalı komplekslerin reaktivite üzerindeki rolünü açığa çıkarmak ve bunun yanında potansiyel redoks aktif ligandların antimikrobiyal uygulama alanlarının geliştirilmesi ilgi çekici bir bakış sunar.

1.2. MİKROBİYOLOJİ

Sağlığın tanımlanması oldukça zor olan konulardan biridir. Literatürde sağlık kavramı ile ilgili olarak değişik yazarlar tarafından yapılan bir çok tanım vardır. Bu kavramın tanımlanması, tartışılmakta olduğu tarihsel döneme ve tanımlanmakta olduğu kültüre bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Aggleton'a göre sağlığı tanımlamanın birçok yolu bulunmaktadır. Ancak sağlığın tanımlanması

ile ilgili olarak yapılan en belirgin ayırım sağlığın, resmi tanımlar ve resmi olmayan tanımlar açısından açıklanmasıdır [31].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sağlığı, "sadece hastalıklardan ve mikroplardan korunma değil, bir bütün olarak fiziki, ruhi ve sosyal açıdan iyi olma hali" olarak açıklar. Sağlık, sadece hastalık ve sakatlık durumunun olmayışı değil kişinin bedenen ruhen ve sosyal yönden tam bir iyilik halidir. Sağlığı etkileyen üç temel unsur vardır. Bunlar; insan, hastalık yapıcı etmenler ve çevredir. İnsanın dışındaki her şey olarak nitelendirilen, içinde yaşadığımız çevre, hastalıklara yol açan en önemli etkenlerin başında gelen mikroorganizmalar ile her an temasta bulunduğumuz ortamdır.

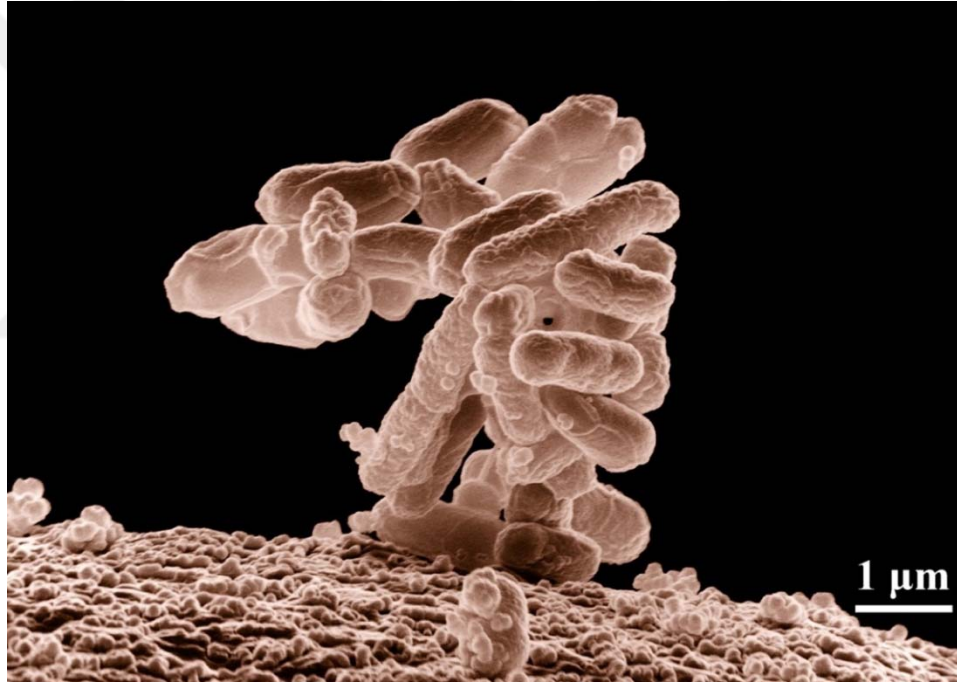
Mikroorganizmalar ve bakteriler çevresel özelliklere bağlı olarak farklı şiddetlerde bulaşıcı hastalıklara ve hatta salgınlara yol açabilmektedir. Toplumun sağlıklı olabilmesi için toplumu oluşturan bireylerin sağlıklarının korunması gerekmektedir. Bu nedenle günlük yaşamımızda, bulunduğumuz alanlarda, çalıştığımız ortamlarda ve kullandığımız ürünlerde hijyeni sağlayarak daha steril düzeye getirmek, yani hastalık oluşturabilecek mikroorganizmalardan ve hastalık yapıcı bakterilerden arındırmak günden güne daha da önem kazanmaktadır [32].

Günümüzde yaşam şartlarının değişmesi ve bireylerin zamanlarının çoğunu ev dışında geçirmeleri, değişen beslenme alışkanlıkları ve ulaşım olanakları, uluslararası ziyaretler gibi faktörler, mikroorganizmaların, toplu yaşam alanlarında kolayca bireyden bireye geçişine ve bulaşıcı hastalıkların artmasına neden olmaktadır.

Sağlık açısından büyük sorunlarından biri, piyasada ticari olarak bulunan antimikrobiyal ajanlar içeren ilaçların yanlış ve aşırı kullanılması sebebiyle çoklu ilaç direnci gösteren bakterilerin ortaya çıkmasıdır. Tedavide karşılaşılan başlıca sorun mikroorganizmaların bu ilaçlara karşı kısa sürede direnç kazanması ve ortaya çıkan bu direnç yüzünden enfeksiyonel hastalıklara karşı mücadele zorlaşmaktadır. Bu nedenle, alternatif ajanlar aranmakta ve antimikrobiyel etki gösteren yeni kimyasal bileşiklere gösterilen önemin artmasıyla bilim adamları antimikrobiyal etki gösteren ligandlara yönelmişlerdir. Yeni antimikrobiyal bileşiklere olan talep, bileşiklerin etki mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik çalışmalar sonucunda, spesifik ve etkili yeni türevlere ulaşmakla mümkün olabilmektedir.

1.2.1. Mikroorganizmalar ile İlgili Genel Bilgiler

Bakteri, tek başına bir hücreden oluşan, insan vücudu, hava, su, toprak ve bunun gibi herhangi bir ortamda kendi kendine hayatta kalabilen ve DNA'sı bir zarla çevrili olmayıp, sitoplazma içinde dağınık vaziyette bulunan mikro boyutlu canlılar yani mikroorganizmalardır. En çok bilinen mikroorganizmaların başında Şekil.1.4'de mikroskop görüntüsü bulunan *Escherichia coli* bakterisidir. Doğada enleri 0.5-0.7 μm , boyları 1-3 μm boyutlarında yuvarlak, çubuk ya da spiral şekilde ve binlerce cins ve türleri bulunabilir.



Şekil 1.4. *Escherichia coli* Bakterisi SEM (Taramalı elektron mikroskobu) görüntüsü (Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc.).

Mikroorganizmalar çok çeşitlidir. Bu tanımlama bakterileri, mantarları, arkeaları, protistleri, mikroskobik bitkileri, plankton, planarya ve amoeba gibi mikro hayvanları da içine almaktadır. İnsan ve hayvanlarda pek çok hastalığa neden olup yeryüzünde kutuplar, ekvator, bataklık, tüm sular ve sulak alanlar, insan, hayvan ve bitkilerde yaşayıp barınabilirler. Kısaca dünya üzerinde her yerde yaşabilirler, bulunmadıkları yer yoktur [33]. Mikroorganizmalar insan ve hayvanlarda, boğaz, alt

solunum yolları, beyin, sindirim sistemi, idrar yolları, genital organlar, deri ve yumuşak doku, göz, kulak, yüz sinüsleri enfeksiyonlarına sebep olmaktadır [34-36].

Bakteriler Gram boyama özelliklerine ve şekillerine göre sınıflandırılırlar. Bakteri grupları arasındaki fark aslında hücre duvarı yapısındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. Gram boyama tekniği mikrobiyolojide çok kullanılan bir yöntemdir. Gram boyama sonucunda mor görülen mikroorganizmalar Gram pozitif, pembe görülenlerse Gram negatif olarak değerlendirilir. Bakterilerin yapısının ışık mikroskopunda görülmesinin zor olmasına rağmen mikrobiyologlar Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin yapılarındaki bu farklılığı elektron mikroskop ile belirlemişlerdir (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin hücre duvar karşılaştırılması [37].

Bakteriyi iç basınca karşı koruyan, şeklini veren, su gibi düşük osmotik ortamlarda bakteriyi koruyan yapı hücre duvarıdır. Gram boyanma özelliği de hücre duvar yapısındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Gram-pozitif olarak adlandırılan bakterilerin hücre duvarı gram-negatiflere göre çok daha kalındır ve bol miktarda peptidoglikan adı verilen bir madde içerir. Gram-negatif bakterilerin hücre duvarı ise daha ince ve komplikedir. Farklı katmanlardan oluşur ve çok az peptidoglikan içerir. En dışta lipopolisakkarit ve proteinden oluşan bir dış zar vardır. Gram boyama tekniği sırasında hücreler önce "kristal mor" adı verilen bir boya ile boyanırlar. Daha sonra alkolle yıkanılırlar. Alkolle yıkanmadan önce bütün hücreler

mor görünür. Fakat ortama eklendikten sonra alkol, Gram negatif hücrelerin lipopolisakkarit içeren dış katmanını çözer. Bunun sonucunda hücre içine alınmış olan kristal mor, hücre dışına difüzyonla geçer. Bu durum hücre duvarında bol miktarda peptidoglikan içeren ve alkolden etkilenmeyen Gram pozitif bakteriler için geçerli değildir. Böylece bu hücreler kristal moru hücre içinde tutmayı başarırlar ve mikroskop altında mor renkte gözlenirler [37-38].

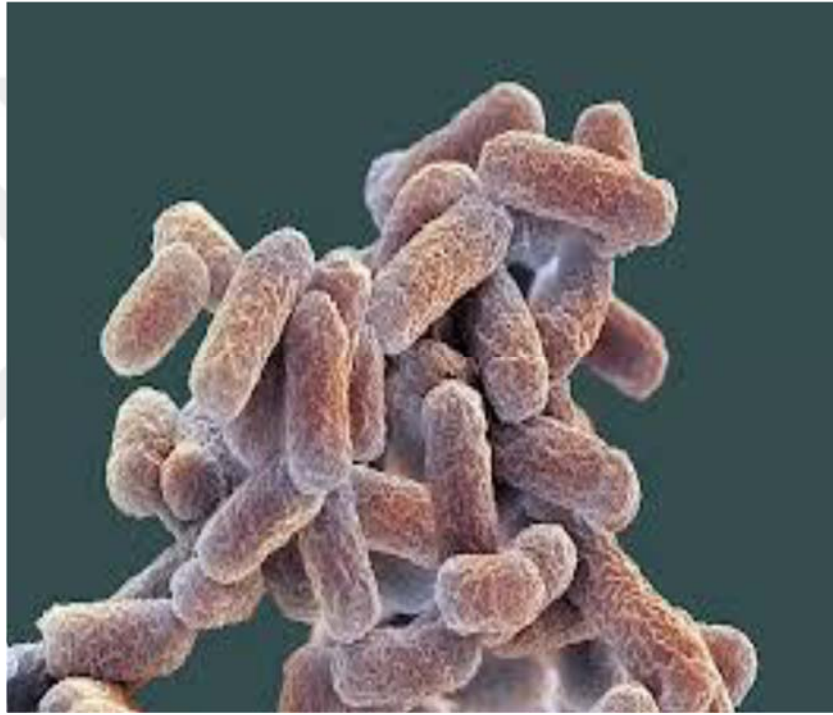
Ayrıca, Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı tek kattan oluşmuştur, fakat Gram negatif bakterilerin hücre duvarları tamamen kompleks ve çok katlı bir yapıya sahiptir. Gram pozitif bakterilerde hücre duvarının %90'ını peptidoglikanlar oluşturur. Fakat teikonik asitin öğeleride az miktarda bulunur. Gram negatif bakterilerin hücre duvarının ancak %5-20'sini peptidoglikanlar oluşturur. Hücre duvarını oluşturan diğer öğeler ise; lipitler, polisakkaritler ve proteinlerdir. Gram pozitifleri negatiflerinden ayırmada büyük önem taşıyan kısas en dış katmandaki lipopolisakkaritler ve proteinlerdir. Çünkü bu tabaka oldukça karmaşık ve koruyucu özellik taşır [34, 36].

1.2.1.1. *Escherichia coli*

Escherichia cinsi bakteriler, *Enterobacteriaceae* bakteri ailesi ve Gram negatif bakteri grubunda yer almaktadır (Şekil 1.6). *Escherichia* cinsi bakteriler 2-6 µm boyut aralığında, hareketli ve hareketsiz olmak üzere genellikle insan örneklerinden izole edilen bakterilerdendir [39]. *E. coli* tipleri ise özellikle idrar yolunda bulunan epitel hücrelerine bağlanabilen fimbriumlara sahiptir. Bu özelliğinden dolayı idrar yolu enfeksiyonlarının başlıca nedeni *E. coli* bakterisidir. İdrar yolu enfeksiyonları, kadınların üretrasının erkeklerinkinden daha kısa olması nedeniyle kadınlarda daha sıkça görülen hastalık türüdür. Dışkıdan gelen bakteriler, idrar yoluna genellikle cinsel ilişki sırasında girer ve üretrayı tırmanıp mesaneye ulaşır ve mesane enfeksiyonu da denilen sistite sebep olurlar. Tedavi edilmediği takdirde piyelonefrit denilen böbrek enfeksiyonuna dönüşebilir [39]. Aslında bağırsak florasının normal bir üyesi olan *E. coli*, konak organizma ile uyumlu bir ilişki içerisinde. Bundan dolayı bakteri normal şartlar altında hastalık yapmaz. Eğer aynı organizmada farklı bir ortama veya organa (idrar yolu enfeksiyonu ile mesaneye

geçmek gibi) veya başka bir konak organizmanın bağırsağına geçer ise *E. coli* bir hastalık etmeni olabilir. Sebep olduğu hastalıklara; idrar yolu enfeksiyonları ve ishaller hastalıklar olmak üzere menenjit, peritonit, mastit, sepsis ve pnömoni sayılabilir.

Tanımlanmış beş diyarejenik *E. coli* kategorisi vardır: Shiga-toksin (ST) üreten *E. coli* (STEC) (Enterohemorajik *E. coli* (EHEC) olarak bilinir), enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enteroagregatif *E. coli* (EAEC) ve enteroinvaziv *E. coli* (EIEC) [39].



Şekil 1.6. *E. coli* kolonisinin taramalı SEM (taramalı elektron mikroskobu) görüntüsü (Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc.).

1.2.1.2. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus cinsi içinde en önemli insan patojeni *S. aureus*'tur. *S. aureus* burun ön kanatlarında, koltuk altlarında sıklıkla kolonize olarak bulunur ve uygun koşullar altında ciddi fırsatçı enfeksiyonlara yol açar. *S. aureus*'un daha az virulan olan stafilokok türlerinden ayrımı klinik açıdan önem taşımaktadır [40].

Staphylococcus aureus, *Micrococcaceae* ailesinden gelen, Gram pozitif ve sporsuz mikroorganizmadır. Küresel ve 0.5-1.0 µm çap aralığında bulunurlar (Şekil 1.7). Mikroskop altında mikrokok (tek tek bulunan koklar), diplokok (dört kokun bir arada bulunması), stafilokok (üzüm salkımı şeklinde koklar), düzensiz kümeler veya kısa zincirler halinde görüntüler verebilen bakterilerdir [36].

Staphylococcus aureus, hastahane enfeksiyonu olarak bilinen nozokomiyal etkenidir. Bireylerin derisinde ve burun deliklerinde kolonize olabilen ve popülasyonda önemli oranlarda taşınabilen *S. aureus*, deri ve yumuşak dokuda selulit, impetigo ve yumuşak doku apseleri gibi morbidite ve mortalitesi yüksek değişik enfeksiyonlara neden olmaktadır. *S. aureus*, başta ısıtma işlemi olmak üzere mikroorganizmaların indirgenmesine yönelik tüm uygulamalara karşı yüksek duyarlılık gösterir [35].

Staphylococcus aureus aerobik şartlarda daha hızlı, çabuk büyürler. *Stafilokok*'ların yaygın olmayan bazı alt türleri iyi bir büyüme için karbondioksit varlığında olması gerekir. *Stafilokok* enfeksiyonları; deri ve mukoza da oluşan enfeksiyonlar ki bunlar; abseler, fronkül (kan çıbanı), sikozis (sakal ve kıl kökü iltihabı), panaris (dolama), hidradenit (ter bezi iltihabı), biefarit (göz kapağı iltihabı), bademciklerin iltihaplanması, farenjitler, peritonsiller abse ve anjinler sayılabilir. Deri döküntülü hastalık olarak toksik şok sendromu görülebilir. Sepsis, endokardit, pnömoni, gıda zehirlenmesi ve enteritler yaptıkları diğer hastalıklardır [41].



Şekil 1.7. *S. aureus* kolonisi SEM (taramalı elektron mikroskobu) görüntüsü (Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc.).

1.2.1.3. *Candida albicans*

Candida cinsi mantarlar *Cryptococcoceae* familyasında yer alan 2-3, 4-6 µm boyutlarında, oval tomurcuklanan bir mantardır (Şekil 1.8.). *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve birçok türü etken olabilmektedir. *Candida*'lar insan vücut florası olarak birçok bölgede yer almaktadır. Ancak, fırsatçı mikoz oluşturması ile önemlidir. Uzun süreli Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımları, ilerleyen *Candia* infeksiyonlarına yol açmaktadır. Sitemetaik infeksiyonlarında uzun süreli antibiyotiklerin kullanılması gerekmektedir. Normal kişilerin deri mukoz membranlarının normal florasında yer almasına rağmen organizmanın doğal direnci zayıfladığında, kütanöz, oportunistik (fırsatçı) ve sistemik infeksiyonlar yapar [41].

İnsanda hastalık yapan *candida* maya türünün başında *C. albicans* gelir. *C. albicans*; boğaz, üst solunum yolları, gastrointestinal kanal ve vajenin normal florasının üyesidir. Herhangi bir nedenle buldukları bölgedeki miktarları artarsa veya florasız bölgelere ulaşırsa endojen tipte hastalık oluşturabilirler. Anneden fetusa geçişi de mümkündür [41].

Candida cinsi mantarlar bifaziktir. Maya fazında tek hücreli konağa girdiğinde basit tomurcuklanma ile oluşan blastosporlar ile ürerler. Yaptığı hastalıklara genel olarak kandidiyaz ismi verilir. *Candida*'ların sebep olduğu kandidiyaz; ağız, vajina, deri, tırnaklar, bronş veya akciğerlerde lezyonlar oluşturabilen, daha az olarak septisemi, menenjit ve endokardite sebep olabilen akut veya subakut bir infeksiyondur [42].



Şekil 1.8. *C. albicans* SEM (taramalı elektron mikroskobu) görüntüsü (Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc.).

1.2.2. Antimikrobiyal Maddelerin Etki Mekanizması

Antimikrobiyal maddeler genellikle mikroorganizmaları öldüren ya da üremesini durduran maddelerdir. Antimikrobiyal sistemler etkilerini beş mekanizmada gösterirler:

- Hücre duvarı sentezinin inhibisyonu,
- Hücre membran fonksiyonunun inhibisyonu,
- Enzim aktivitesinin inhibisyonu,
- Nükleik asit sentezinin inhibisyonu,
- İntermediyer metabolizmayı bozması

şeklindedir [36].

1.2.3. Antimikrobiyal Maddelerin Etkinliğini Etkileyen Faktörler

Antimikrobiyal maddelerin etkinliği, antimikrobiyal maddelerin uygulanışına ve mikroorganizmalara bağlı olarak değişebilir. Antimikrobiyal maddelerin kimyasal özelliği, derişimi, uygulama sıcaklığı, uygulama süresi, ortam pH'ı ile mikroorganizmaların yaşı, cinsi antimikrobiyal maddelerin etkinliği üzerine etkili olabilir. Antimikrobiyal maddelerin pek çoğu yüksek derişimde mikrobisid,

düşük derişimlerde mikrobiyostatik etkiye sahiptir. Ancak derişim artışı ile antimikrobiyal etki arasında sürekli ve doğrusal bir ilişki yoktur. Belli bir derişiminden sonra antimikrobiyal maddelerin antimikrobiyal aktivitesinde herhangi bir değişim görülmez. Yüksek derişimde antimikrobiyal madde kullanımının insanda toksik etki oluşturması, uygulandığı yüzeye zarar vermesi, yüzeyde kalıntı sorunu yaratması gibi sakıncaları olabilir.

1.2.4. Antimikrobiyal Aktivitenin Belirlenmesindeki Yöntemler

Yeni antimikrobiyal ilaçların etkinliğini saptamak amacıyla yapılan araştırmalarda duyarlılık testlerinde değişik yöntemlerden yararlanılabilir. Antifungal ve antibakteriyel aktivite yöntemleri teknik olarak aynıdır. Yalnızca kullanılan besi yerleri, inkubasyon koşulları farklılık gösterir. Genel olarak aşağıdaki yöntemler kullanılır:

- 1) Dilüsyon Yöntemi
 - (a) Tüp (sıvı) dilüsyon yöntemi
 - (i) Makrodilüsyon
 - (ii) Mikrodilüsyon
 - (b) Agar dilüsyon yöntemi
- 2) Difüzyon Yöntemi

Bu yöntemlerden mikrodilüsyon araştırmamızda kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testlerinin doğru ve güvenilir olması için referans kökenleri olarak Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) veya The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) dökümanlarında belirlenen mikroorganizmalar kullanılmaktadır. *E. coli* (ATCC 25922), *S. aureus* (ATCC 25923) ve *S. aureus* (ATCC 29213) suşlar örnek verilebilir.

1.2.4.1. Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK)

Antimikrobiyal maddeler genellikle iki kat seri dilüsyon yapılarak test edilir. Gözle görülen üremeyi önleyen en düşük antibiyotik konsantrasyon değeri minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) olarak tanımlanmaktadır. MİK belirlemek için sıvı ya da katı agar ortamında antimikrobiyal dilüsyonlarının hazırlanması sıklıkla kullanılan yöntemler arasındadır. Bir antimikrobiyal için minimum inhibisyon konsantrasyon değeri mikroorganizma, inkübasyon sıcaklığı ve inokulum miktarı gibi analiz koşullarına bağlı olmaktadır [43].

1.2.5. Mikrodilüsyon Yöntemi

Sıvı ve agar dilüsyon yöntemleri antimikrobiyal ilaçların mikroorganizmaları üremelerini durduran ve öldüren minimal konsantrasyonu miligram/mililitre cinsinden belirlemede çok kullanılan testlerdir. Bu yöntemler antimikrobiyal maddelerin minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) saptanır. Sıvı mikrodilüsyon tek kullanımlık plastik mikrodilüsyon plakları kullanılarak yapılan duyarlık testleri için uluslararası referans yöntemidir. CLSI ve EUCAST dökümanları kullanılarak test ve değerlendirme yapılmaktadır [44-46].

2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

Bu tezin amacı koordinatif olarak esnek, NNN tipi, çoklu amid donörleri bağlanmış potansiyel redoks aktif ligandları sentezlemek ve sentezlenen bu ligandların antimikrobiyal özelliklerini incelemektir.

Bu bölümde, sentezlenen ligandların barındırdığı tüm özellikler dikkate alınarak bir literatür çalışması yapılmıştır.

Heyduk'un literatüre kazandırdığı birçok ligand bulunmaktadır ve NNN tipi ligandlarla ilgili birçok çalışması mevcuttur [47]. *Bis(2-İsopropilamin-4-X-fenil)amin* ligandına elektron çekici ve elektron verici grupların bağlanmasıyla kompleksleri üzerindeki elektronik farklılıklarının incelendiği çalışmalar en dikkat çekenlerdendir.

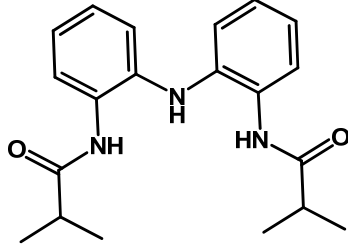
Karam ve arkadaşları, etilen polimerizasyonunda kullanmak üzere öncelikle NNN tipi ligandlardan *2,6-bis(pirazol-1-il-metil)piridin* ve *2,6-bis(pirazoil)piridin* ligandlarını ve Co(II) ve Fe(II) komplekslerini sentezleyip karakter analizlerini yapmışlardır. Bu ligandlardan pirazol ve piridin halkaları arasında metilen grubunun bulunmasının aktiviteyi azalttığı gözlemlenmiştir [48].

Tümer ve arkadaşları, Schiff bazlı ve amin bazlı ligandların iki çekirdekli metal komplekslerinin antibakteriyel aktivite çalışmalarını ve karakterizasyonlarını rapor etmişlerdir [49].

Zeng ve Yu çalışmalarında asimetrik NNN tipi ligandların sentez ve analiz çalışmalarını yapmış ve bunların komplekslerini sentezlemişlerdir. Amin ligandları ihtiva eden komplekslerde ketonların transfer hidrojenasyonunda yüksek verimler elde edilmesinde NH grubu varlığını etkisi olduğu anlaşılmıştır. Zeng ve Yu da Ru(II) komplekslerinin ketonların transfer hidrojenasyonunda kataliz etkilerini incelemişlerdir [50].

Lippert ve arkadaşları, redoks aktif ligandların oksijen ile oksidasyon yapabileceğini kanıtlayan çalışmalara imza atmışlardır [51]. Ligandın, oksorenyum(V) kompleksinin oluşumu esnasında metalin yükseltgenme basamağında renyumun oksijen ile bağlanması sırasında O₂ oksidasyonu için daha düşük bir kinetik sınır sağlayarak yüksek enerjili bir redoks aktif özelliği ile PPh₃'ü OPPh₃'e dönüşümü katalizlemesiyle ortaya çıkmıştır.

NNN tipi redoks aktif ligandlarla ilgili en önemli çalışmalardan biri de Dr. MacBeth ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Şekil 2.1’de verilen *N,N'*-(azanediiil)*bis*(2,1-fenillen)*bis*(2-metilpropanamit) ligandını ve bununla beraber iki farklı kompleksini sentezlemişlerdir [52].



Şekil 2.1. *N,N'*-(Azanediiil)*bis*(2,1-fenillen)*bis*(2-metilpropanamit) ligandı

Henderson ve arkadaşları *bis*(amidat) ligandı içeren organogold(III) komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir [53]. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda *N,N'*-*bis*(*p*-toluensülfonil)etilendiamin türevlerinin anti-tümör aktivite gösterdiğini raporlamışlardır.

Kısaç ligandlara diğer bir örnek ise Kumar ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir. Mannich reaksiyonu ile formaldehit ve dimetilamin hidroklorür kullanılarak sentezlenen pirol bazı 2,5-*bis*(3,5-dimetilpirazol(metil)pirol iki basamakta sentezlenmiştir [54].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. KULLANILAN CİHAZLAR

I. Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (FT-IR): Sentezlenen bileşikleri yapılarındaki fonksiyonel grupları belirlemek amacıyla Perkin Elmer Marka FT-IR/FIR/NIR Spectrometer Frontier, Spectrum 100 ATR model spektrometre cihazı kullanıldı.

II. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR): Sentezlenen bileşiklerin yapılarındaki proton ve karbon atomlarının sayısını ve yerini belirlemek amacıyla ve yapılarının aydınlatılmasında Bruker Ultrashield Plus Biospin Marka Avance III 400 MHz Nanobay FT-NMR model spektroskopi cihazı kullanıldı.

III. Tandem Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS): Sentezlenen bileşiklerin kütlelerini ve molekül ağırlığını analiz etmek amacıyla Agilent LC-MS/MS Marka, 6460 Triple Quadrupole Model spektrometre cihazı kullanıldı.

3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

Ticari olarak Merck, Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar ve VWR firmalarından satın alınan yüksek saflıktaki kimyasal maddeler deneylerde saflaştırma işlemine gerek duyulmadan kullanılmıştır.

- 2-Nitroanilin (Merck)
- 1-Floro-2-nitrobenzen (Merck)
- Potasyum *tert*-bütoksit (Merck)
- Metanol (Merck)
- Tetrahidrofuran (Merck)
- Paladyum karbon (%5 Pd/C) (Merck)
- Asetonitril (Merck)
- Trietilamin (Merck)
- Sodyum bikarbonat (Merck)
- Diklorometan (Merck)

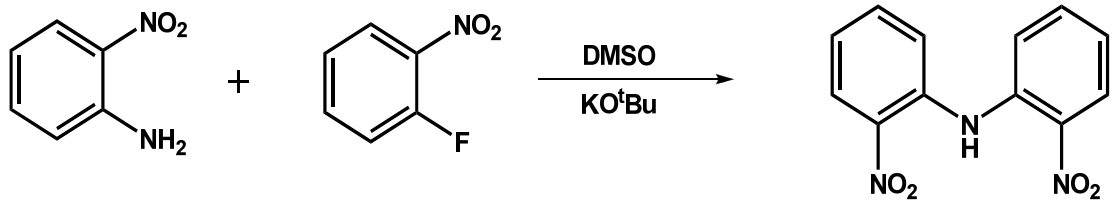
- Hekzan (Merck)
- Celite (Diatome Filtre Pudrası) (Merck)
- Kloroasetil klorür (Merck)
- Dikloroasetil klorür (Merck)
- 2-Kloropropionil klorür (Merck)
- Sodyum klorür (Merck)

3.3. SENTEZ

3.3.1. Açıl Klorür Türevi Potansiyel Redoks Aktif Bileşiklerin Sentezlenmesi

3.3.1.1. Bis(2-Nitrofenil)amin Bileşiğinin Sentezi

2-Nitroanilin (20 mmol) ve 1-floro-2-nitrobenzen (20 mmol) oda sıcaklığında tamamen çözünene kadar dimetil sülfoksit (DMSO) (50 mL) içerisinde karıştırıldı. Potasyum *tert*-bütoksit (KO^tBu) (42 mmol) oda sıcaklığında karışıma ilave edildi ve N₂ atmosferi altında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 500 mL su ile seyreltildi ve elde edilen katı ürün süzülerek ayrıldı ve daha sonra 500 mL metanol içerisinde kristallendirildi. Elde edilen katı ürün vakum altında kurutuldu (Şekil 3.1).

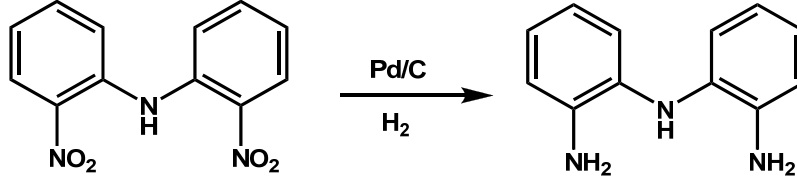


Şekil 3.1. Bis(2-nitrofenil)amin bileşiğinin sentez reaksiyonu.

3.3.1.2. Bis(2-aminofenil)amin Bileşiğinin Sentezi

Tetrahidrofuran (THF) (50 mL) içerisinde çözülmüş bis(2-nitrofenil)amin (10 mmol) üzerine % 5'lik paladyum karbon (10 mmol) ilave edildi. Reaksiyon

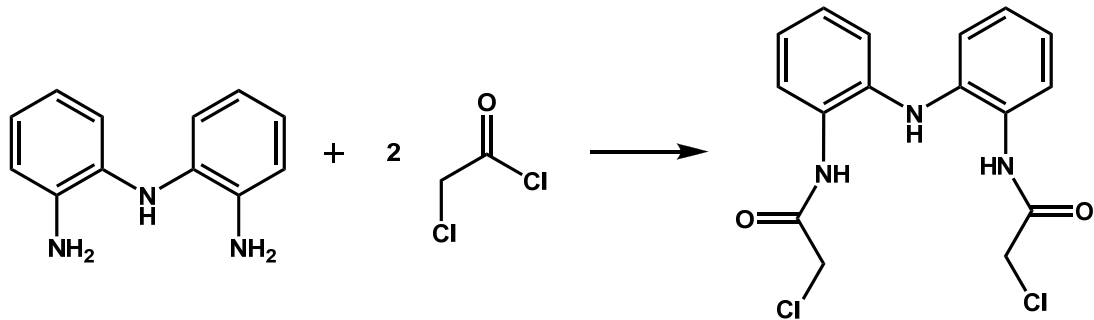
karışımı 50 psi H₂ gazı altında 1 saat karıştırıldı ve elde edilen karışım celite üzerinden süzüldü, süzüntü vakum altında çözücüsünden ayrıldı. Elde edilen yağmsı ürün diklorometan:hekzan (1:5, v:v) üzerinden kristallendirildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Bis (2-aminofenil)amin bileşiğinin sentez reaksiyonu.

3.3.1.3. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloroasetamid) Bileşiğinin Sentezi

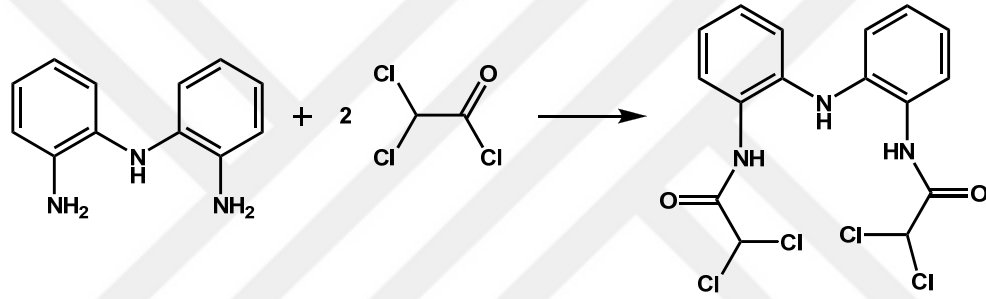
Bis(2-aminofenil)amin'in (5 mmol) diklorometan (DCM) (50 mL) içerisindeki çözeltisi N₂ atmosferi altında 0 °C'ye soğutuldu. Daha sonra üzerine trietilamin (Et₃N) (10 mmol) ve kloroasetil klorür (10 mmol) ilave edildi. Karışım 0 °C'de bir saat karıştırıldı ve karışımın yavaşça oda sıcaklığına çıkması sağlandı. Bu karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Elde edilen çözelti doymuş NaHCO₃ çözeltisi (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Toplanan organik fazlar konsantre hale getirildi. Elde edilen ürünün DCM içerisindeki konsantre çözeltisi hekzan üzerinden kristallendirildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloroasetamid) bileşiğinin sentez reaksiyonu.

3.3.1.4. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2,2-dikloroasetamid) Bileşiğinin Sentezi

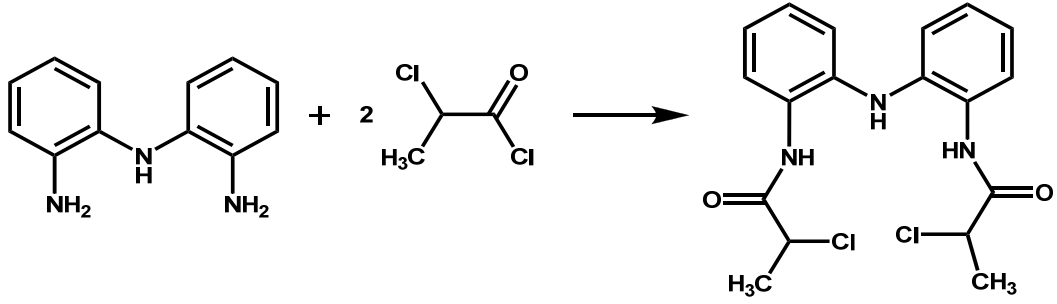
Bis(2-aminofenil)amin'in (5 mmol) DCM (50 mL) içerisindeki çözeltisi N₂ atmosferi altında 0 °C'ye soğutuldu. Daha sonra üzerine Et₃N (10 mmol) ve dikloroasetil klorür (10 mmol) ilave edildi. Karışım 0 °C'de bir saat karıştırıldı ve karışımın yavaşça oda sıcaklığına çıkması sağlandı. Bu karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Elde edilen çözelti doymuş NaHCO₃ çözeltisi (3x30 mL) ile ekstrakte edildi ve toplanan organik fazlar vakumda derişik hale getirildi. Elde edilen ürünün DCM içerisindeki derişik çözeltisi hekzan üzerinden kristallendirildi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2,2-dikloroasetamid) bileşiğinin sentez reaksiyonu.

3.3.1.5. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2-kloropropanamid) Bileşiğinin Sentezi

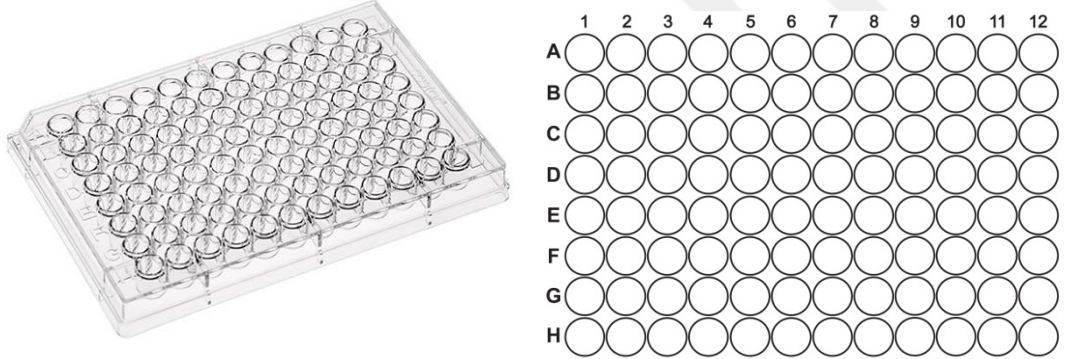
Bis(2-aminofenil)amin'in (5 mmol) asetonitril (50 mL) içerisindeki çözeltisi N₂ atmosferi altında 0 °C'ye soğutuldu. Daha sonra üzerine Et₃N (10 mmol) ve 2-kloropropionil klorür (10 mmol) ilave edildi. Karışım 0 °C'de bir saat karıştırıldı ve karışımın yavaşça oda sıcaklığına çıkması sağlandı. Bu karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Vakum altında çözücüsü uzaklaştırılarak elde edilen ürünün DCM içerisindeki derişik çözeltisi hekzan üzerinden kristallendirildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloropropanamid) bileşiğinin sentez reaksiyonu.

3.4. BİYOLOJİK AKTİVİTE (MİKRODİLÜSYON TESTİ)

Tüm testlerde *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925), *Streptococcus pyogenes* (ATCC 19615), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Escherichia coli* (ATCC 25293), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida glabrata* (RSHM 4019) ve *C. parapsilosis* (ATCC 22019) suşuları kullanılmıştır.



Şekil 3.6. İyi İşlenmiş Mikroplaklar: U-Dipli

24 saatlik bakteri ve maya kültüründeki kolonilerden 0.5 McFarland bulanıklığına eşit olacak şekilde bakteri ve maya süspansiyonu hazırlanmıştır. Şekil 3.6'da gösterilen steril U tabanlı plaklara bakteriler için %2 oranında NaCl içeren katyon ekli 100 µL Mueller-Hinton sıvı besiyeri, mayalar için tryptik soy broth konulmuştur. İlk kuyucuğa 1000 µg/mL'lik hazırlanan stok solusyondan 100 µL konulup daha sonra seri sulandırım (1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.6, 7.8, 3.9,

1.95, 0.98 µg/mL) yapılarak ilk 10 kuyucuk kullanılmıştır. 11. kuyucukta kontrol grubu olarak sadece besiyeri ve kimyasal çözeltimiz, 12. kuyucukta ise mikroorganizmanın büyümesini kontrol etmek için kimyasal çözeltimizin olmadığı sadece 5 µL mikroorganizma eklenmiş ve büyümesi kontrol edilmiştir. Seri sulandırım yapılan stok solusyon içeren Mueller-Hinton sıvı besiyerinin bulunduğu kuyucuklara 5 µL bakteri süspansiyonu, tryptik soy broth besiyerinin bulunduğu kuyucuklara 5 µL maya süspansiyonu eklendikten sonra plaklar bakteriler için 37°C’de 24 saat, mayalar için 28°C’de 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Kökenlerin MİK değerleri göz ve spektrofotometrik olarak 24. ve 48. saatlerde belirlenmiştir. 492 nm dalga boyunda yapılan spektrofotometrik değerlendirmede üreme kontrolüne göre optik dansite (OD) değerinde %50 azalma sağlayan konsantrasyon MİK değeri olarak tanımlanmıştır [55, 56].

4. BULGULAR

4.1. SENTEZ

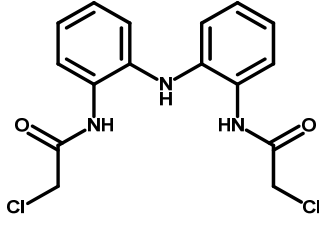
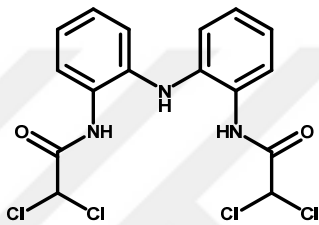
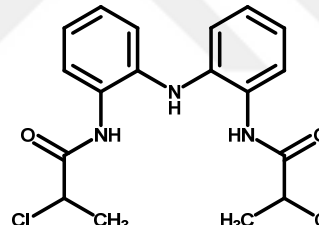
Hedef ligandların sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılmak üzere *bis*(2-aminofenil)amin bileşiği iki basamakta sentezlenmiştir. İlk basamakta, literatürde bulunan 2-nitroanilin ve 1-floro-2-nitrobenzen bileşiklerinin reaksiyonu sonucu *bis*(2-nitrofenil)amin bileşiği elde edilmiştir. İkinci basamakta ise ilk basamakta elde edilen *bis*(2-nitrofenil)amin bileşiğinin yapısında bulunan -NO₂ gruplarının indirgenmesi ile ligand sentezinde çıkış maddesi olarak kullanılan *bis*(2-aminofenil)amin bileşiğinin sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, *bis*(2-aminofenil)amin bileşiği, farklı elektronik özelliklere sahip açıl grupları ile reaksiyona sokularak *N,N'*-(2,2'-azeniidil*bis*(2,1-fenilen))*bis*(2-kloroasetamid), H₃L¹, *N,N'*-(2,2'-azeniidil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2,2-dikloroasetamid), H₃L² ve *N,N'*-(2,2'-azeniidil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2-kloropropanamid), H₃L³ olmak üzere 3 üç adet bileşik sentezlenmiştir.

Tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşikler yüksek verimle (%65-85) elde edilmiş ve tüm bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, COSY, HMQC ve LC-MS/MS gibi spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmıştır.

Tümü katı formda elde edilen orijinal bileşiklerin FT-IR spektrumları ATR sistemi kullanılarak alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çözünürlük problemleri nedeniyle NMR spektrumları DMSO-*d*₆'da alınmıştır. ¹H NMR spektrumlarında DMSO-*d*₆'dan ileri gelen su pikleri ise ~3.35 ppm'de gözlenmiştir. NMR spektrumlarında standart kimyasal kayma değerleri TMS (tetrametilsilan) esas alınarak hesaplanmıştır.

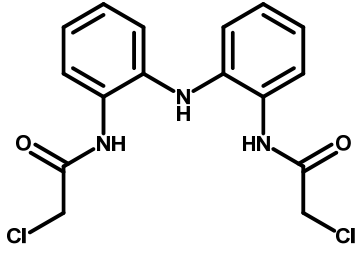
Sentezlenen H₃L¹, H₃L² ve H₃L³ nolu bileşiklerin formülleri ve IUPAC sistemine göre adlandırmaları aşağıda verilmiştir.

Çizelge 4.1. H₃L¹, H₃L² ve H₃L³ Nolu bileşiklerin formülleri ve IUPAC sistemine göre adlandırılması.

Bileşiklerin Kodu	Bileşiklerin Formülleri ve Adları
H ₃ L ¹	 <p><i>N,N'</i>-(2,2'-Azendiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloroasetamid)</p>
H ₃ L ²	 <p><i>N,N'</i>-(2,2'-Azendiil bis(2,1-fenilen))bis(2,2-dikloroasetamid)</p>
H ₃ L ³	 <p><i>N,N'</i>-(2,2'-Azendiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloropropanamid)</p>

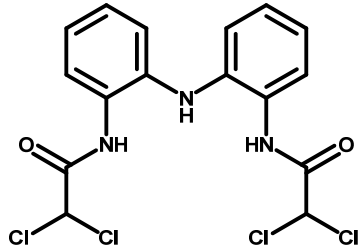
Sentezlenen tümü orijinal nitelikte olan bileşiklerin NMR, FT-IR ve LCMS spektrumları ve spektrumlara ilişkin veriler aşağıda verilmiştir. Analizler sonucunda elde edilen bütün bulgular, önerilen yapıları destekler niteliktedir.

***N,N'*-(2,2'-Azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloroasetamid), C₁₆H₁₅Cl₂N₃O₂ (H₃L¹):**



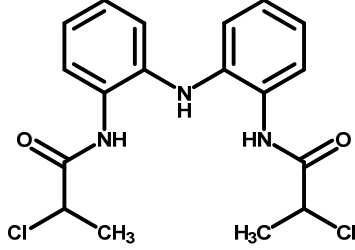
Verim: 85%. Renk: Kahverengi. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 9.79 (s, 2H, NH(CO)), 7.43 (dd, 2H, Ar-H), 7.10 (td, 2H, Ar-H), 6.96 (m, 4H, Ar-H), 6.88 (s, 1H, NH), 4.28 (s, 4H, CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 165.37 (CO), 137.04, 127.69, 126.45, 125.47, 121.21, 118.96 (Ar-C), 43.06 (CH₂). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3393, 3236, ν(NH), 3035 ν(Ar-CH), 1651 ν(NH(CO)), 743 ν(CCl). LC-MS (+ESI, *m/z*): 352.2 [M+H]⁺, 279.2, 242.4, 130.2, 102.2.

***N,N'*-(2,2'-Azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2,2-dikloroasetamid), C₁₆H₁₃Cl₄N₃O₂ (H₃L²):**



Verim: 76%. Renk: Açık eflatun. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 9.95 (s, 2H, NH(CO)), 7.54 (dd, 2H, Ar-H), 7.15 (td, 2H, Ar-H), 6.98 (m, 4H, Ar-H), 6.88 (s, 1H, NH), 6.63 (s, 2H, CH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 162.464 (CO), 136.903, 127.370, 126.801, 124.950, 121.730, 119.687 (Ar-C), 67.027 (CH). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3411, 3186 ν(NH), 3004 ν(Ar-CH), 1674 ν(CO), 734 ν(CCl). LC-MS (+ESI, *m/z*): 442.2 [M+H]⁺, 279.3, 242.5, 130.3, 102.2.

***N,N'*-(2,2'-Azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloropropanamid), C₁₈H₁₉Cl₂N₃O₂ (H₃L³):**



Verim: 65%. Renk: Lila. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 9.78 (s, 2H, NH(CO)), 7.43 (dd, 2H, Ar-H), 7.08 (td, 2H, Ar-H), 6.95 (m, 4H, Ar-H), 6.87 (s, 1H, NH), 4.69 (q, 2H, CH), 1.58 (d, 6H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ, ppm): 168.03 (CO), 137.15, 127.94, 126.35, 125.30, 121.33, 119.35 (Ar-C), 54.62 (CH), 21.25 (CH₃). FT-IR (ATR, cm⁻¹): 3398, 3222 ν(NH), 2982 ν(Ar-CH), 1662 ν(CO), 744 ν(CCl). LC-MS (+ESI, *m/z*): 382.2 [M+H]⁺, 279.2, 242.3, 130.2, 102.2.

4.2. BİYOLOJİK AKTİVİTE BULGULARI

Tez kapsamında sentezlenen liganların biyolojik etkinlikleri üç adet Gram (+) bakteri, iki adet Gram (-) bakteri ve üç adet mantar kullanılarak incelenmiştir. Tüm testlerde Gram (+) bakteri olarak *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925), *Streptococcus pyogenes* (ATCC 19615), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), Gram (-) bakteri olarak *Escherichia coli* (ATCC 25293), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) ve mantar olarak *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida glabrata* (RSHM 4019) ve *C. parapsilosis* (ATCC 22019) suşları kullanılmıştır. Bakteriler için Ampisilin, mantarlar için ise Flukonazol standart ilaç olarak kullanılmıştır.

Yapılan antimikrobiyal test sonuçları ve elde edilen MİK değerleri Çizelge 4.2'de toplu olarak verilmiştir.

Çizelge 4.2. Sentezlenen Bileşiklerin Test Edilen Mikroorganizmalara Karşı MİK (µg/mL) Değerleri.

Bakteriler ve Mantarlar	Gram (+) Bakteri			Gram (-) Bakteri		Mantar		
	<i>S. aureus</i> ATTC 25925	<i>S. pyogenes</i> ATTC 19615	<i>E. faecalis</i> ATTC 29212	<i>E. coli</i> ATTC 25293	<i>P. aeruginosa</i> ATTC 27853	<i>C. albicans</i> ATTC 10231	<i>C. glabrata</i> RSHM 4019	<i>C. parapsilosis</i> ATTC 22019
H₃L¹	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25	31.25
H₃L²	62.5	31.25	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
H₃L³	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
Fluconazole	-	-	-	-	-	-	31.25	-
Ampicilin	-	-	62.5	3.9	31.25	-	-	-

-:Üreme görülmedi.

5. TARTIŞMA

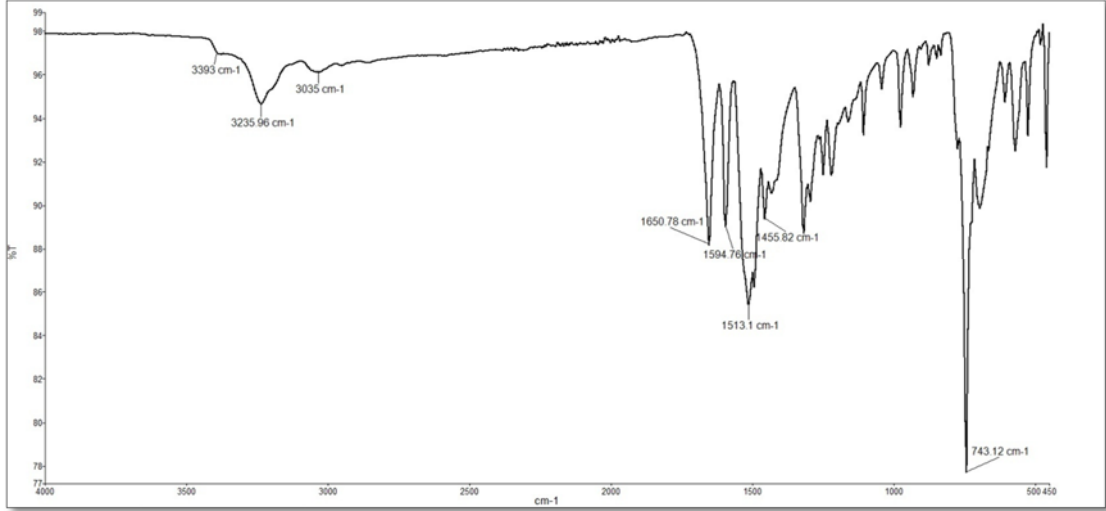
5.1. SENTEZ

Bu tez çalışması kapsamında elde edilen tüm potansiyel redoks aktif ligandlar aynı sentez yöntemiyle yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Elde edilen bileşikler ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HMQC, FT-IR ve LC-MS/MS yöntemleri ile karakterize edilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin NMR spektrumları incelendiğinde, gözlenen rezonans ve integrasyon değerlerinin molekül formülleriyle uyumlu olduğu ve moleküllerin sentezinin gerçekleştiği kanıtlanmıştır. Aynı zamanda sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin ^1H -NMR spektrumlarının yorumlanmasına ışık tutmak ve grupların yerlerinin tam olarak tayin edilmesini sağlamak amacıyla bileşiklerin HMQC ve COSY NMR spektrumları da alınmıştır. HMQC-NMR, tekniği bileşiklerin yapısında bulunan karbon ve protonlar arasındaki etkileşimi gösterirken, COSY-NMR tekniği ise bileşiklerdeki komşu protonların birbiri ile olan etkileşimlerin belirlenmesini sağlamıştır. Bu sayede NMR spektrumlarında gözlenen sinyallerin hangi gruplara ait olduğu ve bu grupların birbirleri ile olan etkileşimleri anlaşılmıştır.

Sentez edilen bileşiklerin FT-IR analizleri bileşiklerin yapılarında bulunan çeşitli fonksiyonel grupların belirlenmesinde kullanılmış ve aşağıda her bir hedef bileşik için detaylı olarak tartışılmıştır.

Şekil 5.1'de *N,N'*-(2,2'-azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2-kloroasetamid) (H_3L^1) bileşiğine ait FT-IR spektrumu verilmiştir. Spektrum incelendiğinde, bileşikteki NH grubuna ait gerilme frekans değerleri 3236 ve 3393 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. 3035 cm^{-1} 'de gözlenen gerilme frekans değeri aromatik C-H gruplarına aittir. 1651 cm^{-1} 'de gözlenen gerilme frekansının bileşikteki karbonil grubuna, 1595, 1513 ve 1456 cm^{-1} 'de gözlenen gerilme frekanslarının C=C grubuna ve 743 cm^{-1} 'de gözlenen gerilme frekansının ise C-Cl grubuna ait olduğu tespit edilmiştir.

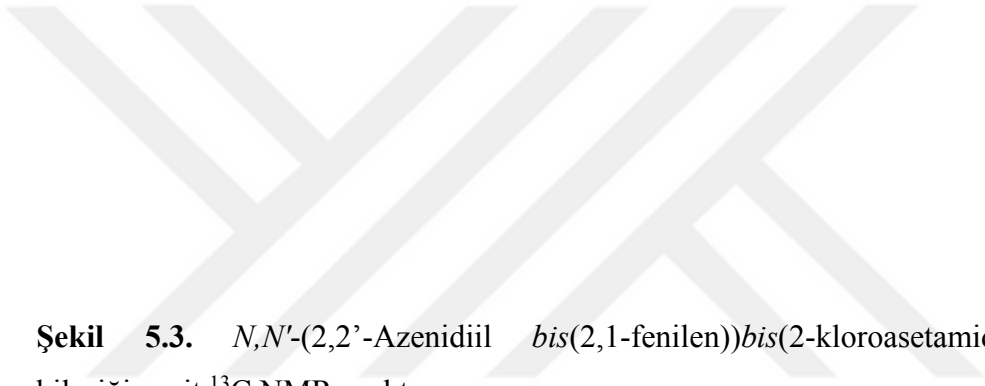


Şekil 5.1. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloroasetamid) bileşiğine ait FT-IR spektrumu (H₃L¹).

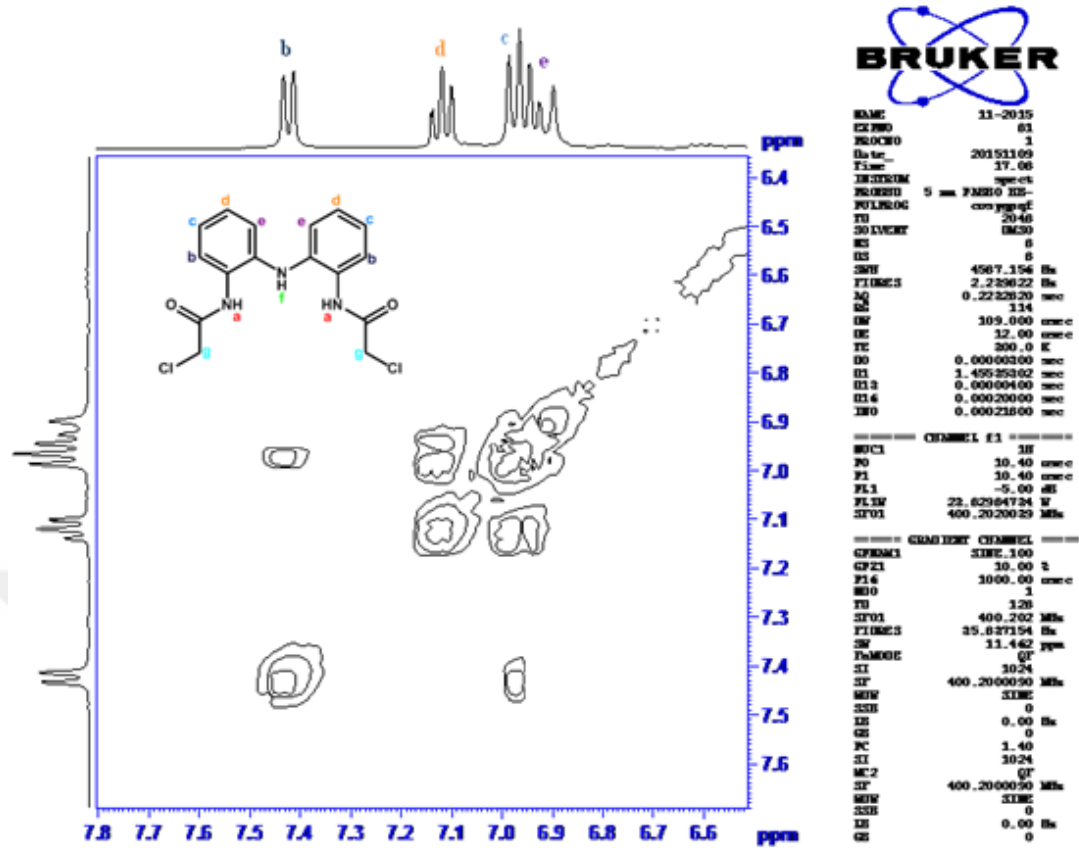
Şekil 5.2'de *N,N'*-(2,2'-azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloroasetamid) (H₃L¹) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu verilmiştir. İntegrasyon değeri iki olan ve δ 9.8 ppm'de gözlenen sinyalin bileşiğin yapısında bulunan iki adet amid (CO(NH)) protonlarına ait olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca δ 7.43 ppm'de dublet, δ 7.11 ppm'de triplet ve δ 6.97 ppm'de triplet olarak ortaya çıkan sinyaller, yapıda bulunan aromatik protonlara, δ 6.89 ppm'de singlet olarak ortaya çıkan sinyal ise bileşiğin yapısındaki amin (NH) protonuna aittir. Bileşiğin yapısında bulunan CH₂ grubuna ait sinyal singlet olarak δ 4.28 ppm'de ortaya çıkmıştır. Elde edilen bu sonuçlar, gerek integrasyon gerekse rezonans değerleri bakımından incelendiğinde yapı ile uyumludur.

Şekil 5.2. *N,N'-(2,2'-Azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloroasetamid)* (H_3L^1) bileşiğine ait 1H NMR spektrumu.

Şekil 5.3'te *N,N'-(2,2'-azeniidil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloroasetamid)* (H_3L^1) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu verilmiştir. Spektrum incelendiğinde, bileşik için karakteristik olan karbonil (C=O) gruplarına ait sinyal δ 165.39 ppm'de, aromatik gruplara ait karbonlara ait sinyallerin ise δ 137.04-118.96 ppm aralığında ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Ayrıca δ 43.06 ppm'de gözlenen sinyalin ise bileşikteki CH_2 grubuna ait olduğu anlaşılmıştır. Söz konusu bileşiğe ait COSY ve HMQC NMR spektrumları Şekil 5.4 ve Şekil 5.5'de verilmiştir.



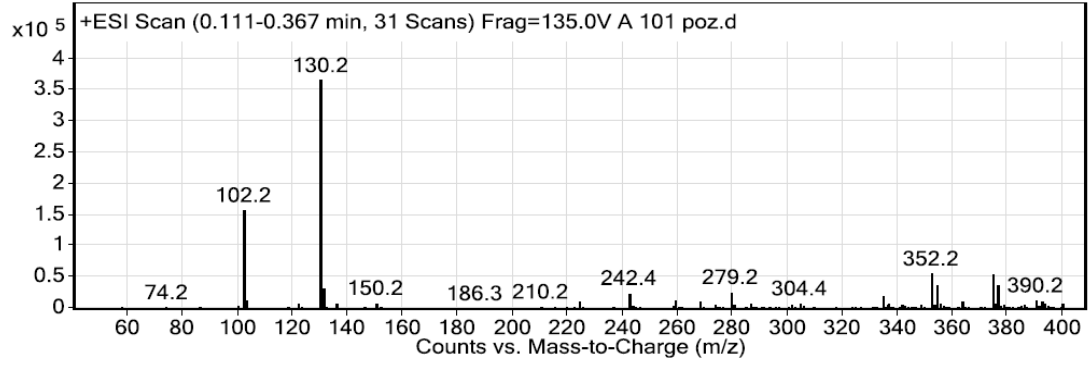
Şekil 5.3. *N,N'*-(2,2'-Azendiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloroasetamid) (H_3L^1) bileşiğine ait ^{13}C NMR spekturumu.



Şekil 5.4. *N,N'*-(2,2'-Azenediil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloroasetamid) (H_3L^1) bileşiğine ait COSY-NMR spektrumu.

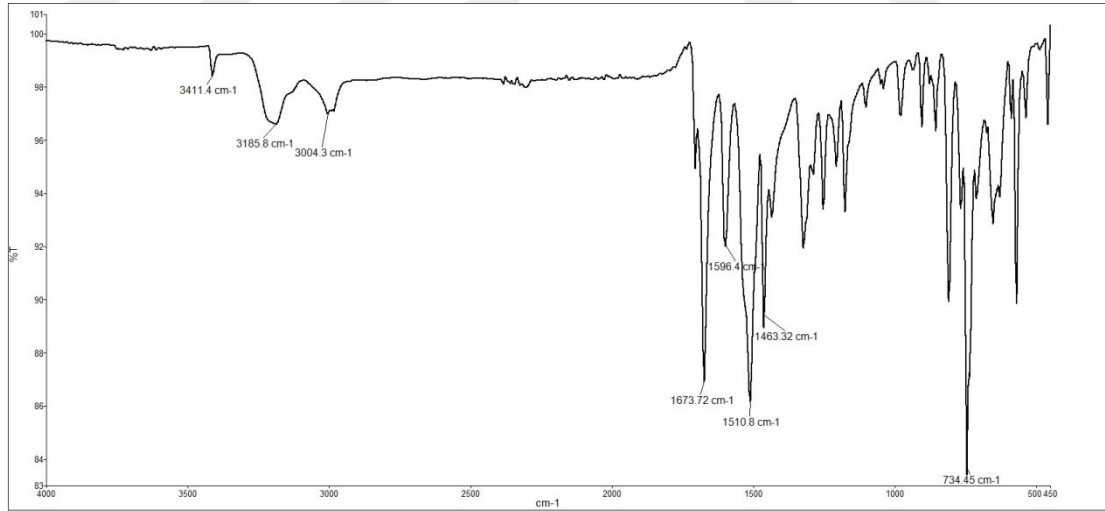
Şekil 5.5. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2-kloroasetamid) (H_3L^1) bileşiğine ait HMQC-NMR spekturumu.

Şekil 5.6'da *N,N'*-(2,2'-azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2-kloroasetamid) (H_3L^1) bileşiğine ait LC-MS/MS spektroskopisi, ES tekniği kullanılarak alınmıştır. Elde edilen MS spektrumunda görülen 352.2 m/z 'deki moleküler iyon piki (H_3L^1) bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır.



Şekil 5.6. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil-*bis*(2,1-fenilen))*bis*(2-kloroasetamid) (H_3L^1) bileşiğine ait LC-MS/MS spektrumu.

Şekil 5.7'de *N,N'*-(2,2'-azenidiil-*bis*(2,1-fenilen))*bis*(2-2-dikloroasetamid) (H_3L^2) bileşiğine ait FT-IR spektrumunda NH grubuna ait gerilme frekans değerleri 3411 ve 3186 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. 3004 cm^{-1} 'de ortaya çıkan gerilme frekans değeri alifatik C-H gruplarına aittir. 1674 cm^{-1} 'de (NH(C=O)) grubuna ait gerilme frekansı, 1596, 1511 ve 1463 cm^{-1} 'de C=C gerilme frekansları ve 744 cm^{-1} 'de ise C-Cl grubuna ait gerilme frekansı gözlemlenmiştir.



Şekil 5.7. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2,2-dikloroasetamid) bileşiğine ait FT-IR spektrumu (H_3L^2).

Şekil 5.8'de tez kapsamında sentezlenmesi planlanan *N,N'*-(2,2'-azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2,2-dikloroasetamid) (H_3L^2) bileşiğine ait 1H NMR spektrumu incelendiğinde, δ 9.9 ppm'de yapıdaki amid (CO(NH)) protonlarına ait sinyal tespit

edilmiştir. Ayrıca integrasyon toplamları sekiz protona karşılık gelen ve δ 7.54 ppm'de dublet, δ 7.15 ppm'de triplet ve δ 6.98 ppm'de triplet olarak ortaya çıkan sinyaller yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. İntegrasyon değeri bir protona karşılık gelen ve δ 6.87 ppm'de rezonans olan pik ise bileşiğin yapısındaki amin (NH) protonuna aittir. Son olarak söz konusu bileşiğin spektrumunda gözlenen δ 6.63 ppm'de singlet olarak ortaya çıkan sinyallerin yapıda bulunan ve klor atomlarının bağlı olduğu –CH protonlarına ait olduğu anlaşılmıştır.

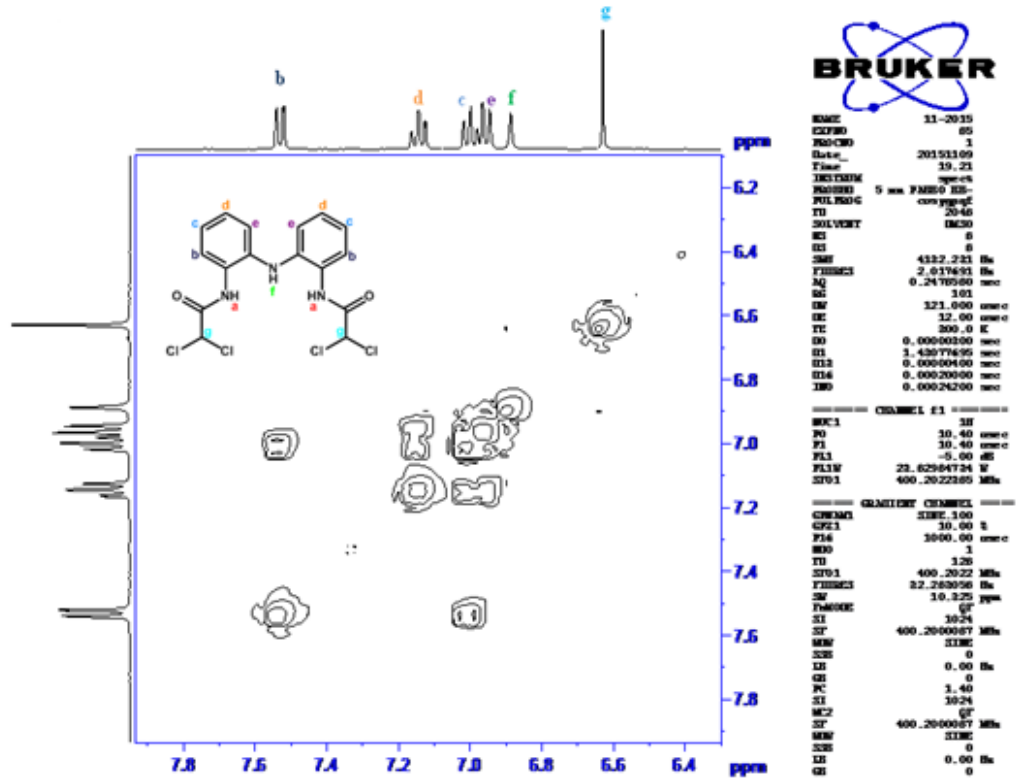


Şekil 5.8. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2,2-dikloroasetamid) (H_3L^2) bileşiğine ait 1H NMR spektrumu.

Şekil 5.9'da *N,N'*-(2,2'-azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2,2-dikloroasetamid) (H_3L^2) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumunda; δ 162.46 ppm görülen sinyalin karbonil (C=O) grubuna ait karbona, δ 136.09-119.69 ppm aralığındaki sinyallerin ise aromatik bölgedeki karbonlara ait olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca δ 67.03 ppm'de gözlemlenen sinyal ise –CH grubuna ait karbon pikidir.



Şekil 5.9. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2,2-dikloroasetamid) (H_3L^2) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



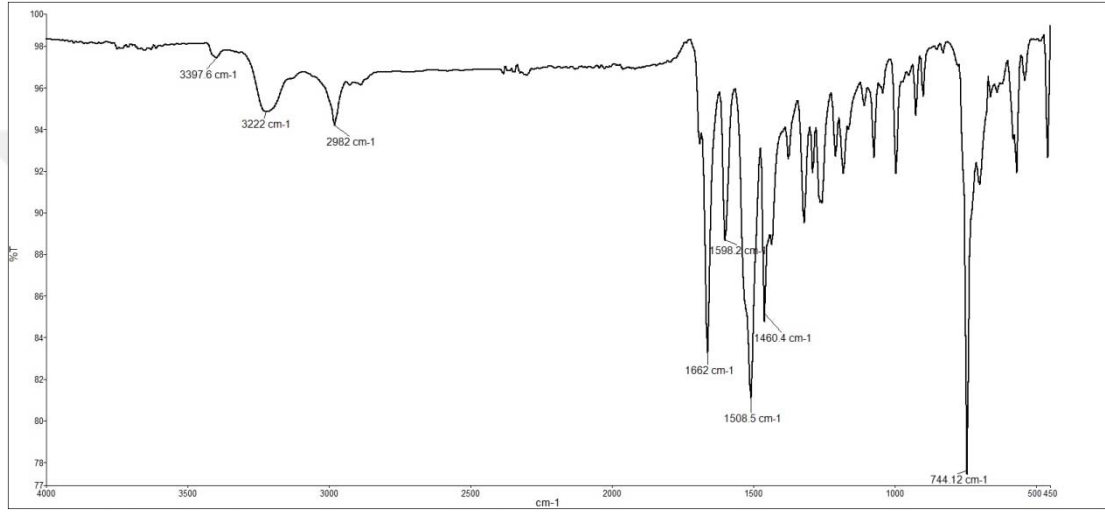
Şekil 5.10. *N,N'*-(2,2'-Azendiil bis(2,1-fenilen))bis(2,2-dikloroasetamid) (H_3L^2) bileşiğine ait COSY-NMR spektrumu.

Şekil 5.11. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2,2-dikloroasetamid) (H_3L^2) bileşiğine ait HMQC-NMR spektrumu.

Şekil 5.12'de *N,N'*-(2,2'-a zenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2,2-dikloroasetamid) (H_3L^2) bileşiğine ait LC-MS/MS spektroskopisi incelendiğinde, ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 422.2 m/z 'deki moleküler iyon piki (H_3L^2) bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

Şekil 5.12. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2,2-dikloroasetamid) (H_3L^2) bileşiğine ait LC-MS/MS spektrumu.

Şekil 5.13’de N,N' -(2,2’-azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloropropanamid) (H_3L^3) bileşiğine ait FT-IR spektrumu verilmiştir. Spectrum incelendiğinde, NH grubuna ait gerilme frekans değerleri 3398 ve 3222 cm^{-1} ’de ortaya çıkmıştır. 2982 cm^{-1} ’de gerilme frekans değeri alifatik C-H gruplarına aittir. 1662 cm^{-1} ’de karbonil (C=O) grubunun gerilme bandının frekansı olup 1598, 1508 ve 1460 cm^{-1} ’de ortaya çıkan gerilme titreşim frekansları C=C grubuna aittir. Ayrıca 744 cm^{-1} ’de ise C-Cl grubuna ait gerilme bandının frekansı gözlemlenmiştir.



Şekil 5.13. N,N' -(2,2’-Azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloropropanamid) bileşiğine ait FT-IR spektrumu (H_3L^3).

Şekil 5.14’de N,N' -(2,2’-azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloropropanamid) (H_3L^3) bileşiğine ait 1H NMR spektrumu verilmiştir. Spektrum incelendiğinde integrasyon değeri iki protona karşılık gelen ve δ 9.78 ppm’de ortaya çıkan sinyalin bileşiğin yapısında bulunan amid (CO(NH)) protonlarına ait olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca integrasyonları toplamı sekiz protona karşılık gelen ve δ 7.44 ppm’de dublet, δ 7.11 ppm’de triplet ve δ 6.95 ppm’de triplet olarak ortaya çıkan sinyaller yapıda bulunan aromatik protonlara ait piklerdir ve hedef bileşiğin yapısı ile uyumludur. İntegrasyon sayısı bir protona karşılık gelen ve δ 6.87 ppm’de gözlenen sinyal ise bileşiğin yapısındaki amin (NH) protonuna aittir. Bununla birlikte δ 4.69 ppm’de kuartet olarak ortaya çıkan sinyal yapıda bulunan –CH protonlarına, δ 1.58 ppm’de dublet sinyaller ise H_3L^3 bileşiğindeki –CH₃ grubunun altı protonuna aittir.

Şekil 5.14. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2-kloropropanamid) (H_3L^3) bileşiğine ait 1H NMR spektrumu.

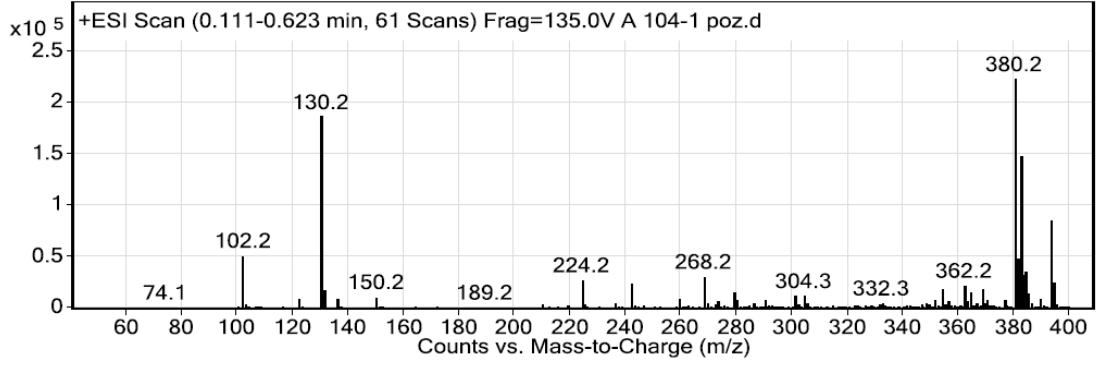
Şekil 5.15'te *N,N'*-(2,2'-azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2-kloropropanamid) (H_3L^3) bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumunda δ 168.03 ppm görülen pik C=O grubuna ait karbonlara, δ 137.13-119.35 ppm aralığındaki pikler ise aromatik bölgedeki karbonlara ait piklerdir. Ayrıca δ 54.62 ppm'de gözlemlenen pik -CH grubuna ait karbonave δ 21.26 ppm'de -CH₃ grubunda yer alan karbonlara ait pikler gözlemlenmiştir.

Şekil 5.15. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2-kloropropanamid) (H_3L^3) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.

Şekil 5.16. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil *bis*(2,1-fenilen))*bis*(2-kloropropanamid) (H_3L^3) bileşiğine ait COSY-NMR spektrumu.

Şekil 5.17. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloropropanamid) (H_3L^3) bileşiğine ait HMQC-NMR spektrumu.

Şekil 5.18'de *N,N'*-(2,2'-azeniidil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloropropanamid) (H_3L^3) bileşiğine ait LC-MS/MS spektroskopisinde, ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 380.2 m/z 'deki moleküler iyon piki (H_3L^3) bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır.



Şekil 5.18. *N,N'*-(2,2'-Azenidiil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloropropanamid) (H_3L^3) bileşiğine ait LC-MS/MS spektrumu.

5.2. BİYOLOJİK AKTİVİTE

İncelenen mikroorganizma üzerindeki etken maddenin etkili dozları, en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak belirlenir. MİK değeri; denenen test mikroorganizma kültüründe test koşullarında üremeyi, yani mevcut canlı hücre sayısının artışını inhibe eden (önleyen) en düşük antimikrobiyal madde konsantrasyonudur. MİK değerini belirlemek amacıyla tez kapsamında modifiye mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak antimikrobiyal testler yapılmıştır.

24 saatlik bakteri ve maya kültüründeki kolonilerden 0.5 McFarland bulanıklığına eşit olacak şekilde bakteri ve maya süspansiyonu hazırlanmıştır. Şekil 3.6'da gösterilen steril U tabanlı plaklara bakteriler için %2 oranında NaCl içeren katyon ekli 100 µL Mueller-Hinton sıvı besiyeri, mayalar için tryptik soy broth konulmuştur. İlk kuyucuğa 1000 µg/ml'lik hazırlanan stok solusyondan 100 µL konulup daha sonra seri sulandırım (1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.6, 7.8, 3.9, 1.95, 0.98 µg/mL) yapılarak ilk 10 kuyucuk kullanılmıştır. 11. kuyucukta kontrol grubu olarak sadece besiyeri ve kimyasal çözeltimiz, 12. kuyucukta ise mikroorganizmanın büyümesini kontrol etmek için kimyasal çözeltimizin olmadığı sadece 5 µL mikroorganizma eklenmiş ve büyümesi kontrol edilmiştir. Seri sulandırım yapılan stok solüsyon içeren Mueller-Hinton sıvı besiyerinin bulunduğu kuyucuklara 5 µL bakteri süspansiyonu, tryptik soy broth besiyerinin bulunduğu kuyucuklara 5 µL maya süspansiyonu eklendikten sonra plaklar bakteriler için 37°C'de 24 saat, mayalar için 28°C'de 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Kökenlerin

MİK değerleri göz ve spektrofotometrik olarak 24. ve 48. saatlerde belirlenmiştir. 492 nm dalga boyunda yapılan spektrofotometrik değerlendirmede üreme kontrolüne göre optik dansite (OD) değerinde %50 azalma sağlayan konsantrasyon MİK değeri olarak tanımlanmıştır [54, 55]. Tüm testlerde *Staphylococcus aureus* ATCC 25925, *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25293, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida glabrata* RSHM 4019 ve *C. parapsilosis* ATCC 22019 suşu kullanılmıştır.

Antimikrobiyal test yapılan bileşikler arasından; H₃L¹'in, mantarlardan *C. glabrata* (RSHM 4019) ve *C. parapsilosis* (ATCC 22019) üzerinde 31.25 µg/ml'lik konsantrasyonda, H₃L²'nin ise Gram(+) bakterilerden *S. pyogenes* (ATCC 19615) bakterisine karşı 31.25 µg/mL'lik konsantrasyonda etkin olduğu saptanmıştır. H₃L³ bileşiğinin ise mantarlar, Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı 62.5 µg/mL'lik konsantrasyonda etkili olduğu bulunmuştur. Her üç bileşiğinde bakterilerden Gram (+) olan *E. faecalis* üzerinde ampisilinle eş değer etkide bulunduğu gözlemlenmiştir. Söz konusu bileşiklerin düşük konsantrasyonlarda bile mantar ve bakteriler üzerinde etkili olduğu saptanmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan bu yüksek lisans tez çalışması kapsamında;

- I. *Bis(2-Nitrofenil)amin* ve *bis(2-aminofenil)amin* bileşikleri hedef ligandların başlangıç maddeleri olarak sentezlenmiş ve yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, LC-MS ve FT-IR teknikleri ile aydınlatılmıştır.
- II. *Bis(2-Aminofenil)amin* bileşiği çeşitli açıl klorürle türevlendirilerek *N,N'-(2,2'-azeniidilbis(2,1-fenilen))bis(2-kloroasetamid)*, H_3L^1 , *N,N'-(2,2'-azeniidil bis(2,1-fenilen))bis(2,2-dikloroasetamid)*, H_3L^2 ve *N,N'-(2,2'-azeniidil bis(2,1-fenilen))bis(2-kloropropanamid)*, H_3L^3 olmak üzere 3 üç adet ligand sentezlenmiştir.
- III. Sentezlenen ligandların karakterizasyonu ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HMQC-NMR, LC-MS ve FT-IR karakterizasyonları teknikleri ile yapılmıştır.
- IV. Sentezlenen ligandların antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenmiştir.
- V. Antibakteriyel ve antifungal testlerde Gram (+) bakteri olarak *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925), *Streptococcus pyogenes* (ATCC 19615), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), Gram (-) bakteri olarak *Escherichia coli* (ATCC 25293), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) ve mantar olarak *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida glabrata* (RSHM 4019) ve *C. parapsilosis* (ATCC 22019) suşları kullanılmıştır.
- VI. Antibakteriyel ve antifungal testlerde bakteriler için Ampisilin, mantarlar için ise Flukonazol standart ilaç olarak kullanılmıştır.
- VII. Antibakteriyel testler sonucunda, sentezlenen H_3L^{1-3} ligandlarının, bakteriler arasından Gram (+) bakterilerden *E. faecalis* bakterisine karşı referans ilaç olarak kullanılan Ampicilin'le eşdeğer etkiye sahip oldukları belirlenmiştir.
- VIII. Antifungal testler sonucunda elde edilen bulgular, sentezlenen H_3L^1 ligandının mantarlar için referans ilaç olarak kullanılan Fluconazole ile eşdeğer etkinlikte olduğu anlaşılmıştır.
- IX. Antimikrobiyal test sonuçları değerlendirildiğinde sentezlenen tüm ligandların (H_3L^{1-3}) *E. faecalis* bakterisi üzerinde antibiyotik olarak

kullanılma potansiyeline sahip olabileceği, H_3L^1 ligandının ise *C. glabrata* mantarı üzerinde etkin olabileceği belirlenmiştir.



KAYNAKLAR

- [1] Lyaskovskyy, V. and Bruin, B. “Redox non-innocent ligands: Versatile new tools to control catalytic reactions”, ACS Catal., 2(2): 270-279, (2012).
- [2] Gray, H. B., Williams, R., Bernal, I., Billig, E., “A spin-free square planar cobaltous complex”, J. Am. Chem. Soc., 84(18): 3596-3597, (1962).
- [3] Billig, E., Williams, R., Bernal, I., Waters, J. H., Gray, H. B. “Electronic structures of square-planar metal complexes. II. Complexes of maleonitriledithiolate with copper(II), nickel(II), palladium(II), and platinum(II)”, Inorg. Chem., 3(5): 663-666, (1964).
- [4] Pierpont, C. G., Lange, C. W., “The chemistry of transition metal complexes containing catechol and semiquinone ligands”, Prog. Inorg. Chem., 41(1): 331-442, (1994).
- [5] Pierpont, C. G., Buchanan, R. M., “Transition metal complexes of o-benzoquinone, o-semiquinone, and catecholate ligands”, Coord. Chem. Rev., 38(1): 45-87, (1981).
- [6] Pierpont, C. G. “Unique properties of transition metal quinone complexes of the MQ3 series”, Coord. Chem. Rev., 219-221, 415-433, (2001).
- [7] Chirik, P. J., Wieghardt, K. “Radical ligands confer nobility on base-metal catalysts”, Science, 327(5967): 794-795, (2010).
- [8] Wile, B. M., Trovitch, R. J., Bart, S. C., Tondreau, A. M., Lobkovsky, E., Milsman, C., Bill, E., Wieghardt, K., Chirik, P. J. “Reduction chemistry of aryl- and alkyl-substituted bis(imino)pyridine iron dihalide compounds: Molecular and electronic structures of [(PDI)2Fe] derivatives”, Inorg. Chem., 48(9): 4190-4200, (2009).
- [9] (a) Kaim, W., Schwederski, B. “Non-innocent ligands in bioinorganic chemistry-An overview”, Coord. Chem. Rev., 254(13-14): 1580-1588, (2010). (b) Sproules, S., Wieghardt, K. “Sulfur K-edge X-ray absorption spectroscopy and Harry’s intuition.”, Coord. Chem. Rev., 255(7-8), 837-860, (2011).
- [10] (a) Luca, O. R., Crabtree, R. H. “Redox-active ligands in catalysis”, Chem. Soc. Rev., 42(4): 1440-1459, (2013). (b) Chaudhuri, P., Wieghardt, K. “Phenoxy radical complexes”, Prog. Inorg. Chem., 50: 151-216, (2001).

- [11] Chirik, P. J., Wieghardt, K., Science, “Radical ligands confer nobility on base-metal catalysts”, Science, 327(5967): 794-795, (2010).
- [12] Review: (a) Praneeth, V. K. K., Ringenberg, M. R., Ward, T. R., Angew. Chem., 124: 10374-10380, (2012), Angew. Chem. Int. Ed., 51: 10228-10234, (2012). (b) Chaudhuri, P., Wieghardt, K., Weyhermüller, T., Paine, T. K., Mukherjee, S., Mukherjee, C. “Biomimetic Metal-Radical Reactivity: Aerial Oxidation of Alcohols, Amines, Aminophenols and Catechols Catalyzed by Transition Metal Complexes”, Biol. Chem., 386(10): 1023-1033, (2005).
- [13] (a) Kaim, W. “Manifestations of noninnocent ligand behavior”, Inorg. Chem., 50(20): 9752-9765, (2011). (b) Herebian, D., Wieghardt, K., Neese, F. “Analysis and interpretation of metal-radical coupling in a series of square planar nickel complexes: Correlated Ab initio and density functional investigation of [Ni(LISQ)₂] (L^{ISQ}=3,5-di-tert-butyl-*o*-diiminobenzosemiquinonate(1-))”, J. Am. Chem. Soc., 125(36): 10997-11005, (2011).
- [14] (a) Collins, T. J. “Designing ligands for oxidizing complexes”, Acc. Chem. Res., 27(9): 279-285, (1994). (b) Margerum, D. W. “Metal peptide complexes”, Pure Appl. Chem., 55(1): 23-34, (1983).
- [15] Punniyamurthy, T., Velusamy, S., Iqbal, J. “Recent advances in transition metal catalyzed oxidation of organic substrates with molecular oxygen” Chem. Rev., 105(6): 2329-63, (2005).
- [16] Huheey, J. E., Keiter, E. A., Keiter, R. L. “Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity, 4th ed.” Harper Collins College Publishers, New York, 387-586 s., (1993).
- [17] McNaught A., Wilkinson A. “Denticity. Compendium of Chemical Terminology (the “Gold Book”), 2nd ed.”, Blackwell Scientific Publications, Oxford, (1997).
- [18] McNaught A., Wilkinson A. “Chelation. Compendium of Chemical Terminology (the “Gold Book”), 2nd ed.”, Blackwell Scientific Publications, Oxford, (1997).
- [19] Patent: Reardon, D. F. “Rare-earth coordination compounds”, US20080306251, E. I. Du Pont De Nemours and Company, (2011).

- [20] Jones, M. B., Hardcastle, K. I., MacBeth, C. E. “Synthetic, spectral and structural studies of mononuclear tris(κ^2 -amidate) aluminium complexes supported by tripodal ligands”, *Polyhedron*, 29(1): 116-119, (2010).
- [21] Jones, M. B., Newell, B. S., Hoffert, W. A., Hardcastle, K. I., Shores, M. P., MacBeth, C. E. “Chelating tris(amidate) ligands: versatile scaffolds for nickel(II)”, *Dalton Trans*, 39(2): 401-410, (2010).
- [22] Lee, A.V., Schafer, L. L. “Modular N,O-chelating ligands: Group-4 amidate complexes for catalytic hydroamination”, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2007(16): 2245-2255, (2007).
- [23] Holland, P. L., Andersen, R. A., Bergman, R. G.; Huang, J., Nolan, S. P. "Monomeric cyclopentadienylnickel methoxo and amido complexes: Synthesis, characterization, reactivity, and use for exploring the relationship between M–X and H–X bond energies," *J. Am. Chem. Soc.*, 119: 12800-12814, (1997).
- [24] Zhang, Z., Schafer, L. L. “Anti-Markovnikov intermolecular hydroamination: a bis(amidate) titanium precatalyst for the preparation of reactive aldimines”, *Org. Lett.*, 5(24): 4733-4736, (2003).
- [25] Benito-Garagorri, D., Kirchner, K. “Modularly designed transition metal PNP and PCP pincer complexes based on aminophosphines: Synthesis and catalytic applications”, *Acc. Chem. Res.*, 41(2): 201-213, (2008).
- [26] Gümüş, İ., “Yeni Karbazol Türevi Redoks Aktif Ligandların ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu”, Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 99 s., (2014).
- [27] Leis, W., Mayer, H.A., Kaska, W.C. “Cycloheptatrienyl, alkyl and aryl PCP-pincer complexes: Ligand backbone effects and metal reactivity”, *Coord. Chem. Rev.*, 252(15-17): 1787-1797, (2008).
- [28] Baldovino-Pantaleon, O., Hernandez-Ortega, S., Morales-Morales, D. “Alkyl- and arylthiolation of aryl halides catalyzed by fluorinated bis-imino-nickel NNN pincer complexes $[\text{NiCl}_2\{\text{C}_5\text{H}_3\text{N}-2,6-(\text{CHNAr}_f)_2\}]$ ”, *Adv. Synth. Catal.*, 348: 236-242, (2006).
- [29] Leis, W., Mayer, H. A., Kaska, W.C. “Cycloheptatrienyl, alkyl and aryl PCP-pincer complexes: Ligand backbone effects and metal reactivity”, *Coord. Chem. Rev.*, 252(15-17): 1787-1797, (2008).

- [30] Nishiyama, H. "Synthesis and use of bisoxazoliny-phenyl pincers", Chem. Soc. Rev., 36(7), 1133-1141, (2007).
- [31] Somuncuoğlu S., "Kavramsal Açından Sağlık", Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, Cilt: 4, Say: 1, (1999).
- [32] Uçışık, H.A., "Klinik Gelişim" , İstanbul Tabip Odası, 12, 3375-3378, (1994).
- [33] Erganiş, O., "Mikrobiyoloji ve Immunoloji", Sağlık Bakanlığı, Konya Sağlık Eğitim Enstitü Yayınları, Konya, 17-87, (1994).
- [34] Levinson, W., "Review of Medical Microbiology and Immunology, 13th ed.", Mc Graw Hill, Los California, 112-130 s., (2010).
- [35] Başustaoğlu A. (Çeviri Editörü), "Klinik Mikrobiyoloji 1", Atlas Kitapçılık, Ankara, 390-688 s., (2009). [Murrey, R.P., Baron, E.J. and Jorgensen, H.J., "Clinic Microbiology 9th ed.", Elsevier, New York, (2001).]
- [36] Brooks, G.F., Carroll, K.C. and Butel, J.S., "Medical Microbiology 24th ed.", Mc Graw Hill Medical, New York, 161-229 s., (2007).
- [37] [http:// biltek.tubitak.gov.tr/bilgipaket/canlilar/monera/poznegfark.htm](http://biltek.tubitak.gov.tr/bilgipaket/canlilar/monera/poznegfark.htm) (Erişim tarihi: 18.11.2015)
- [38] <http://cevre.beun.edu.tr/dersnotu/cevremikrobiyolojisi/gramboyama.pdf> (Erişim tarihi: 19.11.2015)
- [39] Bettelheim, K. A., Balows, A., Truper, H. G., Dworkin, M. and Schleifer, K. H. "The genus Escherichia-The prokaryotes, 2nd ed.", Springer-Verlag KG, Berlin, Germany, 2696-2736 s., (1992).
- [40] Cengiz A. T. "Staphylococcus. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji", (Editörler: Mutlu G., İmir T., Cengiz A. T., Ustaçelebi Ş., Tümbay E., Mete Ö.), Güneş Kitabevi, Ankara, 339-338 s. (1999).
- [41] Başustaoğlu A. (Çeviri Editörü), "Klinik Mikrobiyoloji 2", Atlas Kitapçılık, Ankara, 1762-1789 s., (2009). [Murrey, R.P., Baron, E.J. and Jorgensen, H.J., "Clinic Microbiology 9th ed.", Elsevier, New York, (2001).]
- [42] Topçu, A. W., Söyletir, G. ve Doğanay, M., "Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji", Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2411-2427, (2008).

- [43] Lambert, R. J. W. and Pearson, J. “Susceptibility testing: Accurate and reproducible minimum inhibitory concentration (MIC) and non-inhibitory concentration (NIC) values”, *Journal of Applied Microbiology*, 88, 784790, (2000).
- [44] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Anti-mikrobik duyarlılık testleri için uygulama standartları. On dokuzuncu Bilgi Eki, M100-S23. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, (2013).
- [45] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Test (EUCAST), breakpoint tables for interpretation of MIC’s and zone diameters – Version 3.0, (2013).
- [46] Temiz, A. “Genel Mikrobiyoloji Uygulama Teknikleri”, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara, 291, (2000).
- [47] Zarkesh, R. A., Munda R. F. And Heyduk F. A. “Tuning the electronic and steric parameters of a redox active tris(amido) ligand”, *Inorg. Chem.*, 52(19): 11244-11255, (2013).
- [48] Karam, A. R., Catari, E. L., Linares, F. L., Agrifoglio, G., Albano, C. L. Barrios, A. D., Lehmann, T. E., Pekerar, S. V., Albornoz, L. A., Atencio, R., Gonzalez, T., Ortega, H. B. and Joskowics, P. “Synthesis, characterization and olefin polymerization studies of iron(II) and cobalt(II) catalysts bearing 2,6-bis(pyrazol-1-yl)pyridyl and 2,6-bis(pyrazol-1-ylmethyl)pyridyl ligands”, *Applied Catalysis A: General*, 280, 165-173, (2005).
- [49] Tümer, M., Köksal, H., Sener, M. K., Serin, S. “Antimicrobial activity studies of the binuclear metal complexes derived from tridentate Schiff base ligands” *Transition Met. Chem.*, 414-420, (1999).
- [50] Zeng, F., Yu, Z. “Construction of highly active ruthenium (II) NNN complex catalysts bearing a pyridyl-supported pyrazolyl-imidazolyl ligand for transfer hydrogenation of ketones”, *Organometallics*, 28(6): 1855-1862, (2009).
- [51] Lippert, C. A., Arnstein, S. A., Sherrill, C. D., Soper, J. D. “Aerobic alcohol oxidations catalyzed by oxorhenium complexes containing redox-active ligands”, *J. Am. Chem. Soc.*, 132: 3879-3892, (2010).
- [52] Sharma, S. K., May, P. S., Jones, M. B., Lense, S., Hardcastle, K. I., MacBeth, C. E. “Catalytic dioxygen activation by Co(II) complexes employing a coordinatively versatile ligand scaffold”, *Chem. Commun.*, 47: 1827-1829, (2011).

- [53] Kilpin, K. J., Henderson, W., Nicholson, B. K. “Organogold(III) complexes containing chelating bis(amidate) ligands: Synthesis, characterisation and biological activity”, *Polyhedron*, 26:434-447, (2007).
- [54] Ghorai D., Kumar S., Mani G. “Mononuclear, helical binuclear palladium and lithium complexes bearing a new pyrrole-based NNN-pincer ligand: fluxional property”, *Dalton Trans*, 41(31):9503-9512, (2012).
- [55] Woods G. L. and Washington J. A. “Antibacterial susceptibility tests: Dilution and disk diffusion methods” In: Murray P. R., Baron E. J., Pfaller M. A., Tenover F. C., Tenover R. H., eds. *Manual of clinical microbiology*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1327-1341, (1995).
- [56] Jorgensen J. H. and Ferraro M. J. “Antimicrobial susceptibility testing: General principles and contemporary practices” *Clinical Infections Diseases*, 26:973-980, (1998).

ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

Adı Soyadı: AYŞE AKGÜN

Doğum Tarihi: 12/02/1987

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lise	Sayısal	İçel Anadolu Lisesi	2001-2005
Lisans	Kimya (ing)	Hacettepe Üniversitesi	2005-2011
Yüksek Lisans	Nanoteknoloji ve İleri Malzemeler ABD	Mersin Üniversitesi	2013-2016

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Araştırma Görevlisi	Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Nanoteknoloji ve İleri Malzemeler Ana Bilim Dalı	2014

ESERLER (Makaleler ve Bildiriler)

1. Ayşe Akgün, İlkay Gümüş, Hatice Gedik, Gün Binzet, Ümmühan Solmaz, Cora E. MacBeth, Hakan Arslan. Synthesis, characterization and crystal structure of N-((4-chlorophenyl)carbamothioyl)pivalamide.
Uluslararası Katılımlı 4. ULUSAL KRİSTALOGRAFİ TOPLANTISI, 17-19 Mayıs 2014, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır/TÜRKİYE.
2. Ayşe Akgün, Hakan Arslan, İlkay Gümüş, Ümmühan Solmaz. Synthesis and Characterization of New Potential Redox Active Compounds Derivated from Acyl Chlorides.
V. ULUSAL ANORGANİK KİMYA KONGRESİ, 22-25 Nisan 2015, Mersin Üniversitesi, Mersin/TÜRKİYE.

