

ARALIK 2019

Yüksek Lisans Tezi–Kimya

RABİA BÜYÜKKONUK ÖZKILIÇ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ N-KARBOKSİ SÜLFONAMİT TÜREVİ  
LİGAND VE BAZI METAL KOMPLEKSLERİN  
SENTEZİ

KİMYA  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

RABİA BÜYÜKKONUK ÖZKILIÇ  
ARALIK 2019

**YENİ N-KARBOKSİ SÜLFONAMİT TÜREVİ LİGAND VE BAZI METAL  
KOMPLEKSLERİN SENTEZİ**

**Gaziantep Üniversitesi**

**Anorganik Kimya**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Danışman**

**Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ**

**Rabia BÜYÜKKONUK ÖZKILIÇ**

**Aralık 2019**



©2019[Rabia BÜYÜKKONUK ÖZKILIÇ]

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

Tezin Başlığı : Yeni *N*-Karboksi Sülfonamit Türevi Ligand Ve Bazı Metal Komplekslerin Sentezi

Öğrencinin Adı Soyadı : Rabia BÜYÜKKONUK ÖZKILIÇ

Tez Savunma Tarihi : 17.12.2019

Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof. Dr. A. Necmeddin YAZICI  
Enstitü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığımı onaylarım.

Prof. Dr. Hüseyin ZENGİN  
Enstitü Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca (tarafımızca) okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ  
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri :

İmzası

Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ

.....

Prof. Dr. Hüseyin KÖKSAL

.....

Dr. Öğr. Üyesi H. Gamze SOĞUKÖMEROĞULLARI

.....

**İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilmek suretiyle tezde yer aldığını beyan ederim.**

**Rabia BÜYÜKKONUK ÖZKILIÇ**

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF NEW *N*-CARBOXY SULFONAMIDE DERIVATED LIGAND AND SOME METAL COMPLEXES

**BÜYÜKKONUK ÖZKILIÇ, Rabia**  
**M.Sc.in Chemistry**  
**Supervisor: Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ**  
**December 2019**  
**56 pages**

In this study, dibenzoylaceticacid-*N*-carboxyethylamide, which used as output substance, was obtained from the reaction of 4-benzoyl-5-phenyl-2,3-furandione with ethylurethane as reported in the literature. 2,2-Dibenzoil-*N*-( 4-(*N*-sulfamoilphenyl-acetamid has been prepared from the reaction of sulfonamide with output substance. New metal complexes have been synthesized from the reaction of transition metal salts of Cu (II), Fe (II), Co (II) and Ni (II) the synthesized ligand in the thesis. The structures of synthesized compounds were determined using methods such as UV-Vis, FT IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR analysis. In addition to spectroscopy techniques, the elemental analyses technique (C,H,N,S) also used for determination of the tructure of compounds was used. And the TGA/DTA method has also been used.

**Key Words:** Metal complex, *N*-carboxyamide, Sulfonamide

## ÖZET

### YENİ *N*-KARBOKSİ SÜLFONAMİT TÜREVİ LİGAND VE BAZI METAL KOMPLEKSLERİN SENTEZİ

**BÜYÜKKONUK ÖZKILIÇ, Rabia**  
**Yüksek Lisans Tezi, Kimya**  
**Danışman: Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ**  
**Aralık 2019**  
**56 sayfa**

Bu çalışmada, daha önce literatürde verildiği üzere, 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin etilüretan ile tepkimesinden çıkış maddesi olarak kullanılan dibenzoilasetikasit-*N*-karboksietilamid elde edilmiştir. Bu bileşiğin sülfonamit ile reaksiyonundan ligand olarak kullanılan 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-sulfamoilfenil)-asetamid bileşiği sentezlenmiştir. Tez kapsamında sentezlenen bu ligandın yanı sıra Cu(II), Fe(II), Co(II) ve Ni(II) geçiş metal tuzlarının reaksiyonundan yeni metal kompleksler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları UV-Vis, FT IR, <sup>13</sup>C ve <sup>1</sup>H NMR ve gibi spektroskopik yöntemlerle belirlenmiştir. Bileşiklerin yapılarının belirlenmesinde spektroskopik tekniklerin dışında ayrıca elemental analiz (C,H,N,S) ve TGA/DTA tekniği de kullanılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Metal Kompleks, *N*-karboksamid, Sülfonamit



*'Canım yeğenim Yusuf'a'*



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim süresince ilgi ve desteği ile yanımda olan, bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren sabır ve desteği için danışman hocam Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ'e;

Tez savunma jürimde yer alan çok değerli Prof. Dr. Hüseyin KÖKSAL ve ayrıca yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen Gaziantep Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya bölümü öğretim üyelerine;

Teorik ve deneysel çalışmalarım esnasında desteklerini hiç esirgemeyen çok değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hatice Gamze SOĞUKÖMEROĞULLARI'na;

Eğitimim süresince maddi manevi yardım ve desteklerinin yanı sıra sabır ve anlayışlarından dolayı canım annem Fatma BÜYÜKKONUK'a, hakkını ödeyemeyeceğim babam Mehmet Necati BÜYÜKKONUK'a ve beni her zaman motive eden abilerim Ahmet Tahir BÜYÜKKONUK, Mahmut Sami BÜYÜKKONUK ve Mustafa Harun BÜYÜKKONUK'a;

Her anlamda beni destekleyen değerli eşim İbrahim ÖZKILIÇ'a ve değerli arkadaşım Şeyma ERDOĞAN'a;

Tez proje kapsamında desteklenen bu çalışmamızın yapılmasındaki her türlü kimyasal, sarf ve analiz safhasında destek veren Gaziantep Üniversitesi BAP Yönetim Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vi</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>viii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ix</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>SEMBOLLER LİSTESİ</b> .....	<b>xv</b>
<b>BÖLÜM I</b> .....	<b>1</b>
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>BÖLÜM 2</b> .....	<b>3</b>
<b>KAYNAK ÖZETLERİ</b> .....	<b>3</b>
2.1 Karboksamid Yapıları Hakkında Genel Bilgi .....	3
2.2 Karboksamid Sentezi.....	5
2.3 Karboksamidlerin Özellikleri .....	5
2.4 Karboksamidlerin Çözünürlüğü .....	6
2.5 Sülfonamidler .....	6
2.5.1 Sülfonamidler Hakkında Genel Bilgiler .....	6
2.6 Sülfonamidlerin Kimyasal Yapıları .....	7
2.6.1 Sülfonamid Grubu Antibiyotikler .....	8
2.6.2 Sülfonamidlerin Kimyasal Yapıları .....	13
2.6.3 Sülfonamidlerin Sınıflandırılması.....	15
2.6.4 Sülfonamidlerin Kullanım Alanları .....	16
<b>BÖLÜM 3</b> .....	<b>17</b>
<b>MATERYAL VE METOT</b> .....	<b>17</b>
3.1 Materyal.....	17
3.1.1 Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	17
3.1.2 Kromatografik Analiz Yöntemleri.....	18
3.1.3 Erime Noktası Analizleri .....	18
3.1.4 Elementel Analizler .....	19

3.1.5 Spektroskopik Analizler.....	19
3.2 Metot .....	20
3.2.1 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion Sentezi.....	20
3.2.2 Dibenzoilasetikasit- <i>N</i> -karboksietilamid Sentezi.....	21
3.2.3 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Sentezi .....	21
3.2.4 Dibenzoilasetikasit- <i>N</i> -karboksietilamid ile Sülfonamid Reaksiyonundan 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Ligand Sentezi (LH) .....	22
3.2.5 Co(II) Kompleksinin Sentezi (L-Co).....	22
3.2.6 Cu(II) Kompleksinin Sentezi (L-Cu).....	23
3.2.7 Fe(II) Kompleksinin Sentezi (L-Fe) .....	23
3.2.8 Ni (II) Kompleksinin Sentezi (L-Ni) .....	23
3.2.9 Komplekslerin Sentezi .....	24
<b>BÖLÜM 4.....</b>	<b>25</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>25</b>
4.1 Sentezlenen Maddeler .....	25
4.1.1 Dibenzoilasetikasit- <i>N</i> -karboksietilamid ile Sülfonamid Reaksiyonundan 2,2-dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Ligand Sentezi (LH) .....	25
4.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri .....	26
4.1.3 Co(II) Kompleksinin Sentezi (L-Co).....	31
4.1.4 Cu(II) Kompleksinin Sentezi (L-Cu).....	34
4.1.5 Fe(II) Kompleksinin Sentezi (L-Fe) .....	37
4.1.6 Ni (II) Kompleksinin Sentezi (L-Ni) .....	40
<b>BÖLÜM 5.....</b>	<b>43</b>
<b>TARTIŞMA SONUÇ .....</b>	<b>43</b>
5.1 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Ligandının Sentezi .....	43
5.2 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Ligand Kompleks Sentezi .....	43
5.3 Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vis Spektrumlarının Değerlendirilmesi .....	45
5.4 Sentezlenen Bileşiklerin FT IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi .....	46
5.5 Sentezlenen Bileşiklerin <sup>1</sup> H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	49

5.6 Sentezlenen Bileşiklerin $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	49
5.7 Sentezlenen Komplekslerin TGA/DTA Termogramlarının Değerlendirilmesi .	49
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>52</b>



## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 3.1</b> Çalışmada yer alan kimyasal maddeler.....	17
<b>Tablo 5.1</b> Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin; kapalı formülleri, verimleri ve renkleri .....	44
<b>Tablo 5.2</b> Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin elementel analiz sonuçları ve kapalı formülleri.....	44
<b>Tablo 5.3</b> Sentezlenen bileşiklerin FT IR verileri .....	48

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 Bazı karboksamid ligand kompleksleri .....	4
Şekil 2.2 Dibenzoilasetikasit- <i>N</i> -karboksialkilamid'lerin gösterimi.....	4
Şekil 2.3 Dibenzoilasetikasit- <i>N</i> -karboksialkilamid'lerin halka yapısı .....	5
Şekil 2.4 Sülfonamid kimyasal yapısı.....	8
Şekil 2.5 Prontosil'in kimyasal yapısı .....	8
Şekil 2.6 Sülfonamidlerin temel yapısı.....	9
Şekil 2.7 Sülfonamidlerin etki mekanizması .....	11
Şekil 2.8 Sülfonamidlerin biyolojik etki mekanizması.....	12
Şekil 2.9 Sülfonamidlerin kompleks yapıları .....	13
Şekil 2.10 Bazı sülfonamid türevleri .....	14
Şekil 3.1 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion sentezi .....	20
Şekil 3.2 Dibenzoilasetikasit- <i>N</i> -karboksietilamid'in sentezi.....	21
Şekil 3.3 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid sentezi.....	22
Şekil 3.4 Komplekslerin muhtemel genel yapıları.....	24
Şekil 4.1 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid sentezi .....	25
Şekil 4.2 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligandının <sup>1</sup> H NMR için numaralandırılmış gösterimi.....	26
Şekil 4.3 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid <sup>13</sup> C NMR için numaralandırılmış gösterimi .....	27
Şekil 4.4 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligandının FT-IR spektrumu .....	28
Şekil 4.5 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligandının <sup>1</sup> H NMR spektrumu .....	29
Şekil 4.6 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligandının <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	30
Şekil 4.7 Sentezi gerçekleştirilen Co (II) kompleksinin olası yapısı.....	31
Şekil 4.8 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Co (II) kompleksinin infrared spektrumu .....	32

<b>Şekil 4.9</b> 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Co (II) kompleksinin ultraviyole spektrumu.....	33
<b>Şekil 4.10</b> 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Co (II) kompleksinin TGA/DTA termogramı.....	33
<b>Şekil 4.11</b> Sentezi gerçekleştirilen Cu (II) kompleksinin olası yapısı.....	34
<b>Şekil 4.12</b> 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Cu (II) kompleksinin infrared spektrumu .....	35
<b>Şekil 4.13</b> 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Cu (II) kompleksinin ultraviyole spektrumu.....	36
<b>Şekil 4.14</b> 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Cu (II) kompleksinin TGA/DTA termogramı.....	36
<b>Şekil 4.15</b> Sentezi gerçekleştirilen Fe (II) kompleksinin olası yapısı.....	37
<b>Şekil 4.16</b> 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Fe (II) kompleksinin infrared spektrumu .....	38
<b>Şekil 4.17</b> 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Fe (II) kompleksinin ultraviyole spektrumu .....	39
<b>Şekil 4.18</b> 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Fe (II) kompleksinin TGA/DTA termogramı.....	39
<b>Şekil 4.19</b> Sentezi gerçekleştirilen Ni (II) kompleksinin olası yapısı.....	40
<b>Şekil 4.20</b> 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Ni (II) kompleksinin infrared spektrumu .....	41
<b>Şekil 4.21</b> 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Ni (II) kompleksinin ultraviyole spektrumu.....	42
<b>Şekil 4.22</b> 2,2-Dibenzoil- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)-asetamid Ni (II) kompleksinin TGA/DTA termogramı.....	42
<b>Şekil 5.1</b> Bileşik (LH, L-Co, L-Cu, L-Fe, L-Ni)'nin çakışık UV-Vis elektronik geçiş spektrumları.....	46

## SEMBOLLER LİSTESİ

$^{13}\text{C}$ NMR	Karbon 13 nükleer manyetik rezonans
$^1\text{H}$ -NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
DMF	Dimetilformamit
FT-IR	Fourier transform Infrared
TGA	Termogravimetrik analiz
DTA	Diferansiyel termal analiz
UV-Vis	Ultraviyole Görünür Bölge
MA	Molekül ağırlığı
MHz	Megahertz
$^{\circ}\text{C}$	Santigrad
$\delta$	Kimyasal kayma
$\mu\text{S}/\text{cm}$	İletkenlik birimi
$\lambda_{\text{max}}$	Dalga boyu
nm	Nanometre
$\pi$	Elektronik geçiş türü
n	Elektronik geçiş türü
gr	Gram
İTK	İnce tabaka kromatografisi
M	Metal
Mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
ppm	Milyonda bir (NMR spektrumlarında ölçü birimi)
s	Singlet
m	Multiplet
t	Triplet
d	Dublet



## BÖLÜM I

### GİRİŞ

18. yüzyıldan beri pek çok araştırmacı azoboyar maddelerin antimikrobiyal etkileri üzerinde çalışmalar yapmıştır. Gerhard DOMAGK, Prontosil'in antibakteriyel etki gösterdiğini bulmuş ve 1939'da Tıp Nobel Ödülünü kazanmıştır. Bu boyanın insan vücudunda parçalanarak antibakteriyel etki gösterdiği bilinen sülfanilamid bileşiğini verdiği kanıtlanmıştır. Daha etkili kemoterapi ilaçları bulmak amacıyla sülfanilamid benzeri bileşikler sentezlenmiştir. Ancak en iyi sentetik çalışma sonuçları sülfonamidlerdeki bir hidrojen atomu yerine başka grupların örneğin heterosiklik halkalı yapıdaki bileşiklerin yerleştirilmesi ile sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden sülfapiridin zıtürreye karşı, sülfasetamid, sülfametoksazol ve sülfadiazinin üriner yolların enfeksiyonunda, sülfadoksinin sıtmanın tedavisinde, süksinilsülfatiazolun ise bağırsak enfeksiyonlarına karşı etkili olduğu görülmüştür. Gümüş-sülfadiazin, marfanil yanık tedavisinde, sülfanil üreaz diyabe tedavisinde, asetazolamid glokom tedavisinde, sülfasalazin, mesalazin kalın bağırsak hastalıklarının tedavisinde, sülfasetamid ise göz enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Sülfatiazol'un II. Dünya Savaşı'nda sayısız yaralı askerin yaşamını kurtardığı bilinmektedir (Yamazhan, 2007).

Antibiyotikler gıda alanında önemi olan çiftlik hayvanlarının büyümesini artırıcı olarak ve bulaşıcı hastalıkların tedavisinde geniş çapta kullanılan ilaçlardır. Bu tip durumlarda kullanılan sülfonamid grubu taşıyan ilaç türleri olarak  $\beta$ -laktam, tetrasiklinler, kloramfenikol, makrolidler, spektinomisin, linkozamid, nitrofuran, makrosiklik, nitroimidazol, trimethoprim, polimiksin, kinolon kullanılmaktadır.

Yapay nükleaz olan metal komplekslerinin geliştirilmesi alanındaki ilgi artmaktadır. Metal kompleksler farmakolojik alanda organik ilaçların yapısına bağlanmasıyla (Guo ve Sadler, 1999) oluşturulan kompleks moleküler potansiyel olarak ve kas genlerinin düzenleyicisi olarak da kullanılır (Lippert, 2000).

Sulfonamidler ucuz olmalarından ve geniş spektrumda aktivite göstermelerinden dolayı diğer antibiyotiklere göre tercih edilir (Sarmah, 2006). Ancak antibiyotiklerin sağlıksız olan, yasallığı bulunmayan dozlarda ve şekillerde kullanılması sonucunda hayvansal tüketilebilir kaynaklar olan süt, yumurta, et ve bal gibi dokularda birikimler olmaktadır (Yibar ve Soyutemiz, 2013).

Yaptığımız çalışmalarda 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion ile etilüretan tepkimesinden dibenzoilasetikasit-N-karboksietilamid elde edilip sulfonamid ile tepkimesinden sulfonamid ligandı ve bu ligandın metal kompleksleri sentezlenmiştir. Elde edilen ligand ve metal komplekslerinin yapı analizleri elemental analiz, FT IR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR'ları, UV-Vis spektroskopik yöntemler ve TGA/DTA ile karakterizasyonu yapılmıştır.

## BÖLÜM 2

### KAYNAK ÖZETLERİ

#### 2.1 Karboksamid Yapıları Hakkında Genel Bilgi

Amid sözcüğünün iki farklı anlamı vardır. Birinci anlamı bir amin türevidir, genelde  $R_1(CO)NR_2R_3$  formülü ile gösterilmekte,  $R_2$  ve  $R_3$  grupları hidrojen atomu olabilir. Amidler karboksilik asitlerin bir türevi olarakta sayılabilmektedirler. Yapısında bulunan hidroksi grubu amin veya amonyak grubu ile yer değiştirmiştir (Kalagouda ve Siddappa, 2006).

Amid sözcüğünün diğer anlamı ise protonuz amin olan amid anyonu veya amonyaktır. Genellikle (R-NH-CO-R) formülü ile gösterilmektedir.

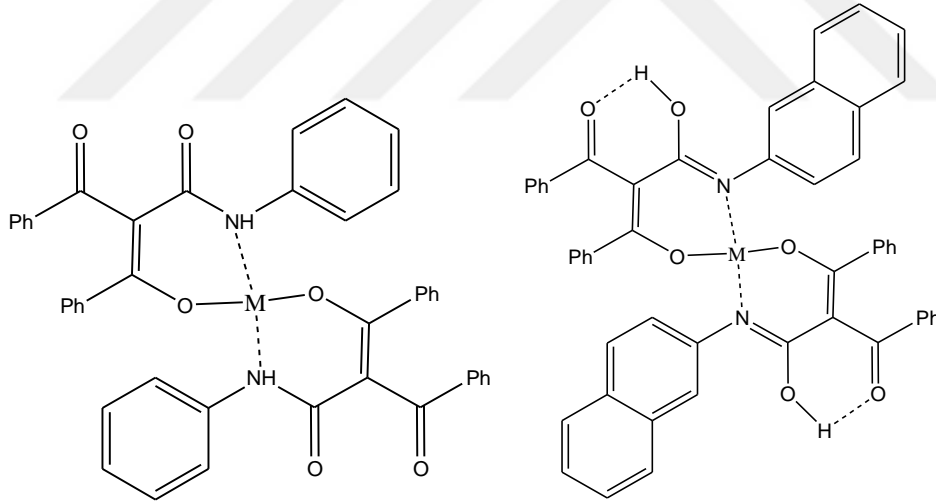
Amidler, yaşamsal yapıtaşların temel bileşenlerinden birisi olmakta ve geçiş metallerinin iyonları ile güçlü bağlar yapabilme özelliği gösterirler (Ravinder, 1985). Günümüzde karboksamid türevlerine metal iyonlarının bağlanmasıyla oluşan bileşik çalışmaları çoğalmıştır. Çünkü bu bileşikler metal peptit bağları içeren kompleksler ve enzimler için son derece önemli çalışmalar sağlamaktadır (Scheller, 1982). Yapılan çalışmalar ile elde edilen komplekslerin farmakolojik, biyolojik ve endüstriyel alanlarda önemli oldukları tespit edilmiştir (Ravinder, 1985).

Karboksamidler koordinasyon bileşiklerinin sentezinde kullanılmaktadır ve bu çalışma alanıyla ilgili bilim insanları çokça çalışmalar yapıp farklı kompleks bileşikleri sentezlemişlerdir. Organizmaların temel bileşeni olarak kabul edilen amid ve türevleri geçiş metallerinin iyonları ile güçlü koordinasyon bileşikleri oluşturma özelliğine sahiptirler. Piridin bileşikleri ile sentezlenen amide çok dişli olarak bağlı formlarının değeri elde edilen verilerle daha da anlaşılır hale gelmiştir. Elde edilen ligandların asimetrik reaksiyon hızlandırıcılarla (Conlon ve Yasuda, 2001), moleküler reseptörlerde (Collinson, 2001), dentrimer sentezlerinde (Epperson, 2001) kullanıldığı gözlenmiştir. Koordinasyon bileşiklerinin halkalı yapıda bulunan

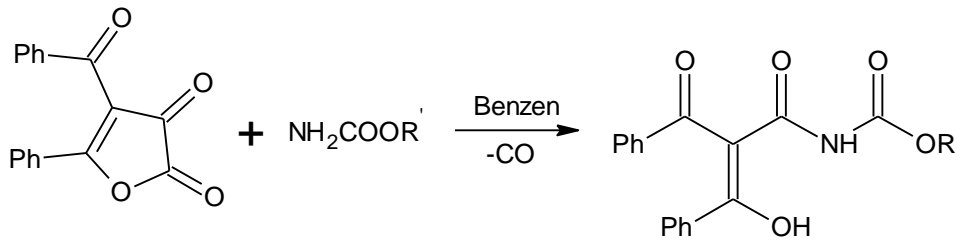
asit amidleri fazlaca ilgi odağı olmuştur. Sebebi ise bileşiklerin bazıları çok büyük alanda biyolojik olarak ilgi göstermektedir. Özellikle, halkalı yapıda azot atomu içeren karboksamid çeşitlerinin bazıları kanser karşıtı, bazıları da enfeksiyon karşıtı özellikte olduğundan hastalık tedavisinde kullanılabileceğine karar verilmiştir (Rybalova, 2007).

Heterosiklik yapılarda 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion ile üretanın tepkimesinden alifatik dört adet karbonil grubu içeren dibenzoilasetikasit-N-karboksialkilamid bileşikleri oluşturulmuştur. Karbonil gruplu yapıların çok fazla nükleofilik reaksiyonları vardır. Sentez çalışmalarından oluşturulan yeni bileşiklerin yapı aydınlatılması elementel analiz, FT IR, <sup>1</sup>H NMR ve X ışını kristalografisi gibi spektroskopik analizler ile açığa çıkmıştır (Tezcan, 1990).

Daha önceki sentez çalışmalarında dibenzoilasetikasit-N-karboksietilamid ile aromatik aminlerden oluşan ligandlar ve bunların metal kompleksleri sentezlenerek analizleri spektroskopik yöntemlerle analiz edilmiştir (Sönmez, 1998; Sönmez, 2001).

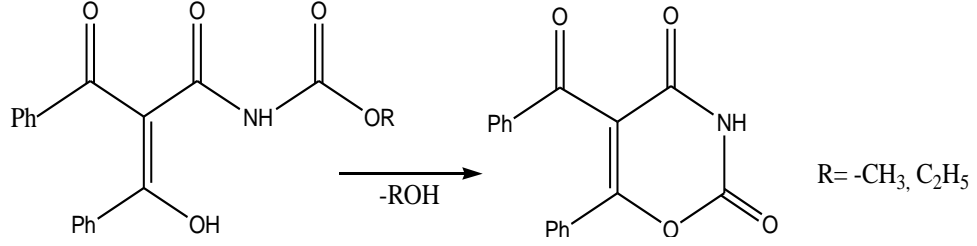


**Şekil 2.1** Bazı karboksamid ligand kompleksleri (Sönmez, 1998; Sönmez, 2001)



**Şekil 2.2** Dibenzoilasetikasit-N-karboksialkilamid'lerin gösterimi (Tezcan, 1990)

Yukarıdaki alifatik yapıya sahip bileşiği katalizörlü ortamlarda yapısından 1 mol alkol uzaklaştırmak ile molekül içi rezonans sonucu heterosiklik bileşik haline dönüşmüştür (Tezcan, 1990).



**Şekil 2.3** Dibenzoilasetikasit-N-karboksialkilamid'lerin halka yapısı (Tezcan,1990).

## 2.2 Karboksamid Sentezi

Amidler genel olarak karboksilik asitlerin amin ile tepkimesinden oluşurlar. Aminoasitler arasında peptit bağlarının oluşmasını sağlayan bu tepkimedir. Amidlerin oluşumu adım polimerlerinin oluşumunda rol oynamaktadır. Örneğin polihekzameien adipamid ve poliparafenilen terepitemidler gibi.

Aromatik amidler Beckman dizilimi ile oksitlenerek sentezi gerçekleştirilir. Amidler Willgerodt-Kindler reaksiyonu ile aril alkil ketonlar, kükürt ve morfolinlerden elde edilebilirler (Gök, 1981).

## 2.3 Karboksamidlerin Özellikleri

Amid bağları kinetik olarak hidroliz olamamaktadır. Ancak kaynar haldeki alkali de veya kuvvetli asitli ortamlarda hidroliz olabilmektedir. Amidlerin oluşturduğu bağlara peptit bağları denmektedir. Proteinlerin tanımlayıcıları amit bağlarıdır. Proteinlerin ikincil yapı oluşturmaları yalnızca amidlerin hidrojen bağı kurmasına bağlıdır.

Aminlerle kıyasarsak amidler zayıf bazdır. Amidlerin eşlenik asitlerinin pKa değeri -0,5 iken aminlerin eşlenik asitinin pKa değeri 9,5'tur. Bu sebepten amitlerin asitlik bazlık özellikleri bulunmamaktadır. Düşük bazlıkta olma nedeni yapısındaki karbonil grubunun elektron çekici özelliği ile açıklanmaktadır. Azot atomunda yer alan ortaklanmamış electron çifti kayma sonucu karbonil grubuna geçer ve karbonil ile

ikili bağ oluşturarak oksijen atomunda negatif yük oluşmasına sebep olur. Amitler bazı fonksiyonel gruplara göre çok daha güçlü baz özelliğine sahiptir.

Platin temelli ilaçların büyük ilgi görmesinden dolayı, titanyum ve rutenyum kompleksleri gibi diğer metal komplekslerinin de kemoterapi için potansiyel madde özellikleri üzerine araştırmalar artmıştır (Karidi, 2005).

## **2.4 Karboksamidlerin Çözünürlüğü**

Amidlerin yapısı negatif yüklü azot ve oksijen atomlarıyla elektronca nötr olan karbon atomları arasında kovalent bağlarla oluşan karbonil ve eter polarlıklarına sahiptirler. Yapısında iki adet N-H bulunanlar birincil amid ve bir adet N-H bulunduran ikincil amidlerdir. Karbonillerin ikili bağlanma yapısından ve oksijenin daha fazla olan elektronegatifliğinden dolayı karbonil yapısı N-C dipolünden daha kuvvetlidir. Amitlerin H bağı alıcısı olmasının sebebi yapısında karbonil grubunun olması ve N-C dipolünün daha düşük olmasıdır. Amitler çoğu çözücü ile hidrojen bağı oluşturabilir. Azot ve oksijen atomları hidrojen bağı oluştururlar. N-H'daki hidrojen bağlarını verirler. Amitlerin çözünürlüğü bu etkileşimler yüzünden benzer hidrokarbonlardan yüksektir.

Amitlerin suda çözünürlüğünün fazla olma sebebi hidrojen bağlarıdır. Amitlerin çoğunun sudaki çözünürlüğü azdır. Çoğu fonksiyonel gruba göre daha az çözünebilir. Bunun sebebi iyonlaşmamaktadırlar. Hidrokarbon bölümleri bulunur ve hidrojen bağı vermez ama alıcısı olurlar. Amitlerin sudaki çözünmeleri esterlere benzemektedir. Aminler ve karboksilik asitlerin hidrojen bağı alıcısı ve vericisi olması sebebiyle amidlerden daha yüksek çözünürlüğe sahiptirler.

## **2.5 Sülfonamidler**

### **2.5.1 Sülfonamidler Hakkında Genel Bilgiler**

Benzen halkası ve amin fonksiyonel grubu içeren antibakteriyel ilaçlar, sülfonamidlerdir. Bakteri enfeksiyonlarında kullanılan ilk kemoterapotik ilaçlardır. Son zamanlarda boşaltım sistemi enfeksiyonlarında kullanılırlar.

Sülfonamidler hayvan hastalıklarında ön korumada ve tedavide çoğunlukla tercih edilmektedir. Fazla kullanım alanı olduğu için sülfonamid kalıntıları ve yan etkilerinden dolayı riskler oluşturmaktadır.

## 2.6 Sülfonamidlerin Kimyasal Yapıları

Sülfonamidlerin renkleri çoğunlukla sarı beyazdır. Tatları acıdır ve toz halde bulunurlar. Serbest asit formları etanol ve aseton içerisinde çözünebilir, su içerisinde çözünmesi mümkün değildir. Sodyum tuzlarının ise su içerisinde ve safrada çözünmesi yüksektir (Horwitz, 1981).

Sülfonamidler kararlı yapıda bulunan bileşiklerdir. Sülfatiazol'ün yarılanma ömrü pH 3,5 ve 80 °C'de 500 ile 550 sene olmaktadır (Pawelczyk ve Zajac, 1976).

Sülfonamidlerin pH değerleri asitlik ve bazlık durumları etkenliklerini aktivitelerini etkilemektedir. Sübstitüe sülfonamidler, aromatik amino grubu azotu ve amido grubu üzerinden yürüyen reaksiyonlarla hazırlanırlar. Sülfonamidlerin bakterilere etki edebilme mekanizması ilk azot atomunun sübstitüe olmasıyla sağlanabilir ve bu şekilde ilaç olarak kullanılabilir.

Bell ve Romblin'in gerçekleştirmiş oldukları çalışmada bakterilere etki aktivitesi ile iyonlaşma sabitleri arasındaki bağıntının önemi açığa çıkmıştır (Bell ve Romblin, 1942). pKa değerinin 6 ile 7,5 aralığındaki geçişleri en yüksek seviyede olduğu ve iyonik ilaçların nötral hallerinden daha etkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

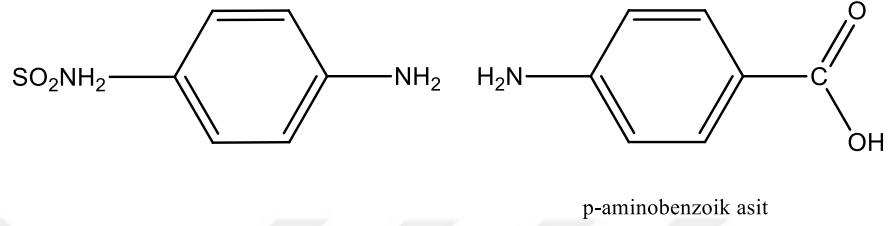
Sonuç olarak sülfonamidlerin etkili olabilmesi için pKa 'sı 5 ile 9 aralığında olması gerekir. Yapıda yer alan radikallerin değişmesi ile pKa değernin değişmesi sağlanır. Sülfonamid yapıda değişiklik yapıldığında amido grubun bunu nötrallediği ve taşıdığı görülmüş böylelikle ilaç etkisinin değişmediği saptanmıştır. Antibakteriyel etkilerinin artması bile söz konusu olmaktadır (Bell ve Romblin, 1944).

Sülfonamidler bakteri karşıtı ilaçlardır. Bilinen ilk antibiyotikler arasında yer alır. Hayvan hastalıklarının tedavisinde insan sağlığı ve farmakolojik alanda kullanımından ötürü sülfonamidler ile sentezleri gerçeklemiştir.

1,4-amino grubunun 1,3 ve 1,2 amino grubuna dönüşümü bakteriostatik etkisini yok eder. Hidrojen atomlarının yerine fonksiyonel gruplar gelirse antibiyotik özelliğini

yitirmektedir. Sülfonamitlere bağlanan her fonksiyonel grup veya aromatik halka biyolojik ve fizyolojik etkilerini azaltır veya yok eder (Dmitrienko, 2014).

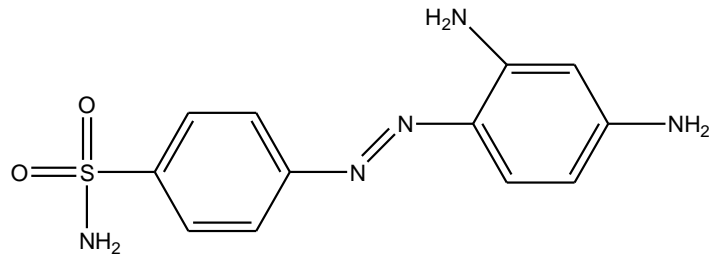
Sülfo yapıllı ilaçlar AIDS, bakteri kaynaklı enfeksiyon tedavilerinde, yanma sonrası oluşan enfeksiyonlarda, sıtma, menenjit, sarılık hastalıklarının tedavi edilmesinde kullanılabilir. Diyabet, gut, yüksek tansiyon, şeker hastalıklarının tedavi amacıyla kullanılan ilaçların fonksiyonel gruplarını oluşturmaktadırlar (İldız, 2008).



**Şekil 2.4** Sülfonamit kimyasal yapısı

### 2.6.1 Sülfonamit Grubu Antibiyotikler

1930’larda Alman kimyagerler bakterileri renklendirmek için kullanılan bazı boyaların bakterilerin büyümesini durdurduğunu gözlemlemişlerdir. Gerhard Domagk isimli Alman patolojist Streptococcus ile hasta edilmiş farelere, sülfamidokrysoidin (ticari ismi, Prontosil) isimli kırmızı renkli bir azo boya verildiğinde farelerin yaşadığını gözlemlemiştir . Ortamın pH’I sudaki çözünürlükleri de artmaktadır (Kaya, 2002).



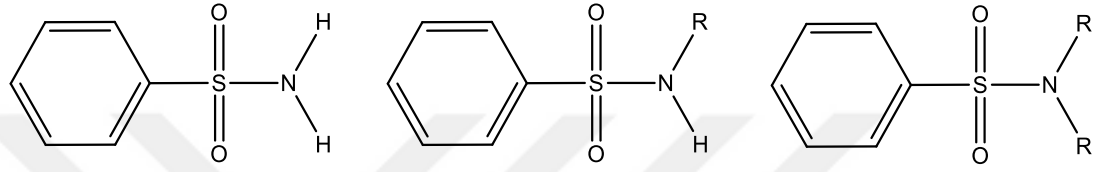
**Şekil 2.5** Prontosil’in kimyasal yapısı

Domagk, kızı septisemi hastalığına yakalandığında boyayı kızına enjekte edecek kadar Prontosil’in antibiyotik özelliğine inanmıştır. Çoğunlukla kullanımı olan kanserli hücre ajanı olarak kullanılan antibiyotik olan protosili keşfeden Gerhard Domagk 1939 senesinde Nobel Tıp Ödülü almıştır (Raju 1999). Prontosilin canlı dışında antibiyotik etkisi yoktur. Daha sonradan prontosil ilaç aktif kısmının



sulfanilamid tarafı olduğu belirlenmiştir. Canlı içinde bu bileşimin azo bağları kırılarak sulfanilamide dönüşmektedir.

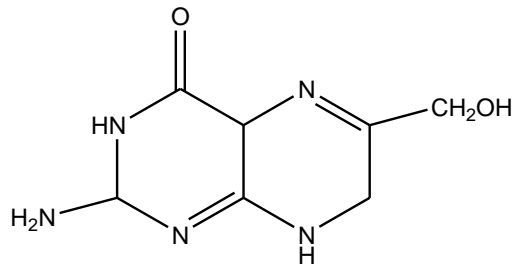
Sulfonamidler yapılarındaki nitrojen atomuna bağlı 3 grup bulundurduğu için primer, sekonder ve tersiyer olacak şekilde sınıflandırılabilir. Birincil sulfonamid yapılarında iki adet  $H^+$  atomu, ikincil sulfonamid yapılarında bir adet  $H^+$  vardır.  $H^+$  atomları asidik olarak tanımlanabilir. Üçüncül sulfonamidler asidik özellik taşımazlar yapılarında iyon haline gelebilecek  $H^+$  atomu bulundurmadıkları içindir (Splendiani ve Condò S, 2006).



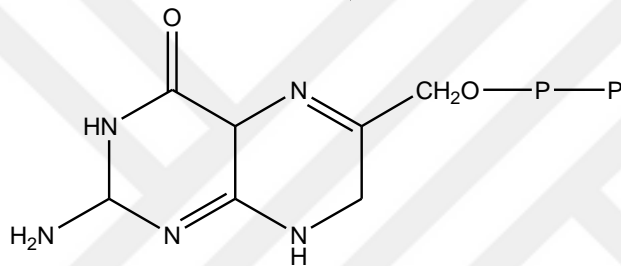
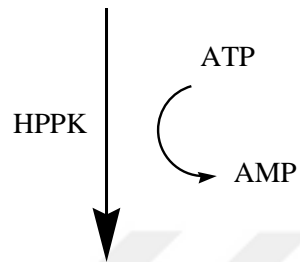
**Şekil 2.6** Sulfonamidlerin temel yapısı

Günümüze kadar sayıları (5000 civarında) fazla olan sulfonamid çeşitleri sentezlenmiştir. Fakat bu ürünlerden yalnızca 25–30 kadarı uygulamalı şekilde kullanılabilmiştir (Karen, 1999).

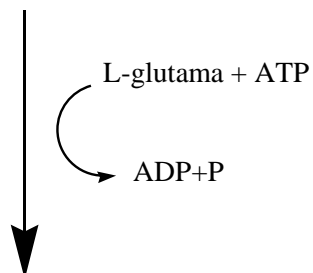
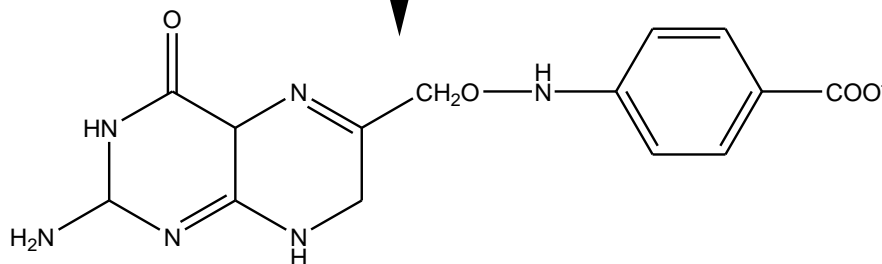
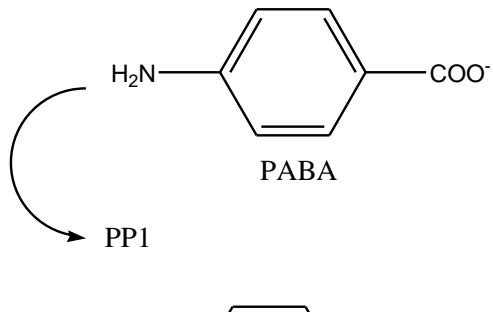
Sulfonamidlerin antibakteriyel özelliğinden dolayı binlerce türevi sentezlenmiştir. Ancak yapılan çalışmalar sonucu sulfonamidlerin bakteriyi öldürmediği, gelişmesini ve çoğalmasını önlediği görülmüştür. Dihidropteroat sentetaz enzimi p-aminobenzoik asidi (PABA), dihidropteroik aside dönüştürmekte, bu asitte DNA'nın yapı taşlarından olan timin ve pürin bazlarının sentezi için gerekli olan folik asit sentezinde kullanılmaktadır.

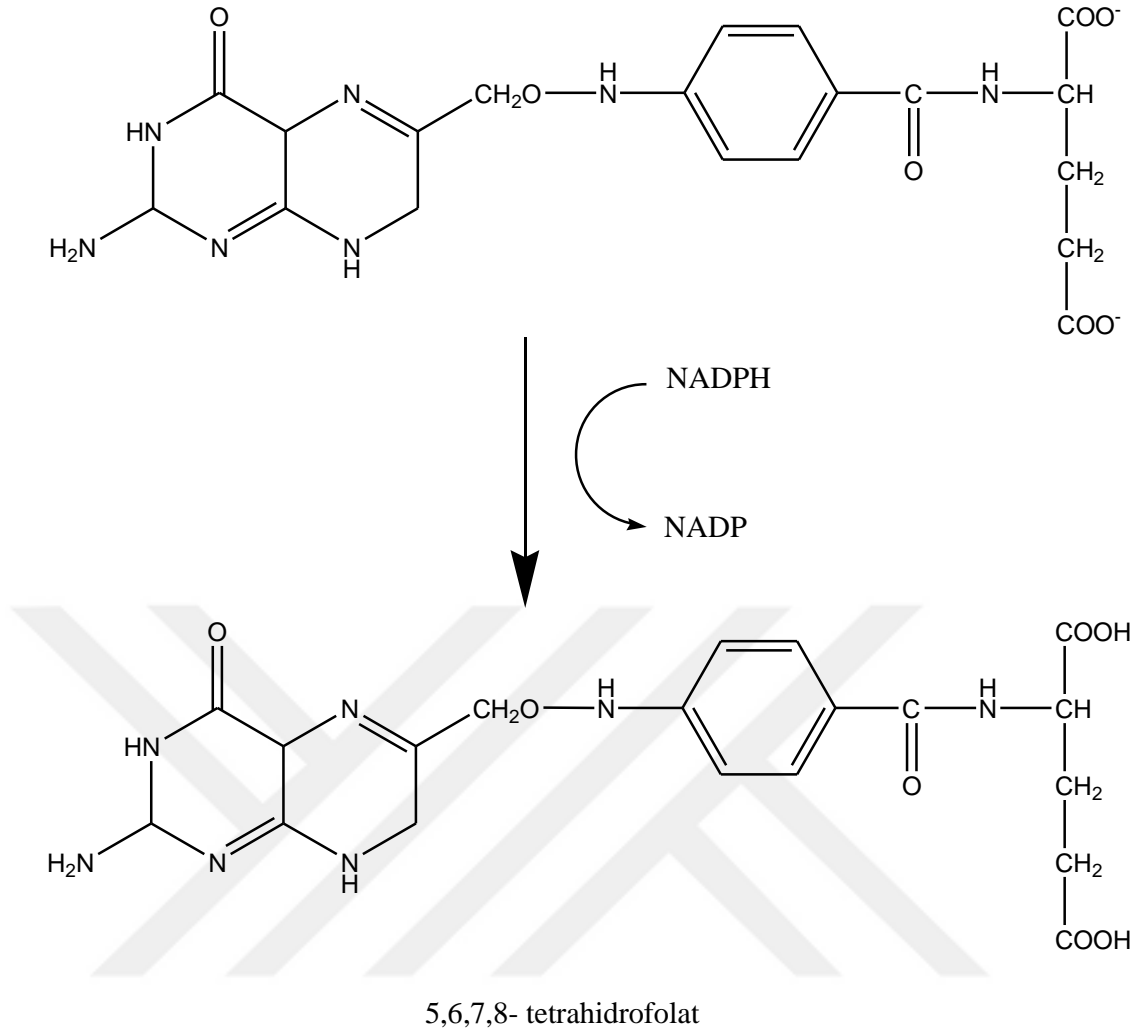


6-hidroksimetil-7,8-dihidropterin



6-hidroksimetil-7,8-hidropterinpirofosfat





**Şekil 2.7** Sülfonamidlerin etki mekanizması (Yılmaz, 2001)

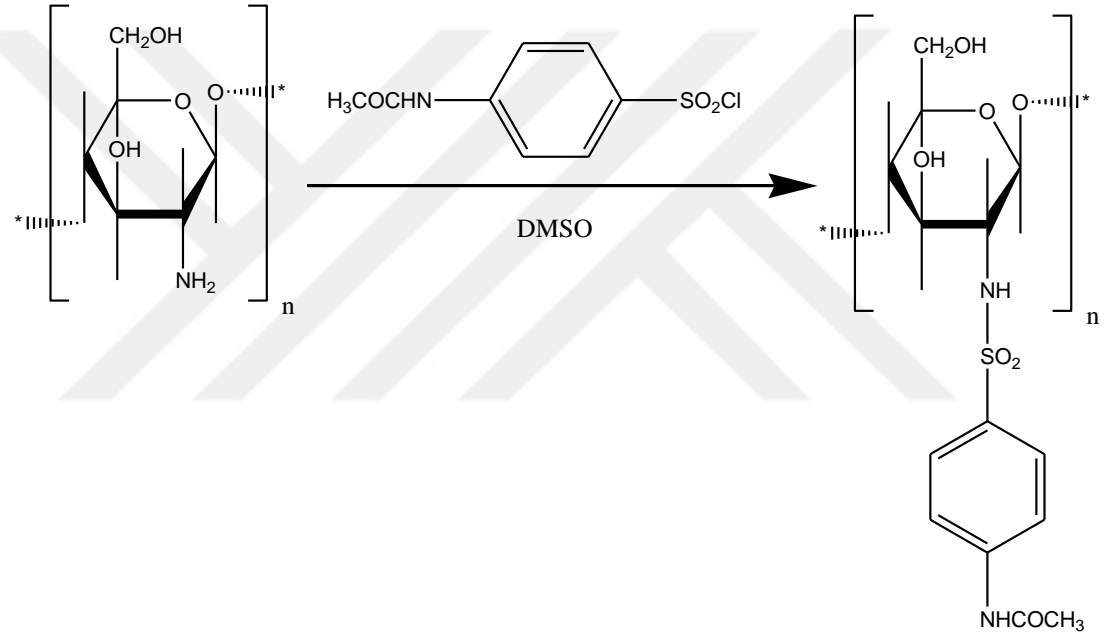
Sülfonamidlerin, insan vücuduna alınması enzim aktivitesini baskılamanın yanı sıra, bağırsak florasını değiştirir ve patojenlerin bağırsak florasında sürdürülebilir formlarının oluşmasında kimyasal bir seçici gibi rol oynar. Ayrıca sülfametazin gibi bazı sülfonamidlerin kansorejen etkisi de vardır (Garcia-Galân, 2009). Sülfakuinoksalin gibi sülfonamidler, bağırsakta absorbe olurlar. Plasentayı geçerler. Çok azı serebrospinal sıvıya geçer. Sülfonamidlerin süte geçmesi ise proteinlere bağlanmasına ve pKa değerlerine göre değişkenlik gösterir (Samanidou, 2008).

Sülfonamidler en yaygın kullanım sülfametazin bileşikleridir (Baran, 2011). Sülfonamidlerin çözünürlüğü amfoterik özelliklerine bağlıdır. Bu amfoterik özelliği bazik aromatik amin grubu (pKa=2-2,5) ve değişken hidrojen atomu içeren amid grubunun asidik özelliğine (pKa'ları 5 ile 8 arasında) dayanmaktadır. Ancak

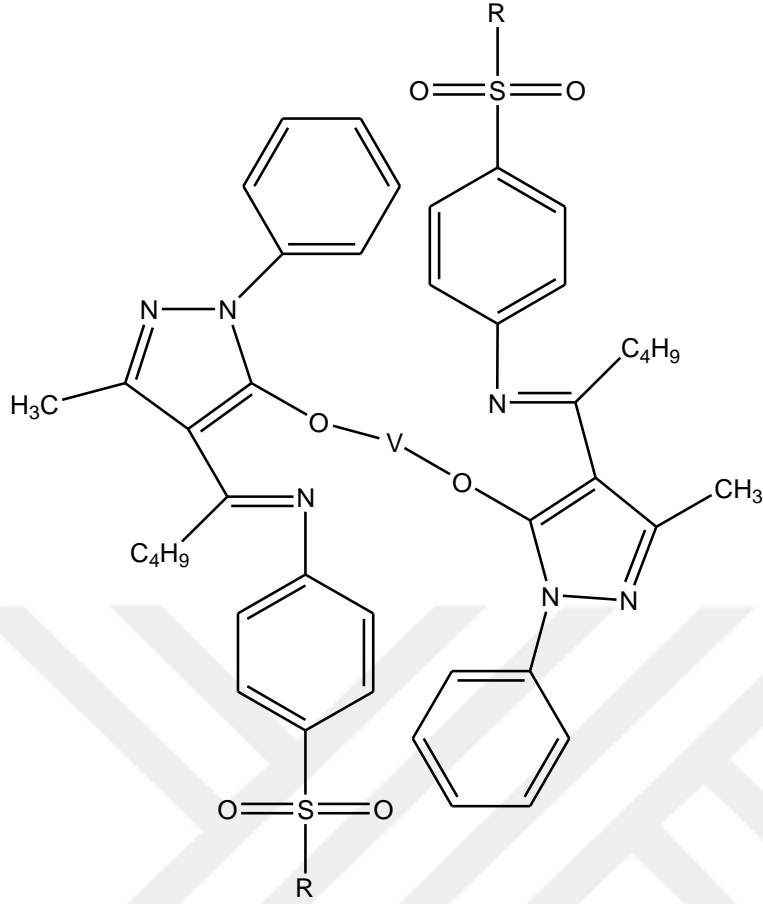
sulfonamitlerin asidik özellikleri bazik özelliklerinden daha belirgindir (Kammerer, 2009).

Genel olarak sulfonamid kompleksleri böbreklerden orijinal sulfonamitlere göre daha hızlı uzaklaştırılır (Parkinson, 2013).

Zhong ve arkadaşları, biyolojik sistemlerde antibakteriyel özellik gösteren sulfanilamid türevi ile antimikrobiyal ve antioksidant özelliğe sahip olan çitosan bileşiğinin reaksiyonu ile polimerik yapıda yeni bir türev sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu bileşiğin farmasötik ve gıda endüstrisinde önemli kullanım alanına sahiptir (Zhong ve ark. 2007).



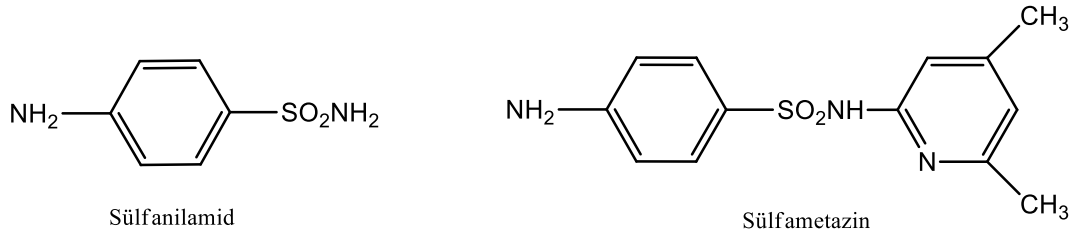
Şekil 2.8 Sulfonamitlerin biyolojik etki mekanizması

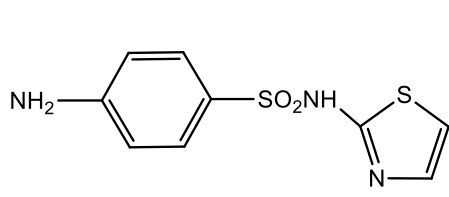


Şekil 2.9 Sülfonamitlerin kompleks yapıları

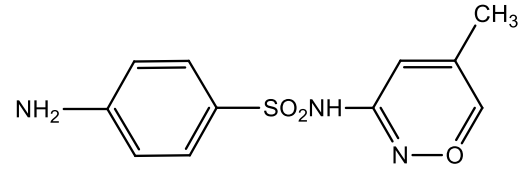
Sülfanilamidlerin yapısında bulunan sülfür ligantları koordinasyon bileşikleri arasında yer almakla birlikte biyolojik geçiş komplekslerinin de önemli bir bileşenidir. Bu nedenle literatürde sülfanilamid türevlerinin biyolojik aktiviteye sahip metal komplekslerinin sentezine de rastlanmaktadır (Şekil 2.9) (Maurya ve Rajput, 2006).

### 2.6.2 Sülfonamitlerin Kimyasal Yapıları

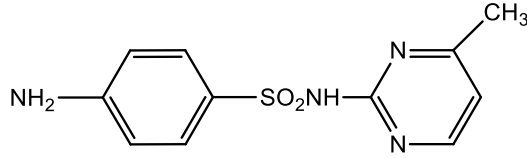




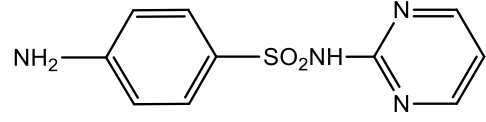
Sülfatiazol



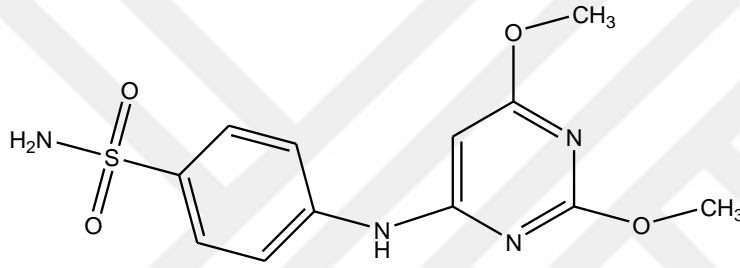
Sülfmetoksazol



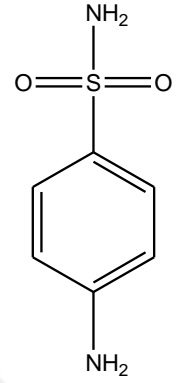
Sülfomerazin



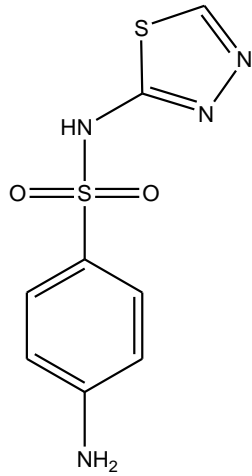
Sülfadiazin



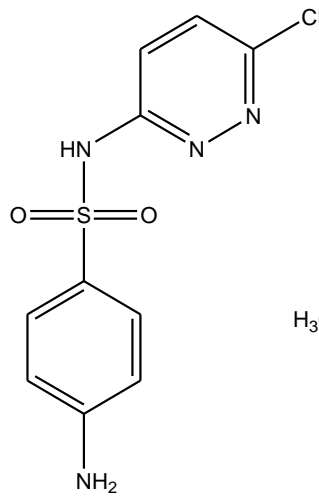
Sülfadimetoksin



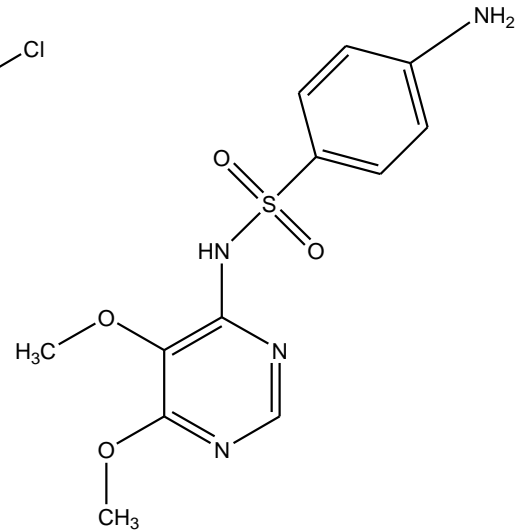
Sülfapridin



Sülfametizol



Sülfakloropridazin



Sülfadoksin

Şekil 2.10 Bazı sülfonamid türevleri

### **2.6.3 Sülfonamitlerin Sınıflandırılması**

Sülfonamitler, kimyasal yapılarına, aktivite sürelerine, aktivite spektrumuna ve terapötik uygulamalarına göre sınıflandırılırlar. Genel sınıflandırma terapötik uygulamalarına göredir. Aktivite sürelerine göre sülfonamitler üç gruba ayrılır (Akkan, 1997).

#### **2.6.3.1 Kısa Ve Orta Etki Süreli Sülfonamitler**

Hızlı absorbe olarak ve hızlı dışarı atılırlar. Yarı ömürleri 4 ile 7 saat arasındadır. Bunlar sistemik enfeksiyonlarda kullanılmaktadırlar. Sülfonamitler içerisinde en önemki bileşikler sülfasitin, sülfametizol, sülfisoksazol, sülfometazin, sülfasetamid, sülfakloropridazin, sülfapridin, sülfacetidol, sülfamerazin, sülfamoksol, sülfaproksilin, sülfapridin, sülfatiazol ve sülfisomidindir. Orta etkili sülfonamitler uzun süreli tedavi gerektiren enfeksiyonlar için kullanılırlar. Bunlar kısa etki süreli olanlara kıyasla daha yavaş absorblanıp atılırlar. Yarı ömürleri 10 ile 12 saat arasındadır. Üriner enfeksiyonlarda kullanılırlar. Bu gruptaki önemli bileşikler sülfametoksazol, sülfadiazin ve sülfafenazoldur (Akgün, 2004).

#### **2.6.3.2 Uzun Etkili (depo) Sülfonamitler**

Hızlı absorbe olurlar ve yavaşça dışarı atılırlar. En çok kullanılan örnekleri sülfadoksin ve sülfametoksipiridazindir. Yarı ömürleri 35 ile 40 saat arasındadır. Sülfalen ve sülfadoksinin yarı ömürleri sırasıyla 65 - 178 saattir. Uzun süreli etkileri olan sülfonamitler gün içerisinde en fazla iki defa kullanılabilir (Akgün, 2004).

#### **2.6.3.3 Absorbe Olmayan Sülfonamitler**

Absorbe olmayan sülfonamitlere örnek olarak fitalilsülfatiazol, süksinilsülfatiazol, sülfaguanidin verilebilir.

#### **2.6.3.4 Özel Kullanımlı Sülfonamitler**

Tıpta özel tedavilerde kullanılan sülfonamitlerdir. Lokal kullanılanlara örnek olarak sülfasetamid; yanıkta gümüş sülfadiazin, marfenil kullanılır. Ülseratif kolitte sülfasalazin, dermatitis herpetiformiste ise sülfapiridin kullanılmaktadır (Akkan, 1997).

#### 2.6.4 Sülfonamitlerin Kullanım Alanları

Anilinlerin boyalarında kullanılan sülfonamit türevleri farklı kullanım alanlarına sahip bileşiklerdir. En önemli örneği para-aminobenzen-sülfonamittir ( Arda, 2000 ).

Sülfonamit bileşikleri kimya ve tıp alanlarında oldukça etkili olan maddelerdir. Kimyasal alanda, iyon taşıma (Supuran ve Scozzafava, 2000), polimer özellikte bulunma (Depre, 2000), ligand görevini üstlenme ligand (Labute ve Santavy, 1997) ve reaksiyon başlatıcı olarak kullanılabilir. Tıp alanında ise, serebraltoksoplazma tedavisi için primetamin sülfadiazin, zatüre tedavisi için sülfametoksazol, boşaltım sistemleri enfeksiyonları için trimetoprim sülfametoksazol, yanık enfeksiyonlarında gümüş sülfadiazin, kulak ve göz enfeksiyonlarında sodyum sülfasetamit ve sıtma tedavisinde sülfadioksin sülfalankinin kullanılmaktadır. Enfeksiyon tedavisinde kullanılmak üzere ilk keşfedilen sülfonamitlerdir (Hass, 1996).



## BÖLÜM 3

### MATERYAL VE METOT

#### 3.1 Materyal

##### 3.1.1 Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler

Çalışmada kullanılan kimyasal malzemeler Sigma Aldrich, Fluka ve Merck firmaları tarafından temin edilmiştir. Furandion maddesinin sentezlenmesinde dibenzoilmetan, kuru eter, okzalil klorür, benzen ve üretan gibi kimyasal maddeleri kullanmıştır. Ligand maddesinin sentezlenmesinde ise tetrahidrofuran (THF), dibenzoilasetikasit-N-karboksietilamit ve sülfonamit maddeleri kullanılmıştır. Ligand kompleksleri için geçiş metallereinden Cu, Co, Fe ve Ni asetat tuzları kullanılmıştır.

Kimyasal maddelerin saflaştırılması ve kurutulması için organik çözücüler kullanılmıştır. Kullanılan kimyasal maddeler Tablo 3.1.'de belirtilmiştir.

**Tablo 3.1** Çalışmada yer alan kimyasal maddeler

Kimyasal Adı	Kimyasal Adı
Etil alkol	2-propanol
Dibenzoilmetan	Tetrahidrofuran
Dietil Eter	Kloroform
Okzalil klorür	Co(AcO) <sub>2</sub> .5H <sub>2</sub> O
Sülfanilamit	Fe(AcO) <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O
Benzen	Ni(AcO) <sub>2</sub> .5H <sub>2</sub> O
Toluen	Cu(AcO) <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O
Metanol	

### 3.1.2 Kromatografik Analiz Yöntemleri

Yaptığımız tez çalışmasında sentezlenen ürünün takibini ve saflık mertebesini gözlemleyebilmek için ince tabaka kromatografisinden faydalanılmıştır.

İnce tabaka kromatografisinde 0-25 mm kalınlığında silikajel 60 F<sub>254</sub> (Merck) alüminyum tabaka üzerine kaplanmış 20x20 cm boyutlarında adsorban özelliği taşıyan kromatografik plaklar kullanılmıştır.

Çözücü olarak ise;

Çözücü sistemi olarak Kloroform ve kloroform metanol karışımı (10:1, V:V) eklenmiştir.

İTK uygulama işleminde kromatografi tankı (şale) içerisine kloroform-metanol karışımı konularak çözücü buharı ile İTK kartın da yeralan maddelerin doygun hale gelmesi sağlanmıştır. Alüminyum tabakalar analizi yapılacak olan örneklerin sayısınca kesildi ve alt bölümden 1 cm, üst bölümden ise 0.5 cm boşluk olacak şekilde yatay çizgi çizildi. Analiz örnekleri uygun çözücülerde çözüldü ve İTK kartı üzerinde belirlenen noktalara uygulandı. Kart üzerindeki çözücü kurutulduktan sonra kart tanka yerleştirildi. Numunelerin çözücü buharı yardımıyla sürüklenmesi sağlandı. Çözücü kart üzerine çizilen üst çizgiye ulaştığı zaman ince tabaka kromatografisi kartı tanktan çıkartılarak çözücünün uçması beklenir. 250 nm dalga boyunda olan Ultraviyole (UV) ışık altında incelenerek alt kısma çizilen çizgiden numunelerin uzaklığına bakılarak başlangıç maddeleri ile kıyaslama yapılır. Numuneler polarlık, apolarlık yapılarına göre farklı sürüklenmesi ve bu ilerlemeler göz önünde bulundurularak reaksiyonun sonlanıp sonlanmadığı ya da örneklerin saflık derecesi incelenir.

### 3.1.3 Erime Noktası Analizleri

Elde edilen kimyasal ürünlerin erime noktalarının tayini ISOLAB marka EZ-Melt Automated Melting Point Apparatus marka (SRS) cihazı ile kapiler mikrotüpler kullanılarak yapılmıştır.

### **3.1.4 Elementel Analizler**

Sentezlenen bileşiklerimizin elemental tayin analizleri (C-H-N-S) Gaziantep Üniversitesi Ementel Araştırma Laboratuvarlarında Thermo Scientific Flash cihazında yapılmıştır.

### **3.1.5 Spektroskopik Analizler**

#### **3.1.5.1 FT-IR Spektrumları**

Sentezlenen bileşiklerin infrared analizleri 4000-30 cm<sup>-1</sup> dalga sayısı aralığına denk gelen dalgalar ile bileşiklerde yer alan fonksiyonel gruplar belirlenmiştir. Analizde Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer Universal ATR Sampling Accessory cihazı kullanılmıştır.

#### **3.1.5.2 Ultraviole-Visible (UV-Vis) Spektrumları**

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin UV-Vis spektrumları 190 ile 1160 nm aralığındaki dalga boyunda elektronik geçişler Instruments T80+UV/Vis. Spectrophotometer cihazı ile tespit edilmiştir.

#### **3.1.5.3 <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR Spektrumları**

Eldesi yapılan bileşiklerin <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektrumları Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesin'de Bruker Avance 400 MHz spektrometre cihazıyla oluşan piklerin kaymaları ppm cinsinden ölçülmüştür.

#### **3.1.5.4 Termogravimetrik Analiz (TGA/DTA)**

Sentezlenen komplekslerin termogravimetrik analizleri Orta Doğu Teknik Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarlarındaki Setaram marka Simultaneous TGA/DTA model termogravimetrik analiz cihazıyla yapılmıştır.

#### **3.1.5.4 Kullanılan Diğer Araçlar ve Cihazlar**

**Isıtıcı:** Reaksiyon ortamını ısıtılmak için Heidolph MR 3002 markalı manyetik ısıtıcı cihazlar kullanıldı.

**Evaporatör:** Deney esnasında ortamda bulunan sıvı çözücüyü uzaklaştırmak için Heidolph Laborota 4011 Digital markalı cihaz kullanıldı.

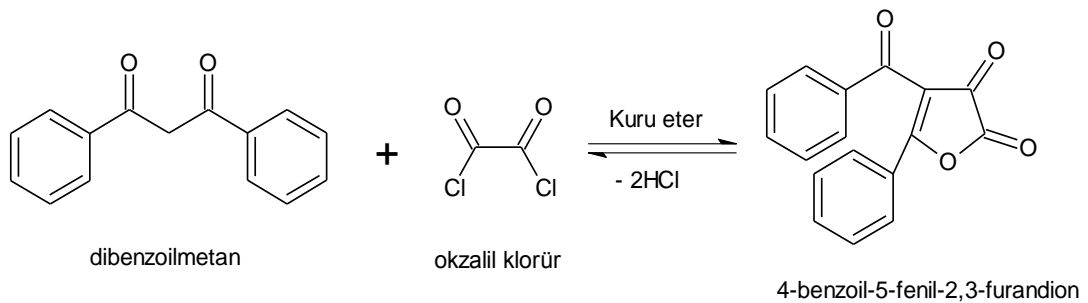
**Etüv:** Reaksiyon esnasında kullanılacak olan cam mazemeleri saf ve temiz halde kullanmak için kurutma işleminde kullanılmak amacıyla Nüve FN 300 markalı etüv (0-250 °C) kullanıldı.

### 3.2 Metot

Kaynak özetlerinde yer alan sülfonamid sentezleri düşünülerek yapılan deneysel çalışmalar üzerinden ilenmiştir. Sentezlenmesi amaçlanan sülfonamid ligandları ve kompleksleri için sentez basamakları belirlenmiş ve deneysel çalışmaya başlanmıştır. Öncelikli olarak ince tabaka kromatografisi ile sentez reaksiyonu kontrol edilmiştir. Ligand kompleksleri için Cu(II), Co(II), Fe(II), Ni(II) asetat tuzları ile çalışılmıştır. Sentez bileşiklerinin yapılarının aydınlatılmasında ve karakterizasyonunda elementel analiz, UV-Vis, FT-IR, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR gibi spektroskopik ölçümlerden yararlanılmıştır.

#### 3.2.1 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion Sentezi

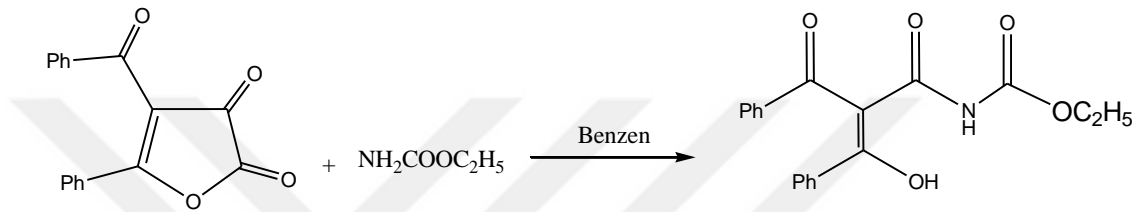
Öncelikle çözücü olarak kullanılacak olan dietileterin kurutulması yapıldı. Kurutma işlemi için sodyum metali ince yüzeyler şeklinde kesildi ve erlen içerisine alınarak üzerine dietileter eklenip bekletildi. Sonrasında desikatör içerisinde kurutma işlemi yapılmış olan dibenzoilmetan üzerine dietileter ilave edilip çözünme gerçekleştirildi. Dibenzoilmetan çözeltisi yardımıyla 4,2 mL okzalil klorür ilave edilip kurutucu başlık takılarak çeker ocak içerisinde oda sıcaklığında (25 °C) 24 saat reaksiyonun gerçekleşmesi beklendi. Reaksiyon süresi sonunda elde edilen sarı renkli kristal parçacıklar Şekil 3.1’de gösterilmektedir. Cam kroze ile filtreleme işlemi yapıldıktan sonra eterde yıkama işlemi yapıldı. (Ziegler vd. 1967; Ott vd. 1976). (Verim: 85%)



**Şekil 3.1** 4-Benzoil-5-Fenil-2,3-Furandion sentezi

### 3.2.2 Dibenzoilasetikasit-*N*-karboksietilamid Sentezi

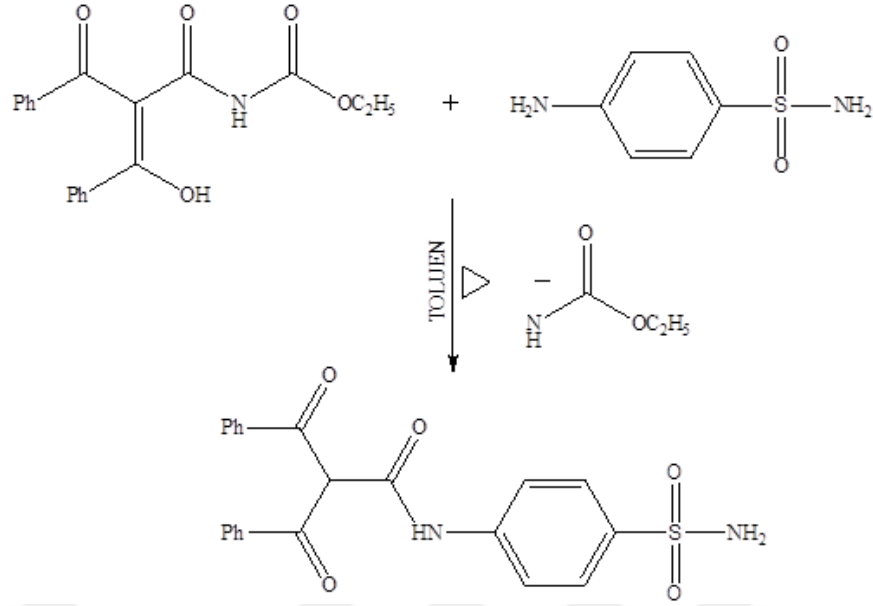
1,75 g kuru 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion alınarak 100 mL'lik cam balon içine konuldu ve üzerine 25 mL kuru benzen eklendi. Geri soğutuculu ortamda çözünmesi gerçekleştirildi. Çözelti üzerine 0,49 gram üretan ilave edilerek 270 dakika geri soğutucuda reaksiyon devam ettirildi. Reaksiyon sonlanınca çözücü olarak kullanılan benzene evaprotör yardımıyla uçuruldu. Etanol ortamında kristallendirme işlemi yapıldı. (Tezcan, 1990). (Verim: 60%) (Erime noktası: 166 °C)



Şekil 3.2 Dibenzoilasetikasit-*N*-Karboksietilamid'in sentezi

### 3.2.3 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid Sentezi

Sülfonamid ligand sentezinin son aşaması olarak dibenzoilasetikasit-*N*-karboksietilamid ile sülfonilamid tepkimeye sokularak 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid sentezlendi.



Şekil 3.3 2,2-Dibenzoil-N-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid sentezi

### 3.2.4 Dibenzoilasetikasit-N-karboksietilamid ile Sülfonamid Reaksiyonundan,

#### 2,2-Dibenzoil-N-(4-sülfamoilfenil)-asetamid Ligand Sentezi (LH)

Bir cam balonun içerisine 0,086g (0,05 mmol) sülfonilamid alınarak 25-30 mL tetrahidrofuran (THF) ortamında çözünmesi sağlandı. Sonrasında üzerine 0,170 g (0,05 mmol) Dibenzoilasetikasit-N-karboksiamid (MT<sub>1</sub>) eklendi. Mantolu ısıtıcı da 120 °C’de reaksiyon başlatıldı. 48 saat sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Beyaz renkli madde çöktüğü gözlemlendi. Reaksiyonun sonlandığı ince tabaka kromatografisi (İTK) ile belirlendi. Oluşan katı madde süzülerek dietilerde yıkama yapıldı. Çözücü olan THF 66 °C’ye kadar evaprotörden uçuruldu. Yeniden dietil eterde yıkama yapıldı ve kurumaya bırakıldı. (Verim: 80%)

### 3.2.5 Co(II) Kompleksinin Sentezi (L-Co)

50 mL’lik behere 0,105g (0,25 mmol) 2,2-dibenzoil-N-(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligandı alınarak 20 mL THF ve kloroform (1:1) çözücüleri ile 100 °C’de çözünmesi sağlandı. Behere 0,031g (0,125 mmol) Co(AcO)<sub>2</sub>.5H<sub>2</sub>O 5 mL metanol içerisinde sıcakta çözüldü. Gülkurusu renkte Co(II) çözeltisi damla damla renksiz olan 2,2-dibenzoil-N-(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligand çözeltisine eklendi. Ani renk değişimi gerçekleşti. Çözelti kahverengi renge döndü. Reaksiyon 60 °C’de 1 saat devam etti. Reaksiyon sonunda kompleks çözeltisi soğumaya bırakıldı. Çökmüş olan kompleks

çözeltisi süzülüp soğuk metanolde yıkama yapıldıktan sonra kristallenmesi için bekletildi. Elde edilen Co(II) kompleksi koyu yeşil renktedir. (Verim: 70%)

### 3.2.6 Cu(II) Kompleksinin Sentezi (L-Cu)

50 mL'lik behere 0,105g (0,25 mmol) 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligandı alınarak 20 mL THF ve kloroform (1:1) çözücüleri ile 100 °C'de çözünmesi sağlandı. Behere 0,024g (0,125 mmol) Cu(AcO)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O alındı ve 5 mL metanol içerisinde sıcakta çözünme gerçekleşti. Turkuaz renkte Cu(II) çözeltisi damla damla renksiz olan 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligand çözeltisine eklendi. Ani renk değişimi gerçekleşti. Çözelti yeşil renge dönmüştür. Reaksiyon 60 °C'de 60 dakika devam etti. Reaksiyon sonunda kompleks çözeltisinin soğuması bekletildi. Çökmüş olan kompleks çözeltisizüldü ve soğuk metanolde yıkama yapıldıktan sonra kristallenmesi için bekledi. Elde edilen Cu(II) kompleksi koyu yeşil renktedir. (Verim: 65%)

### 3.2.7 Fe(II) Kompleksinin Sentezi (L-Fe)

50 mL'lik behere 0,25 mmol (0,105g) ligandı 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid alınarak 20 mL THF ve kloroform (1:1) çözücüleri ile 100 °C'de çözünmesi sağlandı. Behere 0,125 mmol (0,031g) Fe(AcO)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O alındı ve 5 mL metanol içerisinde sıcakta çözünme sağlandı. Kırmızı renkli Fe(II) çözeltisi damla damla renksiz olan 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligand çözeltisine eklendi. Ani renk değişimi gerçekleşti. Çözelti bordo renge döndü. Reaksiyon 60 °C'de 1 saat devam etti. Reaksiyon sonunda kompleks çözeltisi soğuması bekledi. Çökmesi tamamlanan kompleks çözeltisi süzülerek, soğuk metanolde yıkandıktan sonra kristallenmesi için beklenildi. Elde edilen Fe (II) kompleksi bordo renktedir. (Verim: 60%)

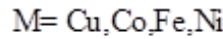
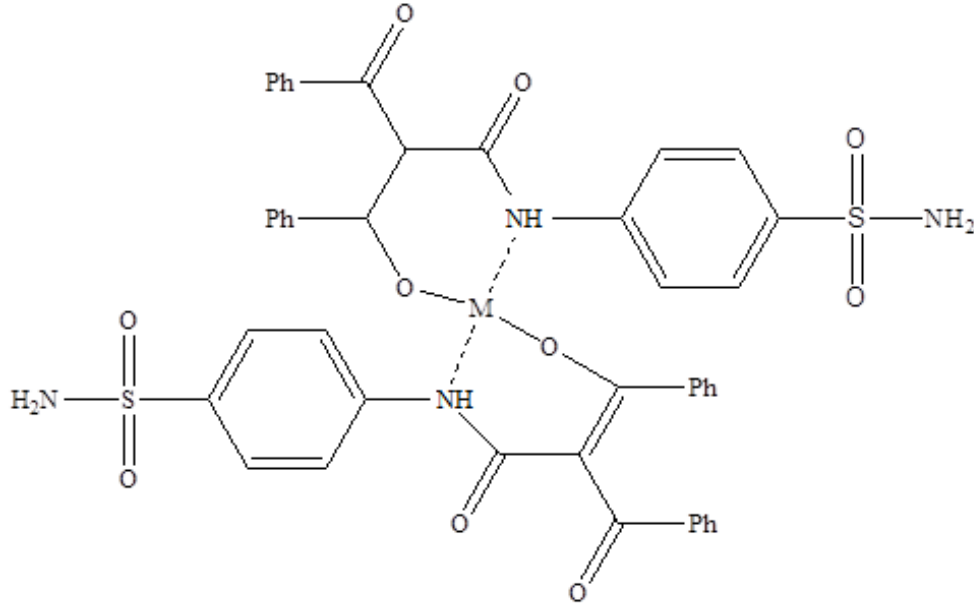
### 3.2.8 Ni (II) Kompleksinin Sentezi (L-Ni)

50 mL'lik behere 0,25 mmol (0,105g) ligandı 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid alınarak 20 mL THF ve kloroform (1:1) çözücüleri ile 100 °C'de çözünmesi sağlandı. Behere 0,125 mmol (0,031g) Ni(AcO)<sub>2</sub>.5H<sub>2</sub>O alındı ve 5 mL metanol içerisinde sıcakta çözünmesi gerçekleştirildi. Yeşil renkli Ni (II) çözeltisi damla damla renksiz olan 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligand çözeltisine

eklendi. Ani renk değişimi gerçekleşti. Çözelti imen yeşili renge döndü. Reaksiyon 60 °C’de 1 saat devam etti. Reaksiyon sonunda kompleks çözeltisi soğuması için beklendi. ökmesi gerçekleşen kompleks çözeltisi süzülerek ve soğuk metanolde yıkama yapıldıktan sonra kristallenmesi için beklendi. Sentezlenen Ni (II) kompleksi açık yeşil renktedir. (Verim: 55%)

### 3.2.9 Komplekslerin Sentezi

Sentezledięimiz sülfonamid bileşiği Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Fe(II) asetat tuzlarından oluşan kompleks yapıları uygun çözücü ortamında kompleks oluşumu tepkimeleri sentezlenmiştir. Eldesi gerçekleştirilen komplekslerin muhtemel yapıları aşağıdaki gibidir.



şekil 3.4 Komplekslerin muhtemel genel yapıları

Eldesi yapılan ligand yapısı elementel analiz, FT IR, UV-Vis, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR gibi farklı spektroskopik yöntemler belirlendi Geçiş metali komplekslerinin yapıları ise elementel analiz, FT IR, UV-Vis gibi farklı spektroskopik yöntemler ile tespit edildi.

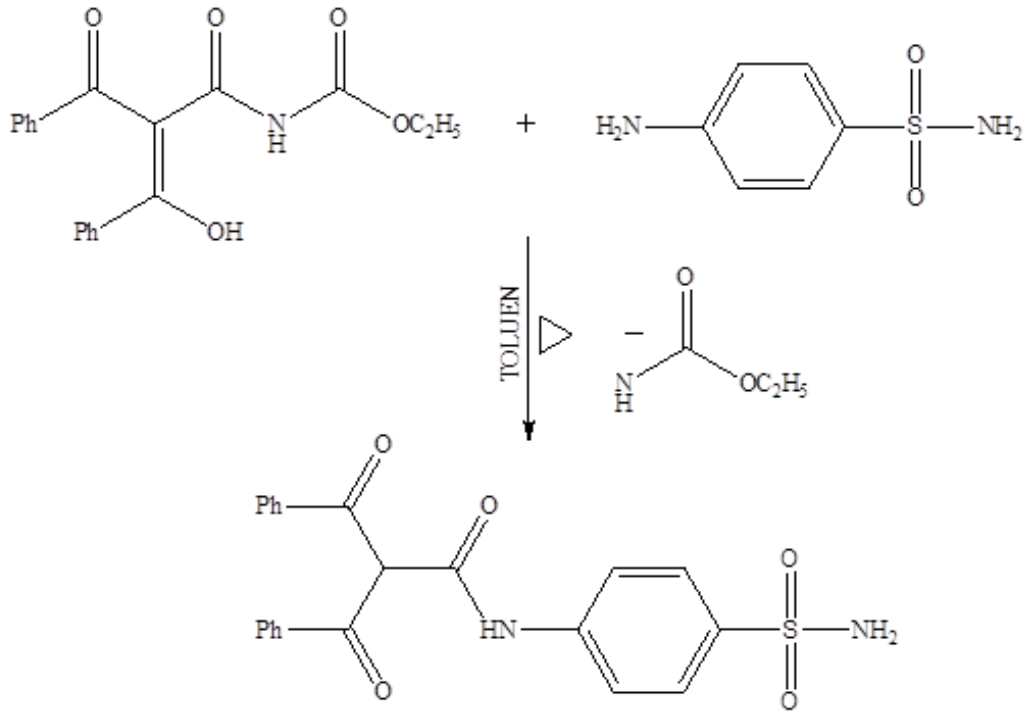


## BÖLÜM 4 BULGULAR

### 4.1 Sentezlenen Maddeler

#### 4.1.1 Dibenzoilasitikasit-*N*-karboksietilamid ile Sülfonamid Reaksiyonundan,

#### 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid Ligand Sentezi (LH)



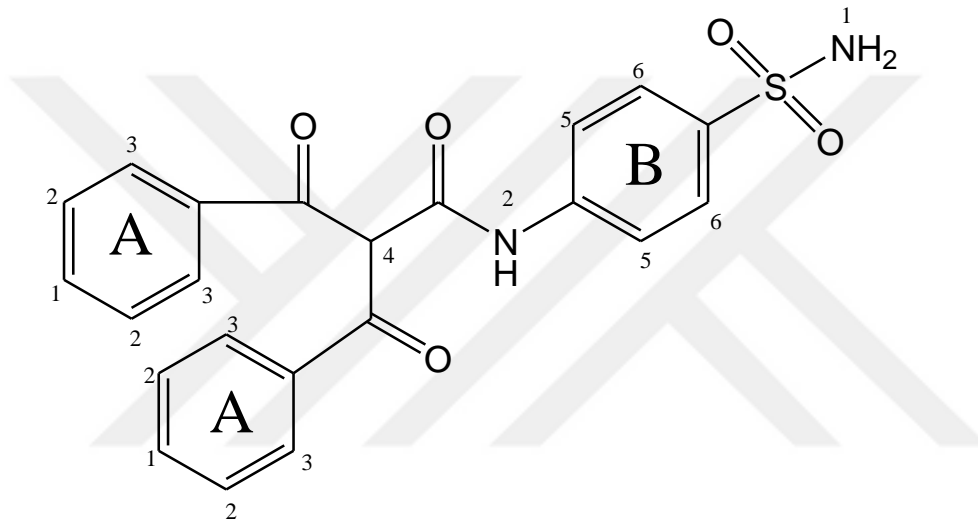
Şekil 4.1 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid sentezi

#### 4.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

**UV (DMF,  $\lambda_{\max}$  nm, (Abs.)):** 320,00 (1.027), 269,35 (1,552) nm.

**FT IR (cm<sup>-1</sup>):** 3628 (N-H bandı); 2987 (aromatik halkaya ait asimetric ve simetric C-H bandı); 2886 (alifatic halkaya ait C-H bandı); 1699 (C=O gerilme titreşimi); 1541 (aromatik halkaya ait C=C bandı); 1225 (SO<sub>2</sub> asitmerik gerilme bandı); 1066 (SO<sub>2</sub> simetric bandı)

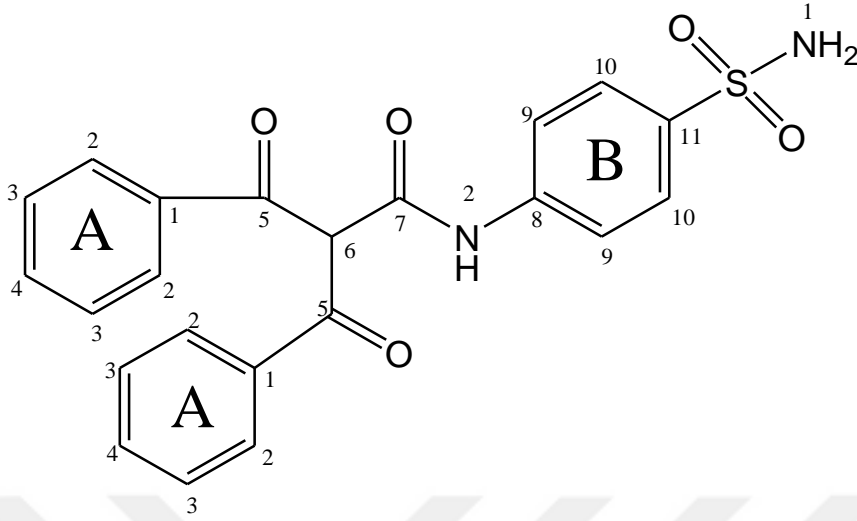
**<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm):**



**Şekil 4.2** 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid ligandının <sup>1</sup>H NMR içi numaralandırılmış gösterimi

11.18 (s, 2H, 1-NH), 10.87 (s, 1H, 2-NH), 7.99 (d, 4H, aromatik A halkaların C<sub>3</sub> karbonuna ait ArH piki), 7.94 (d, 2H, aromatik B halkasının C<sub>6</sub> karbonuna ait ArH piki), 7.74 (d, 2H, *J* = 9.2 Hz, aromatik B halkasının C<sub>5</sub> karbonuna ait ArH piki), 7.67 (t, 2H, aromatik A halkasının C<sub>1</sub>-ArH piki), 7.70 (t, 4H, aromatik A halkasının C<sub>2</sub> karbonuna ait ArH piki), 6.85 (s, 1H, aromatik A halkasının C<sub>4</sub>-ArH piki).

**$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm):**

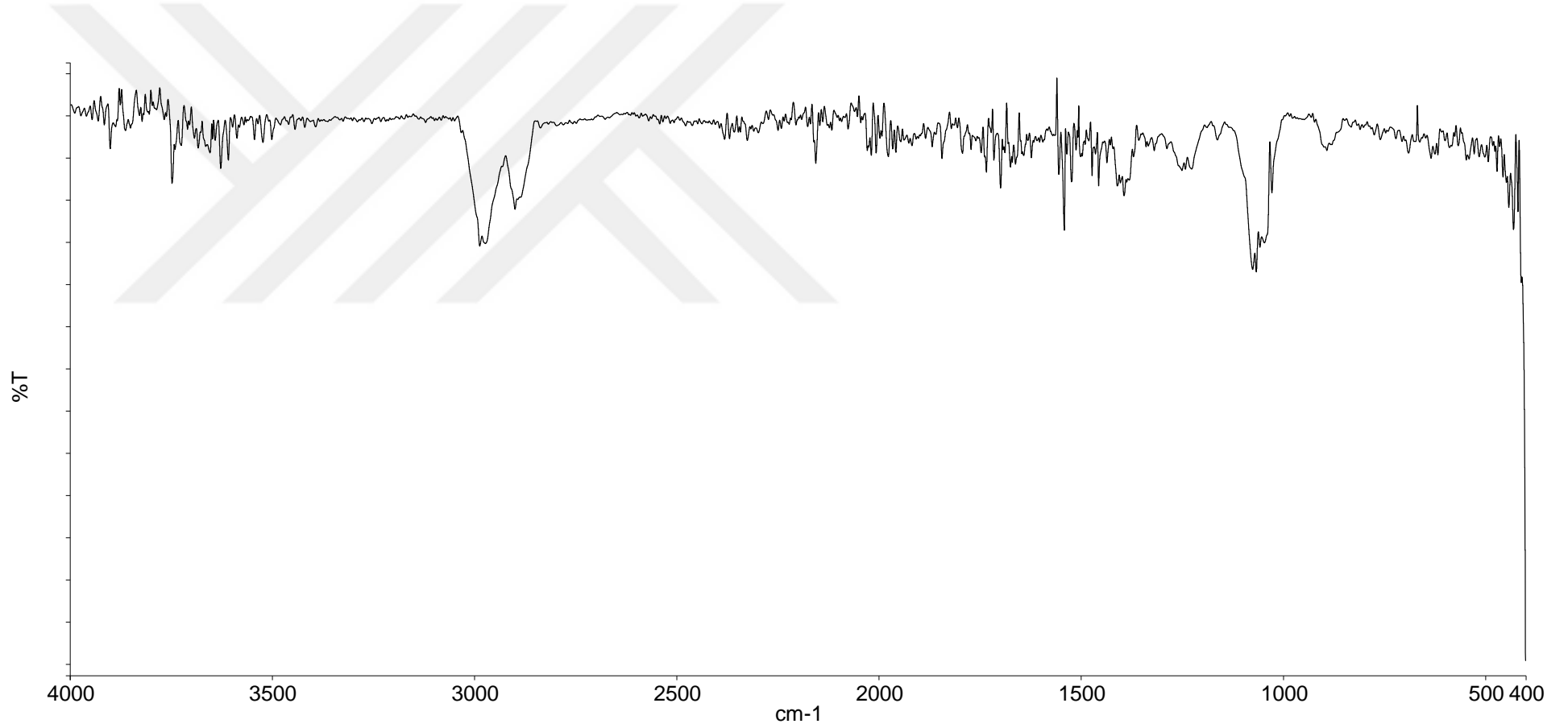


**Şekil 4.3** 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid  $^{13}\text{C}$  NMR için numaralandırılmış gösterimi

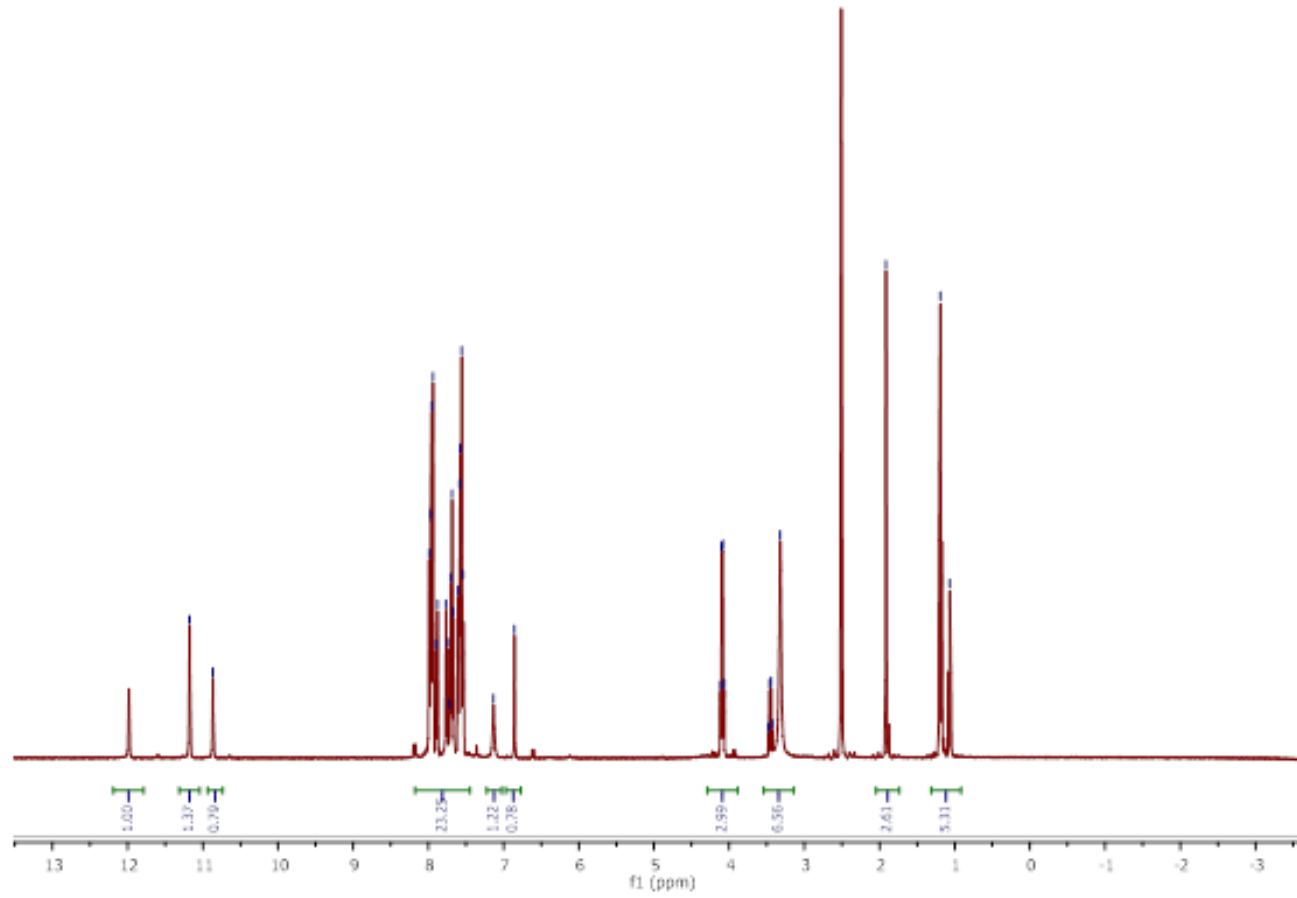
112.74 (A aromatik halkasındaki  $\text{C}_4$  atomuna ait); 119.16 (B aromatik halkasındaki  $\text{C}_9$  atomuna ait); 129.46 (B aromatik halkasındaki  $\text{C}_8$  atomuna ait); 128.83 (A aromatik halkasındaki  $\text{C}_2$  atomuna ait); 129.56 (A aromatik halkasındaki  $\text{C}_3$  atomuna ait)); 134.31 (A aromatik halkasındaki  $\text{C}_1$  atomuna ait); 143.47 (B aromatik halkasındaki  $\text{C}_{11}$  atomuna ait); 143.52 (B aromatik halkasındaki  $\text{C}_{10}$  atomuna ait); 164.94 (A aromatik halkasında bağlı olan karbonil ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{C}_5$  atomlarına ait); 192.76 (amite ait karbonil ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{C}_7$  atomuna ait).

**Elementel Analiz Sonuçları :** Hesaplanan, C;62,55. H;4,29. N;6,63. S;6,09.

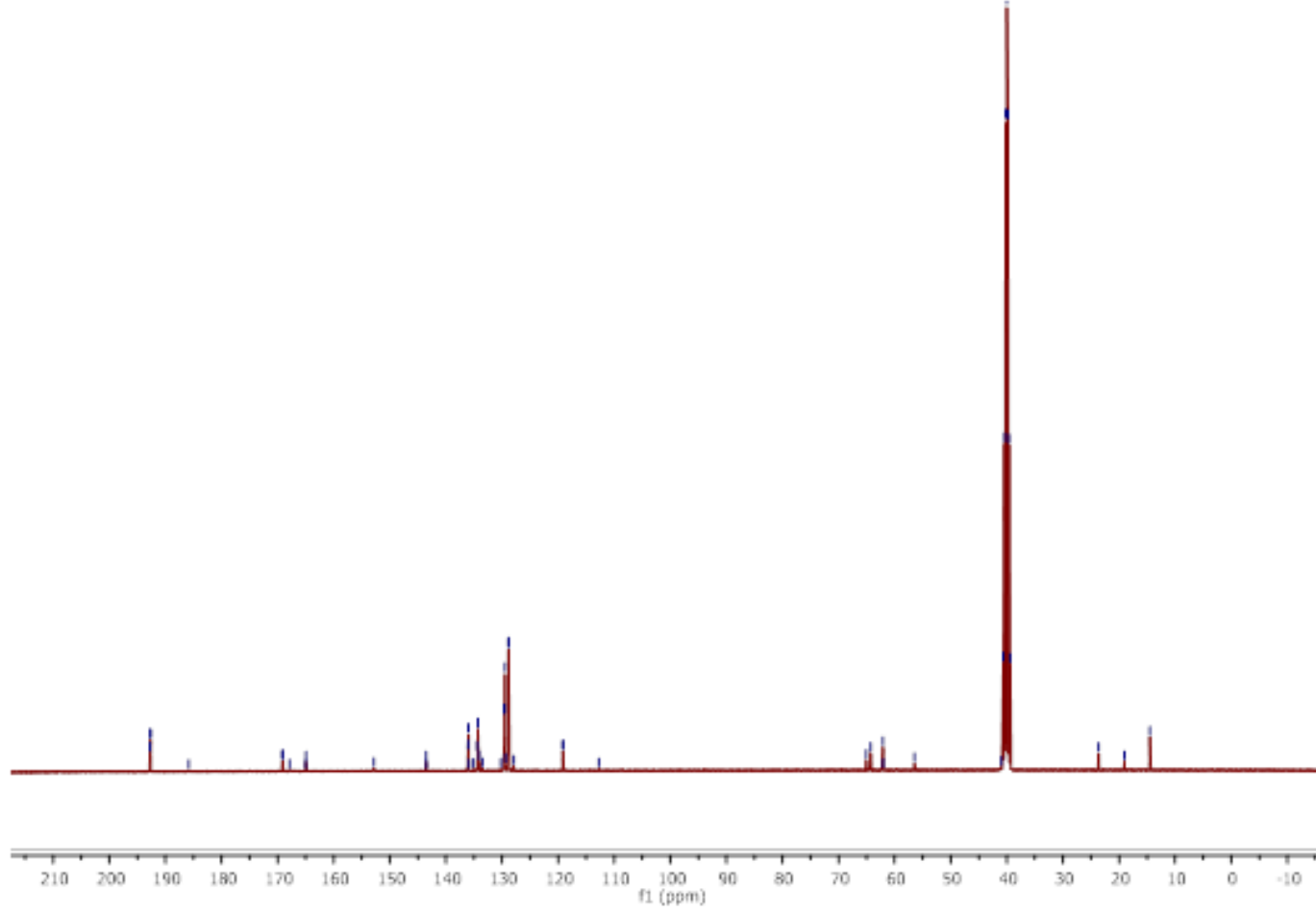
Bulunan, C;62,04. H;4,78. N;6,68. S;6,35.



**Şekil 4.4** 2,2-Dibenzoyl-N-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid ligandının FT IR spektrumu

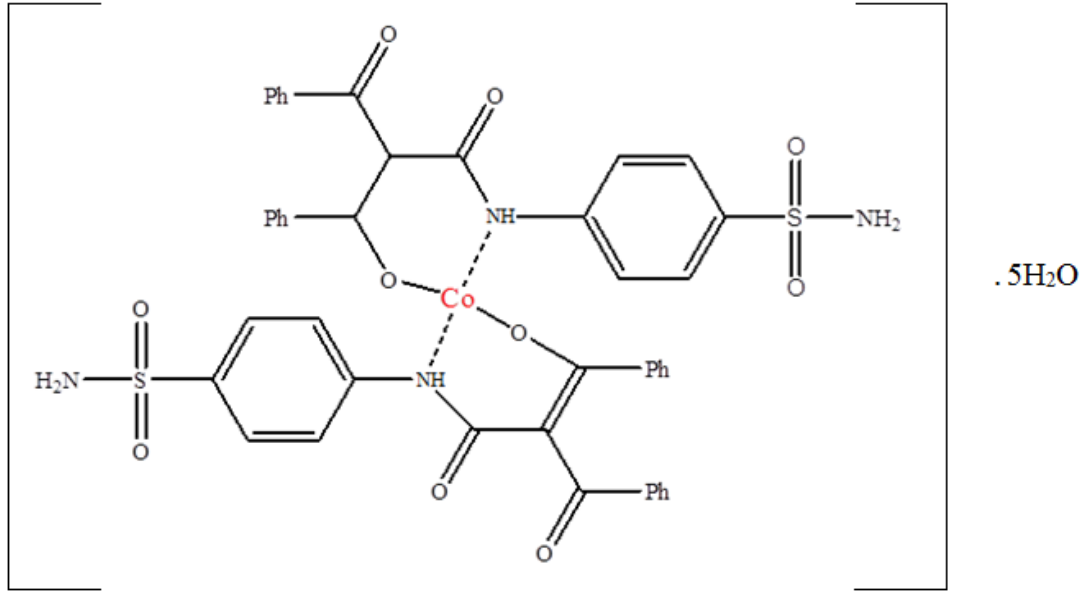


Şekil 4.5 2,2-Dibenzoil-N-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid ligandının <sup>1</sup>H NMR spektrumu



**Şekil 4.6** 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid ligandının  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

### 4.1.3 Co(II) Kompleksinin Sentezi (L-Co)



Şekil 4.7 Sentezi gerçekleştirilen Co (II) kompleksinin olası yapısı

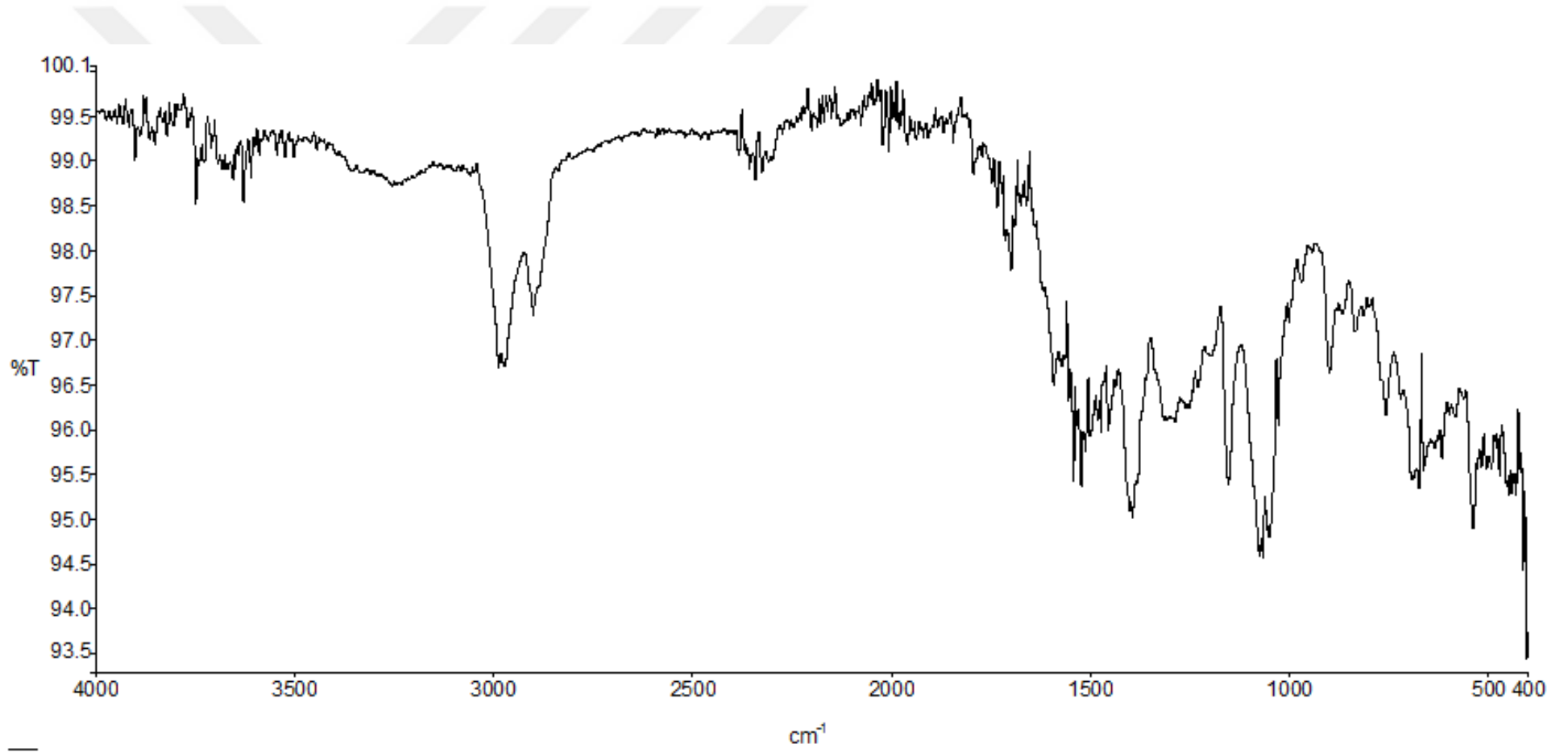
#### 4.1.2.1 Spektroskopik Analiz Verileri

**UV (DMF,  $\lambda_{\max}$  nm, (Abs.)):** 405 (0.079), 270 (1.467) nm.

**FT IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2972 (aromatik halkalara ait C-H bandı); 2900 (alifatik halkalara ait C-H bandı); 1959 (aromatik düzlem dışı C-H eğilme bandı); 1734 (C=O gerilme bandı); 1675 (aril C=O gerilme); 1591, 1541 (aromatik C=C bandı); 1522 (N-H gerilme bandı); 1394 (alifatik C-H eğilme  $\text{CH}_2$ ); 1153 ( $\text{SO}_2$  asimetric gerilme bandı); 1250 (alifatik C-H eğilme  $\text{CH}_3$ ); 1197 (R-O-R asimetric gerilme); 1178 ( $\text{SO}_2$  simetric gerilme bandı); 1066 (aromatik C-H düzlem içi ); 898 (alifatik C-H düzlem dışı); 661 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme); 537 (M-N bağı); 461 (M-O bağı)

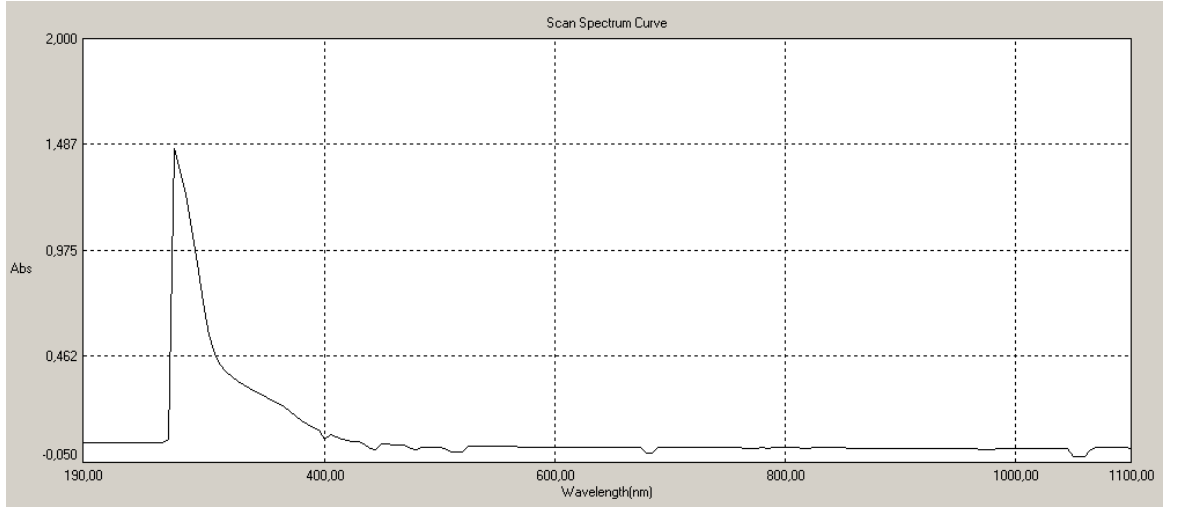
**Elementel Analiz Sonuçları:** Hesaplanan; C;52,73. H;4,58. N;5,23. S;6,13.

Bulunan: C;52,28. H;4,47. N;5,65. S;6,47

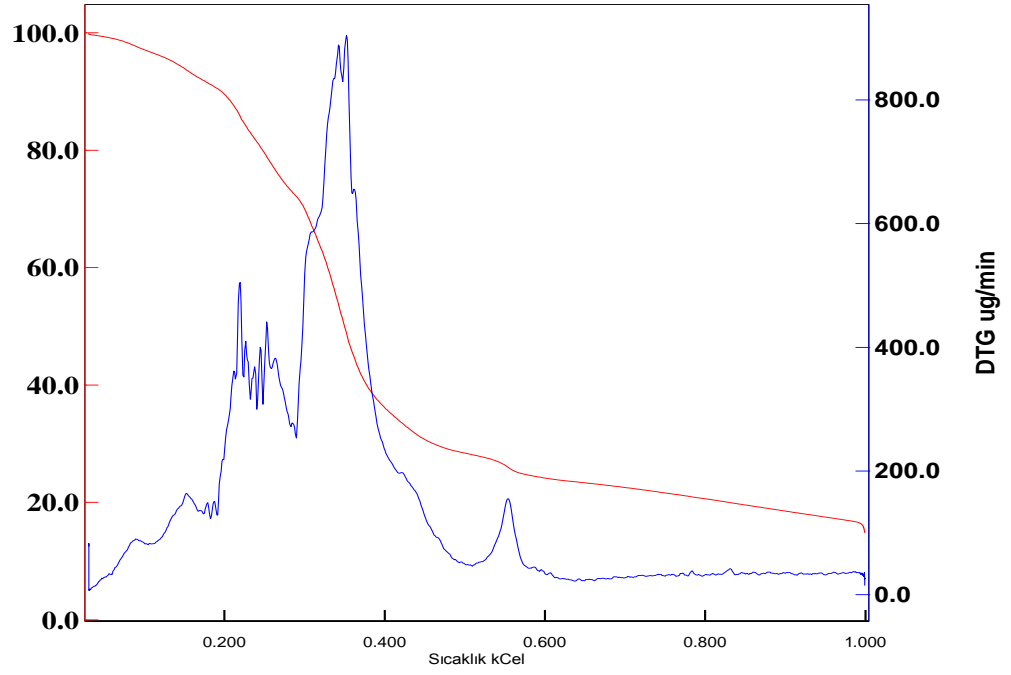


Şekil 4.8 2,2-Dibenzoil-N-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid Co (II) kompleksinin infrared spektrumu



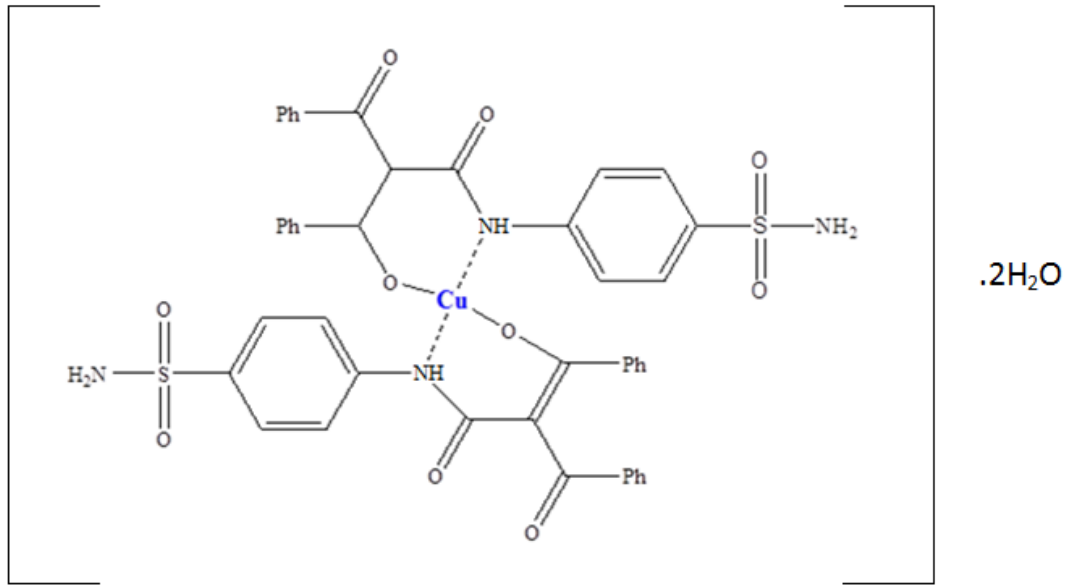


Şekil 4.9 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid Co (II) kompleksinin ultraviyole spektrumu



Şekil 4.10 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid Co (II) kompleksinin TGA/DTA termogramı

#### 4.1.4 Cu(II) Kompleksinin Sentezi (L-Cu)



Şekil 4.11 Sentezi gerçekleştirilen Cu (II) kompleksinin olası yapısı

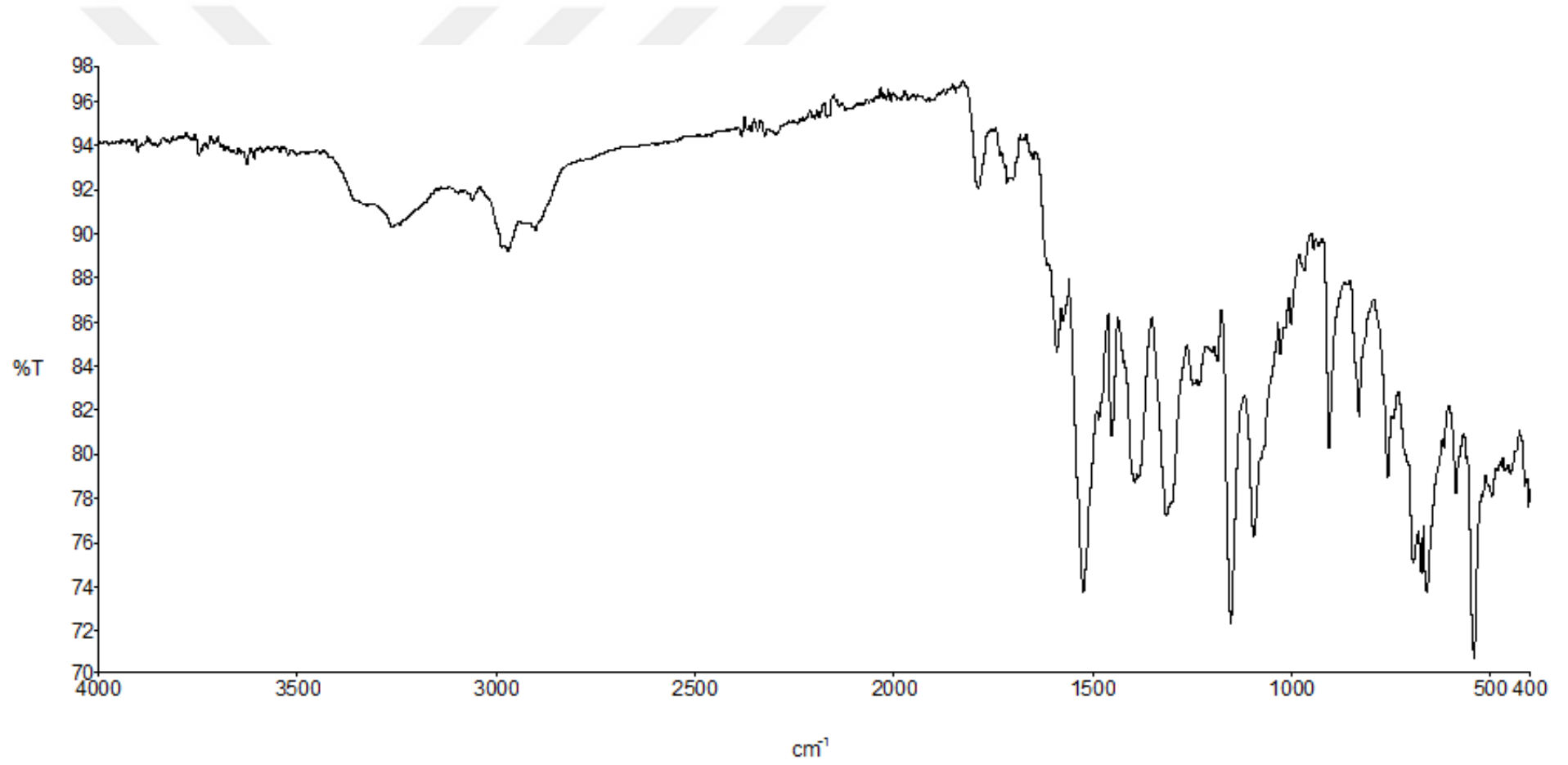
##### 4.1.2.1. Spektroskopik Analiz Verileri

**UV (DMF,  $\lambda_{\max}$  nm, (Abs.)):** 360 (0.275), 270 (1.097) nm.

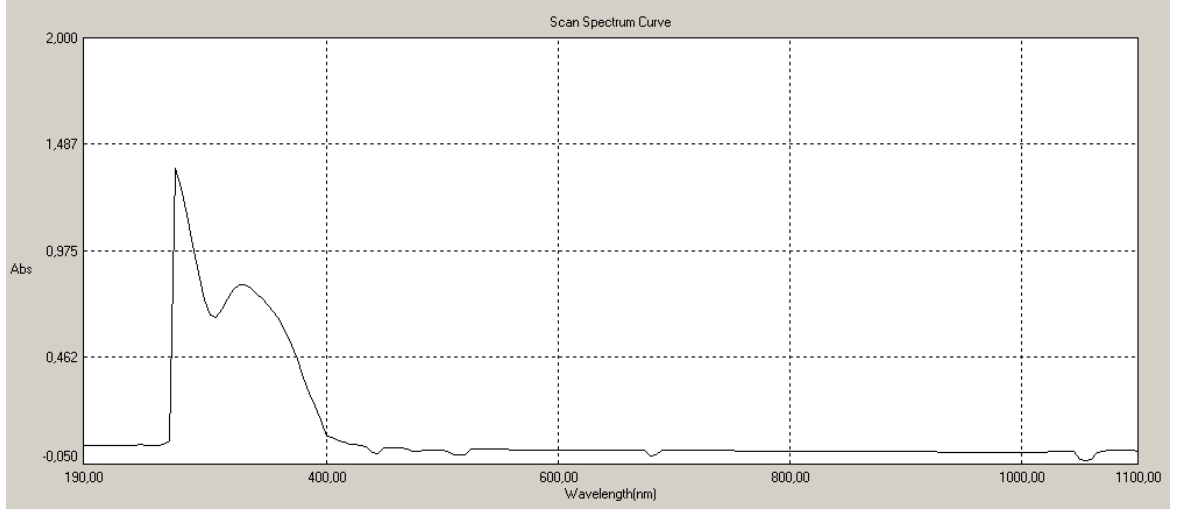
**FT IR (cm<sup>-1</sup>):** 3358 (N-H bandı); 3060 (aromatik halkalara ait C-H bandı); 2970 (alifatik halkalara ait C-H gerilme titreşimi); 2901 (metoksi grubuna ait C-H); 1715 (C=O gerilme titreşimi); 1590 (aromatik C=C gerilme); 1551 (anolik C=C bandı); 1522 (N-H gerilme); 1453 (alifatik C-H eğilme CH<sub>2</sub>); 1314 (SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme bandı); 1232 (alifatik C-H eğilme CH<sub>3</sub>); 1152 (SO<sub>2</sub> simetrik gerilme bandı); 1094 (R-O-R asimetrik ve simetrik gerilme); 1027 (aromatik C-H eğilme); 968 (alifatik C-H düzlem dışı eğilme); 757 (aromatik C-H düzlem dışı eğilme); 537 (M-N); 447 (M-O)

**Elementel Analiz Sonuçları:** Hesaplanan; C;56,43. H;4,57. N;5,19. S;6,09

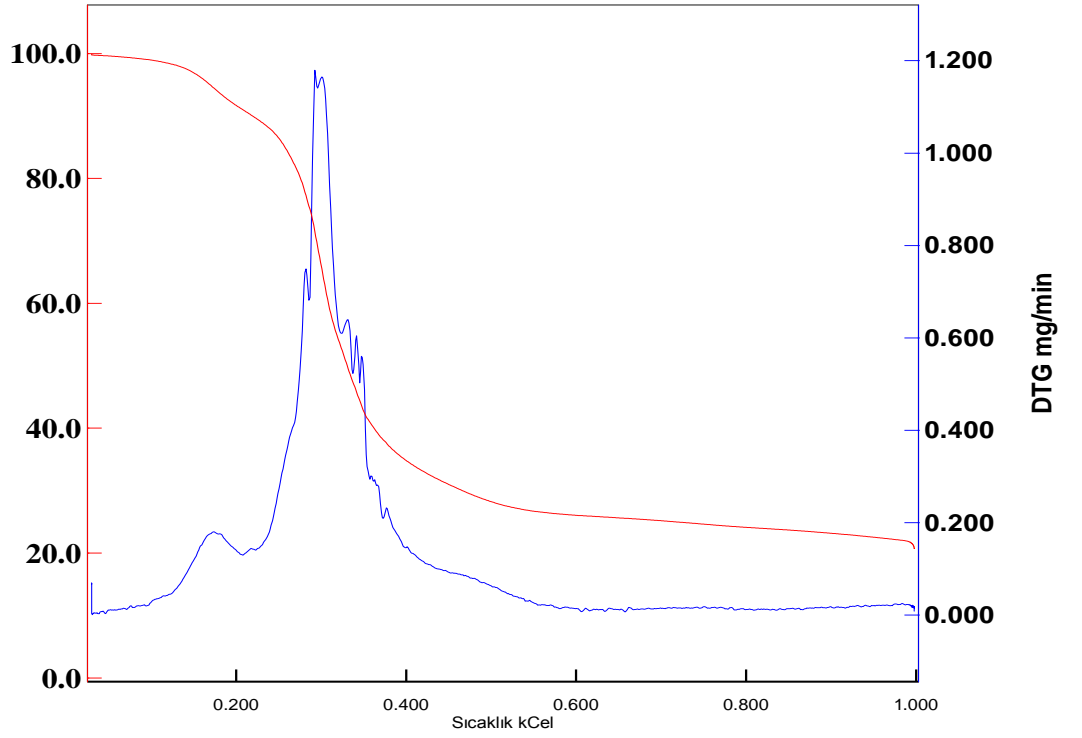
Bulunan; C;56,07. H;4,06. N;5,94. S;6,80.



Şekil 4.12 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid Cu (II) kompleksinin infrared spektrumu

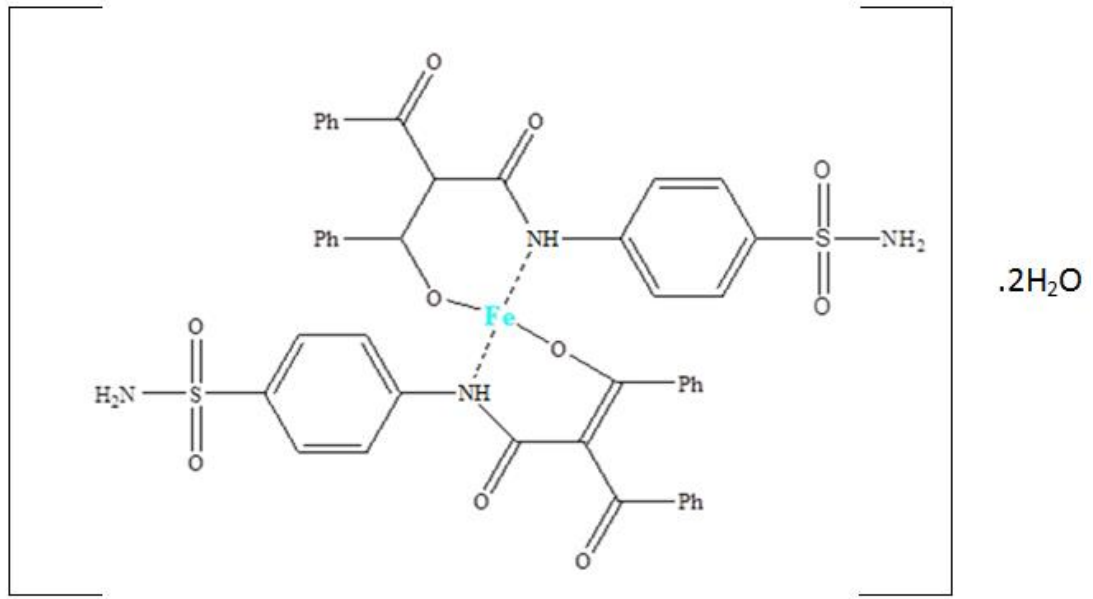


**Şekil 4.13** 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid Cu (II) kompleksinin ultraviyole spektrumu



**Şekil 4.14** 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid Cu (II) kompleksinin TGA/DTA termogramı

#### 4.1.5 Fe(II) Kompleksinin Sentezi (L-Fe)



Şekil 4.15 Sentezi gerçekleştirilen Fe (II) kompleksinin olası yapısı

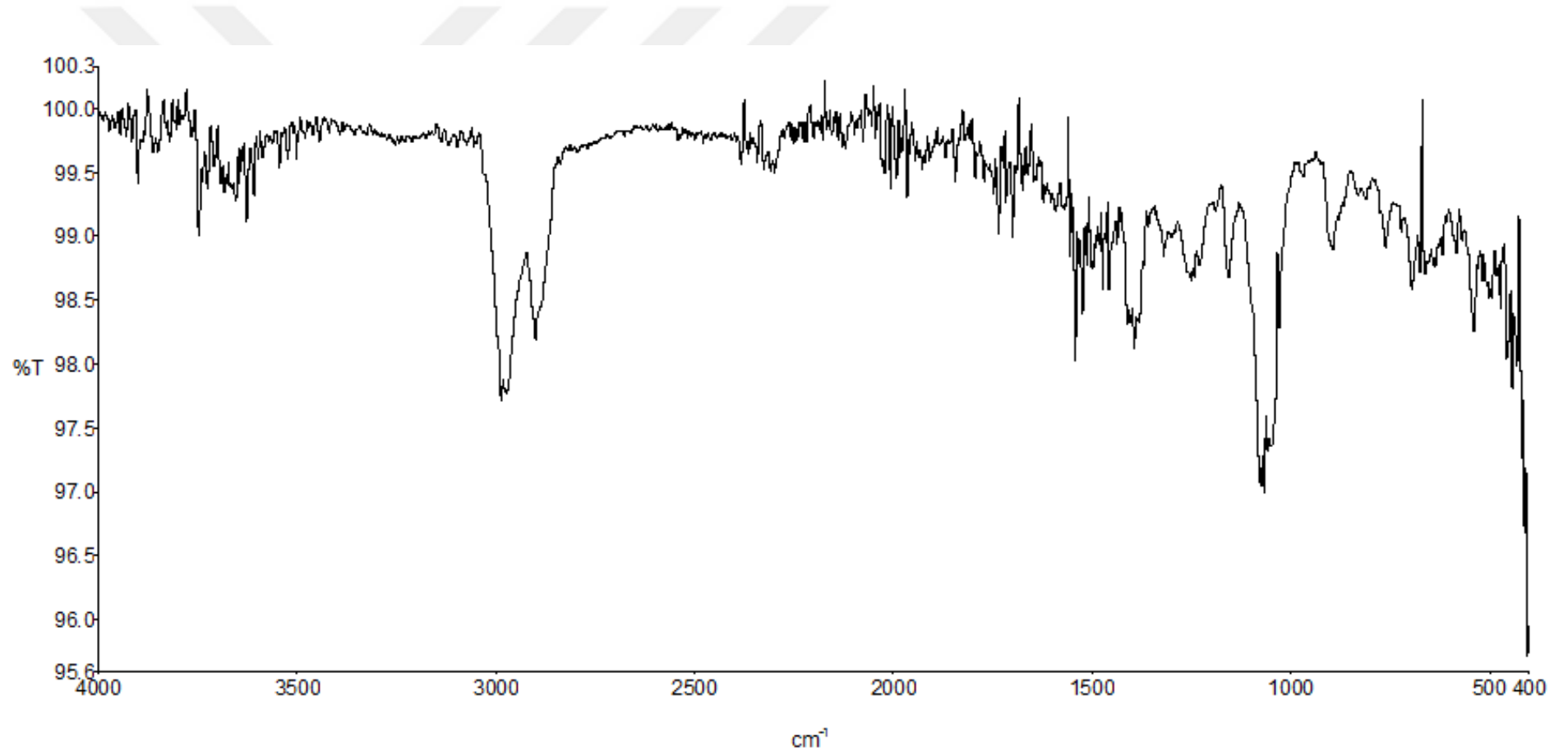
#### 4.1.4.1 Spektroskopik Analiz Verileri

**UV (DMF,  $\lambda_{\text{max}}$  nm, (Abs.)):** 450 (0.061), 405 (0.096) nm.

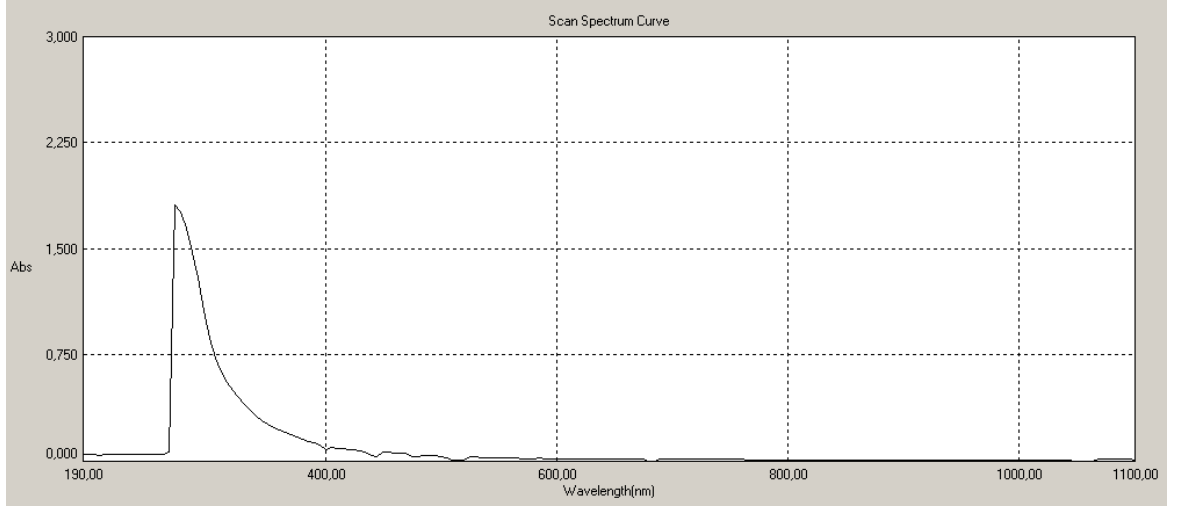
**FT IR (cm<sup>-1</sup>):** 2987 (aromatik halkalarına ait C-H bandı); 2900 (alifatik halkalarına ait C-H bandı); 1965 (aromatik C-H düzlem dışı bandı); 1734 (C=O gerilme titreşimi); 1590 (aromatik C=C bandı); 1541 (N-H gerilme), 1250 (SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme bandı); 1066 (SO<sub>2</sub> simetrik gerilme bandı); 538 (M-N bağı); 454 (M-O bağı)

**Elementel Analiz Sonuçları:** Hesaplanan; C;56,80. H;4,81. N;5,23. S;6,14

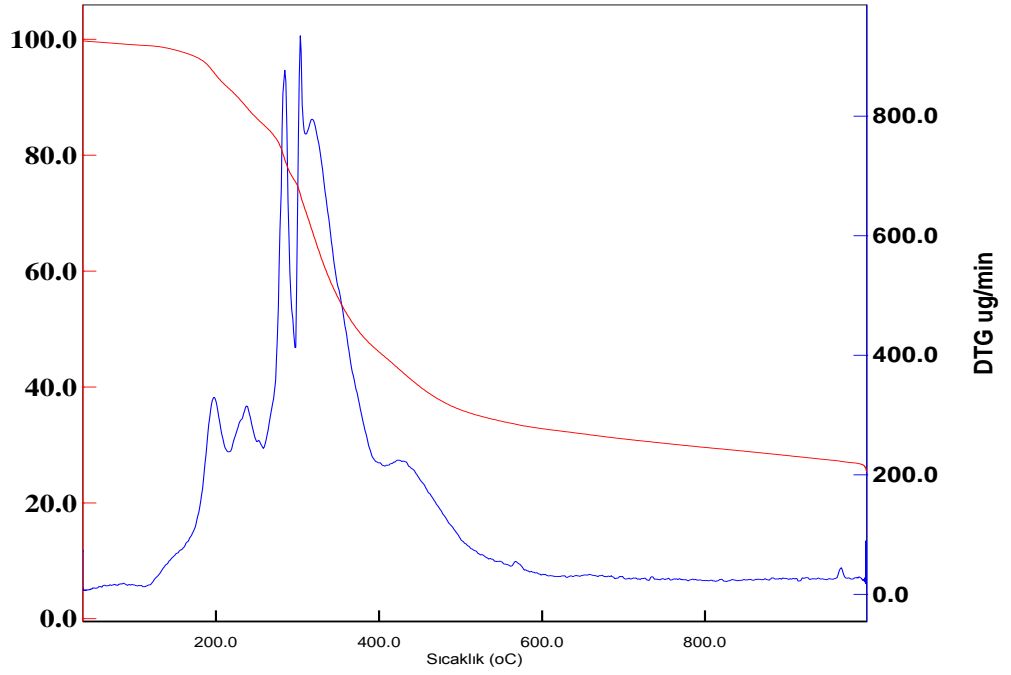
Bulunan: C;56,54. H;4,10. N;5,99. S;6,86.



Şekil 4.16 2,2-Dibenzoil-N-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid Fe (II) kompleksinin infrared spektrumu

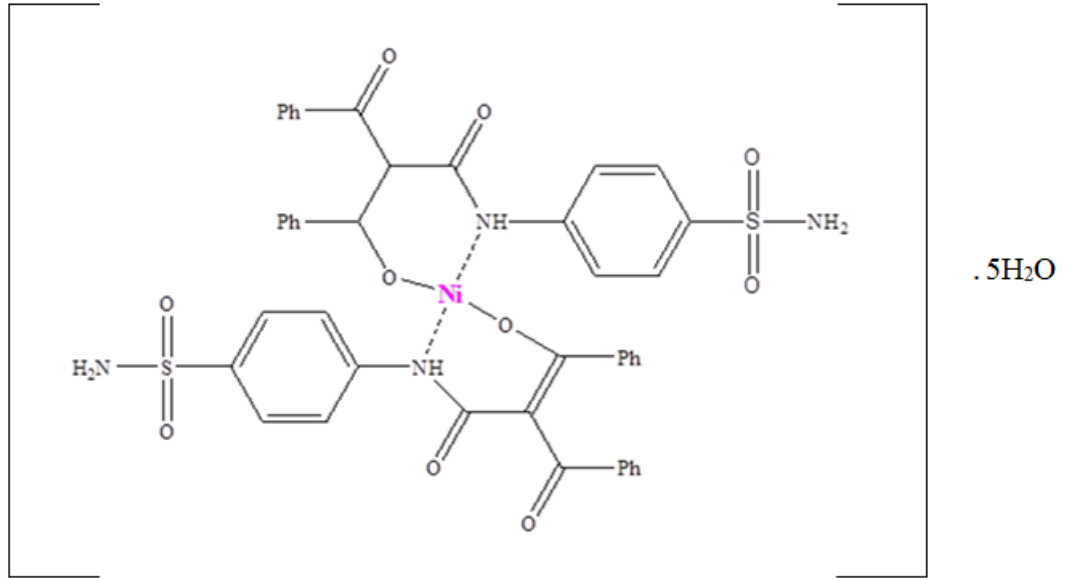


Şekil 4.17 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid Fe (II) kompleksinin ultraviyole spektrumu



Şekil 4.18 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid Fe (II) kompleksinin TGA/DTA termogramı

#### 4.1.6 Ni (II) Kompleksinin Sentezi (L-Ni)



Şekil 4.19 Sentezi gerçekleştirilen Ni (II) kompleksinin olası yapısı

##### 4.1.6.1 Spektroskopik Analiz Verileri

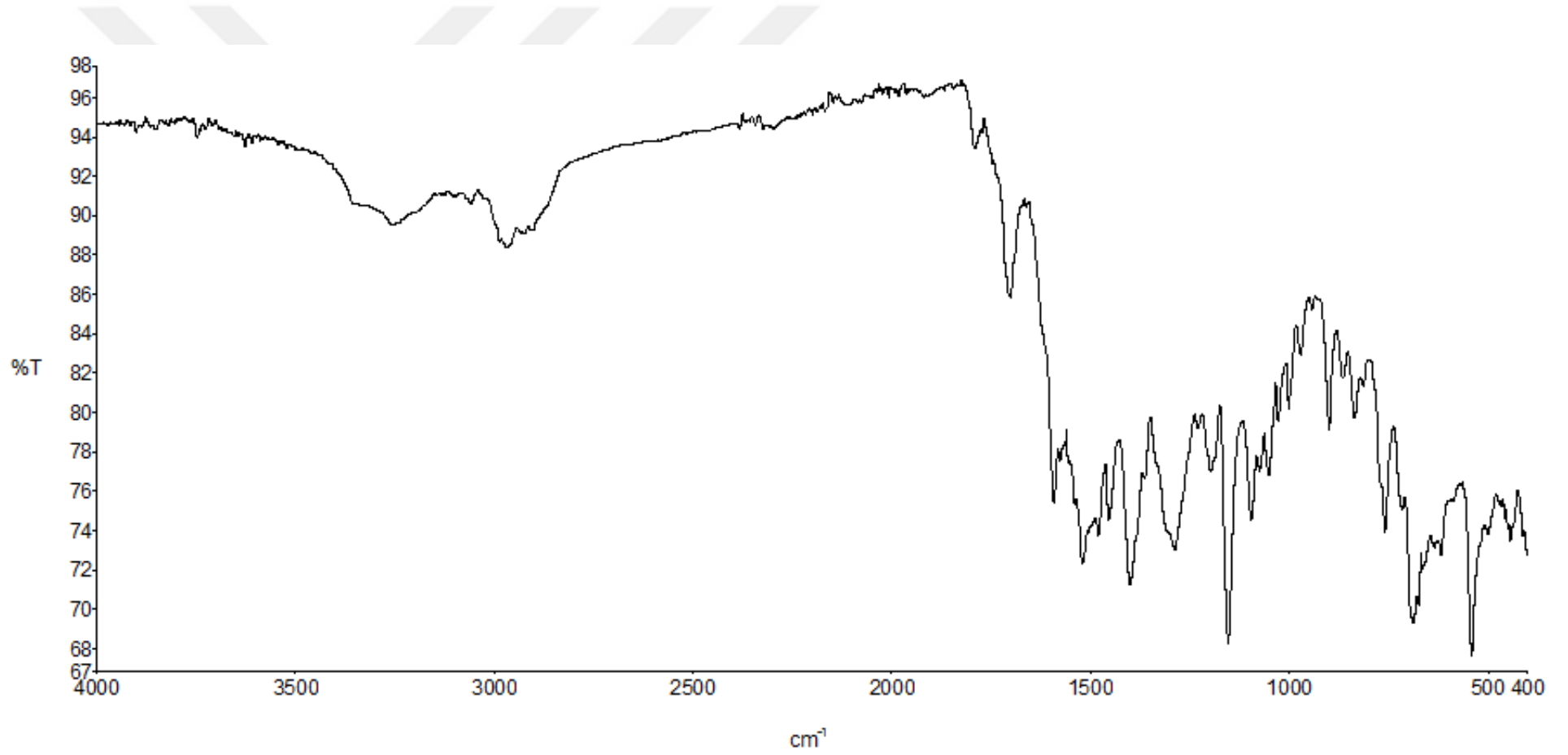
**UV (DMF,  $\lambda_{\text{max}}$  nm, (Abs.)):** 270 (1.372), 282 (1.083) nm.

**FT IR (cm<sup>-1</sup>):** 3060 (aromatik halkalarına ait C-H bandı); 2968 (alifatik halkalarına ait C-H bandı); 1700 (C=O gerilme titreşimi); 1591 (aromatik C=C gerilme); 1519 (N-H gerilme); 1453 (alifatik C-H eğilme); 1287 (SO<sub>2</sub> asimetrik gerilme bandı); 1152 (SO<sub>2</sub> simetrik bandı); 757 (aromatik C-H eğilme); 539 (M-N bağı); 455 (M-O bağı).

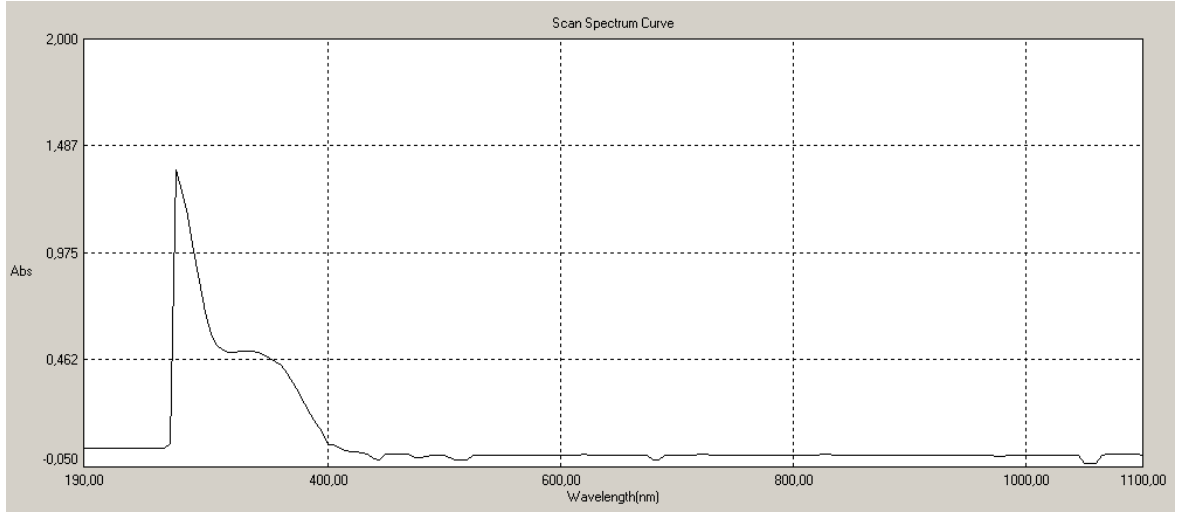
**Elementel Analiz Sonuçları:** Hesaplanan; C;53,75. H;4,59. N;5,23. S;6,13.

Bulunan; C;53,29. H;4,47. N;5,92. S;6,47.

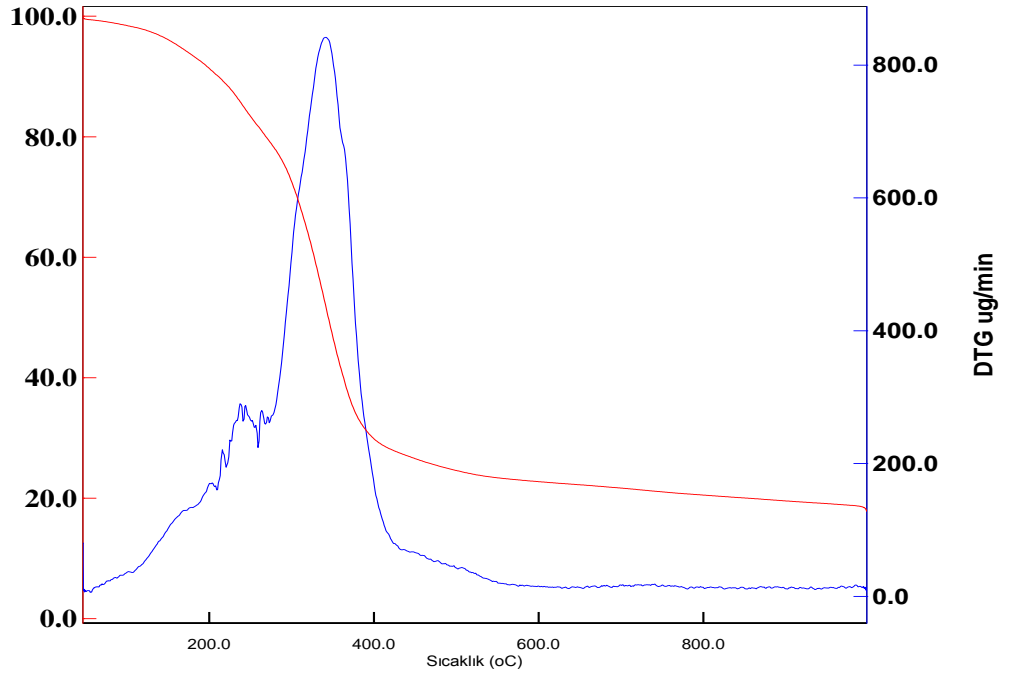




**Şekil 4.20** 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid Ni (II) kompleksinin infrared spektrumu



**Şekil 4.21** 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid Ni (II) kompleksinin ultraviyole spektrumu



**Şekil 4.22** 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-Sülfamoilfenil)-Asetamid Ni (II) kompleksinin TGA/DTA termogramı

## BÖLÜM 5

### TARTIŞMA SONUÇ

Doğal ve sentetik olacak şekilde bulunan ve elde edilen karbonhidrat türevleri kanser, diyabet, AIDS gibi hastalıkların tedavisinde terapötik ajan olarak önemli rol oynadıkları bilinmektedir (Gemmell ve ark. 2003). Sülfü ilaçlarda karbonhidratlar gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Sülfü ilaçlar yalnızca sentetik olarak elde edilebilmektedirler. Sülfü ilaçların geçiş metalleri ile oluşan komplekslerinin daha etkili olabileceği düşünülmüş ve son yıllarda araştırmaların ilgi odağı olmuştur. Kondratenko ve arkadaşları literatürde sülfü ilaç olarak geçen bileşikler yüksek verimlerde sentezlemeyi başarmışlardır (Verim 96%) (Kontratenko, 2003).

#### 5.1 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid Ligandının Sentezi

Bu çalışmada, 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligandını oluşturmak için ilerlenecek olan yöntemler ve basamaklar 3.2.1 ve 3.2.2’de belirtilen yöntemlere göre sentezlenmiştir. Sentezin başlangıç maddesi sentezlendikten sonra bölüm 3.2.3’de verilen bilgiler doğrultusunda, gerekli ortamlarda dibenzoilasetikasit-*N*-karboksietilamid ile sülfonilamid tepkimeye dâhil edilerek 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligandı sentezlenmiş ve sentez basamağı Şekil 3.3’te gösterilmektedir. Sentezlenen 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligandının yapısı <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, FT IR, UV-Vis gibi spektroskopik yöntemlerle ve elementel analiz, TGA/DTA yöntemleri ile açığa çıkarılmıştır.

#### 5.2 2,2-Dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid Ligand Kompleks Sentezi

2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligand eldesi yapıldıktan sonra Cu(II), Fe(II), Co(II) ve Ni (II) asetat tuzlarıyla ortamda toplamda dört farklı metal komplekslerinin eldesi gerçekleştirilmiştir. Komplekslerin tahmin edilen yapıları Şekil 3.4’te belirtilmiştir. Elde edilen 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid

ligandının metal komplekslerinin yapı analizleri FT IR, UV-Vis gibi elementel analiz gibi spektral yöntemlerle belirlenmiştir.

**Tablo 5.1** Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin; kapalı formülleri, verimleri ve renkleri

Kod	Kapalı Formül	Verim %	Renk
(LH)	$C_{22}H_{18}N_2O_5S$	80	Beyaz
(L-Co)	$L-Co.5H_2O$	70	Kahverengi
(L-Cu)	$L-Cu.2H_2O$	65	Yeşil
(L-Fe)	$L-Fe.2H_2O$	60	Bordo
(L-Ni)	$L-Ni.5H_2O$	55	Yeşil

**Tablo 5.2** Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin elementel analiz sonuçları ve kapalı formülleri

Kod	Kapalı Formül ve Mol Kütleleri (g/mol)	Elementel Analiz % Bulunan (% Teorik)			
		Karbon	Hidrojen	Azot	Kükürt
(LH)	$C_{22}H_{18}N_2O_5S$ 422,45 (g/mol)	62.04 (62.55)	4.78 (4.29)	6.68 (6.63)	6.35 (6.09)
(L-Co)	$C_{44}H_{44}CoN_4O_{15}S_2$ 899,81 (g/mol)	52.28 (52.73)	4.47 (4.58)	5.65 (5.23)	6.47 (6.13)

(L-Cu)	$C_{44}H_{38}CuN_4O_{12}S_2$ 1021.15 (g/mol)	56.07 (56.43)	4.06 (4.57)	5.94 (5.19)	6.80 (6.09)
(L-Fe)	$C_{44}H_{38}N_4FeO_{12}S_2$ 898,72 (g/mol)	56.54 (56.80)	4.10 (4.81)	5.99 (5.23)	6.86 (6.14)
(L-Ni)	$C_{44}H_{44}NiN_4O_{15}S_2$ 899,57 (g/mol)	53.29 (53.75)	4.47 (4.59)	5.92 (5.23)	6.47 (6.13)

### 5.3 Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vis Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Yaptığımız sentez çalışması ile eldesi gerçekleştirilen 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid ve kompleks bileşiklerinin UV bölgedeki spektrumları için DMF çözücüsünde çözülmesi sağlanarak 190-1100 nm arasında taraması yapılarak tespiti sağlanmıştır. Ligand yapısında gözlenen 320 nm geçiş karboksil grubuna ait  $n-\pi^*$  geçişinin karşılığıdır. 269.35 nm'deki bant ise fenil halkası  $\pi-\pi^*$  geçişini belirtmektedir.

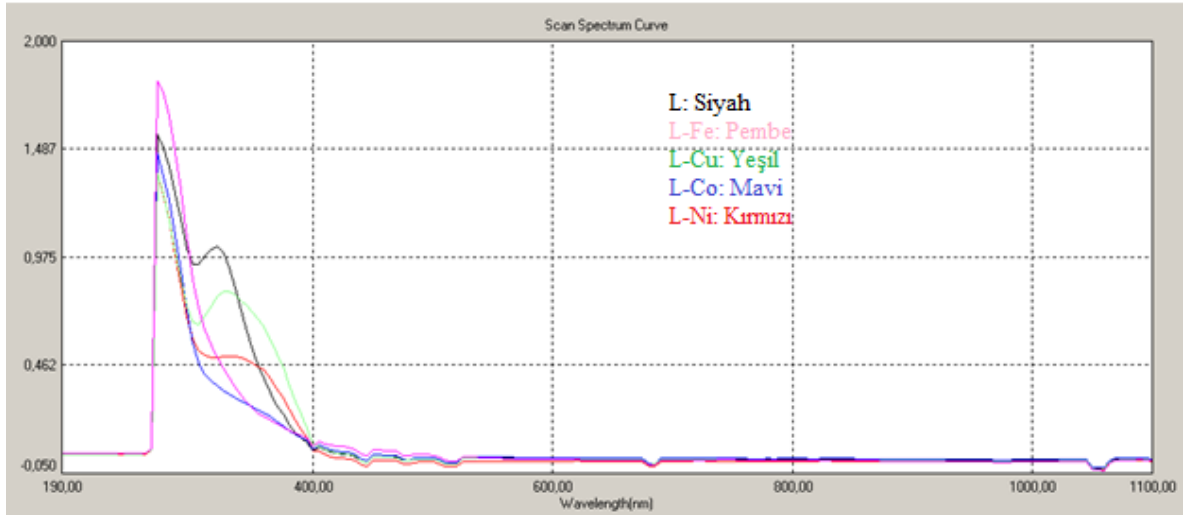
Eldesi gerçekleştirilen Co(II) kompleksinde yaklaşık olarak 400 nm'de görülen geçiş azometin grubuna ait  $n-\pi^*$  geçişine denk gelir. 270 nm'de ki bant ise  $\pi-\pi^*$  geçişini belirtmektedir.

Eldesi gerçekleştirilen Cu(II) kompleksinde 325 nm'de görülen geçiş azometin grubuna ait  $n-\pi^*$  geçişine denk gelmektedir. 269,35 nm'deki band ise fenil halkasına ait  $\pi-\pi^*$  geçişini belirtmektedir.

Eldesi gerçekleştirilen Fe(II) kompleksinde 450 nm'de görülen geçiş azometin grubuna ait  $n-\pi^*$  geçişine denk gelmektedir. 405 nm görülen bant ise fenil halkasına ait  $\pi-\pi^*$  geçişini belirtmektedir.

Eldesi gerçekleştirilen Ni(II) kompleksinin 282 nm'de görülen geçiş azometin grubuna ait  $n-\pi^*$  geçişine denk gelen pikler görülmektedir. 270 nm'deki band ise fenil halkasına ait  $n-\pi^*$  geçişlerini göstermektedir.

Ligand ve komplekslerinin UV spektrumları kıyaslandığında, komplekslerin dalga boylarının ligandın dalga boyuna göre daha düşük dalga boyuna kaydığı,  $n-\pi^*$  geçişlerindeki  $n-\pi^*$  arasındaki enerji seviyesinde artış olduğunun bir kanıtıdır. Bu ise kompleksin oluştuğunun kanıtıdır.



**Şekil 5.1** Bileşik (LH, L-Co, L-Cu, L-Fe, L-Ni)'nin çakışık UV-Vis elektronik geçiş spektrumları

#### 5.4 Sentezlenen Bileşiklerin FT IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Yaptığımız sentez çalışmasında eldesi yapılan 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid ligand ve komplekslere ait FT IR bandları Tablo 5.4'de belirtilmiştir. Sülfonamit grubuna airt titreşim frekansları  $1393\text{ cm}^{-1}$  'de asimetrik ve  $1066\text{ cm}^{-1}$  'de ise simetrik titreşim frekanslarıdır.

Eldesi gerçekleştirilen 2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid ve komplekslerinde (LH, L-Co, L-Cu, L-Fe, L-Ni)'de bulunan karbonil (C=O) gerilme titreşimi sırasıyla  $1699, 1675, 1715, 1734$  ve  $1700\text{ cm}^{-1}$ 'lerde görülmektedir. Bu değerler Rybalova vd (2007) ve Garg vd (2002) tarafından sentezlenen ve karbonil (C=O) grubu içeren *N*-karboksamid ve komplekslerindeki değerlere uyum sağladığı görülmüştür.

Sentezlenen "2,2-dibenzoil-*N*-(4-sülfamoilfenil)-asetamid ve metal komplekslerinin FT IR spektrumlarında  $2987\text{ cm}^{-1}$  değerlerinde bulunan pikin fenil grubuna ait aromatik C-H gerilme piki olduğu" (Sönmez, 2003) literatürde belirtilmiştir. Sentezlenen komplekslerin verileri literatürde bulunan bilgilerle uyum sağlamaktadır. IR spektrumunda amid yapılı bileşiklerin N-H gerilme titreşimleri literatür çalışmalarında  $3341-3250\text{ cm}^{-1}$  bölgesinde yer aldığı tespit edilmiştir (Terzioğlu ve Gürsoy, 2003). Tez çalışması süresince eldesi gerçekleştirilen ligand ürününün IR spektrumunda  $3250\text{ cm}^{-1}$  dalga boyunda amid yapısı ve  $1121\text{ cm}^{-1}$  de asimetrik  $\text{SO}_2$

ve  $1066\text{ cm}^{-1}$  de simetrik  $\text{SO}_2$  olduğu gözlenmiş ve bu değerler eldesi planlanan bileşigin oluştuğunu kanıtlamıştır.



**Tablo 5.3** Sentezlenen bileşiklerin FT IR verileri

<b>Bileşik kodu</b>	<b>N-H</b>	<b>C-H (Ar)</b>	<b>C-H (Alp)</b>	<b>C=O</b>	<b>NH</b>	<b>SO<sub>2</sub> (asimetrik)</b>	<b>SO<sub>2</sub> (Simetrik)</b>	<b>M-N bağı</b>	<b>M-O bağı</b>
<b>LH</b>	<b>3628</b>	<b>2987</b>	<b>2886</b>	<b>1699</b> <b>1674</b> <b>1622</b>		<b>1225</b>	<b>1066</b>		
<b>L-Co</b>		<b>2972</b>	<b>2900</b>	<b>1734</b>	<b>1522</b>	<b>1153</b>	<b>1250</b>	<b>537</b>	<b>461</b>
<b>L-Cu</b>		<b>3060</b>	<b>2970</b>	<b>1715</b>	<b>1522</b>	<b>1314</b>	<b>1152</b>	<b>540</b>	<b>447</b>
<b>L-Fe</b>		<b>2987</b>	<b>2900</b>	<b>1734</b>	<b>1541</b>	<b>1250</b>	<b>1066</b>	<b>538</b>	<b>454</b>
<b>L-Ni</b>		<b>3060</b>	<b>2968</b>	<b>1700</b>	<b>1519</b>	<b>1287</b>	<b>1152</b>	<b>539</b>	<b>455</b>



### 5.5 Sentezlenen Bileşiklerin <sup>1</sup>H NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Yapılan sentez çalışması sırasında eldesi gerçekleştirilen bileşiklerden 2,2-dibenzoil-N-(4-sülfamoilfenil)-asetamid (LH)'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu 400 MHz ayırım gücüne sahip olan cihaz ile ölçüm gerçekleştirilmiştir. Çözücü olarak DMSO-*d*<sub>6</sub> kullanılarak kaydı yapılmış ve elde edilen sonuçlar bulgular bölümünde ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Ligand sentezi olarak dibenzoilasetikasit-N-karboksietilamid ile sülfonamid'in tepkimesinden elde edilmiştir. 'Amit grubuna ait 10.40-11.20 ppm'de bulunan piklerin rezonans olduğu' (Sıcak, 2011) literatürlerde yer almaktadır. Sentezlenen ligandın <sup>1</sup>H NMR spektrumu incelendiğinde amite ait N-H piki 10.87 ppm'de rezonans olduğu literatürde yer alan çalışmalar ile uyum sağlamıştır.

1.07 ile 4.12 aralığında pikler metil grubuna ait olması gerekmektedir. Yapıda alkil grupları olmadığından ötürü bu pikler çözücü içerisindeki safsızlıktan kaynaklanmaktadır.

### 5.6 Sentezlenen Bileşiklerin <sup>13</sup>C NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

<sup>13</sup>C NMR verileri 400 MHz ayırt edileme özelliğine sahip NMR cihazıyla, çözücü olarak DMSO-*d*<sub>6</sub> kullanılarak alınmıştır. Sentezlenen sonuçlar bulgular bölümünde ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Elde edilen ligandın <sup>13</sup>C NMR spektrunu incelendiğinde karbonil (C=O) yapısındaki C atomlarının rezonansları δ 164 ve 192 ppm değerlerinde spesifik piklere sahip olduğu görülmektedir. Benzen halkasında bulunan aromatik karbon atomları 119 ve 143 ppm'de görülmektedir. Alifatik metil karbon yapısı (C<sub>3</sub>) 129 ppm'de görülmektedir. Aromatik yapıdaki karbonlara ait pikler substitüe grupların etkisine bağımlı olarak kimyasal kayma değerleri' (Masu vd. 2006) literatürde çalışmalarda yer alan verilerle uyum göstermektedir.

### 5.7 Sentezlenen Komplekslerin TGA/DTA Termogramlarının Değerlendirilmesi

Eldesi gerçekleştirilen komplekslerin termal kararlılıklarının gözlemlenebilmesi için TGA termogramlarından yararlanılmıştır. Sıcaklık sıklası olarak 25 °C-1000 °C aralığında kuru hava ortamında her 60 saniyede 10 °C artış olacak şekilde iltmeleri baz alınarak TGA termogramları elde edilmiştir. Bu ölçüm tüm kompleks yapıları için uygulanmıştır.

Metal kompleks yapılarında H<sub>2</sub>O ve fenil çıkışları olduğunu desteklenmektedir. Yüksek sıcaklıklara doğru ilerlendikçe yapıdan organik kısımların koptuğu ve son aşamada ise metal organik bileşik yapısının bulunduğunu gözlemlenmiştir.

Co kompleksinin TGA termogramı incelendiği zaman ilk bozunma 144 °C'de %3,82'lik kayıpla 2 mol H<sub>2</sub>O çıkışı görülmektedir. İkinci bozunma 216 °C'de %6,74'lük kayıpla 3 mol H<sub>2</sub>O çıkışı görülmektedir. Üçüncü bozunma 348 °C'de %30'luk kayıpla 4 mol fenil çıkışı görülmektedir. Dördüncü bozunma; 416 °C'de %63'lük kayıpla ve beşinci bozunma; 562 °C'de %75'lik kayıpla büyük bir organik kısım yapıdan uzaklaşmıştır (Şekil 4.10).

Cu kompleksinin TGA termogramı incelendiği zaman ilk bozunma 131 °C'de %3,82'lik kayıpla 2 mol H<sub>2</sub>O çıkışı görülmektedir. İkinci bozunma 270 °C'de %14,6'lük kayıpla 2 mol fenil çıkışı görülmektedir. Üçüncü bozunmada ise 405 °C'de %36'lük kayıpla büyük bir organik kısım yapıdan uzaklaşmıştır (Şekil 4.14).

Fe kompleksinin TGA termogramı incelendiği zaman ilk bozunma 166 °C'de %3,85'lik kayıpla 2 mol H<sub>2</sub>O çıkışı görülmektedir. İkinci bozunma 281 °C'de %16,3'lük kayıpla 2 mol fenil çıkışı görülmektedir. Üçüncü bozunma; 318 °C'de %25'lik kayıpla 1 mol fenil çıkışı görülmektedir. Dördüncü bozunma; 383 °C'de %44'lük kayıpla ve beşinci bozunma; 518 °C'de %60'lük kayıpla büyük bir organik kısım yapıdan uzaklaşmıştır (Şekil 4.18).

Ni kompleksinin TGA termogramı incelendiği zaman ilk bozunma 124 °C'de %3,57'lik kayıpla 2 mol H<sub>2</sub>O çıkışı görülmektedir. İkinci bozunma; 234 °C'de %7,14'lük kayıpla 3 mol H<sub>2</sub>O çıkışı görülmektedir. Üçüncü bozunma; 305 °C'de %15,52'lik kayıpla 2 mol fenil çıkışı görülmektedir. Dördüncü bozunma; 389 °C'de %69'lük kayıpla büyük bir organik kısım yapıdan uzaklaşmıştır (Şekil 4.22).

Sonuç olarak sentezlenen sülfonamid ligandı ve bu ligandın yeni Co (II), Cu (II), Ni (II) ve Fe (II) kompleks sentezleri ve yapıları NMR, FT-IR, UV-Vis, TGA ve elementel analiz ile yapı karakterizasyonu yapılmıştır. Elde edilen komplekslerin analiz değerlerine göre Co ve Ni kompleksleri oktahedral yapıda, Fe kompleksi tetrahedral yapıda ve Cu kompleksi karedüzlem yapıda görünmektedir. Sülfonamid grup taşıyan ligand ve kompleksler antimikrobiyal özelliğe sahip olduğu fikri ile

gelecekte sentezlenmesi planlanan bu tip bileşiklerin antimikrobiyal özelliklerinin araştırılması planlanmaktadır.



## KAYNAKLAR

- [1] Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C., Tozkoparan, B. (2004). *Farmasötik Kimya*. 2. Baskı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara.
- [2] Akkan, A. G. (1997). Antibiyotiklerin Sınıflandırılmaları. *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu*, 2- 3 Mayıs, İstanbul, s. 53-62.
- [3] Akkan, A. G., Karaca, M. (2003). Veteriner İç Hastalıklarında Antibiyotiklerin Kullanımı. *YYÜ Veteriner Fakültesi Dergisi*, **14 (2)**, 72-77.0
- [4] Baran, W., Adamek, E., Ziemianska, J., Sobczak, A. (2011). Effects of the Presence of Sulfonamides in the Environment and their Influence on Human Health. *J. Hazard. Mat.*, **196**, 1–15.
- [5] Bell, P. H., Bone, J. F., Romblin, R. O. (1944) The Relationship of Structure to Activity of Sulfanilamide Type Compounds, *Journal of American Chem. Society*, **66(5)**, 847.
- [6] Conlon, D. A. Yasuda, N. A. (2001). Practical Synthesis of Chiral N, N'- Bis (2'-pyridinecarboxamide)-1,2-cyclohexane Ligands. *Synthesis & Catalysis*. **343**, 1615- 1650.
- [7] Collinson, S. R., Gelbrick, T., Hursthouse, M. B. Tucker, J. H. R. (2001). Novel Ferrocene Receptors for Barbiturates and Ureas. *Chemistry Communications*. 555-556.

- [8] Dmitrienko, S. G., Kochuk, E. V., Apyari, V. V., Tolmacheva, V. V., Yolotov, Y. A (2014). Recent Advances in Sample Preparation Techniques and Methods of Sulfonamides Detection. *Analytica Chimica Acta* **850**, 6–25.
- [9] Epperson, J. D., Ming, L. J., Baker, G. R. ve Newkome, G. R. (2001). Paramagnetic Cobalt(II) as an NMR Probe of Dendrimer Structure: Mobility and Cooperativity of Dendritic Arms. *Journal of the American Chemical Society*. **123**, 8583-8592.
- [10] Garg, B. S., Sharma, S. K., Kumar, V., Reddy, M. J. ve Mittal, S. (2002). Synthesis and Studies on Metal Coordination with a Novel Carboxamide Ligand. *Spectrochimica Acta. Part A*, **58** , 2789-2794.
- [11] Gemmell, N., Meo, P., Osborn, H. M. I. 2003. *Organic Letters*, **5**, **10**, 1649-1652,
- [12] Gök, Y., Bekaroğlu, Ö. (1981). The Synthesis and Complex Formation of Stereoisomers of Some New vic-Dioximes. *Synth. React. Inorg. Met.-Org.Chem.*, **11**, 62-66.
- [13] Guo, Z, ve Sadler, P. J. (1999). Metals in medicine. *Angewandte Chemie International Edition*. **38**, 1512–1531.
- [14] Hass, M. A. (1996), “Physiological Effects of Novel Bioactive Agent”, *Pharmacology*, **53**, 320-327.
- [15] Horwitz, W. (1981), Review of analytical methods for sulfonamides. Analytical methods for Sulfonamides in Foods and Feeds. *Review of methodology, J. of Ass. of Official Analytical Chem.*, **64(1)**, 104-130.
- [16] Ildız, G. Ö. (2008), Sülfon ve Sülfonamid Gruplu Moleküllerin Konformasyonlarının ve Titreşim Enerjilerinin Kuantum Kimyasal Yöntemler ile İncelenmesi, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [17] Karidi, K., Garoufis, A., Tsipis, A., Hadjiliadis, N., Dulk, Hde. ve Reedjik, J. (2005). Synthesis, Characterization, in Vitro Antitumor Activity, DNA-

Binding Properties and Electronic Structure (DFT) of the New Complex cis-(Cl,Cl) [RuII(Cl)2(NO+)(terpy)]Cl. Dalton Transactions , 1176-1187.

- [18] Kaya, S. (2002). Veteriner Uygulamaları Toksikoloji, Kaya, S., Pirinçci, İ., Bilgili, A., *Veteriner İlaç Kalıntıları Medisan Yayınevi*, Ankara, 671-702.
- [19] Kalagouda, B., Siddappa, A. (2006). Synthesis and spectral studies of Cu(II), Ni(II), Co(II), Mn(II), Zn(II) and Cd(II) Complexes of a New Macroacyclic Ligand N,N'- bis(2-benzothiazolyl)-2,6-pyridinedicarboxamide. *Journal of the Serbian Chemical Society*. **71**, 529–542.
- [20] Karen, L. C., 1999. Wikipedia.org, Veterinary Dermatology, Sulphonamides: Updates on Veterinary Medicine, **10**, 205-215.
- [21] Kámmerer, K. (2009). Antibiotics in the Aquatic Environment – A review – Part I. *Chemosphere* **75**, 417–434.
- [22] Kondratenko, R. M., Baltina, L. A., Mustafina, S. R. (2003) et al., *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **37**, 9.
- [23] Lippert, B. (2000). Multiplicity of Metal Don Binding Patterns to Nucleobases. *Coordination Chemistry Reviews* , **200–202**, 487–516.
- [24] Ravinder, V., Swamy, S. J., Sri Hari, S. ve Lingaiah, P. (1985). Synthesis and Spectral Studies of Copper (II) Complexes with Amide Group Ligands. *Polyhedron*. **4**, 1511.
- [25] Scheller–Krattiger., V., Scheller, K. H., Sinn, E. ve Martin, R. B. (1982). Zinc Complexes of Dipyridyl-triazoles. *Inorganic Chemistry Acta* . **60**, 45.
- [26] Rybalova, T. V., Krivopalov, V. P., Gatilov, Yu. V., Nikulicheva, O. N. ve Shkurko, O. P. (2007). Supramolecular Structure of 6- phenil-2-cloropyrimidine-4-carboxamide and Its Complexes with Dioxane and Ethanol. *Journal of Structural Chemistry*. **48**, 318-324.
- [27] Sönmez, M. (1998). Coordination Compounds of Copper(II), Nickel (II), Cadmium(II), Cobalt(II) and Zinc(II) with Dibenzoylacetyl-N-

- Substituephenylamides. *Bulletin of Pure and Applied Sciences*. **17C, 2**, 111-116.
- [28] Sönmez, M. (2001). Synthesis and Characterization of Copper(II), Nickel (II), Cobalt(II), Cadmium(II) and Zinc(II) Complexes with 2-Benzoyl-3-hydroxy-1-naphthylamino-3-phenyl-2-propen-1-on. *Turkish Journal of Chemistry*. **25**, 181-185.
- [29] Splendiani G, Condò S. (2006). Diuretic Therapy in Heart Failure. *G Ital Nefrol*. **34**, S74-6.
- [30] Scozzafava, A., Owa, T., Mastrolorenzo, A., Supuran, C.T. (2003) Anticancer and Antibacterial Sulfonamides. *Current Medicinal Chemistry*, **10(11)**, 925-953.
- [31] Pawelczyk, E. and Zajac, M. (1976). Acid Hydrolysis of Sulfatiazole, *Acta Polonian Pharmacy*, **33(4)**, 479-484.
- [32] Raju, N. K. (1999). The Nobel Chronicles. *The Lancet*, **353**, 681.
- [33] Samanidou, V. F., Tolika, E. P., Papadoyannis, I. N. (2008). Chromatographic Residue Analysis of Sulfonamides in Foodstuffs of Animal Origin. *Separation & Purification Reviews*, **37**, 325-371.
- [34] Parkinson, A., Ogilvie, B. W., Buckley, D. B., Kazmi, F., Czerwinski, M., Parkinson, O. (2013). Biotransformation of Xenobiotics. In: C.D. Klaassen (Editor), Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, McGraw-Hill Education, 185-366, New York.
- [35] Maurya, R. C., Rajput, S. (2006) *Journal of Molecular Structure*, **794**, 24-34.
- [36] Masu, H., Okamoto, T., Kato, T., Katagari, K., Tominaga, M., Goda, H., Takayanagi, H. ve Azumaya, I. (2006). Construction of Macrocyclic Structure Using Conformational Properties of Secondary and Tertiary Aromatic Amides. *Tetrahedron Letters* , **47** , 803-807.

- [37] Sıcak, Y. (2011). L-sistein Etil Esterinden Türeyen Yeni Hidrazit-Hidrazonların Sentezi ve Karakterizasyonu (Yüksek Lisans Tezi). Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep
- [38] Rybalova, T. V., Krivopalov, V. P., Gatilov, Yu. V., Nikulicheva, O. N. ve Shkurko, O. P. (2007). Supramolecular Structure of 6-phenil-2-cloropyrimidine-4-carboxamide and Its Complexes with Dioxane and Ethanol. *Journal of Structural Chemistry*, **48**, 318-324.
- [39] Terzioğlu, N. ve Gürsoy, A. (2003). Synthesis and Anticancer Evaluation of Some New Hydrazone Derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b]-[1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 781-786.
- [40] Tezcan, M. (1990). 4-Benzoil-5-Fenil-2,3-Furandion'un Üretan ve Türevleriyle Verdiği Reaksiyonlar. (Doktora Tezi) Erciyes Üniversitesi Kayseri.
- [41] Yibar, A., Çetinkaya F., Soyutemiz G. E. (2012). Nitrofuran Metabolite 3-amino-2-oxazolidinone Residues in Chicken Liver. *Asian J. Anim. Vet. Adv.*, **7**, 346-350.
- [42] Yibar, A., Soyutemiz, E. (2013). Gıda Değeri Olan Hayvanlarda Antibiyotik Kullanımı ve Muhtemel Kalıntı Riski. Atatürk Üniversitesi Vet.
- [43] Yamazhan, T. (2007). *Ankem Dergisi*, **21**, **2**, 52-56.
- [44] Zhong, Z., Ji, X., Xing, R., Liu, S., Guo, Z., Chen, X., Li, P. (2007) *Bioorganic & Medical Chemistry*, **15**, 3775-3782.