

**ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**BAZI SÜLFONAMİT BİLEŞİKLERİNİN VE METAL KOMPLEKSLERİNİN  
SENTEZİ, KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİSYON ÖZELLİKLERİNİN  
TESPİTİ, BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**Cihan ŞEN**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**ÇANKIRI**

**2019**

**Her hakkı saklıdır**

## TEZ ONAYI

Cihan ŞEN tarafından hazırlanan “Bazı sülfonamit bileşiklerinin ve metal komplekslerinin sentezi, karbonik anhidraz inhibisyon özelliklerinin tespiti, biyolojik aktivitelerinin incelenmesi” adlı tez çalışması 17.06.2019 tarihinde aŐağıdaki jüri tarafından oy birliğı ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Saliha ALYAR

**Jüri Üyeleri :**

**Başkan** : Prof. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN

**Üye** : Doç. Dr. Saliha ALYAR

**Üye** : Doç. Dr. Şevki ADEM

**Yukarıdaki sonucu onaylarım**

**Enstitü Müdürü**

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### BAZI SÜLFONAMİT BİLEŞİKLERİNİN VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİSYON ÖZELLİKLERİNİN TESPİTİ, BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Cihan ŞEN

Çankırı Karatekin Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Saliha ALYAR

Bu araştırmanın ilk aşamasında, sülfonamid türlerinden sülfametoksazol ve sülfisoksazol ligantları çeşitli aldehitlerin tepkimesiyle bir seri Schiff bazı sentezlenmiş ve yapıları elementel analiz, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR, LC-MS ve UV-vis yöntemleriyle karakterize edilmiştir. Ayrıca, sentezlenen Schiff bazlarının Cu(II) ve Pd(II) kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları spektroskopik yöntemlerin yanı sıra termal çalışmalar, manyetik ve iletkenlik ölçümleri ile belirlenmiştir.

İkinci aşamada, sentezlenen Schiff bazları ve komplekslerinin CA I ve CA II izoenzimlerine karşı inhibisyonu incelenmiştir.

Üçüncü aşamada ise GAUSSIAN 09 paket programında DFT/B3LYP yöntemiyle sentezlenen bileşiklerin konformasyon analizi yapılarak en düşük enerjili moleküler yapılar elde edilmiştir. Böylece bileşiklerin moleküler özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişki belirlenmiştir.

**2019, 74 sayfa**

**ANAHTAR KELİMELER:** Sülfametoksazol, sülfisoksazol, enzim inhibisyonu, antibakteriyel aktivite, DFT

## **ABSTRACT**

**Master's Thesis**

### **SYNTHESIS OF SOME SULFONAMIDE COMPOUNDS AND METAL COMPLEXES, DETERMINATION OF CARBONIC ANHYDRASE INHIBITION PROPERTIES, INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES**

Cihan ŞEN

Çankırı Karatekin University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry

Supervisor: Doç. Dr. Saliha ALYAR

In the first phase of this research, a series of Schiff bases were synthesized by the reaction of various aldehydes of sulfamethoxazole and sulfisoxazole ligands of the sulfonamide species and elemental analysis of their structures, characterized by <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR, LC-MS and UV-vis methods. In addition, Cu (II) and Pd (II) complexes of synthesized Schiff bases were synthesized and their structures were determined by spectroscopic methods, thermal studies, magnetic and conductivity measurements.

In the second step, the inhibition of synthesized Schiff bases and complexes against CA I and CA II isoenzymes was investigated.

In the third stage, the conformation analysis of the compounds synthesized by DFT / B3LYP method in GAUSSIAN 09 package program yielded the lowest energy molecular structures. Thus, the relationship between the molecular properties of the compounds and their biological activities was determined.

**2019, 74 page**

**KEYWORDS:** Sulphamethoxazole, sulfisoxazole, enzyme inhibition, antibacterial activity, DFT

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

“Bazı sülfonamid bileşiklerinin ve metal komplekslerinin sentezi, karbonik anhidraz inhibisyon özelliklerinin tespiti, biyolojik aktivitelerinin incelenmesi” adlı bu çalışma 2016-2019 yılları arasında hazırlanarak Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsüne “Yüksek Lisans Tezi” olarak sunulmuştur. Bu araştırmada özet olarak; sülfonamid türlerinden sülfametoksazol ve sülfisoksazol ligantları çeşitli aldehitlerin tepkimesiyle bir seri Schiff bazı sentezlenmiş ve yapıları elementel analiz yöntemleriyle karakterize edilmiştir. Daha sonra sentezlenen Schiff bazlarının Cu(II) ve Pd(II) kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları spektroskopik yöntemlerin yanı sıra termal çalışmalar, manyetik ve iletkenlik ölçümleri ile belirlenmiştir. Son olarak da sentezlenen Schiff bazları ve komplekslerinin CA I ve CA II izoenzimlerine karşı inhibisyonu incelenmiştir.

Çalışmalarım sırasında her türlü destek ve ilgisini gördüğüm sabırlı bir şekilde değerli bilgi ve tecrübeleri ile bana yön gösteren danışman hocam, Doç. Dr. Saliha ALYAR’a teşekkürlerimi sunarım.

Deneyletim sırasında laboratuvarlarında çalışma imkanı veren ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ümmühan ÖZDEMİR ÖZMEN’e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında gösterdiği anlayış ve verdiği yoğun destekten dolayı hayattaki en yakınım canım eşim Tülin ŞEN’e teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	5
2.1 Sülfonamidler.....	5
2.2 Sülfü İlaçları ve Türevlerinin Metal Kompleksleri.....	7
2.3 Karbonik Anhidraz (CA) Enzimi.....	13
2.4 Molekül Modelleme.....	17
2.5 Yapı Aktiflik İlişkisi (SAR).....	18
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	21
3.1 Materyaller.....	21
3.2 Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar.....	21
3.3 Enzim İnhibisyonu Çalışmaları.....	21
3.4 Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi.....	22
3.5 Teorik Hesaplamalar.....	23
4. DENEYSEL BÖLÜM.....	24
4.1 Ligandların Sentezi.....	24
4.1.1 2-Hidroksi 3-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol Schiff bazı.....	25
4.1.2 2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol Schiff bazı.....	25
4.1.3 2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfametoksazol Schiff bazı.....	25
4.2 Komplekslerin Sentezi.....	26
4.2.1 Bis (2-Hidroksi 3-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol) Paladyum(II).....	26
4.2.2 Bis (2-Hidroksi 3-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol) Bakır(II).....	26

4.2.3	Bis (2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol) Paladyum(II).....	27
4.2.4	Bis (2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol) Bakır(II).....	27
4.2.5	Bis (2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfametoksazol) Paladyum(II)..	28
4.2.6	Bis (2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfametoksazol) Bakır(II).....	28
5.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	30
5.1	Ligantların Yapılarının Aydınlatılması.....	30
5.1.1	2-Hidroksi 3-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol Schiff bazı (L1).....	30
5.1.2	2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol Schiff bazı (L2).....	36
5.1.3	2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfametoksazol Schiff bazı (L3).....	40
5.2	Komplekslerin Yapılarının Aydınlatılması.....	44
5.2.1	Pd(L1) <sub>2</sub> Kompleksi.....	44
5.2.2	Cu(L1) <sub>2</sub> Kompleksi.....	48
5.2.3	Pd(L2) <sub>2</sub> Kompleksi.....	51
5.2.4	Cu(L2) <sub>2</sub> Kompleksi.....	53
5.2.5	Pd(L3) <sub>2</sub> Kompleksi.....	56
5.2.6	Cu(L3) <sub>2</sub> Kompleksi.....	58
5.3	Karbonik Anhidraz I (hCAI) ve II (hCAI) İzoenzimlerinin Aktivite Sonuçları..	61
5.4	Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Sonuçları.....	63
	KAYNAKLAR.....	66
	ÖZGEÇMİŞ.....	73

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

CA	Karbonik Anhidraz Enzimi
MIK	Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
SOD	Süperoksit Dismutaz
SAR	Yapı-Aktiflik İlişkileri
DFT	Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
E.n	Erime Noktası
LC-MS	Kütle Spektrometresi
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
DMSO	Dimetil Sülfoksit
IR	Infrared Elektromanyetik Spektrumu
Ar-C	Aromatik Karbon
$\delta$	Kimyasal Kayma Değeri
$\nu$	Gerilme Titreşimi
$\nu_{as}$	Asimetrik Gerilme Titreşimi
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat Derece



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 (a) Prontosil; (b) Sülfanilamid.....	2
Şekil 1.2 Sentezlenen bileşikler.....	3
Şekil 1.3 Sentezlenen metal komplekslerinin yapısı.....	4
Şekil 2.1 a) Sülfisoksazol b) Sülfametoksazol ilaçlarının molekül yapıları.....	6
Şekil 2.2 a) Sülfisoksazol b) [Cu(sülfisoksazol) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ] <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O kompleksinin yapısı....	8,9
Şekil 2.3 [Cu(L1) <sub>2</sub> (DMF) <sub>2</sub> ] kompleksi.....	10
Şekil 2.4 Önerilen metal(II) kompleks yapıları, C1-12.....	10
Şekil 2.5 a) Sülfametiazol kompleksi b) [CuL <sub>2</sub> (py) <sub>2</sub> (OH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ] kompleksi.....	11
Şekil 2.6 a) Ligantların yapısı b) Si(IV) komplekslerinin yapısı.....	11
Şekil 2.7 Sülfonamidlerin Karbonik Anhidraz Enzimine Bağlanması.....	16
Şekil 2.8 Karbonik Anhidraz Enziminin Sülfonamid ve Anyonlarla İnhibisyonu.....	16
Şekil 2.9 a) 3,4-dimetoksibenzaldehit kullanarak sülfametoksazol ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşan Ti(IV) kompleksi.....	17
Şekil 2.9 b) 3,4,5-trimetoksibenzaldehit kullanarak sülfametoksazol ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşan Ti(IV) kompleksi.....	17
Şekil 4.1 Ligantların Sentezi.....	24
Şekil 4.2 Pd(L1) <sub>2</sub> ve Cu(L1) <sub>2</sub> komplekslerinin sentezi.....	26
Şekil 4.3 Pd(L2) <sub>2</sub> ve Cu(L2) <sub>2</sub> komplekslerinin sentezi.....	27
Şekil 4.4 Pd(L3) <sub>2</sub> ve Cu(L3) <sub>2</sub> komplekslerinin sentezi.....	28
Şekil 5.1 L1 bileşiğinin molekül yapısı.....	30
Şekil 5.2 L1 ligandının <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	32
Şekil 5.3 L1 ligandının <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	32
Şekil 5.4 L1 ligandının IR spektrumu.....	35
Şekil 5.5 L1'nin LC-MS spektrumu.....	36
Şekil 5.6 L2 bileşiğinin molekül yapısı.....	36
Şekil 5.7 L2 ligandının <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	38

Şekil 5.8 L2 ligandının <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	38
Şekil 5.9 L2 ligandının IR spektrumu.....	39
Şekil 5.10 L2'nin LC-MS spektrumu.....	40
Şekil 5.11 L3 bileşiğinin molekül yapısı.....	40
Şekil 5.12 L3 ligandının <sup>1</sup> H NMR spektrumu.....	41
Şekil 5.13 L3 ligandının <sup>13</sup> C NMR spektrumu.....	42
Şekil 5.14 L3 ligandının IR spektrumu.....	43
Şekil 5.15 L3'ün LC-MS spektrumu.....	43
Şekil 5.16 Pd(L1) <sub>2</sub> kompleksinin yapısı.....	44
Şekil 5.17 Pd(L1) <sub>2</sub> kompleksinin IR spektrumu.....	46
Şekil 5.18 Pd(L1) <sub>2</sub> kompleksinin LC-MS spektrumu.....	47
Şekil 5.19 Cu(L1) <sub>2</sub> kompleksinin yapısı.....	48
Şekil 5.20 Cu(L1) <sub>2</sub> kompleksinin IR spektrumu.....	50
Şekil 5.21 Cu(L1) <sub>2</sub> kompleksinin LC-MS spektrumu.....	50
Şekil 5.22 Pd(L2) <sub>2</sub> kompleksinin yapısı.....	51
Şekil 5.23 Pd(L2) <sub>2</sub> kompleksinin IR spektrumu.....	52
Şekil 5.24 Pd(L2) <sub>2</sub> kompleksinin LC-MS spektrumu.....	53
Şekil 5.25 Cu(L2) <sub>2</sub> kompleksinin yapısı.....	53
Şekil 5.26 Cu(L2) <sub>2</sub> kompleksinin IR spektrumu.....	55
Şekil 5.27 Cu(L2) <sub>2</sub> kompleksinin LC-MS spektrumu.....	55
Şekil 5.28 Pd(L3) <sub>2</sub> kompleksinin yapısı.....	56
Şekil 5.29 Pd(L3) <sub>2</sub> kompleksinin IR spektrumu.....	57
Şekil 5.30 Pd(L3) <sub>2</sub> kompleksinin LC-MS spektrumu.....	58
Şekil 5.31 Cu(L3) <sub>2</sub> kompleksinin yapısı.....	58
Şekil 5.32 Cu(L3) <sub>2</sub> kompleksinin IR spektrumu.....	60
Şekil 5.33 Cu(L3) <sub>2</sub> kompleksinin LC-MS spektrumu.....	61
Şekil 5.34 Bileşiklerin ve antibiyotiklerin Karbonik Anhidraz aktivitelerinin karşılaştırılması.....	63
Şekil 5.35 Bileşiklerin sülfisoksazol ve sülfametoksazole karşı aktivite karşılaştırılması.....	65

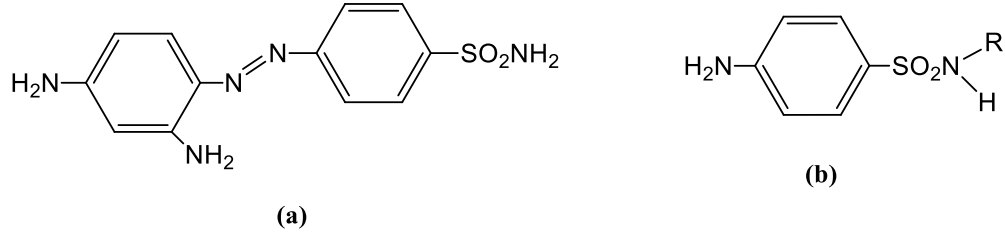
## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Karbonik Anhidraz izoenzimlerinin Sülfonamitlere İlgisi.....	15
Çizelge 4.1 Ligantların ve komplekslerin element analizi sonuçları.....	29
Çizelge 5.1 Ligantların denel ve teorik <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C NMR kimyasal kayma değerleri.....	33
Çizelge 5.2 Bileşiklerin başlıca IR titreşim dalga sayıları (cm <sup>-1</sup> ).....	35
Çizelge 5.3 Bileşiklerin başlıca IR titreşim dalga sayıları (cm <sup>-1</sup> ).....	45
Çizelge 5.4 Komplekslerin gözlenen başlıca parçalanma ürünleri(m/z, %). ....	47
Çizelge 5.5 Bileşiklerin Karbonik Anhidraz inhibisyonu verileri.....	62
Çizelge 5.6 Bileşiklerin MİK degerleri (µg/mL).....	64

## 1. GİRİŞ

Sülfonamidler insanlarda bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde sistematik olarak kullanılan ilk ilaç grubudur (Bult 1983). Ticari olarak kullanılan sülfonamid türü ilaçlar diğer bir deyişle sülfonamid ilaçları geniş bir spektrumda hem Gram (+) hem de Gram (-) bakterilere karşı yüksek etkinlik göstermektedir. Antimikrobiyal, antiviral, hipoglisemik, diüretik ve anti tümör olarak kullanımı oldukça yaygındır (Nogrady 1988, Mastrolorenzo and Scozzafava and Supuran 2000). Bakterilerin direnç kazanmaları nedeniyle günümüzde sülfonamid ilaçları trimetopirim, tetrasiklin veya diaminopirimidin gibi *dihidrofolat redüktaz* inhibitörleriyle kombine edilmiş şekilde idrar yolu, toksoplazmozis ve nokardiyoz enfeksiyonlarında kullanılmaktadır.

Sülfonamidlerin antibiyotik olarak kullanımının yanı sıra bazı türevlerinin birçok tümör hücrelerinin büyümesini engelleyen güçlü inhibitörler olduğu belirlenmiştir (Scozzafava and Menabuoni and Mincione and Briganti and Mincione and Supuran 1999, Supuran and Scozzafava 2000). Sülfonamidlerin en güçlü inhibitör etkisi gösterdiği enzim karbonik anhidraz (CA) olarak bilinmektedirler. Bu enzim bitki, hayvan ve insanlarda bulunur, karbonik asidin karbondioksit dönüşümünü katalizler. Karbonik anhidraz enziminin inhibisyonu ile diüretik, glaukoma, epilepsi, akut dağ hastalığı ve son yıllarda obezite ve kanser gibi hastalıkların tedavisi üzerine çok sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Sülfametoksazol ve sülfisoksazol ticari ilaçları ile elde edilmiş olan Schiff bazları ve komplekslerinin biyolojik aktivite çalışmaları yapılmış ancak karbonik anhidraz inhibisyonu üzerine çalışma yapılmamıştır (Mudit and Gupta and Singh and Varshney 2000, Singh and Gupta and Varshney 2001, Sharma and Singh and Varshney and Sharma and Varshney 2003, Zahid and Supuran 2008, Zahid and Hazaar 2011, Sally and Mona and Hanaa and Iman 2012, Abdulbaset and Ahmed 2014, Mondal and Mandal and Mondal and Sinha 2015). Gelişen teknoloji ve yapılan çalışmalarla sülfonamidlerin metabolizmadaki birçok önemli etkileri açıklanabilmektedir.



**Şekil 1.1** (a) Prontosil; (b) Sulfanilamid

Bu tez, üç aşamadan oluşmaktadır. İlk aşamada, önemli farmakolojik özelliğe sahip ticari ilaçlar olan sülfametoksazol ve sülfisoksazolün çeşitli aldehytlerin tepkimesiyle bir seri Schiff bazı sentezlenmiş ve yapıları elementel analiz,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , FT-IR, LC-MS ve UV-vis yöntemleriyle karakterize edilmiştir. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin listesi aşağıda verilmektedir.

1. 2-Hidroksi 3-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol Schiff bazı (**L1**)
2. 2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol Schiff bazı (**L2**)
3. 2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfametoksazol Schiff bazı (**L3**)

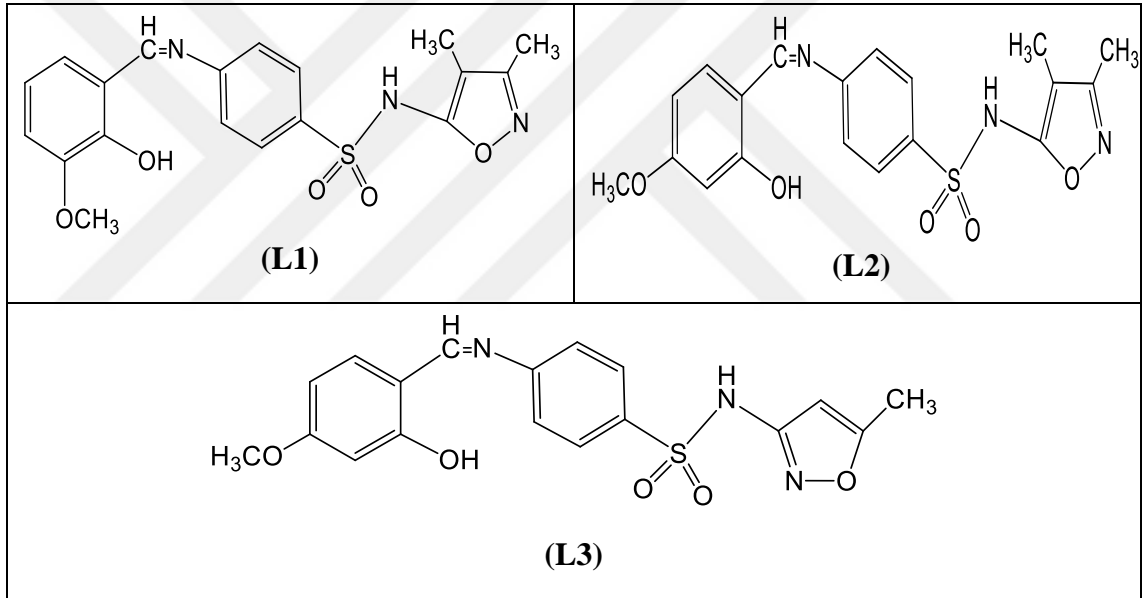
Ayrıca, sentezlenen Schiff bazlarının Cu(II) ve Pd(II) kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları spektroskopik yöntemlerin yanı sıra termal çalışmalar, manyetik ve iletkenlik ölçümleri ile belirlenmiştir. Bu çalışmada sentezlenen komplekslerin listesi aşağıda verilmektedir.

4. Bis (2-Hidroksi 3-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol) Paladyum(II) [**Pd(L1)**<sub>2</sub>]
5. Bis (2-Hidroksi 3-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol) Bakır(II) [**Cu(L1)**<sub>2</sub>]
6. Bis (2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol) Paladyum(II) [**Pd(L2)**<sub>2</sub>]
7. Bis (2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol) Bakır(II) [**Cu(L2)**<sub>2</sub>]
8. Bis (2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfametoksazol) Paladyum(II) [**Pd(L3)**<sub>2</sub>]
9. Bis (2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfametoksazol) Bakır(II) [**Cu(L3)**<sub>2</sub>]

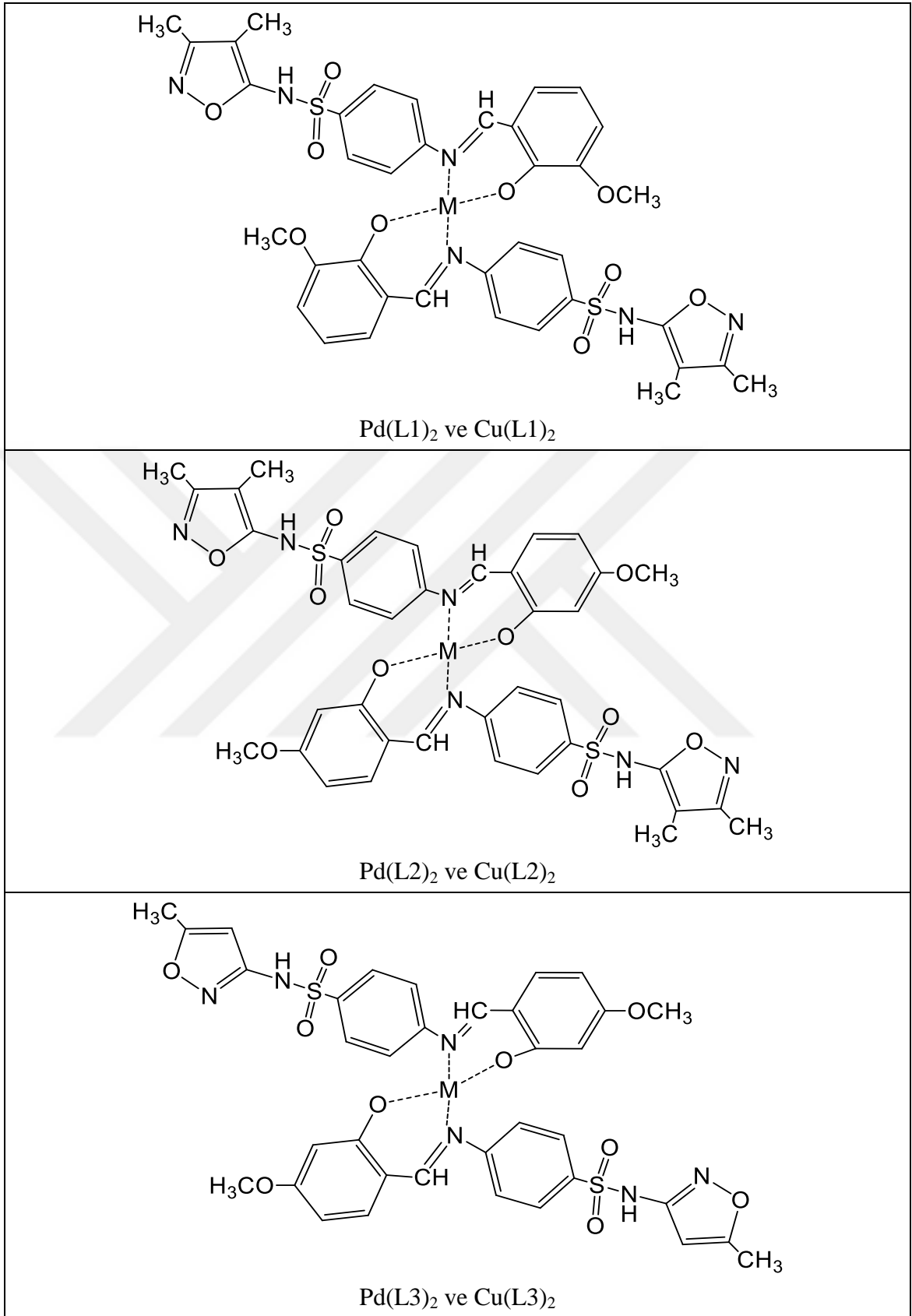
İkinci aşamada, sentezlenen Schiff bazları ve komplekslerinin CA I ve CA II izoenzimlerine karşı inhibisyonu incelenmiştir. Bileşiklerin *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Stenotrophomonas maltophilia* bakterilerine

karsı antimikrobiyal özellikleri minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) yöntemi ile incelenmiştir.

Üçüncü aşamada ise GAUSSIAN 09 paket programında DFT/B3LYP yöntemiyle sentezlenen bileşiklerin konformasyon analizi yapılarak en düşük enerjili moleküler yapılar elde edilmiştir. Böylece bileşiklerin moleküler özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi daha etkili türevlerin hazırlanmasına katkıda bulunacaktır. Ayrıca DFT/B3LYP/GIAO metodu ve 6-311G ++(d,p) temel setiyle yapılan hesaplamalar ile elde edilen NMR kimyasal kayma değerleri işaretlemeler doğru bir şekilde yapılarak bileşiklerin yapı tayini kolaylaştırılmıştır.



**Şekil 1.2** Sentezlenen bileşikler



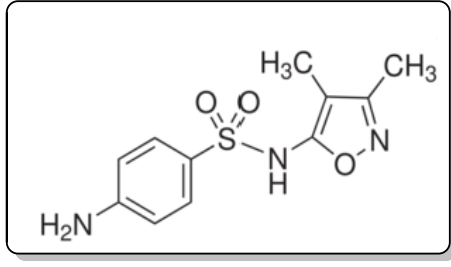
**Şekil 1.3** Sentezlenen metal komplekslerinin yapısı

## 2. KURAMSAL TEMELLER

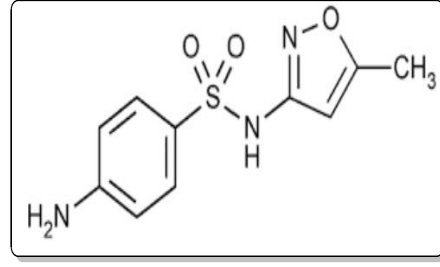
### 2.1 Sülfonamitler

Farmakoforlar, reseptöre bağlanan ve molekülün biyolojik aktifliğinden sorumlu olan molekül içindeki atom gruplarıdır. Sülfonamit gruplarının (-SO<sub>2</sub>-NH) farmakofor olduğu bilinmektedir. Sülfonamit grubunu içeren Sülfamit ilaçları ilk kez 1930 larda keşfedilmiştir. 1935’de Gerhard Domagk ve arkadaşları bu bileşiği hasta fareler üzerinde deneyerek *Streptococcus*lardan ileri gelen enfeksiyonların tedavisinde kullanılacağını göstermiştir (Hansch and Sammes and Taylor 1990, Dökmeci 1996). Kemoterapide ilk adım olarak kabul edilen bu keşiften dolayı Domagk 1939 da Nobel Tıp ödülü almıştır. 1936 yılında Fransa’da Jacques ve Thérèse Trefouel ekibi Pastör Enstitüsü’nde Prontosilin sülfanilamite metabolize olduğunu bulmuştur. Bundan sonra antimikrobiyel aktivite özelliğinin iyileştirilmesi amacıyla yönelik olarak, sülfonilamitteki SO<sub>2</sub> grubuna bağlı primer amine çeşitli süstitüentler takılarak binlerce türev sentezlenmiştir. Halen pek çok türevleri sentezlenmekte ve biyolojik aktiflikleri incelenmektedir (Finlay and Wilson and Baguley 1989). Bu bileşikler, antimikrobiyel, antiviral, hipoglisemik, diüretik ve anti tümör olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar (Lomax and Narayanan 1988, Jensen and Vindelov and Roed and Demant and Sehested and Skovsgaard and Hansen 1989, Plumpe 1996, Scheen 1996, Hropot and Ullrich and Mutschler 1996, Orita 1996, Von Gentzkow and Huber and Kapitza and Rogler 1996, Barrios and Bruno 2002). Son yıllarda yapılan ilaç tasarım çalışmaları bu bileşiklerin anti-epileptik olarak davranabileceğini öngörmüştür ve halen bu hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (Sally and Mona and Hanaa and Iman 2012). Klasik sülfamit ilaçlarından *Mafenide* ve *Silver sulfadiazine* yanık enfeksiyonlarında; *Sulfadoxine* (veya *fansidar*) sıtma tedavisinde; *Sulfacetamide*, *Sulfamethizole*, *Sulfisoxazole* ve *Sulfamethoxazole* antibiyotik olarak halen kullanılmaktadır.





(a)



(b)

**Şekil 2.1** (a)Sülfisoksazol (b)Sülfametoksazol ilaçlarının molekül yapıları

Son yıllarda piyasaya sürülen şu üç ilaç sülfonamitlerin önemini belki daha iyi gösterebilir: 1998’de Pfizer tarafından piyasaya sürülen Sildenafil Sitrat (Viagra®) (Noss and Christ and Melman 1999, Brock 2000). 1999’da Glaxo tarafından piyasaya sürülen HIV-I aspartil proteaz inhibitörü olan ve AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan Amprenavir (Agenerase®) (Conway and Shafran 2000). Ve yine 1999’ da Searle /Pfizer firması tarafından satışa çıkartılan COX-2 inhibitörü olan ağrı kesici olarak osteoartris ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan Celecoxib (Celebrex®)tir (Penning and Taley 1997).

HIV virüsünün hızla yayılması, SARS gibi yeni patojen bakterilerin ortaya çıkması, bakterilerin mevcut ilaçlara karşı direnç kazanmış olması (MDR *Mycobacterium tuberculosis* ve “vankomisin” dirençli *Staphylococcus aureus*) gibi nedenler enfeksiyon hastalıklarını insan sağlığını tehdit eder boyuta getirmiştir. Ayrıca *Bacillus anthracis* ve *Yersinia pestis* gibi bakterilerin biyoterörizm amaçlı kullanılması enfeksiyon hastalıkları ile ilgili yeni çalışmaların yapılmasını zorunlu kılmıştır. Bu konuda çalışmalar hem antimikrobiyel aktivite gösteren yeni ilaçların sentezlenmesi hem de patojen bakterilerde yeni hedef enzimlerin tespiti şeklinde iki koldan yürümektedir (Greenfield and Bronze 2003, Babaoglu and Qi and Lee and White 2004).

## 2.2 Sülfa İlaçları ve Türevlerinin Metal Kompleksleri

Sülfonamidler, insanlardaki bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için sistematik olarak kullanılan ilk etkin kemoterapötik maddelerdir. Geniş uygulama alanlarından dolayı halen araştırılan organik-inorganik bileşikler arasında sülfonamidler ve N-türevleri oldukça önemli bir yere sahiptir. Sülfonamid grubu içeren pek çok metal bazlı kompleksin uygulamalarda toksikolojik ve farmakolojik özelliklerinin arttığı bilinmektedir (Rizzotto 2012).

Metal bazlı ilaçlarda kullanılan ligandların çeşitli biyolojik aktiviteleri, tamamen metal iyonu ve ligand arasındaki bağın kolay oluşmasına bağlıdır. Bu yüzden, biyolojik sistemlerde ligand ile metal arasındaki ilişkiyi anlamak gerekir. Bazı metal komplekslerinin, ilaç etkisini ve organik terapötik maddelerin etkililiğini artırdığı bilinmektedir. Çeşitli organik terapötik ajanların uygun metal iyonları ile koordinasyon yapması sonucu oluşan metal kompleksleri, genellikle “Antimikrobiyel Ajanlar” olarak biyolojik etkinliği arttırmaktadır.

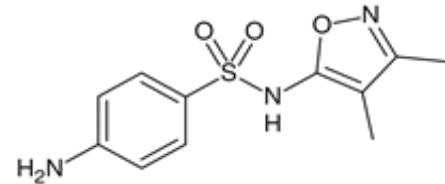
Metal komplekslerinin farmakolojik aktivitesi, metal iyonlarının yapısına ve ligandların verici atomuna oldukça bağlıdır, çünkü farklı ligandlar farklı biyolojik özellikler sergilemektedir. Antimikrobiyel aktif uçlarla donatılmış yeni bileşiklerin keşfedilmesi için gerçek bir algıya ihtiyaç vardır. Yeni hazırlanan bileşikler daha etkili olmalı ve muhtemelen klinikte kullanılan patojene karşı dirençli olduğu bilinen antimikrobiyel ajan sınıflarından farklı bir mekanizma ile hareket etmelidir.

2006'da heterosiklik sülfonamidler (L) ile bir dizi antibakteriyel bakır komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve karşılaştırmalı biyolojik aktivite çalışması rapor edilmiştir. Stokiyometrik olarak  $[Cu(L)_2]H_2O$  ve  $[Cu(L)_2(H_2O)_4].nH_2O$  kapalı formüle sahip iki tür kompleks elde edilmiş ve spektrofotometrik yöntemlerle karakterize edilmiştir. Sentezlenen tüm kompleksler ve ligandlar için agar seyreltme testi kullanılarak antimikrobiyel aktivite değerlendirilmiştir. Sonuçlar, beş üyeli heterosiklik halkalı komplekslerin serbest sülfonamidlere göre daha aktif olduğunu, buna karşılık pirimidin,

piridin ve piridazin grubu içeren metal komplekslerinin serbest ligandlara göre daha az aktifliğe sahip olduğunu göstermiştir. Bu komplekslerden [Cu(sülfametoksazol)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>].3H<sub>2</sub>O'nun en yüksek antimikrobiyel potansiyele sahip olduğu ve farmakolojik aktif bileşiklerle karşılaştırılabilir süperoksit dismutaz (SOD) benzeri bir aktivite gösterdiği ortaya konulmuştur (Rizzotto 2012). Farklı türlerin düşük çözünürlüğü nedeniyle agar içerisine bir süspansiyon halinde eklenmesine rağmen, tüm bileşikler *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı aktiflik göstermiştir. Komplekslerin yapısındaki çeşitlilik antibakteriyel davranışlarında da farklılıklar yaratmaktadır. [Cu(sülfadiazin)<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O, [Cu(sülfamerazin)<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O ve [Cu(sülfapridin)].H<sub>2</sub>O kompleksleri ilgili sülfonamitlerden daha az etkin iken, [Cu(sulfametoxypyridazine)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)] kompleksinin serbest ligandı ile aynı mikrobiyolojik aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Oysa [Cu(sülfoksazol)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>].2H<sub>2</sub>O, [Cu(sülfametoksazol)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>].3H<sub>2</sub>O, [Cu(sülfametoksazol)].2H<sub>2</sub>O ve [Cu (sülfametizol)<sub>2</sub>] komplekslerin hepsi beş üyeli heterosiklik ligandlar (izoksazol ve diazometilzol) içermektedir ve serbest sülfonamitlerden çok daha yüksek aktivite (MIC= 4-32 µg/mL) göstermektedir. Son dört kompleksin daha aktif olmasının nedeni, metalin sülfonamitlerle bağlandığı zaman daha yüksek lipofiliteye sahip olabileceği şeklinde açıklanabilir. Beş üyeli heterosiklik halkalı kompleksler, serbest ligandlara göre, özellikle de [Cu(sülfametoksazol)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>] kompleksi *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* (hastanın eksudatlarından) bakterilerine karşı en yüksek antimikrobiyel aktivite göstermiştir.

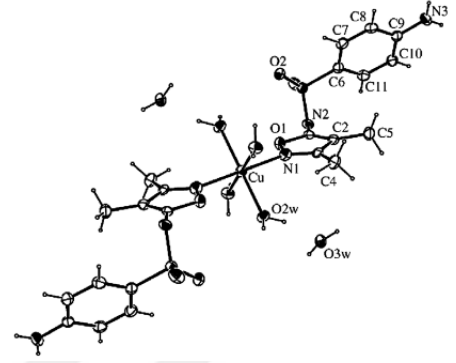
Bazı sülfonamit ilaç ve türevleriyle sentezlenmiş metal komplekslerinin açık yapıları aşağıda verilmektedir.

Kramer ve arkadaşları çeşitli heterosiklik sülfonamitlerin (sülfadiazin, sülfamerazin, sülfapridin, sülfametoksipiridazin, sülfokloropiridazin, sülfisoksazol, sülfametoksazol, sülfametizol) [Cu(L)<sub>2</sub>].H<sub>2</sub>O ve [Cu(L)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>].2H<sub>2</sub>O komplekslerini sentezlemiş ve antibakteriyel özelliklerini incelemiştir.



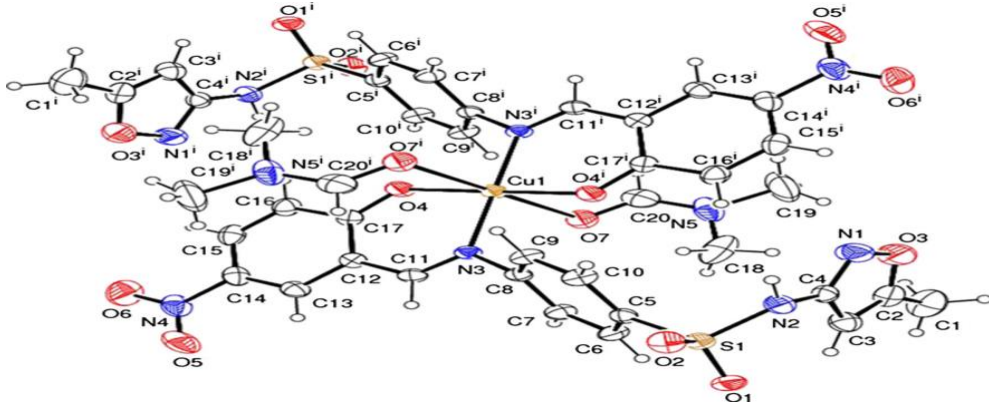
Şekil 2.2 (a) Sülfisoksazol

Beş-üyelik heterosiklik halkalara sahip kompleksler serbest ligantlara göre yüksek aktivite, buna karşılık pirimidin, piridin, piridazin gibi altı-üyelik halkalara ait kompleksler daha düşük aktivite göstermektedir. Sülfisokzasol ligandı, dörtyüzlü  $[Cu(L)_2].H_2O$  komplekslerinde heterosiklik halkadaki N atomu ve sülfonamid grubundaki N atomu ile metale bağlanarak iki dişli, sekizyüzlü  $[Cu(L)_2(H_2O)_4].H_2O$  kompleksinde primer amin N atomundan bağlanarak tek dişli ligand olarak davranır. Bütün kompleksler SOD-benzeri aktivite göstermektedir (Kremer and Facchin and Este'vez and Albore's and Baran and Ellena and Torre 2006).



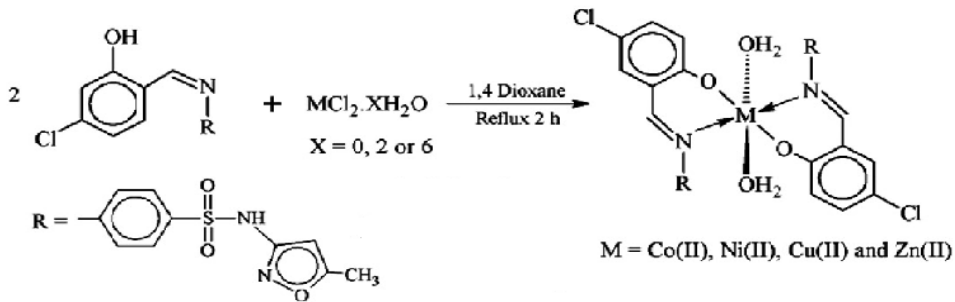
**Şekil2.2(b)**  $[Cu(\text{sülfisokzasol})_2(H_2O)_4].H_2O$  kompleksinin yapısı

Irama ve R Selvameena, 5-nitrosalisilaldehit ile Sülfametoksazol'den oluşan yeni bir Schiff bazı (L1) ve  $[Cu(L1)_2(DMF)_2]$  kompleksi sentezlemiş, yapısını X- ışını kırınımı metoduyla aydınlatmıştır. Her iki bileşiğin antimikrobiyel aktivitesini ve iki farklı insan tümörü üzerinde antikanser etkilerini incelemiştir. Biyolojik aktivite sonuçları, Cu(II) kompleksinin serbest liganda göre daha aktif olduğunu göstermiştir (Rama and Selvameena 2015).



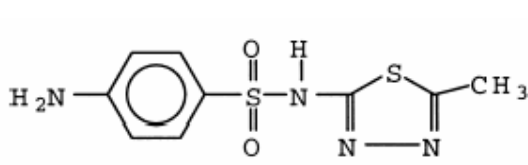
**Şekil 2.3**  $[Cu(L1)_2(DMF)_2]$  kompleksi

Zahid H. Chohan ve arkadaşları, Sülfametoksazol ve 5-klorosalisilaldehitin tepkimesiyle elde ettikleri Schiff bazının  $[ML_2(H_2O)_2]$  ( $M = Co, Cu, Zn, Ni$  ve  $Mn$ ) genel formülüne sahip metal komplekslerini sentezlemişler ve bu komplekslerin parazitlere karşı etkileyici yeni bir anti *T. cruzi* ajan seti oluşturduklarını belirtmişlerdir. Yapı-aktivite (SAR) ilişkileri, kimyasal reaktivite ve tahmini geometri burada belirtilmiştir. Serbest ligandlar güçlü bir tripanozomisidal aktivite göstermediği halde, metal komplekslerinin epimastigot proliferasyonunu inhibe etmesi ve Y türü *T. cruzi*'nin tripomastigotları için toksisite göstermesi dikkat çekicidir (Chohan and Hernandes and Sensato and Magalhaes Moreira Valeria and Pereira and Andrade Lemoine Neves and Oliveira and Oliveira and Lima Leite 2014).

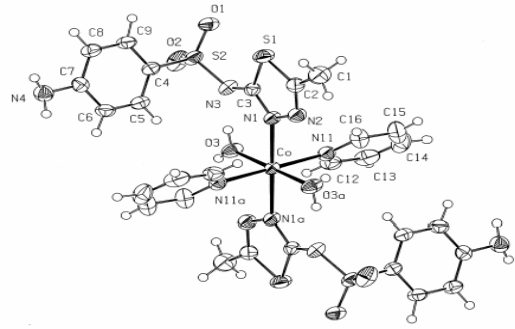


**Şekil 2.4** Önerilen metal(II) kompleks yapıları, C1-12.

Sülfametiazol ilacının (Şekil 3.4a  $[ML_2(py)_2(OH_2)_2]$  (M=Co, Ni, Cu) kompleksleri (Şekil 3.4b oktahedral yapıdadır. Tek dişli ligand, metal atomuna tiadiazol N atomu ile bağlanır (Borras and Alzuet and Borras and Server-Carrio and Castin Eiras and Liu-Gonzalez and Sanz-Ruiz 2000). Metal komplekslerinin aktivitesinin serbest ligandlara oranla daha yüksek olduğu görülmektedir ve bu konuda yapılan çalışmalar oldukça fazladır (Singh and Varshney and Varshney 1999, Chohan and Supuran 2008).



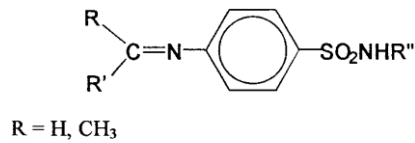
(a)



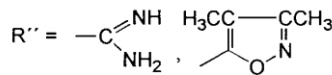
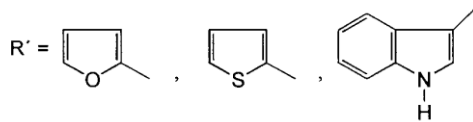
(b)

Şekil 2.5 (a) Sülfametiazol kompleksi, (b)  $[CuL_2(py)_2(OH_2)_2]$  kompleksi

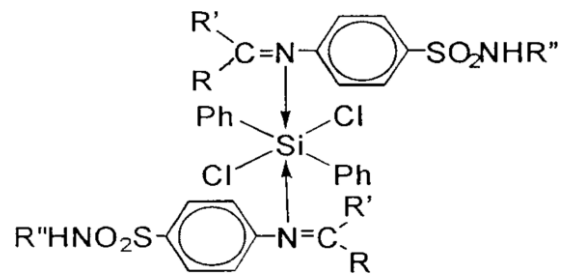
Ligandların ve komplekslerinin yapısı aşağıda belirtilen bu çalışmada, Si(IV) komplekslerinin antimikrobiyel aktivitesinin tiyofen halkası içeren serbest ligandının aktivitesinden oldukça yüksek olduğu görülmüştür (Sharma and Singh and Varshney and Sharma and Varshney 2003).



R = H, CH<sub>3</sub>



Şekil 2.6 (a) Ligantların yapısı



Şekil 2.6 (b) Si(IV) komplekslerinin yapısı

2007'de Sharaby Carmen M. tarafından yapılan bir çalışmada, 2-tiyofen karboksaldehit-sülfametrol olarak adlandırılan Schiff bazı (HL) sülf-ilaçlarının tri- ve di-pozitif metal kompleksleri sentezlemiş ve yapıları karakterize etmiştir. Elde edilen komplekslerin önerilen genel formülleri  $[M_2X_4(HL)(H_2O)_4]$  (where M = Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II), X = Cl,  $[Fe_2Cl_6(HL)(H_2O)_2]$ ,  $[(FeSO_4)_2(HL)(H_2O)_4]$  ve  $[(UO_2)_2(HL)(NO_3)_4] \cdot H_2O$  şeklindedir. Antibakteriyel ve antifungal özelliğe sahip bu bileşiklerin aktiviteleri referans maddeler olan kloramfenikol ve grisoflavinin sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Test organizmaları olarak *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis* bakterileri veya *Aspergillus terreus* ve *Aspergillus flavus* mantarları kullanılmıştır. Sonuçlar, HL ligandının standartlara göre daha iyi veya benzer aktiviteye, metal komplekslerinin ise standartlara kıyasla daha fazla antibakteriyel aktivite ve orta seviyede antifungal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Sharaby Carmen 2006). Sülfonamitler yerine metal komplekslerinin kullanılması toksikolojik ve farmakolojik etkiyi artırmıştır (Rizzotto 2012).

Literatür çalışmaları, sülf-ilaçları ve türevlerinin genellikle antimikrobiyel aktiviteleri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Oysa ki, sülfonamitler oldukça etkili karbonik anhidraz (CA) enzim inhibitörü olarak bilinmektedir. Bu enzim, canlılarda bulunur ve karbonik asitin karbondioksite dönüşümünü katalizler. Karbonik anhidraz'ın en güçlü organik inhibitörleri aromatik ve hetero aromatik sülfonamitlerdir. Sülfonamitlerin CA inhibisyonu klinik olarak glukoma, küçük felçler, ödem ve dağ hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Maren 2000, Scozzafava and Mastrolorenzo and Spuran 2004, Parkkila and Parkkila and Kivela 2004).

Pirimer amin grubu içeren aromatik sülfonamitlerin, heterosiklik ve aromatik aldehitlerle tepkimesiyle elde edilen bir seri Schiff bazı ve metal kompleksinin karbonik anhidraz izoenzimlerine ( hCAI, hCAII ve bCAIV; h=insandan ve b=sığırdan elde edilen) karşı inhibisyon etkisi gösterdiği belirtilmiştir (Popescu and Simion and Scozzafava and Briganti and Supuran 1999). Aşağıda, karbonik anhidraz (CA) izoenzimleri ve sülfonamitler arasındaki etki mekanizması hakkında bilgi verilmektedir.

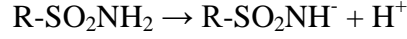
### 2.3 Karbonik Anhidraz (CA) Enzimi

Karbondioksit (CO<sub>2</sub>), aerobik metabolizmaya sahip canlı organizmalardaki son üründür. Canlı hücrelerde açığa çıkan CO<sub>2</sub>'in farklı hücre bölümlerine taşınması veya dışarıya atılması hücrenin yaşamını devam ettirebilmesi açısından son derece önem arz etmektedir. Bu olay, fizyolojik olarak çok basit ama yaşam için çok önemli olan CO<sub>2</sub> in bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) ve proton (H<sup>+</sup>) iyonlarına dönüşümü (CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O ↔ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> + H<sup>+</sup>) ile mümkündür. Bu dönüşümün normalde çok yavaş gerçekleşmesi ve dolayısı ile hücrenin yaşamını sürdürebilmesi için yetersiz olması sebebiyle, karbonik anhidraz (CA) izoenzimleri bu olayı katalizleyerek hızlandırmaktadır. Karbonik anhidraz enziminin yapısı şimdiye kadar beş farklı gen ailesi (α, β, γ, δ ve ζ karbonik anhidrazlar) ile açıklanabilir (Scozzafava and Mastrolorenzo and Supuran 2006, Temperini and Scozzafava and Supuran 2006, Truppo and Supuran and Sandomenico and Vullo and Innocenti and Fiore and Alterio and Simone and Monti 2012). Fakat burada bizim için önem arz eden ve insan vücudunda bulunan α-karbonik anhidraz üzerinde durulacaktır.

Omurgalıları da içeren yüksek organizmalarda, CA I, II, ve IV izoenzimleri asit-baz dengesinin sağlanmasında ve solunumda görevlidir (Maren 1967, Esbaugh and Tufts 2006). CA II izoenzimi osteoklastın farklılaşmasını sağlar ve kemik gelişiminde de rol oynar (Tarun and Bryant and Zhai and Solomon and Shusterman 2003). Doku ve organlardan elektrolitlerin salgılanmasında, koku ve tat almada CA izoenzimleri görevlidir. Bu sayede gastrointestinal sistem çok yüksek ya da çok düşük pH koşullarından korunmuş olur (Maren 1967, Supuran and Scozzafava and Casini 2003). CA V gibi bazı izoenzimler hücre içi sinyal iletim sürecinde görev alır (Pankreasın β hücrelerinden insülin salgılanması gibi). II ve V numaralı CA izoenzimleri glukoneogenez için bikarbonat iyonu sağlarlar. Ayrıca yağ asitlerinin de-novo biyosentezi ve primidin bazı sentezi sürecinde de rol oynarlar. Yapılan son çalışmalarda IX, XII, CARP VIII izoenzimlerinin tümörlerde fazlaca bulunduğu tespit edilmiştir (Leppilampi 2006).



Karbonik anhidrazın en güçlü organik inhibitörleri aromatik ve heteroaromatik sülfonamidlerdir. Sülfonamidler, R-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> kimyasal formülüne sahiptir. Burada R, genellikle aromatik veya heteroaromatik halka sistemleridir. CA II için Ki sabitleri 10<sup>-5</sup> ile 10<sup>-10</sup> arasında değişmektedir.



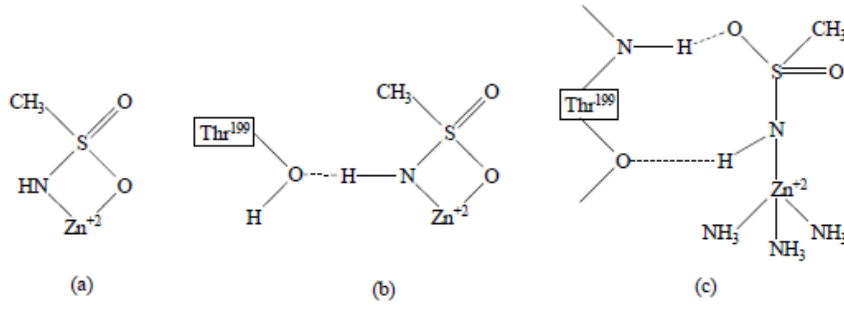
Sülfonamidlerin en çarpıcı özelliklerinden birisi kolaylıkla iyonik yapı kazanabilmeleridir. Bu özelliği, CA enzimi üzerine inhibisyon etkisi için son derece önemlidir. Sülfonamidler içerdikleri bu hidrofilik bölgeye ek olarak, aromatik ve heteroaromatik hidrofobik bölgelere de sahiptirler. Sülfonamidlerin enzimle etkileşmesi, öncelikle R-SO<sub>2</sub>NH<sup>-</sup> bileşiğindeki N atomunun CA enziminin aktif bölgesinde bulunan Zn<sup>+2</sup> iyonuna iyonik bağlanmasıyla olur. Daha sonra hidrofobik etkileşimlerle inhibitörün enzime bağlanmasıyla tamamlanır.

Sülfonamidlerin CA enzimine güçlü bir şekilde bağlanması bu iki etkinin toplamının bir sonucudur. Nitekim sübstitüe ya da alkil sülfonamidlerin enzime bağlanmasında yalnızca hidrofobik etkileşmeler olduğu için, aromatik ve heterosiklik yan grubu taşıyanlara göre daha zayıf inhibitör olma özelliği gösterirler (Özensoy 2002). Çizelge 2.1'de Karbonik Anhidraz izoenzimlerinin Sülfonamidlere İlgisi verilmektedir.

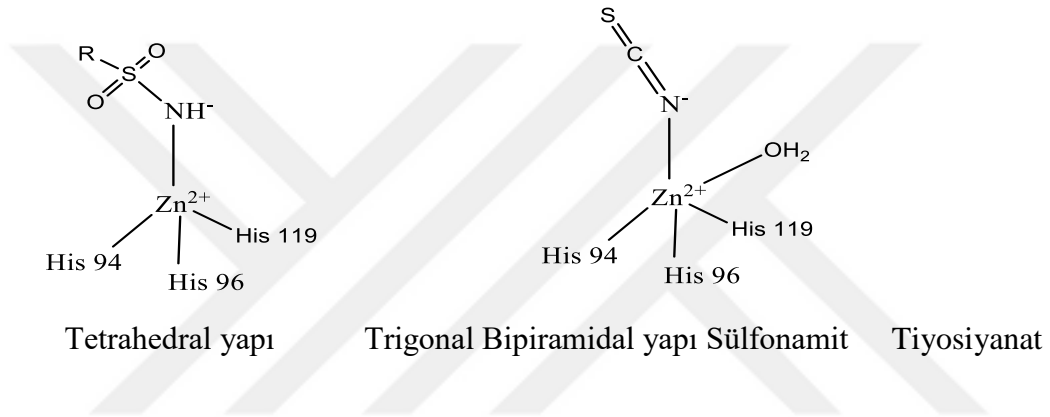
**Çizelge 2.1** Karbonik Anhidraz izoenzimlerinin Sülfonamitlere İlgisi

İzoenzim	Katalitik aktivite (Hidrataz)	Sülfonamitlere ilgi
CA I	Düşük	Orta
CA II	Yüksek	Çok Yüksek
CA III	Çok düşük	Çok Düşük
CA IV	Yüksek	Yüksek
CA V	Orta-yüksek	Yüksek
CA VI	Orta	Orta- Düşük
CA VII	Yüksek	Çok Yüksek
CA VIII	Akatalitik	-
CA IX	Yüksek	Yüksek
CARP X	Akatalitik	-
CARP XI	Akatalitik	-
CA XII	Aktif	Bilinmiyor
CA XIII	Yüksek	Bilinmiyor
CA IV	Düşük	Bilinmiyor

Sülfonamitlerin CA enzimine bağlanması konusundaki teorik bir çalışmada, ilk olarak  $Zn^{+2}$  tek başına azot ve oksijen atomları ile koordine olabildiği gösterilmektedir (Şekil 2.7 (a)). İkinci olarak, aktif bölgede bulunan tirozin (Thr-199) ile sülfonamit molekülündeki  $-NH$  grubu arasında oluşan hidrojen bağı yapıyı daha kararlı hale getirmektedir (Şekil 2.7(b)). Üçüncü olarak sülfonamitin oksijeni, Thr199 'un  $-NH$  grubu ile hidrojen bağı yaparak yapıyı en kararlı hale getirmektedir. (Şekil 2.7 (c)). Elde edilen sonuçlar, sülfonamit türevlerinin enzim ile farklı bir şekilde Van der Waals etkileşmelerinden dolayı  $K_i$  değerlerinde önemli fark oluşturduğunu göstermiştir.  $Zn^{2+}$  iyonuna koordine olmuş sülfonamit bileşiğinin N atomuyla, protonu ayrılmış  $Zn^{2+}$  iyonunun etrafında bulunan His94, His96, His119 rezidülerinin tetrahedral bir yapıda bağlanması sülfonamitler için çok önemlidir (Şekil 2.8). Anyonlar ise hem metal iyonun tetrahedral geometrisinde, hem de siyanat örneğinde görüldüğü gibi trigonal-bipiramidal yapıda bağlanabilirler (Şekil 2.8) (Özensoy 2002).



**Şekil 2.7** Sulfonamidlerin Karbonik Anhidraz Enzimine Bağlanması

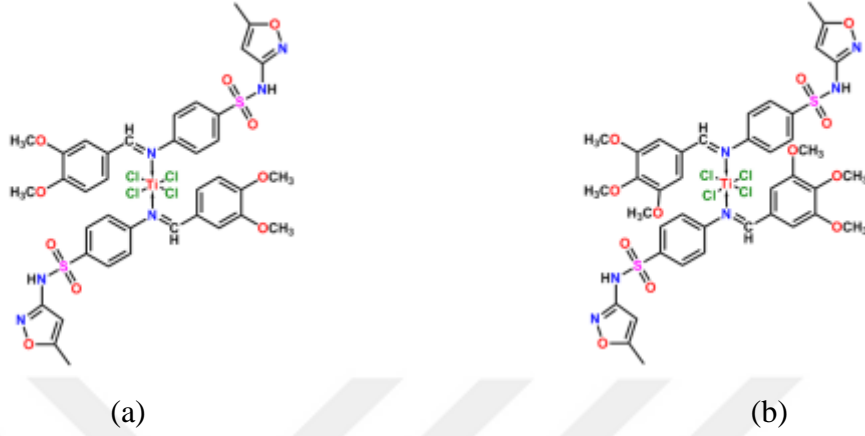


**Şekil 2.8** Karbonik Anhidraz Enziminin Sulfonamid ve Anyonlarla İnhibisyonu

Sulfonamidlerin, karbonik anhidraz inhibitörleri gibi davranmaları nedeniyle önemli antitümör aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Fatima A.I. AL-Khodir sulfametaksazol ilacı ile Ca(II), Zn(II) ve Au(II) kompleksleri elde ederek bunların İnsan kolon kanseri (HCT-116) ve insan hepatosellüler kanseri (HepG-2) hücrelerine karşı standart ilaç olan doksorubisini kullanarak antikanser etkilerini incelemişler, özellikle de Au kompleksinin standart ilaca göre daha etkin olduğunu belirlemişlerdir (Al-Khodir 2015).

Ali Gumaan, El-Shekeil ve arkadaşları 3,4-dimetoksibenzaldehit ve 3,4,5-trimetoksibenzaldehit kullanarak sulfametoksazol ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşan Schiff bazlarından iki adet Ti(IV) kompleksleri sentezlemiş, komplekslerin HELA ve PC3 hücreleri üzerinde antikanser etkilerini incelenmiştir. Bütün bileşikler

buzağı timüs deoksiribonükleik asidine karşı (CT-DNA) sınırlı sitotoksisite ve tam bölünme göstermiştir (El-Shekeil and Abubakr and Al-Aghbari and Nassar 2014).



**Şekil 2.9** (a) 3,4-dimetoksibenzaldehit ve (b) 3,4,5-trimetoksibenzaldehit kullanarak sülfametoksazol ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu oluşan Ti(IV) kompleksleri

## 2.4 Molekül Modelleme

Hesaplamalı kimya, protein-ligant bağlanmalarının tanımlanması için kullanılan çeşitli simülasyon ve sanal tarama araçları ve algoritmaları, uygun ligantların tahmin edilmesine yardımcı olacak bağlanma verilerinin analizi için istatistiksel yöntemler ve modeller ile yeni ligantların tasarlanmasını kolaylaştıracak moleküler modelleme araçları sunmaktadır. Özellikle son yıllarda bilgisayar teknolojilerindeki gelişmelere paralel şekilde hesaplama yöntemlerindeki ilerlemeler ve yüksek başarılı hesaplama ve simülasyon tekniklerindeki hızlı gelişmeler birçok fizyolojik ortamın yüksek doğrulukta simüle edilebilmesini mümkün kılmıştır.

Moleküler modellemenin birçok olası metotları ve uygulamaları mevcuttur. Yapı oluşturma, yapının görüntülenmesi, konformasyon oluşturulması, biyoaktif konformasyonların türevlendirilmesi, moleküler süperpozisyon ve çakıştırma, farmakoforik kalıpların türevlendirilmesi, reseptör haritalandırma, biyolojik aktivitelerin tahmini, moleküler etkileşimler; docking, moleküler özelliklerin hesaplanması, enerji

hesapları gibi alanlarda moleküler modellemeden faydalanılmaktadır. Moleküllerin farklı konformasyonları onların farklı özellikler göstermesine sebep olabilmektedir. Örneğin, bir biyomolekülün bir fonksiyonu için o molekülün belirli bir konformasyonda bulunması gerekmektedir. Bu da genellikle düşük enerjili konformasyonlarıdır. Büyük biyomoleküllerin düşük enerjili konformasyonlarını bulmak için konformasyonel analiz yapmak gerekmektedir.

Moleküler modellemenin amacı, bir molekülün kimyasal ve fiziksel özellikleri arasındaki temel ilişkiyi kurmak, kimyasal yapısını ve almış olduğu üç boyutlu (3D) yapıyı anlamaktır. Bu anlayış, bu özelliklerin moleküllerin kimyasal, katalitik veya biyolojik fonksiyonlarıyla ilişkilendirilmesi ve en önemlisi değişen fonksiyona ait moleküllerin rasyonel olarak tasarlanmasına olanak sağlamaktadır. Kimyasal yapı ve fonksiyon arasındaki bu bağlantı, moleküler biyoloji, protein yapıları, ilaç tasarımı, kimyasal kataliz ve polimer bilimi gibi birçok bilimsel çaba için hayati önem taşımaktadır (Cohen 1996). Deneysel bir sistemi veya sonuçlarını anlamak, planlanan bir deneyden türetilecek olan bilginin optimizasyonunu sağlamak veya bilimsel bir probleme teorik veya yapısal bilginin uygulanması amacıyla modelleme çalışmaları yürütülmektedir.

İlaç-reseptör etkileşimlerinde bileşiğin konformasyonu farmakolojik etkiyi belirler. Sentezlenecek bileşiklerin çeşitli çözücü ortamlarında konformasyonu kuantum mekaniksel yöntemlerle tespit edilebilmektedir. Ayrıca, bileşiklerin yapı analizlerini kolaylaştırmak ve desteklemek için teorik olarak titreşim frekansları ve kimyasal kayma değerleri hesaplanmaktadır.

## **2.5 Yapı Aktiflik İlişkisi (SAR)**

İlaç tasarım çalışmalarında çok kullanılan yapı-aktiflik ilişkisi (SAR), bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik aktiflikleri arasında ilişki kuran matematiksel bir modeldir. Son yıllarda, SAR çalışmalarında özellikle kuantum kimyasal parametrelerin kullanılması oldukça yaygındır. Kuantum kimyasal parametrelerin hesaplanmasında

önce konformasyon analizlerin yapılması ve en düşük enerjilerin konformerlerin tespiti gerekmektedir. Konformerlerin 3D yapılarının belirlenmesi, yapı-temelli ilaç tasarım çalışmalarında ilaç reseptör etkileşimlerinin incelenmesinde çok kullanılmaktadır.

Dünyada ilacın planlanmasıyla uğraşan ve ilaç etkisini inceleyen bilim dallarında 1960' lardan bu yana medikal kavramının ve buna bağlı olarak da yapı-etki ilişkilerinin hızla yaygınlaştığı görülmektedir. İlaçların temelini oluşturan kimyasal bileşiklerin, biyolojik ortam gizemleri içinde hangi bilince göre hareket halinde oldukları, yapılarının ne gibi değişimlere uğradığı, biyolojik ortamı oluşturan moleküler yapılarda hangi değişimlere neden olduğu ve bu değişimlerin kendi moleküler yapısı ilişkisinin hangi boyutlarda ve hangi faktörlere bağımlı olduğu günümüzde en çok tartışılan ve üzerinde durulan konulardan birisidir.

Ele alınan kimyasal yapı grubu ve bileşiğin biyolojik potansiyeli arasında bir ilişki kurularak gerektiğinde matematiksel ve istatistiksel yöntemleri kullanmak yapı-aktivite kavramının özünü oluşturmaktadır.

Bilim adamları doğanın fiziksel ve biyolojik özelliklerini incelemeye başladıklarından beri maddelerin yapıları ve ölçümleri arasındaki ilişkileri de araştırmışlardır. Ancak 1930' lara kadar bir bağıntı kurulamamıştır, çünkü o zamana kadar kimyasal işlemlerin hızı ve büyüklükleri, tepkimeye giren moleküllerin (şekil, boyut ve elektronik) özellikleri ve tepkimeye girme yatkınlıkları hakkındaki bilgi birikimi çok fazla değildi.

Biyolojik olarak aktif moleküller ilaç tasarımında temel alınan yapılardır. Bu tür moleküllerin yapısındaki çok küçük değişimler moleküllerin farklı biyolojik aktivite göstermesine sebep olabilmektedir. Biyolojik aktivitedeki değişimler ve moleküller arasındaki yapı-etki ilişkileri (SAR) alanının odak noktasını oluşturmaktadır.

Yeni ilaç etken madde keşfi için yapılan Ar-Ge çalışmalarından verimli sonuçlar elde edebilmek için öncelikle gerçekçi ve uygulanabilir hedeflere yönelmek gerekmektedir (Aki-Sener and Yalçın 2003). Gelişmiş ilaç sanayinin en önemli beklenti ve hedefi, yeni etken madde içeren orijinal ilaçlar üretebilmektir.

Yürütülen araştırmalar sonucunda yeni ilaç etken maddesi olmaya aday özgün bir kimyasal bileşik ortaya çıktığında, klinik çalışmaların başlatılmasına ancak söz konusu ilaç etken maddenin etkisi ve emniyeti hakkında yeterli bilgi sağlandığında izin verilebilmektedir (Temperini and Scozzafava and Supuran 2006). Rasyonel ilaç tasarımı yaklaşımı, ilaç hedefinin moleküler yapısını modelleyerek bu yapıya en uygun ilacı geliştirmeyi amaçlamaktadır. Rasyonel ilaç tasarımında, ilaç hedeflerinin kimyasal yapısının bilinmesi ya da bulunması şarttır. Roche firmasının ürettiği HIV proteaz inhibitörü olarak kullanılan Saquinavir ilacı 1996'da onay almış ve tamamen rasyonel ilaç tasarım tekniği ile 'tasarlanmış' başarılı örneklerden birisidir (Bains 1998).

Bu çalışmada yapılacak olan teorik hesaplamalarla, sentezlenen bileşiklerin yapılarının aktiviteyi nasıl etkilediği araştırılacak ve bundan sonraki sentezlerde daha etkin yapıya sahip bileşiklerin sentezlenmesi yoluna gidilecektir.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1 Materyaller

Deneyleerde kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir.

#### 3.2 Yapı Analizlerinde Kullanılan Cihazlar

Element analizleri TÜBİTAK Analiz Laboratuvarlarında LECO-CHSNO-9320 model element analiz cihazı ile elde edilmiştir. <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Agilent marka 600 MHz'lik frekansta, 14.1 Tesla alan gücüne sahip Premium Compact NMR cihazı ile alınmıştır. FTIR spektrumları FT-IR/Perkin-Elmer RX-1 Mattson-1000 Model FTIR spektrofotometresi ile 4000-400 cm<sup>-1</sup> aralığında, UV-GB spektrumları UNICAM-UV 2-100 model spektrofotometresi ile 800-200 cm<sup>-1</sup> aralığında alınmıştır. Komplekslerin manyetik duyarlılık ölçümlerinin alınmasında bölümümüzdeki Sherwood Scientific MKI model Gouy terazisi kullanılmıştır. Komplekslerin erime noktası SRS Optimelt modeli erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir. İletkenlik ölçümleri Siemens WPA CM 35 kondüktometri cihazı ile 20 °C de metanol ortamında 1x10<sup>-3</sup> M lık çözeltiler kullanılarak yapılmıştır. LC-MS spektrumları Waters 2695 Alliance Micromass ZQ marka LC/MS cihazı ile alınmıştır. Komplekslerin TGA analizleri Du Pont Instrument 10951 cihazı ile 10 °C/dak ısıtma hızı ve azot atmosferinde 300-400 °C sıcaklık aralığında Atom Enerji'de çekilmiştir.

#### 3.3 Enzim İnhibisyonu Çalışmaları

Enzim İnhibisyon çalışmaları Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi'nde Doç. Dr. Şevki Adem tarafından gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin, enzim aktivitesi üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla küvet ortamına farklı konsantrasyonlarda inhibitörler katılarak aktivite değerleri okunmuştur. Öncelikli olarak bileşikler 1 mg/ml olacak



şekilde DMSO'da çözüldü. DMSO %3 oranının üstünde olursa aktiviteye neden olduğu için çalışmalarda küvet içi miktarının bu oranı aşmamasına dikkat edilmiştir. Ayrıca bileşiklerin sulu ortamda çözünme problemi nedeniyle düşük konsantrasyonlarda çalışılmıştır. İnhibisyon etkileri, mümkün olan en yüksek konsantrasyonlarda ön denemelerle belirlenmiştir. Karbonik anhidraz izoform I ve II'nin aktiviteleri, bir mikropilaya okuyucusu kullanılarak 30°C'de 5 dakika boyunca 408 nm'de spektrofotometri ile analiz edilmiştir (Verpoorte and Mehta and Edsall 1967). Enzimlerin aktiviteleri, 10 µL bir CA çözeltisi, 40 µL bir p-nitrofenil asetat (3 mM), 50 µL 0.1 M Tris-SO<sub>4</sub>, pH 8.0 ve 100 µL saf çözeltisi içeren bir reaksiyon karışımında ölçülerek IC<sub>50</sub> değerlerin belirlenmesi için % aktivite-[I] inhibitör konsantrasyonu grafiği çizmek amacıyla, 5 farklı inhibitör konsantrasyonunda aktivite ölçümleri yapılmıştır. Her bir ölçüm 3 kez tekrarlandı. Üç değerlerin ortalaması alınarak hesaplama yapılmış ve Acetazolamid, CA'lar için pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

### 3.4 Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi

Bakteri kültürleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden temin edilmiş incelemesi de yine aynı yerde Prof. Dr. Ayşe Kalkancı tarafından yapılmıştır. Bileşiklerin antibakteriyel etkilerinin incelenmesinde, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Stenotrophomonas maltophilia* bakterileri kullanıldı. Mikroorganizmaların sülfonamidlere duyarlılığın saptanmasında, yaygın olarak kullanılan MİK (minimal inhibitör konsantrasyonunu) yöntemi uygulandı. Bu amaçla, bakteriler için Nutrient Broth besiyeri ortamı ve 5x10<sup>3</sup> hücre/mL'lik bir inokulum kullanılarak 35°C'de aerobik olarak inkübe edildi. MİK değerleri, en düşük konsantrasyon, bakterilerin büyümesini önlediği için inkübasyondan 24 saat sonra belirlendi. İlaç konsantrasyonları 256 ve 0,5 µg/ml arasındaydı. Tüm analizler iki kez tekrarlandı (Bauer and Kirby and Sherris and Turck 1966). Tüplerdeki üreme gözle değerlendirilmiştir.

### 3.5 Teorik Hesaplamalar

Bileşiklerin kuantum kimyasal hesaplamaları Gaussian 09 paket programı kullanılarak yapılmıştır (Frisch ve ark., 2009). Geometri optimizasyonu, Sınır değer orbital (HOMO, LUMO) enerjileri ve Çizgisel olmayan optik özellikler (NLO); DFT/B3LYP metodu, 6-311++G(d,p) ve LanL2DZ temel setleri kullanılarak hesaplanmıştır (Hariharan and Pople 1974). 6-311++G(d,p) temel seti ligandlar için LanL2DZ temel seti ise kompleksler için kullanılmıştır. The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kayma değerleri hesaplamalarında DFT/B3LYP/6-311++G(d,p)/GIAO metodu kullanılmıştır.

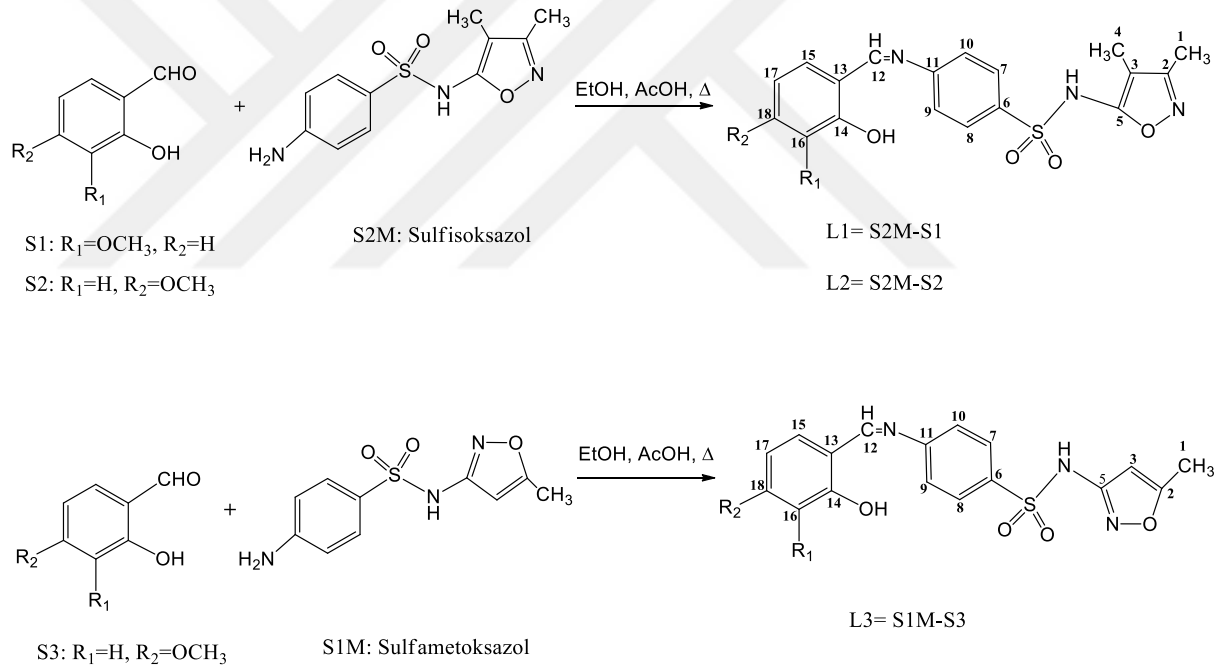


## 4. DENEYSEL BÖLÜM

Bu bölüm, enfeksiyon hastalıklarında kullanılan ticari antibiyotiklerle modifiye edilen aromatik Sülfam Schiff bazları ligandları ve bu ligandların Cu(II) ve Pd(II) komplekslerinin sentezi olmak üzere iki başlık altında incelenecektir.

### 4.1 Ligandların Sentezi

Ligand olarak Sülfisoksazol ve Sülfametoksazol ile salisil aldehit türevlerinin kondenzasyonu sonucu, yeni Sülfam Schiff bazları sentezlenmiştir.



Şekil 4.1 Ligantların Sentezi

#### **4.1.1 2-Hidroksi 3-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol Schiff bazı (L1)**

20 mL etil alkolde çözülmüş 0,263 g ( $9,8 \times 10^{-4}$  mol) Sülfisoksazol üzerine 5 mL etil alkolde çözülmüş 0,15 g ( $9,8 \times 10^{-4}$  mol) 2-Hidroksi 3-metoksi benzaldehit çözeltisi ilave edilir. 30 dakika karıştırılarak ısıtılır. Kısa bir süre sonra sarı-turuncu renkli kristaller çökmeye başlar ve çökmenin tamamlanması için 1 gün boyunca 60°C'de 400 devirde geri soğutucuda refluks yapılır ve derin dondurucuda 1 gün bekletilir. Etil alkolden kristallendirildikten sonra oluşan iğne şeklindeki turuncu renkli kristaller süzülür, eter ile yıkanır, süzüntü 60 °C'deki etüvde kurumaya bırakılarak desikatöre konulur. E.n: 218–220 °C. Verim : % 70-72 arasındadır.

#### **4.1.2 2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol Schiff bazı (L2)**

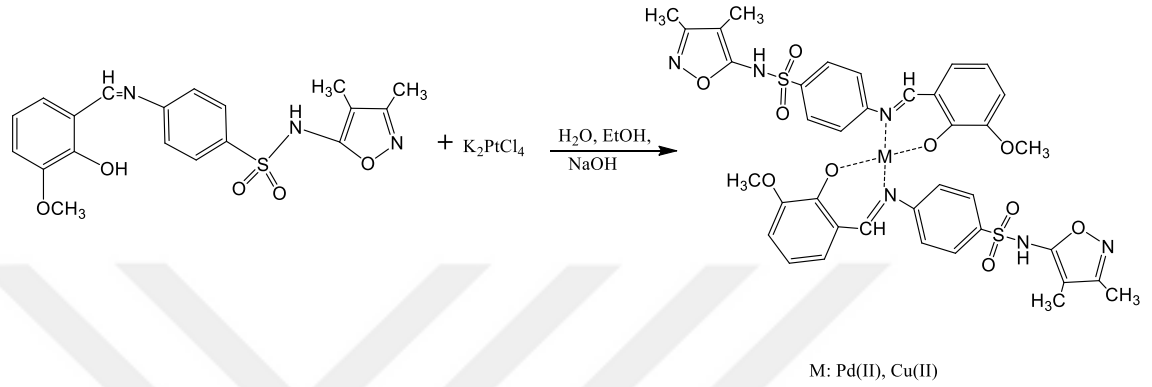
20 mL etil alkolde çözülmüş 0,263 g ( $9,8 \times 10^{-4}$  mol) Sülfisoksazol üzerine 5 mL etil alkolde çözülmüş 0,15 g ( $9,8 \times 10^{-4}$  mol) 2-Hidroksi 4-metoksi benzaldehit çözeltisi ilave edilir. 30 dakika karıştırılarak ısıtılır. Kısa bir süre sonra açık sarı kristaller çökmeye başlar ve çökmenin tamamlanması için 1 gün boyunca 60°C'de 400 devirde geri soğutucuda refluks yapılır ve derin dondurucuda 1 gün bekletilir. Etil alkolden kristallendirildikten sonra oluşan iğne şeklindeki açık sarı renkli kristaller süzülür, eter ile yıkanır, süzüntü 60 °C'deki etüvde kurumaya bırakılarak desikatöre konulur. E.n: 206–208 °C. Verim : % 70-72 arasındadır.

#### **4.1.3 2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfametoksazol Schiff bazı (L3)**

20 mL etil alkolde çözülmüş 0,25 g ( $9,8 \times 10^{-4}$  mol) Sülfametoksazol üzerine 5 mL etil alkolde çözülmüş 0,15 g ( $9,8 \times 10^{-4}$  mol) 2-Hidroksi 4-metoksi benzaldehit çözeltisi ilave edilir. 30 dakika karıştırılarak ısıtılır. Kısa bir süre sonra açık sarı kristaller çökmeye başlar ve çökmenin tamamlanması için 1 gün boyunca 60°C'de 400 devirde geri soğutucuda refluks yapılır ve derin dondurucuda 1 gün bekletilir. Etil alkolden kristallendirildikten sonra oluşan iğne şeklindeki açık sarı renkli kristaller süzülür, eter

ile yıkanır, süzüntü 60 °C'deki etüvde kurumaya bırakılarak desikatöre konulur. E.n: 217–219 °C Verim : % 70-72 arasındadır.

## 4.2 Komplekslerin Sentezi



Şekil 4.2 Pd(L1)<sub>2</sub> ve Cu(L1)<sub>2</sub> komplekslerinin sentezi

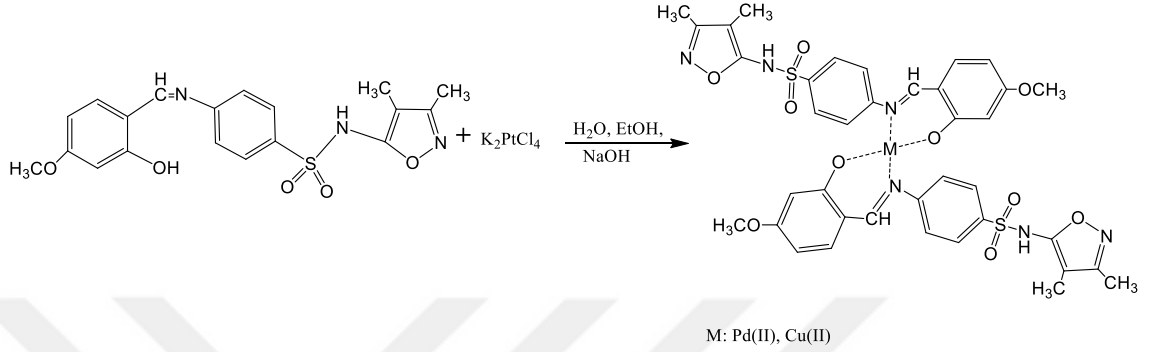
### 4.2.1 Bis (2-Hidroksi 3-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol) Paladyum(II)

0,15 g ( $3,7 \times 10^{-4}$  mol) 3MeOS2M alınarak 30 mL etanolde çözünür. Üzerine 2 mL etanolde çözünmüş 0,015 gr ( $3,7 \times 10^{-4}$  mol) NaOH ilave edilir. 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 2 mL saf suda çözünmüş 0,055 g ( $1,9 \times 10^{-4}$  mol) Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> eklenir. Bir gün boyunca geri soğutucu düzeneği altında karışmaya bırakılır. Oluşan koyu turuncu renkli çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, etanolde yıkanarak vakum desikatöründe 150 °C de kurutulur. E.n: 268-270 °C Verim : % 83-85 arasındadır.

### 4.2.2 Bis (2-Hidroksi 3-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol) Bakır(II)

0,15 g ( $3,7 \times 10^{-4}$  mol) 3MeOS2M alınarak 25 mL etanolde çözünür. Üzerine 2 mL etanolde çözünmüş 0,015 gr ( $3,7 \times 10^{-4}$  mol) NaOH ilave edilir. 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 2 mL saf suda çözünmüş 0,032 g ( $1,9 \times 10^{-4}$  mol)

CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O eklenir. Bir gün boyunca geri soğutucu düzeneği altında karışmaya bırakılır. Oluşan koyu kahverengi çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, etanolde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. E.n: 270-272 °C Verim : % 70-72 arasındadır.



**Şekil 4.3** Pd(L<sub>2</sub>)<sub>2</sub> ve Cu(L<sub>2</sub>)<sub>2</sub> komplekslerinin sentezi

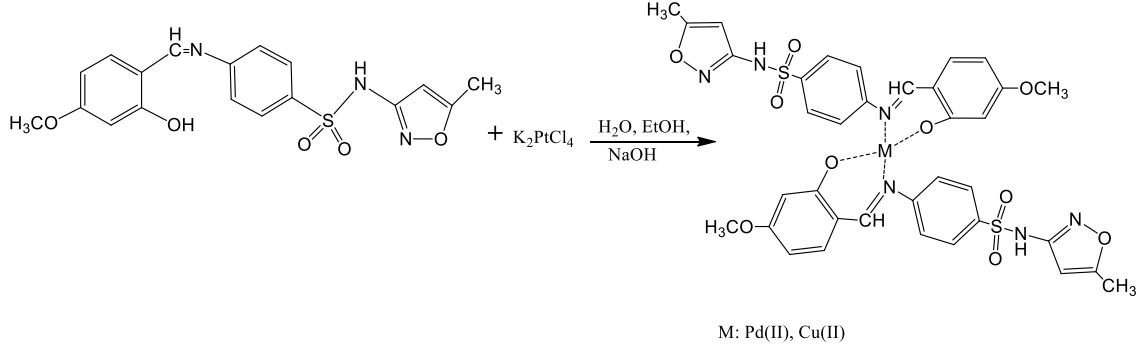
#### 4.2.3 Bis (2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol) Paladyum(II)

0,15 g (3,7x10<sup>-4</sup> mol) 4MeOS2M alınarak 25 mL etanolde çözünür. Üzerine 2 mL etanolde çözülmüş 0,015 gr (3,7x10<sup>-4</sup> mol) NaOH ilave edilir. 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 2 mL saf suda çözülmüş 0,055 g (1,9x10<sup>-4</sup> mol) Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> eklenir. Bir gün boyunca geri soğutucu düzeneği altında karışmaya bırakılır. Oluşan sarı - turuncu renkli çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, etanolde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. E.n: 266-268 °C Verim : % 83-85 arasındadır.

#### 4.2.4 Bis (2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol) Bakır(II)

0,15 g (3,7x10<sup>-4</sup> mol) 4MeOS2M alınarak 25 mL etanolde çözünür. Üzerine 2 mL etanolde çözülmüş 0,015 gr (3,7x10<sup>-4</sup> mol) NaOH ilave edilir. 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 2 mL saf suda çözülmüş 0,032 g (1,9x10<sup>-4</sup> mol) CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O eklenir. Bir gün boyunca geri soğutucu düzeneği altında karışmaya bırakılır. Oluşan küllü kahverengi çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir.

Çökelek süzülür, etanolde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. E.n: 213-216 °C  
Verim : % 70-72 arasındadır.



**Şekil 4.4** Pd(L3)<sub>2</sub> ve Cu(L3)<sub>2</sub> komplekslerinin sentezi

#### 4.2.5 Bis (2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfametoksazol) Paladyum(II)

0,15 g ( $3,7 \times 10^{-4}$  mol) 4MeOS1M alınarak 25 mL etanolde çözünür. Üzerine 2 mL etanolde çözülmüş 0,015 gr ( $3,7 \times 10^{-4}$  mol) NaOH ilave edilir. 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 2 mL saf suda çözülmüş 0,055 g ( $1,9 \times 10^{-4}$  mol) Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> eklenir. Bir gün boyunca geri soğutucu düzeneği altında karışmaya bırakılır. Oluşan sarı - turuncu renkli çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, etanolde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. E.n: 263-265 °C. Verim : % 83-85 arasındadır.

#### 4.2.6 Bis (2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfametoksazol) Bakır(II)

0,15 g ( $3,7 \times 10^{-4}$  mol) 4MeOS1M alınarak 25 mL etanolde çözünür. Üzerine 2 mL etanolde çözülmüş 0,015 gr ( $3,7 \times 10^{-4}$  mol) NaOH ilave edilir. 10 dakika karıştırıldıktan sonra üzerine 2 mL saf suda çözülmüş 0,032 g ( $1,9 \times 10^{-4}$  mol) CuCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O eklenir. Bir gün boyunca geri soğutucu düzeneği altında karışmaya bırakılır. Oluşan açık küllü kahverengi çökelek derin dondurucuda bir gece bekletilir. Çökelek süzülür, etanolde yıkanarak vakum desikatöründe kurutulur. E.n: 280-282 °C  
Verim : % 83-85 arasındadır.

**Çizelge 4.1** Ligantların ve komplekslerin element analizi sonuçları

<b>Bileşikler</b>	<b>Kapalı Formül</b>	<b>Molekül Ağırlığı (g)</b>	<b>%C</b>	<b>%H</b>	<b>%N</b>	<b>%S</b>
L1	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	401.44	56.55 (56.85)	4.70 (4.77)	10.25 (10.47)	7.80 (7.99)
L2	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	401.44	56.55 (56.85)	4.70 (4.77)	10.25 (10.47)	7.80 (7.90)
L3	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	387.09	55.55 (55.80)	4.20 (4.42)	10.25 (10.85)	8.10 (8.28)
Pd(L1) <sub>2</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub> Pd	907.28	50.45 (50.31)	4.05 (4.00)	9.22 (9.26)	7.00 (7.07)
Cu(L1) <sub>2</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub> Cu	864.40	52.86 (52.80)	4.25 (4.20)	7.34 (7.42)	9.85 (9.72)
Pd(L2) <sub>2</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub> Pd	907.28	50.10 (50.31)	4.20 (4.00)	9.25(9.26)	7.04 (7.07)
Cu(L2) <sub>2</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub> Cu	864.40	52.16 (52.80)	4.45 (4.20)	9.64 (9.72)	7.85 (7.42)
Pd(L3) <sub>2</sub>	C <sub>36</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub> Pd	879.22	46.10 (46.32)	4.80 (4.13)	6.95 (6.75)	7.24 (7.73)
Cu(L3) <sub>2</sub>	C <sub>36</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub> Cu	836.35	51.16 (51.70)	3.45 (3.86)	10.05 (10.14)	7.85 (7.67)

\*Teorik değerler parantez içinde belirtilmiştir.



## 5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

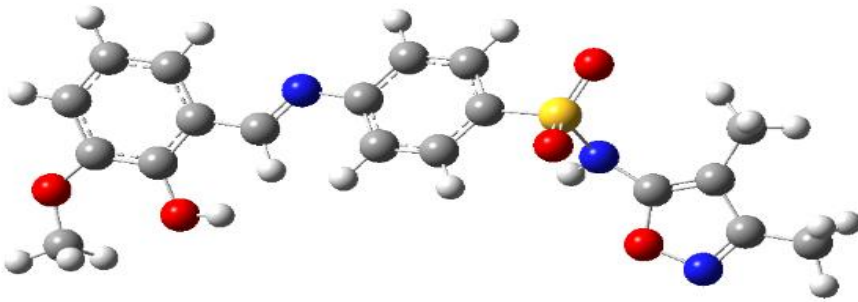
Bu bölüm ligantların ve komplekslerin yapılarının aydınlatılması, enzim inhibisyon çalışmaları, biyolojik aktivitelerinin incelenmesi ve teorik hesaplamalar olmak üzere dört başlık altında incelenecektir. Ligantların yapılarının aydınlatılmasında kullanılan  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , FT-IR spektrumları ile elde edilen veriler ile komplekslerin yapı analizinde kullanılan LC-MS, FT-IR spektrumları ve manyetik duyarlık sonuçları verilecektir.

### 5.1 Ligantların Yapılarının Aydınlatılması

Bu çalışmada sülfisoksazol ve sülfametoksazol ticari ilaçları ile salisilaldehit türevlerinin kondenzasyonu ile üç farklı aromatik Schiff bazı türevi bileşikleri sentezlenmiş yapıları aydınlatılmıştır. Başlangıç ürünü olan sülfisoksazol ve sülfametoksazol ticari ilaçları satın alınmıştır.

#### 5.1.1 2-Hidroksi 3-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol Schiff bazı (L1)

Salisil aldehit türevi olan 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit ve Sülfisoksazol bileşiğinin kondenzasyon tepkimesi sonucu oluşan 2-Hidroksi 3-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol (L1) bileşiğinin geometri optimizasyonu sonucu elde edilmiş minimum enerjili yapısı Şekil 5.1 de verilmektedir.



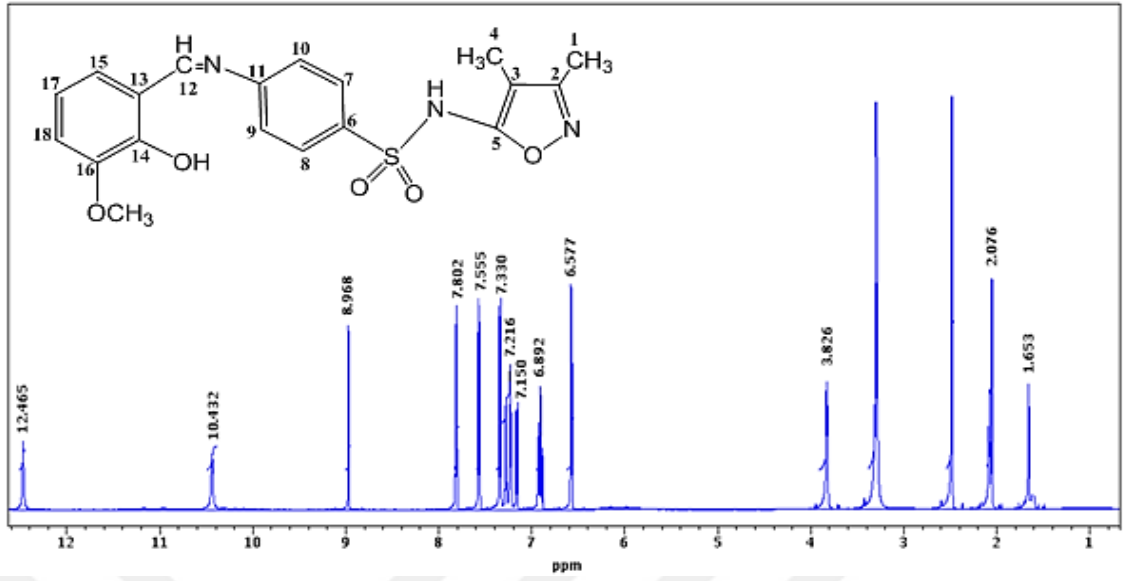
Şekil 5.1 L1 bileşiğinin molekül yapısı

## a) NMR Yorumu

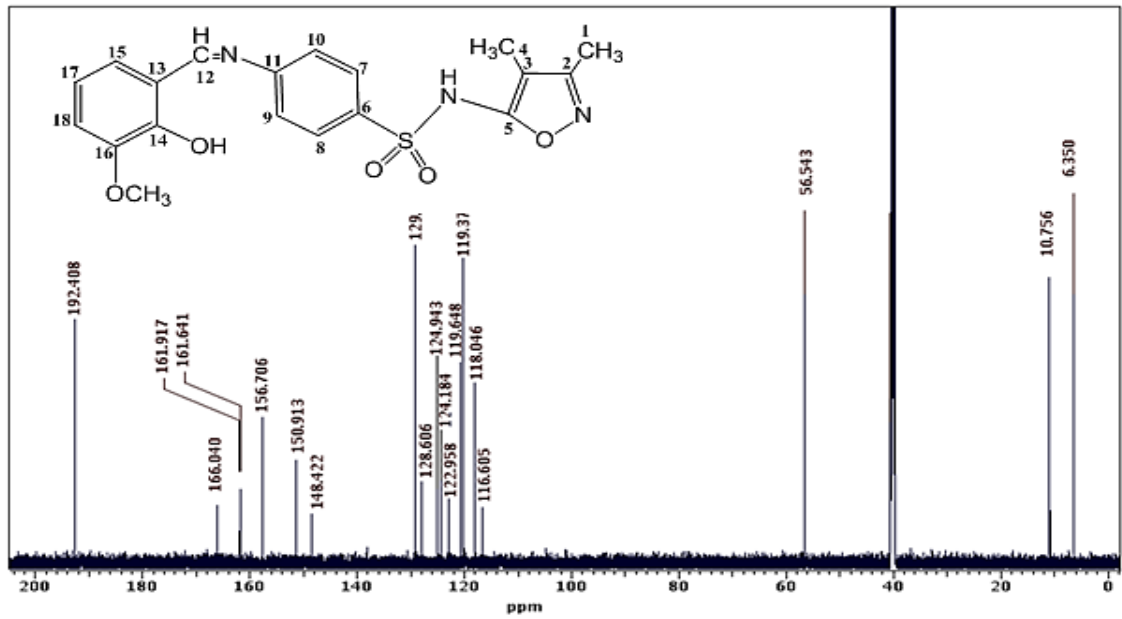
Sentezlenen Schiff bazı ligandının DMSO-d<sub>6</sub> içindeki <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Şekil 5.2-5.3 de ve bu spektrumlara ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.1 de verilmektedir. Tüm ligandların teorik NMR hesaplamaları, DMSO-d<sub>6</sub> fazında B3LYP/6-311G ++ (d,p) teorisi ile gerçekleştirilmiştir. Hesaplanan <sup>13</sup>C'nin kimyasal kayma değerleri, Blanco ve arkadaşları tarafından önerilen doğrusal bir ilişki kullanılarak elde edilen bir eşitlik yardımıyla işaretlenmiştir (Temperini and Scozzafava and Supuran 2006). <sup>1</sup>H için kimyasal kayma değerlerini elde etmek için ise Silva ve ark. tarafından geliştirilen eşitlik kullanılmıştır (Esbaugh and Tufts 2006). Çizelge 5.1'e bakıldığında hesaplanan kimyasal kayma değerlerinin deneysel değerlerle iyi uyum içinde olduğu görülmektedir.

**L1**'in DMSO-d<sub>6</sub> <sup>1</sup>H NMR spektrumunda; **H1, H4, H12 ve OCH<sub>3</sub>** protonları sırasıyla 2.07 ppm, 1.65 ppm, 8.97 ppm ve 3.83 ppm olarak işaretlenmiştir. Bu protonların kimyasal kayma değerleri sırasıyla 2.20 ppm, 1.67 ppm, 8.99 ppm ve 3.87 ppm olarak hesaplanmıştır. 12.05 ppm de (12.00 ppm'de hesaplanan) fenolik **H-O-** grubunun ve 11.01 ppm de (11.28 ppm'de hesaplanan) **N-H** grubunun kimyasal kaymaları gözlemlenmiştir. 6.57-7.80 ppm bölgesi aralığındaki pikler ise aromatik **Ar-H** protonlarına aittir.

**L1**'in <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında; **C1, C4, C12 ve OCH<sub>3</sub>** karbon sinyalleri sırasıyla 10.76 ppm, 6.35 ppm, 192.40 ppm ve 56.54 ppm'de (10.99 ppm, 6.09 ppm, 190.66 ppm ve 53.71 ppm hesaplanan) olarak işaretlenmiştir. 116.61-161.91 ppm bölgesi aralığında görülen pikler ise aromatik **Ar-C** karbonlarına aittir.



Şekil 5.2 L1 ligandının  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 5.3 L1 ligandının  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

**Çizelge 5.1** Ligantların denel ve teorik  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kayma değerleri  $\delta(\text{ppm})$

İşaretleme	L1		L2		L3	
	$\delta(\text{denel})$	$\delta(\text{hesaplanan})$	$\delta(\text{denel})$	$\delta(\text{hesaplanan})$	$\delta(\text{denel})$	$\delta(\text{hesaplanan})$
C1	10.76(CH3)	10.99	10.75	10.73	12.46	12.65
C2	166.04	164.20	166.41	165.90	170.82	172.52
C3	128.61	126.07	124.95	125.49	134.87	134.64
C4	6.35CH3)	6.09	6.34	6.70	-	-
C5	161.64	158.36	163.58	164.34	164.77	164.13
C6	156.70	156.28	156.71	156.85	163.57	163.17
C7	124.18	126.97	128.61	128.04	136.91	136.25
C8	129.13	129.73	129.13	129.38	157.96	157.24
C9	116.61	117.62	101.28	101.97	95.87	95.57
C10	124.94	124.36	122.52	122.05	124.61	124.23
C11	161.91	159.50	161.63	160.02	165.19	164.96
C12	192.40(CN=N)	190.66	191.58	191.60	191.66	191.88
C13	122.96	121.08	116.64	116.50	116.61	116.87
C14	150.91	149.08	134.87	134.18	163.51	163.00
C15	119.37	119.00	107.89	107.90	113.40	113.64
C16	148.42	146.96	104.75	104.93	101.27	101.47
C17	119.64	119.63	107.75	107.48	107.89	108.22
C18	118.04	118.70	132.69	132.72	158.39	158.05
C19	56.54(OCH3)	53.71	56.10	54.85	56.09	53.70
H1	2.07	2.20	2.07	2.11	2.28	2.30
H4	1.65	1.67	1.65	1.66	-	-
H3	-	-	-	-	6.14	6.18
OCH3	3.83	3.87	3.81	3.89	3.79	3.82
H7	7.15	7.23	7.33	7.23	7.89	7.90
H8	7.23	7.23	7.79	7.76	7.87	7.88
H9	7.43	7.40	7.52	7.40	7.52	7.49

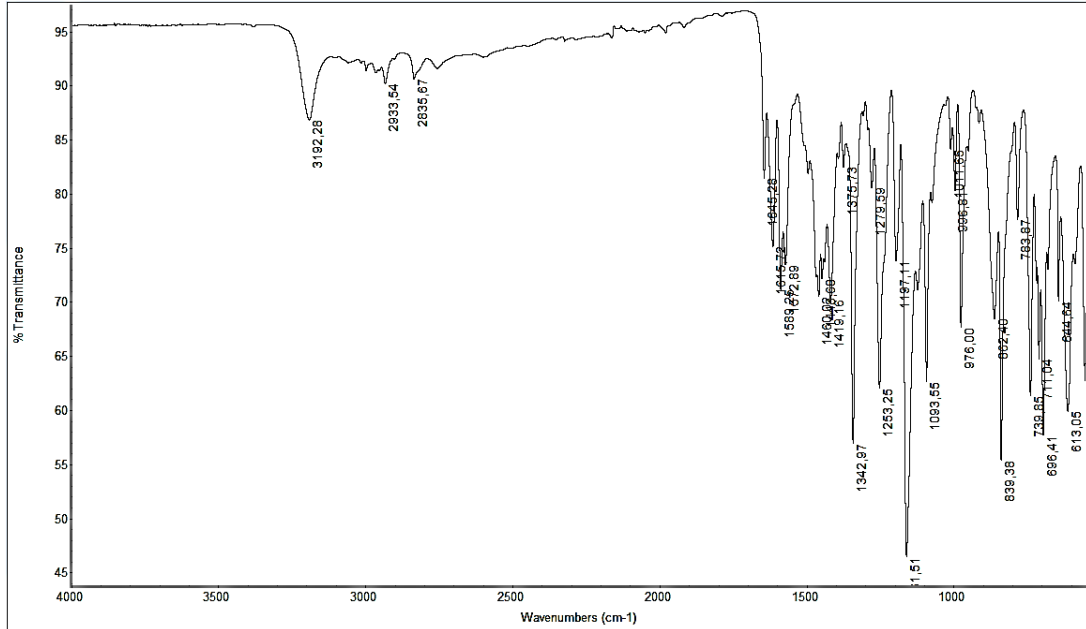
Çizelge 5.1 Ligantların denel ve teorik  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR kimyasal kayma değerleri  $\delta(\text{ppm})$  (Devam)

İşaretleme	<i>L1</i>		<i>L2</i>		<i>L3</i>	
	$\delta(\text{denel})$	$\delta(\text{hesaplanan})$	$\delta(\text{denel})$	$\delta(\text{hesaplanan})$	$\delta(\text{denel})$	$\delta(\text{hesaplanan})$
H10	7.55	7.60	6.58	6.68	6.57	6.59
H12	8.97	8.99	8.90	8.64	8.86	8.90
H15	6.89	6.89	7.56	7.57	7.50	7.47
H16	-	-	6.46	6.48	6.49	6.43
H17	6.57	6.57	6.50	6.50	6.55	6.55
H18	7.80	8.03	-	-	-	-
NH	11.1	11.28	10.98	10.81	11.41	11.53
OH	12.5	12.00	13.64	13,68	13.05	13.26

$\sigma$  Transform into using equations given in Ref. [47,48];  $\delta^{13}\text{C} = 175.7 - 0.963 \sigma^{13}\text{C}$  and  $\delta^1\text{H} = 31.0 - 0.970 \sigma^1\text{H}$

## b) IR Yorumu

**L1** ligandına ait IR spektrumu Şekil 5.4 de bu spektruma ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. Yapılan işaretlemelerde tespit edilen titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; **L1** ligandının FT-IR spektrumunda  $3192\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen kuvvetli bant sekonder amin  $\nu(\text{NH})$  gerilme,  $1615\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu(\text{C}=\text{N})$  gerilme,  $2933, 2835\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu(\text{C}-\text{H})$  aromatik gerilme,  $1342\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu_{as}(\text{SO}_2)$  asimetric gerilme,  $1161\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu_s(\text{SO}_2)$  simetric gerilme  $1253\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu(\text{CO})$  gerilme titreşimlerine ait pikler gözlenmiştir.



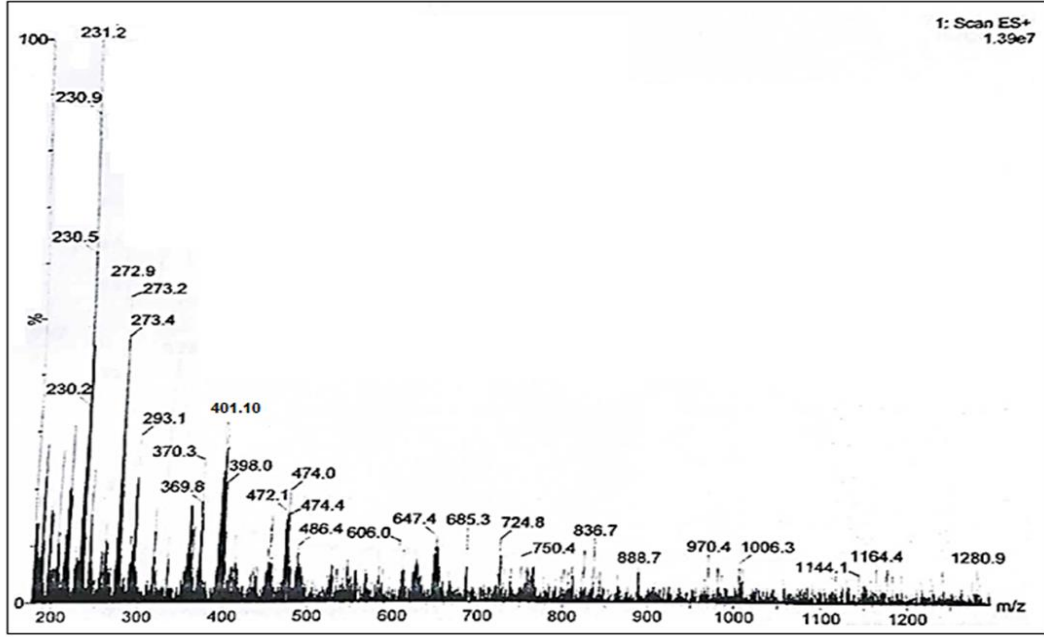
Şekil 5.4 **L1** ligandının IR spektrumu

Çizelge 5.2 Bileşiklerin başlıca IR titreşim dalga sayıları ( $\text{cm}^{-1}$ )

Bileşikler	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{CH})_{ar}$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu_{as}(\text{SO}_2)$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu_s(\text{SO}_2)$	$\nu(\text{S-N})$	$\nu(\text{C-S})$
<b>L1</b>	3192	2933 2835	1615	1342	1253	1161	976	839
<b>L2</b>	3100	2985 2599	1614	1339	1255	1151	968	829
<b>L3</b>	3100	2975 2838	1612	1341	1247	1162	936	835

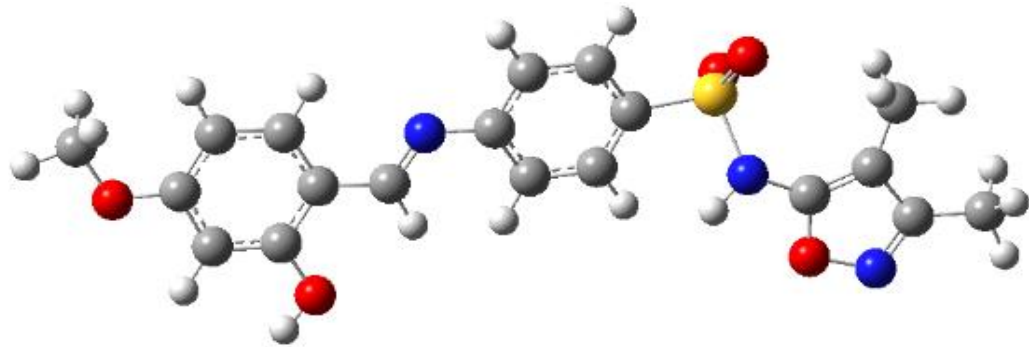
### c) LC-MS Yorumu

L1'in kütle spektrumu Şekil 5.5 de verilmektedir ve teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı  $401,44 \text{ gmol}^{-1}$  dür. Moleküler iyon piki  $[M]^+ = 401.10$  olarak spektrumda görülmektedir.



Şekil 5.5 L1'nin LC-MS spektrumu

### 5.1.2 2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol Schiff bazı (L2)



Şekil 5.6 L2 bileşiğinin molekül yapısı

Salisil aldehit türevi olan 2-hidroksi-4-metoksibenzaldehit ve Sülfisoksazol bileşiğinin kondenzasyon tepkimesi sonucu oluşan (2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfisoksazol Schiff bazı (**L2**) bileşiğinin geometri optimizasyon yapılmış yapısı Şekil 5.6 da verilmektedir.

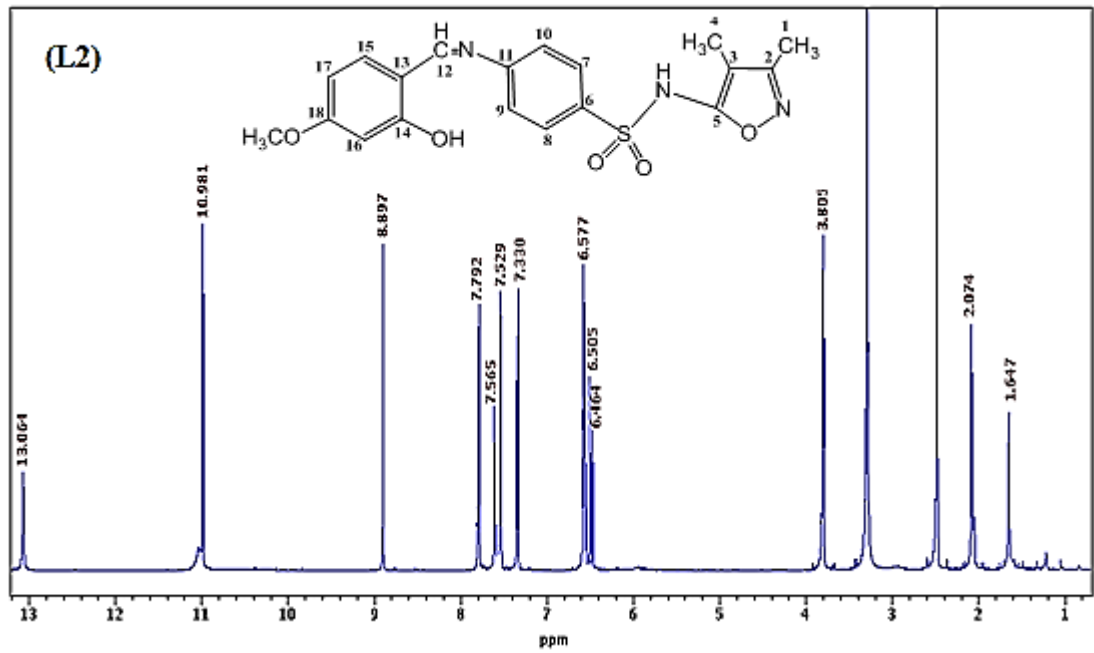
#### a) NMR Yorumu

Sentezlenen Schiff bazı ligandının DMSO-d<sub>6</sub> içindeki <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Şekil 5.7 ve 5.8 de ve bu spektrumlara ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.1 de verilmektedir.

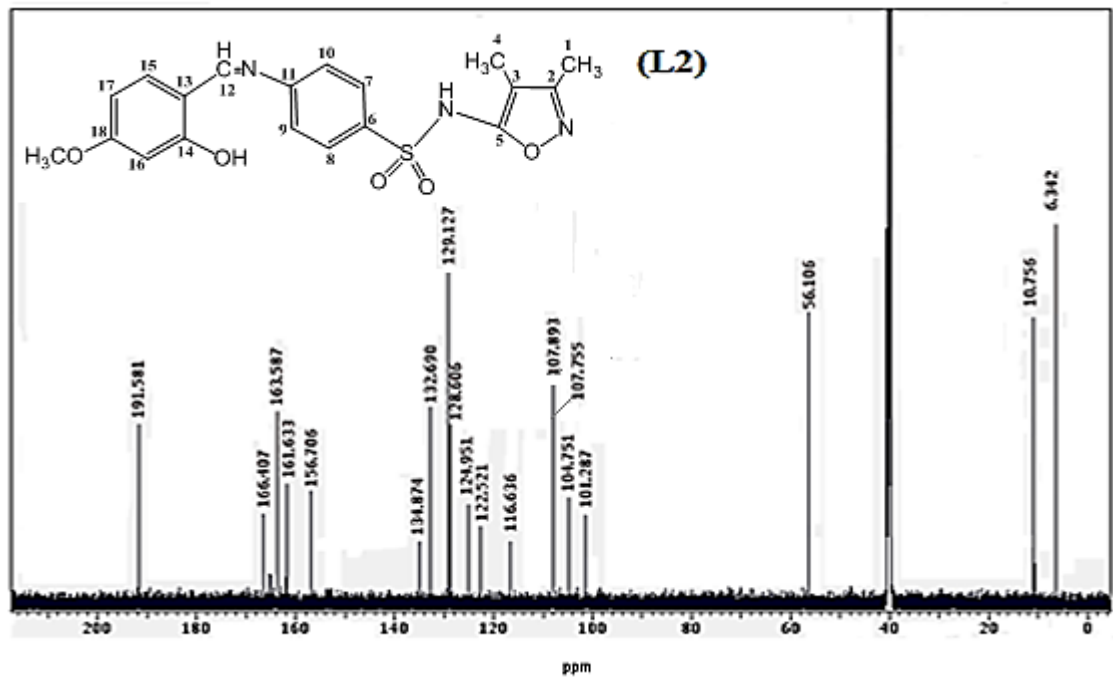
**L2**'in DMSO-d<sub>6</sub> <sup>1</sup>H NMR spektrumunda; H1, H4, H12 ve OCH3 protonları sırasıyla 2.07 ppm, 1.65 ppm, 8.90 ppm ve 3.81 ppm olarak işaretlenmiştir. Bu protonların kimyasal kayma değerleri sırasıyla 2.11 ppm, 1.66 ppm, 8.64 ppm ve 3.89 ppm olarak hesaplanmıştır. 13.64 ppm de (13.68 ppm'de hesaplanan) fenolik H-O- grubunun ve 10.98 ppm de (10.81 ppm'de hesaplanan) N-H grubunun kimyasal kaymaları gözlemlenmiştir. 6.50-7.79 ppm bölgesi aralığındaki pikler ise aromatik Ar-H protonlarına aittir.

**L2**'in <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında; C1, C4, C12 ve OCH3 karbon sinyalleri sırasıyla 10.75 ppm, 6.34 ppm, 191.58 ppm ve 56.10 ppm'de (10.73 ppm, 6.70 ppm, 191.60 ppm ve 54.85 ppm hesaplanan) olarak işaretlenmiştir. 104.75-161.63 ppm bölgesi aralığında görülen pikler ise aromatik Ar-C karbonlarına aittir.





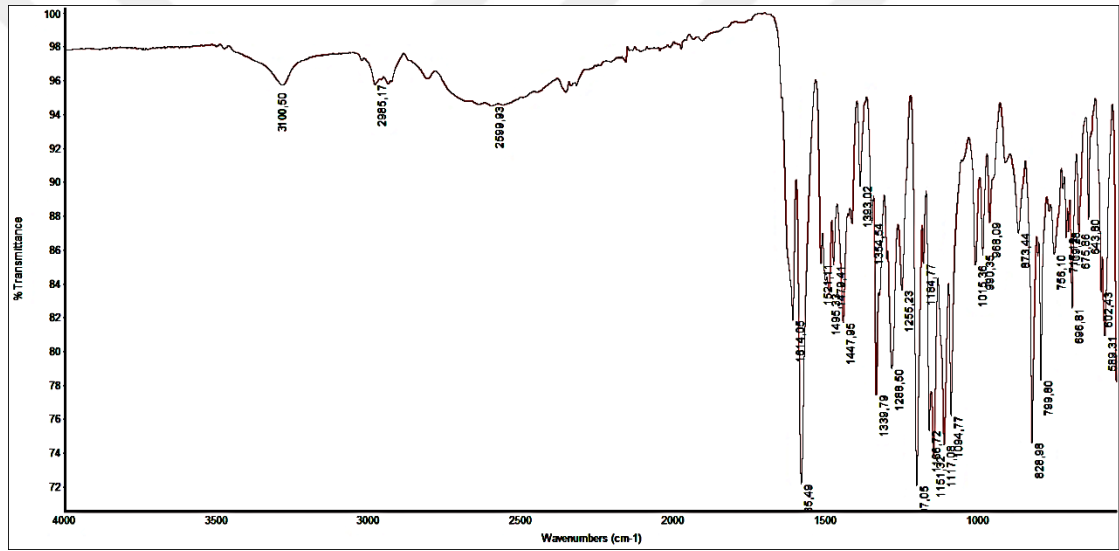
Şekil 5.7 L2 ligandının  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 5.8 L2 ligandının  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

## b) IR Yorumu

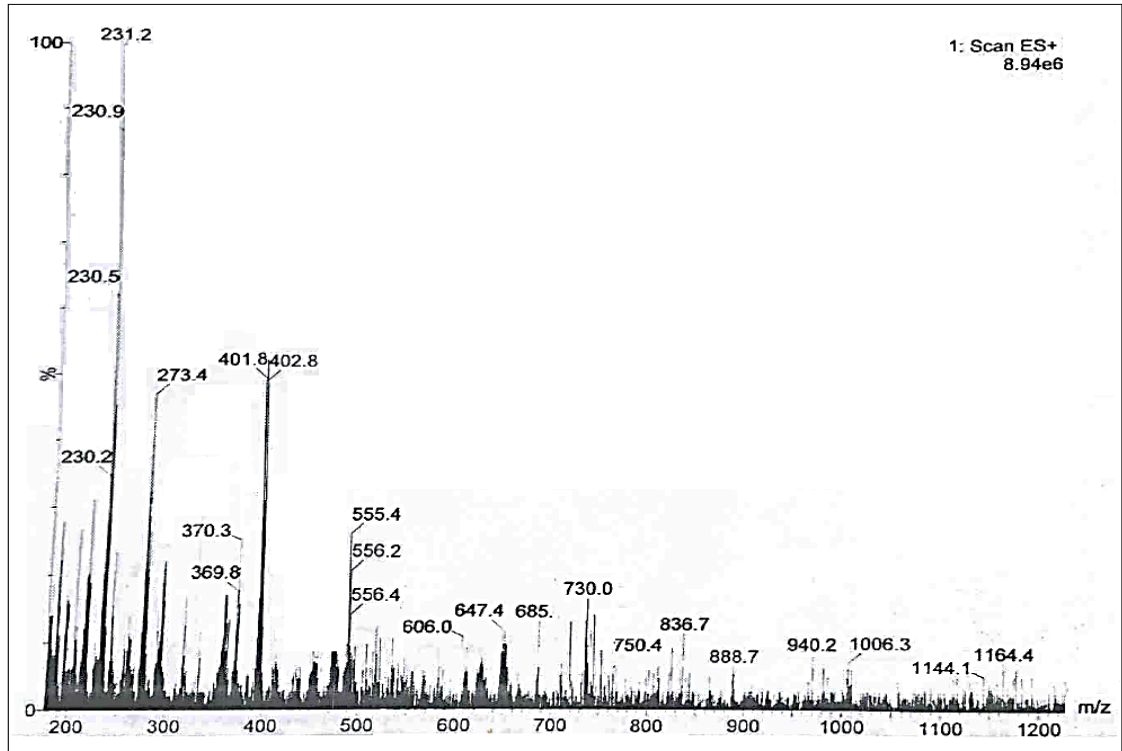
L2 ligandına ait IR spektrumu Şekil 5.9 da bu spektruma ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. Yapılan işaretlemelerde tespit edilen titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; L2 ligandının FT-IR spektrumunda  $3100\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen kuvvetli bant sekonder amin  $\nu(\text{NH})$  gerilme,  $1614\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu(\text{C}=\text{N})$  gerilme,  $2985, 2599\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu(\text{C}-\text{H})$  aromatik gerilme,  $1339\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu(\text{as}(\text{SO}_2))$  asimetrik gerilme,  $1151\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu(\text{s}(\text{SO}_2))$  simetrik gerilme  $1255\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu(\text{CO})$  gerilme titreşimlerine ait pikler gözlenmiştir.



Şekil 5.9 L2 ligandının IR spektrumu

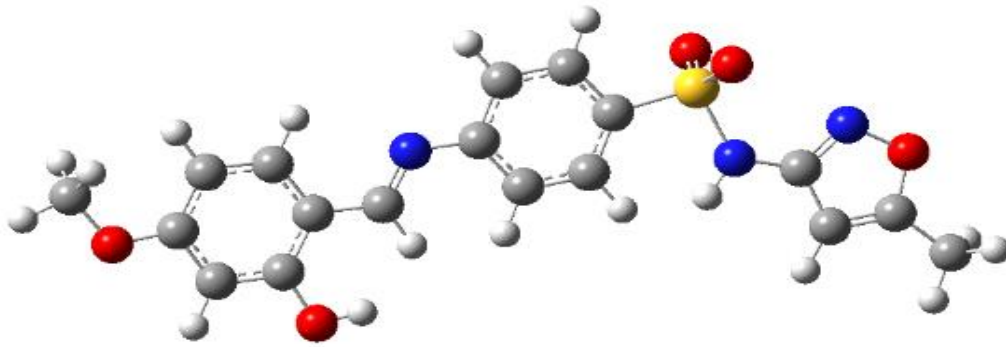
## c) LC-MS Yorumu

L2'in kütle spektrumu Şekil 5.10 da verilmektedir ve teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı  $401,44\text{ g mol}^{-1}$  dür. Moleküler iyon piki  $[\text{M}]^+ = 401,8$  ve  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 402,8$  olarak spektrumda görülmektedir.



Şekil 5.10 L2'nin LC-MS spektrumu

### 5.1.3. 2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfametoksazol Schiff bazı (L3)



Şekil 5.11 L3 bileşiğinin molekül yapısı

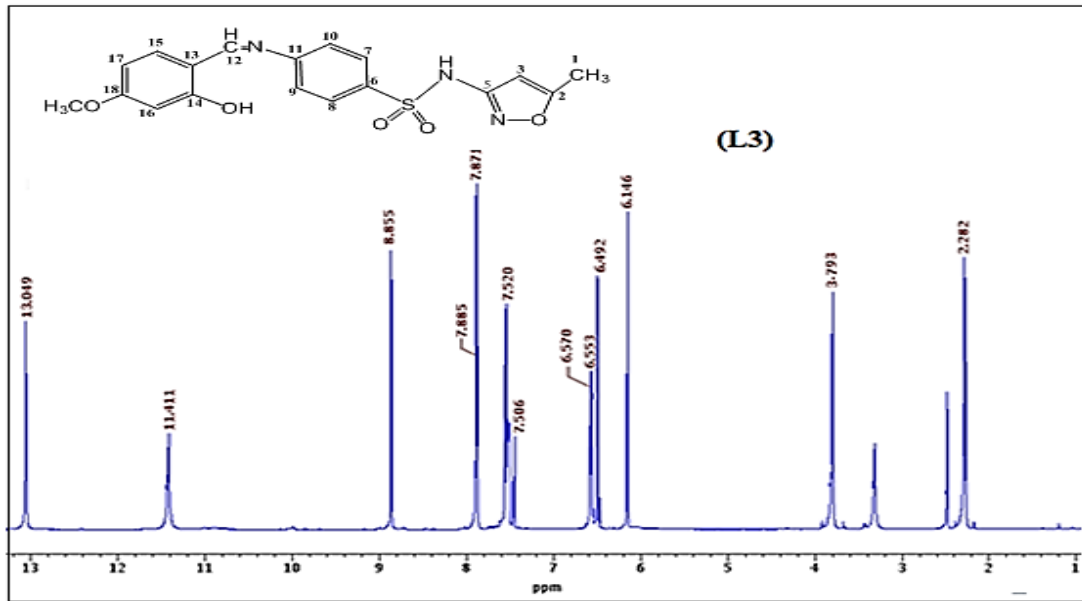
Salisil aldehit türevi olan 2-hidroksi-4-metoksibenzaldehit ve Sülfisoksazol bileşiğinin kondenzasyon tepkimesi sonucu oluşan 2-Hidroksi 4-metoksibenzaldehit Sülfametoksazol Schiff bazı (L3) bileşiğinin geometri optimizasyonu yapılmış yapısı Şekil 5.11 de verilmektedir.

### a) NMR Yorumu

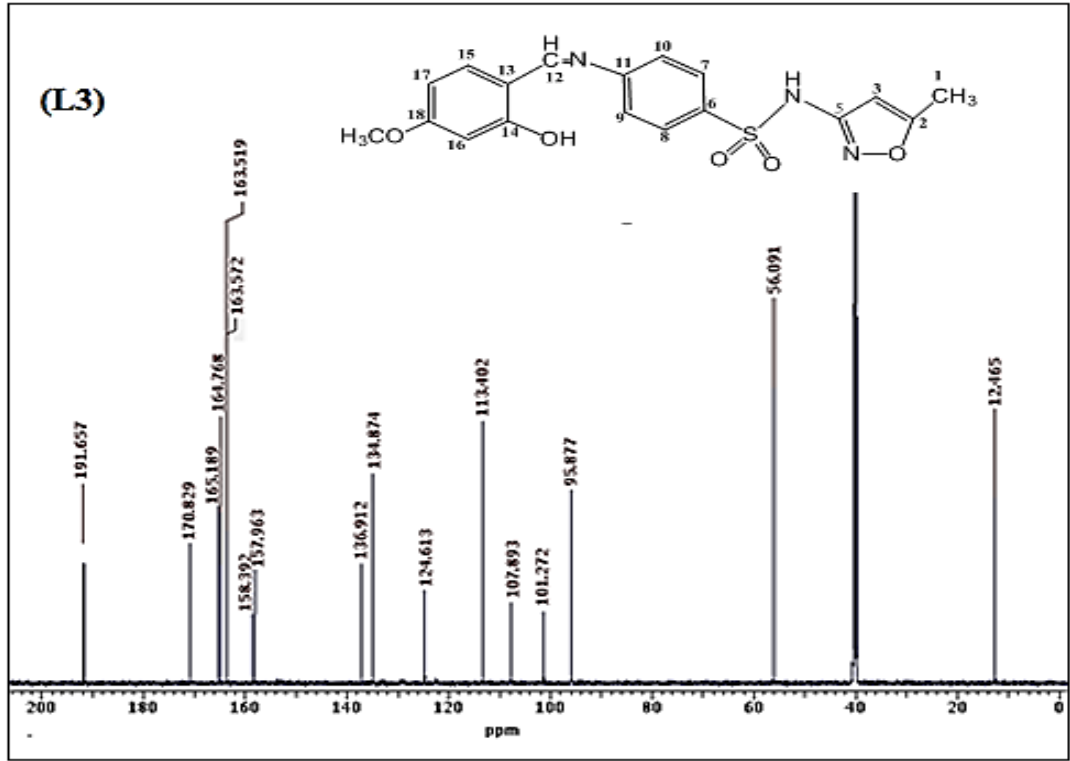
Sentezlenen Schiff bazı ligandının DMSO-d<sub>6</sub> içindeki <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR spektrumları Şekil 5.12 ve 5.13 de ve bu spektrumlara ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.1 de verilmektedir.

L3'ün DMSO-d<sub>6</sub> <sup>1</sup>H NMR spektrumunda; H1, H3, H12 ve OCH<sub>3</sub> protonları sırasıyla 2.28 ppm, 6.14 ppm, 8.86 ppm ve 3.79 ppm olarak işaretlenmiştir. Bu protonların kimyasal kayma değerleri sırasıyla 2.30 ppm, 6.18 ppm, 8.90 ppm ve 3.82 ppm olarak hesaplanmıştır. 13.05 ppm de (13.26 ppm'de hesaplanan) fenolik H-O- grubunun ve 11.41 ppm de (11.53 ppm'de hesaplanan) N-H grubunun kimyasal kaymaları gözlemlenmiştir. 6.49-7.89 ppm bölgesi aralığındaki pikler ise aromatik Ar-H protonlarına aittir.

L3'ün <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında; C1, C3, C12 ve OCH<sub>3</sub> karbon sinyalleri sırasıyla 12.46 ppm, 134.87 ppm, 191.66 ppm ve 56.09 ppm'de (12.65 ppm, 134.64 ppm, 191.88 ppm ve 53.70 ppm hesaplanan) olarak işaretlenmiştir. 95.87-165.19 ppm bölgesi aralığında görülen pikler ise aromatik Ar-C karbonlarına aittir.



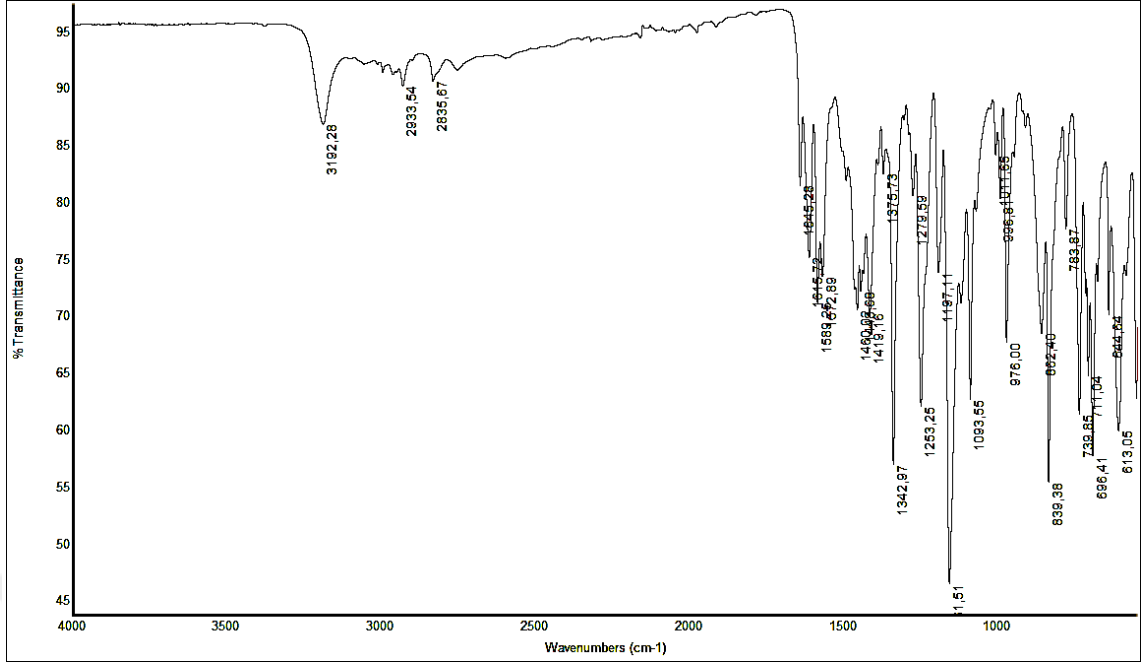
Şekil 5.12 L3 ligandının <sup>1</sup>H NMR spektrumu



Şekil 5.13 L3 ligandının  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu

#### b) IR Yorumu

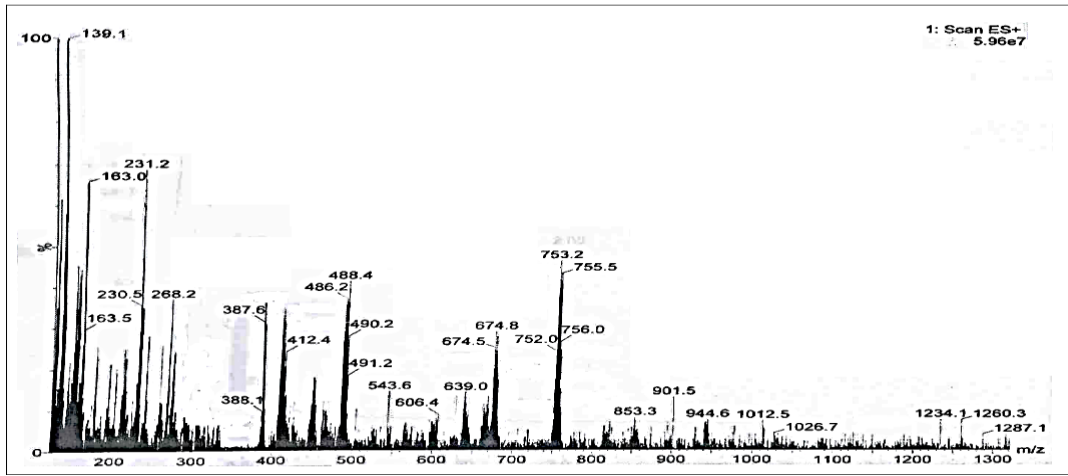
L3 ligandına ait IR spektrumu Şekil 5.14 de bu spektruma ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.2 de verilmektedir. Yapılan işaretlemelerde tespit edilen titreşim bantları ve dalga sayıları şöyledir; L3 ligandının FT-IR spektrumunda  $3100\text{ cm}^{-1}$  de gözlenen kuvvetli bant sekonder amin  $\nu(\text{NH})$  gerilme,  $1612\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu(\text{C}=\text{N})$  gerilme,  $2975, 2838\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu(\text{C}-\text{H})$  aromatik gerilme,  $1341\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$  asimetrik gerilme,  $1162\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$  simetrik gerilme  $1247\text{ cm}^{-1}$  de  $\nu(\text{CO})$  gerilme titreşimlerine ait pikler gözlenmiştir.



Şekil 5.14 L3 ligandının IR spektrumu

### c) LC-MS Yorumu

L3'ün kütle spektrumu Şekil 5.15 de verilmektedir ve teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı  $387,09 \text{ gmol}^{-1}$  dür. Moleküler iyon piki  $[M]^+ = 387,6$  ve  $[M+H]^+ = 388,1$  olarak spektrumda görülmektedir.

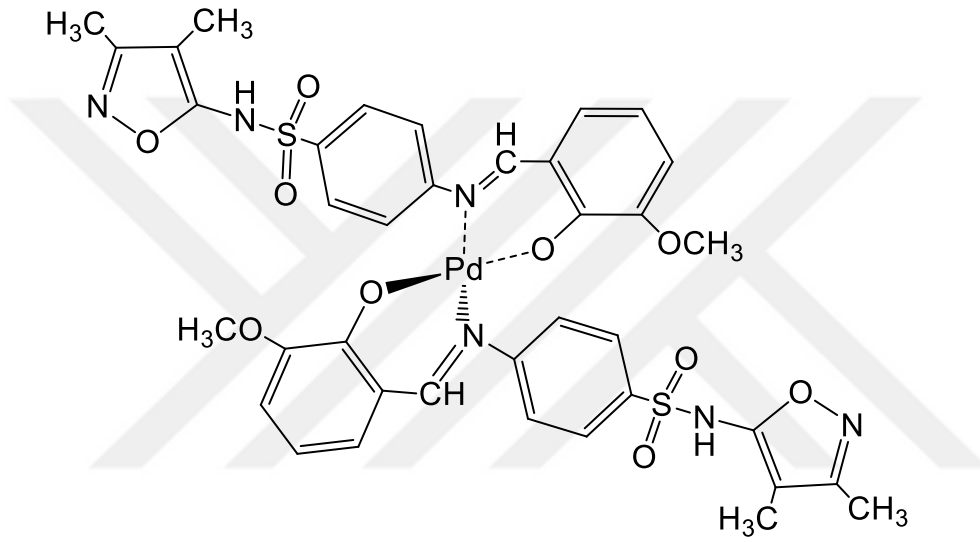


Şekil 5.15 L3'ün LC-MS spektrumu

## 5.2 Komplekslerin Yapılarının Aydınlatılması

Bu çalışmada **L1**, **L2** ve **L3** ligandları ile  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$  tuzu kullanılarak üç Pd(II) kompleksi ve  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  tuzu kullanılarak üç Cu(II) kompleksi elde edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır.

### 5.2.1 Pd(L1)<sub>2</sub> Kompleksi



Şekil 5.16 Pd(L1)<sub>2</sub> kompleksinin yapısı

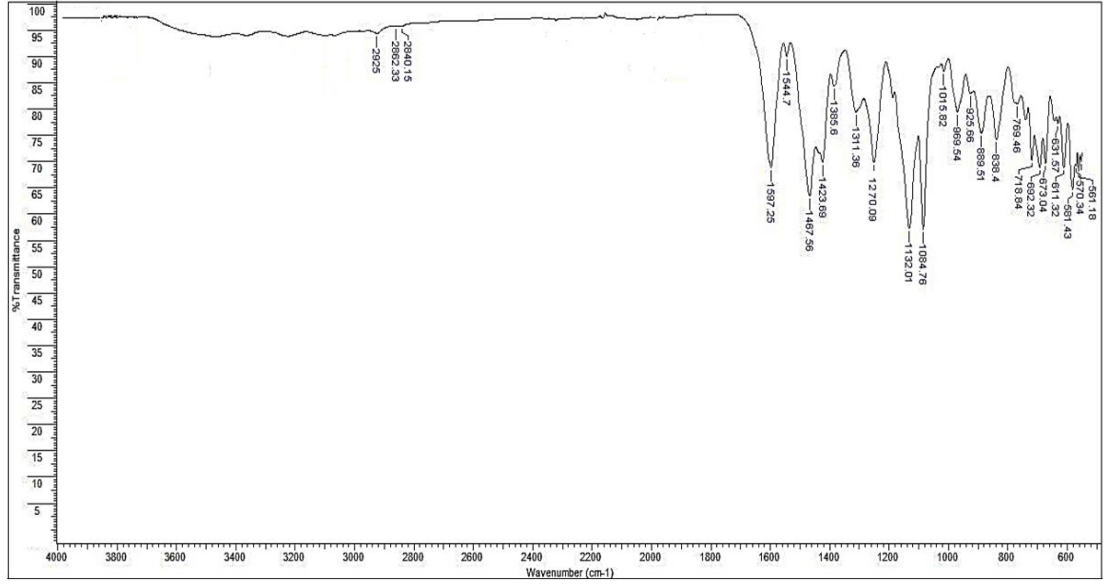
Element analizi sonuçları Pd(II) kompleksinin basit formülünde iki tane **L1** ligandının bulunduğunu göstermiştir. İletkenlik ölçümü kompleksin “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel verilerden Pd-L1 kompleksinin iki L1 ligandının O ve N donör atomları ile dördü koordinasyona Pd(L1)<sub>2</sub> sahip olduğu sonucuna varmak mümkündür. Manyetik duyarlılık ölçümleri sonunda kompleksin diamanyetik özellik göstermesi kare düzlem yapıda olduğunu göstermektedir. **Pd(L1)<sub>2</sub>** kompleksinin yapısı Şekil 5.16 da verilmektedir.

**Çizelge 5.3** Bileşiklerin başlıca IR titreşim dalga sayıları (cm<sup>-1</sup>)

<i>Bileşikler</i>	<i>v(N-H)</i>	<i>v(CH)<sub>ar</sub></i>	<i>v(C=N)</i>	<i>v<sub>as</sub>(SO<sub>2</sub>)</i>	<i>v(C-O)</i>	<i>v<sub>s</sub>(SO<sub>2</sub>)</i>	<i>v(S-N)</i>	<i>v(C-S)</i>
<i>Pd(L1)<sub>2</sub></i>	-	2919	1597	1314	1270	1132	970	838
<i>Cu(L1)<sub>2</sub></i>	-	2927 2839	1604	1327	1268	1159		836
<i>Pd(L2)<sub>2</sub></i>	-	2924	1596	1312	1265	1132	963	831
<i>Cu(L2)<sub>2</sub></i>	-	2942	1596	1312	1275	1145	978	835
<i>Pd(L3)<sub>2</sub></i>	-	2975 2942	1587	1313	1263	1142	956	833
<i>Cu(L3)<sub>2</sub></i>	-	2977 2943	1577	1332	1288	1162	951	835

Pd(L1)<sub>2</sub> kompleksine ait IR spektrumu Şekil 5.17 de bileşiğin bazı temel titreşimlerinin dalga sayıları ise Çizelge 5.3 de verilmektedir. **L1'** de 1615 cm<sup>-1</sup> de gözlenen orta şiddetteki v(C=N) imin bandı **Pd(L1)<sub>2</sub>** kompleksinde düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1597 cm<sup>-1</sup> de şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. v(C=N) titreşiminin kompleks oluşumu ile düşük dalga sayısına kayması imin grubundaki N atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin metal atomuna bağlandığını gösterir, çünkü metal atomuna koordinasyon, C=N bağının zayıflamasına neden olur. **L1'** de 1253 cm<sup>-1</sup> de belirlenen kuvvetli v(C-O) gerilme titreşimi Pd(L1)<sub>2</sub> kompleksinde yüksek dalga sayısına kayarak yaklaşık 1270 cm<sup>-1</sup> de orta şiddette bir bant olarak gözlenmektedir. Bu da fenolik oksijen atomunun metal katyonuna koordine olduğunu gösterir. **L1'** de v<sub>as</sub>(SO<sub>2</sub>) asimetrik SO<sub>2</sub> gerilme titreşimi 1342 cm<sup>-1</sup> de, v<sub>s</sub>(SO<sub>2</sub>) simetrik SO<sub>2</sub> gerilme titreşimi 1161 cm<sup>-1</sup> de gözlenmektedir. Bu iki titreşimin kompleks oluşumu ile herhangi bir değişime uğramaması SO<sub>2</sub> grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. Bu komplekste imin grubuna komşu NH grubundaki azot donör atomunun sterik gerginlik nedeniyle metal atomuna bağlanması beklenmemektedir.



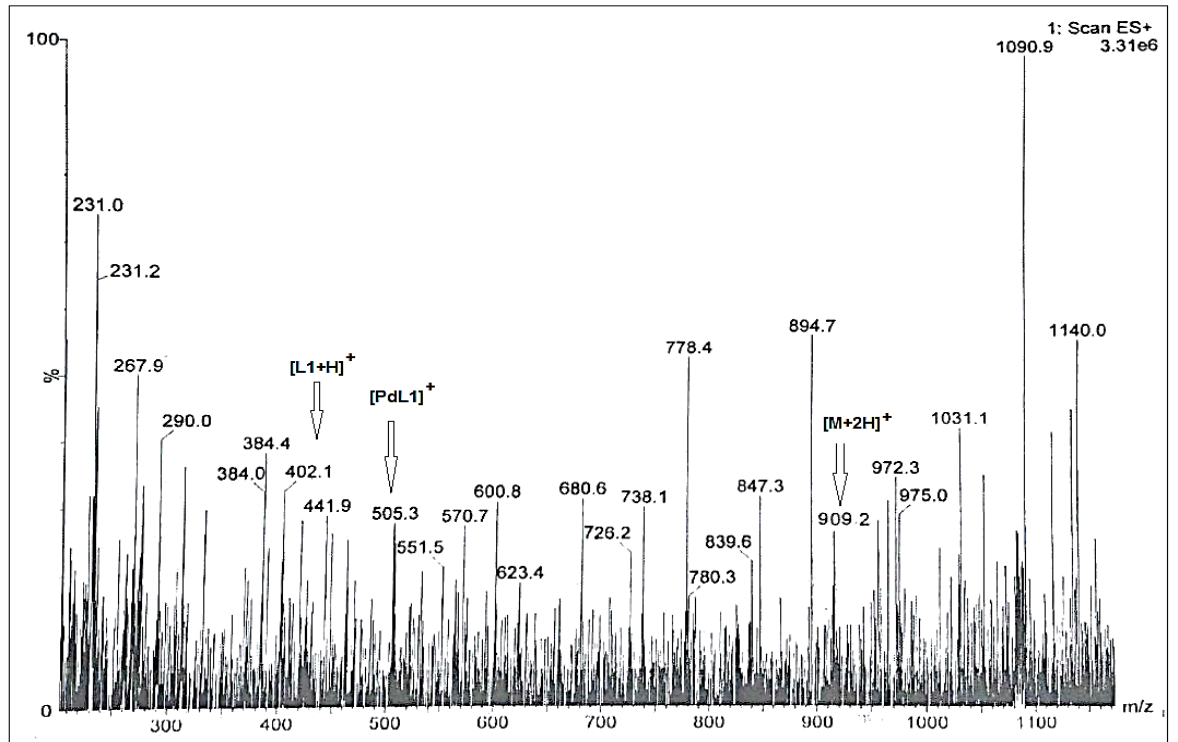


Şekil 5.17 Pd(L1)<sub>2</sub> kompleksinin IR spektrumu

Kompleksin kütle spektrumunda moleküler iyon pikin gözlenmesi kompleks oluşumunu desteklemektedir. Kompleksin LC-MS spektrumu Şekil 5.18 de, bu spektruma ait parçalanma iyon pikleri Çizelge 5.4 de verilmektedir.

Çizelge 5.4 Komplekslerin gözlenen başlıca parçalanma ürünleri( $m/z$ , %)

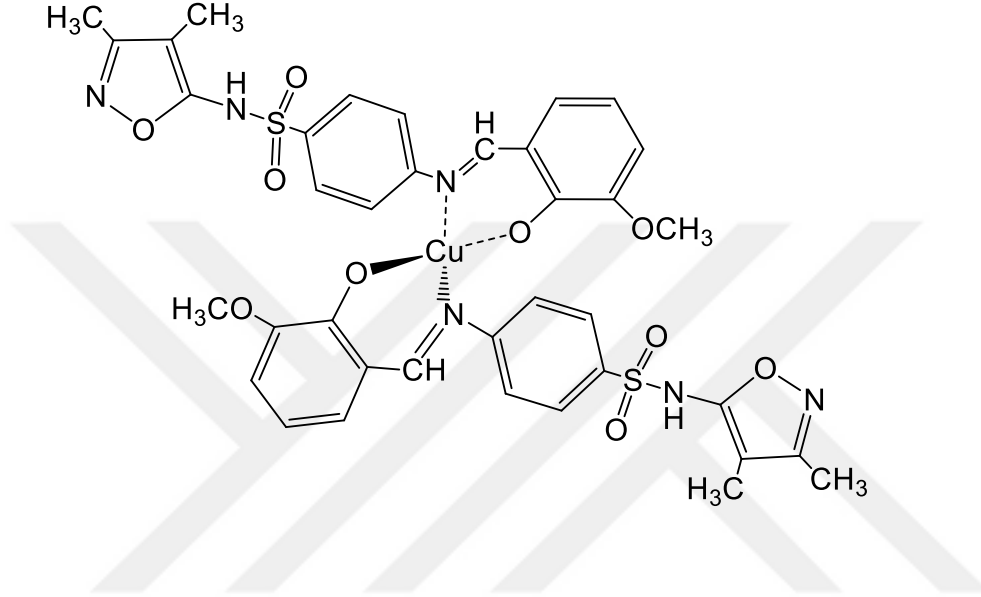
Bileşikler	Mol. Küt	Başlıca gözlenen iyon pikleri ve işaretlemeler
$Pd(L1)_2$	907.28	$[M+2H]^+$ (909.02, %11), $[L1+H]^+$ (402.1, %33), $[PdL1]^+$ (505.3, %29)
$Cu(L1)_2$	864.40	$[M+2H]^+$ (866.14, %11), $[L1]^+$ (401.3, %19), $[CuL1]^+$ (463.20, %58)
$Pd(L2)_2$	907.28	$[M+3H]^+$ (910.10, %18), $[L2]^+$ (402.40, %27), $[L-OCH_3]^+$ (368.50,%25)
$Cu(L2)_2$	864.40	$[M+2H]^+$ (866.14, %17), $[L2]^+$ (401.30, %50), $[CuL2]^+$ (464.84, %78)
$Pd(L3)_2$	879.22	$[M]^+$ (879.02, %18), $[L3]^+$ (386.30, %38), $[PdL3]^+$ (492.72, %9)
$Cu(L3)_2$	836.35	$[M]^+$ (836.14, %17), $[L3]^+$ (386.30, %10), $[CuL3]^+$ (449.84, %18)



Şekil 5.18  $Pd(L1)_2$  kompleksinin LC-MS spektrumu

Pd(L1)<sub>2</sub>'nin teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 907,28 g mol<sup>-1</sup> dür. Komplekse ait moleküler iyon piki [M+2H]<sup>+</sup> (909,02, %11) de, [L1+H]<sup>+</sup>(402,1, %33) de ve [PdL1]<sup>+</sup> (505,3, %29) de gözlenmiştir.

### 5.2.2 Cu(L1)<sub>2</sub> Kompleksi

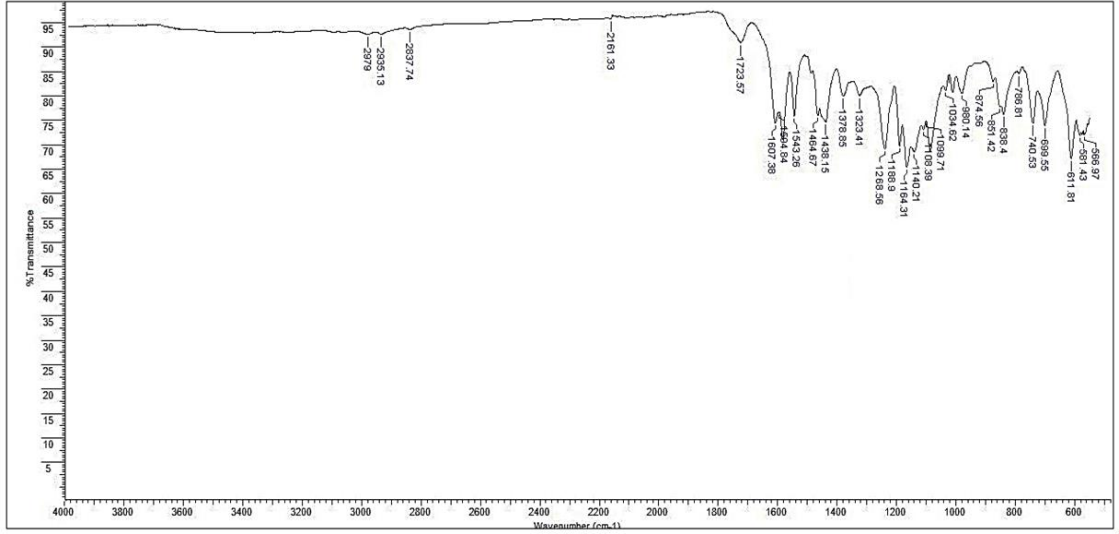


Şekil 5.19 Cu(L1)<sub>2</sub> kompleksinin yapısı

Cu(L1)<sub>2</sub> kompleksinin yapısı Şekil 5.19 da verilmektedir. Element analizi sonuçları Cu(II) kompleksinin basit formülünde iki tane L1 ligandının bulunduğunu göstermiştir. İletkenlik ölçümü kompleksin “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel verilerden Cu-L1 kompleksinin iki L1 ligandının O ve N donör atomları ile dörtlü koordinasyona [Cu(L1)<sub>2</sub>] sahip olduğu sonucuna varmak mümkündür. Cu (II) komplekslerinin manyetik momentleri paramanyetik karakterlere sahiptir ve etkili manyetik moment değeri 2.03 BM'dir (Blanco and Alkorta and Elguero 2007, Silva and Sousa and Jimeno and Blanco and Alkorta 2008). Koordinasyonun, iki hidroksil oksijeni ve iki azometin N atomu ile düzgün olmayan tetrahedral geometride köprü oluşturduğu sonucuna varılabilir.

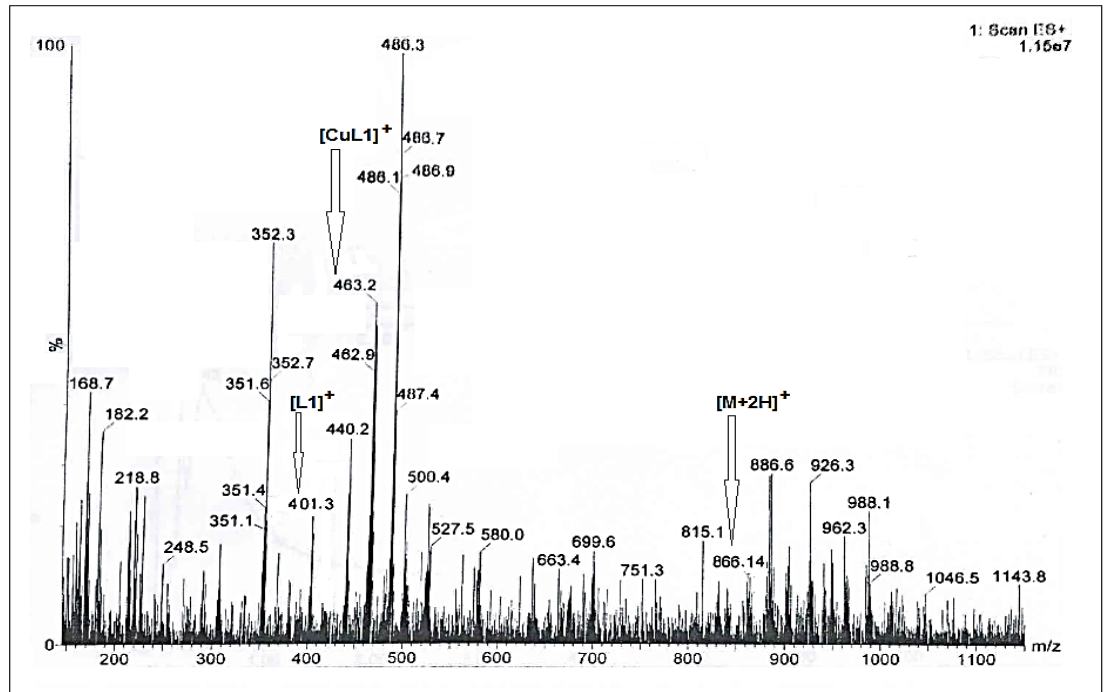
Komplekslerin termal davranışı 30-400 °C sıcaklık aralığında azot atmosferinde (20 mLmin<sup>-1</sup>) ve 10 °C dak<sup>-1</sup>'lık bir ısıtma oranıyla belirlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin ısı davranışları, farklı ayrışma süreçleri oluşturmak ve önerilen stokiyometriyi doğrulamak için incelenmiştir. Bu analizin sonuçlarına göre tüm komplekslerin termogramı, 220 ve 240 °C'de organik ayrışmaya kadar kütle kaybına sahip değildir. Bu da bize Cu komplekslerinde herhangi bir koordineli veya kristalli su molekülü içermediği anlamına gelmektedir.

**Cu(L1)<sub>2</sub>** kompleksine ait IR spektrumu Şekil 5.20 de bileşiğin bazı temel titreşimlerinin dalga sayıları ise Çizelge 5.3 de verilmektedir. L1'de 1615 cm<sup>-1</sup> de gözlenen orta şiddetteki  $\nu(\text{C}=\text{N})$  imin bandı **Cu(L1)<sub>2</sub>** kompleksinde düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1604 cm<sup>-1</sup> de şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir.  $\nu(\text{C}=\text{N})$  titreşiminin kompleks oluşumu ile düşük dalga sayısına kayması imin grubundaki N atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin metal atomuna bağlandığını gösterir, çünkü metal atomuna koordinasyon, C=N bağının zayıflamasına neden olur. **L1'** de 1253 cm<sup>-1</sup> de belirlenen kuvvetli  $\nu(\text{C}-\text{O})$  gerilme titreşimi Cu(L1)<sub>2</sub> kompleksinde yüksek dalga sayısına kayarak yaklaşık 1268 cm<sup>-1</sup> de orta şiddette bir bant olarak gözlenmektedir. Bu da fenolik oksijen atomunun metal katyonuna koordine olduğunu gösterir. **L1' de**  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$  asimetric SO<sub>2</sub> gerilme titreşimi 1342 cm<sup>-1</sup> de,  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$  simetric SO<sub>2</sub> gerilme titreşimi 1161 cm<sup>-1</sup> de gözlenmektedir. Bu iki titreşimin kompleks oluşumu ile herhangi bir değişime uğramaması SO<sub>2</sub> grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. Bu komplekste imin grubuna komşu NH grubundaki azot donör atomunun sterik gerginlik nedeniyle metal atomuna bağlanması beklenmemektedir.



Şekil 5.20 Cu(L1)<sub>2</sub> kompleksinin IR spektrumu

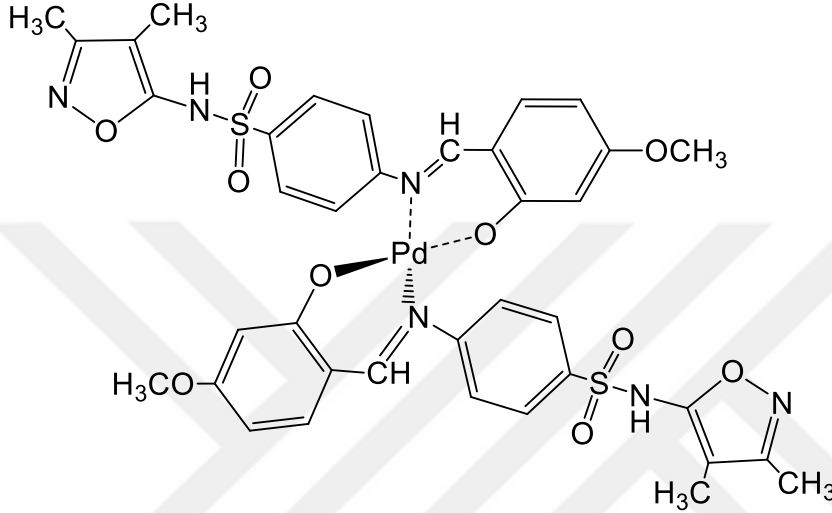
Kompleksin kütle spektrumunda moleküler iyon pikin gözlenmesi kompleks oluşumunu desteklemektedir. Kompleksin LC-MS spektrumu Şekil 5.21 de, bu spektruma ait parçalanma iyon pikleri Çizelge 5.4 de verilmektedir.



Şekil 5.21 Cu(L1)<sub>2</sub> kompleksinin LC-MS spektrumu

**Cu(L1)<sub>2</sub>**'nin teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 864,40 gmol<sup>-1</sup> dir. Komplekse ait moleküler iyon piki [M+2H]<sup>+</sup> (866,14; %11) de, [L1]<sup>+</sup>(401,3; %19) de ve [CuL1]<sup>+</sup> (463,2; %58) de gözlenmiştir.

### 5.2.3 Pd(L2)<sub>2</sub> Kompleksi

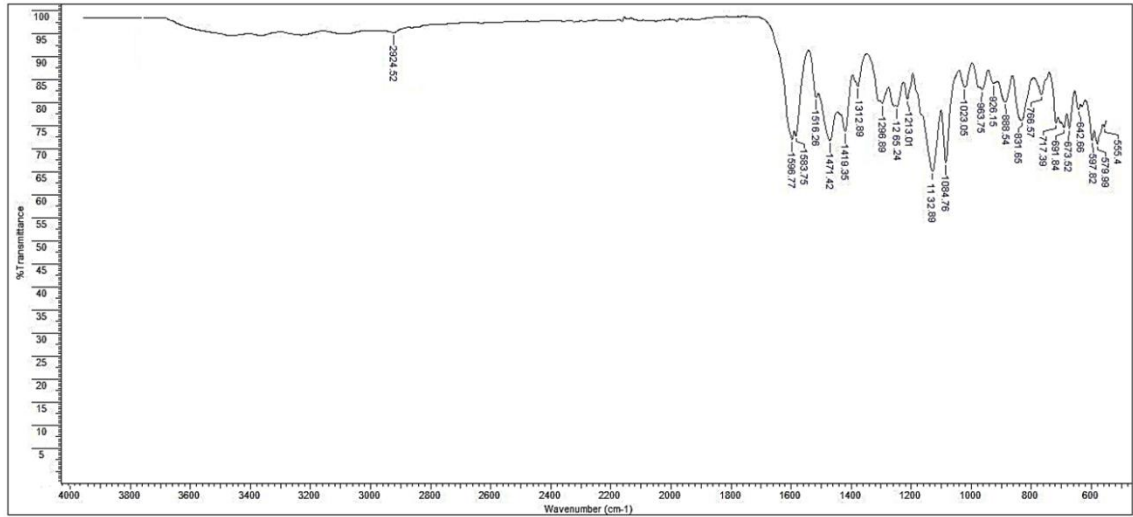


Şekil 5.22 Pd(L2)<sub>2</sub> kompleksinin yapısı

Element analizi sonuçları Pd(II) kompleksinin basit formülünde iki tane **L2** ligandının bulunduğunu göstermiştir. İletkenlik ölçümü kompleksin “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel verilerden Pd-L2 kompleksinin iki L2 ligandının O ve N donör atomları ile dörtlü koordinasyona (**Pd(L2)<sub>2</sub>**) sahip olduğu sonucuna varmak mümkündür. Manyetik duyarlılık ölçümleri sonunda kompleksin diamanyetik özellik göstermesi kare düzlem yapıda olduğunu göstermektedir. **Pd(L2)<sub>2</sub>** kompleksinin yapısı Şekil 5.22 de verilmektedir.

**Pd(L2)<sub>2</sub>** kompleksine ait IR spektrumu Şekil 5.23 de bileşiğin bazı temel titreşimlerinin dalga sayıları ise Çizelge 5.3 de verilmektedir. **L2**' de 1614 cm<sup>-1</sup> de gözlenen orta şiddetteki  $\nu(\text{C}=\text{N})$  imin bandı **Pd(L2)<sub>2</sub>** kompleksinde düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1596 cm<sup>-1</sup> de şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir.  $\nu(\text{C}=\text{N})$  titreşiminin kompleks oluşumu ile düşük dalga sayısına kayması imin grubundaki N atomu

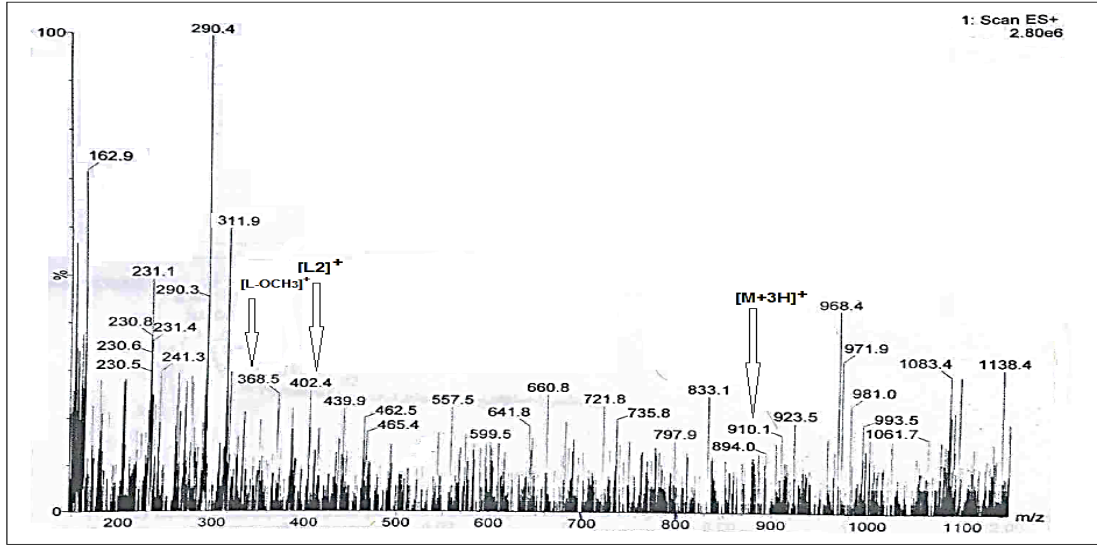
üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin metal atomuna bağlandığını gösterir, çünkü metal atomuna koordinasyon, C=N bağının zayıflamasına neden olur. **L2'** de  $1255\text{ cm}^{-1}$  de belirlenen kuvvetli  $\nu(\text{C-O})$  gerilme titreşimi **Pd(L2)<sub>2</sub>** kompleksinde yüksek dalga sayısına kayarak yaklaşık  $1265\text{ cm}^{-1}$  de orta şiddette bir bant olarak gözlenmektedir. Bu da fenolik oksijen atomunun metal katyonuna koordine olduğunu gösterir. **L2'** de  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$  asimetrik  $\text{SO}_2$  gerilme titreşimi  $1339\text{ cm}^{-1}$  de,  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$  simetrik  $\text{SO}_2$  gerilme titreşimi  $1151\text{ cm}^{-1}$  de gözlenmektedir. Bu iki titreşimin kompleks oluşumu ile herhangi bir değişime uğramaması  $\text{SO}_2$  grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. Bu komplekste imin grubuna komşu NH grubundaki azot donör atomunun sterik gerginlik nedeniyle metal atomuna bağlanması beklenmemektedir.



**Şekil 5.23 Pd(L2)<sub>2</sub> kompleksinin IR spektrumu**

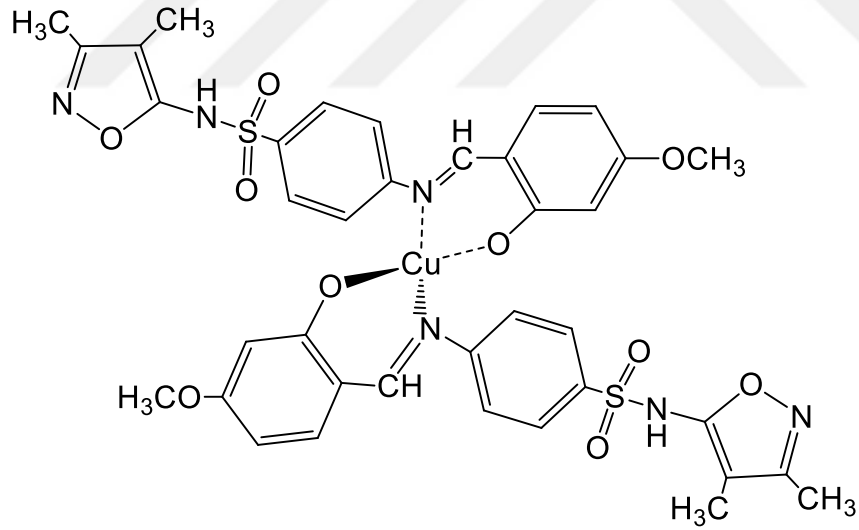
Kompleksin kütle spektrumunda moleküler iyon pikin gözlenmesi kompleks oluşumunu desteklemektedir. Kompleksin LC-MS spektrumu Şekil 5.24 de, bu spektruma ait parçalanma iyon pikleri Çizelge 5.4 de verilmektedir.

**Pd(L2)<sub>2</sub>'nin** teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı  $907,28\text{ gmol}^{-1}$  dür. Komplekse ait moleküler iyon piki  $[\text{M}+3\text{H}]^+$  ( $910,10$ ; %18) de,  $[\text{L2}]^+$  ( $402,4$ ; %27) de ve  $[\text{L2-OCH}_3]^+$  ( $368,5$ ; %25) de gözlenmiştir.



Şekil 5.24 Pd(L2)<sub>2</sub> kompleksinin LC-MS spektrumu

#### 5.2.4 Cu(L2)<sub>2</sub> Kompleksi



Şekil 5.25 Cu(L2)<sub>2</sub> kompleksinin yapısı

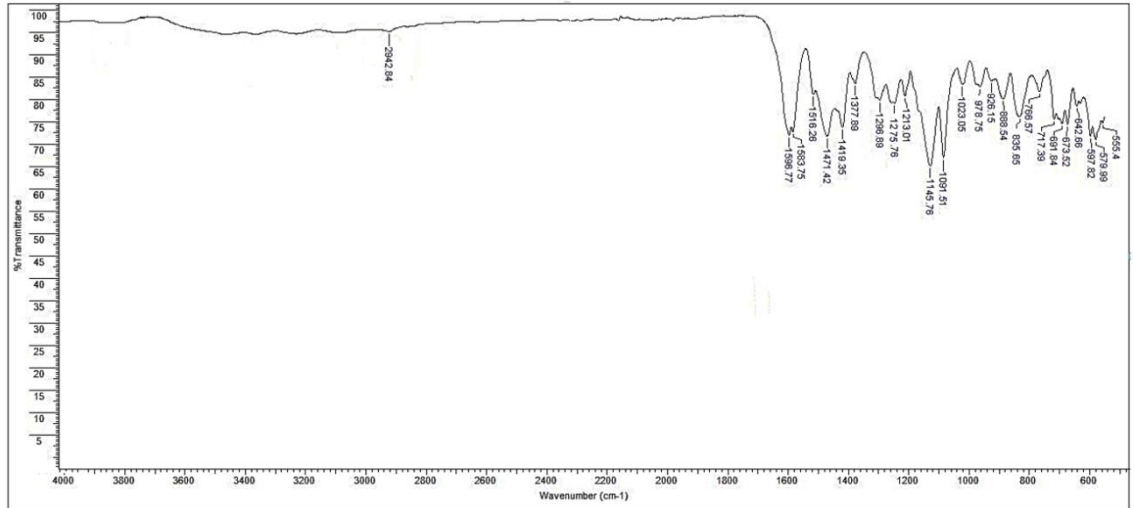
Element analizi sonuçları Pd(II) kompleksinin basit formülünde iki tane **L2** ligandının bulunduğunu göstermiştir. İletkenlik ölçümü kompleksin “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel verilerden Cu-L2 kompleksinin iki L2 ligandının O ve N



donör atomları ile dörtlü koordinasyona (**Cu(L2)<sub>2</sub>**) sahip olduğu sonucuna varmak mümkündür. Cu (II) komplekslerinin manyetik momentleri paramanyetik karakterlere sahiptir ve etkili manyetik moment değeri 2.03 BM'dir (Blanco and Alkorta and Elguero 2007, Silva and Sousa and Jimeno and Blanco and Alkorta 2008). Koordinasyonun, iki hidroksil oksijeni ve iki azometin N atomu ile düzgün olmayan tetrahedral geometride köprü oluşturduğu sonucuna varılabilir. **Cu(L2)<sub>2</sub>** kompleksinin yapısı Şekil 5.25 de verilmektedir.

Komplekslerin termal davranışı 30-400 °C sıcaklık aralığında azot atmosferinde (20 mLmin<sup>-1</sup>) ve 10 °C dak<sup>-1</sup>lık bir ısıtma oranıyla belirlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin ısıl davranışları, farklı ayrışma süreçleri oluşturmak ve önerilen stokiyometriyi doğrulamak için incelenmiştir. Bu analizin sonuçlarına göre tüm komplekslerin termogramı, 220 ve 240 °C'de organik ayrışmaya kadar kütle kaybına sahip değildir. Bu da bize Cu komplekslerinde herhangi bir koordineli veya kristalli su molekülü içermediği anlamına gelmektedir.

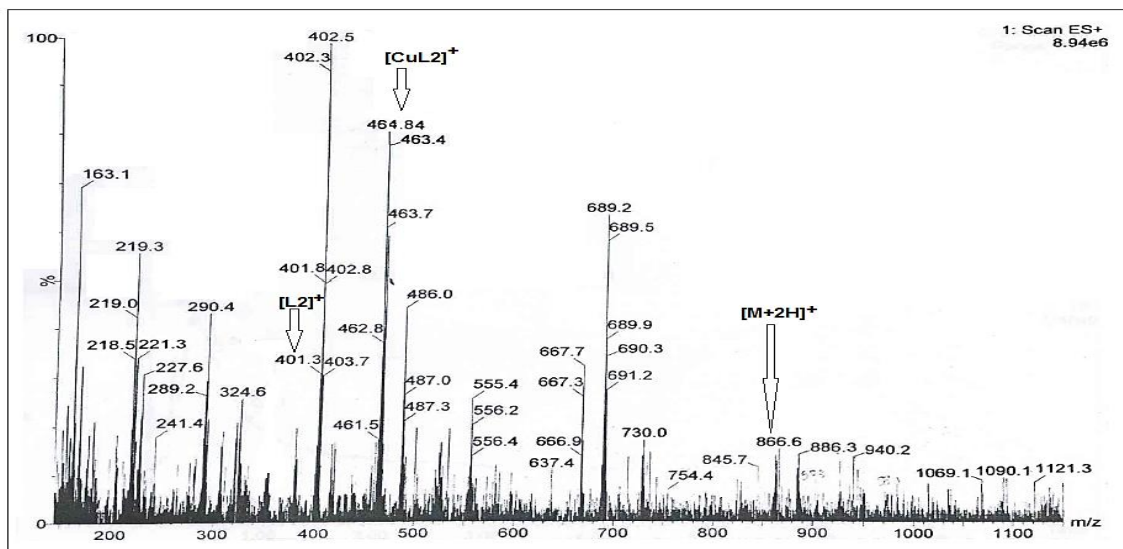
**Cu(L2)<sub>2</sub>** kompleksine ait IR spektrumu Şekil 5.26 da bileşiğin bazı temel titreşimlerinin dalga sayıları ise izelge 5.3 de verilmektedir. **L2'** de 1614 cm<sup>-1</sup> de gözlenen orta şiddetteki  $\nu(\text{C}=\text{N})$  imin bandı **Cu(L2)<sub>2</sub>** kompleksinde düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1599 cm<sup>-1</sup> de şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir.  $\nu(\text{C}=\text{N})$  titreşiminin kompleks oluşumu ile düşük dalga sayısına kayması imin grubundaki N atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin metal atomuna bağlandığını gösterir, çünkü metal atomuna koordinasyon, C=N bağının zayıflamasına neden olur. **L2'** de 1255 cm<sup>-1</sup> de belirlenen kuvvetli  $\nu(\text{C}-\text{O})$  gerilme titreşimi **Cu(L2)<sub>2</sub>** kompleksinde yüksek dalga sayısına kayarak yaklaşık 1275 cm<sup>-1</sup> de orta şiddette bir bant olarak gözlenmektedir. Bu da fenolik oksijen atomunun metal katyonuna koordine olduğunu gösterir. **L2'** de  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$  asimetric SO<sub>2</sub> gerilme titreşimi 1339 cm<sup>-1</sup> de,  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$  simetric SO<sub>2</sub> gerilme titreşimi 1151 cm<sup>-1</sup> de gözlenmektedir. Bu iki titreşimin kompleks oluşumu ile herhangi bir değişime uğramaması SO<sub>2</sub> grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. Bu komplekste imin grubuna komşu NH grubundaki azot donör atomunun sterik gerginlik nedeniyle metal atomuna bağlanması beklenmemektedir.



Şekil 5.26 Cu(L2)<sub>2</sub> kompleksinin IR spektrumu

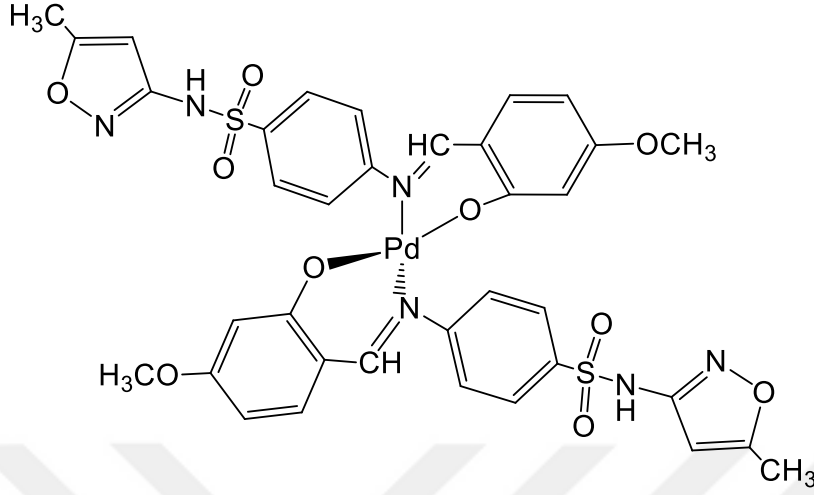
Kompleksin kütle spektrumunda moleküler iyon pikinin gözlenmesi kompleks oluşumunu desteklemektedir. Kompleksin LC-MS spektrumu Şekil 5.27 de, bu spektruma ait parçalanma iyon pikleri Çizelge 5.4 de verilmektedir.

Cu(L2)<sub>2</sub>'nin teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 864,40 gmol<sup>-1</sup> dür. Komplekse ait moleküler iyon piki [M+2H]<sup>+</sup> (866,6; %17) de, [L2]<sup>+</sup>(401,3; %50) de ve [CuL2]<sup>+</sup> (464,84; %78) de gözlenmiştir.



Şekil 5.27 Cu(L2)<sub>2</sub> kompleksinin LC-MS spektrumu

### 5.2.5 Pd(L3)<sub>2</sub> Kompleksi

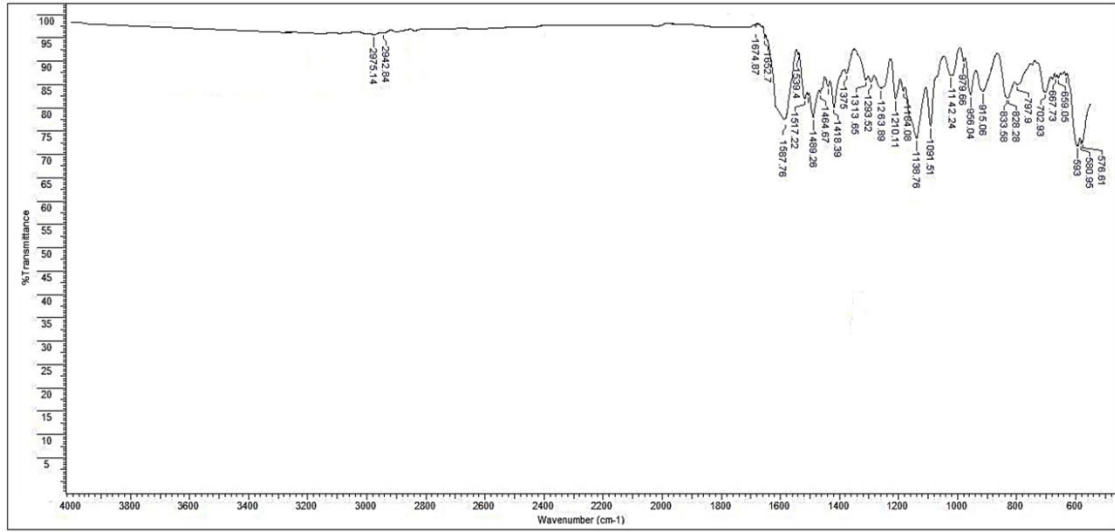


Şekil 5.28 Pd(L3)<sub>2</sub> kompleksinin yapısı

Element analizi sonuçları Pd(II) kompleksinin basit formülünde iki tane **L3** ligandının bulunduğunu göstermiştir. İletkenlik ölçümü kompleksin “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel verilerden Pd-L3 kompleksinin iki L3 ligandının O ve N donör atomları ile dörtlü koordinasyona (**Pd(L3)<sub>2</sub>**) sahip olduğu sonucuna varmak mümkündür. Manyetik duyarlılık ölçümleri sonunda kompleksin diamanyetik özellik göstermesi kare düzlem yapıda olduğunu göstermektedir. **Pd(L3)<sub>2</sub>** kompleksinin yapısı Şekil 5.28 de verilmektedir.

**Pd(L3)<sub>2</sub>** kompleksine ait IR spektrumu Şekil 5.29 da bileşiğin bazı temel titreşimlerinin dalga sayıları ise Çizelge 5.3 de verilmektedir. **L3**' de 1612 cm<sup>-1</sup> de gözlenen orta şiddetteki ν(C=N) imin bandı **Pd(L3)<sub>2</sub>** kompleksinde düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1587 cm<sup>-1</sup> de şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. ν(C=N) titreşiminin kompleks oluşumu ile düşük dalga sayısına kayması imin grubundaki N atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin metal atomuna bağlandığını gösterir, çünkü metal atomuna koordinasyon, C=N bağının zayıflamasına neden olur. **L3**' de 1247 cm<sup>-1</sup> de belirlenen kuvvetli ν(C-O) gerilme titreşimi **Pd(L3)<sub>2</sub>** kompleksinde yüksek dalga sayısına kayarak yaklaşık 1263 cm<sup>-1</sup> de orta şiddette bir bant olarak

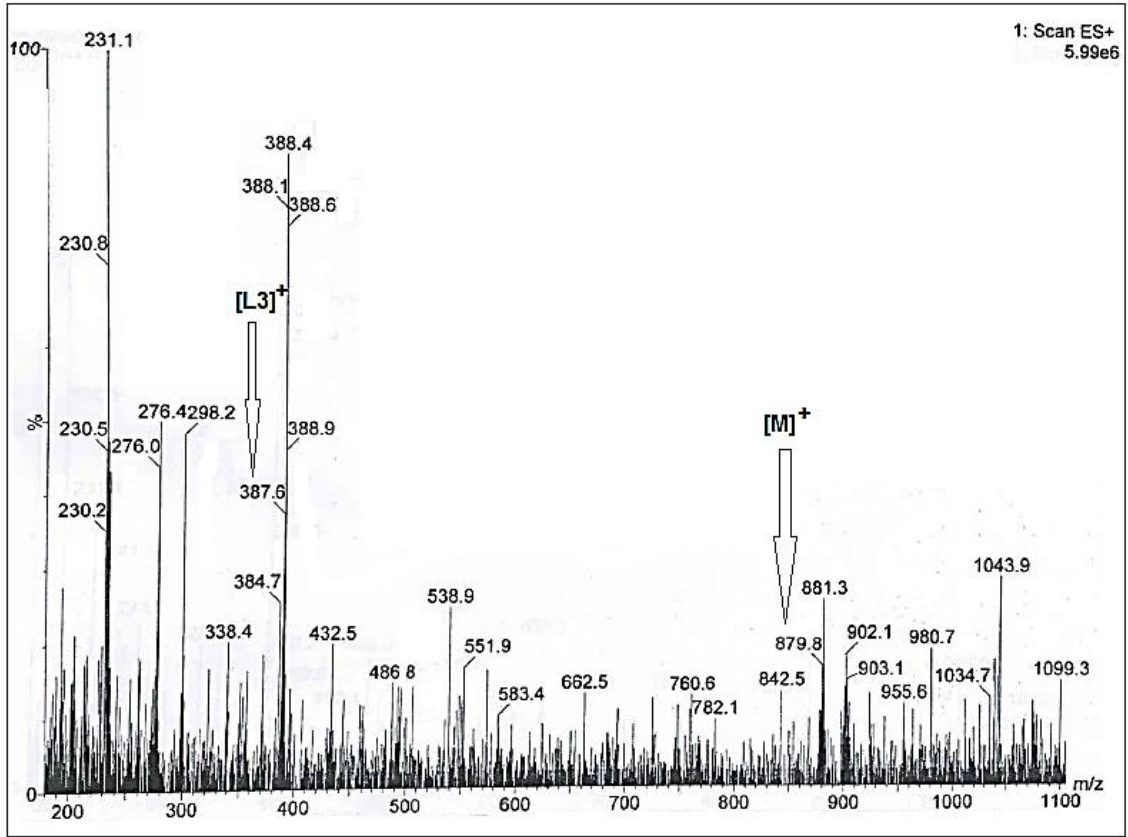
gözlenmektedir. Bu da fenolik oksijen atomunun metal katyonuna koordine olduğunu gösterir. **L3'** de  $\nu_{as}(\text{SO}_2)$  asimetrik  $\text{SO}_2$  gerilme titreşimi  $1341 \text{ cm}^{-1}$  de,  $\nu_s(\text{SO}_2)$  simetrik  $\text{SO}_2$  gerilme titreşimi  $1162 \text{ cm}^{-1}$  de gözlenmektedir. Bu iki titreşimin kompleks oluşumu ile herhangi bir değişime uğramaması  $\text{SO}_2$  grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. Bu komplekste imin grubuna komşu NH grubundaki azot donör atomunun sterik gerginlik nedeniyle metal atomuna bağlanması beklenmemektedir.



Şekil 5.29  $\text{Pd}(\text{L3})_2$  kompleksinin IR spektrumu

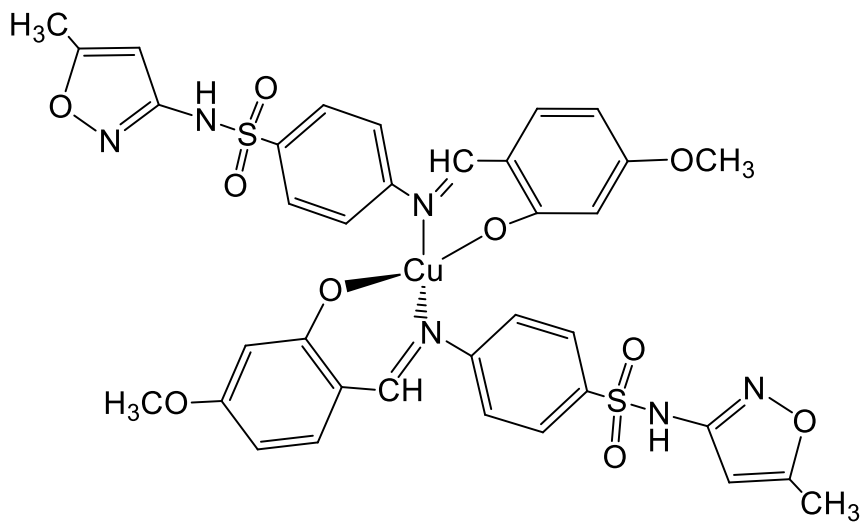
Kompleksin kütle spektrumunda moleküler iyon pikinin gözlenmesi kompleks oluşumunu desteklemektedir. Kompleksin LC-MS spektrumu Şekil 5.30 da, bu spektruma ait parçalanma iyon pikleri Çizelge 5.4 de verilmektedir.

**$\text{Pd}(\text{L3})_2$ 'nin** teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı  $879,22 \text{ gmol}^{-1}$  dür. Komplekse ait moleküler iyon piki  $[\text{M}]^+$  ( $879,8$ ; %18) de,  $[\text{L3}]^+$  ( $387,6$ ; %38) de gözlenmiştir.



Şekil 5.30 Pd(L3)<sub>2</sub> kompleksinin LC-MS spektrumu

### 5.2.6 Cu(L3)<sub>2</sub> Kompleksi

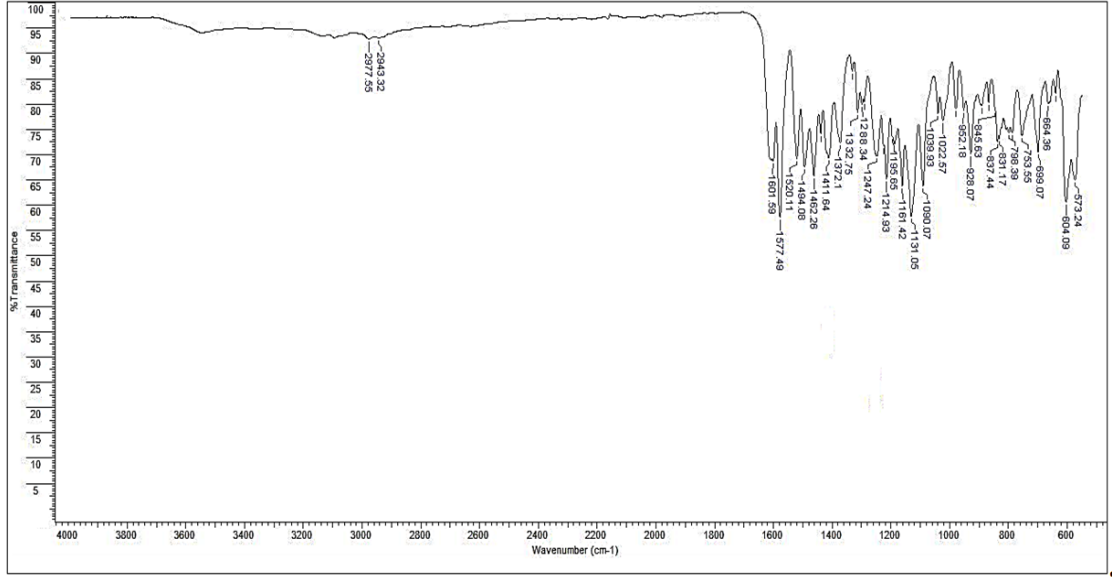


Şekil 5.31 Cu(L3)<sub>2</sub> kompleksinin yapısı

Element analizi sonuçları Cu(II) kompleksinin basit formülünde iki tane **L3** ligandının bulunduğunu göstermiştir. İletkenlik ölçümü kompleksin “elektrolit olmadığını” göstermektedir. Bu denel verilerden Cu-L3 kompleksinin iki L3 ligandının O ve N donör atomları ile dörtlü koordinasyona (**Cu(L3)<sub>2</sub>**) sahip olduğu sonucuna varmak mümkündür. Manyetik duyarlılık ölçümleri sonunda kompleksin diamanyetik özellik göstermesi kare düzlem yapıda olduğunu göstermektedir. **Cu(L3)<sub>2</sub>** kompleksinin yapısı Şekil 5.31 de verilmektedir.

Komplekslerin termal davranışı 30-400 °C sıcaklık aralığında azot atmosferinde (20 mLmin<sup>-1</sup>) ve 10 °C dak<sup>-1</sup>lık bir ısıtma oranıyla belirlenmiştir. Sentezlenen komplekslerin ısıl davranışları, farklı ayrışma süreçleri oluşturmak ve önerilen stokiyometriyi doğrulamak için incelenmiştir. Bu analizin sonuçlarına göre tüm komplekslerin termogramı, 220 ve 240 °C'de organik ayrışmaya kadar kütle kaybına sahip değildir. Bu da bize Cu komplekslerinde herhangi bir koordineli veya kristalli su molekülü içermediği anlamına gelmektedir.

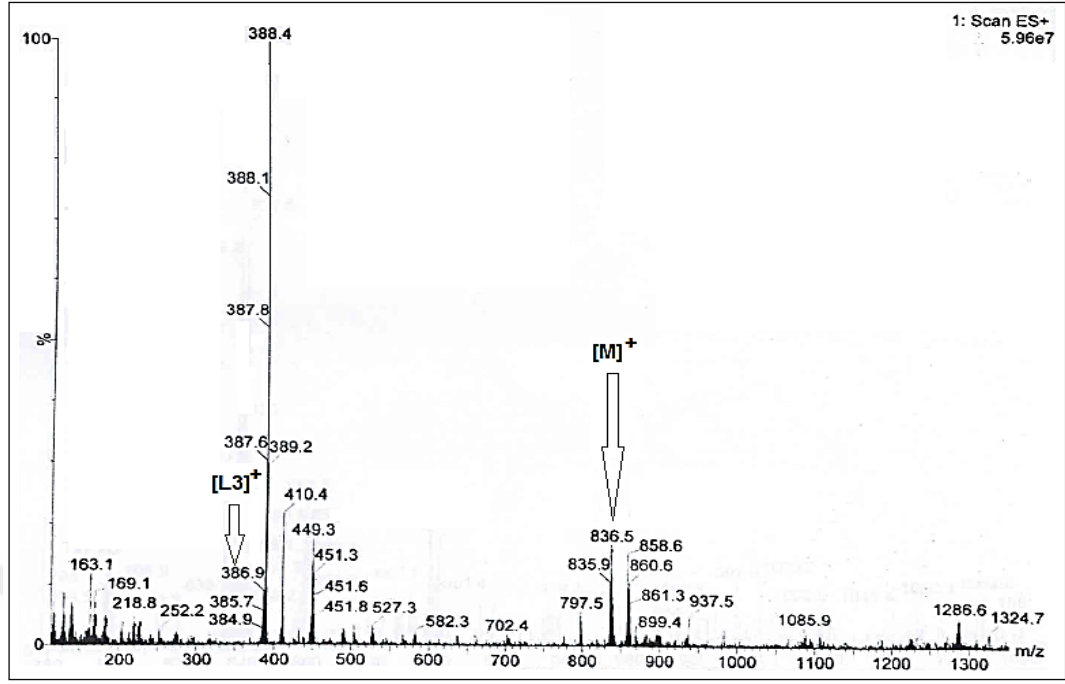
**Cu(L3)<sub>2</sub>** kompleksine ait IR spektrumu Şekil 5.32 de bileşiğin bazı temel titreşimlerinin dalga sayıları ise Çizelge 5.3 de verilmektedir. **L3'** de 1612 cm<sup>-1</sup> de gözlenen orta şiddetteki  $\nu(\text{C}=\text{N})$  imin bandı **Cu(L3)<sub>2</sub>** kompleksinde düşük dalga sayısına kayarak yaklaşık 1577 cm<sup>-1</sup> de şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir.  $\nu(\text{C}=\text{N})$  titreşiminin kompleks oluşumu ile düşük dalga sayısına kayması imin grubundaki N atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftlerinin metal atomuna bağlandığını gösterir, çünkü metal atomuna koordinasyon, C=N bağının zayıflamasına neden olur. **L3'** de 1247 cm<sup>-1</sup> de belirlenen kuvvetli  $\nu(\text{C}-\text{O})$  gerilme titreşimi **Cu(L3)<sub>2</sub>** kompleksinde yüksek dalga sayısına kayarak yaklaşık 1288 cm<sup>-1</sup> de orta şiddette bir bant olarak gözlenmektedir. Bu da fenolik oksijen atomunun metal katyonuna koordine olduğunu gösterir. **L3'** de  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$  asimetric SO<sub>2</sub> gerilme titreşimi 1341 cm<sup>-1</sup> de,  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$  simetrik SO<sub>2</sub> gerilme titreşimi 1162 cm<sup>-1</sup> de gözlenmektedir. Bu iki titreşimin kompleks oluşumu ile herhangi bir değişime uğramaması SO<sub>2</sub> grubuna ait oksijen donör atomlarının metal atomuna bağlanmadığını gösterir. Bu komplekste imin grubuna komşu NH grubundaki azot donör atomunun sterik gerginlik nedeniyle metal atomuna bağlanması beklenmemektedir.



Şekil 5.32 Cu(L3)<sub>2</sub> kompleksinin IR spektrumu

Kompleksin kütle spektrumunda moleküler iyon pikinin gözlenmesi kompleks oluşumunu desteklemektedir. Kompleksin LC-MS spektrumu Şekil 5.33 de, bu spektruma ait parçalanma iyon pikleri Çizelge 5.4 de verilmektedir.

**Cu(L3)<sub>2</sub>'nin** teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığı 836,35 gmol<sup>-1</sup> dir. Komplekse ait moleküler iyon piki [M]<sup>+</sup> (836,5; %17) de, [L3]<sup>+</sup>(386,9; %10) de gözlenmiştir.



Şekil 5.33 Cu(L3)<sub>2</sub> kompleksinin LC-MS spektrumu

### 5.3 Karbonik Anhidraz I (hCAI) ve II (hCAII) İzoenzimlerinin Aktivite Sonuçları

Karbonik anhidraz enzimleri birçok dokularda bulunur ve biyokimyasal fonksiyonları yerine getirir (Gilmour 2010). Bu çeşitli işlevler nedeniyle, antikonvülsan, antiobezite, antikanser, antiglaokom, antipain ve anti-enfektif ilaçların potansiyel hedefi olarak inhibitörleri yıllardır ilaç olarak kullanılmıştır (Supuran and Scozzafava 2007). Aynı zamanda, kanser, Alzheimer ve obezite gibi bazı hastalıkların tedavisi için de büyük adaylardır (Supuran 2008). *Sülfametoksazol* ve *Sülfisoksazol* ticari ilaçları ile elde edilmiş olan Schiff bazları ve komplekslerinin biyolojik aktivite çalışmaları yapılmış ancak karbonik anhidraz inhibisyonu üzerine çalışma yapılmamıştır (Mudit and Gupta and Singh and Varshney 2000, Singh and Gupta and Varshney 2001, Sharma and Singh and Varshney and Sharma and Varshney 2003, Zahid and Supuran 2008, Zahid and Hazoor 2011, Sally and Mona and Hanaa and Iman 2012, Abdulbaset and Ahmed 2014, Mondal and Mandal and Mondal and Sinha 2015). Bu çalışmada amaç, antibiyotik olarak kullanılan *Sülfisoksazol* ve *Sülfametoksazol*'den türetilerek yeni sentezlenmiş L1, L2 ve L3 Schiff bazı ve bunların Pd(II) ile Cu(II) komplekslerinin Karbonik Anhidraz I



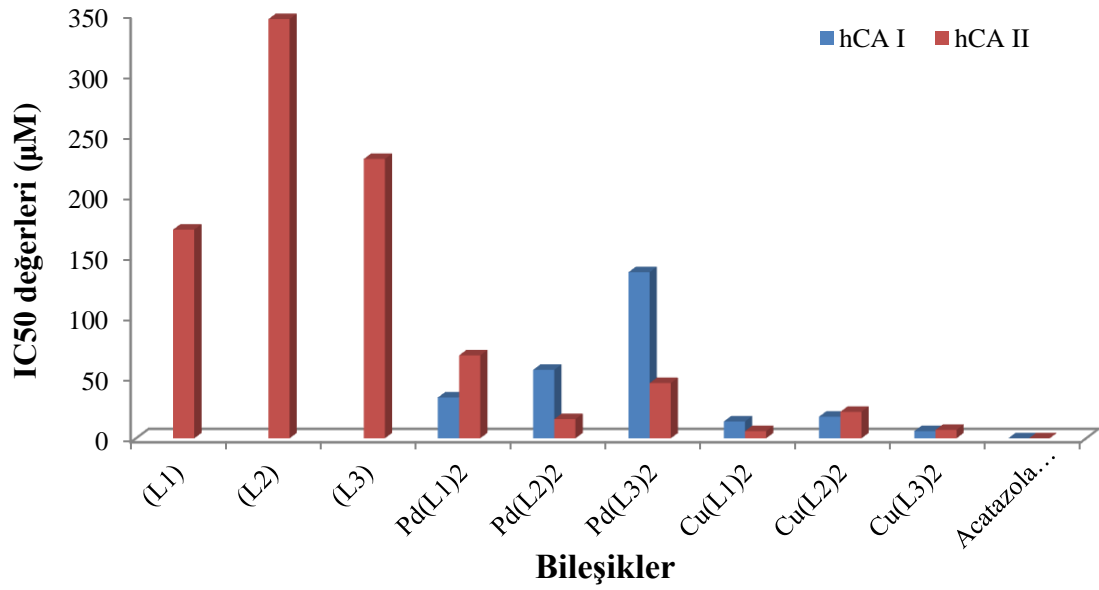
(hCAI) ve Karbonik Anhidraz II (hCAII) enzimleri üzerindeki inhibisyon etkilerinin incelenmesidir. Referans madde olarak klinik ilaç olarak kullanılan *Asetazolamit* kullanılmıştır. Çizelge 5.6 da IC<sub>50</sub> (%50 inhibisyona neden olan inhibitör derişimi) değerleri verilmiştir.

**Çizelge 5.5** Bileşiklerin Karbonik Anhidraz inhibisyonu verileri

Bileşikler	İzoenzimler	
	IC <sub>50</sub> değerleri (μM)	
	hCA I	hCA II
<b>(L1)</b>	-	173
<b>(L2)</b>	-	346
<b>(L3)</b>	-	231
<b><i>Pd(L1)</i><sub>2</sub></b>	34	69
<b><i>Pd(L2)</i><sub>2</sub></b>	57	16
<b><i>Pd(L3)</i><sub>2</sub></b>	138	46
<b><i>Cu(L1)</i><sub>2</sub></b>	14	6
<b><i>Cu(L2)</i><sub>2</sub></b>	18	22
<b><i>Cu(L3)</i><sub>2</sub></b>	6	7
<i>Acatazolamide</i>	0.77	0.017

**L1, L2 ve L3** hCAI'e karşı inhibitör aktivite göstermezken, hCA II'yi, IC<sub>50</sub> değerleri 173-346 μM aralığında zayıf bir şekilde inhibe etmiştir. Bununla birlikte, Çizelge 5.6 ya bakıldığında Pd(II) ve Cu(II) kompleksleri ligandlara kıyasla daha yüksek inhibitör etkisi sergilemiştir. **Pd(L1)<sub>2</sub>, Pd(L2)<sub>2</sub> ve Pd(L3)<sub>2</sub>** kompleksleri, hCAI'e karşı IC<sub>50</sub> değerleri 34-138 μM aralığında inhibitör aktivite göstermiştir. **Cu(L3)<sub>2</sub>, Cu(L1)<sub>2</sub> ve Cu(L2)<sub>2</sub>** kompleksleri ise hCAI'e karşı IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla; 6, 14 ve 18 μM ile enzim aktivitesini azaltmıştır. **Pd(L2)<sub>2</sub>, Pd(L3)<sub>2</sub> ve Pd(L1)<sub>2</sub>** kompleksleri hCA II'ye karşı IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 16, 46 ve 69 μM ile inhibitörler olarak davranmıştır. hCA II izoformu, Cu türevleri ile etkin bir şekilde inhibe edilmiştir. **Cu(L2)<sub>2</sub>, Cu(L3)<sub>2</sub> ve Cu(L1)<sub>2</sub>**'nin IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla; 6, 7 ve 22 μM olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar standart inhibitörle karşılaştırıldığında, Schiff bazları, karbonik anhidraz izoformu II'ye

karşı düşük inhibitör etki göstermiş ve karbonik anhidraz izoformu I'e karşı herhangi bir etki göstermemiştir. Ancak Schiff bazlarının Cu ve Pd kompleksi türevleri, bileşiklerin hCAI ve hCAII'ye karşı inhibitör potansiyelini önemli ölçüde arttırmaktadır. Özellikle, bakır, karbonik anhidraz izoenzimler üzerinde komplekslerin inhibitör güçlerini palladyumdan daha fazla arttırmıştır.



**Şekil 5.34** Bileşiklerin ve antibiyotiklerin Karbonik Anhidraz aktiviteilerinin karşılaştırılması

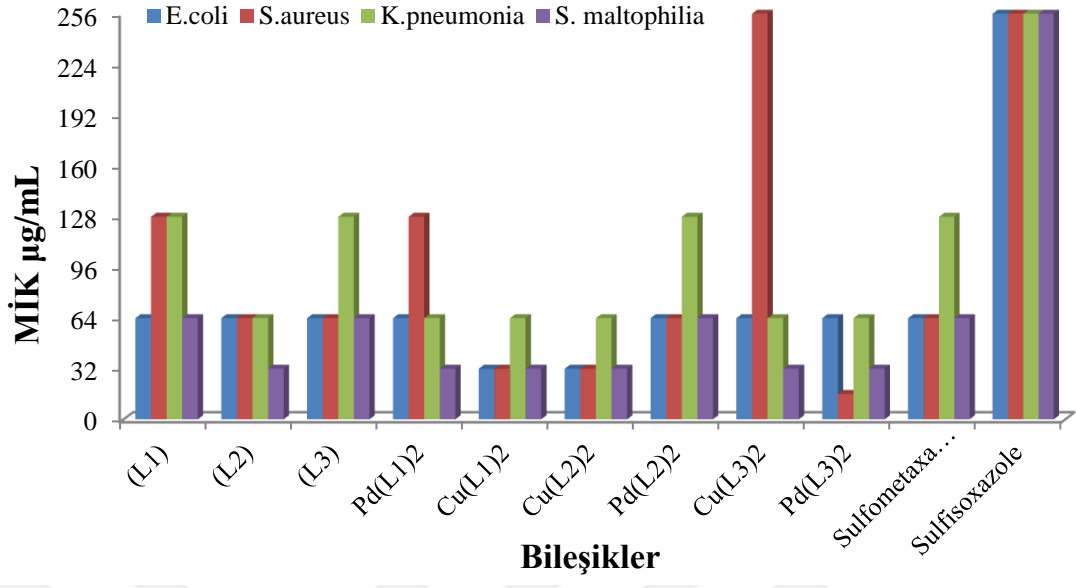
#### 5.4 Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Sonuçları

Bileşiklerin *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ve *Stenotrophomonas maltophilia* bakterilerine karşı antimikrobiyal özellikleri minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) yöntemi ile incelenmiştir. Sonuçlar Çizelge 5.5 de verilmektedir.

**Çizelge 5.6** Bileşiklerin MİK değerleri (µg/mL)

Bileşikler	MİK µg/mL			
	<i>E. coli</i> 100%	<i>S. aureus</i> 100%	<i>K. pneumoniae</i> 100%	<i>S. maltophilia</i> 100%
(L1)	64	128	128	64
(L2)	64	64	64	32
(L3)	64	64	128	64
<i>Pd(L1)</i> <sub>2</sub>	64	128	64	32
<i>Cu(L1)</i> <sub>2</sub>	32	32	64	32
<i>Pd(L2)</i> <sub>2</sub>	64	64	128	64
<i>Cu(L2)</i> <sub>2</sub>	32	32	64	32
<i>Pd(L3)</i> <sub>2</sub>	64	16	64	32
<i>Cu(L3)</i> <sub>2</sub>	64	256	64	32
<i>Sulfametaksazol</i>	64	64	128	64
<i>Sulfisoksazol</i>	>256	>256	>256	>256

Bileşiklerin aktivitelerini, kullanılan antibiyotikler ile mukayese etmek için aynı şartlarda çalışılmış *Sülfametoksazol* ve *Sülfizoksazol* standart ilaçları ile karşılaştırılmıştır. Antibakteriyel aktivite sonuçlarında görüldüğü gibi, bileşikler 16-256 µg/mL konsantrasyonlarında test edilen bakterilere karşı geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir. Pd (II) kompleksleri, bakterilere karşı Cu (II) komplekslerinden daha düşük aktivite sergilemesinin yanında test edilen bakterilerin çoğuna karşı iyi bir inhibisyon etkisi sergilemektedir. Sentezlenen bileşikler, tüm bakterilere karşı daha fazla aktivite göstermesine karşın standart olarak kullanılan *Sülfizoksazol*, bakterilere karşı daha az aktivite göstermiştir. Ancak *Sülfizoksazol*'ün aktivitesi, aldehitlerle reaksiyonun bir sonucu olarak, bir Schiff bazı oluşumuyla büyük ölçüde artmaktadır. Mikrodilisyon analizi sonuçları gösterdiği gibi, metal kompleksleri Schiff bazlarına göre bakterilere karşı daha iyi bir inhibisyon etkisine sahiptir. Genel olarak sentezlenen bileşikler, bakterilere karşı iyi bir inhibisyon etkisine sahiptir ve komplekslerin antimikrobiyal aktiviteleri sırasıyla Cu (II)> Pd (II) sırasına göre artmaktadır.



Şekil 5.35 Bileşiklerin sulfisoksazol ve sulfametoksazole karşı aktivite karşılaştırılması

## KAYNAKLAR

- Abdulbaset, A.E., Ahmed, M.A. 2014. "Preparation Characterization and Biological Evaluation of Schiff-Base of Some Drug Substances". *Journal of Medical and Bioengineering*, 3(3), 187-189.
- Aki-Sener, E. ve Yalçın, İ. 2003. "Farmasötik/Medisinal Kimya'da İlaç Etken Madde Tasarım Yöntemleri-I, Kantitatif Yapı-Etki ilişkileri Analizleri (QSAR)". Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara Üniversitesi Basımevi, 86: III.
- Al-Khodir, F.A.I. 2015. "Ca(II), Zn(II) and Au(III) Sulfamethoxazole Sulfa-drug Complexes: Synthesis, Spectroscopic and Anticancer Evaluation studies". *Oriental Journal of Chemistry*, 31(3), 1277-1285.
- Babaoglu, K., Qi, J., Lee, R.E. and White, S.W. 2004. "Crystal Structure of 7,8-Dihydropteroate Synthase from *Bacillus anthracis*: Mechanism and Novel Inhibitor Design". *Structure*, 12, 1705-1717.
- Bains, W. 1998. "Biotechnology from A to Z". 2nd Edition. Oxford University Press, pp. 45-47.
- Barrios, I.A. and Bruno L.E. 2002. "Pharmacophoric pattern of anti-epileptic sulfonamides and sulfamats. Theoretical study of the associated requirements". *Journal of Molecular Structure (theochem)*, 580, 243-250.
- Bauer, A.W., Kirby, W.M., Sherris, J.C. and Turck, M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American Journal of Clinical Pathology*, 45, 493-496.
- Blanco, F., Alkorta, I. and Elguero, J. 2007. Statistical analysis of (13)C and (15)N NMR chemical shifts from GIAO/B3LYP/6-311 ++ G\*\* calculated absolute shieldings. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 45, 797-800.
- Borras, E., Alzuet, G., Borras, J., Server-Carrio, J., Castin Eiras, A., Liu-Gonzalez, M., Sanz-Ruiz, F. 2000. "Coordination chemistry of sulfamethizole: crystal structures of [Cu(sulfamethizolate)<sub>2</sub>(py)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)]·H<sub>2</sub>O, [M(sulfamethizolate)<sub>2</sub>(py)<sub>2</sub>(OH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] [M:Co and Ni] and {Cu(sulfamethizolate)<sub>2</sub>(dmf)<sub>2</sub>". *Polyhedron*, 19, 1859-1866.
- Brock, G. 2000. "Sildenafil citrate". *Drugs of Today*, 36, 125-134.

- Bult, A. 1983. *Metal Ions in Biological Systems*. 16. Editör: Sigel, H.: Marcel Decker, 261 p., New York.
- Chohan, Z.H. and Supuran, C.T. 2008. "Structure and biological properties of first row d-transition metal complexes with N-substituted sulfonamides". *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 23(2), 240–251.
- Chohan, Z.H., Hernandes, M.Z., Sensato, F.R., Magalhaes Moreira Valeria, D.R., Pereira, R.A., Andrade Lemoine Neves J.K., Oliveira, A.P., Oliveira, B.C., and Lima Leite, A.C. 2014. "Sulfonamide-metal complexes endowed with potent anti-*Trypanosoma cruzi* activity". *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 29(2), 230–236.
- Cohen, N.C. 1996. "Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design". (Edited)XIII., Academic Press Inc.
- Conway, B. and Shafran, S.D. 2000. "Pharmacology and clinical experience with amprenavir". *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 9, 371-382.
- Dökmeci, İ. 1996. "Farmakoloji", *Saray Kitapevleri*, s. 827-833, İstanbul.
- El-Shekeil, A.G., Abubakr, A.O., Al-Aghbari, S.A. and Nassar, M.Y. 2014. "Anticancer 4: Anticancer and DNA cleavage studies of some new Schiff base titanium (IV) complexes". *European Journal of Chemistry*, 5(3), 410-414.
- Esbaugh, A.J. and Tufts, B.L. 2006. "The Structure and Function of Carbonic Anhydrase Isozymes in the Respiratory System of Vertebrates". *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 152(1-2), 185-198.
- Finlay, G.J., Wilson, W.R. and Baguley, B.C. 1989. "Chemoprotection by 9-aminoacridine derivatives against the cytotoxicity of topoisomerase II-directed drugs". *European Journal of Cancer & Clinical Oncology*, 25(12), 1695-1701.
- Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, Jr. J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M.,

- Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Annenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, €O., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J. and Fox, D.J. 2009. Gaussian 09, Revision A.1, Inc., Wallingford CT.
- Gilmour, K.M. 2010. Perspectives on carbonic anhydrase. *Comparative Biochemistry and Physiology, A Molecular and Integrative Physiology*, 157, 193-197.
- Greenfield, R.A. and Bronze, M.S. 2003. "Prevention and treatment of bacterial diseases caused by bacterial bioterrorism threat agents". *Drug Discovery Today*, 8, 881-888.
- Hansch, C., Sammes, P.G. and Taylor, J.B. 1990. "In *Comprehensive Medicinal Chemistry*". Oxford: Pergamon Press, 2(71), 255.
- Hariharan, P.C. and Pople, J.A. 1974. Equilibrium geometries by single determinant molecular orbital theory. Accuracy of AH, *Journal of Chemical Physics*, 27, 209-214.
- Hropot, M., Ullrich, E. and Mutschler, E. 1996. "Chemistry and classification of diuretics". *Nieren - Hochdruckkrankh*, 25(4), 129-135.
- Jensen, P.B., Vindelov, L., Roed, H., Demant, E.J., Sehested, M., Skovsgaard, T. and Hansen, H.H. 1989. "Invitro evaluation of the potential aclarubicin in the treatment of small cell carcinoma of the lung". *British Journal of Cancer*, 60(6), 838-844.
- Kremer, E., Facchin, G., Este'vez, E., Albore's, P., Baran, E.J., Ellena, J. and Torre, M.H. 2006. "Copper complexes with heterocyclic sulfonamides: Synthesis, spectroscopic characterization, microbiological and SOD-like activities: Crystal structure of  $[\text{Cu}(\text{sulfisoxazole})_2(\text{H}_2\text{O})_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ". *Journal of Inorganic Biochemistry*, 100, 1167-1175.
- Leppilampi, M. 2006. "Functional and immunohistological studies on cancerassociated carbonic anhydrase IX". Ph. Thesis, D. and Oulu, U., Faculty of Medicine, Department of Clinical Chemistry, Department of Pathology, Finland.

- Lomax, N.R. and Narayanan, V.L. 1988. "Chemical Structures of Interest to the Division of Cancer Treatment, Developmental Therapeutics Program". National Cancer Institute, Bethesda, vol. 4, 32p.
- Maren, T.H. 1967. "Carbonic Anhydrase: Chemistry, Physiology and Inhibition". *Physiological Reviews*, 47, 595-781.
- Maren, T.H. 2000. "Carbonic anhydrase inhibition in ophthalmology: aqueous humor secretion and the development of sulfonamide inhibitors". In: Chegwidan, W.R., Carter, N.D. and Edwards, Y.H. (Eds.), *The Carbonic Anhydrases*, Birkhauser Verlag: Basel, New Horizons. pp. 425–436.
- Mastrolorenzo, A., Scozzafava, A. and Supuran, C.T. 2000. "Antifungal activity of silver and zinc complexes of sulfadrug derivatives incorporating arylsulfonylureido moieties". *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11, 99-107.
- Mondal, S., Mandal, S.M., Mondal, T.K. and Sinha, C. 2015. "Structural characterization of new Schiff bases of sulfamethoxazole and sulfathiazole, their antibacterial activity and docking computation with DHPS protein structure". *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 150, 268–279.
- Mudit, K., Gupta, H.L., Singh, U.D.T. and Varshney, A.K. 2000. "Synthetic and structural studies of lead(II) complexes with schiff bases of sulfa drugs". *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 30(9), 1685-1695.
- Nogard, Th. 1988. *Medicinal Chemistry*. Second ed. Oxford University press, 383 p., New York.
- Noss, M.B., Christ, G.J. and Melman, A. 1999. "Sildenafil: a new oral therapy for erectile dysfunction". *Drugs of Today*, 35, 211-217.
- Orita, Y. 1996. "Diuretics". *Japanese Journal of Nephrology*, 38(1), 1-7.
- Özensoy, O. 2002. "Eritrositlerden Karbonik Anhidraz İzoenzimlerinin Saflaştırılması için Yeni Bir Afinite Jelinin Sentezi ve Uygulanması". Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilimdalı, Balıkesir.



- Parkkila, S., Parkkila, A.K. and Kivela, J. 2004. "Role of carbonic anhydrase and its inhibitors in biological science related to gastroenterology, neurology and nephrology". In: Supuran, C.T., Scozzafava, A. and Conway, J. (Eds.), Carbonic Anhydrase: Its inhibitors and Activators, CRC, pp. 283–301, F.L. Boca Raton.
- Penning, T.D. and Taley, J.J. 1997. Bertenshaw, S.R., "Synthesis of 4-[5-substituted or unsubstituted phenyl)-3-substituted-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamides". Journal of Medicinal Chemistry, 40, 1347-1365.
- Plumpe, H. 1996. "Sulfonylureas and related compounds: chemistry and structure-activity relationships". Handbook of Experimental Pharmacology, 119, 65-72.
- Popescu, A., Simion, A., Scozzafava, A., Briganti, F. and Supuran, C.T. 1999. "Carbonic anhydrase inhibitors. Schiff bases of some aromatic sulfonamides and their metal complexes: towards more selective inhibitors of carbonic anhydrase isozyme IV.". Journal of enzyme inhibition, 14(6), 23-407.
- Rama, I. and Selvameena, R. 2015. "Synthesis, structure analysis, anti-bacterial and *in vitro* anti-cancer activity of new Schiff base and its copper complex derived from sulfamethoxazole". Journal of Chemical Sciences, 127(4), 671–678.
- Rizzotto, M. 2012. "Metal Complexes as Antimicrobial Agents" Editor: Bobbarala, V., ISBN 978-953-51-0724-8, Chapter 5., pp. 73-88.
- Sally, S.E., Mona, M.H., Hanaa, M.R. and Iman A.Y.G. 2012. "Synthesis, molecular docking study and antitumor activity of novel 2-phenylindole derivatives". European Journal of Medicinal Chemistry, 47, 387-398.
- Scheen, A.J. 1996. "Hypoglycemic sulfonamides, fifty years after Loubatieres". Revue Medicale De Liege, 51(1), 90-93.
- Scozzafava, A., Menabuoni, L., Mincione, F., Briganti, F., Mincione, G. and Supuran, C.T. 1999. "Carbonic anhydrase inhibitors. Synthesis of water-soluble, topically effective, intraocular pressure-lowering aromatic/heterocyclic sulfonamides containing cationic or anionic moieties: is the tail more important than the ring?". Journal of Medicinal Chemistry, 42, 2641-2650.
- Scozzafava, A., Mastrolorenzo, A. and Supuran, C.T. 2004. "Modulation of carbonic anhydrase activity and its applications in therapy". Expert Opinion on Therapeutic Patents, 14, 667–702.

- Scozzafava, A., Mastrolorenzo, A. and Supuran, C.T. 2006. "Carbonic Anhydrase Inhibitors and Activators and Their Use in Therapy". *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 16(12), 1627-1664.
- Sharaby Carmen, M. 2006. "Synthesis, spectroscopic, thermal and antimicrobial studies of some novel metal complexes of Schiff base derived from [*N*<sup>1</sup>-(4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)sulfanilamide] and 2-thiophene carboxaldehyde". *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 66(4), 1271-1278.
- Sharma, M., Singh, H.L., Varshney, S., Sharma, P. and Varshney, A.K. 2003. "Some New Coordination Compounds of Organosilicon(IV) with Schiff Bases of Sulpha Drugs". *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 178(4), 811–819.
- Silva, A.M.S., Sousa, R.M.S., Jimeno, M.L., Blanco, F. and Alkorta, I. 2008. Experimental measurements and theoretical calculations of the chemical shifts and coupling constants of three azines (benzalazine, acetophenoneazine and cinnamaldazine), *Magnetic Resonance in Chemistry*, 46, 859-864.
- Singh, H.L., Gupta M.K. and Varshney, A.K. 2001. "Organotin(IV) complexes of Schiff bases derived by condensation of heterocyclic ketones and sulfa drugs". *Research on Chemical Intermediates*, (27)6, 605–614.
- Singh, H.L., Varshney, S. and Varshney, A.K. 1999. "Organotin(IV) Complexes of Biologically Active Schiff Bases Derived from Heterocyclic Ketones and Sulpha Drugs". *Applied Organometallic Chemistry*, 13, 637–641.
- Supuran, C.T. and Scozzafava, A. 2000. "Carbonic anhydrase inhibitors: Aromatic sulfonamides and disulfonamides act as efficient tumor growth inhibitors". *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 35, 867-874.
- Supuran, C.T., Scozzafava, A. and Casini, A. 2003. "Carbonic Anhydrase Inhibitors". *Medicinal Research Reviews*, 23, 146-189.
- Supuran, C.T. and Scozzafava, A. 2007. Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15, 4336-4350.
- Supuran, C.T. 2008. Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7, 168-181.

- Tarun, A.S., Bryant, B., Zhai, W., Solomon, C. and Shusterman, D. 2003. "Gene Expression for Carbonic Anhydrase Isoenzymes in Human Nasal Mucosa". *Chemical Senses*, 28, 621-629.
- Temperini, C., Scozzafava, A. and Supuran, C.T. 2006. "Carbonic Anhydrase Activators the First X-Ray Crystallographic Study of an Adduct of Isoform I". *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 16(19), 5152-5156.
- Truppo, E., Supuran, C.T., Sandomenico, A., Vullo, D., Innocenti, A., Fiore, A.D., Alterio, V., Simone, and Monti, S.M. 2012. "Carbonic anhydrase VII is S-glutathionylated without loss of catalytic activity and affinity for sulfonamide inhibitors". *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(4), 15, 1560–1564.
- Verpoorte, J.A., Mehta, S. and Edsall, J.T. 1967. Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiencies. *J. Biolog. Chem.*, 242, 4221-4229.
- Von Gentzkow, W., Huber, J., Kapitza, H. and Rogler, W. 1996. "Fire-resistant epoxy resin compositions for preregs and composites". PCT International Applications, WO 9607686 A1, 27 p.
- Zahid, H.C. and Supuran, C.T. 2008. "Structure and biological properties of first row d-transition metal complexes with N-substituted sulfonamides". *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 23(2), 240–251.
- Zahid, H.C. and Hazoor A.S. 2011. "Sulfonamide-derived compounds and their transition metal complexes: synthesis, biological evaluation and X-ray structure of 4-bromo-2-[(E)-{4-[(3,4-dimethylisoxazol-5yl)sulfamoyl]phenyl} iminiomethyl] phenolate". *Applied Organometallic Chemistry*, 25, 591–600.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Cihan ŞEN  
Doğum Yeri : İskenderun  
Doğum Tarihi : 29/06/1985  
Medeni Hali : Evli  
Yabancı Dili : İngilizce  
Adres : Araplar Mah. 1340. Cad. C Blok No: 9C/55  
Mamak/ANKARA  
Tel : 0505 664 80 43  
E-posta : cihansen212@gmail.com  
Eğitim Durumu  
Lise : İskenderun Şemsettin Mursaloğlu Lisesi / Fen Bil. - 2003  
Lisans : Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi / Kimya - 2010  
Yüksek Lisans : Çankırı Karatekin Üniversitesi / İnorganik Kimya - 2019  
Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl  
Maritaş Tekstil San. ve Tic. A.Ş. – Kahramanmaraş – Birim Sorumlusu – (2012-2014)  
Santek Havuz San. Tic. Ltd. Şti. – Ankara – Satış Danışmanı – (2014-2015)  
Ekotest Çevre Dan. Ölçüm Ltd. Şti. – Ankara – Ölçüm Sorumlusu – (2015-2016)  
Öznehir İş Sağ. ve Güv. Ltd. Şti. – Ankara – İş Güvenliği Uzmanı – (2016-2018)

### Yayımları:

1. Saliha Alyar, Cihan Şen, Hamit Alyar, Sevki Adem, Ayşe Kalkancı, Ummuhan Ozmen Ozdemir “Synthesis, characterization, antimicrobial activity, carbonic anhydraseenzyme inhibitor effects, and computational studies on new Schiffbases of Sulfa drugs and their Pd(II), Cu(II) complexes” *Journal of Molecular Structure*, 1171:2018, 214-222
2. Saliha Alyar, Tülin Sen, Ümmühan Ozdemir Ozmen, Hamit Alyar, Sevki Adem, Cihan Şen “Synthesis, spectroscopic characterizations, enzyme inhibition,molecular docking study and DFT calculations of new Schiff bases ofsulfa drugs, *Journal of Molecular Structure* 1185: 2019, 416-424

3. Cihan Şen, Saliha Alyar, Ümmühan Özdemir Özmen, Hamit Alyar, Şevki Adem, Ayse Kalkanci, “2-Hidroksi 3-metoksi Sülfisoxazol bileşiği ile Cu(II), Pd(II) Komplekslerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antibakteriyel Aktivitelerinin ve Enzim İnhibisyonlarının İncelenmesi" (Paper ID:2192) “**1st International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018)**”
4. Cihan Şen, Tülin Şen, Saliha Alyar, Hamit Alyar, Ümmühan Özdemir Özmen, “Ticari kullanıma sahip sülfonamid ilaçlarından türetilmiş Schiff bazlarının sentezi, yapılarının aydınlatılması ve DFT çalışmaları" (Paper ID:2215)” “**1st International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018)**”
5. Cihan Şen, Saliha Alyar, Hamit Alyar “Feniltiyofen Türevlerinin Elektronik ve Yapısal Özelliklerinin DFT/B3LYP Metoduyla İncelenmesi” **IVEK 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies, 26-29 Nisan 2017, İstanbul**
6. Cihan Şen, Saliha Alyar, Ümmühan Özdemir Özmen, Hamit Alyar “N’-Asetil propan sülfonik asit hidrazit Bileşiğinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları” **IVEK 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies, 26-29 Nisan 2017, İstanbul**
7. Cihan ŞEN, Saliha ALYAR, **Hamit ALYAR**, Mustafa Tuğfan BİLKAN, Ümmühan ÖZMEN ÖZDEMİR “Characterization, Vibrational and NMR Spectroscopic Study of (Z)-N-(3,4-Dimethylisoxazol-5-Yl)-4-((2-Hydroxy-4-Methoxybenzylidene)Amino)Benzenesulfonamide Molecule” **1. International Technological Sciences And Design Symposium, 27-29 June 2018 – Giresun / TURKEY**

