

**BAZI DİSÜLFONAMİT TÜREVLERİ VE Cu(II)
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, ANTİMİKROBİYAL
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ, KANTİTATİF YAPI-AKTİVİTE
İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ (QSAR)**

Saliha ALYAR

**DOKTORA TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Mart 2009
ANKARA**

Saliha ALYAR tarafından hazırlanan “Bazı disülfonamit türevleri ve Cu(II) komplekslerinin sentezi, antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi, kantitatif-yapı-aktivite ilişkilerinin değerlendirilmesi (QSAR)” adlı bu tezin Doktora tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

(Prof. Dr. Nurcan KARACAN)

.....

Tez Danışmanı, Kimya

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

(Prof. Dr. Hamza YILMAZ)

.....

(Kimya, Ankara Üniversitesi)

(Prof. Dr. Nurcan KARACAN)

.....

(Kimya, Gazi Üniversitesi)

(Prof. Dr. Perihan GÜRKAN)

.....

(Kimya, Gazi Üniversitesi)

(Prof. Dr. İlkay YILDIZ)

.....

(Farmasötik Kimya, Ankara Üniversitesi)

(Yrd. Doç. Dr. Ümmühan ÖZMEN)

.....

(Kimya, Gazi Üniversitesi)

Tarih:/...../.....

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

Prof. Dr. Nail ÜNSAL

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

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

Saliha ALYAR

**BAZI DİSÜLFONAMİT TÜREVLERİ VE Cu(II) KOMPLEKSLERİNİN
SENTEZİ, ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ,
KANTİTATİF-YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
(QSAR)
(Doktora Tezi)**

Saliha ALYAR

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Mart 2009**

ÖZET

Bu çalışmada, genel formülü $X\text{-ph-SO}_2\text{-NH-(CH}_2)_n\text{-NH-SO}_2\text{-ph-X}$ ($n = 2, 3, 4, 5$ ve $X = o\text{-}, m\text{-}, p\text{-CH}_3$) olan sekiz simetrik aromatik disülfonamit bileşiği $o\text{-}, m\text{-}, p\text{-}$ toluensülfonil klorür ile bir seri diamin tepkimeye sokularak sentezlenmiştir. Yapıları element analizi, LCMS, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY, HETCOR ve IR teknikleri ile aydınlatılmıştır. N,N'-dimetilenbis ($m\text{-}$ toluensülfonamit) (mtsen) ve N,N'-trimetilenbis($p\text{-}$ toluensülfonamit) (ptspr) bileşiklerinin yapısı ayrıca X-ışınları kırınım yöntemi ile incelenmiştir.

$[\text{Cu(phen)}_2]\text{L}$ ($\text{L} = n=3, X=p\text{-CH}_3; n=4, X=p\text{-CH}_3; n=5, X=p\text{-CH}_3; n=2, X=m\text{-CH}_3; n=4, X=m\text{-CH}_3; n=2, X=o\text{-CH}_3$) kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları LCMS, FTIR, iletkenlik teknikleri ile incelenmiştir. $[\text{Cu(phen)}_2](\text{mtsen})$ ve $[\text{Cu(phen)}_2](\text{otsen})$ komplekslerinin yapısı X-ışınları kırınım yöntemi ile aydınlatılmıştır.

Disülfonamit türevlerinin *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri *Escherichia coli* ATCC 11230, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076, *Bacillus magaterium* RSKK

5117, *Bacillus cereus* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25953 bakterilerine karşı disk difüzyon ve mikrodilüsyon metotları ile incelenmiştir.

Bileşikler, Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere karşı geniş spektrumlu aktivite göstermiştir. Gram- negatif bakterilere karşı Gram- pozitifler bakterilerden daha fazla aktivite sergilemektedir. 74 µg/mL MİK değeri ile otasen bileşiği *Escherichia coli* bakterisine karşı en yüksek aktivite göstermiştir. Bütün bileşikler *Bacillus magaterium* bakterisine karşı düşük aktiviteye sahiptir. En düşük aktiviteyi ise ptspen bileşiği 440 µg/mL değeri ile göstermiştir.

Bir seri simetrik disülfonamit bileşiğinin (26 tane) *Bacillus cereus* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC ve *Escherichia coli* ATCC 1123 bakterilerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri ile fizikokimyasal özellikleri ve topolojik parametreleri arasında korelasyon kurmak amacı ile Hansch analizi uygulanarak QSAR çalışması yapılmıştır. QSAR çalışması ile topolojik parametrelerden ortalama konektivite indisinin, $^3\chi^A$ en yüksek korelasyonu gösterdiği belirlenmiştir. QSAR model denklemleri çapraz validasyon ve LOO tekniği ile belirlenmiştir.

Bilim Kodu : 201.1.005
Anahtar Kelimeler :sülfonamitler, disülfonamitler, antimikrobiyal aktivite, Cu(II) kompleksleri, QSAR.
Sayfa Adedi :162
Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Nurcan KARACAN

**SYNTHESIS OF SOME DISULFONAMIDE DERIVATIVES AND THEIR
Cu(II) COMPLEXES, EXAMINATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITIES,
EVALUATION OF QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY
RELATIONSHIP (QSAR)**

(Ph. D. Thesis)

Saliha ALYAR

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
March 2009

ABSTRACT

In this study, eight symmetric aromatic disulfonamides (ptspr, ptsbut, ptspen, mtsen, mtsbut, otsen, otsbut, otspen) with general formula X-ph-SO₂-NH-(CH₂)_n-NH-SO₂-ph-X (where n = 2, 3, 4, 5 and X= *o*-, *m*-, *p*-CH₃) were synthesized by the reaction of *o*-, *m*-, *p*-toluenesulfonyl chloride with a series of diamines. Their structures were investigated by elemental analysis, LCMS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, COSY, HETCOR and IR techniques. Structure of N,N'-dimethylenebis(*m*-toluenesulfonamide) (mtsen) and N,N'-trimethylenebis(*p*-toluenesulfonamide) (ptspr) were also examined by single crystal X-ray analysis.

[Cu(phen)₂]_nL (L= (L= n=3, X=*p*-CH₃; n=4, X=*p*-CH₃; n=5, X=*p*-CH₃; n=2, X=*m*-CH₃; n=4, X=*m*-CH₃; n=2, X=*o*-CH₃) complexes were synthesized and their structure were characterized by LCMS, FTIR, conductivity and magnetic susceptibility techniques. Structure of [Cu(phen)₂](mtsen) and [Cu(phen)₂](otsen) complexes were also examined by single crystal X-ray analysis.

Antimicrobial activity of disulfonamide derivatives were evaluated *in vitro* against *Escherichia coli* ATCC 11230, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076,

Bacillus magaterium RSKK 5117, *Bacillus cereus* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25953 by paper disc diffusion and microdilution methods.

The compounds exhibit a broad spectrum of activity against Gram-negative and Gram-positive bacteria. It shows relatively better activity against Gram-negative than Gram-positive bacteria. $n=2$, $X=o\text{-CH}_3$ shows higher antibacterial activity with a MIC of 74 $\mu\text{g/mL}$ against *Escherichia coli*. All compounds possess poor activity against *Bacillus magaterium* and $n=5$, $X=p\text{-CH}_3$ exhibit the lowest inhibitory activity with a MIC of 440 $\mu\text{g/mL}$.

The QSAR study on a series of symmetric disulfonamides (26 compounds) were carried out to find out the correlation between antimicrobial activities with physicochemical properties and different topological indices using Hansch analysis for *Bacillus cereus* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC and *Escherichia coli* ATCC 1123. The QSAR reveals that average connectivity indice ${}^3\chi^A$ among topological parameters was found to have overall significant correlation. QSAR models were obtained by cross validated and leave-one-out technique.

Science Code : 201.1.005
Key Words :sulfonamides, disulfonamides, antimicrobial activity, Cu(II) complexes, QSAR.
Page Number : 162
Adviser : Prof. Dr. Nurcan KARACAN

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında her türlü destek ve ilgisini gördüğüm değerli bilgi ve tecrübeleri ile bana yön veren danışman hocam Prof. Dr. Nurcan KARACAN'a şükranlarımı sunarım.

İstatistiksel çalışmalar konusunda bana yardımcı olan istatistik bölümü Öğretim üyesi sayın Prof. Dr. İhsan ALP'e, QSAR çalışmaları konusunda bilgilerinden faydalandığım A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı doktora öğrencisi sayın Mustafa ARISOY'a, Ahi Evran Üniversitesi Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Neslihan ÖZBEK'e manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım

Ayrıca 104 T 390 proje numarası ile çalışmalarımı destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) 'na teşekkür ederim.

Yoğun çalışmalarım sırasında ve hayatımda bana sonuna kadar destek olan hayat arkadaşım Yrd. Doç. Dr. Hamit ALYAR'a, varlığı ile bana mutluluk veren sevgili oğlum Mehmet Arda'ya bugünlere kadar gelmemi sağlayan canımdan çok sevdiğim aileme teşekkür etmeyi borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xviii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	6
2.1 Sülfa İlaçları.....	6
2.1.1. Sülfa ilaçlarının etki mekanizması.....	8
2.2. Sülfonamit Kompleksleri.....	11
2.2.1. Karşıt iyonu sülfonamidat olan kompleksler.....	11
2.2.2. İki farklı ligantlı sülfonamit kompleksleri.....	12
2.4.3. Disülfonamit kompleksleri.....	15
2.3. Kantitatif Yapı-Aktiflik İlişkileri (QSAR).....	17
2.3.1. QSAR'ın tarihçesi	18
2.3.2. Hansch analizi	19
2.3.3. Parametreler	22
2.3.4. Regresyon analizi	25
2.4. Sülfonamitler ve QSAR	29

Sayfa

2.8.6. N,N'-tetrametilenbis(bütansülfonamit) ve (N,N'-pentametilenbis(bütansülfonamit) (11-12)	26
3. MATERYAL VE YÖNTEM	33
3.1. Materyaller	33
3.2. Kullanılan Cihazlar	33
3.3. Komplekslerin Öziletkenlik Ölçümleri	34
3.4. Hesaplamalar	34
3.5. Antimikrobiyal Duyarlık Testleri	35
3.5.1. Test mikroorganizmaları	35
3.5.2. Broth mikrodilüsyon testi(MİK)	35
3.5.3. Disk difüzyon testi	36
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	37
4.1. Ligantların Sentezi	37
4.1.1. N,N'-trimetilenbis(<i>p</i> -toluensülfonamit) (1) sentezi	37
4.1.2. N,N'-tetrametilenbis(<i>p</i> -toluensülfonamit) (2) sentezi	38
4.1.3. N,N'-pentametilenbis(<i>p</i> -toluensülfonamit) (3) sentezi	38
4.1.4. N,N'-etilenbis(<i>m</i> -toluensülfonamit) (4) sentezi	39
4.1.5. N,N'-tetrametilenbis(<i>m</i> -toluensülfonamit) (5) sentezi	39
4.1.6. N,N'-etilenbis(<i>o</i> -toluensülfonamit) (6) sentezi	40
4.1.7. N,N'-tetrametilenbis(<i>o</i> -toluensülfonamit) (7) sentezi	40
4.1.8. N,N'-pentametilenbis(<i>o</i> -toluensülfonamit) (8) sentezi	41
4.2. Komplekslerin Sentezi	41
4.2.1. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-trimetilenbis(<i>p</i> -toluensülfonamidat)	41

Sayfa

4.2.2. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)]N,N'-tetrametilenbis(<i>p</i> -toluensülfonamidat)	42
4.2.3. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)]N,N'-pentametilenbis(<i>p</i> -toluensülfonamidat)	42
4.2.4. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)]N,N'-dimetilenbis(<i>m</i> -toluensülfonamidat).....	43
4.2.5. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)]N,N'-tetrametilenbis(<i>m</i> -toluensülfonamidat).....	43
4.2.6. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)]N,N'-dimetilenbis(<i>o</i> -toluensülfonamidat).....	43
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	45
5.1. Ligantların Yapılarının Aydınlatılması	45
5.1.1. N,N'-trimetilenbis(<i>p</i> -toluensülfonamidat)(1)	45
5.1.2. N,N'-tetrametilenbis(<i>p</i> -toluensülfonamidat) (2)	50
5.1.3. N,N'-pentametilenbis(<i>p</i> -toluensülfonamidat) (3).....	52
5.1.4. N,N'-dimetilenbis(<i>m</i> -toluensülfonamidat) (4)	53
5.1.5. N,N'-tetrametilenbis(<i>m</i> -toluensülfonamidat) (5)	58
5.1.6. N, N'-dimetilenbis(<i>o</i> -toluensülfonamidat) (6)	59
5.1.7. N,N'-tetrametilenbis(<i>o</i> -toluensülfonamidat) (7)	62
5.1.8 N,N'-pentametilenbis(<i>o</i> -toluensülfonamidat) (8).....	64
5.2. Komplekslerin Yapılarının Aydınlatılması.....	65
5.2.1 [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-dimetilenbis(<i>o</i> -toluensülfonamidat) kompleksi [Cu(phen) ₂](otsen).....	67
5.2.2. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-dimetilenbis(<i>o</i> -toluensülfonamidat) kompleksi [Cu(phen) ₂](mtsen).....	69
5.2.3. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-dimetilenbis(<i>o</i> -toluensülfonamidat) kompleksi [Cu(phen) ₂](mtsbüt).....	70

Sayfa

5.2.4. Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-trimetilenbis(<i>p</i> -toluen-sülfonamidat) kompleksi [Cu(phen) ₂](ptspr)	71
5.2.5. Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-tetrametilenbis(<i>p</i> -toluensülfonamidat) kompleksi [Cu(phen) ₂](ptsbüt)	72
5.2.6. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-dimetilenbis(<i>o</i> -toluen-sülfonamidat) kompleksi [Cu(phen) ₂](ptspen).....	73
5.3. Antimikrobiale Aktivite Sonuçları.....	74
5.4. Simetrik Disülfonamidlerin Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi(QSAR).....	77
6. SONUÇLAR	87
KAYNAKLAR	89
EKLER.....	97
EK-1 (1) nolu bileşiğin CDCl ₃ daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	98
EK-2 (1) nolu bileşiğin DMSO daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	99
EK-3 (1) nolu bileşiğin HETCOR Spektrumu.....	100
EK-4 (1) nolu bileşiğin COSY Spektrumu.....	101
EK-5 (1) nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	102
EK-6 (1) nolu bileşiğin LCMS Spektrumu	103
EK-7 (1) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	104
EK-8 (2) nolu bileşiğin CDCl ₃ daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	105
EK-9 (2) nolu bileşiğin DMSO daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	106
EK-10 (2) nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	107
EK-11 (2) nolu bileşiğin LCMS Spektrumu	108
EK-12 (2) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu.....	109
EK-13 (3) nolu bileşiğin DMSO daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	110
EK-14 (3) nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	111
EK-15 (3) nolu bileşiğin LCMS Spektrumu	112
EK-16 (3) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	113
EK-17 (4) nolu bileşiğin CDCl ₃ daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	114
EK-18 (4) nolu bileşiğin DMSO daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	115
EK-19 (4) nolu bileşiğin HETCOR Spektrumu.....	116
EK-20 (1) nolu bileşiğin COSY Spektrumu.....	117
EK-21 (4) nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu	118
EK-22 (4) nolu bileşiğin LCMS Spektrumu	119
EK-23 (4) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	120
EK-24 (5) nolu bileşiğin CDCl ₃ daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	121
EK-25 (5) nolu bileşiğin DMSO daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	122
EK-26 (5) nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	123

Sayfa

EK-27 (5) nolu bileşiğin LCMS Spektrumu	124
EK-28 (5) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	125
EK-29 (6) nolu bileşiğin CDCl ₃ daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	126
EK-30 (6) nolu bileşiğin DMSO daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	127
EK-31 (6) nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	128
EK-32 (6) nolu bileşiğin LCMS Spektrumu	129
EK-33 (6) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	130
EK-34 (7) nolu bileşiğin CDCl ₃ daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	131
EK-35 (7) nolu bileşiğin DMSO daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	132
EK-36 (7) nolu bileşiğin HETCOR Spektrumu.....	133
EK-37 (7) nolu bileşiğin COSY Spektrumu.....	134
EK-38 (7) nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	135
EK-39 (7) nolu bileşiğin LCMS Spektrumu.....	136
EK-40 (7) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu	137
EK-41 (8) nolu bileşiğin CDCl ₃ daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	138
EK-42 (8) nolu bileşiğin DMSO daki ¹ H-NMR Spektrumu.....	139
EK-43 (8) nolu bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	140
EK-44 (8) nolu bileşiğin LCMS Spektrumu	141
EK-45 (8) nolu bileşiğin FTIR Spektrumu.....	142
EK-46 [Cu(phen) ₂](otsen) kompleksinin IR Spektrumu.....	143
EK-47 [Cu(phen) ₂](otsen) kompleksinin LCMS Spektrumu.....	144
EK-48 [Cu(phen) ₂](mtsen) kompleksinin FTIR Spektrumu	145
EK-49 [Cu(phen) ₂](mtsen) kompleksinin LCMS Spektrumu (1).....	146
EK-50 [Cu(phen) ₂](mtsen) kompleksinin LCMS Spektrumu(2).....	147
EK-51 [Cu(phen) ₂](mtsen) kompleksinin LCMS Spektrumu(3).....	148
EK-52 [Cu(phen) ₂](mtsen) kompleksinin LCMS Spektrumu(4).....	149
EK-53 [Cu(phen) ₂](mtsbüt) kompleksinin FTIR spektrumu	150
EK-54 [Cu(phen) ₂](mtsbüt) kompleksinin LCMS Spektrumu	151
EK-55 [Cu(phen) ₂](ptspr) kompleksinin FTIR Spektrumu	152
EK-56 [Cu(phen) ₂](ptspr) kompleksinin LCMS Spektrumu	153
EK-57 [Cu(phen) ₂](ptsbüt) kompleksinin FTIR Spektrumu	154
EK-58 [Cu(phen) ₂](ptsbüt) kompleksinin LCMS Spektrumu	155
EK-59 [Cu(phen) ₂](ptspen) kompleksinin FTIR Spektrumu	156
EK-60 [Cu(phen) ₂](ptspen) kompleksinin LCMS Spektrumu	157
EK-61 % 95 güven aralığındaki F tablosu	158
EK-62 Regresyon analizinde kullanılan moleküler diskriptörler (Devam)	159
EK-62 Regresyon analizinde kullanılan moleküler diskriptörler(Devam)	160
EK-62 Regresyon analizinde kullanılan moleküler diskriptörler(Devam).....	161
ÖZGEÇMİŞ.....	162

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Halen kullanılmakta olan bazı Sülfat ilaçları	8
Çizelge 2.2. Konektivite indekslerine ait örnekler	23
Çizelge 2.3. Parametrelerin sınıflandırılması.....	25
Çizelge 3.1. Kimyasal maddelerin listesi.....	33
Çizelge 3.2. Yapı aydınlatılmasında kullanılan cihazlar.....	34
Çizelge 4.1. Ligantlara ve komplekslere ait element analiz sonuçları ve fiziksel özellikleri.....	44
Çizelge 5.1. Bileşik (1)'in bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°).....	51
Çizelge 5.1. Bileşik (1)'in bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°) (Devam).....	47
Çizelge 5.2. Ligantların (1-3) ¹ H-NMR kimyasal kayma değerleri (δppm).....	48
Çizelge 5.3. Ligantların (1-3) ¹³ C-NMR kimyasal kayma değerleri (δppm)	49
Çizelge 5.4. Ligantların (1-3) nolu bileşiklerin IR spektrum değerleri (cm ⁻¹).....	50
Çizelge 5.5. Bileşik (4)'ün bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°)	54
Çizelge 5.5. Bileşik (4)'ün bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°) (Devam).....	55
Çizelge 5.6. Ligantların (4-5) ¹ H-NMR kimyasal kayma değerleri(δppm)	56
Çizelge 5.7. Ligantların (4-5) ¹³ C-NMR kimyasal kayma değerleri (δppm).....	57
Çizelge 5.8. Ligantların (4-5) IR spektrum değerleri (cm ⁻¹).....	57
Çizelge 5.9. (Ligantların (6-8) ¹ H-NMR kimyasal kayma değerleri (δppm).....	60
Çizelge 5.10. (Ligantların (6-8) ¹³ C-NMR kimyasal kayma değerleri (δppm).....	61
Çizelge 5.11. (Ligantların (6-8) IR spektrum değerleri (cm ⁻¹).....	61

Çizelge	Sayfa
Çizelge 5.12. Komplekslerin molar iletkenlik değerleri.....	68
Çizelge 5.13. Sentezlenen bileşiklerin mikrodilasyon metoduna göre Antimikrobiyal aktiviteleri($\mu\text{g/mL}$).....	74
Çizelge 5.14. Bileşiklerin disk yöntemine göre zon çapları (mm).....	76
Çizelge 5.15. Bileşiklerin hesaplanan bazı fizikokimyasal özellikleri	77
Çizelge 5.16. QSAR analizinde kullanılan disülfonamit türevleri.....	78
Çizelge 5.17. Bileşiklerin denel MİK değerleri	79
Çizelge 5.18. Regresyon analizinde kullanılan moleküler diskriptörler.....	81
Çizelge 5.19. Korelasyon matrisi	82
Çizelge 5.20. Bileşiklerin gözlenen ve hesaplanan antimikrobiyal aktiviteleri.....	85

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Prontosil ve sülfonilamid bileşikler	1
Şekil 1.2. Sentezlenen bileşikler	4
Şekil 1.3. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-dimetilenbis (<i>m</i> -toluensülfonamidat)kompleksi	5
Şekil 2.1. İkinci nesil sülf ilaçları	7
Şekil 2.2. (a) para-aminobenzoik asit (PABA) (b) sülfonilamid	9
Şekil 2.3. Sülf ilaçlarının etki mekanizması	10
Şekil 2.4. [Cu(dien) ₂][N-2-(benzotiyazol)naftalinsülfonamidat] ₂ kompleksi	11
Şekil 2.5. [Cu(en) ₂ (H ₂ O) ₂] (2-(6-klorbenzotiazol)toluolsülfonamidat) ₂ kompleksi	12
Şekil 2.6. [Cu(en) ₂ (OH ₂) ₂][stz] ₂ .2H ₂ O kompleksi	12
Şekil 2.7. [Cu(dien) ₂ (bz) ₂] kompleksi	13
Şekil 2.8. [Cu(sülfametizolat) ₂ (py) ₂ (OH ₂)]H ₂ O kompleksi	13
Şekil 2.9. [Cu(qtsa) ₂ (phen)] kompleksi	14
Şekil 2.10. (a)[Cu(L ₁) ₂ (phen)] (b)[Cu(L ₂) ₂ (phen)MeOH] kompleksleri	15
Şekil 2.11. Cu(bz)(NH ₃) ₄ kompleksi	15
Şekil 2.12. [CuL(phen) ₂] kompleksi	16
Şekil 2.13. [PbL(bipy)] kompleksi	16
Şekil 2.14. Hansch Metodu akış şeması	21
Şekil 2.15. Sülfonilamidlerin <i>in vitro</i> ortamdaki asitlik-biyolojik etki grafiği	29
Şekil 4.1. Şekil 4.1. Disülfonamidlerin genel sentez şeması	37

Şekil	Sayfa
Şekil 5.1. (1) nolu bileşiğin kristal yapısı	45
Şekil 5.2. Bileşiklerin numaralandırılması	48
Şekil 5.3. (2) nolu bileşiğin 3D yapısı	50
Şekil 5.4. (3) nolu bileşiğin 3D yapısı	52
Şekil 5.5. (4) nolu bileşiğin kristal yapısı	53
Şekil 5.6. (5) nolu bileşiğin 3D yapısı	58
Şekil 5.7. (6) nolu bileşiğin 3D yapısı	59
Şekil 5.8. (7) nolu bileşiğin 3D yapısı.....	62
Şekil 5.9. (8) nolu bileşiğin 3D yapısı	64
Şekil 5.10. [Cu(phen) ₂](otsen) kompleksinin ORTEP diyagramı.....	67
Şekil 5.11. [Cu(phen) ₂](mtsen) kompleksinin 3D yapısı.....	69
Şekil 5.12. [Cu(phen) ₂](ptspr) kompleksinin 3D yapısı.....	71
Şekil 5.13. Ag(I) ve Zn(II) disülfonamit kompleksleri.....	76
Şekil 5.14. <i>E.coli</i> 'nin korelasyon (R^2) grafiği.....	86
Şekil 5.15. <i>B.cereus</i> 'nun korelasyon (R^2) grafiği.....	86
Şekil 5.16. <i>S.aereus</i> 'nun korelasyon (R^2) grafiği.....	86

SİMGE VE KISALTMALAR

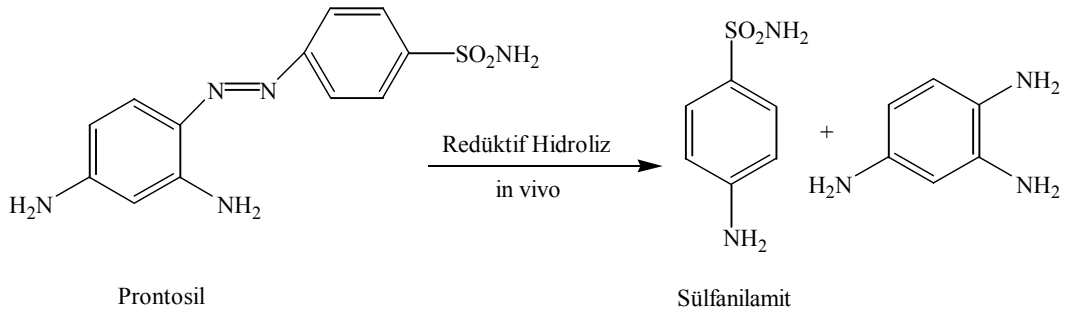
Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
ν	Gerilme titreşimi
δ	Düzlem içi bükülme titreşimi
m	Orta şiddetli titreşim
s	Şiddetli titreşim
w	Zayıf titreşim
d₆-DMSO	Dötörodimetilsülfoksit
CDCl₃	Dötörokloroform
Kısaltmalar	Açıklama
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
LC-MS	Sıvı Kromatografi Kütle Spektroskopisi
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
HETCOR	Heteronükleer Korelasyon Spektroskopisi
QSAR	Q uantitative S tructure A ctivity R elationships
SAR	S tructure A ctivity R elationships
PABA	Para-aminobenzoik asit
DHPS	Dihidropteroat sintaz
DHPT-PP	6-hidroksimetil-7,8-dihidropterin-pirofosfat
DHFS	Dihidrofolat sintaz
DHFR	Dihidrofolat redüktaz

1. GİRİŞ

1932 yılında Gerhard DOMAGK “Prontosil” azo boyar maddesinin *in vivo* denemelerde antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bulmuş, 1936 da Prontosil içindeki aktif bileşiğin 4-aminobenzen sülfonamit (*sülfonilamit*) (Şekil 1.1) olduğu anlaşılmıştır [1-4]. Sonraki çalışmalar farmakofor grubun (reseptöre bağlanan ve molekülün biyolojik aktifliğinden sorumlu olan molekül içindeki atom grupları) sülfonamit olduğunu göstermiştir.

Sülfonamit türevleri, enfeksiyon tedavisinde kullanılan ilk antibiyotiklerdir ve bunlara, günümüzde kısaca *Sülfa ilaçları* adı verilir. Sülfa ilaçları, *dihidropteroat sintaz* enzim inhibitörüdür ve *bakteriyostatik* olarak etki ederler. Bakterilerin sülfa ilaçlarına direnç kazanmaları yanında, penisilin ve diğer antibiyotiklerin bulunması nedeniyle zamanla önemleri azalmış, ancak 1970’ den sonra trimetoprim, trimetamin, diaminopirimidin vs. gibi *dihidrofolat redüktaz* inhibitörleriyle kombine edilmiş karışımları ile yeniden kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde sülfonamitler *Nocardia*, *Toxoplasma gondi* gibi bazı spesifik bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde [5], sülfadoksin-primetamin karışımı sıtma tedavisinde, sülfadiazin-trimetoprim karışımı toksoplazmosis tedavisinde, sülfisoksazol-eritromisin karışımı kulak enfeksiyonlarında, sülfametoksazol-trimetoprim karışımı pnömoni, intestinal ve idrar yolu enfeksiyonları ve nocardiosis tedavisinde kullanılmaktadır [6].



Şekil 1.1. Prontosil ve sülfonilamit bileşikler

Günümüzde araştırmacıların en önemli hedeflerinden biri ilaç etken maddesi tasarımı yapmaktır. Kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) ilaç etken maddesi olabilecek bileşiklerin tasarlanmasında en çok kullanılan tekniklerden biridir. QSAR analizleri, bileşiklerin molekül özellikleri (yapısal/fizikokimyasal v.s) ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle nicel olarak çözümleme çalışmalarıdır. Bu yöntemle bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerden hareketle, istenilen etkiyi en iyi gösterebilecek önder yapıları tasarlamak mümkün olabilmektedir. Hansch yöntemi, QSAR analizlerinde kullanılan en yaygın analiz metotlarından biridir.

Son yıllarda antimikrobiyal aktivite gösteren yeni bileşiklerin sentezi ve patojen bakterilerde yeni hedef enzimlerin tespit edilmesini amaçlayan araştırmalar oldukça artmaktadır. Çünkü HIV, SARS gibi yeni virüslerin ortaya çıkması, bakterilerin mevcut ilaçlara karşı direnç kazanmış olması, bakterilerin biyoterörizm amaçlı kullanılması enfeksiyon hastalıkları ile ilgili araştırmaları tekrar popüler hale getirmiştir [7,8].

Bakterilerin klasik sülfonamitlere karşı direnç geliştirmiş olması antimikrobiyal aktivite gösteren farklı sülfonamit türevlerine ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. Bu çalışmada, çeşitli disülfonamit türevlerinin sentezlenmesi, antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi ve Hansch yöntemi ile kantitatif yapı-etki ilişkilerinin belirlenmesi planlanmıştır. Bileşiklerin molekül özellikleri ile aktiviteleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi ile daha etkili türevlerin hazırlanmasına ışık tutacak önermelerin açığa çıkartılması düşünülmüştür.

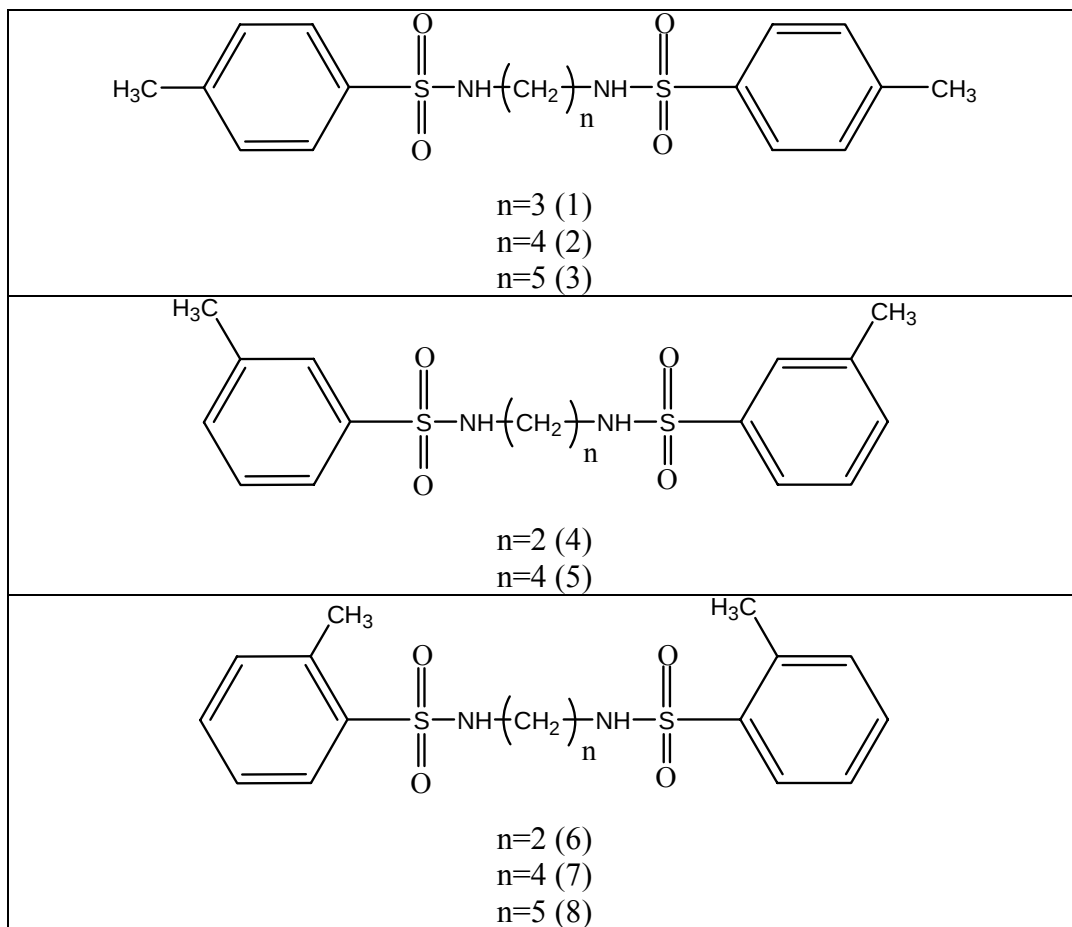
Bu çalışmada, sekiz tane simetrik aromatik disülfonamit (**1-8**) bileşiği sentezlenmiş (Şekil 1.2), yapıları FTIR, NMR, COSY, HETCOR, LCMS, element analizi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin açık formülleri ve isimlendirilmeleri aşağıda verilmektedir.

- (1) N,N'-trimetilenbis(*p*-toluensülfonamit) (ptspr)
- (2) N,N'-tetrametilenbis(*p*-toluensülfonamit) (ptsbüt)

- (3) N,N'-pentametilenbis(*p*-toluensülfonamit) (ptspen)
- (4) N,N'-dimetilenbis(*m*-toluensülfonamit) (mtsen)
- (5) N,N'-tetrametilenbis(*m*-toluensülfonamit) (mtsbüt)
- (6) N,N'-dimetilenbis(*o*-toluensülfonamit) (otsen)
- (7) N,N'-tetrametilenbis(*o*-toluensülfonamit) (otsbüt)
- (8) N,N'-pentametilenbis(*o*-toluensülfonamit) (otspen)

Bu bileşiklerin *in vitro* ortamda antimikrobiyal aktiviteleri hem mikrodilüsyon hem de disk difüzyon yöntemi ile Gram-pozitif (*Bacillus cereus* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25953 *Bacillus magaterium* RSKK 5117) ve Gram-negatif (*Salmonella enteritidis* ATCC 13076, *Escherichia coli* ATCC 11230) bakterilerine karşı belirlenmiştir.

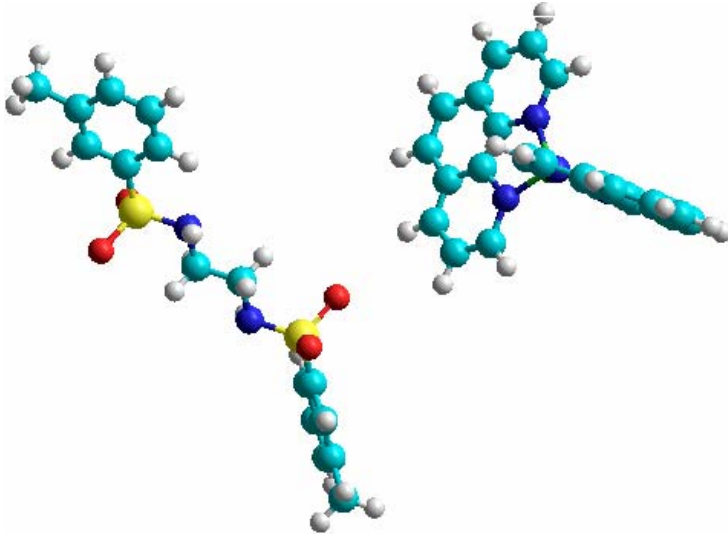
Bu çalışmada, TÜBİTAK projesi kapsamında Neslihan ÖZBEK tarafından sentezlenen 22 disülfonamit bileşiği ilave edilmiş ve *Bacillus cereus* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC, *Escherichia coli* ATCC 11230 bakterileri için Hansch analizi yöntemi uygulanarak kantitatif yapı-etki ilişkileri incelenmiştir.



Şekil 1.2. Sentezlenen bileşikler

Ayrıca, sentezlenen disülfonamid bileşiklerinin **(1-6)** Cu(II) metal katyonları ile aşağıda isimleri verilen ML_2 kapalı formülündeki kompleksleri elde edilmiş ve yapıları X-Ray, LCMS, FTIR ve iletkenlik yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Komplekslerin yapıları birbirine oldukça benzer olduğundan sadece $[Cu(phen)_2]mtsen$ kompleksinin açık yapısı verilmiştir. (Şekil 1.3)

- (9) $[Bis(1,10\text{-fenantrolin})bakır(II)] N,N'\text{-trimetilenbis(p-toluensülfonamidat)}$
- (10) $[Bis(1,10\text{-fenantrolin})bakır(II)] N,N'\text{-tetrametilenbis(p-toluensülfonamidat)}$
- (11) $[Bis(1,10\text{-fenantrolin})bakır(II)] N,N'\text{-pentametilenbis(p-toluensülfonamidat)}$
- (12) $[Bis(1,10\text{-fenantrolin})bakır(II)] N,N'\text{-dimetilenbis(m-toluensülfonamidat)}$
- (13) $[Bis(1,10\text{-fenantrolin})bakır(II)] N,N'\text{-tetrametilenbis(m-toluensülfonamidat)}$
- (14) $[Bis(1,10\text{-fenantrolin})bakır(II)] N,N'\text{-dimetilenbis(o-toluensülfonamidat)}$



Şekil 1.3. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-dimetilenbis(*m*-toluensülfonamidat) kompleksi

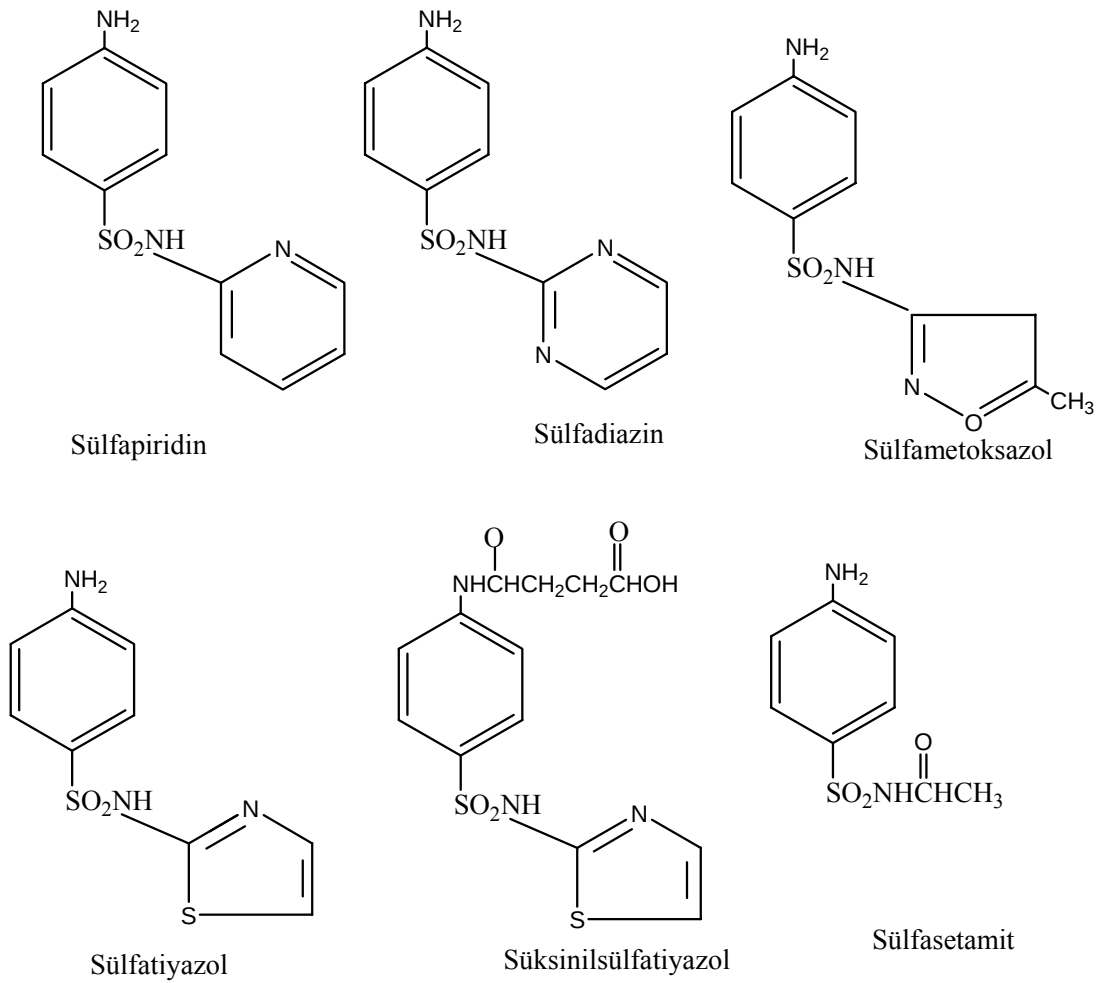
2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Sülfa İlaçları

1932’de Alman kimyacılar Klarer ve Mietzch, yün proteinleri üzerine çok sıkı bağlanan *prontosil* adı verilen kırmızı boyayı sentezlemiştir. 1935’te *Gerhard Domagk*, Prontosilin streptokok enjekte edilmiş farelerin ölmesini engellediğini göstermiş, hasta olan kardeşi üzerinde uygulayarak hayatını kurtarmış ve bu çalışmaları ile 1939’da Nobel Tıp ödülünü almıştır [9]. Tıbbi tedavide 1960 yılına kadar kullanılan Prontosil’in keşfi kemoterapide bir çığır açmış ve hızla diğer antibiyotiklerin keşfedilmesini sağlamıştır. Daha sonraki araştırmalar sonucunda Prontosil’in *in vitro* ortamda inaktif buna karşılık *in vivo* ortamda antibakteriyal etkiye sahip olduğu ve aktiviteden sorumlu bileşiğin- konakçı hücrede yarıлма sonucu ortaya çıkan bir metabolit ürünü olan- *sülfonilamit* olduğu anlaşılmıştır. O yıllarda sülfonilamitin ana farmakafor olduğu zannedilmiş, ilaçların çözünürlüğü ve aktifliğini arttırmak amacıyla ikinci nesil sülfa ilaçlarında sülfonilamitin çeşitli türevleri sentezlenmiştir. [10,11]. Sadece 1935 ve 1948 yılları arasında 4500 sülfonilamit türevi sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiflikleri incelenmiştir, ancak bu bileşiklerden %0,5 i ilaç olarak kullanılabilmiştir. İlaç olarak kullanılan sülfonilamit türevlerinden bazıları Şekil 2.1 de verilmektedir. Yaklaşık 4000 sülfa ilacı üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmalarından şu sonuçlar elde edilmiştir;

- 1) Benzen halkası üzerindeki amino ve sülfonil grupları birbirlerine göre *para* konumunda olmalıdır.
- 2) Benzen halkası üzerindeki amino grubu sübstitüe olmamalı veya *in vivo* ortamda kolayca ayrılacak bir grupta sübstitüe olmalıdır.
- 3) Benzen halkası yerine yapıya farklı bir halkanın girmesi veya benzen halkası üzerine başka grupların sübstitüsyonu aktiviteyi azaltmakta veya yok etmektedir.
- 4) Sülfonil grubunun $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-p-NH}_2$, CONH_2 , CONHR veya $\text{COC}_6\text{H}_4\text{R}$ grupları ile yer değiştirmesi aktiviteyi azaltmaktadır.

5) SO_2NH_2 monosübstitüsyonu aktiviteyi arttırmakta ve farmakokinetik özellikleri iyileştirmektedir. Özellikle hetero halka sayısı arttıkça aktivite artmaktadır disübstitüsyonu ise genellikle bileşiği inaktif hale getirmektedir.



Şekil 2.1. İkinci nesil sülf ilaçları

Nitekim marketlerde yerini alan ikinci nesil sülf ilaçlarında $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubundaki bir hidrojen atomu yerine çeşitli heterosiklik halkalar bulunmaktadır. *Sülfapiridin* zatürre (1938 de), *sülfasetamit* üriner sistem (1941 de), *süksinilsülfatiazol* ve *ftalilsülfatiazol* bağırsak enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilk Sülf ilaçlarıdır. *Sülfatiazol*, II. Dünya savaşında pek çok yaralı askerin hayatını

kurtarmıştır. Çizelge 2.1 de halen kullanılmakta olan Sülfa ilaçları ve ticari isimleri verilmektedir.

Çizelge 2.1. Halen kullanılmakta olan bazı sülfa ilaçları

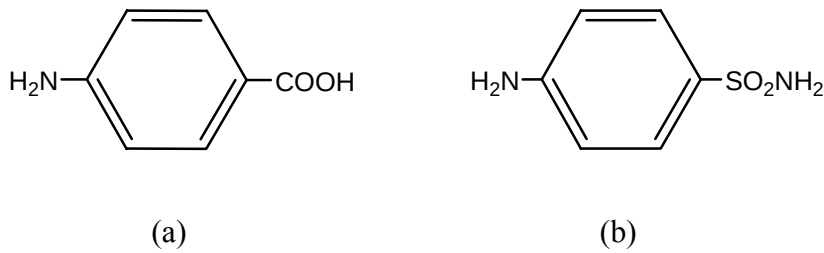
Ticari adı	Etken madde	Endikasyon
Silvadene®	Gümüş sülfadiazin	Yanık enfeksiyonları
Lantrisol, Neotrizine	Sülfadiazin	Toksoplazma, menenjit
Novacet, Rosanil Cleanser,	Sodyum Sülfasetamit- kükürt	Akne, rosacea, seborrheic dermatitis
Gantanol®	Sülfametoksazol	toksoplazmosis
AVC®	Sülfanilamit	Vajinal enfeksiyonları
Sulfamylon	Mafenit asetat	Yanık tedavisi
Laridox	Sülfadoksin+Pirimetamin	Sıtma
Blephamide® Sulf-10	Sülfasetamit	Konjonktivit
Ablon	Sülfadimetoksin	Kedi-köpek enfeksiyonları
Azulfidine® Salazopyrin	Sülfasalazin	Crohn's hastalığı, romatizma ve kolit
Gantrisin®	Asetil sülfisoksazol	İdrar yolu enfeksiyonları
Bactrim, Septrin	Sülfametoksazol ve Trimetoprim	Nokardiozis
Fansidar	Sülfadoksin	Sıtma

2.1.1. Sülfa ilaçlarının etki mekanizması

1940 da D.D. Woods Sülfa ilaçlarının etki mekanizmasını incelemeye başlamış ve mikroorganizmaların üremesinin PABA üzerinden önlendiğini gözlemlenmiştir. Woods PABA ve sülfonilamit bileşiği arasındaki yapısal benzerliğine dikkat çekmiş (Şekil 2.2) ve bazı gerekli metabolik işlemlerde birbirleri ile yarıştığı sonucuna varmıştır [12,13]. Çünkü *in vitro* ve *in vivo* ortamda PABA derişimindeki artış sülfonamitlerin aktivitesini azaltmaktadır [10].

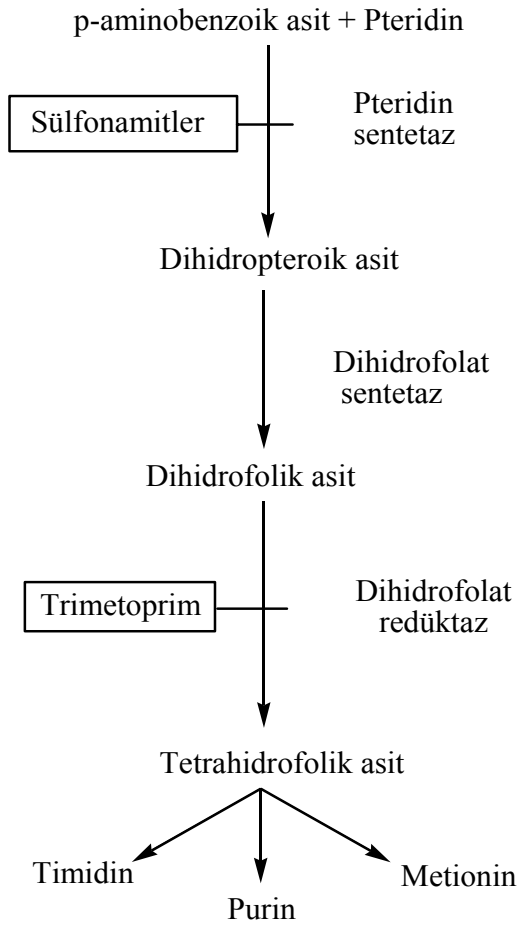
Memeli hücreleri folik aside karşı geçirgendir ve besinlerle dışarıdan alabilirler. Bakteri ve diğer mikroorganizmaların membranları ise folik aside geçirgen değildir

ve kendileri sentezlemek zorundadır. Mikroorganizmalar dışarıdan aldıkları PABA (*para-aminobenzoik asit*) bileşiğini pteridin ile *dihidropteroat sentetaz* eşliğinde birleştirerek dihidropteroik asite bunu takiben *dihidrofolat sentetaz* eşliğinde dihidrofolik aside dönüştürür [14]. Bakteri enzimleri sülfonilamid molekülünü PABA molekülünden ayırt edemez, PABA yerine sülfonilamidin geçmesi folik asit sentezini engeller. Sülfonamidlerin etkisiyle dihidropteroik asit sentezi engellenince, dihidrofolik asitin ve buna bağlı olarak tetrahidrofolik asitin yapımı azalır. Sonuçta purin bazları (adenin ve guanidin) ve timidin yapımını sağlayan enzimlerin kofaktörü olan dihidrofolat türevleri yapılamaz ve bakterilerde DNA ve RNA sentezi bozulur, metionin ve glisin sentezi azalır [15].



Şekil 2.2. (a) *p*-aminobenzoik asit (PABA) (b) sülfonilamid

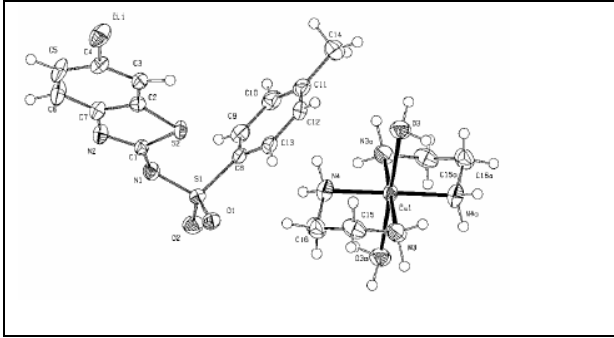
Dihidrofolat redüktaz enzimi diaminopirimidin türevi ilaçları (trimetoprim ve pirimetamin) ile inhibe edilir. Sülfonilamidler ve trimetoprim, tetrahidrofolik asit sentezinin iki farklı basamağında rol oynayarak birbirlerinin antibakteriyal etkinliğini arttıırırlar.



Şekil 2.3. Sülfä ilaçlarının etki mekanizması

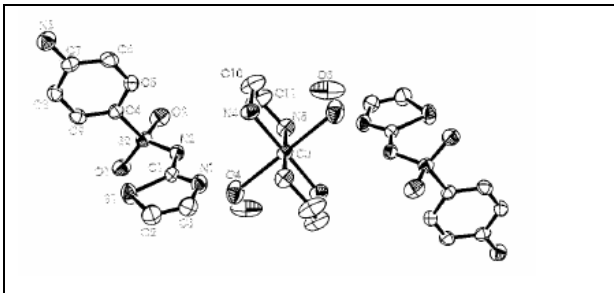
Sülfonilamidler, geniş spektrumlu, bakteriyostatik etkili ilaçlardır. Gram(+) ve Gram(-) mikroorganizmalara karşı yüksek aktivite gösterirler. İnsanlarda sık kullanıldıkları için sülfonilamidlere duyarlı mikroorganizmalar direnç kazanmıştır [16]. Direnç kazanılma nedenleri şunlar olabilir: i) Bakterilerde PABA sentezinin artması ii) *Dihidropteroat sentetaz*ın sülfonilamidlere ilgisinin azalması iii) Bakteri hücre membranlarının folik asite geçirgenliğinin artması iv) hücre membranının sülfonilamidlere geçirgenliğinin azalması.

Sülfä ilaçları, günümüzde kümes hayvanları ve evcil hayvanların enfeksiyon tedavilerinde geniş ölçüde kullanılmaktadır [17].



Şekil 2.5. $[Cu(en)_2(H_2O)_2] (2-(6\text{-klorbenzotiazol})\text{toluolsulfonamidat})_2$ kompleksi

Metanollü ortamda sülfatiazol (stz) ve etilendiamin (en) ligant karışımından $[Cu(en)_2(OH_2)_2][stz]_2 \cdot 2H_2O$ kompleksi (Şekil 2.6) elde edilmiştir. Bu kompleksin *Salmonella typhimurium* 14028 bakterisine karşı antimikrobiyal aktifliğinin (20 mm/ 20µg disk) kontrol antibiyotiği amoksisilin (20 mm/ 200µg disk) den daha fazla olduğu bulunmuştur[19].



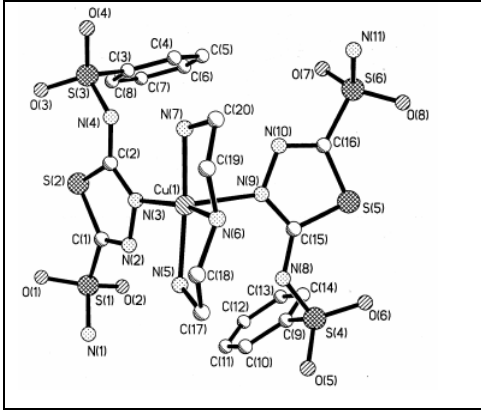
Şekil 2.6. $[Cu(en)_2(OH_2)_2][stz]_2 \cdot 2H_2O$ kompleksi

Dietilentriamin (dien) ve 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit (ats) ligant karışımı $NiCl_2 \cdot 10H_2O$ tuzu ile etanollü ortamda $[Ni(dien)_2](ats)Cl \cdot H_2O$ kompleksi oluşturmaktadır. Bu komplekste farklı olarak bir klorür iyonu ile bir sülfonamidat anyonu karşıt iyon olarak davranmaktadır [20].

2.2.2. İki farklı ligantlı sülfonamit kompleksleri

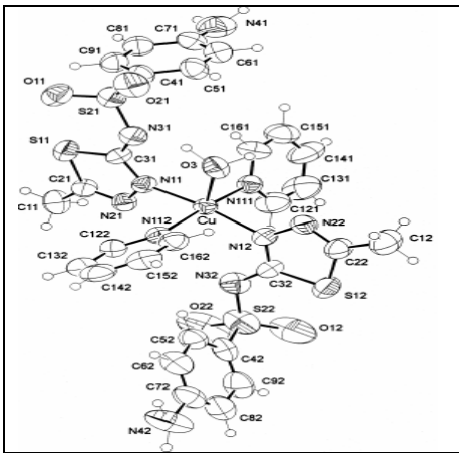
Dietilentriamin (dien) ve 5-fenilsülfonamit-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamit (HBz) ligant karışımı etanollü ortamda $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ tuzu ile kapalı formülü

$[\text{Cu}(\text{dien})_2(\text{bz})_2]$ olan kompleksi oluşturmaktadır (Şekil 2.7). Bu komplekste iki tane HBz ligandı NH protonunu kaybederek anyon oluşturmakta ve tiyadiazol halkasındaki N atomu ile metal atomuna bağlanarak üç dişli(dien) ligandı ile karepiramit kompleks oluşturmaktadır [21].



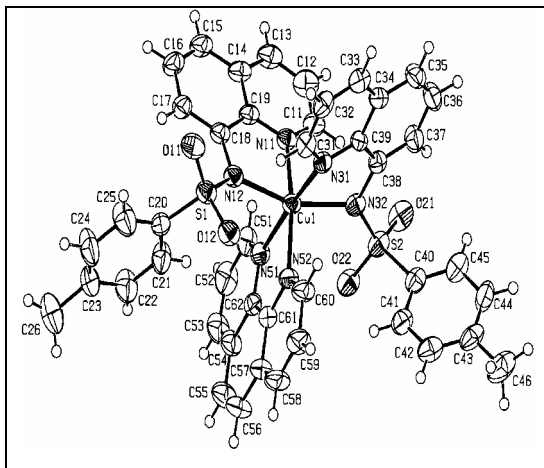
Şekil 2.7. $[\text{Cu}(\text{dien})_2(\text{bz})_2]$ kompleksi

$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ tuzunun sulu piridin çözeltisine 4-amino-N-(5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)sülfonilamit (Hsmtz) ilave edilerek $[\text{Cu}(\text{smtz})_2(\text{py})_2(\text{OH}_2)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksi (Şekil 2.8) sentezlenmiştir. Sülfonilamidat anyonundaki tiyadiazol halkasının N atomları (2 tane), piridin N atomu (2 tane) ve suyun O atomu (1 tane) ile karepiramit geometri oluşmaktadır [22].



Şekil 2.8. $[\text{Cu}(\text{sülfametizolat})_2(\text{py})_2(\text{OH}_2)]\text{H}_2\text{O}$ kompleksi

N-kinolin-8-il-*p*-toluensülfonamit (qtsa) ile 1,10-fenantrolin (phen) ligandı DMF (N,N' Dimetil formamit) ortamında kapalı formülü $[\text{Cu}(\text{qtsa})_2(\text{phen})]$ olan kompleks oluşturmaktadır (Şekil 2.9). Kompleks Jahn-Teller etkisiyle bozunmuş oktahedral yapıya sahiptir ve DNA ya etki etmektedir [23].



Şekil 2.9. $[\text{Cu}(\text{qtsa})_2(\text{phen})]$ kompleksi

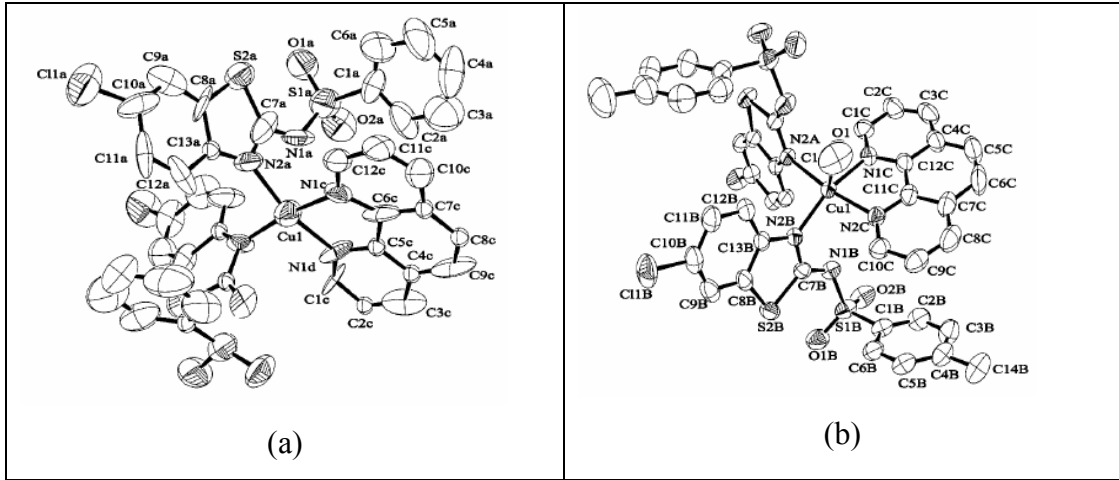
Dört tane *N*-benzotiazol-sülfonamit türevi ve 1,10-fenantrolin ligandı ile metanollü ortamda aşağıda kapalı formülleri ve geometrileri verilen kompleksleri oluşturmaktadır. (2) nolu bileşikte metanol koordinasyona katılmış, Cu(II) atomuna bağlanarak kare piramit yapı oluşturmuştur. Bu komplekslerin DNA etkileşimleri incelenmiştir.

$[\text{Cu}(\text{L}_1)_2(\text{phen})]$ (**1**) $\text{HL}_1 = N$ -(6-klorobenzotiazol-2-il)benzensülfonamit], bozulmuş karedüzlem (Şekil 2.10a)

$[\text{Cu}(\text{L}_2)_2(\text{phen})\text{MeOH}]$ (**2**) $[\text{HL}_2 = N$ -(6-klorobenzotiazol-2-il)toluensülfonamit], kare piramit (Şekil 2.10b)

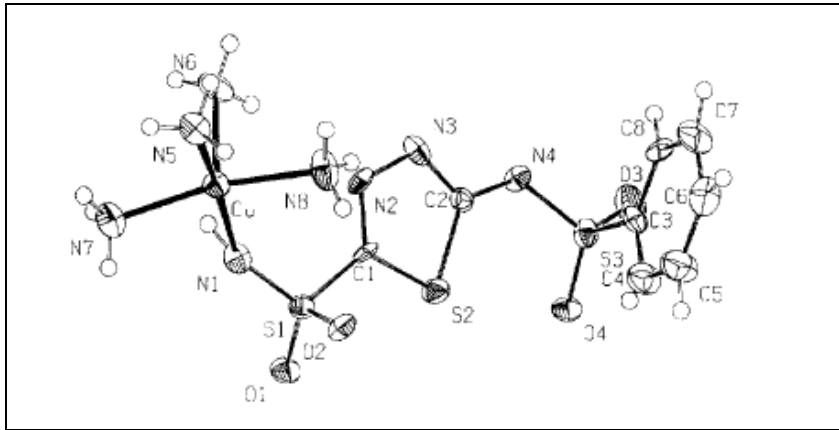
$[\text{Cu}(\text{L}_3)_2(\text{phen})]$ $[\text{HL}_3 = N$ -(benzotiazol-2-il)benzensülfonamit], bozulmuş karedüzlem

$[\text{Cu}(\text{L}_4)_2(\text{phen})]$ $[\text{HL}_4 = N$ -(benzotiazol-2-il)toluensülfonamide], karedüzlem



Şekil 2.10. (a) $[Cu(L_1)_2(phen)]$ (b) $[Cu(L_2)_2(phen)MeOH]$ kompleksleri

$[Cu(bz)(NH_3)_4]$ kompleksinde, benzolamit (H_2bz , 5-fenilsülfonamit-1,3,4-tiyazol-2-sülfonamit) serbest NH_2 ucundan $Cu(II)$ metal atomuna bağlanarak (Şekil 2.11) dört amonyak molekülü ile kare piramit geometri oluşturmuştur [24].

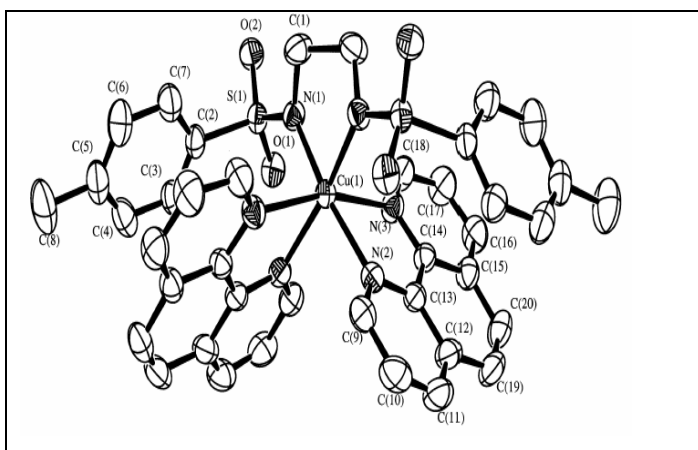


Şekil 2.11. $Cu(bz)(NH_3)_4$ kompleksi

2.2.3. Disülfonamit kompleksleri

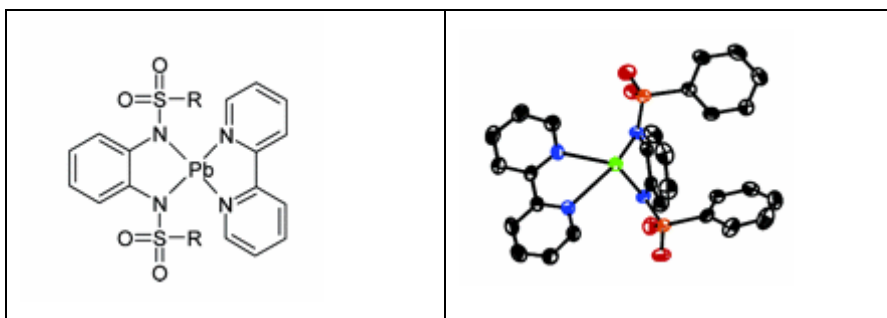
İki sekonder amit taşıyan ligantların metal iyonuna bağlanması zordur [25]. Sülfonamit gibi elektron çekici grupların varlığı amit hidrojen atomunun asitliğini arttırmakta, kopmasını ve metal atomuna bağlanmasını zorlaştırmaktadır [26]. Yine de literatürde disülfonamit komplekslerine ait örnekler çok azdır.

$[\text{ML}(\text{phen})_2]$ L= N,N-bis[(4-metilfenil)sülfonil]etilendiamin, M= Cu(II), Ni(II), Zn(II), Cd(II), kapalı formülündeki kompleksler asetonitril çözeltisinde elektrokimyasal yöntemle elde edilmiştir. Yapısı Şekil 2.12 de verilen $[\text{CuL}(\text{phen})_2]$ kompleksinde metal atomu etrafında $[\text{MN}_6]$ bozulmuş sekizyüzlü geometri mevcuttur [27].



Şekil 2.12. $[\text{CuL}(\text{phen})_2]$ kompleksi

2005 yılında Alvarado ve arkadaşları o-fenilendiamin ve 1,2-dikloroetan bileşiklerinden yola çıkarak sentezledikleri disülfonamit ligantlarının, 2,2'-bipiridin ile kapalı formülü $[\text{PbL}(\text{bipy})]$ olan komplekslerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.13) [28].



Şekil 2.13. $[\text{PbL}(\text{bipy})]$ kompleksi

2.3. Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkileri (QSAR)

QSAR terimi “*Quantitative Structure Activity Relationships*” tanımının akronimidir. QSAR analizleri, bileşiklerin moleköl özellikleri (fizikokimyasal/yapısal v.s.) ile gözlenen biyolojik etkileri (farmakolojik, toksikolojik v.s.) arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle nicel olarak çözümleme çalışmalarıdır [29]. Bu yöntemlerle, yeni önder bileşikler rasyonel bir biçimde tasarlanabilir ve/veya geliştirilmesine katkı sağlayacak öngörüler elde edilebilir.

Moleküllerin biyolojik etkisi ve etkileşimlerinin nasıl olduğu detaylı olarak bilinmese bile, bir seri bileşik üzerinde daha önceden denel yöntemlerle elde edilen aktivite verileri kullanılarak farklı moleküllerin aktiviteleri hesaplanabilir. Deneysel aktivitelerle teorik aktiviteler arasındaki yakınlık derecesi, moleküllerin yapı-etki ilişkisi için oluşturulan öngörülerin doğruluk derecesini belirler.

QSAR metotlarının bir amacı moleküllerin biyolojik aktivite göstermelerine neden olan en önemli özelliklerini belirlemek, diğer bir amacı biyolojik aktivite gösteren bir molekölün biyoalıcı ile etkileşiminin mikro mekanizmasını belirlemektir. Bunun için moleküllerin konformasyonlarının aktivite üzerindeki etkileri incelenmelidir. Benzer aktivite göstermelerine rağmen, farklı konformasyonlara sahip moleküllerin aktiflik mekanizmalarının açıklanması oldukça karmaşık hesaplamalar içermektedir. Bu matematiksel işlemler, 1980 yılından itibaren kişisel bilgisayar teknolojisinin hızla gelişerek kullanımının yaygınlaşması ve kemometrik yöntemlerle ilgili birçok yazılım programlarının ortaya çıkması sonucunda, günümüzde, kolay ve hızlı bir şekilde çözümlenebilir duruma gelmiştir. Böylece, QSAR analizleri için bilgisayarlar vazgeçilmez bir araç halini almış ve bu teknolojinin sağladığı destekten yararlanılarak yürütölen çalışmalar, bilgisayar destekli ilaç tasarımı CADD (Computer Assisted Drug Design) olarak tanımlanmıştır [30].

2.3.1. QSAR'ın tarihçesi

QSAR tarihinin başlangıç noktası kesin değildir. 1860' lardan 1960' lara kadar yüzyılı aşkın bir süre içinde gelişim göstermiştir. 1863'te A.F.A. Cros, alkollerin sudaki çözünürlükleri azaldıkça memeliler üzerindeki toksik etkilerinin arttığını gözlemlemiştir [31]. Bileşiklerin molekül yapıları ile biyolojik aktivite arasında bir ilişkinin varlığı ilk defa 1868 yılında Crum-Brown ve Fraser tarafından ileri sürülmüştür[32]. Bazı alkoloidler üzerine yaptıkları çalışmalar sonucunda, fizyolojik aktivite (Φ) ile yapı arasında $\Phi = f(C)$ formülünü (C = derişim) önermişlerdir [33-35]. O tarihlerde çoğu organik bileşiğin yapısı henüz bilinmediği için, bu formül kullanılarak diğer bileşiklerin aktivitesi belirlenmediği halde, bu tespit yapı-etki ilişkileri çalışmalarının başlangıç ilkesini oluşturmuştur. Günümüzde yapı-etki arasındaki ilişkilerin molekülün derişimine değil, özelliklerine bağlı olduğu bilinmektedir.

1872' de Berthold ve Jungfleish bromür ve iyodürlerin dağılma katsayıları ile ilgili çalışmalar yapmış, 1891' de Nerst bu konuyu daha sistematik olarak incelemiştir. 1893'te C. Richet eterler, alkoller, aldehitler, ketonlar ve diğer bileşiklerin toksik etkilerinin sudaki çözünürlükleri ile ilişkili olduğunu gözlemlemiştir. 1890'larda, Marburg Üniversitesinden H.H. Meyer ve Zürih Üniversitesinden C.E. Overton, birbirinden bağımsız olarak organik bileşiklerin toksik etkisinin yağ ve su fazı arasındaki dağılma katsayısına bağlı olduğuna dikkat çekmişlerdir [36]. 1937' de Louis Hammett, benzoik asit ile çeşitli *meta/para* süstitüentli türevlerinin ayrışmasını incelemiş, organik asitlerin elektronik özellikleri ile denge sabitleri ve hız sabitleri arasında serbest enerji ilişkileri kurmuş, σ -süstitüent sabitlerini hesaplamış ve ilk elektronik parametreyi geliştirerek QSAR'ın gelişimine büyük katkı sağlamıştır [37]. Hammett'in ürettiği matematiksel bağıntılar Eş. 2.1 ve Eş. 2.2' de verilmektedir [38].

$$\rho\sigma = \log K_X - \log K_H \quad 2.1$$

$$\rho\sigma = \log k_X - \log k_H \quad 2.2$$

Burada ρ ; tepkime sabiti, σ : Hammett sabiti (süstitüentlerin elektron verici özelliklerine bağlı bir parametre), K: denge sabiti, k: tepkime hız sabitidir.

1942 yılında Bell ve Roblin sülfonamidlerin antibakteriyel etkileri ile pK_a değerleri arasındaki kantitatif ilişkinin tespitinde bu metodu kullanmıştır [39]. 1952-1956 yılları arasında R.W. Taft asidik ve bazik ortamlardaki ester hidroliz oranlarından yola çıkarak ilk sterik parametre olan E_s sabitini hesaplamış, Lewis ile birlikte yürüttüğü araştırmalar ile indüktif ve rezonans parametreleri ile alifatik süstitüentlerin polar etkilerini gösteren σ^* parametresini geliştirmişlerdir.

1964' de S.M. Free ve J.W. Wilson yapısal parametreleri ve $\Delta\Phi = f(\Delta C)$ eşitliğini kullanarak kendi adını verdikleri bir analiz yöntemi geliştirmişlerdir [29]. Hansch 1969' da yaptığı çalışmada çeşitli biyolojik etkileri tahmin etmek için oktanol-su dağılma katsayısını ($\log P$) hidrofobik özellik olarak kullanmış, biyolojik etkiler ile fizikokimyasal özellikler arasındaki ilişkinin kurulmasında ilk kez çok değişkenli regresyon metodunu kullanmıştır [40].

2.3.2. Hansch Analizi

1964 de, C. Hansch ve R.M. Muir, fenoksiasetik asit türevlerinin lipofilik karakteri arttıkça bitki büyümesinin hızlandığını gözlemlemiştir [41]. Daha sonra T. Fujita ve C. Hansch bileşiklerin n-oktanol/su dağılma katsayısı ($\log P$) değerini hesaplayarak etki-lipofilite değişimlerini incelemiş ve süstitüentlerin hidrofobik özelliğini tanımlayan π aromatik süstitüent sabitlerini geliştirmişlerdir [42,43].

Hansch bu çalışmasında biyolojik etkiyi serbest enerji terimleri ile ilişkilendirmiş ve Eş. 2.3'ü önermiştir, bundan sonra QSAR analizlerindeki ilerleme büyük bir ivme kazanmıştır.

$$\log 1/C = k_1\pi + k_2\sigma + k_3E_s + \dots + \text{sabit} \quad 2.3$$

C; bileşiklerin molar derişimlerinin biyolojik etki değerleri

π ; sübstitüentin hidrofobik katsayısı ($\log P_X/P_H$ olarak verilir)

σ ; sübstitüentin Hammett elektronik katsayısı ($\log K_X/K_H$ olarak verilir)

E_s ; Taft sterik parametresi

k; katsayılar

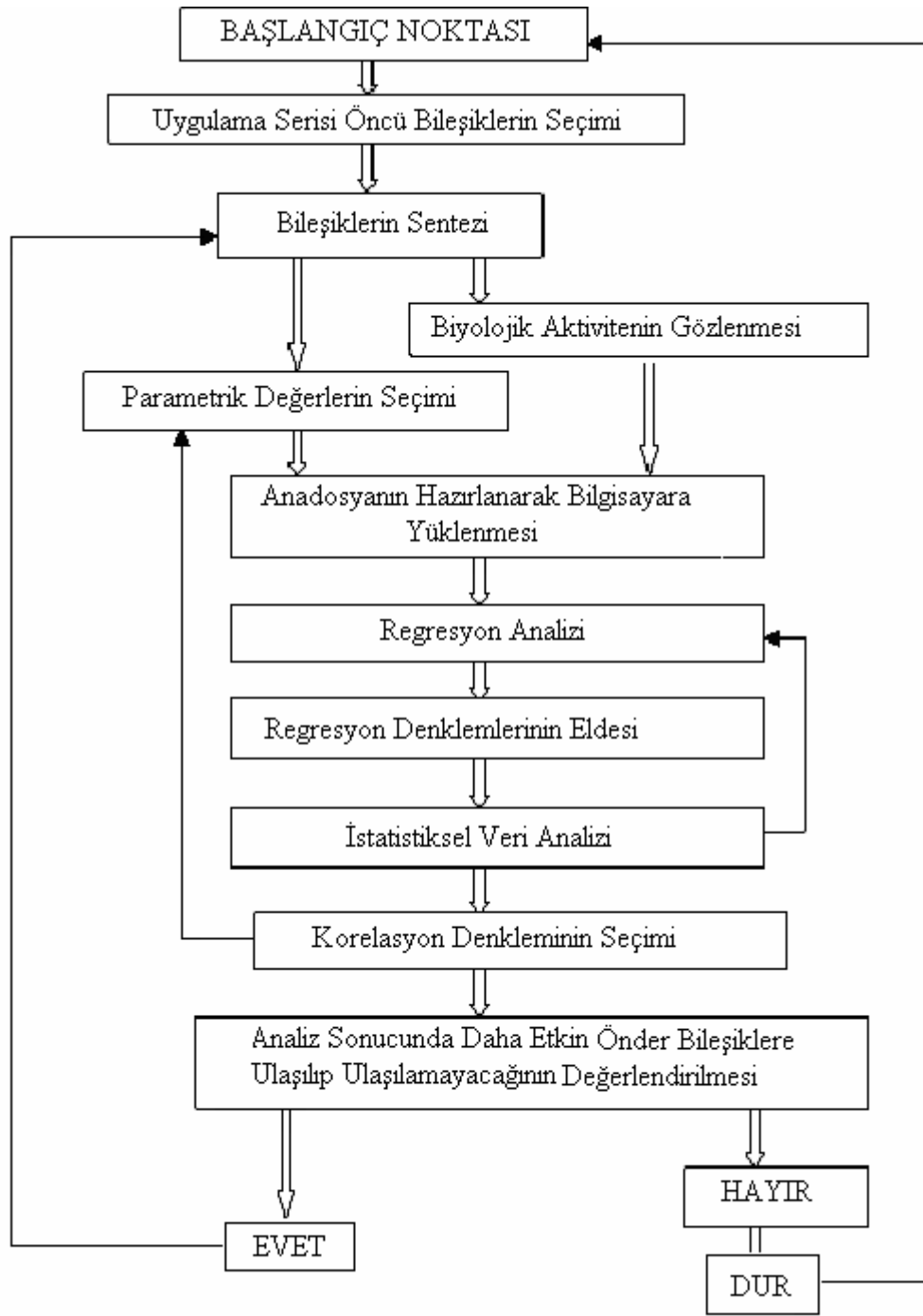
Bu açıklamada P_X ve P_H sıra ile sübtitüe olmuş ve olmamış bileşiklerin oktanol ve su fazındaki dağılma katsayısını ifade ederken K_X ve K_H ise sıra ile *meta* ya da *para* konumunda sübstitüe olmuş veya olmamış benzoik asit türevlerinin 25 °C deki iyonlaşma sabitleridir. Sübstitüentlerin hidrofobik, elektronik ve sterik özelliklerini tanımlayan parametrelerin kendi aralarında gösterdikleri serbest enerji ilişkilerini belirten bu bağıntılar termodinamik ilişkiler olarak adlandırılır. Hansch Analiz yönteminin temelini oluşturan bu yaklaşım Eş. 2.4’de verildiği gibi özetlenebilir.

$$\text{Biyolojik Etki} = f(\text{Hidrofobik} + \text{Elektronik} + \text{Sterik}) + \text{Diğer etkenler} \quad 2.4$$

Hanch ve arkadaşları, *in vivo* ortamda yürüttükleri kantitatif yapı-etki ilişkileri çalışmalarında, lipofilik özelliklerin sadece lineer değil, nonlinear bir nitelik içerdiğini de ortaya çıkarmış ve QSAR analizinde kullanmışlardır. [44-46]. Dağılma katsayısı ($\log P$) ile biyolojik etki arasında ikinci dereceden bir ilişki olduğunu Eş. 2.5’deki formül ile göstermişlerdir.

$$\log 1/C = k_1(\log P)^2 + k_2(\log P) + k_3\sigma + k_4E_s + k_0 \quad 2.5$$

Eşitlik, lineer olmayan hidrofobisite nedeniyle parabolik bir eğri oluşturur. Buna göre ilacın biyolojik sistemde istenen derişimde taşınabilmesi için optimum hidrofobik değere sahip olması gerekir. Bu optimum değerden yüksek olması durumunda sulu fazdan, düşük olması durumunda hücre zarını oluşturan lipit tabakasından geçemeyeceği için taşınım çok düşük olacaktır.



Şekil 2.14. Hansch Metodu akış şeması

Molekülün hesaplanan parametrelerine *bağımsız değişkenler* (diskriptörler), denel olarak ölçülmüş biyolojik etki değerlerine *bağımlı değişkenler* adı verilir. Hansch analizinin uygulanmasında Şekil 2.14 de verilen akış şeması takip edilir. Önce,

bileşikler sentezlenir, biyolojik aktiviteler saptanır, daha sonra analiz için ihtiyaç duyulan bağımsız değişkenler hesaplanır. Bilgisayar ortamında analog veya homolog bir seri için bileşik sayısı kadar satır açılır. Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler sütunlarda yer alacak şekilde bir tablo oluşturulur. Bu çizelgeye “ana dosya” adı verilir. Ana dosyadaki bağımlı ve bağımsız değişkenler kullanılarak bilgisayar ortamında çalıştırılan bir istatistiksel program aracılığı ile regresyon işlemleri yürütülür. Hansch analiz yöntemi, enzim inhibisyonu, metabolizma, ligant reseptör bağlanması, toksisite gibi çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır [40].

2.3.3. Parametreler

1937 yılında Hammett’in *meta/para* aromatik süstitüentlerin elektronik etkilerini tanımlayan sigma(σ) süstitüent sabitesi [47,48] ile 1956 yılında Taft’ın süstitüentlerin sterik etkilerini gösteren E_s sabitesinin [49] oluşturulmasından bu yana pek çok parametre geliştirilmiştir. Günümüzde 5000’ e yakın parametre mevcuttur ve çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır. Çizelge 2.3 de bu sınıflandırmalardan biri verilmektedir [50]. Bu çalışmada kullanılan DRAGON 5.5 programı ile yaklaşık 3200 tane parametre hesaplamak mümkündür. En basit diskriptörler, atom sayısı, molekül ağırlığı, bağ sayısı, halka sayısı, hidrojen bağı sayısı v.s gibi elektronik yapıdan bağımsız, molekül yapısını yansıtan parametrelerdir. Bunun haricindeki diskriptörler kabaca üç grupta toplanabilir: topolojik, elektronik ve geometrik.

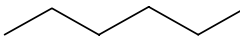
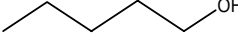
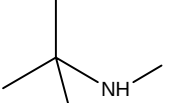
Topolojik diskriptörler, 2D parametrelerdir, molekülün geometri optimizasyonuna gerek duyulmaz. Detaylı grafik yaklaşımları kullanarak molekül büyüklüğü, şekli ve dallanmaları hakkında detaylı bilgi sağlar [51,52]. Literatürde sayıları hızla artan çeşitli topolojik diskriptörler hakkında pek çok makale mevcuttur [53-55]. Örneğin, moleküler konektivite parametresi ilk kez 1975 yılında Randic tarafından önerilmiştir [56]. Bu parametre daha sonra Kier ve Hall tarafından χ indeksi şeklinde geliştirilmiştir [57-58]. Bu parametrede molekülde hidrojen haricindeki bütün

atomlar δ simgesi ile kodlanır. Birinci dereceden χ indeksi moleküldeki bütün bağların toplamıdır ve Eş. 2.6'daki formülle hesaplanır.

$${}^1\chi = \sum (\delta_i \delta_j)^{-0.5} \quad 2.6$$

Bu fikir, yapı iskeletinin iki veya daha fazla dereceden kodlanması şeklinde genişletilebilir. Mesela, ikinci dereceden indeks iki bağ tarafından ayrılmış üç atomun bütün kombinasyonlarının incelenmesi yoluyla hesaplanır. Basit yaklaşımda bütün bağ ve atom tipleri aynı kabul edilir (yani, pentan ve 1-bütanol için aynı değer elde edilir). Değerlik düzeltme terimi (valence corrected indices δ') ilave edilerek, farklı bağ çevreleri ve atom tipleri ilave edilebilir. Bu terim, atomdaki değerlik elektron sayılarından hidrojen atom sayısı çıkartılarak hesaplanır. Atomik düzeltme indeksi kullanılarak basit hidrokarbon ile heteroatom içeren bileşikler farkedilir. Farklandırmayı arttırmak için aromatik bağ çevresi δ'' sayımı ilave edilebilir. Çizelge 2. 1 de beş tane örnek bileşik için χ indeksi uygulamasına ait örnek verilmektedir. Burada, ${}^1\chi$ düzeltilmemiş birinci dereceden moleküler bağlanırlık indeks, ${}^1\chi^v$ değerlik-düzeltilmiş birinci dereceden moleküler bağlanırlık indeks (Valence molecular connectivity index) ve ${}^1\chi^A$ atomik-düzeltilmiş birinci dereceden moleküler bağlanırlık (Atomic molecular connectivity index) indekstir.

Çizelge 2.2. Konektivite indekslerine ait örnekler

					
${}^1\chi$	2,91	2,91	2,56	3,00	3,00
${}^1\chi^v$	2,91	2,49	2,25	3,00	2,00
${}^1\chi^A$	2,91	2,91	2,56	2,50	1,67

$$\begin{array}{c}
 2 \quad 2 \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 1 \quad 2 \quad 2 \quad 1
 \end{array}
 = \frac{1}{\sqrt{1 \times 2}} + \frac{1}{\sqrt{2 \times 2}} + \frac{1}{\sqrt{2 \times 2}} + \frac{1}{\sqrt{2 \times 2}} + \frac{1}{\sqrt{2 \times 1}} = 2,91$$

Elektronik diskriptörler: 3D parametrelerdir, kuantum kimyasal diskriptörler olarak kabul edilir. Moleküllerin elektronik çevresi, yük dağılımı ve her bir atom üzerindeki kısmi yükler, HOMO, LUMO, sertlik, elektronegatiflik v.s özelliklerini kapsar [58,59]. Çalışmalarımızda kullandığımız elektronik diskriptörler HYPERCHEM 7.0 programı kullanılarak PM3 yarı denel metodu ile elde edilmiştir.

Geometrik diskriptörler: Yüzey alanı, molar refraktivite, polar yüzey alanı, yoğunluk, hacim gibi parametrelerdir. Bu 3D parametreler konformasyona bağlı özellikler olduğundan hesaplamalarda global minimuma karşılık gelen konformerin tayin edilmesi önemlidir. Bu parametreler özellikle moleküller arası sterik etkilerin kodlanmasında, enzimlerin aktif merkez ile etkileşimlerinin incelenmesinde kullanılır, bu nedenle molekülün geometrisinin bilinmesi gereklidir. Ancak moleküllerin 3D yapıları çoğunlukla izole ortamda hesaplanarak tayin edilir. İzole ortamdaki konformasyonlar ile *in vivo* ortamdaki konformasyonlar her zaman aynı olmayabilir. Bu durumda topolojik parametrelerin kullanılması daha uygundur.

Çizelge 2.3. Parametrelerin sınıflandırılması

Sınıf	Altsınıf
Yapı diskriptörleri (amprik)	İndüktif etki sabitleri Rezonans etki sabitleri Sterik etki sabitler
Solvasyon diskriptörleri (amprik)	Polarite skalası Asitlik skalası Bazlık skalası logP (oktanol-su dağılma katsayısı)
Konstituent diskriptörleri	Atom ve bağ sayımı Atom ağırlığı tabanlı diskriptörler
Topolojik diskriptörler	Topolojik indisler Topokimyasal diskriptörler
Geometrik diskriptörler	Mesafe-bazlı diskriptörler Yüzey alanı Hacim Moleküler sterik alan
Yük-dağılım diskriptörleri	Kısmi yükler Moleküler elektrik momenti Moleküler polarizebilite Moleküler elektrostatik alan
Molekül orbital diskriptörleri	Molekül orbital enerjileri Bağ dereceleri Fukui'nin reaktivlik indeksi
Sıcaklığa bağlı diskriptörler	Termodinamik fonksiyonlar Boltzman faktörü ağırlıklı
Solvasyon diskriptörler (teorik)	Solvasyon elektrostatik enerjisi Solvasyon dispersiyon enerjisi Kavite oluşumu serbest enerji Hidrojen bağı Solvasyon entropisi Teorik doğrusal solvasyon enerjisi
Karışık diskriptörler	Topografiksel Elektrotopolojiksel Yüklü kısmi yüzey alanı

2.3.4. Regresyon analizi

Regresyon analizi bağımlı değişken ile bir veya daha çok bağımsız değişken arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla kullanılan bir analiz yöntemidir. Birden fazla bağımsız değişkenin kullanıldığı regresyon analizi çok değişkenli regresyon analizi olarak adlandırılır. Regresyon analizi ile bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki

ilişkinin varlığını, varsa bu ilişkinin gücünü, değişkenler arasındaki ilişkinin türünü incelemek ve bağımlı değişkene ait öngöründe bulunmak mümkündür [60]. Diğer bir değişle regresyon analizinde, değişkenler arasındaki ilişkiyi fonksiyonel olarak açıklamak ve bu ilişkiyi bir denklemle tanımlamak amaçlanmaktadır. Günümüzde istatistiksel programlar aracılığı ile yürütülen regresyon analizlerinde birçok denklemin (model) elde edilmesi mümkündür. Bu analizlerde istatistiksel veri sonuçları dikkate alındığında kantitatif yapı-etki ilişkilerini çözümleyen modelin istatistiksel yönden kabul edilebilir ve güvenilir olması aşağıda belirtilen kriterleri hangi oranda içerdiğine bağlıdır.

Korelasyon katsayısı, R; Bağımlı değişken olan denel biyolojik etki değeri (burada gözlenen $\log 1/C$) ile korelasyon denklemi aracılığı ile hesaplanan biyolojik etki değeri (hesaplanan $\log 1/C$) arasındaki farklar üzerinden bulunan bu katsayı, elde edilen modelin istatistiksel yönden ne oranda uyumlu ve geçerli olduğunu gösterir. +1/-1 aralığında değer alır. Pozitif değeri, değişkenler arasındaki ilişkinin doğru orantılı, negatif değeri ise ters orantılı olduğunu gösterir. Değer 1 e yaklaştıkça iki değişken arasındaki ilişkinin güçlü, sıfıra yaklaştıkça zayıf olduğu kabul edilir. R^2 ise bu uyumu yüzde oranında gösteren bir ölçüttür. Kantitatif yapı-etki ilişkilerini tanımlayan modelinin korelasyon katsayısı ≥ 0.90 olmalıdır.

Standart sapma, s; Ölçülen bir değer, ortalama değerden sapma oranını gösteren bir terimdir. Standart sapma, veri setindeki her değer, ortalamadan olan farklarının karelerinin ortalamasının karekökü alınarak hesaplanır. Genel olarak, standart sapmanın küçük olması istenir, bu değer sıfıra yaklaştıkça modelin uyumu ve korelasyon katsayısı (R) değeri yükselir. Korelasyon denkleminin standart sapma değeri, gözlenen ve hesaplanan biyolojik etki farkını içeren standart hata değerinden büyük olacak şekilde (overprediction) elde edilmemelidir. Aksi takdirde mantıksız bir durum ortaya çıkacağından model reddedilir.

Fischer testi, F; Bu test değeri, korelasyon denklemi aracılığı ile elde edilen modelin, ne derecede geçerli olduğunu göstermektedir. Denkleme ait F değeri, F değerleri

tablosundaki (hesaplanan serbestlik derecesine göre) değerden daha yüksek olmalıdır.

Serbestlik derecesi, SD; Regresyon işlemi sonucunda elde edilen korelasyon denkleminin serbestlik derecesinin formülü Eş 2.7 deki gibidir.

$$SD = n - k - 1 \quad 2.7$$

Burada, n = korelasyon denkleminde yer alan bileşik sayısı, k = bu denklemde bulunan bağımsız değişkenlerin sayısıdır. Bu değer ne kadar büyükse, analiz modeline duyulan güven artar.

Student t testi, t; Korelasyon denkleminde yer alan parametrelerin regresyon denklemindeki nicel katkılarını gösteren katsayılarının parantez içerisinde gösterilen $\pm$ güvenilirlik aralıklarının tespit edilmesinde belirleyici rol oynamaktadır. Geçerli bir denklemde $\pm$ güvenilirlik aralıkları hiçbir zaman katsayıdan büyük bir değere sahip olmamalıdır.

Korelasyon denkleminde yer alan fizikokimyasal parametreler birbirinden bağımsız olmalıdır, yani kendi aralarında “interkorelasyon” ilişkisi bulunmadığından emin olunmalıdır. Bunun için korelasyon matrisi oluşturulmalı ve modelde yer alan bağımsız değişkenlerin aralarındaki korelasyonun katsayı (R) değerinin 0,6 – 0,7 den büyük olmamasına dikkat edilmelidir. Son olarak, istatistiksel veriler açısından her şeyin eşit olduğu durumda ele geçen en basit eşitlik (parametre sayısını en az içeren regresyon denklemi), kantitatif yapı-etki ilişkilerini tanımlayan en uygun analiz modeli olarak seçilmelidir.

Çapraz validasyon ve PRESS: Regresyon analizi sonunda elde edilen korelasyon denkleminin doğruluk ve geçerliliğini (validasyon) saptamak için bazı ilave hesaplamalar yapılmalıdır. Modelin bu alanda sağladığı önerme gücünün (predictive power) doğruluk ve geçerliliğinin ölçülmesi için çapraz validasyon (cross-validation)

yöntemi uygulanır. Böylece belirlenen modelin, yeni etkin bileşiklerin tasarlanmasında ne oranda doğru ve geçerli bir önerme gücüne sahip olduğu saptanmış olur [35,61]. Çapraz validasyon yönteminde, ana dosyadaki tüm bileşikler sırasıyla yalnız bir kere dışarıda kalacak şekilde alt gruplar oluşturulur ve hazırlanan yeni alt gruplar üzerinden analiz tekrar edilir. Bu alt grup bileşikler aracılığıyla yürütülen regresyon işlemi sonucu saptanan korelasyon denklemi üzerinden analiz dışında tutulan ana dosyadaki bileşiklerin biyolojik etki değerleri hesaplanır. Ana dosyada yer alan tüm bileşiklerin gözlenen biyolojik etki değerleri ile çapraz-validasyon işlemleri sonucu bu bileşikler için önerilen biyolojik etki sonuçları arasındaki farkın karesi PRESS (Predictive Residual Sum of Squares) modelin önerme gücünü belirten bir ölçü olarak kullanılır. Elde edilen PRESS değeri, SSY (Sum of Squares of response values Y) değerinden daha büyük bulunursa, modelin önerme gücünün gerçekçi olmadığına hükmedilir. Modelin önerme gücünün güvenilirlik sınırı ise PRESS/SSY oranı üzerinden hesaplanır. Geçerli bir kantitatif yapı-etki ilişkileri analiz modelinde elde edilecek bu değer 0,4 den küçük olmalıdır. r^2_{cv} (q^2); önerme gücü katsayısıdır. Modelin geçerliliğini test etmek için PRESS değerine ilaveten kullanılır. r^2_{cv} değeri 1 e yaklaştıkça modelin önerme gücü artar. r^2_{cv} değeri eksi işaret taşırsa, PRESS değerinin SSY değerinden büyük olduğu ve modelin önerme gücünün Y_{MEAN} değerinden (önerilen biyolojik etki değeri için tahmin edilen en iyi ortalama değer) kötü olduğu anlaşılır. r^2_{cv} Eş .2.8'deki gibi hesaplanır.

$$r^2_{cv} = 1 - \frac{PRESS}{SSY} \quad 2.8$$

Çapraz-validasyon işleminin uygulanması sonucu belirlenen ve modelin önerme gücünü belirten r^2_{cv} değeri, regresyon analizi sonucu elde edilen ve modelin uyumunu gösteren korelasyon katsayısı (R^2) değerinden daha küçük olmalıdır.

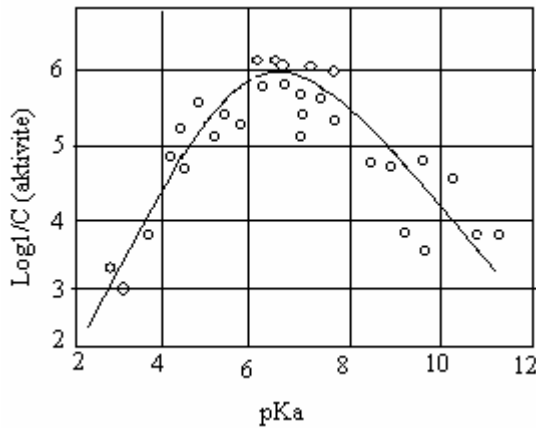
S_{PRESS} ; Önerme gücü standart sapmasıdır. Çapraz-validasyon işlemi sonucu belirlenen modelin önerme gücü standart hatası S_{PRESS} Eş .2.9'daki formülle hesaplanır.

$$S_{PRESS} = \sqrt{\frac{PRESS}{n - k - 1}} \quad 2.9$$

Bu kriter, çapraz-validasyon işlemi sonucu saptanan PRESS değerinin, modelin serbestlik derecesine (SD) bölümünün karekökü üzerinden hesaplanarak bulunur. Regresyon analizlerinde k olarak tanımlanan bağımsız değişkenler, ne kadar uygun nitelikte ve az sayıda seçilmiş bulunursa, PRESS ve S_{PRESS} değerleri de o oranda geçerli nicelikte (küçük değerler içerir şekilde) elde edilir. Bu nedenle, modelde yer alan bağımsız değişkenlerin nitelik ve sayısının optimize edilmesinde S_{PRESS} değeri önemli bir kriter olarak kullanılır [30, 62].

2.4. Sülfonamitler ve QSAR

1942 yılında Bell ve Robin, 46 adet sülfonamit türevinin *E. coli*'ye karşı tayin edilen antimikrobiyal aktivitelerini (molar MİK derişimlerinin logaritmasının resiproku cinsinden) pKa değerlerine karşı grafiğe geçirmişler (Şekil 2.15) ve parabolik (bilineer veya bifazik) bir eğri elde etmişlerdir [14,63].



Şekil 2.15. Sülfonamitlerin *in vitro* ortamdaki asitlik-biyolojik etki grafiği

Bu grafikte pKa ~ 6,5 civarında maksimum aktivite gözlenmekte, pKa değeri bu değerden büyük veya küçük olduğunda aktivite azalmaktadır. Bell ve Roblin bu grafiği şöyle yorumlamıştır: “SO₂ grubunun elektronegatifliği arttıkça aktiflik artar,

sülfonilamidlerin iyonlaşma sabitlerini 10^{-6} – 10^{-7} civarında olmasını sağlayan SO_2NH grubuna bağlı elektron çekici sübstitüentler varlığında maksimum aktivite elde edilir”. Bu çalışma, sübstitüentlerin aktivite üzerinde nasıl önemli bir rol oynayabileceklerini göstermiş olması bakımından oldukça önemlidir. Daha sonra Cowles (1942) ve Brueckner (1943), sülfonamidlerin *in vitro* bakteriyostatik etkilerinin iyonlaşma dereceleri ile ilgili olduğunu gösteren benzer araştırmalar yapmışlardır. Elde edilen bu parabolik ilişkiye Cowles alternatif bir açıklama getirmiştir. Cowles’e göre ilacın hücre içine nüfus edebilmesi için molekülün iyonik halde olmaması gerekmektedir. İlacın pKa değeri 7 den büyük olduğunda sülfonamidlerin iyonlaşma sabiti artmakta buna bağlı olarak ilacın hücre içine nüfus etmesi zorlaşmakta ve aktiflik azalmaktadır. Aslında sülfonamidler hücre içine girdikten sonra iyonlaşmakta ve oluşan negatif iyon bakteriyostatik etki göstermektedir. Daha sonra yapılan çalışmalar Cowles’in yorumunu doğrulamıştır. 1960 yılında Seydel ve arkadaşları, IR spektrumları ile bir seri sülfonamid in aktiviteleri arasında bir ilişki kurmaya çalışmış ve aromatik amino grubu üzerindeki negatif yük miktarının önemine işaret etmiştir [64].

1964 yılında Hansch ve arkadaşları, Hammett σ sabiti, hidrofobisite π sabiti, ve 1-oktanol/su sistemindeki dağılma katsayılarını kullanarak bir seri sülfonamid ilacının antibakteriyal aktiviteleri ile kimyasal yapıları arasında bir ilişki kurmaya çalışmışlar ve Eş. 2.10’daki bağıntıyı elde etmişlerdir [65].

$$\log(1/C) = a\pi - b\pi^2 + c\sigma + d \quad 2.10$$

En küçük kareler yöntemi ile elde edilen bu denklemde, C, molar MİK değeri (CD_{50} , ED_{50} , v.s.), a, b, c, d ise sabitlerdir. Bu çalışmada Hansch ve arkadaşları, hidrofobisitenin aktivite üzerinde oldukça etkin bir rol oynadığını göstermişler ve maksimum aktivite için gerekli olan optimal hidrofobik karakteri belirlemişlerdir.

Seydel ve arkadaşları N^1 -pidil ve N^1 - fenil sülfonamid türevlerinin *in vitro* ortamda antibakteriyal aktiviteleri ve folat sentezi inhibitör etkileri için yapı-aktiflik ilişkisini

kurmaya çalışmışlar, bağımsız değişken olarak fizikokimyasal parametreleri (pKa, Hammet sabiti σ ve NMR verileri) kullanmışlardır [66,67].

Benedetti ve arkadaşları, sülfonamidlerin anyonik, imidik ve amidik formlarının antibakteriyal aktifliklerini incelemişler, elektronik parametre olarak kullandıkları SO₂ grubunun simetrik titreşim frekansı azaldıkça tüm formlarda aktivitenin arttığını gözlemlemişlerdir [68]. Daha sonra aynı bileşikler üzerinden, bağımsız değişken olarak p-amino grubunun proton kimyasal kayma değerini, bağımlı değişken olarak *dihidropteroat sintaz* inhibisyon etkilerini kullanarak benzer çalışmalar yapmışlardır [69-70].

Seydel ve arkadaşları bir seri sübstitüe 2-sülfapiridin türevlerinin antibakteriyal etkileri ile bağımsız değişken olarak eliminasyon hız sabiti, protein-bağlanma sabiti, klerens (birim zamanda bir hacmin fraksiyonunun teorik olarak tamamen arındırılması, yani belirli bir ilaç ya da maddeden tamamen temizlenen sanal plazma hacmi) gibi farmakokinetik özellikleri arasında kantitatif ilişki kurmaya çalışmışlardır [71].

1997 yılında Mengellers ve arkadaşları sülfonamid türevlerinin Gram negatif bir patojen olan *Actinobacillus pleuropneumoniae*'ya karşı antibakteriyal etkilerini fizikokimyasal parametreler (asit ayrışma sabiti, pKa ve hidrofobisite π sabiti) kullanarak incelemişler ve iyonlaşma derecesinin baskın bir rol oynadığını gözlemişlerdir [72].

1998 yılında Johnson ve arkadaşları bir farmakoforik model geliştirmek amacıyla, bir seri sülfü ilacının *Pneumocystis carinii*'den izole edilmiş *dihidropteroat sintaz* inhibitör etkileri için dağılma katsayısı, molar refraktivite gibi parametreleri kullanarak QSAR analizi yapmışlar, ancak CoMFA yönteminin (3D-QSAR) daha iyi sonuç verdiğini rapor etmişlerdir [73].

2003 yılında Soriano-Correa Esquivel ve arkadaşları sülfonamidlerin bakteriyostatik etkilerini, HF ve DFT yöntemleri ile hesapladıkları bazı fizikokimyasal parametreler

kullanarak incelemişler, moleküllerin asitliği arttıkça, aktivitelerinin arttığı sonucunu çıkarmışlardır [74].

2005 yılında D. Mandloi ve arkadaşları bazı sülfonamit türevlerinin *E. Coli*, *K. Pneumoniae* ve *B. Subtilis*'e karşı antibakteriyal etkilerini bazı topolojik parametreler (Wiener indeks)W, (Sizeged indeks)Sz, (Konektivite indeksi) χ ve (Balaban indeks)J kullanarak açıklamaya çalışmışlar, sadece *E. Coli* ve *B. Subtilis* için uygun modeller elde edebilmişlerdir [75].

2006 yılında Thakur ve arkadaşları 39 tane sülfonamit türevinin *E. Coli* ye karşı gösterdiği inhibisyon etkilerini topolojik parametreler ve indikatör parametreleri kullanarak açıklamaya çalışmışlardır [76].

2007 yılında 28 tane N-arilbenzensülfonamit bileşiğinin *Botrytis cinerea*'ya karşı antifungal etkileri çeşitli topolojik parametreler kullanılarak incelenmiş, sülfonamit grubuna bağlı aromatik halkaların varlığı ile bu halkalar üzerindeki NO₂ grubunun bulunmasının aktiviteyi arttırdığı rapor edilmiştir [77].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyaller

Bileşiklerin sentezlenmesinde kullanılan maddelerin listesi, markası ve katalog numarası Çizelge 3.1’ de verilmektedir.

Çizelge 3.1. Kimyasal maddelerin listesi

Adı	Üretici Firma	Katalog No
<i>p</i> -toluensülfonil klorür	Aldrich	24,087-7
<i>o</i> -toluensülfonil klorür	Aldrich	471542
<i>m</i> -toluensülfonil klorür	Aldrich	303771
1,2-diaminoetan	Merck	800947
1,3-diaminopropan	Merck	808272
1,4-diaminobütan	Aldrich	D1,320-8
1,5-diaminopentan	Aldrich	D2,260-6
Etilalkol	Carlo erba	64-17-5
Asetonitril	Aldrich	A873-2
n-hegzan	Aldrich	13,938-6
Dimetilsülfoksit	Lab-scan	C34C11X
Tetrahidrofuran	Merck	1.08114.2500
1,10-fenantrolin	Merck	1.07225.0010
Bakır(II) asetat	Aldrich	40,334-2
GF/C kağıtları	Aldrich	1822 090
Silikajel 60	Merck	1.09385.1000

3.2. Kullanılan Cihazlar

Bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan cihazlar, modelleri ve yeri Çizelge 3.2’de verilmektedir.

Çizelge 3.2. Yapı aydınlatılmasında kullanılan cihazlar

Cihazlar	Model	Bulunduğu Yer
Erime noktası tayini cihazı	Gallen Kamp	G.Ü.F.E.F
IR Spektrometresi	Mattson-1000 (4000-400 cm^{-1})	G.Ü.F.E.F.
Element Analiz Tayin C.	LECO CHNS-932	TÜBİTAK-ATAL
Kütle Spektrometresi	(EI):PALTFORM LC-MS (ES):AGLEND 1100 MSD	TÜBİTAK-ATAL
NMR Spektrometresi	Bruker DPX FT (400 MHz) (İç standart : TMS)	TÜBİTAK-ATAL
X- Işını Kırınım Cihazı	CAD4 difraktometre ve özel yazılımlı (CAD4 soft ware, version 1.11993)	Hacettepe Üniversitesi Fizik Mühendisliği Bölümü
Manyetik duyarlılık	Sherwood Scientific MKI Evans terazisi	G.Ü.F.E.F.
İletkenlik	WPA CM 35 Kondüktometri Cihazı	G.Ü.F.E.F.

3.3. Komplekslerin Öziletkenlik Ölçümleri

Komplekslerin iletkenlikleri kondüktometri cihazı ile 26°C de DMSO ortamında 1×10^{-3} M lık çözeltiler kullanılarak yapılmıştır. Ölçülen öziletkenlik (χ) değerleri kullanılarak molar iletkenlik (Λ_M) değerleri hesaplanmıştır. Referans olarak KCl kullanılmıştır. (Λ_M 45 $\text{cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \Omega^{-1}$)

3.4. Hesaplamalar

Sentezlenen bileşiklerinin global minimumları önce Chemaxon [78] programı, sonra Hyperchem 7.0 programı kullanılarak belirlenmiştir [79]. Bileşiklerin çeşitli parametreleri (yaklaşık 3200 tane) DRAGON 5.5 programı kullanılarak hesaplanmıştır [80]. Regresyon analizleri için SPSS 15 istatistiksel programı kullanılmıştır [81].

3.5. Antimikrobiyal Duyarlık Testleri

3.5.1. Test mikroorganizmaları

Mikroorganizmalar Refik Sırrı Saydam Hıfzıssıhha Merkezi'nden temin edilmiştir. Araştırmada test bakterileri olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 25953, *Bacillus cereus* RSKK 863, *Escherichia coli* ATCC 11230, *Salmonella enteritidis* ATCC 40376, *Bacillus magaterium* RSKK 5117 kullanılmıştır.

Test bakterileri Nutrient Broth besiyeri kullanılarak 30-37 °C' de 24 saat inkübe edilerek aktive edilmişlerdir. Besiyeri hazırlamak için 1,0 L destile suda 8 g Nutrient broth çözülmüş ve 121°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edilmiştir. Bakteriler Mc Farland bulanıklık standardı 0,5 (10^8 CFU/mL) olacak şekilde besiyeri ile seyreltilmiş ve ekim işlemine kadar 4 °C' de muhafaza edilmiştir.

Disk Difüzyon ve MIC testlerinde kullanılacak organizmaların sayısal düzenlemesi National Commitee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) referansına dayalı BBL Performans Test Prosedürü modifiye edilerek sağlanmıştır [82-84].

3.5.2. Broth mikrodilüsyon testi (MİK)

Bileşikler saf DMSO çözücüsünde çözülüp filtre edilmiştir. Bileşiklerin NB besiyeri kullanılarak iki kat seyreltme yöntemi ile bir seri çözeltileri hazırlanmıştır. (Örneğin, 50µL çözelti+ 950µL besiyeri, 100µL çözelti+ 900µL besiyeri, 150µL çözelti+ 850µL besiyeri vb). Steril kuyu setine hazırlanan çözeltilerden 100µL konulmuş, üzerine 50µL test bakterisi eklenmiştir. Steril kuyu seti 37°C' ta 24 saat inkübe edilmiş, mikrobiyal üremenin olup olmadığı, mikropate kuyucukları tabanında bakteri üremesi sonucu oluşan çökelek varlığı ya da yokluğuna göre göz okumasıyla değerlendirilmiştir. MİK değeri mikroorganizma büyümesinin olmadığı en düşük madde konsantrasyonu olarak alınmıştır [85-87]. Her bir örnek için, üç ayrı bağımsız set düzenlenmiş ve değerlerin ortalaması alınmıştır.

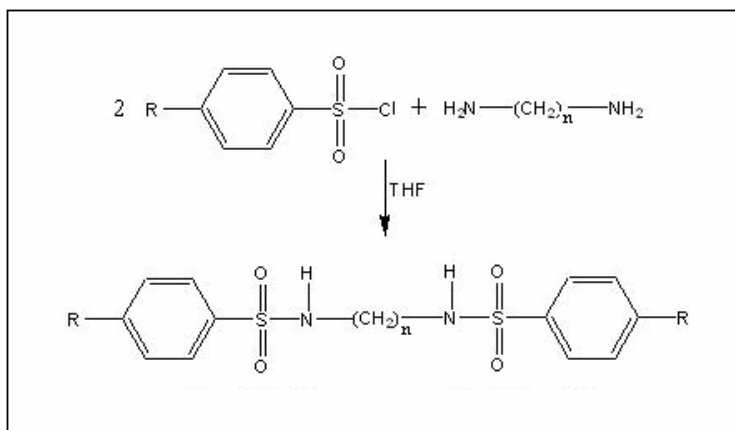
3.5.3. Disk difüzyon testi

20 mL Mueller-Hinton agar konularak hazırlanan plaklar üzerine, 0,5 McFarland standardına göre ayarlanmış kültür süspansiyonlarından 100 µL ilave edilmiş ve Drigalski özesi ile tüm yüzeye homojen şekilde yayılmıştır. GF/C kağıdından 6 mm çapındaki diskler hazırlanmıştır. Hazırlanan derişik çözeltilerden her bir diske 60 µg madde emdirilmiş ve petri kabındaki plakların üzerine yerleştirilmiştir. Her bir örnek için üç ayrı bağımsız set düzenlenmiş ve değerlerin ortalaması alınmıştır. Negatif kontrol olarak sadece örneklerin emdirildiği çözücü, pozitif kontrol olarak ciprofloxacın(5 µg/disk) referans antibiyotiği kullanılmıştır. Disklerin etrafında oluşan zon çapları kumpas ile ölçülmüştür. Çalışmamızda 6mm olan disk çapları inhibisyon zon çaplarına dahil edilmemiştir [88-91].

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. Ligantların Sentezi

Disülfonamit bileşiklerinin genel sentez şeması aşağıda verilmektedir. Genel olarak sülfonil klorür/diamin (2:1) reaktifleri düşük sıcaklıkta (ısıveren tepkime) ve THF çözeltisinde tepkimeye sokulur. Tepkime sonunda oluşan tuz kolon kromatografisi ile ayrılır. Ligantların denel ve hesaplanan element analiz sonuçları Çizelge 4.1 de verilmektedir.



Şekil 4.1. Disülfonamitlerin genel sentez şeması

4.1.1. N,N'-trimetilenbis(*p*-toluensülfonamit) (1) sentezi

250 mL'lik iki boyunlu balon içerisine 25,0 mL THF de çözünmüş 3,85g (0,04 mol) *p*-toluensülfonil klorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığını kontrol etmek için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 25,0 mL THF da çözölmüş 3,36 mL (0,08 mol) 1,3-diaminopropan çözeltisi damla damla ilave edildi. (Tepkime çok ekzotermiktir). Sıcaklığın ~ 5 °C'nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 2 saat karıştırıldı. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, THF de çözöldü ve aynı çözücü ile silika jel (20g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözücünün

uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF/n-hekzan çözücü karışımında kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Oluşan renksiz kristallerin e.n. 173-174 °C ve verim % 72' dir.

4.1.2. N,N'-tetrametilenbis(*p*-toluensülfonamit) (2) sentezi

250 mL'lik iki boyunlu balon içerisine 25,0 mL THF de çözülmüş 3,85g (0,04 mol) *p*-toluensülfonil klorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözelti karıştırılırken 25,0 mL THF da çözülmüş 4,06 mL(0,08 mol) 1,4-diaminobütan çözeltisi damla damla ilave edildi. (Tepkime çok ekzotermiktir). Sıcaklığın ~ 5 °C'nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 2 saat karıştırıldı. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, THF de çözüldü ve aynı çözücü ile silika jel (20 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözücünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF-hekzan çözücü karışımında kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Oluşan renksiz kristallerin e.n. 183-184 °C ve verim % 72' dir.

4.1.3. N,N'-pentametilenbis(*p*-toluensülfonamit) (3) sentezi

250 mL'lik iki boyunlu balon içerisine 25,0 mL THF de çözülmüş 3,85g (0,04 mol) *p*-toluensülfonil klorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığını kontrol etmek için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karıştırılırken 25,0 mL THF da çözülmüş 4,93 mL (0,08 mol) 1,5-diaminopentan çözeltisi damla damla ilave edildi. (Tepkime çok ekzotermiktir). Sıcaklığın ~ 5 °C'nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 2 saat karıştırıldı. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, THF de çözüldü ve aynı çözücü ile silika jel (20g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözücünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF/n-hekzan çözücü karışımında

kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Oluşan renksiz kristallerin e.n. 192-195 °C ve verim % 65' dir.

4.1.4. N,N'-etilenbis(*m*-toluensülfonamit) (4) sentezi

250 mL'lik iki boyunlu balon içerisine 25,0 mL THF de çözünmüş 2,90mL(0,04 mol) *m*-toluensülfonil klorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığını kontrol etmek için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 25,0 mL THF da çözölmüş 2,71mL (0,08 mol) etilendiamin çözeltisi damla damla ilave edildi. (Tepkime çok ekzotermiktir). Sıcaklığın ~ 5 °C'nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 2 saat karıştırıldı. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, THF de çözöldü ve aynı çözöcö ile silika jel (20 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözöcünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF/n-hekzan çözöcö karışımında kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Oluşan renksiz kristallerin e.n. 158-161 °C ve verim % 80' dir.

4.1.5. N,N'-tetrametilenbis(*m*-toluensülfonamit) (5) sentezi

250 mL'lik iki boyunlu balon içerisine 25,0 mL THF de çözönmüş 2,90 mL (0,04 mol) *m*-toluensülfonil klorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığını kontrol etmek için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 25,0 mL THF da çözölmüş 4,06 mL (0,08 mol) 1,4-diaminobütan çözeltisi damla damla ilave edildi. (Tepkime çok ekzotermiktir). Sıcaklığın ~ 5 °C'nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 2 saat karıştırıldı. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, THF de çözöldü ve aynı çözöcö ile silika jel (20 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözöcünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF/n-hekzan çözöcö karışımında

kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Oluşan renksiz kristallerin e.n. 173-174 °C ve verim % 80' dir.

4.1.6. N,N'-etilenbis(o-toluensülfonamit) (6) sentezi

250 mL'lik iki boyunlu balon içerisine 25,0 mL THF de çözünmüş 2,90 mL (0,04 mol) o-toluensülfonil klorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığını kontrol etmek için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 25,0 mL THF da çözülüş 2,71mL (0,08 mol) etilendiamin çözeltisi damla damla ilave edildi. (Tepkime çok ekzotermiktir). Sıcaklığın ~ 5 °C'nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 2 saat karıştırıldı. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, THF de çözöldü ve aynı çözücü ile silika jel (20 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözücünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF/n-hekzan çözücü karışımında kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Oluşan renksiz kristallerin e.n. 158-161 °C ve verim % 80' dir.

4.1.7. N,N'-tetrametilenbis(o-toluensülfonamit) (7) sentezi

250 mL'lik iki boyunlu balon içerisine 25,0 mL THF de çözünmüş 2,98 mL (0,04 mol) o-toluensülfonil klorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığını kontrol etmek için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 25,0 mL THF da çözölmüş 4,06 mL (0,08 mol) 1,4-diaminobütan çözeltisi damla damla ilave edildi. (Tepkime çok ekzotermiktir). Sıcaklığın ~ 5 °C'nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 2 saat karıştırıldı. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, THF de çözöldü ve aynı çözücü ile silika jel (20 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözücünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF/n-hekzan çözücü karışımında

kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Oluşan renksiz kristallerin e.n. 183-184 °C ve verim % 78' dir.

4.1.8. N,N'-pentametilenbis(*o*-toluensülfonamit) (8) sentezi

250 mL'lik iki boyunlu balon içerisine 25,0 mL THF de çözünmüş 2,98 mL (0,04 mol) *o*-toluensülfonil klorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığını kontrol etmek için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 25,0 mL THF da çözülüş 4,93 mL(0,08 mol) 1,5-diaminopentan çözeltisi damla damla ilave edildi. (Tepkime çok ekzotermiktir). Sıcaklığın ~ 5 °C'nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 2 saat karıştırıldı. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 2 gün boyunca karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, THF de çözülür ve aynı çözücü ile silika jel (20 g) dolgulı kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözücünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF/n-hekzan çözücü karışımında kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Oluşan renksiz kristallerin e.n. 192-195 °C ve verim % 78' dir.

4.2. Komplekslerin Sentezi

Komplekslerin denel ve hesaplanan element analiz sonuçları Çizelge 4.1 de verilmektedir. Komplekslerin denel analiz sonuçları ligantlarındaki kadar hesaplanan değerlere yakın değildir. Daha önceki analiz sonuçları da göz önünde bulundurularak LECO CHNS-932 element analiz cihazının kompleksler için çok uygun olmadığı sonucunu çıkarmak mümkündür.

4.2.1. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-trimetilenbis(*p*-toluensülfonamidat) (9)

30 mL DMSO'da çözünen 0,4 mmol (0,087 g) susuz Cu(Ac)₂ çözeltisi üzerine önce 10 mL DMSO'da çözünen 0,4 mmol (0,159 g) 1,10-fenantrolin sonra yine 20 mL

DMSO'da çözünen 0,8 mmol (0,153 g) N,N'-trimetilenbis(*p*-toluensülfonamit) (ptspr) çözeltisi ilave edilir. Oluşan homojen karışım yaklaşık 5 saat ısıtılarak karıştırıldıktan sonra mavi renk alır, üzeri delinmiş folyo ile kapatılarak buzdolabında bekletilir. Yaklaşık bir ay sonra oluşan mavi-yeşil renkli kristaller süzülerek, sırası ile DMSO ve etanolde yıkanır ve vakumda 150 °C de kurutulur.

4.2.2. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)]N,N'-tetrametilenbis (*p*-toluensülfonamidat) (10)

30 mL DMSO'da çözünen 0,4 mmol (0,087 g) susuz Cu(Ac)₂ çözeltisi üzerine önce 10 mL DMSO'da çözünen 0,4 mmol (0,159 g) 1,10-fenantrolin sonra yine 20 mL DMSO'da çözünen 0,8 mmol (0,159 g) N,N'-tetrametilenbis(*p*-toluensülfonamit) (ptsbüt) çözeltisi ilave edilir. Oluşan homojen karışım yaklaşık 5 saat ısıtılarak karıştırıldıktan sonra mavi renk alır, üzeri delinmiş folyo ile kapatılarak buzdolabında bekletilir. Yaklaşık 2 ay sonra oluşan mavi-yeşil renkli kristaller süzülerek, sırası ile DMSO ve etanolde yıkanır ve vakumda 150 °C de kurutulur.

4.2.3. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)]N,N'-pentametilenbis (*p*-toluensülfonamidat) (11)

30 mL DMSO'da çözünen 0,4 mmol (0,087 g) susuz Cu(Ac)₂ çözeltisi üzerine önce 10 mL DMSO'da çözünen 0,4 mmol (0,159 g) 1,10-fenantrolin sonra yine 20 mL DMSO'da çözünen 0,8 mmol (0,159 g) N,N'-pentametilenbis(*p*-toluensülfonamit) (ptspen) çözeltisi ilave edilir. Oluşan homojen karışım yaklaşık 5 saat ısıtılarak karıştırıldıktan sonra mavi renk alır, üzeri delinmiş folyo ile kapatılarak buzdolabında bekletilir. Yaklaşık bir ay sonra oluşan mavi-yeşil renkli kristaller süzülerek, sırası ile DMSO ve etanolde yıkanır ve vakumda 150 °C de kurutulur.

4.2.4. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-dimetilenbis(*m*-toluensülfonamidat) (12)

30 mL DMSO'da çözünen 0,4 mmol (0,087 g) susuz Cu(Ac)₂ çözeltisi üzerine önce 10 mL DMSO'da çözünen 0,4 mmol (0,159 g) 1,10-fenantrolin sonra yine 20 mL DMSO'da çözünen 0,8 mmol (0,153 g) N,N'-dimetilenbis(*m*-toluensülfonamidat) (mts_{en}) çözeltisi ilave edilir. Oluşan homojen karışım yaklaşık 5 saat ısıtılarak karıştırıldıktan sonra mavi renk alır, üzeri delinmiş folyo ile kapatılarak buzdolabında bekletilir. Yaklaşık üç ay sonra oluşan mavi-yeşil renkli kristaller süzülerek, sırası ile DMSO ve etanolde yıkanır ve vakumda 150 °C de kurutulur.

4.2.5. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)]N,N'-tetrametilenbis (*m*-toluensülfonamidat) (13)

30 mL DMSO'da çözünen 0,4 mmol (0,087 g) susuz Cu(Ac)₂ çözeltisi üzerine önce 10 mL DMSO'da çözünen 0,4 mmol (0,159 g) 1,10-fenantrolin sonra yine 20 mL DMSO'da çözünen 0,8 mmol (0,153 g) N,N'-tetrametilenbis(*m*-toluensülfonamidat) (mts_{büt}) çözeltisi ilave edilir. Oluşan homojen karışım yaklaşık 5 saat ısıtılarak karıştırıldıktan sonra mavi renk alır, üzeri delinmiş folyo ile kapatılarak buzdolabında bekletilir. Yaklaşık iki ay sonra oluşan mavi-yeşil renkli kristaller süzülerek, sırası ile DMSO ve etanolde yıkanır ve vakumda 150 °C de kurutulur.

4.2.6. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-dimetilenbis (*o*-toluensülfonamidat) (14)

30 mL DMSO'da çözünen 0,4 mmol (0,087 g) susuz Cu(Ac)₂ çözeltisi üzerine önce 10 mL DMSO'da çözünen 0,4 mmol (0,159 g) 1,10-fenantrolin sonra yine 20 mL DMSO'da çözünen 0,8 mmol (0,153 g) N,N'-dimetilenbis(*o*-toluensülfonamidat) (ots_{en}) çözeltisi ilave edilir. Oluşan homojen karışım yaklaşık 5 saat ısıtılarak karıştırıldıktan sonra mavi renk alır, üzeri delinmiş folyo ile kapatılarak buzdolabında bekletilir. Yaklaşık bir ay sonra oluşan mavi-yeşil renkli kristaller süzülerek, sırası ile DMSO ve etanolde yıkanır ve vakumda 150 °C de kurutulur.

Çizelge 4.1. Ligantlara ve komplekslere ait element analiz sonuçları ve fiziksel özellikleri

Bİşk.	Kapalı Formül	Mol Kütlesi	%C denel (hsp.)	%H denel (hsp.)	%N denel (hsp.)	%S denel (hsp.)
(1)	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂	382,49	53,94 (53,38)	5,21 (5,80)	7,04 (7,32)	15,82 (16,77)
(2)	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	396,52	54,72 (54,52)	5,14 (6,10)	7,35 (7,06)	14,50 (16,01)
(3)	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂	410,55	55,82 (55,58)	5,1 (6,38)	7,20 (6,82)	13,35 (15,62)
(4)	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	368,47	52,42 (52,15)	4,05 (5,47)	8,01 (7,60)	15,07 (17,40)
(5)	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	396,52	54,49 (54,52)	5,97 (6,10)	7,31 (7,06)	14,01 (16,10)
(6)	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	368,47	52,54 (52,54)	5,73 (5,47)	7,58 (7,60)	17,00 (17,40)
(7)	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	396,52	54,87 (54,52)	4,41 (6,10)	7,55 (7,06)	13,39 (16,10)
(8)	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂	411,52	55,75 (55,58)	5,12 (6,38)	7,09 (6,82)	13,18 (15,62)
(9)	CuC ₄₀ H ₃₆ N ₆ O ₄ S ₂	792,10	59,75 (56,99)	4,18 (3,58)	12,61 (10,61)	6,19 (8,08)
(10)	CuC ₄₀ H ₃₆ N ₆ O ₄ S ₂	792,10	60,63 (56,99)	4,13 (3,58)	11,61 (10,61)	5,19 (8,08)
(11)	CuC ₄₂ H ₄₀ N ₆ O ₄ S ₂	817,20	57,88 (61,63)	5,02 (4,68)	12,80 (10,27)	4,99 (7,84)
(12)	CuC ₄₁ H ₃₈ N ₆ O ₄ S ₂	804,50	58,99 (61,22)	6,00 (4,51)	12,58 (10,45)	4,85 (7,97)
(13)	CuC ₄₂ H ₄₀ N ₆ O ₄ S ₂	817,20	57,00 (61,63)	5,52 (4,68)	12,98 (10,27)	5,24 (7,84)
(14)	CuC ₄₃ H ₄₂ N ₆ O ₄ S ₂	833,00	59,33 (62,04)	5,88 (4,84)	12,76 (10,10)	5,88 (7,70)

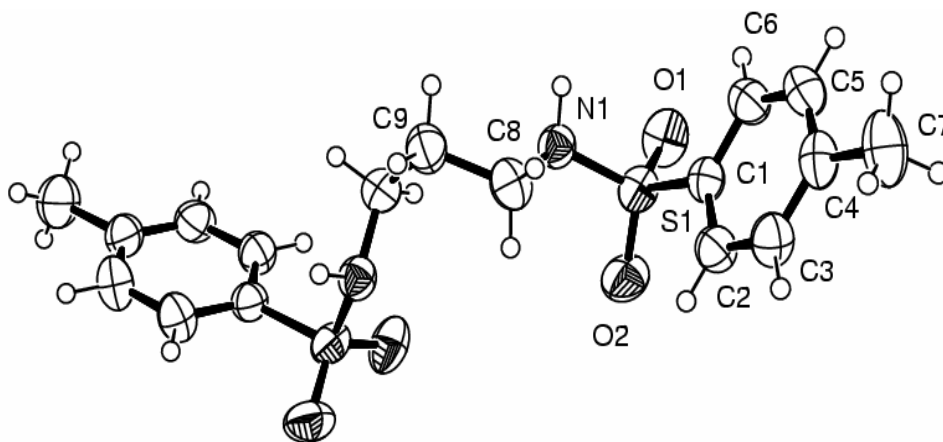
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Bu bölüm ligantların ve komplekslerin yapılarının aydınlatılması, biyolojik aktivitelerinin incelenmesi ve QSAR analizleri olmak üzere dört başlık altında incelenecektir.

5.1. Ligantların Yapılarının Aydınlatılması

5.1.1. N,N'-trimetilenbis(*p*-toluensülfonamit) (1)

Literatürde ilk kez sentezlenen, THF/n-heksan karışımı kullanılarak kristallendirilen ve yapısı X-ışınları kırınım yöntemi ile aydınlatılan bileşiğin ORTEP diyagramı Şekil 5.1 de bağ açıları ve uzunlukları Çizelge 5.1 de verilmektedir.



Şekil 5.1. (1) nolu bileşiğin kristal yapısı

ORTEP diyagramına göre molekülün merkezindeki zincir antiperiplanar ($N-C-C-N = 180$, trans), aromatik halkalar ise birbirine göre sinperiplanar ($C8-N1-S1-C1 = -61,7$, $C8'-N1'-S1'-C1' = -61,7$, cis) konumdadır.

Çizelge 5.1. Bileşik (1)'in bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°)

Bağ uzunlukları (Å)			
S1-O2	1,431(2)	S1-O1	1,431(2)
S1-C1	1,758(2)	S1-N1	1,622(3)
C1-C2	1,386(3)	C1-C6	1,394(3)
N1-H1	0,947(2)	C4-C5	1,382(3)
C4-C3	1,387(3)	C4-C7	1,510(4)
C8-H8	0,970(3)	C2-C3	1,382(3)
C8-C9	1,521(3)	C6-C5	1,376(3)
C2-H2	0,930(2)	C3-H3	0,930(2)
C9-H9	0,940(3)	C5-H5	0,960(3)
C6-H6	0,930(2)	C7-H7	0,960(4)
Bağ açıları(°)			
O2-S1-O1	119,0(1)	O2-S1-C1	107,9(1)
O2-S1-N1	108,1(1)	O1-S1-C1	108,0(1)
O1-S1-N1	105,5(1)	C1-S1-N1	108,0(2)
S1-C1-C2	120,3(2)	S1-C1-C6	119,3(2)
C2-C1-C6	120,4(2)	S1-N1-H1	112,0(2)
C5-C4-C3	118,4(2)	C5-C4-C7	120,7(2)
C3-C4-C7	121,0(2)	H8-C8-H8	108,4(2)
H8-C8-C9	110,0(2)	H8-C8-C9	110,0(2)
C9-C8-C9	0,0	C1-C2-H2	120,4(2)
C1-C2-C3	119,2(2)	C8-C9-H9	104,9(15)
C8-C9-C8	113,1(3)	H9-C9-H9	111,2(23)
H7-C7-H7	109,5(3)	C1-C6-C5	119,0(2)
C1-C6-H6	120,5(2)	C4-C5-C6	121,7(2)
H6-C6-C5	120,5(2)	C6-C5-H5	119,1(3)
C4-C5-H5	119,2(2)	C4-C3-H3	119,3(2)
C2-C3-H3	119,3(2)	C4-C7-H7	109,5(4)
C4-C7-H7	109,5(3)	C9-H9-C9	0,0
Torsiyon açıları(°)			
O2-S1-C1-C2	-22,9	C5-C4-C7-H(7A)	30,7
O2-S1-C1-C6	159,4	C5-C4-C7-H(7B)	-89,3
O2-S1-N1-H(1N)	-179,2	C5-C4-C7-H(7C)	150,7

Çizelge 5.1. Bileşik (1)'in bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°) (Devam)

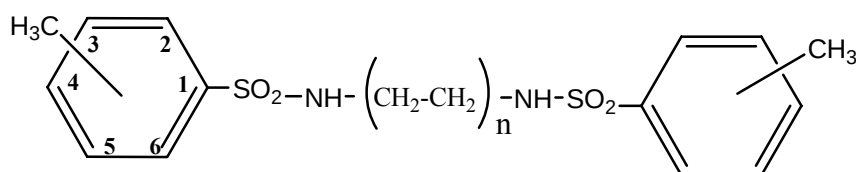
O1-S1-C1-C2	-152,8	C7-C4-C3-C2	-179,5
O1-S1-C1-C6	29,5	C7-C4-C3-H3	0,5
O1-S1-N1-H(1N)	-50,9	C3-C4-C7-H(7A)	-149,2
N1-S1-C1-C2	93,7	C3-C4-C7-H(7B)	90,8
N1-S1-C1-C6	-84,1	C3-C4-C7-H(7C)	-29,2
C1-S1-N1-H(1N)	64,3	C1-C2-C3-C4	0,2
S1-C1-C2-H2	1,4	C1-C2-C3-H3	-179,8
S1-C1-C2-C3	-178,6	H2-C2-C3-C4	-179,8
S1-C1-C6-H6	-1,6	H2-C2-C3-H3	0,2
S1-C1-C6-C5	-178,4	C8-C9-C8-H(8A)	-164,0
C6-C1-C2-H2	179,2	C8-C9-C8-H(8B)	-44,7
C2-C1-C6-H6	-179,4	H9-C9-C8-H(8A)	-42,3
C2-C1-C6-C5	0,6	H9-C9-C8-H(8B)	76,9
C6-C1-C2-C3	-0,8	H9-C9-C8-H(8A)	78,1
C5-C4-C3-C2	0,5	H9-C9-C8-H(8B)	-162,6
C3-C4-C5-C6	-0,8	C1-C6-C5-C4	0,2
C3-C4-C5-H5	179,2	C1-C6-C5-H5	-179,8
C5-C4-C3-H3	-179,5	H6-C6-C5-C4	-179,8
C7-C4-C5-C6	179,3	H6-C6-C5-H5	0,2
C7-C4-C5-H5	-0,7		

2004 yılında sadece sentezi hakkında bilgi verilen N,N'-dibromo-N,N'-1,3-propilen-bis[(4-metilfenil)sülfonamit] bileşiği, (1) nolu ligandın dibromlanmış halidir [92]. (1) nolu bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HETCOR, COSY, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla EK-1-EK-7 de, ^1H -NMR kayma değerleri Çizelge 5.2 de verilmektedir. Molekül simetrik olduğundan NMR spektrumlarının yorumlanmasında molekülün yarısı dikkate alınmıştır. DMSO- d_6 çözücüsünde alınmış ^1H -NMR spektrumunda, 1,45 ppm deki beşli (pentet) pik zincirin ortasındaki CH_2 protonlarına aittir ve COSY spektrumu bu protonların komşu CH_2 protonları tarafından yarıldığını açıkça göstermektedir. 2,27 ppm deki tekli pik aromatik CH_3 protonlarına aittir. 2,67 ppm deki çoklu pik NH grubuna komşu CH_2 protonlarına aittir ve COSY spektrumu bu protonların hem komşu CH_2 hem de NH protonları tarafından yarıldığını göstermektedir. 7,41 ppm de tekli ve geniş bir pik şeklinde

gözlenen NH pikleri, CDCl_3 çözücüsünde 4,61 ppm de üçlü pik şekilde gözlenmiştir. Benzer şekilde NH protonları komşu CH_2 ler tarafından üçe yarılmaktadır. NH kimyasal kayma değerleri arasındaki fark $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ve CDCl_3 çözücülerinin polaritesinin farklılığından kaynaklanmaktadır. Aromatik halkada *orto*- ve *meta*-konumundaki H atomları COSY spektrumunda görüleceği gibi birbirini ikiye yarmakta ve sırasıyla 7,58 ve 7,28 ppm de ikili pik şeklinde gözlenmektedir. J değeri 8,20 dir.

Çizelge 5.2. Ligantların (1-3) $^1\text{H-NMR}$ kimyasal kayma değerleri (δppm)

İşaretleme	(1)		(2)		(3)
	<i>DMSO</i>	<i>CDCl</i> ₃	<i>DMSO</i>	<i>CDCl</i> ₃	<i>DMSO</i>
Ar-CH₃	2,27 (s,3H)	2,37 (s,3H)	2,34 (s,3H)	2,45 (s,3H)	2,37 (s,3H)
NHCH ₂	2,67 (t,2H)	2,97 (t,2H)	2,75 (t,2H)	2,94 (t,2H)	2,65 (t,2H)
NHCH ₂ CH ₂	1,45 (p,2H)	1,60 (p,2H)	1,40 (p,2H)	1,53 (p,2H)	1,27 (p,2H)
NHCH ₂ CH ₂ CH ₂	-	-	-	-	1,18 (p,2H)
<i>o</i> -H	7,58 (d,2H)	7,66 (d,2H)	7,66 (d,2H)	7,74 (d,2H)	7,67 (d,2H)
<i>m</i> -H	7,28 (d,2H)	7,25 (d,2H)	7,36 (d,2H)	7,33 (d,2H)	7,38 (d,2H)
-SO ₂ -NH	7,41	4,61 (t,H)	7,48	4,46 (t,H)	7,42



Şekil 5.2. Bileşiklerin numaralandırılması

(1) nolu bileşiğin $\text{d}_6\text{-DMSO}$ içindeki $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.3 de verilmiştir. 21,39 ppm deki pik Ar-CH₃ karbon atomuna, 29,82 ppm deki pik zincirin merkezindeki CH₂ karbon atomuna aittir. 40,95 ppm de NH-CH₂ karbon atomuna ait pik $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda çözücü pikleri arasında zor

seçilmekte buna karşılık HETCOR spektrumunda açıkça görülmektedir. HETCOR verilerine göre, ^1H -NMR spektrumunda kimyasal kayma sırası $o\text{-H} > m\text{-H}$ iken ^{13}C -NMR spektrumunda yer değiştirmekte $m\text{-C} > o\text{-C}$ şeklinde 129,77 ve 126,65 ppm de gözlenmektedir. İpso karbonlardan düşük alanda ve 143,03 ppm de gözlenen pik $\text{SO}_2\text{-C}$, 138,02 ppm de gözlenen pik ise *para* konumundaki C atomu olarak işaretlenmiştir.

Çizelge 5.3. Ligantların (1-3) ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (δppm)

İşaretlemeler	Denel		
	(1)	(2)	(3)
Ar-CH₃	21,39	20,89	20,89
NH-CH₂	40,70	42,05	42,32
NH-CH₂-CH₂	29,82	26,13	28,43
NH-CH₂-CH₂ CH₂	-	-	23,13
C1	143,03	142,43	142,17
C4(p)	138,02	137,64	137,72
C3, C5(m)	129,77	129,53	129,52
C2, C6(o)	126,65	126,44	126,44

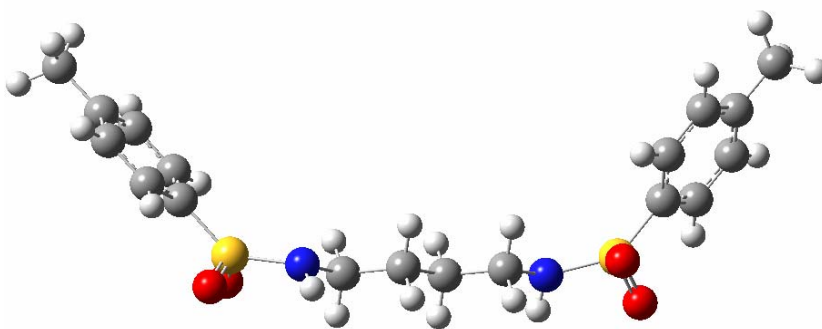
(1) nolu bileşiğin molekül ağırlığı 382,5 akb (bolluk oranı %73,31) dir. İzotop pikleri ise sırasıyla 383 (%15,90), 384 (%8,72) ve 385 (%1,6) dir. APCI-MS (Atmospheric Pressure Chemical Ionization Quadrupole Mass Spectrometer) tekniği ile alınan kütle spektrumunda gözlenen $[\text{M}]$, $[\text{M}+1]^+$, $[\text{M}+2]^+$ ve $[\text{M}+3]^+$ pikleri sırasıyla şöyledir: 382,80 (%82,4), 383,85 (%16,4), 384,80 (%9,1), 385,85 (%1,5). 228,7 de gözlenen temel pikin $[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHC}_3\text{H}_6\text{NH}]^+$ parçalanma ürününe ait olduğu düşünülmektedir.

Çizelge 5.4. Ligantların (1-3) IR spektrum değerleri (cm⁻¹)

Bileşikler	(1)	(2)	(3)
$\nu_{\text{ar}}(\text{C-H})$	3050(w)	3037(w)	3070(w)
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$	2973(w)	2954(w)	2960(w)
ν_{NH}	3275(s)	3294(s)	3288(s)
δ_{NH}	1440(m)	1440(m)	1420 (m)
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	1336(s)	1336(s)	1336(s)
$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	1162(s)	1163(s)	1157(s)

(1) nolu bileşiğin FT-IR spektrumuna ait bazı bantlarının dalga sayıları Çizelge 5.4 de verilmiştir. Spektrumda $\nu(\text{NH})$ gerilme titreşimi 3275 cm⁻¹ de, $\delta(\text{NH})$ düzlem içi eğilme titreşimi 1440 cm⁻¹ de, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1336 cm⁻¹ de, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1162 cm⁻¹ de, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ gerilme titreşimi 2973 cm⁻¹ de gözlenmiştir.

5.1.2. N,N'-tetrametilenbis(*p*-toluensülfonamit) (2)



Şekil 5.3. (2) nolu bileşiğin 3D yapısı

Literatürde ilk kez sentezlenen (2)'nolu bileşiğin 3D yapısı Şekil 5.3 de verilmektedir. ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla EK-8-EK-12 de ¹H-NMR kayma değerleri Çizelge 5.2 de verilmektedir. (1) nolu bileşiğin COSSY spektrumu verileri de dikkate alınarak yapılan işaretlemeler şöyledir: DMSO-d₆ çözücüsünde alınmış ¹H-NMR spektrumunda, 1,40 ppm deki beşli (pentet) pik zincirin ortasındaki CH₂ protonlarına, 2,34 ppm deki tekli pik aromatik CH₃ protonlarına aittir. 2,75 ppm deki çoklu pik NH grubuna komşu CH₂ protonlarına

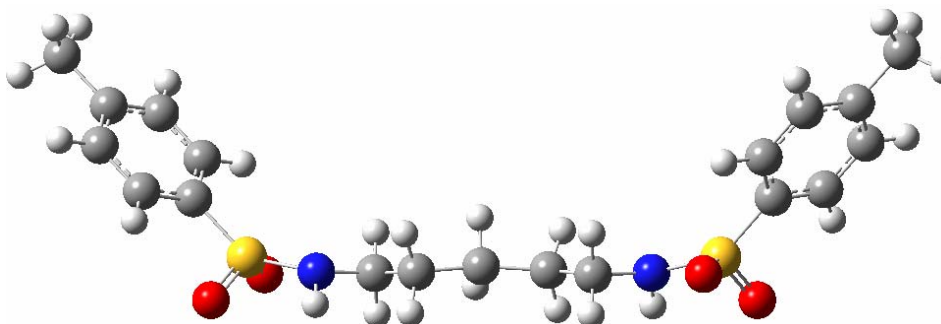
aittir. DMSO- d_6 çözücüsünde 7,48 ppm de üçe yarılmış olarak gözlenen NH pikleri, $CDCl_3$ çözücüsünde 4,61 ppm de yine üçe yarılmış şekilde gözlenmiştir. Aromatik halkada *orto*- ve *meta*- konumundaki H atomları birbirini ikiye yarmakta ve sırasıyla 7,66 ve 7,37 ppm de ikili pik şeklinde gözlenmektedir. J değeri 8,20 dir.

(2) nolu bileşiğin d_6 -DMSO içindeki ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.3 de verilmiştir. 20,89 ppm deki pik Ar- CH_3 karbon atomuna, 26,13 ppm deki pik zincirin merkezindeki CH_2 karbon atomuna 42,05 ppm deki pik NH- CH_2 karbon atomuna aittir. (1) nolu bileşiğin HETCOR verilerine dayanarak yapılan işaretlemeye; 1H -NMR spektrumunda kimyasal kayma sırası *o*-H > *m*-H iken ^{13}C -NMR spektrumunda yer değiştirmekte *m*-C > *o*-C şeklinde 129,53 ve 126,44 ppm de gözlenmektedir. İpso karbonlardan düşük alanda ve 142,43 ppm de gözlenen pik SO_2 -C, 137,64 ppm de gözlenen pik ise *para* konumundaki C atomu olarak işaretlenmiştir.

(2) nolu bileşiğin molekül ağırlığı 396,52 akb (bolluk oranı %100,0) dür. İzotop pikleri ise sırasıyla 396,12 (%100,0), 397,12 (%21,5) ve 398,11 (%9,1)dir. APCI-MS tekniği ile alınan kütle spektrumunda gözlenen $[M]$, $[M+1]^+$, ve $[M+2]^+$ pikleri sırasıyla şöyledir: 396,9 (%100,0), 397,9 (%22,9) 398,9 (%12,5). $[M]$ piki aynı zamanda temel pikdir. 242,7 de gözlenen pikin $[CH_3C_6H_4SO_2NHC_4H_8NH]^+$ ve 154,6 da gözlenen pikin ise $[CH_3C_6H_4SO_2]^+$ parçalanma ürünlerine ait olduğu düşünülmektedir.

(2) nolu bileşiğinin FT-IR spektrumuna ait bazı bantlarının dalga sayıları Çizelge 5.4 de verilmiştir. Spektrumda $\nu(NH)$ gerilme titreşimi 3294 cm^{-1} de, $\delta(NH)$ düzlem içi eğilme titreşimi 1440 cm^{-1} de, $\nu_{as}(SO_2)$ gerilme titreşimi 1336 cm^{-1} de, $\nu_s(SO_2)$ gerilme titreşimi 1163 cm^{-1} de, $\nu_{as}(CH_3)$ gerilme titreşimi 2954 cm^{-1} de gözlenmiştir.

5.1.3. N,N'-pentametilenbis(p-toluensülfonamit) (3)



Şekil 5.4. (3) nolu bileşiğin 3D yapısı

Literatürde ilk kez sentezlenen, (3) nolu bileşiğin 3D yapısı Şekil 5.4 de verilmektedir. ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla EK-13-EK-16 da ^1H -NMR kayma değerleri Çizelge 5.2 de verilmektedir. (1) nolu bileşiğin COSSY spektrum verileri de dikkate alınarak yapılan işaretlemeler şöyledir: DMSO- d_6 çözücüsünde alınmış ^1H -NMR spektrumunda, 1,18 ppm deki beşli (pentet) pik zincirin ortasındaki CH_2 protonlarına, 1,27 ppm deki çoklu pik (altıya yarılmış) $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$ protonlarına, 2,37 ppm deki tekli pik aromatik CH_3 protonlarına, 2,65 ppm deki çoklu pik NH grubuna komşu CH_2 protonlarına aittir. NH pikleri 7,42 ppm de geniş bir pik olarak gözlenmiştir. Aromatik halkada *orto*- ve *meta*- konumundaki H atomları birbirini ikiye yarmakta ve sırasıyla 7,67 ve 7,38 ppm de ikili pik şeklinde gözlenmektedir. J değeri 8,12 dir.

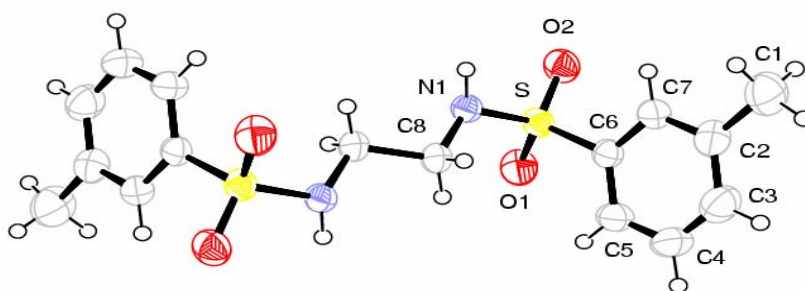
(3) nolu bileşiğin d_6 -DMSO içindeki ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.3 de verilmiştir. 20,89 ppm deki pik Ar- CH_3 karbon atomuna, 23,13 ppm deki pik zincirin merkezindeki CH_2 karbon atomuna, 28,43 ppm deki pik $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$ karbon atomuna 42,05 ppm deki pik NH-CH_2 karbon atomuna aittir. (1) nolu bileşiğin HETCOR verilerine dayanarak yapılan işaretlemelerde; ^1H -NMR spektrumunda kimyasal kayma sırası *o*-H > *m*-H iken ^{13}C -NMR spektrumunda yer değiştirmekte *m*-C > *o*-C şeklinde 129,52 ve 126,44 ppm de gözlenmektedir. İpso karbonlardan düşük alanda ve 142,17 ppm de gözlenen pik $\text{SO}_2\text{-C}$, 137,72 ppm de gözlenen pik ise *para* konumundaki C atomu olarak işaretlenmiştir.

(3) nolu bileşiğin molekül ağırlığı 410,55 akb (bolluk oranı %100,0) dür. İzotop pikleri ise sırasıyla 410,13 (%100,0), 411,14 (%21,0) ve 412,13 (%9,2) dır. APCI-MS tekniği ile alınan kütle spektrumunda gözlenen $[M]$, $[M+1]^+$, ve $[M+2]^+$ pikleri sırasıyla şöyledir: 410,9 (%100,0), 411,9 (%24,4), 412,85 (%11,3) 413,90(%2,2) m/z. $[M]$ piki aynı zamanda temel piktir.

(3) nolu bileşiğinin FT-IR spektrumuna ait bazı bantlarının dalga sayıları Çizelge 5.4 de verilmiştir. Spektrumda $\nu(\text{NH})$ gerilme titreşimi 3288 cm^{-1} de, $\delta(\text{NH})$ düzlem içi eğilme titreşimi 1420 cm^{-1} de, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1336 cm^{-1} de, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1157 cm^{-1} de, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ gerilme titreşimi 2960 cm^{-1} de gözlenmiştir.

5.1.4. N,N'-dimetilenbis(*m*-toluensülfonamit) (4)

Literatürde ilk kez sentezlenen, THF/n-heksan karışımı kullanılarak kristallendirilen ve yapısı X-ışınları kırınım yöntemi ile aydınlatılan bileşiğin ORTEP diyagramı Şekil 5.5 de, bağ açıları ve uzunlukları Çizelge 5.5 de verilmektedir.



Şekil 5.5. (4) nolu bileşiğin kristal yapısı

ORTEP diyagramına göre molekülün merkezindeki zincir antiperiplanar ($\text{N-C-C-N} = 180$, trans), aromatik halkalar ise birbirine göre sinperiplanar ($\text{C8-N1-S1-C6} = -51,8$ $\text{C8'-N1'-S1'-C1'} = -51,8$ cis) konumdadır.

Çizelge 5.5. Bileşik (4)'ün bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°)

Bağ uzunlukları (Å)			
S1-O2	1,432(2)	S1-O1	1,437(2)
S1-N1	1,623(2)	S1-C6	1,761(2)
N1-C8	1,470(2)	N1-H1	0,950(2)
C7-H5	0,930(2)	C7-C6	1,384(3)
C7-C2	1,390(3)	C6-C5	1,393(3)
C2-C1	1,500(4)	C2-C3	1,392(3)
C4-C3	1,377(3)	C5-H9	0,930(3)
C1-H1	0,960(3)	C1-H1	0,960(3)
Bağ açıları(°)			
O2-S1-O1	119,0(1)	O2-S1-N1	106,0(1)
O2-S1-C6	109,1(1)	O1-S1-N1	108,0(1)
O1-S1-C6	106,5(1)	N1-S-C6	107,5(1)
C8-N1-H1	113,0(2)	S1-N1-H1	115,4(2)
S-C6-C7	118,8(2)	H5-C6-C7	120,1(2)
C7-C6-C5	121,7(2)	C6-C7-C2	119,9(2)
C7-C2-C1	120,0(2)	N1-C8-C8	109,6(2)
C6-C5-H9	120,9(2)	C7-C2-C3	118,1(2)
H9-C5-C4	120,9(2)	C3-C2-C1	121,9(2)
C5-C4-C3	120,6(2)	C6-C5-H4	118,1(2)
C2-C3-C4	121,6(2)	H1-C1-H1	109,5(3)
H1-C1-H1	109,5(3)	H10-C4-C3	119,7(2)
C1-C6-H6	120,5(2)	C4-C5-C6	121,7(2)
H6-C6-C5	120,5(2)	C6-C5-H5	119,1(3)
C4-C5-H5	119,2(2)	C4-C3-H3	119,3(2)
C2-C3-H3	119,3(2)	C4-C7-H7	109,5(4)
C4-C7-H7	109,5(3)	C9-H9-C9	0,0
Torsiyon açıları(°)			
O2-S-N1-C8	-168,4	S-C6-C5-H(009)	1,6
O2-S-N1-H(1N)	-29,7	S-C6-C5-C4	-178,4
O2-S-C6-C7	31,6	C7-C6-C5-H(009)	179,5
O2-S-C6-C5	-150,5	C7-C6-C5-C4	-0,6
O1-S-N1-C8	62,8	C8-C8-N1-S	-156,6

Çizelge 5.5. Bileşik (4)'ün bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları ($^{\circ}$) (Devam)

O1-S-N1-H(1N)	-158,6	C8-C8-N1-H(1N)	63,8
O1-S-C6-C7	161,5	C7-C2-C3-C4	-0,3
O1-S-C6-C5	-20,6	C7-C2-C3-H(011)	179,7
N1-S-C6-C7	-82,9	C7-C2-C1-H(01A)	-69,3
C6-S-N1-C8	-51,8	C7-C2-C1-H(01B)	170,7
N1-S-C6-C5	95,0	C7-C2-C1-H(01C)	50,7
C6-S-N1-H(1N)	86,9	C1-C2-C3-C4	179,8
S-N1-C8-H(00A)	82,8	C1-C2-C3-H(011)	-0,2
S-N1-C8-H(00B)	-36,0	C3-C2-C1-H(01A)	110,6
H1N-N1-C8-H(00A)	-56,8	C3-C2-C1-H(01B)	-9,4
H1N-N1-C8-H(00B)	-175,6	C3-C2-C1-H(01C)	-129,4
H(005)-C7-C6-S	-2,3	C6-C5-C4-H(010)	-179,1
H(005)-C7-C6-C5	179,8	C6-C5-C4-C3	0,9
H(005)-C7-C2-C3	-179,4	H(009)-C5-C4-H(010)	0,9
H(005)-C7-C2-C1	0,5	H(009)-C5-C4-C3	-179,1
C2-C7-C6-S	177,7	C5-C4-C3-C2	-0,4
C2-C7-C6-C5	-0,2	C5-C4-C3-H(011)	179,5
C6-C7-C2-C3	0,6	H(010)-C4-C3-C2	179,6
C6-C7-C2-C1	-179,5	H(010)-C4-C3-H(011)	-0,5

(4) nolu bileşiğin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HETCOR, COSY, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla EK-17-EK-23 de verilmektedir. Bileşiğin ^1H -NMR kayma değerleri Çizelge 5.6 da verilmektedir. DMSO- d_6 çözücüsünde alınmış ^1H -NMR spektrumunda, 2,38 ppm deki tekli pik Ar- CH_3 protonlarına, 2,74 ppm deki üçlü pik NH grubuna komşu CH_2 protonlarına aittir ve COSY spektrumu bu protonların sadece komşu CH_2 protonları tarafından yarıldığını göstermektedir. d_6 -DMSO ortamında NH piki 7,64 ppm de tekli, CDCl_3 içinde 4,93 ppm de üçlü pik olarak gözlenmiştir. d_6 -DMSO çözücüsünde alınan COSY spektrumunda NH protonlarının hiçbir atom tarafından yarılmadığı ve düşük alandaki pike karşılık geldiği gözlenmiştir. Sadece *orto* yarılmalarının gözlemlendiği NMR spektrumlarında aromatik H2 atomu 7,54 ppm de tekli, H5 atomu 7,51 ppm de üçlü pik ($J = 7,5 \text{ Hz}$)

vermektedir. İkili pik olarak gözlenmesi gereken H4 ve H6 protonları üst üste çakışmış olarak 7,47 ppm de gözlenmiştir, nitekim integral değeri iki protona karşılık gelmektedir.

Çizelge 5.6. Ligantların (4-5) ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri (δ ppm)

İşaretlemeler	Denel			
	(4)		(5)	
	<i>DMSO</i>	<i>CDCl₃</i>	<i>DMSO</i>	<i>CDCl₃</i>
CH₃	2,38(s,3H)	2,45(s,3H)	2,35(s,3H)	2,45(s,3H)
NH-CH₂	2,74(t,2H)	3,11(t,2H)	2,50(t,2H)	2,96(t,2H)
NH-CH₂-CH₂	-		1,32(q,2H)	1,54(q,2H)
H-2	7,54(s, H)	7,67(s, H)	7,52(s, H)	7,68(s, H)
H-5	7,51(t, H)	7,65(t, H)	7,49(t, H)	7,65(t, H)
H-4	7,47(d, H)	7,42(d, H)	7,45(d, H)	7,42(d, H)
H-6	7,47(d, H)	7,42(d, H)	7,45(d, H)	7,42(d, H)
-SO₂-NH	7,64	4,93	7,50	4,58 (t, H)

(4) nolu bileşiğin DMSO içindeki ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.7 de verilmiştir. 20,80 ppm deki pik Ar-CH₃ karbon atomuna, 42,20 ppm deki pik NH-CH₂ karbon atomuna aittir. ^1H -NMR spektrumunda kimyasal kayma sırası H2 > H5 > H4=H6 iken, HETCOR spektruma göre, ^{13}C -NMR spektrumunda C4 > C6 > C2 > C5 şeklinde gözlenmektedir. İpso karbonlardan düşük alanda ve 140,14 ppm de gözlenen pik SO₂-C, 138,89 ppm de gözlenen pik *meta* C atomu olarak işaretlenmiştir.

Çizelge 5.7. Ligantların (4-5) ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (δppm)

İşaretlemeler	Denel	
	(4)	(5)
CH_3	20,80	20,80
NH-CH_2	42,20	42,03
$\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$	-	26,17
C-1	140,14	140,42
C-3	138,89	138,79
C-4	133,04	132,82
C-6	129,13	128,96
C-2	126,60	126,63
C-5	123,53	123,55

(4) nolu bileşiğin molekül ağırlığı 368,47 akb ve bolluğu %100,0 dür. İzotop pikleri ise sırasıyla 368,09 (%100,0), 369,09 (%19,3) ve 370,08 (%9,1) dır. APCI-MS tekniği ile alınan kütle spektrumunda gözlenen $[\text{M}]$, $[\text{M}+1]^+$, ve $[\text{M}+2]^+$ pikleri sırasıyla şöyledir: 368,80 (%100,0), 369,80 (%19,3), 370,80 (%10,7) m/z. $[\text{M}]$ piki aynı zamanda temel pikdir. 214,7 de gözlenen pikin $[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHC}_2\text{H}_4\text{NH}]^+$ ve 167,6 da gözlenen pikin ise $[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}]^+$ parçalanmalarına ait olduğu düşünülmektedir.

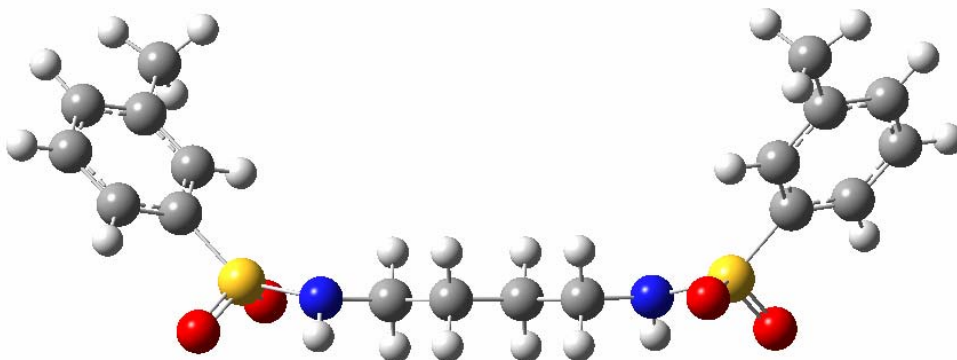
Çizelge 5.8. Ligantların (4-5) IR spektrum değerleri (cm^{-1})

Bileşikler	(4)	(5)
$\nu_{\text{ar}}(\text{C-H})$	3070(w)	3070(w)
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$	2935(w)	2947(w)
ν_{NH}	3242(s)	3294(s)
δ_{NH}	1452(m)	1439(m)
$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$	1336(s)	1323(s)
$\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	1163(s)	1169(s)

(4) nolu bileşiğinin FT-IR spektrumuna ait bazı bantlarının dalga sayıları Çizelge 5.8 de verilmiştir. Spektrumda $\nu(\text{NH})$ gerilme titreşimi 3242 cm^{-1} de, $\delta(\text{NH})$ düzlem içi eğilme titreşimi 1452 cm^{-1} de, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1336 cm^{-1} de, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$

gerilme titreşimi 1163 cm^{-1} de ve $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ gerilme titreşimi 2935 cm^{-1} de gözlenmiştir.

5.1.5. N,N'-tetrametilenbis(*m*-toluensülfonamit) (5)



Şekil 5.6 (5) nolu bileşiğin 3D yapısı

Literatürde ilk kez sentezlenen (5) nolu bileşiğin 3D yapısı Şekil 5.6 da verilmektedir. ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla EK-24-EK-28de ^1H -NMR kayma değerleri Çizelge 5.6 da verilmektedir. (4) nolu bileşiğin COSY spektrumu verileri de dikkate alınarak yapılan işaretlemeleri şöyledir: DMSO- d_6 çözücüsünde alınmış ^1H -NMR spektrumunda, 1,32 ppm deki beşli (pentet) pik zincirin ortasındaki CH_2 protonlarına, 2,35 ppm deki tekli pik aromatik CH_3 protonlarına, 2,96 ppm deki çoklu pik NH grubuna komşu CH_2 protonlarına aittir. 7,50 ppm de üçe yarılmış olarak gözlenen NH pikleri, CDCl_3 çözücüsünde 4,58 ppm de yine üçe yarılmış olarak gözlenmiştir. Sadece *orto* yarılmalarının gözlenebildiği spektrumlarda aromatik H2 atomu 7,52 ppm de tekli, H5 atomu 7,49 ppm de üçlü pik ($J = 7,5\text{ Hz}$) vermektedir. İkili pik olarak gözlenmesi gereken H4 ve H6 protonları üst üste çakışmış olarak 7,45 ppm de gözlenmiştir, nitekim integral değeri iki protona karşılık gelmektedir.

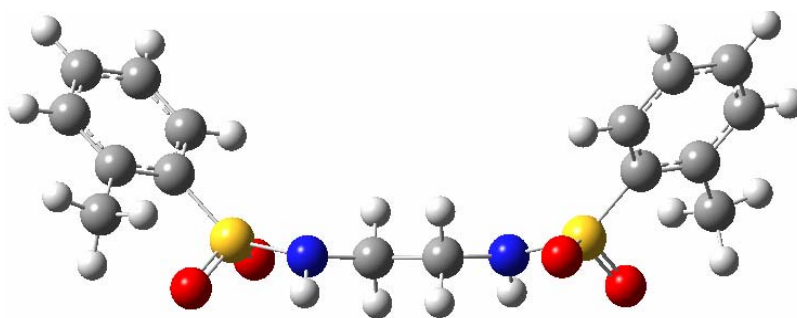
(5) nolu bileşiğin DMSO içindeki ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.7 de verilmiştir. 20,80 ppm deki pik Ar- CH_3 karbon atomuna, 42,20 ppm deki pik NH- CH_2 karbon atomuna ve 26,17 ppm deki pik NHCH_2CH_2

karbon atomuna aittir. ^1H -NMR spektrumunda kimyasal kayma sırası $\text{H}_2 > \text{H}_5 > \text{H}_4=\text{H}_6$ iken, (4) nolu bileşiğin HETCOR spektrumu verilerine göre ^{13}C -NMR spektrumunda $\text{C}_4 > \text{C}_6 > \text{C}_2 > \text{C}_5$ şeklinde gözlenmektedir. İpso karbonlardan düşük alanda ve 140,14 ppm de gözlenen pik $\text{SO}_2\text{-C}$, 138,89 ppm de gözlenen pik ise *meta* konumundaki C atomu olarak işaretlenmiştir.

(5) nolu bileşiğin molekül ağırlığı 396,52 akb ve bolluğu %100,0 dür. İzotop pikleri ise sırasıyla 396,12 (%100,0), 397,12 (%21,5) ve 398,11 (%9,1) dir. APCI-MS tekniği ile alınan kütle spektrumunda gözlenen $[\text{M}]$, $[\text{M}+1]^+$ $[\text{M}+2]^+$ ve $[\text{M}+3]^+$ pikleri sırasıyla şöyledir: 396,9 (%100,0), 397,9 (%21,7), 398,9 (%12,2), 399,85 (%2,2) m/z. $[\text{M}]$ piki aynı zamanda temel piktir. 225,7 de gözlenen pikin $[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHC}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ ve 154,6 da gözlenen pikin ise $[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2]^+$ parçalanmalarına ait olduğu düşünülmektedir.

(5) bileşiğin FT-IR spektrumuna ait bantların dalga sayıları Çizelge 5.8 de verilmiştir. Spektrumda $\nu(\text{NH})$ gerilme titreşimi 3294 cm^{-1} de, $\delta(\text{NH})$ düzlem içi eğilme titreşimi 1439 cm^{-1} de, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1323 cm^{-1} de, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1169 cm^{-1} de, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ gerilme titreşimi 2947 cm^{-1} de gözlenmiştir.

5.1.6. N, N'-dimetilenbis(o-toluensülfonamit) (6)



Şekil 5.7. (6) nolu bileşiğin 3D yapısı

Literatürde ilk kez sentezlenen, (6) nolu bileşiğin 3D yapısı Şekil 5.7 de verilmektedir. ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla EK-29-

EK-33 de ^1H -NMR kayma değerleri Çizelge 5.9 da verilmektedir. (7) nolu bileşiğin COSSY spektrumu verileri dikkate alınarak yapılan işaretlemeler şöyledir: DMSO- d_6 çözücüsünde alınmış ^1H -NMR spektrumunda, 2,54 ppm deki tekli pik aromatik CH_3 protonlarına, 2,81 ppm deki çoklu pik NH grubuna komşu CH_2 protonlarına aittir. 7,50 ppm de tekli ve geniş pik olarak gözlenen NH pikleri, CDCl_3 çözücüsünde 4,97 ppm de yine tekli ve geniş bir pik şeklinde gözlenmiştir. Spektrumlarda aromatik protonların sadece *orto* yarılmalari dikkate alınırsa 2 tane ikili ve 2 tane üçlü proton piklerinin gözlenmesi beklenir. H6 atomu 7,87 ppm de ikili, SO_2 -grubuna *para* konumundaki H4 atomu ise 7,50 ppm de üçlü pik şeklinde gözlenmektedir. DFT/B3LYP/ 6-311G++(2d,2p) ve GIAO yöntemi ile hesaplanan kimyasal kayma değerleri de H4 deki üçlü pikin H5 den daha düşük alanda çıkması gerektiğini göstermiştir. H3 deki ikili ve H5 deki üçlü pikler üst üste binmiş şekilde 7,33-7,40 ppm arasında çoklu pik vermektedir.

Çizelge 5.9. Ligantların (6-8) ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri (δppm)

İşaretlemeler	Denel					
	(6)		(7)		(8)	
	DMSO*	CDCl_3	DMSO	CDCl_3	DMSO	CDCl_3
Ar- CH_3	2,54 (s,3H)	2,66 (s,3H)	2,60(s,3H)	2,65(s,3H)	2,57(s,3H)	2,64(s, 3H)
NH CH_2	2,81(t,2H)	3,09 (t,2H)	2,68(t,2H)	2,92(t,2H)	2,68(t,2H)	2,89(t, 2H)
NH CH_2CH_2			1,30(t,2H)	1,51(p,2H)	1,25(p,2H)	1,41(p, 2H)
NH $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$		-	-	-	1,12(p,2H)	1,29(p, 2H)
H-6	7,87 (d, H)	7,94(d, H)	7,77(d, H)	7,96(d, H)	7,81(d, H)	7,95(d, H)
H-4	7,50(t, H)	7,49(t, H)	7,49(t, H)	7,48(t, H)	7,48(t, H)	7,46(t, H)
H-3	7,36(t, H)	7,34(t, H)	7,33(t, 2H)	7,33(t, 2H)	7,36(t, 2H)	7,31(t, H)
H-5	7,36(t, H)	7,34(t, H)	7,33(t, 2H)	7,33(t, 2H)	7,36(t, 2H)	7,31(t, H)
- SO_2 -NH	7,69	4,97	7,59	4,48	7,56	4.94(H, t)

(6) nolu bileşiğin DMSO içindeki ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.10 da verilmiştir. 19,72 ppm deki pik Ar- CH_3 atomuna, 41,93 ppm deki pik NH CH_2 atomlarına aittir. (6) nolu bileşiğin HETCOR spektrumu verilerine göre ^1H -NMR spektrumunda kimyasal kayma sırası $\text{H}_6 > \text{H}_4 > \text{H}_3=\text{H}_5$ iken, ^{13}C -NMR spektrumunda $\text{C}_4 = \text{C}_5 > \text{C}_6 > \text{C}_3$ şeklinde gözlenmektedir. İpso

karbonlardan düşük alanda ve 138,27 ppm de gözlenen pik SO₂-C, 136,41 ppm de gözlenen *orto* konumundaki C atomu olarak işaretlenmiştir.

Çizelge 5.10. Ligantların (6-8) ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri (δppm)

İşaretlemeler	Denel		
	(6)	(7)	(8)
CH ₃	19,72	19,75	19,75
NH-CH ₂	41,93	41,73	42,06
NH-CH ₂ -CH ₂	-	26,24	28,53
NH-CH ₂ -CH ₂ CH ₂	-	-	22,99
C-1	138,27	138,71	138,82
C-2	136,41	136,42	136,41
C-4	132,49	132,40	132,38
C-5	132,18	132,22	132,20
C-6	128,36	128,30	128,31
C-3	126,17	126,07	126,77

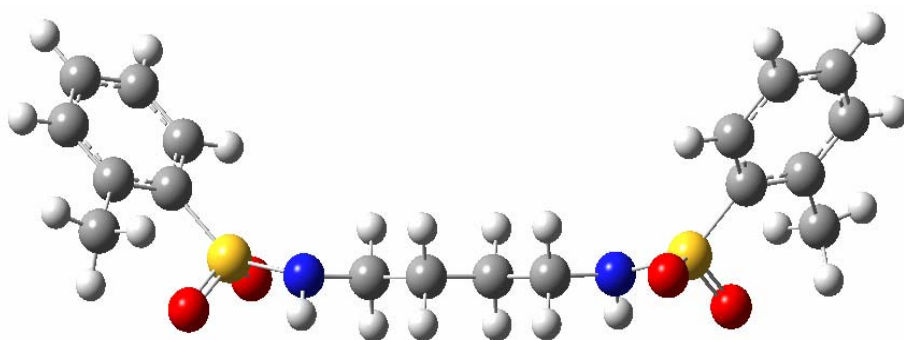
Çizelge 5.11. Ligantların (6-8) IR spektrum değerleri (cm⁻¹)

Bileşikler	(6)	(7)	(8)
$\nu_{ar}(\text{C-H})$	3063(w)	3063(w)	3095(w)
$\nu_{as}(\text{CH}_3)$	2973(w)	2979(w)	2940(w)
ν_{NH}	3198(s)	3281(s)	3268(s)
δ_{NH}	1452(m)	1452(m)	1432 (m)
$\nu_{as}(\text{SO}_2)$	1336(s)	1317(s)	1324(s)
$\nu_s(\text{SO}_2)$	1169(s)	1169(s)	1157(s)

(6) nolu bileşiğin molekül ağırlığı 368,47 akb ve bolluğu %100,0 dür. İzotop pikleri ise sırasıyla 368,09 (%100,0), 369,09 (%19,3) ve 370,08 (%9,1) dir APCI-MS tekniği ile alınan kütle spektrumunda gözlenen [M], [M+1]⁺ ve [M+2]⁺ pikleri sırasıyla şöyledir: 368,80 (%20,5), 369,80 (%3,9), 370,80 (%2,4) m/z. 214,7 de gözlenen temel pikin [CH₃C₆H₄SO₂NHC₂H₄NH]⁺, 225,7 de gözlenen pikin [CH₃C₆H₄SO₂NHC₄H₈+H]⁺ ve 167,6 da gözlenen pikin ise [CH₃C₆H₄SO₂NH]⁺ parçalanma ürünlerine ait olduğu düşünülmektedir.

(6) nolu bileşiğinin FT-IR spektrumuna ait bazı bantlarının dalga sayıları Çizelge 5.11 de verilmiştir. Spektrumda $\nu(\text{NH})$ gerilme titreşimi 3198 cm^{-1} de, $\delta(\text{NH})$ düzlem içi eğilme titreşimi 1452 cm^{-1} de, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1336 cm^{-1} de, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1169 cm^{-1} de ve $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ gerilme titreşimi 2973 cm^{-1} de gözlenmiştir.

5.1.7. N,N'-tetrametilenbis(o-toluensülfonamit) (7)



Şekil 5.8. (7) nolu bileşiğin 3D yapısı

Literatürde ilk kez sentezlenen bileşiğin 3D yapısı Şekil 5.18 de verilmektedir. ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS, FT-IR, HETCOR ve COSY spektrumları sırasıyla EK-36-EK-40 da ^1H -NMR kayma değerleri Çizelge 5.9 da verilmektedir. 2,60 ppm deki tekli pik Ar-CH₃ protonlarına, 2,68 ppm deki üçlü pik NH grubuna komşu CH₂ protonlarına aittir ve COSY spektrumu bu protonların sadece komşu CH₂ protonları tarafından yarıldığını göstermektedir. Zincirin ortasındaki CH₂ proton pikleri komşu CH₂ protonları tarafından yarılarak beşli pik şeklinde 1,30 ppm de gözlenmiştir. d₆-DMSO ortamında NH piki 7,59 ppm ve CDCl₃ içinde 4,48 ppm de tekli pik olarak gözlenmiştir. d₆-DMSO çözücüsünde alınan COSY spektrumu NH protonlarının hiçbir atom tarafından yarılmadığını göstermektedir. Spektrumlarda aromatik protonların sadece *orto* yarılmalari gözlenebilmekte ve buna göre 2 tane ikili ve 2 tane üçlü proton piklerinin gözlenmesi beklenmektedir. H6 atomu 7,77 ppm de ikili, SO₂-grubuna *para* konumundaki H4 atomu ise 7,49 ppm de üçlü pik şeklinde çıkmıştır. H3 deki ikili ve H5 deki üçlü pikler üst üste binmiş şekilde 7,33-7,40 ppm

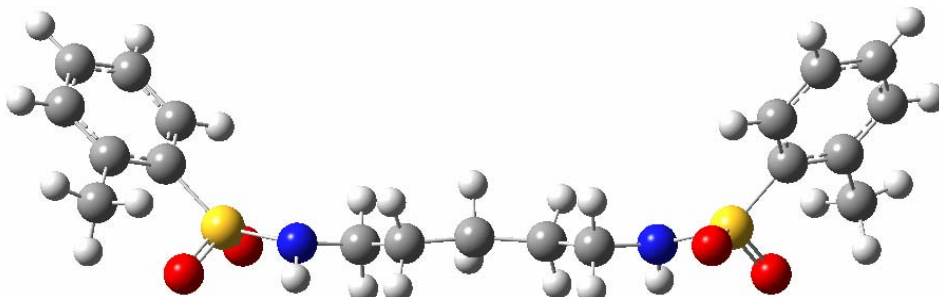
arasında çoklu pik vermektedir. DFT/B3LYP/ 6-311G++(2d,2p) ve GIAO yöntemi ile hesaplanan kimyasal kayma değerleri de H4 deki üçlü pikin H5 den daha düşük alanda çıkması gerektiğini göstermiştir.

(7) nolu bileşiğin DMSO içindeki ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.10 da verilmiştir. HETCOR spektrumuna göre 19,75 ppm deki pik Ar-CH₃ atomuna, 26,24 ppm deki pik zincirin merkezindeki CH₂CH₂ atomlarına, 41,73 ppm deki pik NHCH₂ atomlarına aittir. ^1H -NMR spektrumunda kimyasal kayma sırası H6 > H4 > H3=H5 ve HETCOR spektrumunda C4 = C5 > C6 > C3 şeklindedir. İpso karbonlardan düşük alanda ve 138,71 ppm de gözlenen pik SO₂-C, 136,42 ppm de gözlenen *orto* konumundaki C atomu olarak işaretlenmiştir.

(7) nolu bileşiğin molekül ağırlığı 396,52 akb ve bolluğu %100,0 dür. İzotop pikleri ise sırasıyla 396,12 (%100,0), 397,12 (%21,5) ve 398,11 (%9,1) dır. APCI-MS tekniği ile alınan kütle spektrumunda gözlenen [M], [M+1]⁺ [M+2]⁺ ve [M+3]⁺ pikleri sırasıyla şöyledir: 396,9 (%100,0), 397,9 (%20,9), 398,85 (%12,4), 399,85 (%2,7) m/z. [M] piki aynı zamanda temel piktir. 225,7 de gözlenen pikin [CH₃C₆H₄SO₂NHC₄H₈+H]⁺ ve 154,6 da gözlenen pikin ise [CH₃C₆H₄SO₂]⁺ parçalanma ürünlerine ait olduğu düşünülmektedir.

(7) nolu bileşiğinin FT-IR spektrumuna ait bazı bantlarının dalga sayıları Çizelge 5.11 de verilmiştir. Spektrumda $\nu(\text{NH})$ gerilme titreşimi 3281 cm⁻¹ de, $\delta(\text{NH})$ düzlem içi eğilme titreşimi 1452 cm⁻¹ de, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1317 cm⁻¹ de, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1169 cm⁻¹ de, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ gerilme titreşimi 2979 cm⁻¹ de, gözlenmiştir.

5.1.8. N,N'-pentametilenbis(o-toluensülfonamit) (8)



Şekil 5.9. (8) nolu bileşiğin 3D yapısı

Literatürde ilk kez sentezlenen (8)'nolu bileşiğin 3D yapısı Şekil 5.9 da verilmektedir. ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS ve FT-IR spektrumları sırasıyla EK-41-EK-45 de ^1H -NMR kayma değerleri Çizelge 5.9 da verilmektedir. (7) nolu bileşiğin COSY spektrumu verileri de dikkate alınarak yapılan işaretlemeler şöyledir: DMSO- d_6 çözücüsünde alınmış ^1H -NMR spektrumunda, 1,25 ppm deki beşli (pentet) pik zincirin ortasındaki CH_2 protonlarına, 1,49 ppm deki çoklu pik (altıya yarılmış) $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$ protonlarına, 2,57 ppm deki tekli pik aromatik CH_3 protonlarına, 2,89 ppm deki çoklu pik NH grubuna komşu CH_2 protonlarına aittir. d_6 -DMSO ortamında NH piki 7,56 ppm ve CDCl_3 içinde 4,94 ppm de üçlü pik olarak gözlenmiştir. Aromatik protonların *orto* yarılmalarına göre spektrumda 2 tane ikili ve 2 tane üçlü proton pikinin gözlenmesi beklenmektedir. H6 atomu 7,81 ppm de ikili, SO_2 -grubuna *para* konumundaki H4 atomu ise 7,48 ppm de üçlü pik şeklinde gözlenmektedir. H3 deki ikili ve H5 deki üçlü pikler üst üste binmiş şekilde 7,33-7,39 ppm arasında çoklu pik vermektedir. DFT/B3LYP/ 6-311G++(2d,2p) ve GIAO yöntemi ile hesaplanan kimyasal kayma değerleri de H4 deki üçlü pikin H5 den daha düşük alanda çıkması gerektiğini göstermiştir.

(8) nolu bileşiğin DMSO içindeki ^{13}C -NMR spektrumuna ait kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.10 da verilmiştir. (7) nolu bileşiğin HETCOR spektrumu verilerine göre, 19,75 ppm deki pik Ar- CH_3 atomuna, 22,99 ppm deki pik zincirin merkezindeki CH_2 atomlarına, 28,53 ppm deki pik $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2$ karbon atomuna, 42,06 ppm deki pik NHCH_2 atomlarına aittir. ^1H -NMR spektrumunda kimyasal

kayma sırası $H_6 > H_4 > H_3=H_5$ iken, ^{13}C -NMR spektrumunda $C_4 = C_5 > C_6 > C_3$ şeklinde gözlenmektedir. İpso karbonlardan düşük alanda ve 138,82 ppm de gözlenen pik $\text{SO}_2\text{-C}$, 136,41 ppm de gözlenen *orto* konumundaki C atomu olarak işaretlenmiştir.

(8) nolu bileşiğin molekül ağırlığı 410,55 akb ve bolluğu %100,0 dür. İzotop pikleri ise sırasıyla 410,13 (%100,0), 411,14 (%21,0) ve 412,13 (%9,2) dır. APCI-MS tekniği ile alınan kütle spektrumunda gözlenen $[M]$, $[M+1]^+$ $[M+2]^+$ ve $[M+3]^+$ pikleri sırasıyla şöyledir: 410,9 (%100,0), 411,9 (%23,3), 412,85 (%12,2) 413,90(%2,2) m/z. $[M]$ piki aynı zamanda temel piktir. 238,7 de gözlenen pikin $[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}]^+$ ve 154,6 da gözlenen pikin ise $[\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2]^+$ parçalanma ürünlerine ait olduğu düşünülmektedir.

(8) nolu bileşiğinin FT-IR spektrumuna ait bazı bantlarının dalga sayıları Çizelge 5.11 de verilmiştir. Spektrumda $\nu(\text{NH})$ gerilme titreşimi $3268, \text{cm}^{-1}$ de, $\delta(\text{NH})$ düzlem içi eğilme titreşimi 1432 cm^{-1} de, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1317 cm^{-1} de, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1169 cm^{-1} de, $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ gerilme titreşimi 2940 cm^{-1} de gözlenmiştir.

5.2. Komplekslerin Yapılarının Aydınlatılması

Literatürde zayıf Lewis bazı olan disülfonamidlerin tek ligantlı metal komplekslerine rastlanmamıştır; genellikle amonyak, piridin, 2,2'-bipiridin, 1,10-fenantrolin gibi kuvvetli Lewis bazları ile ikili kompleksleri mevcuttur. Genel olarak, iki farklı ligantlı komplekslerin sentezinde yavaş çöktürme yöntemi uygulandığında sülfonamidlerden daha güçlü ligantlar metal atomuna bağlanmakta ve sülfonamidat anyonu karşıt iyon oluşturmaktadır. Bazık ortamda hızlı çöktürme yöntemi ile yapılan sentezlerde genellikle her iki ligant da metal atomuna bağlanmakta ancak çoğunlukla amorf kompleksler elde edilmektedir.

Sülfonamid komplekslerinin literatür taranması sonucunda Ag(I) ile Cu(II) komplekslerinin yüksek biyolojik aktivite gösterdiği ve Cu(II) kompleksleri için ise

sülfonamidat karşıt iyonu içeren komplekslerin diğerlerinden daha yüksek aktivite gösterdiği rapor edilmektedir. Bu tez kapsamında sülfonamidlerin hem ligand hem de karşıt iyon oluşturduğu Cu(II) komplekslerinin sentezlenmesi, antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi ve mukayese edilmesi düşünülmüştür. Bu amaçla yapılan çalışmaları aşağıda şöyle özetlemek mümkündür:

- 1) Tek ligantlı Cu(II) kompleksleri elde etmek amacıyla çeşitli bakır(II) tuzları, (klorür, nitrat, sülfat ve asetat) ve çözücüler (asetonitril, DMSO, metilalkol, etilalkol v.s.) ile nötür ve bazik ortamda yapılan denemeler başarısız olmuştur.
- 2) Kalıp etkisi oluşturmak amacıyla 2,2'-bipiridin kullanılarak bazik ortamda hızlı çöktürme tekniği ile yapılan denemelerde bir çökelek oluşmuş ancak bu bileşiklerin tek kristalleri elde edilemediği için yapıları tam olarak aydınlatılamamıştır. IR spektrumları iyi olmakla beraber LCMS spektrumlarında moleküler iyon piklerine rastlanmamıştır. 1,10-fenantrolin ile yapılan denemelerde ise oluşan çökeleğin IR spektrumları istenilen kalitede elde edilememiştir.
- 3) 1,10-fenantrolin kullanılarak bakır(II) nitrat ve bakır(II) sülfat tuzları ile metil alkol ve DMSO ortamında yavaş çöktürme tekniği ile 6 ay beklendiği halde bir çökme oluşmamıştır.
- 4) 1,10-fenantrolin kullanılarak bakır(II) asetat tuzu ile DMSO çözeltisinde yavaş çöktürme tekniği ile (1-3 ay arasında) kapalı formülü $[M(phen)_2]L$ olan mavi-yeşil renkli komplekslerin tek kristalleri elde edilebilmiştir.

Sonuç olarak hızlı çöktürme tekniği ile elde edilen iki ligantlı Cu(II) komplekslerinin yapısını kesin olarak aydınlatmak mümkün olamamıştır. Karşıt iyonu sülfonamidat olan kompleksler parlak mavi-yeşil kristaller şeklinde elde edilmiş ve iki tanesinin yapısı X-ışınları kırınım yöntemi ile aydınlatılmıştır.

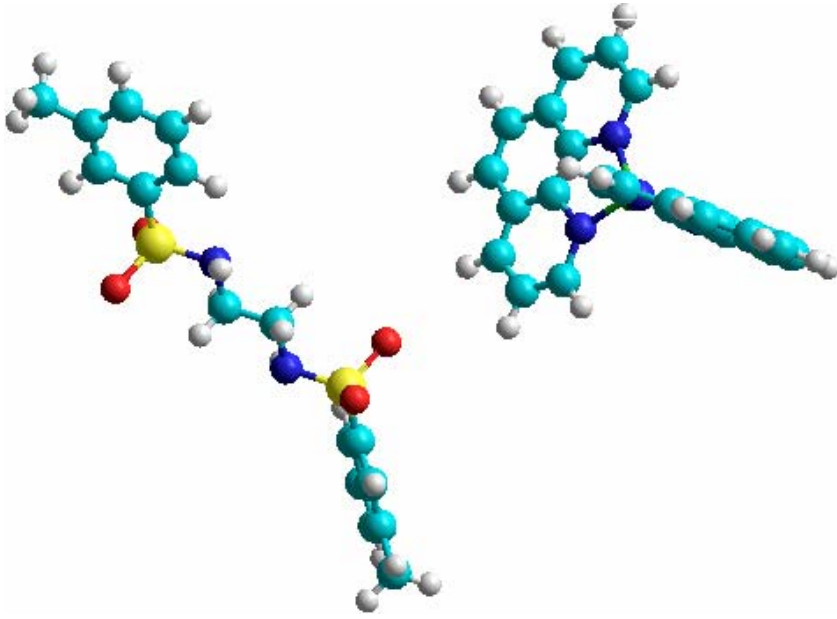
[Cr(cyclam)(ONO)₂](BF₄) kompleksinin MS spektrumunda [Cr(cyclam)(ONO)₂]⁺ katyonunun piki moleküler iyon piki olarak kabul edilmekte, [Cr(cyclam)(ONO)₂](BF₄) piki gözlenmemektedir [93].

Çizelge 5.12. Komplekslerin molar iletkenlik değerleri

Bileşikler	Λ_M (ohm ⁻¹ .cm ² .mol ⁻¹)
[Cu(phen) ₂](ptspr)	49,4
[Cu(phen) ₂](ptsbüt)	48,8
[Cu(phen) ₂](ptspen)	49,1
[Cu(phen) ₂](mtsen)	46,7
[Cu(phen) ₂](mtsbüt)	47,2
[Cu(phen) ₂](otsen)	46,9
KCl	45,0

Kompleksin EK-46 da verilen IR spektrumunda 3300-3000 cm⁻¹ aralığındaki orta şiddetli bantlar aromatik ν_{CH} gerilme, 3000-2990 cm⁻¹ aralığındaki zayıf şiddetli bantlar alifatik ν_{CH} gerilme titreşimlerine aittir. Serbest *phen* molekülünde 734 cm⁻¹ de gözlenen düzlem dışı CH eğilme titreşimi Cu(II) metaline bağlanarak düşük dalga sayısına kaymakta ve 715 cm⁻¹ de gözlenmektedir. Benzer şekilde 855 cm⁻¹ deki halka bükülme titreşimi, koordinasyon sonucu kayarak 850 cm⁻¹ de ortaya çıkmaktadır. Serbest *otsen* molekülündeki 3198 cm⁻¹ ve 1452 cm⁻¹ de ki $\nu(NH)$ gerilme ve $\delta(NH)$ düzlem içi eğilme titreşimleri kompleksin IR spektrumunda mevcut değildir. Serbest molekülde 1336 cm⁻¹ ve 1169 cm⁻¹ de gözlenen $\nu_{as}(SO_2)$ gerilme ve $\nu_s(SO_2)$ gerilme titreşimlerinde ise kompleks oluşumu ile bir kayma gözlenmemiştir.

5.2.2. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-dimetilenbis(*m*-toluensülfonamidat) kompleksi $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsen})$



Şekil 5.11. $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsen})$ kompleksinin 3D yapısı

$[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsen})$ kompleksinin yapısı X-ışınları ile aydınlatılmış ve $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{otsen})$ kompleksine benzer şekilde (1:1) stokiyometrisinde olduğu anlaşılmıştır. Kompleksin 3D yapısı yukarıda verilmektedir.

$[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsen})$ kompleksinin molar iletkenlik değeri ($46,7 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$) kompleksin KCl bileşiğine benzer şekilde (1:1) elektrolit olduğunu göstermektedir (Çizelge 5.12). $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsen})$ kompleksinin manyetik duyarlılığı $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{otsen})$ kompleksine benzer şekilde 2.01 BM olarak ölçülmüştür.

$[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsen})$ (790 akb) moleküler iyon pikini tayin etmek amacıyla kompleksin APIES-MS spektrumu 4 kez çektirilmiştir (EK-49-EK-52). Her biri 70 eV da çekilen spektrumların birbirine benzer olmaması iki şekilde açıklanabilir: (a) Kompleks MS spektrumunun çekilmesi esnasında bozulmakta olabilir. (b) MS spektrumlarının alınmasında gereken titizlik gösterilmemiş veya aletin çekim

esnasındaki parametreleri bileşiğimize uygun olmamış olabilir. Buna karşılık her birinde 423,0 m/z de $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{+2}$ piki, 369,1 m/z de $[\text{L}]^{2-}$ piki ve 181 m/z de phen parçalanmasına ait pikler gözlenmiştir.

Kompleksin IR spektrumunda (EK-48) 2970 cm^{-1} deki orta ve zayıf şiddetli bantlar alifatik CH gerilme titreşimlerine, 3000 cm^{-1} üzerindeki pikler aromatik CH gerilme titreşimlerine aittir. 855 ve 734 cm^{-1} deki şiddetli bantlar 1,10-fenantroline ait karakteristik piklerdir, sırasıyla heterosiklik ve merkez halkadaki düzlem dışı CH eğilme titreşimlerine aittir. Kompleks oluşumu ile düşük frekansa kayarak 840 ve 710 cm^{-1} de gözlenmiştir. 1506 , 1409 ve 1150 cm^{-1} deki bantlar fenantrolin halkasındaki C=C gerilme titreşimlerine aittir. Serbest *mtsen* molekülündeki 3242 cm^{-1} ve 1452 cm^{-1} deki $\nu(\text{NH})$ gerilme ve $\delta(\text{NH})$ düzlem içi eğilme titreşimleri kompleksin IR spektrumunda mevcut değildir. Serbest molekülde 1336 cm^{-1} ve 1163 cm^{-1} de gözlenen $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme ve $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimlerinde ise kompleks oluşumu ile bir kayma gözlenmemiştir.

5.2.3. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-tetrametilenbis(*m*-toluensülfonamidat) kompleksi $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsbüt})$

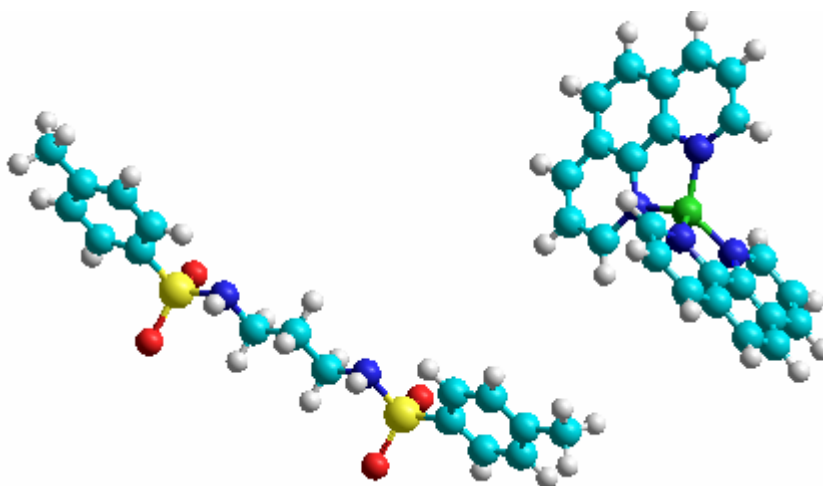
$[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsbüt})$ kompleksinin molar iletkenlik değeri ($47,2\text{ ohm}^{-1}.\text{cm}^2.\text{mol}^{-1}$) kompleksin KCl bileşiğine benzer şekilde (1:1) elektrolit olduğunu göstermektedir (Çizelge 5.12). $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsbüt})$ kompleksinin manyetik duyarlılığı $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{otsen})$ kompleksine benzer şekilde 1.99 BM olarak ölçülmüştür.

Kompleksin EK-54 de verilen LCMS spektrumlarında moleküler iyon piki ($817,2$ akb) gözlenememiştir. Buna karşılık $397,1\text{ m/z}$ de $[\text{L}]^{2-}$ piki, 244 m/z de $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{2+}$ piki ve 181 m/z de phen parçalanmasına ait pikler mevcuttur.

Kompleksin IR spektrumunda (EK-53), 2970 cm^{-1} deki orta ve zayıf şiddetli bantlar alifatik CH gerilme titreşimlerine 3000 cm^{-1} üzerindeki pikler aromatik CH gerilme titreşimlerine aittir. 855 ve 734 cm^{-1} deki şiddetli bantlar 1,10-fenantroline ait karakteristik piklerdir, sırasıyla heterosiklik ve merkez halkadaki düzlem dışı CH

eğilme titreşimlerine aittir. Kompleks oluşumu ile düşük frekansa kayarak 850 ve 720 cm^{-1} de gözlenmiştir. 1510, 1420 ve 1190 cm^{-1} deki bantlar fenantrolin halkasındaki C=C gerilme titreşimlerine aittir. Serbest *mtsbüt* molekülündeki 3294 cm^{-1} ve 1439 cm^{-1} de ki $\nu(\text{NH})$ gerilme ve $\delta(\text{NH})$ düzlem içi eğilme titreşimleri kompleksin IR spektrumunda mevcut değildir. Serbest molekülde 1323 cm^{-1} ve 1169 cm^{-1} de gözlenen $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme ve $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimlerinde ise kompleks oluşumu ile bir kayma gözlenmemiştir.

5.2.4. Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II) N,N'-trimetilenbis(*p*-toluensülfonamidat) kompleksi $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ptspr})$



Şekil 5.12. $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ptspr})$ kompleksinin 3D yapısı

$[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ptspr})$ kompleksin 3D yapısı yukarıda verilmektedir. Kompleksin molar iletkenlik değeri ($49,4 \text{ ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$) kompleksin KCl bileşiğine benzer şekilde (1:1) elektrolit olduğunu göstermektedir (Çizelge 5.12). $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ptspr})$ kompleksinin manyetik duyarlılığı $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{otsen})$ kompleksine benzer şekilde 2.04 BM olarak ölçülmüştür.

Kompleksin EK-56 da verilen LCMS spektrumlarında moleküler iyon piki (804,5 akb) gözlenememiştir. Buna karşılık 383,1 m/z de $[\text{L}+1]$ piki, 244 m/z de

$[\text{Cu}(\text{phen})]^{2+}$ piki, 423,0 de $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{+2}$ piki ve 181 m/z de phen parçalanmasına ait pikler mevcuttur.

Kompleksin IR spektrumunda (EK-55) 2970 cm^{-1} deki orta ve zayıf şiddetli bantlar alifatik CH gerilme titreşimlerine 3000 cm^{-1} üzerindeki pikler aromatik CH gerilme titreşimlerine aittir. 855 ve 734 cm^{-1} deki şiddetli bantlar 1,10-fenantroline ait karakteristik piklerdir, sırasıyla heterosiklik ve merkez halkadaki düzlem dışı CH eğilme titreşimlerine aittir. Kompleks oluşumu ile düşük frekansa kayarak 850 ve 730 cm^{-1} de gözlenmiştir. 1506 , 1400 ve 1210 cm^{-1} deki bantlar fenantrolin halkasındaki C=C gerilme titreşimlerine aittir. Serbest ptspr molekülündeki 3275 cm^{-1} ve 1440 cm^{-1} deki $\nu(\text{NH})$ gerilme ve $\delta(\text{NH})$ düzlem içi eğilme titreşimleri kompleksin IR spektrumunda mevcut değildir. Serbest molekülde 1336 cm^{-1} ve 1162 cm^{-1} de gözlenen $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme ve $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimlerinde ise kompleks oluşumu ile bir kayma gözlenmemiştir.

5.2.5. Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II) N,N'-tetrametilenbis(p-toluensülfonamidat) kompleksi $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ptsbüt})$

$[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ptsbüt})$ kompleksin 3D yapısı yukarıda verilmektedir. Kompleksin molar iletkenlik değeri ($48,8\text{ ohm}^{-1}.\text{cm}^2.\text{mol}^{-1}$) kompleksin KCl bileşiğine benzer şekilde (1:1) elektrolit olduğunu göstermektedir (Çizelge 5.12). $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ptsbüt})$ kompleksinin manyetik duyarlılığı $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{otsen})$ kompleksine benzer şekilde 2.05 BM olarak ölçülmüştür.

Kompleksin EK-58 de verilen LCMS spektrumlarında moleküler iyon piki (817 akb) gözlenememiştir. Buna karşılık $397,1\text{ m/z}$ de $[\text{L}+1]$ piki, $423,0$ de $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^{+2}$ piki ve 181 m/z de phen parçalanmasına ait pikler mevcuttur.

Kompleksin IR spektrumunda (EK-57) 2970 cm^{-1} deki orta ve zayıf şiddetli bantlar alifatik CH gerilme titreşimlerine 3000 cm^{-1} üzerindeki pikler aromatik CH gerilme titreşimlerine aittir. 855 ve 734 cm^{-1} deki şiddetli bantlar 1,10-fenantroline ait karakteristik piklerdir, sırasıyla heterosiklik ve merkez halkadaki düzlem dışı CH

eğilme titreşimlerine aittir. Kompleks oluşumu ile düşük frekansa kayarak 850 ve 730 cm^{-1} de gözlenmiştir. 1506, 1400 ve 1210 cm^{-1} deki bantlar fenantrolin halkasındaki C=C gerilme titreşimlerine aittir. Serbest *ptsbüt* molekülündeki 3294 cm^{-1} ve 1440 cm^{-1} deki $\nu(\text{NH})$ gerilme ve $\delta(\text{NH})$ düzlem içi eğilme titreşimleri kompleksin IR spektrumunda mevcut değildir. Serbest molekülde 1336 cm^{-1} ve 1163 cm^{-1} de gözlenen $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme ve $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimlerinde ise kompleks oluşumu ile bir kayma gözlenmemiştir.

5.2.6. [Bis(1,10-fenantrolin)bakır(II)] N,N'-pentametilenbis(p toluensülfonamidat) kompleksi [Cu(phen)₂](ptspen)

[Cu(phen)₂](ptspen) kompleksinin molar iletkenlik değeri (49,1 $\text{ohm}^{-1}.\text{cm}^2.\text{mol}^{-1}$) kompleksin KCl bileşiğine benzer şekilde (1:1) elektrolit olduğunu göstermektedir (Çizelge 5.12). Cu(phen)₂](ptspen) kompleksinin manyetik duyarlılığı [Cu(phen)₂](otsen) kompleksine benzer şekilde 2.02 BM olarak ölçülmüştür.

Kompleksin EK-60 da verilen LCMS spektrumlarında moleküler iyon piki (833 akb) gözlenmemiştir. Buna karşılık 397,1 m/z de $[\text{L}+1]^+$ piki, 244,1 de $[\text{Cu}(\text{phen})]^{+2}$ piki ve 181 m/z de phen parçalanmasına ait pikler mevcuttur.

Kompleksin IR spektrumunda (EK-59), 2970 cm^{-1} deki orta ve zayıf şiddetli bantlar alifatik CH gerilme titreşimlerine 3000 cm^{-1} üzerindeki pikler aromatik CH gerilme titreşimlerine aittir. 855 ve 734 cm^{-1} deki şiddetli bantlar 1,10-fenantroline ait karakteristik piklerdir, sırasıyla heterosiklik ve merkez halkadaki düzlem dışı CH eğilme titreşimlerine aittir. Kompleks oluşumu ile düşük frekansa kayarak 845 ve 720 cm^{-1} de gözlenmiştir. 1510 ve 1410 cm^{-1} deki bantlar fenantrolin halkasındaki C=C gerilme titreşimlerine aittir. Serbest *ptspen* molekülündeki 3288 cm^{-1} ve 1420 cm^{-1} deki $\nu(\text{NH})$ gerilme ve $\delta(\text{NH})$ düzlem içi eğilme titreşimleri kompleksin IR spektrumunda mevcut değildir. Serbest molekülde 1336 cm^{-1} ve 1157 cm^{-1} de gözlenen $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme ve $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimlerinde ise kompleks oluşumu ile bir kayma gözlenmemiştir.

5.3. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Bileşiklerin Gram negatif bakteriler *Escherichia coli* ATCC 11230, *Salmonella enteritidis* ATCC 13076 ve Gram pozitif bakteriler *Bacillus magaterium* RSKK 5117, *Bacillus cereus* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25953'e karşı antimikrobiyal etkileri mikrodilüsyon yöntemine göre belirlenmiştir (Çizelge 5.13).

Çizelge 5.13. Bileşiklerin mikrodilüsyon metoduna göre antimikrobiyal aktiviteleri

Bileşikler	MİK (µg/mL)				
	EC	SE	BM	BC	SA
(1)ptspr	115	153	383	156	192
(2)ptsbüt	125	277	415	177	217
(3)ptspen	285	328	440	290	250
(4)mtsen	97	145	375	122	111
(5)mtsbüt	112	150	380	154	134
(6)otsen	74	120	360	101	85
(7)otsbüt	91	125	370	124	114
(8)otspen	175	300	430	295	258

EC: *Escherichia coli* ATCC 11230, SE: *Salmonella enteritidis* ATCC 13076, BM: *Bacillus magaterium* RSKK 5117, BC: *Bacillus cereus* ATCC 6633, SA: *Staphylococcus aureus* ATCC 25953

Genel olarak, bileşiklerin Gram negatif bakterilere karşı daha aktif olduğu söylenebilir. En yüksek antimikrobiyal etki veya en düşük MİK değeri (74 µg/mL) *Escherichia coli* bakterisine karşı (6) nolu *otsen* bileşiğine aittir. (3) nolu *ptspen* bileşiği ise *Bacillus magaterium* bakterisine karşı en düşük antimikrobiyal etkiyi göstermiştir (440 µg/mL). Genel olarak disülfonamitlerin molekül kütlesi arttıkça veya NH grupları arasındaki zincir uzunluğunu arttıkça antimikrobiyal aktivitesi düşmektedir. Sübstitüentlerin etkisini $p < m < o$ şeklinde sıralamak mümkündür.

Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon yöntemine göre de belirlenmiş, 60 µg madde emdirilmiş disklerin zon çapları Çizelge 5.14 de verilmiştir. (6) nolu *otsen* en yüksek zon çapına sahiptir. Bileşiklerinin *Bacillus magaterium*'a karşı etkisinin düşük oluşu 60 µg lık maddenin aktivite için yeterli olmadığı şekilde yorumlanabilir, nitekim bileşiklerin bu bakteriye karşı MİK değerleri de oldukça yüksektir. Çizelge 5.13 ve 5.14 de görüldüğü gibi disülfonamitlerin

mikroorganizmalar etki sırası genel olarak *Escherichia coli* > *Salmonella enteritidis* > *Staphylococcus aureus* > *Bacillus cereus* > *Bacillus magaterium* şeklindedir.

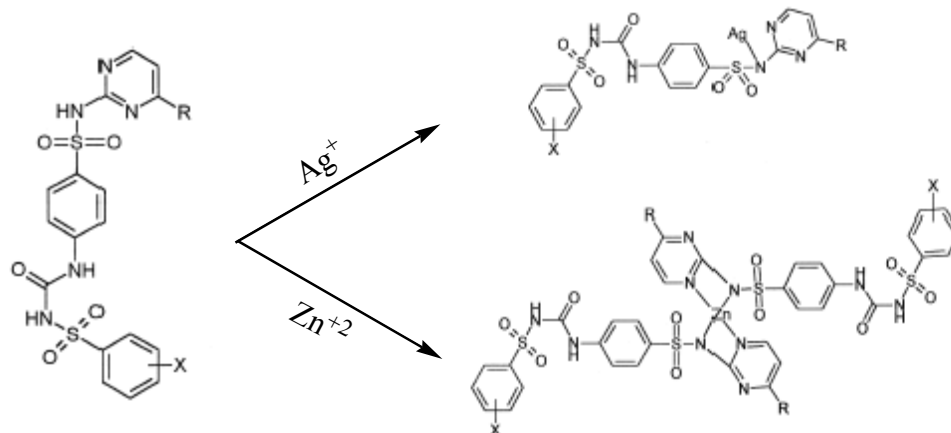
Bileşiklerin aktivitelerini, kullanılan antibiyotikler ile mukayese etmek için ciprofloxacin standart diskleri ile aynı şartlarda çalışılmış ve elde edilen zon çapları Çizelge 5.20 de verilmiştir. En düşük aktivite gösteren (3) nolu bileşiğin zon çapı en düşüktür. En yüksek aktivite gösteren (6) nolu bileşik genel olarak referans antibiyotikden daha düşük aktivite göstermektedir.

Çizelge 5.14. Bileşiklerin disk yöntemine göre zon çapları (mm)

Bileşikler	İnhibisyon çapı (mm, 60 µg/disk)				
	<i>EC</i>	<i>SE</i>	<i>BM</i>	<i>BC</i>	<i>SA</i>
(1)ptspr	19	16	-	13	13
(2)ptsbüt	15	11	-	12	11
(3)ptspen	13	11	-	11	10
(4)mtsen	21	15		15	16
(5)mtsbüt	20	13		14	15
(6)otsen	23	13	9	17	19
(7)otsbüt	22	14	-	16	18
(8)otspen	14	11	-	11	10
ciprofloxacin (5 µg/disk)	38	31	15	27	29

EC: *Escherichia coli* ATCC 11230, *SE*: *Salmonella enteritidis* ATCC 13076, *BM*: *Bacillus magaterium* RSKK 5117, *BC*: *Bacillus cereus* ATCC 6633, *SA*: *Staphylococcus aureus* ATCC 25953

Literetürde disülfonamit bileşikleri ve bunların biyolojik etkilerine ait tek makaleye rastlanmıştır. Supuran ve arkadaşları, iki tane sülfonamit grubu içeren sülfä ilaçları ve bunların Ag(I) ve Zn(II) komplekslerini sentezlemişler ve *Aspergillus flavus* C1150, *Aspergillus niger* C418 ve *Candida albicans* C316 fungilerine karşı aktif olduklarını göstermişlerdir [94].



Şekil 5.13. Ag(I) ve Zn(II) disülfonamit kompleksleri

Bu bileşiklerin (HL) fungilere karşı aktivitesi (95-100 µg/mL) düşük olduğu halde, AgL (2-12 µg/mL) ve ZnL₂ komplekslerinin (6-15 µg/mL) etkisi daha yüksektir, fakat antifungal etkisi referans olarak kullanılan ketokonazol 20 den (1-2 µg/mL) daha düşüktür.

Çizelge 5.15. Bileşiklerin hesaplanan bazı fizikokimyasal özellikleri

	MİK (mM)	SA(G) (Å ²)	MR (Å ³)	MV (Å ³)	MW (akb)	LogP	HOMO (eV)	LUMO (eV)
ptspr	0,300	654,92	99,20	1091,78	382,49	3,10	-10,18	-0,68
ptsbüt	0,315	695,95	103,85	1161,02	396,52	3,55	-10,07	-0,72
ptspen	0,694	721,88	108,45	1196,05	410,55	3,95	-10,03	-0,68
mtsen	0,263	633,45	94,34	1054,27	368,47	3,05	-9,98	-0,77
mtsbüt	0,283	684,47	103,85	1144,48	396,52	3,55	-9,98	-0,71
otsen	0,201	601,11	94,34	1022,42	368,47	3,05	-9,97	-0,76
otsbüt	0,230	656,44	103,85	1111,89	396,52	3,55	-9,95	-0,71
otspen	0,426	698,42	108,45	1169,33	410,55	3,95	-9,94	-0,64

Bileşiklerin geometri optimizasyonları PM3 yöntemi ve HYPERCHEM 7.0 programı ile tayin edilmiş, yüzey alanı (SA), moleküler refraktivite (MR), moleküler hacim (MV), logP parametreleri hesaplanmıştır. (Çizelge 5.15)

Biyolojik aktivite arttıkça SA, MR, MV, MW ve logP gibi parametrelerin değeri genel olarak zincir uzunluğu artışı ile paralellik göstermekte, buna karşılık süstitüent etkilerini çok yansıtmamaktadır. Bu nedende daha farklı parametrelerin kullanılması uygun olur.

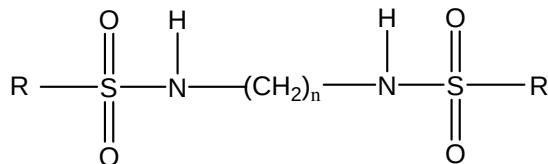
HOMO ve LUMO gibi elektronik parametrelerin değeri aktivite ile paralellik göstermemektedir. Buna dayanarak elektronik parametrelerin çok uygun olmadığı sonucu çıkartılabilir.

5.4. Simetrik disülfonamitlerin Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi (QSAR)

Hansch analizinde kullanılan 30 adet simetrik disülfonamit türevinin ana yapısı Çizelge 5.16 da verilmektedir. Bunların 26 tanesi *uygulama seti* olarak model denklemlerin elde edilmesinde, diğer dört tanesi *test seti* olarak kullanılmıştır. Bu bileşiklerden 22 tanesi TÜBİTAK projesi kapsamında Neslihan ÖZBEK tarafından sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır [95]. QSAR analizi denel verilerini oluşturmak amacıyla 30 bileşiğin *Escherichia coli*, *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri aynı anda tayin edilmiş ve gözlenen MİK değerleri Çizelge 5.17 de verilmiştir. Bu çizelgeye göre;

- Bileşikler Gram negatif bakterilere karşı daha etkindir ve etki sırası şöyledir:
Escherichia coli > *Bacillus cereus* > *Staphylococcus aureus*
- Genel olarak, aromatik disülfonamit bileşikleri alifatik disülfonamitlere göre daha yüksek aktivite göstermektedir. Aromatik disülfonamitler içinde ise aktiflik sırası $\text{CH}_3\text{O}->\text{CH}_3->\text{H}-$ şeklindedir.
- Aromatik bileşiklerde aktiflik sırası $p < m < o$ sırasında artmaktadır.
- İki tane sekonderamin grubu arasındaki zincir uzunluğu arttıkça aktivite düşmektedir.

Çizelge 5.16. QSAR analizinde kullanılan disülfonamit türevleri



Bileşikler	n	R	Molekül Formülü	MA (akb)	e.n (°C)	Verim(%)
Uygulama seti						
bsen	2	Ph-	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂	340,41	173-174	72
bspr	3	Ph-	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂	354,44	174-175	77
bsbüt	4	Ph-	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	368,47	175-176	85
ptsen	2	4-CH ₃ -ph-	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	368,47	158-161	72
ptspr	3	4-CH ₃ -ph-	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂	382,49	173-174	72
ptsbüt	4	4-CH ₃ -ph-	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	396,52	183-184	72
otsen	2	2-CH ₃ -ph-	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	368,47	158-161	75
otspr	3	2-CH ₃ -ph-	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂	382,49	173-174	78
otsbüt	4	2-CH ₃ -ph-	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	396,52	183-184	78
mtsen	2	3-CH ₃ -ph-	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	368,47	158-161	80
mtspr	3	3-CH ₃ -ph-	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂	382,49	173-174	82
mtsbüt	4	3-CH ₃ -ph-	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	396,52	183-184	80
pmbsen	2	4-CH ₃ O-ph-	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₆ S ₂	400,46	195-196	80
msen	2	CH ₃ -	C ₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂	216,27	74-75	75
mspr	3	CH ₃ -	C ₅ H ₁₄ N ₂ O ₄ S ₂	230,30	77-78	85
msbüt	4	CH ₃ -	C ₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂	244,32	79-80	85
mспен	5	CH ₃ -	C ₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂	258,35	81-82	75
esen	2	CH ₃ -CH ₂ -	C ₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂	244,32	78-79	75
espr	3	CH ₃ -CH ₂ -	C ₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂	258,35	80-81	75
esbüt	4	CH ₃ -CH ₂ -	C ₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	272,38	82-83	72
espen	5	CH ₃ -CH ₂ -	C ₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂	286,40	84-85	72
psen	2	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	272,38	94-95	75
pspr	3	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂	286,40	121-122	88
psbüt	4	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₁₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	300,43	126-128	84
bütspr	3	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₁₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂	314,46	116-118	88
bütsbüt	4	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₁₂ H ₂₈ N ₂ O ₄ S ₂	328,49	118-119	75
Test seti						
pmbspr	3	4-CH ₃ O-ph-	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₆ S ₂	414,49	200-201	80
bspen	5	Ph-	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂	382,49	177-178	80
pspen	5	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₁₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₂	314,46	129-130	75
bütsen	2	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₁₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂	300,43	120-121	75

Çizelge 5.17. Bileşiklerin denel MİK değerleri (µg/mL)

	Ec	Bc	Sa			Ec	Bc	Sa
bsen	105	145	141		mspan	297	384	341
bspr	114	154	184		esen	465	534	534
bsbüt	122	156	212		espr	515	589	589
ptsen	110	147	147		esbüt	556	626	628
ptspr	115	156	192		espen	612	753	703
ptsbüt	125	177	217		psen	150	180	270
otsen	74	101	85		pspr	225	250	280
otspr	80	110	96		psbüt	228	337	307
otsbüt	91	124	114		bütspr	240	380	367
mtsen	97	122	111		bütsbüt	456	464	486
mtspr	103	139	127		Test seti			
mtsbüt	112	154	134		pmbspr	131	157	144
pmbsen	110	139	130		bspn	133	158	160
msen	221	288	221		pspn	314	414	345
mspr	247	315	274		bütsen	228	353	322
msbüt	274	353	307					

QSAR analizinde kullanılacak parametreleri belirlemek için önce bileşiklerin HYPERCHEM 7.0 programı ve PM3 yöntemi ile geometri optimizasyonları yapılmıştır. HOMO, LUMO, SA, logP, MW, MV, MR gibi parametreler HYPERCHEM 7.0 programı, Sz (Szeged index) CHEMAXON 5.05 programı, diğer parametreler DRAGON 5.5 programı ile (yaklaşık 3200 tane) tayin edilmiştir. DRAGON programı ile birbiri arasında interkorelasyon değeri en düşük parametreleri tayin etmek mümkündür. Bu yöntem ile toplam parametre sayısı 39 a indirilmiş ve değerleri EK-62 de verilmiştir.

Model denklemlerde yer alacak parametreler (*bağımsız değişkenler*) arasında “interkorelasyon” bulunmamalıdır, diğer bir değişle birbirinden bağımsız olmalıdır. Buna karşılık bağımlı/ bağımsız değişkenler arasındaki korelasyon değeri yüksek olmalıdır. Hem bağımsız değişkenler arasındaki hem de bağımlı-bağımsız değişkenler arasındaki doğrusal ilişki değerleri “korelasyon matrisi” oluşturularak belirlenir. Bu çalışmada SPSS programı ile regresyon analizinde kullanılacak bağımsız değişken sayısı 13 e indirilmiş ve Çizelge 5.18 de verilmiştir. Bağımlı değişkenler ile en yüksek korelasyonu gösteren bu topolojik parametrelerin isimleri aşağıda verilmektedir.

${}^0\chi, {}^1\chi, {}^2\chi, {}^3\chi, {}^4\chi$ = moleküler bağlanırlık indeksi (molecular connectivity index)

${}^0\chi^A, {}^1\chi^A, {}^2\chi^A, {}^3\chi^A$ = ortalama bağlanırlık indeksi (average connectivity index)

${}^0\chi^V, {}^1\chi^V, {}^2\chi^V, {}^3\chi^V$ = değerlik bağlanırlık indeksi (valence connectivity index)

Regresyon analizinde kullanılacak bu topolojik parametreler için oluşturulan “korelasyon matrisi” Çizelge 5.19 da verilmektedir. Bu parametreler arasında yüksek korelasyon mevcuttur ($r > 0,7$). En yüksek korelasyon ${}^0\chi$ ve ${}^1\chi$ arasında ($r = 0,997$), en düşük korelasyon ise ${}^0\chi^V$ ve ${}^2\chi^V$ arasında ($r = 0.363$) mevcuttur. Her üç bakteri için *E. coli* ($r = 0,990$) *B. cereus* ($r = 0,989$) ve *S. aureus* ($r = 0,975$) bağımlı değişkenler ile en yüksek korelasyonu gösteren ${}^3\chi^A$ parametresidir.

Kantitatif yapı-etki ilişkilerin yeterli biçimde tanımlayacak ve istatistiksel yönden çözümlemeyi en iyi şekilde sağlayacak olan denklemin elde edilmesi için SPSS paket programı ile yürütülen adım adım çoklu liner regresyon analizi (stepwise multiple liner regression method) sonucunda elde edilen denklemler aşağıda verilmektedir. Hesaplamalar % 95 güven aralığında yapılmıştır. F testi tablo değeri $F_{Tab} = F(1,24,0.05) = 4,26$ ’dür. % 95 güven aralığındaki F testi tablosu EK-61 de verilmiştir. Model denklemler için kullanılan istatistiksel parametreler şunlardır:

n = bileşik sayısı,

r = korelasyon katsayısı,

F = Fischer testi,

s = standart sapma,

s_{PRESS} = önerme gücü standart hatası,

$r^2_{Cv}(q^2)$ = önerme gücü katsayısı

Çizelge 5.18. Regresyon analizinde kullanılan moleküler diskriptörler

Bileşikler	$^0\chi^A$	$^1\chi^A$	$^2\chi^A$	$^3\chi^A$	$^0\chi^V$	$^1\chi^V$	$^2\chi^V$	$^3\chi^V$	$^0\chi$	$^1\chi$	$^2\chi$	$^3\chi$	$^4\chi$
bsen	0,730	0,453	0,308	0,198	13,27	9,48	7,96	5,77	16,05	10,42	9,85	7,31	5,34
bspr	0,729	0,455	0,309	0,199	13,98	9,98	8,31	5,99	16,76	10,92	10,21	7,56	5,51
bsbüt	0,728	0,457	0,311	0,200	14,68	10,48	8,66	6,25	17,47	11,42	10,56	7,81	5,69
psen	0,741	0,448	0,308	0,198	11,12	10,30	8,96	6,33	17,79	11,21	11,10	8,13	5,65
pspr	0,740	0,450	0,309	0,200	15,82	10,80	9,31	6,55	18,50	11,71	11,45	8,38	5,83
psbüt	0,739	0,452	0,311	0,201	16,53	11,30	9,66	6,80	19,20	12,21	11,81	8,63	6,01
otsen	0,741	0,450	0,303	0,189	15,12	10,31	8,79	6,72	17,80	11,24	10,92	8,12	6,49
otspr	0,740	0,451	0,305	0,190	15,82	10,81	9,15	6,95	18,50	11,74	11,27	8,37	6,66
otsbüt	0,739	0,453	0,306	0,192	16,53	10,31	9,50	7,20	19,21	12,24	11,63	8,62	6,84
ntsen	0,741	0,448	0,309	0,195	15,12	10,30	8,96	6,23	17,79	11,21	11,12	7,98	5,86
ntspr	0,740	0,450	0,310	0,196	15,82	10,80	9,32	6,45	18,50	11,71	11,48	8,22	6,03
ntsbüt	0,739	0,452	0,311	0,197	16,53	11,30	9,67	6,71	19,21	12,21	11,83	8,48	6,21
pmbsen	0,739	0,455	0,301	0,199	15,93	10,52	8,68	6,40	19,21	12,28	11,44	8,95	6,27
msen	0,819	0,473	0,396	0,234	8,50	6,88	5,99	2,31	9,83	5,21	6,33	2,10	1,31
mspr	0,810	0,476	0,393	0,235	9,20	7,38	6,35	2,54	10,54	5,71	6,68	2,35	1,49
msbüt	0,803	0,477	0,391	0,237	9,91	7,88	6,71	2,79	11,24	6,21	7,04	2,60	1,66
mspen	0,797	0,479	0,389	0,238	10,62	8,38	7,06	3,04	11,95	6,71	7,39	2,85	1,84
esen	0,803	0,487	0,347	0,256	9,91	7,38	6,79	4,34	11,24	6,33	6,24	3,87	1,56
espr	0,797	0,488	0,347	0,257	10,62	8,08	7,14	4,57	11,95	6,83	6,60	4,12	1,74
esbüt	0,791	0,489	0,347	0,258	11,32	8,58	7,49	4,82	12,66	7,33	6,95	4,37	1,91
espen	0,786	0,489	0,348	0,259	12,03	9,08	7,85	5,07	13,36	7,83	7,30	4,62	2,09
psen	0,791	0,489	0,352	0,224	11,32	8,58	7,28	4,89	12,66	7,33	7,03	3,81	2,81
pspr	0,786	0,489	0,352	0,226	12,03	9,08	7,63	5,12	13,36	7,83	7,39	4,06	2,99
psbüt	0,782	0,490	0,352	0,227	11,74	9,59	7,99	5,37	14,07	8,33	7,74	4,31	3,16
bütspr	0,778	0,490	0,352	0,231	13,45	10,08	8,34	5,47	14,78	8,83	8,09	4,62	2,95
bütsbüt	0,774	0,491	0,352	0,232	14,15	10,58	8,69	5,72	15,49	9,32	8,45	4,87	3,12
Test set													
pmbspr	0,738	0,456	0,302	0,200	16,64	11,02	9,03	6,63	19,22	12,78	11,79	9,20	6,45
bspen	0,727	0,458	0,312	0,202	15,39	10,98	9,02	6,50	18,76	11,92	10,92	8,06	5,87
pspen	0,778	0,490	0,352	0,228	13,45	10,08	8,34	5,62	14,78	8,83	8,09	4,56	3,34
bütsen	0,782	0,490	0,352	0,230	14,74	9,58	7,99	5,24	12,07	8,33	7,74	4,37	2,77

Çizelge 5.19. Korelasyon matrisi

	EC	BS	SA	${}^0\chi^A$	${}^1\chi^A$	${}^2\chi^A$	${}^3\chi^A$	${}^0\chi^v$	${}^1\chi^v$	${}^2\chi^v$	${}^3\chi^v$	${}^0\chi$	${}^1\chi$	${}^2\chi$	${}^3\chi$	${}^4\chi$
EC	1															
BS	0,995	1														
SA	0,975	0,979	1													
${}^0\chi^A$	0,873	0,877	0,833	1												
${}^1\chi^A$	0,893	0,891	0,917	0,840	1											
${}^2\chi^A$	0,786	0,801	0,753	0,937	0,748	1										
${}^3\chi^A$	0,990	0,989	0,975	0,887	0,897	0,773	1									
${}^0\chi^v$	0,762	0,770	0,733	0,865	0,667	0,837	0,771	1								
${}^1\chi^v$	0,755	0,756	0,708	0,881	0,638	0,835	0,776	0,944	1							
${}^2\chi^v$	0,730	0,753	0,712	0,878	0,672	0,860	0,764	0,363	0,988	1						
${}^3\chi^v$	0,737	0,749	0,687	0,890	0,613	0,947	0,733	0,900	0,935	0,944	1					
${}^0\chi$	0,838	0,864	0,832	0,949	0,799	0,916	0,867	0,941	0,963	0,967	0,935	1				
${}^1\chi$	0,886	0,873	0,837	0,968	0,813	0,930	0,877	0,934	0,952	0,954	0,934	0,997	1			
${}^2\chi$	0,908	0,910	0,896	0,945	0,899	0,879	0,918	0,897	0,907	0,919	0,859	0,979	0,979	1		
${}^3\chi$	0,859	0,868	0,839	0,966	0,853	0,966	0,838	0,894	0,893	0,914	0,923	0,977	0,983	0,969	1	
${}^4\chi$	0,943	0,948	0,926	0,962	0,881	0,919	0,945	0,891	0,890	0,895	0,892	0,970	0,976	0,979	0,974	1

E. coli'nin QSAR modeli

$$pMİK = -14,585(\pm 0,422) {}^3\chi^A + 6,425(\pm 0,093) \quad 5.1$$

$n = 26$; $r = 0,990$; $F = 1194$; $s = 0,0504$; $PRESS = 0,0609$; $S_{PRESS} = 0,050$
 $SSY = 3,044$; $r^2C_v = 0,978$

B. cereus'un QSAR modeli

$$pMİK = -13,670(\pm 0,408) {}^3\chi^A + 6,115(\pm 0,089) \quad 5.2$$

$n = 26$; $r = 0,989$; $F = 1124$; $s = 0,0487$; $PRESS = 0,057$; $S_{PRESS} = 0,048$
 $SSY = 2,674$; $r^2C_v = 0,978$

S. aureus'un QSAR modeli

$$pMİK = -13,537(\pm 0,636) {}^3\chi^A + 6,085(\pm 0,139) \quad 5.3$$

$n = 26$; $r = 0,953$; $F = 453$; $s = 0,0760$; $PRESS = 0,139$; $S_{PRESS} = 0,076$
 $SSY = 2,622$; $r^2C_v = 0,946$

QSAR yöntemiyle elde edilen model denklemlerinde istatistiksel olarak en yüksek korelasyonu ${}^3\chi^A$ parametresi göstermiştir. Model denklemlerde bu parametrenin katsayısının negatif oluşu bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitesi ile negatif bir korelasyona sahip olduğu anlamına gelir. Diğer bir değişle ${}^3\chi^A$ parametresi arttıkça antimikrobiyal aktivite azalmaktadır. ${}^3\chi^A$ parametresi ile en yüksek korelasyonu *E. Coli* bakterisi göstermiştir. Çizelge 5.18 de en küçük ${}^3\chi^A$ değerine (0,189) sahip *otsen* (7.sırada) bileşiğinin Çizelge 5.20 de en yüksek pMİK (3,70) değerine sahip olduğu görülmektedir. Benzer şekilde en yüksek ${}^3\chi^A$ değerine (0,259) sahip *espen* (21.sırada) bileşiği ise en düşük pMİK değerine (2,67) sahiptir.

E. coli'nin QSAR modelinde (Eş. 5.1) korelasyon katsayısı $r = 0,990$ dur. F testi değerinin (1194) tablo değerinden (4,26) çok yüksek oluşu denklemin geçerli

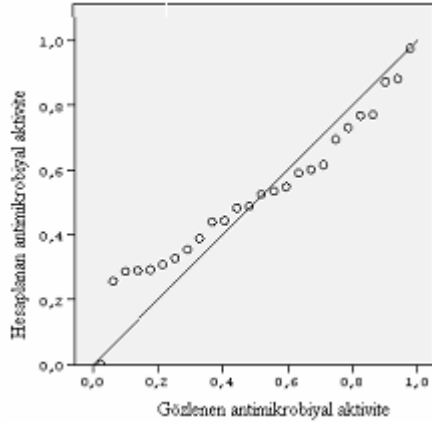
olduğunun bir göstergesidir. Standart hata değerinin $s = 0,0487$ sıfıra yakın oluşu modelin geçerli olduğunu gösterir. Diğer bir istatistiksel parametre olan önerme gücü standart hatası S_{PRESS} standart hatadan küçük veya eşit olması gerekir. Nitekim model denklemlerimizde bu iki parametre birbirine eşittir. Çapraz validasyon korelasyon katsayısı r^2_{CV} değerinin ise bire yakın olması istenir. *E. Coli* ye ait model denklemin bu değeri 0,978 dir. Diğer bakteriler içinde benzer yorumlar yapmak mümkündür.

Model denklemleri teyit etmek için, bu denklemleri kullanarak hesaplanan teorik biyolojik aktivite değerleri ile gözlenen biyolojik aktivite değeri arasındaki farklar Çizelge 5.20 de verilmiştir. Gözlenen ve önerilen değerler birbirine oldukça yakındır, denklemlerdeki kalıntı değerin (regresyon sabiti) büyük olmaması da bu yorumu desteklemektedir. Önerilen pMİK ve denel pMİK değerleri arasında çizilen grafikler bu yorumu desteklemektedir (Şekil 5.14-16).

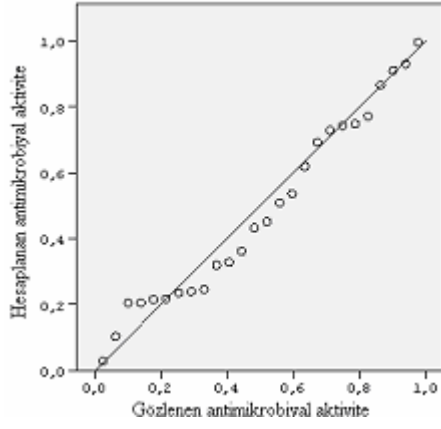
Uygulama setinden elde edilen model denklemlerin geçerliliğini test etmek için dört adet bileşiğin (pmbspr, bspen, pspen, bütsen) beklenen pMİK değerleri hesaplanmış ve deneysel olarak belirlenen pMİK değerleri ile mukayese edilmiştir (Çizelge 5.20) Hesaplanan değerler ile deneysel değerler birbirine oldukça yakın çıkmıştır, aralarındaki en düşük fark 0,03 en yüksek fark ise 0,092 dir.

Çizelge 5.20. Bileşiklerin gözlenen ve hesaplanan antimikrobiyal aktiviteleri

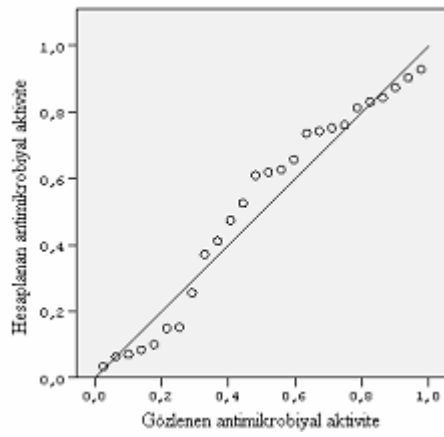
				pMİK					
	<i>Escherichia coli</i>			<i>Bacillus cereus</i>			<i>Staphylococcus aureus</i>		
Bil.	Gzl.	Hsp.	Fark	Gzl.	Hsp.	Fark	Gzl.	Hsp.	Fark
bsen	3,510	3,537	0,027	3,370	3,408	0,038	3,380	3,404	0,024
bspr	3,490	3,522	0,032	3,360	3,394	0,034	3,285	3,391	0,106
bsbüt	3,480	3,508	0,028	3,358	3,381	0,023	3,240	3,370	0,130
ptsen	3,530	3,537	0,007	3,400	3,408	0,008	3,400	3,404	0,004
ptspr	3,520	3,508	0,012	3,380	3,381	0,001	3,300	3,370	0,070
ptsbüt	3,500	3,493	0,007	3,350	3,166	0,184	3,260	3,360	0,100
otsen	3,700	3,670	0,032	3,560	3,342	0,218	3,638	3,527	0,111
otspr	3,680	3,654	0,026	3,542	3,328	0,214	3,600	3,513	0,087
otsbüt	3,640	3,625	0,015	3,505	3,298	0,207	3,540	3,486	0,054
mtsen	3,580	3,581	0,001	3,480	3,254	0,226	3,522	3,445	0,077
mtspr	3,570	3,566	0,004	3,440	3,240	0,200	3,480	3,432	0,048
mtsbüt	3,550	3,551	0,001	3,410	3,225	0,185	3,470	3,418	0,052
pmbsen	3,560	3,522	0,038	3,460	3,196	0,264	3,490	3,391	0,099
msen	2,990	3,012	0,022	2,876	2,682	0,194	2,990	2,917	0,073
mspr	2,970	2,997	0,027	2,864	2,668	0,196	2,925	2,904	0,021
msbüt	2,950	2,968	0,018	2,840	2,638	0,202	2,900	2,877	0,023
mспен	2,940	2,954	0,014	2,828	2,624	0,204	2,880	2,863	0,017
esen	2,720	2,662	0,058	2,660	2,330	0,330	2,660	2,592	0,068
espr	2,700	2,662	0,038	2,642	2,330	0,312	2,642	2,592	0,050
esbüt	2,690	2,678	0,011	2,638	2,345	0,293	2,637	2,606	0,031
espen	2,670	2,677	0,007	2,580	2,345	0,235	2,610	2,606	0,004
psen	3,258	3,158	0,100	3,179	2,829	0,350	3,003	3,053	0,050
pspr	3,104	3,128	0,024	3,058	2,800	0,258	3,009	3,025	0,016
psbüt	3,119	3,114	0,005	2,950	2,785	0,165	2,933	3,012	0,079
bütspr	3,116	3,056	0,06	2,917	2,726	0,191	2,861	2,958	0,097
bütsbüt	2,857	3,041	0,184	2,850	2,712	0,138	2,829	2,944	0,115
Test set									
pmbspr	3,511	3,508	0,003	3,420	3,381	0,039	3,460	3,370	0,090
bspen	3,496	3,478	0,018	3,200	3,152	0,048	3,380	3,350	0,030
pspen	3,191	3,099	0,092	2,780	2,770	0,010	2,960	2,998	0,038
bütsen	3,120	3,070	0,050	2,830	2,741	0,089	2,974	2,971	0,003



Şekil 5.14. *E.coli*'nin korelasyon (R^2) grafiği



Şekil 5.15. *B.cereus*'nun korelasyon (R^2) grafiği



Şekil 5.16. *E.coli*'nin, (b) *B.cereus*'un, (c) *S.aereus*'un korelasyon (R^2) grafiği

6. SONUÇLAR

1. Sentezlediğimiz disülfonamit türevleri geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite göstermektedir. Genel olarak, bileşiklerin Gram negatif bakterilere karşı daha aktif olduğu söylenebilir. En yüksek antimikrobiyal etki *Escherichia coli* bakterisine karşı *otsen* bileşiğine aittir. Bileşiklerin mikroorganizmalara etki sırası genel olarak *Escherichia coli* > *Salmonella enteritidis* > *Staphylococcus aureus* > *Bacillus cereus* > *Bacillus magaterium* şeklindedir. Genel olarak disülfonamitlerin molekül kütlesi arttıkça veya NH grupları arasındaki zincir uzunluğunu arttıkça antimikrobiyal aktivitesi düşmektedir. Sübstitüentlerin etkisini $p < m < o$ şeklinde sıralamak mümkündür. Bileşiklerin aktiviteleri referans ilaç ciprofloksacin'den daha düşük olduğu görülmüştür. Biyolojik aktivite arttıkça SA, MR, MV, MW ve logP gibi parametrelerin değeri genel olarak zincir uzunluğu artışı ile paralellik göstermekte, buna karşılık sübstitüent etkilerini çok yansıtmamaktadır. Bu nedende daha farklı parametrelerin kullanılması uygun olur.

HOMO ve LUMO gibi elektronik parametrelerin değeri aktivite ile paralellik göstermemektedir. Buna dayanarak elektronik parametrelerin çok uygun olmadığı sonucu çıkartılabilir.

- a. Bileşikler Gram negatif bakterilere karşı daha etkindir ve etki sırası şöyledir:
Escherichia coli > *Bacillus cereus* > *Staphylococcus aureus*
- b. Genel olarak, aromatik disülfonamit bileşikleri alifatik disülfonamitlere göre daha yüksek aktivite göstermektedir. Aromatik disülfonamitler içinde aktiflik sırası $CH_3O- > CH_3- > H-$ şeklindedir.
- c. Aromatik bileşiklerde aktiflik sırası $p < m < o$ sırasında azalmaktadır.
- d. İki tane sekonderamin grubu arasındaki zincir uzunluğu arttıkça aktivite düşmektedir.

2. Veriler bir tane primer amin grubu içeren bileşiklerin, iki tane sekonder amin grubu içerenlerden daha yüksek aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Aktivite

sıralaması fonksiyonel gruplar türünden şöyledir: primer amin > sekonder diamin > imin grubu.

3. Sülfonamidlerin SAR analizleri, yapı-aktivite ilişkilendirilmesinde logP ve topolojik parametrelerin daha uygun olduğunu göstermektedir.

4. Bundan sonraki çalışmalarımızda, sentezlediğimiz bileşiklerin elektrokimyasal davranışlarının incelenmesi, antimikrobiyal aktiviteleri ile elektrokimyasal özellikleri arasında ilişki kurulması düşünülmektedir. Nitekim 2007 de benzer bir çalışma yapılmış, furil, indol ve fenil grupları içeren sülfonamidlerin elektrokimyasal özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasında bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir [94]. Ayrıca, sentezlediğimiz sülfonil hidrazonların antikanser özelliklerinin araştırılması (ortak çalışma kapsamında) düşünülmektedir. Literatürde sülfonil hidrazonların daha çok antikanser özelliklerinin incelendiği görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Sneader, W., "Drug Discovery: the evolution of modern medicines", **Wiley**, New York, 153-160, 217-219, 278-291 (1985).
2. Hansch, C., Sammes, P. G., Taylor, J. B., " In Comprehensive Medicinal Chemistry", **Pergamon Press**, Oxford. 2(7): 255-277 (1990).
3. Dural, E., " Farmakoloji", **Nobel Tıp Kitap**, İstanbul, 454-457 (2002).
4. Pres, N., Chavez, V. M., Ticona, E., Calderon, M., Apolinario, I. S., A, Culotta., Arevalo, J., and Gilman, R. H., "Clinical Infectious Diseases", **Natasha Press**, Society of America, 32:808-814 (2001).
5. İnternet: "Clinical disease and microbiological diagnosis" <http://en.wikipedia.org/wiki/Nocardia> (2009).
6. İnternet: " Drugs, Supplements, and Herbal Information" ["http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html), (2009).
7. Greenfield, R. A. and Bronze, M.S."Prevention and treatment of bacterial diseases caused by bacterial bioterrorism threat agents." **Drug Discov.** 8: 881-888 (2003).
8. Babaoğlu, K., Qi, J., Lee, R. E. and White, S. W., "Crystal Structure of 7,8-Dihydropteroate Synthase from *Bacillus anthracis*:Mechanism and Novel Inhibitor Design" **Structure** 12: 1705–1717 (2004).
9. Dökmeci, İ., "Farmakoloji", **Saray Kitapevleri**, İstanbul, 827-833 (1996).
10. Dökmeci, İ., "Farmakoloji İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar", **Nobel Tıp Kitabevi**, 1. Baskı, İstanbul, 976-980 (1992).
11. Kayaalp, S. O., "Rasyonel Yönden Tıbbi Farmakoloji" **Hacettepe-Taş** 10. Baskı, Ankara, 1726-1735 (2002).
12. Levin, I., Giladi, M., Altman-Price, N., Ortenberg, R. and Mevarec, M., "An alternative pathway for reduced folate biosynthesis in bacteria and halophilic archaea" **Mol. Microbiol.**, 54(5): 1307–1318 (2004).
13. Babacan, M., Klinikte Antimikrobikler, **Atatürk Üniversitesi Yayınları**, Erzurum 624-632 (1983).
14. By Joachim K. Seydel " Sulfonamides, Structure-Activiti Relationship, and Mode of Action Structural Problems of the Antibacterial Action of 4-Aminobenzoic Acid (PABA) Antagonists" **J. Pharm. Sci. Rev. Art.** 57(9): 1455-1478 (1968).

15. Kayaalp, S. O., "Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji". **Hacettepe-Taş** 9. Baskı, Ankara, 283-285 (2000).
16. Özalp, E. A. D., "Farmakoloji", **Nobel Tıp Kitabevleri**, İstanbul 55-59 (2002).
17. Mengelers, M. J. B., Hougee, P. E., Janssen, L. H. M. and Van Miert, A. S. J. P. A. M. "Structure-activity relationships between antibacterial activities and physicochemical properties of sulfonamides" **J. vet. Pharm. Therap.** 20: 276-283 (1997).
18. Gonzalez-A. M., Alzuet, G., Borrás, J., Macías, B., Manuel J., Bernardo, M., García-Granda, S., "Copper(II) Polyamine Complexes with N-Benzothiazole Sulfonamides as Counterions - Synthesis, Crystal Structures, and Properties of $\text{Cu}(\text{dien})_2(\text{L1})_2[\text{HL1}=\text{N-2-(benzothiazole) naphthalenesulfonamide, dien=diethylenetriamine}]$ and $\text{Cu}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L2})_2[\text{HL2}=\text{N-2-(6-chlorobenzothiazole)toluenesulfonamide, en = ethylenediamine}]$ " **Anorg. Allg. Chem.**, 629: 239-243 (2003).
19. Anaconda, J. R., Ramos, N., Delgado, G. D., Roque, E. M. "Coordination Behavior of Sulfathiazole: Crystal Structure of $[\text{Cu}(\text{en})_2(\text{OH}_2)_2][\text{Sulfathiazole}]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (en = ethylenediamine): Antibacterial activity" **J. Coord. Chem.**, 55(8): 901-908 (2002).
20. Gonzalez, M. L., Ruiz, F. S., Chufañ, E. E., Pedregosa, J. C. and Tortondac, J. B., "Bis(diethylenetriamine- $k^3\text{N}$)nickel(II) 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfon-amidate chloride monohydrate", **Acta Cryst.** 57: 1132-1134 (2001).
21. Alzuet, G., Ferrer-L., S., Borrás, J., Martínez, M. R., "New Cu(II) and Zn(II) complexes of benzolamide with diethylenetriamine: synthesis, spectroscopy and X-ray structures", **Polyhedron.**, 19: 725-730 (2000).
22. Borrás, E., Alzuet, G., Borrás, J., Carrio, J. S., Castineiras, A., Gonzalez, M. L., Ruiz, F. S., "Coordination chemistry of sulfamehizole: crystal structures $[\text{M}(\text{sulfmethizole})_2(\text{py})_2(\text{OH}_2)_2]$ [M=Co and Ni] and $\text{Cu}(\text{sulfamethizolate})_2(\text{dmf})_2$ " **Polyhedron** 19: 1859-1866 (2000)
23. Macías, B., Villa, I. G., Borrás, M. V. J., Álvarez, M. G., Castineiras A., "Oxidative DNA damage of mixed copper(II) complexes with sulfonamides and 1,10-phenanthroline Crystal structure of $[\text{Cu}(\text{N-quinolin-8-yl-p-toluenesulfonamidate})(1,10-2\text{ phenanthroline})]$ " **J. Inorg. Biochem.** 96: 367-374 (2003).
24. Alzuet, G., Casanova, J., Borrás, S., García-G. A., Rodríguez, G., Supuran, C.T. "Copper complexes modelling the interaction between benzolamide and Cu-substituted carbonic anhydrase. Crystal structure of $\text{Cu}(\text{bz})(\text{NH}_3)_4$ complex" **Inorg. Chim. Acta**, 273: 334-338 (1998).

25. L. Antolini, L. P. Battaglia, A. Bonamartini C., Marcotrigiano, G., Menabue, L., Pellacani, G. C. "Electrochemical Synthesis of Cobalt Complexes with 4-Methyl-*N*-(2-pyridylmethyl)benzenesulfonamide (HL) - Crystal Structures of HL, $[\text{Co}^{\text{II}}\text{L}_2]$ and $[\text{Co}^{\text{III}}\text{L}_2\text{L}^0]$ [$\text{L}^0 = \{\text{HNC}(\text{CH}_3)\}_2\text{C}(\text{CN})\}$ " *J. Am. Chem. Soc.* 107(5): 1369-1375 (1985).
26. Otter, C. A., Couchman, S. M., Jeffery, J. C., Mann, K. L. V., Psillakis, E., Ward, M. D., "Complexes of a new bidentate chelating pyridyl/sulfonamide ligand with copper(II), cobalt(II) and palladium(II): crystal structures and spectroscopic properties" *Inorg. Chim. Acta* 278(2): 178-184 (1998).
27. Piso, J. S., Va'zquez, J. A. G., Romero, J., Dura'n, M. L., Pedrares, A. S., Labisbal, E., Nascimento, O. R. "Electrochemical synthesis and crystal structures of nickel(II), copper(II), zinc(II) and cadmium(II) complexes with *N,N*-bis[(4-methylphenyl)sulfonyl]ethylenediamine" *Inorg. Chim. Acta* 328: 111-122 (2002).
28. Alvarado, R. J., Rosenberg, J. M., Andreu, A., Bryan, J. C., Chen, W. Z., Ren T., and Kavallieratos, K., "Structural Insights into the Coordination and Extraction of Pb(II) by Disulfonamide Ligands Derived from *o*-Phenylenediamine" *Inorg. Chem.*, 44(22): 7951-7959 (2005).
29. İnternet: "Chemicals and Drugs Terms and Definitions" http://www.medicalglossary.org/structureactivity_relationship_quantitative_structureactivity_relationship_definitions.html (2009).
30. Akı, Ş. E. ve Yalçın, İ., "Farmosötik/Medisinal Kimya'da ilaç etken madde tasarım yöntemleri "Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri(QSAR)" *Ankara Üniversitesi Basım Evi*, Ankara, 40-45, 52-53, 169-178, (2003).
31. Borman, S., "New QSAR Techniques Eyed for Environmental Assessments", *Chem. Eng. News*, 68: 20-23 (1990).
32. Crum, B., A., Fraser, T. R., "On the connection between chemical constitution and physiological action. Part II.- On the Physiological action of the ammonium bases derived from aAtropia and Conia", *Trans. Roy. Soc. ,Edinburg*, 25: 693-739 (1869).
33. Rekker, R. F., "The History of Drug Research: From. Overton to Hansch", *Quant.Struct. Act. Relat.*, 11: 195-199 (1992).
34. Tute, M.S., "Quantative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry, " *C.A. Ramsden, Pergamon Pres*, Oxford 4: 1-7 (1990).
35. Kubinyi, H., "QSAR, Hansch Analysis and Related Approaches, Methods and principles in Medicinal Chemistry" *VCH, Weinheim* 4: 256-260 (1993).

36. Kubinyi, H., "Narcosis to Hyperspace: The History of QSAR", **Quant. Struct.-Act. Relat.**, 21: 348-356 (2002).
37. Bevan, R.D., "QSAR and Drug Design, Department of Biochemistry and Anaerobic Microbiology" Virginia Polytechnic Institute and State University Blacksburg, USA, http://www.biochem.vt.edu/courses/modeling/qsar_drug.htm 1 June, (2000)
38. Kubinyi, H., "QSAR and 3D QSAR in Drug Design." **Drug Discovery Today** 2: 457-467 (1997).
39. Bell, P.H., Roblin, R. O., "Studies in Chemotherapy. VII. A Theory of the Relation of Structure to Activity of Sulfonamide Type compounds" **J. Am. Chem. Soc.**, 64: 2905-2917 (1942).
40. Fruhbeis, H., Klein, R., Wallmeier, H. "Computer-Assisted Molecular Design (CAMD)," An Overview. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, 26 :403-418 (1987).
41. İnternet: "Antimikrobik İlaçlar; Temel kavramlar" http://pharm.ege.edu.tr/pp/metinertosun/antimikrobiyal_tedavi_temel_kavramlar.pdf (2009).
42. Hansch C., Muir R. M., Fujita T., Maloney P. P., Geiger F. And Streich M. "The correlation of plane growth regulators and chloromycetin derivatives with Hammett constants and partition coefficients" **J. Am. Chem. Soc.**, 85: 2817-2824 (1963).
43. Fujita, T., Iwasa, J., Hansch, C., "A new substituent constant, σ_r , derived from partition. Coefficients", **J. Am. Chem. Soc.**, 86: 5175-5180 (1964).
44. Debnath, A. K. "Quantitative Structure-Activity Relationship(QSAR) Paradigm-Hansch Era of New Millennium", **Mini Rev. Med. Chem.**, 1: 187-195 (2001).
45. Hansch, C. J., Clayton, M., "Lipophilic character and biological activity of drugs II: The parabolic case." **J. Pharm. Sci.**, 62(1): 1-21 (1973).
46. Fujita, T., "Quantitative Drug Design, Comprehensive Medicinal Chemistry", C.A. Ramsden, **Pergamon Press, Oxford**, 4: 505-510 (1990).
47. Hammett, L.P., "Physical Organic Chemistry", **McGraw-Hill**, New York, 452-454 (1940).
48. Hammett, L. P., "The effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene" **J. Am. Chem. Soc.**, 59: 96-103 (1937).

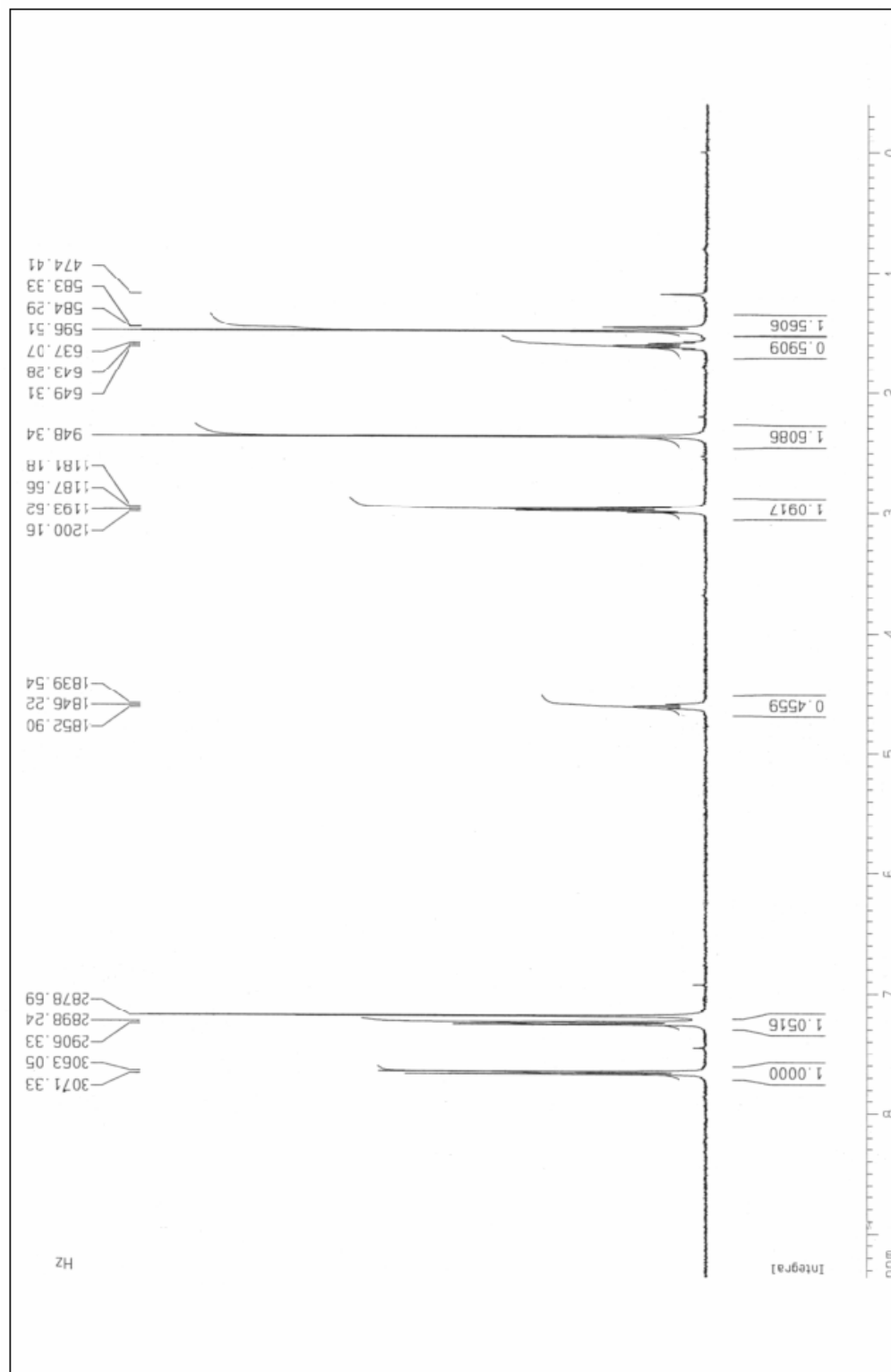
49. Taft, R.W., "Steric Effects in Organic Chemistry" **M. S. Newman, Wiley**, New York, 556-675 (1959).
50. Karelson, M., Lobanov, V. S., Katritzky, A.R., "Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. **Chem. Rev.** 96: 1027-1043, (1996).
51. Balaban, A. T. "Highly Discriminating Distance-Based Topological Index" **Chem. Phys. Lett.**, 89: 399-404 (1982).
52. Wildman, S.A., Crippen, G. M., "Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions" **J. Chem. Inf. Comp. Sci.**, 39: 868-873 (1999).
53. Randic, M., Balaban, A.T., Basak, S. C., "On Structural Interpretation of Several Distance Related Topological Indices" **J. Chem. Inf. Comp. Sci.**, 41: 593-601 (2001).
54. Randic, M., Zupan, J., " On Interpretation of Well-Known Topological Indices" **J. Chem Inf. Comp. Sci.**, 41, 550-560 (2001).
55. Todeschini, R., Cazar, R., Collina, E., " The Chemical Meaning of Topological Indexes" **Chemometr. Intell. Lab.**, 15: 51-59 (1992).
56. Randic, M., " On Characterization of Molecular Branching" **J. Am. Cem. Soc.**, 97: 6609-6615 (1975).
57. Kier, L. B., Hall, L. H., " Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research" **Academic Press Inc.** New York, 1976.
58. Kier, L. B., Hall L. H., " Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis" **John Wilwey and Sons**: New York, 497-500 (1986).
59. Thanikaivelan, P., Subramanian, V. Rao, J. R., Nair, B. U., "Application of Quantum Chemical Descriptor in Quantitative Structure Activity and Structure Property Relationship" **Chem. Phys. Lett.**, 323: 59-70 (1993).
60. Orhunbilge, N., "Uygulamalı Regresyon ve Korelasyon Analizi", İ.Ü. İşletme Fakültesi, 9-11 (1996).
61. Efron, B., "Estimating the error rate of a prediction rule: improvement on cross-validation", **J. Amer. Statist. Assoc** 63: 631-642 (1983).
62. Draper, N. R., Smith, H. "Applied Regression Analysis" 2nd Edition, **John Wiley and Sons**, New York 234-235 (1981).
63. Iwasa, J., Fujita, T., Hansch, C., " Süstitüent constants for aliphatic functionsobtained from partition coefficients", **J. Med. Chem.**, 8: 150-153 (1965).

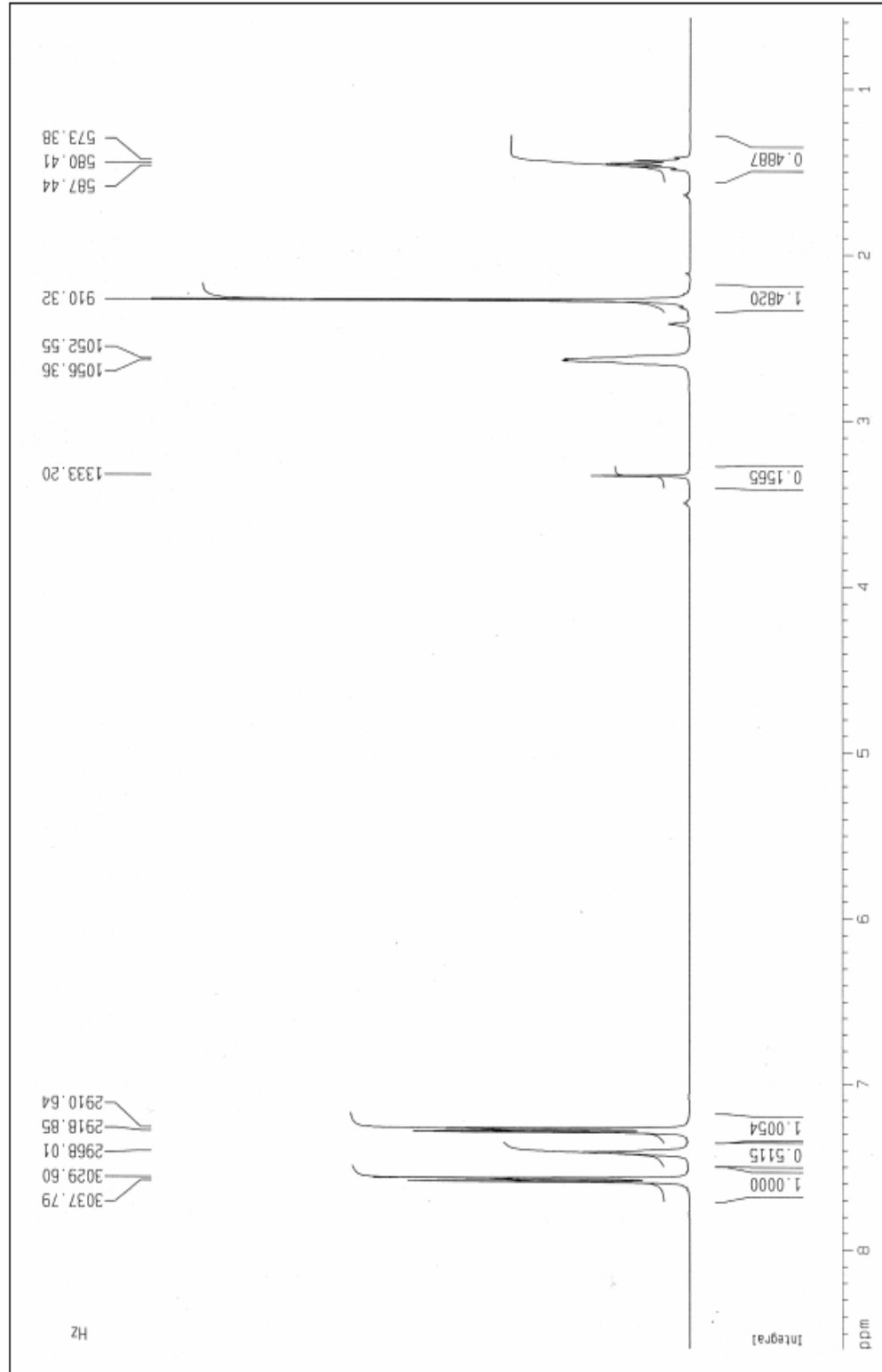
64. Seydel, J.K., " Prediction in vitro activity of sulfonamides data pf the basic amines for calculatin", *Molecul. Pharm.*, 2(3): 259-265 (1966).
65. Fujita, T. and Hansch C., " Analysis of the Structure-Activity Relationship of the Sulfonamide Drugs Using Substituent Constants" *J. Med. Chem.*, 10(6): 991-1000 (1967).
66. Bock, L., Miller, G. H., Schaper, K. J. and Seydel J. K. "Sulfonamide Structure-Activity Relationships in a Cell-Free System. 2. Proof for the Formation of a Sulfonamide-Containing Folate Analog" *J. Med. Chem*, 17(1): 23-28 (1974).
67. Miller, G. H., Doukas, P. H. and Sydel, J. K. " Sulfonamide Structure-Activity Relationship in a Cell-Free System. Correlation of Inhibition of Folate Synthesis with Antibacterial Activity and Physicochemical Parameters" *J. Med. Chem*, 15(7): 700-706 (1972).
68. Rastelli, A., Benedetti, P. G., Battistuzzi, G. G., "The Role of Anionic, Imidic, and Amidic Forms in Structure-Activity Relationships. Correlation of Electronic Indices and Bacteriostatic Activity in Sulfonamides" *J. Med. Chem*, 18(10): 963-967 (1975).
69. Benedetti, P. G., Rastelli, A., "Electronic Aspects of the Antibacterial Action of Sulfanilamides", *J. Med. Chem*, 21(12): 1325-1327 (1978)
70. Benedetti, P. G., Rastelli, A., "Structure-Activity Relationships in Dihydropteroate Synthase Inhiibition by Sulfonamides. Comparison with the Antibacterial Activity" *J. Med. Chem*, 24: 454-457 (1981).
71. Seydel, J. K., Trettin, D., Cordes, H. P. "Quantitative Structure-Pharmacokinetic Relationships Derived on Antibacterial Sulfonamides in Rats and Its Comparison to Quantitative Structure-Activity Relationships" *J. Med. Chem.*, 23: 607-613 (1980).
72. Mengelers, M. J. B., Hougee, P. E., Janssen, L. H. M., Van Miert, A. S. J. P. A. M., "Structure-activity relationships between antibacterial activities and physicochemical properties of sulfonamides" *J. vet. Pharm. Therap.* 20: 276-283 (1997).
73. Johnson, T., Khan, I. A., Avery, M. A. Grant, J. And Meshnick, S. R. "Quantitative Structure-Activity Relationship Studies of a Series of Sulfa Drugs as Inhibitors of *Pneumocystis carini* Dihydropteroate Synthetase" *Antimicrob. Agents. Ch.*, 45: 1454–1458 (1998).
74. Joshi, S. and Khosla, N. "QSAR Study on Antibacterial Activity of Sulphonamides and Derived Mannich Bases" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13: 3747–3751 (2003).

75. Mandloi, D., Joshi, S., Khadikar, P. V., and Khosla, N., "QSAR study on the antibacterial activity of some sulfa drugs: building blockers of Mannich bases" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15: 405–411 (2005).
76. Thakur, A., Thakur, M. and Khadikar, P. V., "QSAR study on inhibition of *E. Coli* by sulfonamides" *Arkivoc* 14: 87-102 (2006).
77. Sai'z-Urra, L., Gonza'lez, M. P., Collado, I. G., Herna'ndez-Gala'n, R., "Quantitative structure–activity relationship studies for the prediction of antifungal activity of N-arylbenzenesulfonamides against *Botrytis cinerea*" *J. Molecul. Graph. Modell.* 25: 680–690 (2007).
78. Internet: " Marvin, Calculator plugn and Chemical Terms Demo" <http://www.chemaxon.com/marvin/sketch/index.jsp> (2008).
79. HyperChem 7.5 program, Hypercube Inc Toronto, Canada, (2002).
80. Internet: "Dragon" http://www.taletе.mi.it/products/dragon_all_about.htm (2007).
81. SPSS for Windows, Version 15, 2005
82. Cruikshank, R., " Medical Microbiology", 11th ed., *Livingstone*, London, 278-290 (1972).
83. Haris, L. J., Daeschel, M. A., Stiles, M.E., and Klaenhammer, T. R., "Antimicrobial Activity of lactic acid bacteria against *Listeria monocytogenes*", *J.Food Protect* 52(6): 384-387 (1998).
84. Ronald, M., Lawrence, A., and Park, C., " Handbook of microbiology, 2 th Edition" *CRC Pres.*, New York, 966-1573 (1997).
85. Wayne, P.A. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** Approved Standard M7-A4. (1997).
86. Brunton, L., Lazo, J.S., Parker, K.L. "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 11 th ed. Goodman&Gilman's *Mc Graw-Hill*, New York, (2006).
87. Elikler, P. R., Anderson, A.W. and Hanneson, G., "An agar culture medium for lactic acid Streptococci and Lactobacilli", *J. Dairy.Sci.*, 39: 1611-1612 (1956).
88. Kamal, A., Naseer, M. A., Rohini, K, Sateeshb, B., Sridhar, B., "Synthesis, structure analysis, and antibacterial activityof some novel 10-substituted 2-(4-piperidyl/phenyl)-5,5-dioxo[1,2,4]triazolo[1,5-b][1,2,4]benzothiadiazine derivatives", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17: 5400–5405 (2007).

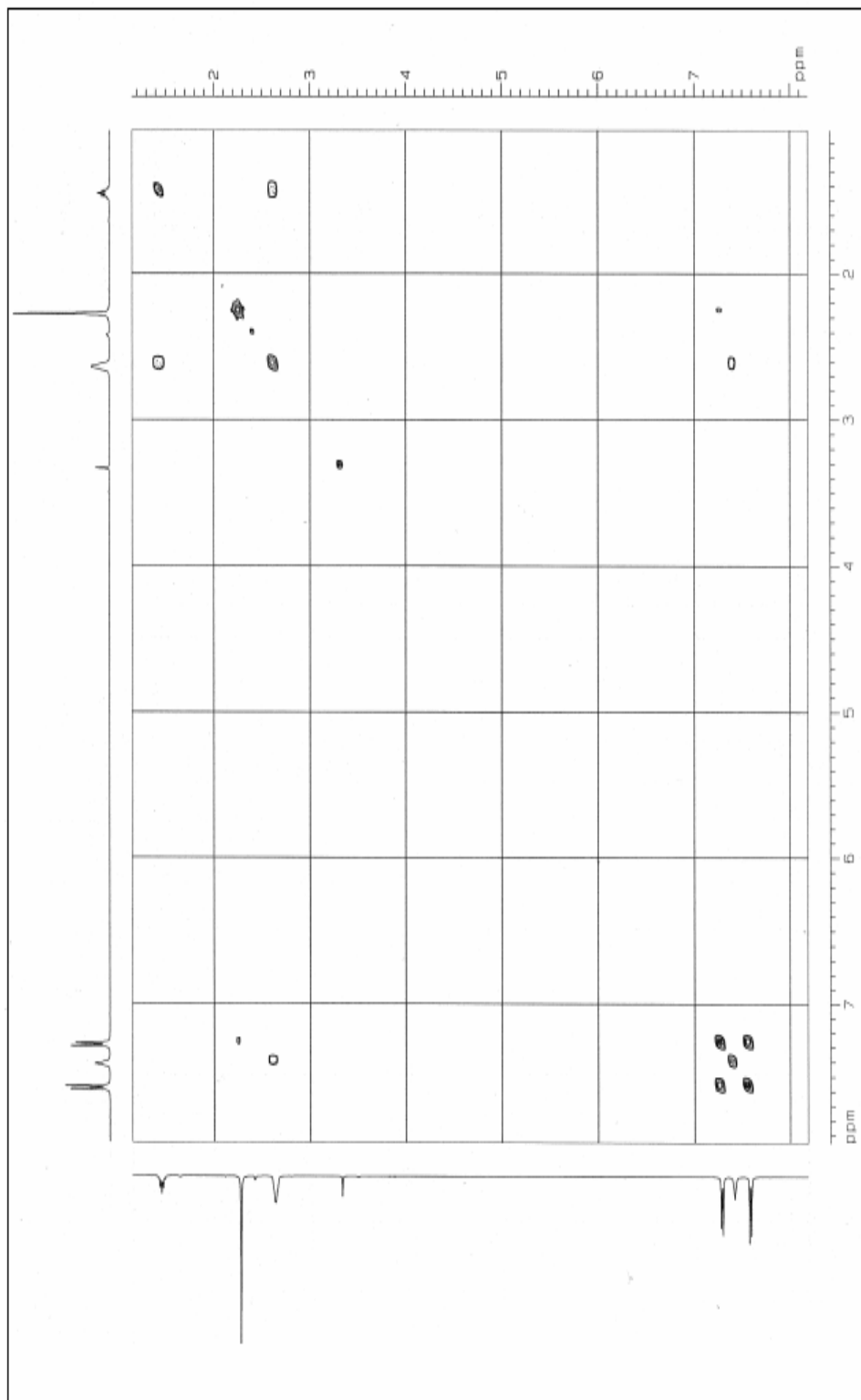
89. Zahid, H: C., Hazoor, A.S., “Structural elucidation and biological significance of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde derived sulfonamides and their first row d-transition metal chelates”, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 1: 1-11 (2007).
90. Zahid, H: C., Shaikh, A., Supuran, C.T., “In-vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of metal-based furanyl derived sulfonamides” *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, 21(6): 771–781 (2006).
91. Nofal, Z. M., Fahmy, H. H., Mohamed, H.S., “Synthesis and Antimicrobial Activity of New Substituted Anilinobenzimidazoles” *Arch Pharm Res.* 25: 250-257 (2002).
92. Ardeshtir, K., Amini; M. A., Hoshang, G. A. “Facile and chemoselective microwave-assisted cleavage of oximes to their corresponding carbonyl compounds using N, N '-dibromo- N , N '-1,3-propylene-bis[(4-methylphenyl)sulfonamide] as a deoximating reagent”. *Synth.*, (17): 2784-2786 (2004).
93. Leo, M. A., Bu, X., Bentow, P. and Ford, C., “The synthesis, characterization and structures of the chromium(III) dinitrito complexes: *trans*-[Cr(L)(ONO)₂]⁺ (L=1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane or 5,7,7,12,14,14-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane)” *Inorg. Chim. Acta*, 300: 944–950. (2000).
94. Mastrolorenzo, A., Scozzafava, A., Supuran, C. T., “Antifungal activity of silver and zinc complexes of sulfadrug derivatives incorporating arylsulfonylureido moieties”, *Eur. J. Pharm. Sci.* 11: 99–107 (2000).
95. Özbek, N., “Bazı sülfonamit türevlerinin ve komplekslerinin sentezi antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi-yapı-aktiflik ilişkilerinin değerlendirilmesi” *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Doktora Tezi, (2008).

EKLER

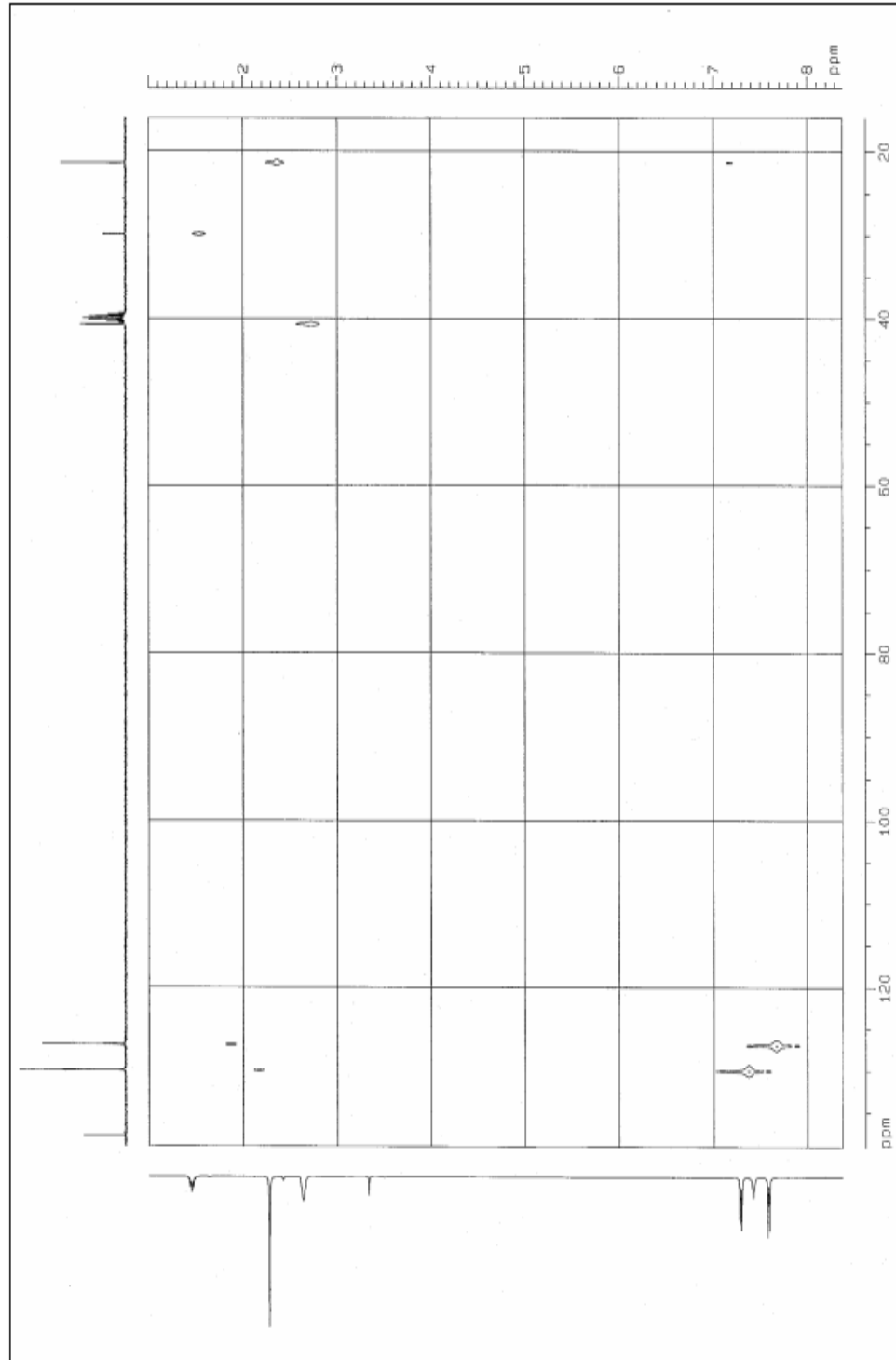
EK-1. (1) nolu bileşiğin CDCl_3 ^1H -NMR spektrumu

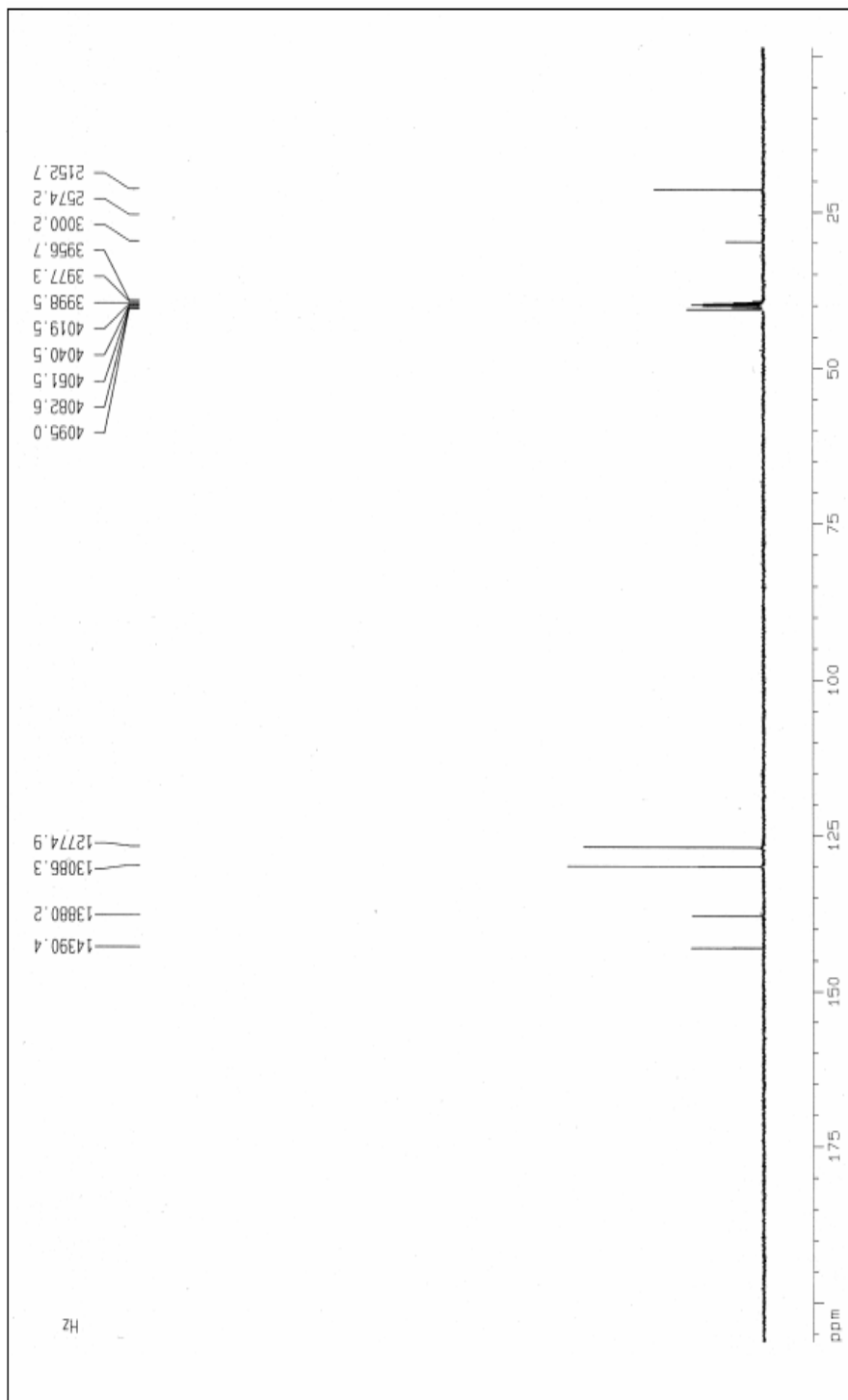
EK-2. (1) nolu bileşiğin DMSO daki ^1H -NMR spektrumu

EK-.3. (1) nolu bileşiğin DMSO daki COSY spektrumu

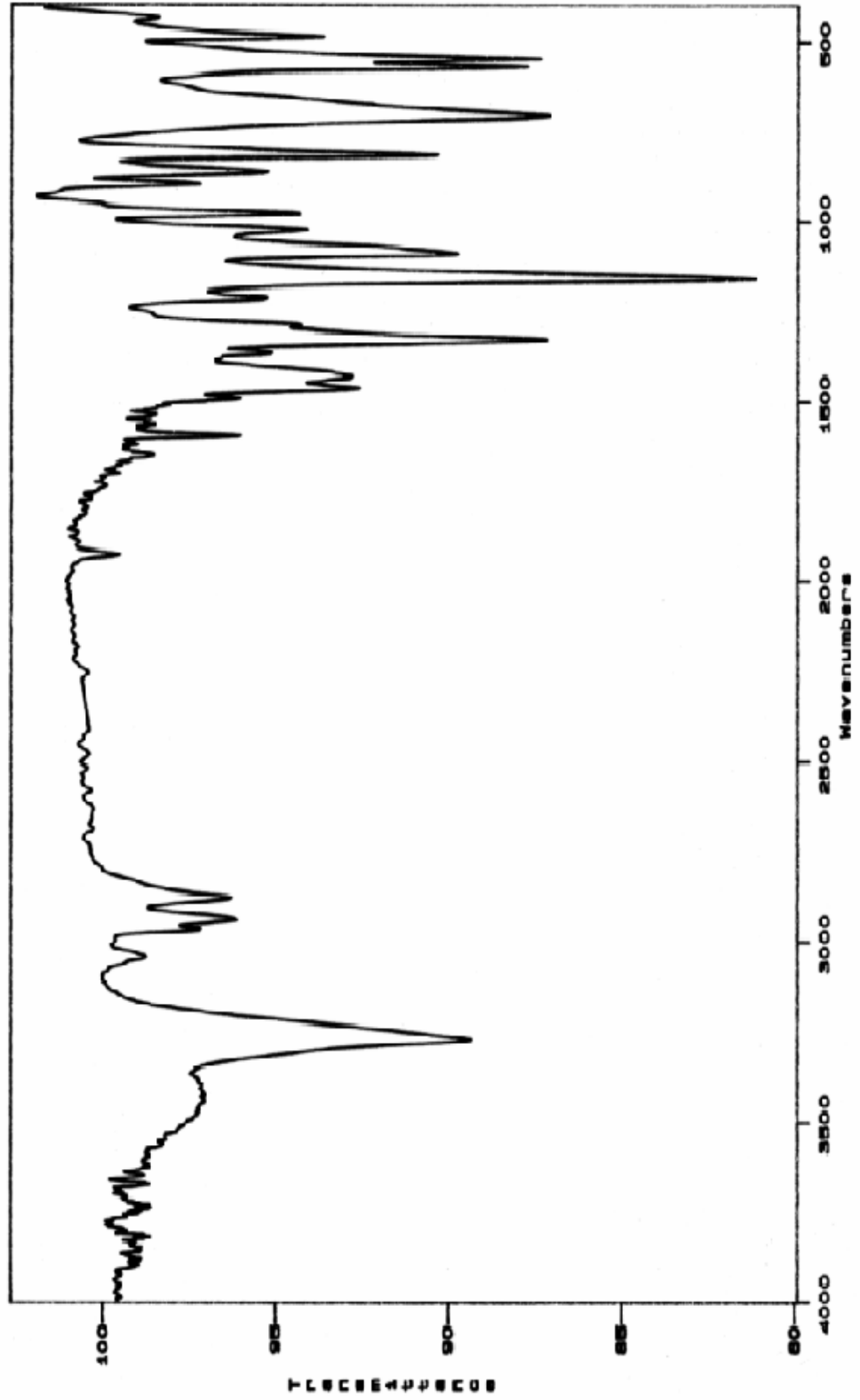


EK-4. (1) nolu bileşğin DMSO daki HETCOR spektrumu

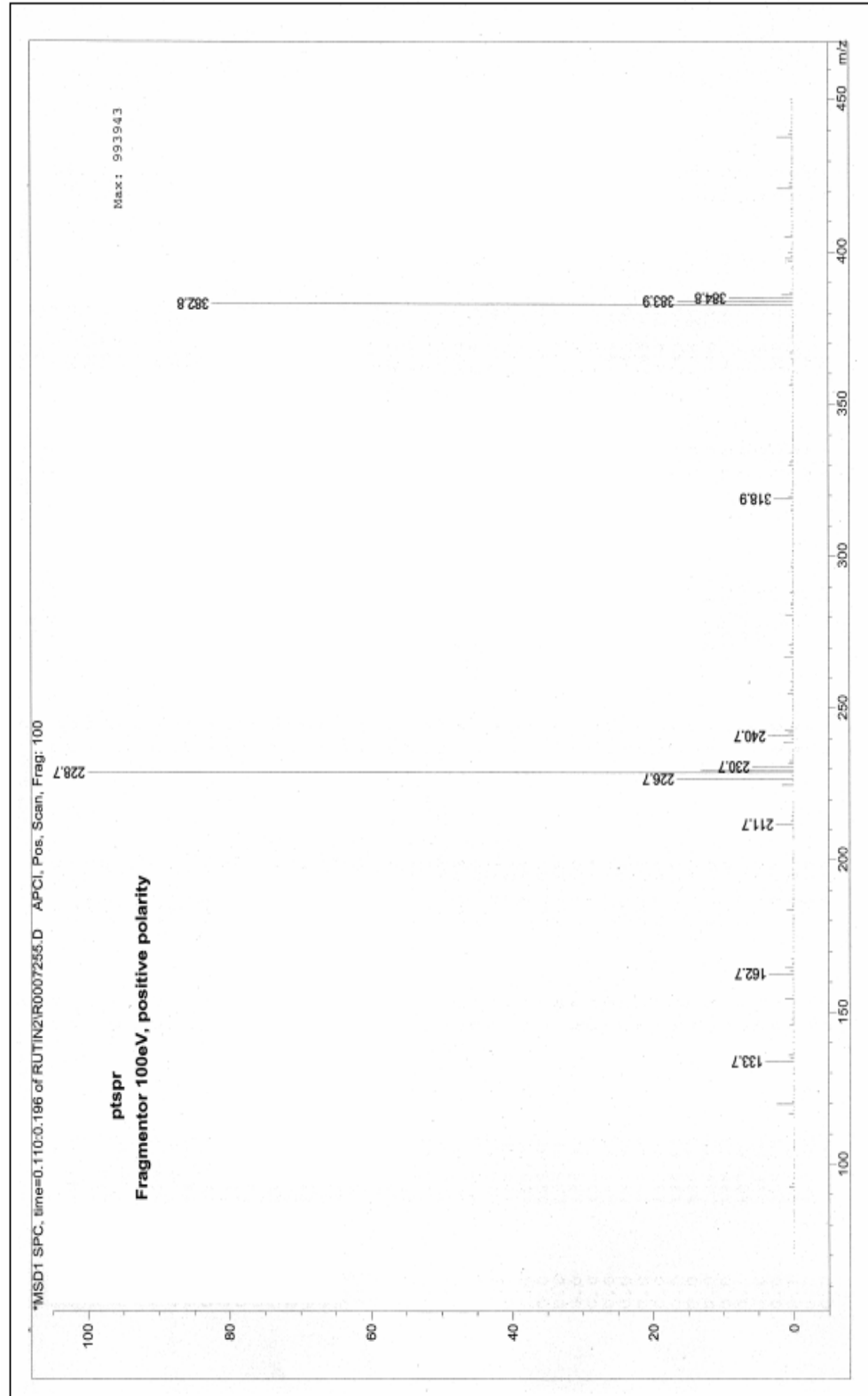


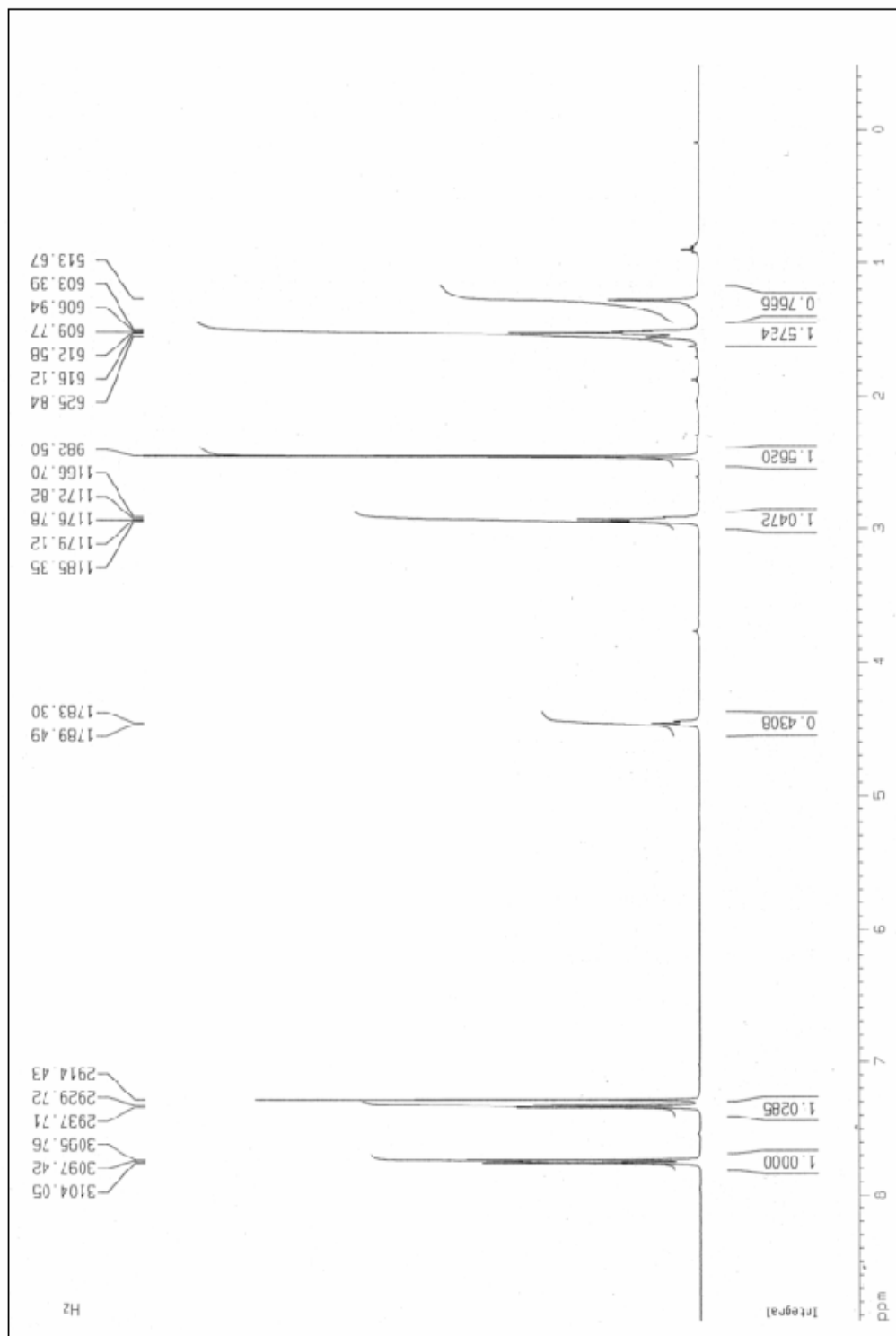
EK-5. (1) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu

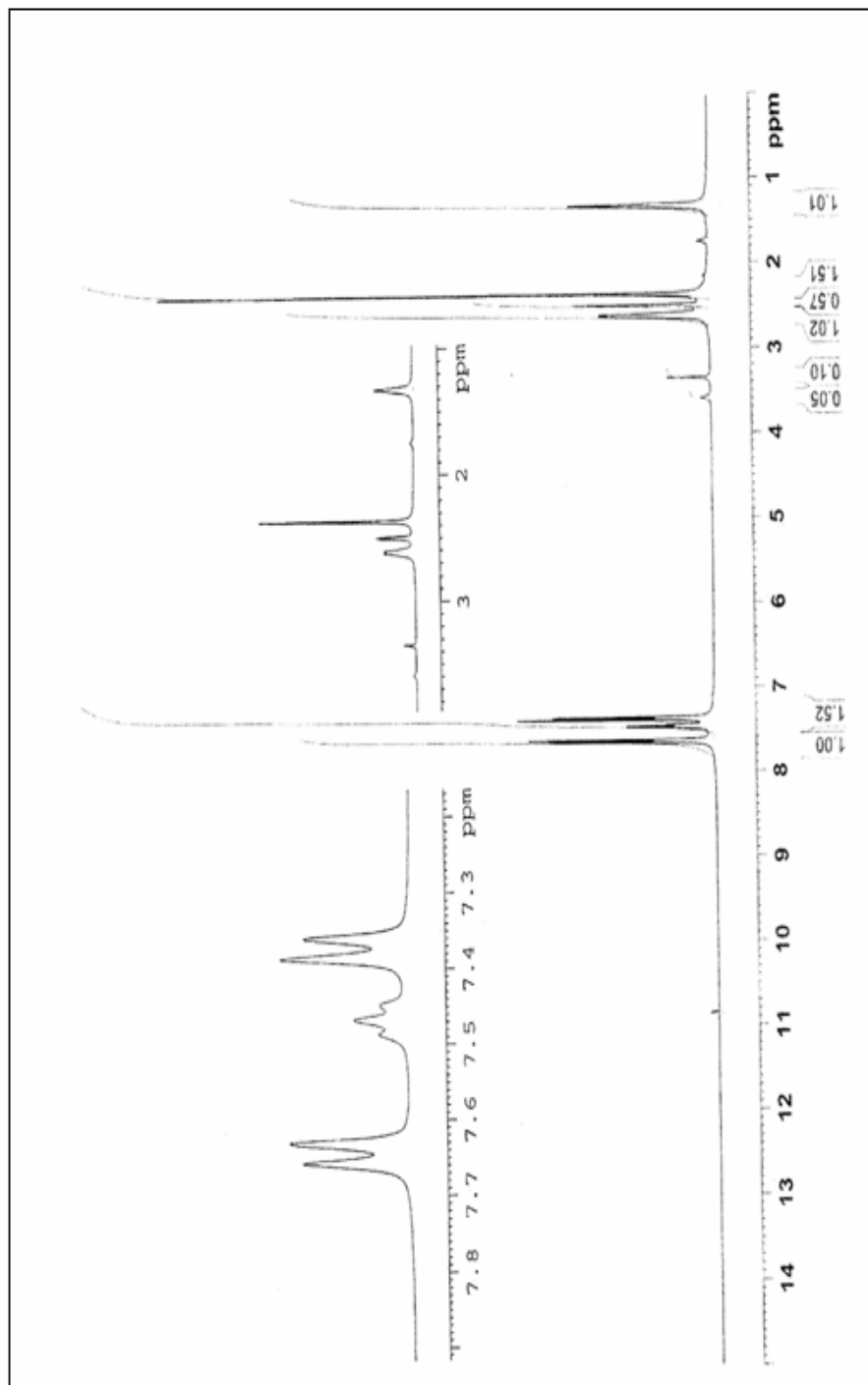
EK-6. (1) nolu bileşğin IR spektrumu

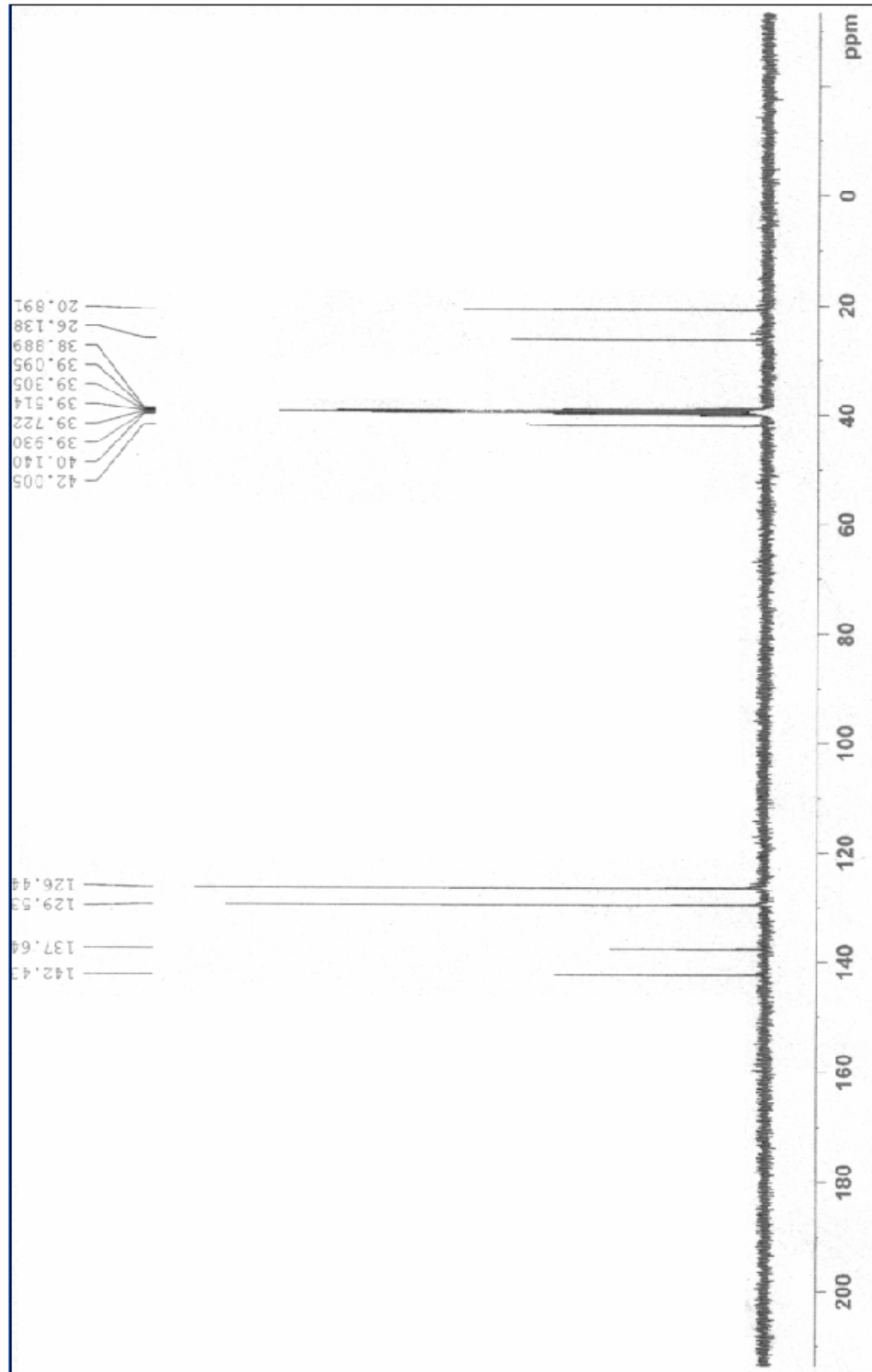


EK-7. (1) nolu bileşiğin LC-MS spektrumu

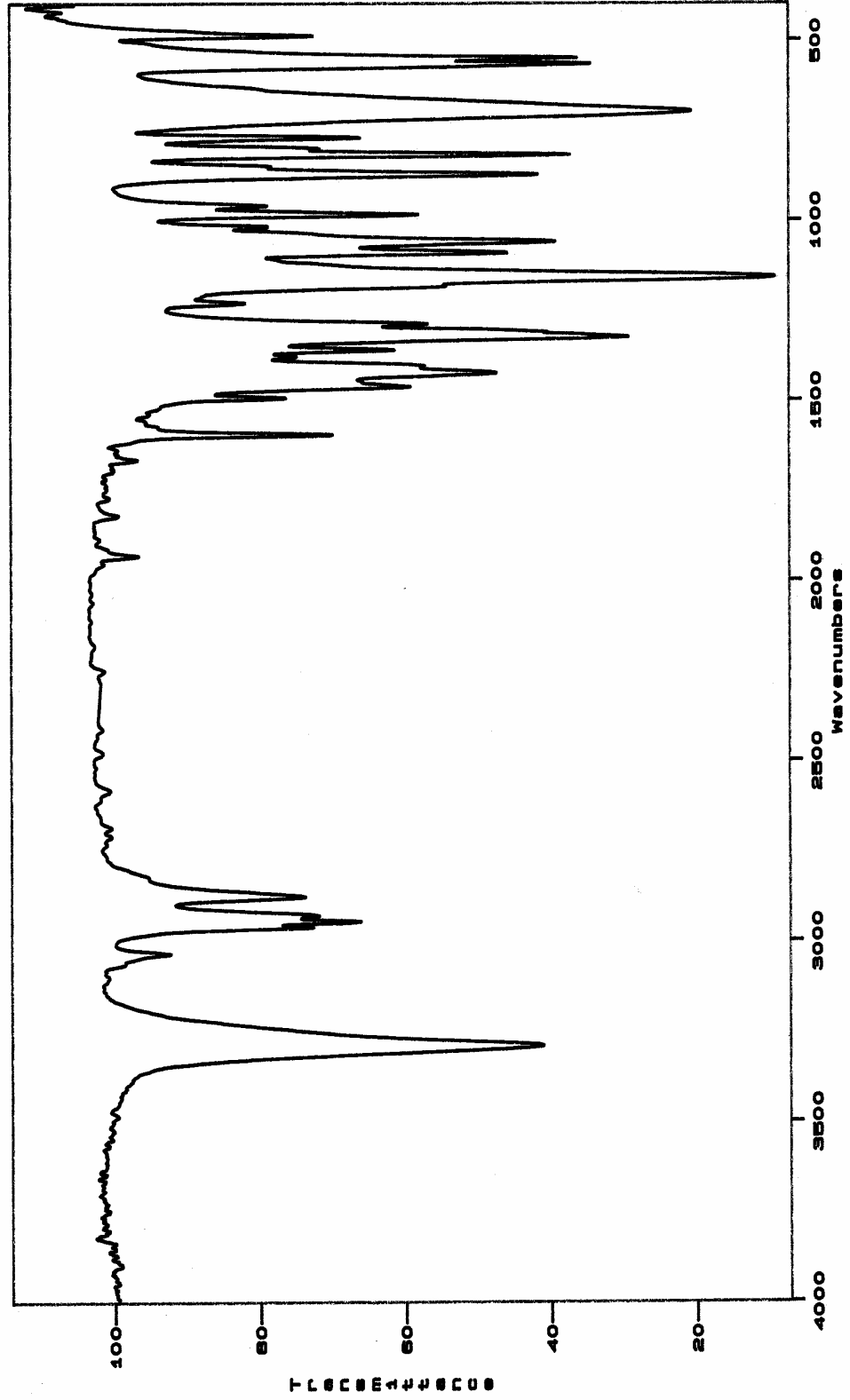


EK-8. (2) nolu bileşiğin CDCl_3 deki ^1H -NMR spektrumu

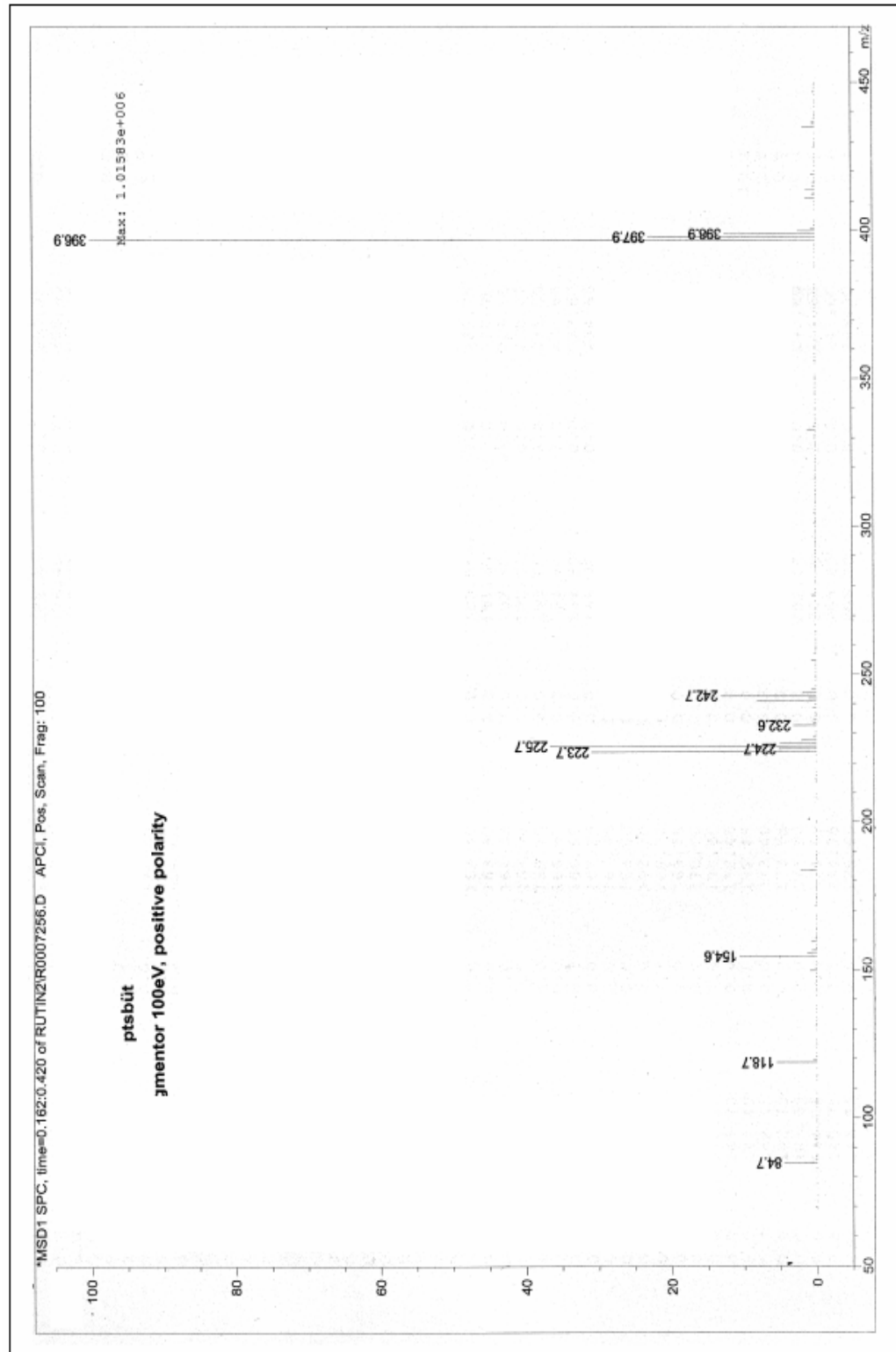
EK-9. (2) nolu bileşğin DMSO daki ^1H -NMR spektrumu

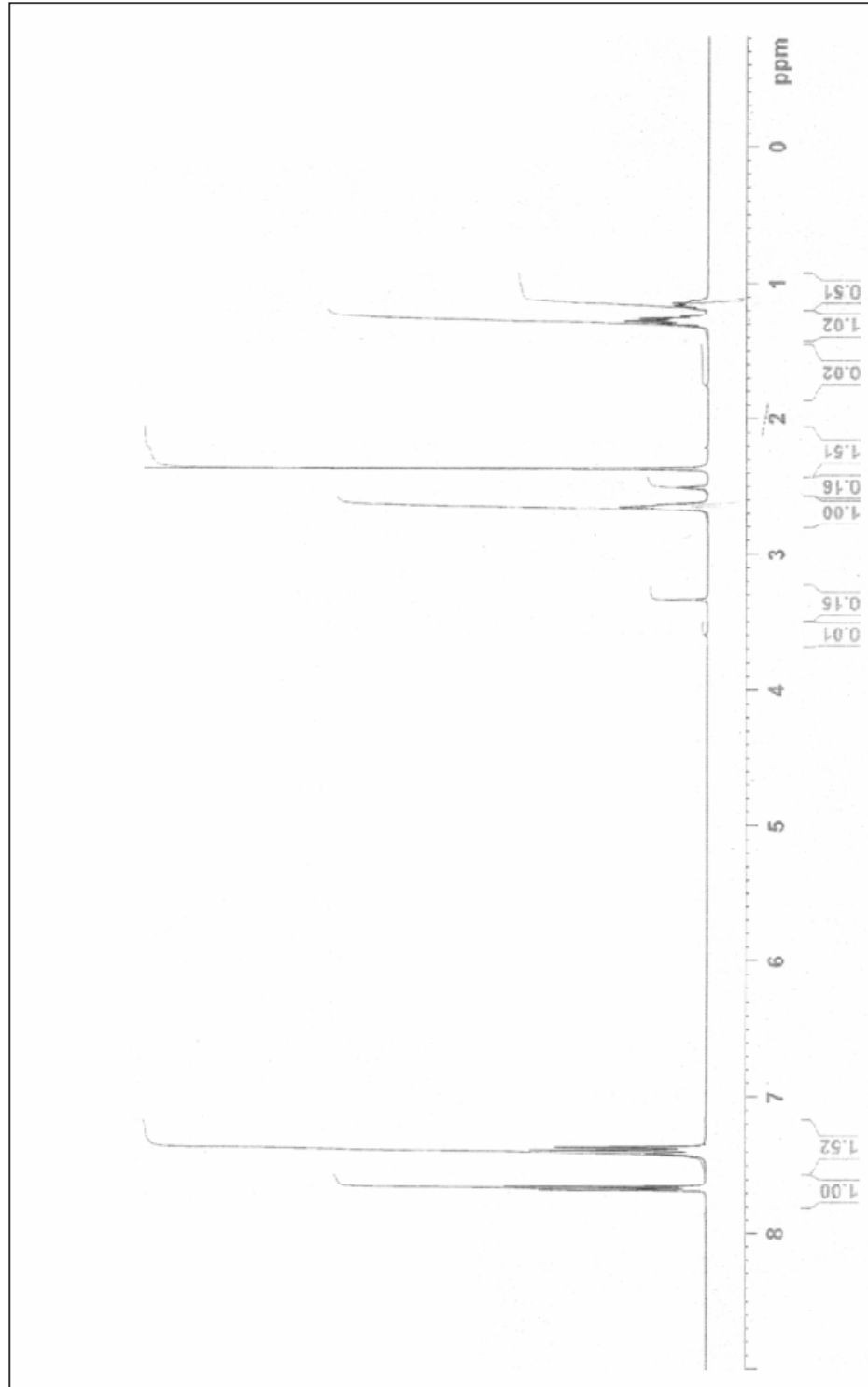
EK-10. (2) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu

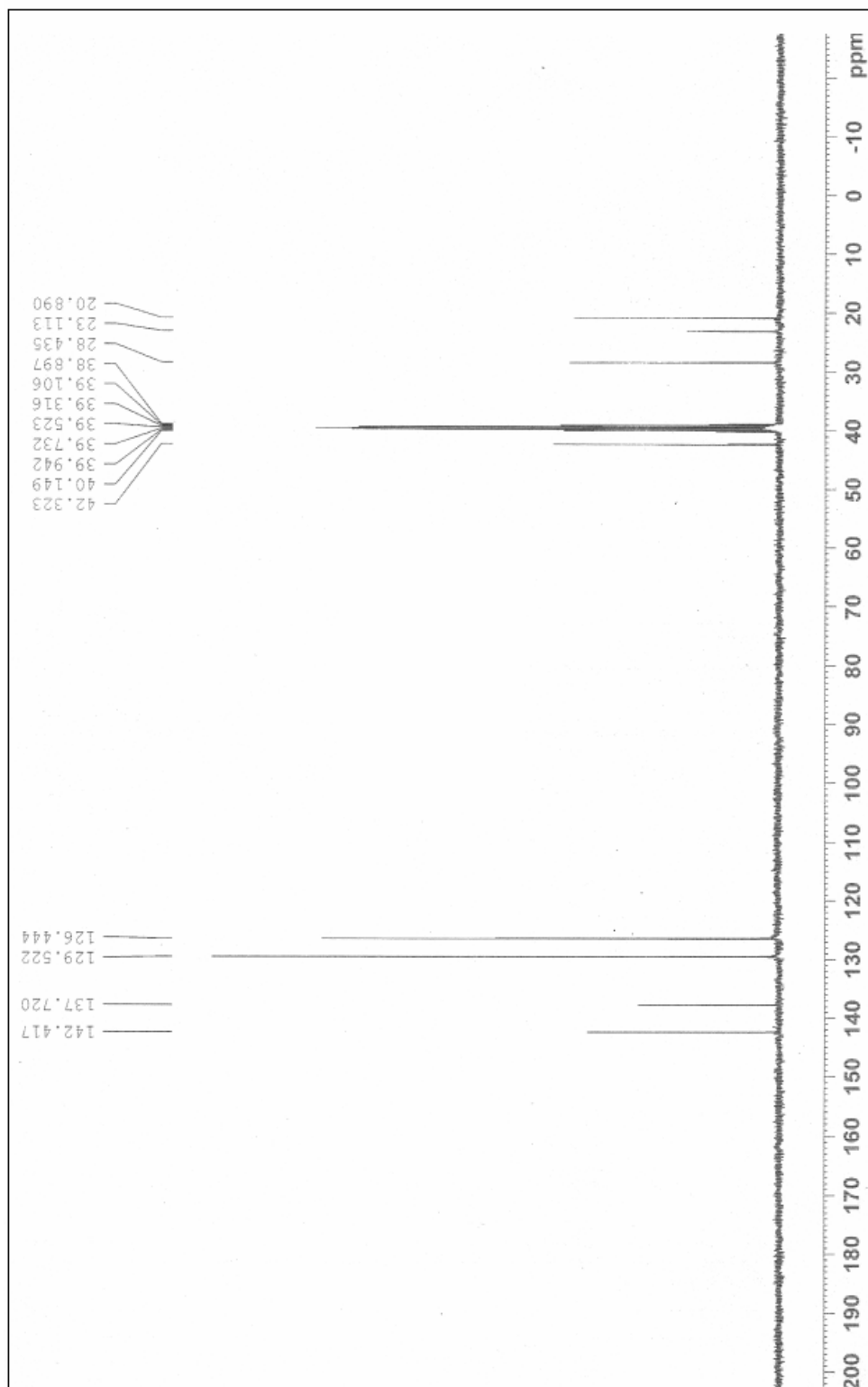
EK-11. (2) nolu bileşğin IR spektrumu



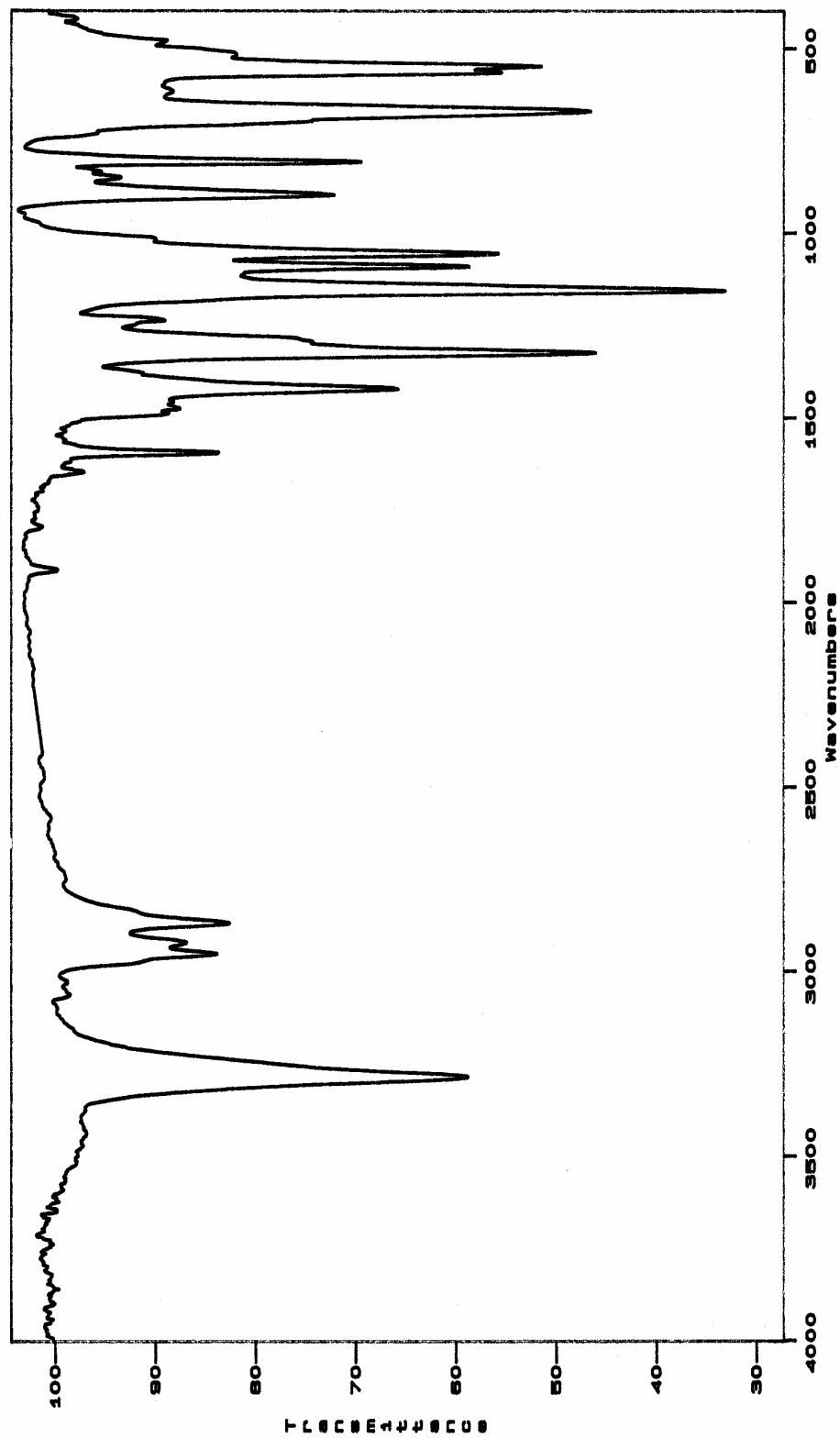
EK-12. (2) nolu bileşğin LC-MS spektrumu



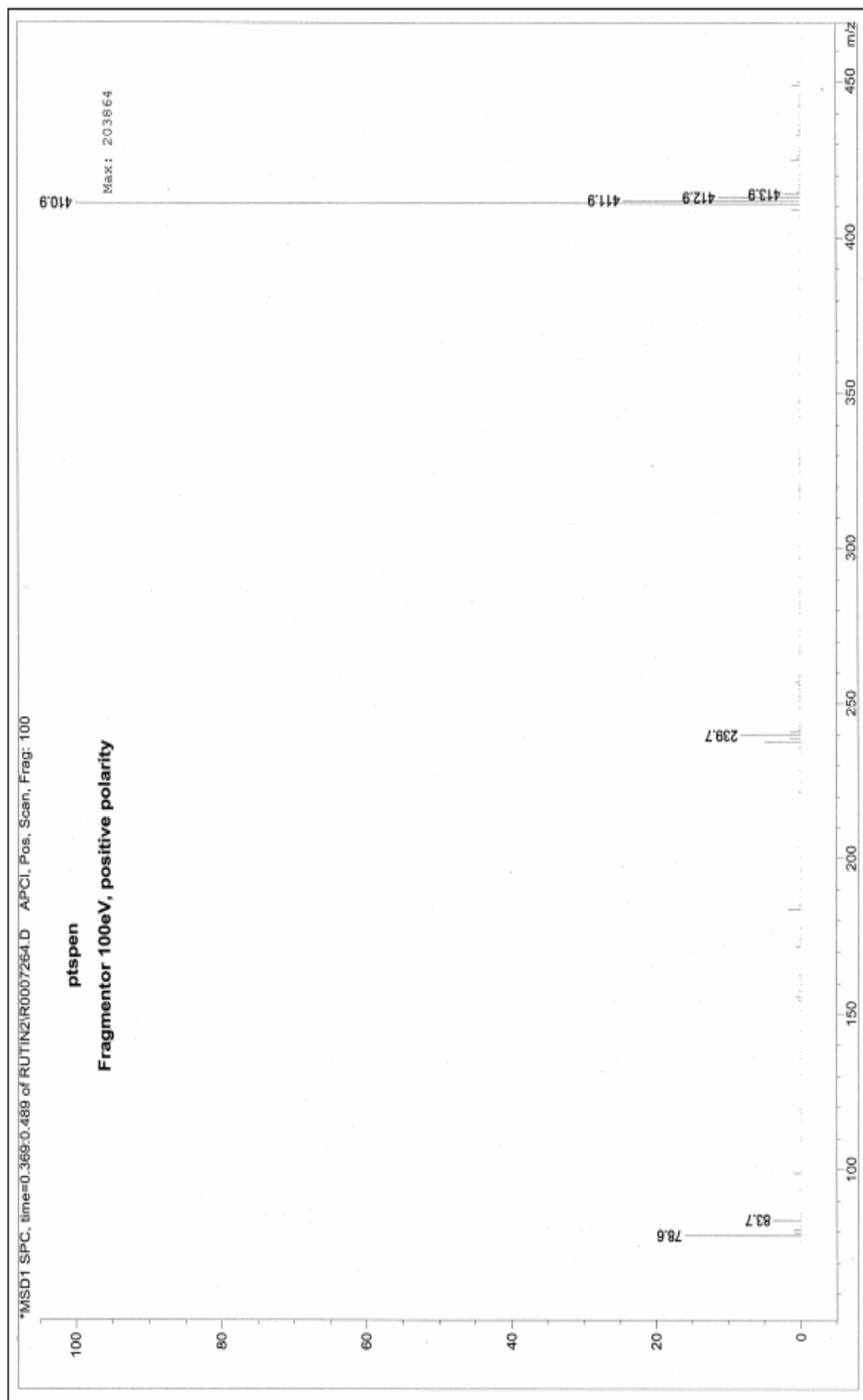
EK-13. (3) nolu bileşiğin DMSO daki ^1H -NMR spektrumu

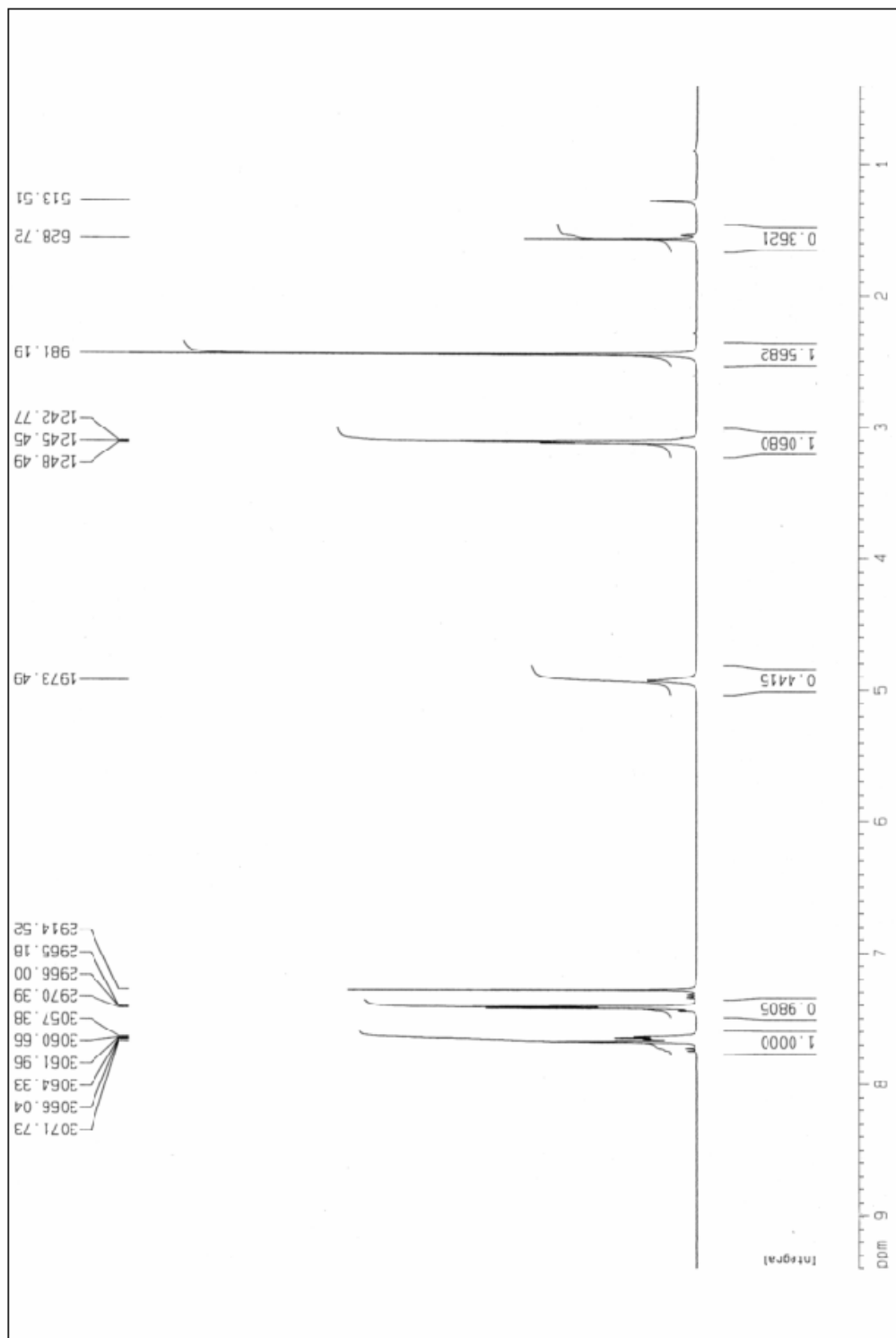
EK-14. (3) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu

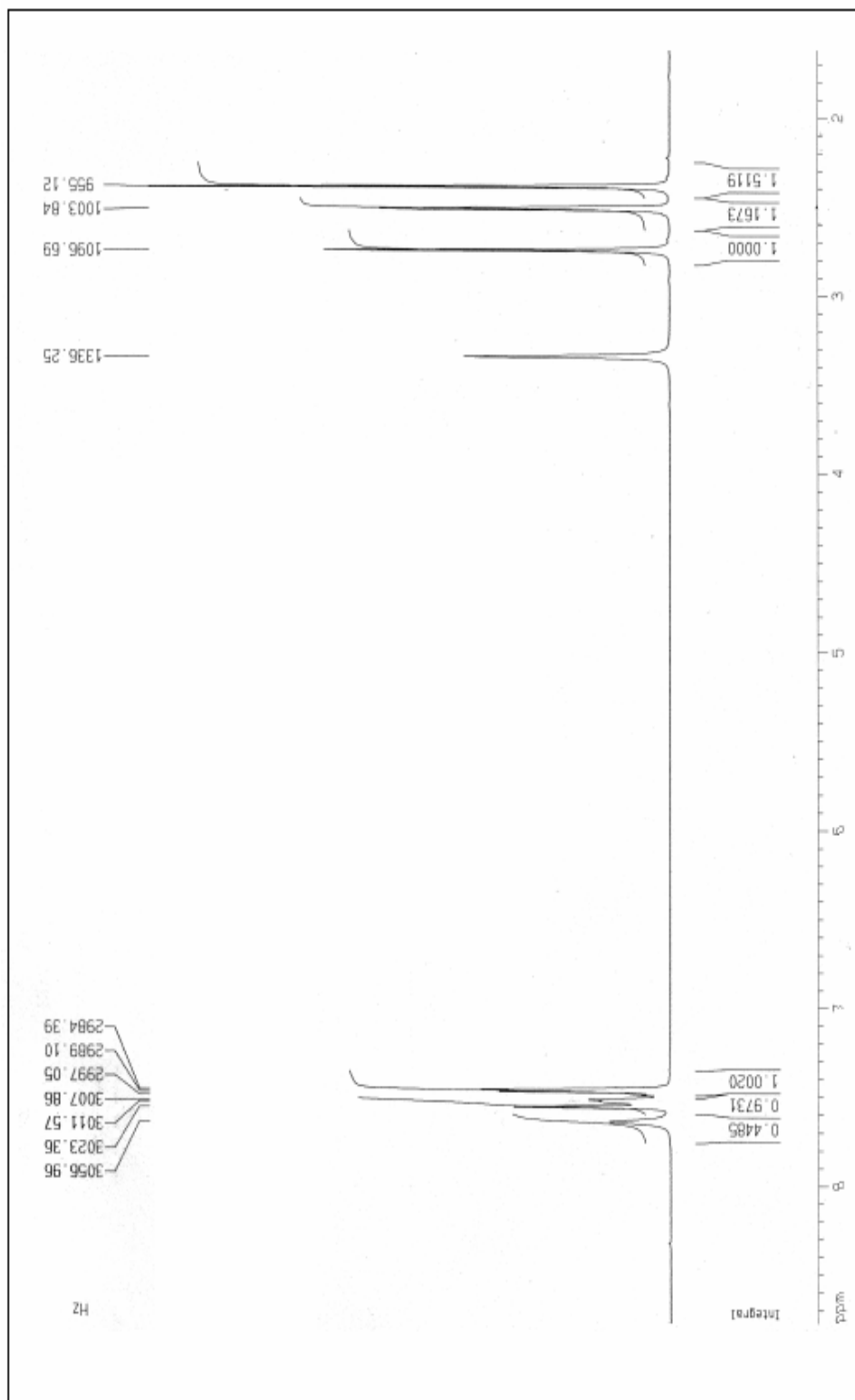
EK-15. (3) nolu bileşğin IR spektrumu



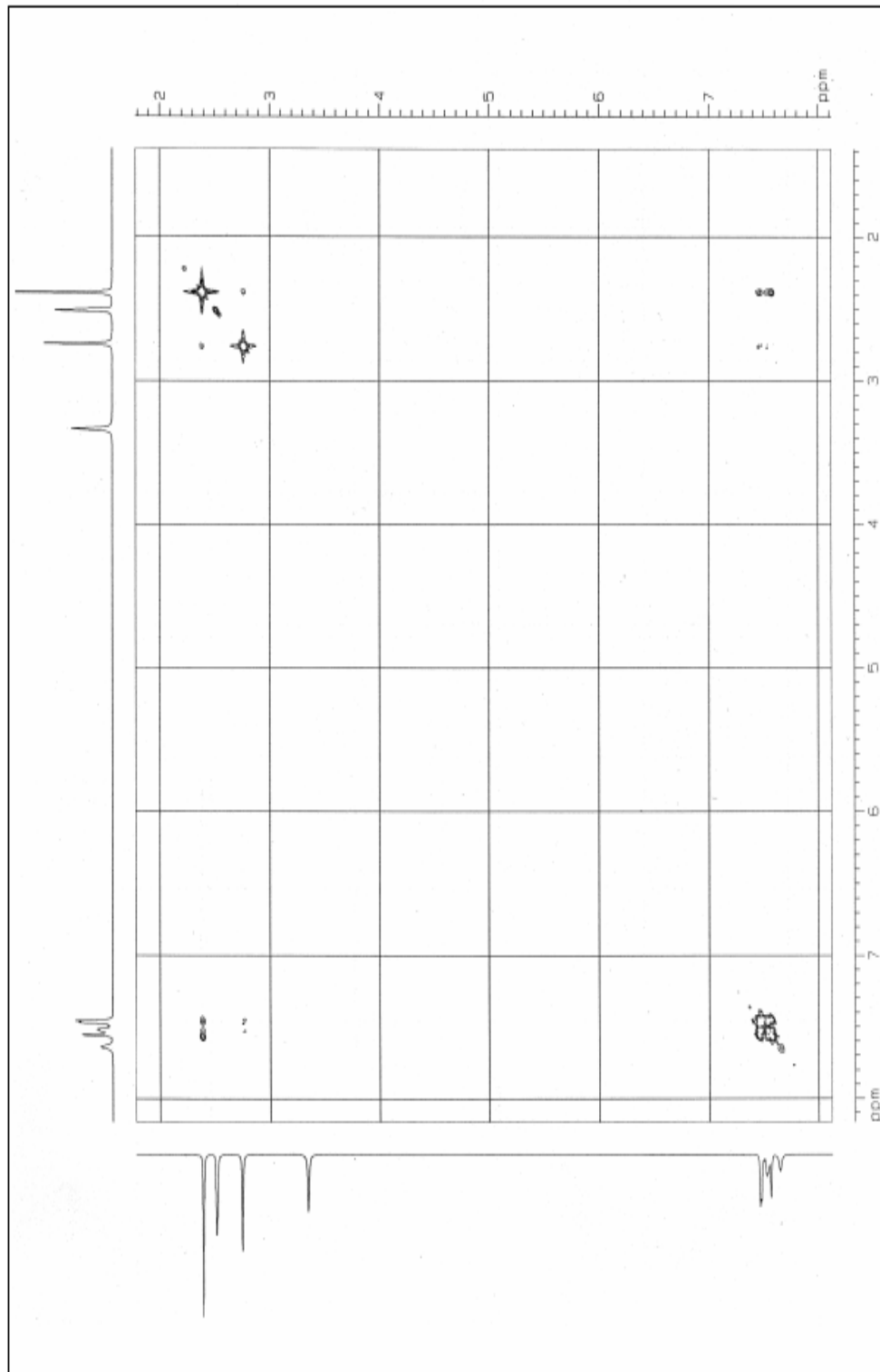
EK-16. (3) nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



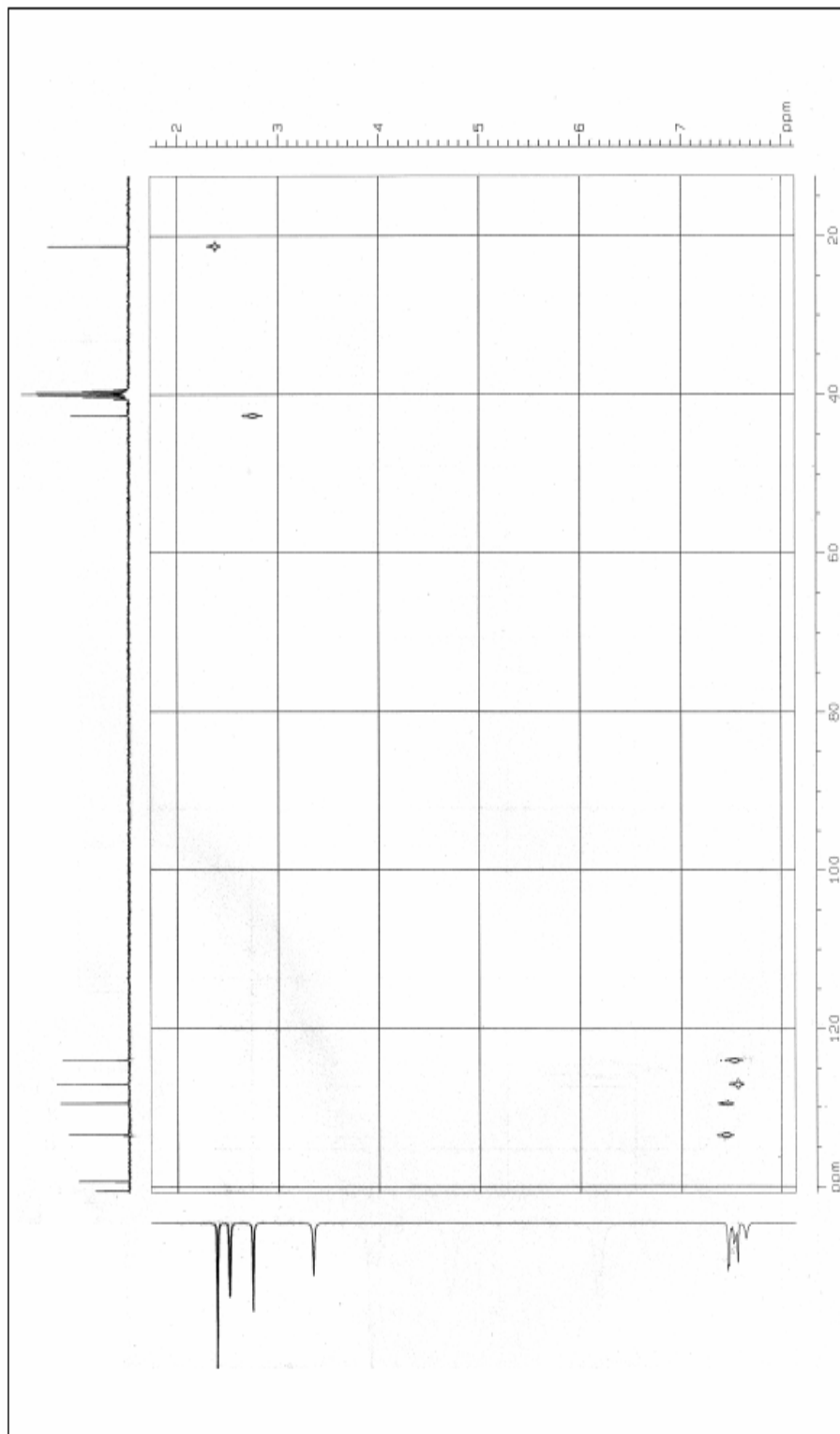
EK-17. (4) nolu bileşiğin CDCl_3 deki ^1H -NMR spektrumu

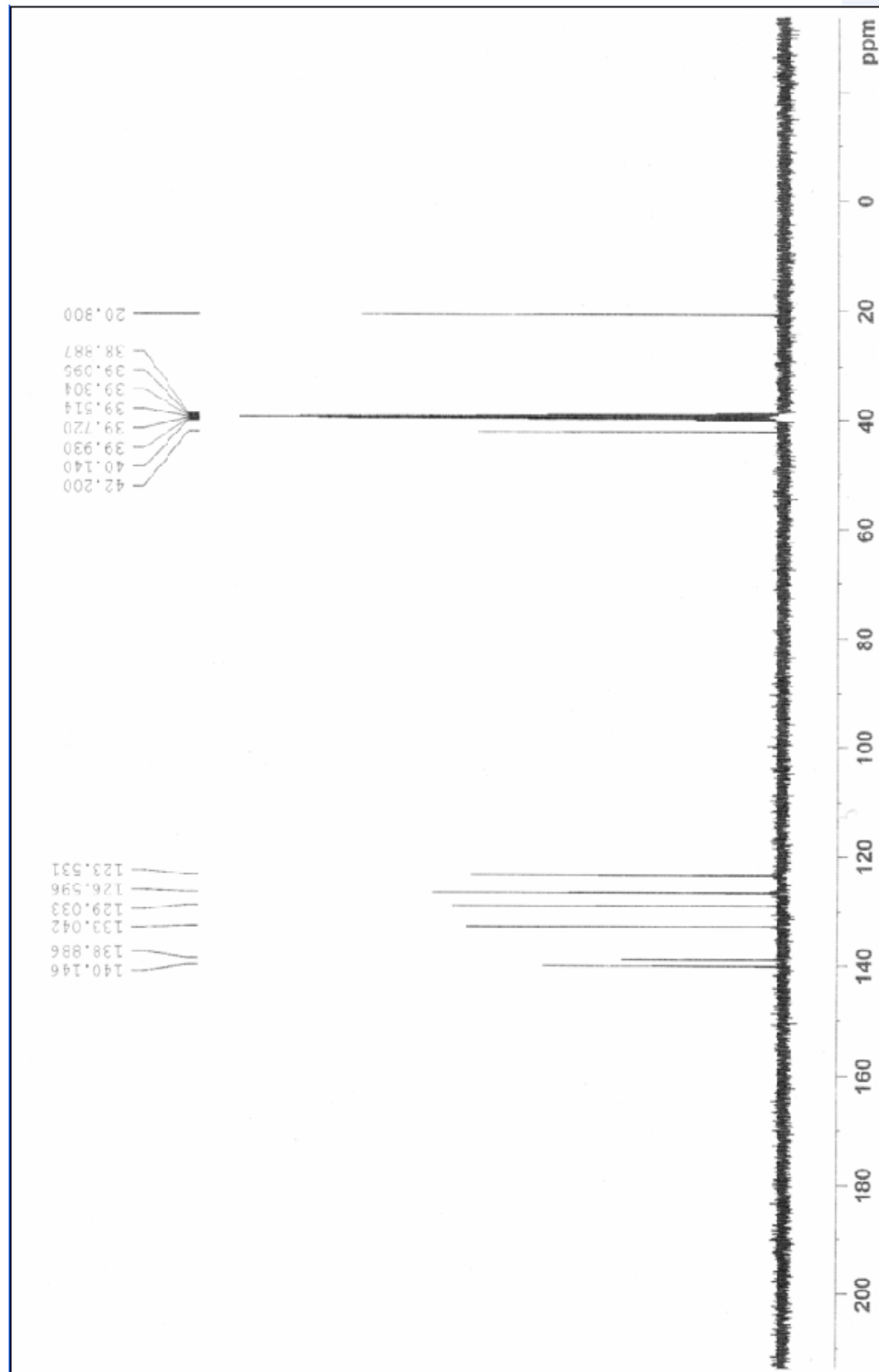
EK-18. (4) nolu bileşiğin DMSO daki ^1H -NMR spektrumu

EK-19. (4) nolu bileşiğin DMSO daki COSY spektrumu

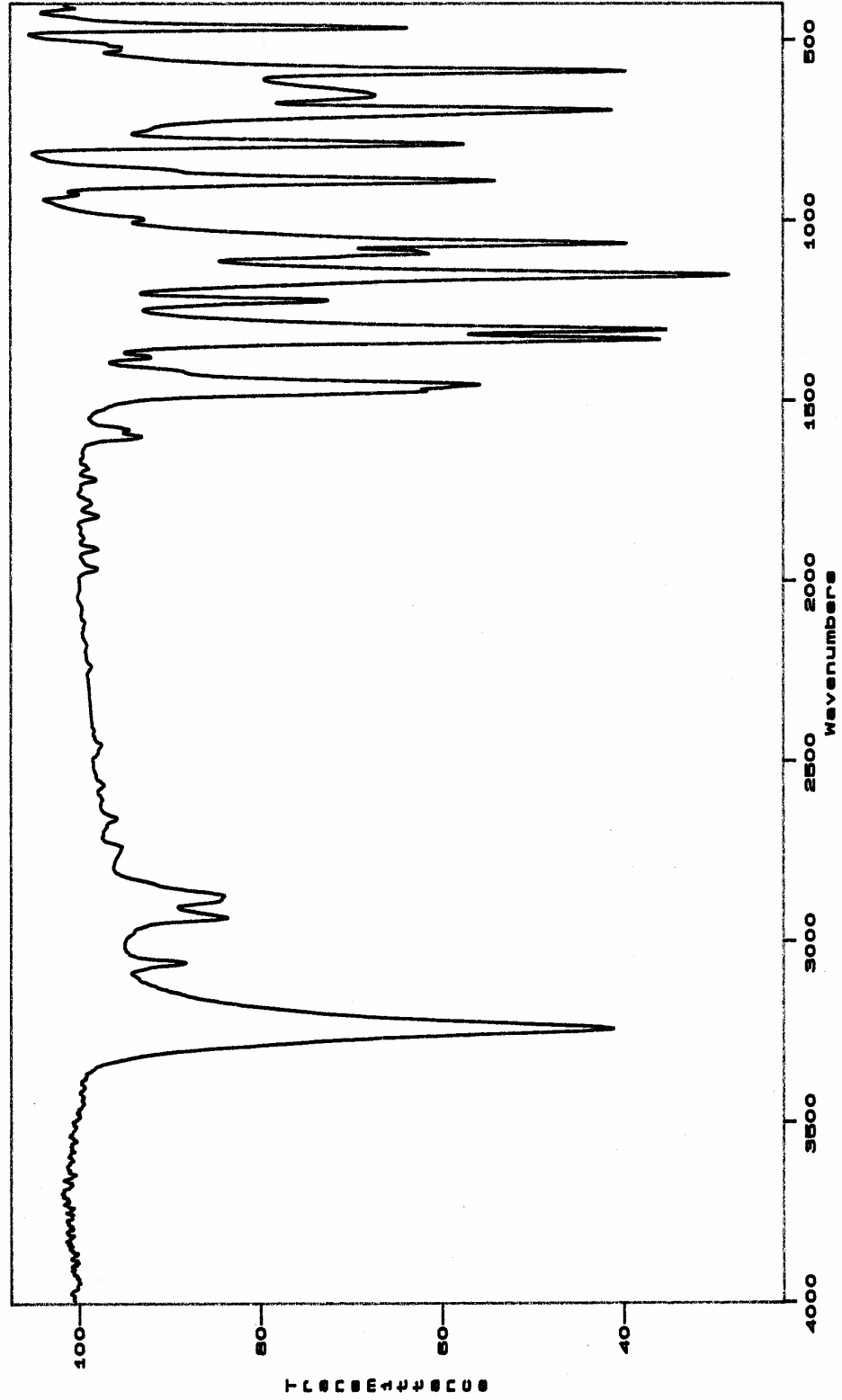


EK-20. (4) nolu bileşğin DMSO daki HETCOR spektrumu

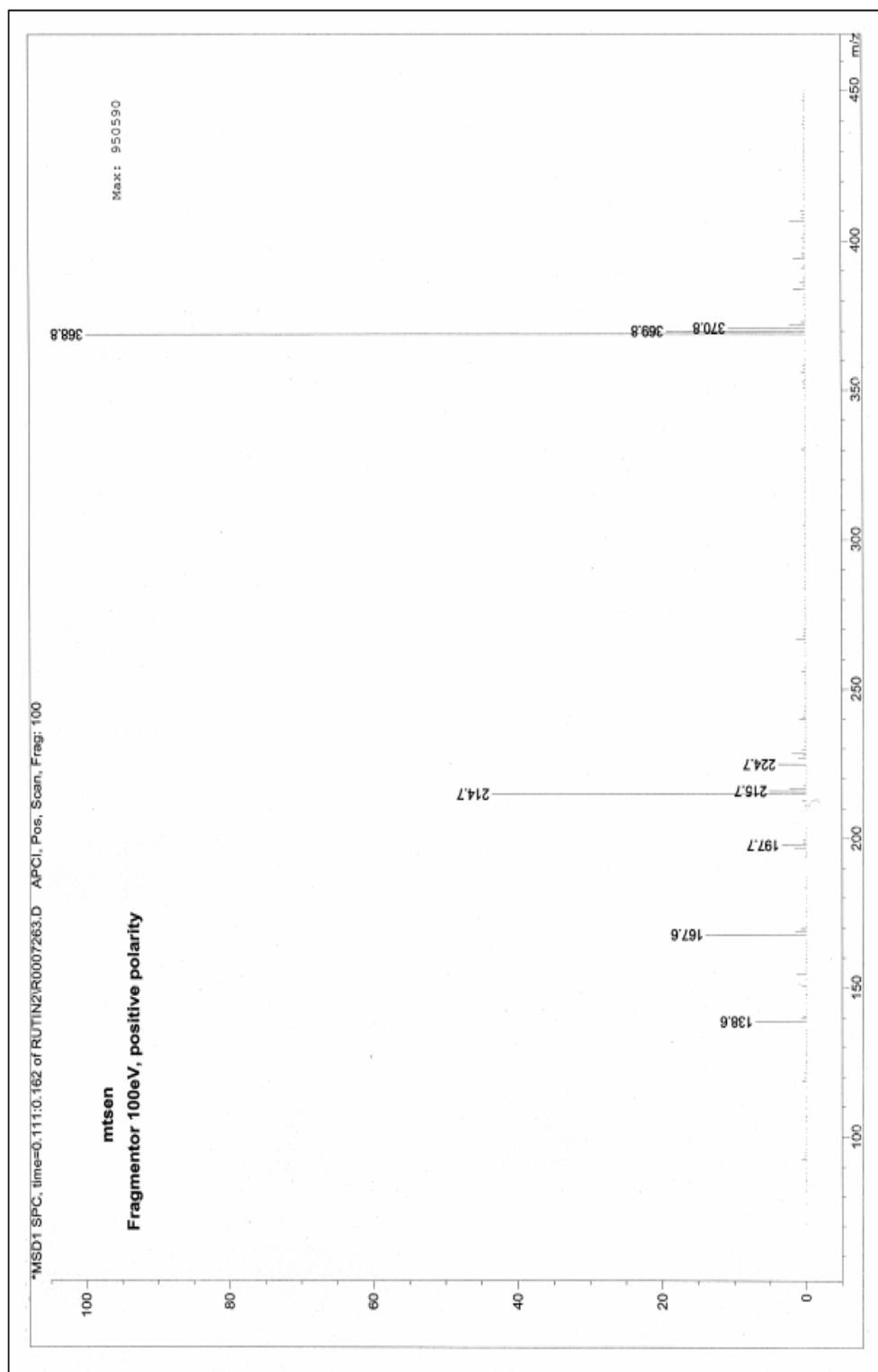


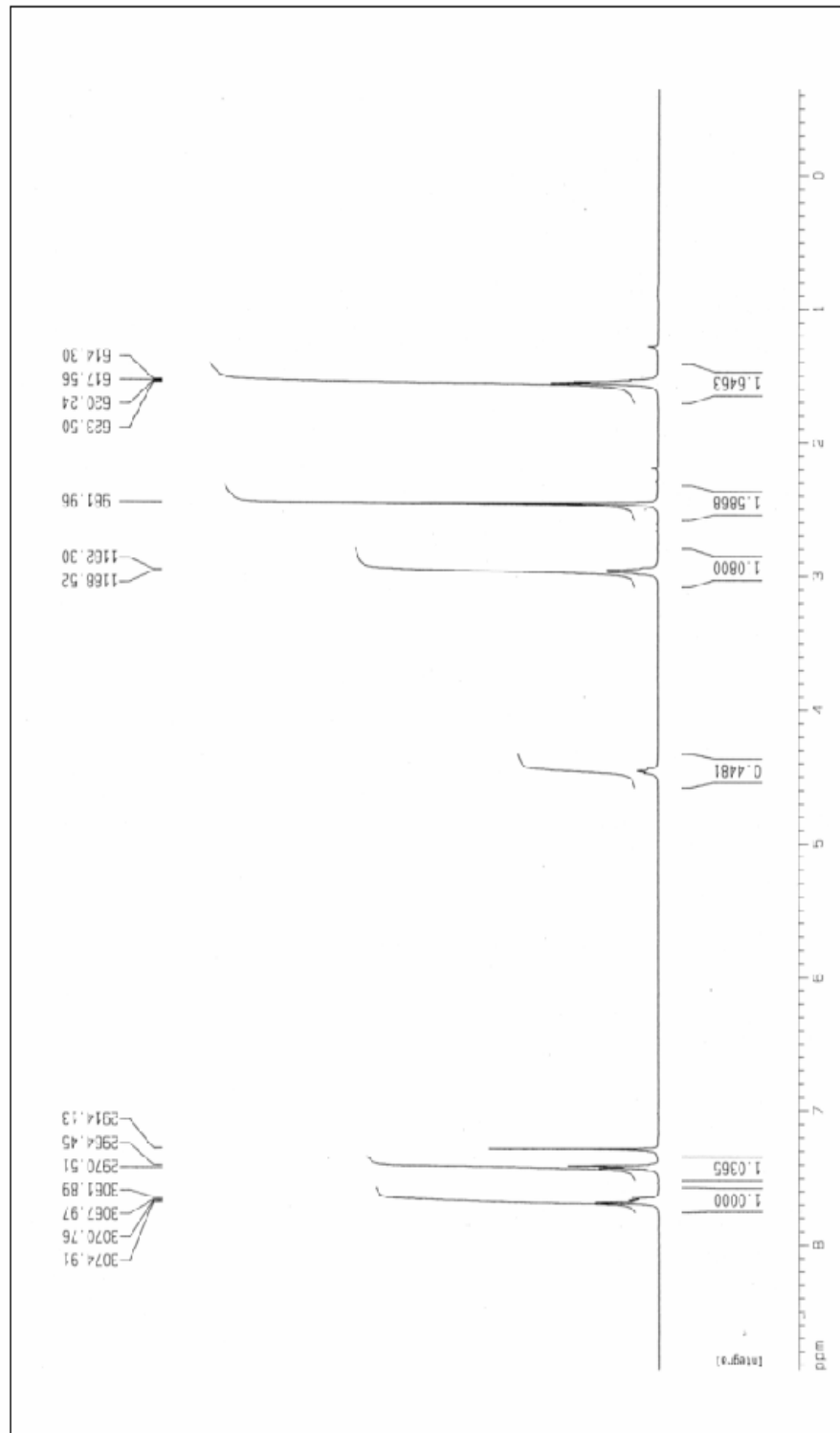
EK-21. (4) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu

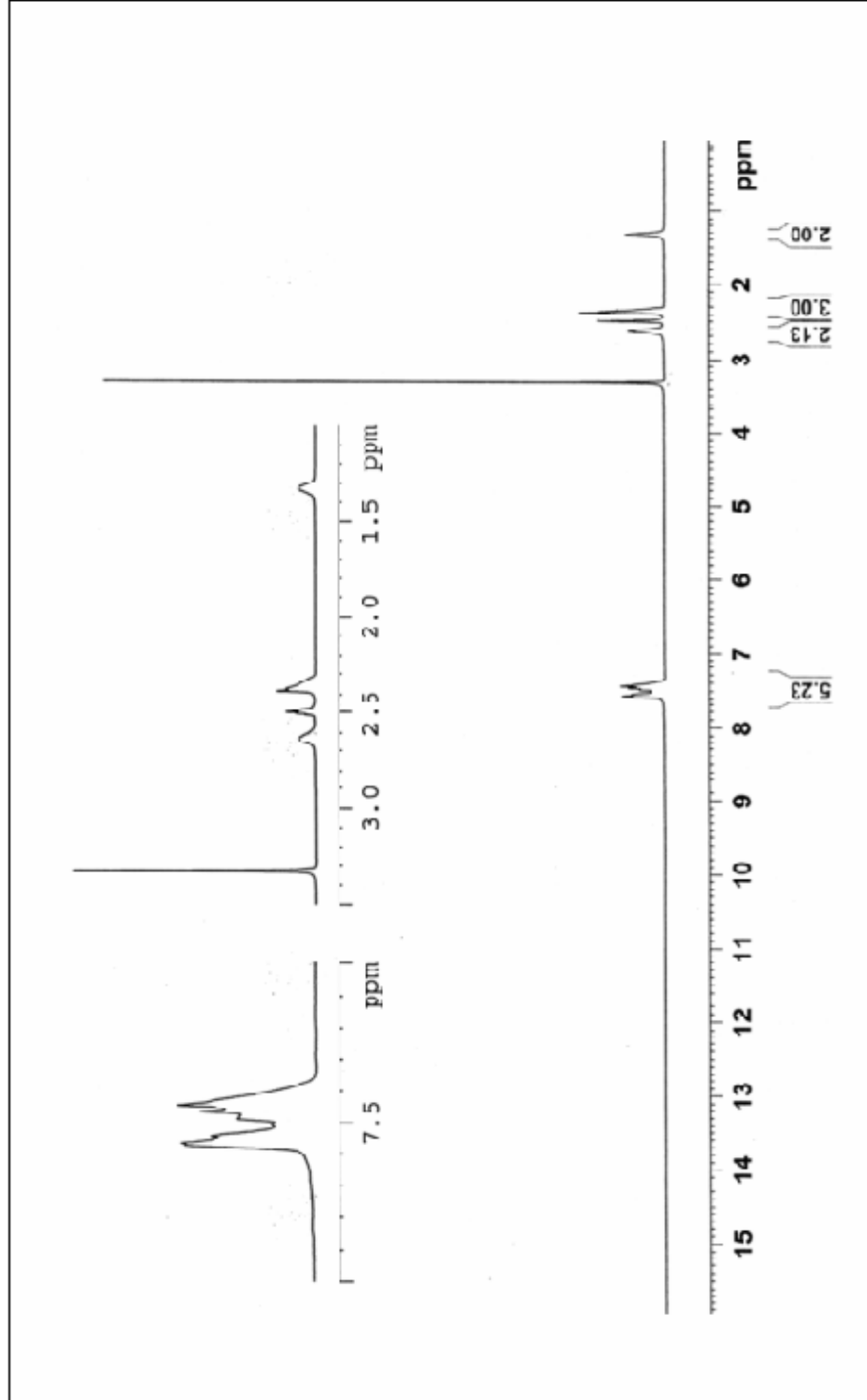
EK-22. (4) nolu bileşğin IR spektrumu

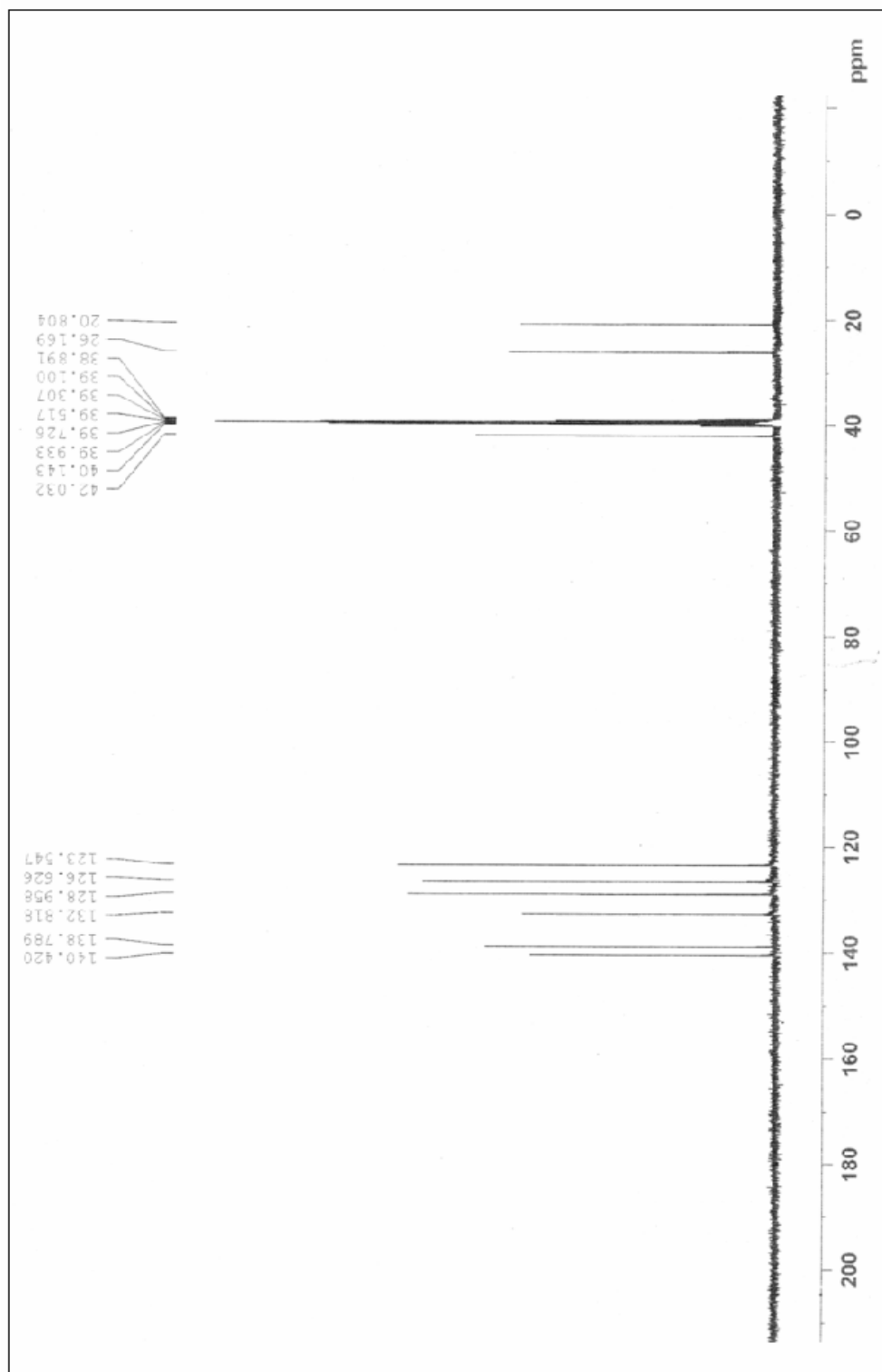


EK-23. (4) nolu bileşiğin LC-MS spektrumu

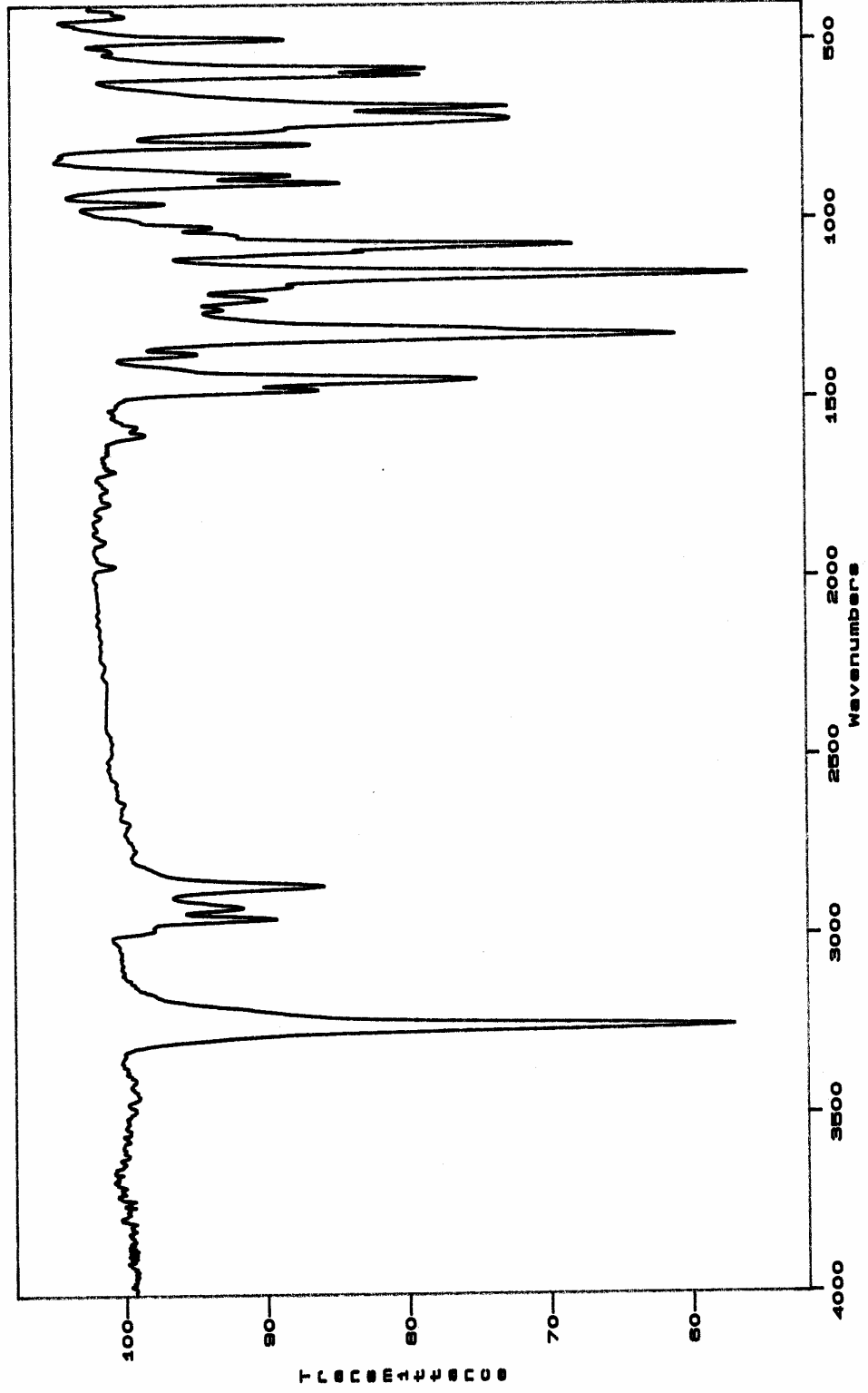


EK-24. (5) nolu bileşiğin CDCl_3 deki ^1H -NMR spektrumu

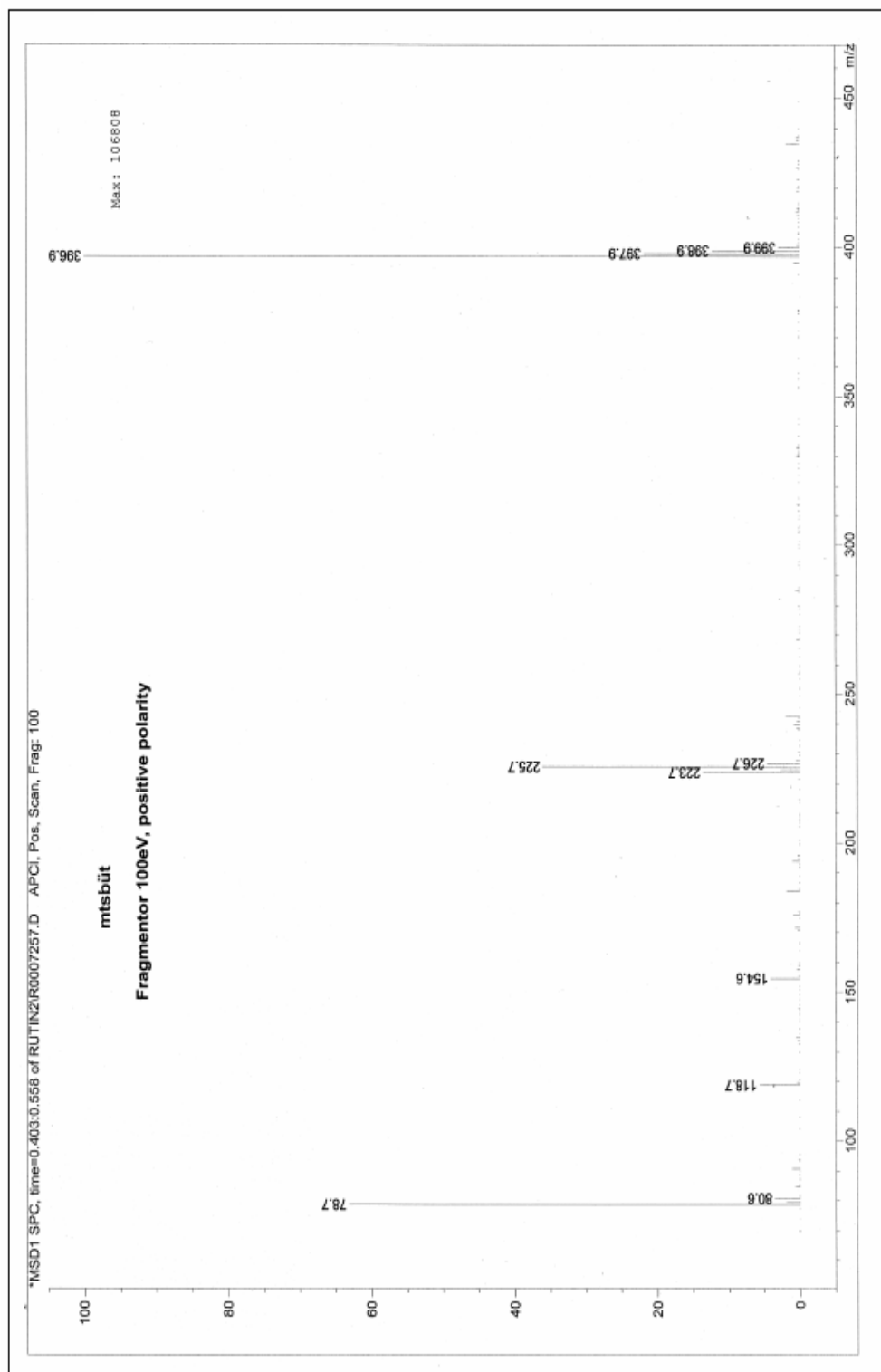
EK-25. (5) nolu bileşğin DMSO daki ^1H -NMR spektrumu

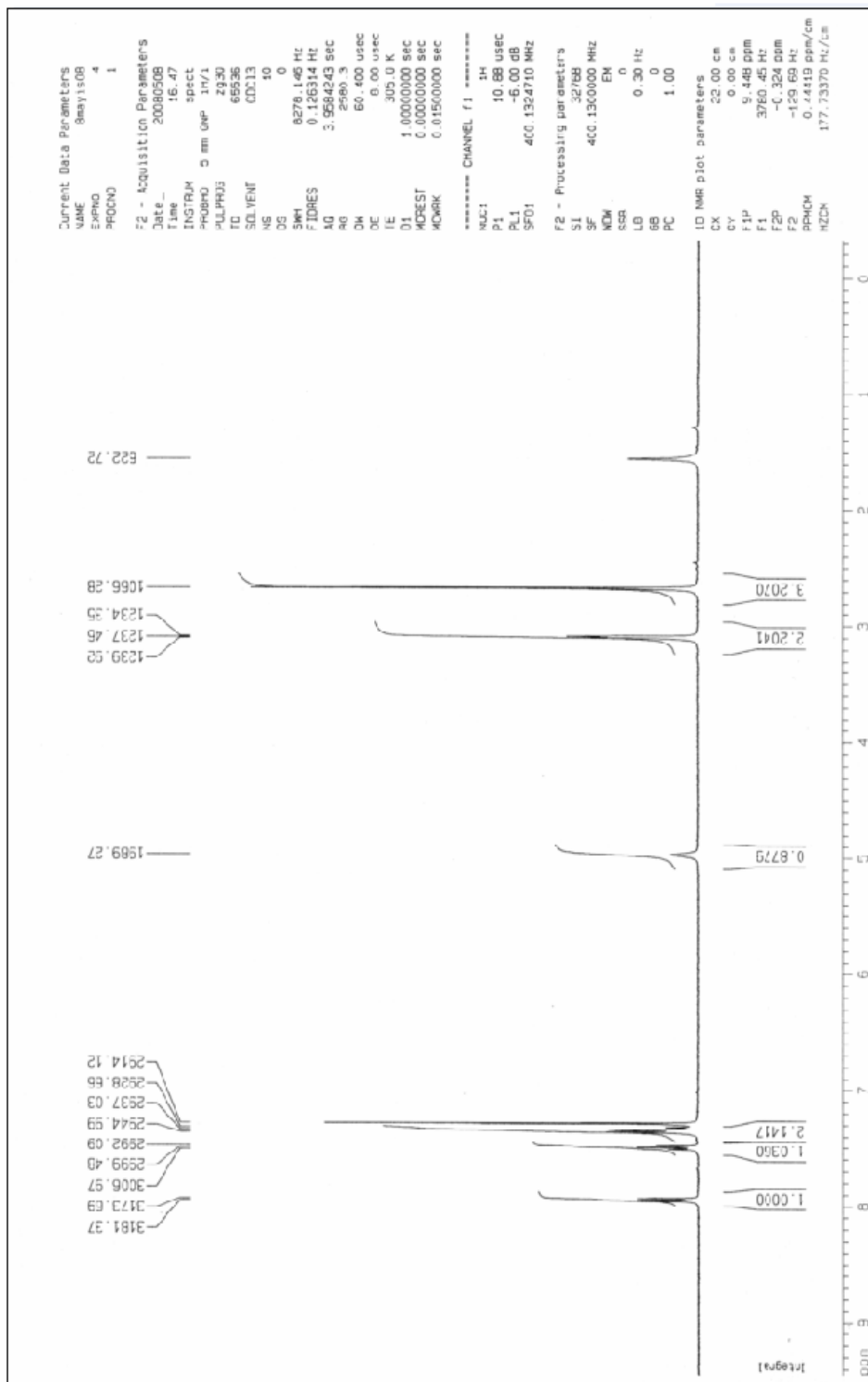
EK-26. (5) nolu bileşğin ^{13}C -NMR spektrumu

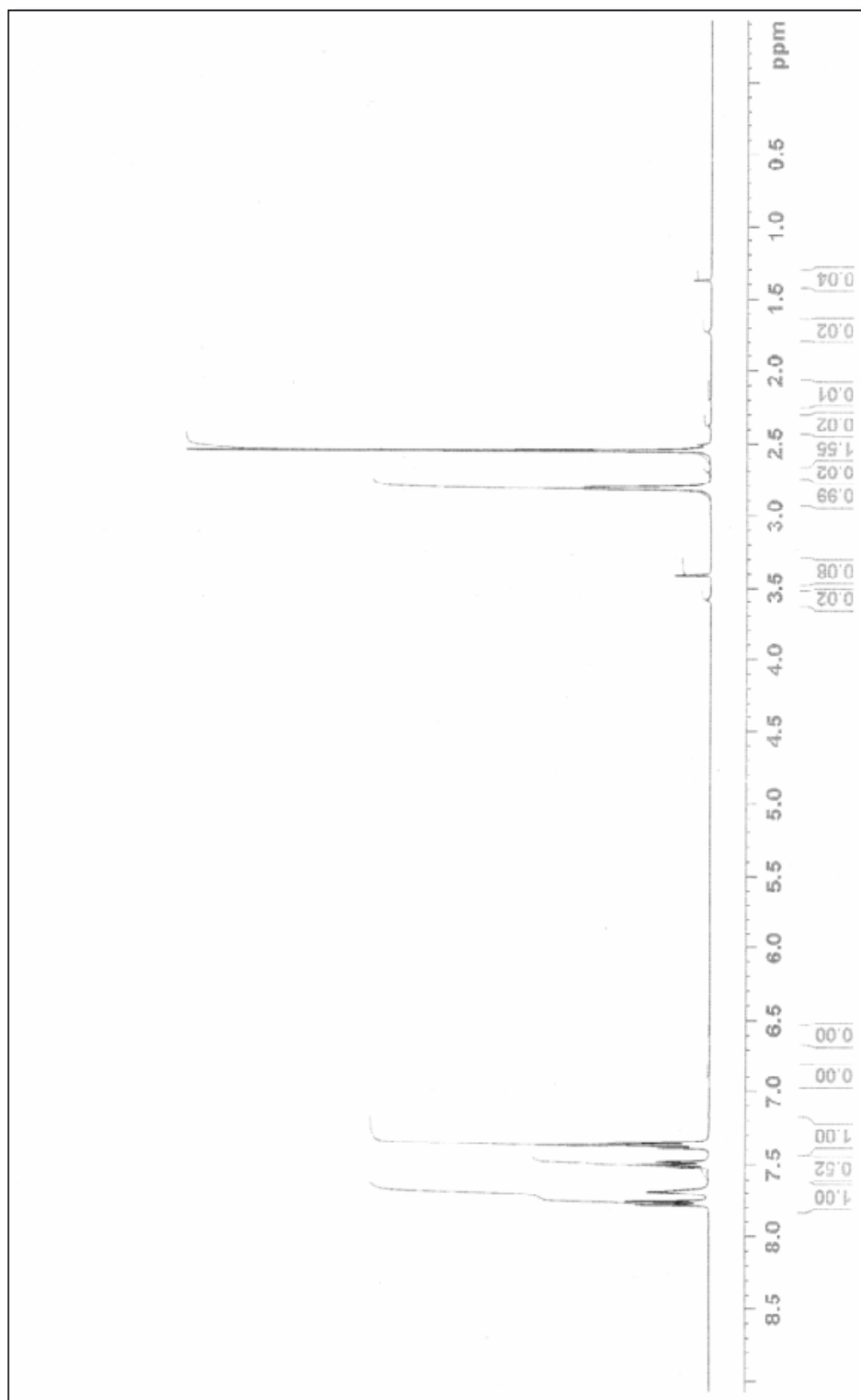
EK-27. (5) nolu bileşğin IR spektrumu

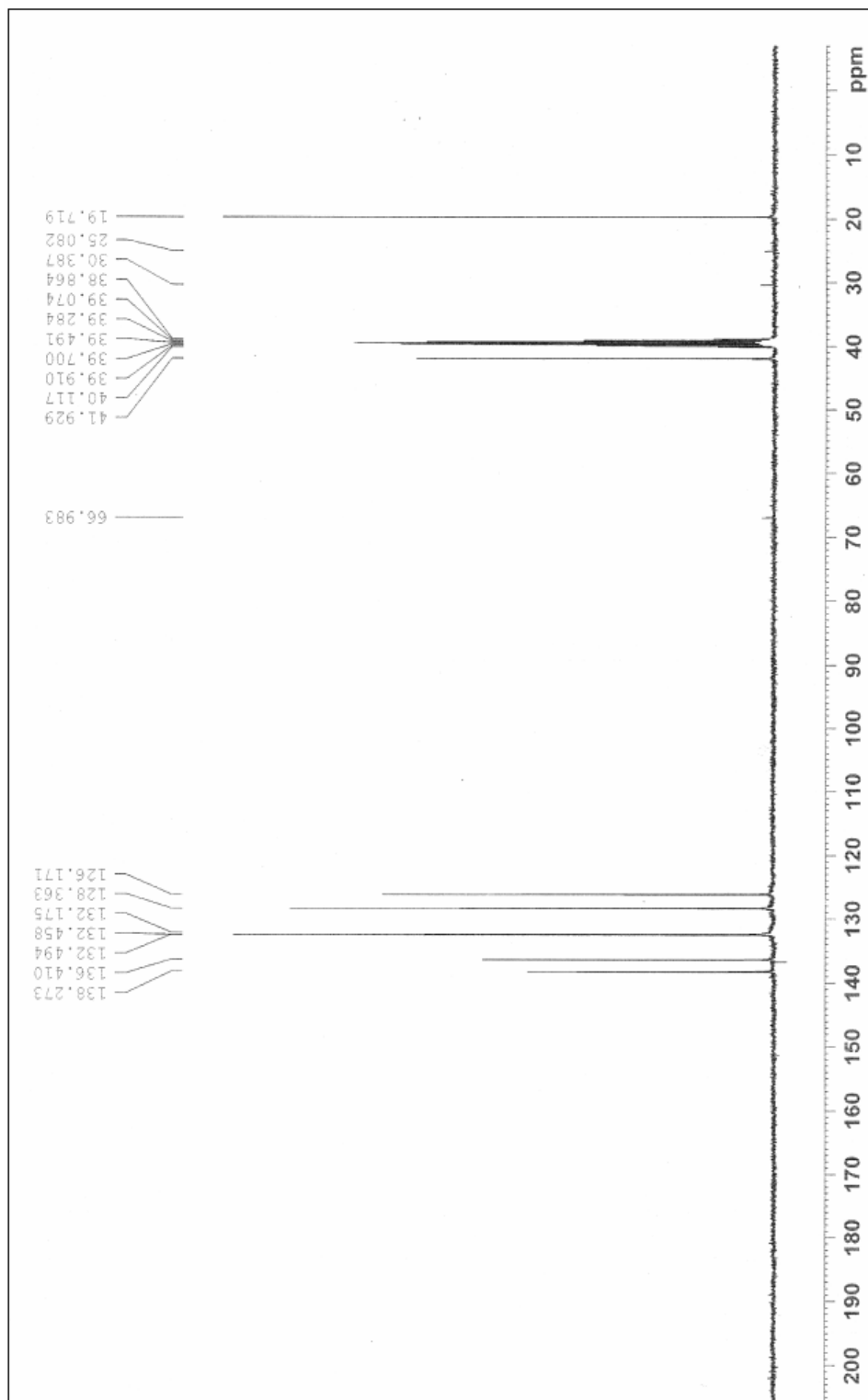


EK-28. (5) nolu bileşiğin LC-MS spektrumu

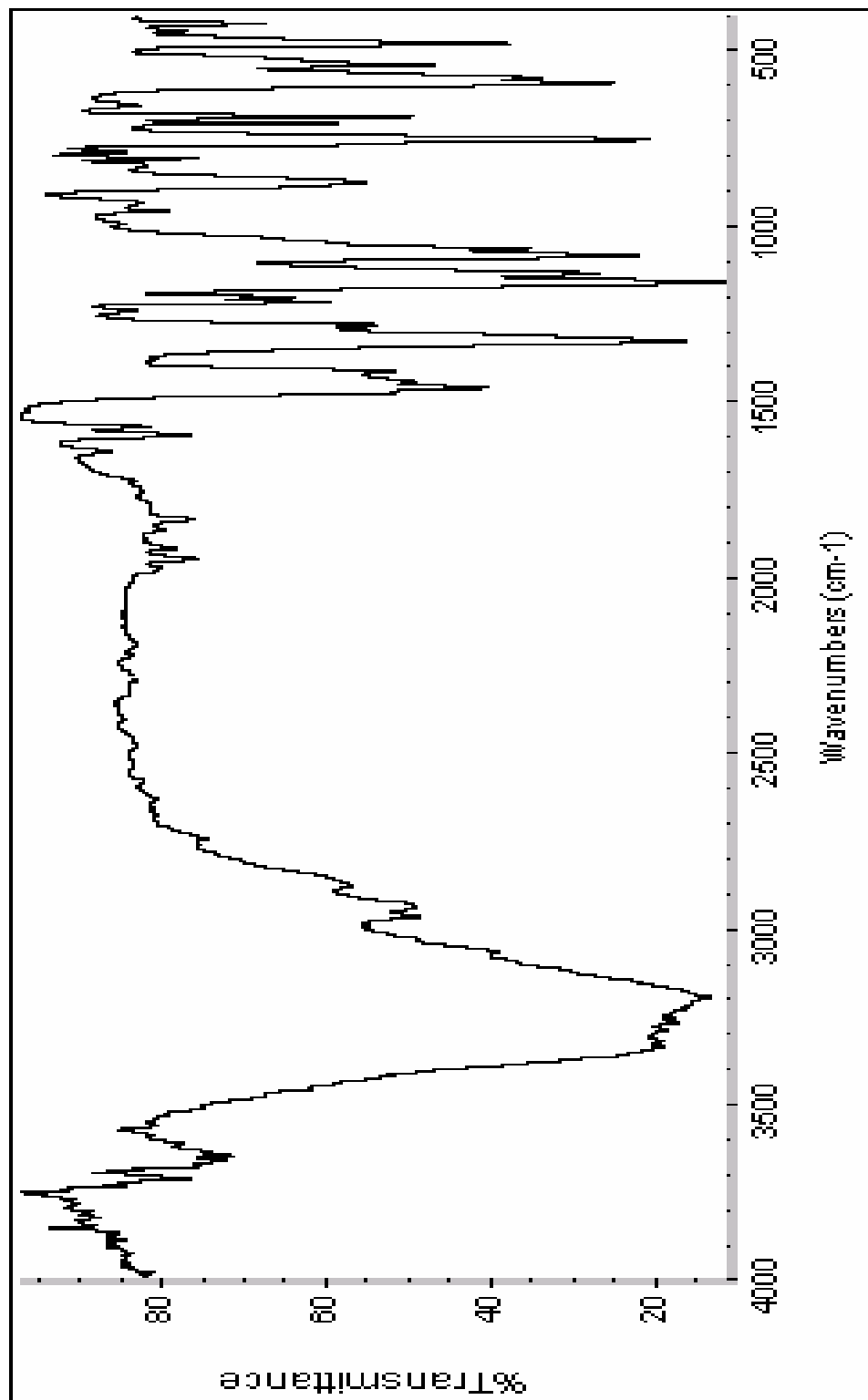


EK-29. (6) nolu bileşiğin CDCl_3 ^1H -NMR spektrumu

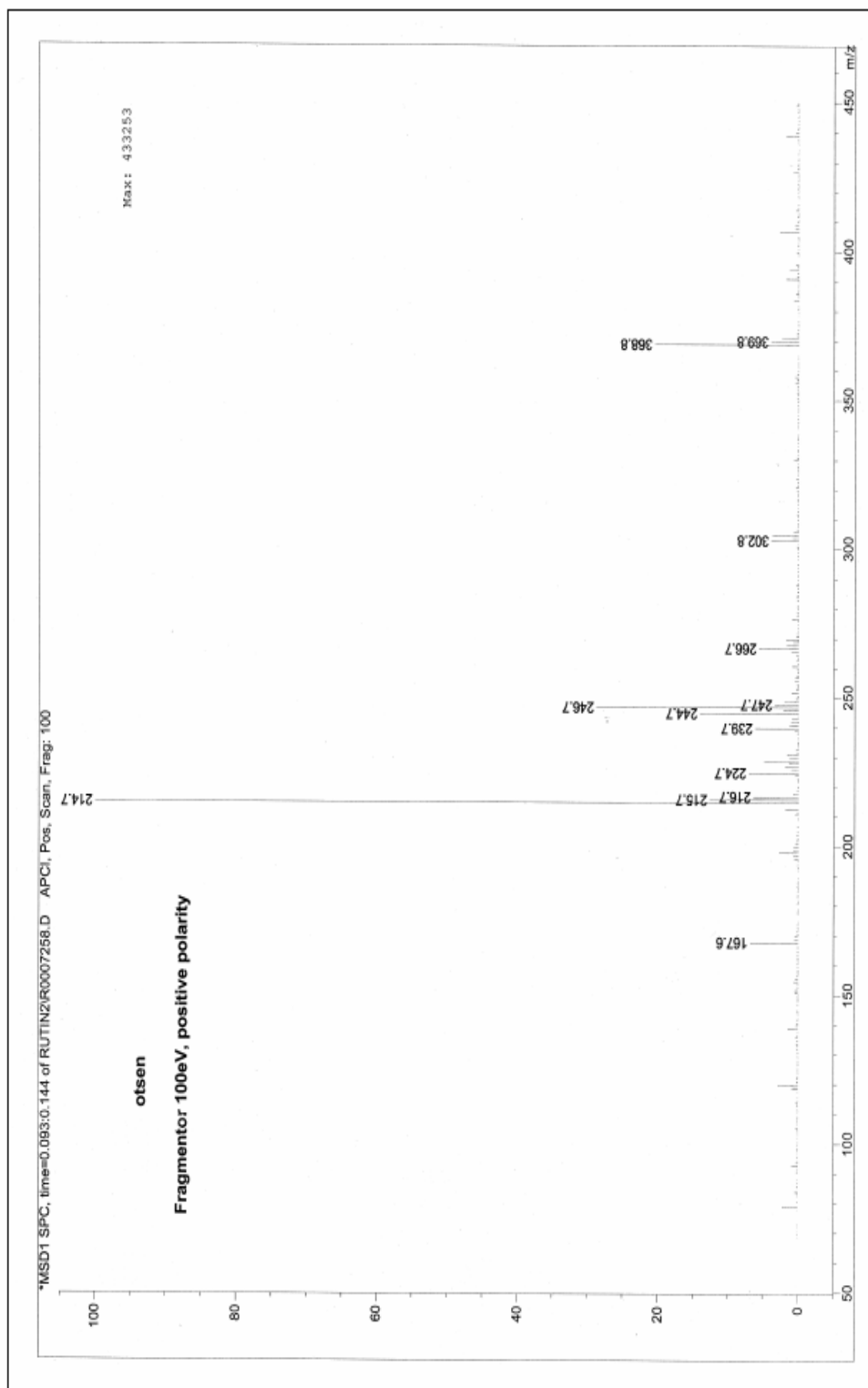
EK-30. (6) nolu bileşiğin DMSO daki ^1H -NMR spektrumu

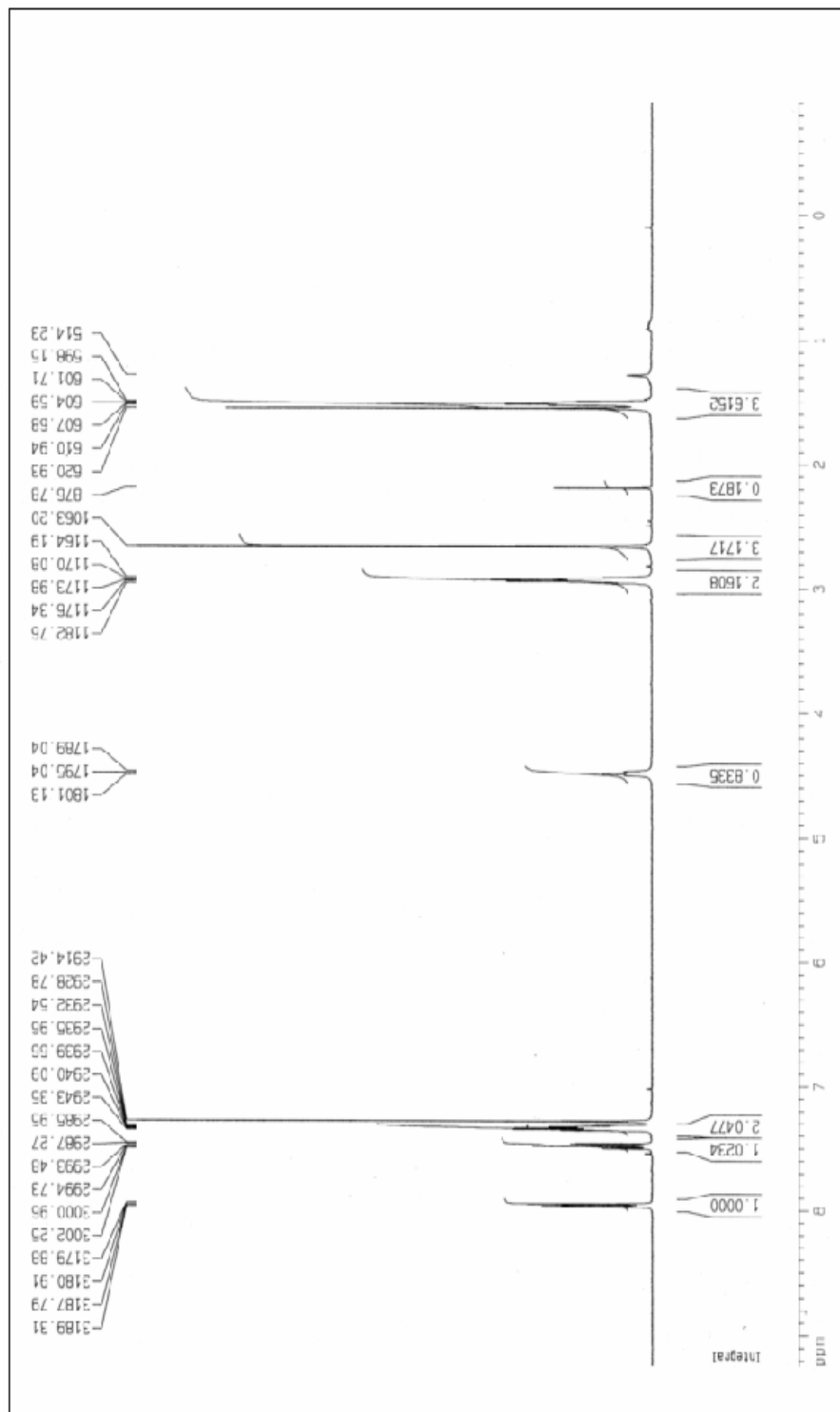
EK-31. (6) nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu

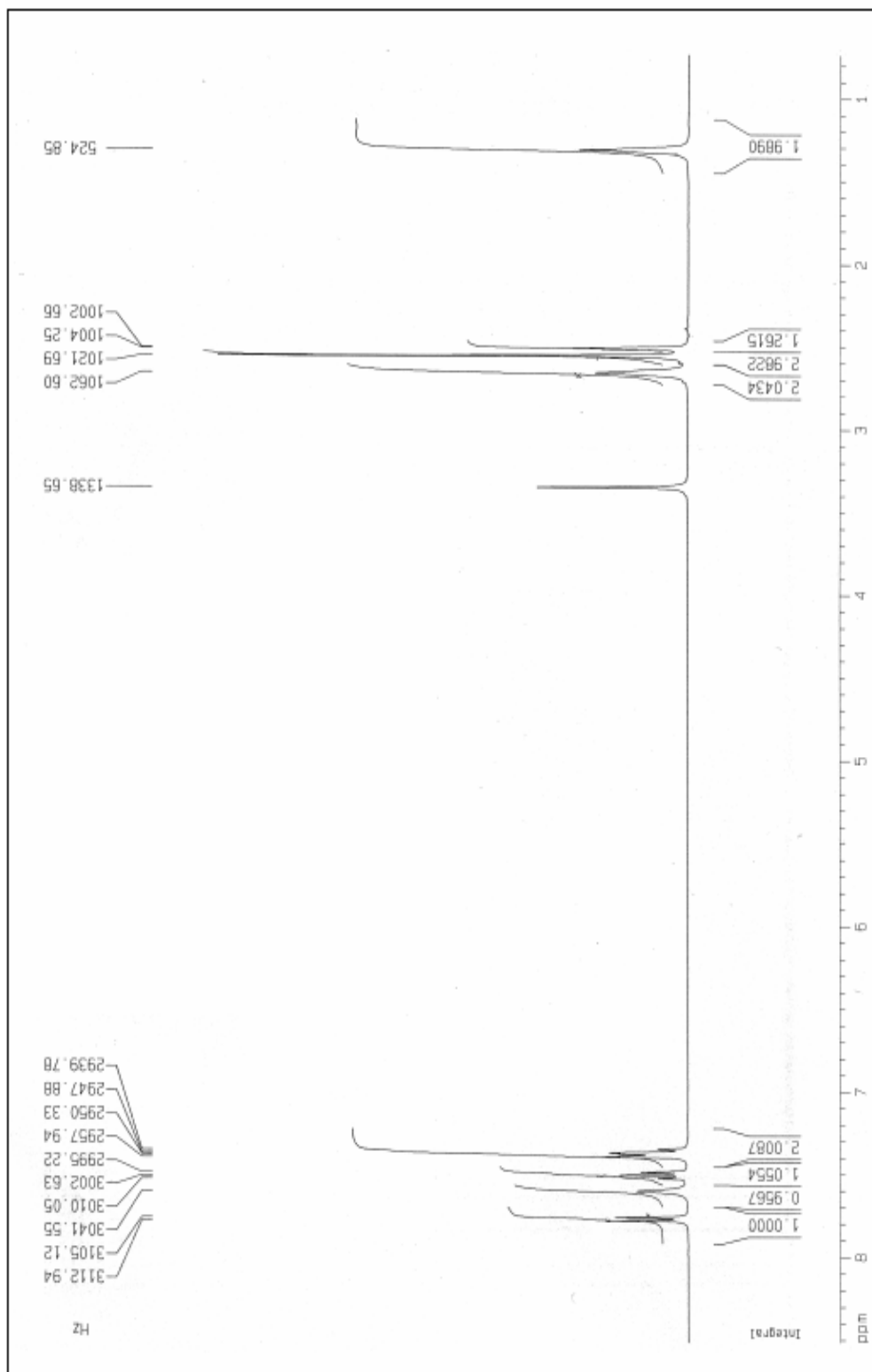
EK-32. (6) nolu bileşğin IR spektrumu



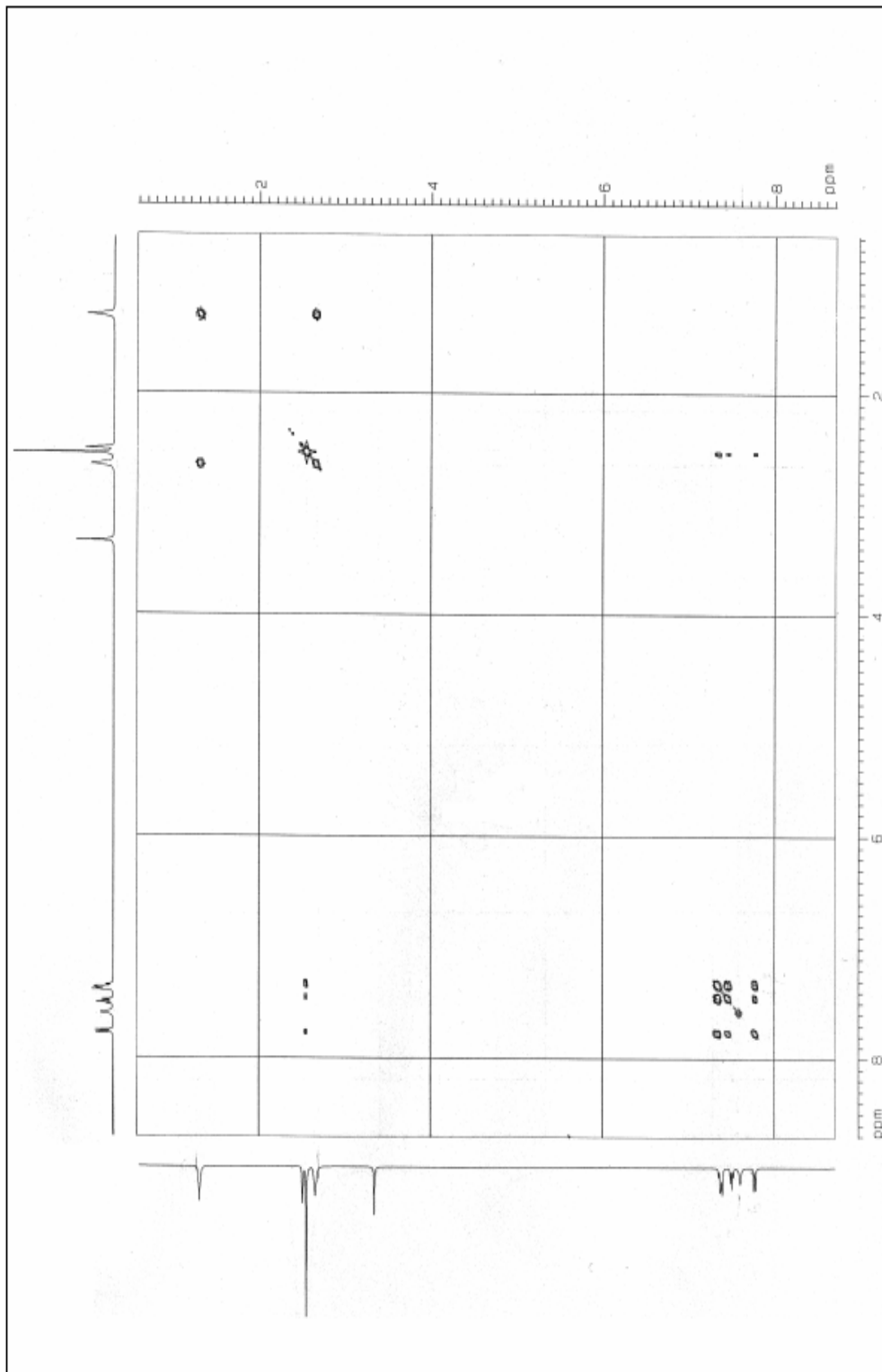
EK-33. (6) nolu bileşiğin LC-MS spektrumu



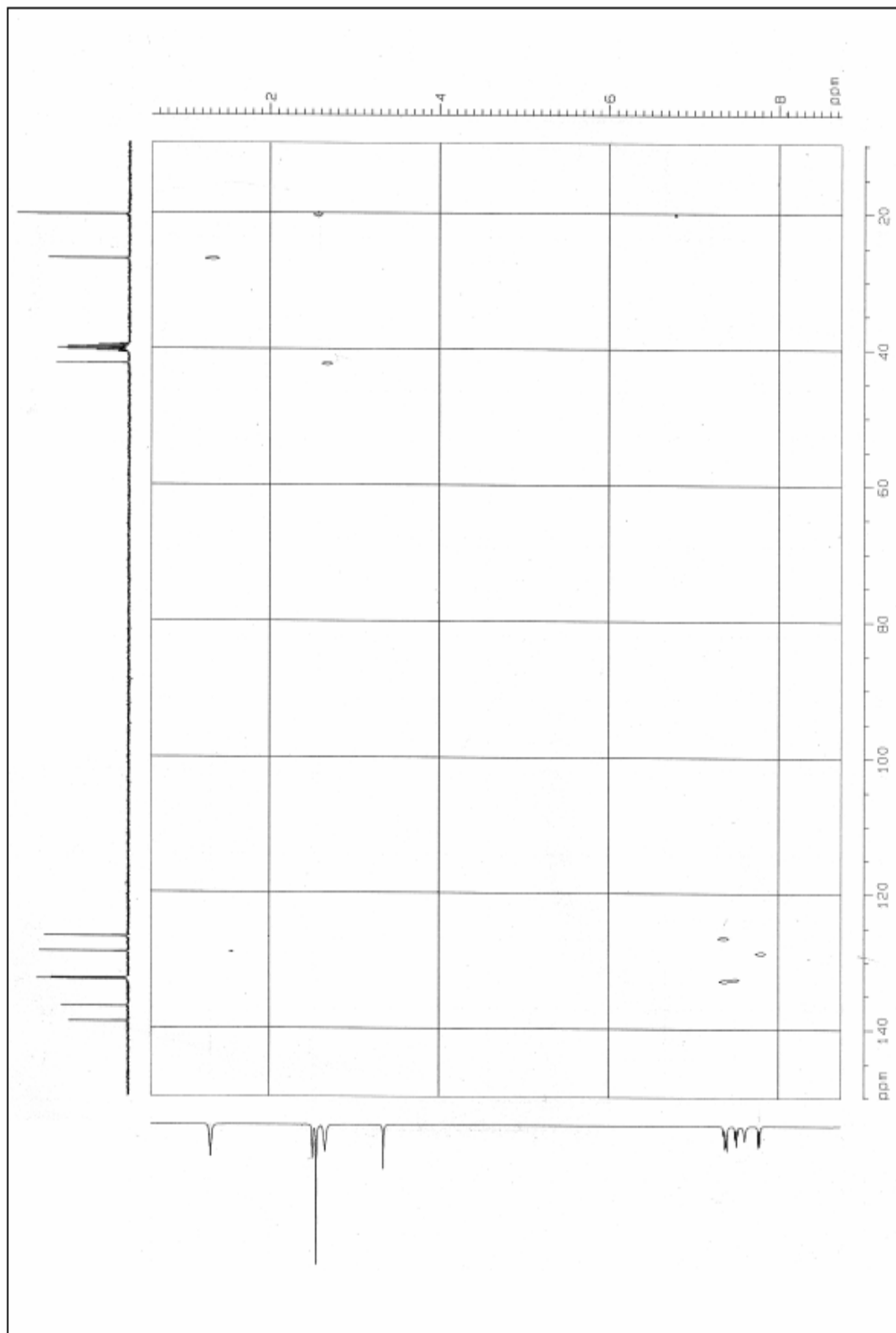
EK-34. (7) nolu bileşiğin CDCl_3 deki ^1H -NMR spektrumu

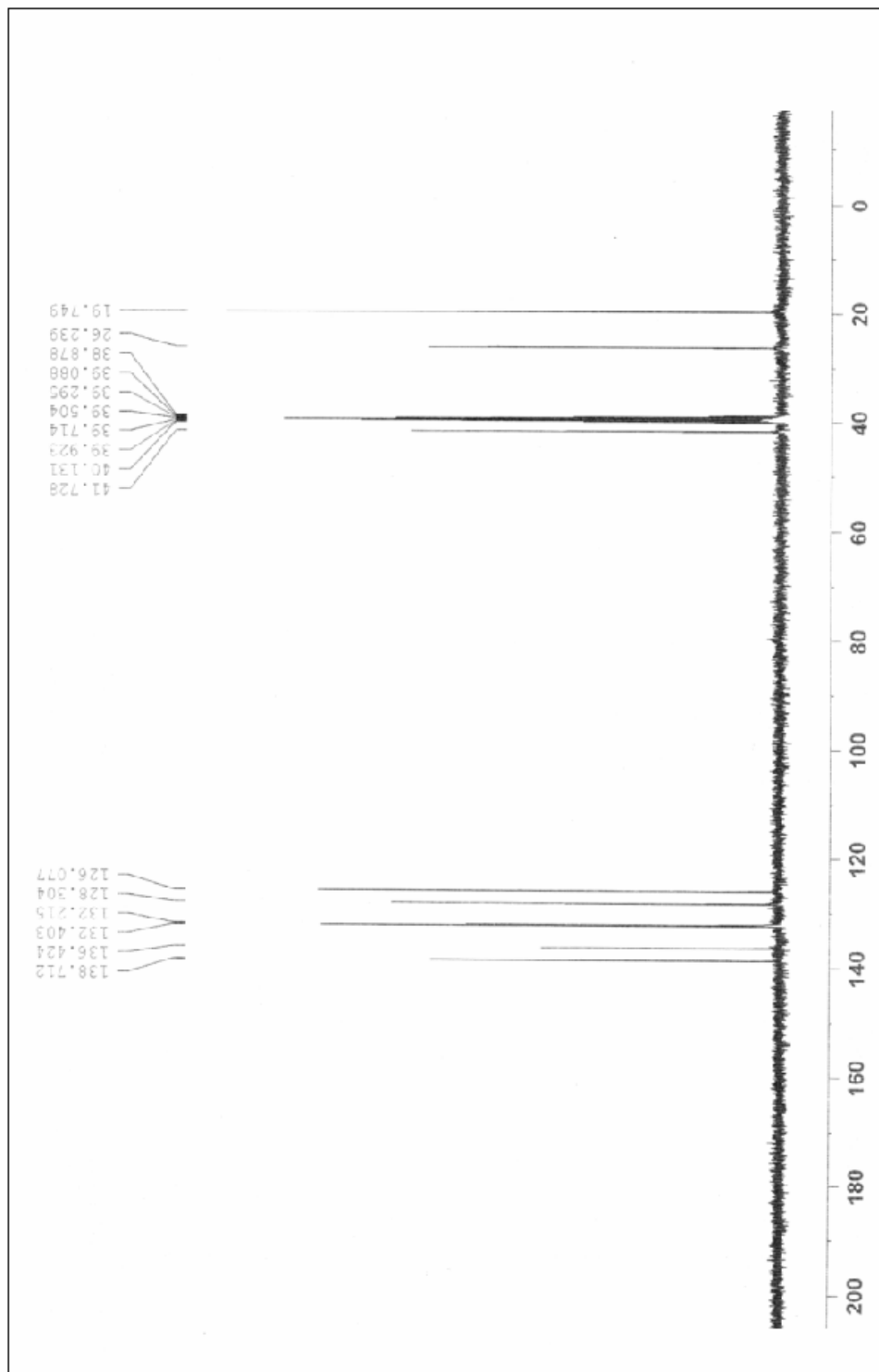
EK-35. (7) nolu bileşiğin DMSO daki ^1H -NMR spektrumu

EK-36. (7) nolu bileşğin DMSO daki COSY spektrumu

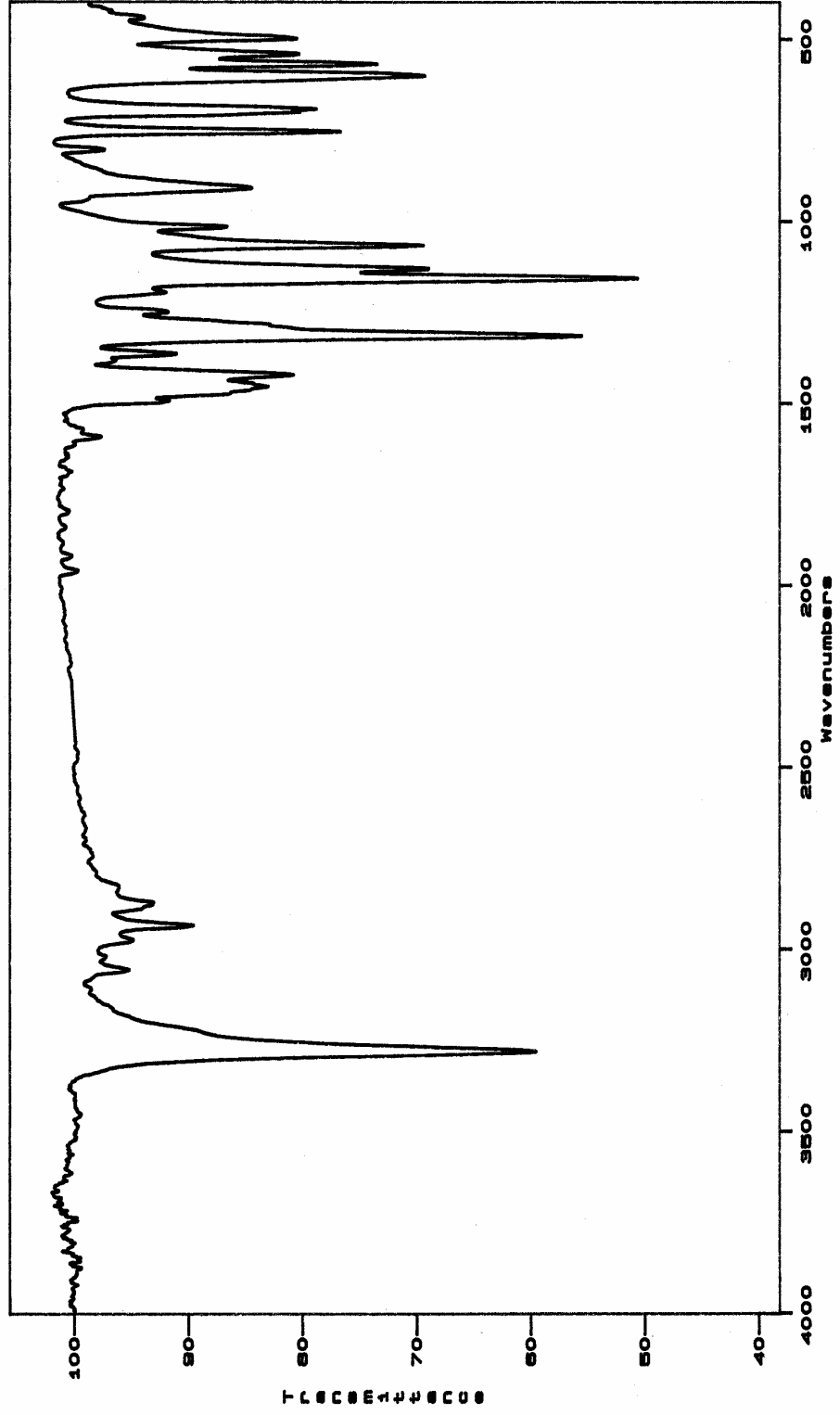


EK-37. (7) nolu bileşğin DMSO daki HETCOR spektrumu

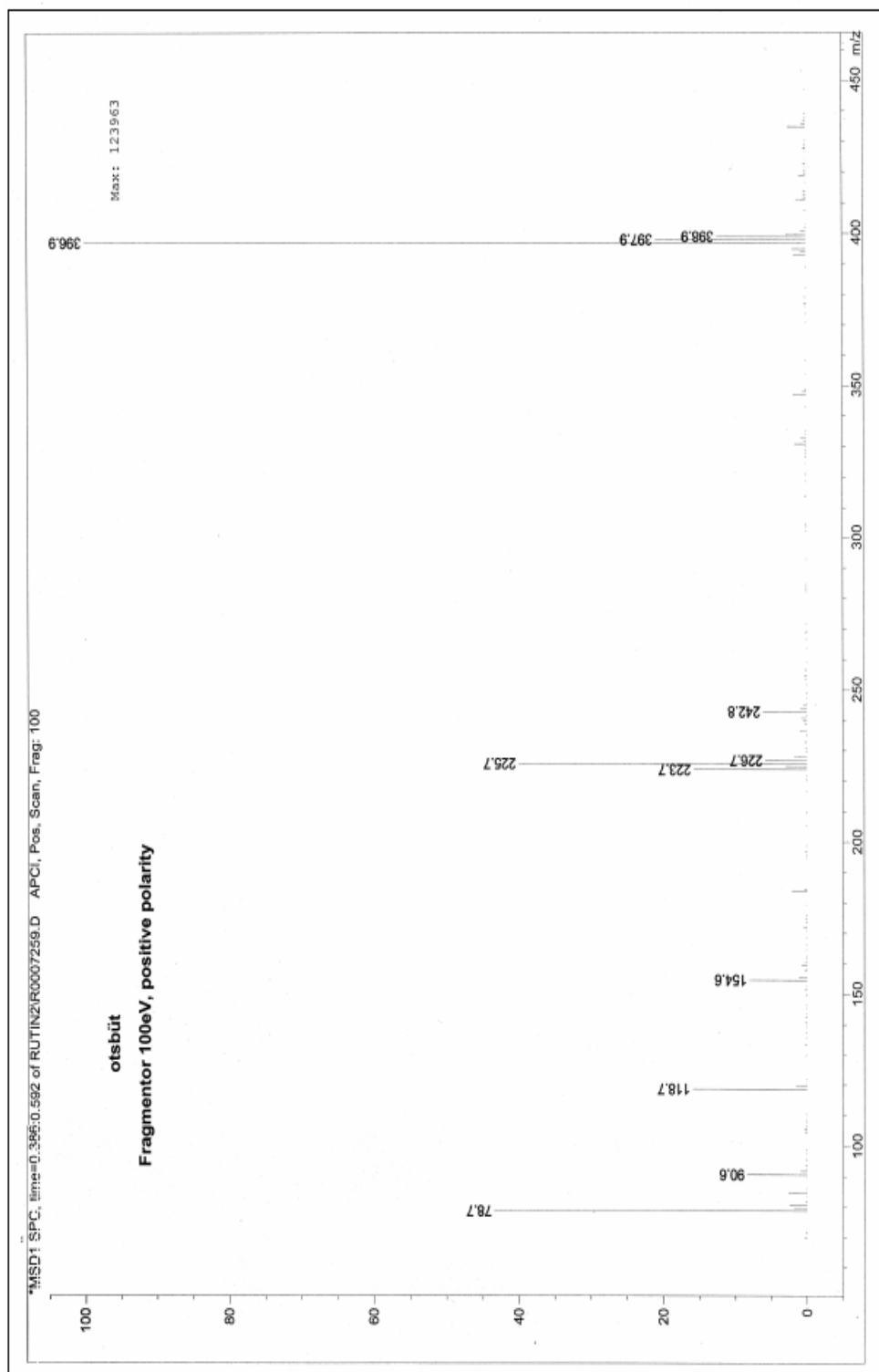


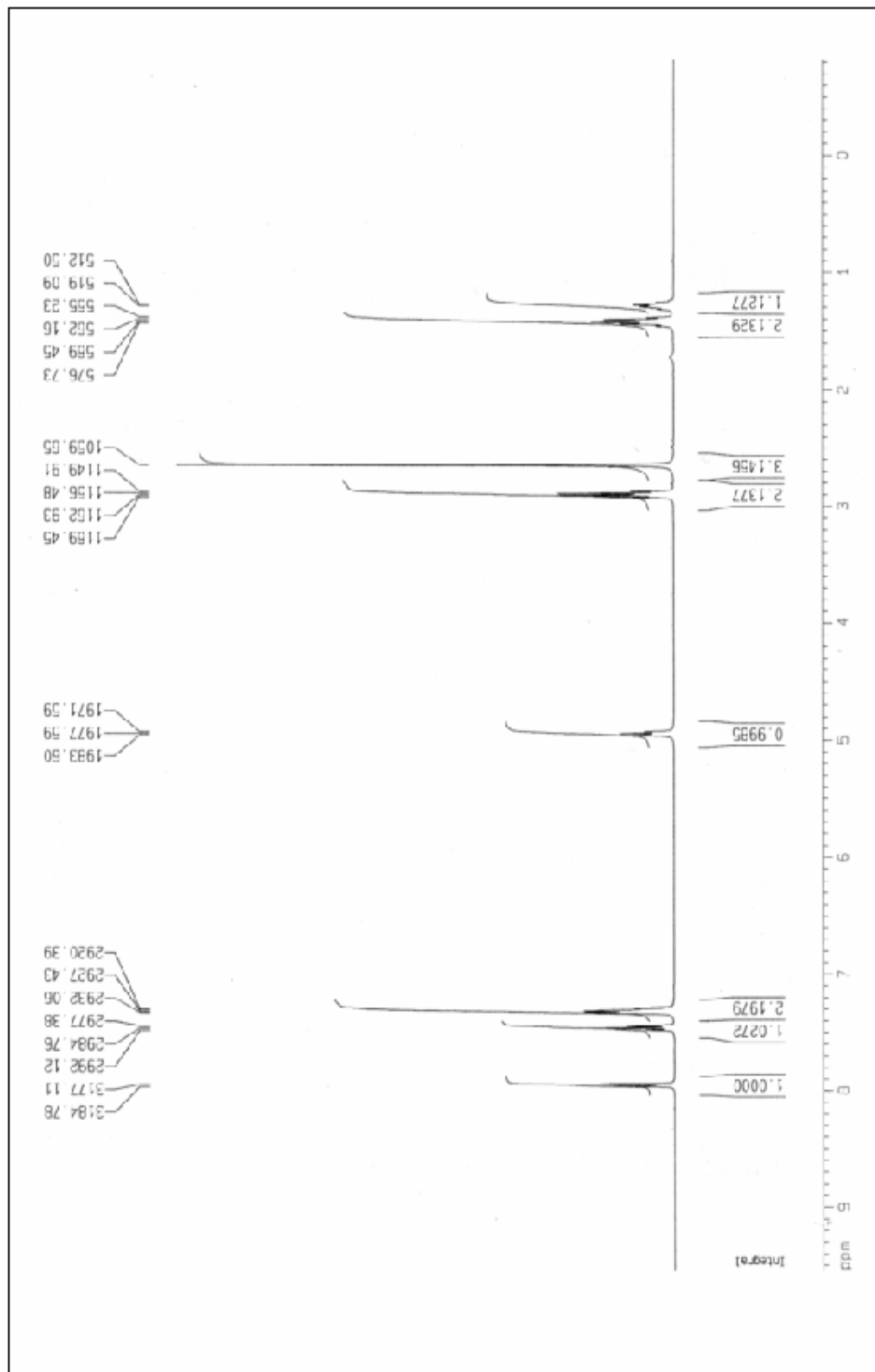
EK-38. (7) nolu bileşğin ^{13}C -NMR spektrumu

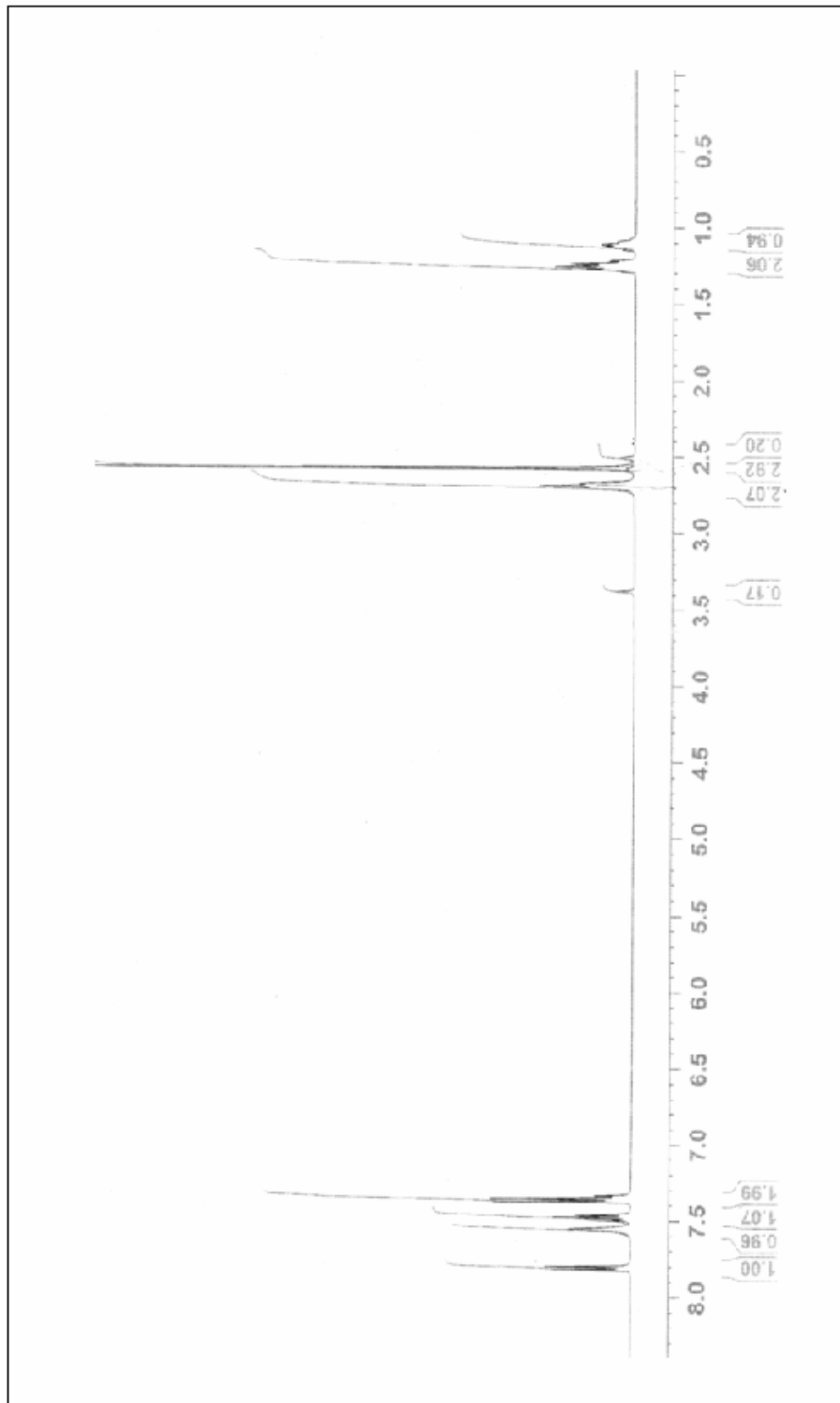
EK-39. (7) nolu bileşğin IR spektrumu

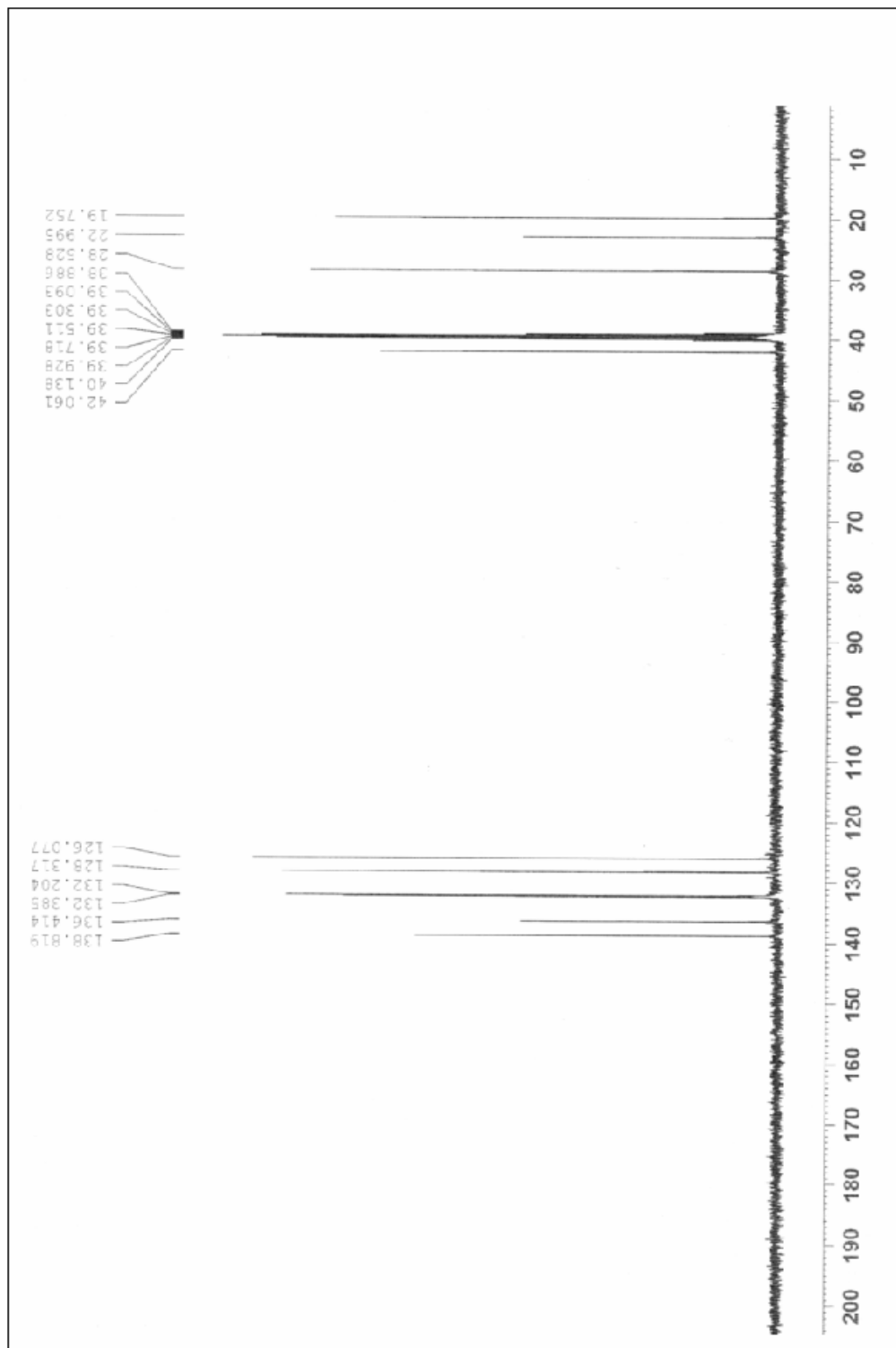


EK-40. (7) nolu bileşiğin LC-MS spektrumu

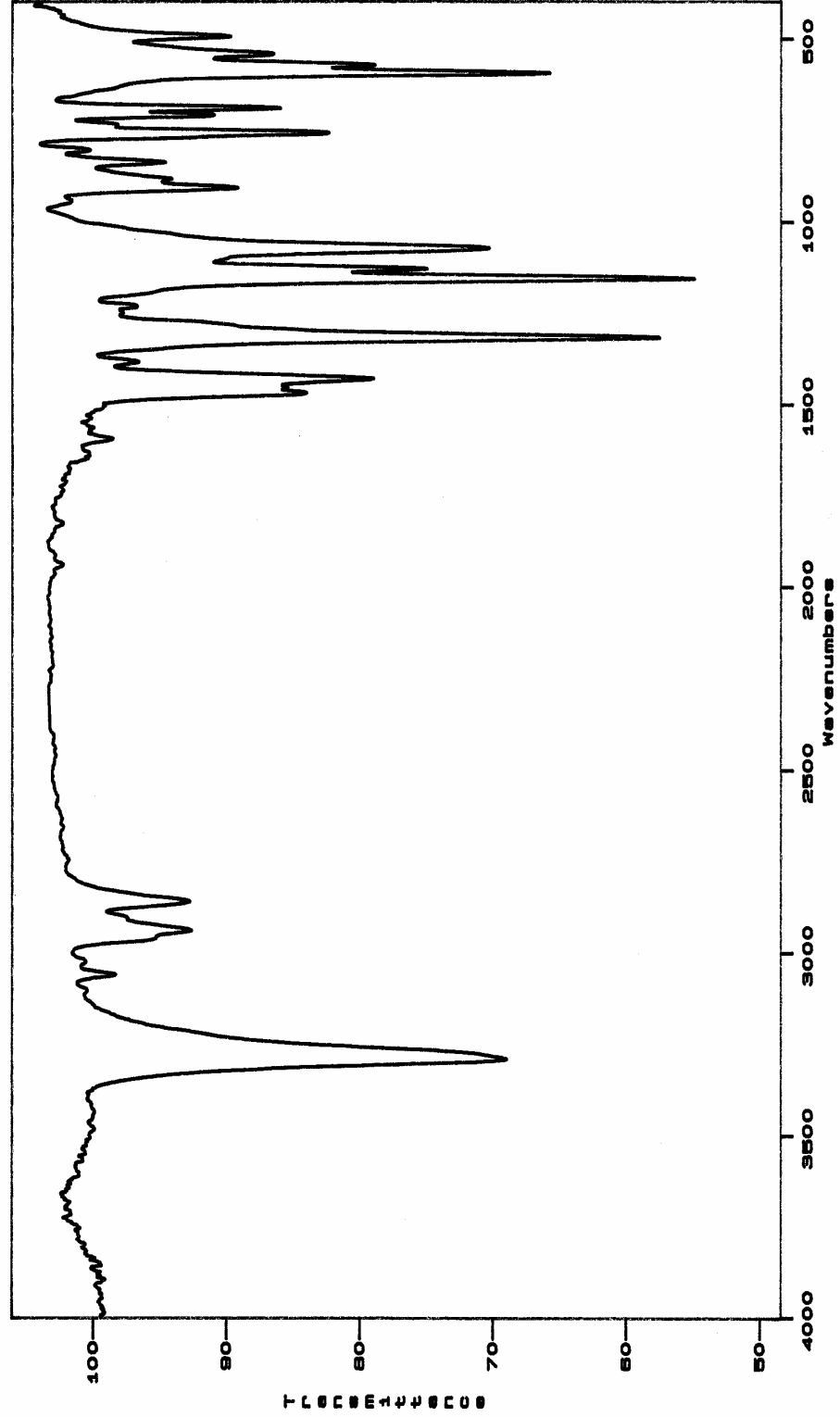


EK-41. (8) nolu bileşiğin CDCl_3 deki deki ^1H -NMR spektrumu

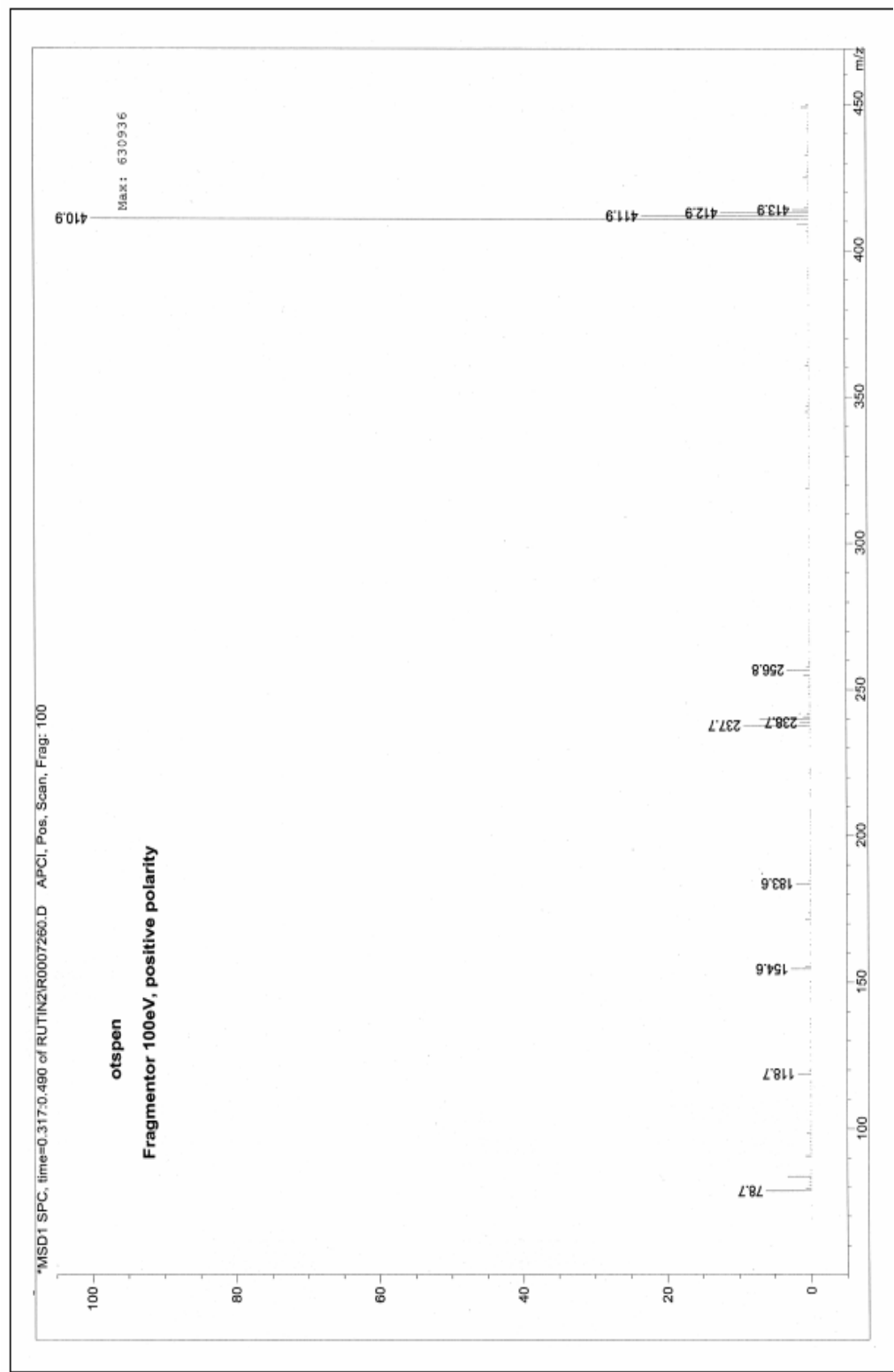
EK-42. (8) nolu bileşğin DMSO daki ^1H -NMR spektrumu

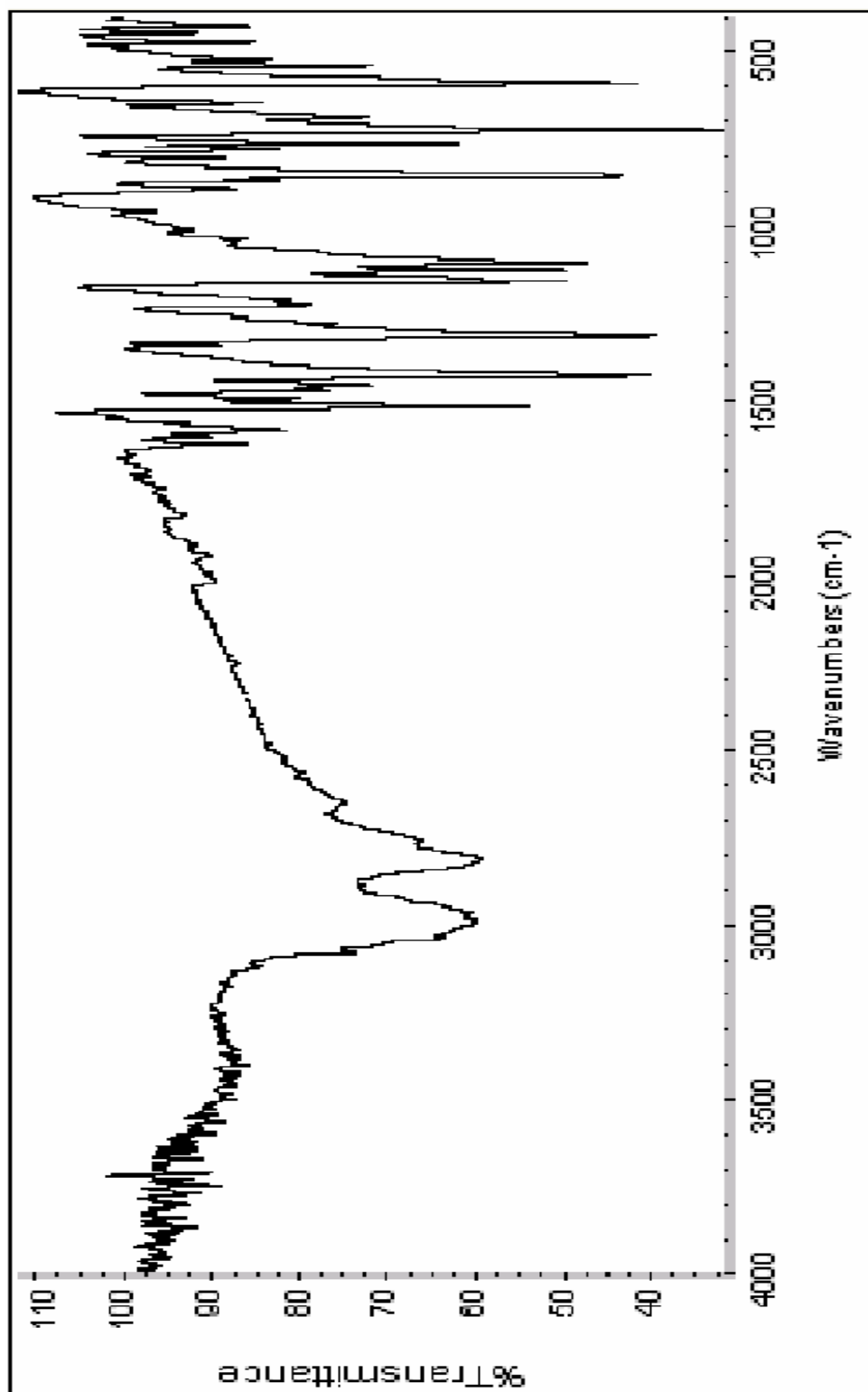
EK-43. (7) nolu bileşğin ^{13}C -NMR spektrumu

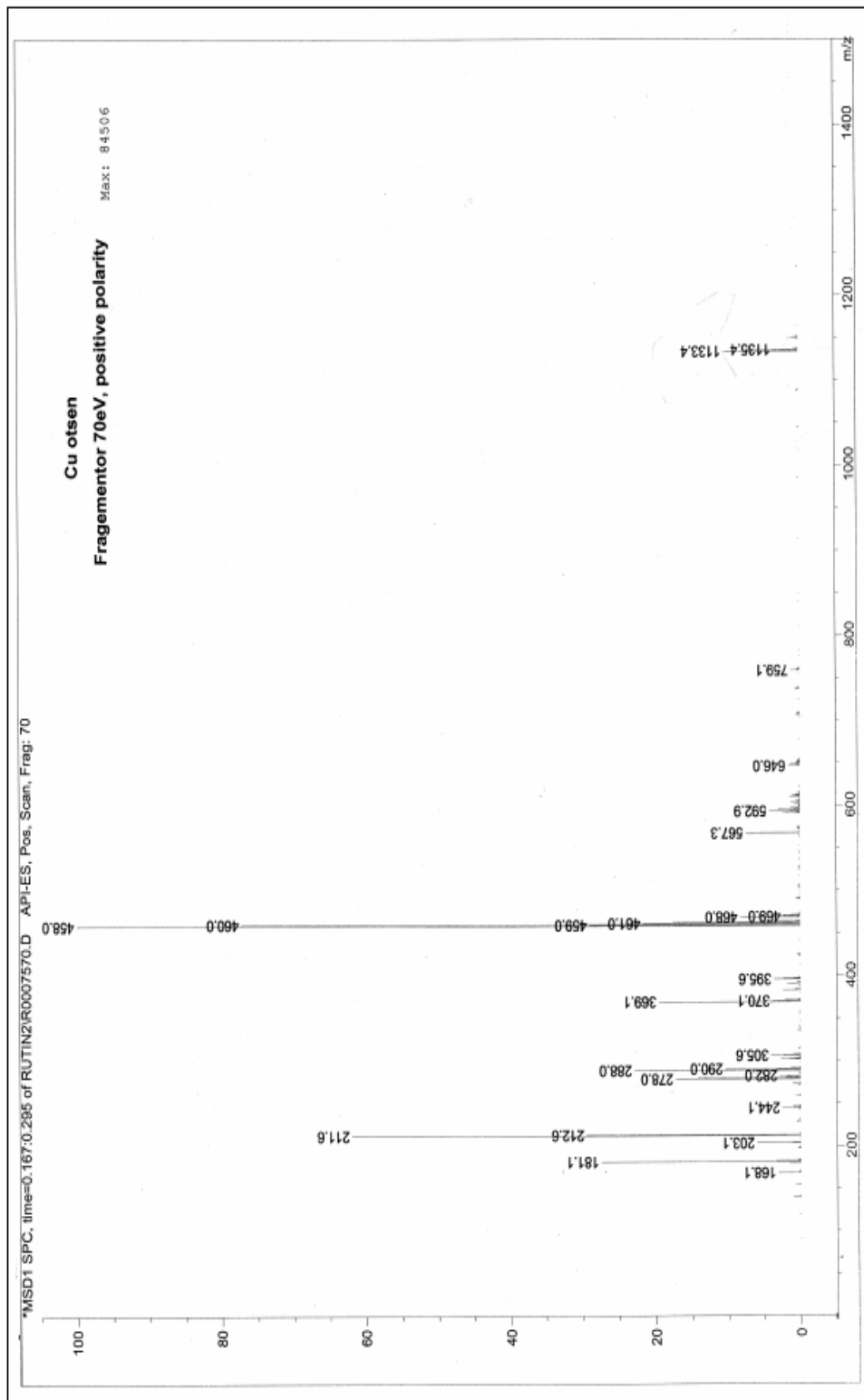
EK-44. (8) nolu bileşğin IR spektrumu

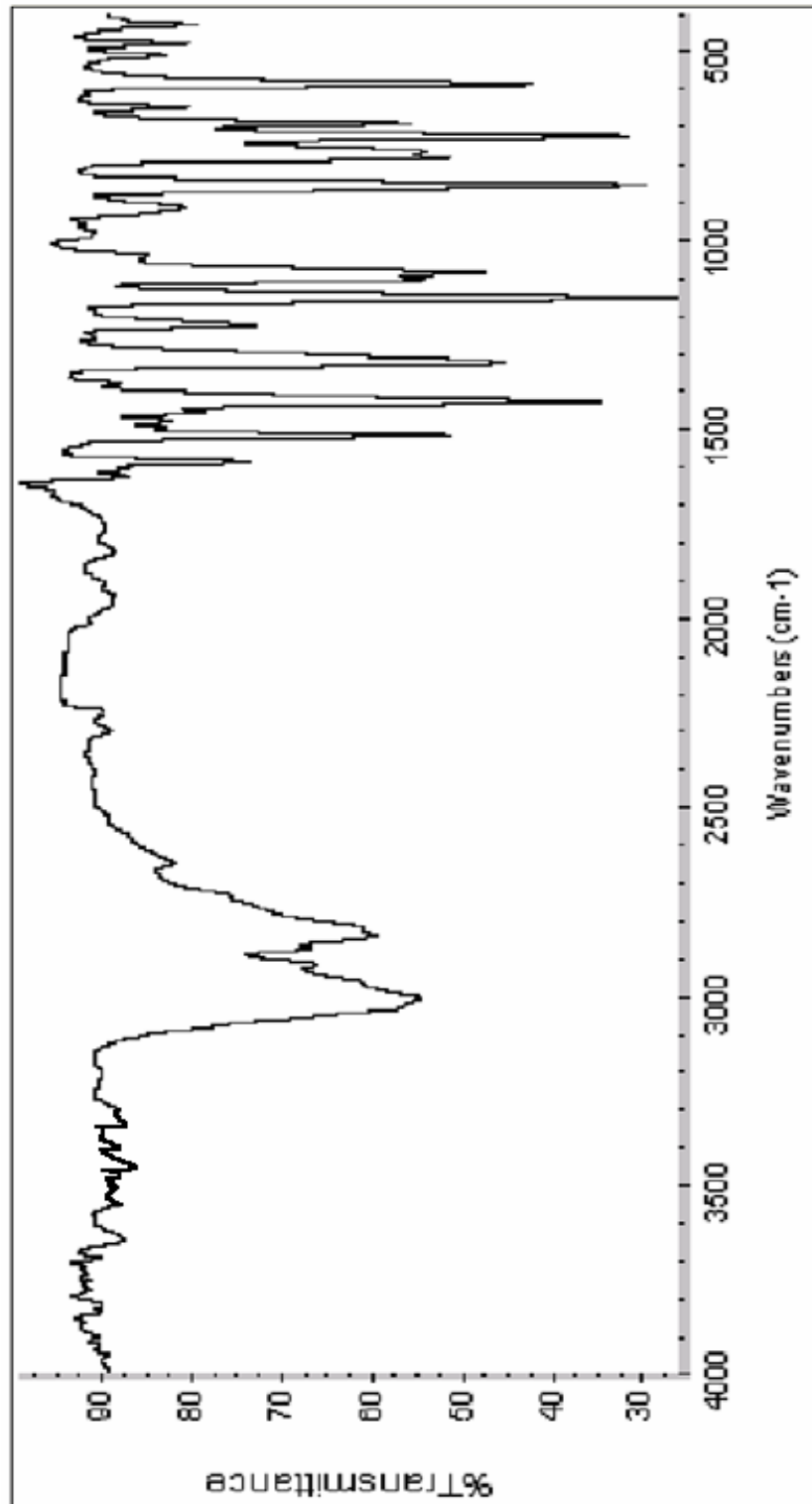


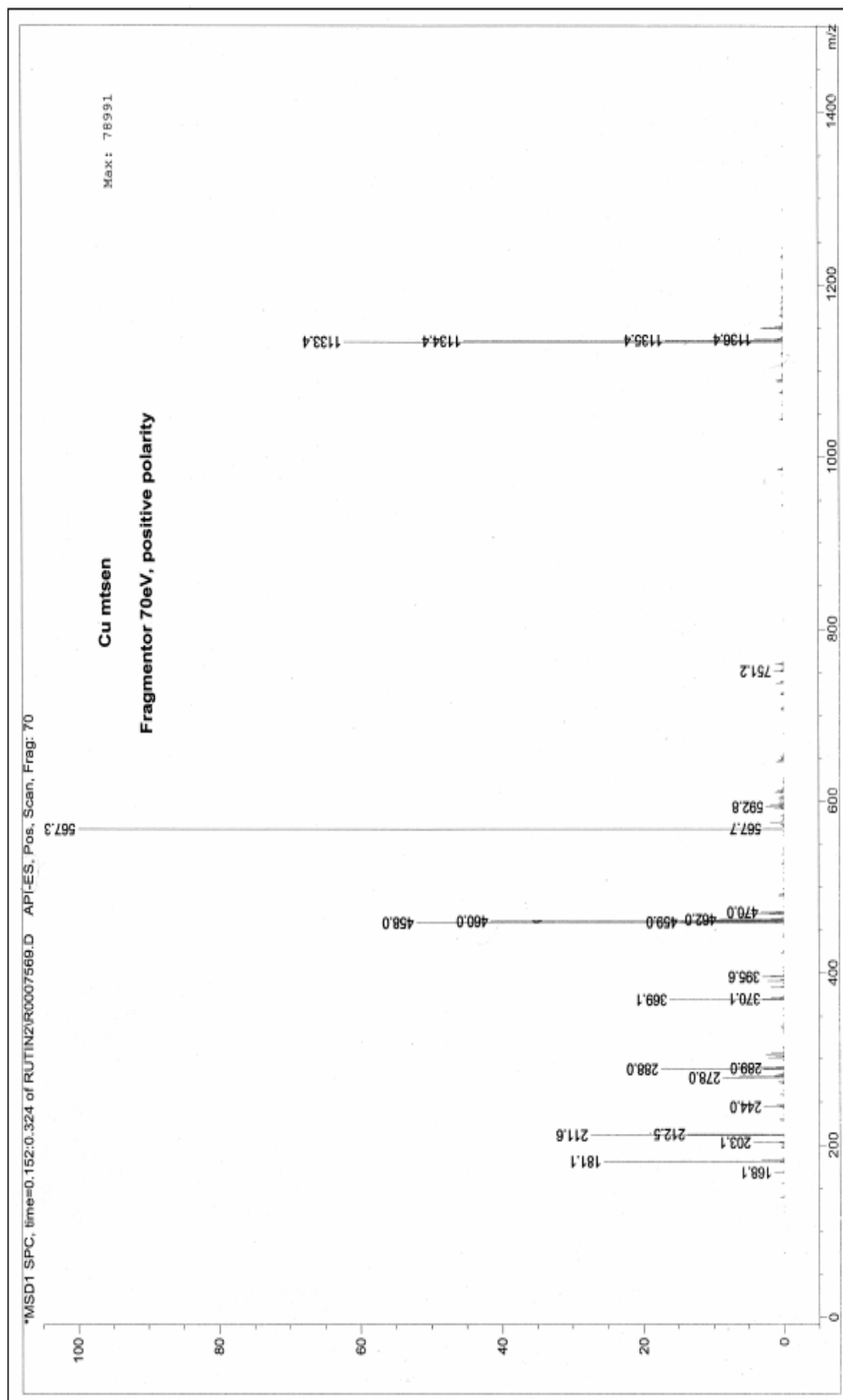
EK-45. (8) nolu bileşiğin LC-MS spektrumu

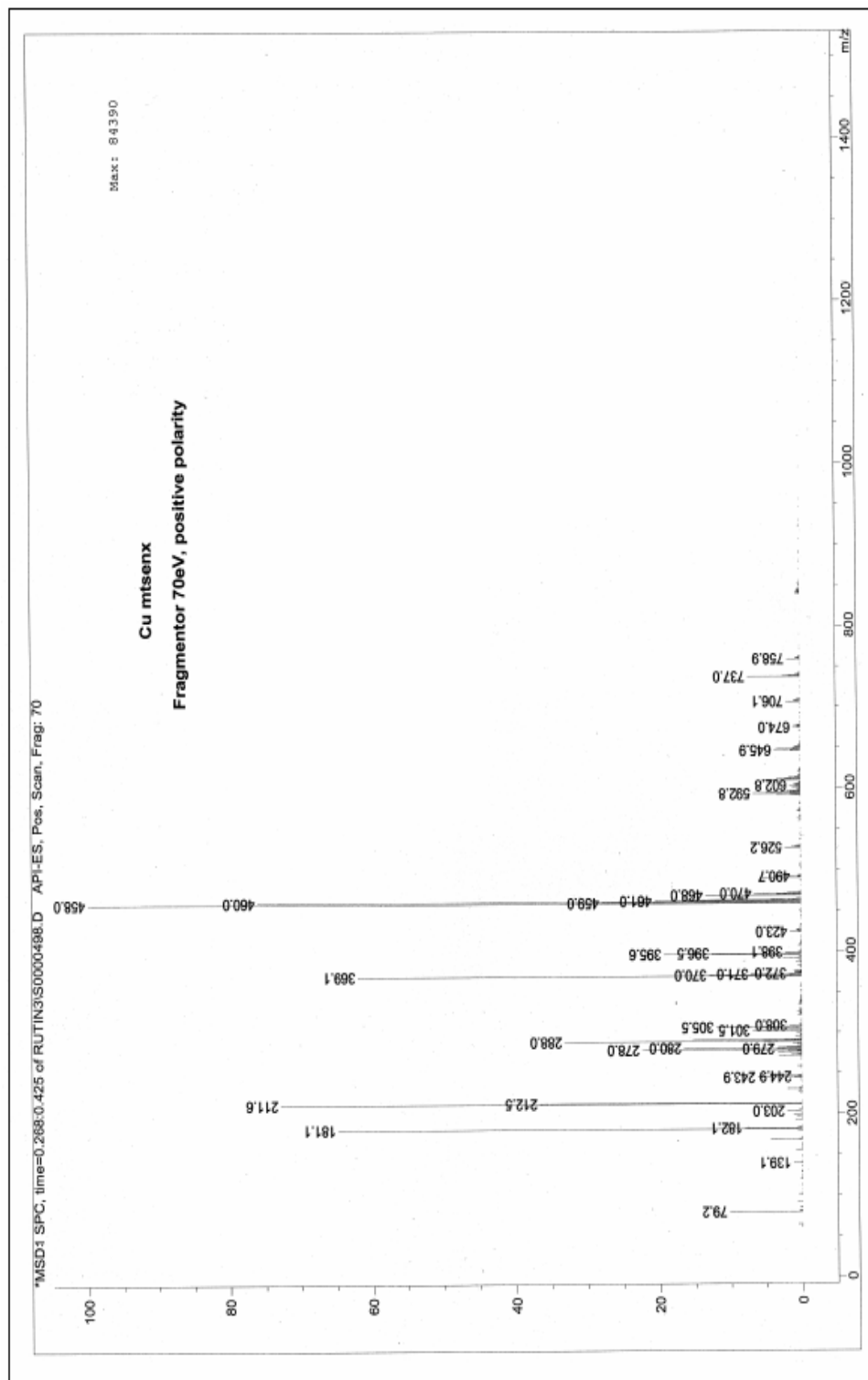


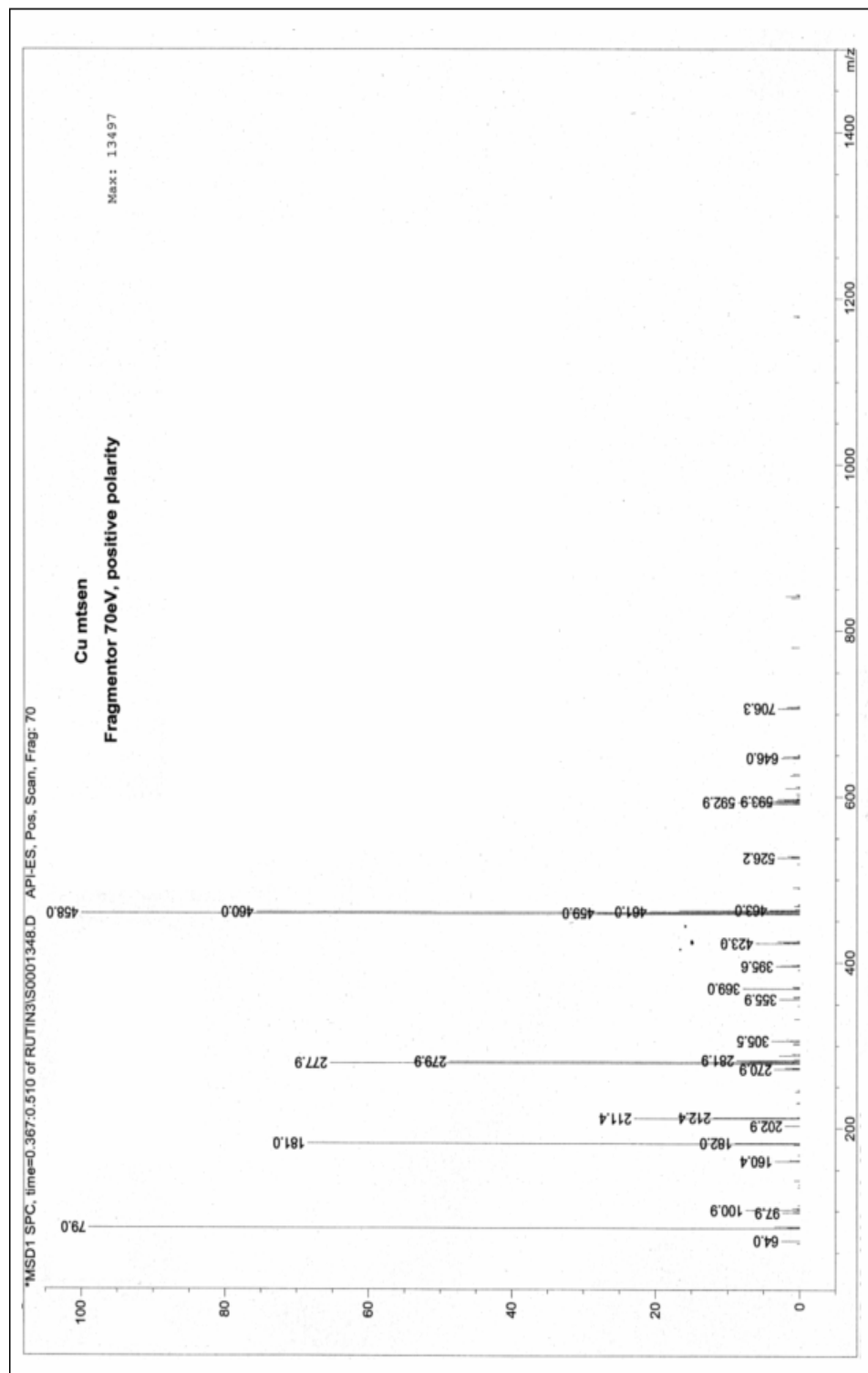
EK-46. $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{otsen})$ kompleksinin IR spektrumu

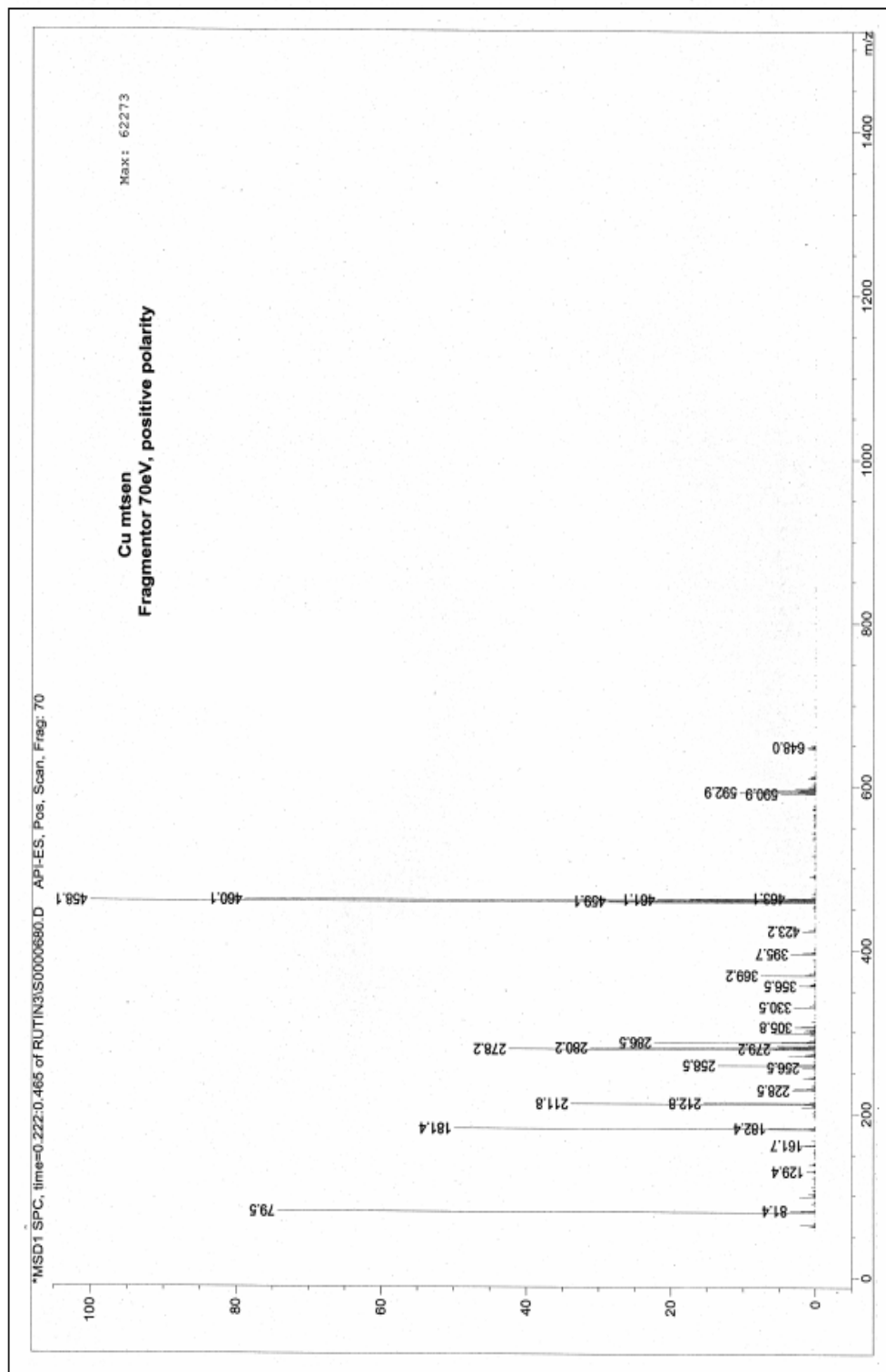
EK-47. $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{otsen})$ kompleksinin LC-MS spektrumu

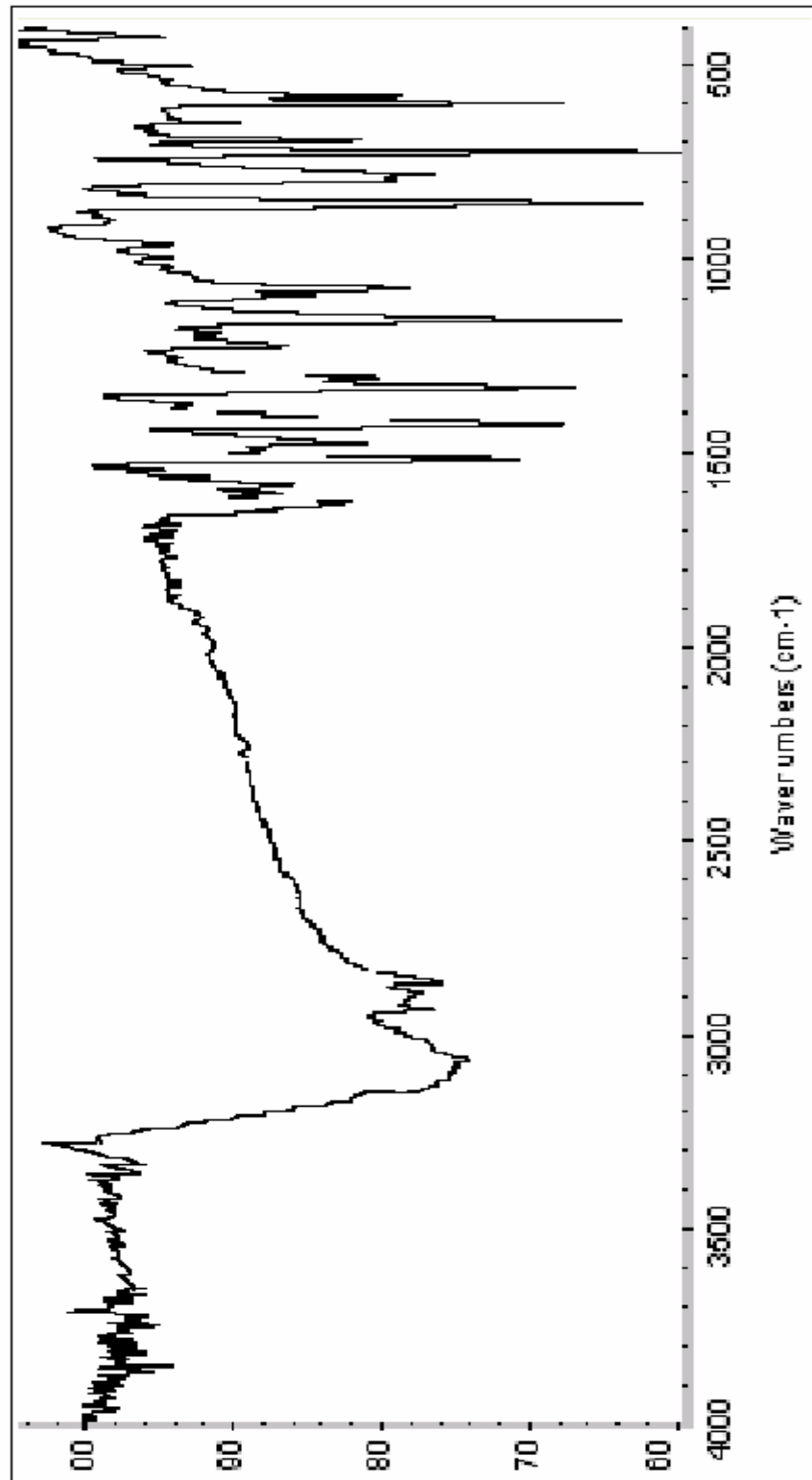
EK-48. $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsen})$ kompleksinin IR spektrumu

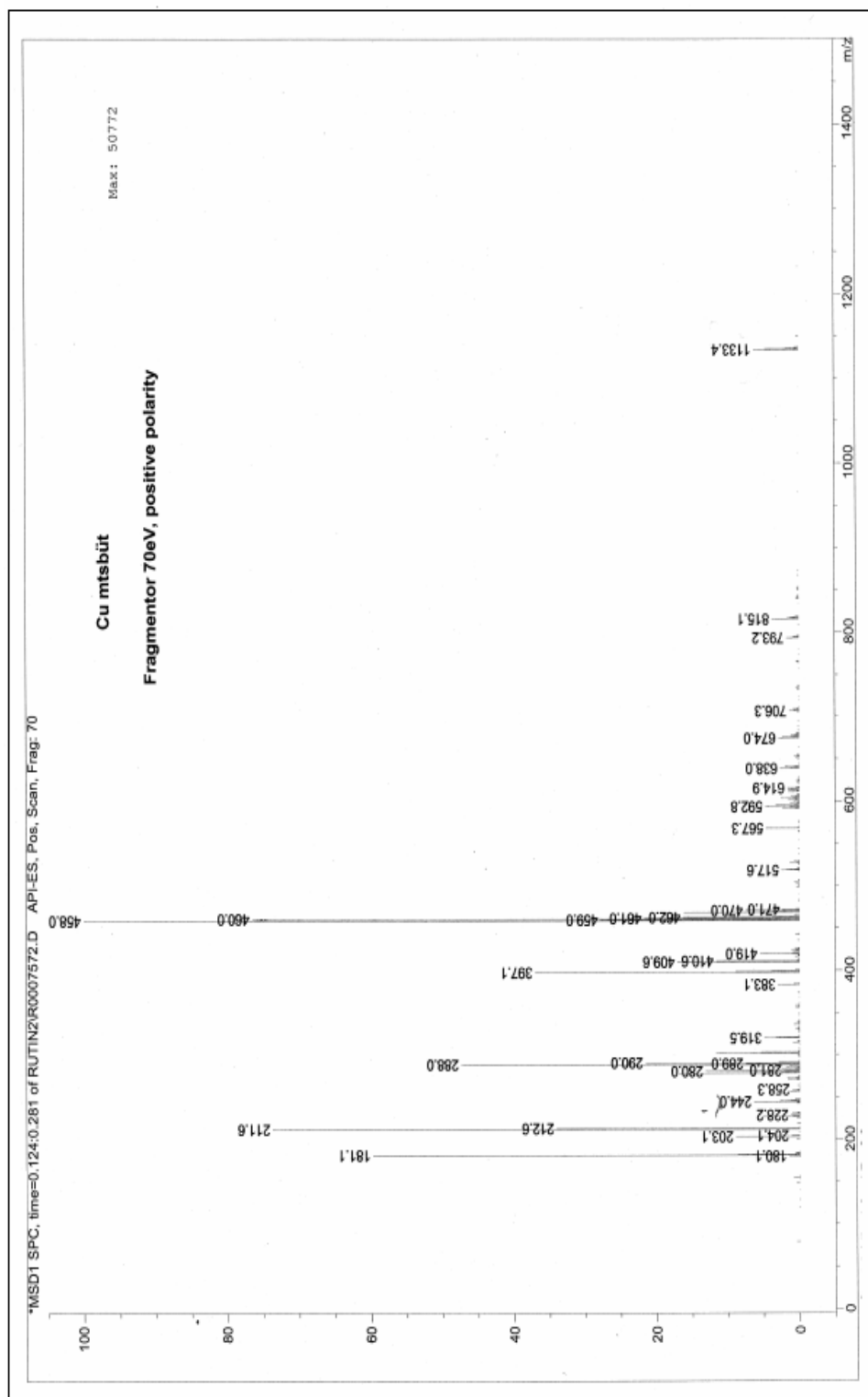
EK-49. [Cu(phen)₂](mtsen) kompleksinin LC-MS spektrumu (1)

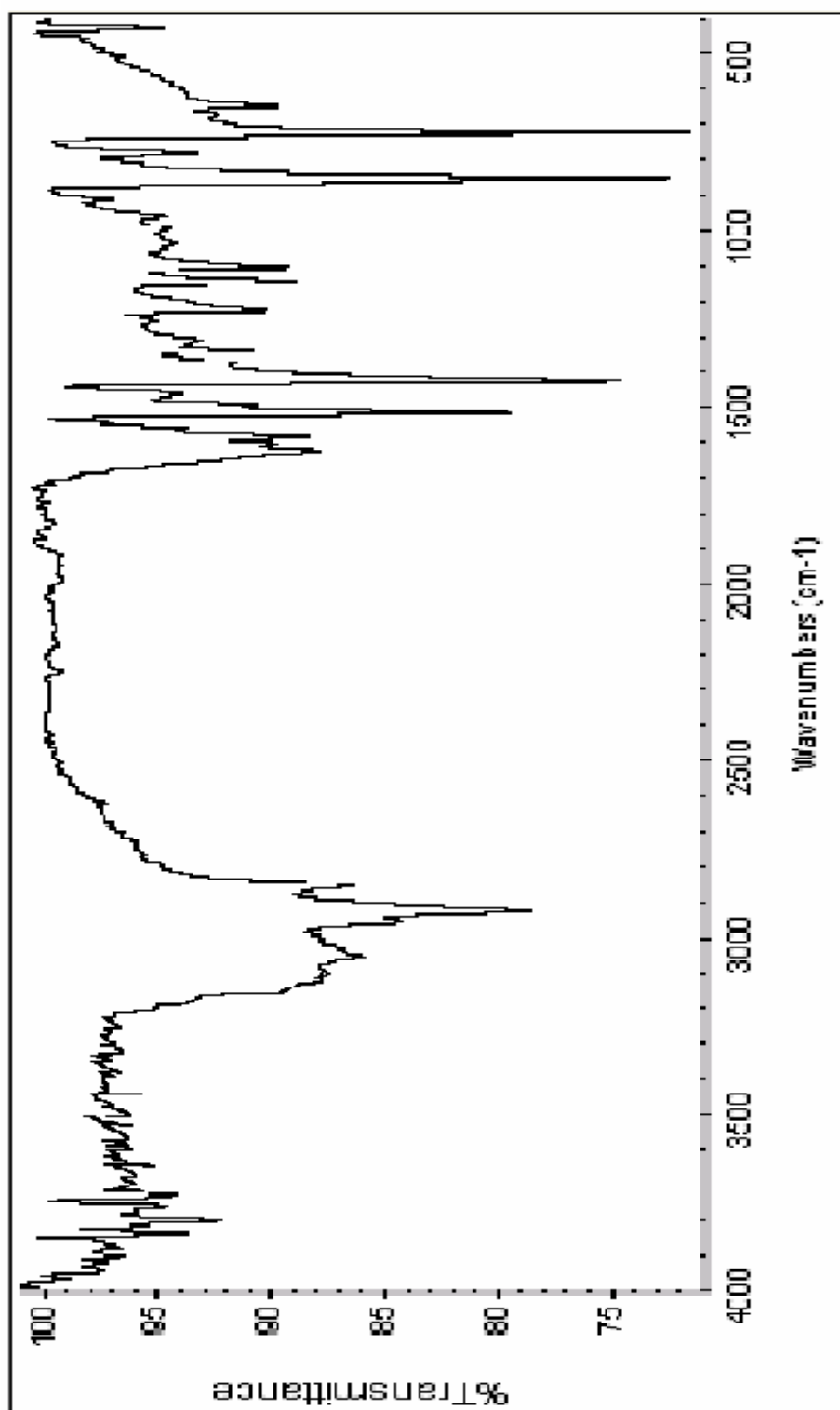
EK-50. $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsen})$ kompleksinin LC-MS spektrumu (2)

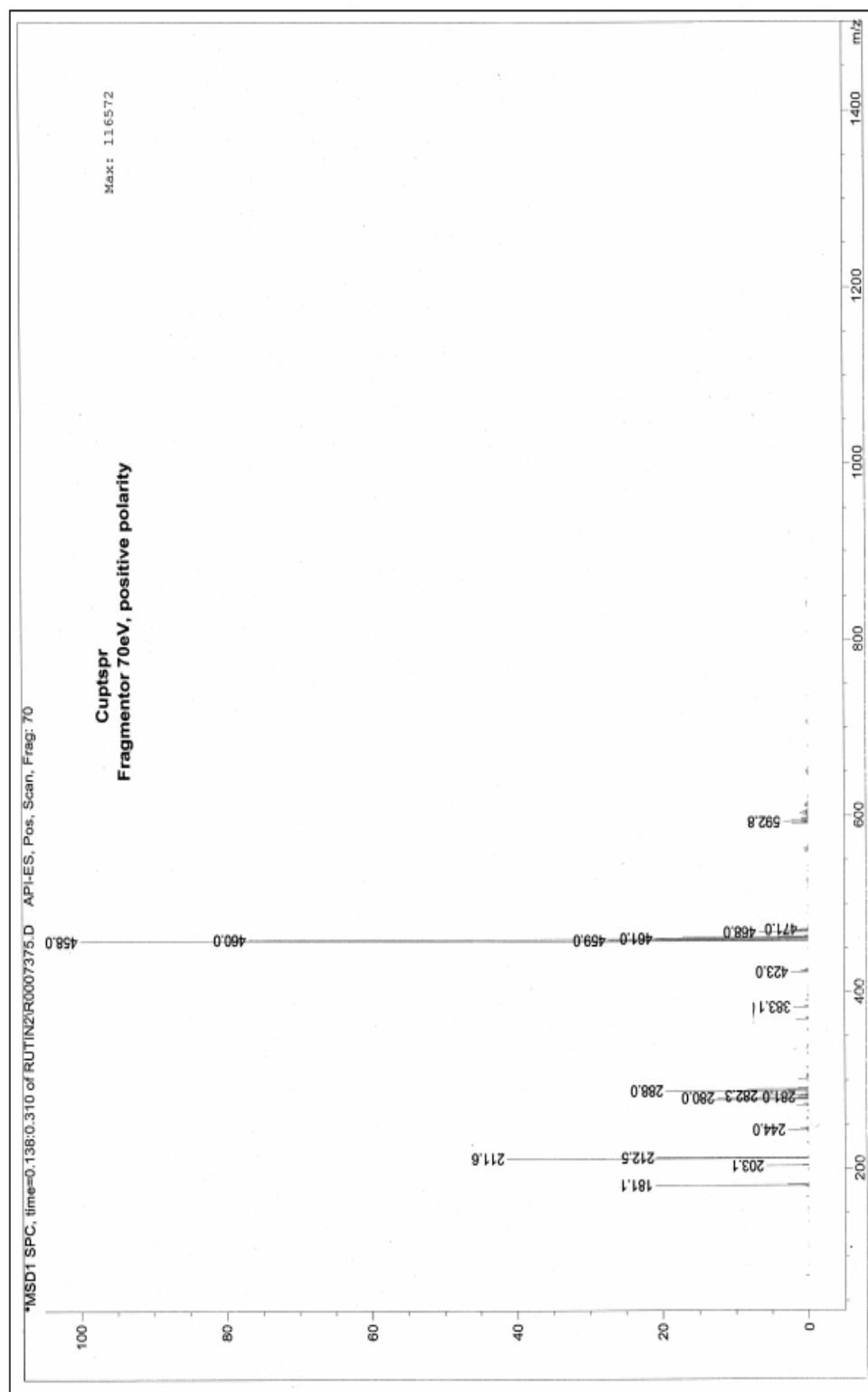
EK-51. $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsen})$ kompleksinin LC-MS spektrumu (3)

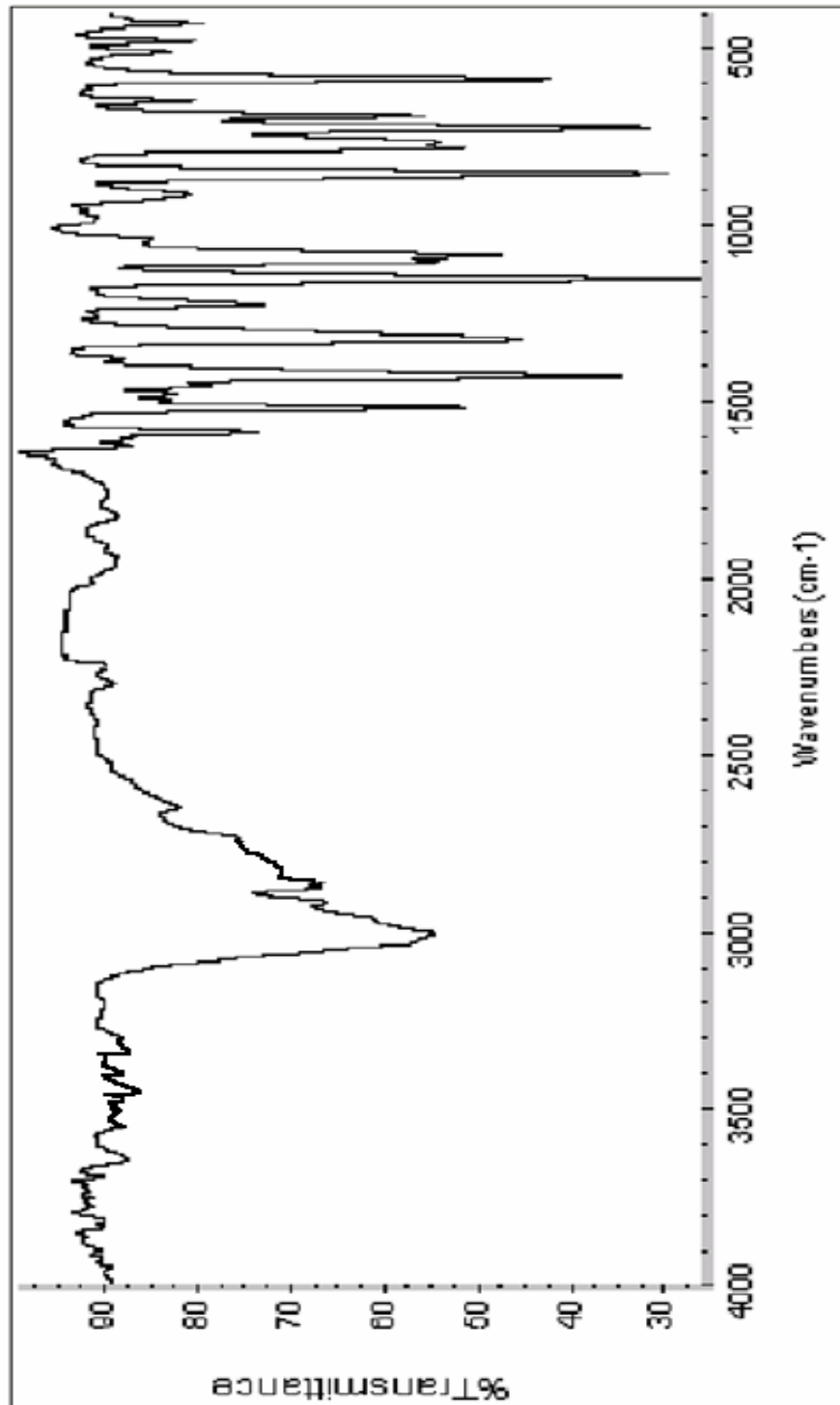
EK-52. $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsen})$ kompleksinin LC-MS spektrumu (4)

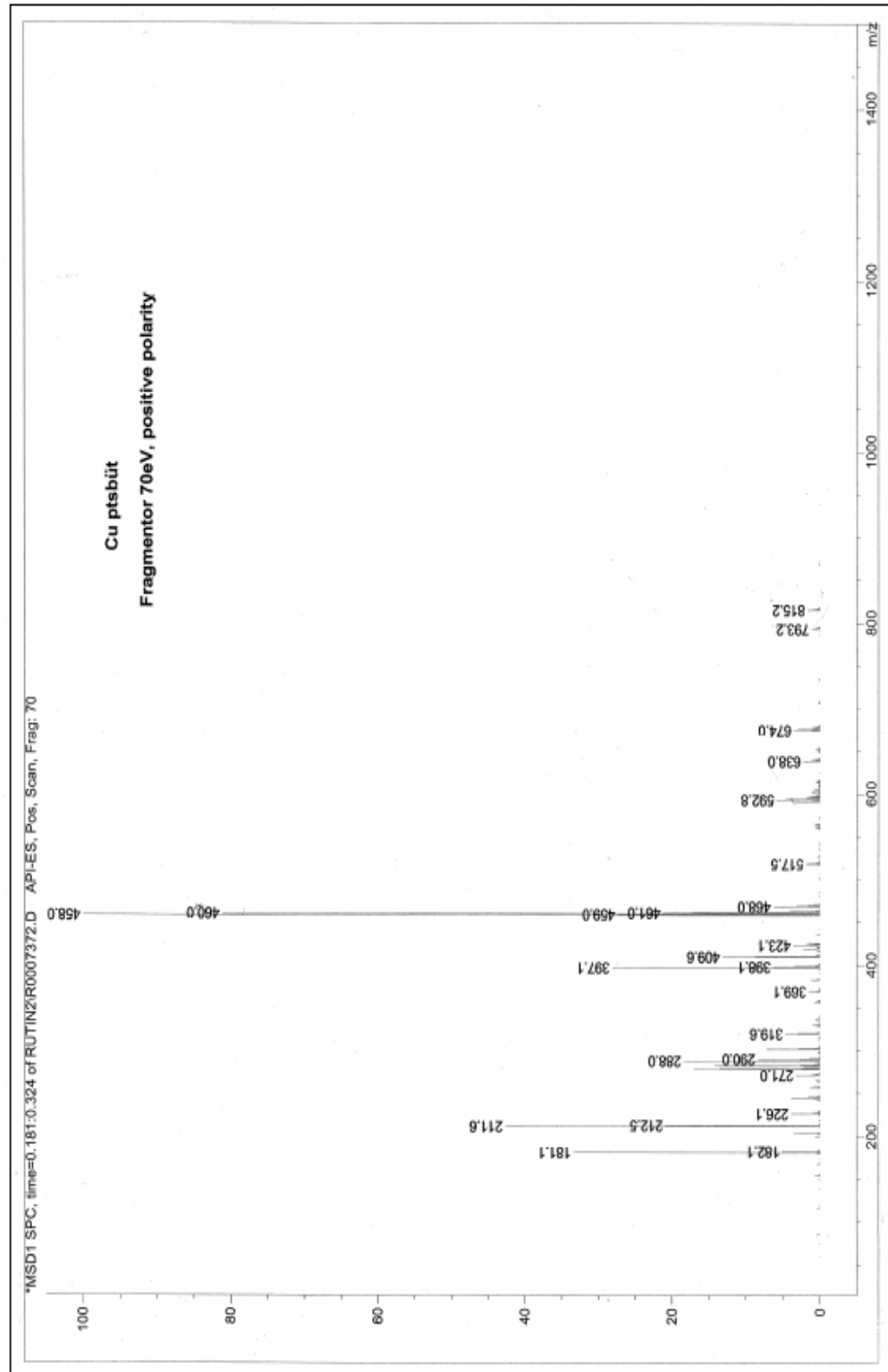
EK-53. $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsüt})$ kompleksinin IR spektrumu

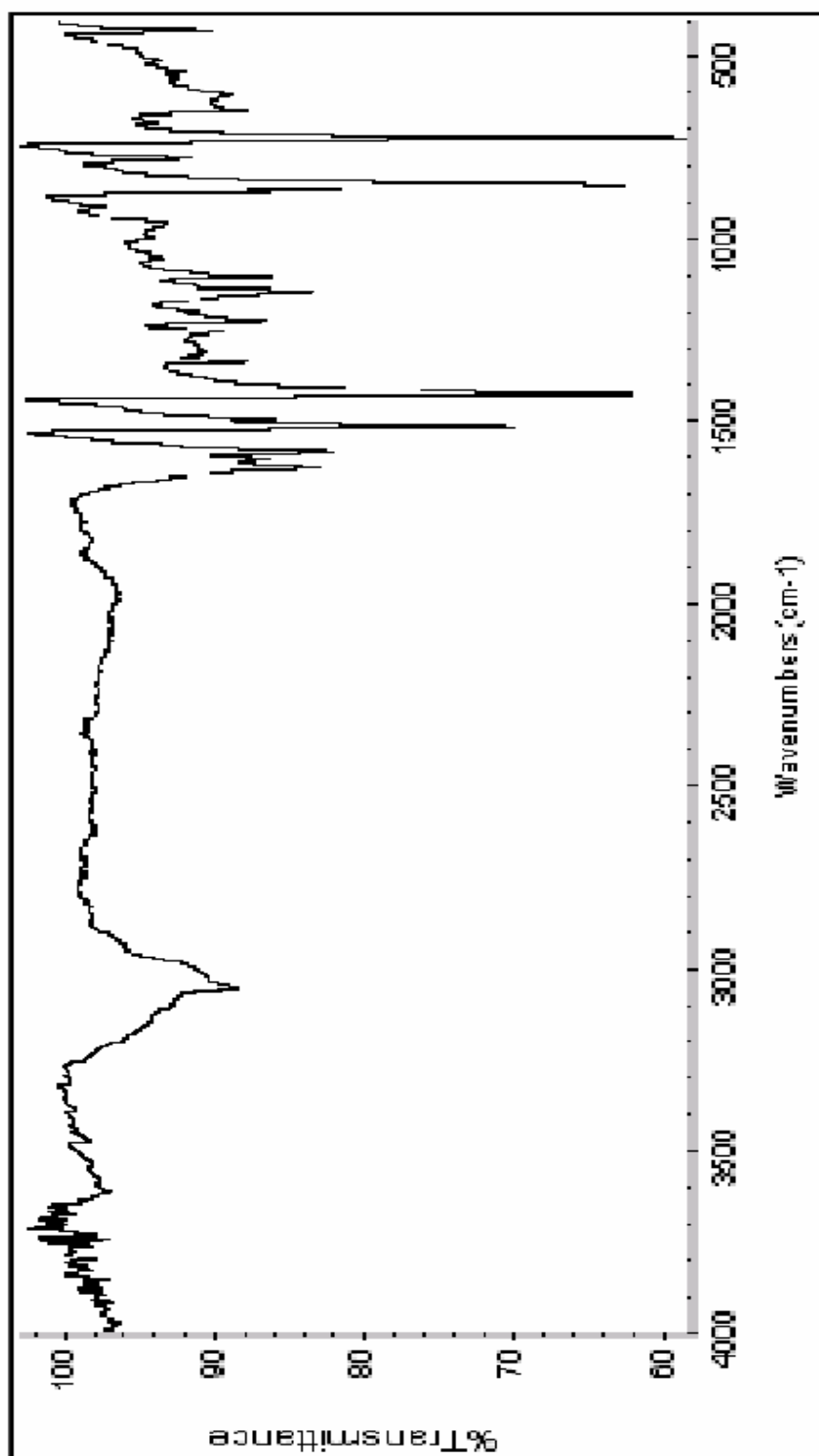
EK-54. $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{mtsbüt})$ kompleksinin LC-MS spektrumu

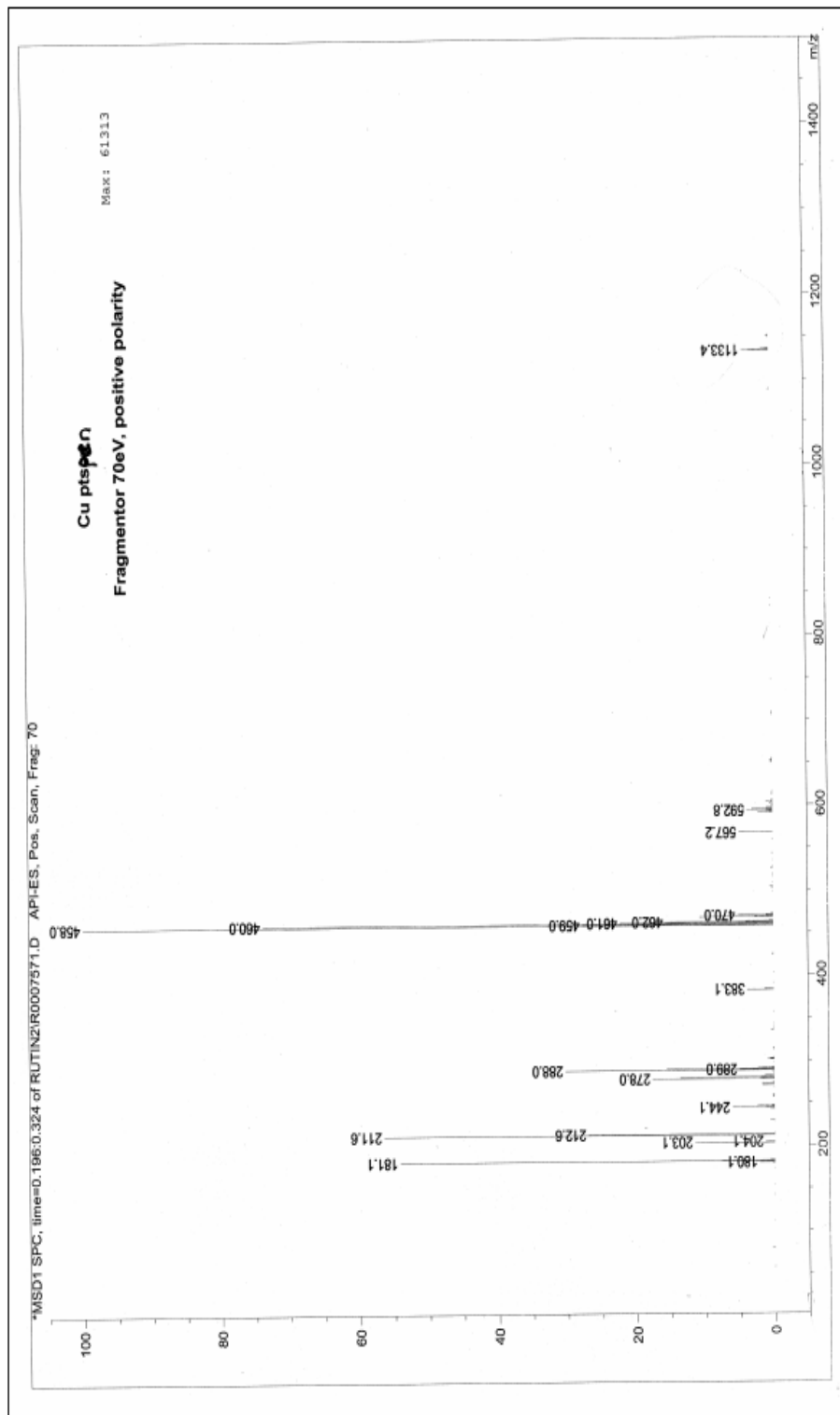
EK-55. [Cu(phen)₂](ptspr) kompleksinin IR spektrumu

EK-56. $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ptspr})$ kompleksinin LC-MS spektrumu

EK-57. [Cu(phen)₂](ptsbüt) kompleksinin IR spektrumu

EK-58. $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ptsbüt})$ kompleksinin LC-MS spektrumu

EK-59. $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ptspen})$ kompleksinin IR spektrumu

EK-60. $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ptspen})$ kompleksinin LC-MS spektrumu

EK-61. % 95 güven aralığındaki F tablosu

df within	df between										
	1	2	3	4	5	6	7	8	12	24	∞
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.68	4.53	4.37
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.00	3.84	3.67
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.57	3.41	3.23
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.28	3.12	2.93
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.07	2.90	2.71
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	2.91	2.74	2.54
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.79	2.61	2.41
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.69	2.51	2.30
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.60	2.42	2.21
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.53	2.35	2.13
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.48	2.29	2.07
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.42	2.24	2.01
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.38	2.19	1.96
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.34	2.15	1.92
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.31	2.11	1.88
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.28	2.08	1.84
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.25	2.05	1.81
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.23	2.03	1.78
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.20	2.01	1.76
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.18	1.98	1.73
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.16	1.96	1.71
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.15	1.95	1.69
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.13	1.93	1.67
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.12	1.91	1.66
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.10	1.90	1.64
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.53	2.42	2.33	2.27	2.09	1.89	1.62
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.00	1.79	1.51
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	1.92	1.70	1.39
80	3.96	3.11	2.72	2.49	2.33	2.21	2.13	2.06	1.88	1.65	1.33
100	3.94	3.09	2.70	2.46	2.31	2.19	2.10	2.03	1.85	1.63	1.28
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.18	2.09	2.02	1.83	1.61	1.26
∞	3.84	3.00	2.61	2.37	2.22	2.10	2.01	1.94	1.75	1.52	1.00

EK-62. Bileşiklerin hesaplanan moleküler diskriptörleri

	y1	EC	BS	SA	HOMO	LUMO	SAA	SAG	MV	LogP	MR	Mass	Balaban_Index	Harary_Index
1	bisen	3.5100	3.3700	3.3800	-10.081080	-7.490551	572.40	580.74	949.5800	2.1100	84.2600	340.4100	1.5400	72.2000
2	bspr	3.4900	3.3600	3.2800	-10.099620	-7.580567	580.90	599.65	984.7400	2.1700	88.1200	354.4400	1.6200	75.9300
3	bsbt	3.4800	3.3580	3.2400	-10.155590	-7.481091	639.67	636.81	1055.350	2.6200	93.7700	368.4700	1.5100	79.7100
4	ptsen	3.5300	3.4000	3.4000	-10.093690	-7.754507	661.19	634.91	1054.170	3.0500	94.3400	368.4700	1.6200	81.7900
5	ptspr	3.5200	3.3820	3.3000	-10.182470	-6.782168	669.76	654.92	1091.780	3.1000	99.2000	382.4900	1.5100	85.5900
6	ptsbt	3.5000	3.3500	3.2600	-10.077910	-7.262469	728.48	695.95	1161.020	3.5500	103.8500	396.5200	1.5800	89.4500
7	otsen	3.7000	3.5610	3.6380	-9.9760250	-7.609711	612.09	601.11	1022.420	3.0500	94.3400	368.4700	1.6900	83.1600
8	otspr	3.6800	3.5420	3.6000	-9.9842400	-5.281782	644.51	633.67	1076.110	3.1000	99.2000	382.4900	1.5600	86.9500
9	otsbt	3.6400	3.5050	3.5400	-9.9573960	-7.118539	654.86	656.44	1111.890	3.5500	103.8500	396.5200	1.6400	90.8100
10	mtsen	3.5800	3.4810	3.5220	-9.9802300	-7.720400	654.88	633.45	1054.270	3.0500	94.3400	368.4700	1.6600	82.3500
11	mtspr	3.5700	3.4400	3.4800	-10.035220	-7.162198	687.36	664.53	1107.980	3.1000	99.2000	382.4900	1.5300	86.1500
12	mtsb	3.5500	3.4160	3.4700	-9.9848550	-7.151180	697.88	684.47	1144.480	3.5500	103.8500	396.5200	1.6100	90.0100
13	prbtsen	3.5600	3.4600	3.4900	-9.7819470	-7.051731	682.49	654.98	1087.960	1.6100	97.1800	400.4600	1.6800	90.9800
14	msen	2.9900	2.8760	2.9900	-10.341430	-5.989160	368.10	296.59	407.5600	-1.1500	44.7000	216.2700	3.3500	27.6900
15	mspr	2.9700	2.8640	2.9250	-10.319650	-4.684112	366.64	293.32	415.2700	-1.2000	49.5700	230.3000	3.2800	30.8300
16	msbt	2.9500	2.8400	2.9000	-10.337380	-4.194749	358.95	289.40	419.9100	-0.7500	54.2100	244.3200	3.2300	34.0500
17	mspen	2.9400	2.8280	2.8880	-10.282880	-3.734024	347.66	284.86	422.1800	-0.3500	58.8100	258.3500	3.2000	37.3300
18	esen	2.7200	2.6600	2.6600	-10.329420	-6.519806	387.60	327.57	462.1500	-0.5600	54.2000	244.3200	3.5700	35.0700
19	espr	2.7000	2.6420	2.6420	-10.317670	-6.427304	387.61	324.30	469.8500	-0.5100	59.0600	258.3500	3.4800	38.3700
20	esbt	2.6900	2.6380	2.6370	-10.305990	-4.628696	380.93	320.38	474.4900	-0.0600	63.7100	272.3800	3.4200	41.7300
21	espen	2.6700	2.5800	2.6110	-10.301630	-4.319472	369.39	315.84	476.7600	0.3400	68.3100	286.4000	3.3600	45.1500
22	psen	3.2580	3.1790	3.0030	-10.321680	-6.413472	412.41	363.80	516.5000	0.3700	63.2500	272.3800	3.6700	42.4600
23	pspr	3.1040	3.0580	3.0090	-10.304090	-5.131666	414.43	350.53	524.2000	0.4300	68.1100	286.4000	3.5800	45.8900
24	psbt	3.1190	2.9500	2.9330	-10.315410	-4.622246	409.53	346.61	528.8400	0.8800	72.7500	300.4300	3.5200	49.3800
25	btspr	3.1160	2.9170	2.8610	-10.297510	-5.160742	445.17	376.42	578.4200	1.2200	77.3100	314.4600	3.6300	53.4900
26	btsbt	2.8570	2.8500	2.8290	-10.311260	-4.642735	442.01	372.50	583.0600	1.6700	81.9600	328.4900	3.5700	57.0800

EK-62. Bileşiklerin hesaplanan moleküler diskriptörleri (Devam)

	Hyper_Wiener_Inde	Szeged_Index	Wiener_Index	Wiener_Polarit	Dm	Ds	Km	Ks	Hy	AlogP	X0	X1	X2
1	4907.0000	1555.0000	1213.0000	31.0000	3310	4090	7870	7550	4380	1.6900	16.0540	10.4170	9.8540
2	6221.0000	1788.0000	1428.0000	32.0000	3530	4420	8250	8010	4070	1.7520	16.7610	10.9170	10.2080
3	7773.0000	2044.0000	1686.0000	33.0000	3410	4140	8720	8520	3780	2.3320	17.4680	11.4170	10.5610
4	6851.0000	2046.0000	1566.0000	35.0000	3120	3670	7900	7590	3780	2.6620	17.7950	11.2050	11.0980
5	8523.0000	2324.0000	1820.0000	36.0000	3340	4070	8150	7920	3520	2.7250	18.5020	11.7050	11.4510
6	10474.0000	2627.0000	2099.0000	37.0000	3080	3610	8770	8590	3270	3.3050	19.2090	12.2050	11.8050
7	6213.0000	1910.0000	1498.0000	37.0000	2830	3970	8270	7990	3780	2.6620	17.7950	11.2390	10.9210
8	7807.0000	2180.0000	1748.0000	38.0000	3000	4190	8700	8480	3520	2.7250	18.5020	11.7390	11.2740
9	9676.0000	2475.0000	2023.0000	39.0000	3060	3490	8740	8590	3270	3.3050	19.2090	12.2390	11.6280
10	6514.0000	1978.0000	1532.0000	35.0000	2950	3830	7490	7210	3780	2.6620	17.7950	11.2050	11.1220
11	8146.0000	2252.0000	1784.0000	36.0000	3820	4710	7630	7420	3520	2.7250	18.5020	11.7050	11.4750
12	10055.0000	2551.0000	2061.0000	37.0000	2890	3330	8710	8530	3270	3.3050	19.2090	12.2050	11.8290
13	9484.0000	2629.0000	1999.0000	39.0000	3380	4050	7960	7700	4030	1.6570	19.2090	12.2810	11.4360
14	676.0000	236.0000	236.0000	9.0000	3680	5270	8260	7840	9940	-1.4630	9.8280	5.2070	6.3280
15	972.0000	308.0000	308.0000	10.0000	3300	4970	8850	8620	9040	-1.4010	10.5360	5.7070	6.6820
16	1353.0000	393.0000	393.0000	11.0000	3920	5190	9040	8810	8250	-8210	11.2430	6.2070	7.0360
17	1833.0000	492.0000	492.0000	12.0000	3640	5020	9290	9160	7560	-3650	11.9500	6.7070	7.3890
18	1129.0000	361.0000	361.0000	15.0000	2760	3540	8160	7890	8250	-7660	11.2430	6.3280	6.2430
19	15561.0000	456.0000	456.0000	16.0000	2860	3230	8710	8840	7560	-7030	11.9500	6.8280	6.5960
20	2103.0000	566.0000	566.0000	17.0000	3110	3740	8910	8750	6960	-1.230	12.6570	7.3280	6.9500
21	2771.0000	692.0000	692.0000	18.0000	3800	4840	8930	8710	6410	3330	13.3640	7.8280	7.3030
22	1855.0000	534.0000	534.0000	17.0000	2610	3350	7750	7360	6960	2820	12.6570	7.3280	7.0360
23	2471.0000	656.0000	656.0000	18.0000	3030	3390	7910	7580	6410	3440	13.3640	7.8280	7.3890
24	3226.0000	795.0000	795.0000	19.0000	2890	3230	8820	8660	5920	9240	14.0710	8.3280	7.7430
25	3810.0000	916.0000	916.0000	20.0000	3660	4600	6930	6420	5480	1.2560	14.7780	8.8280	8.0960
26	4838.0000	1088.0000	1088.0000	21.0000	3010	3600	8950	8750	5080	1.8360	15.4850	9.3280	8.4500

EK-62. Bileşiklerin hesaplanan moleküler diskriptörleri (Devam)

	X2	X3	X4	X0A	X1A	X2A	X3A	X4A	X0V	X1V	X2V	X3V	X4V
1	9.8540	7.3130	5.3380	.7300	.4530	.3080	.1980	.1330	13.2700	9.4780	7.9590	5.7700	3.843
2	10.2080	7.5630	5.5140	.7290	.4550	.3090	.1990	.1340	13.9770	9.9780	8.3090	5.9990	4.058
3	10.5610	7.8130	5.6910	.7280	.4570	.3110	.2000	.1360	14.6840	10.4780	8.6630	6.2490	4.219
4	11.0980	8.1340	5.6530	.7410	.4480	.3080	.1980	.1280	11.1160	10.2990	8.9560	6.3260	4.036
5	11.4510	8.3840	5.8290	.7400	.4500	.3090	.2000	.1300	15.8230	10.7990	9.3090	6.5540	4.251
6	11.8050	8.6340	6.0060	.7390	.4520	.3110	.2010	.1310	16.5300	11.2990	9.6630	6.8040	4.413
7	10.9210	8.1230	6.4860	.7410	.4500	.3030	.1890	.1300	15.1160	10.3110	8.7970	6.7180	4.794
8	11.2740	8.3730	6.6630	.7400	.4510	.3050	.1900	.1310	15.8230	10.8110	9.1510	6.9460	5.009
9	11.6280	8.6230	6.8400	.7390	.4530	.3060	.1920	.1320	16.5300	11.3110	9.5040	7.1960	5.171
10	11.1220	7.9750	5.8570	.7410	.4480	.3090	.1950	.1270	15.1160	10.2990	8.9620	6.2260	4.375
11	11.4750	8.2250	6.0340	.7400	.4500	.3100	.1960	.1280	15.8230	10.7990	9.3160	6.4550	4.590
12	11.8290	8.4750	6.2110	.7390	.4520	.3110	.1970	.1290	16.5300	11.2990	9.6700	6.7050	4.752
13	11.4360	8.9510	6.2740	.7390	.4550	.3010	.1990	.1310	15.9320	10.5240	8.6810	6.4030	4.111
14	6.3280	2.1040	1.3110	.8190	.4730	.3960	.2340	.1640	8.4970	6.8810	5.9990	2.3110	1.419
15	6.6820	2.3540	1.4870	.8100	.4760	.3930	.2350	.1650	9.2040	7.3810	6.3530	2.5390	1.634
16	7.0360	2.6040	1.6640	.8030	.4770	.3910	.2370	.1660	9.9110	7.8810	6.7060	2.7890	1.795
17	7.3890	2.8540	1.8410	.7970	.4790	.3890	.2380	.1670	10.6180	8.3810	7.0600	3.0390	1.972
18	6.2430	3.8710	1.5610	.8030	.4870	.3470	.2580	.1560	9.9110	7.5780	6.7870	4.3370	1.852
19	6.5960	4.1210	1.7370	.7970	.4880	.3470	.2580	.1580	10.6180	8.0780	7.1400	4.5660	2.067
20	6.9500	4.3710	1.9140	.7910	.4890	.3470	.2570	.1600	11.3250	8.5780	7.4940	4.8160	2.228
21	7.3030	4.6210	2.0910	.7860	.4890	.3480	.2570	.1610	12.0320	9.0780	7.8470	5.0660	2.405
22	7.0360	3.8110	2.8110	.7910	.4890	.3520	.2240	.1760	11.3250	8.5780	7.2790	4.8940	3.285
23	7.3890	4.0610	2.9870	.7860	.4890	.3520	.2260	.1760	12.0320	9.0780	7.6330	5.1230	3.500
24	7.7430	4.3110	3.1640	.7820	.4900	.3520	.2270	.1760	11.7390	9.5780	7.9860	5.3730	3.661
25	8.0960	4.6210	2.9450	.7780	.4900	.3520	.2310	.1550	13.4460	10.0780	8.3400	5.4710	3.894
26	8.4500	4.8710	3.1210	.7740	.4910	.3520	.2320	.1560	14.1540	10.5780	8.6930	5.7210	4.055

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : ALYAR, Saliha
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 23.06.1977, Erzincan
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (312) 202 11 47
 e-mail : saliha@gazi.edu.tr

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi /Kimya Bölümü	2004
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi /Kimya Bölümü	2001
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Kimya Bölümü	1996

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2001-2009	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Alyar S. , Özdemir Özmen Ü. , Karacan N. Şentürk O.Ş. , Udachin K.A. “ Structural and conformational analysis of 2-hydroxyacetophenone methanesulfonylhydrazone” *Journal of Molecular Structure*, 889, 144-149, (2008)
2. Alyar S. , Karacan N. “ Synthesis, characterization, antimicrobial activity and structure–activity relationships of new arylsulfonamides” *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* (Basımda-Article ID:356290(MS08/1610))