

**BENZENSÜLFONİKASİT HİDRAZİT İLE BAZI SİMETRİK
BENZENSÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Kübra NUMANOĞLU

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**EKİM 2007
ANKARA**

Kübra NUMANOĞLU tarafından hazırlanan BENZENSÜLFONİKASİT HİDRAZİT VE BAZI SİMETRİK BENZENSÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Nurcan KARACAN

.....

Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı

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

Prof. Dr. Nurcan KARACAN

.....

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üni.

Prof. Dr. Perihan GÜRKAN

.....

Kimya Anabilim Dalı, Gazi.Üni.

Doç. Dr. Nihal YÜCEL

.....

Biyoloji Anabilim Dalı, Gazi.Üni.

Tarih: 08/09/2007

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

Prof. Dr. Nermin ERTAN

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

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

.....

Kübra NUMANOĞLU

**BENZENSÜLFONİKASİT HİDRAZİT VE BAZI SİMETRİK
BENZENSÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Kübra KUZUKIRAN (NUMANOĞLU)

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Ekim 2007

ÖZET

Benzensülfonikasit hidrazit (bsh), N,N'- etilenbis(benzensülfonamit) (bsen) , N,N'- trimetilenbis (benzensülfonamit) (bspr) , N,N'- tetrametilenbis (benzensülfonamit) (bsbut) bileşikleri ve [Cu(bspr)(phen)₂] kompleksi sentezlenmiş ve yapıları spektrofotometrik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Bileşiklerin ATCC 6633 *Bacillus cereus*, ATCC 25953 *Staphylococcus aureus*, ATCC 29212 *Pseudomonas aeruginosa*, ATCC 40376 *Salmonella enteritidis*, ATCC 11230 *Escherichia coli* bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri incelenmiştir. En yüksek aktiviteye bsh bileşiği sahiptir. Bileşikler hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilere karşı iyi aktivite göstermiştir. Bileşiklerin MİK değerleri 200 ve 400 µg/mL arasındadır. Bu çalışmada ayrıca yapı-aktivite ilişkisi incelenmiştir. Bileşiklerde zincir uzunluğu arttıkça antibakteriyel etkinin azaldığı gözlenmiştir.

Bilim Kodu : 201.1.005
Anahtar Kelimeler : Sülfonamitler, sülfonilhidrazit,1,10-fenantrolin, antimikrobiyal aktivite, SAR
Sayfa Adedi : 73
Tez Yöneticisi : Prof. Dr. Nurcan KARACAN

**SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF
BENZENESULFONICACID HYDRAZIDE AND SOME SYMMETRIC
BENZENSULFONAMIDE DERIVATIVES**

(M.Sc. Thesis)

Kübra KUZUKIRAN (NUMANOĞLU)

**GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY**

October 2007

ABSTRACT

Benzenesulfonicacid hydrazide (bsh), N,N'-ethylenebis(benzenesulfonamide) (bsen), N,N'-Trimethylenebis(benzenesulfonamide) (bspr), N,N'-tetramethylenebis (benzenesulfonamide) (bsbut) and [Cu(bspr)(phen)₂] complex were synthesized and their structures were investigated by spectrophotometric methods. Compounds were evaluated for antibacterial activity against *Bacillus cereus* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25953, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 29212, *Salmonella enteritidis* ATCC 40376, *Escherichia coli* ATCC 11230. Bsh compound shows highest antimicrobial activity. Compounds showed good antibacterial activity against both Gram negative and Gram positive bacteria. MIC values of compounds are between 200 and 400 µg/mL. In this study, structure–activity relationships are also investigated. Antimicrobial activity decreases as the carbon chain increases.

Science Code	: 201.1.005
Key Words	: Sulfonamides, sulfonyl hydrazide, 1,10-phenantroline, antimicrobial activity, SAR
Page Number	: 73
Adviser	: Prof. Dr. Nurcan KARACAN

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren Hocam Prof. Dr. Nurcan KARACAN'a yine kıymetli tecrübelerinden faydalandığım Araş. Gör. Neslihan ÖZBEK'e ve laboratuvarında görevli tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER.....	5
2.1. Sülfonamitler	5
2.1.1. Tarihçe	5
2.1.2. Sülfü ilaçları	6
2.1.3. Sülfü ilaçlarının etki mekanizması	8
2.1.4. Sülfonamitler ve sinerjik etki	10
2.1.5. Yeni nesil sülfonamitler	11
2.2. Sülfonamitlerin Eldesi	15
2.3. Sülfonilhidrazitler.....	17
2.4. Sülfonilhidrazonlar	19
2.5. Sülfonamit Kompleksleri.....	20
2.6. Literatür Taraması	24
2.6.1. Dimetilenbis(benzensülfonamit) (bsen).....	24
2.6.2. Trimetilenbis(benzensülfonamit) (bspr)	25

Sayfa

2.6.3. Tetrametilenbis(benzensülfonamit) (bsbüt)	26
2.6.4. Benzensülfonikasit hidrazit (bsh)	26
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER	28
3.1. Kullanılan Maddeler ve Çözücüler	28
3.2. Kullanılan Cihazlar	28
3.3. Antimikrobiyal Aktivite Tayini	29
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	30
4.1. N,N'-dimetilenbis(benzensülfonamit) (bsen).....	30
4.2. N,N'-trimetilenbis(benzensülfonamit) (bspr).....	30
4.3. N,N'-tetrametilenbis(benzensülfonamit) (bsbüt).....	31
4.4. Benzensülfonikasithidrazit (bsh).....	31
4.5. Bis(1,10-fenantrolin)-N,N'-trimetilenbis(benzensülfonamido)bakır(II)	32
5. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	33
5.1. N,N'-dimetilenbis(benzensülfonamit) (bsen).....	33
5.2. N,N'-trimetilenbis(benzensülfonamit) (bspr).....	35
5.3. N,N'-tetrametilenbis(benzensülfonamit) (bsbüt).....	35
5.4. Benzensülfonikasithidrazit (bsh).....	36
5.5. Bis(1,10-fenantrolin)-N,N'-trimetilenbis(benzensülfonamido)bakır(II)	37
5.6. Antimikrobiyal Aktivite	38
5.7. Diskriptörler	39
5.7.1. Benzensülfonikasithidrazit (bsh) diskriptörleri	39
5.7.2. Benzensülfonamit türevlerinin diskriptörleri	42
5.8. Bsh ve Sülfonamit Türevlerinin Antimikrobiyal Aktifliğinin Karşılaştırılması	44

Sayfa

5.9. Sanal Tarama (Virtual Screening).....	45
KAYNAKLAR.....	48
EKLER.....	55
EK-1 Ligantların element analiz sonuçları ve fiziksel özellikleri	56
EK-2 Bsen molekülünün ¹ H-NMR spektrumu	57
EK-3 Bsen molekülünün ¹³ C-NMR spektrumu	58
EK-4 Bsen molekülünün IR spektrumu	59
EK-5 Bsen molekülünün LCMS spektrumu.....	60
EK-6 Bspr molekülünün IR spektrumu.....	61
EK-7 Bspr molekülünün LCMS spektrumu	62
EK-8 Bsbüt molekülünün IR spektrumu	63
EK-9 Bsbüt molekülünün LCMS spektrumu	64
EK-10 Bsh molekülünün IR spektrumu	65
EK-11 Bsh molekülünün LCMS spektrumu.....	66
EK-12 Bsh molekülünün ¹ H-NMR spektrumu.....	67
EK-13 Bsh molekülünün ¹³ C-NMR spektrumu.....	68
EK-14 [Cu(bspr)(phen) ₂] kompleksin IR spektrumu.....	69
EK-15 [Cu(bspr)(phen) ₂] kompleksin LCMS spektrumu	70
EK-16 Sanal tarama verileri	71
ÖZGEÇMİŞ.....	73

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Sülfonamitlerin etki mekanizması.....	9
Çizelge 5.2. Sentezlenen ligantların ve kompleksin MİK değerleri	39
Çizelge 5.3. Bsh molekülüne ait bazı fiziksel özellikler	40
Çizelge 5.4. Benzensülfonamit türevlerinin bazı fiziksel özellikleri	43
Çizelge 5.5. Molekül özellikleri ve biyoaktivlik değerleri	45

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Sülfonamit grubu ve türevleri	1
Şekil 1.2. Bazı yeni nesil Sülfä ilaçları (a) Viagra®, (b) Agenerase®, (c) Celebrex®	2
Şekil 1.3. N,N'-dimetilenbis(benzensülfonamit) (bsen).....	3
Şekil 1.4. N,N'-trimetilenbis(benzensülfonamit) (bspr).....	3
Şekil 1.5. N,N'-tetrametilenbis(benzensülfonamit) (bsbüt).....	3
Şekil 1.6. Benzensülfonikasıit hidrazit (bsh).....	4
Şekil 1.7. Bis(1,10-fenantrolin)-N,N'-trimetilenbis(benzensülfonamido)bakır(II) [Cu(bspr)(phen) ₂]	4
Şekil 2.1. Prontosil bileşiğı	6
Şekil.2.2. Sülfä ilaçlarına ait örnekler.....	7
Şekil.2.3. Sinerjik etki gösteren bileşikler	10
Şekil 2.4. Çeşitli yeni nesil sülfä ilaçları.....	13
Şekil 2.4 (devam). Çeşitli yeni nesil sülfä ilaçları.....	14
Şekil 2.5. Sülfonamit sentezine ait çeşitli örnekler.....	17
Şekil 2.6. 2 – anilininikotinilarsülfonilhidrazit bileşikleri	17
Şekil 2.7. Cloretazine.....	18
Şekil 2.8. 2,4–bis–sülfonilhidrazitler	18
Şekil 2.9. Fosfat grubu taşıyan sülfonilhidrazinler	19
Şekil 2.10. Bazı sülfonilhidrazonlar	19
Şekil 2.11. 4–(Arilsülfonilhidrazino) kinaldinler	20
Şekil 2.12. N–2–piridinsülfonamit ligantının kobalt(II) kompleksleri	21
Şekil 2.13. 2–piridinsülfonamit kristali (a) ve tautomeri (b).....	22

Şekil	Sayfa
Şekil 2.14. N-2-pridinsülfonamit ligantının bakır(II) kompleksleri.....	22
Şekil 2.15. Sülfametiazol (a) ve Cu (II) kompleksi (b).....	23
Şekil 2.16. Sülfonamidat karşıt iyonu.....	23
Şekil 2.17. Sülfonamiditler ve Pt(II) kompleksleri.....	24
Şekil 5.1. N,N'-dimetilenbis(benzensülfonamit)	33
Şekil 5.2. Bsen molekülünün ¹ H-NMR kimyasal kayma değerleri.....	33
Şekil 5.3. Bsen molekülünün ¹³ C-NMR kimyasal kayma değerleri.....	34
Şekil 5.4. Bspr molekülünün ¹ H-NMR kimyasal kayma değerleri	35
Şekil 5.5. Bsbüt molekülünün ¹ H-NMR kimyasal kayma değerleri.....	35
Şekil 5.6. Bsh molekülünün ¹ H-NMR kimyasal kayma değerleri.....	36
Şekil 5.7. Bsh molekülünün ¹³ C-NMR kimyasal kayma değerleri.....	36
Şekil 5.8. [Cu(bspr)(phen) ₂] kompleksinin 3D- yapısı	37
Şekil 5.9. Global minimum molekül geometrileri, (a) gaz ve (b) sıvı fazda.....	40
Şekil 5.10. Bsh molekülünün gaz (a) ve su fazındaki (b) HOMO, LUMO ve 3D-EPM grafikleri	41
Şekil 5.11. Benzensülfonamit türevlerinin gaz fazındaki HOMO, LUMO ve 3D-EPM grafikleri	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklama
C	karbon
Co	kobalt
Cu	bakır
H	hidrojen
K	potasyum
L	ligant
M	metal
m	meta
N	azot
Ni	nikel
O	oksijen
o	orto
p	para
Pt	platin
R	alkil grubu
Zn	çinko
ν	gerilme titreşimi
δ	düzlem içi eğilme titreşimi
γ	düzlem dışı eğilme titreşimi
$\wedge_M$	molar iletkenlik
β	beta

Kısaltmalar**Açıklama****ABD**

Amerika Birleşik Devletleri

ADME

Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion

akb

atomik kütle birimi

AIDS

Acquired immune deficiency syndrome

ATCC

American type culture collection

au

Atomik units

bsen

N, N' – dimetilenbis (benzensülfanamid)

bspr

N, N' – trimetilenbis (benzensülfanamid)

bsbüt

N, N' – tetrametilenbis (benzensülfanamid)

bsh

benzensülfonikasıit hidrazit

[Cu(bspr)(phen)₂]

Bis(1,10–fenontrolin – N, N' – trimetilenbis

(benzensülfanamido) bakır II)

COX – 2

siklooksijenaz – 2

°C

santigrat

DNA

Deoksiribonükleik asit

DMSO

Dimetilsülfoksit

DHPA

Dihidropteroik asit

EP

Elektrostatik potansiyel

en

Erime noktası

EI/MS

Electronic ionization – mass spectroscopy

FDA

Food and Drug Administration

FTIR

Fourier Transform Infrared

GPCR

G–protein coupled receptor

HOMO

Highest occupied molecular orbital

H₂L

N, N' – bis [(4–methylphenyl) sulfonyl]

ethylenediamine

HL₁

N – 2 – (benzotiazol) maftalinsulfanamid

HL₂

N – 2 – (6 – klorobenzotiazol)

HIV

Human Immunodeficiency virus

IMP – 1	Metalo – β – laktamaz enzim inhibitörü
IR	Infrared spektroskopisi
kcal	kilokalori
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
logP	oktanol – su dağılma katsayısı
LC/MS	Likit kromatografisi – kütle spektrometresi
L	Litre
mL	mililitre
mmol	milimol
MIK	minimum inhibitör konsantrasyonu
mes	mesityl
MA	molekül ağırlığı
MH	moleküler hacim
MMM	matriks metalloproteinaz inhibitörü
NMR	Nükleer manyetik rezonans
NSAI	Non–steroid – anti – inflamatuvar
natom	hidrojen hariç atom sayısı
nOH	hidrojen bağı akseptör sayısı
NOHNH	hidrojen bağı donör sayısı
ndönbağ	dönebilir bağ sayısı
PABA	paraamino benzoik asit
phen	1,10 – fenontrolin
py	piridin
ppm	parts per million
P388/ADR	P388 adriamycin – resistant
RSO₂H	sülfinik asit
RSOH	sülfenik asit
RNA	Ribonükleik asit
SAR	Structure – Activite Relationships
THF	tetrahidrofur
TPYA	toplam polar yüzey alanı
TMP	Trimethoprim

μL

mikrolitre

3D-EPM

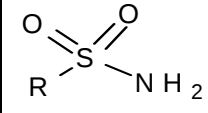
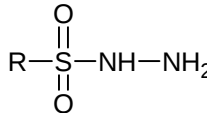
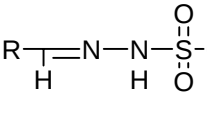
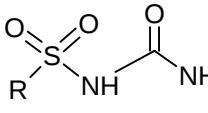
Elektrostatik potansiyel üç boyutlu izoyüzeyi

5 – HT₇

5 – hidroksitriptamin (7)

1. GİRİŞ

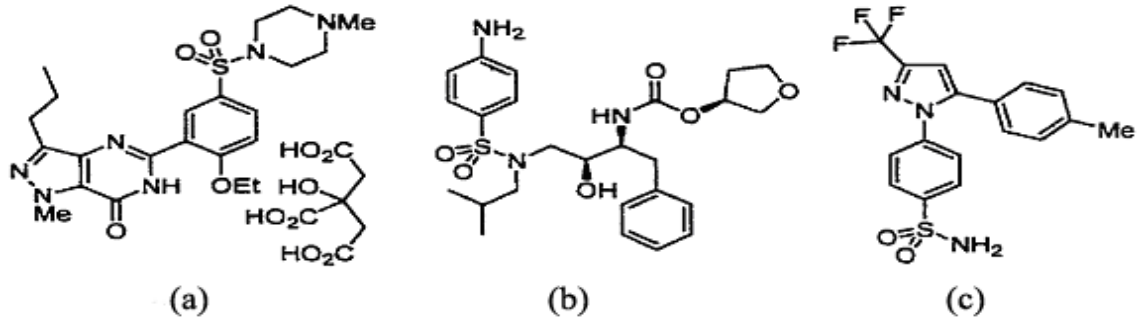
1930 ların başlarında “Prontosil” azo boyar maddesinin antimikrobiyal özelliğe sahip olduğu anlaşılmıştır. Daha sonraki çalışmalar aktif bileşiğin Prontosil içindeki 4-aminobenzen sülfonamit veya *sülfonilamit* olduğunu ortaya koymuştur. Bundan sonra hızla sülfonilamitin daha etkin ve daha geniş spektrum gösteren N-heteroaril analogları sentezlenmiştir. Aromatik sülfonamitler, bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde ilk kez kullanılan kimyasal maddelerdir ve penisilin bulununcaya kadar ilaç olarak yoğun bir şekilde tüketilmişlerdir. Sülfonamitlerin 1940’ larda diüretik ve 1950 lerde antidiyabetik olarak kullanılabileceği keşfedilmiştir. Sülfonamit grubu ve türevlerini (sulfonil hidrazit, sulfonil hidrazon, sülfonil üre v.s.) içeren ilaçlara kısaca sülf ilaçları adı verilmektedir [1,2]. Klasik sülf ilaçlarından *Mafenide* ve *Silver sulfadiazine* yanık enfeksiyonlarında; *Sulfadoxine* (veya *fansidar*) sıtma tedavisinde; *Sulfacetamide*, *Sulfamethizole*, *Sulfisoxazole*, *Sulfamethoxazole* antibiyotik olarak halen kullanılmaktadır. Bu bileşikler hakkında toplu bilgi Bölüm 2’ de verilmektedir.

			
sulfonamit	sulfonil hidrazit	sulfonil hidrazon	sülfonilüre

Şekil 1.1. Sülfonamit grubu ve türevleri

Son yıllarda hızla gelişmekte olan bilgisayar destekli ilaç tasarımları sülfonamit grubunun önemli bir farmakafor olduğunu ve çok farklı biyolojik aktifliğe sahip olabileceğini göstermiş ve bu gruba olan ilgi yeniden artmıştır. “sulfonamides” anahtar kelimesi ile *esp@cenet*’de yapılan son iki yıla ait tarama, 2006 yılında 101, 2005’ de 185 tane patent alındığını ortaya koymuştur. Son yıllarda piyasaya sürülen üç ilaç sülfonamitlerin önemini belki daha iyi gösterebilir: 1998’ de Pfizer tarafından piyasaya sürülen Sildenafil Sitrat (Viagra®) [3-4], 1999’ da Glaxo tarafından piyasaya sürülen HIV-I aspartil proteas inhibitörü olan ve AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan Amprenavir (Agenerase®) [5,6] ve yine 1999’ da Searle /Pfizer firması tarafından satışa çıkartılan COX-2 inhibitörü olan ağrı kesici

olarak osteoartris ve romatoid artritis tedavisinde kullanılan Celecoxib (Celebrex®) [7].

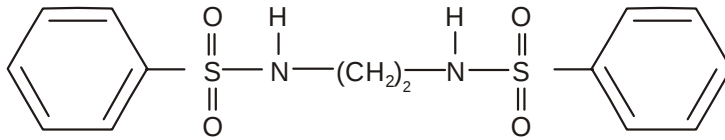


Şekil 1.2. Bazı yeni nesil Sülfü ilaçları (a) Viagra®, (b) Agenerase®, (c) Celebrex®

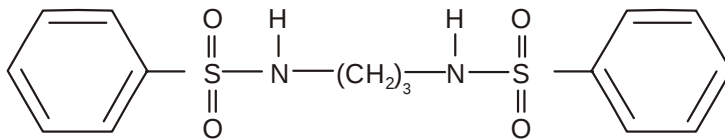
Sülfonamid grubunu kemoterapik önemi son yıllarda gittikçe artmaktadır. Örnek olarak şunlar verilebilir: Matriks metalloproteinaz (MMM) inhibitörü olarak, arthiris (eklem iltihabı), kanser ve multiple skleroz tedavisinde [8], trombin [9], ve nonpeptid glikoprotein IIB/IIA [10], inhibitörü olarak miyokart enfarktüsü, inme (stroke) ve pulmoner emboli tedavisinde; endotetin reseptör antagonisti olarak hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve metastatik prostat kanseri tedavisinde [11]; ilk selektif 5-HT₇ reseptör antagonisti [12] olarak uyku bozukluğu, depresyon ve şizofreni tedavisinde; vasopresin V₂ reseptör antagonisti [13] olarak hyponatremia (su zehirlenmesi) tedavisinde; angiotensin II reseptör antagonisti olarak [14] hipertansiyon tedavisinde; skualen epoksidaz inhibitörü olarak [15] kolesterol homeostatit ve kalsiyum homeostatik dengeleme tedavisinde kullanılırlar. Görüldüğü gibi, biyolojik aktifliği çeşitlilik gösteren sülfonamidler, çok çeşitli hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle aromatik sülfonamidlerin kullanılma nedeni daha fazla yapısal modifikasyonlara imkan vermesidir. Bu yapısal değişiklikler ilacın kinetik özelliklerini değiştirerek istenilen özelliklere sahip ilaç sentezini mümkün kılar. Sülfonamidler aynı zamanda karbosiklik asit isosteresleri olarak davranır ve proteaz-katalizli degradasyonlara karşı kararlılığı artırır [16]. Isosteres, aynı sayıda atom ve aynı sayıda değerlik elektronuna sahip molekül veya

iyonlardır, bu nedenle benzer farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler gösterirler.

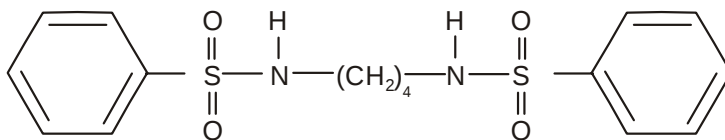
Bu çalışmada üç tane simetrik alifatik benzensülfonamit (Şekil 1.3-5) ve benzensülfonikasıit hidrazit (Şekil 1.6) ve [Cu(bspr)(phen)₂] kompleksi (Şekil 1.7) sentezlenmiş ve yapısı IR, H-NMR, LCMS element analizi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin iki tane Gram-pozitif (*Bacillus cereus* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25953) ve üç tane Gram-negatif (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 29212, *Salmonella enteritidis* ATCC 40376, *Escherichia coli* ATCC 11230) bakterisine karşı aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin açık formülleri ve isimlendirilmeleri aşağıda verilmektedir.



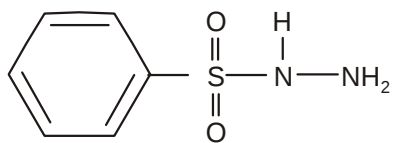
Şekil 1.3. N,N'-dimetilenbis(benzensülfonamit) (bsen)



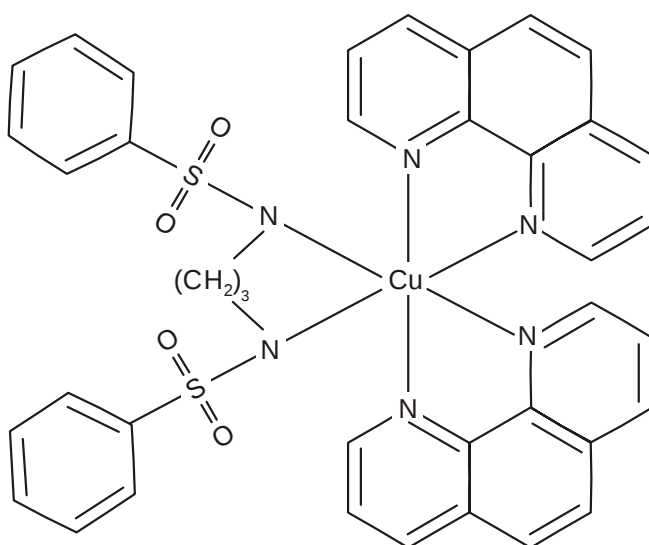
Şekil 1.4. N,N'-trimetilenbis(benzensülfonamit) (bspr)



Şekil 1.5. N,N'-tetrametilenbis(benzensülfonamit) (bsbüt)



Şekil 1.6. Benzensülfonikasit hidrazit (bsh)



Şekil 1.7. Bis(1,10-fenantrolin)-N,N'-trimetilenbis(benzensülfonamido)bakır(II)
[Cu(bspr)(phen)₂]

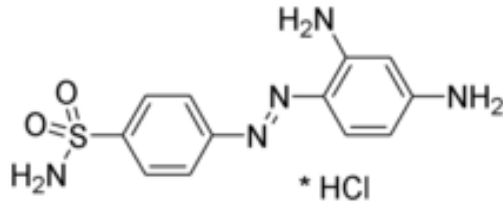
2-KURAMSAL TEMELLER

2.1. Sülfonamidler

Sülfonamidler insanlarda bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde sistematik olarak kullanılan ilk ilaç grubudur; bakteriyostatik (bakterinin üremesini engeller) olarak etki ederler. Genel olarak, Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin her ikisine karşı geniş bir antimikrobiyal aktivite gösterirler. 1940 larda diüretik ve 1950 lerde antidiyabetik olarak kullanılabileceği keşfedilmiştir. Penisilin ve diğer antibiyotiklerin bulunması ile sülfonamidlerin önemi kısmen azaltmış ancak 1970’lerin ortalarında ilaç karışımlarının (trimethoprim, trimetamin vs. gibi) kullanılması ile önemleri tekrar atmıştır, halen spesifik enfeksiyonların tedavisinde geniş ölçüde kullanılmaktadırlar. Örneğin, *Chlamydia trachomatis* (insanlarda idrar yolu enfeksiyonuna yol açan bir bakteri), *Calymmatobacterium granulomatis* (cinsel yolla bulaşan Gram negatif bakteri), *Actinomyce* (ağızda enfeksiyona yol açan Gram pozitif bakteri), *Nocardia* (Gram pozitif, vücudun tüm bölgelerine yayılabilen bakteri), *Haemophilus ducrei* (cinsel yolla bulaşan Gram-negatif bakteri), *Haeamophilus influenzae* (çocuklarda menenjit hastalığına neden olan Gram negatif bakteri), *Streptococcus pneumoniae* (sinüzite neden olan Gram pozitif bakteri), *Streptococcus pyogenes* (boğaz ağrısı, kızıl, romatizmal ateş oluşturan Gram-pozitif bakteri) gibi mikroorganizmalara karşı spesifik olarak ve penisiline karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kullanılırlar. “Profilaksis” bir hastalığın ortaya çıkmadan engellemesi anlamına gelir ve sülfonamidler *streptokok*ların neden olduğu enfeksiyonlardan ve romatizmal ağrılardan korunmak için uzun süreden beri profilaksis olarak kullanılmaktadır.

2.1.1. Tarihçe

Prontosil ve çeşitli azo boyarmaddeleri Almanya’ da I.G. Farben firmasının Bayer kimyacıları Josef Klarer and Fritz Mietzsch tarafından sentezlenmiştir. Prontosil bileşiğinin kimyasal adı 4-[(2,4-diaminofenil)azo]benzensülfonamid dir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Prontosil bileşiği

Gerhard Domagk Prontosil'i fareler üzerinde denemiş ve *streptokok* ve diğer enfeksiyonlara karşı etkili olduğunu göstermiştir. Domagk bu keşfinden dolayı 1939'de Nobel Tıp ödülünü almıştır. 1933'te Foester 10 aylık stafilocok enfeksiyonlu bebeklere Prontosil vererek doz ayarlaması yapmış ve ilk klinik çalışmayı yayınlamıştır. Hemen sonra, menenjit tedavisinde Prontosil ile ilgili klinik çalışma yayınlanmış ve bunu diğerleri izlemiştir. Prontosil marketlerde 1960'a kadar kalmıştır. Prontosilin bulunması, diğer antibiyotiklerin keşfedilmesini sağlamış, farmasotik çalışmalarda ve kemoterapide bir çıkış aşımıştır.

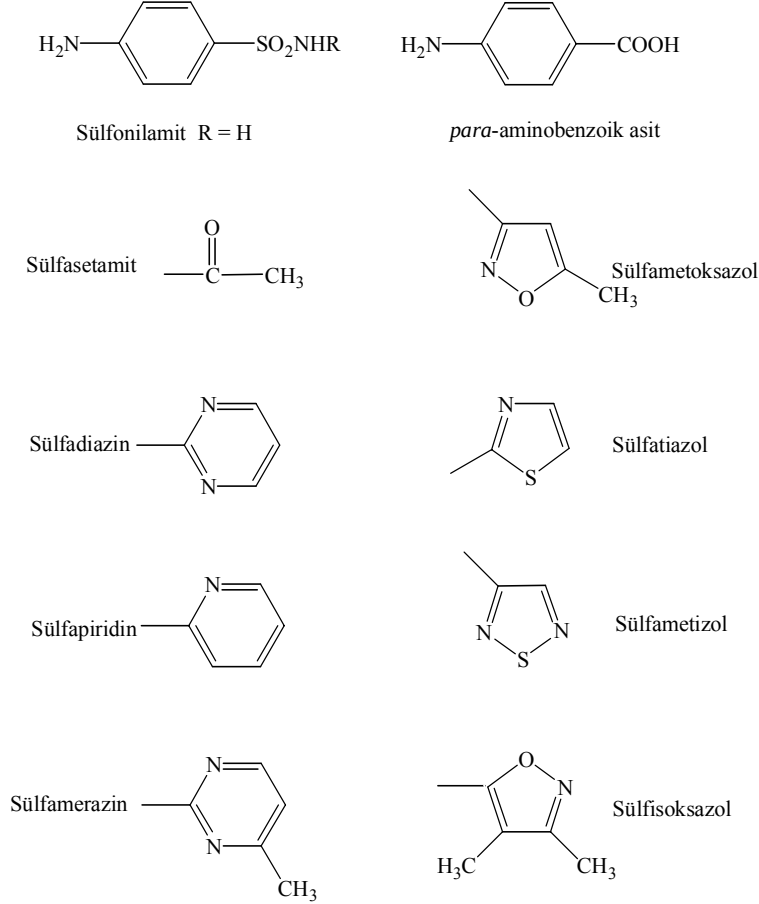
2.1.2. Sülfa ilaçları

Prontosil'in *in vivo* olarak aktif, buna karşılık *in vitro* olarak aktif olmayışı onun aktif ilaç olmadığını göstermiştir [17]. 1936 yılında Fransa'da Jacques ve Thérèse Trefouel ekibi Pastör Enstitüsü'nde Prontosilin sülfanilamide metabolize olduğunu bulmuştur. Sülfanilamid ilk kez 1909 yılında Viyana Üniversitesi'nde Paul Gelmo tarafından doktora tezi için sentezlenmiştir, halen bu sentezin patenti yoktur.

İlk keşfedilen Sülfa ilacı olan ve Şekil 2.1'de yer alan sülfanilamidin o zamanlarda "ana farmakofor" olduğu düşünülmüştür. Farmakofor, reseptöre bağlanan ve molekülün biyolojik aktifliğinden sorumlu olan molekül içindeki atom gruplarıdır. Sülfonilamidin SO₂ grubuna bağlı NH₂ grubuna çeşitli sübstütüentler takılarak ikinci nesil Sülfa ilaçları elde edilmiştir. Amaç, ilaçların sudaki çözünürlüğünü ve aktifliğini arttırmaktır. Halen 30 kadar sülfonamid türevi klinik olarak antibakteriyal olarak kullanılmaktadır, ikinci nesil Sülfa ilaçlarına ait bazı örnekler Şekil 2.2'de verilmektedir.

Sülfasetamit göz enfeksiyonlarında kullanılır. % 10' luk sodyum tuzu Ocusulf-10, Sulf-10, Sulfac 10%, Sulfacet Sodium markaları ile satılmaktadır.

Sulfametoksazol idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılır ve Gantanol markası ile satılmaktadır. Trimetoprim ile kombinasyonu (co-trimoxazole) Bactrim, Septrin ve Septra markaları altında geniş spektrumlu antibiyotik olarak satılmaktadır. Özellikle *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* bakterilerine karşı etkilidir. Penisiline alerjisi olan hastalarda, sinüzit tedavisinde amoksisilin ilacının alternatifi olarak kullanılır.



Şekil.2.2. İkinci nesil sülf ilaçlarına ait örnekler

Sülfadiazin, idrar yolu enfeksiyonlarında ve “nokardia” tedavisinde kullanılır. Lantrisol, Neotrizine, Terfonyl markaları ile satılmaktadır. Sulfadiazine ve primetamin kombinasyonu “toksoplazma” tedavisinde kullanılır.

Gümüş sülfadiazin, ikinci ve üçüncü derece yanıklarda krem şeklinde kullanılır. Deri ve yanıklarda bakteri oluşumunu önler. Silvaden veya Termazen markası ile satılmaktadır.

Sülfatiazol, yan etkileri daha azdır. Genellikle sulfabenzamit ve sulfasetamit ile hazırlanan karışımları, akvaryumları bakteri, mantar ve protozoa oluşumundan korumak amacıyla kullanılır.

Sülfisoksazol, eritromisin veya fenazopridin ile kombinasyonu idrar yolu enfeksiyonlarında, % 4' lük çözeltisi kulak enfeksiyonlarında kullanılır.

Sülfapiridin, boğaz ve deri enfeksiyonlarında kullanılır.

2.1.3. Sülf ilaçlarının etki mekanizması

Antimikrobik maddeler öngörülen işleyiş mekanizmalarına göre şu şekilde sınıflandırılırlar: a) bakteri hücre duvarı sentezini engelleyen ajanlar; b) mikroorganizmanın hücre zarına doğrudan etki eden böylece zarın geçirgenliğini arttıran ve hücre içi çatlaklara yol açan ajanlar; c) 30S veya 50S ribosomal alt-ünitelerin fonksiyonunu bozarak protein sentezini engelleyen ajanlar (genellikle bakteriyostatikler); d) 30S ribosomal alt ünitesine bağlanarak protein sentezini değiştiren ajanlar (genellikle bakterisidal); nükleik asit metabolizmasına etki eden ajanlar ve e) folat metabolizması için gerekli enzimleri engelleyen antimetaboliteler (trimetoprim ve sulfonamitler). Sülfonamit ve trimetoprimlerin bakterilerin folat metabolizmasını engellemesi Çizelge 2.1' de verilmektedir.

Çizelge 2.1. Sülfonamidlerin etki mekanizması

Dihidropteroat difosfat + p-aminobenzoik asit (PABA)

Dihidropteroat ↓ ← sülfonamidler
sentezi

dihidropteroik asit

↓
Dihidrofolik asit

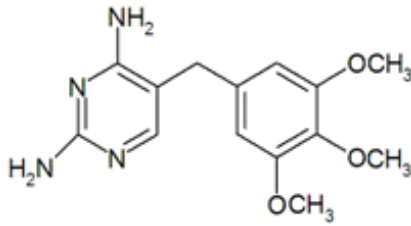
Dihidrofolat ↓ ← trimetoprim
Redüktaz

Tetrahidrofolik asit

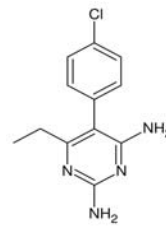
Paraaminobenzoikasit (PABA) bakteriler için önemli bir besin maddesidir, bakterilerin folat sentezi için gereklidir ve vitamin B_x olarak adlandırılır. Sülfonamidler paraaminobenzoikasit (PABA) molekülünün yapısal analogudur (Şekil 2.2). Bakteriler folat sentezinde, benzerlikleri nedeniyle PABA yerine sülfonamidleri kullanır ve folat üretimi engellenmiş olur. Ayrıntısına inilecek olursa, sülfonamidler dihidropteroik asidin sentezini engellerler ve bakteri enzimleri dihidropteroik asit içerisinde bulunan PABA'ya folik asit sentezi için ihtiyaç duyarlar. Trimetoprim ise bakterilerin tetrahidrofolikasit sentezini engeller. Bu mekanizma insanlara etki etmez, çünkü insanlar folat sentezi yapamazlar ve folik asit şeklinde dışardan temin ederler. Folik asit (pteroilglutamil asit) B9 grubundan bir vitamindir.

2.1.4. Sülfonamitler ve sinerjik etki

Sülfonamitlere sinerjik etki yapan (etkisinde artış gösteren) en önemli bileşiklerden biri “trimetoprim” [5-(3,4,5-trimetoksibenzil) pirimidin-2,4-diamin] dir.



Trimethoprim



Primetamin

Şekil.2.3. Sinerjik etki gösteren bileşikler

Trimetoprim, bakteriyostatik antibiyotiktir ve genel olarak profilaksis (hastalık önleyici) ve idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılır. Proloprim®, Monotrim® and Triprim®; markaları ile satılmaktadır. Dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. Bakterilerde dihidrofolik asitin tetrahidrofolik asite dönüşümünü engeller. Tetrahidrofolik asit, DNA nükleotiti “timidilat” sentezi için önemlidir. Enzim inhibisyonu bakterinin DNA replikasyonunu önler.

TMP-sülf (veya Co-trimoksazol) bir antibiyotik kombinasyonudur. Trimetoprim ve sülfametoksazol (1:5) oranında karıştırılarak çeşitli bakteri enfeksiyonunda kullanılırlar. Septrin® ve Bactrim® markaları ile satılmaktadır. Co-trimoksazol, her iki bileşeninden daha aktiftir ve alerji gibi yan etkileri daha azdır. Solunum yolu, idrar yolu, mide ve bağırsak böbrek enfeksiyonlarında, kan septisemisinde kullanılırlar. Spesifik olarak Pneumocystis pneumonia, Listeria monocytogenes, Nocardia, Stenotrophomonas maltophilia, Tropheryma whipplei bakterilerine karşı etkilidir.

Primetamin (Daraprim®) protozoal enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Genellikle sıtma hastalığında (hem tedavisinde hem de önleyici olarak), ve HIV hastalarında Toxoplasma gondii enfeksiyonunda kullanılır. Dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. Bakteriler primetamine karşı direnç geliştirmişlerdir. Bu nedenle sülfonamit veya folik asit ile birlikte kullanılır. Sülfonamitler folik asit sentezi için gereken “dihidropteroat sentetaz” enzimini inhibe ederek primetamine sinerjik etki sağlar. Fansidar®, (20:1) oranında sülfadoksin ve primetamin kombinasyonudur. Spesifik olarak *Plazmodium fasisiparum* enfeksiyonunda (sıtma) kullanılır. Her iki bileşen de folik asit antagonistidir.

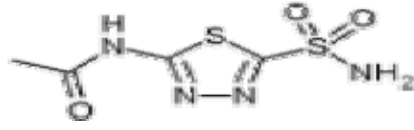
2.1.5. Yeni nesil sülfonamitler

–SO₂NH₂ fonksiyonel grubuna farklı sübstitüentler takılarak yeni nesil sülfonamitler elde edilmiştir. Halen ilaç olarak kullanılan bu sülfonamitlere ait örnekler aşağıda verilmektedir.

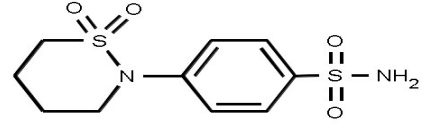
Antikonvulsanlar (veya antiepileptikler) nöronların hızlı ve aşırı yanmasını engelleyerek epilepsi nöbetlerini azaltan ilaçlardır. *Acetazolamit* (Şekil 2.4 a), Diamox® markası ile satılmaktadır, karbonik anhidraz inhibitörüdür. Glokom, epilepsi, sistinüre, idyopatik intrakraniyal hipertansiyon (nedeni bilinmeyen kendiliğinden oluşan nörolojik düzensizlik) tedavisinde kullanılır. *Sultiam* (Şekil 2.4 b) (Ospolot®, Bayer) karbonik anhidraz inhibitörüdür. Temporal lob epilepsisinde, miyoklonik krizlerde, tonik-klonik krizlerde ve Jacksonian krizlerinde (bilinç kaybı olmaksızın ilerleyici duyuşsal ya da motor nöbetler) kullanılır. *Topiramat* (Şekil 2.4 c) (Topamax®) epilepsi, çocuklarda Lennox-Gastaut sendromu (büyüme bozukluğu) tedavisinde kullanılır. FDA migren tedavisinde kullanılmasını serbest bırakmıştır. FDA onaylamadığı halde “bipolar” tedavisinde kullanılmaktadır. Alkolizm ve obezite tedavisi için kullanılabilirliği araştırılmaktadır. *Zonisamit* (Şekil 2.4 d), yetişkinlerde nöbet krizlerinde ve Parkinson hastalığında kullanılır. Japonya’da 1989 yılında Excegran®, ABD’ de 2000 yılında Zonegran® ticari adı ile satışa sunulmuştur. Obezite tedavisinde etkin olduğu görülmüştür.

Non-Steroid Anti-İnflamatuarlar (NSAI), ağrı kesici (analjezik), ateş düşürücü (antipretik), antienflamatuar etki gösteren ilaçlardır. Bu gruptaki en meşhur ilaçlar *aspirin* ve *ibuprofen* dir. *Celecoxib* (Şekil 2.4 e) (Celebra®, Celebrex® Pfizer) ağrı, menstürasyon, romatoid artrit, osteoarthritis (yaşlılarda eklem kıkırdağında harabiyet sonucu kemiklerde dejenerasyon gösteren eklem hastalığı), kolon ve rektum poliplerinin tedavisinde kullanılır. *Valdecoxib* (Şekil 2.4 f) (Bextra® G.D.Searle&Company) romatizma, osteoporos, menstürasyon tedavisine kullanılır. 2005 yılı içerisinde kalp krizi riski nedeniyle satışı durdurulmuştur. *Nimesulit* (Şekil 2.4 g), ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılır. 1985 den beri çeşitli ticari isimler altında Aulin®, Mesulid®, Nimed®, Eskafam®, Nidol®, Nimesi® v.s- satılmaktadır. *Etoricoxib* (Şekil 2.4 h) (Tauxib® ve Arcoxia®) COX-2 selektif inhibitörüdür. Gut, romatizma, osteoarthritis, ankilosing spondilitis (omurga eklemlerini etkileyen iltihabik hastalık) ve ağrı tedavisinde kullanılır.

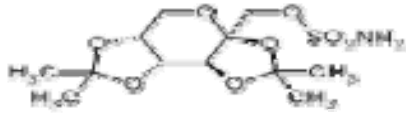
Antiretroviraller *Retroviridae* viral sınıfındaki virüslerdir. En bilineni HIV dir ve AIDS sendromuna neden olur. Antiretroviral ilaçlar HIV döngüsünün farklı evrelerinde etkilidir. *Amprenavir* (Şekil 2.4 ı), HIV tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörüdür. 1999’ dan beri Agenerase® markası ile satışa sunulmuştur. *Fosamprenavir* (Şekil 2.4 i), 2003 den beri Lexiva® ticari ismi ile satışa sunulmuştur. Proteaz inhibitörüdür. Bu ilacı insan vücudu amprenavir formunda metabolize ettiği için metabolizasyon süresini artırarak ilacın vücutta kalma süresini uzatır.



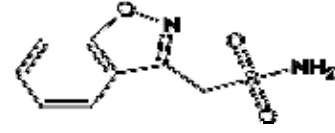
Acetazolamid (a)



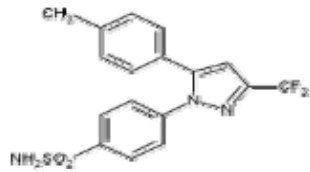
Sulthiam (b)



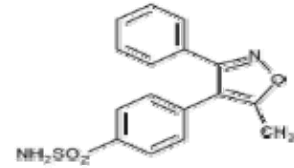
Topiramate (c)



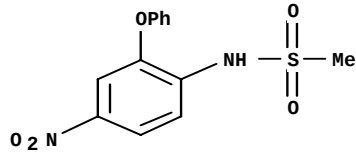
Zonisamide (d)



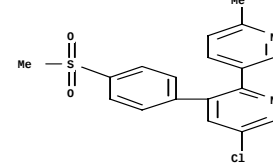
Celecoxib (e)



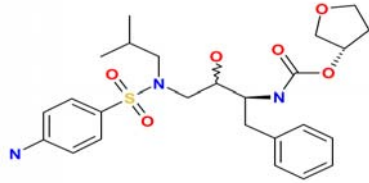
Valdecoxib (f)



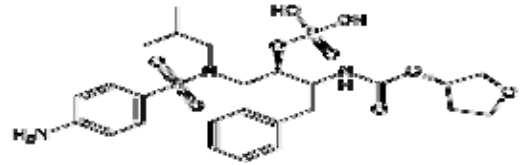
Nimesulide (g)



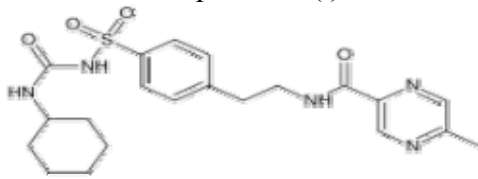
Etoricoxib (h)



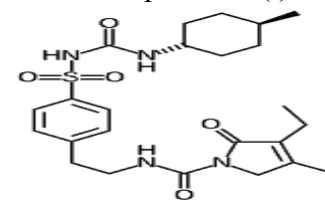
Amprenavir (i)



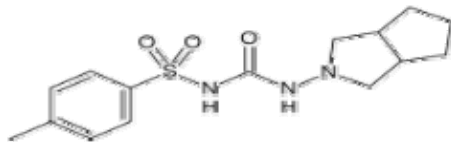
Fosamprenavir (i)



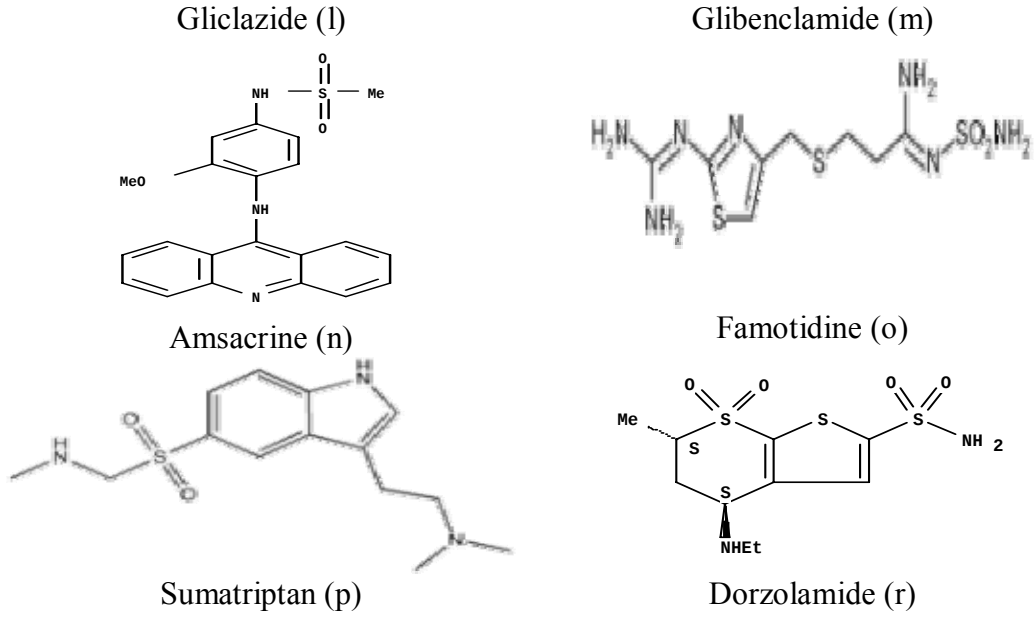
Glipizide (j)



Glimepiride (k)



Şekil 2.4. Çeşitli yeni nesil sülf ilaçları



Şekil 2.4 (devam). Çeşitli yeni nesil sülfa ilaçları

Anti-Diabetikler, *Glipizide* (Şekil 2.4 j), ikinci jenerasyon sülfonilüre türevidir. Beta hücrelerindeki K^+ kanallarını bloklar, kalsiyum düzeyini artırır ve bu durum Beta hücrelerindeki insülin salınımını artırır. Pfizer tarafından Glucotrol® markası ile satılmaktadır.

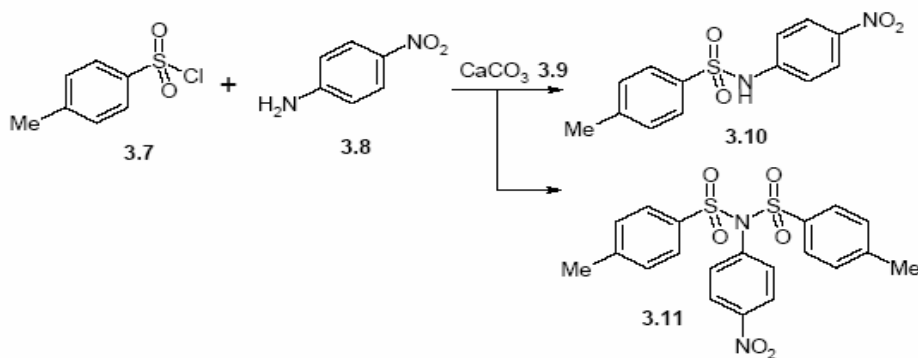
Glimepiride, (Şekil 2.4 k) üçüncü jenerasyon sülfonilüre türevidir, etki süreleri daha uzundur. Aventis tarafından Amaryl® markası ile satılmaktadır. *Gliclazide* (Şekil 2.4 l), oral hipoglisemik ilaçtır. Diamicon® ticari adı ile satılmaktadır. *Glibenclamide* (Şekil 2.4 m) veya *glyburide*, ikinci sınıf diyabetlerde kullanılan antidiyabetik ilaçtır. Diabeta®, Glynase® and Micronase®, Semi-Daonil®, Euglucon® markaları altında satılmaktadır. *Metformin* ile kombinasyonu Glucovance® markası ile satışa sunulmuştur.

Antineoplastikler “antitümör antibiotikleri veya sitotoksik antibiotikler”, çeşitli kanser türlerinde tümörlerin büyümesini ve yeni tümör oluşmasını engellerler. *Amsacrin* (Şekil 2.4 n), antineoplastik ilaçtır, lenfoma tedavisinde kullanılır. AMSA P-D® ticari adı ile satılmaktadır.

Famotidin (Şekil 2.4 o), H_2 -reseptör antagonistidir, mide asidi üretimini azaltır, peptik ülser ve reflü tedavisinde kullanılır. Merk firması tarafından Pepcidine® ve Pepcid® markaları ile satılmaktadır. *Sumatriptan*(Şekil 2.4 p), sülfonamid ve triptan grubu içeren migren tedavisinde kullanılan, Imitrex®, Imigran®, Imigran Recovery® markaları ile Glaxo firması tarafından satılan ilaçtır. *Dorzolamide*(Şekil 2.4 r) , karbonik anhidraz inhibitörüdür, glokom tedavisinde kullanılır. Trustop® markası ile satılmaktadır.

2.2. Sülfonamidlerin Eldesi

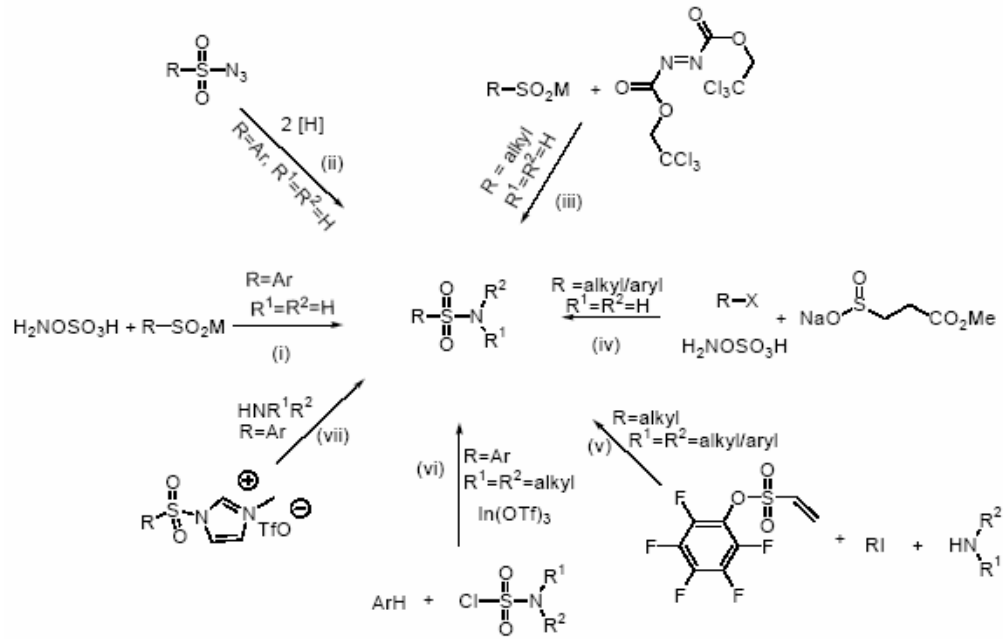
Sülfonamidler genel olarak bazik ortamda primer aminlerin amonyak ile veya sekonder aminlerin sülfonil klorür ile tepkimesinden elde edilir [18]. Ancak, bazik ortamda yan tepkimelerinin fazla oluşu ve sülfonil klorürlerin elde edilme güçlüğü bu tepkimelerin kullanışını sınırlamaktadır. Örneğin; disülfonamid oluşumu, primer amin ve amonyak tepkimesindeki başlıca yan üründür.



Sülfonamitlerin önemli oluşu çeşitli sentez yöntemlerinin geliştirilmesine neden olmuştur. Aşağıda bunlardan bazıları verilmektedir;

- (i) sülfonik asit tuzlarının hidroksilamin-O-sülfonik asitle tepkimesinden [19].
- (ii) arilsülfonil azitlerin indirgenmesi ile [20-21].
- (iii) elektrofilik azot kaynağı olarak bis(2,2,2-trikloroetil)azodicarboksilat kullanarak aromatik ve alifatik sülfonik asit tuzlarından [22].
- (iv) sülfonat transfer reaktifi olarak sodyum 3-metoksi-3- oksopropan-1-sülfonat kullanarak alkil veya aril halojenürlerden [23].
- (v) pentaflorofenil etilensülfonatlara organo halojenürlerin katılması [24], bunu takiben aminlerle pentaflorofenil grubunun süstitüsüyonu ile.
- (vi) sulfamoil klorür kullanarak aromatiklerin sulfamoilasyonu ile [25].
- (vii) sülfonik asit (RSO_2H) veya sülfenik asit (RSOH) in yükseltgenlerle amidasyonu ile.
- (viii) siyano sülfonamidlerin elektrokimyasal indirgenmesi ile aminosülfonamitler [26].

Bu ilave sentez yöntemleri ile bazı problemler halledilmiş olsada, bunlar genellikle spesifik substratlar için kullanılır. Sülfonamit sentezleri için doğrudan ve bazik olmayan ortamda yürüyen genel bir metot hâlâ aranmaktadır.



Şekil 2.5. Sülfonamit sentezine ait çeşitli örnekler

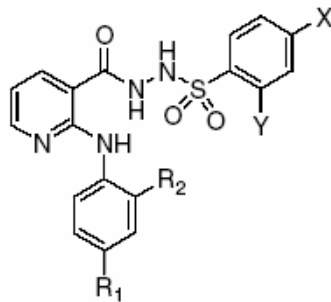
2.3. Sülfonilhidrazitler

Genelde sülfonil klorürlerin hidrazin ile tepkimesinden elde edilir.



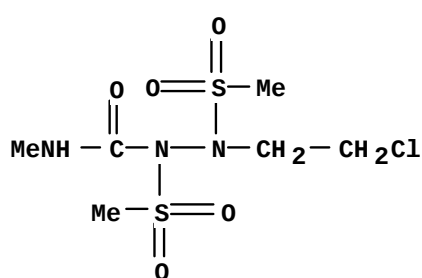
Aşağıda biyolojik aktivite gösteren bazı sülfonil hidrazit örnekleri verilmektedir.

2-anilino nikotinil arilsulfonil hidrazit bileşikleri (Şekil 2.6) hem göğüs, akciğer, lenf, melanoma, kolon, böbrek kanser hücrelerine karşı aktiftir hem de antibakteriyal özellik göstermektedirler [27].



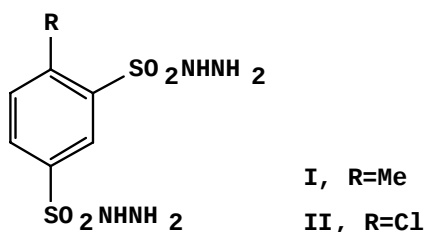
Şekil 2.6. 2-anilino nikotinil arilsulfonilhidrazit bileşikleri

p-toluensulfonil hidrazit ve isatinden oluşan aşağıdaki bileşik ve onun $[ML_2Cl_2]$ $M = Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)$ kompleksleri hem antibakteriyel hem de antifungal özellik göstermektedir [28]. N,N'-Bis(arilsulfonil)hidrazin [29] ve 1,2-Bis(sulfonil)hidrazinler [30], neoplazm inhibitörüdür, antikanser (L1210 lösemi ve B16 melanoma) özelliği gösterirler. Bu bileşiklerin türevlerinden olan *cloretazine* (Şekil 2.7), klinik olarak III. evrededir ve yakında satışa sunulması planlanmaktadır.



Şekil 2.7. Cloretazine

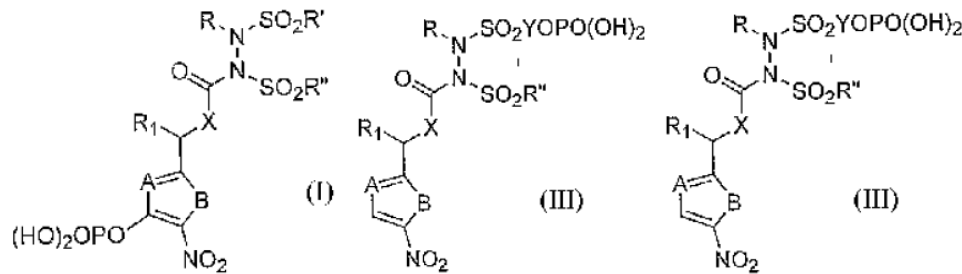
N-fenil-N-propargil-N'-sulfonilhidrazinler, *Meloidogyne incognita* larvalarına karşı etkilidir, böcek öldürücü olarak kullanılırlar [31].



Şekil 2.8. 2,4-bis-sulfonilhidrazitler

2,4-bis-sulfonilhidrazitler ve bunların hidrazonları (Şekil 2.8) bakteri ve fungilere karşı etkilidir [32].

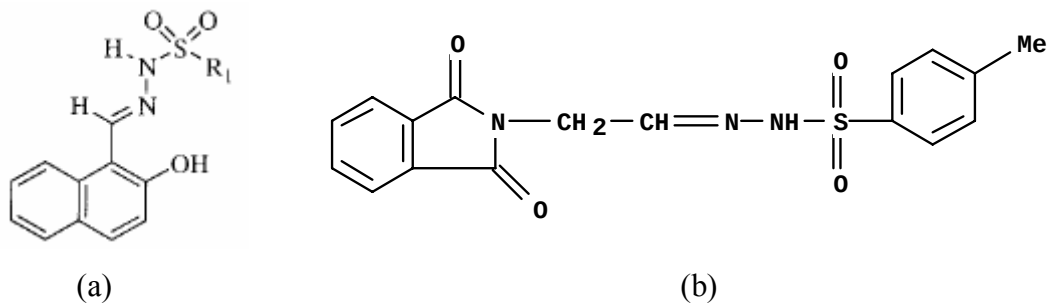
Fosfat grubu $-\text{OPO}(\text{OH})_2$ taşıyan sülfonilhidrazinler (Şekil 2.9) hipoksit tümörleri üzerinde etkindir.



Şekil 2.9. Fosfat grubu taşıyan sülfonilhidrazinler

2.4. Sülfonil Hidrazonlar

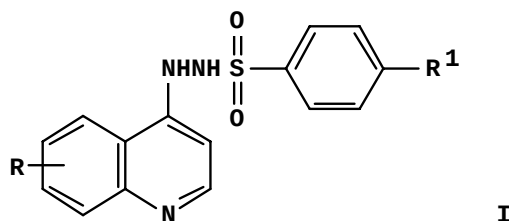
Genellikle, sülfonil hidrazitlerin aseton ve ketonla kondenzasyon tepkimesi sonucu oluşurlar. N-arilsülfonil hidrazonlar IMP-1 (metalo- β -laktamaz) enzim inhibitörüdür. Aromatik süstitüentlerin hacmi arttıkça inhibitör etkisi artmaktadır [33].



Şekil 2.10. Bazı sülfonil hidrazonlar

1980' de glioksilik asit ile $\text{RSO}_2\text{NHNH}_2$ nin tepkimesinden elde edilen neoplazma inhibitörü olan alkilsülfonil hidrazonlar (şekil 2.10 a), $\text{RSO}_2\text{NHN}:\text{CHCO}_2\text{H}$ ($\text{R} = \text{Ph}$, stiril, Me, Bu, etc.) *leukemia P-388* kanserine karşı etkilidir [34]. Şekil 2.10 b' deki aril sülfonilhidrazon bileşiği *Ehrlich Ascites* kanserine karşı antitümör özelliği gösterir [35].

4-(Arilsulfonylhydrazino)quinolines (Şekil 2.11) antibakteriyal aktiflik göstermektedir [36].

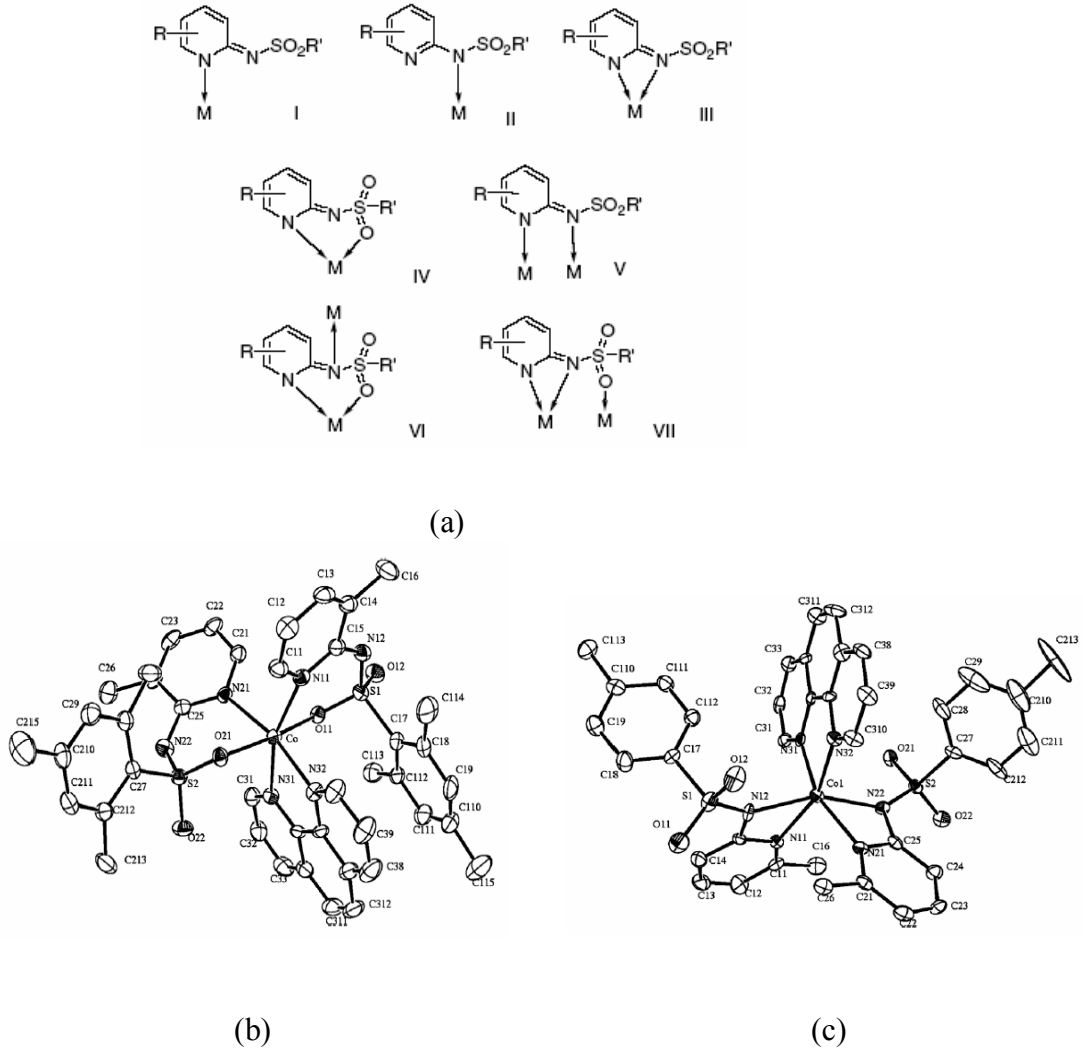


Şekil 2.11. 4-(Arilsulfonylhydrazino)quinolines

Aromatik aldehytlerin prazolil ve tienil sulfonylhidrazonları sitotoksik etki göstermektedir [37]. Ftalimidoasetaldehytlerin sülfonilhidrazonları Ehrlich Ascites karsinom hücreleri üzerinde etkindir [38].

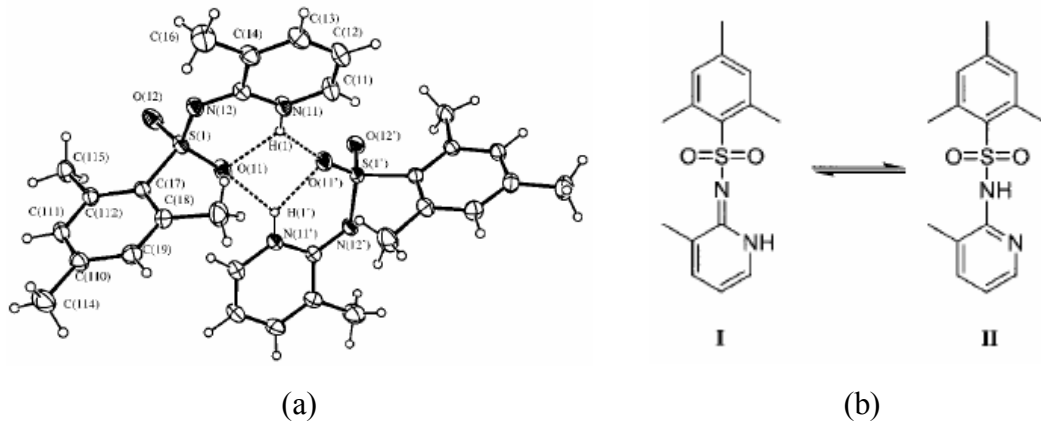
2.5. Sülfonamit Kompleksleri

Süstitüe N-2-piridinsülfonamit (HL) ligantları metal atomları çeşitli koordinasyon bileşikleri (Şekil 2.12 a) meydana getirebilir. Bu ligandın Co(II) katyonu ile oluşturdukları nötral $[CoL_2L']$ kompleksleri ($L' = 2,2'$ -bipiridin veya 1,10-fenantrolin) elektrokimyasal yolla elde edilmiştir. Kompleksler piridin halkası üzerindeki süstitüentlere bağlı olarak $[N_6]$ veya $[N_4O_2]$ yapısında bozulmuş oktahedral geometriye sahiptir. $[Co(ts3mepy)_2phen]$ (Şekil 2.12 b) bileşiğinde *ts3mepy* ligandı, metal atomuna sulfonyl O atomu ve piridin N atomu ile bağlanmakta (Şekil 2.12 a IV) ve altılı halka oluşturmaktadır, O atomları *cis*, N atomları *trans* konumdadır. Bağ uzunlukları Co-O, 2.075; Co-N, 2.148 ve Co-N(phen), 2.171 Å dur [39]. $[Co(ts6mepy)_2phen]$ (Şekil 2.12 c) kompleksinde ise *ts6mepy* ligandı Co atomuna piridin N ve amit N atomları ile bağlanmakta (Şekil 2.12 b III) ve beşli halka oluşturmaktadır. Co-N (py) ve Co-N (amit) bağ uzunluğu sırası ile 2.194, 2.121 Å dür. $[Ni(ms6mepy)_2bipy]$ bileşiği de benzer şekilde kompleks oluşturmakta, ikidışli ligant amit ve piridin N atomları ile Ni(II) atomuna bağlanmaktadır [40].



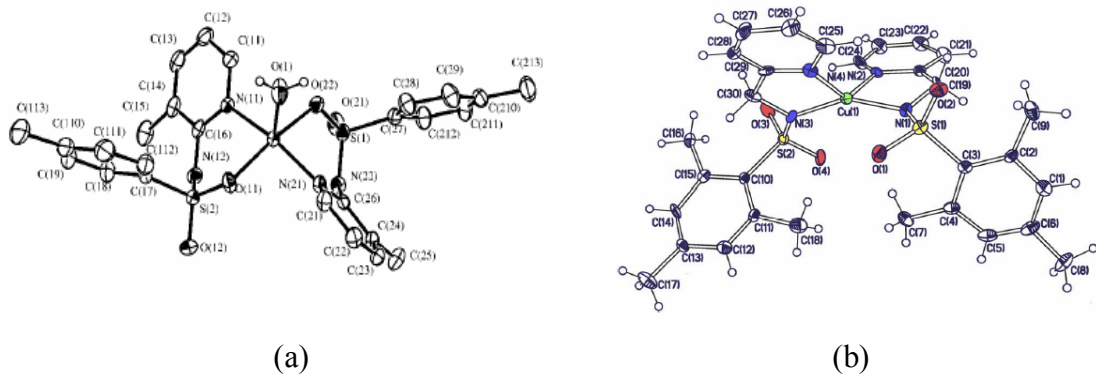
Şekil 2.12. N-2-piridinsülfonamit ligandının kobalt(II) kompleksleri

2-piridinsülfonamit bileşiği (Şekil 2.13 a) monoklinik sistemde kristallenir ve birim hücrede 4 tane molekül bulunur. Bu moleküller birbirlerine sülfonil O atomu ile piridin N atomları arasında oluşan ikişer tane hidrojen bağı ile bağlanmıştır. Bu yapı molekülde tautomerin (Şekil 2.13 b) mevcudiyetini ve imido (I) yapısının amido (II) yapısından daha baskın olduğunu göstermektedir [41]. Bu ligantın [Cu(L)₂H₂O] kompleksinde (Şekil 2.14 a) karepiramit yapı gözlenir. İkidişli ligant (piridin N atomu ve sülfonil O atomu) ile oluşan kare düzlem yapıya H₂O eksen konumunda bağlanır.



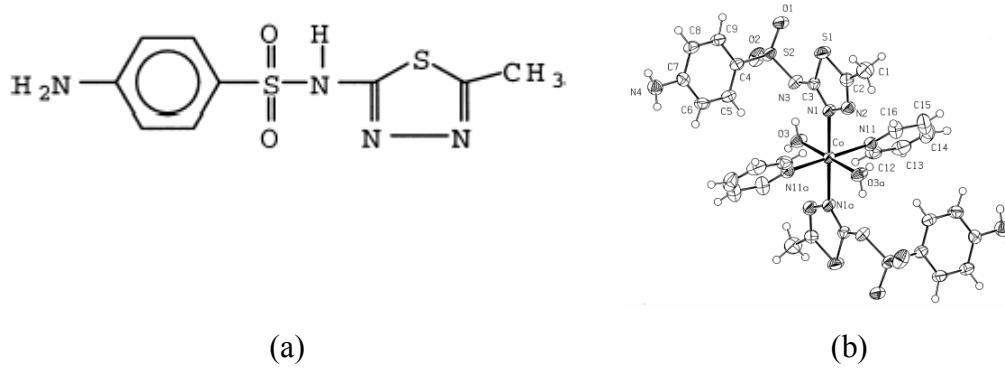
Şekil 2.13. 2-piridinsülfonamit kristali (a) ve tautomeri (b)

2,4,6-trimetil-N-[piridin-2-ilmetil]benzensülfonamit (HL) ligandı Cu(II) metali ile bozulmuş tetrahedral yapıda $[\text{CuL}_2]$ (Şekil 2.14 b) kompleksi oluşturur. Ligandın verici atomları piridin ve amit N atomlarıdır, Cu-N(py) ve Cu-N(amit) bağ uzunlukları sırası ile 2.035 ve 1.906 Å dır. N1-Cu-N2 açısı 82.4, N1-Cu-N4 açısı 110.2° dir. Bu bileşik DNA zincirini parçalama özelliğine sahiptir [42].



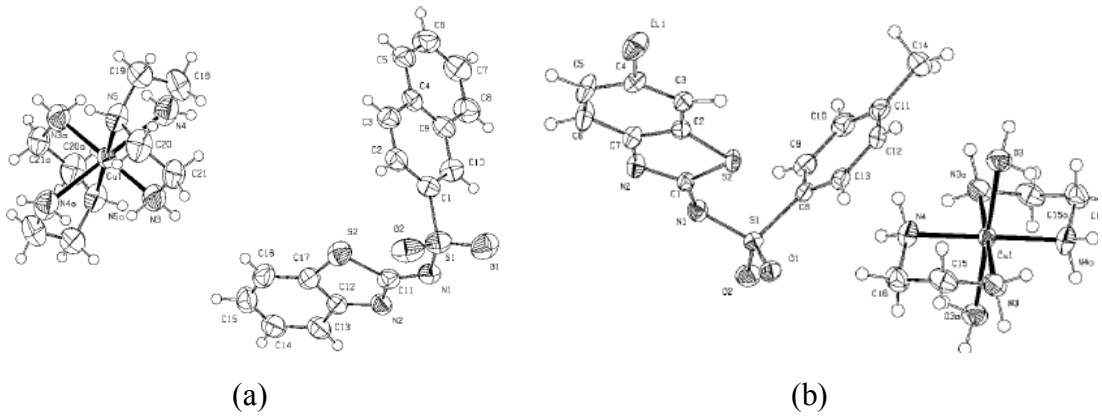
Şekil 2.14. N-2-piridinsülfonamit ligandının bakır(II) kompleksleri

Sulfametiazol ilacının (Şekil 2.15 a) $[\text{ML}_2(\text{py})_2(\text{OH}_2)_2]$, M= Co, Ni, Cu kompleksleri (Şekil 2.15 b) oktahedral yapıdadır. Monodentat ligand, metal atomuna tiadiazol N atomu ile bağlanır [43].



Şekil 2.15. Sülfametiazol (a) ve Cu(II) kompleksi (b)

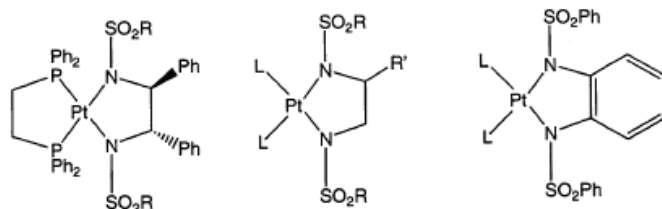
N-2-(benzotiazol)naftalinsulfonamit(HL_1) ve N-2-(6-klorobenzotiazol) toluensulfonamit (HL_2) bileşikleri ile $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ çözeltisine etilendiamin veya dietilentriamin ilavesinde $[\text{Cu}(\text{dien})_2](\text{L}_1)_2$ (Şekil 2.16 a) ve $[\text{Cu}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{L}_2)_2$ (Şekil 2.16 b) kristalleri elde edilmiştir. Sülfonamidat anyonu karışık iyon olarak davranmaktadır ve metal merkezinde $[4 + 2]$ bozulmuş oktahedral çevre mevcuttur [44]. Metal tuzu: triamin: benzolamit (Hbz) oranı 1:1:2 olduğunda $[\text{M}(\text{Hbz})_2(\text{dien})]$ bileşikleri, 1:1:1 olduğunda $[\text{M}(\text{bz})(\text{dien})]\text{H}_2\text{O}$ elde edilir [45].



Şekil 2.16. Sülfonamidat karışık iyonu

$\text{cis-}[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ veya $[\text{PtCl}_2(\text{cod})]$ kompleksleri, sülfonamiditler ile tepkimeye sokulduğunda Cl ligantları ile yerdeğiştirmesi sonucunda bir seri bozulmuş

karedüzlem yapıda bis(sulfonilamido)platin(II) (Şekil 2.17) kompleksleri sentezlenmiştir [46].

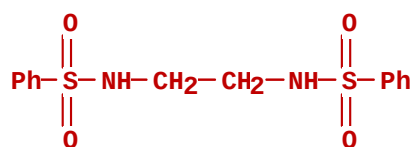


Şekil 2.17. Sülfonamitler ve Pt(II) kompleksleri

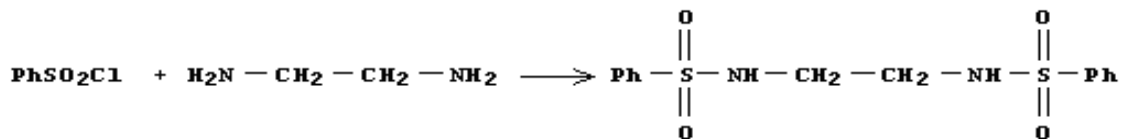
Kramer ve ark. (2006) çeşitli heterosiklik sulfonamitlerin (sülfadiazin, sulfamerazin, sülfapiridin, sülfametoksipiridazin, sülfokloropiridazin, sülfisoksazol, sülfametoksazol, sülfametizol) $[Cu(L)_2].H_2O$ ve $[Cu(L)_2(H_2O)_4]_2.H_2O$ komplekslerini sentezlemiş ve antibakteriyel özelliklerini incelemişlerdir. Beş-üyel heterosiklik halkalara ait kompleksler serbest ligantlara göre daha çok aktivite, buna karşılık pirimidin, piridin, piridazin gibi altı-üyel halkalara ait komplekslere göre daha az aktivite göstermektedir. Sülfisokzasol ligandı, dörtyüzlü $[Cu(L)_2].H_2O$ komplekslerinde heterosiklik N atomu ve protonuz sekonder amin N atomu ile ikidişli, buna karşılık, sekizyüzlü $[Cu(L)_2(H_2O)_4]_2.H_2O$ kompleksinde primer N atomu ile tekdişli ligand olarak davranır. Bütün kompleksler SOD-benzeri aktivite göstermektedir [47].

2.6. Literatür Taraması

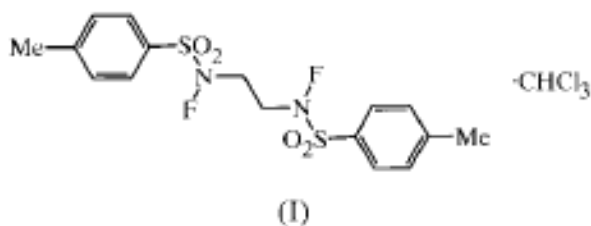
2.6.1. Dimetilenbis(benzensülfonamit) (bsen) [4392-52-3]



Diğer adları; Benzensulfonamit, N,N'-etilenbisbenzensulfonamit, N,N'-1,2-etandiyilbis dir. İlk kez aşağıdaki tepkimeye göre Kirsanor ve Kirsanova (1962) tarafından elde edilmiştir [48].

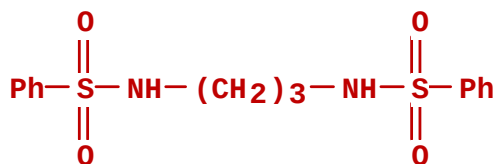


Massah ve ark. (2006) tarafından “yeşil kimya” kapsamında, katı fazda sentezlenmiştir [49]. Bu bileşiğin ve türevlerinin P388/ADR hücreleri üzerine [3H]vinblastin birikmesinin aktifliğini incelenmiş yapı-aktiflik ilişkisini belirlenmiştir [50]. Literatürde bileşiğin spektroskopik özelliklerine ve tek kristal X-ışınları difraksiyon çalışmasına rastlanmamıştır. Bsen’e en yakın bileşik olarak “1,2-Bis(N-floro-p-toluensulfonamido)etan” bileşiğinin yapısı X-ışınları kırınım yöntemi ile 2001 yılında aydınlatılmıştır [51].



Evans ve ark. (2001) çalışmasında Pt(bsen)cod (cod: 1,5-siklo-oktadien) ve cis-Pt(bsen)(PPh₃)₂ komplekslerini sentezlemiş yapılarını NMR, EIMS ve X-ışınları difraksiyon yöntemi ile aydınlatmıştır [52]. Bsen bileşiği Pt atomuna amido N atomları ile bağlanmakta ve (-2) yüklü anyonik ligand olarak davranmaktadır ve kompleks karedüzlem geometriden biraz sapma göstermektedir.

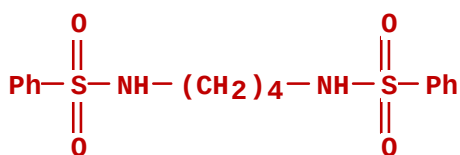
2.6.2. Trimetilenbis(benzensulfonamit) (bspr) [90789-26-7]



Diğer isimleri; “Benzensulfonamit, N,N'-trimetilenbis” veya “Benzensulfonamit, N,N'-1,3-propanediyilbis” dir. Goss ve Grudzinski (1990) tarafından alınan bir patent

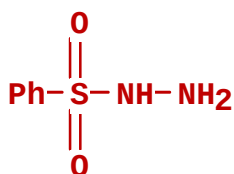
çalışması içinde sentezi hakkında kısa bir bilgi verilmektedir [53]. Tek kristal çalışması yoktur, biyolojik aktivliği çalışılmamıştır ve literatürde hiçbir kompleksine rastlanmamıştır.

2.6.3. Tetrametilenbis(benzensülfonamit) (bsbüt) [97249-21-3]



Diğer isimleri; Benzensülfonamit, N,N'-tetrametilenbis, N,N'-dibenzensulfonil putreskin veya benzensülfonamit, N,N'-1,4-butandiilbis' dir. Tek kristal yapısı Linden tarafından 1999 yılında aydınlatılmıştır [54]. Birim hücrede iki tane molekül bulunmakta alkan zincirinin ortasında bir simetri merkezi bulunmaktadır. Bileşiğin hiçbir kompleksi sentezlenmemiş ve biyolojik aktivlik çalışmalarına rastlanmamıştır.

2.6.4. Benzensülfonik asit hidrazit (bsh) [80-17-1]



Diğer isimleri; benzensülfonik hidrazit, benzensülfonohidrazit veya benzensülfonil hidrazin dir. Sentezi 1957 yılında tarafından patent altına alınmıştır [55]. Tek kristal X-ışınları çalışması 1988 yılında yapılmıştır [56]. N,N'-disüstitüe (benzensülfonil) hidrazinlerin sentezi ile ilgili 1975' de alınmış patent çalışması mevcuttur [57]. C.T. Supuran ve ark. (1991) arilsülfonilhidrazitlerin ve bunların Cu(II) komplekslerinin karbonil anhidraz inhibitörü olduğunu göstermişlerdir [58-59].

Sülfonik hidrazitlerin $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ ile termal olarak tepkimeye girmesiyle N-N bağı kırılmadan üççekirdekli ve düzlemüçgen hidrazido klastırları ($\eta^2\text{-H}$) $\text{Ru}_3(\text{CO})_9[\eta^3\text{-}\eta^2\text{-H}_2\text{NNS(O)}_2\text{Mes}]$ (Mes = mesityl) verdiği rapor edilmiştir [60]. Aromatik sülfhidrazitler ve türevlerinin hipoglisemik aktiflikleri çalışılmıştır [61].

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Maddeler ve Çözücüler

Çalışmada kullanılan benzensülfonil klorür, hidrazin hidrat, etilendiamin, trimetilendiamin, tetrametilendiamin, 1,10-fenantrolin ve çözücüler Merck firmasından temin edilmiştir.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Element analizleri TÜBİTAK Ankara Test ve Analiz laboratuvarındaki LECO CHNS-932 Model cihaz ile yapılmıştır.

IR spektrumları bölümümüzdeki MATTSON- 1000 model FTIR spektrofotometresinde KBr disk ile 4000- 400 cm^{-1} aralığında alınmıştır.

^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları TÜBİTAK Ankara Test ve Analiz laboratuvarındaki 400 MHz'lik BRUKER AVANCE DPX- 400 model cihaz ile alınmıştır.

LCMS analizleri TÜBİTAK Ankara ve Test Analiz laboratuvarındaki AGILENT 1100 MSD model cihaz ile yapılmıştır.

Ligant ve komplekslerin erime noktası GALLEN KAMP model erime noktası cihazı ile ölçülmüştür.

Komplekslerin manyetik duyarlılıkları bölümümüzdeki SHERWOOD SCIENTIFIC MKI model cihaz ile tespit edilmiştir.

Komplekslerin iletkenlikleri Siemens WPA CM 35 Kondüktometri cihazı ile 20 $^{\circ}\text{C}$ de metanol ortamında 1×10^{-3} M'lık çözeltiler kullanılarak yapılmıştır. Ölçülen öziletkenlik (k) değerleri kullanılarak molar iletkenlik ($\wedge_M$) değerleri hesaplanmıştır.

3.3. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Mikroorganizmalar Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarından temin edilmiştir.

Araştırmada kullanılan test bakterilerinin (*Staphylococcus aureus* ATCC 25953, *Bacillus cereus* ATCC 6633 , *Escherichia coli* ATCC 11230, *Salmonella enteritidis* ATCC 40376, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 29212) aktifleştirilmesinde Nutrient Broth besiyeri kullanılmıştır.

Maddeler 1.0 L saf suya ilave edilip pH'sı 6.8 ± 0.2 'ye 0.01M HCl ve 0.01M NaOH ile ayarlanmıştır. Besiyeri 121°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edilmiştir. Katı besiyerin hazırlanmasında %1.5 oranında agar-agar ilave edilmiştir.

Maddeler 1.0L distile su içerisine ilave edilmiş ve 121°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edilmiştir. Katı besiyerine %3 agar ilave edilmiştir.

MİK çalışması: Bu amaçla, bakteriler için Nutrient Broth besiyeri kullanılarak bileşiğin gittikçe azalan derişimde çözeltileri hazırlandı. Mikroplatelere 100µL hazırlanan derişimlerden konulur. Üzerine de 50µL bakteri eklendi. 37°C' de 24 saat beklenildi. Tüplerdeki üreme gözle değerlendirildi. Böylece üremenin olduğu son derişim MİK değeri olarak kabul edildi.

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bileşiklerin fiziksel özellikleri ile element analiz sonuçları EKLER bölümünde Çizelge 1’ de verilmektedir.

4.1. N,N'-dimetilenbis(benzensülfonamit) (bsen)

250 mL’lik iki boyunlu balon içerisine 40,0 mL tetrahidrofuranda çözünmüş 5,2mL (40,0 mmol) benzensülfonilklorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözeltinin sıcaklığını kontrol etmek için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 40,0 mL tetrahidrofuranda çözölmüş 5,4 mL (80,0 mmol) etilendiamin çözeltisi damla damla ilave edildi. (Tepkime çok ekzotermiktir). Sıcaklığın ~ 5 °C’nin üzerine yükselmemesine dikkat edilerek çözelti 2 saat karıştırılır. Tepkime denklemi aşağıda verilmektedir.



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 kullanılarak silika jel (50g) dolgulı kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabii tutuldu. Çözücünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF de kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Oluşan renksiz kristallerin e.n. 173-174 °C ve verim %72 dir.

4.2. N,N'-trimetilenbis(benzensülfonamit) (bspr)

250 mL’ lik iki boyunlu balon içerisine 40,0 mL tetrahidrofuranda çözölmüş 5,2 mL (40,0 mmol) benzensülfonilklorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözelti karışırken 40,0 mL tetrahidrofuranda çözölmüş 6,7 mL (80,0 mmol) 1,3-diaminopropan çözeltisi yarım saat içinde damla damla ilave edildi. Tepkime ekzotermiktir. Bu esnada oluşan tepkime denklemi aşağıda verilmektedir.



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 kullanılarak silika jel (40g) dolgulı kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabii tutuldu. Çözücünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF de kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Verim: %77 , en: 94-95 °C

4.3. N,N'-tetrametilenbis(benzensülfonamit) (bsbüt)

250 mL' lik iki boyunlu balon içerisine 40,0 mL tetrahidrofuranda çözünmüş 5,2 mL (40,0 mmol) benzensülfonilklorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Çözelti karışırken 40,0 mL tetrahidrofuranda çözünmüş 8,1 mL (80,0 mmol) 1,4- diaminobütan çözeltisi 1 saat içinde damla damla ilave edildi. Tepkime ekzotermiktir. Bu esnada oluşan tepkime denklemi aşağıda verilmektedir.



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 kullanılarak silika jel (40g) dolgulı kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabii tutuldu. Çözücünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF de kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklandı. Verim:% 85, en: 85-86 °C

4.4. Benzensülfonikasithidrazit (bsh)

250 mL' lik iki boyunlu balon içerisine 40,0 mL tetrahidrofuranda çözünmüş 5,2 mL (40,0 mmol) benzensülfonilklorür konuldu ve tuz-buz banyosuna yerleştirildi.

Çözeltinin sıcaklığını kontrol etmek için balonun boynundan birine termometre konuldu. Çözelti karışırken 40,0mL tetrahidrofuranda çözülmüş 4,0 mL (80 mmol) hidrazinhidrat çözeltisi 1 saat içinde damla damla ilave edildi. Tepkime ekzotermiktir. Bu esnada oluşan tepkime denklemi aşağıda verilmektedir.



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 kullanılarak silika jel (40g) dolgulı kolon kullanılarak, kolon kromatografisine tabii tutuldu. Çözücünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı THF de kristallendirildi. Kristaller THF buharında saklanıldı. Verim:% 80 , en: 117-118 °C

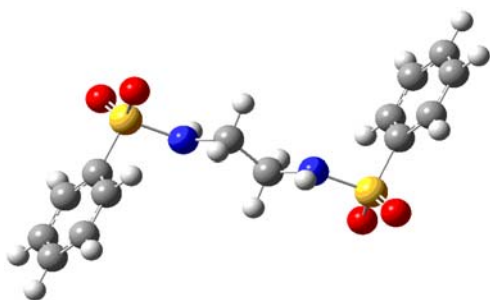
4.5. Bis(1,10-fenantrolin)-N,N'-trimetilenbis(benzensülfonamido)bakır(II)

100 mL' lik iki boyunlu balon içerisine 10,0 mL metanolde çözülmüş 0,107 g (0,3 mmol) trimetilenbis(benzensülfonamit) (bspr) konuldu ve su banyosuna yerleştirildi. Çözelti karışırken 20,0 mL metanolde çözülmüş 0,036 g (1,0 mmol) NaOH çözeltisi damla damla ilave edildi. Çözelti karışırken 20,0 mL metanolde çözülmüş 0,0315 g (0,15 mmol) bakırasetat çözeltisi damla damla ilave edildi. Bir gece beklendikten sonra çözelti alındı ve süzüldü. Su banyosuna yerleştirilen süzüntü karıştırılırken 10,0 mL metanolde çözülmüş 0,059 g (0,3 mmol) 1,10-fenantrolin damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti derin dondurucuda 1 gün bekledi. İnce tabaka kromatografisi ile ürün oluşumu gözlemlendi. Çözeltiden metanolün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan yeşil katı metanolde kristallendirildi. Kompleks 232 °C' de bozunmuştur, verim % 67' dir.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Çalışmanın ilk bölümünde sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatılacak, ikinci bölümünde antibakteriyal aktivite sonuçları verilecektir.

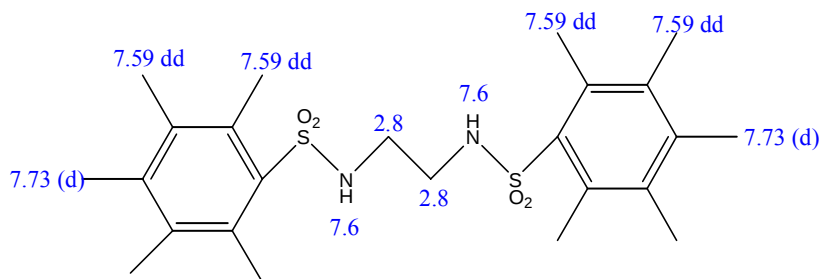
5.1. N,N'-dimetilenbis(benzensülfonamit) (bsen)



Şekil 5.1. N,N'-dimetilenbis(benzensülfonamit)

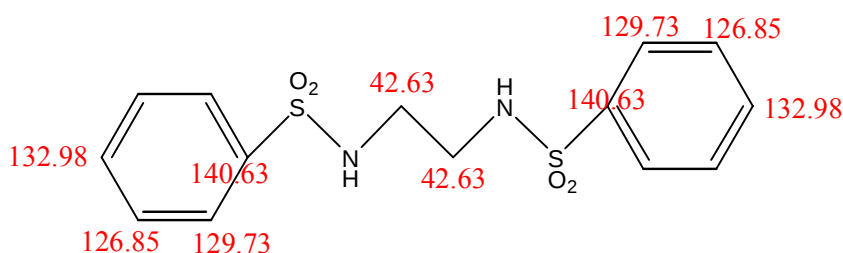
Bsen molekülünün literatürde spektroskopik verilerine rastlanmamıştır. PM3 yöntemine göre hesaplanan en düşük enerjili yapısı Şekil 5.1' de verilmektedir. Molekül merkez C-C bağı etrafında simetrik ve Z-şeklinde. N-H bağları molekülün zıt taraflarındadır. İki aromatik halka antiperiplanar (trans) konumdadır.

Bsen molekülünün DMSO-d₆ içindeki ¹H-NMR spektrumu EK-2 , ¹³C-NMR spektrumu EK-3' de, piklerin ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri Şekil 5.2' de, ¹³C kimyasal kayma değerleri ise Şekil 5.3' de verilmektedir.



Şekil 5.2. Bsen molekülünün ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri

CH₂ protonları, 300 MHz NMR da 2.8' de (s, 4H) tek pik şeklinde gözlenirken, 400 MHz NMR' da 3,16 ppm (s, 2H) ve 2.62 ppm (s, 2H) de iki ayrı pik şeklinde gözlenmektedir.

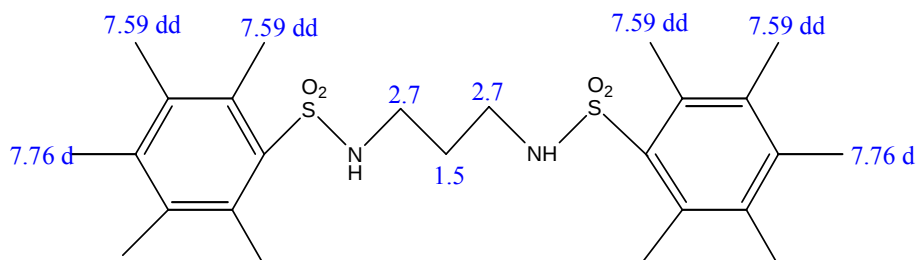


Şekil 5.3. Bsen molekülünün ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri

Bsen molekülünün IR spektrumu EK-4' de verilmektedir. Spektrumda $\nu(\text{NH})$ gerilme titreşimi 3288 cm^{-1} de, $\delta(\text{NH})$ düzlem içi eğilme titreşimi 1451 cm^{-1} de, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1329 cm^{-1} de, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ gerilme titreşimi 1167 cm^{-1} de, $\delta(\text{CH})$ düzlem içi eğilme titreşimi 1072 cm^{-1} de, $\gamma(\text{CH})$ düzlem dışı eğilme titreşimi 1000 cm^{-1} de, $\delta_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ eğilme titreşimi 518 cm^{-1} de gözlenmektedir.

Bsen (MA 340.42 akb) molekülünün LCMS spektrumu EK-5' de verilmektedir. Spektrumda moleküler iyon piki $[\text{M}]^+$ 340,8 m/z de gözlenmiştir. 360.9' da çıkan pik $[\text{M}+\text{Na}-2\text{H}]^+$ ürününe ait olabilir. $[\text{M}-[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]]^+$ pik 312.0 da ve $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}_2\text{H}_2]^+$ piki ise 283,8' de çıkmaktadır. Buna göre parçalanmaların S-N bağı ve C-N bağlarından gerçekleştiğini söylemek mümkündür. Literatürde p-RC₆H₄SO₂NHNH₂ türevlerinin kütle spektrumundaki $[\text{RC}_6\text{H}_4\text{SO}_2]^+$ ve $[\text{RC}_6\text{H}_4]^+$ parçalanma ürünlerinden yola çıkılarak Hammett ilişkisi oluşturulmaya çalışılmıştır [62–63].

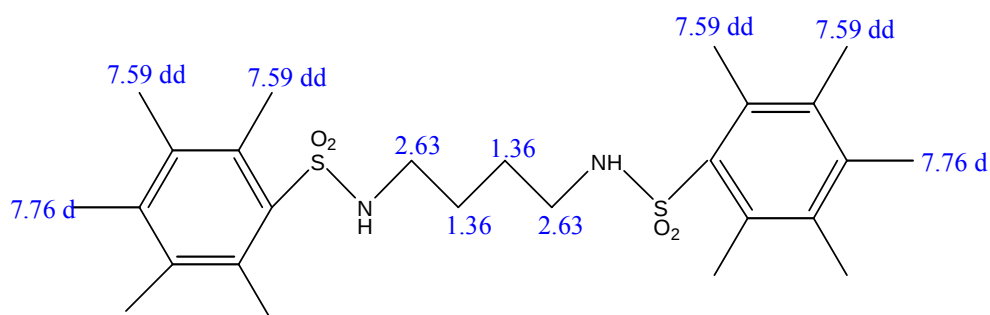
5.2. N,N'-trimetilenbis(benzensülfonamit) (bspr)



Şekil 5.4. Bspr molekülünün ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri

Bspr molekülünün IR spektrumu EK-6' da verilmektedir. Bspr (MA 354.44 akb) molekülünün LCMS spektrumu EK-7' de verilmektedir. Spektrumda moleküler iyon piki $[M-2H]^+$ 352.9 m/z' de gözlenmiştir. 375.0' da çıkan pik $[M+Na-2H]^+$ ürününe ait olabilir. $[M-CH_2]^+$ piki 340.8' de ve $[M-C_2H_4]^+$ piki 338.8 (temel pik) de, $[M-C_2H_4-N_2H_2]^+$ piki ise 283,9 çıkmaktadır.

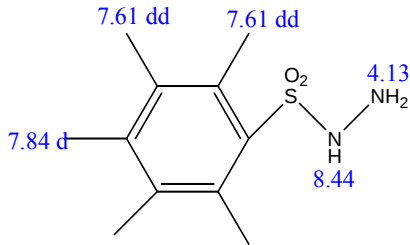
5.3. N,N'-tetrametilenbis(benzensülfonamit) (bsbüt)



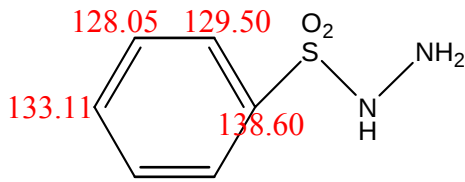
Şekil 5.5. Bsbüt molekülünün ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri

Bsbüt molekülünün IR spektrumu EK-8' de verilmektedir. Bsbüt (MA 368.47 akb) molekülünün LCMS spektrumu EK-9' da verilmektedir. Spektrumda moleküler iyon piki $[M]^+$ 368,0 m/z' de ve $[M-H]^+$ 366,9' da gözlenmiştir. 389.0' da çıkan pik $[M+Na-2H]^+$ ürününe ait olabilir. $[M-CH_2-2H]^+$ piki 352.9' da çıkmaktadır.

5.4. Benzensülfonikasithidrazit (bsh)



Şekil 5.6. Bsh molekülünün ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri



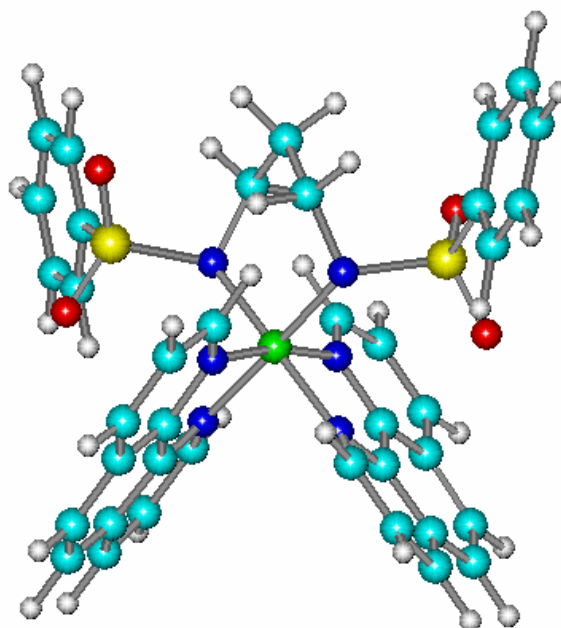
Şekil 5.7. Bsh molekülünün ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri

Bsh molekülünün IR spektrumu EK-10' da verilmektedir. Nujolde çekilen IR spektrumunda 3387 cm^{-1} ve 3315 cm^{-1} de gözlenen bantlar asimetrik ve simetrik NH_2 (primer amin) titreşimlerine 3248 cm^{-1} de gözlenen bant ise NH (sekonder amin) gerilme titreşimine aittir. Sülfonamidlerde asimetrik SO_2 gerilme titreşimleri $1380\text{-}1310\text{ cm}^{-1}$ arasında, simetrik SO_2 gerilme titreşimleri ise $1180\text{-}1140\text{ cm}^{-1}$ arasında gözlenmektedir. Bsh da ise bu titreşimler sırasıyla 1311 cm^{-1} ve 1160 cm^{-1} de şiddetli bant olarak gözlenmiştir. NH bükülme titreşimi ise 688 cm^{-1} de işaretlenmiştir.

Bsh (MA 172.2 akb) molekülünün LCMS spektrumu EK-11' de verilmektedir. Spektrumda moleküler iyon piki $[\text{M}-\text{H}]^+$ $171.2'$ de ve $[\text{M}-2\text{H}]^+$ $170.1'$ de gözlenmiştir. $342.8'$ de ki pik dimerik $[\text{M}-\text{H}]_2^+$ yapısına aittir. $483.3'$ de gözlenen pik dimerik yapıdan kopmuş $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2$ grubuna $[\text{2M}+ \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2]^+$, $316'$ da çıkan pik ise $[\text{M}+ \text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2]^+$ birimine aittir.

Bsh molekülünün ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları EK-12 ve EK-13' de verilmektedir. Kimyasal kayma değerleri ise Şekil 5.6 ile Şekil 5.7' de molekül üzerinde gösterilmektedir. SDBS web sayfasında bsh [80-17-1] molekülüne ait ^{13}C -NMR spektrumunda SO_2 grubuna bağlı C atomuna ait kimyasal kayma değeri 138.04 ppm' de (bizde 138.60 ppm) diğer pikler ise 132.35, 128.76, 127.34 ppm' de gözlenmiş ve sübstituent sırasına göre $p > o > m$ olarak işaretlenmiştir, halbuki J-J eşleşme sayılarına bakılarak bizde $o > p > m$ olarak belirlenmiştir, benzer işaretleme SDBS veribankasında benzoik asit [65-85-0] molekülünde görülmektedir.

5.5. Bis(1,10-fenantrolin)-N,N'-trimetilenbis(benzensülfonamido)bakır(II) kompleksi ($[\text{Cu}(\text{bspr})(\text{phen})_2]$)



Şekil 5.8. $[\text{Cu}(\text{bspr})(\text{phen})_2]$ kompleksinin 3D- yapısı

Kompleksin IR spektrumu EK-14' de verilmektedir. Kompleksin IR spektrumunda $3050\text{-}2990\text{ cm}^{-1}$ deki orta ve zayıf şiddetli bantlar alifatik ve aromatik C-H 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 ve kompleks oluşumu ile düşük frekansa kayarak 842 ve

726 cm^{-1} de gözlenmiştir. 1506, 1344 ve 1216 cm^{-1} deki bantlar C=C gerilme titreşimlerine aittir [64].

Kompleksin MS spektrumu EK-15' de verilmektedir. Kompleksin molekül kütlesi (775.5 akb) dir. MS spektrumunda 775.0' da $[\text{M}]^+$ ve 798.0' da $[\text{M}+\text{Na}]^+$ piki gözlenmektedir. Diğer önemli parçalanma ürünlerinden $[\text{M-phen}]^+$ piki 595 m/z de , $[\text{HL}]$ piki 355 m/z' de, $[\text{phen}+\text{H}]^+$ piki 181 m/z 'de (en şiddetli pik) gözlenmektedir. Literatürde N,N'-bis[(4-methylphenyl)sulfonyl]ethylenediamine (H2L) ligandının elektrokimyasal yolla $[\text{ML}(\text{phen})_2]$ (M= Ni, Cu, Zn) komplekslerinin sentezlendiği, bu komplekslerin tek kristal X-ışınları kırınım çalışmasının yapıldığı ve komplekslerin monomerik, bozulmuş oktahedral $[\text{MN}_6]$ yapıda olduğu rapor edilmiştir [65].

5.6. Antimikrobiyal Aktivite

Bakteriler, Hans Christian Gram'ın geliştirdiği yöntemle göre iki büyük gruba ayrılır. Gentian moru, iyot ve alkol çözeltisinde boyananlara Gram-pozitif, boyanmayanlara Gram-negatif bakteriler adı verilir [66]. Hücre yapıları, belirli antibiyotiklere karşı birinin diğerinden daha duyarlı olmasına neden olur. Gram-negatif bakteriler LPS (lipopolisakkarit) lerden oluşmuş dış zar ile çevrelenmiştir, pek çok antibiyotiğin ve proteaz veya lisozim gibi enzimlerin hücreye nüfus etmesini engeller. Bu nedenle Gram-negatif bakteriler bazı antibiyotiklere karşı daha duyarlıdır. Gram-pozitif bakteriler koruyucu duvara sahip olmadığından antimikrobiyal ajanlara karşı daha az duyarlıdır.

Bu çalışmada iki tane Gram-pozitif (*Bacillus cereus* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25953) ve üç tane Gram-negatif (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 29212, *Salmonella enteritidis* ATCC 40376, *Escherichia coli* ATCC 11230) bakteri kullanılmıştır.

Çizelge 5.2. Sentezlenen ligantların ve kompleksin MİK değerleri

Bileşikler	MİK (µg/mL)				
	SA 25953	BC 6633	EC 11230	SE 40376	PA 29212
bsh	219	500	219	272	272
bsen	238	544	272	343	295
bspr	283	566	353	389	312
bsbüt	295	588	440	405	395
[Cu(bspr)(phen) ₂]	-	-	-	-	-

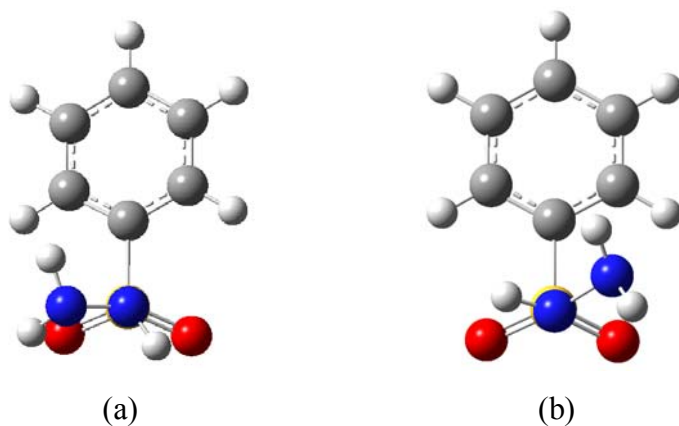
Bileşiklerin Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) değerleri (bileşiğin tüpte üreme göstermeyen en düşük derişimi) Çizelge 5.2’ de verilmektedir. Çizelgeye göre en aktifi bsh bileşiğidir. Simetrik benzensülfonamit serisinde N atomları arasındaki zincir uzadıkça aktiflik düşmektedir. Kompleks hiç bir çözeltide çözünmediğinden MİK değeri tayin edilememiştir.

5.7. Diskriptörler

Diskriptörler (tanımlayıcı), molekül yapısının matematiksel olarak hesaplanabilen fiziksel özellikleridir. Örnek olarak logP, molar refraktivite, molekül ağırlığı, moleküler hacim, molekül orbital enerjileri, dipol moment, toplam enerji, sertlik, elektrofilisite indeksi vs verilebilir. Diskriptörleri kullanarak molekül yapısı ile antimikrobiyal aktivite arasında ilişki kurmak mümkündür.

5.7.1. Benzensülfonikasithidrazit (bsh) diskriptörleri

Bsh molekülünün DFT B3LYP 6-311G(d,p) yöntemi ile gaz ve su fazında yapılan konformasyon analizinden elde edilen global minimumlar Şekil 5.9’ da verilmektedir. Gaz fazından sıvı faza geçerken konformasyon değişmekte, gaz fazında en düşük enerjili beşinci minimum sıvı faza geçtiğinde global minimum olmaktadır. Sıvı fazdaki global minimumun (-891.6798 au), gaz fazıdakinden (-891.6526au) daha düşük oluşu, hidrasyonun ek bir kararlılık kazandırdığını göstermektedir.



Şekil 5.9. Global minimum molekül geometrileri, (a) gaz ve (b) sıvı fazda

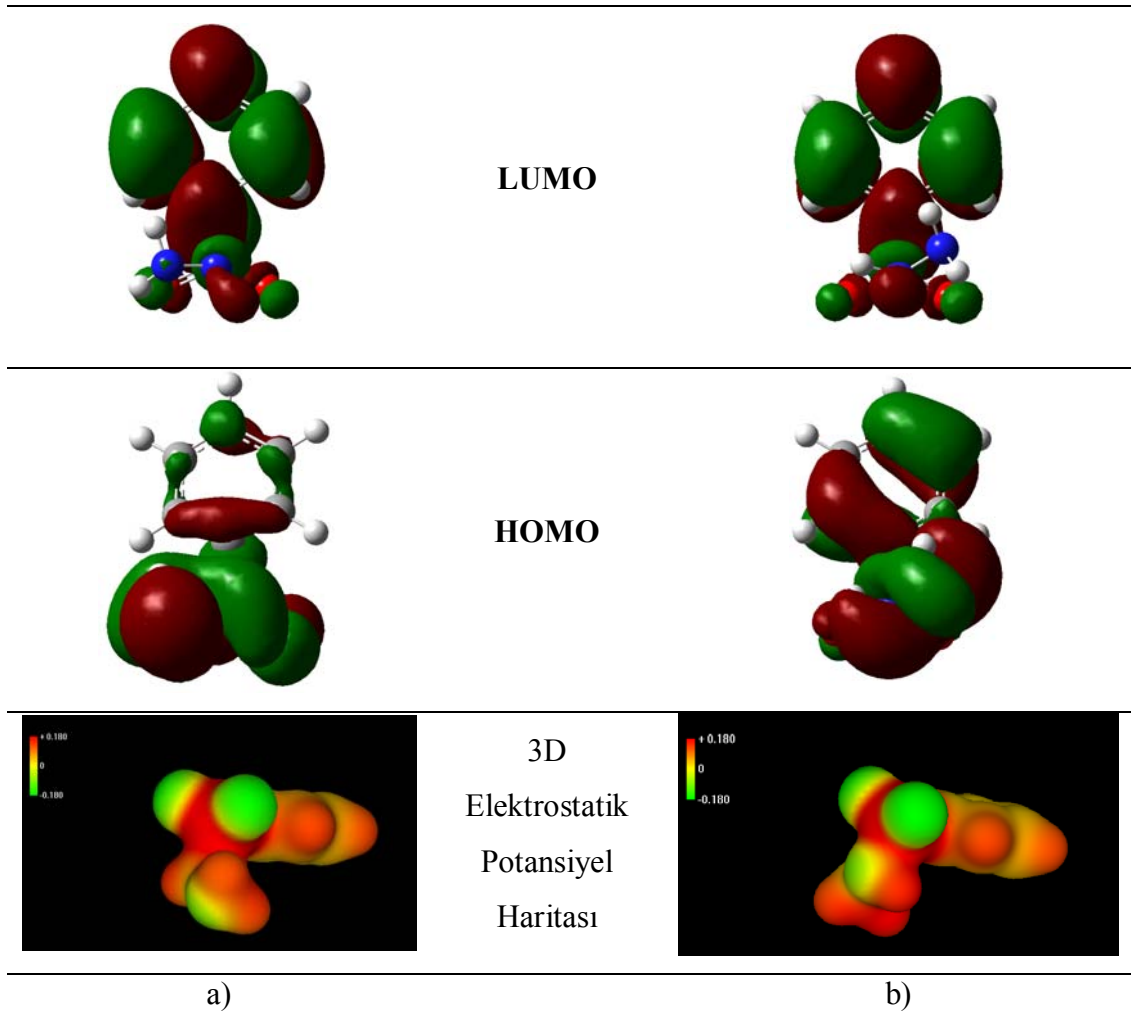
Gaz ve su fazındaki en düşük enerjili konformasyonlar için hesaplanan bazı fiziksel özellikler Çizelge 5.3’ de verilmektedir.

Çizelge 5.3. Bsh molekülüne ait bazı fiziksel özellikler

	gaz fazı	su fazı
log P	0.89	0.89
Refraktivite (A^3)	42.70	42.70
Moleküler hacim (A^3)	495.02	499.71
Yüzey Alanı (A^3)	288.02	289.43
Dipol Moment (Debye)	4.49	9.28
Yük N (NH_2)*	-0.353	-0.400
Yük N (NH)	-0.450	-0.455
Yük H (NH_2)	0.228	0.265
Yük H (NH)	0.285	0.327
Yük O (SO_2)	-0.509	-0.599
HOMO (au)	-0.275	-0.16
LUMO (au)	-0.054	0.007
$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO}$	0.221	0.167

* Mulliken yükleridir

Çizelgedeki $\log P$, Refraktivite, Moleküler Hacim, Yüzey alanı değerleri HYPERCHEM 7.0 programı ile elde edilmiştir. Yük, dipolmoment, HOMO ve LUMO enerjileri GAUSSIAN 03 programı ve B3LYP 6-31G(d,p) metodu ile hesaplanmıştır. Bsh molekülünün HOMO ve LUMO orbitalleri, elektrostatik potansiyel 3D izoyüzeyi Şekil 5.10' da verilmektedir.



Şekil 5.10. Bsh molekülünün gaz (a) ve su fazındaki(b) HOMO, LUMO ve 3D-EPM grafikleri

Çizelge 5.3' de görüldüğü gibi gaz ve su fazındaki fiziksel özelliklerden $\log P$ ve refraktivite hariç diğerleri birbirinden farklıdır. Bunun nedenleri hidrasyonun sisteme ek kararlık kazandırması ve her iki fazdaki en düşük enerjili konformasyonun birbirinden farklı olmasıdır. Her iki fazda da sekonder amin N atomunun negatif yükü primer amin N atomundan daha büyüktür. SO_2 oksijeni üzerindeki yük

yoğunluğu ise N atomlarından daha fazladır. Denel gözlemler benzer moleküllerin metal atomuna genellikle primer amin N atomundan bağlandığını göstermektedir. Yük yoğunluğu daha düşük olan primer N atomunun verici atom oluşunu sterik engel ile açıklamak mümkündür.

HOMO-LUMO arasındaki enerji farkı su fazında azalmakta, bu durum bsh molekülünü tepkime vermeye daha yatkın hale getirmektedir. HOMO orbitalinde elektron yoğunluğu N ve O atomları üzerinde daha fazladır, bu durum Lewis bazı olarak bu donör atomlar üzerinden tepkime vereceğini göstermektedir. Nitekim bazı benzer moleküllerde metal atomuna O verici atomundan bağlandığı bilinmektedir. LUMO orbitalinde elektron yoğunluğunun benzen halkaları üzerinde yüksek oluşu Lewis asiti olarak davrandığında benzen halkası üzerinden tepkime vereceği anlamına gelir.

Elektron yoğunluk modellerinden biri elektrostatik potansiyel (EP) haritasıdır ve bir bakışta atom yükleri hakkında bilgi verir. Şekil 5.10' da verilen EP haritasında toplam yük yoğunluk kontur değeri=0.015 au, Grid mesh boyutu = iyi (fine), Mapped function range = ± 0.18 olarak alınmıştır. Haritada kırmızı bölgeler pozitif, yeşil bölgeler negatif potansiyele karşılık gelmektedir.

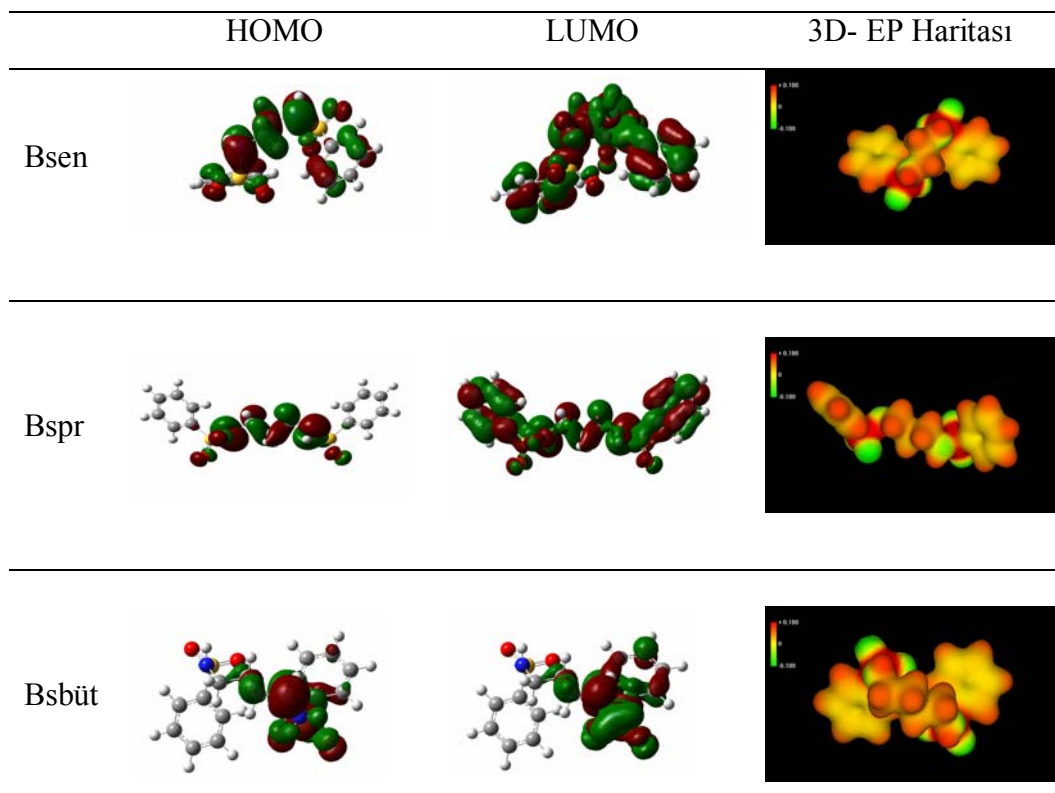
5.7.2. Benzensülfonamit türevlerinin diskriptörleri

Bsen, bspr ve bsbüt moleküllerinin bazı HYPERCHEM 7.0 programı ile elde edilen bazı fiziksel özellikleri Çizelge 5.4' de verilmektedir. Yük, dipolmoment, HOMO ve LUMO enerji değerleri sadece gaz fazında GAUSSIAN 03 programı ve PM3 yarı-denel yöntemi ile elde edilmiş ve Şekil 5.10' da verilmiştir.

Çizelge 5.4 ve Şekil 5.11' de görüleceği gibi bsen, bspr ve bsbüt moleküllerinde H, N, O atomları üzerindeki yük yoğunlukları ve HOMO-LUMO arasındaki enerji farkı birbirine yakındır. logP, refraktivite, moleküler hacim değerleri molekülün boyutu ile artma göstermektedir. Yapı-aktivite arasında elektronik parametrelerden ziyade molekülün yüzey alanı ve hacmi daha belirleyici bir faktördür.

Çizelge 5.4. Benzensülfonamit türevlerinin bazı fiziksel özellikleri

	bsen	bspr	bsbüt
log P	2.11	2.17	6.31
Moleküler hacim (Å ³)	877.67	973.00	962.54
Refraktivite (Å ³)	84.26	89.12	96.34
Yüzey Alanı (Å ³)	473.66	559.27	508.49
Dipol Moment (Debye)	1.37	7.49	2.37
Hidrasyon enerjisi (kcal/mol)	-11.39	-12.48	-11.00
Yük NH	-0.49	-0.49	-0.48
Yük NH	0.12	0.12	0.112
Yük SO ₂	-0.83	-0.83	-0.82
LUMO (au)	-0.024	-0.025	-0.046
HOMO (au)	-0.368	-0.370	-0.288
$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$	0.392	0.45	0.242
Kütle (akb)	340.41	354.44	368.47
E _{toplam} (kcal/mol)	-87060.27	-90509.07	-93958.19
Oluşum ısı(kcal/mol)	-81.66	-87.34	-93.35



Şekil 5.11. Benzensülfonamit türevlerinin gaz fazındaki HOMO, LUMO ve 3D-EPM grafikleri

5.8. Bsh ve Sülfonamit Türevlerinin Antimikrobiyal Aktifliğinin Karşılaştırılması

Bakteriler, hücre bölünmesi için gerekli olan nükleik asitleri üretmek için folik asiti sentezlemek zorundadır. Folik asit, folat redüktaz enzimleri vasıtasıyla dihidropteroikasit (DHPA) ve glutamik asitin tepkimesinden elde edilir. DHPA ise dihidropteridin ve p-aminobenzoik asitin (PABA) reaksiyonu ile elde edilir. Sülfonamitler, DHPA oluşturma aşamasında enzim inhibitörü rolü oynar; folik asit biyosentezini bloke ederek hücre büyüme ve üremesini durdururlar, bakteriyostatiktirler.

PABA, yapısındaki primer amin ile tepkimeye girerek DHPA oluşturur. Yapısında primer amin içeren bsh bileşiğinin, sekonder amin içeren bsen, bspr ve bsbüt bileşiklerinden daha iyi antimikrobiyal aktiflik göstermesi bu fonksiyonel grubun varlığına bağlanabilir.

5.9. Sanal Tarama (Virtual Screening)

Molinspiration, internette serbest kimyaenformasyon (cheminformatics) servisi. Hem önemli moleküler özellikleri hesaplar (logP, polar yüzey alanı, hidrojenbağı donör ve akseptör sayısı gibi) hem de bazı önemli ilaç hedefleri için (GPCR ligantları kinaz inhibitörleri, iyon kanal modulatorleri, çekirdek reseptörleri) biyoaktiflik tahminleri yapar. <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties> adresinde öngörülen biyoaktiflik değerleri EK-16, hesaplanan molekül özellikleri ve biyoaktiflik değerleri Çizelge 5.5’ de verilmektedir.

Çizelge 5.5. Molekül özellikleri ve biyoaktiflik değerleri

	bsh	bsen	bspr	bsbüt
LogP	0.391	1.699	1.97	2.24
TPYA	72.192	92.338	92.338	92.338
natom	11	22	23	24
MA	172.209	340.426	354.453	368.48
nON	4	6	6	6
nOHNH	3	2	2	2
nLipinski	0	0	0	0
ndönbağ	2	7	8	9
MH	139.16	276.723	293.525	310.327
GPCR ligant	-1.38	0.08	0.07	0.07
İyon-kanal modulatorü	-1.29	-0.12	-0.10	-0.10
Kinaz inhibitörü	-1.22	-0.09	-0.22	-0.20
Çekirdek reseptör ligandı	-2.53	-0.77	-0.88	-0.68

<u>logP</u>	: oktanol-su dağılma katsayısı
TPYA	: toplam polar yüzey alanı
natom	: hidrojen-hariç atom sayısı
MA	: molekül ağırlığı
nOH	: hidrojen-bağı akseptör sayısı (O ve N atomları)
nOHNH	: hidrojen-bağ donör sayısı (OH ve NH grupları)
nLipinski	: Lipinski 5 kuralı'nı ihlal sayısı
ndönbağ	: dönebilir bağ sayısı
MH	: moleküler hacim
GPCR	: G-protein coupled reseptörü

Burada bahsi geçen Lipinski 5 kuralı (Lipinski's Rule of Five) kimyasal bileşiklerin ilaçbenzerliğini (druglikeness) veya belirli farmakolojik ve biyolojik aktifliğe sahip bileşiklerin ilaç olarak kullanılabilirliğini değerlendirir. 1997' de Christopher A. Lipinski tarafından nispeten küçük ve lipofilik ilaçlar üzerine yaptığı gözlemler sonucunu formüle etmiştir. İnsanlarda ilaç farmakokinetiği ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) adı verilen 4 başlık etrafında incelenir. Lipinski kuralları moleküllerin farmakokinetiği hakkında öngörude bulunur, bileşiğin farmakolojik aktifliği hakkında bir tahminde bulunmaz. Lipinski kuralı ilaç tasarımında önder (lead) bileşiklerin optimize edilmesinde çok kullanılır. Lipinskinin tanımladığı kurallara uygun olarak önder bileşiğin molekül yapısında modifikasyonlar yapılarak (molekül ağırlığını, halka veya dönen bağ sayısını arttırma, lipofilikliği arttırma gibi) moleküllerin aktifliği, seçiciliği ve ilaç-benzer özellikleri arttırılır [67]. Lipinski' ye göre oral ilaçlarda genellikle bulunan özellikler şunlar olmalıdır:

- 1) Hidrojen bağı verici sayısı 5 den fazla olmamalı (OH ve NH grupları)
- 2) Hidrojen bağı akseptör sayısı 10 dan fazla olmamalı (N ve O atomları)
- 3) Molekül ağırlığı 500 g/mol küçük olmalı.
- 4) Log P değeri 5 den küçük olmalı.
- 5) Dönebilen bağ sayısı 5 den küçük olmalı

Bu kurallar 1999’ da Ghose tarafından biraz daha genişletilmiştir [68].

- 1) logP değeri -0.4 ile + 5.6 arasında olmalı
- 2) Molar refraktivite 40-130 arasında olmalı
- 3) Molekül ağırlığı 160-480 arası olmalı
- 4) Ağır atom sayısı 20-70 arasında olmalı

Çizelge 5.5 incelendiğinde sentezlediğimiz bileşiklerin farmakokinetik özelliklerinin ilaç olarak kullanılmaya uygun olduğu görülür. Ancak bu bileşiklerin GPCR ve çekirdek reseptör ligandı, kinaz inhibitörü ve iyon-kanal modülatörü olarak kullanılamayacağı sonucu çıkartılabilir.

KAYNAKLAR

1. Hansch, C., Sammes, P.G., Taylor, J.B., "Squalene is an antiviral compound for treating hepatitis C virus carriers", **Comprehensive Medicinal Chemistry**, Pergamon Pres, Oxford, 2: 7-1 (1990).
2. Sneader, W., "Drug Discovery: the evolution of modern medicines" , **Wiley**, New York, 153-160, 217-219, 278-291 (1985).
3. Noss, M. B., Christ, G. J., Melman, A., "Sildenafil: a new oral therapy for erectile dysfunction" , **Drugs Today**, 35: 211-217 (1999).
4. Brock, G., "Sildenafil citrate" , **Drugs Today**, 36: 125-134 (2000).
5. Adkins, J, Faulds, D., "Amprenavir" , **Drugs**, 55: 837-842 (1998).
6. Conway, B., Shafran, S.D., "Pharmacology and clinical experience with amprenavir" , **Opin.Invest. Drugs**, 9: 371-382 (2000).
7. Penning, T.D., Taley, J.J., Bertenshaw, S.R., "Synthesis of 4-[5-substituted or unsubstituted phenyl]-3-substituted-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamides" , **J.Med.Chem.**, 40:1347-1365 (1997).
8. Tamura, Y., Watanabe, F., Nakatani, T., "Highly selective and orally active inhibitors of type IV collagenase (MMP-9 and MMP-2) : N-sulfonylamino acid derivatives" , **J.Med.Chem.**, 41: 640-649 (1998).
9. Dauban, P., Dodd, R.H., "Trombin", **Org.Lett.**, 2:2327-2329 (2000).
10. Newcombe, A.G., "Mesyl derivatives of hydrazine", **Canadian Journal of Chemistry** , 33: 1250-5 (1955).
11. Kloes, H., "Hydrazides of aliphatic sulfonic acids", **Farbenfabriken Bayer Akt.-Ges.**, 45(7): 456-8 (1959).
12. Dodoff, N., "Structure and vibrational spectroscopy of methanesulfonic acid hydrazide: an experimental and theoretical study" , **New Journal of Chemistry**, 23(12): 1253-1260 (1999).
13. Peicheva, E., Dodoff, N., Miloshev, G., "The effect of new methanesulfonylhydrazones on yeast *Saccharomyces cerevisiae* cultures", **XXIth Yeast Genetics and Molecular Biology Meeting**, Göteborg, Sweden, 20: 257 (2003).

14. Dodoff, N., Ozdemir, U., Karacan, N., Georgieva, M.C., Konstantinov, S.M., Stefanova, M.E., "Schiff bases of methanesulfonylhydrazine. Synthesis, spectroscopic characterization, conformational analysis, and biological activity", **A Journal Of Chemical Sciences**, 54 (12): 1553-1562 (1999).
15. Ienco, A., Mealli, C., Dodoff, N., "Synthesis and structure of the first transition metal complex with methanesulfonylhydrazine as a ligand" , **Chemical Sciences**, 57(8): 865-867 (2002).
16. Dodoff, N., Kubiak, M., Kuduk, J., "Manganese(II), iron(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes of methanesulfonic acid hydrazide. Crystal structure of trans-dichlorotetrakis(methanesulfonic acid hydrazide-N₂)cobalt(II) and trans-dichlorotetrakis(methanesulfonic acid hydrazide-N₂)nickel(II)", **Chemical Sciences**, 57(10): 1174-1183 (2002).
17. Hansch, C., Sammes, P.G., Taylor, J. B., "In Comprehensive Medicinal Chemistry" , **Pergamon Pres.**, Oxford, 2(7.1): 255 (1990).
18. Andersen, K.K., Jones, D.N., "In Comprehensive Organic Chemistry" **Pergamon Pres.**, Oxford, 3: 345 (1979).
19. Graham, S.L., Scholz, T.H., "The Reaction of Sulfinic Acid Salts with Hydroxylamine-O-sulfonic Acid. A Useful Synthesis of Primary Sulfonamides", **Synthesis**, 12:1031-1032 (1986).
20. Boruah, A., Baruah, M., Prajapati, D., Sandhu, J.S., "For the reduction of azides to amines with Zn/NiCl₂", **Synlett**, 1253 (1997).
21. Iyer, S., Sattar, A. K., "Nip(Oph)₃ Catalyzed Transfer Hydrogenation Using HCOONH₄" , **Synth. Commun.**, 28: 1721 (1998).
22. Chan, W.Y., Berthelette, C., "A mild, efficient method for the synthesis of aromatic and aliphatic sulfonamides" , **Tetrahedron Lett.**, 43: 4537 (2002).
23. Baskin, J. M., Wang, Z., "A mild, convenient synthesis of sulfinic acid salts and sulfonamides from alkyl and aryl halides" , **Tetrahedron Lett.**, 43: 8479 (2002).
24. Caddick, S., Wilden, J. D., Bush, H. D., Wadman, S. N., Judd, D. B., "Intermolecular alkyl radical addition to pentafluorophenyl vinylsulfonate.; 3,3-Dimethyl-butane-1-sulfonic acid pentafluorophenyl ester" , **Org. Lett.**, 4: 2549 (2002).

25. Frost, C.G., Hartely, J.P., Griffin, D., "Efficient Methodology For The Synthesis of 2,4-Benzodiazepin-1-Ones, Sulfonylbenzotriazoles, Sulfonamides, Ethylene Sulfonamides, Thiocarbamates, Dithiocarbamates and Thioamides" , **Synlett.**, 1928 (2002).
26. Shaik, L., Srinivasulu, R.K., Krishna, M., Rudraraju, R., Reddy, S. J., "Novel synthesis of mafenide and other amino sulfonamides by electrochemical reduction of cyano sulfonamides" , **Chimica Acta.**, 89(6): 1254-1257 (2006).
27. Ahmed, K.M., Naseer, A., Khan, K., Srinivasa, R., Rohini, K., "Synthesis of a new class of 2-anilino substituted nicotinyl arylsulfonylhydrazides as potential anticancer and antibacterial agents" , **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 15: 1004–1013 (2007).
28. Zahid, H., Humayun, P.C., Rauf, A., Khan, K.M., Supuran, C.T., "Isatin-derived Antibacterial and Antifungal Compounds and their Transition Metal Complexes" , **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, 19 (5): 417–423 (2004).
29. Satorelli, A.C., Krishnamurthy, S., "N,N'-Bis(arylsulfonyl)hydrazines having antineoplastic activity" , **Eur. Pat. Appl.**, 34 (1986).
30. Krishnamurthy, S., Hrubiec, R. T., Ryosuke, F., Cosby, L. A., Sartorelli, A. C., "1,2-Bis(sulfonyl)hydrazines. 3. Effects of structural modification on antineoplastic activity" , **Journal of Medicinal Chemistry**, 30 (11): 2157-61 (1987).
31. Takahashi, N., Gotoda, S., Izumi, S., Murai, K., "Preparation of N-phenyl-N-propargyl-N'-sulfonylhydrazines and insecticides and nematocides containing them" , **Jpn. Kokai Tokkyo Koho.**, 5 (1995).
32. Donia, S.G., Shams, N., El-Rahman, T., "Synthesis and reactions of toluene and chlorobenzene 2,4-bis-sulfonylhydrazides and related compounds of expected biological activity" , **Journal of the Serbian Chemical Society**, 52(2): 69-75(1987).
33. Stefan, S., Evanoff, D.P., Marrone, L., Clarke, A.J., Viswanatha, T., Dmitrienko, G.I., "N-Arylsulfonyl Hydrazones as Inhibitors of IMP-1 Metallo- β -Lactamase" , **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, 2450–2457 (2002).
34. Grange, E.W., Henry, D.W., Lee, W., "Glyoxylic acid hydrocarbysulfonylhydrazones and therapeutic compositions" , **4218465 19800819 Patent written in English**, (1980).

35. Charya, S., Dutta, S., Sanyal, U., "Synthesis and evaluation of sulfonylhydrazones of phthalimidoacetaldehyde as anticancer agents" , *Journal of the Indian Chemical Society*, 75(1): 46-48 (1998).
36. Desai, A.V., Mehta, A.G., Desai, P.B., "4-(Arylsulfonylhydrazino) quinaldines and their antibacterial activity" , *Journal of the Institution of Chemists*, 65(2): 65 (1993).
37. Vega, S., Diaz, J.A., "Synthesis and cytostatic activity of some aryl- and hetarylsulfonylhydrazones" , *Pharmazie*, 47(10): 765-767 (1992).
38. Charya, S., Dutta, S., Sanyal, U., "Synthesis and evaluation of sulfonylhydrazones of phthalimidoacetaldehyde as anticancer agents" , *Journal of the Indian Chemical Society*, 75(1): 46-48 (1998).
39. Beloso, I., Castro, J., Jose', A., Garcia-Vazquez, P., P., Romero, J., Sousa, A., "Electrochemical synthesis and structural characterization of heteroleptic cobalt(II) complexes of N-2-pyridyl sulfonamide ligands" , *Polyhedron*, 25: 2673–2682 (2006).
40. Beloso, I., Perez-Lourido, P., Castro, J., Jose', A., Garcia-Vazquez, P.P., Romero, J., "Electrochemical Synthesis and Characterization of Nickel(II) Complexes with N-2-Pyridyl-sulfonamide Ligands" , *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 631: 2101-2106 (2005).
41. Beloso, I., Borrás, J., Castro, J., Jose', A., García-Vazquez, P.P., Romero, J., Sousa, A., "Flexidentate Behaviour of 2-Pyridylsulfonamides - Direct Electrochemical Synthesis and Spectroscopic and X-ray Characterisation of Neutral Copper(II) Complexes of N-(2-Pyridyl)sulfonamides" , *Eur. J. Inorg. Chem.*, 635-645 (2004).
42. Macias, B., Villa, M.V., Salgado, M., Borrás, J., Gonzalez-Alvarez, M., Sanz, F., "Copper(II) complexes with sulfonamides derived from 2-picolylamine and their use as chemical nucleases" , *Inorganica Chimica Acta*, 359:1465–1472 (2006).
43. Borrás, E., Alzuet, G., Borrás, J., Server-Carrio, J., Castineiras, A., Liu-Gonzalez, M., Sanz-Ruiz, F., "Coordination chemistry of sulfamethizole: crystal structures of $[\text{Cu}(\text{sulfamethizolate})_2(\text{py})_2(\text{OH}_2)] \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\text{M}(\text{sulfamethizolate})_2(\text{py})_2(\text{OH}_2)_2]$ $[\text{M} = \text{Co}$ and $\text{Ni}]$ and $\{\text{Cu}(\text{sulfamethizolate})_2(\text{dmf})_2\}_\infty$ " , *Polyhedron*, 19: 1859–1866 (2000).

44. Gonzalez-Alvarez, 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 $[\text{Cu}(\text{dien})_2](\text{L1})_2$ [$\text{HL1}=\text{N-2-(benzothiazole)naphtalenesulfonamide}$, $\text{dien} = \text{diethylenetriamine}$] and $[\text{Cu}(\text{en})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{L2})_2$ [$\text{HL}_2 = \text{N-2-(6-chlorobenzothiazole)toluenesulfonamide}$, $\text{en} = \text{ethylenediamine}$]- Superoxide Dismutase-like Activity” , **Z. Anorg. Allg. Chem.**, 629: 239-243 (2003).
45. Alzuet, G., Ferrer-Llusar, S., Borrás, J., Martínez-Manez, R., “New Cu(II) and Zn(II) complexes of benzolamide with diethylenetriamine: synthesis, spectroscopy and X-ray structures” , **Polyhedron**, 19: 725–730 (2000).
46. Evans, C., Henderson, W., Nicholson, B.K., “Metallacyclic platinum(II) bis(sulfonamides)” , **Inorganica Chimica Acta.**, 314: 42–48 (2001).
47. Kremer, E., Facchin, G., Este’vez, E., Albore’s, P., Baran, E.J., Ellena, J., Torre, M.H., “Copper complexes with heterocyclic sulfonamides: Synthesis, spectroscopic characterization, microbiological and SOD-like activities: Crystal structure of $[\text{Cu}(\text{sulfisoxazole})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ” , **Journal of Inorganic Biochemistry**, 100: 1167–1175 (2006).
48. Kirsanov, A.V., Kirsanova, N.A , N-Arylsulfonylethylene- and – hexamethylenediamines , **Zhurnal Obshchei, Khimii**, Kiev., 32: 887-92 (1962).
49. Massah, A.R., Kazemi, F., Azadi, D., Farzaneh, S., Aliyan, H., Naghash, J., Momeni, A.R., “A mild and chemoselective solvent-free method for the synthesis of N-aryl- and N-alkylsulfonamides” , **Letters in Organic Chemistry**, 3(3): 235-241 (2006).
50. Sawanishi, H., Wakusawa, S., Murakami, R., Miyamoto, K., Tanaka, K., Yoshifuji, S., “Structure-activity relationships of diamines, dicarboxamides, and disulfonamides on vinblastine accumulation in P388/ADR cells” , **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, 42(7): 1459-62 (1994).
51. Ardeshtir, K., Banks, R.E., Besheesh, M.K., Brisdon, A.K., Pritchard, R.G., “1,2-Bis(N-fluoro-p-toluenesulfonamido)ethane chloroform solvate”, **Acta Crystallographica**, C57(8): 970-972 (2001).
52. Evans, C., Henderson, W., Nicholson, B.K., “Metallacyclic platinum(II) bis(sulfonamides)” , **Inorganica Chimica Acta**, 314(1-2): 42-48 (2001).

53. Goss, E., Sienkiewicz, J., Grudzinski, S., "Method Of Obtaining N,N'-bis/2-hydroxyethyl/-N,N'-bis/arylsulfonyl/-polymethylenediamines", ***Inorganica Chimica Acta***, 415(1-2): 56-58(2002).
54. Linden, A., Bienz, S., "N,N'-Dibenzenesulfonylputrescine", ***Acta Crystallographica***, C55(5): ii, 850-852(1999).
55. Moobius, E.K., "Wigand Benzenesulfohydrazide", ***Kristallografiya***, 42(8): 1652-1653(1957).
56. Chekhlov, A.N., Martynov, I.V., "Crystal structure of benzenesulfohydrazide", ***Kristallografiya***, 33(6): 1527-9(1988).
57. Hunter, B.A., Barrows, F.H., "N,N'-Disubstituted (benzenesulfonyl) hydrazines", CODEN: BEXXAL BE 829799 19751202, Patent written in French, Application: BE 75-156969 19750602, Priority: CAN 85:94064 AN 1976:494064 CAPLUS (1975).
58. Supuran, C.T., Bangiu, M.D., "Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibitors with modified sulfonamido groups and their interaction with the zinc enzyme", ***Revue Roumaine de Chimie***, 36(11-12): 1345-53(1991).
59. Supuran, C.T., Mironov, V., Tudor, V., Banciu, M.D., "Carbonic anhydrase inhibitors, Part 21, Arylsulfonylhydrazides and their Cu(II) complexes are noncompetitive isoenzyme II inhibitors", ***Revue Roumaine de Chimie***, 39(5): 587-92(1994).
60. Rheinwald, G., Stoeckli-Evans, H., Suess-Fink, G., "Binding of sulfonic hydrazides by trinuclear ruthenium clusters: synthesis and structure of (2-H)Ru₃(CO)₉[3-2-H₂NNS(O)2Mes]", ***Chimia***, 47(6): 196-8(1993).
61. Chernykh, V.P., Makurina, V.I., Dzhan-Temirova, T.S., Petyunin, P.A., Khaleeva, L.D., Timasheva, I.N., Spesivtseva, Z.S., "Hypoglycemic activity of aromatic sulfohydrazides and their derivatives", ***Farmakologiya i Toksikologiya***, 42(3): 285-7(1979).
62. Balza, F., Duran, N., "Mass spectra of benzenesulfonylhydrazides", ***Organic Mass Spectrometry***, 8: 413-14(1974).

63. Duran, N., "Study of fragmentation and the Hammett equation in p-substituted benzenesulfonic acid hydrazide by mass spectrometry", **Revista Latinoamericana de Quimica**, 7(1): 22-8(1976).
64. Davar, M.B., Mehrnaz, G., "Spectral characterization of novel ternary zinc(II) complexes containing 1,10-phenanthroline and Schiff bases derived from amino acids and salicylaldehyde-5-sulfonates", **Spectrochimica Acta**, 67 (A): 944-949(2007).
65. Sanchez-Piso, J., Garcia-Vazquez, J.A., Romero, J., Duran, M.L., Sousa-Pedrares, A., 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", **Inorganica Chimica Acta**, 328: 111-122(2002).
66. Tortora, G.J., Funke, R.B, Case, C.L., "Microbiology an Introduction", **Addison Wesley Longman**, 6 ed, 125-127(1997).
67. Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J., "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings", **Adv. Drug Del. Rev.**, 46: 3-26 (2001).
68. Arup, K.G., Vellarkad, N.V., Wendoloski, J.J., "A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery", **J. Combin. Chem.**, 1: 55-68 (1999).

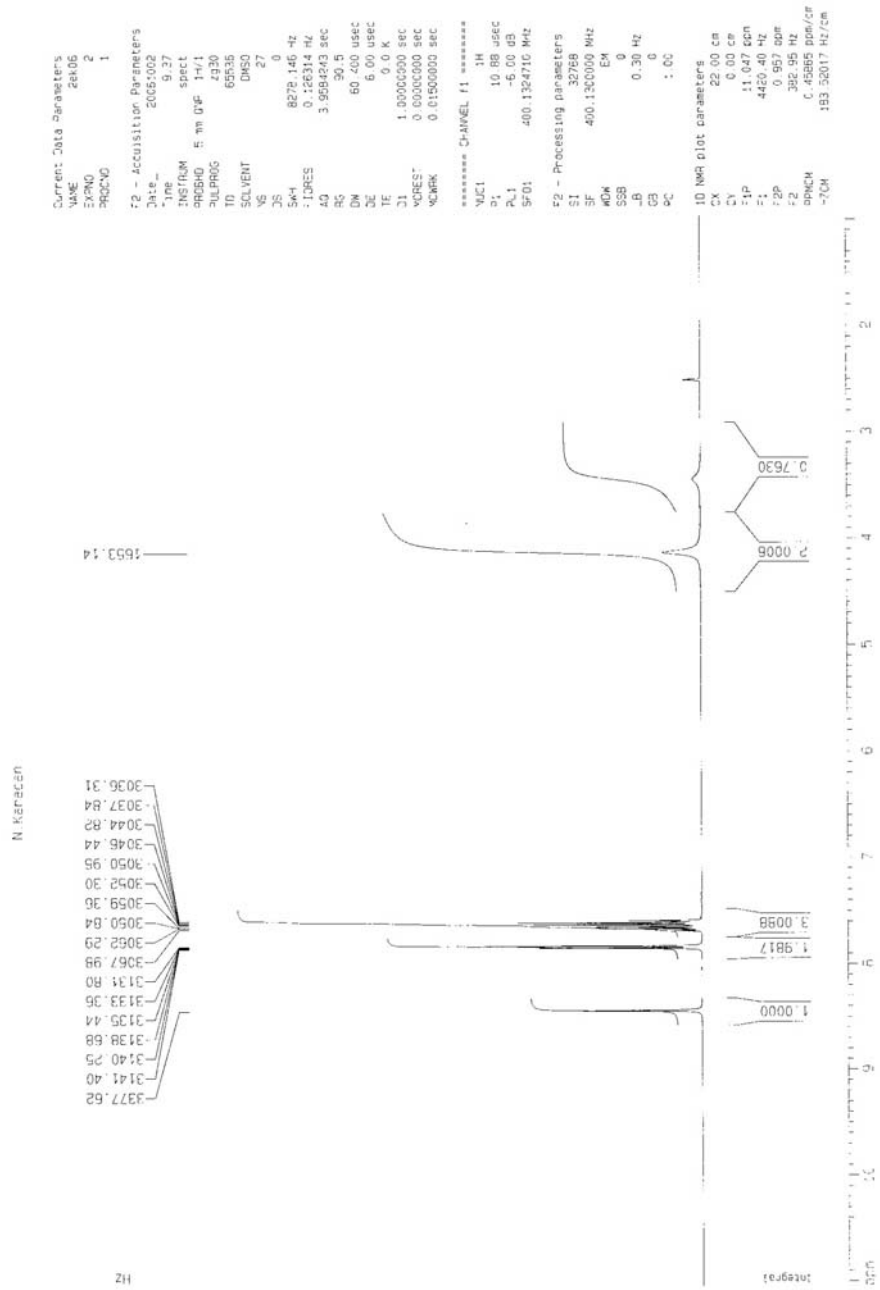
EKLER

EK-1 Ligantların element analiz sonuçları ve fiziksel özellikleri

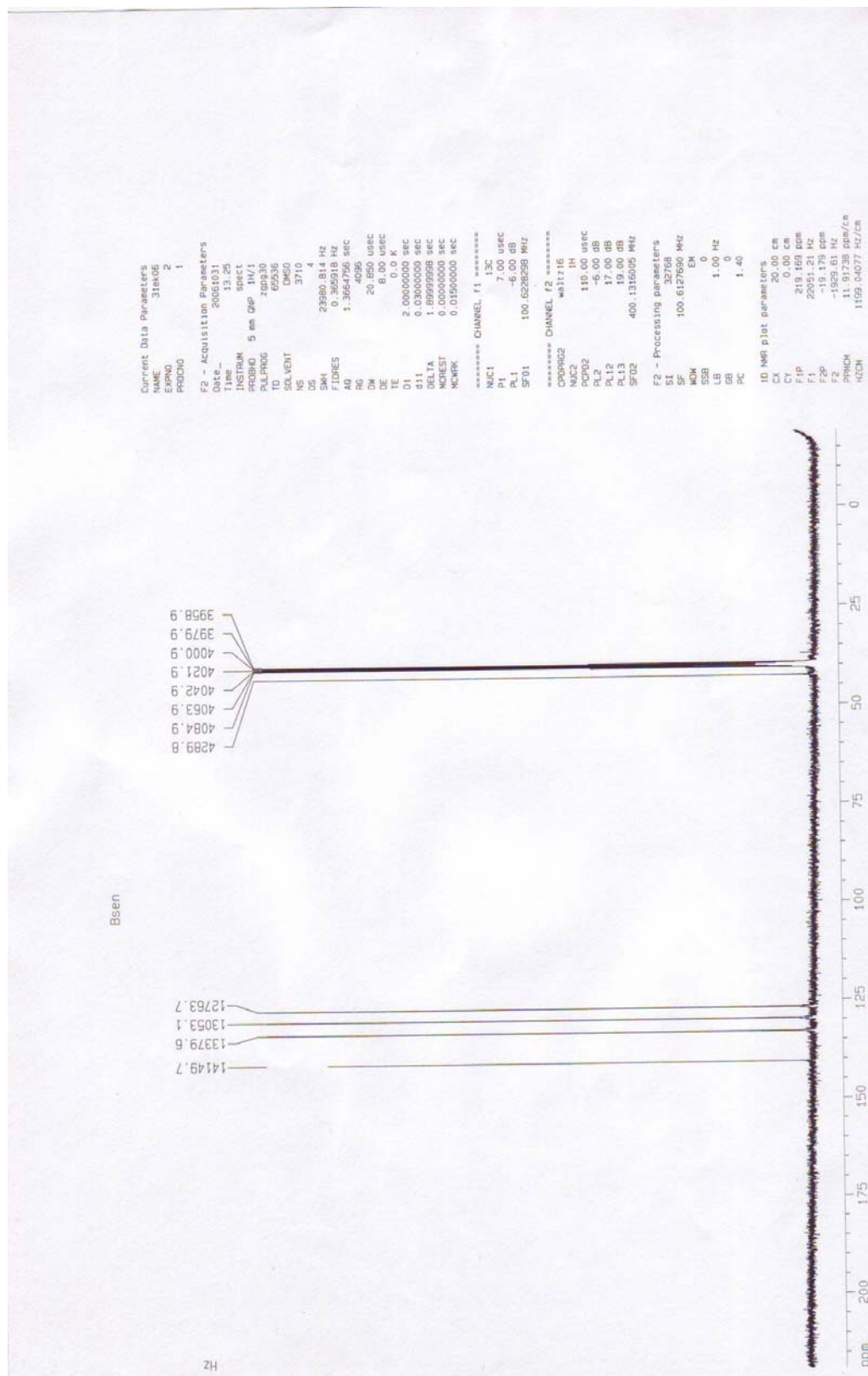
Ligantlar	%C*	%H	%N	e.n (°C)	renk
bsen	49,40 (49,34)	3,70 (3,73)	8,24 (8,32)	173- 174	Beyaz
Bspr	50,80 (50,80)	4,32 (4,25)	7,91 (7,93)	94-95	Beyaz
Bsbut	52,17 (52,16)	4,70 (4,66)	7,61 (7,66)	85-86	Beyaz
Bsh	41,80 (41,69)	3,84 (3,78)	16,20 (16,22)	117- 118	Beyaz
[Cu(bspr)(phen)₂]	65,50 (65,62)	4,76 (4,80)	11,78 (11,95)	232- 235	Yeşil

*Teorik değerler parantez içinde belirtilmiştir.

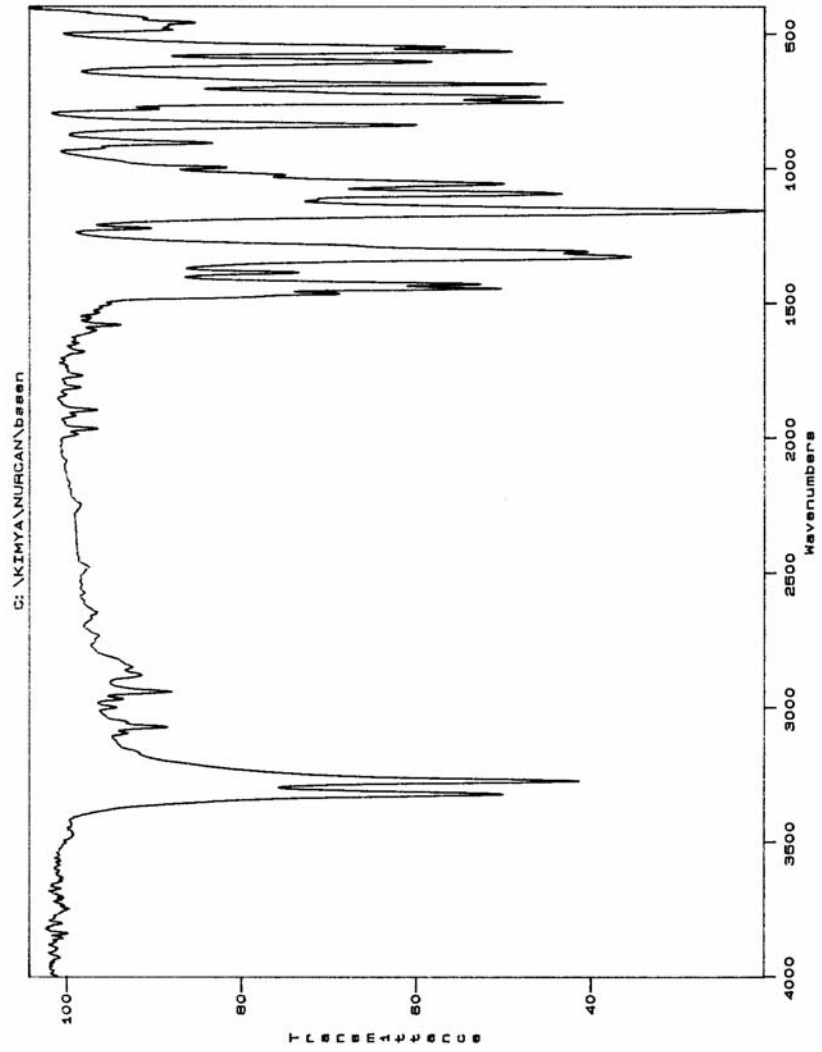
EK-2 Bsen molekülünün ¹H-NMR spektrumu



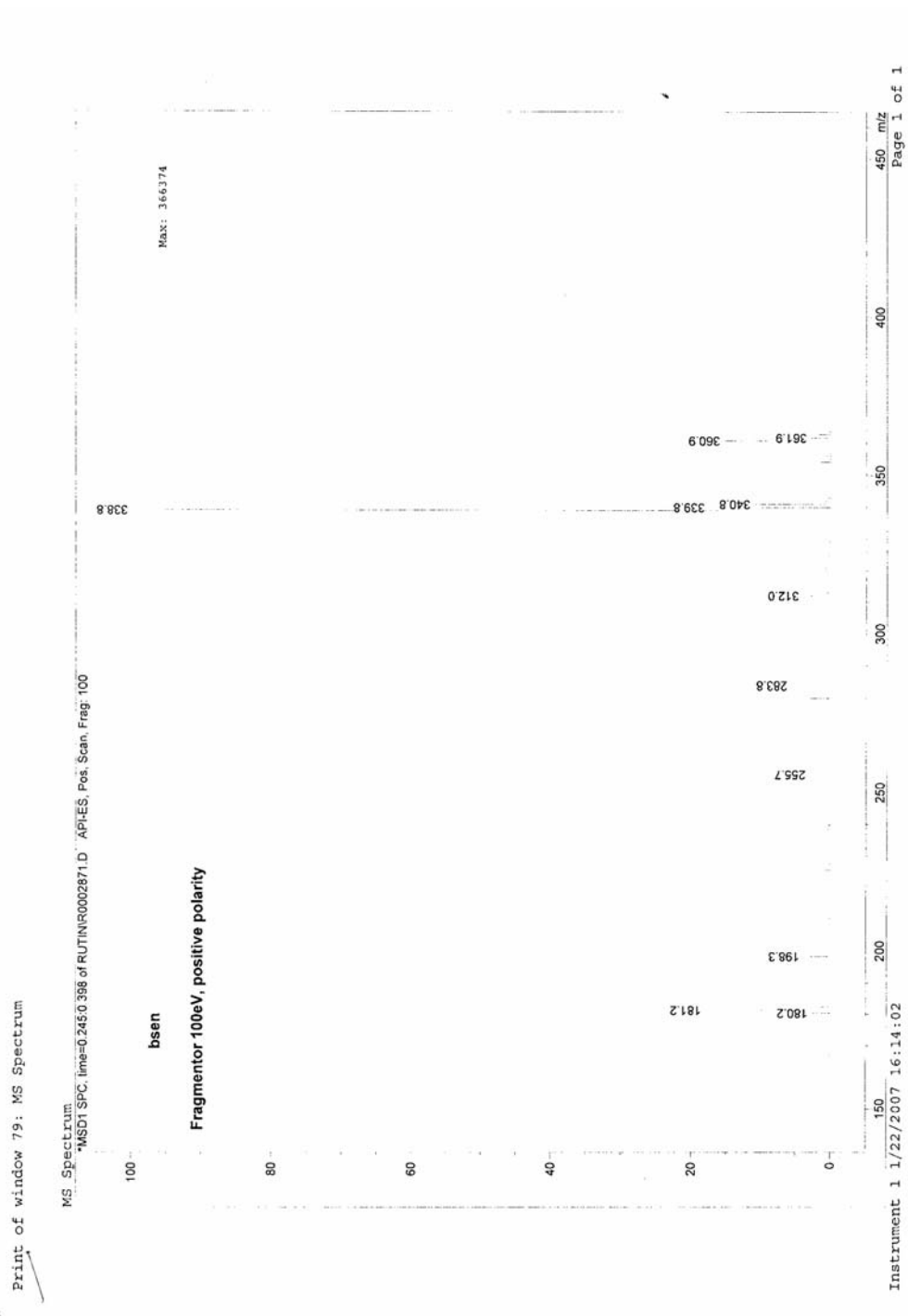
EK-3 Bsen molekölünün ¹³C-NMR spektrumu



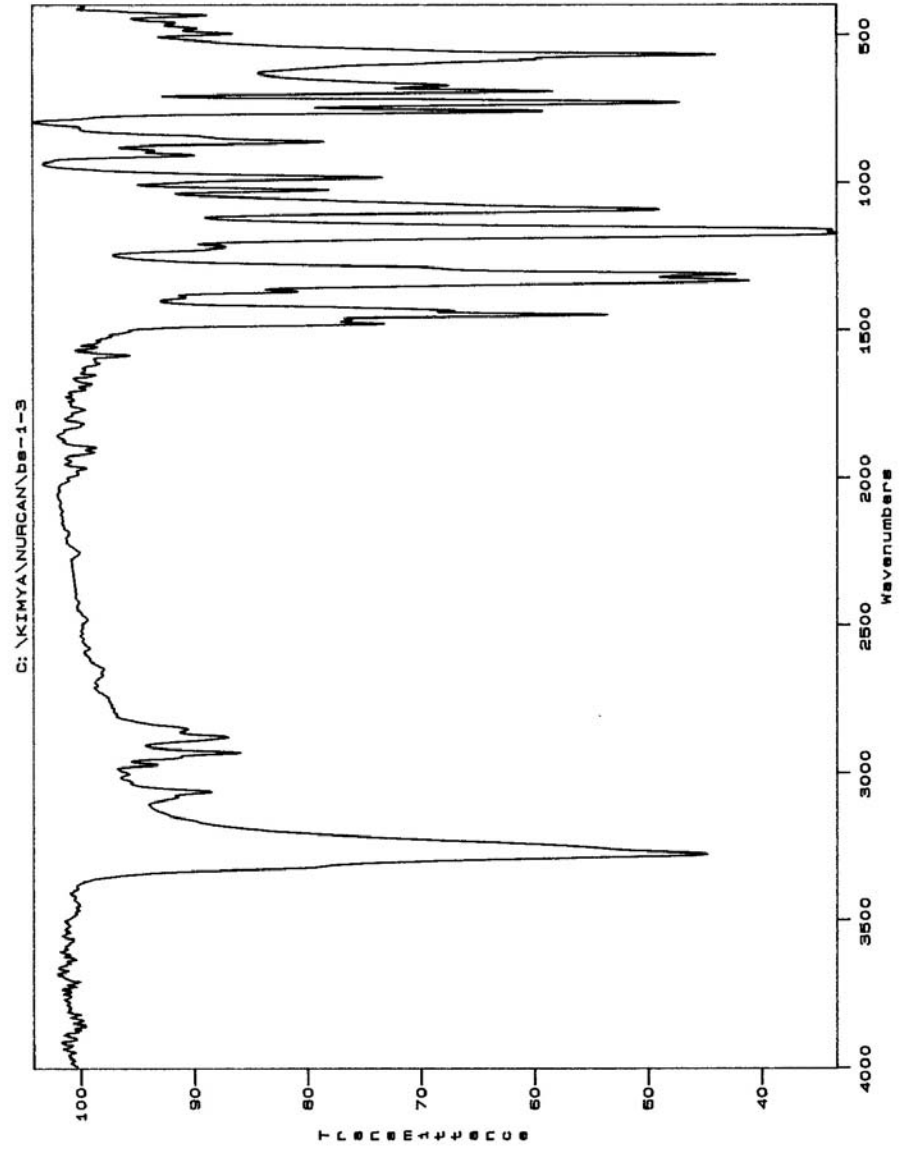
EK-4 Bsen molekölünün IR spektrumu



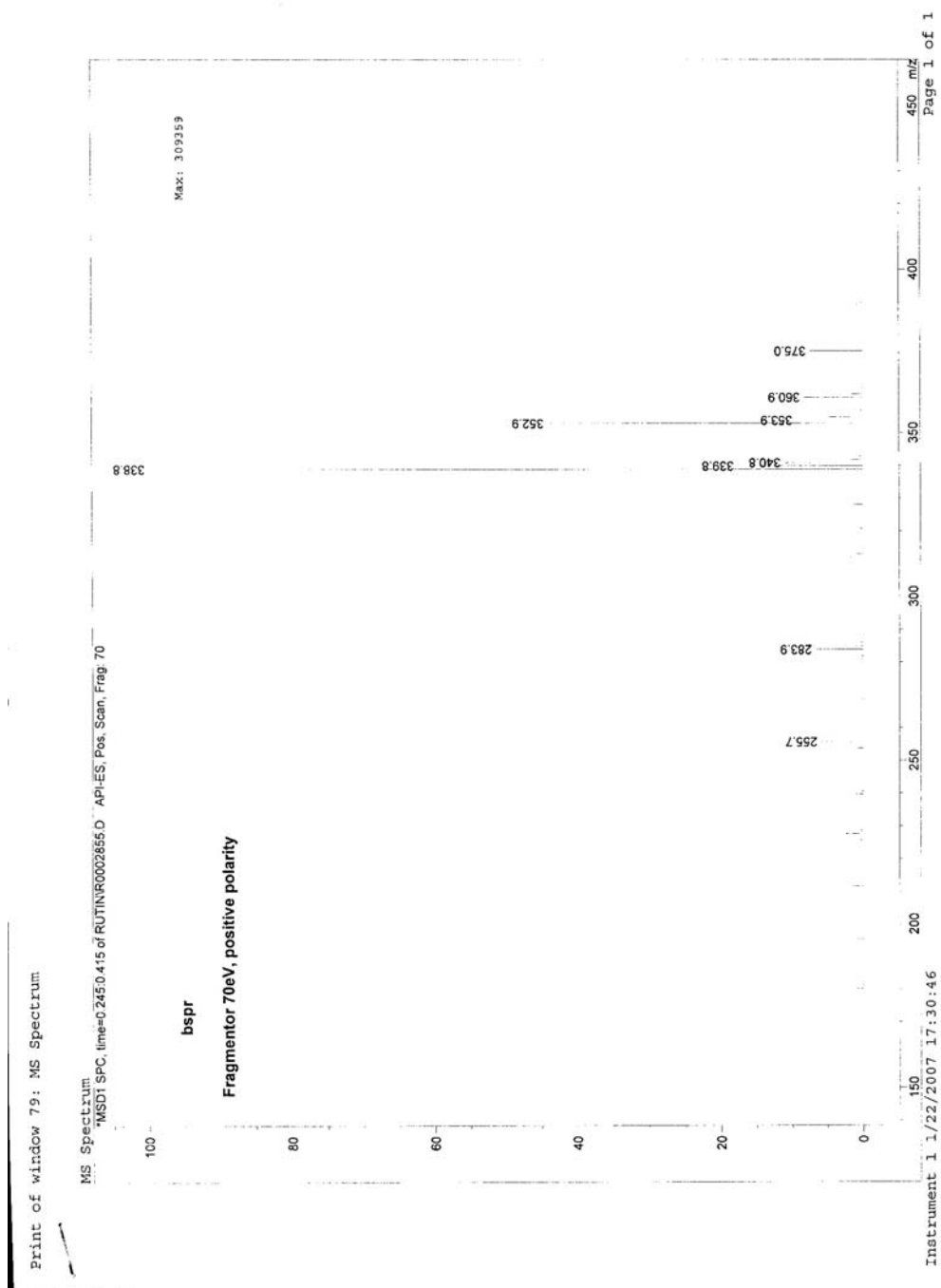
EK-5 Bsen molekülünün LCMS spektrumu



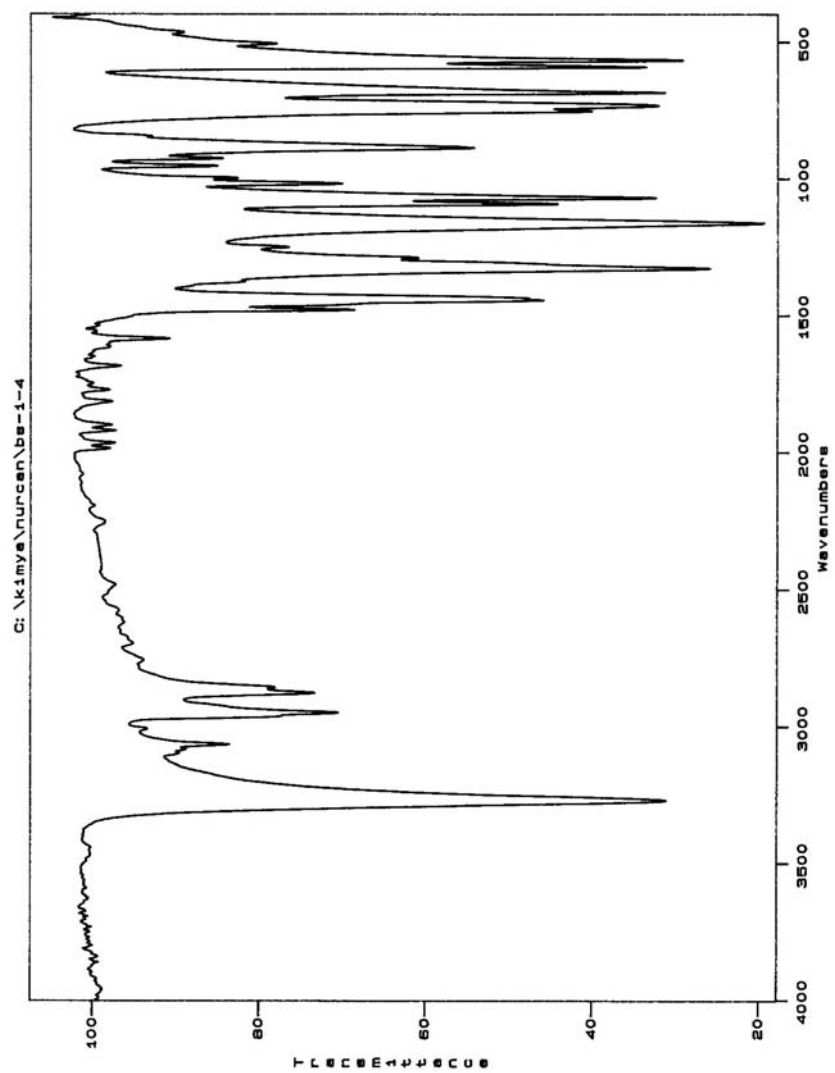
EK-6 Bspr molekölünün IR spektrumu



EK-7 Bspr molekölünün LCMS spektrumu

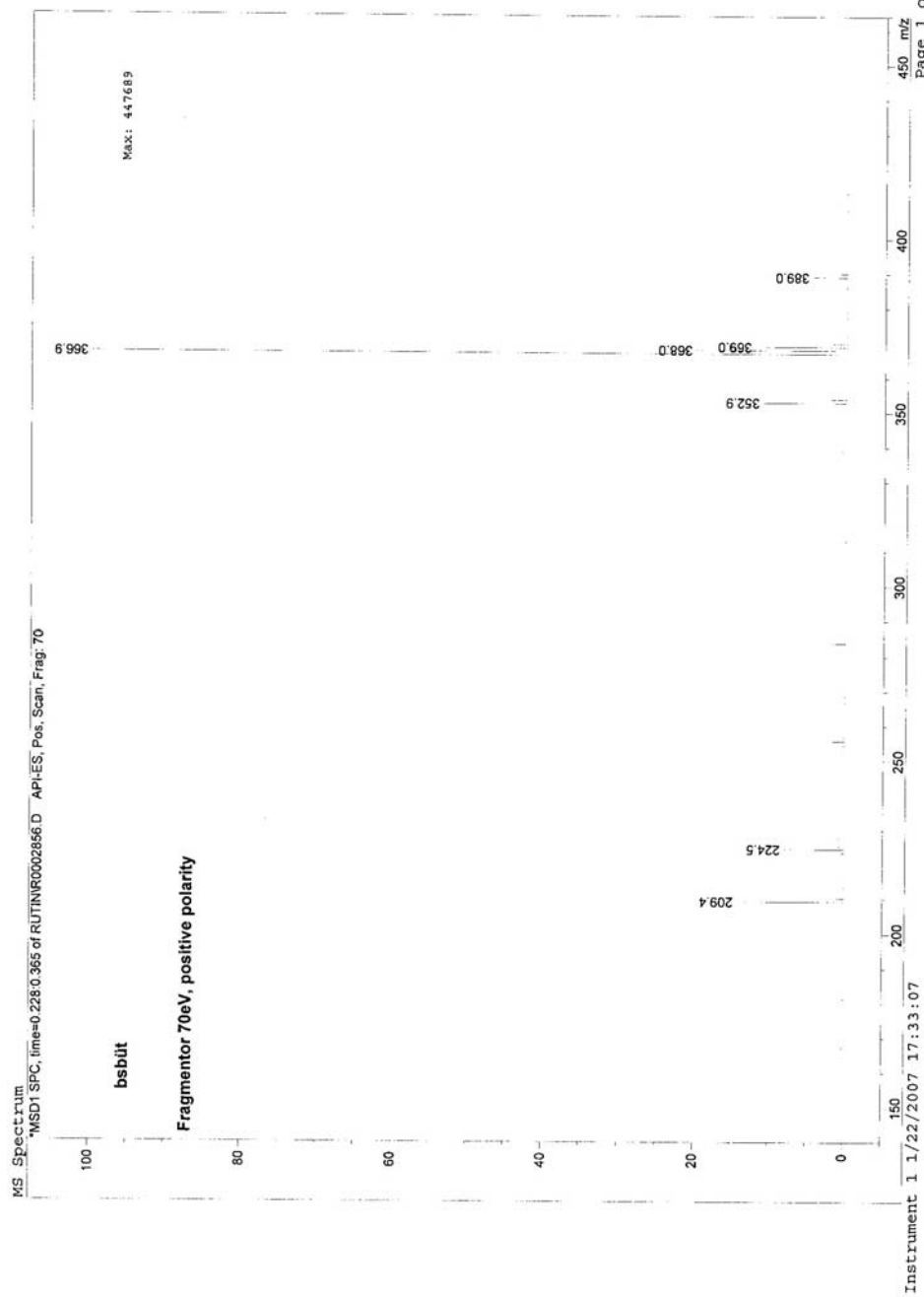


EK-8 Bsbüt molekülünün IR spektrumu

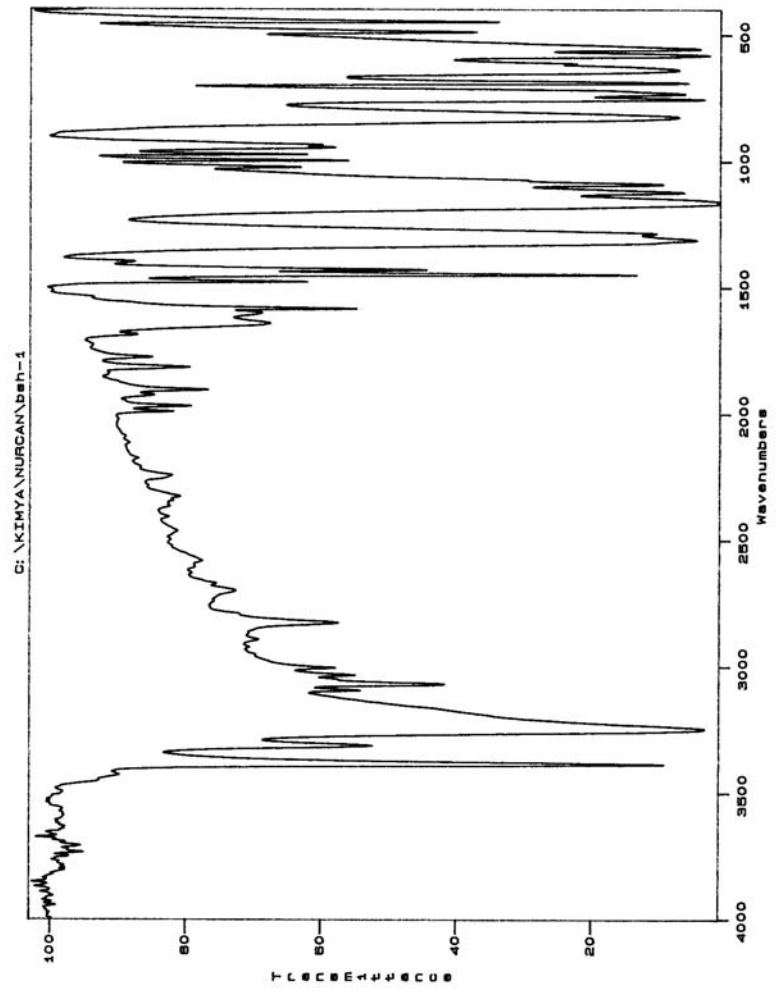


EK-9 Bsbüt molekülünün LCMS spektrumu

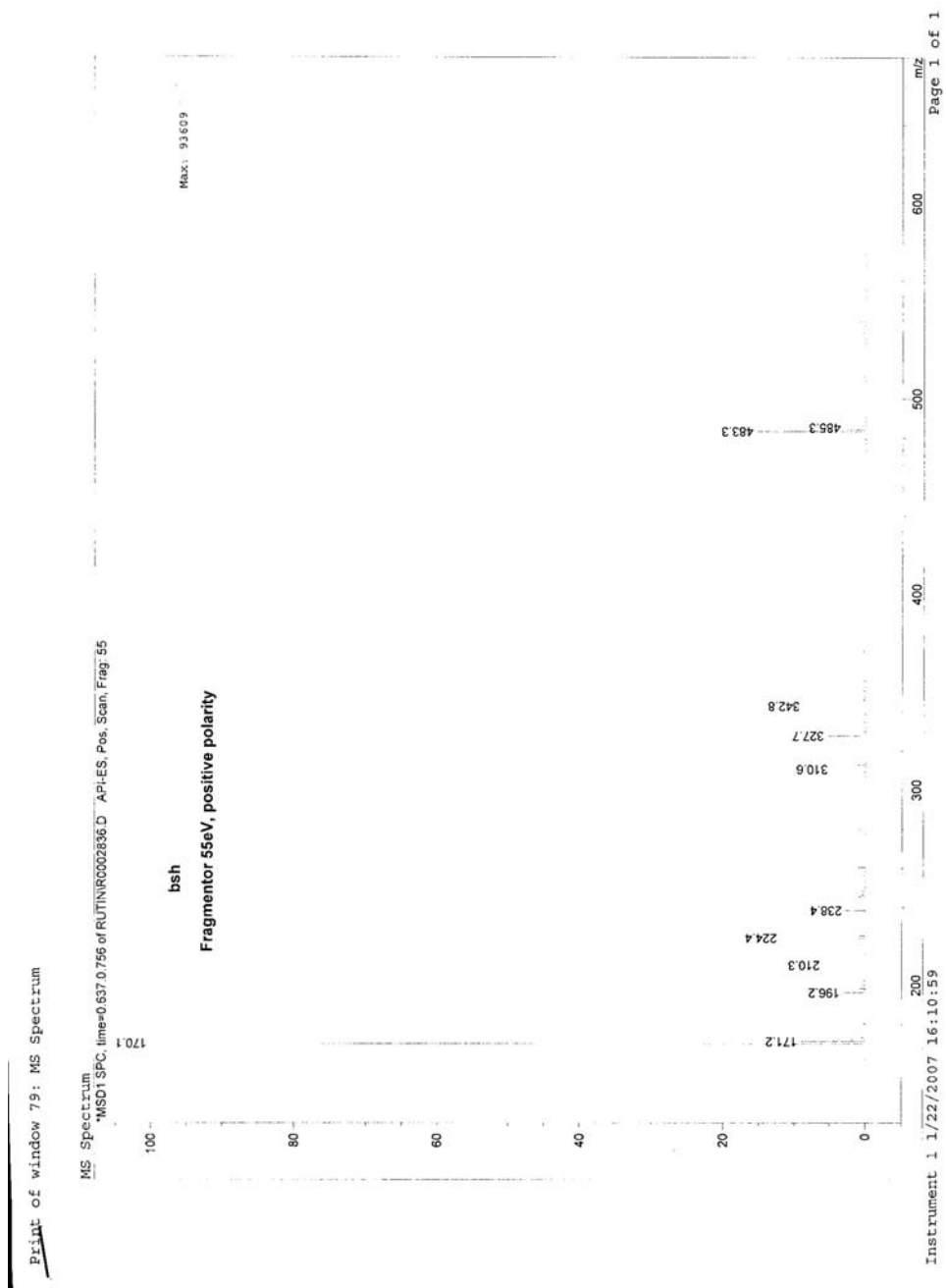
Print of window 79: MS Spectrum



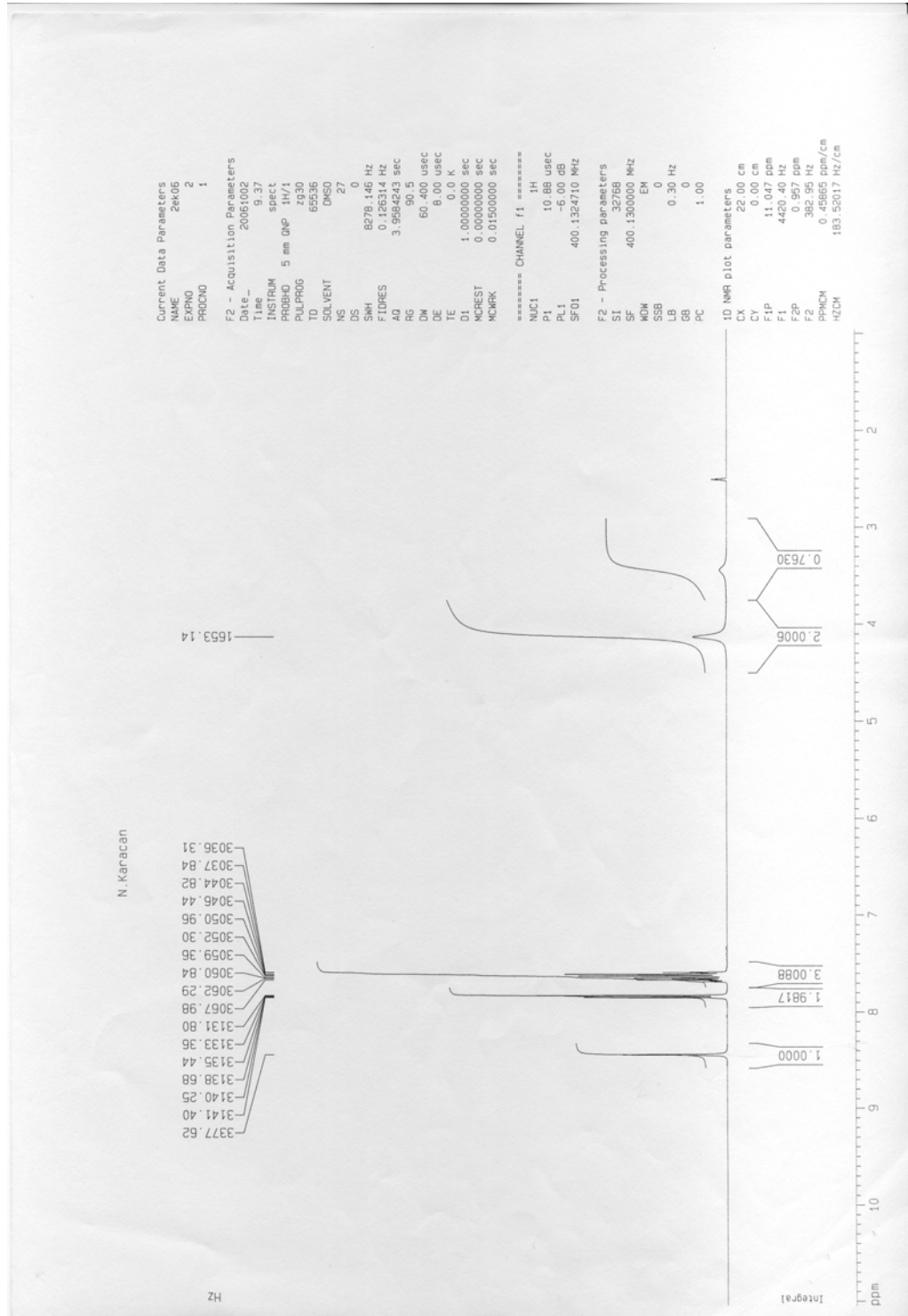
EK-10 Bsh molekülünün IR spektrumu



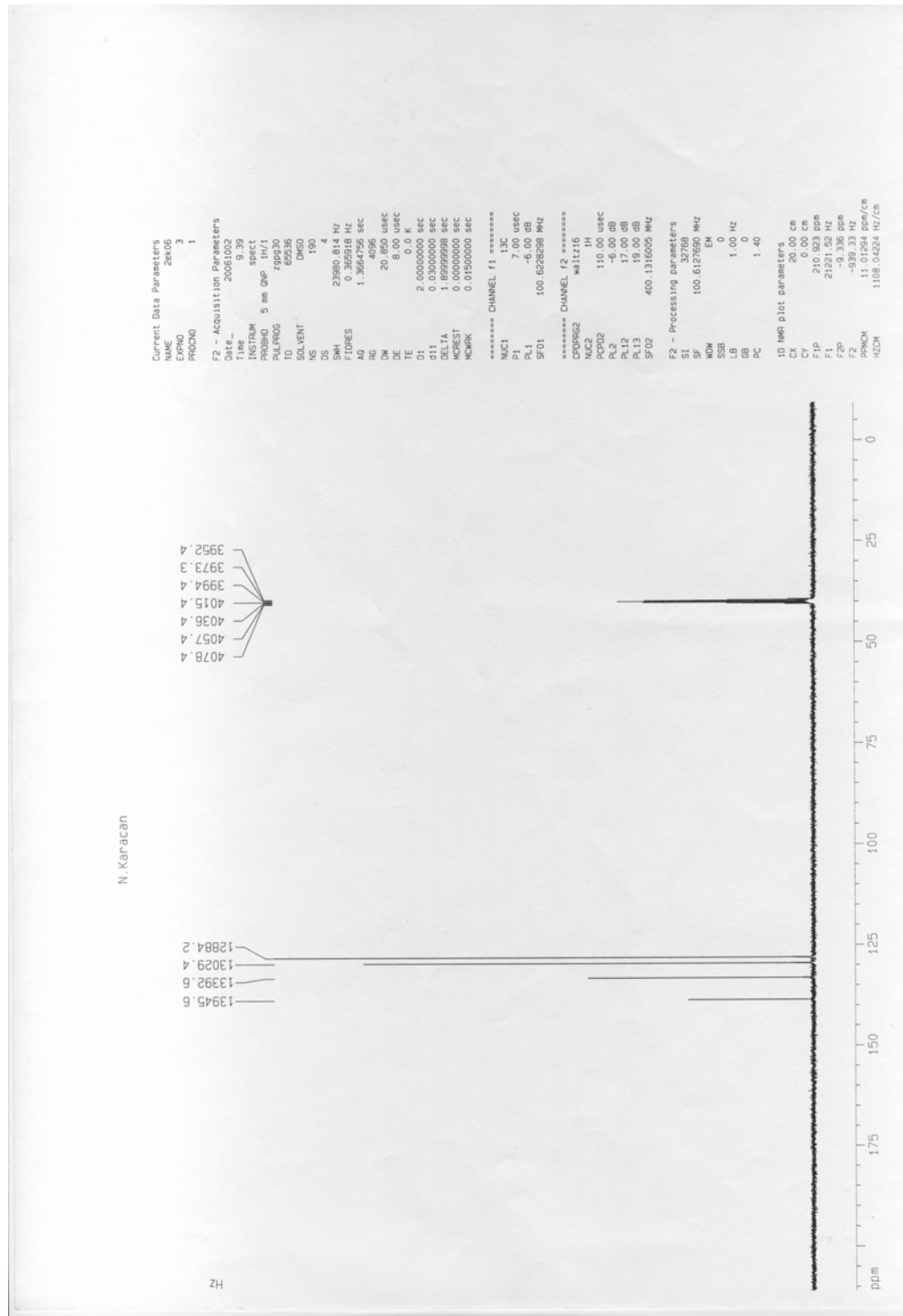
EK-11 Bsh molekülünün LCMS spektrumu



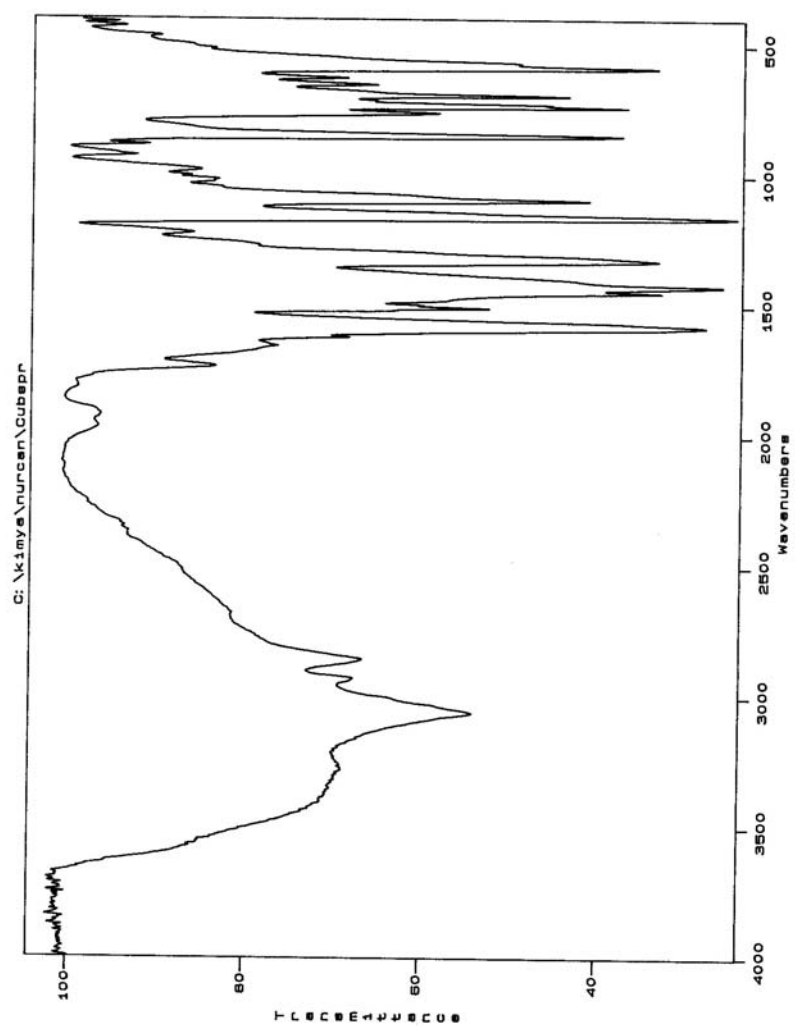
EK-12 Bsh molekülünün ¹H-NMR spektrumu



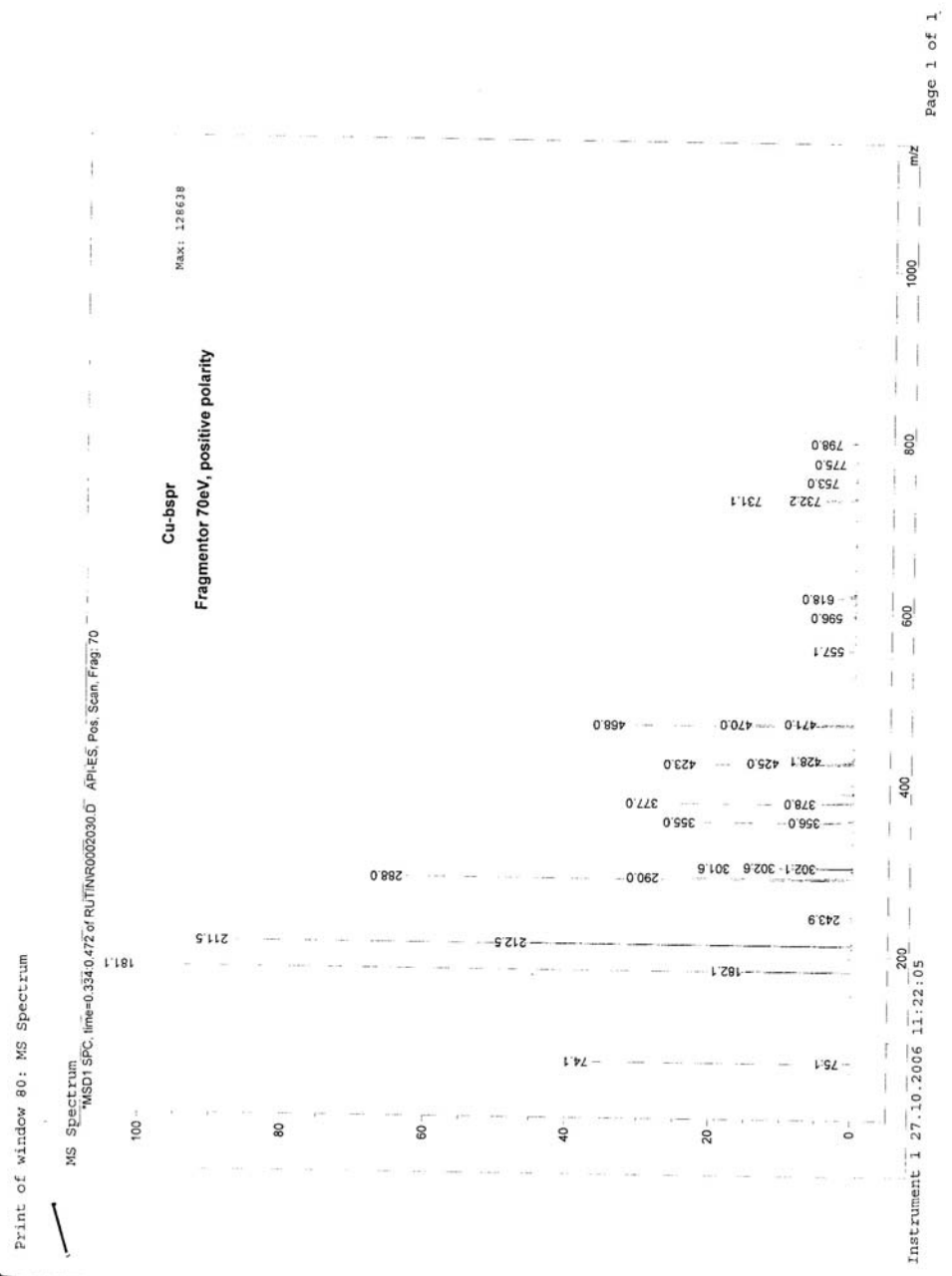
EK-13 Bsh molekülünün ¹³C-NMR spektrumu



EK-14 [Cu(bspr)(phen)₂] kompleksin IR spektrumu

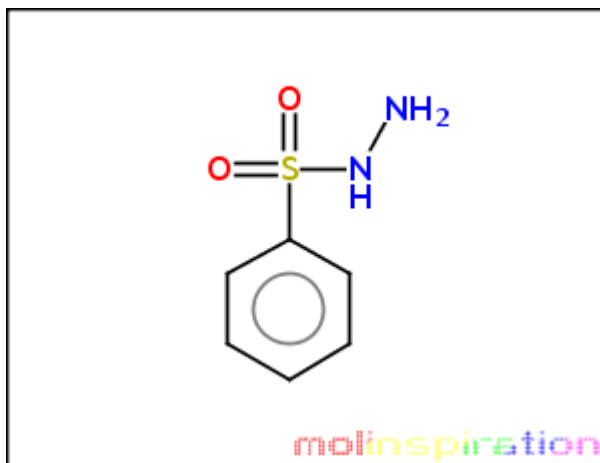


EK-15 [Cu(bspr)(phen)₂] kompleksin LCMS spektrumu



EK – 16 Sanal tarama verileri

A) bsh

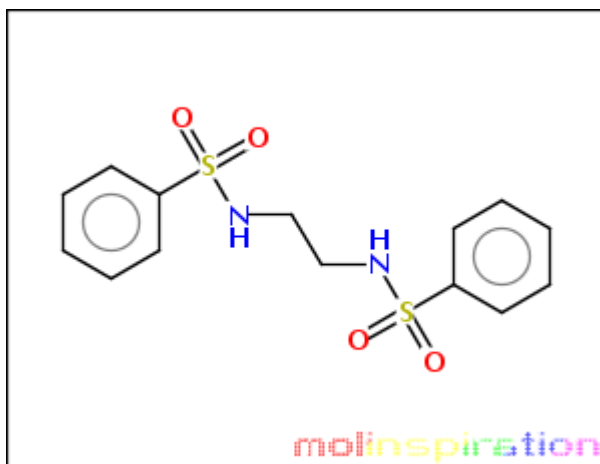


miLogP	0.391
TPSA	72.192
natoms	11
MW	172.209
nON	4
nOHNH	3
nviolations	0
nrotb	2
volume	139.16

[Molinspiration drug-likeness score](#) v2007.01 - **updated**

GPCR ligand	-
1.38	
Ion channel modulator	-
1.29	
Kinase inhibitor	-
1.22	
Nuclear receptor ligand	-
2.53	

B) bsen

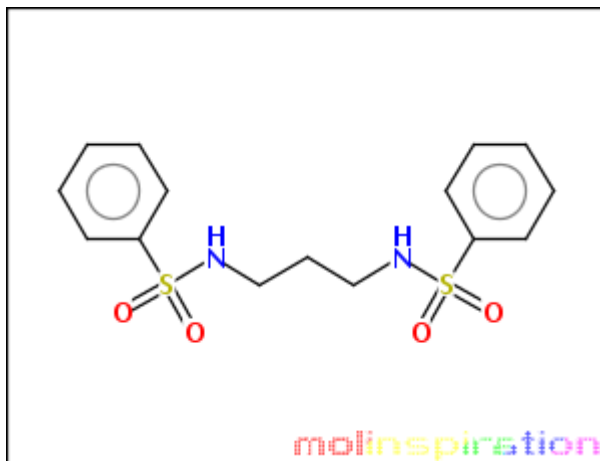


miLogP	1.699
TPSA	92.338
natoms	22
MW	340.426
nON	6
nOHNH	2
nviolations	0
nrotb	7
volume	276.723

GPCR ligand	-
0.08	
Ion channel modulator	-
0.12	
Kinase inhibitor	-
0.09	
Nuclear receptor ligand	-
0.77	

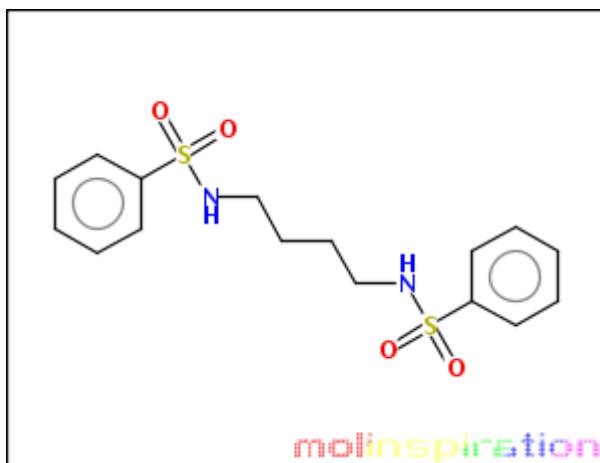
EK – 16 (devam) Sanal tarama verileri

C) bspr



miLogP	1.97	
TPSA	92.338	
natoms	23	
MW	354.453	
nON	6	
nOHNH	2	
nviolations	0	
nrotb	8	
volume	293.525	
GPCR ligand	0.07	
Ion channel modulator	0.10	-
Kinase inhibitor	0.22	-
Nuclear receptor ligand	0.88	-

D) bsbut



miLogP	2.24	
TPSA	92.338	
natoms	24	
MW	368.48	
nON	6	
nOHNH	2	
nviolations	0	
nrotb	9	
volume	310.327	
GPCR ligand	0.07	
Ion channel modulator	0.10	-
Kinase inhibitor	0.20	-
Nuclear receptor ligand	0.68	-

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : NUMANOĞLU, Kübra
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 12.08.1981 Erzurum
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (312) 481 09 04
 e-mail : kubra3112@hotmail.com

Eğitim Derece

Eğitim Birimi

Mezuniyet tarihi

Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya Anabilim Dalı	2007
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Kimya Bölümü	2004
Lise	Ayrancı Lisesi	1998

İş Deneyimi Yıl

Yer

Görev

2006-2007	Çatı Dershanesi	Kimya Öğretmeni
-----------	-----------------	-----------------

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Bilgisayar teknolojileri, Müzik, Sinema