

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

EYLÜL 2018

YÜKSEK LİSANS-KİMYA

SEMİH GÜLER

**SULFONAMİT GRUP TAŞIYAN YENİ -N-
KARBOKSAMİT VE BAZI METAL
KOMPLEKSLERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

KİMYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SEMİH GÜLER

EYLÜL 2018

**Sulfonamit Grup Taşıyan Yeni -N-Karboksamit Ve Bazı
Metal Komplekslerin Sentezi Ve
Karakterizasyonu**

**Gaziantep Üniversitesi
Kimya
Yüksek Lisans Tezi**

**Danışman
Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ**

Semih GÜLER

Eylül 2018



© 2018 [Semih GÜLER]

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Tezin Adı: Sulfonamit Grup Taşıyan Yeni -N-Karboksamit ve Bazı Metal
Komplekslerin Sentezi ve Karakterizasyonu

Öğrencinin, Adı Soyadı: Semih GÜLER

Tez Savunma Tarihi: 31.08.2018

Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof. Dr. Ahmet Necmeddin YAZICI
FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Enstitü ABD Başkanı

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

Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ
Tez Danışmanı

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

Jüri Üyeleri :

İmzası

Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ

.....

Doç. Dr. Mehmet GÜLCAN

.....

Dr. Öğr. Üyesi H. Gamze SOĞUKÖMEROĞULLARI

.....

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

Semih GÜLER



***Bu çalışmamı,
kıymetli aileme ithaf ediyorum.***

ABSTRACT
SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF *N*-CARBOXAMIDE
BEARING SULFONAMIDE GROUP AND ITS
SOME METAL COMPLEXES

GÜLER, Semih

M.Sc in Chemistry

Supervisor: Prof.Dr. Mehmet SÖNMEZ

September 2018

57 pages

In this study, dibenzoylaceticacid-*N*-carboxyethylamide, which used as output substance, was obtained from the reaction of 4-benzoyl-5-phenyl-2,3-furandione with ethylurethane as reported in the literature. 2-Benzoyl-*N*-(4-(*N*-formylsulfamoyl) fenil)-3-okso-3-fenilpropanamit (LH) used as the ligand was prepared from the reaction of sulfonamide with this compound.

New metal complexes have been synthesized from the reaction of transition metal salts of Cu (II), Zn (II), Co (II), Ni (II) and Mn (II) as well as the ligand synthesized in the thesis.

The structures of synthesized compounds were determined using by UV-Vis, FT-IR, ¹H and ¹³C-NMR, TGA spectroscopic techniques. In addition to spectroscopy techinques used stuctrure determination of compounds elemental analysis (C, H, N, S) method was also used.

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

ÖZET
SULFONAMİT GRUP TAŞIYAN YENİ
***N*-KARBOKSAMİT VE BAZI METAL KOMPLEKSLERİN**
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

GÜLER, Semih

Yüksek Lisans, Kimya

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ

Eylül 2018

57 sayfa

Bu çalışmada, daha önce literatürde verildiği üzere, 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion bileşiğinin etilüretan ile tepkimesinden çıkış maddesi olarak kullanılan dibenzoilasetikasit-*N*-karboksietilamid elde edilmiştir. Bu bileşiğin sülfonamit ile tepkimesinden ligand olarak kullanılan 2-benzoil-*N*-(4-(*N*-formilsulfamoil)fenil)-3-okso-3-fenilpropanamit (LH) bileşiği sentezlenmiştir.

Tez kapsamında sentezlenen bu ligandın (LH) yanı sıra Cu(II), Zn(II), Co(II), Ni(II) ve Mn(II) geçiş metal tuzlarıyla tepkimesinden yeni metal kompleksleri sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları UV-Vis, FT-IR, ¹³C ve ¹H-NMR, TGA gibi spektroskopik yöntemlerle belirlenmiştir. Bileşiklerin yapılarının belirlenmesinde spektroskopik tekniklerin dışında ayrıca elemental analiz (C,H,N,S) tekniği de kullanılmıştır.

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

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim süresince tez çalışmalarımın planlanmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren ve aynı zamanda kişilik olarak da bana çok şey katan danışman hocam, sayın Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez savunma jürimde yer alan değerli hocalarım, Sayın Doç Dr. Mehmet GÜLCAN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hatice Gamze SOĞUKÖMEROĞULLARI'na; ayrıca yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerine katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen çok değerli hocalarım; Dr. Ahmet Oral SARIOĞLU'na, Dr. Öğr. Gör. Ali ÇAPAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Yusuf YILMAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her anlamda beni destekleyen değerli arkadaşlarım Yunus YILDIRIM'a, Oğuzhan İLHAN'a, Omar Tevif MUHAMMED'e, Güler DEĞER'e, Yasin ESEN'e, Durdu İLGÜN'e, Bahar SÜMERLİHİNDİ'e ve Şaziye AYTEKİN'e sonsuz teşekkür ederim.

Tez projesi kapsamında desteklenen bu çalışmamızın yapılmasındaki her türlü kimyasal, sarf ve analiz safhasında maddi destek sağlayan Gaziantep Üniversitesi BAP Yönetim Birimi'ne (Proje No: FEF. YLT. 16.06) teşekkürlerimi sunarım.

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman üzerimden eksik etmeyen sevgili annem Güner GÜLER'e, hakkını ödeyemeyeceğim babam Şükrü GÜLER'e ve bana her zaman maddi ve manevi desteğini esirgemeyen abim Hamza GÜLER'e sabırlarından ötürü şükranlarımı ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ABSTRACT	vii
ÖZET.....	vii
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
SİMGELER/KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
BÖLÜM 1.....	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.....	2
KAYNAK ÖZETLERİ	2
2.1 Karboksamitler Hakkında Genel Bilgi	2
2.2 Karboksamitlerin Biyolojik Önemi	5
2.3.1 Sulfonamitler Hakkında Genel Bilgiler	8
2.3.3 Sulfonamitlerin Farmakolojisi	10
2.3.5 Sulfonamitlerin Kullanım Alanları	13
BÖLÜM 3.....	15
MATERYAL ve METOT.....	15
3.1 Materyal.....	15
3.1.1 Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	15
3.1.2 Deneylerde Kullanılan Diğer Araçlar ve Cihazlar.....	16
3.2 Metotlar	17
3.2.1 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion Sentezi.....	17
3.2.2 Dibenzoilasetikasit-N-karboksietilamit Sentezi.....	18

3.2.3 <i>N</i> -(4-(<i>N</i> -asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit Sentezi	18
3.2.4 Komplekslerin Sentezi	19
BÖLÜM 4.....	20
BULGULAR.....	20
4.1 Sentezlenen Maddeler	20
4.1.1 Dibenzoilasitikasit- <i>N</i> -karboksietilamit ile Sulfonamit Tepkimesinden <i>N</i> -(4-(<i>N</i> -asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit Ligand Sentezi (1).....	20
4.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri	21
4.1.3 Cu(II) Kompleksinin Sentezi (1-a)	26
4.1.4 Co(II) Kompleksinin Sentezi (1-b).....	29
4.1.5 Ni(II) Kompleksinin Sentezi (1-c).....	31
4.1.6 Zn(II) Kompleksinin Sentezi (1-d)	35
4.1.7 Mn(II) Kompleksinin Sentezi (1-e)	38
BÖLÜM 5.....	41
TARTIŞMA SONUÇ	41
5.1 <i>N</i> -(4-(<i>N</i> -asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit Ligandın Sentezi	41
5.2 <i>N</i> -(4-(<i>N</i> -asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit Ligandın Sentezi	42
5.3 Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vis Spektrumlarının Değerlendirilmesi	43
5.4 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	45
5.5 Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H-NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	48
5.6 Sentezlenen Bileşiklerin ¹³ C-NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	48
KAYNAKLAR	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 Bazı Karboksamid Ligand Kompleksleri [35, 36].....	3
Şekil 2.2 Dibenzoilasetikasit- <i>N</i> -karboksialkilamidlerin Gösterimi [37].	3
Şekil 2.3 Dibenzoilasetikasit- <i>N</i> -karboksialkilamidlerin Halka Yapısı [37].	4
Şekil 2.4 Başlangıçtaki Bileşiğin Sentez Şeması [38].	4
Şekil 2.5 <i>N,N'</i> -bis(3-karboksi-1-oksoprop-2-enil)-2-amino- <i>N</i> -arilbenzamidin Yapısı [2]	6
Şekil 2.6 Karboksamidin Dinükleer Kompleks Yapısı (Mathur ve Tabassum, 2008)	7
Şekil 2.7 <i>N,N'</i> -bis((tiyofen-2-karboksamid)propil)piperazin 'in Reaksiyon Oluşumu [52]	8
Şekil 2.8 Sulfonamid ve PABA'nın Kimyasal Yapıları	9
Şekil 2.9 Sulfonamidlerin Temel Yapısı	10
Şekil 2.10 Antibakteriyel Sulfonamidlerin Genel Yapısı	11
Şekil 2.11 Hücrede Bulunan Sulfonamid Birleşigi.....	11
Şekil 2.12 5-Amino-1,3,4-tiyodiazol-2-sulfonamid	12
Şekil 2.13 Sulfonamidlerden Türetilmiş Azoboya Bileşikleri.....	13
Şekil 2.14 Hücrede Bulunan Sulfonamid Bileşiği	14
Şekil 3.1 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion Sentezi.....	18
Şekil 3.2 Dibenzoilasetikasit- <i>N</i> -karboksietilamid'in Sentezi	18
Şekil 3.3 <i>N</i> -(4-(<i>N</i> -asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamid.....	19
Şekil 3.4 Kompleks Oluşumu ve Komplekslerin Muhtemel Genel Yapısı	19
Şekil 4.1 <i>N</i> -(4-(<i>N</i> -asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamid.....	20
Şekil 4.2 Bileşik (1) Molekülünün ¹ H-NMR İçin Numaralanmış Gösterimi	21
Şekil 4.3 Bileşik (1) Molekülünün ¹³ C-NMR İçin Numaralanmış Gösterimi	21
Şekil 4.4 Bileşik (1)'nin UV-Vis Spektrumu.....	22
Şekil 4.5 Bileşik (1)'nin FT-IR Spektrumu	23
Şekil 4.6 Bileşik (1)'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	24
Şekil 4.7 Bileşik (1)'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	25
Şekil 4.8 Sentezlenen Cu(II) Kompleksinin Muhtemel Yapısı	26

Şekil 4.9 Bileşik (1-a)'nın FT-IR Spektrumu	27
Şekil 4.10 Bileşik (1-a)'nın UV-Vis Spektrumu.....	28
Şekil 4.11 Bileşik (1-a)'nın TGA Eğrisi	28
Şekil 4.12 Sentezlenen Co(II) Kompleksinin Muhtemel Yapısı	29
Şekil 4.13 Bileşik (1-b)'nin FT-IR Spektrumu	30
Şekil 4.14 Bileşik (1-b)'nin UV-Vis Spektrumu	31
Şekil 4.15 Bileşik (1-b)'nin TGA Eğrisi.....	31
Şekil 4.16 Sentezlenen Ni(II) Kompleksinin Muhtemel Yapısı	31
Şekil 4.17 Bileşik (1-c)'nin FT-IR Spektrumu	33
Şekil 4.18 Bileşik (1-c)'nin UV-Vis Spektrumu.....	34
Şekil 4.19 Bileşik (1-c)'nin TGA Eğrisi	34
Şekil 4.20 Sentezlenen Zn(II) Kompleksinin Muhtemel Yapısı.....	35
Şekil 4.21 Bileşik (1-d)'nin FT-IR Spektrumu	36
Şekil 4.22 Bileşik (1-d)'nin UV-Vis Spektrumu	37
Şekil 4.23 Bileşik (1-d)'nin TGA Eğrisi.....	37
Şekil 4.24 Sentezlenen Mn(II) Kompleksinin Muhtemel Yapısı.....	38
Şekil 4.25 Bileşik (1-e)'nin FT-IR Spektrumu	39
Şekil 4.26 Bileşik (1-e)'nin UV-Vis Spektrumu.....	40
Şekil 4.27 Bileşik (1-e)'nin TGA Eğrisi	40
Şekil 5.1 Bileşik (1, 1-a, 1-b, 1-c, 1-d, 1-e)'nin UV-Vis Spektrumu.....	45

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	15
Tablo 5.1 Sentezlenen Bileşiklerin; Kapalı Formülleri, Verimleri, Erime Noktaları ve Renkleri	42
Tablo 5.2 Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülleri ve Elementel Analiz Sonuçları	43
Tablo 5.3 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Verileri	47

SİMGELER/KISALTMALAR LİSTESİ

^{13}C NMR	Karbon 13 Nükleer Mağnetik Rezonans
^1H -NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
FT-IR	Fourier Transform Infrared
TGA	Termogravimetrik Analiz
DTA	Diferansiyel Termal Analiz
UV-Vis	Ultraviyole Görünür Bölge
MA	Molekül Ağırlığı
MHz	Mega Hertz
$^{\circ}\text{C}$	Santigrad
δ	Kimyasal Kayma
$\mu\text{S/cm}$	İletkenlik Birimi
λ_{max}	Dalga Boyu
nm	Nanometre
π	Elektronik Geçiş Türü
n	Elektronik Geçiş Türü
gr	Gram
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
M	Metal
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
ppm	Milyonda Bir (NMR spektrumlarında ölçü birimi)
s	Singlet
m	Multiplet
t	Triplet
d	Dublet

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Karboksamit bileşiklerinin geçiş metalleri ile oluşturdukları kompleks bileşikleri, bilim insanlarının oldukça ilgisini çekmiştir. Çünkü, karboksamit yapıları ligandlar *N* ve *O* gibi donör atom taşıdıklarından dolayı kolay kompleks oluştururlar ve aktif karbonil grubu içermesi nedeniyle de yer değiştirme tepkimeleri verdikleri gözlenmektedir. Amit bileşiği biyolojik olarak etkin moleküllerin geniş bir alanında kilit rol oynayan fonksiyonel grupta bir yapıdır [1]. Bu tür bileşiklerin inhibitör ve antimikrobiyal özelliğe sahip olması oldukça önemli bir yere sahiptir. Metal-amit bileşiklerinin biyolojik anlamda önemli bir yer tutmasında amit bileşiklerinin yapısında ve bağlanma düzeninde önemli bir etkisi vardır [2].

Sulfonamit türevleri; geniş farmakolojik etkinlik göstermektedir [3,4,5]. Metal sulfonamit bileşikleri; insanlar da bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için kullanılan ilk kemoterapik madde olduğu için dikkat çekmiştir [6]. Bu tip moleküllerin farmakolojik etkinliği genellikle metal iyonları ile kompleksleştirilerek artmıştır [7,8]. Ayrıca, bu ligandların bazı metal komplekslerinin insan ve hayvanlarda yanıkların hızlı iyileşmesinde etkili olduğu gözlemlenmiştir [9].

Sulfonamitler; antibakteriyel [10,11], antikarbonik anhidraz [12,13], hipoglisemik [14,15], antihipertansif [16], diüretik [17], antitümör [18], antiinflamatuvar, analjezik [19], antiepileptik [20], antiempotans [21] ve antiriod [22] gibi farklı biyolojik özellikleri içeren birden fazla farmakolojik ajanı kapsayan en önemli ilaç sınıflarından biridir.

Bu çalışmada, 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion ile üretilen tepkimesinden elde edilen dibenzoilasetikasit-*N*-karboksietilamid'in, *N*-(4-aminofenilsülfonil)asetamid ile tepkimesinden sulfonamit grubu taşıyan *N*-(4-(*N*-asetilsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamid ligand ve bu ligandın yeni metal kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları elementel analiz, ile FT-IR, ¹H ve ¹³C-NMR, UV-Vis gibi spektral yöntemlerle ortaya konulmuştur.

BÖLÜM 2

KAYNAK ÖZETLERİ

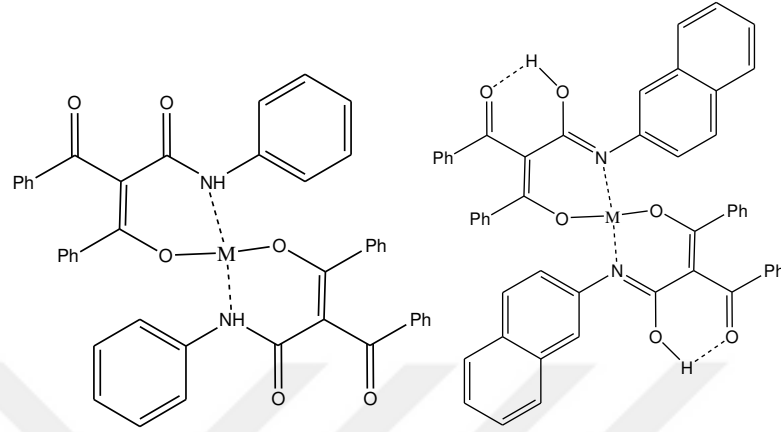
2.1 Karboksamitler Hakkında Genel Bilgi

Amitler, hayatsal organizmaların temel bileşenlerinden olup geçiş metal iyonları ile güçlü bağlar yapmaktadır [23]. Son yıllarda karboksamit yapılarına metal yapılı iyonların bağlanmasıyla yapılan çalışmalar artmaktadır. Bu tepkimeler enzimler ve metal-peptit kompleksleri için faydalı örnekler oluşturmaktadır [24]. Bu yöntemlerle elde edilen kompleks bileşiklerin; çoğunlukla farmakolojik, endüstriyel ve biyolojik olarak önemli bir yere sahip oldukları tespit edilmiştir [23].

Karboksamit türevleri, önleyici ve terapötik maddeler olarakta kullanılabilmektedir [24,25]. Alkil ve aril karboksamid türevleri antibakteriyel, antiviral, anti inflamatuvar/analjezik [26], anti tüberküloz [27], antikanser [28] ve respiratuvar [29] etkinlik gösterdikleri için ağrı tedavisinde de kullanılmaktadır [30].

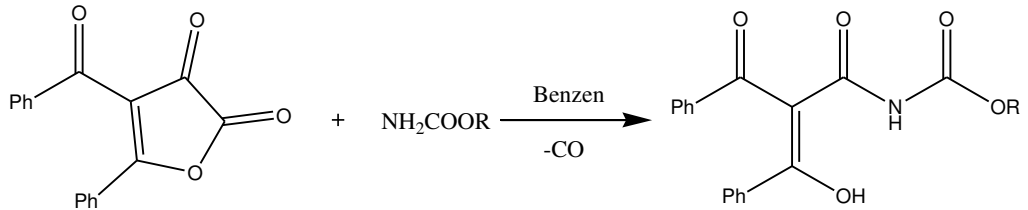
Koordinasyon yapılı birleşiklerinin elde edilmesinde ihtiyaç duyulan karboksamitlerin çalışma alanlarıyla birçok bilim insanı çalışma yapmış ve farklı kompleksler elde etmişlerdir. Biyolojik yapılar ve amitler ile birçok metal komplekslerinin aralarındaki etkileşimleri ve bunların türevleri kimyada iyi bilinmektedir. Hayatsal organizmaların temel bileşeni olan amitler farklı geçiş metali iyonları ile kuvvetli koordinasyon bileşiği yapma özelliği göstermektedir. Son yıllarda amit bileşiğine birden fazla dişli olarak bağlanan piridin yapılarının önemi yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır. Bu ligandların simetrik olmayan katalizörlerde [31], moleküler alıcılarda [32], dentrimer eldelerinde [33] kullanıldığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte koordinasyon birleşiklerinin heterosiklik asit amidleri büyük oranda dikkat çekmiştir. Çünkü bu yapıların bir kısmı geniş bir alanda biyolojik etkinlik gösterebilmektedir. Özellikle, karboksamitlerin heterosiklik azot atomu içeren türevlerinden bir kısmı antiviral ve antikanser etkilerinin olmasından dolayı bu hastalıkların tedavisinde kullanılabildiği tespit edilmiştir [34].

Geçmişte yapılan çalışmalarda, dibenzoilasetikasit-*N*-karboksietilamit ile 2-nitroanilin, 2-metilanilin, 4-metilanilin gibi aromatik aminlerden türeyen yeni karboksamit ligandları ve metal kompleksleri elde edilerek yapıları spektral analiz yöntemleriyle açığa çıkartılmıştır [35, 36].



Şekil 2.1 Bazı Karboksamit Ligand Kompleksleri [35, 36]

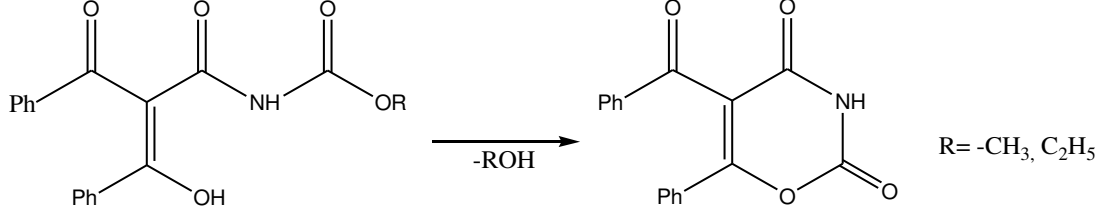
Heterosiklik bileşikler arasında oldukça aktif bir yapı olan 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion'un üreanlarla tepkimesi neticesinde dört tane karbonil grubu içeren, düz zincirli dibenzoilasetikasit-*N*-karboksialkilamit yapısı sentezlenmiştir. Ayrıca karbonil grup içeren yapıların çok fazla nükleofilik tepkimeleri de bilinmektedir. Yapılan bu sentezde elde edilen yeni bileşiklerin yapıları elementel analiz, IR, ¹H-NMR ve X ışını kristalografisi gibi yöntemlerle aydınlatılmıştır [37].



	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>X</u>
1	H	C ₂ H ₅	O
2	C ₁₀ H ₇	C ₂ H ₅	O
3	H	CH ₃	O
4	C ₁₀ H ₇	C ₄ H ₉	O
5	C ₁₀ H ₇	CH ₃	O
6	C ₁₀ H ₇	HC(CH ₃) ₂	O
7	C ₁₀ H ₇	C ₅ H ₁₁	O
8	C ₁₀ H ₇	C ₂ H ₅	S

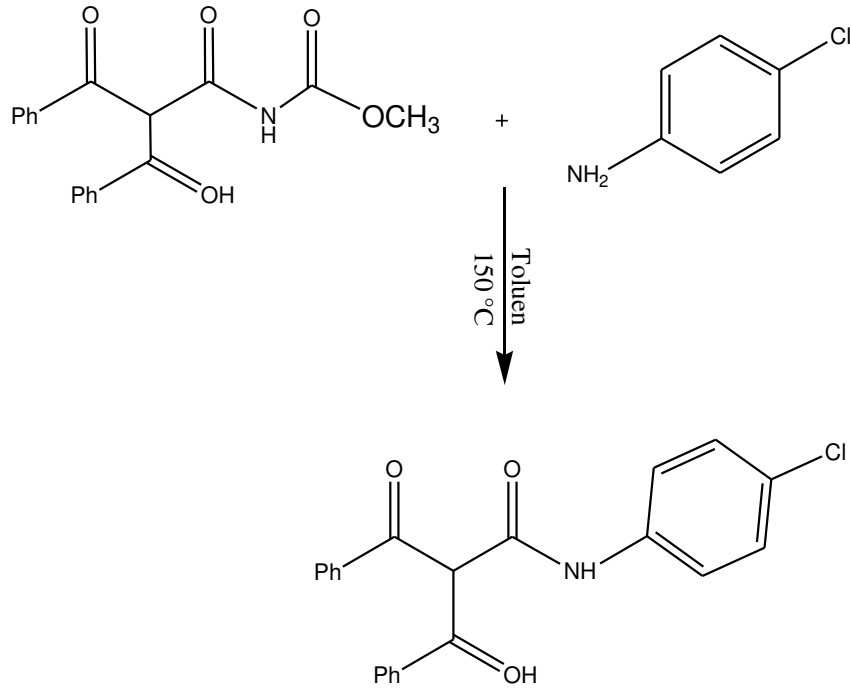
Şekil 2.2 Dibenzoilasetikasit-*N*-karboksialkilamitlerin Gösterimi [37]

Üsteki düz zincirli yapıda dibenzoilasetikasit-*N*-karboksialkilamit *p*-toluensülfonikasit katalizör varlığında 1 mol alkol ayrılması ile molekül içi kondenzasyon sonucu halkalı bileşik sentezlenmiştir [37].



Şekil 2.3 Dibenzoilasetikasit-*N*-karboksialkilamitlerin Halka Yapısı [37].

Başlangıçta sentezlenen 2-benzoil-*N*-(4-klorofenil)-3-okso-3-fenilpropanamid bileşiğin (C₂₂H₁₆NO₃Cl) X-ray, FT-IR, ¹H ve ¹³C-NMR ve UV-Vis spektroskopisiyle karakterize edilmiştir. Optimize edilmiş geometrik yapı harmonik titreşim frekansları ve kimyasal kaymalar hibrit-DFT yöntemi ve 6-311G(d,p) ile hesaplanmıştır. Optimize molekül yapının sonuçları X-ray sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Hesaplanan optimize edilmiş geometriler, titreşim frekansları ve ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri deneysel olarak ölçülen değerler ile güçlü bir uyum olduğu gözlemlenmiştir [38].



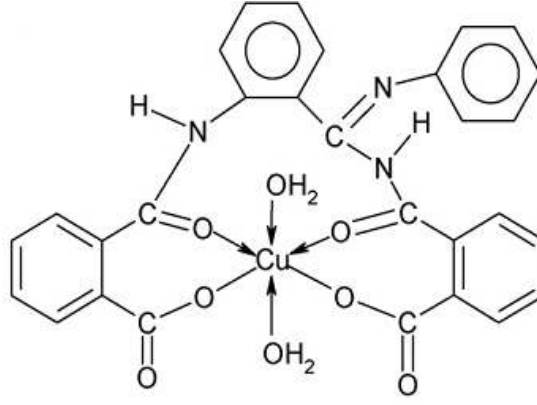
Şekil 2.4 Başlangıçtaki Bileşiğin Sentez Şeması [38]

2.2 Karboksamitlerin Biyolojik Önemi

Yapay nükleazlara bakıldığında metal komplekslerin ilerleyişi yeni ortaya çıkan bir ilgi alanı olarak görülmektedir. Farmasötik olarak metal kompleksleri [39] moleküler biyolojinin bir çeşidi ve genlerin yapılarını düzeltici olarak kullanılmalarından ötürü geleneksel organik yapıli ilaçların gelişmesine etkili bir rol oynamıştır [40]. Antikanser yapıli, metal bulunduran ilaçların etkili hücreler arasındaki asıl hedefi DNA'dır. Bunun yanı sıra DNA'nın özel nükleobazlarına bağlanabilen metal kompleksleri antitümör ajanlarının ilerlemesinde oldukça önemli bir yere sahiptir [40].

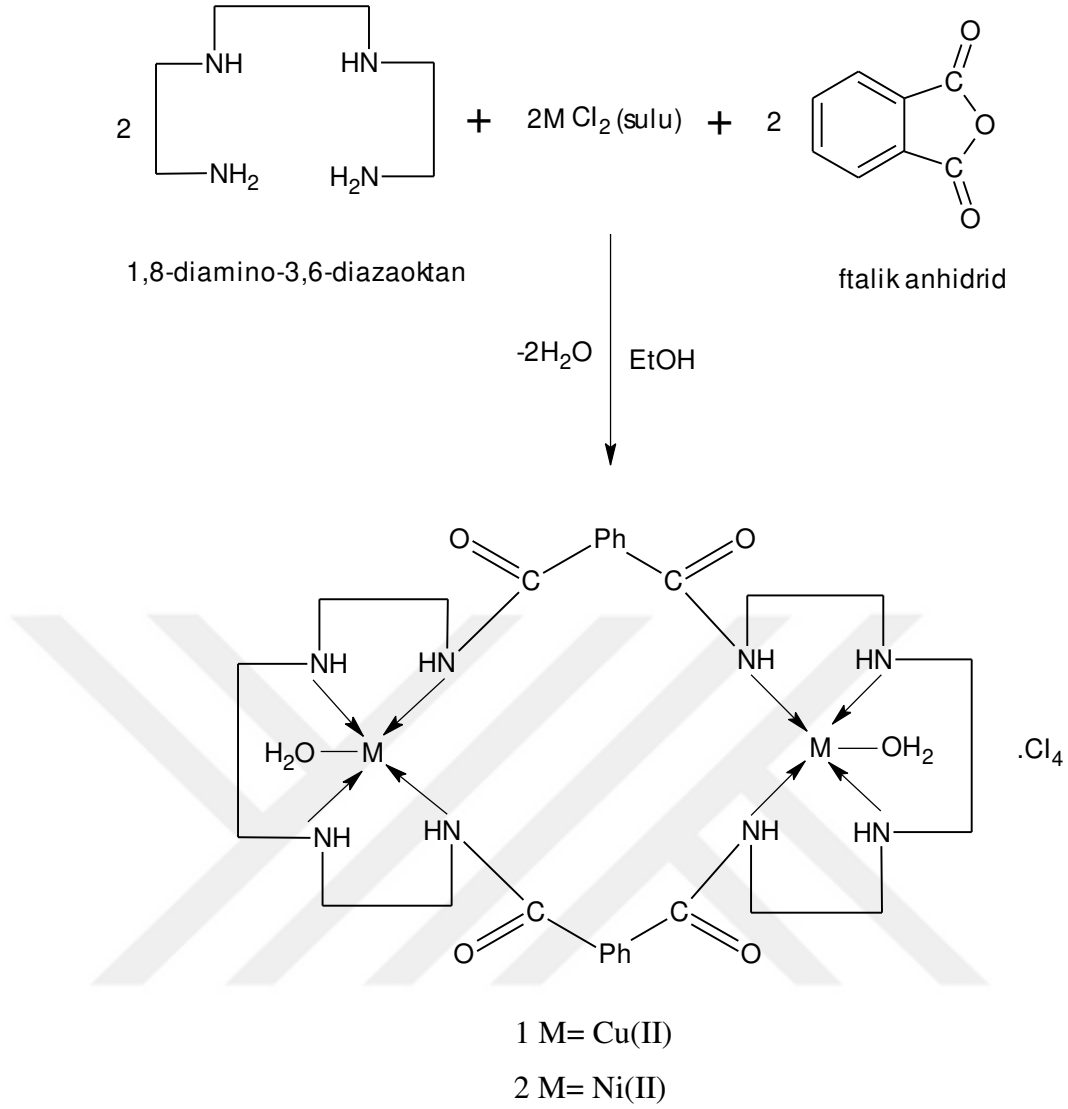
Protein-nükleik asit arasındaki tepkimeler aktif olmayan modeller olarak DNA ipliği boyunca özel bölümlerde tepkimeye girebilen metal komplekslerinin çalışmaları kemoterapik ajanların gelişmesine yarar sağlamaktadır [41]. Ayrıca bu çalışmalar çözücü DNA molekülündeki duyarlı kimyasal maddelerin üretilmesinde [42] ve moleküler biyoloji ve genetik yöntemleri için ihtiyaç duyulan araçların sentezlenmesinde de kullanılmıştır [43]. Bununla birlikte geçiş metal kompleksleri özel hedef alanlarını tercih edip, tanıyabilecek duyarlılıkta olarak dağılma yeteneğine sahiptirler. Bunun için de DNA'nın yapay nükleazları farklı bir alandır [44].

N',N''-bis(3-karboksi-1-oksofenilenil)-2-amino-N-arilbenzamidin, *N',N''-bis(3-karboksi-1-oksopropenil)-2-amino-N-arilbenzamidin* ve *N',N''-bis(3-karboksi-1-oksoprop-2-enil)-2-amino-N-arilbenzamid* gibi biyoaktif ve karboksamit ligandlarıyla Cu(II)'nin kompleksleri elde edilmiştir. Elde edilen maddenin analizi fizikokimyasal teknikler ile yapılmıştır. Kütle spektrumu ML komplekslerini ve molekül yapıdaki çözücünün aşamaları etkili bir şekilde açıklamayı başarmıştır. Titreşim spektrumları amid koordinasyonunu ve su molekülleri ligandların karboksilat oksijenini göstermektedir. Elektronik spektrum ve manyetik duyarlılık ölçümleri Cu(II) komplekslerinin oktahedral yapıli olduğunu göz önüne sermektedir [2].



Şekil 2.5 N',N''-bis(3-karboksi-1-oksoprop-2-enil)-2-amino-N-arilbenzamidin Yapısı [2].

Mathur ve Tabassum [47] yapmış olduğu bir sentezde bis[aqua1,8-(1,2-dikarboksamidobenzen)-3,6-diazooktan bakır(II)/nikel(II)]tetraklorid dinükleer kompleksleri ftalik anhidrit ve 1,8-diamino-3,6-diazooktan arasındaki iki bölümlü bir metalle kondenzasyonu ile elde etmiştir. Bu sentezde elde edilen kompleksin Cu(I)'in oksidasyon durumunun dışında Cu(II) içerisinde DNA'ya tutunmayı tercih ettiği tespit edilmiştir.

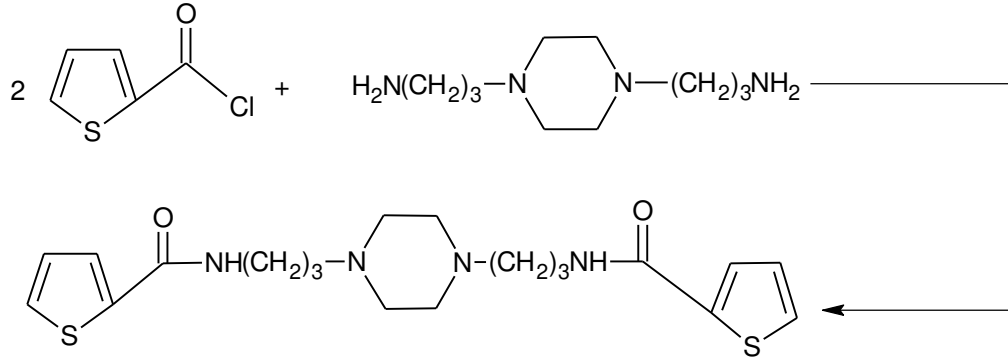


Şekil 2.6 Karboksamitin Dinükleer Kompleks Yapısı [47]

Amit yapılarını içeren ligandlarla metal iyonlarının etkileşimi değişik biyolojik alanlarda çok etkili bir yere sahiptir [48, 49]. 3-karboksamit ve metal şelatlarını içeren ligandların farmakolojik etkileri önemli bir yere sahiptir. Geçmişte yapılan çalışmalara bakıldığında amitlerin metal iyon komplekslerinin yapısı, kararlılığı ve ligandlarla olan etkileri, bu yapıların daha çok ilgi çekmesini sağlamıştır. Özellikle bu çalışmalar deprotonasyon çalışmaları ve oluşumlarına kaymaktadır [50, 51].

Balaban vd. [52] 1,4-bis(3-aminopropil)piperazin ve tiyofen-2-karbonilklorürün tepkimesinden yeni bir multidentat ligand *N,N'*-bis((tiyofen-2-karboksamid)propil)piperazin elde etmiştir. Bu elde edilen yapılar elementel analiz, FT-IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopik teknikleriyle karakterize edilmiştir.

Buna ek olarak bileşiğin kristal yapısı ($C_{20}H_{30}N_4S_2Cl_2$) X ışını analizi ile tespit edilmiştir.



Şekil 2.7 N,N'-bis((tiyofen-2-karboksamit)propil)piperazin'in Tepkime Oluşumu [52]

2.3 Sulfonamidler

2.3.1 Sulfonamidler Hakkında Genel Bilgiler

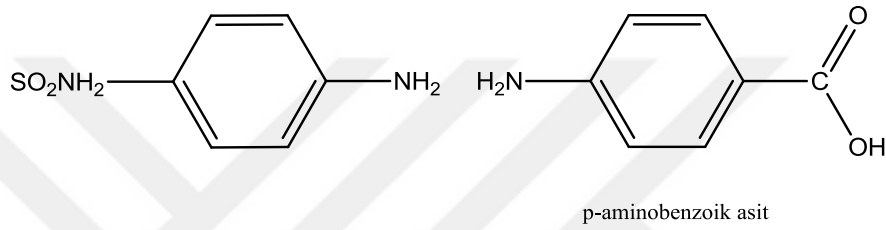
Sulfonamidler, bilinen ilk modern antibiyotikler arasında olup antibakteriyel ilaçlardır. İnsan sağlığı, ilaç ve veterinerlik alanlarında oldukça geniş bir etki alanına sahip olmaları nedeniyle geçmişte ve günümüzde sentezlenmiş ve antimikrobiyal etkileri incelenmiştir.

En etkin sulfonamidler heterosiklik radikaller içermektedirler. Sulfonamidlerin birçoğu pirimidin, piridazin ve diğer heterosiklik yapılarından oluşmaktadır. Sulfonamid yapıları bileşiklerin, amino grubunun para konumu oldukça önemli bir yere sahiptir. Para-amino grubunun meta- ve orto- amino grubuna dönüşmesi, sulfonamid yapıları bileşiğinin bakteriostatik etkisini yok etmektedir. Eğer amino grubundaki hidrojen atomu farklı radikallerle yer değiştirirse, sulfonamidler antibiyotik özelliğini kaybetmektedir. Aromatik halkaya ek fonksiyonel gruplar sulfonamidlerin fizyolojik etkisini düşürür veya tamamen yok eder [53].

1930'larda sulfonamid çabucak gelişmiş ve 10 yıl içinde 5400 farklı sulfonamid türevinin önemli bir bölümü de klinikte denenmiştir. Sulfonamidler, 1932 yılında antimikrobiyal kemoterapinin kullanılmaya başladığı zamanlarda Domagk tarafından farelerdeki streptokokal enfeksiyonların tedavisinde sulfakrizoidinin (prontosilin) etkili olduğunun anlaşılması üzerine geliştirilmeye başlandı ve 1930'lu yılların sonlarına doğru sulfonilamid halkasının geliştirilmesi ile insanlarda ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır [54].

Penisilinin ilk bulunduğu 1942 yılına kadar sulfonamidler kemoterapinin en önemli ilacı olarak yaygın bir şekilde kullanılmışlardır.

Sulfanilamid, sülfö yapılı ilaçların ana bileşiği olup moleküler yapıları bakteri organizmalarında tetrahidrofolik (THF) asit sentezi için gerekli olan *p*-amino benzoik asit (PABA) molekülünün yapısına benzeyen, bakteri oluşmasını ve etkinliğini durduran AIDS hastalarında meydana gelen enfeksiyonların, yanık sonucu meydana gelen enfeksiyonların, sıtma ve menenjit hastalıklarının tedavisinde antibakteriyal ilaç olarak kullanılmakta, bununla birlikte diyabet, gut, hipertansiyon gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların fonksiyonel grubunu oluştururlar [55].



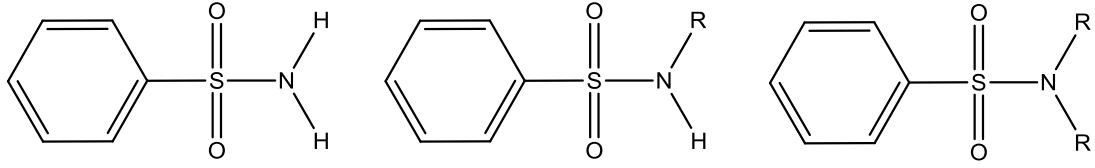
Şekil 2.8 Sulfonamid ve PABA'nın Kimyasal Yapıları

Sulfonamid yapılı ilaçların tüm canlıların yaşamlarına etkileri önemli olduğundan farklı yöntemlerle sentez yöntemleri bulunmaya yöneltmiştir. Son yıllara kadar sulfonamidlerin hemen hemen hepsi özellikle sulfonilklorür reaktif yöntemi ile elde edilmiştir. Sulfonilklorürler daha çok sülfonik asitin tiyonilklorür, klorsülfonik asit, fosforoksiklorür, fosforpentaklorür, oksidasyon tiyonilleri, sülfidler ile klor gazları bileşmesiyle elde edilmiştir [56].

2.3.2 Sulfonamidlerin Kimyasal Yapıları

Sulfonamidlerin temel yapısını benzen halkasına para durumunda bağlı olan amino grubu (NH_2) veya deamido grubu ($-\text{SO}_2\text{NHR}$) belirlemektedir. R olarak gösterilen kısım genellikle aromatik veya heteroaromatik yapıdadır [57]. Bazen bir grubun bazen de her iki grubun H'lerinden birinin yerine getirilen eklerle değişik sülfonamidler elde edildiği tespit edilmiştir. Sulfonamidlerin fiziksel, kimyasal, farmakolojik ve anti-infeksiyöz özelliklerini bu farklılıkları göstermektedir [58]. Sulfonamidlerin azot atomu 3 süstitüent bulundurduğundan ötürü, sulfonamidler azotlardaki süstitüentin derecesine göre primer, sekonder ve tersiyer olarak gruplandırılır. Primer sulfonamidler süfoni gruplarında 2 adet H^+ atomu, sekonder sulfonamidler ise 1 adet H^+ atomu bulundurmaktadırlar (Şekil 2.9.). Bu H^+ 'ler kısmen

asidiktirler. Tersiyer sulfonamitler ise asidik değildirler çünkü iyonize olabilen bir proton bulundurmazlar [59].



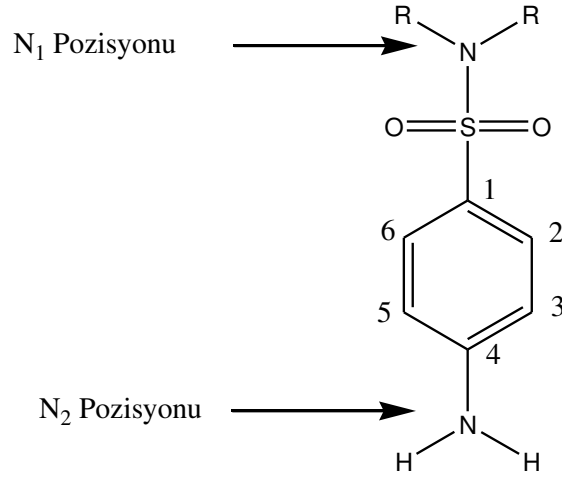
Şekil 2. 9 Sulfonamitlerin Temel Yapısı

Sulfonamitler para-aminobenzoik asidin (PABA) yapısal olarak analogları ve yarışmalı antagonistleri olması sebebi ile PABA'nın kullanımını engelleyerek folik asit sentezlenmesini önlemektedirler. Günümüze kadar sayıları binleri (5000 dolayında) bulunan sulfonamit çeşitleri sentezlenmiş, bunlardan sadece 25–30 kadarı uygulama alanı bulmuştur. İnsanlardaki bakteriyel hastalıkların önlenmesinde kullanılan ilk ilaçlardır [60].

Sulfonamitler; grup olarak suda hemen hemen hiç çözünmemekte ve ışıқта kararabilen, genelde beyaz, kokusuz, acı, kristal toz şeklinde bulunmaktadır. Işığa duyarlı olmaları dışında genellikle dayanıklıdır. Toz ve çözelti halinde ısıtılarak mikropsuzlaştırılabilirler. Amfoterik özellik taşıyan sulfonamitler asit ve bazik maddelerle tuz oluştururlar. Sodyumlu tuzları temel bileşiklere göre suda daha iyi çözünmekte ve şiddetli alkali tepkimelerdir. Örneğin sülfatiazolun sudaki çözünürlüğü 3 mg/ml iken, sülfatiazol sodyum 400 mg/ml miktarda çözünür. Ortamın pH'sı arttıkça sudaki çözünürlükleri de artmaktadır [61].

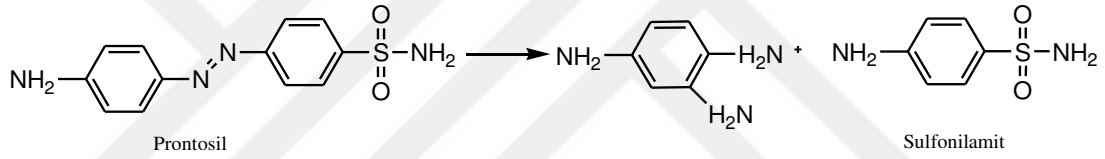
2.3.3 Sulfonamitlerin Farmakolojisi

Sulfonamitin fonksiyonel yapıları, birden fazla ilacın ana yapısını oluşturmaktadır. Bu grupları içeren ilaçlara sulfonamit denilmektedir. Sulfonamit yapısını içeren ilaçlar, antibiyotik ve anti-antibiyotik olarak iki türe ayrılmaktadır. Bütün sulfonamit antibiyotikler, iki yapısal özellik bulundururlar. Bu özelliğin ilki benzen yapısının para konumunda (N₄) serbest bir amino (-NH₂) grubu içermesidir. İkinci özelliği ise, sulfonamit fonksiyonel grubunun N₁ azotunda heterosiklik halkanın radikal (R) bulundurmasıdır (Şekil 2.10). Bu yapısal konfigürasyon, anti-antibiyotik sulfonamitlerde bulunmamaktadır [62].



Şekil 2.10 Antibakteriyel Sulfonamitlerin Genel Yapısı

Sulfonamitin tesadüfen bulunmasıyla bakterileri boyamak amacıyla kullanılan prontosil adlı boyanın etkili bir antibakteriyel madde olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra etkili maddenin prontosilin kendisi değil, hücrede bundan oluşan sulfonilamit olduğu bulunmuştur.



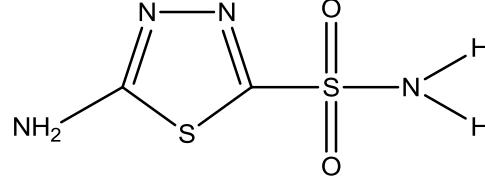
Şekil 2.11 Hücrede bulunan sulfonilamit bileşiği

Bu buluş, farmakolojik özellikleri geliştirmek için, temel yapı üzerinde farklı değişiklikler yapılmak suretiyle hızlı ve sistematik olarak yayılmıştır. Bu değişikliklerin bazıları, tamamen farklı etkinlik gösteren yeni ilaçların bulunmasına yol açmıştır [63]. Ancak, en iyi sonuç $-SO_2NH_2$ grubunun bir hidrojeni yerine başka grupların, özellikle heterosiklik halkaların geçirildiği bileşiklerle elde edilmiştir. Sulfonamitler ağızdan alındığında sindirim kanalında iyi emilerek vücut sıvılarına ve dokularına yayılırlar. Alındıktan 2-4 saat sonra en büyük plazma düzeyine erişir. Geri dönüşümlü bir şekilde plazma albüminine bağlanırlar. Bu proteine bağlanmış haliyle ilaç inaktif durumdadır [64].

2.3.4 Sulfonamitler İle İlgili Çalışmalar

Karbonik anhidraz (CA), CO_2 'in HCO_3^- ve H^+ iyonlarına iki basamakta dönüşümlü hidrasyonunu tepkimeye sokan, çinko iyonlu metaloenzimlerinden biridir. İnsan gözünde CA-I, CA-II ve CA-IV karbonik anhidraz izo enzimler içermektedirler. Karbonik anhidraz inhibitörleri, aköz humorun salgılanmasıyla oluşan yüksek göz içi

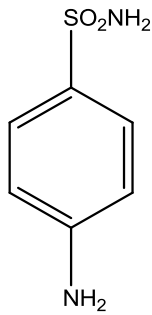
basıncını (IOP) azaltıkları için, glukom hastalığı tedavisinde etkin olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda 5-amino-1,3,4-tiyodiazol-2-sulfonamid halkasına sahip birleşiklerin, çoğunlukla CA enzimi üzerinde iyi inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir.



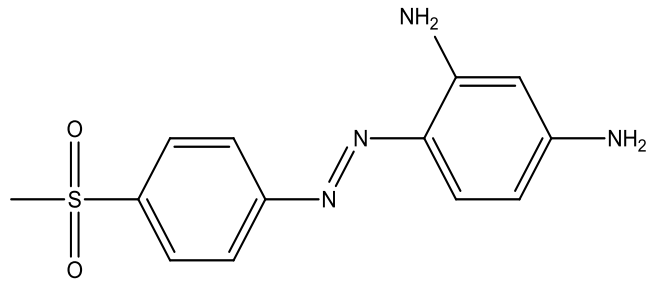
Şekil 2.12 5-Amino-1,3,4-tiyodiazol-2-sulfonamid

CA enziminin sulfonamidlerle inhibisyonu Mann ve Keilin (1940)'in sulfonamid birleşimini bulmasıyla başlamıştır. Bu çalışma; tansiyonu artıran benzotiyadiazin, diüretik birleşikler, antiglokum ajanı olarak kullanılan sulfonamidler, bazı antitiroid ilaçları, hipoglisemik sulfonamidler ve son olarak da kanser tedavisinde kullanılan yeni bileşiklerin sentezi gibi önemli çalışmalara yol açmıştır.

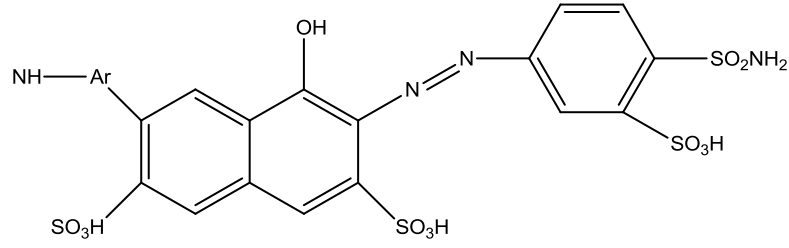
Krebs (1948)' e göre CA'nın etkili inhibitörleri, $ArSO_2NH_2$ 'nin tipi olan süstitüe olmamış aromatik sulfonamidlerdir. Böyle bir birleşimin inhibisyon potansiyeli, sulfonamid grubunun azot atomunun süstitüsyonuyla çok yüksek oranda düşmektedir. Güçlü bir yapı-etkinlik ilişkisinin başlaması, kısa zamanda bazı değerli ilaçların sentezlenmesine neden olmuştur. Krebs (1948) tarafından bulunan etkili yapılar arasında, sulfonamidlerden türetilmiş azoboya bileşikler bulunmaktadır.



Ar-sulfonamid



Azoboya (1)



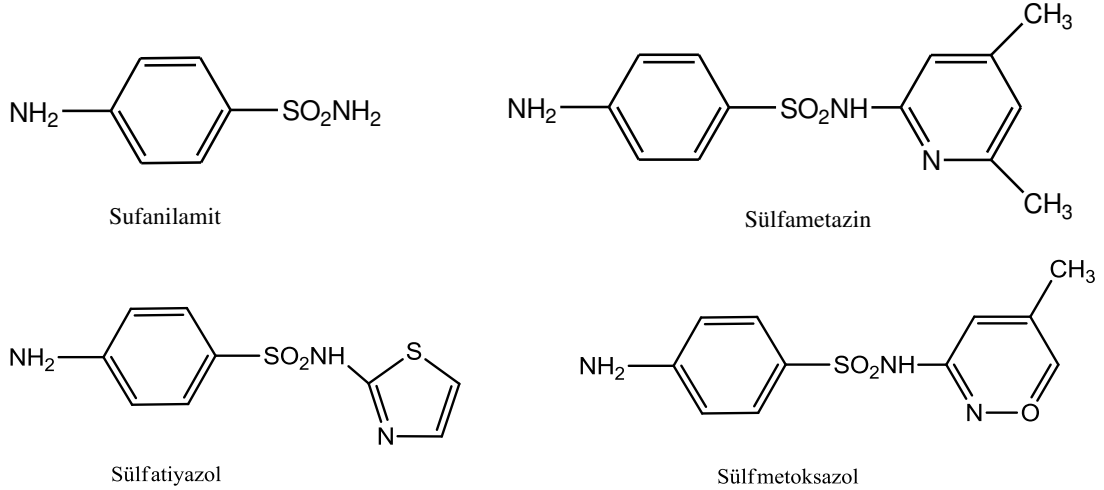
Azoboya (2)

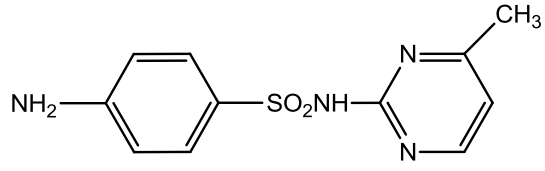
Şekil 2.13 Sulfonamitlerden Türetilmiş Azoboya Bileşikleri

2.3.5 Sulfonamitlerin Kullanım Alanları

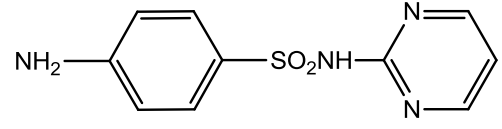
Anilin boyalarından köken alan para-aminobenzensulfonamit yapısında olan sulfonamitler, değişik kullanım alanlarına sahip kimyasal maddelerdir (Arda, 2000). Tıp ve kimyanın birçok dalında uygulanan sulfonamitler oldukça çeşitli şekillerde etkilidirler. Kimya alanında; reaktif olarak, iyon taşıyıcı (Supuran ve Scozzafava,2000), polimerik (Depre ve ark., 2000) ve ligand (Labute and Santavy, 1997) olarak kullanılmaktadır.

Bazı sulfonamitlerin tedavi edici özelliklerine şu şekilde örnek verilebilir: trimetoprim sülfametoksazol zatürreye, pirimetamin-sülfadiazin serebraltoksoplazmaya, trimetoprim sülfametoksazol üriner sistem enfeksiyonlarına, gümüş sülfadiazin yanmış hastalardaki bakteri enfeksiyonlarına, sodyum sülfasetamit göz ve kulak enfeksiyonlarına ve sülfadoksin-sülfalan-kininin sıtmaya iyi geldiği bilinmektedir. Sülf ilaçlarının antimikrobiyal olarak ilk keşfedileni sulfanilamittir [69].





Sülfomerazin



Sülfadiazin

Şekil 2.14 Hücrede Bulunan Sulfonamit Bileşiğı

BÖLÜM 3

MATERYAL ve METOT

3.1 Materyal

3.1.1 Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneyssel kısımda yararlanılan kimyasallar analitik saflık derecesinde olup Merck, Fluka ve Sigma Aldrich firmaları tarafından üretilmiştir. Furandion eldesi için dibenzoilmetan, kuru eter, okzalilklorür, benzen ve üretan, dibenzoilasetikasit-*N*-karboksietilamitin (MT₁) sentezinde, sulfonamit içeren ligand sentezinde ise, toluen, dibenzoilasetikasit-*N*-karboksietilamit (MT₁) ve sulfonamit kullanılmıştır. Bu sulfonamit ligandlarının kompleksler için de Cu(II), Mn(II), Co(II), Zn(II), Ni(II) asetat tuzları kullanılmıştır.

Bunun yanısıra saflaştırma yapabilmek için ve sentezlenen maddenin kurutulmasında birden fazla organik çözücü kullanılmıştır. İhtiyaç duyulan kimyasallar, çözücüler ve metal tuzları **Tablo 3.1**'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kimyasal Adı	Firma Adı	Katalog No
Etil alkol	Merck	1009832500
Dietil Eter	Merck	1009265000
Dibenzoilmetan	Merck	8205380100
Okzalil klorür	Merck	8070660500
Sulfaasetamit	Aldrich	144-80-9
Toluen	Merck	1083232500
Benzen	Merck	1017822500
Metanol	Merck	1060092500
Kloroform	Merck	1024452500

2-propanol	Merck	200-661-7
Co(AcO) ₂ .4H ₂ O	Aldrich	403024
Cu(AcO) ₂ .H ₂ O	Aldrich	C5893
Ni(AcO) ₂ .4H ₂ O	Aldrich	244066
Zn(AcO) ₂ .2H ₂ O	Aldrich	379786
Mn(AcO) ₂ .4H ₂ O	Aldrich	6156781

3.1.2 Deneylerde Kullanılan Diğer Araçlar ve Cihazlar

Deneylerde kullanılan cam malzemelerin yanısıra diğer araçlar ve cihazlar aşağıda bahsedilmiştir.

Erime noktası tayini: Elde edilen maddelerin erime noktalarını belirlemek için EZ-Melt Automated Melting Point Apparatus (SRS) markalı cihaz yardımıyla katı bileşiklerin erime noktaları tespit edilmiştir.

Evaporatör: Deney sırasında ortamda sıvı halde bulunan çözücüyü uzaklaştırmak için Heidolph laborota 4011 digital markalı cihaz kullanılmıştır.

Etüv: Deney sırasında kullanılan cam mazemeleri kurutmak için Nüve FN 300 markalı etüv (0-2500C) kullanılmıştır.

İTK: Sentez sırasında tepkime hangi aşamada olduğunu kontrol etmek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını belirlemek amacı ile DC Alufolien kieselgen 60 F 254 Merck İTK levhalar kullanılmıştır.

Isıtıcı: Tepkime ortamına ısı verebilmek için Heidolph MR 3002 markalı manyetik ısıtıcılar kullanılmıştır.

Elde edilen ligandın ve bütün komplekslerin analizleri aşağıdaki verilen cihazlarla tespit edilmiştir.

Elementel Analiz: Elde edilen bileşiklerin elementel analizleri (C, H, N, S) Thermo Scientific Flash 2000 model cihaz ile yapılmıştır.

FT-IR: Sentezlenen bileşiklerin 30-4000 cm⁻¹ dalga sayısı aralığına denk gelen spektrumlar tespit edilerek elde edilen bileşiklerdeki fonksiyonel grupların

belirlenmesi Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer Universal ATR Sampling Accessory cihazı ile tespit edilmiştir.

Ultraviole-Visible (UV-Vis): Sentezlenen bileşiklerin 190-800 nm dalga boyu aralığındaki elektronik geçişler PG Instruments T80+UV/Vis. Spectrophotometer cihazı ile tespit edilmiştir.

^1H ve ^{13}C -NMR: Bruker Avance 400 MHz spektroskopi ile ppm cinsinden kimyasal kayma değerleri ölçülmüştür.

TGA/DTA Analiz: Hitachi STA 7300 TGA/DTA cihazı ile termogravimetrik analizler yapılmıştır.

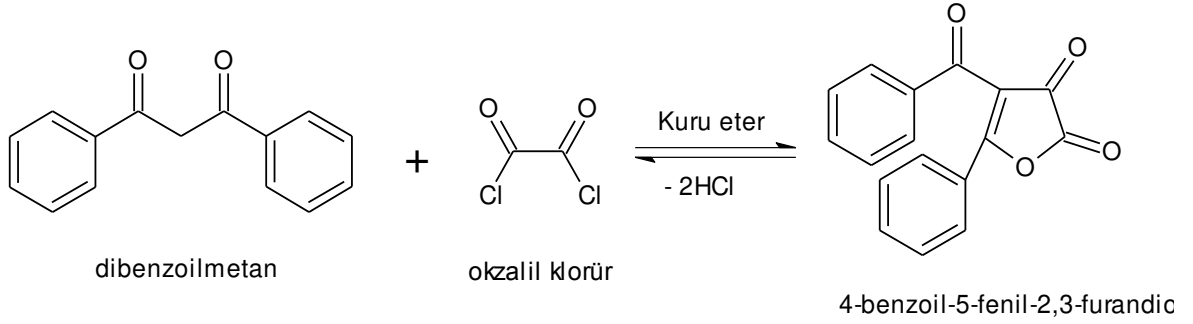
Cihazlar ile yapılan analizlerin ^1H ve ^{13}C -NMR dışındaki bütün analizler Gaziantep Üniversitesi Araştırma Laboravatorunda yapılmıştır. ^1H ve ^{13}C -NMR analizleri ise Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde yapılmıştır.

3.2 Metotlar

Kaynakçada sulfonamit sentezlerinde yer alan genel yöntemler göz önünde bulundurarak yapılan çalışmalar bu yönde ilerletilmiştir. Elde edilmesi tahmin edilen sulfoanamit ligandları ve kompleksleri için uygun tepkime şartları belirlendikten sonra deneylere başlanmıştır. Sentez tepkimeleri esnasında İTK ile tepkimeler kontrol edilmiştir. Sulfonamidlerin ligandlarının Cu (II), Ni (II), Zn(II), Co(II) ve Mn(II) metal tuzuları ile kompleks çalışmaları yapılmıştır. Bu bileşiklerin yapısal aydınlatılmasında ve karakterize edilmesinde elementel analiz, FT-IR, ^1H ve ^{13}C -NMR, UV-Vis ve TGA gibi spektral ve termal ölçümlerden faydalanılmıştır.

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

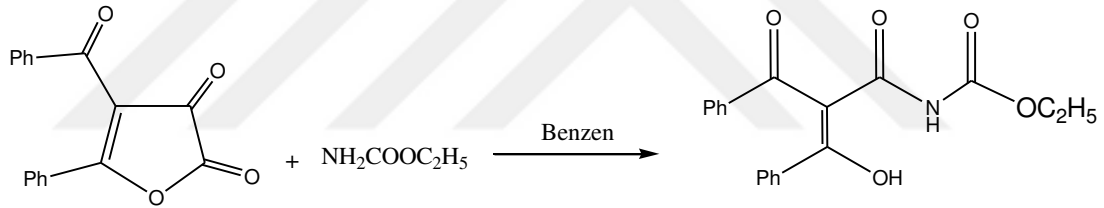
Dietileter kurutma için metalik sodyum çok ince kesilerek bir erlen içerisinde dietileter ve metalik sodyum bekletildi ve daha önce desikatör içerisinde kurutulan dibenzoilmetan üzerine kuru dietileter eklendi ve çalkalanarak çözünmesi sağlandı. Dietileter içerisinde çözünen dibenzoilmetan üstüne cam pipet ile 4,2 mL okzaliklorür eklendi ve kurutma başlığı takıldı ve bir gün süreyle oda sıcaklığında çeker ocakta bekletildi. Bir gün sonunda oluşan sarı renkteki bulunan kristaller Şema 3.1 kroze ile filtre edilerek eterde yıkandı [70]. (Verim:% 80-85)



Şekil 3.1 4-Benzoil-5-fenil-2,3-furandion Sentezi

3.2.2 Dibenzoilasetikasit-*N*-karboksietilamit Sentezi

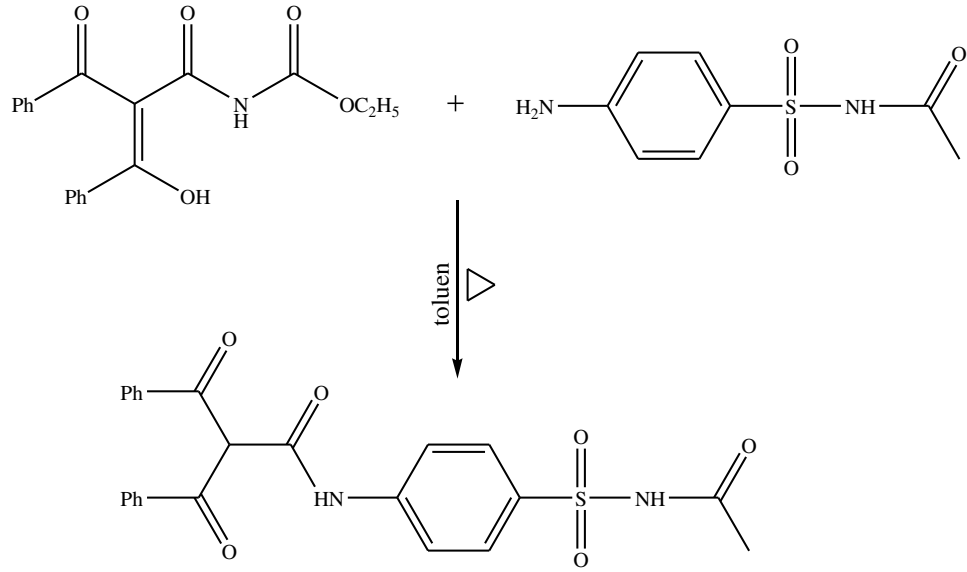
1,75 g kuru bir şekilde 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandion 100 mL'lik bir balon içerisine konularak üzerine 25 mL kuru benzen eklenerek geri soğutucu altında çözüldü. Çözünen 4-benzoil-5-fenil-2,3-furandionun üzerine 0,49 g ürean eklendi. Tepkime 4,5 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücüsü evaporatörden uzaklaştırıldı ve ürün etanol ortamında kristallendirildi [37]. (Verim: % 60) (E.N: 166 °C)



Şekil 3.2 Dibenzoilasetikasit-*N*-karboksietilamitin sentezi

3.2.3 *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit Sentezi

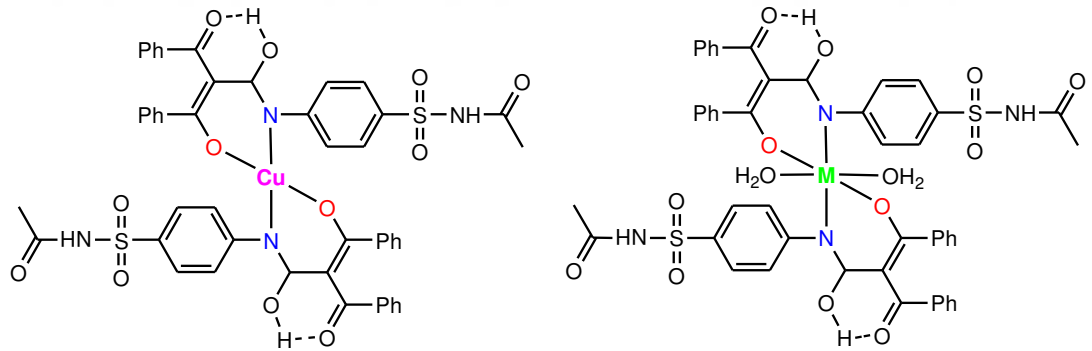
Ligand eldesinin son basamağı ise dibenzoilasetikasit-*N*-karboksietilamit ile sulfasetamit tepkimeye sokularak *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit sentezlendi.



Şekil 3.3 *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit

3.2.4 Komplekslerin Sentezi

Sentezlenen sulfonamit bileşiği ile Cu(II), Co(II), Ni(II), Mn (II) ve Zn(II) metal tuzları farklı organik çözücü koşullarında sentezlendi. Sentezlenen komplekslerin tahmini yapılarının aşağıdaki gibi olduğu ön görülmektedir.



M=Co(II), Ni(II), Zn(II) and Mn(II)

Şekil 3.4 Kompleks Oluşumu ve Komplekslerin Muhtemel Genel Yapıları

Sentezlenen ligandın yapısı elementel analiz, FT-IR, UV-Vis, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR gibi farklı spektral teknikler ile gün ışığına çıkarken, metal(II) komplekslerinin tahmini yapıları ise elementel analiz, FT-IR, UV-Vis, TGA gibi farklı spektral yöntemler ile belirlendi.

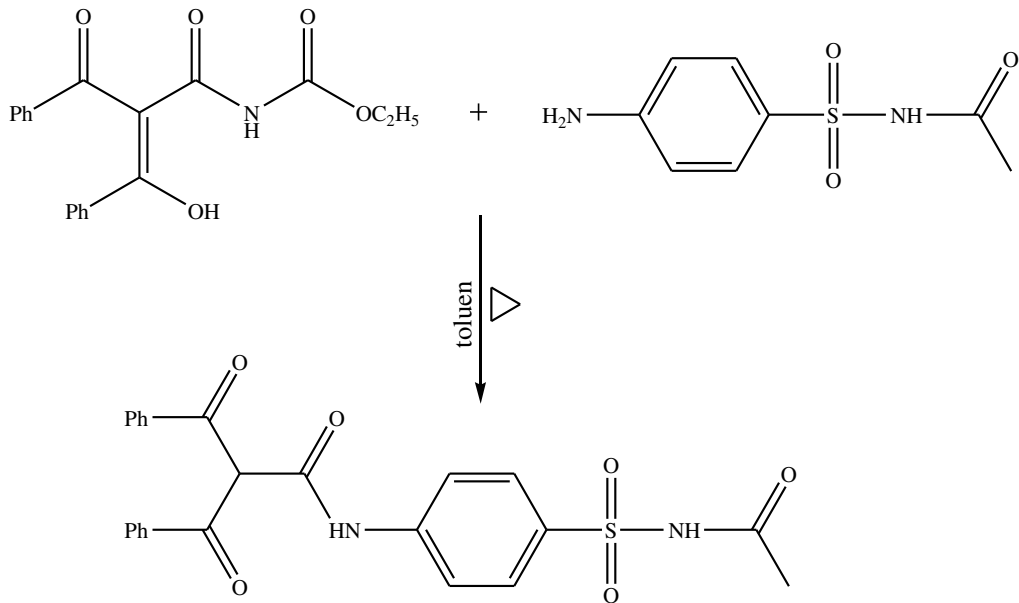
BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1 Sentezlenen Maddeler

4.1.1 Dibenzoilasitikasit-*N*-karboksietilamit ile Sulfonamit Tepkimesinden *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit Ligand Sentezi (1)

Bir balonun içine 0,325 g (1 mmol) dibenzoilasitikasit-*N*-karboksietilamit alınarak 20 ml tolüen ortamında geri soğutucu altında ısıtılarak çözüldükten sonra üzerine 0,331 (1 mmol) sulfonamit eklenerek tepkime başlatıldı. Tepkime 3 saat sonra sonlandırıldı. Tepkime sonunda beyaz renkli maddenin çöktüğü gözlemlendi. Reaksiyonun bittiği İTK ile belirlendi. Oluşan katı madde süzülerek dietileterle yıkandı ve kurutulmaya bırakıldı. Daha sonra elde edilen ürün etanol/su (5:1) karışımından kristallendirildi (Verim: % 70) (E.N: 191-193 °C).



Şekil 4.1 *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit

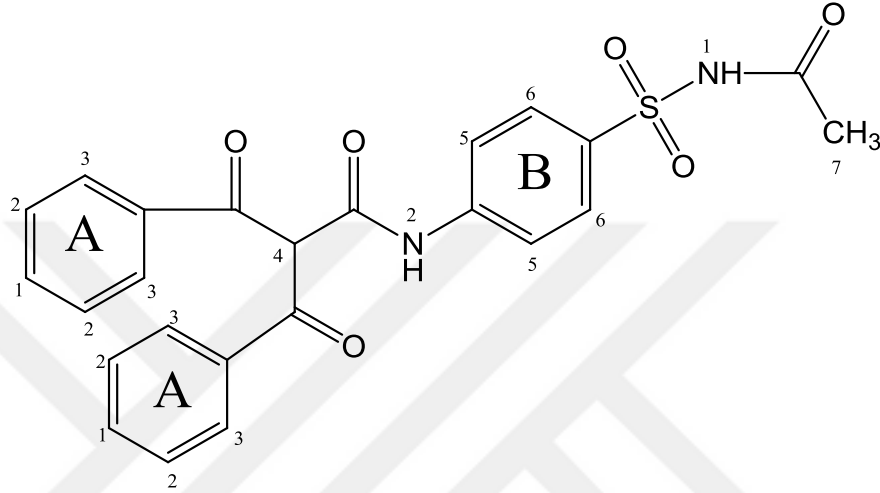
4.1.2 Spektroskopik Analiz Verileri

UV-Vis (DMF, $\lambda_{\max}$ nm, (Abs.)): 325,00 (1,295), 269,15 (0,931)nm.

FT-IR(cm^{-1}): 3252 (NH gerilme bandı); 1696, 1681, 1668, 1613 (C=O eğilme bandı); 1346 SO₂ asimetrik gerilme; 1162 SO₂ simetrik gerilme

Elementel Analiz (C, H, N): Hesaplanan: C % 61.79, H % 4.75, N % 6.00, S % 6.87
Bulunan: C % 62.45, H % 4.48, N % 6.10, S % 6.98.

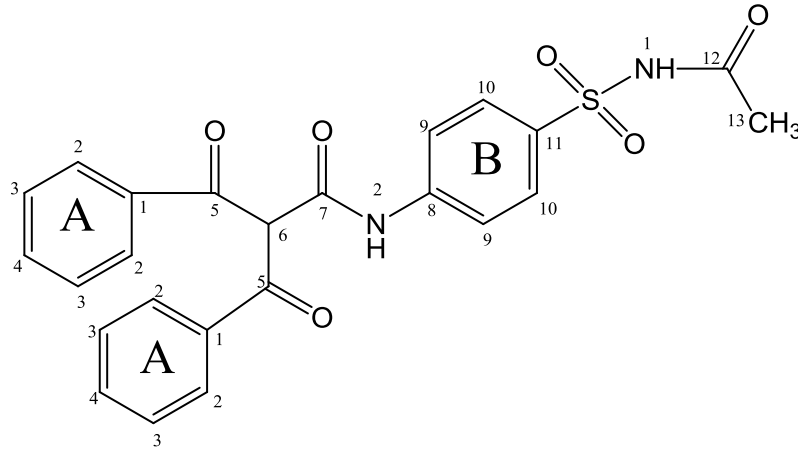
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm):



Şekil 4.2 Bileşik (1) Molekülünün ^1H -NMR İçin Numaralanmış Gösterimi

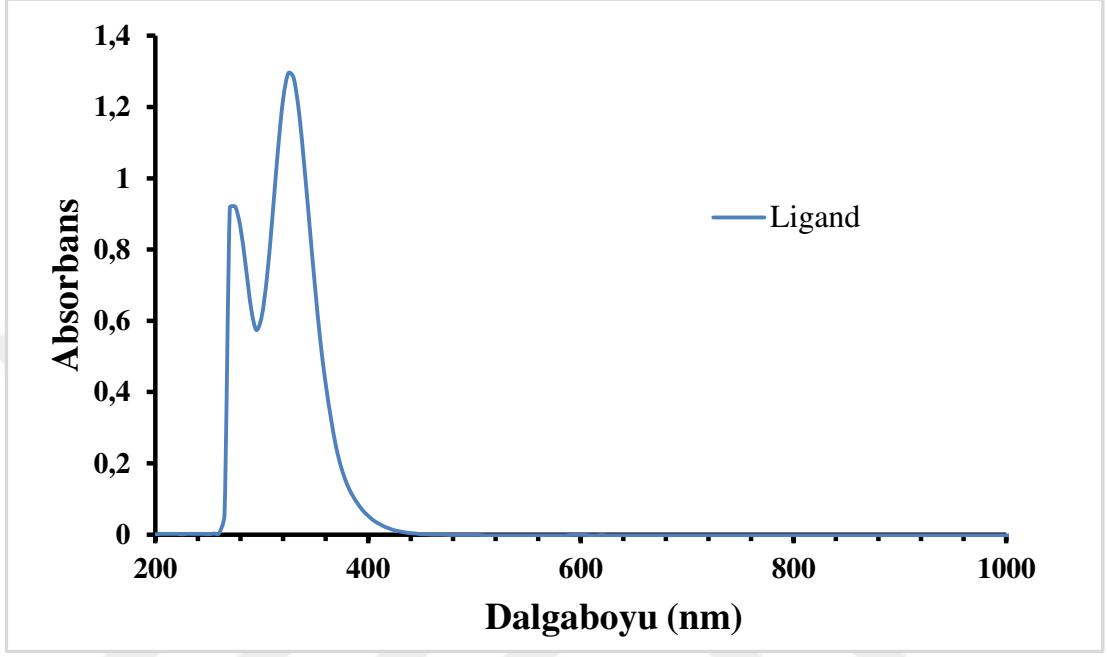
11,97 (s, 1H, NH-1), 10,80 (s, 1H, NH-2), 7,96 (d, 4H, aromatik A halkaların C₃ karbonuna ait ArH piki), 7,86 (d, 2H, J = 9.2 Hz, aromatik B halkalarına ait C₆ ArH piki), 7,73 (d, 2H, aromatik B halkalarına ait C₅-ArH piki), 7,67 (t, 2H, aromatik A halkalarına ait C₁-ArH piki), 7,55 (t, 4H, aromatik A halkalarına ait C₂-ArH piki), 6,83 (s, 1H, aromatik A halkalarına ait C₄-ArH piki), 1,89 (s, 3H, alifatik C₇ C-H piki).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm):

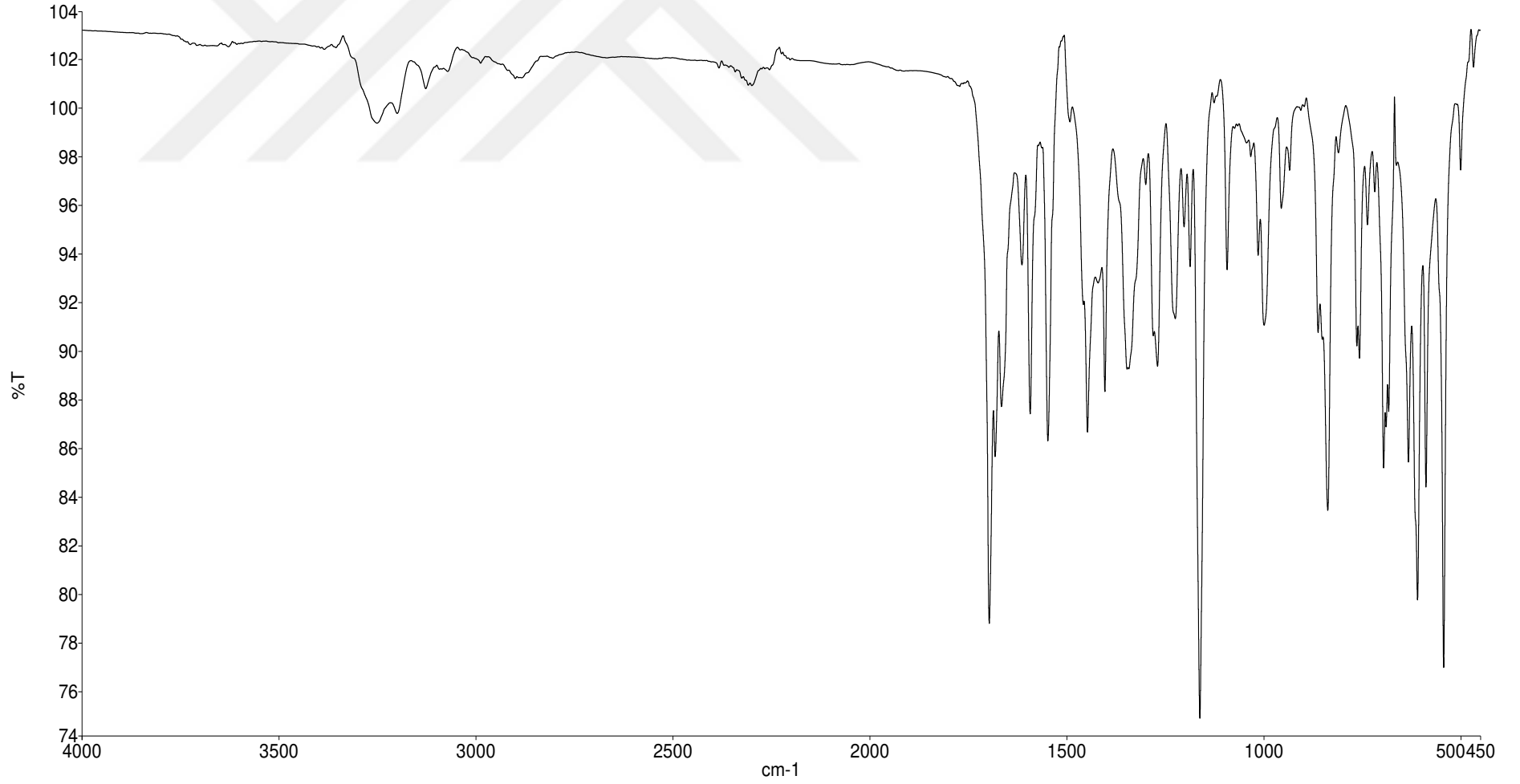


Şekil 4.3 Bileşik (1) Molekülünün ^{13}C -NMR İçin Numaralanmış Gösterimi

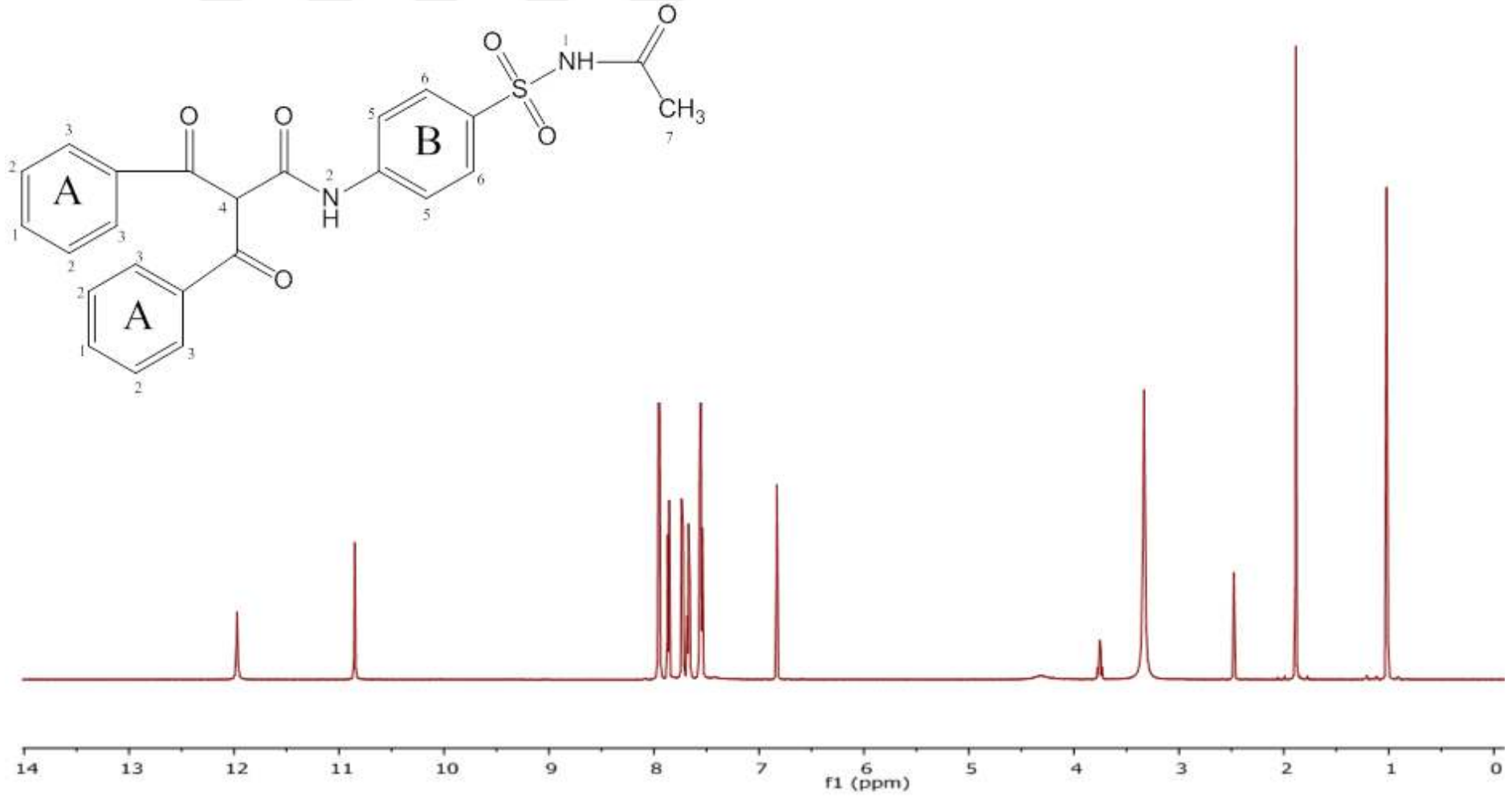
62.43 (alifatik metil karbon C(13)); 119.12 (B aromatik halka C(9)); 128.80 (A aromatik halka C(2)); 129.52 (A aromatik halka C(3)); 134.52 (A aromatik halka C(1)); 135.99 (A aromatik halka C(4)); 143.41 (B aromatik halka C(11)); 143.48 (B aromatik halka C(9)); 164.78 (amite ait karbonil (C=O) C(7)); 169.07 (amite ait karbonil (C=O) C(12)) 192.72 (A aromatik halkalara bağlı karbonil (C=O) C(5)).



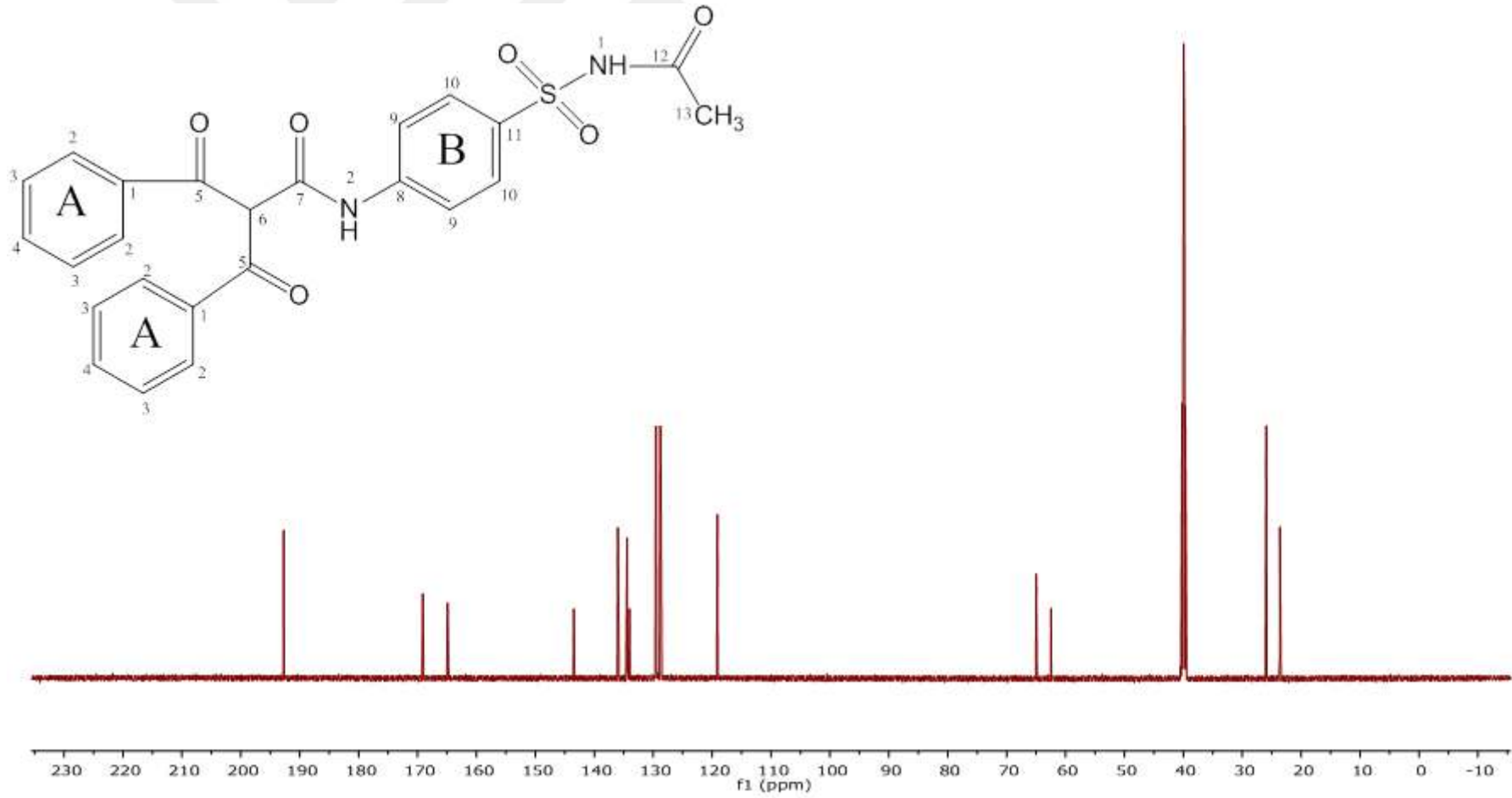
Şekil 4.4 Bileşik (1)'nin UV-Vis Spektrumu



Şekil 4.5 Bileşik (1)'nin FT-IR Spektrumu



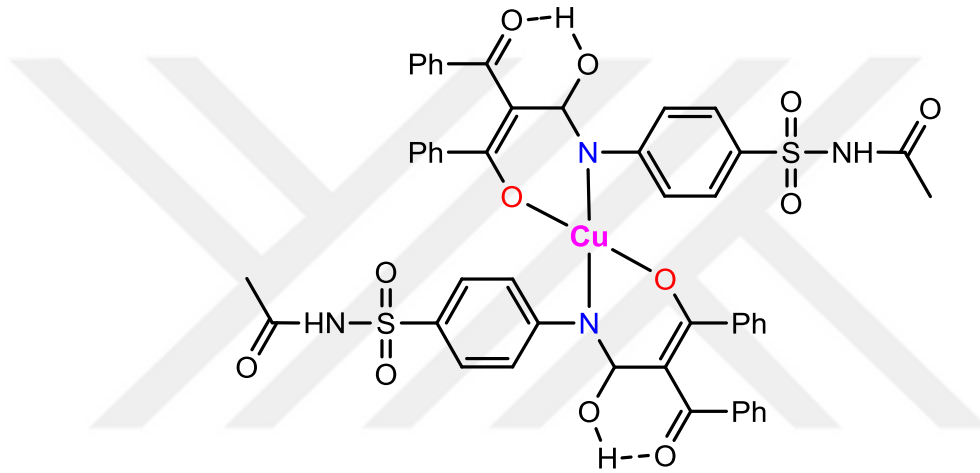
Şekil 4.6 Bileşik (1)'nin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.7 Bileşik (1)'nin ^{13}C -NMR Spektrumu

4.1.3 Cu(II) Kompleksinin Sentezi (1-a)

Bir beherin içerisine 1 mmol *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit (ligand) alınarak 20 mL metanolde içerisinde sıcakta çözüldü. Başka bir beherde 0,5 mmol Cu(AcO)₂·H₂O 5 mL metanolde sıcakta çözüldü. Turkuaz mavisi rengindeki Cu tuzu çözeltisi renksiz ligand çözeltisi üzerine eklendikten sonra ani bir renk değişimi olarak tepkime ortamı yeşil renge döndü. Reaksiyon 60°C 1 saat boyunca devam ettirildi. Daha sonra kompleks karışımı soğutulmaya bırakıldı. Çöken kompleks maddesi süzüldü ve soğuk metanolde yıkandıktan sonra desikatörde kurultulmak için bırakıldı. Elde edilen Cu(II) kompleksi açık yeşil renklidir. Kompleksin verimi % 51 ve erime 221-223 °C ‘dir.



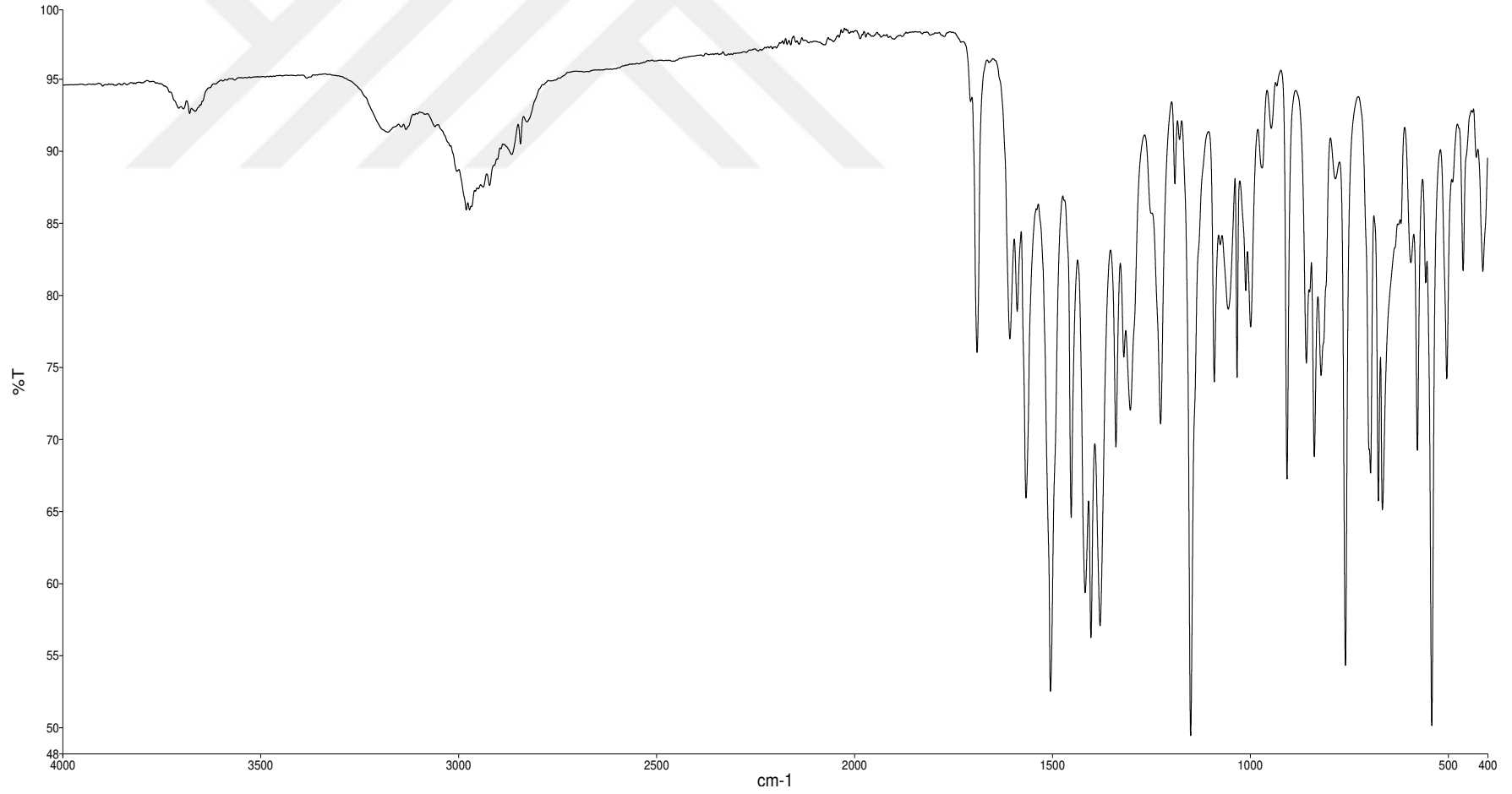
şekil 4.8 Sentezlenen Cu (II) Kompleksinin Muhtemel Yapısı

4.1.2.1 Spektroskopik Analiz Verileri

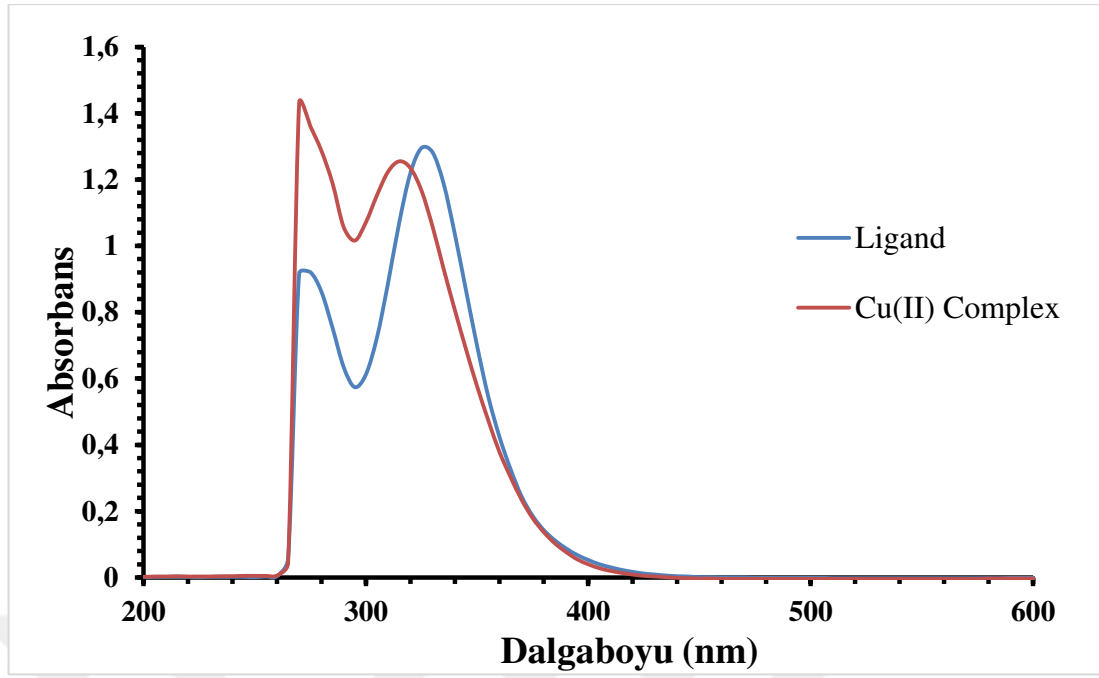
UV-Vis (DMF, λ_{max} nm, (Abs.)): 330 (0.256), 266 (0.370) nm.

FT-IR (cm⁻¹): 3044 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2973 (alifatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 1607, 1690 (C=O eğilme bandı); 1566 (NH), 1339 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1178 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 540 (metal-azot bağı); 461 (metal-oksijen bağı)

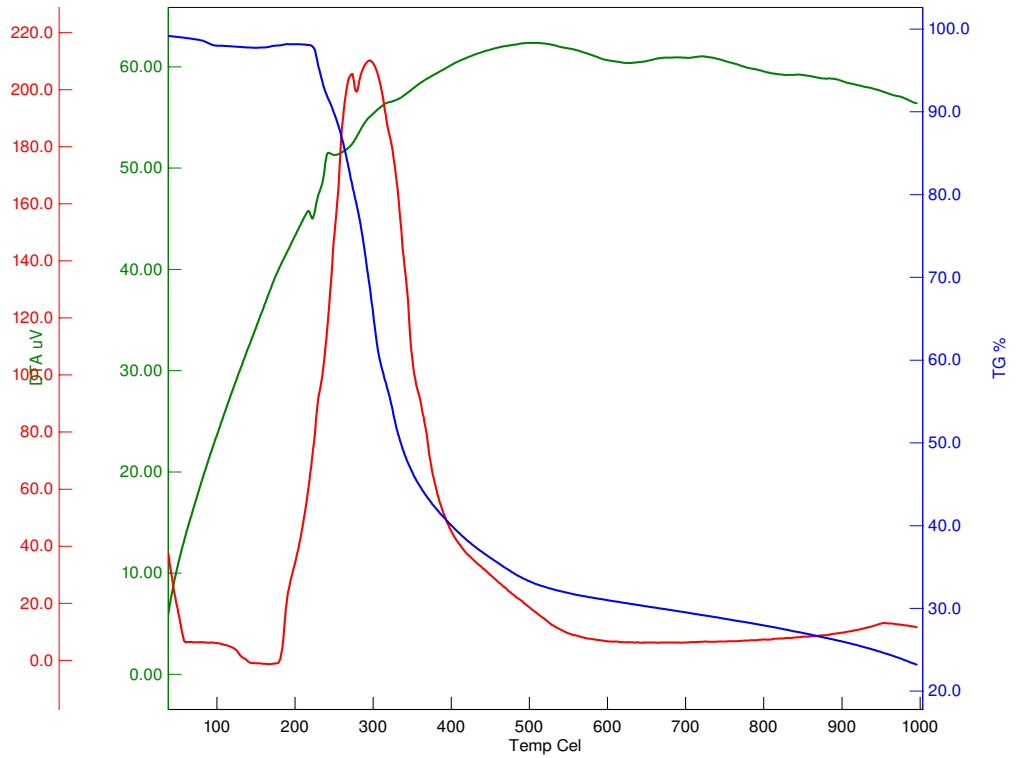
Elementel Analiz (C, H, N): Hesaplanan: C % 58.20, H % 3.87, N % 5.66, S % 6.47
Bulunan: C % 57.72, H % 3.81, N % 5.76, S % 6.12.



Şekil 4.9 Bileşik (1-a)'nın FT-IR Spektrumu



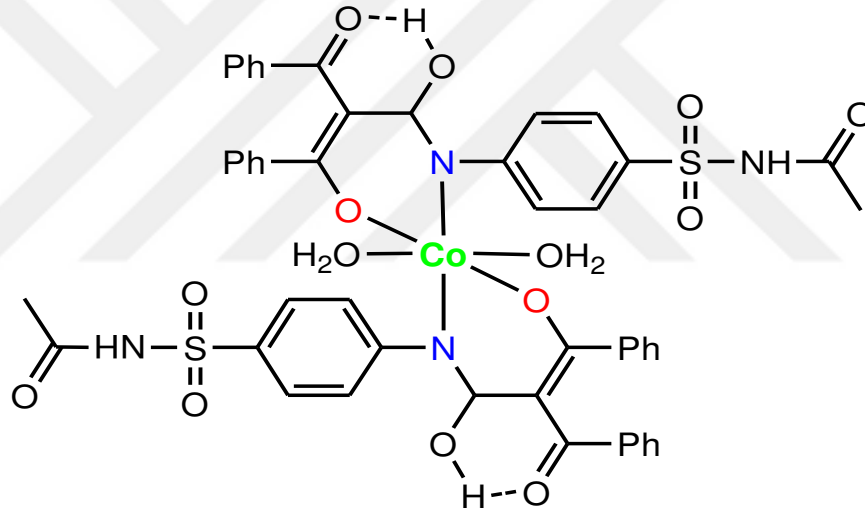
Şekil 4.10 Bileşik (1-a)'nın UV-Vis Spektrumu



Şekil 4.11 Bileşik (1-a)'nın TGA Eğrisi

4.1.4 Co(II) Kompleksinin Sentezi (1-b)

Bir beherin içerisine 1 mmol *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit (ligand) alınarak 20 mL etanol karışımı içerisinde sıcakta çözüldü. Başka bir beherde 0.05 mmol Co(AcO)₂·4H₂O 5 mL metanolde sıcakta çözüldü. Güllurusu pembe rengindeki Co(II) tuzu çözeltisi renksiz ligand çözeltisi üzerine eklendiğinde ani bir renk değişimi olarak tepkime ortamı koyu yeşil renge döndü. Hemen sonrasında koyu yeşil çökelti oluşmaya başladı. Tepkime 60°C 1 saat boyunca devam ettirildi. Daha sonra tepkime karışımı soğumaya bırakıldı. Çöken kompleks ürün süzüldü ve soğuk metanolde yıkandıktan sonra desikatörde kurutuldu. Oluşan Co(II) kompleksi koyu yeşil renklidir. Kompleksin verimi % 40, erime noktası 161-163 °C (bozunma sıcaklığı)'dir.



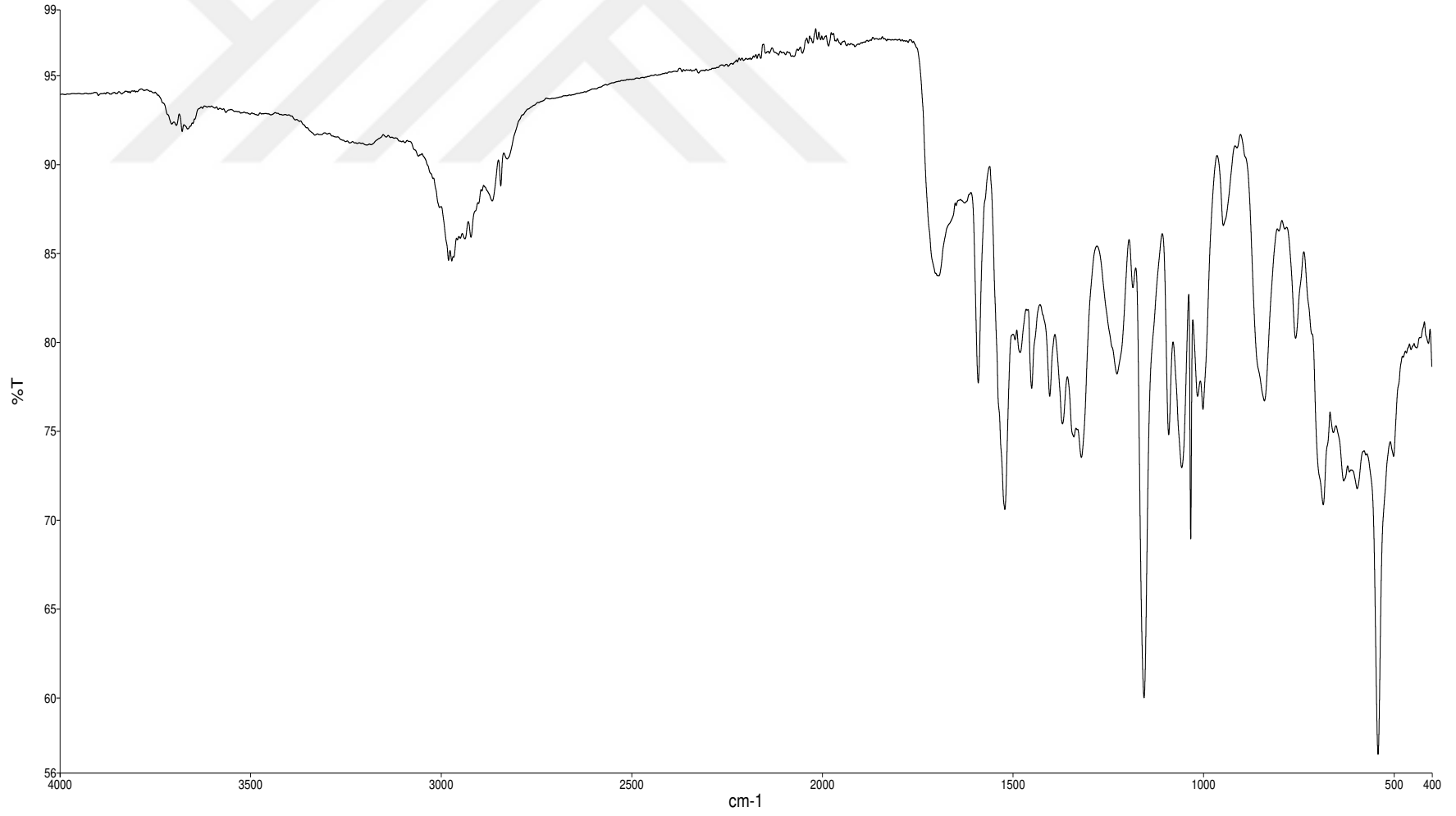
Şekil 4.12 Sentezlenen Co (II) Kompleksinin Muhtemel Yapısı

4.1.2.1 Spektroskopik Analiz Verileri

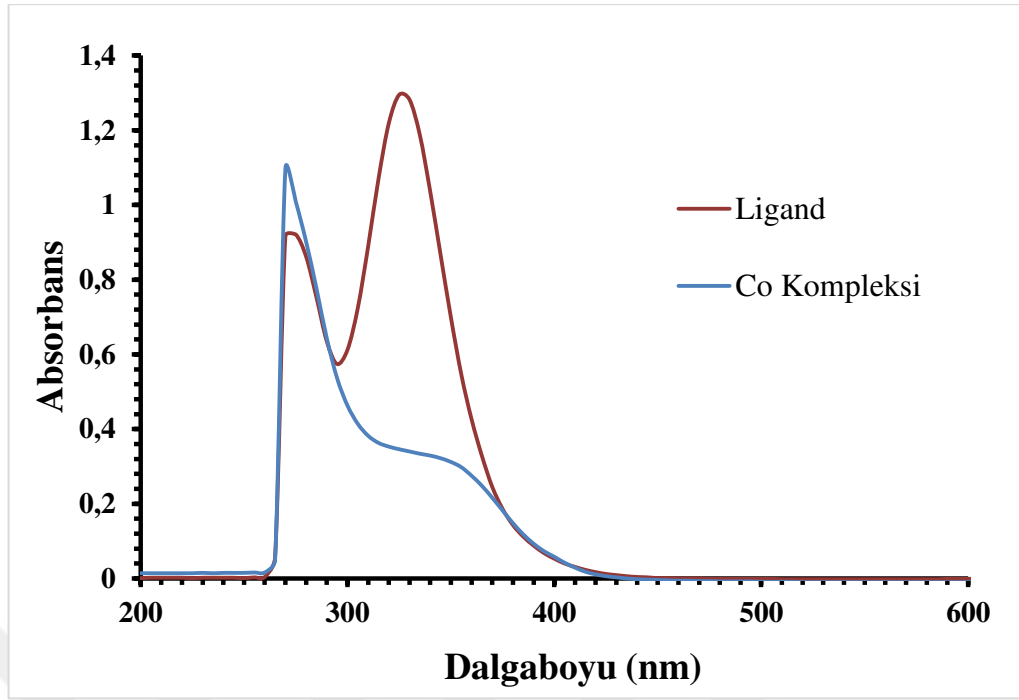
UV-Vis (DMF, λ_{max} nm, (Abs.)): 360 (0.275), 270 (1.097) nm.

FT-IR (cm⁻¹): 3053 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2972 (alifatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 1695 (C=O eğilme bandı); 1521 (NH) 1339 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1155 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 541 (metal-azot bağı); 409 (metal-oksijen bağı)

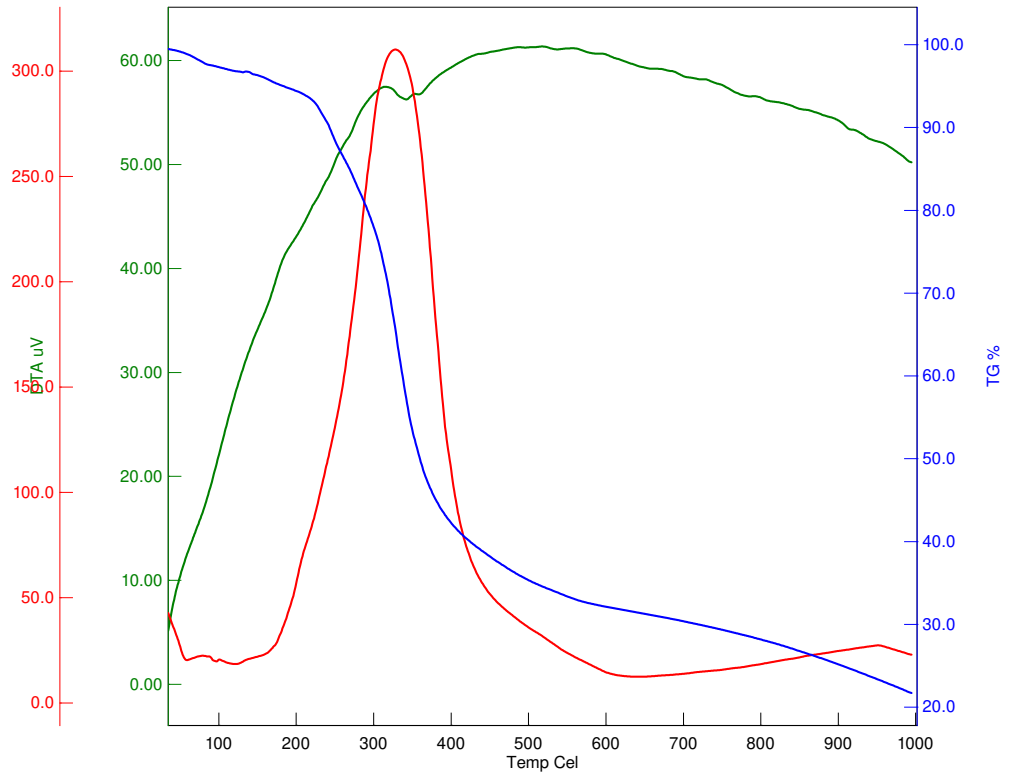
Elementel Analiz (C, H, N): Hesaplanan: C % 54.49, H % 4.38, N % 5.30, S % 6.06
Bulunan: C % 53.09, H % 4.21, N % 6.30, S % 6.41.



Şekil 4.13 Bileşik (1-b)'nın FT-IR Spektrumu



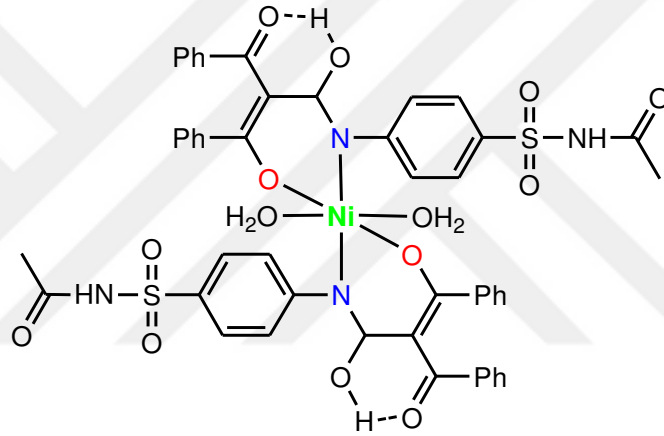
Şekil 4.14 Bileşik (1-b)'nin UV-Vis Spektrumu



Şekil 4.15 Bileşik (1-b)'nin TGA Eğrisi

4.1.5 Ni(II) Kompleksinin Sentezi (1-c)

Bir beherin içerisine 1 mmol *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit (ligand) alınarak 25 mL metanol içerisinde sıcakta çözüldü. Başka bir beherde 0.05 mmol Ni(AcO)₂·4H₂O 5 ml metanol içerisinde sıcakta çözüldü. Yeşil renkli Ni(II) tuzu çözeltisi renksiz ligand çözeltisi üzerine eklendiğinde ani bir renk değişimi olarak tepkime ortamı çimen yeşili rengine döndü. Tepkime 60°C 1 saat boyunca devam ettirildi. Daha sonra tepkime karışımı soğumaya bırakıldı. Çöken kompleks ürün süzüldü ve soğuk metanolde yıkandıktan sonra desikatörde kurutuldu. Oluşan Ni(II) kompleksi fıstık yeşili renklidir. Kompleksin verimi % 46 ve erime noktası 192-194 °C'dir.



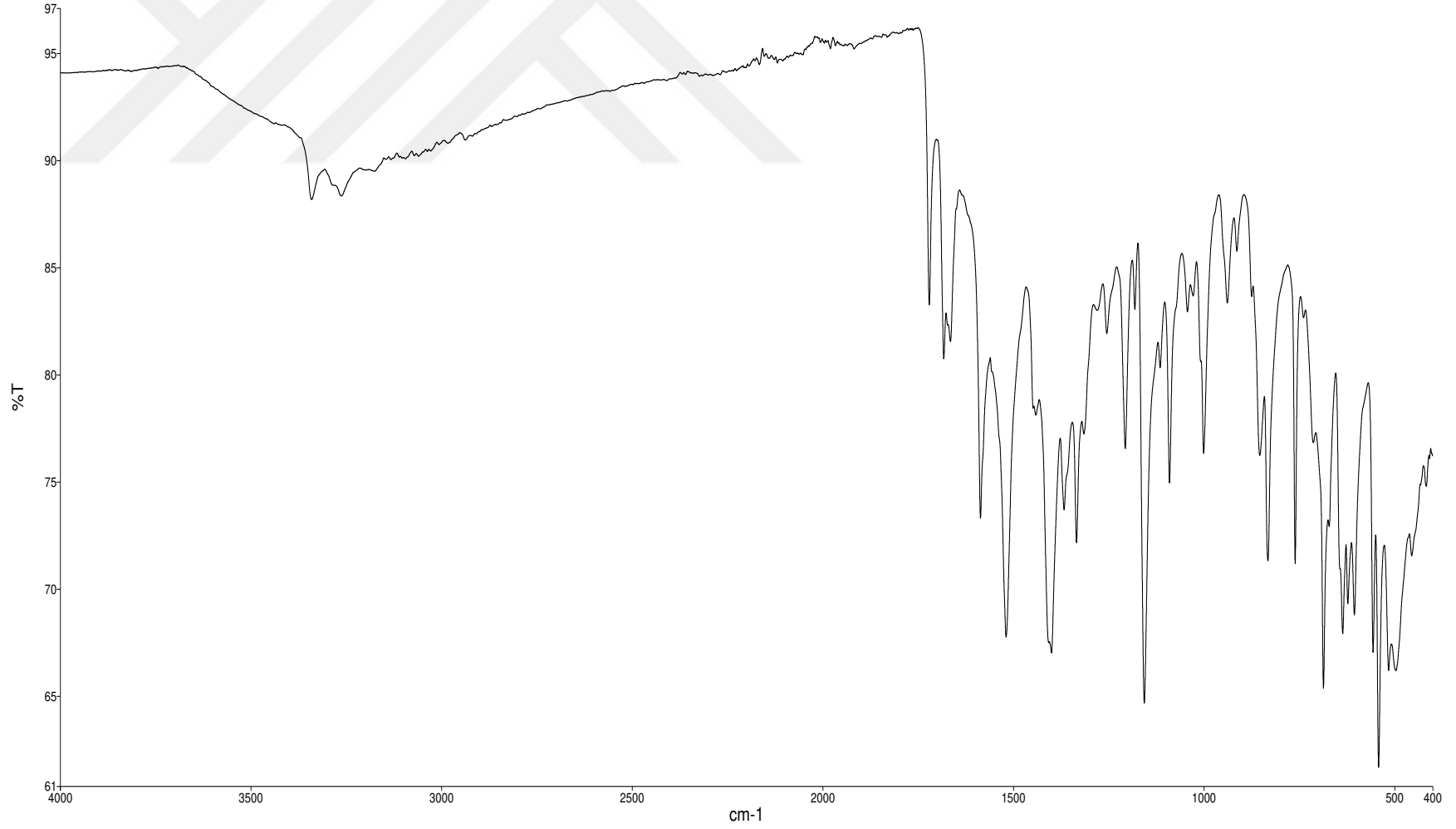
Şekil 4.16 Sentezlenen Ni(II) Kompleksinin Muhtemel Yapısı

4.1.4.1 Spektroskopik Analiz Verileri

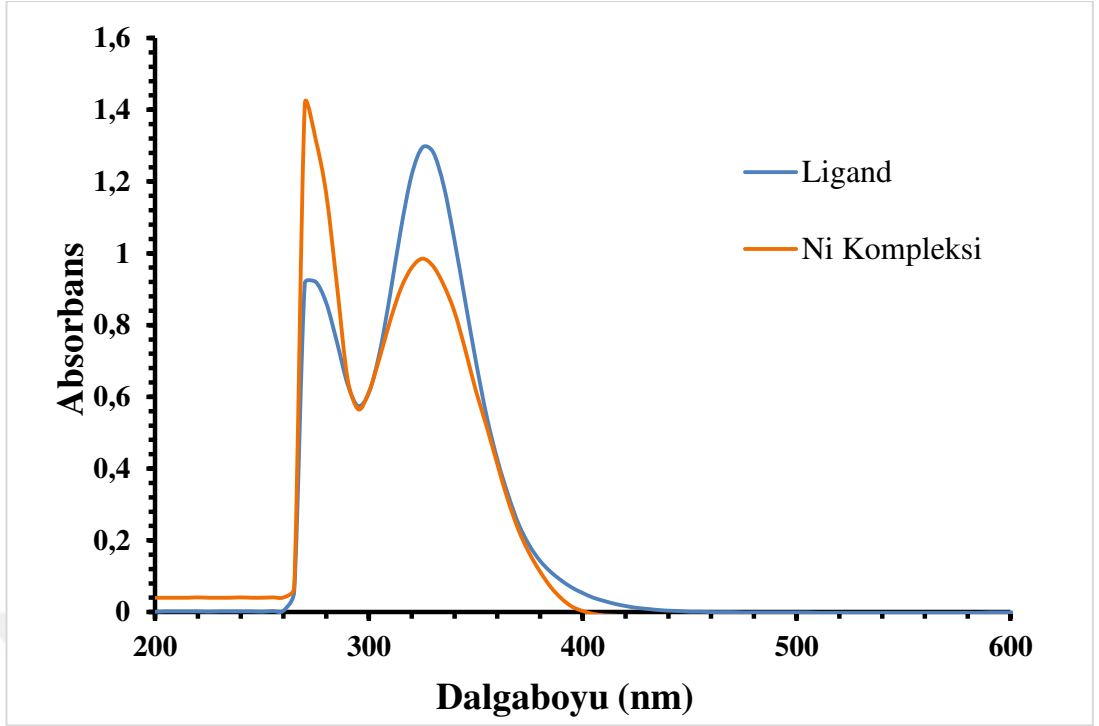
UV-Vis(DMF, λ_{max} nm, (Abs.)): 330 (0.275), 270 (1.097) nm.

FT-IR (cm⁻¹): 3264 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2420 (alifatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 1720 (C=O eğilme bandı); 1519 (NH), 1334 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1156 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 541 (metal-azot bağı); 454 (metal-oksijen bağı)

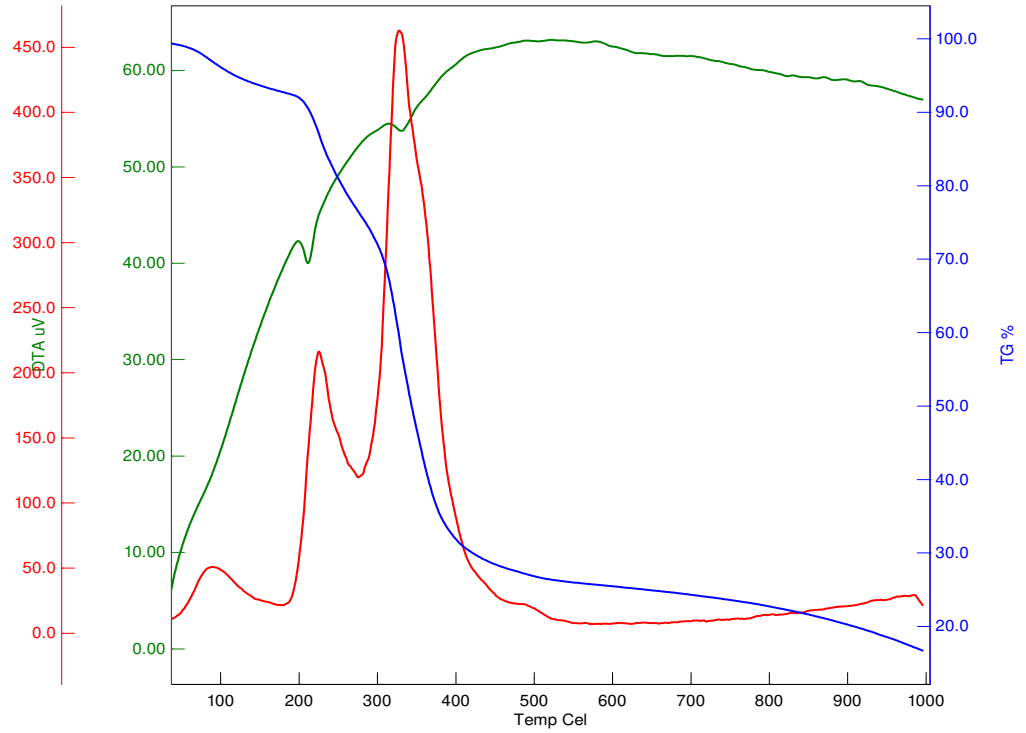
Elementel Analiz (C, H, N): Hesaplanan: C % 56.43, H % 4.14, N % 5.48, S % 6.28
Bulunan: C % 55.91, H % 4.39, N % 5.35, S % 5.98.



Şekil 4.17 Bileşik (1-c)'nin FT-IR Spektrumu



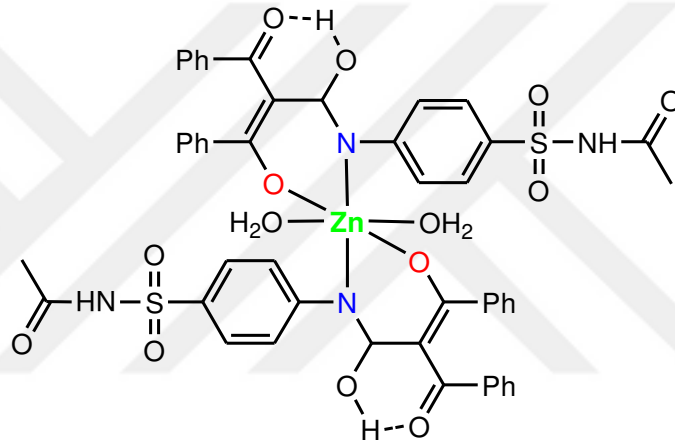
Şekil 4.18 Bileşik (1-c)'nin UV-Vis Spektrumu



Şekil 4.19 Bileşik (1-c)'nin TGA Eğrisi

4.1.6 Zn(II) Kompleksinin Sentezi (1-d)

Bir beherin içerisine 1 mmol *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit (ligand) alınarak 25 mL metanol içerisinde sıcakta çözüldü. Başka bir beherde 0.037 g Zn(II) asetat 10 mL etanol içerisinde sıcakta çözüldü. Beyaz rengindeki Zn(II) tuzu çözeltisi beyaz ligand çözeltisi üzerine eklendiğinde ani bir renk değişimi olarak tepkime ortamı sarı rengine döndü. Hemen sonrasında sarı renkli çökelti oluşmaya başladı. Tepkime 60°C 1 saat boyunca devam ettirildi. Daha sonra tepkime karışımı soğumaya bırakıldı ürün süzülde ve metanolde yıkandıktan sonra desikatörde kurutuldu. Oluşan Zn(II) kompleksi açık sarı renklidir. Kompleksin verimi % 37 ve erime noktası 154-156 °C'dir.



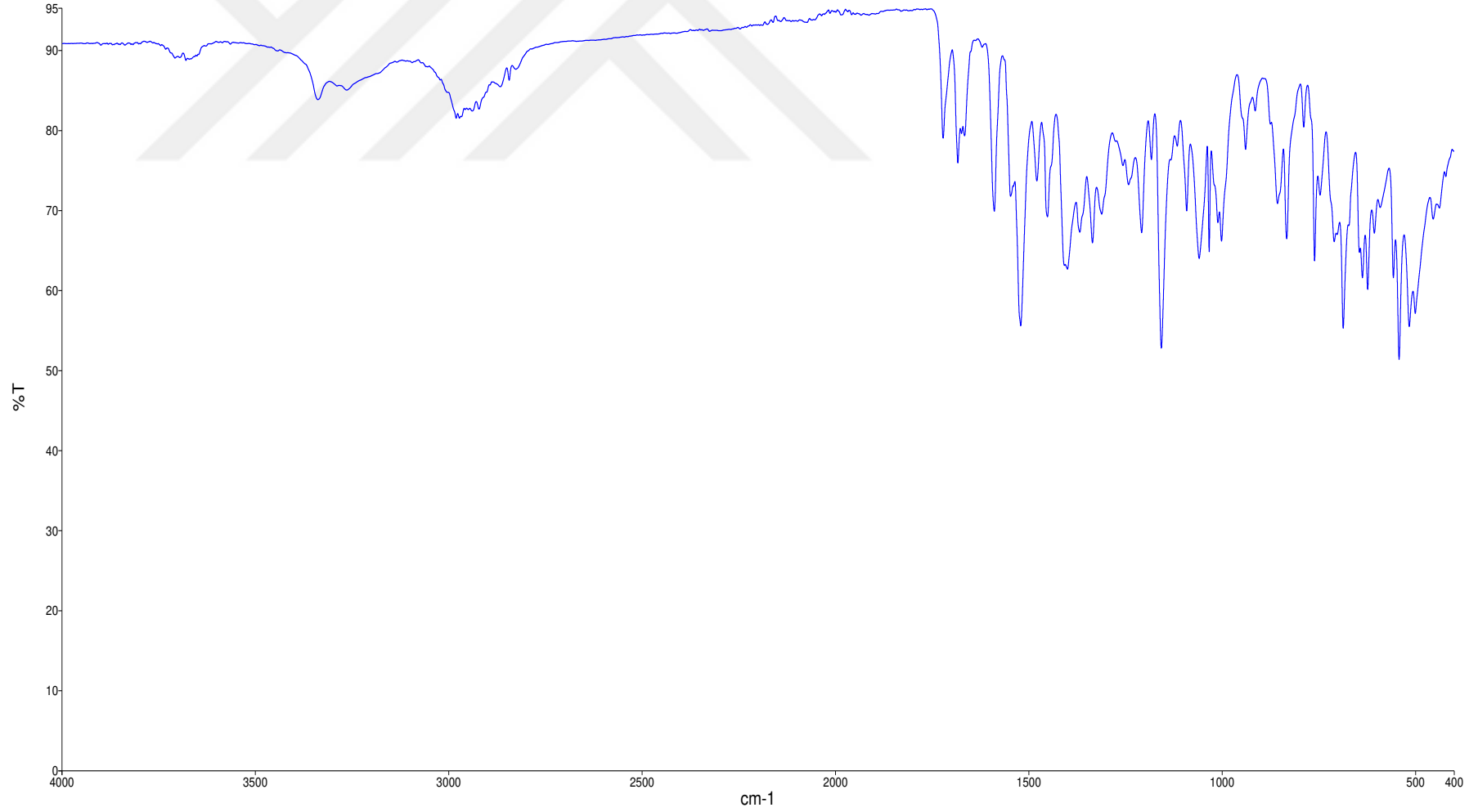
Şekil 4.20 Sentezlenen Zn(II) Kompleksinin Muhtemel Yapısı

4.1.6.1 Spektroskopik Analiz Verileri

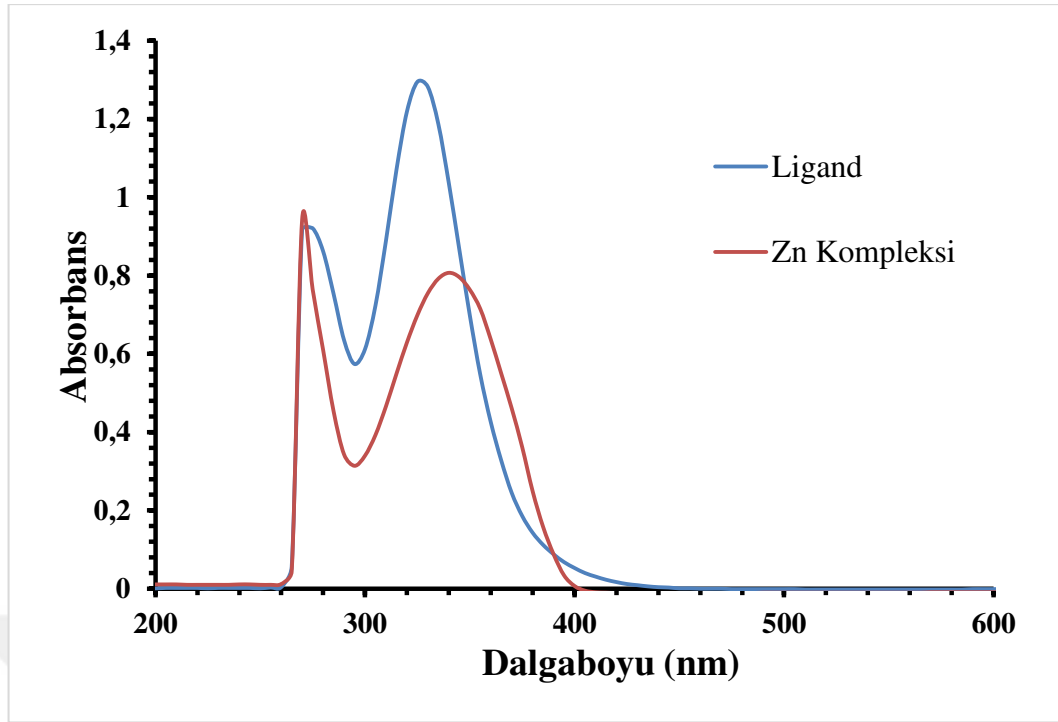
UV-Vis (DMF, $\lambda_{\max}$ nm, (Abs.)): 342 (1.023), 272 (1.34) nm.

FT-IR (cm^{-1}): 3049 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2972 (alifatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 1721, 1683 (C=O eğilme bandı); 1546 (NH) 1334 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1156 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 541 (metal-azot bağı); 454 (metal-oksijen bağı)

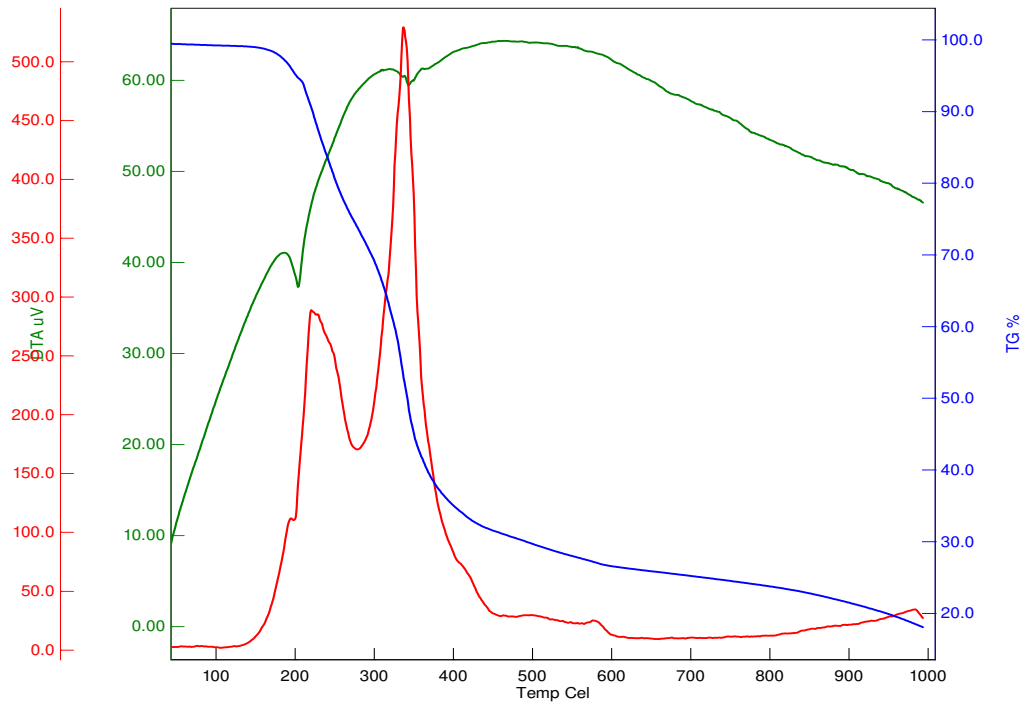
Elementel Analiz (C, H, N): Hesaplanan: C % 56.06, H % 4.12, N % 5.45, S % 6.24
Bulunan: C % 55.88, H % 4.11, N % 5.45, S % 5.91



Şekil 4.21 Bileşik (1-d)'nin FT-IR Spektrumu



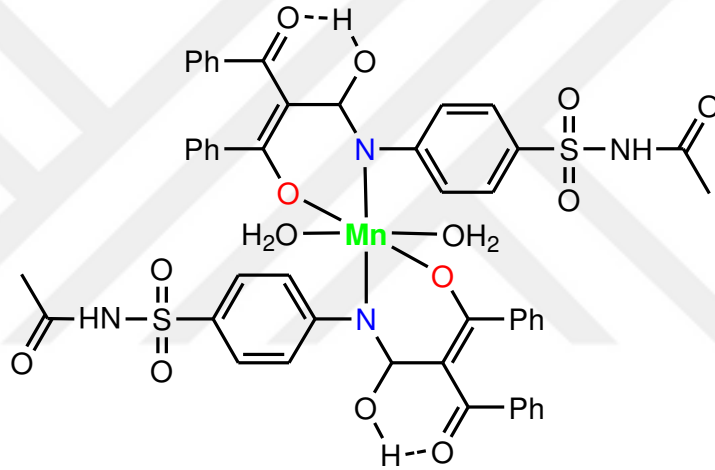
Şekil 4.22 Bileşik (1-d)'nin UV-Vis Spektrumu



Şekil 4.23 Bileşik (1-d)'nin TGA Eğrisi

4.1.7 Mn(II) Kompleksinin Sentezi (1-e)

Bir beherin içerisine 0.15 g *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit (ligand) alınarak 25 mL metanol içerisinde sıcakta çözüldü. Başka bir beherde 0.041 g Mn(II) asetat 10 mL etanol içerisinde sıcakta çözüldü. Açık pembe renge sahip Mn(II) tuzu çözeltisi beyaz ligand çözeltisi üzerine eklendiğinde ani bir renk değişimi olarak tepkime ortamı sarı rengine döndü. Hemen sonrasında sarı renkli çökelti oluşmaya başladı. Tepkime 60°C 1 saat boyunca devam ettirildi. Daha sonra reaksiyon karışımı soğumaya bırakıldı. Çöken kompleks ürün süzülür ve metanolde yıkandıktan sonra desikatörde kurutuldu. Oluşan Mn(II) kompleksi hardal renklidir. Kompleksin verimi % 43 ve erime noktası 178-180 °C'dir.



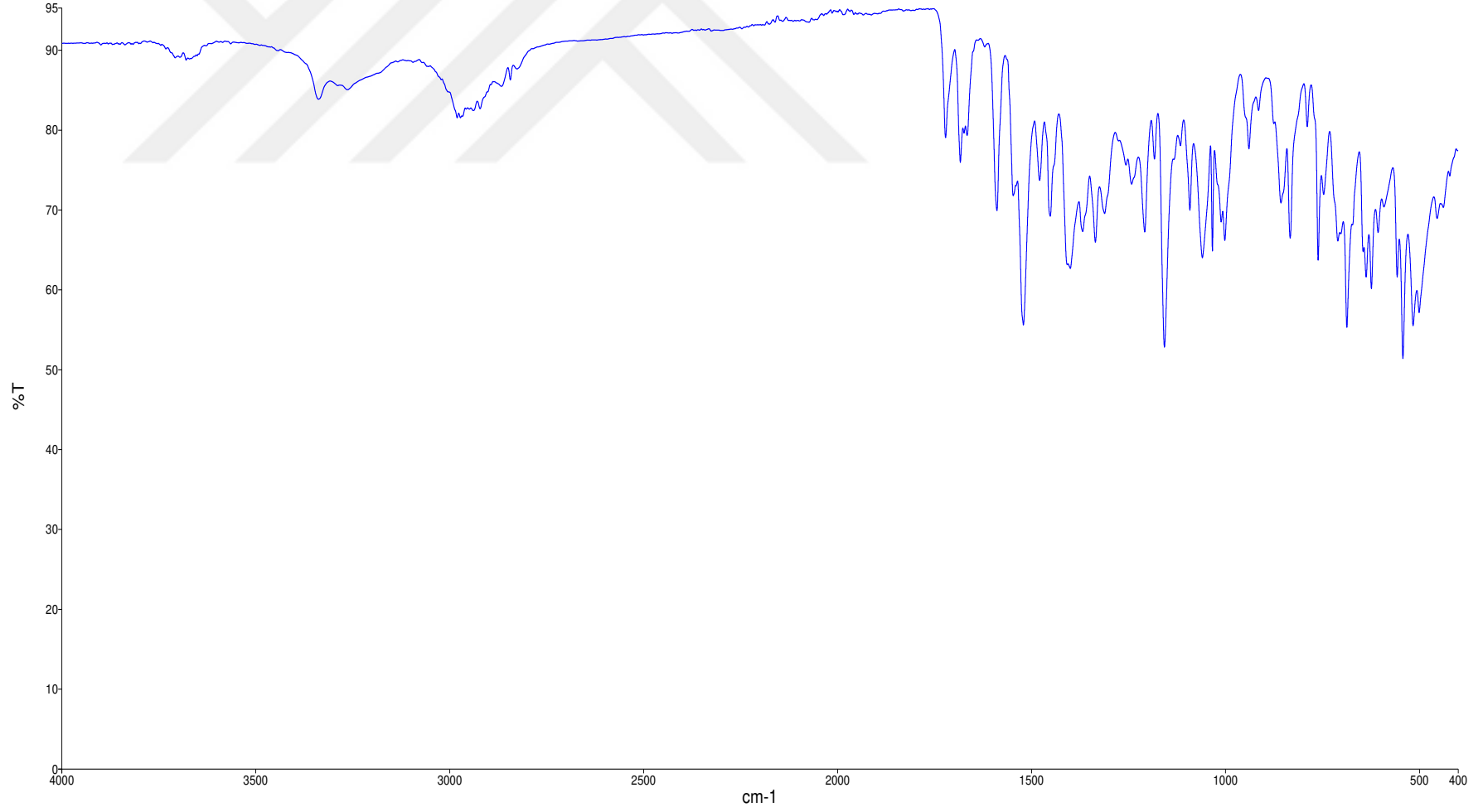
Şekil 4.24 Sentezlenen Mn(II) Kompleksinin Muhtemel Yapısı

4.1.6.1 Spektroskopik Analiz Verileri

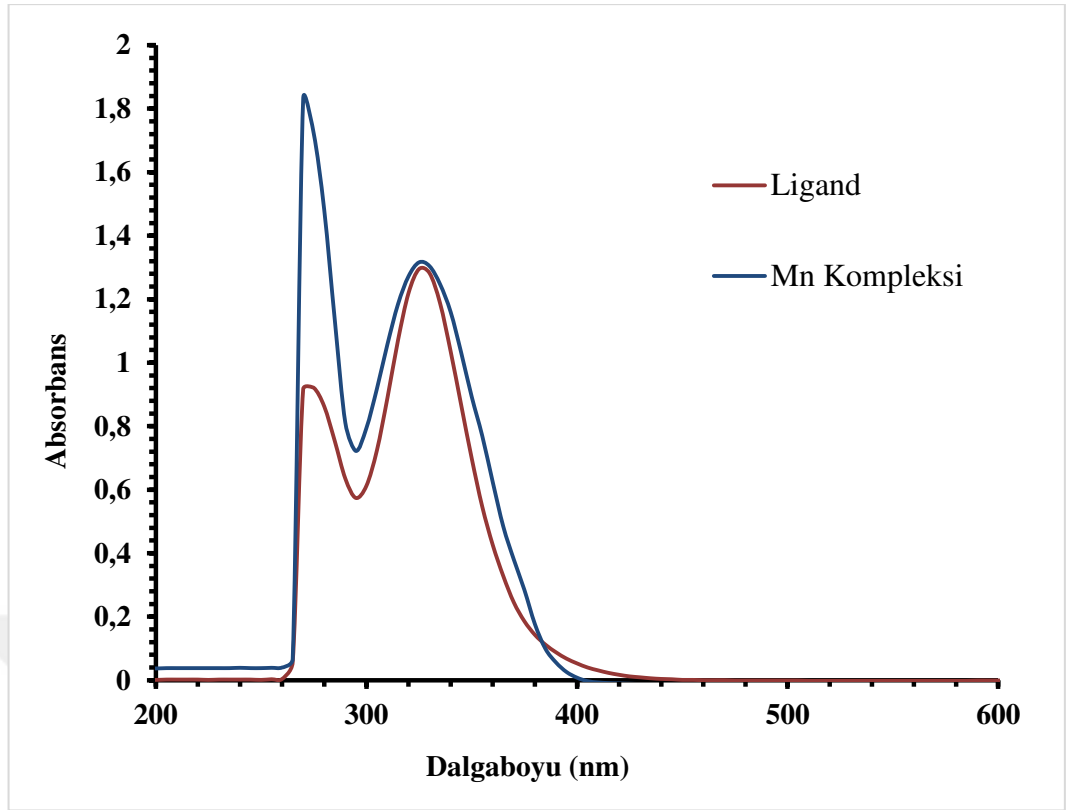
UV-Vis (DMF, λ_{max} nm, (Abs.)): 335 (1.247), 270 (1.831) nm.

FT-IR (cm^{-1}): 3265 (aromatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 2939 (alifatik halkaya ait C-H gerilme bandı); 1721 (C=O eğilme bandı); 1334 (SO₂ asimetrik gerilme bandı); 1156 (SO₂ simetrik gerilme bandı); 541 (metal-azot bağı); 454 (metal-oksijen bağı)

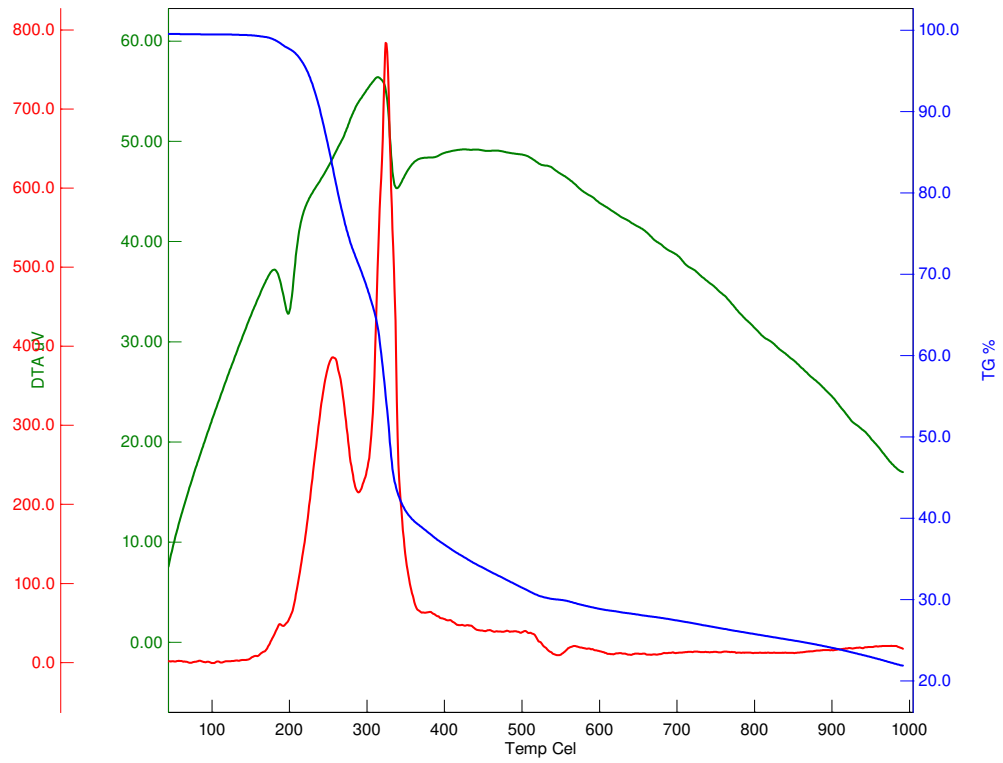
Elementel Analiz (C, H, N): Hesaplanan: C % 56.64, H % 4.16, N % 5.50, S % 6.30
Bulunan: C % 56.21, H % 4.19, N % 5.55, S % 6.37



Şekil 4.25 Bileşik (1-e)'nin FT-IR Spektrumu



Şekil 4.26 Bileşik (1-e)'nin UV-Vis Spektrumu



Şekil 4.27 Bileşik (1-e)'nin TGA Eğrisi

BÖLÜM 5

TARTIŞMA SONUÇ

Yaşamsal organizmaların temel bileşiklerini oluşturan amidler, geçiş metal iyonları ile kuvvetli bağlar oluşturabilirler. Son yıllarda kaynakçada değişik çalışmaları bulunan karboksamid fonksiyonel grubuna metal iyonlarının bağlanmasına yönelik çalışmalar gittikçe artmaktadır. Bu tarz kaynakçada yer alan çalışmalar enzimler ve metal-peptit kompleksleri oldukça önemli bir örnek teşkil etmektedir. Bu tür örneklerle ilgili sentezlenen kompleks bileşikler; özellikle endüstride ve farmakoloji gibi çeşitli alanlarda önemli bir yere sahip oldukları belirlenmiştir.

Karboksamit yapılı bileşiklerinin geçiş metalleriyle yaptıkları kompleks yapılı bileşikler, bilim insanlarının bir hayli dikkatini çekmiştir. Çünkü, karboksamit yapılı birleşiklerin ligandları *N* ve *O* gibi donör atom taşımalarından dolayı basit bir şekilde kompleks oluşturmaları dışında bu tarz ligandların aktif karbonil grubu bulundurması sebebi ile yer değiştirme tepkimeleri oluşturduğu gözlemlenmiştir. Amid türevi bileşiklerin metal kompleksleri biyolojik açıdan etkili moleküllerin geniş bir alanında önemli bir rol oynayan yapılardan bazılarıdır.

5.1 *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit Ligandın Sentezi

Bu çalışmada, *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit sentezlemek için kullanılan başlangıç maddesi bölüm 3.2.1 ve 3.2.2’de verilen yöntemlere göre iki basamakta hazırlanmıştır. Başlangıç maddesi sentezlendikten sonra Bölüm 3.2.3’de verilen bilgiler ışığında, uygun koşullarda dibenzoilasetikasit-*N*-karboksietilamid ile sulfonamit tepkimeye sokularak *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit ligandı sentezlenmiş ve sentez basamağı Şema 3.3’ de verilmektedir. Sentezlenen *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit ligandının yapısı ¹H -

NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR, UV-Vis, gibi spektral yöntemlerle ve elementel analiz, yöntemleri aydınlatılmıştır.

5.2 *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit Ligandın Sentezi

N-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit ligandı elde edildikten sonra Cu(II), Mn(II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II) metal tuzlarıyla uygun şartlarda toplamda beş farklı metal kompleksi elde edilmiştir. Komplekslerin muhtemel genel yapısı Şema 3.4'de gösterilmiştir. Sentezlenen *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamid ligandının metal komplekslerinin yapıları FT-IR, UV-Vis, gibi spektral yöntemlerle ve elementel analiz gibi yöntemlerle belirlenmiştir.

Tablo 5.1 Sentezlenen Bileşiklerin; Kapalı Formülleri, Verimleri, Erime Noktaları ve Renkleri

Kod	Kapalı Formül	Verim %	Erime Noktası	Renk
(1)	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	70	191-193	Beyaz
(1-a)	$\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{CuN}_4\text{O}_{12}\text{S}_2$	51	221-223°C (dekompoze)	Açık Yeşil
(1-b)	$\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{CoN}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$	40	161-163 °C	Koyu Yeşil
(1-c)	$\text{C}_{46}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{NiO}_{14}\text{S}_2$	46	192-194 °C	Yeşil
(1-d)	$\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{ZnN}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$	37	154-156 °C	Açık Sarı
(1-e)	$\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{MnN}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$	43	178-180 °C	Hardal Rengi

Tablo 5.2 Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülleri ve Elementel Analiz Sonuçları

Kod	Kapalı Formül ve Mol Kütleleri (g/mol)	Elementel Analiz % Bulunan (% Teorik)			
		C	H	N	S
(1)	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₆ S 466,12 (g/mol)	61.79 (62.45)	4.75 (4.48)	6.00 (6.10)	6.87 (6.98)
(1-a)	C ₄₈ H ₃₈ CuN ₄ O ₁₂ S ₂ 982.12 (g/mol)	58.20 (57.75)	3.87 (3.81)	5.66 (5.76)	6.47 (6.12)
(1-b)	C ₄₈ H ₄₂ CoN ₄ O ₁₄ S ₂ 1021.15 (g/mol)	56.41 (56.35)	4.14 (4.19)	5.48 (5.27)	6.28 (6.02)
(1-c)	C ₄₈ H ₄₂ N ₄ NiO ₁₄ S ₂ 1020.15 (g/mol)	56.43 (55.91)	4.14 (4.39)	5.48 (5.35)	6.28 (5.98)
(1-d)	C ₄₈ H ₄₂ ZnN ₄ O ₁₂ S ₂ 1026.14 (g/mol)	56.06 (55.88)	4.12 (4.11)	5.45 (5.28)	6.24 (5.91)
(1-e)	C ₄₈ H ₄₂ MnN ₄ O ₁₄ S ₂ 1017.15 (g/mol)	56.64 (56.21)	4.16 (4.19)	5.50 (5.55)	6.30 (6.37)

5.3 Sentezlenen Bileşiklerin UV-Vis Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma içerisinde elde edilem *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit ve komplekslerin bileşiklerinin UV-Vis spektrumları DMF içinde çözülerek 190-1100 nm arasında tarama yapılarak tesbit edilmiştir. Ligand'da gözlemlenen 325 nm geçiş karboksil grubuna ait n- π^* geçişine denk gelmektedir. 269.15 nm'deki band ise fenil halkası π - π^* geçişini göstermektedir.

Sentezlenen Cu(II) kompleksinde yaklaşık olarak 330 nm n- π^* geçişine karşılık gelmektedir. 266 nm'de ki bant ise π - π^* geçişini göstermektedir.

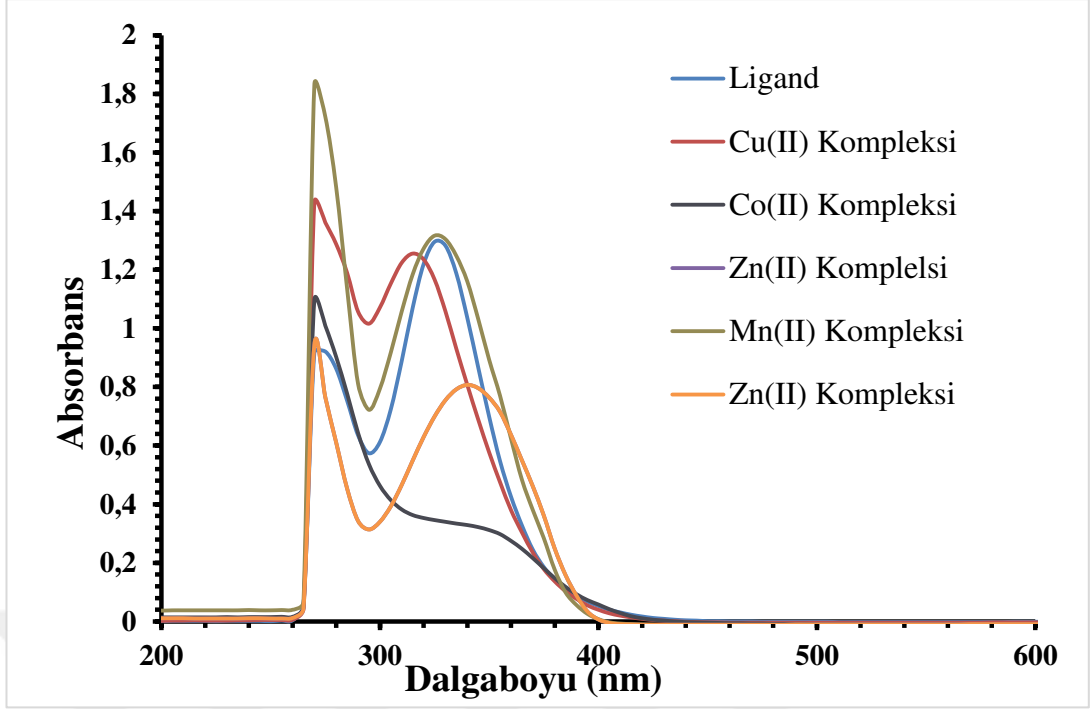
Sentezlenen Co(II) kompleksinde 360 nm de ait n- π^* geçişine karşılık gelmektedir. 270 nm'deki band ise fenil halkasına ait π - π^* geçişini göstermektedir.

Sentezlenen Ni(II) kompleksinde 330 nm'de görülen pik n- π^* geçişine karşılık gelmektedir. 270 nm görülen band ise fenil halkasına ait π - π^* geçişini göstermektedir.

Sentezlenen Mn(II) kompleksinde 335 nm de azometin guruplarına ait n- π^* geçişine karşılık gelen pikler gözlemlenmektedir. 270 nm'deki band ise fenil halkasına ait n- π^* geçişlerini göstermektedir.

Sentezlenen Zn(II) kompleksinde 342 nm de n- π^* geçişlerine ait pikler gözlemlenmektedir. 272 nm'deki band ise fenil halkasına ait n- π^* geçişleri gözlemlenir.

Ligand ve komplekslerin UV spektrumları kıyaslandığında, komplekslerin liganda göre dalga boylarının sola doğru yani daha düşük dalga boyuna kayması (hipsokromik kayma), n- π^* geçişlerindeki n- π^* arasındaki enerji seviyesinin arttığının bir kanıtı, dolayısı ile bu da kompleks oluşumunun bir göstergesidir.



Şekil 5.1 Bileşik (1, 1-a, 1-b, 1-c, 1-d, 1-e)'nin UV-Vis Spektrumu

5.4 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada elde edilen *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit ligand ve komplekslerine ait FT-IR bandları Tablo 5.4'de gösterilmiştir. Bu çalışmada da sulfonamid grubuna ait titreşim frekansları 1339 cm^{-1} yakınlarında asimetrik ve 1155 cm^{-1} yakınlarında ise simetrik olarak görülmüştür.

Sentezlenen *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit ve komplekslerinde (1, 1-a, 1-b, 1-c, 1-d, 1-e) yer alan C=O gerilme bantları $1721\text{--}1607\text{ cm}^{-1}$ aralığında görülmüştür. Bu değerler kaynakçada yer alan Rybalova vd [34] ve Garg vd (2002) tarafından sentezlenen ve C=O grubu içeren *N*-karboksamid ve komplekslerinde yer alan değerlerle uyum gösterdiği tespit edilmiştir.

Elde edilen *N*-(4-(*N*-asetillsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit ve komplekslerin FT-IR spektrumlarında $3060\text{--}3265\text{ cm}^{-1}$ değerleri aralığında yer alan pikin fenil halkasına ait aromatik C-H gerilme piki olduğu daha önce kaynakçada yer almıştır. Elde edilen veriler kaynakçada yer alan bilgiler ile uyum sağlamaktadır [70].

IR spektrumlarında amid yapılı bileşiklerinin N-H gerilme titreşimleri kaynakçada çalışmaları boyunca elde edilen ligandın FT-IR spektrumunda 3252 cm^{-1} dalga boyunda olduğu gözlemlenmiş ve bu değer elde edilmek istenen bileşiğin sentezlendiğinin bir kanıtı olarak değerlendirilmektedir.

Ayrıca FT-IR spektrumlarında 1339 cm^{-1} de asimetric SO_2 ve 1155 cm^{-1} de simetrik SO_2 titreşimlerinde görülmektedir.

Tablo 5.3 Sentezlenen Bileşiklerin FT-IR verileri

Bileşik kodu	N-H (g.b.) (cm ⁻¹)	C-H (Ar g.b.) (cm ⁻¹)	C-H (Alp g.b.) (cm ⁻¹)	C=O (g.b.) (cm ⁻¹)	NH (cm ⁻¹)	SO ₂ (asimetrik) (cm ⁻¹)	SO ₂ (Simetrik) (cm ⁻¹)	M-N bağı (cm ⁻¹)	M-O bağı (cm ⁻¹)
1(L)	3252	-	-	1613 1668 1681 1696	-	1346	1162	-	-
1-a	-	3044	2973	1690 1607	1566	1339	1178	540	461
1-b	-	3053	2972	1695	1521	1339	1155	541	409
1-c	-	3264	2973	1720	1519	1334	1156	541	454
1-d	-	3049	2972	1673 1721	1546	1334	1156	541	453
1-e	-	3265	2939	1721	1535	1334	1156	541	454

5.5 Sentezlenen Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışma esnasında elde edilen bileşiklerden *N*-(4-(*N*-asetilsülfamoil)fenil)-2-benzoil-3-okso-3-fenilpropanamit (1)'nin ¹H-NMR spektrumu 400 MHz ayırma gücüne sahip cihazla, çözücü olarak DMSO-*d*₆ kullanılarak ölçülmüş ve bulunan sonuçlar bulgular kısmında ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Başlangıç maddesi olarak dibenzoilasetikasit-*N*-karboksietilamit ile sulfonamitin tekimesinden elde edilen sulfonamit yapıları ligand sentezlenmiştir. Amite ait ¹H-NMR pikinin 10.40-11.20 ppm'de rezonans olduğu literatürlerde yer almaktadır [72]. Elde edilen ligandın ¹H-NMR spektrumuna bakıldığında amitin N-H piki 10.80 ppm'de rezonans oluşu kaynakçada yer alan çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir.

5.6 Sentezlenen Bileşiklerin ¹³C-NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

¹³C NMR verileri 400 MHz ayırt etme özelliğine sahip NMR cihazıyla, çözücü olarak DMSO-*d*₆ kullanılarak alınmıştır. Elde edilen sonuçlar bulgular bölümünde ayrıntılı olarak bulunmaktadır.

Sentezlenen ligand bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumuna bakıldığında karbonil (-C=O-) karbonlarının rezonansı sırayla δ 192,70 ve 165,19 ppm değerlerinde karakteristik pikler görülmektedir. Karbonil grubundaki C₅ atomları ise 164,78 ppm de gözlemlenmiştir. Benzen halkasındaki aromatik karbon atomları 119.12-143.48 ppm ve C-H alifatik metil karbon (C₃) 25.92 ppm'de görülmektedir Aromatik yapıdaki karbonlara ait pikler substitüe grupların etkisine bağımlı olarak kimyasal kayma değerleri literatürde çalışmada yer alan verilerle uyum göstermektedir [73].

5.7 Sentezlenen Bileşiklerin TGA Eğrilerinin Değerlendirilmesi

Bu tez kapsamında komplekslerin termal kararlılıklarını gözlemleyebilmek için TGA eğrilerinden önemli derecede faydalanılmıştır. Sıcaklık aralığı olarak 25–1000 °C olan, kuru hava ortamında ve her bir dakikada 10 °C sıcaklık artışı baz alınarak TGA eğrileri sentezlenen tüm kompleks yapıları için oluşturulmuştur. TGA ölçümlerinin alınmasının amacı, komplekslerin yapı tayinleriyle birlikte belirli sıcaklıktaki termal kararlılıklarını gözlemleyebilmektir.

Co(II) kompleksi için termal analiz özellikleri kuru hava ortamında 25-1000 °C sıcaklığı arasından 1 bar kuru hava geçirilerek dakikada 10 °C sıcaklık artışı ile TGA/DTA analizi yapılmıştır. Co(II) kompleksinin TGA/DTA eğrisine bakıldığında 25-206 °C arasında % 6,4'lük 2 mol H₂O ve 2 mol CH₃'lük bir kütle kaybı gözlenmiştir. % 56'lık büyük bir kütle kaybı ise 4 mol fenil, 6 mol OH, 2 mol NH₂ ve 2 mol SO₂ olduğu tahmin edilmektedir. 400 °C'den sonraki %21'lik kütle kaybının ise geri kalan organik parçalanmalar ve metal oksit oluşumundan kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

Ni(II) kompleksi için termal analiz özellikleri kuru hava ortamında 25-1000 °C sıcaklığı arasından 1 bar kuru hava geçirilerek dakikada 10 °C sıcaklık artışı ile TGA/DTA analizi yapılmıştır. Ni(II) kompleksinin TGA/DTA eğrisine bakıldığında 205-400 °C arasında 4 mol fenil, 1mol –SO₃NH, 1mol –SO₂NH ve 4 mol OH olduğu tahmin edilmektedir. 400 °C'den sonraki % 7,5'lik kütle kaybının geriye kalan organik parçalanmalar ve metal oksit oluşumundan kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

Zn(II) kompleksi için termal analiz özellikleri kuru hava ortamında 25-1000 °C sıcaklığı arasından 1 bar kuru hava geçirilerek dakikada 10 °C sıcaklık artışı ile TGA/DTA analizi yapılmıştır. 25-430 °C arasında % 62 büyük bir kütle kaybı 2 mol H₂O, 4mol –SO₂NH, 4 mol OH çıkışı görülmektedir. Ayrıca 430 °C'den sonra %13,2'lik kütle kaybının geriye kalan organik parçalanmalar ve metal oksit oluşumundan kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

Mn(II) kompleksi için termal analiz özellikleri kuru hava ortamında 25-1000 °C sıcaklığı arasından 1 bar kuru hava geçirilerek dakikada 10 °C sıcaklık artışı ile TGA/DTA analizi yapılmıştır. 25-355 °C arasında %8,7'lik 2 mol H₂O, 2 mol OH ve 1 mol CH₃ kütle kaybı olduğu görülmüştür. 355 °C den sonra ise %2'lik organik parçalanmalar ve metal oksit oluşumundan kaynaklanan kütle kaybı olmuştur.

Cu(II) kompleksi için termal analiz özellikleri kuru hava ortamında 25-1000 °C sıcaklığı arasından 1 bar kuru hava geçirilerek dakikada 10 °C sıcaklık artışı ile TGA/DTA analizi yapılmıştır. Cu(II) kompleksinin TGA/DTA eğrisine bakıldığında 25-206 °C arasında % 6,4'lük 2 mol H₂O ve 2 mol CH₃'lük bir kütle kaybı gözlenmiştir. % 56'lık büyük bir kütle kaybı ise 4 mol fenil, 6 mol OH, 2 mol NH₂ ve 2 mol SO₂ olduğu tahmin edilmektedir. 400 °C'den sonraki %21'lik kütle kaybı

ise geri kalan organik parçalanmalar ve metal oksit oluşumundan kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

Sonuç olarak sentezlenen sulfonamid grubu içeren ligand ve bu ligandın yeni Cu(II), Co(II), Ni(II), Mn(II) ve Zn(II) kompleksleri sentezlenmiş yapıları NMR, FT-IR, UV-Vis ve elementel analiz ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen komplekslerden yapılan analiz sonuçlarına göre Co, Ni, Zn ve Mn kompleksleri oktahedral yapı gösterirken Cu kompleksi ise tetrahedral yapıdır. Sulfonamid grup içeren bu karboksamid ligand ve komplekslerinin antimikrobiyal özellik gösterebileceği düşüncesiyle, sentezlenen bu bileşiklerin antimikrobiyal özelliklerinin araştırılması planlanmaktadır.



KAYNAKLAR

- [1] Greenhill, J.V. ve Lue, P. (1993). Amidine derived 1,3-diazabuta-1,3-dienes as potential antibacterial and antifungal agents. *Medicinal Chemistry program*. **30**, 203.
- [2] Bibhesh, K.S., Bhojak, N., Mishra, P. ve Garg, B.S. (2008). Copper(II) complexes with bioactive carboxamide: Synthesis, characterization and biological activity. *Spectrochimica Acta*. **70**, 758–765.
- [3] Yoshino, H., Ueda, N., Nijima, J., Sugumi, H., Kotake, Y., Koyanagi, N., Yoshimatsu, K., Asada, M., Watanabe, T., (1992). Novel sulfonamides as potential, systemically active antitumor agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. **35**, 2496.
- [4] Toth, J.E., Grindey, G.B., Ehlhardt, W.J., Ray, J.E., Boder, G.B., Bewley, J.R., Klingerman, K.K., Gates, S.B., Rinzel, S.M., Schultz, R.M., Weir, C., Worzalla, J.F., (1997). *Journal of Medicinal Chemistry*. **40**, 1018.
- [5] Medina, J.C., Roche, D., Shan, B., Learned, R.M., Frankmoelle, W.P., Clark, D.L.; Rosen, T.; Jaen, J.C. Novel heteroaryl sulfonamides inhibit the growth of multidrug resistant MFC-7/ADR cancer cells (1999). *Bioorganic. Medicinal Chemistry*. **9**, 1843-1846.
- [6] Mohamed, G.G. Gad-Elkareem, M.A.M., (2007). Synthesis characterization and thermal studies on metal complexes of new azo compounds derived from sulfa drugs. *Journal of Spectrochim. Acta*. **68**, 1382.
- [7] Bult, A., Sigel, H., (1983). Metal Ions in Biological Systems, vol. 116. Marcel Dekker, New York, p. **261**.
- [8] Casanova, J., Alzuet, G., Ferrer, S., Borrás, J., Granda, S.G., Carreno, E.J., (1983). Metal Complexes of sulfanilamide Derivatives Crystal structure of [Zn (sulfathiazole)₂]. H₂O]. *Journal of Inorganic. Biochemistry*. **51**, 689.
- [9] De Oliveira, G.M., Baraldi, A., De Lourenço Marques, L., Lang, E.S., Villetti, M.A. (2008). Uncommon crystallization pattern of a Zn(II)-sulfathiazole complex: Synthesis, X-ray structural features and TGA calculations of

- [10] $((\text{Zn}(\text{STZ})_2 (\text{HSTZ}) (\text{H}_2\text{O})), ((\text{Zn}(\text{STZ})_2 (\text{H}_2\text{O}))_3.12 \text{ H}_2\text{O})$. *Inorganic Chemistry Acta*. **361**, 132-136.
- [11] Scozzafava, A., Owa, T., Mastrolorenzo, A., Supuran, C.T. (2003). Anticancer and antibacterial sulfonamides. *Current Medicinal Chemistry*. **10**, 925-953.
- [12] Tella, A.C., Obaleye, J.A.(2010). Synthesis of some novel N-acetyl derivative of sulpha drugs and their biological activities. *International Journal of Chemical and Analytical Science*. **1**, 202-204.
- [13] Supuran, C.T., Scozzafava, A.,(2000). Carbonic anhydrase inhibitors and their therapeutic potential. *Expert Opinion Therapeutic Patents*. **10**, 575–600.
- [14] Supuran, C.T., Scozzafava, A., Ilies, M.A., Iorga, B., Cristea, T., Briganti, F., Chiraleu, F., Banciu, M.D.(1998).Synthesis of substituted-pyridinium derivatives of aromatic sulfonamides: The first non- polymeric membrane-impermeable inhibitors with selectivity for isozyme IV. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **33**, 577–594.
- [15] Boyd, A.E. (1998). Sulfonylurea receptors, ion channels and fruit flies. *Diabetes*. **37**, 847-850.
- [16] Loubatieres-Mariani M.M.(2007). The discovery of hypoglycemic sulfonamides. *Journal Societe Biologie*. **201**, 121-125.
- [17] Hartman, J.C., Brouwer, K., Mandagere, A., Melvin, L., Gorczynski, R.,(2010). Evaluation of the endothelin receptor antagonists ambrisentan, darusentan, bosentan, and sitaxsentan as substrates and inhibitors of hepatobiliary transporters in sandwich-cultured human hepatocytes. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. **88**, 682-691.
- [18] Supuran, C.T., Conroy, C.W., Meren, T.H.(1996). Carbonic anhydrase inhibitors. Synthesis and inhibitory properties of 1,3,4-thiadiazole-2,5-bissulfonamide. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **31**, 843–846.
- [19] Supuran, C.T., Casini, A., Mastrolorenzo, A., Scozzafava, A.(2004). COX-2 selective inhibitors, carbonic anhydrase inhibition and anticancer properties of sulfonamides belonging to this class of pharmacological agents. *Medicinal Chemistry*. **4**, 625-632.

- [20] Sondhi, S.M., Johar, M., Singhal, N., Dastidar, S.G., Shukla, R., Raghubir, R.,(2000). Synthesis and anticancer, antiinflammatory and analgesic activity evaluation of some sulfa drug and acridine derivatives. *Monatshefte für Chemie Chemical Monthly*. **131**, 511–520.
- [21] Barrios, I.A., Brunu, I.A., Estiu, G.L.(2002). Parmacophoric pattern of antiepileptic sulfonamides and sulfamates. Theoretical study of the associated requirments. *Journal of Molecular Structure*. **580**, 243-250.
- [22] Moreland, R.B., Goldstein, I., Traish, A.(1998). Sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Life Science*. **62**, 309-318.
- [23] Doerge, D.R., Decker, D.J.(1994). Inhibition of peroxidase-catalyzed reactions by arylamines: Mechanism for the anti-thyroid action of sulfamethazine. *Chemical Research in Toxicology*. **7**, 164–169.
- [24] Ravinder, V., Swamy, S. J., SriHari, S. ve Lingaiah, P. (1985). Synthesis and spectral studies of copper (II) complexes with amide group ligands. *Polyhedron*. **4**, 1511.
- [25] L. O. Okunrobo and C. O. Usifoh (2006). Synthesis and pharmacological evaluation of 2-hydroxymethylbenzamides as anti-inflammatory and analgesic agents. *Acta Poloniae Pharmaceutis*. **63**, 201-205.
- [26] X. He, A. Alian, R. Stroud, and P. R. Ortiz de Montellano (2006). Pyrrolidine carboxamides as a novel class of inhibitors of enoyl acyl carrier protein reductase from Mycobacterium tuberculosis. *Journal of. Medicinal Chemistry*. **49**, 6308-6323.
- [27] F. Schiaffella, R. Fringuelli, V. Cecchetti. *Farmaco*, **44**, 1031-1044 (1989).
- [28] US Patent No. 0275004 (2008).
- [29] C. Dittrich, V. Dieras, P. Kerbrat (2003). New Anticancer Agents *Investigational. New Drugs*. **21**, 347-352.
- [30] G. M. Keating, A. Santoro (2009). Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs*, **69**, 223-240.
- [31] F. J. Torriani, M. Rodriguez-Torres, J. K. Rockstroh.(2004). Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *The New England Journal Medicine*. **351**, 438-450.

- [32] Conlon, D. A. ve Yasuda, N. A. (2001). Practical Synthesis of Chiral N,N'-Bis(2'-pyridinecarboxamide)-1,2-cyclohexane Ligands. *Synthesis & Catalysis*. **343**, 1615- 1650.
- [33] Collinson, S.R., Gelbrick, T., Hursthouse, M.B. ve Tucker, J.H.R. (2001). Novel ferrocene receptors for barbiturates and ureas. *Chemistry Communications*. 555-556.
- [34] Epperson, J.D., Ming, L.J., Baker, G.R. ve Newkome, G.R. (2001). Paramagnetic Cobalt(II) as an NMR Probe of Dendrimer Structure: Mobility and Cooperativity of Dendritic Arms. *Journal of the American Chemical Society*. **123**, 8583-8592.
- [35] Rybalova, T. V., Krivopalov, V. P., Gatilov, Yu. V., Nikulicheva, O. N. ve Shkurko, O. P. (2007). Supramolecular structure of 6-phenyl-2-chloropyrimidine-4-carboxamide and its complexes with dioxane and ethanol. *Journal of Structural Chemistry*. **48**, 318-324.
- [36] Sönmez, M. (1998). Coordination Compounds of Copper(II), Nickel (II), cadmium(II), Cobalt(II) and Zinc(II) with Dibenzoylacet-N-substituephenylamides. *Bulletin of Pure and Applied Sciences*. **17C, 2**, 111-116.
- [37] Sönmez, M. (2001). Synthesis and Characterization of copper(II), nickel (II), cobalt(II), cadmium(II) and Zinc(II) Complexes with 2-Benzoyl-3-hydroxy-1-naphthylamino-3-phenyl-2-propen-1-on. *Turkish Journal of Chemistry*. **25**, 181-185.
- [38] Tezcan, M. (1990). *4-Benzoil-5-Fenil-2,3-Furandion'un Üretan ve Türevleriyle Verdiği Reaksiyonlar*. (Doktora Tezi) Erciyes Üniversitesi Kayseri.
- [39] Sibel D., Ahmet Oral S., Semih G., Necmi D. ve Mehmet S. (2016). Synthesis, crystal structure analysis, spectral IR, NMR UV-Vis investigations, NBO and NLO of 2-benzoyl-N-(4-chlorophenyl)-3-oxo-3-phenylpropanamide with use of X-ray diffractions studies along with DFT calculations. *Journal of Molecular Structure*. **1118**, 316-324
- [40] Guo, Z, ve Sadler, P.J. (1999). Metals in medicine. *Angewandte Chemie International Edition*. **38**:1512–1531.
- [41] Lippert, B. (2000). Multiplicity of Metal İon Binding Patterns to Nucleobases. *Coordination Chemistry Reviews*, **200–202**:487–516.
- [42] Lippard, S.J. (1978). Platinum Complexes: Probes of Polynucleotide Structure and Antitumor Drugs. *Accounts of Chemical Research*. **11**:211–217.

- [43] Barton, J.K. (1986). Metals and DNA: Molecular Left-Handed Complements. *Science*. **223**:727–734.
- [44] Dervan, P.B. (1986). Design of Sequence-Specific DNA-Binding Molecules. *Science*. **223**:464–471.
- [45] Cowan, J.A. (2001). Chemical Nucleases. *Current Opinion in Chemical Biology*. **5**:634–42.
- [46] Morrow, J.R. ve Iranzo, O. (2004). Synthetic Metallonucleases for RNA Cleavage. *Current Opinion in Chemical Biology*. **8**:192–200.
- [47] Tonde, S.S., Kumbhar, A.S., Padhye, S.B. ve Butcher, R.J. (2006). Selfactivating Nuclease Activity of Copper (II) Complexes of Hydroxyl-Rich Ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*. **100**:51–57.
- [48] Mathur, S. ve Tabassum, S. (2008). Template synthesis of novel carboxamide dinuclear copper (II) complex: spectral characterization and reactivity towards calf-thymus DNA. *Biometals*, **21**: 299- 310.
- [49] Raymond, K.N. ve Carrona, C.J. (1979). Coordination Chemistry and Microbial Iron Transport. *Accounts of Chemical Research*. **12**,183.
- [50] Bhowan, M.G, Lanlloo, S.J. ve Ramnial, T. (2001). Antibacterial Properties of Ruthenium(II) Benzamide Complexes. *Transition Metal Chemistry*. **26**, 329
- [51] Garg, B.S., Reddy, M.J. ve Kumar, V. (1996). Synthesis and Spectral Studies of Zinc(II) and Palladium(II) Complexes of Amide Ligands Derived from 2-Aminopyridine. *Indian Journal of Chemistry*. **35A**, 598-600.
- [52] Sharma, R.K., Goyal, D., Mittal, S. ve Sindhvani, S. (2001). Chemical Speciation and Molecular Modelling Studies on Interaction of Cephalothin with Metal Ions. *Indian Journal of Chemistry*. **40A**,616.
- [53] Balaban, A., Çolak, N., Ünver, H., Erk, B., Durulu, T.N. ve Zengin M.D. (2008). Synthesis, Spectroscopic Studies and Crystal Structure of N,N0-bis((thiophene-2-carboxamido)propyl)piperazine. *Journal of Chemical Crystallography*. **38**, 369–372.
- [54] Dmitrienko, S.G., Kochuk, E.V., Apyari, V.V., Tolmacheva, V. V., Yolotov, Y.A (2014). Recent advances in sample preparation techniques and methods of sulfonamides detection. *Analytica Chimica Acta*. **850**, 6-25.
- [55] Bowden K, Harris NV, Watson CA.(1993). Structure-activity relationships of dihydrofolate reductase inhibitors. *Journal of Chemotherapy*. **5**, 377-88).

- [56] Ildız, G. Ö.(2008). Sülfon ve Sülfonamid Gruplu Moleküllerin Konformasyonlarının ve Titreşim Enerjilerinin Kuantum Kimyasal Yöntemler ile İncelenmesi, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [57] Smith, M. B., March, J.(2001). March's Advanced Organic Chemistry. John Wiley and Sons Inc.: New York,
- [58] Gund, P. (1977). “Three-dimensional Pharmacophoric Pattern Searching”. *Progress in Molecular Subcellar Biology*. **5**, 117-143.
- [59] <http://www.ekutuphane.teb.org.tr/pdf/eczaciodasiyayinlari/antibiyotikler/7.pdf>. 23 Şubat 2015.
- [60] Splendiani G, Condò S. Diuretic therapy in heart failure. *G Ital Nefrol*. 2006; **34**, S74-6.
- [61] Karen, L.C. (1999). Wikipedia.org, Veterinary Dermatology, Sulphonamides: Updates on Veterinary Medicine. **10**, 205-215.
- [62] Kaya, S., (2002). Veteriner Uygulamalı Toksikoloji, Kaya, S., Pirinçci, İ., Bilgili, A. (Editörler), Veteriner İlaç Kalıntıları Medisan Yayınevi, Ankara, 671-702.
- [63] Rashida, M. Aromatic/Heterocyclic sulfonamides containing chromone moieties and their transition metal complexes: synthesis, structural elucidation and evaluation of biological activities. University of Punjab, Chemistry Department, Doctoral thesis, 2011.
- [64] Uyar, T. (2005), Organik Kimya, 9. Baskı Çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara, s. 343-344.
- [65] Yüce, K.(1988). Antibiyotikler Ve Enfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Yöntemleri.
- [66] Svete, J.(2006). Utilisation of chiral enamines and azomethine imines in the synthesis of functionalised pyrazoles, *Arkivoc*. **vii**, 35-36.
- [67] Lévai, A., Silva, A.M.S., Cavaleiro, J.A.S., Alkorta, I., Elguero, J., Ve Jeko, J.(2006). Synthesis of Pyrazoles by Treatment of 3-Benzylchromones, 3-Benzylflavones and Their 4-Thio Analogues with Hydrazine. *European Journal of Organic Chemistry*. **44**, 2825–2832.
- [68] Saikia, A., Barthakur, M.G., Borthakur, M., Saikia, C.J., Bora, U., ve Boruah, R.C.(2006). Conjugate base catalysed one-pot synthesis of pyrazoles from *b*-formyl enamides, *Tetrahedron Letters*. **47**, 43-46.

- [69] Akçamur, Y., A., ğener, A.M., Ğpekoğlu, and G., Kolenz, 1997, Functionalization and Cyclization Reactions 4-Benzoyl-1,5-diphenyl-1H-pyrazole-3-carboxic Acid. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **34**, 221-224.
- [70] Hass, M.A. (1996). "Physiological Effects of Novel Bioactive Agent". *Pharmacology*, **53**, 320-327.
- [71] Sonmez, M. (2003). Synthesis and Spectroscopic studies of Cu(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II) Schiff base complexes from 1-amino-5-benzoyl-4-phenyl-1H-pyrimidine-2-on with 2-hydroynaphthaldehyde. *Polish Journal of Chemistry*, **77**, 397-402.
- [72] Ziegler, E., Eder, M., Belegatis, C. ve Prewedourkis, E. (1967). Reactionen von Forandion mit o-nücleophien. *Monatshefte für Chemie*, **98**, 2249-2251.
- [73] Terzioğlu, N. ve Gursoy, A. (2003). Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b]-[1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 781-786.
- [74] Ott, W., Kollenz, G. ve Ziegler, E. (1976). Umzotzung von Furandion mit o-Phenylendiamin. *Synthesis*, **7**, 477-478.
- [75] Sıcak, Y. (2011). *L-sistein etil esterinden türeyen yeni hidrazit-hidrazonların sentezi ve karakterizasyonu* (Yüksek Lisans Tezi). Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep
- [76] Masu, H., Okamoto, T., Kato, T., Katagari, K., Tominaga, M., Goda, H., Takayanagi, H. ve Azumaya, I. (2006). Construction of macrocyclic structure using conformational properties of secondary and tertiary aromatic amides. *Tetrahedron Letters*, **47**, 803-807.