

T.C.
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ BİR SÜLFONİLHİDRAZON VE METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZLENMESİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ

ESRA ÇINARLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KIRŞEHİR-2018

T.C.

**KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ BİR SÜLFONİLHİDRAZON VE METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZLENMESİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

ESRA ÇİNARLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ergin KARİPTAŞ

KIRŞEHİR 2018

TUTANAK SAYFASI

“Yeni Bir Sülfonilhidrazon ve Metal Komplekslerinin Sentezlenmesi, Yapılarının Aydınlatılması Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” adlı bu çalışma, 15.08.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

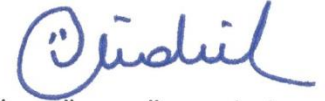
Tez Jürisi



Prof. Dr. Ergin KARIPTAŞ (Danışman)
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Harun ÇİFTÇİ
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Tıp Fakültesi



Dr. Öğr. Üyesi Önder İDİL
Amasya Üniversitesi
Eğitim Fakültesi

TEZ BİLDİRİMİ

Tez çalışması olarak sunduğum “Yeni Bir Sulfonilhidrazon ve Metal Komplekslerinin Sentezlenmesi, Yapılarının Aydınlatılması ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı çalışmamın, akademik kurallara ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını, yararlandığım eserlerin kaynaklarda eksiksiz olarak gösterildiğini ve çalışmamın içinde kullanıldıkları her yerde bunlara eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Bu çalışma Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri biriminin TIP.A4.18.005 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

Esra ÇİNARLI

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca ilgi ve desteklerini esirgemeyen, değerli fikirleriyle bana yol gösteren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ergin KARİPTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Kıymetli hocalarım Sayın Prof. Dr. Harun ÇİFTÇİ ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Önder İDİL'e öneri ve katkıları için çok teşekkür ederim.

Maddelerin X-ışınları kristal yapı çözümlerini yapan Doç. Dr. Çiğdem YÜKSEKTEPE'ye, antibakteriyel çalışmalarımda yardımcı olan Araş. Gör. Dr. Esin KIRAY ve Revza ÇELİK'e ve DNA etkileşim çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Önder İDİL'e teşekkür ederim.

Yüksek lisansım süresince bana emeği geçen tüm hocalarıma, çalışmalarım süresince yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar deneyimleriyle çalışmalarına ışık tutarak bana yol gösteren çok kıymetli eşim Murat ÇİNARLI'ya ve göstermiş oldukları sabırdan dolayı canım çocuklarım İlteriş ve Almira'ya çok teşekkür ederim.

Ağustos, 2018

Esra Çınarlı

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ BİR SÜLFONİLHİDRAZON VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZLENMESİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Esra ÇİNARLI

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ergin KARİPTAŞ

Bu çalışmada p-toluensülfonilhidrazid'in 2-benzoilpiridin ile tepkimesinden bir adet yeni sülfonil hidrazon ligandı (LH) ve bu ligantın üç adet metal kompleksi sentezlendi.

Ligantın kimyasal yapısı elementel analiz, IR ve UV-Vis. spektral verileri ile karakterize edildi. Komplekslerin kimyasal yapıları; elementel analiz, IR ve UV-Vis. spektral verileri ve manyetik duyarlılık çalışmaları ile aydınlatılmaya çalışıldı.

Tek kristali elde edilebilen LH ligantının ve $[Ni(L)_2]$ kompleksinin yapıları X-ışını tek kristal kırınım tekniği ile aydınlatıldı.

LH ligantı ve komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri 10 bakteriye karşı araştırıldı. Sentezlenen tüm bileşiklerin DNA ile etkileşimi agaroz jel elektroforez yöntemiyle incelendi.

Ağustos 2018, 70 Sayfa.

Anahtar Kelimeler : Schiff bazları, Sülfonilhidrazonlar, Sülfonilhidrazon metal kompleksleri, Biyolojik aktivite

ABSTRACT

Master of Science Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITIES STUDIES OF A NEW SULFONYLHYDRAZONE AND ITS METAL COMPLEXES.

Esra ÇİNARLI

Kırşehir Ahi Evran University

Institute of Natural Science

Biology Department

Supervisor: Prof. Dr. Ergin KARİPTAŞ

In this study, one new sulfonyl hydrazone ligand (LH) was synthesized by the reactions of p-toluene sulfonyl hydrazide with 2-benzoyl pyridine and three metal complexes of this ligand have been prepared.

Chemical structure of the ligand was characterized by elemental analysis, IR and UV-Vis. spectral data. Metal complexes were clarified by means of elemental analysis, IR, UV-Vis. spectral data and magnetic susceptibility studies.

Crystal structures of LH ligand and $[\text{Ni}(\text{L})_2]$ complex were investigated by X-ray single crystal method.

Antimicrobial activities of ligand (LH) and its complexes were also investigated against 10 different bacteria. The interactions of all synthesized compounds with plasmid DNA were characterized using agarose gel electrophoresis.

August 2018, 70 Pages

Key Words: Sulfonylhydrazone, hydrazones, p-toluenesulfonylhydrazone, complexes of sulfonylhydrazone

İÇİNDEKİLER

Sayfa

| | |
|---|-------------|
| ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR | i |
| ÖZET | ii |
| ABSTRACT | iii |
| İÇİNDEKİLER | iv |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | vi |
| TABLO LİSTESİ | viii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | ix |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Schiff Bazları | 1 |
| 1.1.1. Schiff Bazlarının Önemi..... | 3 |
| 1.1.2. Schiff Bazlarının Kullanım Alanları | 4 |
| 1.1.3. Schiff Bazlarının Metal Komplekslerinin Kullanım Alanları | 5 |
| 1.2. Sülfonilhidrazonlar | 6 |
| 1.2.1. Sülfonilhidrazonların Oluşumu | 6 |
| 1.2.2. Sülfonilhidrazonların Özellikleri..... | 7 |
| 1.3. Antibakteriyel Aktivite | 9 |
| 1.3.1. Bakterilerin Sınıflandırılması | 10 |
| 1.3.2. Mikroorganizmaların Üremeleri | 12 |
| 1.3.2.1. Fiziksel faktörler | 12 |
| 1.3.2.2. Kimyasal Faktörler | 13 |
| 1.3.3. Mikroorganizmaların Üremelerinin Durdurulması | 14 |
| 1.3.4. Antibakteriyel Kemoterapötiklerin Etki Mekanizmaları..... | 16 |
| 2. LİTERATÜR ÇALIŞMASI | 19 |
| 3. MATERYAL VE METOT | 26 |
| 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler..... | 26 |
| 3.2. Kullanılan Mikroorganizmalar | 26 |
| 3.3. Kullanılan Cihazlar..... | 26 |
| 3.4. Deneysel Çalışmalar | 28 |
| 3.4.1. LH Ligantının Sentezi | 28 |
| 3.4.2. LH Ligantının Metal Komplekslerinin Sentezi | 28 |
| 3.4.3. Antimikrobiyal Çalışmalar | 28 |
| 3.4.4. DNA Etkileşim Çalışmaları | 29 |
| 4. BULGULAR VE TARTIŞMA | 30 |
| 4.1. (E)-4-Methyl-N'-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)benzensülfon Hidrazid Ligantı (LH)..... | 30 |
| 4.1.1. IR Çalışması | 30 |
| 4.1.2. UV-Vis. Çalışması | 31 |
| 4.1.3. X-Işınları tek Kristal yapı analizi | 32 |
| 4.2. (E)-4-methyl-N'-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)benzensülfon hidrazid (LH) Ligantının Metal Kompleksleri..... | 35 |
| 4.2.1. Manyetik Duyarlılık Çalışmaları..... | 36 |

| | |
|--|-----------|
| 4.2.2. IR Çalışmaları | 36 |
| 4.2.3. Uv-Vis. Çalışması | 39 |
| 4.2.4. Komplekslerin Yapıları | 41 |
| 4.2.4.1. $[Ni(L)_2]$ Kompleksinin Yapısı | 41 |
| 4.2.4.2. $[Co(L)_2]$ ve $[Zn(L)_2]$ Komplekslerinin Yapıları | 44 |
| 4.3. Antibakteriyel Çalışmalar | 45 |
| 4.4. DNA Etkileşim Çalışmaları | 50 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ | 52 |
| KAYNAKLAR | 54 |
| ÖZGEÇMİŞ | 58 |



ŞEKİLLER LİSTESİ

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| Şekil 1.1. Schiff bazı oluşumuna ait genel tepkime | 2 |
| Şekil 1.2 İmin oluşum mekanizması | 2 |
| Şekil 1.3 Sülfonilhidrazonların (tosilhidrazonlar) genel görünümü..... | 6 |
| Şekil 1.4 Sülfonilhidrazonların oluşum mekanizması..... | 7 |
| Şekil 1.5. Bir imin hidrolizi..... | 7 |
| Şekil 1.6 Süstitüe hidrazonun protonasyona direnci | 8 |
| Şekil 1.7 Sülfonilhidrazonların bozunma tepkimesi | 8 |
| Şekil 1.8 Protik çözücünde sülfonilhidrazonun bozunması..... | 9 |
| Şekil 1.9 Aprotik çözücünde sülfonilhidrazonun bozunması..... | 9 |
| Şekil 1.10 <i>Gram</i> (+) ve <i>Gram</i> (-) bakterilerin hücre duvarlarının karşılaştırılması | 11 |
| Şekil 1.11 Bir bakteri hücresi | 11 |
| Şekil 2.1 Sülfonil hidrazon türevi..... | 19 |
| Şekil 2.2 N-arilsülfonil hidrazon türevleri..... | 19 |
| Şekil 2.3 N-arilsülfonil hidrazon ligantlarının β -laktamaz aktiviteleri | 19 |
| Şekil 2.4 2-hidroksi-1-naftaldehyt-N-metil propansülfonilhidrazon ligantının metal kompleksleri | 20 |
| Şekil 2.5 Bazı sülfonamid ve sülfonilhidrazon türevleri | 20 |
| Şekil 2.6 Açıl sülfonil hidrazon türevleri | 20 |
| Şekil 2.7 N'-tosyl-1H-Indole-2-karbohidrazid ligandının metal kompleksleri..... | 21 |
| Şekil 2.8 2-benzoil piridin | 21 |
| Şekil 2.9 2-benzoilpiridin ile S-metil ve S-fenilditiyokarbazat hidrazon türevleri | 22 |
| Şekil 2.10 S-fenilditiyokarbazat hidrazon türevlerinin MIC değerleri..... | 22 |
| Şekil 2.11 N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone ligantını ve Pd ile Sn kompleksleri | 22 |
| Şekil 2.12 N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone ligantını ve Pd ile Sn komplekslerinin MIC çalışması | 23 |
| Şekil 2.13 2-benzoilpiridin hidrazon türevi..... | 23 |
| Şekil 2.14 S-alkilditiyokarbazat türevleri..... | 24 |
| Şekil 2.15 S-alkilditiyokarbazat türevleri bakır kompleksi | 24 |
| Şekil 2.16 dipiridil tiyosemikarbazon türevleri | 25 |
| Şekil 2.17 dipiridiltiyosemikarbazon türevleri demir kompleksi | 25 |
| Şekil 2.18 dipiridil tiyosemikarbazon türevleri DNA etkileşimi..... | 25 |
| Şekil 3.1 (LH) ligantının sentezlenmesi | 28 |
| Şekil 4.1. LH ligantının IR spektrumu | 31 |
| Şekil 4.2. LH ligantının UV-Vis. spektrumu..... | 31 |
| Şekil 4.3. LH ligantının molekül yapısı..... | 32 |
| Şekil 4.4. LH ligantının birim hücre istiflenmesi ve hidrojen bağları..... | 34 |
| Şekil 4.5. [Co(L) ₂] kompleksinin IR spektrumu | 38 |
| Şekil 4.6. [Ni(L) ₂] kompleksinin IR spektrumu | 38 |
| Şekil 4.7. [Zn(L) ₂] kompleksinin IR spektrumu..... | 39 |
| Şekil 4.8 [Co(L) ₂] kompleksinin UV-Vis. spektrumu..... | 39 |

| | |
|---|----|
| Şekil 4.9 [Ni(L) ₂] kompleksinin UV-Vis. Spektrumu..... | 40 |
| Şekil 4.10 [Zn(L) ₂] kompleksinin UV-Vis. Spektrumu | 41 |
| Şekil 4.11. [Ni(L) ₂] kompleksinin molekül yapısı | 42 |
| Şekil 4.12. [Co(L) ₂] kompleksinin yapısı..... | 45 |
| Şekil 4.13. [Zn(L) ₂] kompleksinin yapısı | 45 |
| Şekil 4.14. Bileşiklerin 100 µg/ml derişimde <i>Bacillus cereus</i> bakterisi üzerine aktiflikleri 1. LH, 2. [Co(L) ₂], 3. [Ni(L) ₂], 4. [Zn(L) ₂] | 46 |
| Şekil 4.15. Bileşiklerin 200 µg/ml derişimde <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bakterisi üzerine aktiflikleri 1. LH, 2. [Co(L) ₂], 3. [Ni(L) ₂], 4. [Zn(L) ₂] | 47 |
| Şekil 4.16. Bileşiklerin 100 µg/ml derişimde <i>Shigella dysenteria</i> bakterisi üzerine aktiflikleri 1. LH, 2. [Co(L) ₂], 3. [Ni(L) ₂], 4. [Zn(L) ₂] | 47 |
| Şekil 4.17. LH liganının <i>Enterobacter aerogenes</i> bakterisine karşı aktifliği 1: 200 µg/ml 2: 100 µg/ml | 48 |
| Şekil 4.18. [Ni(L) ₂] and [Zn(L) ₂] komplekslerinin <i>Aeromonas hydrophila</i> bakterisi üzerine aktiflikleri 1. 200 µg/ml [Zn(L) ₂] 2. 100 µg/ml [Zn(L) ₂] 3. 200 µg/ml [Ni(L) ₂], 4. 100 µg/ml [Ni(L) ₂] | 48 |
| Şekil 4.19. Bant 1: pBR322 DNA +H ₂ O, Bant 2: pBR322 DNA +DMSO, Bant 3: pBR322 DNA + LH, Bant 4: pBR322 DNA + [Co(L) ₂], Bant 5: pBR322 DNA +[Ni(L) ₂], Bant 6: pBR322 DNA +[Zn(L) ₂] | 51 |

TABLO LİSTESİ

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| Tablo 3.1 Elde edilen ligant (LH) ve adlandırılması | 28 |
| Tablo 4.1 LH ligantına ait bazı fiziksel veriler..... | 30 |
| Tablo 4.2 LH ligantına ait kristal verileri | 33 |
| Tablo 4.3 LH ligantının hidrojen bağlarına ait değerler | 34 |
| Tablo 4.4 LH ligantına ait bağ uzunlukları ve bağ açıları | 35 |
| Tablo 4.5 [Co(L) ₂], [Ni(L) ₂] ve [Zn(L) ₂] komplekslerine ait teorik ve deneysel elementel analiz sonuçları, kapalı formül, molekül ağırlığı, bozunma noktaları, renk ve verimleri | 36 |
| Tablo 4.6 [Co(L) ₂], [Ni(L) ₂] ve [Zn(L) ₂] komplekslerinin manyetik moment değerleri ... | 36 |
| Tablo 4.7 LH ligantı ve [Co(L) ₂], [Ni(L) ₂] ve [Zn(L) ₂] komplekslerine ait IR değerleri (cm ⁻¹) | 37 |
| Tablo 4.8 [Ni(L) ₂] kompleksi için seçilmiş hidrojen bağı | 42 |
| Tablo 4.9 [Ni(L) ₂] kompleksine ait kristal verileri | 43 |
| Tablo 4.10 [Ni(L) ₂] kompleksine ait bağ uzunlukları ve bağ açıları | 44 |
| Tablo 4.11 Bileşiklerin antibakteriyel etkilerine ait inhibisyon zonları | 49 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|----------------------|--------------------------------------|
| IR | : Infrared Spektroskopisi |
| UV-Vis. | : Ultraviyole Visible Spektroskopisi |
| DMSO | : Dimetilsülfoksit |
| EtBr | : Etidyum Bromür |
| LH | : Ligant |
| BM | : Bohr magneton |
| E.N. | : Erime Noktası |
| B.N. | : Bozunma Noktası |
| M_A | : Molekül Ağırlığı |
| ATR | : Attenuated Total Reflection |
| TSB | : Tryptic Soy Broth |
| DNA | : Deoksiribo Nükleik Asit |
| EDTA | : Etilendiamintetraasetik asit |

1. GİRİŞ

Temelini 1910'lu yıllarda yapmış olduğu başarılı çalışmalarla A. Werner'in attığı koordinasyon kimyası, son yıllarda araştırmaların en yoğun olduğu inorganik kimya alanıdır. Bunun nedeni, canlı kimyasında önemli işlevleri olan komplekslerin varlığı ve koordinasyon bileşiklerinin sanayide kullanımının giderek yaygın hale gelmesidir. Bugün koordinasyon bileşiklerinin girmediği alan yok gibidir (Kaya, 2011).

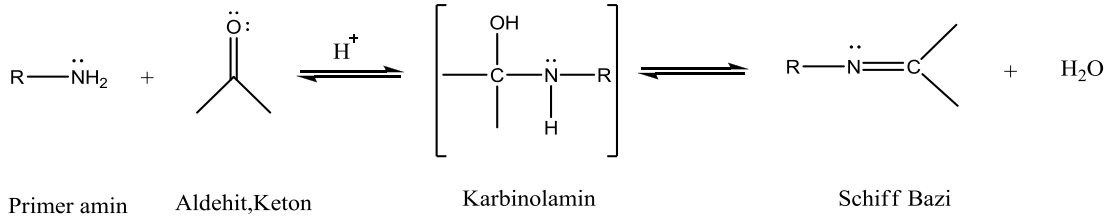
Canlıların yaşamında, koordinasyon bileşiklerinin önemi büyüktür. Magnezyum kompleksi olan klorofil ile demir kompleksi olan hemoglobin buna örnek teşkil eder. Antibakteriyel, antikanser, antifungal ve antisitma gibi özellikler sergileyen koordinasyon bileşikleri, tıpta biyolojik olayların açıklanmasında ve ilaç sanayinde kullanılmaktadır.

Koordinasyon bileşiklerinin biyolojik yapılarıdaki öneminin ortaya çıkması ve geniş kullanım alanına sahip olmaları nedeniyle, yeni ligant ve komplekslerin sentezlenmesi, kullanım alanlarının araştırılması çalışmaları yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Sülfonilhidrazonlar antibakteriyel, idrar sökücü, antiviral, karbonikahidraz gibi spesifik enzim inhibisyonu, HIV proteaz ve hormon düzenleyici gibi aktiviteler göstermektedirler (Özbek ve diğ., 2009; Ozawa ve diğ., 2001; Lima ve diğ., 1999). Ayrıca nanopartiküllere aşılansmış sülfonilhidrazidler polimerize köpüklendirme maddesi olarak kullanılır (Caj ve diğ., 2007).

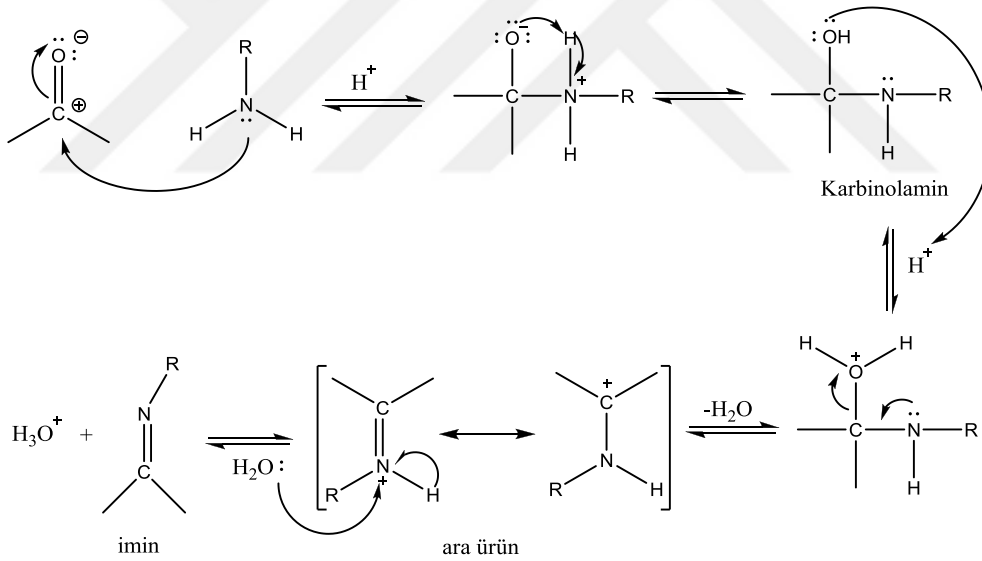
1.1. Schiff Bazları

Aldehit ve ketonların, uygun reaksiyon şartlarında primer aminlerle kondenzasyonu sonucu oluşan karbon-azot çift bağı bulunan bileşikler Schiff bazları olarak bilinir (Schiff, 1869). Genel olarak yapılarında karbon-azot çift bağı bulunan bileşiklere azometin bileşikleri ve karbon-azot çift bağından oluşan fonksiyonel gruba da azometin grubu denir (Gündüz, 1994). Schiff bazları ilk defa 1860 yılında Alman kimyacı H. Schiff tarafından elde edilmiştir (Schiff, 1869). Ligand olarak ise 1930'larda Pfeiffer tarafından kullanılmıştır (Pfeiffer, 1933).



Şekil 1.1. Schiff bazı oluşumuna ait genel tepkime

Bir asit ile katalizlenen bu tepkime ile (E) ve (Z) izomerlerinin karışımı meydana gelebilir. Schiff bazları ile aldol oluşum mekanizması birbirine oldukça benzemektedir. İmin oluşumu, organik bileşikler arasında meydana gelen kondenzasyon tepkimelerine örnektir (Wade, 1999). İmin bileşiklerinin kararlılıkları yapıda bulunan R gruplarının elektron çekiciliği ve rezonans özelliği ile orantılı bir şekilde artmaktadır. İmin oluşum tepkimesi çok düşük ve yüksek pH'da yavaş gerçekleşmektedir. Tepkime iki basamaklı mekanizma ile bir karbinolamin üzerinden gerçekleşir (Şekil 1.2). İlk basamakta, nükleofilik amin kısmı elektronca yoksun karbonil karbonuna katılır, oksijen azot üzerindeki protonu koparır ve karbinolamin ara ürünü oluşur.



Şekil 1.2 İmin oluşum mekanizması

Mekanizmanın ikinci basamağında, ortamda katalizör olarak bulunan asit karbinolaminde bulunan -OH grubunu protonlayarak kolay ayrılan -OH₂ grubuna çevirir. Suyun ayrılmasının ardından azot üzerinde pozitif yük ve okteti tamamlanmış kararlı rezonans yapıda imin oluşmaktadır (Wade, 1999). Tepkimedeki H₃O⁺ iyonu derişiminin çok yüksek olması, aminin fazla protonlanması ve gerekli nükleofil derişimini azaltması nedeni ile tepkimenin yavaş olmasına neden olur. Asit miktarının fazla olması ile ikinci basamak daha hızlı fakat birinci basamak daha yavaş, buna karşılık asit miktarının düşük olması ile

de birinci basamak daha hızlı, ikinci basamak daha yavaş yürür (Solomons, 2002). Uygun pH'da (pH=3-5) aminin bir kısmı protonlanmıştır, ancak nükleofilik katılma tepkimesini başlatabilmek için yeterli miktarda serbest amin ve su ayrılması gerçekleşmesi için gerekli asit de vardır.

Aromatik aldehitler ile yapılan Schiff bazı tepkimelerinin düşük sıcaklıklar ve uygun çözücü ortamında gerçekleştirildiği, ayrıca bu aldehitlerin para- konumunda elektron çekici bir sübstitüentin bulunması tepkime hızını artırdığı, aminde bulunması durumunda ise tepkime hızını azalttığı anlaşılmıştır (Pratt ve Kamlet, 1961).

Aldehitler, primer aminlerle kolayca Schiff bazı verdikleri halde, ketonların Schiff bazı tepkimeleri oldukça zordur. Ketonlardan Schiff bazı elde edebilmek için tepkime sırasında açığa çıkan su ile azeotrop bir karışım oluşturan bir çözücü seçilmesi, katalizör seçimi, uygun pH aralığı ve uygun tepkime sıcaklığının seçimi gibi çok sayıda faktörün dikkate alınması gerekir. Özellikle aromatik ketonlardan Schiff bazını elde edebilmek için yüksek sıcaklık, uzun tepkime süresi ve katalizör gerekmektedir (Bilman ve Tai, 1958).

1.1.1. Schiff Bazlarının Önemi

Schiff bazları, bazı ilaçların hazırlanmasında, boyar maddelerin üretiminde, elektronik endüstrisinde, plastik sanayinde, kozmetik, polimer üretiminde, analitik kimyada ve sıvı kristal teknolojisi gibi çeşitli dallarda gittikçe artan öneme sahip maddelerdir. Schiff bazları biyolojik ve yapısal önemleri yüzünden üzerinde çok çalışılan bileşiklerdir (Helmut, 1976; Bush, 1967; Patai, 1970; Cahil ve Metzler, 1980). Ayrıca Salisilaldehit ile alkil ve aril aminlerin kondenzasyonundan oluşan N-R ve N-Ar salisilidenaminler çok komplike bir sistem olan pridoksal ve B1 vitaminlerinin yapısının anlaşılması için uygun ve faydalı bir modeldir (Murthy ve Reddy, 1981).

Kemoterapik özelliği nedeniyle ilaç sanayinde ve endüstride kullanma alanının olduğu bilinmektedir. Özellikleri arasında en çok önemli olanı biyolojik sistemlerdeki aktiviteleridir. Bu aktiviteleri de eser elementlerle yaptıkları şelatlardan kaynaklanmaktadır. Buna bağlı olarak; çok geniş farmakolojik aktiviteye sahiptirler (Karabağ ve Yazıcı, 1988; Ansell, 1982).

Schiff bazları, genelde renkli ve saydam katılardır. Bu özelliklerinden yararlanılarak boya endüstrisinde kullanılabilir. Ayrıca parfüm ve ilaç endüstrisinde de oldukça fazla kullanılabilir. Bunun yanında özellikle biyokimya ve analitik kimya açısından da

gittikçe artan öneme sahip maddelerdir. Bu bileşiklerin sentetik oksijen taşıyıcı, enzimatik reaksiyonlarda ara ürün oluşturucu, antitümör oluşturucu gibi özelliklerinin yanında bazı metal iyonlarına karşı seçici ve spesifik reaksiyon vererek spektrofotometrik reaktif olarak analitik kimyada kullanımları da önem taşımaktadır (Burger, 1973; Cankurtaran ve diğ., 1997). Bunun dışında elektronik gösteri sistemleri içinde sıvı kristal olarak, kauçuk hızlandırıcı olarak da kullanılabilir. Schiff bazları kesin erime noktalarına sahip oldukları için karbonil bileşiklerinin tanınmasında ve metallerle kompleks verebilme özelliklerine sahip olmaları nedeniyle metal miktarlarının tayininde kullanılmaktadırlar. Ayrıca Schiff bazları fungusid ve böcek öldürücü ilaçların bileşiminde de bulunabilmektedir (Karabağ ve Yazıcı, 1988).

1.1.2. Schiff Bazlarının Kullanım Alanları

Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri çeşitli kalitatif ve kantitatif tayinlerde, radyoaktif maddelerin zenginleştirilmesinde, ilaç sanayinde, boya endüstrisinde ve plastik sanayinde kullanımının yaygınlaşması, biyokimyasal aktivitesi nedeniyle büyük ilgi çekmesi ve özellikle son yıllarda sıvı kristal teknolojisinde kullanılacak pek çok Schiff bazının sentezlenmesi bu maddelerle ilgili çalışmaların önemini artırmıştır.

Günümüzde, spektral yöntemlerin gelişmesiyle biyokimyasal bazı reaksiyonların mekanizmaları açıklanabilmiştir. Canlılarda bazı reaksiyonların Schiff bazları üzerinden yürüdüğü; Schiff bazlarının aldehit ve amin bileşenlerinin toksik etkilerini yok ettikleri ve serbest metal iyonlarını şiddetle bağladıkları bu şekilde belirlenmiştir. Bu yüzden Schiff bazları farmakolojide ve biyoorganik kimyada yaygın olarak kullanılır.

Likit kristal yapımında kullanılan madde türevlerinin çoğu Schiff bazlarıdır. Ayrıca Schiff bazı metal kompleksleri radyofarmastik madde olarak da radyoloji alanında kullanılır.

Genelde renksiz, saydam katılar olmasına rağmen bazıları renklidir. Bu özelliklerinden yararlanılarak boya endüstrisinde kullanılabilir (fenilin mavisi ve naftol mavisi gibi...) Ayrıca parfüm ve ilaç endüstrisinde de oldukça fazla kullanılmaktadır. Bunun yanında özellikle biyokimya ve analitik kimya açısından da gittikçe önem kazanmaktadır. Bu bileşiklerin sentetik oksijen taşıyıcı, enzimatik reaksiyonlarda ara ürün oluşturucu gibi özelliklerinin yanında bazı metal iyonlarına karşı seçici ve spesifik reaksiyon vererek spektrofotometrik reaktif olarak analitik kimyada kullanımları da önem taşımaktadır. Oluşan Schiff bazları keskin erime noktalarına sahip oldukları için karbonil bileşiklerinin

tanınmasında ve metallere kompleks verebilme özelliklerine sahip olmaları nedeniyle de metal miktarlarının tayininde de kullanılmaktadırlar. Ayrıca Schiff bazları fungusid ve böcek öldürücü ilaçların bileşiminde de bulunabilmektedir.

Schiff bazlarının en ilgi çekici biyolojik aktivitelerinden biri aminoasitbiyo-sentezinde oynadıkları roldür. Schiff bazları α -aminoasitlerin, $RCH(NH_2)COOH$, biyosentezinde önemli ara bileşiklerdir. α -aminoasitler organizmada proteinlerin sentezinde kullanılır. Yiyeceklerin yeterli miktarda alınması zorunlu aminoasit içermemesi sonucu organizma bazı durumlarda ihtiyaç fazlası bir aminoasidi transaminasyon tepkimesiyle gereksinim duyduğu aminoasite dönüştürür. Bu işlemde, ihtiyaç fazlası aminoasidin amino grubu, bir keto-aside taşınır.

1.1.3. Schiff Bazlarının Metal Komplekslerinin Kullanım Alanları

Schiff bazlarının metal kompleksleri moleküler oksijen taşınmasında kullanılmaktadır. Schiff bazlarının bazı Cu(II) komplekslerinin biyolojik aktivite gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca Schiff bazı kompleksleri bazı reaksiyonları katalizlemede kullanılır.

Aminoasitlerden oluşan Schiff bazları: nikel, krom, kobalt, kalay, rutenyum, çinko, kadmiyum ve demir gibi metal iyonları ile kompleks oluşturucu özelliğe sahip maddelerdir. Bu kompleksler, çeşitli endüstri dallarında kullanılırlar ve kimya biliminin birçok bölümünü ilgilendiren önemli bir sınıftır.

Salisilaldiminler ve kompleksleri çok ilginç reversible oksijen bağlama yetenekleri, katalitik aktivite, olefinlerin hidrojenasyonu, amino gruplarının transferi, fotokromik özellikleri ve toksik metallere aşırı kompleksleşme ilgileri nedeni ile antidot olarak, sentezlenmiş ve incelenmişlerdir. Ayrıca salisilaldehit grubu taşıyan Schiff bazları, hemoglobin ve sitokrom gibi oksijen taşıyan metaloenzimler gibi görev yapma kabiliyeti olan model bileşik olarak, biyolojik amaçla araştırılmıştır.

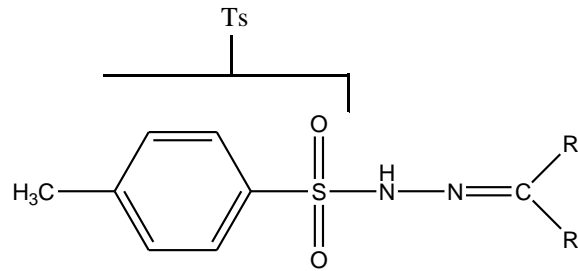
Süstitüe o-hidroksi anilinin salisilaldehit ile elde edilen Schiff bazı ligandının Zr kompleksinin tekstil materyal boyayabilme özelliği incelenmiştir. Kompleksin termal kararlılığının iyi derecede olduğu görülmüştür. Polistiren reçinelerin boyanmasında sarı ya da turuncu renk elde edilmiştir. Boyanmış reçine üzerindeki boyanın ısı ve ışığa karşı dayanıklılığının iyi olduğu belirlenmiştir. Salisilaldehitin etilendiamin ve propilendiamin gibi alkil diaminlerle kondenzasyonu sonucu meydana gelen Schiff bazlarının nikel

şelatlarının termoplastik reçineler için ışık stabilizatörü olarak kullanılmasının uygun olduğu rapor edilmiştir (Othmer ve Kırk, 1954).

Schiff bazlarının yapılarında oksokrom gruplar bulunduğu takdirde, bunlardan elde edilen metal kompleksleri renkli maddeler olduklarından boya endüstrisinde özellikle tekstil boyacılığında pigment boyar maddesi olarak kullanılmaktadır. Schiff bazı komplekslerinin antikanser aktivite göstermesi özelliğinden dolayı tıp dünyasındaki önemi giderek artmaktadır ve kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılması araştırılmaktadır (Scovill, 1982). Aromatik aminlerin Schiff bazı kompleksleri özellikle kemoterapi alanında (Singh, 1986), bazı kimyasal reaksiyonlarda çeşitli substratlara oksijen taşıyıcı olarak (Tarafer, 1986) kullanılmaktadır. Ayrıca bunların kompleksleri tarım sahasında (Smith, 1990), polimer teknolojisinde polimerler için anti-statik madde olarak (Allan, 1992) ve bazı metal komplekslerinde görülen sıvı kristal özelliğinden yararlanarak uçak yapımında, televizyon ve bilgisayar ekranlarında, dijital saatlerin göstergelerinde (Öztürk, 1998) ve daha birçok sanayi dalında kullanılırlar.

1.2. Sülfonilhidrazonlar

Sülfonilhidrazitler genellikle sülfonil klorürlerin hidrazin hidrat ile tepkimesinden elde edilirler. Sülfonil hidrazitlerin aldehit ve ketonla kondenzasyon tepkimesi sonucu ise sülfonilhidrazonlar oluşur. Aromatik sübstitüentlerin hacmi arttıkça inhibitör etkisi artmaktadır (Stefan ve diğ., 2002). Sülfonilhidrazonlar, tosilhidrazonlar; p-toluensülfonilhidrazonlar ve arensülfonilhidrazonlar olarakta adlandırılırlar.

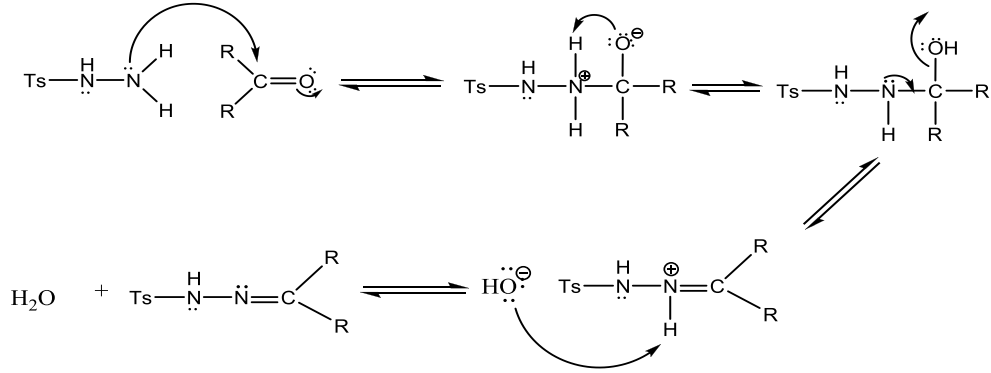


Şekil 1.3 Sülfonilhidrazonların (tosilhidrazonlar) genel görünümü

1.2.1. Sülfonilhidrazonların Oluşumu

Sülfonilhidrazon hazırlanmasında kullanılan yaygın metot, p-toluen sülfonilhidrazid ve bir karbonil bileşiği arasındaki tepkimedir (Bandwell ve diğ., 1993). Sülfonilhidrazonların hazırlanması dietileter ve tetrahydrofuranda daha verimli olmasına rağmen bu tepkime

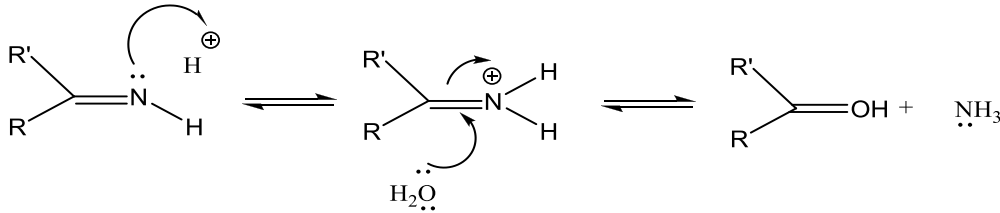
genelde etanol veya metanolde gerçekleştirilir (Berte ve Dabbagh, 1983). Sülfonilhidrazon oluşum mekanizması Şekil 1.4'deki gibidir (Solomons, 1992; Fessenden, 1982).



Şekil 1.4 Sülfonilhidrazonların oluşum mekanizması

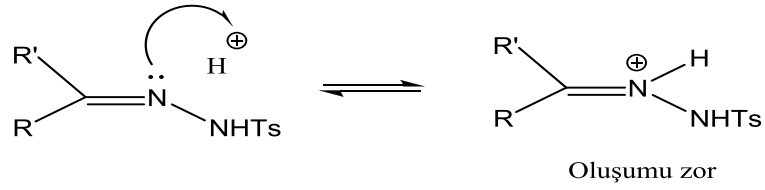
1.2.2. Sülfonilhidrazonların Özellikleri

Sülfonilhidrazonlar genellikle kolay ve hafif şartlar altında yüksek verimde oluşurlar (Myers ve Movassaghi, 1998), kolay kristallenirler ve kolay ayrılırlar (Ho ve Wong, 1974). Sülfonilhidrazonların belki de en avantajlı özelliği ortam koşulları altında kararlı olmalarıdır (Myers ve Movassaghi, 1998). Fenilhidrazon gibi yapısal olarak sülfonilhidrazonlara benzeyen bileşikler ısı, ışık ve su'ya maruz kaldıkları zaman tepkime verebilirler (Binkley, 1970).



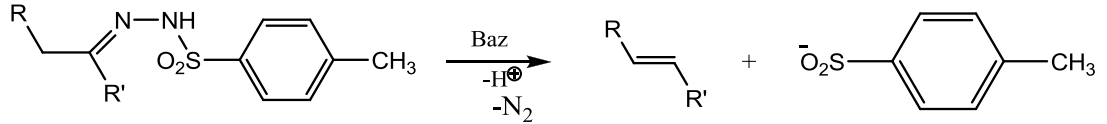
Şekil 1.5. Bir imin hidrolizi

Sülfonilhidrazonlar kolayca hidrolize uğramazlar çünkü asit protonosyonuna dayanıklıdır. C=N azotu üzerindeki elektronları imin azotu çeker ve bazlık azalır. Böylece protonasyon mümkün olmaz.



Şekil 1.6 Süstitüe hidrazonun protonasyona direnci

Asitlere karşı dirençli olmalarına rağmen bazlara karşı hassastırlar. Bazik ortamda Şekil 1.7'deki tepkimeye göre bozunurlar (Bamford ve Stevens, 1952).



Şekil 1.7 Sülfonilhidrazonların bozunma tepkimesi

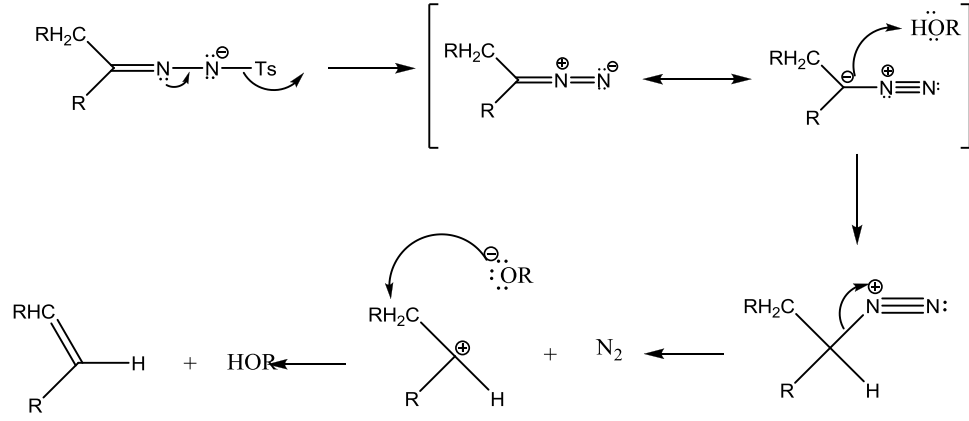
Sülfonilhidrazon tuzlarının bozunmalarının iki yolu vardır ve bu yollar çözücü tipine bağlıdır. Tüm durumlarda, sülfonilhidrazon tuzu, p-toluensulfonat anyonunun ve N₂ molekülünün ayrılmasıyla alkenlere dönüşür (Bamford ve Stevens, 1952; Powell ve Whiting, 1959; Grandi ve diğ., 1979). Protik çözücülerde, sülfonilhidrazon, diazonyum iyonu formuna protonlanır (Shapiro ve Heath, 1967). Molekülün azot kaybı ile sonuçta karbokatyon üzerinden;

I. Proton kaybı ile bir olefin

II. Çözücü molekülüyle tepkimesi ile bir eter

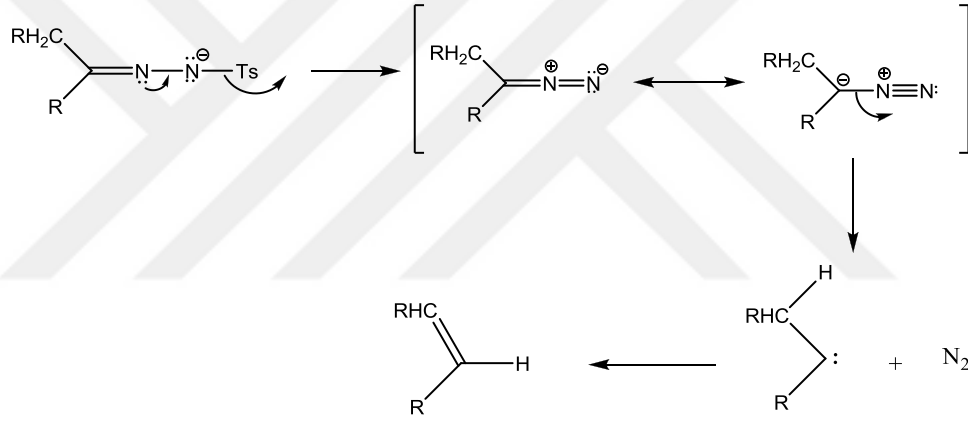
III. Bir Wagner-Marwein düzenlenmesi

gerçekleşir (Friedman ve Shecter, 1959; DePuy ve Froemsdorf, 1960).



Şekil 1.8 Protik çözücünde sülfonilhidrazonun bozunması

Aprotik çözücülerde diazo bileşiği bir azot molekülünü kaybeder ve karben formu olur. Bu karben bir olefine düzenlenir yada nükleofille tepkime verir ve yan ürünler oluşur (Şekil 1.9) (Closs ve diğ., 1963; Wilt ve diğ., 1966; Grandi ve diğ., 1979).



Şekil 1.9 Aprotik çözücünde sülfonilhidrazonun bozunması

Her iki yoldan da sonuçta alken sentezlenir. Bu yüzden sülfonilhidrazonlar alken sentezinde kullanılmaktadır.

1.3. Antibakteriyel Aktivite

Bakteri DNA'sı bir zarla çevrili olmayıp, stoplazma içine dağınık vaziyette bulunmaktadır. Bu canlılar enleri 0.5 μm , boyları 1-3 μm ebatlarında yuvarlak, çubuk yada spiral şekildedirler. İnsan ve hayvanlarda pekçok hastalıklara neden olan bakteriler yeryüzünde kutuplar, ekvator, bataklıklar, tüm sular, insan, hayvan ve bitki vücutlarında barınırlar. Dünyada bulunmadıkları yer yoktur (Erganiş, 1994).

Mikroorganizmaların çoğu yararlı, çok az bir kısmı da zararlıdır yani hastalıklara yada çeşitli maddelerin bozulmasına neden olurlar. Yararlı mikroorganizmalar endüstride

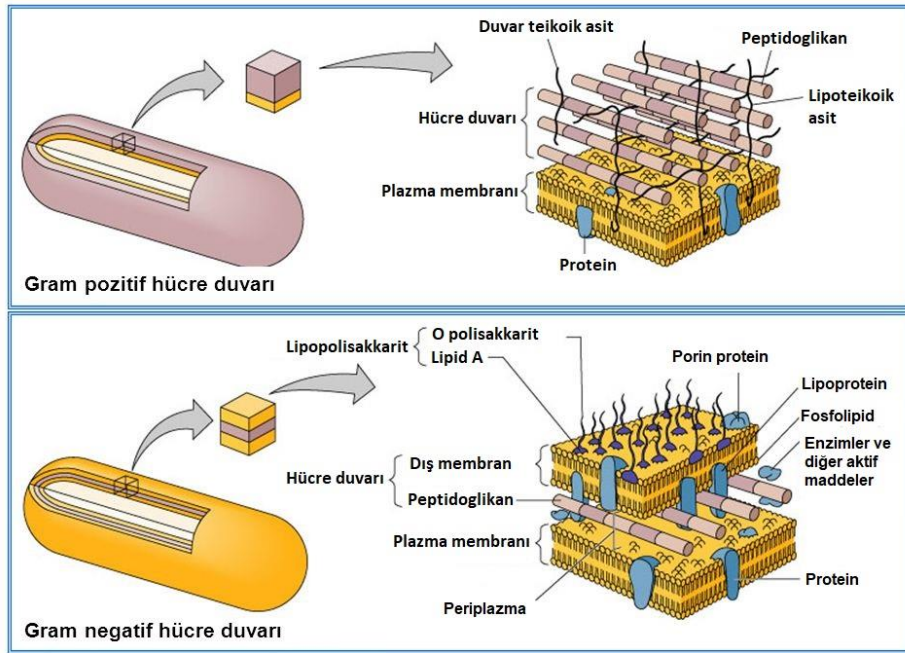
yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar (Çetin, 1983). Zararlı mikroorganizmalar insan ve hayvanlarda, boğaz, burun, alt solunum yolları, beyin, sindirim sistemi, idrar yolları, genital organlar, göz ve savunma eksikliği olanlarda çeşitli enfeksiyonlara sebep olmaktadır (Isenberg ve D'amato, 1985).

1.3.1. Bakterilerin Sınıflandırılması

Bakteriler çeşitli şekillerde sınıflandırılırlar. Pratikte en yaygın kullanılanı, gram boyama özelliklerine ve şekillerine göre sınıflandırılmaları ve ayrılmalarıdır.

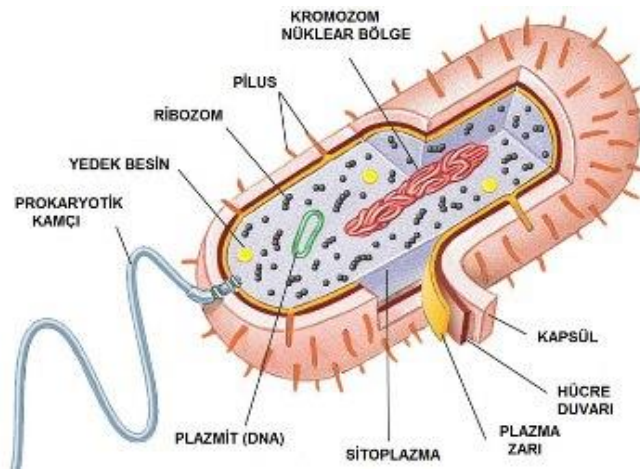
Gram boyama tekniği mikrobiyolojide çok kullanılan bir yöntemdir. Gram boyama sonucunda mor görülen mikroorganizmalar *Gram pozitif*, pembe görülenler ise *Gram negatif* olarak değerlendirilirler. Bakterilerin yapısının ışık mikroskopunda görülmesinin zor olmasına rağmen mikrobiyologlar *Gram (+)* ve *Gram (-)* bakterilerin yapılarındaki bu farklılığı elektron mikroskop ile belirlemişlerdir. Boyama yöntemiyle görülemeyen bu yapı farklılıkları elektron mikroskopuyla kolayca görülebilmektedir. *Gram (+)* bakterilerin hücre duvarı tek kattan oluşmuş ve çok ince iken Şekil 1.10'da görüldüğü gibi *Gram (-)* bakterilerin hücre duvarları tamamen kompleks ve çok katlı bir yapıya sahiptir (Brock ve diğ. 1984).

Gram (+) bakterilerde hücre duvarının % 90'ını peptidoglikanlar oluşturur. Fakat teikoik asit'in ögeleri de az miktarda mevcuttur. *Gram (-)* bakterilerin hücre duvarının ancak %5-20'si peptidoglikan yapıdadır. Hücre duvarını oluşturan diğer maddeler ise; lipitler, polisakkaritler ve proteinlerdir. Hücre duvarının en dış katmanını oluşturan lipopolisakkarit ve proteinler *Gram pozitifleri* negatiflerden ayırmada büyük önem arzeder. Çünkü bu tabaka oldukça karmaşık ve koruyucu özellik taşır.



Şekil 1.10 *Gram* (+) ve *Gram* (-) bakterilerin hücre duvarlarının karşılaştırılması

Bakteri proteinlerinde bütün aminoasitler mevcuttur. Proteinlerin büyük bir kısmı ya lipitlerle (lipoprotein) ya da karbonhidratlarla (glikoprotein) birleşmiş haldedir. Proteinlerin farklılıklarından yararlanılarak bakteri türleri birbirinden ayrılabilirler. Bakteri proteinleri de diğer proteinlerde olduğu gibi fiziksel (ısı, ışık, uv. ışınları vs.) ve kimyasal (asit, alkali, dezenfektanlar vs.) maddelere karşı duyarlıdır. Lipoprotein ve lipopolisakkaritler halindeki lipit bileşikler mikroorganizmaların hücre duvarlarında ve stoplazmik membranında çoğunlukla bulunmaktadır. Bakterilerdeki nükleik asitler, ribonükleik asit (RNA) ve deoksiribonükleik asit (DNA) karakterindedir (Arda, 1981; Kayaalp, 1989). Bir bakteri hücresi Şekil 1.11’de gösterilmektedir.



Şekil 1.11 Bir bakteri hücresi

1.3.2. Mikroorganizmaların Üremeleri

Mikroorganizmalar uygun fiziksel ve kimyasal şartlar sağlandığında ürerler. Üremeleri esnasında şartların bozulması üremeyi olumsuz yönde etkiler ve hatta ölmelerine neden olur.

Fiziksel, kimyasal ve bazı diğer faktörler mikroorganizmalar üzerine olumlu ya da olumsuz etki yaparlar.

1.3.2.1. Fiziksel faktörler

Isı, yüzey gerilimi, elektrik, radyasyon, ozmotik basınç, hidrostatik basınç, rutubet, kuruma, çalkalama ve populasyon mikroorganizmalar üzerine etkili olan fiziksel faktörlerdir.

Isı: Mikroorganizmalar kendi türlerine özgü (maksimal ve minimal) ısı derecelerinde ürerler. Bu sınırlar içinde mikroorganizmanın en iyi ürediği ısı derecesine optimal ısı denir. Minimal ısı derecesinin altındaki sıcaklıklarda mikroorganizmalar genellikle üremelerini durdururken, maksimum ısı derecesinin üzerinde sıcaklık artışına bağlı olarak ölümler görülür. Mikroorganizmalar soğuğa dayanıklı olduklarından laboratuvarında düşük ısılarında saklanırlar. Hatta bazı mikroorganizmalar -196 °C sıcaklıkta bile canlılıklarını ve enfeksiyozitelerini yıllarca koruyabilirler.

Radyasyon: Enerjinin boşlukta ya da bir maddede dalgalar halinde yayılması olayına radyasyon denir. Radyasyon genellikle mikroorganizmaların genetik materyaline (kromozomal DNA) etki ederek ölümlerine ya da mutasyona uğramalarına yol açar. Bu amaç için; UV, γ , x, ve katod ışınları ile ultrasonik vibrasyonlar kullanılmaktadır.

Yüzey geriliminin etkisi: Mikroorganizmalarda hücre duvarı ve stoplazmik membranın yapısı nedeniyle buldukları ortamdaki sıvı ile yüzey gerilimi arasındaki moleküler gerilimin dengede olmaları gerekmektedir. Bu denge bakterinin beslenmesi sırasında madde giriş çıkışını sağlar. Yüzey geriliminin düşük ya da yüksek olması durumunda bu olay gerçekleşemez. Sabunlar, deterjanlar, fenol, safra gibi maddeler yüzey gerilimini düşürücü, sodyum ricionaleate ve lipoid ise artırıcı etki gösterirler.

Ozmotik basıncın etkisi: Mikroorganizmaların türlerine özgü en iyi üreme gösterdikleri ortamın ozmotik basıncı, mikroorganizma hücresinin iç ortamının ozmotik basıncı ile

hemen hemen aynıdır. Tersi durumlarda mikroorganizmaların üremeleri üzerine olumsuz etki yapan hipotonik ve hipertonic ortamlar oluşur.

Hidrostatik basıncın etkisi: Mikroorganizmalar hücre yapılarının sert ve dayanıklı olmasından dolayı 20 atmosfer basınca dayanırken okyanus derinliklerinde 10.000 libre/inch² basınç altında bile hayatlarını sürdürebilirler. Ancak bazı (mezofilik) mikroorganizmalar yüksek hidrostatik basınç altında bazı yüzey yapılarını kaybederler.

Rutubet ve kurumunun etkisi: Üreme ve çoğalmaları sırasında mikroorganizmaların ihtiyaçları olan besin maddelerinin suda erimiş olması gerekmektedir. Ortamda yeterli nem olmazsa üremelerinde yavaşlama ve hatta ölümler görülür. Ayrıca mikroorganizmaların yapılarının %75-90'ını su olduğu için kuru ortamlarda yapılarındaki suda meydana gelen kayıplar onların faaliyetlerini olumsuz yönde etkiler. Ancak bazı bakteri türleri, özellikle de sporlananlar kurumaya karşı daha dayanıklıdırlar.

Elektriğin etkisi: Bütün canlılarda olduğu gibi mikroorganizmalar da yüksek voltajlı elektirikten zarar görürler. Ayrıca sıvı ortamdan elektrik akımının geçirilmesi esnasında oluşan klor ve ozon gibi ara maddelerde mikroorganizmalara zararlıdırlar.

Çalkalamanın etkisi: Oksijenli ortamda üremeyi seven aerobik mikroorganizmaların çalkalama ile üremeleri artarken, hızlı çalkalama durumunda bazı bakteriler parçalanarak ölebilirler (Erganiş 1994).

1.3.2.2. Kimyasal Faktörler

Mikroorganizmaların üretilmeleri sırasında kullanılan besi yerlerinin pH'sı, ortamdaki oksijen, karbondioksit, hidrojen, azot, ortamın oksidasyon-redüksiyon potansiyeli, besi yerinin pH'sını ayarlamakta kullanılan, K₂HP0₄, KH₂P0₄ ve NaOH gibi maddeler ile antibiyotik ve dezenfektanların önemli derecelerde etkileri vardır.

pH'nun etkisi: Üreme için besi ortamının pH'sı optimal sınırlar içinde olmalıdır. Bu sınır mikroorganizmalara göre farklılık göstermekle birlikte patojenik mikroorganizmalarda genellikle konakçının doku ve vücut sıvılarının pH'sına (7.0-7.3) yakın olmalıdır. Mikroorganizmaların üremelerini takiben ortamın pH'sı kullanılan besin maddelerine göre asidik ya da alkali olabilir. Örneğin: Besi yerinde proteinler ve organik asitlerin bozulmaları sonucunda ortamda NH₃ ve alkali özellikteki maddelerin artmasına bağlı

olarak pH alkaliye kayarken, karbonhidratların bozulmaları durumunda oluşan asit karakterli maddelere bağılı olarakta aside kayar.

Oksijenin ekisi: Üremeleri için oksijene ihtiyaç duyan mikroorganizmalara oksijen olumlu etki yaparken oksijensiz ortamda üreyenlere toksik etki yapmaktadır. Bazı mikroorganizmalar ise her iki ortamda da üreyebilmektedir (Erganiş 1994).

1.3.3. Mikroorganizmaların Üremelerinin Durdurulması

Mikrobiyolojide bakterilerin üretilmesi kadar üremelerinin durdurulması ve öldürülmeleri de büyük önem taşır. Doğada bulunan patojen olan ve patojen olmayan bakterilerin üretimleri nasıl birbirinden farklı ise öldürülmeleri de farklı yollarla olmaktadır. Bir ortamın tüm canlı mikroorganizmalardan arındırılmasına sterilizasyon denir. Sterilizasyon kimyasal, fiziksel ve mekanik işlemler uygulanarak yapılmaktadır.

Kimyasal sterilizasyon: Kimyasal maddeler kullanılarak yapılan sterilizasyona **dezenfeksiyon** denir. Dezenfektanlar yapılarına göre 2 grupta incelenir Organik dezenfektanlar: Bakterileri öldürme oranı karbon sayıları ile orantılıdır. İnorganik dezenfektanlar: Öldürücü özellikleri suda iyonize olma özelliklerine bağılıdır (Erganiş 1994).

Dezenfektanlar: Antimikrobiyal etkili dezenfektanlar konakçı için zararsız, bakteri için ise yeterince etkili olmalıdır. Günümüze kadar kullanılanlar; asitler, alkaliler, alkoller, fenoller, sodyum azid, glutralaldehit, ağır metal iyonları, okside edici ajanlar, alkilleyici dezenfektanlar ve deterjanlardır. Arsenik ve bromid gibi toksik etkili dezenfektanlar konakçiyada zarar verdiği için genelde kullanılmamaktadırlar.

Asit ve alkalilerin etki dereceleri suda ayrışma derecelerine bağılıdır. Bu maddeler bakterilerin hücre duvarını ve stoplazmik membranlarını bozarak etki etmektedirler. Sirke çok eski yıllarda bile mikrop öldürücü olarak kullanılmıştır. Midede bulunan HCl vücuttaki en önemli dezenfektandır. Borik asit ve benzoik asit vücutta kullanılabilen dezenfektanlardandır. Yine asitlerden sülfirik asit ile alkalilerden sodyum hidrasit, kireç ve potasyum hidrasit yaygın olarak kullanılmaktadır.

Alkollerden etil alkol ve izopropil alkol, %75 metil alkol + %3 HCl karışımları da aynı şekilde kullanılmaktadır. Geçmiş yıllarda yaygın olarak kullanılan fenoller, gerek pahalı

olmaları gerekse deride nekroz yapmaları ve kötü kokuları nedeniyle daha az kullanılmaktadırlar.

Hücrelerdeki sülfidril gruplarını okside eden klor, kalsiyum hipoklorit, I, hidrojen peroksit ve potasyum permanganat gibi okside edici ajanlarda dezenfektan olarak kullanılmaktadır. Klor pH'sı 6.0-8.0 olan ortamlarda en iyi etkiyi gösterir. Proteinlerin ve yağların aktivitesini bozarak etkili olur. İyot genellikle saf ya da iyodür şeklinde kullanılmaktadır.

Bunların dışında *Gram (-)* bakterilere etkili olan sodyum azid, aletlerin dezenfeksiyonunda, gluteraldehit, civa, bakır, gümüş gibi ağır metal iyonlarının düşük konsantrasyonları, formaldehit ve etilen oksit gibi hidrojen atomlarının yerine alkil gruplarının girmesini sağlayan alkilleyici ajanlar, ozon ve bakteri hücrelerinin lipit membranına zarar veren deterjanlarda dezenfektan olarak kullanılmaktadır. Deterjanlar bakteri hücrelerinin lipit membranına saldırarak etkiler (Erganiş 1994).

Kemoterapötik ajanlar:

Kemoterapi: Kemoterapi tıp dilinde ilaçla tedavi anlamındadır. Kemoterapide ana ilke konakçıda (hastada) hiç ya da çok az toksik etki yapan bir kimyasal madde ile hastalık etkeni mikroorganizma üzerinde yeteri kadar toksik veya öldürücü etki oluşturmaktadır. Kemoterapötik ilaçlar vücutta kimyasal maddelerin selektif etkisi için tipik birer örneklerdir. Bu selektif etki, mikroorganizma hücresi ile insan veya genel olarak memeli hücresi arasında yapı ve biyokimyasal mekanizmalar bakımından mevcut farklar sayesinde mümkün olmaktadır. Selektifliğin etkisi çeşitli kemoterapötik ilaç gruplarında farklılıklar gösterir (Goodman ve diğ., 1985).

Kemoterapötik ilaçlar içerisinde en fazla selektif etki gösterenler penisilinlerdir. Güçlü bakterisid etkisi olmasına karşın memeli hücreleri üzerindeki toksik etkileri çok düşük düzeydedir. Fakat stoplazma membranına ve protein sentezini etkileyerek antibakteriyal etki oluşturan bazı kemoterapötik ilaçların selektifliği düşüktür. Bu tür ilaçlar genellikle bakteri hücrelerine olduğu kadar memeli hücrelerine de etki gösterebilirler (Goodman ve diğ., 1985).

Kemoterapötikler vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonda mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre iki gruba ayrılırlar.

- a. Bakteriyostatik olanlar: Bakteri ve hücrenin gelişmesini ve üremesini önlerler, bakteriyi direkt olarak öldürmezler. Gelişme ve üremeleri bozulan bakteriler vücudun hücrel savunma mekanizmaları tarafından yok edilirler.
- b. Bakterisid olanlar: Bakteri hücreni dolaysız olarak direkt etkileyerek yok ederler (Kayaalp, 1989).

Bazı bakteri ve diğer mikroorganizmalar kemoterapötik ilaç tarafından etkilenmezler. Buna direnç (rezistans) denir. Bazı mikroorganizma türleri belirli kemoterapötiklerden etkilenmezler buna doğal direnç denir. Bazen de mikroorganizmalar daha evvelden etkilendikleri kematerapötiklerden sonradan etkilenmez olurlar yani direnç kazanırlar. Bunada kazanılmış direnç denir. Birden fazla kemoterapötiğe karşı direnç oluşumuna ise çoklu direnç (multiple) denir (Goodman ve diğ., 1985).

1.3.4. Antibakteriyel Kemoterapötiklerin Etki Mekanizmaları

Bakteri enfeksiyonlarında kullanılan kemoterapötiklerin etki mekanizmaları 5 grup altında incelenmektedir.

a. Hücre duvarı sentezini engellemek suretiyle

Bakteri hücrelerinde bütün hücrelerde bulunan stoplazma membranına ilave olarak bir hücre duvarı bulunur. Görevi bakteri stoplazması içinde yoğunlaştırılan besin maddelerinin oluşturduğu (yaklaşık 25 atm) ozmotik basınca karşı direnmek ve hücre bütünlüğünün bozulmasını önlemektir. Şayet hücre duvarı zayıflayacak olursa stoplazmik membran hücreyi koruyamayacağından hücre şişerek parçalanır.

Bazı antibiyotikler bakteri hücre duvarının sentezi ile ilgili biyokimyasal reaksiyonları bozarlar ve sonuçta hücre duvarı oluşamayacağı için bakteri ölür. Bu tür ilaçlar gelişmesini tamamlamış bakterileri öldürmez, üreme ve gelişmelerini etkiler. Hücre duvarının ana maddesi yapısı, kitine benzeyen murein denilen bir polimerdir (Kayaalp, 1989). Murein bakteri duvarının kalınlığının yaklaşık %50'sini oluşturur ve bakteri duvarının mekanik sağlamlığını oluşturan esas ögedir. Hücre duvarında bulunan diğer maddeler mureine dış yüzünden bağlanmış olan teikoik asit ve onun değişme ürünü olan teikronik asit adlı polimerlerdir (Ersoy ve Bayşu, 1986).

Penisilinler ve sefalosporinler murein sentezinde görevleri olan transpeptidaz'lan inhibe ederek murein sentezini bozarlar. Bunun sonucunda bakterilerde morfolojik bozukluklar şekillenir ve bakteriler parçalanarak erirler (Ersoy ve Bayşu, 1986).

b. Stoplazma membranının permeabilitesini artırmak suretiyle etki:

Stoplazma membranı ozmotik bir engel görevi yapar. Bakteri için gerekli olan maddeler ortamdaki bu membran içerisinden pasif difüzyon ve aktif transport ile geçmek suretiyle alınırlar.

Deterjan özelliğine sahip (yüzeyle aktif) dezenfektanlar ve bazı antiseptikler stoplazma membranının geçirgenliğini artırarak stoplazma içindeki fonksiyonel önemi olan aminoasitler, nükleotidler ve potasyum gibi nisbeten küçük moleküllü maddelerin hücreden dışarı sızmalarına neden olurlar ve böylece bakterisid etki oluştururlar. Bunların etkisi hücre duvarının sentezini bozan antibiyotiklerin aksine bakterilerin üreme ve gelişme döneminde olup olmaması ile ilişki göstermez. Gelişmesini tamamlamış bakterileri de öldürür. Polimiksinler, gramisidin, amfoterisin B, nistasin ve diğer bazı antifungal ilaçlar ile fenolik antiseptikler ve bazı katyonik deterjan antiseptikler, bu etkiyi gösterirler (Kayaalp, 1989).

c. Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki:

Bu tip ilaçların antibakteriyal spektrumları genel olarak geniştir. Çoğunlukla bakteriyostatiktirler. Bazıları da (aminoglikozidler) bakterisid etki yaparlar. Bu şekilde etki eden ilaçlardan bazıları bakterilerin ribozomları ile birleşerek ribozomlardaki mesajcı(messenger) RNA tarafından yönetilen protein sentezini bozarlar. Fakat genellikle memeli hücrendeki protein sentezini bozmazlar. Bunun sebebi memeli hücrelerinin ribozomlarının bakteri hücresi ribozomlarından farklı olmasıdır. Kemoterapötikler protein sentezi veya mesajcı(messenger) RNA'nın okunması ile ilgili çeşidi basamaktan bozarak bakteri hücresi için gerekli proteinlerin ve bu arada enzimlerin sentezini bozarlar (Kayaalp, 1989).

d. Genetik materyal içinde DNA sentezinin veya DNA kontrolü altında yapılan mRNA sentezinin bozulması ile oluşan etki:

Bu gruptaki ilaçların büyük bir kısmı memeli hücresinin de çekirdeğini etkilediği için sitotoksik ilaçlardır. Bu nedenle antibakteriyal etkisi olmasına rağmen çoğu bu amaçla

kullanılmaz. Ancak toksik etkisi az olan rifamisinler ile kinolonlar bu amaçla kullanılmaktadırlar (Kayaalp, 1989).

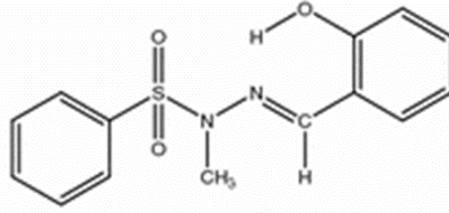
e. İntermediyer metabolizmayı bozmak suretiyle etki:

Bunlar bakterinin metabolizması için gerekli bazı maddelerin sentezini önlerler. Bakteriler için antimetabolit niteliğinde olan maddelerdir. Sülfonamidler, sulfonlar, trimetoprim p-aminosalisilik asit ve izoniazidler bu şekilde etki eden kemoterapötiklerdir (Kayaalp, 1989).



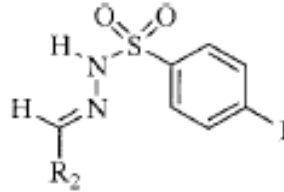
2. LİTERATÜR ÇALIŞMASI

Alyar ve arkadaşları; yeni bir seri sülfonilhidrazon sentezleyerek bu bileşiklerin bazı bakterilere karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemiştirler (Şekil 2.1) (Alyar ve diğ., 2012).

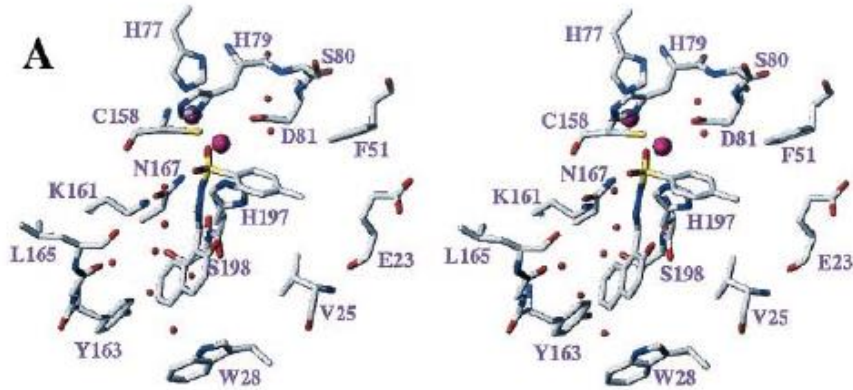


Şekil 2.1 Sülfonil hidrazon türevi

Siemann ve arkadaşları; yeni bir seri aril sülfonil hidrazon türevleri sentezleyerek bunların metalo β -laktamaz inhibitör özelliklerini incelemiştirler (Şekil 2.2) (Siemann ve diğ., 2002).

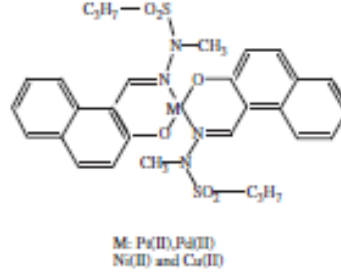


Şekil 2.2 N-arilsülfonil hidrazon türevleri



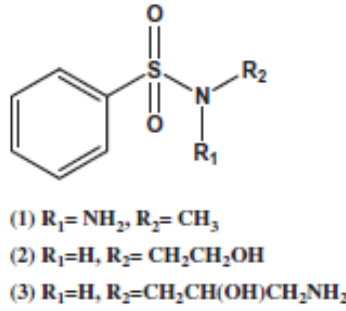
Şekil 2.3 N-arilsülfonil hidrazon ligantlarının β -laktamaz aktiviteleri

Özbek ve arkadaşları; yeni bir seri sülfonilhidrazon türevleri ve Ni(II), Cu(II), Pd(II) ve Pt(II) kompleksleri (Şekil 2.4) sentezleyerek Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerine karşı aktivitelerini incelemişlerdir (Özbek ve diğ., 2013).



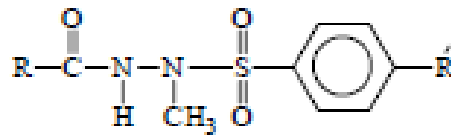
Şekil 2.4 2-hidroksi-1-naftaldehit-N-metil propansulfonilhidrazon ligantının metal kompleksleri

H. Güzin Aslan ve arkadaşları; yeni bir seri sülfonilhidrazon türevleri sentezleyerek antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir (Şekil 2.5) (Aslan ve diğ., 2012).



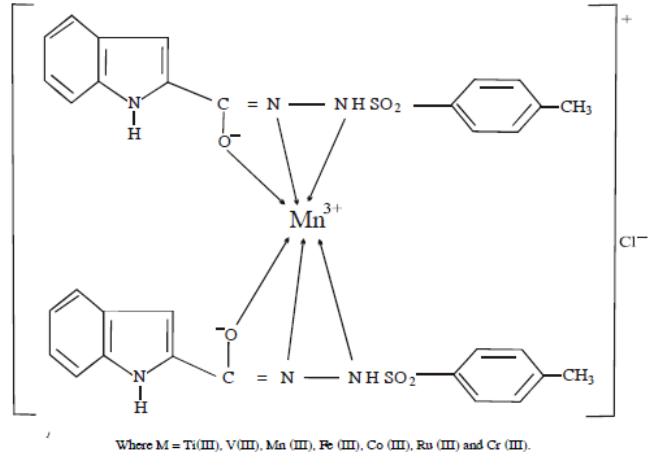
Şekil 2.5 Bazı sülfonamid ve sülfonilhidrazon türevleri

Zareef ve arkadaşları bir dizi açılhidrazin türevi (Şekil 2.6) sentezleyerek bunların *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* (ATCC-25922), *Pseudomonas picketti* and *Micrococcus luteus* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivitesini incelemişlerdir (Zareef ve diğ., 2008).



Şekil 2.6 Açıl sülfonil hidrazon türevleri

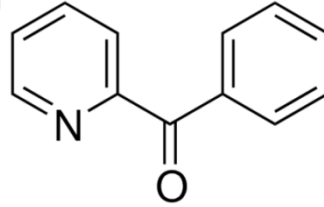
Khan ve arkadaşları N'-tosyl-1H-Indole-2-karbohidrazid ligantını sentezleyerek bu ligantın ve bazı metal komplekslerinin (Şekil 2.7) analjezik özelliklerini incelemişlerdir (Khan ve diğ., 2013).



Şekil 2.7 N'-tosyl-1H-Indole-2-karbohidrazid ligandının metal kompleksleri

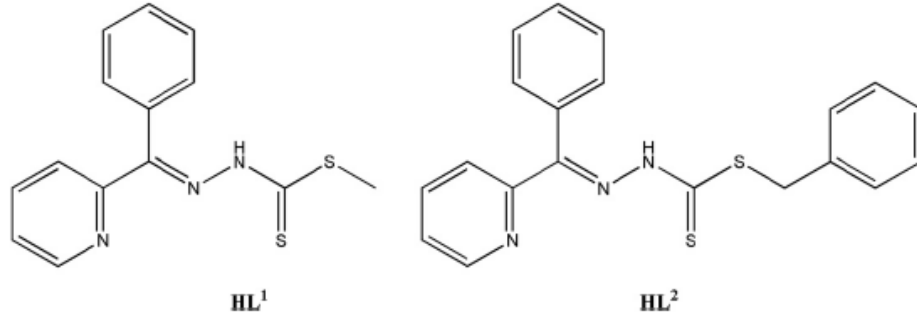
Yapısında 2 yada daha fazla aromatik azot içeren heterosiklik bileşikler şelat halkası veya köprülü ligant oluşumunu sağlar. Bu durumda bulunan ligantlar ise metal atomuna bir dizi bağlanma potansiyeline sahip olurlar.

Bu tür ligantlar çok merkezli metalosupramoleküler düzenlerin ve koordinasyon polimerlerinin oluşumuna izin vermesinden dolayı son yıllarda dikkat çekici bir özelliğe sahiptir (Sumbly, 2011).



Şekil 2.8 2-benzoil piridin

Ming Xue Li ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada 2-benzoilpiridin ile S-metil ve S-fenilditiyokarbazat hidrazon türevlerini (Şekil 2.9) sentezlemişler, yapılarını aydınlatarak biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir (Ming ve diğ., 2012).

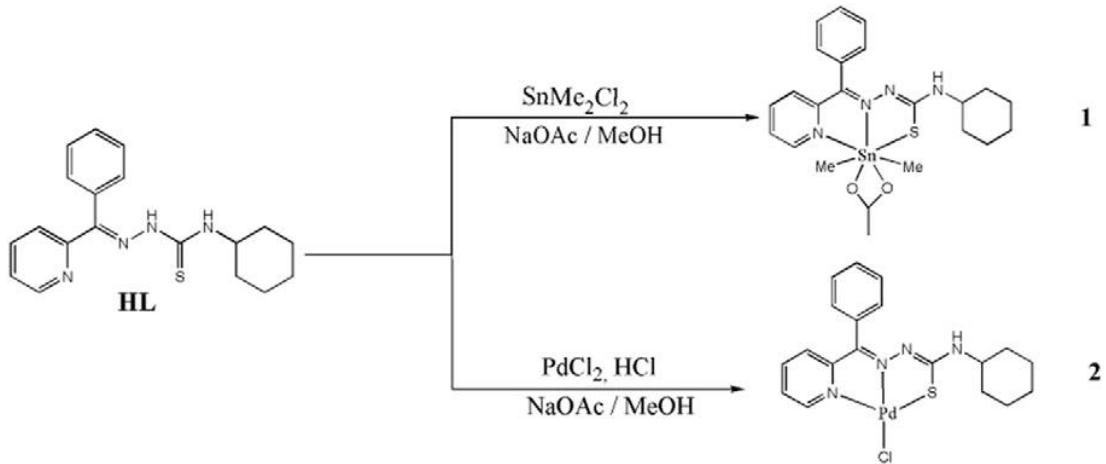


Şekil 2.9 2-benzoylpiridin ile S-metil ve S-fenilditiyokarbazat hidrazon türevleri

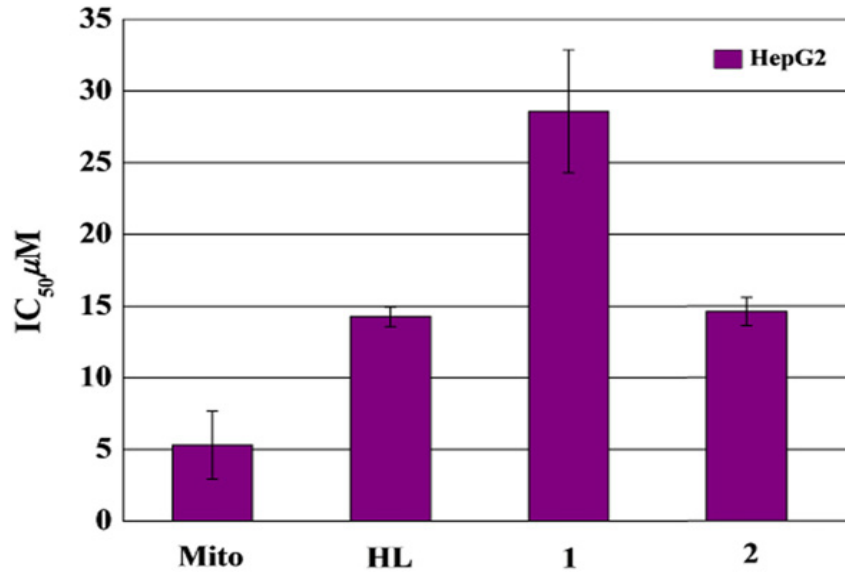
| microorganisms | MIC (µg/mL) | | | | | Solvent | Amp | Str | Kan | Nys |
|-----------------------|-----------------|------|-----|-----------------|-----|---------|-----|-----|-----|-----|
| | HL ¹ | 1 | 2 | HL ² | 3 | | | | | |
| <i>B. subtilis</i> | 1 | 1 | 100 | 100 | 125 | - | 5 | 20 | 10 | |
| <i>S. aureus</i> | 5 | 1 | - | - | - | - | 5 | 20 | 10 | |
| <i>A. tumefaciens</i> | 100 | 12.5 | 125 | - | - | - | 10 | 20 | 20 | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 100 | 12.5 | 125 | 125 | - | - | - | - | 40 | |
| <i>E. coli</i> | - ^a | - | - | - | - | - | 5 | 10 | 20 | |
| <i>S. typhimurium</i> | - | - | - | - | - | - | 20 | - | 40 | |
| <i>A. niger</i> | - | - | - | - | - | - | | | | 10 |
| <i>M. mucedo</i> | 100 | 62.5 | - | - | - | - | | | | 20 |
| <i>P. oxalicum</i> | - | - | - | - | - | - | | | | 10 |
| <i>C. lusitaniae</i> | 1 | 1 | 125 | 125 | - | - | | | | 20 |

Şekil 2.10 S-fenilditiyokarbazat hidrazon türevlerinin MIC değerleri

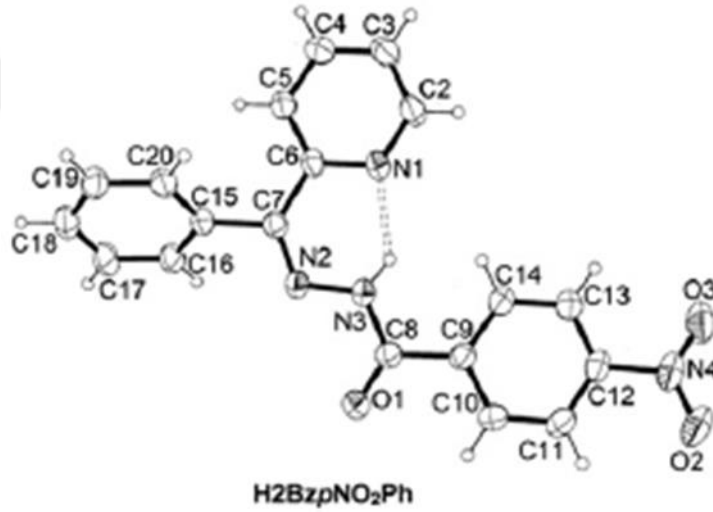
Yuan-Yuan Wu ve arkadaşları 2-benzoylpyridine ile N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone ligantını ve Pd ile Sn komplekslerini (Şekil 2.11) sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin HepG2 hücrelerinde antiproliferatif (hücre büyümesini önleyici) etki gösterdiklerini belirtmişlerdir. Çalışmada Pd kompleksinin Sn kompleksinden daha etkili olduğu belirtilmiştir (Yuan ve diğ., 2017).



Şekil 2.11 N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone ligantını ve Pd ile Sn kompleksleri

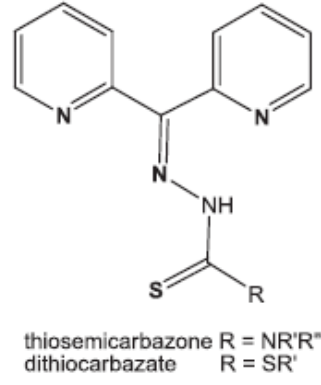


Şekil 2.12 N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone ligantını ve Pd ile Sn komplekslerinin MIC çalışması Angel A.R. Despaigne ve arkadaşları 2-benzoilpiridin hidrazon türevi (Şekil 2.13) ve Ga(III) komplekslerini sentezlemişler ve yapılarını aydınlatmışlardır. Bu bileşiklerin beyin tümörü hücrelerinde sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir (Despaigne ve diğ., 2012).

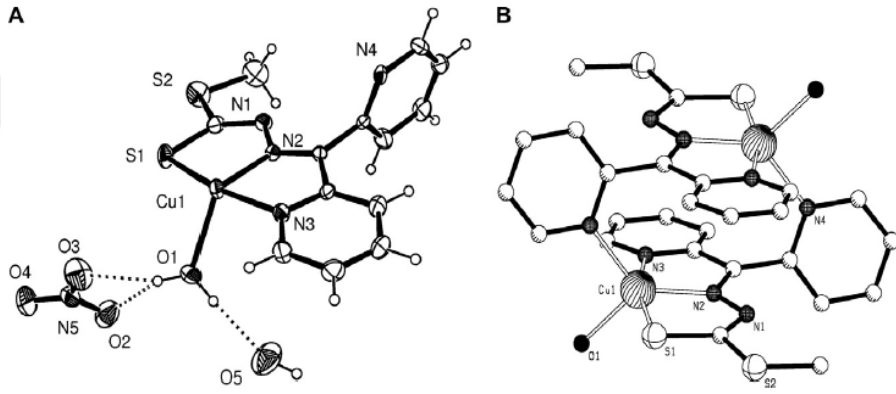


Şekil 2.13 2-benzoilpiridin hidrazon türevi

Mohammad Akbar Ali ve arkadaşları dipiridilketon ile S alkilditiyokarbazat ligantlarını (Şekil 2.14) ve bakır kompleksini sentezlemişlerdir (Akbar ali ve diğ., 2011).

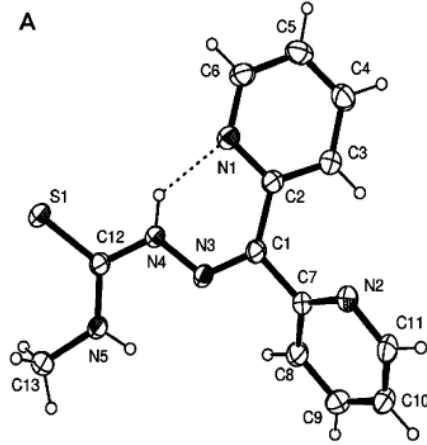


Şekil 2.14 S-alkilditiyokarbazat türevleri

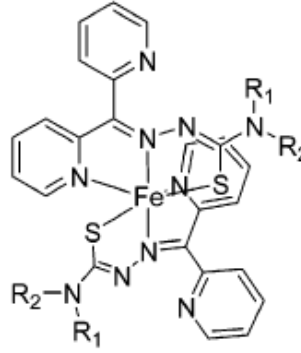


Şekil 2.15 S-alkilditiyokarbazat türevleri bakır kompleksi

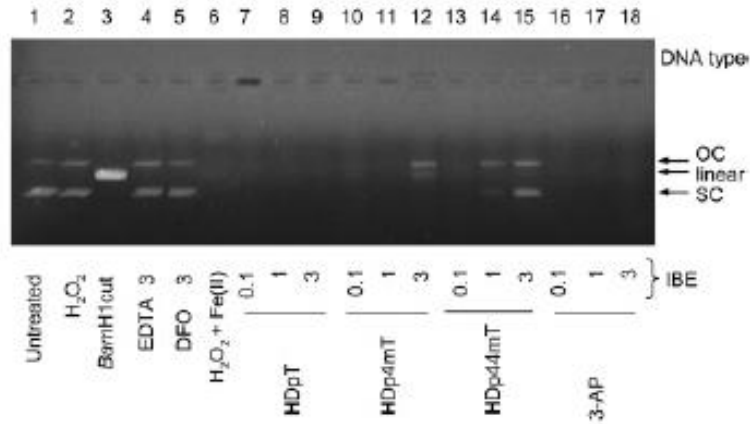
Des R. Richardson ve arkadaşları dipiridiltiyosemikarbazon türevlerini ve Fe(II) komplekslerini (Şekil 2.16-2.17) sentezleyerek DNA ile etkileşimlerini incelemişlerdir. HDpT ligant türevleri fizyolojik pH'da iyi derecede lipofiliteye sahiptir. Bu nedenle hücre içine hızlı şekilde girer ve tümör hücreleri içindeki demiri bağlar. Hücre içi Fe'e, sitotoksik ajan olan DOX'a benzer bir şekilde bağlanır. Bu durumun kanser tedavisi için yeni ligant sentezinde önemli bir yapı-aktivite ilişkisi olduğu vurgulanmıştır (Richardson ve diğ., 2006).



Şekil 2.16 dipiridil tiyosemikarbazon türevleri



Şekil 2.17 dipiridiltiyosemikarbazon türevleri demir kompleksi



Şekil 2.18 dipiridil tiyosemikarbazon türevleri DNA etkileşimi

Yapılan literatür çalışmaları, hem sülfonilhidrazonların hem de yapısında aromatik azot içeren grupların önemli biyolojik aktiviteye sahip olduklarını göstermektedir. Bu kapsamda yapılan tez çalışmasında, yapısında hem sülfonil hidrazon hem de aromatik azot içeren sülfonilhidrazon Schiff bazı ligantının ve metal komplekslerinin sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Ligantların sentezinde; p-toluensülfonil hidrazid, 2-benzoilpiridin (Sigma-Aldrich), çözücü olarak ise metanol ve asetonitril kullanılmıştır.

Komplekslerin sentezinde; $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve yine çözücü olarak metanol ve asetonitril kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Mikroorganizmalar

Araştırmada kullanılan *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus cereus* (709) Roma, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Enterobacter aerogenes* sp., *Listeria monocytogenes 4b* ATCC19115, *Shigella dysenteria type 2* NCTC9363, *A. hydrophila* ATCC 7966 tip suşları Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi (A.E.Ü.) Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Mikrobiyoloji Laboratuvarının kültür koleksiyonundan temin edilmiştir.

Antimikrobiyal çalışmalar Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Mikrobiyoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Kullanılan Cihazlar

- i. Ligant ve komplekslerin elektronik spektrumları, çözücü olarak DMSO kullanılarak, Thermo Evolution 300 marka UV/Vis spektrometresinde kaydedildi.
- ii. Infrared (IR) spektrumları, Thermo Nicolet IS10 FT-IR spektrometresiyle ATR'de $4000-400 \text{ cm}^{-1}$ aralığında kaydedildi.
- iii. Elementel analiz çalışmaları Thermo FLASH 2000 CHNS / O Analyzer cihazı ile yapıldı.
- iv. Kristal verileri Sinop Üniversitesinde, 296 K'de, X-ışını kaynağı olarak MoK α kullanılarak toplandı. Veri indirgemede XRED32, yapı çözümünde SHELXS97

ve verilerin arıtılmasında SHELXL97 programı kullanıldı (Sheldrick, 1997). Moleküler grafikler ORTEP-III programı ile hazırlandı (Farrugia, 1997).

- v. Komplekslerin manyetik ölçümleri MXI model Sherwood Scientific Manyetik Duyarlık Terazisiyle Gouy Metodu'nun daha geliştirilmiş bir şekli olan Evans Metodu'na göre yapıldı. İnce toz haline getirilmiş numuneler homojen olarak 1.5-2.0 cm yükseklikte özel tüpüne doldurularak ölçümler alındı. Manyetik moment (μ) ve tek elektron sayısı (n) aşağıda verilen denklemlerden hesaplandı. Sonuçlar Bohr magnetonu (BM) cinsinden verildi.

$$X_g = \frac{C_{ter. l.} (R - R_o)}{10^9 \cdot m}$$

X_g : gram duyarlılık (cm^3/g)

l : numunenin yüksekliği (cm)

m : numunenin ağırlığı (g)

R_o : boş tüp için okunan değer

R : numune doldurulduktan sonra okunan değer

C_{ter} : terazinin kalibrasyon sabiti ($C=0.924$)

$$X_M = X_g \cdot M_A$$

M_A : numunenin molekül ağırlığı

X_M : molar duyarlılık (cm^3/mol)

$$\mu = 2,828 \sqrt{X_M \cdot T}$$

μ : manyetik moment (BM)

T : mutlak sıcaklık (K)

Spin manyetik momentlerin teorik değerleri ise aşağıda verilen formülle hesaplandı.

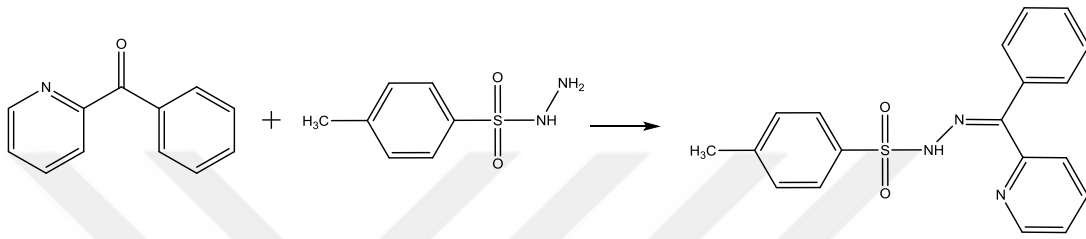
$$\mu_s = \sqrt{n(n+2)} \quad n: \text{tek elektron sayısı}$$

- vi. Ligant ve komplekslerin DNA etkileşim çalışmaları Amasya Üniversitesi Eğitim Fakültesi'nde gerçekleştirildi. Sentezlenen maddelerin plasmid DNA (pBR322) ile etkileşimi agaroz jel elektroforez ile çalışıldı.

3.4. Deneysel Çalışmalar

3.4.1. LH Ligantının Sentezi

1 mmol 2-benzoilpiridin'in (0.183 g) 20 ml metanoldeki çözeltisi üzerine 1 mmol (0.186 g) p-toluen sülfonilhidrazidin 20 ml metanolde hazırlanan çözeltisi damla damla ilave edildi ve 4-5 saat geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Ligant çözeltisi kristallenmeye bırakıldı ve 2-3 gün içinde X-ışınları için uygun kristal elde edildi. Ligantın elde edilmiş tepkimesi Şekil 3.1' de verilmiştir.



Şekil 3.1 (LH) ligantının sentezlenmesi

Tablo 3.1 Elde edilen ligant (LH) ve adlandırılması

| Ligantın Adı | |
|--------------|---|
| (LH) | (E)-4-methyl-N'-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)benzenesulfon hidrazid |

3.4.2. LH Ligantının Metal Komplekslerinin Sentezi

2 mmol LH ligantı 20 ml metanolde çözüldü. Ligantın üzerine 70-80 °C'de 1 mmol $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ tuzlarının 20 ml metanoldeki çözeltileri ilave edilerek 4-5 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Ni(II) kompleksi kristallenmeye bırakıldı ve 3-4 gün içinde X-ışınlarına uygun kristaller elde edildi. Çöken Co(II) ve Zn(II) kompleksleri süzülüp kurutuldu.

3.4.3. Antimikrobiyal Çalışmalar

LH ligantı ve $[\text{Co}(\text{L})_2]$, $[\text{Ni}(\text{L})_2]$ ve $[\text{Zn}(\text{L})_2]$ komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri Bölüm 3.2'de verilen bakterilere karşı agar kuyucuk difüzyon metodu kullanılarak test edilmiştir. Maddelerin 100 ve 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'deki konsantrasyonları çalışılmıştır. Stok bakteri kültürlerinden Tryptic Soy Broth (TSB) sıvı besiyerine ekilerek 37 °C' de 24 saat süre ile inkübe edilerek aktifleştirilmiştir. Sıvı kültürde çoğaltılan mikroorganizmalar Tryptic Soy Broth agar katı besiyerine ekilerek çalışmalarda kullanılmak üzere stok kültürler hazırlanmış ve +4°C'de muhafaza edilmiştir. TSB agar 121°C'de 15 dk otoklavlanarak

steril hale getirilmiş ve Petri kutularına 20'şer mL dökülmüştür. Agar katılaşınca 100 µL bakteri süspansiyonu (0,5 McFarland bulanıklık standardı ile standardize edilen) petri kutularına yayma plak yöntemi ile ekilmiştir. Oda sıcaklığında 5-10 dk kurutulan besiyerlerine 10'ar adet kuyucuk açılmıştır. Biyolojik aktiviteleri ölçülecek maddeler kuyucuklara 2 farklı konsantrasyonda eklenmiş ve besiyerleri 35°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Antibakteriyel etkili maddeler konuldukları çukurun etrafında bir inhibisyon alanı oluştururken etkili olmayan maddeler oluşturmadılar. Çukurların çevresinde kimyasal maddelerin yayılmasından ve bakterilerin üremelerinin engellenmesinden dolayı kültür üremesi olmayan kısımların inhibisyon çapı ölçüldü. 12.0 mm ve altında olan çaplar maddelerin ilgili bakteri üzerine yeterli antibakteriyel etkiye sahip olmadığı, 12 ve 21 mm arasındaki çaplar orta derecede aktif, 21 ve 30 mm arasındaki çaplar aktif, 30 mm ve üzerindeki çaplar ise çok aktif olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Djabou ve diğ., 2013).

3.4.4. DNA Etkileşim Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin pBR322 DNA ayrılma çalışması agaroz jel elektroforezi ile yapılmıştır. Bileşikler 2 mg/mL konsantrasyonda DMSO'da çözülerek hazırlanmıştır. pBR322 plazmid DNA (0.25 ug / mL), her bir bileşik ile muamele edildi ve karışım 4 saat boyunca 37 °C'de inkübe edildi. Sadece su (H₂O kontrol) ve 1 µl DMSO (DMSO kontrol) ile muamele edilen pBR322 plazmid DNA kontrol olarak kullanıldı. Hazırlanan inkübasyon örnekleri 1 % agaroz jele yüklendikten sonra, elektroforez'de 120 V'da 80 dk TAE buffer'da (40 mM Tris/acetate and 1 mM EDTA, pH 8.0) yürütüldü. Elde edilen jeller EtBr'de (Ethidium Bromür) (1 mg/mL) boyama işleminden sonra UV illuminatör'de incelendi (UVP PhotoDoc-It Imaging System).

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. (E)-4-Methyl-N'-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)benzensülfon Hidrazid Ligantı (LH)

Ligantın yapısı, elementel analiz, IR, UV-Vis. spektral verileri ve X-ışınları tek kristal yöntemleriyle aydınlatıldı.

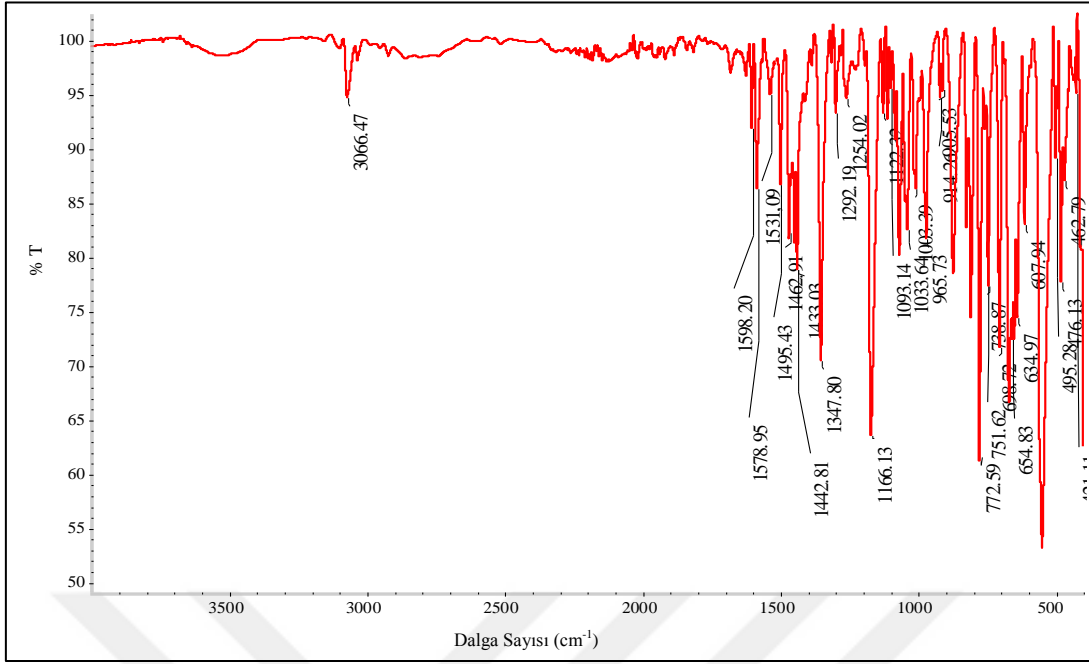
(E)-4-methyl-N'-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)benzensülfonhidrazon (LH) ligantının teorik ve deneysel elementel analiz sonuçlarının uyum içinde olduğu gözlenmiştir. Liganta ait fiziksel bazı veriler Tablo 4.1' de verilmiştir.

Tablo 4.1 LH ligantına ait bazı fiziksel veriler

| LH Ligantı | E.N. (°C) | M _A (g/mol) | Renk % Verim | Teorik/Deneysel (%) | | | |
|---|-----------|------------------------|--------------|---------------------|------|-------|------|
| | | | | C | H | N | S |
| (C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂ S) | 159 | 351.1 | Sarı 82 | 64.95 | 4.84 | 11.96 | 9.11 |
| | | | | 65.50 | 4.88 | 11.82 | 9.71 |

4.1.1. IR Çalışması

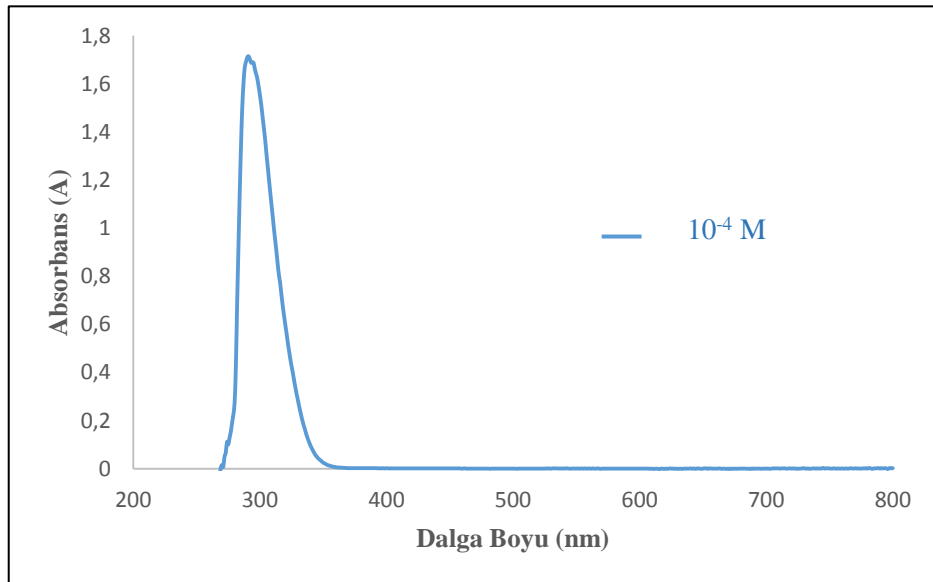
Ligantın IR spektrumunda (Şekil 4.1), 3066 cm⁻¹'de N-H gerilme piki, 1578 cm⁻¹'de C=N_(azometin) ve 1531 cm⁻¹'de C=N_(piridin) gerilme titreşimlerine ait pikler gözlemlendi. SO₂ grubuna ait asimetric ve simetric gerilme titreşimleri sırasıyla 1347 ve 1166 cm⁻¹'de ve NH düzlemiçi eğilmesine ait pik ise 654 cm⁻¹'de belirlendi (Albrecht ve diğ., 2010).



Şekil 4.1. LH ligantının IR spektrumu

4.1.2. UV-Vis. Çalışması

LH ligantının Şekil 4.2'deki UV-Vis. spektrumu incelendiğinde 291 nm'de ($\epsilon=17140 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) (C=N) $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişi ve 294 nm'de ($\epsilon=16890 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) (SO_2) $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine ait pikler görülmektedir. C=N ve SO_2 gruplarına ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri ise geniş $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişi altında kaldığı için gözlenememiştir (Wang ve diğ., 2014).

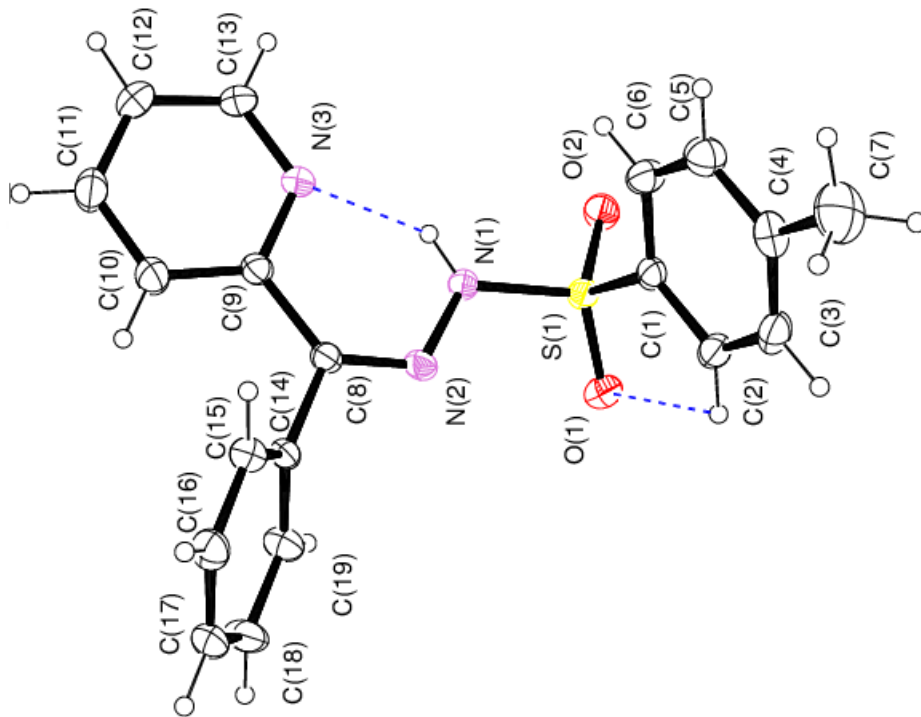


Şekil 4.2. LH ligantının UV-Vis. spektrumu

4.1.3. X-Işınları tek Kristal yapı analizi

LH ligantının molekül yapısı Şekil 4.3’de, molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağı etkileşimleri Şekil 4.4’de gösterilmiştir. Ligant ile ilgili kristal verileri Tablo 4.2’de, seçilmiş hidrojen bağı değerleri Tablo 4.3’de ve geometrik parametreleri Tablo 4.4’de verilmiştir.

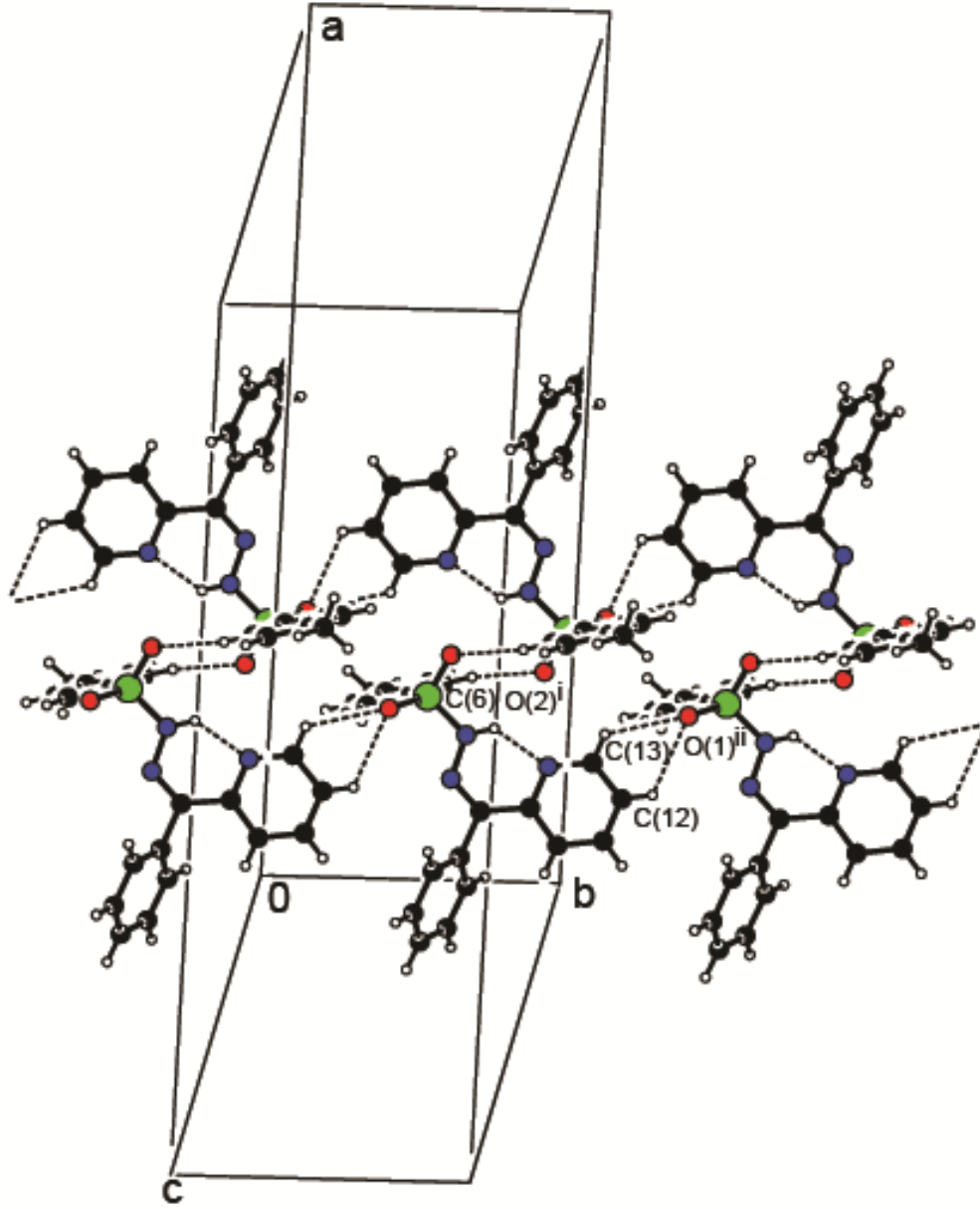
Tablo 4.2 den görüldüğü üzere ligant monoklinik kristal siteminde ve C 2/c uzay grubunda kristallenmiştir. Ligantın molekül yapısında, N/C–H...N/O molekül içi hidrojen bağı ve üç farklı C–H...O moleküller arası hidrojen bağı gözlenmiştir (Tablo 4.3). Ligantta moleküller arası C(6)–H(6)...O(2)ⁱ ve C(12)(C(13)–H(12)/H(13)...O(1)ⁱⁱ hidrojen bağları R₂²(10) ve R₂¹(5) halkaları ile birim hücrenin b doğrultusunda polimerik bir zincir oluşturmaktadırlar.



Şekil 4.3. LH ligantının molekül yapısı

Tablo 4.2 LH ligantına ait kristal verileri

| | |
|--|--|
| Kimyasal Formül | $C_{19}H_{17}N_3O_2S$ |
| Moleküler Ağırlık | 351.41 |
| Sıcaklık (K) | 296 |
| Dalga Boyu (Å) | 0.71073, Mo- K_α |
| Kristal Sistemi | Monolinik |
| Uzay Grubu | $C2/c$ |
| Birim Hücre Parametreleri (Å, °) | |
| a, b, c (Å) | 26.498(5), 8.9857(16), 18.961(4) |
| α , β , γ (°) | 90.00 , 134.274(13), 90.00 |
| $V(\text{Å}^3)$ | 3444.5(13) |
| Z | 8 |
| Hesaplanan Yoğunluk (Mg.m^{-3}) | 1.355 |
| Kristal boyutları (mm) | |
| θ aralığı (°) | 3.082-25.994 |
| h,k,l aralığı | $h=-32 \rightarrow 32$, $k=-11 \rightarrow 11$, $l=-23 \rightarrow 23$ |
| Toplam Yansıma Sayısı | 61354 |
| Bağımsız Yansıma Sayısı | 3377 |
| Gözlenen Yansımalar ($I > 2\sigma$) | 3037 |
| Goof (S) | 1.130 |
| R ($I > 2\sigma$) | 0.049 |
| wR ($I > 2\sigma$) | 0.1113 |
| CCDC numarası | 1830873 |



Şekil 4.4. LH ligantının birim hücre istiflenmesi ve hidrojen bağları

Tablo 4.3 LH ligantının hidrojen bağlarına ait değerler

| V-H...A | V-H (Å) | H...A (Å) | V...A (Å) | V-H...A (°) |
|----------------------------------|---------|-----------|-----------|-------------|
| N(1)-H(1)...N(3) | 0.86 | 2.00 | 2.619(3) | 128 |
| C(2)-H(2)...O(1) | 0.93 | 2.53 | 2.903(3) | 104 |
| C(6)-H(6)...O(2) ⁱ | 0.93 | 2.33 | 3.251(3) | 169 |
| C(12)-H(12)...O(1) ⁱⁱ | 0.93 | 2.60 | 3.187(4) | 122 |
| C(13)-H(13)...O(1) ⁱⁱ | 0.93 | 2.55 | 3.187(4) | 126 |

V= Verici, H= Hidrojen, A= Alıcı

Simetri kodları: (i) 1/2-x, 3/2-y, -z; (ii) x, 1+y, -z

Tablo 4.4 LH ligantına ait bağ uzunlukları ve bağ açıları

| Bağ uzunlukları (Å) | | | |
|----------------------|------------|-------------|------------|
| S1-O1 | 1.425(16) | N3-C9 | 1.344(3) |
| S1-O2 | 1.431(15) | N3-C13 | 1.335(3) |
| S1-C1 | 1.761(2) | N2-C8 | 1.298(3) |
| S1-N1 | 1.635(17) | N1-N2 | 1.381(2) |
| C8-C9 | 1.481(3) | | |
| Bağ açıları (°) | | | |
| N1-N2-C8 | 118.81(17) | O1-S1-O2 | 119.91(10) |
| N2-C8-C9 | 128.12(18) | N1-S1-C1 | 107.40(9) |
| N2-C8-C14 | 113.69(17) | C8-C9-N3 | 117.42(18) |
| N2-N1-S1 | 115.64(13) | | |
| Dihedral açıları (°) | | | |
| C1-S1-N1-N2 | -73.17(16) | S1-N1-N2-C8 | 171.45(15) |

4.2. (E)-4-methyl-N'-(phenyl(pyridin-2-yl)methylene)benzenesülfon hidrazid (LH) Ligantının Metal Kompleksleri

LH ligantının Co(II), Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinin yapıları, elementel analiz, IR, UV-Vis. spektral verileri, manyetik moment ölçümleri yardımı ile aydınlatıldı. Ni(II) kompleksinin yapısı ayrıca X-ışınları tek kristal yöntemi ile belirlendi.

LH ligantının Co(II), Ni(II) ve Zn(II) komplekslerine ait teorik ve deneysel elementel analiz sonuçları, kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, bozunma noktaları renk ve verimleri Tablo 4.5'de verilmiştir. Komplekslerin elementel analiz sonuçları incelendiğinde teorik ve deneysel değerlerin uyum içinde olduğu görülmektedir.

Tablo 4.5 [Co(L)₂], [Ni(L)₂] ve [Zn(L)₂] komplekslerine ait teorik ve deneysel elementel analiz sonuçları, kapalı formül, molekül ağırlığı, bozunma noktaları, renk ve verimleri

| Bileşik | M _A (g/mol) | Renk % Verim | B. N. (°C) | Hesaplanan /Deneysel (%) | | | |
|-------------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------|--------------------------|--------------|----------------|--------------|
| | | | | C | H | N | S |
| [Co(L ¹) ₂] | 758.9 | Koyu kahverengi (% 78) | 250 | 60.08 58.87 | 4.21 4.15 | 11.06 10.66 | 8.43 8.73 |
| [Ni(L ¹) ₂] | 758.7 | Açık kahverengi (%75) | 230 | 60.88 61.98 | 4.21 4.45 | 11.07 11.24 | 8.43 9.19 |
| [Zn(L ¹) ₂] | 765.3 | Açık sarı (%65) | 257 | 59.57 58.85 | 4.17 3.55 | 10.97 9.81 | 8.36 7.74 |

4.2.1. Manyetik Duyarlılık Çalışmaları

LH ligantının Co(II), Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinin deneysel ve teorik manyetik momentleri Tablo 4.6'da verilmiştir. Çizelge incelendiğinde; [Co(L)₂], [Ni(L)₂] ve [Zn(L)₂] komplekslerinin deneysel ve teorik manyetik momentlerinin uyumlu olduğu görülmektedir. [Co(L)₂] ve [Ni(L)₂] komplekslerinin paramanyetik özellikte olduğu, [Co(L)₂] kompleksinin 3 tek elektrona sahip olup yüksek spin oktahedral yapıda ve [Ni(L)₂] kompleksinin de 2 tek elektronla oktahedral yapıda olduğu belirlenmiştir. d¹⁰ elektronik yapısında bulunan [Zn(L)₂] kompleksinin ise beklenildiği gibi diamanyetik olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.6 [Co(L)₂], [Ni(L)₂] ve [Zn(L)₂] komplekslerinin manyetik moment değerleri

| Kompleksler | d ^x | Teorik μs (BM) | Deneysel μ (BM) | n |
|-----------------------|-----------------|-------------------|--------------------|---|
| [Co(L) ₂] | d ⁷ | 3.87 | 3.48 | 3 |
| [Ni(L) ₂] | d ⁸ | 2.82 | 2.65 | 2 |
| [Zn(L) ₂] | d ¹⁰ | 0 | 0.26 | 0 |

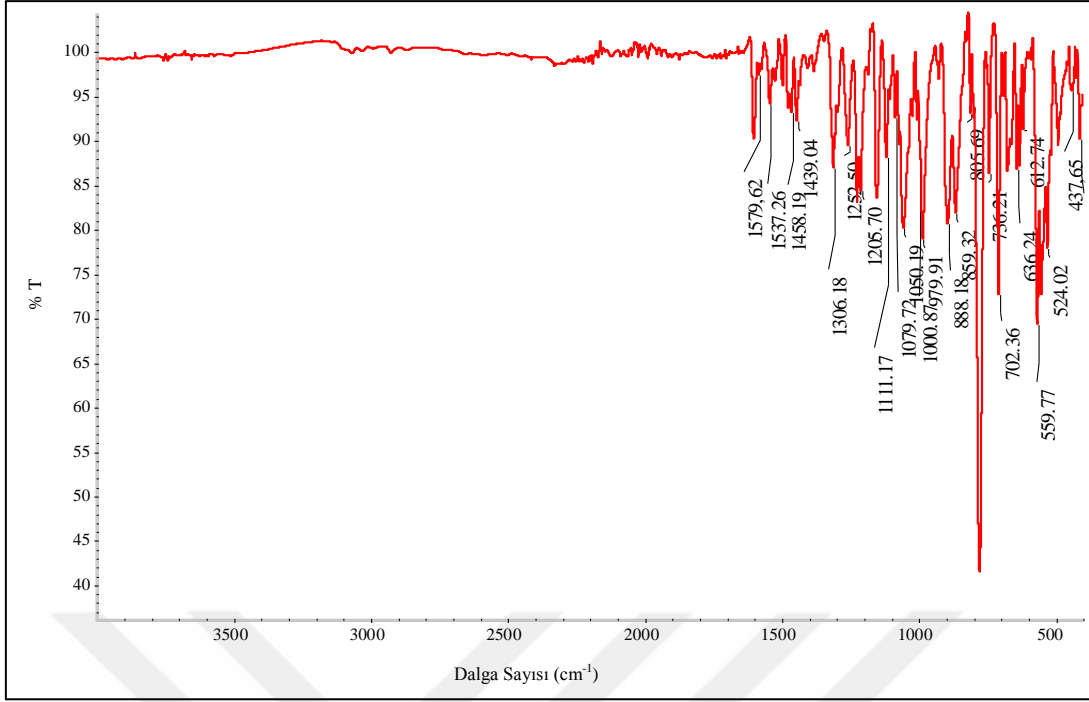
4.2.2. IR Çalışmaları

LH ligantının ve [Co(L)₂], [Ni(L)₂], [Zn(L)₂] komplekslerinin karakteristik IR titreşim değerleri Tablo 4.7'de, IR spektrumları ise sırayla Şekil 4.5, Şekil 4.6 ve Şekil 4.7'de verilmiştir.

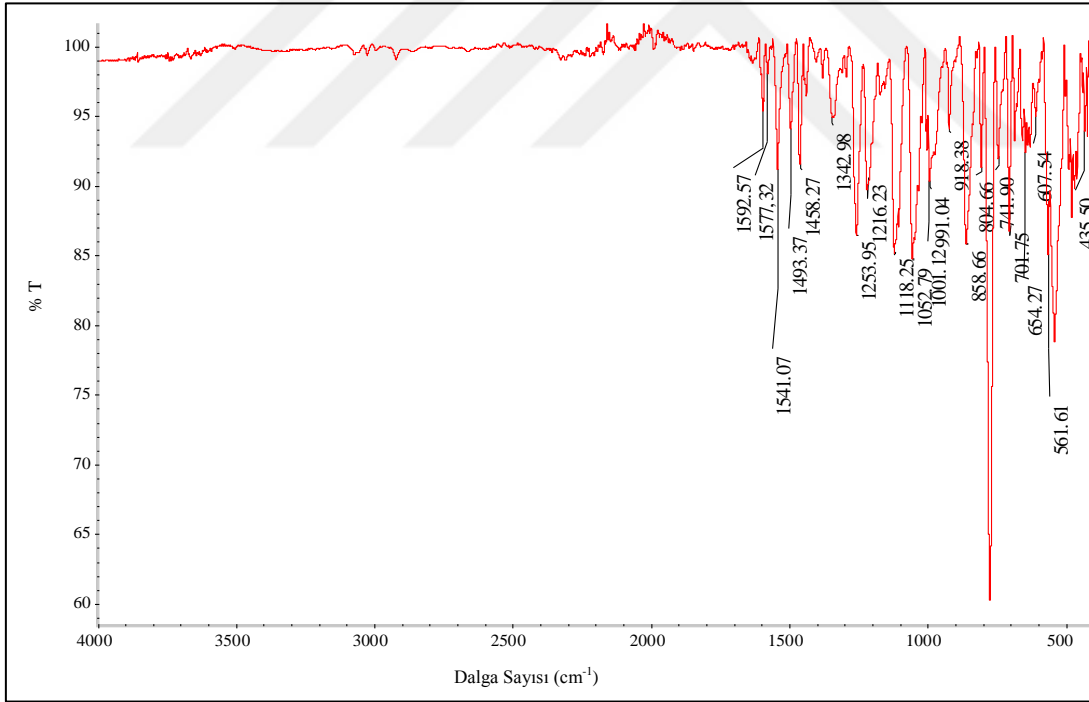
Tablo 4.7 LH ligantı ve [Co(L)₂], [Ni(L)₂] ve [Zn(L)₂] komplekslerine ait IR değerleri (cm⁻¹)

| Bileşik | N-H | C=N _(azometin) | C=N _(piridin) | SO ₂ (Asim.) SO ₂ (Sim.) | M-O | M-N |
|-----------------------|------|---------------------------|--------------------------|---|-----|-----|
| LH | 3066 | 1579 | 1532 | 1347 1166 | - | - |
| [Co(L) ₂] | - | 1579 | 1537 | 1306 1111 | 559 | 437 |
| [Ni(L) ₂] | - | 1577 | 1541 | 1342 1118 | 561 | 430 |
| [Zn(L) ₂] | | 1583 | 1537 | 1306 1117 | 559 | 440 |

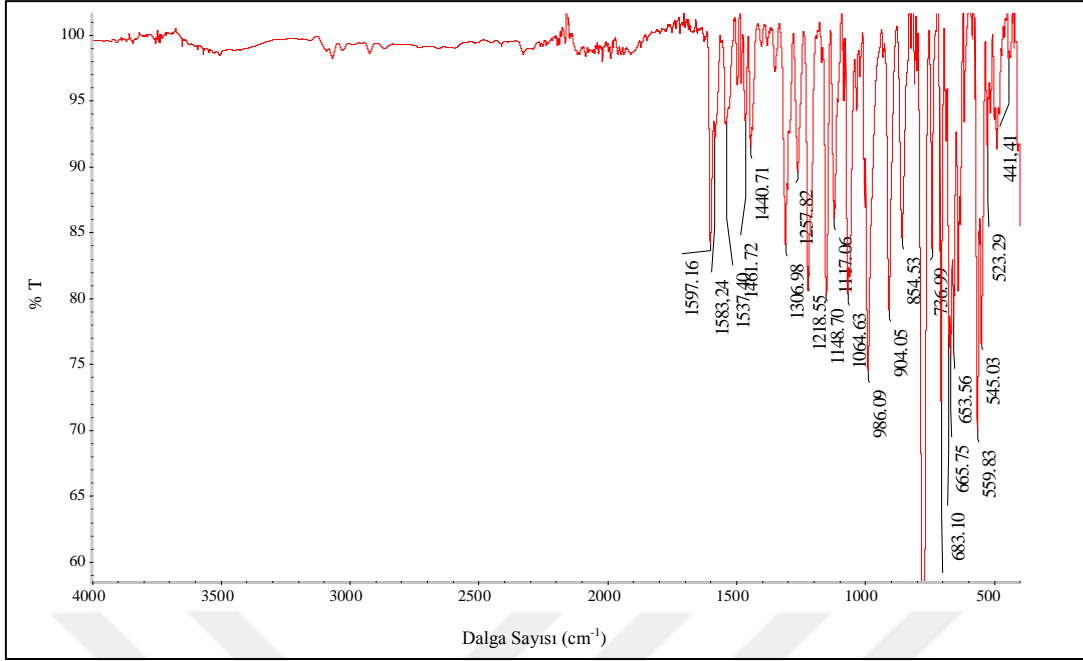
LH ligantında 3066 cm⁻¹'de gözlenen N-H gerilme pikinin komplekslerde kaybolması, ligantın enolik yapıda davrandığını ve N-H protonunun ayrıldığını göstermektedir (Wang vd., 2014). C=N_(azometin) gerilme titreşimleri [Co(L)₂], [Ni(L)₂] ve [Zn(L)₂] kompleks spektrumlarında sırasıyla 1579 cm⁻¹, 1577 cm⁻¹ ve 1583 cm⁻¹'de ve C=N_(piridin) gerilme titreşimleri ise sırasıyla 1537 cm⁻¹, 1541 cm⁻¹ ve 1537 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Bu durum ligantın metal atomlarına azometin ve piridin azotları üzerinden bağlandığına işaret etmektedir. LH ligantının IR spektrumunda 1347 cm⁻¹'de gözlenen SO₂ asimetric gerilme titreşimleri [Co(L)₂], [Ni(L)₂], [Zn(L)₂] komplekslerinde sırasıyla 1306 cm⁻¹, 1342 cm⁻¹, 1306 cm⁻¹'de ve 1166 cm⁻¹'de gözlenen simetric gerilme titreşimleri de [Co(L)₂], [Ni(L)₂] ve [Zn(L)₂] komplekslerinde 1111 cm⁻¹, 1118 cm⁻¹, 1117 cm⁻¹'de ortaya çıkmıştır. Gözlenen bu değerler literatürde verilen değerler ile uyumlu olup ligantın enolik yapıda davranarak O atomu üzerinden metallere koordine olduğunu göstermektedir (Wang vd., 2014). [Co(L)₂], [Ni(L)₂], [Zn(L)₂] komplekslerinin IR spektrumlarında M-O bağına ait pikler sırasıyla 559 cm⁻¹, 561 cm⁻¹, 559 cm⁻¹'de gözlenirken M-N bağına ait pikler ise sırasıyla 437 cm⁻¹, 430 cm⁻¹, 440 cm⁻¹'de görülmüştür (Yusnita ve diğ., 2009; Zülfikaroğlu, 2009; Çınarlı, 2016).



Şekil 4.5. [Co(L)₂] kompleksinin IR spektrumu



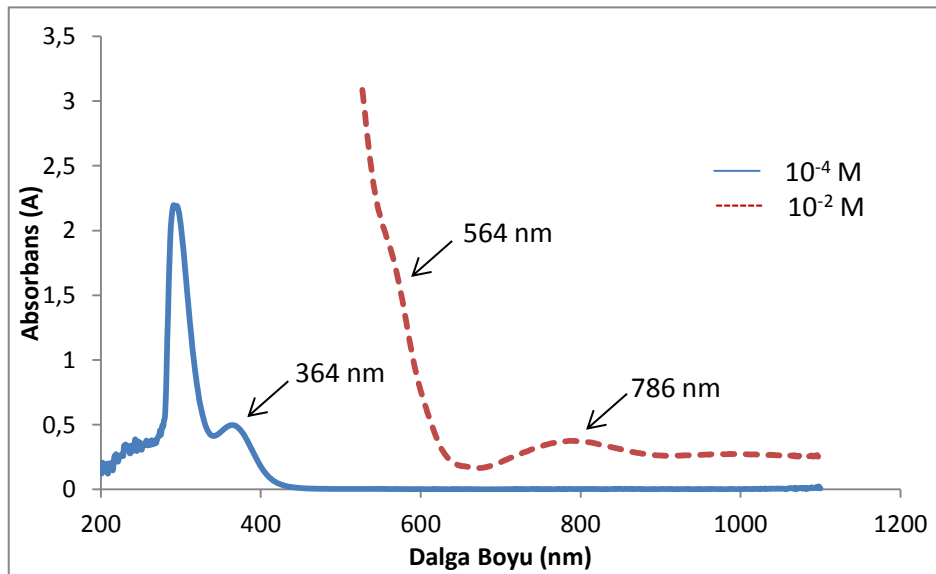
Şekil 4.6. [Ni(L)₂] kompleksinin IR spektrumu



Şekil 4.7. [Zn(L)₂] kompleksinin IR spektrumu

4.2.3. Uv-Vis. Çalışması

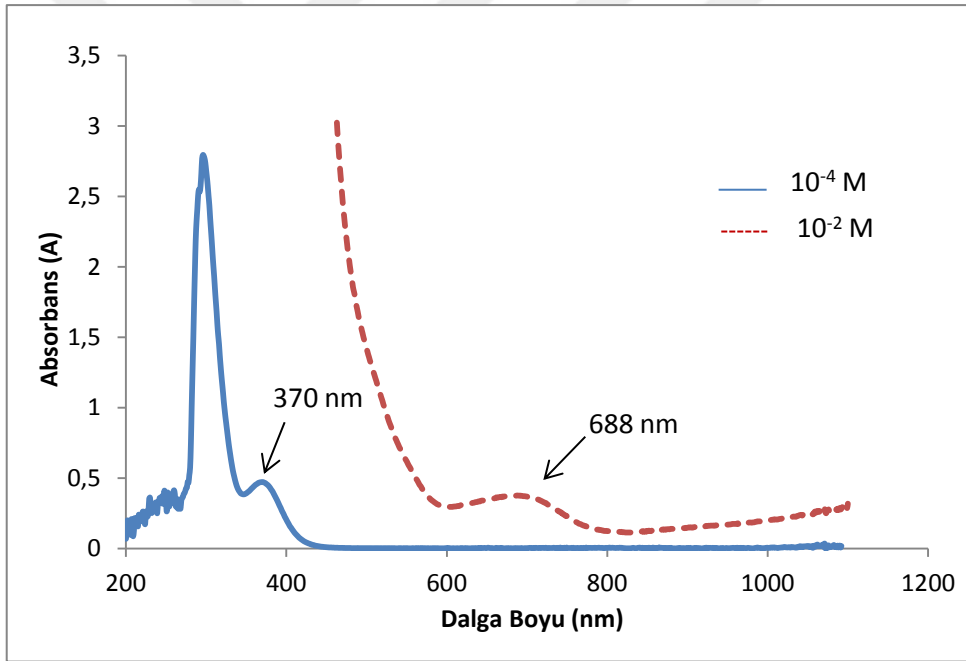
[Co(L)₂] kompleksinin UV-Vis. spektrumunda (Şekil 4.8) ligant içi $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri 291 nm ve 295 nm’de ortaya çıkmıştır. Komplekse ait yük aktarım geçişi 364 nm’de ($\epsilon=4960 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) gözlenmiştir. Oktahedral geometriye sahip olduğu düşünülen kompleksin spektrumunda beklenen üç $d \rightarrow d$ geçişinden (${}^4T_{1g} \rightarrow {}^4T_{2g}$, ${}^4T_{1g} \rightarrow {}^4T_{1g}(P)$, ${}^4T_{1g} \rightarrow {}^4A_{2g}$) iki tanesi 564 nm ($\epsilon=182.1 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ve 786 nm’de ($\epsilon=37.5 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) görülmektedir. Diğer $d \rightarrow d$ geçişinin ise IR bölgede olduğu için gözlenememiştir (Tunalı ve Özkar, 1993).



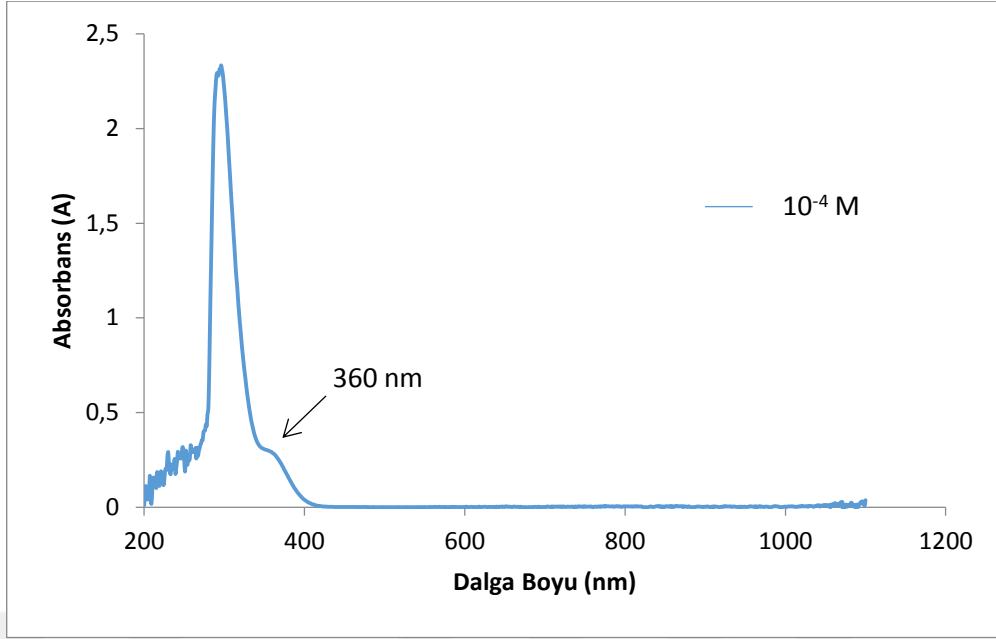
Şekil 4.8 [Co(L)₂] kompleksinin UV-Vis. spektrumu

[Ni(L)₂] kompleksinin UV-Vis. spektrumu (Şekil 4.9) incelendiğinde; ligant içi $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri 291 nm ($\epsilon=25480 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ve 296 nm'de ($\epsilon=27930 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) gözlenirken komplekse ait yük aktarım geçişi 370 nm'de ($\epsilon=4710 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) gözlenmiştir. Oktahedral geometride bulunan kompleks için üç d→d geçişi (${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$, ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{2g}$, ${}^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}(P)$) beklenmektedir. Beklenen bu geçişlerden birisi 688 nm'de ($\epsilon=37.6 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) gözlenirken diğer geçişlerin IR ve UV bölgelere kaydığı için gözlenemediği düşünülmektedir.

[Zn(L)₂] kompleksinin UV-Vis. spektrumunda (Şekil 4.10); ligant içi $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri 291 nm ($\epsilon=22940 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) ve 294 nm'de ($\epsilon=23140 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) gözlenirken kompleksin açık sarı renkli olmasına neden olan yük aktarım geçişi ise 360 nm'de ($\epsilon=2870 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$) gözlenmiştir. Zn⁺² iyonunda tüm d orbitalleri dolu olduğundan [Zn(L)₂] kompleksi için d→d geçişine ait pik gözlenmemiştir.



Şekil 4.9 [Ni(L)₂] kompleksinin UV-Vis. Spektrumu



Şekil 4.10 [Zn(L)₂] kompleksinin UV-Vis. Spektrumu

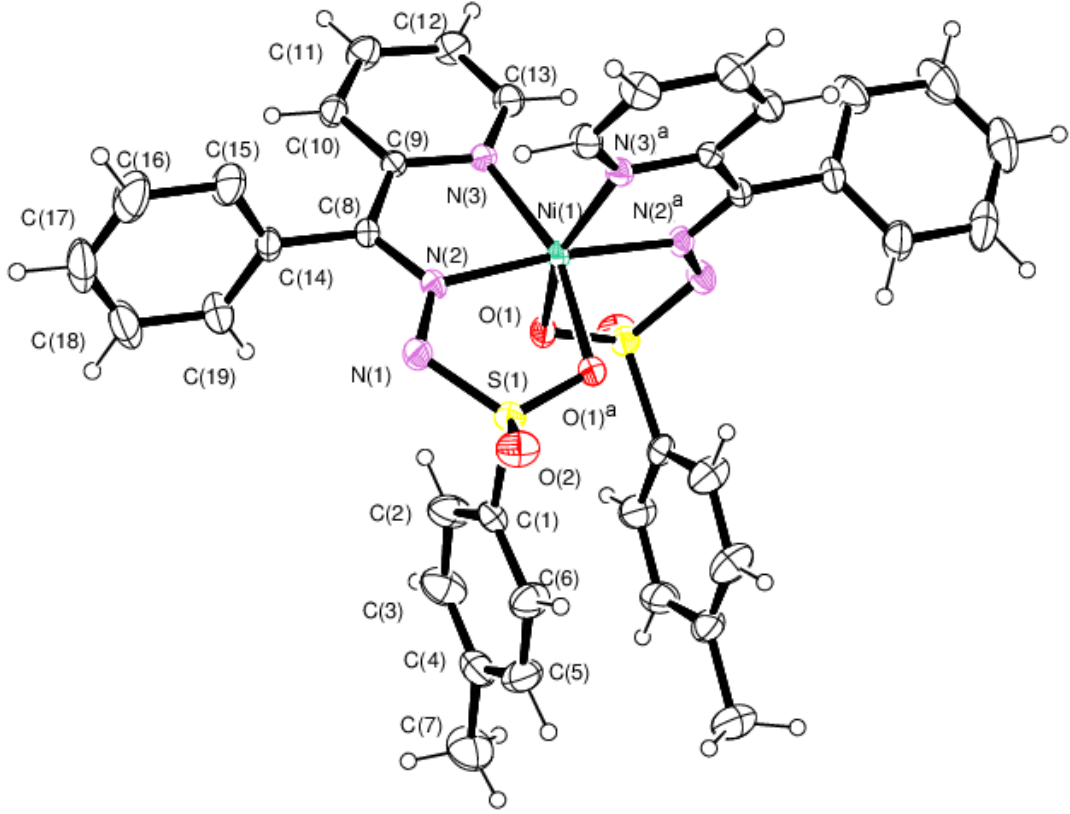
4.2.4. Komplekslerin Yapıları

4.2.4.1. [Ni(L)₂] Kompleksinin Yapısı

[Ni(L)₂] kompleksinin molekül yapısı Şekil 4.11’de gösterilmiştir. Kompleks ile ilgili molekül içi hidrojen bağı uzunlukları ve açıları Tablo 4.8’de, kristal verileri Tablo 4.9’da, ve [Ni(L)₂] kompleksinin bağı uzunlukları ve bağı açıları Tablo 4.10’ da verilmiştir.

X-ışınları verilerinden [Ni(L)₂] kompleksinin, monoklinik P21/c uzay grubunda kristallendiği belirlenmiştir. Ligantın Ni²⁺ iyonuna üç dişli olarak, piridin-N, hidrazon-N ve sülfonil-O atomlarından bağlandığı ve metal : ligand oranının 1 : 2 olduğu gözlenmiştir. Ni²⁺ iyonunun etrafı bozulmuş oktahedral yapıdadır.

Kristal paketlenmede, moleküller arası hidrojen bağı olmayıp, kristal yapı C–H···π etkileşimleri ile kararlılık kazanmaktadır. Benzen halkasında bulunan C25 atomunun donör olarak davranmasıyla Cg(10) ile C–H···π etkileşimi gözükmemektedir. Bu bitişik moleküller piridin halkasındaki C9 atomunun donör olarak davranıp Cg(7) ile oluşturduğu diğer C–H···π etkileşimi ile de zincirleme bağlantı oluşturur.



Şekil 4.11. $[\text{Ni}(\text{L})_2]$ kompleksinin molekül yapısı

Tablo 4.8 $[\text{Ni}(\text{L})_2]$ kompleksi için seçilmiş hidrojen bağı

| V-H...A | V-H (Å) | H...A (Å) | V...A (Å) | V-H...A (°) |
|------------------|---------|-----------|-----------|-------------|
| C(6)-H(6)...O(2) | 0.93 | 2.57 | 2.920(8) | 103 |

Tablo 4.9 [Ni(L)₂] kompleksine ait kristal verileri

| | |
|---|--|
| Kimyasal Formül | C ₃₈ H ₃₂ N ₆ NiO ₄ S ₂ |
| Moleküler Ağırlık | 759.52 |
| Sıcaklık (K) | 296 |
| Dalga Boyu (Å) | 0.71073, Mo-K _α |
| Kristal Sistemi | Monolinik |
| Uzay Grubu | C2/c |
| Birim Hücre Parametreleri (Å, °) | |
| a, b, c (Å) | 23.583(2), 12.3278(10), 15.7310(17) |
| α, β, γ (°) | 90.00, 127.897(6), 90.00 |
| V(Å ³) | 3609.0(6) |
| Z | 4 |
| Hesaplanan Yoğunluk (Mg.m ⁻³) | 1.398 |
| Kristal boyutları (mm) | |
| θ aralığı (°) | 2.971-24.984 |
| h,k,l aralığı | h=-28→28, k=-14→14, l=-18→18 |
| Toplam Yansıma Sayısı | 45752 |
| Bağımsız Yansıma Sayısı | 3164 |
| Gözlenen Yansımalar (I>2σ) | 2768 |
| Goof (S) | 1.372 |
| R (I>2σ) | 0.082 |
| wR (I>2σ) | 0.137 |
| CCDC numarası | 1830875 |

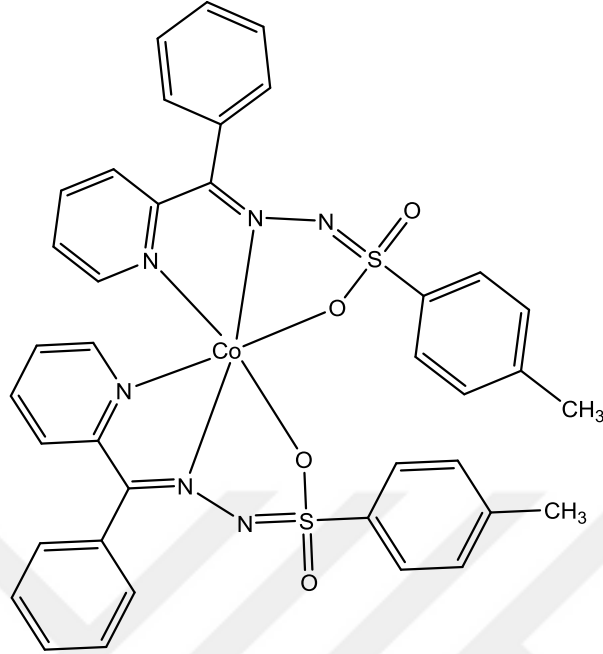
Tablo 4.10 [Ni(L)₂] kompleksine ait bağ uzunlukları ve bağ açıları

| Bağ uzunlukları (Å) | | | |
|----------------------------|------------|-------------------------------------|-----------|
| S1-O1 ^a | 1.468(3) | N3-C9 | 1.358(6) |
| S1-O2 | 1.432(4) | N3-C13 | 1.333(6) |
| S1-C1 | 1.771(5) | N2-C8 | 1.290(6) |
| S1-N1 | 1.605(4) | N1-N2 | 1.363(5) |
| C8-C9 | 1.470(6) | Ni-O1 | 2.137(3) |
| Ni-N2 | 2.007(4) | Ni-N3 | 2.053(4) |
| Bağ açıları (°) | | | |
| N1-N2-C8 | 120.2(4) | O1 ¹ -S1-O2 | 116.1(2) |
| N2-C8-C9 | 114.8(4) | N1-S1-C1 | 107.1(2) |
| N2-C8-C14 | 123.8(4) | C8-C9-N3 | 116.0(4) |
| N2-N1-S1 | 110.9(3) | O1 ^a -Ni-N3 ^a | 87.39(14) |
| O1 ^a -Ni-N3 | 159.61(13) | O1 ^a -Ni-N2 | 79.62(14) |
| O1 ^a -Ni-O1 | 94.71(19) | N2-Ni-N2 ^a | 173.4(2) |
| N2-Ni-N3 ^a | 104.48(15) | N2-Ni-N3 | 79.99(15) |
| N2-Ni-O1 | 95.84(14) | N3-Ni-O1 | 87.39(14) |
| N3-Ni-N3 ^a | 97.7(2) | | |
| Dihedral açılar (°) | | | |
| C1-S1-N1-N2 | -101.2(4) | S1-N1-N2-C8 | 173.6(4) |

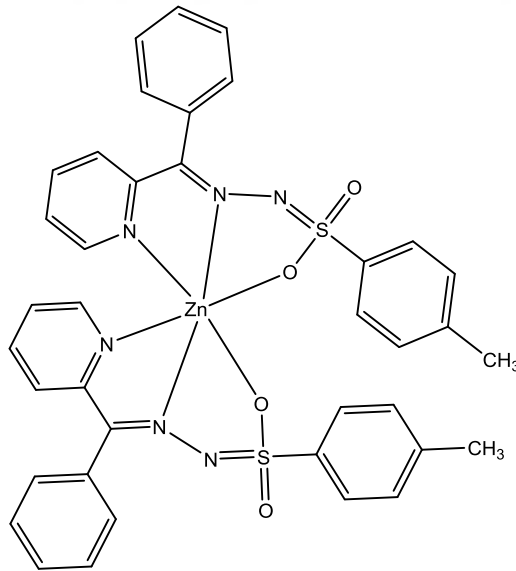
4.2.4.2. [Co(L)₂] ve [Zn(L)₂] Komplekslerinin Yapıları

LH ligantının IR spektrumunda 3066 cm⁻¹'de gözlenen N-H gerilme pikinin [Co(L)₂] ve [Zn(L)₂] kompleks spektrumlarında kaybolması ligantın enolik yapıya dönüştüğünü göstermektedir. Komplekslere ait M-N pikinin ortaya çıkması ve C=N(azometin) ile C=N(piridin) piklerinin liganttan farklı ve [Ni(L)₂] kompleksi ile yakın değerde gözlenmesi, ligantın imin ve piridin azotları üzerinden metallere bağlandığını düşündürmektedir. Ligantın IR spektrumunda gözlenen SO₂ asimetric gerilme titreşimlerinin kompleks spektrumlarında daha düşük frekansta gözlenmesi ligantın metallere sülfonil oksijenleri üzerinden koordine olduğuna işaret etmektedir. Elementel analiz çalışmalarında M:L oranı [Co(L)₂] ve [Zn(L)₂] komplekslerinde 1:2 olarak belirlenmiştir. Manyetik moment ölçümleri [Co(L)₂] kompleksinin yüksek spin oktahedral yapıda olduğuna işaret etmektedir. Bunun yanında UV-Vis., elementel analiz verilerinin,

[Ni(L)₂] kompleksinin verileri ile uyum içinde olmasından yola çıkarak, [Co(L)₂] ve [Zn(L)₂] kompleksleri için önerilen yapılar sırasıyla Şekil 4.12 ve Şekil 4.13’de verilmiştir.



Şekil 4.12. [Co(L)₂] kompleksinin yapısı



Şekil 4.13. [Zn(L)₂] kompleksinin yapısı

4.3. Antibakteriyel Çalışmalar

Tez çalışması kapsamında sentezlenen LH ligandı, [Co(L)₂], [Ni(L)₂] ve [Zn(L)₂] komplekslerinin antimikrobiyal etkileri *Enterococcus faecalis* ATCC 29212,

Staphylococcus aureus ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus cereus* (709) Roma, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Enterobacter aerogenes* sp., *Listeria monocytogenes* 4b ATCC19115, *Shigella dysenteria* type 2 NCTC9363, *A. hydrophila* ATCC 7966 bakterileri (Gram (+) ve Gram (-) bakterileri) kullanılarak iki farklı derişimde çukur agar difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir.

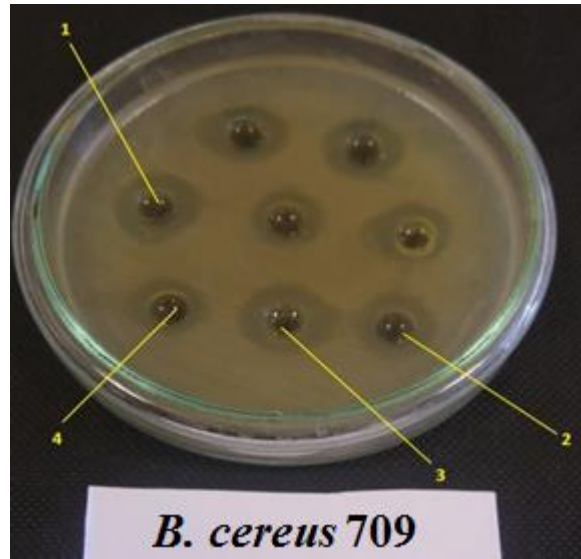
LH ligantı ve $[Co(L)_2]$, $[Ni(L)_2]$ ve $[Zn(L)_2]$ komplekslerinde bakteriler üzerine genel olarak orta derecede aktivite kaydedilmiştir. En az aktiflik ise *Enterococcus faecalis* ve *Bacillus subtilis* bakterilerinde gözlenmiştir.

LH ligantı en fazla aktifliği *Enterobacter aerogenes* bakterisine karşı gösterirken düşük derişimde *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı aktiflik göstermemiştir.

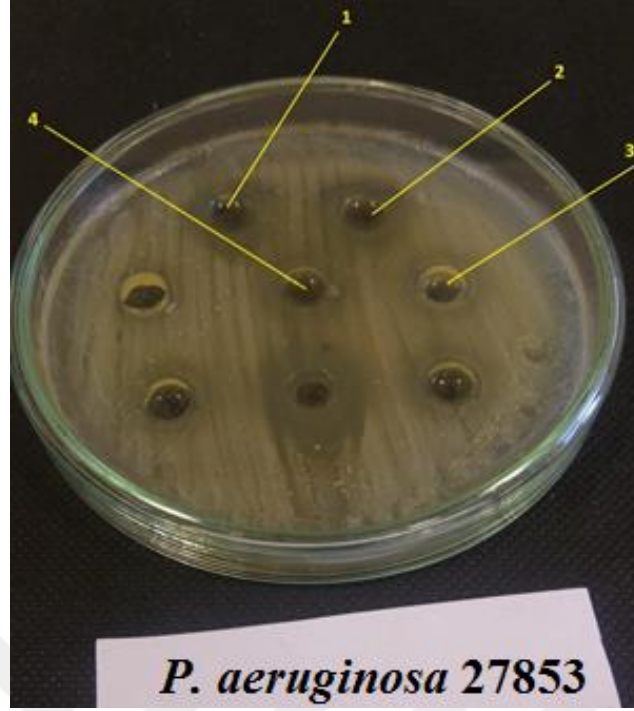
Shigella dysenteria bakterisi üzerinde ligantın aktifliğinin komplekslerden az olduğu gözlenirken $[Co(L)_2]$ ve $[Ni(L)_2]$ komplekslerinin düşük derişimde daha fazla aktif olduğu, $[Zn(L)_2]$ kompleksinin de her iki derişimde aynı aktifliği gösterdiği belirlenmiştir.

Aeromonas hydrophila bakterisine karşı en aktif bileşik $[Zn(L)_2]$ olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu bakteri üzerinde bileşiklerin yüksek derişimde daha aktif olduğu gözlenmiştir.

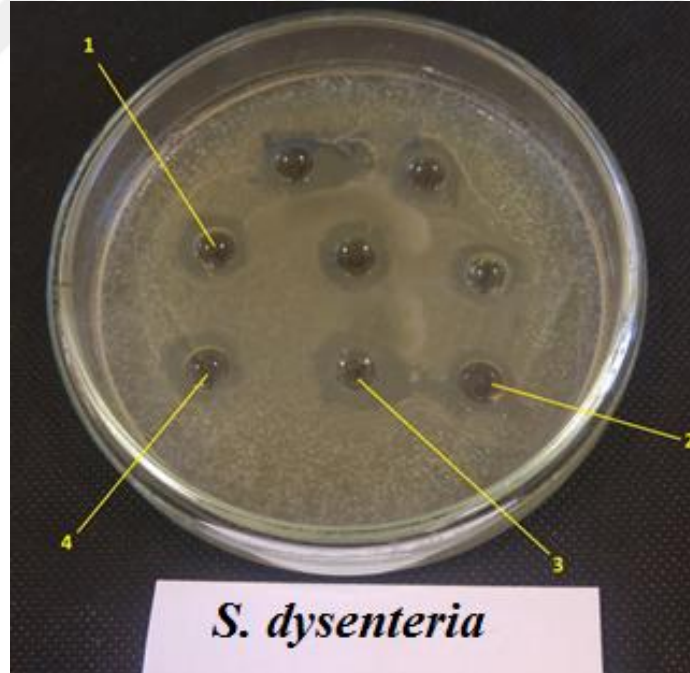
Bileşiklerin *Bacillus cereus* bakterisine karşı aktiflikleri incelendiğinde $[Ni(L)_2]$ ve $[Zn(L)_2]$ komplekslerinin düşük derişimde, LH ligantı ve $[Co(L)_2]$ kompleksinin ise yüksek derişimde daha aktif oldukları belirlenmiştir.



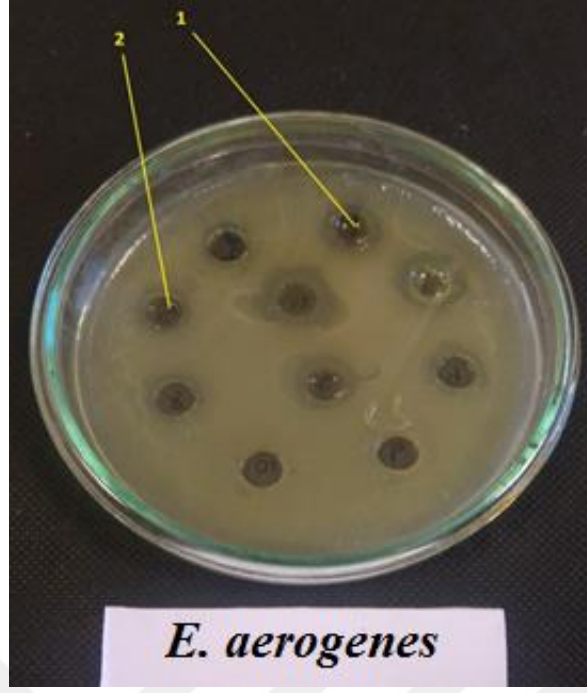
Şekil 4.14. Bileşiklerin 100 µg/ml derişimde *Bacillus cereus* bakterisi üzerine aktiflikleri 1. LH, 2. $[Co(L)_2]$, 3. $[Ni(L)_2]$, 4. $[Zn(L)_2]$



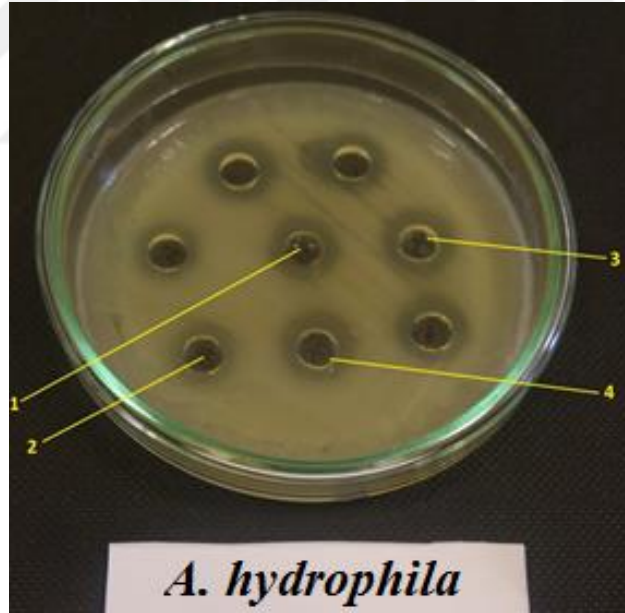
Şekil 4.15. Bileşiklerin 200 µg/ml derişimde *Pseudomonas aeruginosa* bakterisi üzerine aktiflikleri
1. LH, 2. [Co(L)₂], 3. [Ni(L)₂], 4. [Zn(L)₂]



Şekil 4.16. Bileşiklerin 100 µg/ml derişimde *Shigella dysenteriae* bakterisi üzerine aktiflikleri 1.
LH, 2. [Co(L)₂], 3. [Ni(L)₂], 4. [Zn(L)₂]



Şekil 4.17. LH liganının *Enterobacter aerogenes* bakterisine karşı aktifliği 1: 200 µg/ml 2: 100 µg/ml



Şekil 4.18. $[\text{Ni}(\text{L})_2]$ and $[\text{Zn}(\text{L})_2]$ komplekslerinin *Aeromonas hydrophila* bakterisi üzerine aktiflikleri 1. 200 µg/ml $[\text{Zn}(\text{L})_2]$ 2. 100 µg/ml $[\text{Zn}(\text{L})_2]$ 3. 200 µg/ml $[\text{Ni}(\text{L})_2]$, 4. 100 µg/ml $[\text{Ni}(\text{L})_2]$

Tablo 4.11 Bileşiklerin antibakteriyel etkilerine ait inhibisyon zonları

| µg/ml | Ligant (LH) | | [Co(L) ₂] | | [Ni(L) ₂] | | [Zn(L) ₂] | | Tetracycline (30 µg) | Trymethoprim (30 µg) |
|-------------------------------|-------------|-----|-----------------------|-----|-----------------------|-----|-----------------------|-----|----------------------|----------------------|
| | 200 | 100 | 200 | 100 | 200 | 100 | 200 | 100 | | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 10 | 8 | 8 | 10 | - | 12 | 18 | 10 | 27 | 27 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 15 | 14 | 13 | 15 | 13 | 15 | 18 | 9 | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 18 | 12 | 17 | 17 | 15 | 15 | 14 | 15 | 23 | 31 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 12 | - | 12 | 14 | 11 | 14 | 15 | 13 | | |
| <i>Bacillus cereus</i> | 15 | 16 | 17 | 13 | 13 | 18 | 12 | 14 | 19 | |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 20 | 13 | 13 | 13 | 13 | 12 | 14 | 10 | | 28 |
| <i>Bacillus subtilis</i> | 13 | 10 | 12 | 10 | 10 | 13 | 12 | 10 | 26 | 20 |
| <i>Aeromonas hydrophila</i> | 14 | 12 | 15 | 12 | 15 | 16 | 26 | 11 | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 14 | 12 | 12 | 13 | 13 | 10 | 14 | 12 | 23 | |
| <i>Shigella dysenteria</i> | 12 | 14 | 12 | 19 | 14 | 18 | 19 | 19 | | |

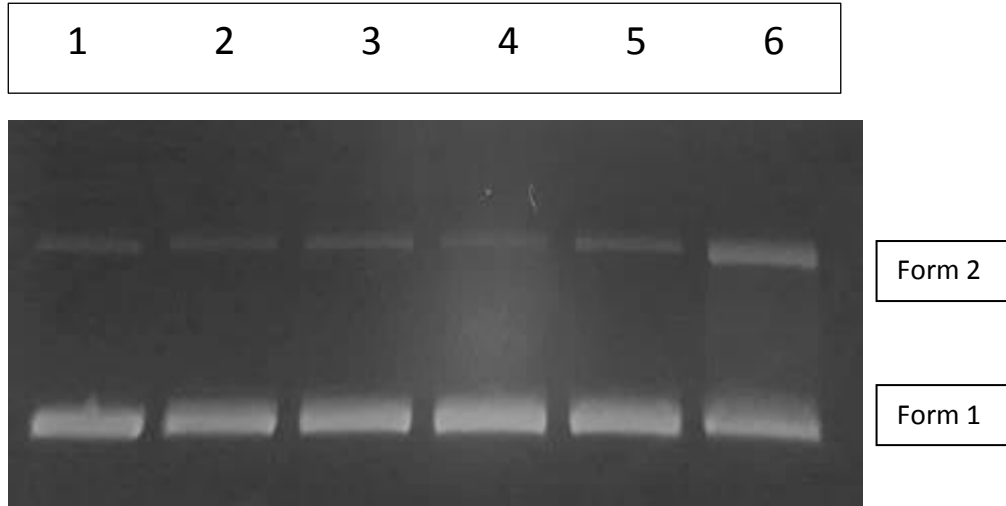
4.4. DNA Etkileşim Çalışmaları

Süper sarmal DNA (circular veya supercoiled DNA) (Form I), çentikli DNA (nicked circular DNA) (Form II) ve lineer DNA (linked circular) (Form III) olarak adlandırılan üç DNA formu vardır.

DNA ayrılması (cleavage), aerobik durumda süper sarmal DNA'nın (Form I), çentikli dairesel (nicked circular-NC) DNA'ya (Form II) ve bağlantılı dairesel (linked circular-LC) DNA'ya (Form III) dönüşümünün izlenmesi ile analiz edilmiştir. Dairesel plazmid DNA elektroforeze tabi tutulduğunda, bozulmamış supercoil (SC) formunda (Form I) nispeten hızlı migration (göç) gözlenecektir. Eğer bir iplikçikte ayrılma oluşuyorsa (çentiklenme, kesme), süper sargı (supercoiled DNA-Form I) daha yavaş hareket eden açık bir dairesel form (Form II) oluşturmak için gevşer. Eğer her iki iplikçik de yarılırsa, form I ve form II arasında geçiş yapan bir LC formu (form III) ortaya çıkacaktır.

Yapılan bu çalışmada kullanılan uygun konsantrasyonda bileşikler elektroforezde yürütüldükten sonra kontrol örneklerinde görüldüğü gibi iki plazmid DNA formu ortaya çıkmıştır. Bunlar, hızlı göç eden bantlar (supercoil form-Form I) ve nispeten daha yavaş göç eden bantlarda görülen açık halkasal formlardır (open circular form-Form II) (Bant-1,6).

Buradaki ayrılma yeteneği, kompleksin süper-sarılmış DNA'yı, açık dairesel forma ya da kesikli forma dönüştürme yeteneğinin belirlenmesiyle ölçülmüştür. Şekil 4.19'da görüldüğü gibi, LH ligantı, $[Co(L)_2]$ ve $[Ni(L)_2]$ komplekslerinin herhangi bir bağlama aktivitesi göstermediği belirlenmiştir. Fakat bunun yanında, $[Zn(L)_2]$ kompleksinin süpersarmal formunu yüksek oranda (supercoil-Form I), açık dairesel (open circular-Form2) forma dönüştürdüğü görülmektedir. Dolayısı ile sonuç olarak, $[Zn(L)_2]$ kompleksinin plazmid DNA üzerinde diğer komplekslerden daha etkili olduğu ifade edilebilir. Nitekim Zn kompleksleri ile yapılan çalışmalarda bu komplekslerin plazmid DNA üzerinde önemli etkileri olduğu tespit edilmiştir (Jin Hong ve diğ., 2010; Parveen ve Arjmand, 2012).



Şekil 4.19. Bant 1: pBR322 DNA +H₂O, Bant 2: pBR322 DNA +DMSO, Bant 3: pBR322 DNA + LH, Bant 4: pBR322 DNA + [Co(L)₂], Bant 5: pBR322 DNA +[Ni(L)₂], Bant 6: pBR322 DNA +[Zn(L)₂]

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüz tıbbının en büyük problemlerinden birisi antibiyotiklere karşı gelişen direnç sorunudur. Antibiyotik direncine sahip bakteriler antibiyotik varlığında, dirençli olmayan bakterilere göre avantaj sağlamakta ve bunun bir neticesi olarak belirli bir süre sonra ortamdaki bakterilerin çoğu o antibiyotiklere karşı direnç sahibi olmaktadır. Antibiyotik direncinin klinik yansımalarının korkulan boyutlara erişmesini engellemek için yapılacak girişimlerden birisi yeni antibiyotik ilaçların ve alternatif maddelerin keşfi olarak değerlendirilmektedir. Bölüm 2’de belirtildiği gibi, hem sülfonilhidrazonlar hem de yapısında aromatik azot içeren gruplar mikroorganizmalara karşı antibiyotikler gibi önemli aktiviteye sahiptir.

Yukarıda bazı özellikleri ve kullanım alanları verilen, özellikle biyolojik aktiviteleri yoğun şekilde çalışılan sülfonilhidrazon ligantının ve metal komplekslerinin sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve biyolojik aktivitelerinin araştırılması bu çalışmanın amacını oluşturmuştur. Bu amaç doğrultusunda literatürde yer almayan yeni 1 sülfonilhidrazon ligantı ve 3 adet metal kompleksi sentezlenmiştir. LH ligantının yapısı elementel analiz, IR ve X-ışınları tek kristal yöntemi ile aydınlatılmış ve UV-Vis. spektral özellikleri incelenmiştir.

LH ligantının Co(II), Ni(II) ve Zn(II) kompleksleri sentezlenmiştir. $[Co(L)_2]$, $[Ni(L)_2]$ ve $[Zn(L)_2]$ komplekslerinin yapıları elementel analiz, IR ve manyetik moment yöntemleri ile aydınlatılarak UV-Vis. spektral özellikleri incelenmiştir. $[Ni(L)_2]$ kompleksinin yapısı X-ışınları tek kristal yöntemi ile aydınlatılmıştır. LH ligantının Fe(II) ve Cu(II) kompleksleri farklı çözücü, pH, metal tuzu ve sıcaklık denemelerine rağmen elde edilememiştir.

Yapılan çalışmalarda LH ligantının etanol, metanol, asetonitril, DMSO çözücülerinde, komplekslerin ise asetonitril, metanol ve DMSO çözücülerinde çözüldüğü belirlenmiştir.

Sentezlenen ligant (LH) ve 3 kompleksin ($[Co(L)_2]$, $[Ni(L)_2]$ ve $[Zn(L)_2]$), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus cereus* (709) Roma, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Enterobacter aerogenes* sp., *Listeria monocytogenes* 4b

ATCC19115, *Shigella dysenteria type 2* NCTC9363, *A. hydrophila* ATCC 7966 bakterileri üzerine biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan antimikrobiyal çalışmalarda bileşiklerin bakteriler üzerine genel olarak orta derece aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Bunun dışında da referans olarak kullanılan ilaçlar ile karşılaştırıldığında da orta aktiflikte zon çapları gözlenmiştir. Bu sonuçların bu kapsamda yapılacak çalışmalara ışık tutacak nitelikte olduğu düşünülmektedir.

Sentezlenen ligant ve 3 kompleksin DNA ile etkileşim çalışmaları neticesinde ligant, $[Co(L)_2]$ ve $[Ni(L)_2]$ komplekslerinde herhangi bir kesme aktivitesi göstermediği belirlenmiştir. $[Zn(L)_2]$ kompleksi ise plazmid DNA'yı tek zincirden keserek yapısını dairesel form olan Form II'ye dönüştürerek önemli etkiler gösterdiği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, yapılan bu çalışma neticesinde literatüre 4 yeni bileşik kazandırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması, bakteriler üzerine orta derecede aktivite göstermesi ve $[Zn(L)_2]$ kompleksinin DNA kesme aktivitesine sahip olması literatürde sülfonilhidrazonlar ile ilgili verilen çalışmalarla uyumlu sonuçlar ortaya koymuştur.

Bu çalışmalara ek olarak;

Sentezlenen bileşiklerin elektrokimyasal davranışları incelenebilir.

Ligantların metal ekstraksiyon çalışmaları yapılabilir.

Diğer geçiş metal kompleksleri sentezlenerek yapıları aydınlatılabilir.

Sülfonilhidrazonların kullanıldığı alanlar doğrultusunda sentezlenen bileşiklerin kullanılabilirlikleri araştırılabilir.

Antimikrobiyal çalışmalar neticesinde ortaya çıkan sonuçlar doğrultusunda etkili zon çapları oluşturan bileşiklerin farklı organizmalar ile etkileşimleri araştırılabilir.

DNA kesme aktivitesi gösteren $[Zn(L)_2]$ kompleksinin antikanser etkileri araştırılabilir.

KAYNAKLAR

- Akbar Ali, M., Mirza, A.H., Butcher, R.J., Bernhardt, P.V., ve Karim, M.R., 2011. *Polyhedron* 30 (2011) 1478–1486.
- Albrecht, M., Latorre, I., Liu, Y., Fröhlich, R., 2010. Changing the Overall Shape of Heterodinuclear Helicates via Substitution of Acylhydrazones by Tosylhydrazones, *Z. Naturforsch.*, 65b, 311-316.
- Allan, J.R., 1992. Structural and Thermal Studies of The Coloro complexes of Cobalt, Nickel and Copper with 2,6-Diaminopyridine and Assessment of their Suitability as Antistatic Additives for Polyethylene, *Thermochimica Acta*, 208, 125-131.
- Alyar, H., Alyar, S., Ünal, A., Özbek, N., Şahin, E. ve N. Karacan, "Synthesis, characterization and antimicrobial activity of m-toluenesulfonamide, N,N'-1,2-ethanediybis (mtsén) and [Cu(II)(phenanthroline)₂]mtsén complex", *Journal of Molecular Structure (ISI)* , 116-125 pp., 2012 , DOI: 10.1016/j.molstruc.2012.06.046
- Ansell, B.A., 1982, Drug treatment of the Rheumatic Diseases. 2nd Edn., *ADIS Health Science*, Sdney, 186 p.
- Arda, M., 1981. Genel Bakteriyoloji, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, 369. Ankara Üniv. Basımevi, Ankara.
- Aslan, G.H., Özcan, S., Karacan, N., 2012. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 98 (2012) 329–336.
- Bamford W.R., Stevens T.S., 1952. *J. Chem. Soc.* 120, 8891
- Bandwell M.G., Corbett M., Gulbis J., Mackay M.F., Reum M.E., 1993. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1. 945
- Berte S.H., Dabbagh G., 1983. *J. Org. Chem.* 48, 116
- Bilman, J.M. and Tai, K.M. (1958) Reduction of Schiff Bases II. Benzhydrylamines and Structurally Related Compounds , *J. Of Org. Chem.*, 23, 535-539.
- Binkley R.W., 1970. *J. Chem. Soc.* 35, 2796
- Brock, T. D., Smith, D. W. Ve Madigan, M. T., 1984. *Biology of Microorganisms*, Sayfa 23-33, Prentice-Hall International, Inc., London.
- Burger, K., 1973, *Organic Reagents in Metal Analysis*, Pergamon Pres, New York.
- Bush, D.H., 1967, *Helv. Chem. Acta*, 171.
- Cahill, C. M., Cahill, A. Ve Metzler, D. E., 1980. *J. Am. Chem. Soc.* 102, 19, 6075-6082.
- Caj, L. F., Rong, M. Z., Zhang, M. Q., & Ruan, W. H. (2007). *Compos. Mater. Struct.*, 334 (Pts.1 and 2), 729.
- Cankurtaran, Erturan, Kun and Yalçın, 1997, *XI. Kimya Kongresi Bildiri Kitapçığı*, 494 p.
- Canpolat, E. ve Kaya, M., 2005. The Synthesis, Characterization and Spectral Studies of Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II) Complexes with N,N-bis(2-[(2-methyl 2-

- phenyl-1,3-dioxolan-4 yl)methyl]amino}butyl)N0,N0 dihydroxyethanediimidamide, *Journal of Coordination Chemistry*, 10, 875–882.
- Chakravorty, A., 1974. Structure Chemistry of Transition Metal Complexes of Oximes, *Coordination Chemistry Reviews*, 13, 1–46.
- Closs, G.L., Closs, L.E., Boll, W.A. *J. Am. Chem. Soc.* 85. 3796 (1963).
- Çınarlı, M., 2016. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2016.
- DePuy, C.H., Froemsdorf, D.H., 1960. *J. Am. Chem. Soc.* 82, 634.
- Despaigne, A.A.R., Parrilha, G.L., Izidoro, J.B., da Costa, B.R. vedos Santos, R.G., 2012. *European Journal of Medicinal Chemistry* 50 (2012) 163e172.
- Djabou N, Lorenzi V, Guinoiseau E, et al. Phytochemical composition of Corsican *teucrium* essential oils and antibacterial activity against foodborne or toxigenic pathogens. *Food Control*. 2013;30:354–363. doi: 10.1016/j.foodcont.2012.06.025.
- Erganiş, O., 1994. Mikrobiyoloji ve İmmunoloji, Sağlık Bakanlığı, Konya Sağlık Eğitim Enstitüsü Yayınları, Sayfa 17-87, No:11, 2. Baskı, Konya.
- Ersoy, E. ve Bayşu, N., 1986. *Biyokimya*, Ankara Üniv. Veteriner Fakültesi Yayınları, 408, Ankara Üniv. Basımevi, Ankara.
- Farrugia L.J., 1997. *J. Appl. Cryst.*, 30, 565.
- Fessenden R.J., 1982. J.S. Fessenden. *Organic Chemistry*, 2nd Edn. Willard Grant Press, Boston.
- Friedman, L., Shechter, H., 1959. *J. Am. Chem. Soc.* 81, 5512.
- Gup, R., Giziroglu, E., 2006. Metal complexes and solvent extraction properties isonitrosoacetophenone-2-aminobenzoylhydrazone. *Spectrochimica Acta Part, A* 65, 719-726.
- Gündüz, T., 1994. *Koordinasyon Kimyası*, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Ankara.
- Goodman, G. A., Goodman, L., Rall, T. W. Ve Murad, F., 1985. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, Macmillan Publishing Company, 1838, London.
- Grandi R., Marchesini, A., Pagnomi, U.M., Trave R. *J. Org. Chem.* 41, 1755 (1979).
- Helmut, S., 1976, *Metal Ions in Biological Systems*, Marcel Dekker Inc., New York, 5, 2-50 p.
- Ho T.L., Wong C.M., 1974. *J. Org. Chem.* 39, 3453.
- Isenberg, H. D. Ve Damato, R. F., 1985. *Indigenous and Pathogenic Microorganisms of Humans*. Washington, D. C. 4, 24-36.
- Jin Hong a,b, Yang Jiao, Jianbin Yan, Weijiang He, Zijian Guo, Longgen Zhu, Junfeng Zhang. DNA cleavage promoted by trigonal-bipyramidal zinc(II) and copper(II) complexes formed by asymmetric tripodal tetradentate 2-[bis(2-aminoethyl)amino]ethanol. *Inorganica Chimica Acta* 363 (2010) 793–798.
- Karabağ, E.T. ve Yazıcı, A. 1988, *Aminoasitlerden Türeyen Schiff Bazlarının Metal Komplekslerinin Araştırılması*, İ.Ü. Mühendislik Fakültesi Bitirme Projesi, İstanbul.

- Kaya, C., 2011. İnorganik Kimya, Cilt 2, sayfa 289-290.
- Kayaalp, S. O., 1989. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık, Ankara.
- Khan, M.A., ve Ahmad, S., 2013. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2013, 5(7):194-198.
- Lima, L. M., Amarante, E. G., Miranda, A. L. P., Faraga, C. A. M., & Barreiro, E. J. (1999). *Pharma. Pharmacol. Commun.*, 5, 673.
- Ming Xue Li, Zhang I. Z., Chen, c. L., Niu, j. Y., Sheng Ji, b, 2012. Journal of Inorganic Biochemistry 106 (2012) 117–125.
- Murthy, A.S.N. and Reddy, A.R., 1981, *Proc. Indian Acad. Chem. Sci.*, 90, 519.
- Myers A.G., Movassaghi M., 1998. J. Am. Chem. Soc. 120, 8891.
- Othmer, D.F. ve Kirk, R.E., 1954. Encyclopedia Of Chemical Technolog, Vol. 12, ABD.
- Ozawa, Y., Sugi, N., Nagasu, T., Owa, T., Watanabe, T., Koyanagi N., Yoshino, H., Kitoh, K., & Yoshimathu, K., (2001). *Eur. J. Cancer*, 37, 2275.
- Özbek, N., Alyar, S., & Karacan, N. (2009). *J. Mol. Struct.* 48, 938
- Özbek, N., Alyar, S., Alyar, H., Şahin, E., Karacan, N., 2013. SpectrochimicaActaPart A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 108 (2013) 123–132
- Öztürk, N.S., 1998. Değişik Piridin Aldehitler ile Çesitli Anilinlerden Türeyen Schiff Bazlarının Sentezi ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Hazırlanması, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Parveen, S. ve Arjmand, F.. De novo design, synthesis and spectroscopic characterization of chiralbenzimidazole-derived amino acid Zn(II) complexes: Development of tryptophan-derived specific hydrolytic DNA artificial nuclease agent. Spectrochimica Acta Part A 85 (2012) 53–60
- Patai S. (1970) The Chemistry of Carbon-Nitrogen Double Bond. *Interscience Publisher*, 360, London.
- Pfeiffer, P, Breith, E., Lubbe, E. ve Tsumaki, T., 1933. Tricyclische Orthokondensierte Nebervalenzringe. *Annalen der Chemie*, 503, 84.
- Powell J. W. And Whiting M. C., 1959. Tetrahedron Vol.7, Issues 3-4, 1959, 305-310.
- Pratt, E.F. ve Kamlet, M.J. (1961) Reaction Rates by Distillation. IX. The Condensation of Anilines with Benzaldehydes. *J. Org. Chem.*, 26(10), 4029-4031.
- Purtas, F., 2006. Suda Çözünebilir Yeni vic-Dioksim Ligandı ve Bazı Metal Komplekslerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, KSÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Maras.
- Richardson, D.R., Sharpe, P.C., Lovejoy, D.B., Senaratne, D., Kalinowski, D.S., Islam, M., ve Bernhardt, P.V., 2006. Journal of Medicinal Chemistry, 2006, Vol. 49, No. 22.
- Schiff, H., 1869. Untersuchungen Über Salicin derivate, *Annalen der Chemie*, 150-197.
- Scovill, J.P., 1982. 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones 3. Complexes with Transition-Metals as Antimalarial and Antileukemic Agents, *J. Med. Chem.*, 25, 10, 1261-1264.
- Serin, S., 1980. 1,3-difenil-2-thioksa-4,5-bis(hidroksimino) 1,2,4,5-tetrahidroimidazol eldesi, Geometrik İzomerleri ve Bazı Transzisyon Metalleri ile Kompleks Formasyonları, Doktora Tezi, KTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.

- Shapiro R.H., Health M.J. j. Am. Chem. Soc. 89, 5734(1967).
- Sheldrick G.M., 1997. SHELXS97 and SHELXL97. University of Göttingen, Germany.
- Siemann, S.,Evanoff, D.P., Marrone, L., Clarke, A.J., Viswanatha, T., ve Dimitrienko, I.G., 2002. Antimicrobial Agents And Chemotherapy, p. 2450–2457.
- Simith, K., 1990. Regiospecific Synthesis of 1-Substitued 1.2.4-Triazoles by Reaction of 1.2.4-Triazole with Aldehydes, Chem. Lett., 3, 351-354.
- Singh, D.P., 1986. Dinuclear Trivalent chromium, Manganese, Iron and Cobalt Complexes Bridged by Aromatic Diamines, Trans. Metal Chem., 11, 1, 23-26.
- Solomons, T.W.G. ve Fryhle, C.B.(2002) *Organik Kimya*, Literatür Yayıncılık Dağıtım, 1350 sayfa, İstanbul.
- Solomons T.W.G., 1992. Organic Chemistry, 6th Edn. John Wiley&Sons, New York.
- 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).
- Sumby, C.J., 2011. Bridging ligand and comprising two or more di-2-pyridylmethyl or amine arms: alternative to 2,2'-bipyridyl-containing bridging ligands, *Coordination Chemistry Reviews*, 2011; 255(15-16):1937-1967.
- Tarafder, M.T.H., 1986. Novel Peroxo Complexes of Zirconium Containing Organic-Ligands, Inorg. Chem., 25, 13, 2265-2268.
- Tekeli, S., Kahya, E. ve Dosay, M., 2001. Bilim Tarihine Giriş, Nobel Basımevi, Ankara.
- Tunalı N.K., Özkar S., 1993. Anorganik Kimya, Gazi Üniversitesi Yayınları, No:185, İkinci Baskı, Ankara, 354-364.
- Wade, L.G., Organic Chemistry, Wiley, New York, s.818-819, 1999.
- Wang, J.L., Jiao, Y. and Yang, B.S., 2013. Chinese Journal of Inorganic Chemistry, 2014,30.
- Wilt J.W., Schneider C.A., Dabek H.F., Kraemer J.F., Wagner W.J., J. Org. Chem. 31, 1543 (1966).
- Yuan-Yuan Wu, Wang, Y.T., Wang, Y.Y., Ming-Xue Li, Lua, Y.L., Ya-Hong Zhang, 2017. Inorganic Chemistry Communications 78 (2017) 65–69.
- Yusnita, J., Puvaneswary, S., Ali, H.M., Robinson, W.T., Kwai-Lin, T., 2009. Synthesis, Structural Characterization and Antibacterial Activity of 2,6-diacetylpyridine bis(benzensulfonohydrazide) Schiff Bases and Their Copper(II) Complexes, *Polyhedron*, 28, 3050-3054.
- Zareef, M.,Iqbal, R., Mirza, B.,Khan, M.K., Manan, A., Asim, F., veKhana, S.W., 2008. Arkivoc 2008 (ii) 141-152.
- Zhang, L., Yuan, Y., Hu, A., Wang, J. ve Sun, J., 2001. Synthesis and Molecular Structure of a Novel Ferrocene-containing Macrocyclic Acyl Thiourea Derivative, Journal of Organometallic Chemistry, 637, 204–208.
- Zülfikaroğlu, A., 2009, Bazı Hidrazonoksim Ligantlarının ve Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezlenerek Yapılarının Aydınlatılması, Doktora Tezi. O.M.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun, 136s.

ÖZGEÇMİŞ

| Kişisel Bilgiler | |
|------------------|------------------------------|
| Adı Soyadı | Esra ÇİNARLI |
| Doğum Yeri | İzmit |
| Doğum Tarihi | 09.01.1986 |
| Uyruğu | T.C. |
| Telefon | 05468514907 |
| E-posta | myeverything_e.t@hotmail.com |

| Eğitim Bilgileri | |
|------------------|----------------------------|
| Lisans | |
| Üniversite | Ondokuz Mayıs Üniversitesi |
| Fakülte | Fen-Edebiyat Fakültesi |
| Bölümü | Kimya Bölümü |
| Mezuniyet Yılı | 2010 |

| Yüksek Lisans | |
|----------------|-------------------------|
| Üniversite | Ahi Evran Üniversitesi |
| Fakülte | Fen Bilimleri Enstitüsü |
| Bölümü | Biyoloji Anabilim Dalı |
| Mezuniyet Yılı | 2018 |