



## Kinesin-5 inhibitörü olan Monastrol bileşiğinin sentezi ve yük transferi kompleks etkileşmelerinin incelenmesi

Nurcan Berber<sup>1\*</sup>, Mustafa Arslan<sup>2\*</sup>

13.04.2016 Geliş/Received, 08.06.2016 Kabul/Accepted

doi: 10.16984/saufenbilder.67697

### ÖZ

Kinesin-5 inhibitörü olarak kullanılan Monastrol, çözücüsüz ortamda alümina sülfonik asit (ASA) katalizörü varlığında 3-hidroksibenzaldehit, tiyoüre ve etilasetoasetat kullanılarak sentezlenmiştir. Elektron verici (Donör, D) olarak monastrol, elektron alıcı (Akseptör, A) olarak tetrasiyanoquinometan (TCNQ) kullanılmış ve 2,3-dikloro-5,6-disiyano-p-benzokinon (DDQ) bileşiklerindeki yük transfer kompleksleri asetonitril içinde 21 °C'de spektrofotometrik olarak incelenmiştir. Komplekslerin stokiyometrisi, Job yöntemi kullanılarak incelenmiş, elektron verici ve alıcılar arasında TCNQ ile 742 nm ve DDQ ile 546 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon bandında 1:1 oranında olduğu bulunmuştur. Komplekslerin denge sabiti Benesi-Hildebrand ve termodinamik parametreleri Van't Hoff denklemi ile belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Spektrofotometre, yük transfer kompleksleri, monastrol, TCNQ, DDQ

## Synthesis of Monastrol, Kinesin-5 inhibitör and investigation of its charge transfer complexes

### ABSTRACT

Monastrol which is a kinesin-5 inhibitor have been synthesized using 3-hydroxybenzaldehyde, thiourea and ethylacetate in the presence of Alumina Sulphonic Acid (ASA) catalyst in solvent free system. Charge transfer complexes between monastrol as a donor and acceptors such as tetracyanoquinomethane (TCNQ) and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone (DDQ) have been studied spectrophotometrically in acetonitrile at 21 °C. The stoichiometry of the complexes was found to be 1:1 ratio by the Job method between donor and acceptors with the maximum absorption band at a wavelength of 742nm and 546nm respectively. The equilibrium constants were determined by Benesi-Hildebrand and thermodynamic parameters of the complexes by Van't Hoff equation.

**Keywords:** Spectrophotometer, charge transfer complexes, monastrol, TCNQ, DDQ

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author

<sup>1</sup> Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Ezine MYO, Gıda İşleme Bölümü, Çanakkale - nberber@comu.edu.tr

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Sakarya - marslan@sakarya.edu.tr

## 1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Aynı ortamda, çok bileşenli ve tek basamaklı tepkimeler ilaç kimyası ve organik kimya için çok önemlidir. Dihidropirimidin (DHPM) bileşikleri ilk olarak 1893 yılında Biginelli tarafından aldehit,  $\beta$ -keto ester ve üre (tiyoüre) kullanılarak asit katalizörü eşliğinde sentezlenmiştir [1]. Dihidropirimidin (DHPM) ve türevleri, farmakolojik özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır. DHPM bileşikleri kalsiyum kanalı modülatörleri, anti-hipertansif ajanlar,  $\alpha$ -1a -adrenajik reseptör antagonistleri [2,3], antiviral, anti-tümör, anti-bakteriyel ve anti-inflamatuvar aktivitelerinden dolayı kimya alanında oldukça önemli bir yer oluşturmaktadır [4,5]. Monastrol, dihidropirimidinlerin bir sınıfı olup antikanser ilaç potansiyeline sahip etil-4-(3-hidroksifenil)-6-metil-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropiri-midin-5-karboksilat yapısına sahip bir moleküldür [6]. Monastrol, insan mitotik kinesin Eg5 enzimi ile etkileşmesinin araştırılması üzerine detaylı araştırmalar vardır [7].

Fizikokimyasal özellikleri ve ilaç bileşiklerin etki mekanizmalarının çözelti içerisinde incelenmesi farmakokinetikte önemlidir. Canlı sistemlerde, ilaç bileşikleriyle mevcut olan diğer maddelerinin etkileşmesi veya bağlanması spektroskopik ve termodinamik yöntemlerle ölçülmüştür [8].

Elektron Donör ve Akseptör (EDA) kompleksleri, biyokimyasal ve biyoelektrokimyasal enerji transferi sürecinde önemli bir olgudur [9]. Moleküller arasında elektron transferi ilk olarak Mulliken tarafından açıklanmıştır [10]. Elektron vericiler ve alıcılar arasındaki moleküler etkileşimler çoğunlukla görülebilir bölgede ışığın absorplanması sonucunda koyu renkli yük transferi kompleks oluşumu ile ilişkilendirilmektedir [11]. Genellikle, yük transferi kompleks oluşumu bir iyon-radikal çiftleri halinde iyonik bir bağ olarak oluşur.

Kovalent olmayan etkileşimler ve yapısal tanımlar biyolojik sistemlerde önemli süreçlerdir. Örneğin, ilaç etkileşmesi ve lipofilik membranlar yoluyla iyon transferi kompleks oluşumu bu süreçlerden biridir [12]. Kovalent olmayan etkileşimin özelliği birçok biyokimyasal reaksiyonda hız kontrolü ve geridönüşüm tepkimelerinin temel yöntem alınmasıdır [13].

İlaçların kalitatif tayinleri, elektron verici ( $n$  veya  $\pi$ ) ve elektron alıcısı ( $\delta$  veya  $\pi$ ) arasında oluşturulan renkli yük transferi komplekslerine göre spektrofotometre ile belirlenebilir. Çoğu ilaçların bu analizleri, UV spektrofotometre [14-22], kalorimetre [23] ve HPLC [24] kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, daha önce yapmış olduğumuz çalışmalarımız yük transferi

komplekslerinin iyi bir doğrusal olmayan (non-linear) optik özelliklere ve elektriksel iletkenliklere [25-27] sahip olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda, ilaç aktif maddesi olan monastrolün sentezi ve TCNQ, DDQ gibi bazı elektron alıcıları ile monastrol arasındaki etkileşmelerin tayini için basit, doğru ve hassas spektrofotometrik yöntemleri göstermektedir. Etkileşme sonucu oluşan komplekslerin stokiometri, denge sabitleri ve termodinamik parametreleri ilgili denklemler kullanılarak belirlenmiştir.

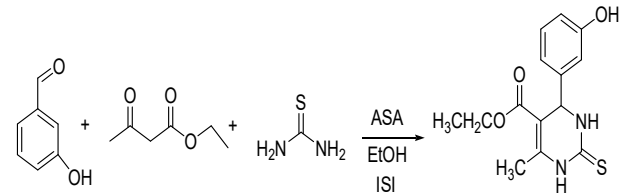
## 2. DENEYSEL BÖLÜM (EXPERIMENTAL PART)

Bu çalışmada kullanılan malzemeler yerel tedarikçilerden temin edildi (TCNQ (Sigma-Aldrich), DDQ (Sigma-Aldrich), Asetonitril (Merck)). Kimyasallar kullanılmadan önce saflaştırılmıştır.

### 2.1. Monastrol Sentezi (Synthesis of Monastrol)

Monastrol literatürde belirtilen yöntem geliştirilerek sentezlenmiştir [28]. 3-hidroksibenzaldehit (3 mmol, 0.366 g), etil asetoasetat (3 mmol, 0.39 g), tiyoüre (4.5 mmol, 0.342 g) ve alümina sülfonik asit (ASA), katalizör (% 7 mmol) ihtiva eden karışım bir test tüpünde 90 °C'de bir saat boyunca karıştırıldı. Soğutulduktan sonra, tepkime karışımı ufalanmış buz (50 g) içine dökülerek 10 dakika karıştırıldı. Oluşan çökelti, vakumda süzülür ve tepkimeye girmeyen ürenin giderilmesi için soğuk su (50 ml) ile yıkandı. Daha sonra katı, etanol içinde çözülür ve katalizör süzülerek ayrıştırıldı. Ürün etanolde kristallendirme ile saflaştırıldı. 0.658 gr (2.25 mmol) ürün elde edildi. Verim % 75 ve e.n. 183-184 °C. Tepkime şema 1'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):  $\delta$  1.10 (3H, t, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.25 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.97 (2H, q, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 5.06 (1H, s, CH), 6.60-6.64 (3H, m, Ar CH), 7.08 (1H, t, Ar CH), 9.42 (1H, s, -OH), 9.57 (1H, s, NH), 10.27 (1H, s, NH). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):  $\delta$  14.70, 17.82, 54.61, 60.27, 101.44, 113.89, 115.28, 117.68, 130.16, 145.47, 145.50, 158.11, 165.85, 174.83.



Şema 1. Monastrol molekülünün sentezi (Synthesis of monastrol compound)

## 2.2. Standart Çözeltilerin Hazırlanması (Preparation Of Standard Solutions)

Elektron Alıcılar:  $5.10^{-3}$  M konsantrasyonda çözücü asetonitril kullanılarak elektron alıcılara (TCNQ, DDQ) ait stok çözeltiler farklı volümetrik balonlarda hazırlandı.

Monastrol: monastrolün standart bir çözeltisi ( $5.10^{-3}$  M) asetonitril kullanılarak 10 ml hacimli volümetrik balonda hazırlandı.

Absorbsiyon Spektrumları: monastrol ve elektron alıcılar (2' şer ml) maksimum absorpsiyon dalga boyunda UV-Görünür bölge (Shimadzu 2401) spektrofotometresi ile ayrı ayrı tarandı. 2 ml elektron alıcı çözeltisi ve 2 ml elektron donör çözeltisi karıştırıldığında renkli bir yük transfer kompleksi oluştu. Elde edilen çözeltinin maksimum absorpsiyon dalga boyu spektrofotometre ile belirlendi.

## 2.3. Komplekslerin Stokiyometrilere (Stoichiometries of the Complexes)

Komplekslerin stokiyometrilere belirlemek için Job yöntemi kullanılmıştır [29]. Bu deneyde elektron verici monastrol ve elektron alıcının (TCNQ veya DDQ) asetonitril çözeltisinin eşit molar konsantrasyonlardaki ana çözeltileri kullanıldı. 1 ml' lik şırınga kullanılarak küvet içinde toplam hacim 1 mL olacak şekilde elektron verici ve alıcı çözeltiler 0.8 ml' den 0.2 ml' ye kadar dönüşümlü olarak değiştirildi. Ortalama absorbans, aynı numune de üç ölçüm yapılarak hesaplandı ve 790-800 nm'deki ortalama değerler maksimumdaki ortalama değerlerinden çıkarıldı. Her bir tepkime karışımındaki kompleks, UV ölçümlerinden önce kararlı kompleksler oluşturmak için 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi.

## 2.4. Denge Sabitlerinin Belirlenmesi (Determination Of Equilibrium Constants)

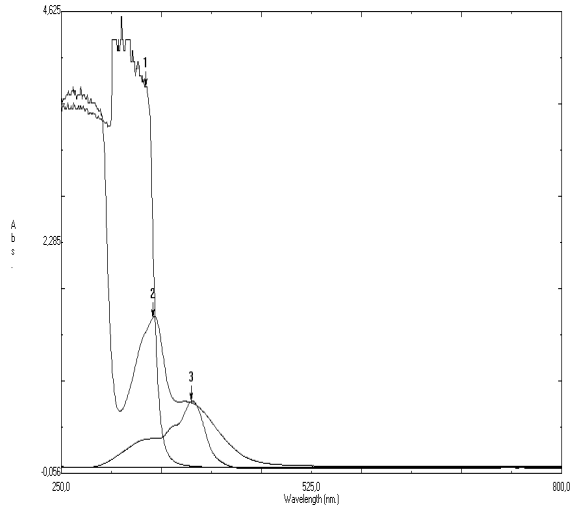
Komplekslerin denge sabitlerinin belirlenmesi için Benesi-Hildebrand denklemi [30] kullanılmıştır. 4.08 mg TCNQ ve 4.54 mg DDQ farklı UV-küvetlere tartıldı ve elektron verici olarak  $3.10^{-4}$  M monastrol çözeltisinden 2'şer ml her bir küvete ilave edildi. Daha sonra,  $3.10^{-4}$  M monastrol çözeltisinden her seferinde 0.2 ml elektron alıcıların bulunduğu küvetlere ilave edildi ve belirlenen maksimum absorpsiyon dalga boyunda 10 kez ölçüm alındı. Her ilaveden sonra kararlı kompleks oluşumu için ölçümden önce 10 dakika bekletildi. Her 0.2 ml ilave edildikten sonra UV-görünür bölge spektrumları alındı. Her bir numune için yaklaşık 10 defa ekleme yapılarak seyreltme çalışmaları gerçekleştirildi.

## 2.5. Termodinamik Sabitler (Thermodynamic Constants)

Elektron verici ve alıcı arasındaki komplekslerin termodinamik sabitleri Van't Hoff denklemi ile belirlenmiştir. 1.5 ml,  $5.10^{-3}$  M monastrol ve 1.5 ml  $5.10^{-3}$  M elektron verici (TCNQ ve DDQ) stok çözeltilerinden alınarak karıştırıldı ve maksimum absorpsiyon dalga boyunda 7, 14, 21, 28 ve 35 °C gibi beş farklı sıcaklıkta ölçümler gerçekleştirildi. Aynı sıcaklıkta üç kez ölçüm alındı ve grafiklerde ortalama değerler kullanıldı. Termodinamik sabitler  $\ln(\text{Abs})/\epsilon - \ln(\text{Do-Abs}/\epsilon)(\text{Ao-Abs}/\epsilon)$  karşı  $1/T(\text{K})$  grafiği çizilerek hesaplanmıştır. Sıcaklıklar termostatlı bir su banyosunda tepkime karışımlarını tutarak muhafaza edilmiştir.

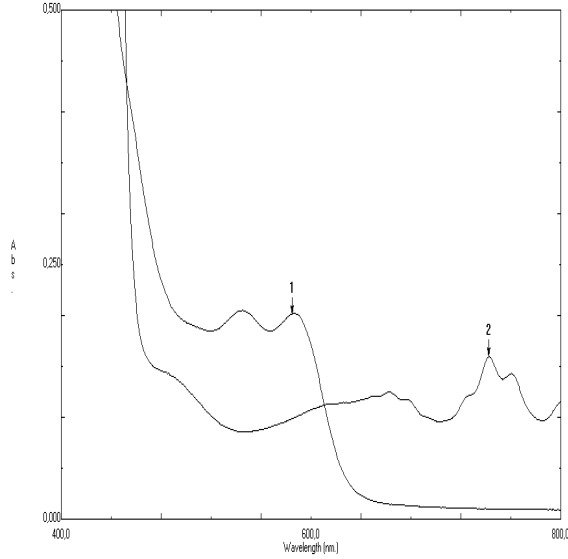
## 3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA (CONCLUSIONS AND DISCUSSION)

Elektron donör ve akseptörler arasında yük transferi kompleks oluşumu alıcı ve vericilerin yalnız başlarına verdikleri absorpsiyondan farklı dalga boyunda yeni bir absorpsiyon bandı gösterir. Monastrol, TCNQ ve DDQ'nun tepkime öncesi asetonitrildeki spektrumları Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Monastrol (1), DDQ(2) ve TCNQ (3) moleküllerinin ayrı ayrı 21 °C' de asetonitrilde absorpsiyon spektrumları. (Absorption spectra of monastrol (1) and acceptors DDQ(2), TCNQ (3) alone in acetonitrile at 21 °C)

DDQ ve TCNQ yoğun bir band gösterir ve bu nedenle birçok çalışmada yaygın olarak kullanılmaktadır [31]. Asetonitrilde renksiz olan monastrol, TCNQ ve DDQ ile tepkimesinden sonra yeşil ve sarımsı renkli ürün yük transfer kompleks oluştuğunu göstermiştir. 200 ve 800 nm arasında görünür bölge aralığında yapılan kompleksin ölçümünde maksimum pikler 742 nm de TCNQ ile ve 546 nm de DDQ ile olduğu gözlemlenmiş ve spektrumlar Şekil 2'de verilmiştir.



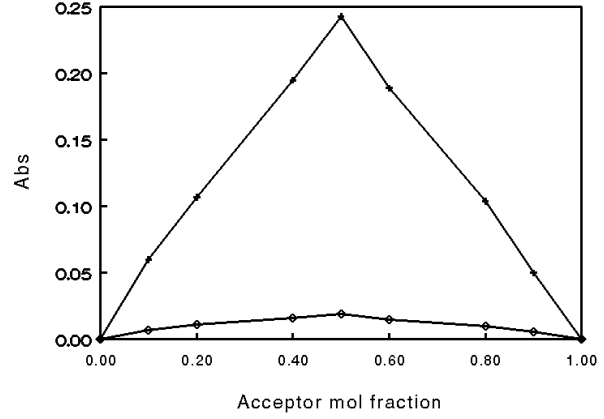
Şekil 2. Monastrol'ün asetonitrilde 21 °C'de DDQ(1) ve TCNQ(2) ile yük transfer kompleks oluşum spektrumları. (Charge transfer complexes of monastrol with DDQ(1) and TCNQ(2) in acetonitrile at 21 °C)

Kompleks oluşumu sırasında, Yük transfer geçişleri elektron vericiden elektron alıcının boş orbitaline bir elektronun uyarılması ile oluşur. Bu olay, elektron alıcısının HOMO'sundan elektron vericinin LUMO'suna bir elektron transferi ile gerçekleşir. Başlangıç maddelerinin özellikleri büyük ölçüde korunur olmasına rağmen, EDA kompleksleri elektron alıcı ve vericiden daha farklı olarak ışığı absorblar. EDA kompleksinin temel hali, ışığı absorbladığında uyarılmış hal oluşur ve bu durumda HOMO'dan LUMO'ya bir elektron transferi ile bir iyon çifti meydana gelir ( $D^{•+}$ ,  $A^{•-}$ ).

Komplekslerin stokiyometrilere Job yöntemi kullanılarak belirlenmiştir [29]. Elektron alıcı ve verici arasındaki etkileşmelerin 1:1 oranında olduğu Job yöntemi grafiğinden (Şekil 3) belirlenmiştir ve aşağıdaki gibi gösterilebilir.



Burada D= donör(monastrol), A = akseptör (elektron alıcılar TCNQ ve DDQ) ve [D,A] ise oluşan yük transfer kompleksini temsil eder.



Şekil 3. Monastrol'ün DDQ(+) ve TCNQ(□) ile Job yöntemi grafiği. (The plot of Job's method for monastrol with DDQ(+) and TCNQ(□).)

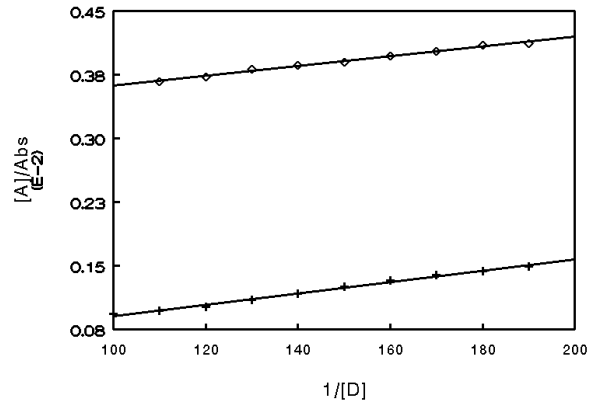
1:1 oranındaki kompleksleşme monastrolün elektron yoğunluğu içeren sadece bir merkezinin olduğu ve buradan da kolayca elektron akseptörlere elektronların verileceğini belirtir.

Komplekslerin denge sabitleri aşağıda verilen Benesi-Hildebrand denklemine göre hesaplanmıştır [30].

$$\frac{[D_o]}{Abs} = \frac{1}{K\varepsilon[A_o]} + \frac{1}{\varepsilon} \text{ veya } \frac{[A_o]}{Abs} = \frac{1}{K\varepsilon[D_o]} + \frac{1}{\varepsilon} \quad (2)$$

Burada,  $[A_o]$  = akseptörün konsantrasyonu,  $[D_o]$ = donör'ün konsantrasyonu, Abs=kompleksin absorpsiyonu,  $\varepsilon$  = kompleksin molar absorblama katsayısı ve K= kompleksin denge sabiti

$[D_o] / Abs$  'e karşı  $1/[A_o]$  veya  $[A_o] / Abs$  ya karşı  $1/[D_o]$  grafikleri şekil 4'te verilmiştir. Regresyon çizgilerinin eğimi ve kesişimi Tablo 1' de verilen molar absorblama, korelasyon katsayısı ve denge sabiti değerlerini elde etmek için kullanılmıştır.



Şekil 4. Monastrol'ün DDQ(+) ve TCNQ(□) ile Benesi-Hildebrand grafiği. (Benesi-Hildebrand plots for monastrol with DDQ(+) and TCNQ(□).)

Tablo 1. 21 °C de monastrolün TCNQ ve DDQ ile asetonitrildeki komplekslerin denge sabitleri (Formation constants of the complexes of monastrol with TCNQ and DDQ in acetonitrile at 21 °C)

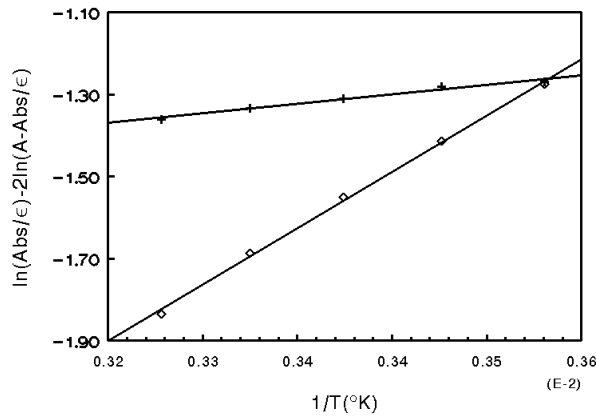
Akseptör- Monastrol	K <sub>BH</sub>	Sitokiyometri	r <sup>2</sup>	λ <sub>max</sub> (nm)
TCNQ	87	1:1	0,990	742
DDQ	39	1:1	0,985	546

DDQ'nun elektron alma yeteneği, TCNQ ve tetrasiyanoetilen (TCNE)'den yüksek olmasına rağmen [32], Tablo 1' deki sonuçlar TCNQ ile yük transfer kompleks oluşumu denge sabiti DDQ ile oluşan kompleksin denge sabitinden daha yüksek olduğunu gösterir. Bu durum elektron verici ile alıcı arasında oluşan orbital örtüşmesinin TCNQ da DDQ' dan daha iyi olması ile açıklanabilir.

Monastrolün, akseptörler ile yük transfer komplekslerinin termodinamik sabitleri Van't Hoff ve Beer-Lambert eşitlikleriyle hesaplanmıştır.

$$\frac{\ln(Abs)}{\epsilon} = \frac{-\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R} + \ln\left(D_0 - \frac{Abs}{\epsilon}\right)\left(A_0 - \frac{Abs}{\epsilon}\right) \quad (3)$$

Şekil 5'de verilmiş olan grafiğin eğimi, entalpilerin (ΔH) hesaplanması ve kesişim noktasında relatif entropi değerlerinin hesaplanmasında kullanılmıştır.



Şekil 5. Monastrol'ün DDQ(+) ve TCNQ(Δ) ile Van't Hoff grafiği (7,14,21,28, ve 35 °C). (Van't Hoff plot for monastrol with DDQ(+) and TCNQ(Δ) at 7,14,21,28, and 35 °C.)

Komplekslerin ΔG° değerleri ise aşağıda verilen Gibbs Serbest Enerji eşitliğine göre hesaplanmıştır.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{CT} \quad (4)$$

Burada ΔG° = komplekslerin Gibbs serbest enerjisi, R: gaz sabiti (1,987 cal mol<sup>-1</sup> °C); T= Kelvin olarak derece, KCT = kompleksin denge sabiti (L mol<sup>-1</sup>). ΔS, ΔH ve ΔG° değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Bu sonuçlardan oluşan kompleksin ekzotermik ve kendiliğinden oluşan bir

tepkime olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçların da literatür ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir [33].

Tablo 2. Monastrol'ün TCNQ ve DDQ ile oluşturduğu komplekslerin termodinamik parametreleri (ΔS için 7, 14, 21, 28, 35 °C ve ΔG° 21 °C) (Thermodynamic parameters of the complexes of monastrol with TCNQ and DDQ in acetonitrile at 7, 14, 21, 28, 35 °C for ΔS, ΔH and 21 °C for ΔG°)

Akseptör- Monastrol	ΔH(cal.mol <sup>-1</sup> )	ΔS(Eu)	ΔG(cal.mol <sup>-1</sup> )
TCNQ	-3209	-13.98	-8.86
DDQ	-440	-4.1	-7.2

#### 4. SONUÇLAR (CONCLUSION)

Monastrol, basit ve yeni bir katı asit katalizörü (ASA) kullanılarak yüksek verim ile sentezlenmiştir. Bu yöntem, yüksek verim, çevre dostu proses, kısa reaksiyon süresi ve basit tepkime işlemleri de dahil olmak üzere birçok avantaj sunmaktadır. Kullanılan spektroskopik yöntem basit, hassas, doğru ve laboratuvarlarda rutin analizler için müsait olma avantajına sahiptir. Bu yöntem tek basamak ve tek çözücüdür. Elektron alıcı ve vericiler ile etkileşmelerden kaçınmak için çözücü olarak asetonitril kullanılmıştır. Bu yöntem ilaçların etki mekanizmalarında spektrofotometrik belirlemeleri için genel yöntem olarak kullanılabilir.

Komplekslerin stokiyometrisi, Job yöntemi kullanılarak incelenmiş, elektron verici ve alıcılar arasında TCNQ ile 742 nm ve DDQ ile 546 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon bandında 1:1 oranında olduğu bulunmuştur. Komplekslerin denge sabiti Benesi-Hildebrand denklemi kullanılarak hesaplanmış ve TCNQ ile yük transfer kompleks oluşumu denge sabiti DDQ ile oluşan kompleksin denge sabitinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Termodinamik parametreleri ise Van't Hoff denklemi ile belirlenerek oluşan kompleksleşmenin ekzotermik olduğu açıklanmıştır.

#### KAYNAKÇA (REFERENCES)

- [1] D.S. Bose, M. Sudharshan, S.W. Chavhan, "New protocol for Biginelli reaction-a practical synthesis of Monastrol," *Arkivoc*, cilt 3, pp. 228-236, Feb. 2005.
- [2] C.O. Kappe, "Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type - a literature survey," *Eur.J.Med.Chem*, cilt 35, no. 12, pp. 1043-1052, Dec. 2000.
- [3] R. Zheng, X. Wang, H. Xu, J. Du, "Bronsted Acidic Ionic Liquid: An Efficient and Reusable Catalyst for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones," *Synthetic*

- Commun cilt 36, no. 11, pp. 1503-1513, Aug. 2006.
- [4] C.O. Kappe, "100 Years Of The Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis," *Tetrahedron*, cilt 49, no. 32, pp. 6937-6963, Aug. 1993.
- [5] C.O. Kappe, "Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog," *Accounts. Chem. Res.* Cilt 33, no. 12, pp. 879-888, Apr. 2000.
- [6] D Russowsky, R.F.S. Canto, S.A.A. Sanches, M.G.M. D'Oca, A. de Fatima, R.A. Pilli, L.K. Kohn, M.A. Antonio, J.E. de Carvalho, "Synthesis and differential antiproliferative activity of Biginelli compounds against cancer cell lines: Monastrol, oxo-monastrol and oxygenated analogues," *Bioorg. Chem.* cilt 34, no. 4, pp. 173-182, Aug. 2006.
- [7] E. Klein, S. DeBonis, B. Thiede, D.A. Skofias, F. Kozielski, L. Lebeau, "New chemical tools for investigating human mitotic kinesin Eg5," *Bioorg & Med. Chem.* cilt 15, no. 19, pp. 6474-6488, Oct. 2007.
- [8] P. Taboada, M.G. Pichel, S. Barbosa, D. Attwood, V. Mosquera, "Effect of temperature on the volume and compressibilities of some amphiphilic penicillins in aqueous solution" *Phys. Chem. Chem.Phys.* cilt 5, no. 4, pp. 703-709. Apr. 2003.
- [9] D.K. Roy, A. Saha, A.K. Mukherjee, "Spectroscopic and thermodynamic study of charge transfer complexes of cloxacillin sodium in aqueous ethanol medium", *Spectrochim. Acta A.* cilt 61, no. 9, pp. 2017-2022, July 2005.
- [10] R.S. Mulliken, W.B. Pearson, "Molecular Complexes," New York: Wiley Publishers, 1969, pp.16-48.
- [11] R. Foster, "Charge Transfer Complexes," London: Academic Press, 1969, pp. 25-50.
- [12] M.M.A. Hamed, M.I. Abdel-Hamid, M.R. Mahmoud, "Molecular complexes of some N-aryldithiocarbamates with pi-electron acceptors," *Monatshefte fur Chemie* cilt 129, no. 2, pp. 121-127, Feb. 1998.
- [13] A. Dozal, H. Keyzer, H.K. Kim, W.W. Way, "Charge transfer complexes of K vitamins with several classes of antimicrobials", *Int. J. Antimic. Ag.* cilt 14, no. 3, pp. 261-265, Apr. 2000.
- [14] E.H. El-Mossalamy, A.S. Amin, A.A. Khalil, "Charge transfer complexes of some oxazolones with iodine", *Spectrochim. Acta A.* cilt 58, no. 1, pp. 67-72, Jan. 2002.
- [15] M. Arslan, H. Duymus, "Spectroscopic studies of charge transfer complexes between colchicine and some pi acceptors", *Spectrochim. Acta A.* cilt 67, no. 3-4, pp. 573-577, July. 2007.
- [16] H. Duymus, M. Arslan, M. Kucukislamoglu, M. Zengin, "Charge transfer complex studies between some non-steroidal anti-inflammatory drugs and pi-electron acceptors", *Spectrochim. Acta A.* Cilt 65, no. 5, pp. 1120-1124, Dec. 2006.
- [17] H. Demirhan, M. Arslan, M. Zengin, M. Kucukislamoglu, "Investigation of charge transfer complexes formed between mirtazapine and some pi acceptors," *J. of Spectroscopy* , 1-7 , 2013. 10.1155/2013/875953
- [18] F.A.N. El-Dien, G.G. Mohamed, E.Y.Z.A. Farag, "Spectrophotometric determination of flucloxacillin and dicloxacillin in pure and dosage forms", *Spectrochim. Acta A.* cilt 64, no. 1, pp. 210-215, May. 2006.
- [19] P. Kalimuthu, A. Sivanesan, S.A. John, "Charge-transfer interaction of aromatic thiols with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone: Spectral and quantum mechanical studies," *J. Phys. Chem. A.* cilt 111, no. 48, pp. 12086-12092, Dec. 2007.
- [20] M.S. Refat, H.A.D. Ahmed, L.A. El-Zayat, "Spectroscopic, synthesis and structural studies of piperidine-chloranilic acid and piperidine-picric acid charge transfer complexes," *Can. J. Anal. Sci. Spect.* cilt 51, no. 3, pp. 147-163, Sep. 2006.
- [21] M.E. El-Zaria, A.R. Genady, "Spectroscopic studies of charge transfer complexes of meso-tetra-p-tolylporphyrin and its zinc complex with some aromatic nitro acceptors in different organic solvents," *Appl. Organomet. Chem.* cilt 21, no. 11, pp. 983-993, Nov. 2007.
- [22] M. Wojdyla, B. Derkowska, Z. Lukasiak, W. Bala, "Absorption and photorefectance spectroscopy of zinc plithalocyanine (ZnPc) thin films grown by thermal evaporation", *Mater. Lett.* cilt 60, no. 29-30, pp. 3441-3446, Dec. 2006.
- [23] E.A. Taha, S.M. Soliman, H.E. Abdellatef, M.M. Ayad, "Colorimetric methods for the determination of some tricyclic antidepressant drugs in their pure and dosage forms," *Microchim. Acta* cilt 140, no. 3-4, pp. 175-182, Oct. 2002.
- [24] S. Imre, M.T. Dogaru, C.E. Vari, T. Muntean, L. Kelemen, "Validation of an HPLC method for the determination of ciprofloxacin in human

- plasma,” J. Pharmaceut. Biomed. cilt 33, no. 1, pp.125-130, Sep. 2003.
- [25] F. Yakuphanoglu, M. Arslan, “Determination of thermo-optic coefficient, refractive index, optical dispersion and group velocity parameters of an organic thin film,” Physica B cilt 393, no. 1-2, pp. 304-309, Apr. 2007.
- [26] M. Arslan, F.B. Atak, F. Yakuphanoglu, “Synthesis and refractive index dispersion properties of the N,N',N''-trinaphthylmethyl melamine-DDQ complex thin film”, Opt. Mater. cilt 29, no. 5, pp. 516-520, Jan. 2007.
- [27] F. Yakuphanoglu, M. Arslan, “The fundamental absorption edge and optical constants of some charge transfer compounds,” Opt. Mater. cilt 27, no. 1, pp. 29-37, Oct. 2004.
- [28] S. Besoluk, M. Kucukislamoglu, M. Nebioglu, M. Zengin, M. Arslan, “Solvent-free synthesis of dihydropyrimidinones catalyzed by alumina sulfuric acid at room temperature”, J. Iran. Chem. Soc. cilt 5, no.1, pp. 62-66, Mar. 2008.
- [29] R. Job, Advanced Physicochemical Exp., London: Pitman, 1964, pp 12-26
- [30] H. A. Benesi, J.H. Hildebrand, “A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons,” J. Am. Chem. Soc. cilt 71, no. 8, pp. 2703-2707, Aug. 1949.
- [31] A.S. Amin, G.O. El-Sayed, Y.M. Issa, “Utility Of Certain Pi-Acceptors For The Spectrophotometric Determination Of Norfloxacin,” Analyst cilt 120, no. 4, pp. 1189-1193, Apr. 1995.
- [32] A.A.A. Boraie, “Spectroscopic study on charge transfer molecular complexes of pyrazole derivatives with some  $\pi$ -electron acceptors,” Spectrochim. Acta A cilt 58, no. 9, pp. 1895-1901, Jul. 2002.
- [33] E.H. El-mossalamy, “Molecular spectroscopic studies of charge transfer complexes of thiourea derivatives with benzoquinones,” J. Mol. Liq. cilt 123, no. 2-3, pp. 118-123, Jan. 2006.