

## 2-Aminopiridin Türevleri ile Sülfonamit İçeren Maleamik Asit Türevinin Proton Transfer Tuzları ve Cu(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve İnsan Eritrosit Karbonik Anhidraz İzoenzimleri Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

Halil İLKİMEN\*<sup>1</sup>, Cengiz YENİKAYA<sup>1</sup>, Gözde İMDAT<sup>2</sup>, Ekrem TUNCA<sup>3</sup>, Metin BÜLBÜL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, 43100, Kütahya

<sup>2</sup>Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 43100, Kütahya

<sup>3</sup>Dumlupınar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi Biyokimya Bölümü, 43100, Kütahya

(Alınış / Received: 23.06.2016, Kabul / Accepted: 02.12.2016, Online Yayınlanma / Published Online: 16.12.2016)

### Anahtar Kelimeler

Maleamik asit,  
2-Aminopiridin türevleri,  
Proton transfer tuzu,  
Metal kompleksleri,  
Karbonik anhidraz  
inhibisyonu

**Özet:** Bu çalışmada, ilk olarak 3-aminobenzenesülfonamit (*mabs*) ile maleik anhidritin (*mal*) tepkimesinden sülfonamit içeren maleamik asit türevi (*E*)-4-okso-4-(3-sülfamoyilfenil)amino)but-2-enoik asit (*Hmabsmal*) bileşiği sentezlenmiştir. Daha sonra *Hmabsmal* bileşiği ile 2-aminopiridin türevlerinin [2-amino-3-metilpiridin (2a3mp) (1); 2-amino-4-metilpiridin (2a4mp) (2); 2-amino-5-metilpiridin (2a5mp) (3) veya 2-amino-6-metilpiridin (2a6mp) (4)] proton transfer tuzları hazırlanmıştır. 1 ve 3 tuzlarının Cu(II) (5 ve 6) geçiş metal kompleksleri sentezlenmiştir. Proton transfer tuzlarının yapısı elementel analiz, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR, UV-Vis metotları ile aydınlatılmıştır. Amorf halde elde edilen geçiş metal komplekslerinin yapıları ise elementel analiz, ICP-OES, FT-IR, UV-Vis, termal analiz, manyetik duyarlılık ve molar iletkenlik sonuçları dikkate alınarak önerilmiştir. Ayrıca, sentezlenen maddelerin insan eritrosit hCA I ve hCA II izoenzimleri üzerindeki inhibisyon etkilerini belirlemek üzere *in vitro* çalışmalar yapılmıştır. Yeni sentezlenen maddelerin izoenzimlerin esteraz aktivitesini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Özellikle 5 ve 6 bileşikler kayda değer inhibisyon etkisine sahiptirler. Bu maddelerin inhibisyon değerlerinin kontrol bileşiği asetazolamit (AAZ) değerleri ile kıyaslanabilir büyüklükte olduğu tespit edilmiştir.

## Synthesis and Characterization of Proton Transfer Salts Between 2-Aminopyridine Derivatives and Maleamic Acid Derivate Containing Sulfonamide and Their Cu(II) Complexes, and Investigation of Their Effects on Human Erythrocyte Carbonic Anhydrase Isoenzymes

### Keywords

Maleamic acid,  
2-Aminopyridine  
derivatives,  
Proton transfer salt,  
Metal complexes,  
Carbonic anhydrase  
inhibition

**Abstract:** In this study, firstly (*E*)-4-oxo-4-(3-sulfamoylphenylamino)but-2-enoic acid (*Hmabsmal*) of sulfonamide containing maleamic acid derivatie has been synthesized from the reaction between 3-aminobenzenesulfonamide (*mabs*) and maleic anhydride (*mal*) and later, proton transfer salts have been prepared from *Hmabsmal* and 2-amino-3-methylpyridine (2a3mp) (1) or 2-amino-4-methylpyridine (2a4mp) (2) or 2-amino-5-methylpyridine (2a5mp) (3) or 2-amino-6-methylpyridine (2a6mp) (4). Cu(II) (5 and 6) transition metal complexes of 1 and 3 salts have been synthesized. The structure of proton transfer compounds have been proposed by using elemental analysis, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, UV-Vis techniques. The structure of amorphous metal complexes have been proposed by using elemental analysis, ICP-OES, FT-IR, UV-Vis, thermal analysis, magnetic susceptibility and molar conductivity techniques. In addition, *in vitro* studies have been performed to determine the inhibition effects of synthesized compounds on human erythrocyte carbonic anhydrase (hCA) I and II isoenzymes. It has been observed that synthesized compounds, especially compounds 5 and 6, have affected esterase activities of hCA I and hCA II and the inhibition values of these compounds are comparable with the inhibition values of control compound acetazolamide (AAZ).

## 1. Giriş

Proton transfer tepkimeleri fizik, kimya ve biyokimyada suyun öz iyonlaşması, asit-baz nötralizasyon tepkimesi ve enzim katalizi gibi reaksiyonlarda önemli bir anahtar görevi görür [1]. Proton transfer tepkimelerinde asidin protonu, bazın ortaklaşmamış elektronu tarafından transfer edilir. Böylece oluşan (+) ve (-) yüklerin bir araya gelerek oluşturdukları tuzlara proton transfer tuzları denir. Proton transfer tuzlarının, metal iyonları ile oluşturdukları metal kompleksleri genellikle suda çözünebilen iyonik bileşiklerdir [2].

Bu çalışmada asidik bileşen olarak kullanılan ve sülfonamid grubu içeren bileşiklerin, antimikrobiyal, antidiyabetik, antiinflamatuvar, enzim inhibitörü, enfeksiyon tedavisi, ağrı kesici, menisküs ve romatizma tedavisi gibi biyolojik özelliklerinin olduğu rapor edilmiştir. [3-9].

Bu çalışmanın bazik bileşeni olan 2-aminopiridinler ile çeşitli karboksilik asitlerin proton transfer tuzları ve metal kompleksleri sentezlenmiştir [7-12]. Bu komplekslerde 2-aminopiridinler çok dişli ligandlar olarak bulunmaktadır [10,13-15]. 2-Aminopiridin türevleri, çoğunlukla halkanın azot atomu yoluyla metal iyonlarına tek dişli ligant [10,11,16,17] olarak bağlansa da; bazı çalışmalarda amino grubunun da yer aldığı koordinasyon halleri vardır [10,12,18].

Karbonik anhidrazlar (CA, EC 4.2.1.1) aktif bölgesinde  $Zn^{2+}$  iyonu bulunduran ve karbon dioksitin bikarbonat ve protona dönüşümlü hidroliz reaksiyonunu katalizleyen metaloenzimlerdir [19]. Bu reaksiyon pek çok önemli fizyolojik ve patolojik süreçte önemli rol oynar [19]. Göz içi sıvısının üretimi sürecinde de hCA II izoenziminin katalizlediği bu hidroliz reaksiyonu önemli bir görev üstlenmektedir. Glokom, aköz humorun aşırı salgılanması sonucu göz içi basıncındaki artış ile karakterize edilen bir hastalıktır [19]. Glokom tedavisi için yapılan çalışmalar prostaglandin analoglarının, beta blockerların, adrenerjik ajanların, kolinerjik ilaçların, osmotik ilaçların ve karbonik anhidraz inhibitörlerinin bu hastalığın tedavisinde etkili olduklarını göstermiştir. Karbonik anhidraz inhibitörleri olarak ise günümüzde daha çok sülfonamid türevleri kullanılmaktadır [20]. Bunlardan asetazolamit (AAZ), dorzolamit (DZA) ve brinzolamit (BRZ) öne çıkan ilaçlardır. Ancak bu ilaçların yan etkilerinin fazla olması araştırmacıları yeni karbonik anhidraz inhibitörlerini sentezlemeye yönlendirmiştir.

Bu çalışmada önce 3-aminobenzensülfonamid (*mabs*) ile maleik anhidritin (*mal*) tepkimesi sonucunda sülfonamid grubu içeren maleamik asit türevi bileşiği literatürdeki gibi sentezlenmiştir [(*E*)-4-okso-4-(3-sülfamoyilfenil)amino]büt-2-enoik asit, *Hmabsmal*] [21]. Daha sonra 2-aminopiridin türevleri [2-amino-3-metilpiridin (2a3mp) (1); 2-amino-4-metilpiridin

(2a4mp) (2); 2-amino-5-metilpiridin (2a5mp) (3) veya 2-amino-6-metilpiridin (2a6mp) (4)] ile *Hmabsmal* tepkimesinden proton transfer tuzu bileşikleri hazırlanmıştır. 1 ve 3 tuzlarının Cu(II) metal komplekslerin yapıları (5 ve 6) aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ayrıca, sentezlenen maddelerin insan eritrosit karbonik anhidraz (hCA) I ve II izoenzimleri üzerindeki inhibisyon etkilerini belirlemek üzere *in vitro* çalışmalar yapılmıştır.

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Sigma Aldrich firmasından temin edilmiştir.

### 2.2. Analizlerde kullanılan cihazlar

NMR Cihazı; Bruker DPX FT NMR (500 MHz), Elementel Analiz Cihazı; Leco CHNS 932, ICP-OES Cihazı; Perkin Elmer 4300 Optima, İnfrared Spektrometresi; Bruker Optics Vertex 70, TG-DTA cihazı; Pelkin Elmer, SII Exstar 6000 TG/DTA 6300, UV-Vis cihazı; Shimadzu UV-2550 Spektrometresi, Manyetik Duyarlılık Cihazı; Sherwood Scientific Magway MSB MK1, Molar İletkenlik Cihazı; WTW Cond 315i/SET Model.

### 2.3. *Hmabsmal* sentezi

5 mmol (0.86 g) 3-Aminobenzensülfonamid bir balonda 10 mL kuru asetonda çözüldü. 5 mmol (0.49 g) maleik anhidrit katı olarak çözelti üzerine ilave edildi. Oda koşullarında 2 saat karıştırma işleminden sonra reaksiyon ortamında çöken katı süzüldü, kuru asetonda yıkandı ve kurutuldu (Şekil 1). Elde edilen bileşiğin bazı fiziksel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

### 2.4. Proton transfer tuzlarının sentezi

10 mmol asit (2.70 g *Hmabsmal*) bileşiği bir balon içerisinde 30 mL saf etanolde çözüldü. 10 mmol baz [1.08 g 2a3mp (1); 1.08 g 2a4mp (2); 1.08 g 2a5mp (3) veya 1.08 g 2a6mp (4)] bileşiği ayrı bir balon içerisinde 30 mL saf etanolde çözüldü. Oda koşullarında baz çözeltisi asit çözeltisinin üzerine damla damla ilave edildi. 24 saatlik bir karıştırma işleminden sonra reaksiyon ortamında çöken beyaz renkli proton transfer tuzu süzüldü, etanol ile yıkandı ve kurutuldu (Şekil 1). Elde edilen tuzların bazı fiziksel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

### 2.5. Metal Komplekslerinin Sentezi

Proton transfer tuzundan 2 mmol (0.628 g 5 için 1 veya 0.628 g 6 için 3) alınarak 20 mL su:etanol'de (1:1) çözüldü. Üzerine 1 mmol (0.200 g)  $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$  bileşiğinin 20 mL sudaki çözeltisi ilave edildi ve 72 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra kristallenmeye bırakıldı. Çözelti ortamında

çöken metal kompleksleri süzülür ve kurutuldu (5 ve 6) (Şekil 1). Elde edilen kompleks bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri Tablo 1’de verilmiştir. 2 ve 4 proton transfer tuzu bileşiklerinin Cu(II) kompleksleri de denenmiş fakat elde edilememiştir.

**Tablo 1.** Bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri

Bileşik	Renk	Mol Kütlesi*	Verim (%)
Hmabsmal	Beyaz	270.26	90
1	Beyaz	378.40	87
2	Beyaz	378.40	90
3	Beyaz	378.40	92
4	Beyaz	378.40	80
5	Yeşil	819.34	65
6	Yeşil	1358.86	70

\*Tahmini molekül ağırlığı (g/mol).

## 2.6. *In vitro* inhibisyon çalışmaları

### 2.6.1. Sentezlenen bileşiklerin hCA I ve hCA II izoenzimlerinin hidrataz ve esteraz aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkilerinin incelenmesi

Yeni sentezlenen bileşiklerin glokom hastalığı tedavisi için klinikte lokal olarak kullanılan miktar olan %1’lik çözeltileri hazırlanarak insan karbonik anhidraz I ve II izoenzimlerinin esteraz aktivite üzerine inhibisyon etkileri incelenmiştir. İnsan eritrositlerinden saflaştırılan hCA I ve hCA II izoenzimleri için beş farklı uygun inhibitör konsantrasyonunda hidrataz ve esteraz aktivite ölçümleri yapılmıştır [22,23]. İnhibisyon etkisi olan bileşiklerin %Aktivite-[I] grafikleri çizilerek IC<sub>50</sub> değerleri hesaplanmıştır (Ek A).

### 2.6.2. İnhibitörlerin inhibisyon sabiti K<sub>i</sub> değerlerinin hesaplanması

K<sub>i</sub> değerlerini bulmak için eritrosit hCA I ve hCA II izoenzimlerinin esteraz aktivite üzerine yeni sentezlenen bileşiklerin inhibisyon etkileri; enzim

üzerine ilave edildiği deneylerde, inhibitörlü ve inhibitörsüz olarak beş farklı substrat konsantrasyonu için esteraz aktivite ölçümleri yapılarak belirlenmiştir [24,25].

Her bir inhibitörün, hCA I ve hCA II izoenzimleri için ayrı ayrı Lineweaver-Burk grafikleri çizilmiştir. Bu grafiklerden elde edilen denklemlerden K<sub>i</sub> değerleri hesaplanmıştır (Ek B).

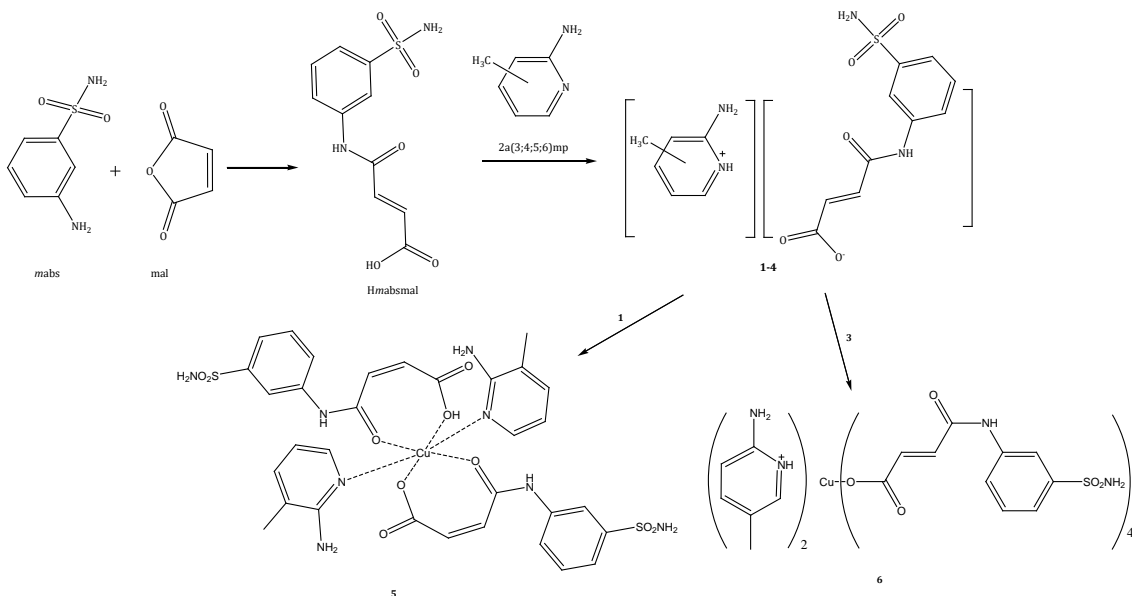
## 3. Bulgular ve Tartışma

### 3.1. NMR spektrumu sonuçları

#### 3.1.1. Hmabsmal bileşiğinin NMR spektrumları

Sentezlenen Hmabsmal bileşiğinin (Şekil 1) DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrum değerleri Tablolar 2 ve 3’de, spektrumları Ekler C, D ve E’de verilmiştir.

Hmabsmal bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ekler C ve D, Tablo 2); 6.48 ppm (H3, J<sub>H3-H4</sub> = 11.98 Hz) ve 6.34 ppm’de (H4, J<sub>H4-H3</sub> = 11.96 Hz) gözlenen 1H’lık doublet pikler alken protonlarından (-CH=CH-) kaynaklanan piklerdir. Bu hidrojenlerin Hz değerleri yaklaşık 12 olması yapının trans pozisyonunda olduğunu göstermektedir [26]. 7.55 ppm’de gözlenen 2H’lık triplet (doublet + triplet) pik (H8, J<sub>H8-H9</sub> = 7.26 Hz ve H9, J<sub>H9-H8,10</sub> = 7.72 Hz) ve 7.75 ppm’de gözlenen 1H’lık doublet pik (H10) benzen halkasındaki hidrojenlerden kaynaklanmaktadır. Yapıda bulunan -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> hidrojenleri (H14) ve amit hidrojeni (H6) sırayla 7.39 ppm’de 2H’lık singlet ve 10.60 ppm’de 1H’lık singlet pik olarak gözlenmiştir. Yapıdaki karboksil grubunda bulunan proton (H1) ise 12.95 ppm’de 1H’lık singlet olarak gözlenmiştir. Örnek çözeltisi üzerine D<sub>2</sub>O ilavesinden sonra çekilen <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ek D); H1, H6 ve H14 hidrojenleri gözlenmemiştir.



**Şekil 1.** Proton transfer tuzları ve metal komplekslerinin sentezi

**Tablo 2.** Hmabsmal ve 1-4 bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR kimyasal kayma değerleri δ(ppm)

Hmabsmal	12.95 (1H, s)
H1	12.95 (1H, s)
H3	6.48 (1H, d) [ <i>J</i> <sub>H3-H4</sub> = 11.98 Hz]
H4	6.34 (1H, d) [ <i>J</i> <sub>H4-H3</sub> = 11.96 Hz]
H6	10.60 (1H, s)
H8	7.55 (1H, d) [ <i>J</i> <sub>H8-H9</sub> = 7.26 Hz]
H9	7.55 (1H, t) [ <i>J</i> <sub>H9-H8,10</sub> = 7.72 Hz]
H10	7.75 (1H, d) [ <i>J</i> <sub>H10-H9</sub> = 6.83 Hz]
H12	8.24 (1H, s)
H14	7.39 (2H, s)
H3	7.20 (1H, d) [ <i>J</i> <sub>H3-H4</sub> = 10.70 Hz]
H4	7.20 (1H, d) [ <i>J</i> <sub>H4-H3</sub> = 10.51 Hz]
H6	10.50 (1H, s)
H8, H9, H10, H12, H14, H15	9.50-10.10 (7H, m)
H16	8.80 (1H, s)
H17	8.50 (1H, s)
H21	8.70 (2H, s)
H22	4.30 (3H, s)
H3, H4, H16, H18, H21 H6	6.40 (6H, m)
H8, H9, H10, H12	7.40 (2H+2H, s)
H14	7.70 (2H, s)
H15	8.20 (1H, s)
H22	2.20 (3H, s)
H3, H4 H6	6.30 (2H, d) [ <i>J</i> <sub>H3-H4 veya H4-H3</sub> = 7.57 Hz]
H8, H9, H10, H12, H14	7.80-7.40 (6H, d+s+s)
H15	8.20 (1H, s)
H17	6.50 (1H, d) [ <i>J</i> <sub>H17-H18</sub> = 7.58 Hz]
H18	7.30 (1H, d) [ <i>J</i> <sub>H18-H17</sub> = 7.04 Hz]
H21	6.00 (2H, s)
H22	2.10 (3H, s)
H3, H4, H16, H18, H21 H6	6.37 (6H, m)
H8, H9, H10	7.40 (3H, s)
H12	8.20 (1H, s)
H14	7.50 (2H, s)
H17	7.70 (1H, s)
H22	2.20 (3H, s)

Hmabsmal bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (Ek E, Tablo 3); 164 ppm'de gözlenen pik karboksil grubu karbonuna (-COOH, C2), 167 ppm'de gözlenen pik ise amit grubunun karbon atomuna (C5) aittir. Sülfamoyil grubunun bağlı olduğu karbon (-CSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C11) piki 145 ppm'de ve -NH grubuna bağlı karbon atomunun (C7) piki ise 140 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik bölgede bulunan diğer karbon atomlarının (C8, C9, C10 ve C12) pikleri ise sırasıyla 130, 121, 117

ve 123 ppm'de gözlenmiştir. Alken karbon atomları sırasıyla 131 (C3) ve 132 (C4) ppm'de gözlenmiştir.

### 3.1.2. (1) Bileşiğinin NMR spektrumları

Sentezlenen proton transfer tuzu (1) bileşiğinin (Şekil 1) DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrum değerleri Tablo 2 ve 3'de, spektrumları Ekler F, G ve H'de verilmiştir.

Proton transfer tuzunun (1) <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ekler F ve G, Tablo 2); 7.20 ppm (H3, *J*<sub>H3-H4</sub> = 10.70 Hz) ve 7.20 ppm'de (H4, *J*<sub>H4-H3</sub> = 10.51 Hz) gözlenen 1H'lık doublet pikler alken protonlarından (-CH=CH-) kaynaklanan piklerdir. Bu hidrojenlerin Hz değerleri yaklaşık 11 olması yapının trans pozisyonunda olduğunu göstermektedir [26]. 9.50-10.10 ppm aralığında gözlenen 7H'lık multipllet pik H8 (1H), H9 (1H), H10 (1H), H12 (1H), H14 (2H), H15 (1H) ile 8.80 ppm (H16) ve 8.50 ppm'deki 1H'lık singlet (H17) pikler yapıdaki aromatik piklerden kaynaklanmaktadır. Yapıda bulunan amit hidrojeni (H6), -NH<sub>2</sub> (H21) ve metil (H22) hidrojenleri sırayla 10.50 ppm'de 1H'lık singlet, 6.20 ppm'de 2H'lık singlet ve 4.30 ppm'de 3H'lık singlet pik olarak gözlenmiştir. Yaklaşık 13 ppm civarında beklenen Hmabsmal'a ait -COOH hidrojeni (H1) tuzda gözlenmemiştir. Bu hidrojenin 2a3mp'deki N20'e transfer olduğu düşünülmektedir (H20). NMR spektrumu için hazırlanan tuz çözeltisinde asidik H'nin H1 ⇌ H20 tersinir tepkimesine uğradığı düşünülmektedir. Bu nedenle H1 veya H20 NMR spektrumunda gözlenmemiştir. Aynı tuzun katı örnek ile FT-IR spektrumu alındığında H20'nin varlığı belirlenmiştir. Bu çalışmada hazırlanan proton transfer tuzunun; 2a3mp ve Hmabsmal oranı <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki integrasyon oranlarından yararlanarak 1:1 olarak bulunmuştur. Örnek çözeltisi üzerine D<sub>2</sub>O ilavesinden sonra çekilen <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ek G); H6, H14 ve H21 hidrojenleri de döteryum ile yer değiştirdikleri için gözlenmemiştir.

Proton transfer tuzunun (1) <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (Ek H, Tablo 3); 164 ppm'de gözlenen pik karboksilat karbonuna (-COO, C2), 168 ppm'de gözlenen pik ise amit grubunun karbon atomuna (C5) aittir. Sülfamoyil grubunun bağlı olduğu karbon (-CSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C11) piki 143 ppm'de ve -NH grubuna bağlı karbon atomunun (C7) piki ise 140 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik bölgede bulunan diğer karbon atomları 116 (C8), 112 (C9), 117 (C10), 130 (C12), 145 (C15), 139 (C16), 121 (C17), 123 (C18) ve 158 (C19) ppm'de gözlenmiştir. Alken ve metil karbon atomları sırasıyla 131 (C3), 132 (C4) ve 17 (C22) ppm'de gözlenmiştir.

### 3.1.3. (2) Bileşiğinin NMR spektrumları

Sentezlenen proton transfer tuzu (2) bileşiğinin (Şekil 1) DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrum değerleri Tablo 2 ve 3'de, spektrumları Ekler I, J ve K'da verilmiştir.

**Tablo 3.** Hmabsmal ve 1-4 bileşiklerinin <sup>13</sup>C-NMR kimyasal kayma değerleri δ(ppm)

Hmabsmal		1		2		3		4	
C2	164	C2	164	C2	164	C2	164	C2	164
C3	131	C3	132	C3	133	C3	131	C3	131
C4	132	C4	133	C4	131	C4	133	C4	133
C5	167	C5	168	C5	168	C5	168	C5	168
C7	140	C7	140	C7	144	C7	145	C7	145
C8	121	C8	116	C8	114	C8	116	C8	111
C9	117	C9	112	C9	109	C9	109	C9	107
C10	123	C10	117	C10	117	C10	120	C10	117
C11	145	C11	143	C11	145	C11	139	C11	139
C12	130	C12	130	C12	130	C12	130	C12	130
		C15	145	C15	150	C15	145	C15	154
		C16	139	C16	139	C16	139	C16	139
		C17	121	C17	121	C17	121	C17	121
		C18	123	C18	123	C18	123	C18	123
		C19	158	C19	158	C19	157	C19	158
		C22	17	C22	21	C22	21	C22	21

Proton transfer tuzunun (**2**) <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ekler I ve J, Tablo 2); 6.40 ppm'de gözlenen 6H'lık (3H+3H) multipl pik H3 (1H), H4 (1H), H16 (1H), H18 (1H) ve H21 (2H) hidrojenlerinden, 7.40 ppm'deki 2H+2H toplam 4H'lık singlet pikler H8 (1H), H9 (1H), H10 (1H), H12 (1H) hidrojenlerinden ve 8.20 ppm'deki 1H'lık singlet pik yapıdaki aromatik piklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapıda bulunan amit hidrojeni (H6), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (H14) ve metil (H22) hidrojenleri sırayla 11.80 ppm'de 1H'lık singlet, 7.70 ppm'de 2H'lık singlet ve 2.20 ppm'de 3H'lık singlet pik olarak gözlenmiştir. Yaklaşık 13 ppm civarında beklenen Hmabsmal'a ait -COOH hidrojeni (H1) tuzda gözlenmemiştir. Bu hidrojenin 2a4mp'deki N20'e transfer olduğu düşünülmektedir (H20). NMR spektrumu için hazırlanan tuz çözeltisinde asidik H'nin H1 ↔ H20 tersinir tepkimesine uğradığı düşünülmektedir. Bu nedenle H1 veya H20 NMR spektrumunda gözlenmemiştir. Aynı tuzun katı örnek ile FT-IR spektrumu alındığında H20'nin varlığı belirlenmiştir. Bu çalışmada hazırlanan proton transfer tuzunun; 2a4mp ve Hmabsmal oranı <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki integrasyon oranlarından yararlanarak 1:1 olarak bulunmuştur. Örnek çözeltisi üzerine D<sub>2</sub>O ilavesinden sonra çekilen <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ek J); H6, H14 ve H21 hidrojenleri de döteryum ile yer değiştirdikleri için gözlenmemiştir.

Proton transfer tuzu (**2**) bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (Ek K, Tablo 3); 164 ppm'de gözlenen pik karboksilat karbonuna (-COO<sup>-</sup>, C2), 168 ppm'de gözlenen pik ise amit grubunun karbon atomuna (C5) aittir. Sülfamoyil grubunun bağlı olduğu karbon (-CSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C11) piki 145 ppm'de ve -NH grubuna bağlı karbon atomunun (C7) piki ise 144 ppm'de

gözlenmiştir. Aromatik bölgede bulunan diğer karbon atomları 114 (C8), 109 (C9), 117 (C10), 130 (C12), 150 (C15), 139 (C16), 121 (C17), 123 (C18) ve 158 (C19) ppm'de gözlenmiştir. Alken ve metil karbon atomları sırasıyla 133 (C3), 131 (C4) ve 21 ppm (C22)'de gözlenmiştir.

### 3.1.4. (3) Bileşiğinin NMR spektrumları

Sentezlenen proton transfer tuzu(3) bileşiğinin (Şekil 1) DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrum değerleri Tablolar 2 ve 3'de, spektrumları Ekler L, M ve N'de verilmiştir.

Proton transfer tuzu (**3**) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (Ekler L ve M, Tablo 2); 7.20-7.80 ppm aralığında gözlenen toplam 6H'lık doublet + singlet + singlet pikler H8 (1H), H9 (1H), H10 (1H), H12 (1H) ve H14 (2H) hidrojenlerinden, 8.20 ppm'deki 1H'lık singlet pik (H15), 6.50 ppm'deki 1H'lık doublet pik (H17, *J*<sub>H17-H18</sub> = 7.58 Hz) ve 7.30 ppm'deki 2H'lık doublet pik (H18, *J*<sub>H18-H17</sub> = 7.04 Hz) yapıdaki aromatik piklerden kaynaklanmaktadır. 6.30 ppm'de gözlenen 2H'lık doublet pik (H3 ve H4, *J*<sub>H3-H4</sub> veya *J*<sub>H4-H3</sub> = 7.57 Hz) alken protonlarından (-CH=CH-) kaynaklanan piktir. Bu hidrojenlerin Hz değeri yaklaşık 8 olması yapının cis pozisyonda olduğunu göstermektedir [26]. Yapıda bulunan amit hidrojeni (H6), amin hidrojeni (H21) ve metil (H22) hidrojenleri sırayla 11.50 ppm'de 1H'lık singlet, 6.00 ppm'de 2H'lık singlet ve 2.10 ppm'de 3H'lık singlet pik olarak gözlenmiştir. Yaklaşık 13 ppm civarında beklenen Hmabsmal'a ait -COOH hidrojeni (H1) tuzda gözlenmemiştir. Bu hidrojenin 2a5mp'deki N20'e transfer olduğu düşünülmektedir (H20). NMR spektrumu için hazırlanan tuz çözeltisinde asidik

H'nin  $H1 \rightleftharpoons H20$  tersinir tepkimesine uğradığı düşünülmektedir. Bu nedenle H1 veya H20 NMR spektrumunda gözlenememiştir. Aynı tuzun katı örnek ile FT-IR spektrumu alındığında H20'nin varlığı belirlenmiştir. Bu çalışmada hazırlanan proton transfer tuzunun; 2a5mp ve Hmabsmal oranı  $^1H$ -NMR spektrumundaki integrasyon oranlarından yararlanarak 1:1 olarak bulunmuştur. Örnek çözeltisi üzerine  $D_2O$  ilavesinden sonra çekilen  $^1H$ -NMR spektrumunda (Ek M); H6, H14 ve H21 hidrojenleri de döteryum ile yer değiştirdikleri için gözlenememiştir.

Proton transfer tuzu (3) bileşiğinin  $^{13}C$ -NMR spektrumunda (Ek N, Tablo 3); 164 ppm'de gözlenen pik karboksilat karbonuna (-COO-, C2), 168 ppm'de gözlenen pik ise amit grubunun karbon atomuna (C5) aittir. Sülfamoyil grubunun bağlı olduğu karbon (-CSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C11) piki 139 ppm'de ve -NH grubuna bağlı karbon atomunun (C7) piki ise 145 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik bölgede bulunan diğer karbon atomları 116 (C8), 109 (C9), 120 (C10), 130 (C12), 145 (C15), 139 (C16), 121 (C17), 123 (C18) ve 157 (C19) ppm'de gözlenmiştir. Alken ve metil karbon atomları sırasıyla 131 (C3), 132 (C4) ve 21 ppm'de (C22) gözlenmiştir.

### 3.1.5. (4) Bileşiğinin NMR spektrumları

Sentezlenen proton transfer tuzu (4) bileşiğinin (Şekil 1) DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan  $^1H$ -NMR ve  $^{13}C$ -NMR spektrum değerleri Tablolar 2 ve 3'de, spektrumları Ekler O, P ve R'de verilmiştir.

Proton transfer tuzu (4) bileşiğinin  $^1H$ -NMR spektrumunda (Ekler O ve P, Tablo 2); 7.40 ppm'de gözlenen 3H'lık singlet pik (H8, H9 ve H10) ve 8.20 ppm'de gözlenen 1H'lık singlet pik (H12) yapıdaki benzen halkasındaki hidrojenlerden kaynaklanmaktadır. 7.70 ppm 1H'lık singlet pik ile 6.42 ppm 6H'lık multipllet pik (H3, H4, H16, H18 ve H21) yapıdaki alken (-CH=CH-) ve piridin halkasındaki protonlarından kaynaklanmaktadır. Yapıda bulunan amit hidrojeni (H6), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (H14) ve metil (H22) hidrojenleri sırayla 11.50 ppm'de 1H'lık singlet, 7.60 ppm'de 2H'lık singlet ve 2.20 ppm'de 3H'lık singlet pik olarak gözlenmiştir. Yaklaşık 13 ppm civarında beklenen Hmabsmal'a ait -COOH hidrojeni (H1) tuzda gözlenmemiştir. Bu

hidrojenin 2a6mp'deki N20'e transfer olduğu düşünülmektedir (H20). NMR spektrumu için hazırlanan tuz çözeltisinde asidik H'nin  $H1 \rightleftharpoons H20$  tersinir tepkimesine uğradığı düşünülmektedir. Bu nedenle H1 veya H20 NMR spektrumunda gözlenememiştir. Aynı tuzun katı örnek ile FT-IR spektrumu alındığında H20'nin varlığı belirlenmiştir. Bu çalışmada hazırlanan proton transfer tuzunun; 2a6mp ve Hmabsmal oranı  $^1H$ -NMR spektrumundaki integrasyon oranlarından yararlanarak 1:1 olarak bulunmuştur. Örnek çözeltisi üzerine  $D_2O$  ilavesinden sonra çekilen  $^1H$ -NMR spektrumunda (Ek P); H6, H14 ve H21 hidrojenleri de döteryum ile yer değiştirdikleri için gözlenememiştir.

Proton transfer tuzu (4) bileşiğinin  $^{13}C$ -NMR spektrumunda (Ek R, Tablo 3); 164 ppm'de gözlenen pik karboksilat karbonuna (-COO-, C2), 168 ppm'de gözlenen pik ise amit grubunun karbon atomuna (C5) aittir. Sülfamoyil grubunun bağlı olduğu karbon (-CSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C11) piki 139 ppm'de ve -NH grubuna bağlı karbon atomunun (C7) piki ise 145 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik bölgede bulunan diğer karbon atomları 111 (C8), 107 (C9), 117 (C10), 130 (C12), 154 (C15), 139 (C16), 121 (C17), 123 (C18) ve 158 (C19) ppm'de gözlenmiştir. Alken ve metil karbon atomları sırasıyla 131 (C3), 132 (C4) ve 21 (C22) ppm'de gözlenmiştir.

### 3.2. Elementel analiz ve ICP-OES sonuçları

Sentezlenen başlangıç maddesi (Hmabsmal), proton tuzları (1-4) ve metal komplekslerin (5 ve 6) elementel analiz ve komplekslerin ICP-OES sonuçları Tablo 4'de verilmiştir. Deneysel olarak elde edilen değerlerin, hem teorik elementel analiz değerleri ile hem de diğer spektroskopik çalışmalar sonucu ortaya konulan yapılar ile uyum içinde olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada hazırlanan tuzların asit ve baz oranları elementel analiz sonuçlarına göre belirlenmiştir. Buna göre hazırlanan tüm proton transfer tuzlarındaki asit ve baz birleşme oranları 1:1 olarak bulunmuştur. Metal komplekslerin Metal:Asit:Baz oranı elementel analiz ve ICP-OES sonuçlarına göre; 5 kompleksi için 1:2:2 ve 6 kompleksi için 1:4:2 olduğu görülmektedir.

**Tablo 4.** Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz ve ICP-OES sonuçları

Bileşik	Kapalı formülü	% Deneysel(% Teorik)				
		C	H	N	S	M
Hmabsmal	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	44.50(44.44)	3.75(3.73)	10.40(10.37)	11.85(11.86)	-
1	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	50.75(50.78)	4.72(4.79)	14.80(14.81)	8.45(8.47)	-
2	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	50.76(50.78)	4.73(4.79)	14.78(14.81)	8.47(8.47)	-
3	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	50.77(50.78)	4.74(4.79)	14.82(14.81)	8.46(8.47)	-
4	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	50.74(50.78)	4.77(4.79)	14.83(14.81)	8.48(8.47)	-
5	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> N <sub>8</sub> O <sub>10</sub> S <sub>2</sub> Cu	49.85(46.91)	4.35(4.31)	13.64(13.68)	7.85(7.83)	7.75(7.76)
6	C <sub>52</sub> H <sub>54</sub> N <sub>12</sub> O <sub>20</sub> S <sub>4</sub> Cu	45.85(45.96)	4.00(4.01)	12.34(12.37)	9.45(9.44)	4.65(4.68)

### 3.3. FT-IR sonuçları

Proton transfer tuzları (1-4) ve metal kompleks (5 ve 6) bileşiklerinin FT-IR değerleri Tablo 5'de verilmiştir. Spektrumlarda Şekil 1'de önerilen yapıları destekleyen titreşim bantları mevcuttur. *Hmabsmal* ve proton transfer tuzlarının (1-4) FT-IR spektrumunda; 3392-3155  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gelen  $\nu(\text{N-H})$  gerilmelerinden kaynaklanan şiddetli titreşim bantları *Hmabsmal* da 3315, 3229 ve 3205  $\text{cm}^{-1}$ 'de ve bazlarda ise 3462-3216  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlenmiştir. Tuzlarda 2787-2724 ve 2556-2453  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlenen zayıf titreşim bantlarının  $\nu(\text{N}^+-\text{H})$  gözlenmesi önerilen yapıları desteklemektedir (Şekil 1) [27]. Tuz ve başlangıç maddelerinin yapılarındaki aromatik  $\nu(\text{C-H})$  ve/veya alken ve alifatiklik  $\nu(\text{C-H})$  gerilmelerinden kaynaklanan zayıf titreşim bantları, 3095-3034  $\text{cm}^{-1}$  ve 3032-2842  $\text{cm}^{-1}$  aralığında ortaya çıkmaktadır.

$\nu(\text{C=O})$  gerilmelerinin titreşim bantları *Hmabsmal*'da 1620  $\text{cm}^{-1}$  (amit) ve 1688  $\text{cm}^{-1}$  (asit)'de gözlenirken, 1'de 1629  $\text{cm}^{-1}$  (amit) ve 1672  $\text{cm}^{-1}$  (asit), 2'de 1633  $\text{cm}^{-1}$  (amit) ve 1666  $\text{cm}^{-1}$  (asit), 3'de 1633  $\text{cm}^{-1}$  (amit) ve 1667  $\text{cm}^{-1}$  (asit) ve 4'de 1633  $\text{cm}^{-1}$  (amit) ve 1678  $\text{cm}^{-1}$  (asit) gözlenmektedir. 1600-1422  $\text{cm}^{-1}$  aralığındaki titreşim bantları yapılarındaki  $\nu(\text{C=N})$  ve  $\nu(\text{C=C})$  gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. *Hmabsmal* ve tuzlarda 1363-1034  $\text{cm}^{-1}$  ve 1284-1145  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlenen titreşim bantları ise yapıdaki  $\nu(\text{C-O})$  ve  $\nu(\text{S=O})$  [28] gerilmelerinden kaynaklanmaktadır.

Metal komplekslerinin FT-IR spektrumlarında; yapıdaki su ve  $(\text{OH})^-$  gruplarından kaynaklanan  $\nu(\text{O-H})$  titreşimleri 3538-3447  $\text{cm}^{-1}$  de gözlenmiştir. Tüm metal kompleksleri için  $\nu(\text{N-H})$  grubundan kaynaklanan gerilim pikleri 3391-3184  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlenmiştir. Tuzlarda 2787-2724 ve 2556-2453  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlenen  $\nu(\text{N}^+-\text{H})$  zayıf titreşim bantları 5 bileşiğinde gözlenmezken, 6 bileşiğinde 2720 ve 2530  $\text{cm}^{-1}$  gözlenmesi önerilen yapıları desteklemektedir (Şekil 1) [27]. Tüm metal komplekslerin önerilen yapılarındaki aromatik  $\nu(\text{C-H})$  ve/veya alken ve alifatik  $\nu(\text{C-H})$  gerilmelerinden kaynaklanan zayıf titreşim bantları, 3078-3060  $\text{cm}^{-1}$  ve 3018-2871  $\text{cm}^{-1}$  aralığında ortaya çıkmaktadır.  $\nu(\text{C=O})$  gerilmesinin titreşim bantları, 5 kompleksi için 1630  $\text{cm}^{-1}$  (amit) ve 1666  $\text{cm}^{-1}$  (asit) ve 6 kompleksi için 1634  $\text{cm}^{-1}$  (amit) ve 1668  $\text{cm}^{-1}$  (asit)'dir. Tüm metal komplekslerinde; 1600-1421  $\text{cm}^{-1}$  aralığında aromatik (ve alken)  $\nu(\text{C=C})$  ve  $\nu(\text{C=N})$  gerilmeleri, 1366-1094  $\text{cm}^{-1}$  aralığında  $\nu(\text{C-O})$  gerilmeleri, 1262-1142  $\text{cm}^{-1}$  aralığında  $\nu(\text{S=O})$  gerilmeleri [28], 472-446  $\text{cm}^{-1}$  ve 588-510  $\text{cm}^{-1}$  aralığında M-O ve M-N gerilmeleri gözlenmiştir.

### 3.4. Termal analiz sonuçları

Sentezlenen metal komplekslerinin TG/DTA değerleri Tablo 6'da spektrumları Ekler S ve T'de verilmiştir.

5 metal kompleksinin,  $[\text{Cu}(\text{mabsmal})_2(2\text{a3mp})_2]$ , termal olarak iki basamakta bozunduğu görülmektedir (Ek S). İlk olarak, 30 ve 375 °C arasındaki endotermik pik, yapıdan  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$  parçasının çıkışını gösterir ( $\text{DTG}_{\text{max}} = 178, 254, 289$  ve 299 °C; deneysel 55.40, teorik 54.99). İkinci olarak 375 ve 900 °C arasındaki ekzotermik pikler, yapıdan  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$  parçasının ayrılışını işaret eder ( $\text{DTG}_{\text{max}} = 465$  °C; deneysel 37.10, teorik 37.25). Termal bozunma sonrası ortaya çıkan kalıntının CuO olduğu düşünülerek Cu yüzdesi belirlenmiştir (deneysel 7.50, teorik 7.76).

6 metal kompleksinin,  $(\text{H2a5mp})_2[\text{Cu}(\text{mabsmal})_4]$ , termal olarak iki basamakta bozunduğu görülmektedir (Ek T). İlk olarak, 30 ve 215 °C arasındaki endotermik pik, yapıdan 2 mol  $\text{H2a5mp}$ 'ın çıkışını gösterir ( $\text{DTG}_{\text{max}} = 197, 203$  ve 210 °C; deneysel 16.20, teorik 16.07). İkinci olarak 215 ve 900 °C arasındaki ekzotermik pik, yapıdan 4 mol *mabsmal*'ın ayrılışını işaret eder ( $\text{DTG}_{\text{max}} = 487$  °C; deneysel 79.00, teorik 79.25). Termal bozunma sonrası ortaya çıkan kalıntının CuO olduğu düşünülerek Cu yüzdesi belirlenmiştir (deneysel 4.80, teorik 4.68).

### 3.5. UV-Vis sonuçları

Başlangıç maddeleri (*Hmabsmal*, 2a3mp, 2a4mp, 2a5mp ve 2a6mp), proton transfer tuzları (1-4) ve metal komplekslerinin (5 ve 6) DMSO çözücüsü içinde alınan UV-Visible absorpsiyon spektrumları ve  $\epsilon_0$  değerleri Tablo 7'de verilmiştir.

Sentezlenen tuz ve karışımların DMSO içinde alınan spektrumlarında  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişleri *Hmabsmal* için 290 nm; 2a3mp için 291 nm; 2a4mp için 308 ve 290 nm; 2a5mp için 296 ve 256 nm; 2a6mp için 296 ve 256 nm; 1 için 322 ve 311 nm; 2 için 309 ve 290 nm; 3 için 316 ve 310 nm ve 4 için 324 ve 308 nm olarak gözlenmiştir. Komplekslerdeki metal iyonunun  $d \rightarrow d$  elektronik geçişleri, 5 kompleksi için 759 nm ve 6 kompleksi için 760 nm olarak gözlenmiştir.

Çalışılan tüm bileşiklerin UV-Vis spektrumları incelendiğinde,  $n \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişlerine rastlanmamıştır. Bu geçişlerin, şiddetli  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişlerinin altında kaldığı düşünülmektedir. Ayrıca  $\pi \rightarrow \pi^*$  ve  $d \rightarrow d$  geçiş şiddetlerinin ( $\epsilon_0$ ) beklenen değerler aralığında olduğu gözlenmiştir.

### 3.6. Manyetik duyarlılık sonuçları ve molar iletkenlik sonuçları

Sentezlenen metal komplekslerinin deneysel ve teorik manyetik duyarlılık sonuçlarında deneysel olarak elde edilen değerler ile teorik değerler Şekil 1'de (5 ve 6) önerilen yapıların uyum içerisinde olduğu gözlenmiştir. Sentezlenen komplekslerde ise manyetik duyarlılığı deneysel olarak 1.68 (5) ve 1.67 (6) BM aralığında bulunmuştur. Bu değerler

komplekslerde 1 eşleşmemiş elektron sayısını işaret eder. Buradan Cu(II) iyonunun  $d^9$  elektronik dağılımına sahip olduğu söylenebilir. Bunlar Şekil 1'de önerilen yapıları desteklemektedir.

DMSO çözücüsü içinde ( $10^{-3}$  M) yapılan iletkenlik ölçümleri sonucunda komplekslerin iletkenlikleri 5.0 (5) ve 45.5 (6)  $\mu\text{S}/\text{cm}$  aralığında gözlenmiştir. Bu sonuçlar 5 kompleksinin iyonik olmadığını ve 6 kompleksinin ise 2:1 iyonik yapıda olduğunu göstermektedir [28] ve buda Şekil 1'de önerilen yapıları desteklemektedir.

### 3.7. *In vitro* inhibisyon çalışmalarının sonuçları

Tablo 8'deki inhibisyon değerleri incelendiğinde sentezlenen bileşiklerin tamamının hCA I ve hCA II izoenzimlerinin esteraz aktivitesini inhibe ettikleri, hidrataz aktivitesi üzerinde ise inhibisyon etkisi göstermedikleri görülmektedir. Esteraz inhibisyon değerleri kıyaslandığında ise proton transfer tuzu komplekslerinin (5 ve 6), proton transfer tuzlarına (1-4) ve Hmabsmal bileşiğine göre oldukça güçlü inhibisyon etkilerine sahip oldukları göze

çarpmaktadır. Özellikle 6 bileşiği hemen hemen AAZ ile aynı inhibisyon etkisine sahiptir. 5 ve 6 bileşiklerinin önerilen yapıları incelendiğinde koordinasyon sayılarının farklı oldukları görülmektedir. 6 bileşiğindeki dördü koordinasyon inhibisyon etkisini artırmış olabileceği gibi, bileşiğin üç boyutlu yapısının enzim ile oldukça iyi etkileşebilecek şekilde düzenlenmiş olması ihtimali de bu güçlü inhibisyon etkisine katkı sağlamış olabilir. Bu bileşikle ilgili bir başka ilginç durum da bileşiğin proton transfer tuzu (3) Hmabsmal bileşiğine göre daha zayıf inhibitör olduğu halde tuz kompleksi olan 6 bileşiğinin AAZ ile hemen hemen aynı güçte inhibitör olmasıdır. 5 bileşiği için de benzeri bir durum söz konusudur. Bileşiğin proton transfer tuzu (1) Hmabsmal bileşiği ile hemen hemen aynı potansiyelde inhibisyon gösterirken metal kompleksi (5) yaklaşık 3,5 kat daha güçlü bir inhibitör olarak davranmaktadır. 3 ve 4 bileşiklerinin başlangıç maddesi olan Hmabsmal bileşiğinden daha zayıf inhibisyon etkisi göstermesi de sterik etkilere bağlanabilir.

**Tablo 5.** Sentezlenen maddelerin bazı FT-IR bantları ( $\text{cm}^{-1}$ )

	Hmabsmal	1	2	3	4	5	6
v(OH)	2900(br)	-	-	-	-	-	-
		3385(m)	3323(m)	3327(m)	3394(m)	3383(m)	3340(m)
	3315(m)	3345(m)	3302(m)	3318(m)	3306(m)	3349(m)	3332(m)
v(NH <sub>2</sub> )	3229(m)	3312(m)	3246(m)	3261(m)	3240(m)	3312(m)	3285(m)
	3205(m)	3252(m)	3198(m)	3135(m)	3201(m)	3230(m)	3232(m)
		3192(m)				3202(m)	3134(m)
v(NH) <sup>+</sup>	-	2724(w)	2787(w)	2712(w)	2772(w)	-	2720(w)
		2552(w)	2453(w)	2556(w)	2528(w)		2530(w)
v(C-H) <sub>Ar</sub>	3095(w)	3032(w)	3072(w)	3063(w)	3065(w)	3066(w)	3060(w)
	3040(w)	2992(w)	3024 (w)	3032(w)	2963(w)	3032(w)	2981(w)
v(C-H) <sub>Alif.</sub>	2934(w)	2918(w)	2961(w)	2988(w)	2924(w)	2958(w)	2926(w)
	2984(w)	2852(w)	2891(w)	2921(w)	2858(w)	2875(w)	2850(w)
v(C=O) <sub>amit</sub>	1620(s)	1629(s)	1637(s)	1635(s)	1638(s)	1630(s)	1634(s)
v(C=O) <sub>asit</sub>	1688(s)	1672(s)	1666(s)	1667(s)	1678(s)	1666(s)	1668(s)
	1578(s)	1578(s)	1583(s)	1600(s)	1599(s)	1539(s)	1600(s)
v(C=N)	1541(s)	1561(s)	1534(s)	1541(s)	1577(s)	1517(s)	1542(s)
v(C=C)	1492(s)	1486(s)	1479(s)	1477(s)	1492(s)	1472(s)	1482(s)
	1472(s)	1422(s)	1432(s)	1432(s)	1402(s)	1421(s)	1432(s)
	1435(s)						
		1353(s)	1355(s)	1355(s)	1363(s)	1305(s)	1356(s)
v(C-O)		1208(s)	1222(s)	1209(s)	1227(s)	1210(s)	1209(s)
		1057(s)	1034(s)	1079(s)	1092(s)	1096(s)	1082(s)
v(S=O)	1211(s)	1284(s)	1251(s)	1251(s)	1261(s)	1248(s)	1252(s)
	1162(s)	1145(s)	1163(s)	1186(s)	1179(s)	1149(s)	1149(s)
v(M-N)	-	-	-	-	-	588(w)	583(w)
v(M-O)	-	-	-	-	-	468(w)	466(w)

(br; yayvan, s; şiddetli, m; orta şiddetli, w; zayıf)

**Tablo 6.** Sentezlenen metal komplekslerinin TG/DTA Değerleri

Bileşik	Sıcaklık Aralığı (°C)	DTG <sub>max</sub> (°C)	Ayrılan Grup	DeneySEL (%)	Teorik (%)
5	30-375	178, 254, 289, 299	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	55.40	54.99
	375-900	465	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	37.10	37.25
	-	-	Cu	7.50	7.76
6	30-215	197, 203, 210	2H <sub>2</sub> a5mp	16.20	16.07
	215-900	487	4mabsmal	79.00	79.25
	-	-	Cu	4.80	4.76



**Tablo 7.** Sentezlenen bileşiklerin DMSO içindeki UV spektrumları (nm( $\epsilon_0$ ))

Hmabsmal	2a3mp	2a4mp	2a5mp	2a6mp	
290(24510)	291(67800)	308(32990)	296(34190)	296(33180)	
		290(26310)	256(15490)	256(15670)	
1	2	3	4	5	6
322(43400)	309(43400)	316(37760)	324(43400)	302(41190)	300(36410)
311(39720)	290(31540)	310(37760)	308(39720)	290(33260)	291(31090)
				759(18)	760(13)

**Tablo 8.** Sentezlenen bileşiklerin insan eritrosit karbonik anhidraz izoenzimleri (hCA I ve hCA II) üzerine *in vitro* şartlarda etkisi

Bileşik	Hidratat IC <sub>50</sub> <sup>a,b</sup> ( $\mu$ M)		Esteraz IC <sub>50</sub> <sup>a,b</sup> ( $\mu$ M)		K <sub>i</sub> <sup>a,b</sup> ( $\mu$ M)	
	hCA I	hCA II	hCA I	hCA II	hCA I	hCA II
AAZ	0.39±0.008	0.20±0.005	0.42±0.004	0.31±0.008	0.26±0.003	0.14±0.005
2a(3;4;5;6)mp	-	-	-	-	-	-
Hmabsmal	-	-	7.11±0.17	6.24±0.25	3.64±0.14	3.02±0.17
1	-	-	7.15±0.18	5.44±0.08	4.39±0.18	2.98±0.11
2	-	-	7.05±0.17	5.04±0.09	4.30±0.11	2.88±0.12
3	-	-	12.24±0.25	10.18±0.18	3.62±0.11	2.74±0.13
4	-	-	10.05±0.17	8.04±0.07	4.20±0.10	2.68±0.13
5	-	-	2.06±0.13	1.49±0.12	1.67±0.12	1.14±0.11
6	-	-	0.43±0.01	0.38±0.09	0.22±0.04	0.16±0.02

AAZ referans bileşik olarak kullanılmıştır.

<sup>a</sup>Üç farklı deneyin  $\pm$  standart sapması.

<sup>b</sup>Bütün analizler için  $p < 0.0001$  olarak alınmıştır.

“-“ işareti inhibisyon etkisinin gözlenmediğini gösterir.

Özetle inhibisyon potansiyellerindeki bu farklılıkların bileşiklerin yapılarında bulunan atom veya grupların enzimin aktif bölgesindeki amino asitler ile farklı şekilde etkileşime girmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Ancak bu verilerin doğrulanması için enzim-inhibitör kompleksinin X-ışınları kırınımı yöntemi ile analiz edilmesi gereklidir.

Bileşiklerin inhibisyon potansiyellerinin güçlü olması *in vivo* çalışmalarda da kullanılabilmesinin kapısını açmaktadır. Özellikle 6 bileşiğinin AAZ seviyesinde güçlü inhibitör olması dikkate alınması gereken bir durumdur.

#### 4. Sonuçlar

Bu çalışmada, 3-aminobenzensülfonamid (mabs) ile maleik anhidrit (mal) bileşiğinin tepkimesi sonucunda sülfonamid grubu içeren maleamik asit türevi (*E*)-4-okso-4-(3-sülfamoyilfenil)amino)büt-2-enoik asit bileşiği (Hmabsmal) sentezlenmiştir. Hmabsmal ile 2-amino-3-metilpiridin (2a3mp); 2-amino-4-metilpiridin (2a4mp); 2-amino-5-metilpiridin (2a5mp) veya 2-amino-6-metilpiridin (2a6mp) tepkimesinden yeni proton transfer tuzu bileşikleri (1-4) hazırlanmıştır. Ayrıca 1 ve 3 proton transfer tuzlarının Cu(II) metal komplekslerin yapıları sentezlenmiştir (5 ve 6).

Proton transfer tuzları ve geçiş metal komplekslerinin tamamı amorf halde elde edilmiştir. Proton transfer tuzların yapıları elementel analiz, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR ve UV-Vis metotları ile geçiş metal komplekslerinin yapıları ise, elementel analiz, ICP-OES, FT-IR, UV-Vis, termal analiz, manyetik duyarlılık, molar iletkenlik, yük denkliği ve daha önceki çalışmalar ile önerilmiştir.

Sentezlenen tüm maddeler DMSO, DMF gibi polar çözücülerde çözünmektedir.

Sentezlenen başlangıç maddesi, proton transfer tuzların DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları incelenerek, protonlarından kaynaklanan kimyasal kayma değerleri ile yapıları açıklanmıştır. Bu çalışmada hazırlanan tuzların asit (Hmabsmal) ve baz (2a3mp; 2a4mp; 2a5mp veya 2a6mp) oranları NMR sonuçlarına göre belirlenmiştir. Buna göre hazırlanan proton transfer tuzlarındaki asit-baz birleşme oranları, 1:1 olarak bulunmuştur. Tuzların elementel analiz sonuçları da NMR sonuçlarını desteklemektedir.

Komplekslerin elementel analiz ve ICP-OES sonuçlarına göre Metal:Asit:Baz birleşme oranı ise, 5 kompleksi için 1:2:2 ve 6 kompleksi için 1:4:2 olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmada sentezlenen Hmabsmal bileşiği ve tuzların IR spektrumlarına bakıldığında  $\nu$ (N-H) gerilmelerinden kaynaklanan pikler gözlenmiştir. Komplekslerde ise,  $\nu$ (N-H) grubundan kaynaklanan gerilmelerinden kaynaklanan pikler ise ya spektrumda gözlenmiş yada yayvan O-H piklerinin altında kalmıştır. Tuzlarda  $\nu$ (N<sup>+</sup>-H) titreşim bandının gözlenmesi önerilen yapıyı desteklemektedir. 6 metal kompleksinde tuzda gözlenen  $\nu$ (N<sup>+</sup>-H) piklerinin gözlenmiş, 5 kompleksinde ise gözlenmemiştir. Bu durum kompleks yapımında kullanılan bazların 5'de metal iyonuna bağlandığını, 6'da ise tamamlayıcı iyon şeklinde olduğunu göstermektedir. İletkenlik sonuçları da bu öneriyi desteklemektedir.

Başlangıç maddeleri, proton transfer tuzları ve metal komplekslerinin DMSO içerisinde alınan UV-Visible

spektrumları ile  $\pi \rightarrow \pi^*$  elektronik geçişleri ve metal komplekslerdeki metal iyonlarının  $d \rightarrow d$  geçişlerinin dalga boyları belirlenmiş ve bu geçişler  $\epsilon_0$  değerleri ile desteklenmiştir.

Metal komplekslerinin manyetik duyarlılık çalışmalarında, komplekslerde Cu(II) ( $d^9$ ) şeklinde kaldığı ve bir tane eşleşmemiş elektron taşıdığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar diğer spektroskopik analizler ile uyum içerisinde.

İletkenlik ölçümleri sonucunda **6** kompleksi 2:1 iyonik (2 tane + iyon ve 1 tane - iyon) ve **5** kompleksi ise iyonik olmayan olarak bulunmuştur. Buda önerilen yapıları desteklemektedir.

*In vitro* çalışmalar sonucunda yeni sentezlenen bileşiklerin karbonik anhidraz izoenzimleri olan hCA I ve hCA II üzerinde inhibisyon etkisine sahip olduğu gözlenmiştir. Buradan hareketle bu bileşiklerin daha ileri çalışmalar olan *in vivo* çalışmalarda kullanılabileceğini söyleyebiliriz.

Bu çalışmada sentezlenen başlangıç maddeleri (Hmabsmal), proton transfer tuzları (**1-4**) ve metal komplekslerinin (**5** ve **6**) yapıları Şekil 1'de sırasıyla verilmiştir. Bu yapıların önerilmesinde, yukarıda tartışılan deneysel sonuçlar, yük dengeliği ve daha önce yapılmış benzer çalışmalar dikkate alınmıştır [9,30-34].

## Teşekkür

Bu çalışmaya katkılarından dolayı Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na teşekkür ederiz (Proje No: 2013/36).

## Kaynaklar

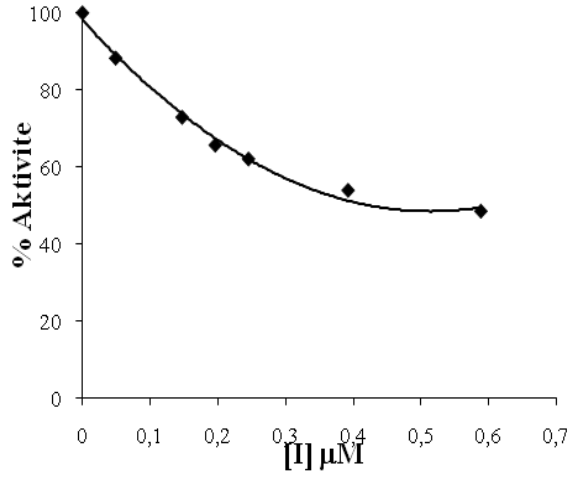
- [1] Macdonald, J. C., Dorrestein, P. C., Pilley, M. M., Foote, M. M., Lundburg, J. L., Henning, R. W., Schultz, A. J., Manson, J. L. 2000. Design of layered crystalline materials using coordination chemistry and hydrogen bonds, *Journal of the American Chemical Society*, 122, 11692-11702.
- [2] Aghabozorg H., Manteghi, F., Sheshmani, S. 2008. A brief review on structural concepts of novel supramolecular proton transfer compounds and their metal complexes, *Journal of the Iranian Chemical Society*, 5(2), 184-227.
- [3] Allen, R. G., Pereira, L. S., Raes D., Smith, M. Crop evapotranspiration: Guidelines for computing crop water requirements", Irr and Drain, UN-FAO, Rome, Italy 1998, 56s.
- [4] Prescott, J. J., Baggot, D. J. 1993. Antimicrobial therapy in veterinary medicine, International Book Distributing Co., India, 564-565s.
- [5] Bywater, R. J. 1991. Sulfonamides and diaminopyrimidines. In: *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*, Eds: G. C.

- Brander, D. M. Pugh, R. J. Bywater, W. L. Jenkins, 5 th Ed, Baillere Tindali, London, 489-494s.
- [6] Supuran, C. T., Briganti, F., Tilli, S., Chegwidde, W. R., Scozzafava, A. 2000. Carbonic Anhidrase Inhibitors: Sulfonamide as Antitumor Agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, 703-714.
- [7] Yenikaya, C., Sarı, M., Bülbül, M., İlkimen, H., Çelik, H., Büyükgüngör, O. 2010. Synthesis, characterization and antiglaucoma activity of a novel proton transfer compound and a mixed-ligand Zn(II) complex, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(2), 930-938.
- [8] Yenikaya, C., Sarı, M., Bülbül, M., İlkimen, H., Çınar, B., Büyükgüngör, O. 2011. Synthesis and characterization of two novel proton transfer compounds and their inhibition studies on Carbonic Anhidrase isoenzymes, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26(1), 104-114.
- [9] Yenikaya, C., İlkimen, H., Demirel, M. M., Ceyhan, B., Tunca E., Bülbül, M. 2016. 2-Aminopiridin ile (*E*)-4-Okso-4-((4-sülfamoyilfenil)amino)büt-2-enoik Asitin Proton Transfer Tuzunun Sentezi, Metal Komplekslerinin Hazırlanması ve hCA I ve hCA II İzoenzimleri Üzerindeki İnhibisyon Özelliklerinin İncelenmesi, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 16, 41-53s.
- [10] Yenikaya, C., Poyraz, M., Sarı, M., Demirci, F., İlkimen, H., Büyükgüngör, O. 2009. Synthesis, characterization and biological evaluation of a novel Cu(II) complex with the mixed ligands 2,6-pyridinedicarboxylic acid and 2-aminopyridine. *Polyhedron*, 28(16), 3526-3532.
- [11] Lah, N., Giester, J., Segedin, P., Leban, I., 2001. Copper(II) carboxylates with 2-aminopyridine. Synthesis, characterization and a study of the dimer-monomer equilibrium in acetonitrile solutions by VIS-spectroscopic and microcalorimetric titrations, *New Journal of Chemistry*, 25, 753-759.
- [12] Raso, A. G., Fiol, J. J., Zafra, A. L., Cabrero, A., Mata, I., Molins, E. 1999. Crystal structures of the N-salicylidene-L-serinatoaquacopper(II) mono hydrate and its ternary derivative with 2-aminopyridine, *Polyhedron*, 18, 871-878.
- [13] Kempte, R., Brenner, S., Arndt, P. 1996. Mononuclear Tris(aminopyridinato)zirconium Alkyl, Aryl, and Alkynyl Complexes. *Organometallics*, 15, 1071-1074.
- [14] Fuhrmann, H., Brenner, S., Arndt P., Kempe, R. 1996. Octahedral group 4 metal complexes that contain amine, amido, and aminopyridinato ligands: synthesis, structure, and application in  $\alpha$ -olefin oligo- and polymerization. *Inorganic Chemistry*, 35, 6742-6745.

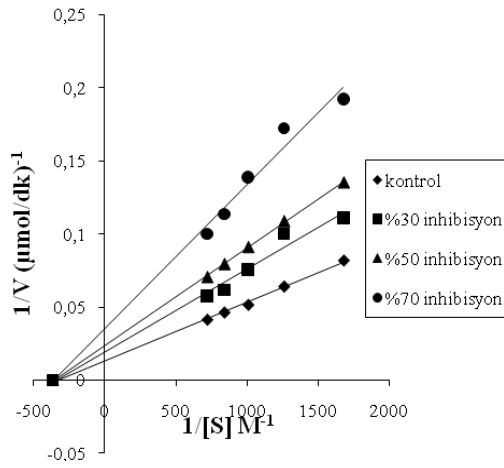
- [15] Téllez, F., López-Sandoval, H., Castillo-Blum, S. E.; Barba-Behrens, N. 2008. Coordination behavior of benzimidazole, 2-substituted benzimidazoles and benzothiazoles, towards transition metal ions. *Arkivoc* (v), 245-275.
- [16] Mistri, S., Zangrando, E., Manna, S. C. 2013. Cu(II) complexes of pyridine-2,6-dicarboxylate and N-donor neutral ligands: Synthesis, crystal structure, thermal behavior, DFT calculation and effect of aromatic compounds on their fluorescence. *Inorganica Chimica Acta*, 405, 331-338.
- [17] Mei, L., Ming, T. H., Rong, L. Q., Jie, S., Zhong, Y. S., Liang, L. X. 2009. The synthesis of N-Zn, N-Cu complexes involving 2-amino pyridine and ethylenediamine ligands and application to the Henry reaction, *Journal of Chemical Sciences*, 121(4), 435-440.
- [18] Poddar, R. K., Agarwala, U. 1973. Reactions of  $Ru(PPh_3)_2Cl_2$  and  $[Ru(AsPh_3)_2Cl_2]_2$  with various donor molecules. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 35, 3769-3779.
- [19] Başar, E., Tunca, E., Bülbül, M., Kaya, M. 2016. Synthesis of novel sulfonamides under mild conditions with effective inhibitory activity against the carbonic anhydrase isoforms I and II. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, DOI: 10.3109/14756366.2015.11134524.
- [20] Netland, P.A. 2008, *Glaucoma medical therapy*, Oxford University Press Inc. 290s.
- [21] Kremlev, M. M., Kul'chitskaya, N. E., Biba, A. D., Romanenko, V. D. 1971. Arenesulfonamides. XXVII. N-(sulfamoylaryl)maleimides. *Khimicheskaya Tekhnologiya (Kharkov)*, 21, 5-10.
- [22] Innocenti, A., Scozzafava, A., Parkkila, S., Pucceti, L., De Simone, G., Supuran, C. T. 2008. Investigations of the esterase, phosphatase, and sulfatase activities of the cytosolic mammalian carbonic anhydrase isoforms I, II, and XIII with 4-nitrophenyl esters as substrates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 2267-2271.
- [23] Verpoorte, J. A., Mehta, S., Edsall, J. T. 1967. Esterase activities of human carbonic anhydrases B and C. *Journal of Biological Chemistry*, 242, 4221-4229.
- [24] Ciftci, M., Bulbul, M., Gul, M., Gumuştekin, K., Dane, Ş., Suleyman, H. 2005. Effects of nicotine and Vitamin E on carbonic anhydrase activity in some rat tissues in vivo and in vitro. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 20, 103-109.
- [25] Bulbul, M., Hisar, O., Beydemir, S., Ciftci, M., Kufrevioğlu, O. İ. 2003. The in vitro and in vivo inhibitory effects of some sulfonamide derivatives on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) erythrocyte carbonic anhydrase activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 18, 371-375.
- [26] Williams, D. H., Fleming, I. 1989. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, 4th ed. revised, McGraw-Hill Book Company (UK) Limited.
- [27] Cook, D. 1961. Vibrational spectra of pyridinium salts. *Canadian Journal Of Chemistry*, 39, 2009-2024.
- [28] Gowda, B. T., Jyothi, K., Souza, J. D. D. Z. 2002. Infrared and NMR spectra of arylsulphonamides, 4-X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> and i-X, j-YC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (X = H; CH<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; F; Cl; Br; I or NO<sub>2</sub> and i-X, j-Y = 2,3-(CH<sub>3</sub>)(2); 2,4-(CH<sub>3</sub>)(2); 2,5(CH<sub>3</sub>)(2); 2-CH<sub>3</sub>, 4-Cl; 2-CH<sub>3</sub>, 5-Cl; 3-CH<sub>3</sub>, 4-Cl; 2,4-Cl-2 or 3,4-Cl-2). *Naturforsch*, 57a, 967-973.
- [29] Geary, W. J. 1971. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds, *Coordination Chemistry Reviews*, 7(1), 81-122.
- [30] Ceyhan, B. 2013. 2-Hidrojenbenzimidazol ile 4-okso-4-((4-sülfomofilfenil)amino)büt-2-enoik asit tuzunun sentezi, geçiş metal komplekslerinin hazırlanması ve kullanım alanlarının araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 77s, Kütahya.
- [31] Demirel, M. M. 2013. 2-Aminopiridin ile 4-okso-4-((4-sülfomofilfenil)amino)büt-2-enoik asit tuzunun sentezi, geçiş metal komplekslerinin hazırlanması ve kullanım alanlarının araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 78s, Kütahya.
- [32] Shah, A. I., Shukla, H. M., Shah, P. J., Raj, D. S. 2012. Novel co-ordination polymers of 8-hydroxyquinoline. *Elixir Chemical Physics*, 44, 7378-7381.
- [33] Lazarou, K. N., Perlepes, S. P., Psycharis, V., Raptopoulou, C. P. 2008. Synthetic study of the ternary copper(II)/maleamate(-1)/1,10-phenanthroline reaction system: Mononuclear, dinuclear and polymeric complexes. *Polyhedron*, 27, 2131-2142.
- [34] Ashok, M., Prasad, A. V. S. S., Ravinder, V. 2007. Synthesis, spectral studies and catalytic activity of ruthenium(II) complexes with organic amide ligands. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 18(8), 1492-1499.

## Ekler

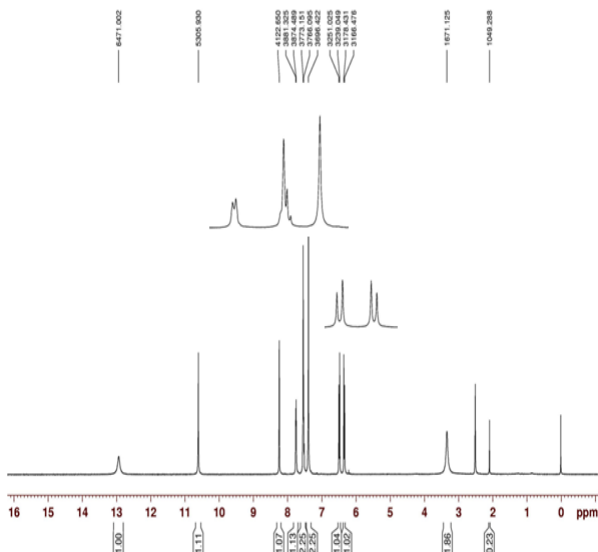
**Ek A. (6) bileşiğinin hCA I esteraz IC<sub>50</sub> değerinin hesaplanmasında kullanılan grafik.**



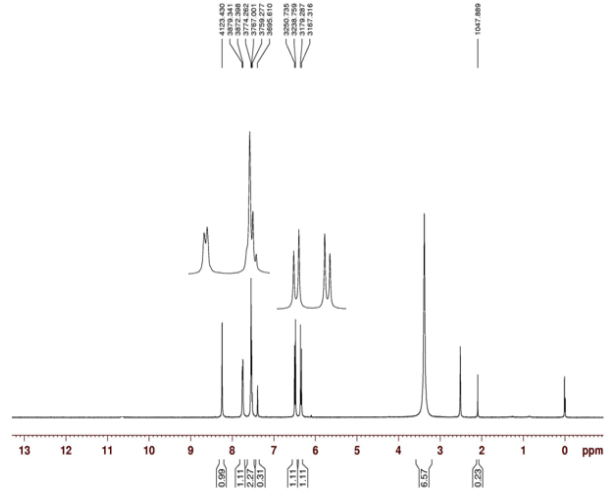
**Ek B. (5) bileşiğinin hCA I esteraz K<sub>i</sub> değerinin hesaplanmasında kullanılan grafik.**



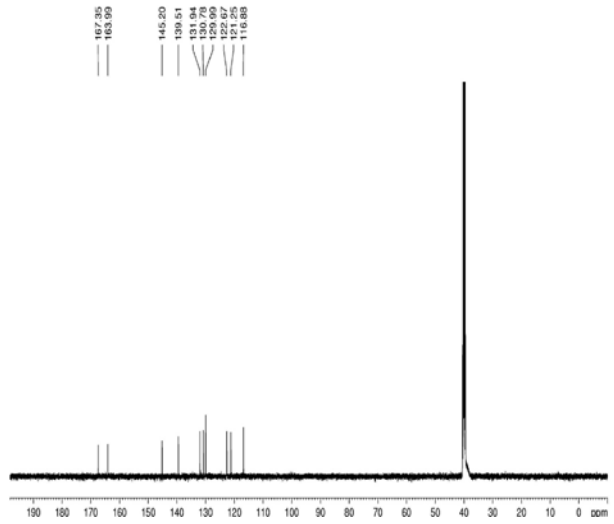
**Ek C. Hmabsmal bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**



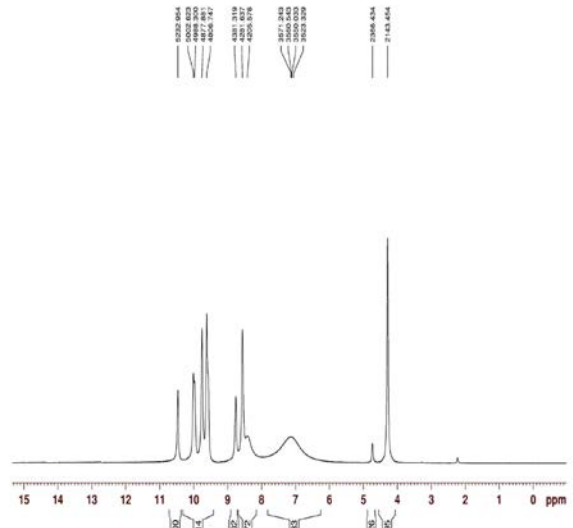
**Ek D. Hmabsmal bileşiğinin D<sub>2</sub>O ilaveli <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**



**Ek E. Hmabsmal bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu**

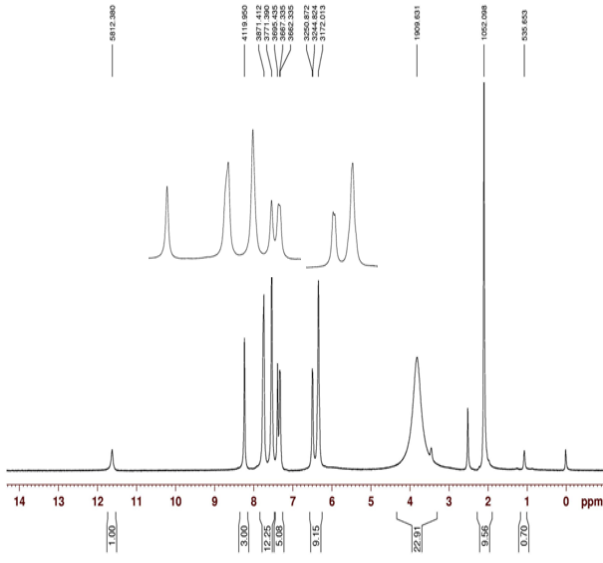


**Ek F. (1) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**

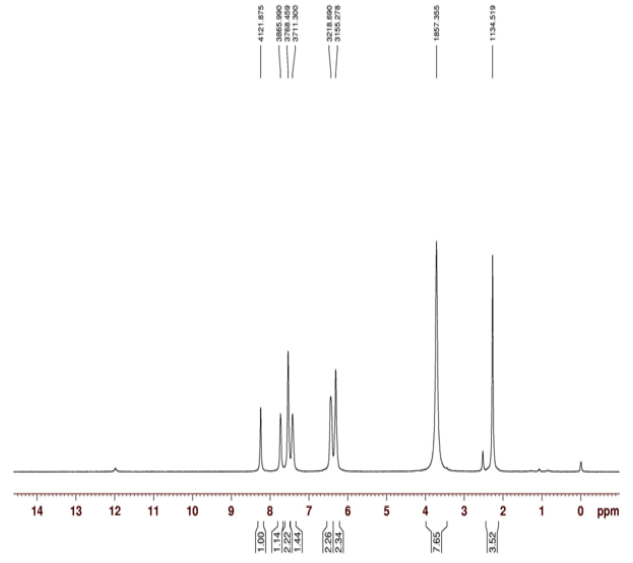




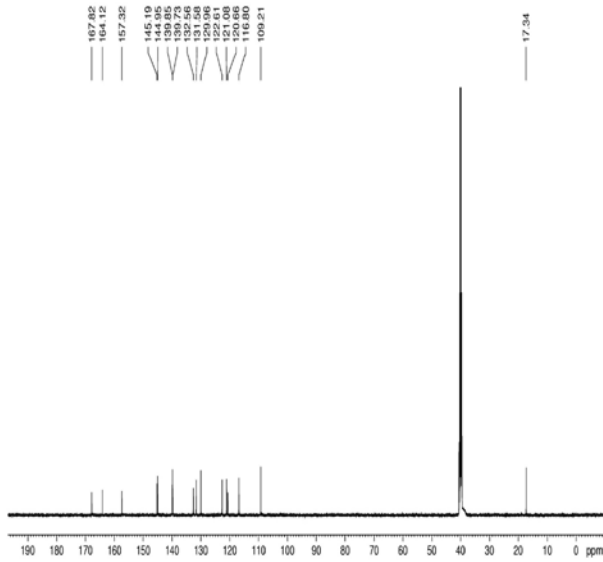
**Ek M. (3) bileşiğinin D<sub>2</sub>O ilaveli <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**



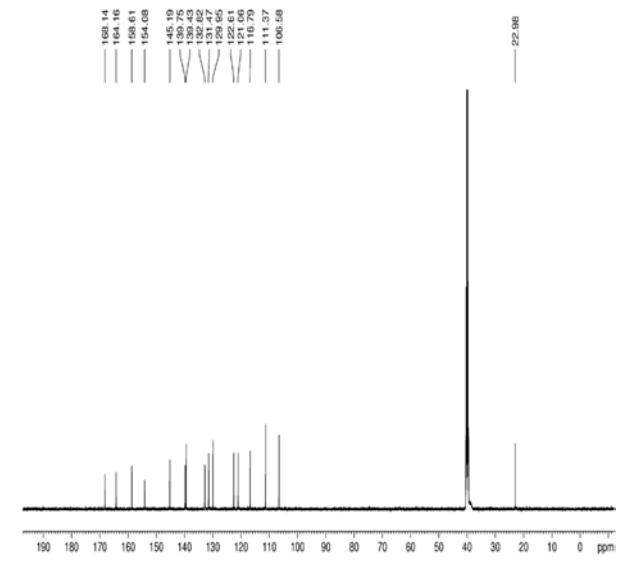
**Ek P. (4) bileşiğinin D<sub>2</sub>O ilaveli <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**



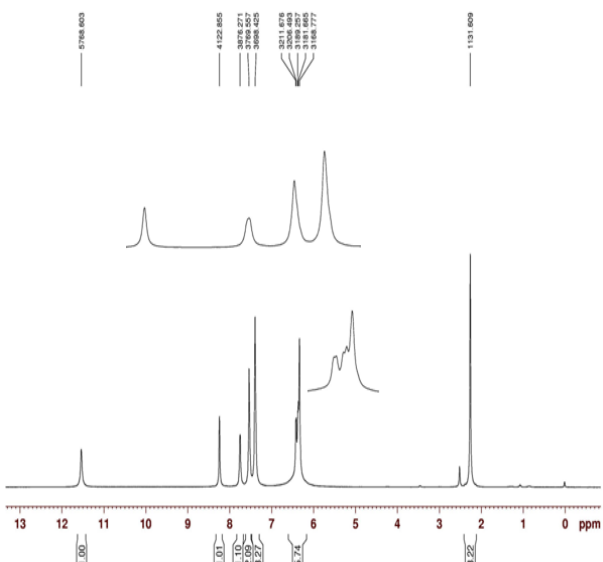
**Ek N. (3) bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu**



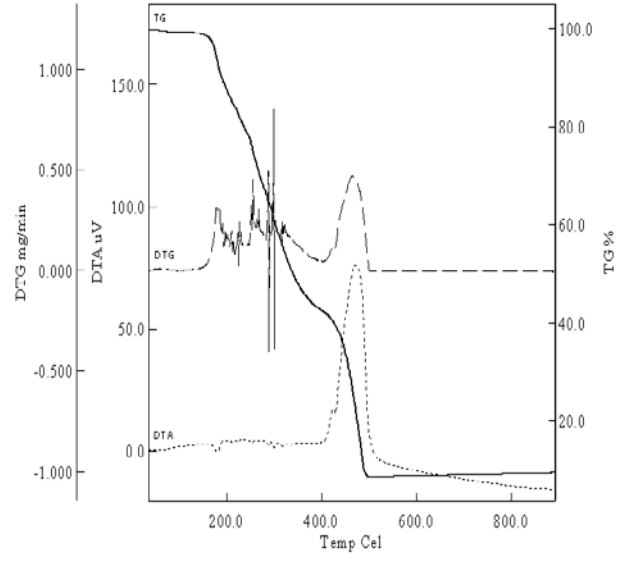
**Ek R. (4) bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu**



**Ek O. (4) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**



**Ek S. (5) kompleksinin TG/DTA spektrumu**



**Ek T. (6) kompleksinin TG/DTA spektrum**

