

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

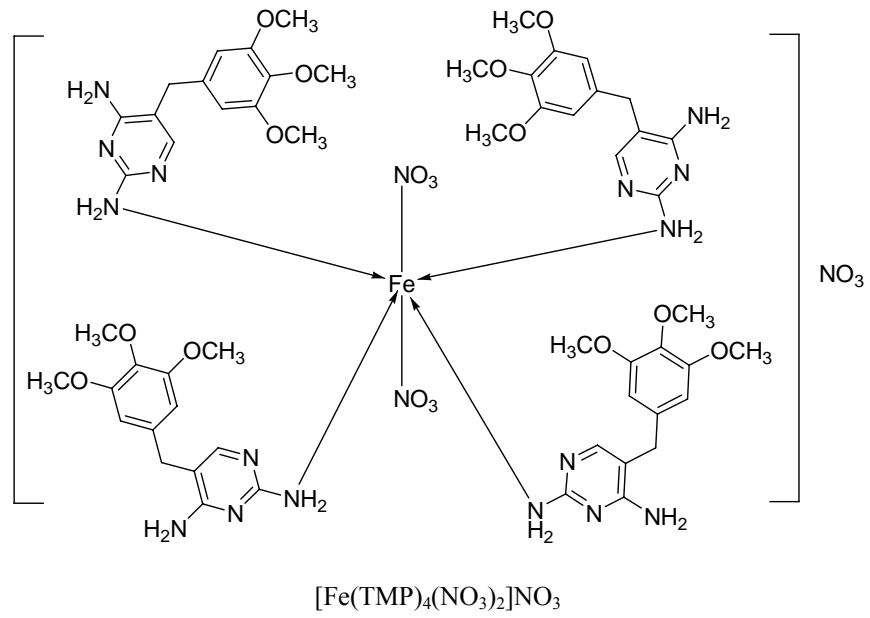
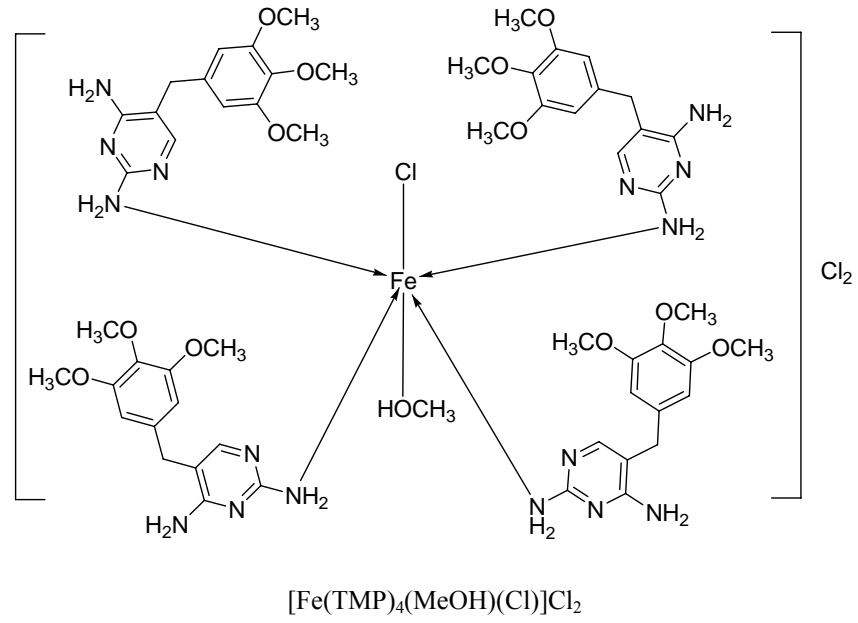
**YENİ TRİMETHOPRİM KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ
VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Sercan SEMİZ

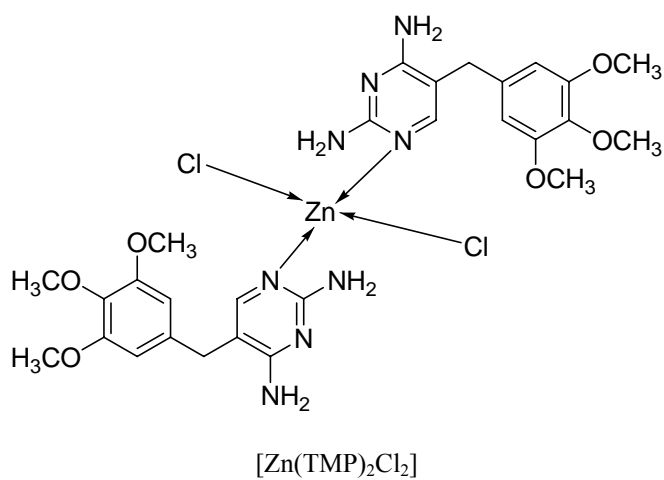
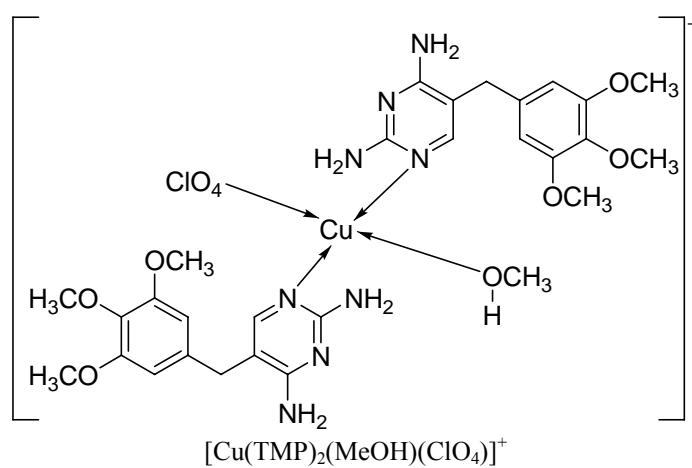
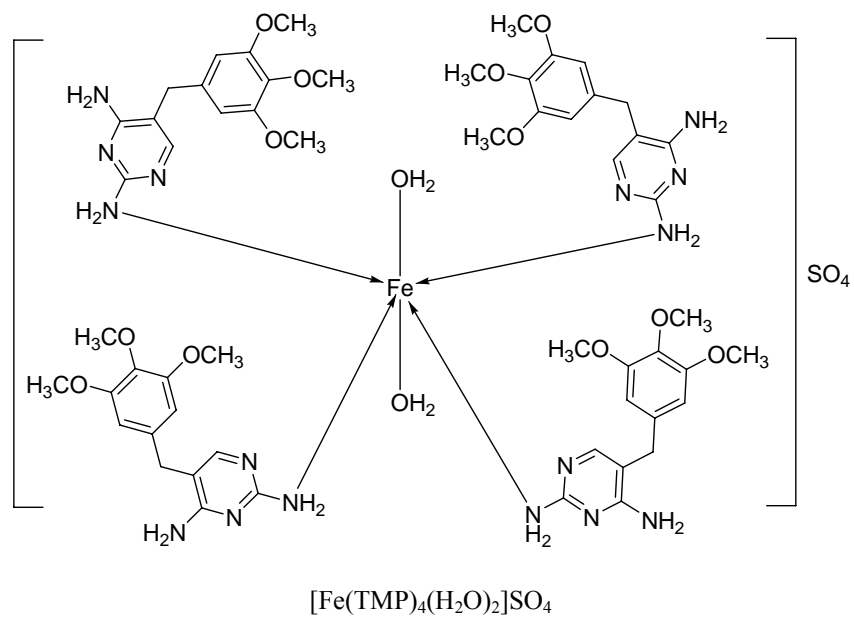
**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**Tez yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Nesrin BEYNEK
EDİRNE 2007**

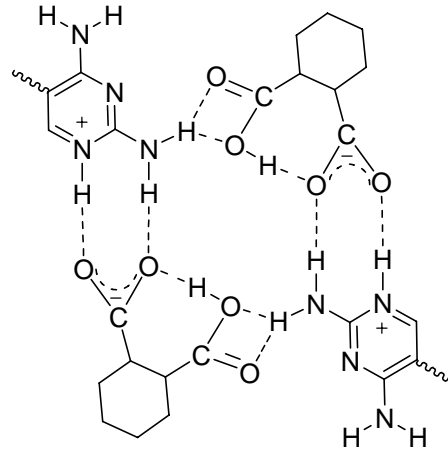
Sentezlediğimiz kompleksler



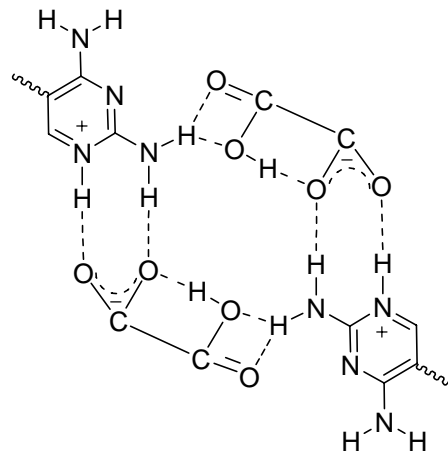
I



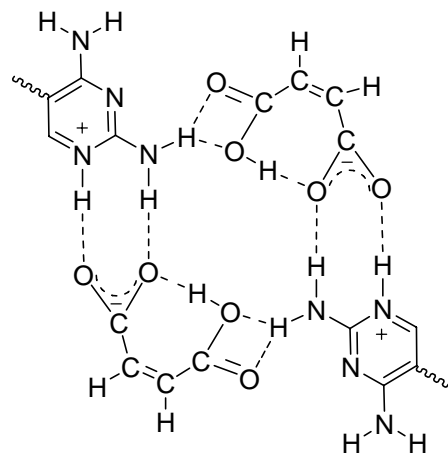
III



Trimethoprim cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit kompleksi



Trimethoprimin oksalik asit kompleksi



Trimethoprimin maleik asit kompleksi

Yüksek Lisans Tezi
Trakya Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, ilaç etken maddesi trimethoprim potansiyel azot donör atomlara sahip olması nedeniyle ligant olarak kullanılmıştır. Bu ligantın Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} ve Fe^{3+} tuzlarıyla kompleksleri elde edilmiş, Cu^{2+} ve Zn^{2+} için metal:ligant oranı 1:2, Fe^{2+} ve Fe^{3+} için bu oran 1:4 olarak gerçekleşmiştir. Elde edilen komplekslerin yapıları elemental analiz, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS, elektronik spektrum ve molar iletkenlik ölçümleriyle açıklanmıştır.

Trimethoprim aynı zamanda çeşitli karboksilik asitlerle de koordinasyona girmektedir. Bu komplekslerde N-H...O hidrojen bağları trimethoprimin pirimidinik grubuyla karboksilik asitlerin karbonil grupları arasında meydana gelmektedir.

Ayrıca trimethoprimin Schiff baz kompleksleri de sentezlenmeye çalışılmıştır. Bu reaksiyonda trimethoprimin bazı aldehit ve ketonlarla çeşitli geçiş metal iyonları varlığında reaksiyona sokulmuş fakat yalnızca trimethoprimin metal kompleksleri elde edilmiştir. Bu komplekslerin yapıları IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS, elemental analiz ve molar iletkenlik değerleri ile tespit edilmiştir.

Anahtar sözcükler: Trimethoprim, pirimidin, demir-ilaç kompleksleri, supramoleküler kimya, non-kovalent girişimler.

Master Thesis
Trakya University
Graduate Scholl of Natural and Applied Science
Department of Chemistry

SUMMARY

In this study, the drug agent, trimethoprim, which has got potential nitrogen donor atoms was used as a ligand. Complexes of this ligand with Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} and Fe^{3+} salts were prepared. With this ligand complexes were synthesized using Cu^{2+} and Zn^{2+} salts with a metal:ligand ratio of 1:2 and Fe^{2+} and Fe^{3+} salts with a metal:ligand ratio of 1:4. Their structures were elucidated on the basis of elemental analyses, IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS, electronic spectra and molar conductivity.

Trimethoprim displayed also complexing ağabeylity with various carboxylic acids. In the complexes N-H...O hydrogen bonds were established between the pyrimidinic group of trimethoprim and the carbonyl group of some carboxylic acids.

In addition, we tried to synthesize Schiff base complexes of trimethoprim. In this reaction, trimethoprim was reacted some aldehydes and ketones in the presence of some transition metal ions. But, only metal complexes of trimethoprim were obtained. These metal complexes were characterized by IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS, electronic spectrum and molar conductivity.

Key words: Trimethoprim, pyrimidine, iron-drug complexes, supramolecular chemistry, non-covalent interactions.

TEŞEKKÜRLER

Yüksek lisans eğitimim boyunca çalışmalarımda büyük yardımları olan ve her türlü desteği veren Trakya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Anorganik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Danışman Hocam Yrd. Doç. Dr. Nesrin BEYNEK' e, desteklerini esirgemeyen Arş. Gör. Gühergül ULUÇAM, Arş. Gör. Ünal GEÇGEL, Arş. Gör. Hakkı ÖZCAN ve Arş. Gör. Kenan SEZER hocalarıma, “Yeni schiff bazı ligantlarının sentezi ve çeşitli metal komplekslerinin eldesi” başlıklı 791 nolu proje ile çalışmayı finansal olarak destekleyen Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kurumuna teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca akademik kariyer yapmamda en büyük pay sahibi olan aileme ve her türlü desteği sunan nişanlım Selin' e bana gösterdikleri anlayış ve hoşgörü için teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ	1
2.	KURAMSAL TEMELLER	2
2.1.	Trimethoprim [2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimetoksibenzil) pirimidin]	2
2.1.1.	Trimethoprimin Sentezi	7
2.2.	Koordinasyon Bileşikleri	10
2.2.1.	Makrohalkalı Koordinasyon Bileşikleri	10
2.2.1.1.	Trimethoprimin Schiff Bazı Kondenzasyonu ile Meydana Getirdiği Koordinasyon Bileşikleri	16
2.2.2.	Açık Zincirli Koordinasyon Bileşikleri	17
2.2.2.1.	Trimethoprimin Metaller İle Meydana Getirdiği Koordinasyon Bileşikleri	20
2.3.	Supramoleküler Bileşikler	27
2.3.1.	Trimethoprim İçeren Supramoleküller	31
3.	MATERYALLER	42
3.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler	42
3.2.	Kullanılan Cihazlar	43
4.	DENEYLER VE SONUÇLAR	44
4.1.	Trimethoprimin Sentezi	44
4.2.	Trimethoprimin Çeşitli Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi	45
4.2.1.	Trimethoprimin Fe(III) ve Fe(II) Komplekslerinin Sentezi	45
4.2.2.	Trimethoprimin Cu(II) Kompleksinin Sentezi	47
4.2.3.	Trimethoprimin Zn(II) Kompleksinin Sentezi	48
4.3.	Trimethoprimin Çeşitli Asitler İle Reaksiyonları	48

4.3.1.	Trimethoprimin cis-1-2-Sikloheksandikarboksilik Asit İle Reaksiyonu	48
4.3.2.	Trimethoprimin Oksalik Asit İle Reaksiyonu	49
4.3.3.	Trimethoprimin Maleik Asit İle Reaksiyonu	50
4.4.	Trimethoprimin Metal İyon-Kontrollü Schiff Bazı Komplekslerinin Sentezi	51
4.5.	Trimethoprim ile 1,10-Fenantrolinin Çeşitli Metal Perklorat Komplekslerinin Sentezi	54
5.	SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR	55
5.1.	Trimethoprimin Yapısının Spektral Metodlarla Aydınlatılması	55
5.2.	Trimethoprimin Çeşitli Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi	59
5.2.1.	Trimethoprimin Fe(III) ve Fe(II) Komplekslerinin Sentezi	59
5.2.2.	Trimethoprimin Cu(II) Kompleksinin Sentezi	69
5.2.3.	Trimethoprimin Zn(II) Kompleksinin Sentezi	70
5.3.	Trimethoprimin Çeşitli Asitler İle Reaksiyonları	73
5.3.1.	Trimethoprimin cis-1-2-Sikloheksandikarboksilik Asit İle Reaksiyonu	73
5.3.2.	Trimethoprimin Oksalik Asit İle Reaksiyonu	78
5.3.3.	Trimethoprimin Maleik Asit İle Reaksiyonu	81
5.4.	Trimethoprimin Metal İyon-Kontrollü Schiff Bazı Komplekslerinin Sentezi	84
5.5.	Trimethoprim ile 1,10-Fenantrolinin Çeşitli Metal Perklorat Komplekslerinin Sentezi	85
6.	KAYNAKLAR	90
7.	ÖZGEÇMİŞ	99

SEMBOLLER

Å	Amstrom
Ala	Alanin
BS	Benzen sülfonik asit
cm	santimetre
DHFR	Dihidrofolat Redüktaz
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksi ribonükleik asit
e.n.	Erime noktası
ESI	Elektrospray İyonizasyon
FH₂	Dihidrofolat
Gly	Glisin
His	Histidin
IR	İnfrared
J	Coupling sabiti (Hz)
LDA	Lityum di izopropil amid
LTMP	Lityum tetrametil piperidid
mmol	milimol
MHz	Megahertz
m/z	kütle/yük
nm	nanometre
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
Phen	1,10-fenantrolin
PTS	p-toluen sülfonik asit
SA	Sülfanilik asit
SSA	3-karboksi-4-hidroksibenzen sülfonik asit
Thr	Trozin
TMP	Trimethoprim
TMV	Tobacco Mozaic Virüsü
UV	Ultraviyole
δ	Kimyasal Kayma
μS	Mikrosiemens

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Şeklin Adı	Sayfa
Şekil 2.1	Dihidrofolatın tetrahidrofolata yükseltgenmesi	3
Şekil 2.2	Klasik olmayan DHFR inhibitörleri ve yapıları	4
Şekil 2.3	Trimethoprimin E.coli DHFR sine bağlanması	5
Şekil 2.4	Tavuk karaciğeri DHFR sine trimethoprim ve NADPH ın bağlanması	6
Şekil 2.5	Trimethoprim sentezi (Barbara Roth vd., 1962)	8
Şekil 2.6	LDA ve LTMP katalizörleri arasında elektrofilik seçicilik	9
Şekil 2.7	Trimethoprim sentezi (Ple vd., 1993)	9
Şekil 2.8	Trimethoprim sentezi (Narsaiah and Nagaiah, 2003)	9
Şekil 2.9	Direkt sentez ile polimerizasyonun yada halka kapanmasının oluşumu	13
Şekil 2.10	Makrohalkalı tetramerik bisfenol-A türevinin çok seyreltik şartlarda sentezi	14
Şekil 2.11	İki reaktif gruplu ve iki d6n6r atomlu bir bileşimin metal iyon-kontroll6 halka kapanması	14
Şekil 2.12	Schiff-baz kondenzasyonu i6in genel mekanizma (Lindoy, 1989)	15
Şekil 2.13	[1+1] ve [2+2] Schiff-baz makrohalkalı komplekslerinin metal iyon-kontroll6 sentezinin şematik g6sterimi	16
Şekil 2.14	Aminopirimidinimino isatin t6revlerinin sentezi	17
Şekil 2.15	Cd(Naproxen) ₂ kompleksinin ORTEP diyagramı	18
Şekil 2.16	Aminoasit Schiff-bazlarının yapısal g6sterimi	18
Şekil 2.17	5-hidroksisalisiliden-p-aminoasetofenon oksim schiff-bazının eldesi	19
Şekil 2.18	5-hidroksisalisiliden-p-aminoasetofenon oksim schiff-bazı metal komplekslerinin sentezi	19
Şekil 2.19	Çeşitli aldehitler ile benzilditiyokarbazatın oluşturduğu schiff bazlı yapılar	19
Şekil 2.20	[(TMP) ₂ Cu(OCH ₃)Cl] ₂ kompleksi i6in 6nerilen yapı	20

Şekil 2.21	[Co(TMP) ₂ (Cl) ₂] kompleksi	21
Şekil 2.22	[Cu ₂ (O ₂ CCH ₃) ₄ (TMP) ₂] kompleksi	22
Şekil 2.23	Pt(TMP) ₂ Cl ₂ kompleksi için öngörülen yapı	22
Şekil 2.24	Au(TMP)Cl ₃ , ve Au(TMP) ₃ Cl ₃ için öngörülen yapısal formüller (L=TMP)	23
Şekil 2.25	[Rh ₂ (O ₂ CCH ₃) ₄ (TMP) ₂] kompleksi	23
Şekil 2.26	[Rh ₂ (O ₂ CCH ₃) ₄ Pyr ₂] kompleksi	23
Şekil 2.27	[CuCl(μ-OCH ₃)(TMP) ₂] kompleksi	24
Şekil 2.28	Trimethoprimin Hg(II), Ni(II), Zn(II) ve Pd(II) kompleksleri için önerilen yapılar	25
Şekil 2.29	[Zn(TMP) ₂ Cl ₂] kompleksinin ZORTEP gösterimi	26
Şekil 2.30	Trimethoprim–Lantanid(III) komplekslerinin genel yapısı	26
Şekil 2.31	[CdBr ₂ (TMP) ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O kompleksinin kristal yapısının ORTEP diyagramı	27
Şekil 2.32	DNA'nın yapısını oluşturan hidrojen bağları	28
Şekil 2.33	TMV için α-Sarmal formu. (Hidrojen bağları kesik noktalarla gösterilmektedir)	29
Şekil 2.34	a. antiparalel β-kıvrım formu, b. paralel β-kıvrım formu	29
Şekil 2.35	Siyanürik asit ve melaminin 1:1 kompleksinin yapısı	30
Şekil 2.36	2-aminopirimidin ile alkoller veya karboksilik asitler arasındaki hidrojen bağlı motifler	30
Şekil 2.37	2-aminopirimidin ile 1,4-benzendimetanolün reaksiyon sonucu oluşan hidrojen bağlı supramoleküler yapı	31
Şekil 2.38	Trimethoprim ile benzoik asit arasındaki hidrojen bağları	31
Şekil 2.39	Trimethoprim maleat kompleksinde oluşan hidrojen bağlı supramoleküler yapı	32
Şekil 2.40	Trimethoprim-hidrojen glutarat kompleksi	33
Şekil 2.41	Trimethoprim-hidrojen glutarat kompleksinin yapısı	33
Şekil 2.42	Trimethoprim-sülfat trihidrat kompleksi	33
Şekil 2.43	Trimethoprim sülfat trihidrat molekülünün hidrojen bağlı motifi	34
Şekil 2.44	Trimethoprim-perklorat kompleksi	34

Şekil 2.45	Trimethoprim perklorat molekülündeki hidrojen bağları	34
Şekil 2.46	Trimethoprim-format kompleksi	35
Şekil 2.47	Trimethoprim format molekülündeki hidrojen bağları	35
Şekil 2.48	Trimethoprim-salisilat kompleksi	36
Şekil 2.49	Trimethoprim salisilatın metanol çözücüsündeki hidrojen bağlarının gösterimi	36
Şekil 2.50	Trimethoprim m-kloro benzoat dihidrat molekülündeki hidrojen bağları	37
Şekil 2.51	Sülfonik asitler	37
Şekil 2.52	Trimethoprim-tereftalat-tereftalik asit kompleksi	38
Şekil 2.53	Trimethoprim-tereftalat-tereftalik asit kompleksinin kristal yapısı	38
Şekil 2.54	a. Bakır(II) ftalat, b. Trimethoprim-bakır(II) ftalat kompleksi	39
Şekil 2.55	Trimethoprim-hidrojen malonat kompleksi	40
Şekil 2.56	Trimethoprim-dipikolinat penta hidrat kompleksi	40
Şekil 2.57	Trimethoprim pikolinat kompleksi	40
Şekil 2.58	Trimethoprim tetrafloroborat kompleksi	40
Şekil 2.59	Trimethoprim ftalat kompleksi	41
Şekil 2.60	Trimethoprim adipat kompleksi	41
Şekil 5.1	Trimethoprimin UV spektrumu	55
Şekil 5.2	Trimethoprimin IR (KBr tablet/cm ⁻¹) spektrumu	56
Şekil 5.3	Trimethoprimin ¹ H NMR (d ₆ -DMSO) spektrumu	57
Şekil 5.4	Trimethoprimin ¹³ C NMR (d ₆ -DMSO) spektrumu	68
Şekil 5.5	Trimethoprimin ¹³ C NMR (CDCl ₃) spektrumu	59
Şekil 5.6	[Fe(TMP) ₄ (MeOH)(Cl)]Cl ₂ kompleksinin UV spektrumu	60
Şekil 5.7	[Fe(TMP) ₄ (HOCH ₃)(Cl)]Cl ₂ kompleksininin IR (KBr tablet/ cm ⁻¹) spektrumu	61
Şekil 5.8	[Fe(TMP) ₄ (MeOH)(Cl)]Cl ₂ kompleksininin ¹ H NMR (d ₆ -DMSO) spektrumu	62
Şekil 5.9	[Fe(TMP) ₄ (MeOH)(Cl)]Cl ₂ kompleksininin ¹ H NMR (D ₂ O) spektrumu	62

Şekil 5.10	[Fe(TMP) ₄ (MeOH)(Cl)]Cl ₂ kompleksininin ¹³ C NMR (D ₂ O) spektrumu	62
Şekil 5.11	[Fe(TMP) ₄ (MeOH)(Cl)]Cl ₂ kompleksininin ESI kütle spektrumu	63
Şekil 5.12	[Fe(TMP) ₄ (NO ₃) ₂]NO ₃ kompleksinin UV spektrumu	64
Şekil 5.13	[Fe(TMP) ₄ (NO ₃) ₂]NO ₃ kompleksinin IR (KBr tablet/cm ⁻¹) spektrumu	65
Şekil 5.14	[Fe(TMP) ₄ (NO ₃) ₂]NO ₃ kompleksinin ¹ H NMR (d ₆ -DMSO) spektrumu	65
Şekil 5.15	[Fe(TMP) ₄ (NO ₃) ₂]NO ₃ kompleksinin ¹ H NMR (D ₂ O) spektrumu	66
Şekil 5.16	[Fe(TMP) ₄ (NO ₃) ₂]NO ₃ kompleksinin ¹³ C NMR (d ₆ -DMSO) spektrumu	66
Şekil 5.17	[Fe(TMP) ₄ (H ₂ O) ₂]SO ₄ kompleksinin UV spektrumu	67
Şekil 5.18	[Fe(TMP) ₄ (H ₂ O) ₂]SO ₄ kompleksinin IR (KBr tablet/cm ⁻¹) spektrumu	68
Şekil 5.19	Cu(TMP) ₂ (MeOH)(ClO ₄) kompleksinin IR (KBr tablet/cm ⁻¹) spektrumu	69
Şekil 5.20	[Zn(TMP) ₂ Cl ₂] kompleksinin UV spektrumu	70
Şekil 5.21	[Zn(TMP) ₂ Cl ₂] kompleksinin IR (KBr tablet/cm ⁻¹) spektrumu	71
Şekil 5.22	[Zn(TMP) ₂ Cl ₂] kompleksinin ¹ H NMR (d ₆ -DMSO) spektrumu	72
Şekil 5.23	[Zn(TMP) ₂ Cl ₂] kompleksinin ¹³ C NMR (d ₆ -DMSO) spektrumu	72
Şekil 5.24	Trimethoprimin cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit ile oluşturduğu kompleksin UV spektrumu	73
Şekil 5.25	Cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit IR (KBr tablet/cm ⁻¹) spektrumu	74
Şekil 5.26	Trimethoprim cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit kompleksinin IR (KBr tablet/cm ⁻¹) spektrumu	75
Şekil 5.27	Trimethoprim cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit kompleksinin ¹ H NMR (d ₆ -DMSO) spektrumu	75

Şekil 5.28	Trimethoprim cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit kompleksinin ^{13}C NMR (d_6 -DMSO) spektrumu	76
Şekil 5.29	Trimethoprim cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit kompleksinin anyon ESI kütle spektrumu	77
Şekil 5.30	Trimethoprim cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit kompleksinin katyon ESI kütle spektrumu	77
Şekil 5.31	Trimethoprim ftalat kompleksindeki hidrojen bağlarının gösterimi	78
Şekil 5.32	Trimethoprimin oksalik asit ile oluşturduğu kompleksin UV spektrumu	79
Şekil 5.33	Trimethoprim oksalat kompleksinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu	79
Şekil 5.34	Trimethoprim Oksalik asit kompleksinin ^1H NMR (d_6 -DMSO) spektrumu	80
Şekil 5.35	Trimethoprim oksalat kompleksinin ^{13}C NMR (d_6 -DMSO) spektrumu	81
Şekil 5.36	Trimethoprimin maleik asit ile oluşturduğu kompleksin UV spektrumu	82
Şekil 5.37	Trimethoprim maleik asit kompleksinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu	82
Şekil 5.38	Trimethoprim maleik asit kompleksinin ^1H NMR (d_6 -DMSO) spektrumu	83
Şekil 5.39	Trimethoprim maleik asit kompleksinin ^{13}C NMR (d_6 -DMSO) spektrumu	83
Şekil 5.40	Trimethoprim ile çeşitli aldehit ve ketonların oluşturmasını beklediğimiz schiff bazlı yapılar	85
Şekil 5.41	a.(phen), b. $[\text{Cu}(\text{phen})_2(\text{ClO}_4)_2]$, c. $[\text{Zn}(\text{phen})_2(\text{ClO}_4)_2]$, d. $[\text{Cd}(\text{phen})_2](\text{ClO}_4)_2$, e. $[\text{Ni}(\text{phen})_2(\text{ClO}_4)_2]$, f. $[\text{Mn}(\text{phen})_2(\text{ClO}_4)_2]$ komplekslerinin UV spektrumları	86
Şekil 5.42	1,10-fenantrolinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu	87
Şekil 5.43	$[\text{Mn}(\text{phen})_2(\text{ClO}_4)_2]$ kompleksinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu	87

Şekil 5.44	$[\text{Ni}(\text{phen})_2(\text{ClO}_4)_2]$ kompleksinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu	88
Şekil 5.45	$[\text{Zn}(\text{phen})_2(\text{ClO}_4)_2]$ kompleksinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu	88
Şekil 5.46	1,10-fenantrolinin ^1H NMR (CD_3CN)spektrumu	89

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Tablonun Adı	Sayfa
Tablo 2.1	Trimethoprim ve analoglarının bükülme açıları	7
Tablo 2.2	Trimethoprim ile CuCl ₂ , NiCl ₂ ve CoCl ₂ ile yapmış olduğu komplekslerin UV (sırasıyla CH ₃ COOH ve CHCl ₃ çözeltilerindeki) ve IR (KBr palet) spektrumu değerleri	21
Tablo 4.1	1,10-fenantrolin içeren metal komplekslerin renkleri, iletkenlik (DMF), UV-visible (MeOH) ve IR (KBr tablet) spektrum değerleri	54
Tablo 5.1	Elektrolit tipleri ile iletkenlik değerleri arasındaki ilişki (Ref. Geary, 1971)	60

1. GİRİŞ

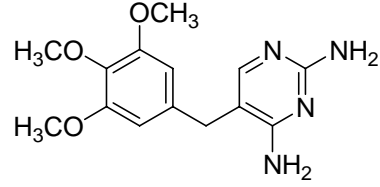
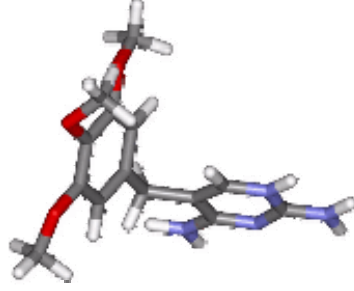
Trimethoprim ilaç sektöründe gerek yalnız gerekse sülfonamidlerle kombinasyon şeklinde çok yaygın olarak kullanılan sentetik antibakteriyel bir ajandır. Tıp alanında çok fazla kullanılan bu etken maddenin aktifliğini artırma çabaları geçmişte çalışılmış olup, günümüzde ise bu çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir.

Trimethoprim moleküler yapısında potansiyel azot donörlerine sahip olması nedeniyle koordinasyon bileşikleri ve hidrojen bağlı bileşikleri oluşturmak için çok uygun bir bileşiktir. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda trimethoprimin bazı metal kompleksleri ve çeşitli asitlerle yapmış olduğu hidrojen bağlı bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bizim amacımız ise, trimethoprimin yeni metal komplekslerinin ve hidrojen bağlı bileşiklerinin sentezlenmesi ve bu maddelerin biyolojik aktivitelerinin araştırılmasıdır.

Günümüzde imin bileşiklerinin tıp alanında yaygın olarak kullanıldığı bir gerçektir. Bu yüzden imin oluşturabilecek iki amin grubuna sahip olan trimethoprimin bazı geçiş ve ağır metal iyonlarının kontrolünde çeşitli aldehit yada ketonlarla schiff bazlı metal komplekslerini sentezleyerek bu bileşiklerinde biyolojik aktivitelerini incelemek istedik ve çeşitli imin bileşiklerini elde etmek için çok sayıda deneme yapmamıza rağmen bu reaksiyonlar sonucunda yalnızca trimethoprimin metal komplekslerini elde edip, bu komplekslerin yapısını aydınlattık.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. TRİMETHOPRİM [2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimetoksibenzil)pirimidin]



Trimethoprim; 2,4-diamino pirimidin bazlı $-CH_2$ köprüsüyle bir benzen halkasına bağlı olan ve bu benzen halkasında üç metoksi grubu ihtiva eden sentetik bir antibakteriyel ajandır. Molekül ağırlığı 290.32 g olup, erime noktası $199-203^{\circ}C$ 'dir.

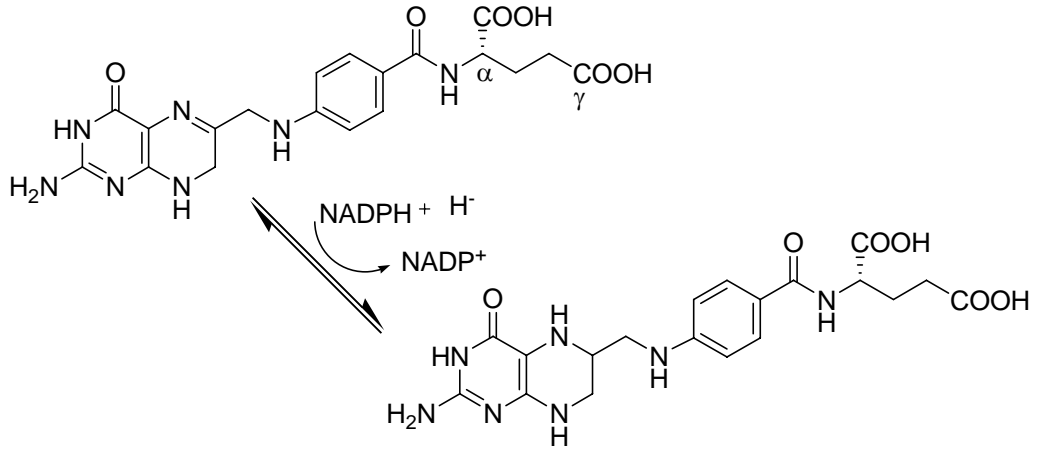
Gerek trimethoprimi, gerekse trimethoprim ile sulfametoksirat gruplarını içeren etken maddelerin karışımlarıyla, piyasada yaygın olarak kullanılan bazı ilaçların ticari isimleri şunlardır: Abacin, Abaprim, Alprim, Apo-Sulfatrim, Bactin, Bactramin, Bactrim, Bactrim Ds, Bactrim Pediatric, Baktar, Chemotrim, Co-Trimoxazole, Comox, Cotrim, Drylin, Eusaprim, Fectrim, Gantaprim, Gantrim, Idotrim, Imexim, Instalac, Ipral, Kepinol, Laratrim, Lidaprim, Linaris, Methoprim, Microtrim, Monoprim, Monotrim, Monotrimin, Nopil, Oraprim, Priloprim, Primosept, Primsol, Proloprim, Septra, Septra Ds, Septra Grape, Septrin, Sigaprim, Sulfamethoprim, Sulfamethoprim-Ds, Sulfamethoxazole & Trimethoprim, Sulfatrim, Sulfatrim Pediatric, Sulfatrim-Ds, Sulfatrim-Ss, Sulfotrim, Sulmeprim, Sulmeprim Pediatric, Sulprim, Sumetrolim, Supracombin, Suprim, Syraprim, Teleprim, Thiocuran, Tiempe, Tmp-Ratiopharm, Trigonyl, Trimanyl, Trimesulf, Trimeth/Sulfa, Trimethioprim, Trimethoprim, Trimetoprim, Trimexazole, Trimogal, Trimopan, Trimplex, Trimplex 200, Triprim, Unitrim, Uretrim, Uro-Septra, Uroplus, Uroplus Ds, Uroplus Ss, Veltrim, Wellcoprim.

Trimethoprim; idrar yolları, akciğer ve üst solunum yolları, kronik bronşit, zatürre gibi rahatsızlıklara neden olan bakteriyel enfeksiyonlara karşı yaygın olarak

kullanılmaktadır. Yan etkileri ise bulantı, kusma, ishal, hiperkalemi ve ışığa karşı aşırı duyarlılık olarak tespit edilmiştir.

2,4-Diamino pirimidin bazlı bileşiklerin en yaygın olanı trimethoprimdir. Lipofilik bir DHFR inhibitörüdür. Sahip olduğu moleküler yapı sayesinde tıp alanında yıllardır gerek yalnız, gerek sülfonamidlerle kombinasyon şeklinde geniş spektrumlu antibakteriyel bir madde olarak kullanılmaktadır.

Dihidrofolat redüktaz (DHFR; tetrahidrofolat dehidrogenaz; 5,6,7,8-tetrahidrofolat-NADP⁺ oksidoredüktaz; E.C. 1.5.1.3) biyokimyada ve tıpta önemli bir enzimdir. Monomerik yapıda olup, 159 ile 204 arası amino asitten oluşmaktadır ve 18-22 KDa moleküler ağırlığa sahiptir. DHFR; 7,8 dihidrofolatı 5,6,7,8 tetrahidrofolata yükseltgeyerek (Şekil 2.1) purin ve amino asitlerin biyosentezinde önemli bir rol oynamaktadır (Nadezhda vd., 2005).

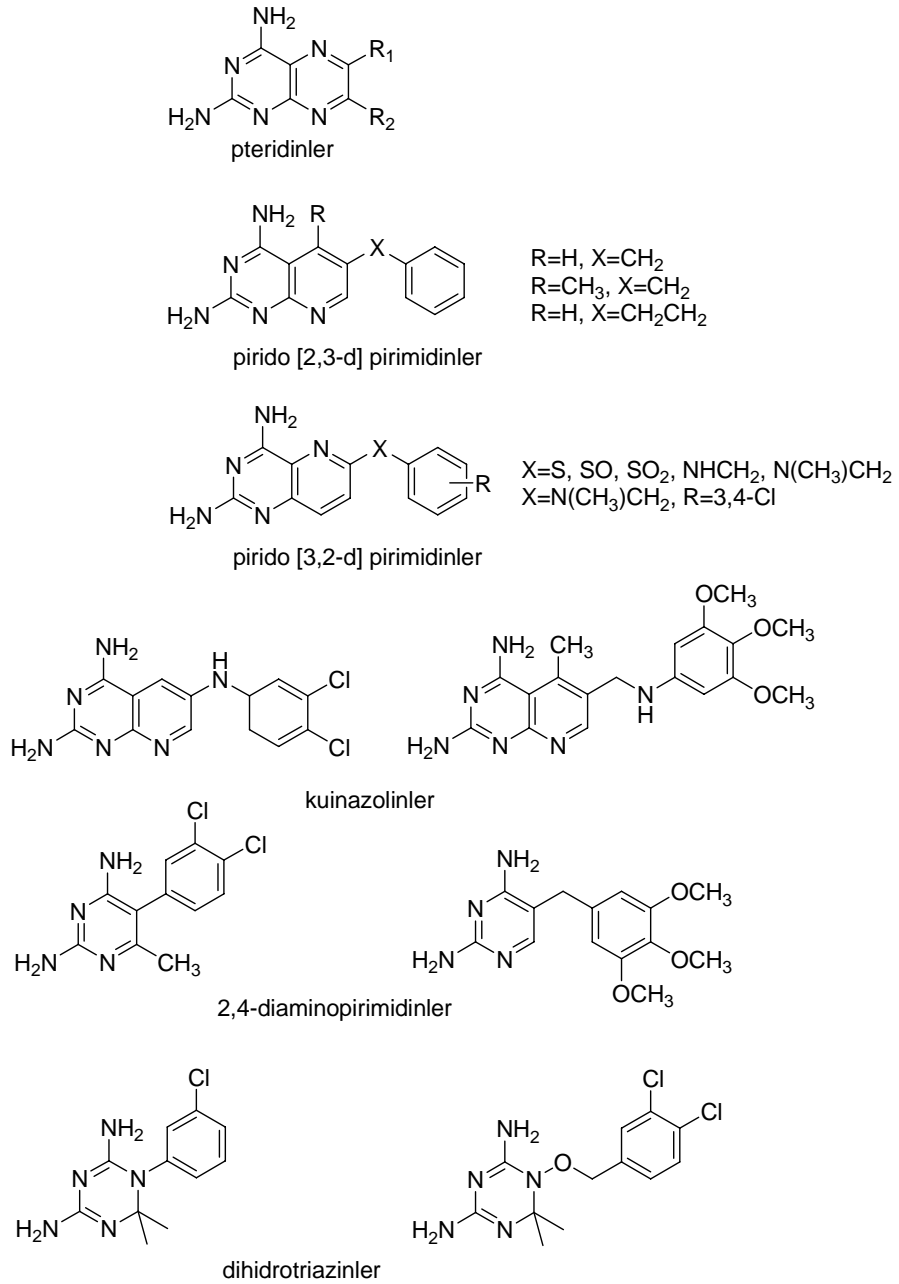


Şekil 2.1. Dihidrofolatın tetrahidrofolata yükseltgenmesi

DHFR'nin aktif bölge boşluğu 15 Å kadardır. Enzim kesilmiş gibi düşünüldüğünde, iç kısmının hidrofobik yan zincirler tarafından kaplandığı görülmektedir. Substratlar veya inhibitörler bu hidrofobik kısım ve Van Der Waals etkileşimleri sayesinde enzime bağlanabilmektedirler.

Dihidrofolat redüktaz inhibitörleri genel olarak iki sınıfta toplanabilir.

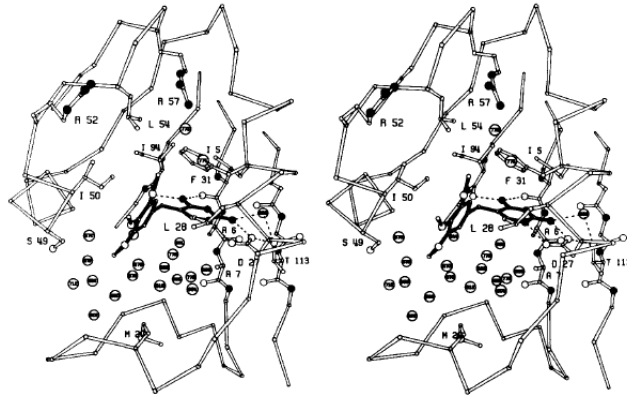
- Klasik DHFR inhibitörleri: Bu inhibitörler benzoil L-glutamat yan zincirine sahip olan doğal substratlardır.
- Klasik olmayan DHFR inhibitörleri: Bu inhibitörler ise yapısında benzoil L-glutamat bulundurmayan, FH₂ ile yapısal bir benzerlik göstermeyen antifolatlardır. Yapıları Şekil 2.2 de gösterildiği gibi bu sınıfta bulunan DHFR inhibitörleri genel olarak; pteridinler, pirido[2,3-d]pirimidinler, pirido[3,2-d]pirimidinler, kuinazolinler, 2,4-diaminopirimidinler, dihidrotriazinlerdir.



Şekil 2.2. Klasik olmayan DHFR inhibitörleri ve yapıları

Trimethoprim ile ilgili ilk çalışmalar; Barbara Roth ve ekibinin sentez çalışmaları olmuştur (1962). Nükleik asit biosentezleri için purin ve pirimidin bazlı analogların kullanımı üzerinde çalışmalar oldukça yaygındır (Hitchings, 1989). Hitchings çalışma arkadaşlarını iki gruba ayırarak bir grubun antitümör, diğer bir grubun ise antibakteriyel ve antisıtma etkileri üzerinde yeni madde sentezlemeleri konusunda yoğunlaşmalarını istemiştir. Nitekim Peter B. Russell, antisıtma mikrobulunun 5-fenil-2,4-diamino pirimidin yapısının konformasyonuna benzediğine dikkat çekmiştir (Falco vd., 1949). Daha sonraki yıllarda Falco, 5 fenil-2,4-diamino pirimidinin sentezi ile dihidrofolat redüktazın seçici inhibitörlerinin serilerini çalışmaya başlamıştır. Parazitlerin uygun enzimlere bağlanıp bağlanmaması dihidrofolat redüktazın türden türe çeşitliliği ile açıklanmıştır (Hitchings ve Burchall, 1965). Bu çalışmada primetaminin sıtma enzimine karşı, trimethoprimin ise bakteriyel enzimlere karşı yüksek aktivite gösterdiği deneylerle ispatlanmıştır. Bu farklılık enzimlere kofaktör olarak bağlanan bu pirimidin türevlerinin enzimlerdeki dihidrofolatlar için uygun boşluğa yerleşip yerleşemediklerinden kaynaklanmaktadır. Bu sonuç Hitchings' e 1988 yılı Nobel tıp ödülünü kazandırmıştır (Hitchings, 1989).

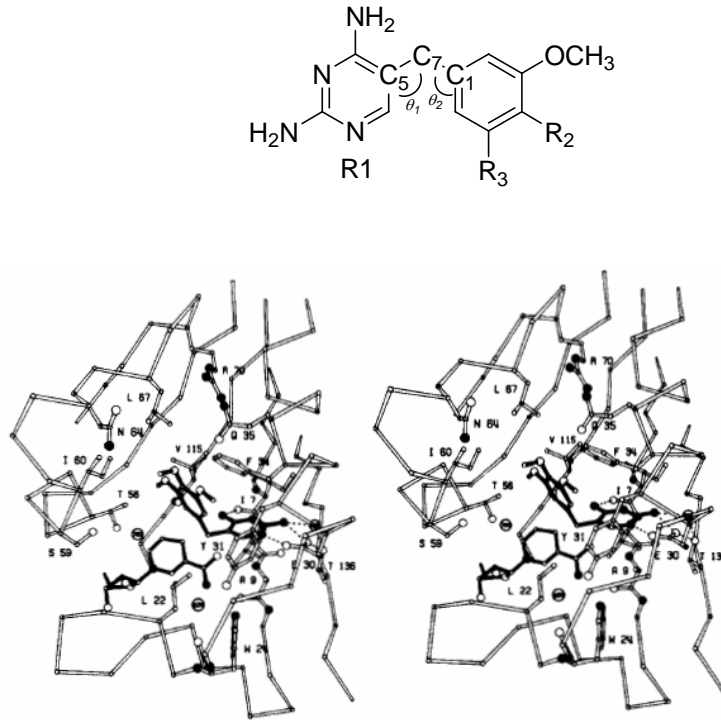
Trimethoprim bakteriyel DHFR lere, memelilerde bulunan DHFR'lere göre çok daha güçlü bağlanmaktadır (Baker vd., 1981). Trimethoprim, hidrojen bağı etkileşimi sonucu pirimidinik N₁ atomu ve 2-amino grubuyla E.coli DHFR'sindeki Asp27ec ile, bağlanmaktadır. Aynı zamanda trimetoksibenzil grubu ile Leu28, Ile50, Phe31 ve Ile94ec'nin ilgili bölgeleri arasındada hidrofobik bir etkileşim meydana geldiği görülmektedir. E.coli DHFR'sinde benzil grubunun aşağı doğru bükülerek farklı bir konformasyon aldığı bilinmektedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Trimethoprimin E.coli DHFR sine bağlanması

Trimethoprimin kristal ve moleküler yapısı nötron difraksiyon metodu ile tayin edilmiştir. Bu çalışmada, trimethoprimde sadece iki önemli konformasyon bükülmesi gözlemlenmiştir. Bu bükülmeler, C(5)–C(7) ve C(1)–C(7) karbon atomları arasındaki bağlarda meydana gelmektedir. Trimethoprim için bükülme açı değerleri $\theta_1 = -89.4^\circ$ ve $\theta_2 = 153.3^\circ$ olarak bulunmuştur. İlk kez enzim-ilaç etkileşimlerinin trimethoprimdeki bu konformasyondan kaynaklanabileceğine dikkat çekilmiştir (Koetzle ve Williams, 1976).

Matthews ve ekibi, TMP-NADPH-cIDHFR ın oluşturdukları üçlü kompleks yapısında benzil grubunun bakteri DHFR'sinin aksine yukarıya doğru bükülmesiyle oluşan yeni konformasyonun, tavuk karaciğeri DHFR sineki Val115(c1) ile trimethoprim 4-amino grubunun hidrojen bağlı bir yapı meydana getiremeyip, trimethoprimin tavuk karaciğeri DHFR sine bağlanmasını azalttığını kanıtlamışlardır (Şekil 2.4) (Matthews vd., 1985).



Şekil 2.4. Tavuk karaciğeri DHFR sine trimethoprim ve NADPH ın bağlanması

Trimethoprimin bağlanma konformasyonu incelendiğinde, kompleks oluşturması sonucunda farklı farklı bükülme açıları meydana geldiği görülmüştür.

Trimethoprimin tavuk karaciğer dihidrofolat redüktazına bağlandığında bükülme açıları $\theta_1 = -85^\circ$ ve $\theta_2 = 102^\circ$, aynı şekilde E.coli dihidrofolat redüktazına bağlandığında ise $\theta_1 = 177^\circ$ ve $\theta_2 = 76^\circ$ olduğu saptanmıştır (Matthews vd., 1985).

Matthews, trimethoprime göre benzer ve benzer olmayan enerji değerlerinin önemine dikkat çekerek, Tablo 2.1 de bükülme açı değerleri verilen trimethoprim ve analoglarının bu değerlerini karşılaştırmak suretiyle trimethoprimin seçiciliğini açıklamıştır.

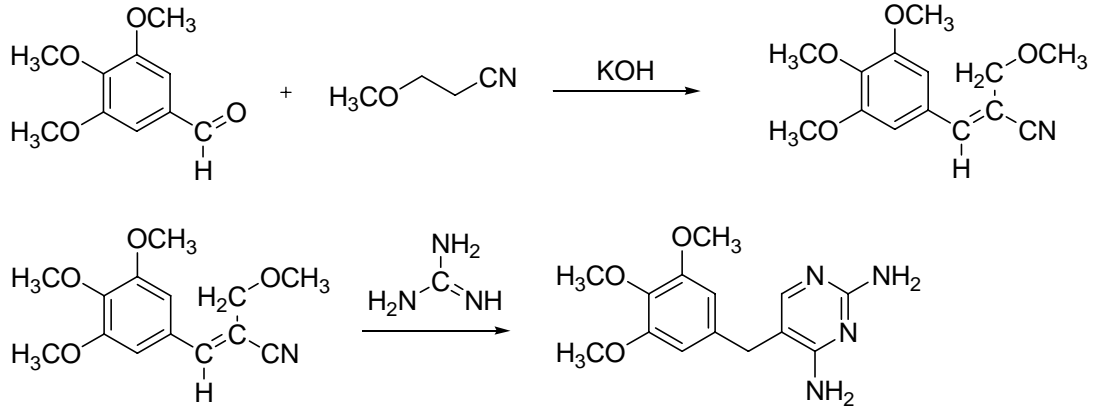
R ₁	R ₂	R ₃	Bileşik	θ_1	θ_2	Referans
	OCH ₃	OCH ₃	TMP	-89	153	a
H ⁺	OCH ₃	OCH ₃	TMP asetat	-78	155	b
	OCH ₃	H	Diveridin	-66	155	c
O	OCH ₃	OCH ₃	1-Oxo TMP	-69	151	d
H ⁺	OCH ₃	OCH ₃	TMP hidrobromid	158	112	e
H ⁺			TMP'nin 4-izopropenil analogunun etil sülfonat tuzu	207	83	f
			TMP ve sülfametoksazol arasındaki moleküler kompleks	187	91	g
Tavuk karaciğeri DHFR. NADPH.TMP				-85	102	h
E.coli DHFR.TMP				177	76	h

Tablo 2.1. Trimethoprim ve analoglarının bükülme açıları
^a (Koetzle ve Williams, 1976), ^b (Haltiwanger, 1971), ^c (Koetzle ve Williams, 1978), ^d (Oberhansli, 1970),
^e (Philips ve Bryan, 1980), ^f (Cody, 1984), ^g (Giuseppetti ve Tadini, 1980), ^h (Matthews, 1985).

2.1.1. Trimethoprimin Sentezi

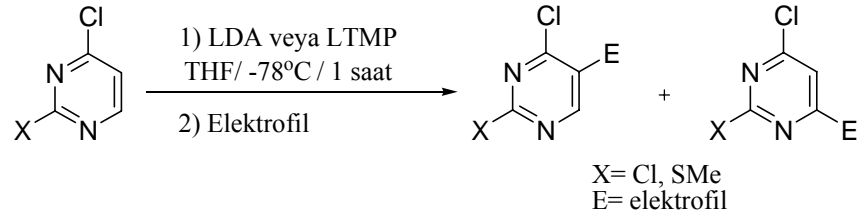
Trimethoprim, ilk olarak 1962 yılında Barbara Roth ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (Roth vd., 1962). Potasyum hidroksitin metanoldeki çözeltisine 2-propennitril ilave edilerek 40 °C de karıştırılmış ve karışıma 3,4,5-trimetoksibenzaldehit eklenmiştir. Karışım 60 °C de sekiz saat ısıtılmış ve bu süre sonunda 30 °C ye soğutulmuştur. Su ilave edilmiş ve elde edilen ürün 5-10 °C de

kristallendirilmiş, yıkanmış ve kurutulmuştur. %86 verimle α -(3,4,5-trimetoksibenzal- β -metoksipropionitril elde edilmiştir. Bu ürün susuz dietilen glikol monometil eter ve katı sodyum metoksit ile karıştırılmış ve üç saat 74-76 °C de ısıtılmış ardından 30 °C ye soğutulduktan sonra izobutanol, metanol, katı sodyum metoksit ve guanidin hidroklorür eklenerek önce 35-40 °C de bir saat, sonra ise 90-92 °C de yedi saat kaynatılmıştır. Karışım 20 °C ye soğutulmuş, süzölmüş, yıkanmış ve kurutulmuştur. %93 verimle 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoksibenzil)pirimidin elde edilmiştir (Şekil 2.5).

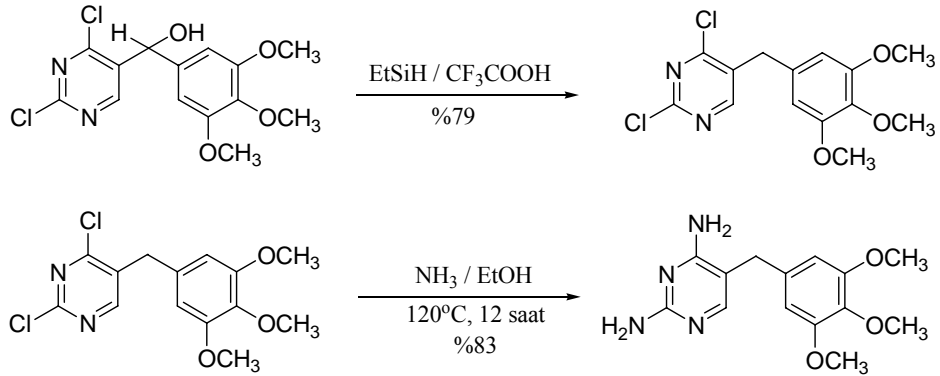


Şekil 2.5. Trimethoprim sentezi (Barbara Roth vd., 1962)

Ple ve ekibi, trimethoprimi sentezlemede lityumun iki farklı katalizörü olan LDA (lityum diizopropilamid) ve LTMP (lityum tetrametilpiperidid) katalizörlerini kullanmış ve bu iki katalizör arasındaki elektrofillere göre pirimidin bazındaki yönelme farklılıklarını incelemiştir (Şekil 2.6). Bu çalışma sonucunda LTMP katalizörünü kullanarak %83 verimle trimethoprim sentezlenmiştir. (Şekil 2.6). Bu reaksiyonda 2,4-dikloropirimidin tetrahidrofurandaki çözeltisinin 3,4,5-trimetoksibenzaldehyt ile LTMP katalizörü varlığında etkileşiminden bir sekonder alkol elde edilmiş ve bu sekonder alkolün trifloroasetikasitteki trietilsilan tarafından hidrojenasyonu ile 3,4,5-trimetoksifenil-2,4-dikloropirimidin sentezlenerek, oniki saat etanollü amonyak ile bu bileşiğin 120 °C de ısıtılması sonucu trimethoprim elde edilmiştir (Şekil 2.7) (Ple vd., 1993).

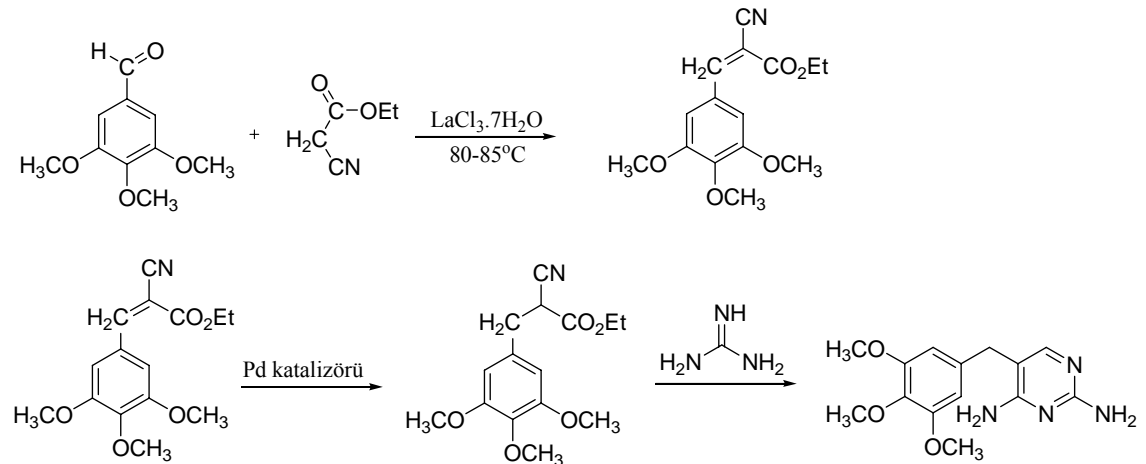


Şekil 2.6. LDA ve LTMP katalizörleri arasında elektrofilik seçicilik



Şekil 2.7. Trimethoprim sentezi (Ple vd., 1993)

Trimethoprimin eldesinde diğer bir sentez metodunda ise 3,4,5-trimetoksibenzaldehit ile etilsiyano asetik asit LaCl₃.7H₂O katalizörlüğünde 80-85 °C de bir saat ısıtılmıştır. Bu reaksiyon sonucunda %90 verimle çözücüsüz bir ortamda etil 3,4,5-trimetoksibenzilden malononitril elde edilmiştir. Daha sonraki basamakta hidrojenasyon ile çift bağ doyurulmuştur. En son adımda ise elde edilen ürün ile guanidinin kondenzasyonu sonucu trimethoprim sentezlenmiştir (Şekil 2.8) (Narsiah and Nagaiah, 2003).



Şekil 2.8. Trimethoprim sentezi (Narsiah and Nagaiah, 2003)

2.2. KOORDİNASYON KİMYASI

Bir metal atomu veya iyonu etrafına kümelenmiş olan ligantların oluşturduğu yapılara koordinasyon bileşikleri, kimyanın bu dalına da koordinasyon kimyası denir.

Koordinasyon kimyasının temeli, Alfred Werner' in geçiş metalleri ile aminlerin etkileşimini incelemesiyle başlamıştır. Alfred Werner, geçiş metal-amin komplekslerinin kimyasını kendi fikirleriyle açıklamış ve bu ona 1913 yılı Nobel kimya ödülünü kazandırmıştır. Werner, kobalt metali ile amonyum klorürün birkaç formunu sentezlemiştir. Sentezlenen bu moleküllerin ise farklı renklerde olup, farklı karakteristik özellikler gösterdiğini tespit etmiştir. Bu farklılığın kompleksin geometrisinden kaynaklandığını açıklamıştır.

Daha sonraki yıllarda Werner' in çalışmalarına çok sayıda bilim insanı katılmış ve günümüzde anorganik kimyanın temelini oluşturan koordinasyon kimyası ile ilgili sayısız çalışmalar yapılmıştır.

Koordinasyon bileşikleri makrohalkalı ve açık zincirli koordinasyon bileşikleri olarak sınıflandırılabilir.

2.2.1. Makrohalkalı Koordinasyon Bileşikleri

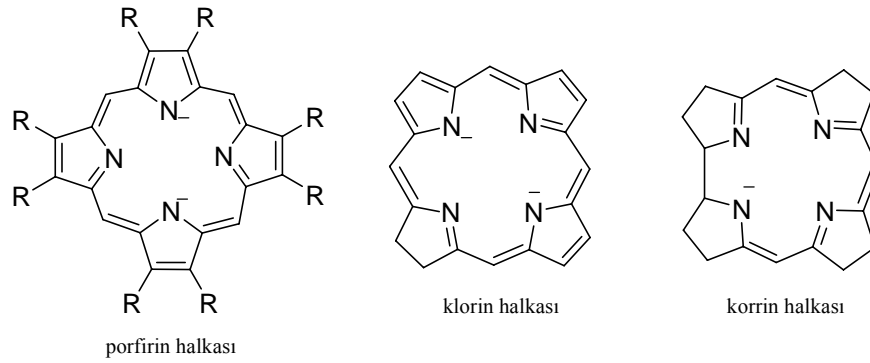
Makrohalkalı ligantlar, halka yapısında, donör atomları içeren çok dişli ligantlardır. Genellikle makrohalkalı ligantlar, en az üç tane donör atom içeren ve en az dokuz üyeden oluşan halkalı ligantlar olarak tanımlanırlar. Makrohalkalı ligantların metal-iyon kimyası anorganik kimyanın önemli bir dalını oluşturmaktadırlar. Birçok doğal ve sentetik makrohalkalı ligantlar günümüzde ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Doğal Makrohalkalar

Makrohalkalı ligantların metal komplekslerinin önemi, anorganik kimyanın yanı sıra çevre kimyası, organik kimya ve biyokimyada da gittikçe artmaktadır. Hemoglobin,

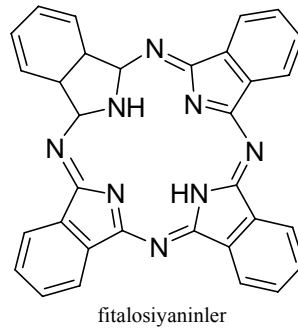
klorofil, sitokrom gibi hayati öneme sahip kompleksler, makrohalkayı meydana getiren porfirin halkalarıyla bir metal katyonundan meydana gelir.

Demir metalini içeren hemi proteinlerin porfirin halkası, klorofilde magnezyumun bağlı olduğu klorin kompleksi, B₁₂ vitamininin korrin halkası doğal makrohalkalara örnek olarak gösterilebilir.

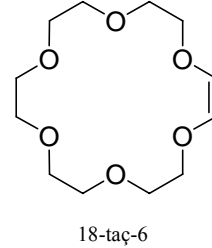
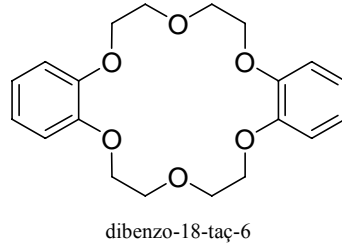


Sentetik Makrohalkalar

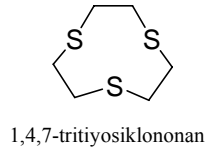
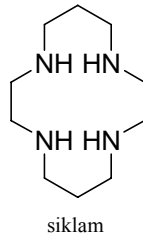
1960 lardan evvel sentetik halkalı ligantlar içinde yalnızca fitalosiyeninler bilinmekteydi. Fitalosiyenin ve türevleri, doğal porfirin sistemlerine yapısal olarak çok benzer. Bazı fitalosiyeninler yarı iletken gibi davranırlar, bazıları kimyasal dönüşümlerde bir tür katalizör olarak kullanılırlar ve bazılarında biyokimyasal sistemler için model çalışmalarında yararlanılmaktadır. Ayrıca bakır fitalosiyenin ve türevleri hem mavi, hem de mavi-yeşil pigment boya olarak yaygın kullanım alanı bulmuştur.



Dönör tipleri temel alındığında makrohalkalı ligantlar ikiye ayrılmaktadır. Birincisi, oksijen dönör atomlarını içeren sistemlerdir. Bunlar taç eterler olarak bilinirler. Taç eter içeren makrohalkalar, genellikle alkali ve toprak alkali iyonlara karşı kuvvetli bir kompleksleşme gösterirler. 1967 de Pedersen yapmış olduğu çalışmalarında ilk taç eter ligantı olarak dibenzo-8-taç-6 yı sentezlemiş ve aynı yıllarda 18-taç-6 olarak isimlendirdiği bileşiği elde etmiştir (Lindoy, 1989).



İkincisi, azot (azamakrohalkaları), sülfür (tiyoeterler), fosfor ve arsenik dönörleri ve karışık dönörler içeren ligantlardır. Bu dönörleri içeren makrohalkalar için genellikle geçiş metal iyonları önemli çekiciliğe sahiptir. Bunlara, en iyi bilinen siklamı ve 1,4,7-tritiosiklononanı örnek verebiliriz (Constable, 1996).

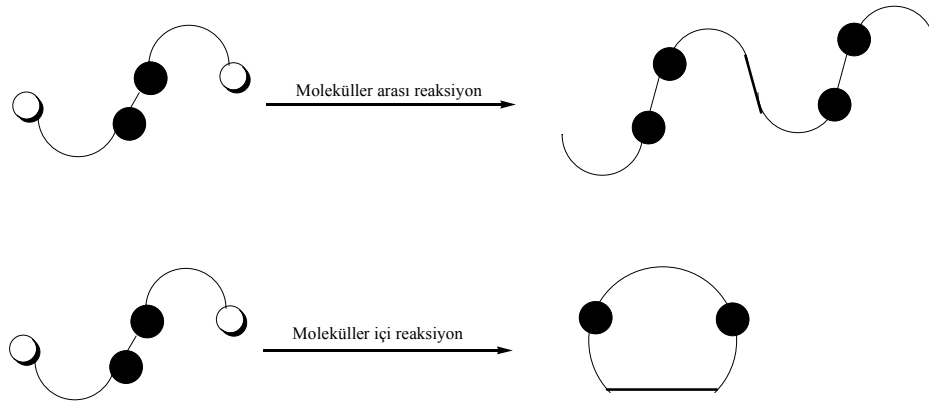


Makrohalkalı Bileşiklerin Sentetik Olarak Elde Edilme Metodları

Makrohalkalı ligantların sentezi için prosedürler çok geniş ve çeşitlidir. Genel olarak halka reaksiyonları iki yöntem kullanılarak sentezlenir. Bunlar, direkt sentezler ve metal iyon-kontrollü sentez metodlarıdır. Metal iyon-kontrollü ve direkt prosedürlerin amacı, lineer polimerizasyonun ve farklı reaksiyonların rekabetini önleyen stratejileri seçerek istenilen ürünün oluşmasını sağlamaktır. Makrohalkaların sentezlerinde uygun şartlar sağlanmadığı zaman ürün olarak, istenmeyen polimerik karışımlar oluşur.

- **Direkt Sentezler**

Halka kapanmasının, bilinen organik reaksiyon ile yapıldığı sentezlere direkt sentezler denmektedir ve halka iskeletinin oluşumuna metal iyonunun doğrudan etkisi yoktur. Özellikle yedi atomdan daha büyük halkalı bileşiklerin direkt sentezlerinde yıllardır kimyacılar büyük problemler yaşamaktadırlar. Genellikle, polimer ve oligomerlerin oluşmasına yol açan moleküller arası proseslerin yerine, arzu edilen makrohalkalı ürünün molekül içi reaksiyonlarının oluşması oldukça güçtür (Şekil 2.9).

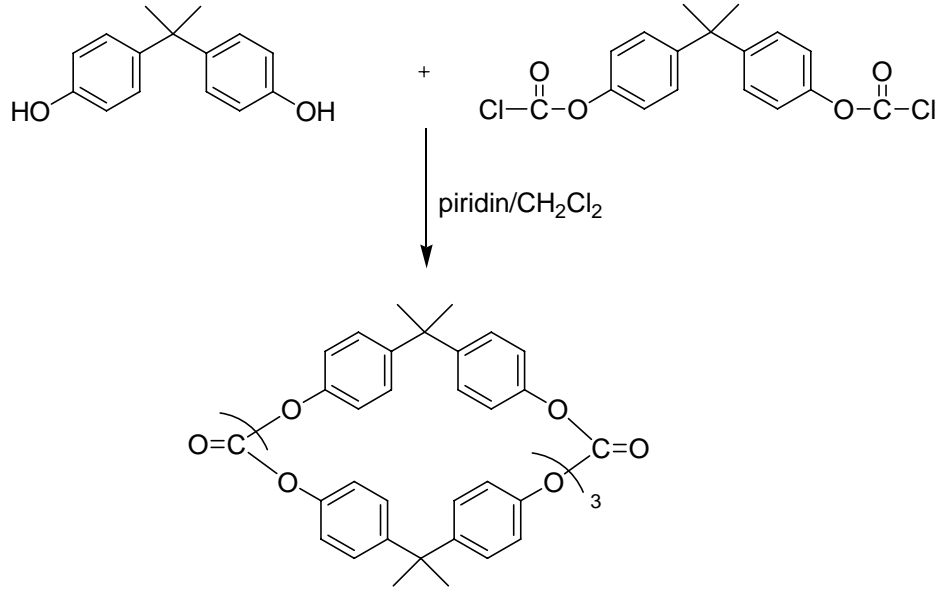


Şekil 2.9. Direkt sentez ile polimerizasyonun yada halka kapanmasının oluşumu

- **Çok seyreltik koşullarda yapılan sentezler**

Makrohalkalı bileşiklerin elde edilmesinde kullanılan yöntemlerden biriside, çok seyreltik ortamlarda yapılan çalışmalardır. Bu çalışmalarda reaksiyon süresinin birkaç günü geçmesi ve istenilen makrohalkalı ürünün elde edilme olasılığı çok azda olsa, bu yöntem oligomer ve polimer sentezleri için yüksek bir verim sağlamaktadır.

Schell ve Bottenbruch (1962), bis-fenol-A'nın halkalı tetramerik karbonatlarını metilen klorür çözücüsünde ve aşırı piridin varlığında, bis-fenol-A ile bis-kloroformatın reaksiyonu sonucu çok seyreltik bir çalışma ortamında elde etmişlerdir (Şekil 2.10).

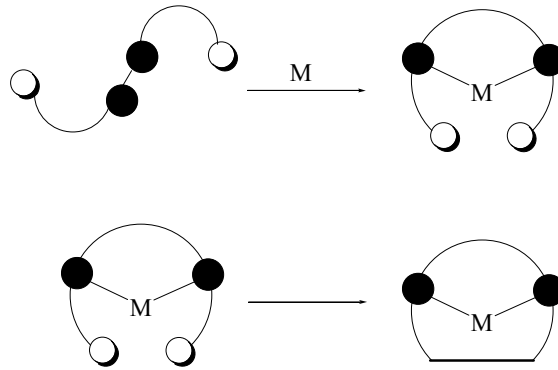


Şekil 2.10. Makrohalkalı tetramerik bisfenol-A türevinin çok seyreltik şartlarda sentezi

1965 yılında ise Prochaska, bisfenol-A bileşiğinin halkalı trimerik karbonatlarını benzer çok seyreltik yöntemle sentezlemiştir.

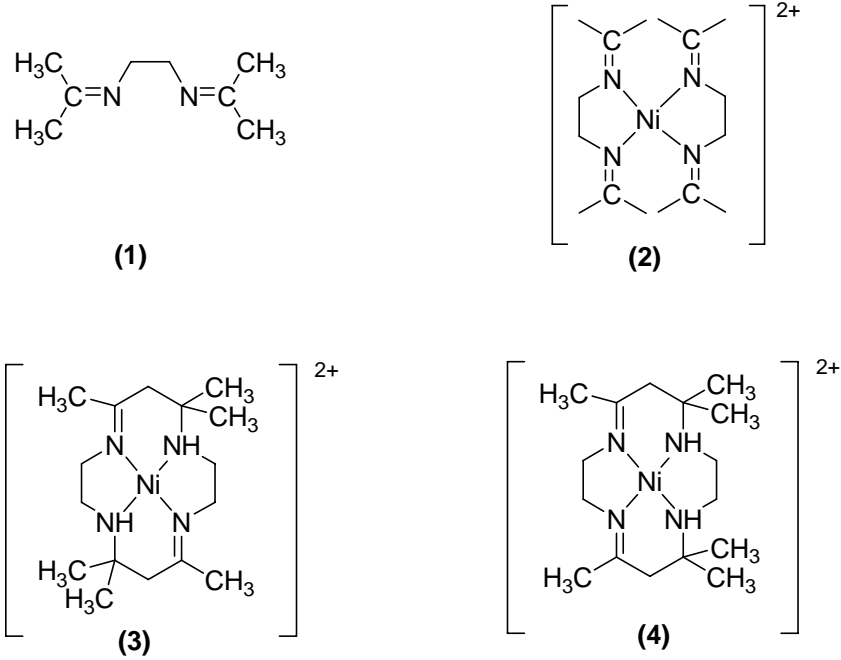
- **Metal İyon-Kontrollü Sentezler**

Eğer reaktant ya da ürün molekülleri içinde potansiyel donör atomlar varsa, o zaman halkalı bileşiklerin sentezi için farklı metodlar kullanmak mümkündür. Donör atomlarının yeri, metal iyonlarına bu tip halka kapanma proseslerini kontrol etme olanağı verebilir. Bu yöntem, metal iyon-kontrollü sentez olarak bilinir ve istenen makrohalkalı ürünlerin oluşmasını sağlayan metal iyonu, yönlendirici olarak rol oynar (Şekil 2.11).

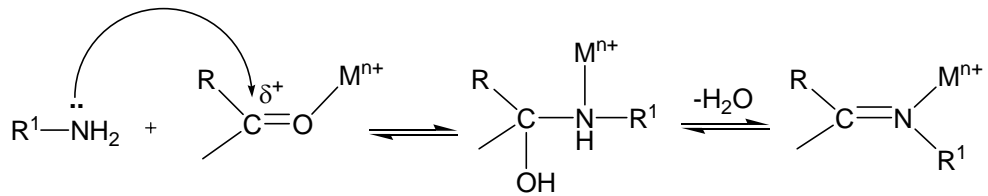


Şekil 2.11. İki reaktif gruplu ve iki donör atomlu bir bileşiğin metal iyon-kontrollü halka kapanması

Metal iyon-kontrol etkisinin ilk olarak kullanımı Curtis ve arkadaşlarının 1960'daki çalışmalarında görülmüştür (Curtis, 1960). Kuru aseton ile $[\text{Ni}(\text{1,2-diaminoetan})]^{2+}$ reaksiyona sokulmuş ve sarı renkli ürün elde edilmiştir. Bu ürün başlangıçta diimin **1** türevlerinin bir bis-ligant kompleksi **2** olarak düşünülmüştür. Fakat daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda ürünün **3** ve **4** ün izomerik karışımı olduğu anlaşılmıştır (Lindoy, 1989).



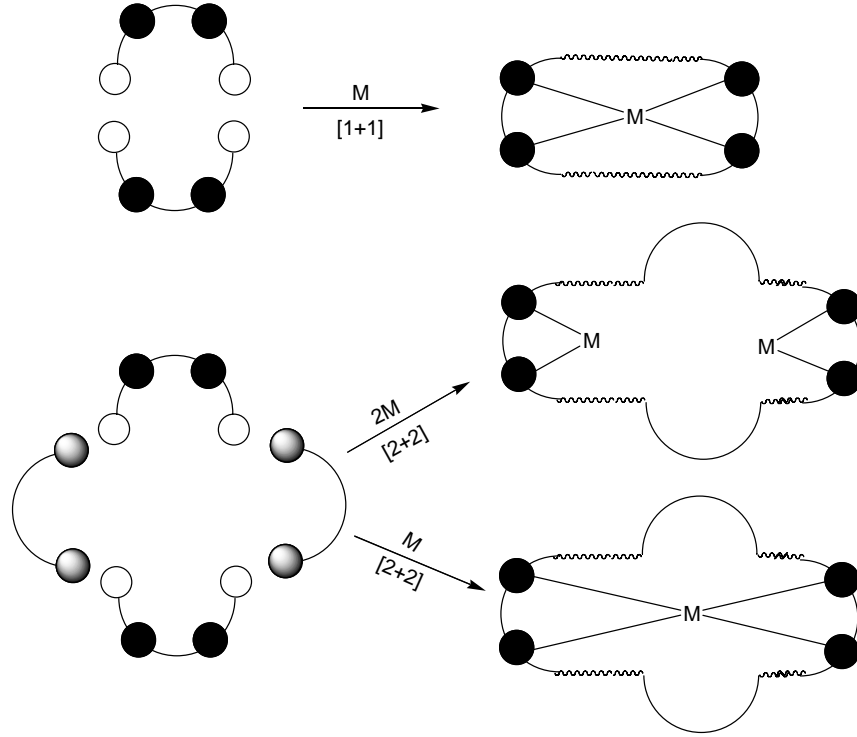
Amin ve aldehit ya da keton arasındaki Schiff-bazı kondenzasyonları, metal iyonu yönlendiricili reaksiyonlarda dikkat çekici bir rol oynamıştır. Genel Schiff-baz kondenzasyonu için geçerli olan mekanizma Şekil 2.12 de gösterilmektedir.



Şekil 2.12. Schiff-baz kondenzasyonu için genel mekanizma (Lindoy, 1989)

Schiff-bazı reaksiyonlarının siklokondenzasyonunda, küçük metallerin varlığında [1+1] komplekslerin oluştuğu, daha büyük metallerin varlığında [2+2] kondenzasyon ürünlerinin oluştuğu (Nelson 1980, Fenton 1986), çok daha büyük metal

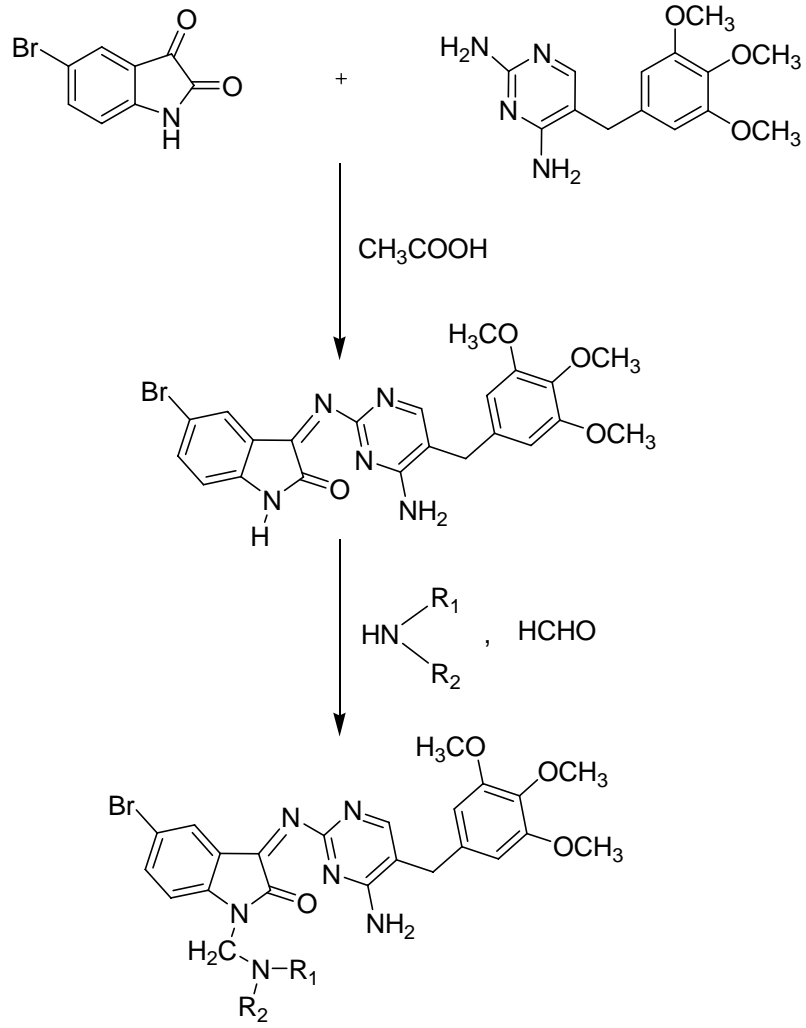
grubunun varlığında [4+4] ürünlerin oluştuğu gösterilmiştir. Schiff-bazın oluşum mekanizmalarının açıklanması ve ara hal ürünlerin izole edilmesi için, Nelson ve arkadaşları reaksiyon kontrolü sağlayan çeşitli metal iyonlarıyla ligantların homolog serilerini detaylı olarak çalışmışlardır (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. [1+1] ve [2+2] Schiff-baz makrohalkalı komplekslerinin metal iyon-kontrollü sentezinin şematik gösterimi

2.2.1.1. Trimethoprimin Schiff Bazı Kondenzasyonu ile Meydana Getirdiği Koordinasyon Bileşikleri

Bu konuda yapılan tek çalışma; Sriram ve ekibinin, HIV virüsünü inhibe etmek için elde ettikleri aminopirimidinimino isatin türevlerinin sentezidir. Bu çalışmada, çeşitli aminopirimidinimino isatin türevleri iki adımda elde edilmiştir. Birinci adımda glasiyal asetik asit varlığında mikrodalga cihazında, trimethoprim ile 5-bromoisatinin kondenzasyonu ile yeni bir Schiff bazı sentezlenmiş, ikinci adımda ise Mannich reaksiyonu ile isatin amino grubu üzerindeki alkil gruplarını değiştirerek farklı türevlere ulaşılmıştır (Şekil 2.14). Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin öncelikle anti-HIV daha sonra ise antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır (Sriram vd., 2005).

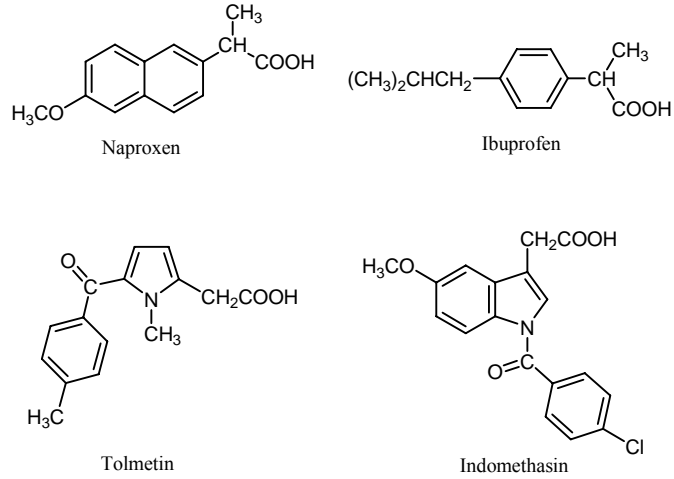


Şekil 2.14. Aminopyrimidinimino isatin türevlerinin sentezi

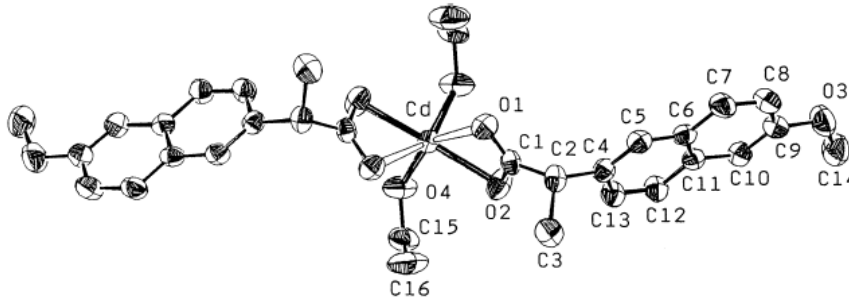
2.2.2. Açık Zincirli Koordinasyon Bileşikleri

Ligant atomlarında bulunan boş elektronlar, metaller için çok uygun bağlanma bölgeleridir. Kimyacılar, Werner' in koordinasyon kimyasına getirdiği yeniliklerden sonra günümüze kadar sayısız çalışmalar yapmışlardır. Son yıllarda bu bileşiklerin sentezi ve biyokimyadaki uygulamaları bu yapılara yeni boyut kazandırmıştır.

Bu çalışmalardan birisinde; $\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Pt}(\text{II})$ ve $\text{Cd}(\text{II})$ metal iyonlarıyla Tolmetin, İbuprofen, Naproxen, İndomethasin gibi ilaç etken maddelerinin etkileşimi incelenmiştir.

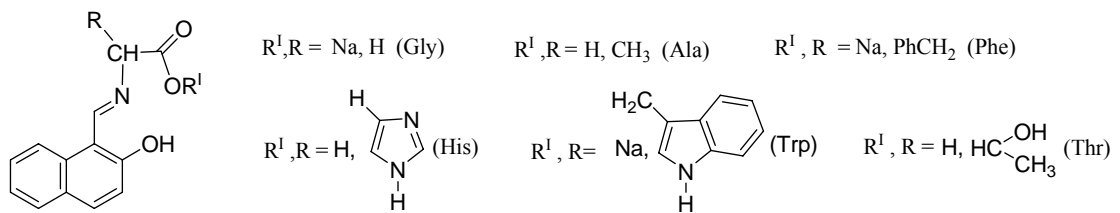


Yapılan çalışmalar sonucunda Cd(Naproxen)₂ (Şekil 2.15) ve Pt(en)(Naproxen)₂ kompleks bileşikleri elde edilmiş ve elde edilen bu komplekslerin biyolojik aktiviteleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır (Samara vd., 1998).



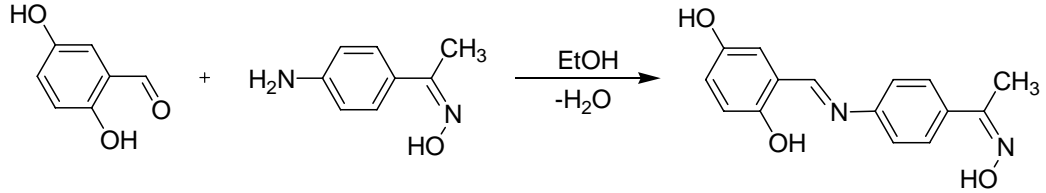
Şekil 2.15. Cd(Naproxen)₂ kompleksinin ORTEP diyagramı

Diğer bir çalışmada, 2-hidroksi-1-naftaldehit ile glisin, L-alanin, L-fenilalanin, L-histidin, L-triptofan, L-treonin aminoasitlerinin direkt sentez metoduyla Schiff-bazları elde edilmiştir (Şekil 2.16). Daha sonra ise elde edilen Schiff-bazları ile Mn(III) kompleksleri sentezlenmiş, bu komplekslerin antimikrobiyal aktiviteleri üzerinde çalışılmıştır (Şakıyan vd., 2004).



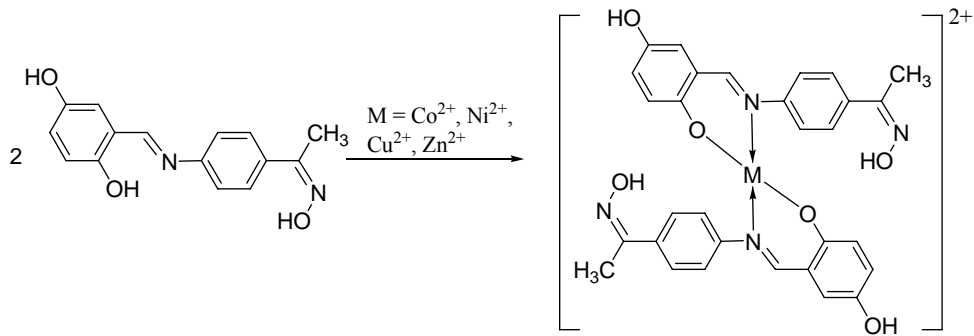
Şekil 2.16. Aminoasit Schiff-bazlarının yapısal gösterimi

Yapılan başka bir çalışmada, p-aminoasetofenon oksim ile 5-hidroksi salisilaldehitin direkt reaksiyonu sonucu 5-hidroksisalisiliden-p-aminoasetofenon oksim Schiff-bazı elde edilmiştir (Şekil 2.17)



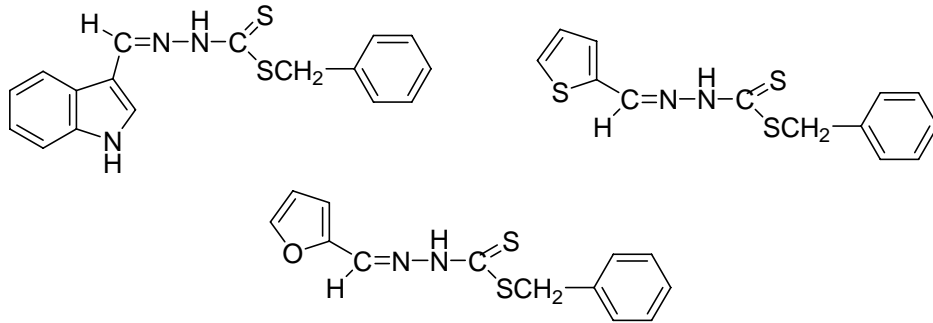
Şekil 2.17. 5-hidroksisalisiliden-p-aminoasetofenon oksim schiff-bazının eldesi

Daha sonra ise sentezlenen Schiff-bazının metal kompleksleri 2:1 (ligant:metal) olarak elde edilmiştir (Şekil 2.18) (Canpolat ve Kaya, 2005).



Şekil 2.18. 5-hidroksisalisiliden-p-aminoasetofenon oksim schiff-bazı metal komplekslerinin sentezi

Günümüz çalışmalarından birisinde, S-Benzilditiyokarbazat ile heterosiklik aldehitlerin kondenzasyonu ile elde edilen schiff bazlarının (Şekil 2.19) Sn(IV) metal kompleksinde sentezlenerek antibakteriyel etkileri üzerinde çalışılmıştır (Singh ve Varshney, 2006).

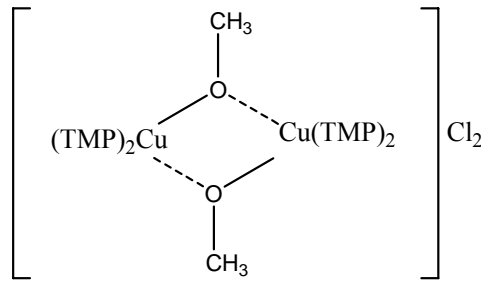


Şekil 2.19. Çeşitli aldehitler ile benzilditiyokarbazatın oluşturduğu schiff bazlı yapılar

2.2.2.1. Trimethoprimin Metaller İle Meydana Getirdiği Koordinasyon Bileşikleri

Çok dişli bir ligant olan trimethoprim, pirimidin grubunda bulunan azotlardan ve amin gruplarından dolayı geçiş metalleri ile koordinasyona girebilecek çok uygun bir moleküldür. Tıp alanında da üstlenmiş olduğu biyolojik görevi nedeniyle, trimethoprimin metal komplekslerinin incelenmesi ayrı bir önem taşımaktadır.

Trimethoprimin metaller için uygun bir ligant yapısında olması bilim insanlarını bu konuya daha fazla yönelmelerini sağlamıştır. Bu çalışmalardan ilki, trimethoprimin CuCl_2 , NiCl_2 ve CoCl_2 ile yapmış olduğu komplekslerdir (Tsangaris ve Sotiropoulos, 1978). Sırasıyla, $[(\text{TMP})_2\text{Cu}(\text{OCH}_3)\text{Cl}]_2$, $(2\text{NiCl}_2.\text{TMP})$ ve $(\text{CoCl}_2.2\text{TMP})$ kompleksleri elde edilmiştir. Bu çalışmada elde edilen komplekslerdeki bakır(II), nikel(II) ve kobalt(II) miktarı EDTA titrasyon metoduyla tayin edilmiştir. Ayrıca komplekslerin C, H, N, miktarları elementel analiz ile elde edilmiştir. Bakır(II) ile olan çalışmada $[(\text{TMP})_2\text{Cu}(\text{OCH}_3)\text{Cl}]_2$ kompleksinin oluştuğu UV visible spektrumuna göre bakır iyonu etrafında ligantın tetragonal yada asimetrik planar olarak bulunduğu ileri sürülmüştür. Kompleks diamagnetik olup CuCl_2 ün metanolisinden sonra çözücünden alınan metoksi gruplarından oksijen kapsülleriyle dimerik yapı olarak bulunduğu önerilmiştir (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. $[(\text{TMP})_2\text{Cu}(\text{OCH}_3)\text{Cl}]_2$ kompleksi için önerilen yapı

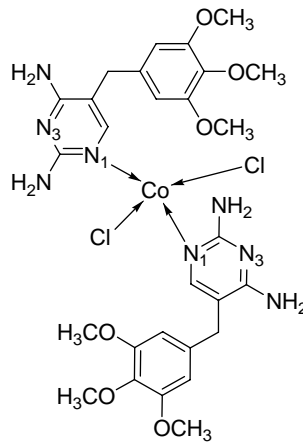
IR spektrumu sonuçları ise bakır(II) ve nikel(II) komplekslerinin metal ile pirimidin halkasındaki bir $-\text{NH}_2$ grubu arasında koordinasyonun meydana geldiğini göstermiştir. Çünkü amino grubundaki N-H simetrik ve asimetrik gerilme titreşimleri trimethoprime göre çok fazla kayma göstermiştir (Tablo 2.2). Trimethoprimdeki 3470 ve 3317 cm^{-1} olan pikler Cu(II) kompleksinde 3405 ve 3200 cm^{-1} e ve nikel(II) kompleksinde 3400 ve 3170 cm^{-1} e kayma göstermiştir. Oysa

kobalt(II) kompleksinde amino grubunun N–H gerilim titreşimlerinde trimethoprime göre fazla bir kayma görülmediğinden NH₂ ile metalin bağlanmadığı, onun yerine trimethoprimde bulunan pirimidin halkasındaki azot atomundan bağlanarak tetrahedral bir yapının meydana geldiği ileri sürülmüştür.

Bileşik	UV λ (nm)	IR (cm ⁻¹)
TMP	287 (7700)	3470(s) 3317(s) 3160 3115(ds) 1630(s) 1560(s)
[(TMP) ₂ Cu(OCH ₃)Cl] ₂	286 (14.330) 232 (22.000)	3405(s) 2900(w) 3200(w) 1503(s)
2NiCl ₂ .TMP	284 (12.100) 232 (14.000)	3400(s) 2930(w) 3170(w) 1637(s)
CoCl ₂ .2TMP	286 (12.307) 232 (18.000)	3460(s) 3200(w) 1660(s) 308(m) 3330(s) 3150(w) 1630(s) 338(m)

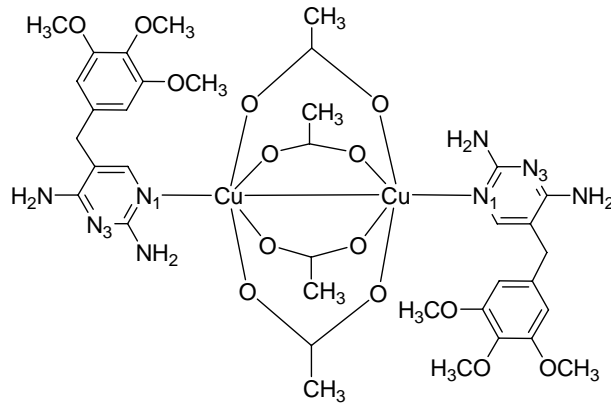
Tablo 2.2. Trimethoprim ile CuCl₂, NiCl₂ ve CoCl₂ ile yapmış olduğu komplekslerin UV (sırasıyla CH₃COOH ve CHCl₃ çözeltilerindeki) ve IR (KBr palet) spektrumu değerleri

Daha sonra trimethoprim ile CoCl₂ ün meydana getirdiği kompleksin yapısı, X-ray çalışması ile kesinlik kazanmıştır (Demartin vd., 1983). X-ray analizi sonucu koordinasyonun kobalt(II) iyonu merkezli ve bu metal iyonuna iki trimethoprimin pirimidin halkalarındaki birer N₁ azotları ve aksisine iki klor iyonunu bağlanarak tetrahedral bir yapının oluştuğu ispatlanmıştır (Şekil 2.21).



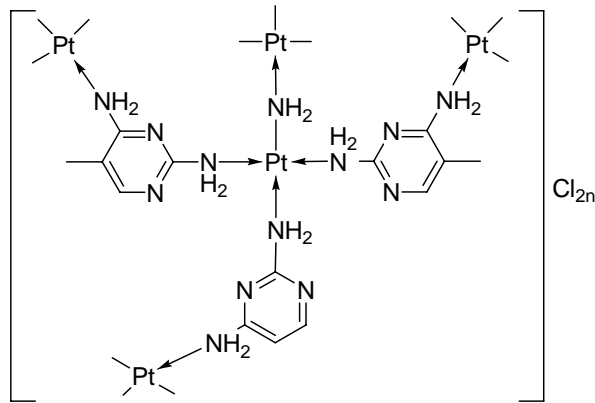
Şekil 2.21. [Co(TMP)₂(Cl)₂] kompleksi

Trimethoprimin $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ ile metanol içerisindeki yeşil çözeltisine benzen ilavesiyle yeni $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{TMP})_2] \cdot 2\text{C}_6\text{H}_6 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ kompleksi (Şekil 2.22) elde edilmiştir (Naldini vd., 1984). Bu komplekste bakır atomları dört tane asetat köprüsüyle birbirlerine bağlanarak binükleer kompleksi oluşturmaktadır. Trimethoprim ligantlarında birer pirimidinik azot atomu dönor olarak rol oynamaktadır. Bu yapının magnetik özellikleri üzerinde çalışılmış ve bu kompleksin yapısı X ray single kristal analizi ile kesinleştirilmiştir.

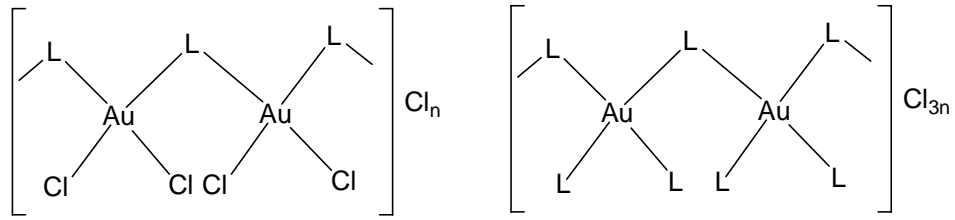


Şekil 2.22. $[\text{Cu}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{TMP})_2]$ kompleksi

Trimethoprimin K_2PtCl_4 , RhCl_3 , ve AuCl_3 ile reaksiyonundan $(\text{TMPH})_2[\text{PtCl}_4]$, $\text{Pt}(\text{TMP})_2\text{Cl}_2$ (Şekil 2.23), $\text{Rh}(\text{TMP})(\text{TMPH})\text{Cl}_4$, $\text{Au}(\text{TMP})\text{Cl}_3$ ve $\text{Au}(\text{TMP})_3\text{Cl}_3$ kompleksleri (Şekil 2.24) elde edilmiştir. Bu komplekslerin IR, UV, NMR spektrumları ve iletkenlik ölçümleri bağların türü ve yapıları tayin edilmeye çalışılmıştır (Kovala ve Hadjiliadis, 1986). Komplekslerde trimethoprim, içerdiği pirimidin halkasına bağlı amino gruplarıyla metale bağlanarak bidentat ligant köprüsü olarak rol oynamaktadır (Şekil 2.23 ve Şekil 2.24).

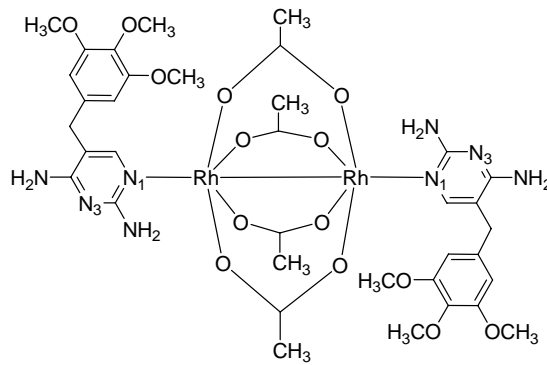


Şekil 2.23. $\text{Pt}(\text{TMP})_2\text{Cl}_2$ kompleksi için öngörülen yapı

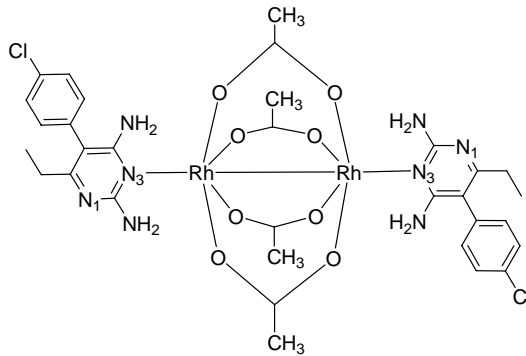


Şekil 2.24. Au(TMP)Cl₃, ve Au(TMP)₃Cl₃ için öngörülen yapısal formüller (L=TMP)

Trimethoprim ile ilgili diğer bir çalışmada, [Rh₂(O₂CCH₃)₄(TMP)₂].2C₆H₆.CH₃OH (Şekil 2.25) ve [Rh₂(O₂CCH₃)₄Pyr₂] kompleksleri sentezi gerçekleştirilmiş ve bu komplekslerin yapıları X-ray analizi ile aydınlatılmıştır. [Rh₂(O₂CCH₃)₄(TMP)₂].2C₆H₆.CH₃OH kompleksinin yapısı, trimethoprim ligantındaki pirimidinik N₁ azotlarına rodyum tetraasetat grubunun iki aksiyel pozisyonu bağlanmıştır. Oysa [Rh₂(O₂CCH₃)₄Pyr₂] kompleksinde ise pirimidinik N₁ azotları yerine N₃ azotlarından bağlanma gerçekleşmiştir (Şekil 2.26) (Zoroddu vd., 1987).

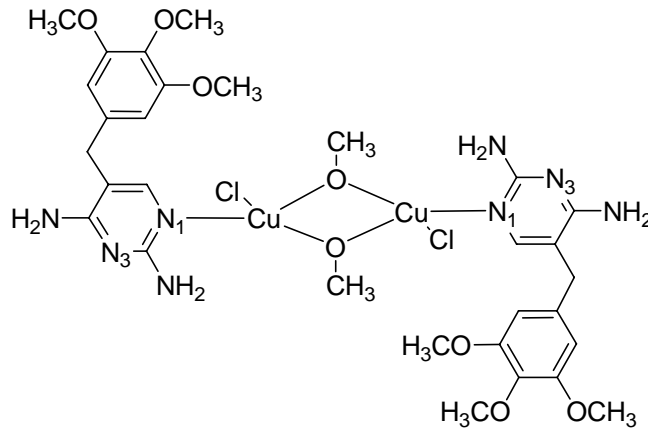


Şekil 2.25. [Rh₂(O₂CCH₃)₄(TMP)₂] kompleksi



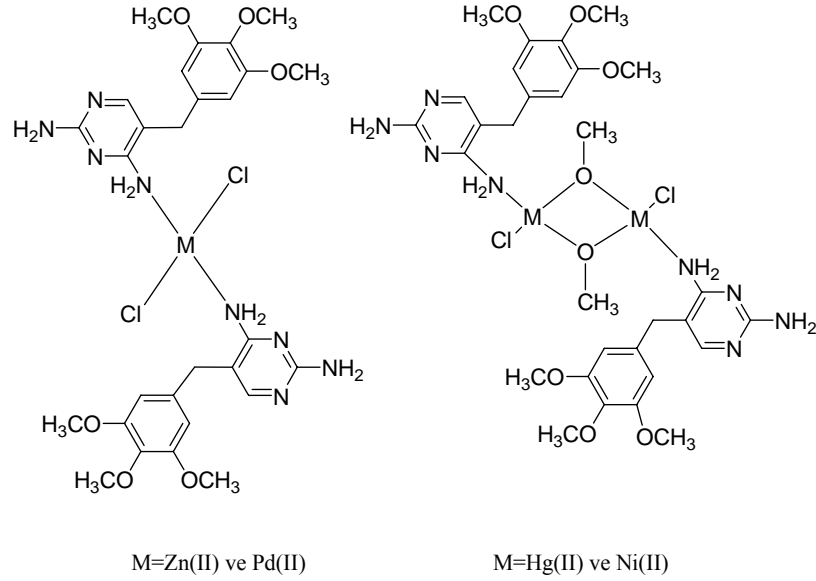
Şekil 2.26. [Rh₂(O₂CCH₃)₄Pyr₂] kompleksi

1990 yılında Demartin ve diğeri tarafından başka bir bakır–trimethoprim kompleksi elde edilmiştir. Metanol çözücüsü içerisinde trimethoprimin $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ile reaksiyonu sonucu meydana gelen yeşil renkli $[\text{CuCl}(\mu\text{-OCH}_3)(\text{TMP})]_2$ dimerik kompleksinin yapısı X-Ray difraksiyonu ile açıklanmıştır. Buradaki iki bakır atomu birbirlerine metoksi köprüleriyle bağlanmış olup, bir yandan klorla, diğeri yandan ise pirimidinik N_1 azotuyla koordinasyona girmiştir (Şekil 2.27). Burada trimethoprim monodentat bir ligand olarak davranmaktadır.



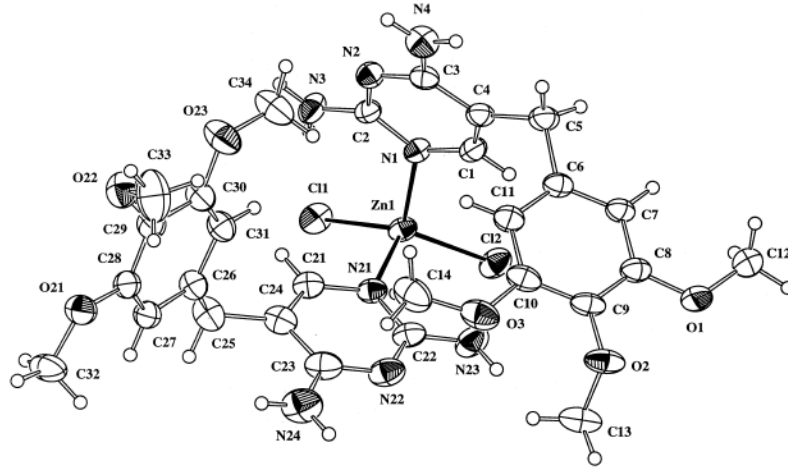
Şekil 2.27. $[\text{CuCl}(\mu\text{-OCH}_3)(\text{TMP})]_2$ kompleksi

Son yıllarda, trimethoprimin $\text{Ag}(\text{I})$, $\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Cd}(\text{II})$, $\text{Hg}(\text{II})$, $\text{Ni}(\text{II})$ kompleksleri sentezlenmiş ve bu komplekslerin yapıları elemental analiz, IR, UV spektrumu ve termal analizlerle açıklanmıştır. Elemental analiz sonuçlarına göre trimethoprimin $\text{Hg}(\text{II})$, $\text{Cd}(\text{II})$, $\text{Ni}(\text{II})$ metalleri ile 1:1 oranında, $\text{Ag}(\text{I})$ ve $\text{Zn}(\text{II})$ metalleri ile 1:2 oranında koordinasyona girdiği açıklanmıştır. Ayrıca trimethoprimin bakır komplekslerinde olduğu gibi monodentat bir ligand olarak davrandığı ve koordinasyonda pirimidinik halkanın 4. karbonuna bağlı NH_2 grubunu kullandığı belirtilmiştir. Şekil 2.28 de trimethoprimin $\text{Hg}(\text{II})$, $\text{Ni}(\text{II})$, $\text{Zn}(\text{II})$ ve $\text{Pd}(\text{II})$ kompleksleri için önerilen yapılar gösterilmektedir (Sekhon vd., 1999).



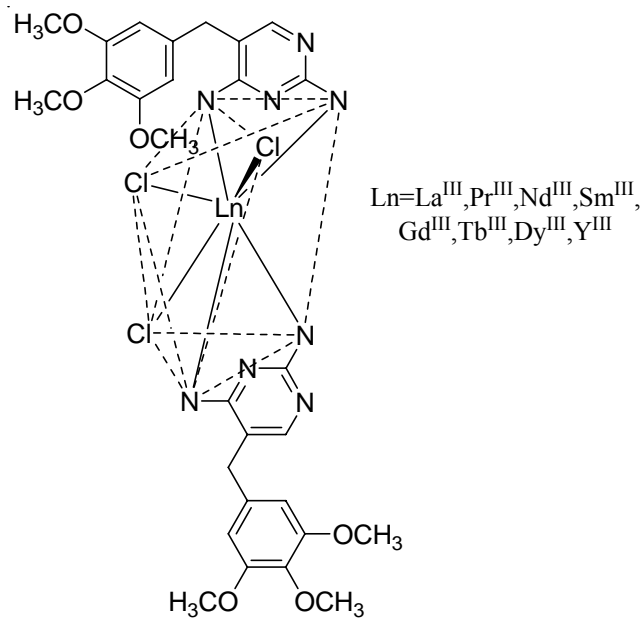
Şekil 2.28. Trimethoprimin Hg(II), Ni(II), Zn(II) ve Pd(II) kompleksleri için önerilen yapılar

Simo ve ekibi, trimethoprimin Zn(II), Cu(II), Cd(II) ile yaptığı kompleksleri sentezlemişler, $[\text{Zn}(\text{TMP})_2\text{Cl}_2]$ ve $[\text{Cd}(\text{TMP})\text{Cl}_2(\text{CH}_3\text{OH})]_n$ komplekslerinin kristal yapılarını X-ray single kristal analizi ile açıklamışlardır. $[\text{Zn}(\text{TMP})_2\text{Cl}_2]$ kompleksi, Sekhon' un 1999 yılında yapmış olduğu çalışmadaki gibi koordinasyonun pirimidinik halkadaki NH_2 gruplarıyla değil, aksine çinko metali etrafında iki trimethoprim molekülündeki pirimidinik halka içindeki birer azot ve iki klor iyonu tetrahedral olarak koordinasyona girerek gerçekleşmiştir (Şekil 2.29). $[\text{Cd}(\text{TMP})\text{Cl}_2(\text{CH}_3\text{OH})]_n$ kompleksinde ise iki kadmiyum atomunun iki klor köprüsüyle birbirlerine bağlanarak altı koordinasyonlu oktahedral geometriyi tamamlamak için kadmiyum atomlarına bir metanol oksijeni ve bir trimethoprim bağlandığını göstermişlerdir. Her iki yapıda da trimethoprim, sahip olduğu pirimidinik N_1 azot atomundan bağlanarak monodentat bir ligant rolü üstlenmiştir. $\text{Cu}(\text{TMP})_2(\text{MeOH})(\text{ClO}_4)$ kompleksinin ise EPR ve magnetik ölçümlerle metoksi köprülü binükleer yada polinükleer ve elektronik spektrumu ise bakır atomunun kare düzlemsel yada tetrahedral bir konformasyon yapısına sahip olduğunu öngörmüşlerdir. Ayrıca bu komplekslerin çeşitli bakterilere karşı aktiviteleri incelenmiş ve trimethoprimle aynı aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Simo vd., 2000).



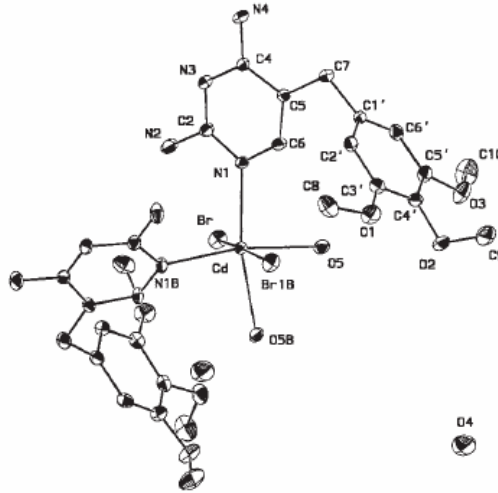
Şekil 2.29. [Zn(TMP)₂Cl₂] kompleksinin ZORTEP gösterimi

Son yıllarda yapılan diğer bir çalışmada, trimethoprimin lantanit(III) kompleksleri incelenmiş, bu amaçla La(III), Pr(III), Nd(III), Sm(III), Gd(III), Tb(III), Dy(III) ve Y(III) klorürleri kullanılmış ve komplekslerin genel yapısı [M(TMP)₂Cl₃] formunda olduğu saptanmıştır. Komplekslerin yapısı; elemental analiz, IR, UV-Vis, ¹H NMR, magnetik moment, termogravimetrik analiz (TG/DTA) ve X-ray Difraksiyon metodları ile aydınlatılmaya çalışılmıştır (Şekil 2.30). Bütün kompleksler renksiz, mikrokristalin ve havada kararlıdır. Düşük bir kondüktiviteye sahip olup; iyi bir elektrolit değildirler (Karthikeyan vd., 2004).



Şekil 2.30. Trimethoprim–Lantanid(III) komplekslerinin genel yapısı

1999 yılında Muthiah ve Robert CdBr₂ ve trimethoprimi suda 1:2 molar oranda kullanarak sarı renkli [CdBr₂(TMP)₂(H₂O)₂].H₂O kompleksini elde etmişlerdir. X-ray difraksiyonu ile yapısı açıklanan bu komplekste (Şekil 2.31), kadmiyum atomunun iki trimethoprim molekülünde N₁ azotlarına bağlandığını, iki su molekülü ve iki brom iyonu ile oktahedral koordinasyon geometrisine sahip olduğunu ispatlamışlardır. Burada trimethoprim ligantı diğer bakır komplekslerinde olduğu gibi monodentat olarak davranmaktadır. Ayrıca yapıda pirimidin halkasına bağlı 2-amino grubu ile brom iyonu arasında ligantlar arası hidrojen bağları meydana gelmektedir. Bu, daha sonraki yıllarda trimethoprim ile asitler arasında oluşan hidrojen bağlarını açıklamada ve bu tarz etkileşimler üzerinde yeni çalışmaların başlamasında etkili bir çalışma olup, supramoleküler bileşiklerin sentezine zemin hazırlamıştır.



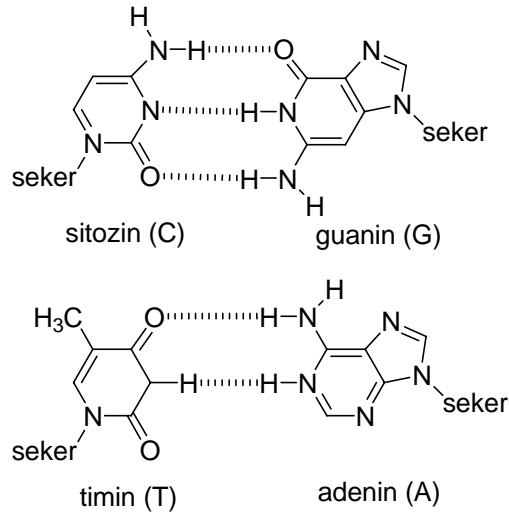
Şekil 2.31. [CdBr₂(TMP)₂(H₂O)₂].H₂O kompleksinin kristal yapısının ORTEP diyagramı

2.3. SUPRAMOLEKÜLER BİLEŞİKLER

Supramoleküler bileşiklerin meydana gelmesinde hidrojen bağlarının, yük transferlerinin, Van der Waals, π - π ve dipol-dipol etkileşimlerinin rolü büyüktür. Bu etkenler sayesinde değişik ölçü ve kalıplarda kendi kendine organize olabilen yapıların sentezlenmesi mümkün olmuştur (Whitesides vd., 1991).

- **Doğal Supramoleküller**

Doğada bir çok supramoleküler yapı ile karşılaşılmaktadır. Bu yapılardan en yaygın olarak bilineni, canlı neslinin kalıtımından sorumlu yapı birimi DNA dır. DNA, çift sarmal yapıda bulunmaktadır. Bu çift sarmal yapıya sahip olmasının nedeni, yapısında bulunan purin ve pirimidin bazlarındaki asidik hidrojenlerin (hidrojen bağlı d6n6r), oksijen (hidrojen bağlı aksept6r) ve azot (hidrojen bağlı aksept6r) atomlarının oluşturdukları hidrojen bağlarıdır. Çift sarmal yapı, guanin ve sitozin arasındaki 6l6 hidrojen bağlarının ve adenin ile timin arasındaki ikili hidrojen bağlarının oluşmasıyla meydana gelmektedir (Şekil 2.32).

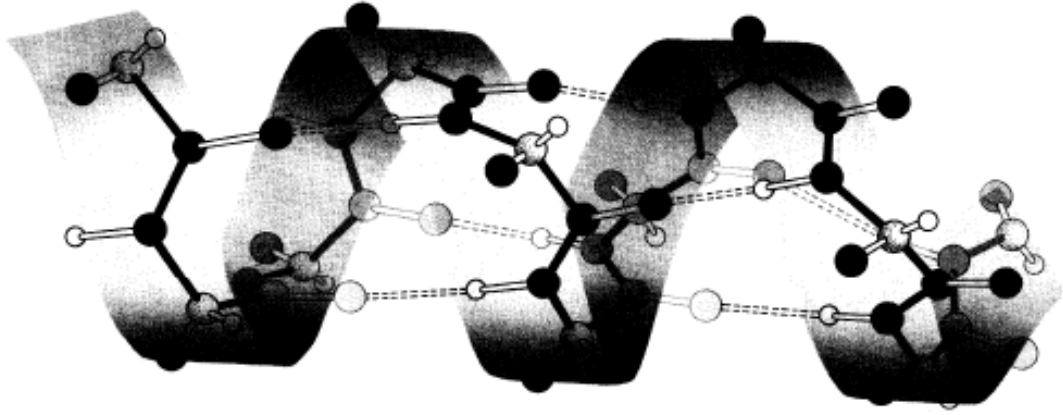


Şekil 2.32. DNA nın yapısını oluşturan hidrojen bağları

Doğada varolan supramolek6ler yapılara bir başka 6rnek, Tobacco Mozaic vir6s6 verilebilir (Philp, 1996, Klug, 1983, Voet, 1994). Bu vir6s (TMV), ilk olarak Demitri Iwanowsky tarafından 1892 yılında keşfedilmiş ve 1935 yılında ilk kez Wendell Stanley tarafından izole edilmiştir. Helikal bir yapıya sahip olan bu vir6s, kamaş şeklinde olup, 300 nm uzunluğunda ve 18 nm çapındadır. Toplam olarak 2130 benzer proteine sahip olup, her bir proteinde 158 amino asit bulunmaktadır.

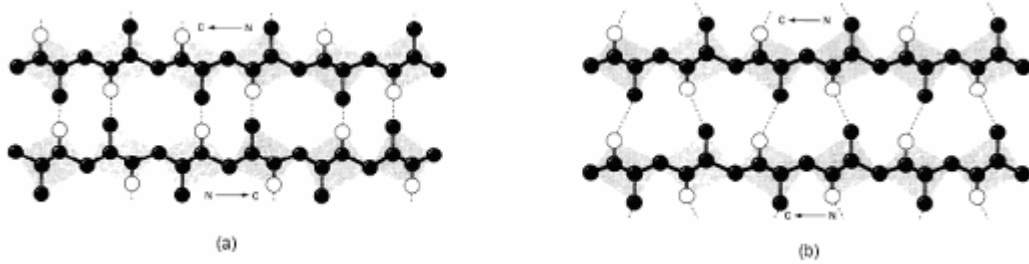
Tobacco Mozaic vir6s6 için iki farklı formdan bahsetmek m6mk6nd6r. Bunlardan ilki; α -Sarmal formudur. Kamaşa benzeyen bu sarmal yapı, başta bulunan

karbonil oksijenleri ile baştan dördüncü sırada bulunan amid hidrojenleri arasındaki molekül içi hidrojen bağları ile oluşmaktadır (Şekil 2.33).



Şekil 2.33. TMV için α-Sarmal formu. (Hidrojen bağları kesik noktalarla gösterilmektedir)

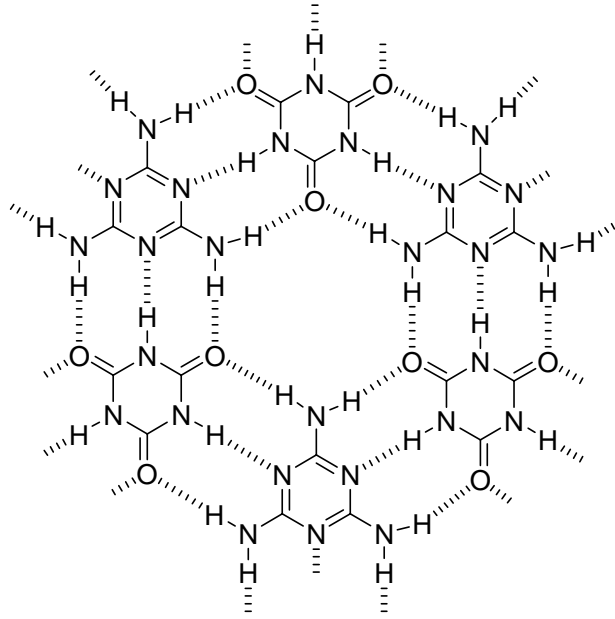
İkinci form; β-kıvrım formudur. Bu form, $N-H \cdots O=C$ arasında komşu polipeptid zincirlerinin moleküller arası hidrojen bağları ile oluşmaktadır. β-kıvrım formu zincirin uzamasını sağlarken; paralel ve antiparalel β-kıvrım olarak adlandırılan iki türe ayrılır. Paralel β-kıvrım formu düz istikamette bağ oluştururken; antiparalel β-kıvrım formu bu istikamete ters yönde bağ oluşturmaktadır (Şekil 2.34).



Şekil 2.34. a. antiparalel β-kıvrım formu, b. paralel β-kıvrım formu

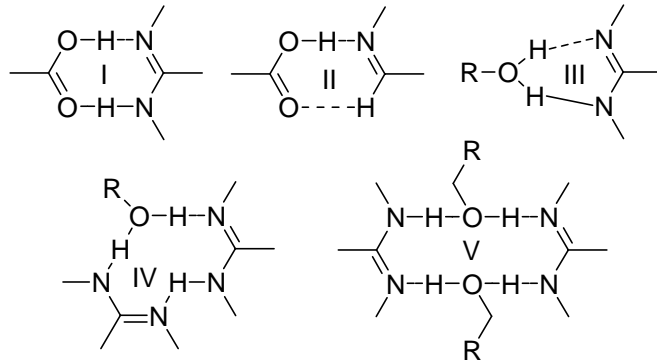
- **Sentetik Supramoleküller**

90 lı yıllarda supramoleküler yapılar sentetik yollarla da sentezlenmeye başlanmıştır. 1990 yılında Wang ve diğerleri siyanürik asit ile melaminin etkileşimi üzerinde çalışarak kendi kendine organize olan Şekil 2.35 teki supramoleküler yapıyı sentezlemişlerdir (Wang vd., 1990).



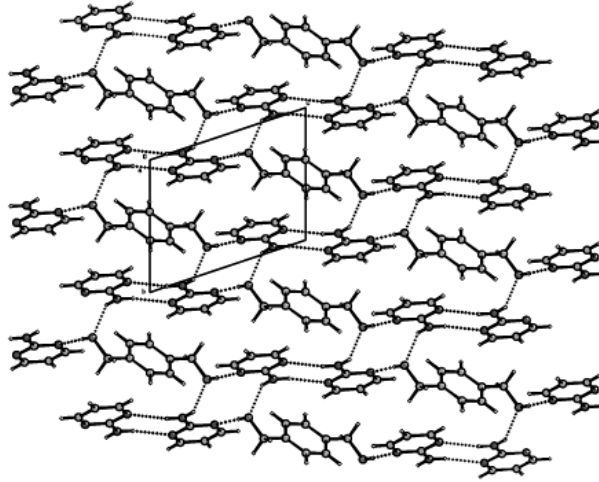
Şekil 2.35. Siyanürik asit ve melaminin 1:1 kompleksinin yapısı

Son yıllarda yapılan diğer bir çalışmada ise 2-aminopirimidin dioller ve karboksilik asitler ile hidrojen bağlı supramoleküler kompleksleri incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda alkol gruplarıyla veya karboksil gruplarıyla 2-aminopirimidin arasında oluşan hidrojen bağlı motiflerden bahsedilmiştir (Şekil 2.36). I ve II nolu motifler karboksilli asitler ile 2-aminopirimidin, III, IV ve V nolu yapısal motifler ise dioller ile 2-aminopirimidin arasındaki hidrojen bağlarını göstermektedir.



Şekil 2.36. 2-aminopirimidin ile alkooller veya karboksilik asitler arasındaki hidrojen bağlı motifler

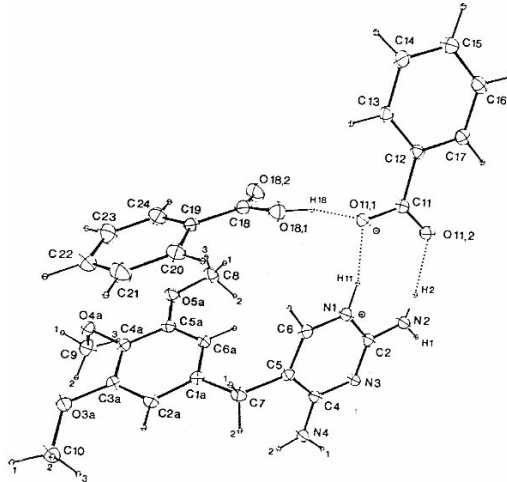
Yapılan çalışmada diol olarak hidrokinon ve 1,4-benzendimetanol kullanılmıştır. Bu dioller ile 2-aminopirimidin 1:2 oranında reaksiyonu sonucu oluşan hidrojen bağlı yapısal motifler Şekil 2.37 de gösterilmektedir (Shan vd., 2002).



Şekil 2.37. 2-aminopirimidin ile 1,4-benzendimetanolün reaksiyon sonucu oluşan hidrojen bağlı supramoleküler yapı

2.3.1. Trimethoprim İçeren Supramoleküller

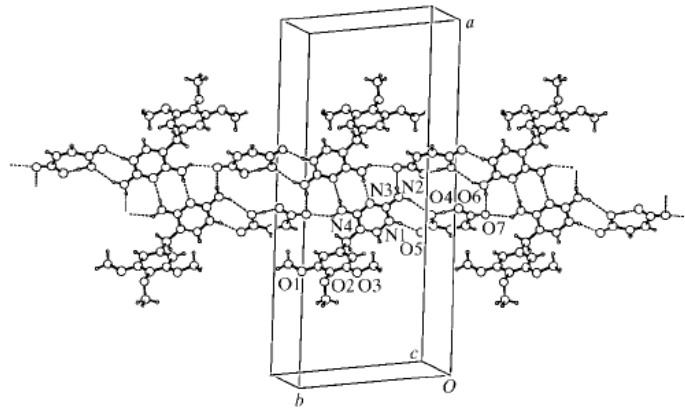
Hidrojen bağıyla meydana gelen ve trimethoprim içeren ilk çalışma Trimethoprim kationunun benzoat anyonuna hidrojen bağıyla bağlanması ile meydana gelen bileşiğin X-ray single kristal metoduyla yapısının açıklanmasını içermektedir (Bettinetti, 1985). Bu çalışmada benzoat anyonunda bulunan karbonil, OH ve oksijen atomu trimethoprim kationunda bulunan pirimidinik N₁ atomuna ve NH₂ grubunda bulunan 2. N₂ atomuna hidrojen bağlarıyla bağlanmış ve benzoat anyonu ise ayrıca 2. benzoik asit molekülüne kısa O-H...O hidrojen bağıyla bağlanarak yapıyı meydana getirmiştir (Şekil 2.38).



Şekil 2.38. Trimethoprim ile benzoik asit arasındaki hidrojen bağları

Daha sonra bu tarz çalışmalar, Bryan ve Haltiwanger (1987), Giuseppetti ve Tadini (1994), Sardone ve diğerleri (1997), Murugesan ve Muthiah (1997) ve Bettinetti (1997) tarafından yapılmıştır. Yapılan bütün çalışmalarda elde edilen kristal yapılar, X-ray metodu ile kesinlik kazanmıştır. Günümüze daha yakın zamanlarda yapılan çalışmaların çeşitliliği ve sayısı günden güne artmıştır.

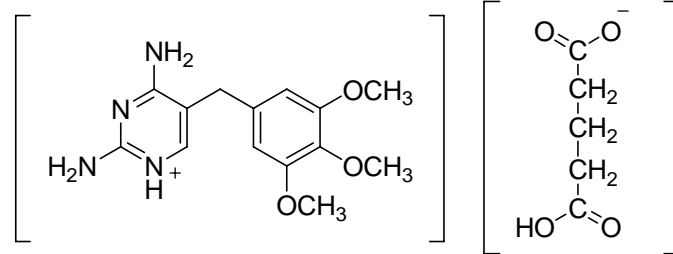
2001 yılında Prabakaran ve diğerleri trimethoprim ile maleik asit etkileşimini incelemek amacı ile bu maddelerin sudaki çözeltilerinin 1:1 oranında reaksiyonuyla trimethoprim maleat hidrojen bağlı bileşimini elde etmişlerdir. Bu yapıda trimethoprim molekülünde bulunan 2-amino pirimidin grubu ve protone N_1 atomu, maleat iyonlarının karboksil ve karboksilat gruplarıyla N-H...O tipinde spesifik double hidrojen bağı meydana getirmektedir. Trimethoprim katyonlarının pirimidin grubu merkezi simetrik olarak çift olduğundan N-H...N bağı çifti, simetrik bağlı molekülün 4-amino grubu ve pirimidinik N_3 atomunu içerir. Yani maleat karboksilat grubundaki oksijen atomlarının biri, bir trimethoprim katyonunun 2-amino grubunun diğeri ise, 2. trimethoprim katyonunun 4-amino grubunu bağlayarak köprü oluşturur. Ayrıca maleik asitte bulunan karboksilat grubunun diğeri oksijen atomu karboksil grubuyla molekül içi O-H...O hidrojen bağı oluşturur, bu da halkaların supramoleküler merdivene dönüşmesine neden olur (Şekil 2.39).



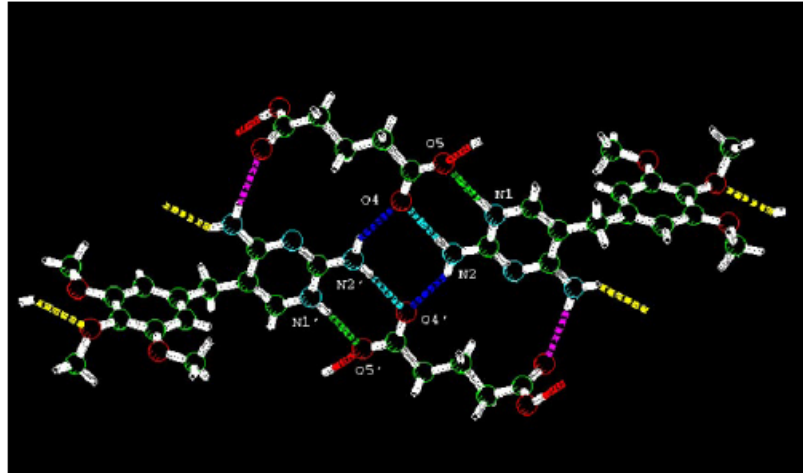
Şekil 2.39. Trimethoprim maleat kompleksinde oluşan hidrojen bağlı supramoleküler yapı

Protone trimethoprimin glutarat anyonu ile reaksiyonundan trimethoprim hidrojen glutarat kompleksi elde edilmiştir (Şekil 2.40). Bu çalışmada iki trimethoprim katyonu iki hidrojen glutarat anyonu ile dört katlı hidrojen bağlı bir yapı oluşturmuştur.

Hidrojen glutarat iyonu trimethoprimin iki amino ve dört amino grubuyla köprü oluşturur. Aynı zamanda hidrojen glutarat iyonları karboksil-karboksilat molekül içi hidrojen bağlarıyla baş-kuyruk şeklinde bir araya gelerek hidrojen bağlı supramolekülerin oluşumuna yol açarlar (Şekil 2.41) (Robert vd., 2001).

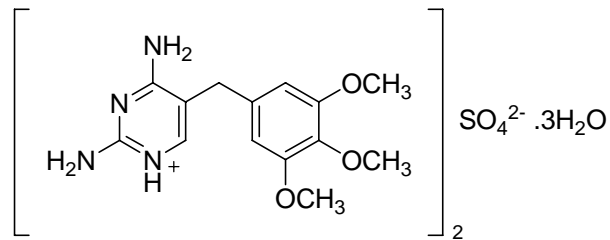


Şekil 2.40. Trimethoprim-hidrojen glutarat kompleksi

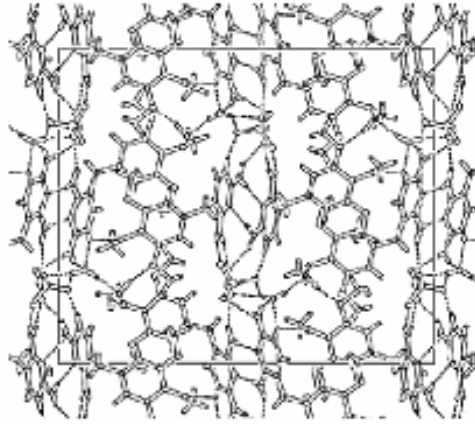


Şekil 2.41. Trimethoprim-hidrojen glutarat kompleksinin yapısı

Diğer bir çalışmada trimethoprimin metanoldeki çözeltisine sulu sülfirik asit ilave edip bu karışım ısıtıldıktan sonra renksiz antibakteriyel bir ajan olan trimethoprim sülfat trihidrat (Şekil 2.42) molekülü elde edilmiştir. Bu molekülün N₁ protone şeklinin bakteriyel DHFR enzimini inhibe ettiği bulunmuştur. Bu kompleksin yapmış olduğu hidrojen bağları Şekil 2.43 de gösterilmektedir (Muthiah vd., 2001).

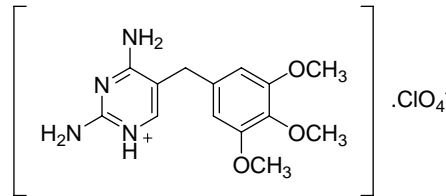


Şekil 2.42. Trimethoprim-sülfat trihidrat kompleksi

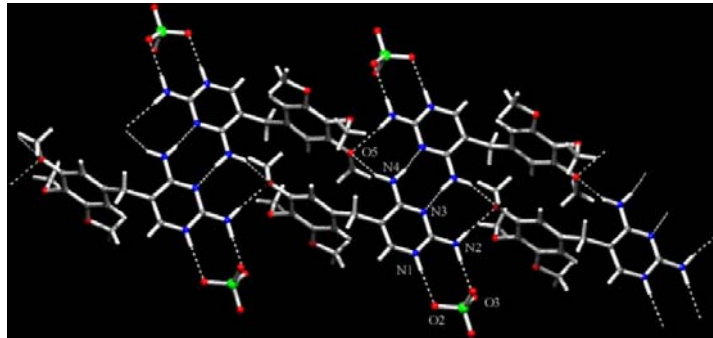


Şekil 2.43. Trimethoprim sülfat trihidrat molekülünün hidrojen bağlı motifi

Aynı grup, trimethoprim ile perklorik asitin etkileşimini de incelemişler ve (Şekil 2.44) (Muthiah vd., 2002) bu çalışmada elde edilen trimethoprim-perklorat, trimethoprim katyonunun protone N₁ atomu ve 2-amino grubuyla, perklorat iyonu N-H...O şeklinde çifte hidrojen bağları meydana getirerek DHFR-trimethoprim kompleksinde gözlenen trimethoprim katyonuyla karboksilat grubunun girişimi çatalı andırmaktadır. Aynı diğer çalışmalarda olduğu gibi trimethoprim katyonları çifti N-H...O hidrojen bağlarıyla supramoleküler merdivene benzer yapı oluşturacak şekilde uzanırlar. Bu moleküldeki hidrojen bağları şekil 2.45 de gösterilmektedir.

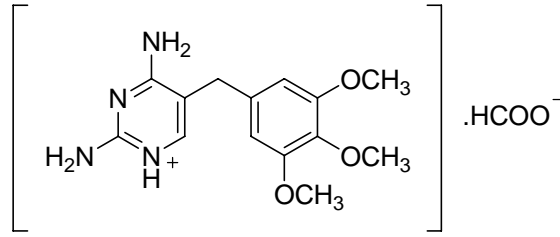


Şekil 2.44. Trimethoprim-perklorat kompleksi

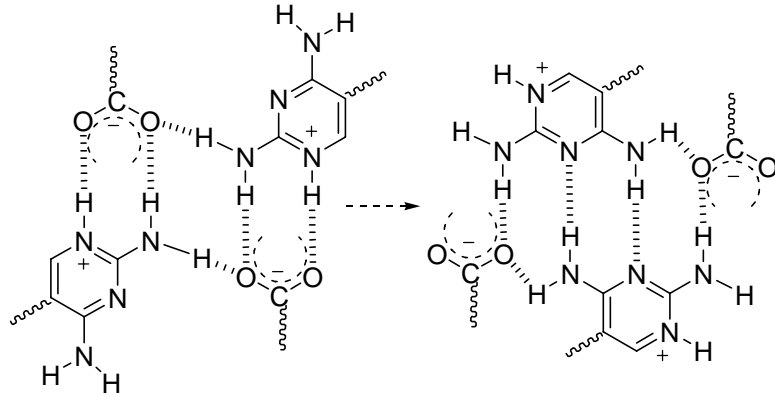


Şekil 2.45. Trimethoprim perklorat molekülündeki hidrojen bağları

Yine aynı grup çalışmalarına, formik asitle trimethoprimin sudaki çözeltilerinin reaksiyonuyla devam etmiştir. Bu çalışmalarında trimethoprim format molekülünün (Şekil 2.46) yapısını açıklamışlardır (Umadevi vd., 2002). Yapı, iki format anyonu ve eşleşmemiş iki trimethoprim katyonu içeren altı N-H...O hidrojen bağına sahip pseudo-quadruple (dört katlı) bir şekil göstermektedir. Bu molekülde meydana gelen hidrojen bağları Şekil 2.47 de gösterilmektedir.

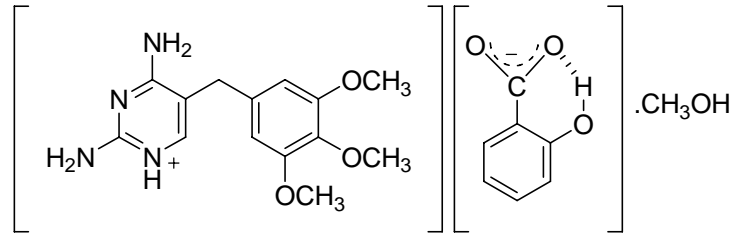


Şekil 2.46. Trimethoprim-format kompleksi

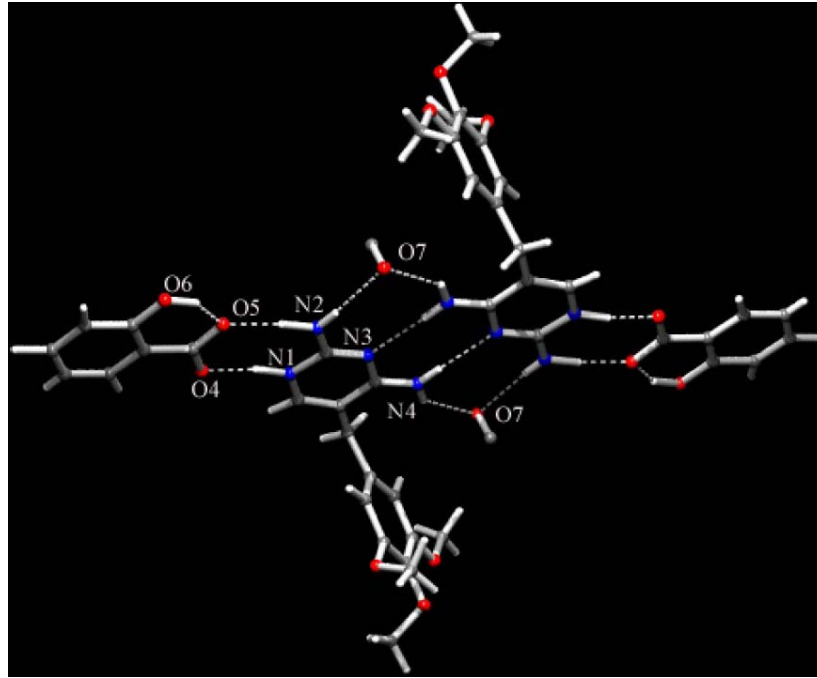


Şekil 2.47. Trimethoprim format molekülündeki hidrojen bağları

Yapılan çalışmalardan birinde, salisilikasitin ve trimethoprimin reaksiyonundan elde edilen trimethoprim salisilat metanolün yapısı tayin edilmiştir (Şekil 2.48) (Panneerselvam vd., 2002). Bu bileşikte daha önce yapılan çalışmalarda olduğu gibi pirimidin grubundaki azot atomu protone olan trimethoprim ile salisilat iyonunun karboksilat grubunun hemen hemen birbirine paralel bir çift N-H...O hidrojen bağları girişimi meydana gelmiştir. Elde edilen bu bileşiğin yapmış olduğu hidrojen bağları Şekil 2.49 da gösterilmektedir.



Şekil 2.48. Trimethoprim-salisilat kompleksi

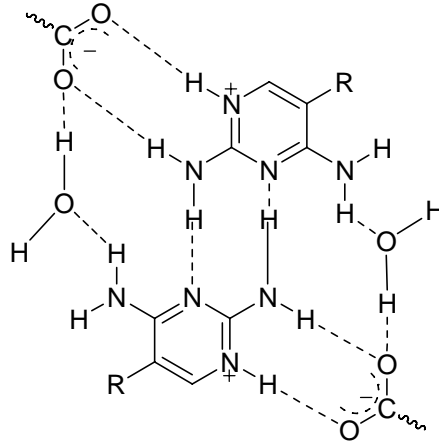


Şekil 2.49. Trimethoprim salisilatın metanol çözücüsündeki hidrojen bağlarının gösterimi

Trimethoprimin trifloroasetik asit ile reaksiyonundan ise yine daha önce bahsedilen çalışmalarda elde edilen yapının analogu bir yapı elde edilmiştir. Burada farklı asit tuzu olarak trifloroasetat kullanılmıştır (Francis vd., 2002).

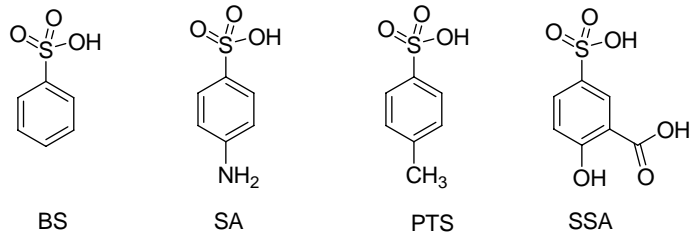
Son yıllarda yapılan diğer bir çalışmada trimethoprimin m-klorobenzoik asit ile reaksiyonundan trimethoprim m-klorobenzoatın iki pseudo-polimorfik bileşiği sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Her iki yapıda da trimethoprimde bulunan pirimidin grubundaki N₁ protone olmuş ve karboksilat anyonuyla hidrojen bağlı çatala benzer yapı verecek şekilde girişimde bulunmuştur (Raj vd., 2003). Bu şekil iki farklı hidrojen bağlı sistem oluşturacak şekilde iki farklı yoldan kendi kendine organize

olmuştur. Bileşiğin biri DDAA (dönor-dönor-akseptör-akseptör) dörtlü hidrojen bağı oluşturacak şekildedir. İkinci organizasyon ise bileşikte metoksi oksijenleri ve 4-amino grubunun meydana getirdiği zigzag yapıyı bir zincirdir. Ayrıca trimethoprim aynı asitle sulu ortamdaki reaksiyonundan, trimethoprim m-kloro benzoat dihidrat molekülü elde edilmiştir. Elde edilen bileşiğin meydana getirdiği hidrojen bağları Şekil 2.50 de gösterilmiştir.



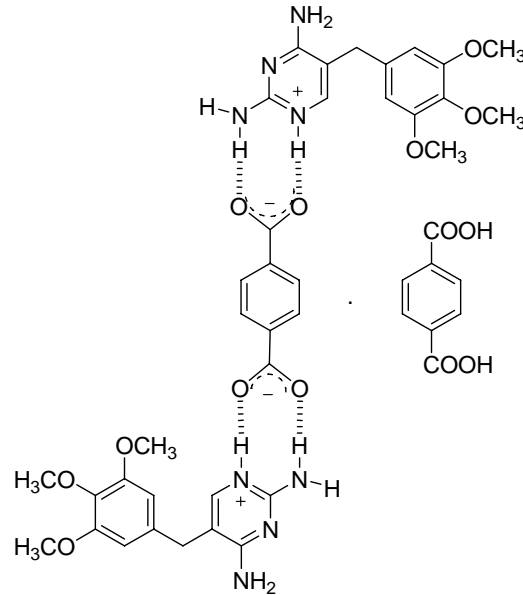
Şekil 2.50. Trimethoprim m-kloro benzoat dihidrat molekülündeki hidrojen bağları

Aynı grup trimethoprimin sülfonat tuzlarını da çalışmışlar (Raj vd., 2003) ve bu çalışma için benzen sülfonik asit (BS), sülfanilik asit (SA), p-toluen sülfonik asit (PTS) ve 3-karboksi-4-hidroksibenzen sülfonik asit (SSA) kullanmışlardır (Şekil 2.51). Trimethoprim'in sıcak sulu çözeltilerine bu asitleri ilave ederek sırasıyla; trimethoprim benzen sülfonat monohidrat, trimethoprim sülfanilat monohidrat, trimethoprim p-toluen sülfonat, trimethoprim 3-karboksi-4-hidroksibenzen sülfonat dihidrat kristal yapılarını elde etmişlerdir. Genel olarak trimethoprim karboksilat komplekslerinde olduğu gibi burada da trimethoprimin pirimidin halkasının halka içindeki azotlarından birinin protone olmasıyla sülfonat grubuna hidrojen bağlarıyla bağlanarak çatala benzer halkalı hidrojen bağlı bimoleküler bir motif oluşmuştur.

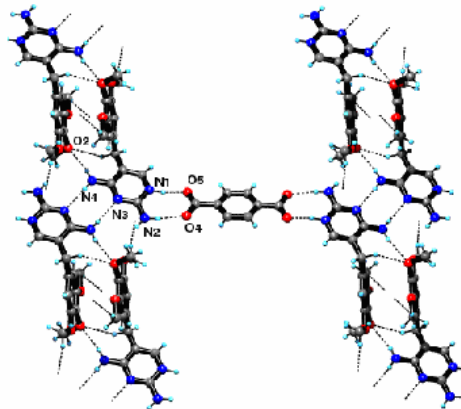


Şekil 2.51. Sülfonik asitler

Trimethoprim ile tereftalik asitin reaksiyonundan 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoksibenzil)pirimidinyum tereftalat tereftalik asit molekülünü elde edilmiştir (Hemamalini vd., 2003). Asimetrik olan bu yapı bir trimethoprim katyonu, yarım tereftalat anyonu ve yarım tereftalik asit molekülü içermektedir. Yine bu yapıda da diğer karboksilatlar da olduğu gibi trimethoprimumun pirimidin grubunun N₁ atomu protone olmuştur. Tereftalat anyonu ve tereftalik asit molekülü merkezi simetrik olup tereftalat anyonunun karboksilat grupları iki trimethoprimumun bir protone olmuş diaminopirimidin halkalarıyla çatala benzer girişimli N-H...O tipinde çifte hidrojen bağları oluştururlar. Şekil 2.52 trimethoprim-tereftalat-tereftalik asit molekülünün yapmış olduğu hidrojen bağları ve şekil 2.53 de kompleksin kristal yapısı gösterilmektedir.

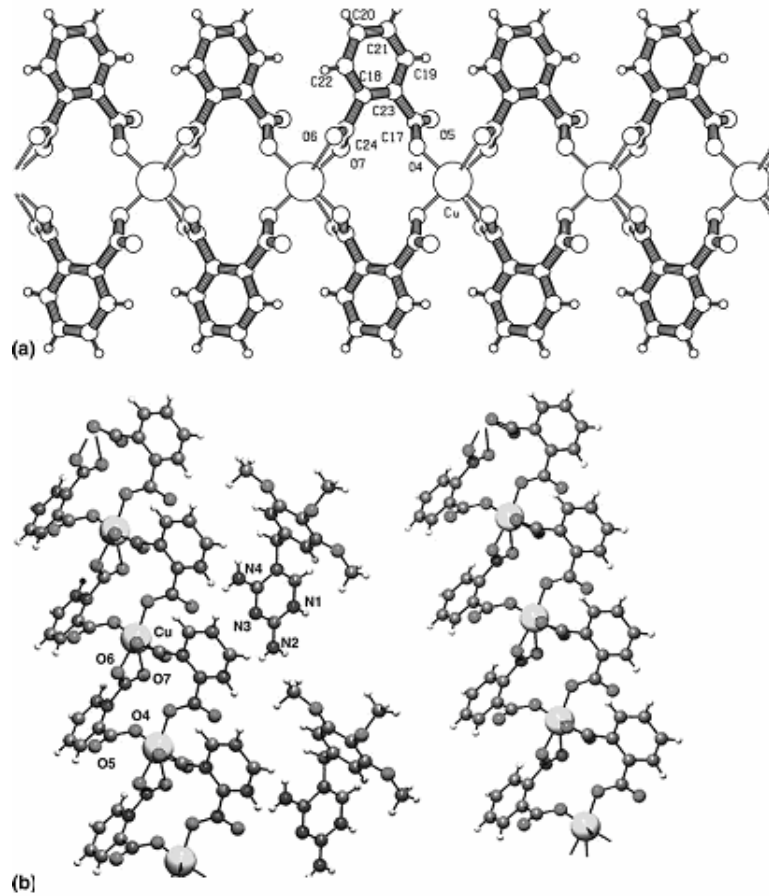


Şekil 2.52. Trimethoprim-tereftalat-tereftalik asit kompleksi



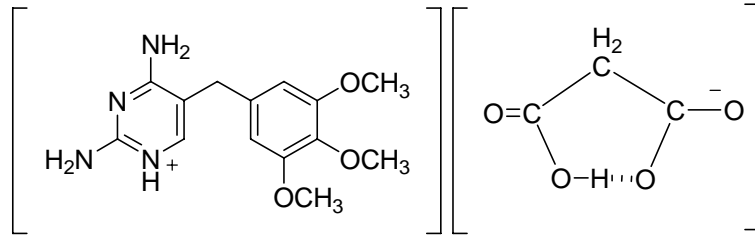
Şekil 2.53. Trimethoprim-tereftalat-tereftalik asit kompleksinin kristal yapısı

Metaller ile trimethoprimin reaksiyonu sonucu elde edilen supramoleküler yapıların tek örneği, trimethoprimin ftalik asit ve bakır(II) asetatın reaksiyonundan mavi renkli bakır(II)ftalat-trimethoprim kompleksinin elde edilmesidir (Raj vd., 2003). X-Ray çalışması sonucu bakır(II) ftalatın supramoleküler yapısı (Şekil 2.54.a) ve iki bakır(II) ftalat molekül zinciri arasındaki trimethoprim katyonunun dizilimi (Şekil 2.54.b) gösterilmektedir. Bakır(II) ftalat supramoleküler yapısında bakır atomlarının her biri dört farklı ftalat anyonuna oktahedral geometriye sahip olarak koordine olmuştur. Bu koordinasyonda ftalat anyonlarından ikisinin karboksilat grupları bidentat asimetric ligant olarak, diğer ikisinin karboksilatları tekdişli ligant olarak rol oynar. Trimethoprim katyonları bakır-ftalat supramoleküler yapılar arasında sandaviç şeklini almıştır.



Şekil 2.54. a. Bakır(II) ftalat, b. Trimethoprim-bakır(II) ftalat kompleksi

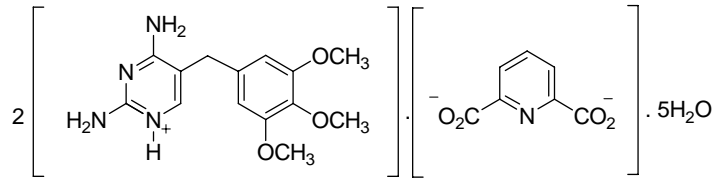
Bir yıl sonra yine aynı grup bu defa trimethoprimin malonik asit ile olan etkileşimini incelemiş ve trimethoprim-hidrojen malonat kompleksini (Şekil 2.55) elde etmişlerdir (Hemamalini vd., 2004).



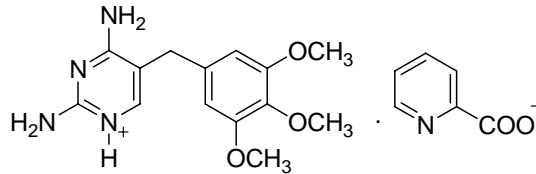
Şekil 2.55. Trimethoprim-hidrojen malonat kompleksi

Bu komplekste de karboksilat-trimethoprim katyon girişimi trimethoprimin diğer birçok karboksilat tuzlarında gözlenen girişimle aynı halkalı çatal yapıda olduğu saptanmıştır.

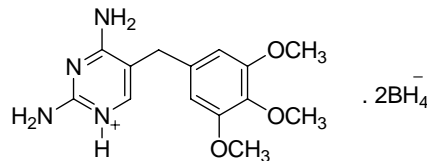
Bu grup daha sonra trimethoprimin dipikolinik asit, pikolinik asit ve tetrafloroborik asit ile etkileşimlerini incelediklerinde sırasıyla 2:1 bileşiminde bis(trimethoprim)-dipikolinat pentahidrat (Şekil 2.56), trimethoprim pikolinat (Şekil 2.57) ve trimethoprim tetrafloroborat (Şekil 2.58) komplekslerini elde etmişlerdir (Hemamalini vd., 2005) (Hemamalini vd., 2006). Bu komplekslerin her üçünde de trimethoprim-karboksilat girişimlerinde görülen çatala benzer halkalı yapılar elde edilmiştir.



Şekil 2.56. Trimethoprim-dipikolinat penta hidrat kompleksi



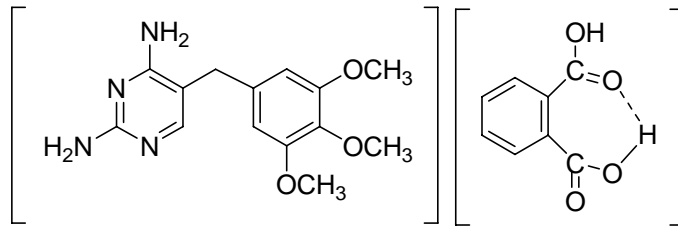
Şekil 2.57. Trimethoprim pikolinat kompleksi



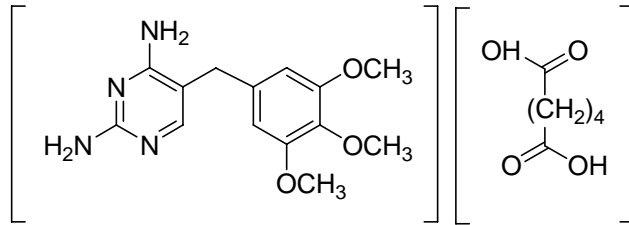
Şekil 2.58. Trimethoprim tetrafloroborat kompleksi

Trimethoprimin nitrobenzoik asit ile olan etkileşimlerinde çalışılmıştır. Trimethoprim m-nitrobenzoat ve p-nitrobenzoat komplekslerinde baş-kuyruk biçiminde hidrojen bağlarının olduğu gözlenmiştir (Stanley vd., 2005).

Daha önce trimethoprimin perklorat ve sülfat anyonları ile girişimini inceleyen grup son yıllarda trimethoprimin ftalik asit ve adipik asit ile etkileşimlerini de incelemiş ve elde ettikleri trimethoprim-hidrojen ftalat (Şekil 2.59) ve trimethoprim-hidrojen adipatın (Şekil 2.60) kristal yapılarının analizi sonucu bu komplekslerinde yine çatala benzer bir girişimle hemen hemen paralel N-H...O hidrojen bağı çifti deprotone karboksilat oksijenleriyle trimethoprimin pirimidin halkasının protone N₁ atomuyla meydana gelmiş olduğu saptanmıştır (Muthiah vd., 2006).



Şekil 2.59. Trimethoprim ftalat kompleksi



Şekil 2.60. Trimethoprim adipat kompleksi

3. MATERYALLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kloroform	Atabay
Etil asetat	Atabay
Dietil eter	Merck
Karbon tetraklorür	Atabay
Metanol	Teknik
Etanol	Teknik
Tiyofen-2-karboksialdehit	Aldrich
Furan-2-karboksialdehit	Aldrich
Tereftalaldehit	Aldrich
1,10-fenantrolin	Aldrich
Benzil	Aldrich
Bakır(II)perklorat	Aldrich
Kadmiyum(II)perklorat	Aldrich
Nikel(II)perklorat	Aldrich
Kurşun(II)perklorat	Aldrich
Kobalt(II)perklorat	Aldrich
Civa(II)perklorat	Aldrich
Mangan(II)perklorat	Aldrich
Çinko(II)perklorat	Aldrich
Gümüş(I)nitrat	Merck
Çinko(II)klorür	Merck
Demir(III)klorür	Merck
Demir(II)sülfat	Merck
Demir(III)nitrat	Merck
Oksalik asit	Merck
Maleik asit	Merck
cis,1-2-sikloheksandikarboksilik asit	Merck

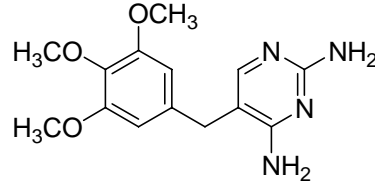
3.2. Kullanılan Cihazlar

Bütün deneyler EMA0250/CEB marka magnetik karıştırıcılı mantolu ısıtıcı kullanılarak yapılmıştır.

Elde edilen maddelerin yapı analizlerinde UV spektrumları MeOH ve CH₃CN de Shimadzu UV 160A Pharmacia (VIS) spectrophotometer de, KBr tablet IR spektrumları Shimadzu IR-470 Infrared Spectrophotometer kullanılarak çekilmiştir. Kristallerin elektrik iletkenlikleri ise susuz MeOH, susuz DMF çözücüsü kullanılarak Metrohm712 CC=1.0 platin elektrotlu cihazda μ S biriminde ölçülmüştür. ¹H NMR spektrumları Varian marka 300MHz ve ¹³C NMR spektrumları Varian marka 75.5MHz de çekilmiş ve çözücü olarak d₆-DMSO, CDCl₃ ve D₂O kullanılmıştır. Elementel analiz ise Thermo Finnigan Flash EA1112 Series cihazında yapılmış olup kütle spektrumları ESI (Electrospray Ionization) tekniği kullanılarak Finnigan LCQ Advantage MAX LC/MS/MS cihazı ile çekilmiştir.

4. DENEYLER VE SONUÇLAR

4.1. Trimethoprimin Sentezi



Trimethoprim bir ilaç fabrikasından alınmış, saflaştırma işlemi yapılmış ve metanolde kristallendirildikten sonra deneylerde kullanılmıştır.

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr tablet): 3487 $\nu(\text{NH}, \text{br})$, 3326 $\nu(\text{NH}, \text{s})$, 2936, 2831, 1639 $\delta(\text{NH}_2)$, 1596 ($\text{C}=\text{N}$), 1567, 1512, 1424, 1337, 1238, 1271, 1130 ($\text{O}-\text{C}$), 1009, 812, 779, 715, 517, 385, 287.

δ_{H} (300 MHz; d_6 -DMSO): 3.47 (2H, s, CH_2), 3.56 (3H, s, CH_3), 3.67 (6H, s, CH_3), 5.58 (2H, NH_2), 5.97 (2H, s, NH_2), 6.49 (2H, s, CH), 7.46 (1H, s, CH).

δ_{C} (75.5 MHz; d_6 -DMSO): 33.66 (CH_2), 55.36 (CH_3), 56.62 (CH_3), 106.08 (CH), 106.45 (C), 136.45 (C), 136.55 (C), 153.37 (C), 155.64 (CH), 162.92 (C).

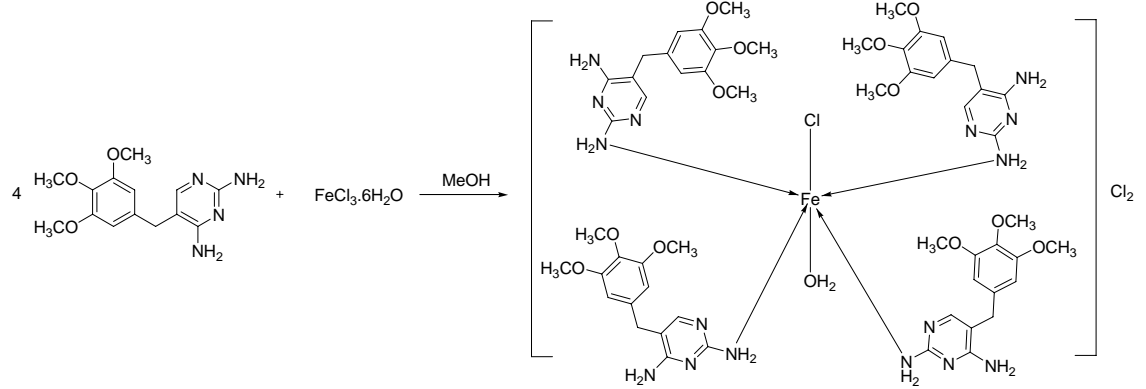
δ_{C} (75.5 MHz; CDCl_3): 34.95 (CH_2), 56.41 (CH_3), 61.06 (CH_3), 105.35 (CH), 106.67 (C), 134.07 (C), 153.89 (C), 157.04 (CH), 162.46 (C), 162.94 (C).

İletkenlik \square_{M} ($\mu\text{S}/\text{cm}$): 27.23, UV-visible (nm): 303.

4.2. Trimethoprimin Çeşitli Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi

4.2.1. Trimethoprimin Fe(III) ve Fe(II) Komplekslerinin Sentezi

Trimethoprimin FeCl₃.6H₂O ile reaksiyonu



1.160 g (4 mmol) trimethoprimin 25 mL metanoldeki çözeltisine 0.270 g (1 mmol) FeCl₃.6H₂O nun 15mL metanoldeki çözeltisi yarım saat süreyle damla damla ilave edilerek geri soğutucu altında iki saat ısıtıldı. Sıcak sıcak süzüldü. Elde edilen süzüntü ağzı kapatılarak kristallenmeye bırakıldı. Oluşan sarı renkli kristaller süzülerek kurutuldu (0.830 g, %58).

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr tablet): 3412 $\nu(\text{NH})$, 3326 $\nu(\text{NH})$, 3182, 3013, 2851, 2730, 2645, 1676 $\delta(\text{NH}_2)$, 1646 $\delta(\text{NH}_2)$, 1594 (C=N), 1532, 1512, 1470, 1419, 1347, 1326, 1244, 1203, 1131 (O-C), 1048, 997, 904, 832, 770, 729, 688, 636, 513

δ_{H} (300 MHz; d_6 -DMSO): 3.57 (2H, s, CH₂), 3.60 (3H, s, CH₃), 3.71 (6H, s, CH₃), 6.59 (2H, s, CH), 7.49 (1H, s, CH)

δ_{H} (300 MHz; D₂O): 3.67 (2H, s, CH₂), 3.73 (3H, s, CH₃), 3.80 (6H, s, CH₃), 6.59 (2H, s, CH), 7.33 (1H, s, CH)

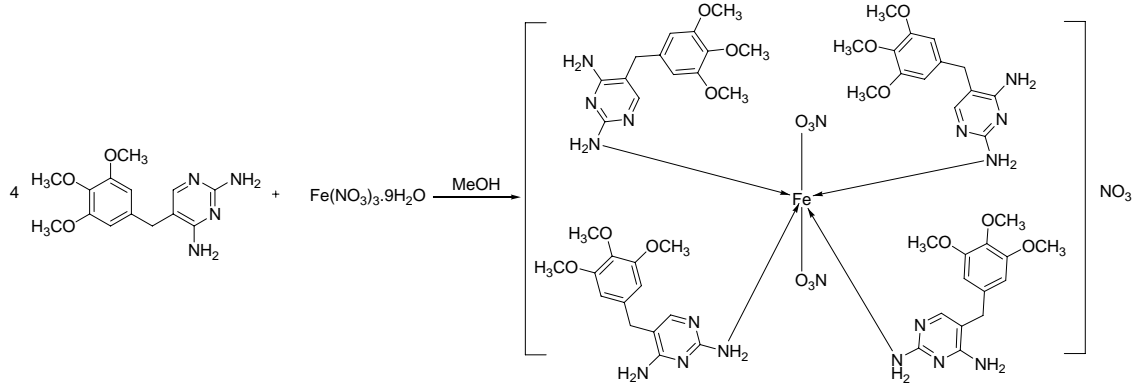
δ_{C} (75.5 MHz; D₂O): 32.71 (CH₂), 56.40 (CH₃), 61.17 (CH₃), 106.53 (CH), 109.47 (C), 110.00 (C), 133.50 (C), 136.06 (C), 140.01 (C), 153.02 (CH), 164.88 (C) .

İletkenlik \square_{M} ($\mu\text{S}/\text{cm}$): 176.5, UV-visible (nm): 285

ESI Kütle Spektrumu (m/z) : 291.08 [TMP+H⁺] %100, 348.59 [Fe(TMP)]³⁺ %1.61, 580.51 [2TMP] %19.51, 616.15 [Fe(TMP)₂ - H₂O]³⁺ %2.99, 952.94 [Fe(TMP)₃ - 1/2H₂O]³⁺ %6.36, 995.23 [Fe(TMP)₃+2Cl]⁺ %1.21.

Elemental Analiz: Hesaplanan %C= 50.14, %H= 5.56, %N= 16.71; Bulunan %C= 51.12, %H= 5.05, %N= 16.87

Trimethoprimin $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ile reaksiyonu



1.160 g (4 mmol) trimethoprimin 15 mL metanoldeki çözeltisine oda şartlarında 0.404 g (1 mmol) $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ nun 15 mL metanoldeki çözeltisi damla damla ilave edildi. İki saat geri soğutucu altında ısıttıktan sonra çözelti sıcak sıcak süzüldü ve süzüntü kristallenmeye bırakıldı. Oluşan sarı kristaller metanol ile yıkandıktan sonra kurutuldu. (0.563 g, %36).

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr tablet): 3402 $\nu(\text{NH}, \text{s})$, 3325 $\nu(\text{NH}, \text{s})$, 3174, 2902, 2641, 1679 $\delta(\text{NH}_2)$, 1652 $\delta(\text{NH}_2)$, 1594 (C=N), 1510, 1394 (N-O), 1246, 1129 (O-C), 1003, 844, 770, 633, 548, 495, 326, 295, 231.

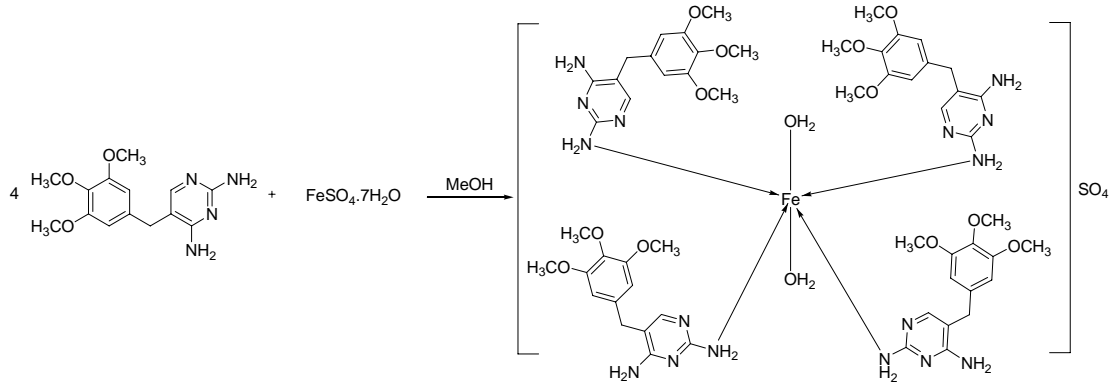
δ_{H} (300 MHz; d_6 -DMSO): 3.56 (2H, s, CH_2), 3.60 (3H, s, CH_3), 3.71 (6H, s, CH_3), 6.58 (2H, s, CH), 7.43 (1H, s, CH)

δ_{H} (300 MHz; D_2O): 3.67 (2H, s, CH_2), 3.72 (3H, s, CH_3), 3.78 (6H, s, CH_3), 6.59 (2H, s, CH), 7.31 (1H, s, CH)

δ_{C} (75.5 MHz; d_6 -DMSO): 39.94 (CH_2), 52.04 (CH_3), 56.34 (CH_3), 102.32 (CH), 105.26 (C), 129.13 (C), 132.50 (C), 149.14 (C), 150.30 (CH), 160.30 (C).

UV-visible (nm): 283, İletkenlik \square_{M} ($\mu\text{S}/\text{cm}$): 96.3

Trimethoprimin FeSO₄.7H₂O ile reaksiyonu

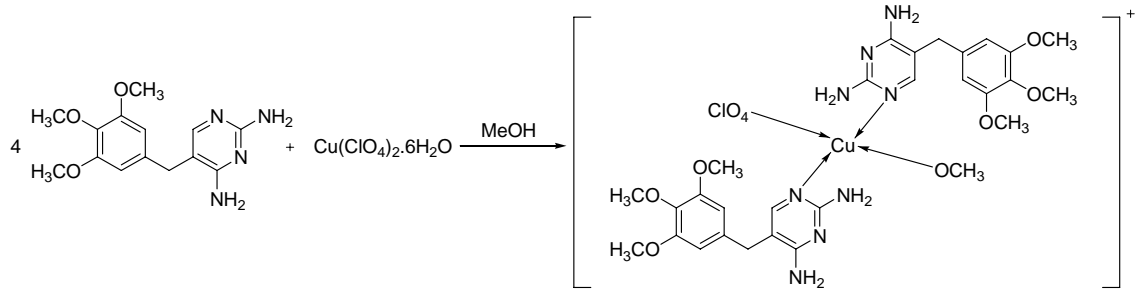


0.290 g (1 mmol) trimethoprimin 25 mL metanoldeki çözeltisine 0.069 g (0.25 mmol) FeSO₄.7H₂O in 25 mL metanoldeki çözeltisi yarım saat süre ile damla damla ilave edilerek geri soğutucu altında iki saat ısıtıldı. Sıcak sıcak süzülde. Oda sıcaklığında bekletildikten sonra çöken kristalin ürün süzülerek ayrıldı ve metanol ile yıkandı. Sarı renkli kristaller %40 verimle elde edildi. (0.143 g).

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr tablet): 3407 $\nu(\text{NH}, \text{br})$, 2948, 2841, 1676 $\delta(\text{NH}_2)$, 1652 $\delta(\text{NH}_2)$, 1615 (C=N), 1506, 1469, 1335, 1249, 1127 (O-C), 1054, 627, 480, 322, 285.

UV-visible (nm): 282, İletkenlik \square_M ($\mu\text{S}/\text{cm}$): 108.5

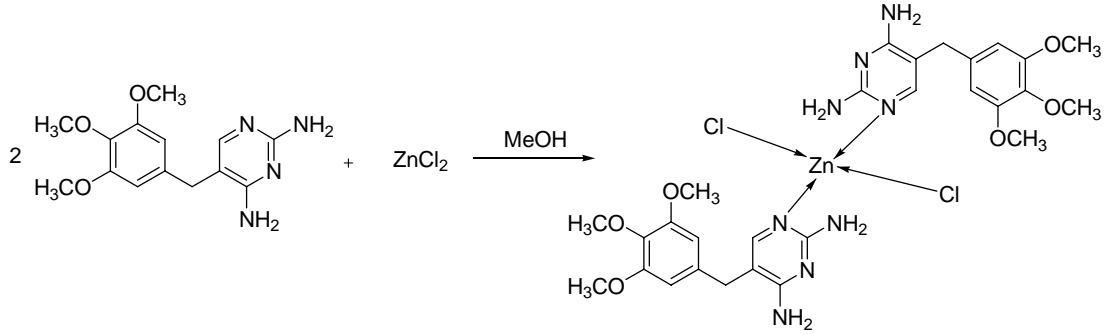
4.2.2. Trimethoprimin Cu(II) Kompleksinin Sentezi



0.290 g (1mmol) trimethoprimin 15 mL sıcak metanoldeki çözeltisine 0.093 g (0.25 mmol) Cu(ClO₄)₂.6H₂O nun 5 mL metanoldeki çözeltisi yarım saat süreyle damla damla ilave edilerek geri soğutucu altında iki saat ısıtıldı. Sıcak sıcak süzülde. Çözelti ağzı kapatılarak süzüntü kendiliğinden kristallenmeye bırakıldı. Oluşan yeşil kristaller süzülerek metanol ile yıkandı ve kurutuldu. (0.241 g , %63).

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr tablet): 3376 $\nu(\text{NH})$, 3214 $\nu(\text{NH})$; 1131, 636 (ClO₄)

4.2.3. Trimethoprimin Zn(II) Kompleksinin Sentezi



0.145 g (0.5 mmol) trimethoprimin 25 mL sıcak metanoldeki çözeltisine 0.034 g (0.25 mmol) $ZnCl_2$ nin 25 mL metanoldeki çözeltisi yarım saat süreyle damla damla ilave edilerek geri soğutucu altında iki saat ısıtıldı. Sıcak sıcak süzöldü. Süzölen kristaller kristallenmeye bırakıldı. Oluşan beyaz renkli kristaller metanol ile yıkandı ve kurutuldu (0.120 g , %68).

ν_{max}/cm^{-1} (KBr tablet): 3442 $\nu(NH)$, 3343 $\nu(NH)$, 3230, 2951, 2853, 1645 $\delta(NH_2)$, 1558 (C=N), 1482, 1340, 1243, 1134 (O-C), 1004, 938, 841, 786, 688, 591, 525, 395.

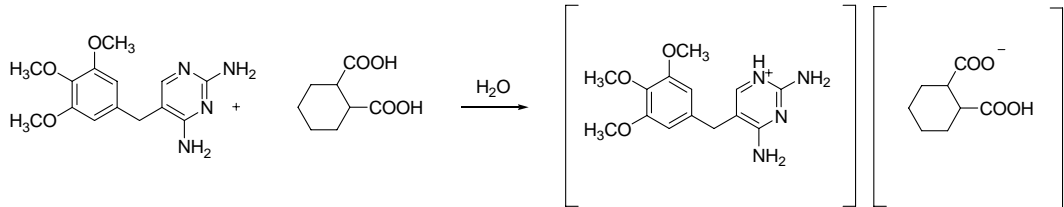
δ_H (300 MHz; d_6 -DMSO): 3.51 (2H, s, CH_2), 3.59 (3H, s, CH_3), 3.69 (6H, s, CH_3), 6.05 (2H, s, NH_2), 6.51 (2H, s, CH), 7.44 (1H, s, CH).

δ_C (75.5 MHz; d_6 -DMSO): 33.34 (CH_2), 56.34 (CH_3), 60.49 (CH_3), 106.48 (CH), 106.77 (C), 107.75 (C), 135.47 (C), 136.62 (C), 153.45 (CH), 161.71 (C), 163.48 (C).

UV-visible (nm): 287, İletkenlik \square_M ($\mu S/cm$): 62.5

4.3. Trimethoprimin Çeşitli Asitler İle Reaksiyonları

4.3.1. Trimethoprimin cis-1-2-Sikloheksandikarboksilik Asit İle Reaksiyonu



0.145 g (0.5 mmol) trimethoprim ile 0.086 g (0.5 mmol) cis-1-2-sikloheksandikarboksilik asitin 10 mL sudaki çözeltileri geri soğutucu altında iki saat

ısıtıldı. Sıcak sıcak süzüldü. Süzüntü oda sıcaklığında kristallendirildi ve oluşan beyaz renkli kristaller su ile yıkanarak kurutuldu. (0.159 g, %69)

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr tablet): 3540 $\nu(\text{NH})$, 3438 $\nu(\text{NH})$, 3182, 3055, 2953, 1730 (COOH), 1660 $\delta(\text{NH}_2)$, 1614 $\delta(\text{NH}_2)$, 1545 (C=N), 1510, 1452, 1429, 1406, 1336, 1244, 1198, 1128 (O-C), 1059, 989, 908, 827, 781, 723, 642, 573, 486.

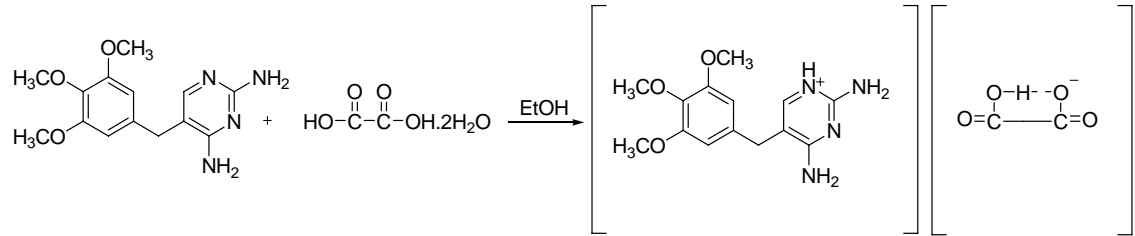
δ_{H} (300 MHz; d_6 -DMSO): 2.46 (4H, s, CH_2), 2.47 (2H, s, CH_2), 2.48 (2H, s, CH_2), 2.49 (2H, s, CH_2), 3.50 (2H, s, CH_2), 3.59 (3H, s, CH_3), 3.69 (6H, s, CH_3), 5.78 (2H, s, NH_2), 6.14 (2H, s, NH_2), 6.52 (2H, s, CH), 7.47 (1H, s, CH)

δ_{C} (75.5 MHz; d_6 -DMSO): 25.64 (CH_2), 29.25 (CH_2), 33.67 (CH_2), 56.36 (CH_3), 56.67 (CH_3), 106.47 (CH), 106.67 (C), 136.35 (C), 136.53 (C), 153.40 (CH), 162.37 (C), 163.02 (C), 176.88 (C).

UV-visible (nm): 280, İletkenlik \square_{M} ($\mu\text{S}/\text{cm}$): 38.10

ESI Kütle Spektrumu (m/z): 169.17 $\left[\begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_9 \\ | \\ \text{COOH} \end{array} \right] \%100$, 287.17 $[\text{TMP} - 2\text{H}^+] \%100$, 337.00 $\left[2 \begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_9 \\ | \\ \text{COOH} \end{array} \right] \%7.40$, 570.69 $[2\text{TMP} - 4\text{H}^+] \%14.81$.

4.3.2. Trimethoprimin Oksalik Asit İle Reaksiyonu



0.290 g (1 mmol) trimethoprim ile 0.126 g (1 mmol) oksalik asit dihidratın 10 mL etanoldeki çözeltileri geri soğutucu altında iki saat ısıtıldı. Sıcak sıcak süzüldü. Süzüntü oda sıcaklığında kristallendirildi ve oluşan beyaz renkli kristaller süzüldü. Etanol ile yıkanarak kurutuldu (0.300 g, %72).

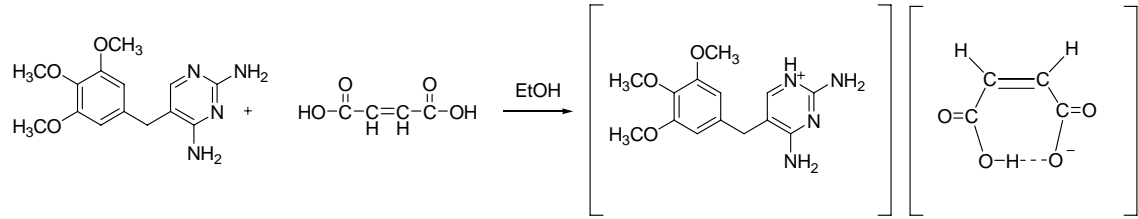
$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr tablet): 3461 $\nu(\text{NH})$, 3338 $\nu(\text{NH})$, 3185, 3092, 2924, 2846, 2632, 1728 (COOH), 1678 $\delta(\text{NH}_2)$, 1646 $\delta(\text{NH}_2)$, 1512 (C=N), 1470, 1429, 1347, 1285, 1214, 1141 (O-C), 1007, 843, 811, 770, 708, 616, 533.

δ_{H} (300 MHz; d_6 -DMSO): 3.56 (2H, s, CH_2), 3.61 (3H, s, CH_3), 3.72 (6H, s, CH_3), 6.58 (2H, s, CH), 7.41 (1H, s, CH).

δ_C (75.5 MHz; d_6 -DMSO): 32.88 (CH₂), 56.76 (CH₃), 60.80 (CH₃), 106.88 (CH), 109.15 (C), 133.98 (C), 136.93 (C), 153.58 (C), 156.07 (C), 164.61 (COOH), 165.78 (C).

UV-visible (nm): 282, İletkenlik \square_M ($\mu\text{S}/\text{cm}$): 76

4.3.3. Trimethoprimin Maleik Asit İle Reaksiyonu



0.290 g (1 mmol) trimethoprim ile 0.116 g (1 mmol) maleik asitin 10 mL etanoldeki çözeltileri geri soğutucu altında iki saat ısıtıldı. Sıcak sıcak süzüldü. Süzüntü oda sıcaklığında kristallendirildi ve oluşan beyaz renkli kristaller süzüldü. Etanol ile yıkanarak kurutuldu. (0.215g, %53).

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (KBr tablet): 3412 $\nu(\text{NH})$, 3182 $\nu(\text{NH})$, 2953, 2825, 2748, 1676 $\delta(\text{NH}_2)$, 1594 (C=N), 1470, 1357, 1347, 1244, 1131 (O-C), 1028, 966, 873, 811, 770, 657, 585.

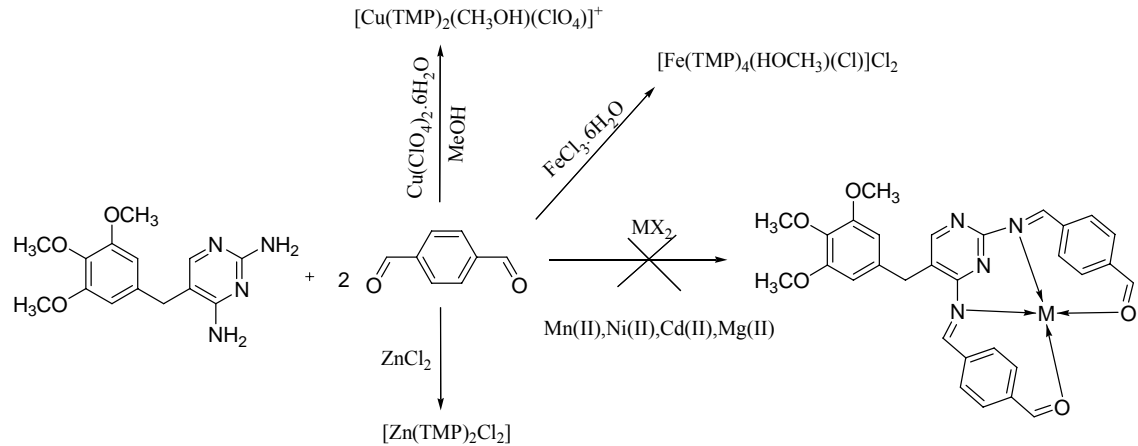
δ_H (300 MHz; d_6 -DMSO): 3.57 (2H, s, CH₂), 3.61 (3H, s, CH₃), 3.72 (6H, s, CH₃), 5.99 (2H, s, C=CH), 6.58 (2H, s, CH), 7.38 (1H, s, CH).

δ_C (75.5 MHz; d_6 -DMSO): 32.78 (CH₂), 56.73 (CH₃), 60.78 (CH₃), 106.88 (CH), 109.58 (C), 133.67 (C=C), 136.42 (C), 136.91 (C), 155.04 (CH), 164.67 (C), 167.88 (COOH).

UV-visible (nm): 282, İletkenlik \square_M ($\mu\text{S}/\text{cm}$): 84.1

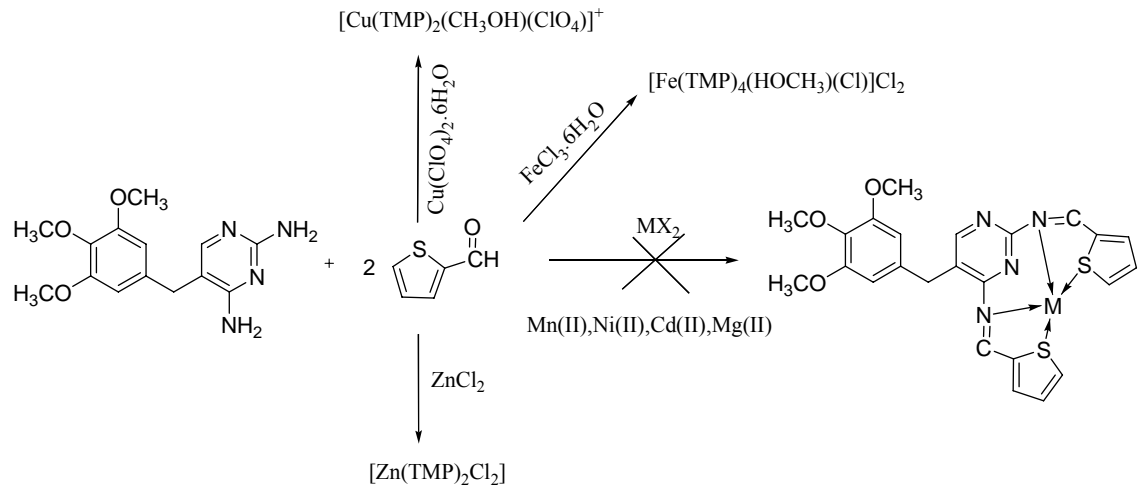
4.4. Trimethoprimin Metal İyon-Kontrollü Schiff Bazı Komplekslerinin Sentezi

Trimethoprimin metal iyon-kontrollü çeşitli metal perklorat ve klorür tuzları varlığında tereftalaldehit ile oluşturacakları schiff bazı komplekslerinin sentezi



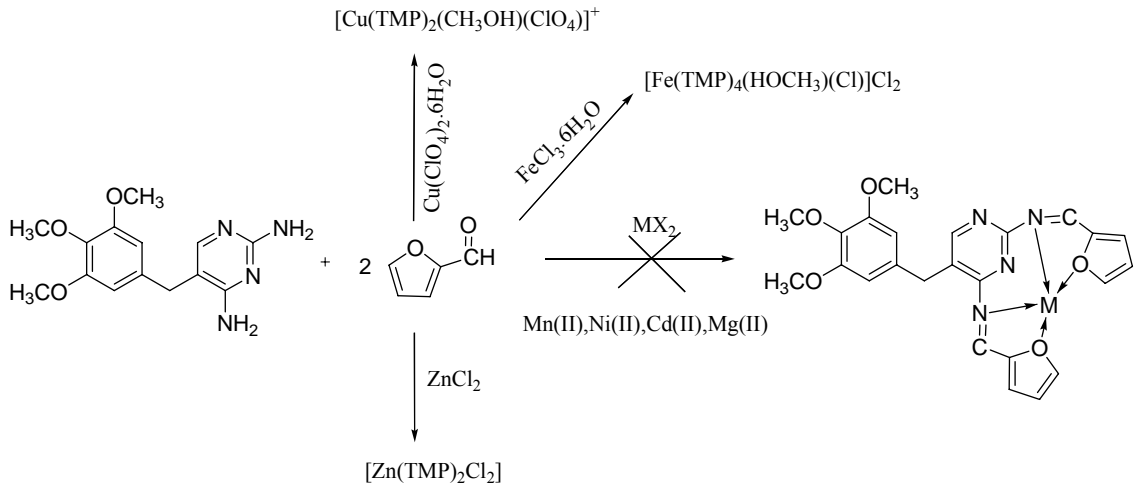
0.145 g (0.5 mmol) trimethoprimin metanoldeki çözeltisi ile 0.5 mmol uygun metal tuzlarının 25mL metanoldeki çözeltileri karıştırılarak, oluşan yeni çözeltiliye yarım saat süreyle 0.134 g (1 mmol) tereftalaldehitin metanoldeki çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında iki saat ısıtıldı. Sıcak sıcak süzüldü. Çözelti ağzı kapatılarak kendiliğinden kristallenmeye bırakıldı. Elde edilen kristaller yıkanarak kurutuldu.

Trimethoprimin metal iyon-kontrollü çeşitli metal perklorat ve klorür tuzları varlığında tiyofen-2-karboksialdehit ile oluşturacakları schiff bazı komplekslerinin sentezi



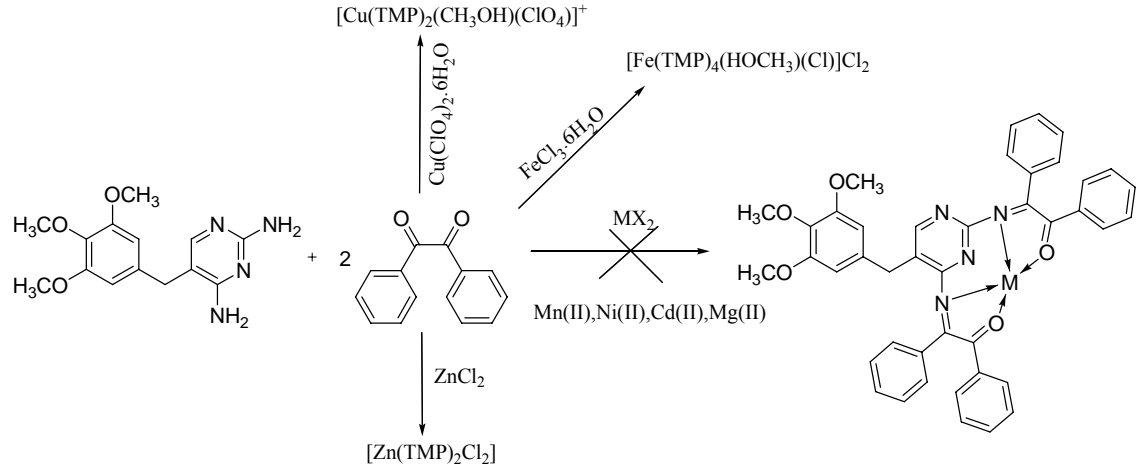
0.145 g (0.5 mmol) trimethoprimin metanoldeki çözeltisi ile 0.5 mmol e eşdeğer metal tuzlarının metanoldeki çözeltileri karıştırılarak, oluşan yeni çözeltiliye yarım saat süreyle 0.112 g (1 mmol) tiyofen-2-karboksialdehitin metanoldeki çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında iki saat ısıtıldı. Sıcak sıcak süzüldü. Çözelti ağzı kapatılarak kendiliğinden kristallenmeye bırakıldı. Elde edilen kristaller yıkanarak kurutuldu.

Trimethoprimin metal iyon-kontrollü çeşitli metal perklorat ve klorür tuzları varlığında furan-2-karboksialdehit oluşturacakları schiff bazı komplekslerinin sentezi



0.145 g (0.5 mmol) trimethoprimin metanoldeki çözeltisi ile 0.5 mmol metal tuzlarının 25mL metanoldeki çözeltileri karıştırılarak, oluşan yeni çözeltiliye yarım saat süreyle 0.096 g (1 mmol) furan-2-karboksialdehitin metanoldeki çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında iki saat ısıtıldı. Sıcak sıcak süzüldü. Çözelti ağzı kapatılarak kendiliğinden kristallenmeye bırakıldı. Elde edilen kristaller yıkanarak kurutuldu.

Trimethoprimin metal iyon-kontrollü çeşitli metal perklorat ve klorür tuzları varlığında benzil ile oluşturacakları schiff bazı komplekslerin sentezi



0.290 g (1 mmol) trimethoprim ile 1mmol e eşdeğer metal perklorat tuzlarının 10mL metanoldeki çözeltilerine, 0.420 g (2 mmol) benzilin 10mL metanoldeki çözeltisi yarım saat süreyle damla damla ilave edildi. Geri soğutucu altında iki saat ısıtıldı. Sıcak sıcak süzüldü. Çözelti ağzı kapatılarak kendiliğinden kristallenmeye bırakıldı. Elde edilen kristaller metanol ile yıkanarak kurutuldu.

[Fe(TMP)₄(MeOH)(Cl)]Cl₂ kompleksi için spektral veriler;

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr tablet): 3412 $\nu(\text{NH})$, 3326 $\nu(\text{NH})$, 3182, 3013, 2851, 2730, 2645, 1676 $\delta(\text{NH}_2)$, 1646 $\delta(\text{NH}_2)$, 1594 (C=N), 1532, 1512, 1470, 1419, 1347, 1326, 1244, 1203, 1131, 1048, 997, 904, 832, 770, 729, 688, 636, 513

δ_{H} (300 MHz; d_6 -DMSO): 3.57 (2H, s, CH₂), 3.60 (3H, s, CH₃), 3.71 (6H, s, CH₃), 6.59 (2H, s, CH), 7.49 (1H, s, CH)

δ_{H} (300 MHz; D₂O): 3.67 (2H, s, CH₂), 3.73 (3H, s, CH₃), 3.80 (6H, s, CH₃), 6.59 (2H, s, CH), 7.33 (1H, s, CH)

δ_{C} (75.5 MHz; D₂O): 32.71 (CH₂), 56.40 (CH₃), 61.17 (CH₃), 106.53 (CH), 109.47 (C), 110.00 (C), 133.50 (C), 136.06 (C), 140.01 (C), 153.02 (CH), 164.88 (C).

UV-visible (nm): 285, İletkenlik \square_{M} ($\mu\text{S}/\text{cm}$): 176.5

Cu(TMP)₂(MeOH)(ClO₄) kompleksi için spektral veriler;

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr tablet): 3376 $\nu(\text{NH})$, 3214 $\nu(\text{NH})$; 1131, 636 (ClO₄)

[Zn(TMP)₂Cl₂] kompleksi için spektral veriler;

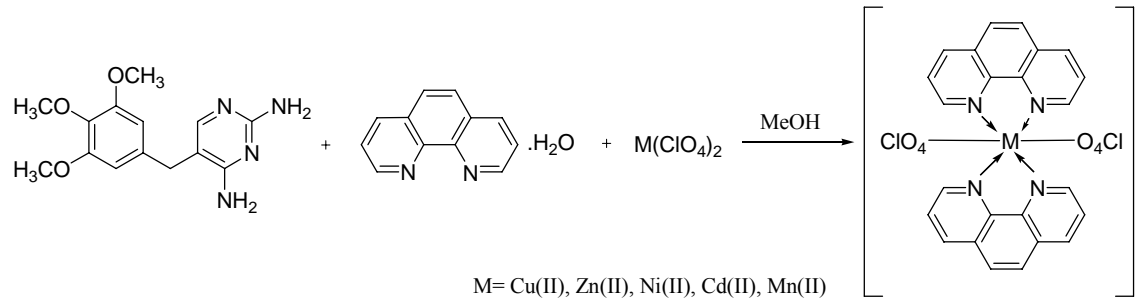
$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (KBr tablet): 3442 $\nu(\text{NH})$, 3343 $\nu(\text{NH})$, 3230, 2951, 2853, 1645 $\delta(\text{NH}_2)$, 1558 (C=N), 1482, 1340, 1243, 1134 (O-C), 1004, 938, 841, 786, 688, 591, 525, 395.

δ_{H} (300 MHz; d_6 -DMSO): 3.51 (2H, s, CH_2), 3.59 (3H, s, CH_3), 3.69 (6H, s, CH_3), 6.05 (2H, s, NH_2), 6.51 (2H, s, CH), 7.44 (1H, s, CH).

δ_{C} (75.5 MHz; d_6 -DMSO): 33.34 (CH_2), 56.34 (CH_3), 60.49 (CH_3), 106.48 (CH), 106.77 (C), 107.75 (C), 135.47 (C), 136.62 (C), 153.45 (CH), 161.71 (C), 163.48 (C).

UV-visible (nm): 287, İletkenlik \square_{M} ($\mu\text{S}/\text{cm}$): 62.5

4.5. Trimethoprim ile 1,10-fenantrolinin Çeşitli Metal Perklorat Komplekslerinin Sentezi



0.099 g (0.5 mmol) 1,10-fenantrolin ile 0.5 mmol uygun metal perklorat tuzlarının 10 mL metanoldeki çözeltilerine, 1.145 g (0.5 mmol) trimethoprimin 10 mL metanoldeki çözeltisi yarım saat süreyle damla damla ilave edildi. İki saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Sıcak sıcak süzüldü. Süzüntü oda sıcaklığında kristallenmeye bırakıldı. Elde edilen kristallerin renkleri, UV-visible, iletkenlik ve IR spektrum değerleri Tablo 4.1 de verilmiştir.

Kompleks	Renk	ν (anyon) (cm^{-1})	λ (nm)	\square_{M} ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
1,10-Fenantrolin	beyaz	-	332	-
$[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ClO}_4)_2$	yeşil	1100, 626	304	32.2
$[\text{Zn}(\text{phen})_2](\text{ClO}_4)_2$	turuncu	1100, 627	296	45.3
$[\text{Ni}(\text{phen})_2](\text{ClO}_4)_2$	pembe	1094, 631	307	113.5
$[\text{Cd}(\text{phen})_2](\text{ClO}_4)_2$	beyaz	1120, 628	300	85.2
$[\text{Mn}(\text{phen})_2](\text{ClO}_4)_2$	sarı	1110, 626	308	37.3

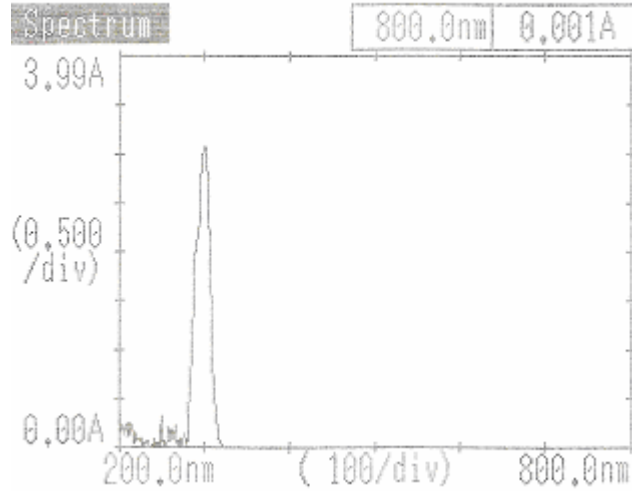
Tablo 4.1. 1,10-fenantrolin içeren metal komplekslerin renkleri, iletkenlik (DMF), UV-visible (MeOH) ve IR (KBr tablet) spektrum değerleri

5. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

5.1. Trimethoprimin Yapısının Spektral Metodlarla Aydınlatılması

Trimethoprimin UV-visible Spektrumu

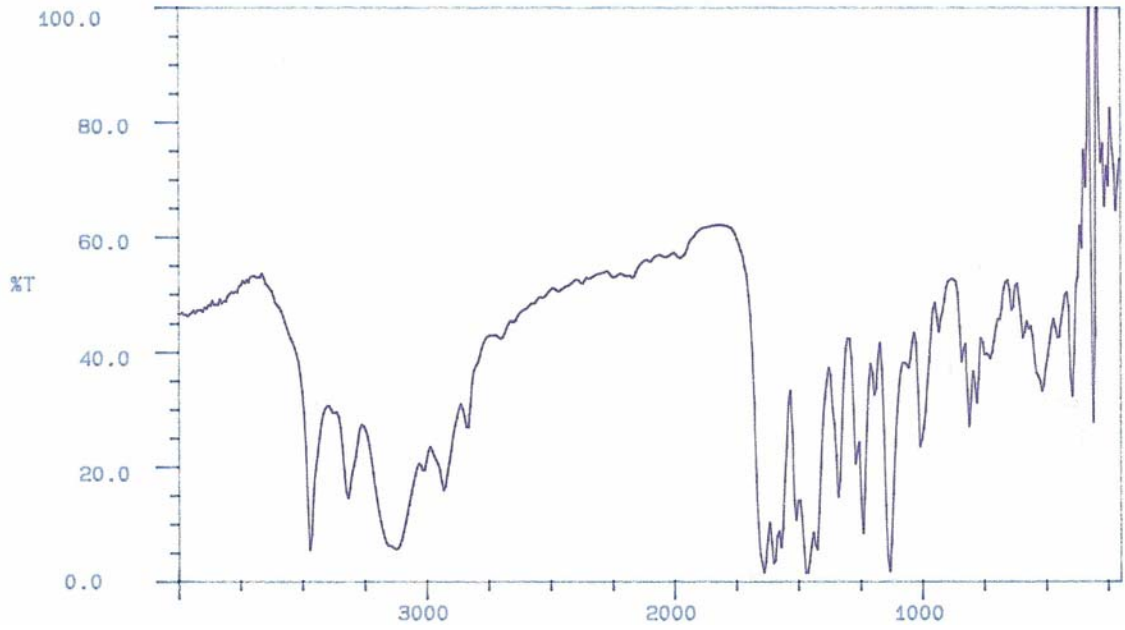
Trimethoprimin 10^{-3} M konsantrasyonunda metanoldeki çözeltisinin UV spektrumu incelendiğinde (Şekil 5.1), 303 nm de benzen ve pirimidinik halkalarının $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine uyan kuvvetli bir absorpsiyon bantı gözlenmektedir. Aynı konsantrasyondaki susuz metanoldeki trimethoprim çözeltisinin molar iletkenliği ise 21 °C de 27.23 $\mu\text{S}/\text{cm}$ olarak ölçülmüştür.



Şekil 5.1. Trimethoprimin UV spektrumu

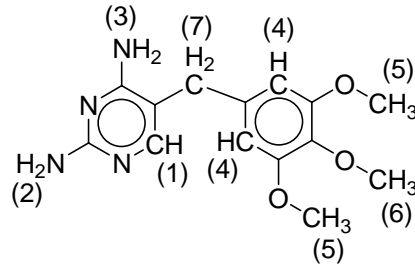
Trimethoprimin IR Spektrumu

Trimethoprimin IR spektrumu incelendiğinde, primer amin $\nu(\text{NH})$ için asimetrik ve simetrik bağ gerilimini gösteren karakteristik pikler sırasıyla 3487 ve 3326 cm^{-1} de gözlenmiştir. 1639 cm^{-1} de keskin NH_2 bükülmesi görülmektedir. 1596 cm^{-1} de pirimidin halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ bağ gerilmesi, 1130 cm^{-1} de metoksi gruplarının $\text{C}-\text{O}$ gerilmesi saptanmıştır. 715 cm^{-1} de $\text{N}-\text{H}$ salınım yapmaktadır (Şekil 5.2). Ayrıca 2936, 2831, 1567, 1512, 1424, 1337, 1238, 1271, 1009, 812, 779, 517, 385, 287 cm^{-1} de trimethoprime ait diğer pikler saptanmıştır.



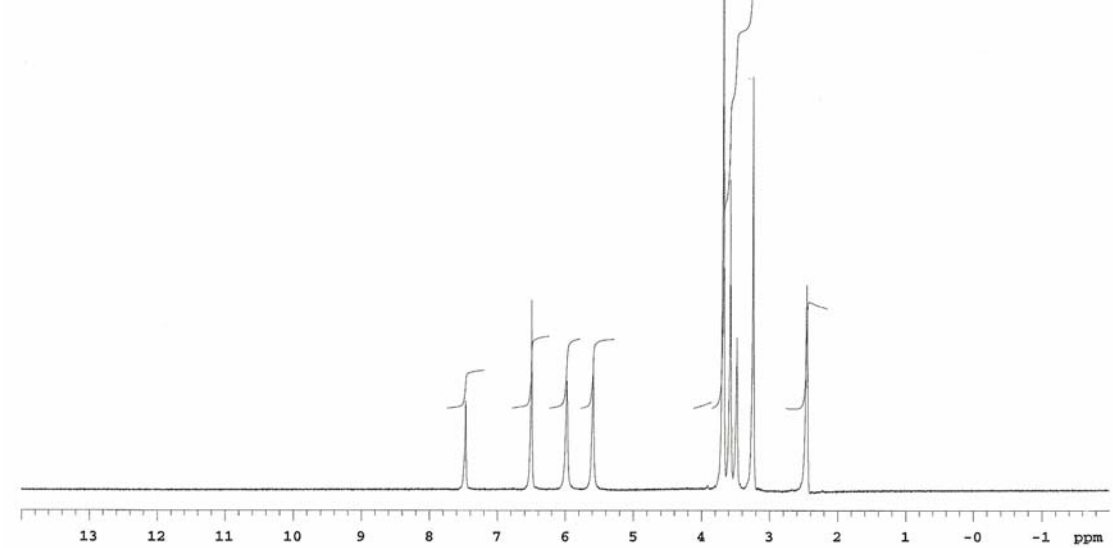
Şekil 5.2. Trimethoprimin IR (KBr tablet/cm⁻¹) spektrumu

Trimethoprimin ¹H NMR Spektrumu



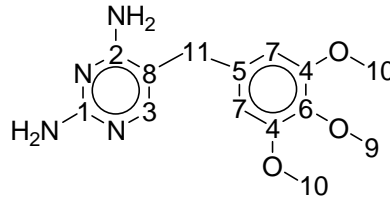
Trimethoprimin d₆-DMSO çözücüsü ile alınan ¹H NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 5.3), en düşük alan olan 7.46 ppm de bir singlet pik 1 nolu pirimidinik hidrojeni ve 6.49 ppm de yine bir singlet 4 nolu benzilik hidrojenlerini göstermektedir. Pirimidin halkasına bağlı bulunan NH₂ gruplarının içerdiği 2 ve 3 nolu hidrojenler ise sırasıyla 5.97 ppm ve 5.58 ppm de singlet birer pik vermektedir. Benzen halkasındaki metoksi grupları ise sırasıyla 3.67 ppm de 6 hidrojene ve 3.56 ppm de 3 hidrojene karşılık gelen integrasyonla 5 ve 6 nolu metoksi grupları hidrojenlerini vermektedir. Benzen ve pirimidin halkaları arasında bir köprü görevi üstlenen 7 nolu CH₂ hidrojenleri ise 3.47 ppm de yine singlet olarak 2H integrasyona sahip bir pik

olarak gözlenmektedir. ^1H NMR spektrumundaki hidrojen sayısı molekülün içerdiği 18 hidrojene karşılık gelmekte olup yapı ile uyumludur.

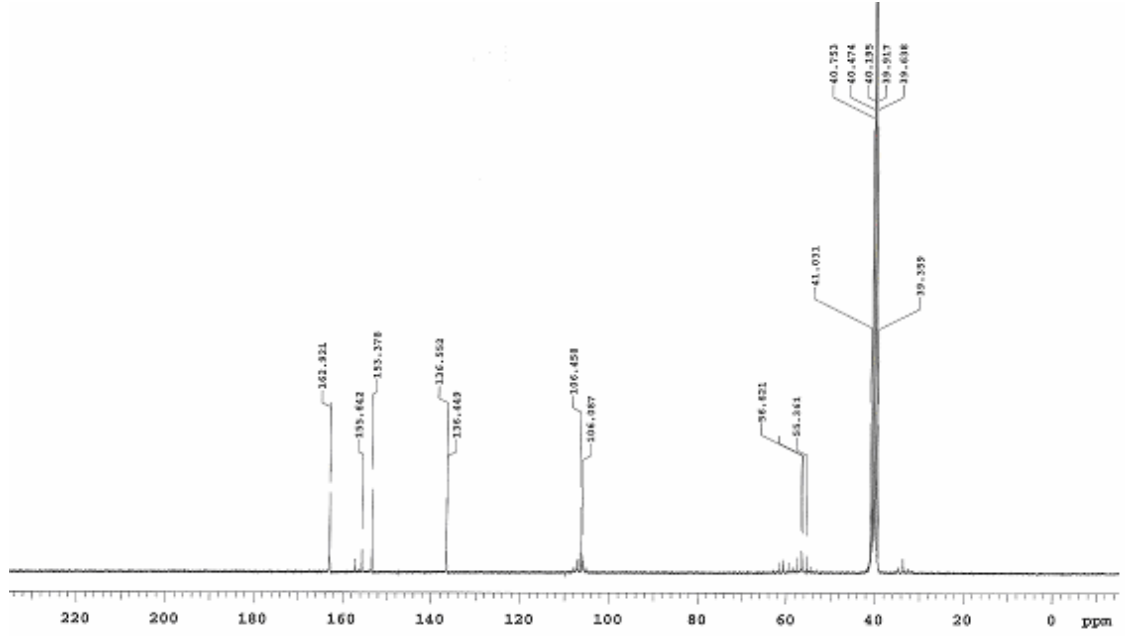


Şekil 5.3. Trimethoprimin ^1H NMR (d_6 -DMSO) spektrumu

Trimethoprimin ^{13}C NMR Spektrumu

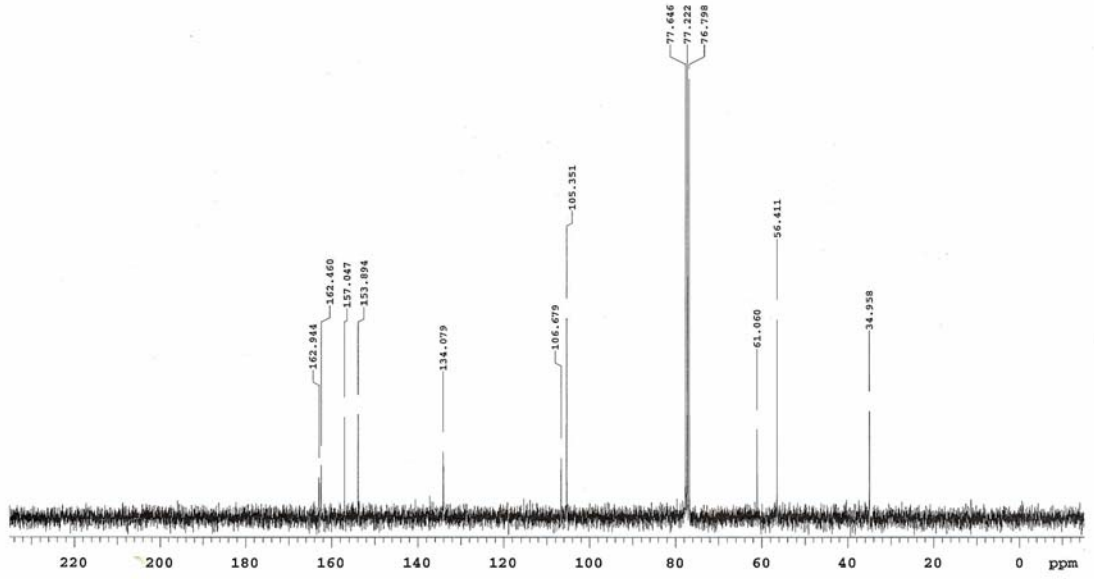


Trimethoprimin d_6 -DMSO çözücüsü ile alınan ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında (Şekil 5.4), 162.92 ppm de pirimidin halkasındaki 1 ve 2 numaralı quarter karbonu çakışmış olarak görülmekte isede bunları CDCl_3 ile alınan ^{13}C NMR spektrumunda ayırmak mümkün olmuştur. 155.64 ppm de pirimidinik 3 numaralı karbonu ve 153.37 ppm de benzene ait 4 numaralı quarter karbon pik görülmektedir. 136.55 ppm ve 136.45 ppm değerlerinde ise sırasıyla 5 ve 6 numaralı quarter karbonları pik göstermiştir. 106.45 ve 106.08 ppm değerleri sırasıyla 7 ve 8 numaralı quarter karbonlarını göstermektedir. 56.62 ppm ve 55.36 ppm değerleri ise sırasıyla metoksi gruplarında bulunan 9 ve 10 numaralı CH_3 karbon atomlarına aittir. İki halkayı birbirine bağlayan 11 numaralı CH_2 karbon atomu ise 33.66 ppm de pik vermiştir.



Şekil 5.4. Trimethoprimin ^{13}C NMR (d_6 -DMSO) spektrumu

Trimethoprimin CDCl_3 çözücüsündeki ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 5.5), 1 numaralı karbon atomunun 162.94 ppm de ve d_6 -DMSO çözücüsünde 162.94 ile çakışmış olabilen 2 numaralı karbon atomunun 162.46 ppm de pik verdiği görülmektedir. Bu da d_6 -DMSO içerisinde trimethoprimin 2 numaralı karbon atomunun 1 numaralı karbon atomuyla örtüşmüş olabileceği kanısını ispatlamıştır. CDCl_3 çözücüsündeki trimethoprim örneğinin ^{13}C NMR spektrumu değerleri sırasıyla; 162.94 (C), 162.46 (C), 157.04 (CH), 153.89 (C), 134.07 (C), 106.67 (C), 105.35 (CH), 61.06 (CH_3), 56.41 (CH_3), 34.95 (CH_2) ppm'dir. 134.07 ppm de trimethoprimin 5 ve 6 numaralı karbon atomları örtüşmektedir. Sonuç olarak yapımızda bulunan karbon atomu sayısı trimethoprimdeki karbon atomu sayısı ile uyushmaktadır.

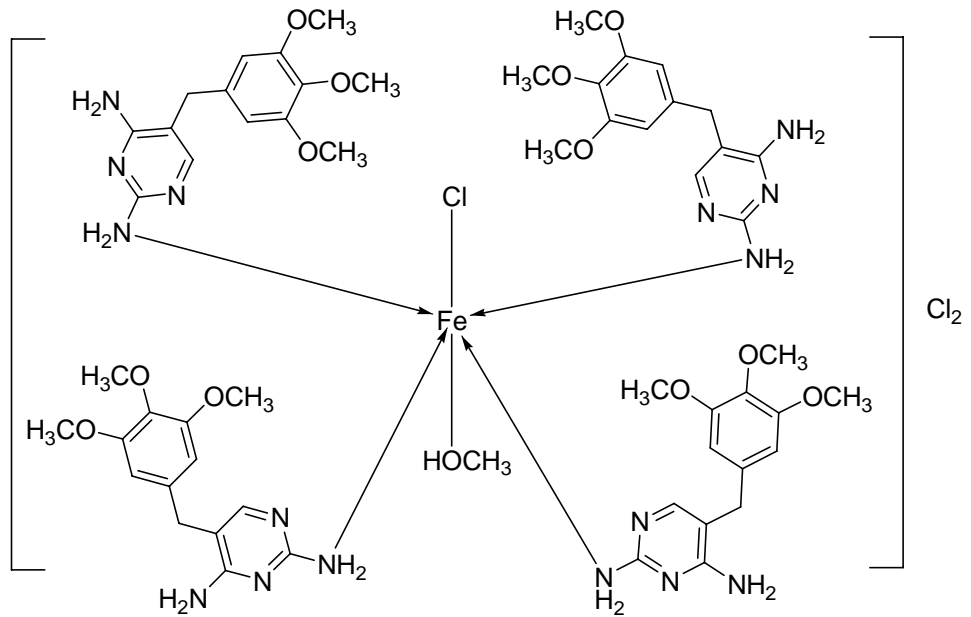


Şekil 5.5. Trimethoprimin ^{13}C NMR (CDCl_3) spektrumu

5.2. Trimethoprimin Çeşitli Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi

5.2.1. Trimethoprimin Fe(III) ve Fe(II) Komplekslerinin Sentezi

Trimethoprimin $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ile reaksiyonu



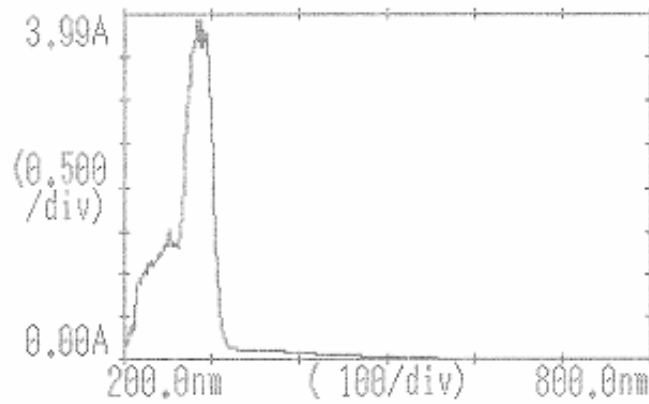
Trimethoprimin $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ile oluşturduğu kompleksin metanol çözücüsündeki UV-visible spektrumu incelendiğinde (Şekil 5.6) 303 nm de benzen ve pirimidinik halkalarının $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine uyan absorpsiyon bandı 285 nm de gözlenmektedir. Kompleks oluşumundan sonra beklenen $d \rightarrow d$ geçişleri ise pirimidin halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri tarafından maskelenmiştir.

Organik çözücülerde çözünen koordinasyon bileşiklerinin yapılarını karakterize etmek amacıyla iletkenlik ölçümleri yapılmış ve susuz CH_3OH çözücüsü için 10^{-3} M konsantrasyonda ölçülen komplekslerin iletkenlik değerleriyle elektrolit tipleri arasındaki ilişki Tablo 5.1 de gösterilmiştir (Geary, 1971).

Elektrolit tipleri	İletkenlik Değerleri κ_M ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
(1:1)	80-115
(2:1)	160-220
(3:1)	290-350
(4:1)	450

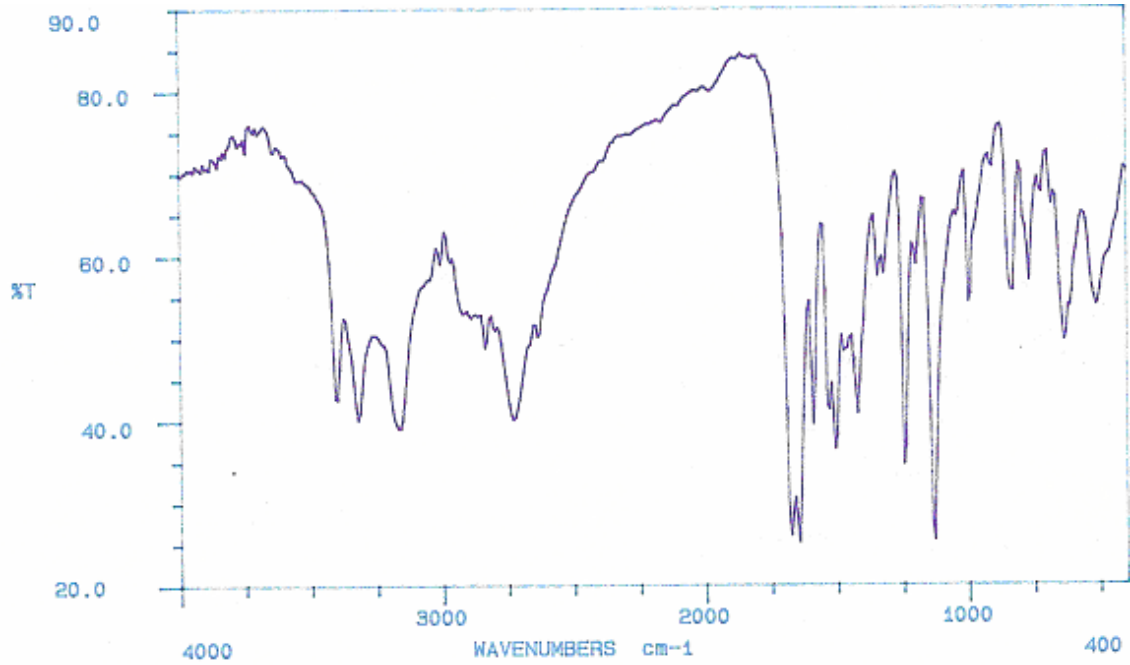
Tablo 5.1. Elektrolit tipleri ile iletkenlik değerleri arasındaki ilişki (Ref. Geary, 1971)

Elde edilen kompleksin molar iletkenliği 20.4°C de $176.5 \mu\text{S}/\text{cm}$ olarak ölçülmüş ve Tablo 5.1 deki değerler kullanılarak yapımızın $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{MeOH})(\text{Cl})]\text{Cl}_2$ şeklinde olduğu saptanmıştır.



Şekil 5.6. $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{MeOH})(\text{Cl})]\text{Cl}_2$ kompleksinin UV spektrumu

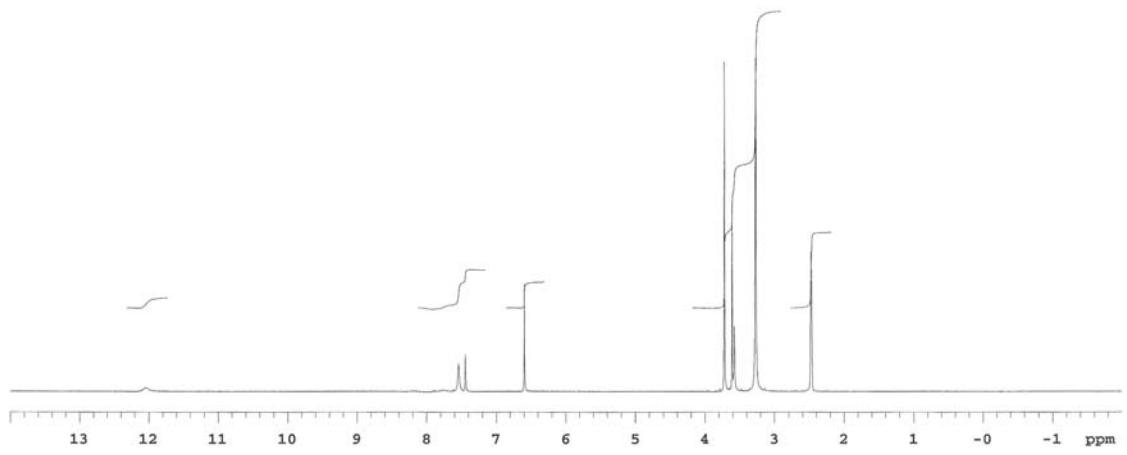
Trimethoprime göre elde edilen kompleksin IR spektrum değerleri (Şekil 5.7) karşılaştırıldığında 3487 cm^{-1} deki N-H gerilmesinin 3412 cm^{-1} değerine kaydığı görülmektedir. Trimethoprimde 1639 cm^{-1} deki NH_2 bükülmesinin komplekste 1676 cm^{-1} değerine kaydığı tespit edilmiştir. Bu kuvvetli kayma değerleri koordinasyonun amin gruplarından gerçekleştiğini göstermektedir. Bununla beraber trimethoprimde 1596 cm^{-1} olan pirimidin halkasındaki C=N gerilmesinin ise 1594 cm^{-1} olarak pik vererek herhangi bir kaymanın olmayarak koordinasyonun pirimidinik azotlardan değil, pirimidin halkasındaki amin gruplarından gerçekleştiği tespit edilmiştir. Bu bulguda yapımızı desteklemektedir.



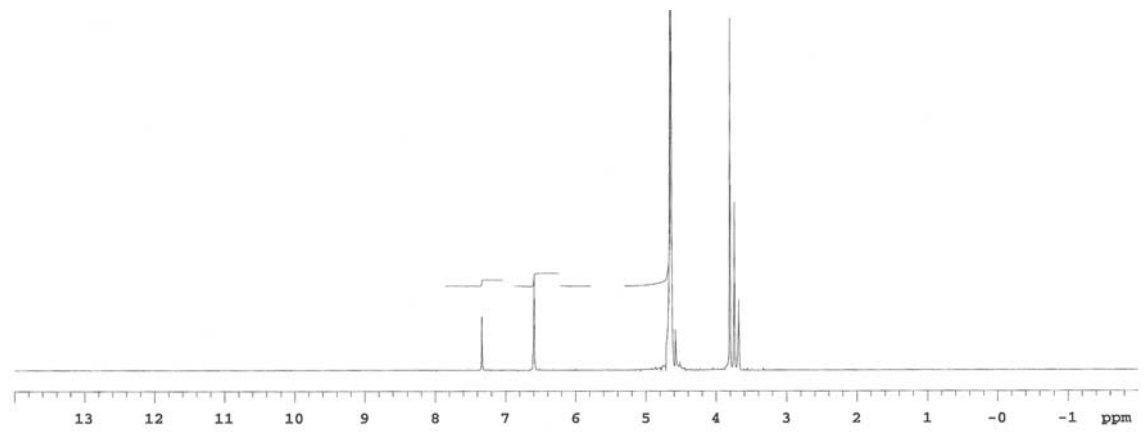
Şekil 5.7. $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{MeOH})(\text{Cl})]\text{Cl}_2$ kompleksinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu

Trimethoprime göre elde edilen kompleksin d_6 -DMSO çözücüsü (Şekil 5.8) ve D_2O çözücüsü (Şekil 5.9) içerisindeki ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, pirimidinik hidrojen atomu değerinde ve metoksi gruplarında önemli ölçüde bir kaymanın meydana geldiği gözlenmiştir.

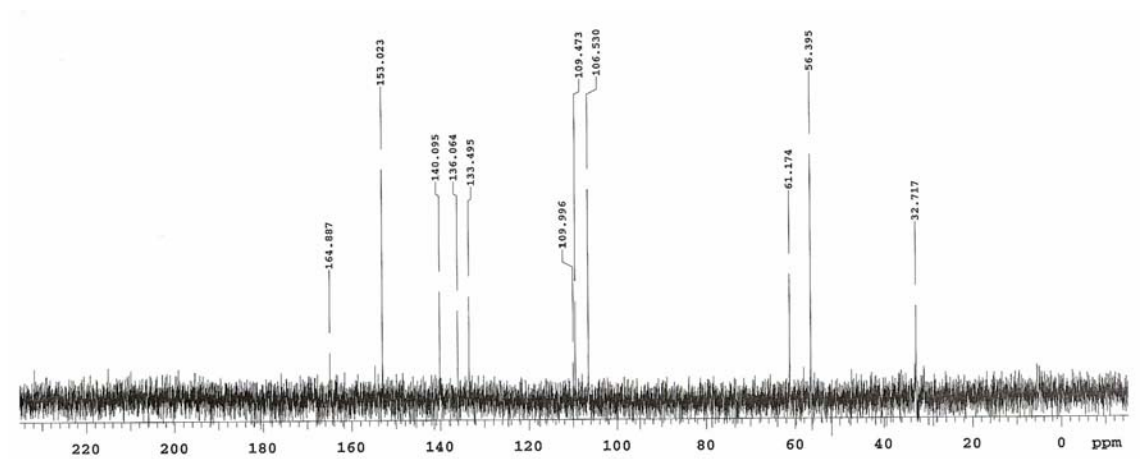
Trimethoprime göre elde edilen kompleksin D_2O çözücüsü içerisindeki ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde ise (Şekil 5.10), bütün pik değerlerinde bir kaymanın olduğu görülmektedir



Şekil 5.8. $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{MeOH})(\text{Cl})]\text{Cl}_2$ kompleksininin ^1H NMR (d_6 -DMSO) spektrumu

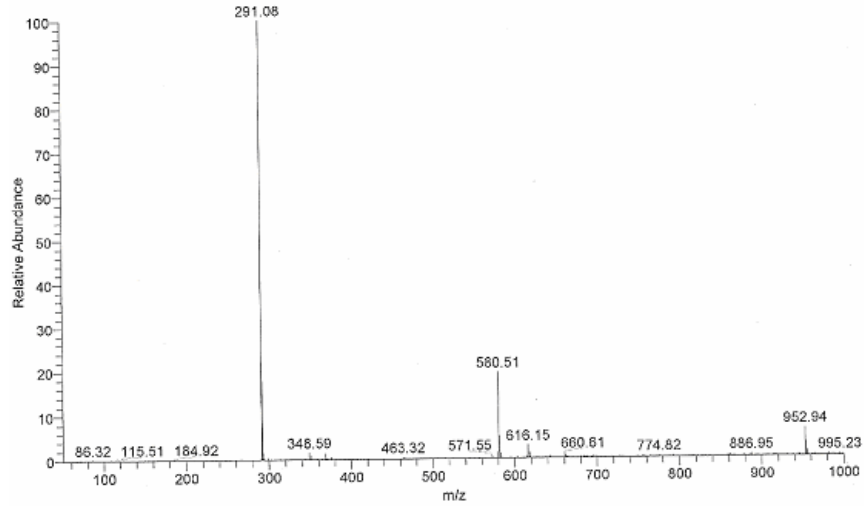


Şekil 5.9. $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{MeOH})(\text{Cl})]\text{Cl}_2$ kompleksininin ^1H NMR (D_2O) spektrumu



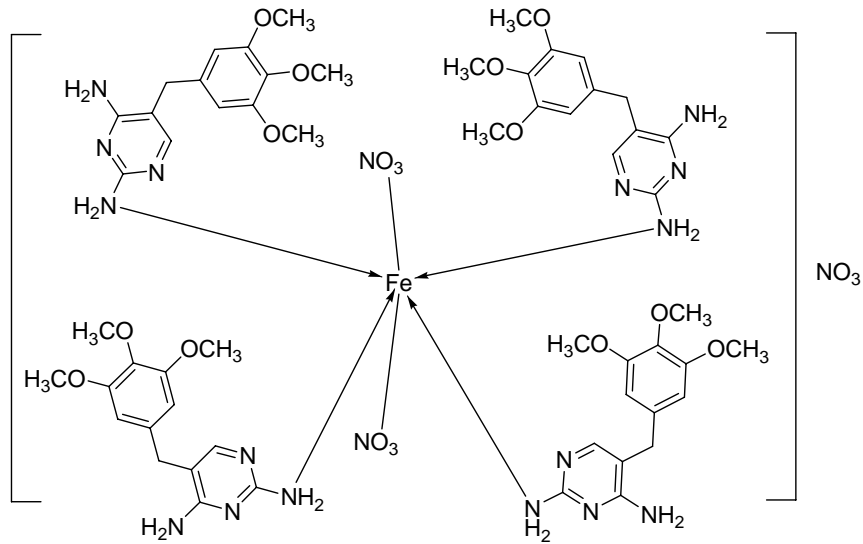
Şekil 5.10. $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{MeOH})(\text{Cl})]\text{Cl}_2$ kompleksininin ^{13}C NMR (D_2O) spektrumu

Elde edilen demir kompleksinin ESI kütle spektrumu (Şekil 5.11) sonuçları ise yapımızı aydınlatmada büyük kolaylık sağlamaktadır. Buna göre, 291.08 değerinde $[\text{TMP}+\text{H}^+]^+$, 348.59 değerinde $[\text{Fe}(\text{TMP})]^{3+}$, 580.51 değerinde $[2\text{TMP}]$, 616.15 değerinde $[\text{Fe}(\text{TMP})_2 - \text{H}_2\text{O}]^{3+}$, 660.61 değerinde $[\text{Fe}(\text{TMP})_2 - \text{H}_2\text{O}]^{3+}$, 774.82 değerinde $[\text{Fe}(\text{TMP})_3 - 1/2\text{H}_2\text{O}]^{3+}$, 886.95 değerinde ise $[\text{Fe}(\text{TMP})_3+2\text{Cl}]^+$ yapılarına ait değerler bulunmuştur.



Şekil 5.11. $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{MeOH})(\text{Cl})]\text{Cl}_2$ kompleksinin ESI kütle spektrumu

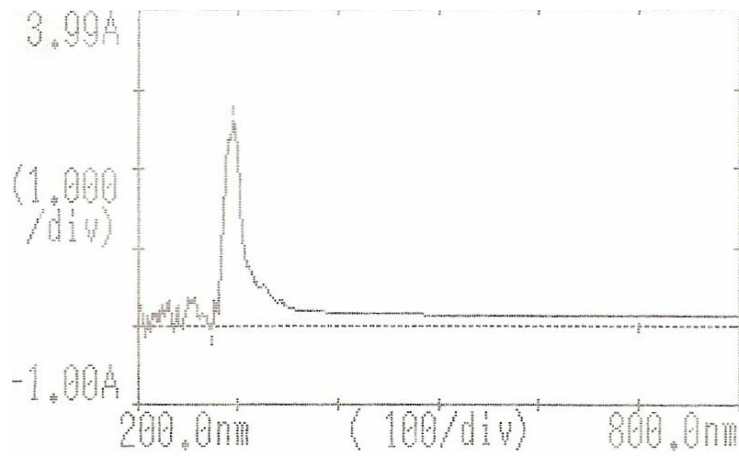
Trimethoprimin $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ile reaksiyonu



Elde edilen komplekste diğer donörler azot atomları olup, kuvvetli δ bağları oluşturmaktadır. Bu durumda NO_3^- anyonunda bulunan oksijen atomları azota göre daha

kuvvetli π donoru olduklarından molekül koordinasyonu sağlamada ambidentat bir ligant olan NO_3^- in oksijen atomunu tercih etmiş ve kompleksin rengi sarı olarak gözlenmiştir.

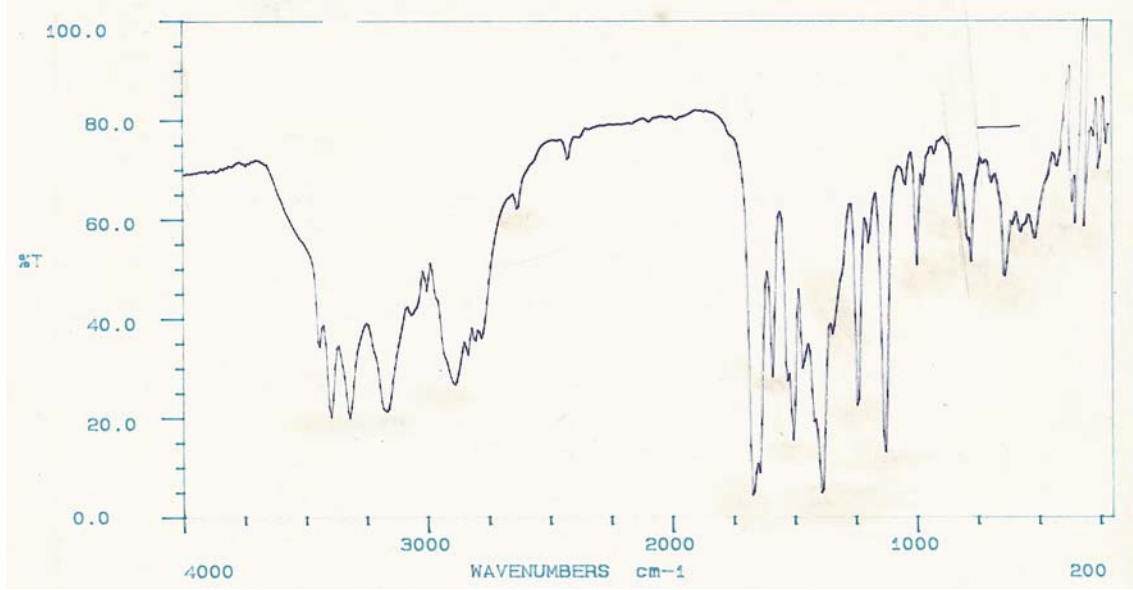
Trimethoprimin $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ile oluşturduğu kompleksin metanol çözücüsündeki UV-visible spektrumu incelendiğinde (Şekil 5.12) 303 nm de benzen ve pirimidinik halkalarının $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine uyan absorpsiyon bandının 283 nm değerine kaydığı gözlenmektedir. Kompleks oluşumundan sonra beklenen $d \rightarrow d$ geçişleri ise pirimidin halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri tarafından maskelenmiştir.



Şekil 5.12. $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3$ kompleksinin UV spektrumu

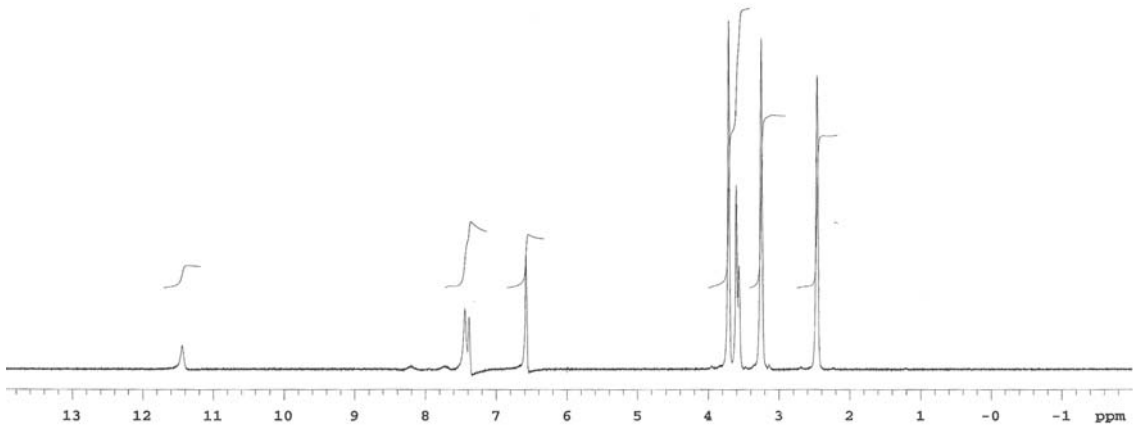
Elde edilen kompleksin molar iletkenliği 20.8°C de $96.3 \mu\text{S}/\text{cm}$ olarak ölçülmüş ve Tablo 5.1 deki değerler kullanılarak yapımızın $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3$ şeklinde olduğu saptanmıştır (Geary, 1971).

$[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3$ IR spektrumu değerleri incelendiğinde (Şekil 5.13) trimethoprime ait olan 3487 cm^{-1} $\nu(\text{NH}_2)$ pik değerinin komplekste 3402 cm^{-1} olan pik değerine kaydığı görülmektedir. Bu bulguda koordinasyonun bu NH_2 atomlarından gerçekleştiğini düşündürmektedir. Aynı zamanda NO_3^- anyonu $\delta(\text{N}-\text{O})$ gerilimi 1394 cm^{-1} de saptanarak trimethoprimin IR spektrumunda bulunmayan bu yeni pik bize kompleksin oluştuğunu göstermektedir.

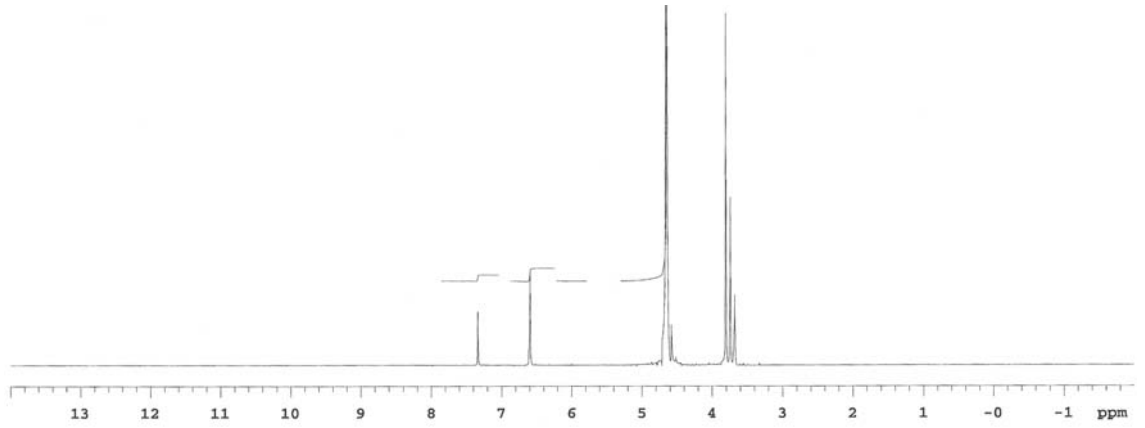


Şekil 5.13. $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3$ kompleksinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu

^1H NMR spektrumu değerlerinde ise (Şekil 5.14) d_6 -DMSO çözücüsü içerisinde trimethoprimin içerdiği CH_2 grubunun 3.47 ppm olan değerinin 3.56 ppm değerine, 3.56 ppm olan değer 3.60 ppm ve 3.67 ppm olan değer ise 3.71 ppm değerine kaydığı gözlenmiştir. Trimethoprimdeki NH_2 pik değerleri elde edilen kompleksin ^1H NMR spektrumunda gözükmemiştir. Koordinasyonun NH_2 gruplarından gerçekleştiği düşünüldüğünde bu piklerin maskelenmiş olması olasıdır. Buna rağmen trimethoprimdeki 6.49 ppm olan benzilik hidrojenlerin değerinin 6.58 ppm değerine kaydığı görülmüştür. D_2O çözücüsü kullanılarak incelenen ^1H NMR spektrumu değerlerinde de aynı kaymalar gözlenmiştir (Şekil 5.15). Bu kaymalarda bize trimethoprim ile metal arasında koordinasyonun gerçekleştiğini göstermektedir.

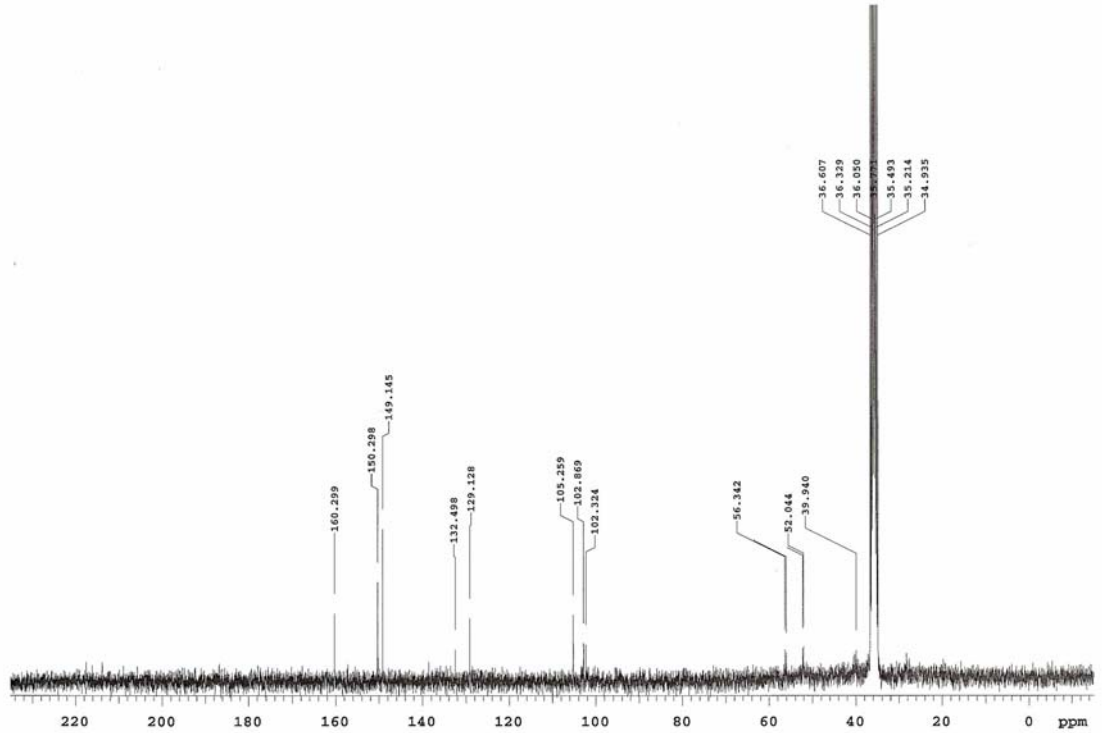


Şekil 5.14. $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3$ kompleksinin ^1H NMR (d_6 -DMSO) spektrumu



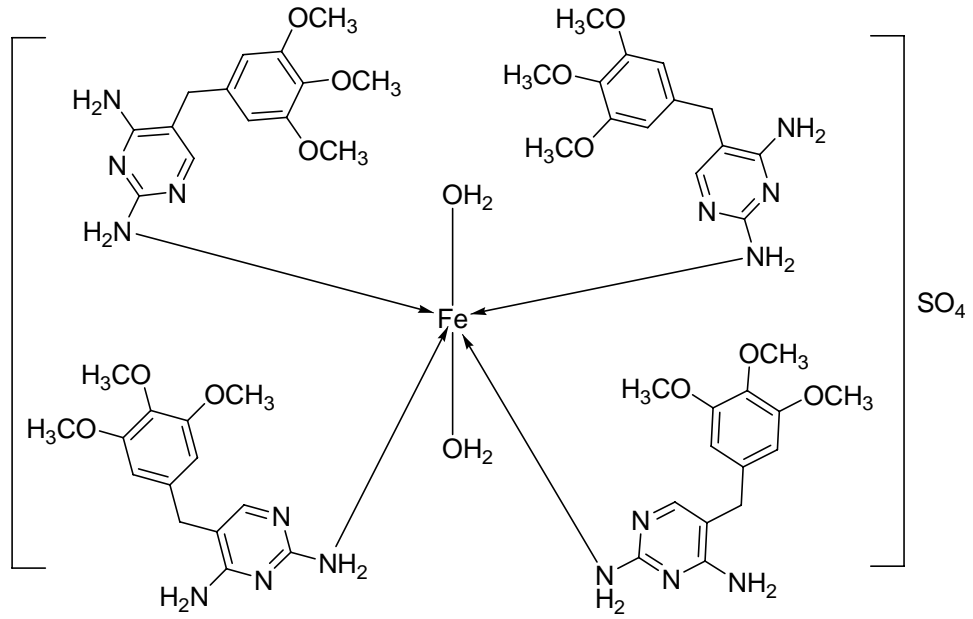
Şekil 5.15. $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3$ kompleksinin ^1H NMR (D_2O) spektrumu

d_6 -DMSO çözücüsü içerisinde ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 5.16), pirimidinik karbonun pik değeri 162.92 ppm iken, elde edilen kompleksin pikinin 160.30 ppm olup kuvvetli alan bölgesine doğru kaydığı görülmektedir. Diğer bütün piklerde kuvvetli alana doğru bir kayma söz konusudur.

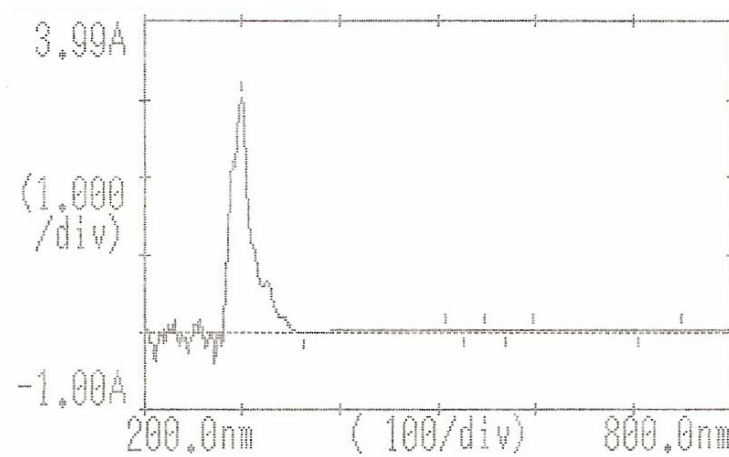


Şekil 5.16. $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{NO}_3)_2]\text{NO}_3$ kompleksinin ^{13}C NMR (d_6 -DMSO) spektrumu

Trimethoprimin $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ile reaksiyonu



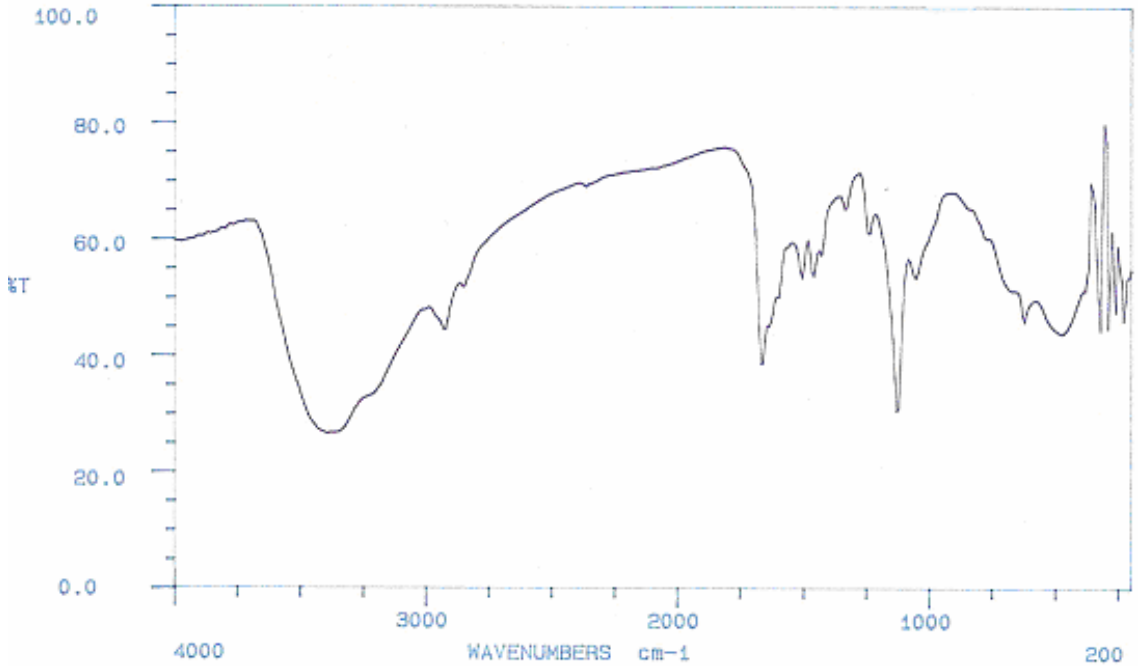
Trimethoprimin $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ile oluşturduğu kompleksin metanol çözücüsündeki UV-visible spektrumu incelendiğinde (Şekil 5.17) 303 nm de benzen ve pirimidinik halkalarının $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine uyan absorpsiyon bandının 282 nm değerine kaydığı gözlenmektedir. Kompleks oluşumundan sonra beklenen $d \rightarrow d$ geçişleri ise pirimidin halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri tarafından maskelenmiştir.



Şekil 5.17. $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{SO}_4$ kompleksinin UV spektrumu

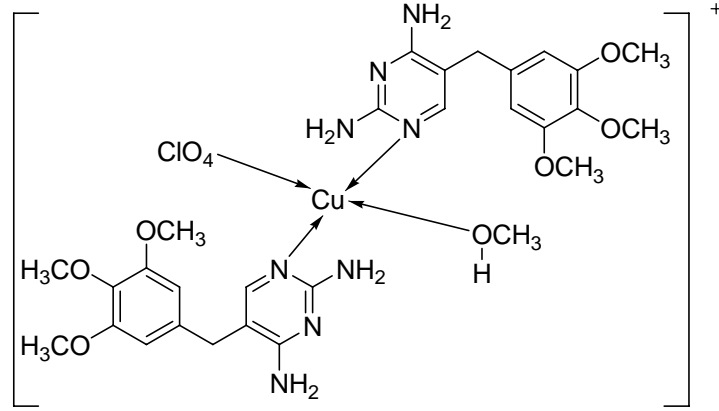
Elde edilen kompleksin molar iletkenliği 21.0 °C de 108.5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ olarak ölçülmüş ve Tablo 5.1 deki değerler kullanılarak yapımızın $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{SO}_4$ şeklinde olduğu saptanmıştır (Geary, 1971).

$[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{SO}_4$ kompleksinin IR spektrumu (şekil 5.18) incelendiğinde trimethoprimin pirimidin halkasına bağlı NH_2 grubu $\nu(\text{NH})$ pik değerlerinin 3487 ve 3326 cm^{-1} de keskin pikler vermesine karşılık; komplekste bu değerlerin yerine 3407 cm^{-1} civarında yayvan bir pik saptanmıştır. Bu yayvan pik demir metalinin su ile koordinasyona girdiği kanısını güçlendirmektedir. Yine trimethoprimde bulunan aynı NH_2 grubuna ait 1639 cm^{-1} deki keskin bükülme piki komplekste 1676 cm^{-1} e kayarak yapıdaki NH_2 grubunun azotu Fe(II) ile koordinasyona girdiğini göstermektedir. Bu bulguda elde edilen yapıyı desteklemektedir. Elde edilen demir (II) kompleksinin paramagnetik özelliğinden dolayı kompleks üzerinde NMR çalışmaları yapılamamıştır. Uygun single kristal elde edilemediği için kompleksin kristal yapısı tam olarak açıklanamamaktadır.

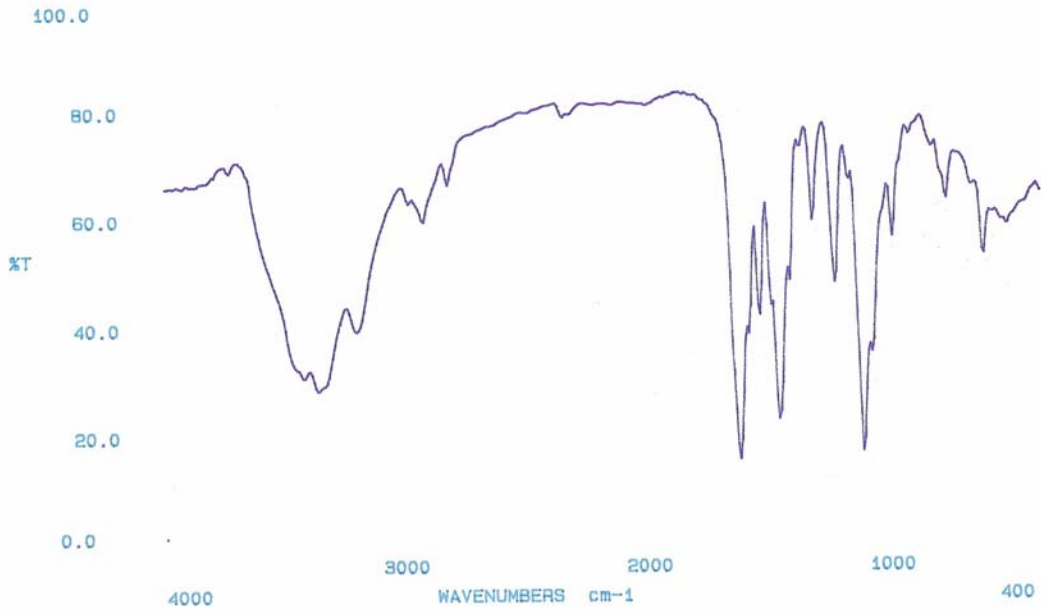


şekil 5.18. $[\text{Fe}(\text{TMP})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\text{SO}_4$ kompleksinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu

5.2.2. Trimethoprimin Cu(II) Kompleksinin Sentezi

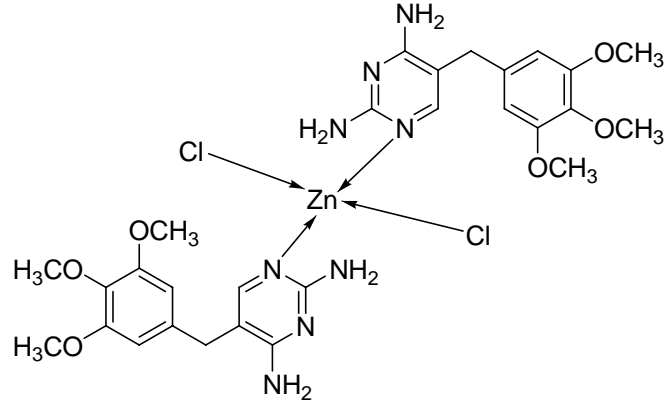


Trimethoprime göre elde edilen $\text{Cu}(\text{TMP})_2(\text{MeOH})(\text{ClO}_4)$ kompleksinin IR spektrumu (Şekil 5.19) değerleri karşılaştırıldığında 3487 cm^{-1} ve 3326 cm^{-1} değerindeki N-H gerilmesinin, 3376 cm^{-1} ve 3214 cm^{-1} pik değerine kaydığı görülmüştür. İyonik perklorat Td nokta grup simetrlili düzgün tetrahedral geometriye sahip bir iyondur. Bu simetri 4 normal titreşim modu gösterir. Bunlardan ν_3 (1110 cm^{-1}) ve ν_4 (625 cm^{-1}) IR spektrumunda aktiftir. Genellikle ν_3 çok kuvvetli bir banttır. Bu bantlardaki yarılmalar metal iyonu ile koordinasyonu göstermektedir (Nakamoto, 1986). Bizim kompleksimizde de 1131 cm^{-1} deki perklorat piki 1050 cm^{-1} de yarılmış olup koordinasyon küresine perklorat iyonunun katıldığını göstermektedir.

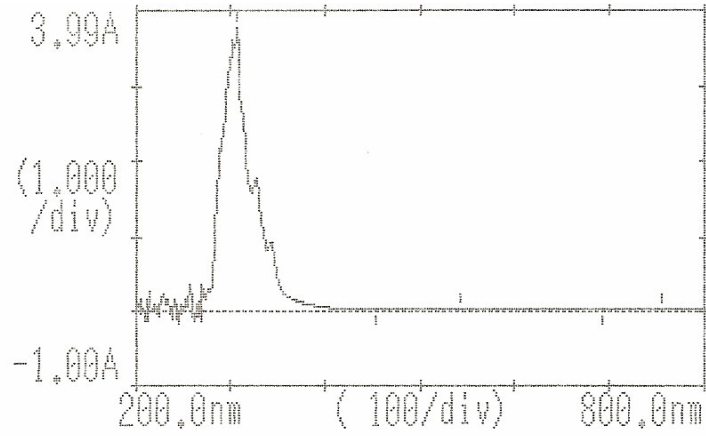


Şekil 5.19. $\text{Cu}(\text{TMP})_2(\text{MeOH})(\text{ClO}_4)$ kompleksinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu

5.2.3. Trimethoprimin Zn(II) Kompleksinin Sentezi



Trimethoprimin Zn(II) metali ile oluşturduğu kompleksin metanol çözücüsündeki UV-visible spektrumu incelendiğinde (Şekil 5.20) benzen ve pirimidinik halkalarına ait 303 nm de gözlenen $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin 287 nm olarak kaydedildiği gözlenmektedir. Kompleks oluşumundan sonra beklenen $d \rightarrow d$ geçişleri ise pirimidin halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri tarafından maskelenmiştir.

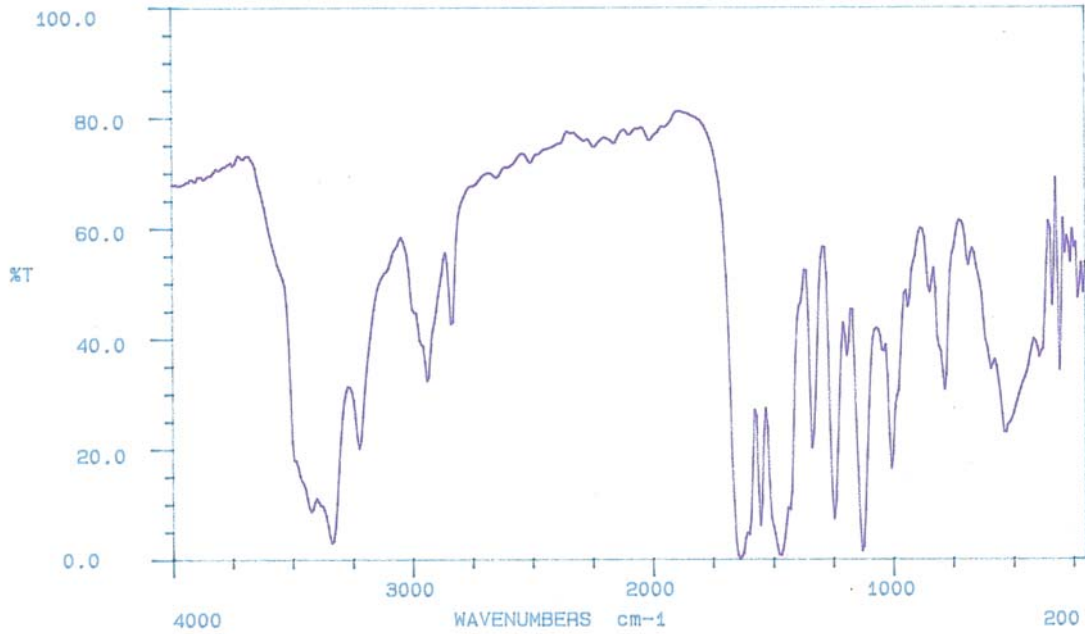


Şekil 5.20. [Zn(TMP)₂Cl₂] kompleksinin UV spektrumu

Elde edilen kompleksin molar iletkenliği 20.5 °C de 62.5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ olarak ölçülmüş ve Tablo 5.1 deki değerlerle karşılaştırılarak yapımızın [Zn(TMP)₂Cl₂] şeklinde olduğu saptanmıştır (Geary, 1971).

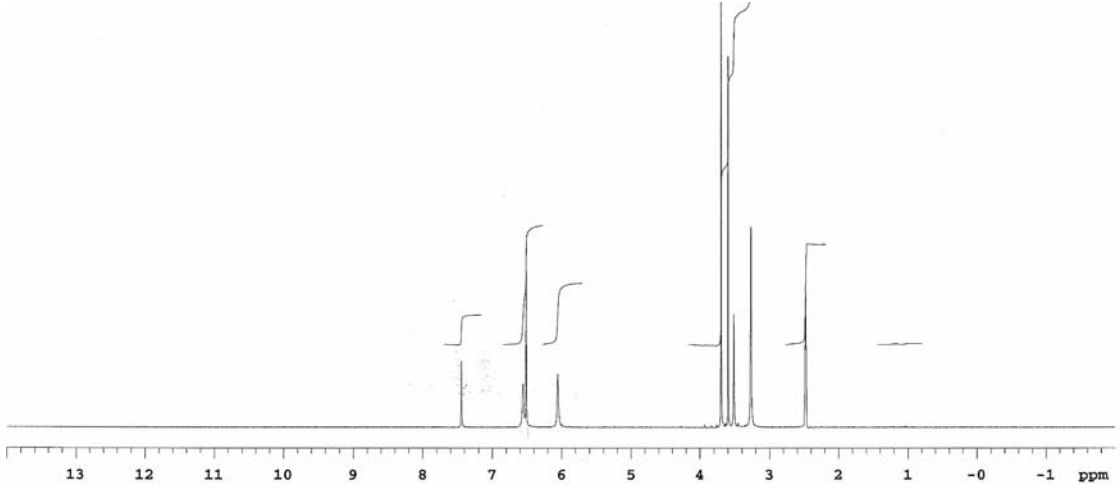
[Zn(TMP)₂Cl₂] kompleksinin IR spektrumu (Şekil 5.21) değerlerinde trimethoprime göre kaymalar olduğu gözlenmiştir. Trimethoprime 3487 cm^{-1} ve

3326 cm^{-1} değerlerindeki N-H gerilmeleri, $[\text{Zn}(\text{TMP})_2\text{Cl}_2]$ kompleksinde 3442 cm^{-1} ve 3343 cm^{-1} pik değerlerine kaymıştır. 1639 cm^{-1} deki NH_2 gerilmesinin 1645 cm^{-1} pik değerine kaydığıda görülmektedir. Bu kayma miktarı çok fazla olmadığından metal ile koordinasyonda pirimidinik halkaya bağlı NH_2 grupları değil, halka içindeki N_1 azotlarından bağlanma gerçekleşmiştir. Ayrıca pirimidin halkasının içindeki azotlara ait trimethoprime pik değeri 1596 cm^{-1} iken komplekste bu değer 1558 cm^{-1} de gözlenmiştir. Bu da 38 cm^{-1} lik büyük bir kayma değeri olup yorumumuzu desteklemektedir.



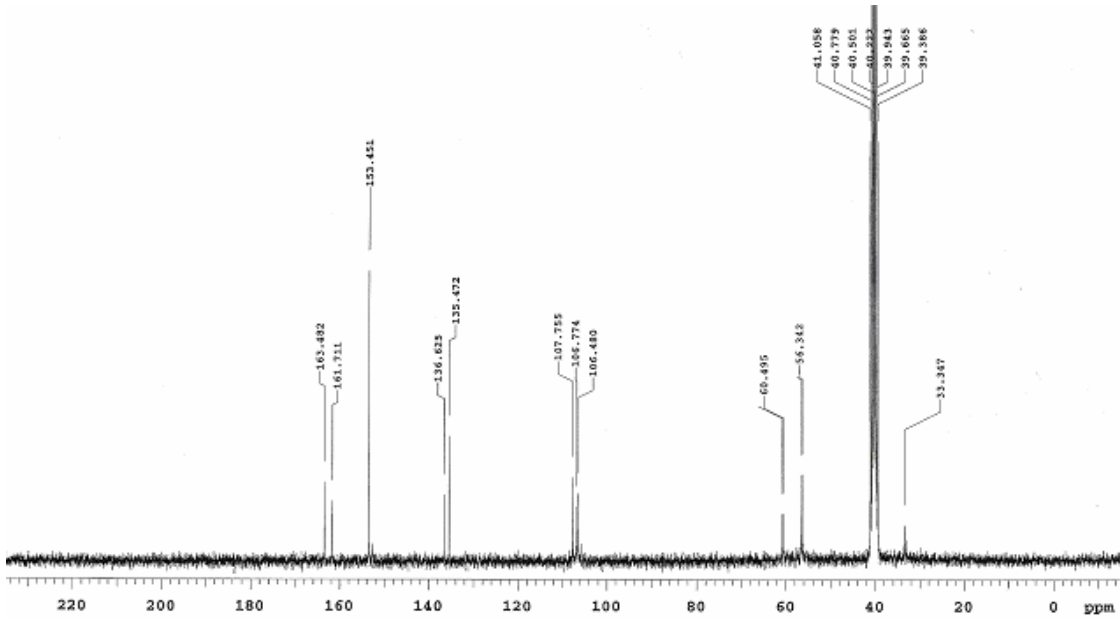
Şekil 5.21. $[\text{Zn}(\text{TMP})_2\text{Cl}_2]$ kompleksinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu

$[\text{Zn}(\text{TMP})_2\text{Cl}_2]$ kompleksinin d_6 -DMSO içerisindeki ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.22) incelendiğinde, yapıda beklenen hidrojen sayısı ile uyumlu spektrum elde edilmiş olup, trimethoprime göre değerlerde 1-2 ppm lik bir kayma gözlemlenmiştir. Buda yapıda koordinasyonun halka içindeki azotlardan bağlanmanın gerçekleştiği yorumumuzu desteklemektedir. ^{13}C NMR spektrumundaki yapıda beklenen karbon sayısında uyumludur (Şekil 5.23).



Şekil 5.22. $[Zn(TMP)_2Cl_2]$ kompleksinin 1H NMR (d_6 -DMSO) spektrumu

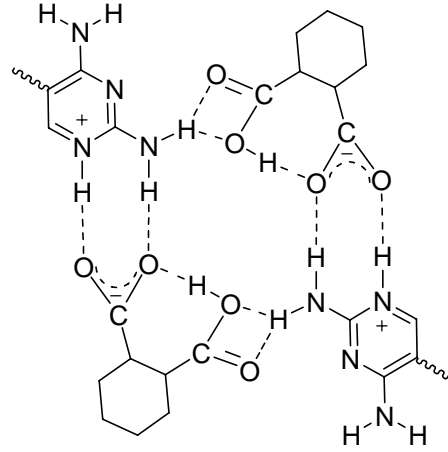
Kompleks yapıda trimethoprimdeki pirimidinik karbon atomlarında bir kayma beklenmektedir. Gerçektende trimethoprimdeki pirimidinik karbon atomlarından 3 ve 1 numaralı karbon atomlarına ait sırasıyla 155.72 ve 162.19 ppm değerlerindeki piklerin $[Zn(TMP)_2Cl_2]$ kompleksinde sırasıyla 161.75 ve 163.48 ppm değerlerine kaydığı görülmüştür. Bu da koordinasyonun pirimidinik azotlardan bağlandığı kanısını desteklemektedir.



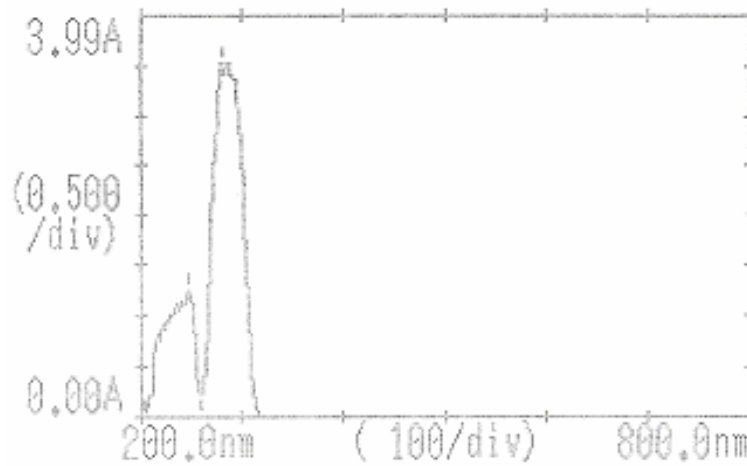
Şekil 5.23 $[Zn(TMP)_2Cl_2]$ kompleksinin ^{13}C NMR (d_6 -DMSO) spektrumu

5.3. Trimethoprimin Çeşitli Asitler İle Reaksiyonları

5.3.1. Trimethoprimin cis-1-2-Sikloheksandikarboksilik Asit İle Reaksiyonu

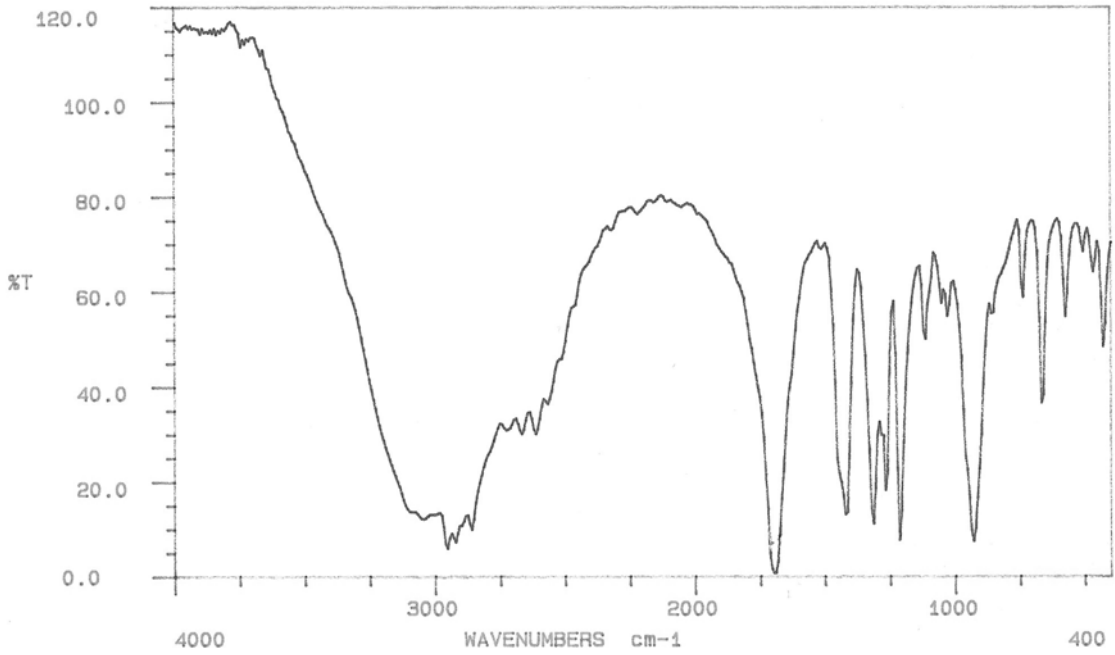


Trimethoprimin cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asiti ile reaksiyonu sonucu oluşan kompleksin metanol çözücüsünde UV-visible spektrumunda (Şekil 5.24), 303 nm de gözlenen $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin 280 nm olacak şekilde kaydığı gözlenmektedir. Elde edilen kompleksin 10^{-3} M konsantrasyona sahip susuz metanoldeki çözeltisinin molar iletkenliğı ise 20.2 °C de 38.10 $\mu\text{S}/\text{cm}$ olarak ölçülmüştür. Elde edilen bu veriler sonucunda susuz metanoldeki kompleksin sahip olduğı iletkenlik Tablo 5.1 de verilen kaynak değerleri ile karşılaştırılarak, yapımızın nonelektrolit olduğı tespit edilmiştir (Geary, 1971).

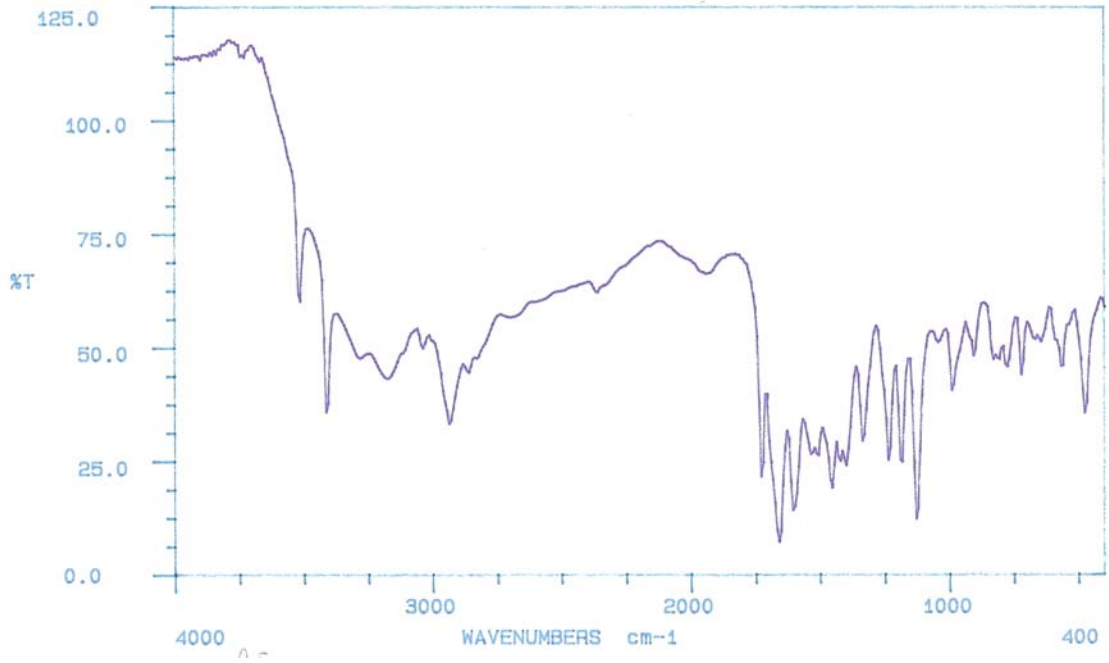


Şekil 5.24. Trimethoprimin cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit ile oluşturduğı kompleksin UV spektrumu

Cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asitin IR spektrumunda pik değerlerine bakıldığında (Şekil 5.25) 1697 cm^{-1} de karboksilik asidin karbonil grubuna ait keskin $\nu(\text{C}=\text{O})$ piki görülmektedir. Elde edilen kompleksin IR spektrumundaki piklerine bakıldığında ise (Şekil 5.26) $\nu(\text{C}=\text{O})$ pikinin 1730 cm^{-1} e kaydığı görülmüştür. Bununla beraber trimethoprimin $\nu(\text{NH})$ piki 3487 ve 3326 cm^{-1} de olmasına karşılık; komplekste $\nu(\text{NH})$ pikinin 3540 ve 3438 cm^{-1} de pik verdiği saptanmıştır. Trimethoprim etken maddesindeki $\delta(\text{NH}_2)$ pik değerinin ise 1639 cm^{-1} iken komplekste ki bu pik değerinin 1660 cm^{-1} e kaydığı koordinasyonun gerçekleştiğini desteklemektedir.

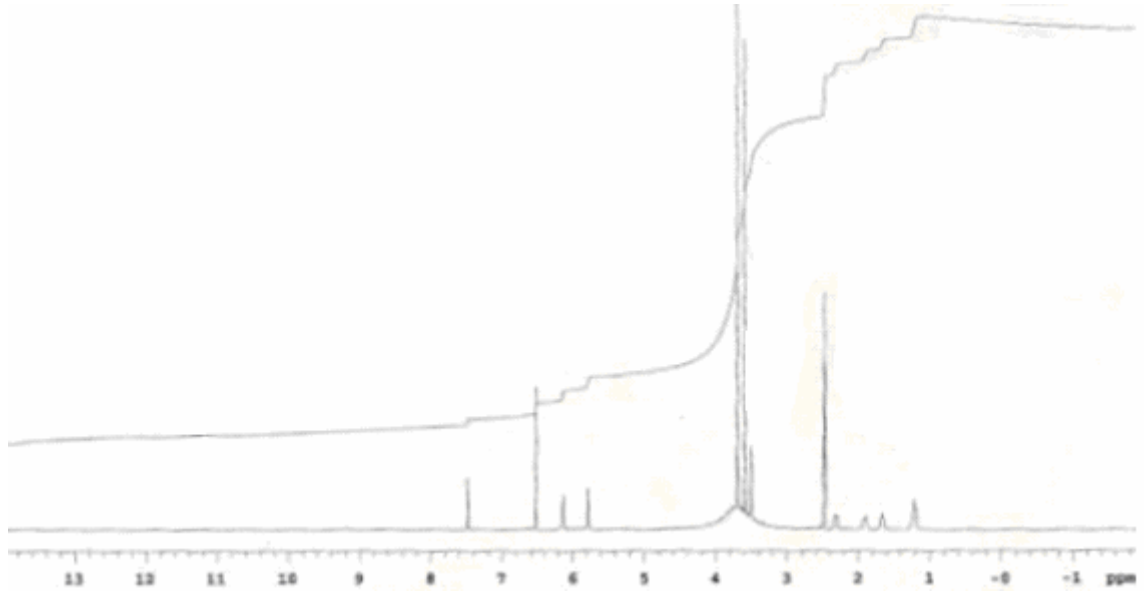


Şekil 5.25. Cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu



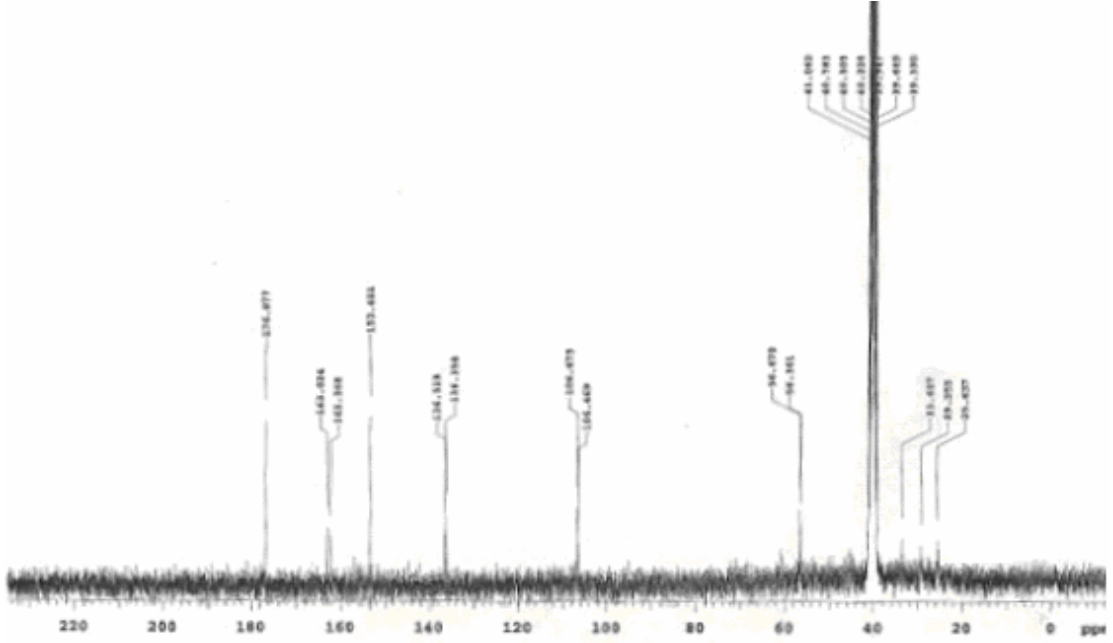
Şekil 5.26. Trimethoprim cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit kompleksinin IR (KBr tablet/cm⁻¹) spektrumu

Elde edilen kompleksin ¹H NMR spektrumu değerlerine bakıldığında (Şekil 5.27) ise d₆-DMSO içerisinde trimethoprimin 5.58 ppm ve 5.97 ppm olan NH₂ değerlerinin sırasıyla 5.78 ppm ve 6.14 ppm olduğu görülmüştür. Bununla beraber 2.46 ppm, 2.47 ppm, 2.48 ppm ve 2.49 ppm de cis-1-2-sikloheksandikarboksilik asite ait olan değerler olarak saptanmıştır.



Şekil 5.27. Trimethoprim cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit kompleksinin ¹H NMR (d₆-DMSO) spektrumu

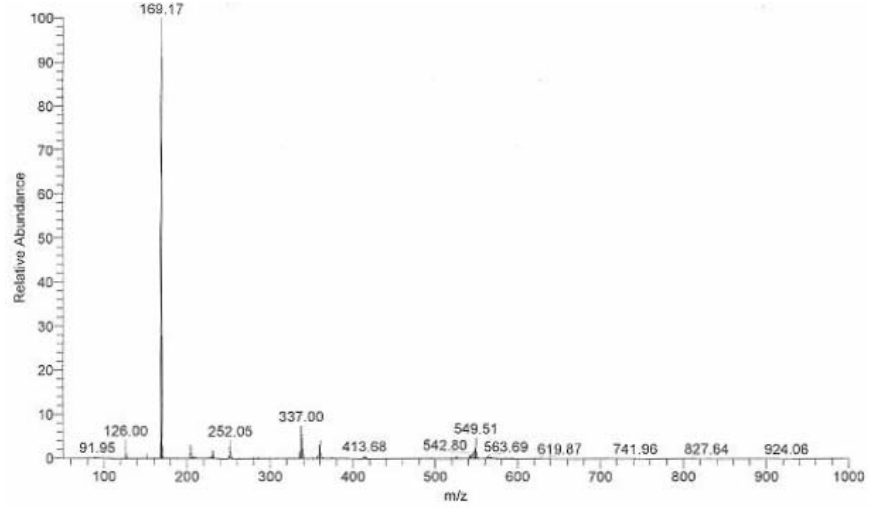
^{13}C NMR spektrumu sonuçlarına bakıldığında ise (Şekil 5.28), 176.88, 25.64, 29.25 ppm değerlerinde cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asite ait değerler görülmektedir. Trimethoprimdeki pirimidinik karbon atomu değerinin 155.72 ppm değerinden 162.37 ppm değerine kaydığı saptanmıştır.



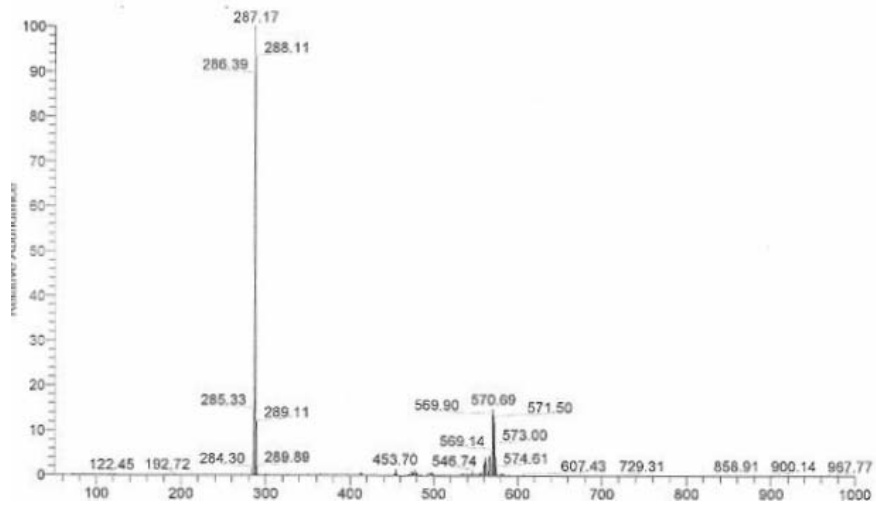
Şekil 5.28. Trimethoprim cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit kompleksinin ^{13}C NMR (d_6 -DMSO) spektrumu

Elde edilen kompleksin anyon ESI kütle spektrumu incelendiğinde (Şekil 5.29), cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit anyonunun moleküler kütlesi 169.17 değerinde tespit edilmiştir. 337 moleküler ağırlığında ise ikinci bir cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit anyonunun varlığı görülmektedir.

Elde edilen kompleksin katyon ESI kütle spektrumu incelendiğinde ise (Şekil 5.30), 287.17 ve 570.69 moleküler kütlelerde sırasıyla $[\text{TMP} - 2\text{H}^+]$ ve $[(\text{TMP})_2 - 4\text{H}^+]$ yapılarının varlığı tespit edilmiştir.



Şekil 5.29. Trimethoprim cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit kompleksinin anyon ESI Kütle spektrumu

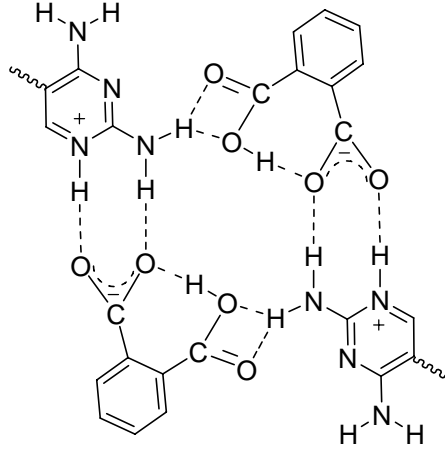


Şekil 5.30. Trimethoprim cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asit kompleksinin katyon ESI Kütle spektrumu

Gerek anyon, gerekse katyona ait kütle spektrumları beraber incelendiğinde trimethoprimin ve cis-1,2-sikloheksandikarboksilik asidin kendi aralarında hidrojen bağları oluşturacak şekilde 1:1 oranında reaksiyona girdiği görülmektedir.

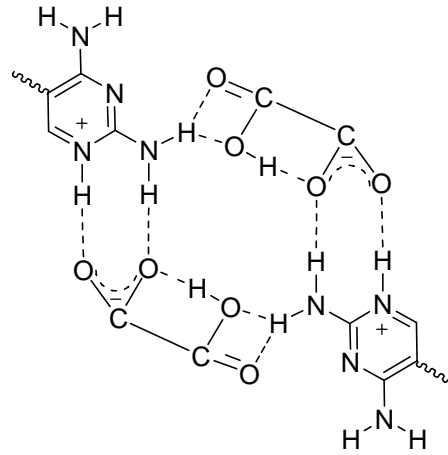
Muthiah trimethoprimin ftalik asit ile etkileşiminde iki moleküldeki N-H...O fonksiyonel grupları arasında 8 üyeli hidrojen bağlı bir halkanın oluştuğundan bahsetmiştir (Muthiah vd., 2006) (Şekil 5.31). Ve bunu, X-Ray çalışması ile kanıtlamıştır. Bizim yapımızda da aynı şekilde hidrojen bağlarının meydana geldiğini ve

cis-1,2-sikloheksandikarboksilik ile trimethoprimin koordinasyonunun gerçekleştiğini söylemek mümkündür.

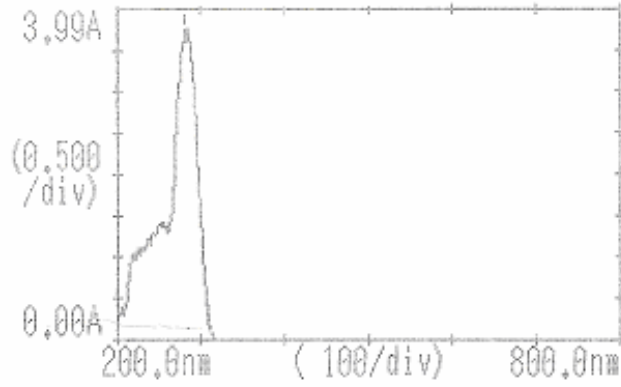


Şekil 5.31. Trimethoprim fthalat kompleksindeki hidrojen bağlarının gösterimi

5.3.2. Trimethoprimin Oksalik Asit İle Reaksiyonu

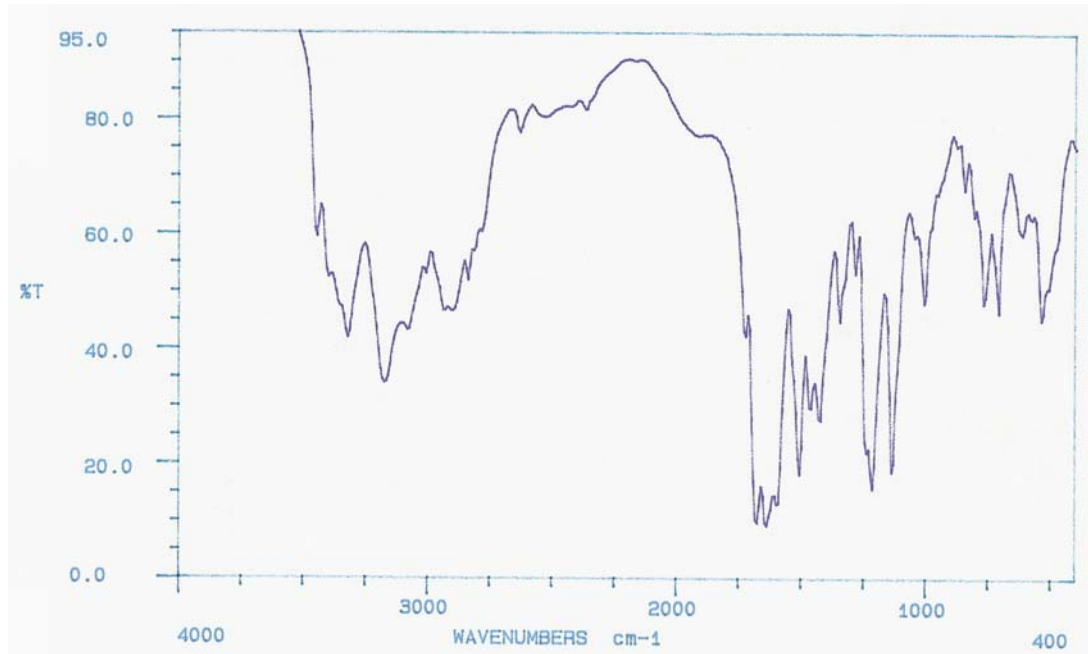


Trimethoprimin oksalik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan kompleksinin metanol çözücüsünde UV-visible spektrumunda (Şekil 5.32), benzen ve pirimidinik halkalara ait 303 nm de gözlenen $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin 282 nm olacak şekilde kaydı gözlenmektedir. Trimethoprim oksalatın 10^{-3} M konsantrasyona sahip susuz metanoldeki çözeltisinin molar iletkenliği ise 21 °C de 76 $\mu\text{S}/\text{cm}$ olarak ölçülmüştür. Elde edilen bu veriler Tablo 5.1 deki değerlerle karşılaştırılarak yapımızın nonelektrolit olduğu tespit edilmiştir.



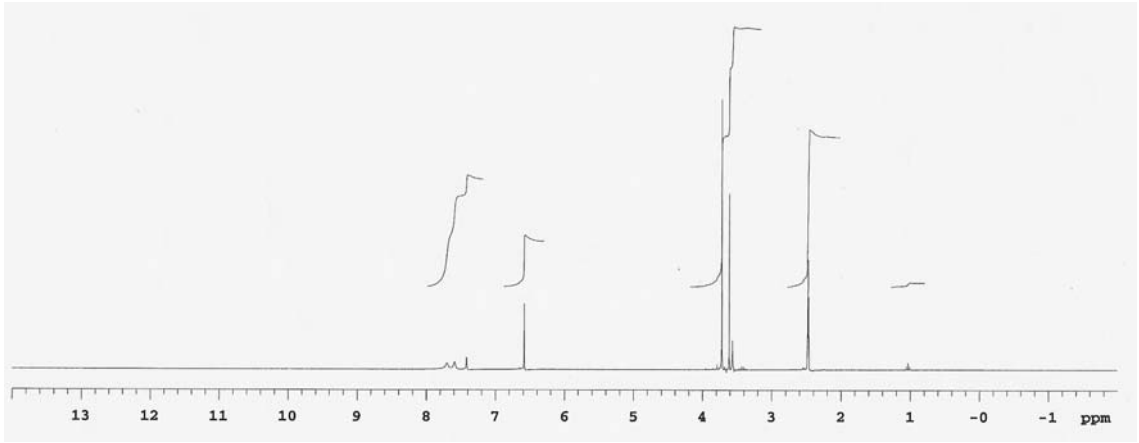
Şekil 5.32. Trimethoprimin oksalik asit ile oluşturduğu kompleksin UV spektrumu

Trimethoprim oksalat kompleksinin IR spektrumu değerlerine bakıldığında (Şekil 5.33), trimethoprimin 3487 cm^{-1} olan $\nu(\text{NH})$ piki değerinin elde edilen yapıda 3461 cm^{-1} kaydığı, aynı zamanda 1728 cm^{-1} de COOH grubuna ait $\nu(\text{C}=\text{O})$ yeni bir pikin varlığı görülmektedir. 1639 cm^{-1} deki $\delta(\text{NH}_2)$ bükülme değerinin 1678 cm^{-1} değerine ve 1596 cm^{-1} deki pirimidin halkasındaki $\nu(\text{C}=\text{N})$ değerinin ise 1646 cm^{-1} değerine kayarak, koordinasyonun hem pirimidin halkasında bulunan amin gruplarından hemde N_1 azotlarından gerçekleştiği saptanmıştır.



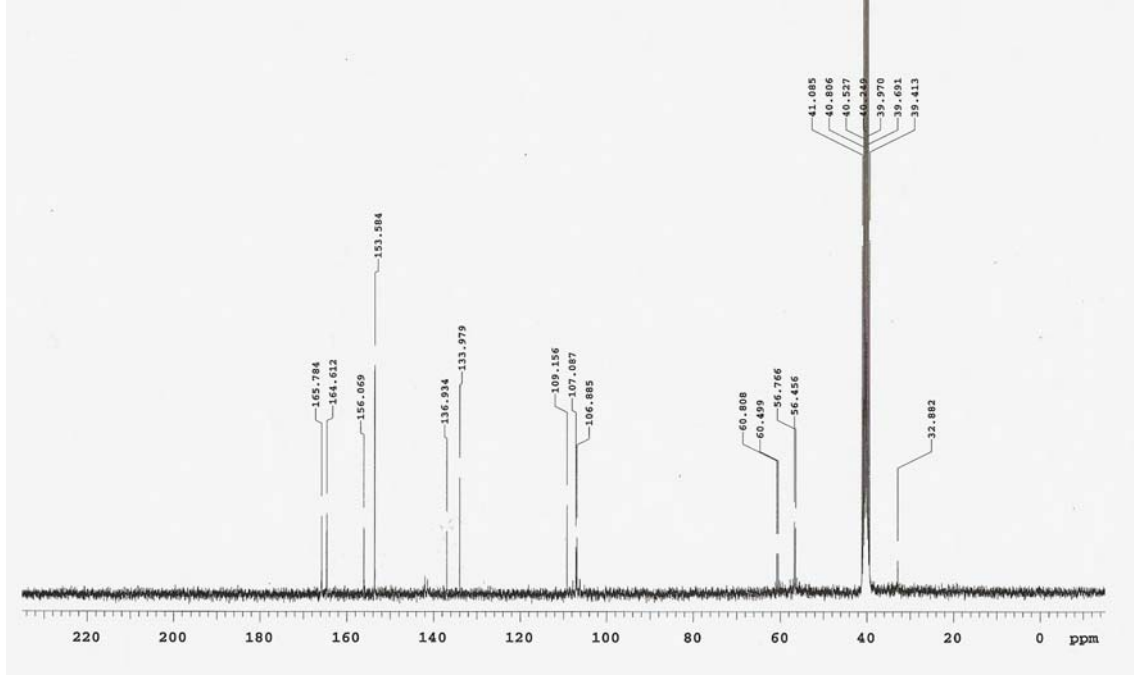
Şekil 5.33. Trimethoprim oksalat kompleksinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu

^1H NMR spektrumu değerlerine bakıldığında (Şekil 5.34) ise d_6 -DMSO içerisinde trimethoprimin 5.58 ppm ve 5.97 ppm olan NH_2 değerlerine ait herhangi bir pik değerine rastlanmamıştır. Bunun nedeni amin gruplardaki hidrojenin hidrojen bağları oluşturacak şekilde koordinasyona girerek maskelenmesidir. Bununla beraber trimethoprimdeki 6.49 ppm olan benzilik hidrojenin ve 3.47 ppm olan 2H integrasyona sahip metoksi grubundaki hidrojenlerin sırasıyla 6.58 ve 3.56 ppm değerlerine kaydıkları görülmektedir.



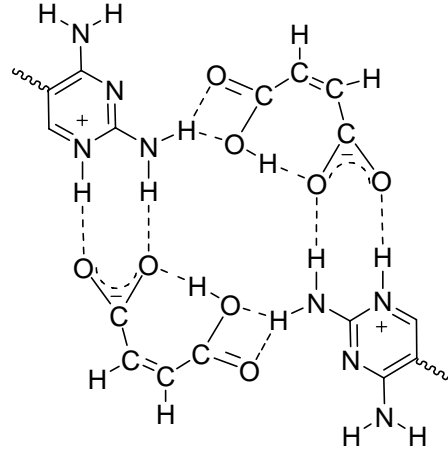
Şekil 5.34. Trimethoprim Oksalik asit kompleksinin ^1H NMR (d_6 -DMSO) spektrumu

^{13}C NMR spektrumu sonuçlarına bakıldığında ise (Şekil 5.35), oksalik asitin 162.31 ppmdeki karbonilin karbonuna ait pikin trimethoprimin karbon piklerine ilave olarak komplekste 164.61 ppm de yeni bir pik olarak bulunduğu görülmektedir. Diğer bütün piklerde trimethoprim karbon piklerine göre büyük ölçüde bir kayma söz konusudur. Gerek IR spektrumu, gerek ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumu sonuçlarından yapımızın elde edildiği anlaşılmaktadır.

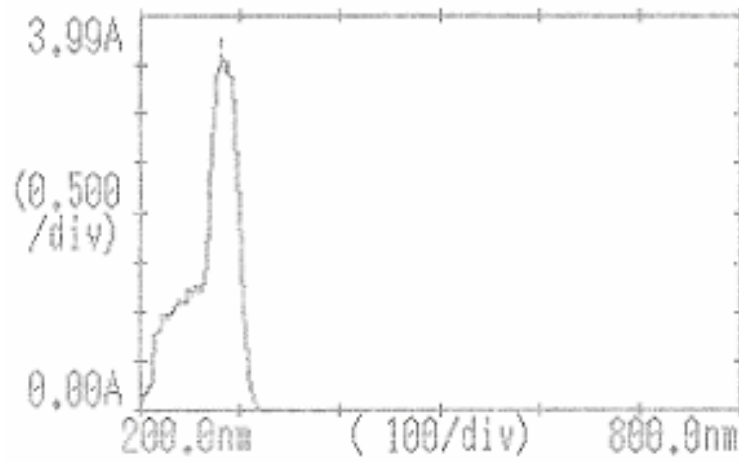


Şekil 5.35. Trimethoprim oksalat kompleksinin ^{13}C NMR (d_6 -DMSO) spektrumu

5.3.3. Trimethoprimin Maleik Asit İle Reaksiyonu

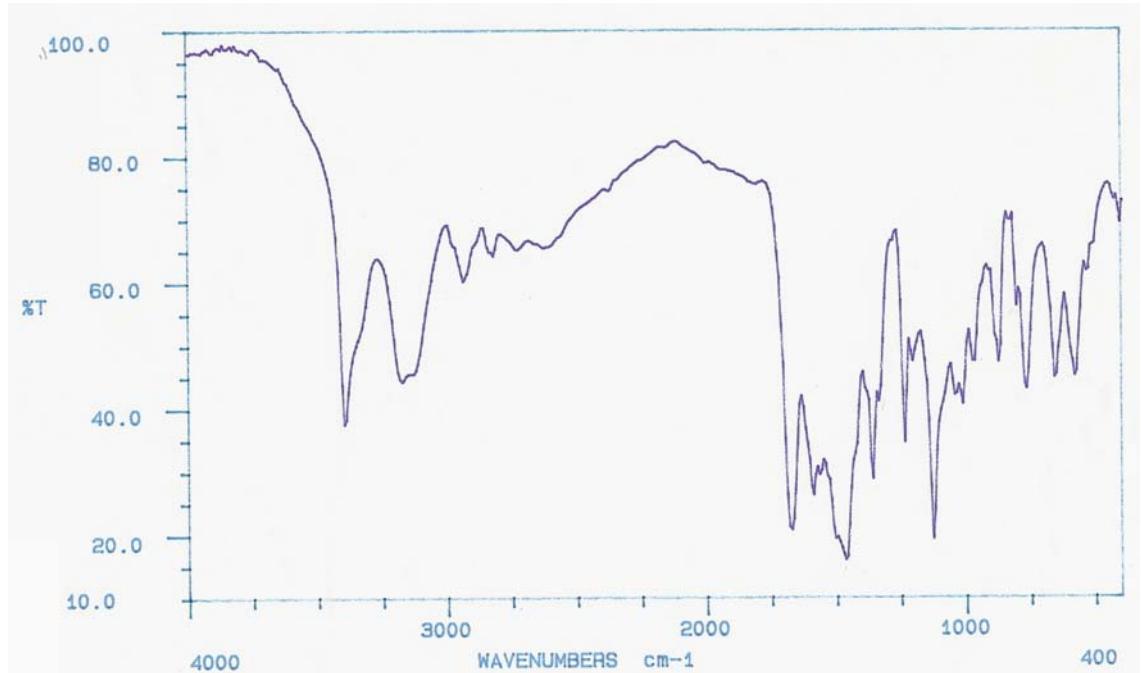


Trimethoprimin maleik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan kompleksin metanol çözücüsünde UV-visible spektrumunda (Şekil 5.36), 303 nm de gözlenen benzen ve pirimidinik halkadaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin 282 nm olacak şekilde kaydığı gözlenmektedir. Elde edilen kompleksin 10^{-3} M konsantrasyona sahip susuz metanoldeki çözeltilisinin molar iletkenliği ise 20.6 °C de 84.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ olarak ölçülmüştür. Elde edilen bu veriler Tablo 5.1 deki değerler ile karşılaştırılarak, yapımızın nonelektrolit olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 5.36. Trimethoprime maleik asit ile oluşturduğu kompleksin UV spektrumu

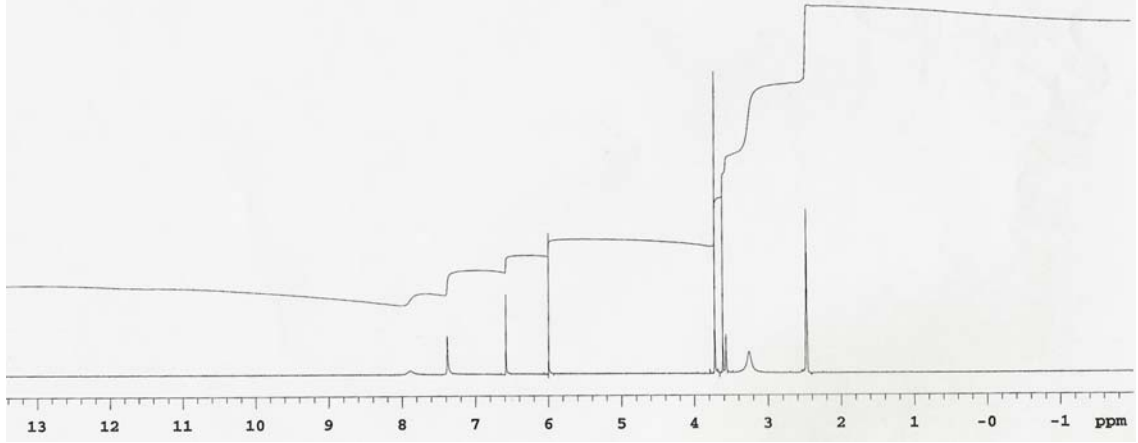
Trimethoprime maleik asit ile oluşturduğu kompleksin IR spektrumu değerlerine bakıldığında (Şekil 5.37) 3487 cm^{-1} olan $\nu(\text{NH})$ pikinin elde edilen komplekste 3412 cm^{-1} değerine kaydığı, 1676 cm^{-1} de ise $\delta(\text{NH}_2)$ pik değerinin olduğu görülmektedir.



Şekil 5.37. Trimethoprime maleik asit kompleksinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu

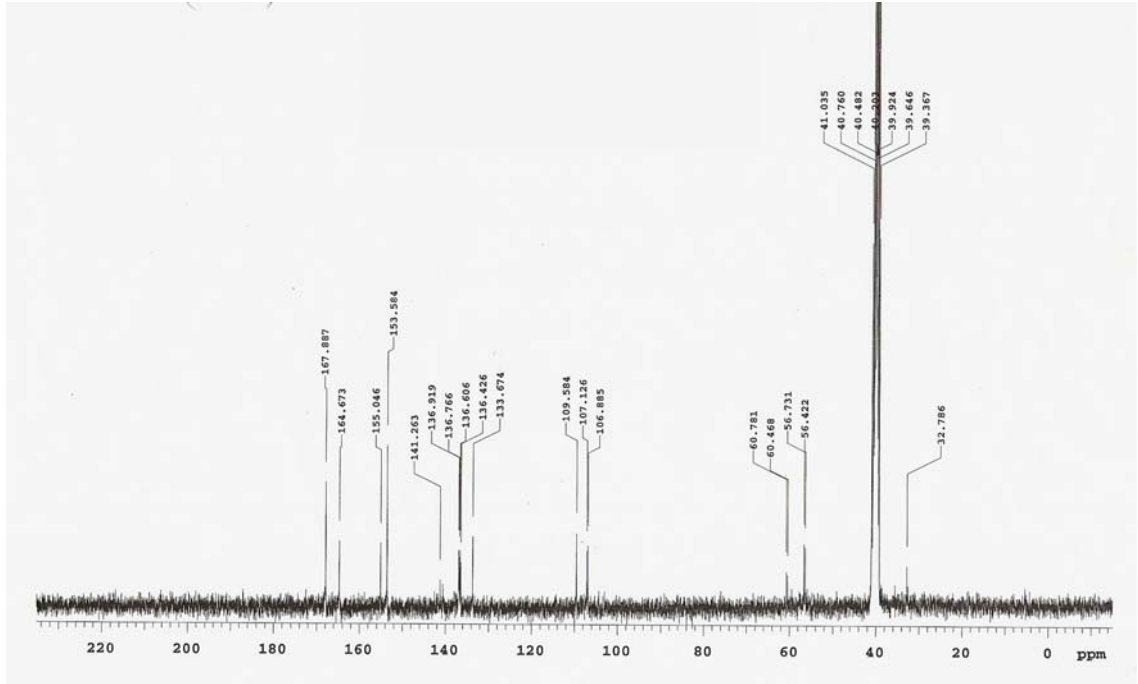
^1H NMR spektrumu değerlerine bakıldığında ise (Şekil 5.38) d_6 -DMSO içerisinde trimethoprime ait NH_2 pik değerlerine rastlanmamıştır. Bu sonuç koordinasyona her iki amin grubunda hidrojen bağları oluşumunda rol aldığı kanısını

güçlendirmektedir. Diğer piklerde ise trimethoprim piklerine göre büyük ölçüde kayma gözlenmiştir.



Şekil 5.38. Trimethoprim maleik asit kompleksinin ^1H NMR (d_6 -DMSO) spektrumu

^{13}C NMR spektrumu sonuçlarına bakıldığında ise (Şekil 5.39), maleik asidin karbonil karbonunun 166.53 ve CH karbonunun 129.99 ppm olan değerlerinin elde edilen yapıda sırasıyla 167.88 ve 133.67 ppm de iki yeni pik olarak karşımıza çıktığı görülmektedir. Diğer bütün piklerde kuvvetli kaymalar gözlemlenmiştir.

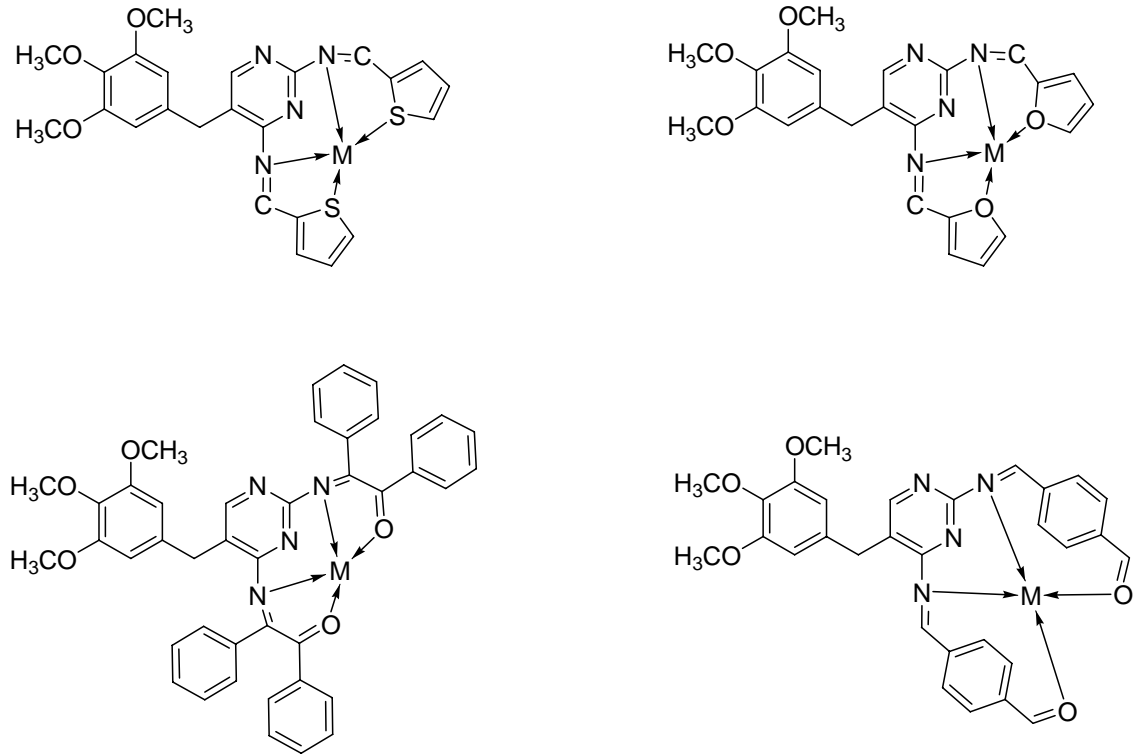


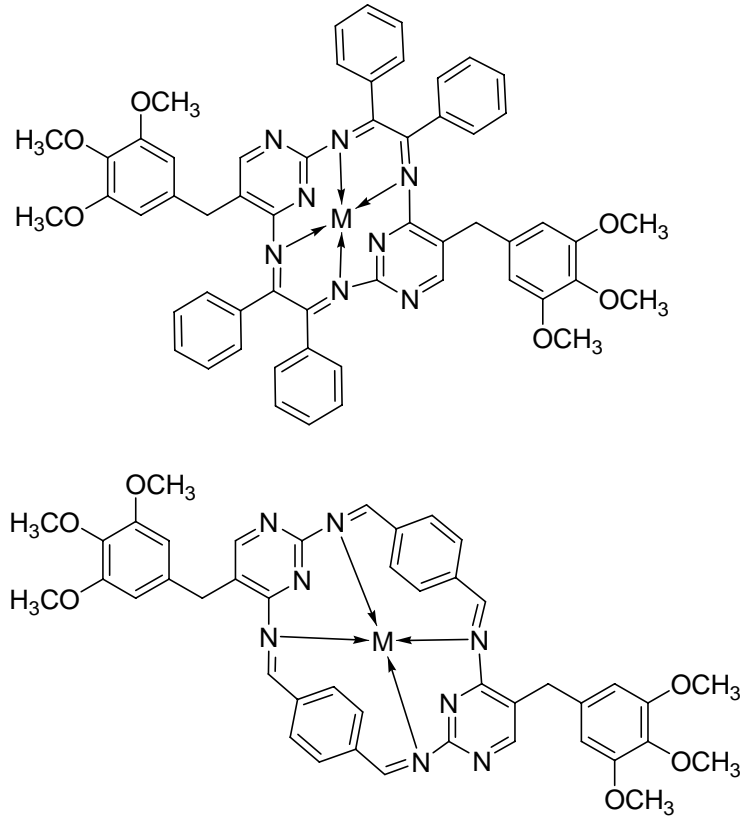
Şekil 5.39. Trimethoprim maleik asit kompleksinin ^{13}C NMR (d_6 -DMSO) spektrumu

Bu değerler yapımızın oluştuğu kanısını güçlendirmektedir. Nitekim Prabakaran sulu çözeltide 1:1 oranında maleik asit ile trimethoprim etkileşimini incelemiş ve elde ettiği kristallerin X-Ray çalışmaları sonucu yapısını aydınlatmıştır. Buna göre Prabakaran, metoksi gruplarının komşu trimethoprim molekülleriyle supramoleküler çatala benzer şekilde yapıların oluştuğunu açıklamıştır (Prabakaran, 2001).

5.4. Trimethoprimin Metal İyon-Kontrollü Schiff Bazı Komplekslerinin Sentezi

Yapılan deneyler neticesinde schiff bazlı kompleksler sentezlenememiştir. Elde edilmek istenen schiff bazlı metal komplekslerinin moleküler yapıları Şekil 5.40 da gösterilmektedir.





Şekil 5.40. Trimethoprim ile çeşitli aldehit ve ketonların oluşturmasını beklediğimiz schiff bazlı yapılar

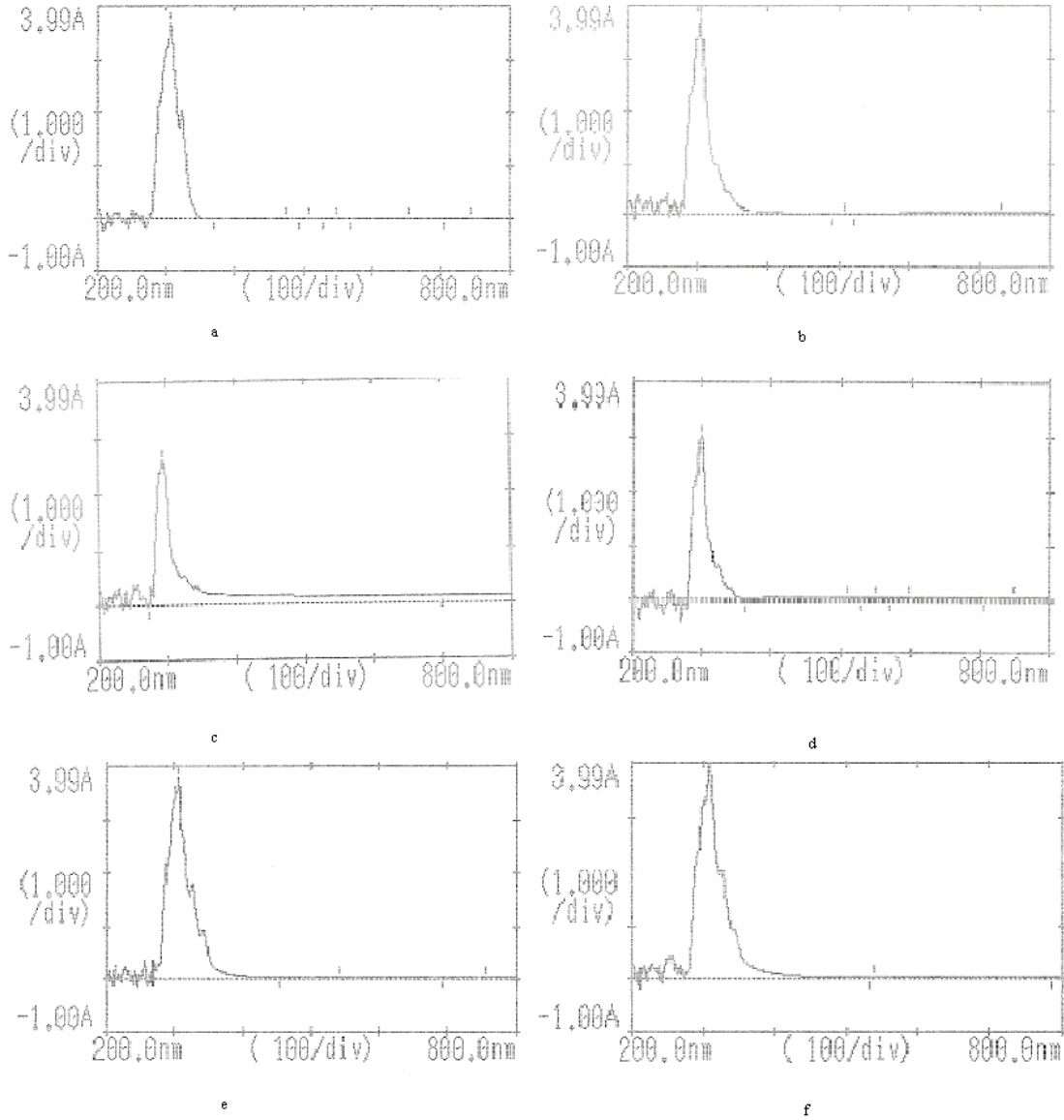
Elde edilen kristallerin yapı analizleri incelendiğinde, aldehit ve ketonların reaksiyona katılmayarak sadece trimethoprim ile metaller arasında koordinasyonun gerçekleştiği saptanmıştır. Komplekslerin spektral analiz sonuçları önceki bölümlerde ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

5.5. Trimethoprim ile 1,10-Fenantrolinin Çeşitli Metal Perklorat Komplekslerinin Sentezi

Trimethoprim ve 1,10-fenantrolini içeren metal kompleksleri elde edilmek istenmiş fakat elde edilen kristallerin yapılan analizleri sonucunda trimethoprimin reaksiyona katılmayarak 1,10-fenantrolin ile metaller arasında 2:1 oranında komplekslerin meydana geldiği saptanmıştır.

Asetonitril çözücüsünde alınan UV-visible spektrumunda, 1,10-fenantrolinde 332 nm de gözlenen $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin elde edilen komplekslerin 300 nm civarında

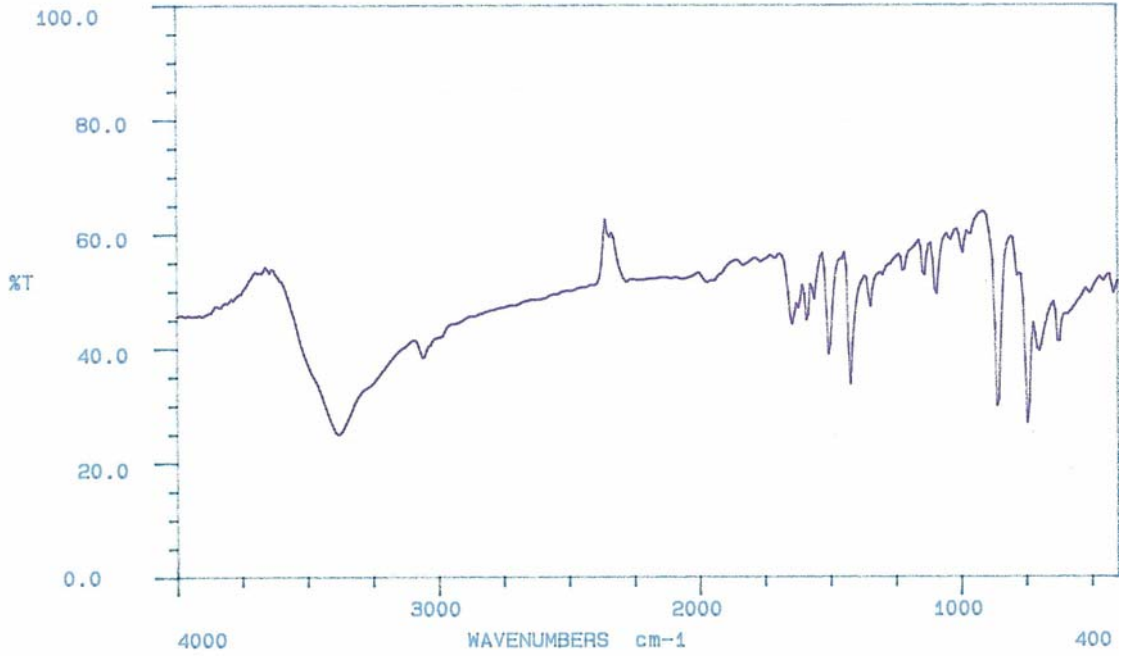
olacak şekilde kaydığı gözlenmektedir. $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinin şiddetli bir pik olarak görülmesi ise d-d geçişlerini maskeleymektedir. Şekil 5.41 de 1,10-fenantrolinin metal komplekslerinin asetonitril çözücüsü içerisindeki UV-visible spektrumları verilmektedir. Elde edilen kristallerin molar iletkenlik değeri referans değeri ile karşılaştırılarak, komplekslerin non-elektrolit oldukları da saptanmıştır.



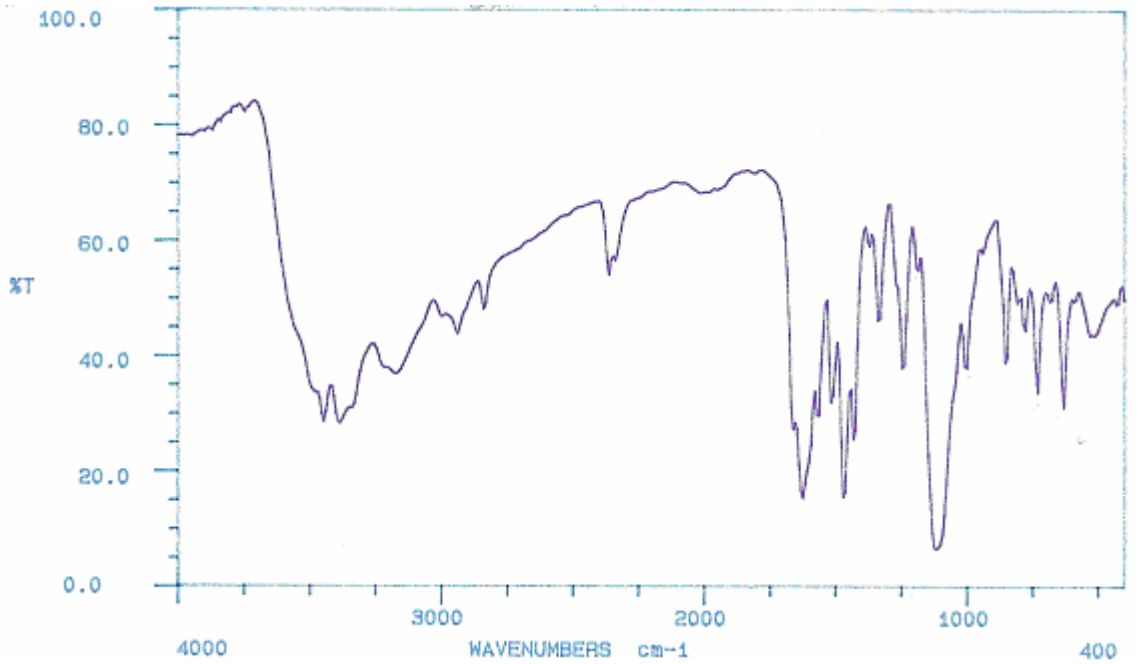
Şekil 5.41. a.(phen), b. $[\text{Cu}(\text{phen})_2(\text{ClO}_4)_2]$, c. $[\text{Zn}(\text{phen})_2(\text{ClO}_4)_2]$, d. $[\text{Cd}(\text{phen})_2(\text{ClO}_4)_2]$, e. $[\text{Ni}(\text{phen})_2(\text{ClO}_4)_2]$, f. $[\text{Mn}(\text{phen})_2(\text{ClO}_4)_2]$ komplekslerinin UV spektrumları

1,10-Fenantrolinin IR spektrumundan (Şekil 5.42) farklı olarak, elde edilen kristallerin IR spektrumları incelendiğinde 1100 cm^{-1} de ve 620 cm^{-1} civarında bütün metal komplekslerinde tipik perklorat anyonlarının ν_3 ve ν_4 titreşimleri saptanmış olup,

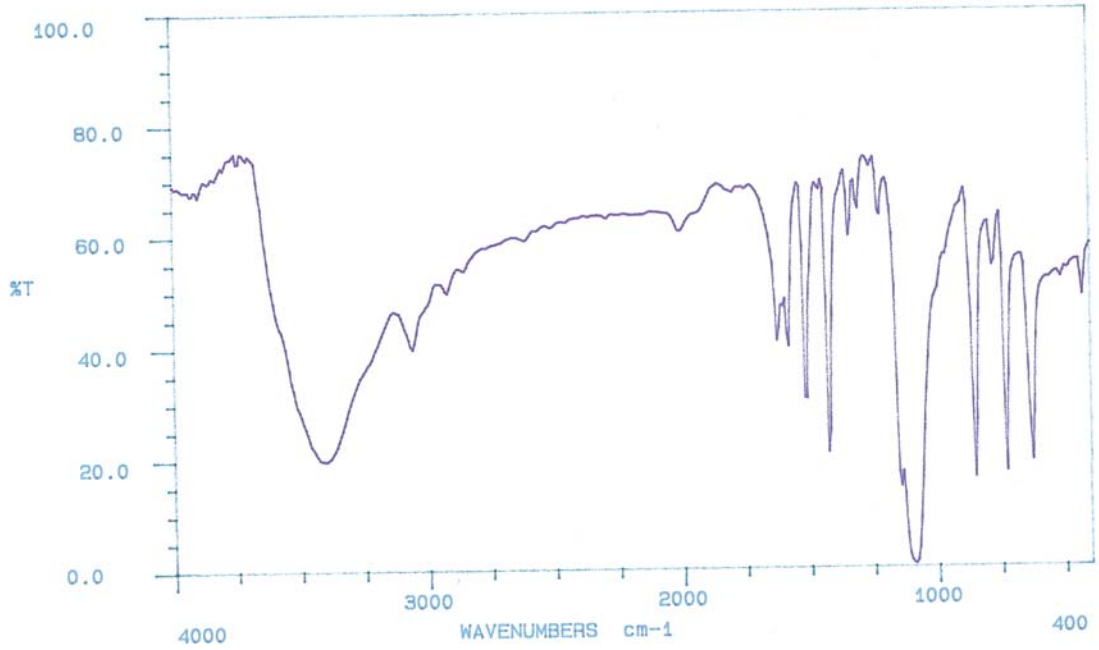
1100 cm^{-1} deki pikin yarılmış olması koordinasyonda ClO_4^- iyonunun bulunduğunu ifade etmektedir (Nakamatu, 1986). Şekil 5.43, 5.44, 5.45 de 1,10-fenantrolin metal komplekslerinin IR spektrumları görülmektedir.



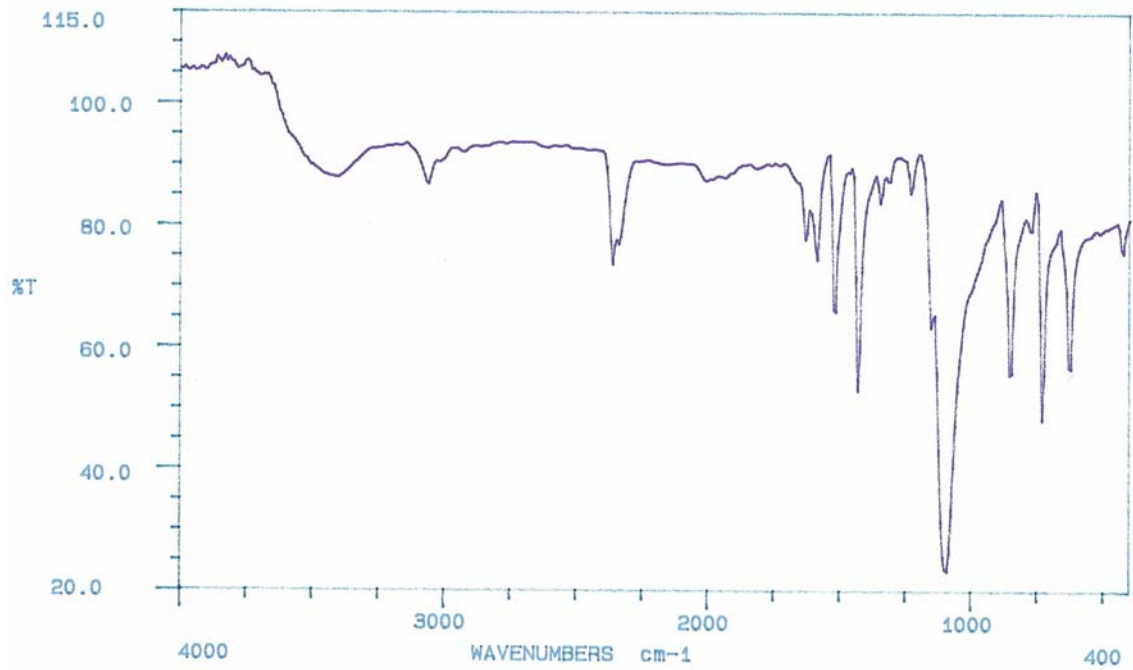
Şekil 5.42. 1,10-fenantrolinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu



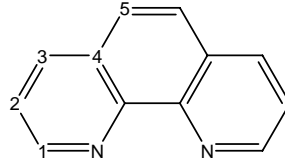
Şekil 5.43. $[\text{Mn}(\text{phen})_2(\text{ClO}_4)_2]$ kompleksinin IR (KBr tablet/ cm^{-1}) spektrumu



Şekil 5.44. [Ni(phen)₂(ClO₄)₂] kompleksinin IR (KBr tablet/cm⁻¹) spektrumu

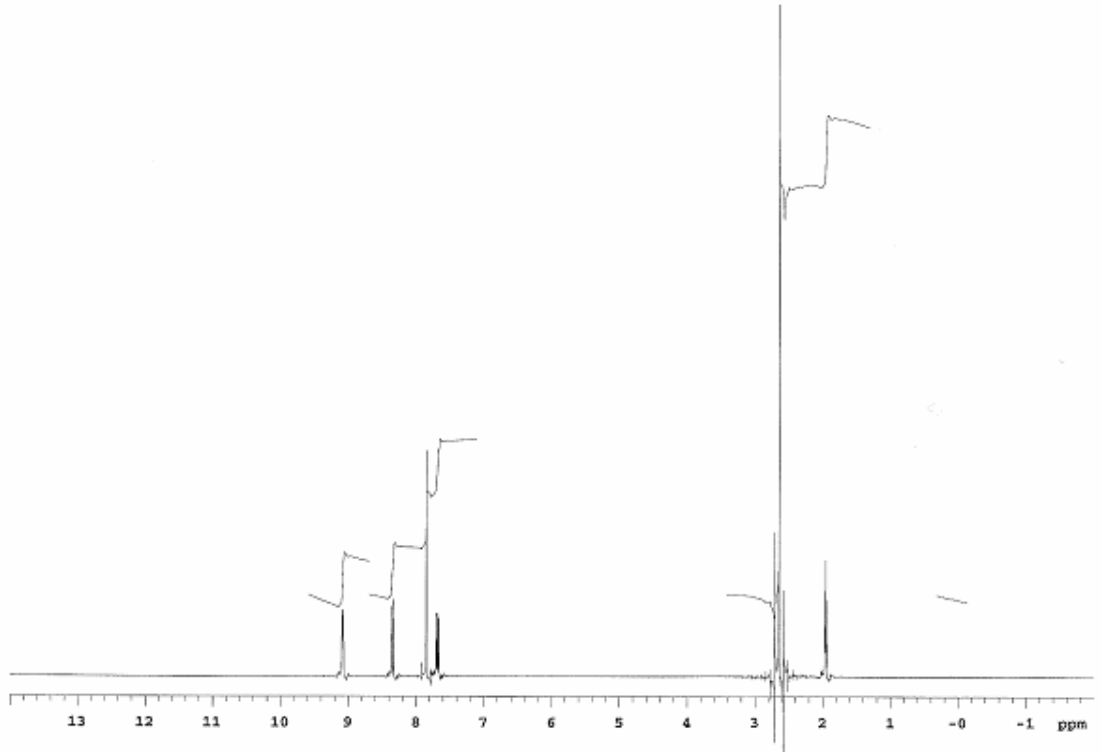


Şekil 5.45. [Zn(phen)₂(ClO₄)₂] kompleksinin IR (KBr tablet/cm⁻¹) spektrumu



1,10-fenantrolinin d_3 - CD_3CN çözücüsündeki 1H NMR spektrumu (Şekil 5.46) incelendiğinde, beklenildiği gibi 9.07 ppm de 1 numaralı hidrojen atomu dublet, 8.33 ppm de 3 numaralı hidrojen atomu dublet, 7.84 ppm de 5 numaralı hidrojen atomu singlet ve 2 numaralı hidrojen atomu 7.68 ppm de triplet pik değerleri vermektedir.

Elde edilen kompleksler dötoro çözücülerde çözünmediğinden NMR spektrumları alınamamıştır.



Şekil 5.46. 1,10-fenantrolinin 1H NMR (CD_3CN)spektrumu

6. KAYNAKLAR

BAKER D.J., BEDELL C.R., CHAMPNESS J.N., GOODFORD P., NOVRINGTON F.E., SMITH D.R., STAMMERS D.K., 1981 "The Binding of Trimethoprim to Bacterial Dihydrofolate Reductase" FEBS Lett, 126, 49-52.

BETTINETTI G.P., GIORDANO F., MANNA A., 1985, "Structure of a Polymorph of the 1/1 Addition Compound Between Benzoic Acid and 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidinium Benzoate (Trimethoprim Monobenzoate-Benzoic Acid 1/1 Complex, Form II)" Acta Cryst. C, 41, 1249-1253.

BETTINETTI G.P., SARDONE N., 1997, "Methanol Solvate of the 1:1 Molecular Complex of Trimethoprim and Sulfadimidine" Acta Cryst. C, 53, 594-597.

BRYAN F.R., HALTIWANGER R.C., 1987, "Trimethoprim acetate" Acta Cryst. C, 43, 2412-2415.

CANPOLAT E., KAYA M., 2005, "Studies on Mononuclear Chelates Derived from Substituted Schiff Base Ligands (Part 4): Synthesis and Characterization of a New 5-Hydroxysalicyliden-p-Aminoacetophenoneoxime and Its Complexes with Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II)" Turk. J. Chem., 29, 409-415.

CODY V., 1984, Acta Crystallogr. Sect. C, 40, 1004-1007.

CONSTABLE C.E., 1996, Metals and Ligand Reaktivty. VCH Publishers, New York, New revised and expanded edition, 135-143.

CURTIS N.F., 1960, Transition-metal complexes with aliphatic schiff bases. Part I. Nicel(II) complexes with N-isopropylidene-ethylenediamine schiff bases" J. Chem. Soc., 4409-4413.

DEMARTIN F., MANASSERO M., NALDINI L., 1983 "Metal Complexes of 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidine, (trimethoprim). Part I. Synthesis and Crystal Structure of $\text{CoCl}_2\text{-(trimethoprim)}_2$ " *Inorg. Chim. Acta*, 77, L213-L214.

DEMARTIN F., MANASSERO M., NALDINI L., PANZANELLI A., ZORODDU M.A., 1990, "Metal Complexes of 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidine (trimethoprim).Part IV.Synthesis and X-Ray Structure of $[\text{CuCl}(\mu\text{-OCH}_3)(\text{trimethoprim})]_2$ " *Inorg. Chim. Acta*, 171, 229-233.

FALCO E.A., HITCHINGS G.H., RUSSELL P.B., VANDERWERFF H., 1949, *Nature*, 164, 107.

FRANCIS S., MUTHIAH P.T., BOCELLI G., RIGHI L., 2002, "Hydrogen-bonding patterns in trimethoprim trifluoroacetate" *Acta Cryst. E*, 58, 717-719.

FENTON D.E., 1986, "Tetraimine Schiff-Base macrocycles derived from heterocyclic dikorbonyls" *Pure Appl. Chem.*, 58, 11, 1437-1444.

GEARY W.J., 1971, "The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds" *Coor. Chem. Rev.*, 7, 81-122.

GIUSEPPETTI G., TADINI C., 1980, *Farmaco Pavia*, 35, 138-151.

GIUSEPPETTI G., TADINI C., 1994, "1:1 Molecular Complex of Trimethoprim and Sulfametrole" *Acta Cryst. C*, 50, 1289-1291.

HALTIWENGER R.C., 1971, M. Sc. Thesis, University of Virginia , Charlottesville, VA.

HEMAMALINI M., MUTHIAH P.T., BOCELLI G., CANTONI A., 2003, "Hydrogen-bonded supramolecular motifs in trimethoprim-terephthalate-terephthalic acid (2/1/1)" *Acta Cryst. E*, 59, 14-17.

HEMAMALINI M., MUTHIAH P.T., BUTCHER R.J., 2004, "Trimethoprim-Hydrogen Malonate (1/1)" *Acta Cryst E*, 60, 2350-2352.

HEMAMALINI M., MUTHIAH P.T., BOCELLI G., CANTONI A., 2005, "Hydrogen-bonding patterns in bis(trimethoprim) dipicolinate pentahydrate" *Acta Cryst. E*, 61, 2368-2371.

HEMAMALINI M., MUTHIAH P.T., LYNCH D.E., 2005, "Hydrogen-bonding patterns in trimethoprim tetrafluoroborate" *Acta Cryst E*, 61, 4107-4109.

HEMAMALINI M., MUTHIAH P.T., LYNCH D.E., 2006, "Hydrogen-bonding patterns in trimethoprim picolinate and 2-amino-4,6-dimethylpyrimidinium picolinate hemihydrate" *Acta Cryst. C*, 62, 107-110.

HITCHINGS H.G., BURCHALL J.J., 1965, *Adv. Enzymol*, 27, 417.

HITCHINGS H.G., 1989 Nobel Lecture in physiology or medicine-1988., "Selective Inhibitors of Dihydrofolate Reductase" *In Vitro Cell Dev. Biol.* 25, 303-310.

KARTHIKEYAN G., MOHAN K.R., ELANGO K.P., KUMAR K.G., 2004, "Synthesis and Spectral Characterisation of Lanthanide(III) complexes of Trimethoprim" *J. Chem. Res.*, 3, 200-202.

KLUG, A., 1983, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 22, 565-582.

KOETZLE T.F., WILLIAMS G.J.B., 1976, "The Crystal and Molecular Structure of the Antifolate Drug Trimethoprim - A Neutron Diffraction Study" *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 8, 2074-2078.

KOETZLE T.F., WILLIAMS G.J.B., 1978, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, 34, 323-326.

KOVALA D.D., HADJILIADIS N., 1986 "Complexes of 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidine (trimethoprim) with Platinum(II), Rhodium(III) and Gold(III)" *J. Less-Com. Metals*, 115, 1-8.

LINDOY L.F., 1989, *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*, Cambridge Univ. Pres, 12-13, 28, 90.

MATTHEWS A.D., BOLIN T.J., BURRIDGE M.J., FILMAN J.D., VOLZ W.K., KRAUT J., 1985, "Dihydrofolate Reductase - The Stereochemistry of Inhibitor Selectivity" *The J. Biol. Chem.*, 260, 1, 392-399.

MATTHEWS D.A., BOLIN J.T., BURDGE J.M., FILMAN K.W., KAUFMAN B.T., BEDELL C.R., CHAMPNESS J.N., STAMMERS D.K., KRAUT J., 1985, "Refined Crystal Structures of *E. coli* and Chicken Liver DHFR containing Bound Trimethoprim" *J. Biol. Chem.*, 260, 1, 381-391.

MURUGESAN S., MUTHIAH P.T., 1997, "Hydrogen-Bonding Patterns in Trimethoprim Nitrate, An Antifolate Drug" *Acta Cryst. C*, 53, 763-764.

MUTHIAH P.T., ROBERT J. J., 1999, "Metal-pyrimidine Interaction: Synthesis and crystal structure of a cadmium complexes of trimethoprim" *J. Chem. Cryst.*, 29, 2, 223-226.

MUTHIAH P.T., UMADEVI B., STANLEY N., SHUI X., EGGLESTON S.D., 2001, "Hydrogen bonding patterns in trimethoprim sulfate trihydrate [trimethoprim = 2,4-diamino-5-(3,4,5-methoxybenzyl)pyrimidine]" *Acta Cryst. E*, 57, 1179-1182.

MUTHIAH P.T., UMADEVI B., STANLEY N., BOCELLI G., CANTONI A., 2002, "Hydrogen bonding patterns in trimethoprim perchlorate [trimethoprim = 2,4-diamino-5-(3,4,5-methoxybenzyl)pyrimidine]" *Acta Cryst. E*, 58, 59-61.

MUTHIAH P.T., FRANCIS S., RYCHLEWSKA U., WARZAJTIS B., 2006, "Crystal engineering of analogous and homologous organic compounds: hydrogen patterns in trimethoprim hydrogen phthalate and trimethoprim hydrogen adipate" *Beil. J. Org. Chem.*, 2:8.

NADEZHDA V.K., YEGOR D.S., VLADIMIR I.P., BERRY B., ALAN F.B., TOM F., JAMES F., 2005, "Solution Structure of Human Dihydrofolate Reductase in its Complex with Trimethoprim and NADPH" *J. Biomol. NMR*, 33, 69-72.

NAKAMATO K., 1986 "Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds" John Wiley & Sons, New York, 4rd. ed.

NALDINI L., CABRAS M.A., ZORODDU M.A., 1984 "Metal Complexes of 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidine (trimethoprim). Part II. Synthesis, Magnetic Characterization and X-ray Structure of [Cu₂(O₂CCH₃)₄(Trimethoprim)₂] · 2C₆H₆ · CH₃OH" *Inorg. Chim. Acta*, 88, 45-50.

NARSAIAH A.V., NAGAIAH K., 2003, "An Efficient Knoevenagel Condensation Catalyzed by LaCl₃·7H₂O in Heterogeneous Medium" *Synth. Comm.*, 33, 21, 3825-3832.

NELSON S.M., 1980, "Developments in the synthesis and coordination chemistry of macrocyclic schiff-base ligands", *Pure Appl. Chem.*, 52, 11, 2461-2476.

OBERHANSLI W.E., 1970, *Helv. Chim. Acta*, 53, 1787-1797.

ORTEP C.K.J., 1971, Report ORNL – 3794, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, USA.

PANNEERSELVAM P., STANLEY N., MUTHIAH P.T., 2002, "N-H...N Hydrogen bonds in trimethoprim salicylate methanol solvate [trimethoprim = 2,4-diamino-5-(3,4,5-methoxybenzyl)pyrimidine]" *Acta Cryst. E*, 58, 180-182.

PHILLIPS T., BRYAN R.F., 1980, *Acta Crystallogr. Sect. A Cryst. Phys. Diffr. Theor. Gen. Crystallogr.* 25, 200.

PHILP D.S., 1996, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 35, 1154-1196.

PLE N., TURCK A., MARTIN P., BARBEY S., QUEGUINER G., 1993, "Metalation of Diazines VIII Metalation of 4-Chloropyrimidine Derivatives New Synthesis of Trimethoprim" *Tetrahedron Letters*, 34, 10, 1605-1608.

PRABAKARAN P., ROBERT J.J., MUTHIAH P.T., BOCELLI G., RIGHI L., 2001, "Aminopyrimidine-Carboxyl(ate) Interactions in Trimethoprim maleate, an antifolate drug" *Acta Cryst., C*, 57, 459-461.

PROCHASKA R. J., 1965, US patent 3, 221, 025.

RAJ B.S., MUTHIAH P.T., RYCHLEWSKA U., WARZAJTIS B., 2003, "Pseudo-polymorphism and crystal engineering: hydrogen-bonded supramolecular networks in trimethoprim m-chlorobenzoate and trimethoprim m-chlorobenzoate dihydrate" *Cryst. Eng. Comm.*, 5, 9, 48-53.

RAJ B.S., SETHURAMAN V., FRANCIS S., HEMAMALINI M., MUTHIAH P.T., BOCELLI G., CANTONI A., RYCHLEWSKA U., WAZAJTIS B., 2003, "Supramolecular organisation via hydrogen bonding in trimethoprim sulfonate salts" *Cryst. Eng. Comm.*, 5, 15, 70-76.

RAJ B.S., MUTHIAH P.T., BOCELLI G., CANTONI A., 2003, "Interplay of coordination and hydrogen bonding modes in the self-assembly of the supramolecular network in copper(II) phthalate-trimethoprim complex (0.5:1:1)" *Inorg. Chem. Comm.*, 6, 748-751.

ROBERT J.J., RAJ B.S., MUTHIAH P.T., 2001, "N-H...O and O-H...O hydrogen bonds in crystal engineering: Trimethoprim hydrogen glutarate" *Acta Cryst., E*, 57, 1206-1208.

ROTH B., FALCO A.E., HITCHINGS H.G., 1962, "5-Benzyl-2,4-diaminopyrimidines as Antibacterial Agents. I. Synthesis and Antibacterial Activity in vitro" Burroughs Wellcome and Co. (U.S.A.) Inc., The Wellcome Research Laboratories Tuckahoe, New York.

SAKIYAN İ., LOGOGLU E., ARSLAN S., SARI N., SAKIYAN N., 2004, "Antimicrobial activities of N-(2-hydroxy-1-naphthalidene)-amino acid (glycine, alanine, phenylalanine, histidine, tryptophane) Schiff bases and their manganese(III) complexes" *J. Biometals*, 17, 2, 115-120.

SAMARA C.D., TSOTSOU G., EKATERINIADOU V.L., KORTSARIS A.H., RAPTOPOULOU C.P., TERZIS A., KYRIAKIDIS D.A., KESSISSOGLU D.P., 1998, "Anti-inflammatory drugs interacting with Zn(II), Cd(II) and Pt(II) metal ions" *J. Inorg. Biochem.*, 71, 171-179.

SARDONE N., BETTINETTI G.P., SORRENTI M., 1997, "Trimethoprim-Sulfadimidine 1:2 Molecular Complex Monohydrate" *Acta Cryst. C*, 53, 1295-1299.

SCHELL H., BOTTENBRUCH L., 1962, *Macromol. Chem.*, 57, 1.

SEKHON B.S., RANDHAWA H.S., SAHAİ H.K., 1999, "On The Coordinating Behaviour Of Trimethoprim Towards Some Metal Ions" *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.*, 29, 2, 309-321.

SHAN N., BOND A.D., JONES W., 2002, "Supramolecular synthons in the co-crystal structures of 2-aminopyrimidine with diols and carboxylic acids" *Tetrahedron Letters*, 43, 3101-3104.

SIMO B., PERELLO L., ORTIZ R., CASTINEIRAS A., LATORRE J., CANTON E., 2000, "Interactions of metal ions with a 2,4-diaminopyrimidine derivative (trimethoprim) Antibacterial Studies" *J. Inorg. Biochem.*, 81, 275-283.

SINGH H.L., VARSHNEY A.K., 2006, "Synthetic, Structural, and Biochemical Studies of Organotin(IV) With Schiff Bases Having Nitrogen and Sulphur Donor Ligands" *Bioinorg. Chem. and App.*, Article ID 23245, 1-7.

SRIRAM D., BAL R.T., YOGEE SWARI P., 2005, "Aminopyrimidino isatin analogues: Design of novel non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors with broad-spectrum chemotherapeutic properties" *J. Pharm. Pharmaceut Sci.*, 8, 3, 565-577.

STANLEY N., MUTHIAT P.T., GELB S.J., LUGER P., WEBER M., MESSERSCHMIDT M., 2005, "The novel hydrogen bonding motifs and supramolecular patterns in 2,4-diaminopyrimidine-nitrobenzoate complexes" *Tetrahedron*, 61, 7201-7210.

TSANGARIS J.M., SOTIROPOULOS D., 1978, "Complexes of Trimethoprim With CuCl_2 , NiCl_2 and CoCl_2 " *Inorg. Nucl. Chem. Lett.*, 14, 375-380.

UMADEVI B., PRABAKARAN P., MUTHIAH P.T., 2002, "A pseudo-quadruple hydrogen-bonding motif consisting of six $\text{N-H}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds in trimethoprim formate" *Acta Cryst. C*, 58, 510-512

VOET D., VOET J.G., 1994, *Biochemistry*, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc.: New York.

WANG Y., WEI B., WANG Q.J., 1990, *Crystallogr. Spectrosc. Res.*, 20, 79-84.

WHITESIDES G.M., MATHIAS J.P., SETO C.T., 1991, *Science*, 254, 1312-1319.

ZORODDU M.A. , NALDINI L., DEMARTIN F. , MASCIOCCHI N. , 1987
“Metal Complexes of 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)pyrimidine,
(trimethoprim) and 2,4.-Diamino-5-(p-chlorophenyl)-6-ethylpyrimidine
(pyrimethamine) Part III. Synthesis and X-ray Structures of $[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{TMP})_2]$.
 $2\text{C}_6\text{H}_6.\text{CH}_3\text{OH}$ and $[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{Pyrimethamine})_2]$ ” *Inorg. Chim.Acta*, 128, 179-
183.

ZORTEP Z.L., 1997, “A program for the presentation of thermal ellipsoids”,
University of Heidelberg, Germany.

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Sercan SEMİZ

Doğum yeri : İstanbul

Doğum yılı : 1982

Medeni hali : Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise : 1996-2000, Süleyman Nazif Süper Lisesi, İstanbul

Lisans : 2000-2004, Trakya Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Edirne

Yabancı Dil : İngilizce