T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI İLAÇ ETKEN MADDELERİNİN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BU KOMPLEKSLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Bayram KANİK

Yüksek Lisans Tezi

Danışman
Yrd.Doç.Dr. Murat TÜRKYILMAZ

Edirne - 2010

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI İLAÇ ETKEN MADDELERİNİN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BU KOMPLEKSLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Bayram KANİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Yrd.Doç.Dr. Murat TÜRKYILMAZ

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI İLAÇ ETKEN MADDELERİNİN KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ VE BU KOMPLEKSLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Bayram KANİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Bu tez 22 / 01 / 2010 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Seyfettin DALGIÇ
Üye

Yrd.Doç.Dr. Özlen ALTUN
Üye

Yrd.Doç.Dr. Murat TÜRKYILMAZ
Tez Yöneticisi

İÇİNDEKİLER **Sayfa**

1. GİRİŞ 1

2. KURAMSAL TEMELLER 3

2.1. İlaç Hammaddeleri 3
2.1.1. Karvedilol 3
2.1.2. Levosetirizin di hidroklorik asit 6
2.1.3. Lornoksikam 8
2.2. Metal Kompleksleri 10
2.2.1. Nikel 11
2.2.2. Bakır 15
2.2.3. Çinko 18
2.2.4. Mangan 20

3. MATERYALLER 23

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 23
3.2. Kullanılan Cihazlar 24

4. DENEYSEL BÖLÜM 25

4.1. Karvedilol 25
4.1.1. Karvedilolün Elde Edilmesi 25
4.1.2. Karvedilolün Bakır Kompleksi 26
4.1.3. Karvedilolün Çinko Kompleksin 27
4.1.4. Karvedilolün Nikel Kompleksi 28
4.1.5. Karvedilolün Mangan Kompleksi 29
4.2. Levosetirizin 30
4.2.1. Levosetirizin Elde Edilmesi 30
4.2.2. Levosetirizinin Bakır Kompleksinin Sentezi 31
4.2.3. Levosetirizinin Çinko Kompleksinin Sentezi 32
4.2.4. Levosetirizinin Mangan Kompleksinin Sentezi 33
4.3. Lornoksikam 34
4.3.1. Lornoksikamın Metal Komplekslerinin Sentezi 34

4.4. Karvedilol ve LevosetiririzinKomplekslerinin Antimikrobik İncelenmesi 35

5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA 36

5.1. Karvedilolün Cu(II), Zn(II), Mn(II) ve Ni(II) Komplekslerinin Sentezi 36

5.2. Levosetiririzinin Cu(II), Zn(II), ve Mn(II) Komplekslerinin Sentezi 41

5.3. Lornoksikamın Metal Komplekslerinin Sentezi 44

5.4. Komplekslerin Antimikrobik Özelliklerinin Değerlendirilmesi 45

5.5. Tartışma 47

KAYNAKLAR 52

ÖZGEÇMİŞ 58

SEMBOLLER

DMSO	Dimetilsülfoksit
IR	İnfrared
Carv	Karvedilol
Levo	Levosetirizin
MIC	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
ATTC	Amerikan Tipi Kültür Kolleksiyonu
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
δ	Kimyasal kayma
MeOH	Metanol
m	Multiplet
s	Singlet
t	Triplet
ν	Frekans
Λ_M	Molar iletkenlik
DMF	Dimetilformamid
asm	asimetrik
smy	simetrik
B.M.	Bohr magneton
NMR	Nükleer magnetik rezonans
M	Metal
L	Ligant
MF	Mac Farlad

ŞEKİLLER DİZİNİ **Sayfa No**

Şekil 2.1.	Karvedilol'ün açık yapısı	3
Şekil 2.2.	Levosetirizin di hidroklorik asit'in açık yapısı	6
Şekil 2.3.	Lornoksikam'ın açık yapısı	9
Şekil 2.4.	Nikel(II)'nin trigonal bipiramidal komplekslerinin geometrik yapısı	12
Şekil 2.5.	Nikel(II) ile terrahedral kompleksler yapan ligantlar	13
Şekil 2.6.	Nikel(III)'ün organametalik kompleksi	14
Şekil 2.7.	Nikel(IV)'ün kompleks oluşturduğu oksimler	14
Şekil 2.8.	Bakırın tek çekirdekli kompleksleri	15
Şekil 2.9.	Bakırın iki çekirdekli kompleksleri	16
Şekil 2.10.	Bis(asetilasetonato)bakır(II) kompleksi	18
Şekil 4.1.	Karvedilol'ün üç boyutlu gösterimi	25
Şekil 4.2.	Karvedilolün bakır kompleksinin sentezi reaksiyonu	26
Şekil 4.3.	Karvedilolün çinko kompleksinin sentezi reaksiyonu	27
Şekil 4.4.	Karvedilolün nikel kompleksinin sentezi reaksiyonu	28
Şekil 4.5.	Karvedilolün mangan kompleksinin sentezi reaksiyonu	29
Şekil 4.6.	Levosetiririsin'in üç boyutlu gösterimi	30
Şekil 4.7.	Levosetirizinin di HCl'in bakır kompleksinin sentezi reaksiyonu	31
Şekil 4.8.	Levosetirizinin di HCl'in çinko kompleksinin sentezi reaksiyonu	32
Şekil 4.9.	Levosetirizinin di HCl'in mangan kompleksinin sentezi reaksiyonu	33
Şekil 4.10.	Lornoksikam'ın üç boyutlu gösterimi	34
Şekil 5.1.	Karvedilol IR spektrumu	36
Şekil 5.2.	Karvedilolün nikel kompleksinin IR spektrumu	36
Şekil 5.3.	Karvedilolün bakır kompleksinin IR spektrumu	37
Şekil 5.4.	Karvedilolün çinko kompleksinin IR spektrumu	37
Şekil 5.5.	Karvedilolün mangan kompleksinin IR spektrumu	38
Şekil 5.6.	Levosetirizin di HCl'in IR Spektrumu	41
Şekil 5.7.	Levosetirizinin bakır kompleksinin IR spektrumu	41
Şekil 5.8.	Levosetirizinin çinko kompleksinin IR spektrumu	42
Şekil 5.9.	Levosetirizinin mangan kompleksinin IR spektrumu	42

TABLOLAR DİZİNİ **Sayfa No**

Tablo 2.1.	Nikelin oksidasyon dereceleri ve sterokimyası	11
Tablo 2.2.	Bakırın oksidasyon dereceleri ve sterokimyası	16
Tablo 2.3.	Çinkonun oksidasyon dereceleri ve sterokimyası	19
Tablo 2.4.	Manganın oksidasyon dereceleri ve sterokimyası	22
Tablo 5.1.	Karvdilolün ve komplekslerinin bazı fiziksel özellikleri	39
Tablo 5.2.	Elektrolit tipleri ile iletkenlik değerler arasındaki ilişki	39
Tablo 5.3.	Komplekslerin manyetik susseptibilite değerleri	40
Tablo 5.4.	Levosetirizin ve komplekslerinin bazı fiziksel özellikleri	44
Tablo 5.5	Karvdilolün ve komplekslerinin farklı mikroorganizmalardaki MIC değerleri	45
Tablo 5.6	Levosetirizin ve komplekslerinin farklı mikroorganizmalardaki MIC değerleri	46

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, engin bilgi, tecrübe ve yardımlarıyla yol gösteren çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Murat TÜRKYILMAZ'a derin saygı ve şükranlarımı sunarım,

Laboratuvar çalışmalarında bilgi ve emeğini esirgemeyen Fatma Genç'e, Araş.Gör.Kenan SEZER'e, Yrd.Doç.Dr. Taliha SİDİM'e ve T.Ü. Tıp Faültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalından Prof. Dr. Murat TUĞRUL'a, çalışma arkadaşlarım Ahmet Gün ve Cevriye Tataroğlu, eğitimim ve çalışmalarım boyunca maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen eşime ve değerli arkadaşlarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Ayrıca "Bazı ilaç etken maddelerinin komplekslerinin sentezi ve bu komplekslerin biyolojik aktivitelerinin incelenmesi" başlıklı 2009-8 nolu proje ile tezime finansal olarak destek veren Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Özellikle son zamanlarda ilaç hammaddelerinin metal komplekslerin farmakolojik aktiviteleri çok fazla ilgi uyandırmaktadır. Karvedilol son yıllarda tıpta antihipertansif olarak kullanılmaktıdır. Buna ek olarak bir β-blokör olan karvedilol aynı zamanda antioksidan özelliğine sahiptir Bu çalışmada, ilaç etken maddesi karvedilol potansiyel azot donor atomlara sahip olması nedeniyle ligant olarak kullanılmıştır. Bu ligantın Cu^{2+}, Zn^{2+}, Mn^{2+} ve Ni^{2+} tuzlarıyla kompleksleri elde edilmiştir. Elde edilen komplekslerin yapıları IR analizi, atomik absorbsiyon, termogravimetrik, molar iletkenlik ve magnetik sussebilite ölçümleriyle açıklanmıştır.

Levocetirizin (Levocetirizin di hidroklorür) üçüncü jenerasyon antihistaminik bir maddedir. Levocetirizinin bakır(II), mangan (II) ve çinko (II) kompleksleri hazırlanmıştır. Bileşiklerin yapıları da IR, atomik absorbsiyon, termogravimetrik, molar iletkenlik ve magnetik sussebilite ölçümleriyle açıklanmıştır.

Sentezlenen bütün metal komplekslerinin antibakteriyal ve antifungal etkileri araştırılmıştır. İnvitro testler sonucunda karvedilol ve levocetirizinin metal kompleksleri, ligantlara göre *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* ve *Candida albican'*a karşı daha güçlü bir aktiviteye sahip oldukları görülmüştür.

SUMMARY

The pharmacoogical activity of metal complexes of the drug agents has been a subjet of great interest recently. Carvedilol, an antihypertensive agent, has been in ckinical use for several years. In additions to its function as a β-blocker, has been shown to act as an antioxidant. In this study, the drug agent, carvedilol which has got potantial nitrogen donor atoms was used as a ligand. Complexes of this ligand with Cu^{2+}, Zn^{2+}, Mn^{2+} and Ni^{2+} salts were prepared. Their structures were also explained on the basis of elemental analyses, IR, atomic absorption determination, thermogravimetric measurements, magnetic susceptibility and molar conductivity.

Levocetirizine (as levocetirizine dihydrochloride) is a third-generation antihistamine. Three copper(II), manganes (II) and zinc (II) complexes of levocetirizine have been prepared. The compounds were characterized by IR, atomic absorption determination, thermogravimetric measurements, magnetic susceptibility and molar conductivity. In allof the complexes, the drug ligand, levocetirizine was coordinated through twocarbonyl oxygen atoms.

All the newly synthesized complexes coordinated with the metals were screened for their antibacterial effect. In vitro tests of susceptibility to all these metal complexes showed stronger activity than that of carvedilol and levocetirizine against *Staphylococcus aureus, Escherichia coli* and *Candida albicans*.

1. GİRİŞ

Özellikle son yıllarda kimya sektörü Türkiye'nin lokomotif sektörlerinden biridir ve gelecek elli yılın en parlak sektörlerinin başında yer alacaktır. Bu sektörün en önemli elemanlarından biri de ilaç sektörüdür. Sektörde antibiyotikler ve analjezikler başta olmak üzere fermantasyon, ekstraksiyon ve sentez yoluyla birçok ilaç etken maddesi üretilmektedir. İlaç etken maddelerinin büyük kısmı potansiyel azot, oksijen, kükürt gibi donor atomlara sahip olması nedeniyle ligant olarak kullanılmaktadır. Özellikle son yıllarda bu etken maddelerin metal kompleksleri sentezlenerek yapıları aydınlatılmış ve yeni kullanım alanları ortaya çıkarılmıştır.

Bazı etken maddelere metal bağlayarak oluşturulan yeni kompleksler, ilaçların etkilerinin artmasına da sebep olmaktadır. Hatta bu etken maddeler sentez amacı dışında, yan etkileri nedeniyle farklı sağlık problemlerinin çözümüne de hizmet eder. Propion SR (Zyban) bir anti-depresan ilaç olup bazı bireylerde nikotin arzusunu kontrol edebildiği gösterilmiştir. Sidenafil Sitrat pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisine yönelik bir ilaç olup daha sonra bazı araştırmacılar sildenafilin daha önce hiç akla gelmeyen ereksiyon problemlerinin çözümünde kullanılabileceğini buldular. Bu çalışmalardan yola çıkarak karvedilol, levosetirizin ve lornoksikam adlı ilaç hammaddelerinin kompleksleri sentezlenerek başka alanlardaki etkilileri araştırıldı.

Karvedilol hızlı kalp atışına yol açabilen sempatik sinir sisteminin belli etkilerini bloke ederek kalbin iş yükünü azaltan ilaçtır. Lornoksikam analjezik, antienfiamatuar ve antipiretik özellikleri olan, oksikam sınıfının yeni nonsteroidal anti-enflamatuar bir ilaç hammaddesidir. Karvedilol ve lornoksikam molekülleri yapılarında potansiyel azot dönorlarına sahip olması nedeniyle koordinasyon bileşikleri oluşturmak için uygun bir bileşiktir. Literatür incelendiğinde karvediol türevi bazı bileşiklerin metal kompleksleri sentezlenmesine rağmen lornoksikamın hiçbir metal kompleksine rastlanmamıştır. Bu çalışmada da karvedilolün bakır(II), çinko(II), mangan(II) ve nikel(II) tuzlarıyla kompleksleri elde edilmiştir. Elde edilen komplekslerin yapıları IR, atomik absorbsiyon,

termogravimetrik, molar iletkenlik ve manyetik sussebilite ölçümleriyle açıklanmıştır. Lornoksikam ise kompleksi sentezlenememiştir.

Levosetirizin ise vücuttaki doğal kimyasal olan histaminin yol açtığı gözde yaşarma ve kaşıntı, burunda akıntı, aksırık, kızarıklık, kabarıklık gibi etkilerin oluşumunu önleyen maddedir. Yapısında donor gruplar ve karboksilik asit grubu olması dolayısıyla metal kompleksi oluşturmaya uygun bir yapısı vardır. Günümüzde ilaç hammadellerinin yan etkileri başka alanlarda da kullanılmasına yol açmaktadır. Levocetirizinin de bakır(II), mangan (II) ve çinko (II) kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları IR, atomik absorbsiyon, termogravimetrik, molar iletkenlik ve manyetik sussebilite ölçümleriyle açıklanmıştır.

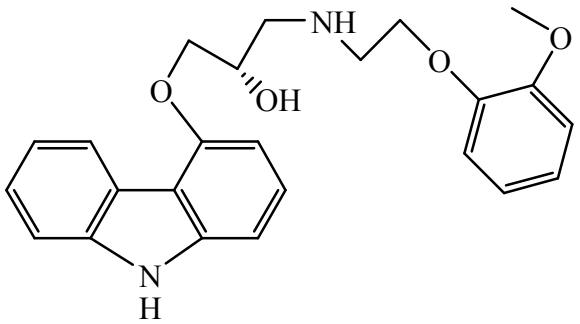
Bundan yola çıkarak ilaç hammadelerinin yapısın değiştirmeden metal komplekslerinin sentezlendi ve antimikrobiyel özellikleri incelendi. Karvedilol ve levosetirizinin komplekslerini elde edildi ve yapısını aydınlatılmasına rağmen lornoksikamın kompleksleri sentezlenememiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 İlaç Hammadeleri

2.1.1. Karvedilol

İlk defa 1960 yılında kullanılan beta blokerler, hızlı kalp atışına yol açabilen sempatik sinir sisteminin (stres sırasında vücudumuzdaki olaylardan sorumlu sistem) belli etkilerini bloke ederek kalbin iş yükünü azaltan ilaçlardır. Bu beta reseptörler, normal olarak, stres sırasında salınan belli hormonlarca (adrenalin gibi) aktive edilirler. Stres hormonlarınca aktive edildiklerinde , beta reseptörler kalp hızını ve kalp atım gücünü artıran bir reaksiyonu tetikler. Beta blokerler ise beta reseptörlere bağlanarak, stres hormonlarının bu reaksiyonu tetiklemesini önlerler. Böylece beta blokerler kalp hızını yavaşlatarak ve kalp kaslarının kasılma gücünü (pompa işlevi) azaltarak kardiyak stresi azaltır. Ayrıca, kalp, beyin ve vücuttaki kan damarlarının spazmını(daralma) da azaltır. Beta blokerler birden fazla aktif maddeyi içeren geniş bir gruptur. Bunlardan bir tanesi **karvedilol'**dir. Parantez içindekiler ülkemizdeki mevcut ticari isimleridir. Karvedilol (1- (karbazol-4-iloksi) -3- [[2-(o-methoksifenoksi) etil] amino]-2-propanol) beyaz kristal toz halinde, erime noktası 115°C olan bir beta blokerdir.



Şekil 2.1. Karvedilol'ün açık yapısı

Karvedilol α ve β adrenerjik reseptör blokörü olarak etkili bir maddedir. Bu amaçla kullanılmak üzere tablet formunda bir ilaç geliştirilmiştir. (Alpman, 2000).

Karvedilol, yüksek kan basıncı, angina (kalbe bağlı göğüs ağrısı), kalp krizi, kalp yetmezliği, anormal kalp ritimleri (aritmiler) veya ekstra atımlar(çarpıntılar), kroner arter bypass cerrahisi (KABG) öncesi, hipertrofik kardiyomiyopati (kalpteki bazı bölümler anormal olarak kalınlaşıp kasılma bozuklukları oluşturur), glokom, hipertiroidizm (aşırı aktif tiroit bezi), migren baş ağrıları veya seksüel aktiviteyle ilgili baş ağrıları (HSA), panik atak tedavisinde yararlıdır.

Beta blokerler etki mekanizmalarına göre üç gruba ayrılırlar. Birinci kuşak beta blokerler(propranolol) hem β1 hem de β2 reseptörlere etki eder, başka etkisi yoktur. Üçüncü kuşak beta blokerler (karvedilol ve buzindolol) β1 ve β2 reseptörler için seçici olabilir veya olmayabilir, önemli ek özellikleri vardır. Karvedilol düşük dozlarda β1 reseptörlere biraz daha fazla etkilidir (7 kat), ancak yüksek dozlarda β1 ve β2 reseptörlere eşit etkilidir. Karvedilol aynı zamanda güçlü bir α1-blokerdir, preferik damarlarda genişlemeye yol açar. Beta blokerlerin diğer yararlı etkilerinin: β reseptörlerin yoğunluğunun ve duyarlılığının düzenlenmesi, diğer nürohümoral sistemlerin uyarılmasının azalması, koroner arterlerde genişleme,kalp hızında azalma, antioksidan etki ve miyokart fonksiyonlarında artma olduğu ileri sürülmüştür. Her beta blokerin kalp yetersizliğinde farklı bir yararlı etkisi olabilir. Örneğin karvedilol kuvvetli antioksidandır ve kalp yetersizliğinde katekolaminlerin miyokarda oluşturduğu serbest oksijen radikallerinin toksik etkisini önler. Bu antioksidan etki aritmi (anormal kalp ritimleri) riskini azaltabilir (Eroğlu, 2004; Zoroddu, 2003).

Karvedilol, hipertansif hastalarda β-blokör etkisi ile birlikte α1 aracılığı ile gerçekleşen vazodilatör etkisi ile kan basıncını düşürür. B blokör ajanlarla gözlendiği gibi, kan basıncında sağlanan düşüşe, birlikte gözlenen total periferik direnç artışı eşlik etmez. Kalp hızı hafifçe düşer. Hipertansiyon hastalarında renal fonksiyon korunur. Böbrek, iskelet kası, önkol, bacak, deri, beyin dahil olmak üzere belirli organ ve damar yataklarına gelen kan miktarı karvedilol tarafından olumsuz etkilenmez. Fiziksel aktivite sırasında erken yorgunluk görülme sıklığı azalmıştır (Biston, 1994).

Semizel ve ark. standart tedavi uygulanmasına rağmen sol ventrikül (kalp odacığı) fonksiyonlarında artış saptanmayan dilate kardiyomiyopatili (kalp kasında

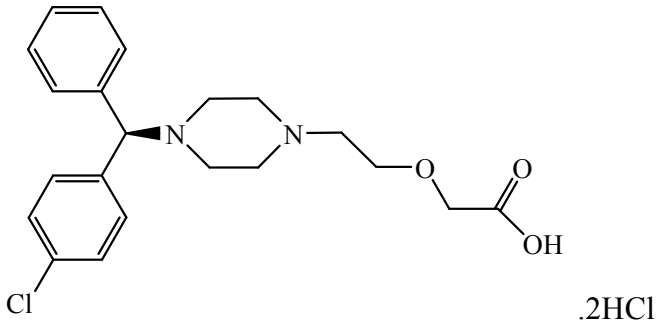
sürekli hasar bırakan hastalıklara verilen ad) olgularda karvedilol tedavisinin sol ventrikül fonksiyonları üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışma sonunda karvedilolün gerek erişkinlerde gerek çocuklarda dilate kardiyomiyopitali hastaların semptonlarının azaldığı gözlenmiştir (Semizel vd., 2003).

Karvedilol hipertansiyon ilacı olarak kullanılmaktadır. Bir β-blokör olan karvedilol aynı zamanda antioksidan özelliğine sahiptir. Bununla birlikte karvedilolün antioksidan özelliğinin nasıl olduğuna dair bazı araştırmalar vardır. İyon şelatı ya da radikal temizleyicisimidir? Bu yüzden karvedilolün antioksidadif özelliğinin araştırılması için bu çalışmada metal iyonlarından bağımsız metot kullanıldı. Karvedilolün peroxyl radikali ve nitrojen radikali ile reaksiyonları incelendi. Ayrıca NMR ve kütle spektrofotometrisi kullanılarak asetil aseton- ferrik iyon kompleksleri incelendi. Karvedilolün ferrik iyon şelatı olarak kullanıldığı bulundu. Deneyler sonucunda karvedilolün radikal temizleyici ve metal şelator olarak kullanıldığı kararına varıldı (Oettl vd., 2001).

Diğer bir çalışmada ise, ß-siklodekstrinin karvedilol ile katılma kompleksi, kullanışlı yeni bir metot olan mikrodalga ışıma metodu ile hazırlanmıştır. ß-siklodektrinin karvedilol ile kompleks yapma kabiliyetini ve ilaç çözünürlüğünü artırdığını kanıtlamıştır. Katılma kopleksinin yapısı çözelti halde iken florasans spektroskopu ve ^{1}H ve ^{13}C NMR ile belirlenmiştir. Katı haldeki kompleks IR, DSC ve elementel analiz ile karakterize edilmiştir. Deneysel çalışmalar kompleks içeriğinin 1:2 oranında karvedilol: ß-siklodekstrin olduğunu doğrulamıştır. Kompleks içeriği floresans metodu ile belirlenmiştir. Moleküler modelleme komleks yapısında enerjinin minimum olduğunu göstermiştir (Wen vd., 2003).

2.1.2. Levosetirizin di hidroklorik asit

Levosetirizin ([2-[4-[(4-klorofenil) fenilmetill]-1-piperazinil]etoksi]asetik asit dihidroklorür) antihistaminik etki gösteren bir madde olup Setirizin'in aktif izomeridir. Beyaz kristal toz halinde erime noktası 215 - 220°C'dir. Antihistaminik, vücuttaki doğal kimyasal olan histaminin yol açtığı gözde yaşarma ve kaşıntı, burunda akıntı, aksırık, kızarıklık, kabarıklık gibi etkilerin oluşumunu önleyen maddelerdir. Histamin, kişinin alerjik olduğu madde ile karşılaştığında veya iltihap durumlarında ortaya çıkan önemli bir kimyasal ajandır. Histamin, vücuttaki dokuların çoğunda, mastosit adı verilen hücrelerin içinde bulunan ve salgılandığında bazı etkileri olan kimyasal maddelerdir (Gillard, 2002).



Şekil 2.2. Levosetirizin di hidroklorik asit'in açık yapısı

Üç tane histamin reseptör bölgesi vardır. H1 reseptörleri alerjik reaksiyonlarla yakın ilişkili organlarda dağılmış durumdadır. H2 reseptörleri başlıca gastrointestinal mukozada bulunur ve gastrik asit salınımını uyarır. Primer olarak beyinde yerleşmiş olan H3 reseptörlerinin bulunduğunu gösterilmiş, bunların nöronlarda histamin salınımını ve sentezini düzenlediği düşünülmektedir. Levosetirizin 2.kuşak H1 reseptör antagonistidir (Üstünsoy vd., 2006).

Levosetirizin; Saman nezlesi (mevsimlere bağlı alerjik rinit), pereniyal alerjik rinit (yıl boyu devam eden alerjik rinit), kronik idiyopatik ürtiker (nedeni belli olamayan kurdeşen), hapşırma, kaşıntı, gözlerde sulanma veya burun akıntısı, kronik ürtikerin(kurdeşen) sebep olduğu kaşıntı ve şişlikler gibi alerjik reaksiyonların

tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Levosetirizin yüksek çözünürlük gösteren bir moleküldür. Levosetirizin'in çözünürlüğü Su / 0,1N HCI/ pH 4,5 USP Asetat Tamponu / pH 6,8 USP Fosfat Tamponu ortamlarında yapılmıştır ve çalışılan tüm ortamlarda Levosetirizin'in çözünürlüğü %100 civarında bulunmuştur (Christophe, 2003). Pek çok araştırmada, setirizinin aktif enantiyomerinin levosetirizinin ve inaktif enansitomerinin dekstrosetirizin olduğu doğrulanmıştır. Bir araştırmada, levosetirizin (2,5 mg), histamin ile oluşturulan nazal yanıt modeli kullanılarak setirizin (5,0 mg) ve dekstrosetirizin (2,5 mg) ile karşılaştırılmıştır. Levosetirizin ve setirizinin her ikisi de hapşırmayı anlamlı ölçüde azaltmış ve nazal havayolu direncinde histamin ile oluşturulan artışı yaklaşık %50 oranında inhibe etmiştir; bu etkiler dekstrosetirizin ya da plasebo ile gözlenmemiştir.

Devalia ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, bu bileşiklerin etkileri deride histamin ile oluşturulan kabartı ve kızarıklık modeli kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen bu randomize, çift-kör, çapraz kontrollü araştırmada hem setirizin, hem de levosetirizin histamin ile oluşturulan kabartı ve kızarıklığı belirgin bir biçimde inhibe etmiş, bu etki dekstrosetirizin ile gözlenmemiştir (Devalia, 2001).

Levosetirizin, mevsimsel alerjik rinitteki etkinliği açısından araştırılmıştır. Leynadier ve ark., Fransa ve Almanya'da çimen ya da yabani ot polen mevsimi sırasında 2 hafta süreyle günde bir kez uygulanan 2,5, 5 ve 10 mg levosetirizin ve plaseboyu karşılaştırmıştır. Bu araştırmada, 470 hasta, günlük değerlendirme kartları yoluyla her akşam hapşırma, rinore, nazal konjesyon, burun kaşınması ve göz kaşınmasından oluşan semptomlarını 0-3 arasındaki bir ölçek üzerinde kendileri derecelendirmiştir. Nazal konjesyon dışında, bireysel puanların her biri toplanarak dört semptomun toplam puanı (T4SS) hesaplanmıştır. Üç levosetirizin dozunun tümünün, ortalama T4SS'deki düşüşün yanı sıra nazal konjesyon dışındaki bireysel semptomların azaltılması açısından plasebodan üstün olduğu saptanmıştır. Levosetirizin dozu ile T4SS'deki düşüş arasında basit doğrusal bir ilişki söz konusudur (Leynadier, 2001).

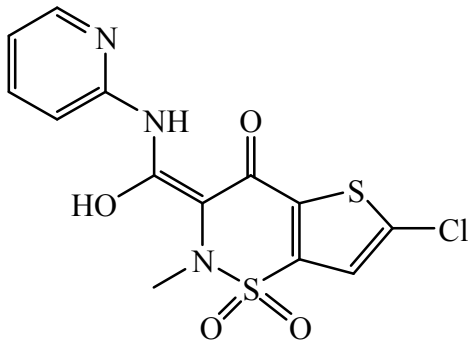
Birinci kuşak antihistaminiklerin sedatif etkilerinin ve bu etkilerin setirizin için bir dereceye kadar geçerli olduğunun bilinmesi nedeniyle, levosetirizinin kavrama ve psikomotor performans üzerindeki etkisine ilişkin çeşitli değerlendirmeler yapılmıştır. Verster ve ark., 48 sağlıklı gönüllüye günde bir kez uygulanan levosetirizin 5 mg, difenhidramin 50 mg ve plasebonun etkilerini karşılaştırmıştır. Bellek ve psikomotor performans akut (1. gün) ve subkronik (4. gün) olarak değerlendirilmiştir. Levosetirizin bellek, bölünmüş dikkat ya da iz sürme performans testlerinde bir değişikliğe yol açmamış, ancak difenhidramin iz sürme ve bölünmüş dikkate ilişkin performansı anlamlı ölçüde etkilemiştir. Aynı araştırma grubu tarafından difenhidraminin levosetirizin ya da plasebo ile belirgin olmayan araç kullanma performansında klinik olarak önemli bir düzelme oluşturduğu saptanmıştır (Verster vd., 2003).

Levosetirizin tedavisinin anlamlı advers etkilerinin olmadığı, Potter tarafından yapılan 6 hafta boyunca günde bir kez 5 mg'lık doz uygulamasını içeren bir araştırmada ileri sürülmüştür; bu çalışma, levosetirizinin kullanıldığı en uzun tedavi dönemi olan bir çalışmadır. Levosetirizin ya da plasebo alan hastalarda advers olay insidansının benzer olduğu saptanmış ve en azından bir advers olay bildiren hasta oranı sırasıyla %60,0 ve %68,1 olarak belirlenmiştir. Hem levosetirizin hem de plasebo grupları için en sık bildirilen advers olaylar sırasıyla baş ağrısı (%34,7 ve %34,7), influenza benzeri semptomlar (%16,7 ve %13,9) ve üst solunum yolu enfeksiyonları (%6,7 ve %9,0) olmuştur (Potter, 2003).

2.1.3. Lornoksikam

Analjezik, antienfiamatuar ve antipiretik özellikleri olan, oksikam sınıfının yeni nonsteroidal anti-enflamatuar ilacı Lornoksikam'ın oral ve parenteral formları mevcuttur. Lornoksikamın etki mekanizması esas olarak prostaglandin sentezinin inhibisyonu (siklooksijenaz enziminin inhibisyonu) ile ilişkili olup, inflamasyonun inhibisyonuna yol açmaktadır(Cooper,1996).

Lornoksikam; (6-kloro-4-hidroksi-2-metil -3- (2-pirdilkarbomil) 2-tienol [2,3]-1,2-tiazin- 1,1-dioksid), molekül ağırlığı 371,82, kapalı formülü $C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$ olan sarı kristal toz halinde bir maddedir. pKa'sı 4.7 olan oktanol/fosfat çözeltisi içinde (pH:7.4), dağılım katsayısı 1.8 olarak saptanır. Su, metanol, asetonitril, kloroformda çözünmez. 0.1mol/L NaOH çözeltisinde çözünür. Lornoksikam; fizyolojik pH'ta yüksek oranda iyonize olması ve düşük lipofilik özellikte olması sebebiyle yağ dokusunda yüksek dağılım gösterir.



Şekil 2.3. Lornoksikam'ın açık yapısı

Birinci derece klinik deneylerinden elde edilen veriler lornoksikam'ın; jinekolojik veya ortopedik bir cerrahi müdahalenin ardından meydana gelen postoperatif ağrının tedavi edilmesinde, opioid analjezıklerden morfin kadar etkili olduğunu ve ağız cerrahisinin ardından ağrıların tedavisinde diğer NSAİ (non-steroidal anti-enflamatuar) ilaçlar kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır.(Aabaken, 1996). Bugüne kadar elde edilen sınırlı klinik tecrübeler, diğer birçok NSAİ'te olduğu gibi lornoksikamın, orta ve şiddetli ağrı tedavisi için opioid analjezıklere, daha iyi tolere edilen bir alternatif olabileceğini ortaya koymaktadır (Yee vd. ,1995) Lornoksikam hem hayvan hem de insan modellerinde analjezik ve antienflamatuar etkinlik göstermiştir. İnsan diş çekimi modelinde dozla ilişkili analjezi göstermiş ve fareler üzerinde asetilkolinle indüklenen ağrı testinde tenoksikamdan, yaklaşık 10 kat daha fazla analjezik aktivite göstermiştir (Balfour vd., 1996). Karşılaştırmalı klinik deneylerde, kronik bel ağrısı olan hastalarda, oral lornoksıkamın tolerabilitesi iyidir. Beklendiği gibi parenteral yoldan alınan lornoksıkam postoperatıf ağrısı olan hastalarda, parenteral opioid analjeziklerden daha iyi tolere edilme eğilimi göstermiştir (Dionne vd., 1983).

2.2 Metal Kompleksleri

Kompleksler, metal atomlarının veya iyonlarının ligand denilen e-çifti verici moleküllerle çevrelenmesiyle meydana gelir. Bir metal kompleksi (koordinasyon bileşiği) genel olarak Lewis (1938) anlamında bir asit baz nötralleşmesinin ürünüdür.

Koordinasyon bileşikleri teknikte birçok yerde kullanıldığından büyük ölçüde üretilmekte, ayrıca sentezlerinin yapılması yönünde yeni çalışmalar hızla sürmektedir. Günlük hayatımızda değişik yapı ve uygulama şekliyle karşımıza çıkmakta olan bu bileşikler geniş ve çok yönlü kullanım alanlarına sahiptir. Boyar madde ve polimer teknolojisinde, ilaç sanayinde, hastalık teşhis ve tedavisinde, tıpta biyolojik olayların açıklanmasında, tekstil sanayinde, polimerizasyon sanayinde, ateşe dayanıklı malzeme yapımında, biyolojik sistemlerde, tarım alanında, roket yakıtı hazırlanmasında ve bunlardan başka daha birçok alanda bu bileşiklerden büyük ölçüde yararlanılmakta, yeni sentezlerin yapılması yönündeki çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir (Fenton vd., 1982, Kurtoğlu ve Serin S., 2001). Metal komplekslerinin katalizör özelliği nedeniyle endüstriyel açıdan birçok tepkimede kullanıldığı bilinmektedir (Steiner vd, 2004).

Ayrıca kompleks oluşumu, klasik analiz yöntemlerinde suda çözünmeyen metal komplekslerinin oluşturulmasına dayanan gravimetrik analizlerde, kararlı komplekslerin oluşumuna dayanan kompleksometrik titrasyonlarda hem titrant hem de maskeleme ajanı olarak önemli bir yere sahiptir. Aletli analiz tekniklerinde ise, metal katyonlarının spektrometrik ve kromatografik analizlerinde ve türlendirme çalışmalarında renkli veya floresan metal kompleksleri üzerinden spektrofotometrik ve florimetrik analizler, HPLC ile kromatografik ve/ veya dedeksiyon özelliklerini iyileştirmek amacıyla kolon öncesi veya kolon sonrası türevlendirmeler gibi çok geniş uygulamaları söz konusudur (Beauvais ve Alexandratos, 1998).

2.2.1 Nikel

Atom numarası 28, atom ağırlığı 58,70, elektron konfigirasyonu $[Ar]3d^8 4s^2$, metal çapı 125 pm, birinci iyonlaşma enerjisi 737 kj/mol, ikincisi 1753 kj/mol, üçüncüsü 3393 kj/mol, yükseltgenme basamağı 2, e.n 1455 ^oC, yoğunluğu 8,91 g/cm^3 olan VIIIB grubu elementtir. Yerkabuğunda bolluğu bakımından 24. sıradadır. Başlıca cevherleri sülfürler, oksitler ve silikatlardır. Nikel alaşımda, kaplamacılıkta ve diğer alanlarda kullanılır. Nikelin en kararlı yükseltgenme basamağı +2'dir. +3 değerlikli nikel zor elde edilir. Bu özellik nikelin, nikel–kadmiyum (NiCd) hücreleri gibi elektrot maddesi olarak kullanılmasını sağlar (Petrucci ve Harwood, 1995).

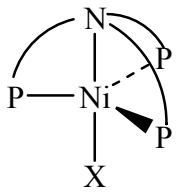
Tablo 2.1. Nikelin oksidasyon dereceleri ve sterokimyası

Oksidasyon durumu	Koordinasyon sayısı	Geometrisi	Örnekler
Ni^-	4		$[Ni_2(CO)_6]^{2-}$
Ni^0	3		$Ni[P(OC_6H_4\text{-}o\text{-}Me)_3]_3$
"	4	Tetrahedral	$[Ni(CN)_4]^{4-}$
Ni^I, d^9	4	Tetrahedral	$Ni(PPh_3)Br$
Ni^{II}, d^8	3	Trigonal	$Ni[(NPh_2)_3]^-$
"	4	Kare	$[Ni(CN)_4]^{2-}$
"	4	Tetrahedral	$[NiCl_4]^{2-}$
"	5	sp	$[Ni(CN)_5]^{3-}$
"	6	Oktahedral	NiO, $[Ni(NCS)_6]^{4-}$
"	6	Trigonalprizma	NiAs
Ni^{III}, d^7	5	tbp	$NiBr_3(PR_3)_2$
"	6	Oktahedral	$[NiF_6]^{3-}$
Ni^{IV}, d^6	6	Oktahedral	K_2NiF_6

Nikel(II) koordinasyon sayısı 3'ten 6'ya kadar olan pek çok sayıda kompleks oluşturur. Nikel(II)'nin maksimum koordinasyon sayısı altıdır. Yüksüz ligantlar özellikle aminler trans-$[Ni(H_2O)_2(NH_3)_4](NO_3)_2$, $[Ni(NH_3)_6](ClO_4)_2$ ve $[Ni(en)_2]SO_4$ gibi kompleksler oluşturmak için oktahedral yapılı $[Ni(H_2O)_6]^{2+}$ iyonundaki su

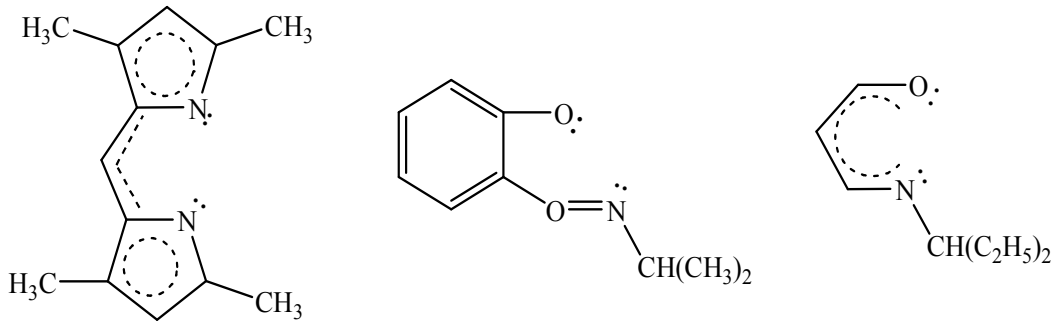
molekülleriyle yer değiştirir. Bu kompleksler, hekzaaquanikel iyonunun yeşil renginin aksine mavi yada mor renklidir. Oktahedral nikel(II) kompleksleri manyetiksel açıdan diğerlerine nazaran daha basit davranır. Yarılan d orbitallerinden ve enerji düzeyi diyagramından bunların iki çiftleşmemiş elektrona sahip olduğu görülmüştür ve manyetik moment aralığı 2,9–3,4 BM'dir(Cotton ve Wilkinson, 1988). Nikelin oksidasyon dereceleri, geometrisi ve stereo kimyası Tablo 2.1.'de verilmiştir.

Nikel(II)'nin pek çok sayıda trigonal bipiramidal ve kare piramidal kompleksleri vardır. Trigonal bipiramidal (tbp) komplekslerinin çoğu pp_3 ve np_3 gibi tripod ligandlarından birini içerir. Beşinci iyon (X); H, SR, RSO_3 ve R'de olabilmesine rağmen tipik bir halojen iyonudur ve bu yüzden kompleks +1 katyondur.



Şekil 2.4. Nikel(II)'nin trigonal bipiramidal komplekslerinin geometrik yapısı

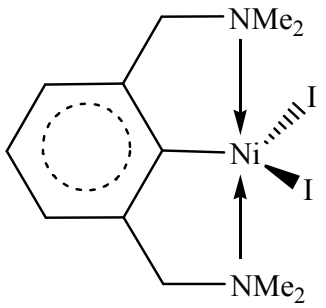
$[Ni(CN)_5]^{3-}$ iyonu genelde *sp* geometrisine sahiptir fakat $[Cr(en)_3][Ni(CN)_5].1{,}5H_2O$ kompleksinde de kristalografik olarak iki bağımsız $[Ni(CN)_5]^{3-}$ iyonu vardır ve biri *sp* diğeri de *tbp* geometriye sahiptir. Bu bileşikten su çıkarıldığında kristal yapı değişir ve *tbp sp*'ye döner. Nikel(II)'nin (X' in halojen ya da SPh, L'nin fosfon, fosfinoksit ve L–L'nin aşağıda Şekil 2.5.'da gösterilen bidentat ligantlarından biri olduğu durumlarda) NiX_4^{2-}, NiX_3L^-, NiL_2X_2 ve $Ni(L–L)_2$ tipinde tetrahedral kompleksleri vardır.



Şekil 2.5. Nikel(II) ile terrahedral kompleksler yapan ligantlar

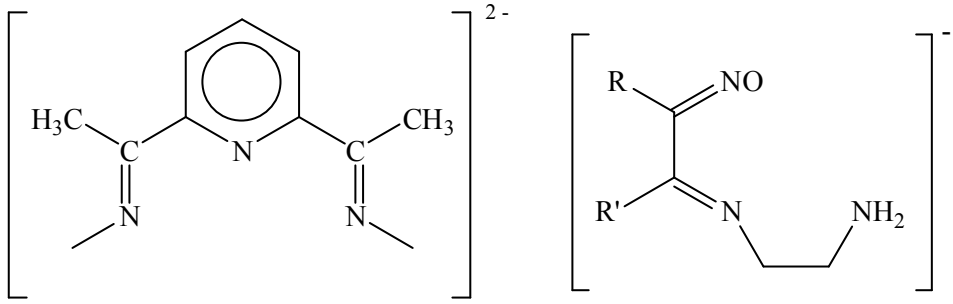
Dört koordinasyonlu nikel(II) komplekslerinin büyük çoğunluğu düzlemsel geometriyi seçer. Bu durum d^8 konfigürasyonun sonucudur. Düzlemsel ligand d orbitallerinden birini yüksek enerji seviyesine (d_{x2-y2}) çıkartır ve 8 elektronu diğer dört orbitale dağıtır fakat antibağ orbitallerinden birini boş bırakır. Diğer yandan tetrahedral konfigürasyonda da antibağ orbitallerinin bulunması kaçınılmazdır. Nikel(II)'nin düzlemsel kompleksleri her zaman diyamanyetiktir ve bunlar 450–600 nm aralığında orta yoğunlukta görülen absorbsiyon bantları nedeniyle kırmızı, sarı, kahve renklidir.

Dialkilamit, $[Ni(NPh_2)_3]^-$ ve $Ni_2(NR_2)_4$ gibi nikel(II) kompleksleri trigonal kompleksler olarak bilinir. Bunlardan sonuncusu iki μ-NR_2 grubuna ve Ni–Ni bağına sahiptir. Nikel(III), d^7'nin makrosiklik azot ligantlı ve peptitli pek çok sayıda kompleksi vardır. Ni^{II}'nin bir elektron oksidasyonu ile oluşan makrosikler için makrosiklikteki halkanın ve boşluğun büyüklüğü Ni^{II}/Ni^{III} potansiyel indirgenmedeki etkiye sahiptir. Bazı Ni^{III} makrosikler Ni^{IV}'de yükseltgenebilir. $EDTA^{4-}$ gibi bazı açık zincirli ligantlar ve deprotone olmuş peptitler sulu çözeltilerde kararlı kompleksler verirler. $NiX_2(PR_3)_2$'nin halojen oksidasyonu ile yapılan tersiyer fosfin kompleksleri Ni^{III} komplekslerine örnek olarak verilebilir. Benzer olan organometalik bir türev aşağıda Şekil 2.6.'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Nikel(III)'ün organametalik kompleksi

Florlama ile yapılan $M^{I}_2NiF_6$ alkali tuzları kırmızı yada mor renklidir ve $BaNiO_3$ ve $[NiNb_{12}O_{38}]^{12-}$ gibi okso türleri Ni^{IV}'e sahiptir. Ni^{II}'nin oksidasyonu ile elde edilen Ni^{IV}'ün oktahedral komplekslerine örnek olarak fosfin ligantlı $[difos_2NiCl_2]^{2+}$, dimetil glioksimat $[Nidmg_3]^{2-}$ bileşiklerini ve Şekil 2.7.'de gösterilen oksimlerini verebiliriz.



Şekil 2.7. Nikel(IV)'ün kompleks oluşturduğu oksimler

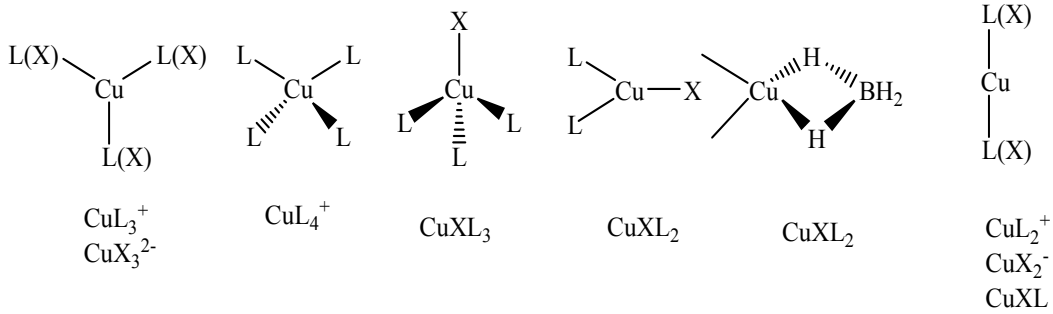
Ni^{-} ve Ni^{o} bileşikleri π bağlı ligantlarla çok az elde edilmiştir. Nikel(I) komplekslerinin çoğu fosfin ligantlarını içerir ve tetrahedral yada *tbp* yapıya sahiptir ve d^9 konfigürasyon undan zannedildiği gibi paramanyetiktir (Cotton ve Wilkinson, 1988).

2.2.2 Bakır

Atom numarası 29, atom ağırlığı 63,546 g/mol, elektron konfigirasyonu $[Ar]3d^{10}4s^1$, metal çapı 128 pm, birinci iyonlaşma enerjisi 745 kj/mol, ikincisi 1958 kj/mol, üçüncüsü 3554 kj/mol, e.n 1083 ^oC, yoğunluğu 8,95 g/cm^3, yükseltgenme basamağı 1 yada 2 olan IB grubu elementidir (Petrucci ve Harwood, 1995).

Bakır doğada sülfürlerle, karbonatlarla metal olarak geniş bir şekilde yayılmıştır (Cotton ve Wilkinson, 1988). En önemli mineralleri kalkopirit ($CuFeS_2$) ve kalkosit (Cu_2O)'tir (Shriver ve Atkins, 1999). Bakır yumuşak ve şekil alabilen kırmızı bir metaldir. Pirinç gibi alaşımlarda kullanılır ve altınla tamamen karışabilir. Havada oksitlenir. Bakır kırmızı alevde oksijenle CuO'yu vermek üzere reaksiyona girer, daha yüksek sıcaklıkta da Cu_2O oluşur. Sülfür ile de Cu_2S oluşturur. Bakır oksijenin varlığında HNO_3 ve H_2SO_4'te kolayca çözünür. Bakırın oksidasyon dereceleri ve sterokimyası Tablo 2.3.'de verilmiştir (Cotton ve Wilkinson, 1988).

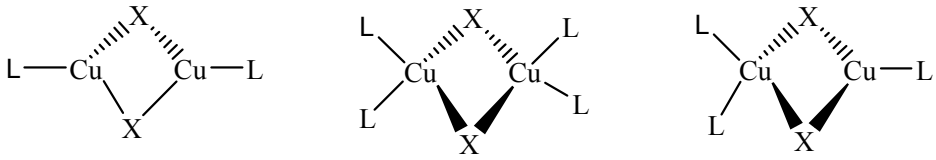
Bakır I halojenür ve diğer kompleksleri, ligantlarla bakır I halojenürlerin direk etkileşmesi yada ligant varlığında Cu^{2+}'nin indirgenmesinden elde edilir. Bileşiklerin stokiyometrisi, monodentat, bidentat, polidentat yapıları ve iki, üç, dört koordinasyonlu bakır atomlarının yapısı hakkında bilgi verir. Tek çekirdekli türler, L; ligant olmak üzere aşağıda Şekil 2.8.'de verilmiştir.



Şekil 2.8. Bakırın tek çekirdekli kompleksleri

İki çekirdekli türlere örnek Cu_2X_2L, $Cu_2X_2L_4$ ve CuX_2L_3 bileşikleri verilebilir.

CuX_2L_3'e örnek olarak üç ve dört koordinasyonlu $Cu_2Cl_2(PPh_3)_3$ bileşiği verilebilir.



Şekil 2.9. Bakırın iki çekirdekli kompleksleri

Tablo 2.2. Bakırın oksidasyon dereceleri ve sterokimyası

Oksidasyon durumu	**Koordinasyon sayısı**	**Geometrisi**	**Örnekler**
Cu^{I}, d^{10}	2	Lineer	Cu_2O, KCuO, $CuCl_2^-$
"	3	Düzlemsel	$K[Cu(CN)_2]$
"	4	Tetrahedral	CuI, $[Cu(CN)_4]^{3-}$
"	5	sp	[CuLCO]
"	6	Oktahedral	$\{(Ph_2MeP)_3ReH_5\}_2Cu^{+(d)}$
Cu^{II}, d^9	3	Trigonal düzlemsel	$Cu_2(\mu\text{-}Br)_2Br_2$
"	4	Tetrahedral (bozunmuş)	$Cs_2[CuCl_4]$
"	4	Kare	CuO, $(NH_4)_2[CuCl_4]$
"	6	Oktahedral (bozunmuş)	$CuCl_2$, K_2CuF_4
"	5	tbp	$[CuCl_5]^{2-}$
"	5	sp	$[Cu(NH_3)_5]^{2+}$
"	6	Oktahedral	$K_2Pb[Cu(NO_2)_6]$
"	7	Pentagonal bipiramidal	$[Cu(H_2O)_2(dps)]^{2+}$
"	8	Dodekahedron(bozunmuş)	$Ca[Cu(CO_2Me)_4]6H_2O$
Cu^{III}, d^8	4	Kare	$KCuO_2$
"	6	Oktahedral	K_3CuF_6
Cu^{IV}, d^7	6		Cs_2CuF_6

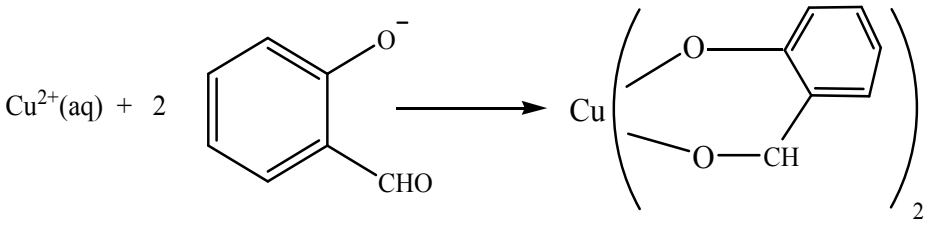
Tetramerik yapılarda bakır benzoat ve diğer bileşikleri dört bakır atomu bulundururlar ve paralelkenar bir yapıya sahiptirler. Tetramerik Cu_4^I kompleksleri paralelkenar, dikdörtgen ya da kare durumunda dört bakır atomuna sahip olabilir. Beş çekirdekli kompleksler; $[Cu_5(\mu\text{-S}t\text{-Bu})_6]^-$ bileşiğinde μ-SR ile Cu^I trigonal bipiramidal'dir. Bu yapı Cu_4MgPh_6, Cu_4LiPh_6, $[Cu_5Ph_6]$, $[Cu_3Li_2Ph_6]^-$ ve aril türlerde bulunmuştur. Altı çekirdekli kompleksler; $[HCuPR_3]_6$ gibi hidritler fosfinin varlığında $(CuOt\text{-Bu})_4$'nün hidrojenlenmesi ile elde edilir. Bakırın oksidasyon dereceleri, geometrisi ve stereo kimyası Tablo 2.2.'de verilmiştir.

Cu^I bileşikleri kolaylıkla Cu^{II} bileşiklerine oksitlenir. Fakat Cu^{III}'e oksitlenmesi oldukça zordur. Cu^{2+}'nin komplekslerine ilaveten pek çok sayıda suda çözünebilen anyon tuzları vardır. Cu^{2+}'nin klor kompleksleri sulu çözeltilerde oluşturulmuş ve pek çok tuz izole edilmiştir. M^ICuCl_3 tuzları genelde $[Cu_2Cl_6]^{2-}$ iyonlarını ve iyi ayrılabilir anyonları tutmak için (Ph_4P^+ gibi) büyük katyonları içerir. $K_2Pb[Cu(NO_2)_6]$ bileşiğinde oda sıcaklığında kübik formda Cu^{2+} iyonunun azot atomları düzgün sekizyüzlü yapıdadır.

Biçimi bozulmuş tetrahedral türler de oluşur ve $[Cu(C_6H_{11}NH_2)_4](NO_3)_2$ tetrahedral ve kare arasında bir ara üründür. Benzer bozunmuş Cu^{II}, N ve bazı dipirrometan gibi hacimli substituentlerle bazı Schiff baz komplekslerinde bulunmuştur. Bazı istisnalar hariç yüksüz dört koordinasyonlu Cu^{II} kompleksleri şelat ligantları ile düzlemsel koordinasyon oluşturur.

Pek çok Cu^{II} tuzları suda kolaylıkla çözünür ve aqua iyon verir. Sulu çözeltilere ligantların eklenmesi, ard arda su moleküllerini yerinden çıkararak komplekslerin oluşmasına yol açar. Normal yolla NH_3 ile $[Cu(NH_3)(H_2O)_5]^{2-}$,….., $[Cu(NH_3)_4(H_2O)_2]^{2+}$ oluşur. Sulu çözeltilerde beşinci amonyağın eklenmesi olabilir fakat altıncısı sadece likit amonyakta oluşur. Bu farklı davranışın nedeni Jahn–Teller etkisi ile bağlantılıdır. Bu nedenle Cu^{II} iyonu çok kuvvetli beş ve altıncı ligantları bağlayamaz (H_2O' yu bile).

Halojenür çözeltilerde mümkün olan çeşitli türlerin denge konsantrasyonları koşullara bağlıdır. $CuCl_5^{3-}$ düşük oluşuma sahip olmasına rağmen büyük katyonlar tarafından çözeltilerde çöktürülür. Pek çok diğer Cu^{II} kompleksleri ligantlarla sulu çözeltilerin muamelesiyle izole edilebilir. Ligantlar yüksüz yapıda olduğunda suda çözünemeyen kompleksler çöktürülür ve organik çözücüden yeniden kristallendirme ile saflaştırılır. Bis(asetilasetonato)bakır(II) kompleksini örnek gösterebiliriz:



Şekil 2.10. Bis(asetilasetonato)bakır(II) kompleksi

Son zamanlara kadar Cu^{III}'ün birkaç kompleksleri bilinirken şimdilerde ise Cu^{III}'ün önemli biyolojik rolü olduğu keşfedilmiştir. Pek çok deprotone peptitlerin ve diğer ligantların Cu^{III} kompleksleri yapılmıştır. Cu^{III}'ün K_3CuF_6 bileşiğinden başka kare ya da beş koordinasyonlu diğer bileşiklerinin hepsi diyamanyetiktir. Cu^{III}'ün deprotone peptit kompleksleri bazik çözeltilerde kararlıdır. Asidik çözeltilerde kararlı olan Cu^{III}'ün katyonik kompleksi elektroliz ile yapılır ve ligant olarak deprotone diglisiletilendiamin'e sahiptir.

Bakır(III) ayrıca, Cu^{II}/Cu^{III} potansiyelinin halka boyutuna bağlı olduğu N_4-makrosiklik komplekslerde ve bir de tetradentat Schiff baz komplekslerinde oluşur (Cotton ve Wilkinson, 1988).

2.2.3 Çinko

Çinko, IIB grup elementlerinin en bol bulunanıdır. Yerküredeki bolluğu yirmi üçüncü sırada olup bakırdan daha fazladır (Shriver ve Atkins, 1999). Atom numarası 30, atom ağırlığı 65,38, elektron konfigirasyonu $[Ar]3d^{10}4s^2$, metal çapı 133 pm, birinci

iyonlaşma enerjisi 906 kj/mol, ikincisi 1733 kj/mol, üçüncüsü 3833 kj/mol, yükseltgenme basamağı 2, e.n 419,6 ^{o}C, k.n 907 ^{o}C, yoğunluğu 7,14 g/cm^{3} olan IIB grubu elementidir. (Petrucci ve Harwood, 1995).

Çinko genel olarak bir çok mineralden elde edilir fakat ana kaynağı galena (PbS)'dan meydana gelen [(ZnFe)S]'dir. En önemli çinko mineralleri ZnS (sfalerit) ve $ZnCO_3$ (galmey) olarak bilinmektedir (Cotton ve Wilkinson, 1988). Sülfürler IIB grup elementlerinin cevheridir. Çinko ve kadmiyum genellikle birlikte bulunur. Okside dönüştürmek için çinko sülfür kavrulur. Çinkonun oksidasyon dereceleri ve stereo kimyası Tablo 2.3'de verilmiştir.

$$ZnS(k) + 3/_2\ O_2(g) \longrightarrow ZnO(k) + SO_2(g)$$

Tablo 2.3. Çinkonun oksidasyon dereceleri ve stereo kimyası

Koordinasyon Sayısı	**Geometrisi**	**Örnekler**
2	Lineer	$Zn(CH_3)_2$,
3	Düzlemsel	$Zn_2(\mu\text{-}OH)_2[C(SiMe_2Ph)_3]_2$
4	Tetrahedral	$[Zn(CN)_4]^{-2}$, ZnO, $ZnCl_2$
"	Düzlemsel	Bis(glisinil)Zn
5	tbp (trigonal bipramidal)	$[Zn(SCN)\ tren]^{+}$
"	sp	$Zn(acac)_2H_2O$
6	Oktahedral	$[Zn(NH_3)_6]^{+2}$
7	Pentagonal bipramit	$[Zn(H_2dapp)(H_2O)_2]^{+2}$
8	Dodekahedral	$(Ph_4As)_2Zn(NO_3)_4$

Oksit, daha sonra yüksek fırında kokla indirgenir. İndirgenme, yüksek fırının sıcak bölümünde öncelikle CO ile gerçekleşir. Çinkonun potansiyel enerjisi IB grubundaki metallere nazaran daha düşük olduğu için daha kolay yükseltgenme özelliği

gösterir (Shriver ve Atkins, 1999). Çinkonun oksidasyon dereceleri ve sterokimyası Tablo 2.4.'de verilmiştir (Cotton ve Wilkinson, 1988).

Zn^{+2} ve Cl^{-} iyonlarının konsantrasyonuna bağlı olan $ZnCl_2$'nin sulu çözeltileri $[Zn(H_2O)_6]^{+2}$, $[ZnCl(H_2O)_5]^{+}$, $[ZnCl_4]^{-2}$, $[ZnCl_4(H_2O)_2]^{-2}$ ve $[ZnCl_2(H_2O)_4]^{+}$ şeklindedir. Sulu metanol yada DMF'de oktahedral–tetrahedral geometriye sahiptir. Farklı tipteki $[ZnCl_3THF]^{-}$ ve $[Zn_2(\mu\text{-}Cl)_2Cl_4]^{-2}$ olan halojenür kompleksleri THF'de çinko tarafından titanyum ve vanadyum klorürlerin indirgenmesi ile elde edilmiştir. Kükürt ligantları, biyolojik açıdan önemlidir. Ayrıca kükürt, kauçuğun sertleştirilmesinde (vulkanizasyonda) hızlandırıcı olarak çinko ditiokarbamat ve benzeri bileşiklerin kullanıldığı için önemlidir. Bu ligantlarla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır.

Çinko'nun sülfür anyonları $[M(S_6)_2]^{-2}$ gibi alkollü polisülfür iyonlar ile asetatların etkileşimiyle elde edilebilir. Çinko'nun $[Zn(SPh)_2]^{-2}$, $[Zn(SPh)_4]^{-2}$ ve $[Zn_4Cl_2(SPh)_8]^{-2}$ gibi tiyolatları vardır. $[M_4(SPh)_{10}]^{-2}$ ve $[Zn_4Cl_2(SPh)_8]^{-2}$ türleri köprülerle kararlı yapıya sahiptirler. $[Zn(S_2CNR_2)_2]$ gibi ditiokarbamatlar ve $[Zn(S_2PR_2)_3]^{-}$, $ZnO_4[\mu\text{-}S_2P(OR)_2]_6$, $\{Zn[S_2P(OR)_2]_2\}_2$ gibi fosforoditioatlar antioksidandır. $Zn[N(SiMe_3)_2]_2$ dialkilamiti gaz fazında N–Zn–N şeklinde lineerdir. (Cotton ve Wilkinson, 1988).

2.2.4 Mangan

Doğal olarak oksit, karbonat ve silikat hâlinde dağılmış olarak bulunan, metalik bir elementtir. En önemli bileşiği MnO_2, 1774'e kadar bir demir bileşiği olarak biliniyordu. Ancak bu târihte K.W.Scheele tarafından yeni bir element ihtivâ ettiği keşfedildi. 1856 yılına kadar mangan ticârî bir önemi yokken, Sir Henry Bessemer tarafından çeliğe bir katkı maddesi olarak katılarak önem kazandı.

MnO_2 (pirolyüzit) doğadaki en önemli bileşiklerinden biridir. Mn için oksidasyon dereceleri (+2), (+4), (+6) ve (+7)'dir. Beyaz gümüş benzeri bir metaldir ve yüksek sıcaklıkta erir. Havaya karşı kararlıdır. Manganın yüksek oksidasyon derecelerine sahip bileşikleri daha kararlıdır.

Mangan, gümüş parlaklığında, sert ve kırılgan bir metaldir. Toz hâline getirilebilir. Erime noktası 1245°C, kaynama noktası 2150°C'dir. Özgül ağırlığı 7,43 g/cm3tür. Mn sembolüyle gösterilip, atom numarası 25, atom tartısı 54,938'dir. Elektron düzeni (Ar) $3d^5 4S^2$dir. Bileşiklerinde 1+, 2+, 3+, 4+, +5, 6+ ve 7+ değerliklerini alabilir. 2+ değerlikli oksidi oldukça bazik olup, zayıf asitlerde, mangan tuzlarını verecek şekilde çözünür.

MnO, daha yüksek oksidasyon sayısındaki oksitlerin, indirgen atmosferde, ısı ile kısmen indirgenmesiyle veya metalin oksitlenmesiyle elde edilir. Manganın, 2+ ve 6+ değerlikli tuzları, çözeltiler içinde, diğer tuzlarından daha kararlıdır. Mangan elementi sularda tek başına bulunan nadir elementtir. Manganın etkisi demir elementi ile oldukça benzerdir. Mangan tuzları asitleri sularda alkali sulara göre daha fazla çözünür. Mangan bakterisi demir bakterisine benzer şekilde su sistemlerine zarar verir. Bunlar kolloidal çözünmeyen partiküllerdir.

Mangan iyonları çiftleşmemiş elektronları nedeni ile paramanyetik özellik gösterir. Tüm memelilerin hücrelerinde bulunan önemli bir elementtir. Mangan; pirüvat karboksilaz, süperoksit distumaz, glutamin sintesaz ve alkalin fosfataz gibi çeşitli enzimler için aktive edicidir ve kofaktör rolüne sahiptir. Mangan ayrıca protein sentezi koenzim görevi gören bir elementtir. Serbest manganın kandaki yüksek konsantrasyonu ise toksik etki gösterir (Esen, 2002).

Manganın oksidasyon dereceleri, geometrisi ve stereokimyası Tablo 2.5.'de gösterilmiştir(Cotton And Wilkinson, 1988; Lee, 1991; Breusch ve Ulusoy , 1987)

Tablo 2.4. Manganın oksidasyon dereceleri ve stereokimyası

Oksidasyon durumu	Koordinasyon sayısı	Geometrisi	Örnekler
Mn^{-III}	4	Tetrahedral	$Mn(NO)_3CO$
Mn^{-II}	4 ya da 6	Kare	$[Mn(phthalocyanine)]^{2-}$
Mn^{-I}	5	tbp	$Mn(CO)^-_5$,$[Mn(CO)_4PR_3]^-$
"	4 ya da 6	Kare	$[Mn(phthalocyanine)]^-$
Mn^0	6	Oktahedral	$Mn_2(CO)_{10}$
Mn^I ,d^6	6	Oktahedral	$K_5[Mn(CN)_6]$,$[Mn(CNR)_6]^+$
Mn^{II} ,d^5	2	Lineer	$Mn[C(SiMe_3)_2]_2$[a]
"	4	Terahedral	$MnCl_4^{-2}$, $MnBr_2(OPR_3)_2$,$[Mn(CH_2SiMe_3)_2]_n$
"	4	Kare	$[Mn(H_2O)_4]SO_4.H2O$, $[Mn(S_2CNEt_2)_2$
"	5	Bozunmuş tbp	$MnBr_2[MeHN)_2CO]_3$[c]
"	6[b]	Oktahedral	$[Mn(H_2O)_6]^{2+}$,$[Mn(NCS)_6]^{4-}$
"	7	pentagonal bipiramidal	$[Mn(EDTA)H_2O]^{2-}$[d]
"	8	Dodekahedral	$(Ph_4As)_2Mn(NO_3)_4$
Mn^{III} ,d^4	4	Kare	$[Mn(S_2C_6H_3Me)_2]^-$[e]
"	5	sp	$MnXsal_2en$, $[bipyH_2]MnCl_5$
"	5	tbp	$MnI_3(Pme_3)_2$[f]
"	6[b]	Oktahedral	$Mn(acac)_3$,$[Mn(ox)_3]3-$,MnF_3(bozunmuş),$Mn(S_2CNR_2)_3$
"	7		$[Mn(EDTA)H_2O]^-$,$MnH_3(dmpe)_2$
Mn^{IV} ,d^3	4	Tetrahedral	$Mn(1\text{-norbornyl})_4$
"	6	Oktahedral	MnO_2, $MnCl_6^{2-}$,$Mn(S_2CNR_2)_3^+$
Mn^V ,d^2	4	Tetrahedral	MnO_4^{3-}
Mn^{VI} ,d^1	4	Tetrahedral	MnO_4^{2-}
Mn^{VII} ,d^0	3	Planar	MnO_3^+
"	4[b]	Tetrahedral	MnO_4^-, MnO_3F

3. MATERYALLER

3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

1	Karvedilol	Teknik
2	Levosetirizin di HCl	Teknik
3	NaOH	Merck
4	Lornoksikam	Teknik
5	Metanol	Atabay
6	Etanol	Atabay
7	DMSO	Merck
8	Bakır(II) perklorat	Aldirich
9	Nikel(II) perklorat	Aldirich
10	Dimetil formamid	Merck
11	Mangan(II) perklorat	Aldirich
12	Çinko(II) perklorat	Aldirich
13	Bakır(II) sülfat	Aldirich
14	Mangan(II) sülfat	Aldirich
15	Çinko(II) klorür	Aldirich
16	Aseton	Merck
17	Nikel(II) sülfat	Aldirich
18	HCl	Merck
19	H_2SO_4	Merck
20	Etil Asetat	Teknik
21	Hekzan	Teknik
22	Kloroform	Merck
23	Kalsiyum klorür	Merck
24	Dietil eter	Merck

3.2 Kullanılan Cihazlar

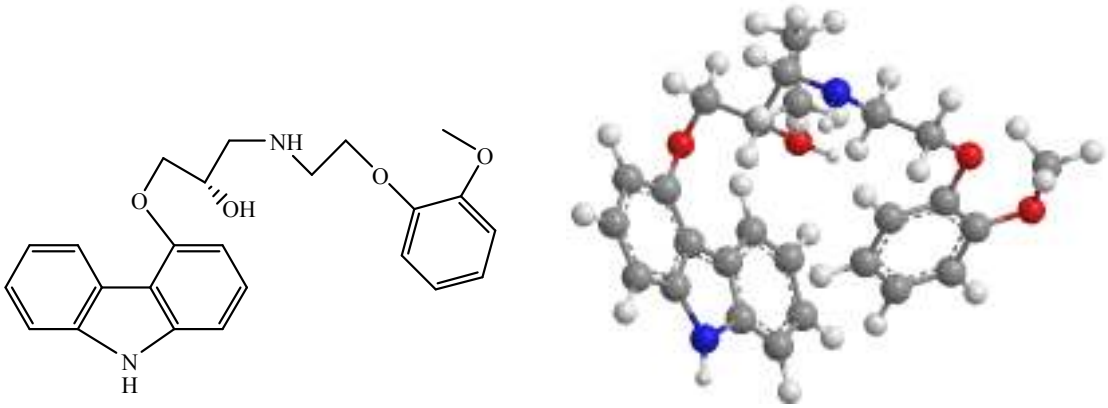
1. ETÜV: Mıdo / 2 / Al marka 0 - 240 ^{O} C termostatlı.
2. ISITICILI MANYETİK KARIŞTIRICI: Chıttern Scıentıffic firması yapımı 4 kademeli sıcaklık, 10 kademeli hız ayarlı.
3. ROTAVAPOR: Buchı Laboratoriums technik AGCH 9200.
4. SU BANYOSU: Clıfton marka over temperature termostatlı su banyosu.
5. pH METRE: Jenway 3010 pH Meter.
6. CEKETLİ ISITICI: Electrothermal marka maksimum 450 ^{O} C'lık termostatlı ısıtıcı.
7. IR SPEKTROFOTOMETRESİ: I.R. SPEKTROMETRESİ: Shimatzu IR-470 Infrared Spectrophotometer.
8. ATOMİK ABSORBSİYON SPEKTROFOTOMETRESİ: UNICAM 929 atomik absorbsiyon spektrofotometresi.
9. VAKUM POMPASI: Edwards E2M2 iki kademeli yüksek vakum pompası BS 2212.
10. VAKUM DESİKATÖRÜ: Sanplatec Corp marka vakum desikatörü.
11. TERAZİ: Gec Avery virgülden sonra 4 haneli maksimum 330 gramlık hassas terazi.
12. FIRIN: SFL Advenced High Temparature maksimum 1200°C'lik termostatlı fırın.
13. VAKUM ETÜVÜ: Nüve EV 018 (-760 mmHg) Vakummetre (250°C)
14. VORTEX CİHAZI:Scientific ındustries,inc
15. ERİME NOKTASI TAYİN CİHAZI: Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı
16. ELEKTRİK İLETKENLİK ÖLÇME CİHAZI: Conductivity –TDS Meter HACH 44600
17. KARL FISHER NEM TAYİN CİHAZI : SCHOTT Titroline D-55122

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1 Karvedilol

4.1.1 Karvedilolün Elde Edilmesi

Karvedilol bir ilaç fabrikasından alınarak aseton-hekzan (1:2) karışımında tektar kristallendirildikten sonra deneylerde kullanılmıştır. Beyaz kristal toz şeklindedir.



Şekil 4.1. Karvedilol'ün üç boyutlu gösterimi

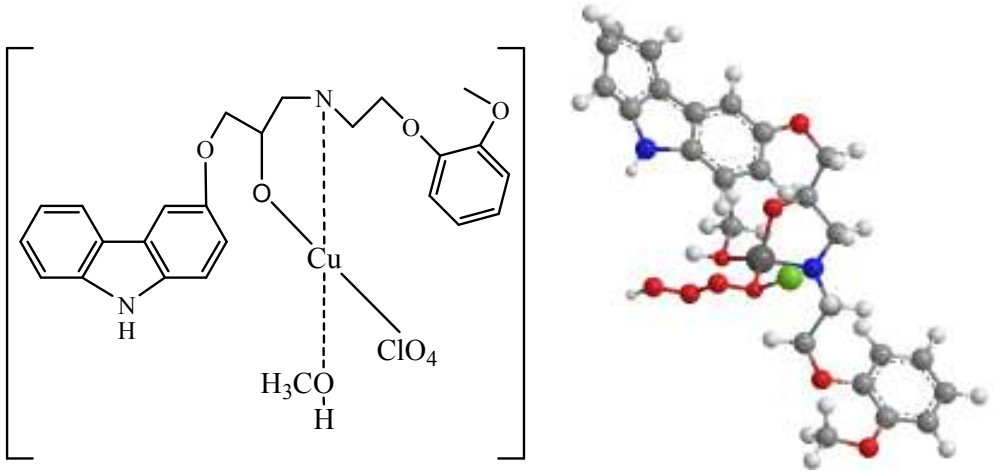
IR(ν_{max}/cm^{-1}-KBr tablet): 3325 (N-H), 3060 (benzene ait C-H), 2927, 2852 (C-H), 1630 (N-H), 1604, 1591, 1502, 1454 (benzen), 1253, 1215 (Ar-O-R), 1101 (O-H), 747 (benzen)

^{1}H NMR (300 MHz, $DMSOd_6$); δ 10.3 (s, 1H); 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1 H); 7.4 (d, J = 8.0 Hz); 7.35-7.30(m, 2H); 7.29-6.85 (m, 6 H); 6.69 (d, J = 7.8 Hz); 4.41-4.38(m, 1 H); 4.25-4.18 (m, 4H); 3.70(s, 3H); 3.27-3.10 (m, 4H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $DMSOd_6$): 155.4 (C), 150.0(C), 148.5 (C), 141.2 (C), 139 (C), 126.9 (CH), 125.2 (CH), 122.8 (C), 121.9 (C), 121.2 (CH), 121.1 (CH), 120 (CH), 119.9 (CH), 114.1 (CH), 110.3 (CH), 110.3 (C), 104.1 (CH), 101.5 (CH), 70.5 (CH_2), 69 (CH_2), 68.7 (CH), 56 (CH_3), 52.1 (CH_2), 49 (CH_2)

İletkenlik Λ_M($\Omega^{-1}cm^2$/mol): 3.8 (20.5°C)

4.1.2 Karvedilolün Bakır Kompleksinin Sentezi



Şekil 4.2. Karvedilolün bakır kompleksi

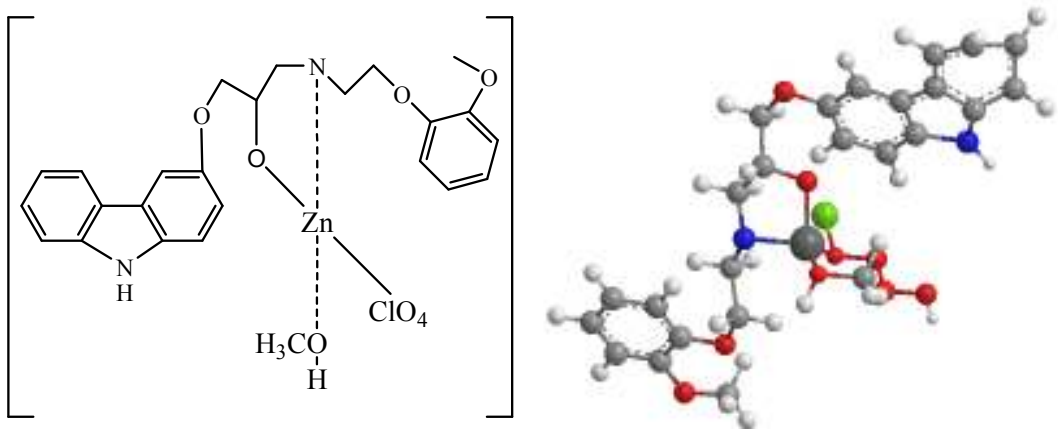
İki boyunlu bir balona 1 g (2.46 mmol) karvedilol 40 ml metanolde çözülerek konuldu. Balonun bir boynuna içinde 10 ml metanolde çözünmüş 912 mg (2.46 mmol) $Cu(ClO_4)_2.6H_2O$ bulunduğu bir damlatma hunisi diğerine ise geri soğutucu yerleştirilerek geri yıkama yapıldı. Bu çözeltiye damlatma hunisinden $Cu(ClO_4)_2.6H_2O$ çözeltisi uzun süre aralıklarla yaklaşık yarım saat sürede geri soğutucu altındaki çözeltiye damlatıldı. Damlatma işlemi bittikten sonra geri yıkama işlemine 2 saat devam edildi. İnce tabaka kromatografisiyle ürünün oluşup oluşmadığı kontrol edildi. Çözelti bir behere alınıp ağzı açık bir şekilde kristallenmeye bırakıldı. Oluşan ürün süzüldü. Soğuk etanol ve aseton ile yıkanarak 50°C'de vakum etüvünde kurutuldu. 0.69 gram (verim % 47) mavi renkli bakır kompleksi elde edildi. (Atomik absorbsiyon spektrometresine 1mg/ml konsantrasyonunda ürün çözeltisi alınmış ve içerisinde 0.111 mg/ml Cu^{+2} iyonu olduğu saptanmıştır.)

IR(ν_{max}/cm^{-1}-KBr tablet): 3341, 3237, 3017, 2946, 2887, 1610, 1589, 1507, 1452, 1252, 1214, 1122, 1093, 1049, 751, 629.

İletkenlik Λ_M($\Omega^{-1}cm^2$/mol): 12.8 (20.2°C)

Manyetik süseptibilite μ_{eff} (B.M): 1.82

4.1.3 Karvedilolün Çinko Kompleksinin Sentezi



Şekil 4.3. Karvedilolün çinko kompleksi

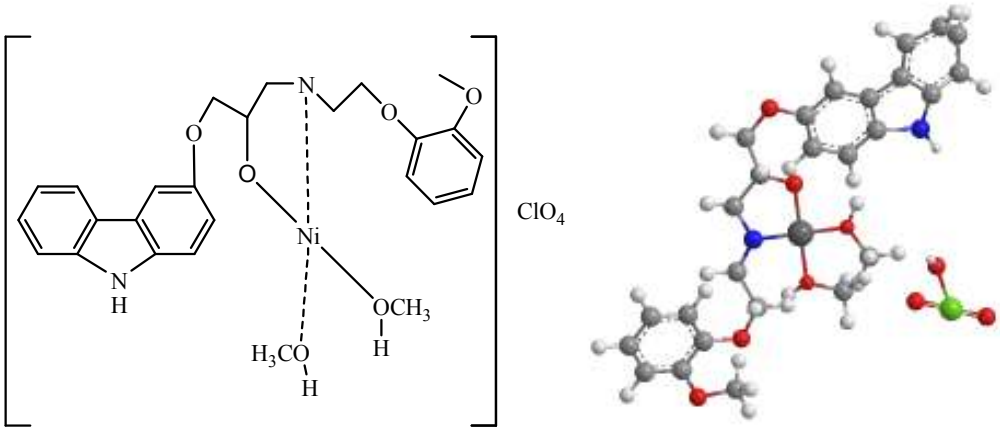
1 g (2.46 mmol) karvedilol, 40 ml metanolde çözülerek 100 ml'lik çift boyunlu bir balonun içerisine aktarıldı. Balonun bir boynuna içinde 10 ml metanolde çözünmüş 915 mg (2.46 mmol) $Zn(ClO_4)_2.6H_2O$ bulunduğu bir damlatma hunisi diğerine ise geri soğutucu yerleştirilerek geri yıkama yapıldı. Bu çözeltiye damlatma hunisinden $Zn(ClO_4)_2.6H_2O$ çözeltisi uzun süre aralıklarla yaklaşık yarım saat sürede geri soğutucu altındaki çözeltiye damlatıldı. Damlatma işlemi bittikten sonra geri yıkama işlemine 2 saat devam edildi. İnce tabaka kromatografisiyle ürünün oluşup oluşmadığı kontrol edildi. Çözelti 100 ml'lik behere alınıp ağzı açık bir şekilde kristallenmeye bırakıldı. Oluşan ürün süzüldü. Soğuk etanol ve aseton ile yıkanarak 50°C'de vakum etüvünde kurutuldu. 0,902 gram (verim % 61) beyaz renkli çinko kompleksi elde edildi. (Atomik absorbsiyon spektrometresine 1mg/ml konsantrasyonunda ürün çözeltisi alınmış ve içerisinde 0.104 mg/ml Zn^{+2} iyonu olduğu saptanmıştır.)

IR(ν_{max}/cm^{-1}-KBr tablet): 3342, 3061, 2996, 2924, 2836, 1619, 1608, 1590, 1589, 1501, 1454, 1253, 1214, 1119,1097, 1041, 747, 624

İletkenlik Λ_M($\Omega^{-1}cm^2$/mol): 25.5

Manyetik süseptibilite μ_{eff} (B.M): Diyamanyetik

4.1.4 Karvedilolün Nikel Kompleksinin Sentezi



Şekil 4.4. Karvedilolün nikel kompleksi

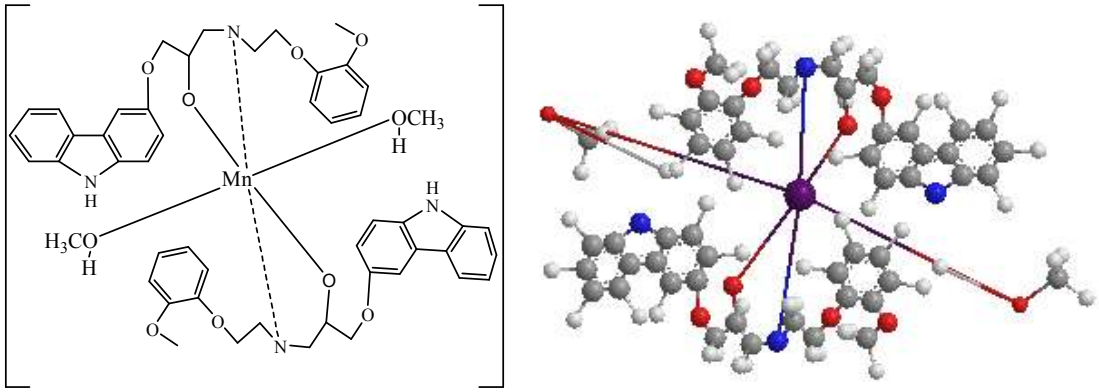
Karvedilolden 1 g (2.46 mmol) alınarak 40 ml metanolde çözündü ve çift boyunlu bir balona aktarıldı. Balonun bir boynuna içinde 10 ml metanolde çözünmüş 900 mg (2.46 mmol) $Ni(ClO_4)_2.6H_2O$ bulunduğu bir damlatma hunisi diğerine ise geri soğutucu yerleştirilerek geri yıkama yapıldı. Bu çözeltiye damlatma hunisinden $Ni(ClO_4)_2.6H_2O$ çözeltisi uzun süre aralıklarla yaklaşık yarım saat sürede geri soğutucu altındaki çözeltiye damlatıldı. Damlatma işlemi bittikten sonra geri yıkama işlemine 2 saat devam edildi. İnce tabaka kromatografisiyle ürünün oluşup oluşmadığı kontrol edildi. Çözelti 100 ml'lik behere alınıp ağzı açık bir şekilde kristallenmeye bırakıldı. Oluşan ürün süzüldü. Soğuk etanol ve aseton ile yıkanarak 50°C'de vakum etüvünde kurutuldu. 0.602 gram (verim % 39) açık yeşi renkli nikel kompleksi elde edildi. . (Atomik absorbsiyon spektrometresine 1mg/ml konsantrasyonunda ürün çözeltisi alınmış ve içerisinde 0.092 mg/ml Ni^{+2} iyonu olduğu saptanmıştır.)

IR(ν_{max}/cm^{-1}-KBr tablet): 3343, 3059, 2925, 2876, 1617, 1606, 1587, 1504, 1455, 1252, 1215, 1097, 1091, 1046, 745, 627.

İletkenlik Λ_M($\Omega^{-1}cm^2$/mol): 80.5

Manyetik süseptibilite μ_{eff} (B.M): 2.99

4.1.5 Karvedilolün Mangan Kompleksinin Sentezi



Şekil 4.5. Karvedilolün mangan kompleksi

İki boyunlu bir balon içerisine 2 g (4.92 mmol) karvedilolün 50 ml metanoldeki çözültisi konuldu. Balonun bir boynuna içinde 10 ml metanolde çözünmüş 890 mg (2.46 mmol) $Mn(ClO_4)_2.6H_2O$ bulunduğu bir damlatma hunisi diğerine ise geri soğutucu yerleştirilerek geri yıkama yapıldı. Bu çözeltiye damlatma hunisinden $Mn(ClO_4)_2.6H_2O$ çözeltisi uzun süre aralıklarla yaklaşık yarım saat sürede geri soğutucu altındaki çözeltiye damlatıldı. Damlatma işlemi bittikten sonra geri yıkama işlemine 2 saat devam edildi. İnce tabaka kromatografisiyle ürünün oluşup oluşmadığı kontrol edildi. Çözelti bir behere alınıp ağzı açık bir şekilde kristallenmeye bırakıldı. Oluşan ürün süzüldü. Soğuk etanol ve aseton ile yıkanarak 50°C'de vakum etüvünde kurutuldu. 0.525 gram (Verim % 23) kahverengi mangan kompleksi elde edildi . (Atomik absorbsiyon spektrometresine 1mg/ml konsantrasyonunda ürün çözeltisi alınmış ve içerisinde 0.062 mg/ml Mn^{+2} iyonu olduğu saptanmıştır.)

IR(ν_{max}/cm^{-1}-KBr tablet): 3346, 2930, 2876, 1609, 1586, 1505, 1454, 1253, 1216, 1124,1098, 1049, 747.

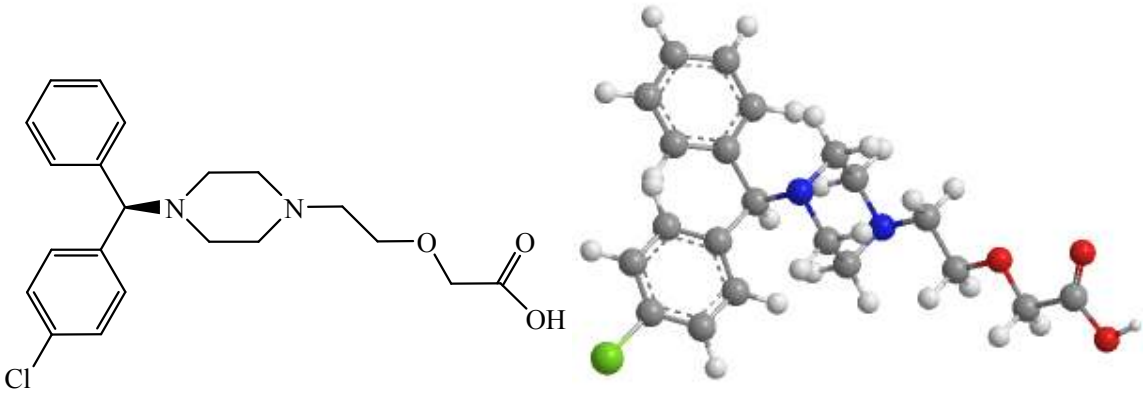
İletkenlik Λ_M($\Omega^{-1}cm^2$/mol): 33.2

Manyetik süseptibilite μ_{eff} (B.M): 5.60

4.2 Levosetirizin

4.2.1 Levosetirizin Elde Edilmesi

Levosetiririsin bir ilaç fabrikasından alınarak su-metanol karışımında tektar kristallendirildikten sonra deneylerde kullanılmıştır. Beyaz kristal toz şeklindedir.



Şekil 4.6. Levosetiririsin'in üç boyutlu gösterimi

IR(ν_{max}/cm^{-1}-KBr tablet): 3401, (O-H), 3040 (benzene ait C-H), 2927, 2852 (C-H), 2800-2000 (amin tuzu), 1745 (C=O), 1603 (benzen), 1494(C-H), 1101 (O-H), 758 (aromatik C-H)

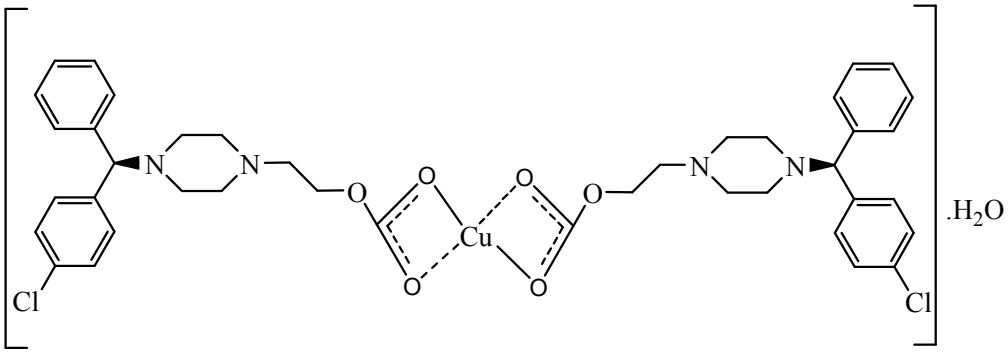
^{1}H NMR (300 MHz, $DMSOd_6$): 7.6 (m, 4H, aromatik proton), 7.3(m, 5H, aramatik proton), 5.1 (s, 1H), 4.4 (t, 4H), 4.0(s, 2H), 3.7(t, 2H), 3.3-3.5 (t, 4H), 3.0 (t, 2H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $DMSOd_6$): 171.2 (C), 135.5(C), 133.5 (CCl), 130.2 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 67.3 (CH), 64.7 (CH_2), 47.6 (CH_2), 40.7 (CH_2), 40.3 (CH_2)

İletkenlik Λ_M($\Omega^{-1}cm^2$/mol):176

4.2.2 Levosetirizinin Bakır Kompleksinin Sentezi

$2C_{21}H_{25}ClN_2O_3.2HCl + 6NaOH + CuSO_4.5H_2O \rightarrow [Cu(Levo)_2].H_2O + Na_2SO_4 + 4NaCl + 4H_2O$

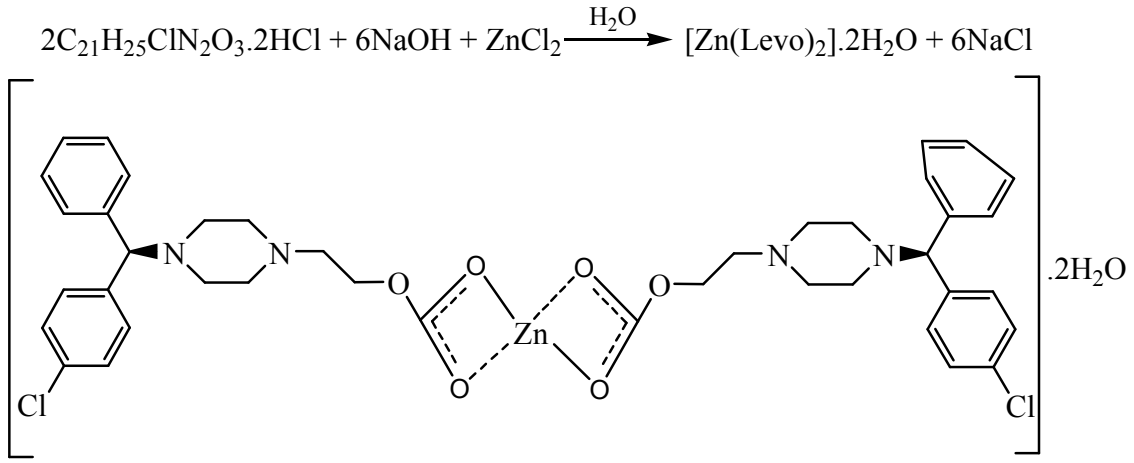


Şekil 4.7. Levosetirizinin di HCl'in bakır kompleksinin sentezi reaksiyonu

Üç boyunlu bir balonun bir tarafına termometre, diğer tarafına geri soğutucu takıldı. Üçüncü boyuna ise damlatma hunisi yerleştirildi. Balonun içine 2.772 gram (6mmol) Levosetiririsin di HCl'lik 20 ml metanoldaki çözeltisi ve damlatma hunisine 0.12 gram (3 mmol) NaOH'in % 5'lik sulu çözeltisi koyuldu. Manyetik karıştırıcı çalıştırılarak sıcaklık 65-70 °C'ye getirildi ve damlatma hunisi açıldı. 120 dakikada NaOH çözeltisi damlatıldı. Ortamın pH değeri kontrol edilerek 7 civarlarına getirildi. 90 dakika daha reaksiyon sürdürüldü. Damlatma hunisine 0.779 g (3 mmol) $CuSO_4.5H_2O$'ın % 10'luk sulu çözeltisi koyuldu. Manyetik karıştırıcı tekrar çalıştırılarak ısıtıcı ve damlatma hunisi açıldı. Doksan dakika süren geri yıkama işlemi sonunda çözeltiye kloroform eklendi. Çözelti ekstraksiyon balonuna alındı. Üst faz ayrıldı. Sodyum sülfat tuzlarını temizlemek için birkaç defa destile su ile yıkandı. Çözelti behere alınıp ağzı açık bir şekilde kristallenmeye bırakıldı. Oluşan ürün süzüldü ve vakum desikatöründe bekletildi. Sonuçta 1.56 g (verim % 63) mavi renkli karboksilat elde edildi (Atomik absorbsiyon spektrometresine 1mg/ml konsantrasyonunda ürün çözeltisi alınmış ve içerisinde 0.081 mg/ml Cu^{+2} iyonu olduğu saptanmıştır.)

IR(ν_{max}/cm^{-1}-KBr tablet): 3401, 3029, 2928, 2825, 1598, 1487, 1452, 1401, 1353, 1309, 1124, 1088, 1012, 994, 922, 852, 804, 758, 638. İletkenlik Λ_M($\Omega^{-1}cm^2$/mol): 22.4, Manyetik süseptibilite μ_{eff} (B.M): 1.69

4.2.3 Levosetirizinin Çinko Kompleksinin Sentezi



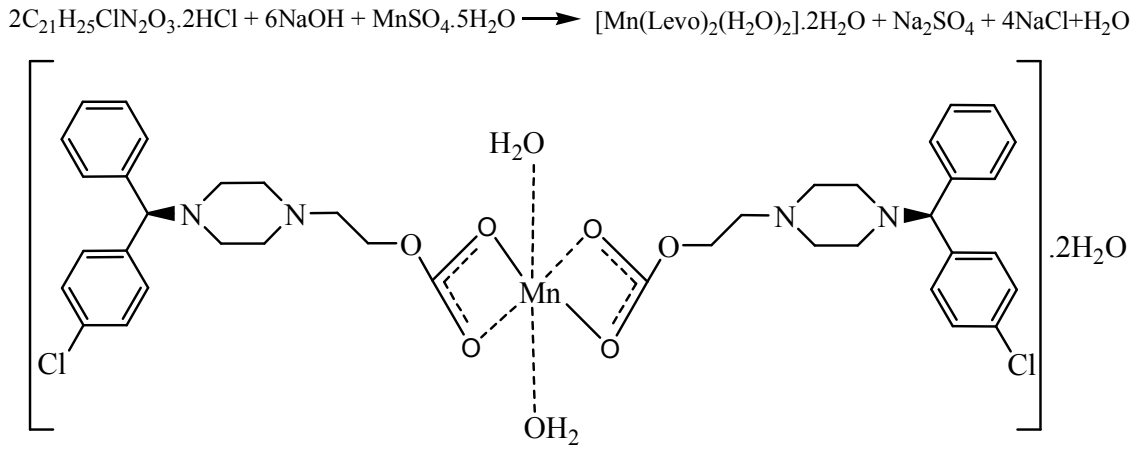
Şekil 4.8. Levosetirizinin di HCl'in çinko kompleksinin sentezi reaksiyonu

2.772 gram (6mmol) Levosetiririsin di HCl'in 20 ml metanoldaki çözeltisi üç boyunlu bir balona konuldu. Üç boyunlu balonun bir tarafına termometre, diğer tarafına geri soğutucu takıldı. Üçüncü boyuna ise damlatma hunisi yerleştirildi. Balonun içine ve damlatma hunisine 0.12 gram (3 mmol) NaOH'in % 5'lik sulu çözeltisi koyuldu. Manyetik karıştırıcı çalıştırılarak sıcaklık 65-70 °C'ye getirildi ve damlatma hunisi açıldı. 120 dakikada NaOH çözeltisi damlatıldı. Ortamın pH değeri kontrol edilerek 7 civarlarına getirildi. 90 dakika daha reaksiyon sürdürüldü. Tekrar damlatma hunisine 0.408 gram (3 mmol) $ZnCl_2$ % 10'luk sulu çözeltisi koyuldu. Manyetik karıştırıcı tekrar çalıştırılarak ısıtıcı ve damlatma hunisi açıldı. Doksan dakika süren geri yıkama işlemi sonunda çözeltiye kloroform eklendi. Çözelti ekstraksiyon balonuna alındı. Üst faz ayrıldı. Sodyum sülfat tuzlarını temizlemek için birkaç defa destile su ile yıkandı. Çözelti behere alınıp ağzı açık bir şekilde kristallenmeye bırakıldı. Oluşan ürün süzüldü ve vakum desikatöründe bekletildi. Sonuçta 1.20g (verim % 47) koyu beyaz renkli karboksilat elde edildi (Atomik absorbsiyon spektrometresine 1mg/ml ürün çözeltisi alınmış ve içerisinde 0.072mg/ml Zn^{+2} iyonu olduğu saptanmıştır.)

IR(ν_{max}/cm^{-1}-KBr tablet): 3384, 3028, 2958, 2824, 1594, 1487, 1452, 1402, 1358, 1310, 1122, 1089, 1013, 990, 945, 922, 851, 805, 758.

İletkenlik Λ_M($\Omega^{-1}cm^2$/mol): 13.9, Manyetik süseptibilite μ_{eff} (B.M): Diyamanyetik

4.2.4 Levosetirizinin Mangan Kompleksinin Sentezi



Şekil 4.9. Levosetirizinin di HCl'in mangan kompleksinin sentezi reaksiyonu

Üç boyunlu bir balonun bir tarafına termometre, diğer tarafına geri soğutucu takıldı. Üçüncü boyuna ise damlatma hunisi yerleştirildi. Balonun içine 1.386 gram (3mmol) Levosetiririsin di HCl'lik 20 ml metanoldaki çözeltisi ve damlatma hunisine 0.12 gram (3 mmol) NaOH'in % 5'lik sulu çözeltisi koyuldu. Manyetik karıştırıcı çalıştırılarak sıcaklık 65-70 °C'ye getirildi ve damlatma hunisi açıldı. 120 dakikada NaOH çözeltisi damlatıldı. Ortamın pH değeri kontrol edilerek 7 civarlarına getirildi. 90 dakika daha reaksiyon sürdürüldü. Damlatma hunisine 0.72 gram (3mmol) $MnSO_4.5H_2O$'ın % 10'luk sulu çözeltisi koyuldu. Manyetik karıştırıcı tekrar çalıştırılarak ısıtıcı ve damlatma hunisi açıldı. Doksan dakika süren geri yıkama işlemi sonunda çözeltiye kloroform eklendi.

Çözelti ekstraksiyon balonuna alındı. Üst faz ayrıldı. Sodyum sülfat tuzlarını temizlemek için birkaç defa destile su ile yıkandı. Çözelti behere alınıp ağzı açık bir şekilde kristallenmeye bırakıldı. Oluşan ürün süzüldü ve vakum desikatöründe bekletildi. Sonuçta 1.70g (verim %65) açık pembe renkli karboksilat elde edildi (Atomik absorbsiyon spektrometresine 1mg/ml ürün çözeltisi alınmış ve içerisinde 0.067 mg/ml Mn^{+2} iyonu olduğu saptanmıştır).

IR(ν_{max}/cm^{-1}-KBr tablet): 3363, 3028, 2957, 2821, 1590, 1488, 1452, 1405, 1349, 1320, 1289, 1122, 1088, 1011, 946, 921, 852, 804, 757, 679.

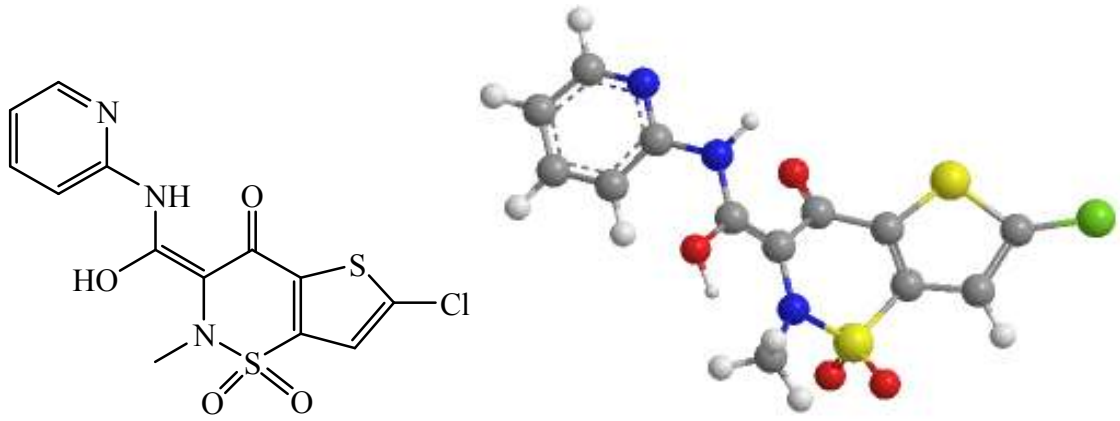
İletkenlik Λ_M($\Omega^{-1}cm^2$/mol): 14.3,

Manyetik süseptibilite μ_{eff} (B.M): 5.90

Levosetiririzinin nikel kompleksi de aynı şekilde elde edilmeye çalışıldı ancak reaksiyon sonunda kristallendirilemediğinden elde edilemedi.

4.3 Lornoksikam

4.3.1 Lornoksikamın Metal Komplekslerinin Sentezi



Şekil 4.10. Lornoksikam'ın üç boyutlu gösterimi

1.116 gram (3mmol) Lornoksikam 1M NaOH çözeltisi içerisinde çözüldü ve üç boyunlu bir balona konuldu. Üç boyunlu balonun bir tarafına termometre, diğer tarafına geri soğutucu takıldı. Üçüncü boyuna ise damlatma hunisi yerleştirildi. Damlatma hunisine 3 mmol metalin % 5'lik sulu çözeltisi koyuldu. Manyetik karıştırıcı çalıştırılarak sıcaklık 90-100 °C'ye getirildi ve damlatma hunisi açıldı. 5 saat daha geri yıkama işlemi sürdürüldü. Çözelti behere alınıp ağzı açık bir şekilde kristallenmeye bırakıldı. Ancak ürün elde edilemedi.

4.4 Karvedilol ve LevosetiririzinKomplekslerinin Antimikrobik İncelenmesi

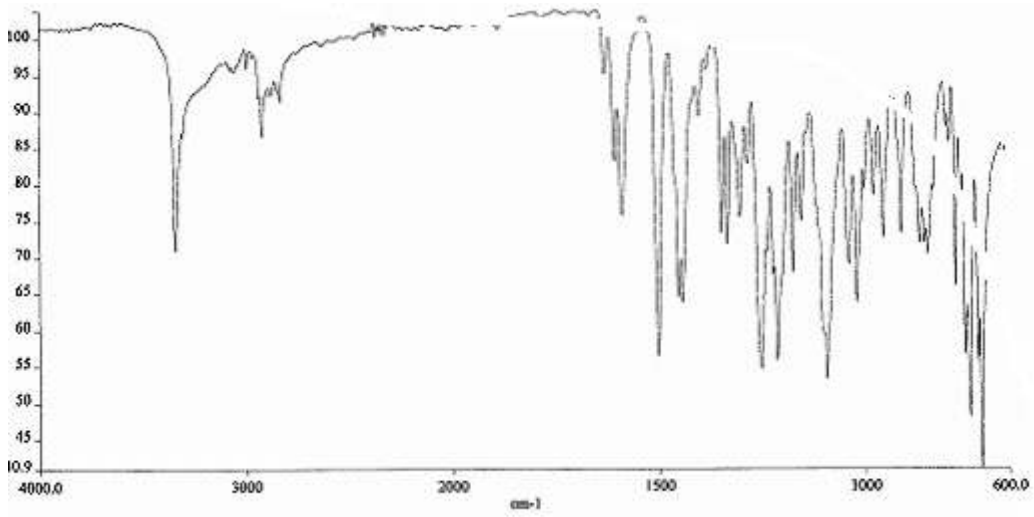
Sırasıyla karvedilolün bakır, çinko, mangan ve nikel kompleksi ile levosetiririzinin mangan, çinko ve bakır komplekslerinin değişik konsantrasyonlardaki çözeltileri gram-pozitif, gram-negatif bakteriler ile mantarlar üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi araştırıldı. Deneyler Trakya Üniversitesi Tıp Faültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Elde edilen maddelerin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmak amacıyla ATTC (American Type Culture Collection)'dan standart bakteri kökenleri kullanıldı. Bunlar Staphylococcus aureus-ATTC-6538 (gram-pozitif kok), Escherichia coli-ATTC-8739 (gram-negatif basil) bakterileri ve maya mantarı (Candida albicans-ATCC-10231)'dır. Kompleksler çok az miktar DMSO çözücüsünde çözündü ve üzerine azar azar steril su ilave edildi ve arada vorteks cihazı ile çalkalandı. Çözeltiler 50 °C'lik su banyosunda tutularak tam olarak çözülmeleri sağlandı. Komplekslerin 128 μg/ml konsantrasyonda olacak şekilde çözeltiler elde edildi.

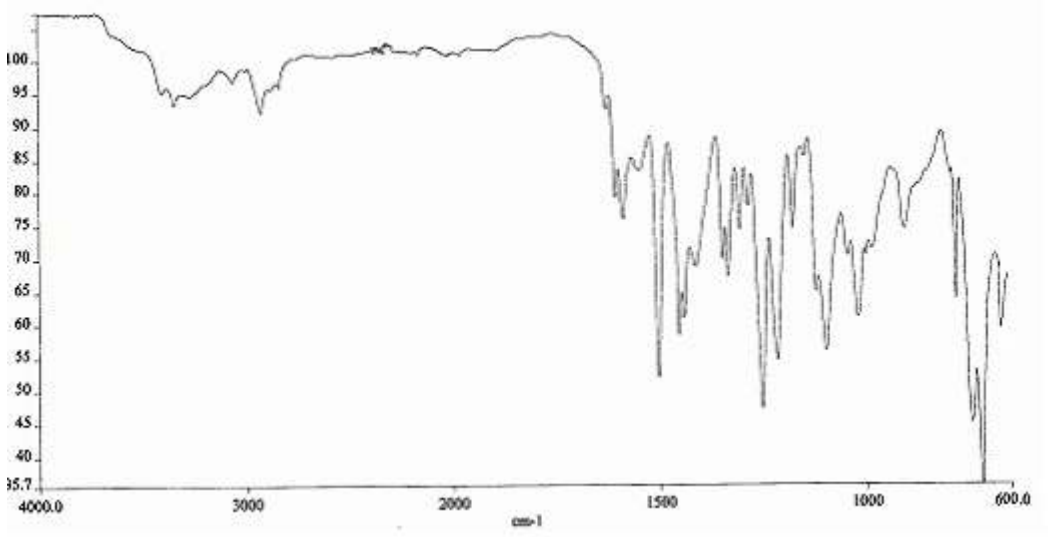
Antimikrobiyal aktivite tayini NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) μ7-A4'de tarif edilen mikrodilisyon yöntemi ile çalışıldı. Her bir madde için birinci çukurda 128 μg/ml olacak şekilde 50'şer μl ligant ve komplekslerin çözeltilerinden 8x12'lik mikropleytlere konuldu ve bundan sonraki çukurlara ikişer kat dilue olacak şekilde sulandırıldı. Üzerlerine 50'şer μl bakteri çözeltisi ilave edildi. Bakteriler 0.5 MF (Mac Farlad, $1x10^8$ cfu/ml) 100 kat seyreltilerek ($1x10^6$ cfu/ml) kullanıldı. Sonuçta ilk çukurda maddelerin 128 μg/ml ve sonraki çukurlarda sırasıyla 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125μg/ml'lik konsantrasyonları elde edildi. On ikinci çukur bakteri üremesinin kontrolü olarak bırakıldı. Bu son çukura madde ilave edilmedi, yalnızca bakteri süspansiyonu kondu. Mikropleytler 37 °C'de 16-18 saat inkübe edildi. Test edilen mikro organizmaların üremesinin durduğu en düşük madde konsantrasyonu minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) olarak kabul edildi.

5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

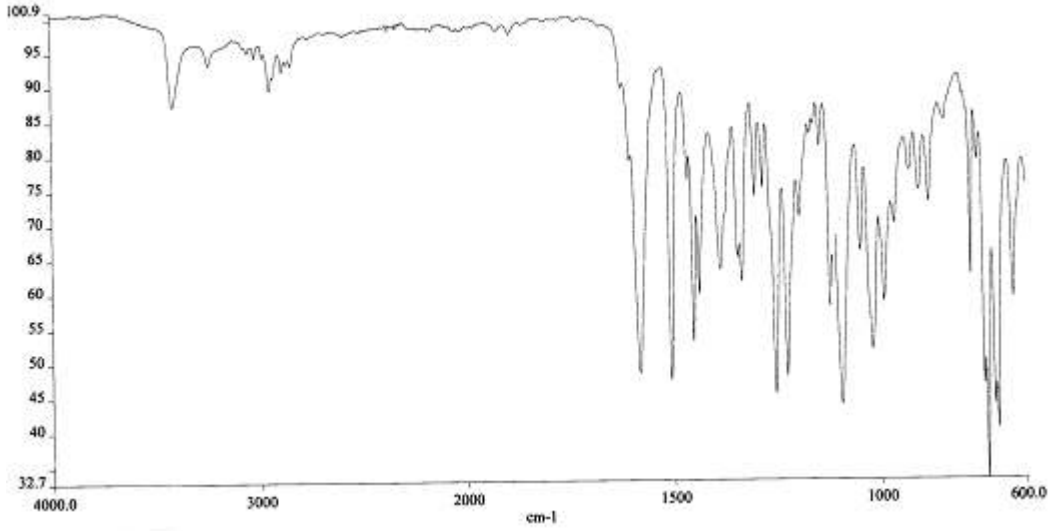
5.1 Karvedilolün Cu(II), Zn(II), Mn(II) ve Ni(II) Komplekslerinin Sentezi



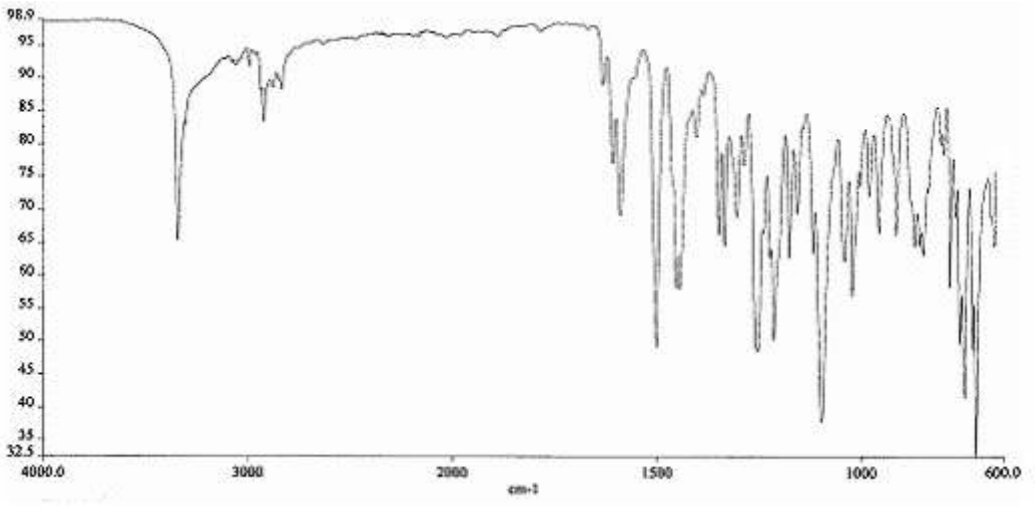
Şekil 5.1. Karvedilol IR spektrumu



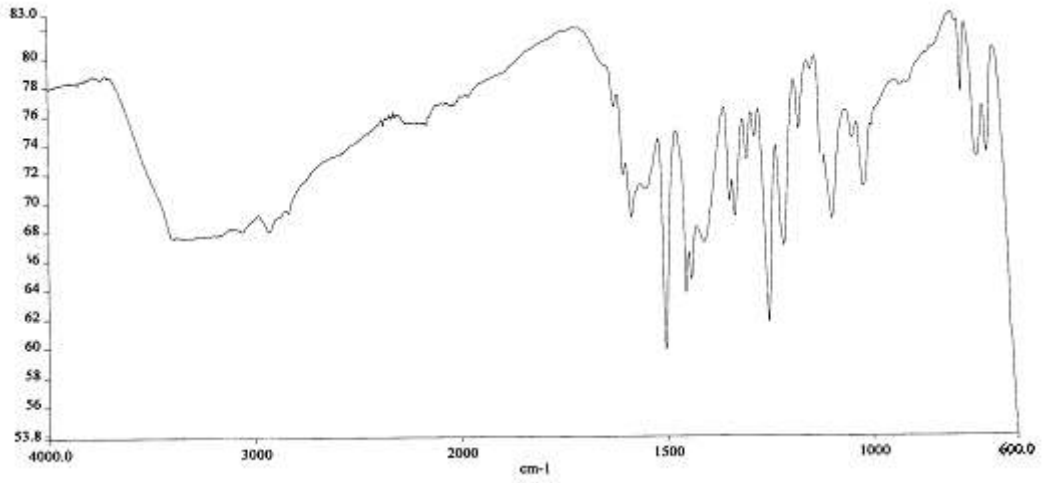
Şekil 5.2. Karvedilolün nikel kompleksinin IR spektrumu



Şekil 5.3. Karvedilolün bakır kompleksinin IR spektrumu



Şekil 5.4. Karvedilolün çinko kompleksinin IR spektrumu



Şekil 5.5. Karvedilolün mangan kompleksinin IR spektrumu

Karvedilolün elde edilen tüm komplekslerinde IR spektrumları incelendiğinde bazı kaymalar olduğu gözlemlenmiştir. Karvedilolün 3325cm^{-1}'deki N-H piki komplekslerde çinkoda 3342cm^{-1}, manganda 3346cm^{-1}, bakırda 3341 cm^{-1} ve nikelde ise 3343cm^{-1} pik değerine kaymıştır. Bu da N-H'ın koordinasyona katıldığını göstermektedir. Komplekslerdeki 3060 cm^{-1} civarındaki pikler benzene ait C-H ve 2927 ve 2852 cm^{-1} civarındaki pikler alifatik C-H pikleridir. Ligant da gözlenen 1630 cm^{-1} deki N-H pikinin de çinkoda 1619 cm^{-1}, manganda 1609 cm^{-1}, bakırda 1610 cm^{-1} ve nikelde ise 1617 cm^{-1} pik değerine kayması da N-H'ın komplekse iştirak ettiğini desteklemektedir. 1604, 1591, 1502, 1454 cm^{-1} civarlarındaki pikler benzen ve 1253, 1215 cm^{-1} bölgesindeki pikler ise yapıdaki Ar-O-R pikleridir.

ClO_4^- iyonu Td simetrisine sahip ve tetrahedral geometriye sahiptir. Bu simetride dört normal titreşime sahiptir. Ancak bunlardan 1098-1089 cm^{-1} aralığındaki kuvvetli ve 627-624 cm^{-1} civarındaki asimetrik eğime bantları aktiftir. Bu pikler koordine olmamış perklorat anyonlarını göstermektedir (Roshentall, 1973). Karvedilolün bakır kompleksinde 1122 (629) cm^{-1} deki perklorat piki 1049 cm^{-1} bandında, çinko kompleksinde ise 1119 (624) cm^{-1} deki perklorat piki 1041 cm^{-1} bandında yarılmış olup, koordinasyon küresinde perklorat pikinin varlığını

belirtmektedir. Nikel kompleksinde ise 1091 ve 624 cm^{-1} tipik perklorat anyonunun olduğunu, mangan kompleksinde ise perklorat piklerinin bulunmadığı göstermektedir.

Tablo 5.1. Karvdilolün ve komplekslerinin bazı fiziksel özellikleri

Bileşikler	**Verim (%)**	**Renk**	**μ_{eff} (B.M)**	**Λ_M (Ω^{-1} cm^2/ mol)**	**% Metal Miktarı (Teorik)**
Karvedilol (carv)	-	Beyaz	-	3.8	-
$[Cu(carv)ClO_4(MeOH)]$	47	Mavi	1.82	12.8	11.10 (10.60)
$[Zn(carv)ClO_4(MeOH)]$	61	Beyaz	Diyam.	25.5	10.40 (10.87)
$[Ni(carv)_2(MeOH)_2]ClO_4$	39	Açık yeşil	2.92	80.5	9.20 (9.37)
$[Mn(carv)_2(MeOH)_2]$	23	Kahverengi	5.60	33.2	6.2 (5.92)

Karvedilolün sentezlenen tüm komplekslerin iletkenlikleri N,N-dimetilformamit ile $1x10^{-3}$ M'lık çözeltileri hazırlanarak 20-21°C sıcaklığında ölçülmüş ve Tablo 5.2'de verilen kaynak değerler ile karşılaştırıldığında, karvedilolün nikel kompleksi dışında elektrolit olmadıkları tespit edilmiştir(Geary, 1971).

Tablo 5.2. Elektrolit tipleri ile iletkenlik değerler arasındaki ilişki

Elektrolit Tipleri	İletkenlik Değerleri ($\Omega^{-1}cm^2$/mol) (N,N-dimetilformamit için 20-21°C)
(1:1)	65 – 90
(1:2)	130 – 170
(1:3)	200 - 240
(1:4)	300

Molar iletkenlik değerleri sırasıyla karvedilolün bakır kompleksinin [Cu(carv)ClO_4(MeOH)] 12.8; çinko kompleksinin [Zn(carv)ClO_4(MeOH)] 25.5 ve mangan kompleksinin [Mn(carv)$_2$(MeOH)$_2$] 33.2 $\Omega^{-1}cm^2$/mol olduğu saptanmıştır. Karvedilolün nikel kompleksinin molar iletkenlik değeri 80.5 $\Omega^{-1}cm^2$/mol'dür. Bu değer kompleksin 1:1 elektrolit tipinde yani çözeltide iki iyonik tür olduğunu göstermektedir ve yapısı [Ni(carv)$_2$(MeOH)$_2$]ClO_4 şeklindedir.

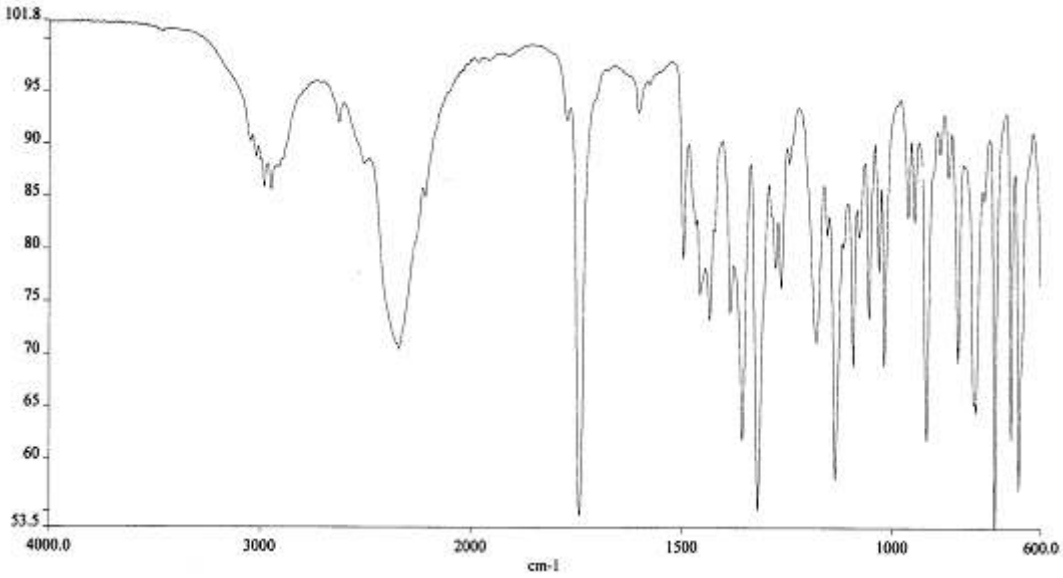
Manyetik susseptibilite ölçümleri, komplekslerin geometrik yapılarının aydınlatılmasında yardımcı olmaktadır. Sentezlenen karvedilol komplekslerinin manyetik momentleri oda sıcaklığında ölçülmüş ve bakır, nikel ve mangan komplekslerinin paramanyetik, çinko kompleksinin ise diyamanyetik olduğu tespit edilmiştir. Komplekslerin manyetik susseptibilite değerleri Tablo 5.3.'da verilmiştir.

Tablo 5.3. Komplekslerin manyetik susseptibilite değerleri

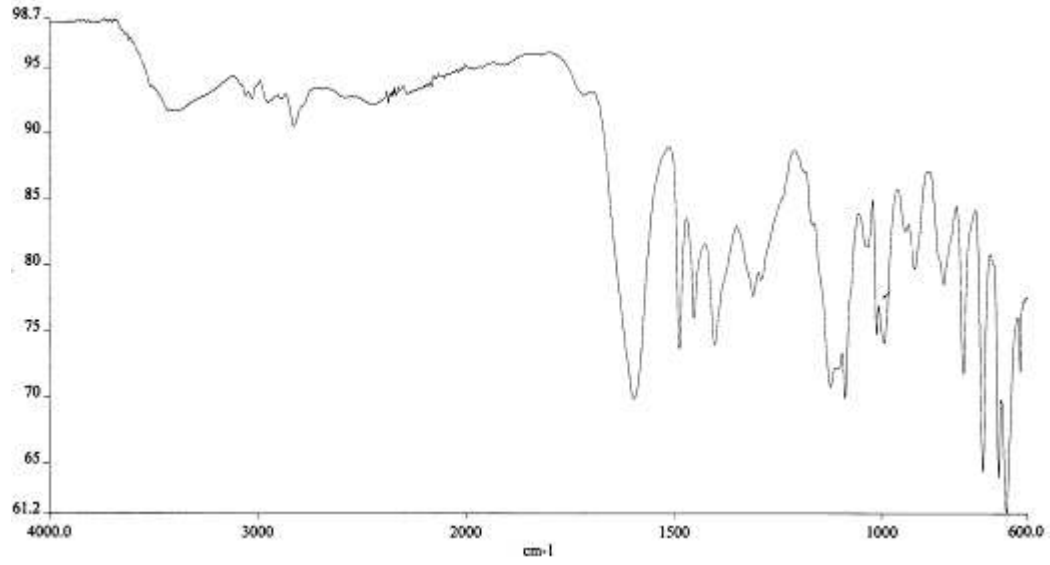
Metaller	**Konfigirasyon**	**Çiftleşmemiş elektron sayısı**	**Manyetik Momentleri μ_{eff} (B.M**
Mn^{II}	d^5	5	5.7 – 6.0
Cu^{II}	d^9	1	1.8 – 2.1
Ni^{II}	d^8	2	3.2 – 4.0
Zn^{II}	d^{10}	0	0

Karvedilol kompleksinin manyetik susseptibilite değerleri ise bakır kompleksinin 1.82 B.M. tetrahedral, mangan kompleksinin 5,6 B.M. oktahedral ve nikel kompleksinin 2.99 B.M. tetrahedral geometride olduğu düşünülmektedir (Gerloch M., 1984; Tunalı ve Özkar, 1999).

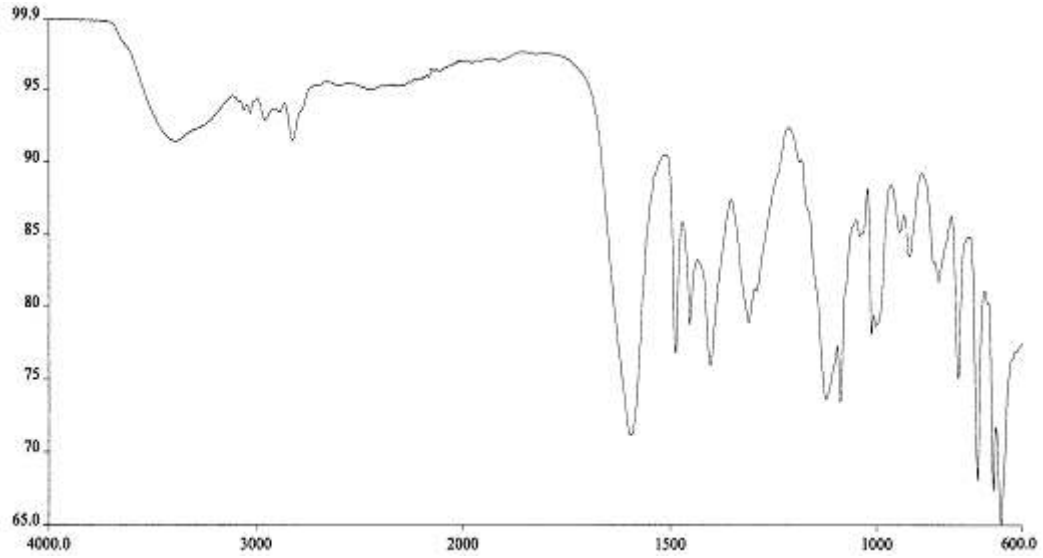
5.2 Levosetiriirizinin Cu(II), Zn(II), ve Mn(II) Komplekslerinin Sentezi



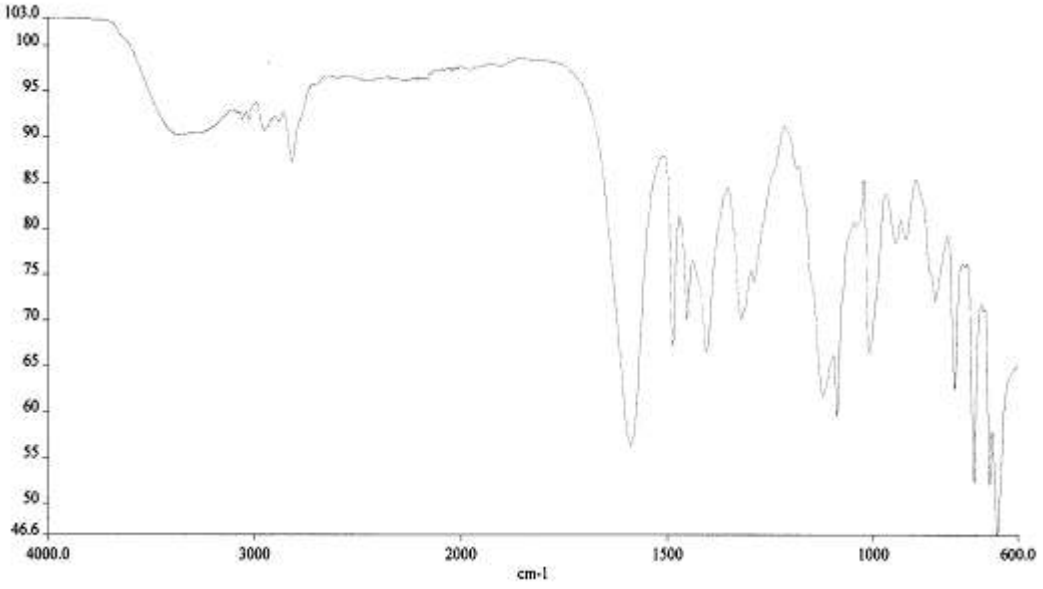
Şekil 5.6. Levosetirizin di HCl'in IR spektrumu



Şekil 5.7. LevosetirizininBakır kompleksinin IR spektrumu



Şekil 5.8. Levosetirizinin çinko kompleksinin IR spektrumu



Şekil 5.9. Levosetirizinin mangan kompleksinin IR spektrumu

Levosetirizinin IR srektrumları incelendiğinde 3401cm^{-1}'de ν(OH) absorbsiyon piki gözlenmektedir. Komplekslerde ise suya ait titreşimler 3540-3350 cm^{-1} aralığında yayvan pik olarak yer almaktadır. Kompleks oluşurken ligandın aside ait ν(O-H) piki kaybolarak koordinasyon suyuna ait yayvan pik ortaya çıkmıştır. Komplekslerdeki 3030-3040 cm^{-1} civarındaki pikler benzene ait C-H ve 2928 ve 2825 cm^{-1} civarındaki pikler alifatik C-H pikleridir. Levosetirizinin 2800-2000 cm^{-1} arasındaki yayvan pik amin tuzun göstermektedir. Kompleksler oluşurken liganta bağlı 2 HCl molekülü ve dolayısıyla da amin tuzu yok olmaktadır. Buna paralel olarak komplekslerin IR spektrumlarında da bu aralıkta pik görülmemektedir.

Levosetirizinin IR spektrumunda 1745 ve 1630 cm^{-1} batlarında νCOOH ve νC=O olmak üzere iki kuvvetli titreşim gözlenmektedir (Nakamato, 1970). Ligantın IR değerleri kompleksler ile karşılaştırıldığında, 1745 ve 1630 cm^{-1}'deki pikler tamamiyle kaybolmaktadır. Bu piklerin yerine 1598-1590 cm^{-1} ve 1349-1358 cm^{-1} aralıklarında güçlü absorbsiyon pikleri ortaya çıkmıştır. Bu pikler $\nu_{asym}COO$ ve $\nu_{sym}COO$ absorbsiyon pikleridir ve metal atomları ile koordinasyon yaptığını göstermektedir. Benzer şekilde liganta bulunan 1630 cm^{-1}'deki pik, kompleksler de1600 cm^{-1} civarına kaymıştır. Bu da karbonil grubunun koordinasyona katıldığını ispatlamaktadır (Bellamy, 1971; Ferraro, 1971).

Levosetirizinin sentezlenen tüm komplekslerin iletkenlikleri N,N-dimetilformamit ile $1x10^{-3}$ M'lık çözeltileri hazırlanarak 20-21°C sıcaklığında ölçülmüş ve Tablo 5.2'de verilen kaynak değerler ile karşılaştırılmıştır. Molar iletkenlik değerleri sırasıyla levosetirizinin bakır kompleksinin $[Cu(Levo)_2].H_2O$ 22.4; çinko kompleksinin $[Zn(Levo)_2].2H_2O$ 13.9 ve mangan kompleksinin $[Mn(Levo)_2(H_2O)_2].2H_2O$ 14.3 $\Omega^{-1}cm^2/mol$ olduğu saptanmıştır. Bu değerler levosetirizin komplekslerinin elektrolit olmadıkları göstermektedir (Geary, 1971).

Tablo 5.4. Levosetirizin ve komplekslerinin bazı fiziksel özellikleri

Bileşikler	**Verim (%)**	**Renk**	**μ_{eff} (B.M)**	**Λ_M (Ω^{-1} cm^2/ mol)**	**% Metal Miktarı (Teorik)**
Levosetirizin (Levo)	-	Beyaz	-	176.0	-
$[Cu(Levo)_2)].H_2O$	63	Mavi	1.69	12.8	8.10 (7.66)
$[Zn(Levo)_2].2H_2O$	47	Koyu beyaz	Diyam.	25.5	7.20 (7.70)
$[Mn(Levo)_2(H_2O)_2].2H_2O$	65	Açık pembe	5.90	33.2	6.70 (6.28)

Levosetirizin komplekslerinin manyetik momentleri oda sıcaklığında ölçülmüştür. Bakır ve mangan komplekslerinin paramanyetik, çinko kompleksinin ise diyamanyetik olduğu tespit edilmiştir. Levosetirizin kompleksinin manyetik susseptibilite değerleri ise bakır kompleksinin 1.69 B.M. tetrahedral, mangan kompleksinin 5,90 B.M. oktahedral geometride olduğu düşünülmektedir (Gerloch, 1984; Tunalı ve Özkar, 1999).

5.3 Lornoksikamın Metal Komplekslerinin Sentezi

Lornoksikam elimizde mevcut olan hiçbir çözüce çözünememiştir. Sadece 1M NaOH çözeltisi içerisinde çözülebildi. Ortamın yüksek derecede bazik olmasından dolayı metal tuzları hidroksitlere dönüşmüştür ve hiçbir metalle kompleksi elde edilememiştir.

5.4 Komplekslerin Antimikrobik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Karvdilolün kompleksleri Staphylococcus aureus (gram pozitif), Escherichia coli (gram negatif) ve Candida albicans (mantar) karşı test edildi. Bu bakteri ve mantara karşı direnci ölçüldü. Test edilen mikroorganizmaların MIC (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu)'ları Tablo 5.5.'te gösterilmiştir.

Tablo 5.5 Karvdilolün ve komplekslerinin farklı mikroorganizmalardaki MIC değerleri

Kökenler	**Minimum İnhibasyon Konsantrasyonu Değerleri (μg/ml)**		
	Staphylococcus aureus-ATTC-6538	**Escherichia coli-ATTC-8739**	**Candida albicans-ATCC-10231**
Karvedilol (carv)	-	-	-
$[Cu(carv)ClO_4(MeOH)]$	64	32	16
$[Zn(carv)ClO_4(MeOH)]$	32	32	64
$[Ni(carv)_2(MeOH)_2]ClO_4$	8	64	32
$[Mn(carv)_2(MeOH)_2]$	128	64	64

Sonuçlar karvedilol etken maddesinin minimum inhibisyon konsantrasyonu değerleriyle karşılaştırıldı. İlaç hammadesinin antimikrobik aktivitesinin olmamasına rağmen, komplekslerin bakterilere ve mantara karşı etkili olduğu belirlenmiştir. $[Ni(carv)_2(MeOH)_2]ClO_4$ her üç mikroorganizmanın da üremesini, diğerlerine göre daha düşük konsantrasyonlarda baskılayabildiği görüldü. Ayrıca $[Cu(carv)ClO_4(MeOH)]$ kompleksinin Candida albicans üzerinde aktivitesinin yüksek olduğu saptandı. Özellikle Staphylococcus aureus klinik izolatın da düşük MIC değerine sahip olması ayrıca önemlidir. Staphylococcus aureus insan enfeksiyonlarında en sık rastlanan ve en önemli bakteri türlerinden biridir. Penisilinin bulunduğu 1940'lı yıllarda bu antibiyotik ile Staphylococcus enfeksiyonlarının tedavisi ilk kez gerçekleşmiş, ancak çok kısa bir süre içinde penisilini parçalayan penisilinaz enzimleri sayesinde Staphylococcus enfeksiyonları insanlık için bir kez daha önemli bir ölüm sebebi olmuştur. Bunun üzerine 1950'li yıllarda penisilinin penisilaz enzimine dayanıklı yarı sentetik türevleri geliştirilmiştir. Bu türevlerin prototipi metsilindir (Hackbart & Achambers, 1989). Maalesef Staphylococcus'lar kısa bir süre içinde bu grup ilaçlara da direnç kazanmıştır.

Fakat bu seferki direnç mekanizması antibiyotiği parçalayan bir enzim değil, penisilin grubu antibiyotiklerin hedef aldığı hücre duvarı yapım proteinlerinin yapısal değişikliğe uğramasıdır. Bu durumda bakteri yalnızca yarı sentetik penisilinlere değil, benzer yapılı tüm antibiyotiklere dirençli hale geçmektedir (Shanson, D.C., 1990). Metsiline dirençli Staphylococcus'ların halen kullanılabilir tek antibiyotik grubu glikopeptitlerdir. 1997 yılında önce Japonya, sonra ABD'de ortaya çıkan glikopeptid dirençli Staphylococcus aureus kökenleri ise bu bakterilere bağlı enfeksiyonların tedavisini neredeyse olanaksız hale getirmiştir. Bu çalışmada $[Ni(carv)_2(MeOH)_2]ClO_4$ metsiline duyarlı standart ATCC kökenli izolatta düşük MIC değerlerine sahip olması gelecek açısından umut vermektedir.

Levosetirizinin ve bakır(II), çinko(II) ve mangan(II) komplekslerinin antimikrobik aktivitelerin saptanmasında test edilen mikroorganizmaların MIC (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu)'ları Tablo 5.6.'te gösterilmiştir.

Tablo 5.6 Levosetirizin ve komplekslerinin farklı mikroorganizmalardaki MIC değerleri

Kökenler	**Minimum İnhibasyon Konsantrasyonu Değerleri (µg/ml)**		
	Staphylococcus aureus-ATTC-6538	**Escherichia coli-ATTC-8739**	**Candida albicans-ATCC-10231**
Levosetirizin (Levo)	-	-	-
$[Cu(Levo)_2)].H_2O$	32	64	64
$[Zn(Levo)_2].2H_2O$	64	64	128
$[Mn(Levo)_2(H_2O)_2].2H_2O$	128	32	64

Sonuçlar levosetirizinin etken maddesinin minimum inhibisyon konsantrasyonu değerleriyle karşılaştırıldı. Levosetirizinin de antimikrobik aktivitesinin olmamasına rağmen, komplekslerin bakterilere ve mantara karşı etkili olduğu belirlenmiştir. $[Cu(Levo)_2)].H_2O$ her üç mikroorganizmanın da üremesini, diğerlerine göre daha düşük konsantrasyonlarda baskılayabildiği görüldü. Ayrıca $[Mn(Levo)_2(H_2O)_2].2H_2O$ kompleksinin Escherichia coli üzerinde aktivitesinin yüksek olduğu saptandı.

5.5 Tartışma

İlaç etken maddelerinin büyük kısmı potansiyel azot, oksijen, kükürt gibi donor atomlara sahip olması nedeniyle ligant olarak kullanılmaktadır. Metal iyonları biyolojik sistemlerde çok önemli role sahiptir. Metal iyonları kanda yada vücudun diğer sıvılarında bulunan doğal ligantlar ile ilaç etken maddelerinin hızlı değişimini sağlar ve ilacın etkisini hızlandırır. Metal kompleksin oluşumunun ve yapısının net olarak bilinmesi, ilacın etki mekanizmasının açıklanmasında önemlidir. Bazı ilaçların metal iyonları ile koordinasyonu ilacın farmakolojik aktivitesini arttırdığını ve tıpta ve veterinerlikte kullanılan bazı ilaçların istenmeyen zehirli etkilerini azaltmaktadır (El-Gamel N.E.A., 2009; El-Gamel N. E. A., Gerlach D., 2008). Ayrıca ilacın yan etkilerinin azaltılmasına yönelik çalışmalar yapılmasına olanak sağlar. Bu amaçla özellikle son yıllarda bu etken maddelerin metal kompleksleri sentezlenerek yapıları aydınlatılmış ve yeni kullanım alanları araştırılmıştır. Örneğin Ajibade ve arkadaşları sıtma tedavisinde kullanılan, trimetoprim (TMP), klorokin (CQ) ve primetamin (pyrm) adlı etken maddelerin metal komplekslerini [$(Mn(TMP)Cl_2(CH_3OH)]$, $[Co(TMP)_2Cl_2(CH_3OH)]$, $[Pt(CQ)_2Cl_2]$ ve $[Cu(pyrm)_2(CH_3COO)_2]$) sentezleyerek uyku hastalığı (Chagas) gibi bazı parazit hastalıklarının tedavisinde ve ayrıca sıtma hastalığının daha dirençli suçlarında etkili olduğunu invitro ortamda belirlemişlerdir (Ajibade ve Kolawole, 2008).

Bazı etken maddelere metal bağlayarak da oluşturulan yen kompleksler, ilaçların etkilerinin artmasına da sebep olmaktadır. Chohan ve arkadaşları, antbakteriyal ilaç olarak kullanılan siprofloksasin'in (CFL) metal {kobalt (II), bakır (II), nikel (II) ve çinko (II)} komplekslerini {$[M(CFL)_2Cl_2].2H_2O$ ve $[M(CFL)_2]Cl_2$} sentezleyerek aktivitelerin karşılaştırmışlardır ve komplekslerin aktivitelerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (Chohan vd, 2005).

Bunun yanı sıra kompleks halindeki bazı ilaçlardaki merkezi metal atomunun değiştirilmesiyle de etkili sonuçlar alınmıştır. Cis-platin ve karboplatin kompleksleri kanser hastalığının tedavisinde kullanılan en önemli ilaçlardan biridir. Ancak bunların

yan etkileri çok fazladır. Daha etkili bir ilaç elde etmek ve bu yan etkileri ortadan kaldırmak amacıyla, merkezi metal atomu olan platin yerine karadüzlemsel geometriyi oluşturabilecek diğer metaller denenmektedir. Merkezi atomu demir, kobalt ve altın olan yeni metal kompleksleri ile preklinik çalışılmalar yapılmıştır. Ayrıca merkezi atomu titanyum, rutenyum ve galyum olan çalışmalar Faz I ve Faz II aşamasındadır (Ott I., Gust R., 2006).

Hatta bu etken maddeler sentez amacı dışında yan etkileri nedeniyle, farklı sağlık problemlerinin çözümüne de hizmet eder. Minoksidil önceleri bir oral ilaç olarak kullanılmakta ve arteryel hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktaydı. Fakat daha sonra ilgi çeken bir etkisi, saç büyütme ve kelliği önleme yan etkisi keşfedildi. Yine eski jenerasyon antihistaminikler(alerji ilaçları), iştah açıcı ve sedatize edici etkilere sahip olmaları dolayısıyla dönem dönem bu yan etkiler sayesinde tedavi edici olarak da kullanılmıştır. Bu çalışmalar ilaç hammaddeleri ve onların komplekslerinin başka alanlarda da etkili olabileceğini göstermiştir.

Karvedilol hipertansiyon ilacı olarak kullanılmaktadır. Karvedilolün peroksi ve nitrojen radikali ve asetil aseton- ferrik iyon kompleksleri incelenmiştir (Oettl K. vd., 2001). Zoroddu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise karvedilol molekülünün bakır(II) ile kompleksleri oluşturularak sentez yapılmış ve komplekslerin yapısal ve spektrofotometrik karakterizasyonları incelenmiştir (Zoroddu vd., 2003). Aynı zamanda β-blokör olan karvedilolün antioksidan özelliğine de sahip olduğu belirlenmiştir. Bu özelliğine, ilacın metaller ile verdiği şelatlar sebep olmaktadır. Karvedilolün demir (II), çinko (II) ve bakır (II) kompleksleri sentezlenmiştir. Karvedilolün β-bloker ve antioksidan özellikleri dışında toksik ağır metallerin vücuttan atılması (chelation) tedavisinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür(Zoroddu vd., 2009).

Bizim çalışmamızda karvedilolün bakır(II), nikel(II), mangan (II) ve çinko (II) ile verdiği koordinasyon bileşiklerinin gerek sentez ve karakterizasyonu, gerekse antimikrobiyel aktivitesi hakkında araştırmalar yapılmıştır. Karvedilolün elde edilen

tüm komplekslerinde IR spektrumları incelendiğinde karvedilolün 3325cm^{-1}'deki N-H piki komplekslerde çinkoda 3342cm^{-1}, manganda 3346cm^{-1}, bakırda 3341 cm^{-1} ve nikelde ise 3343cm^{-1} pik değerine kaymıştır. Bu da N-H'ın koordinasyona katıldığını göstermektedir. Ligant da gözlenen 1630 cm^{-1} deki N-H pikinin de çinkoda 1619 cm^{-1}, manganda 1609 cm^{-1}, bakırda 1610 cm^{-1} ve nikelde ise 1617 cm^{-1} pik değerine kayması da N-H'ın komplekse iştirak ettiğini desteklemektedir. Karvedilolün bakır kompleksinde 1122 (629) cm^{-1} deki perklorat piki 1049 cm^{-1} bandında, çinko kompleksinde ise 1119 (624) cm^{-1} deki perklorat piki 1041 cm^{-1} bandında yarılmış olup, koordinasyon küresinde perklorat pikinin varlığını belirtmektedir. Nikel kompleksinde ise 1091 ve 624 cm^{-1} tipik perklorat anyonunun olduğunu, mangan kompleksinde ise perklorat piklerinin bulunmadığı göstermektedir.

Karvedilol komplekslerinin iletkenlikleri N,N-dimetilformamit ile $1x10^{-3}$ M'lık çözeltisinde ölçülmüş, bakır, çinko ve mangan komplekslerinin molar iletkenlik değerleri 12-33 $\Omega^{-1}cm^2$/mol arasındadır ve elektrolit değillerdir. Nikel kompleksinin molar iletkenlik değeri ise 80.5 $\Omega^{-1}cm^2$/mol'dür ve (1:1) elektrolit tipindedir. Sentezlenen karvedilol komplekslerinin manyetik momentleri oda sıcaklığında ölçülmüş ve bakır, nikel ve mangan komplekslerinin paramanyetik, çinko kompleksinin ise diyamanyetik olduğu tespit edilmiştir. Kompleksler 6M nitrik asit çözeltisinde çözünerek atomik absorbsiyonda metallerin miktarları ölçülmüş ve yapıdaki teorik metal yüzdesine yakı değerler bulunmuştur.

IR spektrumlarında ürünlerin beklenen karakteristik pikleri ve ligant ile kompleksler arasındaki kaymaların tümü görünmektedir. Ayrıca atomik absorbsiyon, molar iletkenlik ve manyetik sussebilite ölçümleri de; bakır kompleksinin [Cu(carv)ClO_4(MeOH)], çinko kompleksinin [Zn(carv)ClO_4(MeOH)] mangan kompleksinin [Mn(carv)$_2$(MeOH)$_2$] ve nikel kompleksinin [Ni(carv)$_2$(MeOH)$_2$]ClO_4 şeklinde olduğu kanısını güçlendirmektedir.

Levosetirizin ([2-[4-[(4-klorofenil) fenilmetill]-1-piperazinil]etoksi]asetik asit

dihidroklorür) antihistaminik etki gösteren bir maddedir. Literatürde levosetirizin ilgili çok fazla çalışma olmasına rağmen, geçiş metalleri ile yaptığı kompleksler ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Levosetrizin gibi ilaç hammaddesi olup,yapısında karboksilli asit grubu olan bazı etken maddeler ile ilgili çalışmalar vardır. Andrade ve arkadaşları nonsteroid anti-inflamatuar ilaç olan ibuprofen'in Ru^{II} ve Ru^{III} diruteryum ve Cu^{II} komplekslerini sentezlemiştir. Bu komplekslerle ilacın yan etkisi olan gastirik ülserin daha az görüldüğü rapor edilmiştir (Andrade vd., 2000).

Levosetirizinin IR srektrumları incelendiğinde 3401cm^{-1}'de OH absorbsiyon piki varken, komplekslerde ise suya ait titreşimler 3540-3350 cm^{-1} aralığında yayvan pik yer almaktadır. Kompleks oluşurken ligandın aside ait ν(O-H) piki kaybolarak koordinasyon suyuna ait yayvan pik ortaya çıkmıştır. Levosetirizin ilk olarak sodyum hidroksit ile reaksiyona sokuldu ve sodyum tuzu oluşturulmuştur. Ortamın pH değeri 7 civarındadır. Bu değerde, karboksil anyonu ve metal tuzları, çözelti içersinde tamamen dissosiye olurlar ve verim maksimum olur. Ancak baz ilave edildiğinde liganta bağlı 2 HCl molekülü ve dolayısıyla da amin tuzu yok olmaktadır. Böylece de 2800-2000 cm^{-1} aralığında ligantta görülen yayvan pik (amin tuzu) komplekslerin IR spektrumlarında görülmemektedir. Ligantın 1745 ve 1630 cm^{-1}'deki pikler tamamiyle kaybolup yerine 1598-1590 cm^{-1} ve 1349-1358 cm^{-1} aralıklarında güçlü absorbsiyon pikleri ortaya çıkmıştır. Ayrıca liganta bulunan 1630 cm^{-1}'deki pik, kompleksler de1600 cm^{-1} civarına kaymıştır. Bu da karbonil grubunun koordinasyona katıldığını ispatlamaktadır.

Levosetirizinin komplekslerinin iletkenlikleri N,N-dimetilformamit ile $1x10^{-3}$ M'lık çözeltisinde ölçülmüş tüm komplekslerin iletkenlik değerleri 13 - 22.4 $\Omega^{-1}cm^2$/mol arasında ölçülmüştür. Bu değerlere göre levosetirizin kompleksleri elektrolit değildirler.

Levosetirizin komplekslerinin manyetik momentleri oda sıcaklığında ölçülmüş, bakır ve mangan komplekslerinin paramanyetik, çinko kompleksinin ise diyamanyetik olduğu tespit edilmiştir. atomik absorbsiyonda metallerin miktarları ölçülmüş ve

yapıdaki teorik metal yüzdesine yakı değerler bulunmuştur. Ayrıca karl fisher cihazı ile nem tayini yapılmış ve bakırın bir, çinkonun ive mangan kompleksinin iki kristal suyu içerdiği doğrulanmıştır.

IR spektrumlarında ürünlerin beklenen karakteristik piklerinin tümü görünmektedir. Ayrıca atomik absorbsiyon, molar iletkenlik ve manyetik sussebilite ölçümleri de; bakır kompleksinin $[Cu(Levo)_2)].H_2O$, çinko kompleksinin $[Zn(Levo)_2].2H_2O$ mangan kompleksinin $[Mn(Levo)_2(H_2O)_2].2H_2O$ şeklinde olduğu kanısını güçlendirmektedir

Lornoksikamın hiçbir çözücüde çözünememesi ve sadece bazik ortamda çözünebilmesi, bu etken maddenin kompleksinin sentezini imkansız hale getirmiştir. Etken maddenin çözücü ortamına geçebilmesi için bir çok metot denenmesine rağmen, hiçbir girişim sonuç vermemiştir. Literatürde komplekslerine rastlamamamızın nedenin çözünememesinden kaynaklandığı kanısındayız.

Literatürde levosetirizinin komplekslerine rastlanmamış, karvdilolün ise antioksidan ve chelation etkisi araştırılmasına rağmen antimikrobik özellikleri ilk kez tarafımızdan incelenmiştir. Karvdilol ve levosetirizinin kompleksleri *Staphylococcus aureus (gram pozitif), Escherichia coli* (gram negatif) ve *Candida albicans* (mantar) karşı test edildi. Antimikrobik aktivitelerin MIC değerleri belirlendi ve ligantlar ile komplekslerin değerleri karşılaştırıldı. İlaç hammadesinin mikroorganizmalara karşı antimikrobik aktivitesinin olmamasına rağmen, komplekslerin etkili olduğu belirlendi. Özellikle karvdilolün nikel(II) kompleksinin metsiline duyarlı standart ATCC kökenli klinik izolatta düşük MIC değerlerine sahip olması gelecek açısından umut vermektedir. Şimdi yapılması gereken karvdilolün nikel(II) kompleksinin invivo canlı ortamda toksisite ve yan etkilerinin araştırılması ve dokularda ulaşabileceği konsantrasyonların tespit edilmesidir.

KAYNAKLAR

AABAKEN L., OSNES M., 1996, Gastrointestinal tolerability of lornoxicam compared to that of naproxen in healty male voluenteers, Blackwell Sci. Ltd., 151-156.

AJİBADE P. A. VE KOLAWOLE G. A., 2008, Synthesis, characterization and antiprotozoal studies of some metal complexes of antimalarial drugs, Transition Metal Chemistry, 33, 493-497.

ALPMAN A., 2000, Kalp yetmezliği tedavisinde eski düşman, yeni dost: Beta Blokerler, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Cilt 53, 43-47.

BALFOUR J.A, FİTTON A., BRARRADELL L.B, 1996, Lornoxicam, areview of its pharmacology and theropatic potential in the manegament of painful and inflamatory conditions, Drugs, 51,639-657.

BELLAMY L.J., 1971, The infrared spectra of complex molecules, 3rd Edn. NewYork, John Wiley.

BISTON P., 1994, Carvedilolin the treatment of Mild to moderate hypertension: Experience with ambolatory blood pressure monitoring, Vol XLIX, 145-155.

BREUSCH F.L., ULUSOY E., 1987, Genel ve Anorganik Kimya, İstanbul, 294-298.

CHOHAN Z., SUPURAN C.T., SCOZZAFAVA A., 2005, Metal Binding and Antibacterial Activity of Ciprofloxacin Complexes, Journal of Enzyme Inhibition. and Medicinal Chemistry, 20, 3, 303-307.

CHRISTOPHE B., 2003, Histamine H_1 Receptor Antagonism by Cetirizine in Isolated Guinea Pig Tissues: Influence of Receptor Reserve and Dissociation, Kinetics Eur. J. Pharmacol, 470, 87-94.

COOPER S., HERSH E., SMITH B., 1996, Lornoxicam:Analgesic efficacy and safety of a new oxicam derivate, Advances in therapy, 13: 67-77.

COTTON AND WILKINSON, 1988, Advenced Anorganic Chemistry, Vol 1, 265-303, 597-610, 724-774.

DEVALIA J.L., 2001, A Randomized, Double-Blind, Crossover Comparison Among Cetirizine, Levocetirizine, and Ucb 28557 on Histamine-Induced Cutaneous Responses in Healthy Adult Volunteers Allergy, 56, 50-57.

DIONNE R.A., CAMPBELL R.A., COOPER S.A., HALL D.L., BURKONGHAN B., 1983, Supression of post operative pain hy pre operative administration of ıboprofen in comparison to placebo, acetaminophen plus codeine, J.Clin.Pharmacol, 232, 37-43.

EL-GAMEL N. E. A., GERLACH D., 2008, Uranyl and transition metal chelates of tenoxicam. Crystal structures of *trans,trans*-[Co(II)(Hten)$_2$(dmso)$_2$], *trans*,*trans*-[Zn(II)(Hten)$_2$(dmso)$_2$] and *cis*,*cis*-[UO_2(VI)(Hten)$_2$(H_2O)].2C_2H_5OH, Journal of Coordination Chemistry, 61, 14, 2246-2265.

EL-GAMEL N.E.A., 2009, The interactions of metal ions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (oxicams), Journal of Coordination Chemistry, 62, 14, 2239-2260.

EROĞLU A.G., 2004, Kalp yetersizliği tedavisinde yeni bir yaklaşım: beta- adrenerjik blokerler, Türk Pediatri Arşivi, 141- 145.

FENTON D.E., CASELLATO U, VİGATOP.A. VİDALİ M., 1982, Inorganic Chim. Acta, 62, 57.

FERRARO J.R., 1971, Low frequency vibrations of inorganic and coordination compounds, 2nd Edn. NewYork, John Wiley.

GEARY W.J., 1971, The use of the conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds, Coord. Chem. Rew., 1, 81-122.

GERLOCH M., 1984, Magnetism and Ligand-Field Analysis, Oxford University Press, Oxford, England.

GILLARD M., 2002, Binding Characteristics of Cetirizine and Levocetirizine to Human H(1) Histamine Receptors: Contribution of Lys(191) and Thr(194), Mol. Pharmacol., 61: 391-9.

HACKBART C., ACHAMBERS H., 1989, Methicillin resistant staphlococci, Genetics and resistance, Antimicrob Agents Chemother 33,991.

KLEIN, E., 2000, Affinity membranes: a 10- year review, Journal of Membran Science, 179, 1-27.

KURTOĞLU M., SERİN S., 2001, Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem. 31(7), 1229-1237

LEE C.D., 1991, Concise Inorganic Chemistry, 783-789.

LEYNADIER F., 2001, Efficacy and Safety of Levocetirizine in Seasonal Allergic Rhinitis, Acta Otorhinolaryngol. Belg., 55, 305-312.

NAKAMATO K, 1970, Infrared spectra of inorganic and coordination compounds, 2nd Edn. NewYork, John Wiley.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS, 1997, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 4th. Ed. NCCLS document μ7-A4 Villanova, Pennsylvania, US.

OETTL K., GREİLBERGER J., ZANGGER K., HASLİNGER E., REİBNEGGER G., JÜREGENS G., 2001, Radical-scavenging and iron-chelating properties of carvedilol, an antihypersentive drug with antioxidative activity, Biochemical Pharmacology, 241-248.

OTT I., GUST R., 2007, Non Platinum Metal Complexes as Anti-cancer Drugs, Archiv der Pharmazie, 340, 3, 117-126.

PETRUCCI R.H., HARWOOD W.S., 1995, Genel Kimya, 792-893.

POTTER P.C., 2003**,** Levocetirizine is Effective for Symptom Relief Including Nasal Congestion in Adolescent and Adult (PAR) Sensitized to House Dust Mites Allergy, 58: 893-899.

ROSHENTALL, 1973, The myth of the non-coordinating anion, Journal. Chem. Edu., 50, 331-334.

SEMİZEL E., BOSTAN Ö.M, KÖSE H., ÇİL E., 2003, Dilate Kardiyomiyopatili hastalarda carvedilol tedavisinin sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi, The Journal of Current Pediatrics, 83.

SHANSON D.C., 1990, Clinical relevence of resistance to fusidic acids in Staphylococcus aureus, J antimicrob Chemother, 25 (Suppl B),15.

STEINER I., AUFDENBLATTEN R., TOGNI A., BLASER H.U., PUGIN B., 2004, Tetrahedron Asym., 2307-2311.

TUNALI N.K., ÖZKAR S., 1999, Anorganik Kimya, Gazi Kitapevi, Ankara.

ÜSTÜNSOY D., TÜRSEN Ü., İKİZOĞLU G., 2006, Ürtiker Tedavisinde Yenilikler, Dermatose, 5(1), 26- 32.

VERSTER J.C., 2003, Driving Ability After Acute and Sub-Chronic Administration of Levocetirizine and Diphenhydramine, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Psychopharmacology, 169, 84-90.

WEN X., TAN F., JING Z., LIU Z., 2003, Preparation and study 1:2 inclusion complex of carvedilol with β- cyclodextrin, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 34, 517-523.

YEE J, BROWN C, ALLİSON C, WİLDMANN K., 1985, Analgesia from 1M Ketorolac Trometamine compared to morphine (MS) in severe pain following majör surgery. Clin. Pharmacol. Ther., 37-239.

ZORODDU M.A, GREPİONİ F., FRANCONİ F., 2003, Carvediolo a βadrenoceptor blocker with chelating properties. A copper superdimer based on dimetal units, Journal of Inorganic Biochemistry, Vol 95, 4, 315-320.

ZORODDU M.A, MEDICI S., PEANA M., 2009, Metal-Chelating Properties of Carvediol: An antihypertensive drug with antioxidant activity, Journal of Coordination Chemistry, 62, 23, 3828-3836.

ÖZGEÇMİŞ

Adı – Soyadı: Bayram KANİK

Doğum yeri: Samsun

Doğum yılı: 02.01.1975

Medeni hali: Evli

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise: 1990 –1993 Samsun Meslek Lisesi

Lisans: 1994 – 1998 T.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

Yabancı dil: İngilizce

İş tecrübesi: 2000– 2001 Biosel İlaç Sanayi

2001– 2003 Mefar İlaç Sanayi

2003– 2006 Fako İlaç Sanayi

2006– 2010 Sanfa Farma İlaç Sanayi (Devam ediyor).