



YENİ YÜKSEK AMİNO ASİT SCHİFF BAZLARININ 6-AMİNOPENİSİLANİK ASİT (6-APA) VE 7-AMİNOSEFALOSPORİK ASİT (7-ACA) İLE BETA-LAKTAM TÜREVLERİNİN VE PD(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZLENMESİ, ANTİMİKROBİYAL VE SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Özlem ÖZDEMİR

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2015

Özlem ÖZDEMİR tarafından hazırlanan “YENİ YÜKSEK AMİNO ASİT SCHİFF BAZLARININ 6-AMİNOPENİSİLANK ASİT (6-APA) VE 7-AMİNOSEFALOSPORİK ASİT (7-ACA) İLE BETA-LAKTAM TÜREVLERİNİN VE PD(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZLENMESİ, ANTİMİKROBİYAL VE SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Kimya Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Perihan GÜRKAN

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Başkan : Prof. Dr. Zeynel KILIÇ

Kimya Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye : Prof. Dr. Nurşen SARI

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye : Prof. Dr. Zeliha HAYVALI

Kimya Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye : Prof. Dr. Nurcan KARACAN

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 05/01/2015

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Şeref SAĞIROĞLU
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Özlem ÖZDEMİR

05/01/2015

YENİ YÜKSEK AMİNO ASİT SCHİFF BAZLARININ 6-AMİNOPENİSİLANK ASİT
(6-APA) VE 7-AMİNOSEFALOSPORİK ASİT (7-ACA) İLE BETA-LAKTAM
TÜREVLERİNİN VE PD(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZLENMESİ,
ANTİMİKROBİYAL VE SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ
(Doktora Tezi)

Özlem ÖZDEMİR

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2015

ÖZET

Bu çalışmada, 6-aminopenisilanik asit (6-APA) ve 7-aminosefalosporik asit (7-ACA) bileşiklerinden yola çıkılarak yeni β -laktam antibiyotiklerin sentezlenmesi amaçlandı. Bunun için, 5-nitrosalisilaldehit ile üç adet yüksek (büyük mol kütleli) amino asitten (4-aminobütanoik asit, 5-aminopentanoik asit ve 6-aminohekzanoik asit), sodyum bikarbonat varlığında, monosodyum tuzu formunda Schiff bazları (HLNa) sentezlendi. Monosodyum-Schiff bazlarının uygun pH'ya asitlendirilmesi sonucunda nötral formda Schiff bazları (H_2L) elde edildi. 6-APA ve 7-ACA bileşikleriyle nötral-Schiff bazları kullanılarak altı adet β -laktam türevi (HL-APA, HL-ACA) elde edildi. Monosodyum-Schiff bazlarının üç adet Pd(II) kompleksi (L-Pd) sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapısı element analizi, IR, $^1H/^{13}C$ -NMR, UV-GB, toz XRD, XPS, kütle spektrumları TGA, manyetik duyarlılık ve iletkenlik ölçümleri ile aydınlatıldı. Monomerik komplekslerin kare düzlem yapıda olduğu ve iletkenlik göstermediği belirlendi. Bütün bileşiklerin antibakteriyal aktiviteleri mikrodilüsyon metodu ile üç adet gram negatif bakteri (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Acinetobacter baumannii* RSKK 02026), üç adet gram pozitif bakteri (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 07005, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) ve bu bakterilerin ilaç dirençli izolatlarına karşı belirlendi. Antifungal aktivite için iki adet maya (*Candida albicans* ATCC 10231 ve *C. krusei* ATCC 6258) kullanıldı. Schiff bazları ile Pd(II) komplekslerinin iki adet kanser (HeLa ve MCF-7) ve bir adet normal (HEK293) insan hücre dizisi üzerindeki sitotoksik etkileri araştırıldı. Schiff bazlarının antioksidan aktiviteleri 2,2'-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikal giderim yöntemi ile MeOH ve/veya sulu ortamlarda belirlendi.

Bilim Kodu : 201.1.005

Anahtar Kelimeler : β -laktam antibiyotikleri, 6-APA, 7-ACA, Amino asit Schiff bazları, Pd(II) kompleksleri, Antimikrobiyal aktivite, Sitotoksik etki, Antioksidan aktivite

Sayfa Adedi : 233

Danışman : Prof. Dr. Perihan GÜRKAN

SYNTHESIS OF BETA-LACTAM DERIVATIVES AND Pd(II) COMPLEXES
DERIVED FROM NEW HIGHER AMINO ACID SCHIFF BASES, 6-
AMINOPENICILLANIC ACID (6-APA) AND 7-AMINOCEPHALOSPORANIC ACID
AND INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL AND CYTOTOXIC EFFECTS
(Ph. D. Thesis)

Özlem ÖZDEMİR

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2015

ABSTRACT

In this work, it is aimed to synthesis of new β -lactam antibiotics derived from 6-aminopenicillanic acid (6-APA) and 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA). For this, 5-nitrosalicylaldehyde was reacted with three higher (high molecular weight) amino acids (4-aminobutanoic acid, 5-aminopentanoic acid and 6-aminohexanoic acid) in the presence of sodium bicarbonate and then Schiff bases were synthesized as monosodium salt form (HL-Na). Neutral-Schiff bases (LH²) were obtained from the monosodium-Schiff bases by adjusting to a suitable pH. And then, β -lactam derivatives (HL-APA, HL-ACA) were produced by using 6-APA, 7-ACA and the neutral-Schiff bases. Three Pd(II) complexes (L-Pd) were synthesized by using monosodium-Schiff bases. The synthesized compounds were characterized by elemental analysis, IR, ¹H/¹³C NMR, UV-vis, powder XRD, XPS, mass spectra, TGA, conductivity and magnetic susceptibility measurements. All the monomeric complexes were found to have square planar geometry and nonelectrolytic nature. Antibacterial activities of all the compounds were screened by microdilution method against three gram negative bacteria (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Acinetobacter baumannii* RSKK 02026), three gram positive bacteria (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 07005, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) ve and their drug-resistant isolates. Two fungi (*Candida albicans* and *C. krusei*) were used for antifungal activity. Cytotoxic effects of Schiff bases and Pd(II) complexes were investigated against cancer human cell (HeLa and MCF-7) and normal HEK293 cell. Schiff bases were evaluated for antioxidant activities by 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging method in both methanolic media and/or aqueous solutions.

Science Code : 201.1.005

Key Words : β -lactam antibiotics, 6-APA, 7-ACA, Amino acid Schiff bases, Pd(II) complexes, Antimicrobial activity, Cytotoxic effect, Antioxidan activity

Page Number : 233

Supervisor : Prof. Dr. Perihan GÜRKAN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgisini, yardımını ve ilgisini esirgemeyen danışman hocam, Sayın Prof. Dr. Perihan GÜRKAN'a (Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Anorganik Kimya Anabilim Dalı) teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında bana destek olan Tez İzleme Komitesi üyeleri Sayın Prof. Dr. Zeynel KILIÇ'a (Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Anorganik Kimya Anabilim Dalı) ve Sayın Prof. Dr. Nurşen SARI'ya (Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Anorganik Kimya Anabilim Dalı) teşekkür ederim. Bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini inceleyen Sayın Prof. Dr. Mustafa ARK'a (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı) ve Sayın Yaprak Dilber ŞİMAY'a (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı), antibakteriyal aktivitelerini inceleyen Sayın Doç. Dr. Berrin ÖZÇELİK (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı) ve Sayın Arş. Gör. Özlem OYARDI'ya (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı) teşekkür ederim.

Tezimde beta-laktam bileşiklerimin sentezi için kullandığım 6-aminopenisilanik asit (6-APA) VE 7-aminosefalosporik asit (7-ACA) bileşiklerini temin ettiğim Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.'ye ve Sayın Tijen AKTUĞ'a teşekkür ederim.

Manevi desteklerini her zaman hissettiğim Anorganik Kimya Anabilim Dalı'ndaki hocalarıma ve değerli çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Maddi ve manevi anlamda her zaman yanımda olan, varlıkları ile sonsuz huzur ve mutluluk duyduğum çok değerli annem Güleser GÜNGÖR, babam Ramazan GÜNGÖR, kardeşim Özge KAYALI ve eşim Birol ÖZDEMİR'e teşekkür ederim.

Bu doktora çalışmasını 'D- α - veya D- γ -Aminoasit-Schiff Bazlarından Yeni Unsımetrik/Asımetrik Diimin Schiff Bazlarının Sentezi ve Karakterizasyonu' adlı ve F.E.F.05/2011-24 kodlu; 'Yüksek Amino Asit Schiff Bazlarının Pt(II) ve Pd(II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi' adlı, F.E.F.05/2013-08 kodlu araştırma projeleri ile destekleyen Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu'na teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xv
RESİMLERİN LİSTESİ	xx
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xxi
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	9
2.1. Antibakteriyel İlaçlar.....	9
2.2. Antibiyotikler.....	9
2.3. Beta(β)-Laktam Antibiyotikleri.....	11
2.3.1. Penisilinler.....	13
2.3.2. Sefalosporinler	20
2.4. Amino Asit Schiff Bazları	27
2.5. Pd(II) Kompleksleri	33
2.5.1. Kataliz etkisi.....	33
2.5.2. Sitotoksik etkisi.....	35
2.6. 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ile Antioksidan Aktivite Çalışmaları	39
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER	45
3.1. Kullanılan Maddeler ve Çözücüler.....	45

	Sayfa
3.2. Analizler için Kullanılan Cihazlar.....	45
3.3. Antimikrobiyal Aktivite Tayini	46
3.4. Sitotoksik Etki Tayini	47
3.5. DPPH ile Antioksidan Aktivite Tayini	47
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	49
4.1. Monosodyum-Schiff Bazlarının (HLNa) Sentezi için Genel Yöntem	49
4.1.1. Sodyum 4-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoat (HL ¹ Na)	49
4.1.2. Sodyum 5-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoat (HL ² Na)	49
4.1.3. Sodyum 6-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoat (HL ³ Na)	49
4.2. Nötral-Schiff Bazlarının (H ₂ L) Sentezi için Genel Yöntem	49
4.2.1. 4-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoik asit (H ₂ L ¹)	50
4.2.2. 5-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoik asit (H ₂ L ²)	50
4.2.3. 6-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoik asit (H ₂ L ³)	50
4.3. 6-APA Çekirdeğini içeren β-Laktam Bileşiklerinin (HL-APA) Sentezlenmesi için Genel Yöntem	50
4.3.1. 6'-[(4-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoil)amino]- 3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'- karbosiklik asit (HL ¹ -APA).....	51
4.3.2. 6'-[(5-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoil)amino]- 3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'- karboksilik asit (HL ² -APA).....	51
4.3.3. 6'-[(6-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoil)amino]- 3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'- karbosiklik asit (HL ³ -APA).....	51
4.4. 7-ACA Çekirdeğini içeren β-Laktam Bileşiklerinin (HL-ACA) Sentezlenmesi için Genel Yöntem	51

Sayfa

4.4.1. 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(4-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene} amino} bütanoil)amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit (HL ¹ -ACA)	52
4.4.2. 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(5-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene} amino} pentanoil)amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit (HL ² -ACA)	52
4.4.3. 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(6-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene} amino} hekzanoil)amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit (HL ³ -ACA)	52
4.5. Pd(II) Komplekslerinin (L-Pd) Sentezi için Genel Yöntem	53
4.5.1. [akua,[4-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene} amino} bütanoato] paladyum(II)] (L ¹ -Pd).....	53
4.5.2. [akua,[5-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene} amino} pentanoato] paladyum(II)] (L ² -Pd).....	53
4.5.3. [akua,[6-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene} amino} hekzanoato] paladyum(II)] monohidrat (L ³ -Pd).....	53
4.6. Antimikrobiyal Aktivite Tayini	53
4.7. Sitotoksik Etki Tayini	54
4.7.1. Hücre kültürü ve faz kontrast mikroskopisi	54
4.7.2. Sitotoksik aktivitenin değerlendirilmesi	54
4.8. DPPH ile Antioksidan Aktivite Tayini	55
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	57
5.1. Monosodyum-Schiff Bazlarının (HLNa) Yapılarının Belirlenmesi.....	58
5.1.1. Sodyum 4-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene} amino} bütanoat (HL ¹ Na)	61
5.1.2. Sodyum 5-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene} amino} pentanoat (HL ² Na)	65
5.1.3. Sodyum 6-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene} amino} hekzanoat (HL ³ Na)	67
5.2. Nötral-Schiff Bazlarının (H ₂ L) Yapılarının Belirlenmesi.....	70

	Sayfa
5.2.1. 4-{{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoik asit (H ₂ L ¹)}	73
5.2.2. 5-{{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoik asit (H ₂ L ²)}	77
5.2.3. 6-{{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoik asit (H ₂ L ³)}	79
5.3. 6-APA Çekirdeğini içeren β-Laktam Bileşiklerinin (HL-APA) Yapılarının Belirlenmesi	84
5.3.1. 6'-[(4-{{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoil)amino]-3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'-karbosiklik asit (HL ¹ -APA).....	88
5.3.2. 6'-[(5-{{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoil)amino]-3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'-karbosiklik asit (HL ² -APA).....	92
5.3.3. 6'-[(6-{{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoil)amino]-3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'-karbosiklik asit (HL ³ -APA).....	94
5.4. 7-ACA Çekirdeğini içeren β-Laktam Bileşiklerinin (HL-ACA) Yapılarının Belirlenmesi	95
5.4.1. 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(4-{{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoil)amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit (HL ¹ -ACA)	99
5.4.2. 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(5-{{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoil)amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit (HL ² -ACA)	103
5.4.3. 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(6-{{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoil)amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit (HL ³ -ACA)	105
5.5. Pd(II) Komplekslerinin (L-Pd) Yapılarının Belirlenmesi.....	107
5.5.1. [akua,[4-{{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoato]paladyum(II)] (L ¹ -Pd).....	111
5.5.2. [akua,[5-{{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoato]paladyum(II)] (L ² -Pd).....	118
5.5.3. [akua,[6-{{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoato]paladyum(II)] monohidrat (L ³ -Pd).....	124
5.6. Antimikrobiyal Aktivite Tayini	130

	Sayfa
5.7. Sitotoksik Etki Tayini	134
5.7.1. HeLa (insan serviks kanseri hücre dizisi) üzerindeki etkileri	134
5.7.2. MCF-7 (insan meme kanseri hücre dizisi) üzerindeki etkileri	137
5.7.3. HEK293 (insan embriyonik böbrek hücre dizisi) üzerindeki etkileri	140
5.8. DPPH ile Antioksidan Aktivite Tayini	143
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	149
6.1. Bileşiklerin Karakterizasyonu	149
6.2. Antimikrobiyal Aktivite Tayini	149
6.3. Sitotoksik Etki Tayini	150
6.4. Antioksidan Aktivite Tayini	151
KAYNAKLAR	153
EKLER	165
EK-1. IR spektrumları	166
EK-2. ¹ H-NMR spektrumları	175
EK-3. ¹³ C-NMR spektrumları	200
EK-4. HMQC spektrumları	215
EK-5. Kütle spektrumları	217
ÖZGEÇMİŞ	229

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 3.1. Kimyasal maddelerin ve malzemelerin listesi	45
Çizelge 3.2. Analizlerde kullanılan cihazlar	46
Çizelge 3.3. Antimikrobiyal aktivite tayini için kullanılan kimyasal maddelerin ve malzemelerin listesi.....	47
Çizelge 3.4. Sitotoksik etki tayini için kullanılan kimyasal maddelerin ve malzemelerin listesi	47
Çizelge 5.1. Monosodyum-Schiff bazlarının (HLNa) element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri.....	59
Çizelge 5.2. Monosodyum-Schiff bazlarının (HLNa) önemli IR titreşim frekansları (cm^{-1}).....	59
Çizelge 5.3. Monosodyum-Schiff bazlarının (HLNa) D_2O içerisinde ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm).....	60
Çizelge 5.4. Monosodyum-Schiff bazlarının (HLNa) D_2O içerisinde ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm).....	60
Çizelge 5.5. Monosodyum-Schiff bazlarının (HLNa) toz XRD spektrumu verileri.....	61
Çizelge 5.6. Nötral-Schiff bazlarının (H_2L) element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri	71
Çizelge 5.7. Nötral-Schiff bazlarının (H_2L) önemli IR titreşim frekansları (cm^{-1}).....	71
Çizelge 5.8. Nötral-Schiff bazlarının (H_2L) $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm).....	72
Çizelge 5.9. Nötral-Schiff bazlarının (H_2L) $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm).....	72
Çizelge 5.10. Nötral-Schiff bazlarının (H_2L) toz XRD spektrumu verileri	73
Çizelge 5.11. (H_2L^3) nötral-Schiff bazının CDCl_3 içerisinde ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm).....	82
Çizelge 5.12. 6-APA içeren β -laktam bileşiklerinin (HL-APA) element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri	85
Çizelge 5.13. 6-APA içeren β -laktam bileşiklerinin (HL-APA) önemli IR titreşim frekansları (cm^{-1}).....	85

Çizelge	Sayfa
Çizelge 5.14. 6-APA içeren β -laktam bileşiklerinin (HL-APA) DMSO- <i>d</i> 6 içerisinde ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm)	86
Çizelge 5.15. 6-APA içeren β -laktam bileşiklerinin (HL-APA) DMSO- <i>d</i> 6 içerisinde ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm)	87
Çizelge 5.16. 7-ACA içeren β -laktam bileşiklerinin (HL-ACA) element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri	96
Çizelge 5.17. 7-ACA içeren β -laktam bileşiklerinin (HL-ACA) önemli IR titreşim frekansları (cm^{-1})	96
Çizelge 5.18. 7-ACA içeren β -laktam bileşiklerinin (HL-ACA) DMSO- <i>d</i> 6 içerisinde ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm)	97
Çizelge 5.19. 7-ACA içeren β -laktam bileşiklerinin (HL-ACA) DMSO- <i>d</i> 6 içerisinde ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm)	98
Çizelge 5.20. Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri.....	108
Çizelge 5.21. Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) önemli IR titreşim frekansları (cm^{-1}).....	108
Çizelge 5.22. Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) DMSO- <i>d</i> 6 içerisinde ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm).....	109
Çizelge 5.23. Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) DMSO- <i>d</i> 6 içerisinde ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm).....	109
Çizelge 5.24. Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) toz XRD spektrumu verileri	110
Çizelge 5.25. Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) XPS spektrumu verileri	110
Çizelge 5.26. Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) termal analiz verileri	111
Çizelge 5.27. Bileşiklerin gram pozitif bakterilere karşı minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK, $\mu\text{g/mL}$ ve (mM)).....	131
Çizelge 5.28. Bileşiklerin gram negatif bakterilere karşı minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK, $\mu\text{g/mL}$ ve (mM)).....	132
Çizelge 5.29. Bileşiklerin mayalara karşı minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK, $\mu\text{g/mL}$) ve (mM).....	133
Çizelge 5.30 Monosodyum-Schiff bazlarının (HL-Na) MeOH ortamında $\%I_{\text{ortalama}}$ ve IC_{50} değerleri	146

Çizelge	Sayfa
Çizelge 5.31. Monosodyum-Schiff bazlarının (HL-Na) sulu ortamda %I _{ortalama} ve IC ₅₀ değerleri	146
Çizelge 5.32. Nötral-Schiff bazlarının (H ₂ L) MeOH ortamında %I _{ortalama} ve IC ₅₀ değerleri	147

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Beta(β)-laktam türevlerinin sentez şeması	3
Şekil 1.2. Pd(II) komplekslerinin sentez şeması	4
Şekil 1.3. Sentezlenen bileşiklerin sembolleri, açık molekül formülleri ve adları	5
Şekil 2.1. β -laktamların temel yapısı	11
Şekil 2.2. β -laktamların sınıflandırılması	12
Şekil 2.3. Mikroorganizmalardan izole edilen bazı β -laktamlar.....	13
Şekil 2.4. Penisilinlerin isimlendirilmesi	13
Şekil 2.5. Penisilin G	14
Şekil 2.6. 6-aminopenisilanik asit.....	15
Şekil 2.7. Yarısentetik bazı penisilinler; (a) Metisilin, (b) Okzasilin, (c) Amfisilin, (d) Tikarsilin.....	17
Şekil 2.8. Sefalosporinlerin isimlendirilmesi.....	20
Şekil 2.9. Sefalosporin C	20
Şekil 2.10. 7-aminosefalosporik asit.....	21
Şekil 2.11. Yarı-sentetik sefalosporinler.....	22
Şekil 2.12. α , β , γ amino asitler.....	27
Şekil 2.13. Yüksek amino asitler	27
Şekil 2.14. Amino asitlerin L-/D- konformerleri	27
Şekil 2.15. Amino asitlerin amfoter yapısı	28
Şekil 2.16. Amino asit Schiff bazı	28
Şekil 2.17. Cisplatin (a) ve türevlerinin yapıları: (b) Karboplatin, (c) Oksaliplatin, (d) Lobaplatin, (e) Heptaplatin	36
Şekil 2.18. DPPH'nin antioksidan madde ile etkileşimi.....	40
Şekil 5.1. Yüksek amino asit Schiff bazlarında asitlik dengesi	57

Şekil	Sayfa
Şekil 5.2. (HL ¹ Na) Schiff bazı.....	61
Şekil 5.3. (HL ¹ Na) Schiff bazının su ve DMSO ortamlarındaki UV-GB spektrumları	63
Şekil 5.4. (HL ¹ Na) Schiff bazlarının tautomerik ve izomerik formları	63
Şekil 5.5. (HL ¹ Na) Schiff bazının XRD spektrumu	65
Şekil 5.6. (HL ² Na) Schiff bazı.....	65
Şekil 5.7. (HL ² Na) Schiff bazının su ve DMSO ortamlarındaki UV-GB spektrumları	66
Şekil 5.8. (HL ² Na) Schiff bazının XRD spektrumu	67
Şekil 5.9. (HL ³ Na) Schiff bazı.....	67
Şekil 5.10. (HL ³ Na) Schiff bazının su ve DMSO ortamlarındaki UV-GB spektrumları	68
Şekil 5.11. (HL ³ Na) Schiff bazının XRD spektrumu	69
Şekil 5.12. (H ₂ L ¹) Schiff bazı	73
Şekil 5.13. Nötral-Schiff bazlarında moleküller arası hidrojen bağının oluşumu	74
Şekil 5.14. Nötral-Schiff bazlarının DMSO ortamındaki UV-GB spektrumları	75
Şekil 5.15. Nötral-Schiff bazlarının tautomerik ve izomerik formları.....	75
Şekil 5.16. (H ₂ L ¹) Schiff bazının XRD spektrumu.....	77
Şekil 5.17. (H ₂ L ²) Schiff bazı	77
Şekil 5.18. (H ₂ L ²) Schiff bazının XRD spektrumu.....	79
Şekil 5.19. (H ₃ L ²) Schiff bazı	79
Şekil 5.20. (H ₃ L ²) Schiff bazının CDCl ₃ içinde alınmış olan ¹ H-NMR spektrumunda alifatik protonların ppm değerleri; (a) 0 saat, (b) 6 saat ve (c) 24 saat	81
Şekil 5.21. (H ₃ L ²) Schiff bazının XRD spektrumu.....	83
Şekil 5.22. (HL ¹ -APA) β-laktam bileşiği.....	88

Şekil	Sayfa
Şekil 5.23. 6-APA içeren β -laktam bileşiklerinin DMSO ortamındaki UV-GB spektrumları	89
Şekil 5.24. 6-APA içeren β -laktam bileşiklerinde R, S konformerleri	90
Şekil 5.25. 6-APA içeren β -laktam bileşiklerinde fenol-imin keto-amin tautomerisi.....	91
Şekil 5.26. (HL ² -APA) β -laktam bileşiği.....	92
Şekil 5.27. (HL ³ -APA) β -laktam bileşiği.....	94
Şekil 5.28. (HL ¹ -ACA) β -laktam bileşiği	99
Şekil 5.29. 7-ACA içeren β -laktam bileşiklerinin DMSO ortamındaki UV-GB spektrumları	100
Şekil 5.30. 7-ACA içeren β -laktam bileşiklerinde R, S konformerleri.....	101
Şekil 5.31. 7-ACA içeren β -laktam bileşiklerinde fenol-imin keto-amin tautomerisi.....	102
Şekil 5.32. (HL ² -ACA) β -laktam bileşiği	103
Şekil 5.33. (HL ³ -ACA) β -laktam bileşiği	105
Şekil 5.34. (L ¹ -Pd) kompleksi.....	111
Şekil 5.35. Pd(II) komplekslerinin DMF ortamındaki UV-GB spektrumları.....	112
Şekil 5.36. (L ¹ -Pd) kompleksinin LC-MS spektrumundaki kütle parçalanmaları.....	114
Şekil 5.37. (L ¹ -Pd) kompleksinin XRD spektrumu	115
Şekil 5.38. (L ¹ -Pd) kompleksinin XPS spektrumuna ait (a) genel ve kısmi taramalar; (b) C1s bölgesine ait, (c) N1s bölgesine ait, (d) O1s bölgesine ait, (e) Pd3d bölgesine ait	116
Şekil 5.39. (L ¹ -Pd) kompleksinin termal analiz eğrileri	117
Şekil 5.40. (L ² -Pd) kompleksi.....	118
Şekil 5.41. (L ² -Pd) kompleksinin LC-MS spektrumundaki kütle parçalanmaları.....	120
Şekil 5.42. (L ² -Pd) kompleksinin XRD spektrumu	121

Şekil	Sayfa
Şekil 5.43. (L ² -Pd) kompleksinin XPS spektrumuna ait (a) genel ve kısmi taramalar; (b) C1s bölgesine ait, (c) N1s bölgesine ait, (d) O1s bölgesine ait, (e) Pd3d bölgesine ait	122
Şekil 5.44. (L ² -Pd) kompleksinin termal analiz eğrileri	123
Şekil 5.45. (L ³ -Pd) kompleksi.....	124
Şekil 5.46. (L ³ -Pd) kompleksinin LC-MS spektrumundaki kütle parçalanmaları.....	126
Şekil 5.47. (L ³ -Pd) kompleksinin XRD spektrumu	127
Şekil 5.48. (L ³ -Pd) kompleksinin XPS spektrumuna ait (a) genel ve kısmi taramalar; (b) C1s bölgesine ait, (c) N1s bölgesine ait, (d) O1s bölgesine ait, (e) Pd3d bölgesine ait	128
Şekil 5.49. (L ³ -Pd) kompleksinin termal analiz eğrileri	129
Şekil 5.50. HeLa hücre dizisinde monosodyum-Schiff bazlarının sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Doksorubisin; Oksa, Oksaliplatin. *: kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü Varyans analizi ANOVA, Tukey, p<0.05, n=3)	134
Şekil 5.51. HeLa hücre dizisinde nötral-Schiff bazlarının sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Doksorubisin; Oksa, Oksaliplatin. *: kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, p<0.05, n=3)	135
Şekil 5.52. HeLa hücre dizisinde Pd(II) komplekslerinin sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Doksorubisin; Oksa, Oksaliplatin. *: kontrol grubundan; #: 1µM Doksorubisin ve 100 µM Oksaliplatin grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, p<0.05, n=3)	136
Şekil 5.53. MCF-7 hücre dizisinde monosodyum-Schiff bazlarının sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Doksorubisin; Oksa, Oksaliplatin. *: kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü Varyans analizi ANOVA, Tukey, p<0.05, n=3)	137
Şekil 5.54. MCF-7 hücre dizisinde nötral-Schiff bazlarının sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Doksorubisin; Oksa, Oksaliplatin. *: kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, p<0.05, n=3)	138

Şekil	Sayfa
Şekil 5.55. MCF-7 hücre dizisinde Pd(II) komplekslerinin sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Doksorubisin; Oksa, Oksaliplatin. *: kontrol grubundan; #: 1 µM Doksorubisin ve 100 µM Oksaliplatin grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, $p < 0.05$, $n=3$)	139
Şekil 5.56. HEK293 hücre dizisinde monosodyum-Schiff bazlarının sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Doksorubisin. *: kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, $p < 0.05$, $n=3$)	140
Şekil 5.57. HEK293 hücre dizisinde nötral-Schiff bazlarının sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Doksorubisin. *: kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, $p < 0.05$, $n=3$)	141
Şekil 5.58. HEK293 hücre dizisinde Pd(II) komplekslerinin sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Doksorubisin. *: kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, $p < 0.05$, $n=3$).....	142
Şekil 5.59. Monosodyum-Schiff bazlarının MeOH ortamında % inhibisyon (% $I_{ort.}$)-derişim grafiği; (a) HL^1Na , (b) HL^2Na , (c) HL^3Na , (d) askorbik asit	143
Şekil 5.60. Monosodyum-Schiff bazlarının sulu ortamda % inhibisyon (% $I_{ort.}$)-derişim grafiği; (a) HL^1Na , (b) HL^2Na , (c) HL^3Na , (d) askorbik asit	144
Şekil 5.61. Nötral-Schiff bazlarının MEOH ortamında % inhibisyon (% $I_{ort.}$)-Derişim grafiği; (a) H_2L^1 , (b) H_2L^1 , (c) H_2L^1	145

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 5.1. HeLa hücrelerinin bileşikler uygulandıktan 48 saat sonraki faz kontrast görüntüleri (fotoğraflar x200 büyütme ile çekilmiştir)	136
Resim 5.2. MCF-7 hücrelerinin bileşikler uygulandıktan 48 saat sonraki faz kontrast görüntüleri (fotoğraflar x200 büyütme ile çekilmiştir)	139
Resim 5.3. HEK293 hücrelerinin bileşikler uygulandıktan 48 saat sonraki faz kontrast görüntüleri (fotoğraflar x200 büyütme ile çekilmiştir)	142

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

β	Beta
Λ	İletkenlik ($\mu\text{S}/\text{cm}$, $\Omega^{-1}\text{cm}^{-1}\text{mol}^{-1}$)
ν	Gerilme titreşimi
δ	Düzlem içi bükülme titreşimi
t	Tekli pik
i	İkili pik
$\ddot{u}$	Üçlü pik
d	Dörtlü pik
ϕ	Çoklu pik
J	Eşleşme sabiti
μ	Manyetik moment (BM)

Kısaltmalar

Açıklamalar

6-APA	6-Aminopenisilanik Asit
7-ACA	7-Aminosefalosporik Asit
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MBK	Minimum Bakterisid Konsantrasyonu
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
IR	Infrared Spektroskopisi
UV-GB	Ultraviyole Görünür Bölge Absorpsiyon Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
HMQC	Heteronükleer Korelasyon Spektroskopisi
MS	Kütle Spektroskopisi
XRD	X-Işınlari Kırınım Spektroskopisi
XPS	X-Işınlari Fotoelektron Spektroskopisi
TGA	Termogravimetrik Analiz

Kısaltmalar**Açıklamalar****E.N.**

Erime Noktası

R_F

İnce tabaka kromatoğrafisinde yürüme hızlarının oranı

B.E.

Bağlanma Enerjisi (eV)

DMSO

Dimetilsülfoksit

DMSO-*d*6

Dötero-dimetilsülfoksit

D₂O

Döteryum oksit

CDCl₃

Dötero-kloroform

MeOH

Metil alkol

EtOH

Etil alkol

CHCl₃

Kloroform

DMF

N,N-dimetilformamit

EtAc

Etilasetat

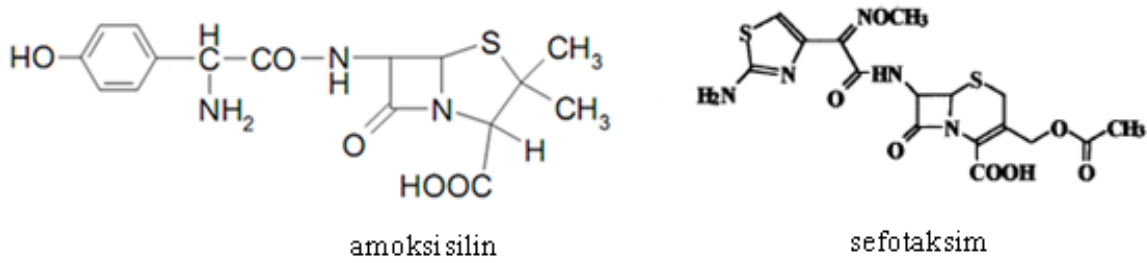
1. GİRİŞ

Çinlilerin MÖ 2500 yıllarında çıban ve apse gibi lokal enfeksiyonları çeşitli bitki ve mantarlardan elde ettikleri küflerle tedavi ettiklerine ilişkin belgeler vardır. Küfler ile mikroplar arasındaki antagonizma önce Pasteur ve Joubert (1877), daha sonra da Tyndall tarafından belirlenmiştir. Alexander Fleming'in (1929) *Penicillium notatum* mantar küfünden elde edilen penisilinli (penisilin G) bir kültür ortamında, *Staphylococcus aureus* kolonilerinin büyümesinin inhibe ettiğini göstermesinden sonra, Florey ve arkadaşları (1940) kristalize penisilini saf olarak elde etmişler ve insanlarda enfeksiyonlara karşı ilk kez kullanmışlardır. 1944 yılında streptomisin sülfatın *Streptomyces griseus*'tan üretilmesi ile birçok yeni antibiyotik tedavide kullanılmaya başlamıştır (Dökmeci, 2007: 1021).

Antibiyotikler enfeksiyonların tedavisinde kullanılmasının yanı sıra gıda katkı maddesi olarak, pestisit ve diğer zirai amaçlarla da kullanılmaktadır (Telefoncu ve Kaşıkara Pazarlıoğlu, 2010: 345). Ancak antibiyotiklerin toplumda yaygın ve gereksiz kullanımı (Ünal, 2004), immün sistemi bozulmuş hastaların sayısındaki artış, yoğun bakım ünitelerinin sayısının artması, gıda endüstrisinde antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci de giderek artmaktadır. Dolayısıyla pek çok gram negatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp v.b.*), gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ve *koagülaz negatif stafilokoklar v.b.*) ve aside dirençli (*Mycobacterium tuberculosis* ve *M. avium complex*) mikroorganizmalardan kaynaklanan enfeksiyonların tedavisi güçleşmektedir (Demirtürk ve Demirdal, 2004). Klinikte beta(β)-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinden sorumlu mekanizmalar içinde en önemlisi, bakterilerin ürettiği beta-laktamaz enzimleridir; özellikle stafilokokal ve enterobakteriyal beta-laktamazlar, klinikte önemli direnç sorunu yaratırlar (Akova, 1994).

Günümüzde satışa sunulan antibiyotikler, kimyasal sentez veya biyosentez (mikrobiyal fermentasyon) ve bunu takiben kimyasal modifikasyon kombinasyonuyla elde edilmişlerdir. Kullanılacak proses ekonomik saptamalarla seçilir. Mikrobiyal fermentasyonda temel aktif molekül düşük maliyetle üretilir ve kimyasal modifikasyonla bileşiğin çeşitli terapötik etkisi (aktivite spektrumunun genişletilmesi, doku dağılımının değiştirilmesi, absorpsiyonunun arttırılması ve atılımının azaltılması) artırılır (Telefoncu ve Kaşıkara Pazarlıoğlu, 2010: 350-351).

β -laktam antibiyotikler, yapısında biri azot ve üçü karbon olan dört üyeli doymuş bir beta-laktam halkası içerirler. Bunlardan monobaktamlar dışında grubun diğer üyelerinde beta-laktam halkası beş veya altı üyeli bir başka halka ile birleşmiş durumdadır. β -laktam antibiyotikler grubunda penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler bulunmaktadır (Şadan, 2003). Penisilin ve sefalosporin gruplarının çekirdek yapıları sırasıyla 6-aminopenisilanik asit (6-APA) ve 7-aminosefalosporik asit (7-ACA)'tır. Bu bileşiklerin serbest amino grubunun, çeşitli karboksilik asit türevleri ile açılmesi ile çok sayıda yarısentetik antibiyotik elde edilmiştir. Amoksisilin ve sefotaksim bunlara örnek olarak verilebilir.



Dört bölüm halinde planlanmış bu tez çalışmasının birinci bölümünde yeni β -laktam türevleri sentezlenmiş; ikinci bölümünde Pd(II) kompleksleri elde edilmiş; üçüncü bölümünde sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal ve sitotoksik etkileri incelenmiş ve dördüncü bölümünde antioksidan aktiviteleri tayin edilmiştir. Bu bölümler aşağıda ayrıntılı olarak verilmektedir.

Birinci bölümde, açıl grubu olarak yüksek (büyük mol kütleli) amino asit Schiff bazları içeren yeni β -laktam türevleri sentezlenmiştir. Bu bölüm üç basamakta gerçekleştirilmiştir.

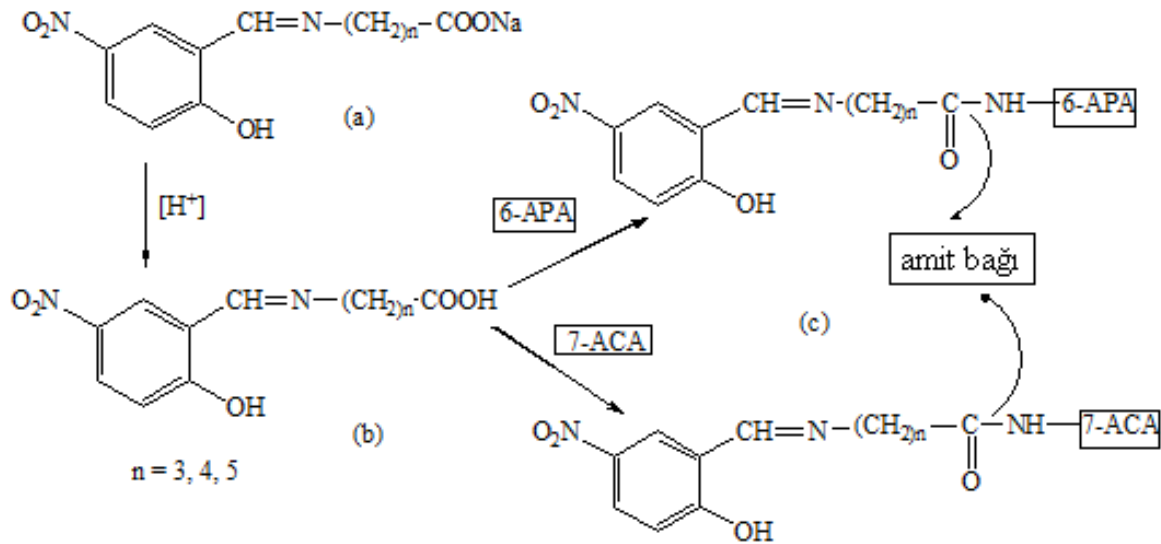
1. *Basamakta*, 5-nitrosalisilaldehit ve yüksek amino asitler (4-aminobütanoik asit, 5-aminopentanoik asit ve 6-aminoheksanoik asit) kullanılarak, amino asit Schiff bazlarının monosodyum tuzları (HLNa) elde edilmiştir (Şekil 1.1.(a)).

Nitrofuran ve nitrofurantoin gibi bileşiklerin antibakteriyel etkiye sahip olduğu (Dökmeci, 2007: 1107; Isikgoz-Tasbakan, Pullukcu, Sipahi, Yamazhan ve Ulusoy, 2012; Regev-Shoshani, Ko, Crowe ve Av-Gay, 2011) ve bu etkinin yapıdaki nitro grubundan kaynaklandığı bilindiğinden (Miura ve Reckendorf, 1967), aldehit olarak 5-

nitrosalisilaldehit seçilmiştir. Elde edilecek bileşiklerin lipidik karakterini artırmak için, düz zincirli ve alkil grubu sayısı (≥ 3) olan yüksek (büyük mol kütleli) amino asitler tercih edilmiştir.

2. *Basamakta*, yukarıda elde edilmiş olan monosodyum tuzlarından yola çıkılarak, serbest karboksil grubu içeren nötral yapıda amino asit Schiff bazları (H_2L) elde edilmiştir (Şekil 1.1.(b)).

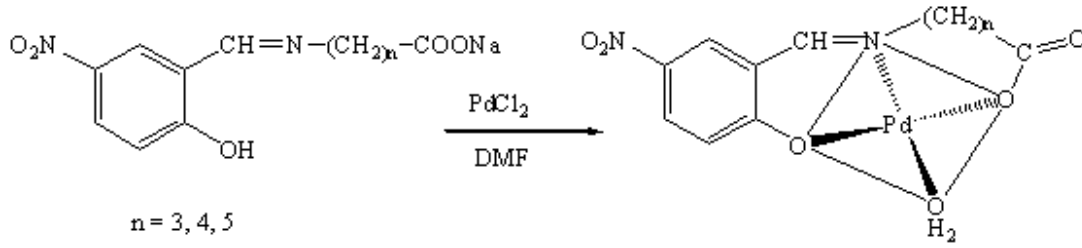
3. *Basamakta*, yeni β -laktam türevleri (HL-APA, HL-ACA) elde edilmiştir. Bunun için etilkloroformat varlığında, nötral amino asit Schiff bazlarının karboksil grubu ile 6-APA ve 7-ACA'nın amino grubu arasında amit bağı oluşturulmuştur (Şekil 1.1.(c)).



Şekil 1.1. Beta(β)-laktam türevlerinin sentez şeması

B. Rosenberg, cisplatinin *Escherichia coli*'nin hücre bölünmesini inhibe ettiğini tespit etmiştir (Utku, 2004:1). Kanserli hücre üzerinde sitotoksik etkiye sahip olan cisplatin ve türevlerinin tedavide kullanılmaya başlaması ve paladyum içeren bileşiklerin de benzer etkiye sahip olduğunun belirlenmesi, yeni platin/paladyum komplekslerinin sentezi ve antitümör etkilerinin araştırılması ile ilgili çalışmaların artmasını sağlamıştır.

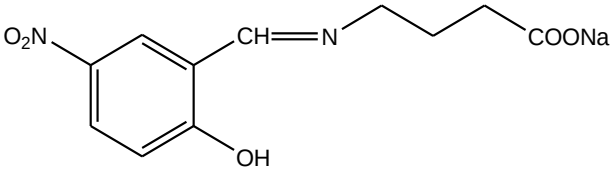
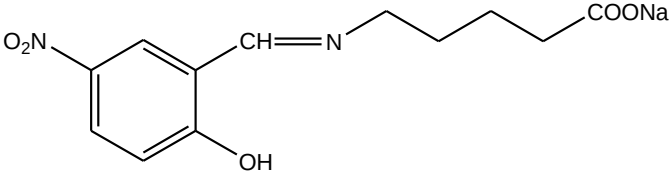
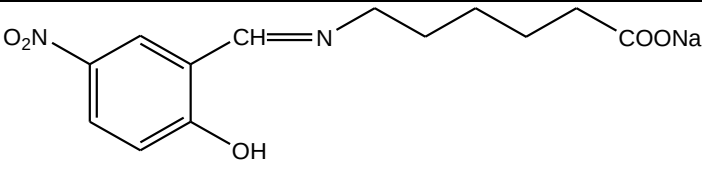
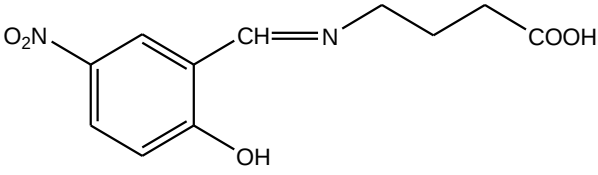
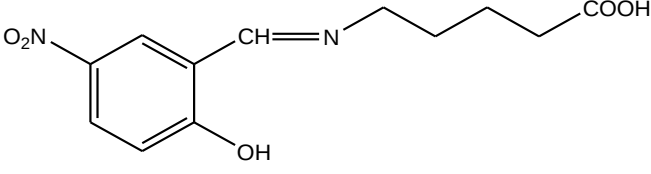
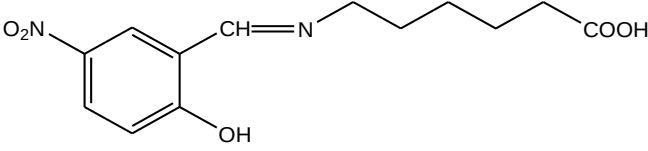
İkinci bölümde, yüksek amino asit Schiff bazlarının monosodyum tuzları kullanılarak, üç adet Pd(II) kompleksi (L-Pd) elde edilmiştir (Şekil 1.2.).



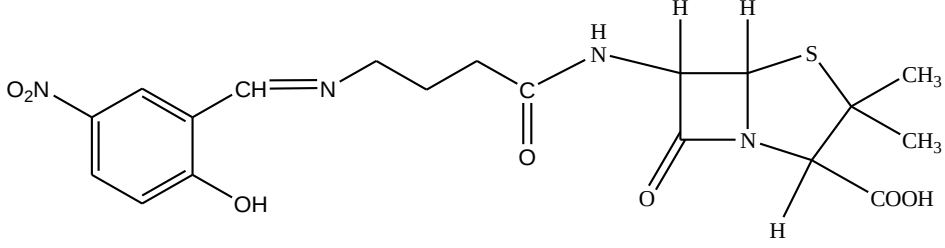
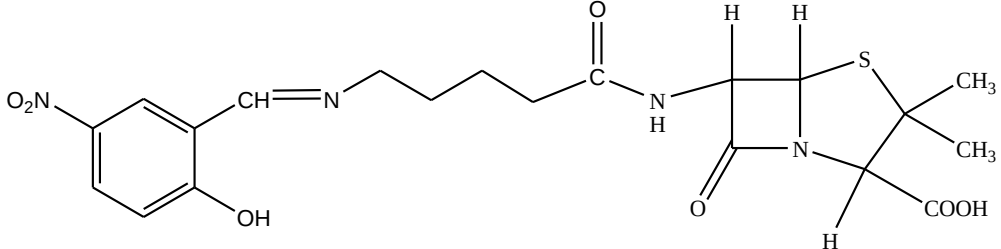
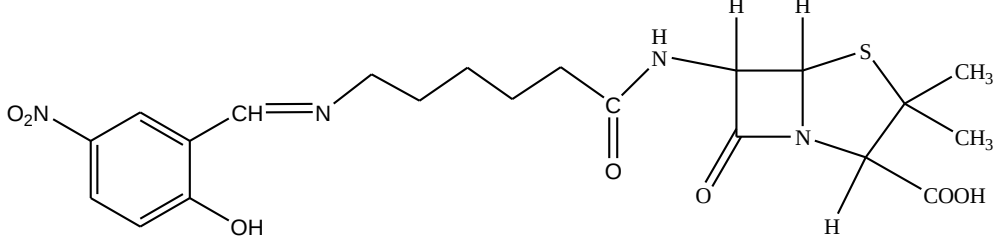
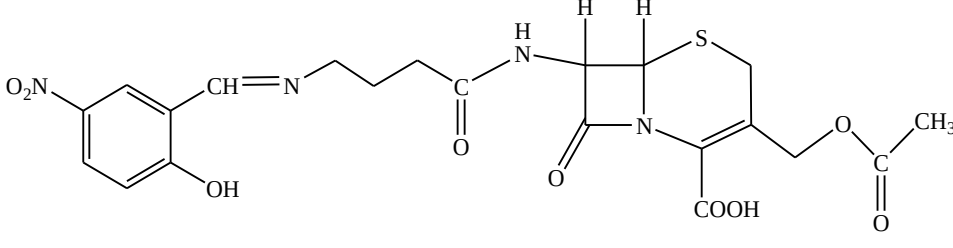
Şekil 1.2. Pd(II) komplekslerinin sentez şeması

Üçüncü bölümde, sentezlenen bütün bileşiklerin (HLNa, H₂L, HL-APA, HL-ACA, L-Pd) antibakteriyel aktivitesi üç adet gram negatif bakteri (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Acinetobacter baumannii* RSKK 02026), üç adet gram pozitif bakteri (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 07005, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) ve bu bakterilerin ilaç dirençli izolatlarına karşı belirlenmiştir. Antifungal aktivite için iki adet maya (*Candida albicans* ATCC 10231 ve *C. krusei* ATCC 6258) kullanılmıştır. Yüksek amino asit Schiff bazlarının monosodyum (HLNa) ve nötral formları (H₂L) ile Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) sitotoksik aktiviteleri; HeLa (insan serviks kanseri hücre dizisi), MCF-7 (insan meme kanseri hücre dizisi) ve HEK293 (insan embriyonik böbrek hücre dizisi) hücreleri üzerinde incelenmiştir.

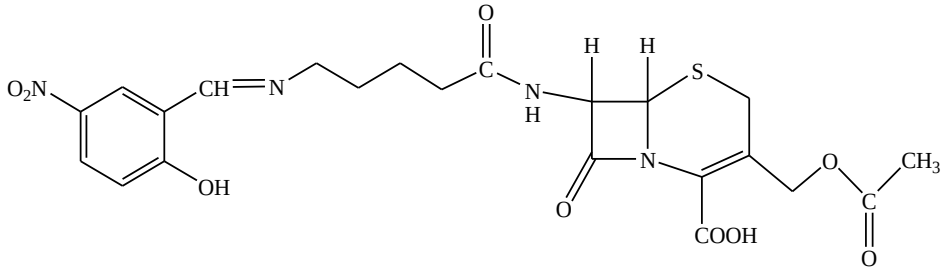
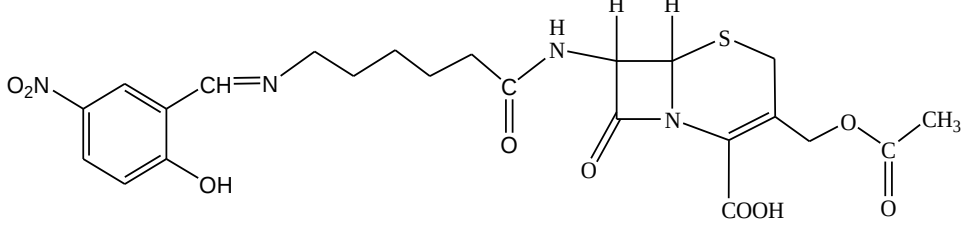
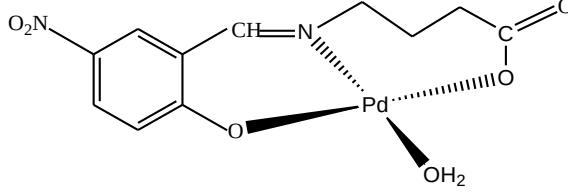
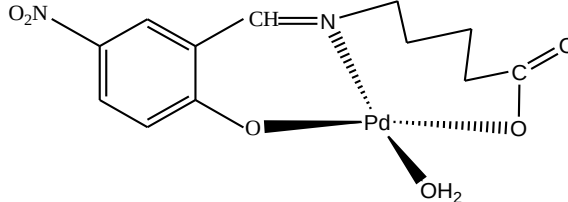
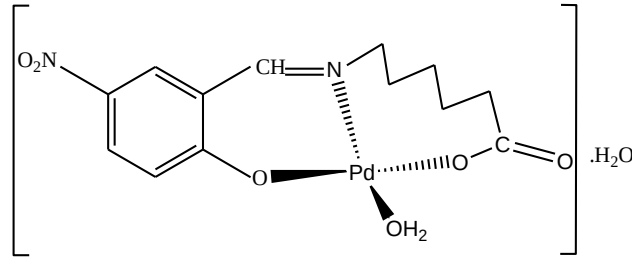
Besinlerde ışık, ısı gibi etkilerle gerçekleşebilen oksidasyon reaksiyonları besinin gıda olarak kalitesini bozarken (Ozcelik, Lee ve Mın, 2003), reaksiyon sonucu oluşan radikaller insan hücresinde oksidatif hasara neden olur. Bu reaksiyonları önlemek için bitkilerden elde edilen doğal antioksidanların yanı sıra, sentetik olarak elde edilen bileşikler de kullanılabilir. Bu tez çalışmasının dördüncü bölümünde, monosodyum (HLNa) ve nötral yapıdaki yüksek amino asit Schiff bazlarının (H₂L) antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin fenol grubu içermesi aktivitelerinin temelini oluşturmaktadır.

Sembol	Açık molekül formülü ve adı
HL ¹ Na	 Sodyum 4-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene}amino}bütanoat
HL ² Na	 Sodyum 5-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene}amino}pentanoat
HL ³ Na	 Sodyum 6-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene}amino}hekzanoat
H ₂ L ¹	 4-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene}amino}bütanoik asit
H ₂ L ²	 5-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene}amino}pentanoik asit
H ₂ L ³	 6-{{(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene}amino}hekzanoik asit

Şekil 1.3. Sentezlenen bileşiklerin sembolleri, açık molekül formülleri ve adları

HL ¹ -APA	 6'-[(4-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoil)amino]-3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'-karbosiklik asit
HL ² -APA	 6'-[(5-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoil)amino]-3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'-karbosiklik asit
HL ³ -APA	 6'-[(6-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoil)amino]-3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'-karbosiklik asit
HL ¹ -ACA	 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(4-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoil)amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit

Şekil 1.3. (devam) Sentezlenen bileşiklerin sembolleri, açık molekül formülleri ve adları

HL ² -ACA	 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(5-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino} pentanoil)amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit
HL ³ -ACA	 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(6-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino} heksanoil)amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit
L ¹ -Pd	 [akua,[4-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino} bütanoato]paladyum(II)]
L ² -Pd	 [akua,[5-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino} pentanoato]paladyum(II)]
L ³ -Pd	 [akua,[6-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino} heksanoato]paladyum(II)] monohidrat

Şekil 1.3. (devam) Sentezlenen bileşiklerin sembolleri, açık molekül formülleri ve adları

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Antibakteriyel İlaçlar

Enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların çoğunu bakteriler oluşturmaktadır. Bakteriler, tek hücreli canlılar olup hem hayvansal hem de bitkisel ökaryot hücrelerinden ayrılır. Prokaryot hücre olarak tanımlanan bakteri hücresi bir hücre duvarı ile çevrelenmiştir. Bunu hücrenin koruyucu mantosu olarak adlandırmak mümkündür. Bu mantonun genişliği *Gram(+)* bakterilerde 15-35 mμ, *Gram(-)* bakterilerde 6-9 mμ dir (Ertan, 2004: 1039, 1041)

Bakteriyel enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibakteriyel ilaçlar yapılarına göre altı sınıfa ayrılır (Ertan, 2004: 1046).

- 1) Antibiyotikler
- 2) Antimikobakteriyel ilaçlar
- 3) Kinolonlar
- 4) Oksazolidinonlar
- 5) Sülfonamidler
- 6) Nitro heterosiklikler

Çalışmamızın temeli antibiyotik türevlerinin incelenmesi olarak belirlendiğinden, antibiyotik sınıfı detaylı olarak aşağıda incelenmektedir.

2.2. Antibiyotikler

Antibiyotikler; bakteri, fungus ve aktinomisetlerin metabolizmaları sonucu oluşan sekonder hücre metabolitleri olup, küçük derişimlerde bile patojen mikroorganizmaların gelişimini önleyen maddelerdir. Antibiyotiklerin çeşitli özellikleri, etki yolları ve alt sınıfları aşağıda incelenmektedir.

A-) Antibiyotiklerin spektrumu: Belirli bir ilacın etkisine duyarlı mikroorganizma türlerinin tümüne, o ilacın spektrumu adı verilir. Her ilacın spektrumu aynı değildir; ilaçların spektrumu ve ortamdaki derişimi bakteri türüne göre değişiklik gösterebilir. Bir

antibiyotiğin belirli bir organda ya da sistemde yüksek derişimlerde bulunması, spektrumunun genişlemesine neden olabilir. Ayrıca bir antibiyotiğin spektrumuna giren mikroorganizmaların bazı suşlarının antibiyotikten etkilenmediği de görülebilmektedir (Dökmeci, 2007: 1022).

B-) Antibiyotiklerin antibakteriyel etki derecesi: Bakteriyostatik ve bakterisid etki olmak üzere ikiye ayrılır (Dökmeci, 2007: 1022-1023):

- a) *Bakteriyostatik etki* sonucunda bakteriler ölmez, bölünmeleri ve çoğalmaları yavaşlar ya da durur. Tetrasiklinler, sülfonamidler, kloramfenikol, makrolidler ve sikloserin grubu, bakteriyostatik etkili antibiyotiklerdendir (Bozhalil, Sungur, Koşan ve Energin, 1991). Antibiyotiklerin in vitro bakteriyostatik etki gücünün kantitatif göstergesi, sıvı kültür ortamında yapılan duyarlılık testleri sonucu ölçülen minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değeridir. Bu değer ne kadar küçükse, bakteriyostatik etki gücü o kadar fazladır.
- b) *Bakterisid etki* sonucunda mikroorganizmalar dolaysız bir şekilde ölür; yani bakterisid etkili bir antibiyotik, 24 saat temastan sonra 10 000 bakteriden 9 999'unu öldüren etki gücüne sahip olmalıdır. Penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, vankomisin, amfoterisin B, rifampin, florokinolonlar bakterisid etkilidirler. Bakterisid etki gücünün kantitatif göstergesi minimum bakterisid konsantrasyonu (MBK)'dur.

İlaçlar, genellikle derişimlerine bağlı olarak önce bakteriyostatik, daha sonra da bakterisid etkilidirler. Fakat genellikle bakterisid veya bakteriyostatik olarak sınıflandırılmaktadır. Bir antibakteriyel ilacın etki gücü, MİK ve MBK değerleriyle belirlenir. Bütün antibakteriyel ilaçlarda, MBK değeri daima MİK değerinden büyüktür. MİK/MBK oranı bire ne kadar yakınsa bileşik o oranda güçlü bakterisid etkilidir.

C-) Antibiyotiklerin bakteriler üzerine etkileri: Bu etki birkaç yolla olabilir (Yüce, 1988: 2):

- a) Hücre duvarı sentezinin inhibisyonu. Örneğin; penisilin, sefalosporin
- b) Sitoplazmik membranın fonksiyon ve yapısının bozulması. Örneğin; imidazol türevi antibiyotikler
- c) Protein sentezinin inhibisyonu. Örneğin; kinolonlar, fenikoller

- d) Nükleik asit sentez ve fonksiyonlarının bozulması. Örneğin; sülfonamidler
 e) Kimyasal yapıdaki benzerlik yoluyla metabolizmanın bozulması.

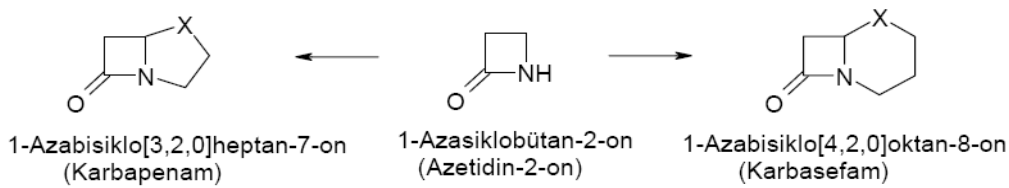
D-) Antibiyotiklerin sınıflandırılması: Antibiyotikler sekiz alt sınıfa ayrılır:

1. β -laktam antibiyotikleri
2. Linkomisin grubu antibiyotikler
3. Kloramfenikol grubu antibiyotikleri
4. Tetrasiklinler
5. Aminoglikozid antibiyotikleri
6. Makrolid antibiyotikler
7. Polipeptit antibiyotikler
8. Diğer antibiyotikler

Konumuz olan β -laktam antibiyotikleri aşağıda detaylı olarak incelenmektedir.

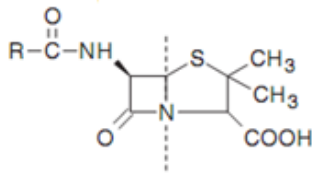
2.3. Beta(β)-Laktam Antibiyotikleri

Beta-laktamlar, kimyasal yapılarında ortak bir β -laktam halkası taşıyan ve antibakteriyel etkilerini bu halka ile gösteren geniş bir antibiyotik grubudur.

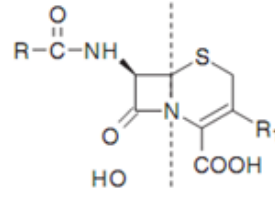


Şekil 2.1. β -laktamların temel yapısı

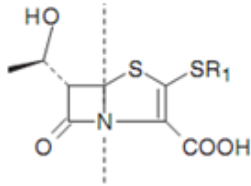
Bu antibiyotikler, β -laktam halkasına bağlı yan zincirler ve diğer halkalara göre penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlar olmak üzere dört temel sınıfa ayrılırlar (Vardanyan ve Hruby, 2006: 427).



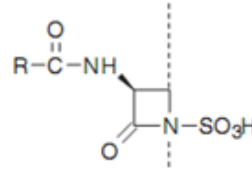
Penisilinler (1-azabisiklo[3.2.0]heptanonlar)
penamlar



Sefalosporinler (1-azabisiklo[4.2.0]oktanonlar)
sefamylar



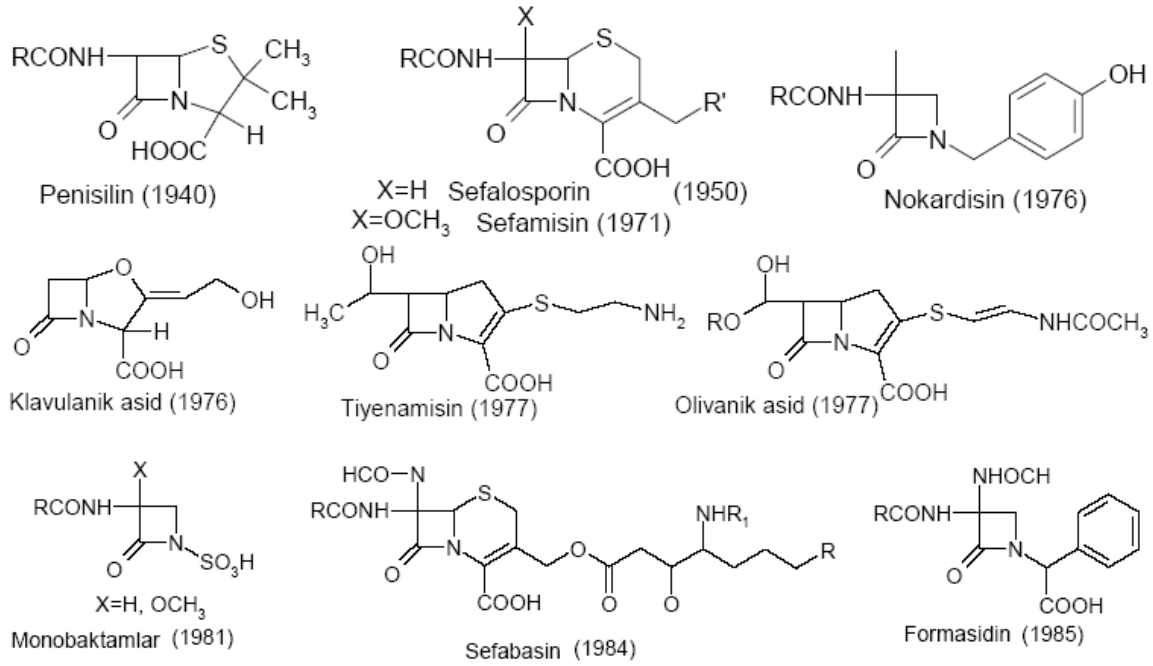
Karbapenemler



Monobaktamlar

Şekil 2.2. β -laktamların sınıflandırılması

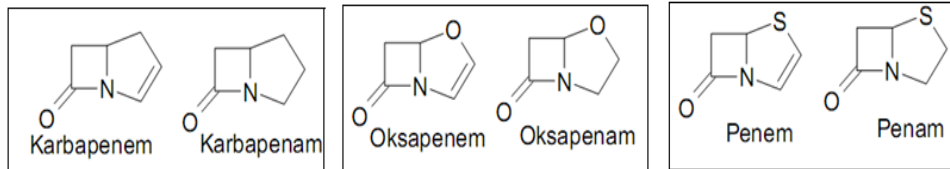
Beta-laktamlar, bakteri hücre duvarı sentezinin transpeptidasyon basamağında görev alan transpeptidaz ve karboksipeptidazlara (penisilin bağlayan proteinler; PBP) bağlanarak etki ederler. Değişik PBP'lerin farklı beta-laktamlara bağlanma afiniteleri ve etkilendikleri ilaç düzeyleri birbirinden farklıdır. Bu durum beta-laktam antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliklerinin neden birbirinden farklı olduğunu kısmen açıklayabilir. Beta-laktam antibiyotikler, bakterisid etkilidir ve bu etkileri yavaştır. Öldürme hızları dozdan çok süreye bağlıdır. Yalnız üreme fazındaki bakterilere etkilidir ve maksimum etkileri minimum inhibisyon konsantrasyonlarının dört katına çıktıklarında görülür (Gülay, 2003).



Şekil 2.3. Mikroorganizmalardan izole edilen bazı β -laktamlar

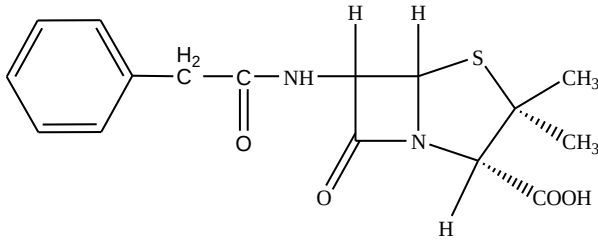
2.3.1. Penisilinler

Penisilinlerin temel yapıları, bir β -laktam ve bir tiyazolidin halkasından oluşan 6-aminopenisilanik asit (6-APA)'dır (Hamilton-Miller, 2008).



Şekil 2.4. Penisilinlerin isimlendirilmesi

Penisilin grubu antibiyotiklerin ilk örneği olan penisilin G, *Penicillium notatum* kültüründen izole edilmiş ve benzilpenisilin olarak isimlendirilmiştir. Penisilin fenilasetik asid yan zincirindeki benzil grubu yerine çeşitli alkil ve aril grubu taşıyan birçok doğal penisilin hazırlanmıştır; bunlara "Biyosentetik Penisilinler" denir (Vardanyan ve Hruby, 2006: 430-431).



Şekil 2.5. Penisilin G

- | | |
|--------------------------------------|-----------------|
| a) Benzil penisilin | : (Penisilin G) |
| b) 4-Hidroksibenzil penisilin | : (Penisilin X) |
| c) Fenoksimetil penisilin | : (Penisilin V) |
| d) 4-Amino-4-karboksibütıl penisilin | : (Penisilin N) |
| e) 2-Pentenil penisilin | : (Penisilin F) |
| f) Alliltiyometil penisilin | : (Penisilin O) |
| g) Heptil penisilin | : (Penisilin K) |
| h) p-Aminobenzil penisilin | : (Penisilin T) |

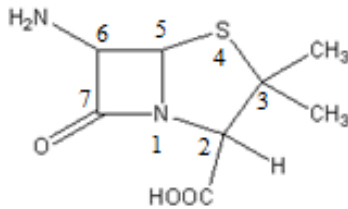
A-) *Penisilinlerin spektrumu:* Bu gruptaki ilaçlar, gram-pozitif bakterilerin ve diğer patojenik mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara karşı etkilidir. Ancak gram-negatif mikroorganizmaların çoğunluğuna, virüslere, tüberküloz mikobakterilerine ve funguslara karşı inaktiftir (Vardanyan ve Hruby, 2006: 431-441).

B-) *Penisilinlerin etki spektrumlarına ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaları:* Penisilinler üç gruba ayrılabilir (Akkan, 1997):

- a) *Dar spektrumlu penisilinler:* Penisilinaz ve amidaz enzimleri tarafından veya mide pH'sında parçalanarak aktivitelerini kaybederler.
- Pen-G ve Depo Penisilinler: Pen-G (Benzil Penisilin), Prokain Pen-G, Takviyeli Prokin Pen-G, Klemizol Pen-G, Benzatin Pen-G
 - Fenoksi (Asit hidrolize dayanıklı) penisilinler: Pen V (Fenoksimetil Penisilin), Fenetisilin (Fenoksietil Penisilin), Propisilin (Fenoksipropil Penisilin)
 - Beta-Laktamazlara (Penisilinaz) Dayanıklı (Antistafilokokal) Penisilinler: Nafsilin, metisilin, izoksazolil penisilinler
- b) *Genişçe spektrumlu penisilinler:* Asite dayanıklı, fakat penisilinaz enzimine dayanıklı değildirler.

- Aminopenisilinler: Amoksisilin, ampisillin ve esterleri, hetasilin, siklasilin, episilin
- c) *Geniş spektrumlu penisilinler (Antipsödomonal)*: Gram negatif bakterilere karşı etkinlikleri diğer penisilinlere göre daha yüksektir. Direncin özellikle sorun olduğu *Pseudomonas* türleri ve enterokoklara karşı etkilidirler (Saran ve Karahan, 2010).
- Karboksipenisilinler: Tikarsilin, karbenesilin ve esterleri
- Açılıreido Penisilinler: Mezlosilin, azlosilin, piperasilin
- Diğer Penisilinler: Amidinopenisilinler, temosilin

6-Aminopenisilanik asit (6-APA): (6-Amino-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit)

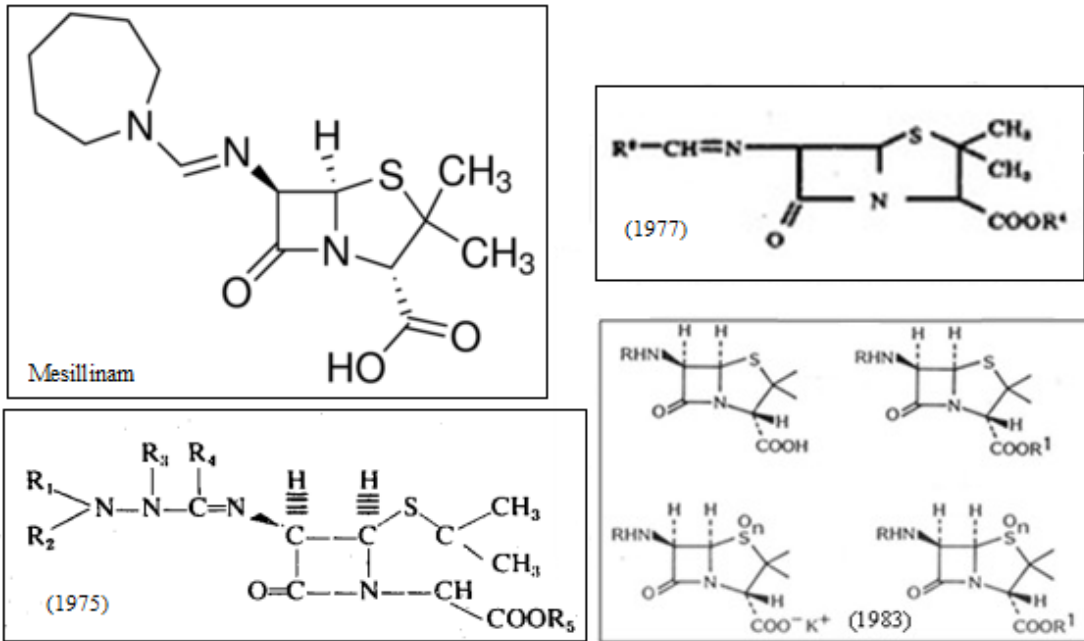


Şekil 2.6. 6-Aminopenisilanik asit

- 6-APA, 1957 yılında penisilin G'nin penisilin açılaz enzimi varlığında hidroliz olmasıyla elde edilmiştir (Marchand-Brynaert ve Brule, 2008:174).
- 6-APA'nın karboksil grubu ($-\text{COOH}$) genellikle serbesttir ve asidik özellik sağlar.
- 6-APA'nın kendisinin pratik olarak antibiyotik özelliği yoktur, ancak yapısal bütünlüğü, molekülün biyolojik aktivitesi için gereklidir. β -Laktam halkasının penisilinaz enziminin etkisiyle parçalanması sonucunda oluşan penisiloik asitin, antibakteriyel etkinliği yoktur (Dökmeci, 2007: 1046).
- β -Laktam halkasındaki C-7 karbonu 120° 'lik bir açı yapması gerekirken, 90° 'lik bir açı yapmaktadır. Bu gergin yapı β -laktam halkasının, β -laktamaz (penisilinaz) enzimine veya asit/bazlara karşı dayanıksız olmasına yol açar. Uygun sübstitüentler seçilerek, β -laktam halkasının dayanıklılığı artırılabilir (Farmasötik Kimya IV Notları).
- C-6 konumundaki açilamino ($-\text{HN-COR}$) grubunun açil ($-\text{COR}$) kısmının büyük olması ile β -laktam halkasının penisilinaza dayanıklılığı sağlanır (Farmasötik Kimya IV Notları).

- f) C-6 konumundaki açilamino grubunun (N-CO) amit bağı, amidaz enzimi ile veya asidik ortamda hidrolize uğrar. Bu bağı korunması için, amit karbonilinin α -konumuna elektron çekici sübstitüentlerin bağlanması gerekir (Farmasötik Kimya IV Notları).

6-APA'nın amino grubu üzerinden açilasyon, alkilasyon (Calverley ve Begtrup, 1983) ve Schiff bazı (Lund, 1975; Dolfini, Bohme ve Slusarchyk, 1977) oluşumu gibi reaksiyonlarla çok sayıda türevi hazırlanabilmektedir. Bu üç türev içinde 6-açilaminopenisilanik asit (6-açıl-APA) türevleri daha yüksek antibakteriyel etkilidir. Mesillinam dışında hazırlanan 6-alkil / ariliden (Schiff bazı) ve alkil türevleri ise etkisiz veya klinik kullanımları mümkün olmayacak kadar düşük antibakteriyel etkilidir. Bunun sonucunda, C-6 konumunda açilamino temel yapısının bulunması aktivite için gereklidir (Ertan, 2004: 1101-1102).



6-APA'nın serbest amino grubundan çeşitli asit türevleri ile açılması sonucu, elli bin'den fazla yarısentetik penisilin elde edilmiştir ve bunların yaklaşık otuz tanesi ilaç olarak kullanılmaktadır. Bu antibiyotiklerin yapılarında, aşağıdaki açıl grupların bulunduğu bilinmektedir (Vardanyan ve Hruby, 2006: 431-441).

- i. Aromatik veya ariloksi-karboksilik asit türevleri.

Örneğin; benzilpenisilin, fenoksimetilpenisilin, Metisilin, Nafsilin

ii. Aromatik heterosiklik asit türevleri.

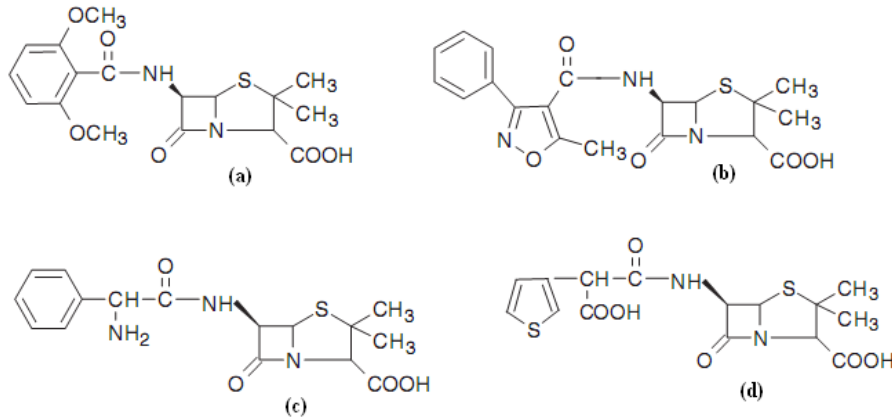
Örneğin; Okzasilin, Klokzasilin

iii. Amino asit, özellikle α -aminofenilasetik asit (fenilglisin) veya para-oksi- α -aminofenilasetik asit.

Örneğin; Ampisilin, Amoksisilin

iv. Dikarboksilik asit türevleri.

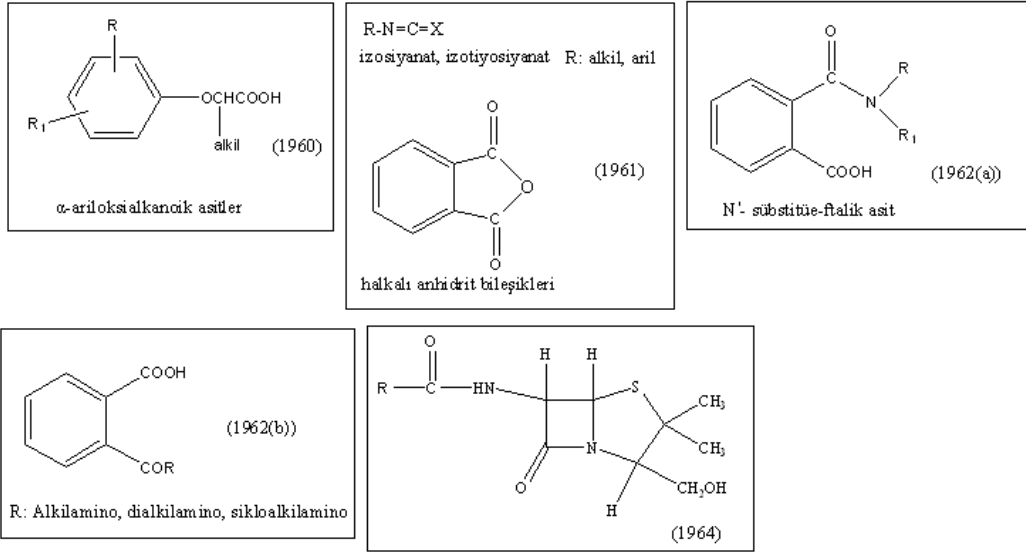
Örneğin; Karbenisilin, Tikarsilin



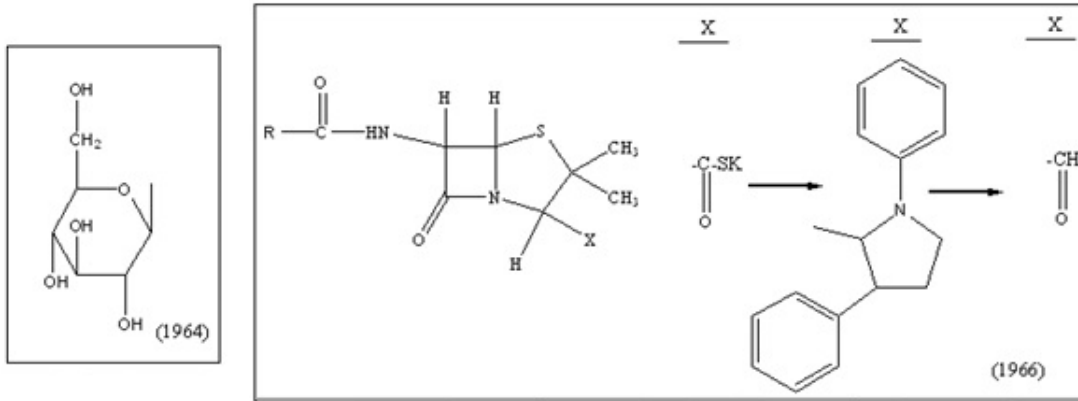
Şekil 2.7. Yarısentetik bazı penisilinler; (a) Metisilin, (b) Okzasilin, (c) Ampisilin, (d) Tikarsilin

6-APA'nın 1957'lerde elde edilmesinden sonra (Marchand-Brynaert ve Brule, 2008:174), N-açillenmesi ile ilgili çalışmaların 1960'larda başladığı ve halen devam ettiği görülmektedir. Açılma ile yeni türevler hazırlanması ile ilgili çalışmalar için eskiden bugüne bir özet aşağıda verilmektedir.

Y. G. Perron ve grubu 1960-1964 arasında, bu konudaki ilk çalışma gruplarından biridir. 1960-1962 yılları arasında yaptıkları çalışmalarda açıl grubu olarak α -ariloksialkanoik asit, süstitüe izosiyanat, izotiyosiyanat ve halkalı anhidritler, N'-süstitüe-ftalik asit ve çeşitli karboksilik asit türevlerini kullanmışlar; 1964 yılına ait çalışmalarında ise N-süstitüe-6-aminopenisilanik asit bileşiklerinden N-süstitüe-6-aminopenisilanil alkol türevlerini elde etmişlerdir.

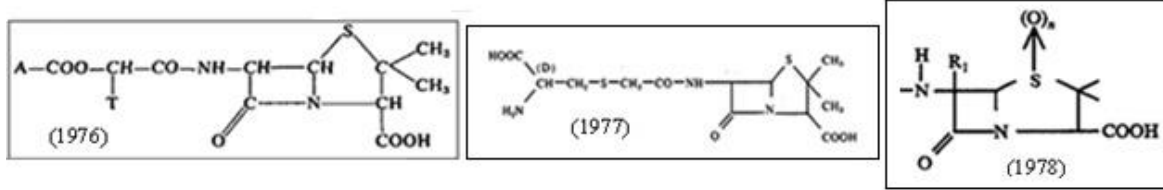


Moss ve Cole (1964) açıl grubu olarak glukoz, maltoz ve laktöz gibi şekerleri kullanmışlardır. Gottstein ve diğerleri (1966), N-açıl-6-aminopenisilanik asit bileşiklerinin tersiyer amin tuzlarından, N-açıl-6-aminotiyopenisilanik tuzlarını sentezlemiş; bu tiyoasit tuzlarını imidazolidin türevlerine dönüştürmüşler ve son aşamada ise N-açıl-6-aminopenisilanal bileşiklerini elde etmişlerdir.

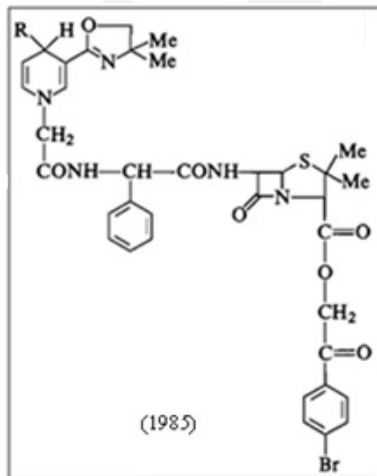


Furlenmeier, Quitt, Vogler ve Lanz (1976), süstitüe heterosiklik grup ile uzun zincirli alkil grubu, alkenil, siklopropilmetil, siklobütülmethyl veya siklopentil gruplarını içeren çeşitli açıl gruplarını kullanmışlardır. Troonen, Roelants ve Boon (1977), (C-6) konumunda (D)-[(2-amino-2-karboksi)etiltiyo]-asetamido grubu bulunan 6-APA türevini, *Acremonium Chrysogenum* ATCC 20389 suşundan biyosentetik yolla veya yarı-sentetik yolla elde etmişlerdir. Christensen ve Cama (1978), (C-6) karbonunda süstitüent olarak metoksi veya tiyoalkil grupları bulunan, alifatik, aromatik, heterosiklik, aralifatik veya

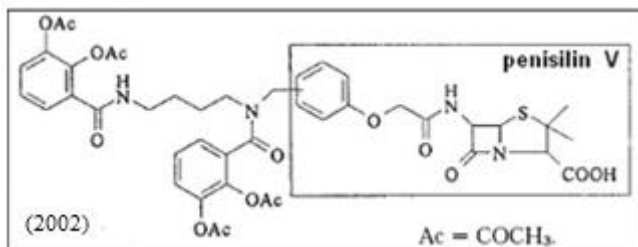
heterosiklik-alifatik açıl gruplarını içeren yeni türevler hazırlamışlardır.



Dubey ve Knaus (1985), (C-2) konumunda p-bromo-fenilaçilester grubu bulunan 6-(APA)'yı 4-süstitüe-3-(4,4-dimetiloksazolin-2-il)-1,4-dihidropiridilasetik asit ile açılmışlar; elde ettikleri yeni bileşiklerin gram pozitif bakterilere etkili olduğunu belirlemişlerdir.

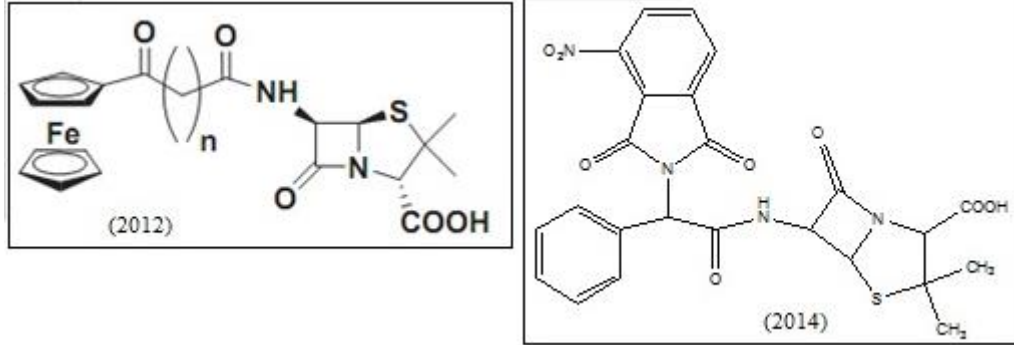


Heinisch ve diğerleri (2002), Amoksisilin, Ampisilin ve Penisilin V bileşiklerinin çok sayıda N-açıl türevlerini hazırlamışlardır.



Skiba, Rajnisz, Navakoski de Oliveira, Ott, Solecka ve Kowalski (2012), 6-APA ve Ampisilini ferrosenil grubu ile açılmış ve elde ettikleri bileşiklerin antibakteriyel

etkilerini incelemişlerdir. Saud, Khalaf, Hassan ve Hanna (2014), Ampisilinin serbest amino grubunu 3-nitroftalik anhidrit ile açıllemişlerdir.



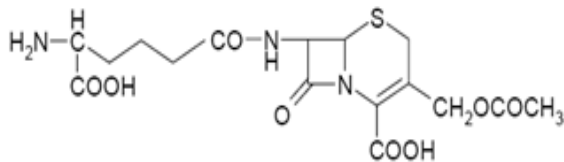
2.3.2. Sefalosporinler

Sefalosporinlerin temel yapıları, bir β -laktam ve 1,3-tiyazin halkasından oluşan 7-aminosefalosporik asit (7-ACA)'tir (Hamilton-Miller, 2008).



Şekil 2.8. Sefalosporinlerin isimlendirilmesi

Sefalosporin C, ilk defa 1945 yılında bulunmuş ve 1950 yılında G. Rotzu tarafından *Cephalosporium acremonium* kültüründen elde edilmiştir (Ertan, 2004:1121).

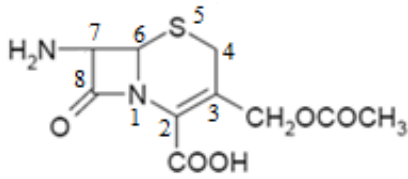


Şekil 2.9. Sefalosporin C

Sefalosporinlerin sınıflandırılması: Bu grup antibiyotikler, tedaviye giriş zamanlarına, spektrumlarına ve MİK değerlerine göre kuşak olarak sınıflandırılır (Dökmeci, 2007: 1056, 1059):

1. Kuşak Sefalosporinler: Tedaviye ilk giren bileşiklerdir. Gram pozitif koklara (enterokoklar ve metisilin dayanıklı stafilokoklar hariç) çok etkilidirler. Örneğin; Sefazolin, Sefalotin, Sefradin, Sefapirin, Sefaglisin, Sefaloridin ve Sefasetril
2. Kuşak Sefalosporinler: Gram negatif bakterilere çok etkilidirler. Örneğin; Sefamandol, Sefanosid, Sefotetan, Sefoksitin, Sefuroksim, Sefotiam, Seftibuton, Sefmetazol ve Sefetamet
3. Kuşak Sefalosporinler: Gram pozitif koklar üzerinde, 1. kuşak sefalosporinlerden daha az aktiftir, fakat enterobakterilere karşı 2. kuşak sefalosporinlerden daha çok aktiftir. Örneğin; Sefotaksim, Seftizoksim, Seftriakson, Latamoksef, Sefmenoksım ve Sefodizim
4. Kuşak Sefalosporinler: Anaerobik gram negatif basillerin salgıladığı plazmid ya da kromozal aracılı çok sayıda betalaktamaz türüne karşı 3. kuşak sefalosporinlerden daha dayanıklıdır. Örneğin; Sefepim

7-Aminosefalosporik asit (7-ACA): (7-Amino-3-asetoksimetil-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit)

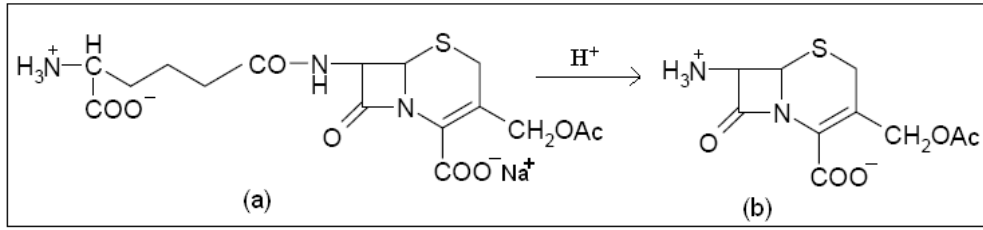


Şekil 2.10. 7-Aminosefalosporik asit

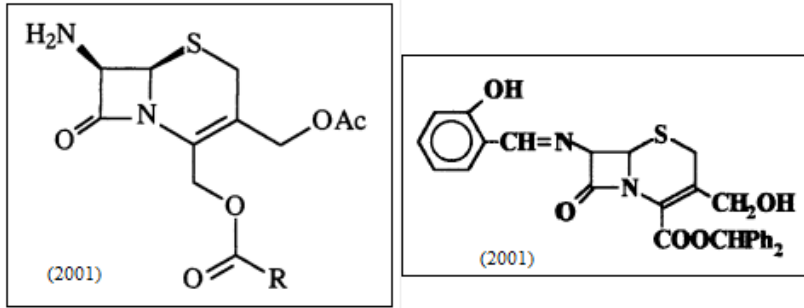
7-ACA biyoteknolojik olarak iki yoldan elde edilebilir (Telefoncu ve Kaşıkara Pazarlıoğlu, 2010: 372):

- i. Sefalosporin C'nin fermentasyonu
- ii. Penisilinin fermentasyonu ve ardından kimyasal yöntemler ile penisilindeki 5'li halkanın 6'lı halkaya dönüştürülmesi

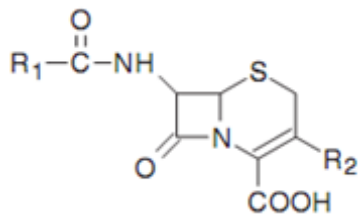
Morin ve grubu (1962), Sefalosporin C'nin (a) formik asit ile hidrolizi sonucunda 7-ACA'yı (b) %40 verimle elde etmişlerdir.



7-ACA'nın C-7 konumunda amino, C-2 konumunda karboksil (Balsamo ve diğerleri, 2001) ve C-3 konumunda asetoksimetil grupları türevlenmeye açıktır. C-7 konumundaki amino grubu üzerinden açılasyon, alkilasyon ve Schiff bazı (Lopez ve diğerleri, 2001) oluşumu gerçekleştirilebilir (Ertan, 2004: 1123).



7-ACA'nın serbest amino grubundan çeşitli asit türevleri ile açılması sonucu, 25 000'den fazla yarısentetik sefalosporin türevi elde edilmiştir ve bunların yaklaşık olarak yüz tanesi ilaç olarak kullanılmaktadır. Yarı-sentetik sefalosporinlerde, yapıdaki R_1 grubu ilacın antibakteriyel aktivitesini değiştirirken, R_2 grubu ilacın farmokinetik ve metabolik parametrelerindeki değişimle ilgilidir. (Vardanyan ve Hruby, 2006: 431-441).

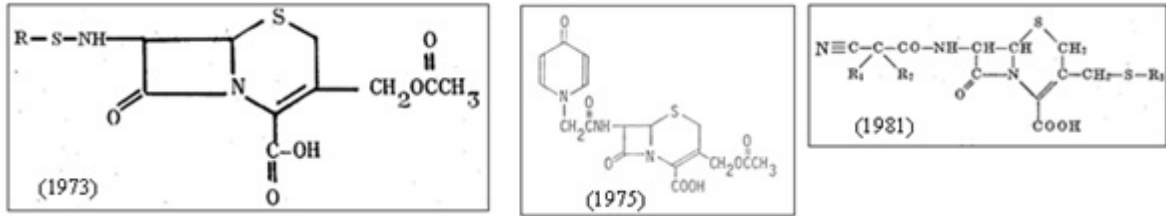


Şekil 2.11. Yarı-sentetik sefalosporinler

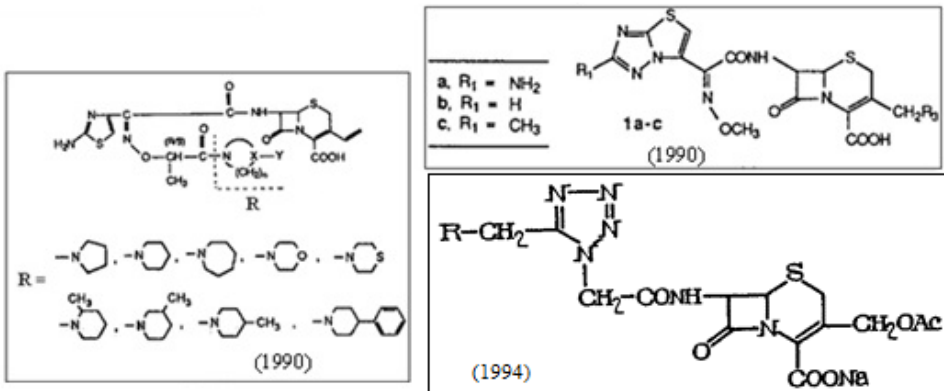
Literatürde 7-ACA'nın N-açılması ile ilgili çalışmaların 1960'lerde başladığı ve halen devam ettiği görülmektedir.

Loder, Newton ve Abraham (1960) tarafından yapılan çalışmada, 7-ACA'nın N-fenilasetil türevi sentezlenmiş, reaksiyon ortamında bulunan türler kağıt kromatografisi veya elektroforez kullanılarak ayrılmış; ürün bütan-1-ol veya n-bütül asetat çözücülerile ortamdan ekstrakte edilmiştir.

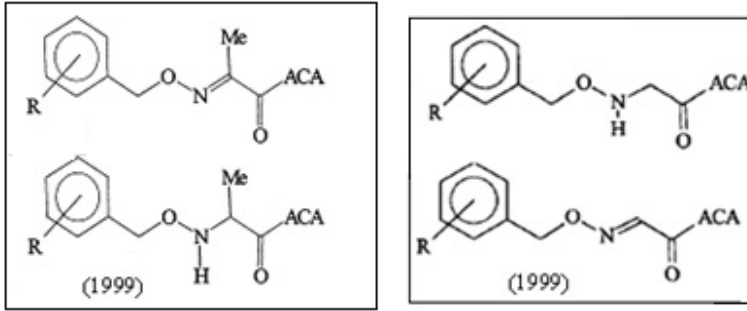
Bickel, Bosshardt ve Mueller (1973), etiliden, izopropiliden, bütilden, siklopentiliden, sikloheksiliden gibi radikalik grupları içeren; Nudelman (1975) süstitüent olarak halojen atomları taşıyan alkil, benzil, feniletil-sülfenil türevlerini elde etmişlerdir. Bambury ve diğerleri (1981), açıl grubu olarak 1,4-dihidro-4-oksipiriden-l-asetik asit kullanmışlardır.



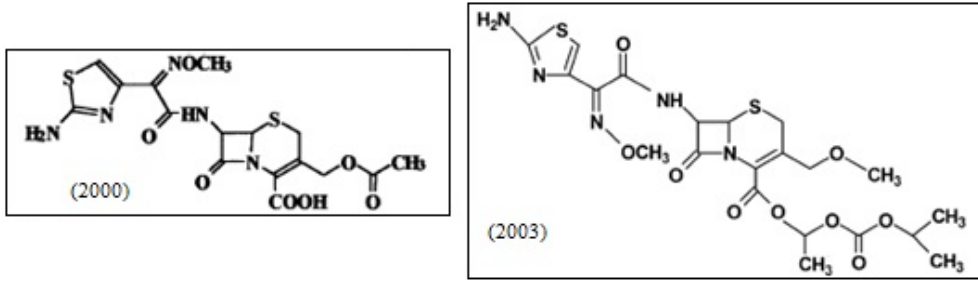
Nam, Lee, Chi ve Kim (1990), 7-ACA'nın tiyazol[3,2-b][1,2,4]triazol türevlerini elde etmişlerdir. Oh, Park ve Cho (1990), önce 2(Z)-(2-tritylamino-tiyazol-4-yl)hidroksiimino asetik asit etil esterlerini sentezlemişler, bunları hidrolizleyerek karboksilik asit türevlerine dönüştürmüşler ve 7-ACA'nın açillemesinde kullanmışlardır. Aleksanyan ve diğerleri (1994), açıl grubu olarak 5-alkoksibenzil-1H-1-tetrazolilasetil gruplarını kullanmışlardır.



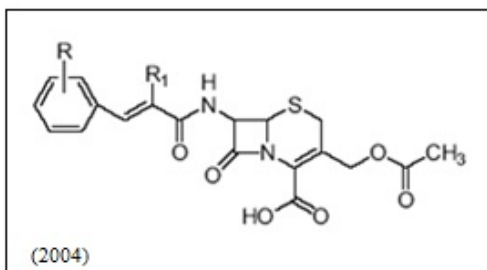
Balsamo ve diğerleri (1999), süstitüent olarak aril[(metiloksi)imino]metil grupları taşıyan çeşitli 7-ACA türevlerini sentezlemiş ve antibakteriyel aktivitelerini belirlemişlerdir. Gentili ve diğerleri (1999), açıl grubu olarak 2-(arilmetiloksiimino)propanoil, 2-(arilmetiloksiamino)propanoil ve (arilmetiloksiamino)asetil gruplarını kullanmışlardır.



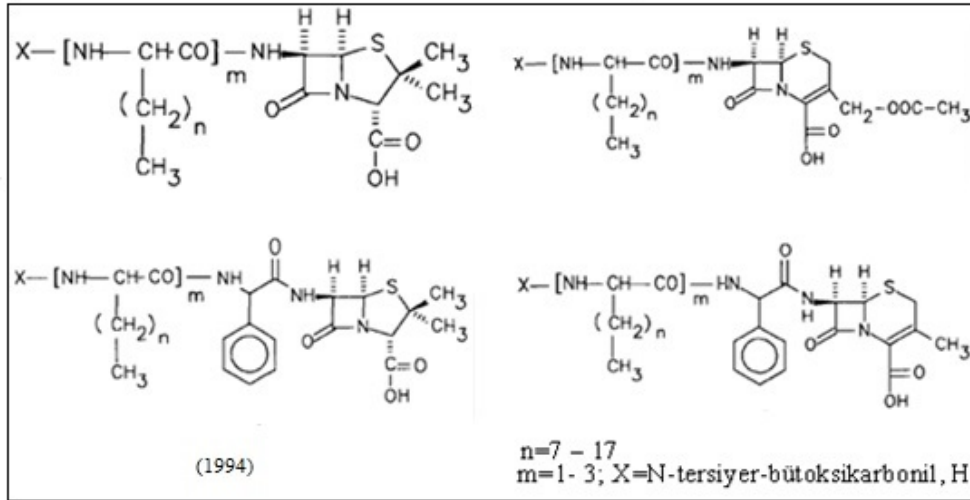
J. C. Rodriguez ve diğerleri, sefotaksimın sentezi için (2000) ve Sefpodoksım proksetil için (2003) yeni bir metod geliştirmiştir. Her iki çalışmada da 7-ACA, S-benzotiyazol-2-il-(2-amino-4-tiyazolil)(metoksiimino)-tiyoasetat (MAEM) ile açıllemiştir.



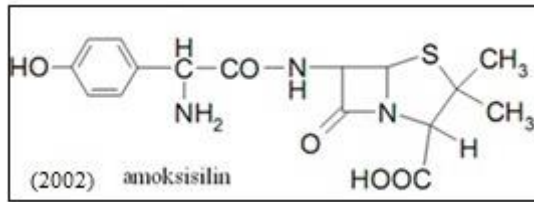
M. Lopez ve diğerlerine (2004) ait çalışmada, açıl grubu olarak çeşitli süstitüe sinnamik asit bileşikleri kullanılmış, elde edilen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri belirlenmiştir.



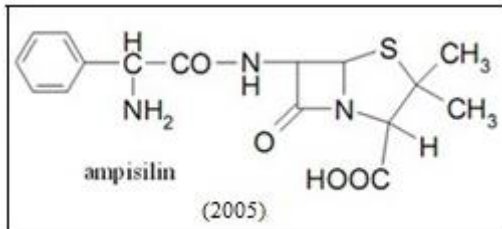
Terreni ve diğerleri (2005), penisilin G açılaz enzimi varlığında, 7-ACA bileşğini R-mandelik asit metil esteri ile açilemiş, sonra elde edilen bileşiklerin 3-konumundaki asetil grubu yerine farklı süstitüentleri getirerek, Sefamandol ve Sefonisit antibiyotiklerini elde etmişlerdir.



Gonçalves, Fernández-Lafuente, Guisán ve Giordano (2002), glikozil-agaroz destek materyaline immobilize edilmiş penisilin G açılaz enzimi varlığında, 6-APA ve para-hidroksi-fenilglisin metil esterinden Amoksisilini elde etmiştir.



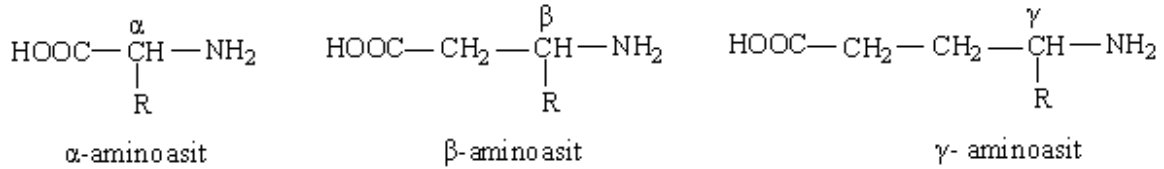
Ribeiro, Ferreira, Giordano ve Giordano (2005), *Escherichia coli* (EC.3.5.1.11)'den elde edilen penisilin G açılaz enzimi varlığında, 6-APA ve D-fenilglisinmetil esteri bileşiklerinden Ampisilini enzimatik olarak sentezlemişlerdir.



"Scifinder" ile "Sciencedirect ve diğer" veri tabanlarında yapılan son araştırmada, 2005'den sonra 6-APA ve 7-ACA'nın amino asitler ile açılması ile ilgili çalışmalara rastlanmamıştır (Aralık 2014).

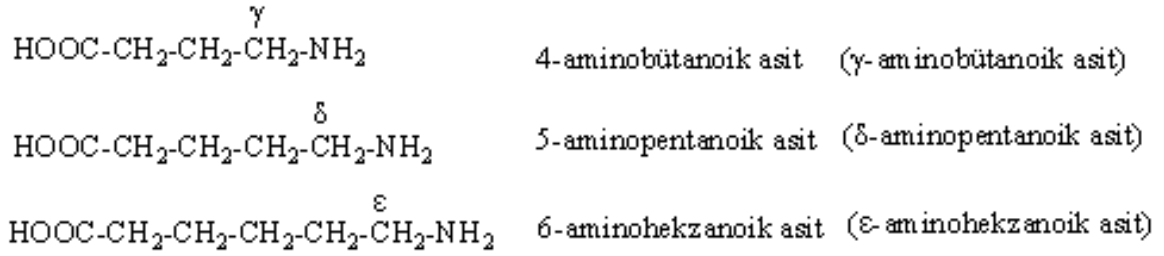
2.4. Amino Asit Schiff Bazları

Yapısında hem amino grubu (-NH₂) hem de karboksilik asit grubu (-COOH) bulunan bileşiklere ‘amino asit’ denir. Karboksilik asit grubuna göre amino grubunun konumu α , β , γ , δ , vb. olabilir (Tüzün, 2002: 49-54).



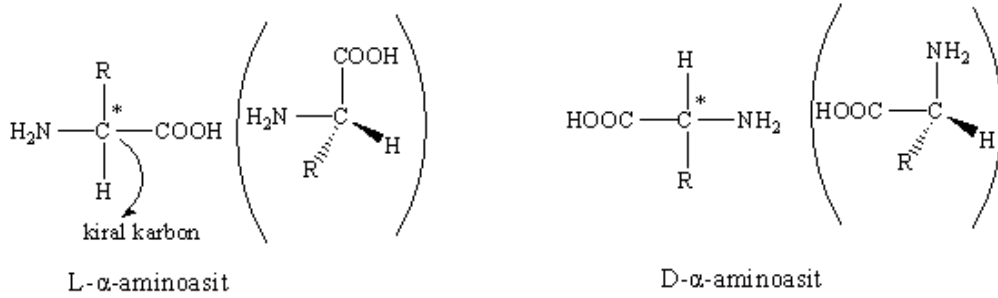
Şekil 2.12. α , β , γ amino asitler

Üç ve daha fazla sayıda alkil grubuna sahip olan uzun düz zincirli amino asitlere yüksek (büyük mol kütleli) amino asit denilmektedir (Davies, 1964: 191-213).



Şekil 2.13. Yüksek amino asitler

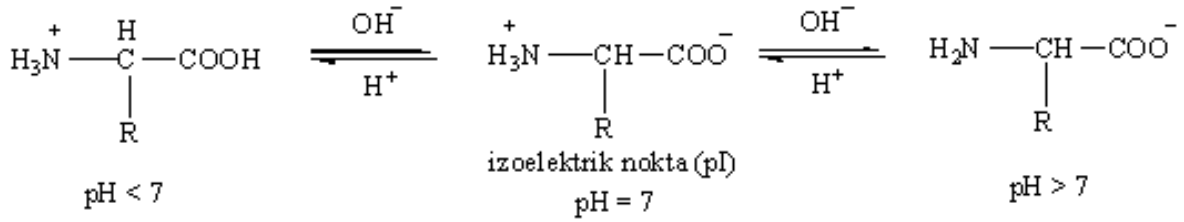
Glisin dışındaki bütün α -amino asitler optikçe aktif bileşiklerdir, yani yapılarında optikçe aktif merkezler vardır. Doğal amino asitler L-yapısında bulunur, ancak sayıları az olmasına rağmen doğada D-yapısında olan amino asitler de mevcuttur (Tüzün, 2002: 49-54).



Şekil 2.14. Amino asitlerin L-/D- konformerleri

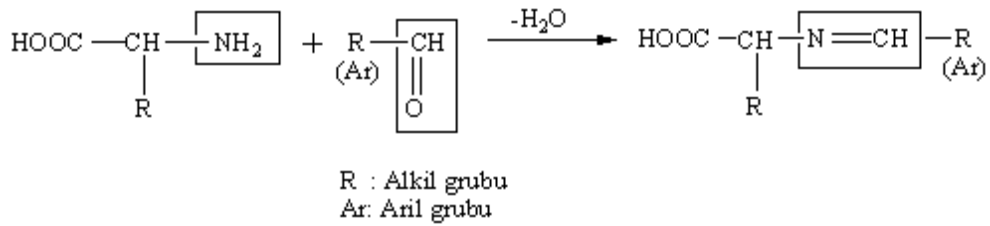
Amino asitler amfoterdir; asidik çözeltide katyon halinde, bazik çözeltide anyon halinde

bulunur. Zwitteriyon (dipolar iyon) yapının baskın olduğu pH'ya izoelektrik nokta (pI) denir. Bazik amino asitlerin pI değeri 7'den büyük, asidik amino asitlerin 7'den küçük ve nötr olanların 7 civarındadır. Amino asitlerin çoğunda amino grubunun bazlığı ile karboksil grubunun asitliği birbirine yaklaşık eşittir, bu durum bileşiğin nötr olmasını sağlar (Petrucchi ve Harwood, 1995: 983-984).



Şekil 2.15. Amino asitlerin amfoter yapısı

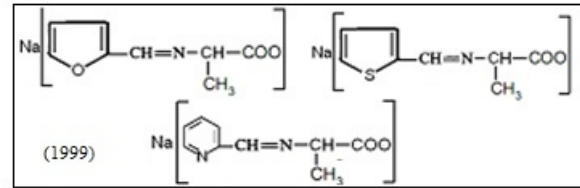
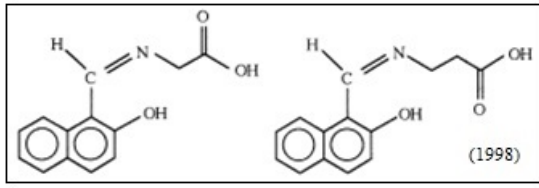
Amino asitlerin amino (-NH₂) grubunun, aldehit bileşiğinin karbonil (-C=O) grubu ile kondenzasyonu sonucunda amino asit Schiff bazı oluşur.



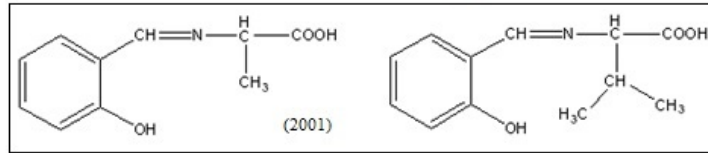
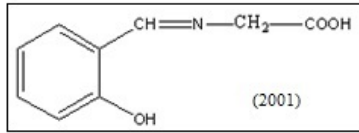
Şekil 2.16. Amino asit Schiff bazı

Literatürde α-amino asit Schiff bazlarının sentezi ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. 2000'lerden itibaren yapılan çalışmalar ile ilgili bir özet aşağıda verilmiştir.

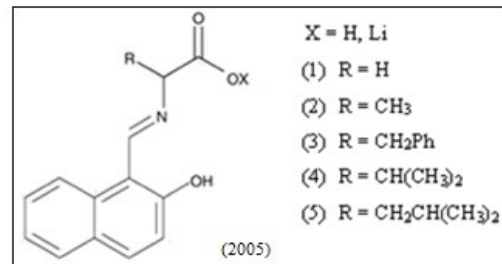
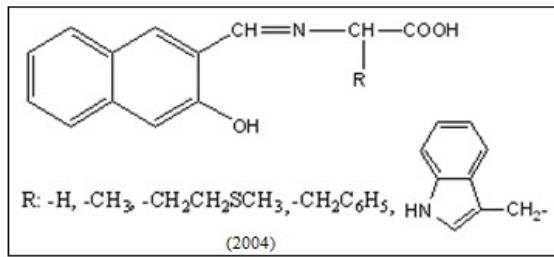
Goh ve diğerleri (1998) glisin ve β-alanin ile 2-hidroksinaftaldehitten sentezledikleri Schiff bazlarının Sn(IV) komplekslerini elde etmiş; Sarı (1999), alanin, valin ve fenilalanin ile furan-2-karboksaldehit, tiyofen-2-karboksaldehit ve piridin-2-karboksaldehitten sentezledikleri Schiff bazlarının sodyum tuzlarını ve bu Schiff bazlarının Cu(II) ve Ni(II) komplekslerini elde etmiştir.



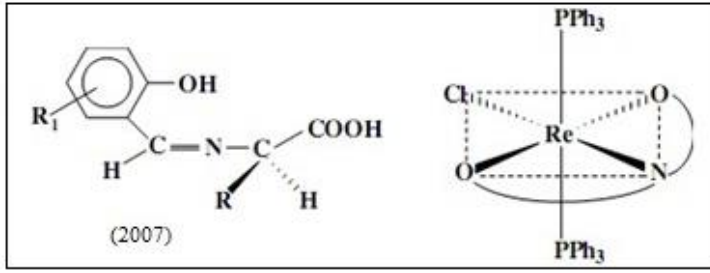
Demirelli (2001), glisin ve salisilaldehitten elde ettiği Schiff bazının oluşum ve protonasyon dengelerini spektrofotometrik ve potansiyometrik metotla incelemiş; Hu ve diğerleri (2001), DL-alanin ve DL-valin ile salisilaldehitten sentezledikleri Schiff bazlarının Ti(IV) komplekslerini elde etmiştir.



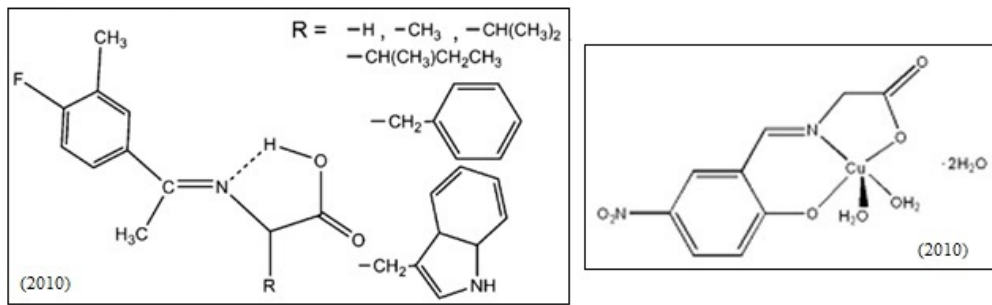
Doğan, Şakıyan ve Kılıç (2004), glisin, L-alanin, L-metiyonin, L-fenilalanin ve L-treoninin 2-hidroksi-1-naftaldehit ile Schiff bazlarını sentezlemiş ve bu bileşiklerin Mn(III) komplekslerini elde etmiş; Rozwadowski ve diğerleri (2005), glisin, alanin, fenilalanin, valin ve lözin ile 2-hidroksi-1-naftaldehitten çeşitli Schiff bazları sentezlemiştir.



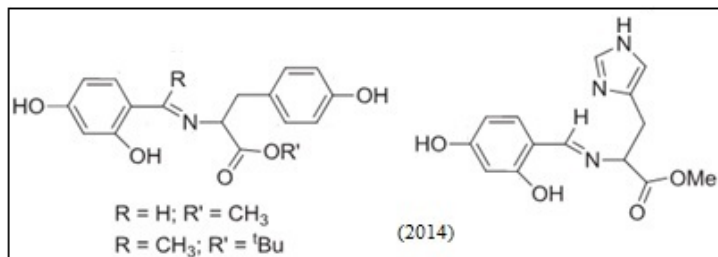
Basak, Mondal, Chopra ve Rajak (2007), L-alanin, L-valin, L-fenilalanin ve glisin ile salisilaldehit ve naftaldehitten elde ettikleri Schiff bazlarının, trifenilfosfin varlığında Re(III) komplekslerini elde etmiştir.



Singh (2010), fenilalanin, alanin, triptofan, valin, izolözin ve glisin ile 3-metil-4-floroasetofenondan sentezledikleri Schiff bazlarının $Ti(II)$ komplekslerini elde etmiş; Zou, Jiang ve Wang (2010), glisin, 5-nitrosalisilaldehit ve bakır(II) klorür dihidratı MeOH-su ortamında birlikte reflaks ederek, amino asit Schiff bazını katı olarak izole etmeden $Cu(II)$ kompleksini elde etmişlerdir.



Nunez-Montenegro, Pino-Cuevas, Carballo ve Vazquez-Lopez (2014), 2,4-dihidroksibenzaldehit ile 2,4-dihidroksiasetofenonun sırasıyla L-trosin-metil-ester, L-histidin-metil-ester ve L-trosin-terciyer-bütıl-ester ile kondenzasyonundan amino asit Schiff bazlarını elde etmişler; bileşiklerdeki fenol-imin keto-amin tautomerliğini çeşitli spektroskopik teknikler ile incelemişlerdir.

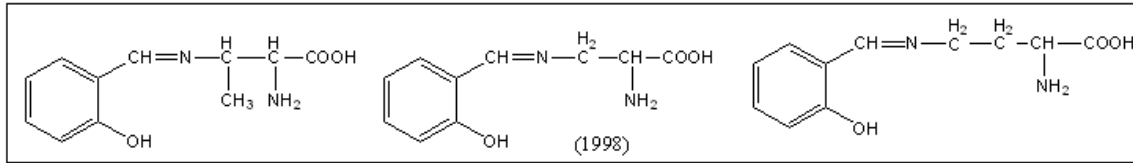


Literatürde yüksek amino asit Schiff bazlarının sentezi ile ilgili çalışmalar daha sınırlı sayıda olup, bu çalışmalarda özellikle 4-aminobütanoik asitin kullanıldığı görülmektedir.

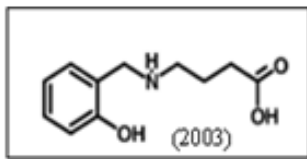
'Gama Amino Butirik Asit (GABA)' olarak bilinen 4-aminobütanoik asit bir nörotransmitterdir. Nörotransmitterler beyine özel kimyasal maddelerdir. Bu maddelerdeki düzensizliklerin beyin biyokimyasında bozukluklara ve dolayısıyla depresyona neden olduğu belirlenmiştir. Diğer nörotransmitterler norepinefrin, serotonin, dopamin ve asetilkolindir. GABA, norepinefrinin ve serotonin etkinliğini düzenlemektedir; GABA'nın miktarındaki artışın, norepinefrin ve serotoninin etkinliğinde azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir (Erdem and Celepkolu, 2014).

4-aminobütanoik asitten elde edilen Schiff bazları ile ilgili çalışmaların özeti aşağıda verilmiştir.

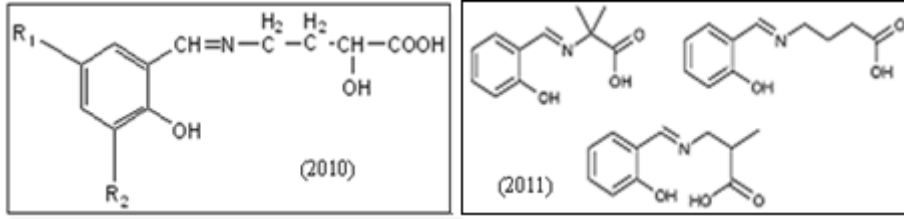
Mahmood, Malik, Motevalli, Nunn ve Q'Brien (1998), L-2-amino-3-metilaminopropanoik asit, DL-2,4-diamino-bütanoik asit ve DL-2,3-diamino-propanoik asit ile salisilaldehitten ilgili Schiff bazlarını elde etmişlerdir.



Yang ve Vittal (2003), 4-aminobütanoik asit ile salisilaldehitten sentezledikleri Schiff bazının 1,10-fenantrolin varlığında Cu(II) kompleksini sentezlemişlerdir.

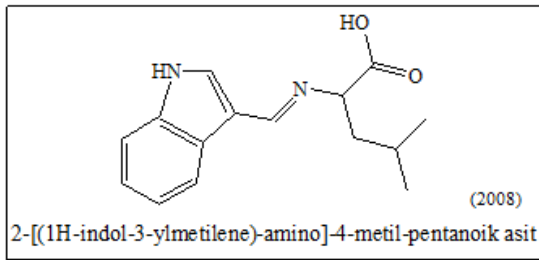


Sayre ve diğerleri (2010), (S)-(-)-4-amino-2-hidroksibütanoik asit ile süstitüe salisilaldehit bileşiklerinden (5-nitrosalisilaldehit, 3,5-diklorosalisilaldehit, 3,5-di-tert-bütilsalisilaldehit, 3-metoksalisilaldehit) çeşitli Schiff bazlarını elde etmişlerdir. Puterova, Valentova, Bojkova, Kozisek ve Devinsky (2011), $\alpha/\beta/\gamma$ -aminobütanoik asit ile salisilaldehitten sentezledikleri Schiff bazlarının Cu(II) kompleksini elde etmişlerdir.

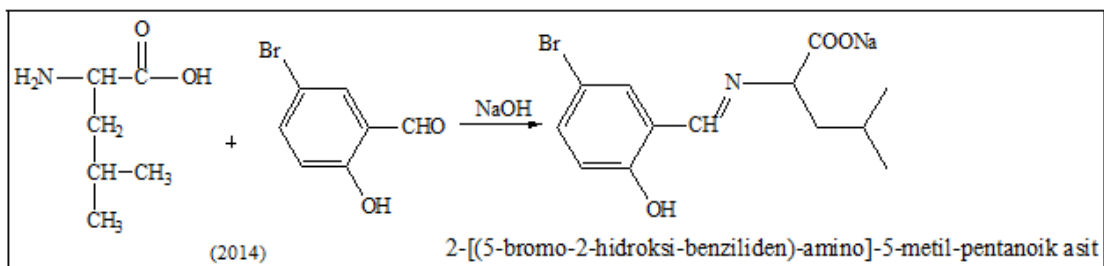


5-aminopentanoik asit ile ilgili "Scifinder" ile "Sciencedirect ve diğer" veri tabanlarında iki adet çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmalarda yapısal bir benzerlik olmayıp, bileşiklerin adlandırılması ile ilgili benzerlik bulunmaktadır. (Aralık 2014). Bunların özeti aşağıdadır.

Sinha ve diğerleri (2008), indol-3-karboksaldehitin L-amino asitler (histidin, glutamik asit, aspartik asit, lözin, valin) ile çeşitli Schiff bazlarını sentezlemiş; elde edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Bu çalışmada sentezlenen amino asit Schiff bazları 'pentanoik asit' olarak adlandırılmasına rağmen, çıkış bileşiği olarak 5-aminopentanoik asit kullanılmamıştır.



Lekha, Kanmani Raja, Rajagopal ve Easwaramoorthy (2014), lözin ve 5-bromosalisilaldehitten sodyum tuzu formunda Schiff bazı elde etmiş ve bu bileşiğin Pr(III), Sm(III), Gd(III), Tb(III), Er(III) and Yb(III) komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu çalışmada sentezlenen bileşikler 'pentanoik asit' olarak adlandırılmasına rağmen, çıkış bileşiği olarak 5-aminopentanoik asit kullanılmamıştır.



"Scifinder" ile "Sciencedirect ve diğer" veri tabanlarında, 6-aminoheksanoik asit kullanılarak Schiff bazı elde edilen bir çalışma bulunmamaktadır (Aralık 2014).

2.5. Pd(II) Kompleksleri

Pd(II) komplekslerinin kataliz ve sitotoksik etkileri iki ayrı başlık altında aşağıda incelenmiştir.

2.5.1. Kataliz etkisi

Katalizörler kimyasal bir reaksiyonun hızını arttıran veya yavaşlatan maddelerdir. Katalizör terimi, 1835'te İsveçli kimyacı Jöns Jakob Berzelius tarafından ilk defa kullanılmıştır. Katalizörler gaz, sıvı veya katı halde olabilir ve temelde üç sınıfta incelenir (Erdem, 2010:7):

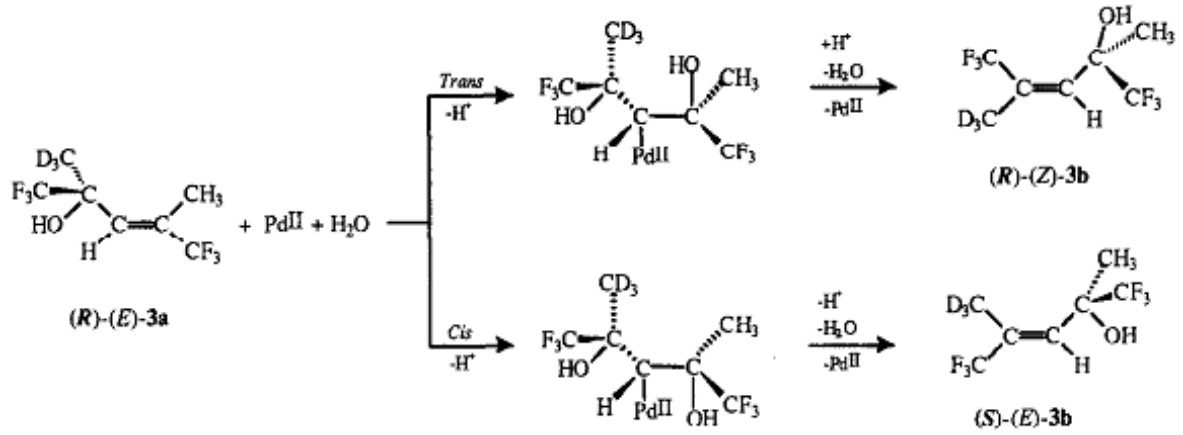
1. Homojen Katalizörler: Bu katalizörler moleküler yapıdadır. Reaktantlar katalizöre koordine olup çeşitli basamaklardan geçerek katalizörden ayrılır ve ürüne dönüşür (Avşar, 2008:10).
2. Heterojen Katalizörler: Bu katalizörlerin çoğu metaller, metal oksitleri ve asitlerdir. Metal katalizör olarak Fe, Co, Ni, Pd, Pt, Cr, Mn, W, Ag ve Cu metalleri kullanılmaktadır. Metalik katalizörlerin çoğunun d orbitalleri kısmen boş olduğundan tepkimeye giren maddeleri kolaylıkla adsorplayabilmektedir (Avşar, 2008:8).
3. Biyokatalizörler: Enzimler olarak bilinen doğal katalizörler yaşam için çok büyük bir öneme sahip olup, sindirim, solunum ve hücre sentezi gibi oldukça önemli yaşam proseslerini katalizler (Kendircioğlu, 2008: 16).

Pd(II) metal tuzlarının ve Schiff bazlarının Pd(II) komplekslerinin homojen veya heterojen katalizör olarak kullanılması ile ilgili birçok çalışma vardır.

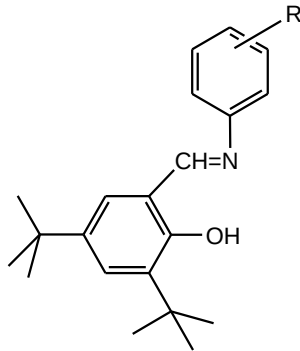
Ragaini ve Cenini (1996), çeşitli paladyum bileşiklerinin (PdCl_2 , $\text{PdCl}_2(\text{piridin})_2$, $\text{PdCl}_2\text{-FeCl}_3$) katalizörlüğünde nitro içeren bileşiklerin izosiyanat, karbamat, üre, azoaren, azoksiaren, amin, amit ve oksim bileşiklerine dönüştüğünü belirtmiştir.

Francis ve Henry (1996), $[\text{PdCl}_3(\text{piridin})]^-$ ve PdCl_4^{2-} bileşiklerinin sulu çözeltide etilen

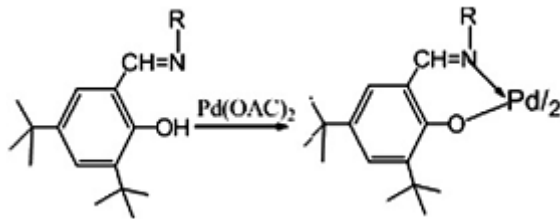
türevlerinin yükseltgenmesini katalizlediğini belirtmiştir.



V. T. Kasumov, Taş, Köksal ve Özalp-Yaman (2005), çeşitli N-aril-3,5-bütil-salisilaldimin Schiff bazlarının Pd(II) komplekslerini sentezlemiş ve bu kompleksleri, nitrobenzenin katalitik indirgenmesinde katalizör olarak kullanmıştır.

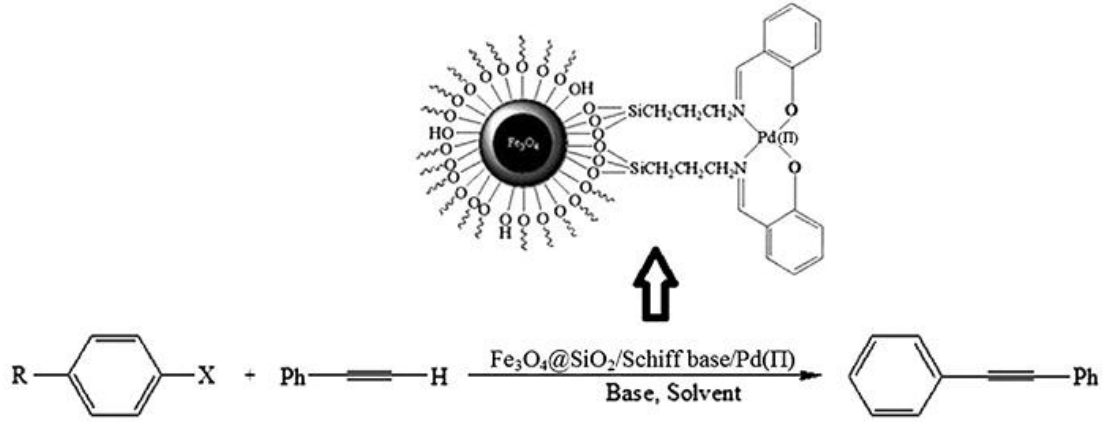


V. T. Kasumov ve Sahin (2013), süstitüe N-poliflorofenil-3,5-di-tert-bütil-salisilaldimin Schiff bazlarının Pd(II) komplekslerinin, nitrobenzenin indirgenmesindeki katalitik aktivitelerini incelemiştir.



Esmailpour, Sardarian ve Javidi (2014), salisilaldehitin Pd(II) kompleksini sentezlemiş, bu kompleksi Fe₃O₄@SiO₂ nanopartiküllerine immobilize etmiş ve elde ettikleri bu bileşiği

iyotbenzenin fenilasetilen ile Sonogashira bağlanma reaksiyonunda katalizör olarak kullanmıştır.



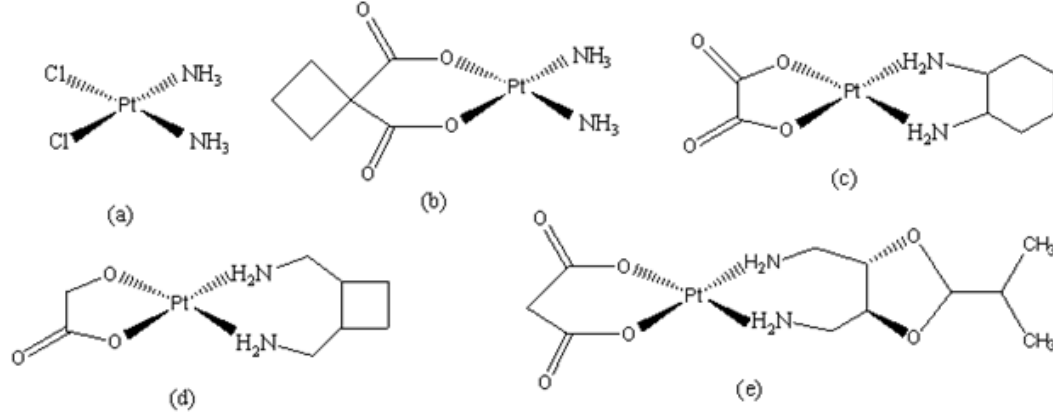
2.5.2. Sitotoksik etki

Kanser (tümör), normal bir hücrenin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıyla büyüyen anormal hücreler topluluğudur ve günümüzde gittikçe yaygınlaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Geliştiği organa bağlı olarak karaciğer, akciğer, mide, böbrek, mesane kanseri olarak adlandırılır. Kanserli hücreyi tedavi etmek amacı ile kullanılan kemoterapötik ilaçlar şunlardır (Dökmeci, 2007; 1223, 1238-1261):

1. Antimetabolitler: Hücre işlevinde, özellikle bölünmesinde gerekli olan temel metabolitlere benzeyen ancak aynı işlevi yapamayan maddelerdir. Örneğin; Metotreksat, Raltitreksed, vb.
2. Pirimidin ve pürin bazlarının benzerleri: Örneğin; 5-fluorourasil, Sitarabin, Gemcitabin, Merkaptopurin, Tiyoguanin, Pentostatin
3. Alkilleyici ilaçlar: Özellikle DNA'ya bağlanarak proteinlerin sentezini ve hücre bölünmesini bozan maddelerdir. Örneğin; Klormetin, Klorambusil, Melfalan
4. Alkil sülfonatlar: Örneğin; Busulfan, Pipobroman
5. Triazenler ve hidrazinler: Örneğin; Dakarbazin
6. Vinka alkaloidleri: Örneğin; Vinblastin, Vinkristin
7. Taksoidler ve diğer bitkisel ilaçlar: Örneğin; Taksoidler, Dosetaksel
8. Topoizomeraz inhibitörleri: Örneğin; Topoizomeraz I, Topoizomeraz II
9. Kanserostatik antibiyotikler: Örneğin; Doksorubisin, Daunorubisin, Pirarubisin
10. Hormonlar ve hormon antagonistleri: Örneğin; Asparaginaz, Mitoguazon

11. İmmunostimulanlar: Örneğin; İnterlökin-2, İnterferonlar,

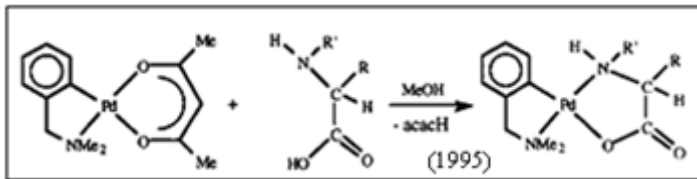
12. Organoplatinler: Örneğin; Cisplatin, Karboplatin, Oksaliplatin



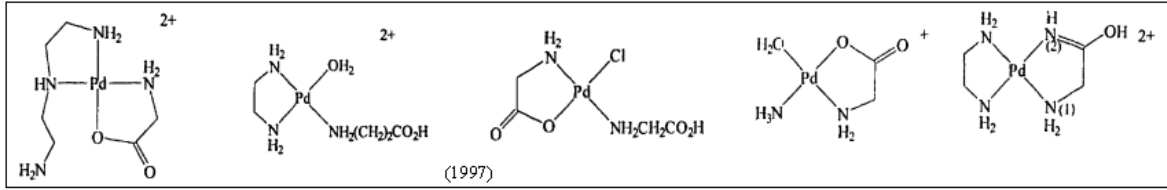
Şekil 2.17. Cisplatin (a) ve türevlerinin yapıları: (b) Karboplatin, (c) Oksaliplatin, (d) Lobaplatin, (e) Heptaplatin

Cisplatin'e benzer ve daha yüksek aktiviteye sahip bileşiklerin sentezlenmesi, antimikrobiyal ve sitotoksik etkilerinin incelenmesi önemli bir araştırma alanı olmuştur. İlerleyen yıllarda platinden başka paladyum komplekslerinin de benzer aktivitelerinin olduğu görülmüştür.

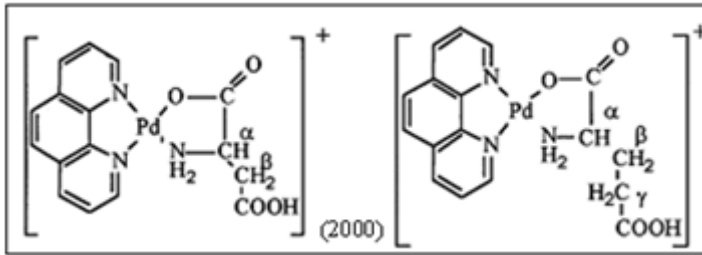
Navarro, Garcia, Urriolabeitia, Cativiela ve Diaz-de-Villegas (1995), glisin, alanin, fenilalanin, valin, N-asetilglisin ve N-asetil- α,β -dehidroalaninin N,N-dimetilbenzilamin ve N,N-dimetil(S- α -feniletil)amin varlığında Pd(II) komplekslerini sentezlemişlerdir.



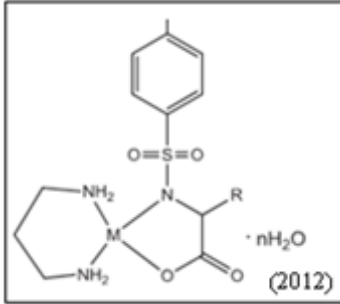
Appleton (1997), çeşitli amino asitlerin Pd(II) ve Pt(II) metal iyonları ile oluşturdukları komplekslerin yapılarını incelemişlerdir.



Jin ve Ranford (2000), 1,10-fenantrolin ile L-aspartik asit ve L-glutamik asitin Pd(II) komplekslerini elde etmiş ve bu bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir.

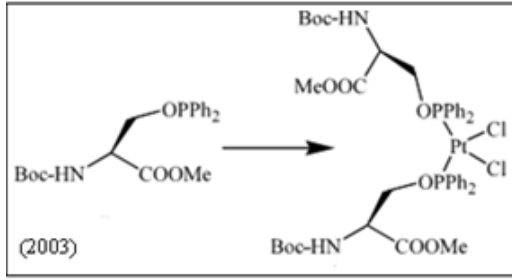


Zhang ve diğerleri (2012), 1,3-diaminopropan ile 4-toluensulfonil-L-amino asit dianyonlarını (serin, valin, fenilalanin, alanin) kullanarak Pt(II) ve Pd(II) komplekslerini sentezlemişler, bileşiklerin sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir.

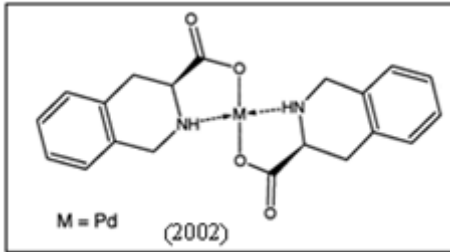


Amino asitlerden elde edilen bileşiklerin Pd(II) kompleksleri ile amino asit olmayan ancak amin ve karboksil grubu içeren bileşiklerin Pt(II) ve Pd(II) komplekslerinin sentezini içeren çalışmalar da vardır.

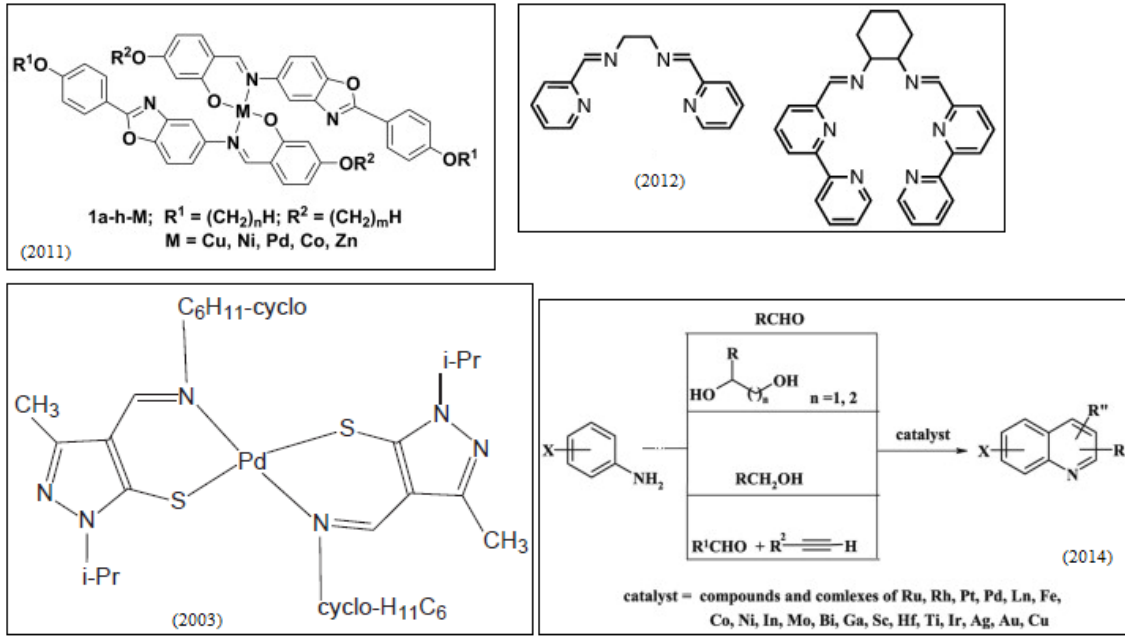
Galka ve Kraatz (2003), serin, tirozin ve treonin amino asitlerini kullanarak önce fosfinit ligantlarını sentezlemişler, sonra bu ligantların Pt(II) ve Pd(II) komplekslerini elde etmişlerdir.



Koch, Polborn, Sünkel ve Beck (2002), (S)-1,2,3,4-tetrahydro-izokinolik asit ile bazı fosfin bileşiklerinin Pt(II) ve Pd(II) komplekslerini sentezlemişlerdir.



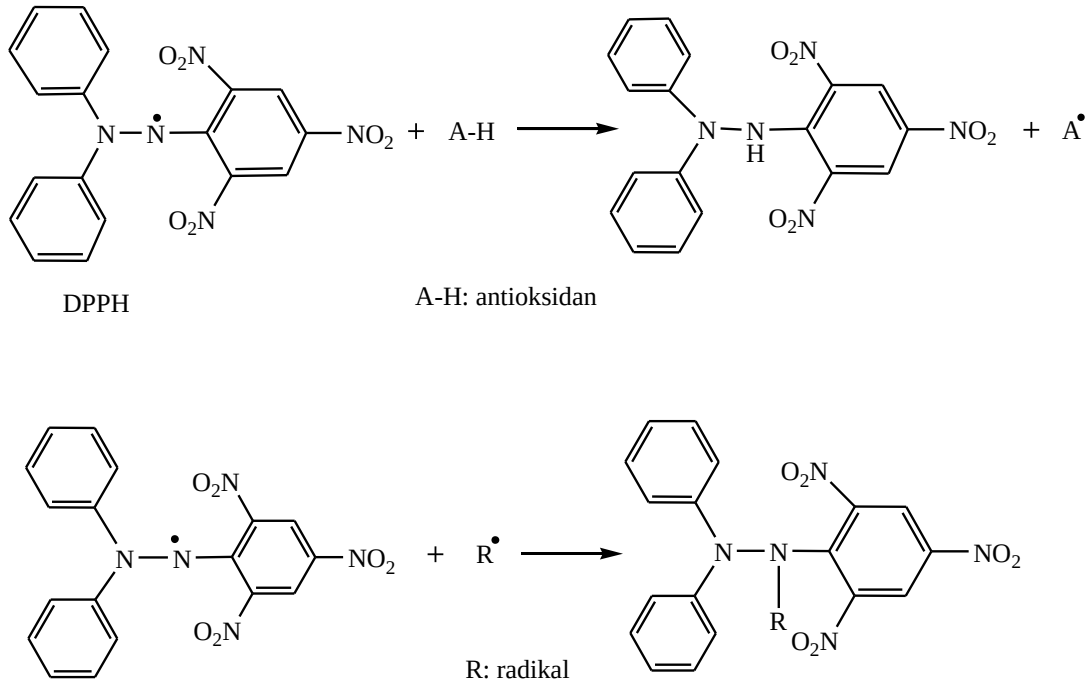
"Scifinder" ile "Sciencedirect ve diğer" veri tabanlarında "(Pd(II) complexes of amino acids Schiff bases)" başlığı altında '1982 ve öncesinden' günümüze kadar yapılan araştırmada '80' adet çalışmaya ulaşılmasına rağmen, bunların büyük bir kısmının araştırma başlığı ile doğrudan ilgili olmadığı görülmüştür. Bu çalışmalar arasında amino asit Schiff bazlarının kullanıldığı bir çalışma bulunmamaktadır (Aralık 2014). Sadece farklı Schiff bazlarının Pd(II) kompleksleri ile ilgili iki adet çalışmaya rastlanmıştır (Chen, Wang, Sheu, Lee ve La, 2011; Hernández-Molina ve Mederos, 2003). Farklı iki çalışmada da çeşitli paladyum bileşiklerinin katalizör olarak kullanımından bahsedilmiştir (Almeida ve Carabineiro, 2013; Khusnutdinov, Bayguzina, Dzhemilev, 2014). Bir adet çalışma da kompleks yerine sadece Schiff bazları ile ilgilidir (Vigato, Peruzzo ve Tamburini, 2012).



2.6. 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ile Antioksidan Aktivite Çalışmaları

Besinlerin renk, koku, tat gibi özellikleri lipidik oksidasyon reaksiyonları sonucu zamanla değişebilir. Bu değişimi engellemek ve geciktirmek ve besinlerin raf ömürlerini uzatmak için askorbik asit, gallik asit, kafeik asit ve glutatyon gibi antioksidan koruyucular kullanılmaktadır (Selen İşbilir, 2008: 22).

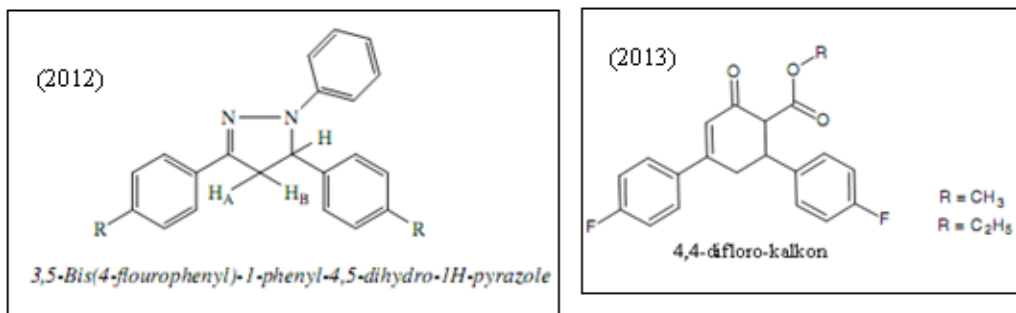
Antioksidan madde olarak kullanılabilecek yeni maddelerin sentezlenmesi son yıllarda dikkat çekici bir konu haline gelmiştir. Bu bileşiklerin aktivitelerinin ölçülmesi için kullanılan yöntemlerden birisi 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ile gerçekleştirilen radikalik süpürme yöntemidir. Bu yöntemde DPPH, hidrojen atomu (Şekil 2.18(a)) veya radikal yakalayıcı (süpürücü) (Şekil 2.18(b)) olarak davranır (Dawidowicz, Wianowska ve Olszowy, 2012); antioksidan madde ile DPPH arasındaki reaksiyon tamamlandığında çözeltinin rengi mor (menekşe) renkten sarıya döner (Milardovic, Ivekovic ve Grabaric, 2006).



Şekil 2.18. DPPH'nin antioksidan madde ile etkileşimi

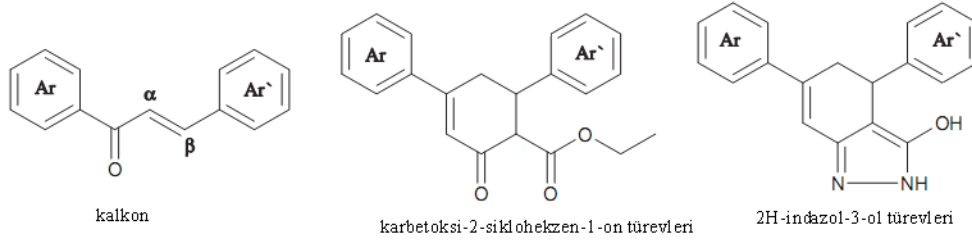
Literatürde çeşitli bileşiklerin, DPPH radikal süpürme yöntemi ile antioksidan aktivitelerinin tayin edilmesi ile ilgili oldukça fazla çalışma bulunmaktadır.

Samshuddin ve arkadaşlarına ait bir çalışmada (2012), 4,4-süstitüe-kalkon ve fenilhidrazin kullanılarak elde edilen 1,3,5-triaril-2-pirazolin türevlerinden, süstitüent olarak flor taşıyan bileşiğin (% 51) askorbik asite (% 69) yakın antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiş; diğer bir çalışmada (2013), 4,4-difloro-kalkon bileşiklerinin terfenil ester, indazol, dibenzodiazepin, oksim ve guanidin türevleri elde edilmiş; bu bileşiklerden bazılarının (% 94-95) glutatyona (% 92) yakın antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir.



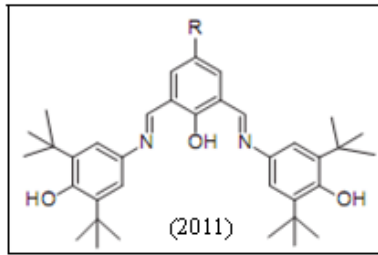
Shakil, Singh, Sathiyendiran, Kumar ve Padaria (2013), farklı kalkon bileşiklerinin 6-

karbetoksi-2-siklohekzen-1-on ve 2H-indazol-3-ol türevlerini sentezlemiş; bu bileşiklerden indazol türevlerinin (% 12-70) antioksidan aktivitelerinin gallik asitle (% 21) kıyaslandığında oldukça iyi olduğunu belirlemişlerdir.

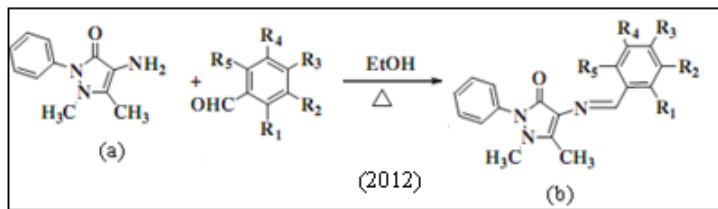


Schiff bazlarının antioksidan aktivitelerinin tayininde DPPH'nin kullanılması ile ilgili çalışmalar da vardır.

Ceyhan ve arkadaşlarına (2011) ait çalışmada, diimin yapısındaki Schiff bazlarının antioksidan aktivitesi α -tokoferol ve bütül-hidroksitoluen ile kıyaslanmış, DPPH radikaline karşı iyi aktivite gösterdikleri belirlenmiştir.

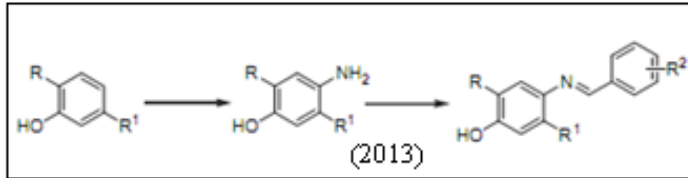


Alama, Choi ve Lee (2012), 4-aminoantipren (a) ile süstitüe benzaldehitten çok sayıda Schiff bazı (b) elde etmiş; yapıdaki süstitüentlerin aktiviteyi oldukça fazla etkilediğini göstermiştir.

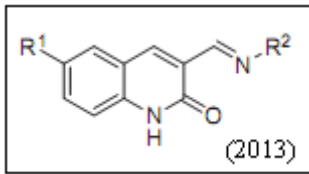


Kumar ve Rawat (2013), antioksidan olarak kullanılan timol ve karvakrolün sırasıyla 2-izopropil/2-tert-bütül ve 5-izopropil gruplarını taşıyan türevlerinden önce ilgili amin

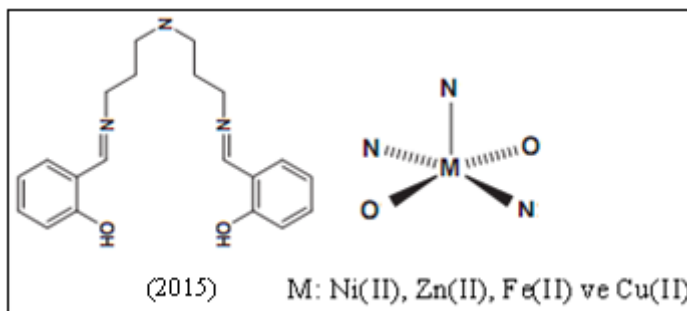
bileşiklerini sentezlemişler, sonra bu bileşiklerin aldehitlerle tepkimesinden Schiff bazlarını elde etmişler, Schiff bazlarından bazılarının askorbik asite yakın veya daha iyi antioksidan aktivite gösterdiğini bulmuşlardır.



Zhang ve arkadaşları (2013), 2-okso-kinolin-3-karbaldehit ile süstitüent olarak hidroksil, amino, benzil, hidroksi-benzil, benzil-amin gibi gruplar taşıyan aminlerden çeşitli Schiff bazları elde etmişler; elektron verici süstitüent taşıyan bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin, elektron çekici süstitüent taşıyan bileşiklerden daha fazla olduğunu belirlemişlerdir.



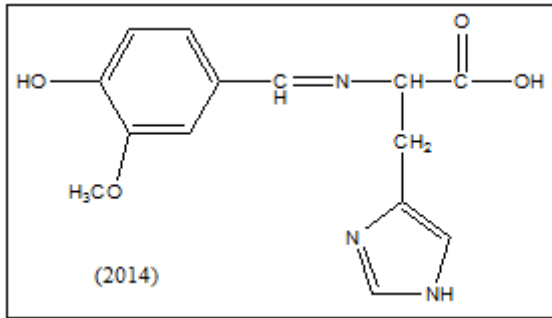
Charef ve diğerleri (2015), N-(3-aminopropil)propan-1,3-diaminin salisilaldehit ile tepkimesinden elde ettikleri Schiff bazının çeşitli metal(II) komplekslerini sentezlemişler; bileşiklerin DPPH varlığında antioksidan aktivitelerinin Fe(II) > ligant > Ni(II) kompleksi sırasında azaldığını tespit etmişlerdir.



"Scifinder" ile "Sciencedirect ve diğer" veri tabanlarında "(DPPH radical scavenging method, amino acid Schiff bases)" başlığı altında yapılan araştırmada '1982 ve öncesi' ile

günümüzü kapsayan araştırmada ‘170’ adet çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmalardan ‘yirmiüç’ adedi Schiff bazları ile ‘bir’ adedi amino asit Schiff bazları ile ilgilidir (21.11.2014). Aşağıda bunun özeti verilmektedir.

Thalamuthu, Annaraj ve Neelakantan (2014) tarafından yapılan çalışmada L-histidin ile orto-vanilinden Schiff bazı elde edilmiş, Schiff bazının Cu(II) kompleksi sentezlenmiş; bileşiklerin antioksidan aktiviteleri incelenmiştir.



3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Maddeler ve Çözücüler

Bileşiklerin sentezlenmesinde kullanılan kimyasal maddelerin ve malzemelerin adı ve markası Çizelge 3.1.' de verilmektedir.

Çizelge 3.1. Kimyasal maddelerin ve malzemelerin listesi

No	Adı	Üretici firma
1	4-aminobütanoik asit, % 99	Sigma
2	5-aminopentanoik asit, % 97	Aldrich
3	6-aminoheksanoik asit, % 99	Merck
4	5-nitrosalisilaldehit, % 98	Aldrich
5	Sodyum bikarbonat, % 99,5	Merck
6	Paladyum(II) klorür, % 99	Aldrich
7	6-aminopenisilanik asit	Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.
8	7-aminosefalosporik asit	Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.
9	Etilkloroformat	Merck
10	Trietilamin	Merck
11	Hidroklorik asit	Merck
12	Etil alkol	Sigma
13	Metil alkol	Carlo Erba
14	Kloroform	Sigma
15	N,N-dimetilformamit	Riedel-de-Haen
16	Etilasetat	Merck
17	Dimetilsülfoksit	Merck
18	Dietil eter	Riedel-de-Haen
19	İnce tabaka kromatografisi plakaları (0,2 mm, 60 F ₂₅₄ silikajel)	Merck

3.2. Analizler için Kullanılan Cihazlar

Bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan cihazlar, modelleri ve yeri Çizelge 3.2'de verilmektedir.

Çizelge 3.2. Analizlerde kullanılan cihazlar

No	Cihaz	Model	Bulunduğu yer
1	Erime noktası tayin cihazı	Barnstead Electrothermal BI 9200	Gazi Ün. Fen Fak. Kimya Böl.
2	Element analizi tayin cihazı	LECO CHNS-932	ODTÜ Merkez Lab. Ankara Ün. Eczacılık Fak. Merkez II Lab.
3	FTIR spektrometresi	MATTSON-1000 (KBr disk, 4000-400 cm ⁻¹)	Gazi Ün. Fen Fak. Kimya Böl.
4	UV-GB spektrometresi	Analytika Jena UV-200	Gazi Ün. Fen Fak. Kimya Böl.
5	NMR spektrometresi	Bruker Ultrashield 300 MHz Varian Mercury 400 MHz Digital FT-NMR	Gazi Ün. Fen Fak. Kimya Böl. Ankara Ün. Eczacılık Fak. Merkez II Lab.
6	Kütle spektrometresi	Waters Lct Premier XE oa-TOF Mass Waters SYNAPT Q-TOF MS System Waters 2695 Alliance Micromass ZQ marka LC/MS	ODTÜ Merkez Lab. Gazi Ün. Eczacılık Fak. Merkez Lab. Ankara Ün. Eczacılık Fak. Merkez II Lab.
7	X-ray difraktometresi	APD 2000 PRO XRD (Cu K α ışınması, $\lambda = 1.54059$ Å, $2\theta = 0-70^\circ$)	Gazi Ün. Fotonik Uygulama ve Araştırma Merkezi
8	XPS spektrometresi	Thermo K-Alpha (Al K α X-rays (monokromatik), 90° , 10^{-7} mbar)	Bilkent Ün. UNAM
9	TGA-DTA cihazı	SII 7300 EXSTAR (35–800 °C, N ₂ atmosferi)	Gazi Ün. Fen Fak. Fizik Böl.
10	Manyetik duyarlılık cihazı	Sherwood Scientific MKI Evans terazisi(oda sıcaklığında)	Gazi Ün. Fen Fak. Kimya Böl.
11	İletkenlik ölçüm cihazı	WTW Series Inolab Cond. 730 (WTW Tetracon 325 electrot ile)	Gazi Ün. Fen Fak. Kimya Böl.

3.3. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Bütün bileşiklerin (HLNa, H₂L, HL-APA, HL-ACA, L-Pd) antimikrobiyal aktivite tayini Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasotik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Çizelge 3.3. Antimikrobiyal aktivite tayini için kullanılan kimyasal maddelerin ve malzemelerin listesi

No	Adı	Üretici firma
1	Millipore filtre	(MA 01730, USA)
2	Referans antibiyotikler	Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)
3	Mueller-Hinton Broth	(MHB; Difco)
4	Mueller-Hinton Agar	(MHA; Oxoid)

3.4. Sitotoksik Etki Tayini

Schiff bazları (HLNa, H₂L) ile Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) sitotoksik aktivite tayinleri Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. HeLa hücre kültürü Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'den, MCF-7 hücre kültürü Orta Doğu Teknik Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'dan ve HEK293 hücre kültürü Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü'nden alınmıştır.

Çizelge 3.4. Sitotoksik etki tayini için kullanılan kimyasal maddelerin ve malzemelerin listesi

No	Adı	Üretici firma
1	DMEM	Gibco
2	Doksorubisin	Tocris
3	Penisilin-Streptomisin	PAA
4	Fetal Sığır Serum	Gold(FBS) (Gibco)
5	Laminar Akımlı Kabin	
6	CO ₂ Etüvü	(Sanyo)
7	Faz Kontrast - Floresan Mikroskop	(Leica)
8	Mikroskop Kamerası	(Leica DFC 420 C)
9	<i>xCELLigence RTCA DP</i>	(Roche)
10	Su banyosu	(Nüve)

3.5. DPPH ile Antioksidan Aktivite Tayini

Monosodyum-Schiff bazları (HLNa) ile nötral-Schiff bazlarının (H₂L) antioksidan aktivitelerini tayin etmek için 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) (Aldrich) kullanıldı. Standart madde olarak L-askorbik asit (Carlo Erba) kullanıldı.

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. Monosodyum-Schiff Bazlarının (HLNa) Sentezi için Genel Yöntem

10 mL saf suda çözülmüş 3,00 mmol yüksek amino asit (4-aminobütanoik asit, 5-aminopentanoik asit, 6-aminohekzanoik asit) üzerine, 3,00 mmol (0,0840 g) katı sodyum bikarbonat ilave edildi. Çözelti oda sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırılarak, CO₂ (g) çıkışının tamamlanması sağlandı. 3,00 mmol 5-nitrosalisilaldehitin (0,462 g) 30 mL mutlak EtOH'deki çözeltisi yavaş yavaş sulu çözeltiye ilave edildi. Açık turuncu renkli çözelti 3 gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması sonucu oluşan turuncu renkli katı EtOH-su (1:1) karışımından tekrar kristallendirildi (Güngör ve Gürkan, 2014).

4.1.1. Sodyum 4-[[[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoat (HL¹Na)

Bileşik yukarıdaki genel yönteme göre sentezlendi.

Verim = % 89 (0,72 g) Bozunma sıcaklığı = 243 °C

4.1.2. Sodyum 5-[[[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoat (HL²Na)

Bileşik yukarıdaki genel yönteme göre sentezlendi.

Verim = % 80 (0,69 g) Bozunma sıcaklığı = 264 °C

4.1.3. Sodyum 6-[[[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoat (HL³Na)

Bileşik yukarıdaki genel yönteme göre sentezlendi.

Verim = % 85 (0,78 g) Bozunma sıcaklığı = 271 °C

4.2. Nötral-Schiff Bazlarının (H₂L) Sentezi için Genel Yöntem

3,00 mmol monosodyum-Schiff bazı (HLNa) 40 mL saf suda çözüldü. 0,50 M HCl çözeltisi kullanılarak çözeltinin pH'sı 5,0-6,0 aralığına ayarlandı. Oluşan sarı renkli katı süzüldü, saf su ile yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu. Sonra CHCl₃-EtOH (2:1)

karışımından tekrar kristallendirildi. Bileşikler ince tabaka plakasında yürütülerek R_F değerleri belirlendi. Yürütücü faz olarak (2:1) hacim oranında $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ karışımı kullanıldı (Güngör ve Gürkan, 2014).

4.2.1. 4-[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoik asit (H_2L^1)

Bileşik yukarıdaki genel yöntemle sentezlendi, ($R_F = 0,421$).

Verim = % 54 (0,42 g) E.N. = 140-142 °C

4.2.2. 5-[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoik asit (H_2L^2)

Bileşik yukarıdaki genel yöntemle sentezlendi, ($R_F = 0,763$).

Verim = % 57 (0,45 g) E.N. = 151-152 °C

4.2.3. 6-[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoik asit (H_2L^3)

Bileşik yukarıdaki genel yöntemle sentezlendi, ($R_F = 0,872$).

Verim = % 61 (0,51 g) E.N. = 173-175 °C

4.3. 6-APA Çekirdeğini içeren β -Laktam Bileşiklerinin (HL-APA) Sentezlenmesi için Genel Yöntem

6-APA çekirdeğini içeren β -Laktam bileşiklerinin sentezi için, Dolfini and Erickson (1974)'a ait çalışmadaki yöntemle benzer bir yöntem oluşturulmuştur.

1,00 mmol nötral-Schiff bazının (H_2L) 30 mL metanoldeki çözeltisi 0°C'ye soğutuldu. Üzerine 10,00 mmol trietilamin ($V = 1,4$ mL, $d = 0,726$ g/mL) eklendi ve buz banyosunda 10 dakika karıştırıldı. Tuz-buz banyosunda tutulan karışıma, sıcaklığın 0°C'yi geçmemesine dikkat edilerek etilkloroformatın aşırısı (2-15 kat) yavaş yavaş eklendi ve 30 dakika boyunca karıştırılmaya devam edildi (A). Diğer taraftan, 1,00 mmol 6-APA'nın (0,216 g) 20 mL soğuk sudaki süspansiyonu üzerine aşırı trietilamin eklenerek berrak ve renksiz bir çözelti elde edildi (B). Yukarıdaki (A) çözeltisi üzerine (B) çözeltisi yavaş yavaş eklendi, tuz-buz banyosunda sıcaklığın 0°C'yi geçmemesi sağlanarak iki gün karıştırıldı. Ardından oda sıcaklığında beş gün boyunca daha karıştırıldı. Karışımın oda

sıcaklığında bekletilmesi sonucu çözücünün uçmasıyla turuncu katı oluştu. Katının üzerine 40 mL EtAc ve 70 mL saf su eklenerek iki fazlı bir çözelti elde edildi ve fazlar ayırma hunisi ile birbirinden ayrıldı. Organik faz atıldı. Sulu fazın üzerine 40 mL EtAc eklendikten sonra, 0,50 M HCl çözeltisinden damla damla eklenerek pH = 2'ye ayarlandı. Organik faz ayrıldıktan sonra, sulu faz 30 mL EtAc ile iki kez daha ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz, 40 mL su ile yıkandı. Çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılmasıyla sarı-turuncu renkli katı elde edildi. Bileşikler ince tabaka plakasında yürütülerek R_F değerleri belirlendi. Yürütücü faz olarak EtAc kullanıldı.

4.3.1. 6'-[(4-[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoil)amino]-3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'-karbosiklik asit (HL¹-APA)

Bileşik yukarıdaki genel yönteme göre sentezlendi, (R_F = 0,208).

Verim = % 42 (0,20 g) E.N. = 125

4.3.2. 6'-[(5-[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoil)amino]-3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'-karboksilik asit (HL²-APA)

Bileşik yukarıdaki genel yönteme göre sentezlendi, (R_F = 0,330).

Verim = % 30 (0,14 g) E.N. = 118-123 °C

4.3.3. 6'-[(6-[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoil)amino]-3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'-karbosiklik asit (HL³-APA)

Bileşik yukarıdaki genel yönteme göre sentezlendi, (R_F = 0,286).

Verim = % 35 (0,16 g) E.N. = 93 °C

4.4. 7-ACA Çekirdeğini içeren β -Laktam Bileşiklerinin (HL-ACA) Sentezlenmesi için Genel Yöntem

7-ACA çekirdeğini içeren β -Laktam bileşiklerinin sentezi için, Spencer ve diğerlerine (1966) ait çalışma yöntemi esas alınarak, bir yöntem oluşturulmuştur.

(H₂L) Schiff bazlarını içeren (A) çözeltisi Sayfa 50’de anlatıldığı gibi hazırlandı. 1,00 mmol 7-ACA’nın (0,272 g) 20 mL soğuk sudaki süspansiyonu üzerine aşırı trietilamin eklenerek berrak ve koyu sarı renkli bir çözelti elde edildi (B). Yukarıdaki (A) çözeltisi üzerine (B) çözeltisi yavaş yavaş eklendi, tuz-buz banyosunda sıcaklığın 0°C’yi geçmemesi sağlanarak iki gün karıştırıldı. Ardından oda sıcaklığında beş gün boyunca daha karıştırıldı. Karışımın oda sıcaklığında bekletilmesi sonucu çözücünün uçmasıyla turuncu katı oluştu. Katının üzerine 70 mL EtAc ve 70 mL saf su eklenerek iki fazlı bir çözelti elde edildi ve fazlar ayırma hunisi ile birbirinden ayrıldı. Organik faz atıldı. Sulu fazın üzerine 40 mL EtAc eklendikten sonra, 0,50 M HCl çözeltisinden damla damla eklenerek pH = 3’e ayarlandı. Organik faz ayrıldıktan sonra, sulu faz 30 mL EtAc ile iki kez daha ekstrakte edildi. Birleştirilen organik faz, 40 mL su ile yıkandı. Çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılmasıyla turuncu renkli katı elde edildi. Bileşikler ince tabaka plakasında yürütülerek R_F değerleri belirlendi. Yürütücü faz olarak EtAc kullanıldı.

4.4.1. 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(4-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütnoöl) amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit (HL¹-ACA)

Bileşik yukarıdaki genel yöntemle göre sentezlendi, (R_F = 0,261).

Verim = % 30 (0,16 g) E.N. = 128 °C

4.4.2. 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(5-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoöl) amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit (HL²-ACA)

Bileşik yukarıdaki genel yöntemle göre sentezlendi, (R_F = 0,271).

Verim = % 24 (0,12 g) E.N. = 123 °C

4.4.3. 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(6-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoöl) amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit (HL³-ACA)

Bileşik yukarıdaki genel yöntemle göre sentezlendi, (R_F = 0,280).

Verim = % 28 (0,16 g) E.N. = 119-121 °C

4.5. Pd(II) Komplekslerinin (L-Pd) Sentezi için Genel Yöntem

3,00 mmol monosodyum-Schiff bazı (HLNa) 40 mL saf suda çözüldü. Turuncu renkli bu çözeltinin üzerine, 15 mL DMF'de ısıtılarak çözülmüş 3 mmol (0,532 g) PdCl₂ katısının koyu kırmızı-bordo renkli çözeltisi damla damla ilave edildi. Karışımın oda sıcaklığında yarım saat karıştırılmasıyla çözeltinin rengi yeşil oldu. Karışım oda sıcaklığında üç gün boyunca karıştırılmaya devam edildi. Bu sürenin sonunda oluşan yeşil renkli katı süzüldü; saf su, etil alkol ve eter ile yıkanarak oda sıcaklığında kurutuldu. Madde vakum etüvünde 40 °C'de üç saat kurutulduktan sonra desikatörde (susuz CaCl₂ üzerinde) saklandı.

4.5.1. [akua,[4-[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoato]paladyum(II)] (L¹-Pd)

Bileşik yukarıdaki genel yöntemle sentezlendi.

Verim = % 56 (0,63 g) E.N. > 320 °C

4.5.2. [akua,[5-[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoato]paladyum(II)] (L²-Pd)

Bileşik yukarıdaki genel yöntemle sentezlendi.

Verim = % 69 (0,81 g) E.N. > 320 °C

4.5.3. [akua,[6-[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoato]paladyum(II)] monohidrat (L³-Pd)

Bileşik yukarıdaki genel yöntemle sentezlendi.

Verim = % 66 (0,84 g) E.N. > 320 °C

4.6. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Tüm bileşikler DMSO'de çözüldü, 0,22 µm Millipore filtre kullanılarak sterilize edildi ve stok çözelti olarak kullanıldı. Referans antibiyotikler fosfat tampon çözeltisi (Ampisilin, pH 8,0; 0,1 mol/mL), dimetilsülfoksit (Ketokonazol) veya su (Gentamisin, Levofloksasin, Flukonazol) kullanılarak çözüldü (Özçelik, Orhan ve Toker, 2006; Özçelik, Gürbüz,

Karaoglu ve Yesilada, 2009). Antibakteriyel aktivite tayini için üç adet gram negatif bakteri (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Acinetobacter baumannii* RSKK 02026), üç adet gram pozitif bakteri (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 07005, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) ve bakterilerin ilaç dirençli izolatları kullanıldı. İzolatlar, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir. Antifungal aktivite tayini için iki adet maya (*Candida albicans* ATCC 10231 ve *C. krusei* ATCC 6258) kullanıldı. Mueller-Hinton Broth ve Mueller-Hinton Agar (MHA; Oxoid) bakteri süspansiyonlarının büyümesi ve dilüsyonu için kullanıldı (CLSI (formerly NCCLS), 1996). Sentetik bir ortam olan L-glutaminli RPMI-1640 pH 7'ye 3-[N-morpholino]-propansülfonik asit ile tamponlandı ve kültür süspansiyonları daha önce bahsedildiği şekilde hazırlandı (Ozçelik, Gürbüz, Karaoglu ve Yesilada, 2009). Antibakteriyel ve antifungal aktivite için broth mikrodilüsyon metodu uygulandı. 96 kuyulu mikrolateler sıvı besiyeri konuldu. 512 µg/mL madde solüsyonları mikrolatein ilk kuyucuklarına eklendi ve kalan kuyucuklara solüsyonların dağıtımını yapılarak bileşiklerin çift katlı dilüsyonları (256–0,125 µg/mL) yapıldı. Makroskobik olarak büyümenin olmadığı en düşük madde konsantrasyonu saptandı ve MİK olarak kaydedildi (CLSI (formerly NCCLS), 2002).

4.7. Sitotoksik Etki Tayini

4.7.1. Hücre kültürü ve faz kontrast mikroskopisi

Deneylerde kullanılacak olan hücre dizileri % 10 FBS, % 1 Penisilin-Streptomisin içeren DMEM'li besiyerinde kültür flasklarına ekildi. Hücreler 37 °C'de, % 5 CO₂ içeren inkübatörde tutundukları alanı % 70-80 oranında kaplayıncaya kadar iki günde bir besiyeri değişimi yapılarak çoğaltıldı. % 70-80 oranında konfluent hücrelere bileşiklerin en yüksek konsantrasyonları uygulandı ve 48 saat sonra hücreler faz kontrast mikroskobu altında x20 büyütme ölçeğiyle objektifle incelendi ve morfolojik görüntüleri kamera yardımıyla kaydedildi.

4.7.2. Sitotoksik aktivitenin değerlendirilmesi

Sitotoksik aktiviteyi değerlendirmek için, *xCELLigence Real Time Cell Analyzer DP sistemi* (*xCELLigence Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sistemleri*) kullanılmıştır. Sistemin çalışma mekanizması şu şekildedir; hücreler yüzeyinde elektrotların bulunduğu özel

plakalara ekilir. Hücreler plaka yüzeyine tutundukça elektrotlardan verilen elektrik akımına karşı direnç oluşur. Tutunan hücre sayısı arttıkça bu direnç de artar. Elde edilen bu direnç değeri “*Cell Index*” adı verilen bir parametre ile ölçülür ve zamana bağlı *Cell Indeks* değişimi gerçek zamanlı olarak takip edilebilir.

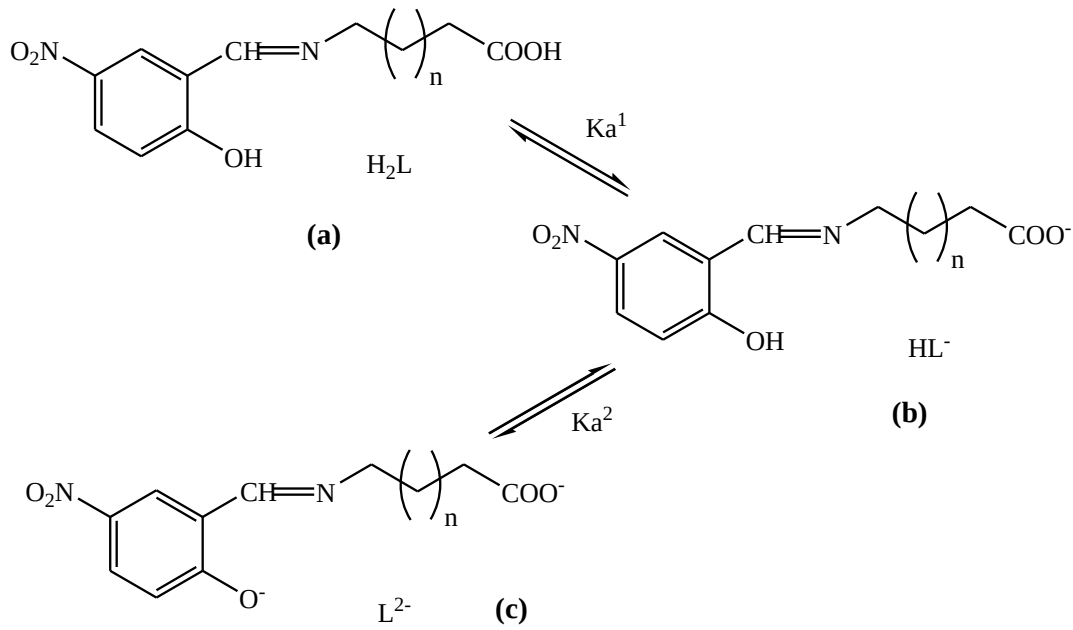
Bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri; HeLa (insan serviks kanseri hücre dizisi), MCF-7 (insan meme kanseri hücre dizisi) ve HEK293 (insan embriyonik böbrek hücre dizisi) hücreleri üzerinde incelenmiştir. *xCELLingence Real Time Cell Analyzer DP* sisteminin özel plakalarına, her bir çukurda 8 000-10 000 hücre olacak şekilde HeLa, MCF-7 ve HEK293 hücreleri ekildi. Ekim yapıldıktan 20 saat sonra hücrelerin besiyeri (%10 FBS + DMEM + % 1 Penisilin-Streptomisin) değiştirildi. Hücrelerin *Cell Index* değeri 1-1,5 aralığına ulaştığında, standart bir kemoterapötik olan Doksorubisin ve bileşiklerin farklı konsantrasyonları hücrelere uygulandı. 48 saat boyunca *Cell Index*’te meydana gelen değişimler gözlemlendi. Bileşikler uygulandıktan 48 saat sonraki *Cell Index* değerleri üzerinden kontrol grubunun canlılığı 100 kabul edilerek “% canlılık” hesaplandı. Sonuçların, Graphpad prism 5 programı kullanılarak One-Way ANOVA (post-hoc: Tukey) istatistiksel analizi yapıldı. ‘*’ kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. $p < 0,05$.

4.8. DPPH ile Antioksidan Aktivite Tayini

(HLNa) Schiff bazlarının saf suda ve MeOH’de; (H₂L) Schiff bazlarının ise sadece MeOH’de antioksidan aktiviteleri belirlendi. Bu amaçla bileşiklerin 2 mg/mL’lik stok çözeltileri hazırlandı. DPPH katısının MeOH’de 0,10 mM’lık stok çözeltisi hazırlandı. Altı adet cam deney tüpüne artan hacimlerde Schiff bazının stok çözeltisi konulduktan sonra, üzerine DPPH çözeltisinden 1 mL eklendi ve çözücüsü ile hacim 4 mL’ye tamamlandı. Tüplerin ağzı kapatılarak şiddetlice çalkalandı. Karışımlar oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika boyunca bekletildi. Bu sürenin sonunda çözeltilerin absorpsanları 517 nm’de ölçüldü (Sharma ve Bhat, 2009). Her ölçüm taze hazırlanmış çözeltiler ile 3 kez tekrarlandı. Kör olarak MeOH kullanıldı. Standart madde olarak seçilen L-askorbik asit için yukarıdaki ölçümler tekrarlandı.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

6-APA ve 7-ACA çekirdeklerini içeren yeni β -laktam türevlerinin sentezi üç basamakta gerçekleştirilmiştir. Bölüm 4.1.'de verilen yöntem ile birinci basamakta Schiff bazlarının monosodyum tuzları (HLNa) sentezlenmiştir. Yapıları element analizi, FTIR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR, UV-GB, toz XRD spektrumları ve iletkenlik ölçümleri ile karakterize edilmiştir. Şekil 5.1.(a)'da görüldüğü gibi amino asit Schiff bazları diprotonik (H_2L) yapısında olup, bir karboksil bir de fenol protonu içermektedir. İlk iyonlaşma karboksil protonunun verilmesi (b), ikinci iyonlaşma fenolik protonun kaybı (c) ile ilgilidir (Demirelli, 2001). NaHCO_3 ile muamele sırasında karboksil protonu koparılarak (HL^-) formu oluşmaktadır. Dolayısıyla "monosodyum tuzları (HLNa)" olarak adlandırılan türler karboksilat tuzlarıdır.



Şekil 5.1. Yüksek amino asit Schiff bazlarında asitlik dengesi

Bölüm 4.2.'de verilen yöntem ile ikinci basamakta Schiff bazlarının nötral formları (H_2L) sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin yapısını aydınlatırken yukarıdakilere ilaveten iki boyutlu NMR (HMQC) ve kütle spektrumları da kullanılmıştır. Bölüm 4.3. ve Bölüm 4.4.'de verilen yöntemler ile üçüncü basamakta 6-APA ve 7-ACA çekirdeklerinin amino grubu, (H_2L) Schiff bazlarının karboksil grubu ile açılmıştır. Bu şekilde elde edilen β -Laktam türevlerinin yapısı element analizi, FTIR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR, UV-GB ve kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır. Schiff bazlarında ve β -Laktam türevlerinde molekül içi hidrojen bağının

varlığı ve fenol-imin keto-amin tautomerlik dengesi ^1H -NMR ve UV-GB absorpsiyon spektroskopisi ile incelenmiştir.

(HLNa) Schiff bazları kullanılarak, Bölüm 4.5.'de verildiği şekilde sentezlenen Pd(II) komplekslerinin yapısı element analizi, FTIR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR, UV-GB, toz XRD, XPS, kütle spektrumları ile TGA, manyetik duyarlılık ve iletkenlik ölçümleri ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bütün bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Antibakteriyel aktivite tayini için *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *A. baumannii* RSKK 02026, *S. aureus* ATCC 25923, *E. faecalis* ATCC 07005, *B. subtilis* ATCC 6633 ve bakterilerin ilaç dirençli izolatları kullanılmıştır. Antifungal aktivite tayini için *C. albicans* ATCC 10231 ve *C. krusei* ATCC 6258 kullanılmıştır. Schiff bazları ile Pd(II) komplekslerinin sitotoksik aktiviteleri HeLa (insan serviks kanseri hücre dizisi), MCF-7 (insan meme kanseri hücre dizisi) ve HEK293 (insan embriyonik böbrek hücre dizisi) hücreleri üzerinde incelenmiştir. Standart kemoterapötik ilaç olarak Doksorubisin kullanılmıştır.

Schiff bazlarının antioksidan aktiviteleri MeOH ve/veya sulu ortamlarda, DPPH radikalik süpürme yöntemi ile belirlenmiştir. Antioksidan madde olarak askorbik asit kullanılmıştır.

Bileşiklerin mol kütlelerinin hesaplanmasında elementlerin kararlı izotopları olan ^1H , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O , ^{32}S , ^{35}Cl ve ^{106}Pd temel alınmıştır.

5.1. Monosodyum-Schiff Bazlarının (HLNa) Yapılarının Belirlenmesi

Bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri, element analizleri ve soğurma spektrumuna ait λ_{maks} ve $\log \epsilon$ değerleri Çizelge 5.1.'de, IR spektrumu verileri Çizelge 5.2.'de, ^1H -NMR spektrumu verileri Çizelge 5.3.'de, ^{13}C -NMR spektrumu verileri Çizelge 5.4.'de, XRD spektrumuna ait 2θ açısı ve d değerleri Çizelge 5.5.'de verilmiştir.

Çizelge 5.1. Monosodyum-Schiff bazlarının (HLNa) element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri

Bil.	Molekül formülü	Mol Kütlesi (g/mol)	Bulunan (Hesaplanan) %			UV-GB spektrumu (nm) (logε)	Λ (μS/cm)
			C	H	N		
HL ¹ Na	NaC ₁₁ H ₁₁ N ₂ O ₅ Turuncu	274	49,38 (48,18)	4,34 (4,04)	10,42 (10,22)	353 (4,18), 384 (4,18) ^a 366 (3,71), 431 (3,88) ^b	78,6 ^a
HL ² Na	NaC ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₅ Turuncu	288	50,62 (49,99)	4,24 (4,55)	10,31 (9,72)	354 (4,23), 385 (4,22) ^a 366 (3,84), 440 (4,16) ^b	80,1 ^a
HL ³ Na	NaC ₁₃ H ₁₅ N ₂ O ₅ Turuncu	302	51,98 (51,65)	5,26 (5,00)	9,53 (9,27)	354 (3,92), 385 (3,91) ^a 366 (3,79), 444 (4,15) ^b	73,2 ^a

^a 10⁻³ M sulu çözelti (Λ_{H₂O} = 1,7 μS/cm) ^b 10⁻³ M DMSO çözeltisi (Λ_{DMSO} = 0,3 μS/cm)

Çizelge 5.2. Monosodyum-Schiff bazlarının (HLNa) önemli IR titreşim frekansları (cm⁻¹)

Bil.	νOH	νC-H benzen	νCH/CH ₂	νC=N	νC=C benzen	νCOO as νCOO s	νONO as νONO s	δ-CH	νC-O fenol
HL ¹ Na	3447,4	3085,9	2952,5 2909,3	1663,0	çakışık	1610,9 1407,7	1540,0 1329,1	1442,7	1233,4
HL ² Na	3420,2	3075,3	2936,2 2863,6	1662,3	çakışık	1612,5 1406,3	1545,9 1335,7	1442,3	1233,3
HL ³ Na	3420,5	3074,9	2923,7 2857,6	1657,2	1559,4	1612,5 1403,2	1544,4 1330,5	1446,6	1231,8

Çizelge 5.3. Monosodyum-Schiff bazlarının (HLNa) D₂O içerisinde ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

Bil.	Numara													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
HL ¹ Na	8,50 (t,1H)	-	-	6,60 (i-i,1H) J=9,29	8,10 (i-i,1H) J=9,16	-	8,30 (t,1H)	9,90 (t,1H)	-	2,25 (ü,2H) J=3,49	1,85 (ç,2H) J=7,30	3,70 (ü,2H) J=6,99		
HL ² Na	8,35 (t,1H)	-	-	6,50 (i,1H) J=9,11	7,95 (i-i,1H) J=6,59	-	8,20 (i,1H) J=2,72	9,85 (t,1H)	-	2,10 (ü,2H) J=7,59	1,55 (t,2H) J=7,23	1,70 (i,2H) J=6,44	3,65 (ü,2H) J=6,44	
HL ³ Na	8,40 (t,1H)	-	-	6,55 (i,1H) J=9,95	8,00 (i-i,1H) J=6,80	-	8,15-8,25 (i,1H) J=2,86	9,90 (t,1H)	-	2,20 (ç,2H) J=3,84	1,60 (ç,2H) J=7,208	1,40 (ç,2H) J=7,34	1,80 (ç,2H) J=7,32	3,75 (ü,2H) J=6,99

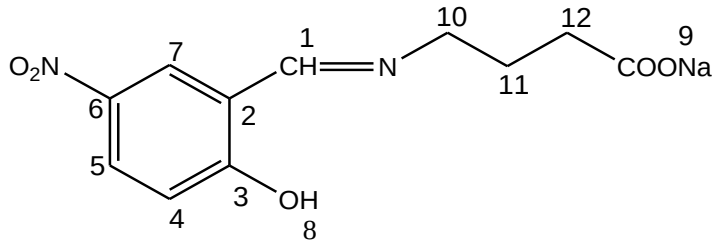
Çizelge 5.4. Monosodyum-Schiff bazlarının (HLNa) D₂O içerisinde ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

Bil.	Numara													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
HL ¹ Na	167,75	113,22	178,97	123,29	131,03	133,90	128,48		181,70	34,3	25,9	51,2		
			180,42	123,82	131,10									
HL ² Na	167,40	113,29	179,83	123,09	130,90	134,22	128,41		183,05	37,01	26,69	28,75	51,36	
			180,27	124,12	131,03				183,10					
HL ³ Na	167,35	113,19	179,78	123,11	130,87	133,65	128,35		183,59	37,36	25,39	26,45	28,48	51,32
			180,21	124,04	131,01				183,62					

Çizelge 5.5. Monosodyum-Schiff bazlarının (HLNa) toz XRD spektrumu verileri

Bileşik	Pik	2θ	d (Å)	Pik	2θ	d (Å)
HL ¹ Na	1	5,1	17,31	11	21,3	4,17
	2	6,4	13,80	12	22,2	4,00
	3	8,0	11,04	13	23,8	3,74
	4	8,8	10,04	14	25,5	3,49
	5	9,2	9,61	15	26,1	3,41
	6	13,3	6,65	16	27,0	3,30
	7	14,5	6,10	17	29,8	3,00
	8	15,2	5,82	18	30,2	2,96
	9	17,4	5,09	19	33,2	2,70
	10	18,7	4,74	20	43,3	2,09
HL ² Na	1	7,8	11,33	9	23,8	3,74
	2	11,2	7,89	10	24,1	3,69
	3	13,4	6,60	11	27,0	3,30
	4	15,8	5,60	12	28,8	3,10
	5	17,9	4,95	13	30,9	2,89
	6	19,7	4,50	14	32,7	2,74
	7	20,1	4,41	15	42,0	2,15
	8	21,9	4,06			
HL ³ Na	1	4,8	18,40	10	17,9	4,95
	2	5,0	17,66	11	19,2	4,62
	3	6,1	14,48	12	20,1	4,41
	4	8,0	11,04	13	20,9	4,25
	5	10,5	8,42	14	26,1	3,41
	6	11,7	7,56	15	27,0	3,30
	7	12,4	7,13	16	29,2	3,06
	8	15,0	5,90	17	30,1	2,97
	9	16,9	5,24	18	31,4	2,85

5.1.1. Sodyum 4-[[[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino]bütanoat (HL¹Na)

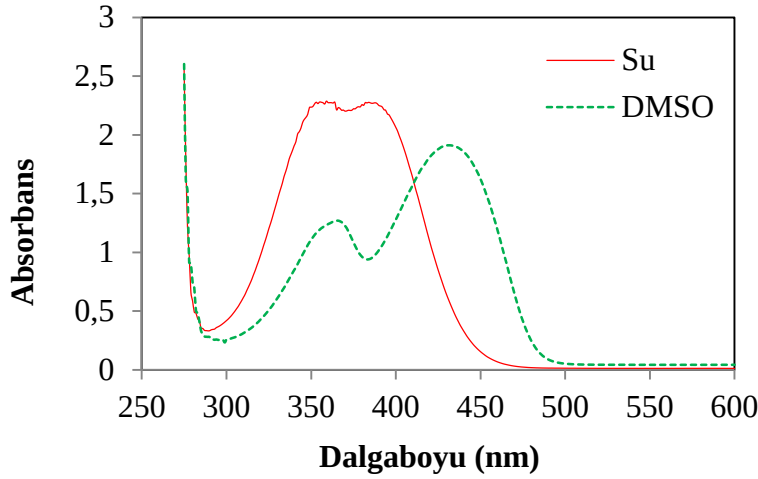
Şekil 5.2. (HL¹Na) Schiff bazı

Bileşiğe ait IR spektrumu EK-1.1.'de (sayfa 166), spektrum verileri Çizelge 5.2.'de verilmiştir. 3447 cm⁻¹ ve 1663 cm⁻¹'deki bandlar sırasıyla fenolik OH (hidrojen bağlı) ve imin (C=N) gerilmelerine aittir (Sarı ve Gürkan, 2004). Aromatik C=C bandı imin bandıyla çakışık durumdadır. Aromatik ve alifatik C-H gerilmeleri sırasıyla 3085 cm⁻¹ ve 2952/2909 cm⁻¹ değerlerine sahiptir. Karboksilat grubuna ait asimetric ve simetric COO

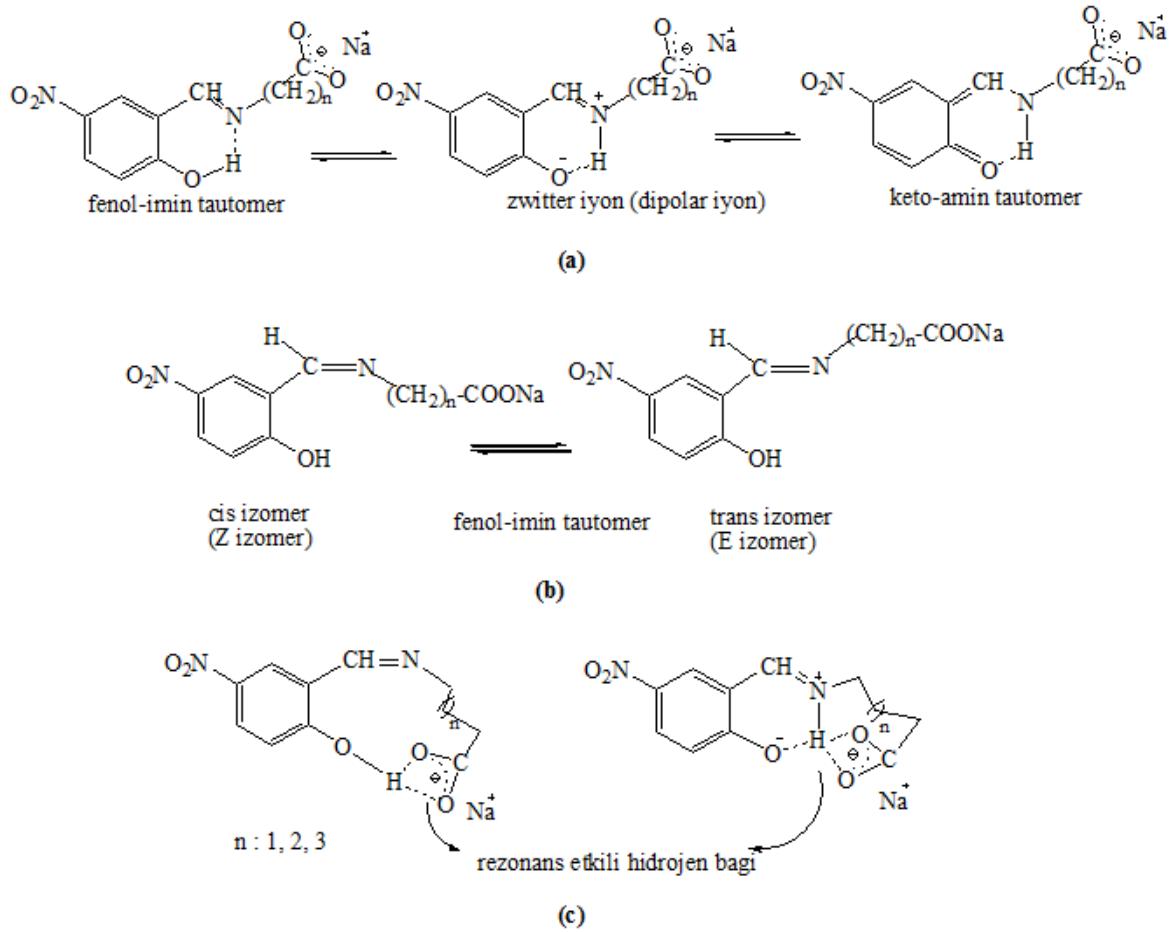
gerilmeleri sırasıyla 1610 cm^{-1} ve 1407 cm^{-1} 'de (Hu ve diğerleri, 2001); nitro grubuna ait asimetrik ve simetrik ONO gerilmeleri sırasıyla 1540 cm^{-1} ve 1329 cm^{-1} 'de gözlenmiştir (Zolezzi, Decinti ve Spodine, 1999). Alifatik C-H eğilmesi ile fenolik C-O gerilmesi ise 1442 cm^{-1} ve 1233 cm^{-1} değerlerine sahiptir.

DMSO ortamlarındaki soğurma spektrumları Şekil 5.3.'de; λ_{maks} ve log ϵ değerleri Çizelge 5.1'de verilmiştir. Bileşik bir salisilaldimin Schiff bazı olup, yapıdaki fenolik OH protonu imin azot atomu ile molekül içi (O-H...N) veya (O...H-N) tipi hidrojen bağı yapar. Bileşikteki tautomerlik dengesi Şekil 5.4.(a)'da verilmiştir. Literatürde salisilaldimin Schiff bazlarının genellikle fenol-imin yapısında bulunduğu belirtilmesine rağmen (Güngör ve Gürkan, 2010; Zhuo, 1999), benzen halkasında fenolik OH grubuna para konumunda elektron çekici nitro grubunun bulunması ve alifatik aminlerin kullanılması, tautomerlik dengesinin keto-amin yönüne ilerleyebileceğini de göstermektedir (Schilf ve diğerleri, 2005).

Bileşiğin sudaki UV-GB spektrumunda yüksek enerjili iki adet band gözlenmiştir; 353 nm ve 384 nm değerindeki bu bandlar, imin (C=N) grubuna ait sırasıyla $\pi\text{-}\pi^*$ ve $n\text{-}\pi^*$ geçişlerine aittir. Sulu ortamda sadece 400 nm 'nin altında bandların gözlenmesi, bileşiğin % 100 fenol-imin formunda bulunduğunu belirtir. Bu bandların iki adet olması, fenol-imin formuna ait geometrik izomerlerden (cis-trans veya E-Z) (Şekil 5.4.(b)) veya tautomerlik dengesinde ara ürün olarak varolan zwitter (dipolar) iyonik formdan kaynaklanabilir. Zwitter iyonik ara form (Ossowicz ve diğerleri, 2013), molekül içi rezonans etkili hidrojen bağı oluşumu (COO...HN) ile kararlı hale gelmiş olabilir (Şekil 5.4.(c)). DMSO'li ortamda 366 nm ve 431 nm 'deki bandlar sırasıyla tautomerlikten kaynaklanan imin (C=N) ve keto (C=O) gruplarına ait $n\text{-}\pi^*$ geçişlerini göstermektedir. Bu ortamda denge keto-amin yönünü tercih etmektedir; bileşiğin absorpsanlarının oranından sadece % 40 oranında fenol-imin formunda bulunduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 5.3. (HL¹Na) Schiff bazının su ve DMSO ortamlarındaki UV-GB spektrumları



Şekil 5.4. (HLNa) Schiff bazlarının tautomerik ve izomerik formları

Bileşiğin D₂O içinde alınmış olan ¹H-NMR spektrumu EK-2.1.'de (sayfa 175), spektrum verileri Çizelge 5.3.'de verilmiştir. Fenolik proton (H-8) D₂O ile çalkalamaya rağmen kaybolmamış ve δ = 9,90 ppm'de bir protonluk tekli pik olarak gözlenmiştir. Literatürde

de benzer sonuçlara rastlanmaktadır (Rozwadowski ve diğerleri, 2005). $\delta = 8,50$ ppm'de bir protona karşılık gelen tekli pik imin (H-1) protonuna aittir. Benzen halkasındaki H-4, H-5 ve H-7 protonları sırasıyla $\delta = 6,60(i-i)$, $8,10(i-i)$ ve $8,30(t)$ ppm kimyasal kayma değerlerine sahiptir. H-10, H-11 ve H-12 numaralı alifatik metil protonları sırasıyla $\delta = 2,25(\ddot{u})$, $1,85(\check{c})$ ve $3,70(\ddot{u})$ ppm'de gözlenmiştir.

Bileşiğin D_2O içinde alınmış olan eşleşmemiş ^{13}C -NMR spektrumu EK-3.1.'de (sayfa 200), spektrum verileri Çizelge 5.4.'de verilmiştir. Karboksilat karbonu (C-9) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla $\delta = 181,70$ ve $167,75$ ppm'de gözlenmiştir. Fenolik ipso karbon (C-3) $\delta = 178,97$ ve $180,42$ ppm değerlerinde iki ayrı pik olarak gözlenmiştir. Literatürde de benzer örnekler mevcuttur (Rozwadowski ve diğerleri, 2006). Bunun nedeni (OH...OOC veya OH...N) tipi molekül içi hidrojen bağının oluşumu nedeniyle farklı kimyasal çevrenin oluşmasıdır. Benzen halkasındaki karbonlar $\delta = 113,22-133,90$ ppm aralığına sahiptir. C-10, C-11 ve C-12 numaralı alifatik metil karbonları sırasıyla $\delta = 34,3$, $25,9$ ve $51,2$ ppm'de gözlenmiştir.

Bileşiğin toz halde alınmış XRD spektrumu Şekil 5.5.'de; 2θ açısı ve d değerleri Çizelge 5.5.'de verilmiştir. 'd' değeri Bragg yasası kullanılarak hesaplanmıştır.

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin\theta \quad (1)$$

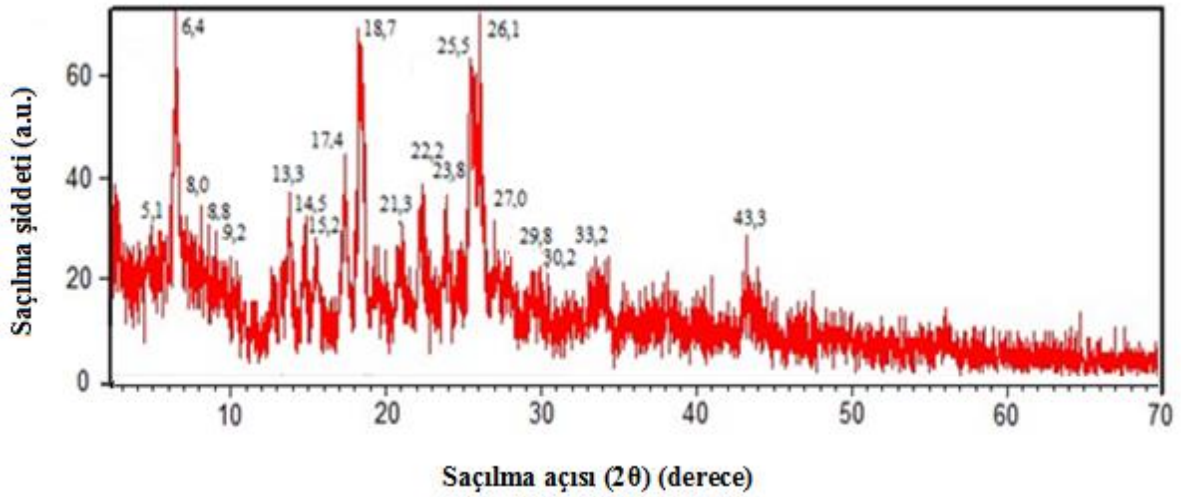
$n = 1, 2, 3, \dots$ tam sayısı

$\lambda = Cu K\alpha$ ışımalarının dalgaboyu ($1,4059 \text{ \AA}$)

d = Atomik örgüdeki ardışık iki düzlem arasındaki uzaklık

θ = Pikin açısı

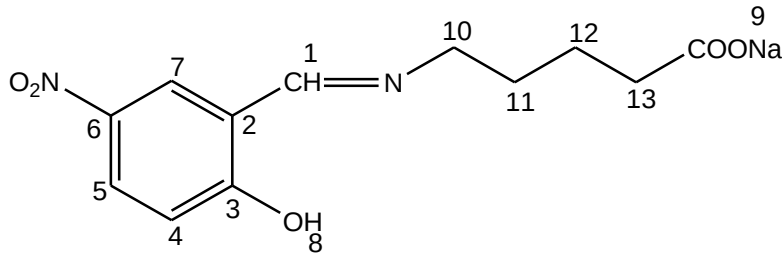
Bileşiğin XRD spektrumunda az sayıda pik gözlenmesi ve saçılma şiddetlerinin (count) büyük olması, bileşiğin doğal olarak kendiliğinden kristallenebileceğini belirtir (Roy, 2009). Bileşik $6,4$; $18,7$; $25,5$ ve $26,1$ değerindeki 2θ açılarında kristal özelliği gösterir.



Şekil 5.5. (HL¹Na) Schiff bazının XRD spektrumu

Bileşiğin sudaki iletkenliği 78,6 $\mu\text{S}/\text{cm}$ değerinde olup, 1:1 elektrolit olduğunu göstermektedir (Geary, 1971).

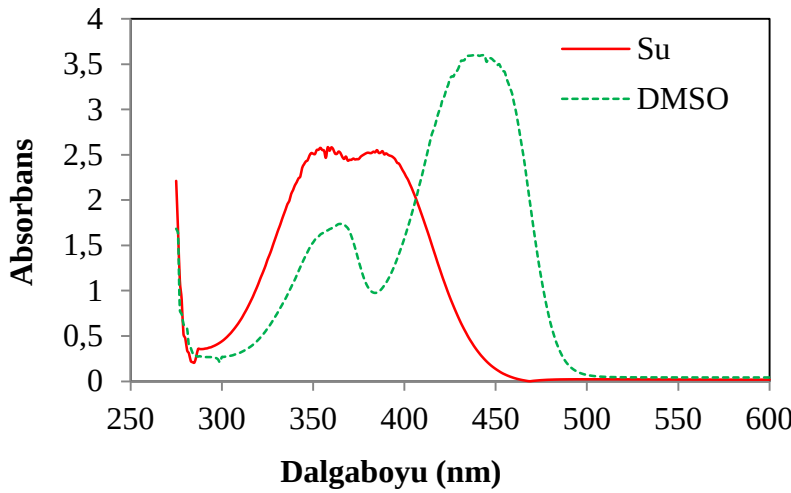
5.1.2. Sodyum 5-[[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino]pentanoat (HL²Na)



Şekil 5.6. (HL²Na) Schiff bazı

Bileşiğe ait IR spektrumu EK-1.2.'de (sayfa 166), spektrum verileri Çizelge 5.2.'de verilmiştir. 3420 cm^{-1} ve 1662 cm^{-1} 'deki bandlar sırasıyla fenolik OH ve imin (C=N) gerilmelerine aittir. Aromatik C=C bandı imin bandıyla çakışık durumdadır. Aromatik ve alifatik C-H gerilmeleri sırasıyla 3075 cm^{-1} ve 2936/2863 cm^{-1} değerlerine sahiptir. Karboksilat grubuna ait asimetric ve simetric COO gerilmeleri sırasıyla 1612 cm^{-1} ve 1406 cm^{-1} 'de; nitro grubuna ait asimetric ve simetric ONO gerilmeleri sırasıyla 1545 cm^{-1} ve 1335 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Alifatik C-H eğilmesi ile fenolik C-O gerilmesi ise 1442 cm^{-1} ve 1233 cm^{-1} değerlerine sahiptir.

Bileşiğin su ve DMSO ortamlarındaki soğurma spektrumları Şekil 5.7.'de; λ_{maks} ve $\log \epsilon$ değerleri Çizelge 5.1.'de verilmiştir. Bileşiğin sulu ve DMSO'li ortamdaki UV-GB spektrumunda yüksek enerjili iki adet band gözlenmiştir. Sulu ortamda sadece 400 nm'nin altında bandların gözlenmesi, bileşiğin % 100 fenol-imin formunda bulunduğunu belirtir. Sulu ortamda 354 nm ve 385 nm değerindeki bu bandlar, imin (C=N) grubuna ait sırasıyla $\pi-\pi^*$ ve $n-\pi^*$ geçişlerine aittir. DMSO'li ortamda 366 nm ve 440 nm'deki bandlar sırasıyla imin (C=N) ve keto (C=O) gruplarına ait $n-\pi^*$ geçişlerini göstermektedir. Bileşik sulu ortamda % 100, DMSO'li ortamda % 33 oranında fenol-imin formunda bulunmaktadır. Molekül içi hidrojen bağının dengeye olan etkisi Bölüm 5.1.1.'de (sayfa 61) anlatıldığı gibidir.



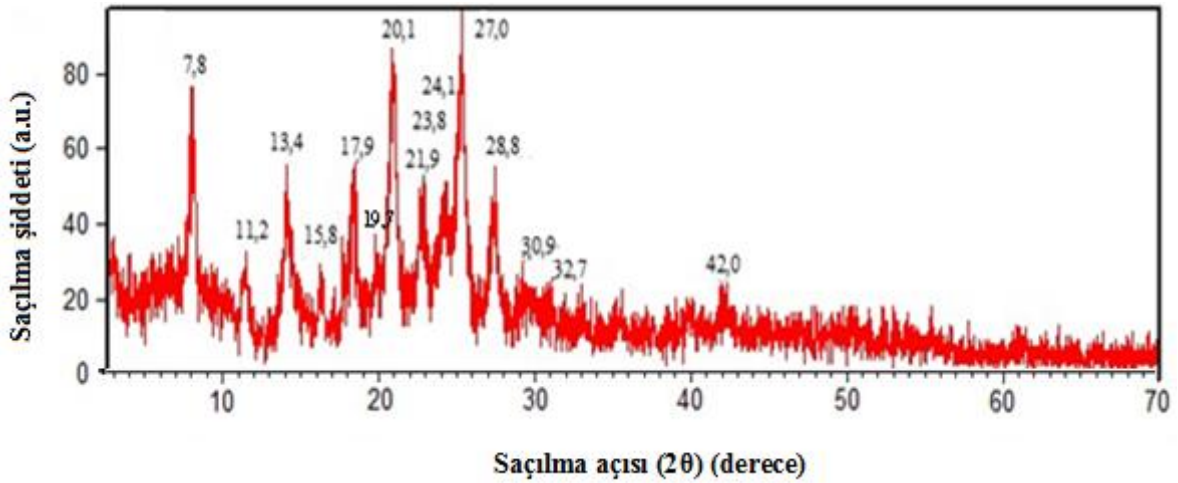
Şekil 5.7. (HL²Na) Schiff bazının su ve DMSO ortamlarındaki UV-GB spektrumları

Bileşiğin D₂O içinde alınmış olan ¹H-NMR spektrumu EK-2.2.'de (sayfa 176), spektrum verileri Çizelge 5.3.'de verilmiştir. Fenolik proton (H-8) ve imin protonu (H-1) sırasıyla $\delta = 9,85$ ve $8,35$ ppm'de bir protonluk tekli pik olarak gözlenmiştir. Benzen halkasındaki H-4, H-5 ve H-7 protonları sırasıyla $\delta = 6,50(i)$, $7,95(i-i)$ ve $8,20(i)$ ppm kimyasal kayma değerlerine sahiptir. H-10, H-11, H-12 ve H-13 numaralı alifatik metil protonları sırasıyla $\delta = 2,10(\ddot{u})$, $1,55(t)$, $1,70(i)$ ve $3,65(\ddot{u})$ ppm gözlenmiştir.

Bileşiğin D₂O içinde alınmış olan eşleşmemiş ¹³C-NMR spektrumu EK-3.2.'de (sayfa 201), spektrum verileri Çizelge 5.4.'de verilmiştir. Karboksilat karbonu (C-9) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla $\delta = 183,05/183,10$ ve $167,40$ ppm'de gözlenmiştir. Fenolik ipso karbon (C-3) $\delta = 179,83$ ve $180,27$ ppm değerlerinde iki ayrı pik olarak gözlenmiştir.

Benzen halkasındaki karbonlar $\delta = 113,29-134,22$ ppm aralığına sahiptir. C-10, C-11, C-12 ve C-13 numaralı alifatik metil karbonları sırasıyla $\delta = 37,01, 26,69, 28,75$ ve $51,36$ ppm'de gözlenmiştir.

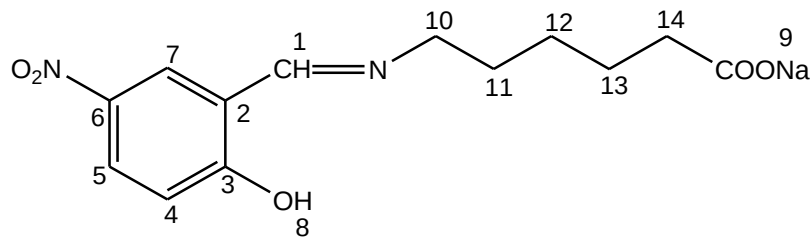
Bileşiğin toz halde alınmış XRD spektrumu Şekil 5.8.'de; 2θ açısı ve d değerleri Çizelge 5.5.'de verilmiştir. Spektrumda az sayıda ve belirgin piklerin gözlenmesi ve saçılma şiddetlerinin (count) büyük olması, bileşiğin doğal olarak kendiliğinden kristallenebileceğini belirtir. Bileşik 7,8; 20,1; 24,1 ve 27,0 değerindeki 2θ açılarında kristal özelliği gösterir.



Şekil 5.8. (HL^2Na) Schiff bazının XRD spektrumu

Bileşiğin sudaki iletkenliği $80,1 \mu S/cm$ değerinde olup, 1:1 elektrolit olduğunu göstermektedir.

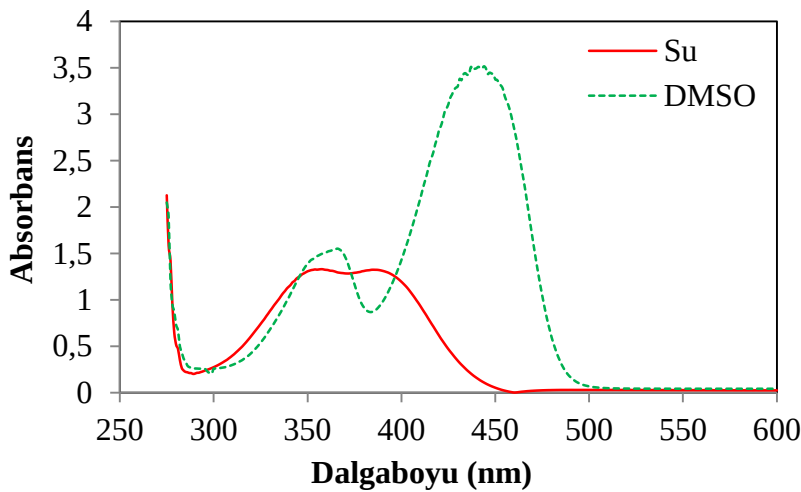
5.1.3. Sodyum 6-[[2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino]hekzanoat (HL^3Na)



Şekil 5.9. (HL^3Na) Schiff bazı

Bileşiğe ait IR spektrumu EK-1.3.'de (sayfa 167), spektrum verileri Çizelge 5.2.'de verilmiştir. 3420 cm^{-1} ve 1657 cm^{-1} 'deki bandlar sırasıyla fenolik OH ve imin ($\text{C}=\text{N}$) gerilmelerine aittir. Aromatik $\text{C}=\text{C}$, aromatik ve alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilmeleri sırasıyla 1559 cm^{-1} , 3075 cm^{-1} ve $2936/2863\text{ cm}^{-1}$ değerlerine sahiptir. Karboksilat grubuna ait asimetrik ve simetrik COO gerilmeleri sırasıyla 1612 cm^{-1} ve 1403 cm^{-1} 'de; nitro grubuna ait asimetrik ve simetrik ONO gerilmeleri sırasıyla 1544 cm^{-1} ve 1330 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Alifatik $\text{C}-\text{H}$ eğilmesi ile fenolik $\text{C}-\text{O}$ gerilmesi ise 1446 cm^{-1} ve 1231 cm^{-1} değerlerine sahiptir.

Bileşiğin su ve DMSO ortamlarındaki soğurma spektrumları Şekil 5.10.'da; λ_{maks} ve $\log \epsilon$ değerleri Çizelge 5.1.'de verilmiştir. Bileşiğin sulu ve DMSO'li ortamdaki UV-GB spektrumunda yüksek enerjili iki adet band gözlenmiştir. Sulu ortamda sadece 400 nm 'nin altında bandların gözlenmesi, bileşiğin % 100 fenol-imin formunda bulunduğunu belirtir. Sulu ortamda 354 nm ve 385 nm değerindeki bu bandlar, imin ($\text{C}=\text{N}$) grubuna ait sırasıyla $\pi-\pi^*$ ve $n-\pi^*$ geçişlerine aittir. DMSO'li ortamda 366 nm ve 444 nm 'deki bandlar sırasıyla imin ($\text{C}=\text{N}$) ve keto ($\text{C}=\text{O}$) gruplarına ait $n-\pi^*$ geçişlerini göstermektedir. Bileşik sulu ortamda % 100, DMSO'li ortamda % 31 oranında fenol-imin formunda bulunmaktadır. Molekül içi hidrojen bağının dengeye olan etkisi Bölüm 5.1.1.'de (sayfa 61) anlatıldığı gibidir.



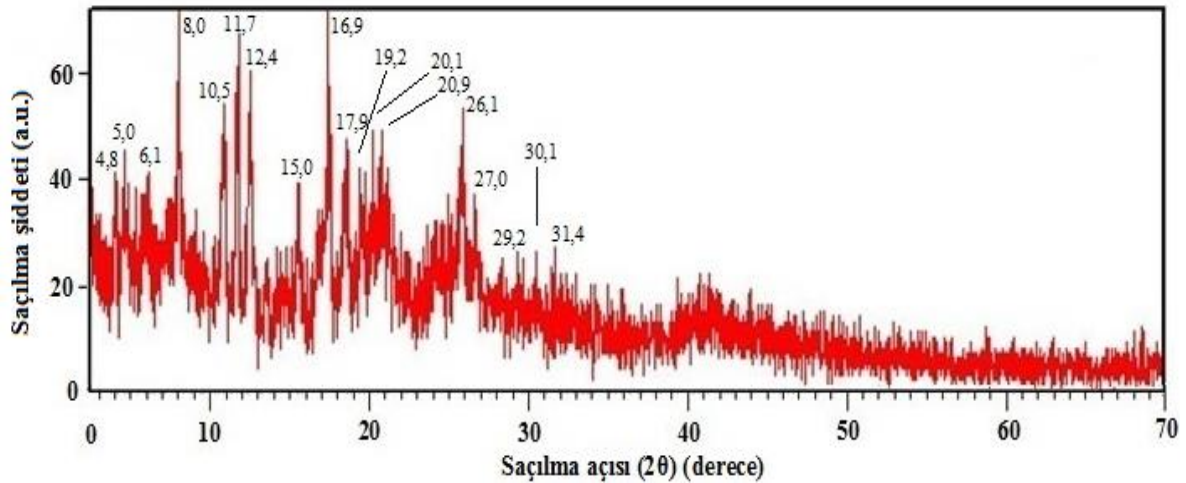
Şekil 5.10. (HL³Na) Schiff bazının su ve DMSO ortamlarındaki UV-GB spektrumları

Bileşiğin D_2O içinde alınmış olan ^1H -NMR spektrumu EK-2.3.'de (sayfa 177), spektrum verileri Çizelge 5.3.'de verilmiştir. Fenolik proton (H-8) ve imin protonu (H-1) sırasıyla $\delta = 9,90$ ve $8,40\text{ ppm}$ 'de bir protonluk tekli pik olarak gözlenmiştir. Benzen halkasındaki H-

4, H-5 ve H-7 protonları sırasıyla $\delta = 6,55(i)$, $8,00(i-i)$ ve $8,15-8,25(i)$ ppm kimyasal kayma değerlerine sahiptir. H-10, H-11, H-12, H-13 ve H-14 numaralı alifatik metil protonları sırasıyla $\delta = 2,20(\text{ç})$, $1,60(\text{ç})$, $1,40(\text{ç})$ ve $1,80(\text{ç})$ ve $3,75 (\ddot{u})$ ppm gözlenmiştir.

Bileşiğin D_2O içinde alınmış olan eşleşmemiş ^{13}C -NMR spektrumu EK-3.3.'de (sayfa 202), spektrum verileri Çizelge 5.4.'de verilmiştir. Karboksilat karbonu (C-9) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla $\delta = 183,59/183,62$ ve $167,35$ ppm'de gözlenmiştir. Fenolik ipso karbon (C-3) $\delta = 179,78$ ve $180,21$ ppm değerlerinde iki ayrı pik olarak gözlenmiştir. Benzen halkasındaki karbonlar $\delta = 113,19-133,65$ ppm aralığına sahiptir. C-10, C-11, C-12, C-13 ve C-14 numaralı alifatik metil karbonları sırasıyla $\delta = 37,36$, $25,39$, $26,45$, $28,48$ ve $51,32$ ppm'de gözlenmiştir.

Bileşiğin toz halde alınmış XRD spektrumu Şekil 5.11.'de; 2θ açısı ve d değerleri Çizelge 5.5.'de verilmiştir. Spektrumda az sayıda ve belirgin piklerin gözlenmesi ve pik şiddetlerinin (count) büyük olması, bileşiğin doğal olarak kendiliğinden kristallenebileceğini belirtir. Bileşik $8,0$; $11,7$; $12,4$ ve $16,9$ değerindeki 2θ açılarında kristal özelliği gösterir.



Şekil 5.11. (HL³Na) Schiff bazının XRD spektrumu

Bileşiğin sudaki iletkenliği $73,2 \mu S/cm$ değerinde olup, 1:1 elektrolit olduğunu göstermektedir.

5.2. Nötral-Schiff Bazlarının (H₂L) Yapılarının Belirlenmesi

Bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri, element analizleri ve soğurma spektrumuna ait λ_{maks} ve $\log \epsilon$ değerleri Çizelge 5.6.'da, IR spektrumu verileri Çizelge 5.7.'de, ¹H-NMR spektrumu verileri Çizelge 5.8.'de, ¹³C-NMR spektrumu verileri Çizelge 5.9.'da, XRD spektrumuna ait 2 θ açısı ve d değerleri Çizelge 5.10.'da verilmiştir. H₂L³ Schiff bazının CDCl₃ ortamında alınan ¹H-NMR spektrumu verileri Çizelge 5.11.'de verilmiştir.

Çizelge 5.6. Nötral-Schiff bazlarının (H₂L) element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri

Bil.	Molekül formülü Renk	Mol Kütlesi (g/mol)	Bulunan (Hesaplanan) %			UV-GB spektrumu (nm) (logε)	Λ (μS/cm)
			C	H	N		
H ₂ L ¹	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₅ Koyu sarı	252 (253,0814) ^a	52,03 (52,38)	4,69 (4,80)	10,75 (11,11)	317 (4,14), 378(omuz) (3,39), 433 (3,48) ^b	3,1 ^b
H ₂ L ²	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₅ Sarı	266 (267,0970) ^a	53,12 (54,13)	4,88 (5,30)	10,22 (10,52)	316 (4,25), 376(omuz) (3,66), 433 (3,76) ^b	3,5 ^b
H ₂ L ³	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₅ Sarı	280 (281,1139) ^a	55,21 (55,71)	5,63 (5,75)	9,86 (10,00)	317 (4,33), 376(omuz) (3,52), 432 (3,56) ^b	2,7 ^b

^a m/z; TOF-MS spektrumu.

^b 10⁻³M DMSO çözeltisi (Λ_{DMSO} = 0,3 μS/cm)

Çizelge 5.7. Nötral-Schiff bazlarının (H₂L) önemli IR titreşim frekansları (cm⁻¹)

Bil.	νOH	νC-H	νCH/CH ₂	νC=O	νC=N	νC=C	νONO as	δ-CH	νC-O fenol
	νCOOH dimerik	benzen				benzen	νONO s		νC-O karboksil
H ₂ L ¹	3448,0 2733,4-2537,0	3064,6	2923,5 2864,2	1716,1	1665,5	1613,1 1510,2	1543,3 1329,8	1438,9	1238,1 1294,2
H ₂ L ²	3447,2 2792,9-2541,7	3068,6	2925,3 2864,3	1712,9	1662,7	1607,4 1505,6	1541,2 1340,4	1439,5	1237,7 1281,1
H ₂ L ³	3451,8 2651,8-2417,3	3068,8	2941,3 2854,6	1715,5	1665,4	1614,5 1580,1 1509,6	1543,9 1336,9	1442,4	1220,4 1289,4

Çizelge 5.8. Nötral-Schiff bazlarının (H₂L) DMSO-*d*6 içerisinde ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

Bil.	Numara													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
H ₂ L ¹	8,80 (t,1H)	-	-	6,65 (i,1H) J=9,64	8,05 (i-i,1H) J=6,56	-	8,45 (i-i,1H) J=6,05	12,25 (t,1H) 14,25 (t,1H)	10,30 (t,1H)	2,35 (ü,2H) J=7,30	1,95 (s,2H) J=6,90	3,70 (ü,2H) J=6,82		
H ₂ L ²	8,80 (t,1H)	-	-	6,50(i,1H) J=9,66 7,10(i,1H) J=9,17	8,05 (i-i,1H) J=9,65	-	8,30-8,45 (i,1H) J=9,17	12,10 (t,1H) 14,20 (t,1H)	10,30 (t,1H)	2,30 (ü,2H) J=7,21	1,50 (d,2H) J=6,94	1,70 (ü,2H) J=6,65	3,70 (ü,2H) J=6,52	
H ₂ L ³	8,70 (t,1H)	-	-	6,60(i,1H) J=9,70 7,20(i,1H) J=9,18	8,00 (i-i,1H) J=9,68	-	8,30-8,40 (i,1H) J=9,17	11,90 (t,1H) 14,15 (t,1H)	10,20 (t,1H)	2,30 (ü,2H) J=7,15	1,60 (ü,2H) J=6,99	1,40 (ü,2H) J=7,13	1,80 (ü,2H) J=7,01	3,70 (ü,2H) J=6,63

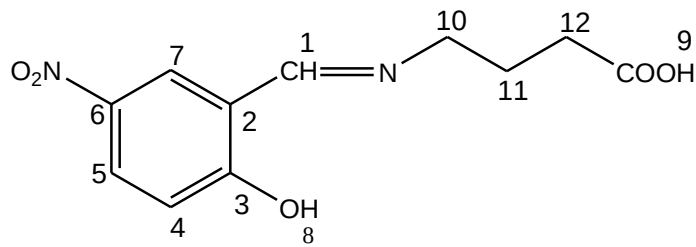
Çizelge 5.9. Nötral-Schiff bazlarının (H₂L) DMSO-*d*6 içerisinde ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

Bil.	Numara													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
H ₂ L ¹	168,20*	115,94	175,31 178,09	121,42 124,08	130,67	136,13	131,72 134,11	-	190,24	31,82	25,30	53,04		
H ₂ L ²	167,50	114,08	174,64 177,75	119,21 122,98 124,97	129,62	139,81	131,09 132,81 134,41	-	189,61	33,49	21,95	29,16	52,27	
H ₂ L ³	168,34*	115,21	175,98 179,01	119,07 122,64 124,18	130,23	144,42	125,82 131,98 134,01	-	191,30	34,03	25,12	27,40	29,76	53,29

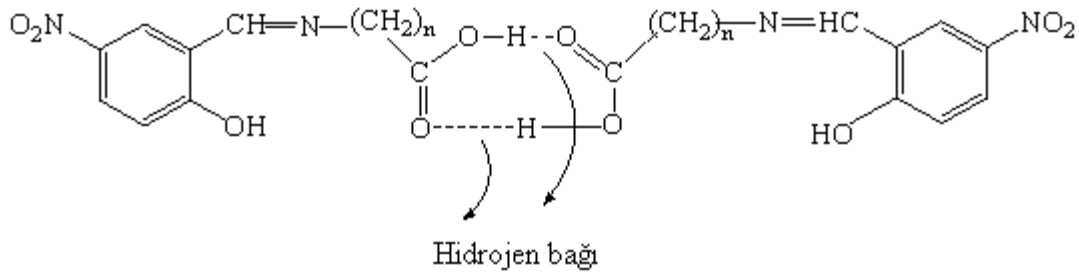
* HMQC/ ¹³C NMR

Çizelge 5.10. Nötral-Schiff bazlarının (H₂L) toz XRD spektrumu verileri

Bileşik	Pik	2θ	d (Å)	Pik	2θ	d (Å)
H ₂ L ¹	1	4,8	18,40	16	19,8	4,48
	2	5,0	17,66	17	20,4	4,35
	3	5,6	15,77	18	21,3	4,17
	4	7,3	12,10	19	22,4	3,97
	5	8,4	10,52	20	23,0	3,86
	6	8,9	9,93	21	24,9	3,57
	7	9,1	9,71	22	26,2	3,40
	8	10,2	8,67	23	27,1	3,29
	9	10,9	8,11	24	27,8	3,21
	10	11,8	7,49	25	28,1	3,17
	11	13,0	6,81	26	28,6	3,12
	12	14,7	6,02	27	30,8	2,90
	13	16,2	5,47	28	32,7	2,74
	14	17,0	5,21	29	34,1	2,63
	15	18,8	4,72			
H ₂ L ²	1	7,1	12,44	10	23,9	3,72
	2	12,7	6,97	11	25,0	3,56
	3	14,0	6,32	12	26,3	3,39
	4	15,9	5,57	13	26,8	3,32
	5	17,8	4,98	14	27,9	3,20
	6	18,6	4,77	15	29,0	3,08
	7	22,0	4,04	16	29,7	3,01
	8	22,8	3,90	17	32,1	2,79
	9	23,6	3,77			
H ₂ L ³	1	4,2	21,02	11	19,3	4,60
	2	5,1	17,31	12	21,3	4,17
	3	7,0	12,62	13	24,3	3,66
	4	10,8	8,19	14	26,1	3,41
	5	11,2	7,89	15	27,3	3,26
	6	13,0	6,81	16	29,2	3,06
	7	14,7	6,02	17	31,2	2,86
	8	15,2	5,82	18	32,1	2,79
	9	17,1	5,18	19	38,0	2,37
	10	18,4	4,82	20	40,9	2,21

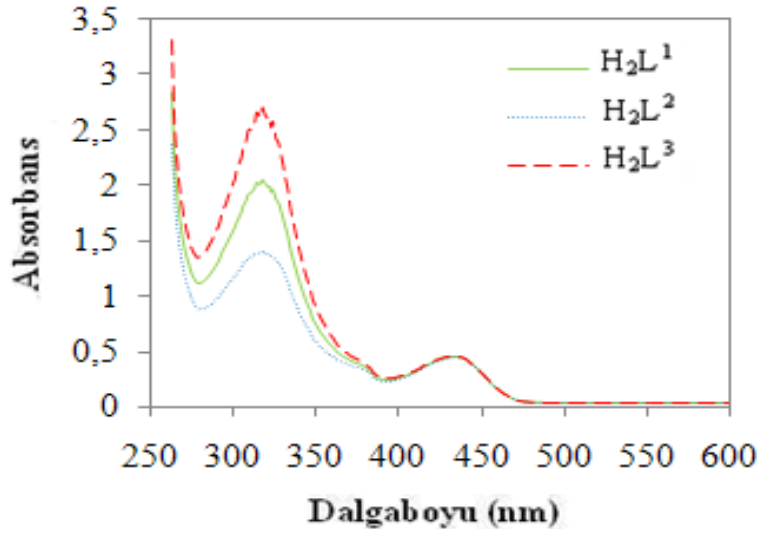
5.2.1. 4-[[2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoik asit (H₂L¹)Şekil 5.12. (H₂L¹) Schiff bazı

Bileşiğe ait IR spektrumu EK-1.4.'de (sayfa 167), spektrum verileri Çizelge 5.7.'de verilmiştir. 3448 cm^{-1} 'deki band fenolik OH gerilmesine, $2733\text{--}2537$ aralığındaki geniş band ise moleküller arası hidrojen bağı yaparak dimerleşmiş karboksil (OH) gerilmesine aittir (Bakınız Şekil 5.13.). İmin ($\text{C}=\text{N}$) gerilmesi 1665 cm^{-1} 'de gözlenmiştir (Sarı ve Gürkan, 2004). Aromatik $\text{C}=\text{C}$, aromatik ve alifatik C-H gerilmeleri sırasıyla $1613/1510\text{ cm}^{-1}$, 3064 cm^{-1} ve $2923/2864\text{ cm}^{-1}$ değerlerine sahiptir. Karboksil grubuna ait ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesi 1716 cm^{-1} 'de (Özcan, İde, Şakıyan ve Logoglu, 2003); nitro grubuna ait asimetrik ve simetrik ONO gerilmeleri sırasıyla 1543 cm^{-1} ve 1329 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Alifatik C-H eğilmesi, fenolik C-O ve karboksil C-O gerilmeleri ise sırasıyla 1438 cm^{-1} , 1238 cm^{-1} ve 1294 cm^{-1} değerlerine sahiptir.

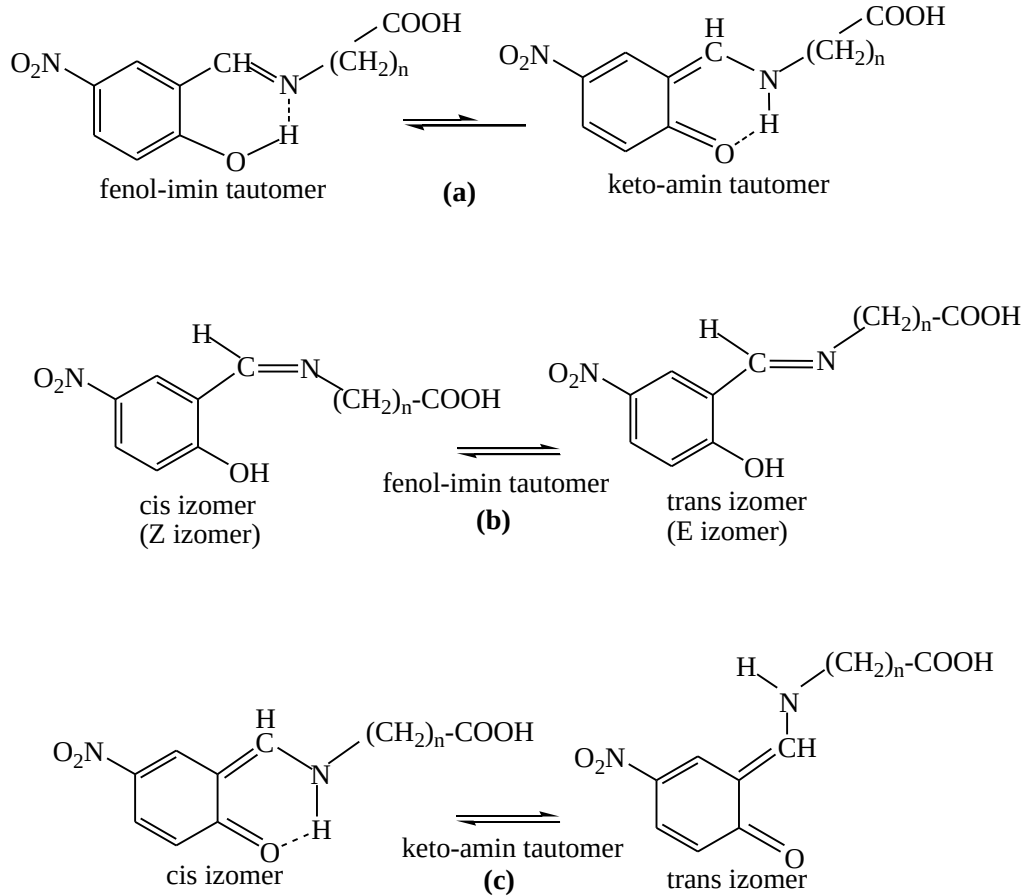


Şekil 5.13. Nötral-Schiff bazlarında moleküller arası hidrojen bağının oluşumu

DMSO ortamındaki soğurma spektrumu Şekil 5.14.'de; λ_{maks} ve $\log \epsilon$ değerleri Çizelge 5.6.'da verilmiştir. Bileşik bir salisilaldimin Schiff bazı olup, yapıdaki fenolik (OH) protonu imin azot atomu ile molekül içi ($\text{O-H}\dots\text{N}$) veya ($\text{O}\dots\text{H-N}$) tipi hidrojen bağı yapar. Bileşikteki tautomerlik dengesi Şekil 5.15(a)'da verilmiştir. Bileşiğin DMSO'li ortamdaki UV-GB spektrumunda üç adet band gözlenmiştir. 317 nm ve 378 nm değerindeki bandlar imin ($\text{C}=\text{N}$) grubuna ait sırasıyla $\pi\text{-}\pi^*$ ve $\text{n-}\pi^*$ geçişlerine aittir. 433 nm 'deki band ise keto ($\text{C}=\text{O}$) grubuna ait $\text{n-}\pi^*$ geçişini göstermektedir. Denge fenol-imin yönünü tercih etmekte, bileşik % 82 oranında fenol-imin formunda bulunmaktadır.



Şekil 5.14. Nötral-Schiff bazlarının DMSO ortamındaki UV-GB spektrumları



Şekil 5.15. Nötral-Schiff bazlarının tautomerik ve izomerik formları

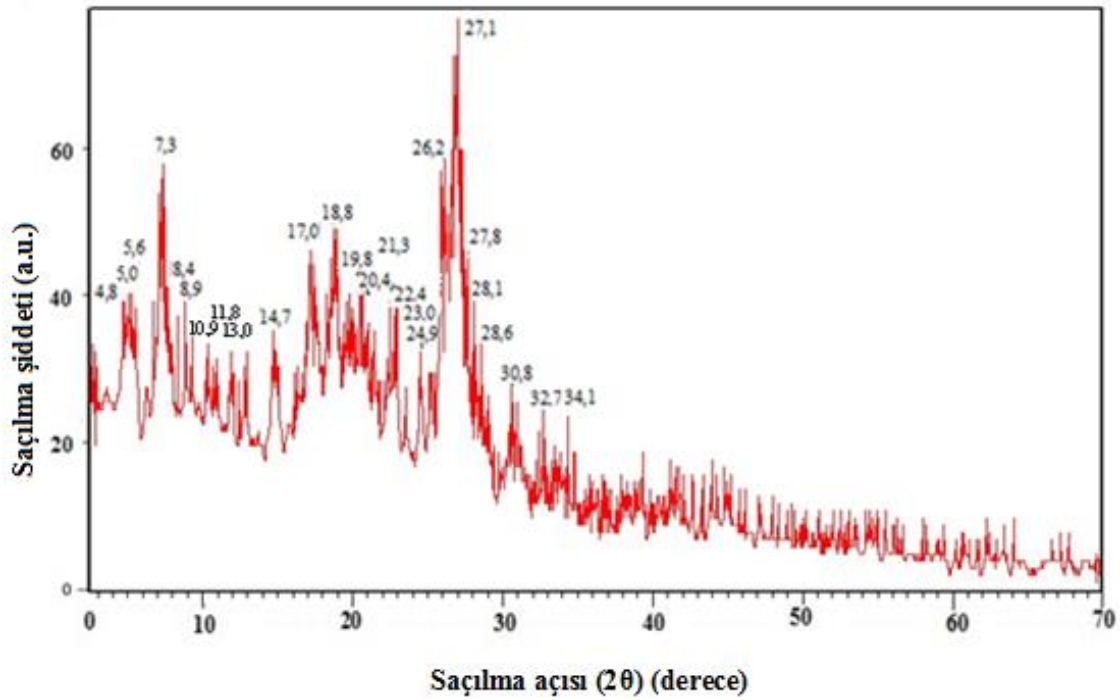
Bileşiğin DMSO- d_6 içinde alınmış olan ^1H -NMR spektrumu EK-2.4.'de (sayfa 178), spektrum verileri Çizelge 5.8.'de verilmiştir. Spektrumda hem fenol-imin hem de keto-amin tautomerine ait pikler gözlenmiştir. Fenol-imin tautomere ait (OH) protonu $\delta = 12,25$

ppm'de, keto-amin tautomere ait (NH) protonu $\delta = 14,25$ ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. Karboksil (OH) protonu $\delta = 10,30(t)$ ppm değerine sahiptir. $\delta=8,80$ ppm'de bir protona karşılık gelen tekli pik imin (H-1) protonuna aittir. Benzen halkasındaki H-4, H-5 ve H-7 protonları sırasıyla $\delta = 6,65(i)$, $8,05(i-i)$ ve $8,45(i-i)$ ppm kimyasal kayma değerlerine sahiptir. H-10, H-11 ve H-12 numaralı alifatik metil protonları sırasıyla $\delta = 2,35(\ddot{u})$, $1,95(\check{c})$ ve $3,70(\ddot{u})$ ppm'de gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO-*d*6 içinde alınmış olan iki boyutlu NMR (HMQC) spektrumu EK-4.1.'de (sayfa 215), spektrum verileri Çizelge 5.9.'da verilmiştir. Karboksil karbonu (C-9) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla $\delta = 190,24$ ppm ve $168,20$ ppm'de gözlenmiştir. Fenolik ipso karbon (C-3) $\delta = 175,31$ ve $178,09$ ppm değerlerinde iki ayrı pik olarak gözlenmiştir. Benzen halkasındaki karbonlar $\delta = 115,94-136,13$ ppm aralığına sahiptir. C-10, C-11 ve C-12 numaralı alifatik metil karbonları sırasıyla $\delta = 31,82$, $25,30$ ve $53,04$ ppm'de gözlenmiştir.

Bileşiğe ait TOF-MS (ESI, pozitif) yöntemiyle alınmış kütle spektrumu EK-5.1.'de (sayfa 217) verilmiştir. $[M + 1H]^+$ ve $[M + 3H]^+$ pikleri sırasıyla $253,0814$ m/z ve $255,0153$ m/z değerlerinde gözlenmiştir.

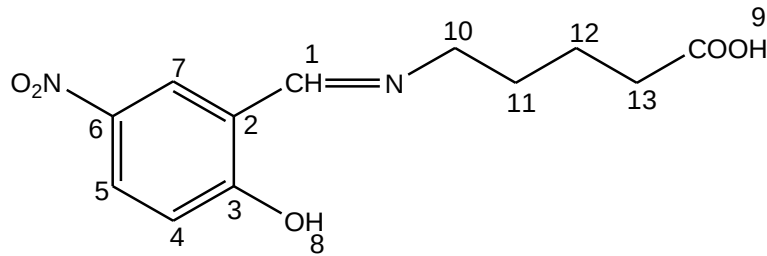
Bileşiğin toz halde alınmış XRD spektrumu Şekil 5.16.'da; 2θ açısı ve d değerleri Çizelge 5.11.'de verilmiştir. Bileşiğin spektrumunda, tuz formu olan (HL¹-Na)'nın spektrumuna kıyasla daha az sayıda ve belirgin piklerin gözlenmesi, kristallenebilirliğinin monosodyum-Schiff bazından daha fazla olduğunu belirtebilir. Bileşik 7,3; 26,2 ve 27,1 değerindeki 2θ açılarında kristal özelliği gösterir.



Şekil 5.16. (H_2L^1) Schiff bazının XRD spektrumu

Bileşiğin DMSO ortamındaki iletkenlik ölçümü ($3,1 \mu S/cm$) elektrolit olmadığını göstermektedir (Geary, 1971).

5.2.2. 5-[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoik asit (H_2L^2)



Şekil 5.17. (H_2L^2) Schiff bazı

Bileşiğe ait IR spektrumu EK-1.5.'de (sayfa 168), spektrum verileri Çizelge 5.7.'de verilmiştir. 3447 cm^{-1} 'deki band fenolik OH gerilmesine, $2792\text{--}2541$ aralığındaki geniş band ise molekül içi hidrojen bağı yaparak dimerleşmiş karboksil (OH) gerilmesine aittir. İmin ($C=N$) gerilmesi 1662 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Aromatik $C=C$, aromatik ve alifatik $C-H$ gerilmeleri sırasıyla $1607/1505 \text{ cm}^{-1}$, 3068 cm^{-1} ve $2925/2864 \text{ cm}^{-1}$ değerlerine sahiptir. Karboksil grubuna ait ($C=O$) gerilmesi 1712 cm^{-1} 'de; nitro grubuna ait asimetrik ve simetrik ONO gerilmeleri sırasıyla 1541 cm^{-1} ve 1340 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Alifatik $C-H$

eğilmesi, fenolik C-O ve karboksil C-O gerilmeleri ise sırasıyla 1439 cm^{-1} , 1237 cm^{-1} ve 1281 cm^{-1} değerlerine sahiptir.

Bileşiğin DMSO ortamındaki soğurma spektrumu Şekil 5.14.'de; λ_{maks} ve $\log \epsilon$ değerleri Çizelge 5.6.'da verilmiştir. Bileşiğin DMSO'li ortamdaki UV-GB spektrumunda üç adet band gözlenmiştir. 316 nm ve 376 nm değerindeki bandlar imin (C=N) grubuna ait sırasıyla $\pi-\pi^*$ ve $n-\pi^*$ geçişlerine aittir. 433 nm'deki band ise keto (C=O) grubuna ait $n-\pi^*$ geçişini göstermektedir. DMSO'li ortamda 400 nm'nin altındaki bandlar bileşiğin fenol-imin formuna, 400 nm'nin üstündeki band keto-amin formuna aittir. Denge fenol-imin yönünü tercih etmekte, bileşik % 75 oranında fenol-imin formunda bulunmaktadır.

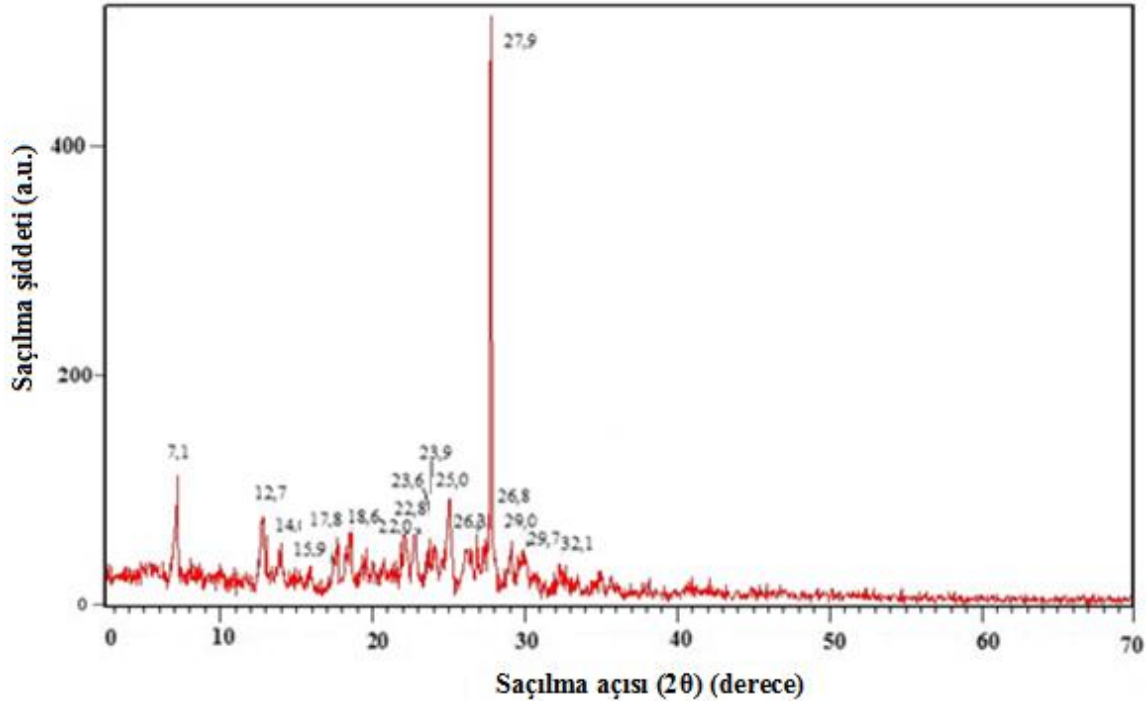
Bileşiğin DMSO-*d*6 içinde alınmış olan ^1H -NMR spektrumu EK-2.5.'de (sayfa 179), spektrum verileri Çizelge 5.8.'de verilmiştir. Spektrumda hem fenol-imin hem de keto-amin tautomerine ait pikler gözlenmiştir. Fenol-imin tautomere ait (OH) protonu $\delta = 12,10$ ppm'de, keto-amin tautomere ait (NH) protonu $\delta = 14,20$ ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. Karboksil (OH) protonu $\delta = 10,30(\text{t})$ ppm değerine sahiptir. $\delta = 8,80$ ppm'de bir protona karşılık gelen tekli pik imin (H-1) protonuna aittir. Benzen halkasındaki H-4, H-5 ve H-7 protonları sırasıyla $\delta = 6,50(\text{i})/7,10(\text{i})$, $8,05(\text{i-i})$ ve $8,30-8,45(\text{i})$ ppm kimyasal kayma değerlerine sahiptir. H-10, H-11, H-12 ve H-13 numaralı alifatik metil protonları sırasıyla $\delta = 2,30(\text{ü})$, $1,50(\text{d})$, $1,70(\text{ü})$ ve $3,70(\text{ü})$ ppm'de gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO-*d*6 içinde alınmış olan eşleşmemiş ^{13}C -NMR spektrumu EK-3.4.'de (sayfa 203), spektrum verileri Çizelge 5.9.'da verilmiştir. Karboksil karbonu (C-9) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla $\delta = 189,61$ ppm ve $167,50$ ppm'de gözlenmiştir. Fenolik ipso karbon (C-3) $\delta = 174,64$ ve $177,75$ ppm değerlerinde iki ayrı pik olarak gözlenmiştir. Benzen halkasındaki karbonlar $\delta = 114,08-139,81$ ppm aralığına sahiptir. C-10, C-11, C-12 ve C-13 numaralı alifatik metil karbonları sırasıyla $\delta = 33,49$, $21,95$, $29,16$ ve $52,27$ ppm'de gözlenmiştir.

Bileşiğe ait TOF-MS (ESI, pozitif) yöntemiyle alınmış kütle spektrumu EK-5.2.'de (sayfa 218) verilmiştir. $[\text{M} + 1\text{H}]^+$ piki $267,0970\text{ m/z}$ değerinde gözlenmiştir.

Bileşiğin toz halde alınmış XRD spektrumu Şekil 5.18.'de; 2θ açısı ve d değerleri Çizelge 5.11.'de verilmiştir. Bileşiğe ait spektrumda, tuz formu olan (HL^2Na) 'nın spektrumuna

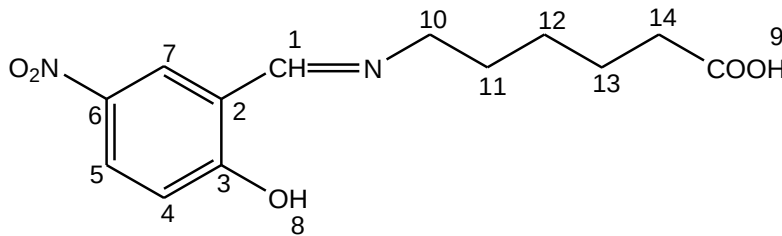
kıyasla daha az sayıda ve belirgin piklerin gözlenmesi, saçılma şiddetlerinin daha büyük olması, kristallenebilirliğinin monosodyum-Schiff bazından daha fazla olduğunu belirtebilir. Bileşik 7,1 ve 27,9 değerindeki 2θ açılarında kristal özelliği gösterir.



Şekil 5.18. (H_2L^2) Schiff bazının XRD spektrumu

Bileşiğin DMSO ortamındaki iletkenlik ölçümü ($3,5 \mu S/cm$) elektrolit olmadığını göstermektedir.

5.2.3. 6-[[2-hidroksi-5-nitrofenil]metilene]amino}hekzanoik asit (H_2L^3)



Şekil 5.19. (H_2L^3) Schiff bazı

Bileşiğe ait IR spektrumu EK-1.6.'da (sayfa 168), spektrum verileri Çizelge 5.7.'de verilmiştir. 3451 cm^{-1} 'deki band fenolik OH gerilmesine, $2651\text{--}2417$ aralığındaki geniş band ise molekül içi hidrojen bağı yaparak dimerleşmiş karboksil (OH) gerilmesine aittir.

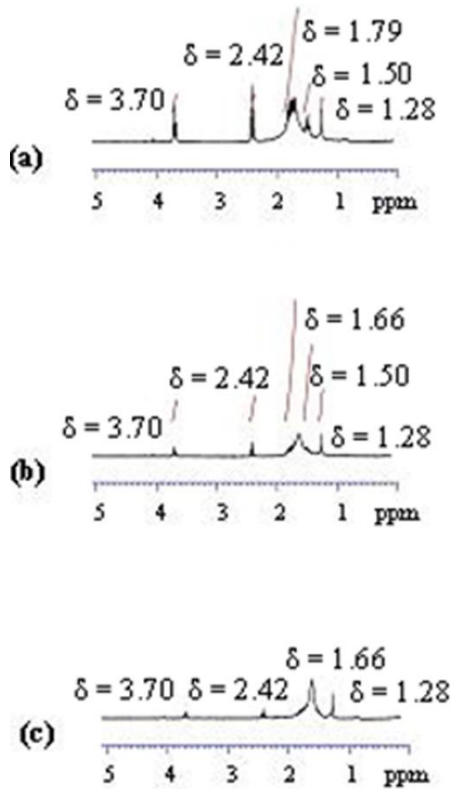
İmin (C=N) gerilmesi 1665 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Aromatik C=C, aromatik ve alifatik C-H gerilmeleri sırasıyla $1614/1580\text{ cm}^{-1}$, 3068 cm^{-1} ve $2941/2854\text{ cm}^{-1}$ değerlerine sahiptir. Karboksil grubuna ait (C=O) gerilmesi 1715 cm^{-1} 'de; nitro grubuna ait asimetrik ve simetrik ONO gerilmeleri sırasıyla 1543 cm^{-1} ve 1336 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Alifatik C-H eğilmesi, fenolik C-O ve karboksil C-O gerilmeleri ise sırasıyla 1442 cm^{-1} , 1220 cm^{-1} ve 1289 cm^{-1} değerlerine sahiptir.

Bileşiğin DMSO ortamındaki soğurma spektrumu Şekil 5.14.'de; λ_{maks} ve $\log \epsilon$ değerleri Çizelge 5.6.'da verilmiştir. Bileşiğin DMSO'li ortamdaki UV-GB spektrumunda üç adet band gözlenmiştir. 317 nm ve 376 nm değerindeki bandlar imin (C=N) grubuna ait sırasıyla $\pi\text{-}\pi^*$ ve $n\text{-}\pi^*$ geçişlerine ait olabilir. 432 nm 'deki band ise keto (C=O) grubuna ait $n\text{-}\pi^*$ geçişini göstermektedir. DMSO'li ortamda 400 nm 'nin altındaki bandlar bileşiğin fenol-imin formuna, 400 nm 'nin üstündeki band keto-amin formuna aittir. Denge fenol-imin yönünü tercih etmekte, bileşik % 85 oranında fenol-imin formunda bulunmaktadır.

Bileşiğin DMSO- d_6 içinde alınmış olan ^1H -NMR spektrumu EK-2.6.'da (sayfa 180), spektrum verileri Çizelge 5.8.'de verilmiştir. Spektrumda hem fenol-imin hem de keto-amin tautomerine ait pikler gözlenmiştir. Fenol-imin tautomere ait (OH) protonu $\delta = 11,90\text{ ppm}$ 'de, keto-amin tautomere ait (NH) protonu $\delta = 14,15\text{ ppm}$ 'de tekli pik olarak gözlenmiş; D_2O 'lu yer değiştirme yöntemiyle alınan spektrumda her iki pik de kaybolmuştur (Bakınız EK-2.7.). Karboksil (OH) protonu $\delta = 10,20(\text{t})\text{ ppm}$ değerine sahiptir ve D_2O ile çalkalama sonucu kaybolmamıştır. $\delta = 8,70\text{ ppm}$ 'de bir protona karşılık gelen tekli pik imin (H-1) protonuna aittir. Benzen halkasındaki H-4, H-5 ve H-7 protonları sırasıyla $\delta = 6,60(\text{i})/7,20(\text{i})$, $8,00(\text{i-i})$ ve $8,30\text{-}8,40(\text{i})$ kimyasal kayma değerlerine sahiptir. H-10, H-11, H-12, H-13 ve H-14 numaralı alifatik metil protonları sırasıyla $\delta = 2,30(\text{ü})$, $1,60(\text{ü})$, $1,40(\text{ü})$, $1,80(\text{ü})$ ve $3,70(\text{ü})\text{ ppm}$ 'de gözlenmiştir.

Nötral-Schiff bazlarının fenol-imin keto-amin tautomerlik dengesine çözücü polaritesinin etkisini incelemek için, (H_2L^3) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu CDCl_3 içinde de alınmıştır (Bakınız EK-2.8.). Spektrum verileri Çizelge 5.11.'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde, bileşiğin % 100 fenol-imin tautomeri halinde bulunduğu belirlenmiştir. Fenol-imin tautomere ait (OH) protonu $\delta = 11,65\text{ ppm}$ 'de, imin (H-1) protonu $\delta = 8,59\text{ ppm}$ 'de gözlenmiştir. $\delta = 10,00\text{ ppm}$ 'deki tekli pik karboksil (OH) protonuna aittir. Benzen halkasındaki H-4, H-5 ve H-7 protonları sırasıyla $\delta = 7,15(\text{i})$, $8,36(\text{t})$ ve $8,41\text{-}8,46(\text{i-i})\text{ ppm}$

kimyasal kayma değerlerine sahiptir. H-10, H-11, H-12, H-13 ve H-14 numaralı alifatik metil protonları sırasıyla $\delta = 2,42(\ddot{u})$, $1,50(\grave{c})$, $1,28(t)$, $1,79(\grave{c})$ ve $3,70(\ddot{u})$ ppm'de gözlenmiştir. $CDCl_3$ içinde alınmış olan ^1H -NMR spektrumu 6 saat ve 24 saat sonra tekrar kaydedilmiştir. Bu spektrumlarda fenol, imin ve aromatik protonların kimyasal yerlerinde bir değişiklik olmamış, alifatik protonlarda ise değişmeler gözlenmiştir (Bakınız Şekil 5.20.). $\delta = 1,50$ ppm'deki pik 24 saat sonra kaybolmuş; $\delta = 1,79$ ppm'deki pik ise 6 saat sonra $\delta = 1,66$ ppm'e kaymış ve orada sabit kalmıştır.



Şekil 5.20. (H_2L^3) Schiff bazının $CDCl_3$ içinde alınmış olan ^1H -NMR spektrumunda alifatik protonların ppm değerleri; (a) 0 saat, (b) 6 saat ve (c) 24 saat

Çizelge 5.11. (H₂L³) nötral-Schiff bazının CDCl₃ içerisinde ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

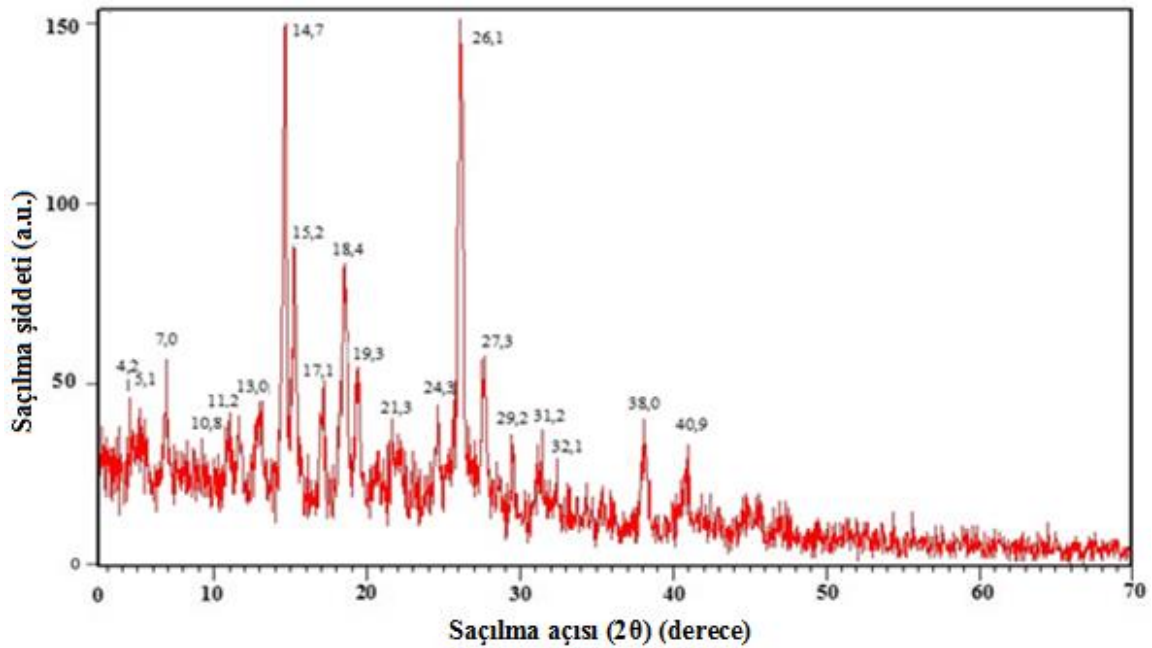
Numara													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
8,59 ^a (t,1H)	-	-	7,15 (i,1H) J=9,21	8,36 (t,1H)	-	8,41-8,46 (i-i,1H) J=6,46	11,65 (t,1H)	10,00 (t,1H)	2,42 (ü,2H) J=7,19	1,50 (ç,2H) J=7,65	1,28 (t,2H)	1,79 (ç,2H) J=7,00	3,70 (ü,2H) J=6,63
8,59 ^b (t,1H)	-	-	7,15 (i,1H) J=9,20	8,36 (i-i,1H) J=9,68	-	8,42-8,45 (i-i,1H) J=6,46	11,65 (t,1H)	10,00 (t,1H)	2,42 (ü,2H) J=7,21	1,50 (ç,2H) J=6,99	1,28 (t,2H)	1,66 (t,2H)	3,70 (ü,2H)
8,59 ^c (t,1H)	-	-	7,15 (i,1H) J=9,22	8,36 (t,1H)	-	8,42-8,45 (i-i,1H) J=6,46	11,65 (t,1H)	10,00 (t,1H)	2,42 (ü,2H)	Kayıboldu.	1,28 (t,2H)	1,66 (t,2H)	3,70 (ü,2H)

^a 0 h ^b 6 h ^c 24 h

Bileşiğin DMSO-*d*6 içinde alınmış olan iki boyutlu NMR (HMQC) spektrumu EK-4.2.'de (sayfa 216), spektrum verileri Çizelge 5.9.'da verilmiştir. Karboksil karbonu (C-9) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla $\delta = 191,30$ ppm ve $168,34$ ppm'de gözlenmiştir. Fenolik ipso karbon (C-3) $\delta = 175,98$ ve $179,01$ ppm değerlerinde iki ayrı pik olarak gözlenmiştir. Benzen halkasındaki karbonlar $\delta = 115,21$ - $144,42$ ppm aralığına sahiptir. C-10, C-11, C-12, C-13 ve C-14 numaralı alifatik metil karbonları sırasıyla $\delta = 34,03$, $25,12$, $27,40$, $29,76$ ve $53,29$ ppm'de gözlenmiştir.

Bileşiğe ait TOF-MS (ESI, pozitif) yöntemiyle alınmış kütle spektrumu EK-5.3.'de (sayfa 219) verilmiştir. $[M + 1H]^+$, $[M + 2H]^+$ ve $[M + 3H]^+$ pikleri sırasıyla $281,1139$ m/z, $282,1187$ m/z ve $283,1218$ m/z değerlerinde gözlenmiştir.

Bileşiğin toz halde alınmış XRD spektrumu Şekil 5.21.'de; 2θ açısı ve d değerleri Çizelge 5.11.'de verilmiştir. Bileşiğe ait spektrumda, tuz formu olan (HL³Na)'nın spektrumuna kıyasla daha az sayıda ve belirgin piklerin gözlenmesi, pik şiddetlerinin daha büyük olması, kristallenebilirliğinin monosodyum-Schiff bazından daha fazla olduğunu belirtebilir. Bileşik $14,7$; $15,2$; $18,4$ ve $26,1$ değerindeki 2θ açılarında kristal özelliği gösterir.



Şekil 5.21. (H₂L³) Schiff bazının XRD spektrumu

Bileşğin DMSO ortamındaki iletkenlik ölçümü (2,7 $\mu\text{S/cm}$) elektrolit olmadığını göstermektedir.

5.3. 6-APA içeren β -Laktam Bileşiklerinin (HL-APA) Yapılarının Belirlenmesi

Bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri, element analizleri ve soğurma spektrumuna ait λ_{maks} ve $\log \epsilon$ değerleri Çizelge 5.12.'de, IR spektrumu verileri Çizelge 5.13.'de, ^1H -NMR spektrumu verileri Çizelge 5.14.'de ve ^{13}C -NMR spektrumu verileri Çizelge 5.15.'de verilmiştir.

Çizelge 5.12. 6-APA içeren β -laktam bileşiklerinin element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri

Bil.	Molekül formülü Renk	Mol Kütlesi (g/mol)	Bulunan (Hesaplanan) %			UV-GB spektrumu (nm) (log ϵ) ^a
			C	H	N	S
HL ¹ -APA	C ₁₀ H ₂₂ N ₄ O ₇ S Turuncu	450	50,32 (50,67)	5,207 (4,89)	12,270 (12,44)	7,949 (7,11) 314 (3,60), 343 (3,596), 413 (3,14)
HL ² -APA	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₇ S Turuncu	464	51,31 (51,72)	4,764 (5,17)	11,359 (12,07)	7,36 (6,90) 316 (3,60), 336 (3,602), 422 (omuz) (2,68)
HL ³ -APA	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₇ S Koyu sarı	478	51,07 (52,72)	6,205 (5,44)	10,141 (11,72)	7,324 (6,70) 319 (3,27), 340 (3,21), 424 (2,95)

^a 10⁻³ M DMSO çözeltisi (Δ DMSO = 0,3 μ S/cm)Çizelge 5.13. 6-APA içeren β -laktam bileşiklerinin önemli IR titreşim frekansları (cm⁻¹)

Bil.	ν OH	ν COOH	ν C-H	ν CH/	ν C=O	ν C=O	ν C=N	ν C=C	ν ONO as	δ -CH ₃ /	ν C-O	ν CH-S
	ν NH	dimerik	benzen	CH ₂	laktam	asit	N-H	benzen	ONO s	CH ₃	fenol	
					amit		makas.				ν C-O	karboksil
6-APA	3788,1 3744,5	2863,1- 2360,6	-	3079,8 2986,9	1773,7	çakışık	- 1626,1	-	-	1467,4 1413,0 1337,5	- 1255,0	579,6
HL ¹ -APA	3349,2	2745,5- 2360,8	3076,4	2963,0 2861,0	1709,7	1672,8	1630,9	1590,7	1525,5 1340,7	1443,9 1378,1	1231,5 1290,3	637,2
HL ² -APA	3353,2	2740,3- 2363,3	3048,9	2973,7 2929,3	1704,7	1656,8	1624,4	çakışık	1528,3 1337,9	1440,8 1383,5	1242,9 1291,9	671,5
HL ³ -APA	3417,3 3385,7	2738,0- 2361,5	3073,9	2966,0 2864,1	1705,8	1666,3	1627,8	çakışık	1528,7 1341,3	1456,1 1381,6	1235,9 1290,9	619,9

Çizelge 5.14. 6-APA içeren β -laktam bileşiklerinin (HL-APA) DMSO-*d*₆ içerisinde ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm)

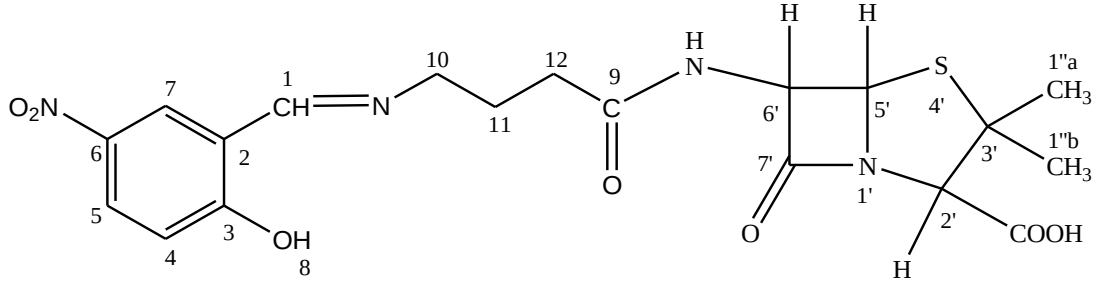
Bil.	Numara													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
NH	COOH	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	1 ^a					
								1 ^b						
6-APA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
a	s	4,13 (t,1H)	-	-	5,4 (i,1H)	4,55 (i,1H)	-	1,5 (i,6H)						
HL ¹ - APA	9,00 (t,1H)	-	-	6,90(g) 7,20(i) $\Sigma=1H$	8,05 (t,1H)	-	8,35 (i,1H)	13,0 (t,1H)	-	2,2 (s,2H)	1,95 (s,2H)	3,6 (i,2H)		
8,45 (i,1H)	10,30 (t,1H)	3,95 (s,1H)	-	-	s	4,20(i) 4,4-4,6 (i) $\Sigma=1H$	-	0,85(u) 1,0- 1,6(g) $\Sigma=6H$						
HL ² - APA	8,70 (t,1H)	-	-	6,60(i) 7,15(i) $\Sigma=1H$	8,10 (i,1H)	-	8,30 (i,1H)	12,3 (t,1H) 14,30 (t,1H)	-	2,3 (s,2H)	1,3 (s,2H)	1,5 (s,2H)	3,55 (t,2H)	
8,40 (i,1H)	10,30 (t,1H)	3,95 (t,1H)	-	-	5,60 (t,1H)	4,25 (t,1H)	-	1,1(g) $\Sigma=6H$						
HL ³ - APA	8,70 (t,1H)	-	-	6,60 (t,1H) 7,10 (t,1H)	8,00 (t,1H)	-	8,30 (i,1H)	12,8 (t,1H) 14,20 (t,1H)	-	2,2 (t,2H)	1,5-1,6 (u,2H)	1,35 (i,2H)	2,0 (t,2H)	3,65 (t,2H)
8,45 (i,1H)	10,30 (t,1H)	4,1 (i,1H)	-	-	5,7 (i,1H)	4,4-4,7 (i,1H)	-	0,8(t) 1,2(u) $\Sigma=6H$						

a Gözlenmedi

Çizelge 5.15. 6-APA içeren β -laktam bileşiklerinin (HL-APA) DMSO- d_6 içerisinde ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm)

Bil.	Numara													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
COOH	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	1" ^a 1" ^b						
6-APA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
179,16	-	63,44	62,94	-	70,49	70,38	169,80	27,24 31,31						
HL ¹ - APA	161,42 156,5	119,00	166,27	122,68 124,89	127,5	139,2	131,19	-	171,0	31,74	29,44	41,82		
189,56	-	60,12	46,23	-	67,67	63,2	170,38	14,10 15,13						
HL ² - APA	161,33 153,34	114,03 119,16	166,69 170,8	122,68 124,91	129,65	139,86	131,12 132,88 134,33	-	177,87	33,1	22,4	28,7	46,69	
189,57	-	55,49	52,65	-	78,43	65,76	174,7	9,05 16,3						
HL ³ - APA	161,50 156,75	119,16	166,65 170,67	122,68 124,93	129,68	139,89	131,14 133,00	-	174,83	36,85	25,0	29,88	34,88	40,79
189,59	-	60,02	52,21	-	74,36	73,90	170,98	15,50						

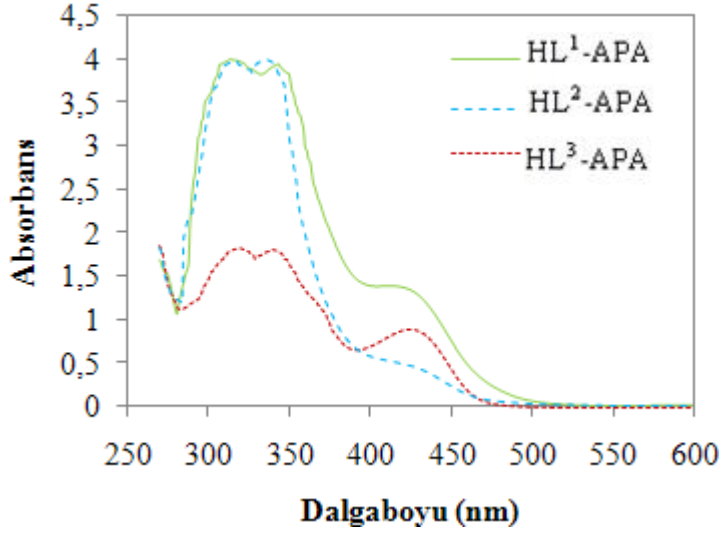
5.3.1. 6'-[(4-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoil)amino]-3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'-karbosiklik asit (HL¹-APA)



Şekil 5.22. (HL¹-APA) β -laktam bileşiği

6-APA çekirdeğine ait IR spektrumu EK-1.7.'de (sayfa 169), spektrum verileri Çizelge 5.13.'de verilmiştir. 3788-3744 cm^{-1} 'deki band NH_2 gerilmesine, 2863-2360 cm^{-1} aralığındaki geniş band karboksil (OH) gerilmesine, 1773 cm^{-1} 'deki band β -Laktam halkasındaki (C=O) gerilmesine aittir. Karboksil grubu ile amit bağına ait (C=O) gerilmeleri gözlenememiştir. Sonuçlar literatürle uyumludur (Swaminathan, 2010). Bileşiğe ait IR spektrumu EK-1.8.'de (sayfa 169), spektrum verileri Çizelge 5.13.'de verilmiştir. 3349 cm^{-1} 'deki band fenolik OH ve NH gerilmelerine, 2745–2360 cm^{-1} aralığındaki geniş band ise karboksil (OH) gerilmesine aittir. β -Laktam halkasına ait (C=O) gerilmesi 1709 cm^{-1} 'de; karboksil grubu ile amit bağına ait (C=O) gerilmeleri 1672 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. 1630 cm^{-1} 'deki band imin (C=N) gerilmesine aittir. Aromatik C=C ve C-H gerilmeleri sırasıyla 1590 cm^{-1} ve 3076 cm^{-1} değerlerine sahiptir. Alifatik CH_2 gerilme ve eğilmesi sırasıyla 2963/2861 cm^{-1} ve 1443 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Nitro grubuna ait asimetrik ve simetrik ONO gerilmeleri sırasıyla 1525 cm^{-1} ve 1340 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Fenolik C-O ve karboksil C-O gerilmeleri ile CH-S eğilmesi sırasıyla 1231 cm^{-1} , 1290 cm^{-1} ve 637 cm^{-1} değerlerine sahiptir.

Bileşiğin DMSO ortamındaki soğurma spektrumu Şekil 5.23.'de; λ_{maks} ve $\log \epsilon$ değerleri Çizelge 5.12.'de verilmiştir. Bileşiğin DMSO'li ortamdaki UV-GB spektrumunda üç adet band gözlenmiştir. 314 nm ve 343 nm değerindeki bandlar imin (C=N) grubuna ait sırasıyla π - π^* ve n - π^* geçişlerine ait olabilir. 413 nm'deki band ise karbonil (C=O) gruplarına ait n - π^* geçişini göstermektedir.



Şekil 5.23. 6-APA içeren β -laktam bileşiklerinin DMSO ortamındaki UV-GB spektrumları

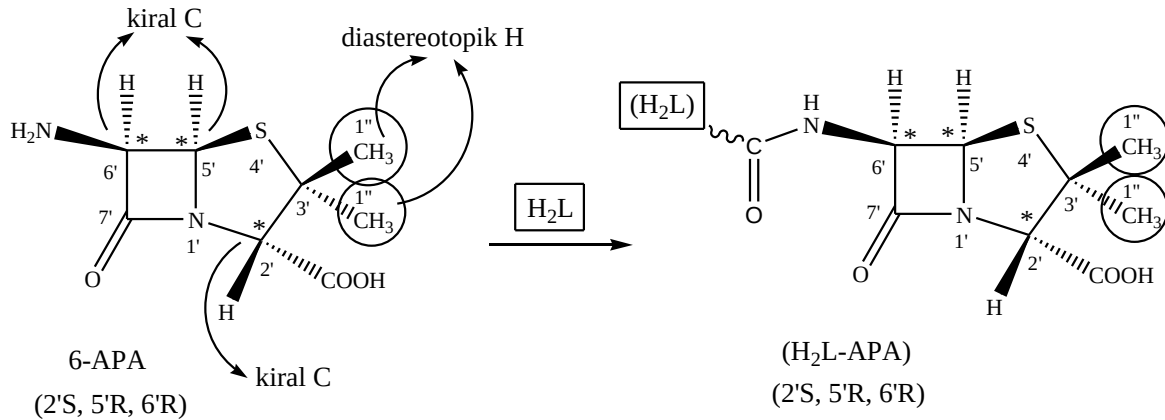
6-APA çekirdeğinin DMSO- d_6 içinde alınmış olan ^1H -NMR spektrumu EK-2.9.'da (sayfa 183), spektrum verileri Çizelge 5.14.'de verilmiştir. C-H (H-5') protonu $\delta = 5,4(\text{i})$ ppm 'de; C-H (H-6') protonu $\delta = 4,55(\text{i})$ 'de; (H-2') protonu $\delta = 4,13(\text{t})$ ppm'de ve CH_3 (H-1"a/b) protonları $\delta = 1,5(\text{i})$ ppm'de gözlenmiştir. Bileşik nötr halde zwitter iyon halinde bulunduğundan, karboksil (OH) protonu ile amino (NH_2) protonu gözlenememiştir. Bu durum literatürle uyumludur (Pratt, Dryjanski, Wun ve Marathias, 1996).

Bileşiğin DMSO- d_6 içinde alınmış olan ^1H -NMR spektrumu EK-2.10.'da (sayfa 184), spektrum verileri Çizelge 5.14.'de verilmiştir. Bileşik Schiff bazı yapısı ve β -Laktam halkası olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Bileşiğin Schiff bazı yapısına ait pikler, ilgili (H_2L^1) Schiff bazıyla uyumludur. Fenolik (OH) protonu $\delta = 13,0$ ppm'de, imin (H-1) protonu $\delta=9,0$ ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. Bileşiğin yapısındaki OH protonu, D_2O 'lu yerdeğiştirme yöntemi ile kaybolmuştur (Bakınız EK-2.11.). Benzen halkasındaki H-4, H-5 ve H-7 protonları $\delta = 6,9\text{-}8,35$ ppm kimyasal kayma aralığına sahiptir. H-10, H-11 ve H-12 numaralı alifatik protonlar sırasıyla $\delta = 2,20(\text{ç})$, $1,95(\text{ç})$ ve $3,60(\text{i})$ ppm'de gözlenmiştir. Bileşiğin β -Laktam halkasına ait pikler, 6-APA çekirdeği ile uyumludur. Bileşiğin β -Laktam halkasına ait karboksil (OH) protonu $\delta = 10,30$ ppm'de, amit bağına ait NH protonu $\delta = 8,45$ ppm'de gözlenmiştir. C-H (H-5') protonu gözlenememişken; C-H (H-6') protonu $\delta = 4,20(\text{i})$ ve $4,4\text{-}4,6(\text{i})$ ppm'de 2 ayrı pik olarak gözlenmiştir. (H-2') protonu $\delta = 3,95$ (ç) ppm'de ve CH_3 (H-1"a/b) protonları $\delta = 0,85(\text{i})$ ve $1,0\text{-}1,6(\text{ç})$ ppm'de gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içinde alınmış olan ¹³C-NMR spektrumu EK-3.6.'da (sayfa 205), spektrum verileri Çizelge 5.15.'de verilmiştir. Bileşiğin Schiff bazı yapısına ait pikler, ilgili (H₂L¹) Schiff bazıyla uyumludur. Fenolik ipso karbon (C-3) ve imin karbonu (C-1) $\delta = 166,27$ ve $161,42$ ppm'de gözlenmiştir. Benzen halkasındaki karbonlar $\delta = 119,0$ - $139,2$ ppm aralığına sahiptir. C-10, C-11 ve C-12 numaralı alifatik karbonlar sırasıyla $\delta = 31,74$, $29,44$ ve $41,82$ ppm'de gözlenmiştir. $\delta = 189,56$ ppm'deki pik, bileşiğin β -Laktam halkasındaki karboksil karbonuna aittir. Amit bağına ait karbonil karbonu (C-9) ve halkadaki karbonil karbonu (C-7') $\delta = 171,0$ ve $170,38$ ppm'de; (C-2'), (C-3'), (C-5') ve (C-6') karbonları sırasıyla $\delta = 60,12$, $46,23$, $67,67$ ve $63,2$ ppm'de gözlenmiştir. CH₃ karbonları (C-1'') $\delta = 14,10$ ve $15,13$ ppm kimyasal kayma değerlerine sahiptir.

(HL¹-APA) bileşiğinin stereokimyasal yapısı ve molekül içi hidrojen bağı ile kurulan tautomerlik dengesi, ¹H ve ¹³C-NMR spektrumlarında gözlenen piklerin sayısını etkiler:

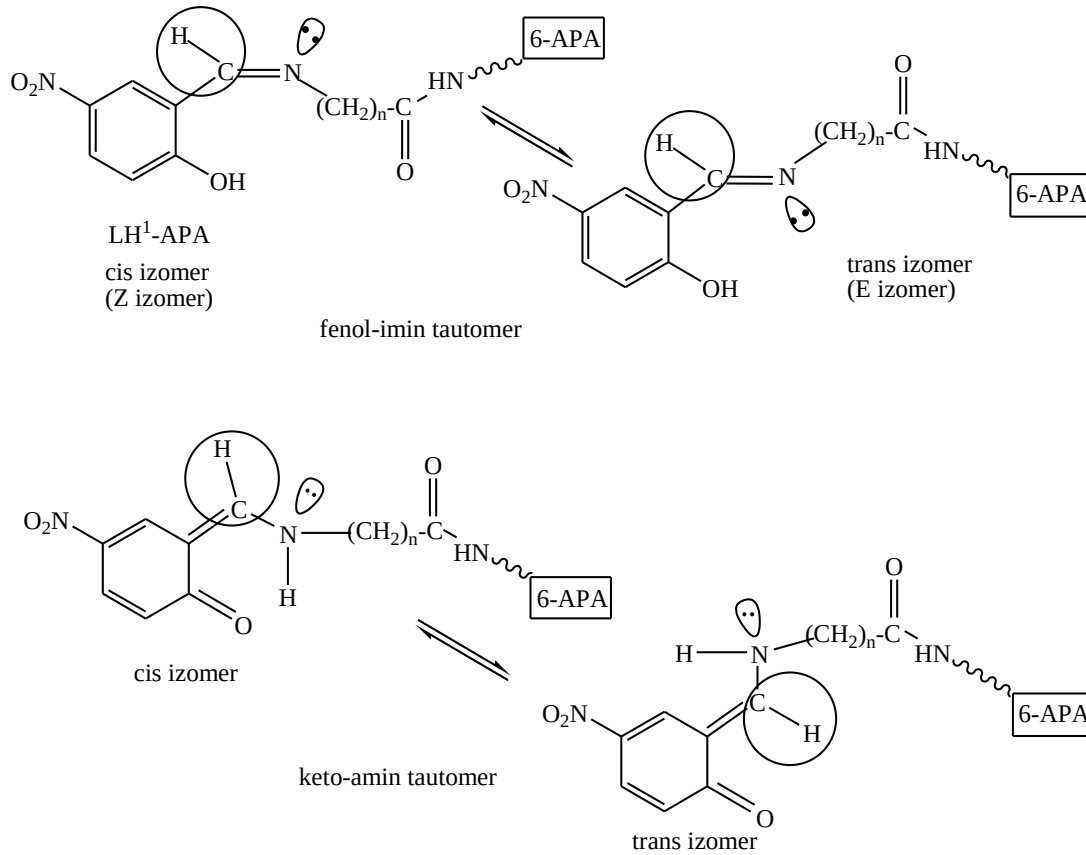
- (1) 6-APA'da C-2', C-5' ve C-6' asimetrik karbonlarına bağlı protonlar diastereotopiktir ve bileşik bu asimetrik merkezlere göre sırasıyla S, R, R enantiyomerleri halinde bulunmaktadır. (HL¹-APA) bileşiği oluşurken, açılma reaksiyonu C-6' karbona bağlı NH₂ grubu üzerinden gerçekleşir. Bu durum, 6-APA'nın stereokimyasını değiştirmez ve oluşan (HL¹-APA) bileşiğinde de S, R, R enantiyomer yapısı korunur (Bakınız Şekil 5.24.); NMR spektrumlarında bu enantiyomerlere ait C-H piklerinin gözlenmesi beklenir.



Şekil 5.24. 6-APA içeren β -laktam bileşiklerinde R, S konformerleri

- (2) C-2' nolu asimetrik karbona göre α -karbonunda (C-3') bulunan metil protonları (CH₃) diastereotopiktir ve kimyasal kaymaları farklıdır.

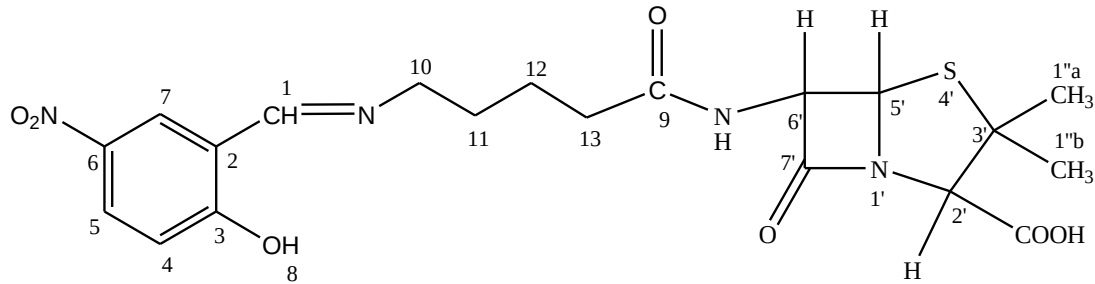
- (3) IR spektrumu incelendiğinde, (HL¹-APA) bileşiği katı halde % 100 oranında fenol-imin tautomeri halinde bulunmaktadır. Ancak ¹H-NMR spektrumunda $\delta = 6-9$ ppm arasında gözlenen fazla piklerin keto-amin tautomere ait olduğu düşünülebilir. Ayrıca fenol-imin ve keto-amin tautomerlerin cis ve trans olmak üzere iki geometrik izomeri mevcuttur (Bakınız Şekil 5.25.); ¹H-NMR spektrumunda her iki izomere ait imin (CH=N) ve enamin (=CH-N) piklerinin gözlenmesi beklenir.
- (4) ¹³C-NMR spektrumunda $\delta = 156,5$ ppm'deki pik (C-1) enamin karbonuna ait olabilir.



Şekil 5.25. 6-APA içeren β -laktam bileşiklerinde fenol-imin keto-amin tautomerisi

Bileşiğe ait TOF-MS (ESI, pozitif) yöntemiyle alınmış kütle spektrumu EK-5.4.'de (sayfa 220) verilmiştir. Spektrum incelendiğinde $[M - 1H]^+$ ve temel iyon pikleri sırasıyla 449,3604 m/z ve 208,0404 m/z değerlerinde gözlenmiştir.

5.3.2. 6'-[(5-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoil)amino]-3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'-karboksilik asit (HL²-APA)



Şekil 5.26. (HL²-APA) β -laktam bileşiği

Bileşiğe ait IR spektrumu EK-1.9.'de (sayfa 170), spektrum verileri Çizelge 5.13.'de verilmiştir. 3353 cm⁻¹'deki band fenolik OH ve NH gerilmelerine, 2740–2363 cm⁻¹ aralığındaki geniş band ise karboksil (OH) gerilmesine aittir. β -laktam halkasına ait (C=O) gerilmesi 1704 cm⁻¹'de; karboksil grubu ile amit bağına ait (C=O) gerilmeleri 1656 cm⁻¹'de gözlenmiştir. 1624 cm⁻¹'deki band imin (C=N) gerilmesine aittir. Aromatik (C=C) gerilmesine ait band çakışık halde olup gözlenememiştir. Aromatik C-H gerilmesi 3048 cm⁻¹ değerine sahiptir. Alifatik CH₂ gerilme ve eğilmesi sırasıyla 2973/2929 cm⁻¹ ve 1440 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Nitro grubuna ait asimetrik ve simetrik ONO gerilmeleri sırasıyla 1528 cm⁻¹ ve 1337 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Fenolik C-O ve karboksil C-O gerilmeleri ile CH-S eğilmesi sırasıyla 1242 cm⁻¹, 1291 cm⁻¹ ve 671 cm⁻¹ değerlerine sahiptir.

Bileşiğin DMSO ortamındaki soğurma spektrumu Şekil 5.23.'de; λ_{maks} ve log ϵ değerleri Çizelge 5.12.'de verilmiştir. Bileşiğin DMSO'li ortamdaki UV-GB spektrumunda üç adet band gözlenmiştir. 316 nm ve 336 nm değerindeki bandlar imin (C=N) grubuna ait sırasıyla π - π^* ve n- π^* geçişlerine ait olabilir. 422 nm'deki omuz şeklindeki band ise karbonil (C=O) gruplarına ait n- π^* geçişini göstermektedir.

Bileşiğin DMSO-d₆ içinde alınmış olan ¹H-NMR spektrumu EK-2.12.'de (sayfa 186), spektrum verileri Çizelge 5.14.'de verilmiştir. Bileşiğin Schiff bazı yapısına ait pikler, ilgili (H₂L²) Schiff bazıyla uyumludur. Fenolik (OH) protonu δ = 12,3 ppm'de tekli pik olarak gözlenmiş ve D₂O'lu yerdeğiştirme yöntemi ile kaybolmuştur (Bakınız EK-2.13.). İmin (H-1) protonu δ = 8,7 ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. Benzen halkasındaki H-4, H-5 ve H-7 protonları δ = 6,6-8,3 ppm kimyasal kayma aralığına sahiptir. H-10, H-11, H-12 ve H-13 numaralı alifatik protonlar sırasıyla δ = 2,30(ç), 1,30(ç), 1,50(ç) ve 3,55(t)

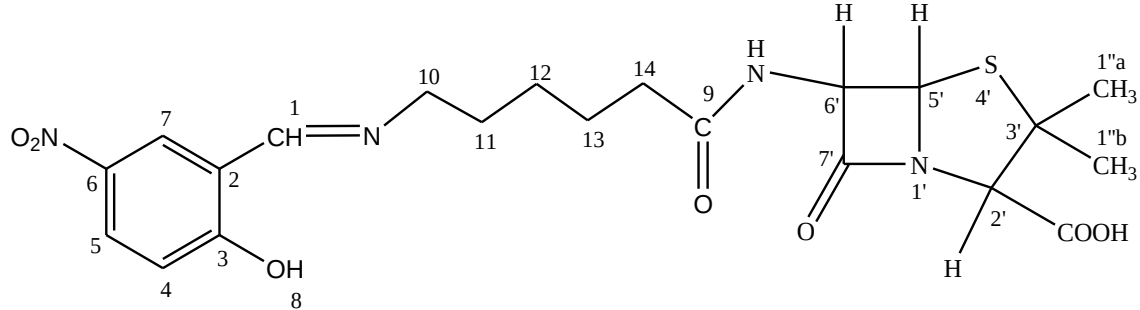
ppm'de gözlenmiştir. Bileşiğin β -laktam halkasına ait pikler, 6-APA çekirdeği ile uyumludur. Karboksil (OH) protonu $\delta = 10,30$ ppm'de, amit bağına ait NH protonu $\delta = 8,40$ ppm'de gözlenmiştir. C-H (H-5') protonu $\delta = 5,60(t)$ ppm'de, (H-6') protonu $\delta = 4,25(t)$ ppm'de gözlenmiştir. (H-2') protonu $\delta = 3,95(t)$ ppm'de ve CH_3 (H-1"a/b) protonları $\delta = 1,1(\text{ç})$ ppm'de gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içinde alınmış olan ^{13}C -NMR spektrumu EK-3.7.'de (sayfa 206), spektrum verileri Çizelge 5.15.'de verilmiştir. Bileşiğin Schiff bazı yapısına ait pikler, ilgili (H_2L^2) Schiff bazıyla uyumludur. Fenolik ipso karbon (C-3) ve imin karbonu (C-1) $\delta = 166,69$ ve $161,33$ ppm'de gözlenmiştir. Benzen halkasındaki karbonlar $\delta = 114,0$ - $139,86$ ppm aralığına sahiptir. C-10, C-11, C-12 ve C-13 numaralı alifatik karbonlar sırasıyla $\delta = 33,1$, $22,4$, $28,7$ ve $46,69$ ppm'de gözlenmiştir. $\delta = 189,57$ ppm'deki pik, bileşiğin β -laktam halkasındaki karboksil karbonuna aittir. Amit bağına ait karbonil karbonu (C-9) ve halkadaki karbonil karbonu (C-7') $\delta = 177,87$ ve $174,7$ ppm'de; (C-2'), (C-3'), (C-5') ve (C-6') karbonları sırasıyla $\delta = 55,49$, $52,65$, $78,43$ ve $65,76$ ppm'de gözlenmiştir. CH_3 karbonları (C-1") $\delta = 9,05$ ve $16,3$ ppm kimyasal kayma değerlerine sahiptir.

Bileşiğin stereokimyasal yapısının ve tautomerlik dengesinin NMR spektrumlarına olan etkisi sayfa 90-91'de anlatıldığı gibidir. ^1H -NMR spektrumunda keto-amin tautomere ait (NH) protonu $\delta = 14,3$ ppm'de tekli pik olarak gözlenmiş ve D_2O 'lu yerdeğiştirme yöntemi ile kaybolmuştur (Bakınız EK-2.12.). ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 153,34$ ppm'deki pik (C-1) enamin karbonuna ve $\delta = 170,98$ ppm'deki pik (C-3) keto karbonuna ait olabilir.

Bileşiğe ait TOF-MS (ESI, pozitif) yöntemiyle alınmış kütle spektrumu EK-5.5.'de (sayfa 221) verilmiştir. Spektrum incelendiğinde $[\text{M} - 8\text{H}]^+$ piki ve temel iyon piki sırasıyla $456,1052$ m/z ve $208,0398$ m/z değerlerinde gözlenmiştir.

5.3.3. 6'-[(6-[[[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoil)amino]-3',3'-dimetil-7'-okso-4'-tiya-1'-azabisiklo[3.2.0]heptan-2'-karbosiklik asit (HL³-APA)



Şekil 5.27. (HL³-APA) β-laktam bileşiği

Bileşiğe ait IR spektrumu EK-1.10.'da (sayfa 170), spektrum verileri Çizelge 5.13.'de verilmiştir. 3417 cm⁻¹ ve 3385 cm⁻¹'deki bandlar sırasıyla fenolik OH ve NH gerilmelerine, 2738–2361 cm⁻¹ aralığındaki geniş band ise karboksil (OH) gerilmesine aittir. β-laktam halkasına ait (C=O) gerilmesi 1705 cm⁻¹'de; karboksil grubu ile amit bağına ait (C=O) gerilmeleri 1666 cm⁻¹'de gözlenmiştir. 1627 cm⁻¹'deki band imin (C=N) gerilmesine aittir. Aromatik C=C gerilmesine ait band çakışık halde olup gözlenememiştir. Aromatik C-H gerilmesi 3073 cm⁻¹ değerine sahiptir. Alifatik CH₂ gerilme ve eğilmesi sırasıyla 2966/2864 cm⁻¹ ve 1456 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Nitro grubuna ait asimetrik ve simetrik ONO gerilmeleri sırasıyla 1528 cm⁻¹ ve 1341 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Fenolik C-O ve karboksil C-O gerilmeleri ile CH-S eğilmesi sırasıyla 1235 cm⁻¹, 1290 cm⁻¹ ve 619 cm⁻¹ değerlerine sahiptir.

Bileşiğin DMSO ortamındaki soğurma spektrumu Şekil 5.23.'de; λ_{maks} ve logε değerleri Çizelge 5.12.'de verilmiştir. Bileşiğin DMSO'li ortamdaki UV-GB spektrumunda üç adet band gözlenmiştir. 316 nm ve 340 nm değerindeki bandlar imin (C=N) grubuna ait sırasıyla π-π* ve n-π* geçişlerine ait olabilir. 424 nm'deki band ise karbonil (C=O) gruplarına ait n-π* geçişini göstermektedir.

Bileşiğin DMSO-d₆ içinde alınmış olan ¹H-NMR spektrumu EK-2.14.'de (sayfa 188), spektrum verileri Çizelge 5.14.'de verilmiştir. Bileşiğin Schiff bazı yapısına ait pikler, ilgili (H₂L³) Schiff bazıyla uyumludur. Fenolik (OH) protonu δ = 12,8 ppm'de tekli pik olarak gözlenmiş ve D₂O'lu yerdeğiştirme yöntemi ile kaybolmuştur (Bakınız EK-2.15.). İmin (H-1) protonu δ = 8,7 ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. Benzen halkasındaki H-4,

H-5 ve H-7 protonları $\delta = 6,6-8,3$ ppm kimyasal kayma aralığına sahiptir. H-10, H-11, H-12, H-13 ve H-14 numaralı alifatik protonlar sırasıyla $\delta = 2,20(t)$, $1,50-1,60(\ddot{u})$, $1,35(i)$, $2,0(t)$ ve $3,65(t)$ ppm gözlenmiştir. Bileşiğin β -laktam halkasına ait pikler, 6-APA çekirdeği ile uyumludur. Karboksil (OH) protonu $\delta = 10,30$ ppm'de, amit bağına ait NH protonu $\delta = 8,45$ ppm'de gözlenmiştir. C-H (H-5') protonu $\delta = 5,7(i)$ ppm'de, (H-6') protonu $\delta = 4,4-4,7(i)$ gözlenmiştir. (H-2') protonu $\delta = 4,1(i)$ ppm'de ve CH_3 (H-1"a/b) protonları $\delta = 0,8(t)$ ve $1,2(\ddot{u})$ ppm'de gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içinde alınmış olan ^{13}C -NMR spektrumu EK-3.8.'de (sayfa 207), spektrum verileri Çizelge 5.15.'de verilmiştir. Bileşiğin Schiff bazı yapısına ait pikler, ilgili (H_2L^3) Schiff bazıyla uyumludur. Fenolik ipso karbon (C-3) ve imin karbonu (C-1) $\delta = 166,65$ ve $161,50$ ppm'de gözlenmiştir. Benzen halkasındaki karbonlar $\delta = 119,16-139,89$ ppm aralığına sahiptir. C-10, C-11, C-12, C-13 ve C-14 numaralı alifatik karbonlar sırasıyla $\delta = 36,85$, $25,0$, $29,88$, $34,88$ ve $40,79$ ppm'de gözlenmiştir. $\delta = 189,59$ ppm'deki pik, bileşiğin β -laktam halkasındaki karboksil karbonuna aittir. Amit bağına ait karbonil karbonu (C-9) ve halkadaki karbonil karbonu (C-7') $\delta = 174,83$ ve $170,98$ ppm'de; (C-2'), (C-3'), (C-5') ve (C-6') karbonları sırasıyla $\delta = 60,02$, $52,21$, $74,36$ ve $73,90$ ppm'de gözlenmiştir. CH_3 karbonları (C-1") $\delta = 15,50$ ppm kimyasal kayma değerine sahiptir.

Bileşiğin stereokimyasal yapısının ve tautomerlik dengesinin NMR spektrumlarına olan etkisi sayfa 90-91'de anlatıldığı gibidir. ^1H -NMR spektrumunda keto-amin tautomere ait (NH) protonu $\delta = 14,2$ ppm'de tekli pik olarak gözlenmiş ve D_2O 'lu yerdeğiştirme yöntemi ile kaybolmuştur (Bakınız EK-2.14.). ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 156,75$ ppm'deki pik (C-1) enamin karbonuna ve $\delta = 170,67$ ppm'deki pik (C-3) keto karbonuna ait olabilir.

Bileşiğe ait TOF-MS (ESI, pozitif) yöntemiyle alınmış kütle spektrumu EK-5.6.'da (sayfa 222) verilmiştir. Spektrum incelendiğinde $[M - 22H]^+$ piki ve temel iyon piki sırasıyla $456,1052$ m/z ve $208,0410$ m/z değerlerinde gözlenmiştir.

5.4. 7-ACA içeren β -Laktam Bileşiklerinin (HL-ACA) Yapılarının Belirlenmesi

Bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri, element analizleri ve soğurma spektrumuna ait λ_{maks} ve loge değerleri Çizelge 5.16.'da, IR spektrumu verileri Çizelge 5.17.'de, ^1H -NMR spektrumu verileri Çizelge 5.18.'de ve ^{13}C -NMR spektrumu verileri Çizelge 5.19.'da verilmiştir.

Çizelge 5.16. 7-ACA içeren β -laktam bileşiklerinin element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri

Bil.	Molekül formülü	Mol Kütle (g/mol)	Bulunan (Hesaplanan) %			UV-GB spektrumu (nm) ($\log \epsilon$) ^a
	Renk		C	H	N	S
HL ¹ -ACA	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₈ S	506	48,09 (49,80)	5,021 (4,35)	11,415 (11,07)	5,571 (6,32)
	Turuncu					311 (3,60), 355 (3,60), 422 (omuz)(3,22)
HL ² -ACA	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₈ S	520	50,46 (50,77)	5,799 (4,62)	10,136 (10,77)	6,319 (6,15)
	Turuncu					315 (3,58), 361 (3,60), 421 (omuz) (3,24)
HL ³ -ACA	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₈ S	534	51,04 (51,69)	5,730 (4,87)	10,20 (10,49)	5,771 (5,99)
	Koyu turuncu					317 (3,32), 363 (3,37), 422 (omuz)(2,87)

^a 10⁻³ M DMSO çözeltilisi (Δ DMSO = 0,3 μ S/cm)Çizelge 5.17. 7-ACA içeren β -laktam bileşiklerinin önemli IR titreşim frekansları (cm⁻¹)

Bil.	ν OH ν NH	ν COOH dimerik	ν C-H benzen	ν CH/ CH ₂	ν C=O laktam	ν C=O asit amit	ν C=N N-H makas.	ν C=C benzen	ν ONO as ONO s	δ -CH ₂ / CH ₃	ν C-O fenol ν C-O karboksil	ν CH-S
7-ACA	3788,7 3453,0	2795,6- 2363,6	-	3004,7	1803,6	1740,3	- 1620,5 (veya C=C)	-	-	1410,3 1377,6	-	597,2
HL ¹ -ACA	3499,7 3374,9	2657,2- 2360,6	3098,8	2926,8 2858,8	1710,2	çakışık	1629,1	1596,9	1527,3 1341,5	1441,1 1377,9	1243,6 1288,7	633,2
HL ² -ACA	3431,8 3365,5	2733,6- 2316,9	3068,3	2927,2 2864,9	1720,6	çakışık	1607,6	çakışık	1522,6 1335,4	1453,1 çakışık	1179,5 1271,1	618,3
HL ³ -ACA	3353,3 3203,1	2578,8 merkez	3102,7	2931,5 2858,7	1708,0	1661,3	1620,7	1600,0	1523,9 1339,9	1439,1 1389,6	1238,1 1291,6	637,9

Çizelge 5.18. 7-ACA içeren β -laktam bileşiklerinin (HL-ACA) DMSO- d_6 içerisinde ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm)

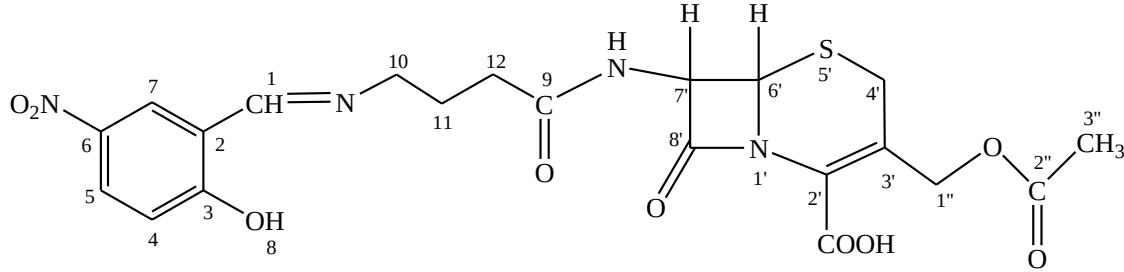
Bil.	Numara													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
NH	COOH	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'	1"	2"	3"		
7-ACA	s	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	3,4(t)	4,75(t)	4,65(t)	-	-	4,95	-	2,0(t)	-	-
	-	-	-	-	3,6(t)	-	-	-	(d)	-	-	-	-	-
HL ¹ -ACA	8,75 (t,1H)	-	-	6,7(t)	8,05 (t,1H)	-	8,2-8,4 (i-4,1H)	12,2 (t,1H)	-	2,2 (ü,1H)	1,6 (ç,2H)	4,0 (ç,2H)	-	-
	-	-	-	2,95 (d,2H)	-	5,05 (ç,1H)	4,65 (i,1H)	-	-	5,5 (ü,2H)	-	2,05 (i,3H)	-	-
HL ² -ACA	9,05 (t,1H)	-	-	6,7-7,4 (ç,1H)	8,0-8,2 (i,1H)	-	8,35 (i,1H)	11,2 (t,1H)	-	2,2 (ü,2H)	1,25 (ç,2H)	1,6 (t,2H)	3,55 (i,2H)	-
	-	-	-	2,95(t)	-	5,0 (t,1H)	3,95 (i,1H)	-	-	s	-	-	-	-
HL ³ -ACA	9,63 (t,1H)	-	-	6,70 (t,1H)	8,0-8,2 (i,1H)	-	8,3 (i,1H)	11,40 (t,1H)	-	2,11 (ç,2H)	1,65 (i,2H)	1,12-1,51 (ç,2H)	1,83-2,03 (ç,2H)	3,43-3,65 (ç,2H)
	-	-	-	7,00 (ç,1H)	-	-	-	11,80 (t,1H)	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	2,95(t)	-	4,70 (i,1H)	4,0 (i,1H)	-	-	5,55 (t,2H)	2,3 (t,3H)	-	-	-
	-	-	-	3,05(t)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	$\Sigma=2\text{H}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

s Gözlenmedi

Çizelge 5.19. 7-ACA içeren β -laktam bileşiklerinin (HL-ACA) DMSO-*d*6 içerisinde ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri (δ , ppm)

Bil.	Numara													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
COOH	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'	1"	2"	3"			
7-ACA	170,47	-	122,81	127,18	25,58	-	64,09	63,36	163,67	59,42	170,70	21,03		
												21,51		
HL ¹ -ACA	163,33	118,99	166,26	122,83	126,82	140,16	131,18	-	174,64	31,99	30,83	59,91		
	156,73		170,66	124,88										
	189,55	-	125,82	132,74	25,33	-	65,76	63,16	165,1	61,12	167,5	21,02		
												22,54		
HL ² -ACA	161,3	118,96	166,17	122,68	127,62	139,55	131,20	-	174,84	33,73	22,4	29,43	51,64	
	156,73		170,1	124,89							8			
	189,56	-	125,27	131,76	25,75	-	64,23	59,86	162,65	55,46	168,5	20,83		
												21,16		
HL ³ -ACA	163,32	119,06	166,42	122,67	127,06	140,05	131,74	-	174,82	36,84	23,7	25,4	29,2	52,21
	156,44		170,3	124,09										
	189,56	-	125,86	134,18	26,6	-	63,16	61,12	165,04	58,39	167,54	21,4		

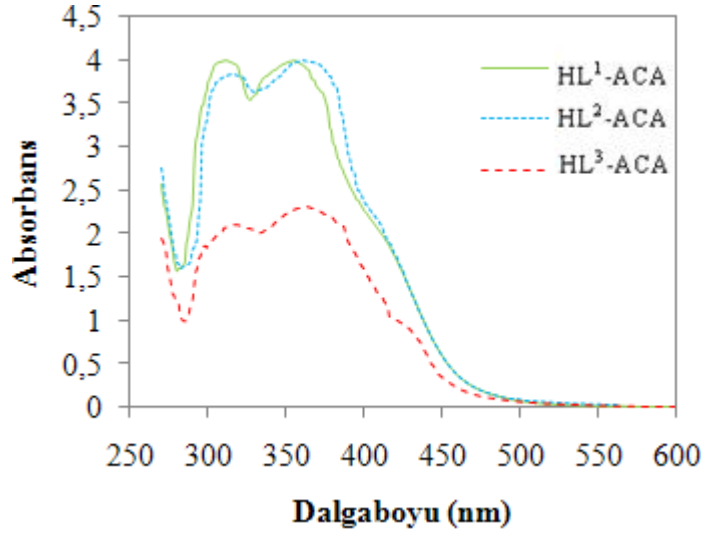
5.4.1. 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(4-[[2-hidroksi-5-nitrofenil]metilene]amino}bütanoil) amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit (HL¹-ACA)



Şekil 5.28. (HL¹-ACA) β-laktam bileşiği

(7-ACA) çekirdeğine ait IR spektrumu EK-1.11. (sayfa 171), spektrum verileri Çizelge 5.17.'de verilmiştir. 3453,0 cm⁻¹'deki band NH₂ gerilmesine, 2795,6-2363,6 cm⁻¹ aralığındaki geniş band karboksil (OH) gerilmesine, 1803,6 cm⁻¹'deki band β-Laktam halkasındaki (C=O) gerilmesine aittir. Karboksil grubu ile amit bağına ait (C=O) gerilmeleri 1740,3 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Bileşiğe ait IR spektrumu sırasıyla EK-1.12.'de (sayfa 171), spektrum verileri Çizelge 5.17.'de verilmiştir. 3499 cm⁻¹ ve 3374 cm⁻¹'deki bandlar sırasıyla fenolik OH ve NH gerilmelerine, 2657–2360 cm⁻¹ aralığındaki geniş band ise karboksil (OH) gerilmesine aittir. β-laktam halkasına ait (C=O) gerilmesi 1710 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Ester grubu, karboksil grubu ile amit bağına ait (C=O) gerilmeleri gözlenmiştir. 1629 cm⁻¹'deki band imin (C=N) gerilmesine aittir. Aromatik C=C ve C-H gerilmeleri sırasıyla 1596 cm⁻¹ ve 3098 cm⁻¹ değerine sahiptir. Alifatik CH₂ gerilme ve eğilmesi sırasıyla 2926/2858 cm⁻¹ ve 1441 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Nitro grubuna ait asimetrik ve simetrik ONO gerilmeleri sırasıyla 1527 cm⁻¹ ve 1341 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Fenolik C-O ve karboksil C-O gerilmeleri ile CH-S eğilmesi sırasıyla 1243 cm⁻¹, 1288 cm⁻¹ ve 633 cm⁻¹ değerlerine sahiptir.

Bileşiğin DMSO ortamındaki soğurma spektrumu Şekil 5.29.'da; λ_{maks} ve logε değerleri Çizelge 5.16.'da verilmiştir. Bileşiğin DMSO'li ortamdaki UV-GB spektrumunda üç adet band gözlenmiştir. 311 nm ve 355 nm değerindeki bandlar imin (C=N) grubuna ait sırasıyla π-π* ve n-π* geçişlerine ait olabilir. 422 nm'deki omuz şeklindeki band ise karbonil (C=O) gruplarına ait n-π* geçişini göstermektedir.



Şekil 5.29. 7-ACA içeren β -laktam bileşiklerinin DMSO ortamındaki UV-GB spektrumları

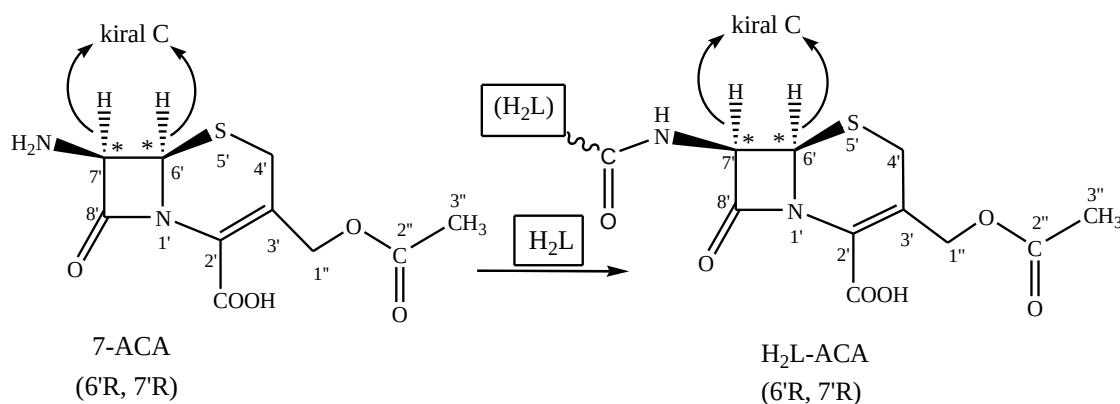
7-ACA çekirdeğinin DMSO-*d*6 içinde alınmış olan ^1H -NMR spektrumu EK-2.16.'da (sayfa 190), spektrum verileri Çizelge 5.18.'de verilmiştir. C-H (H-6') protonu $\delta = 4,75(\text{i})$ ppm'de, (H-7') protonu 4,65(i) ppm'de gözlenmiştir. (H-4') protonu $\delta = 3,4(\text{i})$ ve 3,6(i) ppm'de, CH_2 (H-1'') protonu $\delta = 4,95(\text{d})$ ppm'de ve CH_3 (H-3'') protonu $\delta = 2,0(\text{t})$ ppm'de gözlenmiştir. Bileşik nötür halde zwitter iyon halinde bulunduğundan, karboksil (OH) protonu ile amino (NH_2) protonu gözlenememiştir. Bu durum literatürle uyumludur (Pratt, Dryjanski, Wun ve Marathias, 1996).

Bileşiğin DMSO-*d*6 içinde alınmış olan ^1H -NMR spektrumu EK-2.17.'de (sayfa 191), spektrum verileri Çizelge 5.18.'de verilmiştir. Bileşik Schiff bazı yapısı ve β -laktam halkası olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Bileşiğin Schiff bazı yapısına ait pikler, ilgili (H_2L^1) Schiff bazıyla uyumludur. İmin (H-1) protonu $\delta = 8,75$ ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. Benzen halkasındaki H-4, H-5 ve H-7 protonları $\delta = 6,7-8,4$ ppm kimyasal kayma aralığına sahiptir. H-10, H-11 ve H-12 numaralı alifatik protonlar sırasıyla $\delta = 2,20(\text{ü})$, 1,60(ç) ve 4,0(ç) ppm gözlenmiştir. Fenolik (OH) protonu gözlenememiştir. Tautomeriden kaynaklanan bu durumun açıklaması, bu bölümün sonunda (sayfa 101) verilmektedir. Bileşiğin β -laktam halkasına ait pikler, 7-ACA çekirdeği ile uyumludur. Karboksil (OH) protonu $\delta = 10,30$ ppm'de, amit bağına ait NH protonu $\delta = 8,45$ ppm'de gözlenmiştir. C-H (H-6') protonu $\delta = 5,05(\text{ç})$ ppm'de, (H-7') protonu 4,65(i) ppm'de gözlenmiştir. (H-4') protonu $\delta = 2,95(\text{d})$ ppm'de, CH_2 (H-1'') protonu $\delta = 5,5(\text{ü})$ ppm'de ve CH_3 (H-3'') protonu $\delta = 2,05(\text{i})$ ppm'de gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içinde alınmış olan ¹³C-NMR spektrumu EK-3.10.'da (sayfa 209), spektrum verileri Çizelge 5.19.'da verilmiştir. Bileşiğin Schiff bazı yapısına ait pikler, ilgili (H₂L¹) nötral-Schiff bazıyla uyumludur. Amit bağına ait karbon (C-9), fenolik ipso karbon (C-3) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla $\delta = 174,64$, $166,26$ ve $163,33$ ppm'de gözlenmiştir. Benzen halkasındaki karbonlar $\delta = 118,99$ - $140,16$ ppm aralığına sahiptir. C-10, C-11 ve C-12 numaralı alifatik karbonlar sırasıyla $\delta = 31,99$, $30,83$ ve $59,91$ ppm'de gözlenmiştir. $\delta = 189,55$ ppm'deki pik, bileşiğin β -laktam halkasındaki karboksil karbonuna aittir. Halkadaki karbonil karbonu (C-8') $\delta = 165,1$ ppm'de, (C-2'), (C-3'), (C-4'), (C-6') ve (C-7') karbonları sırasıyla $\delta = 125,82$, $132,74$, $25,33$, $65,76$ ve $63,16$ ppm'de gözlenmiştir. CH₂ karbonu (C-1''), (C-2'') ve CH₃ karbonu (C-3'') sırasıyla $\delta = 61,12$, $167,5$ ve $21,02/22,54$ ppm kimyasal kayma değerine sahiptir.

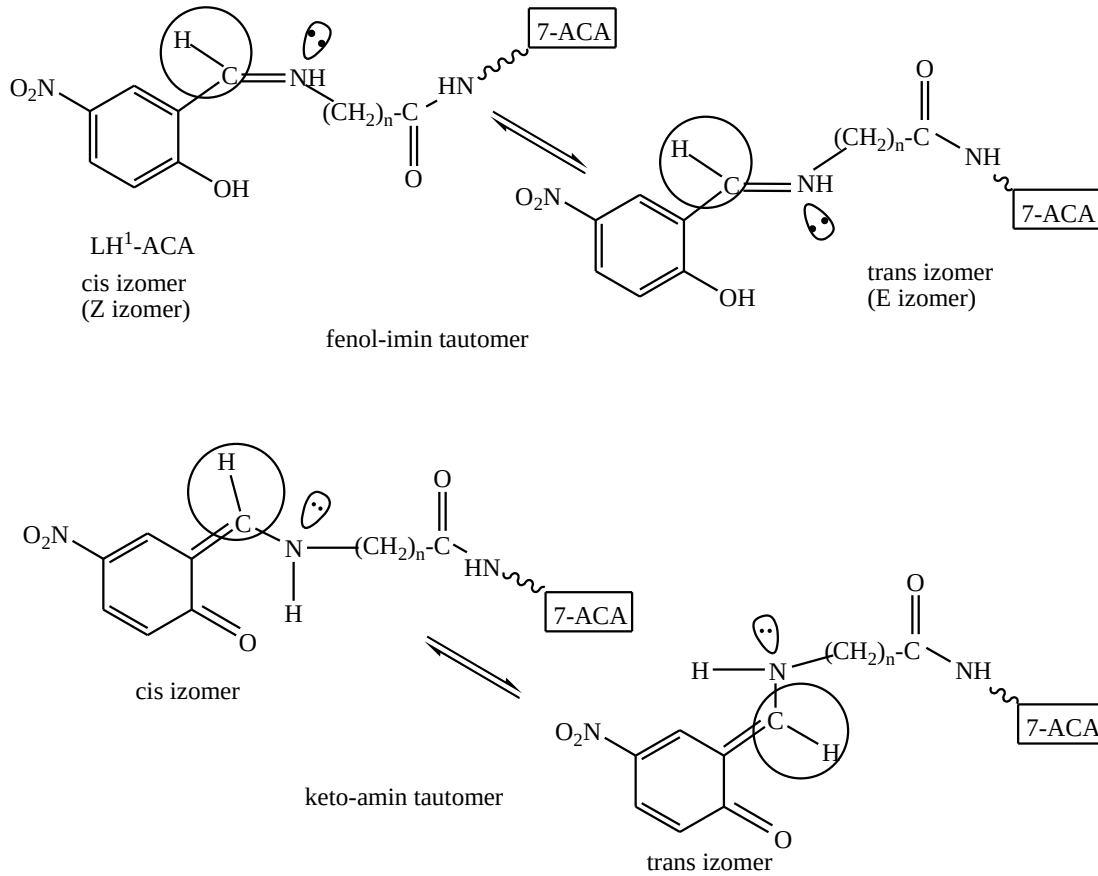
(HL¹-ACA) bileşiğinin stereokimyasal yapısı ve molekül içi hidrojen bağı ile kurulan tautomerlik dengesi, ¹H ve ¹³C-NMR spektrumlarında gözlenen piklerin sayısını etkiler:

- (1) 7-ACA'da C-6' ve C-7' asimetrik karbonlarına bağlı protonlar diastereotopiktir ve bileşik bu asimetrik merkezlere göre sırasıyla R, R enantiyomerleri halinde bulunmaktadır. (HL¹-ACA) bileşiği oluşurken, açılma reaksiyonu C-7' karbona bağlı NH₂ grubu üzerinden gerçekleşir. Bu durum, 7-ACA'nın stereokimyasını değiştirmez ve oluşan (HL¹-ACA) bileşiğinde de R, R enantiyomer yapısı korunur (Bakınız Şekil 5.30.); ¹H-NMR spektrumunda sadece bu enantiyomerlere ait C-H piklerinin gözlenmesi beklenir.



Şekil 5.30. 7-ACA içeren β -laktam bileşiklerinde R, S konformerleri

- (2) FT-IR spektrumu incelendiğinde, (HL¹-ACA) bileşiği katı halde % 100 oranında fenol-imin tautomeri halinde bulunmaktadır. Ancak bileşiğin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, keto-amin tautomere ait (NH) protonu $\delta = 12,2$ ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. Bileşiğin yapısındaki NH protonu D₂O'lu yerdeğiştirme yöntemi ile kaybolmuştur (Bakınız EK-2.18.). $\delta = 6-9$ ppm arasında gözlenen fazla piklerin de keto-amin tautomere ait olduğu düşünülebilir. Ayrıca fenol-imin ve keto-amin tautomerlerin cis ve trans olmak üzere iki geometrik izomeri (Bakınız Şekil 5.31.) mevcuttur; bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda her iki izomere ait imin (CH=N) ve enamin (=CH-N) piklerinin gözlenmesi beklenir.
- (3) ¹³C-NMR spektrumunda $\delta = 156,73$ ppm'deki pik (C-1) enamin karbonuna ve $\delta = 170,66$ ppm'deki pik (C-3) keto karbonuna ait olabilir.



Şekil 5.31. 7-ACA içeren β -laktam bileşiklerinde fenol-imin keto-amin tautomerisi

Bileşiğe ait TOF-MS (ESI, negatif) yöntemiyle alınmış kütle spektrumu EK-5.7.'de (sayfa 223) verilmiştir. Spektrum incelendiğinde $[M - 6H]^+$ piki 500,1000 m/z değerinde gözlenmiştir.

5.4.2. 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(5-{[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}pentanoil) amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit (HL²-ACA)

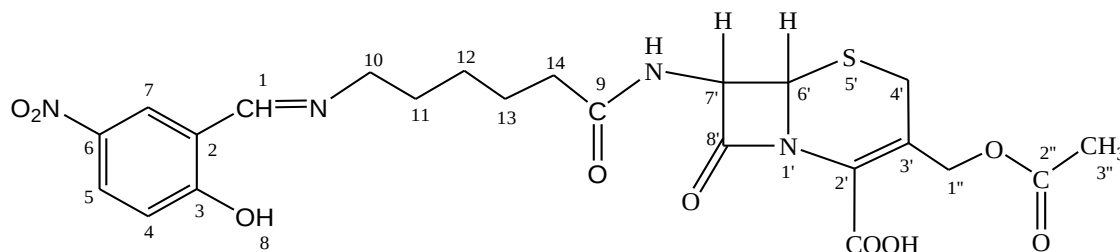
İmin (H-1) protonu $\delta = 9,05$ ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. Benzen halkasındaki H-4, H-5 ve H-7 protonları $\delta = 6,7-8,35$ ppm kimyasal kayma aralığına sahiptir. H-10, H-11, H-12 ve H-13 numaralı alifatik protonlar sırasıyla $\delta = 2,20(\ddot{u})$, $1,25(\acute{c})$, $1,60(t)$ ve $3,55(i)$ ppm gözlenmiştir. Bileşiğin β -laktam halkasına ait pikler, 7-ACA çekirdeği ile uyumludur. Karboksil (OH) protonu $\delta = 10,30$ ppm'de, amit bağına ait NH protonu $\delta = 8,5$ ppm'de gözlenmiştir. C-H (H-6') protonu $\delta = 5,0(t)$ ppm'de, (H-7') protonu $3,95(i)$ ppm'de gözlenmiştir. (H-4') protonu $\delta = 2,95(i)$ ve $3,1(t)$ ppm'de gözlenmiştir. CH_2 (H-1'') ve CH_3 (H-3'') protonları gözlenememiştir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içinde alınmış olan ^{13}C -NMR spektrumu EK-3.11.'de (sayfa 210), spektrum verileri Çizelge 5.19.'da verilmiştir. Bileşiğin Schiff bazı yapısına ait pikler, (H_2L^2) nötral-Schiff bazıyla uyumludur. Amit bağına ait karbon (C-9), fenolik ipso karbon (C-3) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla $\delta = 174,84$, $166,17$ ve $161,3$ ppm'de gözlenmiştir. Benzen halkasındaki karbonlar $\delta = 118,96-139,55$ ppm aralığına sahiptir. C-10, C-11, C-12 ve C-13 numaralı alifatik karbonlar sırasıyla $\delta = 33,73$, $22,48$, $29,43$ ve $51,64$ ppm'de gözlenmiştir. $\delta = 189,56$ ppm'deki pik, bileşiğin β -laktam halkasındaki karboksil karbonuna aittir. Halkadaki karbonil karbonu (C-8') $\delta = 162,65$ ppm'de, (C-2'), (C-3'), (C-4'), (C-6') ve (C-7') karbonları sırasıyla $\delta = 125,27$, $131,76$, $25,75$, $64,23$ ve $59,86$ ppm'de gözlenmiştir. CH_2 karbonu (C-1''), (C-2'') ve CH_3 karbonu (C-3'') sırasıyla $\delta = 55,46$, $168,5$ ve $20,83/21,16$ ppm kimyasal kayma değerine sahiptir.

Bileşiğin stereokimyasal yapısının ve tautomerlik dengesinin NMR spektrumlarına olan etkisi sayfa 101-102'de anlatıldığı gibidir. ^1H -NMR spektrumunda keto-amin tautomere ait (NH) protonu $\delta = 12,5$ ppm'de tekli pik olarak gözlenmiş ve D_2O 'lu yerdeğiştirme yöntemi ile kaybolmuştur (Bakınız EK-2.19.). ^{13}C -NMR spektrumunda $\delta = 156,73$ ppm'deki pik (C-1) enamin karbonuna ve $\delta = 170,1$ ppm'deki pik (C-3) keto karbonuna ait olabilir.

Bileşiğe ait TOF-MS (ESI, negatif) yöntemiyle alınmış kütle spektrumu EK-5.8.'de (sayfa 224) verilmiştir. Spektrum incelendiğinde $[M - 6H]^+$ piki ve temel iyon piki sırasıyla $514,8779$ m/z ve $182,0114$ m/z değerlerinde gözlenmiştir.

5.4.3. 3'-[(asetiloksi)metil]-7'-[(6-[[[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}hekzanoil) amino]-8'-okso-5'-tiya-1'-azabisiklo[4.2.0]okt-2'-en-2'-karbosiklik asit (HL³-ACA)



Şekil 5.33. (HL³-ACA) β-laktam bileşiği

Bileşiğe ait IR spektrumu EK-1.14.'de (sayfa 172), spektrum verileri Çizelge 5.17.'de verilmiştir. 3353 cm⁻¹ ve 3203 cm⁻¹'deki bandlar sırasıyla fenolik OH ve NH gerilmelerine, 2578 cm⁻¹ merkezli geniş band ise karboksil (OH) gerilmesine aittir. β-laktam halkasına ait (C=O) gerilmesi 1708 cm⁻¹'de; ester grubu, karboksil grubu ile amit bağına ait (C=O) gerilmeleri 1661 cm⁻¹'de gözlenmiştir. 1620 cm⁻¹'deki band imin (C=N) gerilmesine aittir. Aromatik C=C ve C-H gerilmeleri sırasıyla 1600 cm⁻¹ ve 3102 cm⁻¹ değerine sahiptir. Alifatik CH₂ gerilme ve eğilmesi sırasıyla 2931/2858 cm⁻¹ ve 1439 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Nitro grubuna ait asimetrik ve simetrik ONO gerilmeleri sırasıyla 1523 cm⁻¹ ve 1339 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Fenolik C-O ve karboksil C-O gerilmeleri ile CH-S eğilmesi sırasıyla 1238 cm⁻¹, 1291 cm⁻¹ ve 637 cm⁻¹ değerlerine sahiptir.

Bileşiğin DMSO ortamındaki soğurma spektrumu Şekil 5.29.'da; λ_{maks} ve logε değerleri Çizelge 5.16.'da verilmiştir. Bileşiğin DMSO'lu ortamdaki UV-GB spektrumunda üç adet band gözlenmiştir. 317 nm ve 363 nm değerindeki bandlar imin (C=N) grubuna ait sırasıyla π-π* ve n-π* geçişlerine ait olabilir. 422 nm'deki omuz şeklindeki band ise karbonil (C=O) gruplarına ait n-π* geçişini göstermektedir.

Bileşiğin DMSO-d₆ içinde alınmış olan ¹H-NMR spektrumu EK-2.21.'de (sayfa 195), spektrum verileri Çizelge 5.18.'de verilmiştir. Bileşiğin Schiff bazı yapısına ait pikler, ilgili (H₂L³) Schiff bazıyla uyumludur. Fenolik (OH) protonu δ = 11,4 ppm'de tekli pik olarak gözlenmiş ve D₂O'lu yerdediştirme yöntemi ile kaybolmuştur (Bakınız EK-2.22.). İmin (H-1) protonu δ = 9,63 ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. Benzen halkasındaki H-4, H-5 ve H-7 protonları δ = 6,7-8,3 ppm kimyasal kayma aralığına sahiptir. H-10, H-11,

H-12, H-13 ve H-14 numaralı alifatik protonlar sırasıyla $\delta = 2,11(\text{ç})$, $1,65(\text{i})$, $1,12-1,51(\text{ç})$, $1,83-2,03(\text{ç})$ ve $3,43-3,65(\text{ç})$ ppm gözlenmiştir. Bileşiğin β -laktam halkasına ait pikler, 7-ACA çekirdeği ile uyumludur. Karboksil (OH) protonu $\delta = 10,30$ ppm'de, amit bağına ait NH protonu $\delta = 8,5$ ppm'de gözlenmiştir. C-H (H-6') protonu $\delta = 4,7(\text{i})$ ppm'de, (H-7') protonu $4,0(\text{i})$ ppm'de gözlenmiştir. (H-4') protonu $\delta = 2,95(\text{t})$ ve $3,05(\text{i})$, CH₂ (H-1'') protonu $\delta = 5,5(\text{t})$ ve CH₃ (H-3'') protonları $\delta = 2,3(\text{t})$ gözlenmiştir.

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içinde alınmış olan ¹³C-NMR spektrumu EK-3.12.'de (sayfa 211), spektrum verileri Çizelge 5.19.'da verilmiştir. Bileşiğin Schiff bazı yapısına ait pikler, ilgili (H₂L³) Schiff bazıyla uyumludur. Amit bağına ait karbon (C-9), fenolik ipso karbon (C-3) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla $\delta = 174,82$, $166,42$ ve $163,32$ ppm'de gözlenmiştir. Benzen halkasındaki karbonlar $\delta = 119,06-140,05$ ppm aralığına sahiptir. C-10, C-11, C-12, C-13 ve C-14 numaralı alifatik karbonlar sırasıyla $\delta = 36,84$, $23,7$, $25,4$, $29,2$ ve $52,21$ ppm'de gözlenmiştir. $\delta = 189,56$ ppm'deki pik, bileşiğin β -laktam halkasındaki karboksil karbonuna aittir. Halkadaki karbonil karbonu (C-8') $\delta = 165,04$ ppm'de, (C-2'), (C-3'), (C-4'), (C-6') ve (C-7') karbonları sırasıyla $\delta = 125,86$, $134,18$, $26,6$, $63,16$ ve $61,12$ ppm'de gözlenmiştir. CH₂ karbonu (C-1''), (C-2'') ve CH₃ karbonu (C-3'') sırasıyla $\delta = 58,39$, $167,54$ ve $21,4$ ppm kimyasal kayma değerine sahiptir.

Bileşiğin stereokimyasal yapısının ve tautomerlik dengesinin NMR spektrumlarına olan etkisi sayfa 101-102'de anlatıldığı gibidir. ¹H-NMR spektrumunda keto-amin tautomere ait (NH) protonu $\delta = 11,8$ ppm'de tekli pik olarak gözlenmiş ve D₂O'lu yerdeğiştirme yöntemi ile kaybolmuştur (Bakınız EK-2.21.). ¹³C-NMR spektrumunda $\delta = 156,44$ ppm'deki pik (C-1) enamin karbonuna ve $\delta = 170,3$ ppm'deki pik (C-3) keto karbonuna ait olabilir.

Bileşiğe ait TOF-MS (ESI, negatif) yöntemiyle alınmış kütle spektrumu EK-5.9.'da (sayfa 225) verilmiştir. Spektrum incelendiğinde $[M - 6H]^+$ piki ve temel iyon piki sırasıyla $528,1673$ m/z ve $208,0410$ m/z değerlerinde gözlenmiştir.

5.5. Pd(II) Komplekslerinin (L-Pd) Yapılarının Belirlenmesi

Bileşiklerin bazı fiziksel özellikleri, element analizleri ve soğurma spektrumuna ait λ_{maks} ve $\log \epsilon$ değerleri Çizelge 5.20.'de, IR spektrumu verileri Çizelge 5.21.'de, ^1H -NMR spektrumu verileri Çizelge 5.22.'de, ^{13}C -NMR spektrumu verileri Çizelge 5.23.'de, XRD spektrumuna ait 2θ açısı ve d değerleri Çizelge 5.24.'de, XPS spektrumuna ait bağlanma enerjisi değerleri Çizelge 5.25.'de, TG analizine ait veriler Çizelge 5.26'da verilmiştir.

Çizelge 5.20. Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) element analizi sonuçları ve fiziksel özellikleri

Bil.	Molekül formülü Renk	Mol Kütlesi (g/mol)	Bulunan (Hesaplanan) %			UV-GB spektrumu (nm) ^a (logε)	Λ ^a (μS/cm)	μef
			C	H	N			
L ¹ -Pd	[Pd(C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₅)H ₂ O] Açık yeşil	374	39,59 (35,29)	3,268 (3,21)	8,450 (7,49)	289 (4,01), 377 (4,52), 440 (omuz) (3,97)	4,3	diya
L ² -Pd	[Pd(C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₅)H ₂ O] Yeşil	388	38,12 (37,11)	3,121 (3,61)	7,406 (7,22)	291 (4,00), 378 (4,57), 439(omuz) (4,02)	4,2	diya
L ³ -Pd	[Pd(C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₅)H ₂ O].H ₂ O Koyu yeşil	420	37,44 (37,14)	3,404 (4,29)	6,878 (6,67)	292 (4,00), 372 (4,52), 441(omuz) (3,96)	2,8	diya

^a 10⁻⁴ M DMF (Λ_{DMF} = 1,0 μS/cm)Çizelge 5.21. Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) önemli IR titreşim frekansları (cm⁻¹)

Bil.	νH ₂ O	νC-H benzen	νCH/CH ₂	νC=N	νC=C benzen	νCOO as νCOO s	νONO as νONO s	δ-CH	νC-O	ν(Pd-O) ν(Pd-N)
L ¹ -Pd	3418,5	3065,2	2929,1	1603,4	çakışık	1700,3 1403,3	1350,7 1315,3	1467,3	1100,3	528,6 463,8
L ² -Pd	3416,8	3067,5	2926,9	1604,7	çakışık	1708,1 1404,5	1351,5 1317,4	1467,7 1444,5	1100,6	527,2 459,8
L ³ -Pd	3348,5	3065,1	2927,9	1604,9	1495,3	1705,4 1406,4	1353,0 1317,2	1466,7 1444,6	1099,7	528,5 461,6

Çizelge 5.22. Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) DMSO-*d*6 içinde ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

Bil.	Numara													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	H ₂ O
L ¹ -Pd	10,4 (t,2H)	-	-	7,1 (i,1H)	8,1 (s,1H)	-	8,3-8,6 (i,i,1H)	-	2,35 (s,2H)	1,90 (s,2H)	3,7 (i,2H)			12,2 (t,1H)
									3,05 (i)					
L ² -Pd	10,3 (t,2H)	-	-	7,0 (i,1H)	8,1 (t,1H)	-	8,4-8,6 (i,1H)	-	2,2 (t,2H)	1,50 (t,2H)	1,7 (t,2H)	3,7 (ü,2H)		12,1 (t,1H)
L ³ -Pd	10,3 (t,2H)	-	-	6,95 (i,1H)	8,1 (t,1H)	-	8,3-8,55 (i,1H)	-	2,2 (i,2H)	1,5 (t,2H)	1,35 (i,2H)	1,7 (t,2H)	3,65 (t,2H)	12,0 (t,1H)

Çizelge 5.23. Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) DMSO-*d*6 içinde ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri (δ, ppm)

Bil.	Numara												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
L ¹ -Pd	163,51	120,03	167,29	121,07	133,19	136,0	129,53	176,93	36,27	26,86	58,95		
L ² -Pd	163,67	118,98	168,36	120,27	131,18	136,62	129,35	174,71	33,77	22,14	31,43	57,55	
				120,94	132,77		129,79	189,56					
L ³ -Pd	163,0	117,47	168,0	121,04	131,0	136,5	129,5	175,0	33,94	24,5	26,06	31,08	58,00
					133,0			181,5					

Çizelge 5.24. Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) toz XRD spektrumu verileri

Bileşik	Pik	2θ	d (Å)	Pik	2θ	d (Å)
L ¹ -Pd	1	1,8	49,04	10	23,5	3,78
	2	5,9	14,97	11	27,6	3,23
	3	8,1	10,91	12	29,1	3,07
	4	9,4	9,40	13	30,9	2,89
	5	11,0	8,04	14	35,1	2,56
	6	12,4	7,13	15	40,1	2,25
	7	13,6	6,51	16	44,0	2,06
	8	16,8	5,27	17	56,3	1,63
	9	21,0	4,23			
L ² -Pd	1	1,8	49,04	12	23,7	3,75
	2	4,0	22,07	13	27,8	3,21
	3	5,2	16,98	14	38,8	2,32
	4	6,0	14,72	15	39,9	2,26
	5	6,4	13,80	16	41,7	2,16
	6	9,2	9,61	17	46,1	1,97
	7	10,2	8,67	18	48,0	1,89
	8	11,4	7,76	19	55,7	1,65
	9	13,0	6,81	20	60,0	1,54
	10	16,2	5,47	21	67,9	1,38
	11	21,1	4,21			
L ³ -Pd	1	1,0	88,27			
	2	2,0	44,14			
	3	5,0	17,66			
	4	7,6	11,62			
	5	9,5	9,30			
	6	11,2	7,89			
	7	13,4	6,60			
	8	39,0	2,31			
	9	46,0	1,97			
	10	48,1	1,89			
	11	67,3	1,39			

Çizelge 5.25. Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) XPS spektrumu verileri

Bil.	C1s		N1s		O1s		Pd3d	
	B.E. (eV)	Tür	B.E. (eV)	Tür	B.E. (eV)	Tür	3d _{5/2}	3d _{3/2}
L ¹ -Pd	285,56	C-C, C=C ^a	399,58	C-N, C=N	531,88	C-O	338,59	343,95
	285,76	C-N, C-O	401,32	Ar-N=O	533,43	C=O		
	287,83	C=N	405,94	Ar-NO ₂	534,42	Ar-N=O		
	288,48	COO ⁻						
L ² -Pd	284,71	C-C, C=C ^a	399,25	C-N, C=N	531,61	C-O	338,11	343,44
	285,94	C-N, C-O	400,80	Ar-N=O	532,64	C=O		
	GN ^b	C=N	405,56	Ar-NO ₂	534,61	Ar-N=O		
	288,27	COO ⁻						
L ³ -Pd	284,58	C-C, C=C ^a	399,28	C-N, C=N	531,63	C-O	338,02	343,27
	285,76	C-N, C-O	401,36	Ar-N=O	533,70	C=O		
	GN ^b	C=N	405,50	Ar-NO ₂	535,56	Ar-N=O		
	288,32	COO ⁻						

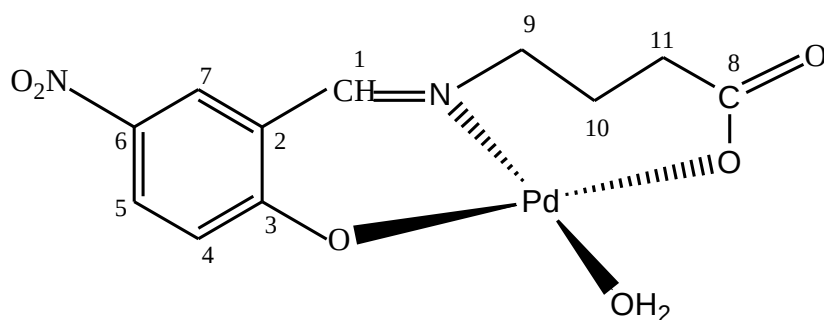
^a Benzen, ^b Gözlenmedi

Çizelge 5.26. Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) termal analiz verileri

Bil.	Proses	Sıcaklık °C	Kayıp	% Kütle	
				Bul.	Hesap.
L ¹ -Pd	Dehidrasyon	42,6-180,6	1 mol H ₂ O	5,00	4,81
	Bozunma	191,2-711,9	Organik yapı	60,00	66,77
	DTA pikleri ^a 290,2-290,4 352,4-353,1				
L ² -Pd	Dehidrasyon	38,0-163,1	1 mol H ₂ O	4,62	4,63
	Bozunma	163,7-711,9	Organik yapı	61,81	67,97
	DTA pikleri ^a 211,2-211,4 382,1-382,4				
L ³ -Pd	Dehidrasyon	43,3-233,8	2 mol H ₂ O	8,59	8,56
	Bozunma	233,8-711,9	Organik yapı	42,07	66,13
	DTA pikleri ^a 206,2 / 247,4 309,7 / 387,6				

^a ekzotermik pik

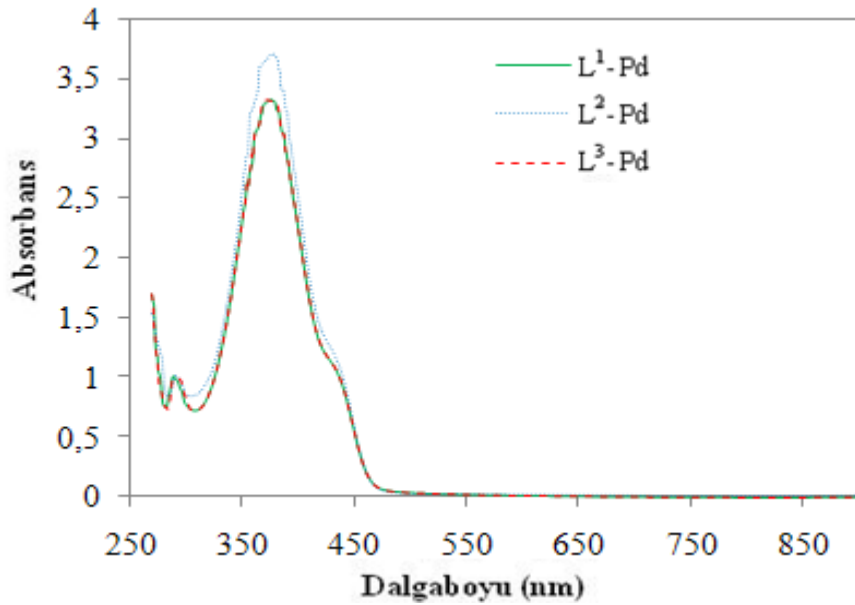
5.5.1. [akua,[4-[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino}bütanoato]paladyum(II)] (L¹-Pd)

Şekil 5.34. (L¹-Pd) kompleksi

Bileşiğe ait IR spektrumu EK-1.15.'de (sayfa 173), spektrum verileri Çizelge 5.21.'de verilmiştir. Ligant olarak (HL¹Na) Schiff bazı kullanıldığından, kompleksin IR spektrumu ile ligantın IR spektrumu karşılaştırılmıştır. 3418 cm⁻¹'deki gerilme bandı, koordinasyon küresinde ligant olarak bağlanmış su molekülüne aittir. Liganttaki imin (C=N) gerilme titreşimi 1663 cm⁻¹'den, komplekste 1603 cm⁻¹'e kaymıştır. Bu sonuç, Pd⁺² iyonuna imin azotundan bağlanma olduğunu göstermektedir. Liganttaki fenolik (C-O) gerilmesinin 1233

cm^{-1} 'den komplekste 1100 cm^{-1} 'e kayması, Pd^{+2} iyonuna fenolik oksijen atomundan bağlanma olduğunu belirtmektedir. Liganтта ve komplekste karboksilat grubuna ait $\nu(\text{COO}-)_{as} / \nu(\text{COO}-)_s$ gerilmeleri sırasıyla $1610/1407 \text{ cm}^{-1}$ ve $1700/1403 \text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Farklar, karboksilat oksijen atomundan metale bir koordinasyon olduğunu gösterir. Ayrıca, komplekste $\Delta(\nu_{as}-\nu_s)$ farkının 297 cm^{-1} olması, karboksilat grubunun tek dişli ligant olarak metale bağlandığını gösterir (Fan ve diğerleri, 2007). Komplekste 528 cm^{-1} ve 463 cm^{-1} 'de ortaya çıkan yeni bantların Pd-O ve Pd-N bağlarına ait olduğu düşünülmektedir. Nitro grubuna ait $\nu(\text{ONO})_{as}$ ve $\nu(\text{ONO})_s$ gerilmeleri sırasıyla 1550 cm^{-1} ve 1315 cm^{-1} değerlerine sahiptir.

Bileşiğin DMF ortamındaki soğurma spektrumu Şekil 5.35.'de; λ_{maks} ve $\log \epsilon$ değerleri Çizelge 5.20.'de verilmiştir. Bileşiğin UV-GB spektrumunda üç adet band gözlenmiştir. 289 nm değerindeki düşük soğurma bandı, benzen halkasına ait $\pi-\pi^*$ geçişini gösterir. Liganт spektrumunda (366 nm) yaklaşık aynı yerde gözlenen 377 nm değerindeki yüksek soğurma bandı, imin ($\text{C}=\text{N}$) grubuna ait $n-\pi^*$ geçişini göstermektedir. 440 nm 'deki omuz şeklindeki band, metalden-liganta yük aktarım bandıdır (Kumari, Prajapati ve Mishra, 2008).



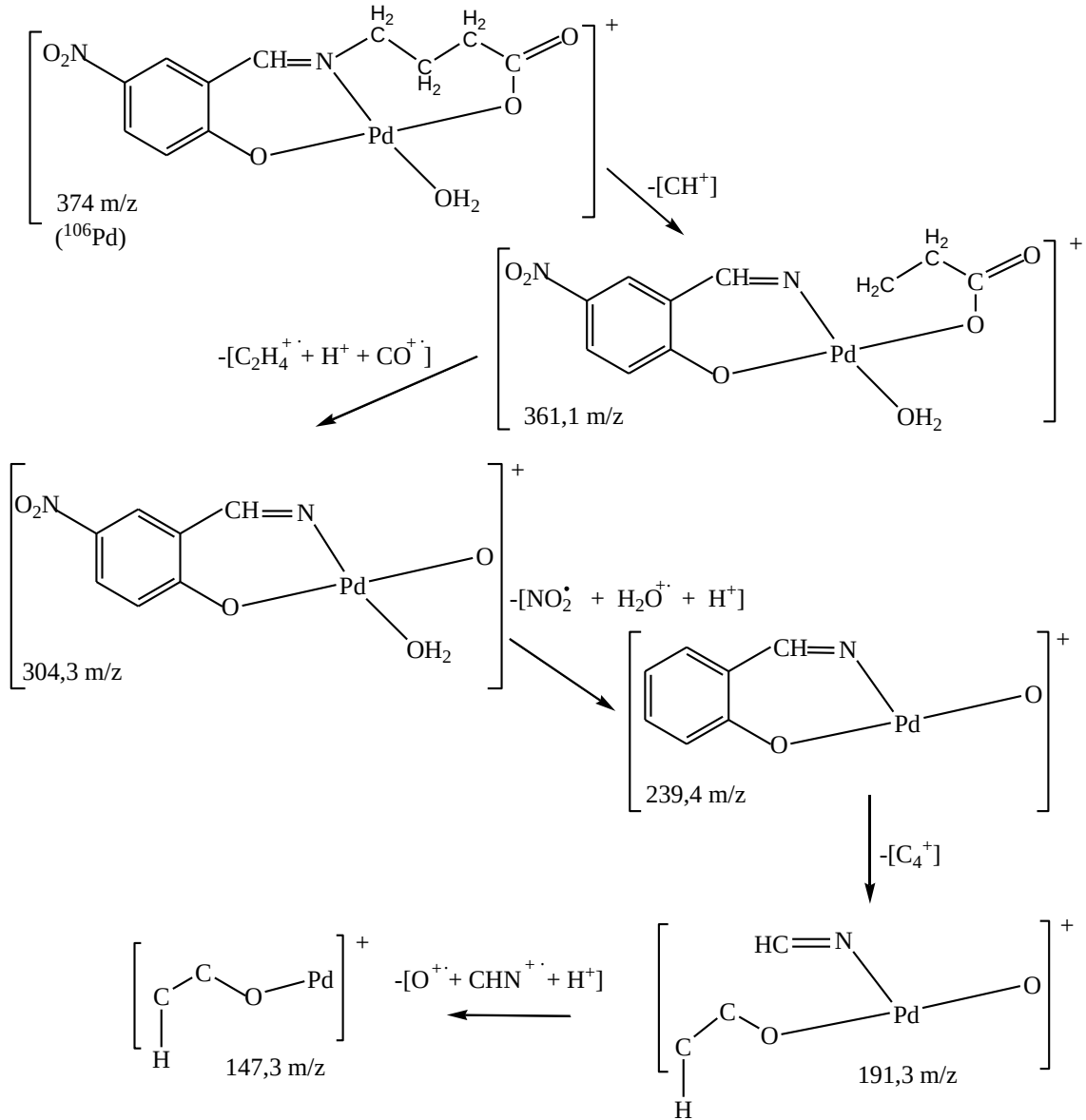
Şekil 5.35. Pd(II) komplekslerinin DMF ortamındaki UV-GB spektrumları

Bileşiğin DMSO- d_6 içinde alınmış olan ^1H -NMR spektrumu EK-2.22.'de (sayfa 196), spektrum verileri Çizelge 5.22.'de verilmiştir. (HL^1Na) liganının imin protonu (H-1) $\delta =$

8,50 ppm'de gözlenirken, komplekste $\delta = 10,40$ ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. $\delta = 12,20$ ppm'de bir protona karşılık gelen tekli pik, ligant olarak bağlanan su molekülüne aittir. (L^2 -Pd) bileşiğinin D_2O 'lu yerdeğiştirme yöntemiyle alınmış ^1H -NMR spektrumunda, $\delta = 12,10$ ppm'deki pikin kaybolması bunun kanıtıdır (Sayfa 198). Benzen halkasındaki H-4, H-5 ve H-7 protonları sırasıyla $\delta = 7,10(i)$, $8,10(\text{ç})$ ve $8,30-8,60(i-i)$ ppm kimyasal kayma değerlerine sahiptir. H-9, H-10 ve H-11 numaralı alifatik protonlar sırasıyla $\delta = 2,35(\text{ç})/3,05(i)$, $1,90(\text{ç})$ ve $3,70(i)$ ppm'de gözlenmiştir. Sonuçlar, ligantın ^1H -NMR verileri ile uyumludur. Piklerdeki yayvanlaşmanın NMR aktif olan ($I = 5/2$) ^{105}Pd ve ^{106}Pd izotoplarından kaynaklandığı düşünülebilir.

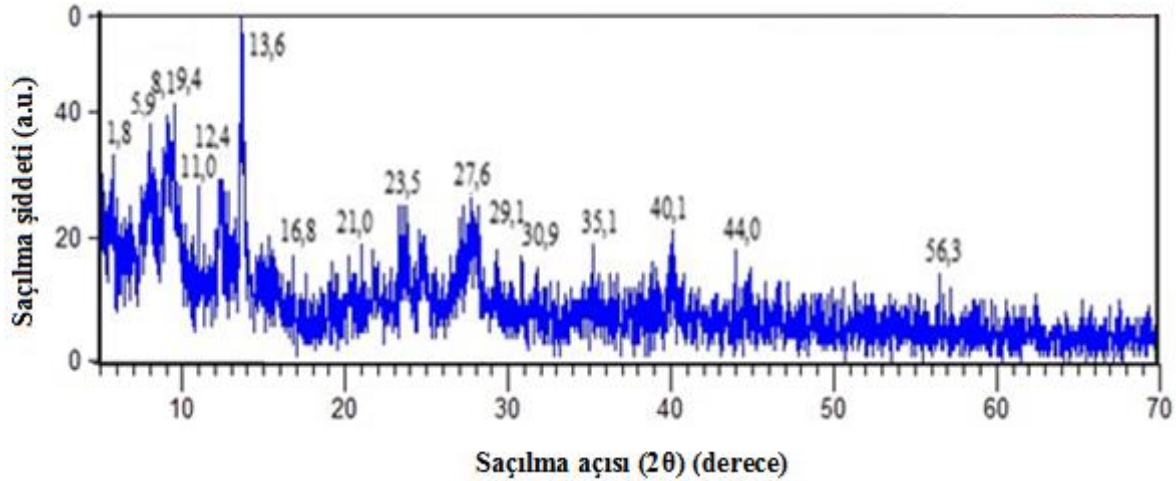
Bileşiğin DMSO- d_6 içinde alınmış olan eşleşmemiş ^{13}C -NMR spektrumu EK-3.13.'de (sayfa 212), spektrum verileri Çizelge 5.23.'de verilmiştir. (HL^1Na) ligantında karboksilat karbonu (C-9), fenolik ipso karbon (C-3) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla $\delta = 181,70$; $178,97/180,42$ ve $167,75$ ppm'de gözlenmiştir. (L^1 -Pd) kompleksinde karboksilat karbonu (C-8), fenolik ipso karbon (C-3) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla $\delta = 176,93$, $167,29$ ve $163,51$ ppm'de gözlenmiştir. Benzen halkasındaki karbonlar $\delta = 120,03-136,0$ ppm aralığına sahiptir. C-9, C-10 ve C-11 numaralı alifatik karbonlar sırasıyla $\delta = 36,27$, $26,86$ ve $58,95$ ppm'de gözlenmiştir. Sonuçlar, ligantın ^{13}C -NMR verileri ile uyumludur.

Bileşiğe ait LC-MS (ESI, pozitif) yöntemiyle alınmış kütle spektrumu EK-5.10.'da (sayfa 226) verilmiştir. Spektrumda moleküler iyon piki $[M]^+$ gözlenememiştir. Bazı kütle parçalanmaları Şekil 5.36.'da verilmiştir. $[M-(CH^+)]^+$ parçalanması sonucu $361,1$ m/z değerinde (% 1,2 bollukta); $[M-(C_2H_4^+ + CO^+ + H^+)]^+$ parçalanması sonucu $304,3$ m/z değerinde (% 5,5 bollukta); $[M-(NO_2^+ + H_2O^+ + H^+)]^+$ parçalanması sonucu $239,4$ m/z değerinde (% 17,0 bollukta); $[M-(C_4^+)]^+$ parçalanması sonucu $191,3$ m/z değerinde (% 18,0 bollukta); $[M-(O^+ + CHN^+ + H^+)]^+$ parçalanması sonucu $147,3$ m/z değerinde (% 70,0 bollukta) pikler gözlenmiştir. Diğer Pd(II) komplekslerinin kütle spektrumlarında da aynı kütlelere (m/z değerlerine) karşılık gelen benzer parçalanmaların olduğu belirlenmiştir.



Şekil 5.36. (L^1-Pd) kompleksinin LC-MS spektrumundaki kütle parçalanmaları

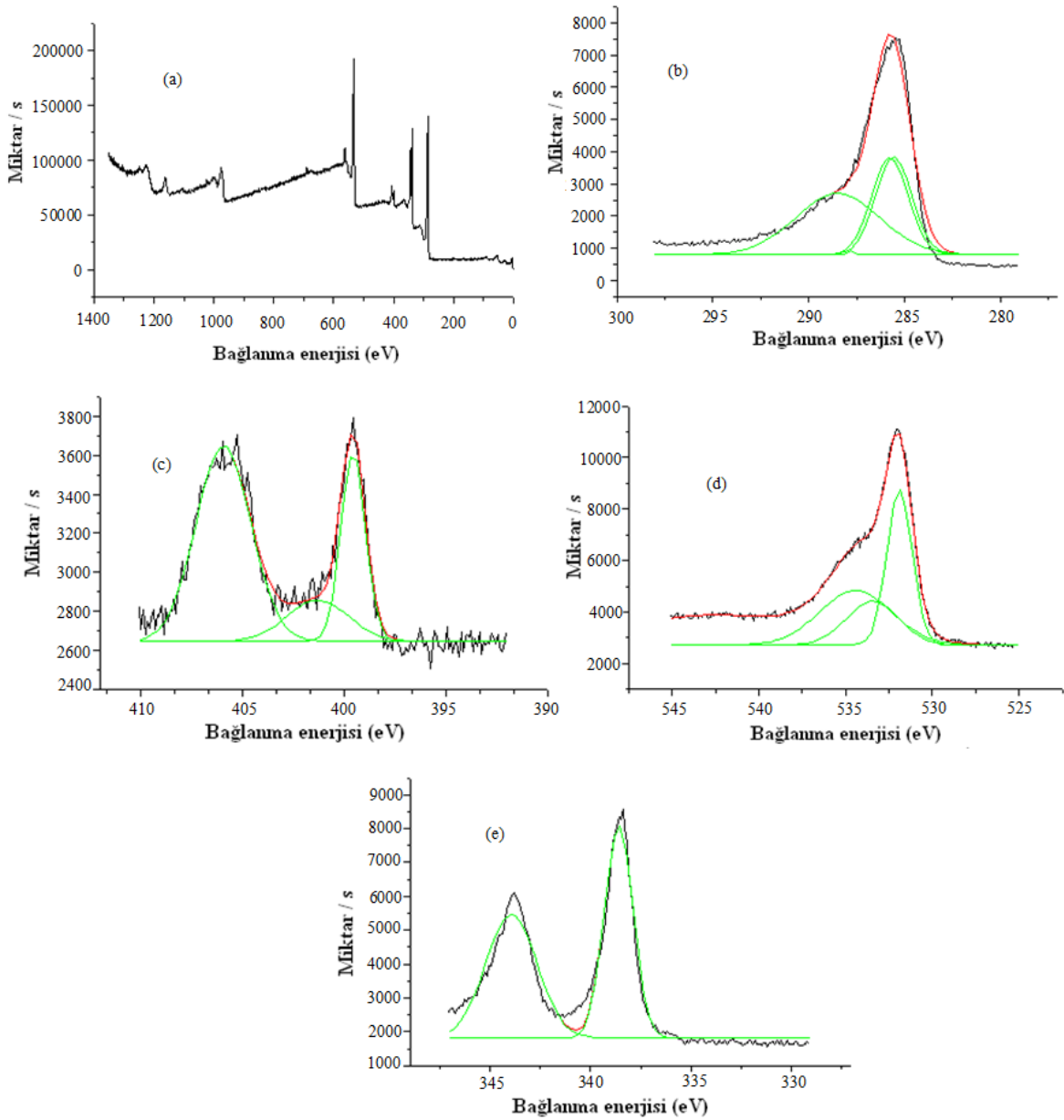
Bileşiğin toz halde alınmış XRD spektrumu Şekil 5.37.'de; 2θ açısı ve d değerleri Çizelge 5.24.'de verilmiştir. Kompleks 13,6 değerindeki 2θ açısında kristal özellik gösterir. Kompleksin spektrumunda, (HL^1Na) ile benzer 2θ açılarının (5,1/ 8,0/ 9,2/ 13,3/ 21,3/ 23,8/ 27,0/ 29,8/ 30,2/ 43,3) bulunması, (HL^1Na) 'nın ligant olarak bağlandığının diğer bir kanıtıdır. Ligantlardan farklı olarak tüm komplekslerin XRD spektrumlarında gözlenen yaklaşık 40 derece değerindeki pik, kompleksin yapısındaki paladyumun varlığının bir delili olarak değerlendirilebilir.



Şekil 5.37. (L¹-Pd) kompleksinin XRD spektrumu

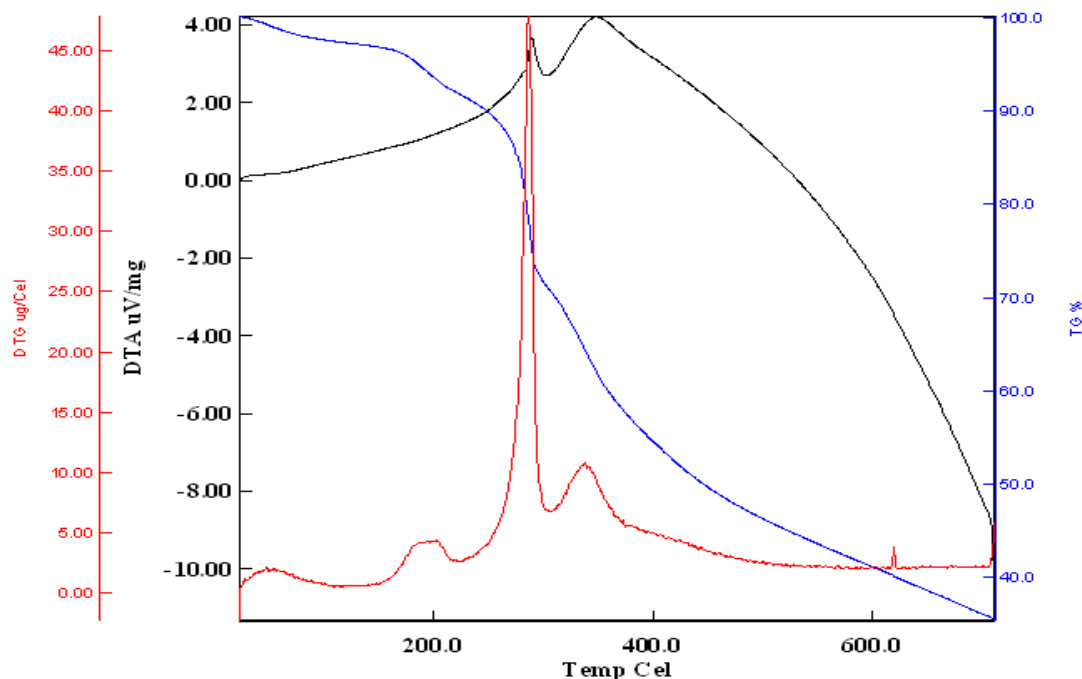
Bileşiğin XPS spektrumuna ait genel ve kısmi taramalar Şekil 5.38.(a-e)'de; C1s, N1s, O1s ve Pd3d bölgelerine ait bağlanma enerjisi değerleri Çizelge 5.25.'de verilmiştir. Spektrumlar Orjin 5 programı kullanılarak (% 100 Gaussian) fitlenmiştir.

- (1) C1s bölgesine ait spektrumda dört adet band gözlenmiştir. 285,56 eV değerindeki band, alkil gruplarındaki C-C bağına ve benzen halkasındaki C=C bağına aittir. 285,76 eV değerindeki band, C9-N bağına ve fenolik C3-O bağına aittir. İmin (C=N) ve karboksilat (COO) bağlarının enerjisi sırasıyla 287,83 (Uzun ve diğerleri, 2014) ve 288,48 eV'dur (Hueso ve diğerleri, 2007).
- (2) N1s bölgesine ait spektrumda üç adet band gözlenmiştir. 399,58 eV değerindeki band, C-N tekli bağına ve imin (C=N) bağına aittir (Wang, Gao ve Ma, 2007). 401,32 eV değerindeki band, nitro grubunun X-ray ışınları ile indirgenmesi ile oluşan nitrozo grubuna (N=O) ait olabilir (Biniak, Szymaski, Siedlewski ve Swiatkowski, 1997). Nitro grubunun enerjisi 405,94 eV'dur (Ekşi ve diğerleri, 2013).
- (3) O1s bölgesine ait spektrumda üç adet band gözlenmiştir. 531,88 eV ve 533,43 eV değerindeki bandlar sırasıyla fenolik C3-O tekli bağına ve karboksilat grubuna (COO) aittir (Wang, Gao ve Ma, 2007). Nitro grubuna ait (Ar-N=O) bağının enerjisi 534,42 eV'dur.
- (4) Pd3d bölgesine ait spektrumda iki adet band gözlenmiştir. 338,59 eV ve 343,95 eV değerindeki bandlar, Pd(II) iyonunun 3d_{5/2} and 3d_{3/2} basamaklarına aittir (Zadesenets ve diğerleri, 2013).



Şekil 5.38. (L^1 -Pd) kompleksinin XPS spektrumuna ait (a) genel ve kısmi taramalar; (b) C1s bölgesine ait, (c) N1s bölgesine ait, (d) O1s bölgesine ait, (e) Pd3d bölgesine ait

Bileşiğe ait termal analiz eğrileri Şekil 5.39.'da, analiz verileri Çizelge 5.26.'da verilmiştir. verilmiştir. TGA eğrisinde 42 °C'de başlayıp 180 °C'de tamamlanan % 5,0'lık kütle kaybı, yapıda ligant olarak bulunan 1 mol suyun kaybedildiğini göstermektedir (Teorik % 4,81). 191 °C ile 711 °C arasında bileşiğin sadece % 60'lık kısmı bozulmuştur, bu durum kompleksin ısıl kararlılığının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. DTA eğrisinde 290 °C ve 352 °C'de iki adet ekzotermik pik, DTG eğrisinde ise 51 °C, 188 °C, 277 °C, 339 °C ve 620 °C'de beş adet ekzotermik pik gözlenmiştir.



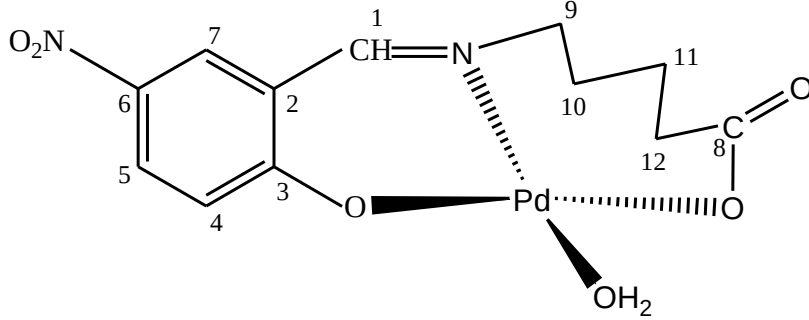
Şekil 5.39. (L¹-Pd) kompleksinin termal analiz eğrileri

Bileşiğin DMF ortamındaki iletkenlik ölçümü (4,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$) elektrolit olmadığını göstermektedir (Geary, 1971).

Bileşiğe ait manyetik duyarlılık ölçümü Çizelge 5.20.'de verilmiştir. $\mu=0$ BM değeri kompleksin diyamanyetik olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, kompleksin $[\text{Pd}(\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5)\text{H}_2\text{O}]$ kapalı formülünde, monomerik yapıda ve kare düzlem geometride olduğu görülmüştür. Ligant molekülü imin azot atomu, fenolik oksijen atomu ve karboksilat oksijen atomundan Pd(II) kationuna üç dişli şelat olarak bağlanmıştır.

**5.5.2. [akua, $[5-\{[(2\text{-hidroksi-5-nitrofenil})\text{metilene}]\text{amino}\}\text{pentanoato}]\text{paladyum(II)}$]
($L^2\text{-Pd}$)**



Şekil 5.40. ($L^2\text{-Pd}$) kompleksi

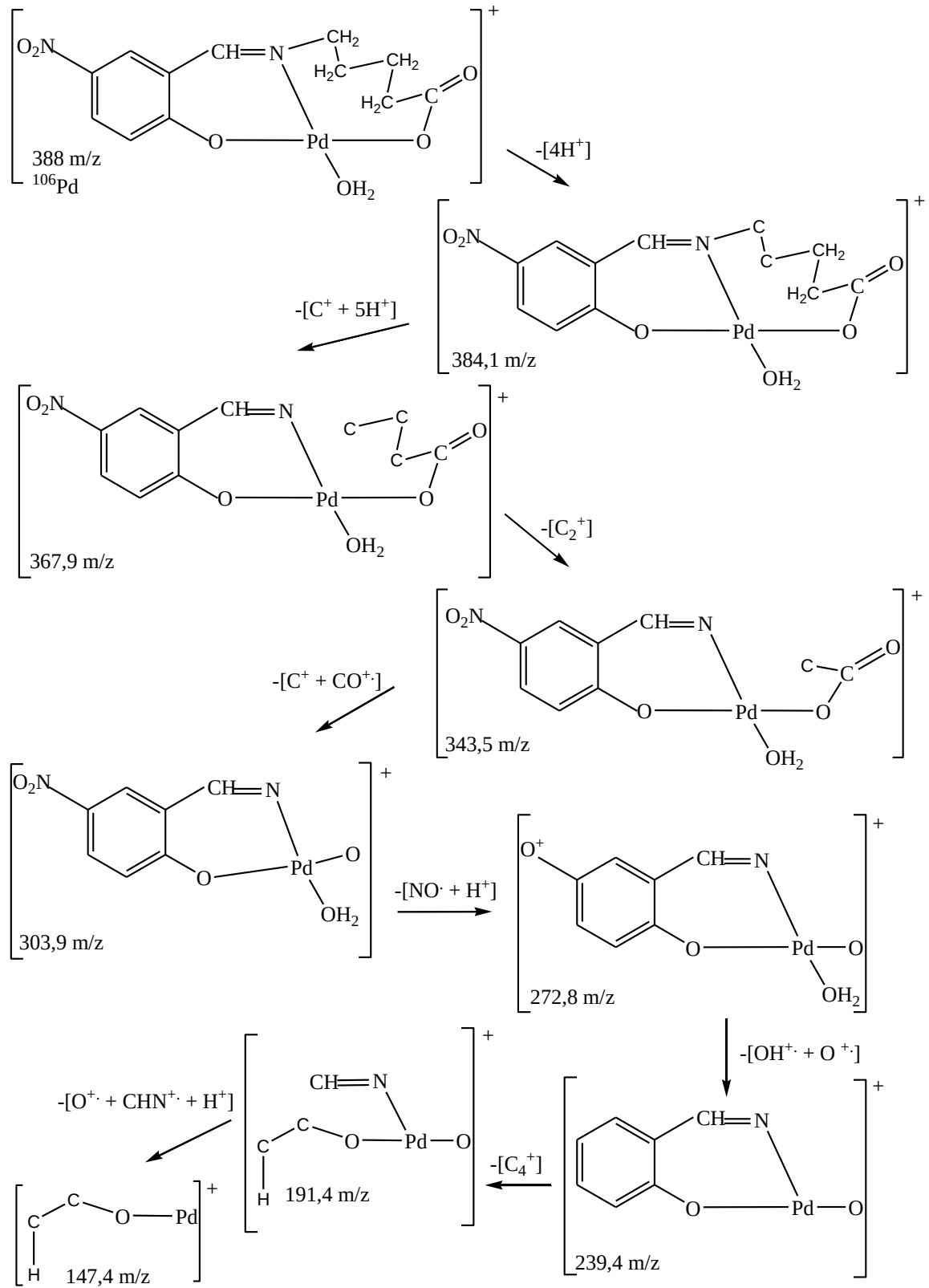
Bileşiğe ait IR spektrumu EK-1.16.'da (sayfa 173), spektrum verileri Çizelge 5.21.'de verilmiştir. Ligant olarak (HL^2Na) Schiff bazı kullanıldığından, kompleksin IR spektrumu ile ligantın IR spektrumu karşılaştırılmıştır. 3416 cm^{-1} 'deki gerilme bandı, koordinasyon küresinde ligant olarak bağlanmış su molekülüne aittir. Liganttaki imin ($C=N$) ve fenolik ($C-O$) gerilme titreşimlerinin sırasıyla 1662 cm^{-1} ve 1233 cm^{-1} 'den, komplekste 1604 cm^{-1} ile 1100 cm^{-1} 'e kayması, Pd^{+2} iyonuna imin azotundan ve fenolik oksijen atomundan bağlanma olduğunu göstermektedir. Ligantta ve komplekste karboksilat grubuna ait $\nu(COO^-)_{as}$ and $\nu(COO^-)_s$ gerilmeleri sırasıyla $1612/1406\text{ cm}^{-1}$ ve $1708/1404\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Farklar, karboksilat oksijen atomundan metale bir koordinasyon olduğunu gösterir. Ayrıca, komplekste $\Delta(\nu_{as}-\nu_s)$ farkının 304 cm^{-1} olması, karboksilat grubunun tek dişli ligant olarak metale bağlandığını gösterir. Komplekste 527 cm^{-1} ve 459 cm^{-1} 'de ortaya çıkan yeni bantların $Pd-O$ ve $Pd-N$ bağlarına ait olduğu düşünülmektedir. $\nu(ONO)_{as}$ ve $\nu(ONO)_s$ gerilmeleri sırasıyla 1551 cm^{-1} ve 1317 cm^{-1} değerlerine sahiptir.

Bileşiğin DMF ortamındaki soğurma spektrumu Şekil 5.35.'de; λ_{maks} ve $\log \epsilon$ değerleri Çizelge 5.20.'de verilmiştir. Bileşiğin UV-GB spektrumunda üç adet band gözlenmiştir. 291 nm değerindeki düşük soğurma bandı, benzen halkasına ait $\pi-\pi^*$ geçişini gösterir. Ligant spektrumunda (366 nm) yaklaşık aynı yerde gözlenen 378 nm değerindeki yüksek soğurma bandı, imin ($C=N$) grubuna ait $n-\pi^*$ geçişini göstermektedir. 439 nm 'deki omuz şeklindeki band, metalden-liganta yük aktarım bandıdır.

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içinde alınmış olan ¹H-NMR spektrumu EK-2.23.'de (sayfa 197), spektrum verileri Çizelge 5.22.'de verilmiştir. (HL²Na) ligantının imin protonu (H-1) δ = 8,35 ppm'de gözlenirken, komplekste δ = 10,30 ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. δ = 12,10 ppm'de bir protona karşılık gelen tekli pik, ligant olarak bağlanan su molekülüne aittir. D₂O'lu yerdeğiştirme yönteminde, suya ait olduğu düşünülen bu pik kaybolmuştur (EK-2.24.). Benzen halkasındaki H-4, H-5 ve H-7 protonları sırasıyla δ = 7,00(i), 8,10(t) ve 8,40-8,60(i) ppm kimyasal kayma değerlerine sahiptir. H-9, H-10, H-11 ve H-12 numaralı alifatik protonlar sırasıyla δ = 2,20(t), 1,50(t), 1,70(t) ve 3,70(ü) ppm'de gözlenmiştir. Sonuçlar, ligantın ¹H-NMR verileri ile uyumludur. Piklerdeki yayvanlaşmanın NMR aktif olan ($I = 5/2$) ¹⁰⁵Pd ve ¹⁰⁶Pd izotoplarından kaynaklandığı düşünülebilir.

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içinde alınmış olan eşleşmemiş ¹³C-NMR spektrumu EK-3.14.'de (sayfa 213), spektrum verileri Çizelge 5.23.'de verilmiştir. (HL²Na) ligantında karboksilat karbonu (C-9), fenolik ipso karbon (C-3) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla δ = 183,05/183,10 ppm 179,83/180,27 ppm ve 167,40 ppm'de gözlenmiştir. (L²-Pd) kompleksinde karboksilat karbonu (C-8), fenolik ipso karbon (C-3) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla δ = 174,71/189,56 ppm, 168,36 ppm ve 163,67 ppm'de gözlenmiştir. Benzen halkasındaki karbonlar δ = 118,98-136,62 ppm aralığına sahiptir. C-9, C-10, C-11 ve C-12 numaralı alifatik karbonlar sırasıyla δ = 33,77, 22,14, 31,43 ve 57,55 ppm'de gözlenmiştir. Sonuçlar, ligantın ¹³C-NMR verileri ile uyumludur.

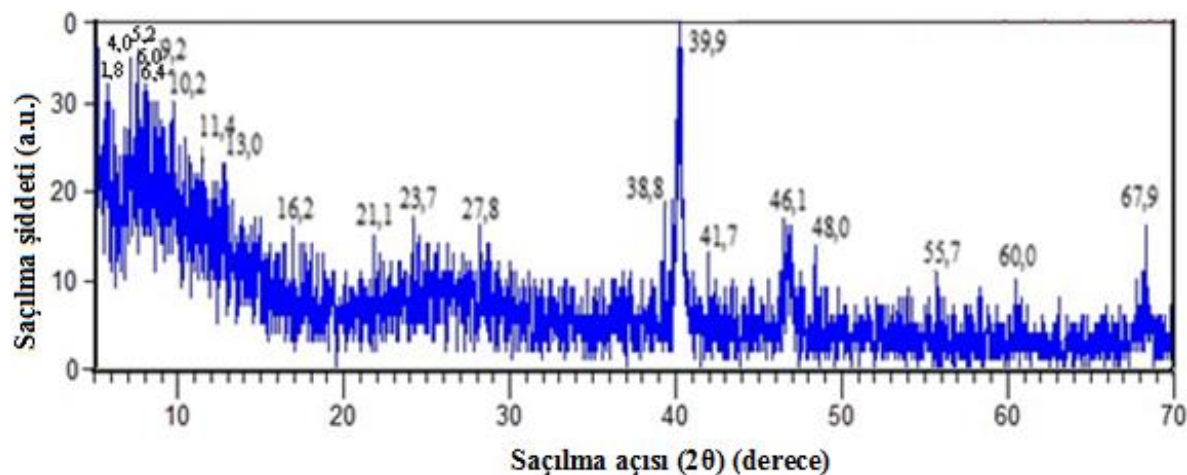
Bileşiğe ait LC-MS (ESI, pozitif) yöntemiyle alınmış kütle spektrumu EK-5.11.'de (sayfa 227) verilmiştir. Spektrumda moleküler iyon piki [M]⁺ gözlenememiştir. Bazı kütle parçalanmaları Şekil 5.41.'de verilmiştir. [M-(4H⁺)]⁺ parçalanması sonucu 384,1 m/z değerinde (% 1,4 bollukta); [M-(C⁺ + 5H⁺)]⁺ parçalanması sonucu 367,9 m/z değerinde (% 2,3 bollukta); [M-(C₂⁺)]⁺ parçalanması sonucu 343,5 m/z değerinde (% 2,4 bollukta); [M-(C⁺ + CO⁺)]⁺ parçalanması sonucu 303,9 m/z değerinde (% 12,4 bollukta); [M-(NO⁺ + H⁺)]⁺ parçalanması sonucu 272,8 m/z değerinde (% 10,8 bollukta); [M-(OH⁺ + O⁺)]⁺ parçalanması sonucu 239,4 m/z değerinde (% 61,2 bollukta); [M-(C₄⁺)]⁺ parçalanması sonucu 191,4 m/z değerinde (% 53,5 bollukta); [M-(O⁺ + CHN⁺ + H⁺)]⁺ parçalanması sonucu 147,4 m/z değerinde (% 100,0 bollukta) pikler gözlenmiştir.



Şekil 5.41. (L^2-Pd) kompleksinin LC-MS spektrumundaki kütle parçalanmaları

Bileşiğin toz halde alınmış XRD spektrumu Şekil 5.42.'de; 2θ açısı ve d değerleri Çizelge 5.24.'de verilmiştir. Kompleksin spektrumunda, (HL^2Na) ile benzer 2θ açılarının (11,2/

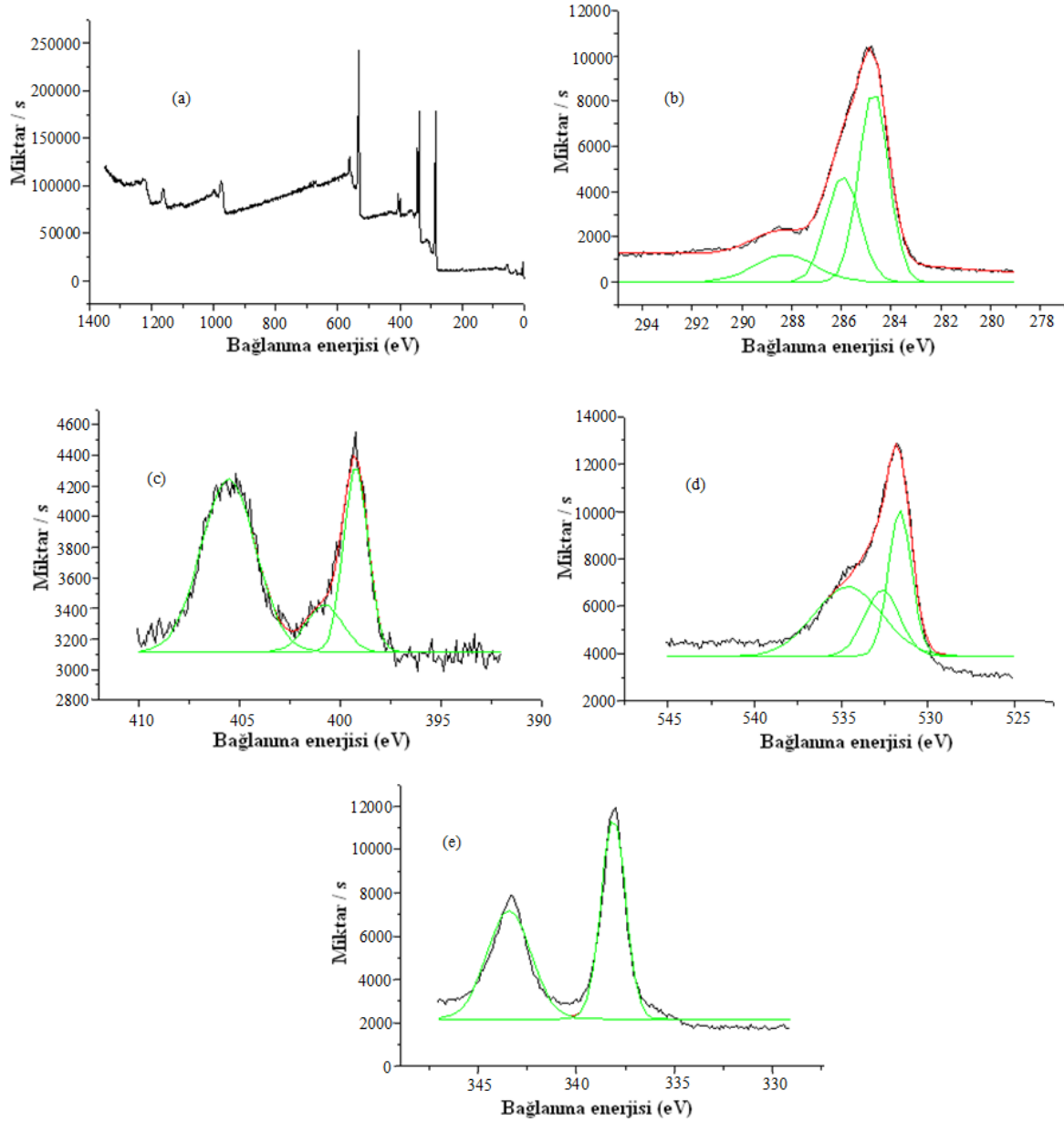
13,4/ 15,8/ 21,9/ 23,8/ 27,0) bulunması, (HL²Na)'nın ligant olarak bağlandığının diğer bir kanıtıdır. Ligantlardan farklı olarak tüm komplekslerin XRD spektrumlarında gözlenen yaklaşık 40 derece değerindeki pik, kompleksin yapısındaki paladyumun varlığının bir delili olarak değerlendirilebilir; kompleks bu açıda kristal özellik gösterir.



Şekil 5.42. (L²-Pd) kompleksinin XRD spektrumu

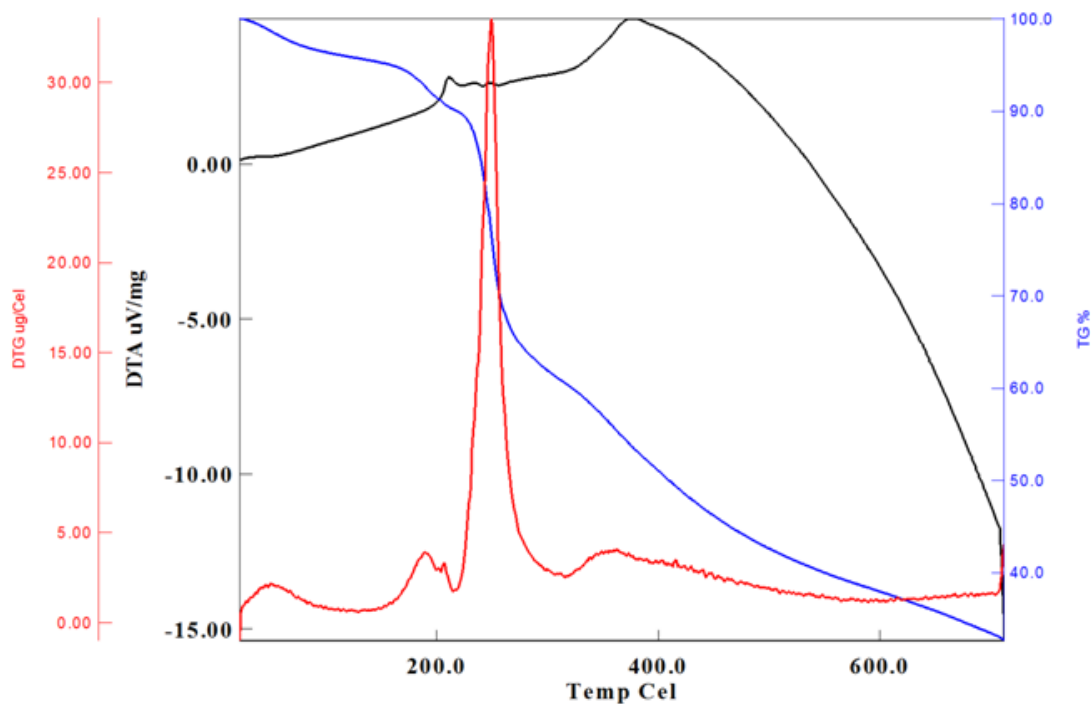
Bileşiğin XPS spektrumuna ait genel ve kısmi taramalar Şekil 5.43(a-e)'de; C1s, N1s, O1s ve Pd3d bölgelerine ait bağlanma enerjisi değerleri Çizelge 5.25.'de verilmiştir. Spektrumlar Orjin 5 programı kullanılarak (% 100 Gaussian) fitlenmiştir.

- (1) C1s bölgesine ait spektrumda üç adet band gözlenmiştir. 284,71 eV değerindeki band, alkil gruplarındaki C-C bağına ve benzen halkasındaki C=C bağına aittir. 285,94 eV değerindeki band, C9-N bağına ve fenolik C3-O bağına aittir. İmin (C=N) bağına ait bağlanma enerjisi gözlenememişken, karboksilat (COO⁻) grubuna ait enerji 288,27 eV'dur.
- (2) N1s bölgesine ait spektrumda üç adet band gözlenmiştir. 399,25 eV değerindeki band, C-N tekli bağına ve imin (C=N) bağına aittir. 400,80 eV değerindeki band, nitro grubunun X-ray ışınları ile indirgenmesi ile oluşan nitrozo grubuna (N=O) ait olabilir. Nitro grubunun enerjisi 405,56 eV'dur.
- (3) O1s bölgesine ait spektrumda üç adet band gözlenmiştir. 531,61 eV ve 532,64 eV değerindeki bandlar sırasıyla fenolik C3-O tekli bağına ve karboksilat grubuna (COO) aittir. Nitro grubuna ait (Ar-N=O) bağının enerjisi 534,61 eV'dur.
- (4) Pd3d bölgesine ait spektrumda iki adet band gözlenmiştir. 338,11 eV ve 343,44 eV değerindeki bandlar, Pd(II) iyonunun 3d_{5/2} and 3d_{3/2} basamaklarına aittir.



Şekil 5.43. (L²-Pd) kompleksinin XPS spektrumuna ait (a) genel ve kısmi taramalar; (b) C1s bölgesine ait, (c) N1s bölgesine ait, (d) O1s bölgesine ait, (e) Pd3d bölgesine ait

Bileşiğe ait termal analiz eğrileri Şekil 5.44.'de, analiz verileri Çizelge 5.26.'da verilmiştir. TGA eğrisinde 38 °C'de başlayıp 163 °C'de tamamlanan % 4,62'lik kütle kaybı, yapıda ligant olarak bulunan 1 mol suyun kaybedildiğini göstermektedir (Teorik % 4,63). 163,7 °C ile 711 °C arasında bileşiğin sadece % 61,8'lik kısmı bozulmuştur, bu durum kompleksin ısıl kararlılığının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. DTA eğrisinde 211 °C ve 382 °C'de iki adet ekzotermik pik, DTG eğrisinde ise 48 °C, 189 °C, 205 °C, 253 °C ve 354 °C'de beş adet ekzotermik pik gözlenmiştir.



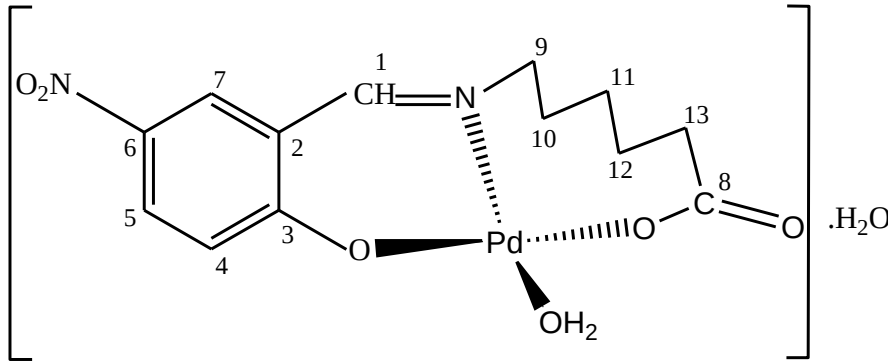
Şekil 5.44. (L^2 -Pd) kompleksinin termal analiz eğrileri

Bileşiğin DMF ortamındaki iletkenlik ölçümü ($4,2 \mu\text{S}/\text{cm}$) elektrolit olmadığını göstermektedir.

Bileşiğe ait manyetik duyarlılık ölçümü Çizelge 5.20.'de verilmiştir. $\mu=0$ BM değeri kompleksin diyamanyetik olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, kompleksin $[\text{Pd}(\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5)\text{H}_2\text{O}]$ kapalı formülünde, monomerik yapıda ve kare düzlem geometride olduğu görülmüştür. Ligant molekülü imin azot atomu, fenolik oksijen atomu ve karboksilat oksijen atomundan Pd(II) katyonuna üç dişli şelat olarak bağlanmıştır.

5.5.3. [Akua, 6-[[[(2-hidroksi-5-nitrofenil)metilene]amino]heksanoato paladyum(II)] monohidrat (L^3 -Pd)



Şekil 5.45. (L^3 -Pd) kompleksi

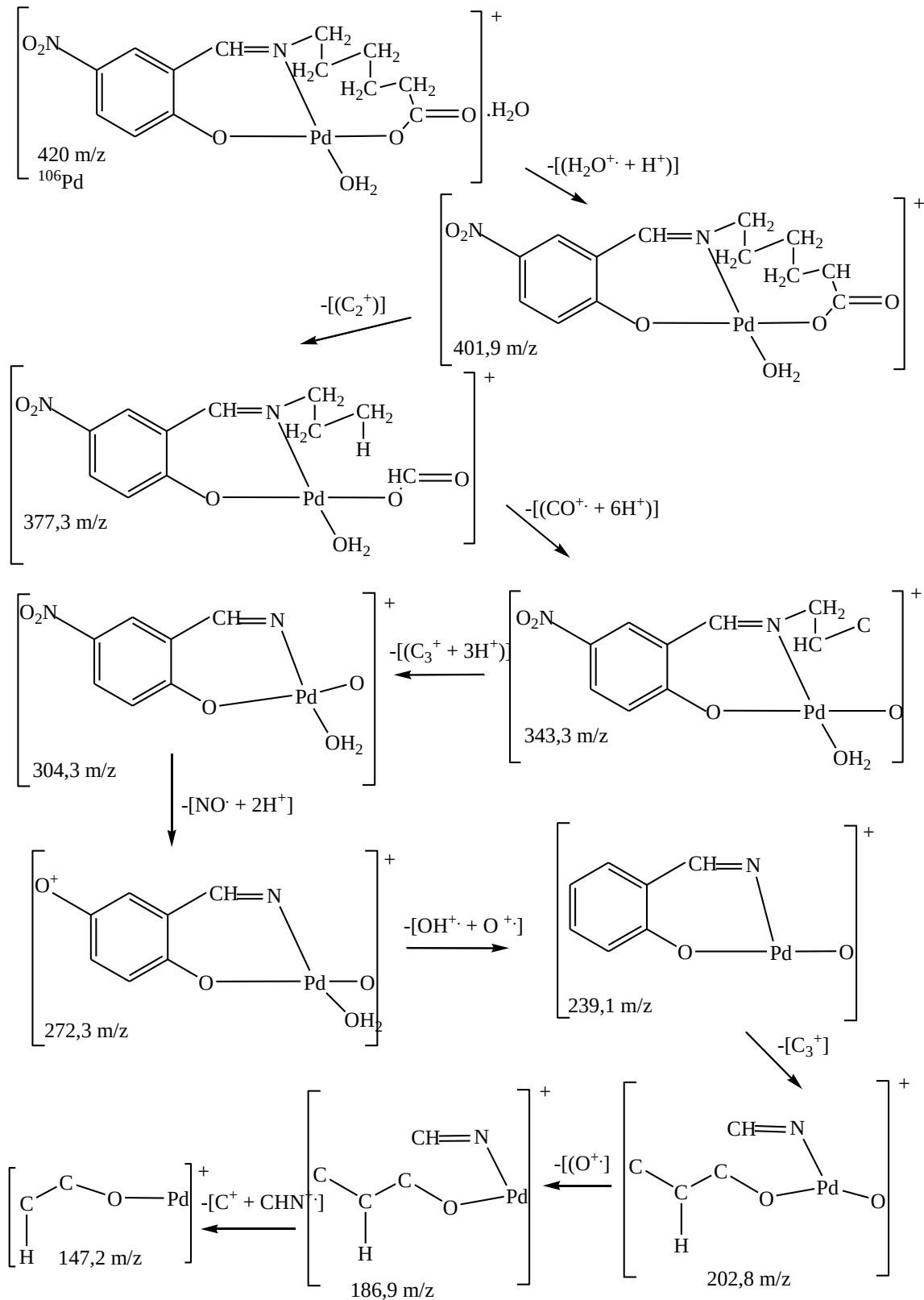
Bileşiğe ait IR spektrumu EK-1.17.'de (sayfa 174), spektrum verileri Çizelge 5.21.'de verilmiştir. Ligant olarak (HL^3Na) Schiff bazı kullanıldığından, kompleksin IR spektrumu ile ligantın IR spektrumu karşılaştırılmıştır. 3348 cm^{-1} 'deki gerilme bandı, koordinasyon küresinde ligant olarak bağlanmış ve hidrat su moleküllerine aittir. Liganttaki imin ($C=N$) ve fenolik ($C-O$) gerilme titreşimlerinin sırasıyla 1657 cm^{-1} ve 1231 cm^{-1} 'den, komplekste 1604 cm^{-1} ile 1099 cm^{-1} 'e kayması, Pd^{+2} iyonuna imin azotundan ve fenolik oksijen atomundan bağlanma olduğunu göstermektedir. Ligantta ve komplekste karboksilat grubuna ait $\nu(COO^-)_{as}$ and $\nu(COO^-)_s$ gerilmeleri sırasıyla $1612/1403\text{ cm}^{-1}$ ve $1705/1406\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmiştir. Farklar, karboksilat oksijen atomundan metale bir koordinasyon olduğunu gösterir. Ayrıca, komplekste $\Delta(\nu_{as}-\nu_s)$ farkının 299 cm^{-1} olması, karboksilat grubunun tek dişli ligant olarak metale bağlandığını gösterir. Komplekste 528 cm^{-1} ve 461 cm^{-1} 'de ortaya çıkan yeni bantların Pd-O ve Pd-N bağlarına ait olduğu düşünülmektedir. $\nu(ONO)_{as}$ ve $\nu(ONO)_s$ gerilmeleri sırasıyla 1553 cm^{-1} ve 1317 cm^{-1} değerlerine sahiptir.

Bileşiğin DMF ortamındaki soğurma spektrumu Şekil 5.35.'de; λ_{maks} ve $\log \epsilon$ değerleri Çizelge 5.20.'de verilmiştir. Bileşiğin UV-GB spektrumunda üç adet band gözlenmiştir. 292 nm değerindeki düşük soğurma bandı, benzen halkasına ait $\pi-\pi^*$ geçişini gösterir. Ligant spektrumunda (366 nm) yaklaşık aynı yerde gözlenen 372 nm değerindeki yüksek soğurma bandı, imin ($C=N$) grubuna ait $n-\pi^*$ geçişini göstermektedir. 441 nm 'deki omuz şeklindeki band, metalden-liganta yük aktarım bandıdır.

Bileşiğin DMSO-*d*6 içinde alınmış olan ^1H -NMR spektrumu EK-2.25.'de (sayfa 199), spektrum verileri Çizelge 5.22.'de verilmiştir. (HL ^3Na) ligantının imin protonu (H-1) $\delta = 8,40$ ppm'de gözlenirken, komplekste $\delta = 10,30$ ppm'de tekli pik olarak gözlenmiştir. $\delta = 12,00$ ppm'de bir protona karşılık gelen tekli pik, ligant olarak bağlanan su molekülüne aittir. Benzen halkasındaki H-4, H-5 ve H-7 protonları sırasıyla $\delta = 6,95(\text{i})$, $8,10(\text{t})$ ve $8,30-8,55(\text{i})$ ppm kimyasal kayma değerlerine sahiptir. H-9, H-10, H-11, H-12 ve H-13 numaralı alifatik protonlar sırasıyla $\delta = 2,20(\text{i})$, $1,50(\text{t})$, $1,35(\text{i})$, $1,70(\text{t})$ ve $3,65(\text{t})$ ppm gözlenmiştir. Sonuçlar, ligantın ^1H -NMR verileri ile uyumludur. Piklerdeki yayvanlaşmanın NMR aktif olan ($I = 5/2$) ^{105}Pd ve ^{106}Pd izotoplarından kaynaklandığı düşünülebilir.

Bileşiğin DMSO-*d*6 içinde alınmış olan eşleşmemiş ^{13}C -NMR spektrumu EK-3.15.'de (sayfa 214), spektrum verileri Çizelge 5.23.'de verilmiştir. (HL ^3Na) ligantında karboksilat karbonu (C-9), fenolik ipso karbon (C-3) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla $\delta = 183,59/183,62$ ppm $179,78/180,21$ ppm ve $167,35$ ppm'de gözlenmiştir. (L ^{3} -Pd) kompleksinde karboksilat karbonu (C-8), fenolik ipso karbon (C-3) ve imin karbonu (C-1) sırasıyla $\delta = 175,0/181,5$ ppm, $168,0$ ppm ve $163,0$ ppm'de gözlenmiştir. Benzen halkasındaki karbonlar $\delta = 118,98-136,62$ ppm aralığına sahiptir. C-9, C-10, C-11, C-12 ve C-13 numaralı alifatik karbonlar sırasıyla $\delta = 33,94$, $24,5$, $26,06$, $31,08$ ve $58,00$ ppm'de gözlenmiştir. Sonuçlar, ligantın ^{13}C -NMR verileri ile uyumludur.

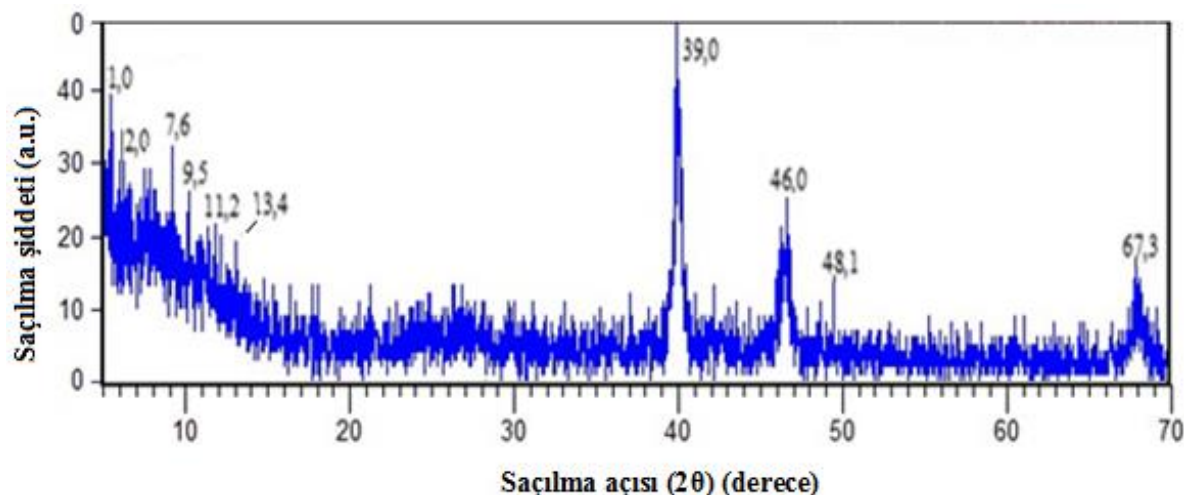
Bileşiğe ait LC-MS (ESI, pozitif) yöntemiyle alınmış kütle spektrumu EK-5.12.'de (sayfa 228) verilmiştir. Spektrumda moleküler iyon piki $[\text{M}]^+$ gözlenememiştir. Bazı kütle parçalanmaları Şekil 5.46.'da verilmiştir. $[\text{M}-(\text{H}_2\text{O}^+ + \text{H}^+)]^+$ parçalanması sonucu $401,9$ m/z değerinde (% 1,2 bollukta); $[\text{M}-(\text{C}_2^+)]^+$ parçalanması sonucu $377,3$ m/z değerinde (% 1,9 bollukta); $[\text{M}-(\text{CO}^+ + 6\text{H}^+)]^+$ parçalanması sonucu $343,3$ m/z değerinde (% 2,9 bollukta); $[\text{M}-(\text{C}_3^+ + 3\text{H}^+)]^+$ parçalanması sonucu $304,3$ m/z değerinde (% 16,7 bollukta); $[\text{M}-(\text{NO}^+ + 2\text{H}^+)]^+$ parçalanması sonucu $272,3$ m/z değerinde (% 19,7 bollukta); $[\text{M}-(\text{OH}^+ + \text{O}^+)]^+$ parçalanması sonucu $239,1$ m/z değerinde (% 75,9 bollukta); $[\text{M}-(\text{C}_3^+)]^+$ parçalanması sonucu $202,8$ m/z değerinde (% 34,6 bollukta); $[\text{M}-(\text{O}^+)]^+$ parçalanması sonucu $186,9$ m/z değerinde (% 26,7 bollukta); $[\text{M}-(\text{C}^+ + \text{CHN}^+)]^+$ parçalanması sonucu $147,2$ m/z değerinde (% 100,0 bollukta) pikler gözlenmiştir.



Şekil 5.46. (L^3-Pd) kompleksinin LC-MS spektrumundaki kütle parçalanmaları

Bileşiğin toz halde alınmış XRD spektrumu Şekil 5.47.'de; 2θ açısı ve d değerleri Çizelge 5.24.'de verilmiştir. Kompleks 39,0 ve 46,0 değerindeki 2θ açılarında kristal özellik

gösterir. Kompleksin spektrumunda, (HL³Na) ile benzer 2θ açılarının (5,0/ 8,0/ 11,7) bulunması, (HL³Na)'nın ligant olarak bağlandığının diğer bir kanıtıdır. Ligantlardan farklı olarak tüm komplekslerin XRD spektrumlarında gözlenen yaklaşık 40 derece değerindeki pik, kompleksin yapısındaki paladyumun varlığının bir delili olarak değerlendirilebilir.

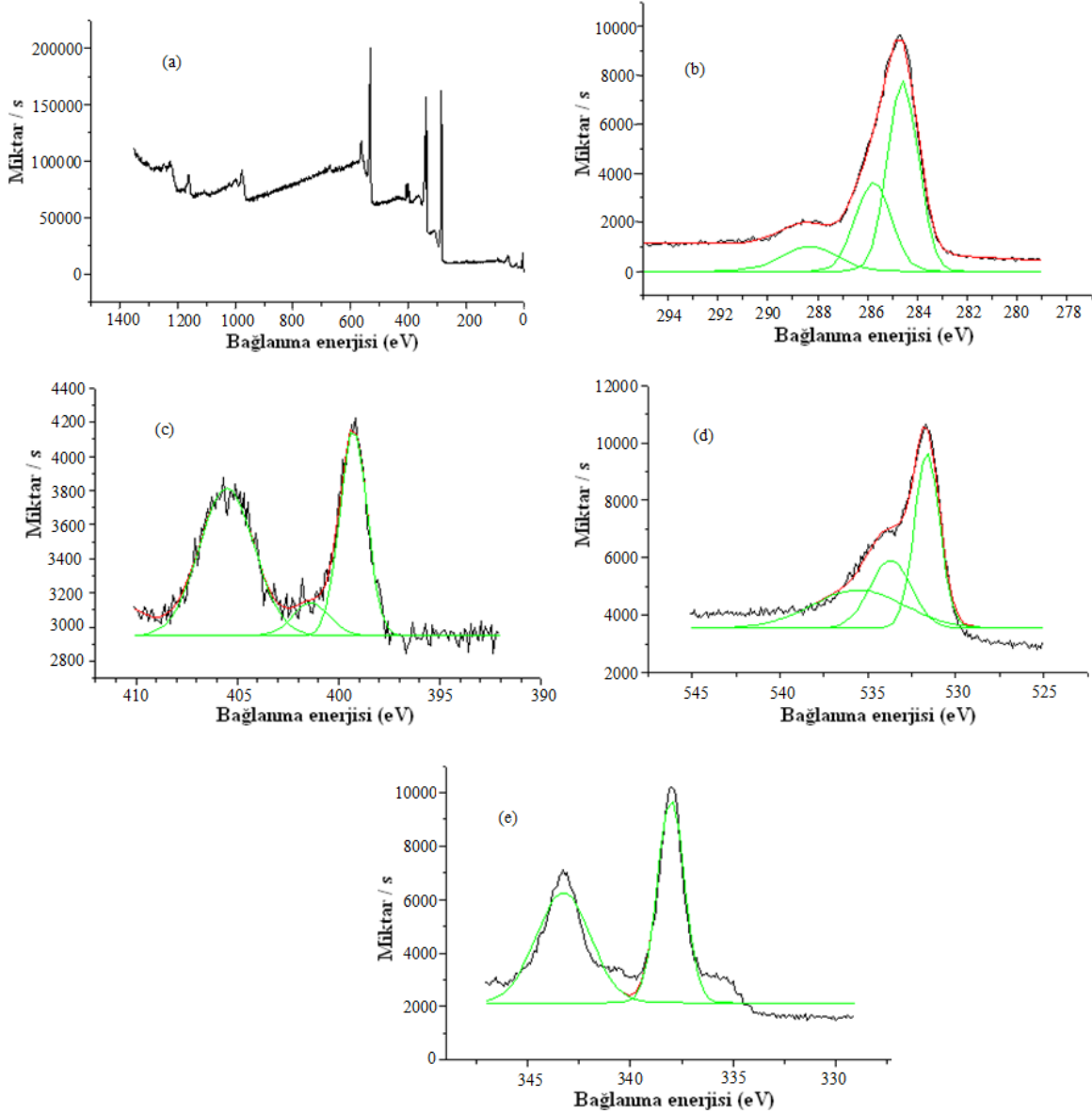


Şekil 5.47. (L³-Pd) kompleksinin XRD spektrumu

Bileşiğin XPS spektrumuna ait genel ve kısmi taramalar Şekil 5.48(a-e)'de; C1s, N1s, O1s ve Pd3d bölgelerine ait bağlanma enerjisi değerleri Çizelge 5.25.'de verilmiştir. Spektrumlar Orjin 5 programı kullanılarak (% 100 Gaussian) fitlenmiştir.

- (1) C1s bölgesine ait spektrumda üç adet band gözlenmiştir. 284,58 eV değerindeki band, alkil gruplarındaki C-C bağına ve benzen halkasındaki C=C bağına aittir. 285,76 eV değerindeki band, C9-N bağına ve fenolik C3-O bağına aittir. İmin (C=N) bağına ait bağlanma enerjisi gözlenememişken, karboksilat (COO) grubunun enerjisi 288,32 eV'dur.
- (2) N1s bölgesine ait spektrumda üç adet band gözlenmiştir. 399,28 eV değerindeki band, C-N tekli bağına ve imin (C=N) bağına aittir. 401,36 eV değerindeki band, nitro grubunun X-ray ışınları ile indirgenmesi ile oluşan nitrozo grubuna (N=O) ait olabilir. Nitro grubunun enerjisi 405,50 eV'dur.
- (3) O1s bölgesine ait spektrumda üç adet band gözlenmiştir. 531,63 eV ve 533,70 eV değerindeki bandlar sırasıyla fenolik C3-O tekli bağına ve karboksilat grubuna (COO) aittir. Nitro grubuna ait (Ar-N=O) bağının enerjisi 535,56 eV'dur.

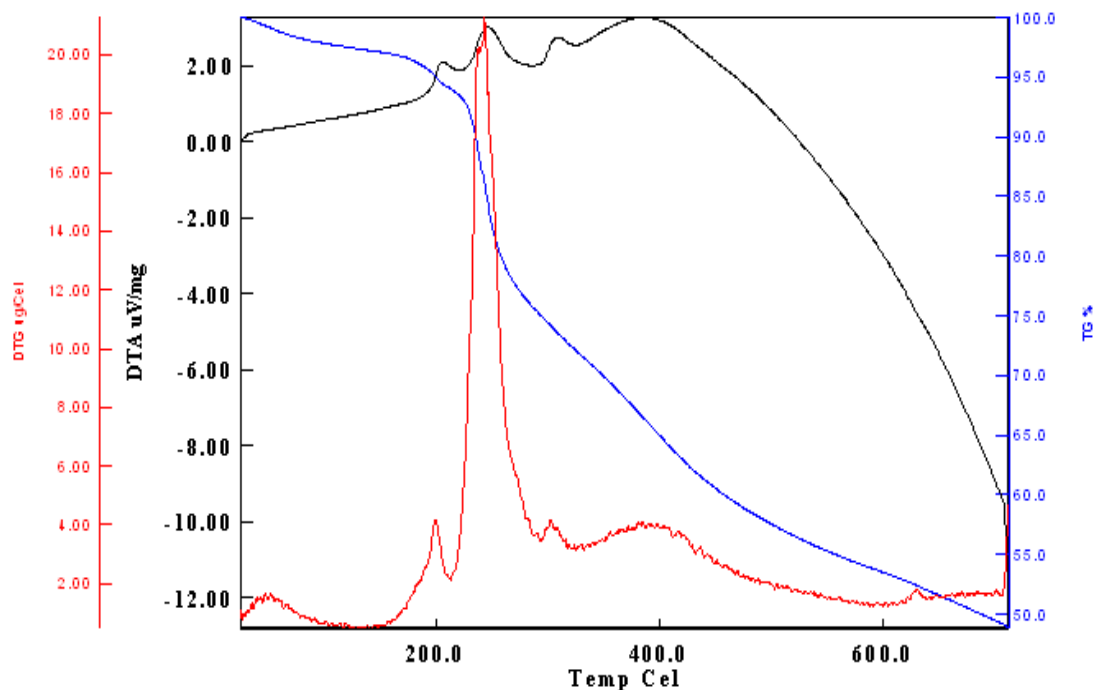
- (4) Pd3d bölgesine ait spektrumda iki adet band gözlenmiştir. 338,02 eV ve 343,27 eV değerindeki bandlar, Pd(II) iyonunun 3d_{5/2} and 3d_{3/2} basamaklarına aittir.



Şekil 5.48. (L³-Pd) kompleksinin XPS spektrumuna ait (a) genel ve kısmi taramalar; (b) C1s bölgesine ait, (c) N1s bölgesine ait, (d) O1s bölgesine ait, (e) Pd3d bölgesine ait

Bileşiğe ait termal analiz eğrileri Şekil 5.49.'da, analiz verileri Çizelge 5.26.'da verilmiştir. TGA eğrisinde 43 °C'de başlayıp 233 °C'de tamamlanan % 8,59'luk kütle kaybı, yapıda ligant ve kristal suyu olarak bulunan 2 mol suyun kaybedildiğini göstermektedir (Teorik % 8,56). 233,8 °C ile 711 °C arasında bileşiğin sadece % 42,0'lik kısmı bozulmuştur, bu durum kompleksin ısıl kararlılığının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. DTA

eğrisinde 206 °C, 247 °C, 309 °C ve 387 °C’de dört adet ekzotermik pik, DTG eğrisinde ise 47 °C, 200 °C, 305 °C, 389 °C ve 630 °C’de beş adet ekzotermik pik gözlenmiştir.



Şekil 5.49. (L³-Pd) kompleksinin termal analiz eğrileri

Bileşiğin DMF ortamındaki iletkenlik ölçümü (2,8 µS/cm) elektrolit olmadığını göstermektedir.

Bileşiğe ait manyetik duyarlılık ölçümü Çizelge 5.20.’de verilmiştir. $\mu=0$ BM değeri kompleksin diyamanyetik olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, kompleksin $[Pd(C_{13}H_{14}N_2O_5)H_2O].H_2O$ kapalı formülünde, monomerik yapıda ve kare düzlem geometride olduğu görülmüştür. Ligant molekülü imin azot atomu, fenolik oksijen atomu ve karboksilat oksijen atomundan Pd(II) katyonuna üç dişli şelat olarak bağlanmıştır.

5.6. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Sentezlenen bütün bileşiklerin in vitro antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri 'Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)' rehberine göre test edilmiştir. Antibakteriyel aktivite tayini için standart bakteriler (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *E. faecalis* ve *B. subtilis*) ve onların ilaç dirençli izolatları; antifungal aktivite için *C. albicans* ve *C. krusei* kullanılmıştır.

Ampisilin, gentamisin ve levofloksasin antibakteriyel aktivite için, ketokonazol ve flukonazol ise antifungal aktivite için referans ilaç olarak kullanılmıştır. Sonuçlar Çizelge 5.27., Çizelge 5.28. ve Çizelge 5.29.'da gösterilmiş; sentezlenen bileşikler ile referans ilaçlar karşılaştırmalı olarak MİK değerleri ile ifade edilmiştir.

Sentezlenen bütün bileşikler gram pozitif bakterilere karşı genel olarak aktivite göstermiştir (MİK: 64 µg/mL). MİK değerleri µg/mL'den mikromolara (µM) dönüştürüldüğünde daha kıyaslanabilir sonuçlar elde edilmektedir. (µM) cinsinden aktifliğin, monosodyum-Schiff bazlarında $HL^1Na < HL^2Na < HL^3Na$ sırasında; nötral-Schiff bazlarında $H_2L^1 < H_2L^2 < H_2L^3$ sırasında; 6-APA içeren β-laktamlarda $HL^1-APA < HL^2-APA < HL^3-APA$ sırasında; 7-ACA içeren β-laktamlarda $HL^1-ACA < HL^2-ACA < HL^3-ACA$ sırasında; Pd(II) komplekslerinde $L^1-Pd < L^2-Pd < HL^3-Pd$ sırasında arttığı görülmektedir. Bu artışların mol kütlelerindeki artışla paralel olduğu anlaşılmaktadır. Bileşiklerin aktiviteleri birbiriyle kıyaslandığında $H_2L^1 < H_2L^2 < HL^1Na < H_2L^3 < HL^2Na < HL^3Na < L-Pd < HL-APA < HL-ACA$ sırasında arttığı belirlenmiştir.

Bileşikler gram negatif bakterilere karşı daha az etkindir (MİK: 128 µg/mL). Bileşiklerin hem gram pozitif bakterilerin dirençli izolatlarına hem de gram negatif bakterilerin dirençli izolatlarına karşı aktiviteleri daha düşüktür (MİK: 256 µg/mL). MİK değerleri (mM) olarak hesaplandığında aktiflik yukarıdaki sıralamada artar.

Bileşikler *Candida albicans*'a karşı oldukça etkindir (MİK: 16-32 µg/mL); aktivite sıralaması $HL-APA < HL-ACA < H_2L < HLNa < L-Pd$ şeklindedir. Bileşiklerin *Candida krusei*'a karşı aktiviteleri daha düşüktür (MİK: 128 µg/mL). MİK değerleri (µM) olarak ifade edildiğinde, aktiflik $H_2L^1 < H_2L^2 < HL^1Na < H_2L^3 < HL^2Na < HL^3Na < L-Pd < HL-APA < HL-ACA$ sırasında artar.

Çizelge 5.27. Bileşiklerin gram pozitif bakterilere karşı minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK, µg/mL ve (µM))

Bileşik	Gram pozitif bakteri					
	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>		<i>Bacillus subtilis</i>	
	ATCC 25923	izolat	ATCC 07005	izolat	ATCC 6633	izolat
	MİK	MİK	MİK	MİK	MİK	MİK
HL ¹ Na	64 (233)	256 (932)	64 (233)	256 (932)	64 (233)	256 (932)
HL ² Na	64 (222)	256 (888)	64 (222)	256 (888)	64 (222)	256 (888)
HL ³ Na	64 (212)	256 (848)	64 (212)	256 (848)	64 (212)	256 (848)
H ₂ L ¹	64 (254)	256 (1 016)	64 (254)	256 (1 016)	64 (254)	256 (1 016)
H ₂ L ²	64 (241)	256 (964)	64 (241)	256 (964)	64 (241)	256 (964)
H ₂ L ³	64 (229)	256 (916)	64 (229)	256 (916)	64 (229)	256 (916)
HL ¹ -APA	64 (142)	256 (0,568)	64 (142)	256 (568)	64 (142)	256 (568)
HL ² -APA	64 (138)	256 (552)	64 (138)	256 (552)	64 (138)	256 (552)
HL ³ -APA	64 (134)	256 (536)	64 (134)	256 (536)	64 (134)	256 (536)
HL ¹ -ACA	64 (127)	256 (508)	64 (127)	256 (508)	64 (127)	256 (508)
HL ² -ACA	64 (123)	256 (492)	64 (123)	256 (492)	64 (123)	256 (492)
HL ³ -ACA	64 (120)	256 (480)	64 (120)	256 (480)	64 (120)	256 (480)
L ¹ -Pd	64 (171)	256 (684)	64 (171)	256 (684)	64 (171)	256 (684)
L ² -Pd	64 (165)	256 (660)	64 (165)	256 (660)	64 (165)	256 (660)
L ³ -Pd	64 (152)	256 (608)	64 (152)	256 (608)	64 (152)	256 (608)
Ampisilin	< 0,12	> 128	0,5	> 128	0,12	0,5
Levofloksasin	0,25	128	0,5	32	-	-

Çizelge 5.28. Bileşiklerin gram negatif bakterilere karşı minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK, µg/mL ve (µM))

Bileşik	Gram negatif bakteri					
	<i>Escherichia coli</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
	ATCC 25922	izolat	ATCC 27853	izolat	RSKK 02026	izolat
	MİK	MİK	MİK	MİK	MİK	MİK
HL ¹ Na	128 (466)	256 (932)	128 (466)	256 (932)	128 (466)	256 (932)
HL ² Na	128 (444)	256 (888)	128 (444)	256 (888)	128 (444)	256 (888)
HL ³ Na	128 (424)	256 (848)	128 (424)	256 (848)	128 (424)	256 (848)
H ₂ L ¹	128 (508)	256 (1 016)	128 (508)	256 (1 016)	128 (508)	256 (1 016)
H ₂ L ²	128 (482)	256 (964)	128 (482)	256 (964)	128 (482)	256 (964)
H ₂ L ³	128 (458)	256 (916)	128 (458)	256 (916)	128 (458)	256 (916)
HL ¹ -APA	128 (284)	256 (568)	128 (284)	256 (568)	128 (284)	256 (568)
HL ² -APA	128 (276)	256 (552)	128 (276)	256 (552)	128 (276)	256 (552)
HL ³ -APA	128 (268)	256 (536)	128 (268)	256 (536)	128 (268)	256 (536)
HL ¹ -ACA	128 (254)	256 (508)	128 (254)	256 (508)	128 (254)	256 (508)
HL ² -ACA	128 (246)	256 (492)	128 (246)	256 (492)	128 (246)	256 (492)
HL ³ -ACA	128 (240)	256 (480)	128 (240)	256 (480)	128 (240)	256 (480)
L ¹ -Pd	128 (342)	256 (684)	128 (342)	256 (684)	128 (342)	256 (684)
L ² -Pd	128 (330)	256 (660)	128 (330)	256 (660)	128 (330)	256 (660)
L ³ -Pd	128 (304)	256 (608)	128 (304)	256 (608)	128 (304)	256 (608)
Ampisilin	2	> 128	-	-	2	> 128
Levofloksasin	0,12	0,5	1	64	0,12	64
Gentamisin	-	-	0,5	2	-	-

Çizelge 5.29. Bileşiklerin mayalara karşı minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK, µg/mL ve (µM))

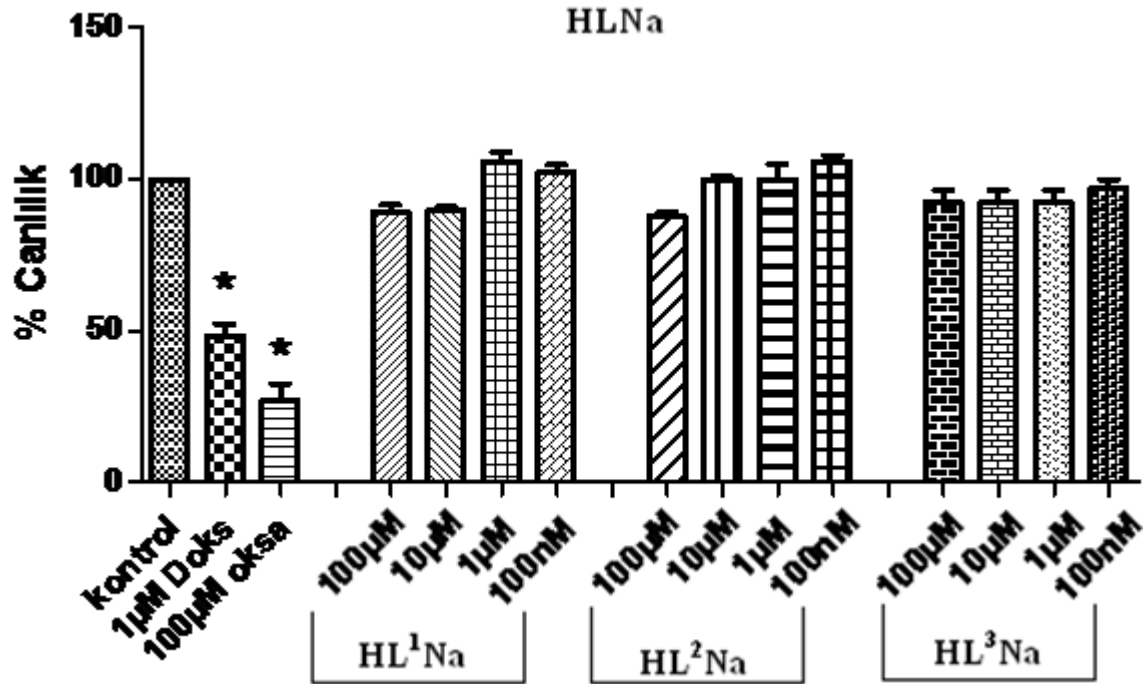
Bileşik	Maya	
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida krusei</i>
	ATCC 10231	ATCC 6258
	MİK	MİK
HL ¹ Na	16 (58,3)	128 (46,6)
HL ² Na	16 (55,5)	128 (44,4)
HL ³ Na	16 (53,0)	128 (42,4)
H ₂ L ¹	16 (63,5)	128 (50,8)
H ₂ L ²	16 (60,3)	128 (48,2)
H ₂ L ³	16 (57,3)	128 (45,8)
HL ¹ -APA	32 (71,0)	128 (28,4)
HL ² -APA	32 (69,0)	128 (27,6)
HL ³ -APA	32 (67,0)	128 (26,8)
HL ¹ -ACA	32 (63,5)	128 (25,4)
HL ² -ACA	32 (61,5)	128 (24,6)
HL ³ -ACA	32 (60,0)	128 (24,0)
L ¹ -Pd	16 (42,8)	128 (34,2)
L ² -Pd	16 (41,3)	128 (33,0)
L ³ -Pd	16 (38,0)	128 (30,4)
Flukonazol	2	64
Ketakonazol	0,5	4

5.7. Sitotoksik Etki Tayini

Schiff bazlarının (HLNa ve H₂L) ve Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) sitotoksik aktiviteleri; HeLa (insan serviks kanseri hücre dizisi), MCF-7 (insan meme kanseri hücre dizisi) ve HEK293 (insan embriyonik böbrek hücre dizisi) hücreleri üzerinde incelenmiştir. Standart ilaç olarak Doksorubisin ve Oksaliptatin kullanılmıştır. HeLa, MCF-7 ve HEK293 hücrelerinin 48 saat sonraki faz kontrast görüntüleri sırasıyla Resim 5.1., Resim 5.2. ve Resim 5.3.'de verilmiştir.

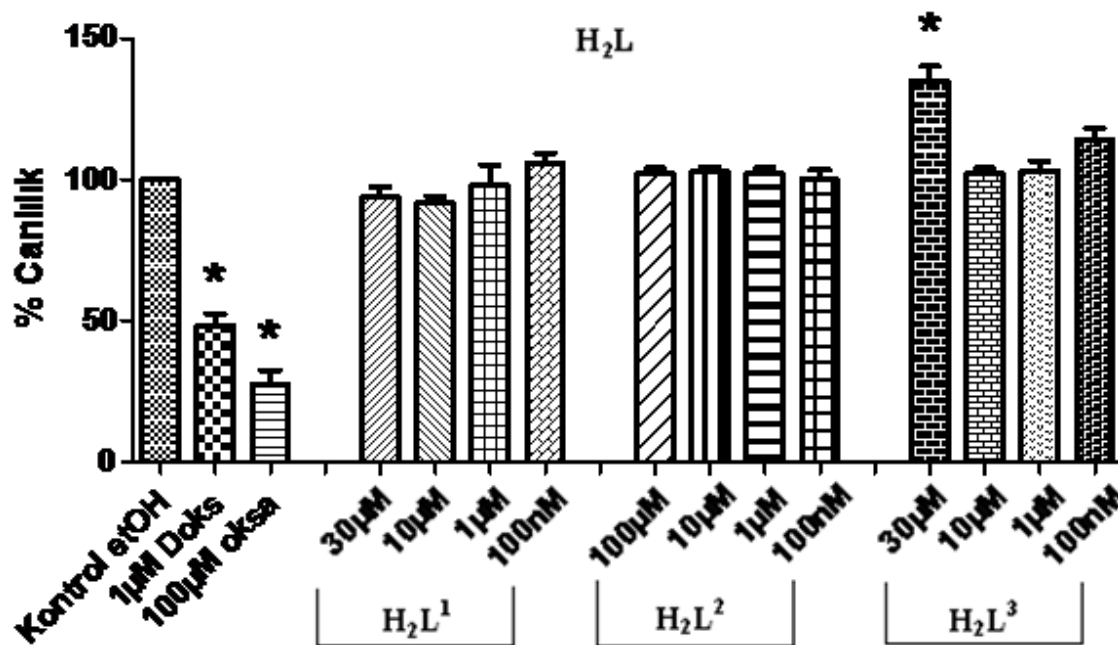
5.7.1. HeLa (insan serviks kanseri hücre dizisi) üzerindeki etkileri

Monosodyum-Schiff bazlarının (HLNa) HeLa hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri değerlendirildiğinde; bileşiklerin sitotoksik etki göstermedikleri belirlenmiştir (Şekil 5.50.).



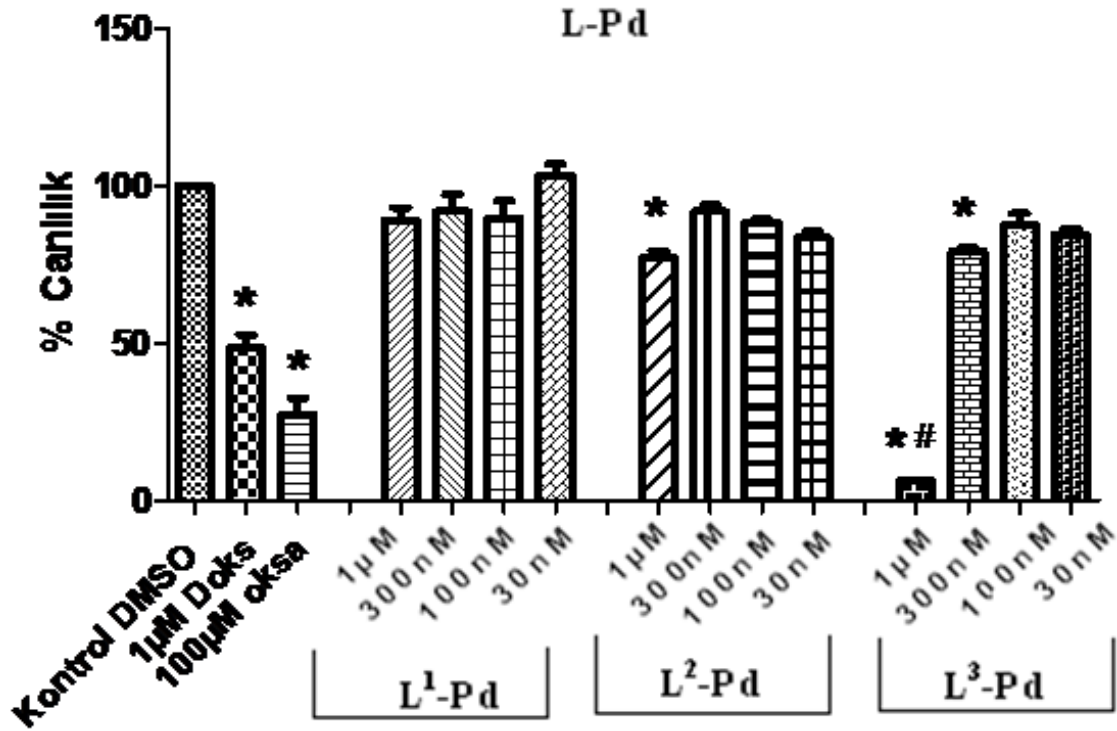
Şekil 5.50. HeLa hücre dizisinde monosodyum-Schiff bazlarının sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doksa, Doksorubisin; Oksa, Oksaliptatin. *: kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, $p < 0.05$, $n = 3$).

Nötral-Schiff bazlarının (H_2L) HeLa hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri değerlendirildiğinde; bileşiklerin sitotoksik etki göstermedikleri ancak, (H_2L^3) bileşiğinin 30 μM konsantrasyonda hücre proliferasyonunu (çoğalma) anlamlı olarak artırdığı belirlenmiştir (Şekil 5.51.).

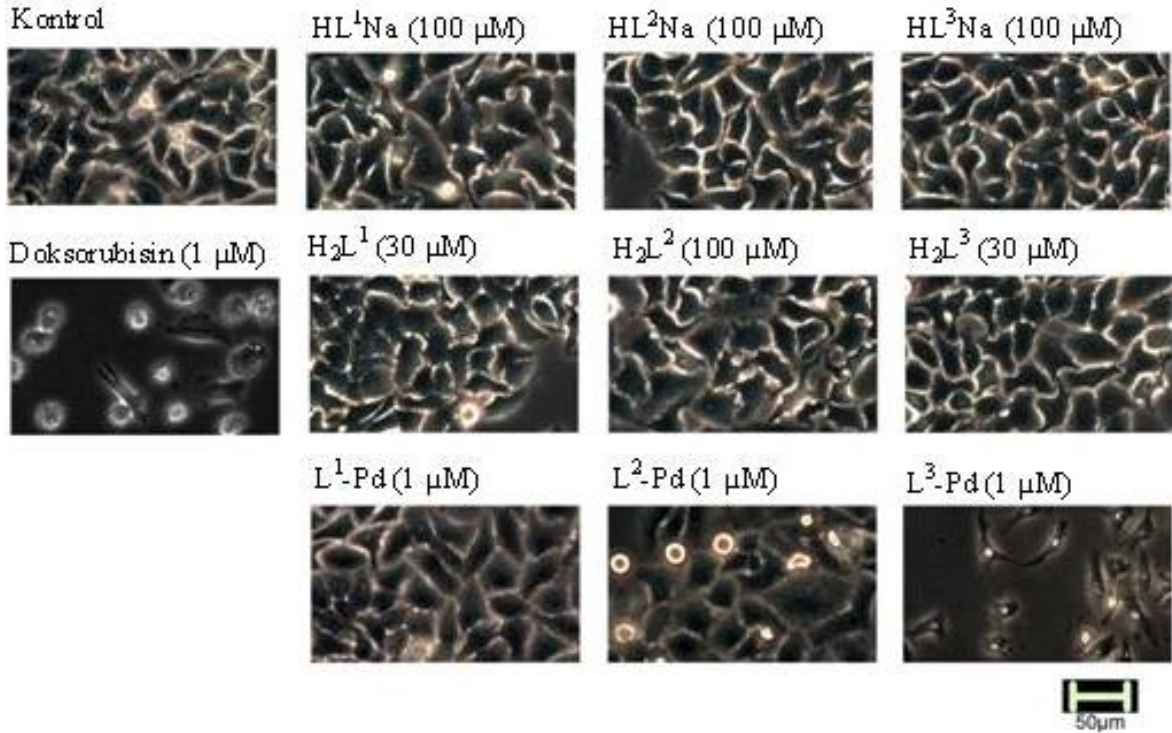


Şekil 5.51. HeLa hücre dizisinde nötral-Schiff bazlarının sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Doksorubisin. Oksa, Oksaliplatin. *: kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, $p < 0.05$, $n=3$).

Paladyum(II) komplekslerinin (L -Pd) HeLa hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri değerlendirildiğinde; (L^2 -Pd) bileşiği 1 μM , (L^3 -Pd) bileşiği 1 μM ve 300 nM, konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı sitotoksikite oluşturmuştur. (L^3 -Pd) bileşiğinin 1 μM konsantrasyonda, standart kemoterapötikler olan Doksorubisin (1 μM) ve Oksaliplatinden (100 μM) daha etkili olduğu gözlenmiştir (Şekil 5.52.). Komplekslerin 1 μM konsantrasyondaki % canlılık değerleri kıyaslandığında, (L^1 -Pd) bileşiği yaklaşık % 90, (L^2 -Pd) bileşiği % 80, (L^3 -Pd) bileşiği ise % 10 canlılık sağlamıştır. Bu sonuç, yapıdaki alifatik ($-CH_2$) zincir uzunluğunun artışı ile % canlılığın azaldığını göstermektedir. 1 μM cisplatin ve 1 μM karboplatinin HeLa hücreleri üzerindeki etkisi incelendiğinde, sırasıyla % 43,5 ve > % 100 canlı hücrenin kaldığı literatürde mevcuttur (Utku, 2004: 114).



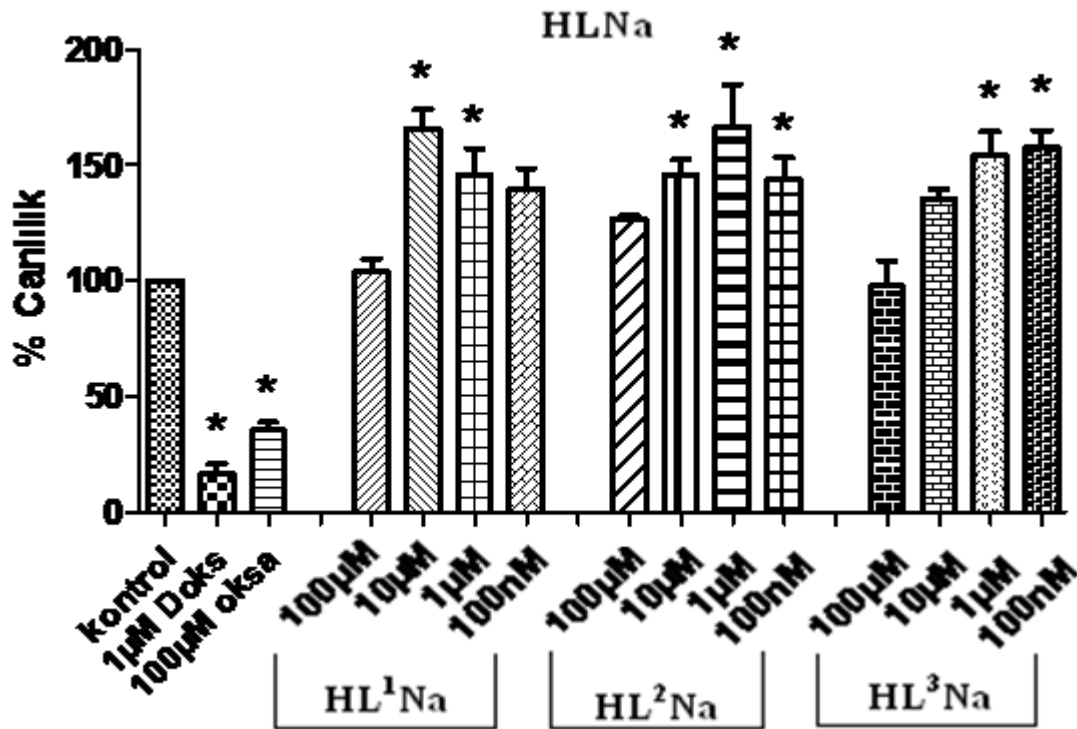
Şekil 5.52. HeLa hücre dizisinde Pd(II) komplekslerinin sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Dokсорubisin. Oksa, Oksaliptatin. *: kontrol grubundan; #: 1µM Dokсорubisin ve 100 µM Oksaliptatin grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, $p < 0.05$, $n = 3$).



Resim 5.1. HeLa hücrelerinin bileşikler uygulandıktan 48 saat sonraki faz kontrast görüntüleri (fotoğraflar x200 büyütme ile çekilmiştir).

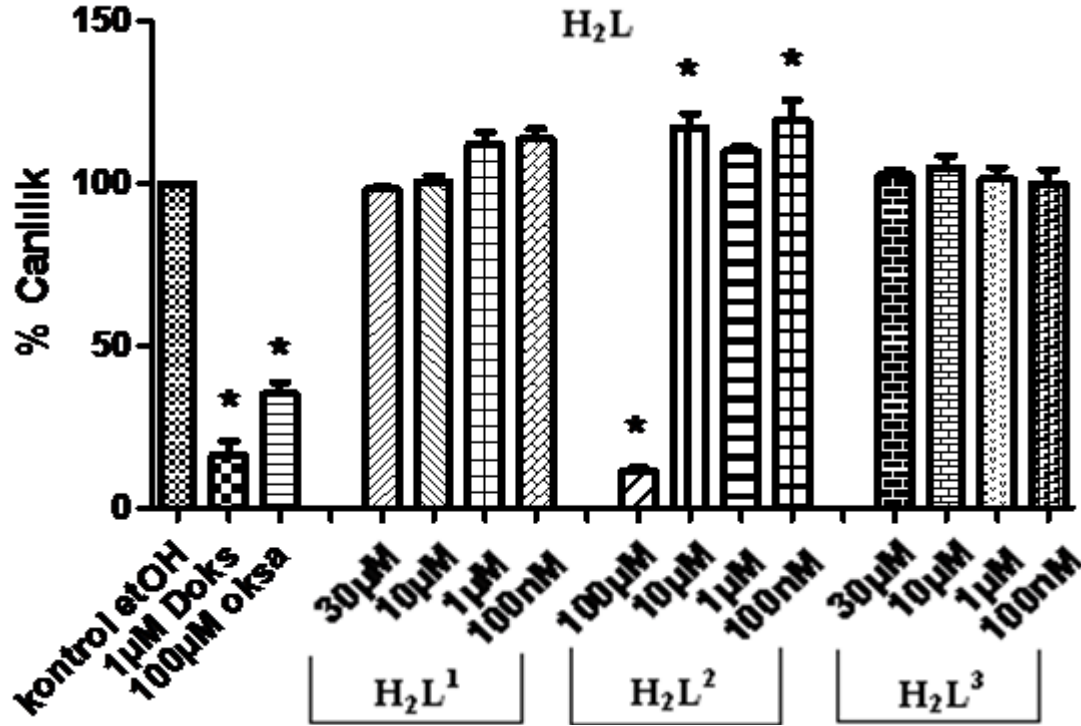
5.7.2. MCF-7 (insan meme kanseri hücre dizisi) üzerindeki etkileri

Monosodyum-Schiff bazlarının (HLNa) MCF-7 hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri değerlendirildiğinde; bileşiklerin sitotoksik etki göstermedikleri belirlenmiştir. Ancak (HL¹Na) bileşiği 10 µM ve 1 µM; (HL²Na) bileşiği 10 µM, 1 µM ve 100 nM; (HL³Na) bileşiği ise 1 µM ve 100 nM konsantrasyonlarında hücre proliferasyonunu anlamlı olarak artırmıştır (Şekil 5.53.).



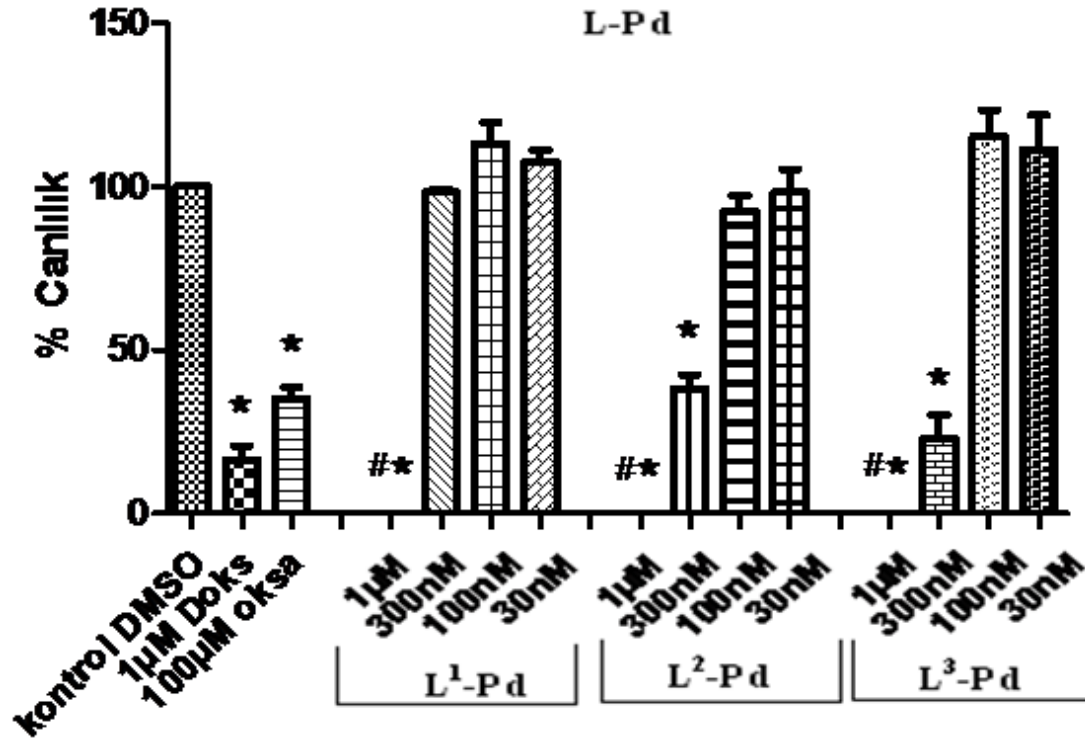
Şekil 5.53. MCF-7 hücre dizisinde monosodyum-Schiff bazlarının sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Doksorubisin; Oksa, Oksaliptatin. *: kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, $p < 0.05$, $n = 3$).

Nötral-Schiff bazlarının (H₂L) MCF-7 hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri değerlendirildiğinde; yalnızca (H₂L²) bileşiği 100 µM konsantrasyonunda istatistiksel olarak anlamlı sitotoksikite oluşturmuştur. Ayrıca (H₂L²) bileşiği 10 µM ve 100 nM konsantrasyonlarında hücre proliferasyonunu anlamlı olarak artırmıştır (Şekil 5.54.). Bu durum, (H₂L²) bileşiğinin MCF-7 hücrelerine spesifik olarak 'dual etki' gösterdiğini belirtmektedir; bileşik yüksek konsantrasyonda (100 µM) sitotoksik etki gösterirken, düşük konsantrasyonlarda (10 µM-100 nM) hücre çoğalmasını artırır.

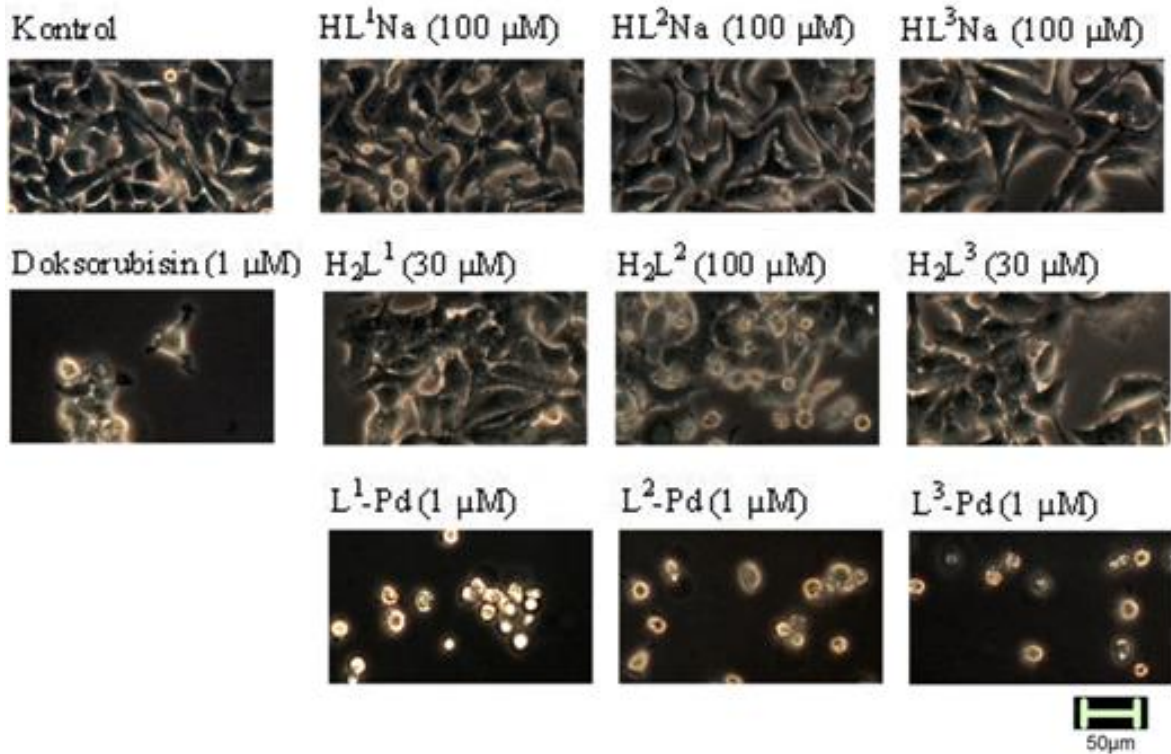


Şekil 5.54. MCF-7 hücre dizisinde nötral-Schiff bazlarının sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi Doks, Doksorubisin; Oksa, Oksaliplatin. *: kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, $p < 0.05$, $n=3$).

Paladyum(II) komplekslerinin (L -Pd) MCF-7 hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri değerlendirildiğinde; (L^1 -Pd) bileşiği 1 μ M, (L^2 -Pd) bileşiği 1 μ M ve 300 nM, (L^3 -Pd) bileşiği 1 μ M ve 300 nM konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı sitotoksikite oluşturmuştur. (L -Pd) komplekslerinin 1 μ M konsantrasyonda, standart kemoterapötikler olan doksorubisin (1 μ M) ve oksaliplatinden (100 μ M) daha güçlü bir sitotoksik aktivite gösterdiği ve MCF-7 hücrelerini tamamen yok ettiği gözlenmiştir (Şekil 5.55.). Komplekslerin 300 nM konsantrasyondaki % canlılık değerleri kıyaslandığında, (L^1 -Pd) bileşiği yaklaşık % 97, (L^2 -Pd) bileşiği % 37, (L^3 -Pd) bileşiği ise % 22 canlılık sağlamıştır. Bu sonuç, yapıdaki alifatik ($-CH_2$) zincir uzunluğunun artışı ile % canlılığın azaldığını göstermektedir. 1 μ M cisplatin ve 1 μ M karboplatinin MCF-7 hücreleri üzerindeki etkisi incelendiğinde, sırasıyla % 66,7 ve > % 100 canlı hücrenin kaldığı literatürde mevcuttur (Utku, 2004).



Şekil 5.55. MCF-7 hücre dizisinde Pd(II) komplekslerinin sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Dokсорubisin. Oksa, Oksaliptatin. *: kontrol grubundan; #: 1µM Dokсорubisin ve 100 µM Oksaliptatin grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, $p < 0.05$, $n = 3$).

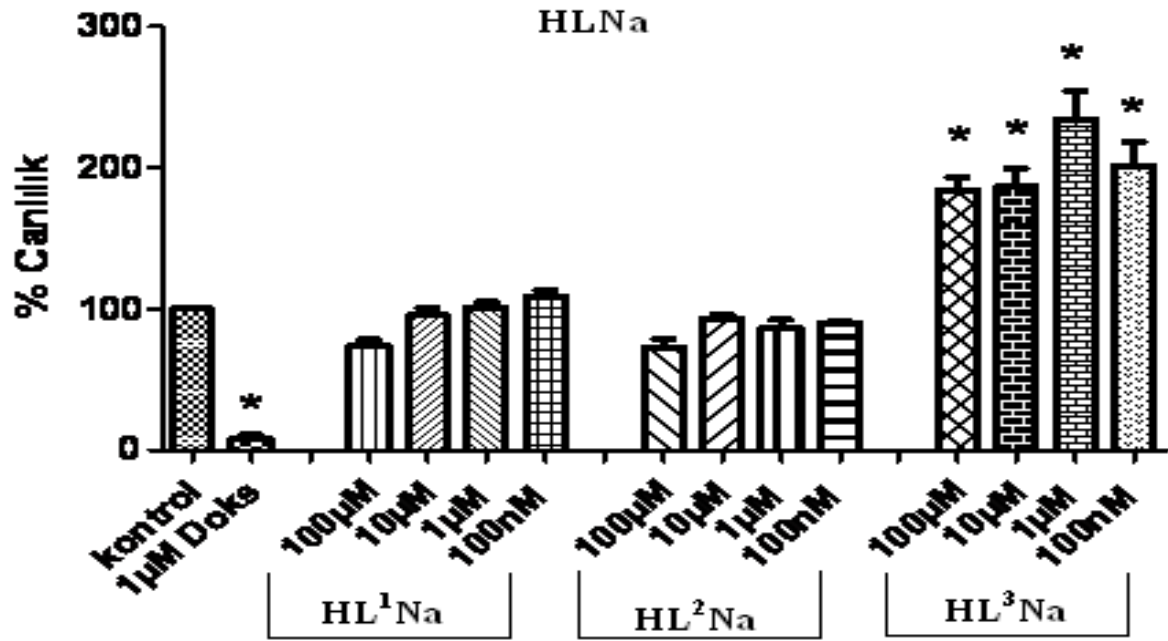


Resim 5.2. MCF-7 hücrelerinin bileşikler uygulandıktan 48 saat sonraki faz kontrast görüntüleri (fotoğraflar x200 büyütme ile çekilmiştir)

5.7.3. HEK293 (insan embriyonik böbrek hücre dizisi) üzerindeki etkileri

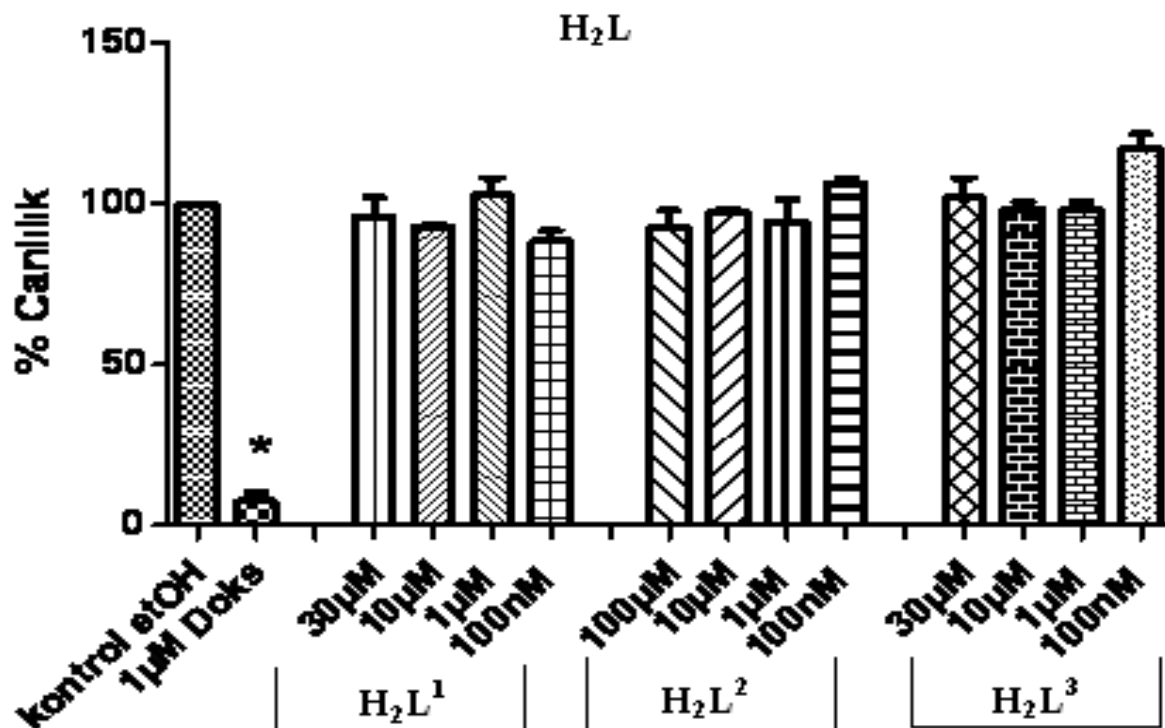
HEK293 hücreleri normal embriyonik hücreden transformasyonla elde edilen ve çeşitli modifikasyonlara uğramış hücrelerdir.

Monosodyum-Schiff bazlarının (HLNa) HEK293 hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri değerlendirildiğinde; bileşiklerin sitotoksik etki göstermedikleri belirlenmiştir. (HL³Na) bileşiği 100 µM, 10 µM, 1 µM, 100 nM konsantrasyonlarında hücre proliferasyonunu anlamlı olarak artırmıştır.



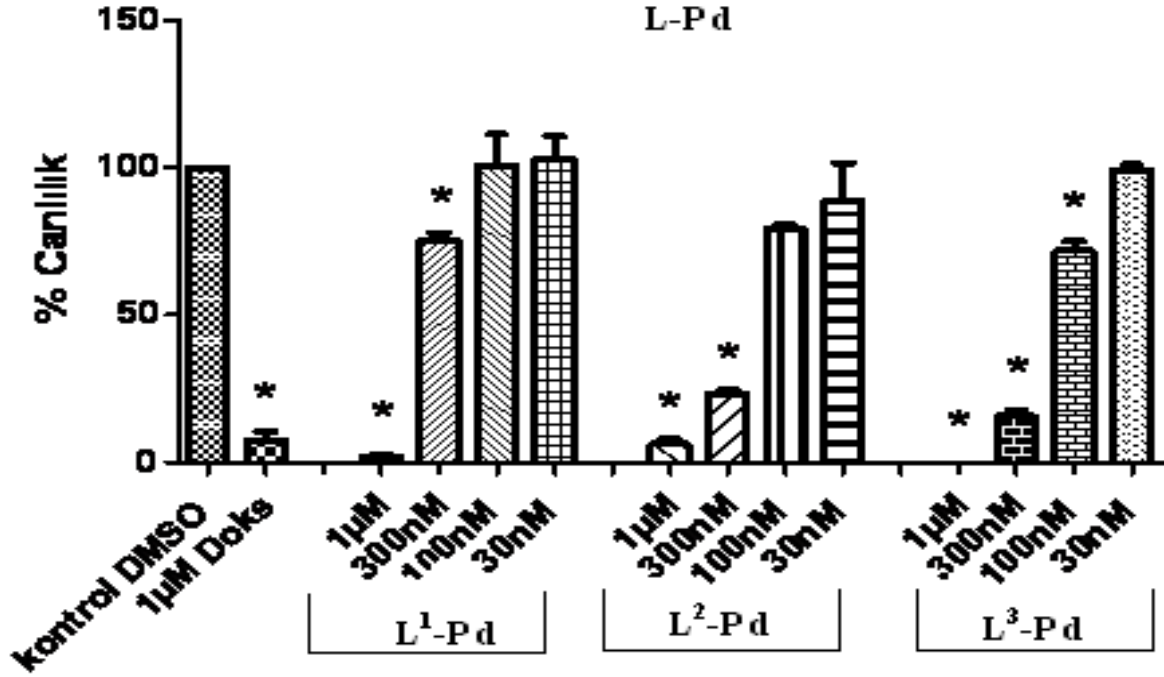
Şekil 5.56. HEK293 hücre dizisinde monosodyum-Schiff bazlarının sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Doksorubisin. *: kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, $p < 0.05$, $n=3$).

Nötral-Schiff bazlarının (H₂L) HEK293 hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri değerlendirildiğinde; bileşiklerin sitotoksik etki göstermedikleri belirlenmiştir.

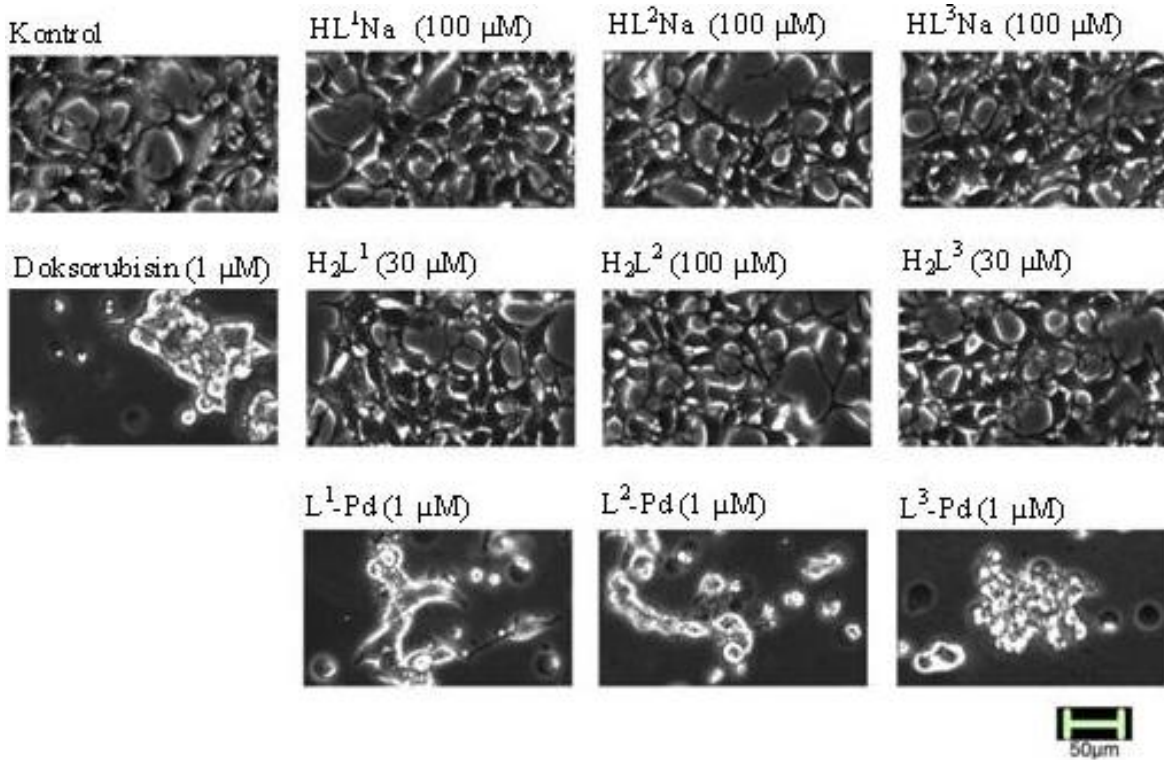


Şekil 5.57. HEK293 hücre dizisinde nötral-Schiff bazlarının sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Doksorubisin. *: kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, $p < 0.05$, $n=3$).

Paladyum(II) komplekslerinin (L-Pd) HEK293 hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri değerlendirildiğinde; (L¹-Pd) bileşiği 1 µM ve 300 nM; (L²-Pd) bileşiği 1 µM ve 300 nM, (L³-Pd) bileşiği 1 µM, 300 nM ve 100 nM konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı sitotoksikite oluşturmuştur. (L¹-Pd) bileşiğinin 1 µM konsantrasyonda standart ilaç doksorubisinden daha etkili olduğu, (L²-Pd) bileşiğinin etkisinin yaklaşık olarak doksorubisin ile aynı olduğu ve (L³-Pd) bileşiğinin HEK293 hücrelerini tamamen yok ettiği gözlenmiştir (Şekil 5.58.). Komplekslerin 300 nM konsantrasyondaki % canlılık değerleri kıyaslandığında, (L¹-Pd) bileşiği yaklaşık % 73, (L²-Pd) bileşiği % 20, (L³-Pd) bileşiği ise % 12 canlılık sağlamıştır. Bu sonuç, yapıdaki alifatik (-CH₂) zincir uzunluğunun artışı ile % canlılığın azaldığını göstermektedir.



Şekil 5.58. HEK293 hücre dizisinde Pd(II) komplekslerinin sitotoksik aktivitesinin değerlendirilmesi. Doks, Doksorubisin. *: kontrol grubundan anlamlı farklılığı göstermektedir. (Tek yönlü varyans analizi ANOVA, Tukey, $p < 0.05$, $n=3$).

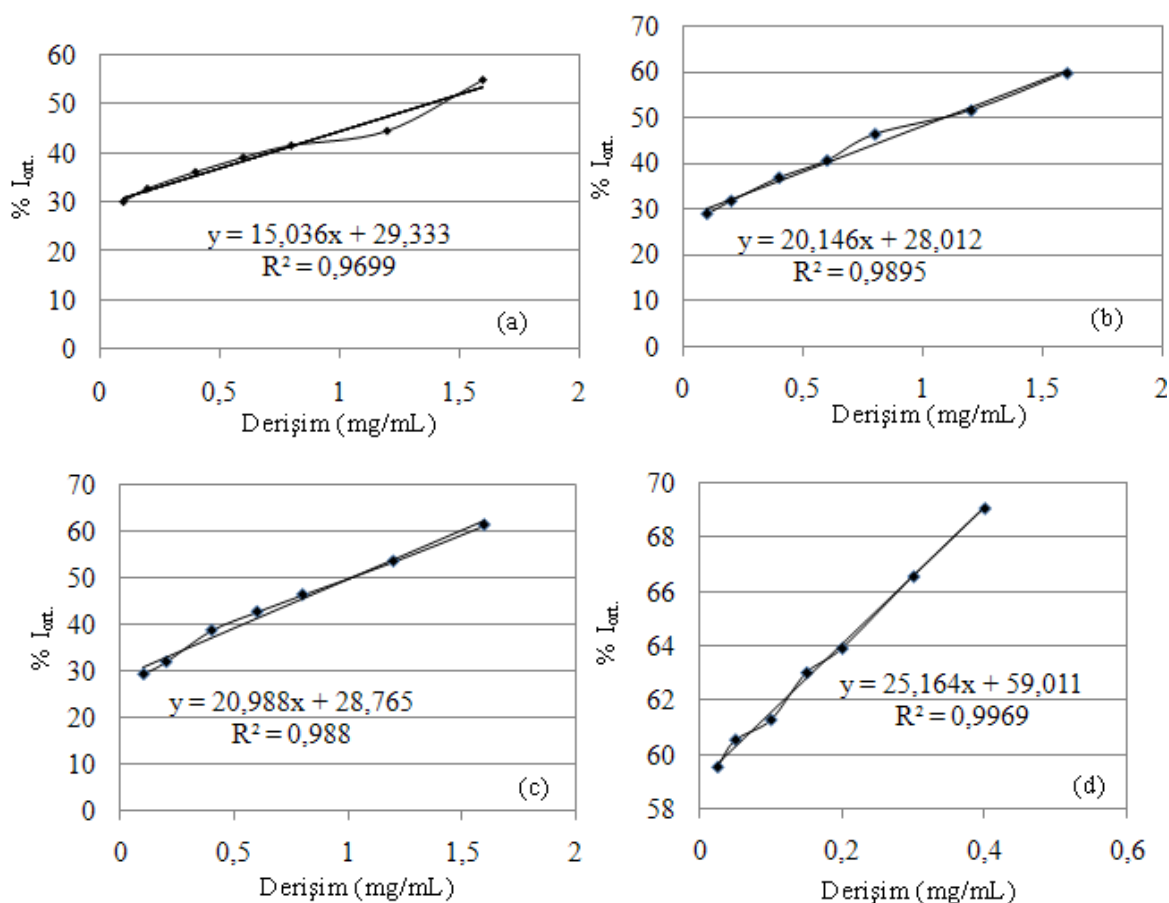


Resim 5.3. HEK293 hücrelerinin bileşikler uygulandıktan 48 saat sonraki faz kontrast görüntüleri (fotoğraflar x200 büyütme ile çekilmiştir)

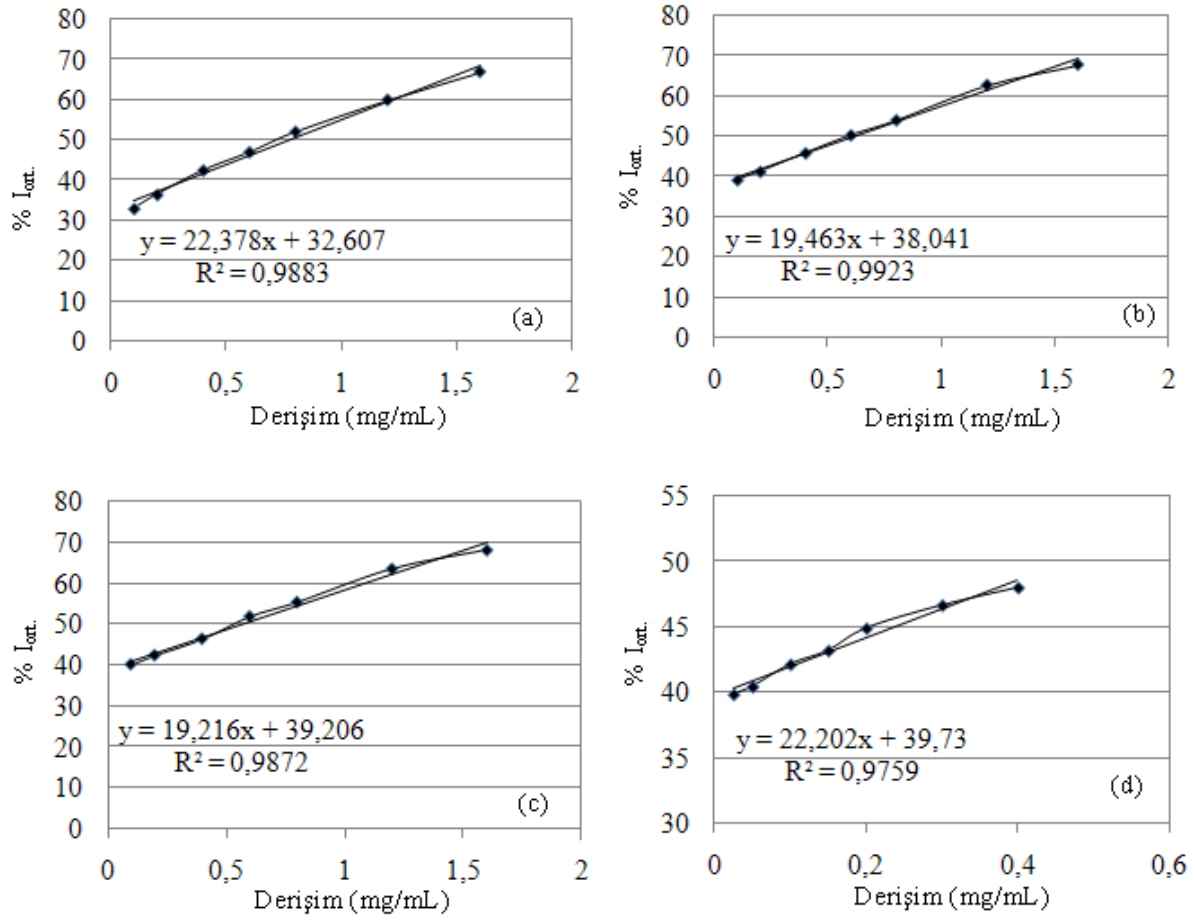
5.8. DPPH ile Antioksidan Aktivite Tayini

Monosodyum-Schiff bazlarının ve nötral-Schiff bazlarının DPPH serbest radikal giderim aktiviteleri (% $I_{ort.}$), MeOH ve/veya sulu ortamlarda farklı derişimler için belirlenerek, bileşiklerin % 50 inhibisyon gösteren derişimi (IC_{50}) hesaplanmıştır (Bakınız Çizelge 5.31., Çizelge 5.32. ve Çizelge 5.33.).

Monosodyum-Schiff bazlarının antioksidan etkilerinin MeOH ortamında askorbik asit ile kıyaslandığında oldukça düşük, sulu ortamda ise askorbik asite yakın olduğu belirlenmiştir. Bileşiklerin antioksidan etkilerinin yapıdaki fenol grubundan kaynaklandığı ve elektron çekici nitro grubunun bu etkiyi azalttığı (Zhang ve diğerleri, 2013) söylenebilir. MeOH ve sulu ortamda, IC_{50} değerleri $HL^1Na > HL^2Na > HL^3Na$ sırasında azalmaktadır. En yüksek aktiviteye sahip olan (HL^3Na) bileşiğinde, alifatik ($-CH_2$) gruplarının fazla olmasının aktiviteyi artırdığı gözlenmiştir.

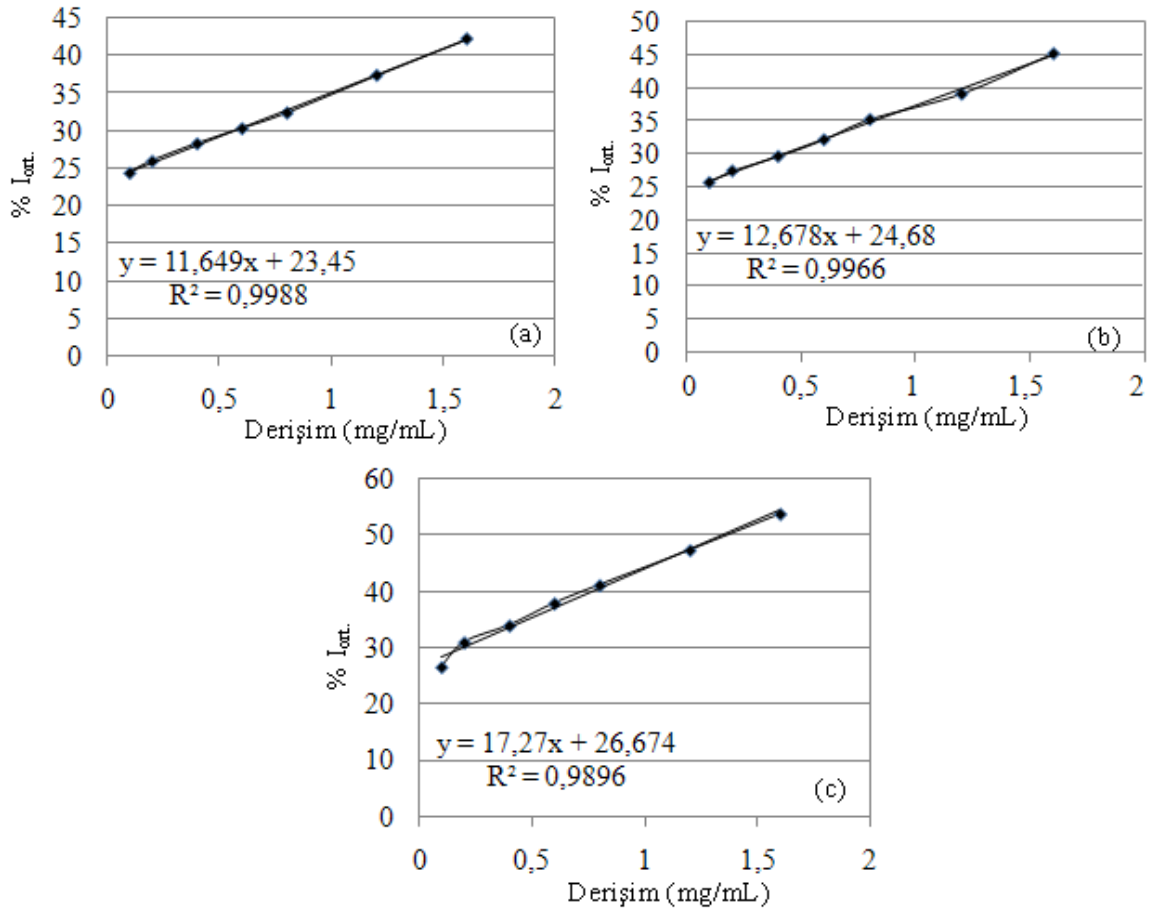


Şekil 5.59. Monosodyum-Schiff bazlarının MeOH ortamında % inhibisyon (% $I_{ort.}$)-derişim grafiği; (a) HL^1Na , (b) HL^2Na , (c) HL^3Na , (d) askorbik asit



Şekil 5.60. Monosodyum-Schiff bazlarının sulu ortamda % inhibisyon (% I_{ort.})-derişim grafiği; (a) HL¹Na, (b) HL²Na, (c) HL³Na, (d) askorbik asit

MeOH ortamında nötral-Schiff bazlarının antioksidan etkileri askorbik asite göre oldukça düşüktür. Bileşiklerin IC₅₀ değerleri H₂L¹ > H₂L² > H₂L³ sırasında azalmaktadır. (H₂L³) dışındaki nötral-Schiff bazlarının antioksidan etkilerinin monosodyum-Schiff bazlarından daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu durum, nötral-Schiff bazlarının yapısında bulunan elektron çekici karboksil grubunun varlığı ile açıklanabilir (Zhang ve diğerleri, 2013).



Şekil 5.61. Nötral-Schiff bazlarının MEOH ortamında % inhibisyon (% I_{ort.})-derişim grafiği; (a) H₂L¹, (b) H₂L², (c) H₂L³

Çizelge 5.30. Monosodyum-Schiff bazlarının MeOH ortamında %I_{ortalama} ve IC₅₀ değerleri

Bileşik	% I _{em.} ± Standart sapma					IC ₅₀ , mg/mL (μMf)
	Derişim (mg/mL)					
	0,10	0,20	0,40	0,80	1,20	1,60
HL'Na	30,05 ± 0,28	32,69 ± 0,31	36,12 ± 0,07	39,10 ± 0,32	44,53 ± 0,50	54,96 ± 0,52
						1,38 (5,04)
HL'Na	28,78 ± 0,84	31,60 ± 0,72	36,71 ± 0,79	40,45 ± 0,72	51,43 ± 0,33	59,61 ± 0,62
						1,09 (3,79)
HL'Na	29,29 ± 0,35	31,92 ± 0,11	38,73 ± 0,22	42,73 ± 0,26	53,64 ± 0,21	61,47 ± 0,18
						1,01 (3,34)
Askorbik asit	59,52 ± 0,18 (0,025)	60,53 ± 0,08 (0,050)	61,27 ± 0,33 (0,10)	63,01 ± 0,01 (0,15)	63,91 ± 0,25 (0,20)	69,09 ± 0,24 (0,40)
						<0,025 (<0,14)

Çizelge 5.31. Monosodyum-Schiff bazlarının sulu ortamda %I_{ortalama} ve IC₅₀ değerleri

Bileşik	%I _{en} ± Standart sapma					IC ₅₀ , mg/mL (μM)
	Derişim (mg/mL)					
	0,10	0,20	0,40	0,80	1,20	1,60
HL'Na	33,03 ± 0,02	36,49 ± 0,54	42,52 ± 0,56	46,99 ± 0,08	52,08 ± 0,12	59,92 ± 0,52
						66,87 ± 0,10
						(2,85)
HL'Na	39,35 ± 0,53	41,37 ± 0,40	45,96 ± 0,36	50,41 ± 0,16	54,06 ± 0,08	62,74 ± 0,76
						67,77 ± 0,90
						(2,15)
HL'Na	40,25 ± 0,39	42,50 ± 0,04	46,52 ± 0,14	51,98 ± 0,17	55,50 ± 0,26	63,64 ± 0,23
						68,21 ± 0,39
						(1,85)
Askorbik asit	39,89 ± 0,36	40,47 ± 0,62	42,17 ± 0,14	43,21 ± 0,31	44,91 ± 0,26	48,00 ± 0,18
(0,025)	(0,050)	(0,10)	(0,15)	(0,20)	(0,30)	(0,40)
						(2,61)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Bileşiklerin Karakterizasyonu

Penisilin grubu ve sefalosporin grubu antibiyotiklerin çekirdek yapısı sırasıyla 6-APA ve 7-ACA'dır. Bu tez çalışmasında 6-APA ve 7-ACA çekirdeklerini içeren yeni β -laktam türevleri sentezlenmiştir. Bu sentez üç basamakta gerçekleştirilmiştir. Birinci basamakta 5-nitrosalisilaldehit ve yüksek (büyük mol kütleli) amino asitler (4-aminobütanoik asit, 5-aminopentanoik asit ve 6-aminoheksanoik asit) kullanılarak, monosodyum tuzu yapısında (HLNa) amino asit Schiff bazları elde edilmiş; ikinci basamakta yukarıdaki Schiff bazlarından yola çıkılarak nötral yapıda (H_2L) amino asit Schiff bazları elde edilmiştir. Üçüncü basamakta 6-APA ve 7-ACA çekirdeklerinin amino grubu, (H_2L) Schiff bazlarının karboksil grubu ile açillenmiştir. Bu şekilde üç adet penisilin grubu (HL-APA) ve üç adet sefalosporin grubu (HL-ACA) olmak üzere altı adet yeni β -Laktam türevi elde edilmiştir. Nitro grubunun antibakteriyel etkisi göz önünde bulundurularak 5-nitrosalisilaldehit seçilmiş; elde edilecek bileşiklerin lipidik karakterini artırarak bakteri hücre duvarı ile olan etkileşimini sağlamak için, uzun düz zincirli yüksek amino asitler seçilmiştir. Birinci ve ikinci basamakta elde edilen yüksek amino asit Schiff bazları (HLNa, H_2L) orijinal olduğundan; bu tez kapsamında sentezlenen β -Laktam türevleri, açıl grubu olarak amino asit Schiff bazları içeren ilk ve yeni bileşik grubunu oluşturmaktadır.

Pt(II) ve Pd(II) komplekslerinin antitümör aktiviteleri (sitotoksik etki) bilinmekte ve bu konudaki çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Bu tez kapsamında üç adet yeni paladyum(II) kompleksi (L-Pd) sentezlenmiştir. Ligant olarak monosodyum-Schiff bazları (HLNa) kullanılmıştır; bu bileşikler (ONO) yapısında üç dişli ligant olarak davranır. Komplekslerin monomerik yapıda ve kare düzlem geometride olduğu belirlenmiştir. Kompleksler diyamanyetiktir ve DMF'deki çözeltileri iletken özellik göstermez. Çalışmanın devamında bu ligantların Pt(II) komplekslerinin sentezlenmesi, sitotoksik etkilerinin ve antibakteriyel aktivitelerinin tayin edilmesi planlanmaktadır.

6.2. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Sentezlenen bütün bileşiklerin (HLNa, H_2L , HL-APA, HL-ACA ve L-Pd) antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Antibakteriyel aktivite

tayini için standart bakteriler (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *E. faecalis* ve *B. subtilis*) ve onların ilaç dirençli izolatları kullanılmıştır. Antifungal aktivite için *C. albicans* ve *C. krusei* kullanılmıştır. Ampisilin, gentamisin, levofloksasin, flukanazol ve ketokonazol referans ilaç olarak kullanılmıştır.

Sentezlenen bütün bileşiklerin gram pozitif bakterilere (MİK: 64 µg/mL) karşı, gram negatif bakterilerden daha fazla aktivite gösterdiği belirlenmiştir (MİK: 128 µg/mL). Bileşiklerin dirençli izolatlara karşı aktivitesi düşüktür (MİK: 256 µg/mL). Antibakteriyal aktivite nötral-Schiff bazları < monosodyum-Schiff bazları < Pd(II) kompleksleri < 6-APA türevleri < 7-ACA türevleri sırasında artmaktadır.

Bileşiklerin mayalara karşı aktiviteleri bakterilerden oldukça fazladır. *C. krusei*'a karşı aktiviteleri düşük (MİK: 128 µg/mL) olup, MİK değerleri (µM) olarak ifade edildiğinde aktiflik yukarıdaki sıralamada artar. Bileşikler *C. albicans*'a karşı daha etkindir (MİK: 16-32 µg/mL); aktivite sıralaması HL-APA < HL-ACA < H₂L < HLNa < L-Pd şeklindedir.

İlerleyen çalışmalarda, yukarıda bahsedilen bileşiklerin farklı bakteriler ve mayalar üzerine olan antimikrobiyal etkilerinin araştırılması planlanmaktadır.

6.3. Sitotoksik Etki Tayini

Schiff bazları (HLNa ve H₂L) ile Pd(II) komplekslerinin (L-Pd) HeLa (insan serviks kanser hücre dizisi), MCF-7 (insan meme kanser hücre dizisi) ve HEK293 (insan embriyonik böbrek hücre dizisi) hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri incelenmiştir. Sonuçlar standart kanser ilaçları olan Doksorubisin ve Oksaliptatin ile kıyaslanmıştır.

Monosodyum-Schiff bazlarının (HLNa) HeLa, MCF-7 ve HEK293 hücreleri üzerinde sitotoksik etki göstermedikleri belirlenmiştir. (HL¹Na) bileşiği 10 µM ve 1 µM; (HL²Na) bileşiği 10 µM, 1 µM ve 100 nM; (HL³Na) bileşiği ise 1 µM ve 100 nM konsantrasyonlarında MCF-7 hücre proliferasyonunu; ayrıca (HL³Na) bileşiği 100 µM, 10 µM, 1 µM, 100 nM konsantrasyonlarında HEK293 hücre proliferasyonunu anlamlı olarak artırmıştır.

(H₂L²) bileşiği dışındaki nötral-Schiff bazlarının (H₂L) HeLa, MCF-7 ve HEK293 hücreleri üzerinde sitotoksik etki göstermedikleri belirlenmiştir. (H₂L²) bileşiği 100 µM konsantrasyonda MCF-7 hücrelerinde anlamlı sitotoksikite oluşturmuştur. (H₂L³) bileşiği 30 µM konsantrasyonda HeLa hücrelerinin; (H₂L²) bileşiği 10 µM ve 100 nM konsantrasyonlarında MCF-7 hücrelerinin çoğalmasını sağlamıştır.

(L¹-Pd) kompleksi hariç, (L²-Pd) bileşiği 1 µM, (L³-Pd) bileşiği 1 µM ve 300 nM konsantrasyonlarında HeLa hücreleri üzerinde sitotoksikite oluşturmuştur. 1 µM konsantrasyondaki (L³-Pd) bileşiğinin, Doksorubisinin 1 µM ve Oksaliplatinin 100 µM konsantrasyonları ile karşılaştırıldığında, daha güçlü sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir. (L¹-Pd) bileşiği 1 µM, (L²-Pd) bileşiği 1 µM ve 300 nM, (L³-Pd) bileşiği 1 µM ve 300 nM konsantrasyonlarında MCF-7 hücreleri üzerinde sitotoksikite oluşturmuştur. Bütün (L-Pd) komplekslerinin 1 µM konsantrasyonda, Doksorubisinden (1 µM) ve Oksaliplatinden (100 µM) daha etkili olduğu ve MCF-7 hücrelerini tamamen yok ettiği gözlenmiştir. (L¹-Pd) bileşiği 1 µM ve 300 nM; (L²-Pd) bileşiği 1 µM ve 300 nM, (L³-Pd) bileşiği 1 µM, 300 nM ve 100 nM konsantrasyonlarında HEK293 hücreleri üzerinde sitotoksikite oluşturmuştur. (L¹-Pd) bileşiğinin 1 µM konsantrasyonda Doksorubisinden daha etkili olduğu, (L²-Pd) bileşiğinin etkisinin yaklaşık olarak Doksorubisin ile aynı olduğu ve (L³-Pd) bileşiğinin HEK293 hücrelerini tamamen yok ettiği gözlenmiştir.

İlerleyen çalışmalarda, MCF-7 hücrelerine karşı sitotoksik etki gösteren (H₂L²) bileşiği ile HeLa hücrelerini etkileyen (L²-Pd) ve (L³-Pd) komplekslerinin; MCF-7 hücrelerini tamamen yok eden bütün (L-Pd) komplekslerinin, kemoterapötik ilaç olarak uygulanabilirliğinin incelenmesi planlanmaktadır. Bütün bileşiklerin farklı kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkilerinin araştırılması düşünülmektedir.

6.4. Antioksidan Aktivite Tayini

Schiff bazlarının (HLNa ve H₂L) antioksidan aktiviteleri MeOH ve/veya sulu ortamlarda, DPPH radikalik süpürme yöntemi ile incelenmiştir. Bütün Schiff bazlarının antioksidan etkileri MeOH ortamında askorbik asit ile kıyaslandığında oldukça düşüktür; ancak monosodyum-Schiff bazlarının sulu ortamda askorbik asite yakın aktivite gösterdiği

gözenmiştir. (H_2L^3) dışındaki nötral-Schiff bazlarının antioksidan etkilerinin monosodyum-Schiff bazlarından daha düşük olduğu belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

- Akkan, A. G. (1997, 2-3 Mayıs). *Antibiyotiklerin sınıflandırılmaları*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Pratikte Antibiyotik Kullanımı Simpozyumunda sunuldu, İstanbul.
- Akova, M. (1994). Beta-Laktam antibiyotiklerin klinik kullanımı ve beta-laktamazlara bağlı direnç gelişimi. *Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği ANKEM Derg*, 8(4), 305-310.
- Alama, M. S., Choi, J. H., and Lee, D. U. (2012). Synthesis of novel Schiff base analogues of 4-amino-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazol-3-one and their evaluation for antioxidant and anti-inflammatory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20, 4103–4108.
- Aleksanyan, M. V., Kramer, M. S., Agababyan, R. V., Ter-Zakharyan, Y. Z., Mndzhoyan, S. L., and Martirosyan, A. O. (1994). Synthesis and antibacterial properties of 7-[(tetrazolyl)acetamido]cephalosporanic acids. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 28(6), 406
- Almeida, M. P., and Carabineiro, S. A.C. (2013). In Steven L. Suib (Eds.), *New and Future Developments in Catalysis*. Imprint: Elsevier, pp. 105-121.
- Appleton, T. G. (1997). Donor atom preferences in complexes of platinum and palladium with amino acids and related molecules. *Coordination Chemistry Reviews*, 166, 313-359.
- Avşar, G. (2008). *Orijinal nitelikte florlanmış fosfin ve Rodyum(I) komplekslerinin sentezi ve süperkritik karbon dioksit ortamında hidrojenasyon reaksiyonlarında kullanımı*, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 8, 10.
- Balsamo, A., Barontini, S., Calvani, F., Gentili, D., Macchia, M., Rossello, A., Modugno, E. D., and Felici, A. (1999). New N-substituted 7-aminocephalosporanic acid derivatives as potential agents against *streptococcus pneumoniae*. Synthesis and in vitro activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 9, 1035-1040.
- Balsamo, A., Cercignani, G., Gentili, D., Lapucci, A., Macchia, M., Orlandini, E., Rapposelli, S., and Rossello, A. (2001). Synthesis and inhibitory activity towards human leukocyte elastase of new 7 α -methoxy and 7 α -chloro (2-acyloxymethyl) cephem derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 185–193.
- Bambury, R. E., Böhme, E. H. W., Brake, N. W., Edwards, M. L., Erickson, R. C., Fike, W. W., Hoffman, P. F., McCarty F. J., Paolini, J. P., and Schnettler, R. A. (1981). β -lactam antibiotics derived from nitrogen heterocyclic acetic acids. 2. Cephalosporin derivatives. *The Journal of Antibiotics*, XXXIV(1), 40-46.
- Basak, S., Mondal, A., Chopra, D., and Rajak, K. K. (2007). Synthesis and structural characterisation of new Re(III) complexes using aldimines of α -amino acids as coligands. *Polyhedron*, 26, 3465-3470.

- Bickel, H., Bosshardt, R., and Mueller, J. (1973, March 6). Derivatives of 7-aminocephalosporanic acid. United States Patent No.3,719,673.
- Biniak, S., Szymaski, G., Siedlewski, J., and Swiatkowski, A. (1997). The characterization of activated carbons with oxygen and nitrogen surface groups. *Carbon*, 35, 1799-1810.
- Bozhalil, S., Sungur, F., Koşan, C. ve Energin, M. (1991). Antibakteriyel ilaçlar. *Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni*, 23(4), 405-415.
- Calverley, M. J., and Begtrup, M. (1983). N-(functionalized alkyl) derivatives of 6-aminopenicillanic acid: A new series of specific inhibitors of β -lactamase from *enterobacter cloacae* p99. *The Journal of Antibiotics*, XXXVI(11), 1507-1515.
- Ceyhan, G., Çelik, C., Uruş, S., Demirtaş, İ., Elmastaş, M., and Tümer, M. (2011). Antioxidant, electrochemical, thermal, antimicrobial and alkane oxidation properties of tridentate Schiff base ligands and their metal complexes. *Spectrochimica Acta Part A*, 81, 184–198.
- Charef, N., Sebti, F., Arrar, L., Djarmouni, M., Boussoualima, N., Baghiani, A., Khennouf, S., Ourari, A., AlDamen, M. A., Mubarak, M. S., and Peters, D. G. (2015). Synthesis, characterization, X-ray structures, and biological activity of some metal complexes of the Schiff base 2,2'-(((azanediylbis(propane-3,1-diyl))bis(azanylylidene))bis(methanylylidene))diphenol. *Polyhedron*, 85, 450–456.
- Chen, C-J., Wang, I-W., Sheu, H-S., Lee, G-H., and Lai, C. K. (2011). Metallomesogens derived from benzoxazoles–salicylaldehyde conjugates. *Tetrahedron*, 67(42), 8120-8130.
- Christensen, B. G., Cama, L. D. (1978, January 31). Derivatives of 6-aminopenicillanic acid. United States Patent No. 4,071,529.
- CLSI (formerly NCCLS), approved stand. M27-A, 15, 10, NCCLS, VA Medicinal Center, Tuscon, 1996.
- CLSI (formerly NCCLS), NCCLS document M100-S12, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania 19087, 2002.
- Davies, J. E. (1964). Aliphatic nitro- and amino-monocarboxylic acids and related compounds. In S. Coffey (Eds.), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*. (Second Edition). London, pp. 191-213.
- Dawidowicz, A. L., Wianowska, D., Olszowy, M. (2012) On practical problems in estimation of antioxidant activity of compounds by DPPH Method (Problems in estimation of antioxidant activity). *Food Chemistry*, 131, 1037-1043.
- Demirelli, H. (2001). Glisin ve Salisilaldehitten Oluşan Schiff Bazının Oluşum ve Protonasyon Dengelerinin Spektrofotometrik ve Potansiyometrik Metotla İncelenmesi. *Gazi Üniversitesi, Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 21(2), 103-111.

- Demirtürk, N. ve Demirdal, T. (2004). Antibiyotiklerde Direnç Sorunu. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Kocatepe Tıp Dergisi*, 5, 17- 21.
- Doğan, A., Şakıyan, İ.ve Kılıç, E. (2004). Potentiometric studies on some -amino acid-Schiff bases and their manganese (III) complexes in dimethylsulfoxide-water mixtures. *Journal of Solution Chemistry*, 33, 1539-1547.
- Dolfini, J.E., Bohme, E., and Slusarchyk, W.A., (1977, June 14). 6-benzalimino-6-arylthio penicillanic acids and derivatives thereof. United States Patent No. 4,029,669.
- Dökmeci, İ. (2007). *Farmakoloji İlaçlar ve Etkileri*. (Birinci Baskı). Türkiye: Alfa Yayınları, 1022-1023, 1043, 1045-1046, 1056, 1059, 1107, 1223, 1238-1261.
- Dubey, S.K., and Knaus, E. E. (1985). Synthesis of heterocyclic 1,4-dihydropyridylacetic acid derivatives of 6-aminopenicillanic acid and D- α -aminobenzylpenicillin with antibacterial activity. *Canadian Journal of Chemistry*, 63(3), 559-564.
- Ekşi, H., Gupta V. K., Üstündağ, Z., Atar, N., Çağlayan, M. O., Solak, A. O. (2013). Surface characterization of dinitrophenyl-diaminophenyl nanoplatfrom on glassy carbon. *Journal of Molecular Liquids*, 187, 49–53.
- Erdem, Ö. (2010). *Kiral binaftil Schiff-bazı ligand ve metal komplekslerinin sentezi, süperkritik karbondioksit çözücü ortamında alken epoksidasyonunda kullanımlarının incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 8.
- Erdem, Ö. ve Çelepkolu, T. (2014). Postpartum Depresyonun Risk Faktörleri ve Nedenleri. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(3), 101-107.
- Ertan, M. (2004). *Farmasötik Kimya*. (İkinci Baskı). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1039, 1041, 1046, 1101-1102, 1121, 1123.
- Esmailpour, M., Sardarian, A. R., and Javidi, J. (2014). Synthesis and characterization of Schiff base complex of Pd(II) supported on superparamagnetic Fe₃O₄@SiO₂ nanoparticles and its application as an efficient copper- and phosphine ligand-free recyclable catalyst for Sonogashira-Hagihara coupling reactions. *Journal of Organometallic Chemistry*, 749, 233-240.
- Fan, Y. H., He, X. T., Bi, C. F., Guo, F., Bao, Y. and Chen, R. (2007). Synthesis, characterization, and antibacterial activity of new rare-earth ion complexes with unsymmetrical Schiff base ligand. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 33, 535-538.
- Francis, J. W., and Henry, P. M. (1996). Palladium(II)-catalyzed exchange and isomerization reactions. XVI¹ The kinetics and stereochemistry of the oxidation and isomerization of hexafluoro allylic alcohols in aqueous solution catalyzed by PdCl₃(pyridine)⁻. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 112, 317-326.
- Furlenmeier, A., Quitt, P., Vogler, K., and Lanz, P. (1976, May 18). 6-acyl derivatives of aminopenicillanic acid. United States Patent No. 3,957,758.

- Galka, P. W., and Kraatz, H. B. (2003). Synthesis and study of amino acid based phosphinite ligands. *Journal of Organometallic Chemistry*, 674, 24-31.
- Geary, W. J. (1971). The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterization of coordination compounds. *Coordination Chemistry Review*, 7, 81-122.
- Gentili, D., Macchia, M., Menchini, E., Nencetti, S., Orlandini, E., Rossello, A., Broccali, G., Limonta, D. (1999). Synthesis and antimicrobial properties of cephalosporin derivatives substituted on the C(7) nitrogen with arylmethoxyimino or arylmethoxyamino alkanoyl groups. *IL Farmaco*, 54, 224-231.
- Goh, N. K., Chu, C. K., Khoo, L. E., Whalen, D., Eng, G., Smith, F. E., and Hynes, R. C. (1998). The synthesis, structural characterization and biocidal properties of some triorganotin(IV) esters of N-arylidene- ω -amino acids. *Applied Organometallic Chemistry*, 12, 457-466.
- Gonçalves, L. R. B., Fernández-Lafuente, R., Guisán, J. M., and Giordano, R. L. C. (2002). The role of 6-aminopenicillanic acid on the kinetics of amoxicillin enzymatic synthesis catalyzed by penicillin G acylase immobilized onto glyoxyl-agarose. *Enzyme and Microbial Technology*, 31, 464-471.
- Gottstein, W. J., Bocian, G. E., Crast L. B., Dadabo, K., Essery, J. M., Godfrey, J. C., and Cheney, L. C. (1966). Derivatives of 6-aminopenicillanic acid. VII. Synthesis of penicillin aldehydes by a novel method. *Journal of Medicinal Chemistry*, 31, 1922-1924.
- Gülay, Z. (2003). Hücre duvar sentezini etkileyen antibakteriyeller. *Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği ANKEM Derg*, 17(3), 192-204.
- Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2010). Synthesis and spectroscopic properties of novel asymmetric Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A*, 77, 304-311.
- Güngör, Ö., Gürkan, P. (2014). Synthesis and characterization of higher amino acid Schiff bases, as monosodium salts and neutral forms. Investigation of the intramolecular hydrogen bonding in all Schiff bases, antibacterial and antifungal activities of neutral forms. *Journal of Molecular Structure*, 1074, 62-70.
- Hamilton-Miller, J. M. T. (2008). Development of the semi-synthetic penicillins and cephalosporins. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 31, 189-192.
- Heinisch, L., Wittmann, S., Stoiber, T., Berg, A., Ankel-Fuchs, D., and Möllmann, U. (2002). Highyl antibacterial active aminoacyl penicilin conjugates with acylated bis-catecholate siderophores based on secondary diamino acids and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(14), 3032-3040.
- Hernández-Molina, R., and Mederos, A. (2003). *Acyclic and Macrocyclic Schiff Base Ligands*. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering Comprehensive Coordination Chemistry II, pp. 411-446.

- Hu, C., Zhang, W., Xu, Y., Zhu H., Ren, X., Lu, C., Meng, Q., and Wang, H. (2001). Racemic titanium(IV) complexes of salicylideneamino acids. *Transition Metal Chemistry*, 26, 700-703.
- Hueso, J. L., Espino, J. P., Caballero, A., Cotrino, J., and González-Elipe, A. R. (2007). XPS investigation of the reaction of carbon with NO, O₂, N₂ and H₂O plasmas. *Carbon*, 45, 89–96.
- Isikgoz-Tasbakan, M., Pullukcu, H., Sipahi, O. R., Yamazhan, T., and Ulusoy, S. (2012). Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* related lower urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 40, 554–556.
- İnternet: AUTHORNAME. Farmasötik Kimya IV Notları. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.scribd.com%2Fdoc%2F15617642%2FFarmasotik-Kimya-IV-Notlar&date=2014-11-21>, Son Erişim Tarihi: 21.11.2014.
- Jin, V. X., and Ranford, J. D. (2000). Complexes of platinum(II) or palladium(II) with 1,10-phenanthroline and amino acids. *Inorganica Chimica Acta*, 304, 38–44.
- Kasumov, V. T., Taş, E., Köksal, F. ve Özalp-Yaman, Ş. (2005). Synthesis, characterization, redox behavior and hydrogenation catalytic activity of bis(N-aryl-3; 5-Bu^tsalicylaldiminato)-palladium(II) complexes. *Polyhedron*, 24, 319–325.
- Kasumov, V. T. ve Sahin, E. (2013). Polyfluorinated Pd(II)-3,5-di-tert-butylsalicylaldimenes complexes: Synthesis, structure, spectroscopy, redox behaviors and catalytic activity. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 107, 31–38.
- Kendircioğlu, A. (2008). *Fenol esaslı Schiff bazı geçiş metal komplekslerinin stirenin oksidasyonunda kullanılabilirliği*. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 16.
- Khusnutdinov, R. I., Bayguzina, A. R., and Dzhemilev, U. M. (2014). Metal complex catalysis in the synthesis of quinolines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 768, 75–114.
- Koch, D., Polborn, K., Sünkel, K., and Beck, W. (2002). N,O-Chelate complexes of Ru(II), Ir(III), Pd(II), Pt(II) and Cu(II) with tetrahydroisoquinolinic acid. Molecular structures of [(Et₃P)(Cl)M(OOC-CH-CH₂-C₆H₄-CH₂NH)], M=Pd, Pt. *Inorganica Chimica Acta*, 334, 365-370.
- Kumar, B. D., and Rawat, D. S. (2013). Synthesis and antioxidant activity of thymol and carvacrol based Schiff bases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23, 641–645.
- Kumari, N., Prajapati, R., and Mishra L. (2008). Reactivity of M(en)Cl₂ (M = Pd^{II}/Pt^{II}, en = 1,2-diaminoethane) with N,N'-bis(salicylidene)-p-phenylenediamine: Binding with hexafluorobenzene. *Polyhedron*, 27, 241–248.

- Lekha, L., Kanmani Raja, K., Rajagopal, G., and Easwaramoorthy, D. (2014). Schiff base complexes of rare earth metal ions: Synthesis, characterization and catalytic activity for the oxidation of aniline and substituted anilines. *Journal of Organometallic Chemistry*, 753, 72-80.
- Loder, B., Newton, G. G. F. and Abraham, E. P. (1961). The Cephalosporin C nucleus (7-aminocephalosporanic acid) and some of its derivatives. *Journal of Biochemistry*, 79, 408-416.
- Lopez, M., Rodriguez, Z., Valdes, B., Velez, H., Agüero, J., Fini, A., and Gonzalez, M. (2001). Improvement of the synthesis of diphenylmethyl 7 β -(o-hydroxy)benzylideneamino-3-hydroxymethyl-3-cephem-4-carboxylate. *IL Farmaco*, 56, 629-631.
- Lopez, M., Rodriguez, Z., González, M., Tolón, B., Avila, R., González, I., Garmendía, L., Mamposo, T., Carrasco, R., Pellón, R., Vélez, H., and Fini, A. (2004). Novel cephalosporin derivatives possessing a substituted cinnamoyl moiety at the 7 β -position. Synthesis, structural characterization and antibacterial activity of 3-acetoxymethyl cephalosporin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 657-664.
- Lund, F. J. (1975, October, 14). 6-aminopenicillanic acid derivatives, methods for producing and compositions containing same. United States Patent No. 3,912,751.
- Mahmood, S., Malik, M. A., Motevalli, M., Nunn, P. B., Q'Brien, P. (1998). Synthesis and X-ray crystal structures of Schiff bases prepared from salicylaldehyde and the diamino acids L-2-amino-3-methylaminopropanoic acid, DL-2,4-diamino-butanoic acid and DL-2,3-diaminopropanoic acid. *Tetrahedron*, 54, 5721-5730.
- Marchand-Brynaert, J. And Brule, C. (2008). *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering, from Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. 2, 173-237.
- Milardovic, S., Ivekovic, D., Grabaric, B.S. (2006). A novel amperometric method for antioxidant activity determination using DPPH free radical. *Bioelectrochemistry*, 68, 175-180.
- Miura, K., and Reckendorf, H. K. (1967). The Nitrofurans. *Progress in Medicinal Chemistry*, 5, 320-381.
- Morin, R. B., Jackson, B. G., Flynn, E. H., and Roeske R. W. (1962). Chemistry of Cephalosporin Antibiotics. I. 7-Aminocephalosporanic Acid from Cephalosporin C. *Journal of American Chemical Society*, 84, 3400-3401.
- Moss, M. O., and Cole, M. (1964). Reactions of 6-aminopenicillanic acid with carbohydrates and related substances. *Journal of Biochemistry*, 92, 643-648.
- Nam, G., Lee, J. C., Chi, D. Y., and Kim, J. H. (1990). New thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole derivatives: Useful compounds for the preparation of 7-substituted cephalosporins. *Bulletin Korean Chemistry Society*, 11(5), 383-386.

- Navarro, R., Garcia, J., Urriolabeitia, E. P., Cativiela, C., and Diaz-de-Villegas, M. D. (1995). Metal complexes of biologically important ligands: synthesis of amino acidato complexes of Pd^{II} containing a C,N-cyclometallated group as an ancillary ligand. *Journal of Organometallic Chemistry*, 490, 35-43.
- Nudelman, A. (1975, September 23). Sulfenyl derivatives of 7-aminocephalosporanic acid. United States Patent No.3,907,788.
- Nunez-Montenegro, A., Pino-Cuevas, A., Carballo, R. and Vazquez-Lopez, E. M. (2014). Structural evidence of an intramolecular proton transfer leading to keto-amine tautomer in the crystals of Schiff bases derived from tyrosine and histidine esters. *Journal of Molecular Structure*, 1062, 110–115.
- Oh, C. H., Park, S. W., and Cho, J. H. (1990). Synthetic cephalosporin derivatives. *Bulletin Korean Chemistry Society*, 11(4), 323-327.
- Ossowicz, P., Janus, E., Schroeder, G., and Rozwadowski, Z. (2013). Spectroscopic studies of amino acid ionic liquid-supported schiff bases. *Molecules*, 18, 4986-5004.
- Ozcelik, B., Lee, J. H., and Min, D. B. (2003). Effects of light, oxygen, and pH on the absorbance of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl. *Journal of Food Science*, 68(2), 487-490.
- Ozçelik, B., Gürbüz, I., Karaoglu, T., Yesilada, E. (2009). Antiviral and antimicrobial activities of three sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *solstitialis*. *Microbiological Research*, 164, 545–552.
- Özcan, Y., İde, S., Şakıyan, İ., ve Logoglu, E. (2003). Structure and characterization of N-(2-Hydroxy-1-naphthylidene)threonine. *Journal of Molecular Structure*, 658, 207-213.
- Özçelik, B., Orhan, I., Toker, G. (2006). Antiviral assessment againsts Herpes simplex virus and Parainfluenza-3 virus in Vero cell line and Madin-Darby bovine kidney Cells and Antimicrobial activity of some flavonoids. *Zeitschrift für Naturforsch B*, 61, 632–638.
- Perron, Y. G., Minor, W. F., Holdrege, C. T., Gottstein, W. J., Godfrey, J. C., Crast, L. B., Babel, R. B., and Cheney, L. C. (1960). Derivatives of 6-aminopenicillanic acid. I, partially synthetic penicillins prepared from α -aryloxyalkanoic acids. *Journal of American Chemical Society*, 82, 3934-3938.
- Perron, Y. G., Minor, W. F., Crast, L. B., and Cheney, L. C. (1961). Derivatives of 6-aminopenicillanic acid. II. Reactions with isocyanates, isothiocyanates, and cyclic anhydrides. *Journal of Organic Chemistry*, 26, 3365-3367.
- Perron, Y. G., Minor, W. F., Crast, L. B., Gocrevitch, A., Lein, J., and Chesey, L. C. (1962). Derivatives of 6-aminopenicillanic acid. III. Reactions with N-substituted phthalamic acids. *Journal of American Chemical Society*, 84, 1016-1025.

- Perron, Y. G., Dewitt, N. Y., Cheney, L. C. (1962, May 15). Phthalamido Penicillins. United States Patent No. 3,035,047.
- Perron, Y. G., Crast, L. B., Essery, J. M., Fraser, R. R., Godfrey, J. C., Holdrege, C. T., Minor, W. F., Neubert, M. E., Partyka, R. A., and Cheney, L. C. (1964). Derivatives of 6-Aminopenicillanic acid. V. Synthesis of 6-aminopenicillanyl alcohol and certain derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 7, 483-487.
- Petrucci, R. H., and Harwood, W. S. (1995). Genel Kimya. Prensipler ve Modern Uygulamalar. T. Uyar. (Editör). *Canlıların kimyası*. (Altıncı Baskı). Ankara: Palme Yayıncılık, s. 983-984.
- Pratt, R. F., Dryjanski, M., Wun, E. S., and Marathias, V. M. (1996). 8-Hydroxypenicillic Acid from 6-Aminopenicillanic Acid: A New Reaction Catalyzed by a Class C β -Lactamase. *Journal of American Chemical Society*, 118, 8207-8212.
- Puterova, Z., Valentova, J., Bojkova, Z., Kozisek, J., and Devinsky, F. (2011). Synthesis, crystal structure and antiradical effect of copper(II) Schiff base complexes containing five-, six- and unusual seven-membered rings. *Dalton Transactions*, 40, 1484-1490.
- Ragaini, F. and Cenini, S. (1996). Mechanistic studies of palladium-catalysed carbonylation reactions of nitro compounds to isocyanates, carbamates and ureas. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 109, 1-25.
- Regev-Shoshani, G., Ko, M., Crowe, A., and Av-Gay, Y. (2011). Comparative efficacy of commercially available and emerging antimicrobial urinary catheters against bacteriuria caused by *E. coli* in vitro. *Urology*, 78, 334-339.
- Ribeiro, M. P. A., Ferreira, A. L. O., Giordano, R. L. C., Giordano, R. C. (2005). Selectivity of the enzymatic synthesis of ampicillin by *E. coli* PGA in the presence of high concentrations of substrates. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 33, 81-86.
- Rodriguez, J. C., Hernandez, R., Gonzalez, M., Lopez, M. A., and Fini, A. (2000). A rapid procedure to prepare cefotaxime. *IL Farmaco*, 55(5), 393-396.
- Rodriguez, J. C., Hernandez, R., Gonzalez, M., Rodriguez, Z., Tolon, B., Velez, H., Valdes, B., Lopez, M. A., and Fini, A. (2003). An improved method for preparation of cefpodoxime proxetil. *IL Farmaco*, 58(5), 363-369.
- Roy, G. B. (2009). Synthesis and study of physico-chemical properties of a new chiral Schiff base ligand and its metal complex. *Inorganica Chimica Acta*, 362, 1709-1714.
- Rozwadowski, Z. (2006). Deuterium isotope effect on ^{13}C chemical shifts of tetrabutylammonium salts of Schiff bases amino acids. *Magnetic Resonance Chemistry*, 44, 881-886.
- Rozwadowski, Z., Ambroziak, K., Szypa, M., Jagodzinska, E., Szychaj, S., Schilf, W., and Kamiński, B. (2005). The ^{15}N and ^{13}C NMR study of Schiff bases of amino acids

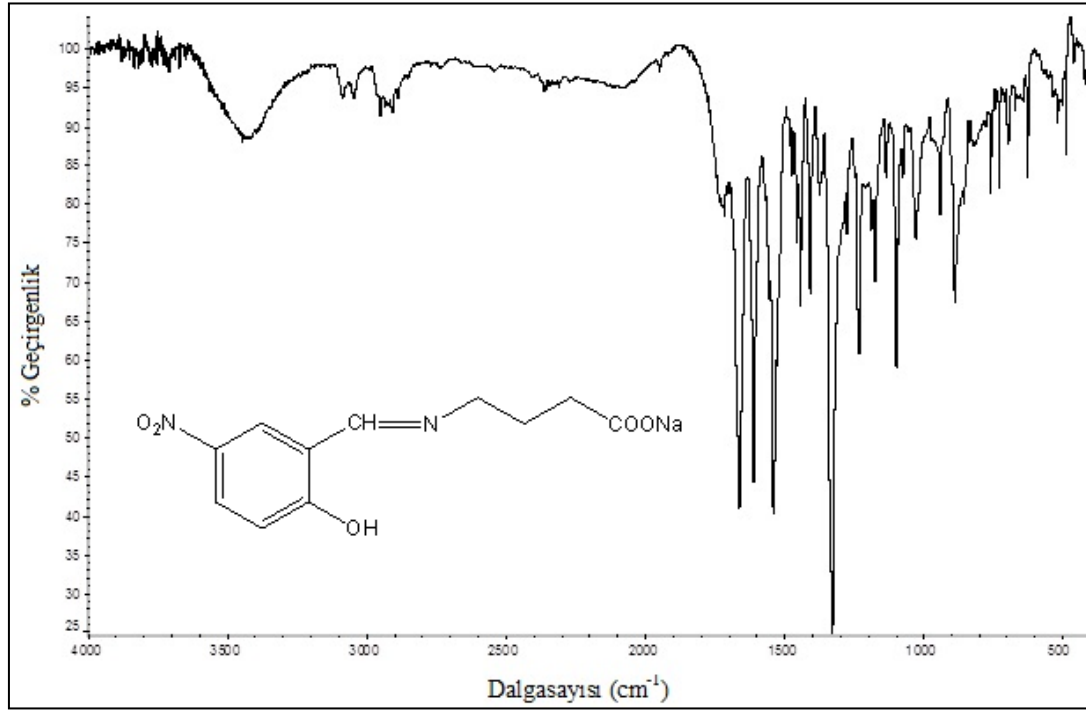
- and their lithium salts in solid state and DMSO solution. *Journal of Molecular Structure*, 734, 137-142.
- Samshuddin, S., Narayana, B., Sarojini, B. K., Khan, M. T. H., Yathirajan, H. S., Raj, C. G. D., and Raghavendra, R. (2012). Antimicrobial, analgesic, DPPH scavenging activities and molecular docking study of some 1,3,5-triaryl-2-pyrazolines. *Medicinal Chemistry Research*, 21, 2012-2022.
- Samshuddin, S., Narayana, B., Sarojini, B. K., Madhu, L. N. (2013). A study on the reactions of alky 4,6-bis(4-fluorophenyl)-2-oxocyclohex-3-ene-1-carboxylate and in vitro antioxidant activity of derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 22, 3002-3011.
- Saran, B. ve Karahan, Z. C. (2010). Antimikrobiyal Ajanlara Genel Bakış. *Türk Üroloji Seminerleri*, 1, 216-220.
- Sarı, N. (1999). *bazı heterosiklik aldehitler ile amino asitlerden yeni Schiff bazlarının ve Cu(II), Ni(II) komplekslerinin sentezlenmesi ve yapılarının aydınlatılması*, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 4-6.
- Sarı, N. ve Gürkan, P. (2004). Some novel amino acid-Schiff bases and their complexes synthesis, characterization, solid state conductivity behaviors and potentiometric studies. *Zeitschrift für Naturforsch B*, 59(6), 692-698.
- Saud, M. D., Khalaf, M. I., Hassan, H. A., and Hanna, I. R. (2014). Synthesis of New Derivatives of β - Lactam Antibiotics. *International Journal of PharmTech Research*, 6(3), 1018-1027.
- Sayre, H., Milos, K., Goldcamp, M. J., Schroll, C. A., Krause, J. A. and Baldwin, M. J. (2010). Mixed-donor, α -hydroxy acid-containing chelates for binding and light-triggered release of iron. *Inorganic Chemistry*, 49, 4433-4439.
- Schilf, W., Kamiński, B., Szady-Chelmieńska, A., and Grech, E. (2005). The intramolecular hydrogen bonds in some Schiff bases derived from cyclopropyl-, cyclobutyl- and cyclopentylamine. *Journal of Molecular Structure*, 743, 237-241.
- Selen İşbilir, S. (2008). *Yaprakları salata-baharat olarak tüketilen bazı bitkilerin antioksidan aktivitelerinin incelenmesi*. Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 22.
- Shakil, N. A., Singh, M. K., Sathiyendiran, M., Kumar, J., and Padaria, J. C. (2013). Microwave synthesis, characterization and bio-efficacy evaluation of novel chalcone based 6-carbethoxy-2-cyclohexen-1-one and 2H-indazol-3-ol derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 59, 120-131.
- Sharma, O. P., and Bhat, T. K. (2009). DPPH antioxidant assay revisited. *Food Chemistry*, 113, 1202-1205.
- Singh, H. L. (2010). Synthesis and characterization of tin(II) complexes of fluorinated Schiff bases derived from amino acids. *Spectrochimica Acta Part A*, 76, 253-258.

- Sinha, D., Tiwari, A. K., Singh, S., Shukla, G., Mishra, P., Chandra, H., and Mishra, A. K. (2008). Synthesis, characterization and biological activity of Schiff base analogues of indole-3-carboxaldehyde. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 160-165.
- Skiba, J., Rajnisz, A., Navakoski de Oliveira, K., Ott, I., Solecka, J., and Kowalski, K. (2012). Ferrocenyl bioconjugates of ampicillin and 6-aminopenicillanic acid - Synthesis, electrochemistry and biological activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 234-239.
- Spencer, J. L., Flynn, E. H., Roeske, R. W., Sir, F. Y., and Chauvette, R. R. (1966). Chemistry of cephalosporin antibiotics. VII. Synthesis of cephaloglycin and some homologs. *Journal of American Chemical Society*, 9, 746-750.
- Şadan, G. (2003). Beta-laktam antibiyotikler. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacology-Special Topics*, 1(2), 194-202.
- Swaminathan, J., Ramalingam, M., Sethuraman, V., Sundaraganesan, N., Sebastian, S., and Kurt, M. (2010). FT-IR, FT-Raman, ab initio and DFT structural and vibrational frequency analysis of 6-aminopenicillanic acid. *Spectrochimica Acta Part A*, 75, 183-190.
- Telefoncu, A. ve Kaşıkara Pazarlıoğlu, N. (2010). *Biyoteknoloji Temel Prensipler ve Uygulamalar*. (Birinci Baskı). Bornova: Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü, 345, 350-351, 372.
- Terreni, M., Ubiali, D., Pagani, G., Hernandez-Justiz O., Fernandez-Lafuente R., and Guis, J. M. (2005). Penicillin G acylase catalyzed acylation of 7-ACA in aqueous two-phase systems using kinetically and thermodynamically controlled strategies: improved enzymatic synthesis of 7-[(1-hydroxy-1-phenyl)-acetamido]-3-acetoxymethyl- Δ^3 -3-cephem-4-carboxylic acid. *Enzyme and Microbial Technology*, 36, 672-679.
- Toth, I. (1994). A novel chemical approach to drug delivery: Lipidic amino acid conjugates. *Journal of Drug Targeting*, 2, 217-239.
- Troonen, H., Roelants, P., and Boon, B. (1977, January 11). 6-aminopenicillanic acid derivative. United States Patent No. 4,002,530.
- Tüzün, C. (2002). *Biyokimya*. (Dördüncü Baskı). Ankara: Palme Yayınları, 49-54.
- Utku, S. (2004). *Bazı Benzimidazol Türevlerinin Platin(II) ve Platin(IV) Kompleksleri Üzerinde Çalışmalar*, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1.
- Uzun, D., Arslan, H., Balaban-Gündüzalp A., Hasdemir, E. (2014). Preparation of modified glassy carbon surface with N-(1-H-indole-3yl)-methylene thiazole-2-amine and its characterization. *Surface Coating Technology*, 239, 108-115.
- Ünal, S. (2004). Antibiyotik Seçiminde Farmakokinetik-Farmakodinamik Prensiplerin Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacology-Special Topics*, 2(2), 97-100.

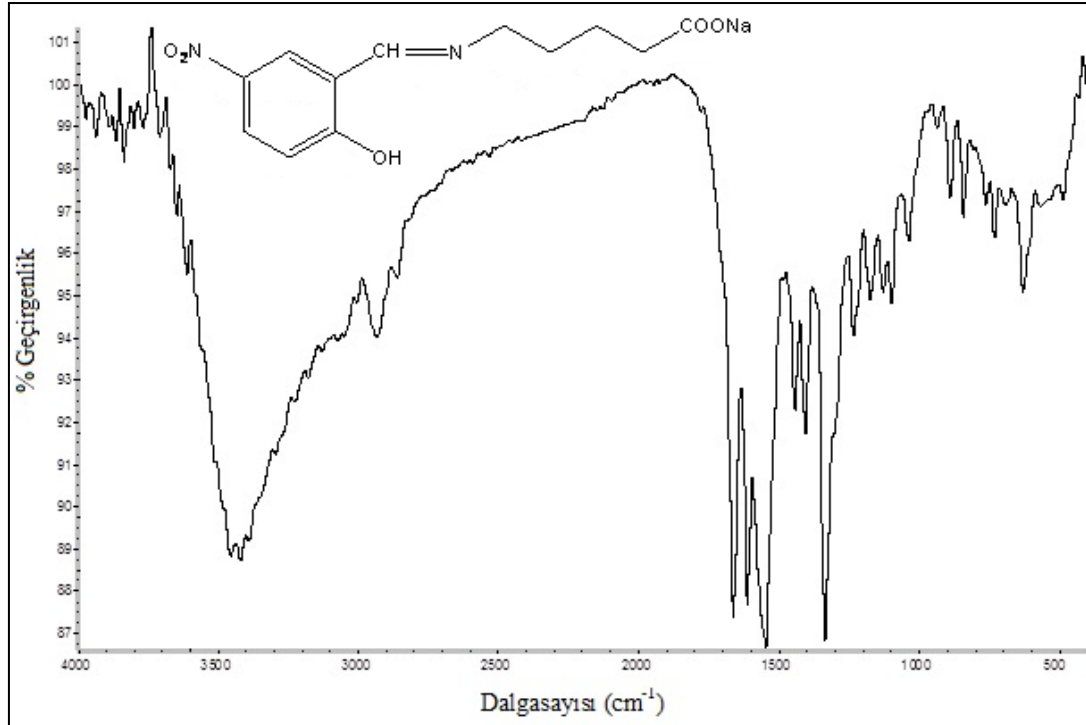
- Wang, B., Gao, F., and Ma, H. (2007). Preparation and XPS studies of macromolecule mixed-valent Cu(I, II) and Fe(II, III) complexes. *Journal of Hazardous Materials*, 144, 363–368.
- Vardanyan, R., and Hruby, V. J. (2006). *Synthesis of Essential Drugs*. Imprint: Elsevier, 431-441.
- Vigato, P. A., Peruzzo, V., and Tamburini, S. (2012). Acyclic and cyclic compartmental ligands: Recent results and perspectives. *Coordination Chemistry Reviews*, 256(11–12), 953–1114.
- Yang, C. T., and Vittal, J. J. (2003). Synthesis and structural behavior of ternary copper(II) complexes containing reduced Schiff base N-(2-hydroxybenzyl)-4-aminobutyric acid and 1,10-phenanthroline. *Inorganica Chimica Acta*, 344, 65-76.
- Yüce, K. (1988). *Antibiyotikler ve İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Prensipleri*. İzmir: Bilgehan Basımevi, 2.
- Zadesenets, A. V., Asanova, T. I., Vikulova, E. S., Filatov, E. Yu., Plyusnin, P. E., Baidina, I. A., Asanov, I. P., and Korenev, S.V. (2013). Solid solutions of platinum(II) and palladium(II) oxalato-complex salt as precursors of nanoalloys. *Journal of Solid State Chemistry*, 199, 71–77.
- Zhang, Y., Fang, Y., Liang, H., Wang, H., Hu, K., Liu, X., Yi, X., and Peng, Y. (2013). Synthesis and antioxidant activities of 2-oxo-quinoline-3-carbaldehyde Schiff-base derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23, 107–111.
- Zhang, J., Ma, L., Lu, H., Wang, Y., Li, S., Wang, S., and Zhou, G. (2012). Synthesis, characterization and cytotoxicity of platinum(II)/palladium(II) complexes with 1,3-diaminopropane and 4-toluensulfonyl-L-amino acid dianion. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 281-286.
- Zhuo, J. C. (1999). NMR of enamines. Part 6. ^{17}O and ^{13}C NMR study of tautomerization in Schiff bases. *Magnetic Resonance Chemistry*, 37, 259-268.
- Zolezzi, S., Decinti, A., and Spodine, E. (1999). Syntheses and characterization of copper(II) complexes with Schiff-base ligands derived from ethylenediamine, diphenylethylenediamine and nitro, bromo and methoxy salicylaldehyde. *Polyhedron*, 18, 897–904
- Zou, Y., Jiang, Y. Z., and Wang, W. Z. (2010). Diaqua[N-(5-nitro-2-oxidobenzylidene)-glycinato]copper(II) dihydrate. *Acta Crystallographica Section E*, 455.

EKLER

EK-1. IR Spektrumları

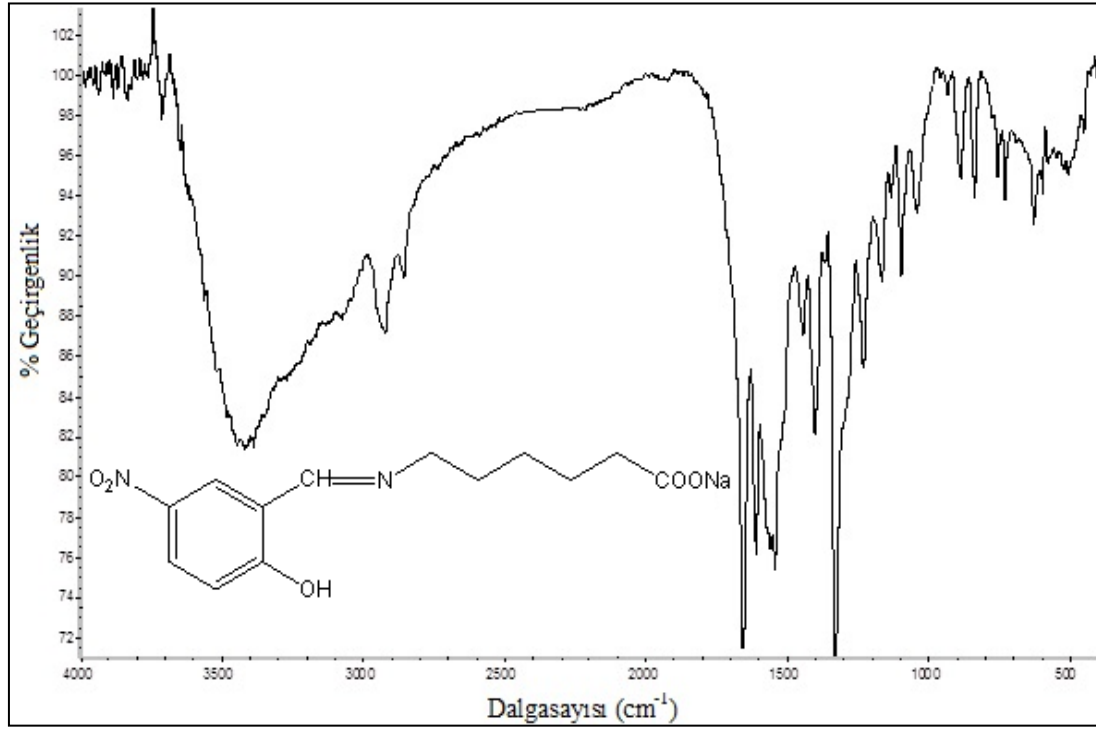
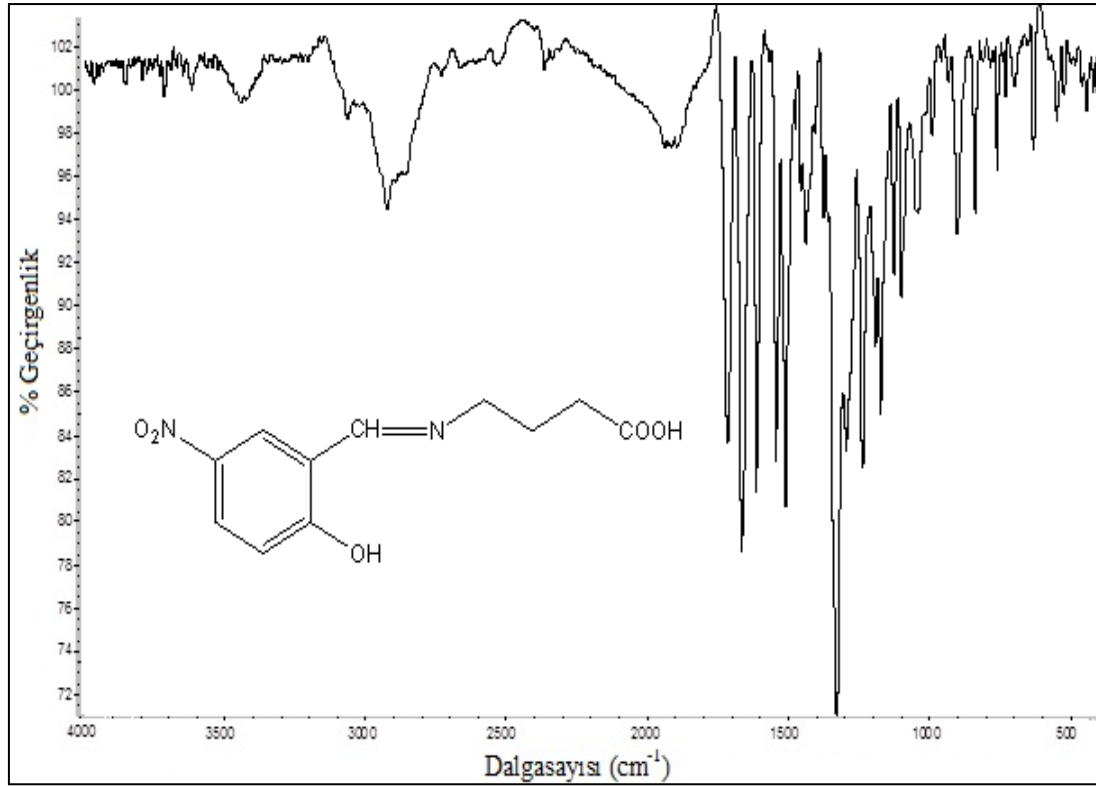


Şekil 1.1. (HL¹Na) Schiff bazının IR spektrumu

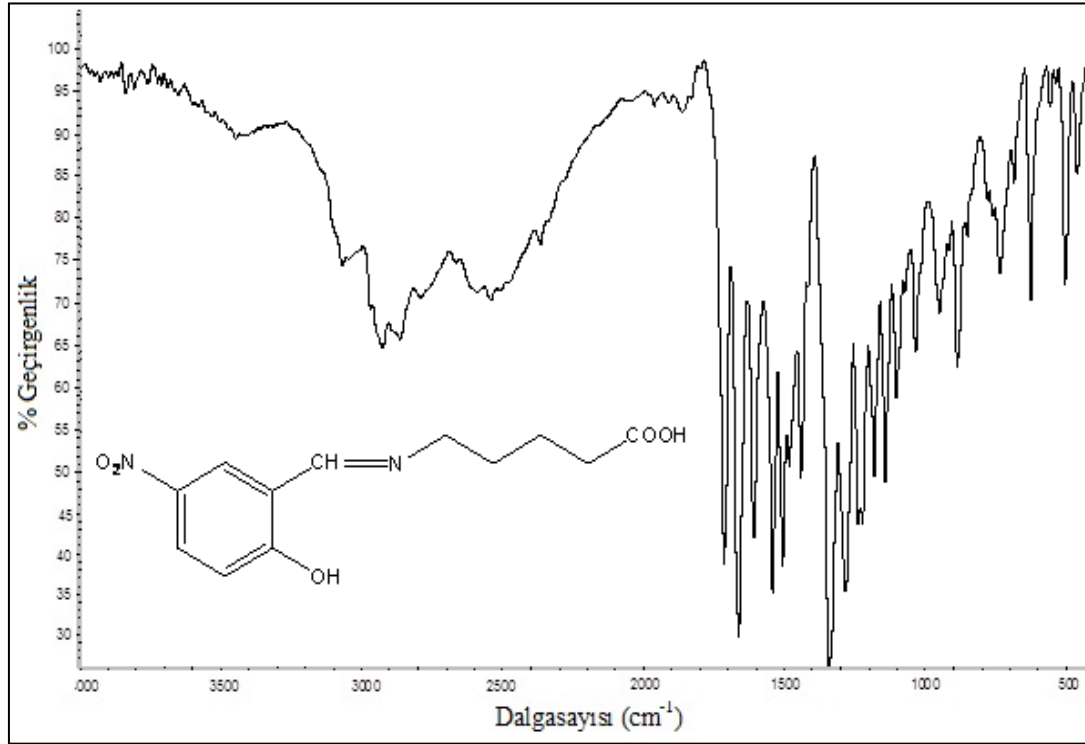
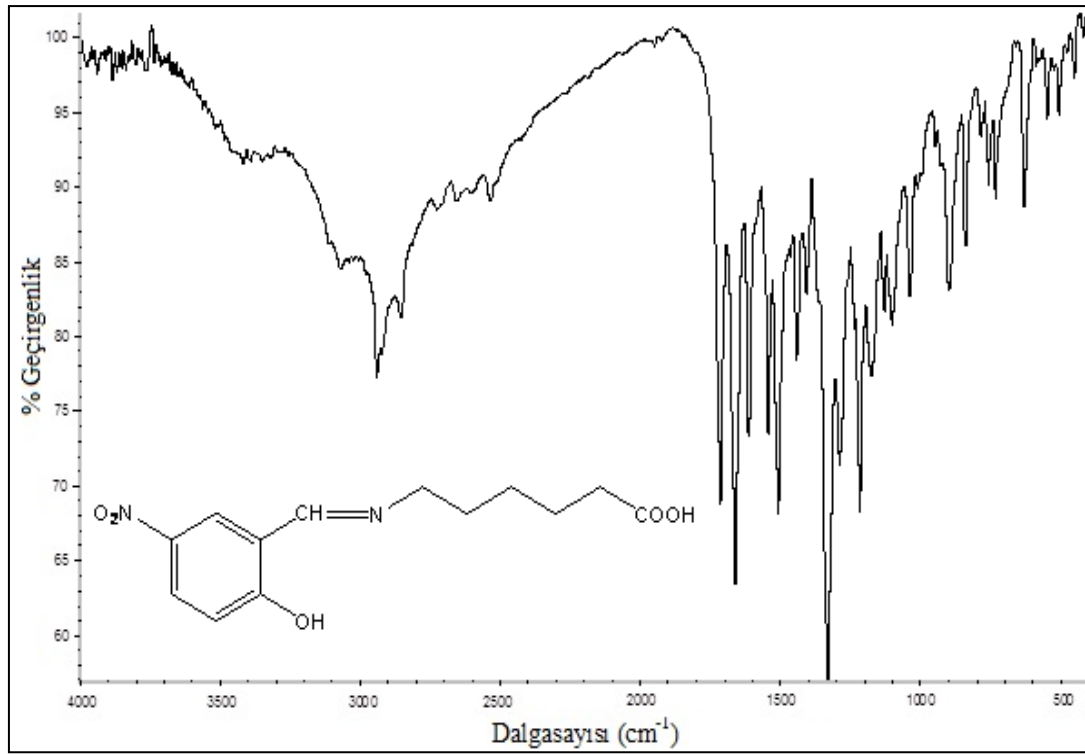


Şekil 1.2. (HL²Na) Schiff bazının IR spektrumu

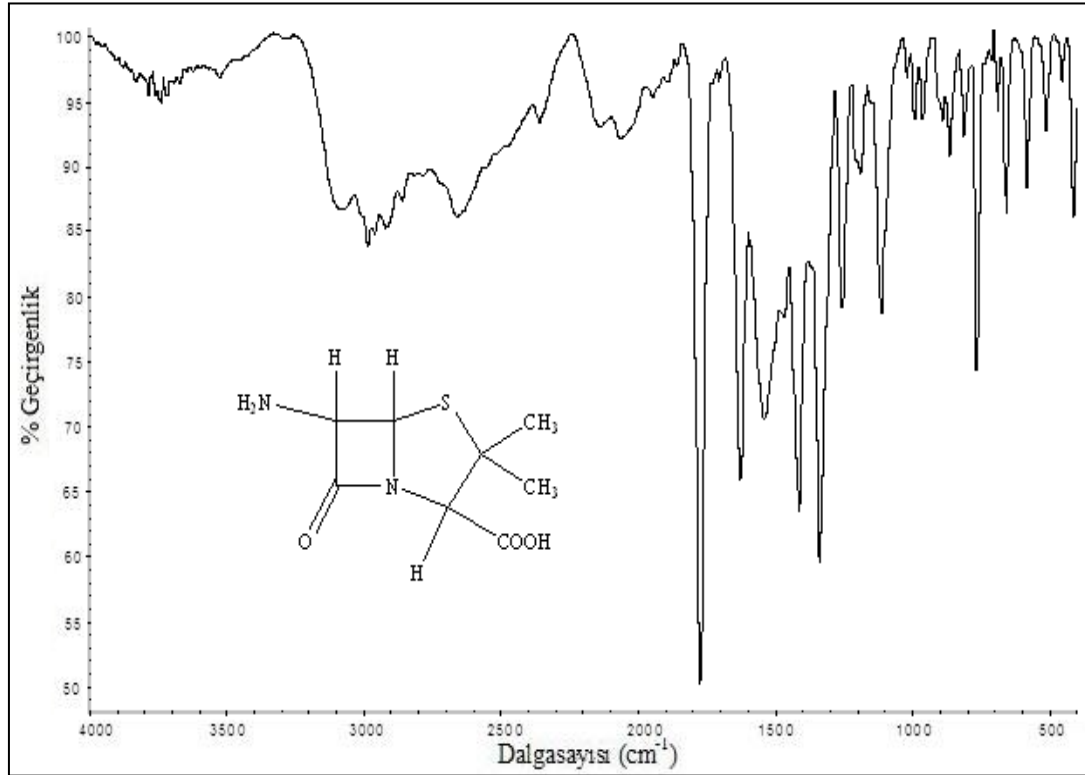
EK-1. (devam) IR Spektrumları

Şekil 1.3. (HL³Na) Schiff bazının IR spektrumuŞekil 1.4. (H₂L¹) Schiff bazının IR spektrumu

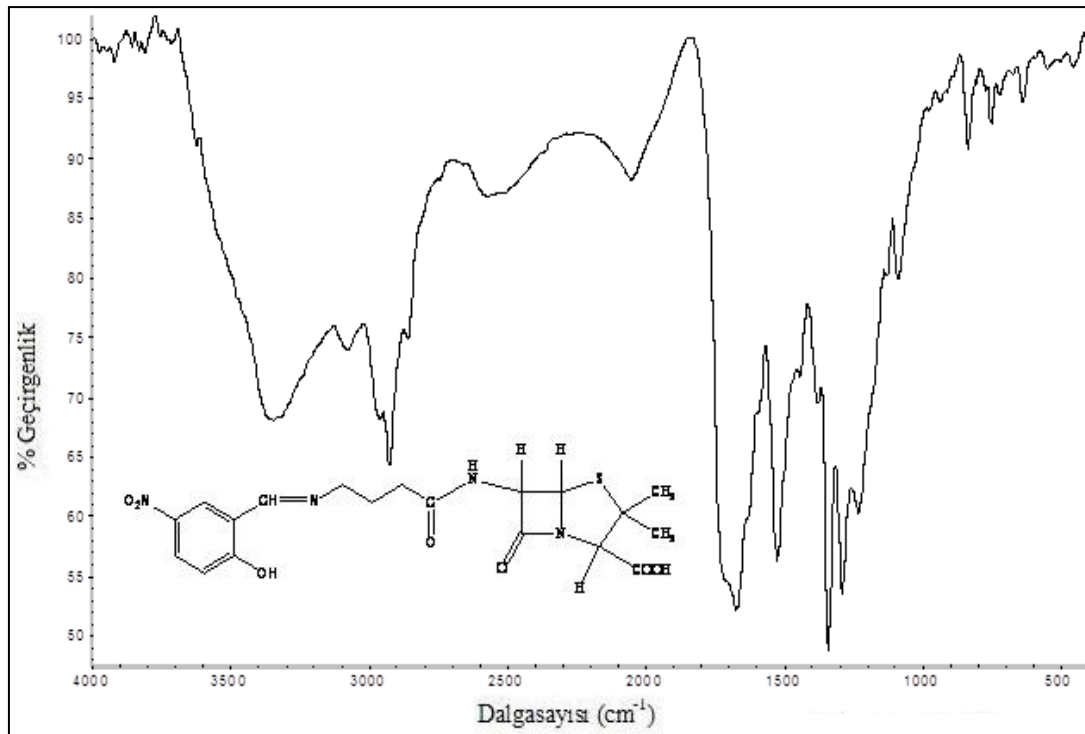
EK-1. (devam) IR Spektrumları

Şekil 1.5. (H₂L²) Schiff bazının IR spektrumuŞekil 1.6. (H₂L³) Schiff bazının IR spektrumu

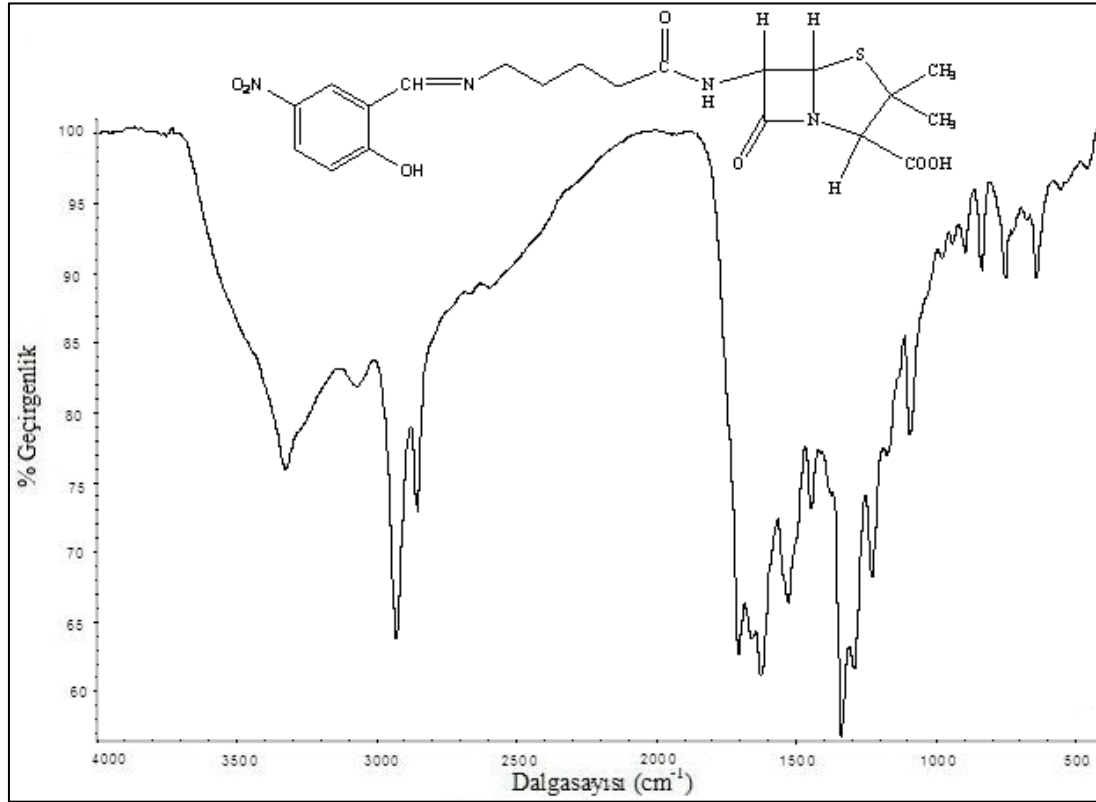
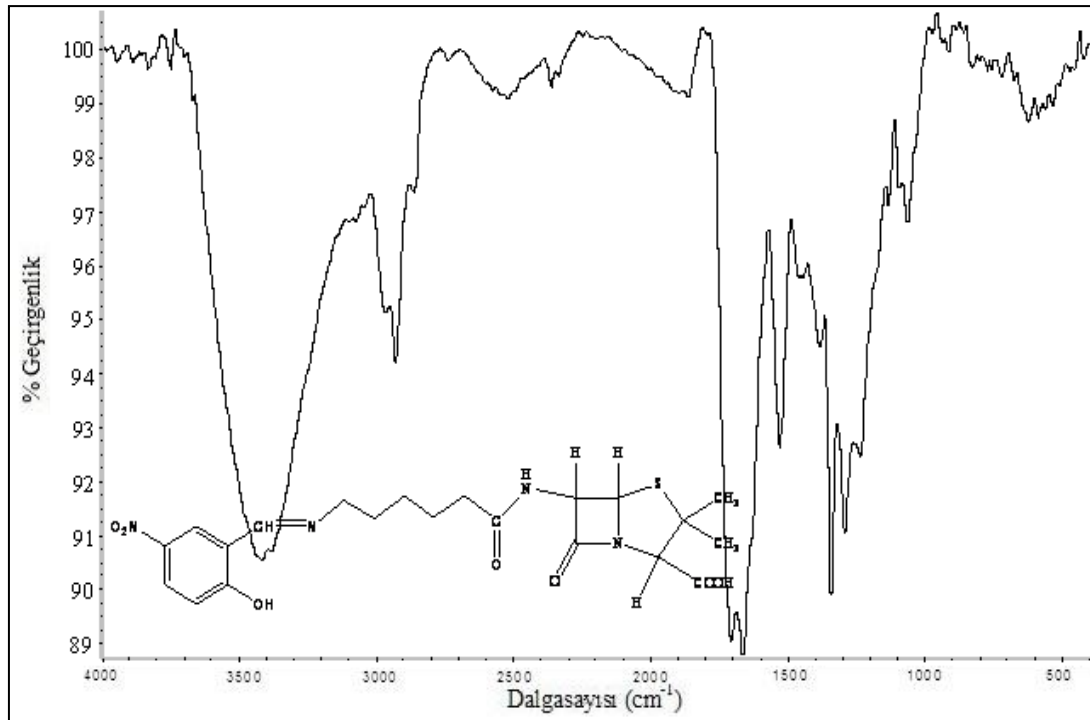
EK-1. (devam) IR Spektrumları



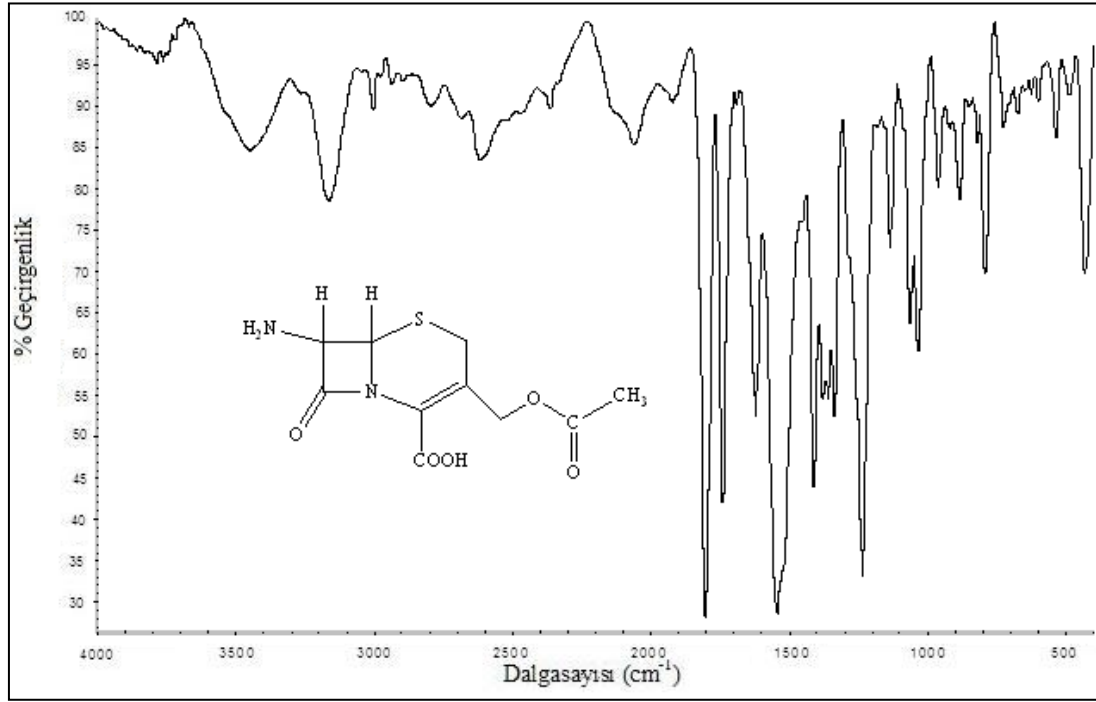
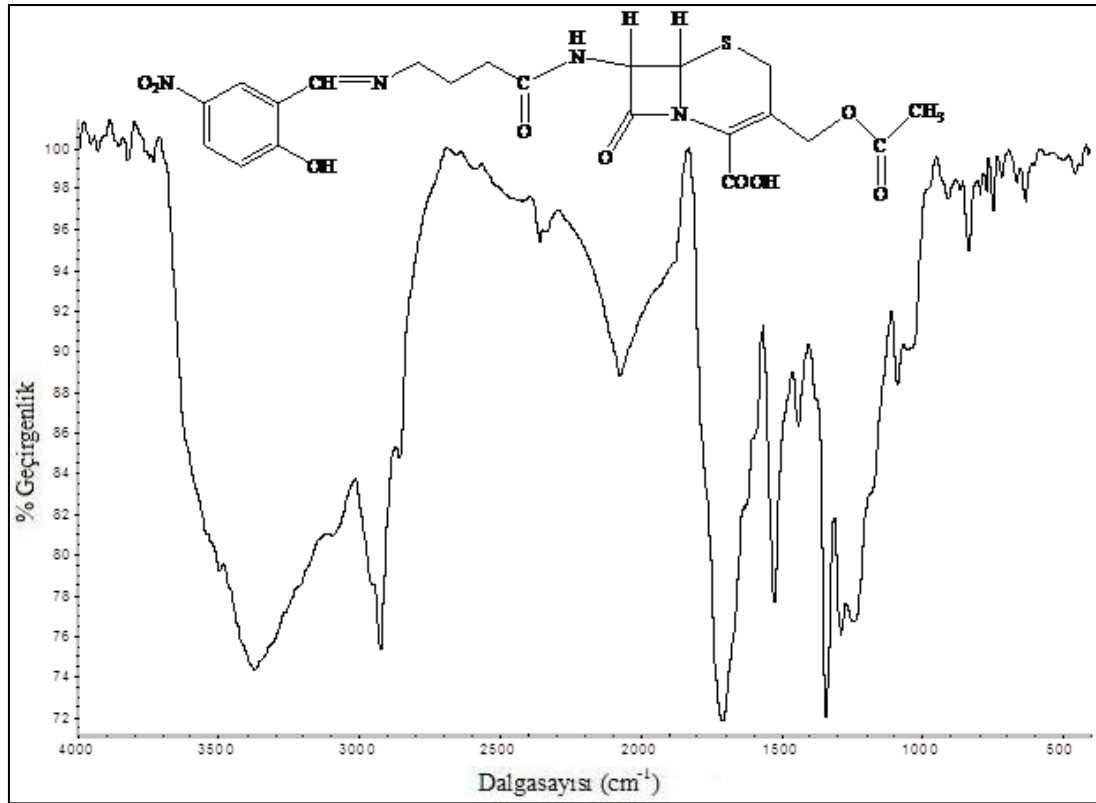
Şekil 1.7. (6-APA) bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 1.8. (HL¹-APA) β -laktam bileşiğinin IR spektrumu

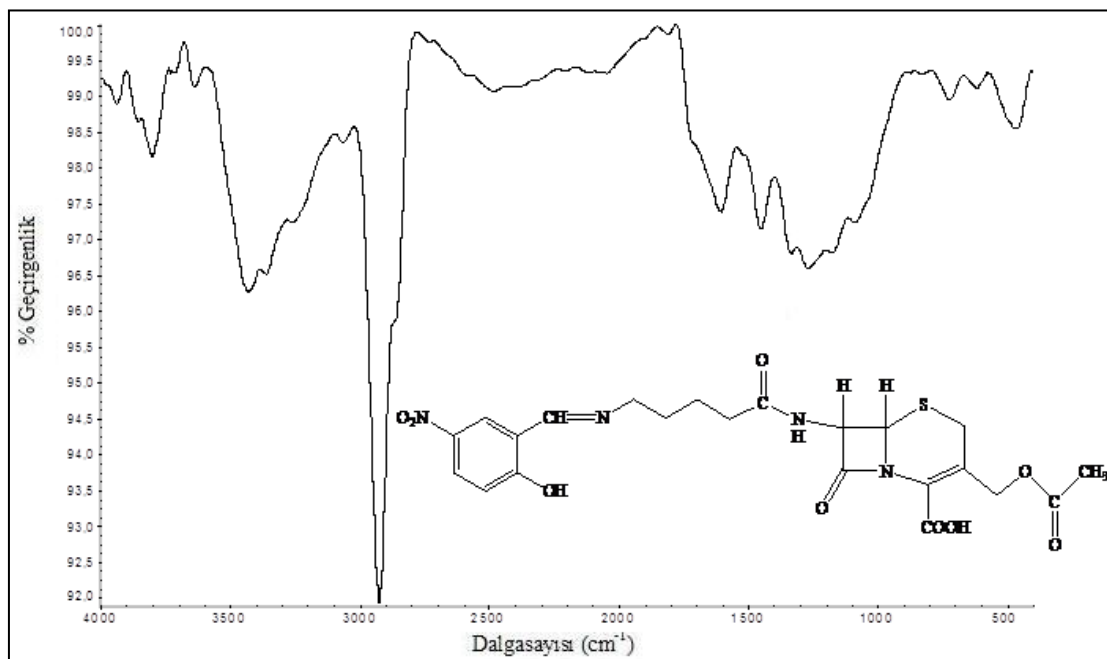
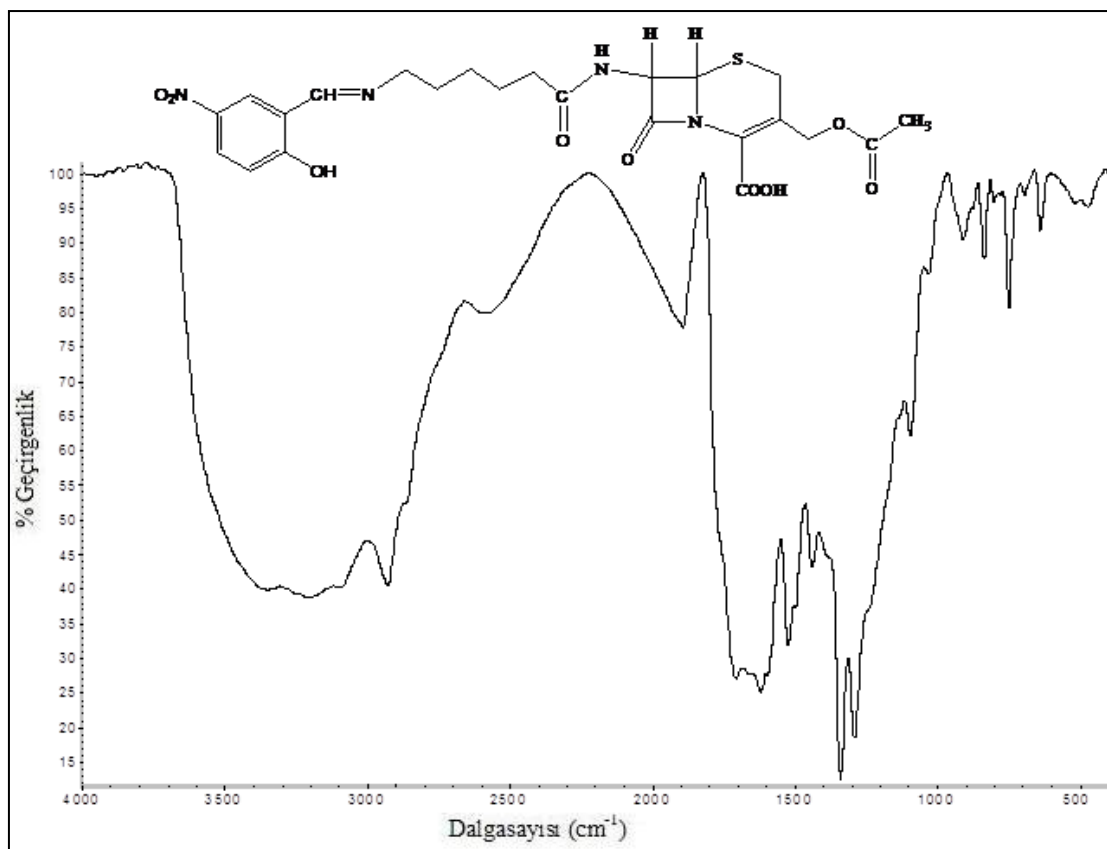
EK-1. (devam) IR Spektrumları

Şekil 1.9. (HL²-APA) β-laktam bileşiğinin IR spektrumuŞekil 1.10. (HL³-APA) β-laktam bileşiğinin IR spektrumu

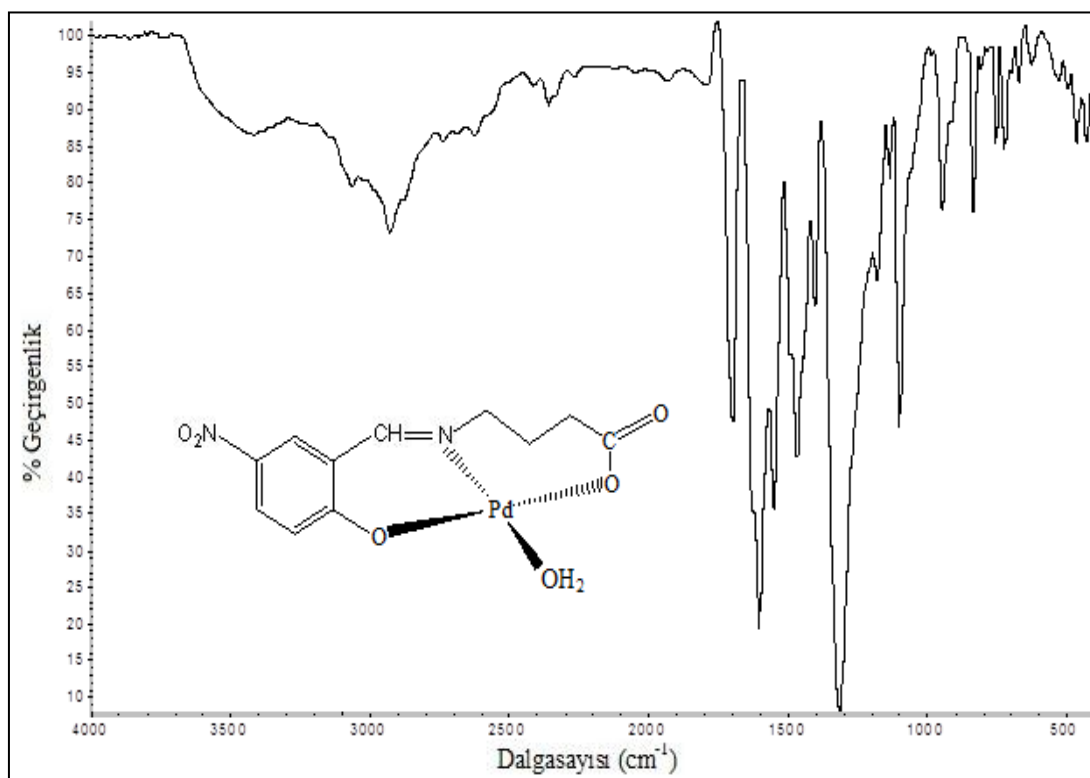
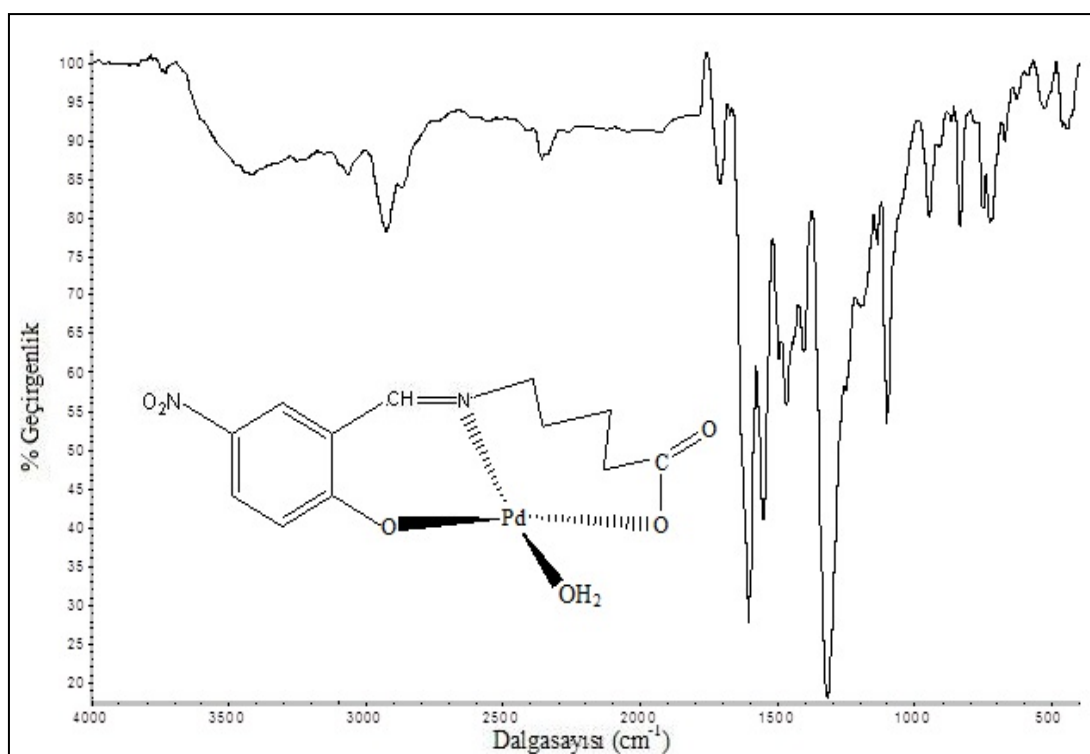
EK-1. (devam) IR Spektrumları

Şekil 1.11. (7-ACA) β -laktam bileşiğinin IR spektrumuŞekil 1.12. (HL¹-ACA) β -laktam bileşiğinin IR spektrumu

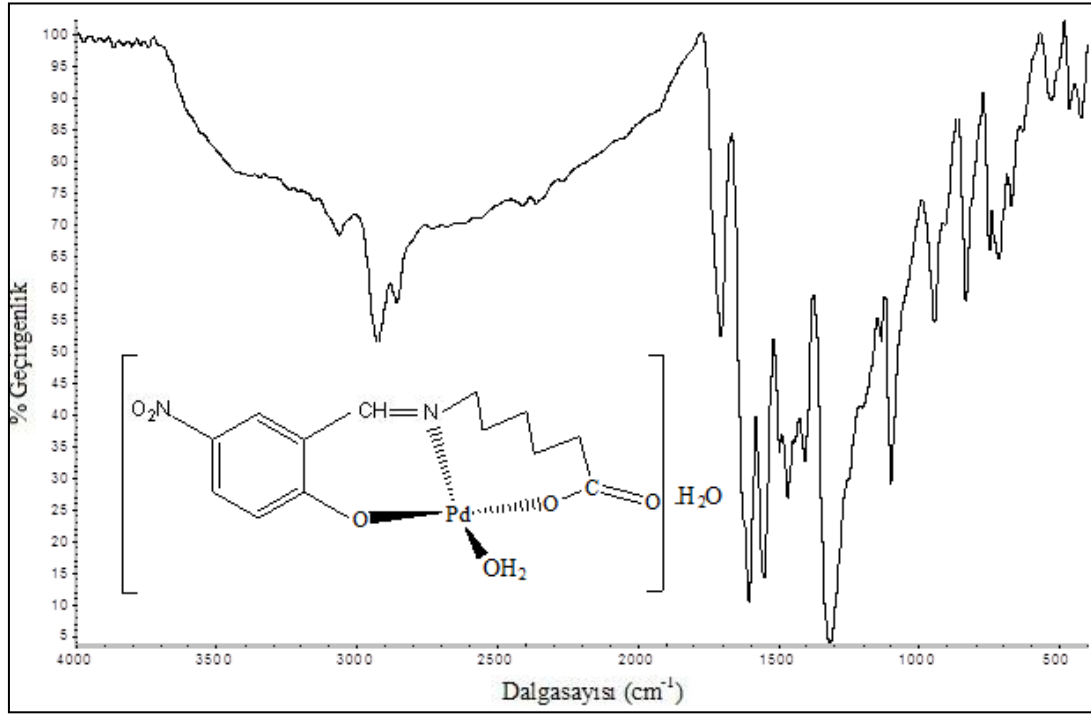
EK-1. (devam) IR Spektrumları

Şekil 1.13. (HL²-ACA) β-laktam bileşiğinin IR spektrumuŞekil 1.14. (HL³-ACA) β-laktam bileşiğinin IR spektrumu

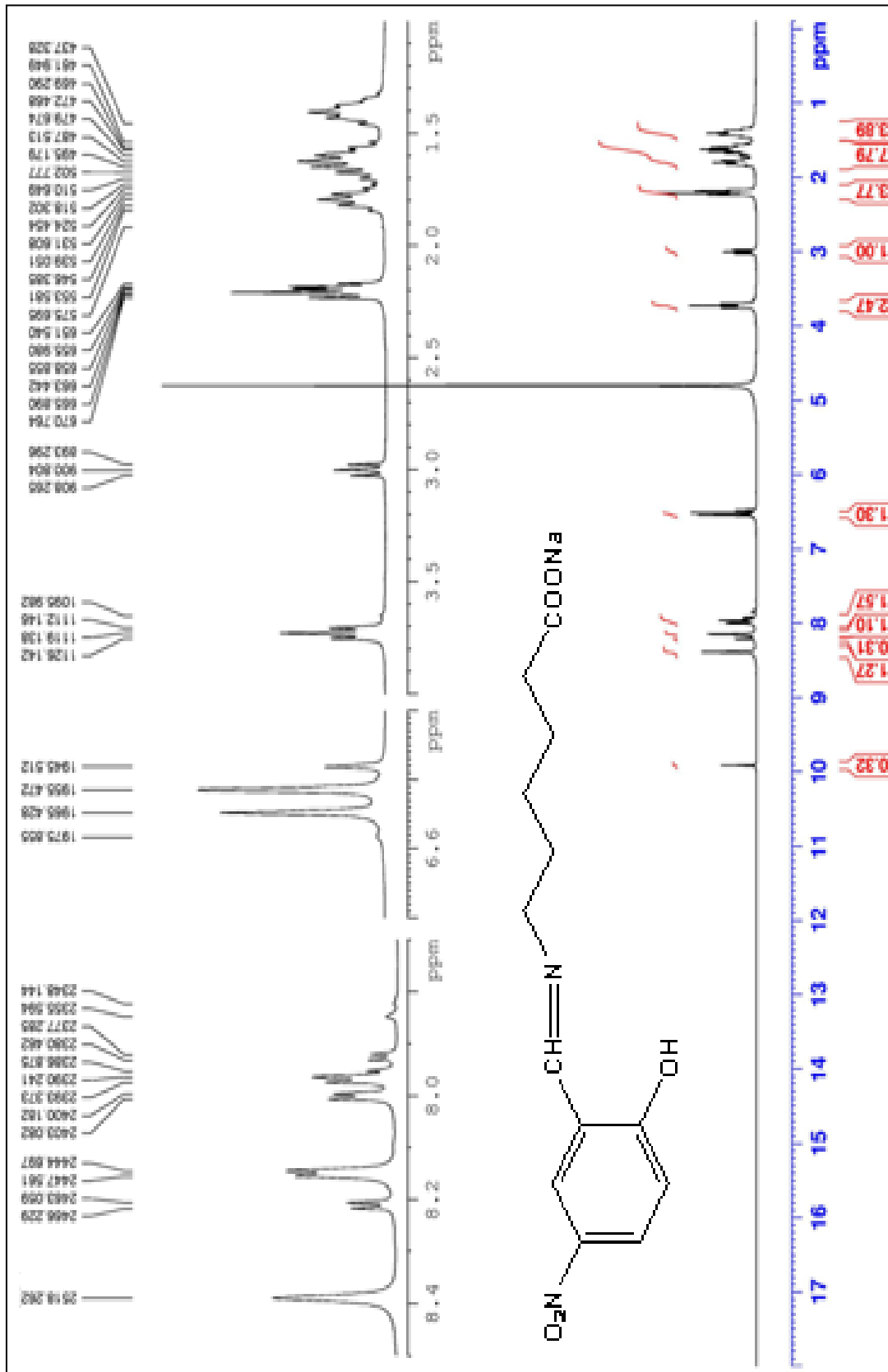
EK-1. (devam) IR Spektrumları

Şekil 1.15. (L¹-Pd) kompleksinin IR spektrumuŞekil 1.16. (L²-Pd) kompleksinin IR spektrumu

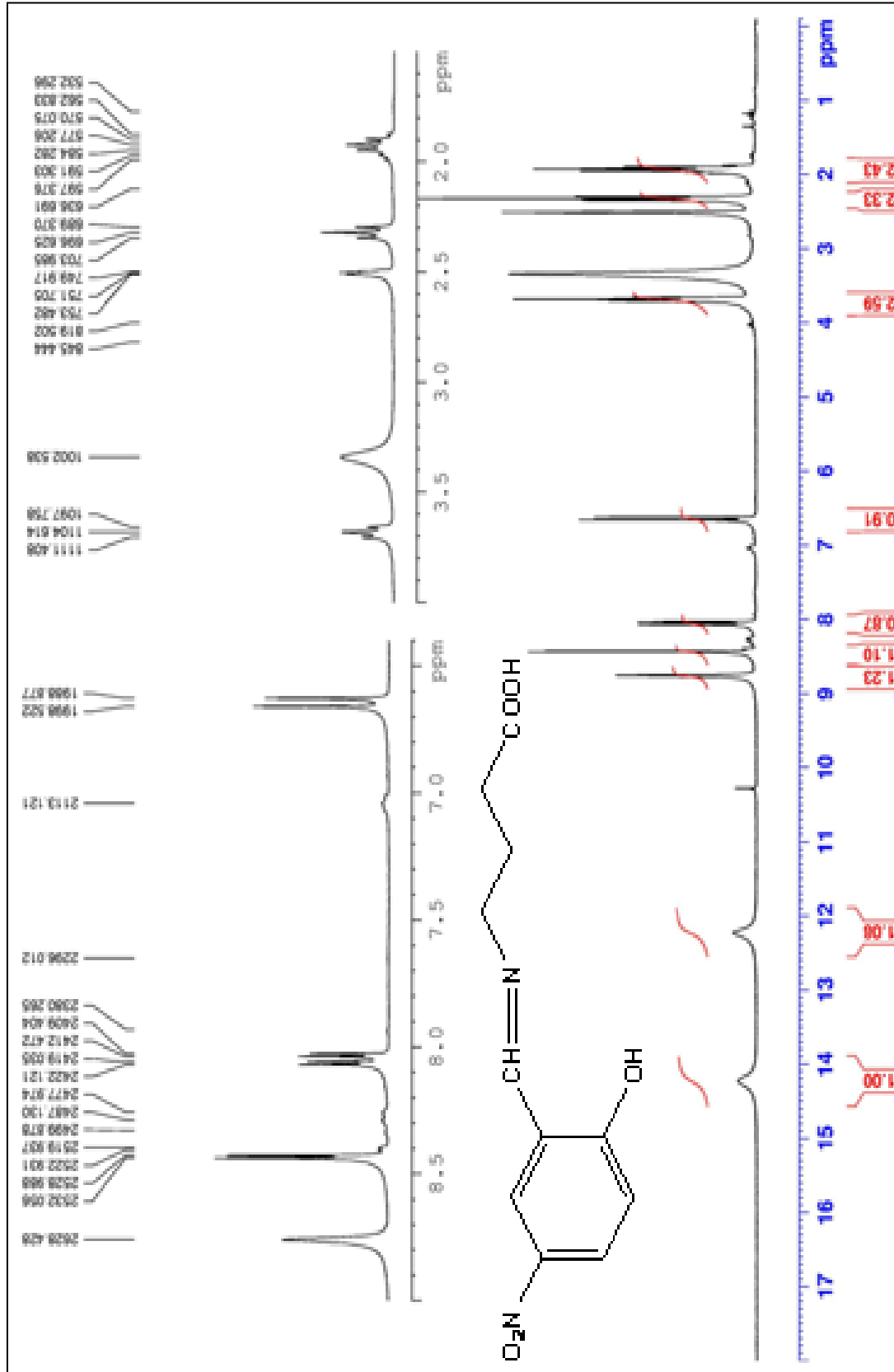
EK-1. (devam) IR Spektrumları

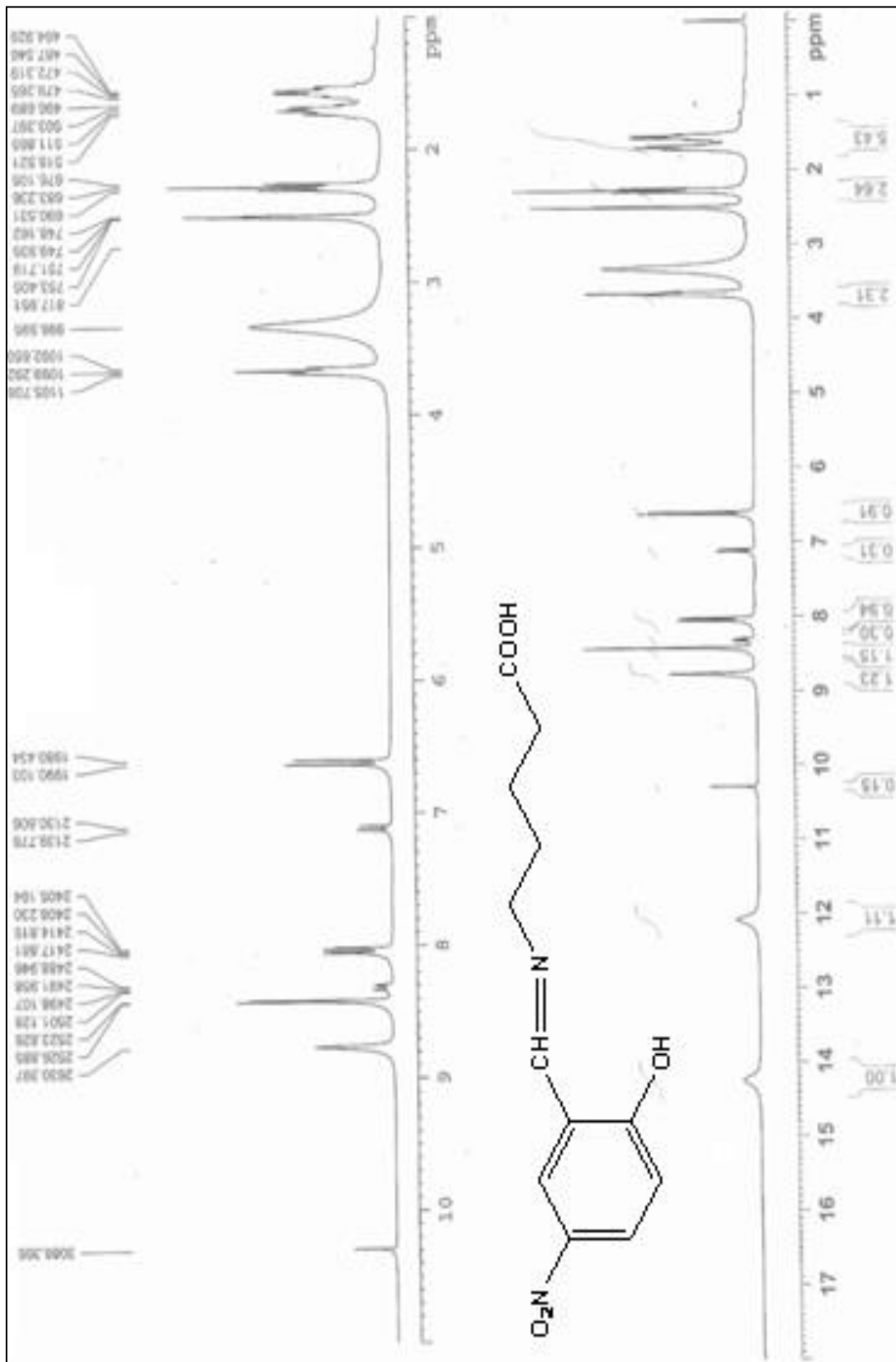
Şekil 1.17. (L^3-Pd) kompleksinin IR spektrumu

EK-2. (devam) ^1H -NMR Spektrumları

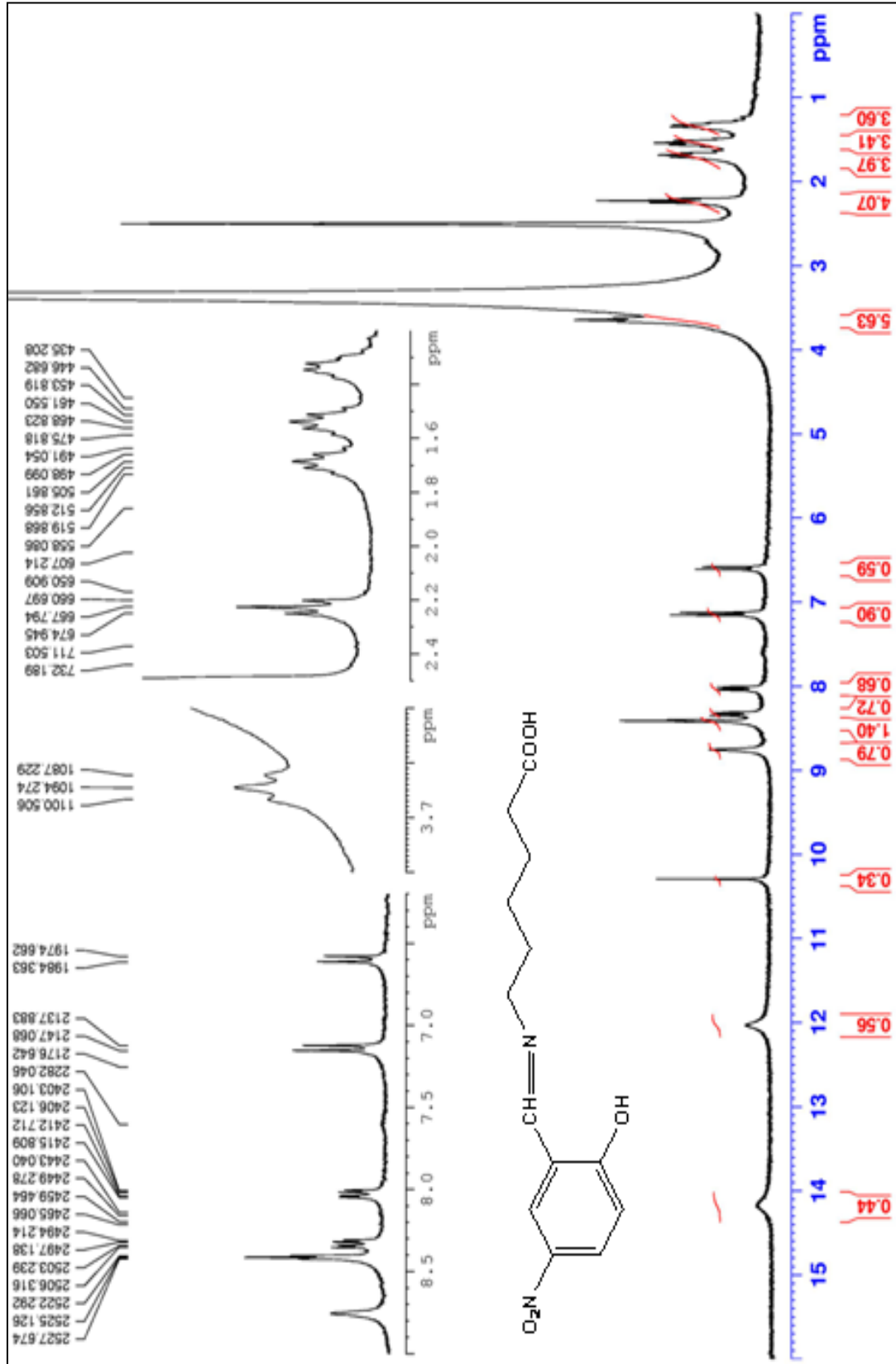


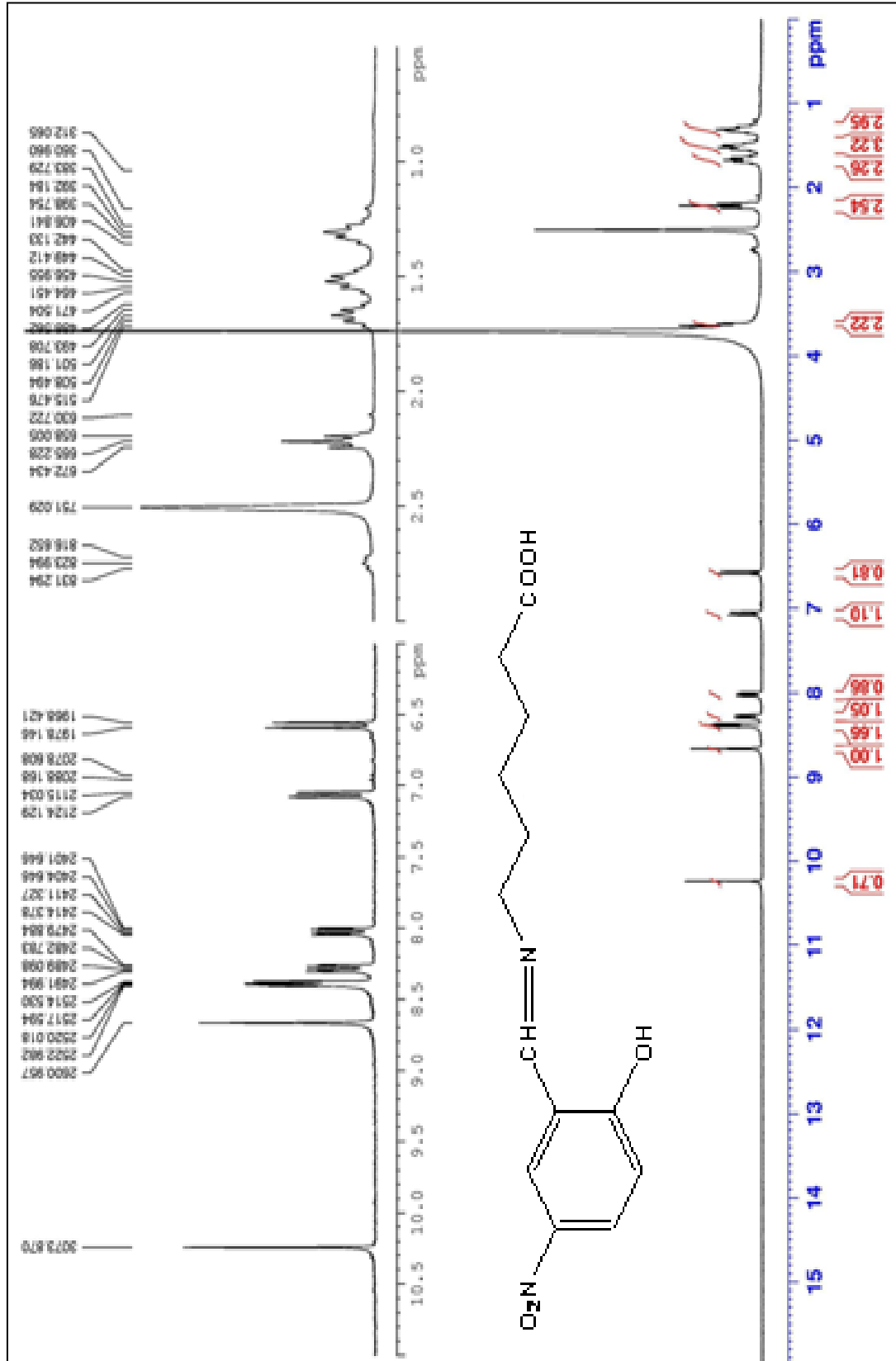
Şekil 2.3. (HL³Na) Schiff bazının ^1H -NMR spektrumu

EK-2. (devam) ^1H -NMR SpektrumlarıŞekil 2.4. (H₂L¹) Schiff bazının ^1H -NMR spektrumu

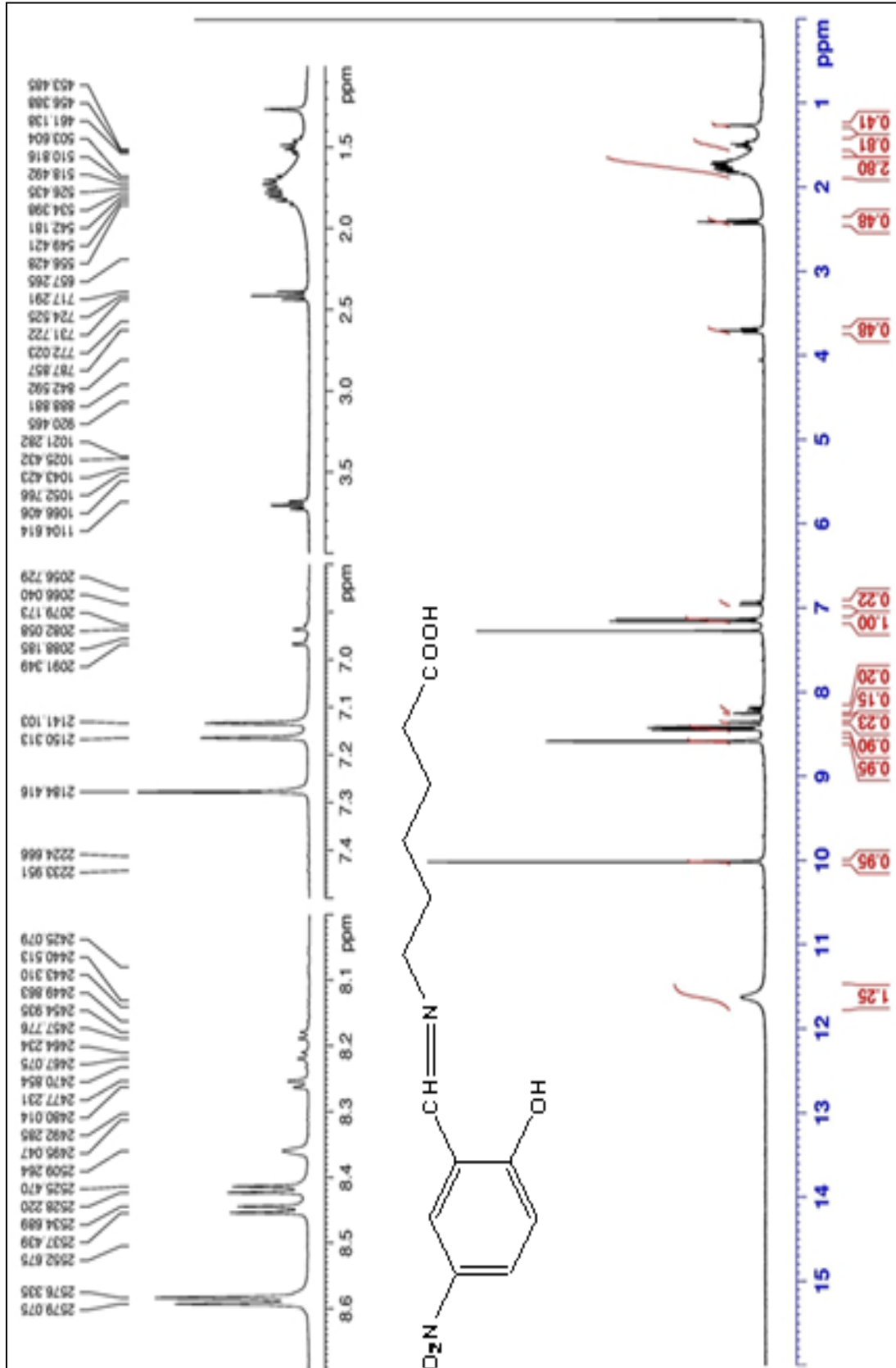
EK-2. (devam) ^1H -NMR SpektrumlarıŞekil 2.5. (H_2L^2) Schiff bazının ^1H -NMR spektrumu

EK-2. (devam) ^1H -NMR Spektrumları



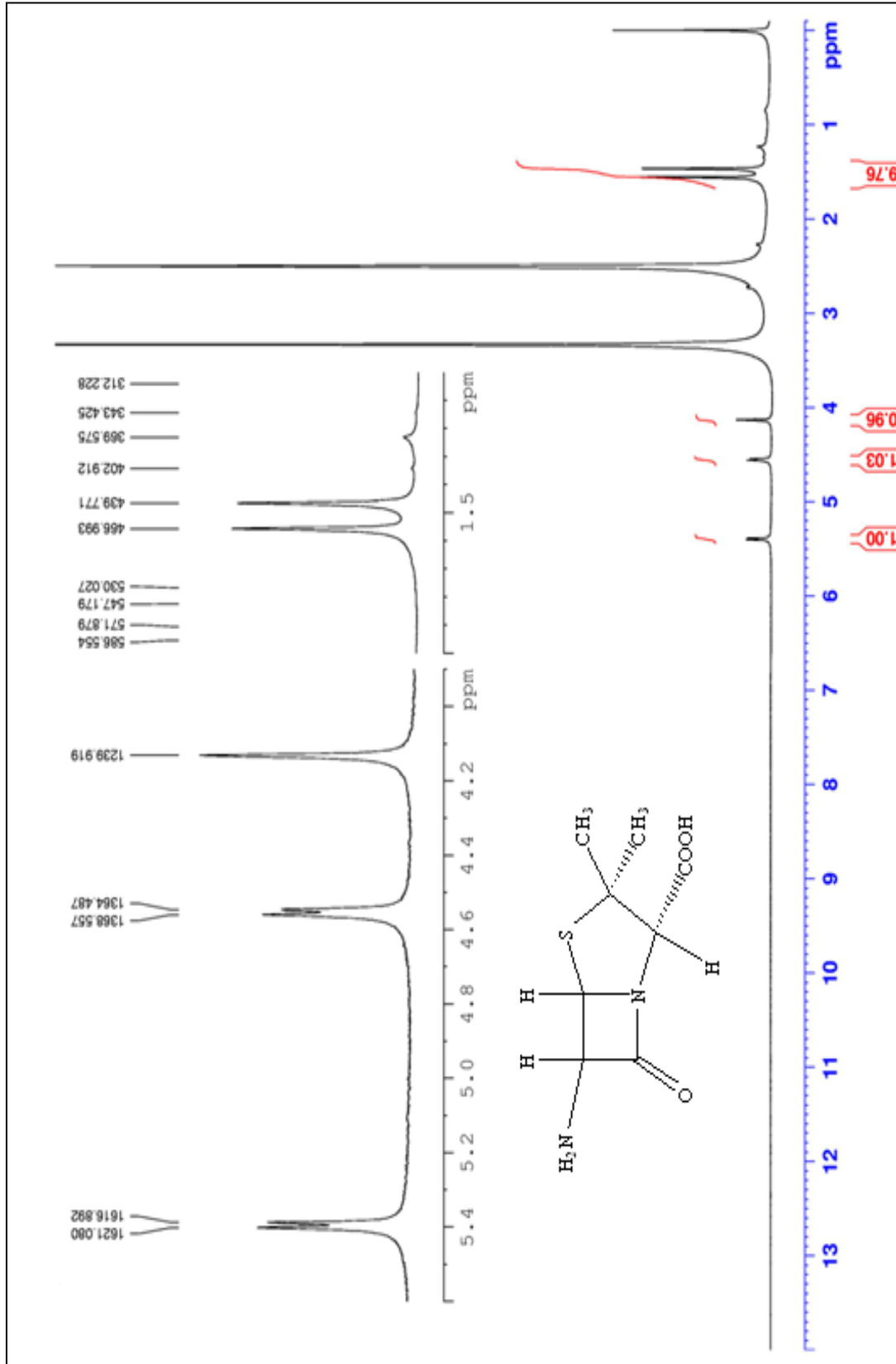
EK-2 (devam) ^1H -NMR Spektrumları

EK-2. (devam) ^1H -NMR Spektrumları



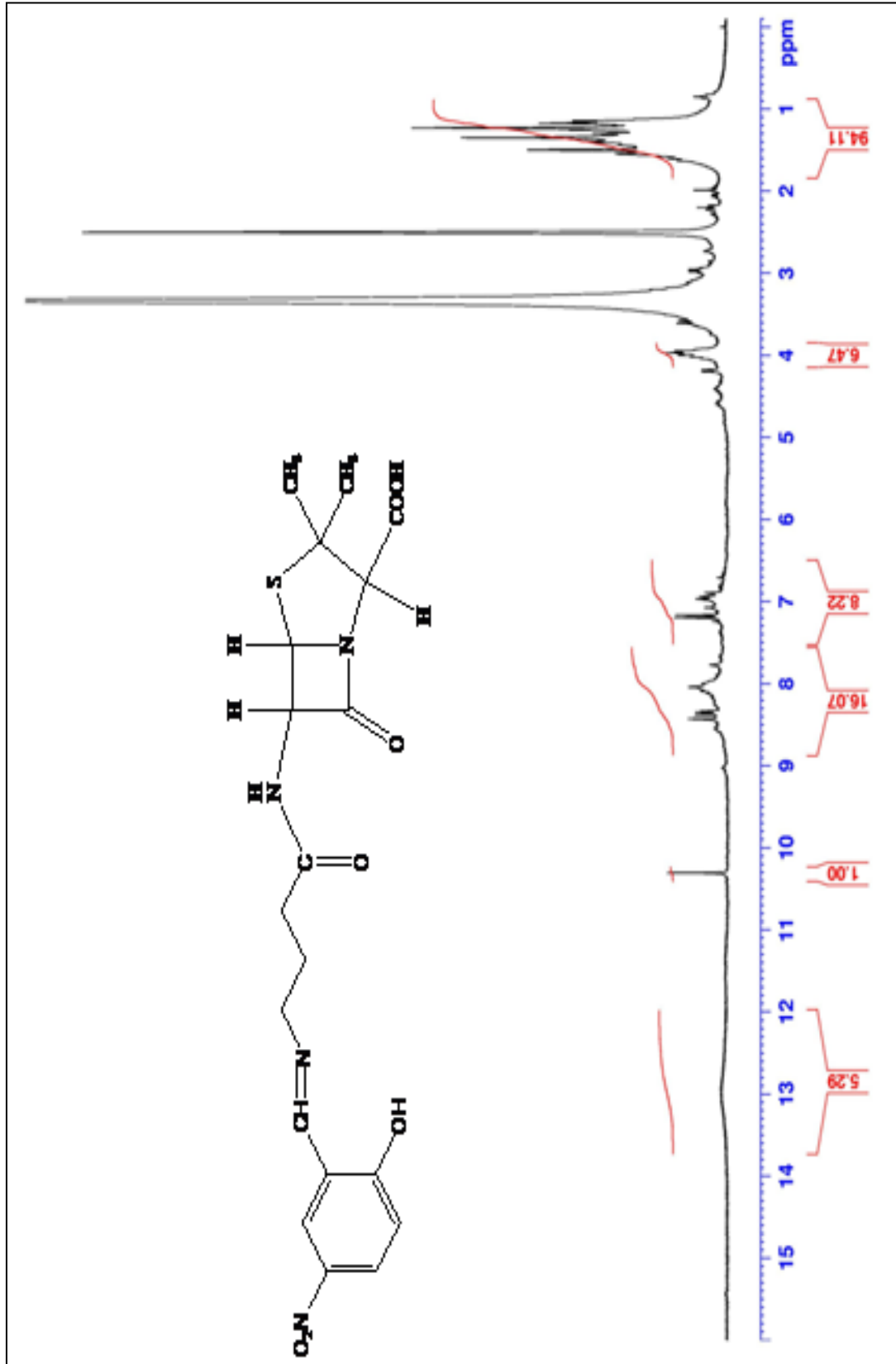
Şekil 2.8. (H_2L^3) Schiff bazının ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)

EK-2. (devam) ^1H -NMR Spektrumları

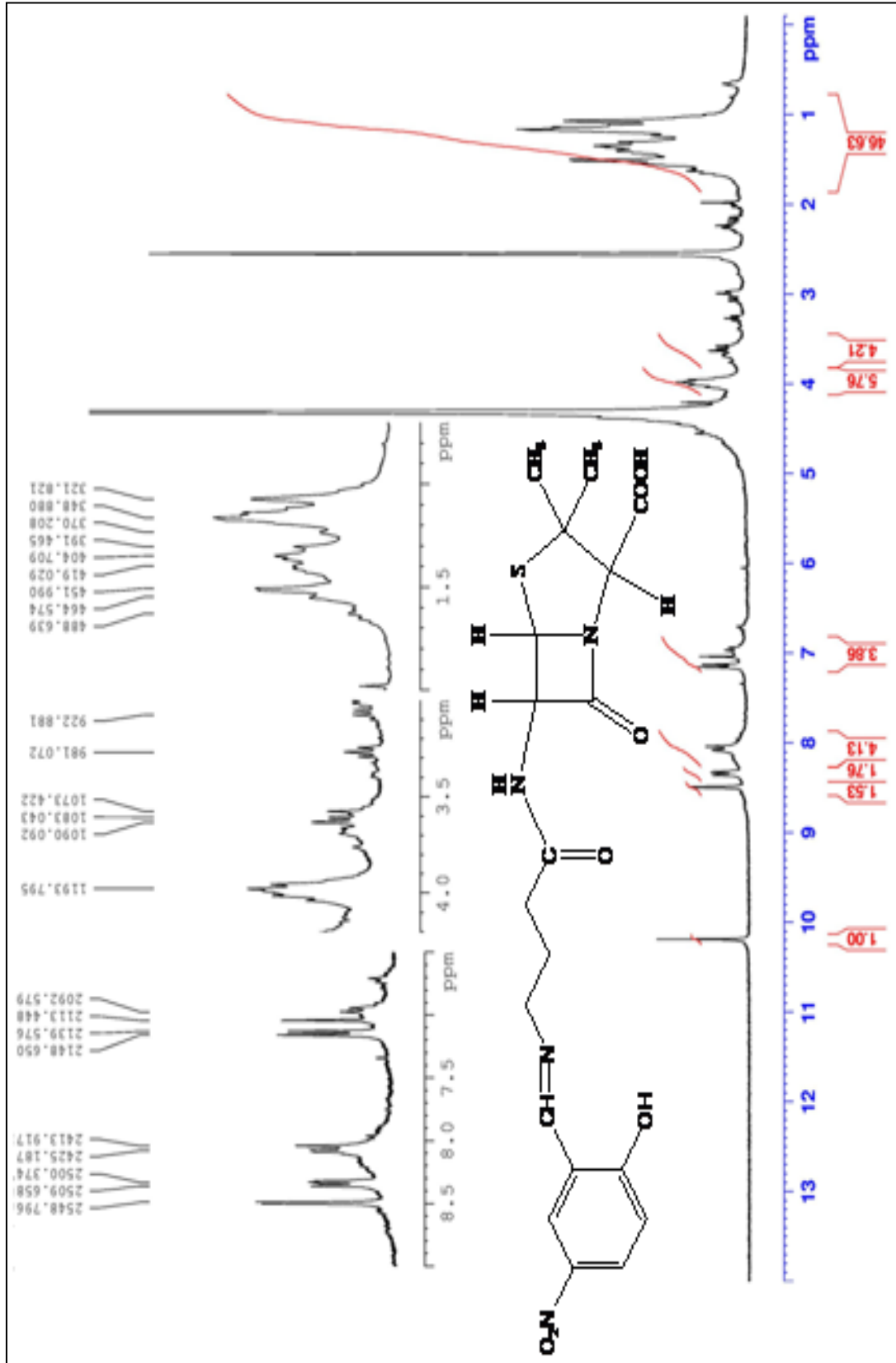


Şekil 2.9. (6-APA) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

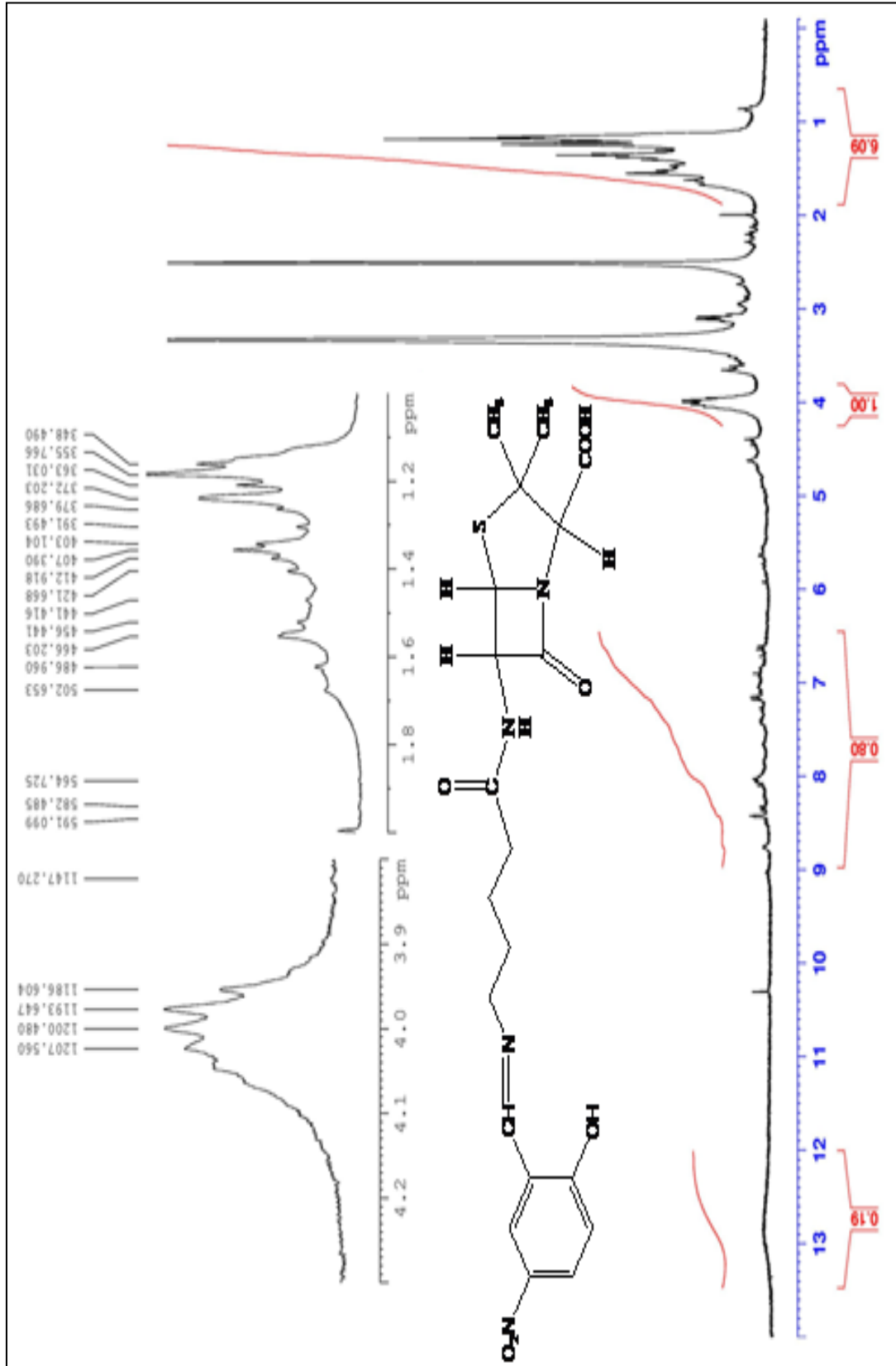
EK-2. (devam) ^1H -NMR Spektrumları



Şekil 2.10. (HL¹-APA) β-laktam bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

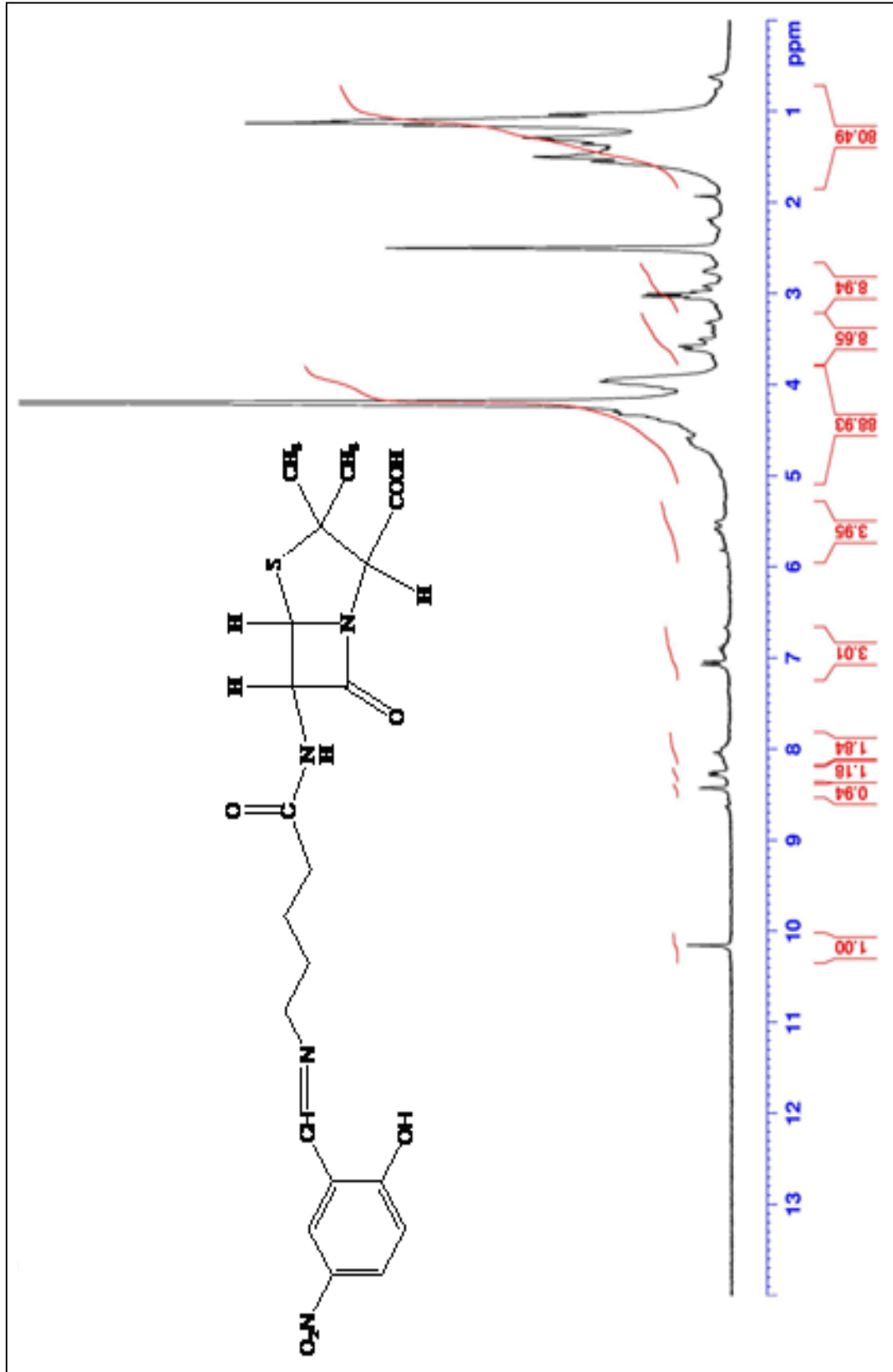
EK-2. (devam) ^1H -NMR SpektrumlarıŞekil 2.11. $(\text{HL}^1\text{-APA})$ β -laktam bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (D_2O 'lu yerdeğiştirme)

EK-2. (devam) ^1H -NMR Spektrumları



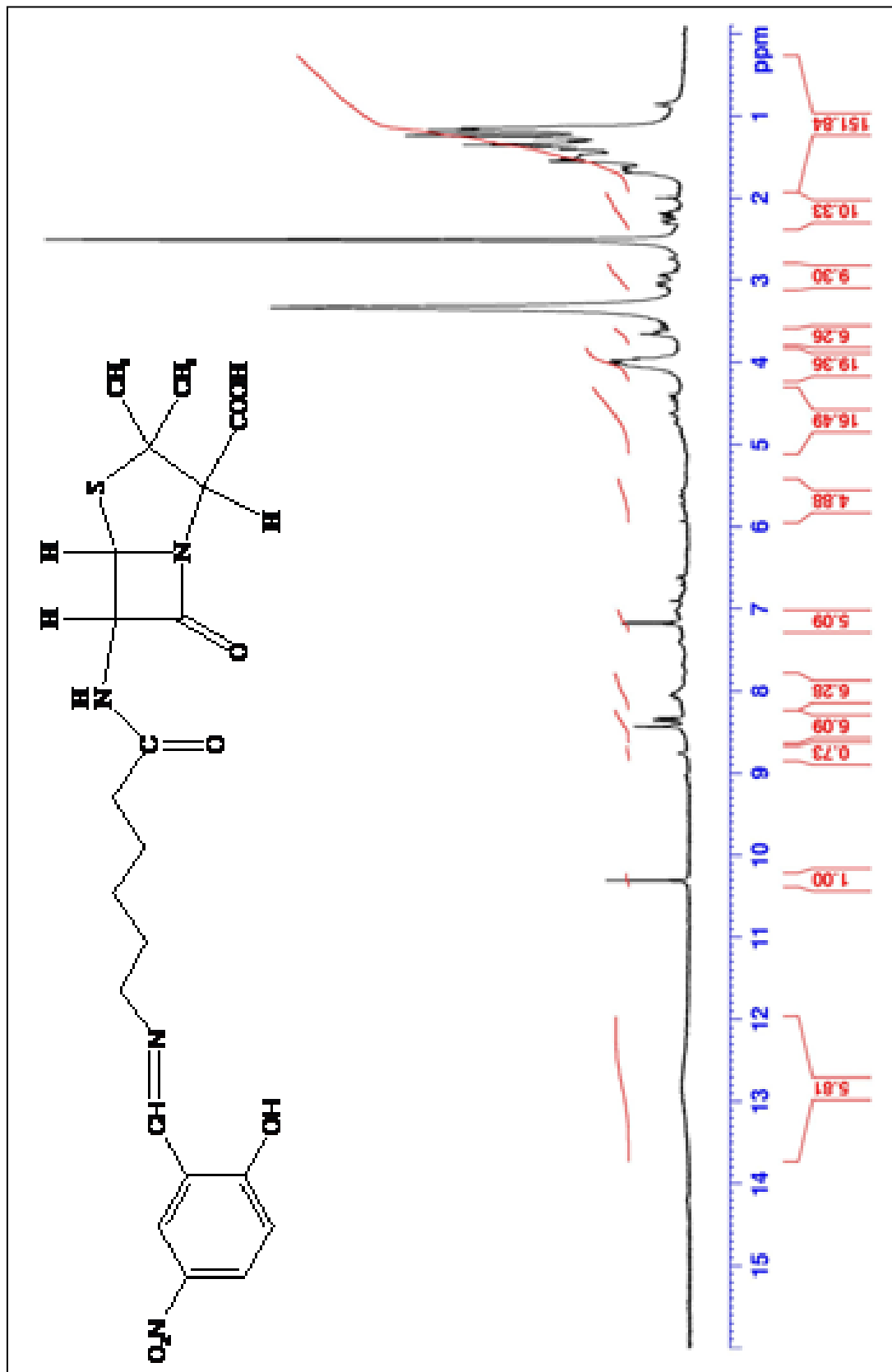
Şekil 2.12. $(\text{HL}^2\text{-APA})$ β -laktam bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

EK-2. (devam) ^1H -NMR Spektrumları

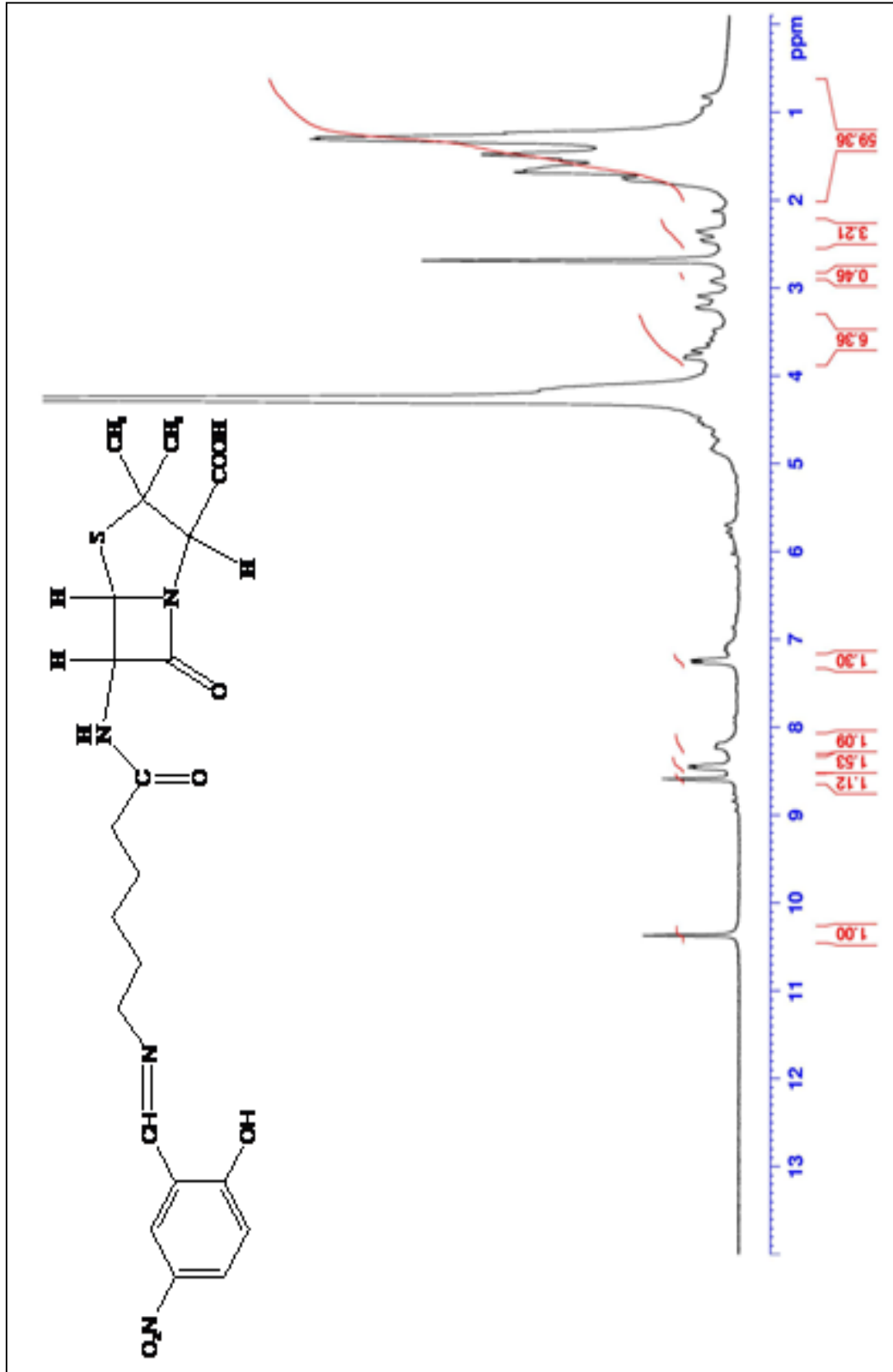


Şekil 2.13. $(\text{HL}^2\text{-APA})$ β -laktam bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (D_2O 'lu yerdeğiştirme)

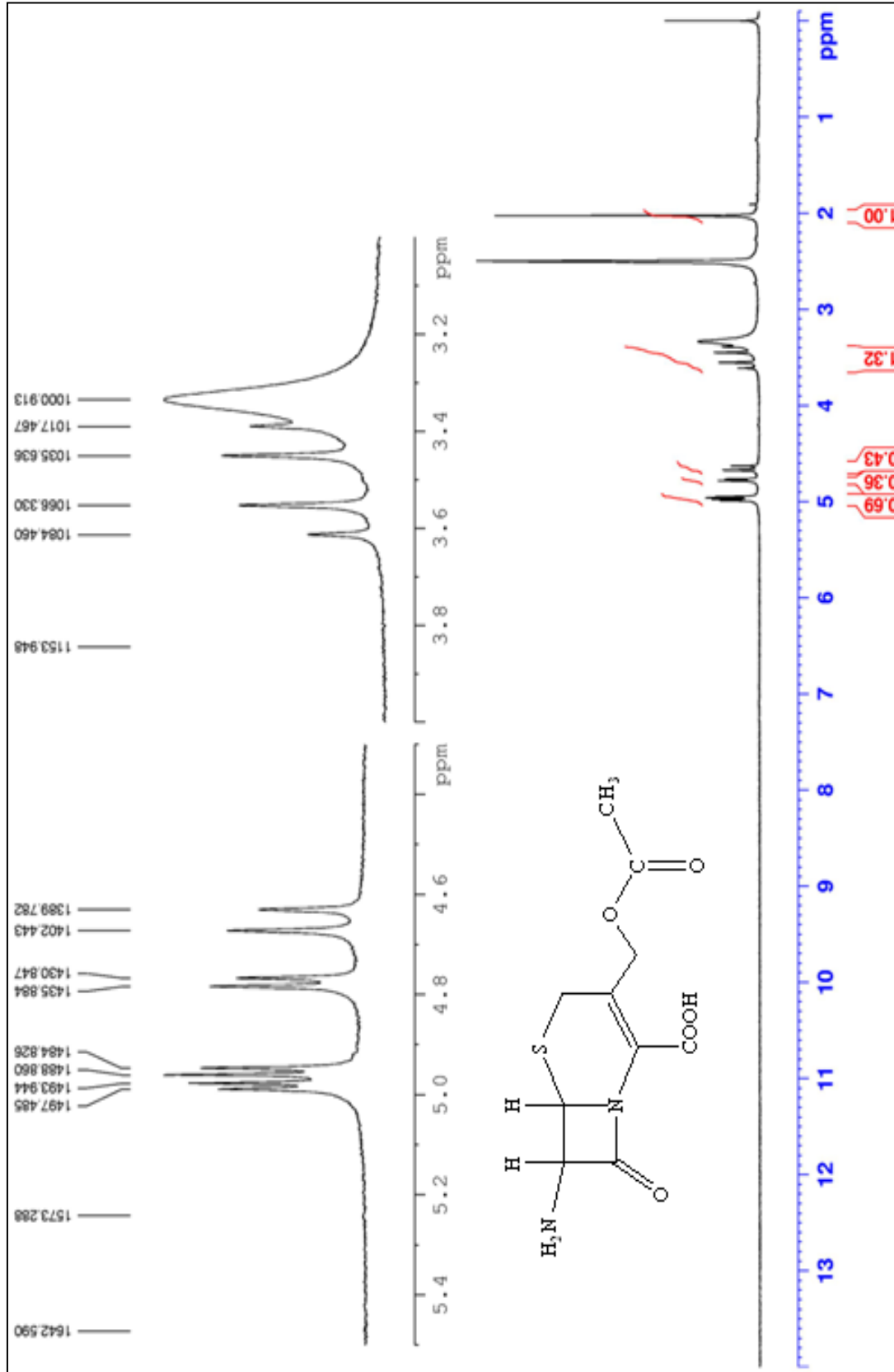
EK-2. (devam) ^1H -NMR Spektrumları



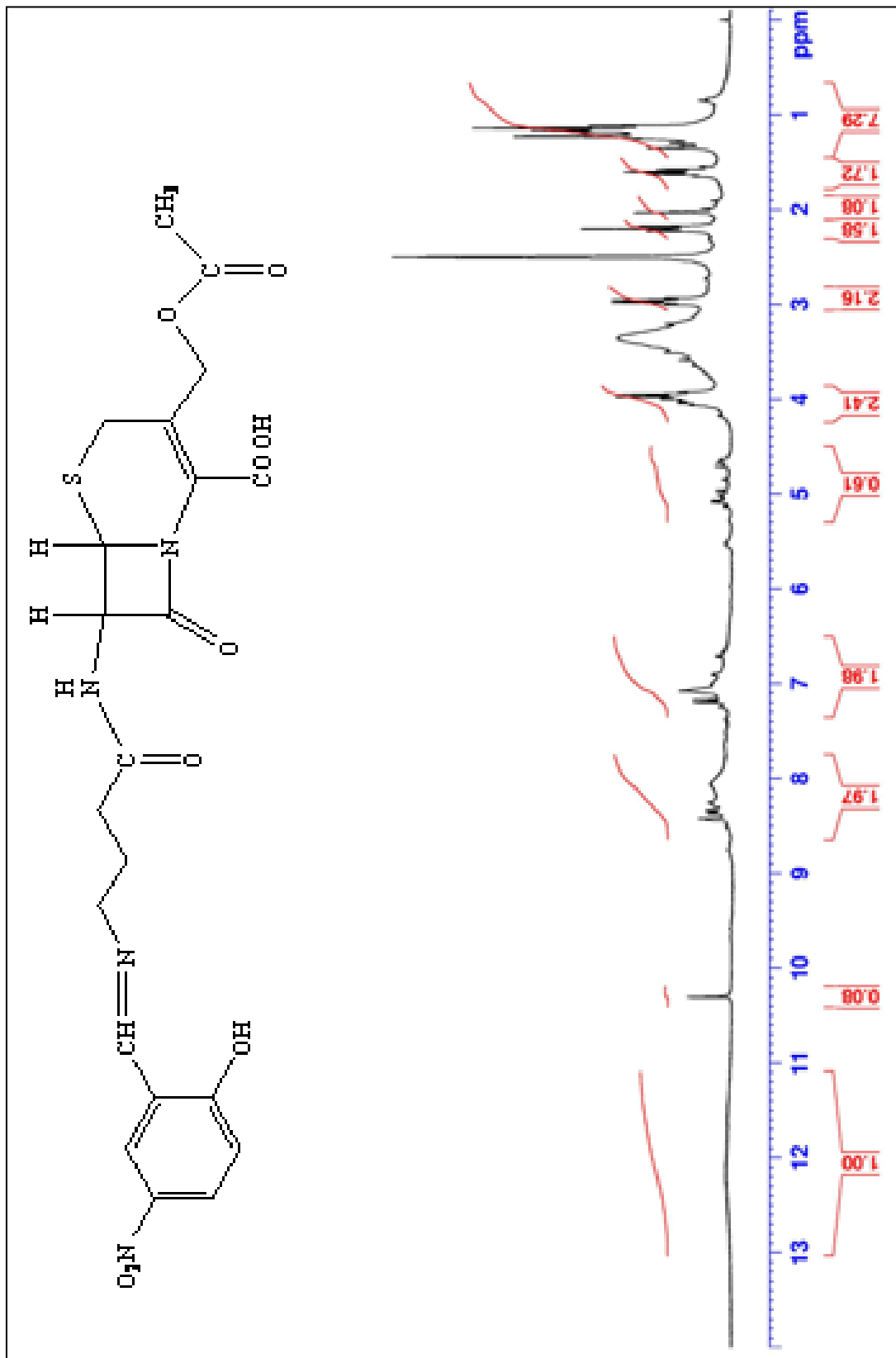
Şekil 2.14. (HL³-APA) β -laktam bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

EK-2. (devam) ^1H -NMR SpektrumlarıŞekil 2.15. (HL³-APA) β -laktam bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (D_2O 'lu yerdeğiştirme)

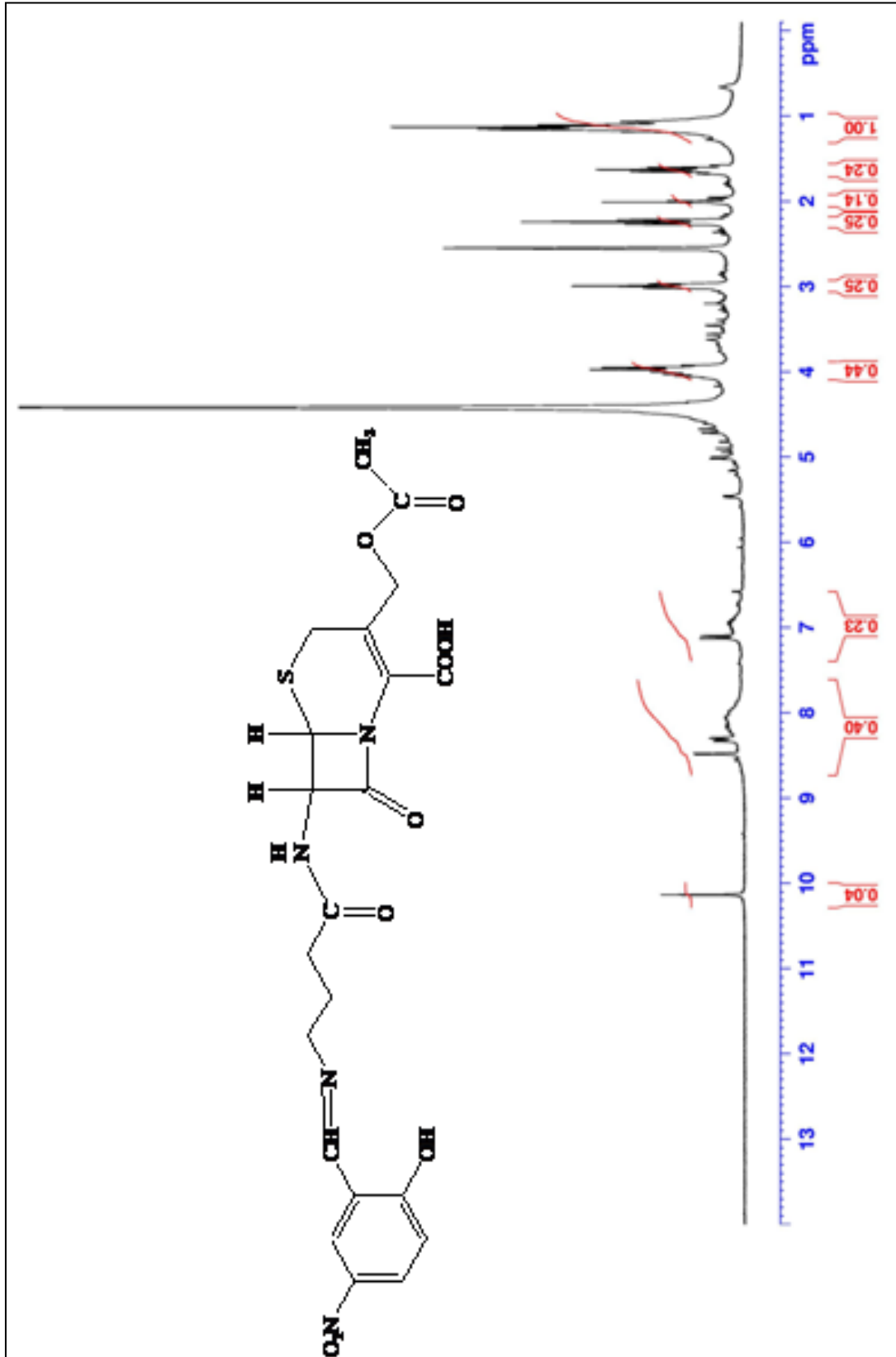
EK-2. (devam) ^1H -NMR Spektrumları



Şekil 2.16. (7-ACA) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

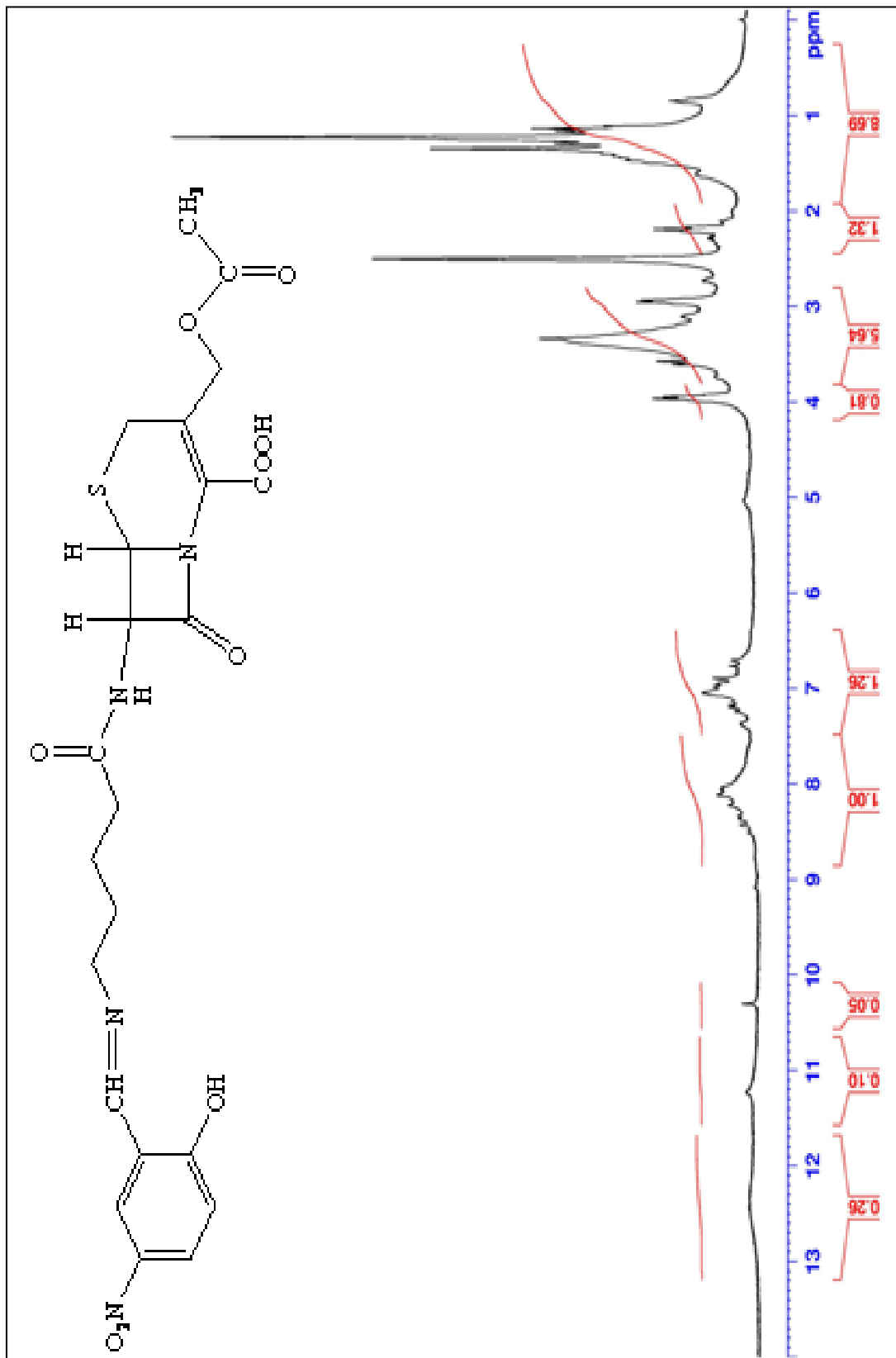
EK-2. (devam) ^1H -NMR SpektrumlarıŞekil 2.17. (HL¹-ACA) β -laktam bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

EK-2. (devam) ^1H -NMR Spektrumları



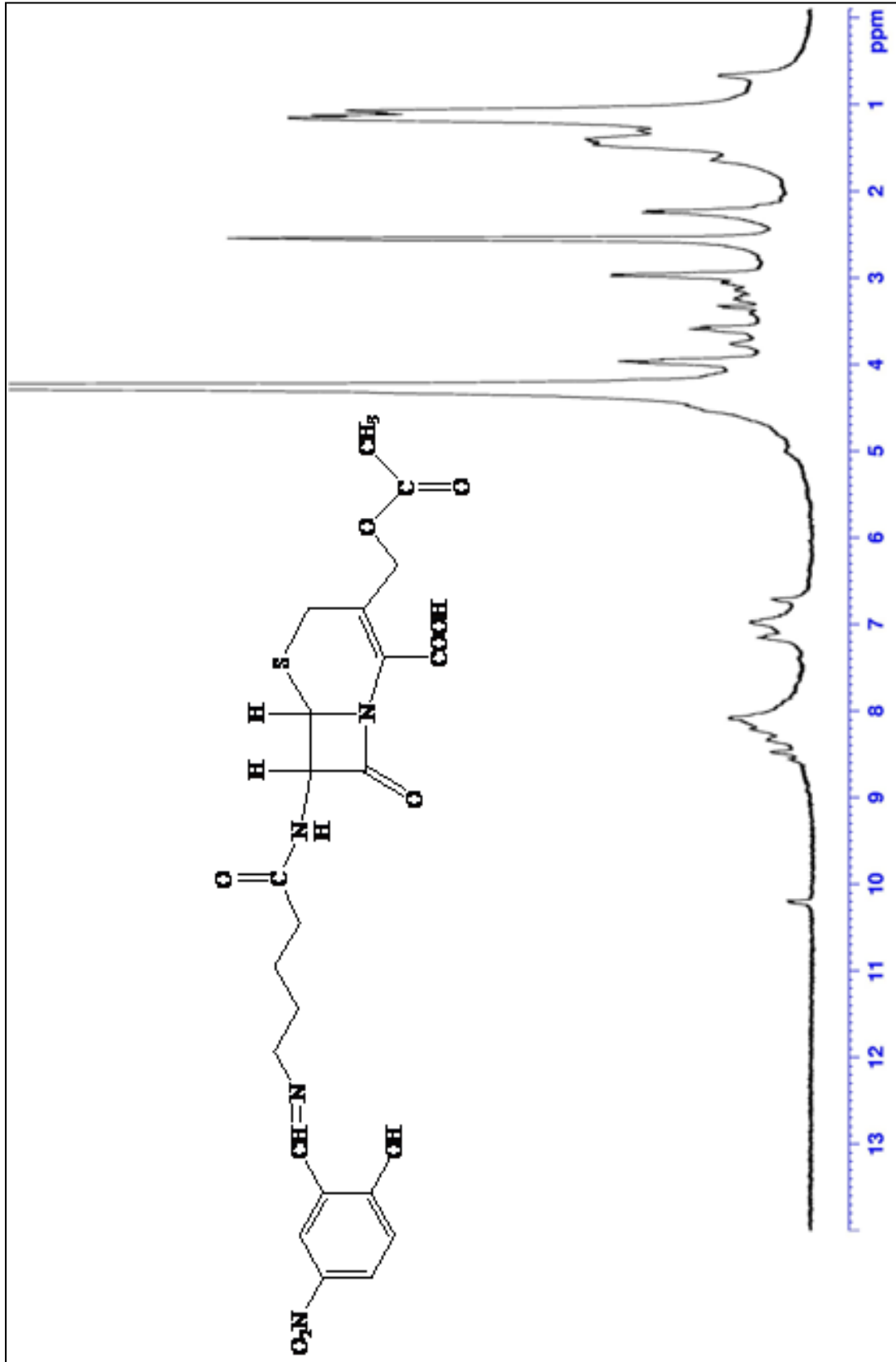
Şekil 2.18. (HL¹-ACA) β -laktam bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (D_2O 'lu yerdeğiştirme)

EK-2. (devam) ^1H -NMR Spektrumları



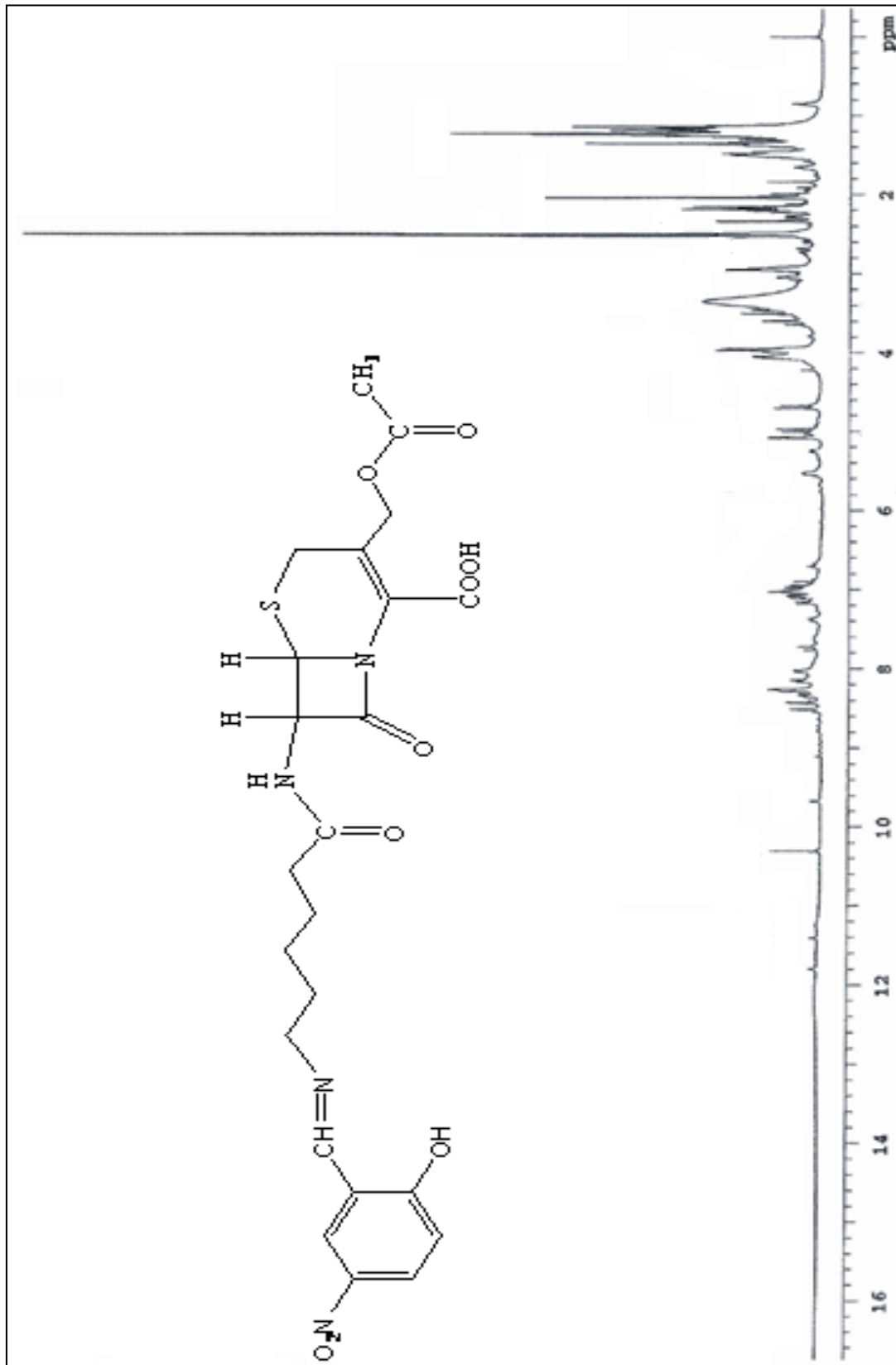
Şekil 2.19. (HL²-ACA) β -laktam bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

EK-2. (devam) ^1H -NMR Spektrumları

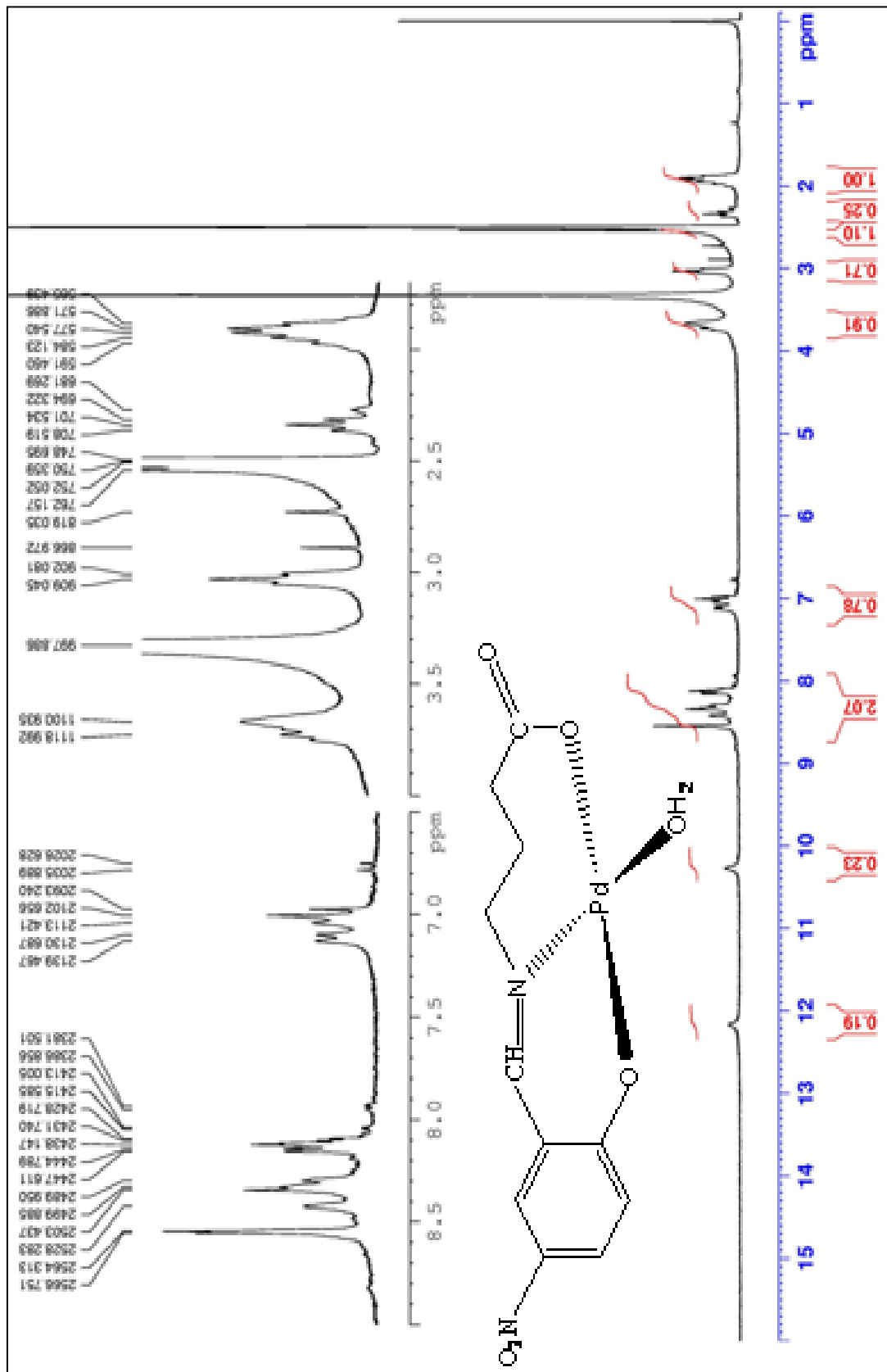


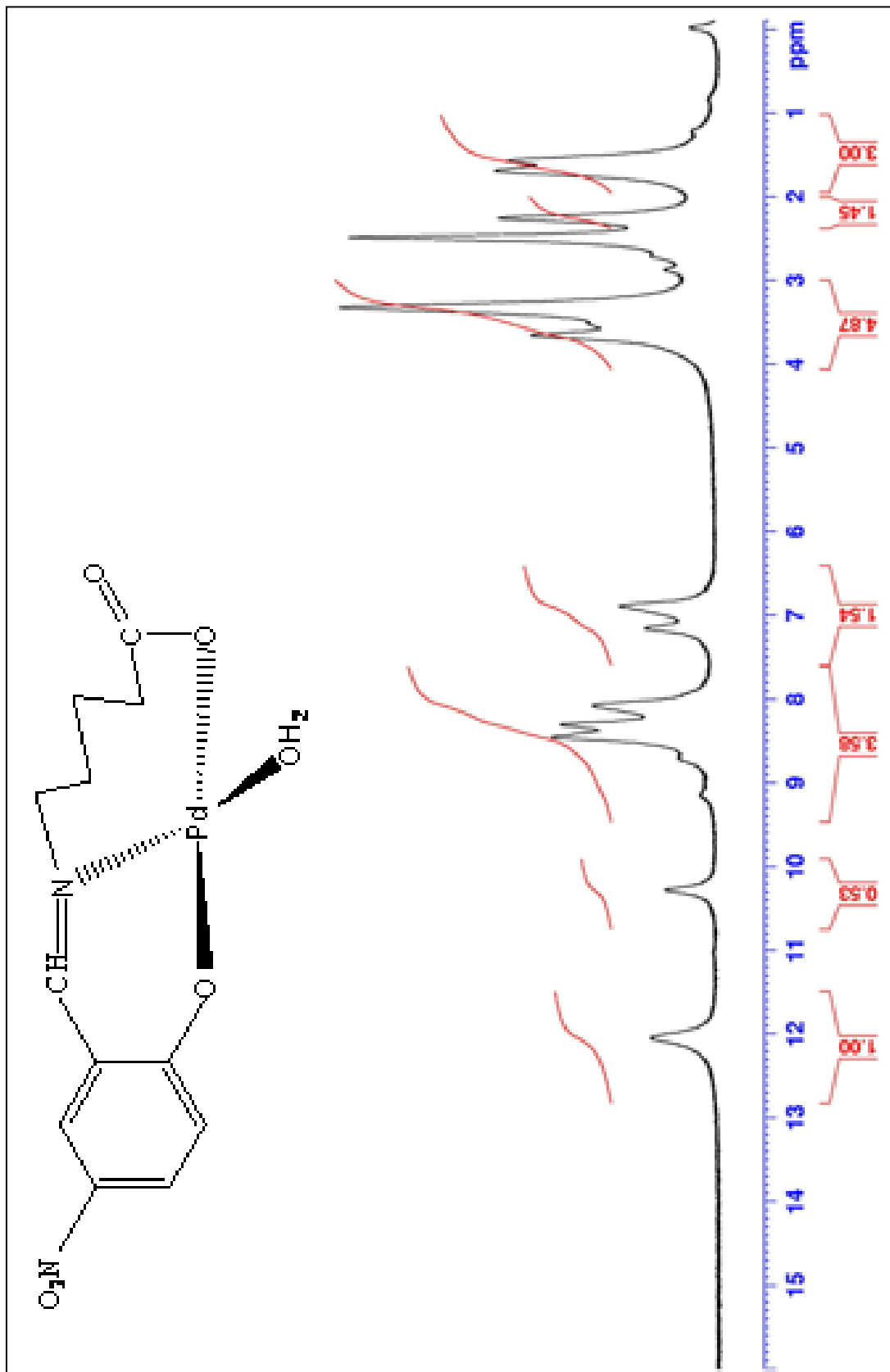
Şekil 2.20. (HL²-ACA) β -laktam bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (D_2O 'lu yerdeğiştirme)

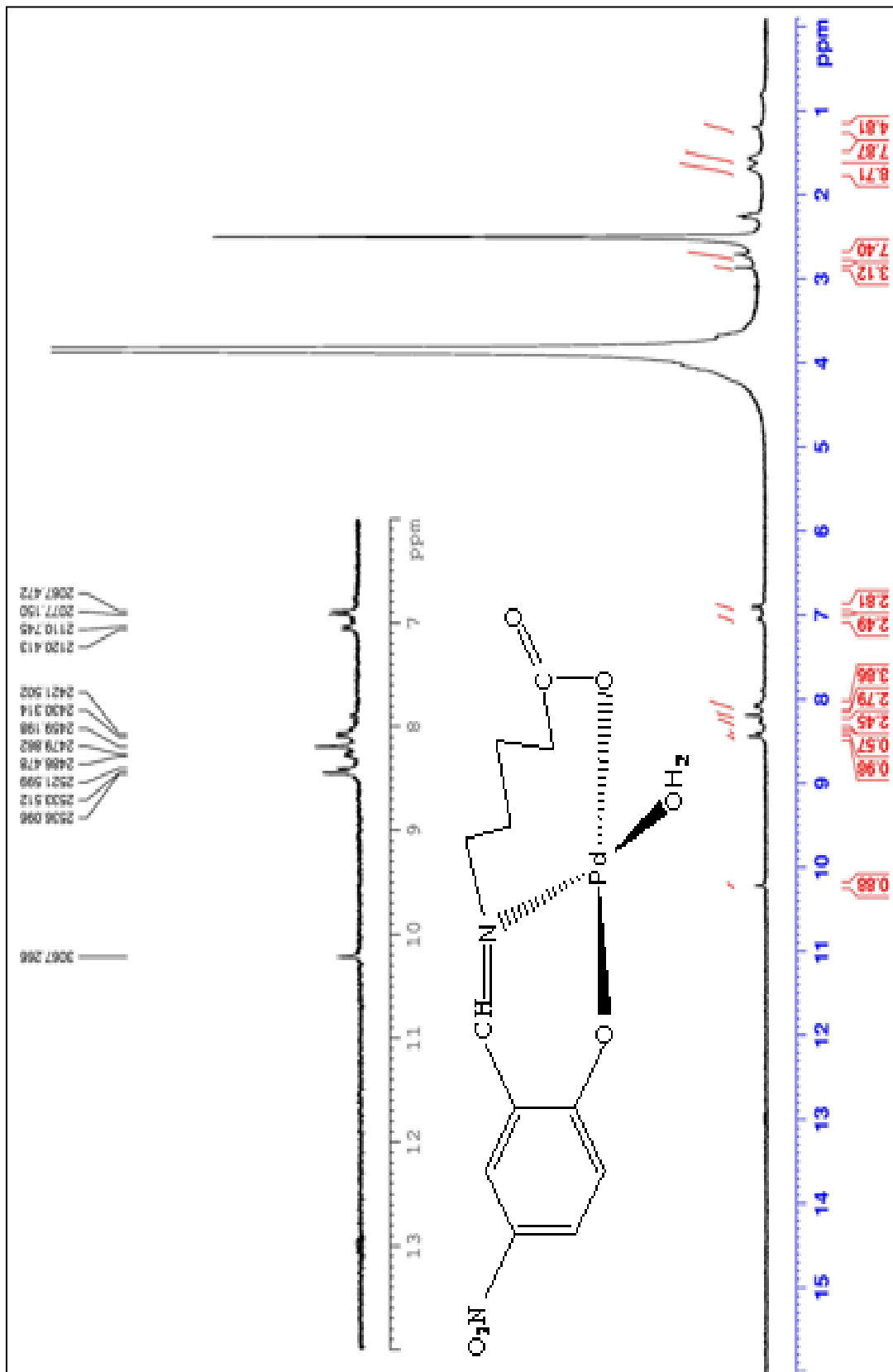
EK-2. (devam) ^1H -NMR Spektrumları

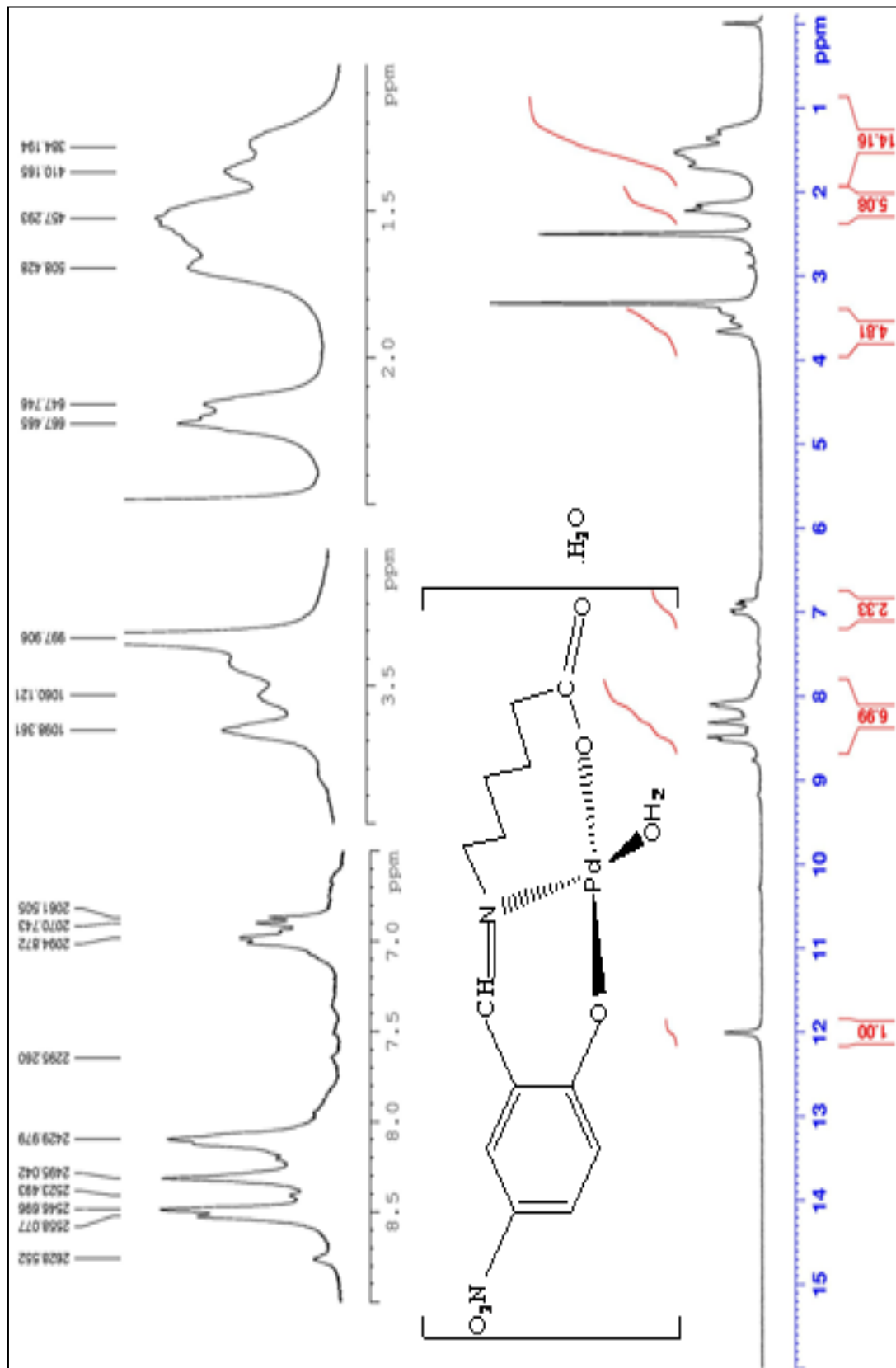


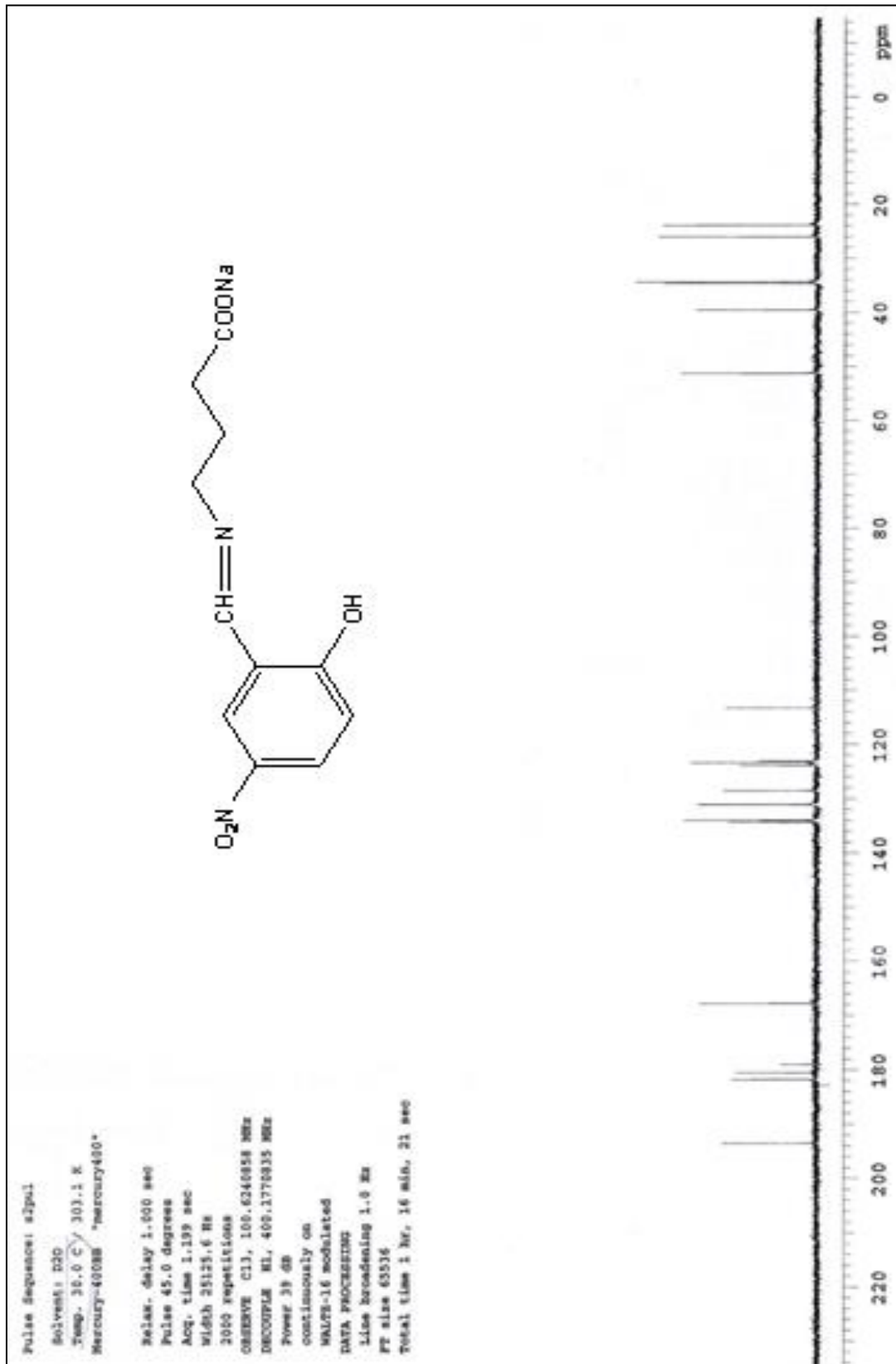
Şekil 2.21. (HL³-ACA) β -laktam bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

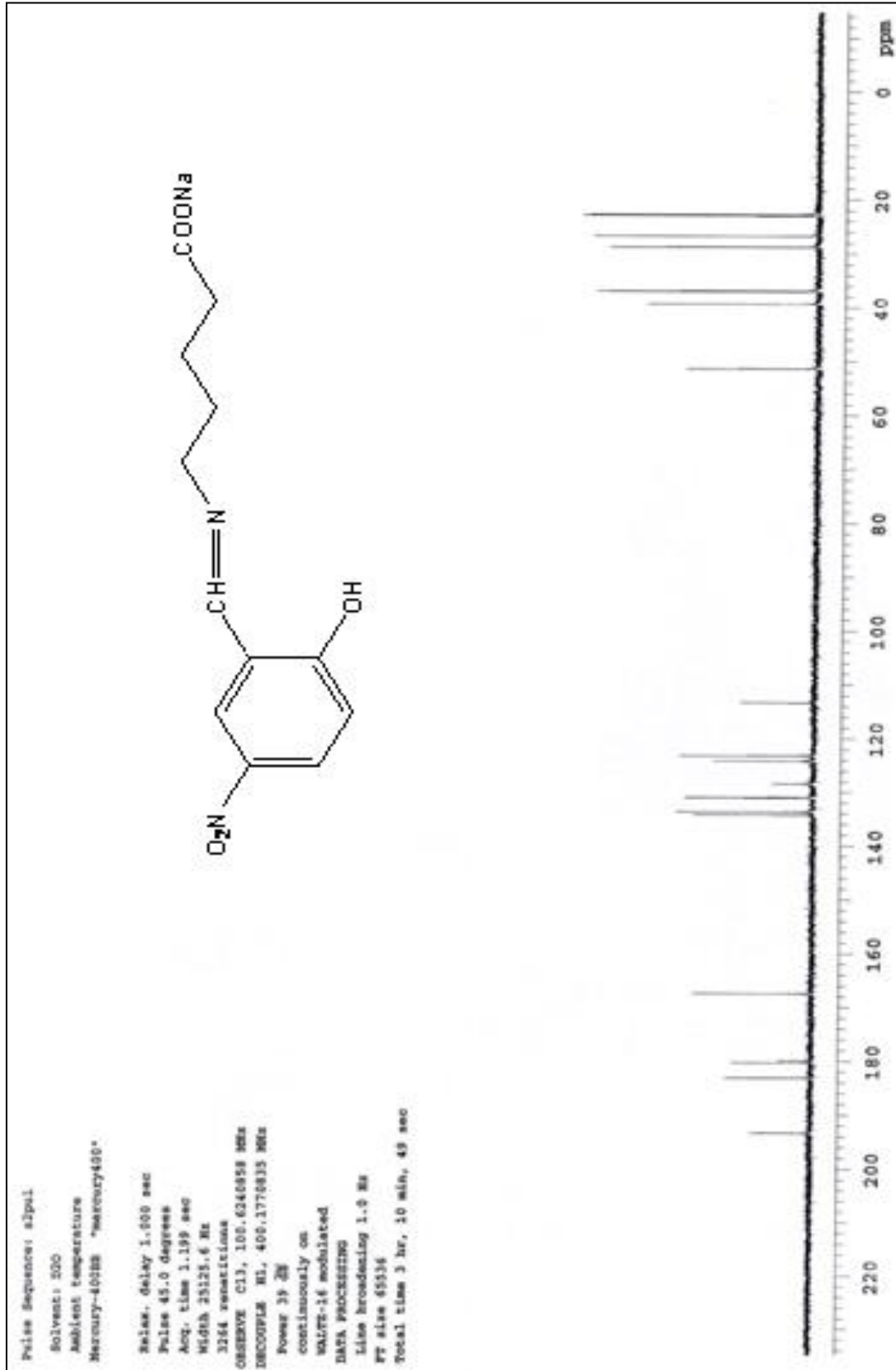
EK-2. (devam) ^1H -NMR SpektrumlarıŞekil 2.22. $(\text{L}^1\text{-Pd})$ kompleksinin ^1H -NMR spektrumu

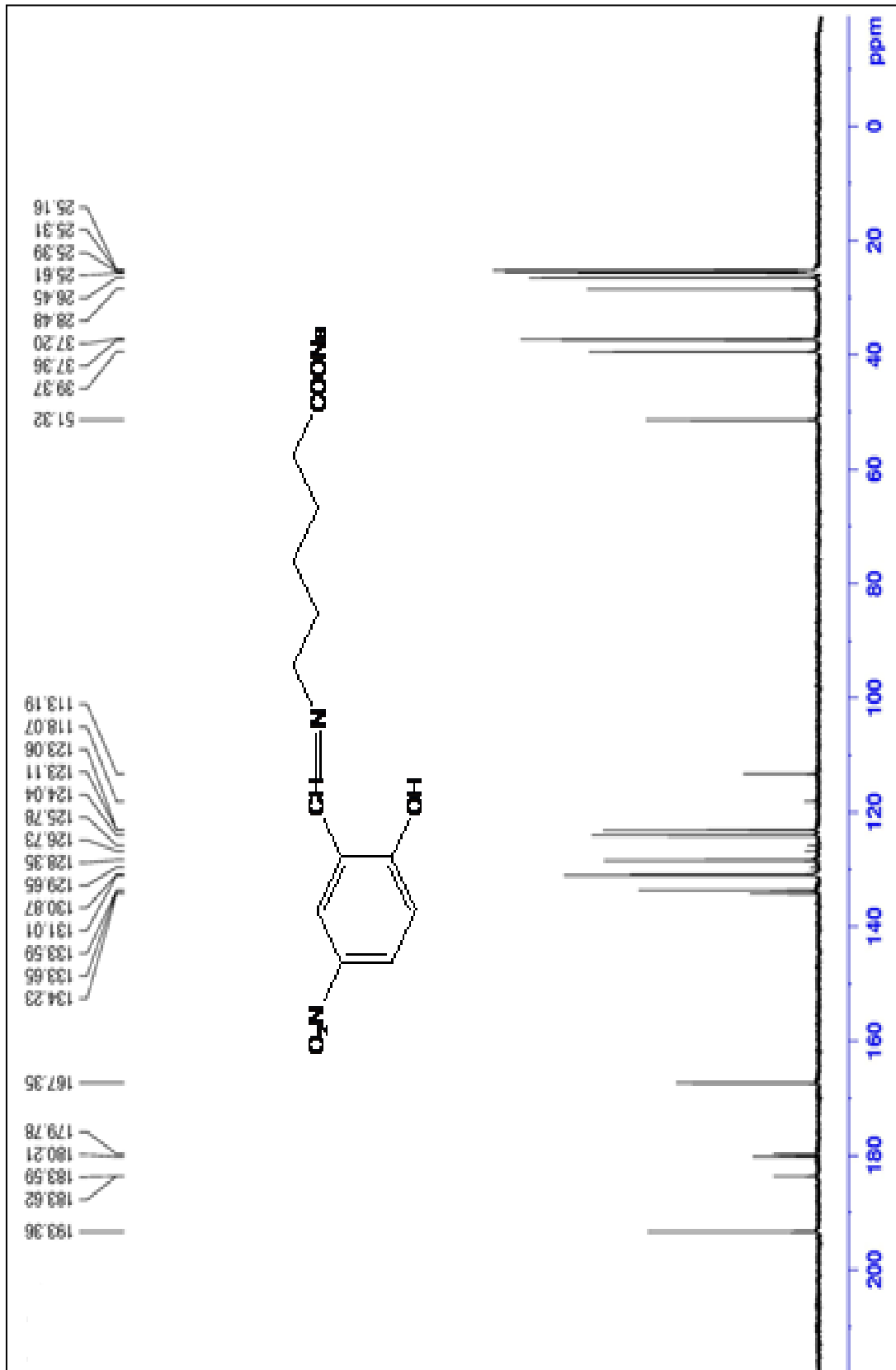
EK-2. (devam) ^1H -NMR SpektrumlarıŞekil 2.23. $(\text{L}^2\text{-Pd})$ kompleksinin ^1H -NMR spektrumu

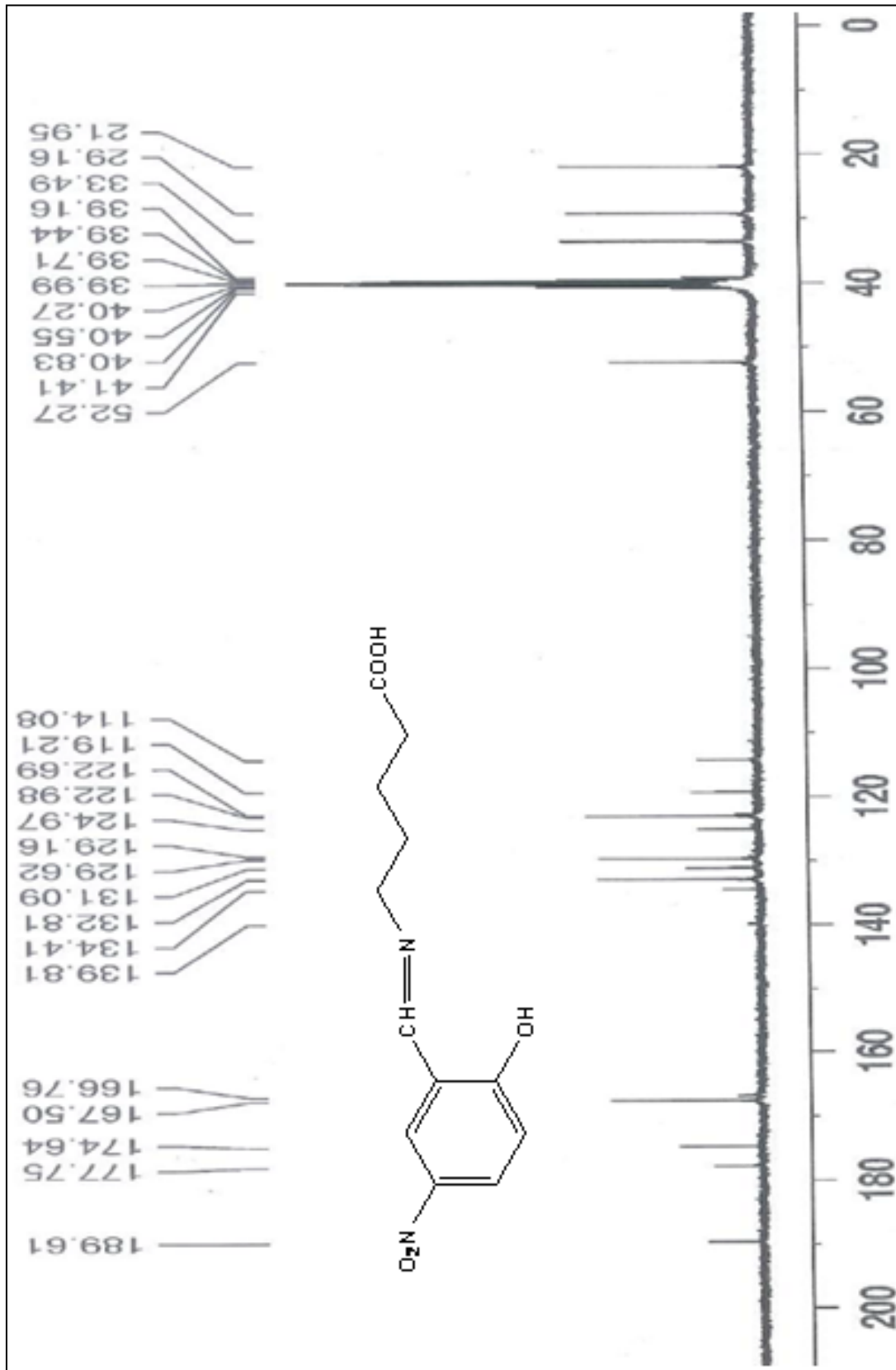
EK-2. (devam) ^1H -NMR SpektrumlarıŞekil 2.24. $(\text{L}^2\text{-Pd})$ kompleksinin ^1H -NMR spektrumu (D_2O 'lu yerdeğiştirme)

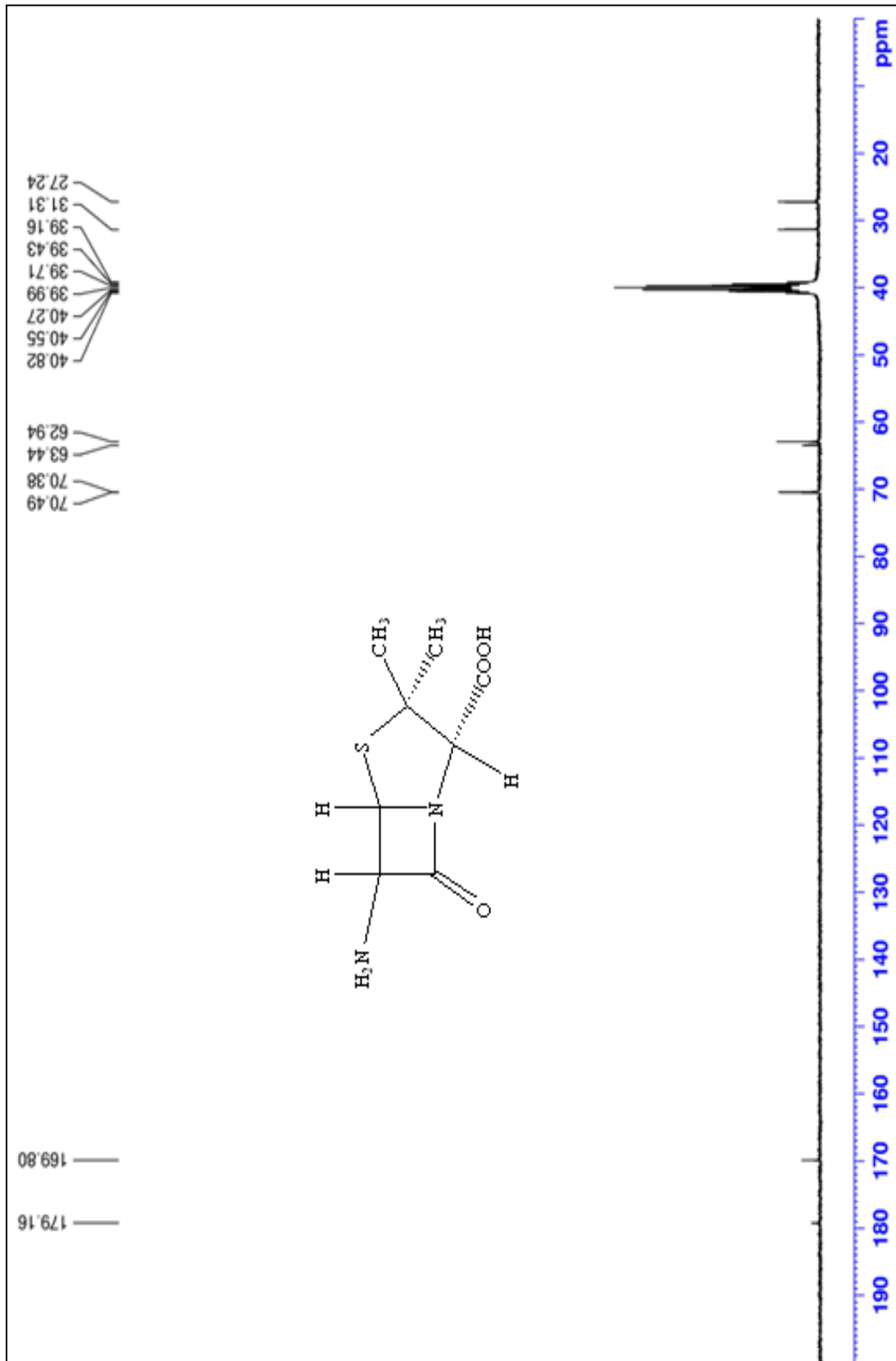
EK-2. (devam) ^1H -NMR SpektrumlarıŞekil 2.25. $(\text{L}^3\text{-Pd})$ kompleksinin ^1H -NMR spektrumu

EK-3. ^{13}C -NMR SpektrumlarıŞekil 3.1. (HL¹Na) Schiff bazının ^{13}C -NMR spektrumu

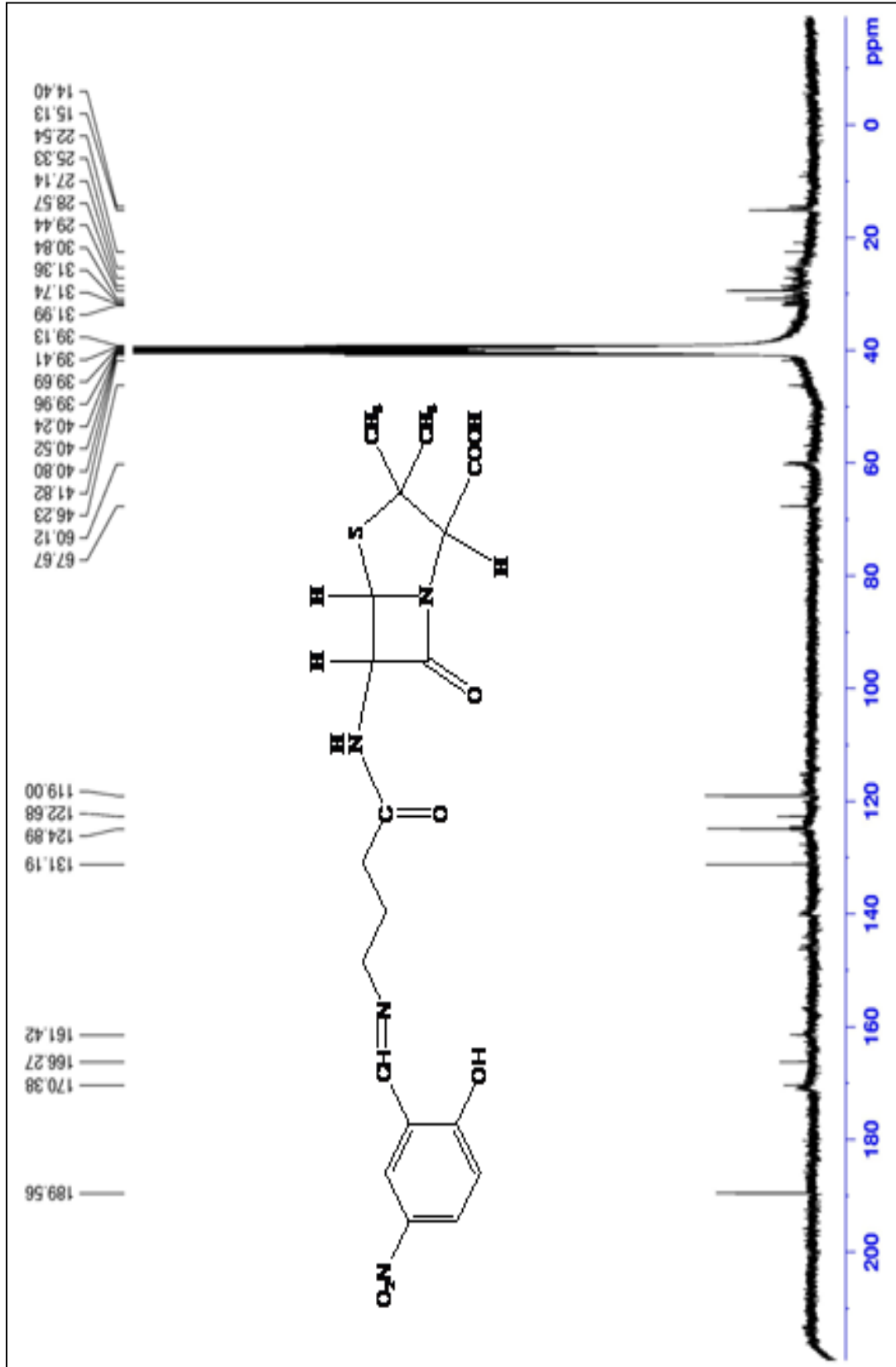
EK-3. (devam) ^{13}C -NMR SpektrumlarıŞekil 3.2. (HL²Na) Schiff bazının ^{13}C -NMR spektrumu

EK-3. (devam) ^{13}C -NMR SpektrumlarıŞekil 3.3. (HL³Na) Schiff bazının ^{13}C -NMR spektrumu

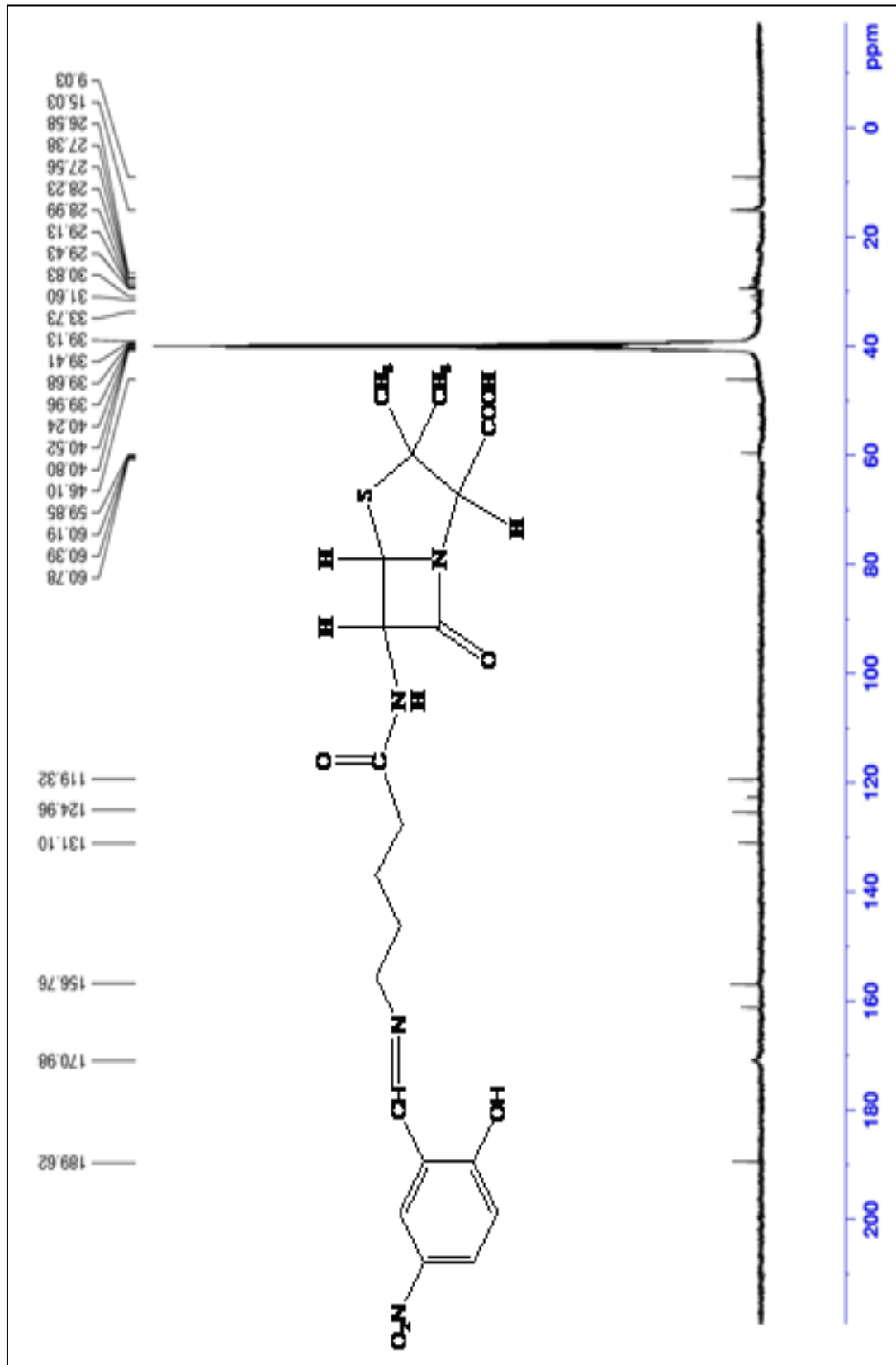
EK-3. (devam) ^{13}C -NMR SpektrumlarıŞekil 3.4. (H₂L²) Schiff bazının ^{13}C -NMR spektrumu

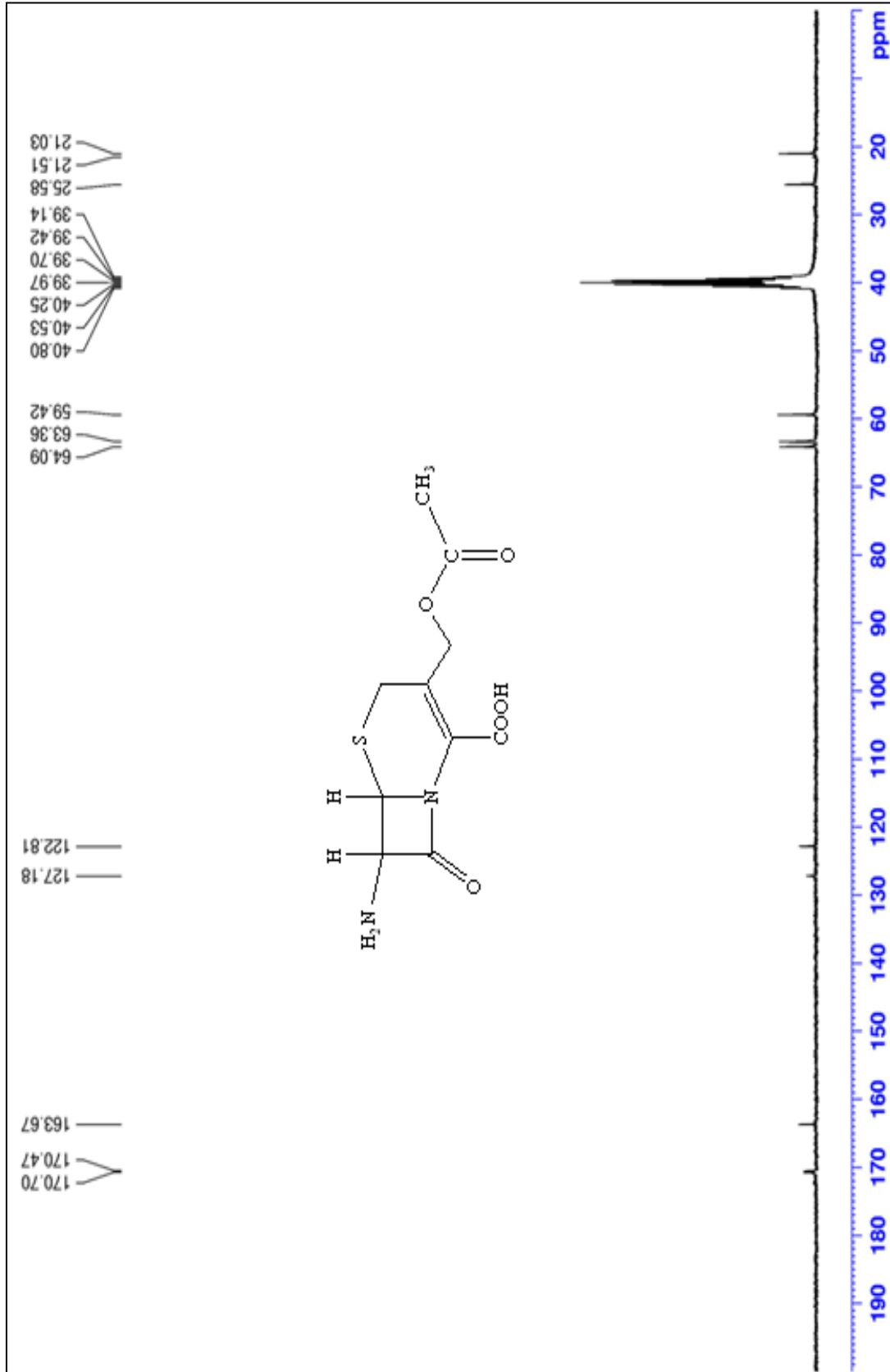
EK-3. (devam) ^{13}C -NMR SpektrumlarıŞekil 3.5. (6-APA) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

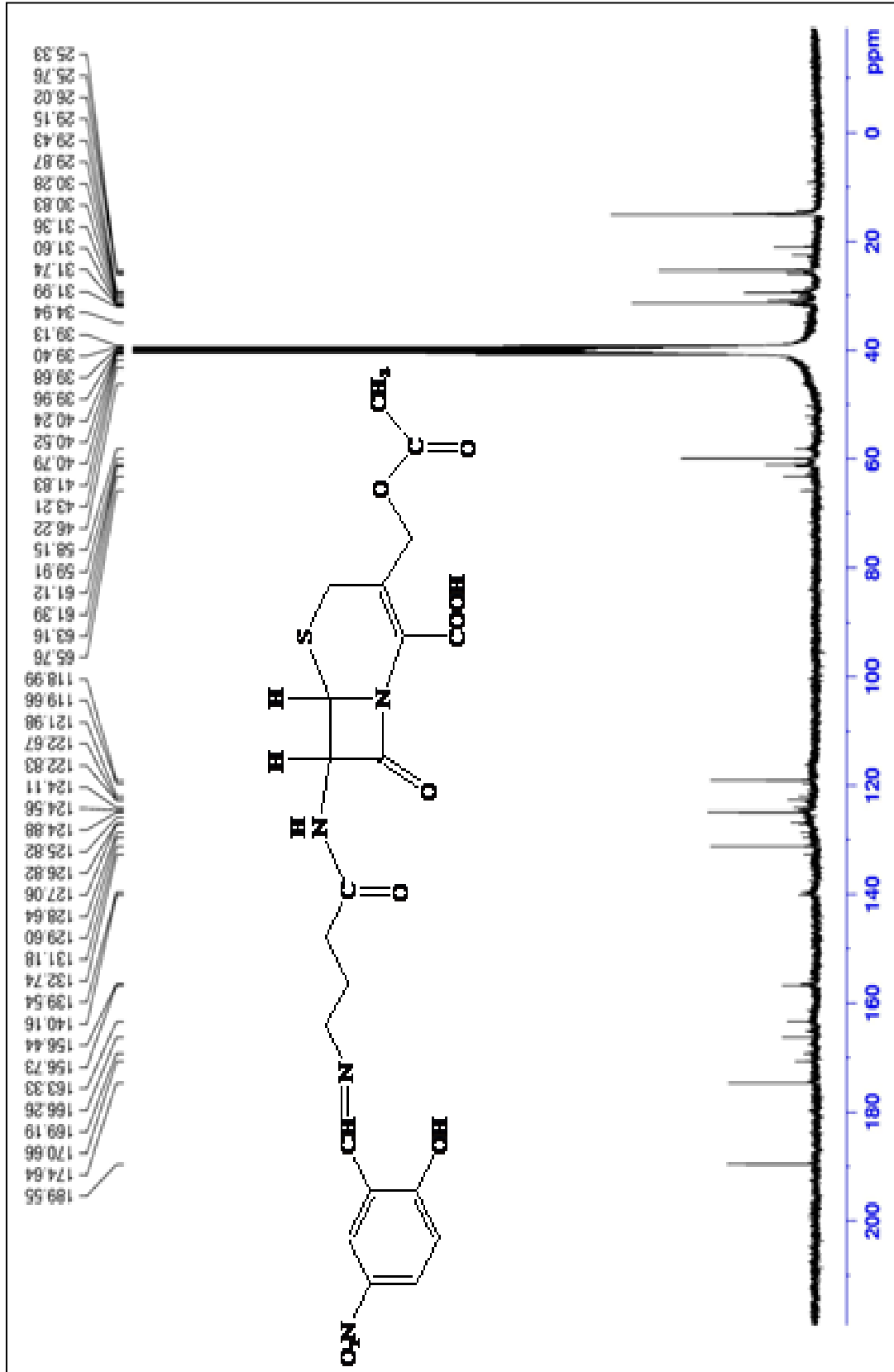
EK-3. (devam) ^{13}C -NMR Spektrumları

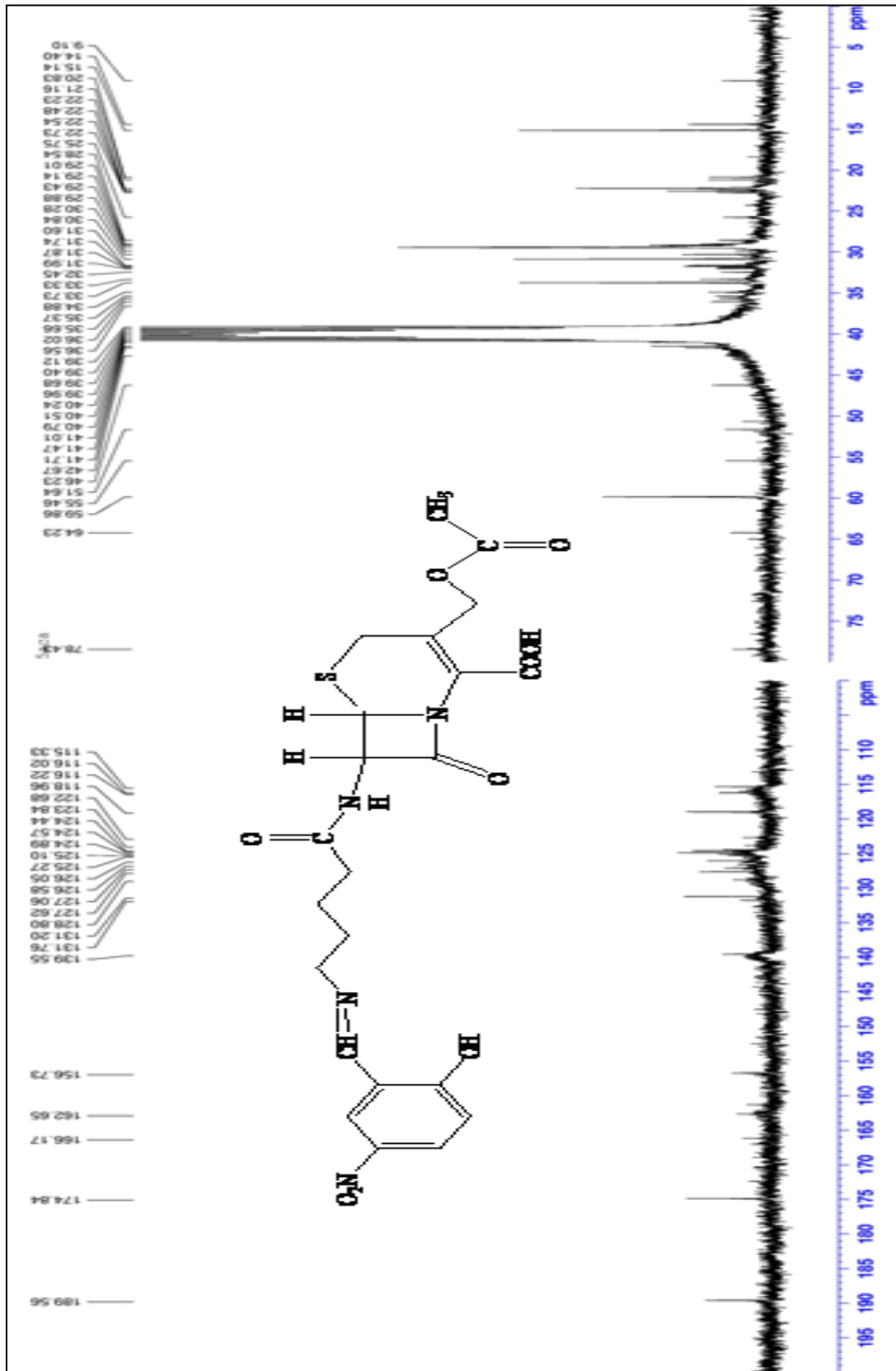


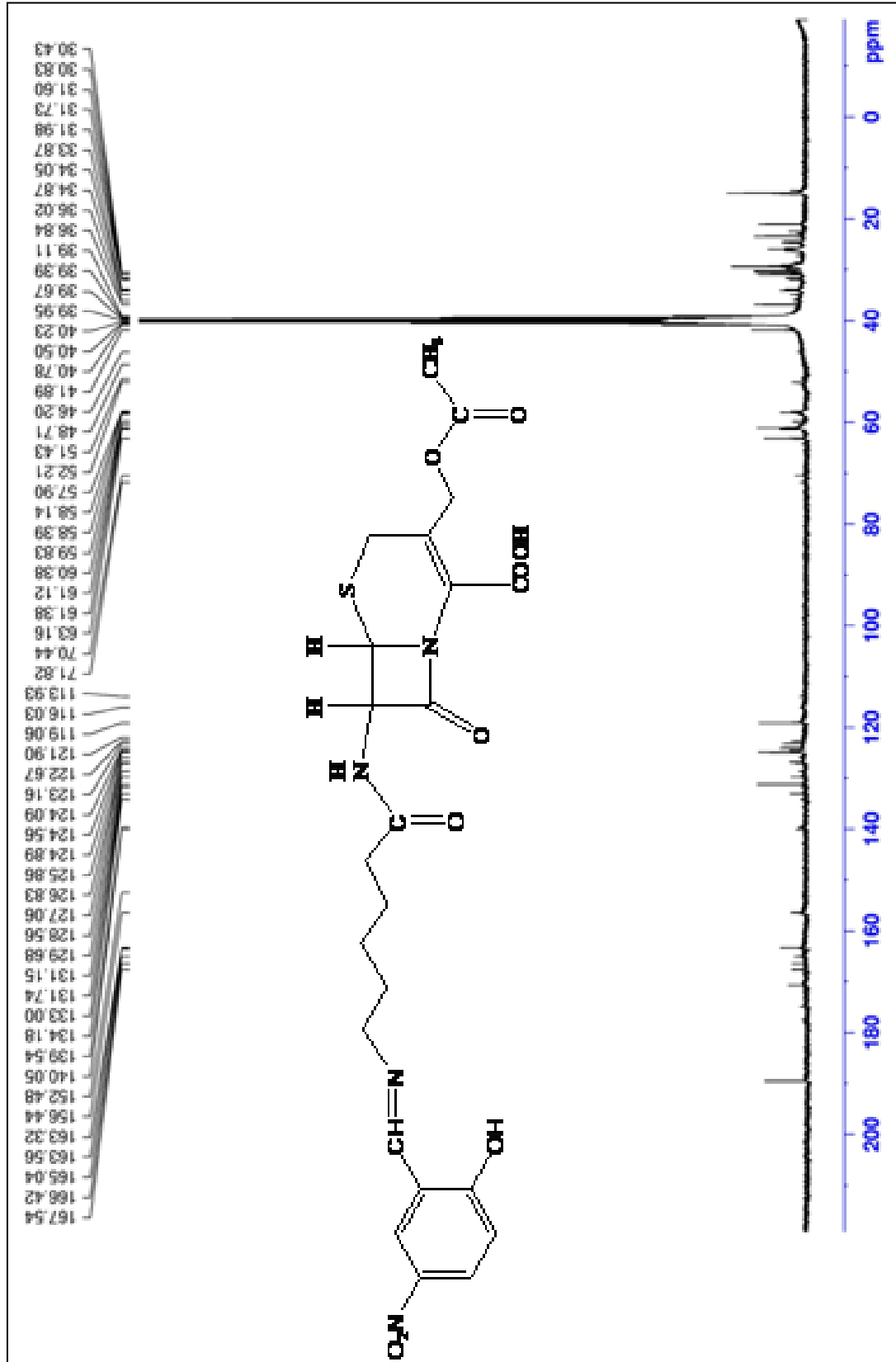
Şekil 3.6. (HL¹-APA) β -laktam bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

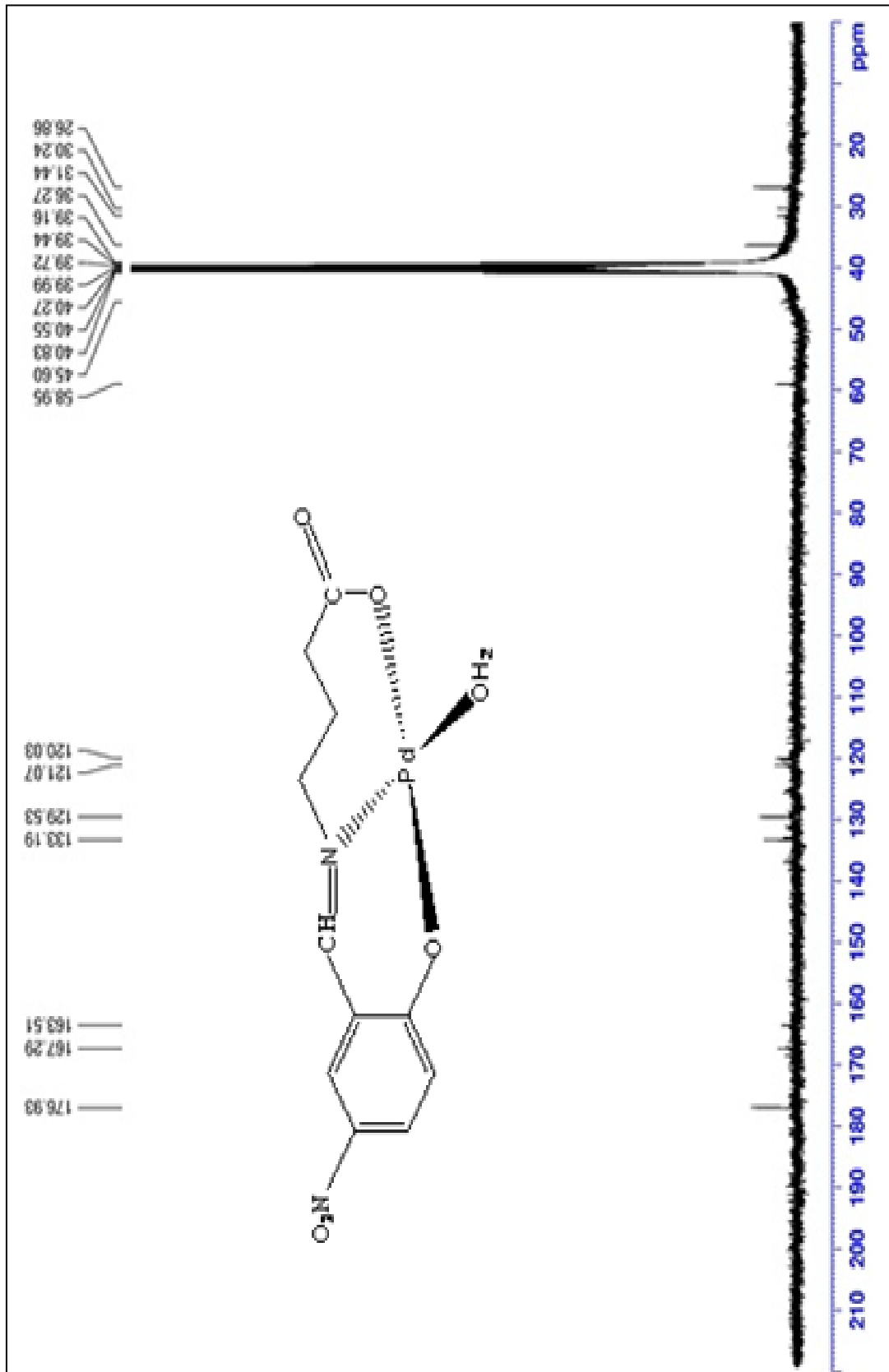
EK-3. (devam) ^{13}C -NMR SpektrumlarıŞekil 3.7. (HL²-APA) β -laktam bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

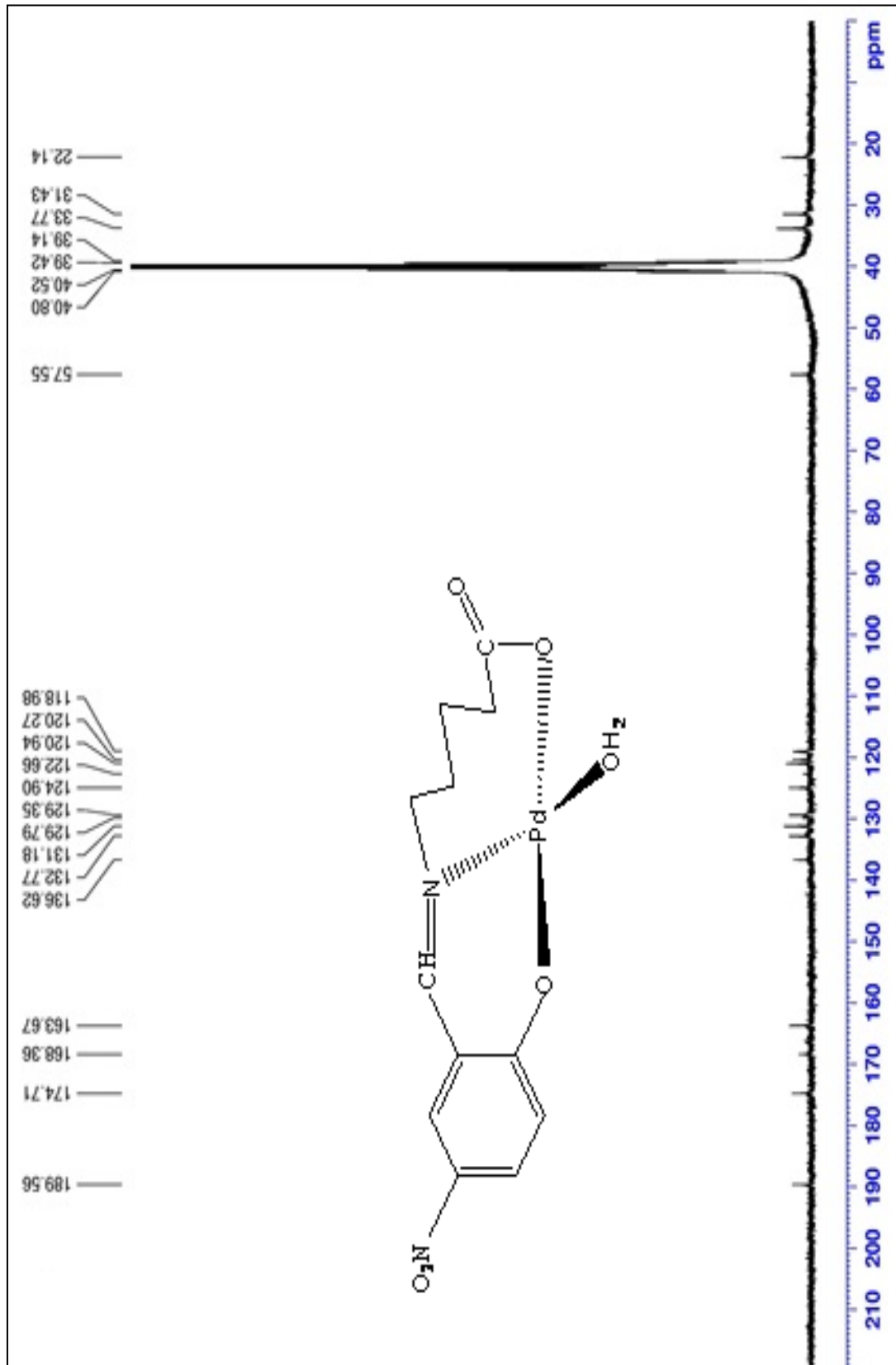
EK-3. (devam) ^{13}C -NMR SpektrumlarıŞekil 3.9. (7-ACA) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

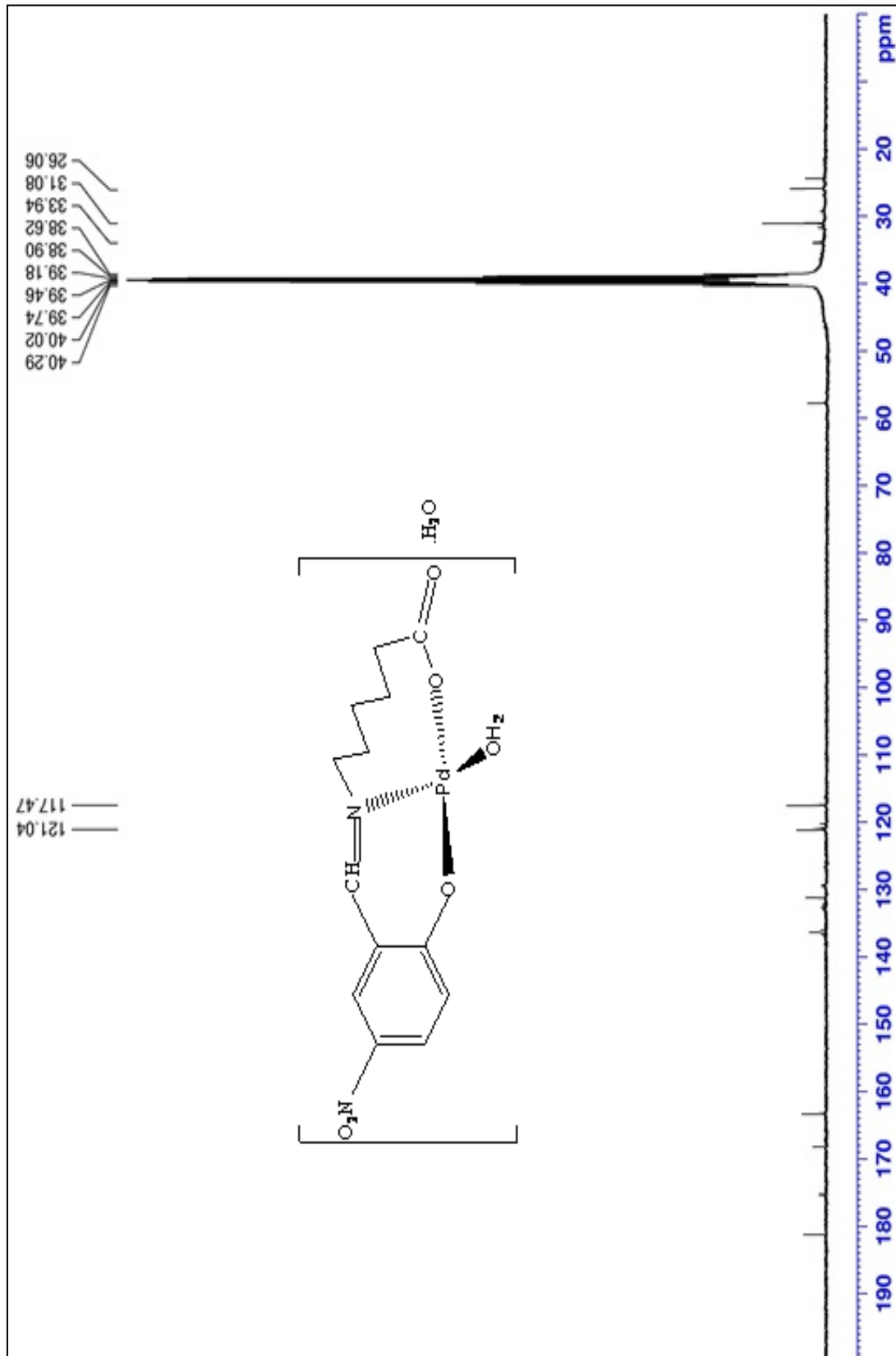
EK-3. (devam) ^{13}C -NMR SpektrumlarıŞekil 3.10. (HL¹-ACA) β -laktam bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

EK-3. (devam) ^{13}C -NMR SpektrumlarıŞekil 3.11. (HL²-ACA) β -laktam bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

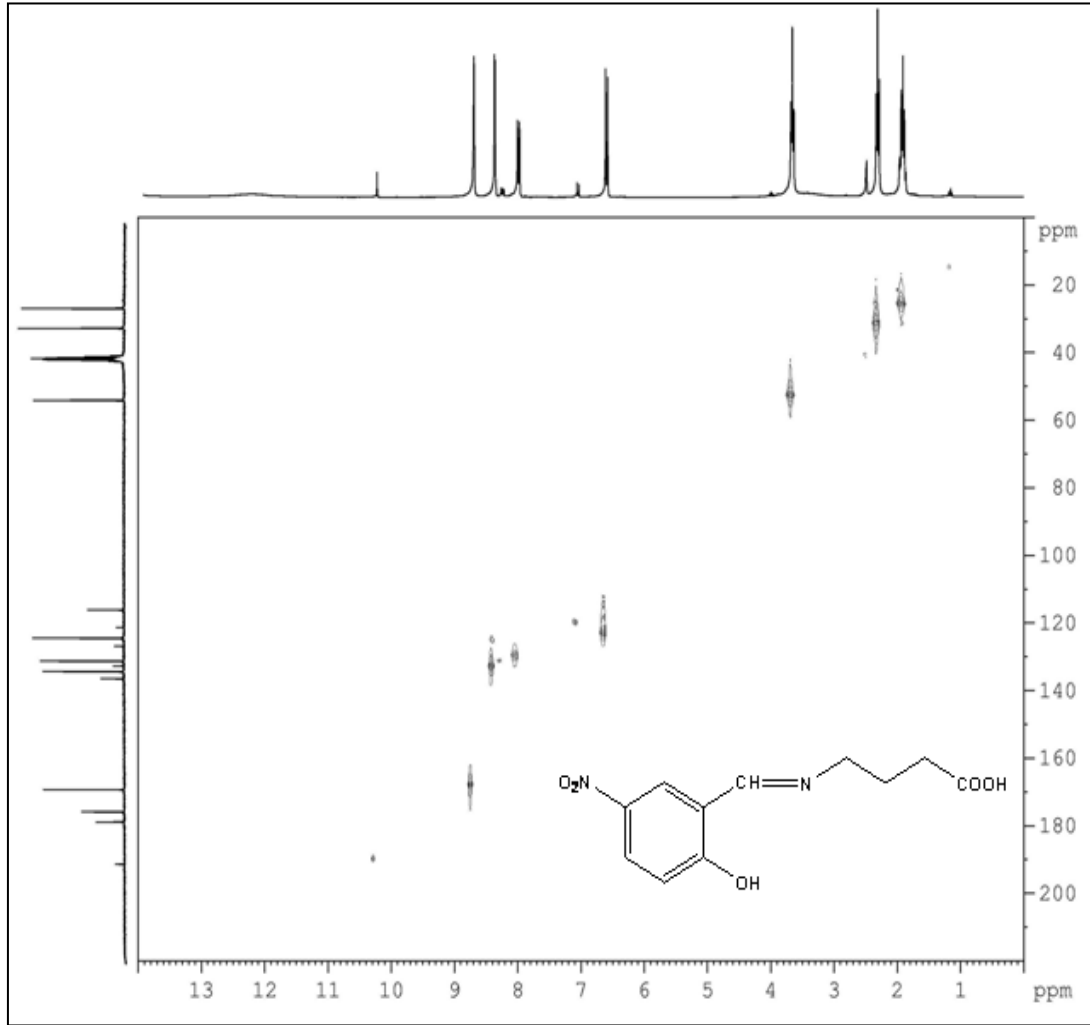
EK-3. (devam) ^{13}C -NMR SpektrumlarıŞekil 3.12. (HL³-ACA) β -laktam bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

EK-3. (devam) ^{13}C -NMR SpektrumlarıŞekil 3.13. $(\text{L}^1\text{-Pd})$ kompleksinin ^{13}C -NMR spektrumu

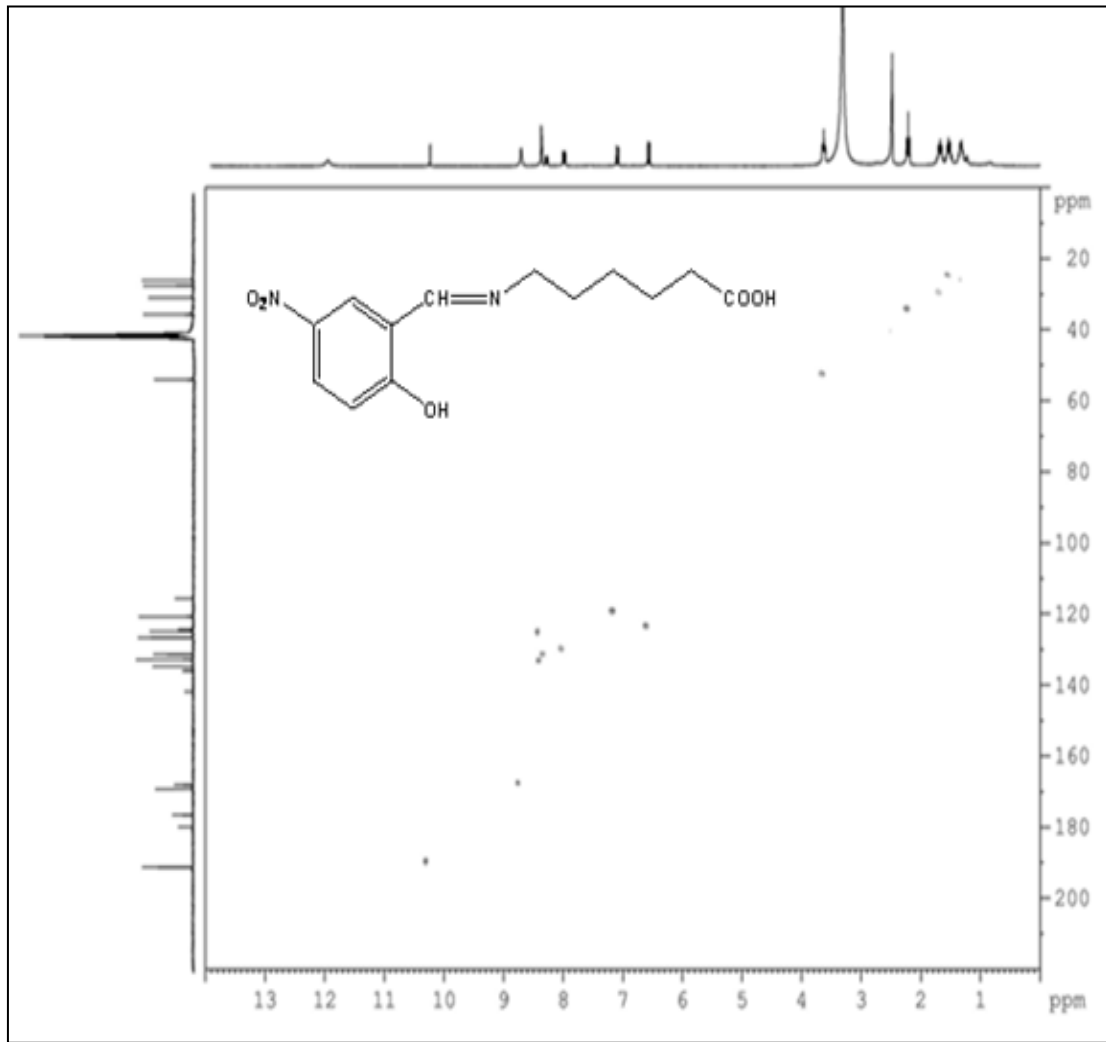
EK-3. (devam) ^{13}C -NMR SpektrumlarıŞekil 3.14. $(\text{L}^2\text{-Pd})$ kompleksinin ^{13}C -NMR spektrumu

EK-3. (devam) ^{13}C -NMR SpektrumlarıŞekil 3.15. $(\text{L}^3\text{-Pd})$ kompleksinin ^{13}C -NMR spektrumu

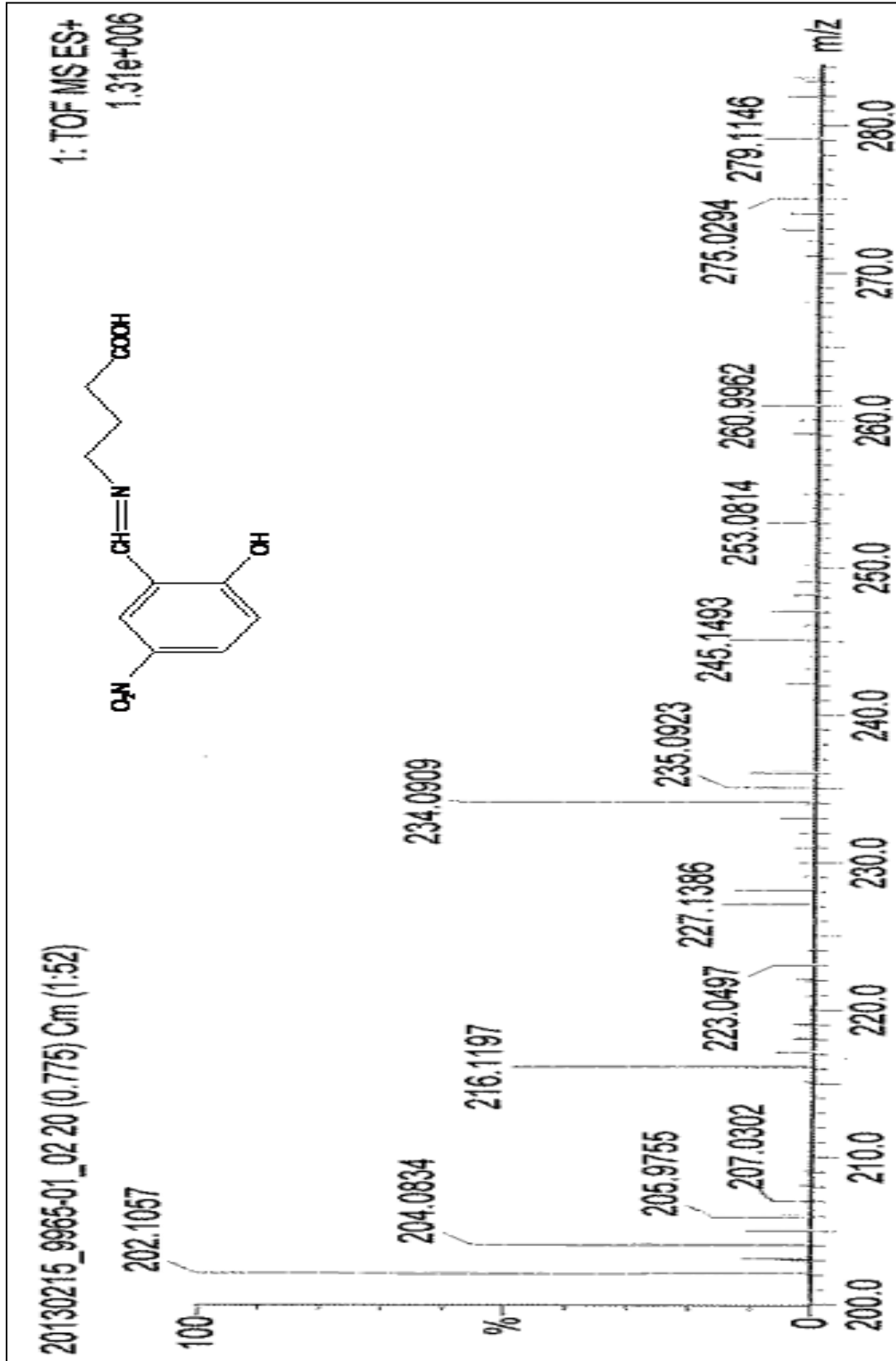
EK-4. HMQC Spektrumları

Şekil 4.1. (H₂L¹) Schiff bazının HMQC spektrumu

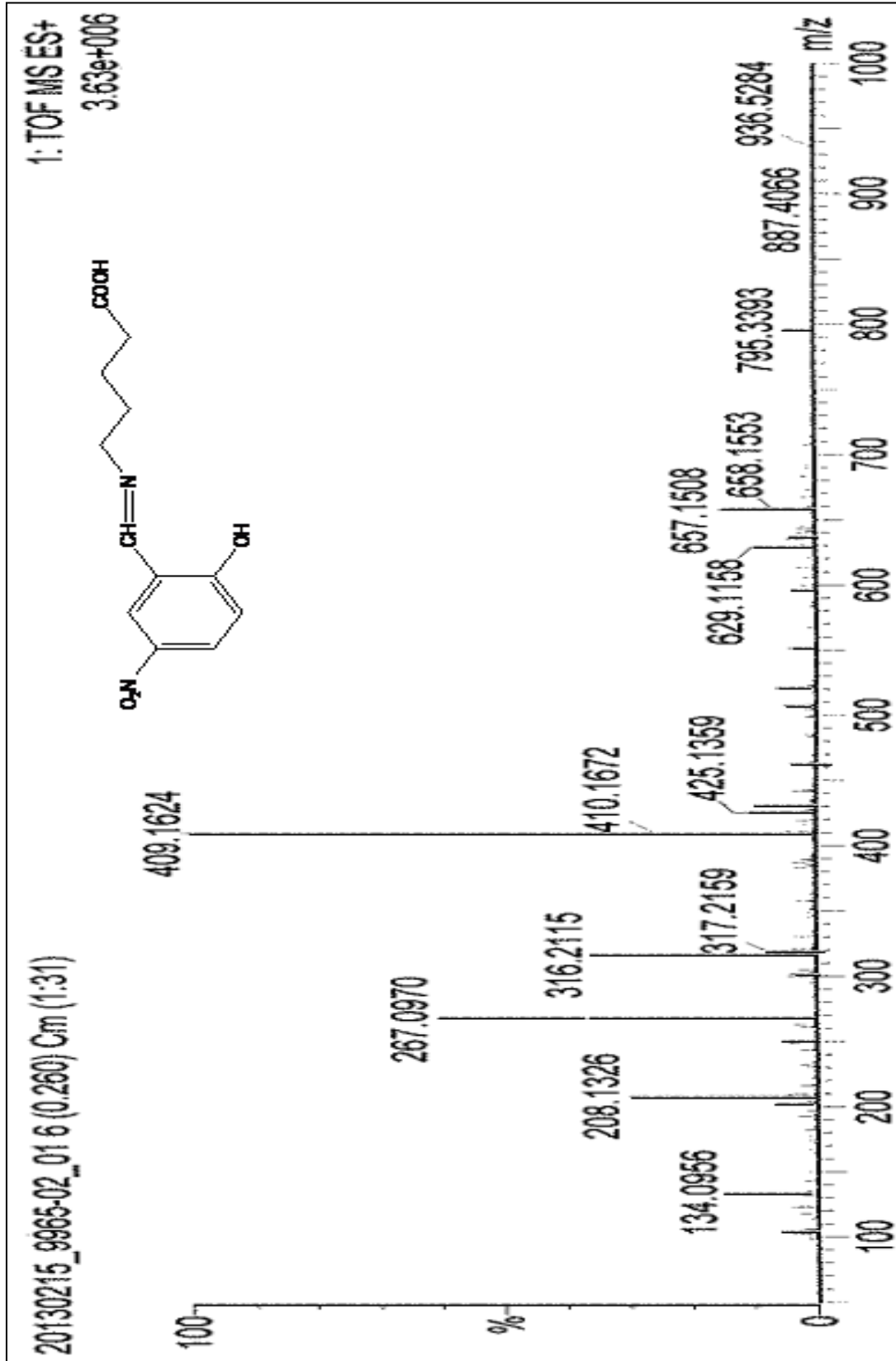
EK-4. (devam) HMQC Spektrumları

Şekil 4.2. (H₂L³) Schiff bazının HMQC spektrumu

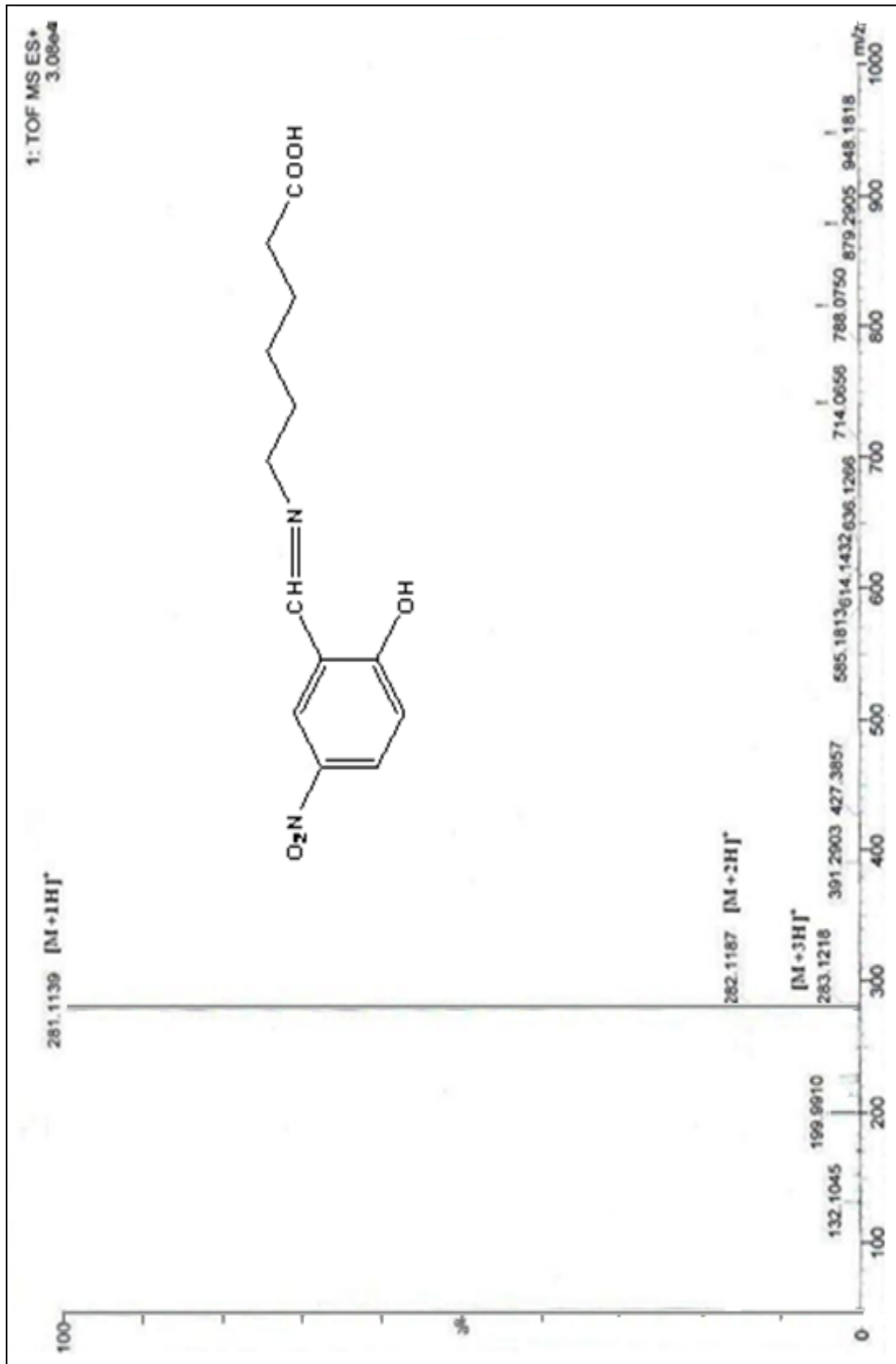
EK-5. Kütle Spektrumları

Şekil 5.1. (H₂L¹) Schiff bazının kütle spektrumu

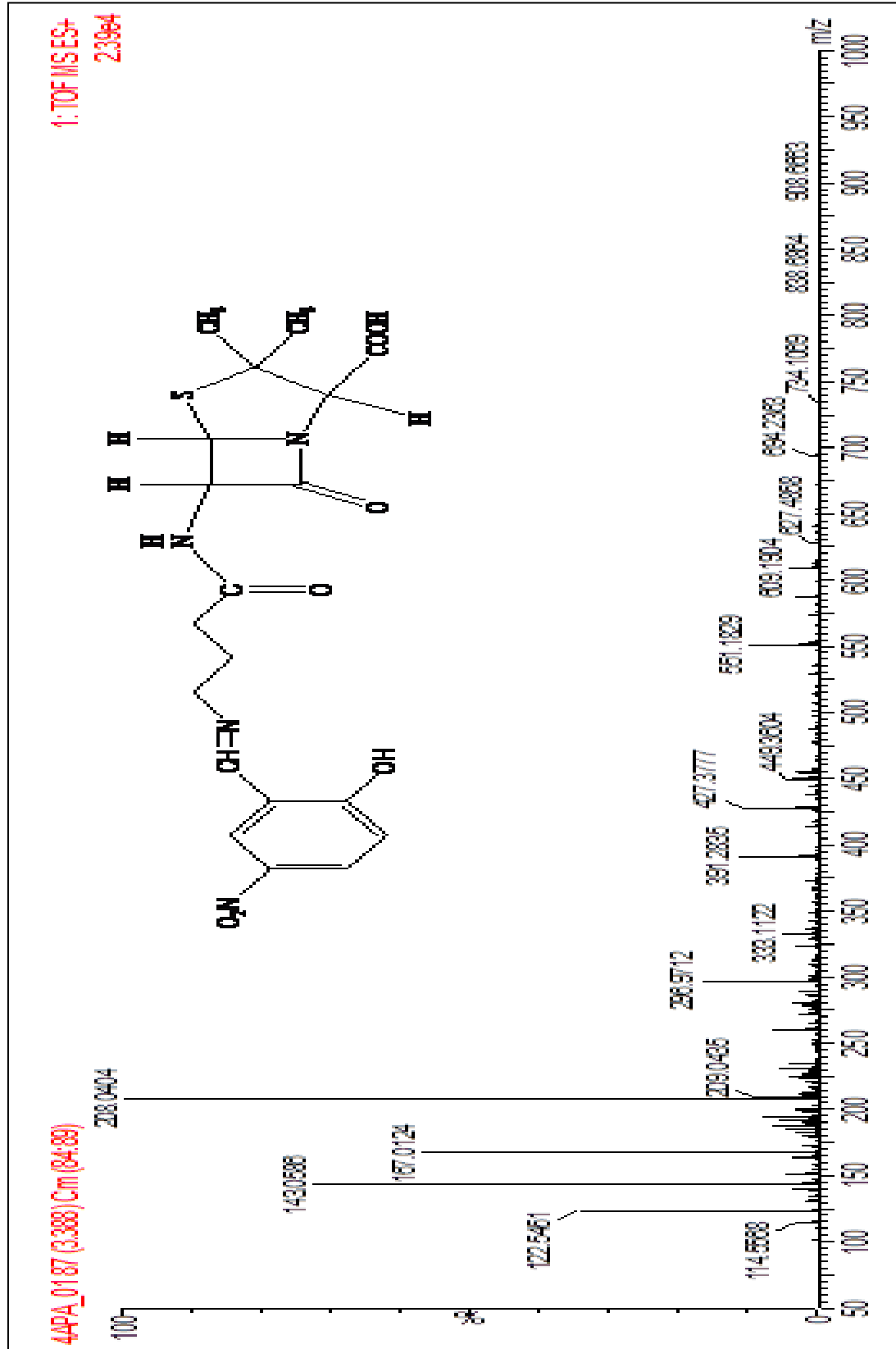
EK-5. (devam) Kütle Spektrumları

Şekil 5.2. (H₂L²) Schiff bazının kütle spektrumu

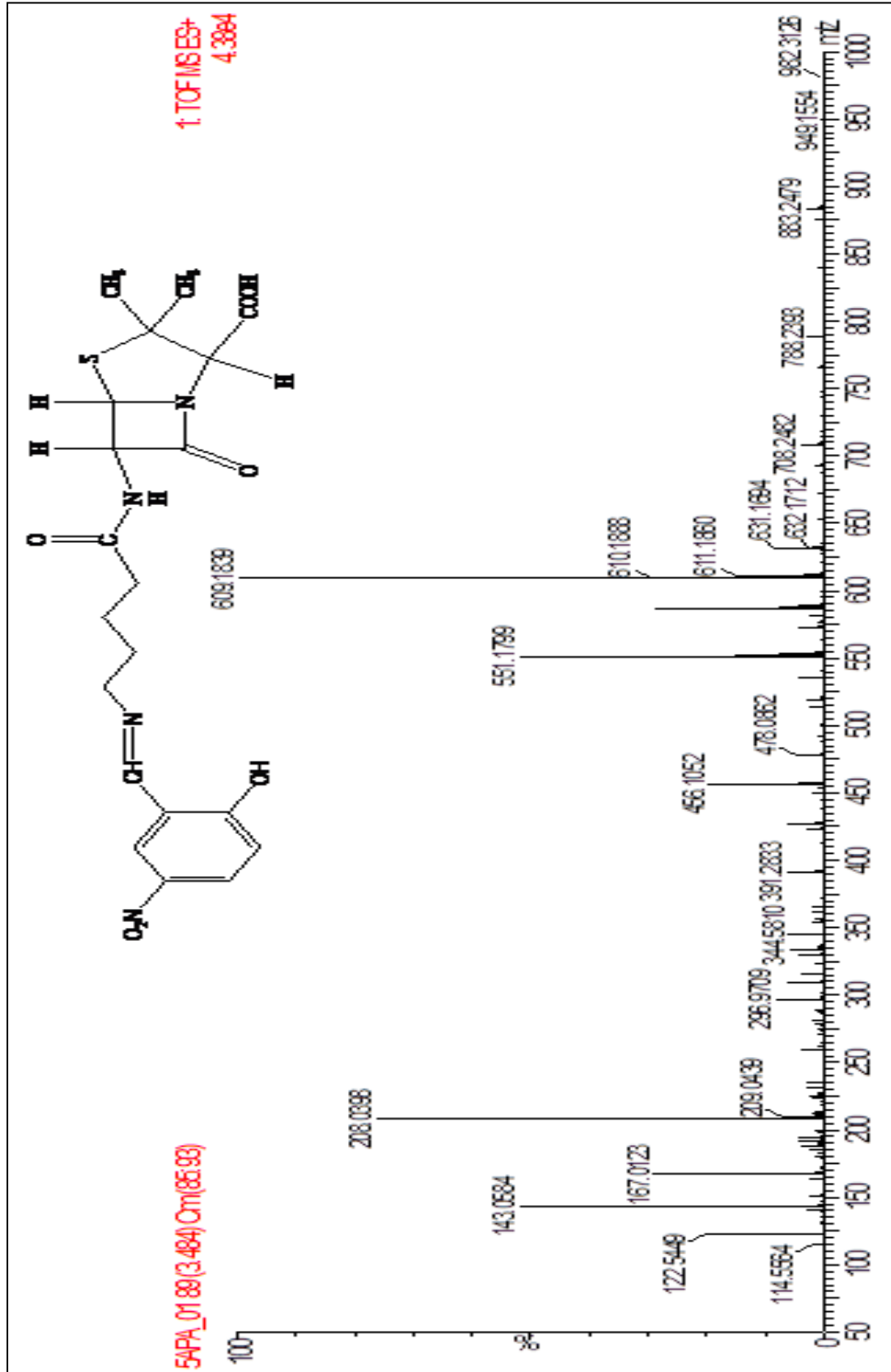
EK-5. (devam) Kütle Spektrumları

Şekil 5.3. (H₂L³) Schiff bazının kütle spektrumu

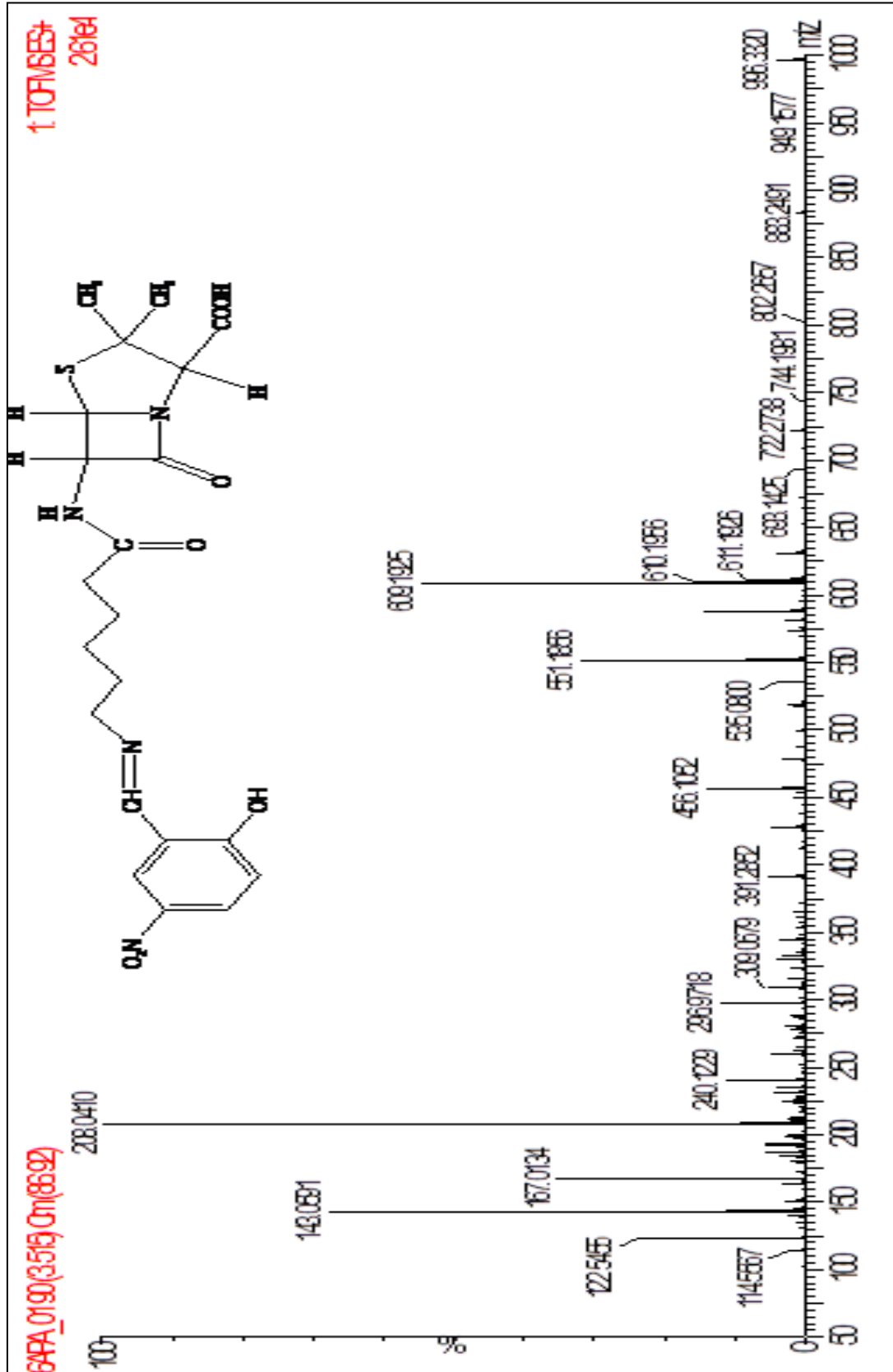
EK-5. (devam) Kütle Spektrumları

Şekil 5.4. (HL¹-APA) β-laktam bileşiğinin kütle spektrumu

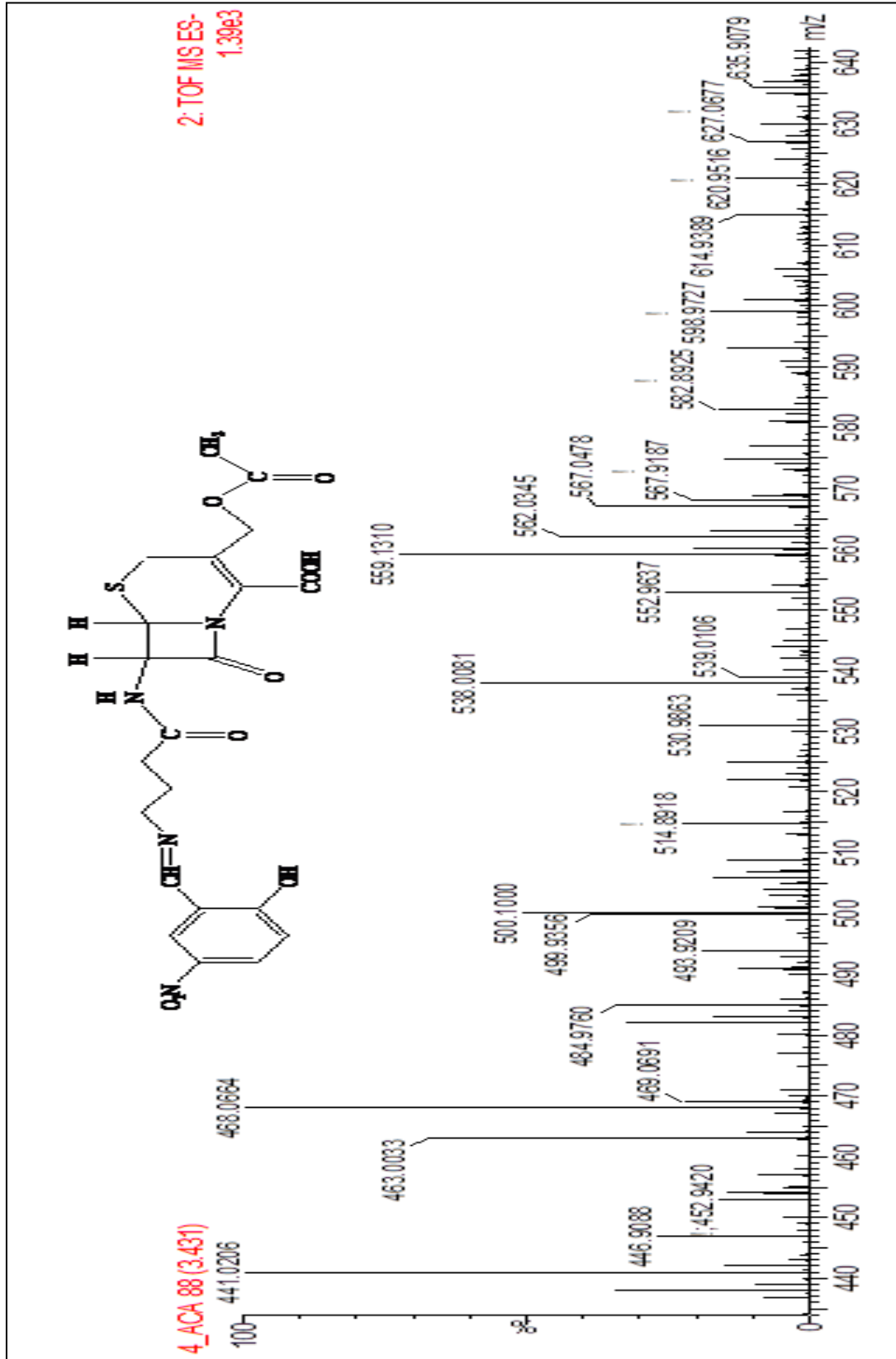
EK-5. (devam) Kütle Spektrumları

Şekil 5.5. (HL²-APA) β-laktam bileşiğinin kütle spektrumu

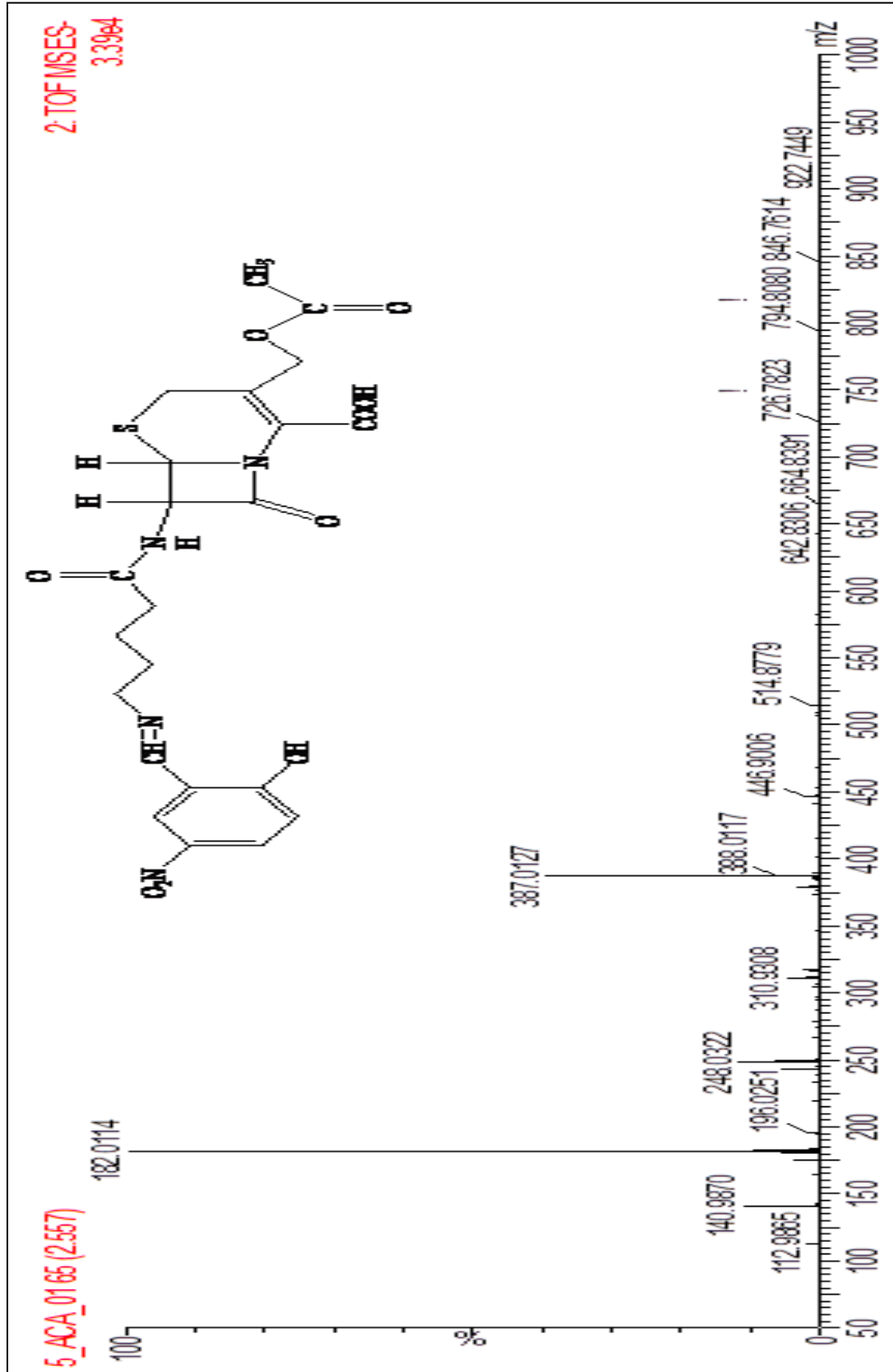
EK-5(devam) Kütle Spektrumları

Şekil 5.6. (HL³-APA) β-laktam bileşiğinin kütle spektrumu

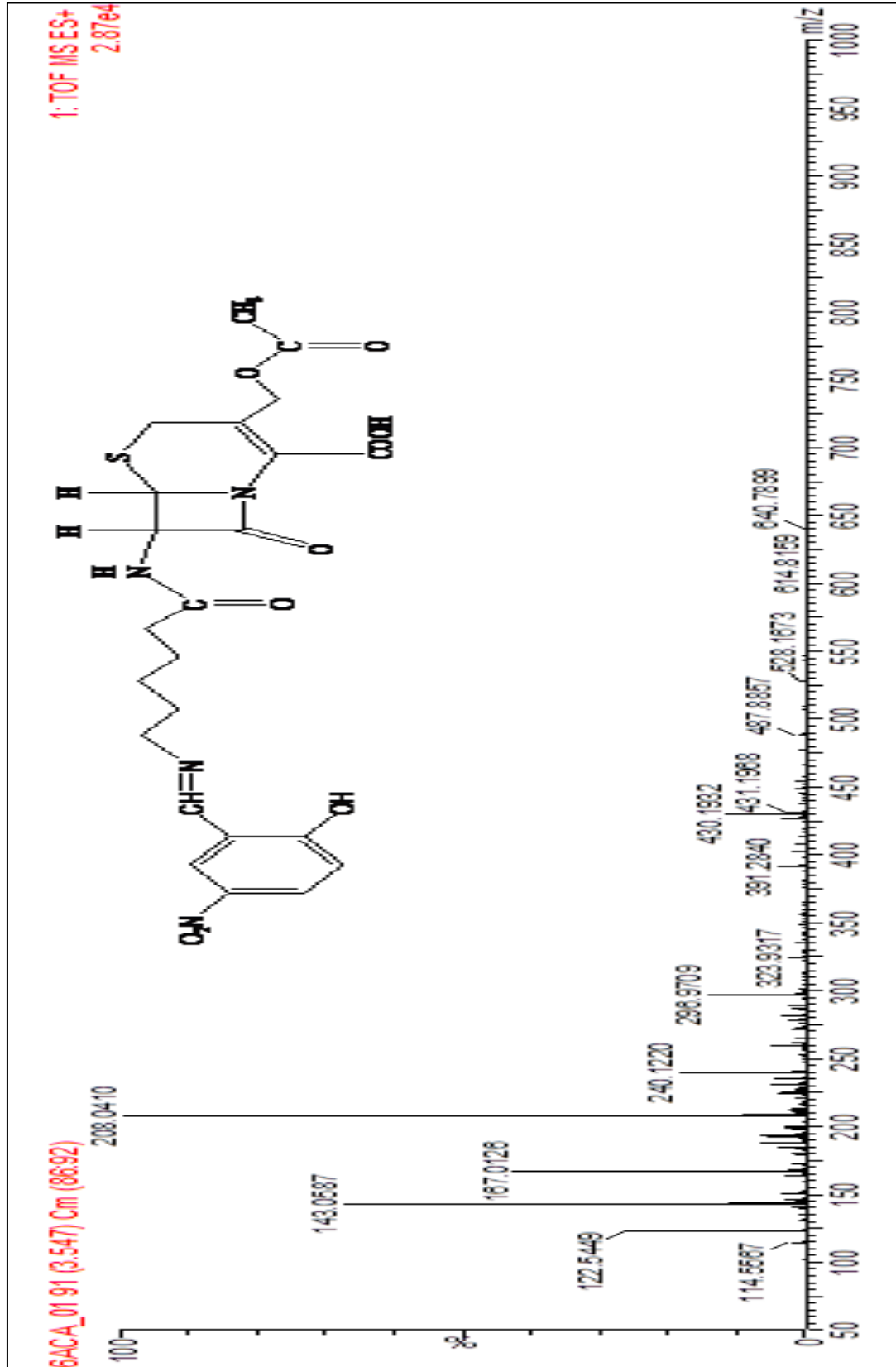
EK-5(devam) Kütle Spektrumları

Şekil 5.7. (HL¹-ACA) β -laktam bileşiğinin kütle spektrumu

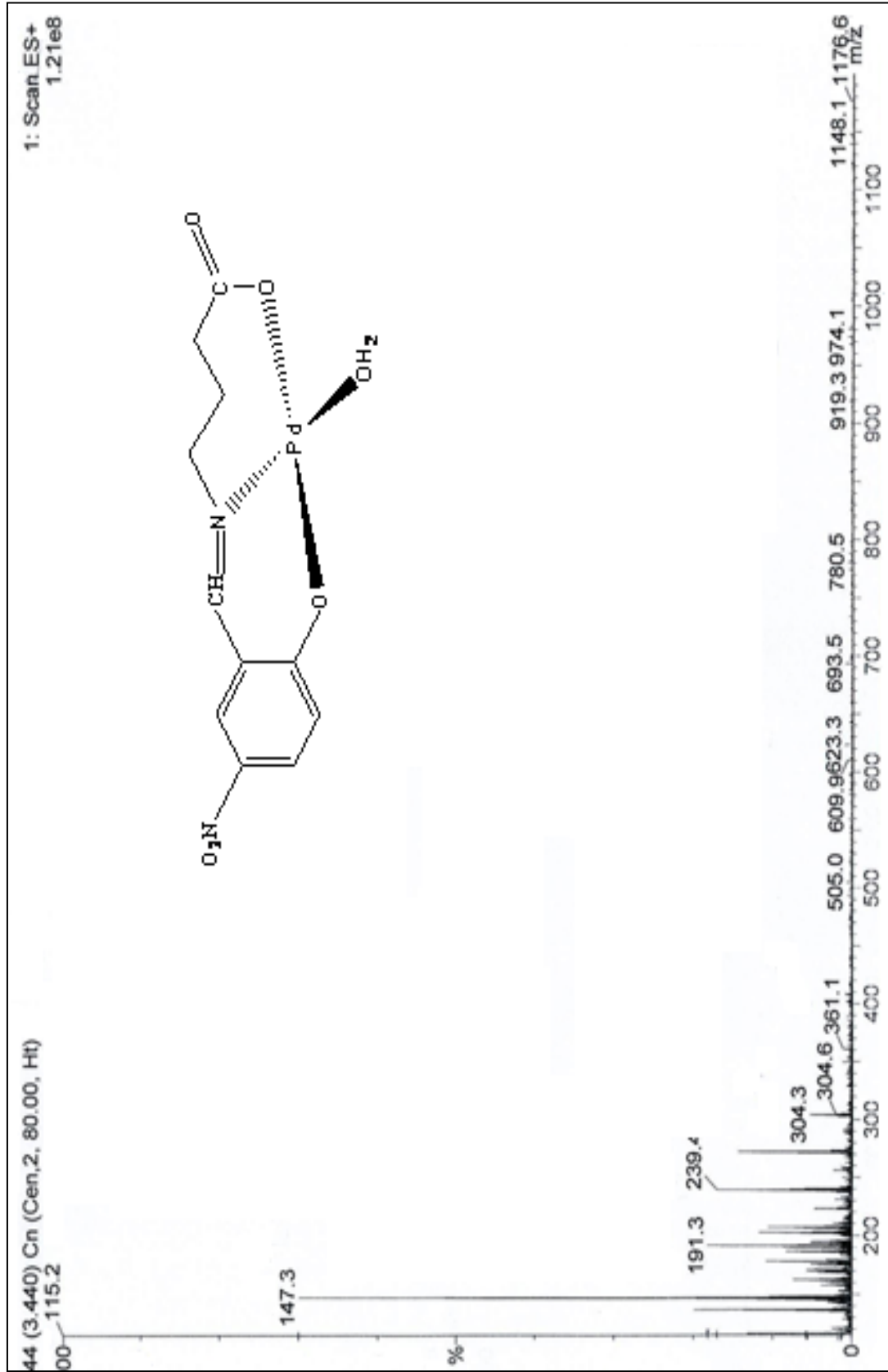
EK-5(devam) Kütle Spektrumları

Şekil 5.8. (HL²-ACA) β-laktam bileşiğinin kütle spektrumu

EK-5(devam) Kütle Spektrumları

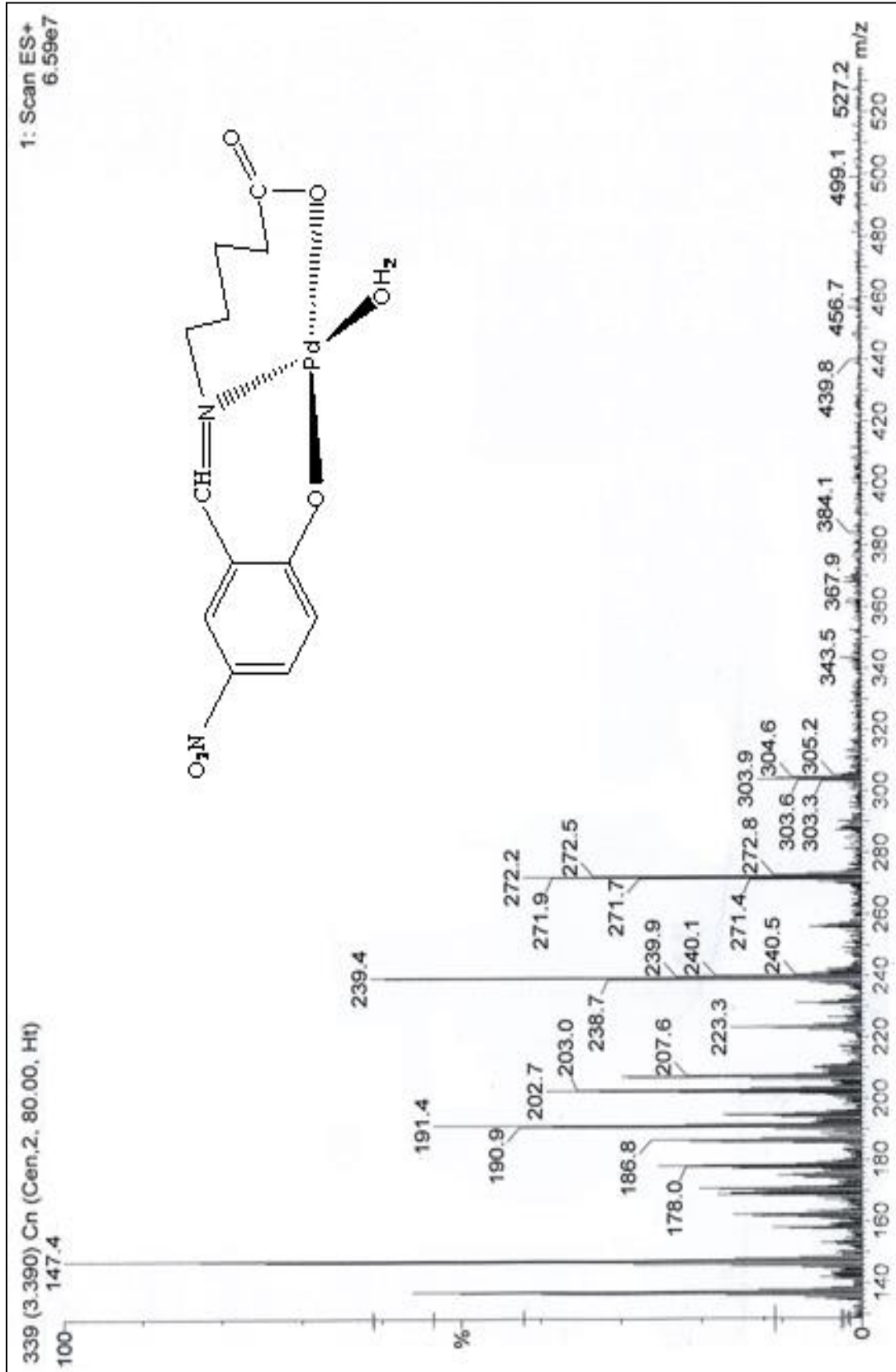
Şekil 5.9. (HL³-ACA) β-laktam bileşiğinin kütle spektrumu

EK-5. (devam) Kütle Spektrumları

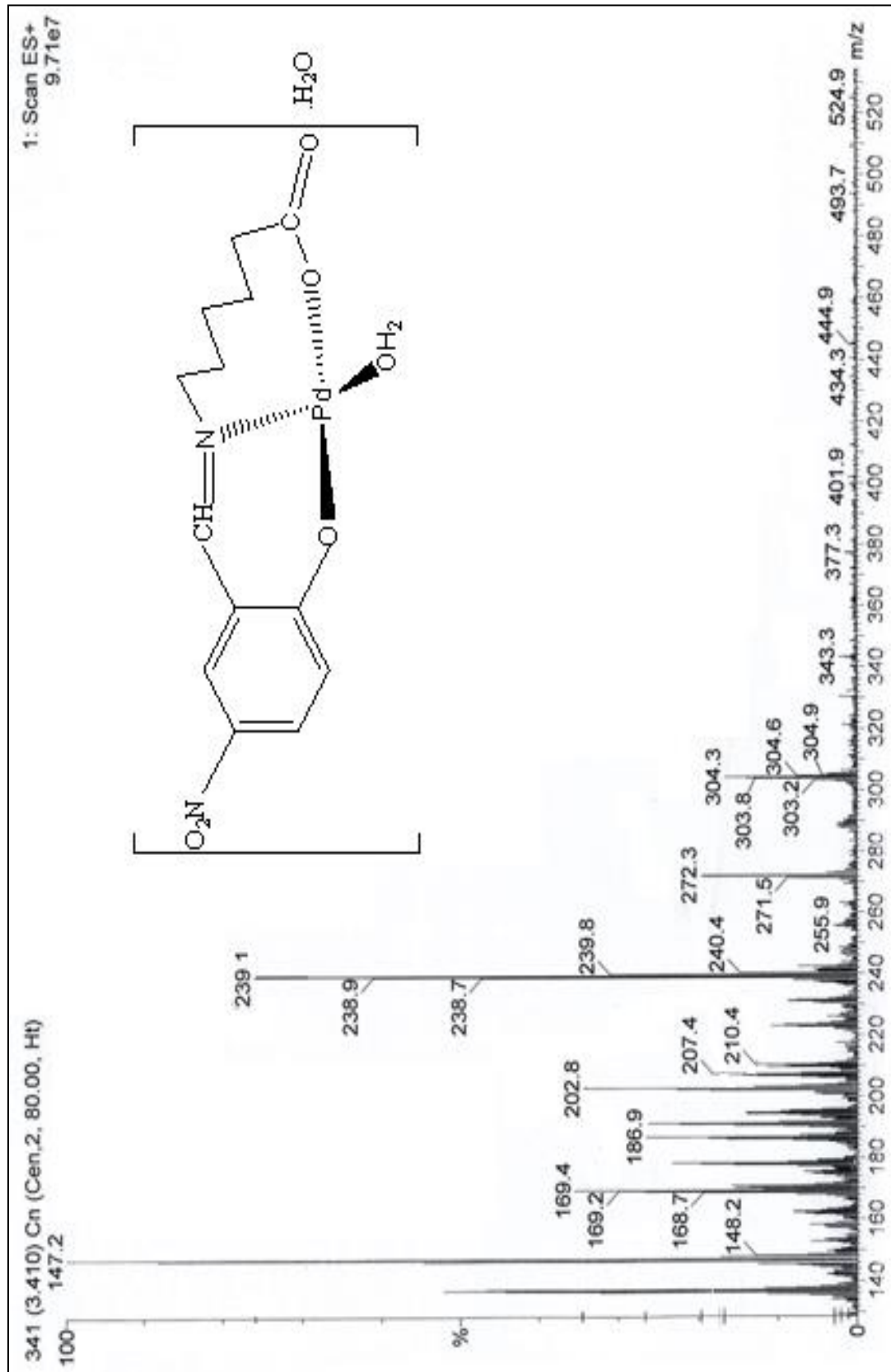


Şekil 5.10. (L¹-Pd) kompleksinin kütle spektrumu

EK-5. (devam) Kütle Spektrumları

Şekil 5.11. (L^2 -Pd) kompleksinin kütle spektrumu

EK-5. (devam) Kütle Spektrumları

Şekil 5.12. (L^3 -Pd) kompleksinin kütle spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Özlem, ÖZDEMİR
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 08.01.1983, Ankara
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (312) 2021147
 Faks : 0 (312) 2122279
 E-Posta : ozlemgungor@gazi.edu.tr



Eğitim

Derece	Okul/Program	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi/Kimya	2008
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi/Kimya Öğretmenliği	2007
Lisans	Gazi Üniversitesi/Kimya	2005
Lise	Ankara Ayrancı Süper Lisesi	2001

İş Deneyimi

Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2005-Devam ediyor	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2010). Synthesis and spectroscopic properties of novel asymmetric Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A*, 77, 304-311.
2. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2014). Synthesis and characterization of higher amino acid Schiff bases, as monosodium salts and neutral forms. Investigation of the intramolecular hydrogen bonding in all Schiff bases, antibacterial and antifungal activities of neutral forms. *Journal of Molecular Structure*, 1074, 62-70.

Bildiriler

1. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2006). Yeni Bir Asimetrik Diimin Bileşiğinin Ni(II) ve Co(III) Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. 20. Ulusal Kimya Kongresinde sunuldu, Kayseri.
2. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2007). Yeni Tür Asimetrik Bir Schiff Bazının ve Ni(II) Kompleksinin Sentezi, Yapısının Aydınlatılması. 1. Ulusal Anorganik Kimya Günleri Kongresinde sunuldu, Adana.
3. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2007). İki Adet Asimetrik Diimin Schiff Bazının Fe(III) Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. 21. Ulusal Kimya Kongresinde sunuldu, Malatya.
4. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2008, 9-12 Ekim). Investigation of Tautomeric Equilibria for the New Asymmetric Diimine Schiff Bases. 6th Aegean Analytical Chemistry Days Kongresinde sunuldu, Denizli.
5. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2008, 9-12 Ekim). Synthesis, Spectroscopic Characterization and Tautomeric Properties of First Asymmetric Tetraimine Schiff Base. 6th Aegean Analytical Chemistry Days Kongresinde sunuldu, Denizli.
6. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2008, 9-12 Ekim). Synthesis And Spectroscopic Characterization of a New Asymmetric Diimin Ligand and its Ni(II) And Fe(III) Complexes. 6th Aegean Analytical Chemistry Days Kongresinde sunuldu, Denizli.
7. Sürücüoğlu, K., Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2008, 9-12 Ekim). Investigation of Substituent Effects on the ¹H-NMR Spectra of the New Asymmetric Diimines. 6th Aegean Analytical Chemistry Days Kongresinde sunuldu, Denizli.
8. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2009, 16-19 Mayıs). Yeni Altı Dışlı (N₄O₂) Asimetrik Tetraimin Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. 2. Ulusal Anorganik Kimya Günleri Kongresinde sunuldu, Elazığ.
9. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2009, 16-19 Mayıs). Altı Dışlı Asimetrik Tetraimin Bileşiklerinin Tautomerik Özelliklerinin İncelenmesi. 2. Ulusal Anorganik Kimya Günleri Kongresinde sunuldu, Elazığ.
10. Sürücüoğlu, K., Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2009, 16-19 Mayıs). Bazı Yeni Asimetrik Diimin Ligantlarının Protonlanma Sabitlerine Süstitüent Etkilerinin Araştırılması. 2. Ulusal Anorganik Kimya Günleri Kongresinde sunuldu, Elazığ.
11. Nartop, D., Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2009, 16-19 Mayıs). Furan Halkası İçeren Yeni Asimetrik Diimin Bileşiklerinin Tautomerik Özelliklerinin İncelenmesi. 2. Ulusal Anorganik Kimya Günleri Kongresinde sunuldu, Elazığ.
12. Güngör, Ö., Gürkan, P., ve Çete, S. (2009, 16-20 Haziran). Asimetrik Diimin Ligantları ile Ni(II) ve Fe(III) Komplekslerinin Potansiyometrik ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi. XXIII. Ulusal Kimya Kongresinde sunuldu, Sivas.

13. Güngör, Ö., Nartop, D., ve Gürkan, P. (2009, 16-20 Haziran). Yeni Asimetrik Diimin Schiff Bazlarının Tautomerik ve Potansiyometrik Özelliklerinin İncelenmesi. XXIII. Ulusal Kimya Kongresinde sunuldu, Sivas.
14. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2011). İki Adet Yeni Unsimetrik Triimin Schiff Bazının Sentezi ve Karakterizasyonu. 3. Ulusal Anorganik Kimya Kongresinde sunuldu, Çanakkale.
15. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2011). O₃N₃ Tipi, Yeni Unsimetrik Triimin Schiff Bazlarının Sentezi, Karakterizasyonu ve Tautomerlik Dengesinin UV-GB Spektroskopisi ile İncelenmesi. 3. Ulusal Anorganik Kimya Kongresinde sunuldu, Çanakkale.
16. Sürücüoğlu, K., Güngör, Ö., Nartop, D., ve Gürkan, P. (2011). ONNO tipi İki Adet Yeni Asimetrik Diimin Schiff Bazının Sentezi ve Karakterizasyonu. 3. Ulusal Anorganik Kimya Kongresinde sunuldu, Çanakkale.
17. Sürücüoğlu, K., Güngör, Ö., Nartop, D., ve Gürkan, P. (2011). Yeni Asimetrik Diimin Schiff Bazlarının Sentez ve Karakterizasyonu. 3. Ulusal Anorganik Kimya Kongresinde sunuldu, Çanakkale.
18. Nartop, D., Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2011). Yeni bir Asimetrik Diimin ile Ni(II) ve Fe(III) Komplekslerinin Tautomerik ve Potansiyometrik Özelliklerinin İncelenmesi. 3. Ulusal Anorganik Kimya Kongresinde sunuldu, Çanakkale.
19. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2011). Anilin ve Türevlerinden Elde Edilen Yeni Üç Adet Asimetrik Diimin Schiff Bazının Sentezi ve Karakterizasyonu. 25. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresinde sunuldu, Erzurum.
20. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2011). Anilin ve Türevlerinden Elde Edilen Asimetrik Diimin Schiff Bazlarının Biyolojik Aktivitelerinin ve Potansiyometrik Protonlanma Sabitlerinin Bulunması. 25. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresinde sunuldu, Erzurum.
21. Uzun, D., Güngör, Ö., Hasdemir, E., ve Gürkan, P. (2011). Asimetrik Diimin Schiff Bazı ile Hazırlanan Modifiye Camsı Karbon Yüzeyinin Elektrokimyasal ve Spektroskopik Karakterizasyonu. 25. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresinde sunuldu, Erzurum.
22. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2012, 13-15 Eylül). Synthesis, Characterization and Isomer Effect on the ¹H-NMR Spectra of D- and DL- forms of N-(5-Nitro-Salicylidene)Alanine Schiff Bases. 3rd PAK-TURK Conference on Chemical Science Kongresinde sunuldu, Bursa.
22. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2012, 13-15 Eylül).). Synthesis, Characterization and the Comparison of Antibacterial Activities of Acidic and Sodium Salt Forms of N-(5-Nitro-Salicylidene) Glycine. 3rd PAK-TURK Conference on Chemical Science Kongresinde sunuldu, Bursa.

23. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2013). N-(5-Nitro-Salisiliden)- γ -/ δ -/ ϵ -Aminoasit Schiff Bazlarının Antibakteriyel ve Antifungal Aktivitelerinin Belirlenmesi, Bileşiklerin Lipidik Karakterinin Aktivite Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi. 4. Ulusal Anorganik Kimya Kongresinde sunuldu, Tokat.
24. Güngör, Ö., ve Gürkan, P. (2013). Yüksek Aminoasit Schiff Bazlarının Monosodyum Tuz ve Nötral Yapılarda Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu, Bu Yapılarda Molekül İçi Hidrojen Bağı Oluşumunun İncelenmesi. 4. Ulusal Anorganik Kimya Kongresinde sunuldu, Tokat.

Projeler

1. F.E.F.05/2008-07 kodlu Gazi Üniversitesi bilimsel araştırma projesinde yardımcı araştırmacı. (2008). Proje Adı: Yeni Asimetrik Diimin Bileşiklerinin Sentezi, Metal Komplekslerinin Hazırlanması ve Tautomerik Özelliklerinin İncelenmesi.
2. F.E.F.05/2011-24 kodlu Gazi Üniversitesi bilimsel araştırma projesinde yardımcı araştırmacı. (2011). Proje Adı: D- α - veya D- γ -Aminoasit-Schiff Bazlarından Yeni Unsımetrik/Asimetrik Diimin Schiff Bazlarının Sentezi ve Karakterizasyonu.
3. F.E.F.05/2013-08 kodlu Gazi Üniversitesi bilimsel araştırma projesinde yardımcı araştırmacı. (2013). Proje Adı: Yüksek Amino Asit Schiff Bazlarının Pt(II) ve Pd(II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi.

Hobiler

Sinema, Kitap okuma, Müzik

A

Amino asit Schiff bazı · 27
6-aminopenisilanik asit (6-APA) · 15, 50, 84
7-aminosefalosporik asit (7-ACA) · 21, 51, 95
Antibakteriyal aktivite · 10, 46, 53, 130
Antibakteriyal ilaçlar · 10, 53
Antibiyotikler · 9
Antioksidan aktivite · 39, 47, 55, 143

B

Beta (β)-laktam antibiyotikleri · 11

D

2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) · 39, 47, 55, 143

K

Katalizör · 33

M

Monosodyum-Schiff bazları · 49, 58

N

Nötral-Schiff bazları · 49, 69

P

Penisilinler · 13
Pd(II) kompleksleri · 33, 53, 107

S

Sefalosporinler · 20
Sitotoksik etki · 35, 47, 54, 134



GAZİ GELECEKTİR..