



**MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE BAZI İMİN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Mehmet MAMAN

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Hülya ÇELİK

AĞRI-2018

(Her hakkı saklıdır)

T.C.
AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Mehmet MAMAN

MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE BAZI İMİN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Dr. Öğr. Üyesi Hülya ÇELİK

AĞRI-2018

03/04/2018

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum “**Mikrodalga Yöntemi ile Bazı İmin Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi**” adlı tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu ve her alıntıya kaynak gösterildiğini taahhüt eder, tezimin kâğıt ve elektronik kopyalarının Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü arşivlerinde aşağıda belirttiğim koşullarda saklanmasına izin verdiğimi onaylarım.

Lisansüstü Eğitim-Öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim.

- Tezimin tamamı her yerden erişime açılabilir.
- Tezim sadece Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi yerleşkelerinde erişime açılabilir.
- Tezimin 5 yıl süreyle erişime açılmasını istemiyorum. Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin tamamı her yerden erişime açılabilir.

[03.04.2018]

[Mehmet MAMAN]

**MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE BAZI İMİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Dr. Öğr. Üyesi Hülya ÇELİK danışmanlığında, Mehmet MAMAN tarafından hazırlanan bu çalışma 03/04/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından. Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Serdar GÜLTEKİN

İmza :

Jüri Üye : Dr. Öğr. Üyesi Serdar BURMAOĞLU

İmza :

Jüri Üye : Dr. Öğr. Üyesi Hülya ÇELİK

İmza :

Yukarıdaki imzalar adı geçen öğretim üyelerine ait olup;

Enstitü Yönetim Kurulunun/...../2018 tarih ve/..... nolu kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Doç. Dr. İbrahim HAN

Enstitü Müdürü

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MİKRODALGA YÖNTEMİ İLE BAZI İMİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hülya ÇELİK

2018, 99 Sayfa

Jüri; Prof. Dr. Serdar GÜLTEKİN

Dr. Öğr. Üyesi Serdar BURMAOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Hülya ÇELİK

Bu tezde, mikrodalga yöntemi kullanılarak sinnamaldehit ve parametoksi sinnamaldehitin çeşitli amin türevleriyle kondenzasyonu sonucu farklı yapıda 8 adet Schiff bazı türevi sentezlendi. Bu çalışma kapsamında önerilen sentez yöntemi ile literatürde henüz bilinmeyen *N*-(4-metoksi sinnamiliden)-2-bromoanilin, ayrıca mikrodalga yöntemiyle ilk kez sentezi gerçekleştirilen *N*-(sinnamilidene)-4-bromoanilin, *N*-(4-metoksi sinnamiliden) anilin, *N*-(4-metoksi sinnamiliden) - 4-floro anilin, *N*-(4-metoksi sinnamiliden) - 3-kloro anilin, *N*-(4-metoksi sinnamiliden) - 4-kloro anilin, *N*-(4-metoksi sinnamiliden) - 4-bromo anilin ve mikrodalga ile sentezi literatürde olan *N*-(sinnamiliden)anilin bileşikleri sentezlendi. Bileşikler FTIR spektroskopisi, NMR spektroskopisi ve elementel analiz metodu kullanılarak karakterize edildi. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal aktiviteleri araştırıldı. İki bakteri (*Acinetobacter calcoaceticus strain* ve *Pediococcus acidilactici*) üzerine çalışıldı. 8 adet Schiff bazının her birinin bakteri hücre duvarına bağlanarak yapısını bozduğu ve bakteri gelişimini engellediği belirlendi. Ayrıca bu bileşiklerin hCA-I ve hCA-II izoenzimlerinin hidrataz aktiviteleri üzerindeki inhibitör etkileri incelendi ve IC₅₀ değerleri hesaplanarak referans inhibitör acetazolamideden daha güçlü inhibitör etkilere sahip oldukları belirlendi.

2018, 99 sayfa

Anahtar sözcükler: Schiff Bazı, Mikrodalga, Antibakteriyal, hCA-I ve hCA-II

ABSTRACT

MASTER THESIS

INVESTIGATION OF SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF SOME DIET DERIVATIVES BY MICROWAVE METHOD

Advisor: Dr. Öğr. Üyesi Hülya ÇELİK

2018, Page: 99

Jury; Prof. Dr. Serdar GÜLTEKİN

Dr. Öğr. Üyesi Serdar BURMAOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Hülya ÇELİK

In this thesis, by using microwave method, 8 Schiff base derivatives were synthesized in different structure resulting from condensation of cinnamaldehyde and paramethoxy cinnamaldehyde with various amine derivatives. The synthesis of *N*-(4-methoxy cinnamyliden) -2-bromoaniline, *N*-(4-methoxy cinnamyliden) aniline, *N*-(cinnamylidene) -4-bromoaniline synthesized firstly by microwave method, *N*-(4-methoxy cinnamylidene) -4-fluoroaniline, *N*-(4-methoxy cinnamylidene) -3-chloro aniline, *N*-(4-bromoaniline), and *N*-(cinnamyliden) aniline compounds in the microwave synthesized literature were synthesized. The compounds were characterized by FTIR spectroscopy, NMR spectroscopy and elemental analysis method. The antibacterial activities of the synthesized compounds were investigated. Two bacteria (*Acinetobacter calcoaceticus strain* and *Pediococcus acidilactici*) were studied. It was determined that each of the 8 Schiff bases was bound to the bacterial cell wall and destroyed its structure and inhibited bacterial growth. In addition, the inhibitor effects of these compounds on the hydratase activity of hCA-I and hCA-II isoenzymes were investigated and IC₅₀ values were calculated to have stronger inhibitory effects than the reference inhibitor acetazolamide.

2018, 99 pages

Key words: Schiff Base, Microwave, Antibacterial, hCA-I and hCA-II

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca, benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, çalışmalarımın tamamlanabilmesi için her türlü şartı sağlayan ve bana her zaman her türlü desteği sunan çok değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hülya ÇELİK'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda, mevcut imkanların tümünü başarımlarım için sunan, maddi manevide desteklerini esirgemeyen çok değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Hasan SEÇEN'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

NMR spektrumlarının alınmasında gösterdikleri özveriden dolayı Sayın Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, Sayın Uzm. Barış ANIL'a ve İbrahim ÖZYÜREK'e çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında değerli yardımları ile bana yardımcı olan arkadaşlarım Yüksek Kimyager Sayın Şems Betül DEMİR, Sayın Dr. Neslihan ÇELEBİOĞLU ve diğer arkadaşlara teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Eğitimimin tüm süreçlerinde her türlü destekleriyle beni hiç yalnız bırakmayan aileme teşekkür ederim.

03 / 04 / 2018

Mehmet MAMAN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER ve ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	15
3.MATERYAL ve YÖNTEM.....	30
4.ARAŞTIRMA BULGULARI.....	43
4.1. Saflaştırma	43
4.2. Kromatografik Ayırmalar	43
4.2.1. Kolon kromatografisi.....	43
4.2.2. Süzme	43
4.3. Spektrumlar	43
4.4. Genel Reaksiyon Yöntemi	43
4.5. Sitotoksik Aktivite Çalışmaları	43
4.6. Metot	46
5.SONUÇ, TARTIŞMA ve ÖNERİLER.....	61
KAYNAKLAR	70
EKLER	79
ÖZGEÇMİŞ.....	87

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAZ	: Asetazolamid
AcOH	: Asetik asit
CA	: Karbonik Anhidraz
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
dm	: Dubletin multiyeti
DMSO	: Dimetil sülfoksit
dt	: Dubletin tripleti
β -EE	: β -Etoksietanol
E.N.	: Erime Noktası
EtOH	: Etanol
H ₂ O	: Su
IC ₅₀	: %50 inhibisyon için gerekli derişim
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
<i>J</i>	: Jiromanyetik etkileşim sabiti
KN	: Kaynama Noktası
m	: Multiyet
Md	: Mikrodalga
MeOH	: Metanol
OEt	: Etoksi
OMe	: Metoksi
PMCA	: <i>p</i> -metoksisinnamaldehit
s	: Singlet
SA	: Salisiliden benzil amin
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
t	: Triplet
tm	: Tripletin multiyeti
W	: Watt
\approx	: Büyük veya Eşittir
%	: Yüzde

ŞEKİLLER VE ÇİZELGELER DİZİNİ

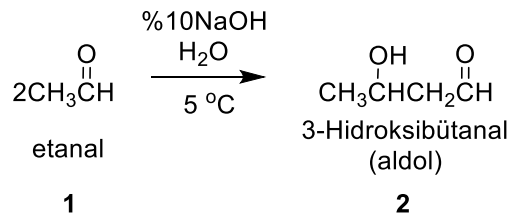
Şekil 1.1. Aldol tepkimesi	1
Şekil 1.2. İmin oluşum tepkimesi.....	2
Şekil 1.3. İmin oluşumu mekanizması	2
Şekil 1.4. Lewis asitleri katalizörlüğünde imin oluşumu	3
Şekil 1.5. Salisil aldehit ve anilinın yoğuşmasıyla oluşın Schiff bazının enol-keto formu	3
Şekil 1.6. Benamidinin hidrolizinin mikrodalga yöntemi kullanılarak	4
gerçekleştirilen ilk çalışması.....	4
Şekil 1.7. 1986-2008 yılları arasında mikrodalga yöntemiyle sentezlenen yayın sayısı.....	9
Şekil 1.8. Mikrodalga alanında alınan patentler.	10
Şekil 1.9.Salisilaldehit'in yapısı.....	11
Şekil 1.10.Salisiliden benzil amin (SA)	11
Şekil 1.11. Sinnamaldehit ve parametoksisinnamaldehit yapısı.	12
Şekil 2.1. Farklı iminlerin mikrodalga yöntemi ile sentezi.	15
Şekil 2.2.Mikrodalga yöntemi ile çeşitli imin sentezleri.	16
Şekil 2.3. N-(sinnamiliden)-4-metoksi anilinın sentezi.....	16
(E) -N- (3,4-dimetil izoksazol-5-il) -1- (tiyofen-2-il)metanimin (37) schiff bazı mikrodalga ve klasik yöntemlerle sentezlenmiştir (Kumar <i>et al.</i> 2014).	16
Şekil 2.4. (E) -N- (3,4-dimetil izoksazol-5-il) -1- (tiyofen-2-il) metanimin (37) ..	17
sentezi.	17
Şekil 2.5. Bileşik 42, 43, 44, 46, 47, 48 sentezi.	17
Şekil 2.6. Orto konumunda hidroksi bulunan aromatik iminlerin sentezi.	18
Şekil 2.7. Bileşik 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 sentezi.	19
Şekil 2.8. Askorbik asit yapısı	19
Şekil 2.9.Bis-Schiff bazı sentezi.	20
Şekil 2.10.Vanilin yapısı.	20
Şekil 2.11. Salisilidenbenzilamin (SA) ailesine ait olan bazı Schiff bazları	21
sentezi.	21
Şekil 2.12.(E) -4-bromo-2 - (((2-hidroksifenil) imino) metil) fenol sentezi.	22

Şekil 2.13. 2-allil-6,6'-[(3,3'-dimetoksi[1,1'-bifenil]-4,4'-diyil) bis (nitrilometiliden)] bis fenol bileşiğinin sentezi.	22
Şekil 2.14. Sinnamaldehit ve para süstitüent anilin ile yeni schiff bazları sentezi.	23
Şekil 2.15. İmin sentez yolları.	23
Şekil 2.16. Katı destek maddesi kullanılarak imin sentezi.	24
Şekil 2.17a. Bileşik 20, 123, 124, 125 yapıları.	24
Şekil 2.17b. Bileşik 126,127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 yapıları.	25
Şekil 2.17c. Bileşik 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145 yapıları.	26
Şekil 2.17d. Bileşik 146, 147, 148, 149, 150, 151 yapıları.	27
Şekil 2.17e. Amoksisilin'in yapısı.	27
Şekil 2.18. Schiff bazının 4-(4-Cloro-5-Fluoro-1H-Benzo[d]İmidazol-2-yl) benzenamin türevleri.	28
Şekil 2.19. Schiff Bazları (L ¹ (160) ve HL ² (161)) şekilleri.	28
Şekil 3.1. (E)-N-((E)-3-fenil alliliden) anilin (113)'nin sentezi.	30
Şekil 3.2. (E)-4-bromo-N-((E)-3-fenilalliliden) anilin (116)'nin sentezi.	31
Şekil 3.3. (E)-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden)anilin (163)'nin sentezi.	32
Şekil 3.4. (E)-4-floro-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin (164)'nin sentezi.	33
Şekil 3.5. (E)-3-kloro-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin (166)'nin Sentezi.	34
Şekil 3.6. (E)-4-kloro-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin (167)'nin sentezi.	35
Şekil 3.7. (E)-2-bromo-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin (169)'nin sentezi.	36
Şekil 3.17. (1E, 2E)-3-(4-metoksifenil)-N-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-imin (171) bileşiği.	39
Şekil 3.18. (1E, 2E)-N-(4-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin (172) bileşiği.	39
Şekil 3.19. (1E, 2E)-N-(4-klorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin (115) bileşiği.	39
Şekil 3.20. (1E, 2E)-N-(3-klorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin (173) bileşiği.	40
Şekil 3.21. (1E, 2E)-N-(2-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin (174) bileşiği.	40

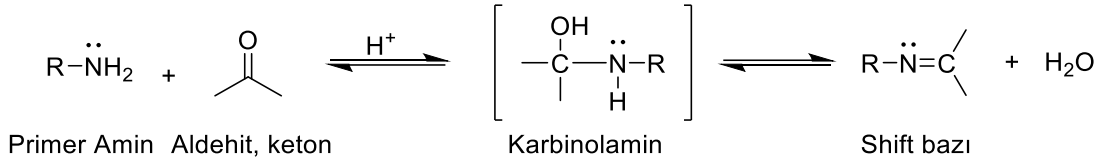
Şekil 3.22. (1E, 2E)-N-(4-florofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin (117) bileşiği.....	40
Çizelge 4.1. Sentezlenen iminler için kullanılan bileşikler	46
Şekil 4.2.Sentezlenen iminler için önerilen mekanizma.	47
Çizelge 4.2.Sinnamaldehit (9) ve parametoksi sinnamaldehit (10)'tensentezlenen imin bileşiklerinin mikrodalga yönteminde elde edilen reaksiyon verimleri, erime noktaları ve renkleri.....	58
Şekil 5.1. Sentezlenen 113, 116, 163, 164, 166, 167, 169, 170 bileşikleri.....	61
Şekil 5.2. <i>Acinetobacter calcoaceticus strain</i> bakterisine uygulanması ile 24 saat sonrası oluşan görüntü 0-(Kontrol), 1- C ₁₅ H ₁₃ N (113), 2-C ₁₅ H ₁₂ BrN (116), 3-C ₁₆ H ₁₅ NO (163), 4-C ₁₆ H ₁₄ FNO (164), 5-C ₁₆ H ₁₄ ClNO (166), 6-C ₁₆ H ₁₄ ClNO (167), 7-C ₁₆ H ₁₄ BrNO (169) ve 8-C ₁₆ H ₁₄ BrNO (170)'ların <i>Acinetobacter alcoaceticusstrain</i> bakterisine uygulanması ile 24 saat sonrası oluşan inhibisyon zonu.	62
Şekil 5.3. <i>Pediococcus acidilactici</i> bakterisine uygulanması ile 24 saat sonrası oluşan görüntü 0-(Kontrol), 1- C ₁₅ H ₁₃ N (113), 2-C ₁₅ H ₁₂ BrN (116), 3-C ₁₆ H ₁₅ NO (163), 4-C ₁₆ H ₁₄ FNO (164), 5- C ₁₆ H ₁₄ ClNO (166), 6-C ₁₆ H ₁₄ ClNO (167), 7-C ₁₆ H ₁₄ BrNO (169) ve 8-C ₁₆ H ₁₄ BrNO (170)'ların <i>Pediococcus acidilactici</i> bakterisine uygulanması ile 24 saat sonrası oluşan inhibisyon zonu.	63
Çizelge 5.1. Sentezlenen maddelerin antibakteriyal aktiviteleri.....	64
Çizelge 5.2. İnsan eritrositinden hCA I ve hCA II'nin saflaştırılmasının özeti.	65
Çizelge 5.3. Yeni sentezlenen sinnamaldehit-anilin ve parametoksi sinnamaldehit-anilin türevleriyle hCA- I ve hCA-II'nin in vitro inhibisyonu için I ₅₀ değerleri.	65
Şekil 5.4 (Fig.1-8). İnsan eritrositlerinden saflaştırılan CA-I ve CA-II enzim aktiviteleri üzerine ilaçların in vitro etkileri	66
¹ H-NMR(400 MHz, CDCl ₃), δ(ppm) ve ¹³ C NMR (100MHz, δ CDCl ₃ : ppm) spektrumları	79

1.GİRİŞ

Schiff bazı, azometin fonksiyonel grubu taşıyan organik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadır (Husain *et al.* 2015). İminlerin ilk sentezi Hugo Schiff tarafından 1864'de yapılmıştır(Schiff 1864; Bekdemir and Efil 2014). Hugo Schiff belirli şartlarda keton ya da aldehitlerle reaksiyona giren aminler üzerinden Schiff bazlarını elde etmiştir. Yapısal olarak Schiff bazı keton ya da aldehitin (C=O) karbonil grubundaki oksijen atomunun N atomuyla yer değiştirmesiyle (C=N) oluşan azometin ya da imin olarak bilinen nitrojen türevidir (Silva *et al.* 2011). Bu bileşiklerin ortak yapısal özelliği R ve R₁'in kendi aralarında yerdeğiştirdiği alkil, aril, siklo alkil, ya da değişik halkalı gruplar oluşturduğu RHC=N-R₁ genel formülüyle azometin, anil, imin olarak da bilinir. Çeşitli çalışmalar azometinin nitrojen atomunun bir sp² melezleştirilmiş orbitalinde tek bir çift elektronun varlığının oldukça büyük biyolojik ve kimyasal önem taşıyan bir grup olduğunu göstermiştir (Dhar and Taploo 1982; Zoubi *et al.* 2013; Rahimova *et al.* 2014). Aldehit ve ketonlar primer aminlerle karbon-azot ikili bağına sahip ve bazık olan bileşikler oluştururlar. İminler asit katalizörlüğünde gerçekleşirler. *E* ve *Z* izomerlerinin bir karışımı olan bu ürünlerin oluşumu aldol tepkimelerine benzer (Şekil 1.1) (Solomons ve Fryhle 2002). İmin oluşumu su ve ya küçük bir molekül ayrılmasıyla meydana gelen kondenzasyon tepkimeleridir (Şekil1.2)(Solomons ve Fryhle 2002; Wade 1999).

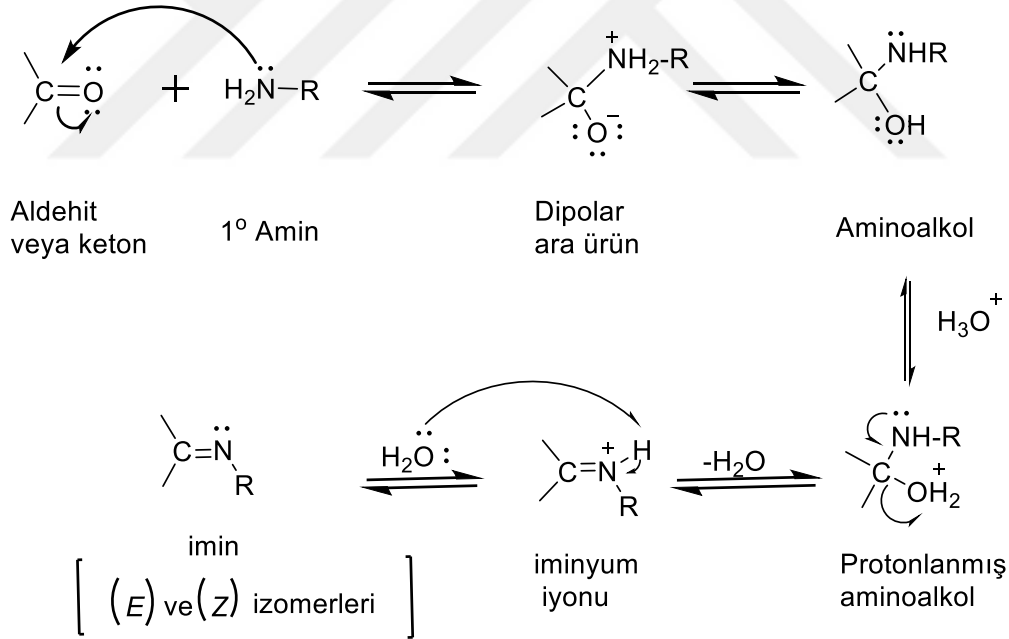


Şekil 1.1. Aldol tepkimesi



Şekil 1.2. İmin oluşum tepkimesi

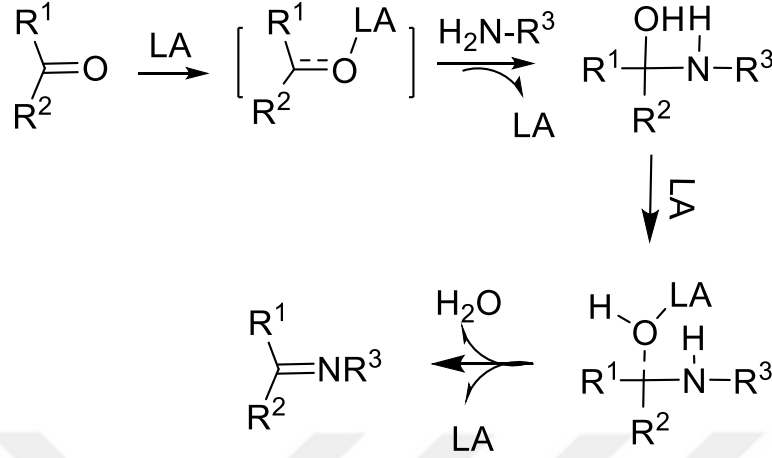
İminler çeşitli yöntemlerle sentezlenebilmektedir. Başlangıçta amin grubu nükleofilik olarak karbonil grubuna saldırır. Bu saldırı tersinir bir olaydır. Son adımda su uzaklaştırılarak imin oluşumu gerçekleşir. Geleneksel yöntemde azeotropik yoğuşma veya moleküler süzgeçler kullanılarak su ortamdan uzaklaştırılır (Chakraborti *et al.* 2004; Esteves-Souza *et al.* 2012). İmin oluşumunun en hızlı gerçekleştiği pH aralığı 4-5 aralığıdır. Tepkime yüksek ve düşük pH'da yavaş gerçekleşir. Oluşum mekanizmasında protonlanmış alkolün bir su molekülü kaybederek iminyum iyonu oluşturduğu basamak önemlidir. Asit alkol grubunu protonlar, böylece -OH grubu (zayıf ayrılan grup) -OH₂⁺ grubuna (kolay ayrılan grup) dönüşür (Solomons ve Fryhle 2002).



Şekil 1.3. İmin oluşumu mekanizması

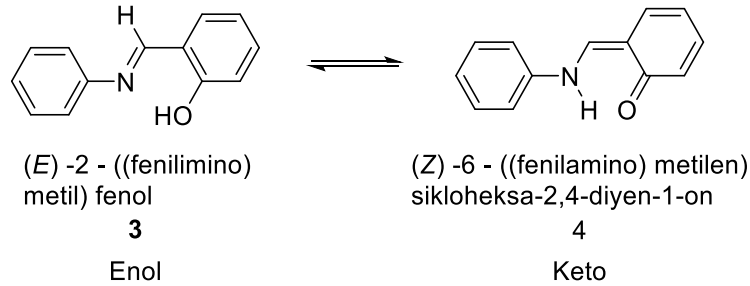
Suyun son adımda ayrılmasını sağlayan ve dehidrasyon faktörü olarak da hizmet veren amin ve karbon grubu üzerinde nükleofilik saldırıyı katalize etmek için Lewis asitleri gibi kullanılan ZnCl₂, TiCl₄, MgSO₄, PPTS, alümina, K-10, mikrodalga ışınları altında Ti(OR)₄ ve CuSO₄ reaktifleri varlığında diğer bir sentez yöntemi de vardır. Bu yöntemde

tepkime süresi, sıcaklık ve maliyet artmaktadır (Chakraborti *et al.* 2004; Esteves-Souza *et al.* 2012) (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Lewis asitleri katalizörlüğünde imin oluşumu

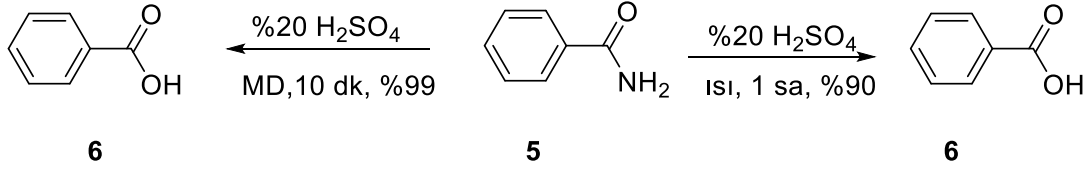
Polar ve apolar çözücü içerisinde O – H...N veya O.....H-N şeklinde farklılıklar gösteren orto konumunda hidroksil grubu bulunan imin bileşikleri, enol imino veya keto amin formlarında olmak üzere iki tautomerik formda bulunmaktadır. Protonun molekülün bir ucundan ayrılarak, başka bir ucundaki atoma bağlanması olayına keto-enol tautomeri adı verilir (Şekil 1.5)(Çolak vd 2010; Salman and Kamounah 2003; Shaibu and Watkins 2015).



Şekil 1.5. Salisil aldehit ve anilinın yoğuşmasıyla oluşan Schiff bazının enol-keto formu

Gedye Gigure/Majetich grubunca 1986 yılında yapılan mikrodalga destekli ilk yayından sonra mikrodalga sentezi ile birçok yayın yapılmış ve hızlı bir ilerleme sağlanmıştır (Şekil 1.6)(Kappe and Stadler 2006). Çünkü klasik yöntemlere göre verim

artarken, tepkime süresi klasik yöntemlere göre oldukça azalmıştır (Kappe *et al.* 2009; Efil ve Bekdemir 2011a, 2011b).



Şekil 1.6. Benzamidinin hidrolizinin mikrodalga yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen ilk çalışması.

İminlerin klasik ısıtma yöntemiyle sentezleri, aminler ve aldehitlerin bir asit katalizörlüğünde organik bir çözücü içerisinde kaynatılmasıyla gerçekleştirilir. Bu yöntemin, yüksek kaynama noktasına sahip çözücülerin kullanılması nedeniyle çözücünün uzaklaştırılamaması, ürün izolasyonu sorunu, reaksiyonun uzun sürmesi ve ürün veriminin az olması gibi dezavantajları vardır. Geleneksel organik reaksiyonlarda harici bir ısı kaynağı kullanılır ve ısı iletkenlik ile aktarılır. Klasik yöntem, maddelerin ısıl iletkenliğine bağlıdır ve reaksiyon kabı aşırı ısınırken, reaksiyon karışımının sıcaklığı daha azdır. Dolayısıyla bu yöntemde, sisteme enerji aktarması yavaş ve yetersizdir (Ermiş ve Berber 2015). Mikrodalga dielektrik ısıtma, bir çözücü veya reaktifin mikrodalga enerjisini absorblaması ve ısıya dönüştürmesidir. Mikrodalgalar, bir elektrik ve bir manyetik alan bileşeninden oluşan elektromanyetik dalgalardır. Çoğunlukla mikrodalga ile sentez, elektromanyetik alanın elektriksel bileşeni ile ilgilidir; fakat bazı geçiş metal oksitleri gibi maddelerde manyetik bileşen etkileşimleri de etkili olabilir (Collins 2001; Kappe *et al.* 2009; Efil 2010). Mikrodalgalar elektromanyetik spektrumunun (Radyo ve infrared dalgaları arasında) düşük frekanslı bölgede ve 300-300.000 MHz frekans aralığında bulunurlar. Spektrumda, elektromanyetik enerjinin bu bölgesi içerisinde yalnızca moleküllerin dönme hareketleri etkilenir, moleküler yapı değişmez. Laboratuvarda yapılan çalışmalarda 2450 MHz frekans tercih edilir ve güç kaynaklarından bu frekansta mikrodalga ışın üretilir (Collins 2001; Brittany and Hayes 2002; Efil ve Bekdemir 2010). Mikrodalga-ışınlama yöntemi, polar moleküller ile mikrodalga enerjinin doğrudan

etkileşmesi ile etkin bir iç ısıtma sağlar. Reaksiyon kabı değil, direkt reaksiyon karışımı ısındığı için geleneksel sentez yöntemine göre mikrodalga yöntemi daha verimli, çevre için daha az zararlı, ekonomik ve hızlıdır (Esteves-Souza *et al.* 2012; Ermiş ve Berber 2015). Mikrodalga fırınlarda çözücüsüz ortam şartlarında veya çözücü ile karışımın ısıtılması durumlarında reaksiyon şartlarının güvenli olacağı ifade edilmektedir (Mileston 2000; Efil 2010). Bütün maddeler mikrodalga ısıtma için uygun değildir. Mikrodalga ile etkileşimine göre maddeler, şu şekilde sınıflandırılabilir (Taylor *et al.* 2005).

Mikrodalgayı yansıtan maddeler; mikrodalgalar metallere çarparak geri dönerler fakat metalleri ısıtmazlar.

Mikrodalgaya karşı geçirgen olan maddeler; mikrodalgalar cam, kükürt, teflon, seramik, plastik, kâğıt vb. gibi maddeler içerisinden geçerler fakat bu maddeleri ısıtmazlar.

Mikrodalgayı absorbe eden maddeler; polar çözücüler ve polar reaktifler gibi maddeler tarafından absorbe edilirler ve bu maddeleri ısıtırlar.

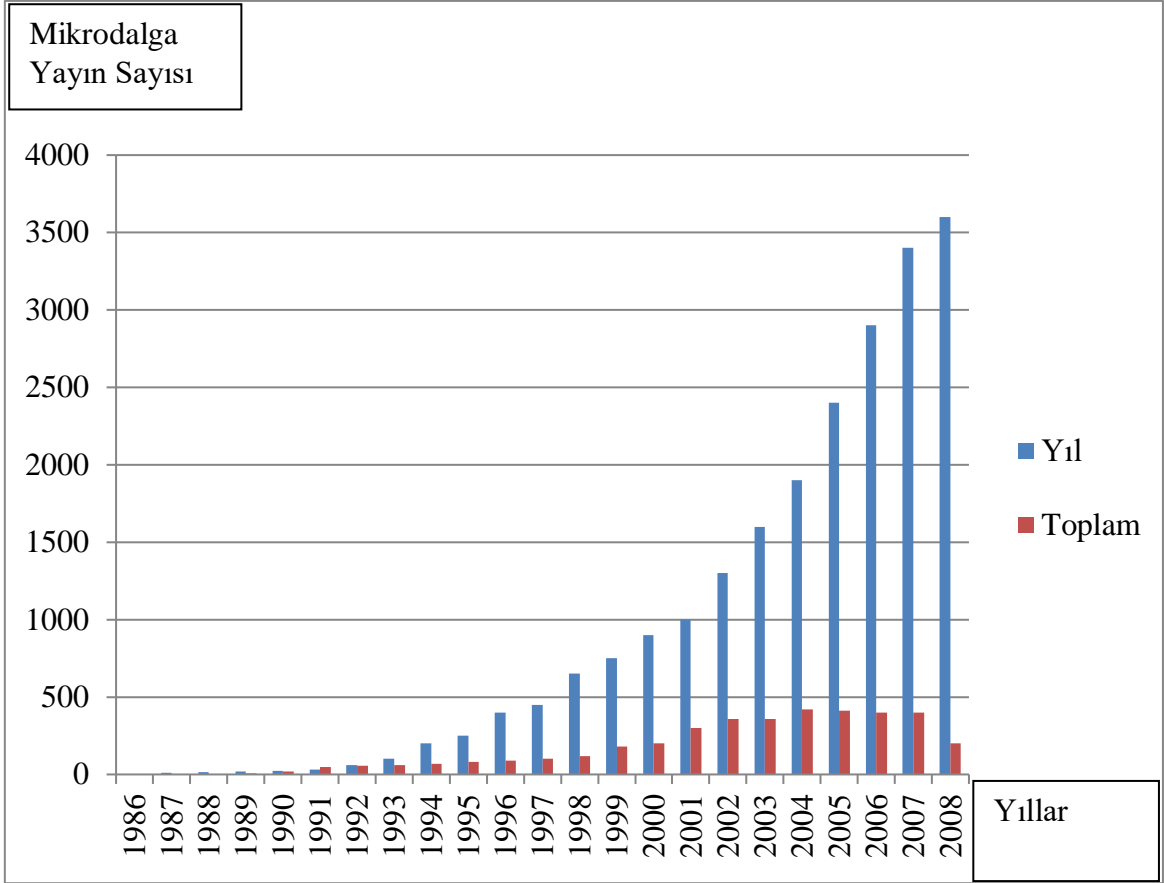
Mikrodalga ısıtmada işlem kabı içerisindeki materyallerin termal iletkenliklerine bağlı olmadan ani bir lokalize olmuş süper ısıtma meydana gelir; böylece karışımda bulunan moleküller ile ısı doğrudan etkileşir ve sıcaklıkta hızlı bir yükselme meydana gelir. Mikrodalga ısıtmada maddenin ısınması için dipol dönme ve iyonik iletim olmak üzere iki temel mekanizma vardır. Mikrodalga ısıtmada reaksiyon kontrolü kolaydır (Collins 2001; Brittany and Hayes 2002; Efil ve Bekdemir 2010). Atmosferik basınçta organik çözücüler, mikrodalgada kaynamaya başlarken kaynamada çıkan kabarcıkların oluşumunun engellenmesinden dolayı normal kaynama noktalarından 13-26⁰C daha yüksek sıcaklıkta kaynadığı Süper Isıtma Etkisi meydana gelir (Kahrıman 2011). Kaynamanın noktasına da Gecikmiş Kaynama Noktası denir. Mikrodalga ışımayla su 500 watt' ta 100 ⁰C yerine 119 ⁰C'de kaynar (Taylor *et al.* 2005). Dipol momentleri farklı çözücülerin normal kaynama noktaları, mikrodalga ısıtma sonucu gecikmiş kaynama noktaları ve bu iki kaynama noktası arasındaki sıcaklık ve ısınma hızları farklıdır (Baghurst and Mingos 1992). Polar olan çözücü sistemlerinde ısınma hızlı olur ve süper ısıtma meydana gelir. Fakat polar olmayan çözücüler mikrodalga ışımada ısınmazlar. Dielektirik sabiti büyük bir polar çözücünün küçük miktarda eklenmesiyle bile karışımın ısınma hızı artar. Mikrodalga ile etkileşen polar moleküller enerji aktarımını gerçekleştirir

ve polar olmayan çözücüde ısınır. Tuz ve iyonik sıvıların eklenmesiyle mikrodalgayı absorbe etmeyen çözücülerin ısınması gerçekleşir (Lidström *et al.* 2001; Efil ve Bekdemir 2010). Literatürde çeşitli imin türevlerinin mikrodalga ışıma yöntemiyle sentezlerini ve yöntemin avantajlarını rapor eden çalışmalar çok fazladır (Ermiş ve Berber 2015). Mikrodalga uygulamaları sentetik ve analitik kimyada önemli bir artış sağlamıştır (Taylor *et al.* 2005). Literatürde mikrodalga destekli inorganik-organik koordinasyon bileşiklerinin sentezi sınırlıdır (Terova 2008; Chiu 2009; Marutharaj 2009; Reinhart 2011; Cevik *et al.* 2011). Homojen reaksiyon karışımları ve katı yüzeyler üzerinde mikrodalga faydalı bir yöntem olarak ortaya çıktı. Bu sebeple mikrodalga destekli sentezler hızla arttı (Kaur *et al.* 2013). Kimyasal reaksiyonlarda reaksiyon kabı ile enerji kaynağının ayrı yerde olması mikrodalga fırınların organik sentezler için kullanımını artırarak mikrodalgayı önemli bir konuma getirmiştir (Efil 2010; Efil ve Bekdemir 2010; Esteves-Souza *et al.* 2012; Zoubi *et al.* 2013; Karakullukçu vd 2011; Kumar *et al.* 2014; Wang *et al.* 2014; Shinde *et al.* 2014; Ermiş ve Berber 2015). 1980'li yıllarda kimyasalların parçalanması ve külleme ekstraksiyon gibi kimyasal analizlerde mikrodalga kullanıldı (Taylor *et al.* 2005). Ticari mikrodalga fırınlar laboratuvarlarda elverişli ısının kaynağı olarak kullanılır. Mikrodalga destekli organik reaksiyonlarda tepkime daha hızlı, güvenli ve yüksek verimle oluştuğu için mikrodalga metodu ticari olarak üstünlük taşır. Mikrodalga ısı tüm yüzeyi ısıtmaksızın hedef bileşimleri ısıtarak zaman ve enerji tasarrufu sağlar (Swaraj *et al.* 2011; Deshmane 2011; Büyükakıncı 2012; Zoubi *et al.* 2013; Çevik ve Yakut 2013; Wang *et al.* 2014; Shinde *et al.* 2014). Mikrodalga sentezinde çözücü miktarı az veya çözücü hiç kullanılmaz; bu yüzden mikrodalga sentezi daha çevre dostu bir yöntemdir (Başarır 2006; Li *et al.* 2006; Voutchkova 2009). Basıncın kontrol edilebildiği sistemlerde, klasik yöntemlere göre mikrodalga yöntemi çözücünün sıcaklığının kaynama noktasından daha yüksek bir sıcaklığa çıkmasına ve reaksiyonun daha kısa sürede gerçekleşmesini sağlar (Ertürk 2007; Çevik ve Yakut 2013). İlk mikrodalga enerjisinin kullanımından beri organik sentezlerde mikrodalga yöntemi faydalı bir tekniğe dönüşmüştür. Özellikle çözeltilisiz reaksiyonların mineral oksit üzerinde yürütülmesi önemlidir. Çözeltilisiz mikrodalga destekli reaksiyonlar açık kaplarda çalışma fırsatı sağlar, yüksek basınç oluşması riskini azaltır ve reaksiyon potansiyelini artırır. Mikrodalga destekli reaksiyonlarda etki tamamen termal olmayabilir (Vass *et al.* 1999). Kendine has avantajı sayesinde mikrodalga sentezi geniş oranda organik senteze uyarlanmıştır (Peng *et al.* 2013). İnorganik-organik

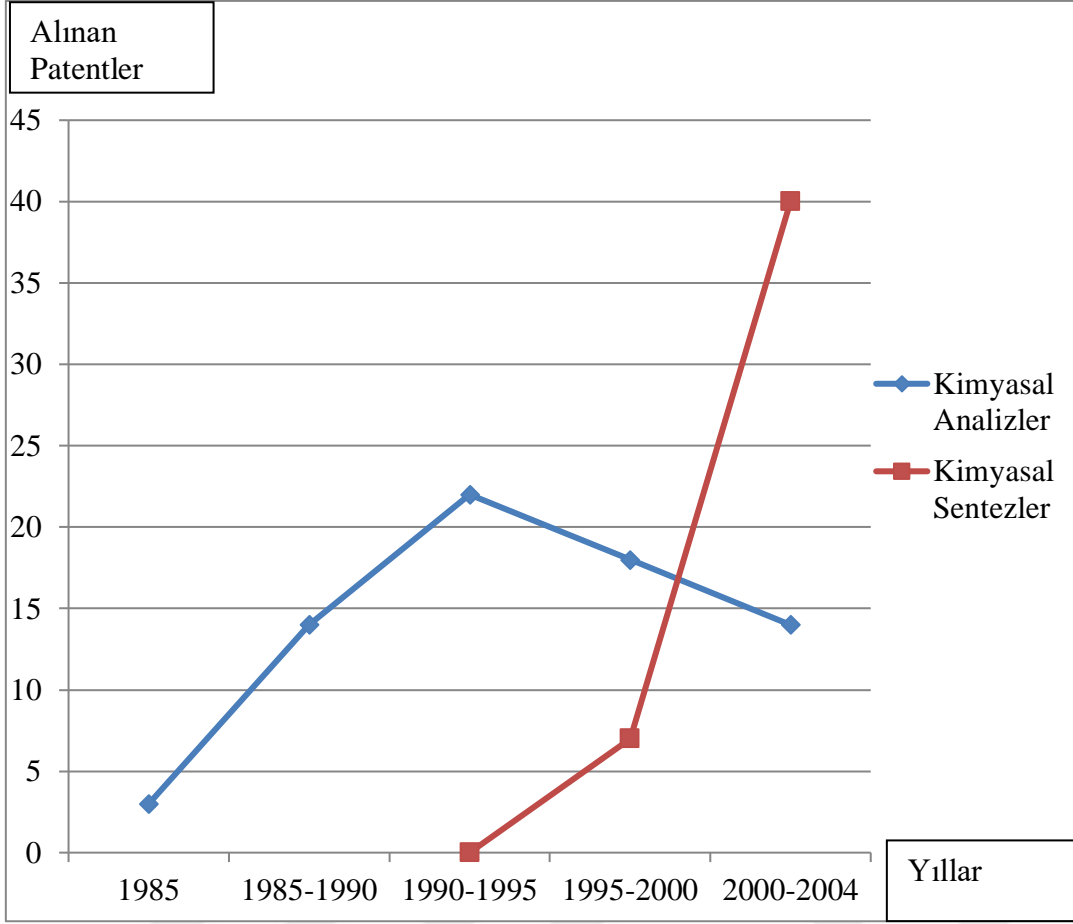
koordinasyon bileşikleri, malzeme kimyası açısından hızla gelişip, bu tür bileşiklerin üretimi çoğunlukla sıvı veya sol-jel ortamında, çeşitli sentez yöntemleri kullanılarak yapılmaktadır. Moleküler ve polimerik yapıdaki koordinasyon bileşiklerinin elde edilmesinde hidrotermal veya solvotermal sentez yöntemleri daha çok kullanılmaktadır (Alkan ve Çevik 2008). Bu yöntemler diğer sentez yöntemlerine göre, bileşiklerin (ürünlerin) kristal formunda olmasını ve reaktiflerin çözünürlüğünü artırması yönünden önemli yöntemlerdir. Özetle bu yöntemler bu özellikleri açısından klasik yöntemlere üstünlük sağlamaktadır (Telli 2010; Feng and Li 2011; Çevik ve Yakut 2013). Kimyada mikrodalga kullanımının gelişimi aşağıdaki gibidir (Taylor *et al.* 2005; Efil ve Bekdemir 2010).

YIL	GELİŞİM
1946	Mikrodalga bir ısıtma metodu olarak kullanıldı.
1947	İlk ticari mikrodalga fırını (ev tipi) yapıldı.
1978	Katılarda nem tayini yapan ilk mikrodalga cihazı geliştirildi (CEM şirketi).
1980-82	Organik materyallerin kurutulmasında mikrodalga kullanıldı.
1983-85	Külleme metodu, numune hazırlama, ekstraksiyon vb. metodlarda mikrodalga ışına kullanıldı.
1986	Robert Gedye (Laurentian Üniversitesi, Kanada) ve George Majetich (Georgia Üniversitesi, ABD) mikrodalga ile ilgili makaleler yayımladılar.
1990	Milestone parçalanması zor (oksitler, yağlar ve farmakolojik bileşikler gibi) maddeleri parçalamak için ilkyüksek basınçkabını (HPV 80) üretti.
1992-96	Kimyasal sentezler için CEM şirketi bir kesikli sistem reaktörü (MDS 200) geliştirdi.
1997	Milestone ve arkadaşları “Mikrodalga Kimyası, Temelleri, Örnek Hazırlama ve Uygulamalar” adlı referans kitabını yayımladı.
2000	Kimyasal sentezler için ilk ticari mikrodalga cihazı yapıldı.

Mikrodalga teknolojisinin kimyada kullanımı 1970'lerin sonlarında başlayıp özellikle organik kimyacılar tarafından 1980'li yıllarda yoğun olarak kullanıldı. Mikrodalga gelişiminin yavaş ilerlemesi mikrodalga dielektrik ısıtma sistemini anlamama, güvenliğin sağlanamamasına ve üretimdeki kontrol eksikliğine bağlıdır (Kappe 2003). Daha güvenli, kimyasal reaksiyonlar için özel tasarlanmış mikrodalga cihazların yapılması ve çözücüsüz reaksiyon tekniklerinin gelişmesiyle 1990'ların ortasından bu yana organik sentezlerde mikrodalga kullanılarak yapılan bilimsel çalışmaların sayısı önemli derecede arttı. Bu çalışmalarda ısıtmanın hızlı olması, seçici ürünlerin elde edilebilmesi, verimin artması ve reaksiyon kabı ile enerji kaynağı arasında temasın bulunmaması mikrodalğanın organik sentezler için kullanımını artırmıştır (Stadler *et al.* 2002; Efil 2010). Bunlara rağmen bu yöntemin anorganik-organik sisteminde kullanıldığını gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır (Terova 2008; Chiu 2009; Reinhart 2011; Çevik ve Yakut 2013). Peptitler, sahte peptitler, küçük peptitler, fosfo peptitler, β peptitler ve glikopeptitler gibi doğal olmayan çeşitli biyopolimerlerin katı peptit aşamalarının mikrodalga yöntemi ile gerçekleştirilen başarılı sentezleri vardır (Naglah *et al.* 2015). Mikrodalga destekli kimya yayınların 1986 yılında Gedye ve Giguere'nin öncülüğünü yaptığı çalışmalardan bu yana hızla büyüdüğü ve 2008 yılının ortalarında 3000 den fazla yayına ulaştığı bilinmektedir (Şekil 1.7)(Herrero *et al.* 2007; Bogdal and Loupy 2008). Mikrodalga alanında alınan patentler son zamanlarda hızlı bir artış göstermiştir (Şekil 1.8)(Taylor *et al.* 2005; Efil ve Bekdemir 2010).



Şekil 1.7. 1986-2008 yılları arasında mikrodalga yöntemiyle sentezlenen yayın sayısı.



Şekil 1.8. Mikrodalga alanında alınan patentler.

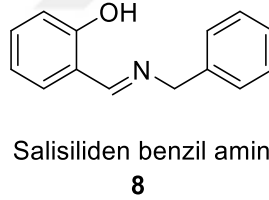
Schiff bazları biyolojik olarak geniş bir uygulama alanına sahiptir (Sinha *et al.* 2008; Hisaindee *et al.* 2015). Tüberküloz hastalığına karşı aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Thanassi *et al.* 2011; Hisaindee *et al.* 2015). Heterosiklik schiff bazları ve türevleri antikanser, antiamebik, antibakteriyal, antifungal, antiviral, antiparaziter, anti-HIV olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye sahiptir (Desai *et al.* 2001; Karthikeyan *et al.* 2006; Sinha *et al.* 2008; Al-Kahraman *et al.* 2010; Silva *et al.* 2011; Abdel Aziz *et al.* 2012; Hisaindee *et al.* 2015; Zoubi *et al.* 2013; Ejidike and Ajibade 2015). İminler antibiyotik, antiflojistik, antialerjik ve antitümör özelliklerinden dolayı ilaç sanayisinde sıkça kullanılan maddelerdir (Gangani and Parsania 2007; Hisaindee *et al.* 2015). Fenolik haloaril halkaları, solucan düşürücü, antioksidan ve antibakteriyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Husain *et al.* 2015). Schiff bazları dizisinin niceliksel yapı-antitümör faaliyet ilişkisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Sübstitüe edilmiş aromatik amin ve aldehitlerden türemiş ve salisilaldehitden (7) olan azometinlerin en iyi korrelasyonu verdiği görülmüştür.

Salisilaldehitlerin (7) Schiff bazları da ayrıca bitki büyüme düzenleyicileri ve antimikrobiyal ya da antimikotik faaliyet olarak rapor edilmiştir (Şekil 1.9)(Rahimova *et al.*2014).



Şekil 1.9.Salisilaldehit'in yapısı

Aromatik aminler ve aldehitlerden türemiş olan schiff bazlarının antitümör faaliyeti ve özellikle salisilaldehitden olan azometinlerin en iyi aktivite verdiği gözlemlenmiştir (Rahimova *et al.* 2014). Schiff bazlarının bitki büyüme düzenleyicileri ve antimikrobiyal, antimikotik aktiviteleri de rapor edilmiştir (Rahimova *et al.* 2014). Salisiliden benzil amin (SA)(8) ailesine ait olan schiff bazlarının antimikrobik, antifungal ve antitümör faaliyetlerinden dolayı bunlara olan ilgi artmıştır (Şekil 1.10)(Nair *et al.* 2002; Unver *et al.* 2005; Al-Kahraman *et al.* 2010; Abdel Aziz *et al.* 2012). Bu türevlerin bazıları ilaçların hazırlanmasında başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır (Hisaindee *et al.* 2015).



Şekil 1.10.Salisiliden benzil amin (SA)

Schiff bazı temelli organik bileşikler boya maddesi, katalizör ve polimer dengeleyici olarak kullanılmaktadırlar (Silva *et al.* 2011). İmin ya da azometin grupları doğal, doğadan elde edilen ve doğal olmayan bileşiklerde bulunur. İminler biyolojik aktiviteleri önemli olan birçok bileşiklerde bulunurlar (Dhar and Taploo 1982; Silva *et al.* 2011; Zoubi *et al.* 2013).İminlerin tiyosemikarbazon ve metal komplekslerinin biyolojik ve optik özellikleri önemlidir (Coghi *et al.* 1976; Liberta and West 1992). Kobalt kompleksleri oksijen taşıyıcı olarak kullanılırken (Chen *et al.* 1989), suyun fotolizini katalizlemede Mn ve Ru kompleksleri kullanılmaktadır (Salman *et al.*1991). Oksidasyon reaksiyonlarında ise Schiff bazlarının metal kompleksleri katalizör olarak kullanılırlar (Du

2012), aldoz redüktaz enzimini inhibe ettiği (Bingöl ve Akbulut 2012), motiliteyi arttırıcı etki gösterdiği (Karagöz 2008), iştah açıcı, hazmı kolaylaştırıcı, ishal kesici, mide tembelliğini giderici, vücut direncini arttırıcı, kolesterol düşürücü ve yara iyileştirici özelliklerinin olduğunu da bildirmektedir (Fang *et al.* 2004; Suzi and Aida 2007; Karaoğuz 2011; Tonbak ve Çiftçi 2012).

Star anise (*Illicium Verium Hook*) meyvesinin yapraklarından ekstrakte edilen *p*-metoksisinnamaldehit (**10**) çimlenmeyi engelleyen ve ot öldürücü olarak kullanılan doğal bir maddedir. Sweet basil (*Ocimum basilicum L.*), *Limnophila rugosa* (Roth.) Merrill, *Artemesia dracuncululus L.*, *Sphaerantbus indicus L.*, *Agastacherugosave Acorus gramineus Ait.*, *Sphaeranthusindicus* ve patatesin önemli bir bileşenidir. PMCA (**10**) en fazla *Sphaerantbus indicus*' de bulunmaktadır (Wolf 1986). *p*-Metoksisinnamaldehit (**10**) ve türevlerinin yapı-aktivite ilişkileri üzerine yapılan araştırmalarda bu bileşiklerin anti-enflamatuvar, antibakteriyal etkiler gösterdiği (Elias and Roa 1988; Jageti *et al.* 1994) ayrıca hidroksil radikalleri (serbest radikalleri) ve süperoksitleri (peroksit radikallerini) ortamdan uzaklaştırabildikleri bildirilmiştir (Saldanha *et al.* 1990).

Karbonik Anhidraz (CA) enzimi Prokaryot, Okaryot ve Archaea 'da yaygın olarak bulunan ve yapısında Zn^{2+} iyonu bulunduran bir metaloenzimidir (Wistrand 1981; Chegwiddden *et al.* 2000; Supuran and Scozzafava 2001). CA izoenzimleri α -, β -, γ -, δ - ve ε - CA olmak üzere evrimsel olarak bağımsız beş ayrı gen ailesi tarafından kodlanır. Memelilerde farklı doku dağılımları gösteren α -CA gen ailesine bağlı 16 farklı CA izoenzimi ve CA bağlantılı protein (CARP) tanımlanmıştır. Histokimyasal yöntemlerle tükürük bezleri, kaslar, beyin, sinir miyelin kılıfı, pankreas, prostat ve endometrium dokular gibi pek çok dokuda CA enziminin varlığına rastlanmıştır (Smith *et al.* 2000; Smith and Ferry 2000; Zimmerman *et al.* 2007; Demir *et al.* 2007; Taskin *et al.* 2009). CA izoenzimlerinin genel olarak karbondioksitin bikarbonata geri dönüşümlü olarak hidratasyon ve dehidrasyonunu sağlamak olduğundan solunumun yanı sıra, dokularda CO_2 'nin taşınması, pH ve CO_2 homeostasisinin sağlanması, iyonların taşınması, biyosentetik reaksiyonlar, kemik oluşumu gibi önemli birçok reaksiyonda rol oynadığı rapor edilmektedir (Lindskog and Coleman 1973; Vince *et al.* 2000; Breton 2001; Loferer *et al.* 2003). CA-I eritrositlerde, kolon epitelinde, göz lensi ve korneal epitelyumda bulunur. Hücre içinde sitozolde yer alan HCA-I izoenzimi çözünebilir karakterdedir ve

eritrositlerde hemoglobinden sonra en bol bulunan proteindir. HCA-I miktar olarak eritrositlerde HCA-II'ye göre beş kat daha fazla bulunmasına rağmen katalitik aktivitesi HCA-II 'nin sadece %15 'i kadardır (Lowe *et al.* 1990).

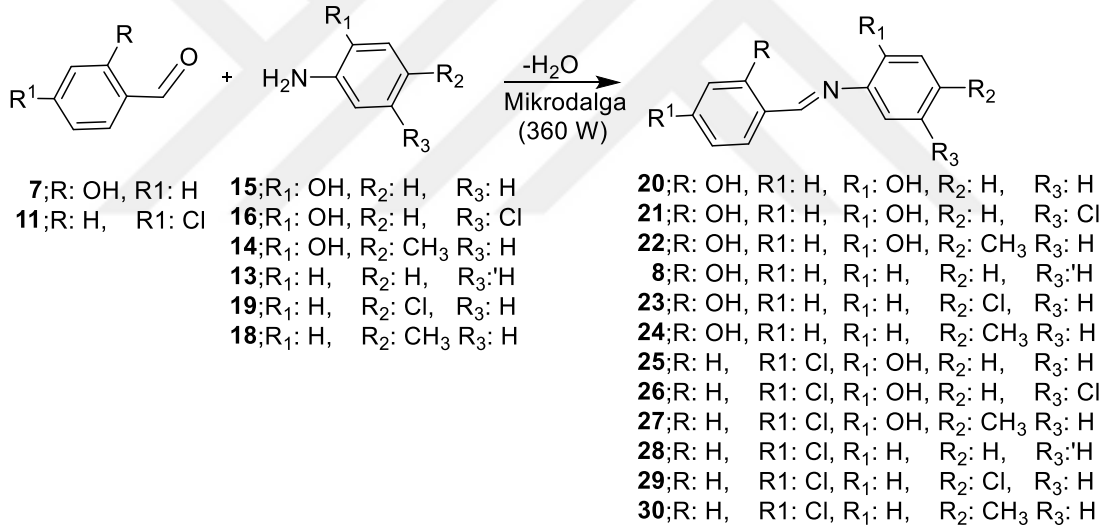
Bu çalışmada çıkış bileşği olarak önemli biyolojik aktivite özelliği olan sinnamaldehit (**9**) ve *p*-metoksisinnamealdehit (**10**) kullanılarak yeni biyoaktif Schiff bazlarının sentezleri, biyolojik aktiviteleri ve hCA-I ve hCA-II izoenzimleri üzerine inhibisyon potansiyellerinin araştırılması amaçlandı.



2. KAYNAK ÖZETLERİ

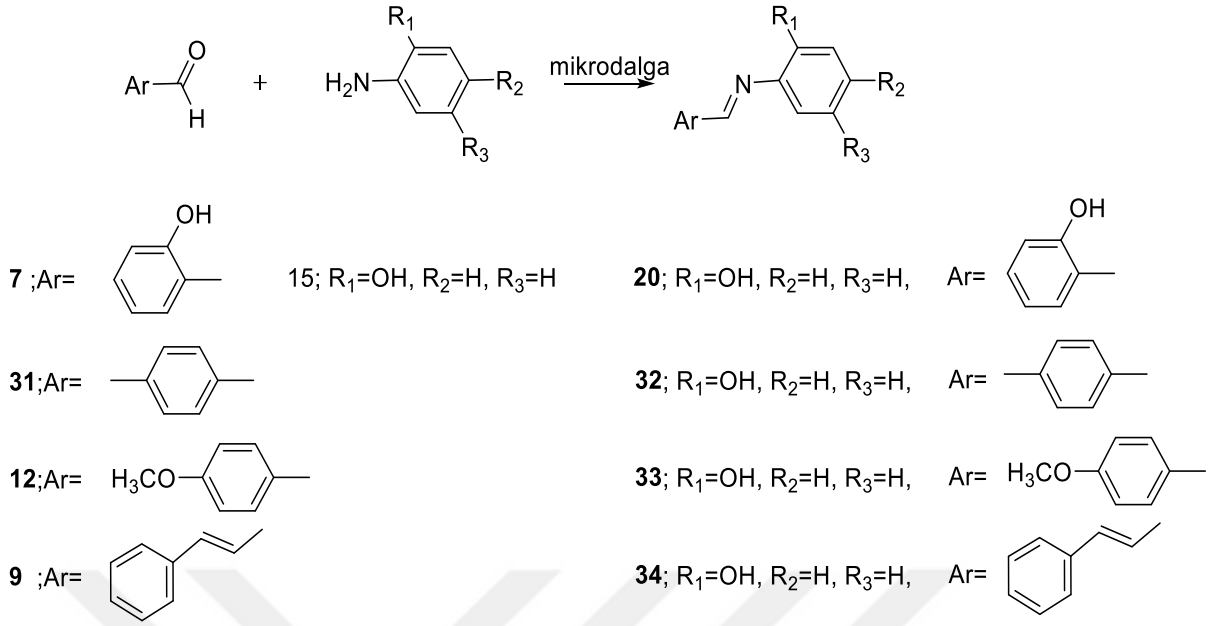
1984 'te ilk imin sentezi Hugo Schiff tarafından gerçekleştirildikten sonra birçok farklı çalışmalar olmuştur (Bekdemir and Efil 2014). İmin sentezi genel olarak klasik (termal) ve mikrodalga yöntemleri ile sentezlenmektedir. Yapılan çalışmalara bakıldığında mikrodalga tekniğinin gelişmesiyle paralel olarak imin sentezleride artmaktadır. İmin örneklerini şu şekilde görmekteyiz:

Sinnamaldehit (9), salisaldehit (7), *p*-klorobenzaldehit(11) ve *p*-metoksibenzaldehit (12) gibi aromatik aldehitler ile anilin (13), 2-hidroksi-4-metil anilin (14), 2-hidroksianilin (15), 2-hidroksi-5-kloranilin (16), *p*-anisidin (17), *p*-toluidin (18) ve *p*-kloranilin (19) gibi aromatik primer aminlerin etkileşiminde yeni imin türevi bileşikler elde edilmiştir. Sentezler, ev tipi mikrodalga fırında, çözücü kullanılmadan kaynama noktası yüksek olan bir çözücü ile ıslatma yöntemiyle gerçekleştirilmiştir (Efil 2010).



Şekil 2.1. Farklı iminlerin mikrodalga yöntemi ile sentezi.

Bekdemir ve Efil yaptıkları çalışmada aromatik aldehit ve aromatik aminleri kullanarak geleneksel ve mikrodalga yöntemlerle çeşitli iminler elde etmişlerdir. Bu tepkimelerde mikrodalga yönteminde reaksiyon süresinin (1-1,5 dk) çok kısaldığı buna karşın verimin (%91-98) arttığı belirtilmiştir. Tepkime Şekil 2.2'de gösterildiği gibidir.



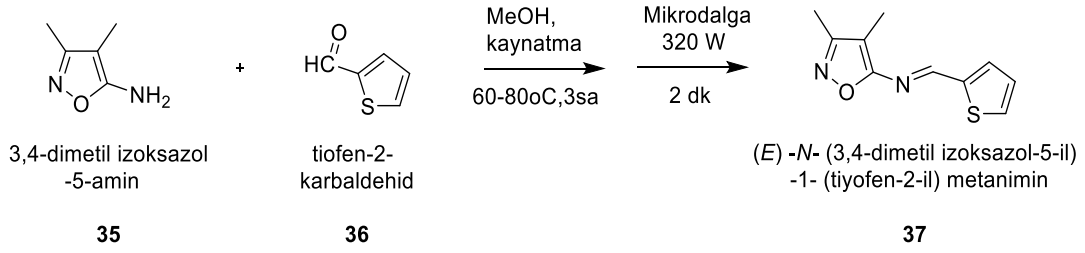
Şekil 2.2. Mikrodalga yöntemi ile çeşitli imin sentezleri.

Sinnamaldehit (**9**) ve 4-metoksi anilin (**18**) kullanılarak mikrodalga yardımıyla çok kısa sürede (1,5 dk) ve yüksek verimle (%97) *N*-(sinnamiliden)-4-metoksianilin bileşiği (**30**) elde edilmiştir (Şekil 2.3)(Li *et al.* 2007; Karakullukçu vd 2011).



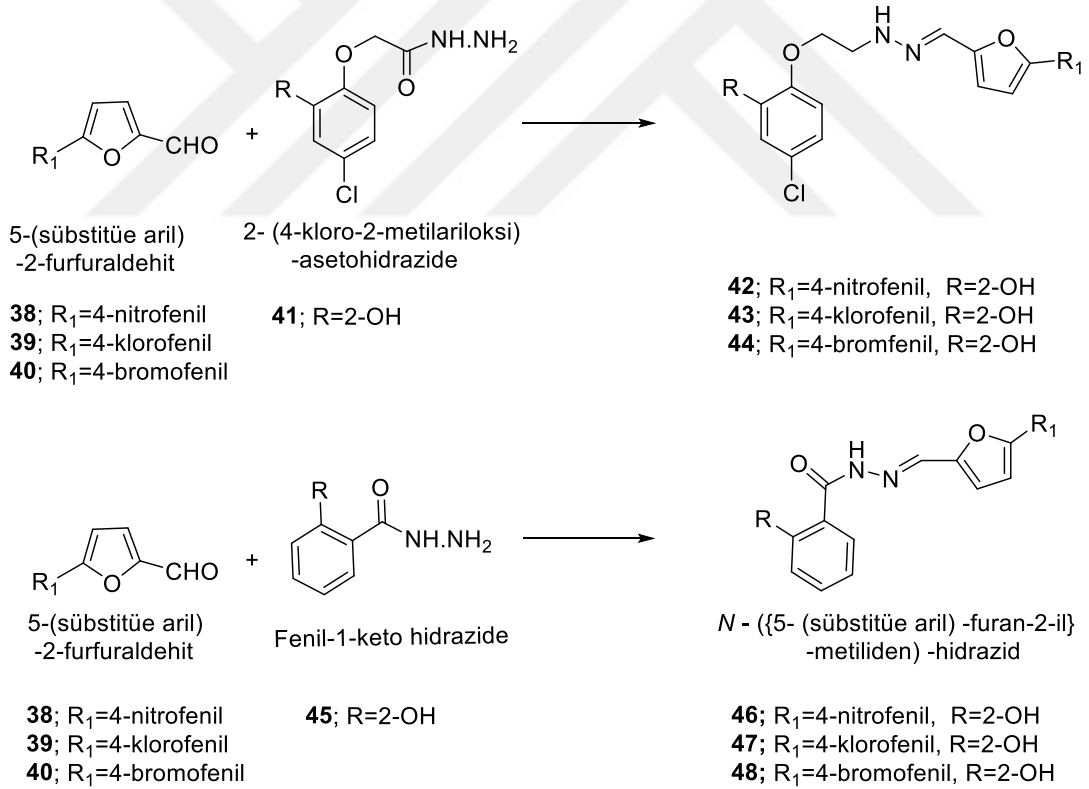
Şekil 2.3. *N*-(sinnamiliden)-4-metoksi anilinin sentezi

(*E*)-*N*-(3,4-dimetil izoksazol-5-il)-1-(tiyofen-2-il)metanimin (**37**) schiff bazı mikrodalga ve klasik yöntemlerle sentezlenmiştir (Kumar *et al.* 2014).



Şekil 2.4. (E)-N-(3,4-dimetil izoksazol-5-il)-1-(tiyofen-2-il) metanimin (37) sentezi.

Antimikrobik ve antihelmintik aktivite gösteren çeşitli schiff bazları sentezi Husain ve gurubu tarafından gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen **42**, **43**, **44**, **46**, **47**, **48** bileşiklerinin Hint solucanı *Perionyx excavatus* ve *Pheretima posthum*'a etkilerini test etmişlerdir. Referans madde olan Albendazol'e göre daha etkin oldukları tespit edilmiştir (Husain *et al.* 2015).

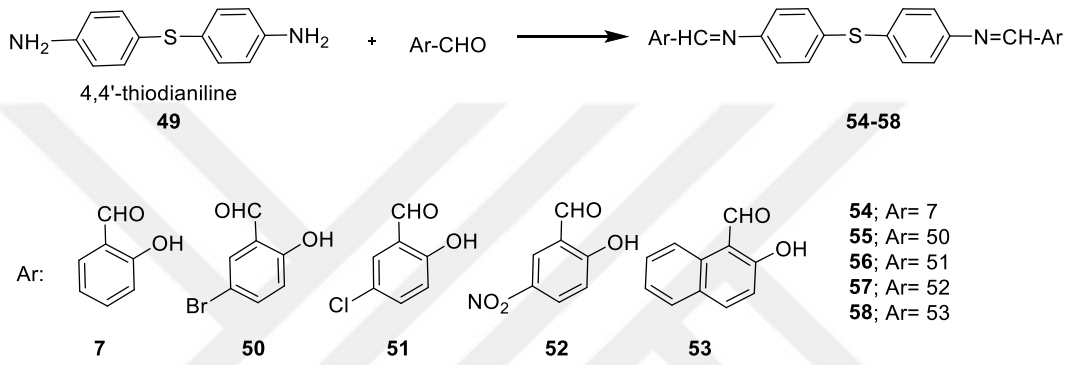


Şekil 2.5. Bileşik **42**, **43**, **44**, **46**, **47**, **48** sentezi.

Husain ve arkadaşları yukarıdaki sentezden elde edilen **42**, **43**, **44**, **46**, **47**, **48** maddelerinin biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlarda sekiz insan

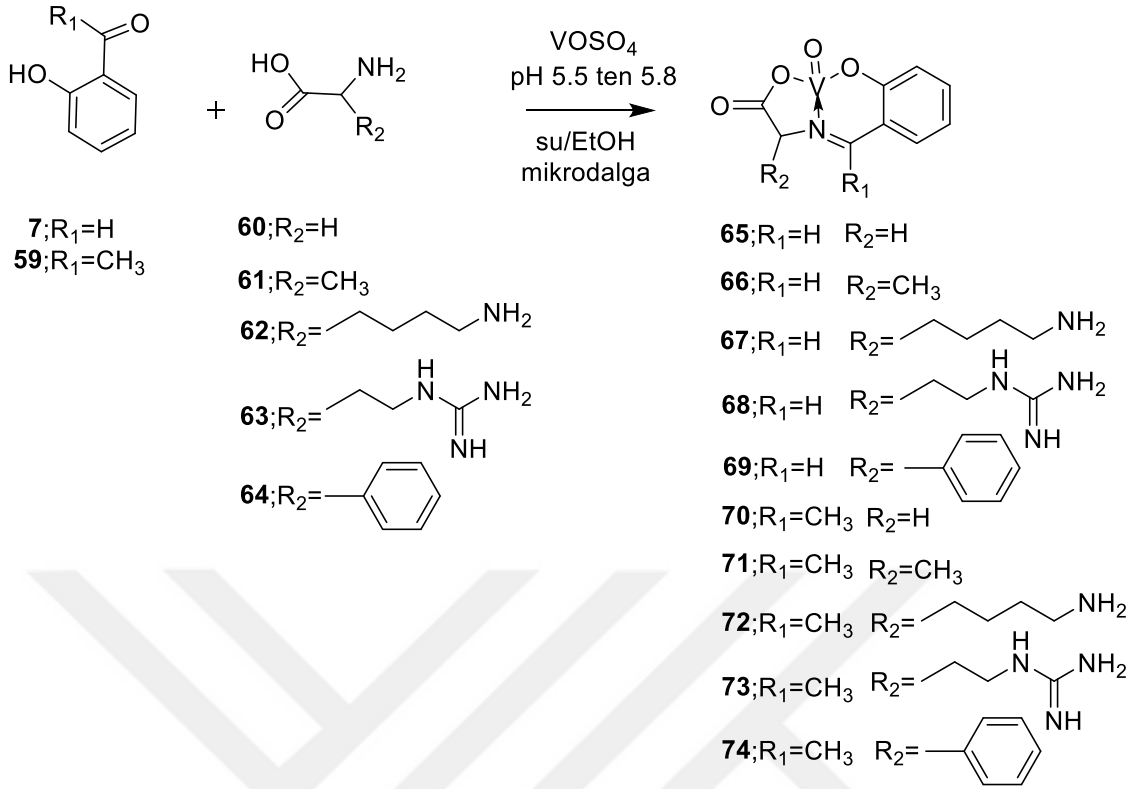
patojeni gram pozitif bakterileri; *S.aureus*, *B. Cereus*, *E. Faecalis* ve *S. epidermidis* ile gram negatif bakterileri; *E. coli*, *S. typhi*, *S. dysenteriae* ve *K. Pnömoni* kontrol bileşiği ampisilin ile karşılaştırılmış ve bütün maddelerin kontrol maddesinden daha etkin olduğu tespit edilmiştir.

Biyolojik sistemlerde biyolojik aktivite özelliklerinin incelenmesinde örnek teşkil eden ve orto konumunda hidroksi bulunan 2-hidroksinaftaldehit (**53**) ve salisilaldehit (**7**) gibi aldehitlerin bazı aminlerle tepkimesi sonucu önemli schiff bazları elde edilmiştir (şekil 2.6)(Çolak vd 2010).



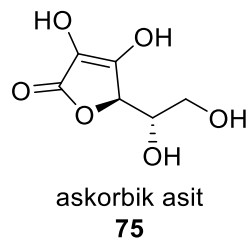
Şekil 2.6. Orto konumunda hidroksi bulunan aromatik iminlerin sentezi.

Wazalwar ve Bhawe mikrodalga yardımıyla bazı aminoasitlerin çeşitli aldehitler ile tepkimesi sonucu vanadium (IV) kompleksinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (şekil 2.7)(Wazalwar and Bhawe 2012).



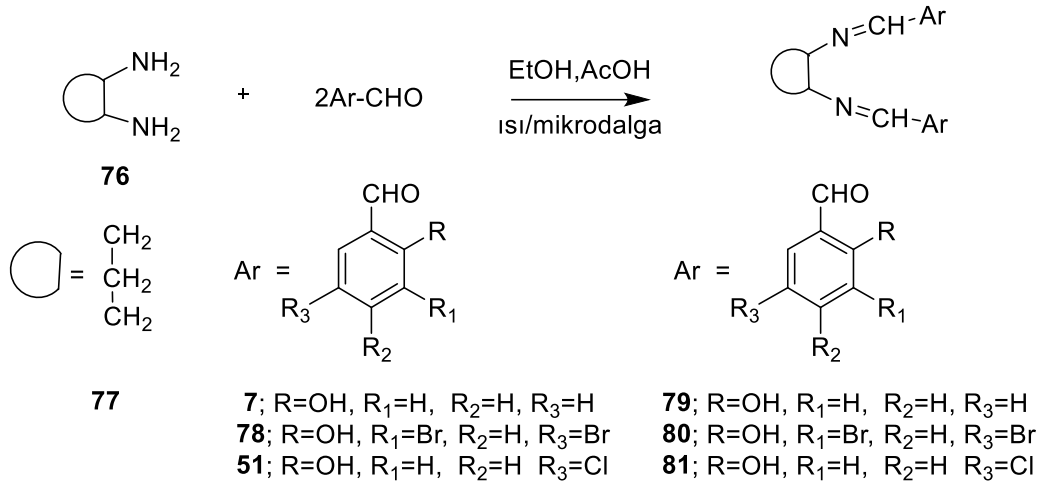
Şekil 2.7. Bileşik **65**, **66**, **67**, **68**, **69**, **70**, **71**, **72**, **73**, **74** sentezi.

Wazalwar ve Bhave vanadyum (IV) kompleksinin antioksidan etkinliğini incelemişlerdir. Vanadyum (IV) kompleksinin referans ilaç olan askorbik asitten daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiğini ifade etmişlerdir



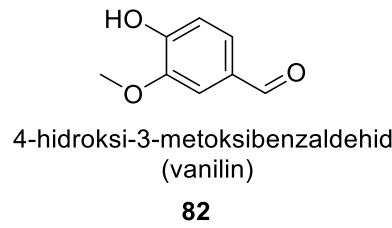
Şekil 2.8. Askorbik asit yapısı

Antimikrobik ajanlar olarak kullanılan bis-schiff bazları mikrodalga yöntemiyle Shinde ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (şekil 2.9).



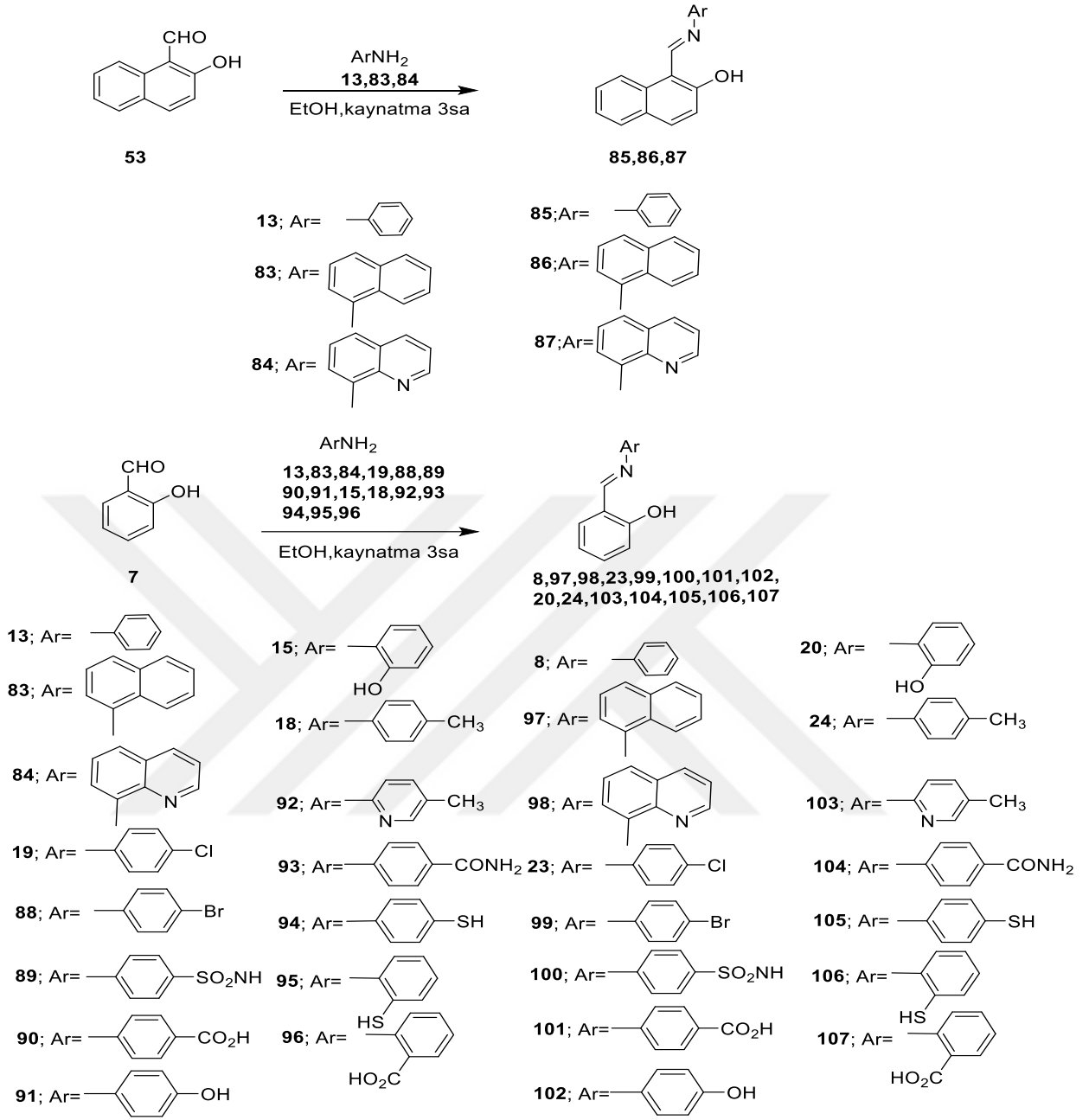
Şekil 2.9.Bis-Schiff bazı sentezi.

Shinde ve arkadaşları Bis-Schiff bazlarının antibakteriyal ve antifungal tarama verilerini araştırıp, test edilen bütün bileşiklerin, DMSO'da 12,5-200 µg/mL'de iyi ile orta derecede inhibisyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır. İyi etkinlik farmakolojik açıdan aktif Cl, I, -OH, OEt ve -OMe varlığını ifade etmektedir. Bu gruplar Bis-Schiff bazlarında 2, 3 ve 4 konumlarında fenil grubuna bağlanmıştır. Bu grupların yerine hidrojen veya başka bir grup bağlandığı zaman çoğu türlere karşı önemli bir azalma gerçekleşmiştir. Elde edilen sonuçlara göre gram-negatif, gram-pozitif organizmadan daha iyi aktivite göstermiştir. Bu bileşiklerin yapıları biyolojik olarak aktif klor, iyot, brom değişkenli vanilinleri içermektedir.



Şekil 2.10.Vanilin yapısı.

Tıpta antifungal (mantar önleyici) ve antitümör olarak kullanılan salisilidenbenzilamin (SA) ailesine ait olan bazı Schiff bazları Hisaindee ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (şekil 2.11).

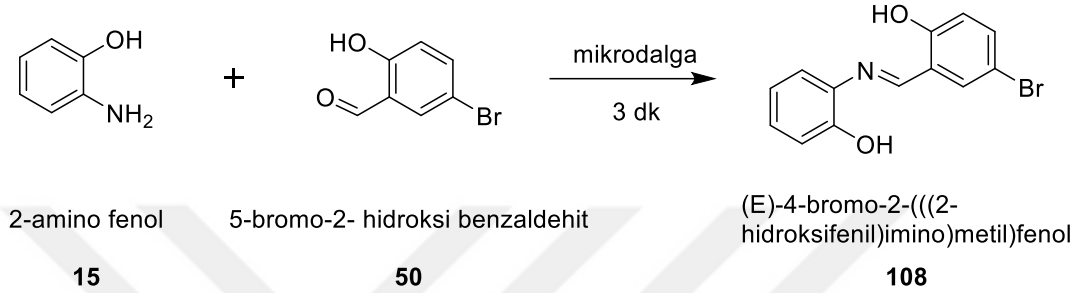


Şekil 2.11. Salisilidenbenzilamin (SA) ailesine ait olan bazı Schiff bazları sentezi.

Hisaindee ve arkadaşları çalışmalarında bileşiklerin biyolojik aktivitelerini incelemiş ve tüm bileşikleri disk difüzyon metoduna göre antimikrobiyal aktivite açısından taramışlardır (şekil 2.11)(Bauer *et al.* 1966). Referans ilaç ampisiline karşı gram-pozitif bakterileri: *S. epidermidis*, *S. aureus* ve *B. Subtilis* ile gram negatif bakterileri: *E. coli*, *P.*

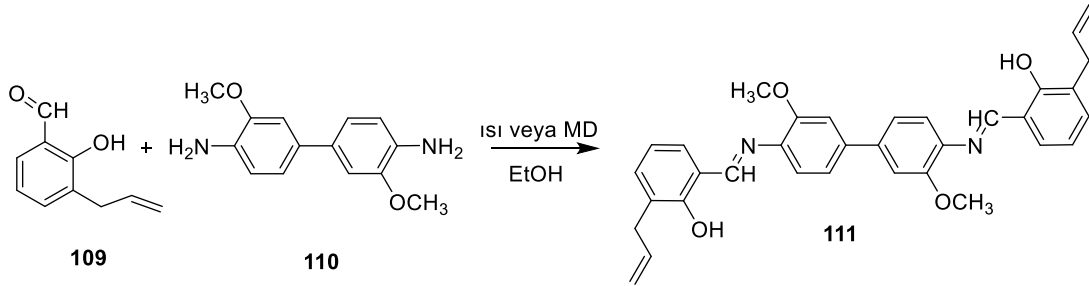
mirabilis, *P. aeruginosa* ve *S. marcescens*; ve sikloheksimid referans ilacına karşı patojenik mantarlar: *A. alternata*, *A. niger*, *P. Italicum* ve *S. cerevisiae* kullanılarak taramayı gerçekleştirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal ve antifungal olarak etkin olduklarını ifade etmişlerdir (Hisaindee *et al.* 2015).

Abdel Aziz yaptığı çalışmada Schiffbazı komplekslerini mikrodalga destekli olarak kısa sürede sentezlemişlerdir (şekil 2.12).



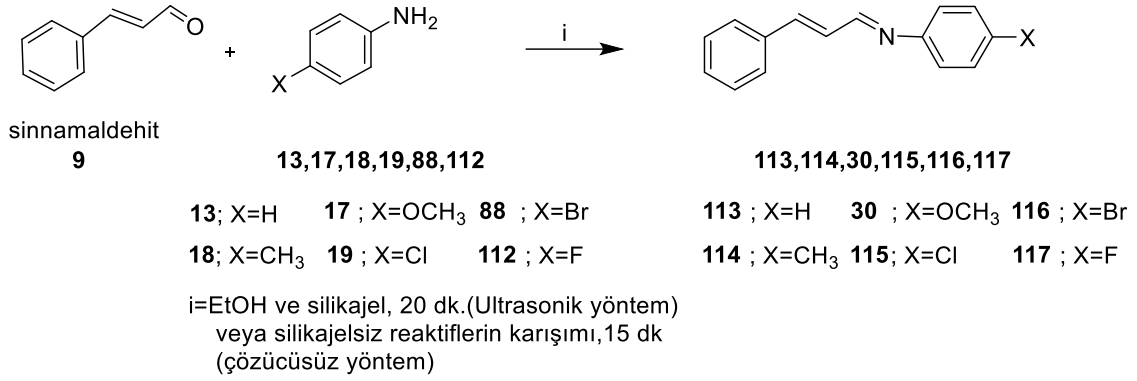
Şekil 2.12. (E)-4-bromo-2 - (((2-hidroksifenil) imino) metil) fenol sentezi.

Ermiş ve Berber yaptıkları çalışmada 3-allilsalisilaldehit (**109**) ile orto-dianisidin (**110**) bileşiklerinin kondenzasyon tepkimelerini klasik ve mikrodalga yöntemleriyle yaparak 2-allil-6,6'-[(3,3'-dimetoksi[1,1'-bifenil]-4,4'-diyil)bis(nitrilometiliden)] bis fenol bileşiğini (**111**) sırasıyla %75 ve %80 verimle sentezlemişlerdir (şekil 2.13).



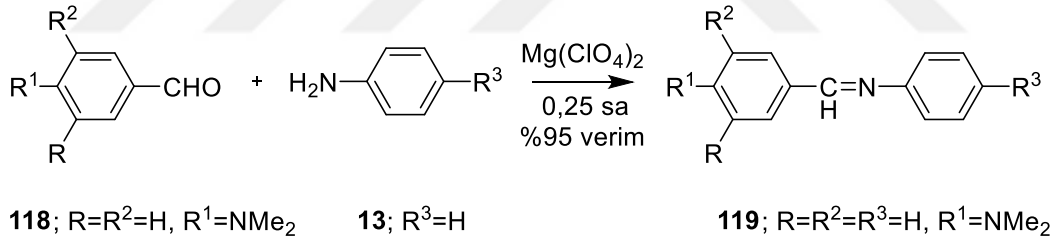
Şekil 2.13. 2-allil-6,6'-[(3,3'-dimetoksi[1,1'-bifenil]-4,4'-diyil) bis (nitrilometiliden)] bis fenol bileşiğinin sentezi.

Esteves-Souza ve arkadaşları çözücüsüz ortamda mikrodalga yöntemiyle daha kısa sürede, yüksek verimde ve çevre dostu yeni Schiff bazlarını sentezlemişlerdir (Esteves-Souza *et al.* 2012) (Şekil 2.14). Bu tez konusu kapsamında da yapılan çalışmada amino grubunun orto, para ve meta pozisyonlarına farklı sübstitüentler bağlanmış ve çalışma genişletilerek yeni sentezler yapılmıştır.



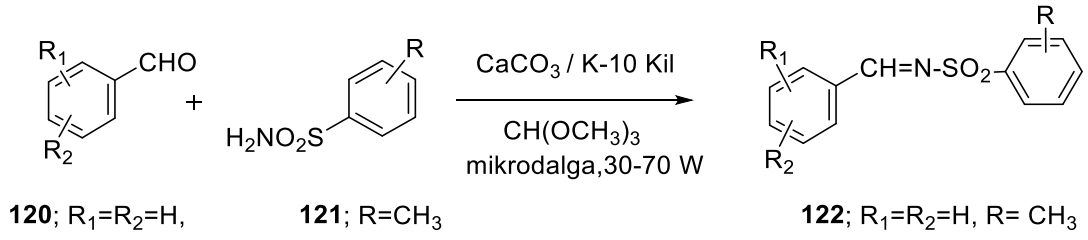
Şekil 2.14. Sinnamaldehit ve para sübstitüent anilin ile yeni schiff bazları sentezi.

Chakraborti ve arkadaşları imin sentezini bir karbonil grubu ile amin grubunun eşkaynar damıtma altında yoğunlaştırılmasıyla ve mikrodalga kullanarak iki yolla elde etmişlerdir. İkinci yolla imin sentezinde aminin karbonil grubu üzerine nükleofilik saldırı yapıp suyun ayrılmasını sağlamak için Lewis asitlerini (ZnCl₂, TiCl₄, MgSO₄-PPTS, alümina, K-10, Ti(OR)₄, CuSO₄, Mg(ClO₄)₂) kullanmışlardır. Mg(ClO₄)₂ katalizörlüğünde yüksek verimde imin elde ettiklerini rapor etmişlerdir (Chakraborti *et al.* 2004)(şekil 2.15).



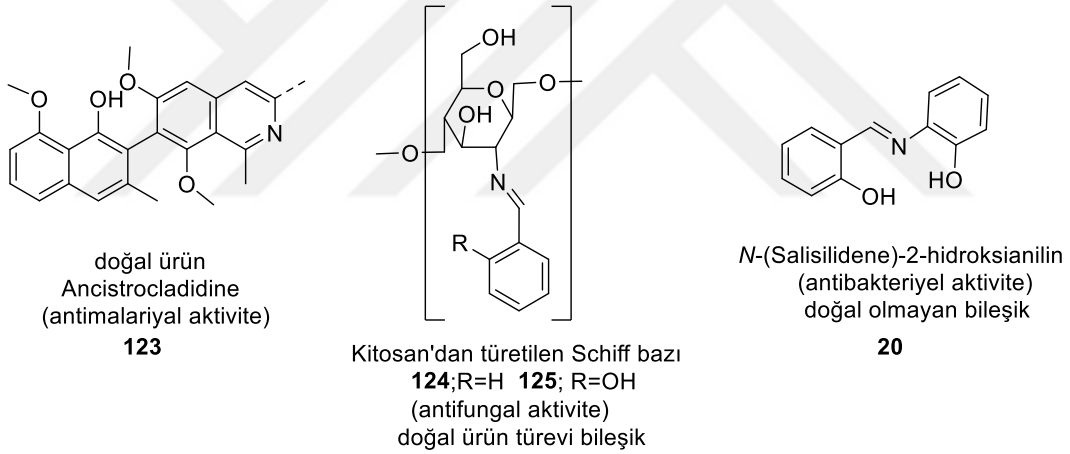
Şekil 2.15. İmin sentez yolları.

Vass ve arkadaşları mikrodalga etkisiyle tepkimelerin yüksek verimde sentezlendiğini belirtmişlerdir. Bu tepkimelerde farklı destek maddeleri kullanıldığı belirtilmektedir (Vass *et al.* 1999). Tepkime şeması şekil 2.16 'da verilmiştir.

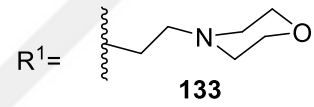
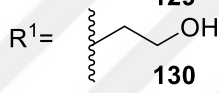
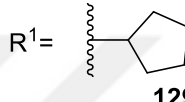
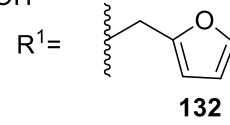
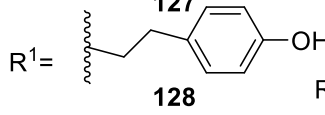
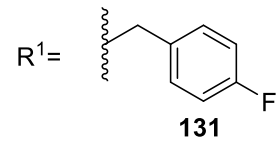
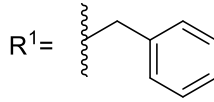
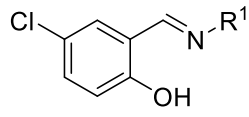
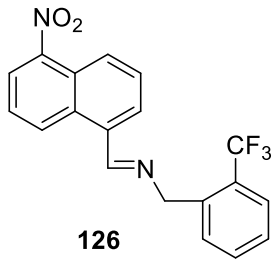


Şekil 2.16. Katı destek maddesi kullanılarak imin sentezi.

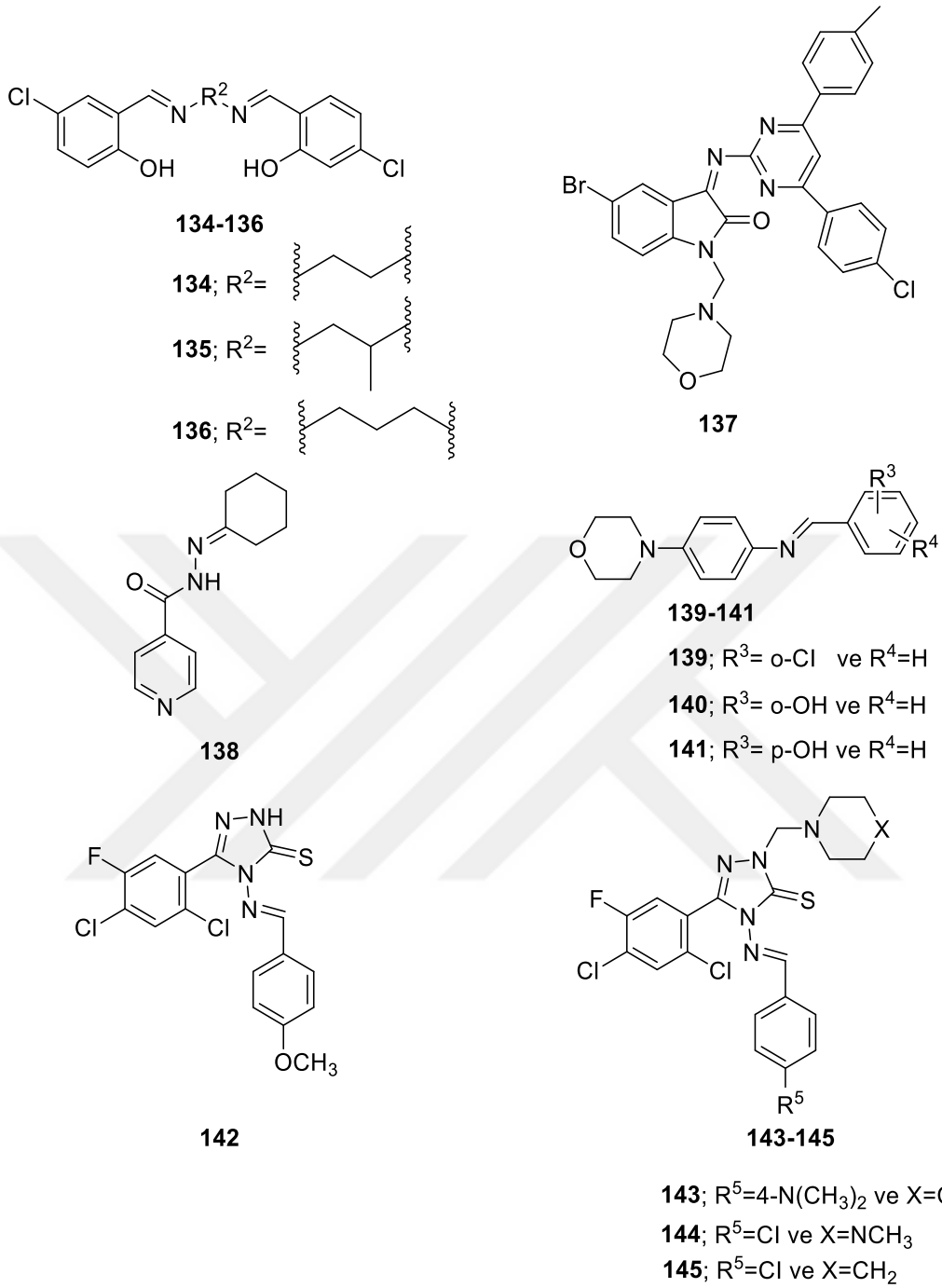
Silva ve grubu Schiff bazlarının biyolojik aktivitesini incelemiştir. Sıtma hastalığına plazmadium mikrobuunun 4 türü (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* ve *P. malariae*) sebep olmaktadır. Anofel dişi sivrisineğinin yaptığı sıtmada tedavi için kullanılan ilaç, aşı ve sinek ilaçlarında Schiff bazlarının önemli bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Silva *et al.* 2011). Silva ve arkadaşları Schiff bazlarının antibakteriyal aktivitesini incelemiş ve yaptıkları biyolojik aktivite örnek bileşiklerini göstermişlerdir (şekil 2.17a, şekil 2.17b, şekil 2.17c ve şekil 2.17d).



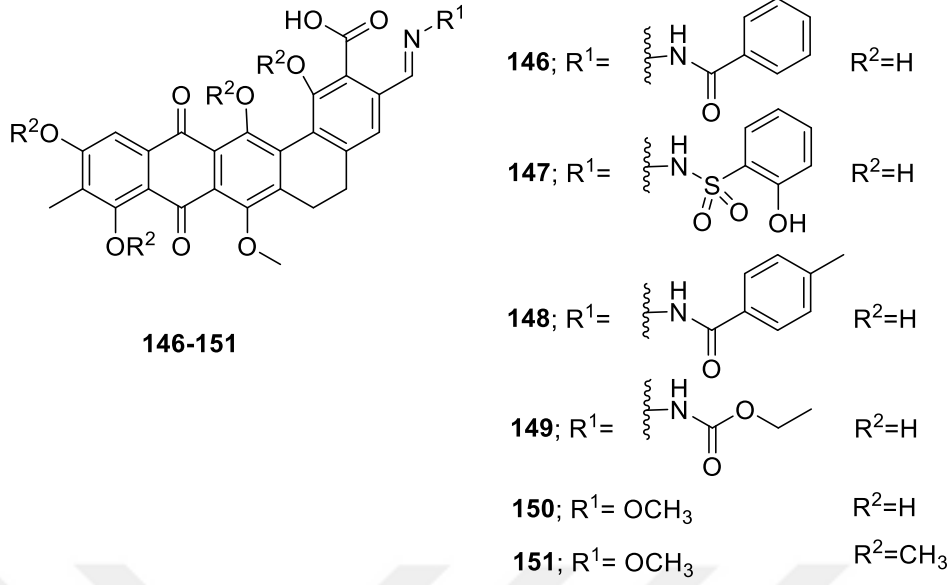
Şekil 2.17a. Bileşik 20, 123, 124, 125 yapıları



Şekil 2.17b. Bileşik **126**, **127**, **128**, **129**, **130**, **131**, **132**, **133** yapıları.



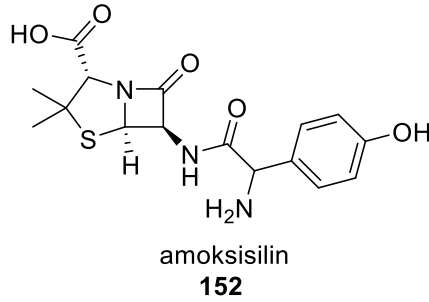
Şekil 2.17c. Bileşik 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145 yapıları



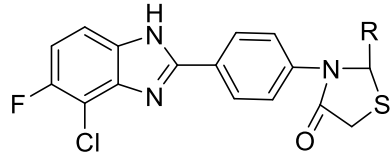
Şekil 2.17d. Bileşik 146, 147, 148, 149, 150, 151 yapıları.

Rahimova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Schiff bazlarının çok sayıda organizmaya karşı aktif olduğu, metal komplekslerinin ve ligandlarının bakteri ve mantarlara karşı aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Swaraj ve arkadaşları önceden doyurulmuş farklı konsantrasyonlarda ve 100 µg/mL amoksisilin konsantrasyonunu standart referans olarak alıp **153, 154, 155, 156, 157, 158, 159**'nin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin gram pozitif: *S.aureus* ve gram negatif: *E.coli* bakterilerine karşı aktif olduklarını tespit etmişlerdir.



Şekil 2.17e. Amoksisilin'in yapısı.

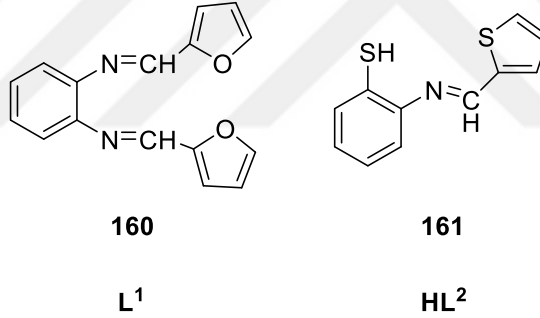


153-159

153;R=-C₆H₄-OH, **154**;R=-C₆H₄-O, **155**;R=-C₆H₄-OCH₃, **156**;R=-C₆H₅,
157;R=-C₆H₄-CH=CH-, **158**;R=-C₆H₄-NO₂, **159**;R=-C₆H₄-(OCH₃)₂.

Şekil 2.18. Schiff bazının 4-(4-Cloro-5-Fluoro-1H-Benzo[d]İmidazol-2-yl) benzenamin türevleri

Mohamed ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda test edilen tüm bileşiklerin farklı türlerde gram-pozitif: *Staphylococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* ve gram-negatif: *Fungus (Candida)*, *Escherichia coli* bakterilerine karşı dikkat çekici bir biyolojik aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir. L¹ ve metal kompleksleri olan Fe (III), Zn (II) ve UO₂ gibi HL² bileşiklerinin standart bileşik Tavinic ve Traivid'den daha etkin biyolojik aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir (Mohamed *et al.* 2005).



160

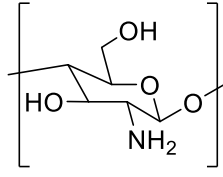
L¹

161

HL²

Şekil 2.19. Schiff Bazları (L¹ (**160**) ve HL² (**161**)) şekilleri

Guo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kitosan maddesinin antifungal yapısını incelemiştir. Mantar önleyici (antifungal) testlerin sonucunun istatistiksel olarak önemli olduğunu rapor etmişlerdir. N-süstitüe kitosan ve kuaternize kitosanın *B.cinerea* Pers ve *C.lagenarium* (Pass) Ell'e karşı aktiviteye sahip olduklarını aktarmışlardır (Guo *et al.* 2007).



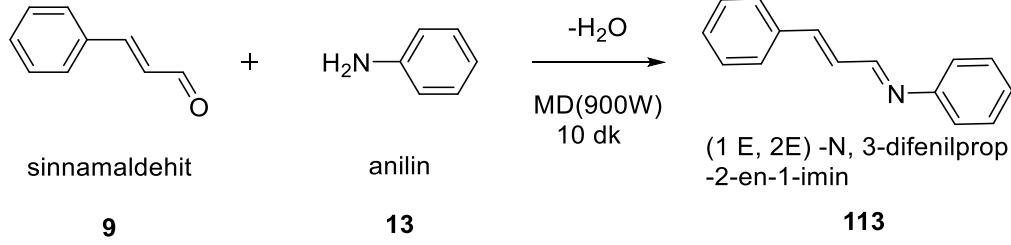
(2R, 3R, 5S, 6S) -3-amino-6- (hidroksimetil) -2-
metoksi-5-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol
(kitosan)
162

Şekil 2.20. (2R, 3R, 5S, 6S) -3-amino-6- (hidroksimetil) -2-metoksi-5-
dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ol (**162**) yapısı



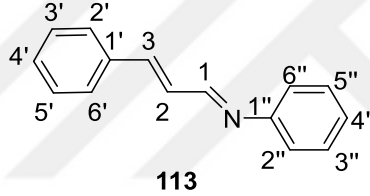
3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1.(E)-N-((E)-3-fenil alliliden) anilin (113)' ün sentezi:



Şekil 3.1.(E)-N-((E)-3-fenil alliliden) anilin(113)'nin sentezi

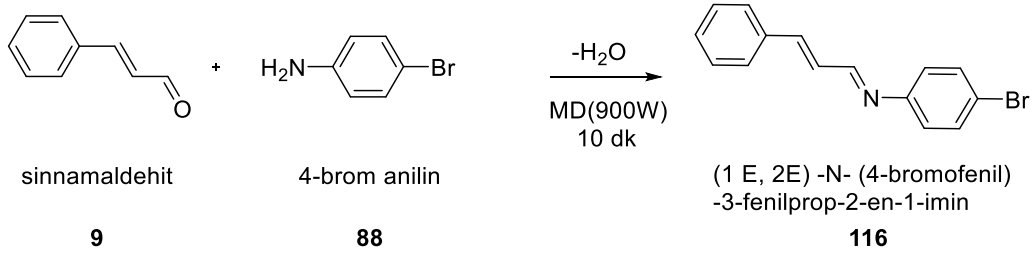
113 bileşiğinin sentezi için 9 ve 13 nolu bileşiklerin mikrodalga fırında 900 watta 10 dk etkileşmesi ile kondenzasyon ürünü 113 elde edilmiştir. Elde edilen ham ürün gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra % 95 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi (Şekil 3.1.).



113 nolu bileşiğin 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde H_1 protonu δ 8.28 ppm'de dubletin dubletine (dd, $N=CH$, $J = 6.6, 1.5$ Hz), H_2H_6' protonları δ 7.55 ppm'de dublete (d, $2 \times ArH$, $J = 7.0$ Hz) yarılmıştır. $5H$ Ar protonu δ 7.43 – 7.34 ppm'de multiplere (m, $5 \times ArH$) ve $3 \times ArH$, $H-2$ ve $H-3$ protonları δ 7.26 – 7.13 ppm'de multiplere yarılmıştır (m, $3 \times ArH$, $H-2$ ve $H-3$) (Ek 1.1).

^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, $CDCl_3$) incelendiğinde $C1$ karbonu δ 161.9 ppm'de rezonans olmuştur. Aromatik halkaların ipso karbonları olan $C1''$ karbonu 152.00 ppm'de, $C1'$ karbonu 144.3 ppm'de rezonans olmuştur. Diğer karbonların sinyalleri sırasıyla 135.8, 129.9, 129.4, 129.9, 129.0, 128.8, 127.8, 126.4, 121.2 ppm'de görülmektedir (Ek 1.2). Bileşiğin 1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri literatürle uyum içindedir (Bennett *et al.* 2009).

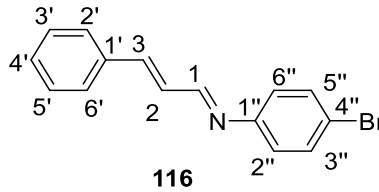
3.2. (E)-4-bromo-N-((E)-3-fenilalliliden) anilin sentezi:



Şekil 3.2. (E)-4-bromo-N-((E)-3-fenilalliliden) anilin (**116**)'nın sentezi

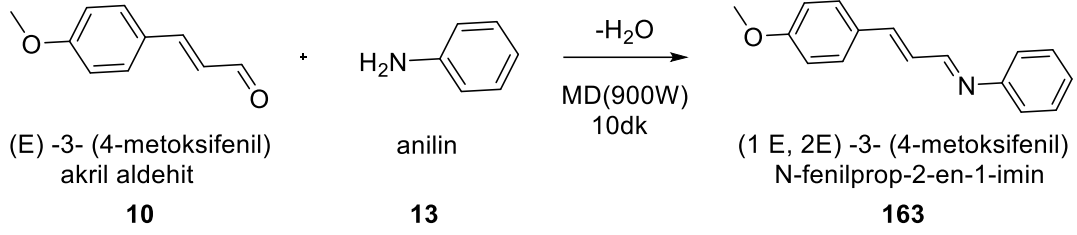
Şekil 3.1'de verilen yöntem kullanılarak **116** bileşiğinin sentezi için **9** ve **88** nolu bileşiklerin mikrodalga fırında 900 watta 10 dk etkileşmesi ile kondenzasyon ürünü **116** elde edilmiştir. Elde edilen ham ürün gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra % 90 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi (şekil 3.2).

116 nolu bileşiğin 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde H_1 protonu δ 8.24 ppm'de dublet (d, $N=CH$, $J = 8.4$ Hz) olarak rezonans olmuştur. $H_2'H_6'$ protonları ise δ 7.54 ppm'de dubletin multipletine (dm, $2 \times ArH$, $J=8.05$ Hz.), $H_2'' H_6''$ protonları δ 7.49 ppm aralığında dubletin multipletine (dm, $2 \times ArH$, $J=8.4$), $H_3', H_4' H_5'$ protonları ise δ 7.28-7.37 ppm'de multiplete (m, $3 \times ArH$), H_2, H_3, H_3'', H_5'' protonları 7.12-7.04 ppm'de multiplere (m, $2 \times ArH$, H-2, H-3) olarak rezonans olmuştur (**Ek 2.1**).



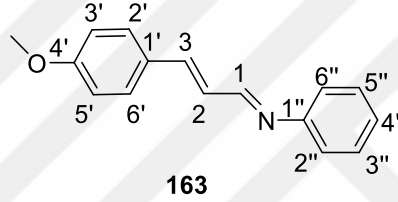
^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, $CDCl_3$) incelendiğinde C1 karbonu δ 162.3 ppm 'de rezonans olmuştur. Aromatik halkaların ipso karbonları olan C1'' karbonu 150.9 ppm'de, 144.9, C1' karbonu 135.6 ppm'de rezonans olmuştur. Diğer karbonların sinyalleri sırasıyla 132.5, 130.0, 129.2, 128.5, 127.8, 122.8 ppm'de, C4'' karbonu da 119.7 ppm'de sinyal vermiştir (**Ek 2.2**).

3.3.(E)-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden)anilin sentezi:



Şekil 3.3. (E)-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden)anilin (163)'nin sentezi

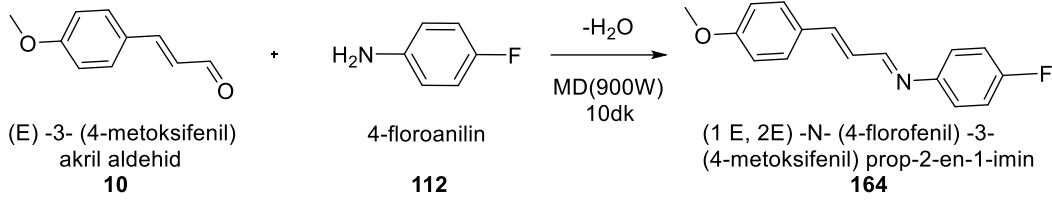
3.1'de verilen yöntem kullanılarak 163 bileşiğinin sentezi için 10 ve 13 nolu bileşiklerin mikrodalga fırında 900 watta 10 dk etkileşmesi ile kondenzasyon ürünü 163 elde edilmiştir. Elde edilen ham ürün gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra % 92 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi (şekil 3.3).



163 nolu bileşiğin 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde H_1 protonu δ 8.24 ppm'de dublete (d, $N=CH$, $J = 8.7$ Hz) yarılrken, aromatik halkaya ait $H_2'H_6'$ protonları 7.49 ppm'de dubletin multipletine (dm, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz) rezonans olmuştur. Diğer aromatik halkanın $H_3''H_5''$ protonları δ 7.39-7.35 ppm aralığında multiplere (m, $2 \times ArH$) rezonans olmuştur. H_2' , H_6' , H_4' protonları δ 7.23 – 7.15 (m, $3 \times ArH$) ppm'de multiplere, H_3 protonu 7.10 ppm'de dublet (d, $H-3$, $J = 16.1$ Hz) olarak rezonans olmuştur. H_2 protonu 7.00 ppm'de dubletin dubleti (dd, $H-2$, $J = 16.1$, 8.7 Hz) olarak yarılmıştır. $H_3''H_5''$ protonları da 6.92 ppm'de dubletin multipleti (dm, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz) olarak yarılrken, 3.84 ppm'de OMe protonları (s, OMe, 3H) rezonans olmuştur (Ek 3.1).

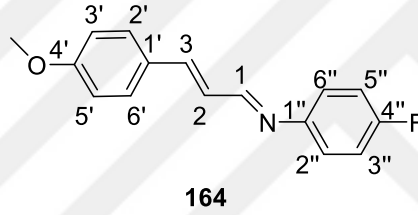
^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, $CDCl_3$) incelendiğinde C1 karbonu δ 162.2 ppm'de rezonans olmuştur. C4' karbonu 161.1 ppm'de sinyal vermiştir. C3 karbonu 152.1 ppm'de, 144.1, aromatik halkaya ait ipso karbonu olan C1'' karbonu 129.4 ppm'de, diğer karbonların sinyalleri sırasıyla 129.3, 128.6, 126.7, 126.1, 121.1, 114.6 ppm'de görülmektedir. OMe grubu ise 55.6 ppm'de sinyal vermiştir (Ek 3.2). Bileşiğin 1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri literatürle uyum içindedir (Zhao *et al.* 2011).

3.4.(E)-4-floro-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin sentezi:



Şekil 3.4. (E)-4-floro-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin (**164**)'nin sentezi

3.1'de verilen yöntem kullanılarak **164** bileşiğinin sentezi için **10** ve **112** nolu bileşiklerin mikrodalga fırında 900 watta 10 dk etkileşmesi ile kondenzasyon ürünü **164** elde edilmiştir. Elde edilen ham ürün gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra % 93 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi (şekil 3.4).

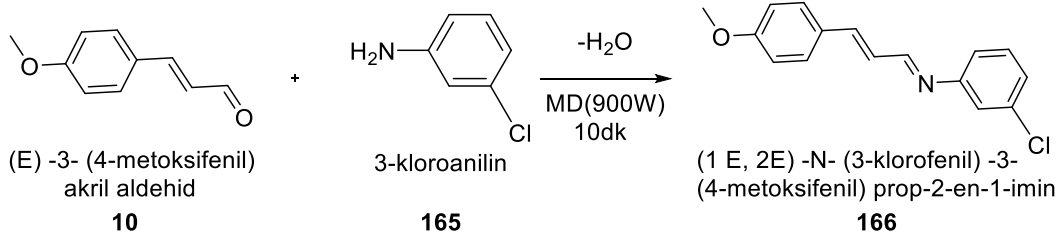


164 nolu bileşiğin 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde H_1 protonu δ 8.21 ppm'de dublet (d, $N=CH$, $J = 8.8$ Hz) olarak yarılrken, aromatik halkaya ait $H_2'H_6'$ protonları 7.48 ppm'de dubletin multipletine (dm, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz), diğer aromatik halkanın $H_3''H_5''$ protonları δ 7.15 ppm'de dubletin dubletinin multipletine (ddm, $2 \times ArH$, $J = 9.0, 5.0$ Hz) rezonans olmuştur. H_3 protonu 7.10 ppm'de dublete (d, $H-3$, $J = 15.9$ Hz) yarılmıştır. Aromatik halkanın $H_2''H_6''$ protonları 7.07 ppm'de dubletin multipleti (dm, $2 \times ArH$, $J = 8.4$ Hz) olarak rezonans olmuştur. H_2 protonu 6.97 ppm'de dubletin dubleti (dd, $H-2$, $J = 15,9, 8.8$ Hz) olarak rezonans olurken, $H_3'H_5'$ protonları 6.92 ppm'de dubletin multipleti (dm, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz) olarak yarılmıştır. OMe gurubu ise 3.84 ppm'de (s, OMe, 3H) rezonans olmuştur (**Ek 4.1**).

^{13}C NMR Spektrumu(100 MHz, $CDCl_3$) incelendiğinde $C1$ karbonu δ 161.8 ppm'de rezonans olmuştur. $C4''$ karbonu 161.1 ppm'de, $C4'$ karbonu 144.1 ppm'de sinyal vermiştir. Aromatik halkaya ait $C3''C5''$ karbonları 129.2 ppm'de sinyal verirken, ipso $C1'$ karbonu 128.5 ppm'de sinyal vermiştir. Diğer karbon sinyalleri 126.5, 122.5, 122.4, 116.1,

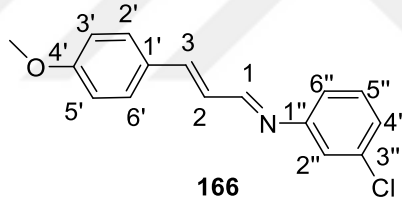
115.9 ppm'de görülmüştür. Diğer aromatik halkaya ait C3'C5' karbonları 114.6 ppm'de sinyal verirken, OMe grubu 55.6 ppm'de rezonans olmuştur (Ek 4.2).

3.5.(E)-3-kloro-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin sentezi:



Şekil 3.5. (E)-3-kloro-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin (**166**)'nin Sentezi

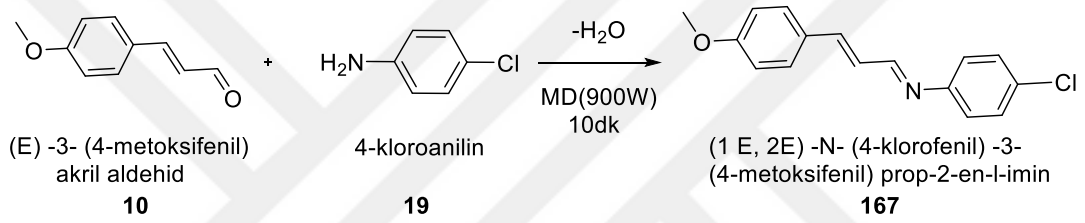
166 bileşiğinin sentezi için 10 ve 165 nolu bileşiklerin **3.1**'de verilen genel yöntemle göre mikrodalga fırında 900 watta 10 dk etkileşmesi ile kondenzasyon ürünü **166** elde edilmiştir. Elde edilen ham ürün gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra % 92 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi (şekil 3.5).



166 nolu bileşiğin 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde H_1 protonu δ 8.18 ppm'de dublete (d, $N=CH$, $J = 8.8$ Hz) rezonans olmuştur. Aromatik halkaya ait $H_2'H_6'$ protonları 7.48 ppm'de dubletin multipleti (dm, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz) olarak rezonans olmuştur. Diğer aromatik halkaya ait H_5'' protonu 7.27 ppm'de triplet (t, $1 \times ArH$, $J = 7.0$ Hz) olarak rezonans olmuştur. Aynı aromatik halkanın H_6'' H_2'' protonları 7.18 – 7.13 ppm aralığında multipllet (m, $2 \times ArH$) olarak yarılmıştır. H_3 protonu 7.11 ppm'de dublete (d, $H-3$, $J = 15.9$ Hz) rezonans olmuştur. Aromatik halkanın H_4'' protonu 7.04 ppm'de dubletin dubletinin dubleti (ddd, $1 \times ArH$, $J = 8.0, 2.1, 1.0$ Hz) olarak rezonans olurken, H_2 protonu 6.97 ppm'de dubletin dubleti (dd, $H-2$, $J = 15.9; 9.1$ Hz) olarak yarılmıştır. Aromatik halkanın $H_3'H_5'$ protonları 6.92 ppm'de dubletin multiplleti (dm, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz) olarak yarılrken, OMe grubu 3.84 ppm'de (s, OMe, 3H) rezonans olmuştur (Ek 5.1).

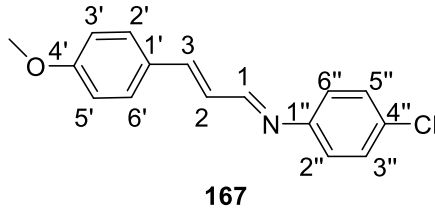
^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl_3) incelendiğinde C1 karbonu 163.0 ppm'de sinyal verirken, C 4' karbonu 161.2 ppm'de sinyal vermiştir. Aromatik halkanın ipso karbonu olan C1" karbonu 153.4 ppm'de sinyal vermiştir. C3 karbonu 145.0 ppm'de sinyal verdiği tespit edilmiştir. Diğer aromatik halkaya ait ipso karbonu olan C1' karbonu 134.9 ppm'de sinyal vermiştir. Aromatik C5" karbonu 130.3 ppm'de, diğer aromatik halkanın C2'C6' karbonları 129.4 ppm'de sinyal vermiştir. C3" karbonu 128.4 ppm'de, C3'C5' karbonları 126.2,125.9,121.0, 119.8, 114.6 ppm'de sinyal verirken, OMe grubu 55.6 ppm'de rezonans olmuştur (**Ek 5.2**). Bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR verileri literatürle uyum içindedir (Zhao *et al.* 2011).

3.6.(E)-4-kloro-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin sentezi:



Şekil 3.6. (E)-4-kloro-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin (**167**)'nin sentezi

3.1'de verilen genel yöntem uygulanarak **167** bileşiğinin sentezi için **10** ve **19** nolu bileşiklerin mikrodalga fırında 900 watta 10 dk etkileşmesi ile kondenzasyon ürünü **167** elde edilmiştir. Elde edilen ham ürün gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra % 90 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi (şekil 3.6).

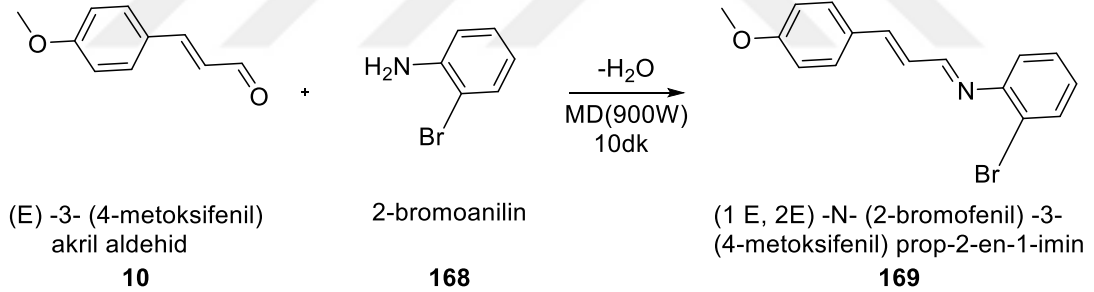


167 nolu bileşiğin ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde H₁ protonu δ 8.21 ppm'de dublet (d, N=CH, $J = 8.8$ Hz) olarak yarıılırken, aromatik halkanın H₂'H₆' protonları 7.49 ppm'de dubletin multipleti (dm, $2 \times \text{ArH}$, $J = 8.8$ Hz) olarak rezonans olmuştur. Diğer aromatik halkanın H₂"H₆" protonları ise δ 7.33 ppm'de dubletin multipleti (dm, $2 \times \text{ArH}$, $J = 8.4$ Hz) olarak rezonans olmuştur. H₃ protonu 7.12 ppm'de dublete (d, H-

3, $J = 16.0$ Hz) yarılrken, aromatik halkanın H₃"H₅" protonları 7.10 ppm'de dubletin multiplleti (dm, 2×ArH, $J = 8.8$ Hz) olarak rezonans olmuştur. H₂ protonu 6.98 ppm'de dubletin dubleti (dd, H-2, $J = 16.0, 8.0$ Hz) olarak rezonans olurken, aromatik halkanın H₃'H₅' protonları 6.93 ppm'de dubletin multiplleti olarak (dm, 2×ArH, $J = 8.8$ Hz) rezonans olmuştur. OMe grubu ise 3.85 (s, OMe, 3H) ppm'de rezonans olmuştur (**Ek 6.1**).

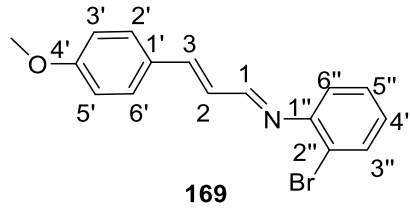
¹³C NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl₃) incelendiğinde C1 karbonu δ 162.5 ppm'de rezonans olmuştur. Aromatik C4' karbonu 161.2 ppm'de sinyal vermiştir. Aromatik halkanın ipso karbonu olan C1" karbonu 150.6 ppm'de ve diğer aromatik halkanın ipso karbonu olan C1' karbonu 144.7, 131.6 ppm'de sinyal vermiştir. Aromatik halkanın C2'C6' karbonları 129.5 ppm'de sinyal verdiği görülmüştür. Diğer aromatik halkanın karbonları olan C4" karbonu 128.5 ppm'de, C3"C5" karbonları da 126.4, 122.4, 114.7 ppm'de rezonans olmuştur. OMe grubu karbonu da 55.6 ppm'de sinyal vermiştir (**Ek 6.2**). Bileşiğin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR verileri literatürle uyum içindedir (Zhao *et al.* 2011).

3.7.(E)-2-bromo-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin sentezi:



Şekil 3.7.(E)-2-bromo-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin (**169**)'nin sentezi

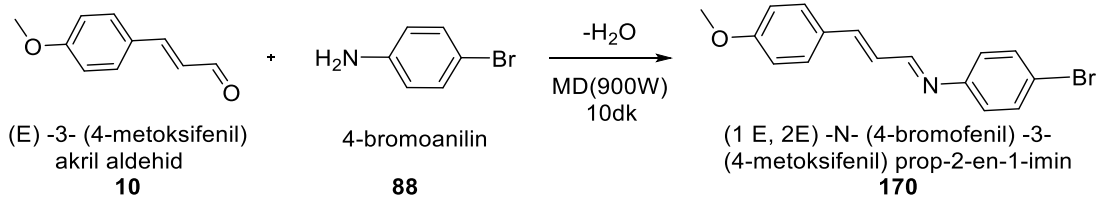
3.1'de verilen genel yöntem kullanılarak **169** bileşiğinin sentezi için **10** ve **168** nolu bileşiklerin mikrodalga fırında 900 watta 10 dk etkileşmesi ile kondenzasyon ürünü **169** elde edilmiştir. Elde edilen ham ürün gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra % 92 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi (şekil 3.7).



169 nolu bileşiğin ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spektrumu incelendiğinde H_1 protonu δ 8.10 ppm'de dublete (d, $\text{N}=\text{CH}$, $J = 8.06$ Hz) ayrılmıştır. Aromatik halkanın H_6'' veya H_3'' protonları δ 7.61 ppm'de dublet (d, $1 \times \text{ArH}$, $J = 8$ Hz), diğer aromatik halkanın $\text{H}_2'\text{H}_6'$ protonları 7.50 ppm'de dubletin multipletinde (dm, $2 \times \text{ArH}$, $J = 8.4$ Hz) rezonans olmuştur. Aromatik halkanın H_5'' protonunun 7.29 ppm'de triplet (t, $1 \times \text{ArH}$, $J = 8.0$ Hz) olarak ayrıldığı tespit edildi. H_3 protonu 7.13 ppm'de dublette (d, $\text{H}-3$, $J = 16.1$ Hz) ve H_2 protonu 7.07 ppm'de dublette (d, $\text{H}-2$, $J = 16.1$ Hz) rezonans olmuştur. Aromatik halkanın H_4'' protonu 7.03 ppm'de triplet olarak (t, $1 \times \text{ArH}$, $J = 7.7$ Hz), yine aynı aromatik halkanın H_3'' veya H_6'' protonları 6.96 ppm'de dublet (d, $1 \times \text{ArH}$, $J = 8.0$ Hz) olarak rezonans olmuştur. Diğer aromatik halkanın $\text{H}_3'\text{H}_5'$ protonları da 6.92 ppm'de dubletin multipleti (dm, $2 \times \text{ArH}$, $J = 8.4$ Hz) olarak rezonans olmuştur. OMe grubu 3.84 (s, OMe, 3H) olarak rezonans olmuştur (**Ek 7.1**).

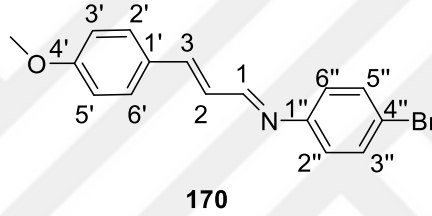
^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl_3) incelendiğinde C1 karbonu δ 163.8 ppm'de rezonans olmuştur. Aromatik halkanın C4' karbonu 161.3 ppm'de sinyal vermiştir. Aromatik halkanın ipso karbonu olan C1' karbonu 151.2 ppm'de sinyal verirken, diğer aromatik halkanın C3''C5'' karbonları 145.1, 133.2, 129.5 ppm'de sinyal vermiştir. Görülen diğer sinyaller 128.5, 128.5, 126.7, 126.4, 120.1 ppm olarak kayd edildi. Yine aynı aromatik halkanın C2'' karbonu 118.4 ppm'de sinyal vermiştir. Aromatik halkanın C3'C5' karbonları 114.7 ppm'de rezonans olurken, OMe grubu 55.6 ppm'de rezonans olmuştur (**Ek 7.2**).

3.8.(E)-4-bromo-N-((E)-3-(4-metoksi fenil) alliliden) anilinsentezi:



Şekil 3.8.(E)-4-bromo-N-((E)-3-(4-metoksi fenil) alliliden) anilin (**170**)'in sentezi

3.1'de verilen yöntem uygulanarak **170** bileşiğinin sentezi için **10** ve **88** nolu bileşiklerin mikrodalga fırında 900 watta 10 dk etkileşmesi ile kondenzasyon ürünü **170** elde edilmiştir. Elde edilen ham ürün gerekli saflaştırma işlemlerinden sonra % 91 verimle sarı renkli katı madde olarak elde edildi (şekil 3.8).

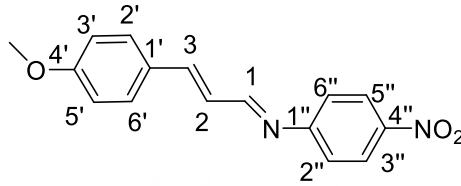


170 nolu bileşiğin 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu incelendiğinde H_1 protonu δ 8.19 ppm'de dublet (d, $N=CH$, $J = 8.8$ Hz) olarak yarılmıştır. Aromatik halkanın $H_2'H_6'$ protonları 7.47 ppm'de dublette (d, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz) ve diğer aromatik halkanın $H_2''H_6''$ protonları δ 7.48 ppm'de dublette (d, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz) rezonans olmuştur. H_3 protonu 7.11 ppm'de dublet (d, $H-3$, $J = 15.9$ Hz) olarak yarılmıştır. Aromatik halkanın $H_3'H_5'$ protonları 7.03 ppm'de dubletin multiplerinde (dm, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz) rezonans olmuştur. H_2 protonu 6.97 ppm'de dubletin dubletinde (dd, $H-2$, $J = 16.9, 9.1$ Hz) yarılmıştır. Aromatik halkanın $H_3''H_5''$ protonları da 6.92 ppm'de dubletin multipleri (dm, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz) olarak yarılrken, OMe grubu 3.8 ppm'de (s, OMe, 3H) rezonans olmuştur (**Ek 8.1**).

^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz, $CDCl_3$) incelendiğinde C1 karbonu δ 162.5 ppm'de sinyal verirken, aromatik halkanın C4' karbonu 161.2 ppm'de sinyal vermiştir. Aromatik halkanın ipso C1'' karbonu 151.1 ppm'de sinyal vermiştir. C3 karbonunun 144.7 ppm'de sinyal verdiği görüldü. Kayd edilen diğer karbon sinyalleri 132.4 (s), 129.4 ppm'de tespit edildi. Aromatik halkanın ipso karbonu olan C1' karbonu 128.5 ppm'de

sinyal vermiştir. Görülen diğer sinyaller 126.4, 122.8 ppm'de tespit edilmiştir. C3' karbonu 119.4 ppm'de rezonans olurken, 114.7 ppm'de başka bir sinyal görüldü. OMe grubu ise 55.6 ppm'de rezonans olmuştur (**Ek 8.2**). Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verileri literatürle uyum içindedir (Zhao *et al.* 2011).

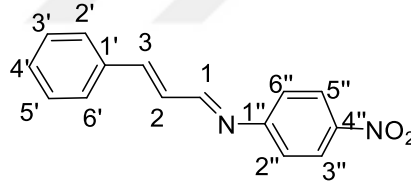
3.1.9. (1E, 2E)-3-(4-metoksifenil)-N-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-imin sentezi:



Şekil 3.17. (1E, 2E)-3-(4-metoksifenil)-N-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-imin (**171**) bileşiği

Yapılan çalışmada hedef bileşik **171** elde edilemedi.

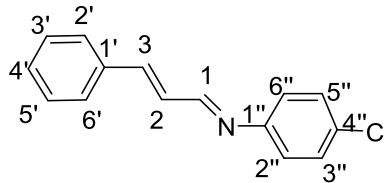
3.1.10. (1E, 2E)-N-(4-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin sentezi:



Şekil 3.18. (1E, 2E)-N-(4-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin (**172**) bileşiği

Yapılan çalışmada hedef bileşik **172** elde edilemedi.

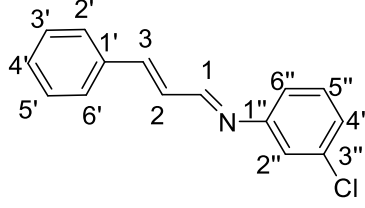
3.1.11. (1E, 2E)-N-(4-klorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin sentezi:



Şekil 3.19. (1E, 2E)-N-(4-klorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin (**115**) bileşiği

Yapılan çalışmada hedef bileşik **115** elde edilemedi.

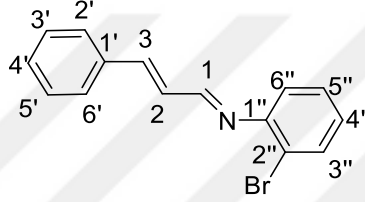
3.1.12.(1E, 2E)-N-(3-klorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin sentezi:



Şekil 3.20. (1E, 2E)-N-(3-klorofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin (**173**) bileşiği

Yapılan çalışmada hedef bileşik **173** elde edilemedi.

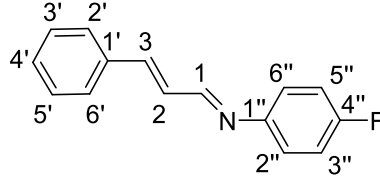
3.1.13. (1E, 2E)-N-(2-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin sentezi:



Şekil 3.21. (1E, 2E)-N-(2-bromofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin (**174**) bileşiği

Yapılan çalışmada hedef bileşik **174** elde edilemedi.

3.1.14.(1E, 2E)-N-(4-florofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin sentezi:



Şekil 3.22. (1E, 2E)-N-(4-florofenil)-3-fenilprop-2-en-1-imin (**117**) bileşiği

Yapılan çalışmada hedef bileşik **117** elde edilemedi.

3.2. Materyaller

3.2.1 Kullanılan Kimyasal Malzemeler

- İmin bileşiklerinin sentezinde aldehit olarak; Sinemaldehit (**9**) (Sigma-Aldrich, \geq %95, FG, Natural), parametoksisinnamaldehit (**10**) (Merck, \geq %98) kullanıldı.
- İmin bileşiklerinin sentezinde amin olarak; anilin (**13**) (Sigma-Aldrich, %99,5), 3-kloranilin (**165**) (Aldrich,%99),4-kloranilin (**19**) (Aldrich, %98), 2-bromanilin (**168**) (Aldrich,%98), 4-bromanilin (**88**) (Aldrich, %97), 4-floranilin (**112**) (Sigma-Aldrich, %99), 4-nitroanilin (**175**) (Aldrich, \geq %99) kullanıldı.
- İmin türevlerinin sentezi ve saflaştırılması işleminde çözücü olarak mutlak etilalkol (Merck, %99,9), diklormetan, etilasetat (Emir Kimya) ve n-hegzan (Tekkim, %99,0), kullanıldı.
- İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) yöntemiyle reaksiyonların ilerleyişini izlemede yürütücü çözücü sistemi olarak; etilasetat (Emir Kimya) ve n-hegzan (Tekkim, %99,0) karışımı kullanıldı.
- Sentezi gerçekleştirilen imin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarının alınmasında, dötero kloroform (Merck, >99,8) kullanıldı.
- NMR tüplerinin temizliğinde aseton, diğer kapların temizliğinde diklor metan ve kirli çözücüler kullanıldı.
- Sefaroz-4B, sülfanilamit (**176**), L-tirosin (**177**), Tris, $\text{Na}_2\text{S04}$, protein deneyi reaktifleri ve elektroforez için kimyasal maddeler Sigma-Aldrich Co.'dan satın alındı. Diğer kimyasalların hepsi analitik derecede ve Merck'den temin edildi.

3.2.2. Kullanılan Alet ve Cihazlar

- Sentez çalışmaları, Vestel ve Arçelik marka ev tipi mikrodalga fırınlarda gerçekleştirildi.
- Reaksiyon sürecinin takibinde DC-Alufohlen kieselgel 60 F254 (Fluka) ince tabaka kartları kullanıldı.

- İnce tabakalar üzerindeki gözle görülemeyen noktalar için UV lamba kullanıldı ve böylece noktalar görünür hale getirildi.
- Saflaştırılan ürünlerin erime noktalarının tespitinde Electrothermal 9100 marka dijital göstergeli erime noktası tayin cihaz kullanıldı.
- İnfrared (IR) spektrumları BRUKER VERTEX 80v marka spektrometre ile kaydedildi.
- ^1H -NMR 400 MHz Varian ve Bruker spektrometre, ^{13}C -NMR 100 MHz Varian ve Bruker marka spektrometre ile spektrumları kaydedildi.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Saflaştırma

Deneyleerde kullanıla tüm zclerin ve kimyasal maddelerin saflaştırma iŐlemleri literatürde belirtildiği gibi yapıldı (Bradford 1976; Laemmlı 1970).

4.2. Kromatografik Ayırmalar

4.2.1. Kolon kromatografisi

Silika Jel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck)

4.2.2. Süzme

Silika Jel 60(70-230 mesh ASTM), (Merck)

4.3. Spektrumlar

¹H-NMR, Varian 400 MHz spektrometre

¹H-NMR, Bruker 400 MHz spektrometre

¹³C-NMR, Varian 100 MHz spektrometre

¹³C-NMR, Bruker 100 MHz spektrometre

4.4. Genel Reaksiyon Yöntemi

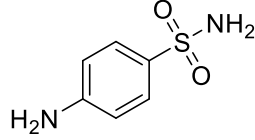
Yapılan bütün reaksiyonlar İTK (İnce Tabaka Kromatografisi) ve NMR spektroskopisi ile takip edilerek durduruldu. zcler, döner buharlaŐtırıcıda 25 mmHg ve 40°C'de uzaklaŐtırıldı.

4.5. Sitotoksik Aktivite alıŐmaları

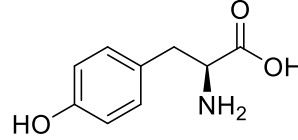
Antimikrobiyal aktivite alıŐmaları Atatürk Üniversitesi Meslek Yüksek Okulu Mühendislik Teknolojileri Bölümü laboratuvarında yaptırılmıŐtır (Erzurum).

Kimyasallar

Sefaroz-4B, sülfanilamid (176), L-tirosin (177), Tris, Na₂SO₄, protein deneyi reaktifleri ve elektroforez için kimyasal maddeler Sigma-Aldrich Co.'dan satın alındı. Diğer kimyasalların hepsi analitik derecede ve Merck'den temin edildi.



sülfanilamid
176



L-tirosin
177

İnsan eritrositlerinden karbonik anhidraz izoenzimlerinin (hCA-I ve hCA-II) afinite kromatografisi ile saflaştırılması

Taze insan kanı Atatürk Üniversitesi, Kan Merkezinden temin edildi, 4°C'de muhafaza edildi ve en çok 2-3 gün içerisinde kullanıldı. Eritrositleri ayırmak için kan örnekleri 15 dakika 2500 rpm'de santrfüj edildi ve üst kısmında kalan plazma ve lökosit tabakaları dikkatli bir şekilde ayrılıp atıldı. Daha sonra altta kalan eritrositler %0.9'luk NaCl çözeltisi ile iki defa yıkandı ve yine üstteki kısımlar atıldı. Daha sonra, eritrositler 0°C'deki saf suyla hemoliz edildi, yarım saat süreyle karıştırıldı ve hemolizat 4°C'de 20.000 rpm'de yarım saat süreyle santrfüj edildiler ve hücre zarları ayrıldı. Katı Tris ile pH 8.7'e ayarlandı. Böylece hemolizat kolona tatbik edilecek duruma geldi (Arslan *et al.* 1996; Demir *et al.* 2000).

Afinite jeli Sepharose-4B matriksi üzerinde hazırlandı. Sepharose-4B'nin CNBr ile aktive edilmesinden sonra, uzantı kolu olarak L-tirozin kovalent olarak takıldı. Daha sonra ligand olarak sülfanilamid diazolanarak tirozine kenetlendi. Hemolizat, 25 mM Tris-HCl / 0.1 M Na₂SO₄ (pH 8.7) ile dengelenen hazırlanmış Sefaroz-4B-L-tirosin-sülfanilamid afinite sütununa uygulandı. Afinite jeli, 25 mM Tris-HCl / 22 mM Na₂SO₄ (pH 8.7) ile yıkandı. İnsan karbonik anhidraz (hCA I ve hCA II) izoenzimleri sırasıyla 1 M NaCl/25 mM Na₂HPO₄ (pH 6.3) ve 0.1 M CH₃COONa/0.5 M NaClO₄ (pH 5.6) ile elüt edilmiştir. Tüm işlemler 4 ° C'de gerçekleştirildi (Arslan *et al.* 1996; Demir *et al.* 2001).

Hidrataz Aktivitesi

Karbonik anhidrazaktivitesi Rickli ve arkadaşları tarafından modifiye edilen Wilbur-Anderson Yöntemi kullanılarak belirlendi (Rickli *et al.* 1964; Sly and Peigi 1995). Bu yöntem CO₂'nin hidrasyonu sonucu açığa çıkan H⁺ iyonundan ileri gelen pH değişiminin brom timol mavisi indikatörü ile belirlenip, geçen sürenin ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Enzim ünitesi (EU) (t_0-t_c/t_c) eşitliği kullanılarak hesaplandı. t_0 ve t_c sırasıyla enzimatik reaksiyonlar ve enzimatik olmayan reaksiyonların pH değişim zamanıdır.

İnhibisyon Etkilerinin Ölçümü

hCA I ve hCA-II enziminin IC_{50} değerlerini hesaplamak için hidrataz aktivitesi üzerine substrat konsantrasyonu sabit tutulmak suretiyle farklı konsantrasyonlarda sentezlenen sekiz schiff bazının etkileri çalışıldı. Enzimlerin inhibitörsüz ortamdaki aktiviteleri % 100 aktivite olarak kullanıldı. Enzimlerin farklı konsantrasyonlardaki inhibitörler varlığında hidrataz aktiviteleri ölçülerek % aktivite değerleri hesaplandı. Çizilen % Aktivite-[I] grafiklerinden yararlanılarak her bir inhibitör için IC_{50} değeri hesaplandı (Demir *et al.* 2004; Demir *et al.* 2005).

Protein Tayini

Tüm saflaştırılma basamakları için protein tayini Bradford metoduna göre yapıldı. Bu yöntem coomassie brilliant blue G-250'nin fosforik asitli ortamda proteinlere bağlanması esasına dayanır. Oluşan kompleks 595 nm'de maksimum absorbans göstermektedir. Bu yöntemin hassasiyeti 1-100 mikrogram arasındadır (Bradford 1976).

SDS poliakrilamid jel elektroforezi

hCA-I ve hCA-II izoenzimlerinin saflaştırılmasından sonra, %3-10 kesikli sodyum dodesil sülfat (SDS) poliakrilamid jel elektroforezi kullanılarak, Laemmli'ye uygun yapıldı ve enzimin saflığı kontrol edildi (Laemmli 1970).

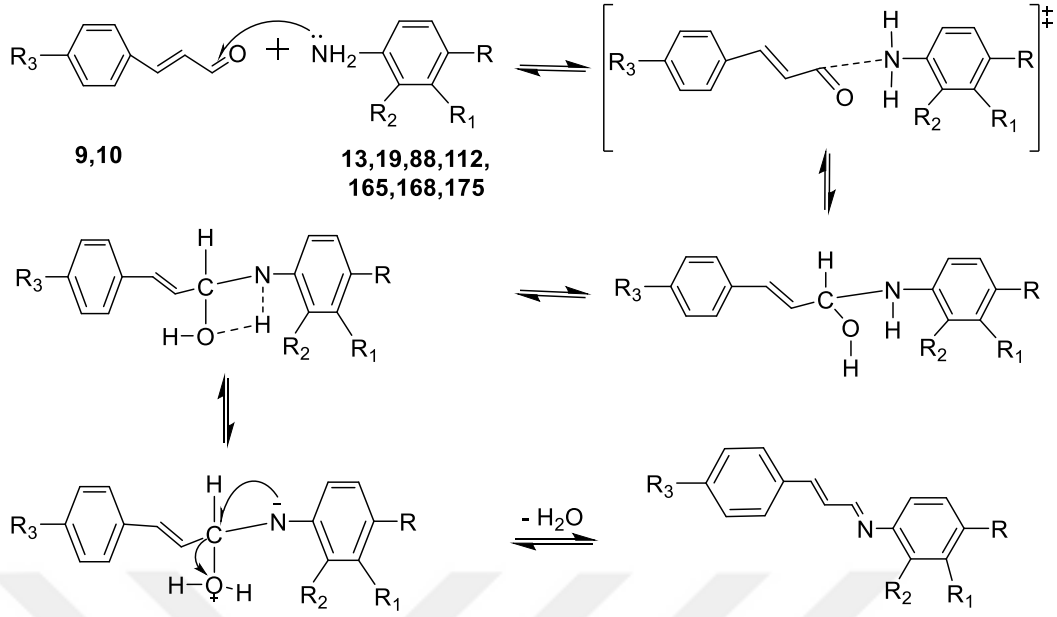
4.6. Metot

4.6.1. Sentez Çalışmaları

Bu çalışmada sinnamaldehit (**9**), parametoksi sinnamaldehit (**10**) gibi aromatik aldehitler ile anilin (**13**), 3-kloranilin (**165**), 4-kloranilin (**19**), 2-bromanilin (**168**), 4-bromanilin (**88**), 4-floranilin (**112**), 4-nitroanilin (**175**) gibi aromatik primer aminlerin reaksiyonları sonucunda bazı imin türevi bileşiklerin sentezi, ev tipi bir mikrodalga fırında çözücüsüz şartlarda kaynama noktası yüksek olan bir çözücü ile ıslatma ya da hiç ıslatmama yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar vestel marka ev tipi mikrodalga fırında gerçekleştirilmiştir.

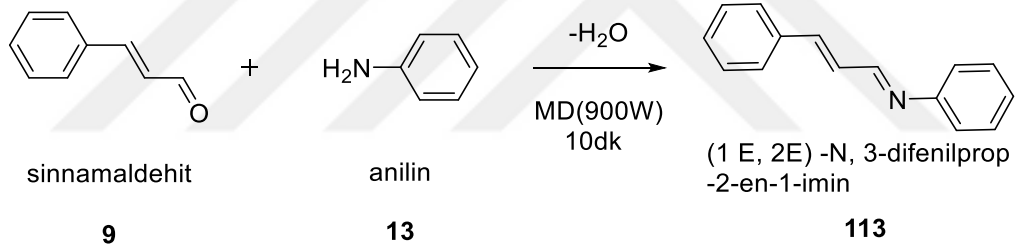
Çizelge 4.1. Sentezlenen iminler için kullanılan bileşikler

I. BİLEŞİK (9)	13	19	88	112	165	168	175
R	H	Cl	Br	F	H	H	NO ₂
R ₁	H	H	H	H	Cl	H	H
R ₂	H	H	H	H	H	Br	H
R ₃	H	H	H	H	H	H	H
II. BİLEŞİK (10)	13	19	88	112	165	168	175
R	H	Cl	Br	F	H	H	NO ₂
R ₁	H	H	H	H	Cl	H	H
R ₂	H	H	H	H	H	Br	H
R ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃

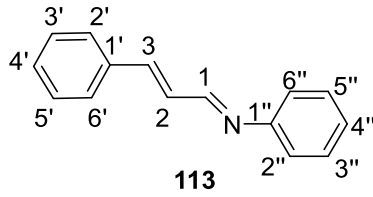


Şekil 4.2.Sentezlenen iminler için önerilen mekanizma.

4.6.1.1. *N*-(Sinnamiliden)anilin ((*E*)-*N*-((*E*)-3-fenil alliliden) anilin) sentezi:



Sinnamaldehyit (0,132 g; 1 mmol) ve anilin (0,093 g; 1mmol) 25 mL'lik bir balona alındı ve karışım 900 W'ta mikrodalga ışınlarına maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi (Yürütücüfaz, n-heksan-etilasetat (4:1) kullanıldı). 10 dakika sonunda reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldı. Oluşan madde diklormetan içinde çözülüp süzöldü. Süzöntünün çözücüsü evaporasyonda uçuruldu. CDCl_3 çözücüsü içerisinde $^1\text{H-NMR}$ 'ı alındı. Diklor metan-hegzan içerisinde kristallendirilerek sarı, katı **113** bileşiği elde edildi (0.197 g, %95). E.N:104 °C ((Lit:108-111 °C (Efil 2010)); ((Lit, 108-109 °C (Bennett *et al.* 2009)). *N*-(Sinnamiliden)anilin (**113**)'in yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopik teknikleri yardımıyla desteklenmiştir. Yapının karakteristik IR titreşim değerleri, HRMS(MH⁺) değerleri, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ kimyasal kayma değerleri aşağıda verilmiştir.



¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃), δ(ppm): δ 8.28 H₁ (dd, N=CH, *J* = 6.6, 1.5 Hz), δ 7.55 H₂H₆' (d, 2×ArH, *J* = 7.0 Hz), δ 7.43 – 7.34 (m, 5×ArH) δ 7.26 – 7.13 (m, 3×ArH, H-2 ve H-3).

¹³C NMR (100MHz, δ CDCl₃: ppm): δ 161.9 (C1), 152.0 (C1''), 144.3(C1'), 135.8, 129.9, 129.4, 129.9, 129.0, 128.8, 127.8, 126.4, 121.2.

FTIR(CDCl₃, cm⁻¹):1627, 1602, 1583, 1485, 1448, 750, 691 cm⁻¹

E.N(C₁₅H₁₃N):

Bulunan: 104°C

Literatür:108-111 °C (Efil 2010); 108-109 °C (Bennett *et al* 2009)

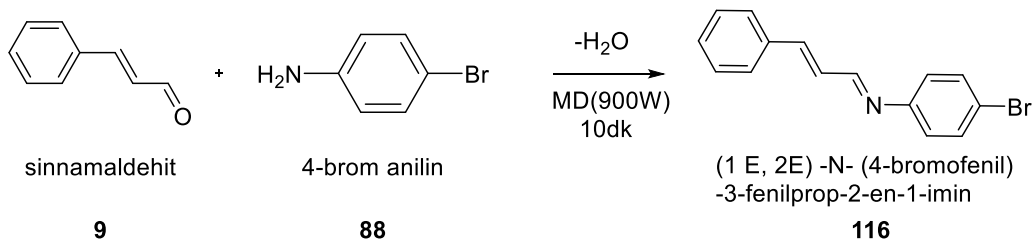
Elementel Analiz:

C₁₅H₁₃N için Analitik Hesaplanan: C, 86.92; H, 6.32; N, 6.76

Bulunan: C, 85.84; H, 6.461; N, 6.433

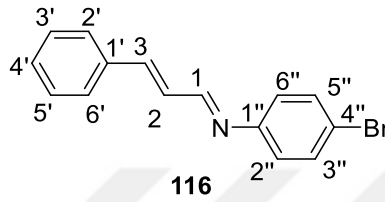
HRMS(MH⁺): C₁₅H₁₃N İçin Hesaplanan: 208.1126 Bulunan: 208.1126

4.6.1.2. N-(Sinnamiliden)-4-Bromanilin ((E) -4-bromo-N - ((E) -3-fenilalliliden) anilin) sentezi:



Sinnamaldehyt (0,132 g; 1 mmol) ve 4-bromanilin (0,172 g; 1 mmol) 25 mL'lik bir balona alındı ve karışım 900 W'ta mikrodalga ışınlarına maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi (Yürütücü faz, n-heksan-etilasetat (4:1) kullanıldı). 10 dakika sonunda reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldı. Oluşan

madde diklormetan içinde çözülüp süzüldü. Süzütünün çözücüsü evaporasyonda uçuruldu. CDCl_3 çözücüsü içerisinde $^1\text{H-NMR}$ 'ı alındı. Diklor metan-hegzan içerisinde kristallendirilerek sarı, katı **116** bileşiği elde edildi (0.257 g, %90). E.N:111-115°C, Lit: 118-119°C (Bennett and Milford 2014). *N*-(Sinnamiliden)-4-bromanilin (**116**) yapısı IR, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopik teknikleri yardımıyla desteklenmiştir. Yapının karakteristik IR titreşim değerleri, HRMS(MH⁺) değerleri, $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ kimyasal kayma değerleri aşağıda verilmiştir.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): $\delta = 8.24$ H₁ (d, N=CH, $J = 8.4$ Hz), $\delta 7.54$ H₂'H₆' (dm, 2×ArH, $J=8.05$ Hz), $\delta 7.49$ H₆'' H₂'' (dm, 2×ArH, $J=8.4$), $\delta 7.28-7.37$ H₃',H₄'H₅' (m, 3×ArH) , 7.12- 7.04 H₂ (m, 2×ArH, H-2, H-3)

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, δCDCl_3 : ppm): $\delta 162.3$ (C1), 150.9(C1''), 144.9, 135.6(C1'), 132.5, 130.0, 129.2, 128.5, 127.8, 122.8, 119.7(C4'').

IR(CDCl_3 , cm^{-1}):3059, 2962, 2924, 1626, 1604, 1592, 1489, 1449, 1396 (C-Br) 1100, 1007 (C-Br), 813, 750, 690 cm^{-1}

E.N(C₁₅H₁₂BrN):

Bulunan: 111-115°C

Literatür: 118-119°C (Bennett and Milford 2014)

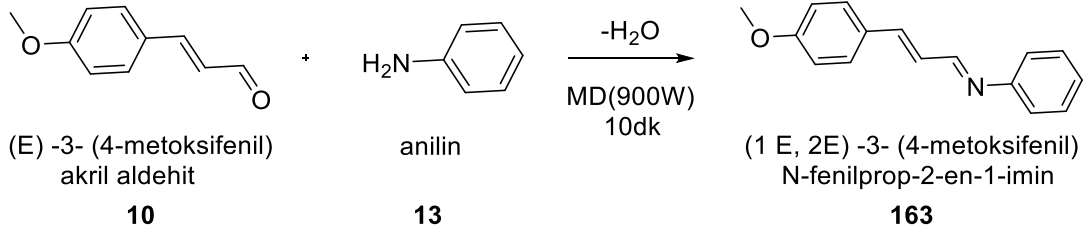
Elementel Analiz:

C₁₅H₁₂BrN için Analitik Hesaplanan: C, 62.96; H, 4.23; Br, 27.92; N, 4.89

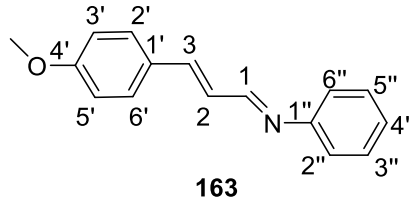
Bulunan: C, 59.38; H, 4.555; N, 4.512

HRMS(MH⁺) :C₁₅H₁₂BrN İçin Hesaplanan: 286.0231 Bulunan: 286.0237

4.6.1.3. (Parametoksi Sinnamiliden)-anilin ((E)-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin) sentezi:



Parametoksi sinnamaldehit (0,162 g; 1 mmol) ve anilin (0,093 g; 1 mmol) 25 mL'lik bir balona alındı ve karışım 900 W'ta mikrodalga ışınlar maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi (Yürütücü faz, n-heksan-etilasetat (4:1) kullanıldı). 10 dakika sonunda reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldı. Oluşan madde diklormetan içinde çözülüp süzüldü. Süzütünün çözücüsü evaporasyonda uçuruldu. $CDCl_3$ çözücüsü içerisinde 1H -NMR'ı alındı. Diklor metan-hegzan içerisinde kristallendirilerek sarı, katı **163** bileşiği elde edildi (0.218 g, %92, E.N: 105°C). (Parametoksi sinnamaldehit)-anilin (**163**) yapısı IR, 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopik teknikleri yardımıyla desteklenmiştir. Yapının karakteristik IR titreşim değerleri, HRMS(MH⁺) değerleri, 1H -NMR ve ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri aşağıda verilmiştir.



1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): δ 8.24 H₁ (d, N=CH, J = 8.7 Hz) 7.49 H₂'H₆' (dm, 2 \times ArH, J = 8.8 Hz). δ 7.39-7.35 H₃"H₅" (m, 2 \times ArH) δ 7.23 – 7.15 H₂', H₆',H₄' (m, 3 \times ArH), 7.10 H₃ (d, H-3, J = 16.1 Hz). 7.00 H₂ (dd, H-2, J = 16.1, 8.7 Hz), 6.92 H₃"H₅" (dm, 2 \times ArH, J = 8.8 Hz), 3.84 (s, OMe, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, δ $CDCl_3$: ppm): δ 162.2 (C1), 161.1 (C4'), 152.1 (C3), 144.1, 129.4 (C1''), 129.3, 128.6, 126.7, 126.1, 121.1, 114.6, 55.6 (OMe)

IR($CDCl_3$, cm^{-1}): 3059(H-C-O), 2963, 2924, 2838, 1628, 1596, 1583, 1307, 1297 (O-C) 1111 (O-C), 1034, 988, 812, 767, 696 cm^{-1}

E.N(C₁₆H₁₅NO):

Bulunan: 105°C

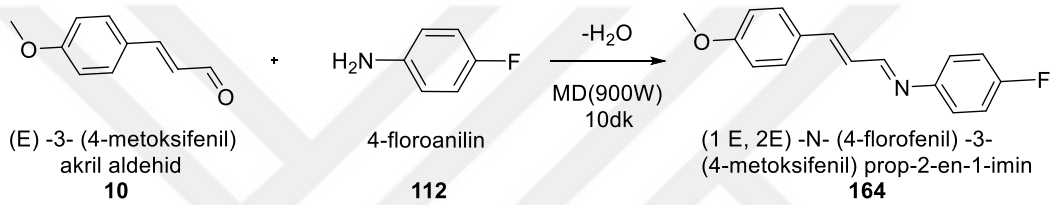
Elementel Analiz:

C₁₆H₁₅NO için Analitik Hesaplanan: C, 80.98; H, 6.37; N, 5.90; O, 6.74

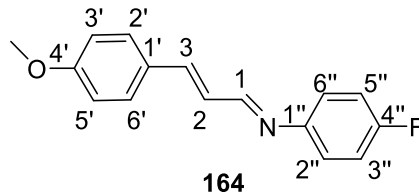
Bulunan: C, 81.17; H, 7.159; N, 5.178

HRMS(MH⁺): C₁₆H₁₅NO İçin Hesaplanan: 238.1231 Bulunan: 238.1242

4.6.1.4. (Parametoksi Sinnamiliden)-4-Floranilin ((E)-4-floro-N - ((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin) sentezi:



Parametoksi sinnamaldehyt (0,162 g; 1 mmol) ve 4-floranilin (0,111 g; 1 mmol) 25 mL'lik bir balona alındı ve karışım 900 W'ta mikrodalga ışınlarla maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi (Yürütücü faz, n-heksan-etilasetat (4:1) kullanıldı). 10 dakika sonunda reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldı. Oluşan madde diklormetan içinde çözülüp süzülde. Süzuntünün çözücüsü evaporasyonda uçuruldu. CDCl₃ çözücüsü içerisinde ¹H-NMR'ı alındı. Diklor metan-hegzan içerisinde kristallendirilerek sarı, katı **164** bileşiği elde edildi (0.237 g, %93, E.N: 125-127°C). (Parametoksi sinnamaldehyt)-4-floranilin (**164**) yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik teknikleri yardımıyla desteklenmiştir. Yapının karakteristik IR titreşim değerleri, HRMS(MH⁺) değerleri, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri aşağıda verilmiştir.



¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃), δ(ppm): δ 8.21 H₁ (d, N=CH, *J* = 8.8 Hz), 7.48 H₂'H₆' (dm, 2×ArH, *J* = 8.8 Hz), δ 7.15 H₃"H₅" (ddm, 2×ArH, *J* = 9.0, 5.0 Hz), 7.10 H₃ (d, H-3, *J* = 15.9 Hz), 7.07 H₂"H₆" (dm, 2×ArH, *J* = 8.4 Hz), 6.97 H₂ (dd, H-2, *J* = 15,9, 8.8 Hz), 6.92 H₃'H₅' (dm, 2×ArH, *J* = 8.8 Hz), 3.84 (s, OMe, 3H).

¹³C NMR (100MHz, δ CDCl₃: ppm): δ 161.8 (C1), 161.1 (C4"), 144.1 (C4'), 129.2 (C3"C5"), 128.5 (C1'), 126.5, 122.5, 122.4, 116.1, 115.9, 114.6 (C3"C5'),55.6 (OMe).

IR(CDCl₃, cm⁻¹): 1624, 1585, 1599, 1498, 1292(O-C), 1252, 1229, 1093(C-F),1030, 986(C-F), 843, 813 cm⁻¹

E.N(C₁₆H₁₄FNO):

Bulunan: 125-127 °C

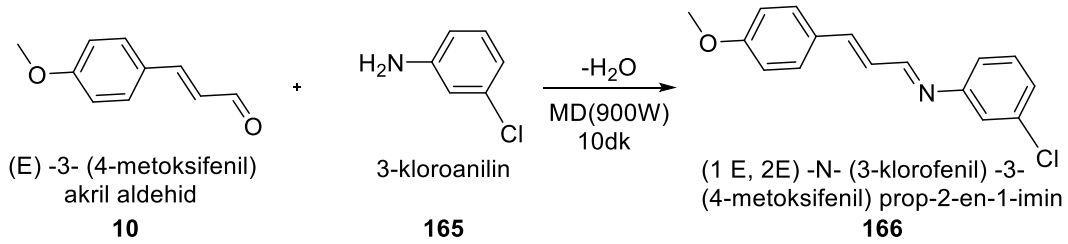
Elementel Analiz:

C₁₆H₁₄FNO için Analitik Hesaplanan: C, 75.28; H, 5.53; F, 7.44; N, 5.49; O, 6.27

Bulunan: C, 68.47; H, 5.289;N, 4.990

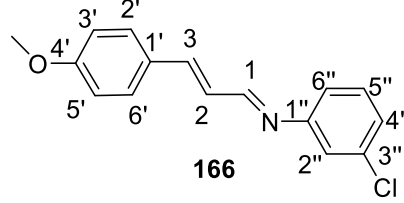
HRMS(MH⁺): C₁₆H₁₄FNO için Hesaplanan: 256.1137 Bulunan: 256.1143

4.6.1.5. (Parametoksi Sinnamiliden)-3-Kloranilin ((*E*)-3-kloro-*N* - ((*E*)-3- (4-metoksifenil) alliliden) anilin) Sentezi:



Parametoksi sinnamaldehit (0,162 g; 1mmol) ve 3-kloranilin (0,127 g; 1 mmol) 25 mL'lik bir balona alındı ve karışım 900 W'ta mikrodalga ışınlarına maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi (Yürütücü faz, n-heksan-etilasetat (4:1) kullanıldı). 10 dakika sonunda reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldı. Oluşan madde diklormetan içinde çözülüp süzüldü. Süzütünün çözücüsü evaporasyonda uçuruldu. CDCl₃ çözücüsü içerisinde ¹H-NMR'ı alındı. Diklor metan-hegzan içerisinde kristallendirilerek sarı, katı **166** bileşiği elde edildi (0.249 g, %92, E.N:70°C).

(Parametoksi sinnamaldehyt)-3-kloranilin (**166**) yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik teknikleri yardımıyla desteklenmiştir. Yapının karakteristik IR titreşim değerleri, HRMS(MH⁺) değerleri, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri aşağıda verilmiştir.



¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃), δ(ppm): δ 8.18, H₁(d, N=CH, *J* = 8.8 Hz), H₂'H₆' 7.48(dm, 2×ArH, *J* = 8.8 Hz), 7.27 H₅'(t, 1×ArH, *J* = 7.0 Hz), 7.18 – 7.13 H₆' H₂'(m, 2×ArH), 7.11 H₃(d, H-3, *J* = 15.9 Hz), 7.04 H₄'(ddd, 1×ArH, *J* = 8.0, 2.1, 1.0 Hz), 6.97 H₂ (dd, H-2, *J* = 15.9;9.1 Hz), 6.92 H₃'H₅'(dm, 2×ArH, *J* = 8.8 Hz), 3.84(s, OMe, 3H).

¹³C NMR (100MHz, δ CDCl₃: ppm): 163.0 (C1), 161.2(C 4'), 153.4(C1''), 145.0(C3), 134.9 (C1'),130.3(C5'') ,129.4(C2'C6'), 128.4 (C3''),126.2,125.9,121.0, 119.8, 114.6(C3'C5'), 55.6(OMe)

IR(CDCl₃, cm⁻¹):3033, 3005, 2959,2932, 2837, 1628, 1599, 1575,1510, 1470,1257, 1155, 1102,1030(C-Cl), 989(C-Cl), 822, 784 cm⁻¹

E.N(C₁₆H₁₄ClNO):

Bulunan: 70°C

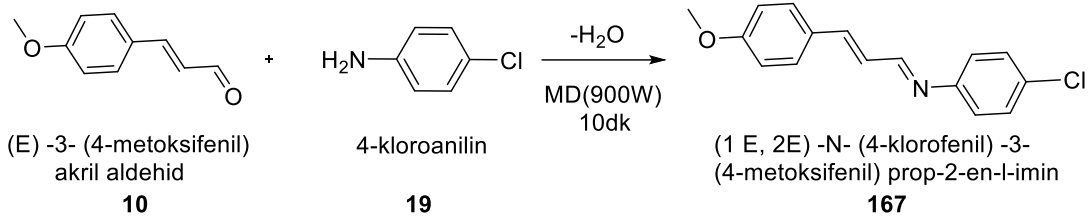
Elementel Analiz:

C₁₆H₁₄ClNO için Analitik Hesaplanan: C, 70.72; H, 5.19; Cl, 13.05; N, 5.15; O, 5.89

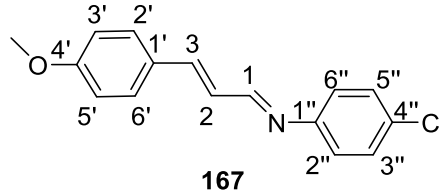
Bulunan: C, 69.99; H, 5.115; N, 5.161

HRMS(MH⁺) : C₁₆H₁₄ClNO İçin Hesaplanan: 272.0842 Bulunan: 272.0848

4.6.1.6. (Parametoksi Sinnamiliden)-4-Kloranilin ((E)-4-kloro-N - ((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin) sentezi:



Parametoksi sinnamaldehyt (0,162 g; 1 mmol) ve 4-kloranilin(0,127 g; 1 mmol) 25 mL'lik birbalona alındı ve karışım 900 W'ta mikrodalga ışınlarla maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatoğrafisi (İTK) ile takip edildi (Yürütücü faz, n-heksan-etilasetat (4:1) kullanıldı). 10 dakika sonunda reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldı. Oluşan madde diklormetan içinde çözülüp süzüldü. Süzütünün çözücüsü evaporasyonda uçuruldu. $CDCl_3$ çözücüsü içerisinde 1H -NMR'ı alındı. Diklor metan-hegzan içerisinde kristallendirilerek sarı, katı **167** bileşiği elde edildi (0.244 g, %90, E.N:111-112°C). Parametoksi sinnamaldehyt-4-kloranilin (**167**) yapısı IR, 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopik teknikleri yardımıyla desteklenmiştir. Yapının karakteristik IR titreşim değerleri, HRMS(MH⁺) değerleri, 1H -NMR ve ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri aşağıda verilmiştir.



1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): δ 8.21 H_1 (d, N=CH, $J = 8.8$ Hz), δ 7.49 $H_2'H_6'$ (dm, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz), δ 7.33 $H_2''H_6''$ (dm, $2 \times ArH$, $J = 8.4$ Hz), 7.12 H_3 (d, H-3, $J = 16.0$ Hz), 7.10 $H_3''H_5''$ (dm, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz), 6.98 H_2 (dd, H-2, $J = 16.0, 8.0$ Hz), $H_3'H_5'$ 6.93(dm, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz), 3.85(s, OMe, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, δ $CDCl_3$: ppm): δ 162.5(C1), 161.2(C4'), 150.6(C1''), 144.7, 131.6 (C1'), 129.5(C2'C6'), 129.4, 128.5(C4''), 126.4, 122.4, 114.7(C3''C5''), 55.6(OMe).

IR($CDCl_3$, cm^{-1}): 2963, 2834, 1624, 1595, 1575, 1510, 1307(O-C), 1250(O-C), 1102, 1030(C-Cl), 986(C-Cl), 814 cm^{-1}

E.N(C₁₆H₁₄ClNO):

Bulunan: 111-112°C

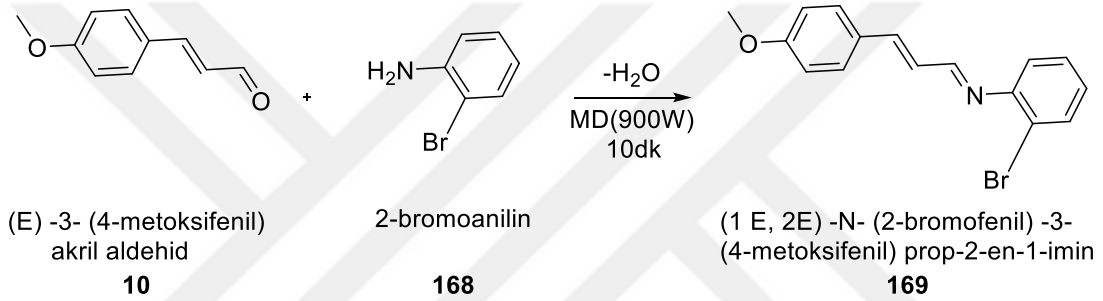
Elementel Analiz:

C₁₆H₁₄ClNO için Analitik Hesaplanan: C,70.72; H, 5.19; Cl, 13.05; N, 5.15; O,5.89

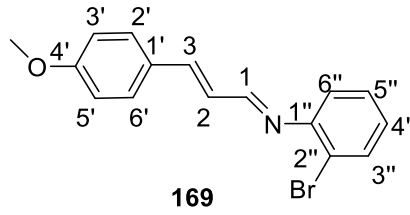
Bulunan: C, 70.49; H, 5.296; N, 5.111

HRMS(MH⁺): C₁₆H₁₄ClNO İçin Hesaplanan: 272.0842 Bulunan: 272.0847

4.6.1.7. (Parametoksi Sinnamiliden)-2-Bromanilin ((E)-2-bromo-N-((E)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin) sentezi:



Parametoksi sinnamaldehyt (0,162 g; 1mmol) ve 2-bromanilin (0,172 g; 1 mmol) 25 mL'lik bir balona alındı ve karışım 900 W'ta mikrodalga ışınlar maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi (Yürütücü faz, n-heksan-etilasetat (4:1) kullanıldı). 10 dakika sonunda reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldı. Oluşan madde diklormetan içinde çözülüp süzüldü. Süzüntünün çözücüsü evaporasyonda uçuruldu. CDCl₃ çözücüsü içerisinde ¹H-NMR'ı alındı. Diklor metan-hegzan içerisinde kristallendirilerek sarı, katı **169** bileşiği elde edildi (0.291 g, %92, E.N:104-106°C). (Parametoksi sinnamaldehyt)-2-bromanilin (**169**) yapısı IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik teknikleri yardımıyla desteklenmiştir. Yapının karakteristik IR titreşim değerleri, HRMS(MH⁺) değerleri, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR kimyasal kayma değerleri aşağıda verilmiştir.



¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃), δ(ppm) : δ 8.10 H₁(d, N=CH, *J* = 8.06 Hz), H_{6''} veya H_{3''} δ 7.61(d, 1×ArH, *J* = 8 Hz), 7.50 H₂'H_{6'}(dm, 2×ArH, *J* = 8.4 Hz), 7.29 H_{5''}(t, 1×ArH, *J* = 8.0 Hz), 7.13 H₃(d, H-3, *J* = 16.1 Hz), 7.07 H₂(d, H-2, *J* = 16.1 Hz), 7.03 H_{4''}(t, 1×ArH, *J* = 7.7 Hz), 6.96 H_{3''} veya H_{6''} (d, 1×ArH, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 H₃'H_{5'}(dm, 2×ArH, *J* = 8.4 Hz), 3.84 (s, OMe, 3H).

¹³C NMR (100MHz, δ CDCl₃: ppm): δ 163.8(C1), 161.3 (C4'), 151.2(C1'), 145.1, 133.2, 129.5 (C3''C5''), 128.5, 128.5, 126.7, 126.38, 120.1, 118.4(C2''), 114.7(C3'C5'), 55.6(OMe).

IR(CDCl₃, cm⁻¹):3059, 1675, 1626, 1605, 1593, 1577, 1122 (C-Br), 1027, 748, 690cm⁻¹

E.N (C₁₆H₁₄BrNO):

Bulunan: 104-106°C

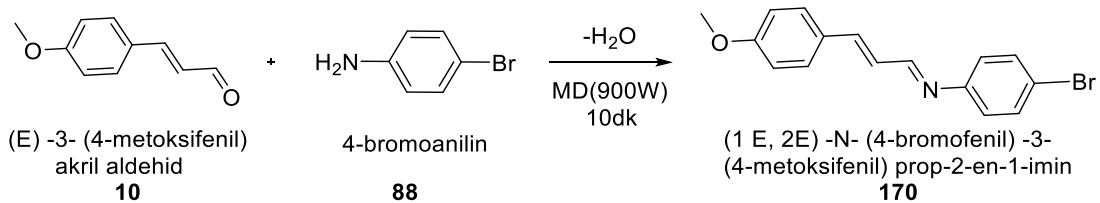
Elementel Analiz:

C₁₆H₁₄BrNO için Analitik Hesaplanan: C, 60.78; H, 4.46; Br, 25.27; N, 4.43; O, 5.06

Bulunan: C, 61.63; H, 4.618; N, 4.319

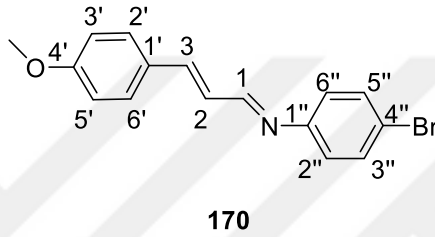
HRMS(MH⁺) : C₁₆H₁₄BrNO İçin Hesaplanan: 316.0337 Bulunan: 316.0344

4.6.1.8. (Parametoksi Sinnamiliden)-4-Bromanilin ((*E*)-4-bromo-*N* - ((*E*)-3-(4-metoksi fenil) alliliden) anilin) sentezi:



Parametoksi sinnamaldehyit (0,162 g; 1 mmol) ve 4-bromanilin (0,172 g; 1 mmol) 25 mL'lik bir balona alındı ve karışım 900 W'ta mikrodalga ışınlarına maruz bırakıldı.

Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile takip edildi (Yürütücü faz, n-hexan-etilasetat (4:1) kullanıldı). 10 dakika sonunda reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldı. Oluşan madde diklormetan içinde çözülüp süzüldü. Süzüntünün çözücüsü evaporasyonda uçuruldu. $CDCl_3$ çözücüsü içerisinde 1H -NMR'ı alındı. Diklor metan-hegzan içerisinde kristallendirilerek sarı, katı **170** bileşiği elde edildi (0.288 g, %91, E.N:140°C). (Parametoksi sinnamaldehit)-4-bromanilin (**170**) yapısı IR, 1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopik teknikleri yardımıyla desteklenmiştir. Yapının karakteristik IR titreşim değerleri, HRMS(MH⁺) değerleri, 1H -NMR ve ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri aşağıda verilmiştir.



1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): δ 8.19 H_1 (d,N=CH, $J = 8.8$ Hz), 7.47 H_2 ' H_6' (d, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz), δ 7.48 H_2'' ' H_6'' (d, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz), 7.11 H_3 (d, H-3, $J = 15.9$ Hz), 7.03 H_3'' ' H_5'' (dm, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz), 6.97 H_2 (dd, H-2, $J = 16.9, 9.1$ Hz), H_3 ' H_5' 6.92(dm, $2 \times ArH$, $J = 8.8$ Hz), 3.8(s, OMe, 3H).

^{13}C NMR (100MHz, δ $CDCl_3$: ppm): δ 162.5(C1), 161.2(C4'), 151.1(C 1''), 144.7 (C3), 132.4, 129.4, 128.5 (C1'), 126.4, 122.8, 119.4 (C3'), 114.7, 55.6(OMe).

IR($CDCl_3$, cm^{-1}):2963, 2933, 2834, 1626, 1594, 1298(O-C), 1264, 1100(C-Br), 985 (C-Br), 860, 837, 812 cm^{-1}

E.N(C₁₆H₁₄BrNO):

Bulunan: 140°C

Elementel Analiz:

C₁₆H₁₄BrNO için Analitik Hesaplanan: C, 60.78; H, 4.46; Br, 25.27; N, 4.43; O,5.06

Bulunan: C, 60.54; H, 5.010; N, 4.161

HRMS(MH⁺) :C₁₆H₁₄BrNO için Hesaplanan: 316.0337 Bulunan: 316.0343

Çizelge 4.2.Sinnamaldehit (**9**) ve parametoksi sinnamaldehit (**10**)'tensentezlenen imin bileşiklerinin mikrodalga yönteminde elde edilen reaksiyon verimleri, erime noktaları ve renkleri.

BİLEŞİKLER		ERİME NOKTASI(°C)	VERİM (%)	RENK
113	C₁₅H₁₃N	104	95	sarı
116	C₁₅H₁₂BrN	111-115	90	sarı
163	C₁₆H₁₅NO	105	92	sarı
164	C₁₆H₁₄FNO	125-127	93	sarı
166	C₁₆H₁₄ClNO	70	92	sarı
167	C₁₆H₁₄ClNO	111-112	90	sarı
169	C₁₆H₁₄BrNO	104-106	92	sarı
170	C₁₆H₁₄BrNO	140	91	sarı

Sentezlenen C₁₅H₁₃N, C₁₅H₁₂BrN, C₁₆H₁₅NO, C₁₆H₁₄FNO, C₁₆H₁₄ClNO, C₁₆H₁₄ClNO, C₁₆H₁₄BrNO ve C₁₆H₁₄BrNO'in antibakterial özelliklerini tesbit etmek amacıyla Nutrient agar petri kablarına döküldü ve yayma ekim yöntemiyle *Acinetobacter calcoaceticus strain* ve *Pediococcus acidilactici* bakterisi tüm agar yüzeyine uygulandı. Daha sonra agar yüzeyinde 0,8 mm çapında disk bölgeleri oluşturuldu. Sentezlenen C₁₅H₁₃N, C₁₅H₁₂BrN, C₁₆H₁₅NO, C₁₆H₁₄FNO, C₁₆H₁₄ClNO, C₁₆H₁₄ClNO, C₁₆H₁₄BrNO ve C₁₆H₁₄BrNO'lardan(0,1 M, 100 µL) diskler içerisine uygulandı ve 34°C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı.

Kimyasallar

Sefaroz-4B, sülfanilamit, L-tirosin, Tris, Na₂SO₄, protein deneyi reaktifleri ve elektroforez için kimyasal maddeler Sigma-Aldrich Co.'dan satın alındı. Diğer kimyasalların hepsi analitik derecede ve Merck'den temin edildi.

İnsan eritrositlerinden karbonik anhidraz izoenzimlerinin(hCA-I ve hCA-II) afinite kromatografisi ile saflaştırılması

Taze insan kanı Atatürk Üniversitesi, Kan Merkezi'nden temin edildi, 4°C'de muhafaza edildi ve en çok 2-3 gün içerisinde kullanıldı. Eritrositleri ayırmak için kan örnekleri 15 dakika 2500 rpm'de santürifüj edildi ve üst kısmında kalan plazma ve lökosit tabakaları dikkatli bir şekilde ayrılıp atıldı. Daha sonra altta kalan eritrositler % 0.9'luk NaCl çözeltisi ile iki defa yıkandı ve üstteki kısımlar atıldı. Daha sonra, eritrositler 0°C'deki saf suyla hemoliz edildi, yarım saat süreyle karıştırıldı ve hemolizat 4°C'de 20.000 rpm'de yarım saat süreyle santürifüj edilerek hücre zarları ayrıldı. Katı Tris ile pH 8.7'ye ayarlandı. Böylece hemolizat kolona tatbik edilecek duruma geldi (Arslan *et al.* 1996; Demir *et al.* 2000).

Afinite jeli Sepharose-4B matriksi üzerinde hazırlandı. Sepharose-4B'nin CNBr ile aktifleştirilmesinden sonra, uzantı kolu olarak L-tirozin kovalent olarak takıldı. Daha sonra ligand olarak sülfanilamid diazolanarak tirozine bağlandı. Hemolizat, 25 mM Tris-HCl / 0.1 M Na₂SO₄ (pH 8.7) ile dengelenerek hazırlanmış Sefaroz-4B-L-tirozin-sülfanilamit afinite sütununa tatbik edildi. Afinite jeli, 25 mM Tris-HCl / 22 mM Na₂SO₄ (pH 8.7) ile yıkandı. İnsan karbonik anhidraz (hCA I ve hCA II) izozimleri sırasıyla 1 M NaCl / 25 mM Na₂HP0₄(pH 6.3) ve 0.1 M CH₃COONa / 0.5 M NaClO₄ (pH 5.6) ile elüt edilmiştir. Tüm işlemler 4 ° C'de gerçekleştirildi (Arslan *et al.* 1996; Demir *et al.* 2001).

Hidrataz aktivite tahlili

Karbonik anhidraz aktivitesi Rickli ve arkadaşları tarafından modifiye edilen Wilbur-Anderson Yöntemi kullanılarak belirlendi (Rickli *et al.* 1964; Sly and Peigi 1995). Bu yöntem CO₂'nin hidrasyonu sonucu açığa çıkan H⁺ iyonundan ileri gelen pH değişiminin brom timol mavisini indükatörü ile belirlenip, geçen zamanın ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Enzim ünitesi (EU) (t₀-t_c/t_c) eşitliği kullanılarak hesaplandı.

İnhibisyon testleri

hCA I ve hCA-II enziminin IC₅₀ değerlerini hesaplamak için hidrataz aktivitesi üzerine substrat konsantrasyonu sabit tutulmak suretiyle farklı konsantrasyonlarda sentezlenen sekiz Schiff bazının etkileri çalışıldı. Enzimlerin inhibitörsüz ortamdaki

aktiviteleri % 100 aktivite olarak kullanıldı. Enzimlerin farklı konsantrasyonlardaki inhibitörler varlığında hidrataz aktiviteleri ölçülerek % aktivite değerleri hesaplandı. Çizilen % Aktivite-[I] grafiklerinden yararlanılarak her bir inhibitör için IC_{50} değeri hesaplandı (Demir *et al.* 2004; Demir *et al.* 2005).

Protein tayini

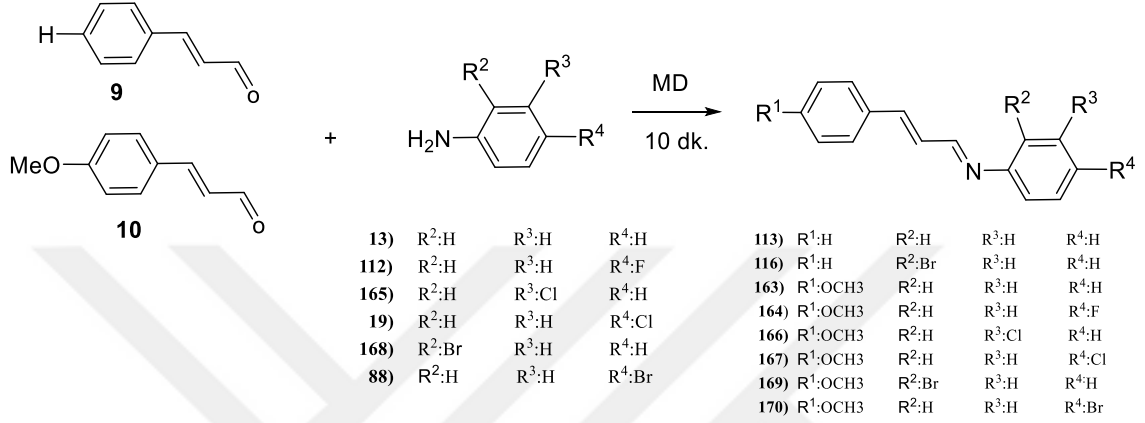
Tüm saflaştırılma basamakları için protein tayini Bradford metoduna göre yapıldı. Bu yöntem coomassie brilliant blue G-250'nin fosforik asitli ortamda proteinlere bağlanması esasına dayanır. Oluşan kompleks 595 nm'de maksimum absorbans göstermektedir. Bu yöntemin hassasiyeti 1-100 mikrogram arasındadır (Bradford 1976).

SDS poliakrilamid jel elektroforezi

hCA-I ve hCA-II izoenzimlerinin saflaştırılmasından sonra, %3-10 kesikli sodyum dodesil sülfat (SDS) poliakrilamid jel elektroforezi kullanılarak, Laemmli'ye uygun yapıldı ve enzimin saflığı kontrol edildi (Laemmli 1970).

5. SONUÇ TARTIŞMA ve ÖNERİLER

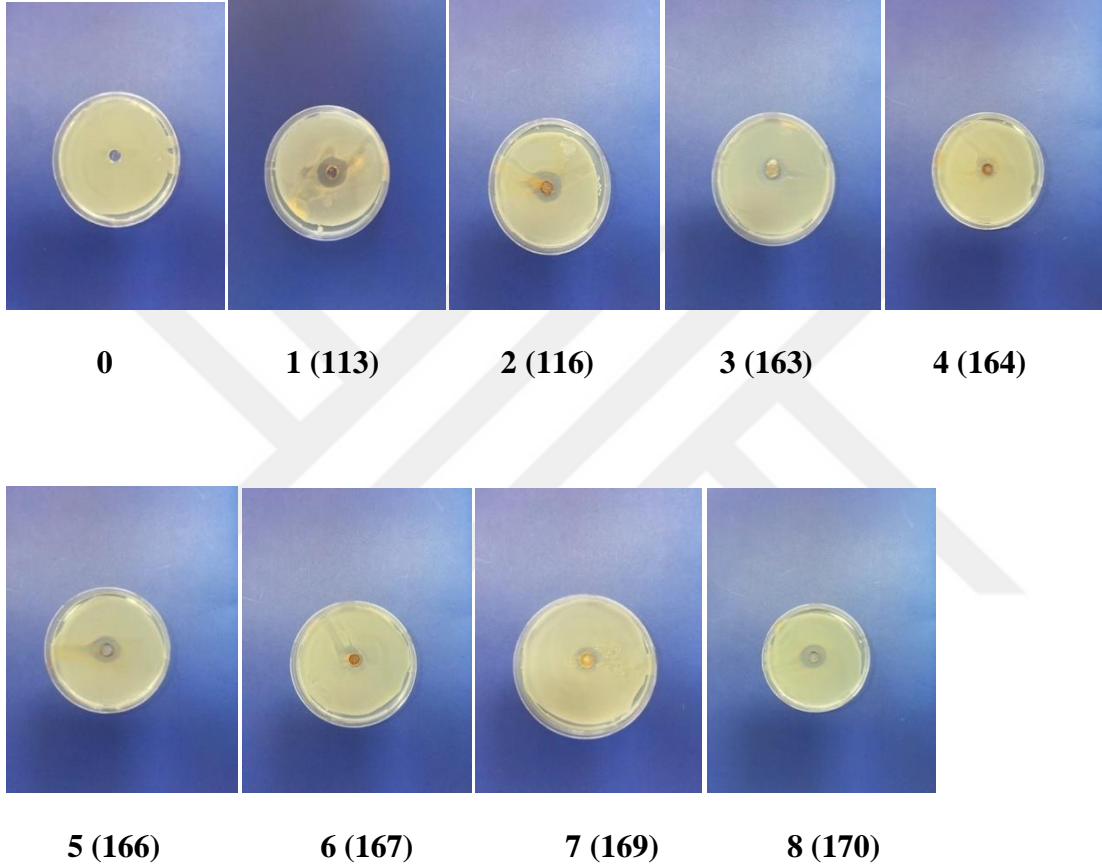
Bu tez çalışması kapsamında tek bir strateji ile Schiff bazı türevi olan toplam 8 bileşiğin sentezi gerçekleştirildi. Mikrodalga yöntemi ile sinnamaldehit, *p*-metoksisinnamaldehit ve çeşitli aromatik aminlerin kondenzasyonu sonucunda **113**, **116**, **163**, **164**, **166**, **167**, **169** ve **170** bileşikleri elde edildi (Şekil 5.1).



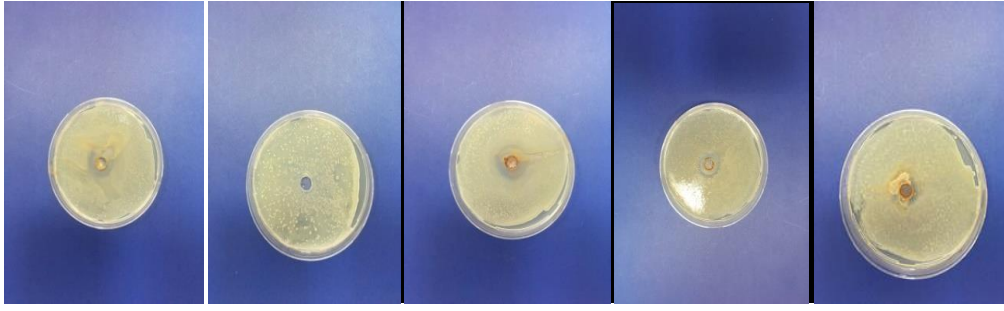
Şekil 5.1. Sentezlenen **113**, **116**, **163**, **164**, **166**, **167**, **169**, **170** bileşikleri

Sentezine çalışılan sinnamaldehit ve *p*-metoksisinnamaldehitin anilin türevleri ile elde edilen **113** ile **164** daha önce mikrodalga ve geleneksel yöntemlerle sentezlendiği tespit edilmiştir. **116**, **170**, **169**, **164**, **167** ve **166**'nın mikrodalga yöntemi ile daha önce sentezlenmediği görülmüştür. Bu bileşiklerden **169** literatüre kazandırılmış ve daha önce hiç sentezlenmediği ilk defa bu çalışmada sentezlendiği görülmüştür. **164**'ün literatürde bahsi geçmesine rağmen sentezi hakkında bir bilgi yoktur. Elde edilen imin bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri çalışıldı. Sentezlenen **113**, **116**, **163**, **164**, **166**, **167**, **169** ve **170** bileşiklerinin antibakteriyal özellikleri nurtient agar üzerinde basit ve hızlı bir yöntem olan yayma ekim metodu kullanılarak belirlendi. Bu amaçla yayma ekim yöntemiyle agar yüzeyine uygulanan *Acinetobacter calcoaceticus strain* ve *Pediococcus acidilactici* bakterisinin gelişimini disk çevresinde engellediği ve oluşan inhibisyon zonunun çapının her birisinin *Acinetobacter calcoaceticus strain* sırası ile 22 mm, 22 mm, 18 mm, 16 mm, 23 mm, 15 mm, 22 mm ve 15 mm olduğu belirlendi ve sonuçlar Şekil 5.2' de verildi. Çalışılan 2. Bakteri olan *Pediococcus acidilactici* bakterisinin gelişimini disk çevresinde engellediği ve oluşan inhibisyon zonunun çapının herbirisini *Pediococcus acidilactici* sırası ile 23 mm, 22 mm, 20 mm, 17 mm, 22 mm, 19 mm, 24 mm, ve 21 mm olduğu belirlendi

ve sonuçlar Şekil 5.3’deverildi. Yapılan çalışmalarda farklı bakteri ve küfler kullanılarak Ag ve Au NPs’leri antibakterial özellikleri test edilmiş ve etkili oldukları belirlenmiştir (Sharma *et al.* 2015; Abdel-Aziz *et al.* 2014). Sonuçlar çizelge 5.1’de gösterilmiştir. Sonuçlar karşılaştırıldığında bizim elde ettiğimiz sonuçlara yakın etki gösterdikleri belirlenmiştir. **113, 116, 163, 164, 166, 167, 169** ve **170** bileşiklerinin bakteri hücre duvarına bağlanarak yapısını bozduğu ve bakteri gelişimini engellediği anlaşılmıştır.



Şekil 5.2. *Acinetobacter calcoaceticus strain* bakterisine uygulanması ile 24 saat sonrası oluşan görüntü 0-(Kontrol),1- $C_{15}H_{13}N$ (**113**), 2- $C_{15}H_{12}BrN$ (**116**), 3- $C_{16}H_{15}NO$ (**163**), 4- $C_{16}H_{14}FNO$ (**164**), 5- $C_{16}H_{14}ClNO$ (**166**), 6- $C_{16}H_{14}ClNO$ (**167**), 7- $C_{16}H_{14}BrNO$ (**169**) ve 8- $C_{16}H_{14}BrNO$ (**170**)’ların *Acinetobacter calcoaceticusstrain* bakterisine uygulanması ile 24 saat sonrası oluşan inhibisyon zonu.



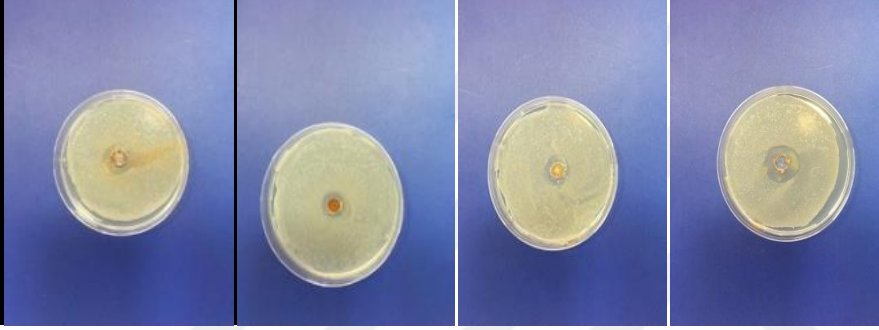
0

1(113)

2(116)

3(163)

4(164)



5(166)

6(167)

7(169)

8(170)

Şekil 5.3. *Pediococcus acidilactici* bakterisine uygulanması ile 24 saat sonrası oluşan görüntü 0-(Kontrol), 1- $C_{15}H_{13}N$ (**113**), 2- $C_{15}H_{12}BrN$ (**116**), 3- $C_{16}H_{15}NO$ (**163**), 4- $C_{16}H_{14}FNO$ (**164**), 5- $C_{16}H_{14}ClNO$ (**166**), 6- $C_{16}H_{14}ClNO$ (**167**), 7- $C_{16}H_{14}BrNO$ (**169**) ve 8- $C_{16}H_{14}BrNO$ (**170**)'ların *Pediococcus acidilactici* bakterisine uygulanması ile 24 saat sonrası oluşan inhibisyon zonu.

Çizelge 5.1. Sentezlenen maddelerin antibakteriyal aktiviteleri.

		İNHİBİSYON BÖLGESİ	
		<i>Acinetobacter calcoaceticus strain</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>
Örnek No (mm)	Formül	Çap(mm)	Çap(mm)
0	Kontrol		
1	C ₁₅ H ₁₃ N(113)	22	23
2	C ₁₅ H ₁₂ BrN(116)	22	22
3	C ₁₆ H ₁₅ NO(163)	18	20
4	C ₁₆ H ₁₄ FNO(164)	16	17
5	C ₁₆ H ₁₄ CINO(166)	23	22
6	C ₁₆ H ₁₄ CINO(167)	15	19
7	C ₁₆ H ₁₄ BrNO(169)	22	24
8	C ₁₆ H ₁₄ BrNO(170)	15	21

hCA-I ve hCA-II izoenzimleri insan kanından Sepharose 4B-L tyrosine-sulphanylamide afinite kromatografisi kullanılarak tek basamakta saflaştırıldı. hCA-I 797.33 spesifik aktivite ile 2953.1 kat ve % 60.2 verimle saflaştırıldı, hCA-II ise 797.33 spesifik aktivite ile 7497.2 kat ve % 52.3 verimle saflaştırıldı (Çizelge 5.2). Yeni sentezlenen sinnamaldehit-anilin ve Parametoksisinnamaldehit-anilin türevlerinin hCA-I ve hCA-II izoenzimlerinin aktivitesi üzerine inhibitör etkileri *in vitro* olarak test edildi, I_{50} değerleri tüm yeni sentezlenen sinnamaldehit-anilin ve Parametoksisinnamaldehit-anilin türevleri için çizilen % Aktivite-[İnhibitör] grafiklerinden hesaplandı (Şekil 5.4 (Fig.1-8)) ve çizelge 5.3'te verildi. Karbonik anhidraz enzimi çok sayıda farklı organizmadan pek çok kez saflaştırıldı ve enzim aktiviteleri üzerine çeşitli pestisid, kimyasal ve ilaçların etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada, hCA-I ve hCA-II izoenzimleri Sepharose 4B-L-tirosin-sulfanilamid afinite kromatografisi ile saflaştırıldı ve CO₂'i substrat olarak kullanılarak

hidratatizasyon aktivite yöntemi ile yeni sentezlenen sinnalaldehit-anilin ve Parametoksisinnamalaldehit-anilin türevleri için kinetik çalışmalar yapıldı. Sonuçlar Çizelge 5.2’te verildi.

Çizelge 5.2. İnsan eritrositinden hCA I ve hCA II'nin saflaştırılmasının özeti.

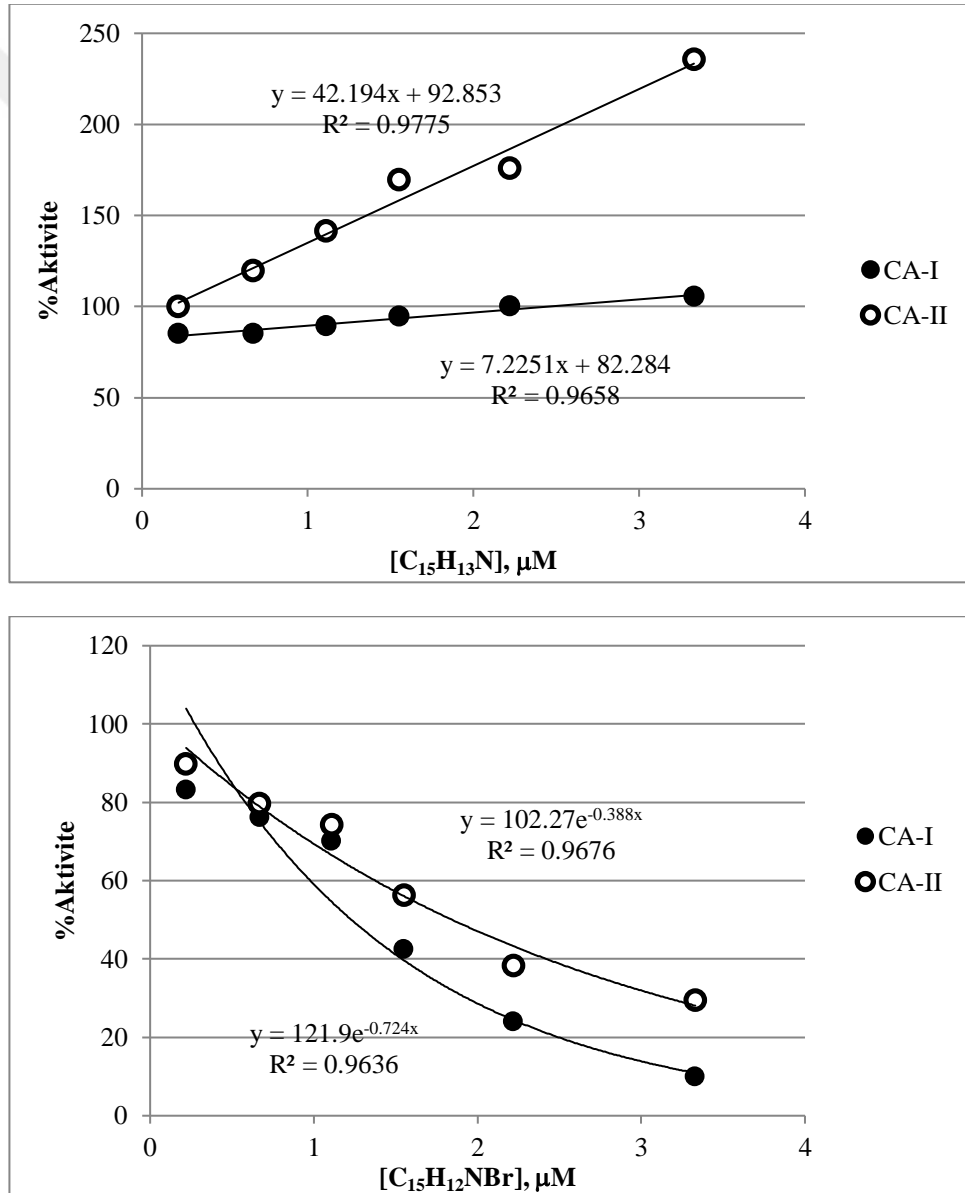
Saflaştırma Adımları	Hacim	Aktivite (EÜ/mL)	Toplam aktivite		Protein (mg/mL)	Özel Aktivite (EÜ/mg)	Saflaştırma Katsayısı
	ml		EÜ	%			
Hemolysate	100	44.67	4467	100	1.64*10 ³	0,27	-
hCA-I	45	59.8	2691	60.2	0.075	797,33	2953.1
hCA-II	35	66.8	2338	52.3	0.033	2024,24	7497.2

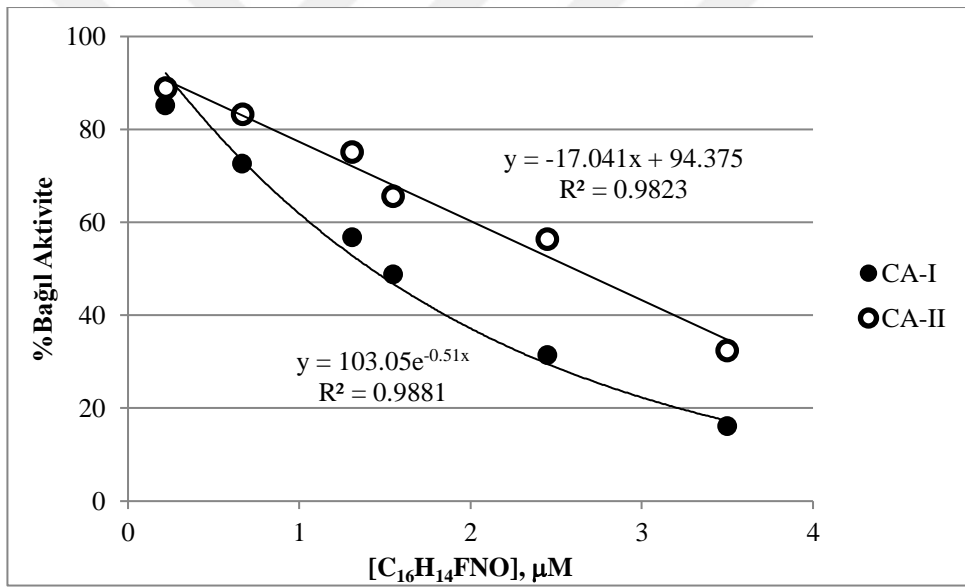
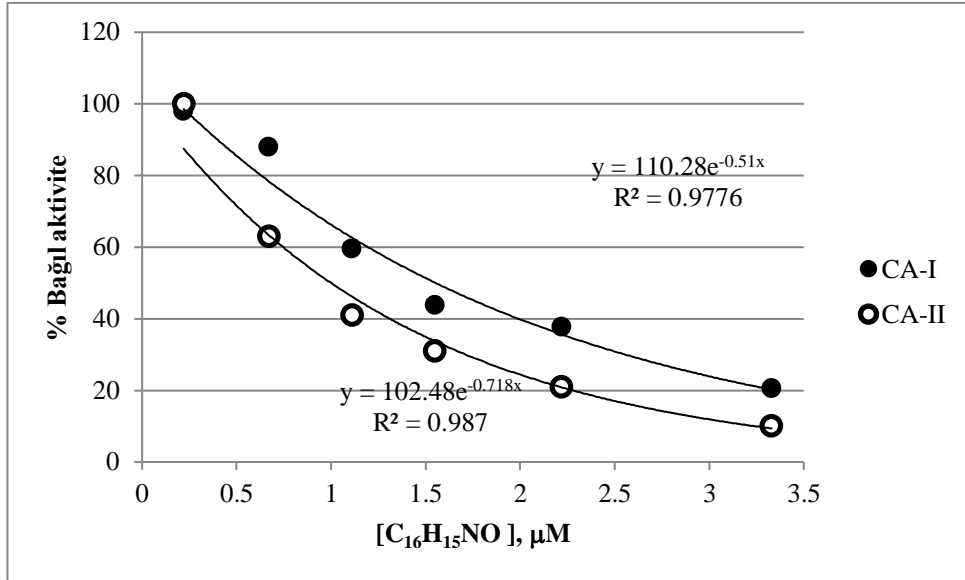
Çizelge 5.3. Yeni sentezlenen sinnalaldehit-anilin ve parametoksi sinnalaldehit-anilin türevleriyle hCA- I ve hCA-II'nin in vitro inhibisyonu için I₅₀ değerleri.

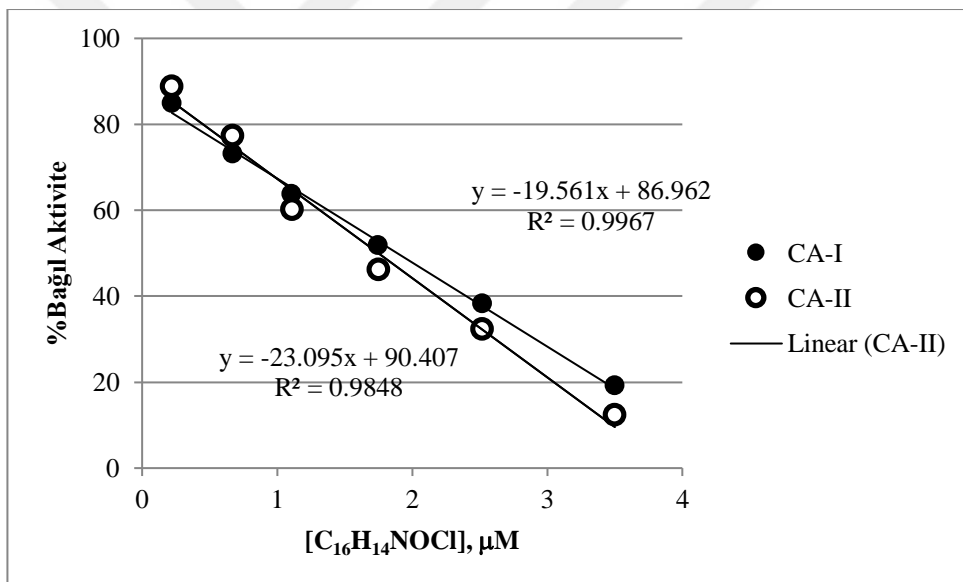
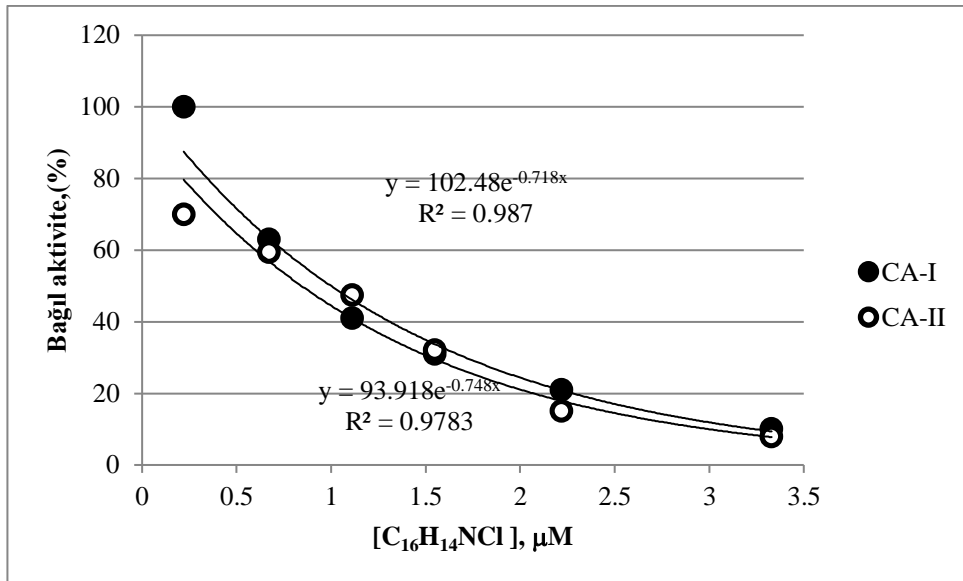
Kimyasallar		CA-I (mM) I ₅₀	CA-II (mM) I ₅₀
113	C ₁₅ H ₁₃ N	-	-
116	C ₁₅ H ₁₂ NBr	1,24	1,844
163	C ₁₆ H ₁₅ NO	1.55	1.04
164	C ₁₆ H ₁₄ FNO	1,42	2,6
166	C ₁₆ H ₁₄ NOCl	0.99	0,843
167	C ₁₆ H ₁₄ NOCl	1,89	1,85
169	C ₁₆ H ₁₄ NOBr	1,22	2,74
170	C ₁₆ H ₁₄ NOBr	1,94	1,91
Acetazolamide (AAZ)		5.2	6.1

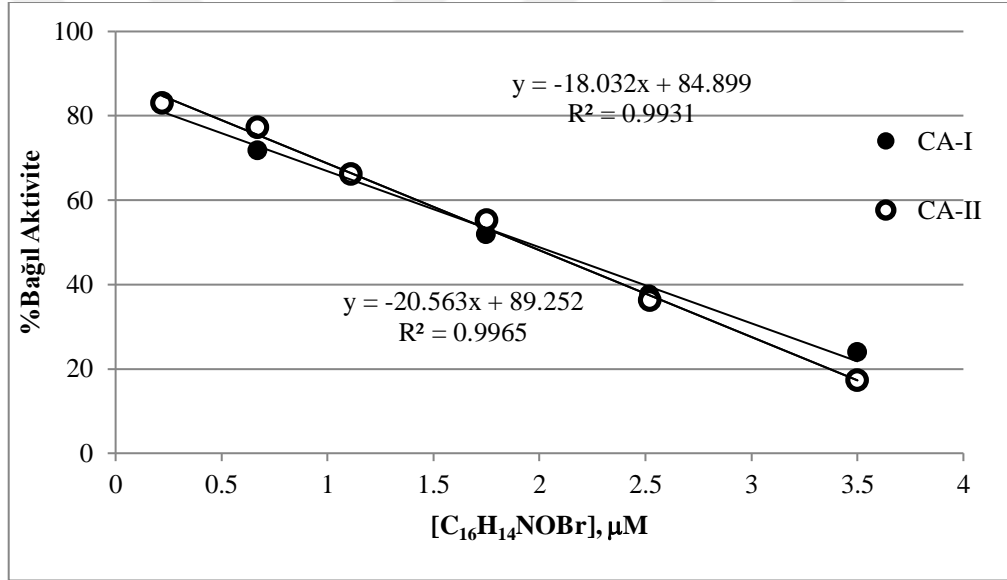
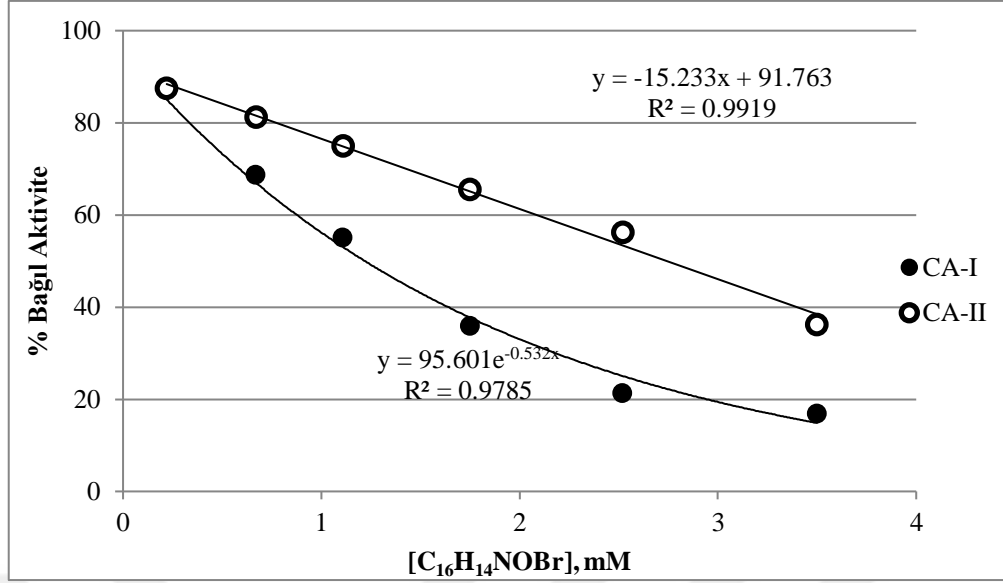
Elde edilen bulgulardan tüm Schiff bazlarının asetazolamid referans bileşiğine karşı inhibitör etkinliğinin daha fazla olduğu belirlendi. hCA-I ve hCA-II izoenzimleri üzerine en fazla etkiyi $C_{16}H_{14}NOCl$ (**166**) bileşiğinin sırasıyla $0.99 \mu M$ ve $0.843 \mu M$ IC_{50} değerlerine sahiptir. Elde edilen bulgulardan yeni sentezlenen schiff bazlarının hCA-I ve hCA-II izoenzimlerinin üzerine güçlü inhibisyon etkisi gösterdikleri ve ileriki çalışmalara yeni CA enzimi inhibitörlerinin oluşturulmasında temel oluşturacağı düşünülmektedir (Altıntop *et al.* 2015; Altıntop *et al.* 2017; Türk *et al.* 2017).

Şekil 5.4 (Fig.1-8). İnsan eritrositlerinden saflaştırılan CA-I ve CA-II enzim aktiviteleri üzerine ilaçların in vitro etkileri









İmin bileşiklerinin çeşitli kompleksleri üzerinde spektroskopik olarak çalışılabilir ve kristal yapısındaki değişimler incelenebilir. İmin türevlerinden yeni organometalik bileşiklerin sentezinde, metal iyonlarının ve sensörlerin hazırlanmasında kullanılabilir. Bu iminlerin fotokromik veya termokromik özellikleri araştırılabilir. İminler farklı yöntemlerle aminlere indirgenip, farklı alanlarda kullanılabilir.

Bu tez kapsamında elde edilen sonuçlar doğrultusunda çalışmanın bir kısmını içeren sonuçlar ile hazırlanan yayın Fresenius Environmental Bulletin dergisinde yayımlanmıştır (Celik *et al.* 2018).

KAYNAKLAR

- Abdalha, A.A., Abaou El-Regal, M.K., El-Kassaby M.A. and Ali, A.T., 2011. Synthesis of Some New Tetrahydrobenzo[b]thiophene Derivatives and Tetrahydro benzothienopyrimidine Derivatives Under Mikrowave Irradiation. *Synthetic Communications*, 2811-2821, DOI: 10.1080/00397911.2010501479.
- Abdel Aziz, A.A., Salem, A.N.M., Sayed, M.A. and Aboaly, M.M., 2012. Synthesis, structural characterization, thermal studies, catalytic efficiency and antimicrobial activity of some M (II) complexes with ONO tridentate Schiff base N-salicylidene-O-aminophenol (saphH₂). *J. Mol. Struct.* 1010, 130–138.
- Abdel-Aziz, M, S., Shaheen, M, S., El-Nekeety A, A. and Abdel-Wahhab M,A., 2014. Antioxidant and antibacterial activity of silver nanoparticles biosynthesized using *Chenopodium murale* leaf extract. *Journal of Saudi Chemical Society*. 18, 356–363
- Adabirardakani, A., Hakimi, M. and Kargar, H., 2012. Cinnamaldehyde schiff base derivatives: a short review. *World Appl Program*, 2, 11, 472-476.
- Al-Kahraman, Y.M.S.A., Madkour, H.M.F., Ali, D. and Yasinzai, M., 2010. Antileishmanial, antimicrobial and antifungal activities of some new aryl azomethines. *Molecules* 15 (2), 660–671.
- Alkan, Z. ve Çevik, S., 2008. Vanadyum ve Molibdenin Oksijen İçeren Ligantlarla Oluşturduğu Bileşiklerin Sentez ve Karakterizasyonu. *Anorganik Kimya Anabilim Dalı*, Ocak 2008.
- Altıntop M.D., Ozdemir, A., Kucukoglu, K., Turan-Zitouni, G., Nadaroglu, H. ve Kaplancikli, Z.A., 2015. Synthesis and Evaluation of New Thiadiazole Derivatives as Potential Inhibitors of Human Carbonic Anhydrase Isozymes (hCA-I and hCA-II). *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30(1): 32-37.
- Altıntop, M.D., Sever, B., Çiftçi, G.A., Kucukoglu, K., Ozdemir, A., Soleimani, S.S., Nadaroglu, H. and Kaplancikli Z.A., 2017. Synthesis and evaluation of new benzodioxole- based dithiocarbamate derivatives as potential anticancer agents and hCA-I and hCA-II inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* 125, 190-196
- Arslan, O., Nalbantoğlu, B., Demir, N., Özdemir, H. and Küfrevioğlu, Ö.İ., 1996. A New Method For The Purification Of Carbonic Anhydrase Isoenzymes By Affinity Chromatography. *Türk J. Med. Sci.* 26, 163-166.
- Baghurst, D. R. and Mingos, D. M. P, 1992. Superheating Effects Associated with Microwave Dielectric heating. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 674-677.
- Başarır, M., 2006. N-Süstitüe pirol türevlerinin mikrodalga etkisi altında sentezi. Yüksek lisans tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Bauer, A.W., Kirby, W.M.M., Sherris, J.C. and Turck, M., 1966. Antibiotic susceptibility Testing by a standardized single disk method. *Am. J. Clin. Pathol.* 45 (4), 493.
- Bekdemir, Y. and Efil, K., 2014. Microwave Assisted Solvent-Free Synthesis of Some Imine Derivatives. *Hindawi Publishing Corporation Organic Chemistry International*, Volume 2014, Article ID 816487, 5 pages.
- Bennett, J.S., Charles, K.L., Miner, M.R., Heuberger, C.F., Spina, E.J., Bartels, M.F. and Foreman, T., 2009. *Green Chem.* 2009. 11, 166–168.

- Bennett, S.J. and Milford, N.Y., 2014. Patent B 2 8,766,004.
- Bingöl, F.N. ve Akbulut G., 2012. Tip 2 diyabetes mellitus ve tarçım. *Bozok Tıp Derg.* 3, 39-46.
- Bogdal, D. and Loupy, A., 2008. Application of Microwave Irradiation to Phase-Transfer Catalyzed Reactions Faculty of Chemical Engineering and Technology, Politechnika Krakowska, ul. Warszawska 24, 31-155 Krakow, Poland and Laboratoire des Reactions Selectives sur Supports, CNRSUMR 8615, Université Paris-Sud, bâtiment 410, 91405 Orsay Cedex, France Organic Process Research & Development 2008, 12, 710–722
- Bradford, M.M., 1976. A rapid and sensitive method for the quantitation of micro quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding.
- Breton, S., 2001. "The Cellular Physiology of Carbonic Anhydrases", *JOP. J. Pancreas*, 2, (4), 159-64.
- Brittany, L. and Hayes, Ph.D., 2002. Microwave Synthesis. Chemistry at The Speed of Light. CEM, 295 s, Matthews, NC.
- Büyükakıncı, B.Y. , 2012. Usage of microwave energy in Turkish textile production sector. *Energy Procedia*, 14: 424–431.
- Celik, H., Maman, M., and Babagil, A., 2018. hCA Isoenzyme Inhibitory Activities of Schiff Bases Derived From Cinnamaldehyde and p-methoxycinnamaldehyde, *Fresenius Environmental Bulletin* ©by PSP Volume 27-No.6/2018 pages 4469-4482.
- Cevik, S., Şaşmaz B., Poyraz M., Sarı M. and Büyükgüngör ,O., 2011. Synthesis and characterization of Cis-[VIVO(pzc)2(H₂O)].2H₂O (pzc: 2 pyrazinecarboxylate). *J. Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi* 8 (2013) 48-55 54 *Chem crystallogr.* 41: 796–800.
- Chakraborti, A. K., Bhagat, S. and Rudrawar, S., 2004. Magnesium Perchlorate as an Efficient Catalyst for the Synthesis of Imines and Phenylhydrazones. *Tetrahedron Lett.*, 45, 7641–7644.
- Chegwidden, W. R., Dodgson, S. J., and Spencer, I. M., 2000. "In the Carbonic Anhydrase New Horizons". Birkhauser Verlag, Basel, 343.
- Chen, M., Fang, H. and Wang, X. 1989. *Fenxi Huaxue*, 17(12), 1103-105, (Ch), C.A., 113:125552q, 1990.
- Chiu, S., 2009. Microwave synthesis and thermal analysis of Ru-DMSO complexes. MSc dissertation, Department of Chemistry, Arkansas State University, USA.
- Coghi, L., Lonfredi, A. M. M. and Tiripicchio, A., 1976. *J. Chem. Soc. Perk. Trans.* 2(15), 1808-1810.
- Collins, M.J., Ph.D., 2001. Drug Discovery at the Speed of Light Presented at Drug Discovery Technology, Boston, MA, August 14, 2001, Figure, Figure 2 Microwave synthesis is an idea whose time has come: an emerging technology that will have a major impact on drug discovery and development over the next 3-5 years.
- Çevik, S.A. ve Yakut, Ö.A, 2013. Mikrodalga Sentez Yöntemi İle Vanadyumun Pirazin-2-Karboksilik Asitle Oluşturduğu Bileşiğin Sentezi ve Karakterizasyonu. *Issn: 2146- 8168 Sayı: 8, Yıl: 2013, Sayfa: 48-55* [Http://Bilader. Gop.Edu.Tr](http://bilader.gop.edu.tr)
- Çolak, N.A., Kuşçu, V. ve Kardurmuş, E.B., 2010. 4-(4-Aminofeniltiyo)Benzenamin ile Bazı Aldehitlerden İmin Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Keto-Enol Tautomerisinin İncelenmesi 24. Ulusal Kimya Kongresi, Zonguldak

- Karaelmas Üniversitesi, 29 Haziran-2 Temmuz 2010, Zonguldak unfunctionalizedolefins. Journal of Polymer Science, 35, 3249-3254.
- Demir, Y., Demir, N., Nadaroğlu, H. and Bakan E., 2000. Purification and Characterization of Carbonic Anhydrase From Bovine Erythrocyte Plasma Membrane, Prep.Biochem. Biothech., 30 (1), 49-59.
- Demir, Y., Demir, N., Yıldırım, S., Nadaroğlu, H., Karaosmanoğlu, M. and Bakan, E., 2001. The Activities of Carbonic Anhydrase and Alkaline Phosphatase In Ancient Human Bones. Purification and Characterization of Outer Peripheral, Cytosolic, Inner Peripheral, and Integral CA, Prep. Biochem. & Biotech., 31 (3), 291- 304.
- Demir, N., Demir, Y. and Nadaroğlu, H., 2001. Carbonic Anhydrase from Bovine Bone, Prep. Biochem. & Biotech., 31 (1), 33-48.
- Demir, Y., Demir, N., Nadaroğlu, H., Coşkun, F. and Bakan, E., 2001. The Effect of Drink (With/Without Alcohol) on Erythrocyte Carbonic Anhydrase Isozymes (CA-I and CA-II), Int. J. Chem., 11 (3), 179-184.
- Demir, Y., Nadaroğlu, H. and Demir, N., 2004. Effects of Omeprazole, Famotidine, and Ranitidine on the Enzyme Activities of Carbonic Anhydrase from Bovine Stomach in Vitro and Rat Erythrocytes in Vivo., Biol Pharm. Bull, 27, 1730-1734.
- Demir, Y., Nadaroğlu, H. and Demir, N., 2005. Purification and Characterization of Carbonic Anhydrase From Bovine Stomach And Inhibitory Effects Of Some Chemical Substances On Enzyme Activities, J. Enzym. Inhib. Med. Chem., 2005, 20(1),75-80.
- Demir, Y., Nadaroğlu, H. and Demir, N., 2007. Purification and Some Properties of Carbonic Anhydrase from *Elephas trogontherii* (*Steppe elephant*) Bone, Indian J.Biochem. & Bioph., 44 (3) 252-256.
- Desai, S.B., Desai, P.B. and Desai, K.R., 2001. Synthesis of some Schiff bases, thiazolidinones and azetidines derived from 2,6- diaminobenzo 1,2-d: 4,5-d0bisthiazole and their anticancer activities. Heterocycl. Commun. 7 (1), 83–90.
- Deshmane, C., 2011. Rational design of mesoporous gallium oxide and gallium-based mixed oxide catalysts. PhD dissertation, Department of Chemical Engineering, University of Louisville, Kentucky, USA.
- Dhar, D.N. and Taploo C.L., 1982. Schiff bases and their applications. J Sci Ind Res, 41(8):501-506.
- Du, X. D. and Yu, X. D., 1997. Synthesis of catalytically active polymer-bound Schiff basemanganese complexes for selective epoxidation of unfunctionalized olefins. Journal of Polymer Science, 35, 3249-3254.
- Efil, K., 2010. Bazı imin türevlerinin katı fazda mikrodalga yardımıyla sentezi. Yüksek lisans tezi, Ondokuzmayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Efil, K. ve Bekdemir, Y., 2010. Bazı İmin Türevlerinin Çözücüsüz Ortamda Mikrodalga Yardımıyla Aromatik Aldehit ve Anilin Türevlerinden Sentezi Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 55139, Samsun
- Efil, K. ve Bekdemir, Y., 2011a. Mikrodalga Yardımıyla Bazı *p*-Metoksibenzaldehit Türevi iminlerin Sentezi, Reaksiyon Entalpilerinin ve Spektroskopik Özelliklerinin Teorik DFT Yöntemiyle incelenmesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 55139, Samsun, kursat.efil@oposta.omu.edu.tr, 25. Ulusal Kimya Kongresi, 226-OP- 201, 27.06/02.07/2011, Erzurum/TÜRKİYE.

- Efil, K. ve Bekdemir, Y., 2011b. N-(2-Hidroksifenil) sinnamaldimin Bileşiğinin Mikrodalga Yardımıyla Sentezi, Spektroskopik ve Yapısal Özelliklerinin Teorik Olarak İncelenmesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 55139, Samsun, kursat.efil@oposta.omu.edu.tr, 25. Ulusal Kimya Kongresi, 225-OP-200, 27.06/02.07/2011, Erzurum/TÜRKİYE.
- Ejidike, I.P. and Ajibade, P.A., 2015. Transition metal complexes of symmetrical and asymmetrical Schiff bases as antibacterial, antifungal, antioxidant and anticancer agents: progress and prospects, DOI 10.1515 /revic-2015-0007, Received May 24, 2015; accepted July 20, 2015; previously published online September 3, 2015 Rev Inorg Chem 2015; 35(4): 191–224
- Elias, G. and Roa, M. N. A., 1988. Eur. J. Med. Chem., 23, 379-380.
- Ermiş, E.ve Berber, H., 2015. 2-Allil-6,6'-[(3,3'-Dimetoksi[1,1'-Bifenil]-4,4'-Diyil)Bis(Nitrilometiliden)]Bis-Fenolün Mikrodalga Ve Geleneksel Isıtma Yoluyla Sentezi, Yapı Karakterizasyonu ve Tautomerik Özelliklerinin Deneysel ve Teorik Olarak İncelenmesi
- Ertürk, A., 2007. Bazı sülfamidlerin sentezinde mikrodalga kullanımı. Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Esteves-Souza, A., Rodrigues-Santos, C.E., Cistia, C.N.D., Silva, D.R., Sant'Anna, C., M.R. and Echevarria, A., 2012. Solvent-Free Synthesis, DNA-Topoisomerase II Activity and Molecular Docking Study of New Asymmetrically N,N'-Substituted Ureas Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 23890-000, Seropédica, Rio de Janeiro, Brazil.
- Fang, S.H., Rao, Y.K. ve Tzeng, Y.M., 2004. Cytotoxic effect of trans-Cinnamaldehyde from Cinnamomum osmophloeum leaves on human cancer cell lines. Int J Appl Sci Eng, 2, 136-147.
- Feng, S. and Li, G., 2011. Modern Inorganic Synthetic Chemistry, Chapter 4, Hydrothermal and Solvothermal Synthesis, Jilin University, China.
- Gangani, B.J. and Parsania, P. H., 2007. Microwave-Irradiated and Classical Syntheses of symmetric Double Schiff Bases of 1,1'-Bis(4-aminophenyl) cyclohexane and their Physicochemical Characterization. Spectroscopy Letters, Volume 40, 97-112.
- Gowder, S.J.T. and Halagowder, D., 2010. Cinnamaldehyde induces behavioral and biochemical changes in the male albino wistar rat. Journal of Medical Sciences, 3, 101-109.
- Guo, Z., Xing, R., Liu, S., Zhong, Z., Ji, X., Wang, L. and Pengcheng Lia, 2007. Antifungal properties of Schiff bases of chitosan, N-substituted chitosan and quaternized chitosan, Carbohydrate Research 342, 1329–1332
- Herrero, M.A., Kremsner, J.M. and Kappe, C.O., 2007. Nonthermal Microwave Effects Revisited: On the Importance of Internal Temperature Monitoring and Agitation in Microwave Chemistry Christian Doppler Laboratory for Microwave Chemistry (CDLMC) and Institute of Chemistry, Karl-Franzens-University Graz, Heinrichstrasse 28, A-8010 Graz, Austria oli.Ver.kappe@uni-graz.at Received October 19.
- Hisaindee, S., Al-Kaabi, L., Ajeb, S., Torky, Y., Iratni, R., Saleh, N. and AbuQamar, S.F., 2015. Antipathogenic effects of structurally-related Schiff base derivatives: Structure–activity relationship. Arabian Journal of Chemistry (2015) 8, 828–836, Received 7 September 2012; accepted 20 March 2013 Available online 27 March 2013.

- Husain, A., Varshney, M.M., Parcha, V., Ahmad, A. and Khan S.A., 2015. Synthesis and biological evaluation of new hydrazone-Schiff bases. A Journal of the Bangladesh pharmacological Society (BDPS), Bangladesh J Pharmacol 10: 555-561
Journal homepage: www.banglajol.info, Abstracted/indexed in Academic Search Complete, Agroforestry Abstracts, Asia Journals Online, Bangladesh Journals Online, Biological Abstracts, BIOSIS Previews, CAB Abstracts, Current Abstracts, Directory of Open Access Journals, EMBASE/Excerpta Medica, Google Scholar, HINARI (WHO), International Pharmaceutical Abstracts, Open J-gate, Science Citation Index Expanded, SCOPUS and Social Sciences Citation Index; ISSN: 1991-0088
- Kahriman, N., 2011. Mikrodalga yöntemi ile diaza-flavon/ flavanon bileşiklerinin sentezi. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Kappe, C.O., 2003. Microwave-enhanced chemistry enabling technology Revolutionising organic synthesis and drug discovery. Business briefing: Future Drug Discovery, Internet.
- Kappe, C.O. and Stadler, A., 2006. Methods and Principles in Medicinal Chemistry: First published: 31 January 2006. Print ISBN: 9783527312108 | Online ISBN: 9783527606559 | DOI: 10.1002/3527606556.
- Kappe, C.O., Dallinger, D. and Murphree, S.S., 2009. Practical Microwave Synthesis For Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols, Wiley-Vch, 299 s, Weinheim.
- Karagöz, A., 2008. Cinnamon (tarçın)'un kolesterol profili ve endotel fonksiyonları üzerine etkisi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Gaziantep.
- Karakullukçu, N.T., Efil, K., Bekdemir, Y. ve Kütük, H., 2011. Asinnamiliden)-4-Metoksianilin'in Mikrodalga Yardımıyla Sentezi, Bazı Spektroskopik ve Yapısal Özelliklerinin Teorik Olarak İncelenmesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 55139, Samsun, Türkiye.
- Karaoğuz Turgut, B., 2011. Tarçın yağı ve atımlı elektrik alanı prosesinin elma suyunun kalitesi üzerine etkisi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Bolu.
- Karthikeyan, M.S., Prasad, D.J., Poojary, B., Bhat, K.S., Holla, B.S. and Kumari, N.S., 2006. Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety. Bioorg. Med. Chem. 14 (22), 7482-7489.
- Kaur, H., Puri, J.K., Kapila, A. and Singla, A., 2013. Synthesis and characterization of some new di- and triorganotin (IV) complexes of Schiff base derived from o-vanillin and acetazolamide using microwaves, DOI 10.1515/mgmc-2012-0039
Main Group Met. Chem., 2013; 36(1-2): 35-39
- Kumar, S., Dhar, D.N. and Saxena, P.N., 2009, Applications of metal complexes of Schiff bases-A review, Vol. 68, March 2009, pp.181-187
- Kumar, C.V., Kumar, M. P., Tejaswi, S. and Shivaraj, 2014. Spectroscopic, Crystallographic, and Docking studies of 3,4-Dimethyl-N-(thiophen-2-yl)methylene)isoxazol-5-amine Schiff Base. Department of Chemistry, Osmania University, Hyderabad, Telangana State-500007 India*e-mail: shivaraj_sunny@yahoo.co.in Received May 15, 2014.

- Laemmli, U. K., 1970. "Cleavage of the Structural Proteins During the Assembly of the Head of Bacteriophage T4", *Nature*, 227, (229), 680-685.
- Liberta, A. E. and West, D. X., 1992. Antifungal And Antitumor Activity Of Heterocyclic Thiosemicarbozones And Their Metal Complexes, 5(2), 121-126.
- Lidström, P., Tierny, J., Wathey, B. and Westman, J., 2001. Microwave Assisted Organic Synthesis- A Review. *Tetrahedron*, 57, 9225-9283.
- Lindskog, S. and Coleman, J.E., 1973. "The Catalytic Mechanism of Carbonic Anhydrase", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 70, (9), 2505-2508.
- Li, X.M., Le, G.W., Cheng, J.X., Wang, F. and Shi, Y.H., 2006. Optimization of microwave-assisted solid-phase oligosaccharides synthesis reaction and analysis of components and structure of synthetic product. *Carbohydrate Polymers*, 64:408–418.
- Li, Y., He, X.L. and Yang, X.Y., 2007. *Acta Crystallographica Section E*. 63, o4546.
- Loferer, M.J., Tautermann, C.S., Loeffler, H.H. and Liedl, K.R., 2003. "Influence of Backbone Conformations of Human Carbonic Anhydrase II on Carbon Dioxide Hydration: Hydration Pathways and Binding of Bicarbonate", *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 8921-8927.
- Lowe, N., Brady, H.J., Barlow, J.H., Sowden, J.C., Edwards, M. and Butterworth, P.H., 1990. "Structure and Methylation Patterns of the Gene Encoding Human Carbonic Anhydrase I", *Gene*, 93, (2), 277-83.
- Marutharaj, T., 2009. Synthesis and characterization of strongly oxidising Ru (II) dimers. PhD dissertation, Department of Chemistry, University of Arkansas, Arkansas, USA.
- Milestone, S., 2001. *MicroSYNTH Synthesis Application Notes*.
- Mohamed, G.G., Omar, M.M. and Hindy, A.M., 2005. Metal Complexes Of Schiff Bases: Preparation, Characterization, And Biological Activity. Cairo University, Department Of Chemistry, Faculty Of Science, Giza-Egypt E-Mail: Mmomar27@Yahoo.Com, Received 24.05.2005 *Turk J Chem* 30 (2006), 361–382. ©TÜBİTAK
- Naglah, A.M., Awad, H.M., Bhat, A., Al-Omar, M.A. and Amr, A., El-G., 2015. Microwave-Assisted Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Isatin Schiff Bases Linked to Nicotinic Acid via Certain Amino Acid Bridge. *Hindawi Publishing Corporation*, Article ID 364841, 8 pages
- Nair, R., Shah, A., Baluja, S. and Chanda, S.V., 2002. Synthesis and study of Antibacterial activity of some Schiff bases derived from sulfonamide, 4-amino antipyrine and raceacetophenone. *Med. Chem. Res.* 11 (8), 463–479.
- Nair, M.S., Arish, D. and Joseyphus, R.S., 2012. Synthesis, characterization, antifungal, antibacterial and DNA cleavage studies of some heterocyclic Schiff base metal complexes, Available online 20 November 2010, *Journal of Saudi Chemical Society* 16, 83–88
- Peng, Y., Zhao, Z., Liu, X. and Li, G., 2013. Microwave-assisted synthesis and Biological activity of new Schiff bases derived from dimers of 4-amino-3-[3-(1-benzyl)indole]-5-thiomethyl-1, 2, 4-triazole. DOI 10. 1007/s11164-012-0723-6, *Res Chem Intermed*, 39: 1897-1905
- Rahimova, A., Mamedova, P., Aliyeva, M. and Aminova, B., 2014. Synthesis Antimicrobial Activity of p-Dimethyl-Amino-Benzylaldehyde Schiff Base of α -Naftyl-Amine and Metal Complexes. *Academy of Institution of Additives*,

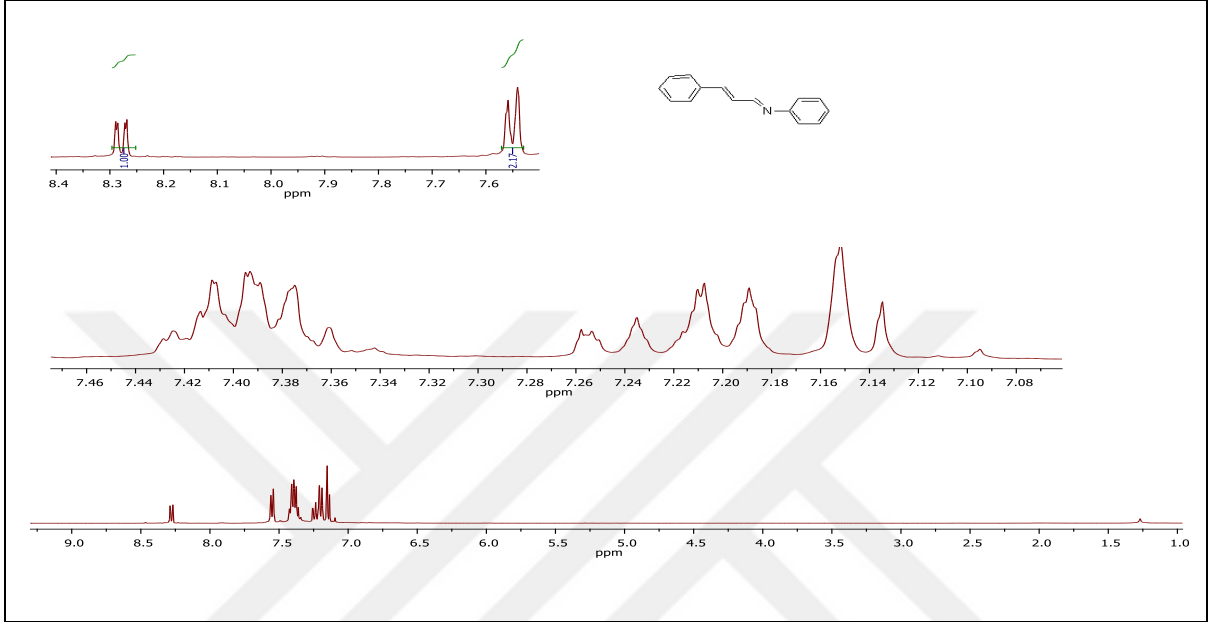
- Azerbaijan National Science, Baku 994, Azerbaijan J. Chem. Chem. Eng. 8, 682-685
- Reinhart, A.B., 2011. Select ruthenium complexes as potential candidates for thiol ligation. MSc dissertation, Department of Chemistry, Arkansas State University, Arkansas, USA.
- Rickli, E. E., Ghazantar, S. A.S., Gibbons, B.H. And Edsall, J. T., 1964. Carbonic anhydrase from human erythrocytes. *J. Biol. Chem.*, 239, 1065-1078.
- Saldanha, L. A., Elias, G., Rao, M. N. A., 1990. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 40, 89-91.
- Salman, S. R., Farrant, R.D. and Lindon, J.C.,1991. Studies of tautomerism in 2-hydroxynaphthaldehyde Schiff bases by multinuclear magnetic resonance, *Spectroscopy Letters*, 24(9), 1071-1078.
- Salman R. Salman and Fadhil S. Kamounah, 2003.Tautomerism in 1-hydroxy-2-Naphthaldehyde Schiff bases: Calculation of tautomeric isomers using carbon-13 NMR, *Spectroscopy* 17, 747–752, IOS Press.
- Sangal, A., 2011. Role of cinnamon as beneficial antidiabetic food adjunct: a review. *Adv Appl Sci Res*, 2, 4, 440-450.
- Schiff H.,1864. Mittheilungen aus dem universitats laboratorium in Pisa: Eine neue reihe organischer basen. *Justus Liebigs Ann Chem*, 131(1), 118–9,(1864)
- Shaibu, R. O. And Watkins, G. M., 2015. Synthesis And Spectroscopic Studies Of Schiff Bases From Variously Substituted Benzaldehydes and 2-Aminomethyl Pyridine. *Ife Journal of Science* vol. 17, no. 1 (Received: 18 Sept., 2014; Accepted: 14 Jan., 2015).
- Sharma, S., Manhar, A. K., Bora, P.J., Dolui, S. Kumar., Mandal, M., 2015. Evaluation Of antioxidant and antibacterial activity of various aspect ratio gold(Au)nanorods. *Advanced Materials Letters*. 6(3), 235-241.
- Shen, Y., Jia, L.N., Honma, N., Hosono, T., Ariga, T. and Seki, T., 2012. Beneficial effects of cinnamon on the metabolic syndrome, inflammation and pain and mechanisms underlying these effects -a review. *J Tradit Complement Med*, Jan-Mar; 2,1, 27-32.
- Shinde, A., Zangade, S., Chavan, S. and Vibhute, Y., 2014. Microwave induced synthesis of bis- Schiff bases from propane-1, 3-diamine as promising antimicrobial analogs, 60-70.
- Silva, C.M., Silva, D.L., Modolo, L.V., Alves, R.B., Resende, M.R., Martins, C.V.B. and Fa´tima, A., 2011. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of advanced Research* (2011)2. 1-8
- 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, *Eur. J. Med. Chem.* 43 160–165.
- Sly, S.W., and Peigi, Y.H., 1995. Human Carbonic Anhydrase and Carbonic Anhydrase Deficiencies, *Annu. Rev. Biochem.* 64, 375-401.
- Smith, K.S., Ferry, J.G., 2000. "Prokaryotic Carbonic Anhydrases." *FEMS Microbiol Rev.*, 24, (4), 335-366.
- Smith, K.S., Cosper, N.J., Stalhandske, C., Scott, R.A. and Ferry, J.G., 2000. "Structural and Kinetic Characterization of an Archaeal B-Class Carbonic Anhydrase". *Journal of Bacteriology*, 182, (23), 6605-6613.

- Solomons, G. and Fryhle, C., 2002. *Organik Kimya*. (Çeviri Editörleri: G. Okay, Y. Yıldırım), Literatür Yayıncılık, İstanbul, s. 738.
- Stadler, A., Pichler, S., Hories, G. and Kappe, O., 2002. Microwave-enhanced reactions under open and closed vessel conditions. A case study. *Tetrahedron*, 58: 3177-3183.
- Subash-Babu, P., Alshatwi, A.A. and Ignacimuthu, S., 2014. Beneficial antioxidative and antiperoxidative effect of cinnamaldehyde protect streptozotocin-induced pancreatic beta cells damage in wistar rats. *Biomol Ther*, 22, 1, 47-54.
- Supuran, C.T., and Scozzafava, A., 2001. "Carbonic Anhydrase Inhibitors, *Curr. Med. Chem.*, 1, 61-97.
- Suzi, S.A. and Aida, E.M., 2007. Could cinnamaldehyde be harmful? histological, cytogenetical and biochemical studies on its effect on some organs of mice. *Egypt J Genet Cytol*, 30, 2, 447- 464.
- Swaraj, P., Hipparagi, S.M., Meharoon, D., Sharma, R. K. and Sandeep, D., 2011. Microwave Assisted Synthesis of Fluoro Chloro Benzimidazole Substituted Diazolidinone Derivatives for Antimicrobial Activities, 77-90
- Taskin, E., Nadaroglu, H., Demir, Y. and Demir, N., 2009. Purification and Properties of Carbonic Anhydrase from Bone Marrow, *Asian Journal of Chemistry*, 21 (7) 5117-5122.
- Taylor, M., Atri, B., S. and Minhas, S., 2005. *Developments in microwave chemistry*, Elsevier.
- Telli, B., 2010. Hidrotermal/solvotermal sentez koşullarında, 2,4,6 tri(2-piridil)-s-triazininkadmiyumla etkileşmesi sonucu oluşan polimerik bileşiğin sentez ve karakterizasyonu. Yüksek lisans tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar.
- Terova, O., 2008. Synthesis, characterization and inertness studies of gallium(III) and indium(III) complexes of dicarboxymethyl pendant -armed cross-bridged cyclam. MSc dissertation, Department of Chemistry, University of New Hampshire, New Hampshire, SA
- Thanassi, J., Pucci, M.J., Aboul-Fadl, T., Abdel-Aziz, H.A., Abdel-Hamid, M.K. and Elsaman, T., 2011. Schiff bases of indoline-2,3-dione: potential novel inhibitors of mycobacterium tuberculosis (Mtb) DNA Gyrase, *Molecules* 16, 7864-7879.
- Tonbak, F. ve Çiftçi, M., 2012. Sıcaklık stresine maruz bırakılan bıldırcınlarda Rasyona ilave edilen tarçın yağının (*Cinnamomum zeylanicum* l.) performans ve karkas özellikleri üzerine etkisi. *FÜ Sağ Bil Vet Derg*, 26, 3, 157-164.
- Türk, S., Tok, F., Çelik, H., Karakuş, S., Nadaroglu, H., Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B. and Küçükoğlu, K., 2017. Some N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-[(3-substituted) ureido/thioureido] benzenesulfonamides as carbonic anhydrase I and II inhibitors. *Marmara Pharmaceutical Journal* 21: 89-95.
- Unver, H., Yildiz, M., Dulger, B., Ozgen, O., Kendi, E. and Durlu, T.N., 2005. Spectroscopic studies, antimicrobial activities and crystal structures of N-(2-hydroxy-3-methoxybenzalidene) 1-aminonaphthalene. *J. Mol. Struct.* 737 (2-3), 159-164.
- Wade, L.G. , 1999. *Organic Chemistry*, Wiley, New York, s. 818-819.
- Wang, X., Liu, X., Jiang, Y. and Zhao, Z., 2014. Microwave-assisted synthesis and in vitro antibacterial activity of novel steroidal 1, 2, 4-triazole Schiff base derivatives,

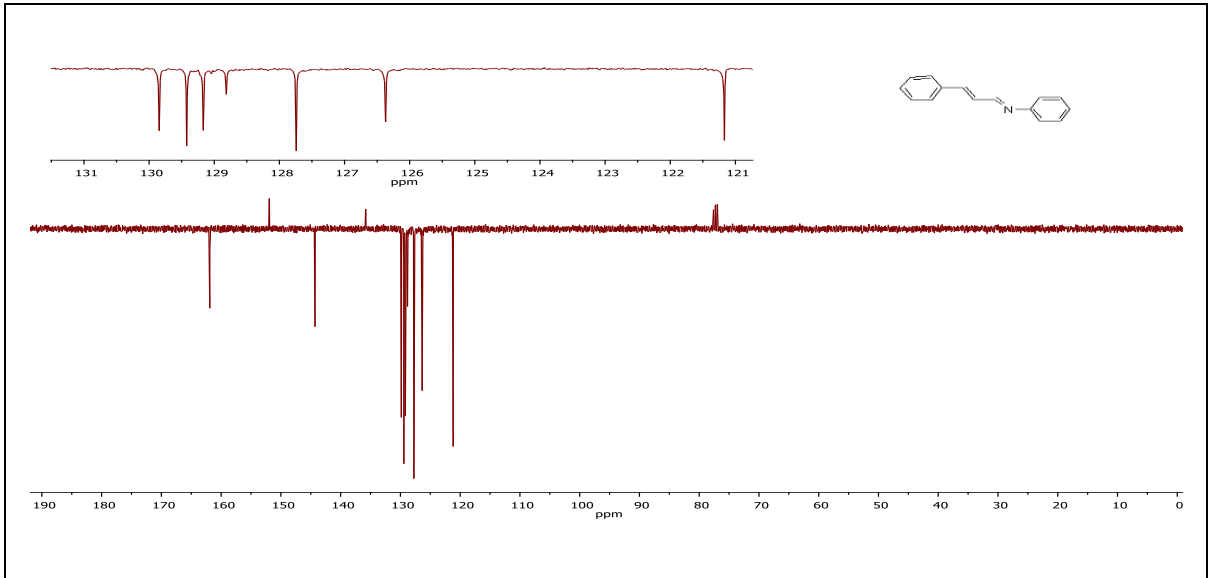
- College of Chemistry and Environmental Protection Engineering, Southwest University for Nationalities, Chengdu 610041, P.R. China, VOL.38, may, 300-303
- Wazalwar, S.S. and Bhawe, N.S., 2012. Microwave Assisted Synthesis and Antioxidant Activity of Vanadium(IV) Complexes of Amino Acid Schiff Bases. 42:1098-1104
- Wistrand, P.J., 1981. The importance of carbonic anhydrase B and C for the unloading of CO₂ by the human erythrocyte. *Acta Physiol Scand*, 113:417-426.
- Wolf, R. B., 1986. Effects of *p*-Methoxycinnamaldehyde from Star Anise and Related Cinnamic Acid Derivatives on Velvetleaf Germination. *J. Nat. Prod.*, 49 (1), pp 156–158
- Vass, A., Dudas, J. and Varma, R.S., 1999, Solvent-free synthesis of N-sulfonylimines using microwave irradiation.
- Vince, J.W., Carlsson, U. and Reithmeier, R.A.F., 2000. "Localization of the Cl⁻/HCO₃⁻ Anion Exchanger Binding Site to the Amino-Terminal Region of Carbonic Anhydrase II". *Biochemistry*, 39, 13344-13349.
- Voutchkova, A., 2009. Novel synthetic method for N-heterocyclic carbene transition metal complexes and new green catalytic applications. PhD dissertation, Department of Chemistry, Yale University, Connecticut, USA.
- Zhao, X., DiRocco, D.A., Rovis, T. and Am, J., 2011. *Chem. Soc.* 133, 12466–12469.
- Zimmerman, S.A., Ferry, J.G. and Supuran, C.T., 2007. "Inhibition of the Archaeal Beta-Class(Cab) and Gamma-Class(Cam) Carbonic Anhydrases." *Curr Top Med Chem.*, 7, (9), 901-8.
- Zoubi, W.A., Kandil, F. and Chebani, K., 2013. Active Transport Of Metal Ions By Using Schiff Bases *Physical Sciences Research International* Vol. 2(1), Pp. 12-23 January 2014 Full Length Research Paper Laboratory Of Organic Chemistry, Department Of Chemistry, Faculty Of Science, University Of Damascus, Syria. Accepted 12 December, 2013

EKLER:

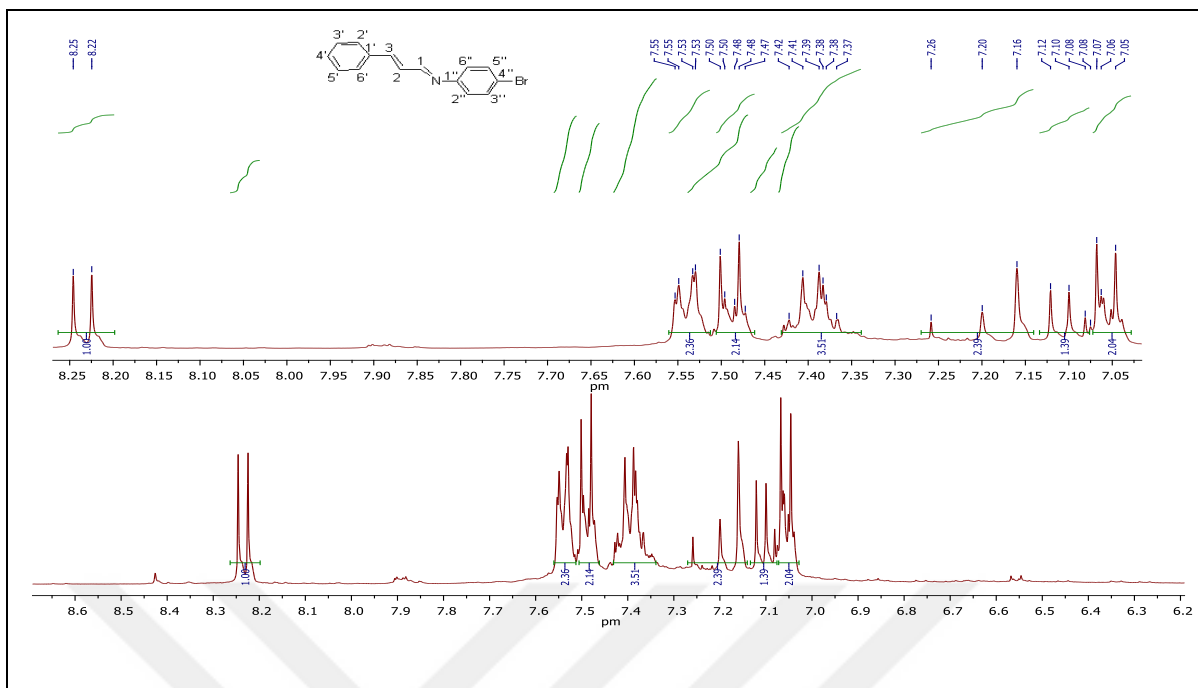
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) ve $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, δ CDCl_3 : ppm)
spekturumları



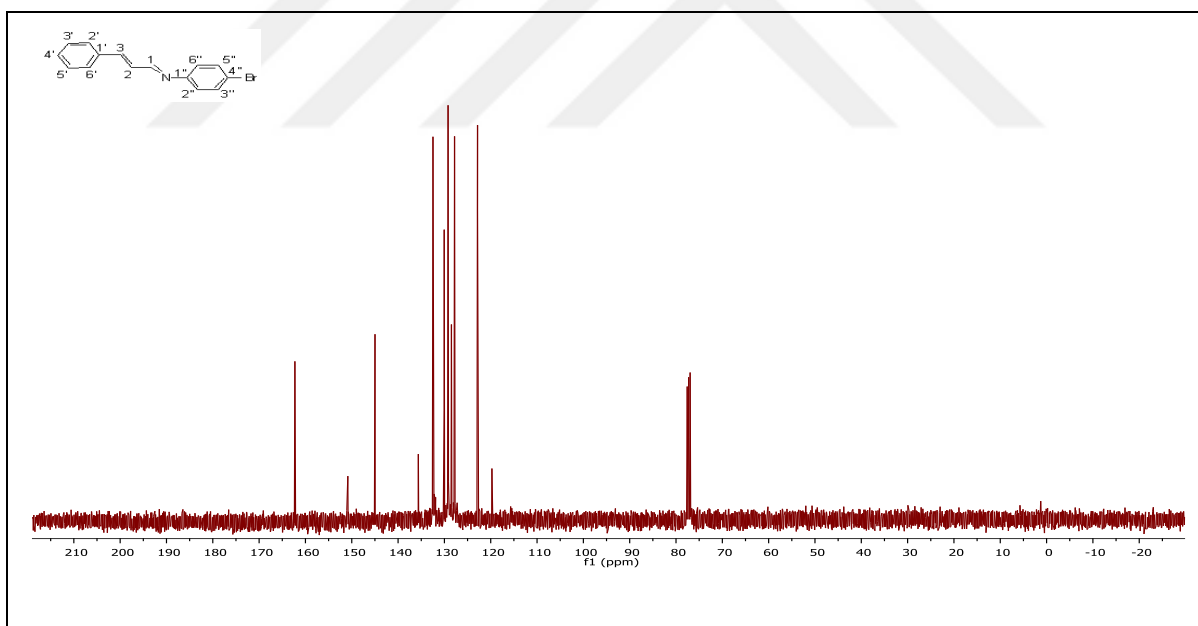
Ek 1.1. (*E*)-*N* - ((*E*)-3-fenil alliliden) anilin (**113**)'in 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



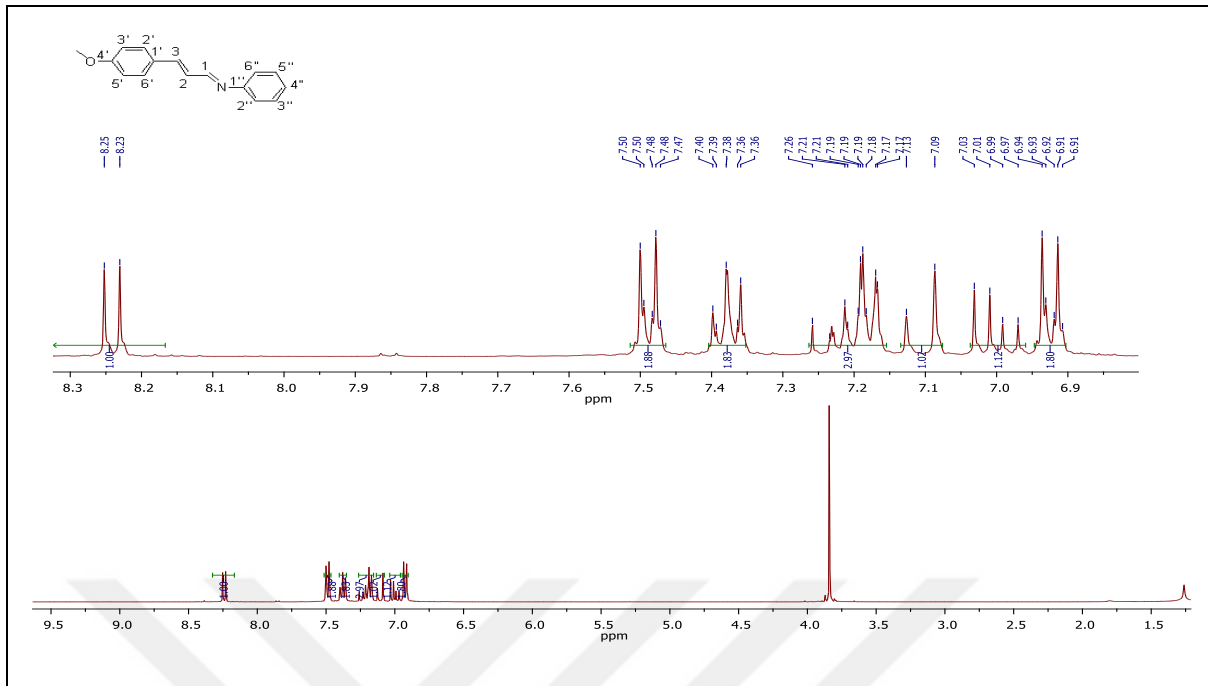
Ek 1.2. (*E*)-*N* - ((*E*)-3-fenil alliliden) anilin (**113**)'in 100 MHz $^{13}\text{C NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



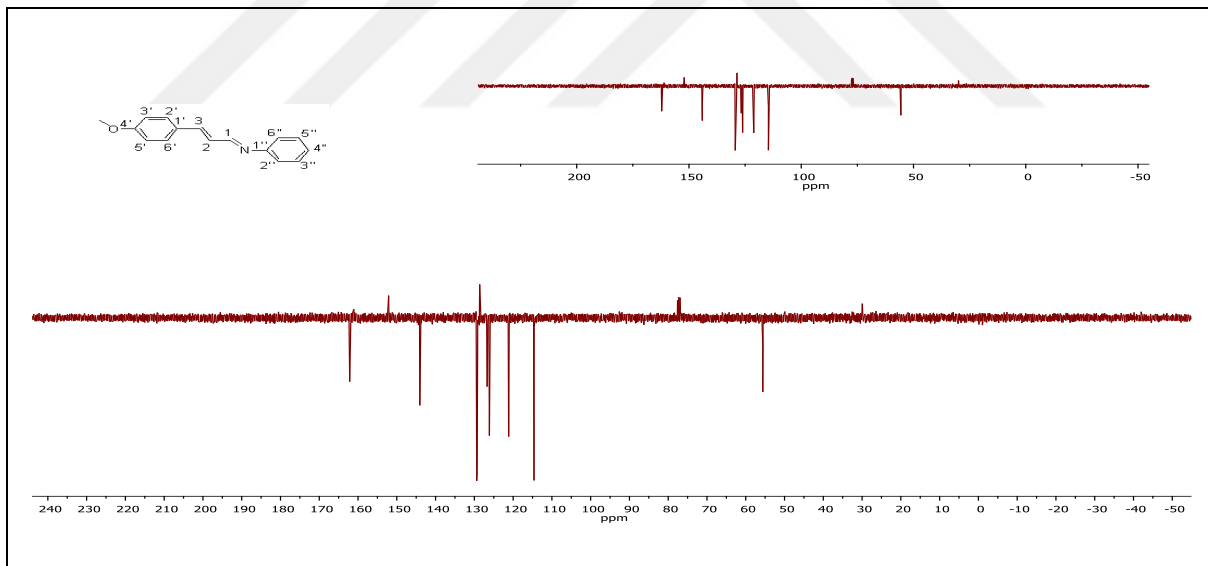
Ek 2.1. *(E)*-4-bromo-*N*-((*E*)-3-phenylallylidene) anilin (**116**)'in 400 MHz ^1H -NMR spektrumu(CDCl_3)



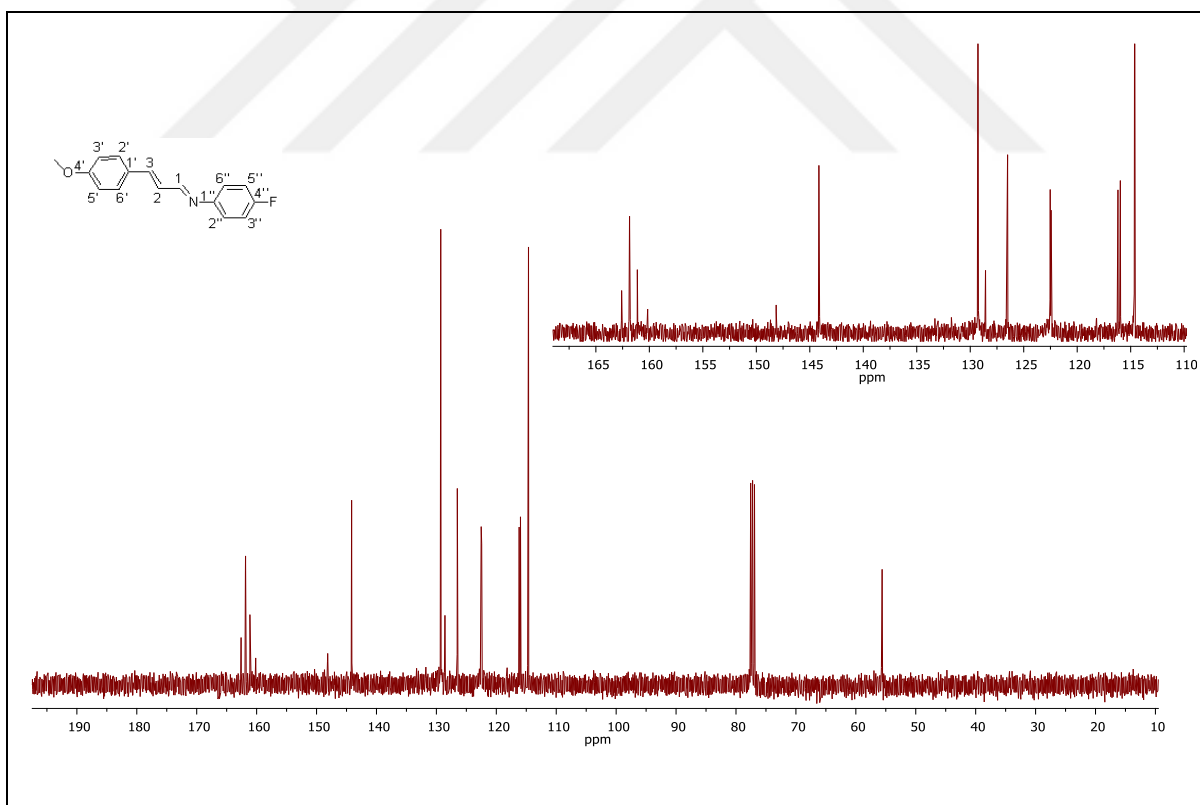
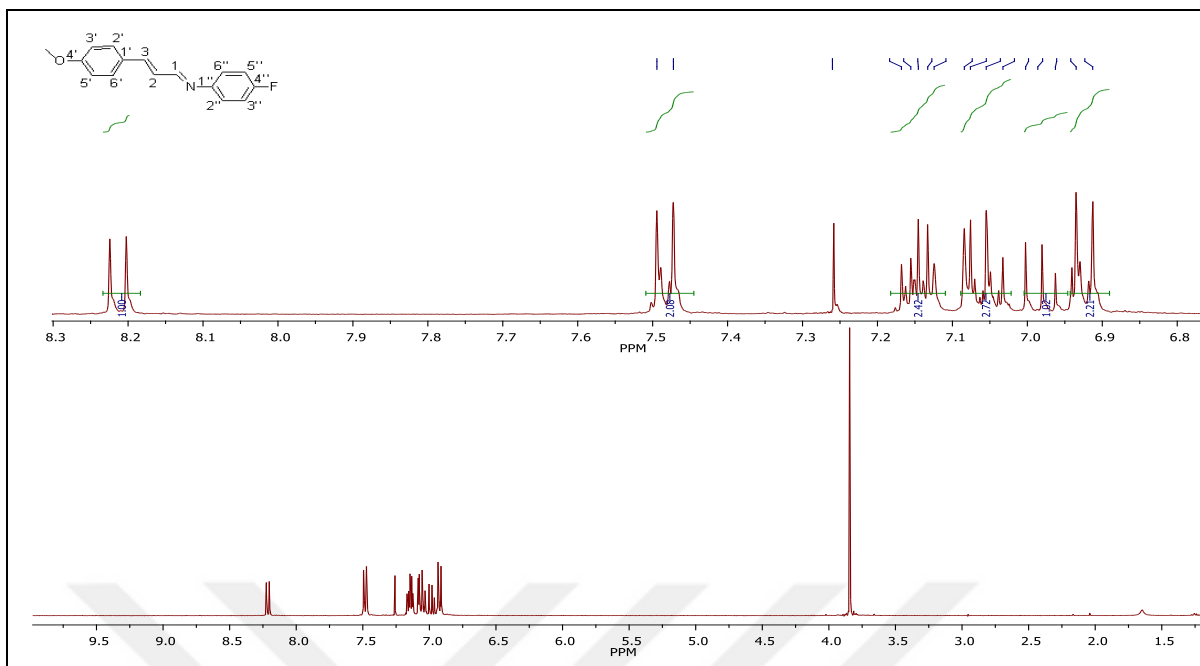
Ek 2.2. *(E)*-4-bromo-*N*-((*E*)-3-phenylallylidene) anilin (**116**)'in 100 MHz ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

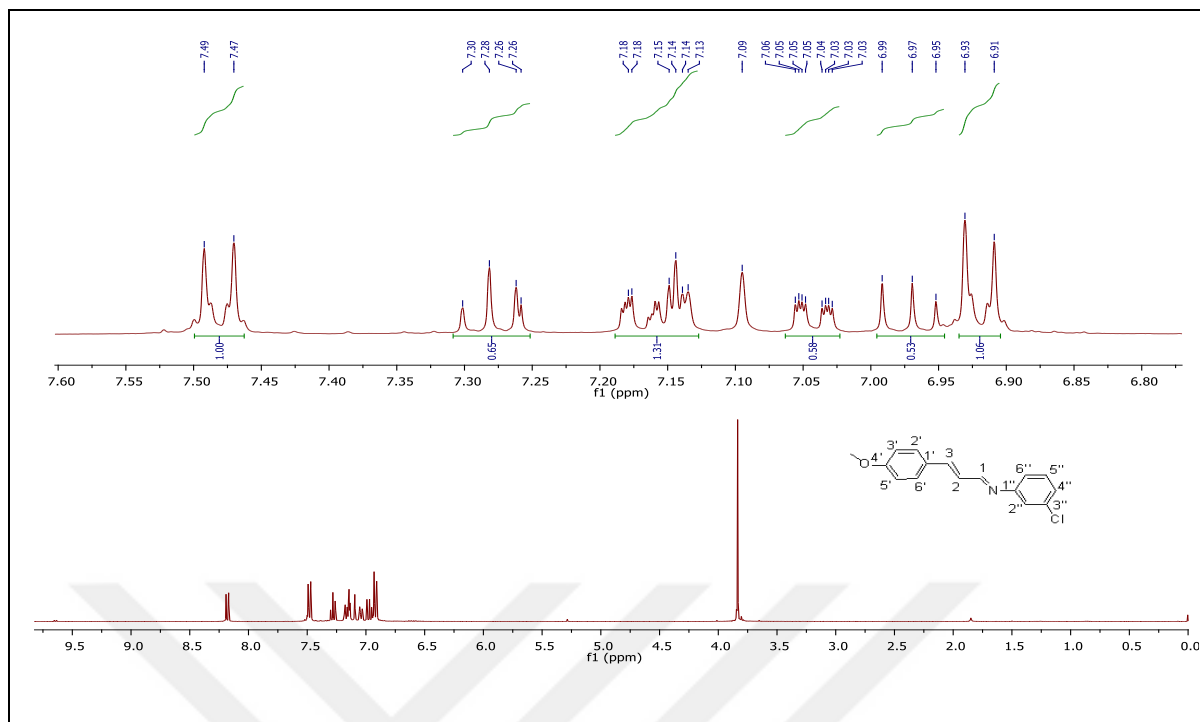


Ek 3.1. (*E*)-*N* - ((*E*)-3- (4-metoksifenil) alliliden) anilin (**163**)’in 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)

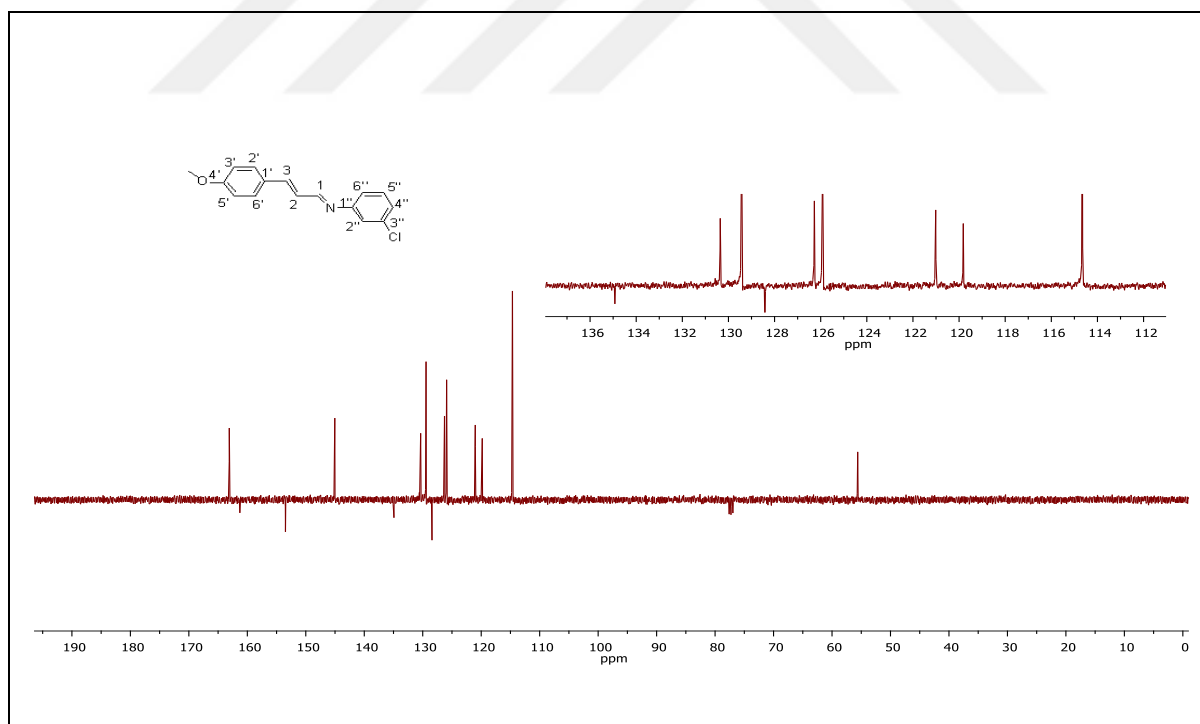


Ek 3.2. (*E*)-*N* - ((*E*)-3- (4-metoksifenil) alliliden) anilin (**163**)’in 100 MHz ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

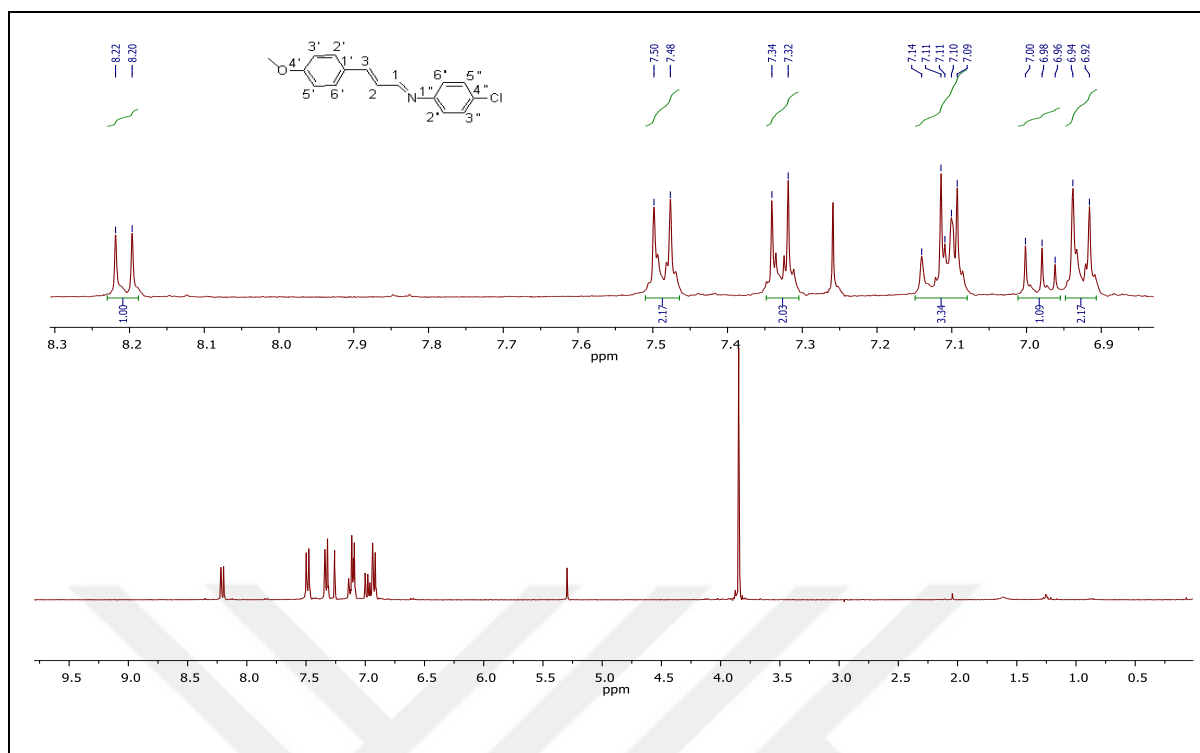




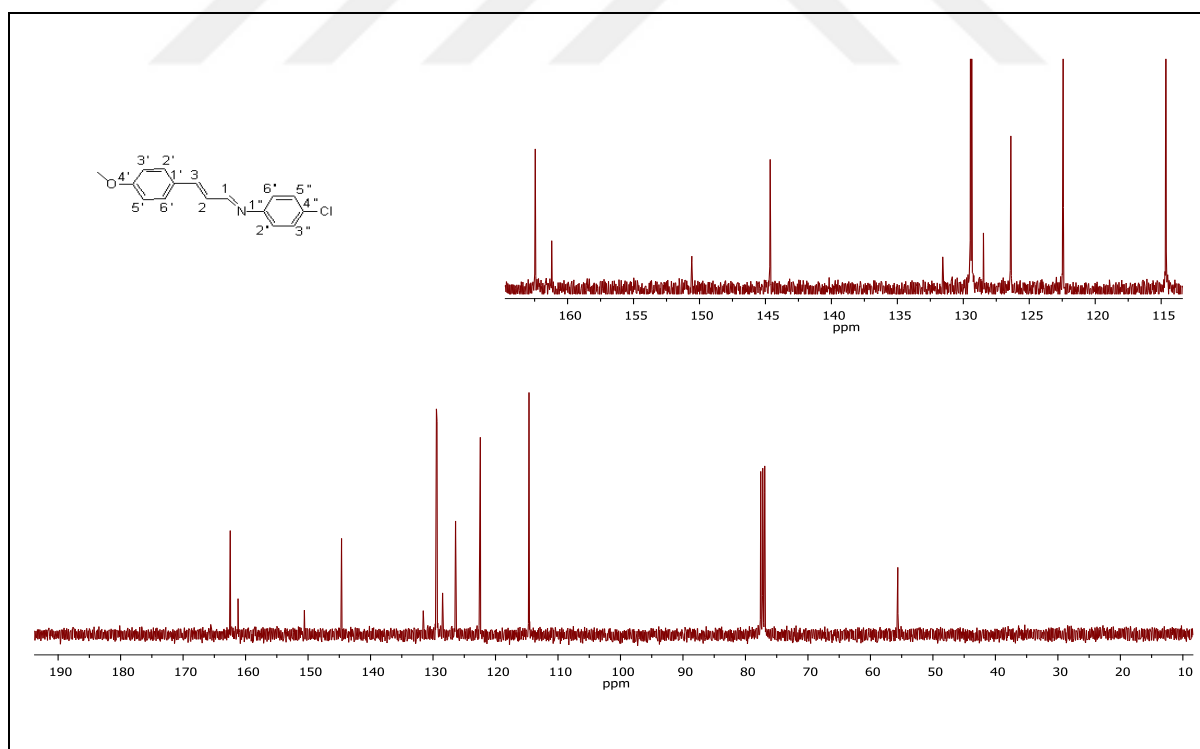
Ek 5.1. (*E*)-3-kloro-*N*-((*E*)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin (**166**)'in 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



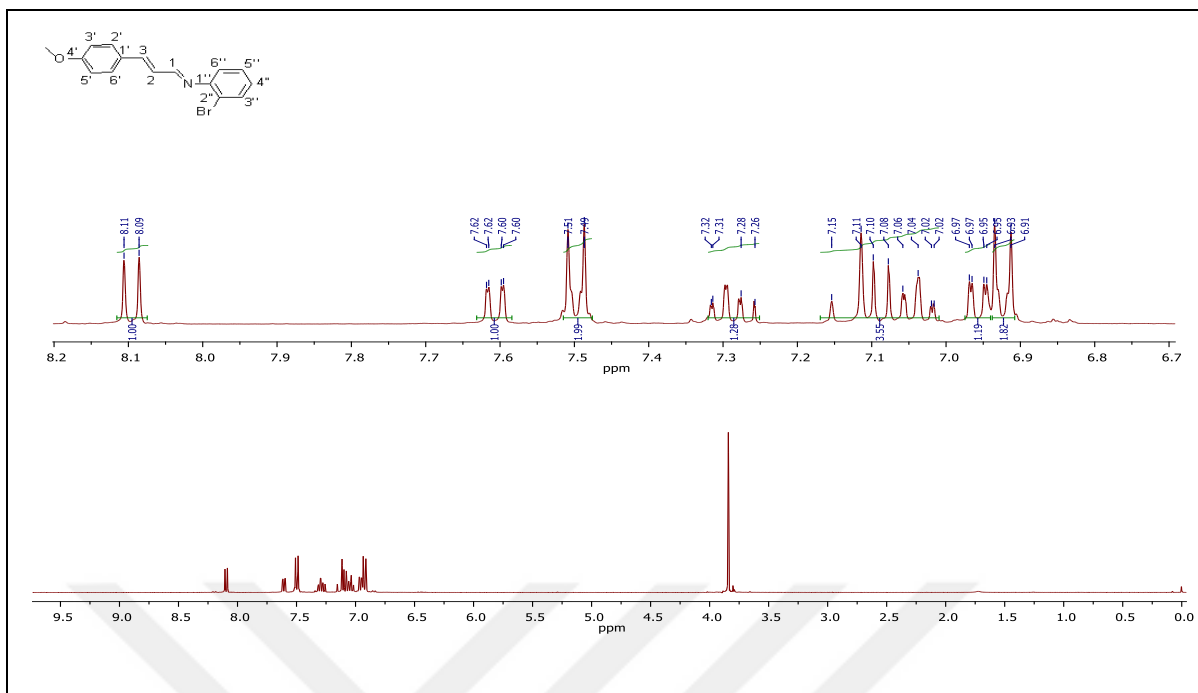
Ek 5.2. (*E*)-3-kloro-*N*-((*E*)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin (**166**)'in 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



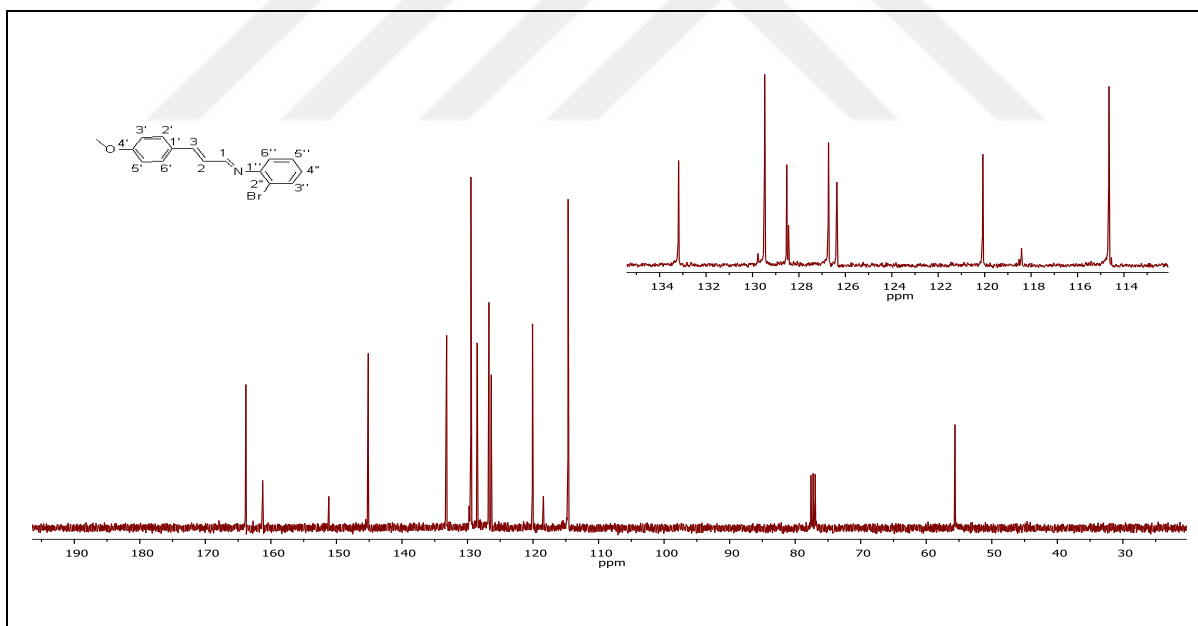
Ek 6.1. (*E*)-4-kloro-*N*-((*E*)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin (**167**)'in 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



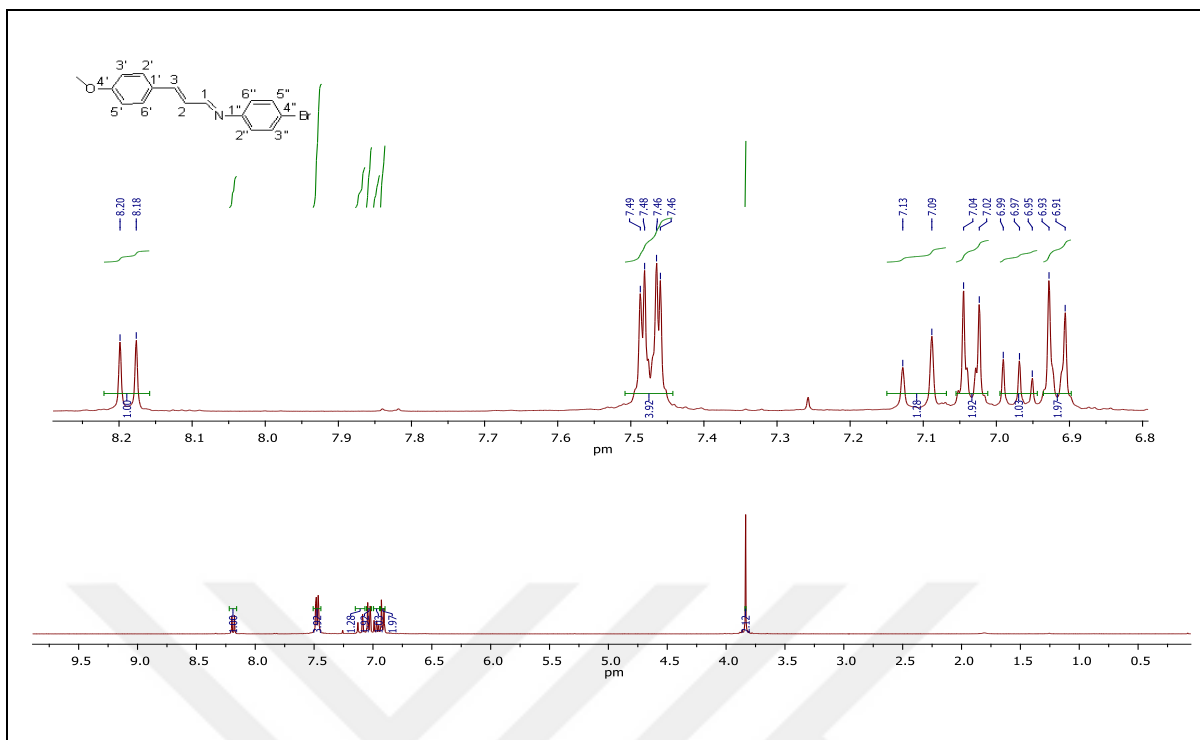
Ek 6.2. (*E*)-4-kloro-*N*-((*E*)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin (**167**)'in 100 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



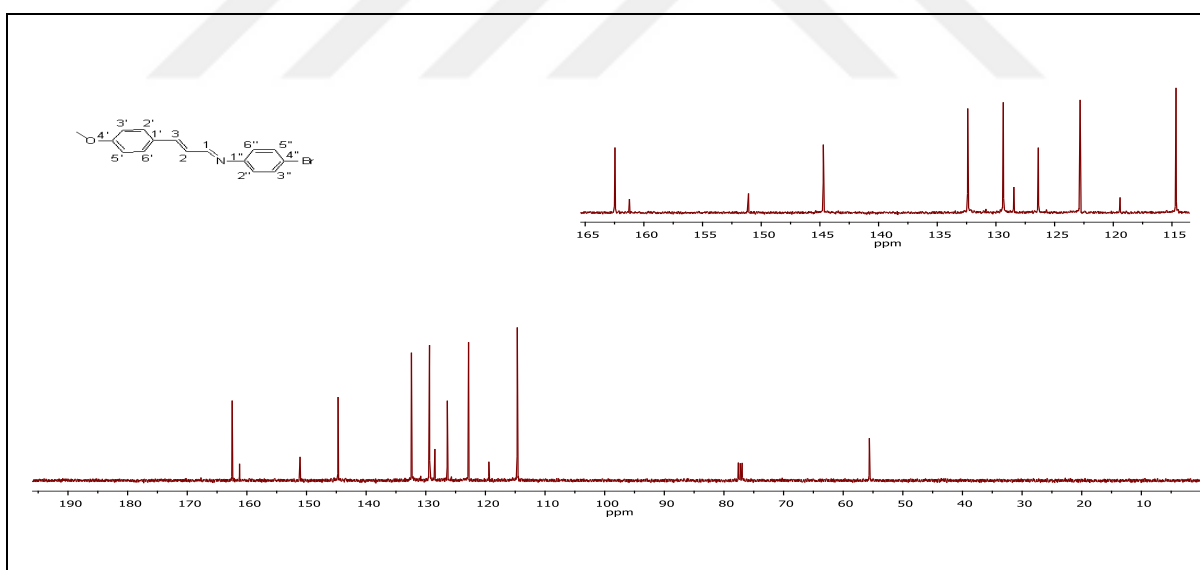
Ek 7.1. *(E)*-2-bromo-*N*-((*E*)-3-(4-metoksifenil)alliliden)anilin (**169**)'in 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



Ek 7.2. *(E)*-2-bromo-*N*-((*E*)-3-(4-metoksifenil)alliliden)anilin (**169**)'in 100 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



Ek 8.1. (*E*)-4-bromo-*N*-((*E*)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin (**170**)'in 400 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Ek 8.2. (*E*)-4-bromo-*N*-((*E*)-3-(4-metoksifenil) alliliden) anilin (**170**)'in 100 MHz ¹³C NMR spektrumu (CDCl₃)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Mehmet MAMAN
Doğum Yeri ve Tarihi	Tuzluca/Iğdır/27.04.1980
Eğitim Durumu	
Lisans Öğrenimi	Atatürk Üniversitesi/Ağrı Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği
Yüksek Lisans Öğrenimi	Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Ana Bilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı
Bildiği Yabancı Diller	-
Bilimsel Faaliyetler	5. İlaç Konferansı Katılım(Sunum) 5. İlaç Konferansı Bildiri
İş Deneyimi	
Stajlar	
Projeler	
Çalıştığı Kurumlar	Milli Eğitim Bakanlığı/ Kimya Öğretmeni(2001-2018)
İletişim	
E-posta Adresi	m.maman76@hotmail.com
Mezuniyet Tarihi	
İlkokul:	Tuzluca Kurtuluş İlkokulu
Ortaokul:	Kars/ Susuz Kazım Karabekir Anadolu Öğretmen Lisesi, Ankara Hasanoğlan Öğretmen Lisesi
Lise:	1996 /Kars/ Susuz Kazım Karabekir Anadolu Öğretmen Lisesi
Lisans:	2001 / Atatürk Üniversitesi Ağrı Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümü
Yüksek	
Lisans:	03.04.2018 /Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Organik Kimya Bilim Dalı