

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İMİN GRUBU İÇEREN YENİ LİGAND VE KOMPLEKSLERİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BAZI ENZİM
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Zeynep ÇETİN

**Danışman
Doç. Dr. Bülent DEDE**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI
ISPARTA – 2013**

© 2013 [Zeynep ÇETİN]

TEZ ONAYI

Zeynep ÇETİN tarafından hazırlanan "**İmin Grubu İçeren Yeni Ligand ve Komplekslerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Bazı Enzim Aktivitelerinin İncelenmesi**" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak başarı ile savunulmuştur.

Danışman	Doç. Dr. Bülent DEDE Süleyman Demirel Üniversitesi	
-----------------	--	-------

Jüri Üyesi	Yrd. Doç. Dr. Ahmet AYDIN Süleyman Demirel Üniversitesi	
-------------------	---	-------

Jüri Üyesi	Yrd. Doç. Dr. Ayşin ZÜLFİKAROĞLU Amasya Üniversitesi	
-------------------	--	-------

Enstitü Müdürü	Prof. Dr. Mehmet Cengiz KAYACAN	
-----------------------	--	-------

TAAHHÜTNAME

Bu tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

Zeynep ÇETİN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Koordinasyon Bileşikleri.....	1
1.2. Schiff Bazları (İminler).....	4
1.2.1. Schiff bazlarının fiziksel özellikleri.....	7
1.2.2. Schiff bazlarının kimyasal özellikleri.....	7
1.2.3. Schiff bazlarının oluşum mekanizması.....	9
1.2.3.1. Sulu ortamın etkisi.....	10
1.2.3.2. Aromatikliğin Schiff bazlarına etkisi.....	10
1.2.3.3. pH'ın etkisi.....	11
1.2.4. Schiff bazlarının sentez yöntemleri.....	12
1.2.5. Schiff bazlarının reaksiyonları.....	13
1.2.6. Schiff bazlarında keto-amin tautomerisi.....	14
1.2.7. Schiff bazlarında hidrojen bağı.....	16
1.2.8. Schiff bazlarının biyolojik önemi.....	17
1.2.9. Schiff bazlarının metal kompleksleri.....	19
1.2.9.1. Schiff bazı metal komplekslerinin sınıflandırılması.....	21
1.3. Enzimler.....	25
1.3.1. Enzimlerin yapısı ve tanımlar.....	25
1.3.2. Enzimlerin adlandırılması.....	27
1.3.3. Enzimlerin sınıflandırılması ve numaralandırılması.....	27
1.3.4. Enzim aktivasyonunun ölçülmesi.....	29
1.3.5. Enzim aktivatörleri.....	29
1.3.6. Enzimlerin özellikleri.....	29
1.3.6.1. Anahtar kilit modeli.....	30
1.3.6.2. İndüklenmiş uyum modeli.....	30
1.3.7. Enzimlerin kataliz hızına etki eden faktörler.....	32
1.3.7.1. Enzim konsantrasyonu.....	32
1.3.7.2. Substrat konsantrasyonu.....	32
1.3.7.3. Sıcaklık.....	33
1.3.7.4. pH.....	33
1.3.8. Enzim kinetiği.....	33
1.3.8.1. Enzim aktivitesi.....	33
1.3.8.2. Michaelis - Menten kinetiği.....	34
1.4. Katalaz Enzimi.....	39
1.4.1. Serbest radikaller.....	39
1.4.2. Serbest radikallerin etkileri.....	41
1.4.3. Antioksidan savunma sistemleri.....	41
1.5. Katekolaz Enzimi.....	44
1.5.1. PFO enziminin katalizlediği reaksiyonlar.....	45

1.5.2. Polifenol oksidaz'ın doğada, endüstride, tıpta ve sentez reaksiyonlarındaki rolü.....	47
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	49
2.1. Literatür Özetleri.....	49
2.2. Çalışmanın Amacı.....	53
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	56
3.1. Kullanılan Maddeler.....	56
3.2. Kullanılan Aletler.....	56
3.3. DeneySEL Bölüm.....	57
3.3.1. Schiff bazlarının sentezi.....	57
3.3.1.1. Benzoin'in sentezi.....	57
3.3.1.2. 2-[2-hidroksi-1,2-difeniletildidenamino]-4-metilfenol'ün, H_2L^1 sentezi	58
3.3.1.3. 2-[2-hidroksi-1,2-difeniletildidenamino]-4-klorfenol'ün, H_2L^2 sentezi.....	58
3.3.1.4.(2)-({2-[2-hidroksi-1,2-difeniletildidenamino]etil} amino)- 1,2difenilpent-2-en-1-ol, H_2L^3 'ün sentezi.....	59
3.3.2. Komplekslerin Sentezi.....	59
3.3.2.1. H_2L^1 ligandının mononükleer Cu(II) ve Mn(II) komplekslerinin sentezi, $[ML^1(phen)].(H_2O)$	59
3.3.2.2. H_2L^2 ligandının mononükleer Cu(II) ve Mn(II) komplekslerinin sentezi, $[ML^2(phen)].(H_2O)$	60
3.3.2.3. H_2L^3 ligandının mononükleer Cu(II) ve Mn(II) komplekslerinin sentezi, $[ML^3].(H_2O)$	60
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	61
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR.....	65
5.1. 1H ve ^{13}C - NMR Sonuçları.....	65
5.2. FT-IR Spektrumları.....	67
5.3. Termogravimetrik (TG-DTG) Analiz.....	68
5.4. Manyetik Duyarlılık.....	69
5.5. Molar İletkenlik.....	70
5.6. Enzim Aktivitesi Çalışmaları.....	72
5.6.1. Katalaz enzimi.....	72
5.6.2. Katekolaz enzimi.....	78
KAYNAKLAR.....	89
EKLER.....	100
Ek A. Ligandların 1H -NMR Spektrumları.....	101
Ek B. Ligandların ^{13}C -NMR Spektrumları.....	103
Ek C. Ligandların ve Metal Komplekslerinin FT-IR Spektrumları.....	105
Ek.D. Bazı Komplekslerin Termogravimetrik Analiz Diyagramları.....	110
ÖZGEÇMİŞ.....	114

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Kanser tedavisinde kullanılan bazı platin bileşikleri.....	2
Şekil 1.2. Hemoglobin.....	3
Şekil 1.3. Klorofil-a (a), Klorofil-b (b) molekülü.....	3
Şekil 1.4. İmin oluşumuna ait reaksiyon mekanizması.....	9
Şekil 1.5. Aromatikliğin Schiff bazlarına etkisi.....	11
Şekil 1.6. Kondensasyon reaksiyonlarının pH'a bağlılığını gösteren mekanizma.....	12
Şekil 1.7. Schiff bazlarının tautomerisi.....	15
Şekil 1.8. Schiff bazlarının ketoenamin- enolimin tautomerleri.....	15
Şekil 1.9. Pridoksal (B6 Vitamini).....	18
Şekil 1.10. Pridoksal fosfattan pridoksamin oluşumu.....	19
Şekil 1.11. N-O tipi schiff bazı.....	21
Şekil 1.12. O-N-O tipi schiff bazı.....	22
Şekil 1.13. O-N-S tipi schiff bazı.....	22
Şekil 1.14. N-N-O tipi schiff bazı.....	23
Şekil 1.15. O-N-N-O tipi schiff bazı.....	23
Şekil 1.16. N-N-N-N tipi Schiff bazları.....	24
Şekil 1.17. Metalleri yan yana tutabilen "Compartmental" ligand ve kompleks çeşitleri.....	24
Şekil 1.18. Enzimlerin genel yapısı.....	26
Şekil 1.19. Anahtar kilit modeli (A)-İndüklenmiş uyum modeli (B).....	31
Şekil 1.20. Michaelis-Menten eğrisi.....	38
Şekil 1.21. Lineweaver - Burk eğrisi.....	39
Şekil 1.22. Monofenollerin o-hidroksilasyonu (Monofenolaz aktivitesi).....	46
Şekil 1.23. o-difenollerin o-kinonlara oksidasyonu (Difenolaz aktivitesi).....	46
Şekil 2.1. 2-[2-hidroksi-1,2-difeniletilidenamino]-4-metilfenol, H_2L^1 , $[C_{21}H_{19}NO_2]$	54
Şekil 2.2. 2-[2-hidroksi-1,2-difeniletilidenamino]-4-klorfenol, H_2L^2 , $[C_{20}H_{16}NO_2Cl]$	54
Şekil 2.3. (2)-({2-[2-hidroksi-1,2-difeniletilidenamino]etil} amino)-1,2difenilpent-2-en-1-ol, H_2L^3 , $[C_{32}H_{33}N_3O_2]$	55
Şekil 5.1. Mononükleer Cu(II) ve Mn(II) komplekslerinin yapıları.....	71
Şekil 5.2. H_2L^1 ligandının Cu(II) kompleksinin katalaz aktivitesi.....	73
Şekil 5.3. H_2L^1 ligandının Mn(II) kompleksinin katalaz aktivitesi.....	73
Şekil 5.4. H_2L^2 ligandının Cu(II) kompleksinin katalaz aktivitesi.....	74
Şekil 5.5. H_2L^2 ligandının Mn(II) kompleksinin katalaz aktivitesi.....	74
Şekil 5.6. H_2L^3 ligandının Cu(II) kompleksinin katalaz aktivitesi.....	75
Şekil 5.7. H_2L^3 ligandının Mn(II) kompleksinin katalaz aktivitesi.....	75
Şekil 5.8. H_2L^1 ligandının Cu(II) kompleksinin katekolaz aktivitesi.....	79
Şekil 5.9. H_2L^1 ligandının Mn(II) kompleksinin katekolaz aktivitesi.....	79
Şekil 5.10. H_2L^3 ligandının Cu(II) kompleksinin katekolaz aktivitesi.....	80
Şekil 5.11. H_2L^3 ligandının Mn(II) kompleksinin katekolaz aktivitesi.....	80
Şekil 5.12. H_2L^1 ligandının Cu(II) kompleksinin Michaelis-Menten eğrisi.....	81
Şekil 5.13. H_2L^1 ligandının Mn(II) kompleksinin Michaelis-Menten eğrisi.....	82
Şekil 5.14. H_2L^2 ligandının Cu(II) kompleksinin Michaelis-Menten eğrisi.....	82
Şekil 5.15. H_2L^2 ligandının Mn(II) kompleksinin Michaelis-Menten eğrisi.....	83
Şekil 5.16. H_2L^3 ligandının Cu(II) kompleksinin Michaelis-Menten eğrisi.....	83

Şekil 5.17. H_2L^3 ligandının Mn(II) kompleksinin Michaelis-Menten eğrisi.....	84
Şekil 5.18. H_2L^1 ligandının Cu(II) kompleksinin Lineweaver-Burk eğrisi.....	85
Şekil 5.19. H_2L^1 ligandının Mn(II) kompleksinin, Lineweaver-Burk eğrisi.....	85
Şekil 5.20. H_2L^2 ligandının Cu(II) kompleksinin Lineweaver-Burk eğrisi.....	86
Şekil 5.21. H_2L^2 ligandının Mn(II) kompleksinin Lineweaver-Burk eğrisi.....	86
Şekil 5.22. H_2L^3 ligandının Cu(II) kompleksinin Lineweaver-Burk eğrisi.....	87
Şekil 5.23. H_2L^3 ligandının Mn(II) kompleksinin Lineweaver-Burk eğrisi.....	87
Şekil A.1. H_2L^1 ligandının 1H -NMR spektrumu.....	101
Şekil A.2. H_2L^2 ligandının 1H -NMR spektrumu.....	101
Şekil A.3. H_2L^3 ligandının 1H -NMR spektrumu.....	102
Şekil B.1. H_2L^1 ligandının ^{13}C -NMR spektrumu.....	103
Şekil B.2. H_2L^2 ligandının ^{13}C -NMR spektrumu.....	103
Şekil B.3. H_2L^3 ligandının ^{13}C -NMR spektrumu.....	104
Şekil C.1. H_2L^1 ligandının FT-IR spektrumu.....	105
Şekil C.2. H_2L^1 ligandının Cu(II) kompleksinin FT-IR spektrumu.....	105
Şekil C.3. H_2L^1 ligandının Mn(II) kompleksinin FT-IR spektrumu.....	106
Şekil C.4. H_2L^2 ligandının FT-IR spektrumu.....	106
Şekil C.5. H_2L^2 ligandının Cu(II) kompleksinin FT-IR spektrumu.....	107
Şekil C.6. H_2L^2 ligandının Mn(II) kompleksinin FT-IR spektrumu.....	107
Şekil C.7. H_2L^3 ligandının FT-IR spektrumu.....	108
Şekil C.8. H_2L^3 ligandının Cu(II) kompleksinin FT-IR spektrumu.....	108
Şekil C.9. H_2L^3 ligandının Cu(II) kompleksinin FT-IR spektrumu.....	109
Şekil D.1. H_2L^1 ligandının termogramı.....	110
Şekil D.2. H_2L^1 ligandının Cu(II) kompleksinin termogramı.....	110
Şekil D.3. H_2L^2 ligandının termogramı.....	111
Şekil D.4. H_2L^2 ligandının Mn(II) kompleksinin termogramı.....	111
Şekil D.5. H_2L^3 ligandının termogramı.....	112
Şekil D.6. H_2L^3 ligandının Cu(II) kompleksinin termogramı.....	112
Şekil D.7. H_2L^3 ligandının Mn(II) kompleksinin termogramı.....	113

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 1.1. Hücre içi antioksidanlar	42
Çizelge 4.1. Ligandların ve metal komplekslerinin bazı fiziksel özellikleri ve element analiz sonuçları.....	62
Çizelge 4.2. Ligandların ve metal komplekslerinin karakteristik IR değerleri (cm^{-1}).....	63
Çizelge 4.3. Ligandların ^1H - NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri $\delta(\text{ppm})$	64
Çizelge 4.4. Ligandların ^{13}C -NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri $\delta(\text{ppm})$	64
Çizelge 5.1. Sentezlenen metal komplekslerin disproporsiyona uğrattığı H_2O_2 miktarı (mol-eqv).....	77
Çizelge 5.2. Sentezlenen metal komplekslerinin katekolaz enzim kinetiği parametrelerinin değerleri.....	88

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İMİN GRUBU İÇEREN YENİ LİGAND VE KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BAZI ENZİM AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Zeynep ÇETİN

**Süleyman Demirel Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

Danışman: Doç. Dr. Bülent DEDE

Bu tez çalışmasında ilk olarak çıkış maddesi olan benzoin, literatürde belirtildiği gibi benzaldehit ve sodyum siyanür'ün reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir. Daha sonra elde edilen benzoin 2-amino-4-metilfenol, 2-amino-4-klorfenol ve dietilentriamin ayrı ayrı eklenerek kondensasyon reaksiyonu sonucu literatürde kaydına rastlanmayan Schiff bazı yapısındaki üç yeni ligand elde edilmiştir. Sentezlenen bu ligandlara uygun çözücüde çözülmüş metal tuzları eklenerek mononükleer Cu(II) ve Mn(II) kompleksleri sentezlenmiş ve sentezlenen tüm ligand ve komplekslerin yapıları, elementel analiz, molar iletkenlik, manyetik duyarlılık, (^1H , ^{13}C) NMR, FT-IR, ICP-OES, TG-DTG çalışmalarıyla aydınlatılmıştır.

Ayrıca elde edilen 6 yeni kompleksin katalaz ve katekolaz enzim aktiviteleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Benzoin, metal kompleks, Schiff bazı, enzim aktivitesi

2013, 114 sayfa

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

SYNTHESIS and CHARACTERIZATION of NOVEL LIGANDS and THEIR COMPLEXES CONTAINING IMINE GROUP and INVESTIGATION of SOME of THEIR ENZYME ACTIVITIES

Zeynep ÇETİN

**Süleyman Demirel University
Graduate School of Applied and Natural Sciences
Department of Chemistry**

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Bülent DEDE

In this study firstly, the benzoin, which is the product of benzaldehyde and sodium cyanide, is to be synthesized. Then, ligands in the form of Schiff bases which are new to literature are to be obtained. For the last part of synthesis procedure, transition metal complexes of ligands are to be synthesized by interacting ligands with various transition metals. The synthesized composites are to be analyzed and verified through various analysis techniques; such as, (^1H , ^{13}C) NMR, FT-IR, elemental analysis, ICP-OES, molar conductivity, magnetic susceptibility measurement techniques and thermal analysis.

Also, within the scope of study, newly synthesized composites are to be examined whether they exhibit enzyme activity properties or not.

Keywords: Benzoin, metal complex, Schiff base, enzyme activity

2013, 114 pages

TEŞEKKÜR

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan, bana rahat ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan çok değerli Danışman Hocam Sayın Doç. Dr. Bülent DEDE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması süresince dostlukları ile her zaman yanımda olan ve sıkıntılarımı paylaşan çalışma arkadaşlarım Emre ÖZDOĞAN, Seda KURTULMUŞ, Rabia ERMİŞER ve Dilek BASKIN'a teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve bu günlere gelmemde çok büyük emek ve çabaları olan aileme ve özellikle yüksek lisans eğitimim boyunca maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen her daim yanımda olan biricik kızkardeşim Arş. Gör. Çiğdem ÇETİN'e teşekkür ederim.

3151-YL-12 No'lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Zeynep ÇETİN
ISPARTA, 2013

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BM	Bohr magnetonu
^{13}C -NMR	Karbon nükleer manyetik rezonans spektrometre
CAT	Katalaz
cm^{-1}	Dalga sayısı birimi
DMF	N,N-Dimetilformamit
E.C.	Enzimin kod numarası
FT-IR	Fourier dönüşümlü infrared spektrofotometre
^1H -NMR	Proton nükleer manyetik rezonans spektrometre
H_2L^1	2-[2-hidroksi-1,2-difeniletildenamino]-4-metilfenol
H_2L^2	2-[2-hidroksi-1,2-difeniletildenamino]-4-klorfenol
H_2L^3	(2)-({2-[2-hidroksi-1,2-difeniletildenamino]etil} amino) 1,2-difenilpent-2-en-1-ol
ICP-OES	İndüktif eşleşmiş plazma-optiksel emisyon spektrometre
K_M	Hızın, maksimum hızın yarısına geldiği andaki substrat konsantrasyonu
k_{cat}	Turnover sayısı
M	Molarite
mL	Mililitre
PFO	Polifenol oksidaz
Phen	1,10-fenantrolin monohidrat
S	Siemens
TG-DTG	Termogravimetri-Diferansiyel termogravimetri
UV	Ultraviyole ışığı
V_0	Başlangıç hızı
V_{max}	Maksimum hız
Ω	Ohm
μ_{eff}	DeneySEL manyetik moment

1. GİRİŞ

Koordinasyon bileşiklerinin oluşumunda önemli bir ligand olarak davranan gruplardan bir tanesi de Schiff bazı içeren ligand gruplarıdır. Schiff bazlarından oluşan koordinasyon bileşiklerinin boya ve tekstil endüstrisinde, polimer teknolojisinde, gıda maddelerinde, ilaç sanayinde, tıpta, tarım alanında suların sertliğinin giderilmesinde, antioksidan, dezenfektan ve stabilizatör maddelerin hazırlanması gibi çok değişik alanlarda kullanılması bu alana olan ilgiyi gün geçtikçe arttırmaktadır. Komplekslerin, birer metalloenzim olarak bilinen katekolaz ve katalaz enzimlerinin üstlendiği fonksiyonlar için model bileşikler olabileceği ile ilgili literatürde çalışmalar bulunmaktadır ve bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar günümüzde giderek artmaktadır.

Bu çalışmada da Schiff bazı içeren üç yeni ligand sentezlenmiş ve bunların mononükleer Cu(II), Mn(II) kompleksleri elde edilmiştir. Ayrıca sentezlenen komplekslerin katalaz ve katekolaz enzim aktiviteleri incelenmiştir.

1.1. Koordinasyon Bileşikleri

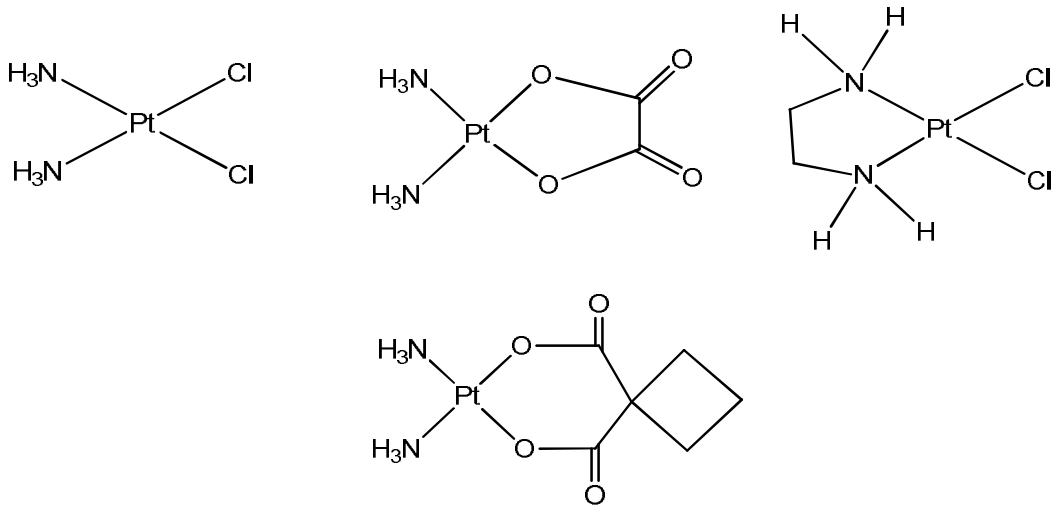
Metal iyonlarının, ligand denilen elektron çifti verici moleküllerle oluşturduğu komplekslerin özelliklerini inceleyen bilim dalına koordinasyon kimyası denir. Koordinasyon kimyasının ilk modern prensiplerle kurucusu 1891 senesinde Alfred Werner olmuştur. Alfred Werner'in koordinasyon kimyası üzerine teorisi önemlidir ve bu teori 1913 yılında Werner'e Nobel ödülünü kazandırmıştır (Basolo, 1998).

Koordinasyon bileşiklerinde metal iyonu, elektron veren (elektron donör) bir grup ile bağ yapmış durumdadır. Bir metal iyonu elektron çifti verebilen ligandlar ile bağ yaptığında meydana gelen bileşiğe "Koordinasyon Bileşiği" veya "Kompleks", metalin iki veya daha fazla donör atoma sahip ligandlar ile reaksiyonu sonucunda oluşan bir veya birden çok halkalı yapıya sahip bileşiklere "Metal Şelat" denir. Kompleksler ve şelatlar genellikle bütün metaller tarafından oluşturulabilirler. Halen bilinen çok sayıda ligand olmasına rağmen metal ile birleşebilen donör atomların

sayısı azdır. Bunların en çok bilinenleri ve geniş ölçüde incelenmiş olanları azot, oksijen ve kükürttür (Black ve Hartshorn, 1972; 1973). Elektron alan metalin elektron veren ligandla arasındaki elektron çiftinin oluşturduğu bağ koordine kovalent bağ olup polar kovalent özellik gösterir.

Dünyanın oluşumundan bu yana tabiatın mükemmel laboratuvarlarında sentezi yapılan ve henüz mekanizmaları dahi tam olarak aydınlatılmamış olan, biyolojik bakımdan büyük öneme sahip pek çok koordinasyon bileşikler mevcuttur (Mukherjee vd., 2004).

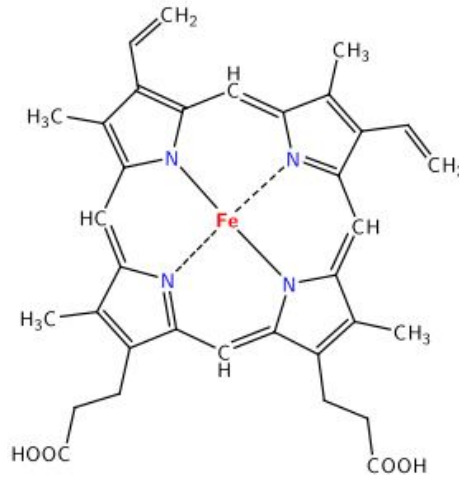
Bazı platin komplekslerinin (Şekil 1.1) kanser tedavisinde kullanılması ile ilgili araştırmalar, bu bileşiklere olan ilgiyi daha da artırmıştır (Rosenberg vd., 1965).



Şekil 1.1. Kanser tedavisinde kullanılan bazı platin bileşikler

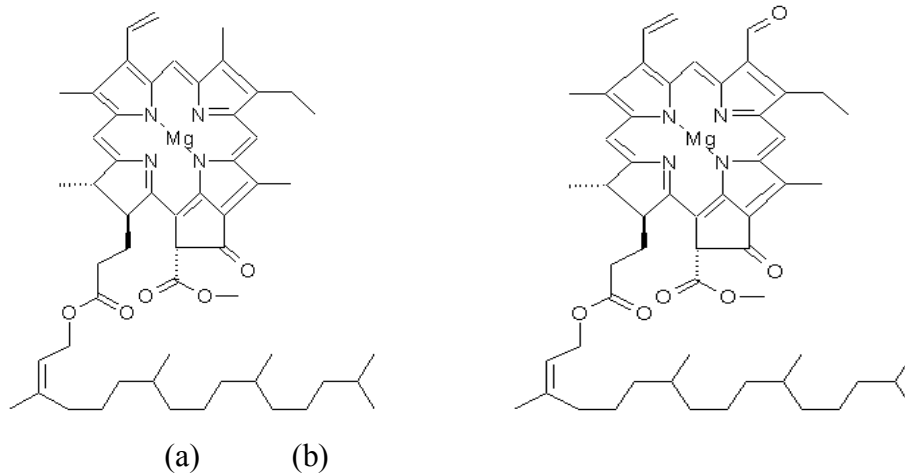
Bu tür bileşiklerden ilki cis-[PtCl₂(NH₃)₂]'dir; bunun trans-izomeri etkisizdir. Cis-[PtCl₂(NH₃)₂] bileşiğinin kemoterapik özelliği, 1964 yılında Rosenberg tarafından bulunmuştur. Yan ve toksik etkileri daha az olan metal bileşikler elde edebilmek için çalışmalar günümüzde de yoğun bir şekilde sürmektedir. Cis-izomerindeki 2 klor atomu şelat yapıcı DNA tarafından kolayca uzaklaştırılabilmektedir. Böylece hücre çoğalmasından sorumlu DNA molekülünün azot atomları Pt(II)'ye bağlanınca bu çoğalma özelliğini kaybetmektedir (Çetinkaya, 1993).

Koordinasyon bileşiklerinin öneminin artması önemli biyolojik sistemlerin birer koordinasyon bileşiği olması ile de bağlantılıdır. Bütün biyolojik yapılarda koordinasyon bileşiklerinin önemi çok büyüktür. Hemoglobin ve klorofil bunun tipik örnekleridir. Yaşamın devamı için gerekli olan oksijeni akciğerlerden dokulara ve karbondioksiti de akciğerlere taşıyan kandaki hemoglobinin hemin prostetik grubu, demirin pirol sistemine bağlanarak oluşturduğu şelat bileşiğidir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Hemoglobin

Bitkilerin yeşil pigmenti olan ve fotosentez olayını katalizleyen klorofil-a ve klorofil-b de (Şekil 1.3) bir magnezyum-pirol şelatıdır.



Şekil 1.3. Klorofil-a (a), Klorofil-b (b) molekülü

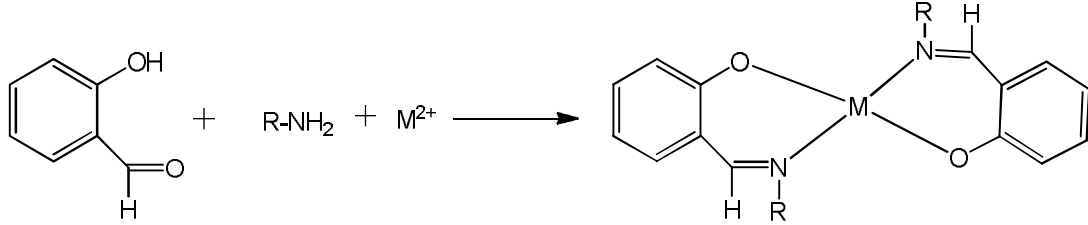
Metal iyonlarının biyolojik bünyede pirol sistemleri ile meydana getirdikleri kompleksler biyolojik katalizörler, yani enzimlerdir. Bu katalizörler bazen canlı için çok tehlikeli olabilecek reaksiyonları başlatırlar. Bu reaksiyonlar biyolojik bünyedeki hücre büyüme hızını değiştirerek günümüzde kanser olarak adlandırılan hastalıklara neden olurlar. Koordinasyon kimyası bu tür reaksiyonlara sebep olabilecek komplekslerin yapılarının aydınlatılmasına ışık tutar (Serin, 1980).

Özellikle son yıllarda sentezleri artan birçok Cu(II) ve Co(II) kompleksleri tüberküloz (verem) tedavisinde kullanılmaktadır (Kai vd., 2003; Park vd., 2004). Antibakteriyel etkiye sahip birçok sülfonil ilaç etken maddelerinin Fe(III) ve diğer geçiş metal komplekslerinin antibakteriyel etkisinin daha fazla olduğu literatürlerde kaydedilmiştir (El-bardicy vd., 1990). Son yıllarda yapılan çalışmalarda birçok Cd(II) ve Cu(II) komplekslerinin antimikrobik ve antifungal özelliklerinin olduğu kanıtlanmıştır (Tümer vd., 1999; Bafeltowska vd., 2002). Ru(III) geçiş metali ile sentezlenen birçok kompleks bileşiklerinin özellikle *Staphylococcus aureus* ve *E. Coli* bakterilerine karşı, yüksek derecede antibakteriyel etki gösterdiği literatürlerde mevcuttur (Cornard, 2001; Brown, 2004; Sangi, 2004). Özellikle Zn(II) ve Pt(IV) kompleks bileşiklerinin sentezlerinin son yıllarda artmasının asıl nedeni, yukarıda da söylendiği gibi kanser ve AIDS tedavilerinde kullanılır hale gelmesindendir. Yine son yıllardaki birçok çalışmada DNA'nın metal kompleksleri ile olan etkileşimleri incelenmiş ve DNA'nın kompleks bileşiklerle etkileştiği bilimsel olarak kanıtlanmıştır (Ogorevc, 1991; Martinez, 2002; Maccari, 2004).

1.2. Schiff Bazları (İminler)

Aldehit ve ketonların uygun reaksiyon şartlarında primer aminlerle kondensasyonu sonucu meydana gelen ve yapılarında C=N bulunan bileşiklere "Schiff bazları" denir. Genel olarak yapılarında karbon-azot çift bağı (-C=N-) bulunan bileşiklere "azometin ya da imin bileşikleri" ve C=N bağından oluşan fonksiyonel gruba da "Azometin grubu" denir. Schiff bazları ilk defa 1864 yılında Alman kimyager H. Schiff tarafından sentezlenmiştir (Schiff, 1869). 1933 yılında ise Pfeiffer tarafından ligand olarak kullanılmıştır (Pfeiffer, 1933). Salisilaldehit ile stokiometrik orandan biraz

fazla alınan herhangi bir alifatik primer aminle, alkollü veya sulu-alkollü ortamda, az miktardaki sodyum hidroksit veya sodyum asetat varlığında geçiş metalleri ile geri soğutucu altında ısıtılması sonucu N-alkil salisilaldiminlerin metal kompleksleri elde edilmiştir (Schiff, 1869).



Bu ligandlar koordinasyon bileşiğinin oluşması sırasında metal iyonuna bir veya daha fazla elektron çifti verebilmektedir. Schiff bazlarının oldukça kararlı 4, 5 veya 6 halkalı kompleksler oluşturabilmesi için, azometin grubuna mümkün olduğu kadar yakın ve yer değiştirebilir hidrojen atomuna sahip ikinci bir fonksiyonel grubun bulunması gereklidir (Patai, 1970). Bu grup tercihen hidroksil grubudur (Patai, 1970; Köksal, 1999). Schiff bazları $RCH=NR_1$ genel formülüyle gösterilebilir, bu formülde R ve R₁ alkil veya aril substitüentleridirler.

Aldehitler primer aminlerle kondensasyon reaksiyonu sonucunda kolay bir şekilde Schiff bazı oluştururken, ketonlarda aynı durum söz konusu değildir. Ketonlarda Schiff bazı elde etmek için katalizör seçimi, uygun pH aralığı ve uygun sıcaklık gibi pek çok faktörün göz önüne alınması gerekir. Özellikle aromatik ketonlardan Schiff bazını elde edebilmek için yüksek sıcaklık, uzun reaksiyon süresi ve katalizör gereklidir (Billman ve Tai, 1958; Patai, 1970).

Schiff Bazları biyolojik aktivitelerinden dolayı kimyanın çeşitli alanları ve biyokimya açısından önemlidir. Ayrıca, fotokromizm (ışığa ile etkileşince renk değiştirme) özelliğine sahip olmaları radyasyon şiddetini kontrol etme ve ölçme, görüntü sistemleri ve optik bilgisayarlar gibi değişik alanlarda kullanılmalarına yol açmıştır (Yeap vd., 2003). Genelde renkli maddeler olmaları nedeniyle (fenilen mavisi ve naftol mavisi gibi) boya endüstrisinde geniş kullanım alanlarına sahiptir. Ayrıca parfüm ve ilaç endüstrisinde de oldukça fazla kullanılırlar. Bu bileşiklerin sentetik oksijen taşıyıcı, enzimatik reaksiyonlarda ara ürün oluşturucu gibi

özelliklerinin yanında, bazı metal iyonlarına karşı seçici ve spesifik reaksiyon vererek spektrofotometrik reaktif olarak analitik kimyada kullanımları da önem taşımaktadır (Erturan vd., 1997). Bunun dışında elektronik gösteri sistemleri içinde sıvı kristal olarak, kauçuk hızlandırıcı ve kimyasal aracı olarak da kullanılabilirler. Schiff bazları birçok önemli bileşiğin (arendiazonyum nitratları, Narilarenkarboksiamidler, aminler ve siyanoaminler, s-lactamlar, vb.) hazırlanmasında ara üründür (Feri, 1978). Schiff bazları hem katalitik hidrojenasyon hem de kimyasal reaktiflerle istenilen aminlere indirgenebilirler. Böylece daha komplike aminler de elde edilebilir. Ayrıca salisilaldehidin, etilendiamin ve propilendiamin gibi alkilen diaminlerle kondensasyonu sonucu meydana gelen Schiff bazları gazolin içinde metal deaktivatörü olarak kullanılır. Polisiloksan ve PVC'nin stabilizasyonu için disalisilidenpropilendiamin kullanılmaktadır. Aynı zamanda bu Schiff bazının nikel şelatının termoplastik reçineler için ışık stabilizatörü olarak kullanılmasının uygun olduğu bildirilmiştir (Othmer, 1938).

Son yıllarda sıvı kristal teknolojisinde kullanılabilecek birçok Schiff bazı bulunmuştur (Chang ve Huili, 1990; 1991). Özellikle son on yılda N_2O_2 dört dişli Schiff bazlarının metal şelatlarına olan ilgi bu komplekslerin değişik uygulama alanları bulmalarından dolayı artmıştır (Gaber ve Issa, 1989). Bunun sebebi Schiff bazı metal şelatlarının molekül yapılarıdır. Ayrıca bazı Schiff bazı kompleksleri değişik uygulama alanları bulmaktadır. Örneğin kobalt komplekslerinin oksijen ayrılması, taşınması reaksiyonları için oksijen taşıyıcı model olarak kullanılması (Chen vd., 1989), Mn ve Ru komplekslerinin suyun fotolizini katalizlediği (Salman vd., 1991), demir komplekslerinin katodik oksijen indirgenmesinde katalizör olarak kullanıldığı bilinmektedir (Gaber ve Issa, 1989).

1.2.1. Schiff bazlarının fiziksel özellikleri

Karbon azot çift bağı etrafındaki dönmenin, karbon karbon çift bağındakine göre kolay olması stereoizomerlerin birbirine dönüşebilmesini sağlar. Bunun nedeni ise; daha elektronegatif olan azotun azometin bağında polarizasyona neden olmasıdır. Fakat Schiff bazlarının stereoizomerlerinin aralarında çok az enerji farkı olması nedeniyle birkaç istisna dışında izole edebilmek mümkün değildir. Eğer azometin grubundaki azot atomunda elektronegatif bir grup var ise (oksimler ve hidrozonlardaki gibi) elektronegatif grubun azot atomunun negatif yüklerini karbona doğru itmesi, polarizasyonun azalmasına dolayısıyla kovalent çift bağ karakterinin artmasına neden olur. Azot atomunda elektronegatif bir grubun bulunması durumunda azometin bağı etrafındaki dönme kolaylığını azaltır ve böyle stereoizomerler izole edilebilirler (Öztürk, 1998).

Azot atomunda hidrojen içermedikleri için Schiff bazları kararlıdır. Salisilaldimin bileşiğinin o- pozisyonundaki hidroksil grubunun protonunun ayrılması sonucu hidrojen üzerindeki negatif yük anyonik bir uç meydana getirir. Bu fenolik oksijen, bağlı bulunduğu benzen halkasıyla kısmi bir çift bağ özelliği göstererek rezonansa girer ve halkayı elektronca zenginleştirir. Bu durum, aromatik halka üzerinde elektron veren veya çeken süstitüentleri de rezonans nedeniyle etkiler. Bu nedenle bir elektron çifti bulunan azot atomu üzerinde de negatif yük birikimi oluşur (Akkuş, 1999).

1.2.2. Schiff bazlarının kimyasal özellikleri

Azot atomunda elektronegatif bir süstitüent bulunduğu takdirde azometin bileşiğinin kararlılığı artmaktadır. Örnek olarak azot atomunda hidroksil grubu taşıyan oksimler ile NH grubu taşıyan fenilhidrazon ve semikarbazonlar, azot atomunda alkil yada aril süstitüent taşıyan Schiff bazlarına göre hidrolize çok daha dayanıklıdır. Schiff bazları mutlak olarak alkalilere karşı kararlı oldukları halde özellikle düşük pH aralıklarında hidrolize olurlar ve kendisini oluşturan karbonil ve amin bileşiğine ayrılırlar. Bu reaksiyon iki yönlüdür. Eğer azot atomunda en az bir

tane çiftleşmemiş elektron içeren elektronegatif atom bulunan aminler kullanılırsa reaksiyon tümüyle tamamlanır ve hidroliz gerçekleşmeyeceği için yüksek verimle izole edilebilirler.

Ayrıca azometin grubunun reaktivitesine etki eden faktörlerden biri de indüktif etkidir. Orto ve para süstitüe diaril ketiminler hidrolize karşı dayanıklıdır. Bunun nedeni fenol $\longleftrightarrow$ imin, keto $\longleftrightarrow$ imin tautomerizmidir.

Keto-amin halindeki *o*- ve *p*- süstitüe ketiminlerin hidroliz hızının yavaş olması, keto halinin hidrolize dayanıklı olmasından kaynaklanmaktadır. Orto ve para metoksi süstitüentli diaril ketiminlerde oldukça yavaş hidrolizlenirler. Bu bileşiklerin tautomerleşmesi mümkün değildir. Rezonans yapabildikleri için hidrolize karşı dayanıklıdır.

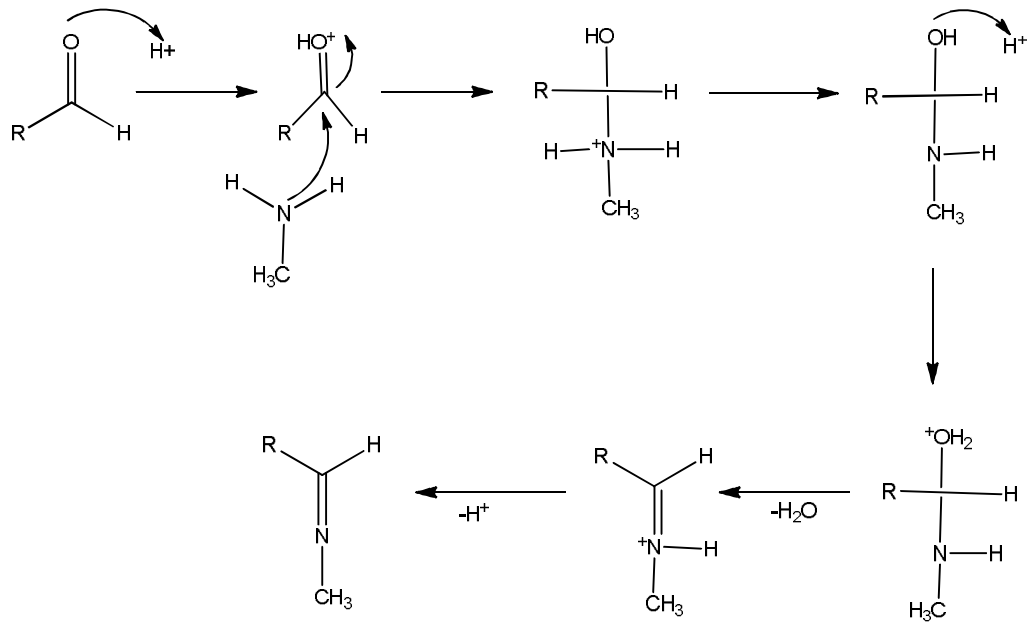
Alifatik β -diketonların monoazometinle türevleri, keto $\longleftrightarrow$ imin, keto $\longleftrightarrow$ enamin ve enol $\longleftrightarrow$ imin olmak üzere üç tautomer formülüne sahiptirler.

Azometin bileşiklerinin hidrolize karşı dayanıklılıklarında sterik etkilerin de rolü vardır. Orto pozisyonundaki bir süstitüent *m*- ve *p*- pozisyonlarında bulunduğu konumlara göre yapıyı hidrolize karşı dayanıklı kılmaktadır.

Azometin grubunun içerdiği azotun nükleofil oluşu nedeniyle Schiff bazlarında oldukça immobil bir tautomerizm ortaya çıkar. Bu tautomerleşmede bir karbondaki proton diğer karbona aktarılır. Bu şekilde tautomerizm, pridoksal ve α -aminoasitler arasındaki transaminasyon ile aynı olduğundan biyolojik bir öneme sahiptir (Öztürk, 1998).

1.2.3. Schiff bazlarının oluşum mekanizması

İmin oluşumu çok düşük ve çok yüksek pH'da yavaştır ve genel olarak pH 4 ve 5 arasında en hızlı gerçekleşir. Eğer imin oluşumu için önerilen mekanizma dikkate alınırsa neden asit katalizörün gerekli olduğu anlaşılabilir. Önemli basamak, protonlanmış alkolün bir su molekülü kaybederek iminyum iyonu haline geldiği basamaktır. Asit, alkol grubunu protonlayarak, zayıf ayrılan bir grubu (-OH), iyi ayrılan bir gruba (H_2O) çevirir. Eğer hidronyum iyonu derişimi çok yüksekse tepkime daha yavaş ilerler, çünkü aminin kendisi de önemli oranda protonlanır ve bu da ilk basamakta gerekli nükleofil derişimini azaltacak bir etkidir. Hidronyum iyon derişimi çok az ise, tepkime yine yavaşlar; çünkü protonlanmış aminoalkol derişimi azalır. En uygun koşul 4-5 arasındaki bir pH değeridir (Şekil 1.4) (Solomons ve Fryhle, 2002).



Şekil 1.4. İmin oluşumuna ait reaksiyon mekanizması

1.2.3.1. Sulu ortamın etkisi

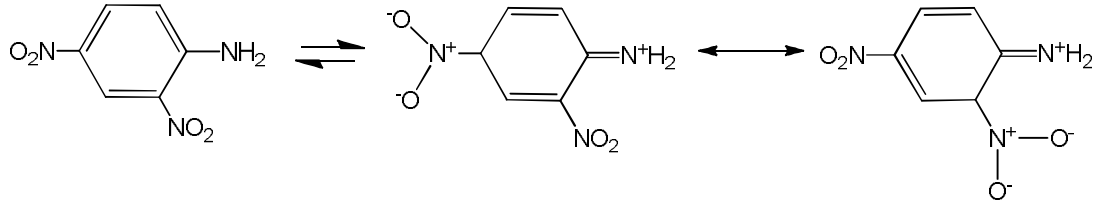
Karbonil bileşikleri ile primer aminlerin kondensasyonundan oluşan *N*- alkil ve aril sübstitüe imin yapısındaki Schiff bazlarının kondensasyon dengesi sulu veya kısmen sulu çözeltilerde büyük ölçüde kaymaya yatkındır. Kondensasyonlar genellikle suyun azeotrop teşkili ile destilasyon yoluyla ortamdan uzaklaştırılabildiği çözeltilerde yapılır.

α - pozisyonunda bir sübstitüent taşımayan aldehitler (formaldehit gibi) çoğu zaman aminlerle başarılı kondensasyon yapamazlar. Çünkü başlangıçtan teşekkül etmiş olan iminler daha sonra dimerik veya polimerik kondensasyona kadar giderler. Tersiyer alkil gruplarına sahip aminler ile alifatik aldehitler başarılı kondensasyona uğrarlar. α - pozisyonunda dallanmış bulunan alifatik aldehitler aminlerle iyi bir verimle kondense olurlar. Tersiyer alifatik aldehitler oda sıcaklığında hemen hemen kantitatif miktarlarda imin verirler. Aromatik aminler reaksiyonda teşekkül eden suyun çoğu kez uzaklaştırılması gerekmeksizin bile çok kolay kondensasyon yapabilirler.

İmin vermek hususunda ketonlar aldehitlerden daha az reaktiflerdirler. Asit katalizi kullanılarak yüksek reaksiyon sıcaklığında ve çok uzun reaksiyon süresinde teşekkül eden suyun uzaklaştırılmasıyla iyi verimle Schiff bazları elde edilebilir. Ketonlardaki sterik engel sistemi bu yapıyı oldukça az reaktif kılar (Greenwod ve Earnshaw, 1984).

1.2.3.2. Aromatikliğin Schiff bazlarına etkisi

Aromatik aminlerin para pozisyonunda elektron çekici substitüentler taşıması aromatik aldehitlerle reaksiyon hızını düşürür (Şekil 1.5), (NO_2 gibi gruplar). Çünkü azot üzerindeki ortaklanmamış elektron halkaya dağılır (Klonberg ve Muetterties, 1968).

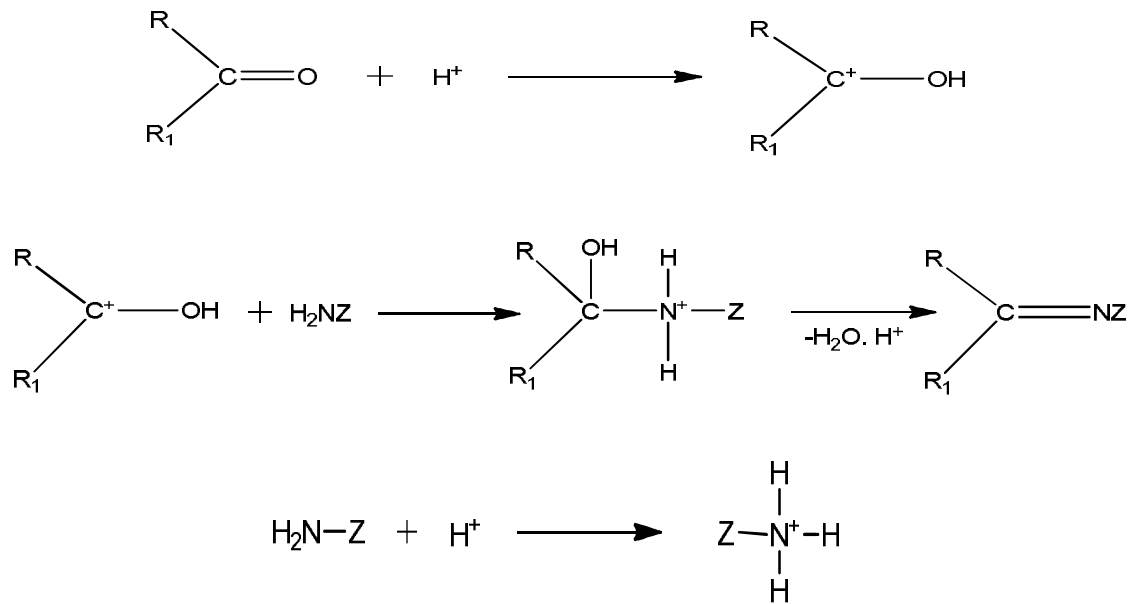


Şekil 1.5. Aromatikliğin Schiff bazlarına etkisi

Aromatik aminlerin para pozisyonunda elektron itici grupların olması durumunda (aldehit gibi) reaksiyon hızı artar. Buna ek olarak, aromatik aminlerde halkaya elektron veren gruplar olması nedeniyle (-OH gibi) reaksiyon hızı yükselir (Greenwod ve Earnshaw 1984).

1.2.3.3. pH'ın etkisi

Kondensasyon reaksiyonlarının mekanizması katılma-ayrılma reaksiyonu üzerinden yürüdüğünden azometin bileşiklerin meydana gelmesi oranı pH'ı ile yakından ilgilidir. Reaksiyonun pH'a bağlılığını gösteren mekanizmayı şu şekilde gösterebiliriz (Şekil 1.6).

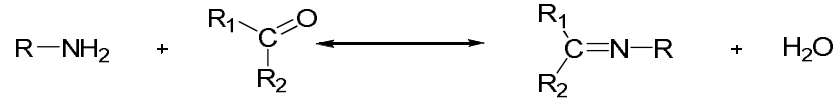


Şekil 1.6. Kondensasyon reaksiyonlarının pH'a bağlılığını gösteren mekanizma.

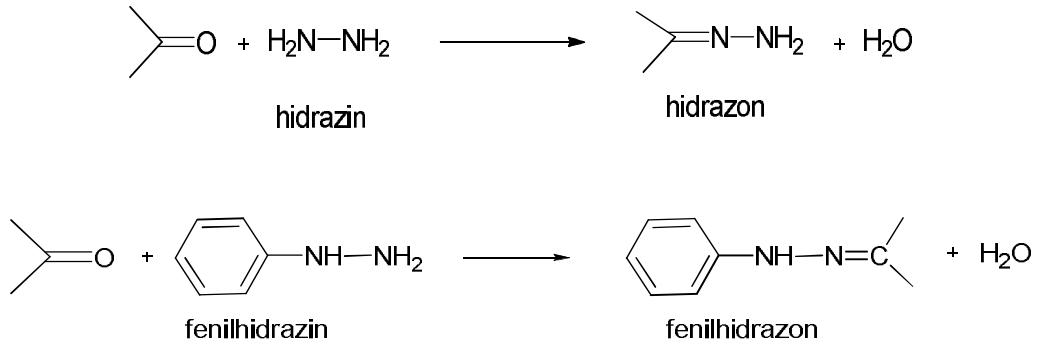
Görülüyor ki reaksiyonlarda H^+ önemli bir rol oynamaktadır; ancak aşırısından kaçınmak gerektiği son reaksiyonda görülmektedir. Çünkü nükleofile proton katılmasıyla etkin olmayan bir amonyum iyonu oluşur. Böyle olursa azot üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftini kaybeder ve ortaklanmamış elektron çifti olmadığı için azot karbonil karbonuna bağlanmaz. Bu grup nükleofilik özellik göstermez. İyi sonuç alabilmek için zayıf asidik ortam gereklidir. Çünkü zayıf asitlerle reaksiyonda karbokatyon oluşur ve oluşan karbonil grubunun elektrofil gücü artar (pH=4-5'de çalışılmalıdır).

1.2.4. Schiff bazlarının sentez yöntemleri

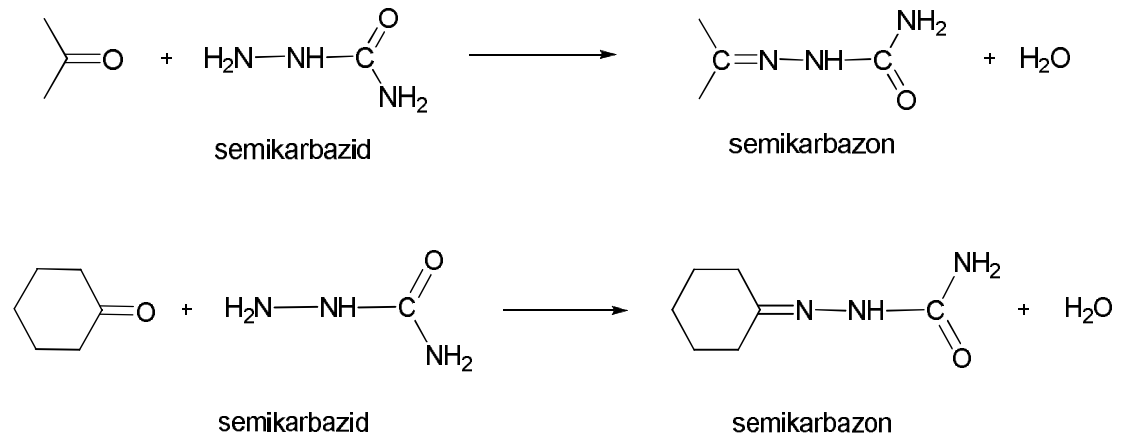
a) Aldehit ve ketonların primer aminler ile reaksiyonu sonucunda elde edilir.



b) Aldehit ve ketonların hidrazin ve fenilhidrazin ile olan reaksiyonu sonucunda Schiff bazları elde edilir.

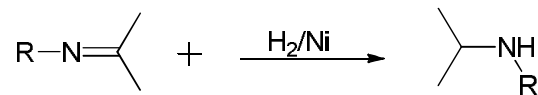


c) Aldehit ve ketonların semikarbazit ile reaksiyonu sonucunda elde edilir (Uçan, 2002).

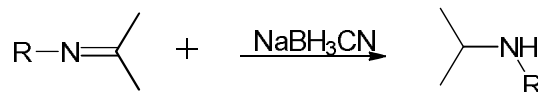


1.2.5. Schiff bazlarının reaksiyonları

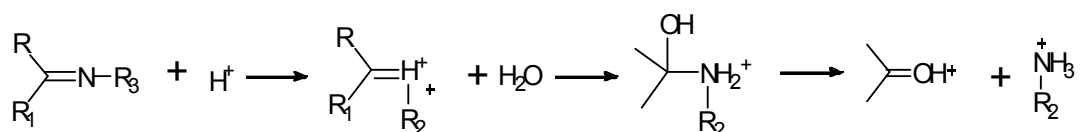
a) İmin bileşiklerine nikel katalizörlüğünde hidrojen eklenmesi sonucu sekonder aminler oluşur.



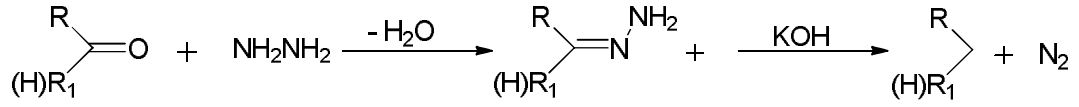
b) İmin bileşiklerine metalhidrür olan sodyumsiyanoborhidrür (NaBH_3CN) katılınca imin indirgenir ve ikincil amin oluşur.



c) Schiff bazları asidik ortamda hidroliz edildiklerinde karbonil grubu ve amonyum oluşur.

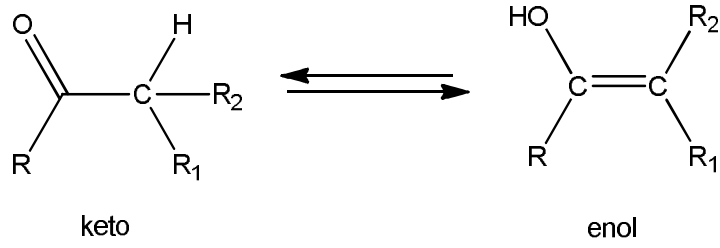


d) Kishner indirgenmesinde bir aldehit veya keton, hidrazin ve bir baz ile muamele edilerek yaklaşık 200⁰C'ye ısıtılır. Reaksiyon sonucunda alkan ve azot gazı oluşur (Turan, 2003).



1.2.6. Schiff bazlarında keto-amin tautomerisi

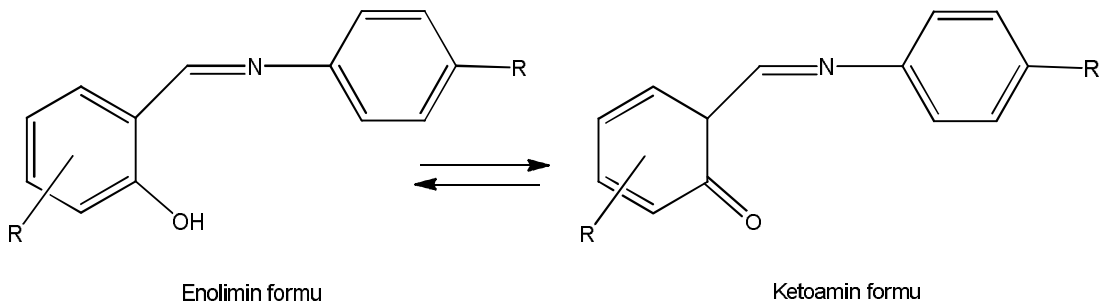
Molekül içinde σ bağı göçü ile birbirine dönüşebilen özel yapı izomerlerine tautomer denir. Tautomerler rezonans sınır formülleri olmayıp, enerji düzeyleri birbirine çok yakın olan ve atomların yer değiştirmeleri ile birbirine dönüşebilen izomer bileşiklerdir. Proton tautomerisinde, bir proton ayrılır ve yine aynı molekülün başka bir atomuna bağlanır. Bu olayın tautomeri adını alabilmesi için oksijen veya azota bağlı protonların tautomerisi gibi kolay ve hızlı olması gerekir. Keto-enol, imin-enamin, nitrozo-oksim ve azo-hidrazo çok bilinen tautomerilerdir (Uyar, 1981). Schiff bazlarının tautomerik formlarını tanımlamadan önce karbonil bileşiklerinin tautomerik formlarını tanımlamak gerekir. Karbonil bileşiklerinde α -hidrojeninin asitliği, kuvvetli bir baz olmaksızın bile belirgindir. Asidik α - hidrojeni taşıyan karbonil bileşikleri, tautomerler adıyla bilinen iki yapıda bulunabilirler. Tautomer, birbirine dönüşebilen özel bir yapı izomeridir. İki yapının birbirine göre farkı yalnızca çift bağı ve α -hidrojeninin yerinden kaynaklanır. Basit bir ketonun iki tautomeri vardır; *enol* ve *keto* tautomerler (Şekil 1.7). Karbonil bileşiğinin bilinen yapısı, aynı zamanda onun *keto* tautomeridir. Vinil alkol yapısında olan enol (-en + -ol) tautomeri ise alfa karbonundan asidik bir hidrojenin karbonil oksijenine geçmesi ile oluşur. Bir hidrojen atomu farklı yerde bulunduğu için, iki tautomer birbirinin rezonans yapıları değildir. Bunlar dengede bulunan iki farklı yapıdır.



Şekil 1.7. Schiff bazlarının tautomerisi

Saf bir sıvı içinde enol'e göre keto şeklinin bağıl çokluğu, IR ya da NMR spektroskopisi yardımıyla ölçülebilir. Basit aldehit ve ketonların çoğu öncelikle keto şeklinde bulunmaktadır.

Salisilaldehit ve türevlerinin primer aminlerle kondensasyon reaksiyonu sonucu oluşan Schiff bazları farklı tautomerik dengeler meydana getirmektedir (Şekil 1.8). Spektrofotometrik olarak yapılan bu çalışmalarda, ketoenamin ve enolimin türlerinin yüzdesinin çözücü polaritesine bağlı olarak değiştiği ve düşük polaritedeki çözücülerde, polar enolaminin tautomerisinin daha fazla bulunduğu ispatlanmıştır. Su ve dimetilformamid gibi daha yüksek dielektrik sabitine sahip çözücülerde ise ketoenamin türleri baskındır. Schiff bazlarının spektrofotometrik olarak yapı aydınlatılması, tautomerik dengeler esas alınarak yapılmaktadır.



Şekil 1.8. Schiff bazlarının ketoenamin- enolimin tautomerleri

1.2.7. Schiff bazlarında hidrojen bağı

Orto pozisyonunda OH grubu içeren aromatik aldehyitlerden hazırlanan Schiff bazlarında iki tip molekül içi hidrojen bağı ($\text{OH}\cdots\text{N}$ veya $\text{O}\cdots\text{HN}$) oluşmaktadır. Hidrojen bağının tipi, molekülün stereokimyasına ve azot atomuna bağlı süstitüe gruba bağılı değildir. Yalnızca kullanılan aldehyitin türüne bağılıdır (Gavranic vd., 1996).

Salisilaldimin komplekslerinin X-ışınları kristallografisi ile yapılarının aydınlatılması konusunda pek çok çalışma yapılmasına rağmen serbest ligandları oldukça az çalışılmıştır. Benzer bileşik olan 2-hidroksi-1-naftaldimin bileşiklerinde yapılan çalışmalarda (Hökelek, 1995) çok kuvvetli $\text{O}\cdots\text{HN}$ şeklinde (Bağ uzunluğu 1,936 Å) hidrojen bağının olduğu bulunmuştur. Bu tür hidrojen bağının sonucu olarak bileşik keto formuna kaymaktadır. Enol-imin formunda C-O bağının uzunluğu 1,362 Å iken keto-amin formunda C=O bağının uzunluğu 1,222 Å bulunmuştur. Ayrıca bu etkiden dolayı oksijenin bağılı olduğu karbona komşu C=C bağının da kısaldığı görülmüştür.

Hidrojen bağının varlığı IR, ^1H -NMR spektroskopik yöntemleri ile de bulunmuştur. IR spektrumlarında hidrojen bağı yapmamış bileşiklerde 3600 cm^{-1} 'de görülen OH gerilme titreşimi, hidrojen bağı oluşturmuş bileşiklerde $2400\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ arasında geniş bir bölgeye yayılmış olarak gözlenir (Freedman, 1961).

Schiff bazlarındaki $\text{OH}\cdots\text{N}$ hidrojen bağının varlığı, orto süstitüe OH grubu bulunduran ve bulundurmayan bir seri Schiff bazı ligandlarının potansiyometrik titrasyonu ile baziklikleri karşılaştırılarak bulunmuştur (Gündüz, 1991). Bu seride orto hidroksi aromatik aldehyit ve orto hidroksi aromatik aminlerden hazırlanan Schiff bazlarında hidrojen bağının iki OH grubu arasında $\text{OH}\cdots\text{O}$ şeklinde olduğu ve OH grubu bulundurmayan Schiff bazları ile aynı veya yakın bazik özelliğe sahip olduğu görülmüştür. $\text{OH}\cdots\text{N}$ hidrojen bağı oluşturan tek OH grubuna sahip Schiff bazlarında ise yarı nötralizasyon potansiyel değerinin büyüdüğü yani iki OH grubu

bulunduran ve hiç bulundurmeyen Schiff bazlarına göre bazlık kuvvetinin azaldığı gözlenmiştir.

Molekül içi hidrojen bağının oluşmasıyla beşli ya da altılı halka oluşmaktadır. Altılı halkanın, beşli olana göre daha kuvvetli olduğu sonucu spektroskopik olarak bulunmuştur (Garnovskii, 1993).

1.2.8. Schiff bazlarının biyolojik önemi

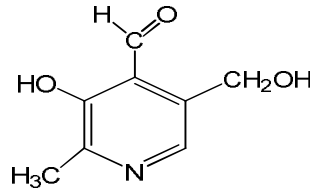
Substratın bir amino ya da karbonil grubu ile bir enzimin enzimatik reaksiyonunu kapsayan etkileşiminin büyük çoğunluğunda Schiff bazlarının önemi gözlenir (Lehninger, 1975). Biyokimyasal işlemlerde katalitik mekanizmaların yaygın türlerinin bir çoğu bir imin ya da Schiff bazı şekilli substratın bir karbonil grubu ile lizin kalıntısı içeren bir enzimde bir primer aminin kondensasyonunu içerir.

Moleküler modellerin yardımıyla gerçekleştirilen steriokimyasal araştırmalar Schiff bazlarının oksijen atomları ile arasında bir yük transferi ortaya çıkabilen peptit gruplarının N atomuna doğru yol almasında geri kıvrılabilen proteinlerin lizin zincirlerinin metilglioksal ve amino grupları arasında oluşan Schiff bazlarını gösterir. Amino asitlerden türetilen Schiff bazları bu bakış açısıyla hazırlanır ve çalışılır. Pridoksal ve amino asitlerden türetilen Schiff bazları biyolojik bakış açısına göre çok önemli ligandlar olarak dikkate alınır. Böyle liganların geçiş metalleri ile kompleksleri enzim modellerinde çok önemlidir. Bu ligandların gelişim aralığı çok ilginç sonuçlara yol açan koordinasyon kimyası alanında gelişmiş araştırma faaliyeti ile sonuçlanır. Birçok polimerik Schiff bazları antitümör aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. Schiff bazları pH 5’de hidrolizin en yüksek derecesine sahiptir ve bu pH’da suda çözünürlük en yüksektir (Bukhari, 2002).

Bundan başka elektron çekici grup içeren ligandların metal komplekslerinin biyolojik aktivitelerinin fazla olduğu, bütün bakır komplekslerinin antibakteriyel aktivite gösterdiği, özellikle hidroksi süstitüe Schiff bazı ve komplekslerinin daha fazla aktivite gösterdiği bulunmuştur (Lingappa ve Reddy, 1994). Örneğin platin

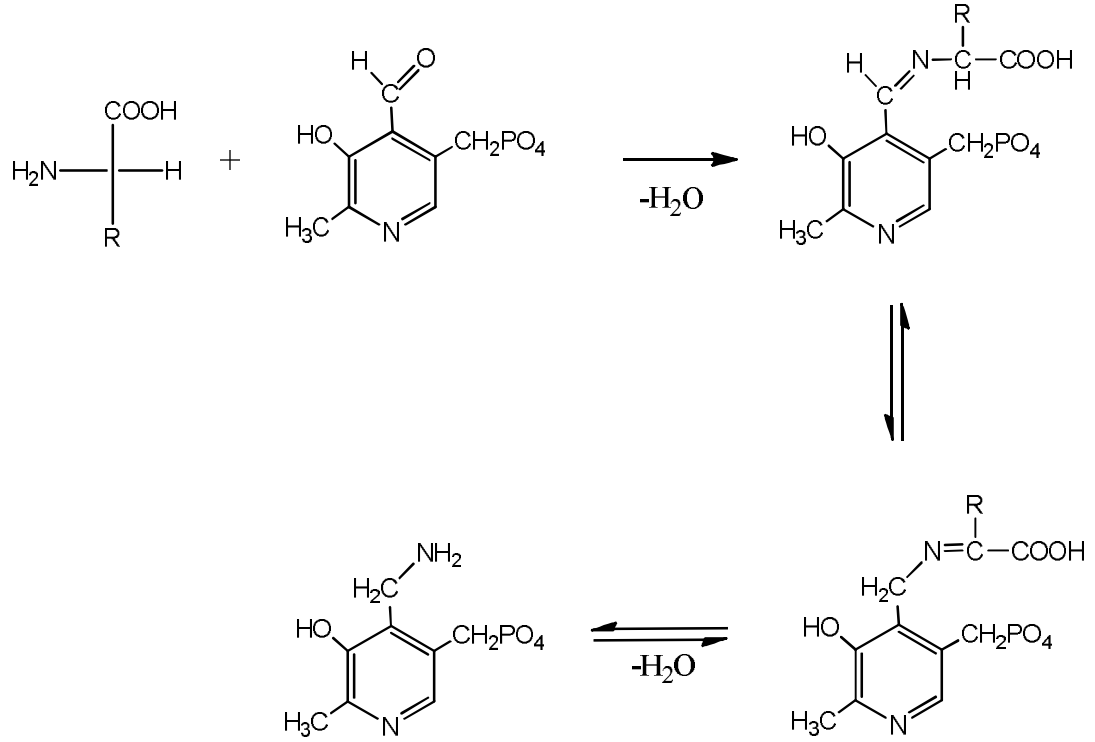
komplekslerinin anti tümör aktivite göstermesi (Kuduk., 1994). Tüm bu kullanım alanlarının yanında biyolojik ve yapısal önemlerinden dolayı üzerinde çok çalışılan bileşiklerdir (Helmut, 1976; Metzler vd., 1980). Özellikleri arasında en çok önemli olanı biyolojik sistemlerdeki aktiviteleridir. Özellikle heterosiklik tiyosemikarbazitler ve onların metal kompleksleri anti tümör, antibakteriyal ve antiviral aktivite gibi potansiyel tedavi yöntemlerinde kullanımı için üzerinde çokça çalışılan bileşiklerdir.

Schiff bazı verebilen n-alkil-salisilaldehit yapısı pridoksal gibi önemli özellikleri olan temel moleküllere ışık tutmuştur (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. Pridoksal (B6 Vitamini)

Pridoksal, fosfat ile birleşerek pridoksal fosfatı oluşturur. Bu pridoksal fosfatın aldehit grubu ile enzim içindeki amino asit, bir Schiff bazı meydana getirir. Ayrıca fosfat grubu da enzimin başka bir yerine bağlanır. Bu şekildeki bir enzim sistemine bir aminoasit etki ederek Schiff bazı bağını açar ve kendisi bağlanır. Böylece yeni bir Schiff bazı oluşur. Oluşan Schiff bazı hidroliz olarak pridoksal fosfattan pridoksamin oluşturur (Şekil 1.10). Reaksiyon şu şekildedir;



Şekil 1.10. Pridoksal fosfattan pridoksamin oluşumu

Geçmişten günümüze kadar farklı donör gruplara sahip Schiff bazlı bileşikler sentezlenmiş ve bunların farklı metal atomları ile kompleksleri elde edilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin göstermiş oldukları biyolojik aktiviteler, Schiff bazlarına olan ilgiyi artırmaktadır.

1.2.9. Schiff bazlarının metal kompleksleri

Ligandlar, merkezi atoma elektron çiftleri verebilen Lewis bazlarıdır. İmin bağındaki azot atomu çiftleşmemiş elektron bulundurduğu için elektron verici olup bazik karakterdedir. Azometin azotu olarak da tanımlanabilen bu atom bir Schiff bazı için öncelikli koordinasyon noktasıdır.

Azot atomunun bir çift bağ ile bağlanmış olduğu azometin sistemi de π -orbitalleri sayesinde geri bağlanmaya uygun d-metal iyonları için koordinasyon bölgesi olabilir. Sonuç olarak, azot atomunun da bulunduğu bu grup hem sigma- donör hem de π – donör akseptör fonksiyonu gösterebilmektedir. Bu durum, Schiff bazlarının

oluşturduğu metal komplekslerinin yüksek kararlılıklarının nedenidir (Canpolat, 2003).

Azometin grubunun ligand olarak kararlı kompleksler oluşturabilmesinde ikinci önemli faktör, molekülde hidrojen atomunun kolay uzaklaştırılabildiği azometin bağına yakın bir fonksiyonel grup (tercihen fenolik -OH grubu) bulunmasıdır. Böylece meydana gelen beşli veya altılı selat halkaları ortaya çıkar ki, bu kompleksler metalin kantitatif bağlandığı yapılardır (Öztürk, 1998).

Schiff bazlarının Mn(II) kompleksleri; mangan iyonları birçok mikroorganizmada, bitkilerde, hayvanlarda redoks enzim sistemlerinde önemli rol oynar ve kimi durumlarda katalizör olarak işlev görür. Mangan iyonları birçok yükseltgenme basamağına sahiptir. Son yıllarda Mn(III) komplekslerinin sıkça çalışıldığı görülmektedir. Oktahedral yapıda bileşikler daha yaygın olarak gözlenir (Raman vd., 2002; 2003; 2005).

Schiff bazlarının Cu(II) kompleksleri ile ilgili çalışmalar 1930'lu yıllarda başlamıştır. Bakır komplekslerinin antibakteriyel aktivite göstermelerinden dolayı çalışmalar artan bir şekilde devam etmektedir. Cu(II) iyonu değişik geometrilerde kompleksler verebilir (Raman vd., 2002; 2003; 2005).

Schiff bazlarının Ni(II) komplekslerinin kimyası ilgi çekicidir. Çünkü bu metal birçok yükseltgenme basamağı gösterir. Farklı oksidasyon basamağına sahip böyle kompleksler biyoinorganik kimyada ve redoks enzim sistemlerinde kuvvetli bir role sahiptir ve biyolojik sistemlerin aktif yönleri için temel modeller sağlayabilir veya katalizör olarak davranır. Değişik geometrilerde kompleksler verebilir (Raman vd., 2002; 2003; 2005).

Schiff bazlarının Zn(II) kompleksleri; antibakteriyel aktivite gösterdiklerinden dolayı bu komplekslerle ilgili araştırmalar artmaktadır. Zn(II) iyonu birçok biyolojik proseste çok önemli rol oynar. Zn(II) iyonları d^{10} sisteminde olduğu için sp^3

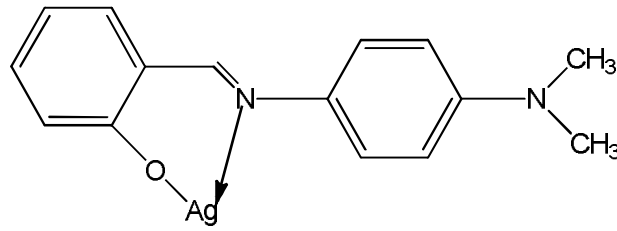
hibritleşmesi yaparak tetrahedral yapıda ve sp^3d^2 hibritleşmesi yaparak oktahedral yapıda kompleksler verirler (Raman vd., 2002; 2003; 2005).

1.2.9.1. Schiff bazı metal komplekslerinin sınıflandırılması

Schiff bazlarının metal komplekslerinin sınıflandırılması, bileşiğin sahip olduğu donör atomlar dikkate alınarak yapılır. Buna göre en çok rastlanan metal kompleksleri: N-O, O-N-O, O-N-S, N-N-O, O-N-N-O, N-N-N-N donör atom sistemine sahip olanlardır. Bu türden Schiff bazlarının oluşturduğu metal komplekslerine ait örnekler aşağıda gösterilmiştir.

a) N-O tipi schiff bazları

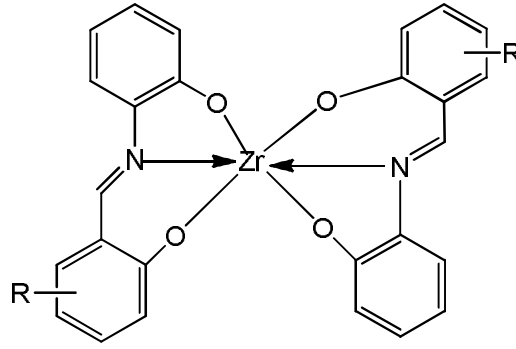
Salisilaldehit ile *p*-N,N'-dimetilanilin'in oluşturduğu N-O tipindeki Schiff bazı iki dişlidir ve Ag(I) iyonu ile 1:1 kompleks oluşturur (Şekil 1.11) (Erk ve Baran, 1990).



Şekil 1.11. N-O tipi schiff bazı

b) O-N-O tipi schiff bazları

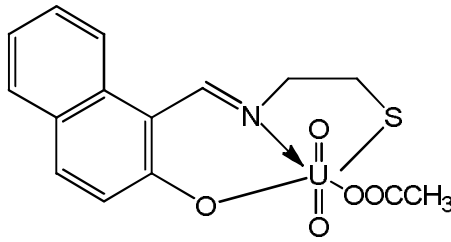
o-hidroksianilin ile salisilaldehitten türeyen Schiff bazı üç dişli koordinasyon özelliğindedir. Zirkonyum metal'i ile 2:1 oranında reaksiyon vererek kompleks oluşturur. Zirkonyum kompleksinin tahmin edilen geometrisi aşağıdadır (Şekil 1.12) (Nath ve Yadav, 1995).



Şekil 1.12. O-N-O tipi schiff bazı

c) O-N-S tipi schiff bazları

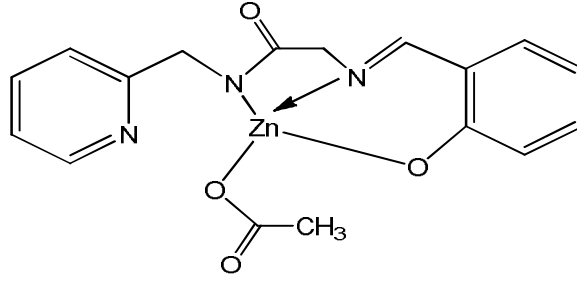
2-Hidroksi-1-naftaldehit ile 2-aminoetantiyolden oluşan üç dişli ve bazik özellik taşıyan Schiff bazı bu gruba örnek verilebilir (Şekil 1.13) (Syamal ve Singhal, 1981).



Şekil 1.13. O-N-S tipi schiff bazı

d) N-N-O tipi schiff bazları

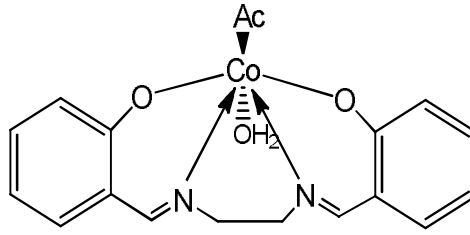
N-(glisil)- α -pikolilamin ile salisilaldehitten oluşan ürün N-(salisilideniminoaset)- α -pikolil bileşiğinin bir Zn(II) tuzu ile verdiği şelat N-N-O tipi Schiff bazı komplekslerine örnektir (Şekil 1.14) (Yüksel ve Bekaroğlu 1982).



Şekil 1.14. N-N-O tipi schiff bazı

e) O-N-N-O tipi schiff bazları

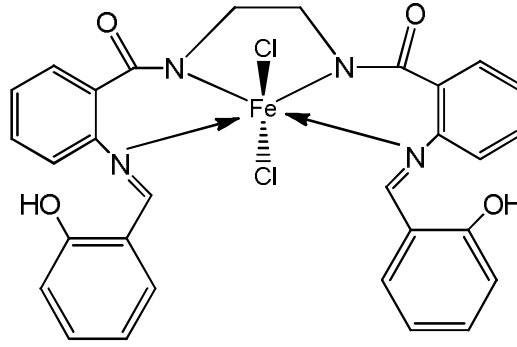
Süstitüe salisilaldehitten türeyen Schiff bazları bu gruba girer. En tanınmış üyesi salendir. Etilendiamin ile salisilaldehitin kondensasyon ürünü olan salen, Co(II) ile asetohidrato-N,N'-etilenbis(salisilideniminato)kobalt(III) kompleksini verir. Bu bileşiklerin hemen hepsi dört dişli özellik gösterir ve d-elementleri dışındaki bazı metallerle de kompleksler oluşturabilir (Şekil 1.15) (Fontaine vd., 1994).



Şekil 1.15. O-N-N-O tipi schiff bazı

f) N-N-N-N tipi schiff bazları

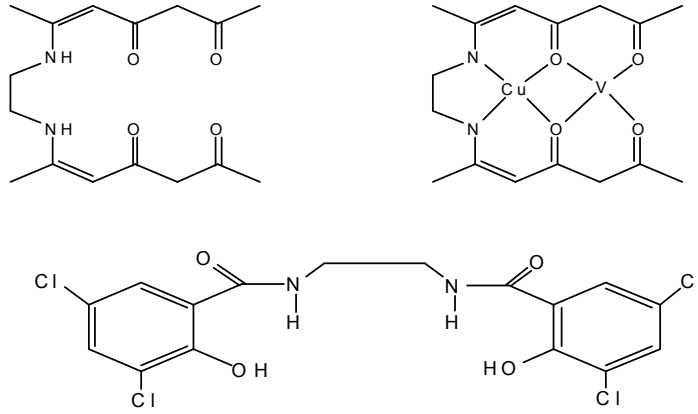
Bu gruba N,N'-bis(2-aminobenzoil)etilendiamin ile salisilaldehitten oluşan N,N'-bis(2-salisilideniminobenzoil)etilendiamin'in Fe(II) kompleksi örnek olarak verilebilir (Şekil 1.16) (Okur ve Bekaroglu, 1981).



Şekil 1.16. N-N-N-N tipi Schiff bazları

g) Compartmental türündeki schiff bazları

Ayrıca Schiff baz ligandları Mn(II)-Mn(II) ya da Mn(II)-Mn(III) metalleri gibi iki metali bir arada tutabilirler. Metalleri yan yana tutabilen ligand çeşitleri “Compartmental” olarak adlandırılır (Şekil 1.17). Bu tip ligandlar 1,3,5-triketonların α,ω -etilendiaminlerle kondensasyonu sonucu elde edilebilir (Koç, 2006).



Şekil 1.17. Metalleri yan yana tutabilen "Compartmental" ligand ve kompleks çeşitleri

1.3. Enzimler

Enzimler canlı organizmalar tarafından üretilen özelleşmiş katalitik fonksiyonlara sahip protein molekülleridir. Enzimler canlı organizmaların hayatsal faaliyetlerini gerçekleştirmeleri için gerekli pek çok biyokimyasal reaksiyonlardan sorumludurlar. Enzimler metabolizma reaksiyonlarının pek çoğunu hızlandıran protein yapısında biyolojik katalizörlerdir. Hücrelerde organik maddelerin yapılması ve yıkılması, sindirim, kas kasılması, hücre solunumu gibi önemli faaliyetler çeşitli metabolizma reaksiyonlarının sonucudur ve bu reaksiyonlar enzimlerin katalitik etkisiyle mümkün olmaktadır. Enzimlerin kimyasal katalizörlerden en önemli farkı özgül (spesifik) olmalarıdır. Genel olarak enzimler belirli maddeler arasındaki belirli reaksiyonları katalize ederler (Erdik, 1993a). Enzimler reaksiyon hızını çok arttıırırlar. Örneğin; dakikada 36 milyon molekülü değişikliğe uğratabilmektedir.

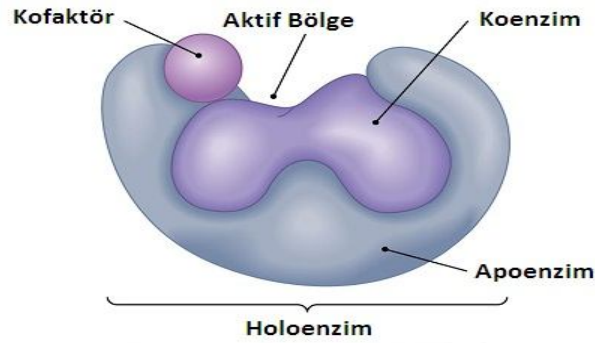
Enzimler başta gıda sanayisi olmak üzere deterjan endüstrisinde, kağıt üretiminde, deri işlenmesinde, tekstil endüstri gibi diğer endüstriyel alanlarda da kullanıldığı gibi tıpta teşhis ve tedavide de geniş bir kullanım alanına sahiptir (Daniels, 1992; Kirk vd., 2002). Enzimler gıda endüstrisinde genel olarak değişik bir ürün elde etmek veya ürüne istenilen özellikler kazandırmak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca gıda ham maddelerindeki toksik veya beslenme değerini düşürücü bileşiklerin uzaklaştırılmasında enzimatik yollara başvurulmuştur.

1.3.1. Enzimlerin yapısı ve tanımlar

Katalitik RNA moleküllerinin küçük bir grubu hariç bütün enzimler proteindirler. Enzimlerin katalitik aktiviteleri, doğal protein konformasyonlarının bütünlüğüne bağlıdır, bir enzim denatüre edilirse veya alt ünitelerine ayrıştırılırsa katalitik aktivitesi genellikle kaybolur, bir enzim amino asit komponentlerine yıkılırsa katalitik aktivitesi daima bozulur. Bu nedenle, enzim proteinlerinin primer, sekonder, tersiyer ve kuarterner yapıları, katalitik aktiviteleri için esastır. Bazı enzimler yalnız proteinden oluşmasına karşılık çoğu enzimler yapı ve görev bakımından iki farklı gruptan oluşmaktadır. Bunlar; "Apoenzim" ve " Koenzim/Kofaktör"dür. Apoenzim;

enzimin yalnız belirli reaksiyonları katalizlemesini sağlayan yani enzimin spesifikliğini belirleyen kısmıdır. Bu grup protein yapısında olduğundan dolayı ısı ile kolayca denatüre (proteinin doğal özelliğinin kaybolması) olabilmektedir. Bazı enzimler aktivite için, protein yapısını oluşturan amino asit rezidülerinden başka kimyasal komponente ihtiyaç duymazlar. Bazı enzimler ise kofaktör diye adlandırılan bir ek kimyasal komponente ihtiyaç duyarlar. Kofaktör, ya Fe(II), Mg(II), Mn(II), Zn(II) gibi bir veya daha fazla inorganik iyon ya da koenzim diye adlandırılan organik veya metalloorganik kompleks bir moleküldür. Koenzim organik ve inorganik maddelerden meydana gelmiş enzimin yardımcı ve etkin biçimi olup Apoenzim varlığında etkinlik göstermektedir.

Apoenzim gibi koenzim de tek başına etkin değildir. En önemli yardımcı enzim grubunu vitaminler oluşturmaktadır. Koenzimlerin enzim proteinine çok sıkı bir şekilde, kovalent olarak bağlı olup enzim proteininden ayrılmayanları 'prostetik grup' olarak adlandırılırlar. Koenzim (Prostetik grup) ve apoenzim birlikteliğine "Holoenzim" (aktif enzim) denir (Şekil 1.18) (Pandey vd., 2006).



Şekil 1.18. Enzimlerin genel yapısı

Enzimin özgül olarak etki ettiği maddeye veya madde karışımına bu enzimin substratı (S) denir. Reaksiyon sonunda meydana gelen maddeye ise ürün adı verilir. Genel olarak reaksiyonu şu şöyle şematize edebiliriz.



Burada E, enzimi, S, substratı, ES; enzim- substrat kompleksini ve Ü; oluşan ürünü ifade etmektedir.

Bir hücre içinde yapıldıktan sonra görev yapacağı hücre dışı ortama salınan enzimlere "Eksoenzimler" sentezlendikleri hücre içinde kalarak etkisini gösteren enzimlere "Endoenzimler" denir (Erdik, 1993b).

1.3.2. Enzimlerin adlandırılması

Enzimlerin adlandırılması genel olarak katalize ettikleri reaksiyonun niteliğine göre yapılır. Çoğu zaman enzimin etki ettiği substrata "az" eki getirilerek isimlendirilir. Örneğin sükrozu parçalayan enzime "sükraz", fosfor ekleyen enzime "fosforilaz" veya laktozun iki üniteye parçalanma reaksiyonunu katalize eden enzime "laktaz" denilir. Dekarboksilasyon reaksiyonu katalize eden enzime "dekarboksilaz" denir. Enzimler etkili olduğu substratın sonuna "olitik" eki getirilmek yoluyla da isimlendirilirler. Örneğin proteinleri parçalayan enzimlere "proteazlar" denildiği gibi "proteolitik enzimler" de denilir. Lipitleri veya lipoidleri parçalayan enzimler "lipolitik enzimler" diye adlandırılırlar. Bu çeşit adlandırma daha çok geniş enzim sınıfları için kullanılır.

1.3.3. Enzimlerin sınıflandırılması ve numaralandırılması

Enzimler başlıca altı sınıfa ayrılır. Bunlar kısaca şunlardır:

Oksidoredüktazlar: Oksidoredüktazlar, oksidasyon (yükseltgenme) ve redüksiyon (indirgenme) reaksiyonlarını katalizleyen enzimlerdir. Yükseltgenme; moleküle oksijen eklemekle veya molekülden hidrojen ayırmakla, böylece + değer artmasıyla olur. İndirgenme ise; molekülden oksijen ayırmakla veya moleküle hidrojen eklemekle yani + değer azalmasıyla olur. Bu tepkimeleri düzenleyen enzimler 2 gruba ayrılmıştır.

1) Dehidrogenaz: Hidrojen taşıyan ve aktaran enzimlerdir.

2) Oksidazlar: Elektron kaybeden ve aktaran enzimlerdir.

Transferazlar: Transferazlar, molekülden H^+ dışında, başka grupların (C, N ve fosfor taşıyan gruplar) bir molekülden diğerine transferini katalizleyen enzimlerdir.

Hidrolazlar: Hidrolazlar, su katılması suretiyle bağların parçalandığı hidroliz reaksiyonlarını katalizleyen enzimlerdir.

Liyazlar: Bu enzimler C-C, C-O, C-N ve C-S arasındaki bağları hidrolizden ve oksidasyondan farklı bir yolla kırarlar veya bu atomlar arasına bir çift bağ ilave ederler.

İzomerazlar: İzomerazlar, optik ve geometrik izomerlerin rasemizasyonunu katalizleyen diğer bir deyişle molekül içinde değişiklik yaparak onun uzayda dizilişini değiştiren enzimlerdir.

Ligazlar (Sentetazlar): C-O, C-S, C-N ve C-C arasında bir bağ oluşmasını sağlayan enzimlerdir. Bu enzimler genellikle ATP'deki yahut diğer trifosfatlardaki pirofosfatı hidrolize ederek iki molekülün birbirine bağlanmasını katalize ederler.

Sistematik adlandırma sisteminde her enzime enzim komisyonu (EC) tarafından verilen dört rakamlı kod numarası ve katalizlediği reaksiyonu tanıtsistematik ad verilmektedir. Örneğin; ATP: glukoz fosfotransferaz enzimi, bir fosfat grubunun ATP'den glukozu transferini katalizlediğini belirtir. ATP: glukoz fosfotransferazın kod numarası (EC numarası) 2.7.1.1'dir. Burada birinci rakam, tepkimenin tipi veya sınıf adını (2; transferaz); ikinci rakam, donörün ilgili grubunu belirten alt sınıfı (7; fosfotransferaz); üçüncü rakam, akseptörün ilgili grubunu (1; $-CH-OH$); dördüncü rakam akseptör olan substratı (1; glukoz) ifade eder.

1.3.4. Enzim aktivasyonunun ölçülmesi

Enzimlerin doku ve hücrelerdeki konsantrasyonu son derece az olduğundan miktarlarını ölçmek çok güçtür. En iyi ölçme usulü enzimin katalitik aktivitesini ölçmektir. Dolayısıyla enzim miktarı, enzim konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak meydana gelen ürün miktarı ölçülerek saptanır. Biyolojik maddelerde görev alan birçok enzim "Enzim Ünitesi" birimi ile ifade edilir. Buna göre 1 mikromal substratın, belirli ve özel şartlar altında (25°C) değişikliğe uğramasını katalize eden enzim miktarı "1 ünite enzim aktivitesi" olarak tanımlanır.

1.3.5. Enzim aktivatörleri

Bir enzimin etkisini artıran maddelere bu enzimin aktivatörleri denir. Bunlar çok defa inorganik iyonlar bazen de organik gruplardır. Örneğin tükürükteki amilaz enzimini klorür iyonu aktive eder. Enzimle katalize edilen reaksiyonların hızı üzerine, enzim ve substrat konsantrasyonlarının, sıcaklığın, ortamın pH' sınırı, zamanın, reaksiyon ürünlerinin, hormonların ve ışık vs. gibi fiziksel etkenlerin rolü vardır.

1.3.6. Enzimlerin özellikleri

Enzimler protein yapısında maddelerdir ve kolaylıkla denatürasyona uğrarlar. Denatürasyon proteinlerin yapılarının bozulması sonucunda aktivitelerinin kaybolması olarak tanımlanır.

Enzimler yalnız belirli reaksiyonları katalizledikleri ve sadece substratları ile etkileştiklerinden dolayı spesifik (özgül) maddelerdir.

Enzimler katalitik etkinliğe sahiptir. Enzimle katalizlenen reaksiyonların çoğu katalizlenmeyen reaksiyonlara göre 10^3 - 10^8 kere daha hızlı olarak gerçekleşmektedir. Enzim molekülü tarafından bir saniyede ürüne çevrilen substrat molekülü sayısına enzimin dönüşüm sayısı (turnover sayısı, k_{cat}) denir. Substrat-ürün dönüşümleri çift

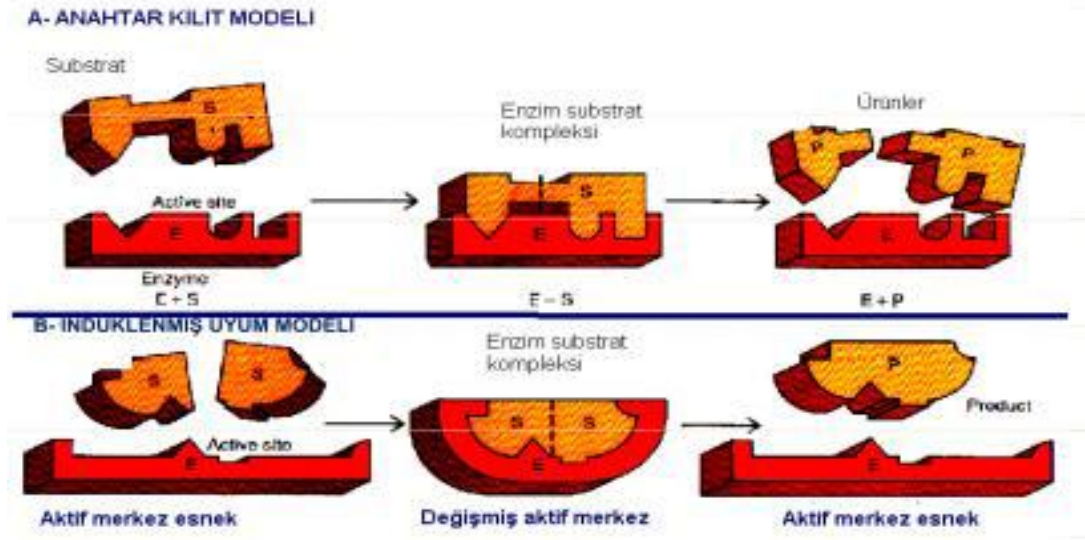
yönlü olabilmektedir. Enzim moleküllerinde aktif bölge ismi verilen özel bir boşluk yada cep kısmı bulunur. Aktif bölgedeki aminoasitlerin yan zincirleri, substratın yapısına uyumlu, üç boyutlu bir yapı oluşturmaktadır. Aktif bölgenin substratı bağlamasıyla oluşan enzim substratı, önce enzim-ürün kompleksine daha sonra ise serbest enzim ve ürüne dönüşmektedir. Enzim ile substrat birbirine hidrojen, elektrostatik ve van der waals bağları gibi non kovalent (zayıf) bağlarla bağlanır. Enzimlerin substratı bağlama yeri olan aktif bölgedeki aminoasitler, substratın ürüne dönüşmesini sağlayan pek çok kimyasal mekanizmayı kullanır. Bu amino asitlerden bazıları substratın aktif merkeze bağlanmasını, bazıları ise kataliz olayını sağlamaktadır. Aktif merkezde yer alan iki bölgeden birincisi bağlanma bölgesi, diğeri ise katalitik bölgeyi oluşturur. Enzim ile substratın bağlanmasında iki model ileri sürülmektedir.

1.3.6.1. Anahtar kilit modeli

Enzimler hangi tepkimeyi katalizledikleri ve bu tepkimeye hangi substratın girdiğine çok büyük bir özgüllük gösterirler. 1894’de Emil Fischer tarafından ileri sürülen anahtar kilit modelinde, substratın enzimin aktif bölgesine bağlanırken yapısal olarak uygun şekilde anahtar kilit gibi birbirine bağlandığı kabul edilir (Şekil 1.19).

1.3.6.2. İndüklenmiş uyum modeli

1958’de Daniel Koshland tarafından ileri sürülen indüklenmiş-uyum modelinde ise; enzim substratı olmadığında serbest halde bulunur. Substrat varlığında, enzim substratını katalize uygun biçimde bağlayacak biçimsel değişikliğe uğrar (Şekil 1.19). Enzimin bağlandığı substrat parçalandığında ve reaksiyon tamamlandığında enzim değişmeden ayrılır ve bundan dolayı enzimler tekrar tekrar kullanılabilir. Enzimler genellikle çift yönlü çalışır yani geri dönüşümlüdür (Açıkel ve Çelebi, 2006).



Şekil 1.19. Anahtar kilit modeli (A)-İndüklenmiş uyum modeli (B)

Bazı enzimler, enzimatik reaksiyonlar için gerekli bir nonprotein kofaktör ile birleşirler. Kofaktörler arasında metal iyonları ve koenzim olarak adlandırılan bir organik molekül, genellikle vitamin türevleri yer alır. Koenzimlerin pek çoğu genellikle B grubu vitaminlerden türevlenmektedir.

Kofaktörü metal iyonu olan bazı metalloenzimler:

Örnek: $Fe(II) \longrightarrow$ Katalaz, peroksidaz

$Cu(II) \longrightarrow$ Sitokrom, oksidaz, tirozinaz

$Mn(II) \longrightarrow$ Arginaz

Koenzimi vitamin olan bazı enzimler:

Örnek: Dekarboksilaz $\longrightarrow$ B1 vitamini(tiamin) $\longrightarrow$ TPP(tiaminpirofosfat)

Dehidrogenaz $\longrightarrow$ B2 vitamini (riboflavin) $\longrightarrow$ FMN, FAD

Transaminaz $\longrightarrow$ B6 vitamini (pidoksal) $\longrightarrow$ pidoksal fosfat

Enzimler hücrenin metabolik gereksinimlerine uygun şekilde aktive veya inhibe edilerek ürün oluşum hızı kontrol edilebilir. Enzimler enerji türlerini birbirine dönüştürürler. Enzimler geçiş (transizyon) durumunu stabilize ederek reaksiyonları hızlandırırlar.

1.3.7. Enzimlerin kataliz hızına etki eden faktörler

Kataliz Hızı: Birim zamanda oluşan ürün ya da kaybolan substrat miktarı olarak ifade edilir.

Enzimle katalizlenen reaksiyonların hızını etkileyen faktörler:

- 1.Enzim konsantrasyonu
- 2.Substrat konsantrasyonu
- 3.Sıcaklık
4. pH

1.3.7.1. Enzim konsantrasyonu

Enzim reaksiyonunun hızı, enzimin substrata doygun olduğu koşullarda enzim konsantrasyonuna bağlı olarak lineer bir biçimde artmaktadır. Buna sebep de her enzim molekülünün diğerinden bağımsız olarak davranmasıdır. Ortamda ne kadar çok enzim molekülü çalışıyorsa reaksiyon da o kadar hızlı yürüyecektir. Substratın çok olduğu koşullarda reaksiyon hızı enzim konsantrasyonu ile lineer bir şekilde artmaktadır.

1.3.7.2. Substrat konsantrasyonu

Enzimle katalizlenen bir reaksiyonun hızı (V), ortamda enzim konsantrasyonunun sabit olması koşuluyla, substrat konsantrasyonu ile $[S]$ birlikte hızla artar ve maksimal hız (V_{max}) değerine varıncaya kadar artış devam eder. Ancak V_{max} da substrat konsantrasyonu ne kadar artarsa artsın, kataliz hızı artmaz. Enzimlerin çoğu Michaelis-Menten Kinetiği gösterir. Belli sıcaklıkta ve sabit enzim konsantrasyonunda, bu kinetiğe uyan enzimler, değişen substrat konsantrasyonu ile başlangıç hızı (V_0) arasında hiperbolik bir eğri çizerler. Buna karşılık allosterik enzimlerde, bu eğri sigmoidal özellik taşımaktadır.

1.3.7.3. Sıcaklık

Her enzim reaksiyonunun optimal bir sıcaklık düzeyi vardır. İnsanda bu sıcaklık 36,5°C derecedir. 0°C’de enzimler inaktiftir. Enzim reaksiyonlarında sıcaklığın her 10°C artmasına karşılık enzimin reaksiyon hızı bir ve ya üç kat kadar artmaktadır.

Bazı enzimlerde bu artış daha fazla olmaktadır. Hayvansal kaynaklı enzimler genellikle optimum sıcaklığa ancak 40-50°C arasında erişirken, bitkisel kaynaklı enzimlerde bu değer genellikle 50-60°C arasındadır. Bu sıcaklıkların üzerinde enzimlerin ısıya bağlı olarak denatüre olma hızı enzimin reaksiyon hızı artışından daha hızlı olduğu için enzim aktivitesi azalmaktadır.

1.3.7.4. pH

Enzim reaksiyon hızı farklı hidrojen iyonu konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Enzimin en fazla aktivite gösterdiği pH’ya o enzimin optimum pH’sı adı verilmektedir. Optimum pH’nın her iki yanında enzim reaksiyonu yavaşlamaktadır. Enzimlerin aktivite gösterdikleri optimum pH değeri enzimden enzime farklılık göstermektedir. Optimum pH değeri tampon sistemleri ile sağlanmaktadır. Optimum pH çeşitli koşullara bağlıdır. Bu koşulları, kullanılan tamponun cinsi, substratın yapısı ve enzimin elde edildiği kaynak olarak sıralamak mümkündür.

1.3.8. Enzim kinetiği

1.3.8.1. Enzim aktivitesi

Birçok enzimatik reaksiyonunun başlangıç aşamasında enzimin meydana getirdiği değişim sadece substrat konsantrasyonuyla orantılıdır. Kullanılan yöntem enzim çözeltisi konsantrasyonundan bağımsız sonuçlar vermelidir. Enzim aktivitesi enzimin optimum pH, sıcaklık, substrat konsantrasyonunda ve aktivör maddelerin varlığında belirlenir. Enzimin kullanıldığı uygulama alanlarında en önemli bilgi onun spesifik

aktivitesidir. Spesifik aktivite belirli koşullar altında enzimin reaksiyonu katalizleyebilme özelliğidir. Bu da birim zamanda enzimin miktarı başına üretilen ürün ya da reaksiyona giren substrat miktarının bir ölçüsüdür. Enzim aktivitesi birim olarak ifade edilir. Belirli koşullar altında belirli bir miktarda substratın değişime ya da yıkıma uğradığı miktar birim aktivite olarak adlandırılır. Birim sayısı, toplam enzim-polimer konjugatının miligramında, dakikada ürüne dönüşen substratın mikromol cinsinden miktarı olarak tanımlanır. Enzim aktivitesini açıklamanın bir başka yolu da spesifik aktiviteyle olmaktadır. Spesifik aktivite, belirli koşullar altında proteinin miligramında dakikada ürüne dönüşen substratın mikromol cinsinden miktarıdır.

1.3.8.2. Michaelis - Menten kinetiği

Enzimin katalitik etkinliği genellikle kimyasal reaksiyon hızına yaptığı etkinin ölçülmesiyle belirlenir. Enzim katalizli reaksiyonlar ilk olarak 19. yüzyılın sonlarında çalışılmıştır. 1913 yılında Michaelis ve Menten substrat konsantrasyonu değişirken, enzim konsantrasyonu, pH, sıcaklık gibi parametreleri sabit tutarak sükrozuninvertaz katalizli hidroliz reaksiyonunun başlangıç hızını ölçmüşlerdir. Bunun sonucunda bir enzim-substrat kompleksi olduğu bulunmuş ve substrat konsantrasyonu arttıkça reaksiyon hızının da hiperbolik olarak maksimuma ulaştığı görülmüştür.

Enzimler substratlarıyla ve bazen de koenzimeri ile kompleksler oluşturur (ES ile gösterilir). Doygunluk durumunda ortamdaki bütün enzim ES halindedir, yani

$$[E_T] = [ES] \text{ 'dir.}$$

Michaelis ve Menten, enzimli bir reaksiyonu



denklemleriyle göstermişlerdir. Buna göre E serbest enzimi, S substratı, k_1 , k_2 ve k_3 hız sabitlerini, ES enzim-substrat kompleksini ve P ise oluşan ürünü ifade etmektedir. ES kompleksinin iki yolu vardır: Ya k_2 hız sabiti ile tekrar E ve S'ye ayrışacak veya k_3 hız sabiti ile ürüne (P) dönüştürülecektir. Burada ürünün tekrar ES kompleksine dönüşemeyeceği farz edilmektedir. Ürün konsantrasyonunun ihmal edilebilecek seviyede olduğu başlangıç durumunda, bu varsayım tamamen doğrudur. Yukarıdaki reaksiyonda ürünün oluşma hızı,

$$v = \frac{dP}{dt} = k_3[ES] \quad 1.1$$

eşitliği ile verilir. Burada ES terimini enzim ve substrat konsantrasyonları gibi bilinen değerler cinsinden göstermek gerekmektedir. ES'nin oluşma ve parçalanma hızlarını,

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] \quad 1.2$$

$$- \frac{d[ES]}{dt} = k_2[ES] + k_3[ES] \quad 1.3$$

denklemleri vermektedir. ES kompleksi konsantrasyonunun reaksiyon boyunca nispeten sabit kaldığı yapılan spektroskopik çalışmalarda bulunmuştur. Bu da ES kompleksi oluşma hızının parçalanma hızına eşit olmasıyla mümkündür. Böylece

$$- \frac{d[ES]}{dt} = \frac{d[ES]'}{dt} \text{ den} \quad 1.4$$

$$k_1[E][S] = (k_2 + k_3)[ES] \quad 1.5$$

eşitliği ortaya çıkmaktadır. 1.5 eşitliğinden [ES]' yi çekip bir düzenleme yapılırsa

$$[ES] = \frac{[E][S]}{\frac{k_2 + k_3}{k_1}} \quad 1.6$$

bulunur. (1.6) eşitliğindeki sabitleri tek bir terimde toplamak için $K_M = (k_2 + k_3)/k_1$ olarak ifade edilmektedir. Burada K_M 'ye Michaelis sabiti adı verilir. Bu sabit (1.6)'da yerine konulduğunda,

$$[ES] = \frac{[E][S]}{K_M} \quad \text{eşitliği elde edilir.} \quad 1.7$$

(1.7) eşitliğinde pay' da bulunan [E] ve [S] terimleri incelendiğinde [S] başlangıçtaki ile aynı alınabilmektedir. Çünkü [E], [S] konsantrasyonundan pek çok daha küçük olduğundan reaksiyon boyunca [S]'nin değişmediği kabul edilir. Fakat serbest haldeki enzim konsantrasyonu ([E]), toplam enzim konsantrasyonu ($[E_T]$) ile [ES] arasındaki farka eşittir. Yani,

$$[E] = [E_T] - [ES] \quad 1.8$$

bu ifade (1.7) eşitliğinde [E]' nin yerine konulduğunda

$$[ES] = \frac{([E_T] - [ES])[S]}{K_M} \quad 1.9$$

elde edilir.(1.9) denklemi [ES] için çözüldüğünde

$$[ES] = [E_T] \frac{[S]}{[S] + K_M} \quad 1.10$$

eşitliği çıkar. $v = k_3[ES]$ denkleminde [ES] yerine (1.10) denkleminin sağ tarafı konulursa,

$$v = k_3[E_T] \frac{[S]}{[S] + K_M} \quad 1.11$$

elde edilir. $[E_T] = [ES]$ doygunluk halinde reaksiyon maksimum hızıyla yürür. Bu durumda;

$$V_{\max} = k_3[E_T] \quad 1.12$$

olacaktır. (1.12) nolu eşitliği (1.11) nolu eşitlikte yerine konulduğu zaman

$$v = \frac{V_{\max}[S]}{[S] + K_M} \quad 1.13$$

eşitliği elde edilir. Bu eşitliğe Michealis- Menten denklemi adı verilir ve Şekil 1.21'deki eğrinin kinetik özelliklerini ifade eder. Düşük substrat konsantrasyonlarında $K_M \gg [S]$ olacağından , $[S]$ ihmal edilir ve

$$v = \frac{V_{\max}}{K_M} [S] \quad 1.14$$

doğru denklemi elde edilir. Şekil 1.21.'deki eğrinin başlangıç kısmı, (1.14) denklemindeki v - $[S]$ ilişkisini göstermektedir. $K_M \gg [S]$ olduğu yüksek substrat konsantrasyonda (1.13)' deki K_M ihmal edilir ve $V=V_{\max}$ olur. Burada bütün enzim substratla doymuş ve artan $[S]$ ile hız değişmeyen bir sabit maksimum hıza ulaşmıştır ($V_{\max}$).

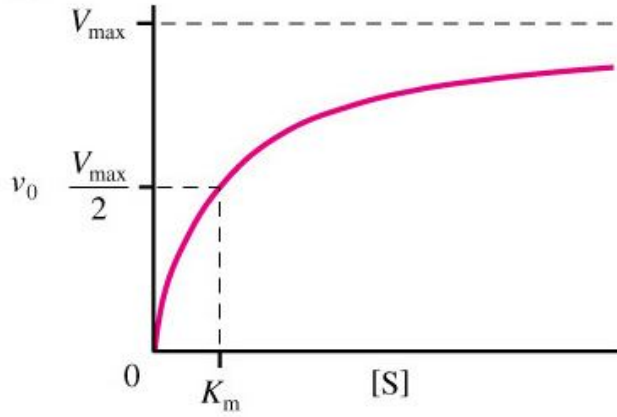
Hızın $V_{\max} / 2$ olduğu durumda, (1.13) nolu denklem yeniden düzenlenirse

$$\frac{V_{\max}}{2} = \frac{V_{\max}[S]}{K_M + [S]} \quad 1.15$$

$[S] = K_M$ sonucu elde edilmektedir. Buradan K_M sabiti "maksimum hızın yarısına erişildiği substrat konsantrasyonu" olarak tanımlanmaktadır. Birimi mol/L'dir (Keha ve Küfrevioğlu, 2009).

K_M Michaelis sabiti olarak bilinir, enzim substrat kompleksinin dağılımı için bir denge sabiti ve tersinir olarak etkili olan enzimin substrata affinitesiyle ilgilidir. 1913 yılında Leonor Michaelis ve Maud Menten, enzimli reaksiyonların ilk basamağında

bir ES oluşmasından ve enzimlerin doygunluk özelliğinden yola çıkarak Şekil 1.20'deki eğriyi verecek bir model geliştirmişlerdir. Bu model birçok enzimin kinetik özelliğini açıklamada başarılı olmuştur.

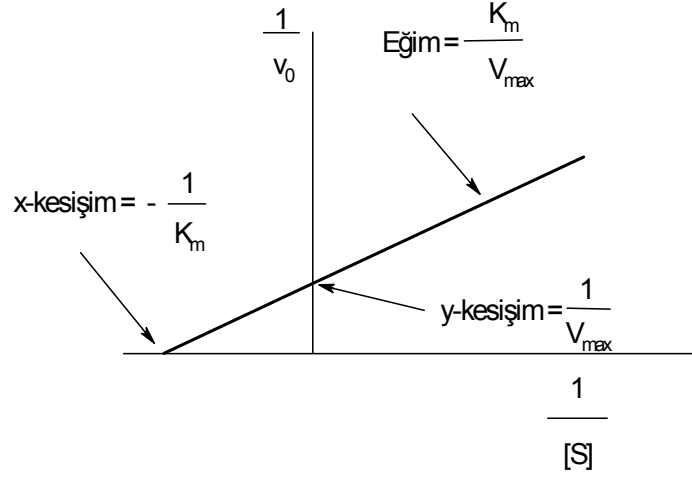


Şekil 1.20. Michaelis-Menten eğrisi

Şekil 1.20'de de görüldüğü gibi düşük substrat konsantrasyonunda, reaksiyon hızı substrat konsantrasyonu ile orantılı olarak artar, yani reaksiyon substrata göre birinci mertebededir. Substrat konsantrasyonu arttırıldığında zaman, reaksiyon hızı artışında bir azalma gözlenir ve bu bölümde reaksiyon sıfıncı ile birinci mertebeler arasında karışık bir mertebeye sahip olur. Substrat daha da arttırıldığında zaman hız sabitleşir ve substrat konsantrasyonu ile değişmez. Bu bölümde reaksiyon sıfıncı mertebededir ve bütün enzim molekülleri substratla birleşmiş, yani doymuş haldedir. Bütün enzimler sözü edilen doygunluk özelliğini gösterirler. Ancak, herbirisinin bu hale erişebilmeleri farklı substrat konsantrasyonlarında mümkün olur.

Farklı substrat konsantrasyonlarında bir dizi başlangıç hızları ölçülecekse Michaelis ve Menten eşitliğinin grafiksel gösterimi uygundur. Bu şekilde K_M ve $V_{\max}$ kinetik parametreleri belirlenebilir. Ancak S 'ye karşı V_0 grafiği çizildiğinde dikdörtgensel bir hiperbol elde edilir ki bu hiperbolün çizim zorluğundan ve asimptotların tahmin zorluklarından dolayı istenmez. Bu nedenle kinetik parametrelerin belirlenmesi içinenzim katalizli reaksiyonlarda lineer bir ilişki daha yararlı olacaktır. Lineweaver ve Burk, Michaelis-Menten eşitliğini düz bir doğru üzerinde işaretlemeye imkân tanıyan bir formda tekrar yazmışlardır.

1/S'ye karşı 1/V₀ grafiği çizildiğinde düz bir doğru elde edilmektedir. Bu doğrunun eğimi K_M/V_{max}, y eksenindeki kesim noktası ise 1/V_{max}'ı vermektedir (Şekil 1.21).



Şekil 1.21. Lineweaver - Burk eğrisi.

1.4. Katalaz Enzimi

1.4.1. Serbest radikaller

Serbest radikaller, kanser, alerji, diyabet, katarakt, nörodejeneratif hastalıklar, arterioskleroz gibi birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan ve bu nedenle son zamanlarda üzerinde en çok çalışılan konular arasında yer almaktadır. Serbest radikaller, somatik hücrelere ve bağışıklık sistemine saldıran moleküllerdir ve dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron ihtiva eden atom veya moleküller olup, bu elektronlarını paylaşabilmek için diğer moleküllerle hızla reaksiyona girerler (Hurst vd., 1997; Jornot vd., 1998; Mills vd., 1998).

Serbest radikaller elektron transferi, enerji üretimi ve diğer metabolik işlevlerde temel oluştururlar. Ancak radikallerle reaksiyona giren moleküllerin bir elektronu azaldığı için onlarda reaktif bir hale gelir ve bu reaksiyon zincirleme olarak devam ederken kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olur.

Serbest radikaller etkilediği atomun dolayısıyla o atomun bulunduğu maddenin görevini yapamamasına sebep olur. Sonuç olarak, etkilenen maddenin biyolojik önemine ve onun tamir edilip edilememesine bağlı olarak önemli veya önemsiz kalıcı veya geçici etkiler gösterir.

Serbest radikaller hem normal metabolizmanın yan ürünü olarak, hem de toksik maddelerin etkisiyle oluşabilmektedir (Cross, 1987). Serbest radikal yaratan kaynaklar radyasyon, virüsler, güneş ışınlarının bir kısmı olan ultraviyole ışınları, hava kirliliğini yaratan fosil kökenli yakıtların yanma sonundaki ürünleri, sigara dumanı, enfeksiyon, stres, yağ metabolizması sonunda çıkan ürünler gibi hücre metabolizmasının toksik ürünleri, bazı tahrip edici kimyasallar, haşere kontrol ilaçları ve birçok başka etkenlerdir. Yani içinde bulunduğumuz çevrede çeşitli fiziksel ve kimyasal olaylar nedeniyle devamlı bir radikal yapımı vardır, hücresel koşullarda da ciddi bir miktar ve çeşitlilikte radikal üretilmektedir.

Serbest radikaller üç temel mekanizma ile oluşur:

1. Kovalent Bağların Homolitik Kırılması; Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olur. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalıyorsa, bu tür kırılmaya homolitik kırılma denir ve her iki atom üzerinde de paylaşılmamış elektron kalır.

2. Normal Bir Molekülün Elektron Kaybetmesi; Radikal özelliği olmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalıyorsa radikal formu oluşur. Örneğın askorbik asit, glutatyon gibi hücresel antioksidanlar, radikal türlere tek elektron verip radikalleri indirgerken, kendilerinin radikal formu oluşur.

3. Normal Bir Moleküle Elektron Transferi; Radikal özelliği olmayan bir moleküle tek elektron transferi ile dış orbitalin de paylaşılmamış elektron oluşuyorsa bu tür indirgenme radikal oluşumuna neden olabilir. Örneğın moleküler oksijenin tek

elektron ile indirgenmesi, radikal formu olan süperoksitin oluşumuna neden olur. Biyolojik sistemler de serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler (Hurst vd., 1997; Jornot vd., 1998; Mills vd., 1998). Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötral olabilirler. Organik veya inorganik moleküller şeklinde olabilirler.

1.4.2. Serbest radikallerin etkileri

Mitokondrial, endoplazmik ve nükleer elektron transport sistemlerinde (sitokrom p450), peroksizomlarda, monosit ve nötrofillerin fagositozu gibi normal metabolik olaylar sırasında bol miktarda serbest radikal üretilir. Bir anlamda serbest radikaller, solunum ve sindirim gibi normal vücut faaliyetlerinin zehirli atıkları durumundadır. Araştırmacılar, insan vücudundaki her hücrenin günde ortalama 10.000 serbest radikalin hücumuna uğradığını belirtmektedirler. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezse; hücre membranı proteinlerini yıkarak hücreleri öldürmek, membran lipid ve proteinlerini yok ederek hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engellemek, nükleustaki genetik kodu içinde taşıyan, hücrenin üretimini ve büyümesini sağlayan nükleik asite (DNA) etki edip, DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirmek, bağışıklık sistemindeki hücreleri yok ederek bağışıklık sistemini zorlamak, yaşlanma ve kanser gibi olaylara neden olabilirler (Akkuş, 1995; Dünder ve Aslan, 2000).

1.4.3. Antioksidan savunma sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' veya kısaca 'antioksidanlar' olarak bilinen; serbest radikalleri nötralize eden, serbest radikal hasarlarını tamir etmeye yardımcı olan ve vücudun onlardan etkilenmesini minimize eden veya kendini yenilemesini sağlayan besinlerin bir sınıfıdır (Ames vd., 1993). Antioksidanları anlayabilmek için onların nötralize ettiği serbest radikallerin kaynağını ve neler yapabileceğinin bilinmesi gerekir.

Antioksidanlar olarak adlandırılan mikro besin maddeleri, yiyecekleri özellikle yağları oksidasyon ve bozulmaktan koruyan maddelerdir. Adlarından da anlaşılacağı üzere oksijenin diğer maddelerle birleşmesini önleyerek canlıdaki maddelerin okside olmasını engellerler. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidan sistem bütün bunları yaparken temelde; serbest radikalleri hücre zarına, nükleik asitlere (DNA) ve hücre bileşenlerine saldırmadan kendine çeker ve bağlar. Antioksidan özelliği bilinen birçok farklı madde vardır. Bu maddelerin bir kısmını özellikle bitkilerden alırken, bir kısmını vücut kendisi üretir. Antioksidanlar, endojen kaynaklı (doğal) ve eksojen kaynaklı olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılabilirdiği gibi serbest radikalın meydana gelişini önleyenler ve mevcut olanları etkisiz hale getirenler şeklinde de ikiye ayrılabilirler. Ayrıca enzim olanlar ve olmayanlar şeklinde de sınıflandırılabilirler. Hücrelerin hem sıvı hem membran kısımlarında bulunabilirler. Bazı hücre içi antioksidanların üstlendikleri fonksiyon Çizelge 1.1’de verilmiştir.

(a) Endojen (Doğal) antioksidanlar:

- Enzimler: Katalaz, Süperoksit Dismutaz, Glutatyon Peroksidaz
- Enzim olmayanlar: β -karoten, E vitamini, Askorbik asit, sistein, albumin, bilirubin, hemoglobin vs.

(b) Eksojen antioksidanlar: Ksantin oksidaz inhibitörleri, NADPH oksidaz inhibitörleri (Akkuş, 1995; Dündar ve Aslan, 2000).

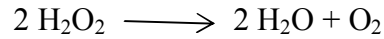
Çizelge 1.1. Hücre içi antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (Cu,Zn,Mn)	Süperoksit radikalının katalitik olarak uzaklaştırılması
Katalaz	H ₂ O ₂ in uzaklaştırılması
Glutatyon Peroksidaz	H ₂ O ₂ in ve lipid hidroperoksitlerinin uzaklaştırılması

En önemli antioksidan enzimlerden biri olan katalaz enzimi (H_2O_2 : oxidoreductase E.C.1.11.1.6) tabiatta çok yaygın olarak bulunmaktadır. Katalaz (CAT), sitokrom sistem içeren memeli ve memeli olmayan organizmalarda bulunurken, genelde anaeroblarda bu enzime rastlanmamaktadır. Hemen hemen tüm aerobik mikroorganizmalarda, bitki ve hayvan hücrelerinde katalitik aktivitesi yüksek konsantrasyonda mevcuttur.

Oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında rol oynayan enzimlere oksidoredüktazlar denilir ve CAT oksidoredüktazların (Oksidazlar, dehidrojenazlar, hidroperoksidazlar, oksijenazlar) bir grubu olan hidroperoksidazlar sınıfında yer alır. Hidroperoksidazlar, substrat olarak hidrojen peroksit veya diğer organik peroksitleri kullanırlar, aynı zamanda canlıyı zararlı peroksitlere karşı korurlar. Peroksitlerin birikmesi serbest radikallerin ortaya çıkmasına ve membran yapısının bozulmasına, aterosikleroz ve muhtemelen kanser oluşumuna neden olur (Higashi vd., 1974; Halliwell ve Gutteridge, 1990; Nicholls vd., 2000).

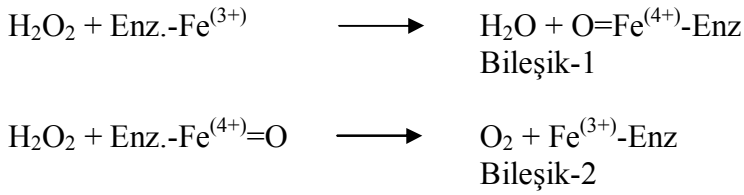
Katalaz, hidrojen peroksitin su ve oksijene dönüştürülmesini katalizleyen ve böylece hidrojen peroksitin hücrel bileşiklere zarar vermesini engelleyen koruyucu bir enzimdir. Hidrojen peroksit, katalaz tarafından parçalanmazsa vücut için çok tehlikeli bir serbest radikal olan hidroksil radikalinin öncülü olarak davranır ve bu radikal hücrede kalıcı hasarlara neden olur.



CAT, hidrojen peroksiti substrat olarak, hem elektron alıcısı hemde elektron vericisi olarak kullanılmaktadır. (Lanir ve Schejter, 1975; Jones ve Masters, 1976; Nicholls vd., 2000; Robertson, 2004).

Birçok in vivo ortamlarda peroksidaz aktivitesi olarak CAT tercih edilmektedir. CAT kanda, kemik iliğinde, mukoz membranlarda, böbrek ve karaciğer de bulunur. Temel fonksiyonu oksidazlar tarafından ortaya çıkan hidrojen peroksiti ortadan kaldırmaktır.

Birçok dokuda oksidaz ve CAT aktivitesi beraber çalışır. Katalitik reaksiyonda iki basamak yer alır: İlk basamakta katalazın Ferrik (Fe^{3+}) içeren hali, bileşik-1 (Porfirin Katyon Radikali) oluştururken peroksit molekülü ile tepkime verir ve burada peroksit molekülü indirgenir. Sonrasında ikinci basamakta başka bir hidrojen peroksit molekülü yükseltgenerek bileşik-1 doğal halini alır. Bu reaksiyonlarda hidrojen peroksit hem elektron alıcısı hemde vericisi olarak görev yapar (Kremer, 1970; Lardinois, 1995; Switala ve Loewen, 2002).



1.5. Katekolaz Enzimi

Polifenol oksidaz (E.C.1.14.18.1) yapısında kofaktör olarak bakır içeren oksido redüktaz sınıfına ait bifonksiyonel bir enzimdir. Moleküler oksijen varlığında iki reaksiyonu katalizler; monofenollerin *o*-difenollere hidroksilasyonu (kresolaz aktivitesi) ve *o*-fenollerin *o*-kinonlara oksidasyonu (katekolaz aktivitesi) (Laurila, 1998).

Enzimin sistematik adı; monofenol, L-dopa: oksijen oksido redüktaz şeklindedir. Bunun dışında enzimin katalizlediği substrata göre az kullanılan adları da vardır. Bunlardan bazıları, tirozinaz, kresolaz, fenolaz, monofenol oksidaz, difenol oksidaz, *o*-difenolaz, katekol oksidaz, pirokatekol oksidaz, dopa oksidaz, monofenol monooksidaz, *o*-difenol oksido redüktaz, difenol oksidaz ve klorogenik oksidaz'dır (White ve White, 1997).

Polifenol oksidaz enzimi (PFO) bitkilerde, kabuklu deniz hayvanlarında, mikroorganizmalarda özellikle de funguslarda yaygın olarak bulunmaktadır (Pomerantz, 1963; Simpson vd., 1988). İlk olarak 1856 yılında Schoenbein tarafından mantarlarda keşfedilen bu enzimler doğada yaygındır (Whitaker, 1972).

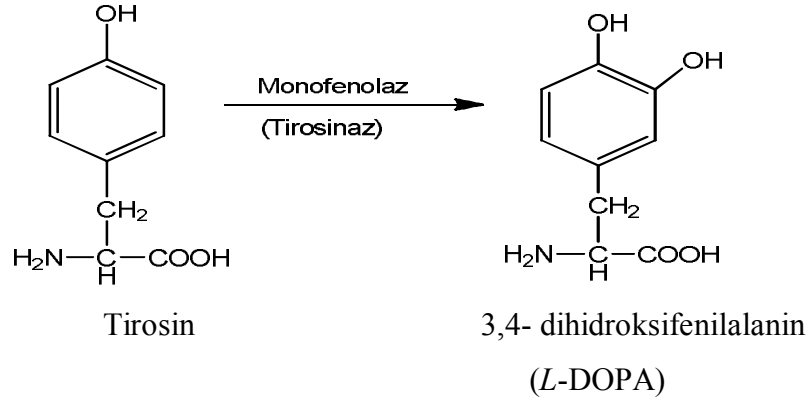
Bu grubun ortak özelliği, moleküler oksijen varlığında fenollerin oksidasyonunu katalizleme kapasitelerinin olmasıdır (Shi vd., 2002).

Bitkilerde bulunan PFO'lar solunum sistemi, indirgenme-yükseltgenme potansiyelini düzenleme, antibiyotik etkileri ve yara iyileşme sistemini içine alan metabolizmalar da önemli rol oynarlar. Bitki hücrelerindeki PFO enzimi bulunduğu yerlere göre farklılık göstermekle birlikte genellikle hücrelerin plastitlerinde bulunur. Bu sebeple, vakuollerde bulunan fenolik substratlardan ayrı bölgelerde yer alır (Vaughn vd., 1988).

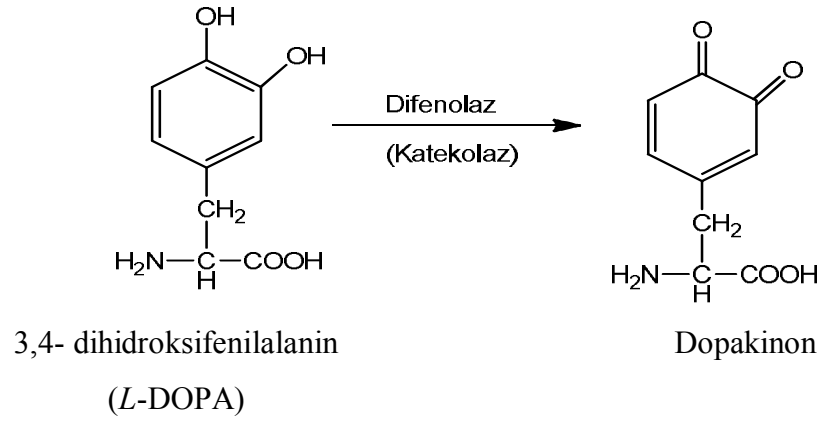
Polifenol oksidazların doğada çok yaygın bir biçimde bulunuşları onların canlı hücrelerde hayati işlemler için ne kadar önemli olduklarını kanıtlamaktadır (Ziyan, 1998).

1.5.1. PFO enziminin katalizlediği reaksiyonlar

Uluslararası Biyokimya Derneđi'ne bağlı enzim komisyonu tarafından yapılan sınıflandırmada, bütün PFO'ların, yükseltgenme-indirgenme reaksiyonlarını katalizledikleri için, birinci sınıf enzim oldukları belirlenmiştir. Bu sınıflandırmaya göre yapısında bakır içeren PFO enzimi moleküler oksijen varlığında birbirinden tamamen farklı iki aktivite göstermektedir. Bunlardan biri, monofenollerin odifenollere *o*-hidroksillenme reaksiyonudur (E.C.1.14.18.1) ve enzimin bu aktivitesi, monofenolaz veya kresolaz aktivitesi olarak bilinir. Diğeri ise, *o*-difenollerin *o*-kinonlara oksidasyonu ile sonuçlanan reaksiyondur (E.C.1.10.3.2) ve enzimin bu aktivitesi de difenolaz veya katekolaz aktivitesi olarak bilinir (Şekil 1.22 ve Şekil1.23) (Cabanès, vd., 1994; Brooks, vd., 2004).



Şekil 1.22. Monofenollerin *o*-hidroksilasyonu (Monofenolaz aktivitesi)



Şekil 1.23. *o*-Difenollerin *o*-kinonlara oksidasyonu (Difenolaz aktivitesi)

Meyve ve sebzeler oldukça çeşitli fenolik bileşik ihtiva ederler. PFO'nun meyve ve en yaygın substratları, flavonoid tipi fenollerle, basit fenollerdir (Swain, 1962; Hermann, 1974).

Flavonoidler; bitkilerin yenilebilir kısmı ile kök, gövde, yaprak, meyve ve tohum kısımlarında bulunurlar.

Basit fenoller; tabii olarak oluşan flavonoidlerin birçoğu, katekole benzer β halkası hidroksilasyon örneğine sahiptir. Katekol bu yüzden en basit *o*-dihidroksi fenol olarak düşünülebilir. Çok sayıda gıda maddesinde bulunan katekol PFO için iyi bir substrat olduğu açıklanmıştır.

Katekol oksidaz dioksijen kullanarak katekol gibi fenollerin oksidasyonunu yürütmektedir. Katekol varlığında benzoquinone oluşur, hidrojenler katekolden gelen oksijen ile birleşerek su oluşturur ve ayrılır.

1.5.2. Polifenol oksidaz'ın doğada, endüstride, tıpta ve sentez reaksiyonlarındaki rolü

PFO'nun tabiattaki en önemli görevi, bitkilerin viral veya mikrobiyal enfeksiyonlara ve muhtemelen de değişik iklim şartlarına karşı direncinde rol oynamasıdır.

Bitkilerin enfeksiyonlara karşı olan dirençlerinde PFO'nun görevi basitçe şöyle açıklanabilir: Enzim etkisi sonucu oluşan kinonlar, ikincil bir polimerizasyon reaksiyonları vererek, suda çözünmeyen, koyu renkli polimerler oluştururlar. Bu polimerlerle doldurulan dokular, enfeksiyonun yayılmasına karşı bariyer görevi görürler. Bu olay, bazı araştırmacılar tarafından PFO'nun ana fonksiyonu olarak kabul edilmektedir (Vamos-Vigyazo, 1981). Membranların lipid içeriğinin azalması bu açıdan önemlidir. Çünkü, bu durum membranların geçirgenliğini etkileyebilir ve enzimin substratıyla temasını kolaylaştırarak bariyerlerin oluşumunu arttırabilir. Diğer bir teoriye göre de, polifenollerin oksidatif polimerizasyonunun ara ürünleri, enzimi inaktif edebilir veya bazı kararsız bitki enzimlerine ve virüslere bağlanabilir (Vamos-Vigyazo, 1981). PFO'nun *o*-dihidroksifenollerini oksidasyonu ile oluşan kinonlar, triptofan ile reaksiyona girerek, indolpirüvik asit üzerinden, indol asetik asidi oluştururlar. Bundan dolayı PFO, bitki büyüme regülasyonunda rol alabilir (Mazzocco ve Pifferi, 1976).

PFO etkisiyle oluşan kinonlar, humuslaşma ve enzimatik olmayan kararmaya yol açan benzer reaksiyonlara katılabilir ve bundan dolayı toprağın organik maddelerinin üretimine katkıda bulunabilir (Sarkar vd., 1989).

Fermente içeceklerin koku ve tadına PFO etkisi, istenen bir durum olabilir. Elma suyu ve fermente armut suyu üretiminde, doğal olarak bulunan fenollerin polimerizasyon ve kondanase olmuş oksidasyon ürünleri çöker ve filtrasyonla

uzaklaştırılır (Ha vd., 2001). Üzüm fenollerinden, başlıca katesinler, enzim ile oluşturulan kinonlar, amino asitlerle reaksiyona girebilir ve son ürün olarak uçucu aldehidleri verirler.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Literatür Özetleri

İlk kez 1864'te H. Schiff tarafından primer aminlerle karbonil bileşiklerinin kondensasyonundan elde edilen ve o zamandan beri Schiff bazları (iminler) adı ile bilinen azometin bileşiklerinin sentezleri ve yapılarının aydınlatılması ile ilgili çalışmalar 1940'lı yıllarda başlamıştır. Literatür tarandığında Schiff bazları ve bunların kompleksleri ile ilgili olarak son yıllarda on binden fazla çalışma yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmalardan bazıları aşağıda verilmiştir.

Zhurin vd. (1963), N,N'-dietil-*p*-fenildiamin türevleri ile salisilaldehitin kondensasyonu sonucu oluşan Schiff bazlarını sentezlemişler ve bunların deri yüzeyini tahriş edici özellikleri ile fotoğraf alanında kullanabilirliğini incelemişlerdir.

Chaudhari vd. (1976), sekiz farklı süstitüe grup içeren 4-N,N-bis(3-kloropropil aminobenzaldehitler ile anilin türevlerinden elde edilen 21 adet Schiff bazının kanser önleyici özelliklerini incelemişler ve bazı kanser türlerine karşı etkili olduğunu bulmuşlardır.

Zippel vd. (1996), benzimidazol içeren iki yeni tridentat yapıli ligandlar sentezleyip bunların dinükleer Cu(II) komplekslerini elde etmişlerdir. Elde edilen komplekslerin katekol oksidaz aktivitesini incelemişlerdir.

Sallomi ve Shaheen (1998), benzoin ile iki farklı diammin bileşiğinin kondensasyon reaksiyonu sonucu oluşan Schiff bazlarının; bakır, kobalt ve nikel metal tuzları ile etkileşiminden değişik yapılarda (mononükleer ve dinükleer yapısında) kompleksler sentezlemişlerdir.

Tümer vd. (1999), çeşitli amin bileşikleri ile salisilaldehit türevlerinin reaksiyonundan elde edilen Schiff bazlarını ve 1,10-fenantrolini kullanarak karışık ligandlı mononükleer ve binükleer Cu(II) kompleksleri sentezlemiştir. Elde edilen

ligand ve komplekslerin antimikrobiyal açıdan etkili bileşikler olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Triller vd. (2003), bir dizi mononükleer mangan bileşiklerini sentezlemişler ve çeşitli spektroskopik yöntemlerle yapılarını aydınlatmışlar ve sonrasında 3,5-ditersiyebutil katekol'ün katalitik oksidasyonu (katekolaz aktivitesi) açısından yüksek katalitik aktivite gösterdiklerini bulmuşlardır.

Sönmez vd. (2004), N-aminopirimidin ve pirimidintiyonamin bileşiklerinin çeşitli aldehitlerle Schiff bazlarını ve metal komplekslerini sentezleyerek yapılarını spektral yöntemlerle aydınlatmışlardır.

Raman vd. (2005), yaptıkları çalışmada sentezlenen yeni nötral Schiff bazları ve bunların Cu(II), Co(II) ve Zn(II) bileşiklerinin *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* ve mantar *Aspergillus niger* ve *Rhizoctonia bataicola* üzerinde çukur difüzyon metodu ile aktiviteleri test edilmiş ve metal komplekslerinin serbest ligandlara oranla daha etkili olduğu görülmüştür. 4-hidroksi salisilaldehit ve L-alaninden oluşan Schiff bazının bakır(II), çinko(II), nikel(II), kobalt(II) kompleksleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin *Ehrlich Ascites Carcinoma* virüsüne karşı antikanser aktivitesinin oldukça yüksek olduğu fareler üzerinde yapılan deneylerle gözlenmiştir.

Mohamed ve Sharaby (2006), 3-metoksisalisilaldehit ve [*N*¹-(4-metoksi-1,2,5-tiyazol-3-yl)sülfonilamid]' in kondensasyon reaksiyonu sonucu oluşan Schiff bazının Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) ve Cd(II) metal komplekslerini sentezlemiş ve çeşitli analiz teknikleri ile yapılarını aydınlatmışlardır. Ayrıca sentezlenen bu Schiff bazı ligandları ile komplekslerin çeşitli bakterilere karşı antibakteriyel etkileri incelenmiş ve metal komplekslerin ligandlara göre daha potansiyel bir antibakteriyel ajan olduğunu bulmuşlardır.

Guilherme vd. (2007), *N,N*-bis(2-piridilmetil)amin ligandının mononükleer Mn(II) kompleksini sentezlemişler ve çeşitli spektroskopik yöntemlerle yapılarını aydınlatmışlar ve sonrasında katalaz benzeri aktivitesini incelemişlerdir.

Ali vd. (2008), benzoin ve salisilaldehitin, aminofenol ve 2,4 dinitrofenil hidrazin ile reaksiyonundan oluşan Schiff bazlarının antibakteriyal ve antifungal aktivitelerini incelemişler ve sentezledikleri bu bileşiklerin potansiyel antimikrobiyal ajanı olabileceğini belirtmişlerdir.

Kaizer vd. (2008), 1,3-bis(2'-piridilimino)-izoindol) ligandının Mn(II) kompleksini sentezlemişler ve katalaz aktivitesini araştırmıştır. Elde edilen kompleksin, metalloenzim olan katalaz için model bileşik olabileceğini rapor etmişlerdir.

Ahmed vd. (2009), benzoin, benzoilaseton ve asetilasetonun, benzidin ve 1,4-fenilendiamin ile kondensasyon reaksiyonu sonucu 4 farklı Schiff bazı yapısında ligandlar elde etmişlerdir. Sentezlenen ligandların bakır(II), kobalt(II) ve nikel(II) metal tuzları ile etkileşiminden oktahedral ve kare düzlem geometrilili farklı kompleksler sentezlemişlerdir.

Dede vd. (2009a), yılında yeni dimin-dioksim ligandı içeren homo ve heteronükleer Cu(II) kompleksleri sentezlemiş ve bu sentezlenen bileşiklerle katalitik aktivite, DNA'nın bölünmesi çalışmaları ve solvent ekstraksiyon çalışmaları yapmıştır. Bakır metalinin diğer geçiş metallerine göre daha etkili bir şekilde ligandlara tutunduğunu bulmuşlardır.

Dede vd. (2009b), yılında Schiff bazı içeren homo ve heterodinükleer Cu(II) kompleksleri sentezlemiş, bu komplekslerin her birinin H₂O₂'nin parçalanmasında göstermiş oldukları katalitik aktivitelerini incelemiştir. Ayrıca bu ligandların geçiş metallerine karşı göstermiş oldukları ekstraksiyon özellikleri incelenmiş, en güçlü bağlanmanın Cu(II) metaline karşı gerçekleştiği bulunmuştur.

Kumar vd. (2009), salisilaldehit, 2,4-dihidroksi benzaldehit, glisin ve L-alanin'den türeyen Schiff bazlarının Cu(II), Ni(II), Zn(II) ve Co(II) içeren metal komplekslerinin antitümör aktivite gösterdiklerini gözlemlemişlerdir.

Mishra vd. (2009), 2-amino-4-klorfenol'ün 2-hidroksi-asetofenon ve 2-klor-benzaldehit ile reaksiyonu sonucu Schiff bazı yapısında ligandlar ve bunların VO(II), Ni(II) ve Cu(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Elde edilen komplekslerin antimikrobiyal özelliklerini incelemişlerdir.

Sawant vd. (2009), 3-aminobenzotriflorid ve 3-amino-4-klorobenzotriflorid bileşiklerinin 2-piridinkarboksaldehit ile etkileşiminden elde edilen Schiff bazları Cu(I) komplekslerinin, aromatik halojenür bileşiklerinin aminasyonu reaksiyonlarında katalitik etki göstererek aminasyon verimini büyük ölçüde etkilediğini tespit etmişlerdir.

Vladimirova vd. (2009), etilendiamin veya fenilendiamin'in çeşitli salisilaldehit türevleri ile kondensasyonu sonucu elde edilen salen tipi Schiff bazlarının Zn(II) komplekslerini elde ederek bu bileşiklerin elektronik özellikleri ile hem geçiş hem de luminesans (ısı oluşturmada ışık saçılması) özelliklerini incelemişlerdir.

Ali ve Jesmin (2010), benzoin ve salisilaldehitin, aminofenol ve 2,4 dinitrofenil hidrazin ile reaksiyonundan oluşan Schiff bazlarının hematoksite etkisini incelemişlerdir.

Sönmez vd. (2010), 2,6-diformil-4-metilfenol ile N-aminopirimidin 2:1 oranında kondensasyonundan yeni bir asiklik simetrik Schiff bazı ligandı ve bu ligandın Cu(II), Ni(II), Co(II) gibi metal komplekslerini sentezleyerek, yapılarını çeşitli spektral yöntemlerle belirlemişlerdir. Ayrıca yapılan antimikrobiyal çalışmalarda özellikle Co(II) kompleksinin oldukça yüksek antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Chandra vd. (2010), benzoil aseton ile *o*-fenilendiamin'in pH=3-4 aralığında, etanol ortamında kondensasyon reaksiyonu sonucu tetraza makrosiklik yapısında bir ligand sentezlemişlerdir. Sonrasında elde edilen bu ligandın Pd(II), Pt(II), Rh(III) ve Ir(III) metal iyonları ile etkileşiminden kompleksler elde etmişler ve bu komplekslerin *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri için

antibakteriyal, *Aspergillus-niger*, *Aspergillus-glaucus*, *Fusarium odum* mantarları için antifungal özelliklerini incelemişlerdir. Komplekslerin liganda göre daha fazla antibakteriyal ve antifungal etkisinin olduğu sonucuna varmışlardır.

Zhang vd. (2010), 1-fenil-3-metil-4-propil-pirazolon-5 ve salisilidenhidrazon bileşiklerinin reaksiyonu ile elde edilen ve bir Schiff bazı yapısına sahip olan bileşiğin Cu(II) asetat tuzu ile kompleksini sentezlemişlerdir. Elde edilen ligand ve kompleksin kristalografik özelliklerini incelemişlerdir. Çalışmada ayrıca ilgili bileşiklerin antikanser aktiviteleri de araştırılmıştır. Bu anlamda ligand ve Cu(II) kompleksinin yumurtalık ile ilgili kanser hücreleri (OVCAR3) ve karaciğer kanser hücrelerine (Hep-G2) karşı mükemmel etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir.

Khan vd. (2011), salisilaldehit ve (S)-(-)- α -metil benzil amin/(R)-(+)- α -metil benzil amin'in reaksiyonu sonucu kiral formda bulunan 2-((1- feniletilimino)metil)fenol ligandını ve bunun yine kiral formda Ni(II), Zn(II) ve Cu(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Elde edilen komplekslerin DNA'ya bağlanma, antioksidan ve antibakteriyal özelliklerini incelemişlerdir. Araştırmaları sonucunda (S) formunda bulunan komplekslerin (R) formunda bulunan komplekslere oranla daha fazla bir aktivite gösterdiklerini dolayısıyla farmosotik uygulamalarda kiral yapılı schiff bazına sahip komplekslerin kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

2.2. Çalışmanın Amacı

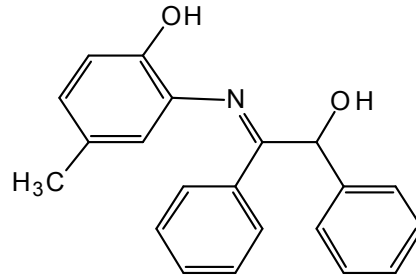
Koordinasyon kimyasının gelişmesindeki en önemli etkenlerden biri Schiff bazları ve bunların komplekslerinin göstermiş oldukları aktivitelerdir. Uzun yıllar boyunca çok çeşitli Schiff bazları sentezlenmiş, bunların metal kompleksleri elde edilmiştir. Son yıllarda ise sentezlenen ligand ve komplekslerin farklı alanlarda göstermiş oldukları önemli aktiviteler incelenmiştir. Sentezlenen Schiff bazlı metal komplekslerinin göstermiş olduğu önemli aktivitelerden biri de enzim aktivitesidir.

Bu tez çalışmasının amacı, Schiff bazı içeren 3 yeni ligand ve bunların mononükleer Cu(II), Mn(II) komplekslerini sentezleyip çeşitli spektroskopik tekniklerle yapılarını

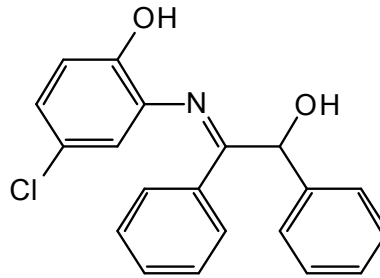
aydınlatmak ve komplekslerin katalaz, katekolaz enzim aktivite özelliklerini incelemektir.

Bu çalışmada çıkış maddesi olarak benzoin, benzaldehit ve sodyum siyanür'ün reaksiyonu sonucu sentezlenmiş ve daha sonra elde edilen benzoin kullanılarak literatürde kaydına rastlanmayan orijinal ligandlar elde edilmiştir. Elde edilen bu üç yeni imin bileşiğinin mononükleer Cu(II) ve Mn(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm ligand ve komplekslerin yapıları elementel analiz, manyetik duyarlılık, molar iletkenlik, (^1H , ^{13}C) NMR, FT-IR, ICP-OES ve TG-DTG çalışmalarıyla aydınlatılmıştır.

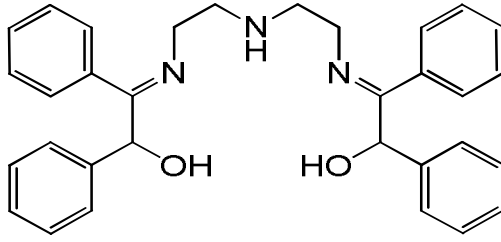
Elde edilen Schiff bazlarının isimleri, açık ve kapalı formülleri Şekil 2.1, Şekil 2.2 ve Şekil 2.3'de verilmiştir.



Şekil 2.1. 2-[2-hidroksi-1,2-difeniletildenamino]-4-metilfenol, H_2L^1 , $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2]$



Şekil 2.2. 2-[2-hidroksi-1,2-difeniletildenamino]-4-klorfenol, H_2L^2 , $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Cl}]$



Şekil 2.3. (2)-({2-[2-hidroksi-1,2-difeniletilden)amino]etil} amino)-1,2difenilpent-2-en-1-ol, H_2L^3 , $[\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2]$

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Maddeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Fluka ve Aldrich gibi firmalardan temin edilmiştir. Deneylerde benzaldehit, NaCN, 2-amino-4-metilfenol, 2-amino-4-klorfenol, dietilentriamin, 1,10-fenantrolin monohidrat, CH₃COOH, etil alkol, metil alkol, dietileter, dimetilformamit (DMF), Cu(CH₃COO)₂·H₂O Mn(CH₃COO)₂·4H₂O, 3,5-di-tersiyer bütilkatekol ve H₂O₂ kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Aletler

(¹H, ¹³C) NMR Spektrometresi: Bruker (400 MHz)
(Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü NMR Laboratuvarı-ANKARA)

IR Spektrofotometresi: Shimadzu IRPrestige-21 FT-IR
(SDÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü-İSPARTA)

Termal Analiz: Perkin Elmer Diamond TGA Termal Analiz Cihazı
(SDÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü-İSPARTA)

Elementel Analiz: LECO CHNS-932
(SDÜ Deneysel ve Gözlemsel Öğrenci Arş. ve Uyg. Merkezi-İSPARTA)

Manyetik Susseptibilite: Sherwood Scientific MX1 Model Gouy Terazisi
(SDÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü-İSPARTA)

ICP-OES Spektrometresi: Perkin Elmer Optima 5300 DV ICP-OES
(SDÜ Deneysel ve Gözlemsel Öğrenci Arş. ve Uyg. Merkezi-İSPARTA)

İletkenlik Ölçümleri: Optic Ivymen System
(SDÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü-İSPARTA)

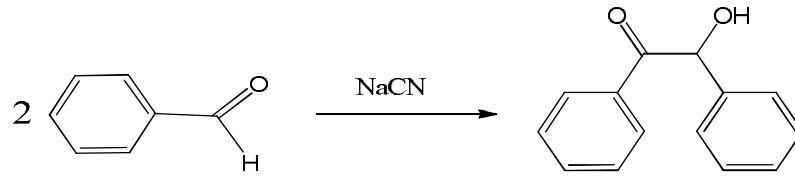
Erime Noktası Tayini: IA 9100 Electrothermal Digital Melting Point Apparatus
(SDÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü-İSPARTA)

UV-Vis Spektrofotometresi: PG T80+
(SDÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü-İSPARTA)

3.3. Deneysel Bölüm

3.3.1. Schiff bazlarının sentezi

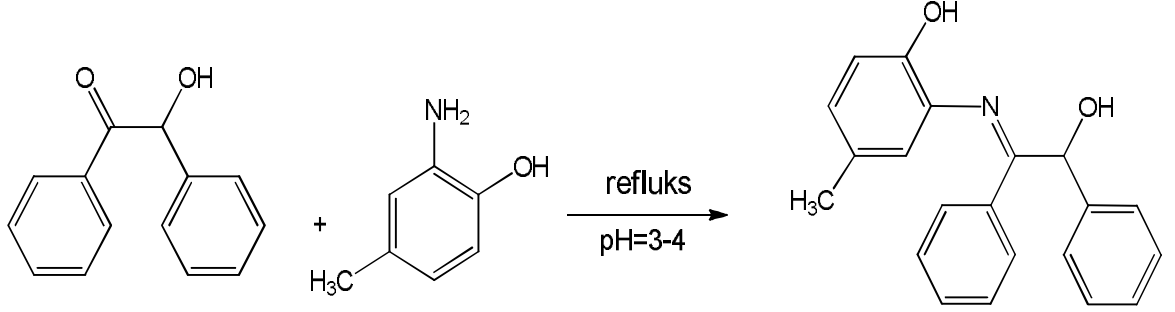
3.3.1.1. Benzoin'in sentezi



Bu madde literatürde belirtildiği gibi sentezlenmiştir (Erdik vd., 2008).

100 mL'lik bir balona, sırasıyla 0,5 g NaCN, 5 mL su, 6 mL %95 lik etanol ve benzaldehit (5 g; 4,7 mL; 47 mmol) konulmuş ve yarım saat geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Daha sonra balon, bir buz içerisinde soğutularak oluşan kristal ürün süzölmüş ve su ile yıkanarak etüvde kurutulmuştur (EN: 134- 136 °C, Verim: % 90).

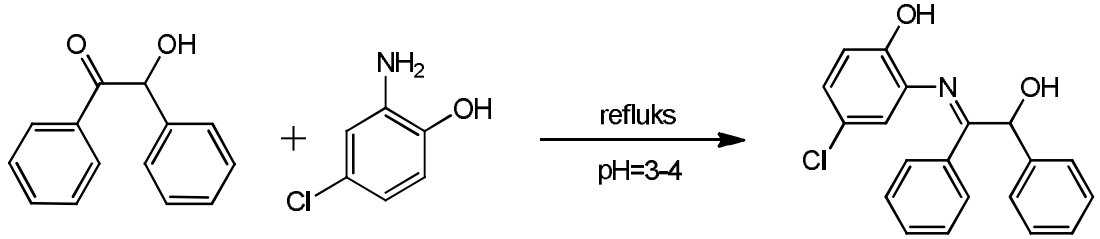
3.3.1.2. 2-[2-hidroksi-1,2-difeniletildenamino]-4-metilfenol'ün H₂L¹ sentezi



Bu madde literatüre benzer olarak elde edilmiştir (Chandra vd., 2010).

100 mL'lik bir balona içerisine 10 mmol (2,12 g) benzoin'in 50 mL etanol'deki çözeltisi ve pH'ı 3-4 aralığına getirmek için seyreltik CH₃COOH ilave edilmiştir. Daha sonra 10 mmol (1,23 g) 2-amino-4-metilfenolün 30 mL etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilmiştir. Karışım onaltı saat geri soğutucu altında kaynatılmış ve ardından soğumaya bırakılmıştır. Çöken ham ürün süzülüp kurutulmuş ve etanol-su (1/1) karışımından kristallendirilmiştir (E.N: 115-117 °C, Verim: %54).

3.3.1.3. 2-[2-hidroksi-1,2-difeniletildenamino]-4-klorfenol'ün H₂L² sentezi

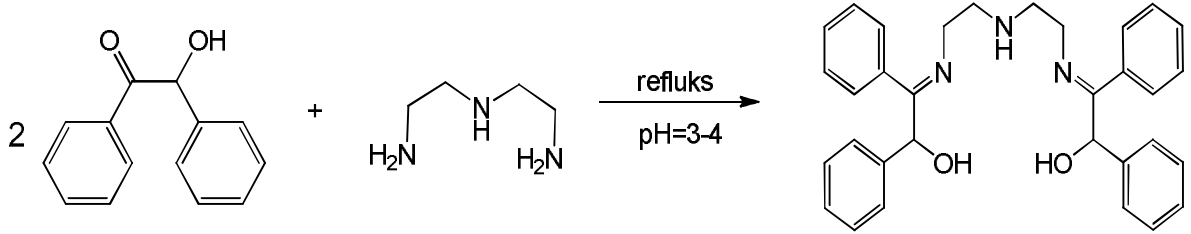


Bu madde literatüre benzer olarak elde edilmiştir (Chandra vd., 2010).

100 mL'lik bir balona içerisine 10 mmol (2,12 g) benzoin'in 50 mL etanol'deki çözeltisi ve pH'ı 3-4 aralığına getirmek için seyreltik CH₃COOH ilave edilmiştir. Daha sonra 10 mmol (1,43 g) 2-amino-4-klorofenolün 30 mL etanoldeki çözeltisi damla damla ilave edilmiştir. Karışım onaltı saat geri soğutucu altında kaynatılmış ve

ardından soğumaya bırakılmıştır. Çöken ham ürün süzülüp kurutulmuş ve etanol-su (1/1) karışımından kristallendirilmiştir (E.N: 141-144 °C, Verim: % 84).

3.3.1.4. (2)-({2-[2-hidroksi-1,2-difeniletiliden)amino]etil}amino)-1,2difenilpent-2-en-1-ol'ün H_2L^3 sentezi



Bu madde literatüre benzer olarak elde edilmiştir (Chandra vd., 2010).

100 mL'lik bir balona içerisine 10 mmol (2,12 g) benzoin'in 50 mL etanol'deki çözeltisi ve pH'ı 3-4 aralığına getirmek için seyreltik CH₃COOH ilave edilmiştir. Daha sonra 5 mmol (0,51 g) dietilentriaminin 20 mL etanol'deki çözeltisi damla damla ilave edilmiştir. Karışım beş saat geri soğutucu altında kaynatılmış ve ardından soğumaya bırakılmıştır. Çöken ham ürün süzülüp kurutulmuş ve etanol-su (1/1) karışımından kristallendirilmiştir (E.N: 117-123°C, Verim: % 69).

3.3.2. Komplekslerin Sentezi

3.3.2.1. H_2L^1 ligandının mononükleer Cu(II) ve Mn(II) komplekslerinin sentezi, $[ML^1(phen)].(H_2O)$

50 mL'lik bir balona 1 mmol (0,31 g) ligand'ın 10 mL etanol'deki çözeltisi ve üzerine; 10'ar mL etanol içerisinde önceden çözülerek hazırlanmış 1 mmol (0,18 gr) 1,10-fenantrolin monohidrat ile 1 mmol (0,19 g) Cu(CH₃COO)₂.H₂O veya 1 mmol (0,24 g) Mn(CH₃COO)₂.4H₂O metal tuzu ilave edilmiştir. Elde edilen karışım geri soğutucu altında 60°C'de 2 saat karıştırılmıştır. Meydana gelen ürün süzülmüş, su, soğuk etanol ve dietileter ile yıkanarak etüvde kurutulmuştur.

3.3.2.2. H_2L^2 ligandının mononükleer Cu(II) ve Mn(II) komplekslerinin sentezi, $[ML^2(phen)] \cdot (H_2O)$

50 mL'lik bir balona 1 mmol (0,33 g) ligand'ın 10 mL etanol'deki çözeltisi ve üzerine; 10'ar mL etanol içerisinde önceden çözülerek hazırlanmış 1 mmol (0,18 gr) 1,10- fenantrolin monohidrat ile 1 mmol (0,19 g) $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$ veya 1 mmol (0,24 g) $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ metal tuzu ilave edilmiştir. Elde edilen karışım geri soğutucu altında 60°C'de 2 saat karıştırılmıştır. Meydana gelen ürün süzölmüş, su, soğuk etanol ve dietileter ile yıkanarak etüvde kurutulmuştur.

3.3.2.3. H_2L^3 ligandının mononükleer Cu(II) ve Mn(II) komplekslerinin sentezi, $[ML^3] \cdot (H_2O)$

50 mL'lik bir balonda 1 mmol (0,5 g) ligand 10 mL etanol içerisinde çözölmüş ve üzerine; 10 mL etanol içerisinde önceden çözölmölk hazırlanmış 1 mmol (0,19 g) $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$ veya 1 mmol (0,24 g) $Mn(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ metal tuzu ilave edilmiştir. Elde edilen karışım geri soğutucu altında 60°C'de 2 saat karıştırılmıştır. Meydana gelen ürün süzölmüş, su, soğuk etanol ve dietileter ile yıkanarak etüvde kurutulmuştur.

4. ARAşTIRMA BULGULARI

Bu bölümde, sentezlenen ligandların ve bunların mononükleer Cu(II) ve Mn(II) komplekslerinin verim, renk, erime noktası, iletkenlik, manyetik duyarlılık, hesaplanan ve bulunan elementel analiz sonuçları ile FT-IR spektrumlarında gözlenen karakteristik IR değerleri, (^1H , ^{13}C) NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri verilmiştir.

Sentezlenen ligandların ve komplekslerin (^1H , ^{13}C) NMR, FT-IR spektrumları ve TG-DTG diyagramları ise sırasıyla EK A, EK B, EK C, EK D’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Ligandların ve metal komplekslerinin bazı fiziksel özellikleri ve element analiz sonuçları

Bileşikler	μ_{eff} (BM)	İletkenlik $\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$	Renk (%Verim)	EN (°C)	Teorik (Deneysel) %				
					C	H	N	Cu	Mn
H ₂ L ¹	–	–	Sarı (54)	115-117	79,47 (79,73)	6,03 (5,94)	4,41 (4,59)	-	-
[CuL ¹ (phen)].(H ₂ O)	1,75	5	Siyah (55)	>300	68,68 (68,23)	4,72 (4,50)	7,28 (7,04)	11,01 (10,90)	-
[MnL ¹ (phen)].(H ₂ O)	5,48	10	Kahverengi (51)	>300	69,72 (69,46)	4,79 (4,73)	7,39 (7,31)	-	9,66 (9,49)
H ₂ L ²	-	-	Sarı (84)	141-144	71,11 (71,36)	4,77 (4,61)	4,15 (4,29)	-	-
[CuL ² (phen)].(H ₂ O)	1,72	20	Siyah (63)	>300	64,32 (64,13)	4,05 (4,02)	7,03 (7,25)	10,63 (10,51)	-
[MnL ² (phen)].(H ₂ O)	4,76	25	Koyu kahverengi	>300	65,26 (65,54)	4,11 (4,18)	7,13 (7,41)	-	9,33 (9,12)
H ₂ L ³	-	-	Turuncu (69)	117-123	78,18 (78,34)	6,77 (6,56)	8,55 (8,83)		
[CuL ³].(H ₂ O)	1,92	10	Siyah (45)	80	67,29 (67,05)	5,82 (5,74)	7,36 (7,55)	11,13 (11,05)	-
[MnL ³].(H ₂ O)	5,33	5	Kahverengi (58)	154	68,32 (68,21)	5,91 (5,78)	7,47 (7,62)	-	9,77 (9,86)

Çizelge 4.2. Ligandların ve metal komplekslerinin karakteristik IR değerleri (cm⁻¹)

Bileşikler	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=N})_{(\text{imin})}$	$\nu(\text{C=N})_{(\text{phen})}$	$\nu(\text{C-O})_{(\text{fenolik})}$	$\nu(\text{C-O})_{(\text{alkolik})}$	$\nu(\text{M-N})_{(\text{phen})}$	$\nu(\text{M-O})$	$\nu(\text{M-N})_{(\text{imin})}$
H ₂ L ¹	3334g	-	1618g	-	1213g	1174o	-	-	-
[CuL ¹ (phen)].(H ₂ O)	3402y	-	1608g	1573g	1267g	1222z	1486o	524z	424z
[MnL ¹ (phen)].(H ₂ O)	3408y	-	1573g	1568g	1271g	1211z	1506o	538z	420z
H ₂ L ²	3412g	-	1670g	-	1238g	1176g	-	-	-
[CuL ² (phen)].(H ₂ O)	3346y	-	1629z	1573g	1261o	1215z	1517o	536z	462z
[MnL ² (phen)].(H ₂ O)	3452o	-	1604g	1570g	1290o	1215z	1516o	586z	418z
H ₂ L ³	3417y	3290	1627g	-	1226o	1157z	-	-	-
[CuL ³].(H ₂ O)	3425y	3248	1597g	1573g	1282o	1180z	1504o	538z	441z
[MnL ³].(H ₂ O)	3421y	3294	1593g	1579g	1284o	1193z	1517o	543z	420z

g: güçlü, o: orta, y: yayvan, z: zayıf, phen: fenantrolin

Çizelge 4.3. Ligandların ^1H - NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri $\delta(\text{ppm})$

Bileşikler	O-H _(alkolik)	O-H _(fenolik)	C-H _(aromatik)	N-H	C-H _(alifatik)
H ₂ L ¹	1,64 (s,1H)	4,37 (s,1H)	6,93-7,99 (m, 13H)	-	2,34(s, 3H) 5,91(s, 1H)
H ₂ L ²	1,62 (s,1H)	5,46 (s,1H)	6,48-8,03 (m, 13H)	-	5,93 (s, 1H)
H ₂ L ³	2,16 (s, 2H)	-	7,15-7,93 (m, 20H)	3,72 (s,1H)	2,92 (t, 4H) 4,02 (t, 4H) 5,96 (s, 2H)

Çizelge 4.4. Ligandların ^{13}C -NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri $\delta(\text{ppm})$

Bileşikler	C _(imin)	C _(aromatik)	C _(alifatik)
H ₂ L ¹	164,53	113,41-142,36	20,57 (Ar-CH ₃) 90,71(C-H)
H ₂ L ²	172,06	112,88-142,73	97,13(C-H)
H ₂ L ³	167,26	126,98-142,94	43,90 (C-H) 48,00 (C-H) 82,21 (C-H)

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında çıkış maddesi olarak, benzaldehit ve sodyum siyanür'ün reaksiyonu sonucu oluşan benzoin kullanılmıştır. Sentezlenen bu bileşiğin erime noktası literatürde belirtildiği gibi 134°C-136°C aralığında bulunmuştur (Erdik vd. 2008). Benzoin molekülünün etil alkol ortamında 2-amino-4-metilfenol, 2- amino-4-klorofenol veya dietilentriamin ile kondensasyon reaksiyonu sonucu üç yeni Schiff bazı elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları (^1H , ^{13}C) NMR, FT-IR, TG-DTG ve elementel analiz ölçümleriyle aydınlatılmıştır.

Kondensasyon reaksiyonları neticesinde oluşan bu üç yeni bileşiğin uygun metal tuzları ile etanol ortamında etkileştirilmesi sonucu 6 adet mononükleer metal kompleksi elde edilmiştir. Elde edilen bu komplekslerin yapıları FT-IR, ICP-OES, elementel analiz teknikleri, manyetik duyarlılık ve iletkenlik ölçümleriyle aydınlatılmıştır. Ayrıca seçilen bazı komplekslerin TG-DTG analizleri de yapılmıştır.

5.1. ^1H ve ^{13}C - NMR Sonuçları

Sentezlenen üç ligandın (^1H , ^{13}C) NMR ölçümleri CDCl_3 çözücüsünde çözülerek alınmış ve spektrumların kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.3'de verilmiştir.

H_2L^1 ligandının ^1H -NMR spektrumunda $\delta=2,34$ ppm'de ortaya çıkan ve 3 protona karşılık gelen pik, aromatik yapıya bağlı metil grubu hidrojenlerine aittir (Thirumavalavan, 2004). $\delta=5,91$ ppm'de gözlenen 1 protonluk singlet pik ise benzoin yapısındaki alifatik karbona bağlı protondan kaynaklanmaktadır. Bu alifatik karbona bağlı hidroksil yapısında bulunan proton $\delta=1,64$ ppm'de gözlenmiştir. H_2L^1 ligandının spektrumunda fenolik hidrojene ait pik $\delta=4,34$ ppm'de yayvan bir singlet olarak ortaya çıkarken bu liganddaki aromatik yapıdaki 13 proton ise $\delta=6,93-7,99$ ppm arasında multipler olarak gözlenmiştir (Manikshete vd., 2011).

H_2L^2 ligandının ^1H -NMR spektrumunda ise benzoin yapısındaki alifatik karbona bağlı proton $\delta=5,93$ ppm'de ortaya çıkarken yine bu karbona bağlı hidroksil protonu $\delta=1,62$ ppm'de gözlenmiştir. Bu ligandın ^1H -NMR spektrumunda $\delta=5,46$ ppm'de gözlenen ve tek protona karşılık gelen yayvan pik, liganda bulunan fenolik protona

aittir. Son olarak $\delta=6,48-8,03$ ppm aralığında ortaya çıkan multipler pik ise aromatik halkada bulunan 13 adet protondan kaynaklanmaktadır.

H_2L^3 ligandının 1H -NMR spektrumuna bakıldığında ligantdaki sekonder amin yapısında bulunan proton, $\delta=3,72$ ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. $\delta=2,16$ ppm'de ortaya çıkan pik ise benzoin yapısında bulunan alkolik protona aittir. H_2L^3 ligandının yapısındaki alifatik protonlardan benzoin yapısında olanı $\delta=5,96$ ppm'de ortaya çıkarken, $\delta=2,92$ ve $\delta=4,02$ ppm'deki tripletler ise ligantdaki metilen protonlarından kaynaklanmaktadır. Bu ligandın yapısında bulunan aromatik gruplara ait 20 proton ise $\delta=7,15-7,93$ ppm arasında multipler olarak gözlenmiştir.

Ligandların ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde H_2L^1 , H_2L^2 ve H_2L^3 için sırasıyla 164,53, 172,06 ve 167,26 ppm'de ortaya çıkan pikler, sentezlenen Schiff baz ligandları için karakteristiktir ve imin yapısındaki karbonları ifade etmektedir.(Levy ve Nelson, 1972). Karbonil karbonlarına göre daha yüksek alanda ortaya çıkan bu pikler, kondensasyon reaksiyonlarının tamamlanıp istenilen ligandların sentezlenmiş olduğunu desteklemektedir. Yapılardaki aromatik halkada bulunan karbonlar 112,88-142,94 ppm aralığında gözlenmiştir. Spektrumlarda 90,71, 97,13 ve 82,21 ppm'de gözlenen pikler sırasıyla H_2L^1 , H_2L^2 ve H_2L^3 ligandlarında benzoin yapısındaki hidroksil grubunun bağlı olduğu karbonlara aittir. H_2L^3 ligandının dietilentriamin yapısındaki alifatik karbonlar 43,90 ve 48,0 ppm'de ortaya çıkmıştır. Son olarak H_2L^1 ligandının yapısında bulunan ve aromatik halkaya bağlı olan metil grubu ise 20,57 ppm'de ortaya çıkmıştır. Sentezlenen ligandların ^{13}C -NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.4'de toplu olarak verilmiştir. Bileşiklerin (1H , ^{13}C) NMR spektrumlarından elde edilen kimyasal kayma değerlerinin, literatürdeki benzer bileşiklerin değerleriyle karşılaştırıldıklarında uyumlu oldukları görülmüştür (Bo, 1995; Ganjali vd., 2006; Manikshete vd., 2011; Aiube, 2013).

5.2. FT-IR Spektrumları

Elde edilen üç ligandın ve bunların mononükleer Cu(II), Mn(II) komplekslerinin KBr içinde FT-IR spektrumları alınmış ve bu spektrumlarda görülen bazı karakteristik titreşim frekansları $\nu(\text{cm}^{-1})$ Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Benzoinin yapısında bulunan aromatik halkaya bağlı karbonil grubuna ait 1680 cm^{-1} ’de gözlenen belirgin band, bu bileşiğe 2-amino-4-metilfenol, 2-amino-4-klorofenol veya dietilentriamin katılmasıyla meydana gelen kondensasyon reaksiyonu sonucu kaybolmuş ve $1618\text{-}1670 \text{ cm}^{-1}$ aralığında titreşim frekansına sahip olan imin grubuna ait yeni bandlar meydana gelmiştir (Wöhrle ve Bohlen 1986; Jesmin vd., 2008; Ahmed vd., 2009; Aiube, 2013). Karbonil grubuna ait titreşim bandının kaybolup imin grubuna (-C=N) ait titreşim bandının oluşması kondensasyon reaksiyonunun tamamlandığını göstermektedir.

Sentezlenen ligandlarda mevcut olan fenol ve bezoina bağlı alkolik OH grubunun gerilme titreşimleri $3334\text{-}3417 \text{ cm}^{-1}$ aralığında görülmektedir (Jesmin vd., 2008; Ahmed vd., 2009; Aiube, 2013). Komplekslerin FT-IR spektrumları alındığında $3346\text{-}3452 \text{ cm}^{-1}$ aralığında OH grubuna ait yayvan olan yeni bandlar gözlenmiştir. Bu aralıkta görülen bandların, komplekslerin yapısında bulunan hidrat suyundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Ahmed vd., 2009). H_2L^3 ligandının yapısında bulunan N-H grubuna ait gerilme titreşimi 3290 cm^{-1} ’de gözlenmiştir ve bu band kompleks oluşumu sonucunda, $[\text{CuL}^3].(\text{H}_2\text{O})$ kompleksinde 3248 cm^{-1} ’ye, $[\text{MnL}^3].(\text{H}_2\text{O})$ kompleksinde ise 3294 cm^{-1} ’ye kaymıştır. Bu kaymalar ligandın koordinasyona N-H grubundaki azot atomundan girdiğini desteklemektedir. (Emara, 2010).

H_2L^1 , H_2L^2 ve H_2L^3 ligandlarında sırasıyla 1618 , 1670 ve 1627 cm^{-1} ’de gözlenen imin grubuna ait C=N titreşimleri bu ligandların komplekslerinde $1573\text{-}1629 \text{ cm}^{-1}$ düşük frekans bölgesine kaymıştır. Bu kayma imin grubunun azot atomunun metal-azot (M-N) bağının oluşumunda yer aldığını göstermiştir. Yani azot atomu sahip olduğu ortaklanmamış elektronlarını metal iyonuna vererek metal ile koordinasyona girmiştir (Hundekar ve Sen, 1984; Ramadan ve El-Mehasseb, 1997).

Komplekslerin yapısında bulunan fenantrolin molekülüne ait konjuge C=N gerilme titreşimleri 1518-1579 cm^{-1} aralığında görülmektedir. Buna ilave olarak komplekslerin spektrumlarında 1486-1517 cm^{-1} aralığında gözlenen orta şiddetteki gerilme titreşimleri ise fenantrolin'in metal iyonuna koordine olduğunu göstermektedir (Schilt ve Taylor, 1959; Baran vd., 2000).

H_2L^1 , H_2L^2 ve H_2L^3 ligandlarında sırasıyla 1213, 1238 ve 1226 cm^{-1} 'de gözlenen ve fenolik C-O gerilme titreşimi için karakteristik olan bandlar, kompleks yapılarında 23-58 cm^{-1} değerinde bir kaymayla 1267-1290 cm^{-1} yüksek frekans bölgesinde ortaya çıkmıştır. Yine ligandlarda bulunan alkolik C-O gerilme titreşimi için karakteristik olan bandlar 1157-1176 cm^{-1} aralığında çıkarken kompleks oluşumuyla beraber bu bandlar zayıflayarak 1180-1222 cm^{-1} yüksek frekans alanında gözlenmiştir. Bu kayma kompleks oluşumu sırasında protonunu vermiş fenolik ve alkolik oksijenin metal iyonları ile koordinasyona girdiğini desteklemektedir (Saxena ve Tandon, 1984; Ahmed vd., 2009; Aliyu ve Mohammed, 2009).

Ligandlara metal iyonlarının bağlanmasıyla elde edilen komplekslerin spektrumlarında ortaya çıkan 524-586 cm^{-1} aralığında zayıf gerilme titreşimi M-O bağına, 418-462 cm^{-1} aralığında zayıf gerilme titreşimi ise M-N bağına karşılık gelmektedir. (Gaber vd., 2005; Sarı ve Yüzüak, 2006; Shauib vd., 2006; Ahmed vd., 2009).

5.3. Termogravimetrik (TG-DTG) Analiz

Sentezlenen ligand ve bazı komplekslerin termogravimetrik analizleri, 25°C ile 900°C arasında azot ortamında gerçekleştirilmiştir.

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ genel formülüne sahip H_2L^1 ligandı 100-400°C sıcaklığı aralığında tek basamakta termal bozunmaya uğramıştır (deneysel = %100; teorik = %100).

$\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cu}$ genel formülüne sahip $[\text{CuL}^1(\text{phen})].(\text{H}_2\text{O})$ kompleksinin termal analiz diyagramında ilk aşamada 30-110°C sıcaklık aralığında tahmini %4,50'lik kütle kaybı ile 1 mol hidrat suyunun uzaklaştığı görülmektedir (hesaplanan kütle

kaybı = %3,12). Sıcaklığın 900°C'ye çıkarılmasına rağmen bozunmanın devam ettiği gözlenmektedir ve dolayısıyla metalik kalıntı tespit edilememiştir.

$C_{20}H_{16}NO_2Cl$ genel formülüne sahip H_2L^2 ligandı 120-365°C sıcaklığı aralığında tek basamakta termal bozunmaya uğramıştır (deneysel = %100; teorik = %100).

$C_{32}H_{24}N_3O_3ClMn$ genel formülüne sahip $[MnL^2(phen)].(H_2O)$ kompleksinin termal bozunmasındaki ilk basamak, 30-125°C sıcaklık aralığında tahminen %4,50'lik kaybın 1 mol hidrat suyunun yapıdan ayrıldığını göstermektedir (teorik = %3,05). Ard arda gerçekleşen basamaklar sonucunda kompleksin toplam %88,50'u (teorik = %87,94) termik bozunmaya uğramakta ve bozunma sonucu %11,50'lik kütleyle sahip (teorik = %12,06) MnO 'ın kaldığı düşünülmektedir.

$C_{32}H_{33}N_3O_2$ genel formülüne sahip H_2L^3 ligandının termal bozunması 80-600°C aralığında tek basamakta gerçekleşmiştir (deneysel = %100; teorik = %100)

$C_{32}H_{32}N_3O_3Cu$ genel formülüne sahip $[CuL^3].(H_2O)$ kompleksinin 30-150°C sıcaklık aralığındaki tahmini %4,50'lik kaybın 1 mol hidrat suyuna karşılık geldiği görülmektedir (teorik = %3,16). Sıcaklığın 900°C'ye çıkarılmasına rağmen bozunmanın devam ettiği gözlenmektedir ve bu nedenle metalik kalıntının yüzdesi tespit edilememiştir.

$C_{32}H_{32}N_3O_3Mn$ genel formülüne sahip $[MnL^3].(H_2O)$ kompleksinde ard arda gerçekleşen termik bozunmalar sonucunda toplam %89,50 (teorik = %87,38) kütle kaybı olmaktadır. Bozunma sonucu kalıntının %10,50'lik kütleyle sahip MnO olduğu düşünülmektedir (teorik = %12,62).

5.4. Manyetik Duyarlılık

Sentezlenen bütün komplekslerin manyetik duyarlılık değerleri oda sıcaklığında ölçülmüş ve Çizelge 4.1'de verilmiştir. Elde edilen ölçümler sonucunda bütün komplekslerin beşli koordinasyona sahip paramanyetik özellik sergiledikleri bulunmuştur.

H_2L^1 , H_2L^2 ve H_2L^3 ligandlarının mononükleer Cu(II) komplekslerinin $[CuL^1(phen)] \cdot (H_2O)$, $[CuL^2(phen)] \cdot (H_2O)$ ve $[CuL^3] \cdot (H_2O)$ manyetik duyarlılık değerleri oda sıcaklığında sırasıyla 1,75, 1,72 ve 1,92 BM olarak ölçülmüştür. Bu değerlerin, d^9 elektron düzenine sahip beşli koordinasyon yapısındaki Cu(II) iyonunun tek eşleşmemiş elektronuna karşılık gelen 1,73 BM değeri ile uyum içerisindedir (El-Motaleb ve Ramadan, 2005; Reddy ve Shilpa, 2011). Ligandların Cu(II) komplekslerinin ölçülen manyetik duyarlılık değerleri, kompleksler için önerilen beşli koordinasyon yapısını destekler niteliktedir.

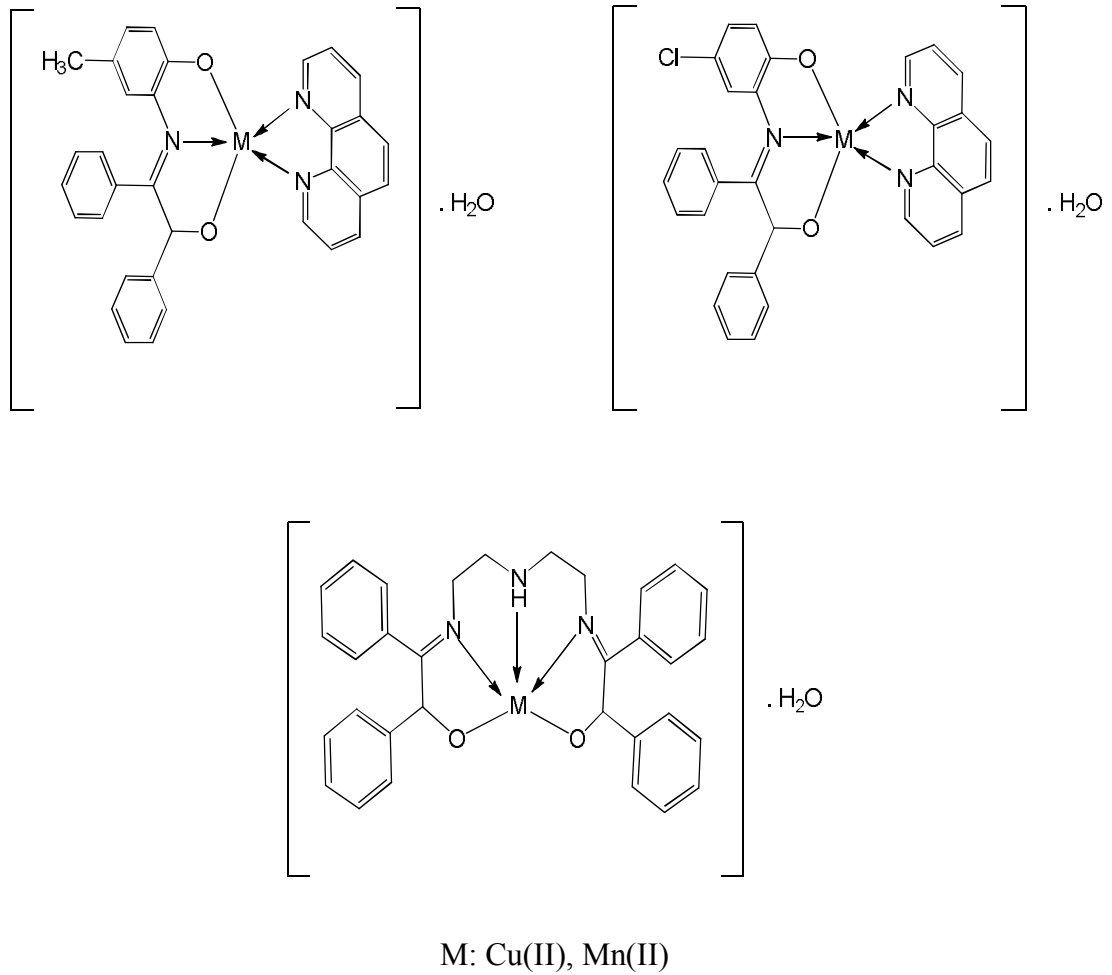
H_2L^1 , H_2L^2 ve H_2L^3 ligandlarının mononükleer Mn(II) komplekslerinin $[MnL^1(phen)] \cdot (H_2O)$, $[MnL^2(phen)] \cdot (H_2O)$ ve $[MnL^3] \cdot (H_2O)$ manyetik duyarlılık değerleri de oda sıcaklığında ölçülmüş ve sırasıyla 5,48, 4,76 ve 5,33 olarak tespit edilmiştir. Ligandların Mn(II) kompleksleri için ölçülen bu değerler, d^5 elektron dizilimine sahip beşli koordinasyon yapısındaki Mn(II) kompleksinin, beş eşleşmemiş elektronuna karşılık gelen 5,91 BM değeri ile uyum içerisindedir (Valencia vd., 2009).

5.5. Molar İletkenlik

Sentezlenen tüm komplekslerin DMF çözücüsü içerisinde 1×10^{-3} M'lık çözeltileri hazırlanarak yapılan molar iletkenlik ölçüm değerleri $5-25 \Omega^{-1}cm^2 mol^{-1}$ aralığında olup Çizelge 4.1'de verilmiştir. Sentezlenen komplekslerin bu değerlerinin, elektrolit olacak kadar yüksek olmadığı görülmektedir. Bu durum, sentezlenen komplekslerin iyonik yapıda olmadığını ifade etmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri ile tespit edilen C, H, N ve ICP-OES ile bulunan metal yüzdeleri, hesaplanan değerler ile uyumludur. Sentezlenen ligandların mononükleer Cu(II) ve Mn(II) komplekslerinin metal:ligand oranları elementel analiz ve ICP-OES sonuçlarına göre 1:1 olarak bulunmuştur. Sentezlenen komplekslerin stokiometrik ve spektroskopik verileri incelendiğinde $[ML^1(phen)] \cdot (H_2O)$ ve $[ML^2(phen)] \cdot (H_2O)$ [$M = Cu(II), Mn(II)$] komplekslerinde metal atomunun koordinasyona, fenolik oksijen, benzoin yapısında bulunan alkol grubuna ait oksijen ve imin grubuna ait azot atomundan girmiş, iki dişli yapıdaki 1,10-fenantrolin ise kapatacıcı reaktif olarak davranmıştır.

$[ML^3] \cdot (H_2O)$ $[M = Cu(II), Mn(II)]$ komplekslerinde ise metal atomu koordinasyona, benzoin yapısında bulunan alkol grubuna ait oksijen atomunun yanı sıra dietilentriamin bölgesinde bulunan iminik ve sekonder amin yapısındaki azot atomlarıyla girmiştir. Kompleklerin stokiyometrik ve spektroskopik veriler ışığında önerilen yapıları Şekil 5.1’de verilmiştir.



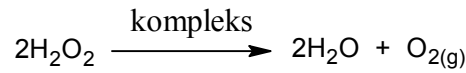
Şekil 5.1. Mononükleer Cu(II) ve Mn(II) komplekslerinin yapıları

5.6. Enzim Aktivitesi Çalışmaları

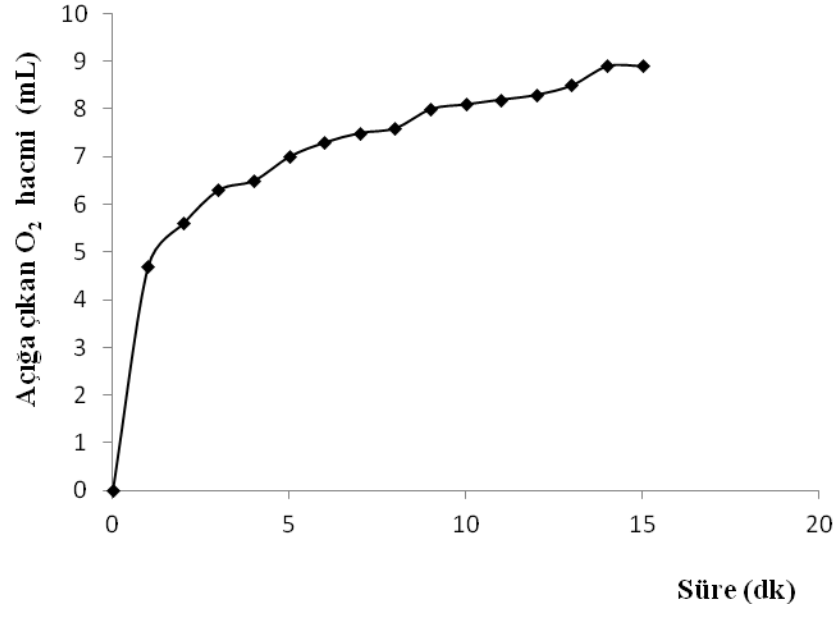
5.6.1. Katalaz enzimi

Katalaz, hidrojen peroksitin su ve oksijene dönüştürülmesini katalizleyen ve böylece hidrojen peroksitin hücrel bileşiklere zarar vermesini engelleyen koruyucu bir enzimdir. Hidrojen peroksit, katalaz tarafından parçalanmazsa vücut için çok tehlikeli bir serbest radikal olan hidroksil radikalının öncülü olarak davranır ve bu radikal hücrede kalıcı hasarlara neden olur. Bazı komplekslerin katalaz-benzeri aktiviteye sahip oldukları belirlendikten sonra bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar günümüzde artarak devam etmektedir.

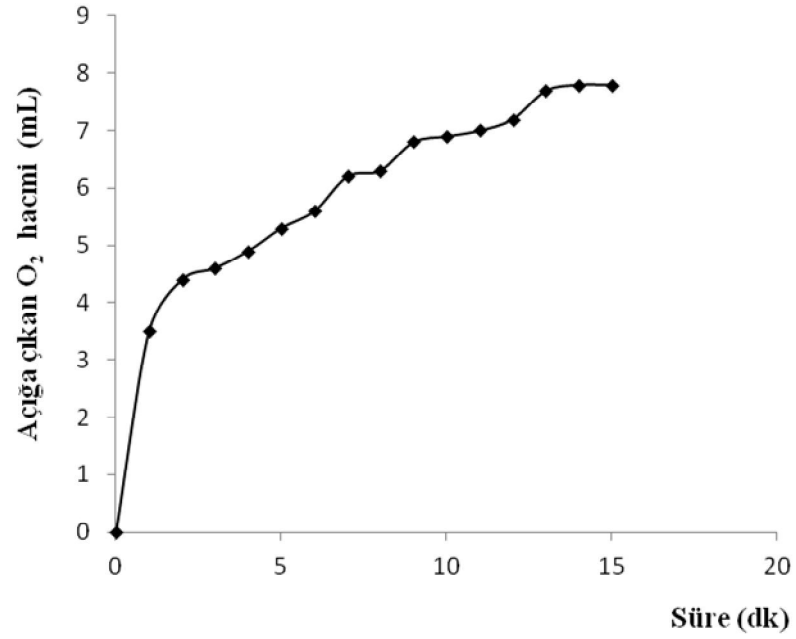
Bu nedenle, bu çalışmada sentezlenen komplekslerin katalaz aktivitesi;



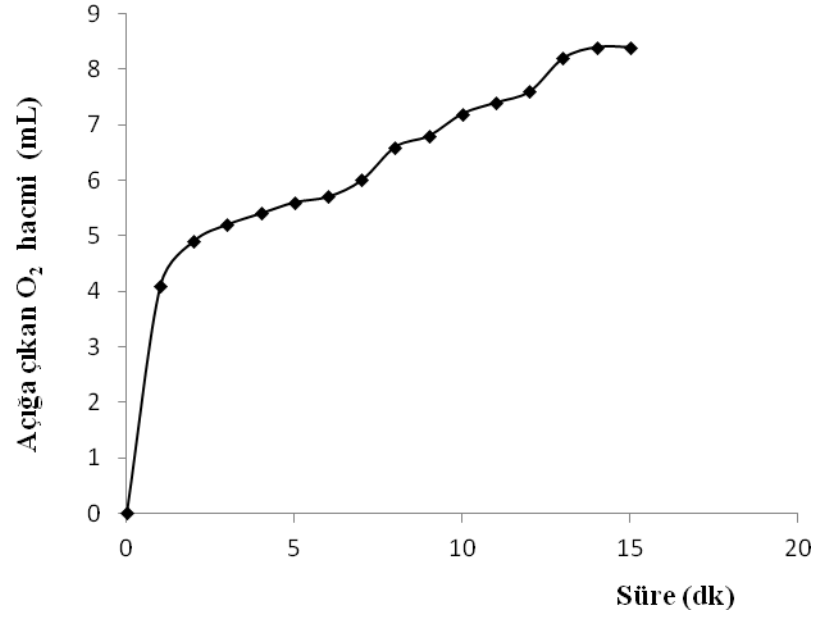
tepkimesine göre açığa çıkan oksijen gazının miktarı volumetrik olarak ölçülmüştür. Ölçüm işlemi için her bir kompleksden 0,005 mmol alınarak 10 ml DMF içerisinde çözülmüş ve üzerine 50 mg imidazol ve 0,15 mL H₂O₂ eklenmiştir. Karışım 15 dk süresince karıştırılmış ve açığa çıkan O₂ gazının miktarı volumetrik olarak 1'er dakikalık periyotla okunup kaydedilmiştir. Herbir kompleksin zamana karşı açığa çıkardığı O₂ gazına ait grafik, Şekil 5.2, Şekil 5.3, Şekil 5.4, Şekil 5.5, Şekil 5.6 ve Şekil 5.7'de verilmiştir.



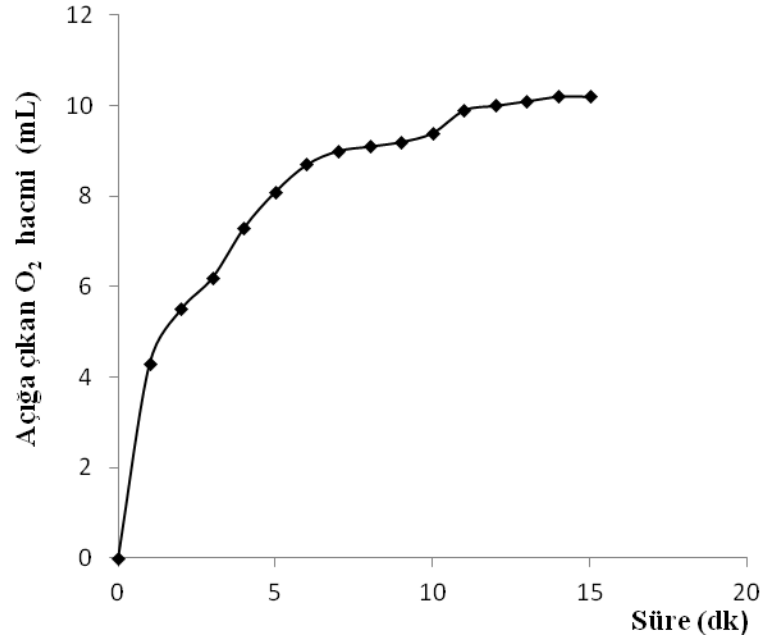
Şekil 5.2. H_2L^1 ligandının Cu(II) kompleksinin katalaz aktivitesi



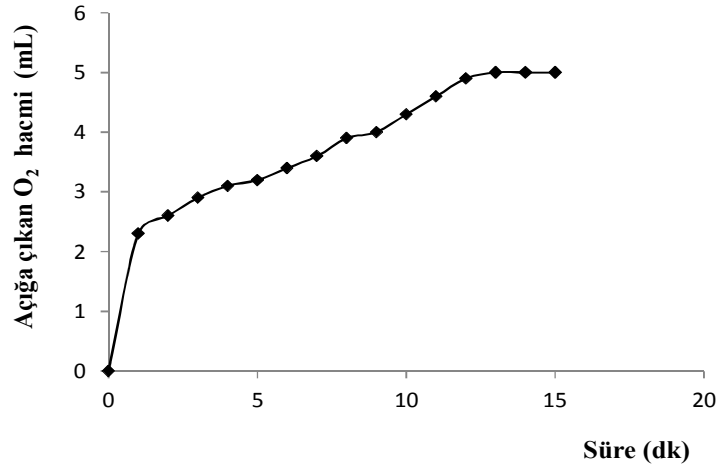
Şekil 5.3. H_2L^1 ligandının Mn(II) kompleksinin katalaz aktivitesi



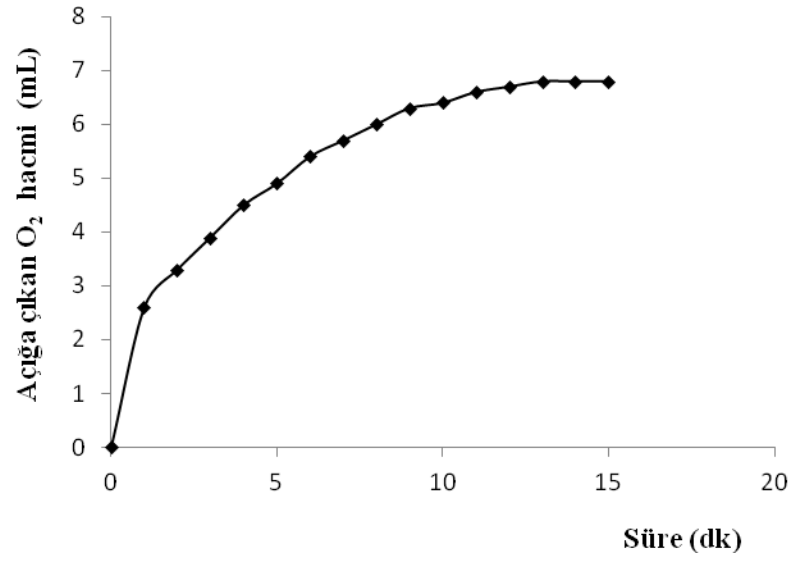
Şekil 5.4. H_2L^2 ligandının Cu(II) kompleksinin katalaz aktivitesi



Şekil 5.5. H_2L^2 ligandının Mn(II) kompleksinin katalaz aktivitesi



Şekil 5.6. H₂L³ ligandının Cu(II) kompleksinin katalaz aktivitesi



Şekil 5.7. H₂L³ ligandının Mn(II) kompleksinin katalaz aktivitesi

Bu grafiklerden görüldüğü üzere, sentezlenen tüm kompleksler hidrojen peroksitin disproporsiyonu reaksiyonuna katalitik olarak etki etmektedir. Deneyler, sonuçların tutarlılığını artırmak için birkaç kez tekrarlanmıştır. Çizelge 5.1'den de anlaşıldığı gibi hidrojen peroksiti en fazla disproporsiyona uğratan kompleks $[MnL^2(phen)].(H_2O)$ 'dur ve bu kompleks, sentezlenen mononükleer kompleksler arasında en iyi katalaz benzeri aktiviteye sahiptir. Diğer taraftan $[CuL^1(phen)].(H_2O)$ kompleksi de ilk dakikalarda diğer komplekslere nazaran yüksek bir katalitik etkinlik sergilemiştir. Baz yokluğunda kompleksler hidrojen peroksiti çok yavaş disproporsiyona uğratmaktadır ancak 1-metilimidazol (1-Meim), imidazole (im) veya piridin (py) gibi heterohalkalı bazların varlığında bu moleküllerin elektron sunucu etkilerinden dolayı reaksiyon hızlanmaktadır. Kompleks yokluğunda ise bu tür bazlar hidrojen peroksitin su ve oksijen gazına dönüşme reaksiyonuna çok az etki yapmaktadır (Kaizer vd., 2008).

Metallerin ve komplekslerin katalitik aktivitelerinin genellikle bunların yapıları ve redoks potansiyelleri ile ilgili olduğu ifade edilmektedir (Joshi ve Limya, 1998). Literatürde bu tür aktivite gösteren komplekslerin genellikle dinükleer ve yine genellikle bakır ve mangan içerikli oldukları görülmektedir. Bu çalışmada sentezlenen Cu(II) ve Mn(II) komplekslerin, mononükleer olmalarına rağmen katalaz benzeri aktivite göstermelerine, uygun redoks potansiyellerinin neden olduğu düşünülmektedir.

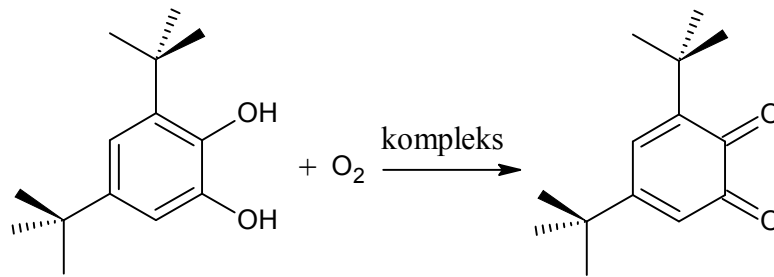
Çizelge 5.1. Sentezlenen metal komplekslerin disproporsiyona uğrattığı H₂O₂ miktarı (mol-eqv)

Süre(dk)	H ₂ L ¹ - Cu(II)	H ₂ L ¹ - Mn(II)	H ₂ L ² - Cu(II)	H ₂ L ² - Mn(II)	H ₂ L ³ - Cu(II)	H ₂ L ³ - Mn(II)
1	74,07	55,16	64,61	67,76	36,24	40,97
2	88,25	69,34	77,22	86,68	40,97	52,01
3	99,28	72,49	81,95	97,71	36,24	61,46
4	102,44	55,16	85,10	115,04	48,85	70,92
5	110,32	83,52	88,25	127,65	50,43	77,22
6	115,04	88,25	89,83	137,11	53,58	85,10
7	118,20	97,71	94,56	141,84	56,73	89,83
8	119,77	99,28	104,01	143,41	61,46	94,56
9	126,08	107,16	107,16	144,99	63,04	99,28
10	127,65	108,74	113,47	148,14	67,76	100,86
11	129,23	110,32	116,62	156,02	72,49	104,01
12	130,80	113,47	119,77	157,6	77,22	105,59
13	133,96	121,35	129,23	159,17	78,80	107,16
14	140,26	122,92	132,38	160,75		

Kompleks: 1 mol-eqv, im: 50 mg, sıcaklık: 25°C

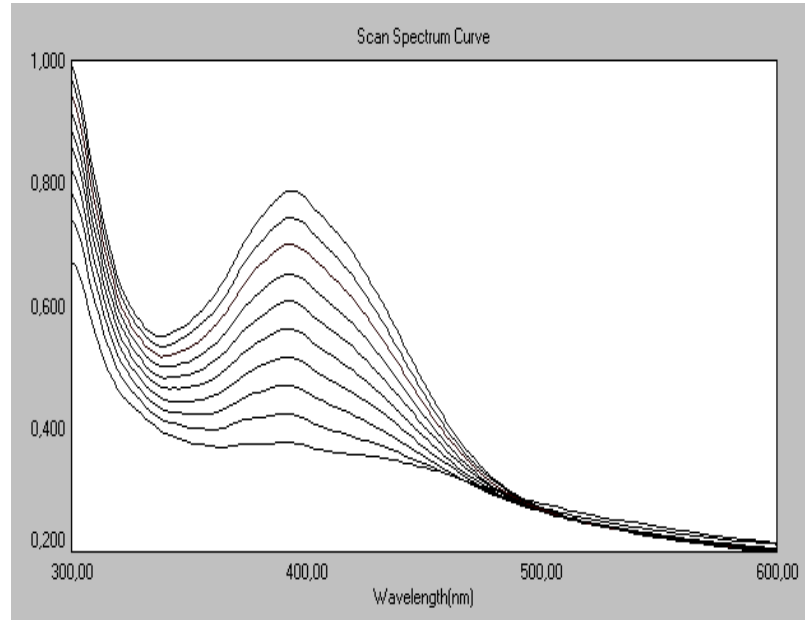
5.6.2. Katekolaz enzimi

Katekol gibi fenoller katekolaz enzimi ile yükseltgenebilmektedir. Bu reaksiyona benzer bir şekilde substrat olarak kullanılan 3,5-di-t-bütilkatekol, katekolaz enzimi eşliğinde aşağıdaki reaksiyon denkleminde de görüldüğü üzere 3,5-di-t-bütilkinona dönüşmektedir. Bu reaksiyonda katekolaz enziminin yerine Cu(II), Mn(II) vb. içeren kompleksler de kullanılabilir (Zippel vd., 1996; Triller vd., 2003). Aerobik ortamda katalizör varlığında 3,5-di-t-bütilkatekol'ün yükseltgenmesiyle oluşan 3,5-di-t-bütilkinon, yaklaşık 400 nm'de maksimum absorbanı vermektedir.

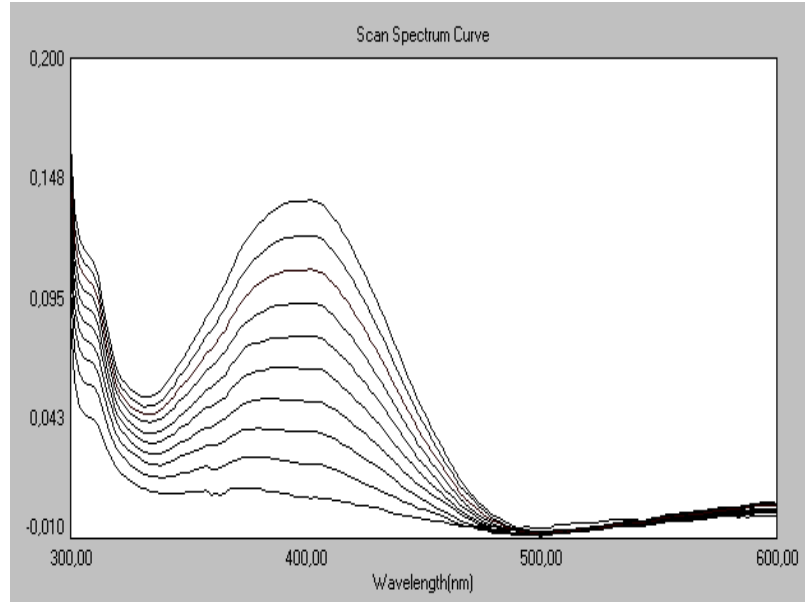


Katekolaz benzeri aktivite çalışması için her bir kompleks metanol içerisinde çözülmüş ve 1×10^{-4} M'lık çözeltisi hazırlanmıştır. Daha sonra substrat olarak kullanılacak olan 3,5-di-t-bütilkatekol'ün yine metanol kullanılarak 50 eqv'lik (5×10^{-3} M) çözeltisi hazırlanmış ve bu iki çözeltiden eşit miktarda (2/2) alınarak spektrofotometrenin küvetine konulmuştur ve köre karşı 300-600 nm arasında zamana karşı dalga boyu taraması yapılmıştır. Elde edilen spektrumlar incelendiğinde 400 nm civarındaki absorbanın zamanla arttığı gözlenmektedir ki bu dalga boyu da oluşması beklenen 3,5-di-t-bütilkinon için karakteristiktir.

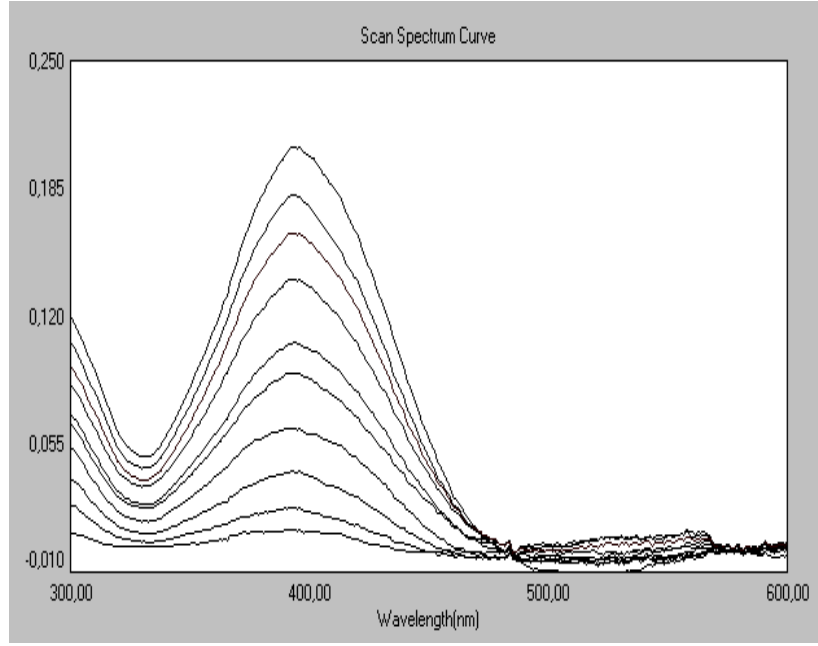
Aşağıda bazı komplekslerin, göstermiş olduğu katekolaz benzeri aktiviteleri nedeniyle 3,5-di-t-bütilkinon'un oluşumuna ait UV-Vis spektrumları verilmiştir (Şekil 5.8, Şekil 5.9, Şekil 5.10 ve Şekil 5.11).



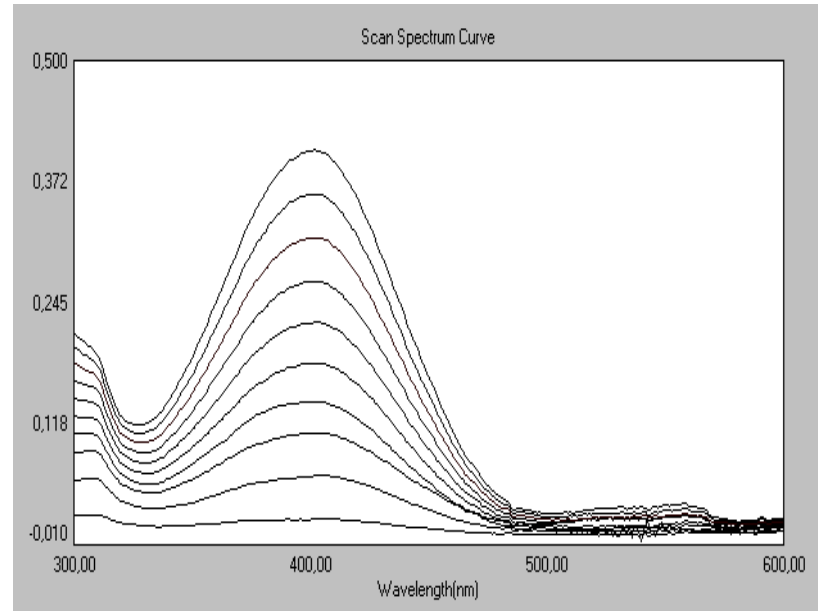
Şekil 5.8. H_2L^1 ligandının Cu(II) kompleksinin katekolaz aktivitesi



Şekil 5.9. H_2L^1 ligandının Mn(II) kompleksinin katekolaz aktivitesi



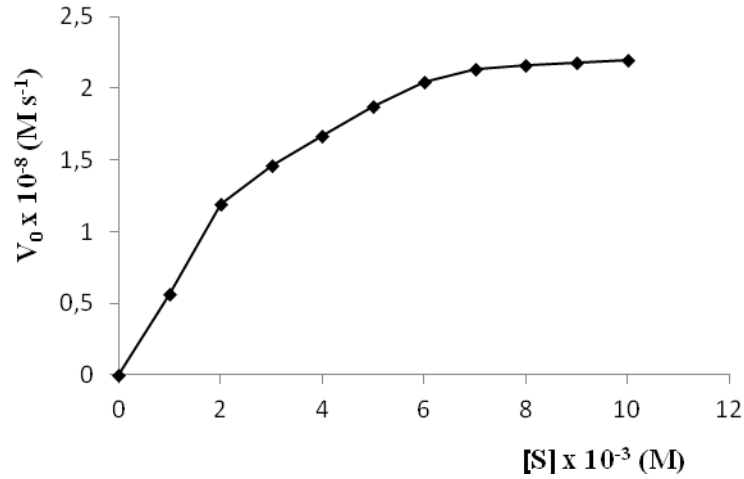
Şekil 5.10. H_2L^3 ligandının Cu(II) kompleksinin katekolaz aktivitesi



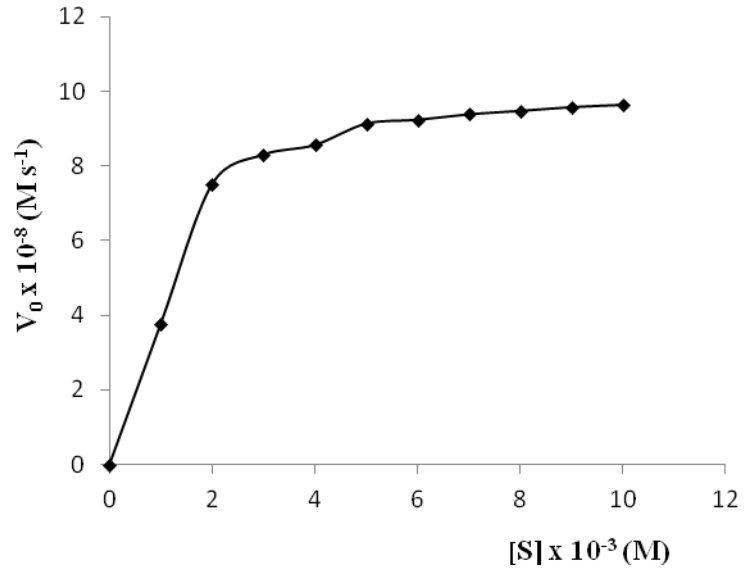
Şekil 5.11. H_2L^3 ligandının Mn(II) kompleksinin katekolaz aktivitesi

Sentezlenen komplekslerin katekolaz enzim aktivitesine sahip olduğu belirlendikten sonra her bir kompleks için kinetik çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla her bir kompleksin 1×10^{-4} M'lık metanoldeki çözeltisi hazırlanmış ve bu çözelti ile yine substrat olarak kullanılacak olan 3,5-di-t-bütilkatekol'ün 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ve 100 eqv'lik metanoldeki çözeltisi etkileştirilerek köre karşı 400 nm'deki absorbansı ölçülmüştür. Her bir ölçümde hacim düzeltmeleri de yapılmıştır. 3,5-di-t-bütilkinon'un oluşumunu gösteren 400 nm deki absorpsiyon artışıyla beraber yapılan kinetik çalışmalar sonucu farklı substrat konsantrasyonlarında bir dizi başlangıç hızları hesaplanmış ve her bir kompleks için $V_0 - [S]$ grafiği elde edilerek Şekil 5.12, Şekil 5.13, Şekil 5.14, Şekil 5.15, Şekil 5.16 ve Şekil 5.17'de verilmiştir.

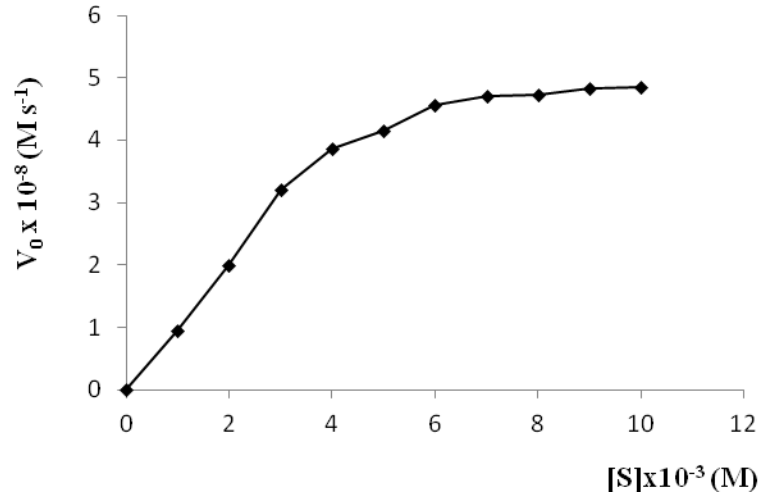
Bu grafiklerden görüldüğü üzere substrat konsantrasyonu arttıkça reaksiyon hızı da hiperbolik olarak maksimuma ulaşmıştır ki bu durum enzim olarak kullanılan kompleksin substrata olan doygunluğunu ifade etmektedir. Komplekslerin, enzimlere olan bu benzerliği nedeniyle enzimler için ortaya konulan Michaelis-Menten kinetik modeli, kompleksler için de kullanılabilmektedir.



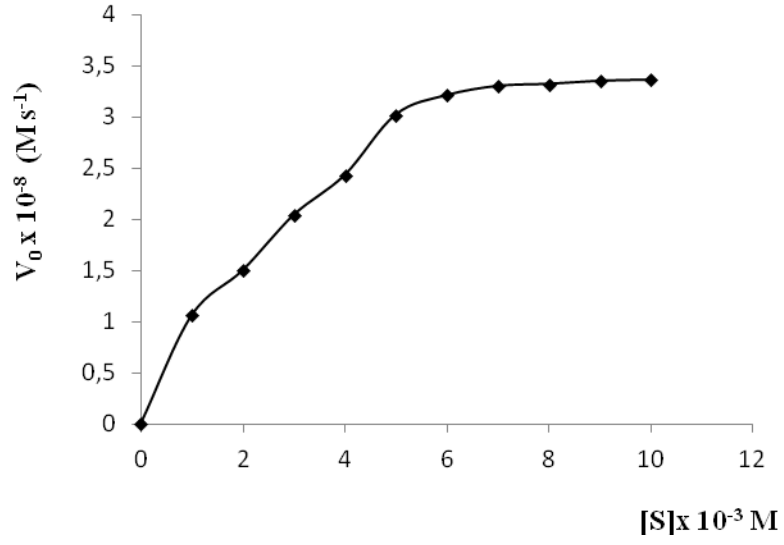
Şekil 5.12. H_2L^1 ligandının Cu(II) kompleksinin Michaelis-Menten eğrisi



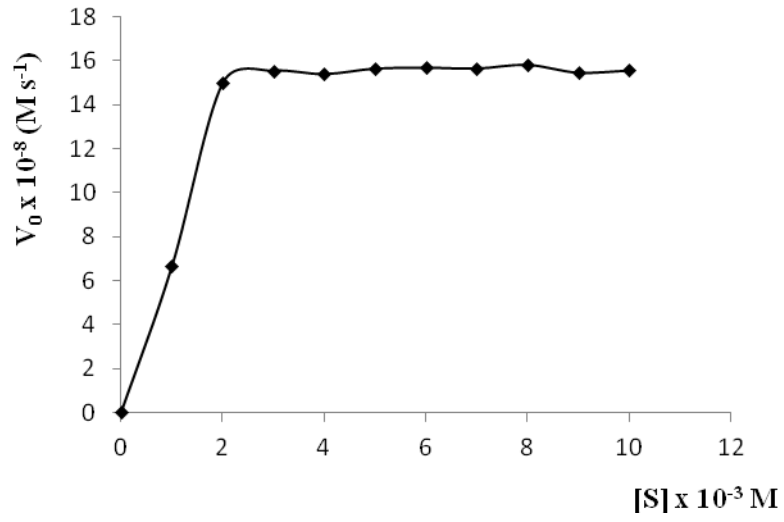
Şekil 5.13. H_2L^1 ligandının Mn(II) kompleksinin Michaelis-Menten eğrisi



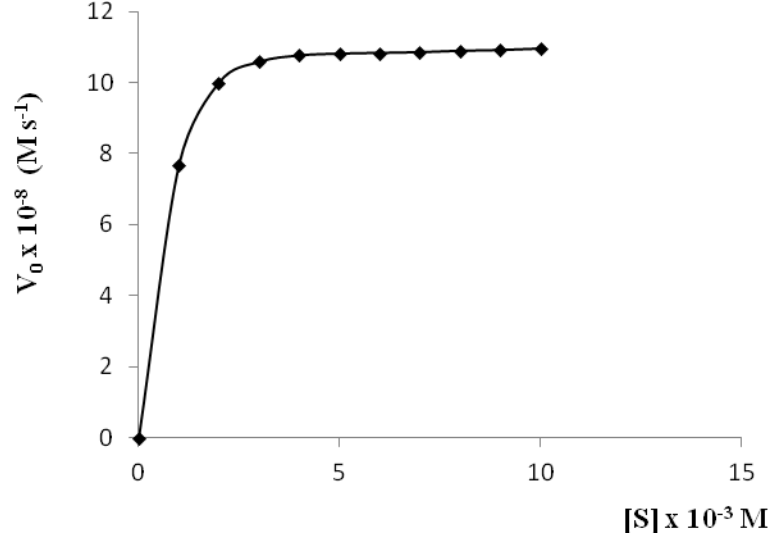
Şekil 5.14. H_2L^2 ligandının Cu(II) kompleksinin Michaelis-Menten eğrisi



Şekil 5.15. H_2L^2 ligandının Mn(II) kompleksinin Michaelis-Menten eğrisi



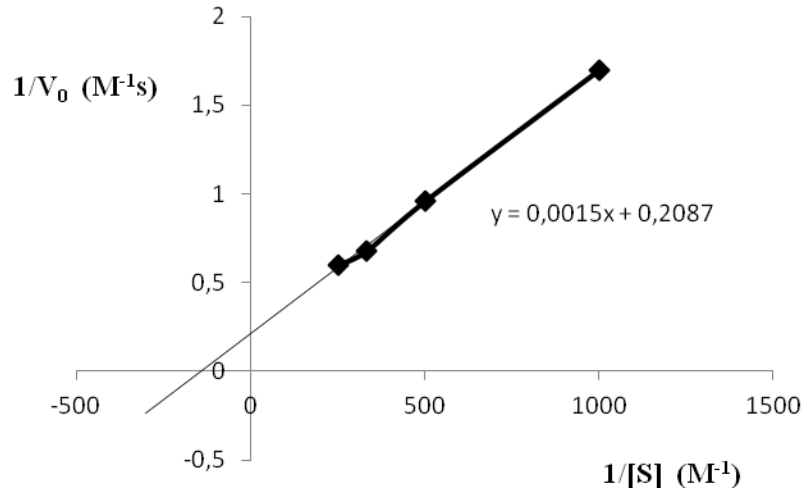
Şekil 5.16. H_2L^3 ligandının Cu(II) kompleksinin Michaelis-Menten eğrisi



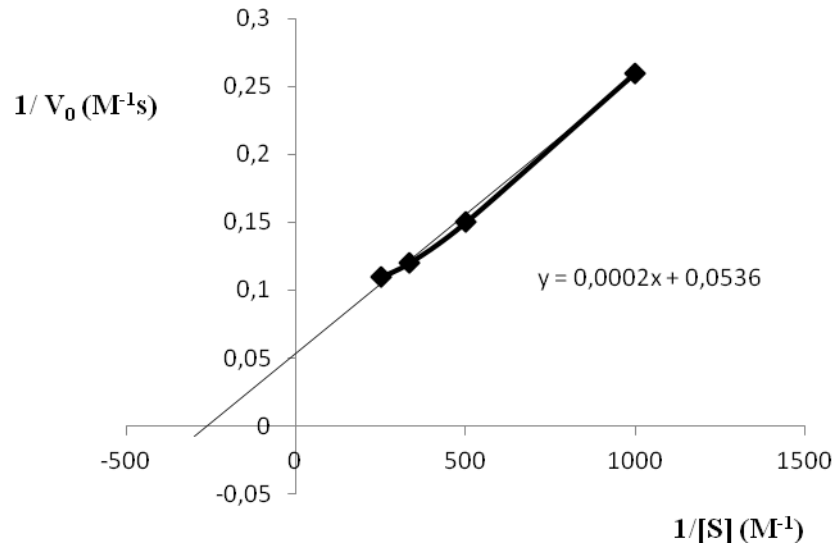
Şekil 5.17. H₂L³ ligandının Mn(II) kompleksinin Michaelis-Menten eğrisi

Yukarıda gösterilen, [S]'ye bağlı V₀ grafikleri doğrusal değildir; bu grafikler, düşük [S] için başlangıçta doğrusal olsa bile, yüksek [S]'de eğilerek doyuma ulaşmaktadır. Bu nonlinearlikten dolayı K_M ve V_{max}'ın hatasız olarak belirlenebilmesi için Michaelis-Menten denklemini lineerleştiren Lineweaver–Burk grafiği kullanılmaktadır.

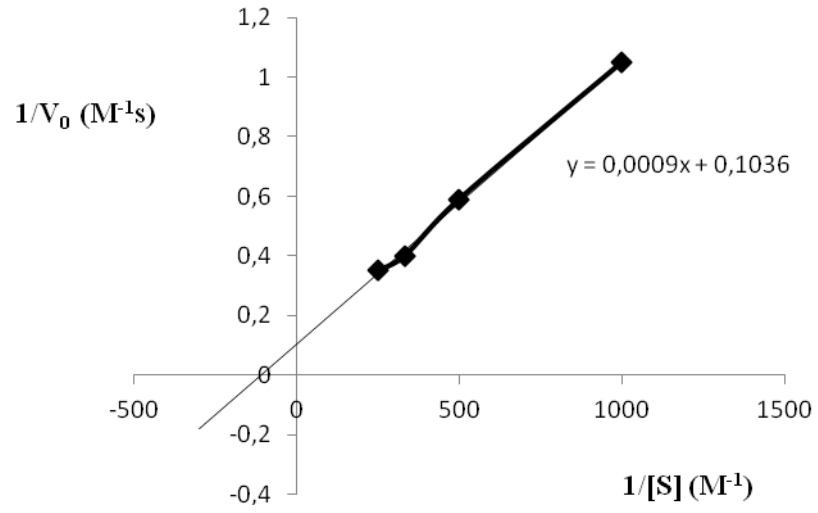
Bu sebeple Michaelis-Menten grafiklerindeki verilerden 1/S'ye karşı 1/V grafiği çizildiğinde düz bir doğru elde edilmektedir. Bu doğrunun eğimi K_M/V_{max}'ı, y eksenindeki kesim noktası ise 1/V_{max}'ı vermektedir. Komplekslerin Lineweaver-Burk eğrileri Şekil 5.18, Şekil 5.19, Şekil 5.20, Şekil 5.21, Şekil 5.22 ve Şekil 5.23'de verilmiştir.



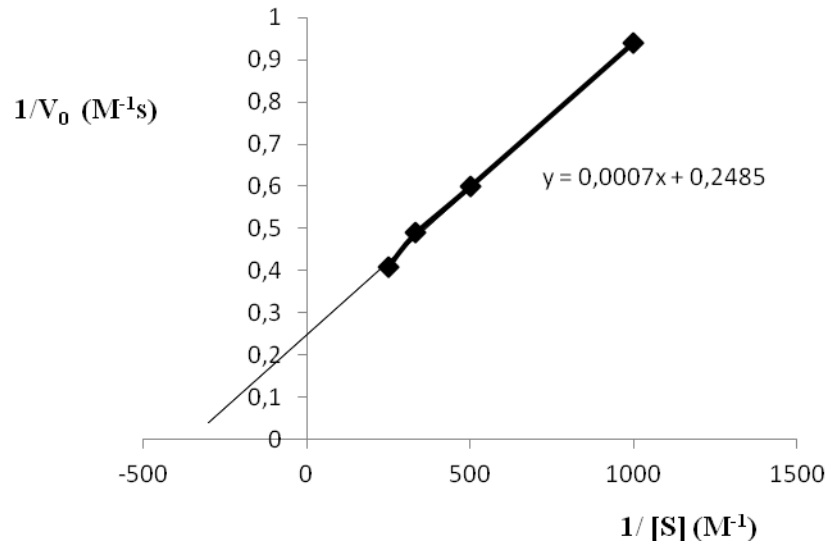
Şekil 5.18. H₂L¹ ligandının Cu(II) kompleksinin Lineweaver-Burk eğrisi



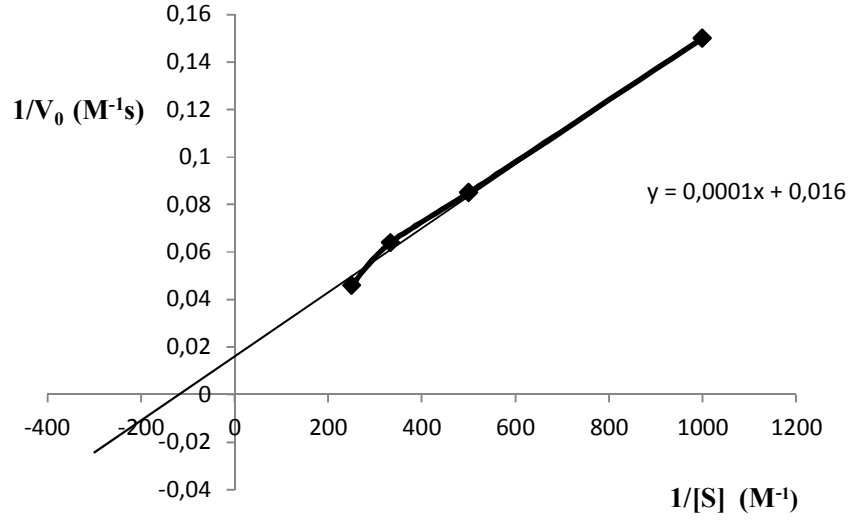
Şekil 5.19. H₂L¹ ligandının Mn(II) kompleksinin, Lineweaver-Burk eğrisi



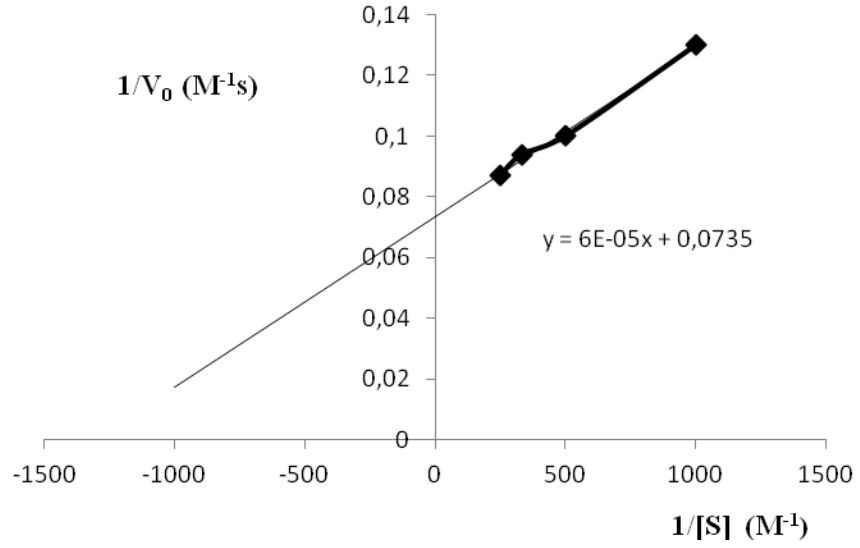
Şekil 5.20. H_2L^2 ligandının Cu(II) kompleksinin Lineweaver-Burk eğrisi



Şekil 5.21. H_2L^2 ligandının Mn(II) kompleksinin Lineweaver-Burk eğrisi



Şekil 5.22. H₂L³ ligandının Cu(II) kompleksinin Lineweaver-Burk eğrisi



Şekil 5.23. H₂L³ ligandının Mn(II) kompleksinin Lineweaver-Burk eğrisi

Çizelge 5.2. Sentezlenen metal komplekslerinin katekolaz enzim kinetiği parametrelerinin değerleri

Kompleksler	$V_{\max}$ (M s ⁻¹)	K_M (M)	k_{cat} (s ⁻¹)	k_{cat}/K_M (M ⁻¹ s ⁻¹)
[CuL ¹ (phen)].(H ₂ O)	4,79x10 ⁻⁸	7,2x10 ⁻³	4,79x10 ⁻⁴	0,066
[MnL ¹ (phen)].(H ₂ O)	18,65x10 ⁻⁸	3,73x10 ⁻³	18,65x10 ⁻⁴	0,500
[CuL ² (phen)].(H ₂ O)	9,65x10 ⁻⁸	8,68x10 ⁻³	9,65x10 ⁻⁴	0,110
[MnL ² (phen)].(H ₂ O)	4,02x10 ⁻⁸	2,81x10 ⁻³	4,02x10 ⁻⁴	0,143
[CuL ³].(H ₂ O)	62,5x10 ⁻⁸	6,25x10 ⁻³	62,5x10 ⁻⁴	1,000
[MnL ³].(H ₂ O)	13,60x10 ⁻⁸	0,81x10 ⁻³	13,60x10 ⁻⁴	1,680

Çizelge 5.2’den görüldüğü üzere alifatik diamin kullanılarak elde edilen ligand olan H₂L³’e ait kompleksler, diğerlerine nazaran daha yüksek katekolaz enzim aktivitesi göstermiştir. Literatürde bu enzim aktivitesine sahip olan komplekslerin genellikle bakır veya mangan iyonu içeren dinükleer sistemler olduğu bilinmektedir. Bu tez çalışmasında elde edilen mononükleer komplekslerin de kabul edilebilir düzeyde katekolaz aktivitesine sahip oldukları, bu özelliklerinin de komplekslerin uygun geometrisi ve metallerin uygun redoks potansiyellerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında literatürde kaydına rastlanmayan ve yapısında imin grubu bulunan 3 yeni ligand ve her bir ligandın mononükleer Cu(II) ve Mn(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm ligand ve komplekslerin yapıları, elemental analiz, molar iletkenlik, manyetik duyarlılık, (¹H, ¹³C) NMR, FT-IR, ICP-OES, TG-DTG çalışmalarıyla aydınlatılmıştır. Ayrıca karakterizasyonları tamamlanan 6 yeni kompleksin enzim aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla her bir kompleksin imidazol varlığında hidrojen peroksitin disproporsiyonu reaksiyonundaki ve O₂ varlığında 3,5-di-*t*-bütilkatekolün 3,5-di-*t*-bütilkinona yükseltgenmesi reaksiyonundaki katalitik etkinliği incelenmiştir. Enzim aktivite çalışmaları sonucunda her bir kompleksin iyi katalaz ve katekolaz aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Açıkel, Y.Ş., Çelebi, B., 2006. *R. delemar* İle Lipaz Üretimi. Tübitak Projesi, Misag-282.
- Aiube, Z.H., 2013. Synthesis and Rearrangement of 1,2-diphenyl-2 (arylimino)ethanol Derivatives. Eur. Chem. Bull., 2(6), 371-372.
- Ahmed, A.A., Benguzzi S.A., Agoob, A.O., 2009. Synthesis and Characterization of Some N₂O₂-Schiff Bases and Their Metal Complexes. Rasayan J. Chem., 2(2), 271-275.
- Akkuş, İ., 1995. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, 38(5), 1-123.
- Akkuş, O.N., 1999. Süstitüe/ Non- Süstitüe İmin Bileşiklerinin ve Onların Bakır(II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. İstanbul.
- Ali, M.M., Jesmin M., Salahuddin, M.S., Habib M.R., Khanam, J.A., 2008. Antimicrobial Activity of Some Schiff Bases Derived from Benzoin, Salicylaldehyde, Aminophenol and 2,4 Dinitrophenyl Hydrazine. Mycobiology, 36(1), 70-73.
- Ali, M.M., Jesmin M., 2010. Hepatotoxicity of Schiff Bases Derived from Benzoin Salicylaldehyde, Aminophenol and 2,4 dinitrophenyl hydrazine. J.Natn.Sci.Foundation Sri Lanka, 38 (2), 145-149.
- Aliyu, H.N., Mohammed A.S., 2009. Synthesis and Characterization of Iron (II) and Nickel (II) Schiff Base Complexes. Bayero Journal of Pure and Applied Sciences, 2(1),132-134.
- Ames, B.N., Shigenaga, M.K., Hagen, T.M., 1993. Oxidants, Antioxidants and the Degenerative Diseases of Aging. Proc Natl Acad Sci., 90, 7915-7922.
- Baran E.J., Wagner, C.C., Rossi, M., Caruso, F., 2000. Crystal Structure and IR Spectrum of Diaqua(o-phenanthroline)bis(saccharinato)lead(II). Z. Anorg. Allg. Chem., 626, 701-705.
- Basolo, F., 1998. XXXIII. International Conference on Coordination Chemistry, 19.
- Bafeltowska J.J., Buszman E., Mandat K., Hawranek J., 2002. Determination of Cefotaxime and Desacetylcefotaxime in Cerebrospinal Fluid by Solid-Phase Extraction and High-Performance Liquid Chromatography. Journal of Chromatography, 976, 249-254.
- Billman, J.H., Tai, K.M., 1958. Reduction of Schiff Bases, II. Benzhydrylamines and Structurally Related Compounds. J. Org. Chem., 23(4), 535-539.

- Black, D.S.C., Hartshorn, A.J., 1973. Ligand Design and Synthesis. *Coord. Chem. Rev.*, 9, 219-274.
- Bo, W., Jinxia, L., Shiyan Y., Daosen, J., 1995. Studies of Complexes of Lanthanide(III) with Benzoin. *Polyhedron*, 14(7), 895-900.
- Brown M.J. ve Corrigan J.F., 2004. Synthesis, Characterization and Electrochemistry of Ferrocenylselenolate Bridged Palladium(II) and Platinum(II) Complexes. *Journal of Organic Chemistry*, 689, 2872-2879.
- Brooks, S. J., Doyle, E. M., Hewage, C., Malthouse, J. P. G., Duetz, W., O'Conner, K. E., 2004. Biotransformation of Halophenols Using Crude Cell Extracts of *Pseudomonas Putida* F6. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 64, 486-492.
- Bukhari, I.H., 2002. Preparation, Characterization and Biological Evaluation of Schiff Base Metal Complexes of Some Drug Substances. A Thesis Submitted to Bahauddin Zakariya University. Multan, Pakistan.
- Cabanes, J., Garcia-Canovas, F., Garcia-Carmona, F., 1994. Chemical and Anzymatic Oxidation of 4-methylcatechol in the Presence and Absence of Lserine Spectrophotometric Determination of Intermediates. *Biochimica et Biophysica Acta*, 917, 190-197.
- Canpolat, E., 2003. İmin ve Oksim İçeren Ligandların Sentezi, Karakterizasyonu ve Bu Ligandların Bazı Metal Komplekslerinin İncelenmesi. Fırat Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 128s, Elâzığ.
- Chandra S., Tyagi M., Agrawal S., 2010. Spectral and Antimicrobial Studies on Tetraaza Macrocyclic Complexes of Pd(II), Pt(II), Rh(III) and Ir(III) metal Ions. *Journal of Saudi Chemical Society*, 15, 49-54
- Chaudhari, D.T., Sabnis, S.S., Deliwala, C.V., 1976. Potential Anticancer Agents III. Schiff Bases Derived from 4-[N,N-Bis(3-Chloropropylamino)]benzaldehydes, *Bull. Haffkine Inst.*, 4(1), 20-27.
- Chen D., Martell A.E., Sun Y., 1989. New Synthetic Cobalt Schiff Base Complexes As Oxygen Carriers. *Inorganic Chemistry*, (28), 2647-2652.
- Cornard J.P., Boudet A.C., Merlin J.C., 2001. Complexes of Al(III) with 3',4' Dihydroxy-Flavone Characterization, Theoretical And Spectroscopic Study. *Spectrochimica Acta Part A*, 57, 591-602.
- Cross, C.E., Halliwell, B., Borish, E.T., 1987. *Ann Intern Med.*, 107, 526-545.
- Çetinkaya B., 1993. Kavramlar ve Anorganik Kimya. İnönü Üniversitesi Basımevi, 305, 366-367.
- Daniels, M.J., 1992. *Paper Technology*. 33(6), 14.

- Dede, B., Özmen, İ., Karipcin, F., Cengiz, M., 2009. Homo and Heteropolynuclear Copper(II) Complexes Containing A New Diimine–Dioxime Ligand and 1,10-Phenanthroline: Synthesis, Characterization, Solvent-Extraction Studies, Catalase-Like Functions and DNA Cleavage Abilities. *Application Organometal Chemistry*, 23, 512–519.
- Dede, B., Karipcin, F., Cengiz, M., 2009. Novel Homo- and Heteronuclear Copper(II) Complexes of Tetradentate Schiff Bases: Synthesis, Characterization, Solvent-Extraction and Catalase-like Activity Studies. *J. Hazard. Mater.*, 163, 1148-1156.
- Dündar, Y., Aslan, R., 2000. Hekimlikte Oksidatif Stres ve Antioksidanlar. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları*, 29, 95-101, Ankara.
- El-Bardicy M.G., Mohamed M.Y., Tawakkol M.S., 1990. Analysis of Thiabendazole Via Its Metal-Complexes. *Analytical Letters*, 23, 1385-1416.
- El-Motaleb, A., Ramadan, M., 2005. Synthesis, Characterization and Ascorbic Acid Oxidase Mimetic Catalytic Activity of Copper(II) Picolyl Hydrazone Complexes. *Transition Metal Chemistry*, 30, 471–480.
- Emara A.A.A., 2010. Structural, Spectral and Biological Studies of Binuclear Tetradentate Metal Complexes of N3O Schiff Base Ligand Synthesized from 4,6-diacetylresorcinol and Diethylenetriamine. *Spectrochimica Acta Part A*, 77, 117–125.
- Erdik, E., 1993. *Temel Üniversite Kimyası, Cilt I.*, Gazi Büro Yayını, 352s, Ankara.
- Erdik, E., 1993. *Temel Üniversite Kimyası, Cilt II.*, Gazi Büro Yayını, 599s, Ankara.
- Erdik, E., Obalı, M., Yüksekışık N., Öktemer, A., Pekel, T., 2008. *Denel Organik Kimya*. Gazi Kitabevi, 1226s, Ankara.
- Erturan S., Yalçın M., Cankurtaran, H., Kunt, G., 1997. XI. Kimya Kongresi, Kongre Özetleri Kitabı, 494s.
- Erk, B., Baran, Y., 1990. Kinetics of Complexation of the Schiff Base (DMAPS) with Copper (II) and Silver (II) In Methanol. *Chimica Acta Turcica*, 18.
- Feri, C., 1978. *Reaktionen der Organischen Synthese*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 900.
- Fontaine, B., Danielle, F., Christen, G., 1994. USA. 5.281-(C1.514-6: A 61 K 37/14).
- Gaber M. and Issa R.M., 1989. Studies of Ti(IV) and Zr(IV) Chelates with N₂O₂ Schiff Bases of 2- hydroxy -1-naphtaldehyde with Aromatic Diamines, *Thermochimica Acta*, 155, 309-316.

- Ganjali, M.R., Faridbod, F., Norouzi, P., Adib. M., 2006. A Novel Er(III) Sensor Based on A New Hydrazone for the Monitoring of Er(III) Ions. *Sensors and Actuators B*, 120, 119-124.
- Garnovskii A.D., Nivorozhkin A.L., Minkin V.I., 1993. Ligand Environment and the Structure of Schiff Base Adducts and Tetracoordinated Metal Chelates. *Coordination Chemistry Reviews*, 126, 1-69.
- Greenwood, N.N., Earnshaw A., 1984. *Chemistry of The Elements*, Pergamon Press, Elmford, N.Y. 1077p.
- Guilherme, L.R., Drechsel, S.M., Tavares, F., Cunha, C.G., Castaman, S.T., Nakagaki, S., Vencato, I., Bortoluzzi, A.J., 2007. Synthesis, Structural Characterization, Catalase-Like Function and Epoxidation Activity of a Mononuclear Manganese(II) Complex. *Journal of Molecular Catalysis A Chemical*, 269, 22-29.
- Halliwel, B., Gutteridge, J. M., 1990. *Methods Enzymology*, 186, 1-85.
- Ha, T.J., Yang, M.S., Jang, D.S., Choi, S.U., Park, K. H., 2001. Inhibitory Activities of Flavonone Derivatives Isolated from *Sophora Flarescens* for Melanogenesis. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 22, 97-99.
- Helmut, S., 1976. *Metal Ions in Biological Systems*. Marcel dekker Inc, 2-50. New York,
- Hermann, K., 1974. Über die Phenolischen Inhaltsstoffe des Obstes. *Erwerbsastbau*, 16, 1.
- Higashi, T., Kawamata, F., Sakamoto, T., 1974. Studies on Rat Liver Catalase VII. Double-Labeling of Catalase by ^{14}C -Leucine and ^3H -d- Aminolevulinic Acid. *J Biochem, Tokyo*, 76, 703-708.
- Hundekar, A.M., Sen D.N., 1984. Preparation and Characterization of Metal Complexes of N-Acetyl-N-Aroylferrocenyle Hydrazides. *Indian Journal of Chemistry A*, 23(6), 477-479.
- Hurst, R., Bao, Y., Jemth, P., Mannervi, B., Williamson, G., 1997. Phospholipid Hydroperoxide Glutathione Peroxidase Activity of Rat Class Theta Glutathione Transferase T2-2. *Biochem. Soc. Trans.*, 25, 559s.
- Huili, C., Chang T.C., 1990. Studies on the Thermotropic Liquid Crystalline Polymer. I. Synthesis and Properties of Polyamide-Azometine Ether. *Journal of Polymer Science Part A, Polymer Chemistry*, 28, 3625-3638.
- Huili, C., Chang T.C., 1991. Studies on the Thermotropic Liquid Crystalline Polymer. II. Synthesis and Properties of Polyamide-Azometine Ether, *Eur. Polym. J.*, 27(1), 35-39.

- Hurst, R., Bao, Y., Jemth, P., Mannervi, B., Williamson, G., 1997. Phospholipid Hydroperoxide Glutathione Peroxidase Activity of Rat Class Theta Glutathione Transferase T2-2. *Biochem. Soc. Trans.*, 25, 559.
- Jesmin, M., Ali M.M., Salahuddin M.S., Habib M.R., Khanam J.A., 2008. Antimicrobial Activity of Some Schiff Bases Derived from Benzoin, Salicylaldehyde, Aminophenol and 2,4 Dinitrophenyl Hydrazine. *Mycobiology*, 36(1), 70-73.
- Joshi, R., Limye, S.N., 1998. Catalytic Activities of Transition Metal Complexes on Zeolites for the Decomposition of H₂O₂. *Oxidn. Commun.*, 21, 337-341.
- Jornot, L., Petersen, H., Junod, A.F., 1998. *Biochem J*, 335, 85-94.
- Jones, G.L., Masters, C.J., 1976. On the Comparative Characteristics of Mammalian Catalases. *Biochemistry and Molecular Biology*, 55(4), 511-518.
- Kai, M., Kinoshita H., Ohta K., Hara S., Lee M.K., Lu J., 2003. Sensitive Determination of A Beta-Lactam Antibiotic, Cefaclor By Liquid58 Chromatography With Chemiluminescence Detection. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30, 1765-1771.
- Kaizer, J., Csay, T., Kovari, P., Speier, G., Parkanyi, L., 2008. Catalase Mimics of a Manganese(II) Complex: The Effect of Axial Ligands and pH. *Journal of Molecular Catalysis A, Chemical*, 280, 203–209.
- Karaca, F., 2010. Yeni Tip Asimetrik Schiff Bazları ve Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 79s, Adana.
- Karipcin, F., Dede, B., Çağlar, Y., Hür, D., Ilıcan, S., Çağlar, M., Şahin, Y., 2007. A New Dioxime Ligand and its Trinuclear Copper(II) Complex: Synthesis, Characterization and Optical Properties. *Opt. Commun.*, 272(1), 131-137.
- Keha, E.E., Küfrevioğlu, Ö.İ., 2009. *Biyokimya. Aktif Yayınevi*, 645s, Ankara.
- Khan, N.H., Pandya, N., Prathap, K.J., Kureshy, R.I., Abdi, S.H.R., Mishra, S., Bajaj, H.C., 2011. Chiral Discrimination Asserted by Enantiomers of Ni (II), Cu (II) and Zn (II) Schiff Base Complexes in DNA Binding, Antioxidant and Antibacterial Activities. *Spectrochimica Acta Part A*, 81, 199–208.
- Kirk, O., Borchert, T.V., Fuglsang, C.C., 2002. *Industrial Enzyme Applications. Current Opinion in Biotechnology*. 13, 345-351.
- Klonberg, F., Muetterties E.L., 1968. Metalloboranes. I. Metal Complexes of B₃, B₉, B₉S, B₁₀, and B₁₁ Borane Anions. *Inorganic Chemistry*, 7, 2273.
- Köksal, H., 1999. Yeni İmin-Oksim Ligandlarının ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 105s, Elazığ.

- Kuduk J., 1994. New Platinum (II) Complexes with Schiff Base Ligands, *Transition Metal Chemistry*, 19, 296-298.
- Kumar, S., Dhar, D.N., Saxena P.N., 2009. Applications of Metal Complexes of Schiff Bases. *Journal of Scientific and Industrial Research*, 68, 181-187.
- Koç, Z.E., 2006. Tripodal Schiff Bazlı Ligandların Sentezi ve Metal Komplekslerinin İncelenmesi. Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 196s, Konya.
- Kremer, M., 1970. Peroxidatic Activity of Catalase. *Biochim Biophys Act*, 198-199.
- Lardinois, O., 1995. Reactions of Bovine Liver Catalase with Superoxide Radicals and Hydrogen Peroxide. *Free Radic Res.*, 22, 251.
- Lanir, A., Schejter, A., 1975. On the Sixth Coordination Position of Beef Liver Catalase. *FEBS Lett*, 55, 254.
- Laurila, E., Kervinen R., Ahvenainen, R., 1998. The Inhibition of Enzymatic Browning in Minimally Processed Vegetables and Fruits. *Postharvest News and Information*, 9(4), 53-66.
- Lehlinger, A.L., 1975. *Biochemistry*. 2nd edn. Worth Publisher, 84, 85, 220, 563 and 564p.
- Levy, G.C., Nelson, G.L., 1972. Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists, Wiley-Interscience, New York.
- Maccari, R., Ottana R., Bottari, B., Rotondo E., Vigorita, M.G., 2004. In Vitro Advanced Antimycobacterial Screening of Cobalt(II) and Copper(II) Complexes of Fluorinated Isonicotinoylhydrazones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14, 5731-5733.
- Manikshete, A.H., Sarsamkar, S.K., Deodware, S.A., Kamble, V.N., Asabe, M.R., 2011. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of New Cobalt (II), Nickel (II) and Copper (II) Complexes with 2-(2-hydroxy-1, 2 diphenylethylideneamino) benzoic acid. *Inorganic Chemistry Communications*, 14, 618–621.
- Mazzocco, F., Pifferi, P.G., 1976. An improvement of the Spectrophotometric Method for the Determination of Tyrosinase Catecholase Activity by Besthorn's Hydrazone. *Anal. Biochem.*, 72, 643.
- Metzler, C.M., Cahil, A., Metzler, D.E., 1980. Equilibriums and Absorption Spectra of Schiff Bases. *J. Am. Chem. Soc.*, 102(19), 6075-6082.
- Mills, E.M., Takeda, K., Yu, Z.X., 1998. *Biol. Chem*, 273, 22165-8.
- Mishra, A.P., Mishra, R.K., Shrivastava, S.P., 2009. Structural and Antimicrobial Studies of Coordination Compounds of VO(II), Co(II), Ni(II) and Cu(II) with

Some Schiff Bases Involving 2-amino-4-chlorophenol. J. Serb. Chem. Soc., 74(5), 523–535.

Mohamed, G.G., Sharaby, C.M., 2006. Metal Complexes of Schiff Base Derived from Sulphametrole and *o*-Vanilin Synthesis, Spectral, Thermal Characterization and Biological Activity. Spectrochimica Acta Part A, 66, 949–958.

Mukherjee, A., Manas, K.S., Rudra, I., Ramasesha, S., Nethaji, M., Chakravarty, A.R., 2004. Synthesis, Crystal Structure and Magnetic Properties of Quasi Linear Tetranuclear Copper(II) Schiff Base Complexes Formed By Covalent Linkage of Asymmetrically Dibridged Dicopper(II) Units. Inorganic Chimica Acta, 357, 1077-1082.

Nath, M., Yadav, R., 1995. Synthesis, Spectral and Thermal Studies of Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes of Schiff-Bases Derived from *o*-Aminobenzyl Alcohol. Synt. React. Inorg. Met.-Org. Chem. 25(9), 1529-1547.

Nicholls, P., Fita, I., Loewen, P.C., 2000. Enzymology and Structure of Catalases. Advances in Inorganic Chemistry, 51, 51-106.

Ogorevc, B. ve Gomiscek S., 1991. Electrochemical Analysis of Cephalosporin Antibiotics. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 9, 225-236.

Okur, A.İ., Bekaroğlu, Ö., 1981. Bull. Tech. Univ., İstanbul 34(2), 34(C.A.96:14544z).

Othmer, K., 1938. Encyclopedia of Chemical Technology, Wiley, 16 795- 804.

Öztürk, N.S., 1998. Değişik Pridin Aldehitler ile Çeşitli Anilinlerden Türeyen Schiff Bazlarının Sentezi ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Hazırlanması, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.

Pandey, A., Webb, C., Soccol, C.R., Larroche, C., (Ed.), 2006. Enzyme Technology: General Introduction. Springer Science.742p, New York.

Park, T.H., Ki, J.K., Jee, J.P., Park J.S., Kim, C.K., 2004. HPLC Method for Simultaneous Determination of Cefprozil Diastereomers in Human Plasma. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 36, 243-248.

Patai, S., 1970. The Chemistry of Carbon-Nitrogen Double Bond. Interscience Publisher, 360, London.

Pfeiffer, P., Breith, E., Lubbe, E., Tsumaki, T., 1933. Tricyclische Orthokondensierte Nebenvalenzringe. Annalen der Chemie, 503, 84.

Pomerantz, S.H., 1963. Separation, Purification and Properties of Two Tyrosinases from Hamster Melanoma. J. Biol. Chem., 238, 2351.

- Raman, N., Kulandaisamy, A., Jeyasubramanian, K., 2002. Synthesis, Structural Characterization, Redox and Antimicrobial Studies of Schiff Base Copper(II), Nickel(II), Cobalt(II), Manganese(II), Zinc(II) and Oxovanadium(II) Complexes Derived from Benzil and 2-aminobenzyl alcohol. *Polish J. Chem.*, 76, 1085-1094.
- Raman, N., Muthuraj, V., Ravichandran, S., Kulandaisamy, A., 2003. Synthesis, Characterization and Electrochemical Behaviour of Cu(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II) Complexes Derived from Acetylacetone and p-Anisidine and Their Antimicrobial Activity. *Proc. Indian Acad. Sci.*, 115(3), 161-167
- Raman, N. and Thangaraja, C., 2005. Synthesis, Structural Characterization, Cyclic Voltammetric and Antibacterial Studies of Tetraaza 13-membered macrocyclic Copper(II), Nickel(II), Cobalt(II) and Zinc(II) Complexes Derived from the Schiff Base 3-salicylidene-2,4-di(imino-4'-antipyrinyl)pentane and o-phenylenediamine. *Polish J. Chem.*, 79, 1123-1134.
- Ramadan, A.E.M., El-Mehasseb, I.M., 1997. Synthesis, Characterization and Superoxide Dismutase Mimetic Activity of Ruthenium(III) Oxime Complexes. *Transition Met. Chem.*, 22, 529-534.
- Reddy, K.H., Lingappa, Y., 1994. Synthesis and Characterization of Copper (II) Complexes of Physiologically Active Tridentate Schiff Bases. *Indian J. of Chemistry, A*(33), 919-923.
- Reddy, P.R., Shilpa, A., 2011. Oxidative and Hydrolytic DNA Cleavage by Cu(II) Complexes of Salicylidene Tyrosine Schiff Base and 1,10 Phenanthroline/Bipyridine. *Polyhedron*, 30, 565-572.
- Rosenberg, B., Camp, L., Krigas, T., 1965. Inhibition of Cell Division in Escherichia Coli by Electrolysis Products from A Platinum Electrode. *Nature*, 205, 698-699.
- Robertson, Dan E., 2004. Catalases. U.S.P. No: 20040005655
- Salman, S.R., Farrant, R.D., Lindon J.C., 1991. Studies of Tautomerism in 2-hydroxynaphthaldehyde Schiff Bases by Multinuclear Magnetic Resonance. *Spectroscopy Letters*, 24 (9), 1071-1078.
- Sallomi, I.J., Shaheen A.J., 1998. Complexes of Cobalt(II), Nickel(II) and Copper(II) with Ortho- and Para-Phenylenediamine Derivatives. *Polyhedron*, 17(9), 1429-1433.
- Sangi, M.R., Jayatissa, D., Kim, J.P., Hunter, K.A., 2004. Determination of Labile Cu(II) in Fresh Waters by Chemiluminescence. Interference by Iron and Other Cations, *Talanta*, 62, 924-930.
- Sarkar, J.M., Leonowicz, A., Bollog, J.M., 1989. Immobilization of Enzymes on Clays and Soils. *Soil Biol. Biochem.*, 21 (2), 223-230.

- Sarı, N., Yüzüak, N., 2006. Synthesis and Characterization of Novel Polymeric-Schiff Bases and Their Complexes. *J. Inorg. and Organomet. Poly. and Mat.*, 16(3), 259-269.
- Saxena, A., Tandon, J.P., 1984. Structural Features of Some Organotin(IV) Complexes of Semi- Semicarbazone and Thio- Semicarbazones. *Polyhedron*, 3(6), 681-688.
- Sawant, S.K., Gaikwad, G.A., Sawant, V.A., Yamgar, B.A., Chavan, S.S., 2009. Synthesis, Characterization and Catalytic Study of Schiff Base Copper(I) Complexes for the Amination of Aryl Halide. *Inorganic Chemistry Communications*, 12, 632-635.
- Schiff, H., 1869. Untersuchungen Über Salicinderivate. *Annalen der Chemie*, 150, 193-200.
- Schilt, A.A., Taylor, R.C., 1959. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 9, 211.
- Shauib, N.M., Elassar, A.Z.A., El-Dissouky, A., 2006. Synthesis and Spectroscopic Characterization of Copper(II) Complexes with the Polydentate Chelating Ligand 4,4'-[1,4-phenylenedi(nitrilo)dipente-2-one]. *Spectrochim. Acta Part A*, 63, 714-722.
- Shi, C., Liu, Q., Dai, Y., Xie, Y., Xu, X., 2002. The Mechanism of Azide Activation of Polyphenol Oxidase II from Tobacco. *Acta Biochimica Polonica*, 49(4), 1029-1035.
- Serin, S., 1980. 1,3-difenil-2-tio-4,5-bis(hidroksiimino)-1,2,4,5-tetrahidroimidazol Eldesi, Geometrik İzomerleri, Geçiş Metalleri ile Kompleks Formasyonları. Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Trabzon.
- Simpson, B.K., Marshall, M.R., Otwell, S.W., 1988. Polyphenol Oxidases from Pink and White Shrimp: Kinetic and Other Properties. *J. Food Biochem.*, 12, 205-217
- Solomons, T.W.G., Fryhle, C.B., 2002. *Organik Kimya*. Çevirmen Okay, G., Yıldırım, Y., Literatür Yayıncılık Dağıtım, 1350s, İstanbul.
- Sönmez, M., Levent A., Şekerci M., 2004. Synthesis, Characterization and Thermal Investigation of Some Metal Complexes Containing Polydentate ONO-Donor Heterocyclic Schiff Base Ligand. *Russ. J. of Coord. Chem.*, 30(9), 695-699.
- Sönmez, M., Çelebi, M., Berber, D., 2010. Synthesis, Spectroscopic and Biological Studies on the New Symmetric Schiff Base Derived from 2,6-diformyl-4-methylphenol with N-aminopyrimidine. *European journal of medicinal Chemistry*, 45, 1935-1940.
- Swain, T., 1962. Economic Importance of Flavonoid Compounds In The Chemistry of Flavonoid Compounds. Pergamon Press, 513.

- Switala, J., Loewen, P.C., 2002. Diversity of Properties Among Catalases. Archives of Biochemistry and Biophysics, 401(2), 145-154.
- Syamal, A., Singhal, O.P., 1981. Synthesis and Characterization of New Dioxouranium(VI) Complexes with Tridentate Sulfur Donor Ligands. J. Inorg. Nucl. Chem., 43(11), 2821-2825.
- Thirumavalavan, M., Rayappan, S.M., Akilan, P., Kandaswamy, M., 2004. Synthesis and Characterization of phenoxo-bridged Binuclear Copper(II) Complexes Derived from Binucleating Ligands. Indian Journal of Chemical Technology, 11, 29-34.
- Triller, M.U., Pursche, D. Hsieh, W.Y., Pecoraro, V.L., Rompel, A., Krebs, B., 2003. Catalytic Oxidation of 3,5-Di-*tert*-butylcatechol by a Series of Mononuclear Manganese Complexes: Synthesis, Structure, and Kinetic Investigation. Inorg. Chem., 42, 6274-6283.
- Turan, N., 2003. 1,8-Diaminonaftalinden Elde Edilen Schiff Bazının Co(II), Ni(II), Cu(II), Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 34s, Elazığ.
- Tümer, M., Köksal, H., Serin, S., Ş., 1997. Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal. Organic Chemistry, 27(1), 59-68.
- Tümer, M., Köksal, H., Şener, M.K., Serin, S., 1999. Antimicrobial Activity Studies of The Binuclear Metal Complexes Derived From Tridentate Schiff Base Ligands. Transition Metals Chemistry, 24, 414-420.
- Uçan, S.Y., 2002. İminooksimli Schiff Bazlarının Sentezi ve Geçiş Metal Komplekslerinin İncelenmesi. Niğde Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 62s, Niğde.
- Valencia, L., Pérez-Lourido, P., Bastida, R., Macías, A., 2009. Mn(II) Aza Macrocyclic Bromide Complexes with Different Nuclearities. Journal of Organometallic Chemistry, 694, 2185-2190.
- Vamos-Vigyazo, L., 1981. Polyphenol Oxidase and Peroxidase in Fruits and Vegetables. CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 14, 49-129.
- Vaughn, K.C., Lax, A.R., Duke, S.O., 1988. Polyphenol Oxidase: The Chloroplast Oxidase with No Established Function. Physiol Plant, 72, 659-665.
- Vladimirova, K.G., Freidzon, A.Y., Kotova, O.V., Vaschenko, A.A., Lepnev, L.S., Bagatur'yants, A.A., Vitukhnovskiy, A.G., Stepanov, N.F., Alfimov, M.V., 2009. Theoretical Study of structure and Electronic Absorption Spectra of some Schiff bases and their Zinc complexes. Inorg. Chem., 48, 11123-11130.
- White, J.S., White, D.C., 1997. Source Book of Enzymes. CRC Press LLC, Florida, 33431.

- Whitaker, J.R., 1972. Polyphenol Oxidase of In Principles of Enzymology for the Food Sciences Marcel Dekker, 571-582, New York.
- Wöhrle, D. and Bohlen, H., 1986. Macromol Chem., 187, 2081.
- Yeap, G.Y., 2003. Synthesis, Crystal Structure and Spectroscopic Study of para Substituted 2-hydroxy-3-methoxybenzalideneanilines, Journal of Molecular Structure, 658, 87-99.
- Yüksel, M., Bekaroglu, Ö., 1982. Some Transition-Metal Complexes of N-(Glycyl)-İ-Picolylamine and Its Schiff-Base. Synt. React. Inorg. Met.-Org. Chem., 12(7), 911-922.
- Zhang, Y., Zhang, L., Liu, L., Guo, J., Wu, D., Xu, G., Wang, X., Jia, D., 2010. Anticancer Activity, Structure, and Theoretical Calculation of N-(1-phenyl-3-methyl-4-propyl-pyrazolone-5)-salicylidene hydrazone and its Cu(II) Complex. Inorganica Chimica Acta, 363, 289-293.
- Zhurin R.B., Rodicheva D.I., Chartoriiski B.A., 1963. Schiff Bases Derivates of N,N'- Diethyl-p-phenylenediamine. Zh. Obshch. Khim., 33(10), 3360-3364.
- Zippel, F., Ahlers, F., Werner, R., Haase, W., Nolting, H.F., Krebs, B., 1996. Structural and Functional Models for the Dinuclear Copper Active Site in Catechol Oxidases: Syntheses, X-ray Crystal Structures, Magnetic and Spectral Properties, and X-ray Absorption Spectroscopic Studies in Solid State and in Solution. Inorg. Chem., 35, 3409-3419.
- Ziyan, E., 1998. Polifenol oksidaz enziminin Ankara armudu (pyrus communis)'ndan İzole Edilmesi, Saflaştırılması ve Kinetik Özelliklerinin İncelenmesi. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

EKLER

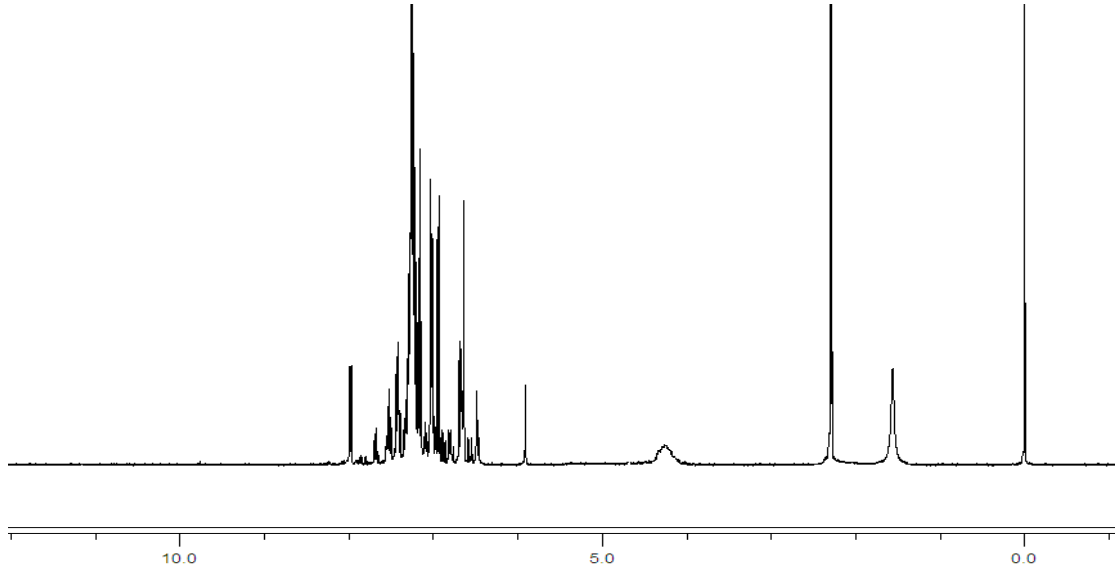
Ek A. Ligandların ^1H -NMR Spektrumları

Ek B. Ligandların ^{13}C -NMR Spektrumları

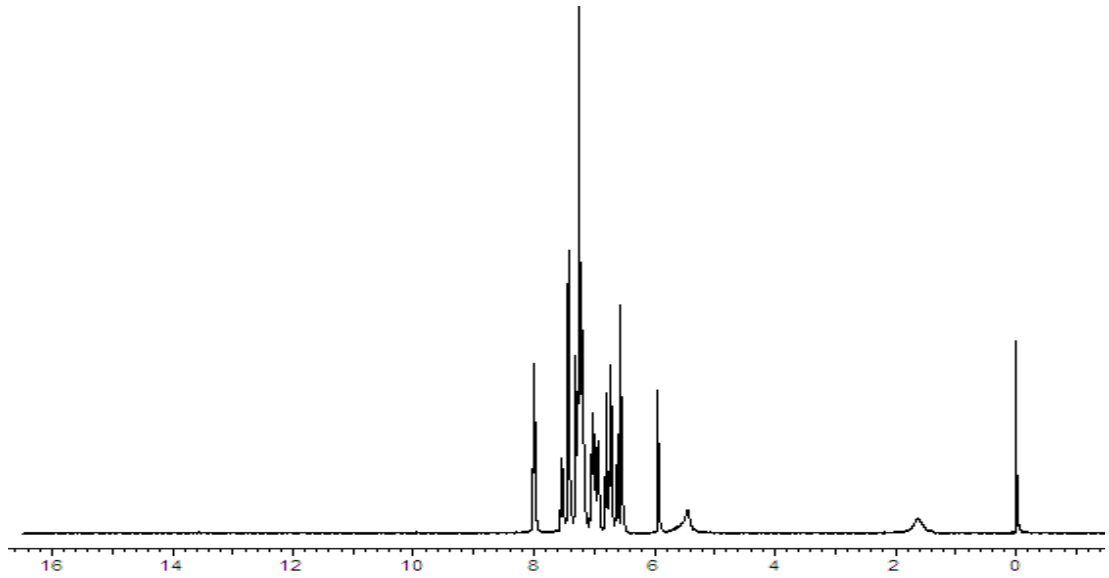
Ek C. Ligandların ve Komplekslerin IR Spektrumları

Ek D. Bazı Komplekslerin Termogravimetrik Analiz Diyagramları

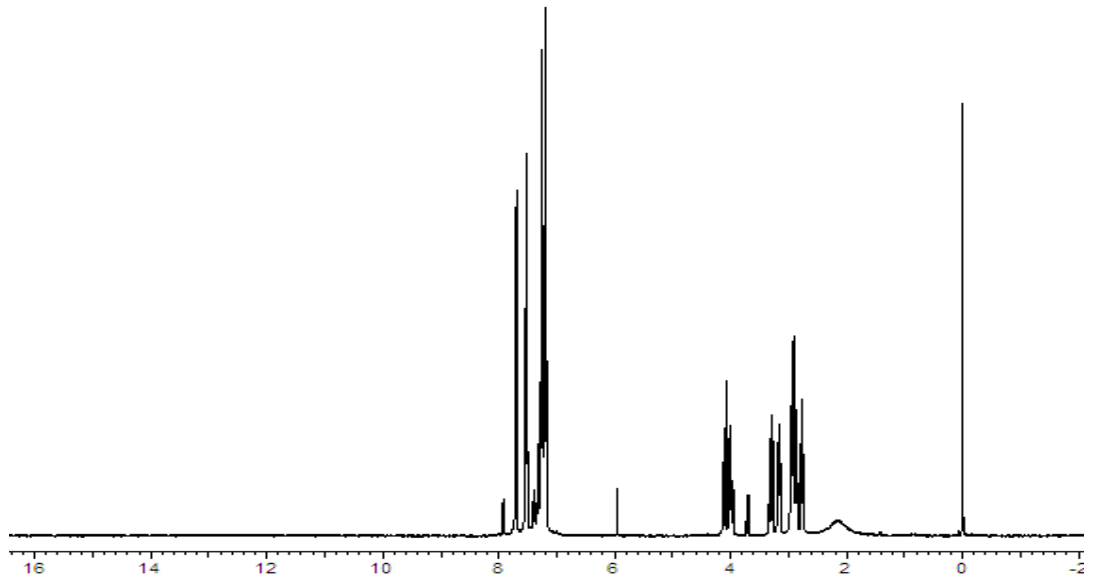
Ek A. Ligandların ^1H -NMR Spektrumları



Şekil A.1. H_2L^1 ligandının ^1H -NMR spektrumu

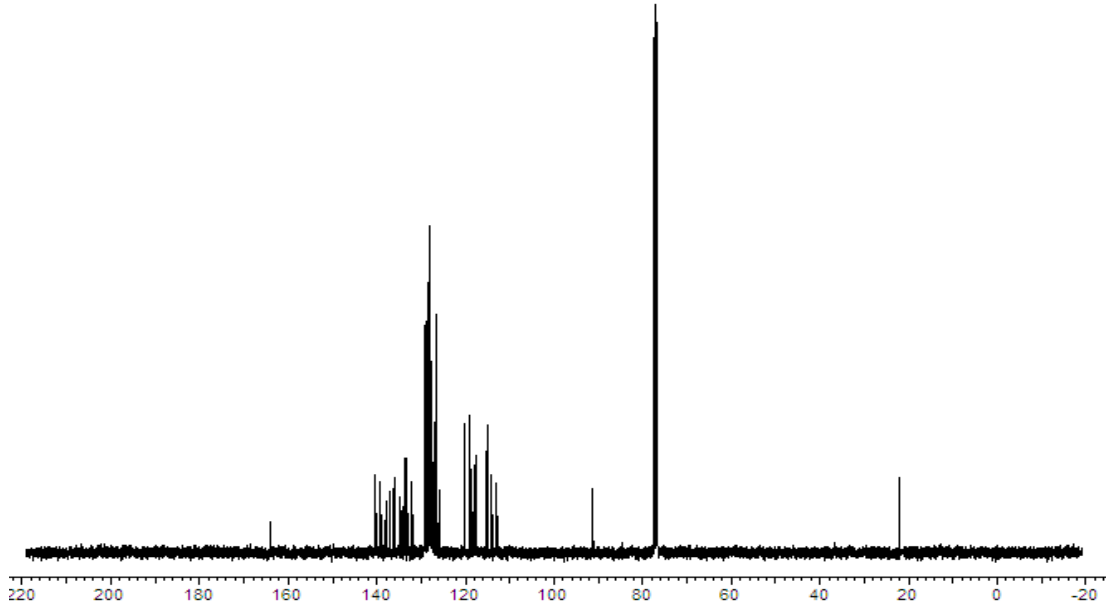


Şekil A.2. H_2L^2 ligandının ^1H -NMR spektrumu

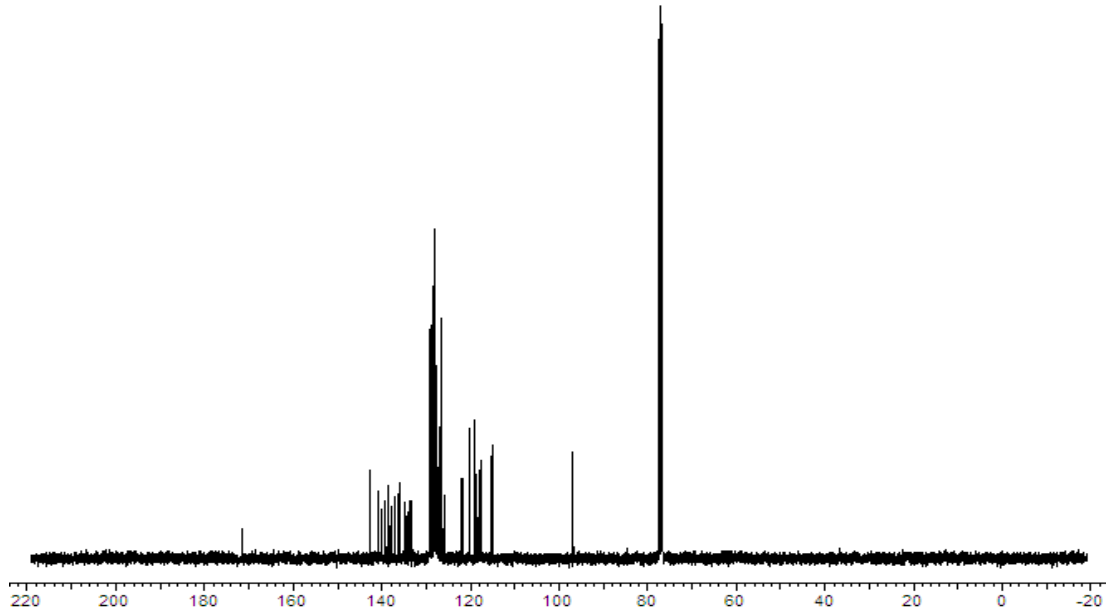


Şekil A.3. H_2L^3 ligandının ^1H -NMR spektrumu

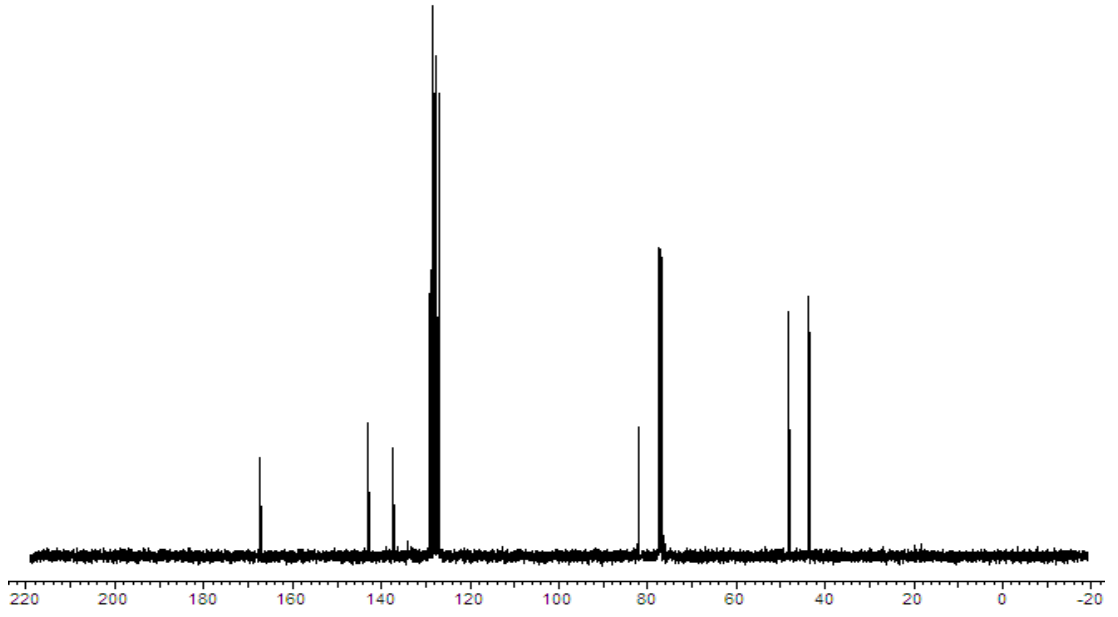
Ek B. Ligandların ^{13}C -NMR Spektrumları



Şekil B.1. H_2L^1 ligandının ^{13}C -NMR spektrumu

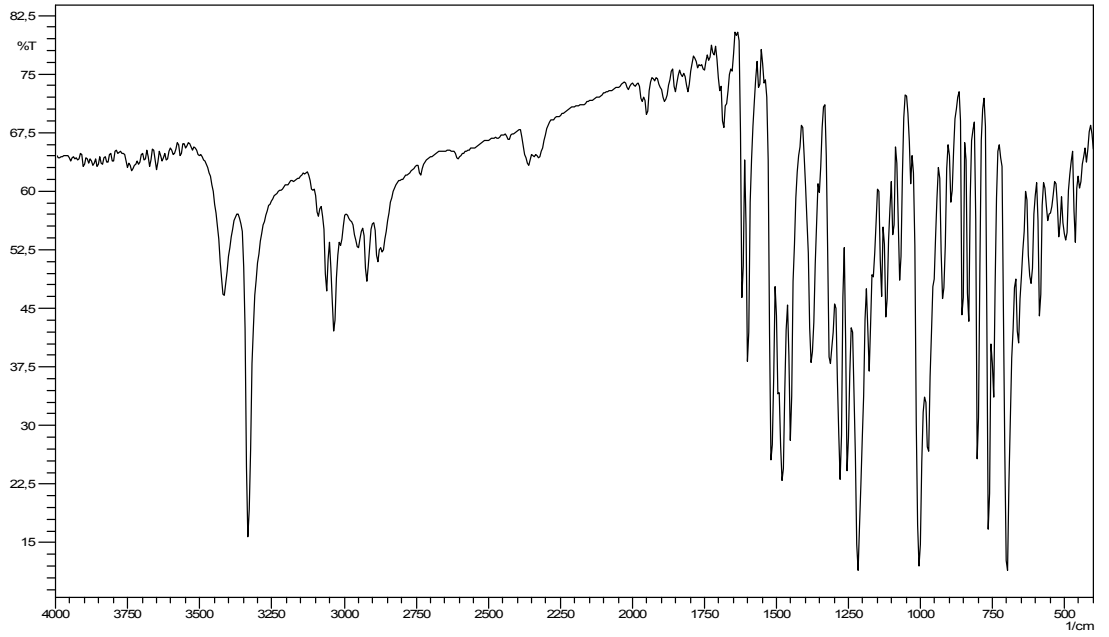


Şekil B.2. H_2L^2 ligandının ^{13}C -NMR spektrumu

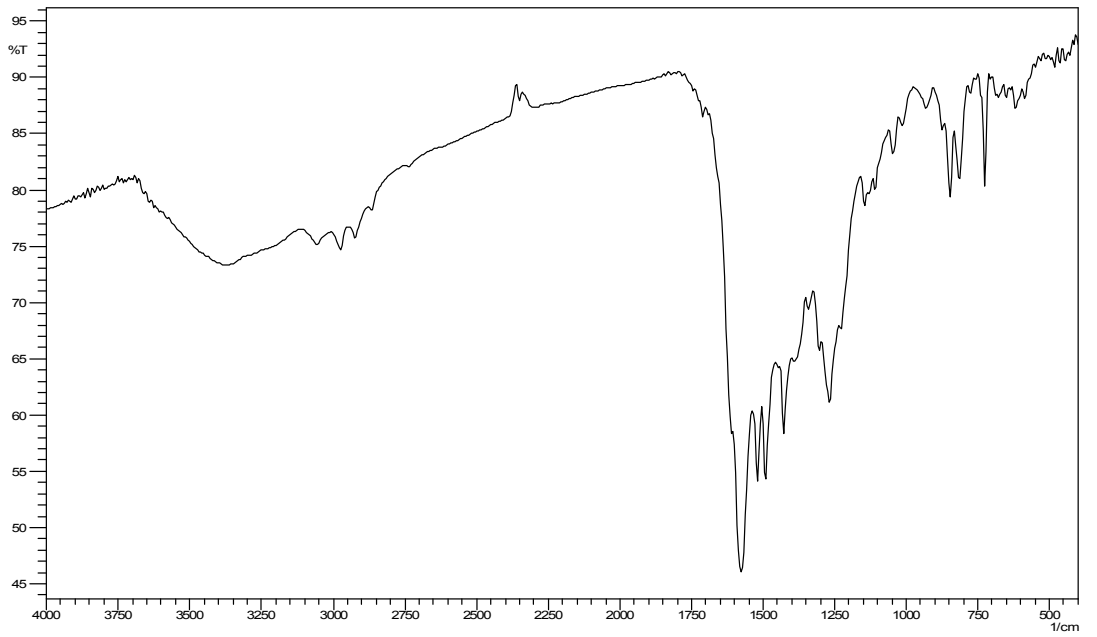


Şekil B.3. H_2L^3 ligandının ^{13}C -NMR spektrumu

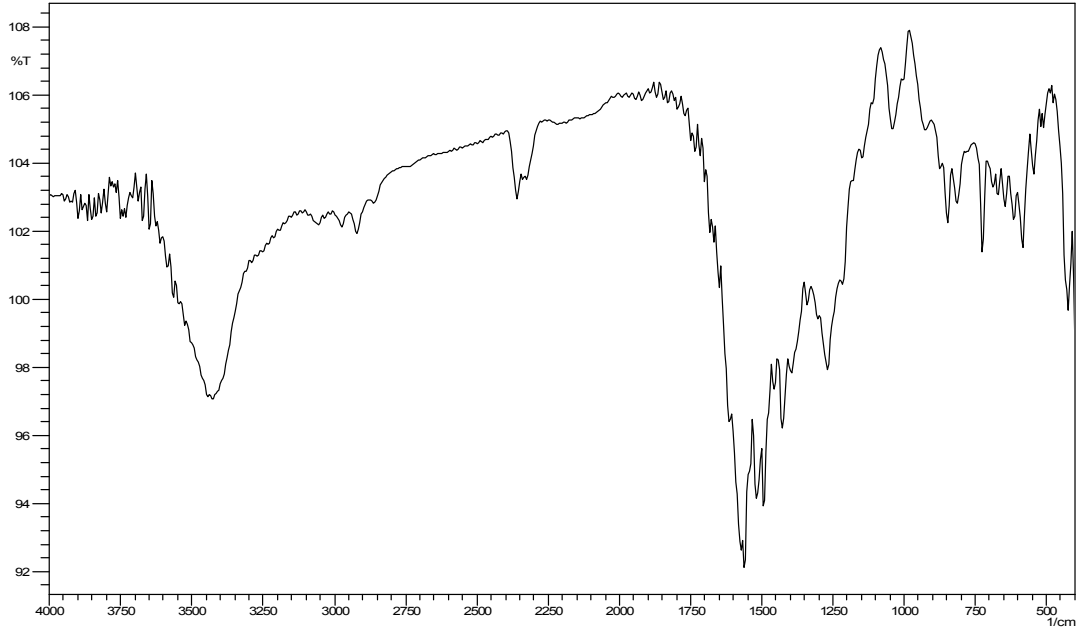
Ek C. Ligandların ve Metal Komplekslerinin FT-IR Spektrumları



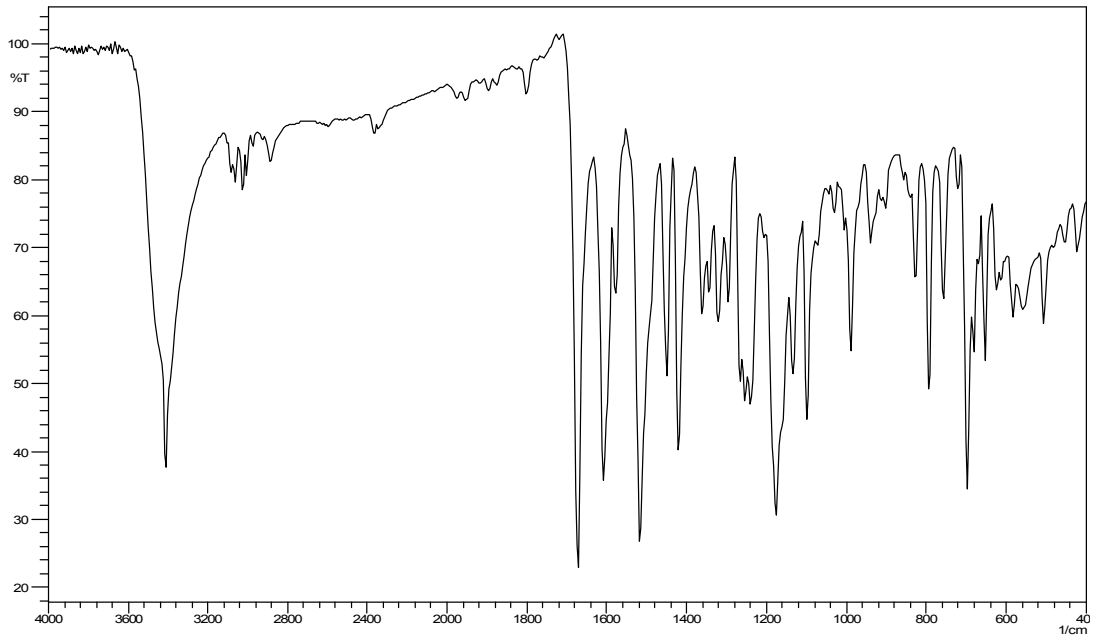
Şekil C.1. H_2L^1 -ligandının FT-IR spektrumu



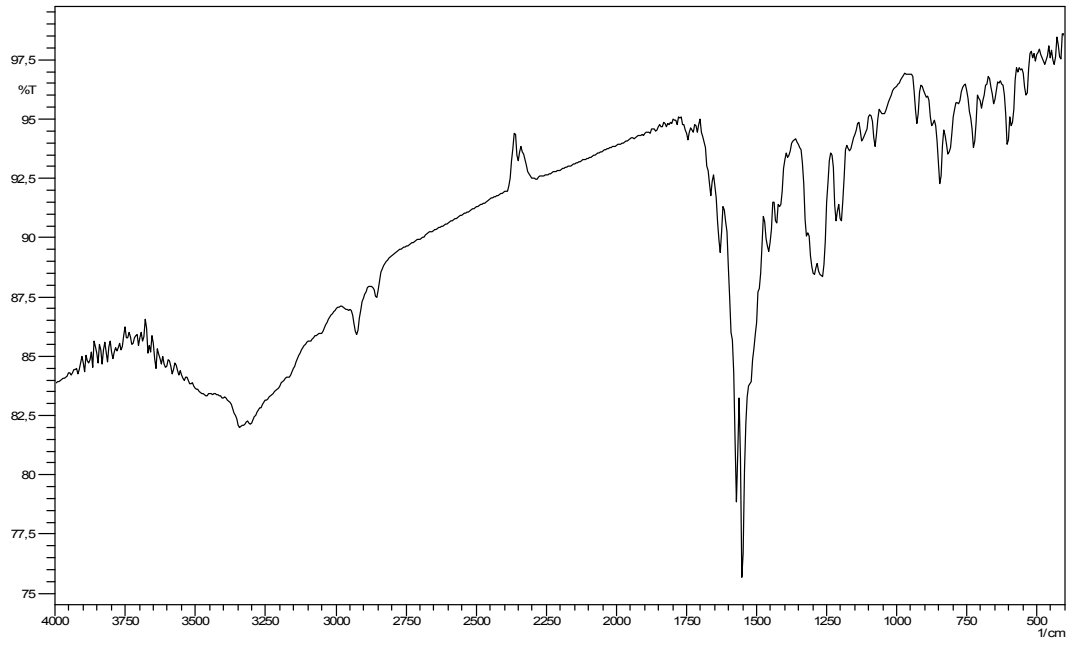
Şekil C.2. H_2L^1 ligandının $Cu(II)$ kompleksinin FT-IR spektrumu



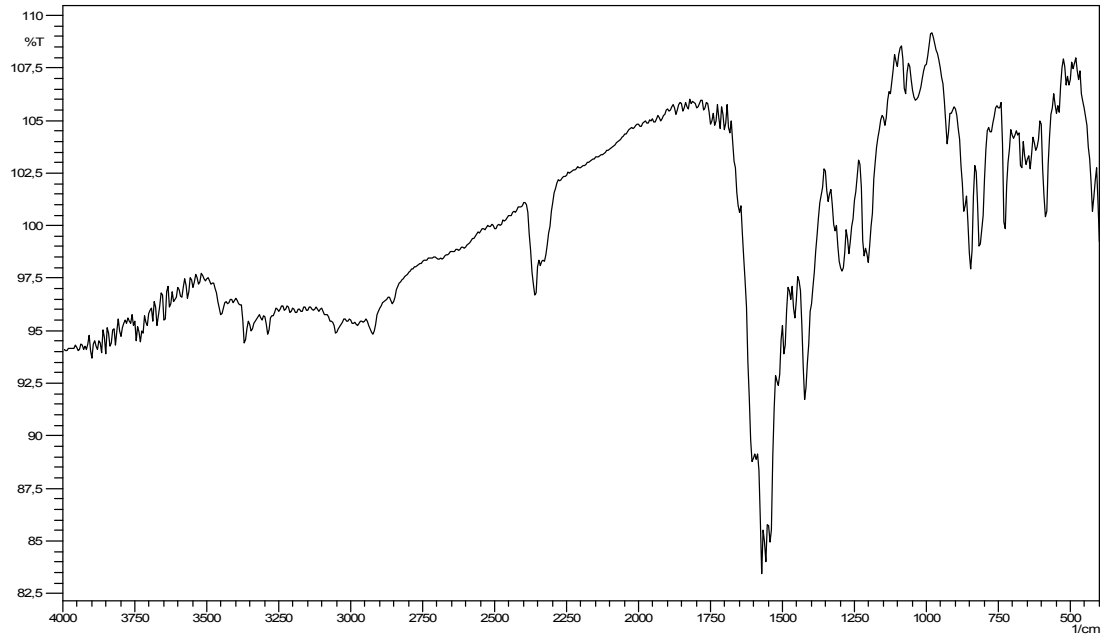
Şekil C.3. H_2L^1 ligandının Mn(II) kompleksinin FT-IR spektrumu



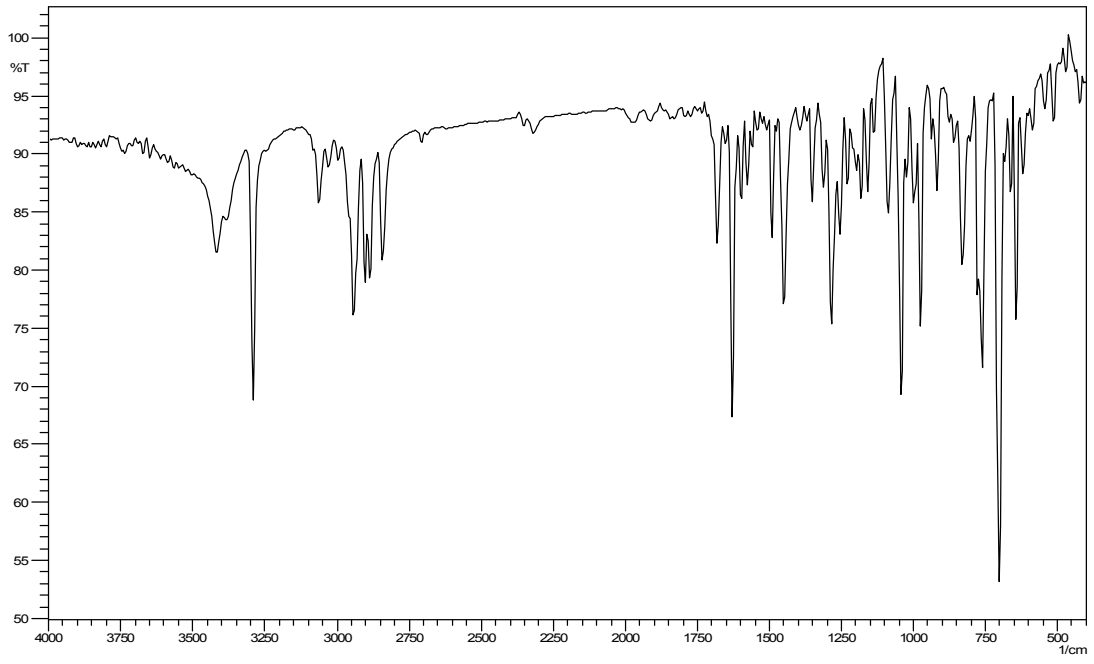
Şekil C.4. H_2L^2 ligandının FT-IR spektrumu



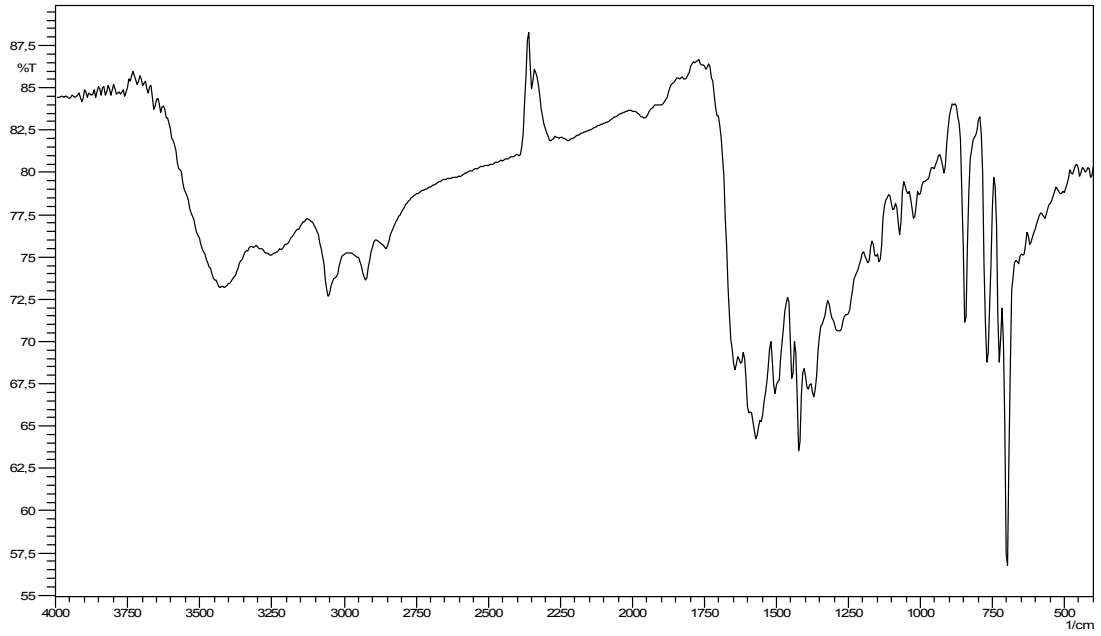
Şekil C.5. H_2L^2 ligandının Cu(II) kompleksinin FT-IR spektrumu



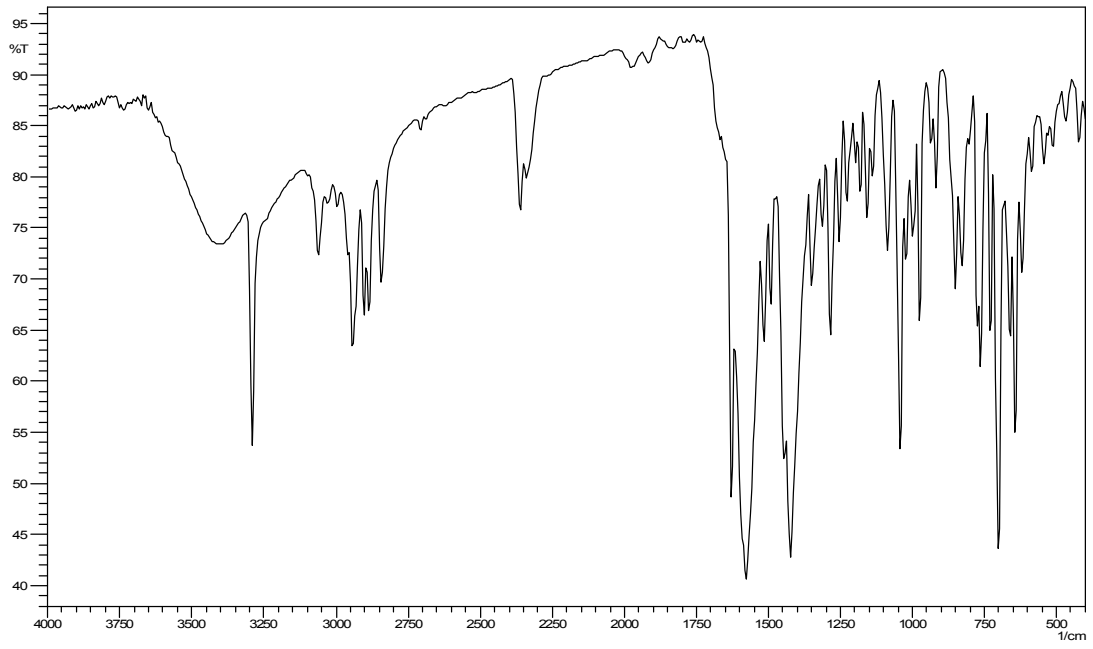
Şekil C.6. H_2L^2 ligandının Mn(II) kompleksinin FT-IR spektrumu



Şekil C.7. H_2L^3 ligandının FT-IR spektrumu

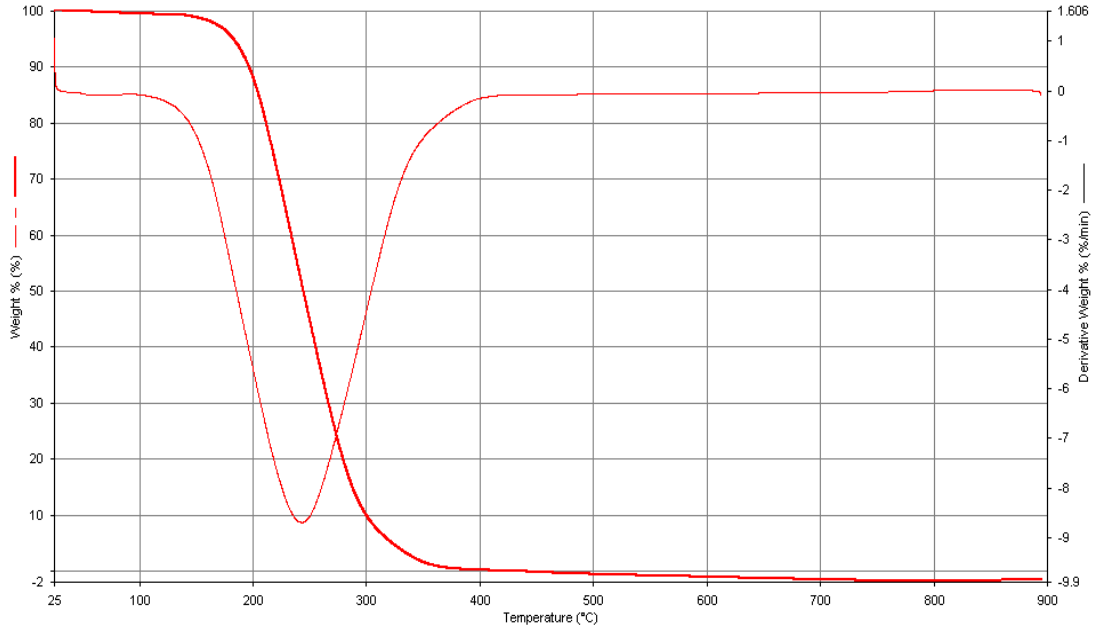


Şekil C.8. H_2L^3 ligandının Cu(II) kompleksinin FT-IR spektrumu

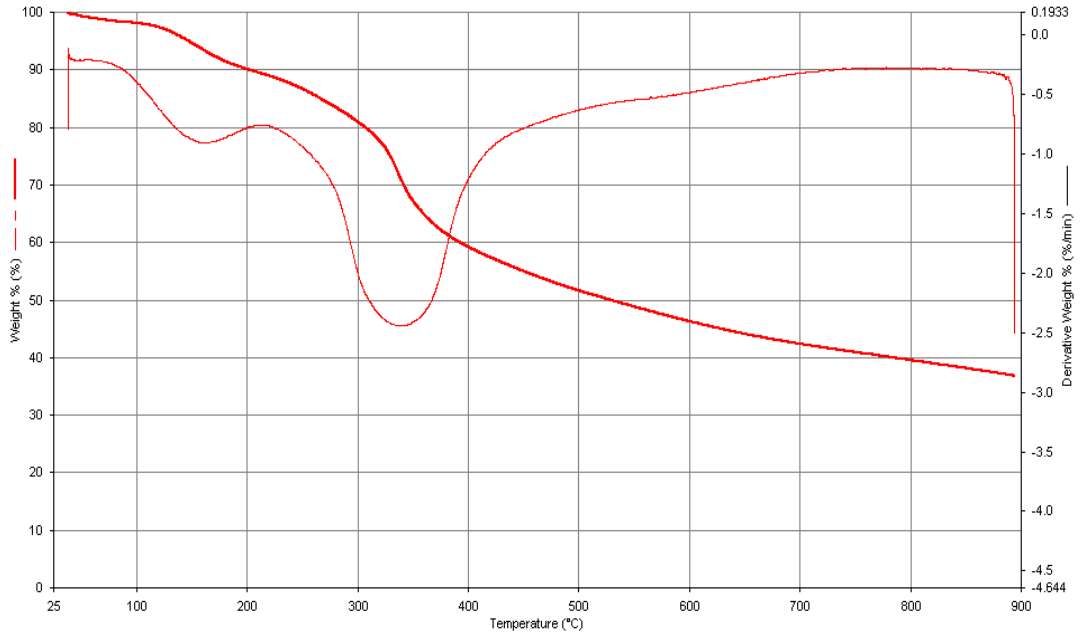


Şekil C.9. H_2L^3 ligandının $Mn(II)$ kompleksinin FT-IR spektrumu

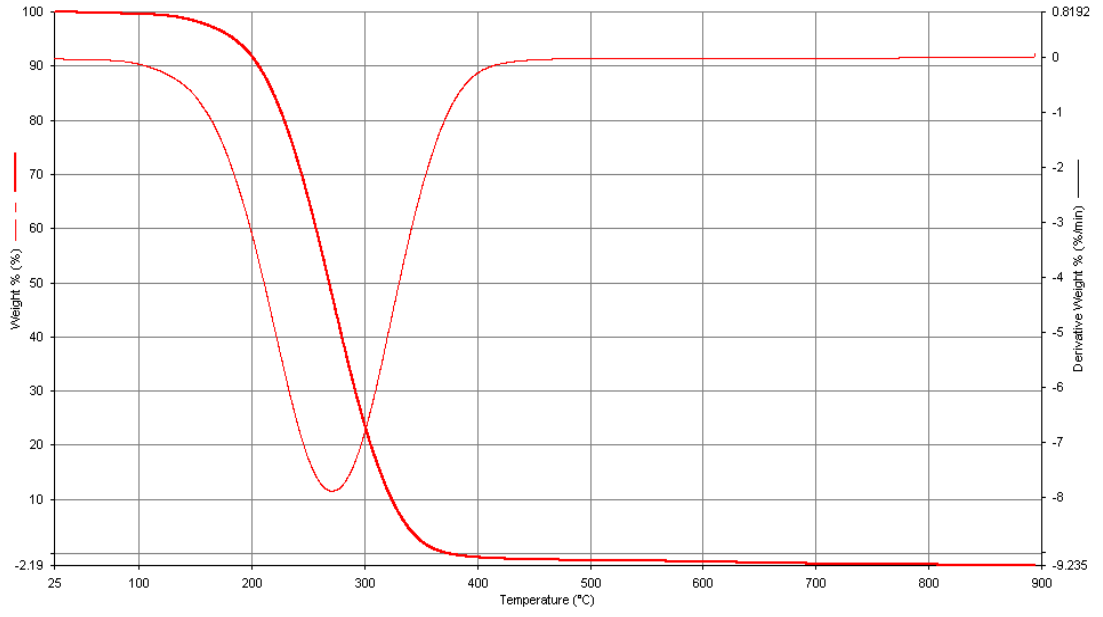
Ek.D. Bazı Komplekslerin Termogravimetrik Analiz Diyagramları



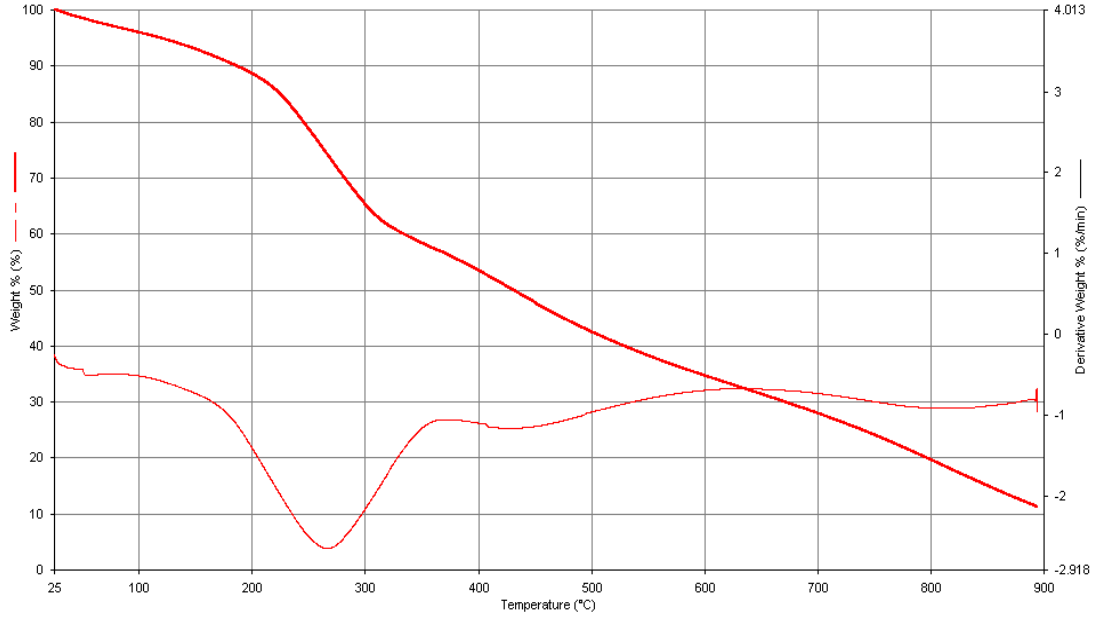
Şekil D.1. H_2L^1 ligandının termogramı



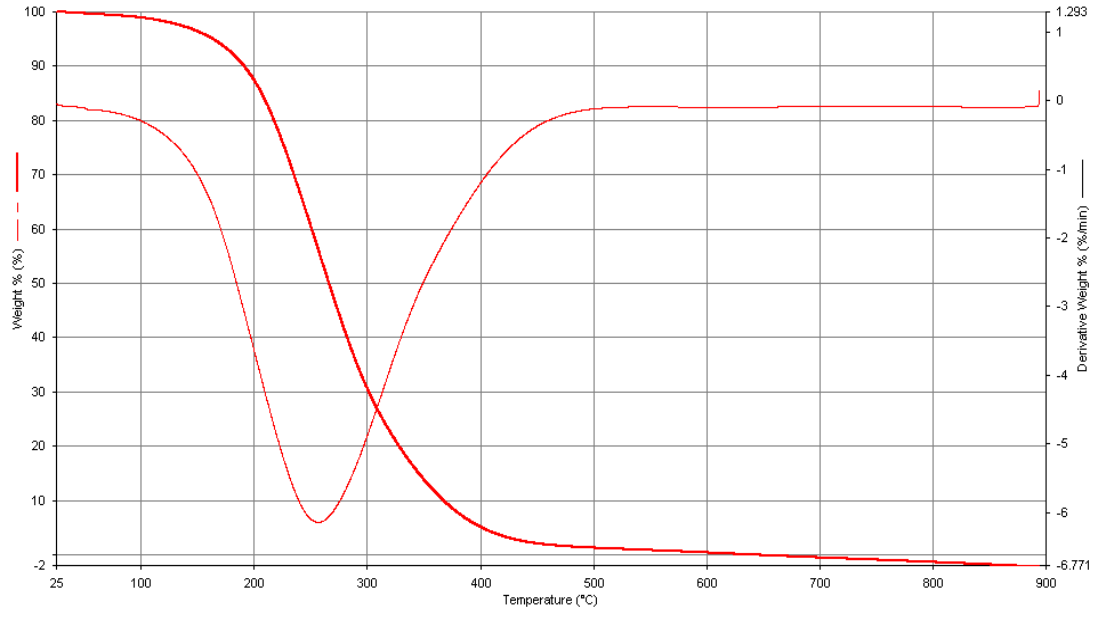
Şekil D.2. H_2L^1 ligandının $Cu(II)$ kompleksinin termogramı



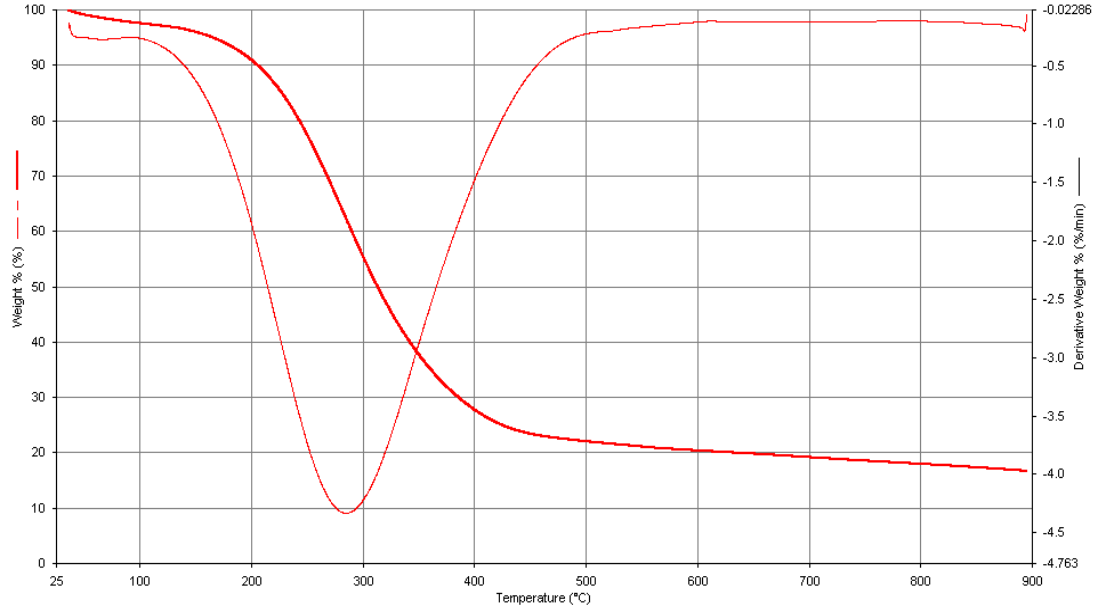
Şekil D.3. H_2L^2 ligandının termogramı



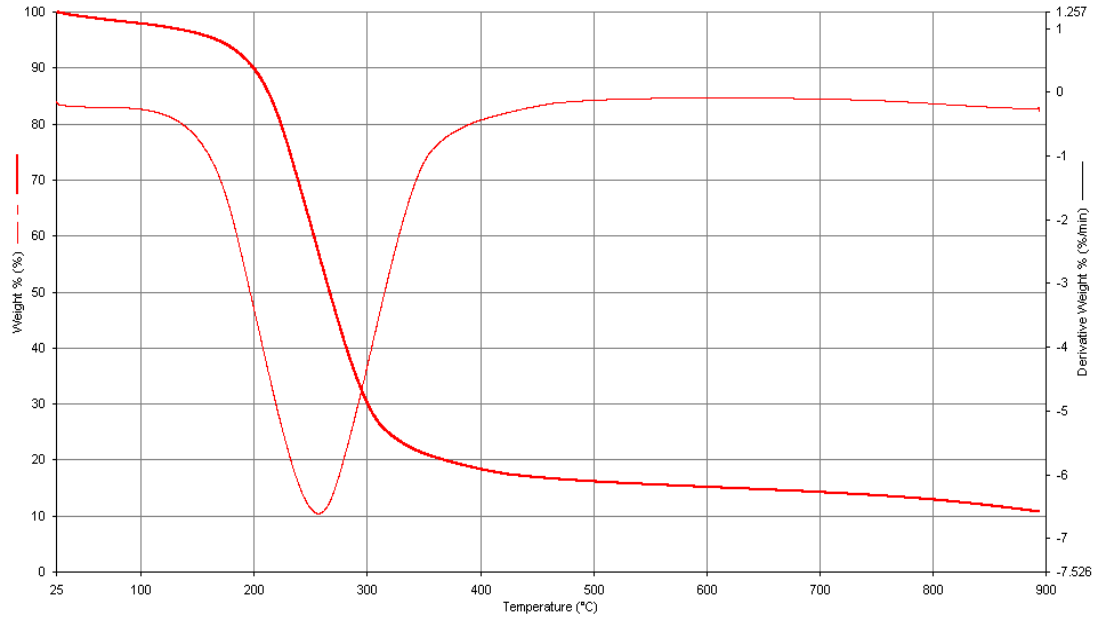
Şekil D.4. H_2L^2 ligandının $Mn(II)$ kompleksinin termogramı



Şekil D.5. H_2L^3 ligandının termogramı



Şekil D.6. H_2L^3 ligandının Cu(II) kompleksinin termogramı



Şekil D.7. H_2L^3 ligandının $Mn(II)$ kompleksinin termogramı

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zeynep ÇETİN
Doğum Yeri ve Yılı : Serik, 1988
Medeni Hali : Bekâr
Yabancı Dili : İngilizce
E-posta : zynp_krtl_1903@hotmail.com



Eğitim Durumu

Lise : Antalya Aksu Lisesi, 2004
Üniversite : SDÜ, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya, 2010

Mesleki Deneyim

SDÜ Sütçüler MYO	2012-2013
Burdur Şeker Fabrikası /Atık Su Arıtma Tesisi	2011-2012

Dereceler

SDÜ, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Birinciliği	2010
SDÜ, Fen Edebiyat Fakültesi, Fakülte İkinciliği	2010

Yayınları

Çetin, Z., Dede, B., 2-[2-Hidroksi-1,2-difeniletildenamino]-4-metilfenol Ligandının ve Mononükleer Cu(II), Mn(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Katekolaz Aktivitelerinin İncelenmesi III. Fiziksel Kimya Günleri Kongresi, 12-15 Temmuz 2012, Burhaniye – Balıkesir.

Çetin, Z., Dede, B., Yeni Bir Schiff Bazı Ligandı ve Bu Ligandın Mononükleer Cu(II), Mn(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Katekolaz ve Katalaz – Benzeri Aktivitelerinin İncelenmesi IV. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, 30 Mayıs-2 Haziran 2013, Tokat.