



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ SCHİFF BAZI LİGAND VE BAZI METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Oktay EROĞLU

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM
İkinci Danışman : Doç. Dr. Cüneyt TÜRKEŞ

FARMASÖTİK BİLİMLER
ANABİLİM DALI

ERZİNCAN
Temmuz 2024
Her Hakkı Saklıdır.

**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YENİ SCHIFF BAZI LİGAND VE BAZI METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Oktay EROĞLU

**Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM
İkinci Danışman : Doç. Dr. Cüneyt TÜRKEŞ**

**FARMASÖTİK BİLİMLER
ANABİLİM DALI**

**ERZİNCAN
Temmuz 2024**

Bilimsel Etiğe Uygunluk Sayfası

“Yeni Schiff Bazı Ligand ve Bazı Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” isimli “Yüksek Lisans” tezim tarafımca intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiğı gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 04/07/2024

Oktay EROĞLU

ÖZET

Yüksek Lisans

YENİ SCHIFF BAZI LİGAND VE BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Oktay EROĞLU

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Bilimler Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM
İkinci Danışman : Doç. Dr. Cüneyt TÜRKEŞ

Amaç: Bu tez kapsamında bir Schiff bazı ligandı ve Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve sentezlenen bileşiklerin etki mekanizmalarının Schrödinger Suite bilgisayar destekli moleküler modelleme programı ile aydınlatılması amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metot: Sentezlenen ligand ve metal komplekslerinin yapılarının aydınlatılmasında elemental, spektroskopik ve termal analiz teknikleri kullanılmıştır. Bileşiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılmasında moleküler modelleme programı kullanılarak tanımlayıcı bazı moleküler özellikleri hesaplanmıştır.

Bulgular: Bir salisilaldehit türevi olan 4-dietilamino-2-hidroksibenzaldehit ile bir aminofenol türevi olan 2-amino-4-metilfenol'ün reaksiyonundan bir Schiff bazı ligandı ve bu ligandın metal asetatları ile uygun şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonundan metal kompleksleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları enstrümental analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmış ve aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Sonuç: Schiff bazı ligandı ve metal komplekslerinin sentezleri gerçekleştirildikten sonra yapısal karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin etki mekanizmaları ve kenetlenmenin gerçekleştirileceği aktif bölge belirlenip olası ilaç molekül adaylarının hedef reseptör bölgesi ile etkileşimleri hesaplanmıştır. ZnL₂ bileşiği ile AChE arasında anyonik bölge amino asitleri olan Trp86, Tyr124 ve Tyr341 ile π - π etkileşimleri ve ayrıca katalitik aktif bölge kalıntısı His447 ile π -katyon etkileşimi tespit edilmiştir. Bununla birlikte ileri *in vivo* çalışmalara da ihtiyaç duyulduğu görülmüştür.

2024, 86 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Aminofenol, Ligand, Metal Kompleks, Moleküler Modelleme, Schiff Bazı

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF NOVEL SCHIFF BASE LIGAND AND SOME METAL COMPLEXES

Oktay EROĞLU

Erzincan Binali Yıldırım University
Graduate School of Health Sciences
Department of Pharmaceutical Sciences

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Sümeyra TUNA YILDIRIM
Second Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Cüneyt TÜRKEŞ

Aim: The aim of this thesis is the synthesis and characterization of a Schiff base ligand and its complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) and to elucidate the mechanisms of action of the synthesized compounds using Schrödinger Suite computer-aided molecular modeling program.

Material and Method: Elemental, spectroscopic and thermal analysis techniques were used to elucidate the structures of the synthesized ligand and metal complexes. Some descriptive molecular properties were calculated using a molecular modeling program to elucidate the mechanisms of action of the compounds.

Results: A Schiff base ligand was synthesized from the reaction of 4-diethylamino-2-hydroxybenzaldehyde, a salicylaldehyde derivative, and 2-amino-4-methylphenol, an aminophenol derivative, and metal complexes were synthesized from the reaction of this ligand with metal acetates under appropriate conditions. The structures of the compounds were elucidated using instrumental analysis methods and activity studies were carried out.

Conclusion: Structural characterization studies were performed after the synthesis of Schiff base ligand and metal complexes. The mechanisms of action of the synthesized compounds and the active site where the docking will be performed were determined and the interactions of the synthesized possible drug molecule candidates with the target receptor site were calculated. π - π interactions with the anionic site amino acids Trp86, Tyr124 and Tyr341 and also π -cation interaction with the catalytic active site residue His447 were detected between the ZnL₂ compound and AChE. However, it was seen that further in vivo studies were also needed.

2024, 86 Pages

Keywords: Aminophenol, Ligand, Metal Complex Molecular Modeling, Schiff Base

TEŞEKKÜR

Çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini payşalaşan, bilimsel olarak hayatıma kattığı değerler için saygıdeğer danışman hocalarım Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM ve Doç. Dr. Cüneyt TÜRKEŞ'e, ayrıca *in silico* çalışmaların gerçekleştirilmesindeki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Şükrü BEYDEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam boyunca benden desteklerini esirgemeyen tüm aile fertlerime, meslektaşlarıma ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Oktay EROĞLU

Temmuz, 2024

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	i
Bilimsel Etiğe Uygunluk Sayfası.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Schiff Bazları (İminler).....	3
2.1.1. Schiff Bazlarının Tarihçesi.....	3
2.1.2. Schiff Bazlarının Sınıflandırılması.....	4
2.1.3. Schiff Bazlarının Genel Özellikleri.....	9
2.1.4. Schiff Bazlarının Biyolojik Aktiviteleri.....	10
2.1.5. Schiff Bazlarında Tautomerizim.....	11
2.1.6. Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizmaları.....	13
2.1.7. Schiff Bazlarının Sentez Yöntemleri.....	14
2.1.8. Schiff Bazlarının Reaksiyonları.....	21
2.2. Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri.....	33
2.3. Schiff Bazları ve Metal Komplekslerinin Kullanım Alanları.....	37
2.4. Schiff Bazları ve Metal Komplekslerinin Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	38
2.5. Literatür Araştırması.....	41
3. MATERYAL ve METOT.....	64
3.1. Kullanılan Materyaller.....	64
3.2. Sentez Çalışmaları.....	65
3.2.1. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Ligandının Sentezi.....	65
3.2.2. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Kobalt(II) Kompleksinin Sentezi.....	65

3.2.3. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Nikel(II) Kompleksinin Sentezi.....	66
3.2.4. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Bakır(II) Kompleksinin Sentezi.....	67
3.2.5. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Çinko (II) Kompleksinin Sentezi.....	67
4. BULGULAR.....	69
4.1. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Ligand ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu.....	69
5. TARTIŞMA.....	75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
KAYNAKLAR.....	80
ÖZGEÇMİŞ.....	87

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Schiff Bazının Genel Yapısı.....	3
Şekil 2.2. Schiff Bazlarında Tautomerizm	11
Şekil 2.3. Schiff Bazlarında Fenol-İmin ve Keto-Amin Tautomerisi.....	12
Şekil 2.4. Schiff Bazlarının Sentezi.....	13
Şekil 2.5. Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizması	14
Şekil 2.6. Schiff Bazının Asidik Ortamda Hidroliz Tepkime Mekanizması	22
Şekil 2.7. SP Ligandı ve Fe-SP Kompleksinin Kansere Hücreleri Üzerine Etkisi.....	42
Şekil 2.8. Bir Schiff Bazı Ligandının Kobalt (II) Kompleksi	42
Şekil 2.9. Bileşiklerin PTK'ya Karşılaştırmalı Bağlanma Afiniteleri.....	43
Şekil 2.10. N ₂ O ₂ Tipi Bir Schiff Bazı Ligandının Kobalt(II) Kompleksi.....	44
Şekil 2.11. MDA-MB-231 Hücrelerinin Hücre Morfolojik Değişiklikleri.....	44
Şekil 2.12. Ligandın Bağlanma Modu.....	45
Şekil 2.13. Ni-Kompleksi ile C-kit'in Bağlanma Modu	46
Şekil 2.14. HL Ligandı için Elektrostatik Potansiyel (HOMO ve LUMO).....	46
Şekil 2.15. (a) Schiff Bazı Ligandları HL ₁ , (b)HL ₂ , (c) Cu(II) Kompleksi (1) ve (d) Cu(II) Kompleksi (2)'nin HSA Protein Yerleştirme Görüntüleri	47
Şekil 2.16. Sentezlenen Schiff Bazı Ligandının Kenetlenmesi	47
Şekil 2.17. Bileşik 1'in B-DNA ile Moleküler Yerleşimi ve Bağlanma Yerleri	48
Şekil 2.18. Ligandın DNA ile Kenetlenme Modeli (a) 3D ve (b) 2D Görüntüleri.....	49
Şekil 2.19. ZnL ₂ Bileşiklerinin Bağlanma Afiniteleri	50
Şekil 2.20. Yerleştirilmiş BSA-L3 Kompleksinin 3B Görünümü (a ve b) Ligand L3 ile Etkileşimli BSA Amino Asit Kalıntıların Gösteren 2B Gösterimi (c)	51
Şekil 2.21. L ₁ – L ₃ Schiff Bazlarının Sentezi	51
Şekil 2.22. Ligandların 3 Boyutlu Yerleştirme Pozisyonu	52
Şekil 2.23. Uranil Kompleksinin CT-DNA Bağlanmasıyla Etkileşiminin İnterkalasyon Bağlanma Modu	53
Şekil 2.24. Schiff Bazı Ligandı (a) ve Cu(II) Kompleksinin (b) DNA ile Moleküler Yerleşimi	53
Şekil 2.25. Reseptör Prostat Kanseri ile Etkileşimde Ligand.....	54

Şekil 2.26. 6Y84 SARS-Cov-2 Ana Proteazının COVID-19'un Ligandlanmamış Aktif Bölgesiyle Etkileşimi	54
Şekil 2.27. VOL Ve ZrOL Komplekslerinin CT-DNA ile Önerilen Etkileşimi ve ZnL(H ₂ O) ₂ Şelatının CT-DNA ile Önerilen Etkileşimi.....	55
Şekil 2.28. H ₂ L, VOL, ZrOL Ve ZnL(H ₂ O) ₂ ile İnsan DNA'sının Reseptörünün Aktif Bölgesi Arasındaki Etkileşim	56
Şekil 2.29. Ligandın Ftsz Proteini (2D) ve (3D) Bağlanması	57
Şekil 2.30. Schiff Bazı Bileşikleri ve Bildirilen CA(I) Sülfonamitleri ile İnsan Karbonik Anhidraz XII'nin Bağlanma Bölgesine İnhibitör-Bileşik 3D Görüntüsü.....	58
Şekil 2.31. Reseptörün Bağlanma Ceplerinde İncelenen Üç Molekülün Örtüşmesi.....	59
Şekil 2.32. HL, C2, C5 Moleküllerinin ve Hedef 5BOD'den Oluşan Komplekslerin Bağlanma Ceplerinin Örtüşmesi	59
Şekil 2.33. Sentezlenen Bileşiklerin <i>S. Aureus</i> Kenetlenme Etkileşimleri.....	60
Şekil 2.34. Sentezlenen Bileşiklerin <i>E. Coli</i> Kenetlenme Etkileşimleri.....	60
Şekil 2.35. Sentezlenen Bileşiklerle DNA Kenetlenme Etkileşimleri.....	60
Şekil 2.36. 6IU7-2ADO'nun Amino Asit Kalıntıları ile Ligandının Kenetlenmesi	61
Şekil 2.37. Antibakteriyel Reseptörlü Enzim Aktif Bölgelerinde Yerleştirilmiş Komplekslerin 3B Gösterimi	62
Şekil 2.38. Ligandın (L) Bağlanma Bölgeleriyle Etkileşimi	63
Şekil 3.1. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol.....	65
Şekil 3.2. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Ligandının Co(II) Kompleksi.....	66
Şekil 3.4. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Ligandının Ni(II) Kompleksi.....	66
Şekil 3.5. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Ligandının Cu(II) Kompleksi.....	67
Şekil 3.6. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Ligandının Zn(II) Kompleksi.....	68
Şekil 4.1. Ligandının IR Spektrumu	70
Şekil 4.2. [Co(L) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu	70
Şekil 4.3. [Ni(L) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu.....	70
Şekil 4.4. [Cu(L) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu	71
Şekil 4.5. [Zn(L) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu	71
Şekil 4.6. Ligandın ¹ H-NMR Spektrumu	72
Şekil 4.7. Ligandın ¹³ C-NMR Spektrumu	72
Şekil 4.8. Ligandın UV-Vis. Spektrumu	72

Şekil 4.9. Ligandın SEM Görüntüleri.....	73
Şekil 4.10. Ligandın XRD Kırınım Desenleri	73
Şekil 4.11. Moleküler Kenetlenme Sonucunda Elde Edilen $ZnL_2 - AChE$ (PDB ID: 7XN1) Etkileşim Diyagramı.....	74



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Ligand ve Metal Komplekslerinin Analitik ve Fiziksel Verileri	69
---	----



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

A	Absorbans
α	Alfa
R	Alkil
β	Beta
σ	Delta
d	Dublet
°C	Derece Santigrad
μ_{eff}	Efektiv Manyetik Moment
dⁿ	Elektron Konfigurasyonu
ϵ	Epsilon
g	Gram
°K	Kelvin
δ	Kimyasal Kayma
λ_{max}	Maksimum Dalga Boyu
L	Litre
m	Meta
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
ppm	Milyonda Bir
m	Multiplet
nm	Nanometre
n	Ortaklanmamış elektron çifti
o	Orto
p	Para
cm	Santimetre
δ	Sigma
s	Singlet
%	Yüzde

Kısaltmalar

Ar	Aril
Arom.	Aromatik
B.M.	Bohr Magneton
DMF	Dimetil Formamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DMSO-d₆	Dötero Dimetil Sülfoksit
CDCl₃	Dötero Kloroform
E.n.	Erime Noktası
EtOH	Etil Alkol
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
IC₅₀	İnhibisyon Konsantrasyonu
¹³C-NMR	Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
L	Ligand
M	Metal
Me	Metil
M.A.	Molekül Ağırlığı
Salen	N,N'-etilenbis-salisiledendiimin
¹H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TGA	Termogravimetrik Analiz
XRD	X-Işınları Difraksiyonu
UV-Vis.	Ultraviyole Görünür Bölge Spektroskopisi

1. GİRİŞ

Azometin bileşikler, birincil aminlerin karbonil grupları ile yoğunlaştırılmasından sentezlenen, yapısında $-\text{CH}=\text{N}-$ grubu taşıyan ve Schiff bazları olarak bilinen çok yönlü ligandlardır. Bu bileşikler, biyolojik olarak aktif maddelerin sentezinde önemli öncüler veya ara ürünler olup çok geniş biyolojik ve farmakolojik aktivitelere sahiptir. Bu bileşiklerden doğrudan sentez, koordineli sekonder amin oksidasyonu, amin değişim yaklaşımı, metal değişimi ve ligand değişim reaksiyonu gibi farklı sentez yollarıyla metal kompleksleri oluşturulabilmektedir. Schiff bazları sentetik esneklikleri, seçicilikleri ve merkezi metal atomuna karşı duyarlılıkları nedeniyle çok fazla çalışılan bileşiklerdendir. Doğal biyolojik bileşiklerle yapısal benzerlikleri, biyolojik olarak transformasyon ve rasemizasyon reaksiyonu mekanizmasının aydınlatılmasında önemli olan imin grubunun varlığından dolayı oksijen, azot, kükürt gibi donör atomlarla şelasyon yapan Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri antiinflamatuvar, analjezik, antimikrobiyal, antikonvülsan, antikanser, antioksidan, antelmintik gibi aktivitelerinden dolayı tıbbi ve farmasötik alanlarda büyük önem kazanmıştır (Ayman ve ark., 2012; El-Gammal ve ark., 2021; Manicum ve ark., 2023). Bu bileşiklerin özellikle tıpta ve eczacılıkta, kozmetikte, biyolojik sistemlerdeki kullanımları büyük önem arz etmektedir. Bunların yanında tarım alanında, boyar maddelerin ve polimerlerin üretiminde, plastik sanayisinde, elektronik endüstrisinde, uçak sanayisinde, analitik kimyada ve sıvı kristal teknolojisi gibi çeşitli dallarda kullanıldığı da bilinmektedir.

Yine bu bileşikler kemosenörler, polimer stabilizatörler, organik sentez ara maddeleri, kataliz, boya ve pigmentler gibi çeşitli uygulamalarla gıda endüstrisinde, uçak sanayisinde en yaygın kullanılan organik bileşiklerdendir. Ayrıca süper oksit dismutaz, sitokrom P-450, galaktoz oksidaz, fosfataz, katekol oksidaz, fenoksazinon sentaz gibi metalobiyosit süstitüsyonlarını sentezlemek için son yıllarda yaygın olarak kullanılan ligandlar arasındadır.

Schiff bazları, tıp ve eczacılık alanındaki çok yönlülüklerinden dolayı değerli bileşikler olarak kabul edilmektedir. Gelişmiş fiziksel, kimyasal ve biyomedikal özelliklerinden dolayı güçlü biyolojik ajanlar olarak tasarlanmaktadır. Özellikle antimikrobiyal, antimalaryal, antitümör, antikanser, antiproliferatif, analjezik, antiinflamatuvar, antitüberküler, antianjiyonez, antiviral, antipiretik, anticovid ajan, antifungal ve antibakteriyel olmak üzere çok çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktiviteler gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur (Yousif ve ark., 2017; More ve ark., 2019; Alshammari ve ark., 2021). Son zamanlarda, schiff bazlarının ortaya çıkardığı antikanser etkilere ilişkin çalışmalarda birçok çalışmada mevcuttur. Özellikle cis-diamindikloroplatin(II) orofaringeal, melanom, lenfoma, ronkojenik, servikal ve mesane karsinom türlerinin tedavisinde, testis ve yumurtalık kanserleri gibi çeşitli kanser türlerinin tedavisinde en potansiyel ve yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biridir. Birden fazla mekanizma yoluyla antikanser aktivitesi gösterir; ancak en kabul edilebilir mekanizması, DNA üzerindeki purin bazlarıyla etkileşime girerek DNA lezyonlarının oluşması ve ardından çeşitli sinyal iletim yollarının aktive olması ve en sonunda apoptoza yol açmasıdır.

Başta sağlık alanı olmak üzere birçok kullanım alanı bulunan bu bileşikler sınıfına, yeni Schiff bazı ligandlarının ve metal komplekslerinin sentezlenerek eklenmesi ve karakterizasyonlarının tamamlanması ile uygulama alanlarının araştırılması büyük önem arz etmektedir. Bu tez çalışması ile gerçekleştirilen sentezlerle yeni kazanımların sağlanması ve ülkemizin geleceğine katkıda bulunacağına inandığımız yeni maddelerin kazandırılması amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Schiff Bazları (İminler)

Aldehit ve ketonların primer aminlerle kondenzasyon reaksiyonları sonucunda oluşan karbon azot çift bağı içeren bileşiklere schiff bazı adı verilir (Schiff, 1864; Morley, 1977; Bingöl, 2019). Schiff bazları, iyi bir azot donör ligandıdır ($-C=N-$) ve koordinasyon bileşiklerinin oluşumunda metal iyonlarına bir veya birden çok elektron çifti sağlamaktadır (Aytemiz, 2019). Bu bileşikler alkil, aril ve heteroaril grupları içeren, $-C=O$ ve $-C=N-$ gibi çeşitli aktif donör bölgelere ev sahipliği yapmaktadır. Geçiş ve iç geçiş metalleri ile geniş bir yelpazede karmaşık yapılar oluşturabilme yetenekleri, Schiff bazlarını mükemmel kompleks oluşturunca ajanlar haline getirmekte ve bu özellikleriyle de pek çok araştırmacının ilgisini çekmektedir (Lakshmi ve ark., 2011). Schiff bazlarının genel yapısı Şekil 2.1’de verilmiştir.



Şekil 2.1. Schiff Bazının Genel Yapısı

2.1.1. Schiff Bazlarının Tarihçesi

Primer aminler ile karbonil gruplarının kondenzasyonu ilk olarak Alman kimyacı H. Schiff tarafından 1864 yılında gerçekleştirilmiş ve böylece oluşan bu kondenzasyon ürünleri Schiff bazları olarak adlandırılmıştır (Schiff, 1864). $-C=N$ grubu içeren bu bileşikler, ligand olarak 1931 yılında Pfeiffer ve arkadaşları tarafından kullanılmaya başlanmış ve çok zaman geçmeden de farklı Schiff bazı ligandlarını sentezleyerek bu ligandların bakır komplekslerini oluşturmayı başarmışlardır.

Schiff bazlarının ligand olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte $-NH_2$, H_2N-NH_2 , C_2O_4 ve CN gibi küçük moleküllerin ligand olarak kullanılması zorunluluğu ortadan kalkmıştır (Morley, 1977; Bingöl, 2019).

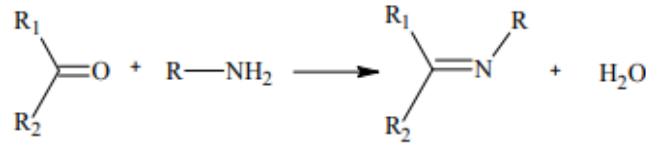
Schiff bazlarının koordinasyon bileşikleri oluşturulduğu ilk günden beri üzerinde çalışılan önemli bir alan olmuştur. Bu koordinasyon bileşikleri günümüzde analitik kimya, biyokimya, farmasötik kimya ve organik kimya alanlarında oldukça ilgi görmektedir (Aytemiz, 2019).

2.1.2. Schiff Bazlarının Sınıflandırılması

Schiff bazlarının elde edilmesinde salisilaldehit ve diketonlar, fenonlar, pridoksal, o-hidroksi naftaldehit, diasetil türevleri, piridin, 4-propanoil pirazolen, diformil fenol ve piruvik asit en fazla kullanılan karbonil bileşikler iken en fazla kullanılan amin bileşikler ise diaminler, aminopirinler, alkil aminler ve amino asitlerdir.

$R_1R_2C=NR_3$ şeklinde formüle edilen Schiff bazlarının azot atomuna bağlı olan R_3 grubunun farklılaştırılmasıyla özellikleri çeşitli olan Schiff bazları meydana gelmektedir. Örneğin R_3 grubunun aril veya alkil grubu olması sonucunda Schiff bazlarının kararlılıklarını artmaktadır (Korkmaz, 2017). Schiff bazlarının R_3 grubundaki farklı bileşiklerine göre sınıflandırılması aşağıda verilmiştir (Öztürk, 1998).

Primer Bir Aminden Oluşan İminler



Bu reaksiyon, bir karbonil bileşiği (aldehit veya keton) ile birincil bir amin arasında gerçekleşen tipik bir Schiff bazı sentezini göstermektedir. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

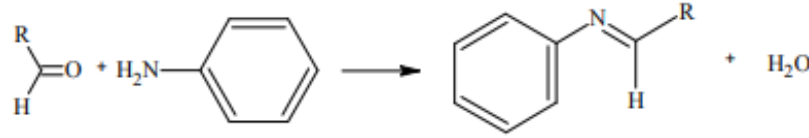
1. $R_1R_2C=O$ yapıdaki karbonil bileşiğin, $R-NH_2$ yapısındaki birincil amin ile tepkimeye girmesi,
2. Karbonil bileşiğin, karbonil grubundaki karbon atomu ile birincil aminin amino grubundaki azot atomu arasında bir yeni bağ oluşumu,
3. Bu tepkime sırasında su molekülü açığa çıkması ki bu, karbonil oksijeninin bir hidrojeni ile aminin bir hidrojeninin birleşmesi sonucu oluşmaktadır.

4. Son üründe, R₁ ve R₂ karbonil bileşiğin orijinal yan zincirleri iken, R birincil aminin yan zinciridir.

5. Ürün, R₁ ve R₂ gruplarına bağlı olan bir karbon atomu ve R grubuna bağlı olan bir azot atomu arasında çift bağ içeren bir Schiff bazıdır (R₁R₂C=NR).

Primer aminler ile karbonil grupları arasında gerçekleşen kondenzasyon tepkimeleri, kimya literatürüne ilk defa Schiff tarafından tanıtılmıştır. Bu tepkimeler sonucunda meydana gelen bileşikler, Schiff bazları olarak isimlendirilir ve yapısal kimyada önemli bir yere sahiptir (Forman, 1964; Öztürk, 1998). Bu tür reaksiyonlar organik sentez, biyolojik tanılama, ilaç geliştirme ve analitik kimya gibi alanlarda oldukça önemlidir.

Anilinden Oluşan Aniller



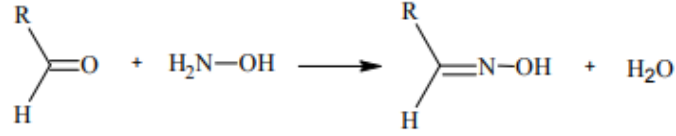
Bu reaksiyonda bir benzaldehit (R-CHO) türevi ile anilin (C₆H₅NH₂) arasındaki bir kondenzasyon reaksiyonu gerçekleşmektedir. Reaksiyon sonucunda bir Schiff bazı (R-CH=N-C₆H₅) ve bir su molekülü oluşmaktadır. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

1. Benzaldehitin karbonil grubu (C=O), anilinin amino grubu (NH₂) ile reaksiyona girmesi,
2. Amino grubunun bir hidrojeni ve karbonil grubunun oksijen atomu arasında bir su molekülü oluşup bu molekülün reaksiyon ortamından ayrılması,
3. Karbonil karbonu ile azot atomu arasında yeni bir çift bağ oluşarak Schiff bazının meydana gelmesidir.

Oluşan bu Schiff bazında, R grubu benzaldehit bileşiğinin orijinal yapısından gelen değişken bir yan zincir olabilir ve molekülün özelliklerini etkileyen bir faktördür. Schiff bazları, organik kimyada çok önemli bileşiklerdir ve katalizörler, pigmentler ve ilaçlar gibi birçok farklı alanda uygulamaları bulunmaktadır. Ayrıca, metal iyonlarıyla koordinasyon kompleksleri oluşturma kapasiteleri nedeniyle analitik kimyada da

kullanılan bileşikler arasındadır. Bu tür bir Schiff bazı, aynı zamanda, malzeme bilimi, biyoloji ve farmasötik alanlarda da ilgi çekici olmaktadır.

Hidroksil Aminden Oluşan Oksimler

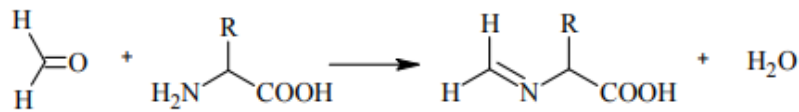


Bu reaksiyon, bir aldehit (R-CHO) ile hidroksilamin (NH₂OH) arasındaki kondenzasyon reaksiyonunu göstermektedir. Reaksiyon sonucunda bir oksim (R-CH=N-OH) ve bir su molekülü oluşur. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

1. Aldehitin karbonil grubu (C=O), hidroksilaminin amino grubu (NH₂) ile reaksiyona girer.
2. Amino grubundaki bir hidrojen ve karbonil oksijenin hidrojeni bir araya gelerek su molekülü oluşturur.
3. Bu tepkime ile C=O bağı azaltılarak ve C=N bağı oluşturularak bir oksim türeği üretilir.

Reaksiyonun son ürünü olan oksim, R grubu ile temsil edilen değişken bir alkil veya aril grubuna sahip olabilir. Bu reaksiyon tipik bir organik kimya reaksiyonudur ve özellikle oksimlerin sentezi için önemlidir. Oksimler, analitik kimyada bazı metal iyonlarının tespiti ve ayrılması için kullanılır ve bazı organik sentezlerde ara ürün veya hedef bileşik olarak da önem taşırlar. Aldehit kökenli oksimler aldoksim olarak adlandırılırken, keton kökenli olanlar ise ketoksim olarak tanımlanır. Bu terminoloji, bileşiklerin köken aldığı karbonil grubunun türüne göre farklılık gösterir (Forman, 1964; Öztürk, 1998).

Aminoasitlerden Oluşan İminler

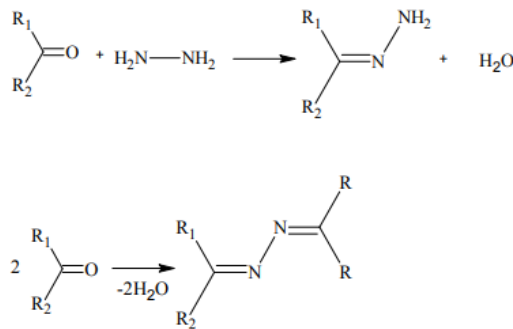


Bu reaksiyon, bir aldehit ve bir α -amino asit arasındaki bir kondenzasyon reaksiyonu gösterilmektedir. Bu tepkime sonucunda bir mol su açığa çıkarken, bir Schiff bazı oluşur. Reaksiyon mekanizması, aldehitin karbonil grubunun ($C=O$), α -amino asidin amino grubu ($-NH_2$) ile tepkimeye girmesini ve bir imin bağı ($-C=N$) oluşturmalarını içerir. Bu bağın oluşumu, iki molekül arasındaki karbonil oksijenin ve amino grubunun bir hidrojeninin su molekülü olarak ayrılmasını sağlar.

Reaksiyon ürünü, bir aldehit ve bir α -amino asidin reaksiyonundan oluşan bir imin grubu içeren bir amino asittir. İmin grubu, amino grubunun orijinal karbonil karbonuna bağlıdır ve bu yeni bileşik, amino asidin karboksil grubunu ($COOH$) korumaktadır. Burada R grubu, tepkimeye giren α -amino asidin yan zincirini temsil eder ve farklı amino asitler için farklı kimyasal yapılar olabilir. Bu tür bir kondenzasyon reaksiyonu, proteinlerin amino asitler arasında peptit bağları oluşturduğu biyosentez süreçlerine benzeyebilir, ancak burada oluşan ürün tipik bir peptit bağı yerine bir imin bağı içerir. Bu tepkime organik sentezde ve Schiff bazlarının biyokimyasal çalışmalarında önemli olabilir.

Aminoasitlerin yapısındaki amin grupları, Schiff bazlarının oluşumunu kolaylaştırır. Bu özellikleri sayesinde, aminoasitler kimyasal reaksiyonlarda hızlı bir şekilde Schiff bazı türevlerine dönüşebilirler (Forman, 1964; Öztürk, 1998).

Hidrazinden Oluşan Hidrazon ve Azinler



Bu reaksiyon iki farklı kimyasal reaksiyon ile gösterilmektedir:

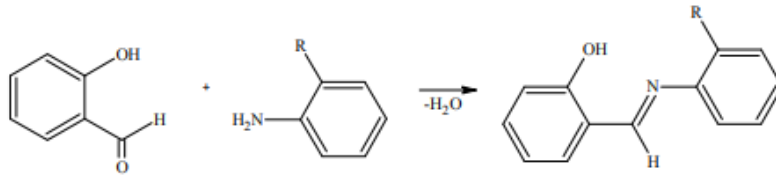
1. İlk reaksiyon, bir aldehit veya keton ($R_1R_2C=O$) ile hidrazin (H_2N-NH_2) arasında gerçekleşen bir kondenzasyon tepkimesidir. Bu tepkime sırasında, aldehitin (veya ketonun) karbonil grubu ($C=O$) ile hidrazinin bir amino grubu ($-NH_2$) arasında bir reaksiyon meydana gelir. Sonuçta, bir hidrazon ($R_1R_2C=NNH_2$) ve bir su molekülü

oluşur. Bu tepkime genellikle azot atomlarından biri ile karbon atomu arasında bir çift bağ oluşturmak için aldehit veya ketonların azot bileşiği olan hidrazin ile kondenzasyonu sonucu gerçekleşir.

2. İkinci reaksiyon, aynı başlangıç aldehitinin (veya ketonun) iki molekülü $R_1R_2C=O$ 'nun bir amin ile tepkimeye girmesini gösterir. Bu durumda, tepkime genellikle bir azot atomunun her iki karbonil grubu ile reaksiyona girmesi sonucu, bir azin türevi ($R_1R_2C=N-N=CR_1R_2$) oluşturarak iki su molekülü açığa çıkarır. Azinler, iki azot atomu arasında bir çift bağ içeren ve tipik olarak stabil olmayan renkli bileşiklerdir. Bu tip bir kondenzasyon reaksiyonu, genellikle daha karmaşık organik moleküllerin veya halkalı yapıların sentezinde bir ara basamak olarak kullanılır.

Her iki reaksiyonda da, organik kimyada kullanılan aldehitler ve ketonlar ile azot içeren reaktifler arasında gerçekleşen kondenzasyon tepkimelerine örnektir ve genellikle sentetik kimyada ara ürünlerin veya hedef moleküllerin hazırlanmasında kullanılır.

Süstitüe Aromatik Aminlerden Türeyen Bileşikler



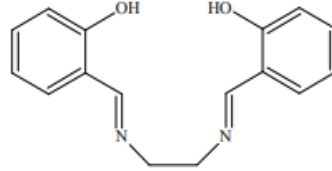
Reaksiyonda aldehitin karbonil grubu ($C=O$) ile birincil aminin amino grubu (NH_2) arasında bir kondenzasyon reaksiyonu meydana gelir. Bu tepkime, su molekülünün ayrışmasına neden olur ve sonuçta bir imin grubu ($-C=N-$) içeren yeni bir bileşik oluşur. Oluşan bu yeni bileşik, bir Schiff bazıdır.

Reaksiyonun sonucunda oluşan ürün, aldehitin karbonil karbonu ile aminin azot atomu arasında çift bağ içerir ve bu, tipik bir Schiff bazının karakteristik özelliğidir. Ayrıca, bu yapı hem aldehit hem de amin bileşenlerinin aromatik halkalarını korur, böylece bu halkalar arasında bir çift bağla birleşen aromatik yapıda bir molekül elde edilmiş olur.

Bu tür bileşikler organik kimyada ve malzeme biliminde önemlidir çünkü çeşitli kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip olabildikleri gibi metal iyonlarıyla koordinasyon bileşikleri

oluşturmak için ligand olarak kullanılabilirler. Ayrıca, bu tür Schiff bazları biyolojik sistemlerdeki moleküler tanıma süreçlerinde ve katalizde önemli roller oynayabilir.

Diaminlerden Türeyen Bileşikler



Bu molekül, iki hidroksil grubu taşıyan ve iki aromatik halka arasında, iki azot atomu içeren bir Schiff bazı yapısına sahiptir. Her iki azot atomu, köprü oluşturarak bu aromatik halkaları birbirine bağlar. Bu yapıda, azot atomları karbonil türevlerinden (aldehit veya keton) elde edilen imin grubunu ($-C=N-$) temsil eder ve bu gruplar, aromatik halkaların meta pozisyonlarında bulunan hidroksil gruplarına komşu pozisyonda yer alır.

2.1.3. Schiff Bazlarının Genel Özellikleri

Schiff bazları genellikle renkli, saydam, katı halinde ve kesin erime noktasına sahip bileşiklerdir. Bu özellikleriyle de karbonil bileşiklerinin tanınmasında ve metal miktarlarının tayininde kullanılmaktadırlar (Hatipoğlu, 2021).

İmin grubuna bağlanan süstitüentler Schiff bazlarının kararlılığını değiştirmektedir. Örneğin azot atomunda elektronegatif bir süstitüent bulunduğunda Schiff bazının kararlılığı artmaktadır. Öte yandan azometin grubunun reaktivitesini indüktif etki de etkilemektedir. *o*- ve *p*- süstitüe diaril ketiminler hidrolize karşı daha dayanıklıdır. Bunun yanında sterik etkinin de azometin bileşiklerinin hidrolize karşı dayanıklı olmalarında önemli bir rolü vardır. Orto pozisyonunda bulunan bir süstitüentin hidrolize olan dayanıklılığı meta ve para pozisyonlarındaki süstitüentlere göre daha fazladır (Öztürk, 1998).

Schiff bazlarında bulunan azot atomunun üzerinde ortaklanmamış elektron çiftlerinin bulunması ve çift bağın genel elektron verici özelliği bu bileşikleri bazik karakterde yapmaktadır.

2.1.4. Schiff Bazlarının Biyolojik Aktiviteleri

Schiff bazlarının kolayca ve farklı türlerde sentezlenebilir olması, genellikle metallerle kararlı kompleksler oluşturabilmeleri ve bu komplekslerinde O, N, P, S gibi d6n6r grupları i6ermeleri, biyolojik sistemler i6in 6nemli birer aday olmaları, metal 6elatlarının DNA sarmalı ile etkile6imi sayesinde te6his ve tedavide yeni modellerin tasarımında kullanılabilmeleri son zamanlarda Schiff bazları 6zerinde 6alı6maları arttırmı6tır.

Metal i6erikli Schiff bazı kompleksleri DNA'yı par6alama 6zellikleri sayesinde kemoterap6tik ila6lar olarak de6erlendirilmi6tir. Ge6i6 metali komplekslerinin redoks tepkimesi vermelerinden dolayı DNA'nın kırılmasını sa6ladı6ı tespit edilmi6, 6zellikle Cu (II) kompleksleri kanser tedavisi i6in b6y6k umut ta6ıtmaktadır (Ekmek6io6lu, 2017).

Glisin, L-alanin ve Salisilaldehit ile sentezlenen bazı Schiff bazlarının Cu, Co, Ni ve Zn metallerini i6eren kompleksleri antit6m6r aktiviteye sahip olup reaktivite sırası Ni>Cu>Zn>Co 6eklinde oldu6una dair 6alı6malar mevcuttur. Bu bile6iklerin dı6ında, 6zellikle aromatik ve heterosiklik aminlerden olu6turulan amino Schiff bazları, aril-azo Schiff bazları, Schiff bazı diorgano-Sn(IV) kompleksleri, platin kompleksleri de antikanser aktivite g6stermektedir (Ekmek6io6lu, 2017).

Schiff bazları 6zerinde yapılan 6alı6malar neticesinde antimikrobiyal etkilerinin oldu6u da belirlenmi6tir. 6zellikle Schiff bazlarının bakır, molibden, mangan, talyum, 6inko, kadmiyum ve silikon ile yaptıkları komplekslerinin Schiff bazlarının kendisine g6re daha fazla antimikrobiyal 6zellikte oldu6unu ortaya koymu6tur (Ekmek6io6lu, 2017).

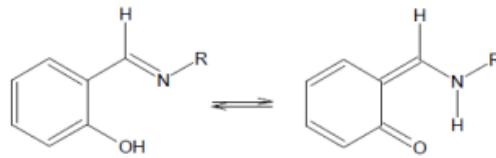
6e6itli Schiff bazlarının antibakteriyel 6zelliklere sahip oldu6u yapılan 6alı6malarda belirlenmi6tir (Ekmek6io6lu, 2017). Furilglioksal ve *p*-toluiden'den meydana gelen Schiff bazları *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Proteus vulgaris*'e kar6ı antibakteriyel aktivite g6sterdi6i, benzotiyazolinler ile olu6turulan talyum (I) Schiff bazı komplekslerinin patojenik bakterilere kar6ı antibakteriyel aktivite g6sterdi6i g6r6lm66t6r. 5-Klorosalisiliden Schiff bazı ve onun Cu, Ni komplekslerinin *Colibacillus* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerine kar6ı aktivite g6sterdi6i bilinmektedir. Salisiliden t6revi, n6tr d6rt di6li ligand ve metal komplekslerinin *B. Subtlis*, *S. aureus* ve *S. flexneri* bakterilerine kar6ı aktivite g6sterdi6i yapılan 6alı6malarda ortaya konmu6tur.

Bazı Schiff bazlarının farklı mantar türleri üzerinde etkili olduğu da belirlenmiştir (Ekmekçioğlu, 2017). Kinazolinon Schiff bazları, *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum* ve *Micosporum gypseum*'a karşı antifungal aktivite göstermişlerdir. Çeşitli aminler ile furan veya furilglioksal arasında oluşan Schiff bazları ve bunların metal komplekslerinin, *Helminthosporium gramineum* (şerit hastalığa neden olan), *Syncephalostrum racemosus* (domatesin çürümmesine neden olan) mantarlarına karşı aktivite gösterdiği ispatlanmıştır. Hidrazin ligandı ve karbotioamid ve bunların metal kompleksleri *A. Alternatave*, *H. graminicum*'a karşı antifungal aktivite göstermiştir. Bunun yanında Triazol oksovanadyum (IV) komplekslerinin antifungal aktivite gösterdiği ve *o*-tolilamonyum ditiyokarbamat'ın As(III), Sb(III) ve Bi(III) komplekslerinin *A. niger* and *A. alternata*'ya karşı antifungal aktivite gösterdiği yapılan çalışmalarla saptanmıştır.

2.1.5. Schiff Bazlarında Tautomerizim

Bir bileşikteki atomların farklı bir düzende yerleşmiş olmalarına rağmen hızlı bir şekilde birbirine dönüşmeleri ve izomerlerin dengede olması durumuna tautomerizm denmektedir. Birbirlerine dönüşen bu iki yapının farkı çift bağın ve α -hidrojeninin yerinden kaynaklanmaktadır (Tuna, 2010).

Orto-hidroksi grubuna sahip olan aldehitlerden sentezlenen Schiff bazları genellikle tautomerizim göstermektedirler (Şekil 2.2). Bu bileşikler çözelti içerisinde molekül içi ve moleküller arasında hidrojen bağı yapmaktadır (Korkmaz, 2017).



Şekil 2.2. Schiff Bazlarında Tautomerizim

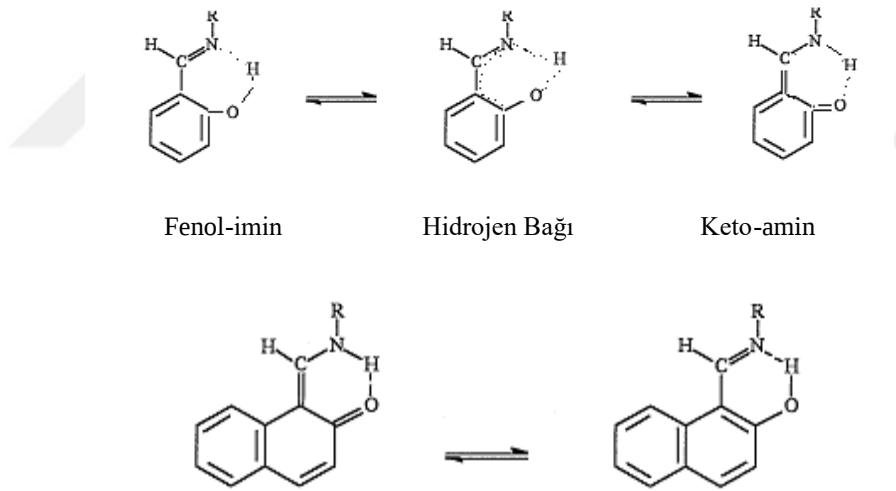
Orto-hidroksi Schiff bazlarının fenol halkasındaki sübstitüentler hem hidrojen bağının kuvvetini etkiler hem de tautomerik dengenin değişmesine neden olur. OH grubuna göre *o*- ve *p*- pozisyonunda bulunan elektron çekici gruplar asitliğin artmasını neden olmaktadır, bu durumda hidrojen atomu rezonans ve indüktif etki neticesinde kararlı olan

keto yapısına bağlanmayarak azot atomuna bağlanmaktadır, böylece hidrojenin azot atomuna göçmesine neden olmakta ve böyle bir proton transferi keto-tautomer oranını artırmaktadır (Muhsir Hatipoğlu, 2021).

Enol-imin yapısı ile keto-amin yapısını karşılaştıracak olursak, enol-imin yapısı genellikle apolar çözücülerde daha kararlı olup bu yapıda hidroksil grubu ile azot atomu arasında molekül içi kuvvetli hidrojen bağı oluşturur.

Keto-amin yapısı ise daha zayıf hidrojen bağları oluşturur. 2-hidroksi-1-naftaldehit'den meydana gelen Schiff bazlarında keto-amin tautomerik formu baskınken, 3-Hidroksi-2-naftaldehit'ten meydana gelen Schiff bazlarında enol-imin tautomerik formu baskındır (Taşdoğan, 2019).

Salisilaldehit ve türevlerinin aminlerle kondenzasyonu ile oluşan Schiff bazları farklı tautomerik yapılar meydana getirmektedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Schiff Bazlarında Fenol-İmin ve Keto-Amin Tautomerisi

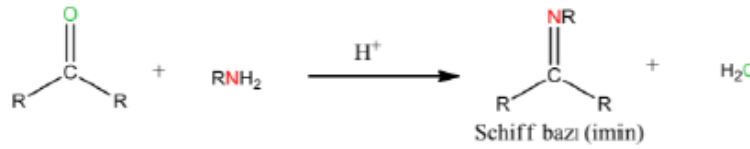
Orto hidroksi grup içeren aldehitlerden elde edilen Schiff bazlarında fenol-imin ve keton-amin olmak üzere iki tip tautomeri mevcuttur. Bu iki tautomerik yapının varlığı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, UV-Vis. gibi spektroskopik yöntemleri ve X-ışınları kristalografisi yöntemi ile belirlenebilmektedir. OH grubuna sahip, taç eter içeren Schiff bazlarında fenol-imin, ketoamin tautomerisi incelenmiş ve baskın olan formun fenol-imin olduğu tespit edilmiştir.

Çözeltilerdeki tautomerizm çözücü polaritesine ve hidrojen bağı yapma kabiliyetine bağlıdır. Örneğin etanolde keto-amin tautomer oranı, DMSO, CHCl_3 ve C_6H_6 gibi çözeltilerindeki orandan daha fazladır. Buda etanolün diğer çözücülere göre daha fazla hidrojen bağı yapabilme kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Çözelti polaritesinin azalmasıyla keto-amin konsantrasyonu da azalmaktadır ($\text{EtOH} > \text{CHCl}_3 > \text{C}_6\text{H}_6$).

2.1.6. Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizmaları

İmin oluşumunda asit katalizörü ve pH önemli bir rol oynamaktadır. Çok düşük ve çok yüksek pH'larda imin oluşumu yavaş olup genelde pH 4 ve 5 arasında en hızlı şekilde oluşum reaksiyonu gerçekleşmektedir.

Schiff bazlarının sentezi için genel reaksiyon Şekil 2.4'de verilmiştir.



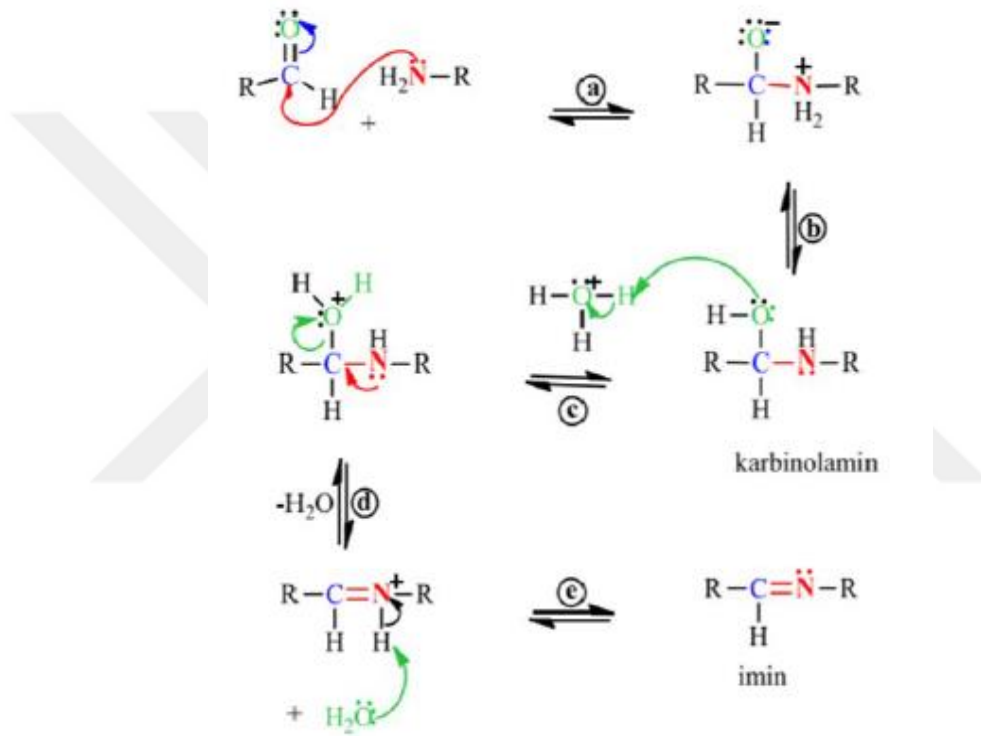
Şekil 2.4. Schiff Bazlarının Sentezi

Amonyak türevi, karbonil grubuyla etkileşerek α -karbonunda süstitüe amino grubu taşıyan bir alkol oluşturur ve su kaybederek Schiff bazını verir. Buradaki en önemli basamak protonlanmış alkol molekülünün su kaybederek iminyum iyonunu meydana getirdiği basamaktır. Asit katalizörlüğünde gerçekleşen tepkimede asit, alkol grubunu protonlar ve alkolün yapısındaki $-\text{OH}$ molekülünü OH_2^+ molekülüne çevirir. Böylece daha kolay ayrılabilen bir grup meydana gelir.

Schiff bazları olarak adlandırılan N-substitue iminler çoğunlukla karbonil bileşikleri ile primer aminlerin kondenzasyon ürünüdür. Schiff bazı oluşturma reaksiyonları azot atomuna komşu ve en az bir ortaklaşmamış elektron içeren elektronegatif bir atom bulunduran bir aminle yapıldığında denge kolaylıkla sağlanmakta ve oluşan ürün rahatlıkla izole edilebilmektedir (Büyükkaya, 2011).

Schiff bazlarının oluşum mekanizması iki basamaklı olup, birinci basamakta nükleofilik özelliğe sahip olan amin, karbonil grubuna katılır (Şekil 2.5). Daha sonra azot bir proton kaybederken oksijene bir proton bağlanır. İkinci basamakta ise protonlanmış $-\text{OH}$ grubu

su olarak ayrılır. İmin oluşumu $\text{pH} < 3$ olduğunda aminin tuzu oluşacağından serbest amin derişimi ihmal edilecek kadar düşmektedir. Bu durumda normalde hızlı olan katılma basamağı yavaşlar ve bu basamak tepkime mekanizmasında hızı belirleyen basamak olur. Asitliğin azalmasına karşılık birinci basamak daha hızlı, ikinci basamak ise daha yavaş yürür. En uygun pH bu iki aşırı ucun arasındaki pH'dır. Bu pH nükleofilik katılma tepkimesini başlatmak ve yeterli hızda ayrılmanın gerçekleşmesi için yeterlidir (Fessenden ve Fessenden, 1980).



Şekil 2.5. Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizması

2.1.7. Schiff Bazlarının Sentez Yöntemleri

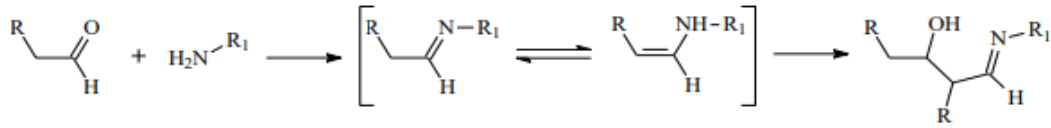
Schiff bazları ilk olarak amonyaktan sentezlenmiş ve oluşan bileşiklerin oldukça kararsız ve dayanıksız olduğu görülmüştür. Primer aminlerle meydana gelen Schiff bazları ise amonyak bileşiğinden meydana gelen Schiff bazlarına göre daha dayanıklı ve kararlı olarak sentezlenebilmiştir.

Schiff bazlarının sentezinde aldehitlerle primer aminlerin kondenzasyon reaksiyonu kolayca gerçekleşmektedir. Ancak ketonlardan Schiff bazı eldesi zordur çünkü

reaksiyonun gerçekleşmesi için uygun pH, katalizör seçimi ve uygun reaksiyon sıcaklığı dikkat edilmesi gereken hususlardır. Ayrıca düşük sıcaklıklarda, uygun çözücü ile aromatik aldehytlerden verimi yüksek reaksiyonlar elde etmek mümkündür. Schiff bazlarını oluştururken gerçekleştirilen bu reaksiyonlar asit katalizli olmaktadır (Öztürk, 1998; Solomons, 2002). Buna karşın ketonlardan Schiff bazı eldesi oldukça zordur çünkü reaksiyonun gerçekleşmesi için uygun pH belirlemeli, katalizör seçimi ve uygun reaksiyon sıcaklığına dikkat etmek gerekir. Bunun yanında düşük sıcaklıklarda ve uygun çözücü kullanılarak aromatik aldehytlerden verimi yüksek reaksiyonlarla ürün elde etmek mümkündür. Schiff bazlarını oluştururken gerçekleştirilen bu reaksiyonlar asit katalizli olmaktadır (Akıncı Betül, 2022).

Schiff bazlarının sentezi için çeşitli sentez yöntemleri aşağıda verilmiştir.

Aldehyt ve Ketonların Aminler ile Reaksiyonuyla Schiff Bazı Sentezi



Bu reaksiyonda, bir aldehyt (R-CHO) ile bir birincil amin (H₂N-R₁) arasındaki Schiff bazı sentezinin adım adım mekanizması gösterilmektedir.

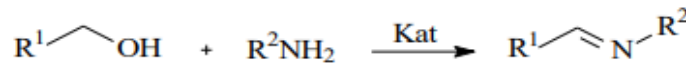
1. İlk adım: Aldehytin karbonil grubu ile birincil aminin amino grubu arasında bir kondenzasyon tepkimesi gerçekleşir. Bu tepkime, aldehytin karbonil karbonundan bir hidrojen atomu ve aminin amino grubundan bir hidrojen atomu kaybedilerek bir su molekülü oluşumuna ve bir çift bağın (C=N) meydana gelmesine yol açar.
2. İkinci adım: Oluşan bu yapı, bir imin grubunu içeren Schiff bazıdır. İmin grubu, aldehytin karbonil grubunun karbonu ile aminin azot atomu arasında oluşan çift bağdan meydana gelmiştir.
3. Üçüncü adım: Tepkime devam ettiğinde, Schiff bazı tautomerizm göstererek keto-enol dengesine girer. Bu dengede Schiff bazı, imin grubundaki azot atomundan aldehytin α-pozisyonundaki karbon atomuna bir hidrojen atomunun taşınmasıyla enol formuna

dönüşür. Bu tepkime sonucunda, çift bağ oksijenden azota kayar ve hidroksil grubu oluşur.

Sonuç olarak bu mekanizma, bir Schiff bazının keto ve enol formları arasındaki tautomerik dönüşümü göstermektedir. Bu tür tautomerizm, bir molekülün farklı formlarının karşılıklı olarak birbirine dönüşebildiği bir kimyasal formdur. Tautomerik dengeler, çözücü ve pH gibi çevresel koşullara duyarlıdır ve molekülün kimyasal reaktivitesi üzerinde önemli etkileri olabilmektedir.

Tipik olarak, aldehit ve ketonların aminlerle gerçekleştirdiği reaksiyonlar sırasında su molekülünün ayrıştırılması sonucu Schiff bazları meydana gelir. Bu süreç, asidik ortamın varlığında katalizör etkisiyle hızlanabilir. Aromatik ve alifatik aldehitlerin aminlerle tepkimeye girme hızları kıyaslandığında, aromatik aldehitlerin en hızlı tepkime gösterdiği, bunu sırasıyla alifatik aldehitlerin, alifatik ketonların ve en yavaş olarak da aromatik ketonların takip ettiği gözlemlenir.

Aerobik Oksidatif ile Schiff Bazı Sentezi



Bu reaksiyon, bir aldehit (R_1CHO) ile birincil bir amin (R_2NH_2) arasında, katalizör varlığında gerçekleşen bir Schiff bazı sentezini göstermektedir. Reaksiyon aşağıdaki adımları izler:

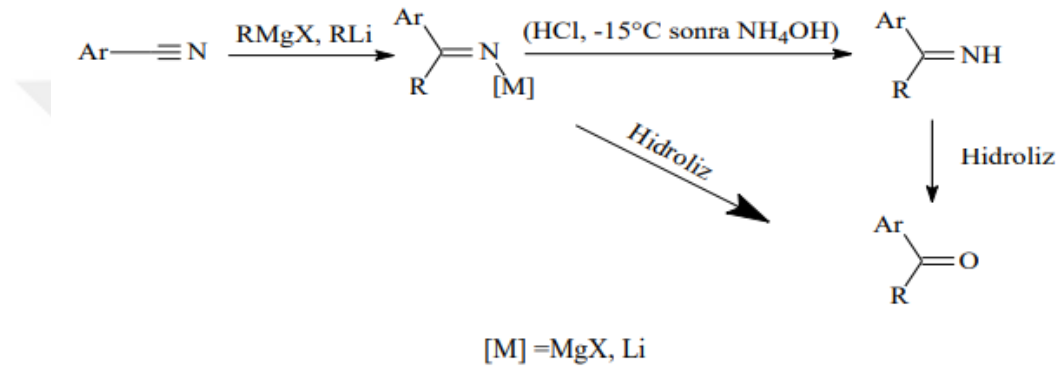
1. Aldehitin karbonil grubu ($R_1-C=O$), birincil aminin amino grubu (R_2-NH_2) ile reaksiyona girer.
2. Bu tepkime sırasında su molekülü açığa çıkar ki bu kondenzasyon tepkimesinin tipik bir sonucudur.
3. Sonuç olarak, R_1 ve R_2 yan zincirlerine sahip yeni bir imin bağı oluşur ($R_1-C=N-R_2$).

"Kat" ifadesi, tepkimenin katalizör tarafından hızlandırıldığını göstermektedir. Katalizörler genellikle asit veya baz formunda olabilir ve Schiff bazı sentezinde asit katalizörler sıklıkla kullanılır.

Asit katalizörler, karbonil oksijenini protonlayarak karbonil grubunu daha elektrofilik hale getirir ve bu da aminin nükleofilik saldırısını kolaylaştırır. Bu tip bir reaksiyon, organik kimyada sıkça kullanılan bir metod olup farmasötikler, boyalar ve polimerler gibi birçok farklı endüstriyel ürünün sentezinde önemli bir rol oynar.

Oksidatif prosesler kullanılarak alkoller ve aminlerden Schiff bazları hazırlamak mümkündür.

Siyanürlere Organometalik Reaktiflerin Katılması ile Schiff Bazı Sentezi



Bu reaksiyonda, bir imin (Ar-N=NR') bileşiğinin, metalik bir reaktif (örneğin, Grignard reaktifi RMgX veya Lityum reaktifi Li) kullanılarak indirgenmesi ve sonrasında farklı yollarla reaksiyona sokularak ya bir amin (ArNH-R') ya da bir keton (ArCOR') elde edilmesi süreci gösterilmektedir. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

1. İmin, RMgX veya Li gibi metal reaktiflerinden biriyle tepkimeye girer. Bu tepkime, imin azotundaki çift bağın kırılmasına ve metalin araya girmesiyle bir metaloimine dönüşmesine neden olur, bu reaktif ara ürün- $[M]$ olarak gösterilmektedir.

Reaksiyonun ikinci aşaması iki alternatif yol izleyebilir:

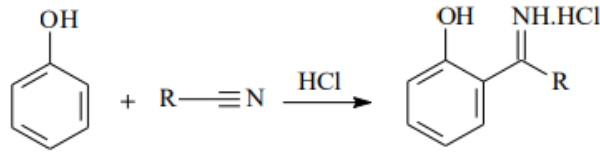
2a. Metalik imin (metaloimin) hidrojen klorür (HCl) soğukta işlenmesi ve ardından amonyak (NH_4OH) ile nötralize edilmesi ile birincil amin (Ar-NH-R') üretilir. Bu süreç, genellikle metaloiminden metalin uzaklaştırılması ve azot atomuna hidrojenin eklenmesiyle gerçekleşir.

2b. Alternatif olarak, metaloimin doğrudan hidroliz ile işlenirse, azot grubu oksijenle değiştirilir ve bir keton (Ar-CO-R') elde edilir. Bu, genellikle metaloiminden metalin uzaklaştırılmasını ve oksijenin çift bağ olarak karbona bağlanmasını içerir.

Grignard reaktifi ve diğer metalik reaktiflerin kullanımı, organik moleküllerin yapılarında değişiklik yapmak ve farklı kimyasal yapılar elde etmek için güçlü araçlar sunmaktadır.

Bu dönüşüm, organik kimyada fonksiyonel grup dönüşümleri için yaygın olarak kullanılır ve farmasötik, boya ve plastik sanayii gibi birçok alanda uygulamaları vardır.

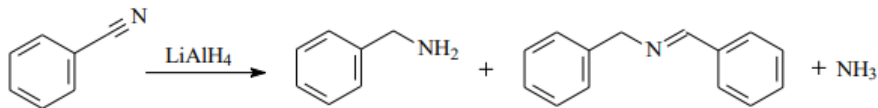
Fenol ve Fenol-Eterlerin Nitriller ile Reaksiyonu ile Schiff Bazı Sentezi



Bu reaksiyon, fenol ve bir alifatik nitril ($\text{R-C}\equiv\text{N}$) arasında, hidroklorik asit (HCl) varlığında gerçekleşen bir reaksiyonu göstermektedir. Reaksiyon sonucunda, fenol halkasına R grubu ile bağlanmış bir imin grubu ($-\text{C}=\text{N}$) içeren bir imin türevi oluşur ve bu yapıya ayrıca bir hidroklorür (NH.HCl) eklenmiştir. Bu, tipik bir iminasyon reaksiyonunu göstermektedir, burada nitrilin karbonu fenolün hidroksil grubuna komşu pozisyona bağlanır ve hidroksil grubu NH_2 grubuna dönüşür, hidroklorür iyonu bu yeni NH_2 grubuna bağlanır.

Bu tip reaksiyonlar genellikle organik sentezde ara ürünlerin veya hedef bileşiklerin hazırlanmasında kullanılır. İminler, özellikle farmasötikler ve boyalar gibi alanlarda ara ürün olarak önem taşıyan bileşiklerdir. Bu reaksiyon, fenol ve nitrilin birleştirilmesiyle imin grubu içeren yeni bir organik bileşiğin elde edilmesi için kullanılan bir yöntemdir.

Karbon Azot Bileşiklerinin İndirgenmesi ile Schiff Bazı Sentezi

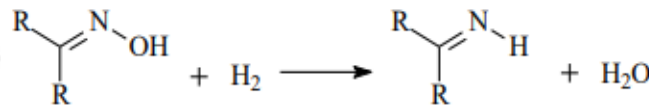


Bu reaksiyon, bir nitril grubunu ($-C\equiv N$) içeren bir aromatik bileşiğin, lityum alüminyum hidrit ($LiAlH_4$) kullanılarak indirgenmesini göstermektedir. Bu indirgeme işlemi genellikle aşağıdaki ürünleri verir.

1. Birincil bir amin ($-NH_2$ grubu)'dır. Bu durumda, nitrilin üçlü bağının iki hidrojen atomu eklenmesi ile indirgenmesi sonucu elde edilir.
2. Bu genellikle nitril grubunun tam bir hidrojenasyonu ve ayrışmasının bir sonucudur.

$LiAlH_4$ güçlü bir indirgeyici maddedir ve nitrilleri aminlere dönüştürmek için yaygın olarak kullanılır. Bu reaksiyon, genellikle nitril grubundaki karbona dört hidrojen atomu ekleyerek işler; iki hidrojen nitril azotuna bağlanarak birincil amin grubunu ($-NH_2$) oluştururken, diğer iki hidrojen ayrılarak serbest amonyak oluşturur. Bu reaksiyon, organik kimyada nitrilleri işlevsel grup olarak içeren bileşikler, farmasötik ve agrokimyasal bileşikler gibi daha kompleks yapılara dönüştürmek için kullanılır.

Aromatik nitriller $LiAlH_4$ 'ün THF içindeki çözeltisinde indirgenerek amin ve imin oluşturmaktadır. Reaksiyon sonucunda yan ürün olarak amonyak oluşmaktadır.



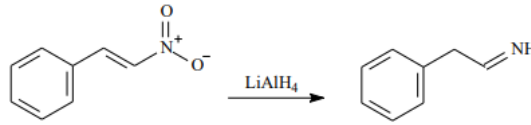
Bu reaksiyon, bir oksim grubu içeren organik bileşiğin hidrojen gazı varlığında indirgenmesini ve sonucunda bir amin ve su oluşumunu gösterir. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

1. $R_2C=NOH$ yapısındaki oksim, hidrojen gazı ile tepkimeye girer. Oksimdeki karbon-azot çift bağı, hidrojenin eklenmesiyle açılır.
2. Bu tepkime, çift bağı doymuş bir bağa dönüşmesine ve oksijenin hidrojen atomlarından biriyle birleşerek su oluşturmaya yol açar.
3. Sonuç olarak, orijinal oksimin azotu artık bir hidrojen atomu ile bağlı olan bir amin grubu içeren yeni bir bileşik oluşturulur.

Bu tür indirgeme reaksiyonları genellikle katalizörlerin varlığında, özellikle nikel veya platin gibi metallerle yüksek basınç altında gerçekleşir ve organik sentezde aldehit veya

ketonlardan türetilen oksimleri aminlere dönüştürmek için kullanılır. Bu yöntem, özellikle farmasötik kimyada amin türevlerini elde etmek için önemli bir prosedürdür.

Alifatik ve aromatik keton türevlerinin oksim formu, yüksek basınç ve özel katalizörlerin yardımıyla indirgendiklerinde ketimnlere dönüşmektedir. Bu süreç, ketonların nitrojen içerikli fonksiyonel gruplara indirgenmesi ve bu sayede yeni organik yapıların elde edilmesini sağlamaktadır.



Bu reaksiyon, bir aromatik nitro bileşiğinin LiAlH_4 kullanılarak nasıl birincil bir amin bileşiğine indirgenebildiğini göstermektedir. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

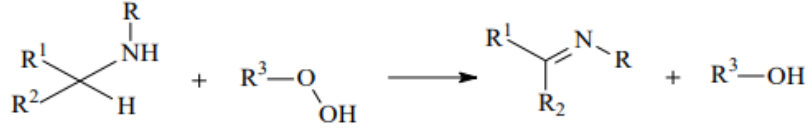
1. Nitro grubundaki ($-\text{NO}_2$) oksijen atomları, LiAlH_4 'ün hidrit iyonları tarafından indirgenir. LiAlH_4 , oksijen atomlarından birini veya her ikisini birden azot atomundan ayırarak onların yerine hidrojen atomları ekleyebilen güçlü bir indirgeyici ajandır.

2. İndirgeme işlemi sonucunda, nitro grubu birincil amin grubuna dönüşür.

Bu reaksiyon genellikle birden fazla adımda gerçekleşir ve genellikle önce nitro grubunun hidroksilamin ($-\text{NHOH}$) ara ürününe ve daha sonra birincil amin grubuna indirgenmesini içerir. Bu tür indirgeme reaksiyonları, özellikle nitro bileşiklerinden anilin gibi amin türevlerini elde etmek için organik kimyada yaygın olarak kullanılır. Anilin ve türevleri boyalar, ilaçlar, polimerler ve çeşitli endüstriyel kimyasalların üretiminde önemli ara ürünlerdir.

α -Nitrostiren bileşikleri, sodyum veya potasyum tartaratın yüzde yirmelik çözeltisi içinde, sıfır derecenin altındaki sıcaklıklarda LiAlH_4 'ün etkisiyle hidroliz işlemine tabi tutularak iminlere dönüştürülebilir. Bu süreç, α -nitrostirenlerin nitro grubunun, LiAlH_4 kullanılarak daha redükte bir yapı olan iminlere indirgenmesini sağlar.

Aminlerin Yükseltgenmesi ile Schiff Bazı Sentezi



Bu reaksiyon, bir keton ($\text{R}^2\text{R}^3\text{C}=\text{O}$) ile bir birincil amin ($\text{R}^1\text{-NH}_2$) arasında gerçekleşen bir transimine (veya aldimin) sentezini gösterir. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

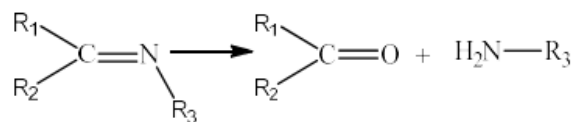
1. Ketonun karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$), birincil aminin amino grubu ($-\text{NH}_2$) ile reaksiyona girer. Bu, nükleofilik bir aminin karbonil karbona saldırmasıyla başlar.
2. Karbonil oksijeni protonlanarak su molekülü ($\text{R}^3\text{-OH}$) olarak çıkış yapar. Bu süreç, karbonil grubunun bir hidroksil grubuna dönüşümü ile başlar.
3. Bu arada, karbonil karbonu ve amino grubu arasında yeni bir çift bağ oluşarak imin ($\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{NR}$) bileşiği meydana gelir.

Bu tip reaksiyonlar genellikle katalitik asit varlığında ve genellikle ortamın nispeten düşük su içeriğinde gerçekleşir, çünkü su imin oluşumunu tersine çevirebilir. İminler, organik kimyada birçok farklı reaksiyonun ara ürünü olarak önem taşırlar ve ayrıca bazı biyolojik işlevleri olan bileşiklerin sentezi için de kullanılırlar.

2.1.8. Schiff Bazlarının Reaksiyonları

Hidroliz Tepkimeleri

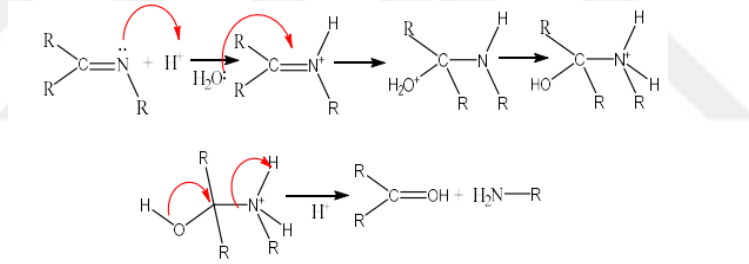
Hidroliz süreci sırasında, ilk olarak karbinolamin olarak ara bir ürün oluşur. Bu ara ürün daha sonra çözülerek, başlangıçtaki aldehit veya keton ile birincil amin ürünlerini serbest bırakır. Bu iki aşamalı reaksiyon, karbinolaminin stabilitesini kaybederek orijinal karbonil yapısına ve eşlik eden amine ayrışmasının bir örneğidir (Taşdoğan, 2019).



Bu reaksiyon, bir imin bileşiğinin hidroliz reaksiyonunu göstermektedir. İmin ($R_1C(NR_3)=NR_2$) suyun etkisiyle bir karbonil bileşiğine ($R_1C=O$) ve birincil amine (H_2NR_3) ayrılmaktadır. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

1. İmin yapısında karbon ve azot atomları arasındaki çift bağ su molekülünün eklenmesiyle açılır.
2. Su molekülünün hidrojeni, iminde bulunan azot atomuna eklenirken, oksijen atomu karbon atomuna eklenir.
3. Bu eklenme sonucunda, karbonil grubu ($C=O$) ve protonlanmış amin (H_2NR_3) oluşur.

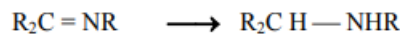
Bu tür bir hidroliz reaksiyonu, organik kimyada bir imini başlangıç karbonil bileşiğine ve aminine geri dönüştürmek için kullanılır. İminlerin hidrolizi, özellikle laboratuvarlarda yapılan organik sentez işlemlerinde sıklıkla kullanılan bir reaksiyondur ve bu işlem, kimyasal yapıların fonksiyonel grup analizinde de önemli bir adımdır. Bir Schiff bazının asidik ortamda hidroliz tepkimesi mekanizması Şekil 2.6’da verilmiştir.



Şekil 2.6. Schiff Bazının Asidik Ortamda Hidroliz Tepkime Mekanizması

İndirgenme Tepkimeleri

İminler, Schiff bazları, hidrazonlar ve $C=N$ çift bağını içeren diğer maddeler, sodyum borhidrit ($NaBH_4$), sodyum etoksit ($Na-EtOH$), hidrojen ve katalizörler gibi indirgeyici ajanlarla etkili bir şekilde indirgenebilmektedir. Nikel katalizörlüğündeki hidrojenasyon işlemi ile iminlerden sekonder aminlerin oluşumu mümkündür. Bu reaksiyon, organik kimya alanında önemli bir dönüşüm yöntemidir ve genellikle indirgeyici şartlar altında $C=N$ bağının hidrojen atomları ile doyurularak gerçekleştirilir (Taşdoğan, 2019).

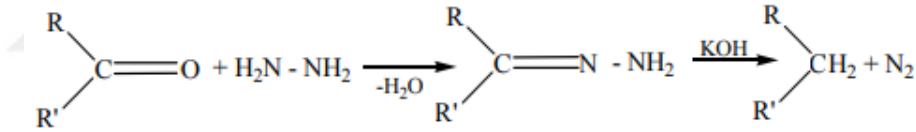


Bu kimyasal reaksiyon, bir iminin hidrojenasyonu sonucu sekonder bir aminin oluşumunu göstermektedir. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

1. İmin ($R_2C=NR$), hidrojen ile tepkimeye girer.
2. İminin karbon-azot ($C=N$) çift bağına iki hidrojen atomu eklenir.
3. Bu adımda hidrojenin katılmasıyla, imin doymuş bir karbon-azot tek bağına ($C-NH$) dönüşür.
4. Sonuçta, $R_2CH-NHR$ yapıda bir sekonder amin oluşur.

Bu hidrojenasyon işlemi, genellikle bir katalizör varlığında gerçekleşir ve birçok organik sentezde, özellikle farmasötik üretiminde, önemli bir adımdır. İminlerden aminlerin bu şekilde üretilmesi, kimyasal ve ilaç endüstrisinde kullanılan temel reaksiyonlardan biridir.

Kischer indirgenmesinde bir aldehit veya keton, hidrazin ve baz ile muamelesi sonucunda bir alkan ve azot gazı oluşur.



Bu reaksiyon, bir aldehit veya ketonun ($R_2C=O$) bir birincil amin (H_2N-NH_2 , hidrazin) ile reaksiyona girerek bir hidrazon ($R_2C=NNH_2$) oluşturduğu ve daha sonra bu hidrazonun bazik koşullarda (potasyum hidroksit gibi) dekarboksilasyon geçirerek bir alkil halojenür (R_2CHX) ve azot gazı ürettiği bir süreci göstermektedir. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

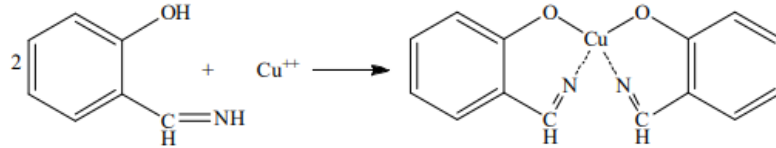
1. Karbonil bileşiği, hidrazin ile reaksiyona girer ve su molekülü kaybedilir.
2. Böylece, karbonil bileşiğinin karbonu ile hidrazinin azotu arasında bir çift bağ içeren hidrazon oluşur.
3. Sonrasında, hidrazon, potasyum hidroksit (KOH) varlığında dekarboksilasyona uğrar. Bu aşamada, hidrazon bileşiği azot gazını serbest bırakarak parçalanır ve bir alkil halojenür bileşiği (R_2CHX) oluşturur.

Bu tür bir süreç, organik kimyada, azot içeren fonksiyonel grupları olan bileşiklerin temizlenmesi veya dönüştürülmesi için kullanılır ve endüstriyel kimyada önemli uygulamaları vardır. Özellikle, azot gazının serbest bırakılması, bu tip reaksiyonları organik sentezlerde yararlı kılar, çünkü oluşan gaz reaksiyon karışımından kolaylıkla ayrılabilir ve böylece ürünün saflaştırılmasını kolaylaştırır.

Kompleks Oluşum Reaksiyonları

Schiff bazı metal komplekslerinin sentezi için üç ana strateji tespit edilmiştir; doğrudan Schiff bazı ile metal tuzunun tepkimesi, aldehit-amin ve metal tuzunun kondenzasyonu ve aldehito komplekslerinin aminler ile kondenzasyonudur. Metal tuzları, alkollerdeki çözünürlükleri ve reaksiyon ortamında zayıf asit tuzları oluşturma eğilimleri nedeniyle, bu süreçlerde tercih edilen reaktanlardır.

Schiff bazlarından türetilen metal komplekslerin çoğunlukla belirgin renklere sahip olmaları, bu komplekslerin boyar maddeler olarak kullanımlarını mümkün kılar. Salen kompleksi gibi dört dişli bileşikler, bu tip kompleksler için bir örnek teşkil eder (Tuna, 2010).



Bu reaksiyon, bir Schiff bazı ile bir metal iyonunun reaksiyona girerek bir metal kompleksi oluşturduğu bir koordinasyon kimyası reaksiyonudur. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

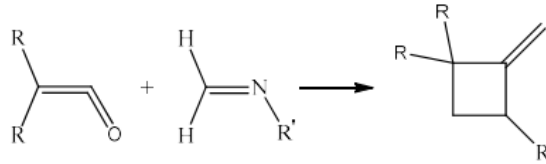
1. İki mol Schiff bazının, bir fenol OH grubuna ve azot üzerinde bir aldehit (C=O) grubuna bağlı bir benzen halkası, Cu²⁺ iyonları ile reaksiyona girer.
2. Bu iki Schiff bazı molekülü, metal iyonu etrafında koordine olur, yani metal iyonu ile koordinasyon bağları kurarlar. Bu durumda, Schiff bazının azot atomları ve fenolik oksijen atomları metal iyonu ile bağlanarak bir halka yapısı oluştururlar.
3. Sonuç olarak, bir şelat kompleksi oluşurki bu durumda, bir cobalt iyonu, iki Schiff bazı molekülü tarafından "sarmalanmıştır". Bu tür bir yapı genellikle "salen" tipi bir metal

kompleksi olarak bilinir ve dört koordinasyon noktasında oksijen ve azot atomları aracılığıyla metal iyonuna bağlanır.

Bu tür kompleksler kataliz, malzeme bilimi ve farmasötik kimya gibi alanlarda geniş uygulama yelpazesine sahip olabilir. Koordinasyon kimyası, bu tip moleküllerin yapılarını ve reaksiyonlarını anlamak için esastır.

Siklokatılma Tepkimeleri

Siklo katılma tepkimeleri, karmaşık polisiklik ve heterosiklik yapıları oluşturma konusunda güçlü bir yöntem olarak kabul edilir. Bu tepkimeler, moleküller arasında yeni halkaların oluşumu için gereken elektronların yeniden düzenlenmesini içeren perisiklik tepkime süreçleri kapsamında değerlendirilir (Taşdoğan, 2019).



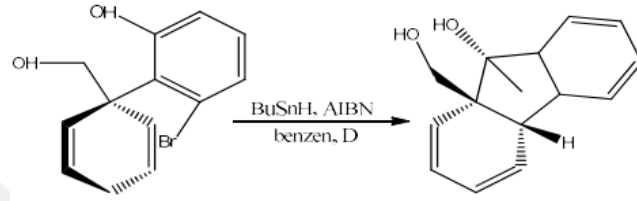
Bu reaksiyon, bir siklo katılma tepkimesini göstermektedir. Bu tür tepkimeler Diels-Alder tepkimesi olarak da bilinir. Reaksiyonda, bir dien ve bir alken türevi (diyenofil) kullanılarak bir yeni halkalı bileşik oluşturulur. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

1. Dien, diyenofil (N= bağınyı içeren bileşik) ile tepkimeye girer.
2. İki bileşik arasındaki elektronlar yeniden düzenlenir, bu süreçte π -bağları kırılır ve yeni σ -bağları oluşur.
3. Sonuç olarak, yeni altı üyeli bir halkalı bileşik meydana gelir. Bu yapıda, yeni halkanın köşelerinde R grupları yer alır ve halka, iki orijinal bileşiğin karbon zincirlerinden türetilmiş olur.

Bu tür bir tepkime, doğrusal ya da açık zincirli bileşikleri halkalı yapılara dönüştürmede yaygın olarak kullanılır ve özellikle doğal ürünlerin ve ilaçların sentezinde önemli bir role sahiptir. Diels-Alder tepkimeleri, yüksek seçicilik ve verimlilikle halkalı bileşikler oluşturma yeteneği nedeniyle organik kimyada değerli bir araç olarak kabul edilir.

Halka Kapanma Tepkimeleri

Schiff bazları, tiyoglikolik asit veya tiyolaktik asitle gerçekleştirdikleri halka kapanma reaksiyonları sonucunda tiyazolidinon yapılarına dönüşürler. Ayrıca, siklohekza-1,4-diendiol radikallerinin halka kapanma tepkimesiyle elde edilen beş üyeli yeni halkalı bir bileşiğin olduğu gözlemlenmiştir. Bu bileşiğin üzerinde gerçekleştirilen fonksiyonel grup modifikasyonlarıyla elde edilen son ürünün verimi iyileştirilmiştir (Taşdoğan, 2019).



Bu reaksiyon, radikalik halka kapanması reaksiyonunu göstermektedir. İki hidroksil grubu içeren polisiklik bir başlangıç malzemesi, uygun bir radikal kaynağı ve bir radikal başlatıcı varlığında, bir döngü oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

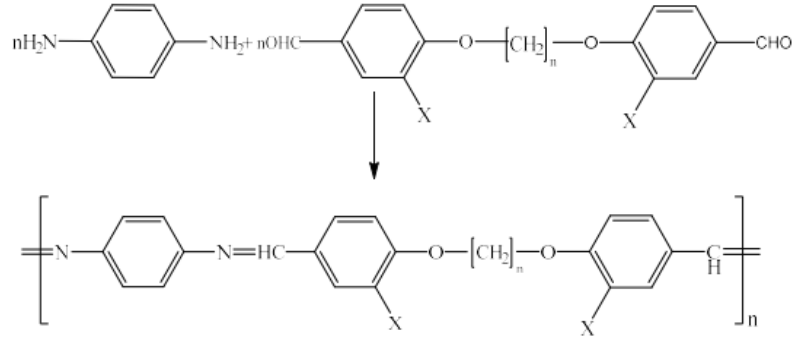
1. Bu_3SnH , ısıtma veya ultraviyole ışık yardımıyla AIBN'den radikaller üretir.
2. Üretilen radikaller, polisiklik yapının hidroksil gruplarından birine hidrojeni radikal olarak ekler.
3. Oluşan yeni radikal, diğer hidroksil grubuna yakın olan çift bağa saldırarak bir halka kapanması gerçekleştirir.
4. Sonuçta, yeni bir halkalı yapı oluşur ve bu yapı üzerinde bir hidroksil grubu barındırır.

Bu süreç, benzen çözeltisi içinde ısıtma ile gerçekleşir. Radikalik halka kapanması, karmaşık halkalı yapıların sentezinde kullanılan güçlü bir organik reaksiyon yöntemidir ve özellikle doğal ürün kimyasında ve ilaç geliştirmede yaygın olarak kullanılır.

Polimerleşme Reaksiyonu

Dialdehitler ile diaminlerin tepkimeye girmesiyle poli-Schiff bazları oluşmaktadır. Bu süreç, aldehit gruplarının amin gruplarıyla kondenzasyonu sonucu meydana gelir ve bu

moleküler yapılar, çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılan polimerik ağ yapılarına dönüşebilir (Tuna, 2010).



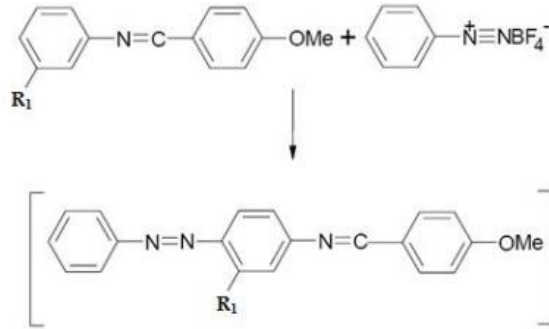
Bu reaksiyon, bir poli-Schiff bazı polimerinin oluşumunu göstermektedir. Reaksiyon, diaminler ve bir dialdehit arasındaki polimerizasyon reaksiyonunu temsil eder. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

1. Dialdehitin aldehit grupları (CHO), diaminlerin amino grupları (NH₂) ile kondenzasyon reaksiyonuna girer.
2. Bu reaksiyon sırasında, her bir aldehit grubu bir amin grubu ile tepkimeye girerek Schiff bazı bağları (C=N) oluşturur. Bu tepkime, su molekülü kaybı ile gerçekleşir, yani bir kondenzasyon reaksiyonudur.
3. Reaksiyon sonucunda oluşan yapı, uzun bir polimer zinciridir ve her tekrar biriminde, iki fenil halkası arasında Schiff bazı bağları ile bağlı iki azometin grubu içerir.
4. Polimer zinciri, $[-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}=\text{O}-(\text{CH}_2)_x-\text{O}-\text{C}=\text{O}-]_n$ formülü ile gösterilebilir ve "n" tekrar sayısını belirtir. Burada, "x", polietilen oksit zincirinin uzunluğunu gösterir ve fenil halkaları, polimerin sert ve dayanıklı segmentlerini temsil eder.

Bu tür polimerler sertlik, ısı kararlılık ve kimyasal direnç gibi istenen özelliklere sahip olabilir ve çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılabilir. Poli-Schiff bazları elektronik, optoelektronik ve biyomedikal alanlarda fonksiyonel malzemeler olarak da potansiyel gösterirler.

Kenetlenme Reaksiyonları

Schiff bazları, diazonyum tetrafloroborat tuzlarıyla reaksiyona sokulduğunda, azo-azometin yapıları meydana getirmektedir. Bu süreçte, diazonyum grubunun Schiff bazı üzerindeki imin grubuna bağlanması sonucu oluşan bu bileşikler, azo bağının yanı sıra bir azometin fonksiyonel grubunu da taşır.



Bu reaksiyon, bir Schiff bazı bileşiği ile bir diazonyum tuzu arasındaki reaksiyonu göstermektedir ve sonuçta bir azo-azometin bileşiği oluşmaktadır. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

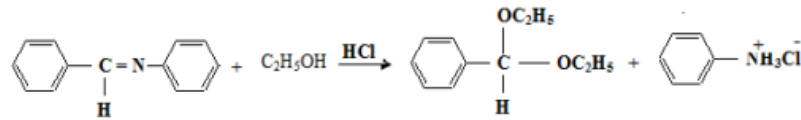
1. Schiff bazı, aromatik halkada bir imin grubu ($-\text{N}=\text{C}$) ve bir metoksi grubu ($-\text{OMe}$) içeren bileşik, diazonyum tuzu ($\text{N}\equiv\text{N}^+$) grubu ve BF_4^- anyonu içeren bileşik ile tepkimeye girer.
2. Diazonyum grubunun azot atomlarından biri, Schiff bazının azot atomuna bağlanarak bir azo bağı ($-\text{N}=\text{N}-$) oluşturur. Bu tepkime, genellikle oda sıcaklığında ve uygun bir çözücü ortamında gerçekleşir.
3. Reaksiyon sonucunda oluşan bileşik, iki aromatik halka arasında bir azo bağı bulunduran ve Schiff bazının karakteristik imin grubunu koruyan bir azo-azometin bileşiğidir.
4. Tepkime sonunda oluşan kompleks, BF_4^- iyonu ile birlikte bir katyonik azo-azometin kompleksi oluşturur ve bu kompleks genellikle renkli bir yapıya sahiptir.

Bu tür azo-azometin bileşikleri, yapısal çeşitlilik ve renkli özellikleri nedeniyle boyar maddeler ve pigmentler olarak kullanılabilirler ve organik kimya ile malzeme bilimde çeşitli uygulamaları vardır.

Alkollerle Reaksiyonları

Schiff bazları ve alkoller arasındaki reaksiyonlar, organik kimyada fonksiyonel moleküllerin ve malzemelerin sentezi için kritik öneme sahiptir. Bu tepkimelerde alkoller, asidik ortamda Schiff bazlarının azometin gruplarına eklenerek yarı kararlı asetaller ve nihayetinde kararlı asetaller oluşturur. Asidik katalizörlerin yardımıyla alkollerin hidroksil grupları protonlanarak etkili çıkış gruplarına dönüşür ve bu, alkoksilyum iyonunun imin grubuna etkin bir şekilde bağlanmasını sağlar.

İlk olarak yarı asetal formasyonu ile başlayan bu süreç, ikinci bir alkoksil grubunun eklenmesi ve suyun uzaklaştırılması ile tamamlanır. Bu reaksiyonlar hem koruyucu grup kimyasında hem de polimer, farmasötik ve ince kimyasalların geliştirilmesinde temel bir rol oynar (Taşdoğan, 2019).

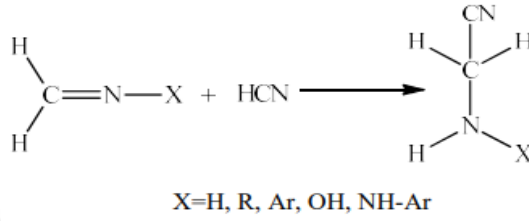


Bu reaksiyon, bir Schiff bazının metanol (CH₃OH) ve hidroklorik asit (HCl) varlığında bir O-metil iminyum klorür bileşiğine dönüşümünü gösterir. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

1. İlk bileşik, bir Schiff bazıdır, bir imin grubu (-C=N-) taşıyan ve bir fenil halkasına bağlı olan bir yapıdır.
2. Bu Schiff bazı, metanol ile reaksiyona girer. Bu süreçte, imin azotu, metanolün hidroksil grubundan bir metil grubu (-CH₃) alır.
3. Reaksiyon, hidroklorik asit varlığında gerçekleşir. Hidroklorik asit, metanolün hidroksil grubunu protonlayarak, metanolün daha iyi bir ayrılma grubu haline gelmesine ve dolayısıyla imin azotu ile daha kolay birleşmesine olanak tanır.
4. Reaksiyon sonucu olarak, bir O-metil iminyum iyonu ve bir klorür anyonu oluşur. Bu tür bir bileşik, pozitif yüklü iminyum iyonunu içeren reaktif bir ara ürün olarak kabul edilir ve genellikle kimyasal sentezlerde bir elektrofil olarak işlev görür.

HCN ile Tepkimeleri

Schiff bazlarının hidrojen siyanür ile tepkimesi, oldukça hızlı ilerleyen bir reaksiyondur ve amino nitril yapılarının sentezine imkan tanır. Bu tepkime esnasında, Schiff bazının imin grubu olan $-C=N$ çift bağı, HCN'nin siyanür iyonuyla birleşerek amino nitril ürünlerini meydana getirir. Bu süreç, nitril grubunun birincil amin fonksiyonel grubuna dönüşebilirliği nedeniyle organik sentezde bir yapıtaşı olarak önemlidir (Taşdoğan, 2019).



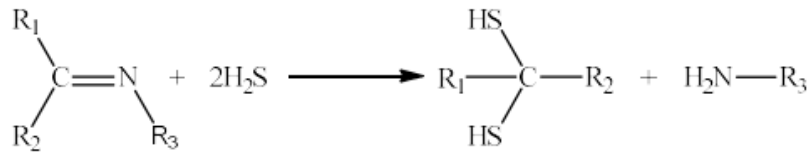
Bu reaksiyon, bir Schiff bazı ile hidrojen siyanür (HCN) arasındaki tepkimeden amino nitril bileşiğinin nasıl oluştuğunu göstermektedir. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

1. Yapıda azot atomu, X ile temsil edilen çeşitli yük taşıyıcı gruplarına (örneğin hidrojen atomu, bir aromatik halka (Ar), bir hidroksil grubu (OH) veya bir amino grubu (NH-Ar)) bağlı olabilir.
2. HCN, nükleofilik bir reaktandır ve Schiff bazının azot atomundaki pozitif kısmına nükleofilik bir eklenme yaparak tepkimeye girer.
3. Tepkime sonucunda, HCN'nin siyanür grubu ($-\text{CN}$) Schiff bazına eklenir ve bir amino nitril bileşiği oluşur. Amino nitril bileşiğinde, orijinal azot atomu artık hem bir hidrojen atomu hem de bir siyanür grubu taşır. Ek olarak, azot artık X grubuna bağlı kalmaya devam eder.

Bu tür amino nitriller, organik kimyada önemli ara ürünlerdir ve farmasötik bileşiklerin, boyar maddelerin ve çeşitli polimerlerin sentezinde kullanılabilirler. Siyanür grubu, ilerideki reaksiyonlarda aminlere dönüştürülebilir, bu özelliği sayesinde amino nitriller çeşitli kimyasal dönüşümler için değerli yapıtaşları olarak kabul edilir.

H₂S ile Tepkimeleri

Schiff bazları ile hidrojen sülfür arasındaki reaksiyon, geminal ditiyollerin oluşumunu sağlar. Bu kimyasal dönüşüm, Schiff bazlarının hidrojen sülfürün, sülfürhidril (-SH) grupları ile reaksiyona girmesiyle meydana gelir ve sonuçta, aynı karbon atomuna bağlı iki sülfürhidril grubu içeren bileşikler elde edilir. Bu bileşikler, kükürt kimyasında önemli yer tutar ve biyolojik sistemlerde kükürtün taşınması, metal iyonlarıyla kompleks oluşturma ve kataliz gibi çeşitli roller oynarlar (Taşdoğan, 2019).



Bu reaksiyon, bir Schiff bazının hidrojen sülfür (H₂S) ile tepkimesini ve geminal ditiyollerin oluşumunu göstermektedir. Reaksiyon, aşağıdaki Schiff bazı (R₁C=N-R₂), iki eşit miktar H₂S molekülü ile tepkimeye girer. Schiff bazının azot atomu, H₂S'nin sülfürhidril grubu (-SH) ile tepkimeye girer.

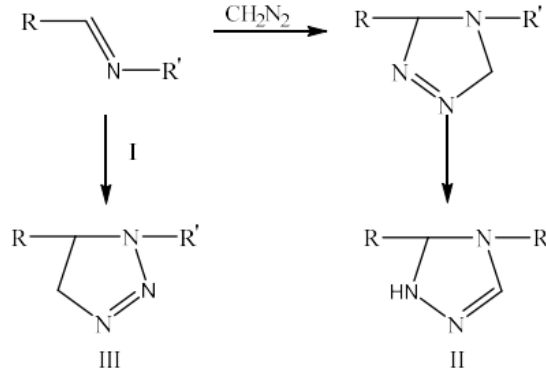
1. Bu tepkimede, her bir H₂S molekülünden bir sülfürhidril grubu, Schiff bazının karbon atomuna eklenir. Böylece, azot atomu merkezli yeni bir C-SH bağı oluşur.
2. Sonuçta, geminal ditiyol yapısına sahip bir molekül oluşur. Bu yapıda, aynı karbon atomu iki sülfürhidril (-SH) grubuna bağlıdır ve birincil bir amin (NH₂-R₂) açığa çıkar.
3. Ürün, geminal ditiyol (R₁C(SH)-R₃) ve serbest amin (H₂N-R₂) olarak karbon-sülfür ve azot-hidrojen bağlarını içerir.

Bu tür geminal ditiyoller, organik kimya ve özellikle kükürt kimyasında değerli ara ürünler olarak kabul edilir. Kataliz, ilaç geliştirme ve biyolojik sülfür taşıma mekanizmaları gibi bir dizi alanda uygulamaları vardır.

Diazometanla Tepkimeleri

Dioksan ve su içerisinde, nikel dioksit katalizörü varlığında, diazometanın Schiff bazları ile reaksiyona sokulması 1,2,3-triazolin bileşiklerinin oluşumunu tetikler. Elde edilen bu 1,2,3-triazolin türevleri, üçüncül-bütülamonyum klorür ve potasyum permanganat içeren

bir benzen-su karışımında yaklaşık dört saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldığında, 1,2,3-triazollerine dönüşür. Bu dönüşüm, organik sentezlerde heterosiklik bileşiklerin yapılandırılması için kullanılan önemli bir yöntemdir (Taşdoğan, 2019).



Bu reaksiyon, bir Schiff bazı ve kloramin arasında gerçekleşen bir kimyasal tepkimenin üç olası ürününü göstermektedir. Tepkime sırasında oluşabilecek üç farklı yapı şunlardır:

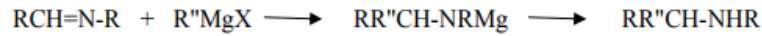
1. Ürün I: Bu yapı, bir Schiff bazının kloramin ile tepkimesi sonucu meydana gelen bir 1,2,3-triazolin halkası içerir. Burada, R ve R' radikalleri, halkanın her iki tarafında yer alan karbon atomlarına bağlıdır ve azot atomları halkayı tamamlar.
2. Ürün II: Bu yapıda, Schiff bazı bir N-N çift bağını içeren bir 1,2,3-triazolin halkası oluşturmuştur, fakat bu yapıda bir azot atomu ekstra bir hidrojen atomu (NH) taşır.
3. Ürün III: Bu yapı, orijinal Schiff bazının hidrojen kaybıyla ve ardından kloramin ile olan tepkimenin devamı ile oluşan daha basit bir halkalı yapıdır. Bu durumda, halka daha açık ve tek bir azot atomuna bağlıdır.

Bu tepkime, organik kimyada sıklıkla görülen ve önemli heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılan bir yoldur. Bu tür tepkimeler, ilaç keşfi ve geliştirilmesi, boyar madde üretimi ve biyolojik aktif bileşiklerin tasarımı gibi alanlarda uygulama bulabilir.

Organometalik Bileşiklerle Reaksiyonlar

Aldiminlerin Grignard reaktifleriyle reaksiyona girmesi ve sonrasında hidrolize uğraması, sekonder aminlerin oluşumuna yol açar. Diğer yandan ketiminler, katılma tepkimelerinden ziyade, genellikle indirgenme süreçleri sonucunda reaktif ürünler

meydana getirirler. Bu ayırım, aldimin ve ketimin yapısının reaktifliklerindeki farklılıklarla ilgilidir. Aldiminler, tipik olarak birincil aminlerin aldehitlerle kondenzasyonundan türetilirken, ketiminler ise aminlerin ketonlarla kondenzasyonu sonucu oluşur. Ketiminlerin aldehitlere göre daha az reaktif olmaları, onların Grignard reaktifleriyle daha kolay indirgenmelerini sağlar ve bu da genellikle birincil veya tersiyer aminler yerine sekonder aminlerin oluşmasına sebep olur (Tuna, 2010).



Bu reaksiyon, bir aldimin veya ketimin bileşiği ($RCH=N-R'$) ile bir Grignard reaktifi ($R''MgX$) arasında gerçekleşen iki adımlı bir kimyasal tepkimeyi gösterir ve sonucunda bir sekonder amin ($R'R''CH-NHR$) oluşur. Reaksiyon, aşağıdaki adımlarda gerçekleşmektedir.

1. İlk adımda, aldimin veya ketimin bileşiği Grignard reaktifi ile tepkimeye girer. Bu tepkimenin sonucunda, Grignard reaktifinin R'' organik grubu aldimin veya ketiminin imin azot atomuna bağlanır ve bir organomagnezyum ara ürünü ($R'R''CH-NRMgX$) oluşturur.
2. İkinci adımda ise, oluşan organomagnezyum ara ürünü hidrolize edilir. Bu hidroliz sırasında, MgX grubu suyun oksijeni ile reaksiyona girerek magnezyum hidroksit [$Mg(OH)X$] oluştururken, R' organik grubu azot atomuna bağlı kalır ve sonuç olarak sekonder amin ($R'R''CH-NHR$) meydana gelir.

Bu süreç, organik kimyada aminlerin sentezlenmesi için kullanılan Grignard reaksiyonunun bir varyasyonunu temsil eder ve bu metod genellikle yeni ve fonksiyonel amin yapılarının elde edilmesinde kullanılır. Grignard reaktifi, karbon-azot bağının oluşumunu sağlayacak bir karbanion kaynağı olarak işlev görür. Bu tür reaksiyonlar, moleküler yapıları modifiye etme ve istenen fonksiyonel grupları hedef moleküllere ekleme konusunda çok yönlülük sunar.

2.2. Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri

Schiff bazları günümüzde ligand olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. İmin bağındaki azot atomu eşleşmemiş elektronlar içerdiğinden Schiff bazları elektron vericileri olarak davranıp karakter olarak baziktir ve hemen hemen tüm geçiş metalleriyle kompleksler

oluşturabilir. Azometin azotu olarak da bilinen bu atom, Schiff bazının birincil bağlanma noktasıdır. Ayrıca, azot atomunun çift bağ ile bağlandığı azometin sistemi, π -orbitalleri vasıtasıyla geri bağlanmaya uygun d-metal iyonları için bir koordinasyon alanı olabilir. Bu nedenle, azot atomuna sahip azometin grubu hem σ -donör hem de π -alıcı fonksiyonlara sahiptir. Bu, Schiff bazları tarafından oluşturulan metal kompleksleri için yüksek kararlılık sağlamaktadır (Öztürk, 1998).

Azometin grubunun bazik olmasının yanı sıra, bir ligand olarak kararlı kompleksler oluşturmak için, hidrojen atomunun kolayca çıkarılabileceği, azometin bağına yakın molekülde fonksiyonel bir grup bulunmalıdır. Azometin bağına bitişik o-pozisyonunda OH ve SH gibi gruplara sahip olan Schiff baz ligandları, metalle altı üyeli bir halka oluşturduğundan, kararlı kompleksler oluşur (Ancin ve ark., 2002). Bu bileşiklerin özellikleri kullanılan ligand ve metal iyonuna bağlı olarak değişir.

Kompleksin oluşumunda kullanılan metal iyonunun boyutu, yükü ve iyonizasyon potansiyeli, kompleksin kararlılığını etkiler. İkame ediciler Schiff baz imin azotunun bazlığını değiştirebildiğinden, ligand özelliği de ikame edicilere bağlı olarak değişir. Bu nedenle, Schiff bazlarının metal komplekslerinin kararlılığı, yapılarındaki ikame edicilerden az veya çok etkilenir.

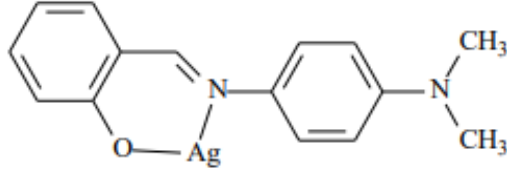
Schiff bazlarının metal komplekslerini sentezlemek için genellikle üç yöntem kullanılır. Bu yöntemler; metal tuzunun Schiff bazıyla doğrudan etkileşimi (March, 1972); aldehit, amin ve metal tuzunun şablon etkisiyle yoğunlaşması (Fernández ve ark., 2001) ve aldehit komplekslerinin aminlerle yoğunlaşmasıdır (Krygowski ve ark., 1997).

Schiff bazı metal kompleksleri üzerine ilk çalışmalar spektrofotometrik tekniklerle yapılmıştır (Metzler ve ark., 1980). Daha sonra potansiyometrik çalışmalar Leussing ve arkadaşları tarafından başlatılmıştır. Bu çalışmalar incelendiğinde Schiff bazlarının metal iyonlarıyla 1:1 ve 1:2 oranlarında kompleksler oluşturduğu görülmüştür (Helmut, 1979).

Schiff bazları metal komplekslerinin sınıflandırılması, bileşiğin donör atomları dikkate alınarak yapılır. İçerdikleri donör atomların türüne ve sayısına bağlı olarak, karşılaşılan metal komplekslerinden bazıları; NO, O-N-O, N-N-O, O-N-S, O-N-N-O donör atom sistemine sahip olanlardır.

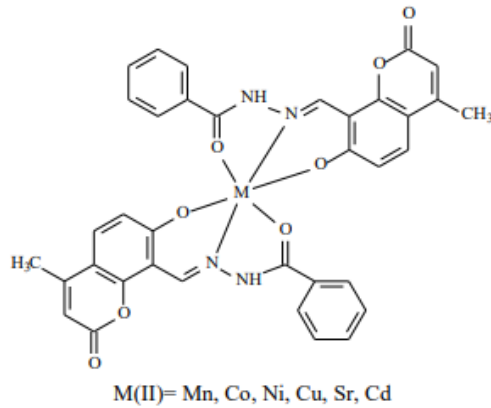
N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksleri

Salisilaldehit ile p-N,N'-dimetilanilin'in oluşturduğu N-O tipindeki Schiff bazı iki dişlidir ve Ag⁺ iyonu ile 1:1 oranında kompleks oluşturur. Aynı şekilde primer aminler ile salisilaldehit'in oluşturduğu Schiff bazları da iki dişlidir.



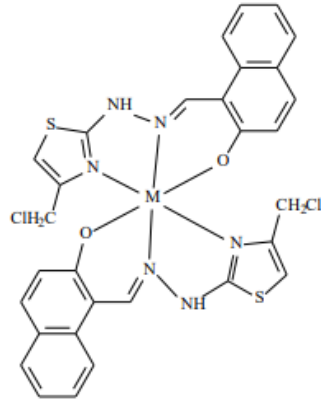
O-N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksleri

(E)-N'-((7-hidroksi-4-metil-2-okso-2H-kromen-8-il) metilen) benzohidrazid ligandı ile onun [ML]X₂ tipindeki renkli kompleksleri sentezlenmiştir (M = Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Sr(II) ve Cd(II), X=Cl) Kompleksleşme metal iyonları ile ligandın azometin grubunun azot atomu ve iki oksijen atomu ile gerçekleşmiştir.



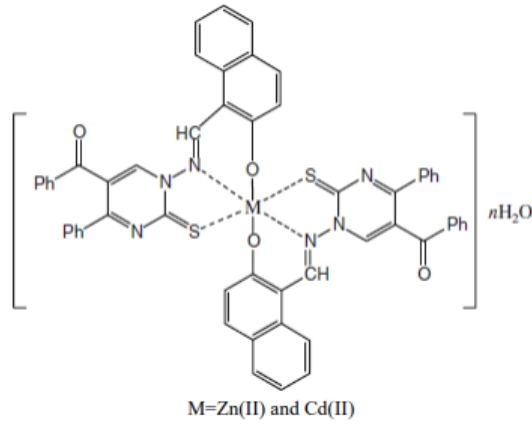
N-N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksleri

4-Klorometil-2-(2-hidroksinaftilidenhidrazin) tiyazol ligandı sentezlenerek bu ligandın Co(II), Ni(II), Cu(II) kompleksleri sentezlenmiştir.



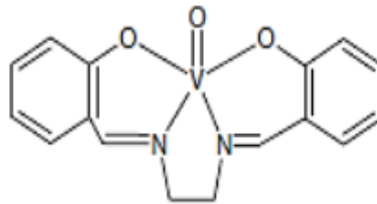
O-N-S Tipi Schiff Bazı Kompleksleri

N-aminopirimidin-2-tion bileşiğinin 2-hidroksinaftaldehit ile reaksiyonu sonucu elde edilen Schiff bazının, Zn(II) ve Cd(II) metal iyonlarıyla tepkimesi sonucu, ONS tipi kompleksler sentezlenmiştir.



O-N-N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksleri

H₂salen, N,N'-etilenbis(salisilidenimin) ONNO tipi dört dişli Schiff bazı ligandının oksovanadyum kompleksi, Bialek ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir.



2.3. Schiff Bazları ve Metal Komplekslerinin Kullanım Alanları

Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri hazırlanma teknikleri, yapılarındaki çeşitlilik ve çeşitli uygulama alanları nedeniyle analitik kimya, biyoinorganik kimya, biyokimya, farmasötik kimya, organik kimya ve tıp alanında ilgi odağı olmuştur. Bu bileşikler katalizde, malzeme biliminde, supramoleküler kimyada, ayırma ve kapsülleme işlemlerinde ve alışılmadık özelliklere ve yapılaraya sahip bileşiklerin oluşumunda çok çeşitli uygulamalara sahiptir. Schiff bazı ligandların, geçiş metal ve lantanit komplekslerinin biyolojik, analitik ve endüstriyel çalışma alanlarındaki yararlılığı ve çok yönlü uygulamaları, bu alanda daha fazla araştırmayı oldukça çekici ve arzu edilir kılmaktadır.

Schiff bazlarının sağlık alanındaki kullanımları dışında katalitik, fotokromik, elektronik gibi özelliklerinden dolayı birçok sanayi dalında kullanım alanları bulunmaktadır. Günümüzde adli tıp ve balistik incelemelerinde, parmak izi tespiti yöntemleri arasında Schiff bazları ve salisilidenanilin'in fotokromik özelliğinden faydalanılmaktadır (Ekmekçioğlu, 2015).

Metal iyonlarının nitel ve nicel tespiti için çeşitli Schiff bazı liganları özellikle analitik kimya alanında kullanılmaktadır. Schiff bazı liganları kullanılarak bir çözeltideki metal iyonlarının tespitinde yer alan tüm işlemlerde (spektrofotometri, florometri, potansiyometri, çözücü ekstraksiyonu, katı faz ekstraksiyonu, yüksek performanslı sıvı kromatografisi) kompleksleşme gereklidir (Nworie ve ark., 2016). Bis(salisiliden)etilendiamin kullanılarak Mn^{+2} , Fe^{+2} , Cu^{+2} , Co^{+2} , Cr^{+3} , V^{+4} , Ce^{+2} ve oksomanganez (II) iyonunun bir dizi spektrofotometrik tayini gerçekleştirilmiştir. Birkaç Schiff bazı kompleksi, hem anyonların hem de katyonların belirlenmesi için potansiyometrik sensörlerin hazırlanmasında kullanılmaktadır. Schiff bazı metal kompleksleri katalitik aktiviteler de göstermektedir. Kiral Schiff bazı kompleksleri epoksidasyon, oksidasyon, hidroksilasyon ve aldol kondensasyon reaksiyonlarında merkezi bir rol oynar.

Schiff bazları radyasyon yoğunluğunun ölçülmesi için optik bilgisayarlarda, görüntüleme sistemlerinde, moleküler hafıza deposunda, optik ses kayıt sistemlerinde, biyolojik sistemlerde geri dönüşümlü optik hafızalarda ve fotodetektörlerde organik malzemeler

olarak kullanılmaktadır (Nergiz, 2020). Schiff bazları fotokromik özellikleri sahip oldukları için, fotostabilizatör, güneş kolektörleri için boyalar, güneş filtreleri olarak kullanılabilir (Nergiz, 2020). İletkenlik özellik gösteren Schiff bazı türevleri, iletken polimerlerin elde edilmesinde kullanılabilir. İletkenlik özellikleri ile beraber, fotoelektrokimyasal işlemlerde fotokatalizör, elektrot malzemeleri, organik piller veya elektrokromik görüntüleme cihazlarında da kullanılmaktadır (Nergiz, 2020).

İmin gruplarının yapısındaki aromatik halkanın elektron bulutu yoğunluğu ve Schiff bazlarının yapılarında bulunan, elektronegatif özellik gösteren azot, oksijen atomları sayesinde çelik, bakır, alüminyum, çinko gibi maddelerin asidik ortamda aşınmasını engelleyen özellikte göstermektedir (Nergiz, 2020). Schiff bazları ve metal komplekslerinin birçok biyolojik ve farmakolojik özelliği bulunmaktadır. Özellikle günümüzde Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan ajanlar arasında yer almaktadır.

2.4. Schiff Bazları ve Metal Komplekslerinin Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Enzimlerin, bazı bileşikler tarafından hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak aktivitelerinin azaltılması ve hatta yok edilmesi olayına inhibisyon adı verilir. İnhibitörler, genellikle küçük molekül kütlesine sahip bileşikler veya iyonlardır. Enzim aktivitesinin inhibisyonu, biyolojik sistemlerde başlı başına bir kontrol mekanizması oluşturur. Birçok ilaç ve zehirli bileşik, fonksiyonlarını bu yolla gerçekleştirirler. Enzim etki mekanizmalarının incelenmesinde de inhibisyon olayından faydalanılır. Schiff bazlarının özellikle karbonik anhidrazlar ve asetil koliensterazlara karşı biyolojik aktivite çalışmaları mevcuttur.

Karbonik anhidrazlar (CA), karbondioksit ve suyu birleştirerek karbonik asit oluşumunu katalize eden bir grup metaloenzimdir. Bu enzimler birçok biyolojik süreçte önemli rol oynarlar ve farklı işlevlere sahip birden fazla izoenzime sahiptir (Supuran, 2008). Bu önemlerinden dolayı CA inhibitörleri glokom, kanser ve epilepsi gibi çeşitli hastalıklarda terapötik ajan olarak kullanılmaktadırlar (Supuran ve ark., 2004). Birçok bilimsel çalışma ile farklı küçük organik moleküllerin insan CA izoenzimleri üzerindeki etkisi ki özellikle de Alzheimer hastalığının (AH) tedavisindeki kullanımı araştırılmaktadır (Balaydin ve ark., 2012). Alzheimer hastalığı, demansın ana nedeni olup dünya çapında insanları

etkileyen en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir. İlerleyici hafıza kaybı, ciddi davranışsal anormallikler ve bilişsel bozukluklarla karakterizedir (Fancellu ve ark., 2020). AH'nın etiyojisi henüz tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen kolinerjik hipotez en önemli hipotezlerden biridir. Özellikle yaşlanan nüfusa sahip gelişmiş ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmıştır (Hasan ve ark., 2019; Çakmak ve ark., 2022). Alzheimer hastalarının beyin dokuları üzerinde yürütülen kapsamlı araştırmalar, asetilkolin (ACh) ve butirilkolin (BCh) düzeylerinde dikkate değer farklılıkları ortaya çıkarmıştır. Sağlıklı beyinlerle karşılaştırıldığında çok önemli nöromediatör moleküllerdir.

Alzheimer hastalarının beyinlerinde nöromodülatör asetilkolin (ACh) seviyesinin anormal olduğu tespit edilmiştir. Çalışmalar, asetilkolinesteraz (AChE) inhibe edildiğinde asetilkolin düzeylerinin yükseldiğini, dolayısıyla hastalarda hafıza ve bilişsel işlevlerin arttığını göstermiştir (Marucci ve ark., 2021). Bu nedenle AH için önemli bir tedavi stratejisi, ACh nörotransmitterlerinin hidrolizini katalize eden asetilkolinesteraz (AChE) enziminin inhibe edilmesini içermektedir. ACh ve BCh moleküllerini hidrolize eden asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BuChE) enzimlerini inhibe edebilen bileşikler AH tedavisinde kullanılmaktadır. Bu hastalığı iyileştirmek için öncelikle AChE ve BuChE enzimlerini hedef alır (Mushtaq ve ark., 2014). Asetilkolinin aktivitelerindeki düşüşün ardından BuChE sürekli olarak yükselir. Günümüzde asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI'ler) sınıfına ait olan donepezil, rivastigmin ve galantamin gibi ilaçlar AH'nın tedavisinde terapötik seçenekler olarak onaylanmakta ve uygulanmaktadır (Ahmed ve ark., 2018). Ancak bu ilaçlar hafıza ve bilişsel işlevlerde geçici iyileşmeler sağlasa da hastalığın ilerlemesini tersine çevirememekte veya önleyememektedir. Donepezil, neostigmin ve rivastigmin gibi ilaçlar, AChE ve BuChE enzimlerini inhibe etme yetenekleri nedeniyle yaygın olarak kullanılanlardır (Rockwood ve ark., 2001). Bu ilaçlar, bu nörotransmitter düzeylerini yükselterek nörotransmisyonu artırmayı ve AH ile ilişkili bilişsel semptomları hafifletmeyi amaçlamaktadır. Bu, kolinerjik yaklaşımın, semptomları yönetmede ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada bir miktar etkili olduğunu göstermiştir. Mevcut tedavilerin sınırlamaları, hem semptomatik rahatlama hem de hastalık ilerlemesinin ele alınmasına yönelik acil ihtiyaçlar göz önüne alındığında, araştırmacılar sürekli olarak AH'yi etkili bir şekilde tedavi edebilen ve potansiyel olarak seyrini değiştirebilen potansiyel ajanlar

geliştirmek için çalışmalarını sürdürmektedir. Özellikle heterosiklik bazlı bileşiklerin, AH'ye karşı aktif inhibitörler olduğu rapor edilmektedir. Çok sayıda farmasötik çalışma, bilişsel bozuklukla ilişkili hastalıklara yönelik kolinesteraz inhibitörlerinin (ChEI'ler) geliştirilmesine odaklanmıştır (Gao ve ark., 2017). Bununla birlikte, mevcut AH ilaçlarının biyoyararlanım açısından sınırlamaları vardır ve sıklıkla gastrointestinal bozukluklar gibi istenmeyen yan etkilere neden olurlar. Sonuç olarak, bu dezavantajların üstesinden gelebilecek yeni ChEI'lerin geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır (Özil ve ark., 2019). AH tedavisinin birincil odak noktası kolinesteraz (ChE) inhibitörleri olsa da, CA inhibitörlerinin AH tedavisindeki potansiyel rolü, beyin fonksiyonu ve nörokoruma üzerindeki etkileri nedeniyle araştırılmaktadır. CA, asit-baz dengesinin korunmasında ve merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere çeşitli dokularda pH'ın düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir enzimdir. AH'de, etkilenen beyin bölgelerinde CA aktivitesinde değişiklik olduğuna dair kanıtlar vardır, bu da hastalık sürecinde potansiyel bir rol oynadığını düşündürmektedir. CA'yı hedef alan inhibitörler, nöronal aktiviteyi modüle etme, normal pH seviyelerini düzeltme ve serebral kan akışını iyileştirme potansiyeline sahiptir. CA inhibitörleri, nöronal bütünlüğünü koruyarak ve AH'nın öne çıkan özellikleri olan oksidatif stres, inflamasyon ve eksitotoksitenin neden olduğu nöronal hasarı önleyerek doğrudan nöroprotektif etkilere sahip olabilir. AH, nöronal fonksiyonu bozabilen ve bilişsel gerilemeye katkıda bulunabilen azalmış serebral kan akışıyla ilişkili olduğundan CA inhibitörleri, damar tonusunu düzenleyerek oksijen miktarını ve beyine besin dağıtımını artırarak kan akışını iyileştirebilmektedir. CA inhibitörleri, sinaptik aralıktaki pH seviyelerini ve iyon taşınmasını etkileyerek nörotransmitter sistemlerini dolaylı olarak modüle edebilir. Bu modülasyon potansiyel olarak AH'de etkilenen bilişsel işlevi ve hafıza süreçlerini etkileyebilir. AH tedavisinde, CA inhibitörlerinin potansiyel faydaları umut verici olsa da, merkezi sinir sistemindeki spesifik CA izoformlarını seçici olarak hedef alırken diğer dokularda hedef dışı etkilerden kaçınan CA inhibitörlerinin geliştirilmesi zorlu, sistemik pH değişiklikleri ve elektrolit dengesizlikleriyle ilgili yan etkilerin dikkatle değerlendirilmesi gerektiği gibi aşılması gereken bazı zorluklar vardır. AH tedavisine çok hedefli bir yaklaşım sağlamak için CA inhibitörlerinin ChE inhibitörleri veya anti-inflamatuvar ajanlar gibi diğer tedavilerle kombinasyon halinde kullanılması muhtemeldir. Bu kombinasyonların potansiyel etkileşimleri ve sinerjistik etkilerinin araştırılması gerekmektedir. Genel olarak, CA inhibitörlerinin geliştirilmesi,

CA enzimlerinin çeşitli fizyolojik süreçlerdeki rolüne ilişkin değerli bilgiler sağlamış ve pH düzenlemesi ve bikarbonat/iyon değişiminin söz konusu olduğu koşullarda potansiyel terapötik uygulamaların önünü açmıştır. Alzheimer hastalığının tedavisinde yapısında imin grubu içeren Schiff bazlarının kullanımına ilişkin günümüzde birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle benzimidazol türevleri, kolinerjik enzimlerin, yani AChE ve BuChE'nin inhibisyonunu indüklemeye potansiyeline sahip olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Çok sayıda heterosiklik Schiff bazının, benzimidazol bazlı oksazol türevleri ve indol bazlı tiadiazol türevleri gibi her iki kolinesteraz enziminin de ikili inhibitörleri olarak tanımlanmaktadır.

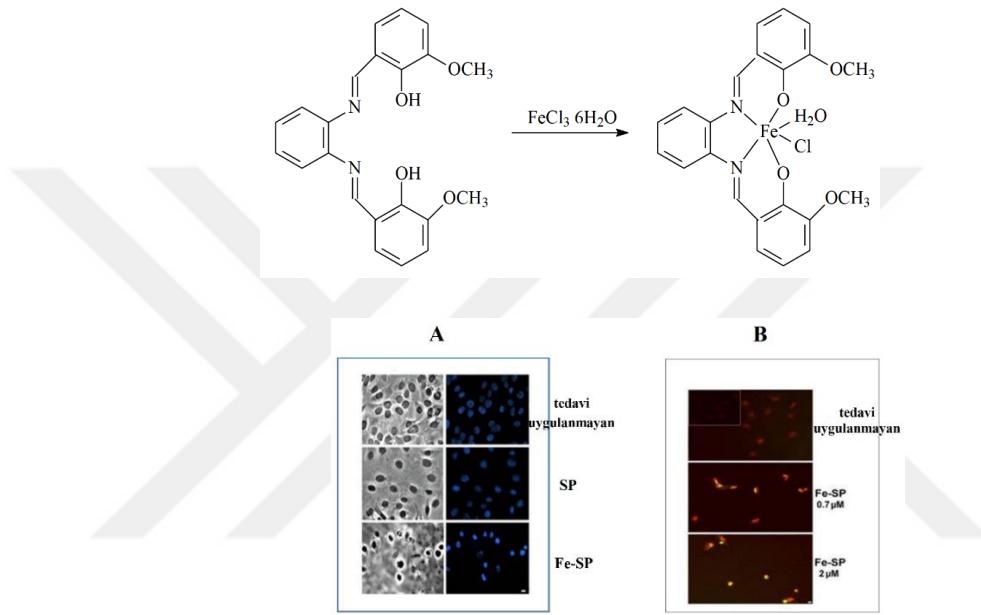
Alzheimer hastalığının yanı sıra dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biri de kanser olup hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize edilen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın tedavisi, ağırlı ve acılı bir süreç olduğundan sürekli olarak alternatif tedavi yolları aranmaktadır. Bu nedenle de tedavilerde kullanılan yeni ilaçların keşfi ile ilgili çalışmalar büyük önem taşımaktadır. Antikanser kemoterapisinde başarılı bir strateji, metalo-ilaçların kullanımı olmuştur ve bu stratejinin, çoklu ilaca dirençli enfeksiyonları daha etkin bir şekilde tedavi etmek için kullanılmaya potansiyelleri de belirlenebilmiştir. Yapılan çalışmalar da cis-diamindikloroplatin(II) bileşiği antikanser etkinliğinin belirlenmesiyle çok fazla kullanılan antitümör ilaçlar arasında yer bulmuştur (Qi ve ark., 2019; Shekhar ve ark., 2022). Bu kompleks, klasik alkilleyici antitümör ajanlar gibi aktivite göstermektedir. Metal kompleksler içerisinde özellikle platin ve paladyum kompleksleri, kanser tedavisinde en önemli kemoterapötik ajanlardandır. Yapılarının ayrılmaz bir parçası olarak Schiff bazı içeren organik bileşikler, bu tür bileşiklerin sergilediği benzersiz özellikleri nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Farklı farmakolojik aktiviteye sahip Schiff bazlarının antikanser ajanları dünya çapında fazla çalışılan araştırma konularından biri haline gelmiştir.

2.5. Literatür Araştırması

Schiff bazları ve bunların metal komplekslerinin başta sağlık alanında olmak üzere birçok kullanım alanı bulunmaktadır. Literatürde bu bileşiklerin sentez ve karakterizasyon çalışmaları ve uygulama alanlarının araştırıldığı birçok çalışma da mevcuttur.

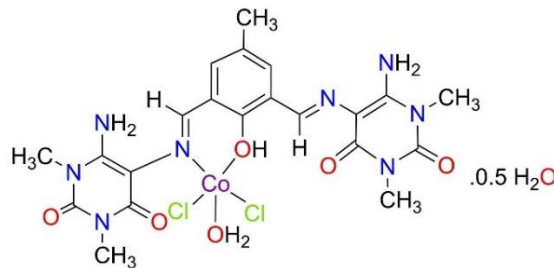
Aşağıda bu alanda gerçekleştirilen sentez, karakterizasyon ve biyolojik aktivite çalışmalarına bazı örnekler verilmiştir.

2008 yılında gerçekleştirilen bir araştırmada, platin bazlı tedavilere direnç gösteren yumurtalık kanseri hücreleri üzerinde, Fe(III)-salofen kompleksinin (Fe-Sp: salisilaldehit Schiff bazının Fe kompleksi) hücreleri seçici bir biçimde öldürme kabiliyeti incelenmiştir (Lange ve ark., 2008). Fe-Sp'nin terapötik etkinliği, fare modeli üzerinde test edilmiş, yapılan deneyler neticesinde bu yenilikçi bileşiğin tümör hücreleri üzerinde tedavi edici bir etkiye sahip olduğu ve özellikle yumurtalık kanserinin iyileştirilmesi sürecinde platin içeren bileşiklere alternatif bir seçenek teşkil edebileceği ifade edilmiştir (Şekil 2.7).



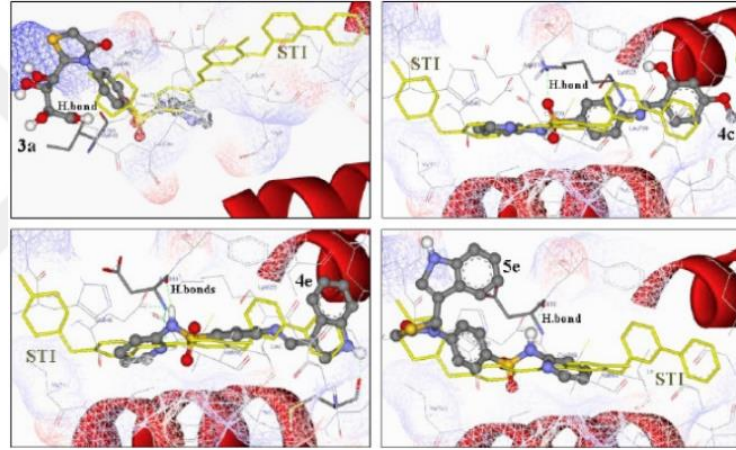
Şekil 2.7. SP Ligandı ve Fe-SP Kompleksinin Kanser Hücreleri Üzerine Etkisi

Illán-Cabeza ve arkadaşları, Schiff bazı ligandlarını (2,6-diformyl-4-methylphenol ve 5,6-diamino-1,3-dimethyluracil) sentezleyerek karakterizasyonunu yaptıktan sonra $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ile tek çekirdekli kobalt kompleksini hazırlamıştır (Şekil 2.8). Çalışmada $6 \mu\text{M}$ 'lık bir dozda insan glioma hücreleri (NB69) için antiproliferatif aktivite üzerinde sinerjik bir etkiye sahip olduğunu belirlemişlerdir (Illán-Cabeza ve ark., 2008).



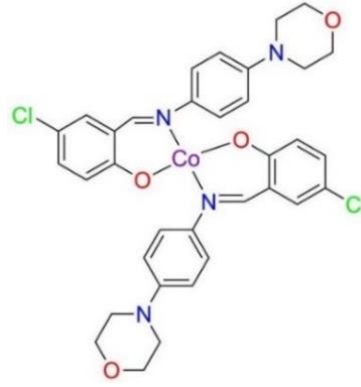
Şekil 2.8. Bir Schiff Bazı Ligandının Kobalt (II) Kompleksi

Başka bir çalışmada, sekiz yeni sülfapiridin-polihidroksialkiliden (arilidin)-imino türevi Schiff bazları, başlangıç sülfapiridin farklı monosakkaritler ve aromatik aldehytler ile reaksiyonundan sentezlenmiştir. Bileşikler, HEL ve MCF7 hücre hatlarına karşı *in vitro* büyüme önleyici aktiviteleri, önemli potansiyel antitümör aktivite ortaya çıkarmıştır. En iyi sonuçlar, HELA ve MCF7'ye (sırasıyla IC₅₀: 1,88 ve 0,74 µg/mL) karşı 5-flurourasil (sırasıyla IC₅₀:1,01 µg/mL ve 0,67 µg/mL) yaklaşık benzer etki gösterdiği bu bileşik için elde edilmiştir (Şekil 2.9). Ayrıca benzotiazin analogu, HELA'ya karşı önemli bir etki sergilemiştir (IC₅₀: 1,48 µg/mL). Test edilen bileşiklerin tümü, her iki tip karsinom hücre dizisine karşı (IC₅₀:0,74–3,56 µg/mL) doksorubisin IC₅₀ ile elde edilenden daha yüksek antitümör aktivite göstermiştir; HELA ve MCF7'ye karşı sırasıyla 8,72 ve 7,71 µg/mL'dir (Kamel ve ark., 2010).



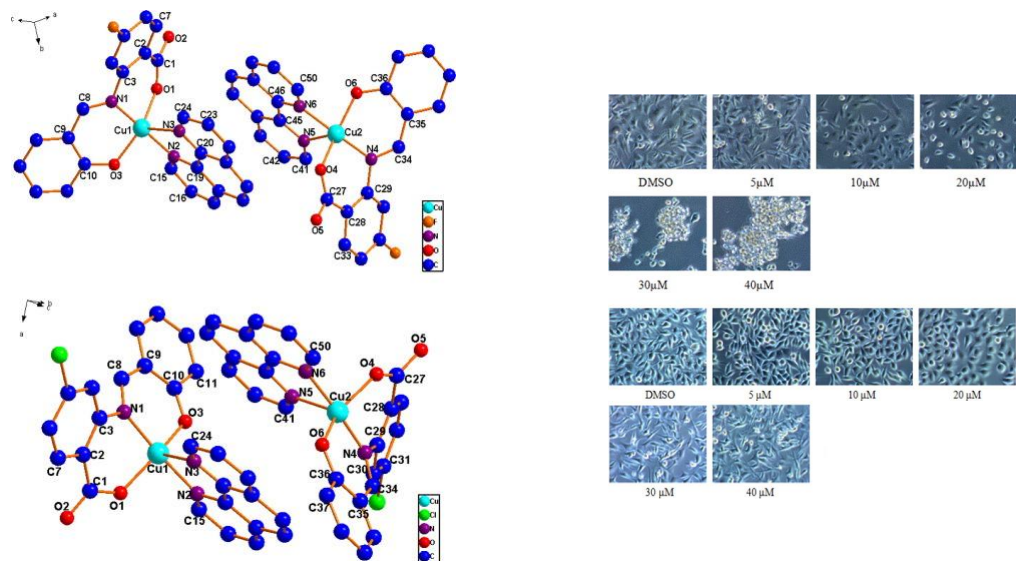
Şekil 2.9. Bileşiklerin PTK'ya Karşılaştırmalı Bağlanma Afiniteleri

Dhahagani ve arkadaşları, kobalt(II) şelatlarını birkaç damla buzlu asetik asit varlığında 4-morfolinoanilinin, 5-klorosalisilaldehit ile reaksiyonu ve ardından kobalt asetat eklenmesiyle kompleks sentezleyerek karakterizasyonunu tamamlamıştır (Şekil 2.10). Serbest çift dişli ligand ve kompleks, insan hepatokarsinom (HepG2) hücrelerine karşı orta düzeyde antikanser aktivite sergilediğini belirlemiştir (Dhahagani ve ark., 2014).



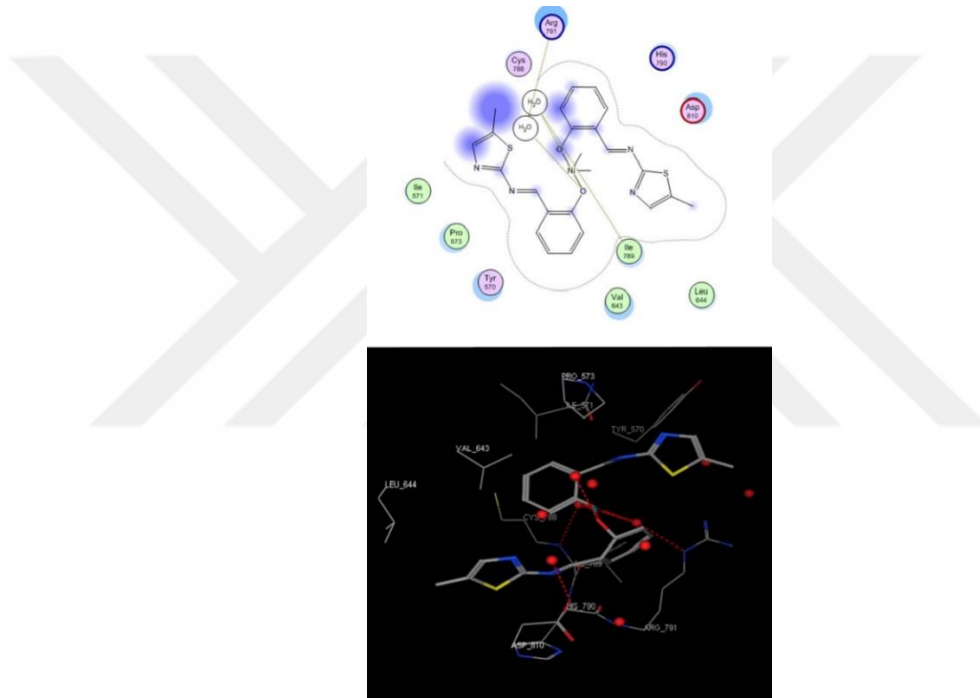
Şekil 2.10. N₂O₂ Tipi Bir Schiff Bazı Ligandının Kobalt(II) Kompleksi

2015 yılında yapılan bir çalışmada üçlü bakır(II) kompleksi sentezlenerek karakterize edilmiştir. Bakır atomlarının bir kare piramit geometrisinde olduğu belirlenmiş, komplekslerin proteazomal inhibisyon aktiviteside incelenmiştir. Proteazomal aktivitenin kompleks tarafından inhibisyonunun, kültürlenmiş meme kanseri MDA-MB-231 hücrelerinde apoptozu güçlü bir şekilde indükleyebildiği belirlenmiştir. Bu çalışma ile proteazom hedefli flor içeren bakır komplekslerinin yeni antikanser ilaçlara dönüştürülme konusunda büyük potansiyele sahip olduğu belirlenmiş (Li vde ark., 2015) ve bileşiklerin kristal yapıları, tüm hidrojen atomları ve serbest solvent (metanol) molekülleri netlik sağlamak amacıyla çıkarılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin 24 saat boyunca tedavi edilen MDA-MB-231 hücrelerinin hücresel morfolojik değişiklikleri aşağıda görülmektedir (Şekil 2.11).



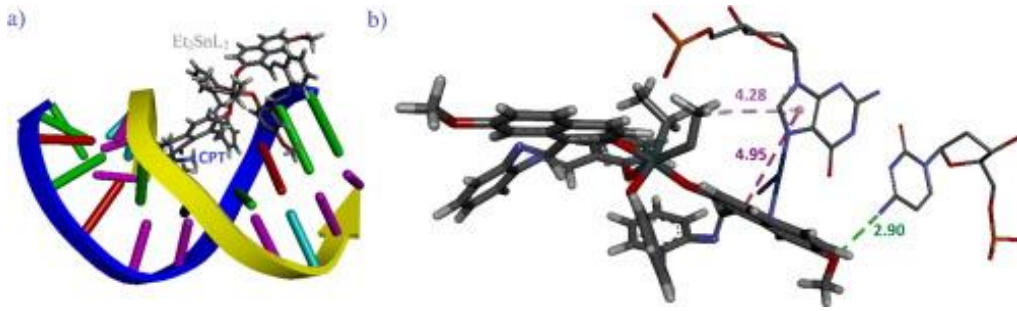
Şekil 2.11. MDA-MB-231 Hücrelerinin Hücresel Morfolojik Değişiklikleri

Mokhles Abd-Elzaher ve arkadaşları tarafından 2016 yılında, Schiff bazı ligandı (E)-2-(((5-metil-4-feniltiyazol-2-il)imino)metil)fenol sentezlenmiş ve farklı spektroskopik tekniklerle yapısal karakterizasyonları yapılmıştır. Yeni örnekler, dört insan tümör hücre dizisi için insan TRK'sına karşı inhibisyon *in vitro* sitotoksosite açısından araştırılmış, Zn(II) kompleksi dört hücre hattında (HepG2, MCF7, A549, HCT116) insan TRK'sına karşılık, referans ilaca (doksorubisin) karşılaştırmalı tedavi edilmemiş inhibisyona kıyasla sırasıyla %80, 70, 61 ve 64 oranında güçlü bir inhibisyon göstermiştir (Şekil 2.12). Ayrıca bileşiklerin çoğunda insan protein tirozin kinazına karşı inhibitör performans sergilemiştir (Mokhles Abd-Elzaher ve ark., 2016).



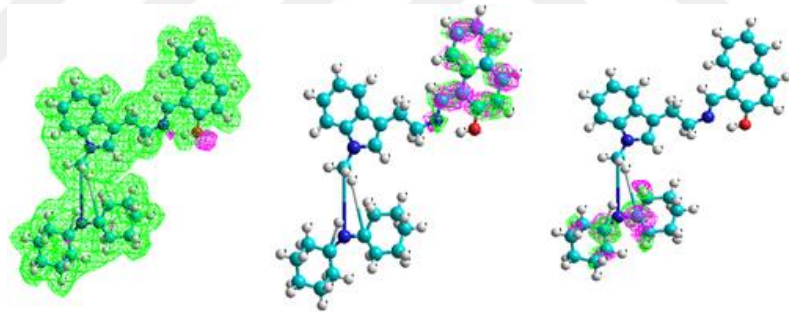
Şekil 2.12. Ligandın Bağlanma Modu

Wajid Rehman ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada, 6-metoksi-2-hidroksi-1-naftaldehit, salisilaldehit ve 1,2-fenilendiaminden türetilen Schiff bazı ligandının beş diorganotin (IV) kompleksi sentezlenmiş, yapıları spektral çalışmalarla aydınlatılmıştır. Yerleşik hücre hattı antitümör sonuçları, dietiltin (IV) kompleksinin, sisplatin ($IC_{50}=0,37 \mu M$) ile karşılaştırılabilir hücre hattına karşı en umut verici sitotoksik sonuçları ($IC_{50}=0,35 \mu M$) gösterdiği ortaya koymuştur (Rehman ve ark., 2016). Ni-kompleksi ile C-kit'in bağlanma modu Şekil 2.13'de verilmiştir.



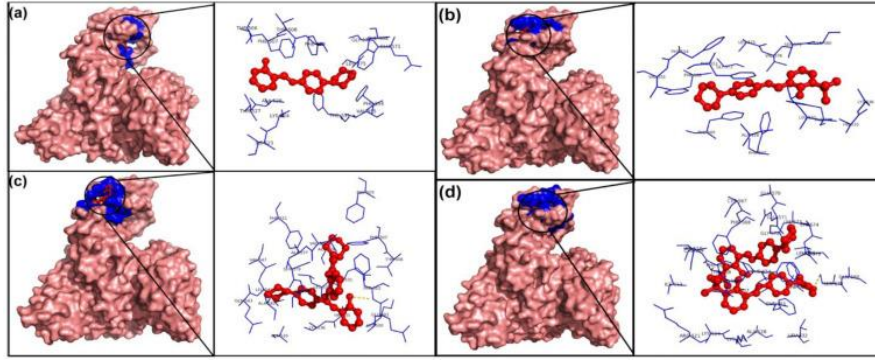
Şekil 2.13. Ni-Kompleksi ile C-kit'in Bağlanma Modu

Yapılan başka bir çalışmada ise, yeni bir Schiff bazı ile metal komplekslerinin sentezi ve elementel, spektroskopik ve termal teknikler, manyetik moment ve molar iletkenlik ile karakterizasyonu gerçekleştirilerek yapıları, çeşitli teknikler ve teorik molekül yörünge hesaplamaları arasındaki karşılaştırmalı çalışmalarla aydınlatılmıştır (Şekil 2.14). ΔE^* , ΔH^* , ΔS^* , ΔG^* ve K gibi termodinamik parametreler, Coats-Red yöntemi kullanılarak TGA eğrisinden hesaplanmış, bunun yanında Schiff bazı ve komplekslerinin antibakteriyel aktivitesi difüzyon agar yöntemiyle test edilmiştir ve biyolojik olarak aktif kompleksler oldukları belirlenmiştir (Al Zoubi ve ark., 2018).



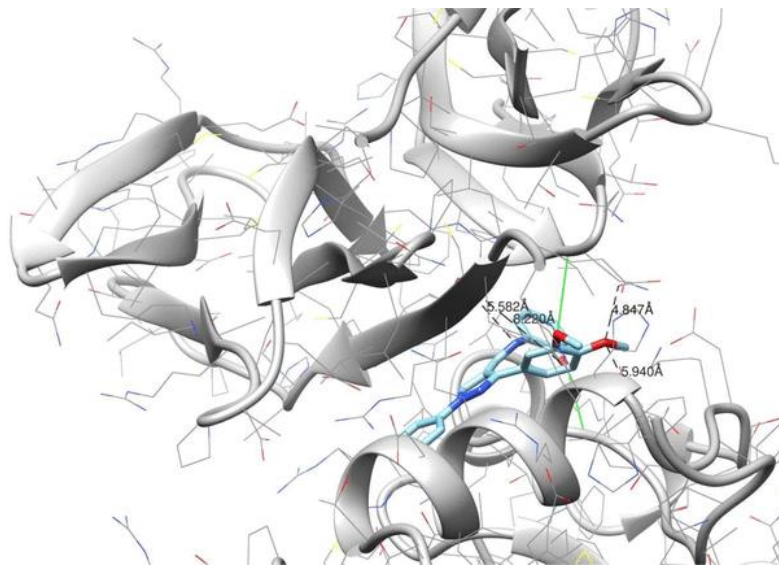
Şekil 2.14. HL Ligandı için Elektostatik Potansiyel (HOMO ve LUMO)

2018 yılında yapılan bir çalışma da ise yeni Schiff bazı ligandları (HL1 ve HL2) ve bunların Cu(II) kompleksleri sentezlenmiş, spektroskopik ve elektrokimyasal incelemelerle karakterize edilmiştir. Schiff bazı ligandlarının kimyasal yapıları ve temel durum elektronik yapıları Cu(II) kompleksleri, tek kristal X-ışını kristalografisi çalışması ve DFT/B3LYP teorik analizi ile doğrulanmıştır. Kompleksler, DNA ve protein moleküllerine karşı daha iyi afinite göstermiş (Şekil 2.15), t-butil grubunun varlığından kaynaklanan önemli hidrofobisiteri nedeniyle komplekslerden biri daha iyi antibakteriyel aktivite ile antikanser aktivitesi sergilemiştir (Dhahagani ve ark., 2018).



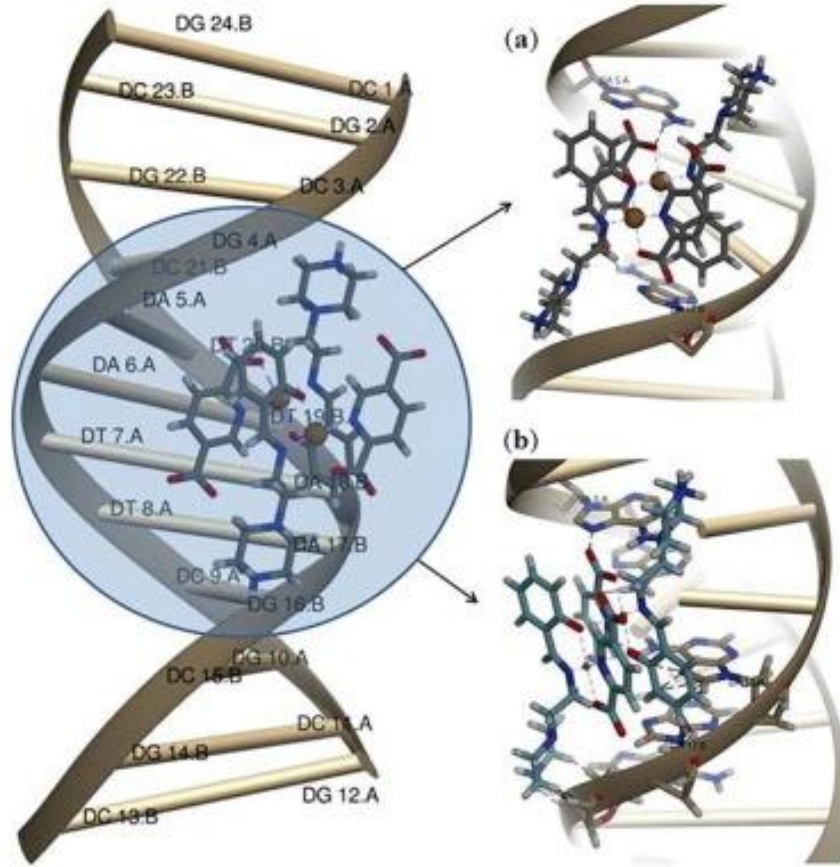
Şekil 2.15. (a) Schiff Bazı Ligandları HL1, (b)HL2, (c)Cu (II) Kompleksi (1) ve (d)Cu (II) Kompleksi (2)'nin HSA Protein Yerleştirme Görüntüleri

2018 yılında yapılan başka bir çalışmada ise bir dizi 2-[[3-(süstitüe fenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetilen]amino}fenol), süstitüe pirazol-4-karbaldehitlerden mikrodalga yöntemi ile sentezlenmiş ve yapıları IR, NMR, kütle spektrometresi, element analizi ve X-ışını kristal yapı analizleri ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin protein 3GCW'nin bağlanma bölgesine moleküler yerleştirme çalışması, olası bağlanma modlarının anlaşılması ile önemli aktivite göstermiştir. Bileşikler, Doksorubisinden (standart) bile daha yüksek olan en yüksek kenetlenme skorunu ve kayma enerjisini göstermiştir. Bu çalışma ile bir bileşikte daha fazla elektronegatif Cl, N ve O atomunun varlığının kenetlenme aktivitesini arttırdığını ortaya koymaktadır (Şekil 2.16). Bileşikler, bu çalışmada referans olarak kullanılan doksorubisine yakın antikanser aktivite göstermiştir (Wazalwar ve ark., 2018).



Şekil 2.16. Sentezlenen Schiff Bazı Ligandının Kenetlenmesi

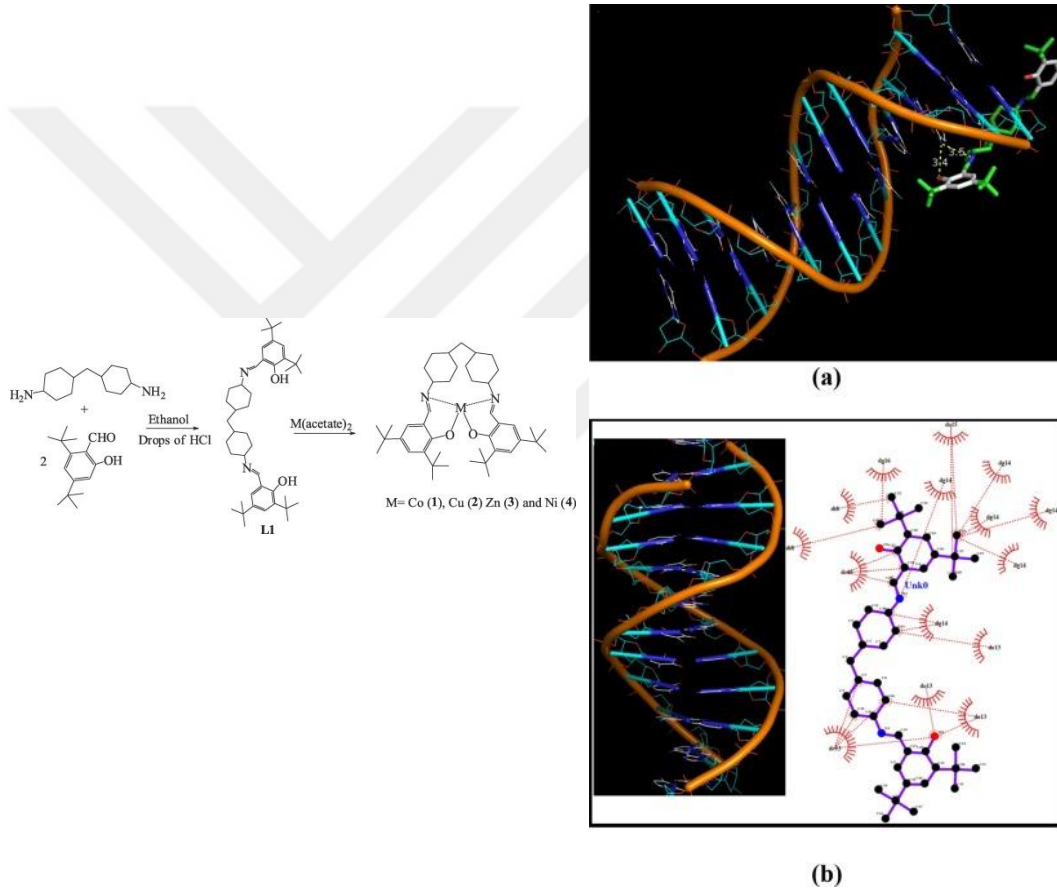
Başka bir çalışmada ise iki bakır (II) kompleksinin sentezi, kristal yapısı, DNA/protein bağlanması, sitotoksite çalışmaları ve moleküler docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Kristal yapı analizinde, katı halde hem $[Cu(HL)(pdc)]_2$ (1) hem de $[Cu(L')_2]_2$ (2)'nin dinükleer olduğu ve her iki kompleks de Schiff bazının, iki dişli bir ligand olarak davrandığı belirlenmiştir. Spektroskopik ve moleküler docking çalışmaları, komplekslerin Tyr149 bölgesinde BSA'yı bağlayarak serum albümini ile etkileşime girdiğini göstermiş, ek olarak da interkalasyon bağlama modu aracılığıyla CT-DNA ile etkileşime girmişlerdir. MTT testi sonuçları, komplekslerin insan göğüs kanseri hücre dizisi MCF7 üzerinde daha yüksek antikanser aktivitesi göstermiştir (Manna ve ark., 2019). Şekil 2.17'de bileşik 1'in B-DNA ile moleküler yerleşimi, bağlanma yerlerini, (a) hidrojen bağlarını ve (b) moleküller arası etkileşimleri görülmektedir.



Şekil 2.17. Bileşik ile B-DNA Moleküler Yerleşimi ve Bağlanma Yerleri

2020 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada ise Schiff bazı ligandı ile bakır, kobalt, nikel ve çinko metal kompleksleri sentezlenmiş ve karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Ligand ve metal kompleksleri, A549 ve H1299 akciğer kanseri hatları ile antikanser

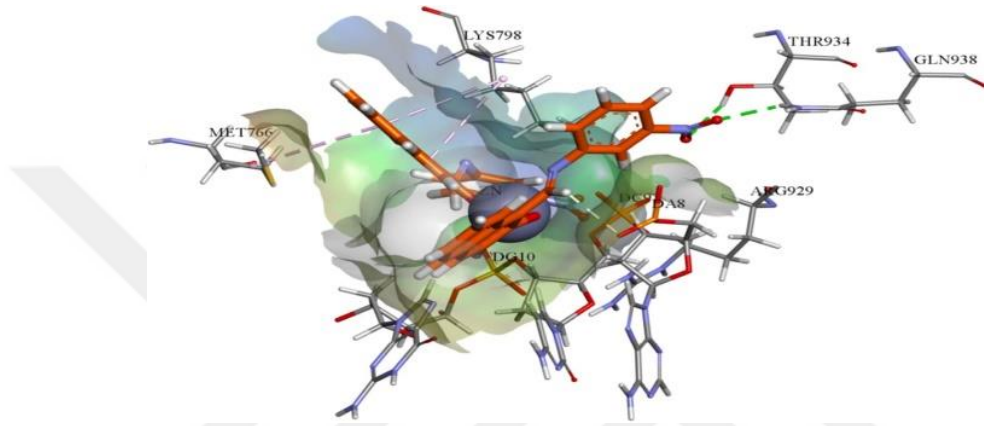
aktiviteleri açısından taranmıştır. Sonuçlar, çinko metal iyon kompleksinin 20 mM konsantrasyonda A549 ve H1299 akciğer kanseri hatları için %83,60 ve %88,52 inhibisyon ile en aktif olduğunu göstermiştir. Ayrıca, DNA bağlanma çalışması, maksimum çinko metal iyon kompleksi ($2,31 \times 10^5$) ile iyi bağlanma sabit değeriyle ($0,94 \times 10^5 - 2,31 \times 10^5$) antikanser aktivite sonuçları doğrulanmıştır. Docking çalışması ayrıca moleküllerin DNA ile hidrojen bağı ve hidrostatik etkileşimler yoluyla güçlü bir şekilde etkileşime girdiğini doğrulamış (Şekil 2.18), moleküllerin etkileşimler için DNA'nın küçük oluklarını tercih ettiği de gözlenmiştir (Ali ve ark., 2020).



Şekil 2.18. Ligandın DNA ile Kenetlenme Modeli (a) 3D ve (b) 2D Görüntüleri

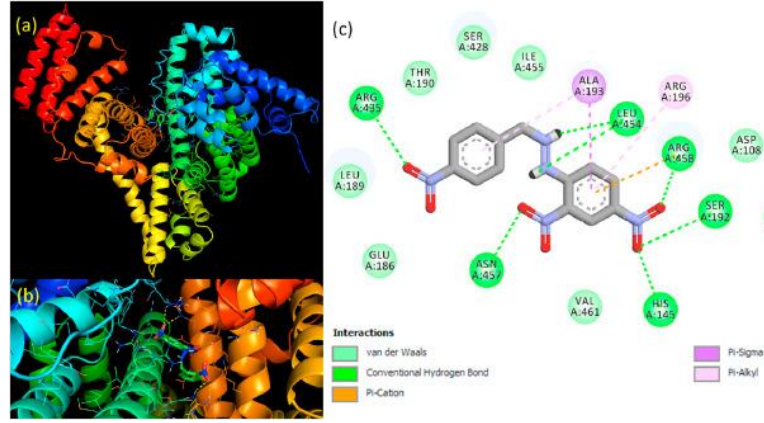
Başka bir çalışmada ise yeni bir Schiff bazı ile iki metal kompleksi sentezlenmiş ve FT-IR, NMR, element analizleri, EIS-MS ve TGA ile yapısal karakterizasyon gerçekleştirilmiştir. XRD sonuçları, keto halinde Schiff bazı moleküllerinin ve H-bağının varlıklarını göstermiştir. Metal komplekslerinin tetrahedral geometrisine sahip olduğu belirlenmiştir. Metal komplekslerinin Schiff bazından daha iyi alkalın fosfataz enzimi testleri sonuçlarına varılmıştır. Ayrıca biyolojik tarama, ligandın metal komplekslerine

kıyasla iyi antidiyabetik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Kolesterol ve trigliserit düzeylerinin ligandın yanı sıra metal kompleksleri ve CoL_2 'den etkilendiği anti-kolesterol kullanımları için güçlü olduğu belirlenmiştir. ZnL_2 'nin kanser hücresine karşı aktif olduğu da belirlenmiştir (Rauf ve ark., 2020). Şekil 2.19'da ZnL_2 bileşiklerinin bağlanma afiniteleri top ve çubuk, 4FM9'a esnek bir şekilde yerleşmeyi içeren hidrojen bağlarını (yeşil noktalı çizgiler) ve π -alkil etkileşimlerini (gül pembesi noktalı çizgiler) göstermektedir.



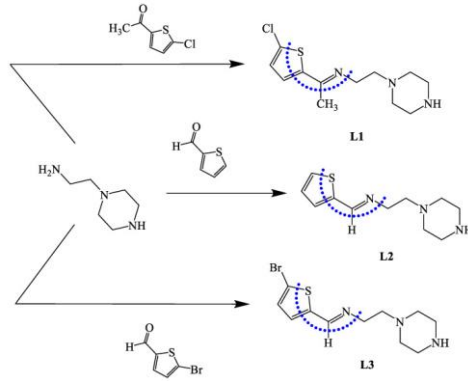
Şekil 2.19. ZnL_2 Bileşiklerinin Bağlanma Afiniteleri

Behera ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan bir çalışmada, üç Schiff bazı (L1-L3) ile BSA arasındaki etkileşim, pH=7 fizyolojik koşul altında floresans spektroskopik teknikler kullanılarak araştırılmıştır. Moleküler yerleştirme analizi, ligandların çeşitli kovalent olmayan etkileşimler yoluyla BSA ile etkili bir şekilde bağlandığını ortaya çıkarmış, üç ligandın BSA'ya karşı neredeyse aynı ve etkili bağlanma göstermesine rağmen sitotoksistide önemli farklılıklar görülmüştür (Şekil 2.20). Daha yüksek floresan söndürme kabiliyetine sahip L3 ve L1 ligandları, L2 ligandından daha yüksek bir sitotoksistite göstermiştir. Nitro grubunun m-pozisyonda bulunduğu ligand L2, HeLa ve HT-29 hücre dizilerine karşı en düşük toksisiteyi ve antiproliferatif aktivite sergilemiştir (Behera ve ark., 2020).



Şekil 2.20. Yerleştirilmiş BSA-L3 Kompleksinin 3B Görünümü (a ve b), Ligand L3 ile Etkileşimli BSA Amino Asit Kalıntıları için 2B Gösterimi (c)

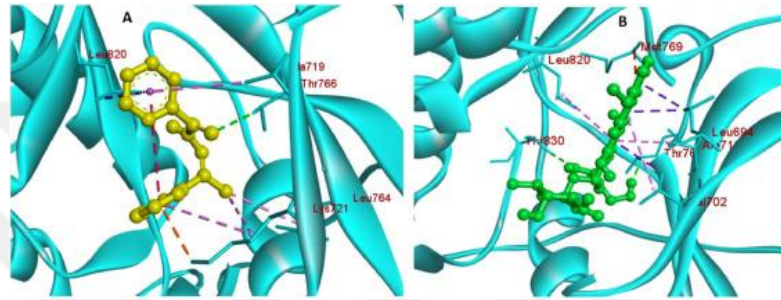
2020 yılında yapılan bir başka çalışmada üç yeni NNNS-Schiff bazı, L1–L3, 2-(piperidin-4-il) etanaminin karşılık gelen karbonil bileşikleriyle yoğunlaştırılmasıyla sentezlenmiştir (Şekil 2.21). Sentez sırasındaki reaksiyon FTIR ve UV-Vis spektroskopisi ile başarılı bir şekilde belirlenmiş, hazırlanan ligandların yapıları spektral ve teorik olarak karakterize edilmiştir (Warad ve ark., 2020).



Şekil 2.21. L1 – L3 Schiff Bazlarının Sentezi

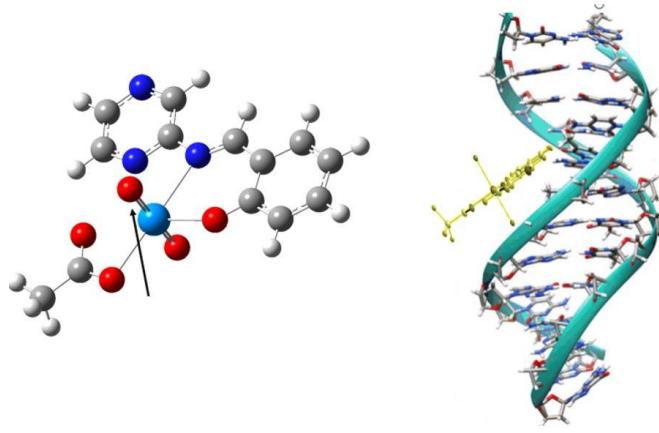
Başka bir çalışmada iki Schiff bazının (E)–1-(1-(4-nitrofenil)etiliden)-2-fenilhidrazin ve (E)–3-bromo-N'-(1-feniletilden)benzohidrazid sentezi gerçekleştirilmiş, her iki bileşiğin yapıları spektroskopik ve X-ışını kristalografik yöntemlerle tam olarak aydınlatılmıştır. Her iki bileşikteki supramoleküler yapıların genel topolojisini sağlayan kovalent olmayan etkileşimler, X-ışını kristalografisi ve hesaplama yöntemleri kullanılarak araştırılmış, hidrojen bağı, $\pi\cdots\pi$ istifleme, C-H $\cdots\pi$ ve Br $\cdots$ Br etkileşimlerinin göze çarpan rolü, Hirshfeld yüzey analizi kullanılarak araştırılmıştır. Dört kanser hücre hattına karşı

biyodeğerlendirme, bileşiğin test edilen tüm insan kanserli hücre hatlarında, yani, NCI-H460 ve NCI-H460/Bcl-2 (küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre dizileri), MDA-MB-231 ve MCF-7 (meme kanseri hücre dizileri) karşılaştırılmış, her iki Schiff bazının bağlanma modları, moleküler yerleştirme çalışmaları kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin olumlu farmakokinetik özellikler gösterdiği de belirlenmiştir (Andleeb ve ark., 2021). Ligandların 3 boyutlu yerleştirme pozisyonu Şekil 2.22’de reseptör şeritlerle, ligandlar ise top ve çubuk modeliyle gösterilmiştir.



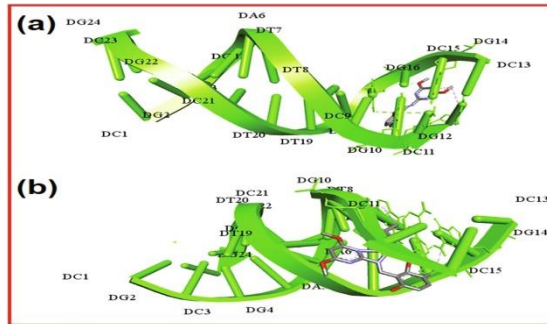
Şekil 2.22. Ligandların 3 Boyutlu Yerleştirme Pozisyonu

Yapılan başka bir çalışmada Schiff bazı ligandları ve uranil kompleksleri sentezlenmiş, analitik ve spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir. DNA bağlanması, $1,0 \times 10^{-6}$ - $3,33 \times 10^{-5}$ aralığında (K_b) değerleri ile interkalasyon bağlanma modu göstermiş, moleküler yerleştirme analizleri uranil komplekslerinin Schiff bazı ligandlarından daha yüksek bağlanma enerjilerine ve skorlarına sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (Şekil 2.23). Schiff bazı ligandları ve bunların uranil kompleksleri iki tip kanser hücre hattına karşı incelenmiş ve elde edilen veriler uranil komplekslerinin antikanser aktivitelerinin serbest ligandlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir (Howsau ve ark., 2021).



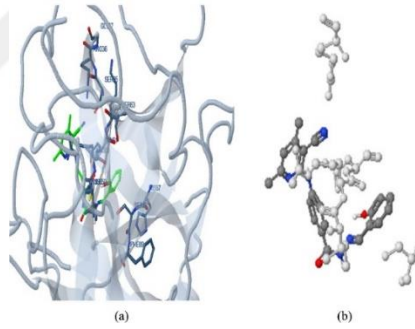
Şekil 2.23. Uranil Kompleksinin CT-DNA Bağlanmasıyla Etkileşiminin İnterkalasyon Bağlanma Modu

2021 yılındaki başka bir çalışmada biyolojik olarak aktif pirimidin türevi Cu(II) kompleksi sentezlenmiş ve analitik ve çoklu spektroskopik tekniklerle başarıyla karakterize edilmiştir. Oluşum kompleksi için ligand bölgelerinin metale bağlanması FT-IR ile doğrulanmış ve sonuçlar, azometin ve pirimidin nitrojen atomlarının ve asetatın oksijen atomunun, merkezi metal atomunun koordinasyonunda rol oynadığını göstermiştir. UV-Görünür, ESI-MS ve ESR spektroskopik sonuçları Cu(II) kompleksinin önerilen yapısının kare düzlemsel geometriye sahip olduğu belirlenmiştir. Antimikrobiyal ve antioksidan sonuçlar, hazırlanan bileşiklerin daha iyi antimikrobiyal ve radikal temizleyici maddelere sahip olduğunu göstermiştir. DNA ve BSA etkileşim sonuçları ligand ve Cu(II) kompleksinin biyomoleküllerle etkileşime girebileceğini göstermiştir (Şekil 2.24). Ayrıca hazırlanan bileşiklerin biyomoleküllerle moleküler kenetlenmesi sonuçları, hazırlanan bileşikler ve biyomoleküller arasında olası düzenlemelerin olduğunu göstermiştir (Saleem ve ark., 2021).



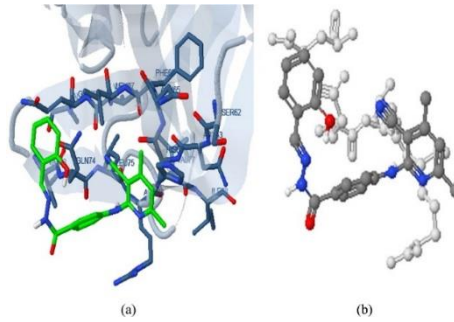
Şekil 2.24. Schiff Bazı Ligandı (a) ve Cu(II) Kompleksinin (b) DNA ile Moleküler Yerleşimi

2021 yılında yapılan bir çalışmada, bir hidrazon (HL) ve Co(II), Ni(II) ve Cu(II) komplekslerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve karakterizasyonları yapıldıktan sonra DNA bağlanması ve biyolojik aktivitesi araştırılmıştır. Spektroskopik, manyetik, termal analiz ve teorik verilere dayanarak mevcut metal kompleksleri, ligandın (HL), enol formundaki karbonil grubunun oksijeni, azometin (-C=N-) grubunun azot atomu ve fenolik asit yoluyla koordine eden monobazik bir üç dişli gibi davrandığı oktahedral bir geometrisi olduğu belirlenmiştir. Komplekslerin bağlanma sabitinin ligandinkinden (HL) nispeten daha yüksek olduğu bulunmuştur. PDB ID: 6Y84 ile RCSB protein veri bankasından geri kazanılan SARS-CoV-2 ana proteazına bağlanarak HL'nin COVID-19'a karşı aktivitesini ve bunun prostat kanseri reseptörü 3qum ile antikanser aktivitesini tahmin etmek için moleküler kenetlenme kullanılmıştır. Sonuçta bu bileşiklerin terapötik kullanımlarda faydalı olabileceği belirlenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler için Şekil 2.25’de reseptör prostat kanseri ile etkileşimi, ligand (HL) için ((a)'da yeşil ve (b)'de mavi) 3qum görülmektedir (El-Gammal ve ark., 2021).



Şekil 2.25. Reseptör Prostat Kanseri ile Etkileşimde Ligand

6Y84 SARS-CoV-2 ana proteaz ile COVID-19'un ligandsız aktif bölgesi ile etkileşimi de ((a)'da yeşil ve (b)'de mavi) Şekil 2.26’da verilmiştir.



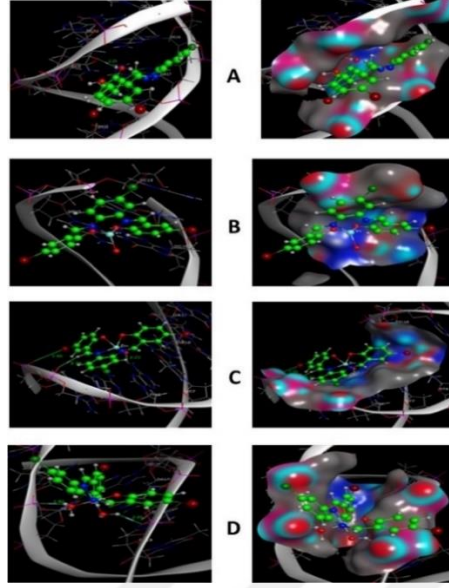
Şekil 2.26. 6Y84 SARS-CoV-2 Ana Proteazının COVID-19'un Ligandlanmamış Aktif Bölgesiyle Etkileşimi

Abdel-Rahman ve arkadaşları tarafından 2022 yılında yapılan çalışmada; halojenli bir dibazik tetra-dentat ligandı ve ZrOL, VOL ve $\text{ZnL}(\text{H}_2\text{O})_2$ kompleksleri sentezlenmiş ve yapılar spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Kompleksler, mikroanalizle doğrulandığı gibi 1:1 (ligand-metal) tutulan stokiyometrik bir oranda bulunmuştur. Analitik ve spektral verilere göre elde edilen ZrOL, VOL kompleksleri çarpık kare piramidal geometrilere sahipken, $\text{ZnL}(\text{H}_2\text{O})_2$ kompleksi çarpık oktahedral geometriye sahip olduğu belirlenmiştir. Hazırlanan kompleksler, H_2L azometin ligandına kıyasla gelişmiş antioksidan aktivite göstermiştir. İncelenen H_2L ligandının ve komplekslerinin Hep-G2, HCT-116 ve MCF-7 hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktivitesi; $\text{VO} > \text{ZrOL} > \text{ZnL}(\text{H}_2\text{O})_2 > \text{H}_2\text{L}$ şeklinde belirlenmiştir. *In vitro* antibakteriyel ve antifungal aktiviteler, komplekslerin standart göstergeleri kıyasla test edilen organizmalara karşı umut verici biyoaktivitelere sahip gösterilmiştir. DNA bağlanma çalışmaları, komplekslerin DNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandığını göstermiştir. Etkileşimli kenetlenme çalışması CT-DNA ile aktarımını daha iyi anlamak için yapılmıştır. Moleküler kenetlenme çalışmaları, yeni komplekslerin ligandlarından daha fazla negatif enerjiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu, yeni komplekslerin H_2L ligandlarına kıyasla DNA ile güçlü bir şekilde etkileşimi göstermiştir (Abdel-Rahman ve ark., 2022). Şekil 2.27'de VOL ve ZrOL komplekslerinin CT-DNA ile önerilen etkileşimi ve $\text{ZnL}(\text{H}_2\text{O})_2$ şelatının CT-DNA ile önerilen etkileşimi verilmiştir.



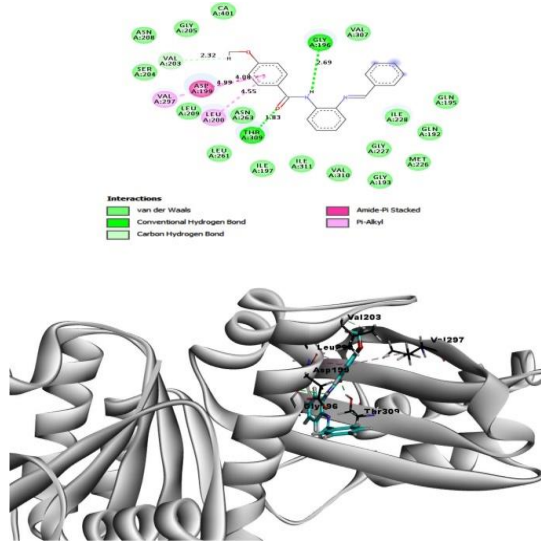
Şekil 2.27. VOL ve ZrOL Komplekslerinin CT-DNA ile Önerilen Etkileşimi ve $\text{ZnL}(\text{H}_2\text{O})_2$ Şelatının CT-DNA ile Önerilen Etkileşimi

Yapılan çalışmada H_2L (A), VOL (B), ZrOL (C) ve $\text{ZnL}(\text{H}_2\text{O})_2$ (D) ile insan DNA'sının reseptörünün aktif bölgesi arasındaki etkileşimin moleküler yerleştirme çalışmaları da (PDB ID: 1BNA) Şekil 2.28'de verilmiştir.



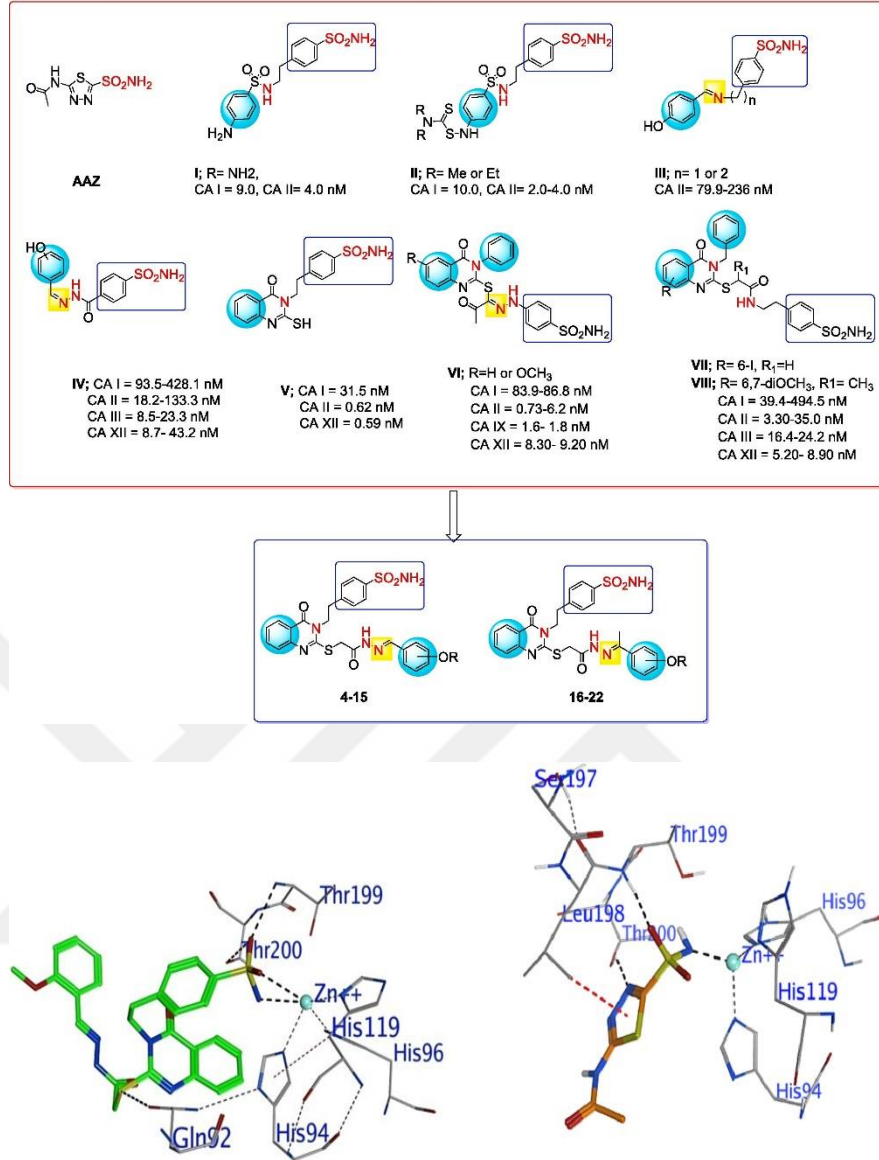
Şekil 2.28. H_2L , VOL , $ZrOL$ ve $ZnL(H_2O)_2$ ile İnsan DNA'sının Reseptörünün Aktif Bölgesi Arasındaki Etkileşim

Bir amino ve karbonil bileşiğinden türetilen Schiff bazları, azometin azot atomuyla metal iyonlarını koordine eden önemli bir ligand sınıfıdır ve kapsamlı bir şekilde Salma Kouser ve arkadaşları tarafından 2023 yılında incelenmiştir. Azometin türevlerinde $CN=$ bağlantısı biyolojik aktivite için gereklidir; bazı azometinlerin kayda değer antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir. Schiff bazı kompleksleri, hazırlayıcı erişilebilirlikleri ve yapısal çeşitlilikleri nedeniyle ana grup ve geçiş metali koordinasyon kimyasındaki en önemli stereo kimyasal modeller arasında sayılmaktadır. Bu bulgudan yola çıkarak bir dizi metal kompleksi sentezlenmiş ve antibakteriyel aktivite açısından karakterize edilmiştir. Ligand ve metal kompleksleri IR, NMR, UV-Vis., element analizi, molar elektrik iletkenliği, manyetik duyarlılık ve termal çalışmalar gibi analitik ve spektral tekniklerle karakterize edilmiştir. Spektroskopik tekniklere dayanarak komplekslerin önerilen kare düzlemsel geometrileri doğrulamaktadır. Bu seriler arasında platin metal iyonlu bileşik, yerleştirme çalışmalarıyla da doğrulanan güçlü bir aktivite sergilemiştir (Kouser ve ark., 2023). Ligandın FtsZ proteini (2D) ve (3D) ile bağlanma yerleştirme çalışmaları Şekil 2.29'da verilmiştir.



Şekil 2.29. Ligandın FtsZ Proteini (2D) ve (3D) Bağlanması

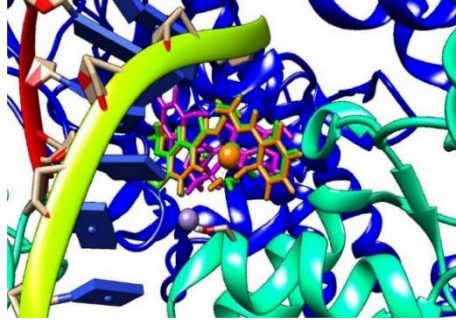
El-Azab ve arkadaşları tarafından 2023 yılında yapılan bu çalışma, etilbenzensülfonamid 4 – 22 iskelesine bağımlı olan bir dizi yeni ikame edilmiş Schiff bazlarının I, II, IX ve XII izoformlarına (hCA, EC 4.2.1.1) karşı önleyici etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bu bileşiklerin hCA I, izoformlarının aktivitesini azaltmada önemli etkinlik göstermiş ve hCA IX'a karşı önemli düzeyde seçici inhibitör etki sergilemiştir. (El-Azab ve ark., 2023). Schiff bazı bileşikleri (4–22) ve bildirilen CA (I) sülfonamitleri ve insan karbonik anhidraz XII'nin (PDB kodu: 1JD0) bağlanma bölgesine eş-kristalleştirilmiş inhibitörün (sağ panel) ve yerleştirilmiş bileşik 8'in (sol panel) 3D görüntüsü Şekil 2.30'da verilmiştir.



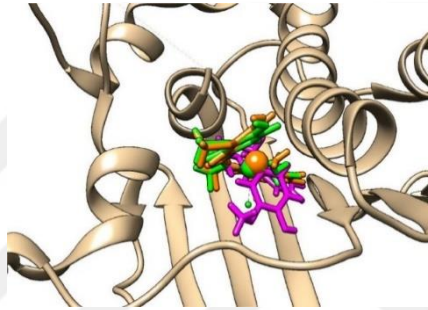
Şekil 2.30. Schiff Bazı Bileşikleri ve Bildirilen CA (I) Sülfonamitleri ile İnsan Karbonik Anhidraz XII'nin Bağlanma Bölgesine İnhibitör-Bileşik 3D Görüntüsü

2024 yılında Ejidike ve arkadaşları sentezlenen bileşiklerin spektroskopik karakterizasyon, DFT hesaplamaları, *in vitro* farmakolojik potansiyeller ve N,N,O-Schiff bazı ve üç değerlikli metal komplekslerinin moleküler yerleştirme çalışmalarını gerçekleştirmiştir (Ejidike ve ark., 2024). Reseptörün bağlanma ceplerinde incelenen üç molekülün üst üste binmesi ve incelenen molekülden hedef 5BOD'dan oluşan komplekslerin bağlanma ceplerinin örtüşmesini oluşturması Şekil 2.31'de ve molekülden (HL, C2, C5) ve hedef 5BOD'dan oluşan komplekslerin bağlanma

ceplerinin örtüşmesi de Şekil 2.32’de (HL macenta, C2 yeşil ve C5 turuncu renkle vurgulanmış) verilmiştir.



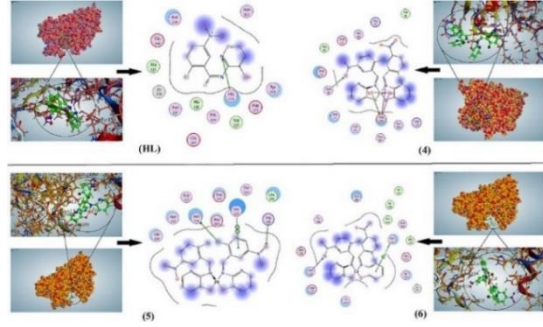
Şekil 2.31. Reseptörün Bağlanma Ceplerinde İncelenen Üç Molekülün Örtüşmesi



Şekil 2.32. HL, C2, C5 Moleküllerinin ve Hedef 5BOD'den Oluşan Komplekslerin Bağlanma Ceplerinin Örtüşmesi

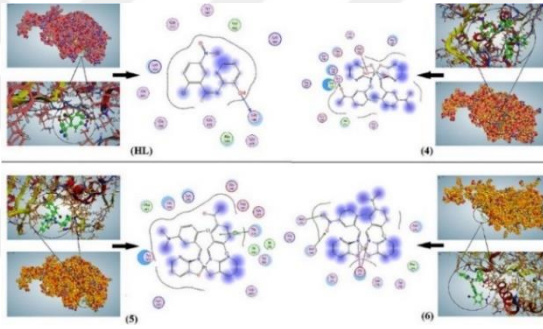
2024 yılında El-Shalakany ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, biyoaktif NO-donör Schiff bazı ligandına sahip yeni iki değerlikli metal şelatlar, önemli yapısal ve aktivite korelasyon özellikleri sergilemiştir. Tüm şelatların mononükleer olduğu ve metal iyonu, protondan arındırılmış hidroksil grubu ve azometin nitrojen atomu aracılığıyla iki liganda koordine olduğu belirlenmiştir. Şelatlaraya yönelik biyolojik tarama ve moleküler yerleştirme çalışmaları, bunların antibiyotik ve antikanser reaktifleri olarak çeşitli potansiyel uygulamaları araştırılmıştır. Bu bileşiklerin farklı metal iyonlarına dayanan yapı-aktivite ilişkileri, hesaplanan reaktivite tanımlayıcıları ile birlikte antibakteriyel ve antioksidan aktivite verileri ile ilişkilendirilmiş ve bileşikler için moleküler yerleştirme çalışmaları, farklı hidrojen bağlarının (H-alıcı, H-donör ve π -H) ve iyonik etkileşimlerin varlığından dolayı yüksek negatif bağlanma skorları göstermiştir. Bu nedenle yerleştirme çalışmaları, yüksek bağlanma potansiyellerini ve sonuç olarak test edilen makromoleküler reseptörlere karşı yüksek bağlanma afiniteleri belirlenmiştir (El-

Shalakany ve ark., 2024). Sentezlenen bileşiklerin *S. Aureus* (PDB ID: 1BQB) kenetlenme etkileşimleri Şekil 2.33’de görülmektedir.



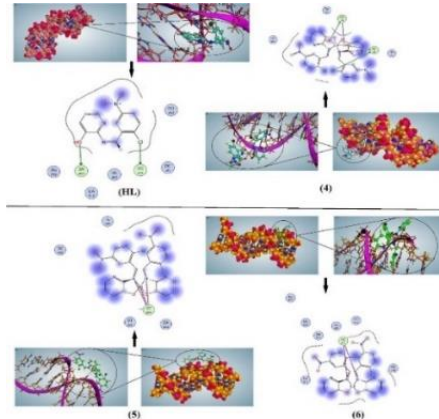
Şekil 2.33. Sentezlenen Bileşiklerin *S. Aureus* Kenetlenme Etkileşimleri

Bileşiklerin *E. Coli* (PDB ID: 4BJP) kenetlenme etkileşimleri ise Şekil 2.34’de görüldüğü gibidir.



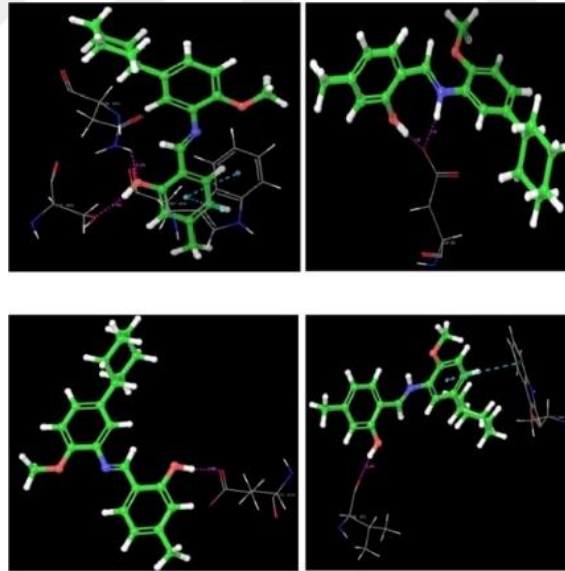
Şekil 2.34. Sentezlenen Bileşiklerin *E. Coli* Kenetlenme Etkileşimleri

Biyoaktif NO-donör Schiff bazı ligandından hazırlanan bu şelatların DNA (PDB ID: 1BNA) araştırılan bileşiklerle kenetlenme etkileşimleri ise Şekil 2.35’de verilmiştir.



Şekil 2.35. Sentezlenen Bileşiklerle DNA Kenetlenme Etkileşimleri

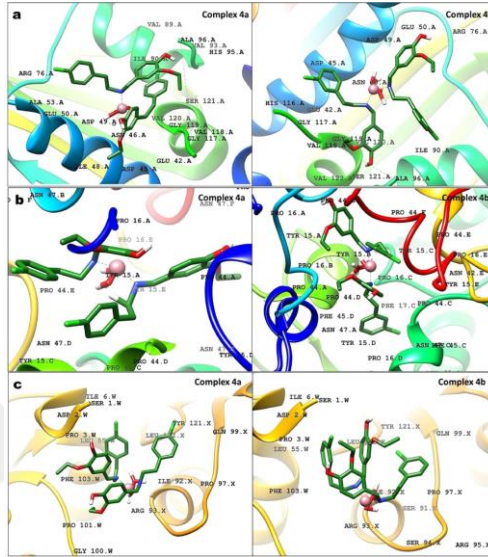
Başka bir çalışmada ise, yeni Schiff bazları ve bunların Co(II), Ni(II) ve Cu(II) komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu, antikanser, antibakteriyel, antifungal, DNA etkileşimleri, ADMET, moleküler yerleştirme ve antioksidan değerlendirmesi üzerine incelemeler yapılmıştır. Bu çalışmada NMR, FT-IR, UV-Vis, ESR ve TGA gibi element analizi ve spektral analiz ile karakterize edilen yeni bir Schiff bazı ligandından (HL) üç yeni Schiff bazı metal kompleksleri sentezlenmiş, analiz sonuçlarında Co(II) kompleksinin oktahedral bir geometriye sahip olduğu, Ni(II) ve Cu(II) komplekslerinin ise kare düzlemsel geometriye sahip olduğu belirlenmiştir. DNA etkileşim çalışmaları, sentezlenen üç kompleksin interkalatif mod yoluyla bağlandığını ortaya koymuş, DNA çalışmaları sentezlenen üç kompleksin her iki bölünme modunda da çentikli veya doğrusal forma bölündüğü sonucuna varılmıştır. Farmakokinetik özellikler, yerleştirme çalışmaları, antioksidan, antimikrobiyal ve sitotoksosite ile yapılan biyolojik çalışmalar, bakır komplekslerinin diğer komplekslere ve bunların ilgili ligandlarına kıyasla gelişmiş aktivite gösterdiğini göstermiştir (Babu ve ark., 2023). Şekil 2.36'da 6IU7-2ADO'nun çeşitli amino asit kalıntıları ile bir hidrojen ve hidrofobik etkileşimler yoluyla Schiff bazı ligandının (HL) kenetlenmesi görülmektedir.



Şekil 2.36. 6IU7-2ADO'nun Amino Asit Kalıntıları ile Ligandının Kenetlenmesi

2024 yılında yapılan başka bir çalışmada, 3-etoksi-4-hidroksibenzaldehit ve klorofenil etilamin türevlerinin yeni Co(II) Schiff bazı kompleksleri sentezlenmiş ve karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca, bu komplekslerin antimikrobiyal ve

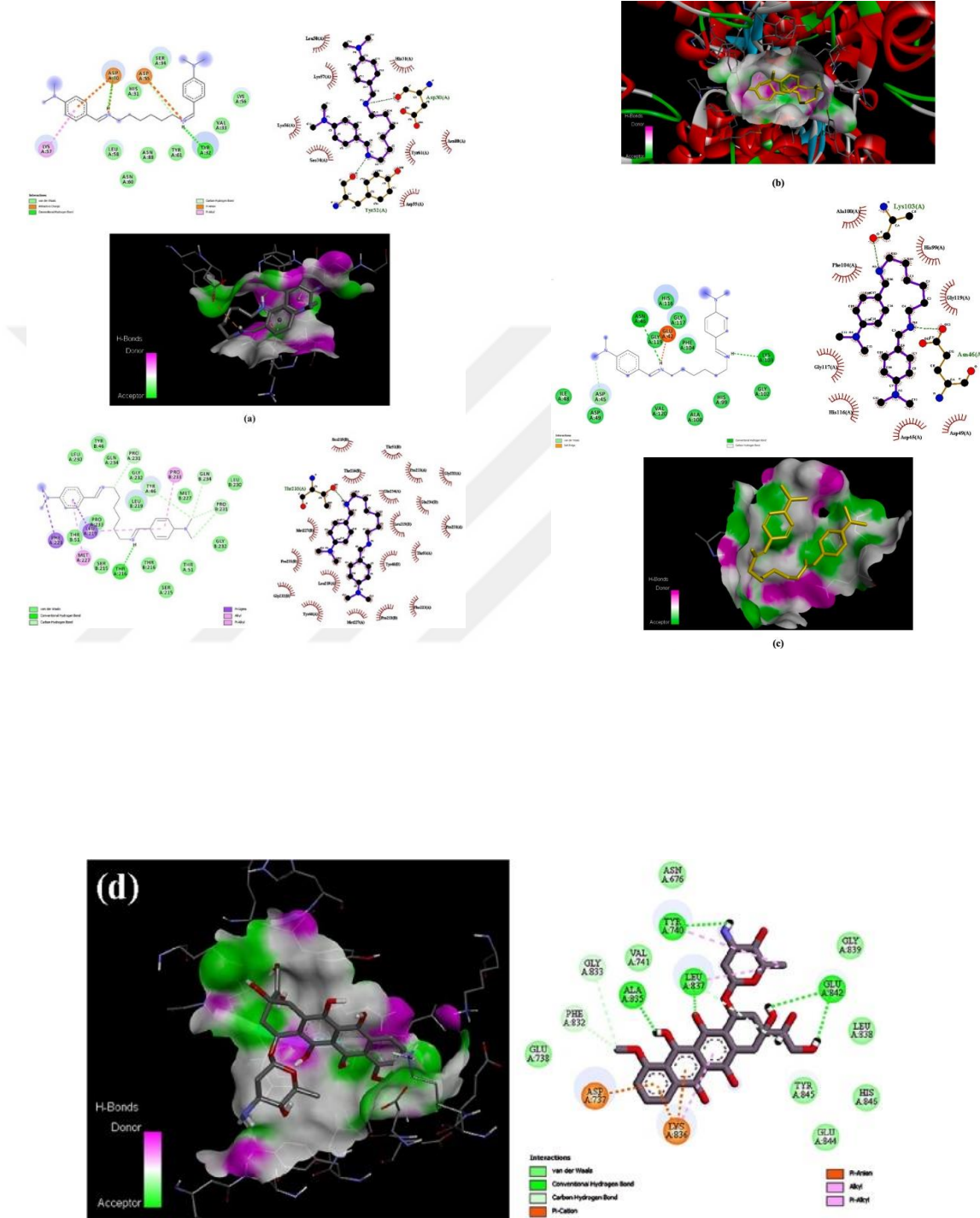
biyolojik olarak aktif ajanlar olarak yeni nesil Schiff bazı türevli Co(II) komplekslerinin önünü açtığı sonucuna varılmıştır (Alnoman ve ark., 2024). Antibakteriyel reseptörlü enzim aktif bölgelerindeki yerleştirilmiş komplekslerin (yeşil çubuklar) en iyi 3B gösterimi ((a) *E. coli* DNA (1KZN), (b) Tip II FA sentezindeki enzimler: FabZ (1U1Z) ve (c) FabI (5CGI)) Şekil 2.37’de verilmiştir.



Şekil 2.37. Antibakteriyel Reseptörlü Enzim Aktif Bölgelerinde Yerleştirilmiş Komplekslerin 3B Gösterimi

2024 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, 4-dimetilaminobenzaldehit ve heksan-1,6-diaminin reaksiyonundan N,N'-bis(4-dimetilaminobenziliden)heksan-1,6-diaminin bir Schiff bazı ligandı sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiğin yapısı karakterize edildikten sonra kanser terapisine yönelik yardımcı terapötik ajanlar için umut verici bir aday olduğu doğrulanmıştır. Sentezlenen Schiff bazı ligandı, *E. coli*'ye karşı güçlü bir inhibisyon bölgesi çapı göstermiş ve Schiff bazı ligandının IC değeri $6,27 \text{ mg.ml}^{-1}$ olarak belirlenmiştir. Sentezlenen bileşiğin antibakteriyel aktivitesi Gram-pozitif bakteriler olarak *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* ve *Enterococcus faecalis*'e ve Gram-negatif bakteriler olarak *Escherichia coli* ve *Pseudomonas*'a karşı değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşik bazı bakterilere (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*) karşı antibakteriyel aktivite gösterirken, bazılarına (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*) karşı herhangi bir antibakteriyel aktivite göstermemiştir. Yerleştirme deneyleriyle ligand ile 1STE, 1Z11 ve 1AJ6 reseptörleri arasındaki etkileşim, K_i (15,20 μM) ile en düşük afinite enerjisine

($-6.57 \text{ kcal.mol}^{-1}$) sahip en iyi kombinasyonun ligand etkileşimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Babaei ve ark., 2024). Ligandın bağlanma bölgeleriyle etkileşimi [(a) 1STE; (b) 1Z11 ve (c) 1AJ6 ve (d) doksorubisin] Şekil 2.38’de verilmiştir.



Şekil 2.38. Ligandın (L) Bağlanma Bölgeleriyle Etkileşimi

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Kullanılan Materyaller

Tez çalışması kapsamında sentez ve karakterizasyon çalışmaları, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi (EBYÜ) Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı ile EBYÜ Temel Bilimler Uygulama ve Araştırma Merkezi araştırma laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Çalışmalarda elektronik analitik terazi, pH-metre, manyetik karıştırıcı, etüv, su banyosu, çalkalayıcı, paralel sentez cihazı, erime noktası tayin cihazı ve çeşitli kimyasal/sarf malzemeler kullanıldı.

EBYÜ Temel Bilimler Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR Spektrometresi, Shimadzu 1240 model UV-Vis spektrofotometresi, FEI Quanta FEG 450 model Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), Panalytical Empyrean X-Işını Difraksiyon Cihazı (XRD) ligand ve komplekslerin karakterizasyonunda kullanıldı.

^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, Bruker Avance'ın NMR spektrometresinde DMSO- d_6 kullanılarak Ortadoğu Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuvarı Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Laboratuvarında alındı. Sentezlenen bileşiklerinin etki mekanizmalarının aydınlatılmasında Schrödinger Suite bilgisayar destekli moleküler modelleme programı kullanıldı.

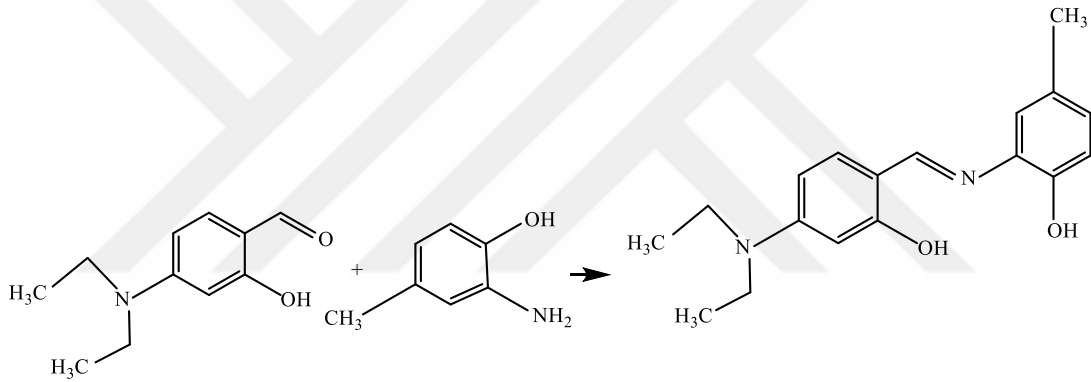
Deneyisel çalışmalarda 4-dietilamino-2-hidroksibenzaldehit (Sigma-Aldrich, %98), 2-amino-4-metilfenol (Sigma-Aldrich, %97), kobalt(II) asetat tetrahidrat (Merck, %99), nikel(II) asetat tetrahidrat (Sigma-Aldrich, %99,9), bakır(II) asetat monohidrat (Merck, %99), çinko(II) asetat dihidrat (Merck, %99,5), *p*-toluensülfonik asit (Merck, %98), etil alkol (Merck, %99,8), dietil eter (Sigma-Aldrich, %99,9) ve diğer çözücüler (Merck, %90,0-99,9) kullanıldı. Bunların yanında değişik ebatlarda reaksiyon balonları, beher, erlen, huni, damlatma hunisi, mezür, pipet, baget, damlalık, termometre, piset, süzgeç kâğıdı, saat camı, buharlaştırma kabı, cryo tüp, falkon tüp gibi sarf malzemeler de kullanıldı.

3.2. Sentez Çalışmaları

3.2.1. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Ligandının Sentezi

Paralel sentez cihazının 50 mL'lik balonuna 4-Dietilaminosalisilaldehit'in (1,93 g, 10 mmol) 10 mL etil alkoldeki çözeltisi bırakıldı ve bunun üzerine 10 mL etil alkolde çözülen 2-amino-4-metilfenol (1,23 g, 10 mmol) ile (0,01 g) *p*-toluen sülfonik asit çözeltisi damlatıldı. Bu reflax işlemi 60 °C'de 3 saat gerçekleştirildi (Şekil 3.1). Koyu kiremit rengindeki ürün dinlendirildikten sonra süzüldü, sıcak saf su ve dietil eter ile yıkandıktan sonra kristellendirildi. Elde edilen kristal formundaki ligand desikatörde muhafaza edildi (Maxim, 2008; Naeimi, 2010).

$C_{18}H_{22}N_2O_2$ (M.A: 298,386 g/mol), verim: % 76,00, Koyu kiremit

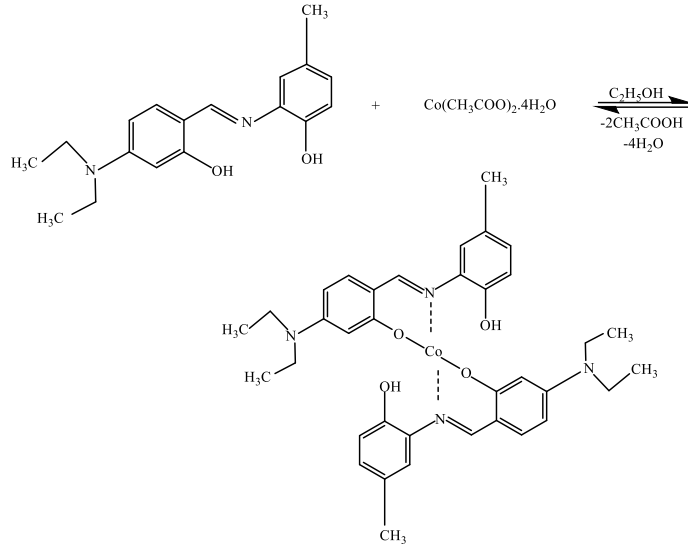


Şekil 3.1. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol

3.2.2. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Kobalt(II) Kompleksinin Sentezi

Paralel sentez cihazının 50 mL'lik balonuna 10 mL etil alkolde çözülen ligand (0,59 g, 1,00 mmol) bırakıldı ve üzerine 10 mL etil alkolde çözülen kobalt (II) asetat tetrahidrat (0,125 g, 0,50 mmol) damla damla ilave edilerek 60 °C'de iki saat karıştırıldı (Şekil 3.2). Kahverengi rengindeki kobalt (II) kompleksi dinlendirildi, süzüldükten sonra sıcak saf su ve dietil eter ile yıkandı ve kurutuldu (Maxim, 2008; Naeimi, 2010).

$CoC_{36}H_{42}N_4O_4$ (M.A: 653,689 g/mol), verim: % 58,00, Kahverengi

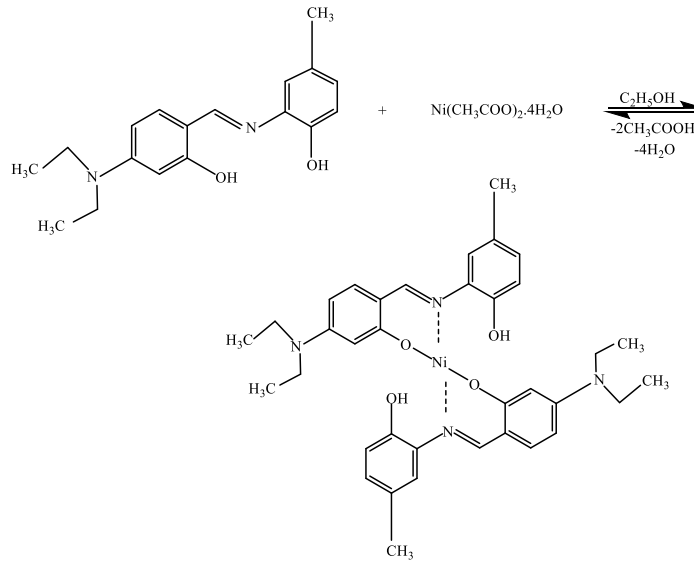


Şekil 3.2. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Ligandının Co(II) Kompleksi

3.2.3. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Nikel(II) Kompleksinin Sentezi

Paralel sentez cihazının 50 mL’lik balonuna 10 mL etil alkolde çözölen ligand (0,59 g, 1,00 mmol) bırakıldı ve üzerine 10 mL etil alkolde çözölen nikel (II) asetat tetrahidrat (0,124 g, 0,50 mmol) damla damla ilave edilerek 60 °C’de üç saat karıştırıldı (Şekil 3.3). Yeşil rengindeki nikel (II) kompleksi dinlendirildi, süzöldökten sonra sıcak saf su ve dietil eter ile yıkandı ve kurutuldu (Maxim, 2008; Naeimi, 2010).

NiC₃₆H₄₂N₄O₄ (M.A: 653,449 g/mol), verim: % 47,00, Yeşil

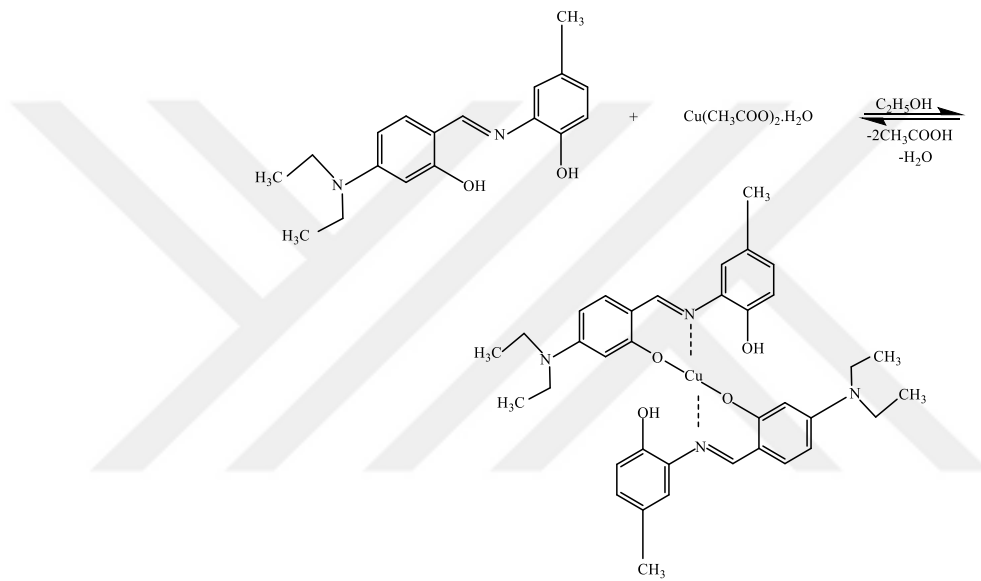


Şekil 3.3. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Ligandının Ni(II) Kompleksi

3.2.4. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Bakır(II) Kompleksinin Sentezi

Paralel sentez cihazının 50 mL'lik balonuna 10 mL etil alkolde çözülen ligand (0,59 g, 1,00 mmol) bırakıldı ve üzerine 10 mL etil alkolde çözülen bakır (II) asetatmonohidrat (0,10 g, 0,50 mmol) damla damla ilave edilerek 60 °C'de iki saat karıştırıldı (Şekil 3.4). Koyu yeşil rengindeki bakır (II) kompleksi dinlendirildi, süzildükten sonra sıcak saf su ve dietil eter ile yıkandı ve kurutuldu (Maxim, 2008; Naeimi, 2010).

$\text{CuC}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4$ (M.A: 658,302 g/mol), verim: % 49,00, Koyu yeşil

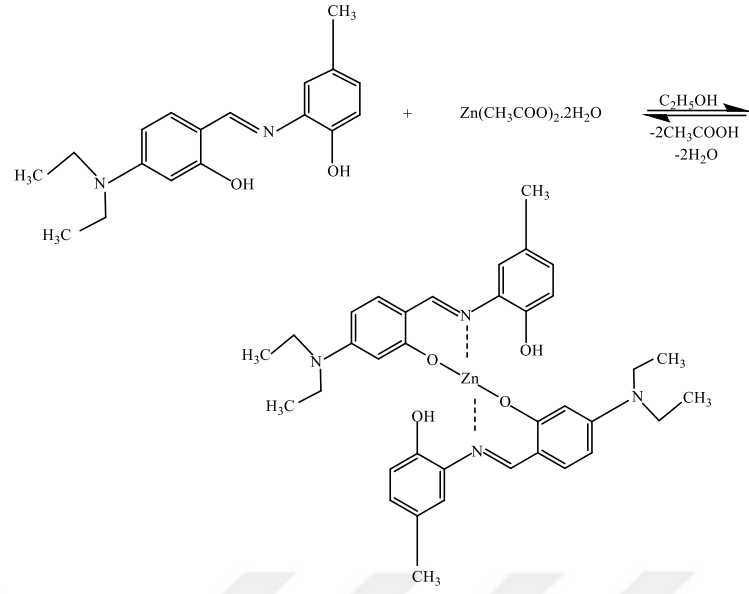


Şekil 3.4. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Ligandının Cu(II) Kompleksi

3.2.5. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Çinko(II) Kompleksinin Sentezi

Paralel sentez cihazının 50 mL'lik balonuna 10 mL etil alkolde çözülen ligand (0,59 g, 1,00 mmol) bırakıldı ve üzerine 10 mL etil alkolde çözülen çinko (II) asetatdihidrat (0,110 g, 0,50 mmol) damla damla ilave edilerek 60 °C'de bir saat karıştırıldı (Şekil 3.5). Açık sarı rengindeki çinko (II) kompleksi dinlendirildi, süzildükten sonra sıcak saf su ve dietil eter ile yıkandı ve kurutuldu (Maxim, 2008; Naeimi, 2010).

$\text{ZnC}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4$ (M.A: 660,146 g/mol), verim: % 56,00, Açık Sarı



Şekil 3.5. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Ligandının Zn(II) Kompleksi

4. BULGULAR

4.1. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol Ligand ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu

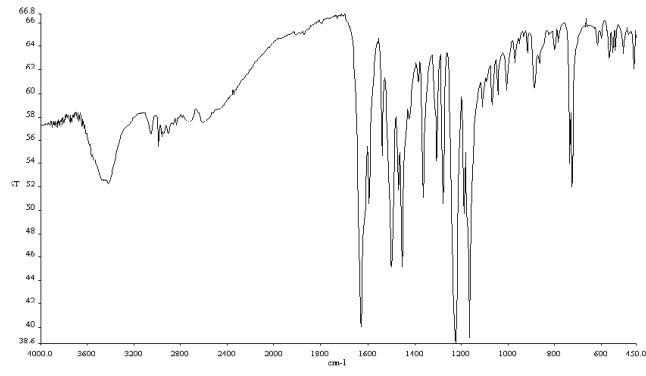
Sentezlenen 4-dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol ligandı ile bunun metal komplekslerinin yapılarının aydınlatılmasında çeşitli elemental, spektroskopik ve termal analiz teknikleri kullanıldı (Dos Santos, 2005; Maity, 2010).

Ligand ve Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin formül, molekül ağırlığı, renk, erime noktası, verim gibi bilgileri ile elemental analiz sonuçları Tablo 4.1’de verilmiştir.

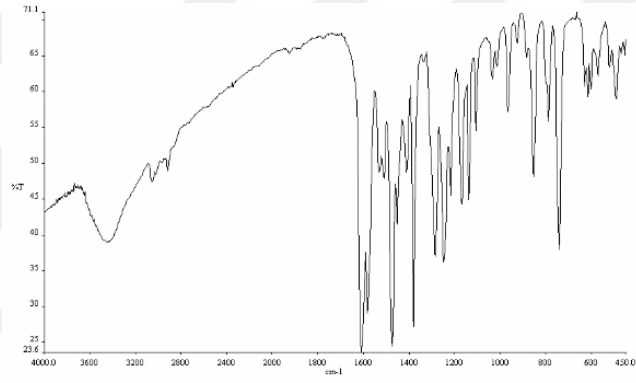
Tablo 4.1. Ligand ve Metal Komplekslerinin Analitik ve Fiziksel Verileri

Bileşik	Formül	MA (g/mol)	Renk	m.p (°C)	μ_{eff}	Verim (%)	Elementel Analiz, % Hesaplanan (Bulunan)		
							C	H	N
Ligand	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	298,386	Koyu Kiremit	132-134	-	76,00	72,46 (72,13)	7,43 (7,37)	9,39 (9,26)
[Co(L)₂]	$\text{CoC}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4$	653,689	Kahverengi	>300	4,09	58,00	66,15 (66,02)	6,48 (6,32)	8,57 (8,42)
[Ni(L)₂]	$\text{NiC}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4$	653,449	Yeşil	>300	2,68	47,00	66,17 (66,09)	6,48 (6,39)	8,57 (8,51)
[Cu(L)₂]	$\text{CuC}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4$	658,302	Koyu Yeşil	>300	1,73	49,00	65,68 (65,56)	6,43 (6,31)	8,51 (8,47)
[Zn(L)₂]	$\text{ZnC}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4$	660,146	Açık Sarı	>300	Dia.	56,00	66,15 (65,02)	6,41 (6,35)	8,49 (8,41)

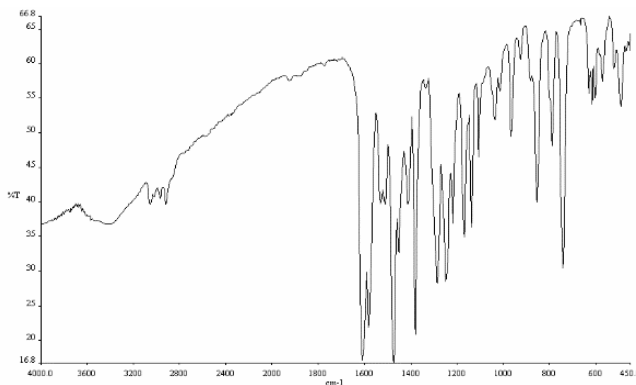
4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol ligandı ile metal komplekslerin yapısındaki fonksiyonel grupların belirlenmesi amacıyla FT-IR spektrometresinde 4000-400 cm^{-1} aralığında IR spektrumları ve Ligandın IR spektrumu Şekil 4.1.’de, bu ligandın metal komplekslerinin IR spektrumları ise Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5’de verilmiştir.



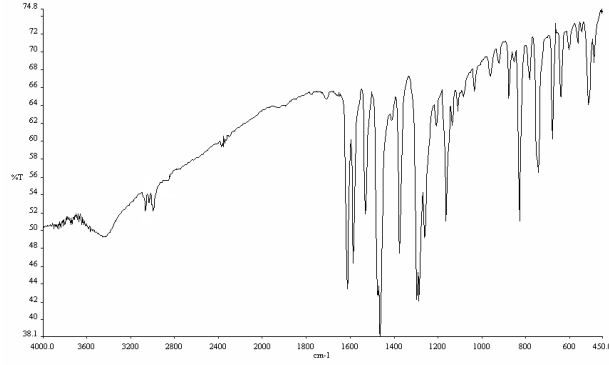
Şekil 4.1. Ligandının IR Spektrumu



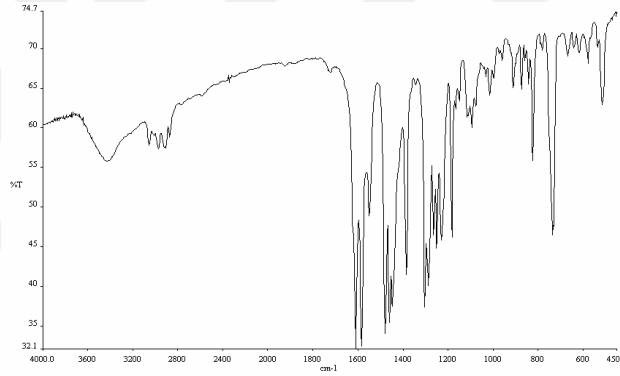
Şekil 4.2. [Co(L)₂] Kompleksinin IR Spektrumu



Şekil 4.3. [Ni(L)₂] Kompleksinin IR Spektrumu



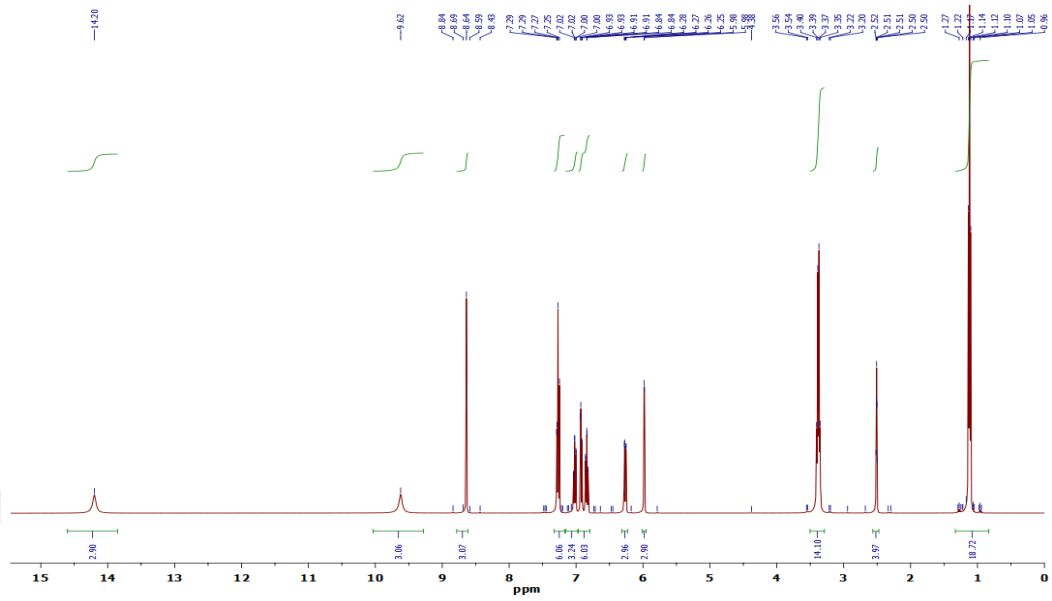
Şekil 4.4. [Cu(L)₂] Kompleksinin IR Spektrumu



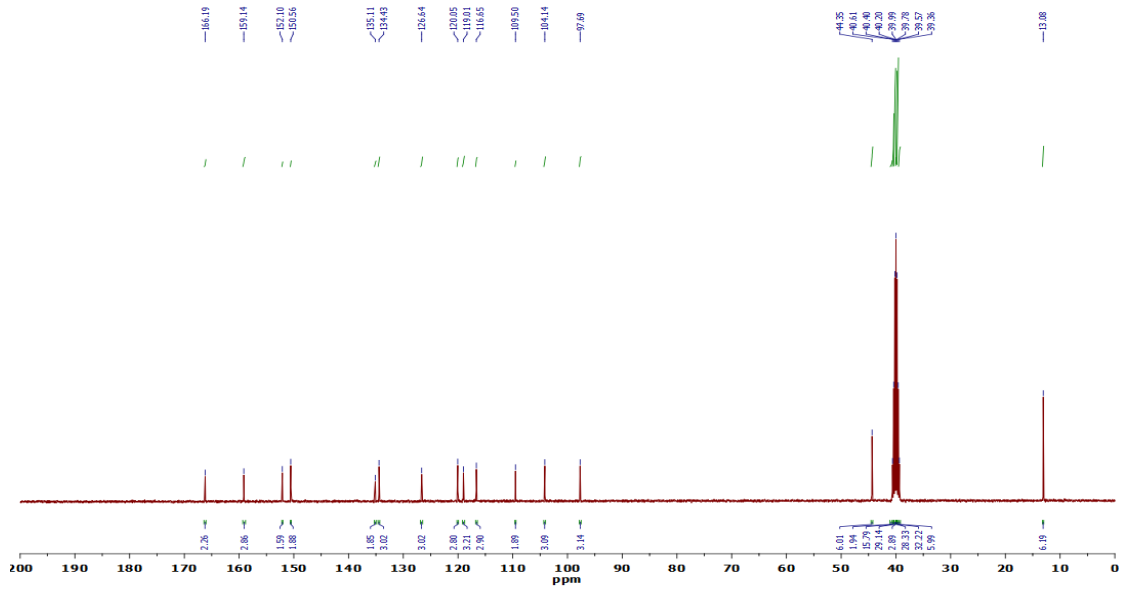
Şekil 4.5. [Zn(L)₂] Kompleksinin IR Spektrumu

4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol'ün yapısı hakkında daha fazla bilgi edinilmek amacıyla DMSO-d₆ ile ¹H-NMR ¹³C-NMR spektrumları alınarak Şekil 4.6 ve Şekil 4.7'de verilmiştir (Tuna, 2010).

Bunun yanında ligandın Zn(II) kompleksinin CDCl₃ ve DMSO-d₆'de iyi çözünmemesinden dolayı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları alınamamıştır.

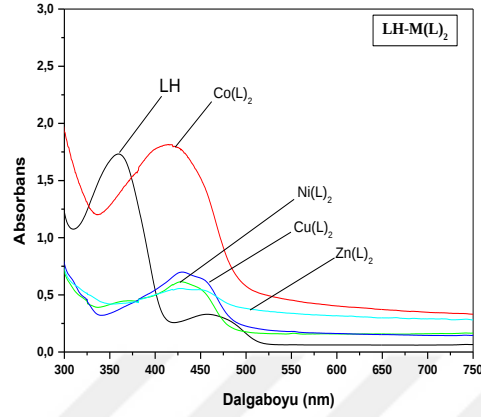


Şekil 4.6. Ligandın ¹H-NMR Spektrumu



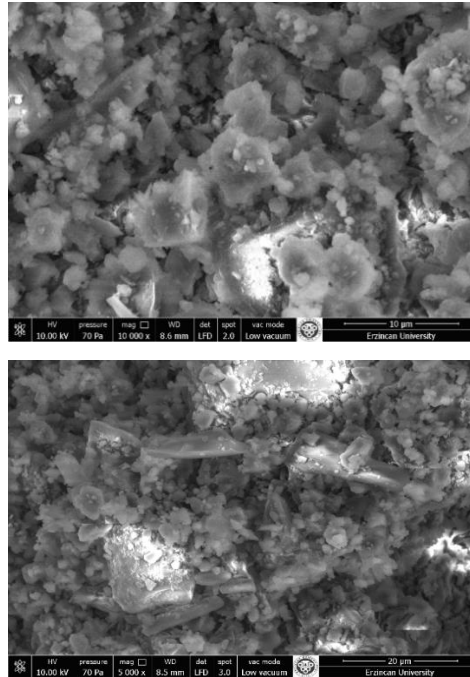
Şekil 4.7. Ligandın ¹³C-NMR Spektrumu

UV-Vis. spektrumlarının alınmasında ligand ile Co(II), Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri için 1×10^{-4} M DMSO çözeltisi kullanılmıştır. Ligandın Zn(II) kompleksinin DMSO'da çözünmemesinden dolayı spektrum alınırken alkol kullanılmıştır (Şekil 4.8).

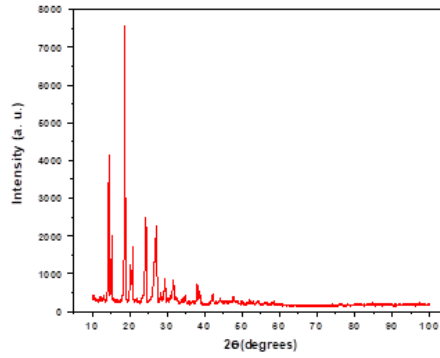


Şekil 4.8. Ligandın UV-Vis. Spektrumu

Sentezlenen ve daha sonra kristallendirilen ligandın yüzey morfoloji çalışmaları amacıyla Taramalı Elektron Mikroskobu ile SEM görüntüleri alınmış (Şekil 4.9) ve yapısının ayrıntılı olarak belirlenebilmesi için X-ışını toz kırınımı (Deswal ve ark., 2022) analizi yapılmıştır (Şekil 4.10).

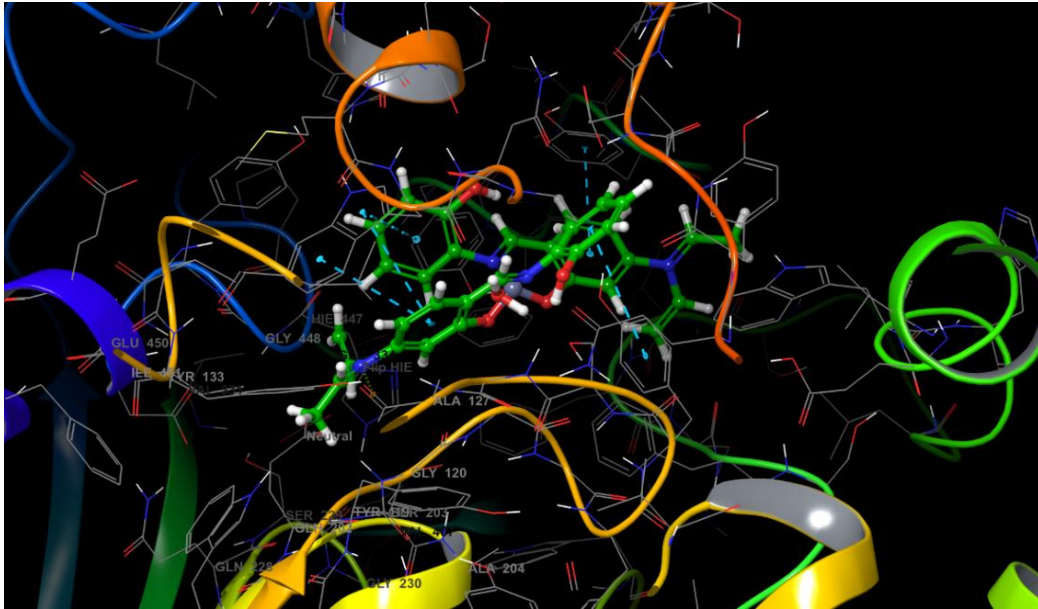


Şekil 4.9. Ligandın SEM Görüntüleri



Şekil 4.10. Ligandın XRD Kırınım Desenleri

Sentezlenen bileşiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılmasında Schrödinger Suite bilgisayar destekli moleküler modelleme programı kullanılmıştır. Kenetlenmenin gerçekleşeceği aktif bölge belirlenip Structure Based Drug Design yöntemi ile sentezlenen olası ilaç molekül adaylarının hedef reseptör bölgesi ile etkileşimleri Schrödinger program paketi içerisindeki Glide modülü kullanılarak hesaplanmıştır (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Moleküler kenetlenme sonucunda elde edilen ZnL₂ – AChE (PDB ID:7XN1) etkileşim diyagramı

5. TARTIŞMA

Sentezlenen 4-dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol ligandı ile bunun Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metal komplekslerinin yapılarının aydınlatılmasında çeşitli elemental, spektroskopik ve termal analiz teknikleri kullanıldı. Bileşiklerin formülleri, molekül ağırlıkları, renkleri, sentez verimleri ve elemental analiz sonuçları Tablo 4.1’de verilmiştir.

Sentezlenen tüm bileşikler oda sıcaklığında kararlılığa sahiptir. Bileşiklerin çözünürlük testinden, ligand ve komplekslerin çözünürlüklerinin hemen hemen yakın olduğu, sadece çinko(II) kompleksinde farklılıklar olduğu belirlendi. Bileşiklerin dimetilsülfoksit, tetrahidrofuran, dimetilformamid gibi çözücülerde çözünürlüklerinin iyi olduğu etil alkol, metil alkol ve aseton gibi çözücülerde sıcakta iyi çözündüğü, dietil eter ve suda ise çözünmedikleri belirlendi.

Sentezlenen bileşiklerin elemental analiz sonuçlarından, ligandın metal iyonları ile koordinasyonu ile metal:ligand oranı 1:2 olacak şekilde kompleksler oluşturduğu belirlendi (Adamantia ve ark., 2009).

Ligand ve metal komplekslerin 25-240 °C aralığında herhangi bir kütle kaybının olmadığından koordinasyon ve kristal suyunun olmadığı belirlendi ki bu durum da elemental analiz sonuçlarını destekledi (Avsar, 2010; Bouzerafa, 2017).

Sentezlenen 4-dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol’ün yapısına bakıldığında IR spektrumunda -CH=N, O-H gerilme titreşimleri, C=C, C-O gerilme titreşimleri, alifatik C-H ve aromatik C-H gerilme titreşimleri karakteristik piklerinin olması gerekmektedir. Spektrum incelendiğinde (Şekil 4.1), 1614 cm⁻¹’de keskin bir pik gözlenmektedir ki bu, yapıdaki -HC=N grubunun varlığına işaret etmektedir. 3057 cm⁻¹’de gözlenen pik aromatik C-H gerilme titreşimine, 2970-2925 cm⁻¹’deki pik alifatik C-H gerilme titreşimine, 1562-1436 cm⁻¹’deki pik C=C gerilme titreşimine ve 1283 cm⁻¹’deki pik de fenolik C-O gerilme titreşimine aittir. Bu değerler ligandının oluşum reaksiyonunun tamamlandığını desteklemektedir (Shi ve ark., 2007; Adesıbikan ve ark., 2023).

Ayrıca çıkış maddesi olan 4-dietilamino-2-hidroksibenzaldehit'in IR spektrumunda 1637 cm^{-1} 'de gözlenen ve C=O gerilme titreşimine ait olan pikin kaybolması ve bu pikin yerine C=N gerilme titreşimine ait olan pikin oluşumu ligand sentez reaksiyonun tamamlandığını desteklemektedir.

Ligandın Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin IR spektrumları incelendiğinde, imin grubuna ait gerilme titreşimi ve fenolik O-H grubuna ait eğilme titreşimlerinde kaymalar gözlenmiştir (Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5). Ligand da 1614 cm^{-1} 'de gözlenen imin bağı için karakteristik pik komplekslerde $1602\text{-}1609\text{ cm}^{-1}$ düşük frekans bölgesine kaymıştır. Bu kayma, komplekslerin oluşumunda metal iyonu ile azot atomunun koordinasyona girmesi ve bağın oluşumu ile açıklanabilir. Liganddaki OH grubuna ait gerilme titreşimine ait piklerin komplekslerde kayma göstermesi hidroksil grubunun protonunun atarak metal iyonuna bu bölgeden koordinasyona girdiğini de desteklemektedir. Ayrıca fenolik CO grubu için 1283 cm^{-1} 'de gözlenen band, komplekslerde kayma göstermiştir. Bu kayma, kompleks oluşumu sırasında protonunu atmış fenolik oksijenin metal iyonları ile koordinasyona girdiğini desteklemektedir (Abdel-Latif ve ark., 2007; Meenukutty ve ark., 2022).

4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol ligandının DMSO- d_6 alınan ^1H -NMR spektrumu integral oranlarının her gruptaki beklenen proton sayısı ile tutarlı olduğunu göstermektedir. ^1H -NMR spektrumunda $14,20\text{ ppm}$ 'de bir protonluk singlet gözlenmiştir (Şekil 4.6). Spektrumda $8,64\text{ ppm}$ 'de bir protonluk singlet olarak gözlenen kimyasal kayma yapıdaki HC=N grubunun H protonuna aittir. Aromatik halkaya ait protonlar ise multipler olarak $7,29\text{-}5,98\text{ ppm}$ aralığında gözlenmiştir. Ayrıca dietilamino grubuna komşu olan OH grubu protonuna ait kimyasal kayma ise $9,62\text{ ppm}$ 'de gözlenmiştir. -CH_2 grubunun H protonunun kimyasal kayması $2,52\text{ ppm}$ 'de gözlenirken, -CH_3 grubunun kimyasal kayması $1,27\text{ ppm}$ 'de gözlenmiştir (Singh ve ark., 2014).

Ligandın ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde ligandın yapısı hakkında daha ayrıntılı bilgi edinilebilmektedir (Şekil 4.7). Spektrumda dietilamino grubuna komşu olan -OH grubunun karbonuna ait kimyasal kayma $152,10\text{ ppm}$ 'de gözlenirken, diğer -OH grubunun karbon atomunun kimyasal kayması $150,56\text{ ppm}$ 'de gözlenmiştir (Shi, 2007; Iftikhar, 2018). $166,19\text{ ppm}$ 'de gözlenen kimyasal kayma imin grubu karbonuna aittir. C-N grubunun karbonuna ait kimyasal kayma $159,14\text{ ppm}$ 'de iken aromatik halka

karbonlarına ait kimyasal kaymalar 135,11-97,69 ppm aralığında gözlenmiştir. $-\text{CH}_2$ grubunun ve $-\text{CH}_3$ grubunun karbon atomlarına ait kimyasal kaymaları sırasıyla 44,35 ppm ve 13,08 ppm'de gözlenmiştir (Rajasekar ve ark., 2010).

Ligand ile Co(II), Ni(II) ve Cu(II) komplekslerinin UV-Vis. spektrumları, 1×10^{-4} M DMSO çözeltisinde alınırken, Zn(II) kompleksi DMSO'da çözünmediğinden dolayı UV-Vis. spektrumu etil alkolde alınmıştır. Ligandının UV-Vis spektrumunda yaklaşık 288 nm'de bir band gözlenmiştir. Bu band $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişinden kaynaklanmaktadır. İmin grubunun azot atomlarının çiftleşmemiş elektronlarına ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişi 389 nm'de yayvan bir pik olarak gözlenmiştir. Bu iki band $-\text{CH}=\text{N}$ grubu için karakteristik olan bandlardır (Liu ve ark., 2006; Taha ve ark., 2011).

Metal komplekslerinin UV-Vis. spektrumlarında ise, ligandda $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişine ait olan band yaklaşık aynı yerde gözlenirken 389 nm'de gözlenen $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan band komplekslerde 385-415 nm dalga boyuna kaymıştır. Bu durum, imin grubunun azot atomlarının çiftleşmemiş elektronlarına ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişi komplekslerin oluşumu sırasında dalga boyunda kaymaya neden olmuştur. Bu kayma $\text{HC}=\text{N}-$ grubu ile metal iyonları arasındaki etkileşimi göstermektedir. Komplekslerde 425-450 nm aralığında görülen absorpsiyon bantları yük transfer geçişlerini işaret etmektedir (Liu ve ark., 2006; Taha ve ark., 2011).

Metal komplekslerinin yapısal karakterizasyonu manyetik duyarlılık (μ_{eff}) değerleriyle de desteklenmiştir. Co(II) kompleksinin μ_{eff} değeri 4,09 B.M., yani 3 elektrona karşılık gelirken ve Ni(II) kompleksinin μ_{eff} değeri 2,68 B.M., bu da 2 elektrona karşılık gelmektedir. Cu(II) kompleksi için μ_{eff} değeri 1,73 B.M. olup, 1 elektrona karşılık tekabül etmektedir. Bu paramanyetik kompleksler tetrahedral geometriyi tercih ederken, diyamanyetik Zn(II) kompleksi d_{10} konfigürasyonlarından dolayı tetrahedral yapıyı tercih etmiştir (Chandrave ark., 2005; Maxim ve ark., 2008).

Sentezlenen ligandın yüzey morfolojisinin belirlenmesi için FEI Quanta FEG 450 model Taramalı Elektron Mikroskobu ile SEM görüntüleri (Şekil 4.9) alınmış ve ligandın nanorad yapıda olduğu belirlenmiştir (Neelakantan, 2008; Deswal, 2022).

Ayrıca ligandın yapısının ayrıntılı olarak belirlenebilmesi için X-ışını toz kırınımı (XRD) analizi yapılmıştır. XRD spektrumunda (Şekil 4.10), ligandın imin grubunun $2\theta=18,54^\circ$ ve $2\theta=21,28^\circ$ 'de iki önemli karakteristik pikin varlığını göstermiştir ki bu da kristal yapıyı desteklemektedir (Khan, 2013; Shakir, 2015).

Moleküler kenetlenme çalışmaları sayesinde, proteinlerin ve ligandların bağlanma bölgelerini belirlemek ve stabil kompleksler oluşturmak mümkündür. Bu çalışmalar ayrıca, potansiyel yapı-aktivite ilişkilerinin yanı sıra ligandların proteinlere bağlanırken benimsedikleri konformasyon ve yönelimleri öngörmeyi sağlar. Moleküler yerleştirme simülasyonlarında kullanılan AChE enziminin üç boyutlu yapısı (PDB ID: 7XN1), RCSB Protein Data Bank web sitesinden temin edilerek, “Small-Molecule Drug Discovery Suite 2024-2” yazılımının (Schrödinger, LLC, NY, USA) “Protein Hazırlama Sihirbazı” modülü ile hazırlanmıştır. Protein hazırlama aşamasında, sadece enzimin aktif bölgesindeki su molekülleri korunmuş ve 5 Å'dan daha uzakta olan su molekülleri OPLS4 kuvvet alanı kullanılarak yeniden optimize edilmiştir. Proteinin yapısında birlikte kristalize olan takrin molekülü bağlanma bölgesinde tutulmuştur. Eksik hidrojen atomlarının tamamlanmasında “Prime” modülü, amino asit kalıntılarının iyonizasyon ve tautomerik durumlarının belirlenmesinde ise “Epik” modülü kullanılmıştır.

pH $7,0 \pm 2,0$ 'deki olası iyonizasyon durumları, tautomerleri ve enantiyomerleri belirlemek için “LigPrep” modülü kullanılmış ve ligandların minimizasyonu için OPLS4 kuvvet alanı parametreleri uygulanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin iki boyutlu yapıları, “ChemDraw 21” yazılımı (PerkinElmer, Inc., Waltham, MA, USA) kullanılarak çizilmiştir. Bağlanma bölgesinin haritası, kenetlenme öncesinde “Receptor Grid Generation” modülü ile oluşturulmuş ve önce takrin'in ardından diğer ligandların proteine kenetlenmesi “Glide XP” algoritması kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Serideki diğer molekülleri de temsilen ZnL₂ bileşiğinin moleküler yerleştirme çalışmaları yapılmıştır. ZnL₂ bileşiği ile AChE arasında anyonik bölge amino asitleri olan Trp86, Tyr124 ve Tyr341 ile π - π etkileşimleri ve ayrıca katalitik aktif bölge kalıntısı His447 ile π -kasyon etkileşimi tespit edilmiştir (Şekil 4.11).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri biyolojik ve farmakolojik özelliklerinden dolayı sağlık açısından önemli bileşikler sınıfında yer almaktadır. Özellikle hastalığının tedavisinde potansiyel ilaç adayları olup efektif sonuç veren bu bileşiklerin sentez ve karakterizasyonlarının tamamlanması ile uygulama alanlarının araştırılması büyük önem arz etmektedir. Özellikle farklı Schiff bazı bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri, yapılarındaki farklılıktan dolayı değişmektedir. Yapı-aktivite ilişkilerinin belirlenebilmesi için bu bileşiklerin yapısal analizlerinin netleştirilmesi gerekmektedir. Böyle bir analiz, aktivitesi yüksek olan moleküllerin tasarımında yardımcı olabilmektedir. Belirli bir maddenin biyolojik aktivitesi, bileşik yapı, hedef bölge için afinite, biyolojik sistemler için taşıma özellikleri ve hedef organizmanın durumu dahil olmak üzere bireysel özelliklerin karmaşık bir koleksiyonuna bağlıdır. Bu bağlamda sentezlenen ligand ve metal komplekslerin aktiviteleri karşılaştırmalı olarak araştırmak da önem arz etmektedir.

Tez çalışmasında öncelikle 4-dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol ligandı sentezlenerek bu ligandın Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri, ilgili metallerin asetatları ile reaksiyonundan hazırlandı. 4-Dietilaminosalisiliden-2-amino-4-metilfenol ligandı ile bunun metal komplekslerinin yapılarının aydınlatılmasında çeşitli elemental, spektroskopik ve termal analiz teknikleri kullanıldı. Komplekslerde ligandın Azot ve Oksijen atomlarından metal ile koordinasyona girdiğini ve metal:ligand oranı 1:2 olan iki dişli şelatlar oluşturduğu belirlendi. Bileşiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılmasında Schrödinger Suite bilgisayar destekli moleküler modelleme programı kullanıldı. *Structure Based Drug Design* yöntemi ile sentezlenen olası ilaç molekül adaylarının hedef reseptör bölgesi ile etkileşimleri hesaplandı. ZnL₂ bileşiği ile AChE arasında anyonik bölge amino asitleri olan Trp86, Tyr124 ve Tyr341 ile π - π etkileşimleri ve ayrıca katalitik aktif bölge kalıntısı His447 ile π -katyon etkileşimi tespit edildi. Sonuçta sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin olduğu ancak ileri *in vivo* çalışmalara da ihtiyaç olduğu da belirlendi.

KAYNAKLAR

- Abd-Elzaher, M.M., Labib, A.A., Mousa, H.A., Moustafa, S.A., Ali, M.M. and El-Rashedy, A.A. (2016). Synthesis, anticancer activity and molecular docking study of Schiff base complexes containing thiazole moiety. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 5(1), 85-96.
- Adesibikan, A.A. and Emmanuel, S. S., (2023). Synthesis and Characterization of Co(II) Complex with a Schiff Base Ligand Derived from Salicylaldehyde and 4-chloroaniline. *International Journal of Novel Research in Physics Chemistry & Mathematics*, 10(2):12-17.
- Abdel-Rahman, L.H., Adam, M.S.S., Al-Zaqri, N., Shehata, M.R., Ahmed, H.E.S. and Mohamed, S.K. (2022). Synthesis, characterization, biological and docking studies of ZrO (II), VO (II) and Zn (II) complexes of a halogenated tetra-dentate Schiff base. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(5), 103737.
- Ahmad, H., Ahmad, S., Ali, M., Latif, A., Shah, S.A.A., Naz, H., Rahman, N., Shaheen, F., Wadood, A., Khan, A.W., Ahmad, M. (2018). Norditerpenoid alkaloids of *Delphinium denudatum* as cholinesterase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 78, 427-435.
- Akinci Betül, A. (2022). Aromatik Schiff Bazları ve Co(II), Ni(II) ve Cu(II) Komplekslerinin Sentezi: Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş
- Aksu, F. (2018). Ordu İlinden Toplanan Yabani ve Yenilebilir Mantar Türlerinin Antioksidan Aktivitelerinin ve Kolinesteraz, Tirosinaz ve Üreaz İnhibisyon Potansiyellerinin Belirlenmesi (Yüksek Lisans Tezi), Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ordu.
- Al Zoubi, W., Al-Hamdani, A.A.S., Ahmed, S.D. and Ko, Y.G. (2018). Synthesis, characterization, and biological activity of Schiff bases metal complexes. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 31(2), e3752.
- Ali, I., Mahmood, L.M., Mehdar, Y.T., Aboul-Enein, H.Y. and Said, M.A. (2020). Synthesis, characterization, simulation, DNA binding and anticancer activities of Co (II), Cu (II), Ni (II) and Zn (II) complexes of a Schiff base containing *o*-hydroxyl group nitrogen ligand. *Inorganic Chemistry Communications*, 118, 108004.
- Alnoman, M.M., Parveen, S., Alnoman, R.B., Khan, A., Khaleil, M.M., Jaremko, M., ... & Emwas, A.H. (2024). New Co (II) Schiff base complexes of 3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde and chlorophenyl ethylamine derivatives as potent antimicrobial agents: Design, synthesis, molecular docking, DFT calculations, and in silico ADME profiles. *Journal of Molecular Structure*, 1307, 138021.

- Alshammari, M.B., Ramadan, M., Aly, A.A., El-Sheref, E.M., Bakht, MA., Ibrahim, M. A., and Shawky, A.M. (2021). Synthesis of Potentially New Schiff Bases of N-substituted-2-quinolonylaceto hydrazides as Anti-COVID-19 Agents. *Journal of Molecular Structure*, 1230, 129649.
- Andleeb, H., Danish, L., Munawar, S., Ahmed, M.N., Khan, I., Ali, H.S., ... & Hameed, S. (2021). Theoretical and computational insight into the supramolecular assemblies of Schiff bases involving hydrogen bonding and CH... π interactions: Synthesis, X-ray characterization, Hirshfeld surface analysis, anticancer activity and molecular docking analysis. *Journal of Molecular Structure*, 1235, 130223.
- Ancin N., İde S., Özta S.G. (2002). Tüzün M., Spectral and structural studies of Ni(II) and Zn(II) Complexes of N-Trans-Cinnamylidene-2-Mercaptoaniline. *Journal of Molecular Structure*, 606, 45-50.
- Ayman A., Abdel A., Abdel Naby M., Mostafa A., Sayed Mohamed M. (2012), Synthesis, Structural Characterization, Thermal Studies, Catalytic Efficiency and Antimicrobial Activity of Some M(II) Complexes With ONO Tridentate Schiff Base N-salicylidene-o-aminophenol (saphH₂), *Journal of Molecular Structure*, 1010, 130–138.
- Aytemiz, Ö. (2019). Etil-4-Aminobenzoat Esaslı Yeni AzoSchiff Bazları, Cu(II), Zn(II) Komplekslerinin Sentezi, Elektrokimyasal ve Antimikrobiyal Özellikleri, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.
- Babaei, P., Rezvan, V.H., Gilani, N.S., & Mansour, S.R. (2024). Molecular docking and in vitro biological studies of a Schiff base ligand as anticancer and antibacterial agents. *Results in Chemistry*, 7, 101517.
- Babu, K.J., Daravath, S., Swathi, M., & Ayodhya, D. (2023). Synthesis, anticancer, antibacterial, antifungal, DNA interactions, ADMET, molecular docking, and antioxidant evaluation of novel Schiff base and their Co (II), Ni (II) and Cu (II) complexes. *Results in Chemistry*, 6, 101121.
- Balaydin, H.T., Durdağı, S., Ekinci, D., Şentürk, M., Göksu, S., & Menzek, A. (2012). Inhibition of human carbonic anhydrase isozymes I, II and VI with a series of bisphenol, methoxy and bromophenol compounds. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 27(4), 467-475.
- Behera, S., Behura, R., Mohanty, M., Dinda, R., Mohanty, P., Verma, A.K., Sahoo, S.K., Jali, B.R. (2020). Spectroscopic, cytotoxicity and molecular docking studies on the interaction between 2, 4-dinitrophenylhydrazine derived Schiff bases with bovine serum albumin. *Sensors International*, 1, 100048.
- Bingöl, M. (2019). Metil 6-Asetamid-2-Amino-4,5,6,7-Tetrahidrobenzo-Tiyofen-3-Karboksilat İçeren Schiff Bazı ve Geçiş Metal Kompleksleri: Sentez, Karakterizasyon ve Biyolojik Aktiviteler, Yüksek Lisans Tezi, Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Muş.

- Büyükkaya, F. (2011). Nükleer Tıpta Kullanılan Radyofarmasötiklerden Edtmp İle Fenil Türevinin Ve Bazı İmin Bileşiklerinin Hazırlanması, Tc-99m Ve Sm-153 Radyoizotopları ile Etiketlenmesi, Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Chandra, S., & Kumar, U. (2005). Spectral and magnetic studies on manganese (II), cobalt (II) and nickel (II) complexes with Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 61(1-2), 219-224.
- Çakmak, R., Başaran, E., & Şentürk, M. (2022). Synthesis, characterization, and biological evaluation of some novel Schiff bases as potential metabolic enzyme inhibitors. *Archiv der Pharmazie*, 355(4), 2100430.
- Dhahagani, K., Kesavan, M. P., Vinoth, K. G. G., Ravi, L., Rajagopal, G., & Rajesh, J. (2018). Crystal structure, optical properties, DFT analysis of new morpholine based Schiff base ligands and their copper (II) complexes: DNA, protein docking analyses, antibacterial study and anticancer evaluation. *Materials Science and Engineering: C*, 90, 119-130.
- Ejidike, I.P., Direm, A., Parlak, C., Adeniyi, A.A., Azam, M., Ata, A., ... & Clayton, H.S. (2024). Spectroscopic characterization, DFT calculations, in vitro pharmacological potentials, and molecular docking studies of an N, N, O-Schiff base and its trivalent metal complexes. *Chemical Physics Impact*, 100549.
- Ekmekçioğlu, P. (2015). Altı Dişli Yeni Schiff Bazları İle Cu(II), Ni(II) Ve Co(II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- El-Gammal, O.A., Mohamed, F.S., Rezk, G.N., El-Bindary, A.A. (2021). Structural Characterization and Biological Activity of A New Metal Complexes Based of Schiff Base. *Journal of Molecular Liquids*, 330, 115522.
- El-Shalakany, HH., Ramadan, R. M., & Sayed, M.A. (2024). New bivalent metal chelates based on an NO-donor Schiff base ligand: synthesis, structural characterization, DFT simulation, biological evaluation, and molecular docking analysis. *Inorganic Chemistry Communications*, 159, 111826.
- Fancellu, G., Chand, K., Tomás, D., Orlandini, E., Piemontese, L., Silva, D. F., ... & Santos, M. A. (2020). Novel tacrine–benzofuran hybrids as potential multi-target drug candidates for the treatment of Alzheimer’s Disease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35(1), 211-226.
- Fernández-G, J.M., Del Rio-Portillo F., Quiroz-García, B., Toscano, R.A., Salcedo, R. (2001). The structures of some orto-hydroxy Schiff Base ligands. *Journal of Molecular Structure*, 561, 197-207.

- Gao, X. H., Zhou, C., Liu, H.R., Liu, L.B., Tang, J.J., & Xia, X.H. (2017). Tertiary amine derivatives of chlorochalcone as acetylcholinesterase (AChE) and buthylcholinesterase (BuChE) inhibitors: the influence of chlorine, alkyl amine side chain and α , β -unsaturated ketone group. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), 146-152.
- Hasan, A.H., Amran, S.I., Saeed Hussain, F.H., Jaff, B.A., & Jamalis, J. (2019). Molecular docking and recent advances in the design and development of cholinesterase inhibitor scaffolds: Coumarin hybrids. *ChemistrySelect*, 4(48), 14140-14156.
- Howsau, H. B., Basaleh, A. S., Abdellattif, M. H., Hassan, W. M., & Hussien, M. A. (2021). Synthesis, structural investigations, molecular docking, and anticancer activity of some novel Schiff bases and their uranyl complexes. *Biomolecules*, 11(8), 1138.
- Illán-Cabeza, N. A., Hueso-Urena, F., Moreno-Carretero, M. N., Martínez-Martos, J. M., & Ramírez-Expósito, M. J. (2008). Synthesis, characterization and antiproliferative activity of metal complexes with the Schiff base derived from the condensation 1: 2 of 2, 6-diformyl-4-methylphenol and 5,6-diamino-1,3-dimethyluracil. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102(4), 647-655.
- Kamel, M.M., Ali, H.I., Anwar, MM., Mohamed, N. A., & Soliman, A.M. (2010). Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of novel sulfonamide-Schiff's bases, thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(2), 572-580.
- Korkmaz, H. (2017). Değişik Schiff Bazları Ve Metal Komplekslerinin Sentezi Karakterizasyonu Ve Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- Kouser, S., Joythi, M., Begum, A. B., Asha, M. S., Al-Ostoot, F. H., Lakshmeesha, D. P., ... & Khanum, S. A. (2023). Molecular docking, synthesis and antimicrobial evaluation of metal complexes with Schiff base. *Results in Chemistry*, 5, 100650.
- Krygowski, T.M., Woźniak, K., Anulewicz, R., Pawlak, D., Kolodziejewski, W., Grech, E. (1997). Through-resonance ionic hydrogen bonding in 5-nitro-salicylideneethylamine. *The Journal of Physical Chemistry A*, 101, 9399-9404.
- Liu, J., Wu, B. W., Zhang, B., & Liu, Y. (2006). Synthesis and characterization of metal complexes of Cu (II), Ni (II), Zn (II), Co (II), Mn (II) and Cd (II) with tetradentate Schiff bases. *Turkish Journal of Chemistry*, 30(1), 41-48.
- Manicum, A.L.E., Louis, H., Mathias, G.E., Agwamba, E.C., Malan, FP., Unimuke, T.O., ... and Prince, S. (2023). Single crystal investigation, spectroscopic, DFT studies, and in-silico molecular docking of the anticancer activities of acetylacetone coordinated Re (I) tricarbonyl complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 546, 121335.

- Manna, S.C., Mistri, S., Patra, A., Mahish, M.K., Saren, D., Manne, R.K., ... & Puschmann, H. (2019). Synthesis, structure, DNA/protein binding, molecular docking and in vitro anticancer activity of two Schiff base coordinated copper (II) complexes. *Polyhedron*, 171, 77-85.
- Maxim, C., Pasatoiu, T.D., Kravtsov, V.C., Shova, S., Muryn, C.A., Winpenny, R.E., ... & Andruh, M. (2008). Copper (II) and zinc (II) complexes with Schiff-base ligands derived from salicylaldehyde and 3-methoxysalicylaldehyde: Synthesis, crystal structures, magnetic and luminescence properties. *Inorganica Chimica Acta*, 361(14-15), 3903-3911.
- More, M.S., Joshi, P.G., Mishra, Y.K., and Khanna, P.K. (2019). Metal Complexes Driven from Schiff Bases and Semicarbazones for Biomedical and Allied Applications: a review. *Materials Today Chemistry*, 14, 100195.
- March J. *Advanced Organic Chemistry*, NY, USA: Wiley; 1972.
- Marucci, G., Buccioni, M., Dal Ben, D., Lambertucci, C., Volpini, R., & Amenta, F. (2021). Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 190, 108352.
- Metzler C.M., Cahill, A., Metzler, D.E. (1980). Equilibriums and absorption spectra of Schiff bases. *Journal of the American Chemical Society*, 102(19) :6075-6082.
- Muhsir Hatipoğlu, S. (2021). Yeni Schiff Bazları ve Bunların Cu(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Glutatyon Redüktaz İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Mushtaq, G., Greig, N., Khan, J., & Kamal, M. (2014). Status of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 13(8), 1432-1439.
- Naeimi, H., & Moradian, M. (2010). Synthesis and characterization of nitro-Schiff bases derived from 5-nitro-salicylaldehyde and various diamines and their complexes of Co (II). *Journal of Coordination Chemistry*, 63(1), 156-162.
- Nergiz, K., 2020, Fenoksi Fosfazen Türevi Schiff Bazları ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Nworie, F., Nwabue, F., Elom, N., & Eluu, S. (2016). Schiff bases and schiff base metal complexes: from syntheses to applications. *Journal of Basic and Applied Research in Biomedicine*, 2(3), 295-305.
- Özil, M., Balaydın, H.T., & Şentürk, M. (2019). Synthesis of 5-methyl-2, 4-dihydro-3H-1, 2, 4-triazole-3-one's aryl Schiff base derivatives and investigation of carbonic anhydrase and cholinesterase (AChE, BuChE) inhibitory properties. *Bioorganic Chemistry*, 86, 705-713.

- Öztürk, N.S., 1998, Değişik Piridin Aldehitler ile Çeşitli Anilinlerden Türeyen Schiff Bazlarının Sentezi ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Hazırlanması, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Rajasekar, M., Sreedaran, S., Prabu, R., Narayanan, V., Jegadeesh, R., Raaman, N., & Kalilur Rahiman, A. (2010). Synthesis, characterization, and antimicrobial activities of nickel (II) and copper (II) Schiff-base complexes. *Journal of Coordination Chemistry*, 63(1), 136-146.
- Rauf, A., Shah, A., Munawar, K. S., Ali, S., Tahir, M. N., Javed, M., & Khan, A. M. (2020). Synthesis, physicochemical elucidation, biological screening and molecular docking studies of a Schiff base and its metal (II) complexes. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(1), 1130-1141.
- Rockwood, K., Mintzer, J., Truyen, L., Wessel, T., & Wilkinson, D. (2001). Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(5), 589-595
- Qi, L., Luo, Q., Zhang, Y., Jia, F., Zhao, Y., & Wang, F. (2019). Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin. *Chemical Research in Toxicology*, 32(8), 1469-1486.
- Saleem, S. H. S., Sankarganesh, M., Raja, J. D., Jose, P. R. A., Sakthivel, A., Jeyakumar, T. C., & Asha, R. N. (2021). Synthesis, characterization, DFT calculation, biological and molecular docking of Cu (II) complex of pyrimidine derived Schiff base ligand. *Journal of Saudi Chemical Society*, 25(4), 101225.
- Shaheen, M.A., Feng, S., Anthony, M., Tahir, M.N., Hassan, M., Seo, S.Y, Ahmad, S., Iqbal, M., Saleem, M., & Lu, C. (2019) . Naproksen'den Elde Edilen Schiff Bazlarının Metal Esaslı İskeleleri: Sentez, Antibakteriyel Aktiviteler ve Moleküler Yerleştirme Çalışmaları. *Molecules*, 24 (7), 1237.
- Shekhar, S., Khan, A.M., Sharma, S., Sharma, B., & Sarkar, A. (2022). Schiff base metallodrugs in antimicrobial and anticancer chemotherapy applications: a comprehensive review. *Emergent Materials*, 5(2), 279-293.
- Shi, L., Ge, H. M., Tan, S. H., Li, H. Q., Song, Y. C., Zhu, H. L., & Tan, R. X. (2007). Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chlorosalicylaldehyde. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42(4), 558-564.
- Singh, V. P., Singh, S., Singh, D. P., Tiwari, K., & Mishra, M. (2014). Synthesis, spectroscopic (electronic, IR, NMR and ESR) and theoretical studies of transition metal complexes with some unsymmetrical Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 1058, 71-78.
- Supuran, C. T., Scozzafava, A., & Conway, J. (2004). Carbonic anhydrase: its inhibitors and activators, *CRC Press*, 1(1).
- Supuran, C. T. (2008). Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(2), 168-181.

- Taha, Z. A., Ajlouni, A. M., Al-Hassan, K. A., Hijazi, A. K., & Faiq, A. B. (2011). Syntheses, characterization, biological activity and fluorescence properties of bis-(salicylaldehyde)-1, 3-propylenediimine Schiff base ligand and its lanthanide complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 81(1), 317-323.
- Taşdoğan, M. (2019). 2,3-Dihidroksibenzaldehit İçeren Bazı Yeni Schiff Bazlarının Sentezi, Kristalografik ve Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Tuna, S. (2010). Aromatik Amin İçeren Schiff Bazı Ligandlarının Sentezi, Karakterizasyonu Ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Warad, I., Ali, O., Al Ali, A., Jaradat, N.A., Hussein, F., Abdallah, L., Al-Zaqri, N., Alsalme, A., & Alharthi, F.A. (2020). Yeni Pankreatik Lipaz İnhibitörleri Olarak Hareket Eden Bir 2-(Piperazin-1-yl) -N- (tiyofen-2-il metilen)etanamin Parçalı Üç Schiff Bazının Sentezi ve Spektral Tanımlanması: Termal, DFT, Antioksidan, Antibakteriyel ve Moleküler Yerleştirme Soruşturmlar. *Molecules*, 25 (9), 2253.
- Wazalwar, S.S., Banpurkar, A.R., & Perdih, F. (2018). Synthesis, characterization, molecular docking studies and anticancer activity of Schiff bases derived from 3-(substituted phenyl)-1-phenyl-1 H-pyrazole-4-carbaldehyde and 2-aminophenol. *Journal of Chemical Crystallography*, 48, 185-199.
- Yousif, E., Majeed, A., Al-Sammarrae, K., Salih, N., Salimon, J., and Abdullah, B. (2017). Metal Complexes of Schiff Base: Preparation, Characterization and Antibacterial Activity. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S1639-S1644.

ÖZGEÇMİŞ

1998 yılında Trabzon’da dünyaya geldi. İlkokul ve ortaokulu Trabzon Arsin ilçesine bağlı Harmanlı Mahallesi’ndeki okullarda, lise eğitimini ise Trabzon’un Yomra ilçesinde tamamladı. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nden 2021 yılında mezun oldu. 31/12/2021 yılından itibaren Trabzon Tonya Devlet Hastanesi’nde hastane eczacısı olarak çalışmaktadır.

