



T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİMETİLAMİN, PİRİDİN TEMELLİ SCHİFF BAZI VE CU(II),
CO(II) VE FE(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPI
AYDINLATILMASI: BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Hüsna İNAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Kenan BULDURUN

Mayıs-2024

MUŞ
Her Hakkı Saklıdır



T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİMETİLAMİN, PİRİDİN TEMELLİ SCHİFF BAZI VE CU(II),
CO(II) VE FE(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPI
AYDINLATILMASI: BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Hüsna İNAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Kenan BULDURUN

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Nevin TURAN ÖZEK
Jüri Üyesi: Dr. Öğr. Üyesi Abdussamet Güzel
Jüri Üyesi: Doç. Dr. Kenan BULDURUN

Mayıs-2024

MUŞ
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL ve ONAYI

Hüsna İNAN tarafından hazırlanan “Dimetilamin, piridin temelli Schiff bazı ve Cu(II), Co(II) ve Fe(II) komplekslerinin sentezi, yapı aydınlatılması: Biyolojik aktivitelerinin incelenmesi” adlı tez çalışması 02/05/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Prof. Dr. Nevin TURAN ÖZEK
Muş Alparslan Üniversitesi,
Fen Edebiyat Fakültesi,
Kimya Bölümü

.....

Danışman

Doç. Dr. Kenan BULDURUN
Muş Alparslan Üniversitesi,
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

.....

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Abdussamet Güzel
İnönü Üniversitesi,
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

.....

Yukarıdaki sonuç;
Enstitü Yönetim Kurulu/...../..... Tarih ve/..... nolu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Selçuk SAĞIR
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Muş Alparslan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından BAP-22-SHMYO-4902-02 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Hüsna İNAN
02/05/2024

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DİMETİLAMİN, PİRİDİN TEMELLİ SCHIFF BAZI VE CU(II), CO(II) VE FE(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPI AYDINLATILMASI: BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Hüsna İNAN

Muş Alparslan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Kenan BULDURUN

Schiff bazları, koordinasyon kimyası için önemli bir ligand sınıfıdır ve azometin azotu aracılığıyla metal iyonlarına koordine olurlar. Schiff bazı ligandları, kolay sentezleri, kolay bulunabilirlikleri ve elektronik özellikleri nedeniyle koordinasyon kimyası alanında yoğun olarak çalışılmıştır. Son zamanlarda, Schiff bazı koordinasyon kimyası, organik sentez, analitik kimya, metallerin rafine edilmesi, metalurji, elektrokaplama ve fotoğrafçılıktaki önemleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Bazı Schiff bazlarının kayda değer antibakteriyel, antifungal ve antikanser aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir. Bu tür bileşik sınıflarında, C=N grubu biyolojik aktivite için önemlidir. Koordinasyon kimyası, ciddi hastalıkların iyileştirilmesi ve çeşitli ilaçların geliştirilmesi alanında farmako-terapötik başarı ile ortaya çıktığı için kimyagerler ve araştırmacılar için sürükleyici ve ilgi çekici bir disiplin olmuştur. Bu çalışmadaki amacımız orijinal Schiff bazı ligandı ve onun Cu(II), Co(II) ve Fe(II) metal komplekslerini sentezlemek, yapılarını karakterize etmek ve sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerinin antioksidan aktivitelerini incelemektir. 4-(dimetilamino)benzaldehit ile 6-asetil-2-amino-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksamid kondenzasyonu ile elde edilen Schiff bazı ligandı kullanılarak, yeni Cu(II) ve Fe(II) ve Co(II) metal kompleksleri tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Sentezlenen Schiff bazı ve metal kompleksleri farklı fizikokimyasal ve spektroskopik (elementel analiz, magnetik süsseptibilite, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, UV-Vis, LC-MS, termogravimetrik analiz) yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir. Analitik veriler ve spektroskopik analizler sonucu, Fe(II), Co(II) ve Cu(II) kompleksleri için sırasıyla, [LFe₂(H₂O)₆Cl₃]·1.5H₂O, [LCo₂(H₂O)₂Cl₃]·1.5H₂O ve [LCu₂(H₂O)₂Cl₃]·3H₂O molekül yapıları önerilmiştir. Komplekslerde, Schiff bazının metal iyonlarına azometin ve amin grubu azot atomları ve karbonil grubu oksijen atomları üzerinden bağlandığı belirlenmiştir. Manyetik momentler ve elektronik spektrum verileri Fe(II) kompleksinin oktahedral, Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin ise kare-düzlemsel yapıda olduğunu göstermiştir. Sentezlenen tüm metal komplekslerinin çift çekirdekli olduğu tespit edilmiş elementel analiz, manyetik duyarlılık ölçümü ve kütle spektroskopisi ile yapıları doğrulanmıştır. TGA analizleri metal komplekslerin termal olarak ligandlardan daha kararlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Schiff bazı ligandı ve Co(II), Cu(II) and Fe(II) komplekslerinin antioksidan aktivitelerini belirlemek için DPPH· serbest radikal giderme aktivitesi, CUPRAC metodu ile kuprik iyonlarını (Cu²⁺) kupröz iyonlarına (Cu⁺) indirgeme kuvveti ve ABTS⁺ metodu ile toplam antioksidan özellikleri incelenmiş ve elde edilen antioksidan aktivite sonuçları standart antioksidan bileşikler ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda bu bileşiklerin iyi ve orta düzeyde antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

2024, 66 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Schiff bazı, Metal(II) kompleksler, Biyolojik aktivite, DPPH, Antioksidan

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

SYNTHESIS OF DIMETHYLAMINE, PYRIDINE-BASED SCHIFF BASE AND CU(II), CO(II) AND FE(II) COMPLEXES, STRUCTURE ELUCIDATION: INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITIES

Hüsna İNAN

Muş Alparslan University
Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Advisor: Assoc. Prof. Kenan BULDURUN

Schiff bases represent a vital class of ligands in coordination chemistry, coordinating with metal ions via azomethine nitrogen. Due to their ease of synthesis, widespread availability, and electronic properties, Schiff base ligands have been extensively studied in coordination chemistry. Recently, Schiff base coordination chemistry has gained attention in various fields such as organic synthesis, analytical chemistry, metal refinement, metallurgy, electroplating, and photography. Some Schiff bases have been reported to possess remarkable antibacterial, antifungal, and anticancer properties. The C=N group in these compounds plays a crucial role in biological activity. Coordination chemistry has become an appealing discipline for chemists and researchers due to its success in pharmacotherapy and drug development. This study aims to synthesize the original Schiff base ligand and its Cu(II), Co(II), and Fe(II) metal complexes, analyze their structures, and investigate their antioxidant activities. Using the condensation reaction between 4-(dimethylamino)benzaldehyde and 6-acetyl-2-amino-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine-3-carboxamide, the Schiff base ligand was obtained, followed by the design and synthesis of novel Cu(II), Fe(II), and Co(II) metal complexes.

Various physicochemical and spectroscopic methods (including elemental analysis, magnetic susceptibility, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR, UV-Vis, LC-MS, and thermogravimetric analysis) were employed to characterize the synthesized Schiff bases and metal complexes. Based on analytical data and spectroscopic analyses, molecular structures of $[\text{LFe}_2(\text{H}_2\text{O})_6\text{Cl}_3] \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$, $[\text{LCO}_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_3] \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{LCu}_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ were proposed for Fe(II), Co(II) and Cu(II) complexes, respectively. It was found that the Schiff base binds to the metal ions via azomethine and amine group nitrogen atoms and carbonyl group oxygen atoms. Magnetic moment and electronic spectrum data suggested octahedral structures for the Fe(II) complexes and square-planar structures for the Cu(II) and Co(II) complexes. The binuclear nature of the synthesized metal complexes was confirmed through elemental analysis, magnetic susceptibility measurement, and mass spectrometry. TGA analysis revealed the metal complexes to be more thermally stable than the ligands. Furthermore, in order to determine the antioxidant activities of Schiff base ligand and Co(II), Cu(II) and Fe(II) complexes, DPPH $\cdot$ free radical scavenging activity, reducing power of cupric ions (Cu^{2+}) to cuprous ions (Cu^+) by CUPRAC method and total antioxidant properties by ABTS $^+$ method were investigated and the antioxidant activity results obtained were compared with standard antioxidant compounds. The study concluded that these compounds exhibit significant antioxidant activity.

2024, 66 Pages

Key Words: Schiff base, Metal(II) complexes, Biological activity, DPPH, Antioxidant

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca kıymetli bilgi birikiminden ve deneyimlerinden istifade ettiğim, tezin hazırlanmasının her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, beni yetiştiren değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Kenan BULDURUN'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım sırasındaki ilgi ve desteğinden dolayı hocam Sayın Prof. Dr. Nevin TURAN ÖZEK'e, biyolojik aktivite çalışmasını gerçekleştiren hocam Prf. Dr. Ercan BURSAL'a, hocam Dr. Öğr. Üyesi Serap KIZILKAYA'ya ve tez çalışmamda kullandığım başlangıç maddesinin sentezinde yardımlarını esirgemeyen Hitit Üniversitesinden Sayın Prof. Dr. Naki ÇOLAK'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca bana maddi ve manevi destek olan çok sevdiğim aileme teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmanın maddi açıdan desteklenmesine olanak sağlayan Muş Alparslan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (Proje No: BAP-22-SHMYO-4902-02) ve personeline teşekkür ederim.

Hüsnan İNAN

MUŞ-2024

İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİMİ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1 Schiff Bazı.....	4
1.2 Schiff Bazlarının Genel Özellikleri.....	7
1.3 Schiff Bazlarının Biyolojik Aktiviteleri.....	8
1.4 Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri	18
1.5 Schiff Bazı Metal Komplekslerinin Uygulamaları	19
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	20
3. MATERYAL ve METOT	32
3.1 Kullanılan Alet ve Cihazlar.....	32
3.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler	32
3.3 6-Asetil-2-amino-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karboksamit Başlangıç Maddesinin Sentezi	32
3.4 (E)-6-Asetil-2-(4-(dimetilamino)benzilidenamino)-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3- c]piridin-3-karboksiamid Schiff Bazı Ligandının Sentezi (L) Sentez ve Karakterizasyonu	33
3.4.1 Cu ^{II} kompleksinin sentezi.....	34
3.4.2 Co ^{II} kompleksinin sentezi.....	35
3.4.3 Fe ^{II} kompleksinin sentezi	36
3.5.1 Çalışmalarda kullanılan çözeltilerin hazırlanması.....	37
3.5.2 DPPH serbest radikal giderme aktivitesi ile ilgili çözeltilerin hazırlanması.....	38
3.5.3 ABTS ⁺ giderme aktivitesi tayini ile ilgili çözeltilerin hazırlanması	38
3.5.4 Kuprak (CUPRAC) yöntemi indirgeme kapasitesi tayini ile ilgili çözeltiler ...	38
3.6.1 DPPH serbest radikal giderme aktivite tayini	38
3.6.2 ABTS ⁺ katyon radikali giderme aktivitesi tayini	39
3.6.3. Kuprak (CUPRAC) metoduna göre indirgeme kapasitesi tayini	39
3.7.1. DPPH serbest radikal giderme aktivitesi.....	39
4.3.2 ABTS katyon radikali giderme aktivitesi tayini.....	41
4.3.4 Kuprak (CUPRAC) metoduna göre indirgeme kapasitesi tayini	42
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR	50
EKLER	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1 Schiff bazının biyolojik aktiviteleri.....	2
Şekil 1.2 Schiff bazının genel yapısı	5
Şekil 1.3 Schiff bazının reaksiyon mekanizması.....	6
Şekil 1.4 Schiff bazlarının genel oluşum mekanizması.....	7
Şekil 1.5 Sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerinin yapısı	11
Şekil 1.6 Schiff bazı ligandı ve metal(II) komplekslerinin önerilen yapıları	12
Şekil 1.7 Schiff bazı ve metal komplekslerinin önerilen yapıları.....	13
Şekil 1.8 Sentezlenen Schiff bazı ve M(II) komplekslerinin yapısı	14
Şekil 1.9 Sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerinin genel yapısı	16
Şekil 1.10 Schiff bazı ve Cu, Zn komplekslerinin önerilen yapıları	17
Şekil 1.11 Schiff bazı ve Cu, Fe komplekslerinin önerilen yapısı	18
Şekil 2.1 Sentezlenen bileşiklerin önerilen yapısı	20
Şekil 2.2 Sentezlenen bileşiklerin yapısı	21
Şekil 2.3 Elde edilen Schiff bazı ve metal komplekslerinin yapısı	22
Şekil 2.4 Schiff bazı (7S2) bileşiğinin yapısı	22
Şekil 2.5 Ligand ve komplekslerinin önerilen yapıları.....	23
Şekil 2.6 Schiff bazı ve Co, Cu ve Ni metal komplekslerinin önerilen yapısı	24
Şekil 2.7 Dimetilamin içeren Schiff bazının yapısı.....	24
Şekil 2.8 Sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerinin yapısı	25
Şekil 2.9 Sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerinin yapısı	26
Şekil 2.10 Elde edilen Schiff bazlarının önerilen yapısı	27
Şekil 2.11 Sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerinin yapısı	27
Şekil 2.12 o-vanilin içeren Schiff bazı ve M(II) komplekslerinin yapısı	28
Şekil 2.13 Dimetilaminobenzaldehit içeren Schiff bazı ve M(II) komplekslerinin yapısı	29
Şekil 2.14 Sentezlenen bileşiklerin yapısı	30
Şekil 2.15 Sentezlenen Schiff bazı ligandı yapısı.....	30
Şekil 2.16 Sentezlenen bileşiklerin yapısı	31
Şekil 3.1 Başlangıç maddesinin sentezi.....	33
Şekil 3.2 Schiff bazı ligandının (HL) sentezi	34
Şekil 3.3 Cu(II) kompleksinin yapısı.....	35
Şekil 3.4 Co(II) kompleksinin yapısı.....	36
Şekil 3.5 Fe(II) kompleksinin yapısı	37
Şekil 3.6 DPPH serbest radikal giderme aktivitesi grafiği	40
Şekil 3.7 ABTS katyon radikali giderme aktivitesi grafiği	42
Şekil 3.8 Kuprak (CUPRAC) metoduna göre indirgeme aktivitesi grafiği.....	43

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1 Schiff bazı metal komplekslerinin TGA analiz sonuçları.....	37
Tablo 3.2 DDPH metodu için kimyasal maddelerin derişimlerinin hazırlanması	40
Tablo 3.3 DPPH serbest radikal giderme aktivitesi absorbens değeri	40
Tablo 3.4 ABTS metodu için kimyasal maddelerin derişimlerinin hazırlanması.....	41
Tablo 3.5 ABTS katyon radikali giderme aktivitesi tayini absorbens değeri	41
Tablo 3.6 CUPRAC metodu için kimyasal maddelerin derişimlerinin hazırlanması	42
Tablo 3.7 Kuprak (CUPRAC) metoduna göre indirgeme kapasitesi tayini absorbens değeri.....	43



SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

cm ⁻¹	: Dalga sayısı
°C	: Santigrat derece
d	: Dublet
g	: Gram
m	: Multiplet
mL	: Millilitre
mmol	: Milimol
nm	: Nanometre
o	: Orto
p	: Para
ppm	: Milyonda bir
s	: Singlet
v	: Gerilme frekansı
λ max	: Maksimum dalga boyu
δ	: Kimyasal kayma
%	: Yüzde

Kısaltmalar

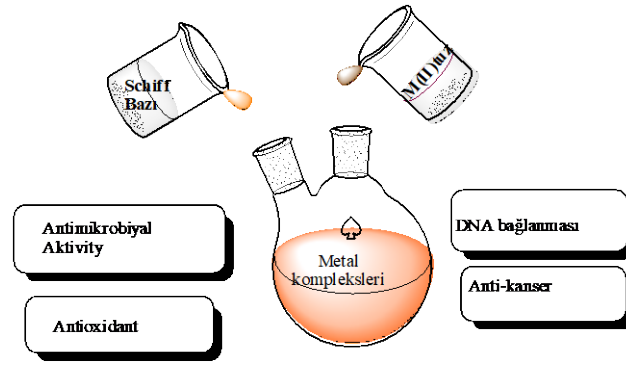
B.M.	: Bohr Magnetonu
¹³ C-NMR	: Karbon-13 Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
DCM	: Diklorometan
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DTA	: Diferansiyel Termogravimetrik Analiz
EDS	: Enerji Dağılımı X-Işını Spektroskopisi
Et ₂ O	: Dietil eter
E.N	: Erime noktası
FT-IR	: Fourier Transform İnfrared Spektrofotometre
i-PrOH	: İzopropilalkol
KBr	: Potasyum bromür
KOH	: Potasyum hidroksit
MS	: Kütle spektroskopisi
NaOH	: Sodyumhidroksit
TGA	: Termogravimetrik Analiz
THF	: Tetrahidrofur
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
UV-Vis.	: Ultraviyole-Görünür Bölge
XRD	: X-Işını Kırınım Yöntemi
DPPH	: 1,1-Difenil-2-Pikrilhidrazil
FRAP	: Ferrik İyonu İndirgeme Antioksidan Gücü
IC ₅₀	: Enzim aktivitesini yarıya düşüren inhibitör konsantrasyonu
TEA	: Trietilamin
TEAC	: Troloks Eşdeğeri Antioksidan Kapasite
TMS	: Trimetilsilan

1. GİRİŞ

Anorganik kimya alanındaki modern gelişmeler, koordinasyon kimyasının gelişmesi ve metal komplekslerinin bilim ve teknolojinin çeşitli alanlarındaki uygulamalarının artması nedeniyle giderek artan bir boyuta ulaşmıştır. Bu ilgi koordinasyon kimyasındaki araştırma ve geliştirmeyi teşvik ederek popüler bir alan haline getirmiştir.

Metal bazlı bileşiklerin terapötik ajanlar olarak kullanımı, zinober gibi bileşiklerin rahatsızlıkları tedavi etmek için kullanılması eski zamanlara dayanmaktadır. Metal iyonları çeşitli metalloenzimlerin önemli bir yapıtaşdır ve birçok biyolojik süreçte yer alırlar. Son zamanlarda metal bazlı bileşiklerin kanser tedavisinde kullanımı giderek büyük ilgi kazanmıştır. Bu bağlamda geçiş metal kompleksleri oldukça yoğun ilgi görmüştür. Geçiş metalleri ve bunların kompleksleri, metal iyonlarının farklı erişilebilir oksidasyon durumları, redoks reaktiviteleri, farklı koordinasyon modları ve yapı-aktivite çalışmalarına olanak sağlayan ligandların muazzam çeşitliliği gibi birçok önemli özelliğinden dolayı ilgi odağı haline gelmiştir (Ndagi ve ark., 2017; Eslami Moghadam ve ark., 2023; Abdel-Rahman ve ark., 2023; Ashraf ve ark., 2023).

Koordinasyon bileşikleri yapısı ve özellikleri bakımından sıklıkla tercih edilen bileşiklerdir. Bu alandaki gelişmeler, son zamanlarda moleküler biyoloji, tıp, genetik, eczacılık gibi birçok alana ışık tutmaktadır. Özellikle yakın zamanda bu yöndeki çalışmalar koordinasyon bileşiklerini canlı organizmalardaki enzimler ve biyolojik sistemlere uygulamak için çok çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Koordinasyon kimyasında yaygın olarak kullanılan Schiff bazı bileşikleri, biyokimyasal ve antimikrobiyal gibi araştırma alanlarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Schiff bazları içeren metal kompleksleri, ayırt edici özellikleri ve geniş biyolojik aktiviteleri nedeniyle önemli bileşik sınıfı haline gelmiştir. Bu bileşikler azometin yapısından dolayı antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antitümör, antibakteriyel, antifungal vb. özelliklere sahiptirler (Şekil 1.1). Son zamanlarda, önemli biyomedikal uygulamaları nedeniyle kimya ve ilaç alanlarında öne çıkan bir grup olarak yer edinmektedirler (Salomanravi ve ark., 2023; Abdel-Rahman ve ark., 2023; Ashraf ve ark., 2023; Yernale ve ark., 2020).



Şekil 1.1 Schiff bazının biyolojik aktiviteleri

Son yıllarda Schiff bazları ve kompleksleri, sentezi tasarımı ve biyolojik çalışmalardaki önemi nedeniyle alanında uzman araştırmacılarının ilgi odağı haline gelmiştir. Schiff bazları, karbonil bileşiklerinin (ketonlar, aldehitler) birincil aminlerle basit temel koşullar altında kondenzasyon reaksiyonuyla elde edilirler. Genel olarak, çok sayıda uygulamaları ve koordinasyon yetenekleri, yapısal çeşitlilikleri, biyolojik aktiviteleri nedeniyle metal kompleksini biyolojik çalışmalarda incelemek için mükemmel fırsat sunarlar.

İstisnai olarak, azot ve oksijen içeren fonksiyonel gruplara sahip Schiff bazları farklı uygulama alanlarında yüksek potansiyele sahiptir. Schiff bazlarının imin veya azometin ($-C=N-$) bağı, azometin bağlantısı ve fenolik oksijen kullanarak çarpıcı geometrilere sahip kararlı geçiş metal kompleksleri oluştururlar. Bu koordinatif modu sayesinde geçiş metalleri ile güçlü bir şekilde koordinasyonu ile biyoaktiviteyi artırma olanağı sunarlar. Schiff bazı kompleksleri veya iskeleleri biyokimyasal, katalizör, kemo sensör, boya ve pigmentler, polimerizasyon ve floresans, organik ışık yayan cihazlar (OLED) olmak üzere geniş bir kapsama alanına sahiptirler. O, N, S heteroatomlarını taşıyan Schiff bazları, antioksidan, antimikrobiyal, antitümör, antimalaryal, anti-HIV, antikanser, antiviral, antikonvülsan aktivite gibi biyoaktiviteler sergilerler (Kargar ve ark., 2022; Kobayashi ve ark., 2023; Turan ve ark., 2024; Yernale ve ark., 2020). Farklı donör gruplar içeren Schiff bazı ligandları, çok yönlülükleri ve birçok metal iyonu ile büyük kompleksler oluşturabilmeleri ve biyolojik aktivitelerini arttırabilme yetenekleri nedeniyle koordinasyon kimyasında en çok çalışılan ligandlar arasındadır.

Schiff bazı bileşiklerinin reaksiyon verimi ve saflığı genellikle yüksektir. Orto konumunda bir hidroksil ($-OH$) grubu bulunduğunda Schiff bazı ligandlarının salisilaldehit halkasında hidrojen bağlı bir şelat halkası oluşur. Bu yapıların metoksi gruplarını içeren bazı türevleride endüstriyel alanında kullanılan oldukça önemli

bileşiklerdir. Çoğu bileşiğin aromatik özellikleri vardır ve aroma verici madde olarak kullanılırlar. Diğer metoksi yapıları fonksiyonel biyolojik aktivite özelliklerine sahiptir ve ilaç endüstrisinde kullanılmaktadırlar. Aromatik halkalardaki grup sayısı, bileşiklerin fiziksel ve kimyasal özellikleri biyolojik aktivitelerini etkilediği bilinmektedir. İminler bakır, çinko, magnezyum gibi metal içeren kompleks bileşiklerin sentezlenmesi için mükemmel bir ligandlardır. Organik bileşiklerin aksine, metal koordinasyonu içeren bileşikler kimyasal ve biyolojik çeşitliliği artırmaktadır. Ligandların türü, sayısı ve geometrisi oluşan bileşik çeşitliliğine katkıda bulunmaktadır. Öte yandan ligandlar sadece metali kontrol etmekle kalmayıp aynı zamanda karşılıklı etkileşimler nedeniyle, biyolojik hedeflerin belirlenmesinde kritik rol oynarlar (Nayab ve ark., 2023; Çeşme, 2016).

Schiff bazlarının en önemli özelliği, yalnız bir elektron çifti taşıdığı için koordinasyon açısından oldukça potansiyel bir bölge olan $HC=N$ grubunun bulunmasıdır. Bu nedenle, azometin bağlantısındaki azot atomunun elektron verme potansiyeli ve düşük elektronegatifliği ile Schiff bazları, popülerliklerini artırarak hemen hemen her tür geçiş meteline bağlanabilmektedir. Ayrıca bu azometin iskelesine bağlanan süstitüe gruplar Schiff bazlarının stabilitesini ve esnekliğini kontrol etmede önemli rol oynarlar (Kargar ve ark., 2022; Devi ve ark., 2022a).

Schiff bazları daha önceden çok sayıda araştırmacı tarafından derinlemesine incelenmiştir. Elektron bakımından zengin azot veya oksijen atomlarından elektron çifti sunmaları, farklı geçiş metal iyonları ile kolayca koordine edilmeleri nedeniyle koordinasyon kimyasında tercih edilmektedirler.

Bu tip ligandların en önemli özelliği, ana organik ligandların antiproliferatif, antioksidan ve kimyasal özelliklerinin artmasına yol açan ligandın omurgasının ve şelatlı geçiş metal iyonlarının kolay bir şekilde yeniden oluşturulmasıdır (Kargar ve ark., 2021; Devi ve ark., 2022b).

Halojenli salisilaldehitten türetilen N ve O donör atom içeren şelatlı Schiff bazları yaygın olarak antibakteriyel aktivite araştırmalarında kullanılmışlardır. Salen tipi ligandların 3d serisi metal atomları özellikle bakır, nikel ve çinko ile koordinasyonu ile ayarlanabilir elektriksel, spektroskopik, kristalografik, enzimatik ve katalitik özellikler gösterirler ve belirli uygulamalara bağlı olarak zengin yapısal işlevselliğe sahiptirler. Bakır, nikel, kobalt ve çinkonun Schiff bazı kompleksleri koordinasyon kimyası alanında büyük öneme sahiptir. Cu ve Co metal kompleksleri, biyoinorganik kimyada çok önemli bir rol oynayarak metaloenzimlerin aktif bölgelerini taklit edebilir. Ni ve Co metalinden oluşan Schiff bazı kompleksleri umut verici antimikrobiyal özellikler göstererek onları

yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi için potansiyel aday haline getirmiştir. Bazı Schiff bazı Cu ve Zn kompleksleri, su arıtma ve güneş enerjisi dönüşümünde kullanılabilecek fotokatalitik aktivite sergilerler. Ni(II), Cu(II), Zn(II) metal kompleksler kemosensör, antidiyabetik, antikanser çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (Mondal ve ark., 2018; Yernale ve ark., 2020; Araya ve ark., 2016; Kumar ve ark., 2023; Devi ve ark., 2022).

Koordinasyon kompleksleri, yoğunluk, esneklik, reaktivite vb. gibi çok sayıda özelliğe sahip oldukları için tıbbi kimyada yoğun bir şekilde kullanılan önemli bir inorganik bileşik sınıfıdır. Mevcut araştırmalar geçiş metallerinin koordinasyon bileşikleriyle ilgilidir çünkü bunlar birçok biyolojik süreç için gereklidir ve nükleik asit, proteinler, enzimler ve karbonhidratlar gibi elektron açısından zengin bileşenlerin yapılarında bulunurlar. Bu nedenle biyolojik sistemler için daha az toksik etki gösteren ilaçların sentezlenmesi amacıyla metal iyonu içeren ilaçların araştırma çalışmaları önem arz etmektedir. Biyo-inorganik kimyadaki araştırma, Schiff bazı ligandlarına dayalı geçiş metali bileşikleriyle ilgilenmek için iyi bir dayanağa sahiptir.

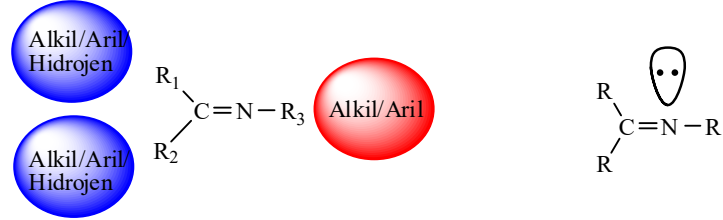
Schiff bazı ligandları şelasyon, kimyasal sensörler, yapı modifikasyonları, reaktivite olmak üzere pek çok özelliğe sahip olması nedeniyle analitik, biyolojik, organik ve inorganik endüstriler gibi birçok alanın omurgasını oluşturmaktadır. Ligandların aktivitesi, yapıya bağlı grupların davranışı, çözünürlük, hücre geçirgenliği, enzimatik etki vb. özellikleri nedeniyle geçiş metal iyonları ile kompleks oluşturması yapıya büyük bir işlevsellik kazandırmıştır. Bu nedenle Schiff bazı ligandı içeren geçiş metal komplekslerinin incelenmesi ilaç endüstrisinde olduğu gibi tıp alanında da ilgi çekicidir (Kumar ve ark., 2023; Devi ve ark., 2022b).

Biyoaktif bileşiklerin yaygın kullanımı, geçiş metal komplekslerinin kullanımında önemli bir artışa yol açmıştır; burada organik ligandların inorganik metal iyonlarıyla kombinasyonu, tıpta birçok biyolojik hedefe saldırma yeteneğinin kazanılması için çeşitli fırsatlar sunmaktadır.

1.1 Schiff Bazı

Schiff bazları, 1864 yılında ilk defa Hugo Schiff isimli bilim insanı tarafından sentezlenen, karbonil grubu içeren aldehit veya keton bileşiği ile birincil aminin kondenzasyon tepkimesi ile meydana gelen ve genel olarak asit, baz katalizi veya ısı ile gerçekleşen azometin grubunu ($-HC=N-$) içeren bileşiklerdir. Schiff bazı, yani $R_2C=NR'$ (R ve R'=H), birincil amin ($-NH_2$) ve karbonil grubu ($>C=O$) içeren bileşiklerden türetilen organik bileşiktir (Şekil 1.2). Schiff bazı ligandı, azometin grubunun azot atomu

($>C = N-$) ve içinde bulunan diğer fonksiyonel gruplarla koordinasyon bağı oluşturan ve metal komplekslerini çeşitli oksidasyon durumlarında stabilize eden bir Lewis bazıdır (Khan ve ark., 2023).



Şekil 1.2 Schiff bazının genel yapısı

Schiff bazları, hazırlanmasının kolay olması, yapısal çeşitliliği, sterik ve elektronik özelliklerinin kolay ayarlanması gibi özelliklerinden dolayı yoğun bir şekilde kullanılan ligandlardır. Ayrıca, bu bileşiklere "ayrıcalıklı ligand" da denilebilir. Farklı yöntemlerle sentezlenebilmesi ve iyi çözünürlüğe sahip olması gibi avantajları olduğu için sıklıkla kullanılırlar. Azometin türevlerinde, $C=N$ bağı biyolojik aktivite için oldukça önem taşımaktadır. Azometin grubu azot atomu, hücre işlemlerinde bileşenlerin oluşumu esnasında önemli rol oynar ve etkileşime girer. Bir azot halka sistemi ve fenol türevi içeren heterosiklik yapıların, antifungal, antioksidan, antibakteriyel, antitümör, anti-inflamatuar ve antipiretik gibi geniş bir biyolojik uygulama alanına sahiptir. Özellikle Schiff bazlarının mükemmel şelatlama ajanları olması nedeniyle iyi antioksidan bileşik olduklarını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu alandaki çalışmalar her geçen daha da artmaktadır.

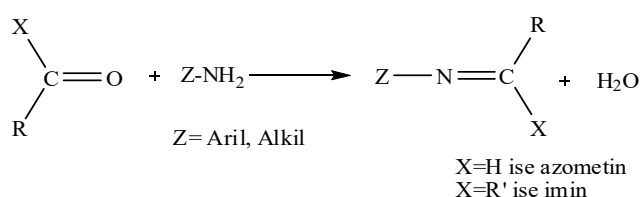
Heterosiklik bileşikler, farmasötik açıdan vazgeçilmez bileşikler olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Schiff bazları çok yönlü ligandlar olarak kullanılan heterosiklik bileşiklerden biridir. Schiff bazlarının oksijen ve azot atomları arasında moleküller arası hidrojen bağı oluşturma yeteneği, koordinasyon kimyasında ligand metal komplekslerinin oluşmasına yol açar. Potansiyel biyolojik özelliklerinden dolayı son on yılda çok sayıda Schiff bazı ve bunların metal kompleksleri araştırılmıştır. Tıp ve ilaç endüstrilerinde bu organometalik kompleksler temel aktif farmasötik ajanlardır. Antibakteriyel, anti-mantar ve anti-tümör aktivite dahil olmak üzere çeşitli biyolojik uygulamalar gösterirler. Schiff bazı metal kompleksleri endüstriyel kimya, tarım vb. gibi sentetik kimyanın farklı alanlarında önemli rol oynamaktadır.

Schiff bazları farklı sentetik organik reaksiyonlar, biyolojik olarak aktif bileşikler, boyalar, bitki büyüme düzenleyicileri gibi birçok alanda katalizör olarak kullanılabilir.

Anti-mantar ve anti-tüberküloz aktivitelerde mükemmel aktivite sergilerler. Schiff bazlarının birçok metal kompleksi, yüksek sıcaklıkta (>100 °C) çeşitli sulu reaksiyonlarda çevre dostu olan mükemmel katalitik aktivite gösterirler (Kurt, 2018; Nayak ve ark., 2019; Gupta ve ark., 2008; Kosti ve ark., 2021). Aromatik aminler ve aromatik aldehytlerin kondensasyon reaksiyonuyla üretilen Schiff bazları; imin azot atomu ve diğer donör atomları içeren çok yönlü ligandlar olan Schiff bazları, geniş bir yelpazedeki biyolojik ve kimyasal uygulamalarda oldukça önemli rol oynarlar (Khan ve ark., 2023).

Schiff bazlarında bulunan azometin grubundaki azot atomunun ortaklanmamış elektron çifti bu grubun bazik özellik göstermesine neden olmaktadır. Lewis bazı durumundaki azometin grubu ortaklanmamış elektronlarından birini metale vererek koordinasyon bileşikleri oluşturur. Oluşan bağın başka bir özelliği de metal iyonlarıyla kararlı kompleks oluşturabilecek kadar bazlığa sahip olmamasıdır. Schiff bazlarının oldukça kararlı dört, beş veya altı halkalı kompleksler oluşturabilmesi için, azometin grubuna yakın ve yer değiştirebilir özellikte hidrojen atomuna sahip ikinci bir fonksiyonel grup bulundurması gerekmektedir. Bu özellik farklı yeni özellikteki Schiff bazı metal komplekslerinin tasarlanması, sentezlenmesi ve uygulama alanlarının keşfedilmesine zemin hazırlamıştır. Farklı gruplar içeren Schiff bazları metal kompleksleri renkli maddeler olduklarından pigment boyar maddesi olarak boya endüstrisinde özellikle tekstil boyacılığında yoğun bir şekilde kullanılmaktadır (Scovill ve ark., 1984; El-Sherif ve Taha, 2011).

Schiff bazının reaksiyon mekanizması Şekil 1.3’de verilmiştir.



Şekil 1.3 Schiff bazının reaksiyon mekanizması

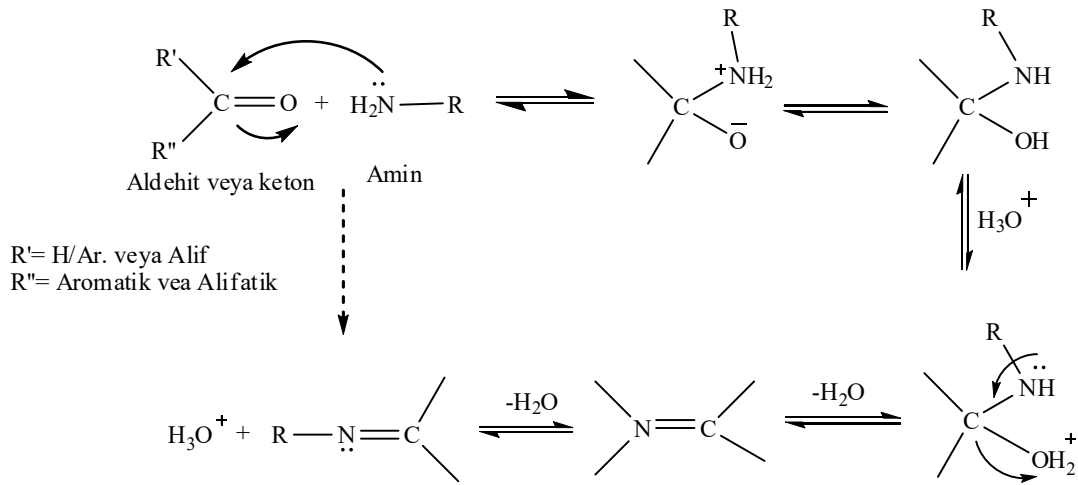
R, R' ve Z elektron çekici özelliklere sahiptir. Buda Schiff bazlarının kararlılığını artırır. Kondenzasyon reaksiyonlarının mekanizması katılma-ayırışma reaksiyonuna dayanmaktadır ve azometin bileşiklerinin oluşumunda ortamın pH değeri çok önemlidir. Sentezi gerçekleştirilen her Schiff bazının istenen özellikte iyi bir ligand olduğu düşünülmemelidir. Genelde, Schiff bazları içinde en iyi ligandlar imin grubuna orto konumunda -OH, NH₂, -SH, -OCH₃ gibi donör gruplar bulunduran ligandlardır. Schiff

bazları, yapılarında bulunan N, O ve S donör atomları yoluyla kolayca kompleks oluşturabilir. Bu donör atomlarının sayısı ve türü Schiff bazı içeren komplekslerin yapısı ve çeşitliliği üzerine büyük bir etkisi vardır. Yapılarında bulunan donör atomların türüne ve sayısına bağlı olarak NO, N₂O₂, ONO, ONS ve NS tipi olarak tanımlanabilen çok sayıda Schiff bazları mevcuttur (Cozzi, 2004; Kumar ve ark., 2009).

1.2 Schiff Bazlarının Genel Özellikleri

Schiff bazları, yapılarında bulunan CH=N grubuna bağlı sübstitüentler farklı özellik kazanmasına neden olmaktadır. Azot atomuna bağlı elektronegatif bir grup bağlandığında azometin bileşiğinin kararlılığını arttırmaktadır. Bağlama bileşikler olarak sıklık ve asıklık iminler içeren Schiff bazları ve bunların yapısal analogları, çoğu geçiş metal iyonuyla güçlü kompleksler oluşturduklarından modern koordinasyon kimyasında büyük öneme sahiptir. Bir metal iyonunun organik ligand ile kimyasal bağ yoluyla bağlanması, sistemi stabilize ederek, çözünürlük ve reaktivitelerini etkileyerek ligand ve metal iyonlarının özelliklerini değiştirir (Devi ve ark., 2022).

Schiff bazları kondenzasyon reaksiyonu ile genellikle asit veya bazın varlığında ısıtılarak meydana gelir ve suyun uzaklaştırılması veya ürünün ayrılması ya da her ikisi ile tamamlanır. Çoğu Schiff bazı, asit, baz veya su kullanılarak kendi bileşenleri olan amin ve karbonil bileşiğine geri dönüşümlü olarak hidrolize edilir. Schiff bazlarının asit katalizli oluşumu, birincil aminin karbonil merkezine nükleofilik saldırısını ve bir ara ürün oluşturmasını içerir. Kararsız olan karbinolaminin asit katalizli dehidrasyonu, N-sübstitüentli bir imin veya Schiff bazına dönüşümle sonuçlanır (Şekil 1.4).



Şekil 1.4 Schiff bazlarının genel oluşum mekanizması

Schiff bazı bileşikler genellikle birçok donör atomu (N, O, S) içerir, bu da onları biyolojik olarak aktif ve metal iyonlarının mükemmel şelatörleri yapar. Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri, sentetik organik kimyada ara maddeler ve katalizörler olarak çeşitli kullanım alanlara sahiptir. Bunun yanında sağlık alanında (eczacılıkta, tıpta), tarım alanında, biyolojik sistemlerde, boyar maddelerin üretiminde, kozmetikte, uçak ve plastik sanayisinde, sıvı kristal teknolojisinde, elektronik endüstrisinde ve analitik kimya gibi diğer endüstriyel uygulamalarına da önemli katkılarda bulunurlar (Nawaz ve ark., 2020; Kumar ve ark., 2017; Kumar ve ark., 2009; Anand ve ark., 2012).

1.3 Schiff Bazlarının Biyolojik Aktiviteleri

Tıbbi kimyanın gelişimi on sekizinci yüzyılda heyecanlı ve istekli bir ortamda başlamıştır. Birçok araştırmacı, canlı sistemi ve insan vücudu üzerinde biyolojik önem gerektiren farmasötik ajanları ve biyoaktif bileşikler sentezlemeye ve tasarlamaya çalışmıştır. Canlı organizma üzerinde olumlu biyolojik tepkisi olan bu bileşiklere ilaç adı verilmektedir. İlaç kimyasının ana konusu biyokimyasal reaksiyonlara odaklanarak ilaçların hücrelerle etkileşimlerini incelemektir. İlaç endüstrisinde iyi terapötik indekse sahip ve daha az sitotoksik olan çok sayıda bileşik ilaç olarak kullanılmaktadırlar ve birçok patojenik rahatsızlığı tedavi etmek için kullanılırlar. Patojen mikroorganizmalar tüm dünyada ölüm ve hastalıklara neden oldukları için canlılar için tehlikelidir. Bu nedenle penisilin (1928) ve sülf ilaçlarının (1930) keşfine kadar bitki ekstraktları gibi biyoaktif maddeler çeşitli mikrobiyal hastalıklarla mücadelede kullanılmıştır (Kumar ve ark., 2023).

C vitamini veya askorbik asit antioksidan ilaç olarak kullanılır ve aspirin, organizmaları çeşitli hastalıklardan kurtarmak için vücuttan zararlı elementleri ve hasarlı dokuları uzaklaştırmak için antiinflamatuvar ajan olarak mevcut tıbbi endüstrilerde geniş ölçekte kullanılmaktadır. Belirli bir mekanizmaya sahip sentetik, doğal ve yarı sentetik ajanlar, hücre duvarlarında modifikasyona yol açarak fizyolojik ve metabolik seviyeleri değiştirebilmektedir. Ancak bu maddelerin aşırı kullanımı vücudun işleyişi üzerinde olumsuz etkiye sahiptir; bu da yaşlanmaya, hücre hasarlarına, organ yetmezliğine ve bazen de önemli ölüm nedenlerine yol açar. Ayrıca sağlık hizmetlerinde potansiyel antipatojen gelişimi henüz karşılanmamıştır. Bu nedenle, patojenik deformiteleri çok az dezavantajla tedavi eden potansiyel farmasötik ajanların sentezlenmesine önemli bir ihtiyaç vardır. Bu nedenle, Schiff bazı ligandlarının koordinasyon bileşiklerini temel alan çok sayıdaki çalışmalarda, mikroorganizma kökenli hastalıkların tedavisini sağlayacak

önemli bir ilacın minimum sitotoksosite ile sentezlenmesidir. Koordinasyon kompleksleri, şelasyon, esneklik, reaktivite vb. gibi çok sayıda özelliğe sahip oldukları için tıbbi kimyada önemli bir rol oynayan önemli bir inorganik bileşik sınıfıdır. Mevcut araştırmalar geçiş metallerinin koordinasyon bileşikleriyle ilgilidir çünkü bunlar birçok biyolojik süreç için gereklidir ve nükleik asit, proteinler, enzimler ve karbonhidratlar vb. gibi elektron açısından zengin bileşenlerde bulunur. Bu nedenle metal iyon bazlı araştırmaların yapılması gerekmektedir. Biyolojik sistemler için daha az toksik ilaçların sentezlenmesi amacıyla biyo-inorganik kimyadaki araştırmalar özellikle Schiff bazı ligandlarına dayalı geçiş metali bileşikleriyle ilgilenmek için popüler bir alan haline gelmiştir. Schiff bazı ligandları şelasyon, kimyasal sensörler, yapı modifikasyonları, reaktivite vb. pek çok özelliğe sahip olması nedeniyle analitik, biyolojik, organik ve inorganik endüstriler gibi birçok araştırma konusunun temelini oluşturmaktadır (Turan ve ark., 2019; Hussain ve ark., 2023).

Ligandların aktivitesi, yapıya bağlı grupların davranışı, çözünürlük, hücre geçirgenliği, enzimatik etki vb. özellikleri nedeniyle geçiş metali iyonları ile kompleks oluşturmada popüler bir çalışma alanı haline gelmiştir. Bu nedenle, Schiff bazı ligandı içeren geçiş metal kompleksleri üzerine yapılan çalışmalar tıp alanında ilgi çekmiştir. Çünkü farmasötik endüstrilerinde biyoaktif bileşiklerin yaygın uygulanabilirliği, geçiş metallerinin kullanımı konusunda aşırı bir itici güç kazanmıştır. Organik ligandların yanı sıra inorganik metal iyonlarının doğrulayıcı birleşmesi yoluyla metal kompleksleri, tıbbi alanda çoklu biyolojik hedefleri hedefleme potansiyeli elde etmek için çeşitli umutlar sunarlar. İmin ve komplekslerinin antitümör, antifungal, antimikrobiyal, antiülser, antibakteriyel ve antioksidant özelliklere sahip olduğu kanıtlanmıştır (Kalem ve Erbil, 2021; Devi ve ark., 2022a).

Biyolojik özellikleri imin grubunun varlığından kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla bu, bir substratın amino veya karbonil grubu ile bir enzimin etkileşimini içeren reaksiyonda iyi bir ara maddedir. Ayrıca, Schiff bazıları antimalariyal, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antitümör ve antioksidan aktiviteler gibi mükemmel biyolojik aktivitelere sahiptir. Aynı zamanda DNA çift sarmalına karşı daha güçlü bağlanma afinitesine sahiptirler. Anti-tüberküloz, antimikrobiyal, antiinflamatuvar antikanser ajanları olarak piridinhidrazon ve Schiff bazı analoglarına ilişkin çok sayıda literatür raporları mevcuttur (Savcı ve ark., 2022).

Tüm bu aktivitelerinin öneminden dolayı Schiff bazı-metal komplekslerinin biyolojik önemi her geçen daha yoğun çalışmalara sebep olmuştur. Aslında

antimikrobiyal, antioksidan, anti-kanser ve bazı DNA etkileşim çalışmaları dahil olmak üzere Schiff bazı-metal kompleksleri için çeşitli biyolojik aktiviteler geniş çapta tanımlanmıştır.

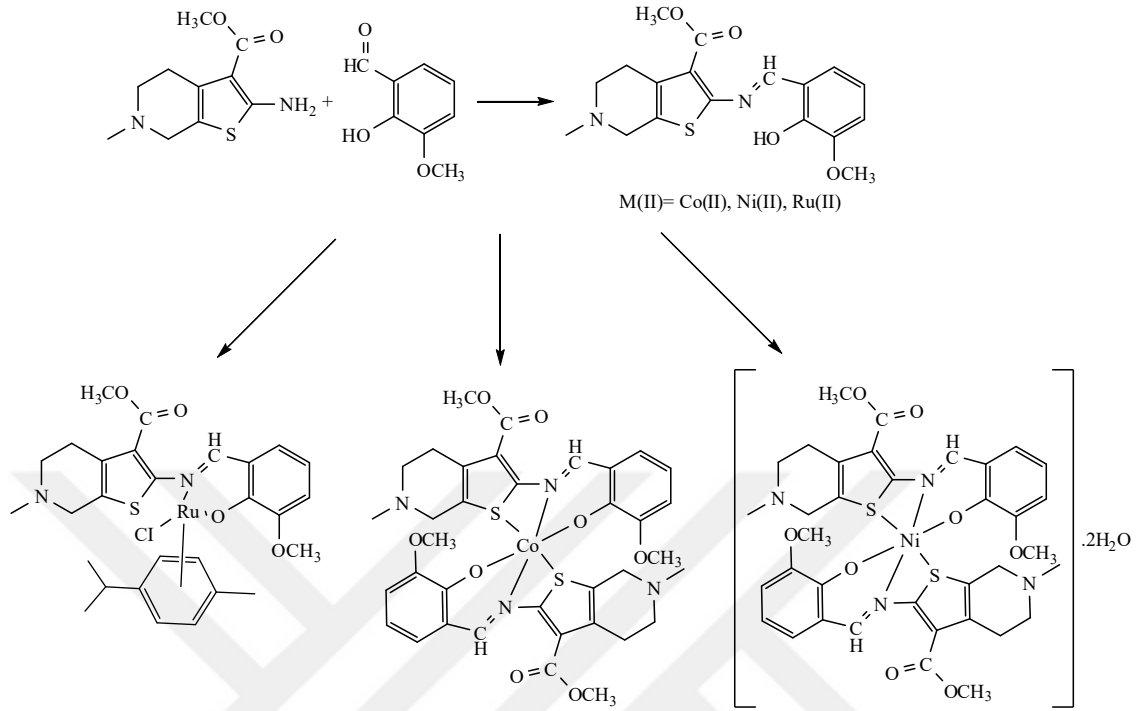
1.3.1 Antimikrobiyal aktivite

Gelişmekte olan birçok ülkede tedavilerin yaklaşık olarak %80'i şifalı bitkilerden yararlanılarak yapılmaktadır. Bilim adamları tarafından incelenen bitkilerin araştırma sonuçları bu bitkilerin biyolojik aktivitelerinin antimikrobiyalden antitümöre kadar pek çok fayda sağladığını ortaya koymuştur. Bitkilerin antimikrobiyal aktivitesinden; işlenmiş gıdalarda, ilaçlarda ve alternatif tıpta yapılan araştırmalarda yararlanılmıştır (Altuner ve Çetin, 2009).

Antibiyotikler, antimikrobiyal ilaçlar ve anti-infektif ajanlar, enfeksiyona neden olan mikroorganizma hastalıklarını tedavi etmek için kullanılır ve hücre zarlarının sentezini, protein sentezini, nükleik asit sentezini veya sitoplazmik zarları inhibe ederek mikropların büyümesini öldürebilir veya inhibe edebilirler. Son zamanlarda mikropların antibiyotiklere karşı direnci gözlenebilmekte, iç direnç ve kazanılmış direnç olarak sınıflandırılabilir. İlaçların bakteriyel enzimler tarafından inaktivasyonu veya ilacın bağlanamaması, iç ve kazanılmış direncin biyokimyasal mekanizmalarını açıklayan nedenlerdir. Bu nedenle, direnci çözecek mikropların mutasyonuna karşı koymak için yeni antimikrobiyal ilaçların üretilmesine veya kullanılan ilaçların geliştirilmesine acil ihtiyaç vardır. Schiff bazları (imin veya azometin içeren $-C=N-$), anti-diyabetik, enzim inhibisyonu, DNA bağlanması, bölünme aktivitesi ve sitotoksikite aktivitelerini içeren geniş bir aktivite spektrumu göstermiştir. Schiff bazlarının sentezi, tıpta uygulanabilir olmaları ve kararlı biyolojik aktif kompleksler oluşturmaları nedeniyle yaygın olarak çalışılmıştır. Ayrıca, Schiff bazlarının antimikrobiyal ajanlar olarak önemini vurgulayan literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Hassan ve ark., 2019; Buldurun ve ark., 2022; Salihović ve ark., 2021).

Schiff bazları N, O ve S donör atomları aracılığıyla birçok metal iyonu ile koordinasyon yeteneğine sahiptir. Bu bileşiler, kolay oluşabilmeleri ve güçlü metal bağlama yetenekleri nedeniyle metal komplekslerinin sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Çoğu Schiff bazı bileşiği ve bunların geçiş metalleriyle olan kompleksleri, biyolojik ve farmasötik çalışmalarda, malzeme biliminde ve tıbbi ve endüstriyel kimyada geniş bir uygulama alanına sahiptir. Çok sayıda Schiff bazının antibakteriyel, antifungal, antimalaryal, anti-proliferatif, anti-inflamatuar, antiviral ve

antipiretik aktiviteler gibi dikkate değer biyolojik aktiviteler gösterdiği rapor edilmiştir (Şekil 1.5) (Turan ve ark., 2019).



Şekil 1.5 Sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerinin yapısı

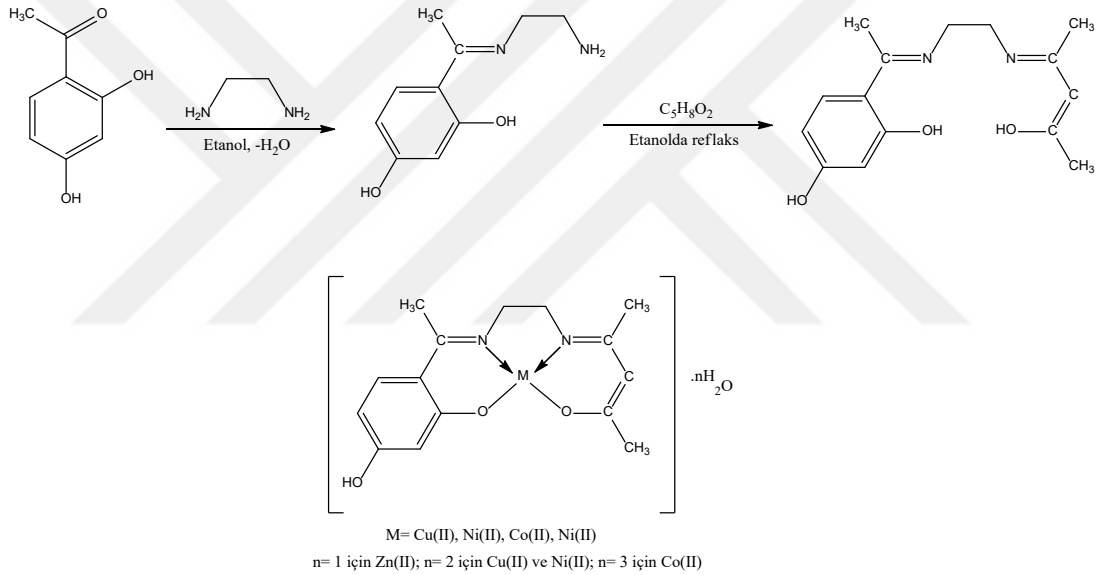
1.3.2 Antioksidan Aktivite

Antioksidan bileşikler yüksek serbest radikal temizleme kapasitesine sahiptir. Antioksidanlar, kolayca oksitlenebilen maddelerin (substratların) oksidasyonunu geciktirmede veya önlemede önemli bir rol oynarlar. Canlı bedenlerde antioksidan bileşikler, serbest radikal moleküllerine müdahale ederek makromoleküllere ve hücrelere zarar gelmesini önler. Bu nedenle, antioksidanların araştırılmasının önemi son yıllarda hızlı bir şekilde artmıştır. Yapılan çalışmalarda, çeşitli Schiff bazları ve bunların metal komplekslerinin etkili antioksidan özellik gösterdikleri bulunmuştur. Günümüzde sentetik antioksidanlar, doğal antioksidanlarla karşılaştırıldığında daha ucuz ve etkili oldukları için yaygın olarak kullanılmaktadır (Shah ve ark., 2020).

Serbest radikallerin, oksidatif hasara neden olan hastalıkların (ateroskleroz, kanser, karaciğer sirozu, diyabet, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar vb.) meydana gelmesinde ve sigara dumanı, uyuşturucu ve kirliliğin neden olduğu yaşlanmada etkili olduğu belirtilmektedir. Sonuç olarak serbest radikal saldırılarına karşı savunma olarak antioksidanlara önemli bir ihtiyaç vardır. Schiff bazı bileşikler genellikle birçok donör atomu (N, O, S) içerir, bu da onları biyolojik olarak aktif ve metal iyonlarının

mükemmel bir şekilde koordine olmalarını sağlar. Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri, sentetik organik kimyada ara maddeler ve katalizörler olarak çeşitli kullanımlara sahiptir. Schiff bazlarının metal komplekslerinin en önemli biyolojik özelliklerinden bir tanesinde antioksidan aktivitedir, bu sayede serbest radikalleri temizleme konusunda yüksek kapasiteye sahiptirler (Nawaz ve ark., 2020).

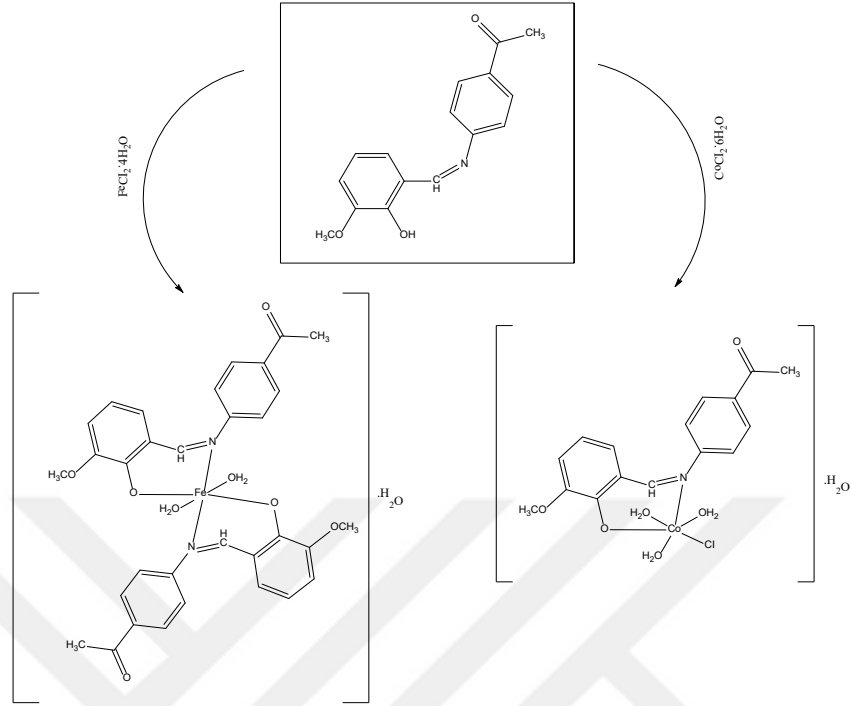
Ejidike ve ark. (2015) yaptıkları bir çalışmada (Şekil 1.6), Schiff bazı ve metal komplekslerini ($M = \text{Co}, \text{Ni}, \text{Zn}$ ve Cu) sentezlemişlerdir. Hazırlanan ligand ve metal komplekslerin yapıları farklı spektroskopik yöntemler (FT-IR, UV-Vis., elementel analiz ve X-ışını kırınımı (XRD)) kullanılarak karakterize edilmiştir. Tüm bileşiklerin antioksidan özelliklerini incelemek için DPPH ve ABTS yöntemlerini kullanmışlardır. Elde edilen sonuçlar Cu(II) kompleksinin en aktif antioksidan aktivite gösteren bileşik olduğunu göstermiştir.



Şekil 1.6 Schiff bazı ligandı ve metal(II) komplekslerinin önerilen yapıları

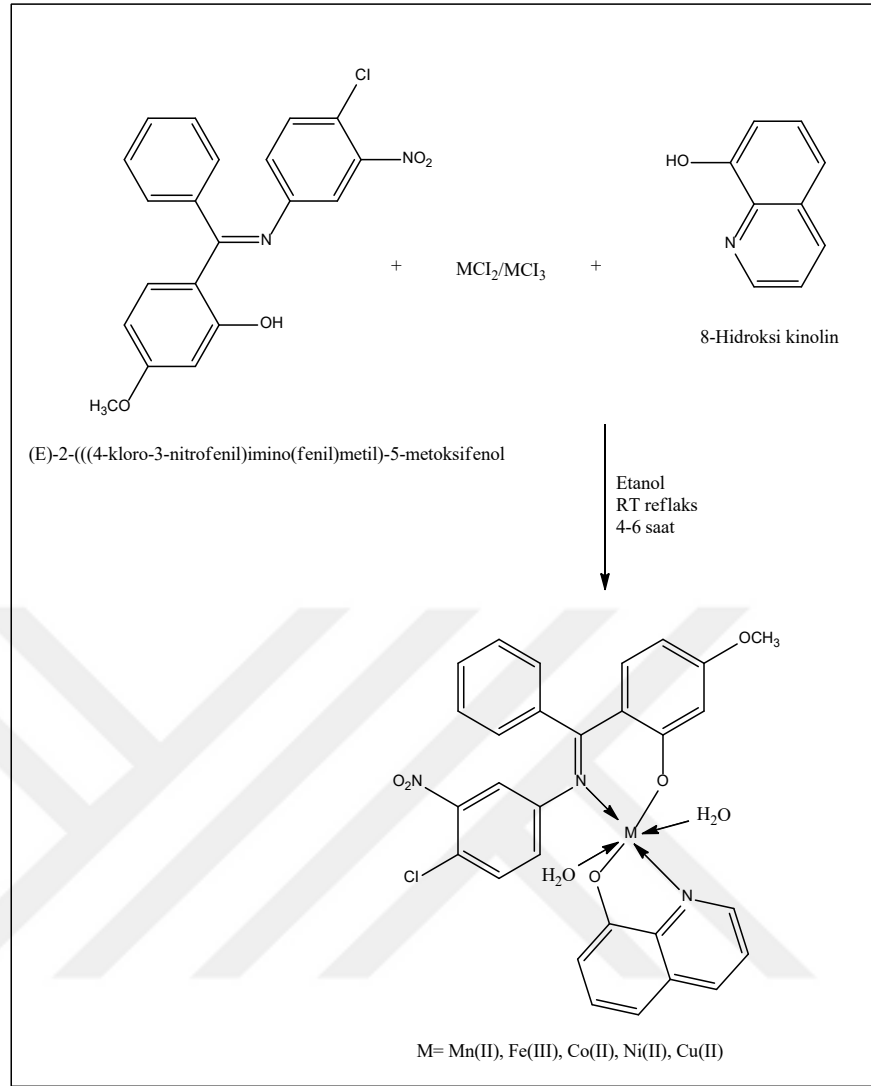
Buldurun ve ark. (2020) Schiff bazı ((Z)-1-(4-(2-hidroksi-3-metoksi benzilidenamino)fenil)etanon) ligandı ve onun Fe(II) , Co(II) komplekslerini sentezleyerek çeşitli analitik ve spektroskopik (FT-IR, UV-Vis., $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisi, X-ışını kırınım analizi, elementel analiz ve termogravimetri diferansiyel termal analiz (TGA-DTA)) yöntemlerle yapılarını aydınlatmışlardır (Şekil 1.7). Komplekslerin oktahedral geometriye sahip olduklarını açıklamışlardır. Bileşiklerin antioksidan özellikleri FRAP, CUPRAC, ABTS ve DPPH yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir. BHA, BHT, askorbik asit ve tokoferol gibi referans standartlar kullanmışlardır. Sonuçlar,

tüm bileşiklerin, kullanılan standartlarla karşılaştırıldığında iyi derecede antioksidan aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



Şekil 1.7 Schiff bazı ve metal komplekslerinin önerilen yapıları

Ragole ve ark. (2022) Schiff bazı ve onun Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II) ve Cu(II) komplekslerini sentezleyerek, tüm bileşiklerin antibakteriyel, antimalarial, antioksidan, antidiyabetik ve antikanser aktivitelerini incelemişlerdir (Şekil 1.8). En ilginç antimalaryal aktivite, standart klorokin difosfatın %68.90 değerine yakın olan %65.5'lik inhibisyon değeri ile Fe(III) kompleksi için bulunmuştur. α -amilaz inhibisyon analizi ile test edilen antidiyabetik aktivite açısından şaşırtıcı sonuçlar elde etmişlerdir. Bu analizde tüm kompleksler %53.03-55.55 aralığında inhibisyon değerleri sergilerken, Schiff bazı ligandı daha aktif (%59.09) olduğu ve standart akarboz %80.80 inhibisyon gösterdiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca, Fe(III) kompleksinin α -karboza yakın DPPH radikallerini (%97.79) temizlediğini gösteren DPPH aktivitesi yoluyla antioksidan çalışmalarını ortaya koymuşlardır.



Şekil 1.8 Sentezlenen Schiff bazı ve M(II) komplekslerinin yapısı

Şenocak ve ark. (2022) diyabet ve alzheimer hastalığındaki potansiyel aktiviteleri açısından aminoasitlerle birlikte üç Schiff bazı Zn(II) kompleksini sentezlemişlerdir. Alzheimer hastalığı aktivitesi, AChE ($IC_{50} = 25,72 \mu M$ ve $K_i = 23,11 \pm 4,05 \mu M$) ve BChE ($IC_{50} = 18,06 \mu M$ ve $K_i = 14,10 \pm 5,62 \mu M$) üzerindeki aktivite ölçülerek standart takrin ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Üç kompleksin standarttan daha aktif olduğu ve AChE'yi etkili bir şekilde inhibe ettiği görülmüştür. Komplekslerin, standart α -glukosidaz inhibitörü α -karboza benzer inhibitör etkiler ($IC_{50} = 49,61 \mu M$ ve $K_i = 55,84 \pm 7,35 \mu M$) gösterdiğini rapor etmişlerdir.

1.3.3 Antikanser

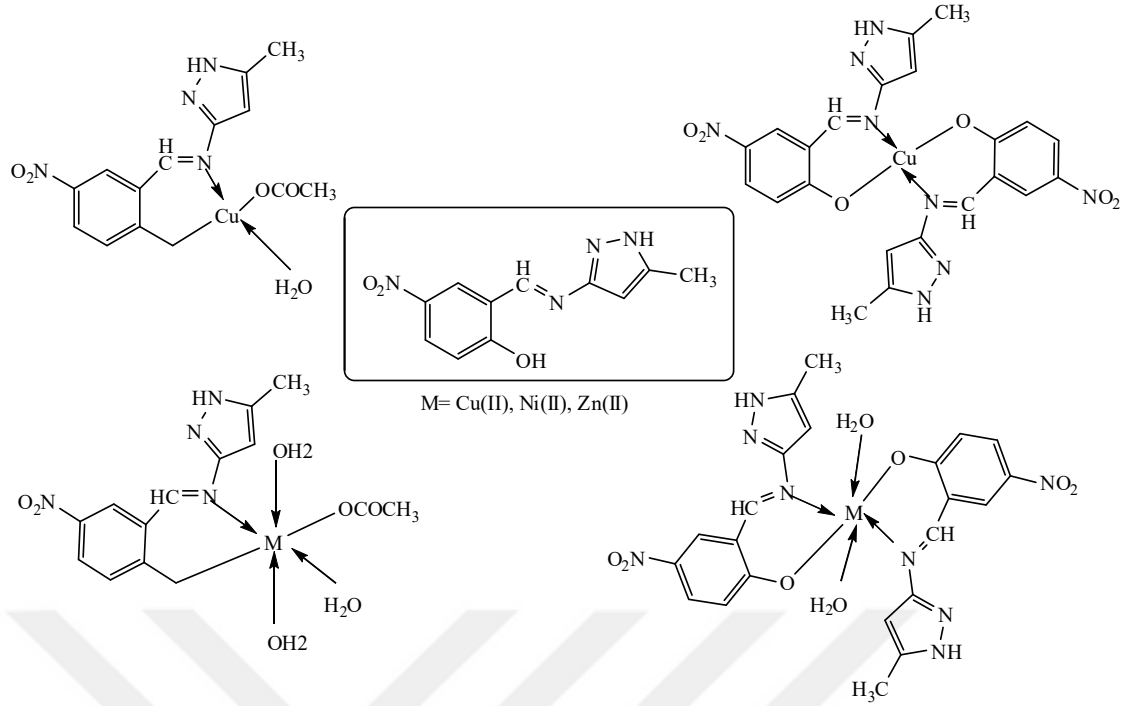
Kanser hastalıkları dünyada ikinci en sık ölüm nedenidir. Cis-platinin antitümör aktivitesinin keşfedilmesi, kansere karşı yüksek sitotoksik ve düşük toksisite özelliklerine

sahip diğer komplekslerin araştırılmasını teşvik etmiştir. Geçiş metal komplekslerinin aktivitesi, umut verici farmakolojik uygulamalara sahip metal bazlı ilaçların geliştirilmesini başlatmıştır (Saif ve ark., 2016).

Yaşlanan nüfus, yaşam tarzı değişkenleri, çevresel farklılıklar, genetik ve kalıtsal faktörler nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olan kanser, güngeçtikçe küresel bir problem haline gelmektedir. Dünya çapında yaygın bir ölüm nedeni olan kanser istatistiklerine göre 2020 yılında yaklaşık 10 milyon ölüme neden olmuştur. Mevcut tedavi seçenekleri kemoterapiyi, hormon terapisini, immünoterapiyi ve γ -radyasyonunu kapsar. Ancak kanser hücrelerinde kazanılmış direnç mekanizmalarının ortaya çıkması, kullanılan ilaçların olumsuz etkileriyle birlikte etkili hastalık yönetiminin önünde önemli bir engel oluşturmaktadır. Sonuç olarak, kanser farmasötik araştırmalarını ilerletmek için antikanser özelliklere sahip yeni bileşiklerin araştırılması bu alanda oldukça önem kazanmıştır (Polat ve ark., 2024).

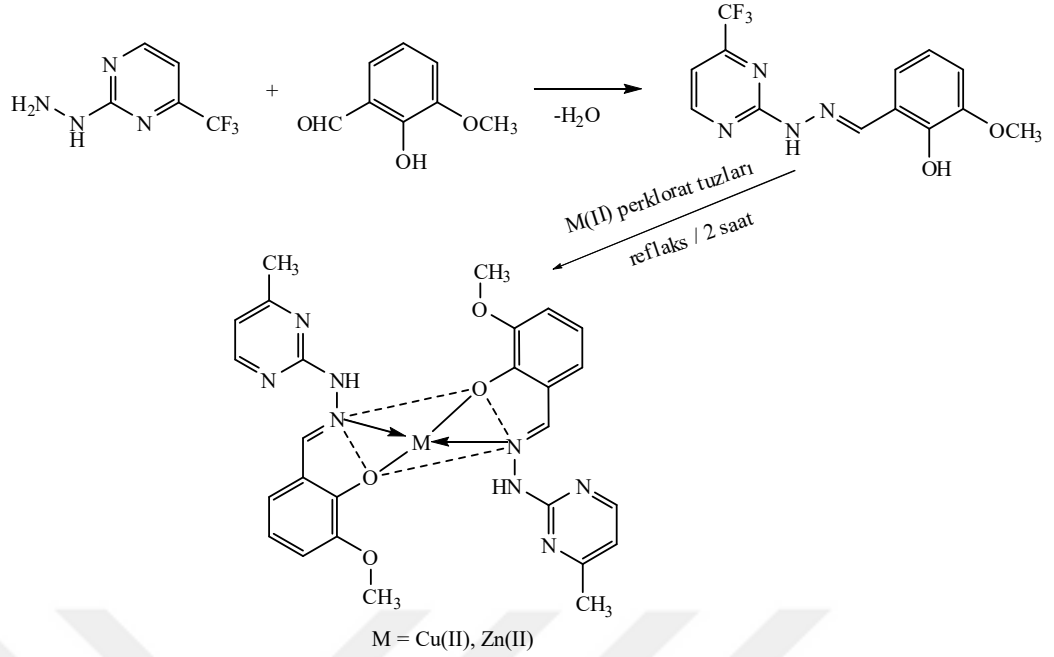
Schiff bazı ligandları ve kompleksleri, biyolojik, farmakolojik, antitümör aktiviteleri ve olağanüstü şelatlama yetenekleri nedeniyle tıbbi kimyada büyük önem kazanmıştır. Literatür raporlarının Schiff bazı kompleksleri ile karşılaştırıldığında Schiff bazı ligandlarının daha az sitotoksik aktivite gösterdiğini veya hiç sitotoksik aktivite göstermediğini ortaya koymuştur (Ariyaeifar ve ark., 2018).

Devi ve ark. (2023) yeni ligand 5-metil-3-((5-nitrosalisiliden) amino)-pirazol (HMNP) ile bir dizi kobalt, nikel, bakır ve çinko metal kompleksinin sentezini ve karakterizasyonunu gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.9). Schiff bazı IR, ^1H NMR ve kütle spektroskopisi verileriyle karakterize edilmiş, metal kompleksleri de farklı teknikler (^1H NMR, IR, element analizi, termal çalışmalar, döngüsel voltametri, ESR, elektronik spektrum, floresans) kullanılarak karakterize edilmiştir. Ayrıca, hemen hemen tüm metal komplekslerinin sitotoksitesi Schiff bazından daha yüksek bir antikanser aktivite göstermektedir. Bu, metal komplekslerinin kanser hücrelerinin büyümesini engellemede belirli bir rol oynadığını ve bunların bilimsel deneylerde veya biyolojik ajanlarda iyi bir antikanser ajanı olarak belirli bir tıbbi değere sahip olabileceğini bildirmişlerdir.



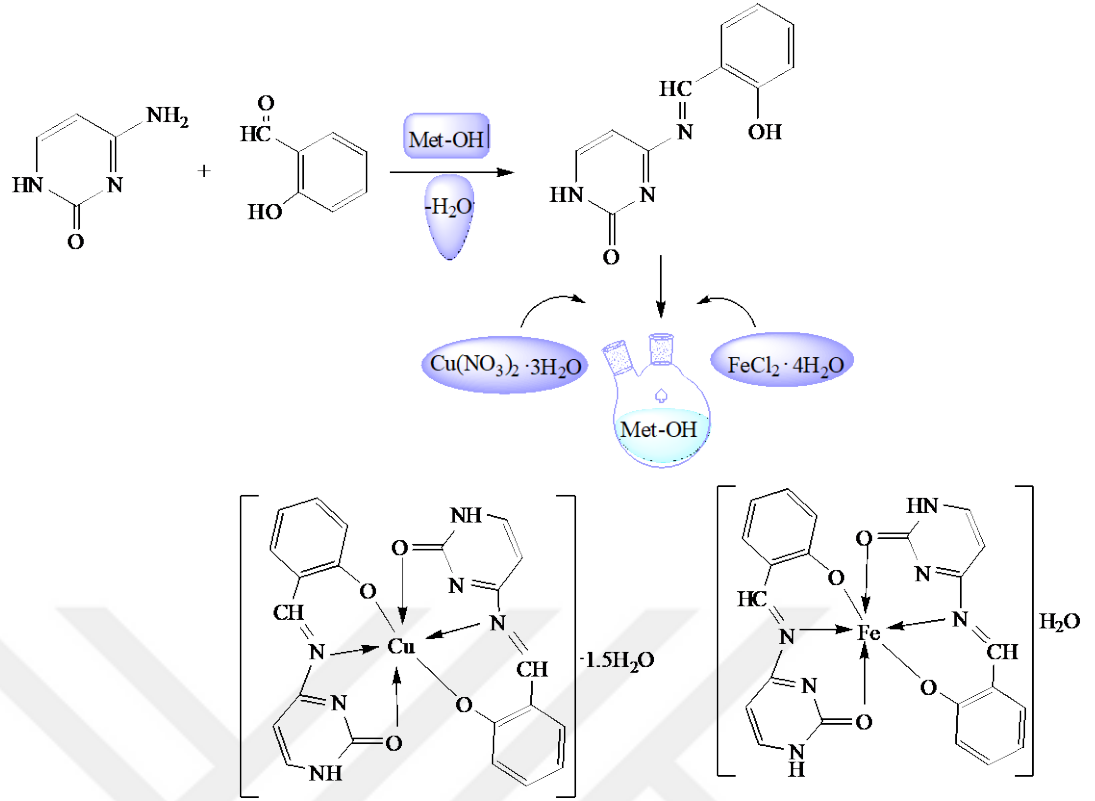
Şekil 1.9 Sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerinin genel yapısı

Sankarganesh ve ark. (2023) Schiff bazı ligandının (HL) pirimidin türevi Cu(II) ve Zn(II) komplekslerini (CuL_2 ve ZnL_2) başarıyla sentezleyerek, çeşitli analitik ve spektroskopik tekniklerle karakterize etmişlerdir (Şekil 1.10). Sonuçlar, hazırlanan komplekslerin önerilen yapısının kare düzlem geometriye sahip olduğunu göstermiştir. Spektrofotometrik, spektroflorometrik, viskometrik ve elektrokimyasal analiz sonuçları, hazırlanan komplekslerin CT-DNA molekülüne interkalatif bağlanma modu ile bağlanabildiğini ortaya koymuştur. *In vitro* antikanser sonuçları, hazırlanan bileşiklerin kansere/normal hücre hatlarına karşı orta düzeyde antikanser aktiviteye sahip olduklarını bulmuşlardır. Ayrıca, antioksidan aktivite sonuçları CuL_2 'nin HL ve ZnL_2 'den daha iyi antioksidan etkiye sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Antimikrobiyal aktiviteler sonucunda CuL_2 'nin *E. coli* ve *C. albicans* üzerinde diğer antimikrobiyal patojenlere göre önemli antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



Şekil 1.10 Schiff bazı ve Cu, Zn komplekslerinin önerilen yapıları

Alkış ve ark. (2023) Schiff bazı ligandını 4-aminopirimidin-2(1H)-on (sitozin) ile 2-hidroksibenzaldehit arasındaki kondenzasyon reaksiyonuyla elde etmişlerdir. Daha sonra Cu(II) ve Fe(II) tuzları kullanarak kompleks oluşturmuşlardır. Cu(II) ve Fe(II) metal komplekslerinin yapısal özellikleri standart spektroskopik yöntemlerle (FT-IR, element analizi, proton ve karbon NMR spektrumları, UV-Vis ve kütle spektroskopisi, manyetik süsseptibilite, termal analizi ve toz X-ışını kırınımı) belirlenmiştir (Şekil 1.11). Sentezlenen bileşikler (Schiff bazı ve metal kompleksleri), tek başına veya elektroporasyon (EP) ile kombinasyon halinde U118 ve T98G insan glioblastoma hücre hatlarında anti-proliferatif aktiviteleri açısından taranmıştır. Ayrıca bileşiklerin biyolojik uyumluluğunu kontrol etmek için insan HDF (insan dermal fibroblast) hücre hatları kullanılmıştır. Tüm bileşiklerin anti-proliferatif aktiviteleri bir MTT analizi kullanılarak belirlenmiştir. Kompleksler, U118 ve T98G glioblastoma hücre hatları üzerinde iyi bir anti-proliferatif etki sergilemişlerdir. Bileşiklerin EP ile kombinasyon halinde kullanımı, bileşiklerin tek başına kullanımına kıyasla IC50 değerlerini önemli ($p < 0.05$) ölçüde azalttığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlar, yeni sentezlenen Cu(II) ve Fe(II) komplekslerinin kemoterapiye dirençli U118 ve T98G glioblastoma hücrelerinin tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilebileceğini ve EP ile kombinasyon halinde kullanıldığında daha düşük dozlarda tedavinin sağlanabileceğini rapor etmişlerdir.



Şekil 1.11 Schiff bazı ve Cu, Fe komplekslerinin önerilen yapısı

1.4 Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri

Schiff bazları metal kompleks oluştururken aktif imin (C=N) grubu üzerinden bağlanma gerçekleştirirler. Geçiş metal kompleks oluşturmaları nedeniyle metal iyonları Schiff bazları için oldukça önemlidir. Schiff bazı ligandlarının temel olarak kolay sentezlenmeleri ve çok yönlü özellikleri nedeniyle birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Metal kompleksleri organik sentez, metallerin rafine edilmesi, galvanik kaplama gibi birçok alanda kullanılmasının yanında ayrıca, biyolojik sistemde proteinler ve aminoasitler gibi çeşitli biyomoleküllerle bağlanmayı sağlamaktadır. Schiff bazları bu iyonlarla çeşitli mikroplara karşı aktive gösteren enzim reaksiyonunu gerçekleştirmektedir. 2000’li yıllardan günümüze kadar Schiff bazları ve metal komplekslerinin önemi çok sayıdaki çalışmada vurgulanmıştır (Nasir Uddin ve ark., 2020).

Günümüzde bu komplekslerin; analitik, biyolojik, tıbbi kimya gibi önemli alanda kullanılmaları nedeniyle gün geçtikçe metal komplekslerine ilgi artmaktadır. Ligand sınıfları ve çok çeşitli özellikte kompleks oluşturmaları sebebiyle hala yoğun bir şekilde çalışılmaktadırlar (Alhafez ve ark., 2022).

1.5 Schiff Bazı Metal Komplekslerinin Uygulamaları

Schiff bazları, halka kapanma reaksiyonları yoluyla biyolojik ve endüstriyel olarak aktif kompleks bileşiklerin sentezinde reaktant olarak kullanılırlar. Schiff bazları metal iyonlarıyla koordinasyondan sonra stabil kompleksler oluşturur ve bunları gelişmiş biyolojik aktivitelerle farklı oksidasyon durumlarında stabilize eder. Geçiş metal kompleksleri tıbbi, inorganik ve biyoinorganik kimya alanlarında çok önemli bir role sahiptir. Son yıllarda Schiff bazı ligandları koordinasyon kimyası alanında büyük ilgi görmektedir. Çünkü geçiş metal kompleksleri antimikrobiyal, antikanser, antiinflamatuvar, antitüberküloz, antioksidan vb. pek çok biyolojik aktiviteye sahiptir. Yeni metal türevi ilaçların tasarımı, ligandın iskelet yapısına ve metal iyonlarının seçimine bağlıdır. Ligandlar, kemoterapi gerekliliğine bağlı olarak metal iyonlarının lipofilitesini, reaktivitesini ve biyolojik özelliklerini değiştirebilir.

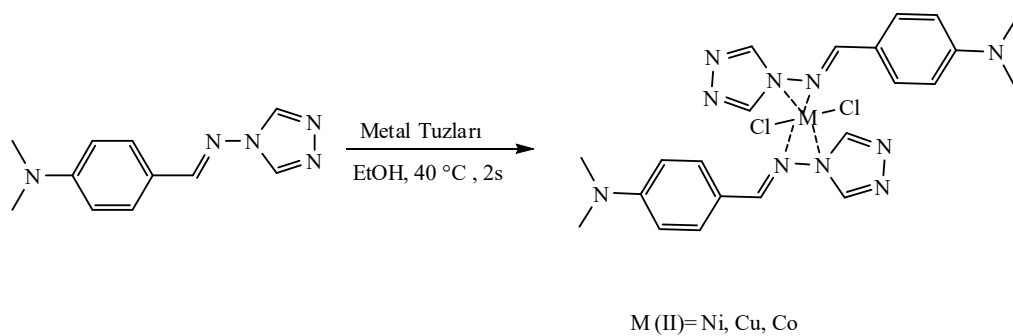
Schiff bazları, geçiş metalleri ile kolay etkileşim kabiliyetleri nedeniyle metal komplekslerinin hazırlanmasında kullanılmaktadırlar. Azometin ve fenolik gruplar yoluyla çeşitli metallerle (Cu, Zn, Co, Ni, Mn, Pt, Au vb.) koordinasyon bağı oluştururlar (Sankarganesh ve ark., 2023; Jain ve ark., 2020). Bu komplekslerdeki merkezi metal iyonları, doğadaki farklı kimyasal reaksiyonları katalize etmek için aktif bölgeler görevi görmek için yanı sıra biyokimya, gıda kimyası, ilaç ve tarım kimyası alanlarında çeşitli endüstriyel uygulamalara sahiptirler.

Farklı geçiş metalleri (Co, Ni, Cu, Mn gibi) içeren komplekslerin farklı mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteleri rapor edilmiştir. Schiff bazı ligandları aynı zamanda organik fotovoltaiik malzemelerdeki ve floresans özellikleri, elektrolüminesans özellikleri, katalitik aktiviteler, doğrusal olmayan optik (NLO) özellikler dahil olmak üzere elektrokimyasal algılamadaki uygulamalarıyla da bilinmektedir. Bu geniş uygulama spektrumları, donör atomları (N, S ve O) içeren Schiff baz ligand kimyasına sürekli ve güçlü bir ilgi yolunu açmıştır (Jain ve ark., 2020).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Schiff bazı ve geçiş metal kompleksleri ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Özellikle bu bileşiklerin biyolojik özelliklerini öne çıkaran çalışmaları sunacağız. Bunlardan bazılarını özetleyecek olursak;

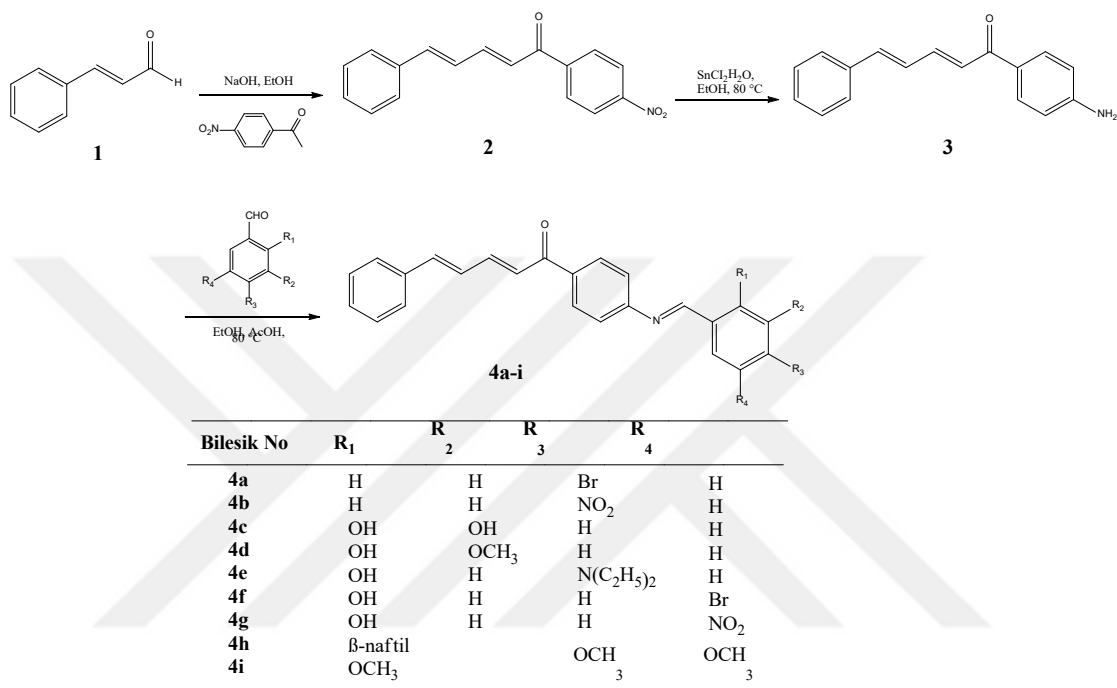
Hasan ve ark. (2021) bir Schiff bazı ligandı olan (E)-N-(4(dimetilamino)benziliden)-4H-1,2,4-triazol-4-amin (L) ile Ni(II) (1), Co(II) (2) ve Cu(II) (3) geçiş metal komplekslerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.1). Ligand ve metal kompleksleri çeşitli spektral çalışmalarla karakterize edilmiştir (^1H ve ^{13}C NMR, elementel analiz, FT-IR, UV-Vis ve ESI-MS). Elementel analiz ve ESI-MS çalışmaları metal komplekslerinin 1:2 (metal:ligand) oranında oluştuğunu doğrulamıştır. Ligandların ve metal komplekslerinin antioksidan aktivitesini tahmin etmek için in vitro kararlı serbest radikal 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) süpürme deneyi kullanılmıştır. Kompleks (3), standart antioksidan askorbik asit (IC_{50} değeri $1.14 \pm 0.17 \mu\text{g/mL}$) ile karşılaştırıldığında test edilen bileşikler arasında IC_{50} değeri $1.97 \pm 0.08 \mu\text{g/mL}$ ile en güçlü süpürücü özelliği sergilemiştir. Antibakteriyel tarama gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus epidermidis*) ve gram negatif (*Escherichia coli*) bakteri suşlarına karşı disk difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. Sonuçlar, kompleks (2)'nin $250 \mu\text{g/mL}$ ve $500 \mu\text{g/mL}$ dozlarında gram pozitif bakteri suşlarına karşı belirgin inhibitör özelliğe sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, kompleks (3) $500 \mu\text{g/mL}$ dozunda *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*'e karşı da iyi antibakteriyel aktivite göstermiştir.



Şekil 2.1 Sentezlenen bileşiklerin önerilen yapısı

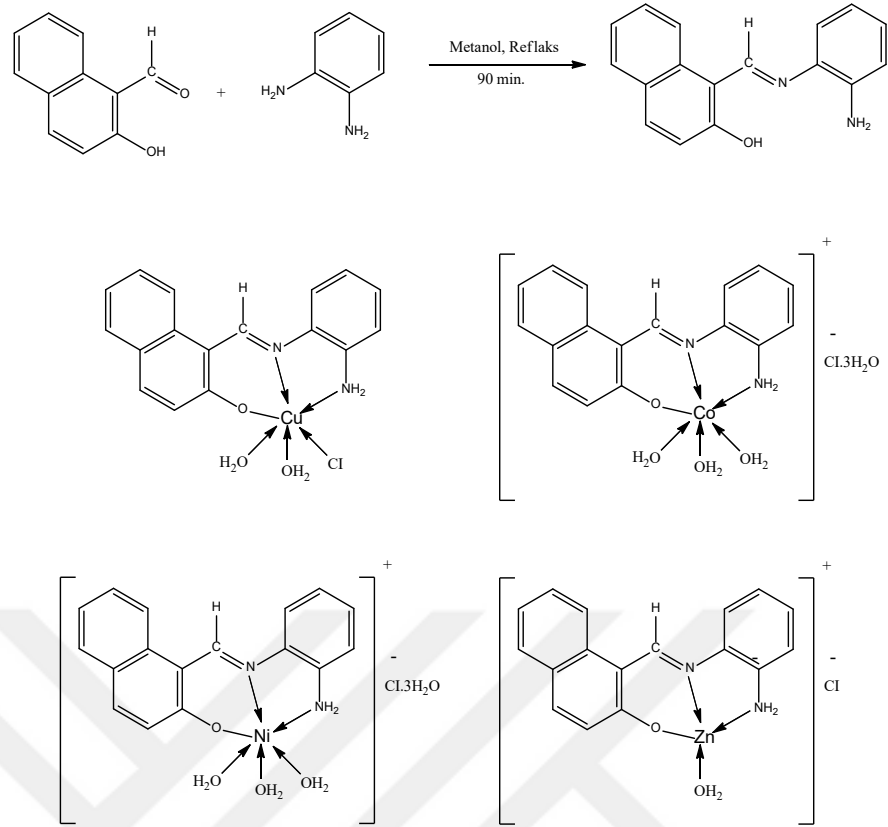
Kurt (2018) sinnamaldehit içeren çeşitli Schiff bazı bileşiklerini sentezleyerek, yapılarını aydınlatmıştır (Şekil 2.2). Tüm bileşiklerin, DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikal söndürücü kapasitesi), ABTS (Troloks eşdeğeri antioksidan kapasitesi) ve CUPRAC (bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasitesi) gibi üç farklı metodla

antioksidan etkilerini araştırmıştır. Bu bileşiklerin içinde (2,3-dihidroksibenziliden)amino)fenil)-5-fenilpenta-2,4- dien-1-on (4c) bileşiği her üç yönteme göre oldukça etkin bir şekilde antioksidan aktivite sergilemiştir. Ayrıca sentezlenen bileşikler yapı-aktivite ilişkisi bakımından inceleyerek bu bileşiklerin içerdikleri süstitüe grupların antioksidan özellikleri nasıl etkilediklerini ortaya koymuşlardır.



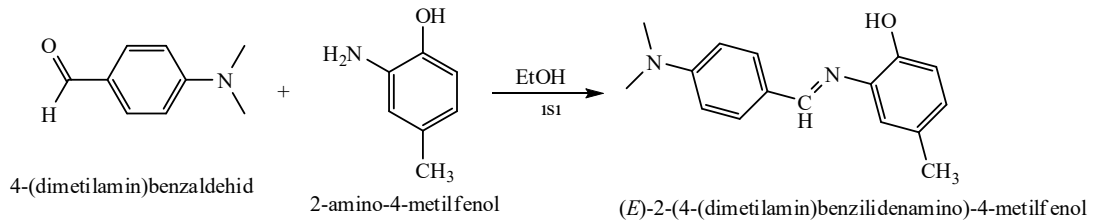
Şekil 2.2 Sentezlenen bileşiklerin yapısı

Al-Humaidi (2019) tarafından yapılan bu çalışmada Schiff bazı ligandı ve Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II) komplekslerinin elementel analizi, manyetik molar iletkenliği ve NMR, FT-IR gibi spektroskopik özellikleri incelenmiştir (Şekil 2.3). Bu incelemeler sonucunda Schiff bazı ve metal iyonlarının 1:1 oranında metal kompleksleri sentezlenmiştir. Molar iletkenlik değerleri Cu(II) dışındaki diğer tüm metal kompleksleri için elektrolit bir yapı göstermiştir. Bu metal kompleks yapılar için oktahedral geometri önerilmiştir. Nano tane boyutuna sahip olanlar için ise kristal yapı uygun görülmüştür.



Şekil 2.3 Elde edilen Schiff bazı ve metal komplekslerinin yapısı

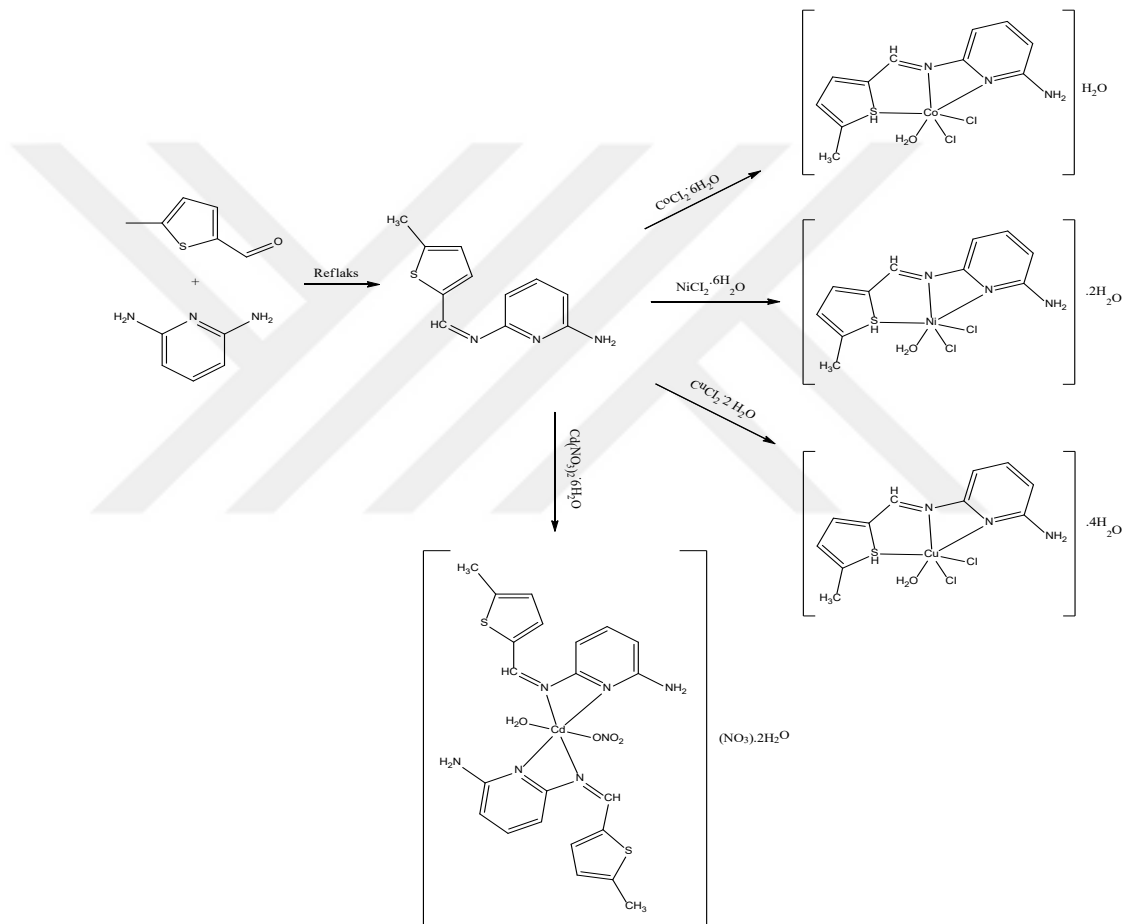
Uysal ve ark. (2021) tarafından yapılan çalışmada, Schiff bazı 2-((4-(dimetilamino) benziliden) amino)-4-metilfenol (7S2) bileşiği sentezlenerek, ^1H , ^{13}C -NMR, IR ve elementel analiz yöntemleriyle karakterize edilmiştir (Şekil 2.4). Schiff bazının elektronik geçiş davranışı, UV-Vis spektroskopi ile farklı sekiz çözücünde incelenmiştir. Schiff bazının kararlı geometrisi Gaussian09 programı (B3LYP/6-311G(2d,p)) ile DFT yöntemiyle belirlenmiştir. Schiff bazı, SwissTarget programı kullanılarak hedef bölge seçimi açısından analiz edilmiştir. Farmakokinetik özellikleri ve sitotoksik aktivitelerine göre 7S2'nin antikanser ilaç potansiyeline sahip olduğunu bildirmişlerdir.



Şekil 2.4 Schiff bazı (7S2) bileşiğinin yapısı

Nassar ve ark. (2023) azot, kükürt veya oksijen donör atomlarına sahip Schiff bazları ve metal komplekslerini elde etmişlerdir (Şekil 2.5). Hazırlanan bileşikler

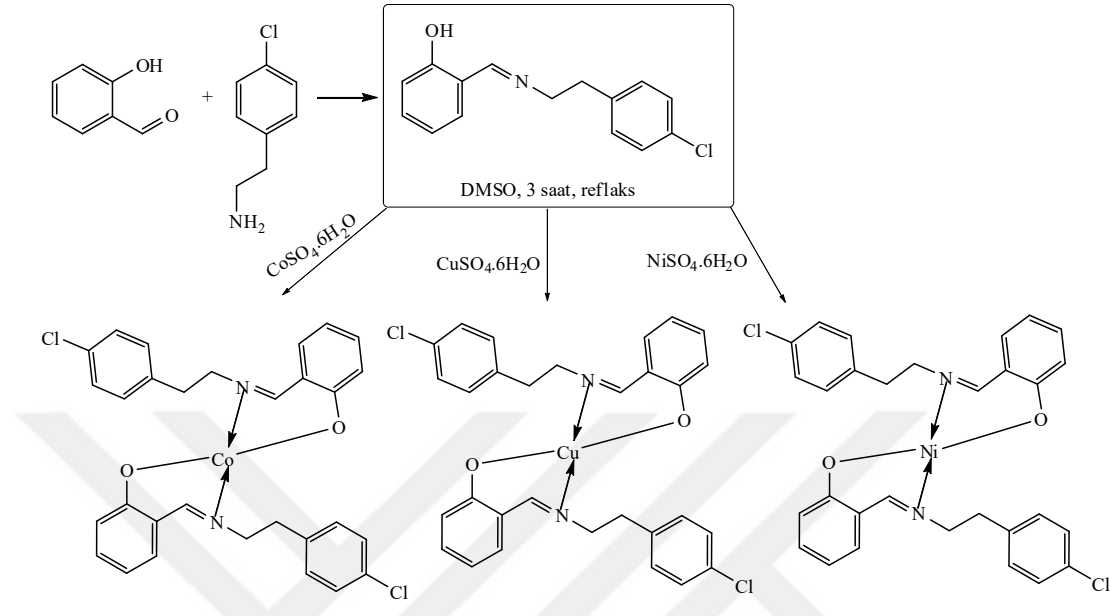
elementel analiz, kütle, Uv-vis., NMR ve FT-IR spektrumu kullanılarak karakterize etmişlerdir. Spektroskopinin yanı sıra molar iletkenlik, manyetik duyarlılık ölçümleri, floresans özellikleri ve TGA analizi ile molekül yapılarını doğrulamışlardır. Sonuçlara göre; Co kompleksi (1:1), Ni, Cd ve Cu kompleksleri için (1:2) molar oranlar belirlenmiştir. Ayrıca komplekslerin termal kararlılık ve lüminesans özellikleri incelenmiştir. Termal çalışmalar su moleküllerinin varlığını doğrulamıştır. Komplekslerin geometrik yapılarının oktahedral olduğu bulunmuştur. Cd kompleksinin diğer tüm komplekslerden daha fazla aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.



Şekil 2.5 Ligand ve komplekslerinin önerilen yapıları

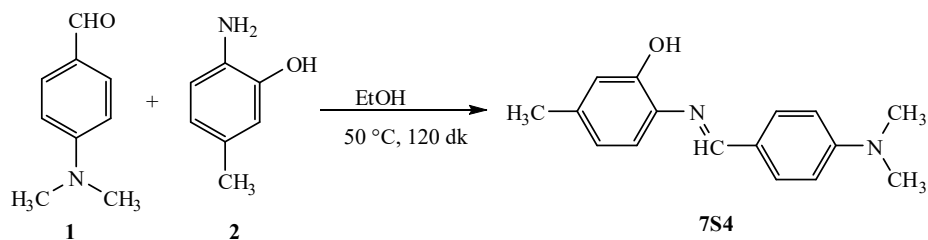
Bhandarkar ve ark. (2023) yeni Schiff bazı ligandları ve Ni(II), Co(II) ve Cu(II) metal komplekslerini başarıyla sentezlemişlerdir (Şekil 2.6). Kimyasal yapılarını doğrulamak için UV-Vis., NMR ve LC-MS dahil çeşitli spektroskopik araçlar kullanılmıştır. Schiff bazı ligandının salisialdehit kısmının azometin azotu ve hidroksil grubunun, tüm metal komplekslerinde koordine edildiğini bildirmişlerdir. İn vitro antiviral aktiviteler araştırılmış ve kompleks oluşumunun SARS-CoV-2 (covid virüsü) ve Hepatit B virüsüne karşı antiviral aktivitelerini arttırdığını keşfetmişlerdir. Kompleks

3'ün covid virüsüne ve Hepatit B virüsüne karşı daha iyi antiviral aktivite gösterdiği sonucuna varmışlardır. Kompleks 3'ün gelecekte antiviral etkilere sahip ilaç keşfi ve geliştirilmesi için önemli olabileceğini önermişlerdir.



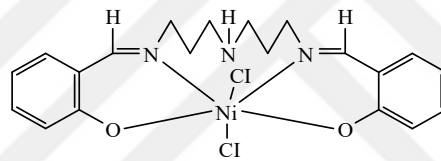
Şekil 2.6 Schiff bazı ve Co, Cu ve Ni metal komplekslerinin önerilen yapısı

Karaosmanoğlu ve ark. (2023) yaptıkları bir çalışmada Schiff bazı 2-((4-(dimetilamino)benziliden)amino)-5-metilfenol, (7S4) sentezlenmiş ve ^1H , ^{13}C -NMR, FT-IR ve elementel analizi ile karakterize etmişlerdir (Şekil 2.7). 7S4'ün kararlı geometrisi Gaussian09 programı (B3LYP/6-311g++(d,p)) ile DFT yöntemi ile belirlenmiştir. Gibbs Serbest enerjileri, kararlı tautomer formları, H-bağı, Mulliken yükleri, dipol moment, doğal bağ orbital (NBO), HOMO, LUMO ve bant boşluk enerjisi (EGAP), moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) ve çözücü erişilebilirlik yüzey alanları (SASA) hesaplanmıştır. 7S4'ün ilaca benzerliği, antikanser ve JNK1 inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Trans 7S4'ün enol tautomer formu en kararlı yapı olarak nitelendirilmiştir. Sitotoksite testleri ve moleküler kenetlenme, 7S4'ün potansiyel bir JNK1 inhibitör aktivitesi oluşturduğunu kanıtlamıştır.



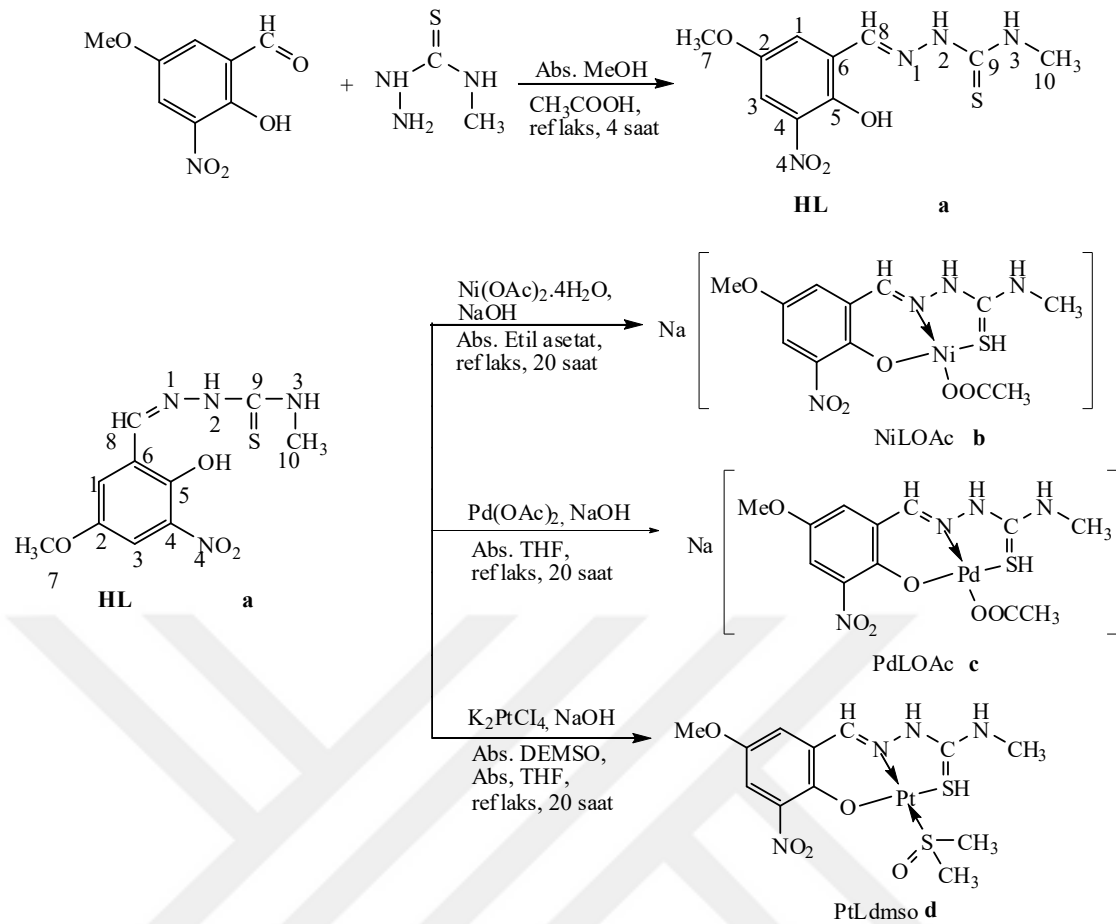
Şekil 2.7 Dimetilamin içeren Schiff bazının yapısı

Maia ve ark. (2022) yaptıkları çalışmada Ni(II) klorür Schiff bazı kompleksinin Ni(L₂) sentezleyerek yapısını aydınlatmışlardır (Şekil 2.8). Ni(L₂) kompleksi tuzlu su ortamında orta düzeyde toksisite göstermiştir (IC₅₀ = 150,8 µg/mL). Leishmaniasidal deneyde, NiL₂ kompleksi (6.079 µg/mL ± 0.05656, 24 saat), (0.854 µg/mL ± 0.02474, 48 saat) ve (1.076 µg/mL ± 0.04039, 72 saat) IC₅₀ değerleri göstermiştir. Antibakteriyel deneyde, Ni(L₂) kompleksi *P. Aeruginosa*'nın bakteriyel büyümesini önemli ölçüde inhibe etmiştir (MIC = 256 µg/mL). Bununla birlikte, Ni(L₂) kompleksi *S. aureus* ve *E. Coli*'ye karşı klinik olarak anlamlı minimum inhibitör konsantrasyon (MIC ≥1024 µg/mL) sunmamıştır. Ni(L₂) kompleksi ve antibakteriyel ilaçların kombinasyonu, gentamisin ve amikasinin *S. aureus* ve *E.coli* çoklu dirençli suşlarına karşı antibiyotik aktivitesinin artmasıyla sonuçlanmıştır. Böylece, sonuçlar Ni(L₂) kompleksinin aminoglikozid antibiyotiklerle ilişkili yeni tedavilerin geliştirilmesi ve dirençli bakteriler ve leishmaniasis ile ilgili hastalık kontrolünde umut verici bir molekül olduğunu göstermiştir.



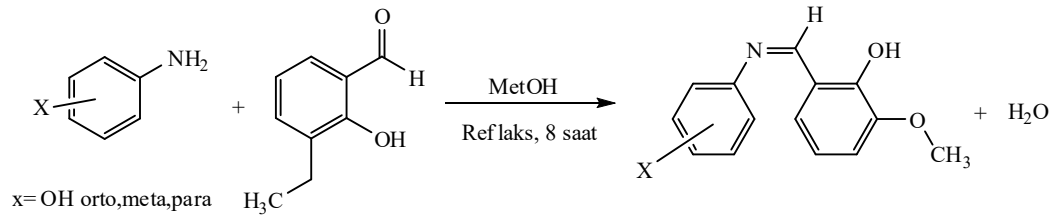
Şekil 2.8 Sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerinin yapısı

Arafath ve ark. (2016) bir karbotiyoamit NSO üç dişli Schiff bazı ligandı ve bunun kare düzlem komplekslerini (NaNiLO-Ac), Na(PdLO-Ac) ve (PtLdmsO) sentezlemişlerdir (Şekil 2.9). Yapıları, elementel analiz, FT-IR, NMR (¹H, ¹³C), UV-Vis spektrumları, X-ray analizi ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşikler antikanser özellikler açısından değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelere sonucunda elde edilen bileşiklerin meme kanserine, servikal ve rahim ağzı kanserine karşı antikanser özellik gösterdiği kanıtlanmıştır. Test edilen bileşikler arasında kompleksinin (NiLo-Ac) medyan inhibitör etkisi ile rahim ağzı ve kolon kanseri hücrelerinin çoğalmasını engellemede başarılı olduğu bulunmuştur. PdLo-Ac kompleksinin meme kanserine, PtLdmsO kompleksinin rahim ağzı kanserine karşı etkili oldukları tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu çalışmaların bulguları göstermiştir ki HL'nin metal kompleksleri serisi kanser kemoterapilerinin geliştirilmesinde öncülük edebilir.



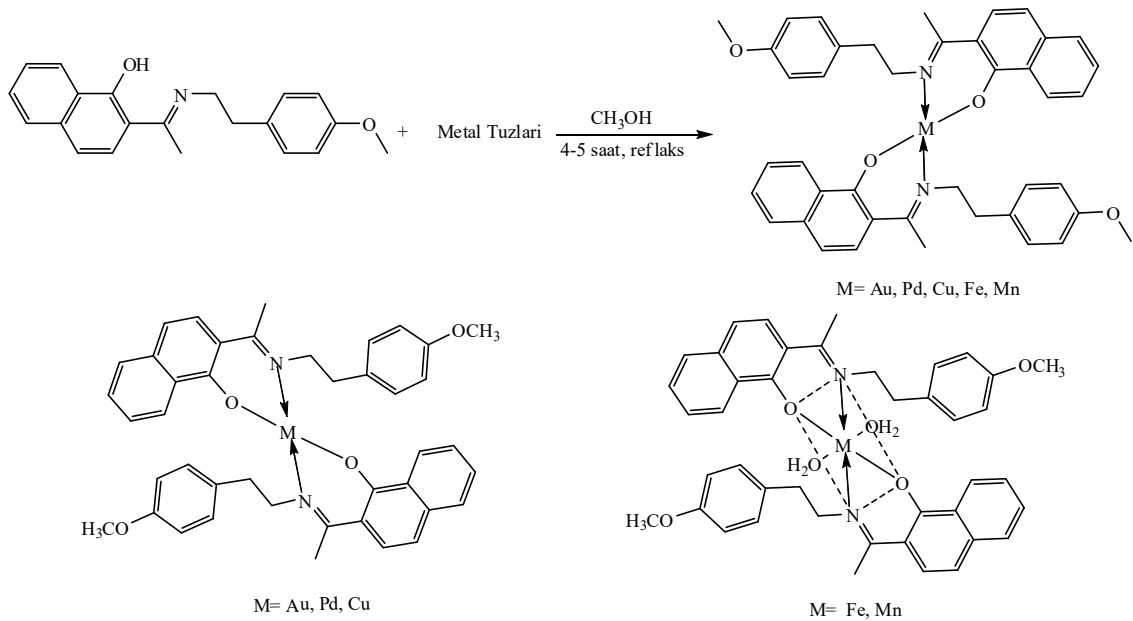
Şekil 2.9 Sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerinin yapısı

Radhina ve ark. (2023) üç Schiff bazı sentezlemiştir (Şekil 2.10). Bu bazların orto, meta, para ve aminofenol yapıları spektroskopik (UV-Vis, FT-IR, NMR) yöntemlerle aydınlatılmıştır. İlk olarak termogravimetrik analiz çalışması kompozit Schiff bazlarını ve bunların termal olarak kararlı olduğunu kanıtlamıştır. Sentezlenen bileşiklerin biyolojik özellikleri geleneksel yöntemlerle incelenmiştir. Antioksidan aktiviteyi belirlemek için DPPH serbest radikal temizleme yöntemi kullanılmıştır. Sonuçlar bileşik I'nin radikal temizleme aktivitesinin BHT'den çok daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. IC₅₀ değerleri sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin; II < III < I şeklinde sıralanmıştır. Schiff bazları (I-III), mükemmel antioksidan aktiviteleri bağlamında potansiyel uygulamalara sahip olabileceği rapor edilmiştir.



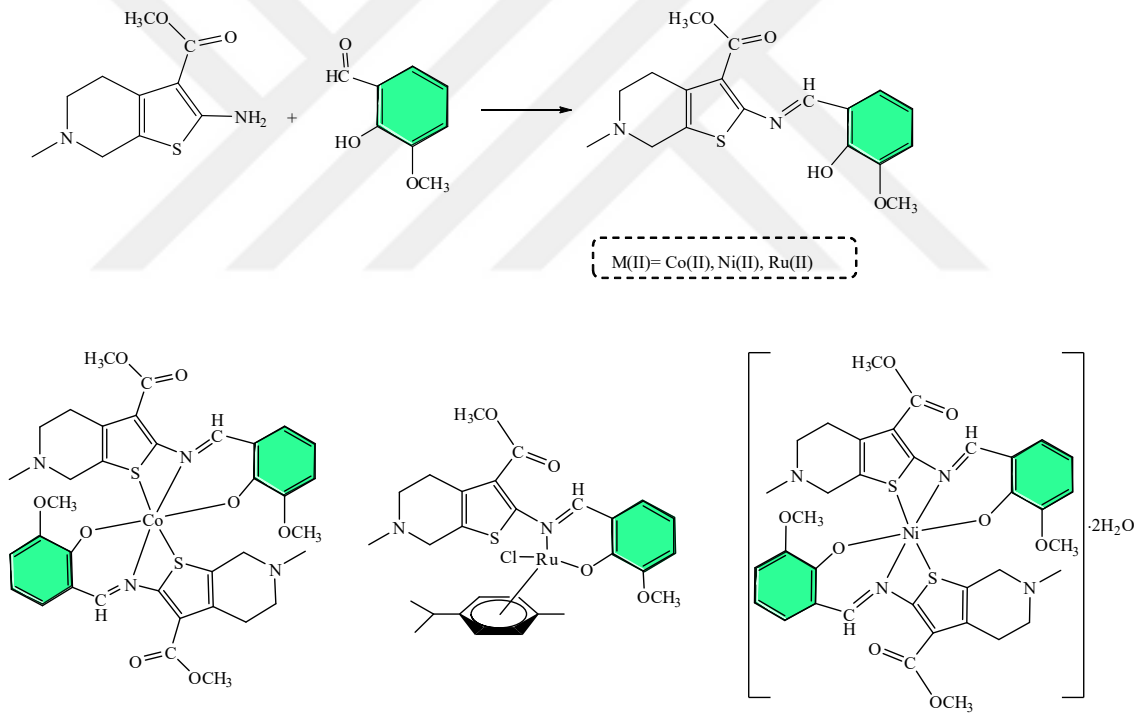
Şekil 2.10 Elde edilen Schiff bazlarının önerilen yapısı

Bondar ve ark. (2023) tarafından iki dişli Schiff bazı ve onun Au(III), Pd(II), Cu(II), Fe(II) ve Mn(II) metallerinden oluşan yeni metal kompleksleri sentezlenmiştir (Şekil 2.11). Sentezlenen Schiff bazı ligandı ve bunların metal kompleksleri, UV-Vis, FT-IR, NMR, LCMS, ESR, TGA-DSC, XRD olmak üzere farklı spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Metal komplekslerinin ve ligandların yapısı analitik ve spektral yöntemlerle kanıtlanmıştır. Burada metalin ligandın stokiyometrik molar oranının karakterizasyon sonucu metal komplekslerinde 1:2 olduğu tespit edilmiştir. Sentezlenen metal kompleksleri, gram-negatif bakteriler *E.coli*, *P.aeruginosa* ve gram-pozitif *S. aureus*, *B. Subtilis*'e karşı in vitro anti-bakteriyel aktiviteleri ve *C. albicans*, *A. niger* karşı in vitro antifungal aktiviteleri açısından incelenmiştir. Biyolojik araştırmalara göre metal kompleksleri bakteri ve mantar türlerine karşı kompleks olmayan ligandlara göre daha etkili oldukları bulunmuştur. İlginç bir şekilde, Pd(II) kompleksleri olağanüstü antioksidan aktiviteye sahipken, Au(III) ve Mn(II) kompleksleri orta ile iyi derecede antioksidan aktivite sergilediklerini bildirmişlerdir.



Şekil 2.11 Sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerinin yapısı

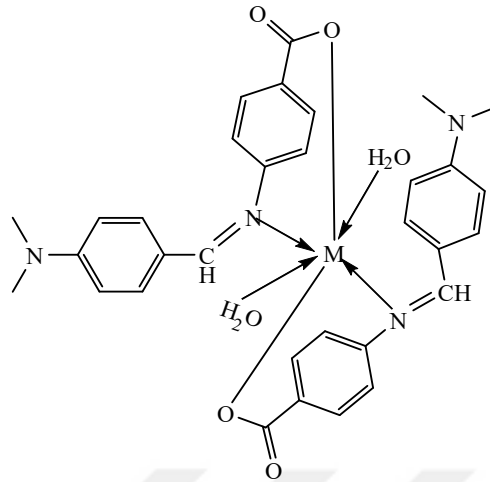
Turan ve ark. (2019) yaptıkları bir çalışmada Schiff bazı ve onun Ru(II), Co(II) ve Ni(II) komplekslerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.12). Yeni sentezlenen komplekslerin karakterizasyonu IR, element analiz, manyetik duyarlılık, kütle spektrumu, UV-Vis ve termogravimetri/diferansiyel termal analiz ile aydınlatılmıştır. Ayrıca X-ışını kırınımı ile komplekslerin kırınım deseni açıklanmıştır. Komplekslerin geometrilerinin oktahedral olduğu bulunmuştur. Ayrıca antioksidan, antimikrobiyal ve pBR322 plazmid DNA parçalanma aktiviteleri araştırılmıştır. Co(II) kompleksinin Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkilerinin ligandından daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ru(II) kompleksinin 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH $\cdot$), süperoksit anyonu (O $_2^-$), hidroksil (OH) ve 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolin6-sülfonik asit (ABTS) radikallerinin ligandla karşılaştırılması üzerinde daha yüksek radikal temizleme potansiyeline sahip olduğu bulunmuştur. Ni(II) kompleksinin bağlanma afinitesinin ligandından daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.



Şekil 2.12 o-vanilin içeren Schiff bazı ve M(II) komplekslerinin yapısı

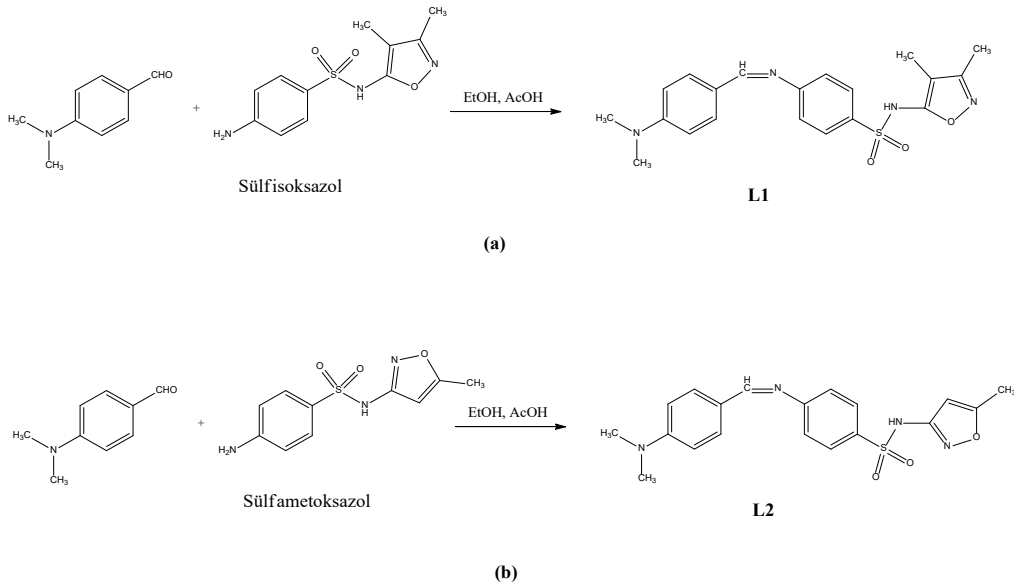
Khan ve ark. (2013) 4(4-(dimetilamino) benzilidenamino) benzoik asit ile Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II)'nin reaksiyonundan türetilen altı yeni geçiş metali kompleksleri hazırlamışlardır (Şekil 2.13). Bu bileşikler, UV/Vis, FT-IR, NMR, MS, toz XRD, TGA ve SEM dahil olmak üzere bir dizi spektral ve analitik yöntemle izole edilmiş ve karakterize edilmiştir. Ligandın protosuzlaştırılmasıyla kompleksler elde edilmiş ve yapıları tipik altı koordineli oktahedral geometri şeklinde sunulmuştur. Ayrıca biyolojik

aktivite, in vitro anti-bakteriyel, anti-fungal ve anti-leishmanial taramalar yapılarak değerlendirilmiştir. Tüm komplekslerin ligandtan daha aktif olduklarını vurgulamışlardır.



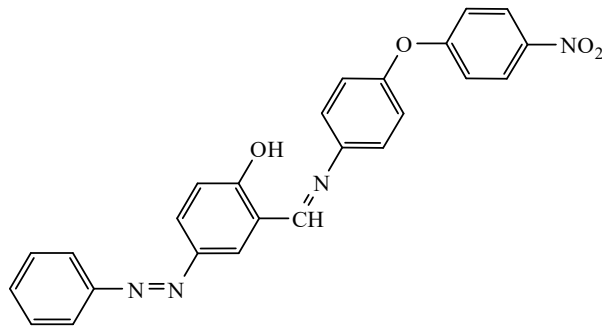
Şekil 2.13 Dimetilaminobenzaldehit içeren Schiff bazı ve M(II) komplekslerinin yapısı

Alyar ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada yeni Schiff bazlarının sentezini bildirmişlerdir (Şekil 2.14). Sentezlenen bileşiklerin yapısal karakterizasyonları elementel analiz ve spektroskopik yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Bileşiklerin (L1/L2) enzim aktivitesi (Tirozinaz, kolesterol esteraz, α -amilaz, lipaz, karbonik anhidraz II, asetilkolin esteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz enzimleri) üzerindeki etkileri incelenmiştir. L1 ligandı kolesterol esteraz enzimine karşı en iyi aktiviteye sahipken, L2 ligandı tirozinaz enzimine karşı en iyi aktiviteyi göstermiştir. Bu bileşiklerin lipaz, karbonik anhidraz II, asetilkolin esteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz enzim aktiviteleri üzerinde herhangi bir aktivite göstermediği bulunmuştur. Bu sonuçlara göre bileşiklerin enzimlere seçici davrandığı görülmüştür.



Şekil 2.14 Sentezlenen bileşiklerin yapısı

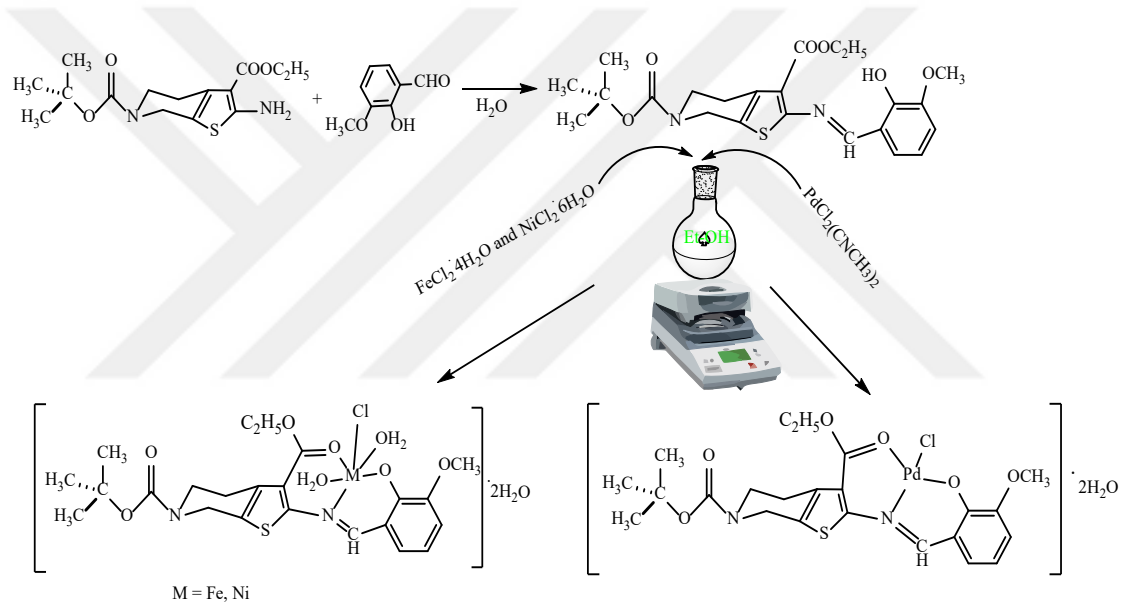
Shaheen ve ark. (2023) sentezledikleri bileşiği, FT-IR, ^1H ve ^{13}C NMR, tek kristal XRD analizi ve UV-vis yöntemi yoluyla karakterize etmişlerdir (Şekil 2.15). Daha fazla yapısal açıklama için DFT simülasyonu çalışması eklenmiştir. Bileşikte gözlemlenen fotoizomerizasyon olgusu, bileşiğin ışığa duyarlı cihazlarda ve moleküler anahtarlarda kullanılacak potansiyel aday olduğunu bildirmişlerdir. Schiff bazının biyolojik önemi, DNA bağlama, DPPH testi, indirgeme gücü testi ve α -amilaz inhibisyon aktivitesi yoluyla değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiğin, yapısal olarak fenolik ve nitro grubuna dayanan α -karbozdan bile daha iyi, güçlü DPPH temizleme potansiyeline sahip olduğu bulunmuştur. Bileşik ayrıca antidiyabetik potansiyel de göstermiştir. Bu çalışma, sentezlenen Schiff bazının yapısal modelindeki birkaç değişiklik ile ilaç keşfi alanında yardımcı olabileceğini vurgulamışlardır.



Şekil 2.15 Sentezlenen Schiff bazı ligandı yapısı

Bursal ve ark. (2021) piridin grubu içeren yeni bir Schiff bazı ligandıyla bir dizi Fe(II), Ni(II) ve Pd(II) kompleksi sentezleyerek, çeşitli analitik ve spektral teknikler kullanarak yapılarını aydınlatmışlardır (Şekil 2.16). Sentezlenen bileşiklerin tümü, enzim

inhibisyonu ve antioksidan aktiviteleri dahil olmak üzere biyokimyasal özellikleri açısından incelemişlerdir. İn vitro DPPH ve FRAP antioksidan yöntemlerine göre Schiff bazı ligandı ve Fe(II)/Pd(II) kompleksleri standartlara (BHA, BHT, askorbik asit ve α -tokoferol) yakın antioksidan aktivite göstermiştir. Bu çalışmanın enzim inhibisyonu sonuçları, metal komplekslerinin AChE, BChE ve GST enzimleri üzerinde Schiff bazına göre daha aktif olduğunu ortaya koymuştur. En etkili bileşikler AChE enzimi için Pd(II) kompleksi ve hem BChE hem de GST enzimleri için Ni(II) kompleksi olarak belirlendi. Moleküler doking çalışmaları, potansiyel bileşiklerin tasarımı için yapısal bağlanma öngörülerini sağladı. Genel çalışma, Schiff bazı ve metal komplekslerinin GST'ye karşı güçlü aktivite gösterdiği ve özellikle Ni(II) kompleksinin in vivo çalışmalar için genişletilebileceği sonucuna varmıştır.



Şekil 2.16 Sentezlenen bileşiklerin yapısı

3. MATERYAL ve METOT

3.1 Kullanılan Alet ve Cihazlar

- Elementel analiz cihazı: Leco CHNS-O model 932 elementel analizör. İnönü Üniversitesi, Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi, Malatya
- FT-IR spektrofotometresi: Perkin Elmer Spectrum One FT-IR 65. Muş Alparslan Üniversitesi, Kimya Bölümü
- Proton (^1H) ve karbon (^{13}C) NMR spektrofotometresi: Varian Inova 500 MHz, Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, Kocaeli
- UV-Vis. spektrofotometresi: Shimadzu UV-1800 spektrofotometre Muş Alparslan Üniversitesi, Kimya Bölümü
- Magnetik süsseptibilite ölçüm cihazı: Sherwood Scientific Magnetic Succptibility Balance MK1. Kimya Bölümü, Malatya
- Termogravimetrik analiz cihazı: Metter Toledo TGA/SDTA851e. Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, Kocaeli
- Kütle spektrofotometresi: MALDI-MS (Bruker microflex LT MALDI-TOF MS) kütle spektroskopisi, Gebze Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, Kocaeli
- Erime noktası tayin cihazı: Thermo-9100. Muş Alparslan Üniversitesi, Kimya Bölümü, Muş

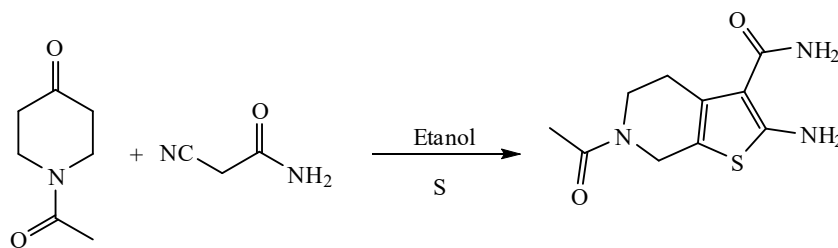
3.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sentezlenen bileşiklerde; 1-metilpiperidin-4-on, Et_3N , 2-siyanoasetamit, sülfür, dimetilaminobenzaldehit, glasiyel asetik asit, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ metal tuzları olmak üzere reaktifler kullanıldı. Ayrıca karakterizasyon ve biyolojik aktivite çalışmalarında da BHA, DPPH $\cdot$ radikali, linoleik asit, Na_2HPO_4 , HCl, NaOH, $\text{FeCl}_2 \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$, NH_4SCN , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, CuCl_2 , neokuprin, $\text{CH}_3\text{COONH}_4$, etil alkol, etil asetat, toluen, *i*-propanol, trietilamin, DCM, DMSO, DMF, kloroform, aseton, metanol, hekzan, su ve dietil eter gibi reaktif ve çözücüler kullanıldı.

3.3 6-asetil-2-amino-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karboksamit başlangıç maddesinin sentezi

Saf etanol (15 mL) içerisine 1-metilpiperidin-4-on (1.13 g, 10 mmol), 2-siyanoasetamit (0.84 g, 10 mmol), sülfür (0.32 g, 10 mmol) ve Et_3N (1.01 mL, 10 mmol) eklendi. İnce tabaka kromatografisi ile başlangıç maddelerinin kalmadığı tespit edilene

kadar oda sıcaklığında 6 saat boyunca karıştırıldı. Bu süre sonunda karışıma çökme tamamlanincaya kadar saf su ilave edildi, çöken ham ürün süzülerek alındı. Kurutulan katı etanolden yeniden kristallendirildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 Başlangıç maddesinin sentezi

Verim: %85

Renk: Krem rengi

E.N: 233 °C

Molekül ağırlığı: 239.19 g/mol

Elementel Analiz: (C₁₀H₁₃N₃O₂S) Hesaplanan (%): C, 50.21; H, 5.43; N, 17.60; S, 13.40.

Bulunan (%): C, 50.20; H, 5.45; N, 17.61; S, 13.40.

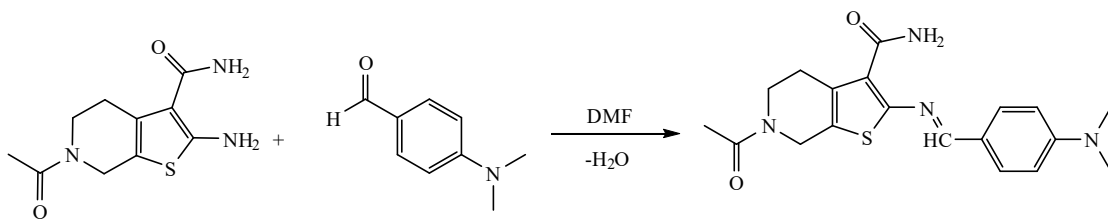
FT-IR (KBr, ν cm⁻¹): 3395, 3282 (-NH₂), 3159, 3077 (Ar. -CH), 2975, 2925 (Alif. -CH), 1649, 1628 (C=O)yayvan, 1592, 1560, 1477 (Ar. C=C), 747 (C-S-C, tiyofen).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 7.00, 6.93 (s, 4H, NH₂), 3.32, 2.75, 2.64 (m, 6H, CH₂, piridin halkası), 2.07 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 167.88, 166.90 (C=O), 159.40-106.75 (C=C, tiyofen halkası), 56.95-42.45 (C-C piridin), 25.97 (CH₃).

3.4 (E)-6-asetil-2-(4-(dimetilamino)benzilidenamino)-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-*c*]piridin-3-karboksiamid Schiff Bazı Ligandının (L) Sentez ve Karakterizasyonu

6-asetil-2-amino-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-*c*]piridin-3-karboksamid (1.0 g, 4.2 mmol) alınarak 15 mL DMF içinde çözüldü, üzerine 10 mL DMF de çözünmüş 4-(dimetilamino)benzaldehit (0.62 g, 4.2 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon geri soğutucu altında 1 gün reflaks edildi. İnce tabaka kromatografisi (İTK) ile başlangıç maddelerinin kalmadığını tespit edilene kadar karıştırıldı. Reaksiyonun bittiğine kanat getirilerek çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün dietil eter ile yıkanarak, metanol/kloroform karışımında kristallendirildi. Şekil 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2 Schiff bazı ligandının (HL) sentezi

Verim: %84

Renk: Koyu turuncu

E.N: 184-186 °C

Molekül ağırlığı: 370.29 g/mol

Elementel Analiz: (C₁₉H₂₂N₄O₂S): Hesaplanan (%): C, 61.62; H, 5.94; N, 15.13; S, 8.66. Bulunan (%): C, 62.00; H, 5.95; N, 15.12; S, 8.69.

FT-IR (KBr, ν cm⁻¹): 3380, 3278 (-NH₂), 3005 (Ar. -CH), 2907, 2853 (Alif. -CH), 1653, 1638 (C=O), 1611 (CH=N), 1600, 1566, 1528, 1432 (Ar. C=C), 1287 (C-N), 743 (C-S-C).

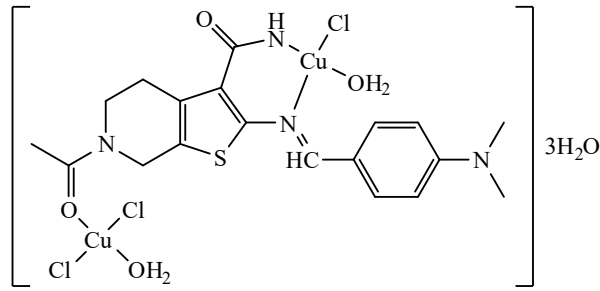
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 8.27 (s, H, CH=N), 7.69-6.71 (m, 4H, Ar. CH), 4.72 (s, 2H, NH₂), 3.68-3.19 (m, 4H, CH₂ piridin halkası), 3.10 (s, 8H, CH₂ piridin halkası, N(CH₃)₂), 2.19 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 169.35, 165.87 (C=O), 158.13 (CH=N), 155.81-111.69 (benzen ve tiyofen halkası), 43.97-40.12 (piridin halkası, N(CH₃)₂), 27.59-21.39 (CH₃).

UV-Vis. ($\lambda_{\max}$, nm): $\pi \rightarrow \pi^*$, 209, 214, 223, 231, 246, 265; $n \rightarrow \pi^*$, 300, 399.

3.4.1 Cu(II) kompleksinin sentezi

0.60 g (1.62 mmol) Schiff bazı ligandı alınıp 15 mL etilalkolde çözöldü, üzerine 10 mL etilalkolde çözönmüş 0.78 g (3.24 mmol) Cu(NO₃)₂·3H₂O çözeltisi yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon 4 saat geri soğutucu altında reflaks edildi. Reaksiyon oluşumu İTK ile takip edildi. Reaksiyonun oluşumuna kanaat getirilerek tepkime sonlandırıldı. Reaksiyon başka kaba dekante edilerek oda şartlarında iki gün bekletildi. Ham olarak elde edilen renkli çökelek birkaç kez dietil eter ile yıkanıp, vakum ile kurutuldu. Elde edilen Cu(II) kompleksi için önerilen yapı Şekil 3.3'te verilmiştir.



Şekil 3.3 Cu(II) kompleksinin yapısı

Verim: %85

Renk: Kahverengi

E.N: >250 °C

Molekül ağırlığı: 692.74 g/mol

Elementel Analiz: (C₁₉H₃₁N₄O₇SCuCl₃): Hesaplanan (%): C, 32.94; H, 4.47; N, 8.10; S, 4.63. Bulunan (%): C, 32.95; H, 5.00; N, 8.10; S, 4.64.

FT-IR (KBr, ν cm⁻¹): 3438 (OH/H₂O), 3256 (NH), 3184, 3092 (Ar. -CH), 2998, 2907 (Alif. -CH), 1657, 1645 (C=O)_{yayvan}, 1607 (CH=N), 1573, 1519, 1494, 1431 (Ar. C=C), 1289 (C-N), 863 (H₂O), 743 (C-S-C)_{yayvan}, 580, 531 (Cu-O), 487, 470 (Cu-N).

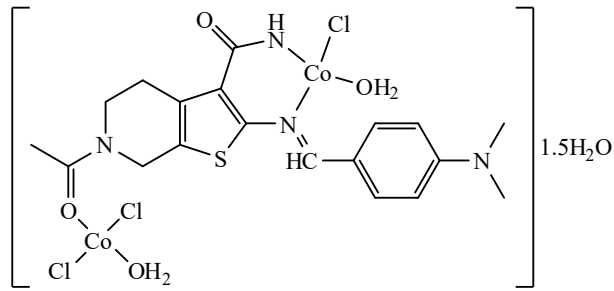
UV-Vis. (λ_{max} , nm): 213, 228, 247, 257, 266, 274, 287, 297, 301, 359, 376, 387, 396, 402, 600.

μ_{eff} (B.M.): 1.84

MS [ESI+]: m/z 691.74 (Hesaplanan), 691.737 (Bulunan) [M-H]⁻.

3.4.2 Co(II) kompleksinin sentezi

0.50 g (1.35 mmol) Schiff bazı ligandı 100 mL'lik bir reaksiyon balonuna alındı ve 10 mL etilalkol ilave edilerek çözüldü. Bunun üzerine 15 mL etilalkolde çözünmüş 0.64 g (2.70 mmol) CoCl₂·6H₂O çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek, karışım 6 saat reflaks edildi. İTK ile reaksiyon oluşumu takip edilerek ürün oluşumuna kanaat getirilerek tepkime sonlandırıldı. Çöken renkli ürün süzülerek dietileterle ile yıkandı. Nihai ürün metanol/kloroform karışımında kristallendirildi. Co(II) kompleksi için önerilen yapı Şekil 3.4'te verilmiştir.



Şekil 3.4 Co(II) kompleksinin yapısı

Verim: %83

Renk: Koyu kahverengi

E.N: >250 °C

Molekül ağırlığı: 656.50 g/mol

Elementel Analiz: (C₁₉H₂₈N₄O_{5.5}SCo₂Cl₃): Hesaplanan (%): C, 35.08; H, 4.30; N, 8.54; S, 4.88. Bulunan (%): C, 35.04; H, 4.32; N, 8.53; S, 4.90.

FT-IR (KBr, ν cm⁻¹): 3388 (OH/H₂O), 3240 (NH), 3161, 3032 (Ar. -CH), 2956, 2910 (Alif. -CH), 1657, 1631 (C=O)_{yayvan}, 1605 (CH=N), 1590, 1554, 1520, 1459 (Ar. C=C), 1285 (C-N), 825 (H₂O), 742 (C-S-C)_{yayvan}, 590, 526, 514 (Co-O), 490, 465 (Co-N).

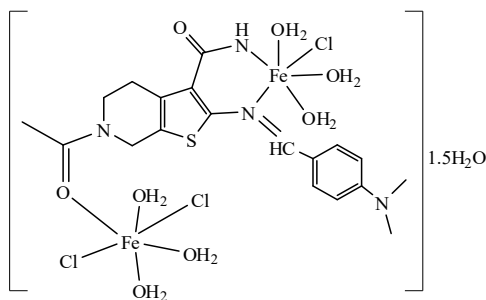
UV-Vis. (λ_{max} , nm): 224, 234, 248, 291, 348, 363, 432, 894.

MS [ESI+]: m/z 654.50 (Hesaplanan), 654.097 (Bulunan) [M-2H]⁺².

μ_{eff} (B.M.): 2.13.

3.4.3 Fe(II) kompleksinin sentezi

0.50 g (1.35 mmol) Schiff bazı ligandı 100 mL'lik bir reaksiyon balonuna alındı ve 10 mL etilalkol ilave edilerek çözüldü. 15 mL etilalkolde çözünmüş 0.54 g (2.70 mmol) FeCl₂·4H₂O çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek, karışım 6 saat reflaks edildi. İTK ile reaksiyon oluşumu takip edilerek ürün oluşumuna kanaat getirilerek tepkime sonlandırıldı. Çöken renkli ürün süzülerek dietileterle ile yıkandı. Nihai ürün metanol/kloroform karışımında kristallendirildi. Fe(II) kompleksi için önerilen yapı Şekil 3.5'te verilmiştir.



Şekil 3.5 Fe(II) kompleksinin yapısı

Verim: %82

Renk: Siyah

E.N: >250 °C

Molekül ağırlığı: 722.39 g/mol

Elementel Analiz: (C₁₉H₃₆N₄O_{9.5}SFe₂Cl₃): Hesaplanan (%): C, 31.58; H, 4.98; N, 7.76; S, 4.44. Bulunan (%): C, 32.00; H, 5.00; N, 7.74; S, 4.45.

FT-IR (KBr, ν cm⁻¹): 3429 (OH/H₂O), 3259 (NH), 3187, 3089 (Ar. -CH), 2956, 2925 (Alif. -CH), 1670, 1647 (C=O)_{yayvan}, 1607 (CH=N), 1573, 1522, 1495 (Ar. C=C), 1289 (C-N), 823 (H₂O), 743 (C-S-C)_{yayvan}, 578, 540, 518 (Fe-O), 495, 468 (Fe-N).

UV-Vis. ($\lambda_{\max}$, nm): 221, 231, 244, 253, 354, 361, 372, 575, 606.

MS [ESI+]: m/z 720.39 (Hesaplanan), 720.238 (Bulunan) [M-2H]⁻².

μ_{eff} (B.M.): 4.96.

Table 3.1 Schiff bazı metal komplekslerinin TGA analiz sonuçları

Bileşik	Basamak	Sıcaklık (°C)	Kütle kaybı (%) Hesap/Bulunan		Ayrılan Grup
[LCu ₂ (H ₂ O) ₂ Cl ₃]3H ₂ O	1	50-260	18.11	17.61	5H ₂ O, Cl
	2	260-740	34.10	34.46	C ₉ H ₁₁ SCl ₂
	Kalan	740-		47.13	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ +2CuO
[LCO ₂ (H ₂ O) ₂ Cl ₃]1.5H ₂ O	1	50-320	17.78	16.91	3.5H ₂ O, Cl, CH ₂
	2	320-800	38.74	37.55	C ₉ H ₁₁ ONSCl ₂
	Kalan	800		40.53	C ₁₀ H ₁₀ ON ₃ CO ₂
[LFe ₂ (H ₂ O) ₆ Cl ₃]1.5H ₂ O	1	50-800	58.20	57.98	7.5H ₂ O, C ₁₀ H ₁₂ NSCl ₃
	Kalan	800-		40.50	C ₉ H ₇ N ₃ +2FeO

3.5. Antioksidan Aktivite Çalışmaları

3.5.1. Çalışmalarda kullanılan çözeltilerin hazırlanması

3.5.2. DPPH serbest radikal giderme aktivitesi ile ilgili çözeltilerin hazırlanması

1. DPPH-çözeltisi; 1 mM DPPH serbest radikal çözeltisi için alüminyum folyo ile kaplanmış bir beher içerisinde 50 mL etanolde 19 mg DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) tamamen çözününceye kadar magnetik karıştırıcı ile yaklaşık 12 saat boyunca karanlık ortamda karıştırıldı.

3.5.3. ABTS⁺ giderme aktivitesi tayini ile ilgili çözeltilerin hazırlanması

1. ABTS (2,2'-azino-bis 3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) çözeltisi (1 mM); 100 mL saf suda 54 mg 2,2'-azino-bis 3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit karanlık ortamda 6 saat magnetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözüldü.

2. Potasyum persülfat çözeltisi (2,45 mM); 66,25 mg K₂O₈S₂ (potasyum persülfat) 0,1 M fosfat tamponunda (pH= 7,40) bir gece boyunca tamamen çözününceye kadar manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı ve son hacim saf su ile 100 mL'ye tamamlanarak hazırlandı.

3.5.4. CUPRAC (Kuprak) yöntemi indirgeme kapasitesi tayini ile ilgili çözeltiler

1. CuCl₂ çözeltisi (0,01 M); 50 mL saf suda 85 mg CuCl₂ katı maddesi çözülerek hazırlandı.

2. Neokuprin çözeltisi (7,5 mM); 50 mL etanolde 78 mg neokuprin çözüldü.

3.6. 1. DPPH serbest radikal giderme aktivite tayini

Radikal giderme aktivitelerini ölçmede kullanılan en yaygın ve en temel yöntemlerden biri olan DPPH serbest radikal giderme aktivite tayininde 2,2-difenil-1-pikril-hidrazil (DPPH) kararlı serbest radikali kullanılır. Blois metodunun (Blois, 1958) güncellenmiş bir versiyonu kullanıldı (Bursal ve ark., 2019a). 517 nm'de absorbans verebilen organik yapılı DPPH radikali mor renkli bir radikaldır ve antioksidan bileşikler ile reaksiyona girerek, radikal olmayan DPPH-H'a dönüşmektedir. DPPH-H, 517 nm'de absorbans vermediği için, serbest radikal giderme aktivitesi ve antioksidan aktivite azalan absorbans miktarlarından hesaplanır. Bu yöntemde muhtemel antioksidan özelliği olan sentezlenen Schiff bazı ligandı ve onun metal kompleksleri ile DPPH radikalının reaksiyona girmesi sağlanır. Reaksiyon sonucu meydana gelen sarı rengin nedeni DPPH radikallerinin antioksidan maddeleri sarı renkli DPPH-H'a indirgemeleridir. Yöntemin

uygulanması sonucu 517 nm’de azalan absorbans değeri reaksiyondan sonra ortamda kalan DPPH (radikal) çözeltisinin miktarını vermekte ve bu değer de serbest radikal giderme aktivitesi olarak tanımlanmaktadır (Bursal ve ark., 2019a).

3.6.2. ABTS⁺ katyon radikali giderme aktivitesi tayini

ABTS katyon radikali 734 nm’de absorbans veren renkli organik bir bileşiktir. Aras ve arkadaşlarının çalışmasına göre ABTS (2,2-azino-bis-3-etilbenzo-tiyazolin-6-sülfonik asit) radikal giderme aktivitesi tayin yöntemi uygulanmıştır (Aras ve ark., 2016). ABTS radikalinin antioksidan maddeler ile reaksiyonunda bir elektron aktararak radikal olmayan ABTS’ye dönüşür. Reaksiyon sonucu 734 nm dalga boyundaki absorbansın azalması antioksidan aktivitenin hesaplanmasında kullanılmaktadır.

3.6.3. CUPRAC (Kuprak) metoduna göre indirgeme kapasitesi tayini

Kuprik iyonu (Cu^{+2}) indirgeme kapasitesi tayinleri, 2008 yılında Apak ve arkadaşlarının literatüre kazandırmış olduğu CUPRAC metoduna göre yapılmıştır. 450 nm’de artan absorbans değerleri reaksiyon karışımının artan kuprik iyon (Cu^{+2}) indirgeme kapasitesini göstermiştir.

3.7.1. DPPH serbest radikal giderme aktivitesi

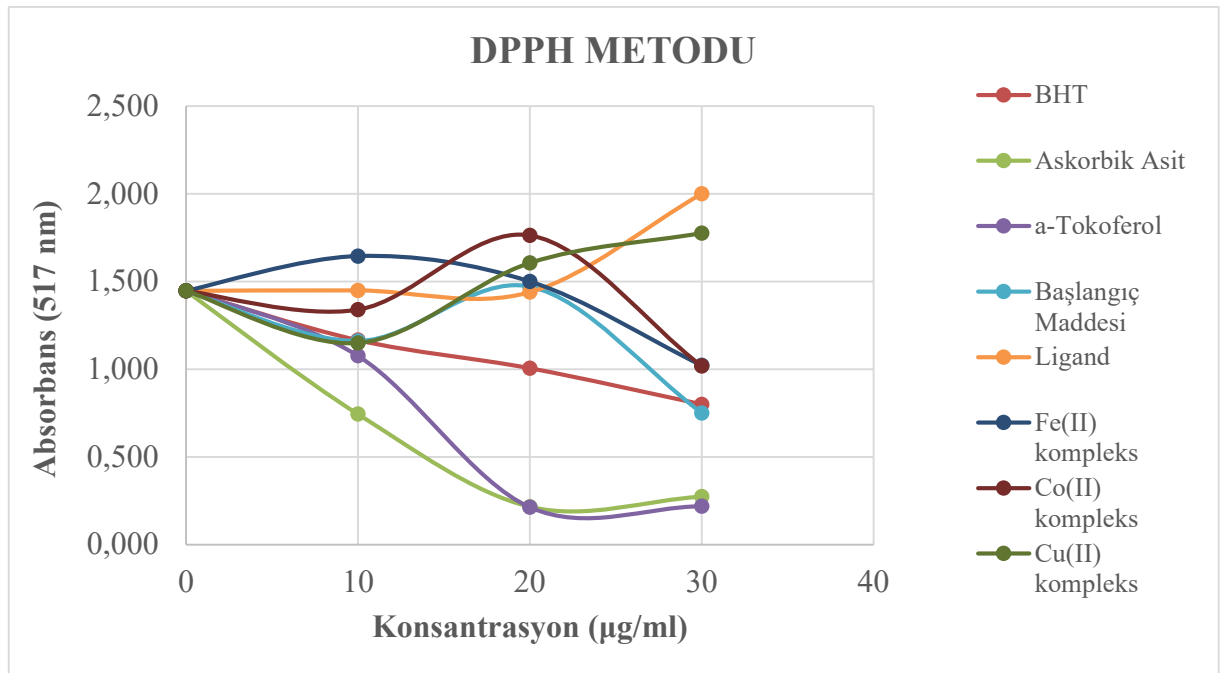
Numunelerin serbest radikal giderme aktivitesi DPPH yönteminin geliştirilmiş yeni bir formuna göre gerçekleştirildi. Serbest radikal olarak DPPH’nın 0.1 mM’lık çözeltisi kullanıldı. Bunun için 38 mg DPPH 100 mL etanolde yaklaşık 12 saat boyunca manyetik karıştırıcı ile tamamen çözününceye kadar karıştırıldı. Sentezlenen türevlerin 1 mg/mL konsantrasyonunda ki çözeltileri hazırlandı. Küvete sırasıyla değişik konsantrasyonlarda (10, 20 ve 30 $\mu\text{g/mL}$) sentezlenen numune çözeltileri ve standart olarak kullanılan antioksidan çözeltileri (BHT, askorbik asit, α -tokoferol) ile DPPH çözeltisinden 300 μL ilave edildi. Toplam hacimleri etanol ile 2000 μL olacak şekilde tamamlandı. Karanlıkta 30 dk. oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra UV-Vis spektrofotometre ile 517 nm’de absorbanslar ölçüldü. 1750 μL etanol ve 250 μL DPPH radikali çözeltisi kontrol olarak kullanıldı. Kontrol absorbansının (1.500-2.000) ayarlanması için etanol ile seyreltilme yapılarak ve etanol ile DPPH radikali oranı revize edildi (Bursal ve ark., 2019b).

Tablo 3.2 DPPH metodu için kimyasal maddelerin derişimlerinin hazırlanması

Kimyasal Maddeler	10 µg/mL	20 µg/mL	30 µg/mL
DPPH	300	300	300
numune	20	40	60
Etil alkol	1730	1710	1690
Toplam Hacim	2000 µL	2000 µL	2000 µL

Tablo 3.3 DPPH serbest radikal giderme aktivitesi absorbens değeri

Standartlar ve Bileşikler	0	10	20	30
Kontrol	1,446	1,289	1,545	1,505
BHT	1,446	1,165	1,005	0,799
Askorbik Asit	1,446	0,743	0,215	0,273
α -Tokoferol	1,446	1,076	0,213	0,219
Başlangıç maddesi	1,446	1,160	1,470	0,750
Ligand	1,446	1,449	1,439	2,000
Fe(II) kompleks	1,446	1,644	1,499	1,021
Co(II) kompleks	1,446	1,339	1,762	1,017
Cu(II) kompleks	1,446	1,149	1,605	1,775

**Şekil 3.6** DPPH serbest radikal giderme aktivitesi grafiği

4.3.2. ABTS katyon radikali giderme aktivitesi tayini

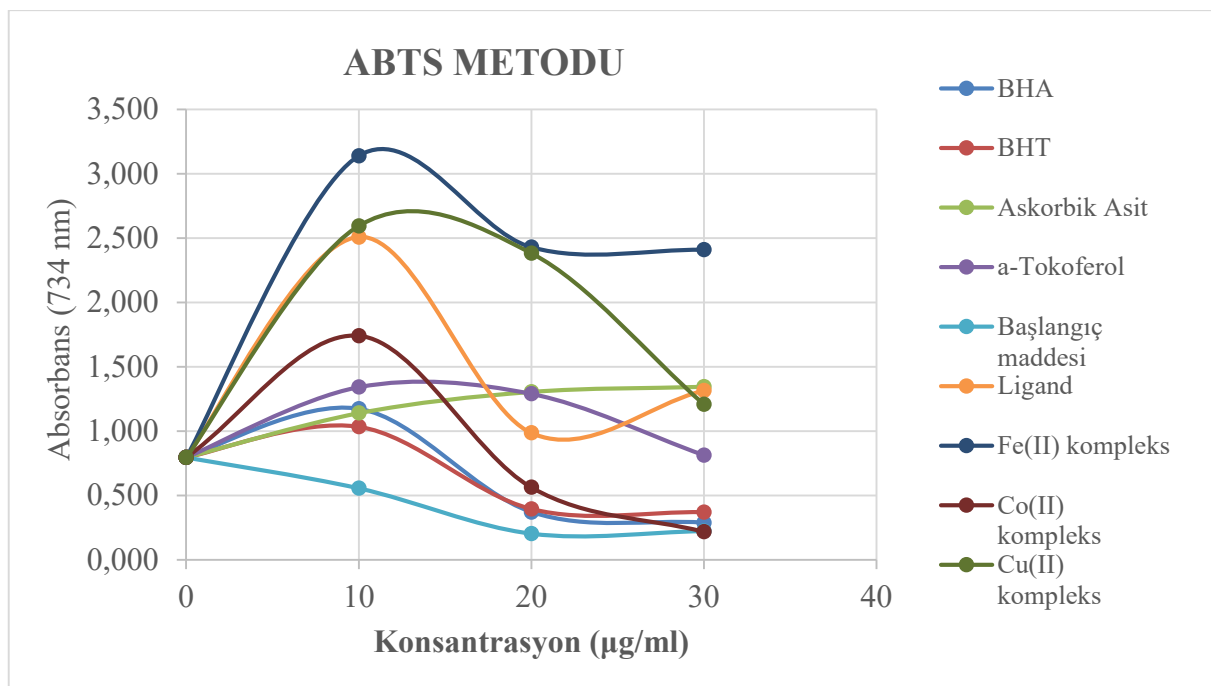
ABTS yönteminde ilk olarak ABTS radikalleri oluşturuldu. Bunun için ise karanlık bir ortamda, 1:1 oranında 2.45 mM K₂S₂O₈ (potasyum persülfat) ve 2 mM ABTS çözeltileri 6 saat magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Hazırlanan bu radikalik çözeltinin kontrol numunesinin 734 nm’de 1.0±0.2 absorbans değerine ulaşıldı. Küvetlere farklı derişimlerde (10, 20 ve 30 µg/mL) başlangıç maddesi, ligand, Fe(II), Co(II), Cu(II) kompleks ve standart olarak kullanılacak antioksidanların (BHA, BHT, askorbik asit, α-tokoferol) üzerine 500 µL ABTS radikal çözeltisi ve distile su eklenerek son hacim 2000 µL’ye tamamlandı. 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon işlemi sonunda numunelerin 734 nm’deki absorbansları kaydedildi. Kontrol olarak da 1500 µL etil alkol üzerine 500 µL ABTS radikali kullanıldı (Bursal ve ark., 2016b).

Tablo 3.4 ABTS metodu için kimyasal maddelerin derişimlerinin hazırlanması

Kimyasal Maddeler	10 µg/mL	20 µg/mL	30 µg/mL
ABTS	500	500	500
numune	20	40	60
Saf su	1480	1460	1440
Toplam Hacim	2000 µL	2000 µL	2000 µL

Tablo 3.5 ABTS katyon radikali giderme aktivitesi tayini absorbans değerleri

Standartlar ve Bileşikler	0	10	20	30
Kontrol	0,795	0,614	0,832	0,940
BHA	0,795	1,173	0,371	0,288
BHT	0,795	1,034	0,395	0,370
Askorbik Asit	0,795	1,140	1,305	1,345
α-Tokoferol	0,795	1,342	1,290	0,814
Başlangıç maddesi	0,795	0,556	0,203	0,223
Ligand	0,795	2,508	0,986	1,315
Fe(II) kompleks	0,795	3,140	2,430	2,410
Co(II) kompleks	0,795	1,740	0,563	0,218
Cu(II) kompleks	0,795	2,595	2,383	1,209



Şekil 3.7 ABTS katyon radikali giderme aktivitesi grafiği

4.3.4. CUPRAC metoduna göre indirgeme kapasitesi tayini

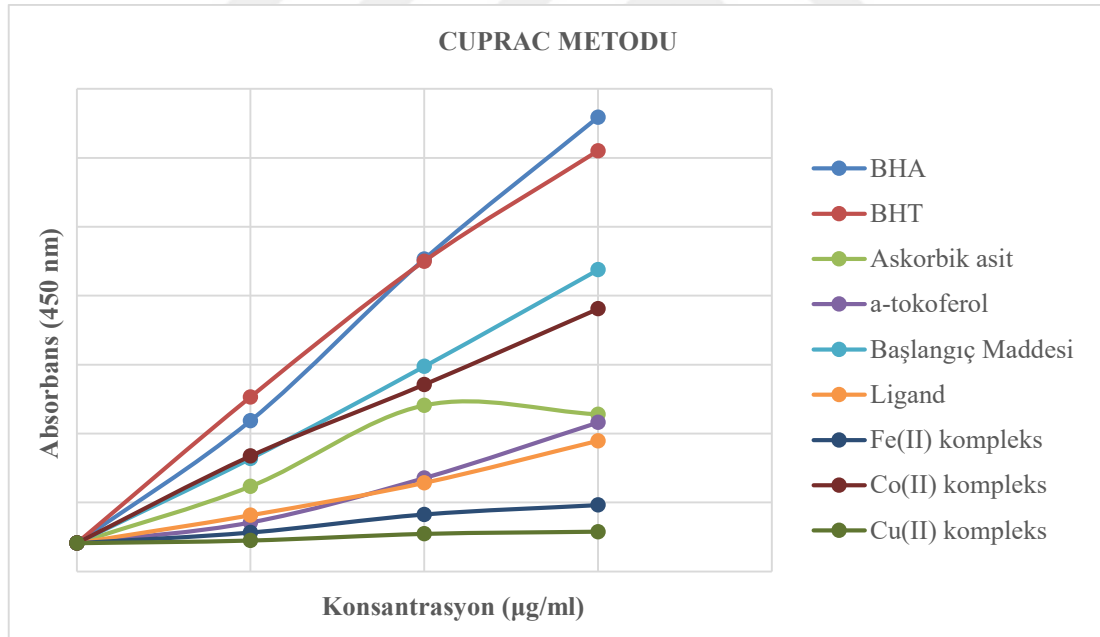
Numunelerin kuprik iyonu (Cu^{2+}) indirgeme kapasiteleri CUPRAC metodu kullanılarak hesaplandı. Bunun için mikropate kuyucuklarının her birine sırayla 500 µL, 0.01 M'lık CuCl_2 , 500 µL, 7.5 mM neocuprin çözeltileri ve 500 µL 1 M potasyum asetat tamponundan ilave edildi. Daha sonra, farklı konsantrasyonlarda (10-30 µg/mL) Başlangıç maddesi, Ligand, Fe(II) kompleks, Co(II) kompleks, Cu(II) kompleks ile standart maddeler eklendi. Saf su ile 2000 µL'ye tamamlanan çözeltilerin 30 dk. inkübasyon işleminden sonra UV-Vis spektrofotometrede 450 nm'de absorbansları okunarak kaydedildi (Apak ve ark., 2007).

Tablo 3.6 CUPRAC metodu için kimyasal maddelerin derişimlerinin hazırlanması

Kimyasal Maddeler	10 µg/mL	20 µg/mL	30 µg/mL
Neocuprin	500	500	500
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	500	500	500
Tampon	500	500	500
Numune	20	40	60
Saf su	480	460	440
Toplam Hacim	2000 µL	2000 µl	2000 µl

Tablo 3.7 CUPRAC metoduna göre indirgeme kapasitesi tayini absorbans değerleri

Standartlar ve Bileşikler	0	10	20	30
Kontrol	0,205	0,208	0,200	0,206
BHA	0,205	1,093	2,265	3,294
BHT	0,205	1,265	2,250	3,050
Askorbik Asit	0,205	0,617	1,205	1,140
α -Tokoferol	0,205	0,355	0,677	1,08
Başlangıç maddesi	0,205	0,818	1,487	2,188
Ligand	0,205	0,407	0,642	0,947
Fe(II) kompleks	0,205	0,282	0,413	0,481
Co(II) kompleks	0,205	0,837	1,356	1,905
Cu(II) kompleks	0,205	0,224	0,272	0,288

**Şekil 3.8** Kuprak (CUPRAC) metoduna göre indirgeme aktivitesi grafiği

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada yeni bir Schiff bazı ligandı (L) ve Fe(II), Cu(II) ve Co(II) kompleksleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Tez kapsamında sentezlenen tüm bileşiklere ait analitik ve spektroskopik verileri sırasıyla EK-1- EK-5'te verilmiştir. Daha sonra bu bileşiklerin antioksidan aktiviteleri incelenmiştir.

6-asetil-2-amino-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karboksamid maddesinin FT-IR spektrumu incelendiğinde 3395, 3282 cm^{-1} ve 1649, 1628 cm^{-1} deki pikler amin ve karbonil gruplarının varlığını göstermektedir. ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 7.00, 6.93 ppm de gözlemlenen singlet pikler NH_2 grubuna ait protonları göstermektedir. 3.32-2.64 ppm deki pikler piridin grubuna ait piklerin varlığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumu verileri bileşiğin yapısı hakkında daha detaylı bilgi sağlamaktadır. ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında 167.88, 166.90 ppm deki pikler karbonil grubuna ait karbon piklerini göstermektedir. 159.40-106.75 ppm deki pikler ise tiyofen halkasında bulunan aromatik karbonlara işaret etmektedir. 56.95-42.45 ppm aralığındaki pikler ise piridin halkasında bulunan aromatik karbonları göstermektedir. Elde edilen bu değerlerin literatür ile uyumlu oldukları görülmektedir (Alyar ve ark., 2019; Malothu ve ark., 2016). FT-IR, NMR, elementel analiz ve diğer fiziksel özellikler yapının oluştuğunu desteklemektedir.

Schiff bazı ligandının FT-IR spektrumu incelendiğinde 3380, 3278 cm^{-1} deki pikler NH_2 grubuna, 1653 ve 1638 cm^{-1} deki pikler karbonil, 16511 cm^{-1} deki pikler azometin, 1287 cm^{-1} deki pikler $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ve 743 cm^{-1} deki bantlar ise C-S-C grubuna ait pikleri göstermektedir. ^1H NMR spektrumu incelendiğinde 8.27 ppm de gözlemlenen singlet proton azometin grubuna, 7.69-6.71 ppm deki pikler aromatik halkaya ait protonlara, 4.72'deki singlet proton NH_2 grubuna ve 3.10 ppm de ki singlet pik $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ protonlarına işaret etmektedir (Nawaz ve ark., 2020; Alyar ve ark., 2019; Elmagbari ve ark., 2023). Ligandın ^{13}C NMR spektrumuna bakıldığında 169.35, 165.87 ppm deki pikler karbonil grubuna ait karbon atomlarını, 158.13 ppm deki pik azometin grubuna ait karbon atomunu, 155.81-11.69 ppm deki pikler benzen ve tiyofen halkalarına ait karbon atomlarını ve 43.97-21.39 ppm deki pikler ise piridin halkası ve diğer alifatik metil gruplarının karbon atomlarını göstermektedir (Alyar ve ark., 2019). FT-IR, NMR, elementel analiz ve diğer spektroskopik veriler değerlendirildiğinde FT-IR spektrumunda yeni bir azometin pikinin görülmesi ve başlangıç maddesinde iki farklı sinyal şeklinde görülen NH_2 piklerinden birinin daha düşük alana kayması, aynı zamanda NMR spektrumlarında azometin grubuna ait proton pikinin ve NH_2 grubuna ait protonların

varlığı yapının tek taraflı bağlandığını ve Schiff bazının oluştuğunu göstermektedir. Elde edilen bu değerlerin literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

Ligand ve Fe(II), Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin FT-IR spektrumu karşılaştırıldığında CH=N ve NH₂ grubu azot atomları ve C=O grubu oksijen atomu ile metal iyonlarına koordine oldukları görülmüştür. Schiff bazı ligandında 1611 cm⁻¹ de gözlemlenen azometin grubuna ait pik Fe(II), Cu(II) ve Co(II) komplekslerinde sırasıyla 1607, 1607 ve 1605 cm⁻¹'e kaymıştır. Bu kaymalar azot atomunun metal iyonları ile bağlandığını desteklemektedir. Ligandta 3380, 3278 cm⁻¹ de gözlemlenen NH₂ gerilme bantları Fe(II), Cu(II) ve Co(II) metal komplekslerinde sırasıyla 3259, 3256 ve 3240 cm⁻¹'e kaymıştır. Bu kaymalar metal iyonlarının NH grubu ile bağlandığını desteklemektedir (Sankarganesh ve ark., 2023; Qader ve ark., 2022; Alyar ve ark., 2019). Schiff bazı ligandında 1653, 1638 cm⁻¹ de gözlemlenen C=O grubuna ait pikler Fe(II), Cu(II) ve Co(II) komplekslerinde 1670-1631 cm⁻¹ aralığında görülmüştür. Karbonil grubundaki bu kaymalar metal iyonlarının karbonil grubuna ait oksijen atomu ile koordine olduğunu desteklemektedir. Ayrıca Fe(II), Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin FT-IR spektrumlarında M-N (495-465 cm⁻¹) ve M-O (590-514 cm⁻¹) bağlarının görülmeside koordinasyonun oksijen ve azot atomları üzerinden gerçekleştiğini desteklemektedir. 3438-3388 cm⁻¹ ve 863-823 cm⁻¹ de gözlemlenen pikler hidrat ve koordinasyon sularının varlığını göstermektedir. Elde edilen bu değerlerin literatür ile uyumlu oldukları görülmektedir (Khan ve ark., 2013; Savcı ve ark., 2022; Alkis ve ark., 2023). Tiyofen grubuna ait piklerde önemli bir değişme görülmemiştir. Buda C-S-C grubu kükürt atomunun koordinasyona katılmadığını göstermektedir. Sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerine ait FT-IR spektrumları EK-2'de verilmiştir.

Schiff bazı ve Fe(II), Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin UV-vis spektrumları incelendiğinde 209-265 nm aralığındaki pikler $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=O) ve aromatik halka geçişlerine, 300-399 nm aralığındaki $n \rightarrow \pi^*$ (C=O) karbonil, $n \rightarrow \pi^*$ (N-H) amin geçişlerini işaret etmektedir. Fe(II), Cu(II) ve Co(II) komplekslerinde 213-266 nm aralığındaki pikler $\pi \rightarrow \pi^*$, 274-396 nm aralığındaki pikler $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine işaret etmektedir. Cu(II) ve Co(II) komplekslerinde 402-894 nm aralığındaki pikler d $\rightarrow$ d ve LMCT geçişlerini göstermektedir (Karaoğlu, 2022; Abdel-Rahman ve ark., 2017; Sankarganesh ve ark., 2023; Qader ve ark., 2022). Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin manyetik moment değeri 1.84 ve 2.13 B.M. olarak ölçülmüştür. Bu değerler geometrik yapıların kare düzlem kompleksler için bildirilenlerle iyi bir uyum içinde olduğunu göstermektedir (Devi ve ark., 2022b; Ramesh ve ark., 2020). Fe(II) kompleksinde 575 ve

606 nm deki zayıf bantlar $d \rightarrow d$ geçişleri ile LMCT geçişlerini göstermektedir. Bu da kompleks oluşumlarını kanıtlamaktadır (Khan ve ark., 2013; Savcı ve ark., 2022). Sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerine ait UV-Vis spektrumları EK-3'te verilmiştir.

Ayrıca Fe(II) kompleksi için gözlemlenen manyetik moment değeri 4,96 B.M.'dir. Her iki sonuç da (elektronik ve manyetik), Co(II) ve Cu(II) kompleksleri için kare düzlem, Fe^{II} kompleksi içinde oktahedral yapıda olduklarını desteklemektedir. Elde edilen bu değerlerin literatür ile uyumlu oldukları görülmektedir (Mohamed ve El-Gamel, 2004; Sharfalddin ve Hussien, 2021).

Fe(II), Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin termal analizleri incelendiğinde Fe(II) kompleksi bir basamakta bozunmuştur. Bu basamakta %58.20 (%57.98) kütle kaybı ile 7.5 mol su, 3 mol Cl ve $C_{10}H_{12}NS$ grupları yapıdan ayrılmıştır. Geriye %40.50 lik oranla $C_9H_7N_3$ ve 2 mol FeO kalmıştır. Cu(II) kompleksi iki basamakta bozunmuştur. Birinci basamakta %18.11 (%17.61) kütle kaybı ile 5 mol su ve bir Cl atomunun ayrıldığı düşünülmektedir. İkinci basamakta %34.10 (%34.46) kütle kaybı ile 2 mol Cl atomu ve $C_9H_{11}S$ organik kısmın ayrıldığı düşünülmektedir. Geriye %47.13'lük bir oranla $C_{10}H_{10}N_3$ organik kısım ve 2 mol CuO kalmıştır. Co(II) kompleksi iki basamakta bozunmuştur. Birinci basamakta %17.78 (%116.91) kütle kaybı ile 3.5 mol su, bir Cl atomu ve CH_2 molekülünün ayrıldığı düşünülmektedir. İkinci basamakta %38.74 (%37.55) kütle kaybı ile 2 mol Cl atomu ve $C_9H_{11}SON$ organik kısmın ayrıldığı düşünülmektedir. Geriye %40.53'lük bir oranla $C_{10}H_{10}ON_3$ organik kısım ve 2 mol Co kalmıştır (Qader ve ark., 2022; Savcı ve ark., 2022; Abdel-Rahman ve ark., 2017). Co(II), Cu(II) ve Fe(II) komplekslerinde ayrılan grupların deneysel ve teorik sonuçlarının birbirleri ile uyumlu oldukları görülmüştür. Tüm komplekslere ait sonuçlar Tablo 3.1'de verilmiştir.

Fe(II), Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin kütle spektrumlarına bakıldığında sırasıyla m/z : 720.238, 691.737 ve 654. 097 olarak bulunmuştur. Ayrıca Fe(II), Cu(II) ve Co(II) komplekslere ait temel iyon pikleri 473.274, 619.617 ve 367.308 olarak bulunmuştur. Bu değerlerde yapının oluştuğunu desteklemektedir (Karaoğlu, 2022).

Bu çalışmada Schiff bazı ligandı ve bu liganda ait Fe(II), Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin 1:2 (ligand:metal) stokiometrik oranda tepkimesi ile metal kompleksleri sentezlenmiştir. Tüm bu spektroskopik ve analitik veriler Schiff bazı ve metal komplekslerinin oluştuğunu ve literatürle uyumlu olduklarını göstermiştir (Khan ve ark., 2013; Savcı ve ark., 2022). Metal komplekslerinin geometrik şekillerinin Fe(II)

kompleksinin oktahedral, Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin karedüzlem yapıda oldukları bulunmuştur (Abdel-Rahman ve ark., 2017; Ramesh ve ark., 2020).

DPPH serbest radikal giderme aktivitesi Absorbans (517 nm)-Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$) grafiğine göre; DPPH-H, 517 nm’de absorbans vermediği için azalan absorbans miktarından serbest radikal giderme aktivitesi ve antioksidan aktivite belirlenir. Sentezlenen başlangıç maddesi, Schiff bazı ligand, Fe(II), Co(II), Cu(II) metal kompleks bileşiklerinin aktivitesi, α -tokoferol, BHT, C vitamini standartlarının DPPH serbest radikalini giderme aktivitesi ile karşılaştırıldığında standart maddelerin absorbans değerleri, artan konsantrasyon ile azalmıştır. Absorbans değerlerindeki azalma yani antioksidan etki sırasıyla askorbik asit, α -tokoferol ve BHT şeklindedir. En yüksek antioksidan etki askorbik asit ve α -tokoferol göstermiştir. Başlangıç maddesi, Fe(II) ve Co(II) kompleks bileşiklerinin de absorbans değerleri artan konsantrasyonlar için azalma göstermiştir. Başlangıç maddesi, Fe(II), Co(II) kompleksinin standart madde BHT’ye yakın antioksidan özellik gösterdiği ligand ve Cu(II) kompleksinin absorbans değerleri ise artan konsantrasyon ile artmıştır ve standartlardan daha zayıf antioksidan özellik gösterdiği grafikten anlaşılmaktadır (Şekil 3.6). Bu durumda sentezi gerçekleştirilen yeni bileşiklerin DPPH metoduna göre antioksidan özelliklerinin iyi ve orta düzeyde olduğu anlaşılmaktadır.

Antioksidan maddeler ile reaksiyona giren ABTS radikali, bir elektron aktararak radikal olmayan ABTS’ye dönüşür. Reaksiyon sonucu bu dalga boyundaki absorbansın azalması antioksidan aktivitenin hesaplanmasında kullanılmaktadır. ABTS katyon radikali giderme aktivitesi Absorbans (734 nm)-Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$) grafiğine göre; azalan absorbans miktarından serbest radikal giderme aktivitesi ve antioksidan aktivite belirlenir. Sentezlenen başlangıç maddesi, ligand, Fe(II), Co(II), Cu(II) kompleks bileşiklerinin aktivitesi, α -tokoferol, BHA, BHT ve C vitamini standartlarının ABTS katyon radikali giderme aktivitesi ile karşılaştırıldığında standart maddelerin absorbans değerleri, artan konsantrasyon ile azalmıştır. ABTS metodunda standart olarak kullanılan maddelerin absorbans değerlerindeki azalma yani antioksidan etkileri sırasıyla BHA, BHT, α -tokoferol ve C vitamini’dir. En yüksek antioksidan etki başlangıç maddesi göstermiştir. Başlangıç maddesi artan konsantrasyon ile BHA ve BHT’den çok daha düşük absorbans değerleri göstererek BHA, BHT, α -tokoferol ve C vitamininden çok daha iyi antioksidan olduğu grafikten anlaşılmaktadır (Şekil 3.7). Co(II) kompleksi de artan konsantrasyonlarda azalan absorbans değerleri ile askorbik asit ve α -tokoferolden

daha iyi antioksidan özellik göstermiştir. Ligand ve Fe(II) kompleks absorbans değerleri artan konsantrasyonlar için artış gösterirken Cu(II) kompleksinin absorbans değerlerinde azalma göstermiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler arasında başlangıç maddesinin DPPH metoduna göre antioksidan aktivitesi diğer bileşiklere göre çok daha iyi düzeydedir. Bu durumda sentezi gerçekleştirilen yeni başlangıç maddesi ve Co(II) kompleksi bileşiklerinin ABTS katyon radikali giderme metoduna göre iyi antioksidan özelliklerinin olduğu ligand ve Fe(II) kompleksinin antioksidan özelliklerinin iyi düzeyde olmadığı anlaşılmaktadır.

Artan absorbans değerleri reaksiyon karışımının artan kuprik iyon (Cu^{2+}) indirgeme kapasitesini göstermiştir. CUPRAC metodu indirgeme aktivitesi Absorbans (450 nm)-Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$) grafiğine göre; artan absorbans miktarından serbest radikal giderme aktivitesi ve antioksidan aktivite belirlenir. Sentezlenen başlangıç maddesi, ligand, Fe(II), Co(II), Cu(II) kompleks bileşiklerinin aktivitesi, α -tokoferol, BHA, BHT ve C vitamini standartlarının CUPRAC metoduna göre indirgeme aktivitesi ile karşılaştırıldığında standart maddelerin absorbans değerleri, artan konsantrasyon ile artmıştır. Absorbans değerlerindeki artma yani antioksidan etki sırasıyla BHA, BHT, C vitamini (askorbik asit) ve α -tokoferol'dür. En yüksek antioksidan etki BHA ve BHT göstermiştir (Şekil 3.8). Başlangıç maddesi, ligand, Fe(II), Co(II), Cu(II) kompleks bileşiklerinin absorbans değerleri de artan konsantrasyonlar için artış göstermiştir. Başlangıç maddesi, Co(II) kompleksinin absorbans değerleri BHA ve BHT standart maddelerden düşük ancak diğer maddelerden yüksek olarak sentezlenen numunelerden en iyi aktivite gösteren bileşiklerdir. Ligandın antioksidan özelliği α -tokoferole yakın düzeydedir. Fe(II) ve Cu(II) kompleksinin absorbans değerleri artan konsantrasyon ile artış göstermiştir ancak bu artış standart maddelerden ve başlangıç maddesi, ligand, Co(II) kompleksinden daha düşük miktarda olduğu için daha az aktivite göstermişlerdir.

Bu durumda sentezi gerçekleştirilen yeni bileşiklerin CUPRAC metodu için iyi ve orta düzeyde antioksidan özelliklerinin olmadığı anlaşılmaktadır.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Biyokimyasal ve biyolojik olarak aktif geçiş metali kompleksleri, çok yönlü bağlanma modları ve ilginç uygulamaları nedeniyle ilaç geliştirme çalışmalarında yer almaktadır. Bu geçiş metal kompleksleri, amin ve karbonil grubu taşıyan aldehit veya ketonların temel kondenzasyon reaksiyonuyla elde edilen Schiff bazı ihtiva etmektedirler. Bu ligandların antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar, analjezik, antiviral ve antikanser aktiviteleri gibi mükemmel biyolojik aktivitelerinden dolayı piridin gibi azot atomuna sahip heterosiklik halka, ilaç keşfi için umut verici bir yapısal kısımdır. Farklı biyolojik özellikleri ve gelişmiş DNA bağlama kapasiteleri nedeniyle piridin ve türevleri, son yıllarda geçiş metali makrosiklik komplekslerinde büyük ilgi görmüştür.

Hazırlanan bileşiklerin FT-IR, NMR, TGA, UV-Vis., kütle analizi ve mikroanaliz sonuçları rapor edilmiştir ve Schiff bazı ligandının bidentat gibi davrandığını ve 2:1 metal/ligand oranında kompleksler oluşturduğunu göstermektedir. Bu nedenle hazırlanan komplekslerin genel formülünün Cu(II), Co(II) ve Fe(II) kompleksleri için $[LCu_2(H_2O)_2Cl_3] \cdot 3H_2O$, $[LCo_2(H_2O)_2Cl_3] \cdot 1.5H_2O$ ve $[LFe_2(H_2O)_6Cl_3] \cdot 1.5H_2O$ şeklinde olduğunu desteklemektedir. Termal analizler ise kompleksin yapısı, yani hidrat ve koordine su moleküllerinin varlığı hakkında önemli bilgiler sunmaktadır.

Sentezlenen başlangıç maddesi, Schiff bazı ve onun Co(II), Cu(II) ve Fe(II) metal kompleks bileşiklerinin in vitro antioksidan etkinliği DPPH, ABTS ve CUPRAC yöntemleriyle ölçüldü ve sonuçlar değerlendirildi. Kullanılan her üç yöntemin sonuçları değerlendirildiğinde, özellikle CUPRAC yönteminin en iyi antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Sentezlenen Schiff bazı ve Cu(II), Co(II) ve Fe(II) komplekslerinin yeni oldukları ve literatür çalışmaları ile uyumlu olduğu görülmüştür. Dimetilamin ve tiyofen halkası içeren ONS donör atomlu Schiff bazıları metal komplekslerin, literatür çalışmaları incelendiğinde antikanser, optoelektronik ve katalitik olarak aktif olduğu bulunmuştur. Bu nedenle daha sonraki çalışmalarda bu bileşiğin farklı aldehit ve değişik metal kompleksleri sentezlenerek, hem antikanser hemde fotokatalitik özelliklerini keşf etmek için araştırma yapılması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abdel-Rahman, L.H., Ismail, N.M., Ismael, M., Abu-Dief, A.M., Abdel-Hameed Ahmed, E. 2017. Synthesis, characterization, DFT calculations and biological studies of Mn(II), Fe(II), Co(II) and Cd(II) complexes based on a tetradentate ONNO donor Schiff base ligand, *Journal of Molecular Structure*, 1134, 851-862.
- Abdel-Rahman, L.H., Abdelghani, A.A., AlObaid, A.A., El-ezz, D.A., Warad, I., Shehata, M.R., Abdalla, E.M. 2023. Novel Bromo and methoxy substituted Schiff base complexes of Mn(II), Fe(III), and Cr(III) for anticancer, antimicrobial, docking, and ADMET studies, *Scientific Reports*, 13, 3199.
- Alhafez, A., Savci, A., Alan, Y., Söylemez, R., Kilic, A. 2022. Preparation of Cu(II), Ni(II), Ti(IV), VO(IV), and Zn(II) Metal Complexes Derived from Novel vic-Dioxime and Investigation of Their Antioxidant and Antibacterial Activities, *Chemistry&Biodiversity*, 19(3), e202100768.
- Al-Humaidi, J.Y. 2019. In situ alkaline media: Synthesis, spectroscopic, morphology and anticancer assignments of some transition metal ion complexes of 1-((2-aminophenylimino) methyl) naphthalen-2-ol Schiff base, *Journal of Molecular Structure*, 1183, 190-201.
- Alkis, M.E., Buldurun, K., Alan, Y., Turan, N., Altun, A. 2023. Electroporation Enhances the Anticancer Effects of Novel Cu(II) and Fe(II) Complexes in Chemotherapy-Resistant Glioblastoma Cancer Cells, *Chemistry Biodiversity*, 20, e202200710.
- Altuner, E.M., Çetin, B. 2009. Antimicrobial Activity of Thuidium delicatulum (Bryopsida) Extracts, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2(2), 85-92.
- Alyar, S., Şen, T., Özdemir Özmen, Ü., Alyar, H., Adem, Ş., Şen, C. 2019. Synthesis, spectroscopic characterizations, enzyme inhibition, molecular docking study and DFT calculations of new Schiff bases of sulfa drugs, *Journal of Molecular Structure*, 1185, 416-424.
- Anand, P., Patil, V.M., Sharma, V.K., Khosa R.L., Masand, N. 2012. Schiff bases: A review on biological insights, *International Journal of Drug Design and Discovery*, 3, 851.
- Apak, R., Güçlü, K., Demirata, B., Özyürek, M., Çelik, S.E., Bektaşoğlu, B., Berker, K.I., Özyurt, D. 2007. Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay, *Molecules*, 12 (7), 1496-1547.
- Aras, A., Doğru, M., Bursal E. 2016. Determination of antioxidant potential of *Nepeta nuda* subsp. *lydiae*, *Analytical Chemistry Letters*, 6(6), 758-765.
- Araya, T., Quan, S., Man-ke, J., Wan-hong, M., Johnson, D., Ying-ping, H. 2016. Selective photocatalytic degradation of organic pollutants using a water-insoluble Zn-Schiff base complex, *Water Air Soil Pollution*, 227, 284.
- Ariyaeifar, M., Rudbari, H.A., Sahihi, M., Kazemi, Z., Kajani, A.A., Zali-Boeini, H., Kordestani, N., Bruno, G., Gharaghani, S., 2018. Chiral halogenated Schiff base compounds: green synthesis, anticancer activity and DNA-binding study, *Journal of Molecular Structure*, 1161, 497-511.
- Ashraf, T., Ali, B., Qayyum, H., Haroone, M.S., Shabbir, G. 2023. Pharmacological aspects of Schiff base metal complexes: A critical review, *Inorganic Chemistry Communications*, 150, 110449.

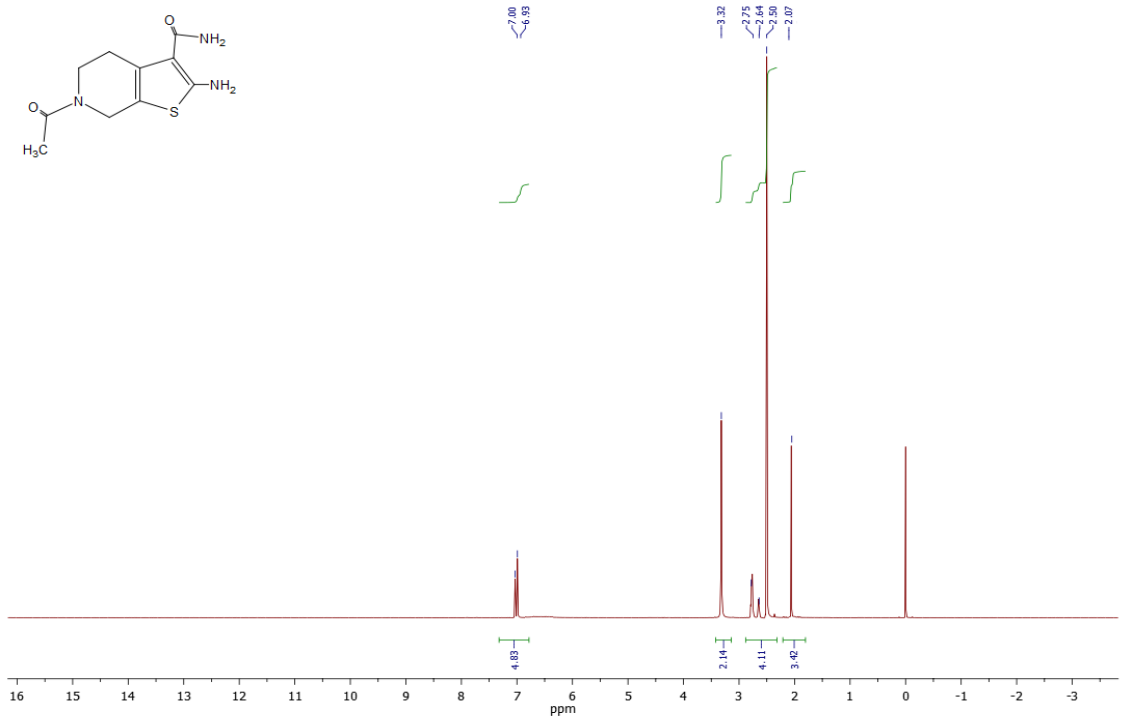
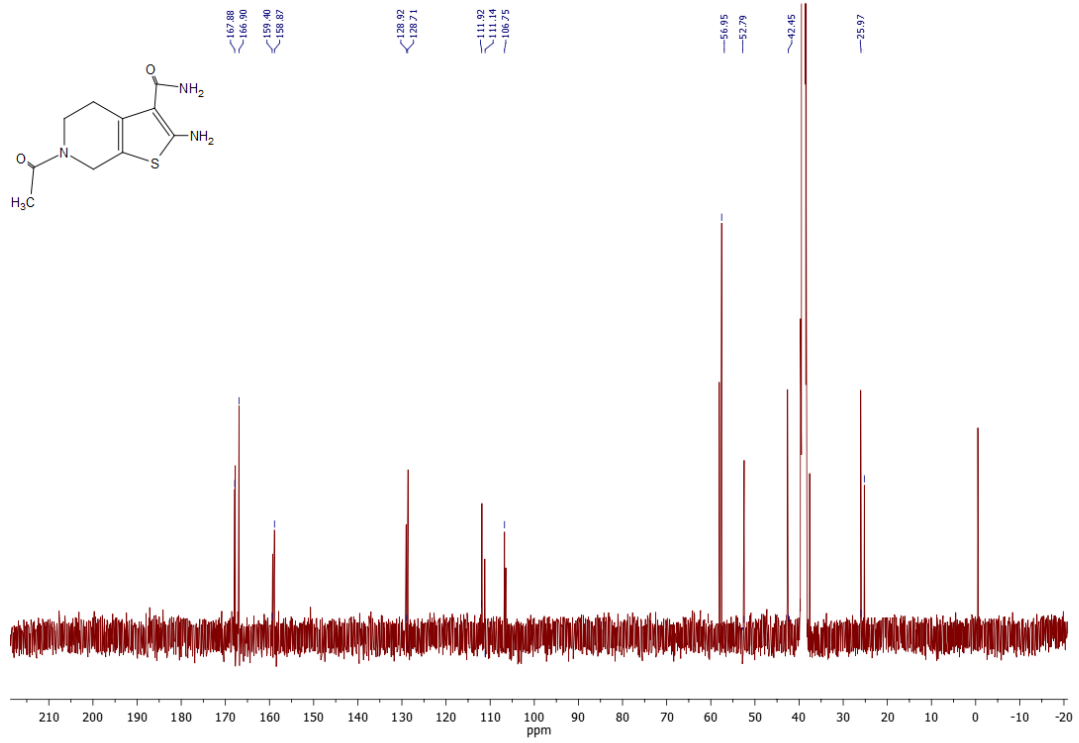
- Bhandarkar, S.E., Pathare, P.P., Khobragade, B.P. 2023. New Nickel (II), Copper (II) and Cobalt (II) Complexes Based Salicylaldehyde Schiff Base: Synthesis, Characterisation, and Antiviral Activity, *Materials Today: Proceedings, Part 2*, 92, 807-816.
- Bondar, D.V., Vhanale, B.T. & Ingle, V.S. 2023. Synthesis, spectral characterization and antimicrobial, antioxidant properties of Au(III), Pd(II), Cu(II), Fe(II) and Mn(II) metal complexes of 1-Hydroxy-2-acetonaphthone Schiff base, *Journal of the Iranian Chemical Society*, 20, 3133–3145.
- Buldurun, K., Turan, N., Savci, A., Alan, Y., Çolak, N. 2022. Synthesis, characterization, X-ray diffraction analysis of a tridentate Schiff base ligand and its complexes with Co(II), Fe(II), Pd(II) and Ru(II): Bioactivity studies, *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (IJCCE)*, 41(8), 2635-2649.
- Bursal, E., Aras, A., Kılıç, Ö., Taslimi, P., Gören, A.C., Gülçin, İ. 2019a. Phytochemical content, antioxidant activity, and enzyme inhibition effect of *Salvia eriophora* Boiss. & Kotschy against acetylcholinesterase, α -amylase, butyrylcholinesterase, and α -glycosidase enzymes, *Journal of food biochemistry*, 43 (3), e12776.
- Bursal, E., Aras, A., Kılıç, Ö. 2019b. Evaluation of antioxidant capacity of endemic plant *Marrubium astracanicum* subsp. *macrodon*: Identification of its phenolic contents by using HPLC-MS/MS, *Natural product research*, 33 (13), 1975-1979.
- Bursal, E., Turkan, F., Buldurun, K., Turan, N., Aras, A., Çolak, N., Murahari, M., Mayur Yergeri, C. 2021. Transition metal complexes of a multidentate Schiff base ligand containing pyridine: Synthesis, characterization, enzyme inhibitions and antioxidant properties, and molecular docking studies, *Biometals*, 34, 393–406.
- Çeşme, M. (2016). “Bazı antineoplastik (antikanser) ilaçların Cu(II), Zn(II) ve Pt(II) metal komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve DNA'ya bağlanabilme özelliklerinin incelenmesi”, Doktora tezi, *Fen Bilimleri Enstitüsü*, Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş, 342.
- Devi, J., Kumar, S., Kumar, B., Asija, S., Kumar, A., 2022a. Synthesis, structural analysis, in vitro antioxidant, antimicrobial activity and molecular docking studies of transition metal complexes derived from Schiff base ligands of 4-(benzyloxy)-2-hydroxybenzaldehyde, *Research on Chemical Intermediates*, 48, 1541–1576.
- Devi, P., Singh, K., Dabas, P. 2022b. Synthesis of Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , and Zn^{+2} complexes of Schiff base 5-methyl-3-((3,5-dichlorosalicylidene) amino)-pyrazole, spectral, and biological studies, *Journal of Coordination Chemistry*, 75(1-2), 162-177.
- Devi, P., Singh, K., Kumar, B., Singh, J.K. 2023. Synthesis, spectroscopic, antimicrobial and in vitro anticancer activity of Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} and Zn^{+2} metal complexes with novel Schiff base, *Inorganic Chemistry Communications*, 152, 110674.
- Elmagbari, F.M., Hammouda, A.N., Bennour, H.A.M., EL-Ferjani, R.M., Ben Amer, Y.O. 2023. Synthesis and Characterisation of Cr(III) and Co(II) Schiff Base Complexes, *Materials Sciences and Applications*, 14, 53-62.
- El-Sherif, A.A., Taha M.A. 2011. Eldebss Synthesis, spectral characterization, solution equilibria, in vitro antibacterial and cytotoxic activities of Cu(II), Ni(II), Mn(II), Co(II) and Zn(II) complexes with Schiff base derived from 5-bromosalicylaldehyde and 2-aminomethylthiophene, *Spectrochimica Acta Part A*, 79, 1803–1814.

- Eslami Moghadam, M., Hasanzadeh Esfahani, M., Behzad, M., Zolghadri, S., Ramezani, N., Azadi, Yasaman. 2023. New platinum (II) complexes based on Schiff bases: synthesis, specification, X-ray structure, ADMET, DFT, molecular docking, and anticancer activity against breast cancer. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 28, 519–529.
- Gupta, K.C., Kumar Sutar, A., 2008. Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes, *Coordination Chemistry Reviews*, 252, 1420.
- Hasan, Md.S., Md. Ahsan, H., Saha, P., Naime, J., Das, A.K., Asraf, Md.A., Nazmul Islam, A.B.M. 2021. Antioxidant, antibacterial and electrochemical activity of (E)-N-(4 (dimethylamino) benzyldiene)-4H-1,2,4-triazol-4-amine ligand and its transition metal complexes, *Results in Chemistry*, 3, 10115.
- Hassan, A.S., Askar, A.A., Nossier, E.S., Naglah, A.M., Moustafa, G.O., Al-Omar, MA. 2019. Antibacterial Evaluation, In Silico Characters and Molecular Docking of Schiff Bases Derived from 5-aminopyrazoles. *Molecules*, 24(17), 3130.
- Hussain, R., Rubab, S.L., Maryam, A., Ashraf, T., Arshad, M., Lal, K., Sumrra, S.H., Ashraf, S., Ali, B. 2023. Synthesis, Spectroscopic and Nonlinear Optical Properties, and Antimicrobial Activity of Cu(II), Co(II), and Ni(II) Complexes: Experimental and Theoretical Studies, *ACS Omega*, 1;8(45), 42598-42609.
- Jain, P., Kumar, D., Chandra, S., Misra, N. 2020. Experimental and theoretical studies of Mn(II) and Co(II) metal complexes of a tridentate Schiff's base ligand and their biological activities, *Applied Organometallic Chemistry*, 34(2), e5371.
- Kalem, E., Erbil, A. 2021. Biological Activity of Schiff Bases, *Science And Technique in The 21st Century*, 8(16), 57-76.
- Karaosmanoğlu, O., Berber H., Uysal Ü.D. 2023. Synthesis, Theoretical Studies, Cytotoxicity of 2-((4-(Dimethylamino)Benzyldiene)Amino)-5-Methylphenol with Potential JNK1 Inhibitory Activity, *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(2), 253-272.
- Kargar, H., Ardakani, A.A., Tahir, M.N., Ashfaq, M., Munawar, K.S. 2021. Synthesis, spectral characterization, crystal structure and antibacterial activity of nickel(II), copper(II) and zinc(II) complexes containing ONNO donor Schiff base ligands, *Journal of Molecular Structure*, 1233, 130112.
- Kargar, H., Fallah-Mehrjardi, M., Behjatmanesh-Ardakani, R., Rudbari, H.A., Ardakani, A.A., Sedighi-Khavidak, S., Munawar, K.S., Muhammad, A., Tahir, M.N. 2022. Synthesis, spectral characterization, crystal structures, biological activities, theoretical calculations and substitution effect of salicylidene ligand on the nature of mono and dinuclear Zn(II) Schiff base complexes, *Polyhedron*, 213, 115636.
- Khan, M.I., Khan, A., Hussain, I., Khan, M.A., Gul, S., Iqbal, M., Ur-Rahman, I., Khuda, F. 2013. Spectral, XRD, SEM and biological properties of new mononuclear Schiff base transition metal complexes, *Inorganic Chemistry Communications*, 35, 104-109.
- Khan, Md. A.R., Habib, Md. A., Naime, J., Rumon, Md.M.H., Al Mamun, M.S. Islam, A.B.M.N., Mahiuddin, Md., Karim, K.Md.R.M., Ara, H. 2023. A review on synthesis, characterizations, and applications of Schiff base functionalized nanoparticles, *Results in Chemistry*, 6, 101160.
- Kobayashi, M., Akitsu, T., Furuya, M., Sekiguchi, T., Shoji, S., Tanii, T., Tanaka, D. 2023. Efficient Synthesis of a Schiff Base Copper(II) Complex Using a Microfluidic Device, *Micromachines*, 14, 890.
- Kosti, P., Naikoo, G.A., Das, R., Mishra, N., Kashaw, S. 2021. Biological and electrochemical studies of Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺ and Cd²⁺ metal complexes of

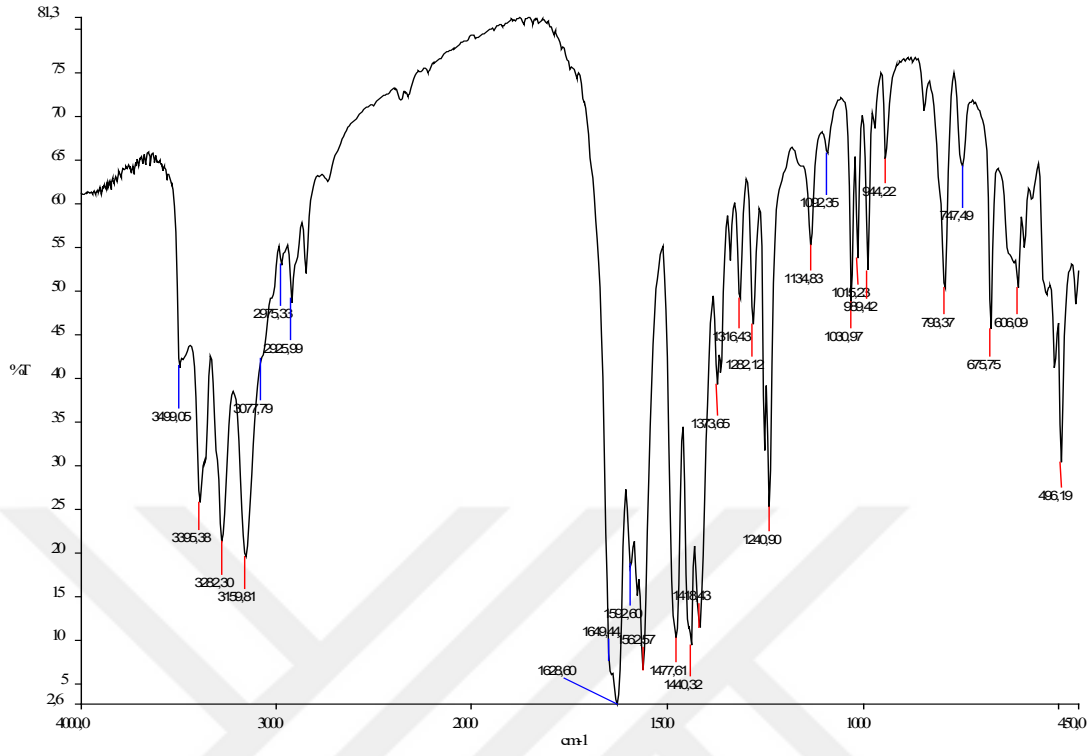
- Schiff base ligand derived from 4-amino benzoic acid and isonicotinic hydrazide, *Journal of the Iranian Chemical Society*, 18, 1773–1780.
- Kumar, S., Dhar, D.N., Saxena, P.N. 2009. Applications of metal complexes of Schiff bases - A review, *Journal of Scientific & Industrial Research*, 68, 181.
- Kumar, J., Rai, A., Raj, V. 2017. A comprehensive review on the pharmacological activity of Schiff base containing derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1(3): 555564.
- Kumar, B., Devi, J., Manuja, A. 2023. Synthesis, structure elucidation, antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory and molecular docking studies of transition metal(II) complexes derived from heterocyclic Schiff base ligands, *Research on Chemical Intermediates*, 49, 2455–2493.
- Kurt, B.Z. 2018. Sinnamaldehytin yeni Schiff bazlarının sentezi ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi, *Sakarya University Journal of Science*, 22(3), 1024-1032.
- Maia, D.O., Santos, V.F., Barbosa, C.R.S., Fróes, Y.N., Muniz, D.F., Santos, A.L.E., Santos, M.H.C., Silva, R.R.S., Silva, C.G.L., Souza, R.O.S., Sousa, J.C.S., Coutinho, H.D.M., Teixeira, C.S. 2022. Nickel (II) chloride schiff base complex: Synthesis, characterization, toxicity, antibacterial and leishmanicidal activity, *Chemico-Biological Interactions*, 351, 109714.
- Malothu, N., Bhandaru, J.S., Kulandaivelu, U., Jojula, M., Adidala, R.R., Umadevi, K.R., Dusthacker, A.V.N., Kaki, V.R., Akkinapally, R.R. 2016. Synthesis, in vitro antimycobacterial evaluation and docking studies of some new 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one schiff bases, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(3), 836-840.
- Mohamed, G.G., El-Gamel, N.E.A. 2004. Synthesis, investigation and spectroscopic characterization of piroxicam ternary complexes of Fe(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) with glycine and dl-phenylalanine, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 60(13) 3141-3154.
- Mondal, S., Chakraborty, M., Mondal, A., Pakhira, B., Blake, A.J., Sinn, E., Chattopadhyay, S.K. 2018. Cu(II) complexes of a tridentate N,N,O-donor Schiff base of pyridoxal: synthesis, X-ray structures, DNA-binding properties and catecholase activity, *New Journal Chemistry*, 42, 9588–9597.
- Nasir Uddin, M., Ahmed, S.S., Rahatul Alam, S.M. 2020. Review: Biomedical applications of Schiff base metal complexes, *Journal of Coordination Chemistry*, 73(23), 3109-3149.
- Nassar, D.A., Ali, O.A.M. Shehata, M.R., Sayed, A.S.S., 2023. Spectroscopic investigation, thermal behavior, catalytic reduction, biological and computational studies of novel four transition metal complexes based on 5-methylthiophene Schiff base type, *Heliyon*, 9(6), e16973.
- Nawaz, N., Ahmad, I., Darwesh, N.M., Wahab, A., Ur Rahman, S., Sajid, A., Khan, F.A., Khan, S.B., Patching, S.G., Uddinet K. 2020. Synthesis, characterization and antioxidant activity of Nickel(II) Schiff base complexes derived from 4-(dimethylamino)benzaldehyde, *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 42 (2), 238- 242.
- Nayab, S., Faisal, S., Khan, W., Ateeq, M., Khan, S.W., Kim, E., Lee, H. 2023. Pyridine-derived Schiff base copper (II), zinc (II), and cadmium (II) complexes: Synthesis, structural properties, biological evaluation, and docking studies, *Applied Organometallic Chemistry*, e7163.
- Nayak, S.G., Poojary, B. 2019. Synthesis of novel Schiff bases containing arylpyrimidines as promising antibacterial agents, *Heliyon*, 5, e02318.

- Ndagi, U., Mhlongo, N., Soliman, M.E. 2017. Metal complexes in cancer therapy - an update from drug design perspective, *Drug Desing, Development and Therapy*, 11, 599–616.
- Polat, M.Fatih., Şahin, İ.D., Atalay, Rengül., Tunçbilek, Meral. 2024. Exploration of novel 6,8,9-trisubstituted purine analogues: synthesis, in vitro biological evaluation, and their effect on human cancer cells, *Turkish Journal of Chemistry*, 48(1), 10.
- Qader, I.N.Q., Obalı, İ., Uçan, H.İ., Uysal, A., Yılmaz Obalı, A., Kul, M. 2022. Ortho-hydroxy bioactive Schiff base compounds: Design, comprehensive characterization, photophysical properties and elucidation of antimicrobial and mutagenic potentials, *Bioorganic Chemistry*, 119, 105507.
- Ragole, V.D., Gayakwad, S.V., Wankhede, D.S. 2022. Novel Schiff base (E)-2-((4-chloro-3-nitrophenylimino)(phenyl)methyl)-5-methoxyphenol and mixed ligand complexes of Mn (II), Fe(III), Co(II), Ni(II) and Cu(II): Synthesis, structure elucidation and potency study as antibacterial, antimalarial, antioxidant, antidibetic and anticancer agents, *Journal of the Iranian Chemical Society*, 19, 1993–2004.
- Ramesh, G., Daravath, S., Swathi, M., Sumalatha, V., Shankar, D.S., Shivaraj. 2020. Investigation on Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes derived from quadridentate salen-type Schiff base: Structural characterization, DNA interactions, antioxidant proficiency and biological evaluation, *Chemical Data Collections*, 28, 100434.
- Saif, M., El-Shafiy, H.F., Mashaly, M.M., Eid, M.F., Nabeel, A.I., Fouad, R. 2016. Synthesis, characterization, and antioxidant/cytotoxic activity of new chromone Schiff base nano-complexes of Zn(II), Cu(II), Ni(II) and Co(II), *Journal of Molecular Structure*, 1118, 75-82.
- Salomanravi, A., Muthuselvan, P., Paularokiadoss, F., Jeyakumar, T.C. 2023. Synthesis, structure, DNA/BSA binding, antibacterial and molecular docking studies of tetradentate ONNO Schiff base metal complexes, *Journal of Molecular Structure*, 1287, 135570.
- Sankarganesh, M., Jose, P.A., Raja, J.D., Revathi, N., Sakthivel, A., Rajesh, J., Gurusamy, S., Solomon, R.V. 2023. Spectroscopic and theoretical approach of DNA interaction and anticancer studies of bio-pharmaceutically active pyrimidine derived Cu(II) and Zn(II) complexes, *International Journal of Biological Macromolecules*, 249, 126095.
- Savcı, A., Buldurun, K., Kirkpantur, G. 2021. A new Schiff base containing 5-FU and its metal Complexes: Synthesis, Characterization, and biological activities, *Inorganic Chemistry Communications*, 134, 109060.
- Savcı, A., Buldurun, K., Alkış, M.E., Alan, Y., Turan, N. 2022. Synthesis, characterization, antioxidant and anticancer activities of a new Schiff base and its M(II) complexes derived from 5-fluorouracil, *Medical Oncology*, 39, 172.
- Scovill, J.P., Klayman, D.L. Lambors, C. 1984. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 9. Derivatives of 2-acetylpyridine 1-oxide as potential antimalarial agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, 27, 87-91.
- Shah, S.S., Shah, D., Khan, I., Ahmad, S., Ali, U., Rahman, A. 2020. Synthesis and antioxidant activities of Schiff bases and their complexes: An updated review, *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 10, 6936-6963.
- Shaheen, S., Liaqat, F., Qamar, S., Murtaza, I., Rasheed, A., Yousuf, S., Ishtiaq, A., Akhter, Z., 2023. Single crystal structure of nitro terminated Azo Schiff base:

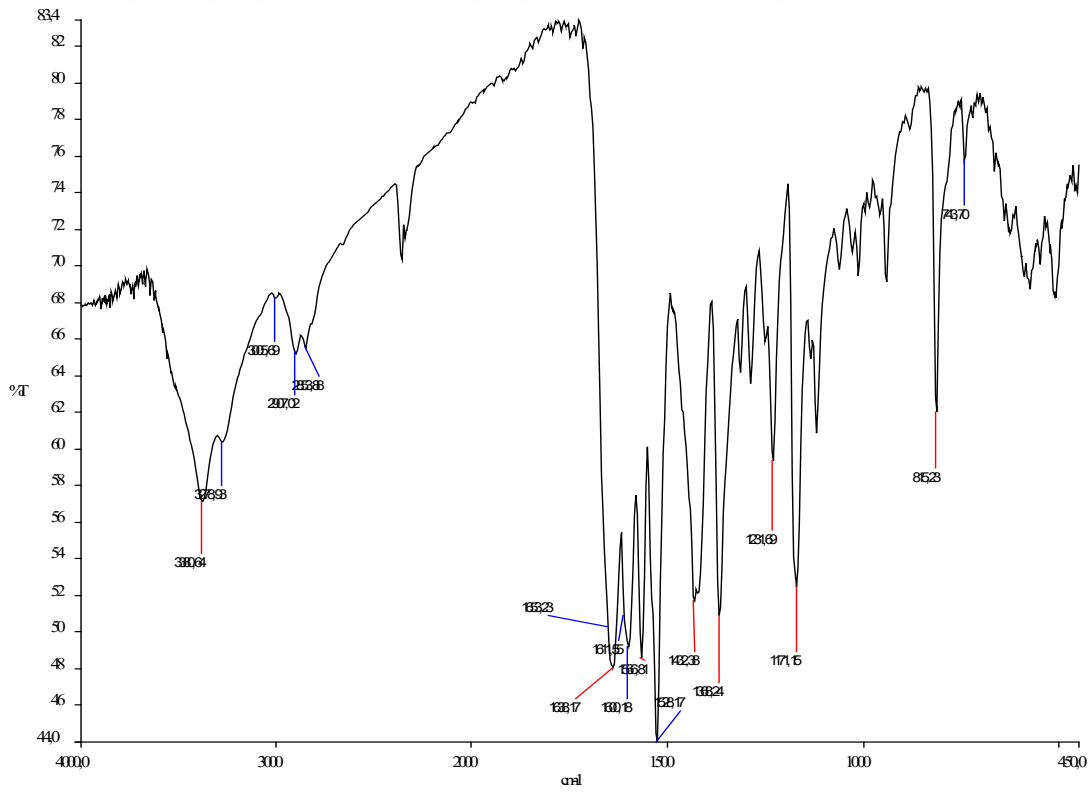
- DNA binding, antioxidant, enzyme inhibitory and photo-isomerization investigation, *Journal of Molecular Structure*, 1284, 135376.
- Sharfalddin, A.A., Hussien, M.A. 2021. Bivalence metal complexes of antithyroid drug carbimazole; synthesis, characterization, computational simulation, and biological studies, *Journal of Molecular Structure*, 1228, 129725.
- Şenocak, A., Taş, N.A., Taslimi, P., Tüzün, B., Aydın, A., Karadağ, A. 2022. Novel amino acid Schiff base Zn(II) complexes as new therapeutic approaches in diabetes and Alzheimer's disease: Synthesis, characterization, biological evaluation, and molecular docking studies, *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36, e22969.
- Turan, N., Buldurun, K., Alan, Y., Savcı, A., Çolak, N., Mantarci, A. 2019. Synthesis, characterization, antioxidant, antimicrobial and DNA binding properties of ruthenium(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes of Schiff base containing *o*-vanillin, *Research on Chemical Intermediates*, 45, 3525–3540.
- Turan, U.D., Ercengiz, D., Karaosmanoğlu, O., Berber, B., Sivas, H., Berber, H. 2021. Theoretical and experimental electronic transition behaviour study of 2-((4-(dimethylamino)benzylidene)amino)-4-methylphenol and its cytotoxicity, *Journal of Molecular Structure*, 1227, 129370.
- Turan, N., Seymen, H., Gündüz, B., Buldurun, K., Çolak, N. 2024. Synthesis, characterization of Schiff base and its metal complexes and investigation of their electronic and photonic properties, *Optical Materials*, 148, 114802.
- Yernale, N.G., Bennikallu Hire Mathada, M. 2020. Preparation of octahedral Cu(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes derived from 8-formyl-7-hydroxy-4-methylcoumarin: synthesis, characterization and biological study, *Journal of Molecular Structure*, 1220, 128659.

EKLER:**Ek-1 Ligand ve Komplekslerin ^1H ve ^{13}C -NMR Spektrumları****Spektrum 1. Başlangıç maddesinin ^1H -NMR spektrumu****Spektrum 2. Başlangıç maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu**

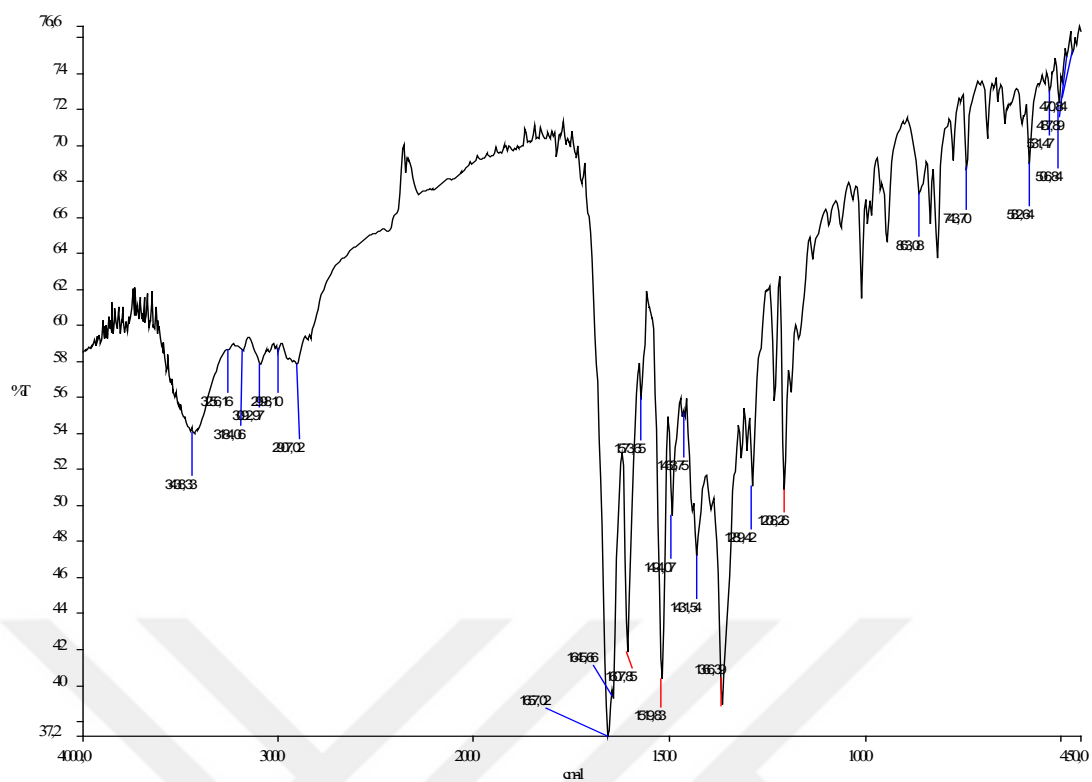
Ek-2. Ligand ve Komplekslerin FT-IR Spektrumları



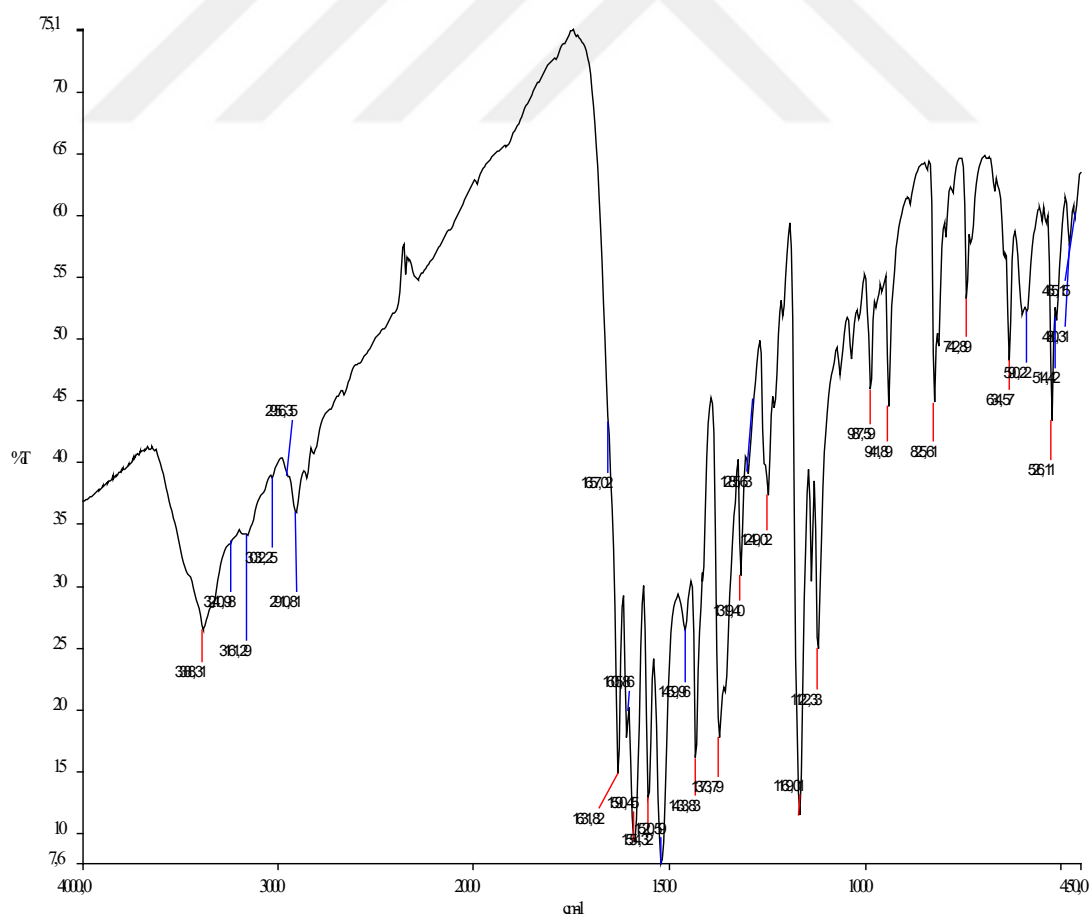
Spektrum 5. Başlangıç maddesinin FT-IR spektrumu



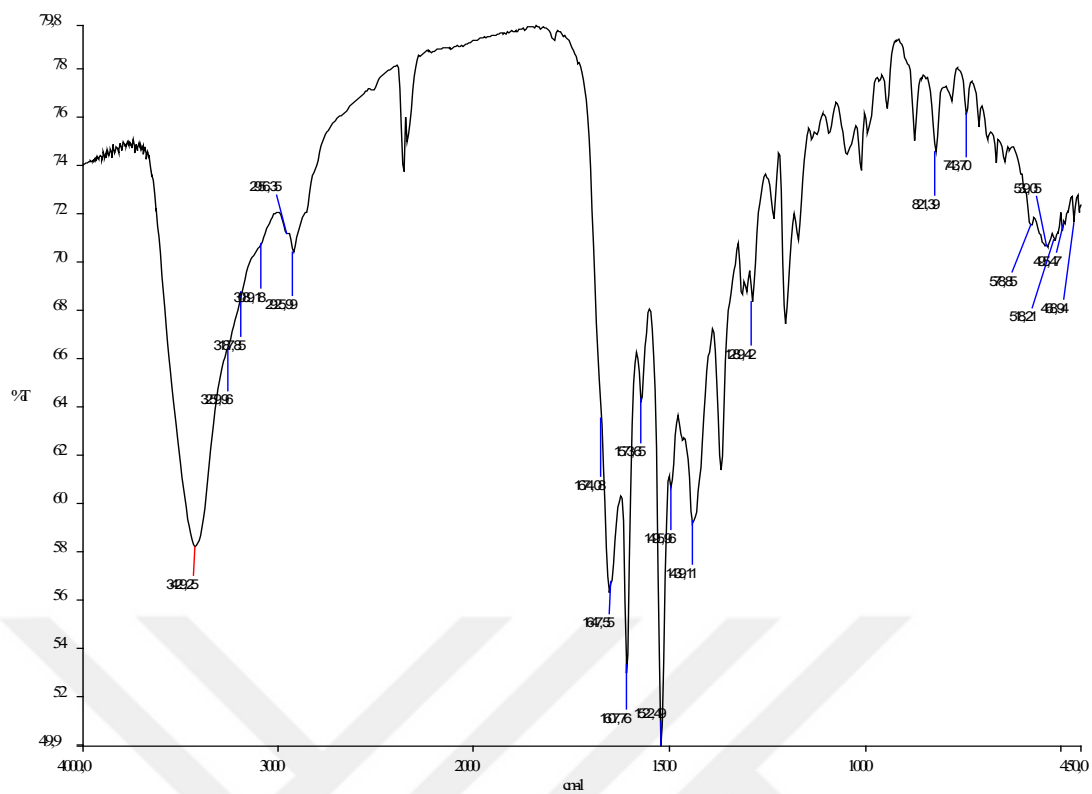
Spektrum 6. Schiff bazı ligandının FT-IR spektrumu



Spektrum 7. Cu(II) kompleksinin FT-IR spektrumu

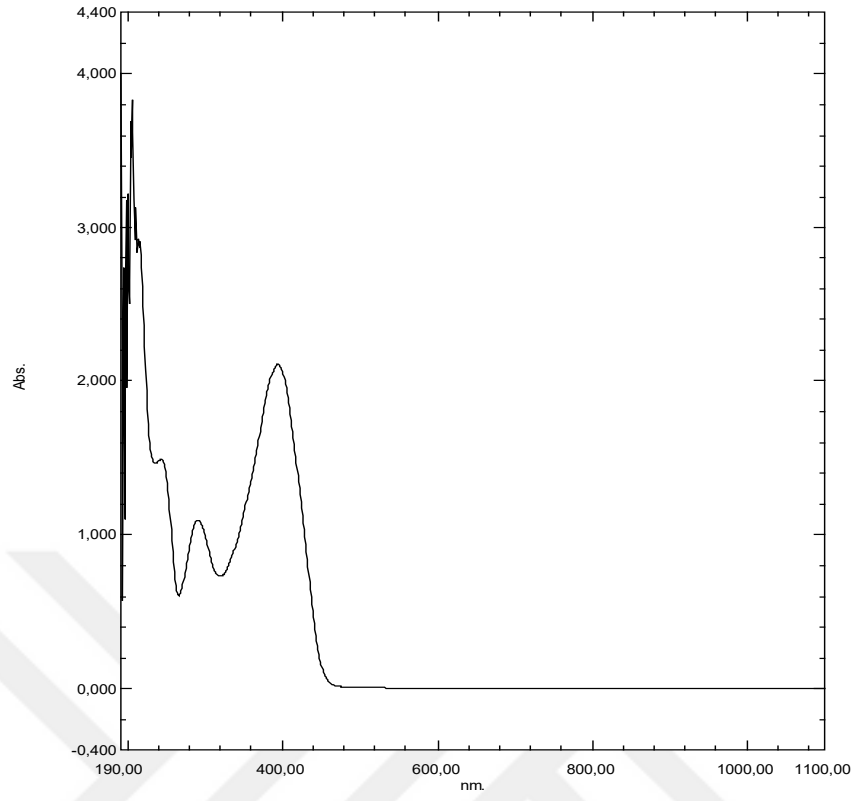


Spektrum 8. Co(II) kompleksinin FT-IR spektrumu

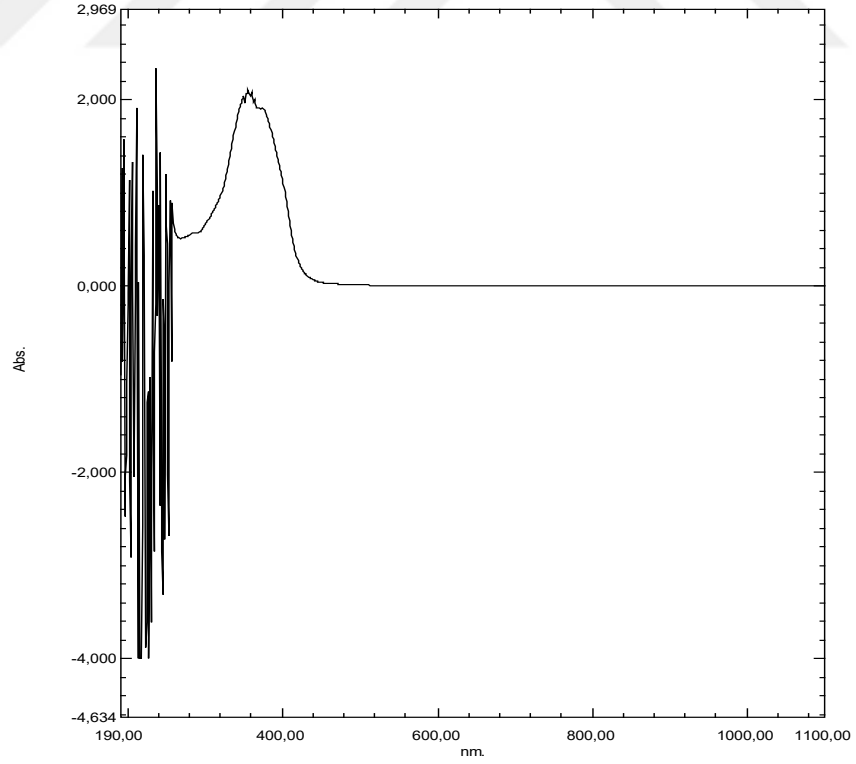


Spektrum 9. Fe(II) kompleksinin FT-IR spektrumu

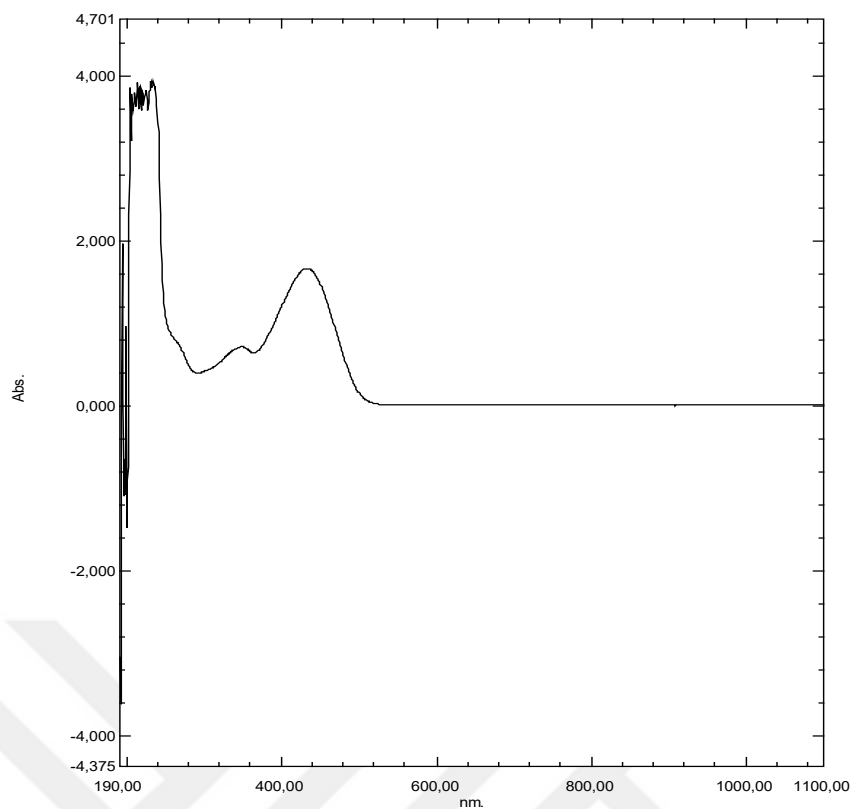
Ek-3. Ligand ve Komplekslerin UV-Görünür Bölge Spektrumları



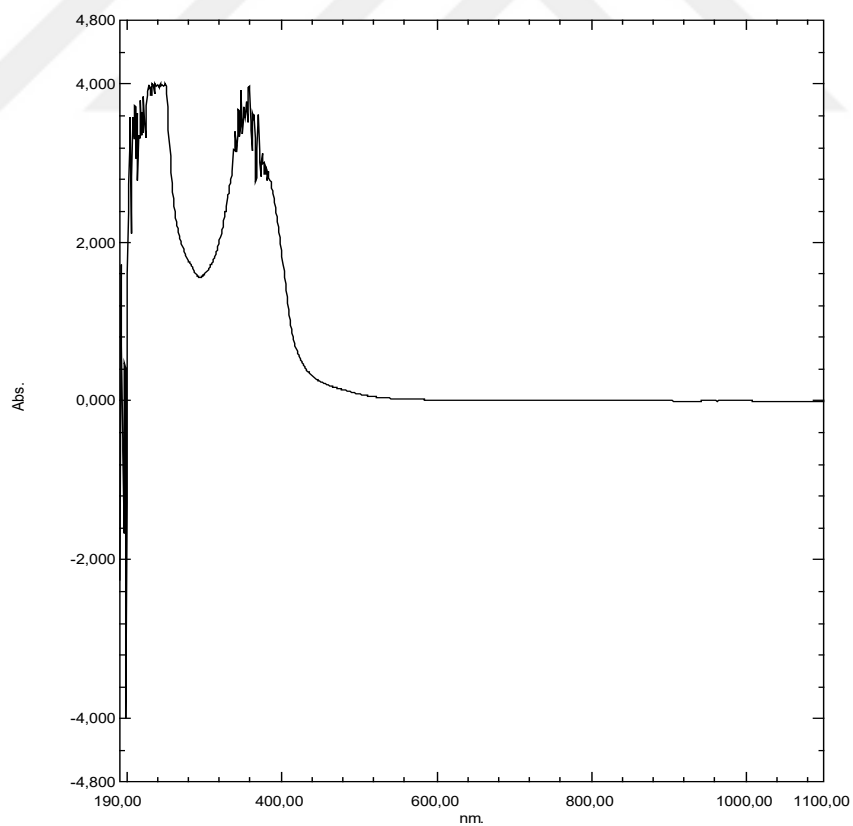
Spektrum 10. Schiff bazı ligandının UV-vis. Spektrumu



Spektrum 11. Cu(II) kompleksinin UV-vis. spektrumu

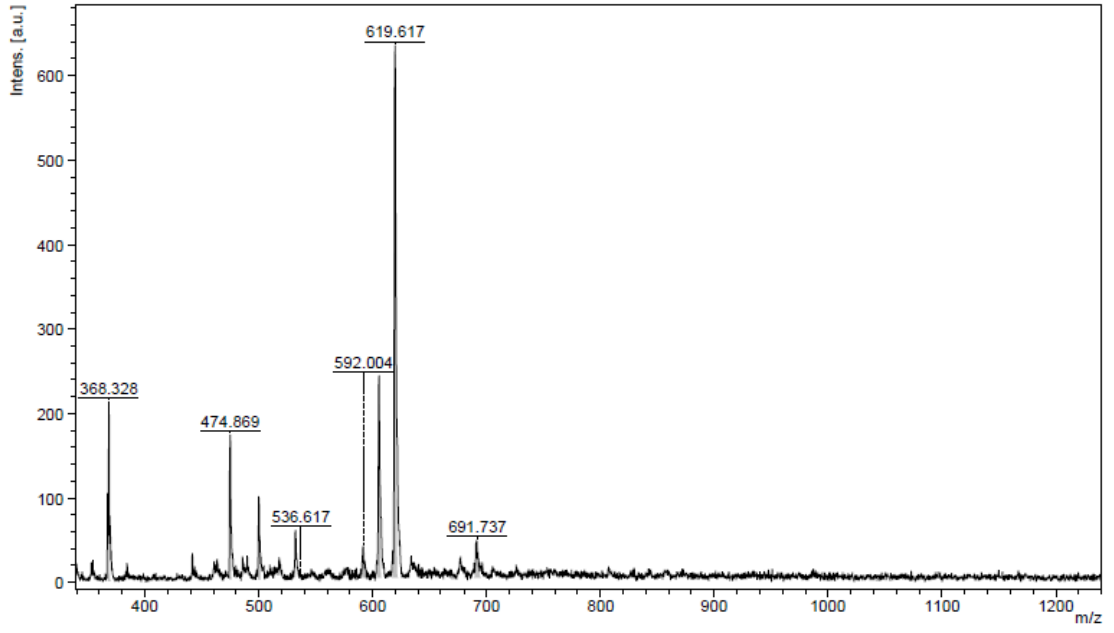


Spektrum 12. Co(II) kompleksinin UV-vis. spektrumu

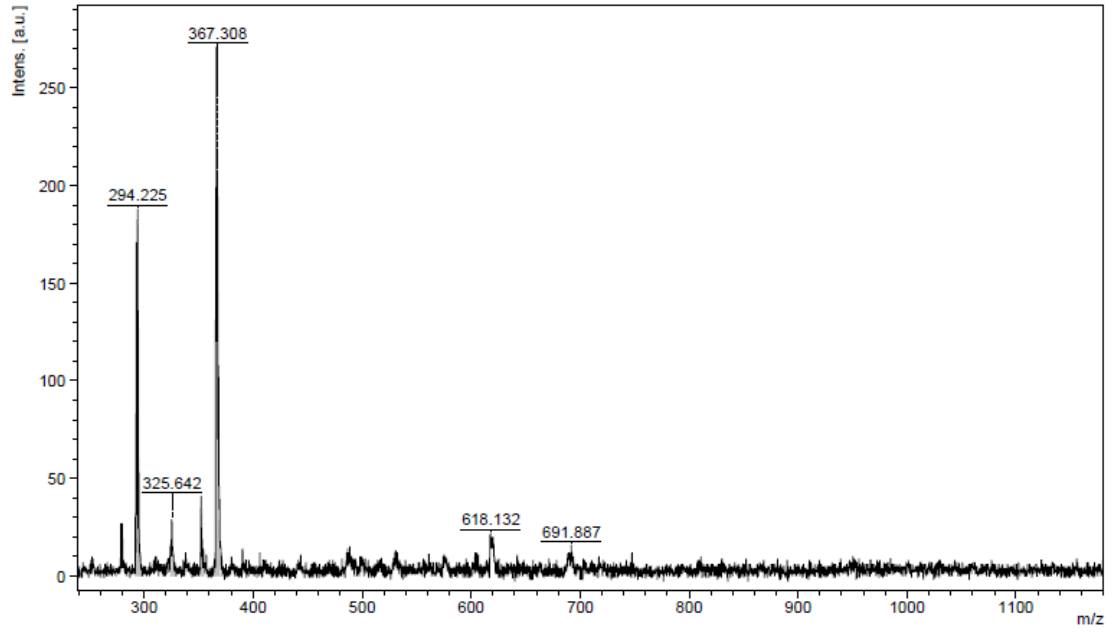


Spektrum 13. Fe(II) kompleksinin UV-vis. spektrumu

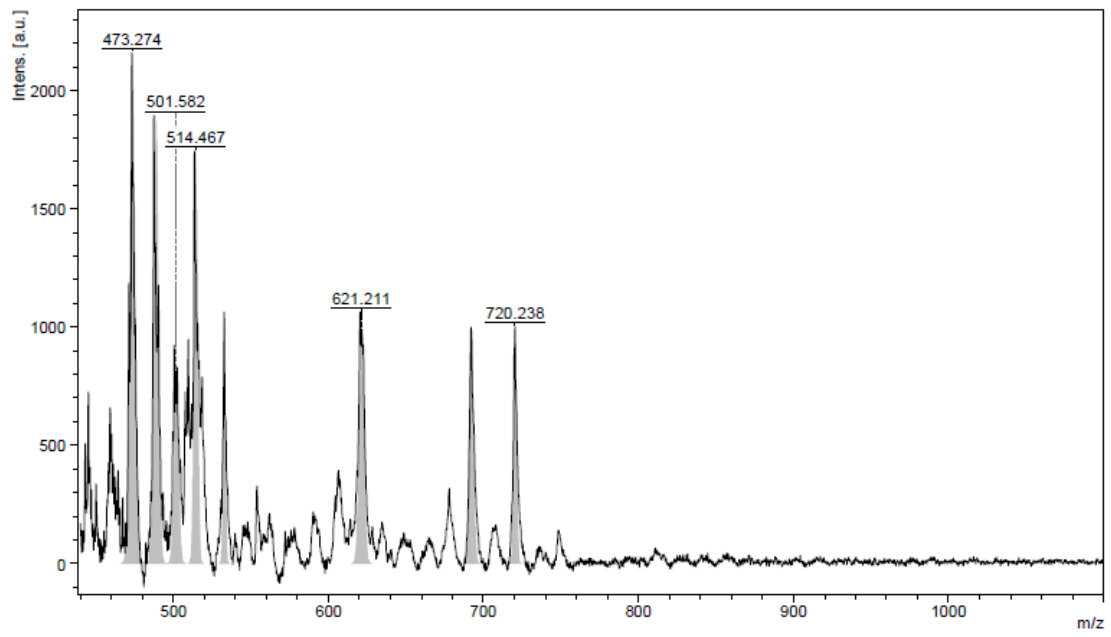
Ek-4. Komplekslerin Kütle Spektrumları



Spektrum 14. Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu

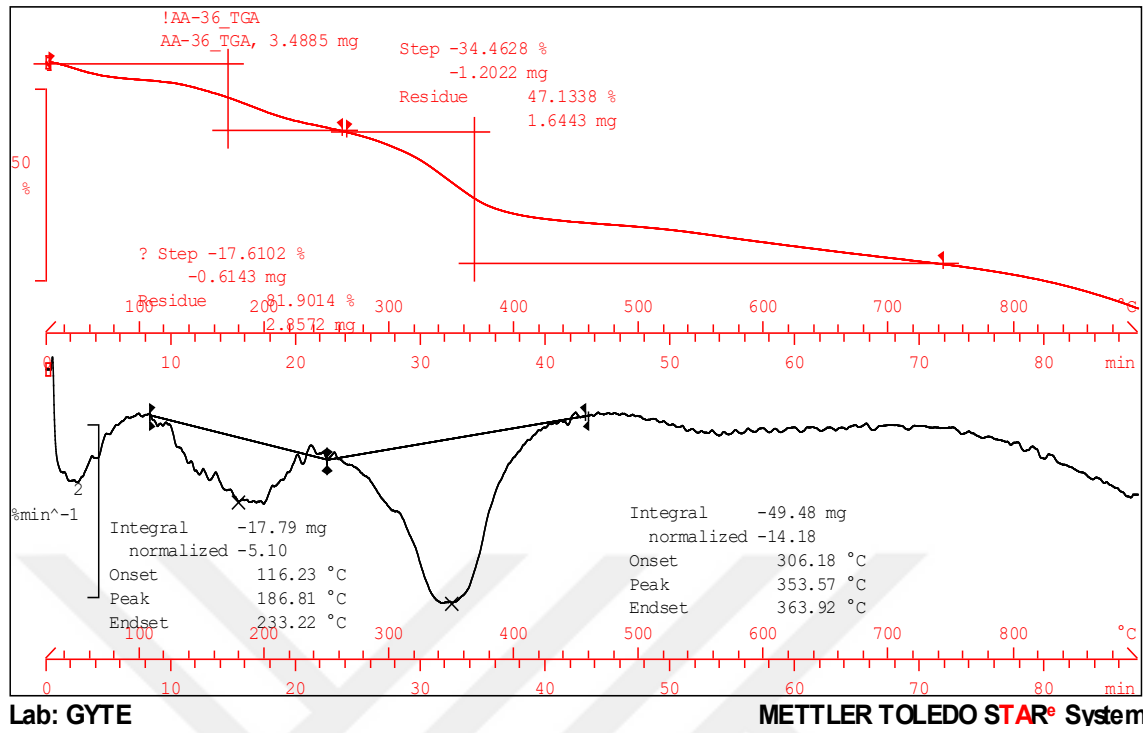


Spektrum 15. Co(II) kompleksinin kütle spektrumu

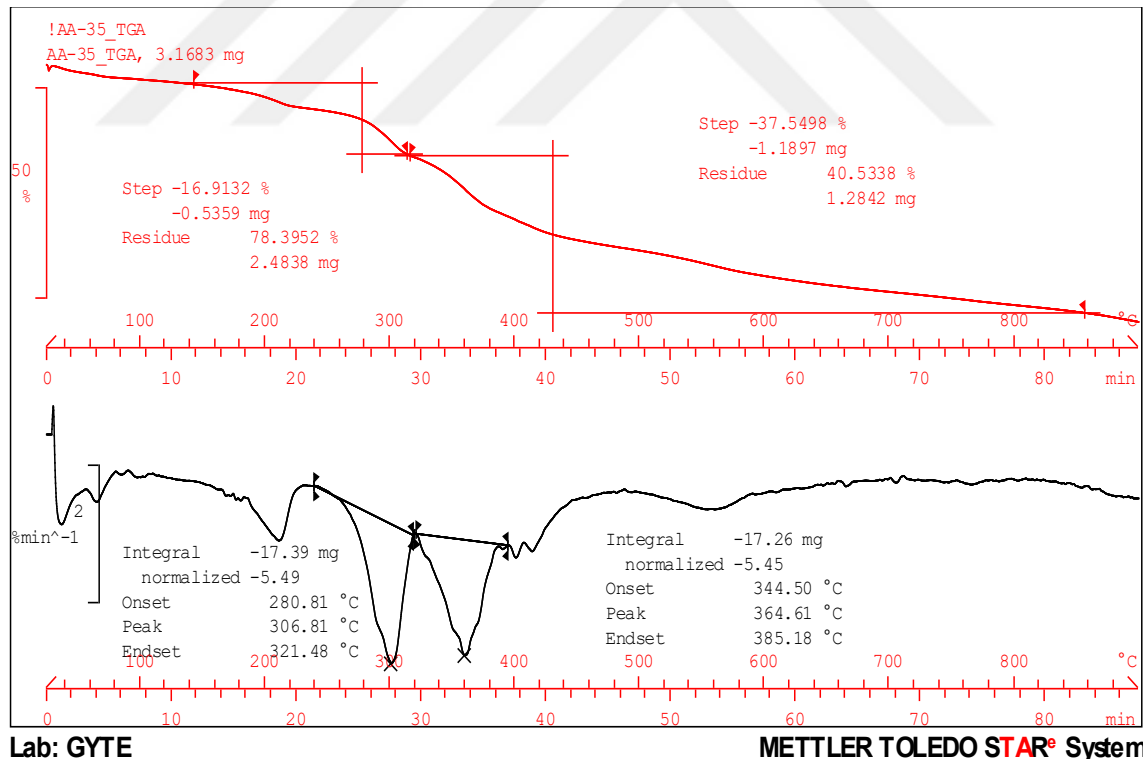


Spektrum 16. Fe(II) kompleksinin kütle spektrumu

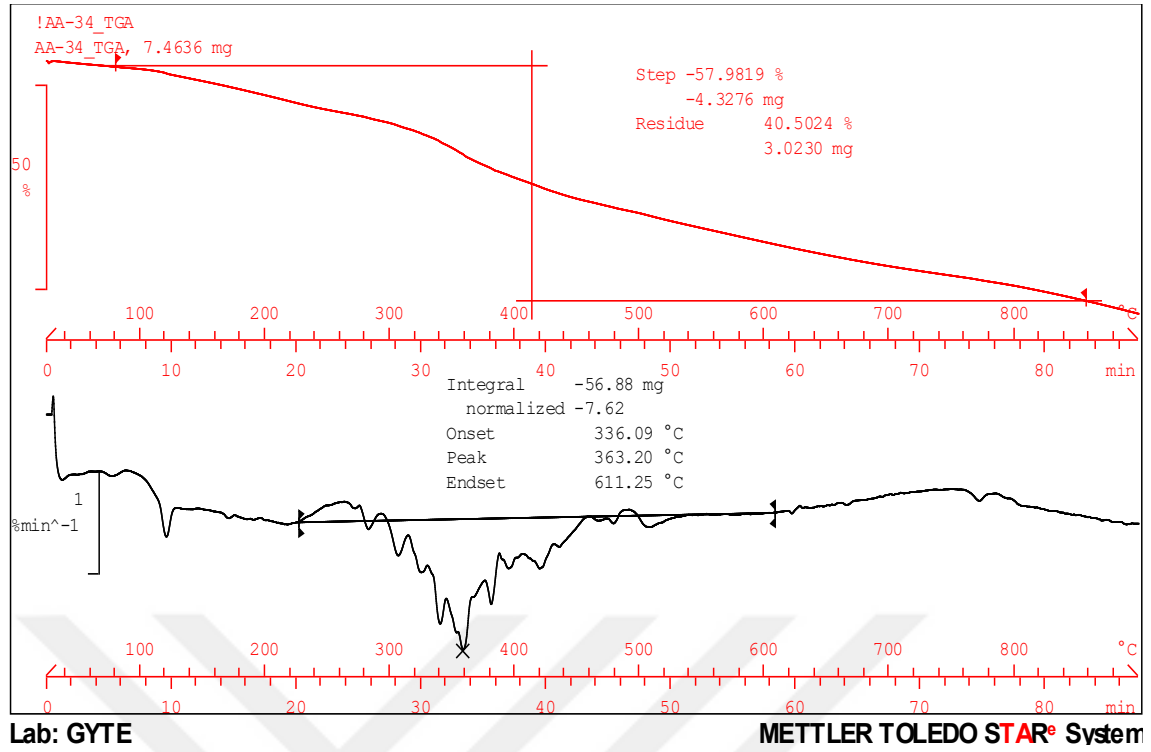
Ek-5. Komplekslerin Termal Analiz Sonuçları



Termogram 1. Cu(II) kompleksinin termal bozunma eğrisi



Termogram 2. Co(II) kompleksinin termal bozunma eğrisi



Termogram 3. Fe(II) kompleksinin termal bozunma eğrisi