



**T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PİRİDİN İÇEREN SCHİFF BAZLARIN VE Cd(II)
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPISAL VE SİTOTOKSİK
ÖZELLİKLERİNİN HESAPSAL VE DENEYSEL YÖNTEMLERLE
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Vesim NASİF

(2020920007)

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Koray SAYIN

SİVAS

ARALIK 2023

Vesim NASİF'in hazırladığı ve “**Piridin İçeren Schiff Bazların ve Cd(II) Komplekslerinin Sentezi, Yapısal ve Sitotoksik Özelliklerinin Hesapsal ve Deneysel Yöntemlerle Araştırılması**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **KİMYA ANA BİLİM DALI**’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: **Doç. Dr. Koray SAYIN**
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Jüri Üyeleri: **Prof. Dr. Duran KARAKAŞ**
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Prof. Dr. Mükerrerem KURTOĞLU
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Nevcihan GÜRSOY
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 20.08.2014 tarihli ve 7 sayılı kararı ile kabul edilen Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) Komisyonu tarafından F-2021-648 Nolu proje kapsamında desteklenmiştir.



Bütün hakları saklıdır.
Kaynak göstermek koşuluyla alıntı ve gönderme yapılabilir.

© Vesim NASİF, 2023

ETİK

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)’nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- ✓ Bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- ✓ Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- ✓ Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere, bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- ✓ Bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ✓ Tezin herhangi bir bölümünü, Cumhuriyet Üniversitesi veya bir başka üniversitede, bir başka tez çalışması olarak sunmadığımı; beyan ederim.

27.12.2023

Vesim NASİF

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımdan emin olduğum, beni iyi bir bilgi donanımıyla yetiştirmek için gecesini gündüzüne katan, çok kıymetli ve değerli tez danışmanım Doç. Dr. Koray SAYIN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez çalışmamda bana desteklerini, yardımlarını ve dualarını hiç bir zaman esirgemeyen bu uzun ve zorlu süreçte yanımda olup beni bu noktada teşvik eden babama ve anneme da teşekkürlerimi sunmak istiyorum.

Çalışmalarım boyunca beni motive ederek her zaman yanımda olan sevgili eşime teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

PIRİDİN İÇEREN SCHIFF BAZLARIN VE Cd(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPISAL VE SİTOTOKSİK ÖZELLİKLERİNİN HESAPSAL VE DENEYSEL YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Vesim NASİF

Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Koray SAYIN

Sayfa: 51+XI

2023

1864 yılında Hugo Schiff tarafından gerçekleştirilen bir tepkime sonucu ortaya çıkan Schiff baz molekülleri son yıllarda önem kazanmış olup, araştırmacılarında ilgisini çekmektedir. Yapıda bulunan donör atomların varlığından dolayı biyolojik aktiviteye sahip olmaları ile bilinen Schiff bazlarının, antimikrobiyal, anti-tüberküloz, antiplatelet, antidiyabetik, antiartrit, antioksidan, anti-inflamatuar, antikanser, antiviral, antimalaryal ve analjezik nitelikler gibi olağanüstü farmakolojik etkileri kanıtlanmıştır. Ayrıca Schiff bazlarının metal iyonuna bağlandığında gelişmiş biyolojik aktivite sergilediği bilinmektedir. Schiff bazı ligandlarının metal kompleksleri, benzersiz özellikleri ve işlevsellikleri nedeniyle popülerlik kazanmaktadır.

Bu çalışmada piridin içeren 2 adet Schiff baz ligandı ve onların Cd(II) kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen ligandların karakterizasyonu IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-QTOF-MS ve tek kristal XRD spektral yöntemleriyle gerçekleştirildi. Sentezlenen komplekslerin IR spektrumlarından kompleksleşmenin olduğu belirlendi. Hesaplamalı kimya analizleriyle, bu moleküllerin deneysel sonuçları hesapsal sonuçlar ile desteklendi.

İncelenen moleküllerin antikanser aktiviteleri 6 farklı dozda, 3 tekrarlı olacak şekilde 3 farklı kanser hücre hattına (MCF-7, HT-29 ve SNU-16) karşı araştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre kompleksleşme ile antikanser aktivitenin arttığı bulundu. Sentezlenen moleküllerin kolon kanserine karşı daha etkili olduğu bulundu. Elde edilen sonuçlar moleküler doking hesaplamalarıyla desteklendi.

Anahtar kelimeler: Schiff Baz, Cd(II) Kompleksi, XRD, DFT, Antikanser, Moleküler Doking

ABSTRACT
SYNTHESIS, INVESTIGATIONS STRUCTURAL AND CYTOTOXIC
PROPERTIES OF PYRIDINE-CONTAINING SCHIFF BASES AND Cd(II)
COMPLEXES BY COMPUTATIONAL AND EXPERIMENTAL METHODS

Vesim NASİF

Master Thesis, Chemistry Department

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Koray SAYIN

Page: 51+XI

2023

Created in 1864 by Hugo Schiff in a reaction, Schiff base molecules have gained importance in recent years and attract the attention of researchers. Schiff bases, which are known to have biological activity due to the presence of donor atoms in the structure, have been proven to have extraordinary pharmacological effects such as antimicrobial, anti-tuberculosis, antiplatelet, antidiabetic, anti-arthritis, antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, antiviral, antimalarial and analgesic properties. It is also known that Schiff bases exhibit enhanced biological activity when bound to metal ion. Metal complexes of Schiff base ligands are gaining popularity due to their unique properties and functionality.

In this thesis, two pyridine containing Schiff base ligands and their Cd(II) complexes were synthesized. The synthesized ligands were characterized by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-QTOF-MS and single crystal XRD spectral methods. The IR spectra of the synthesized complexes also demonstrated complexation. By computational chemistry analysis, the experimental results of these molecules were supported by computational results.

The anticancer activities of the investigated molecules were investigated against 3 different cancer cell lines (MCF-7, HT-29 and SNU-16) at 6 different doses in 3 replicates. According to the results obtained, it was found that anticancer activity increased with complexation. The synthesized molecules were found to be more effective against colon cancer. The results were supported by molecular docking calculations.

Keywords: Schiff Base, Cd(II) Complex, XRD, DFT, Anticancer, Molecular Docking

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. MATERYAL ve METOT	15
2.1. Materyal.....	15
2.1.1. Kullanılan Kimyasal ve Çözücüler	15
2.1.2. Kullanılan Cihazlar ve bilgisayar programları.....	15
2.2. Metot	16
2.2.1. Schiff Baz Moleküllerin Sentezi.....	16
2.2.2. Cd(II) Komplekslerinin Sentezi.....	20
2.2.3. Tek Kristal XRD Analizi	22
2.2.4. Hirshfeld Yüzey Analizi	22
2.2.5. Hesaplamalı Kimya Analizleri.....	23
2.2.6. Moleküler Doking.....	24
2.2.7. Hücre Canlılığı Testi.....	24
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	26
3.1. Moleküller Yapı	26
3.1.1. ONNO Tipi Schiff Baz Moleküllerinin Yapısı.....	26
3.1.2. Cd(II) Komplekslerinin Yapısı	28
3.2. Hirshfeld Yüzey Analizi ve Hesaplanmış Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Haritası.....	30
3.3. Spektral Sonuçlar	33
3.3.1. IR Spektrumu	33
3.3.2. NMR Spektrumu	36
3.4. Hücre Canlılığı Testi.....	37
3.5. Moleküler Doking	39
4. SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Bazı makrosiklik ligandların yapıları.....	2
Şekil 1.2. Schiff bazlarının genel yapısı.....	3
Şekil 1.3. Schiff baz bileşiklerinin oluşum tepkime mekanizması.....	3
Şekil 1.4. Tek (a) ve çok (b) dişli Schiff bazlara örnek yapılar.....	4
Şekil 1.5. (E)-2-(((4-(dimetilamino)fenil)imino)metil)fenol ile Ag(I) arasında oluşan kompleks bileşiğin yapısı	5
Şekil 1.6. 2014 yılında Naik ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenen O-N-O tipi Schiff bazı metal kompleksi	5
Şekil 1.7. 1981 yılında Syamal ve Singhal tarafından sentezlenen O-N-S tipi Schiff bazı metal kompleksi	6
Şekil 1.8. 2005 yılında Syadam ve Yılmaz tarafından sentezlenen N-N-O tipi Schiff bazı metal kompleksi	6
Şekil 1.9. 2006 yılında Baleizao ve Garcia tarafından sentezlenen O-N-N-O tipi Schiff bazı metal kompleksi	7
Şekil 1.10. N-N-N-N tipi Schiff bazının demir kompleksi bileşiği.....	7
Şekil 1.11. Abdel-Rahman ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenen komplekslerin genel yapıları.....	10
Şekil 1.12. Shahraki ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenen komplekslerin yapıları.....	12
Şekil 1.13. 2020 yılı verilerine göre en sık görülen kanser türleri (a) ve mortalite oranı en yüksek kanser türleri (b).....	13
Şekil 1.14. Sentezlenen Schiff bazlarının yapısı	14
Şekil 1.15. Sentezlenen Cd(II) komplekslerinin yapısı	14
Şekil 2.1. Piridin içeren Schiff baz moleküllerin sentez şeması.....	16
Şekil 2.2. H ₂ L ¹ etiketli bileşiğin IR spektrumu	17
Şekil 2.3. H ₂ L ¹ etiketli bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	17
Şekil 2.4. H ₂ L ¹ etiketli bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu.	18
Şekil 2.5. H ₂ L ¹ etiketli bileşiğin için LC-QTOF-MS Spekturu.....	18
Şekil 2.6. H ₂ L ² etiketli bileşiğin IR spektrumu	19
Şekil 2.7. H ₂ L ² etiketli bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	19
Şekil 2.8. H ₂ L ² etiketli bileşiğin ¹³ C-NMR spektrumu	20
Şekil 2.9. H ₂ L ² etiketli bileşiğin için LC-QTOF-MS Spektrumu.....	20
Şekil 2.10. [CdL ¹] kompleksinin IR spektrumu	21
Şekil 2.11. [CdL ²] kompleksinin IR spektrumu	21
Şekil 2.12. XTT' nin formazana dönüşümü	24
Şekil 3.1. Sentezlenen ONNO tipi Schiff baz moleküllerinin su fazında B3LYP/6-31G(d) seviyesinde elde edilen optimize yapısı	26
Şekil 3.2. H ₂ L ¹ etiketli bileşiğin moleküler yapısı	27
Şekil 3.3. Sentezlenen Cd(II) kompleks bileşiklerin su fazında B3LYP/6-31G(d)(LANL2DZ) seviyesinde optimize edilen yapısı.	29
Şekil 3.4. H ₂ L ¹ molekülünün d _{norm} grafiği.....	31
Şekil 3.5. Sentezlenen Schiff bazlarının B3LYP/6-31G(d) seviyesinde hesaplanan MEP haritaları	32
Şekil 3.6. H ₂ L ¹ ve H ₂ L ² molekülleri için B3LYP/6-31G(d) seviyesinde hesaplanan IR spektrumları.	33
Şekil 3.7. [CdL ¹] ve [CdL ²] molekülleri için B3LYP/6-31G(d)(LANL2DZ) seviyesinde hesaplanan IR spektrumları.....	35
Şekil 3.8. Sentezlenen bileşiklerin sözü edilen hücreler için elde edilen IC ₅₀ dozları. ..	38

Şekil 3.9. Hedef proteinin receptör bağlanma bölgesi.....	39
Şekil 3.10. HDAC1 proteinin farklı kanser türlerindeki ekspresyon seviyeleri	40
Şekil 3.11. MCF-7, HT-29 ve SNU-16 hücre hatlarındaki HDAC1'in ekspresyon seviyeleri.	41
Şekil 3.12. [CdL ²] ile 4BKX arasındaki kompleks yapı.....	42



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Tez çalışmasının gerçekleştirilmesinde kullanılan kimyasal ve çözücüler	15
Çizelge 2.2. Tez çalışılmasında kullanılan cihazlar	15
Çizelge 2.3. H ₂ L ¹ etiketli molekülün kristal verileri	22
Çizelge 3.1. Sentezlenen yapılarla ait yapısal parametreler	27
Çizelge 3.2. Sentezlenen yapılarda bulunan hidrojen bağlarına ait yapısal parametreler	28
Çizelge 3.3. Sentezlenen kompleks yapılara ait yapısal parametreler.....	29
Çizelge 3.4. Oluşturulan Hirshfeld yüzey analizine ait özellikler.....	30
Çizelge 3.5. Schiff baz bileşiklerindeki bazı fonksiyonel gruplara ait gerilme frekansları (cm ⁻¹).....	34
Çizelge 3.6. Cd(II) komplekslerine ait bazı fonksiyonel grupların gerilme frekansları (cm ⁻¹).....	35
Çizelge 3.7. Farklı derişimlerde sözü edilen kanser hücreleri üzerindeki hücre canlılık yüzdeleri.....	37
Çizelge 3.8. Elde edilen IC ₅₀ değerleri	38
Çizelge 3.9. 4BKX'e karşı elde edilen doking sonuçları	40

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PTP1B	Protein Tirozin Fosfataz 1B
SHP-1	Src Homoloji Bölgesi 2 Alanı İçeren Fosfataz-1
HDAC	Histon Deasetilaz
IR	Kızıl Ötesi Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
MS	Kütle Spektroskopisi
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
ESR	Elektron Paramanyetik Rezonans
ESI-MS	Elektrosprey iyonizasyon Kütle Spektroskopisi
XRD	X-Işını Difraksiyonu
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
DFT	Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
H-460	Akciğer Kanseri Hücre Hattı
MCF-7	Meme Kanseri Hücre Hattı
COX-2	Siklooksijenaz-2
P53	Tümör Protein 53
LC-QTOF-MS	Sıvı Kromatografisi-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi
UFF	Universal Kuvvet Alanı
B3LYP	Lee-Yang-Parr Korelasyon Enerjili 3 Parametrelili Becke Karma Metodu
C-PCM	Benzeri-Polarize Sürekli Modeli
OPLS4	Sıvı Simülasyonları için Optimize Edilmiş Potansiyeller 4 (Kuvvet Alanı)
E_{Coul}	Coulomb Enerjisi
E_{Int}	Etkileşim Enerjisi
4BKK	HDAC1'in Dimerik ile Kompleks Yapısı
DS	Doking Puanı
E_{vaw}	Vander Vdws Enerjisi
XTT	İn vitro Sitotoksitesite Testi
OD	Optik Dansite
IC₅₀	Yarım Maksimum İnhibitör Konsantrasyon
HT-29	Kolon Kanseri Hücre Hattı
SNU-16	Mide Kanseri Hücre Hattı
MEP	Moleküler Elektrostatik Potansiyel

1. GİRİŞ

Maddenin yapısını, özelliklerini ve birbiriyle olan tepkimeleri inceleyen Kimya, kendi içerisinde temel olarak beş anabilim dalına ayrılır. Bunlar, anorganik, organik, biyokimya, analitik ve fizikokimya'dır. Bu anabilim dalları dışında ülkemizde teorik kimya, endüstriyel kimya gibi farklı anabilim dalları da yer almaktadır. Yurt dışında da farklı anabilim dalları bulunmakta olup hesaplamalı kimya farklı bir anabilim dalı olarak kabul görmüş durumdadır.

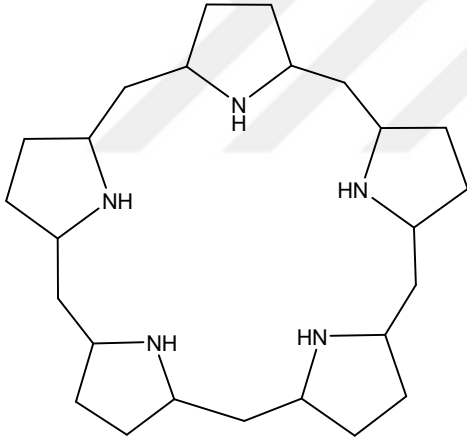
Mendeleev'in bilinen 63 element ile oluşturulmuş olduğu periyodik tabloda günümüzde 118 adet element vardır (Bensaude-Vincent, 1986). Söz konusu bu elementlerden, karbon dışında diğer tüm elementler ile anorganik kimyanın konusu olarak kabul edilmektedir. İlk zamanlar Genel Kimya gibi kabul gören bu anabilim dalı 1960'lı yıllarda "Inorganic Chemistry" adlı derginin yayınlanmasıyla yeni bir anabilim dalı olarak kabul görmüştür. Anorganik kimya genel olarak Koordinasyon Kimyası, Organometalik Kimya, Grignard Reaktifleri, Sandviç Bileşikleri vb. birçok konuyu inceler.

Bir metal atomu ya da iyonuna elektron vererek bağlanan kimyasal tür ya da türlerin oluşturduğu bileşiklere koordinasyon bileşikleri adı verilir (Marçalo & De Matos, 1989). Bu tanım aynı zamanda organometalik bileşikleri de kapsamaktadır. Koordinasyon bileşiklerine bilgiler Alfred Werner ile başladığı kabul edilmesine rağmen, bu bileşikler daha önceden de bilinmekteydi (Constable & Housecroft, 2013). Bunlara prusya mavisi, aurolin sarısı ve alizarin kırmızı örnek olarak verilebilir. Lakin teknolojinin gelişmesiyle birlikte 19. yy' da koordinasyon bileşiklerinin yapıları aydınlatılabilmektedir (Jain & Singh, 2023).

Koordinasyon bileşiklerin bağlanmayı açıklamak için birden fazla kuram gündeme gelmiş olsa da en çok kabul gören kuram Werner'e ait kuramdır (Kauffman, 2013). Bu kurama göre, koordinasyon bileşiklerinde iki farklı bağlanma mevcuttur. Birinci bağlanma tipinde, merkez metal katyonunun artı yükü bileşikte bulunan eksi yüklü iyonlar ile dengelenirken, ikinci bağlanma tipinde de ligant adı verilen kimyasal tür metal iyonuna doğrudan bağlanır. İkinci tip bağlanmada oluşan bileşiğe koordinasyon bileşiği adı verilirken, bu bileşikler genellikle köşeli parantez içinde gösterilir (Kaya, 2015).

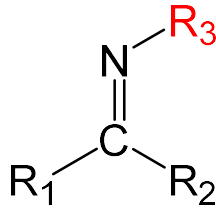
Koordinasyon bileşiklerinde ligand olarak tanımlanan kimyasal tür, metal atoma elektron çifti vererek koordine kovalent bağ oluşturur ve yapısında bir tane koordine kovalent bağ bulunan bileşiklere koordinasyon bileşiği diyebiliriz. Koordine kovalent bağ ile kovalent bağın aynı bağ tipi olduğu söylenebilir. Buradaki ince detay ise her iki bağın oluşumlarının birbirinden farklı olmasıdır.

Ligandın elektron verici atomuna donör atom adı verilir. Ligandlar, metal ile oluşturdukları bağ türüne göre ve verici atom sayısına göre sınıflandırılabilir. Özellikle verici atom sayısına göre ligandlar tek dişli ve çok dişli ligandlar olmak üzere ikiye ayrılır. Çok dişli ligandlar bazı durumlarda tüm verici atomlarını da kullanmayabilirler. Çok dişli ligandlar, merkezi atomu içeren halkalar oluştururlar. Böyle halkalı komplekslere, şelat kompleksler denir. Çok dişli ligandların önemli bir bölümü halkalı yapıya sahip olup, böyle ligandlara da makrosiklik ligandlar adı verilir. Bu ligandlara örnek yapılar Şekil 1.1’de gösterildi.



Şekil 1.1. Bazı makrosiklik ligandların yapıları.

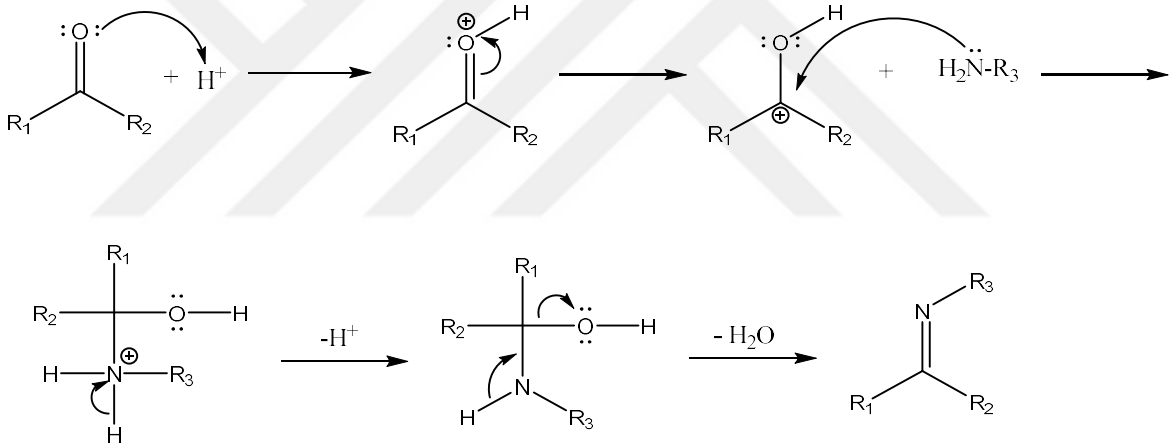
Schiff baz terimi ilk kez 1864 yılında Alman kimyacı Hugo Schiff tarafından yapılmış olduğu tepkime sonucunda ortaya atılmıştır (Schiff, 1864). Sözü edilen bu tepkime primer aminler ile karbonil gurubu içeren bileşikler arasında gerçekleşmiştir. Schiff bazların genel yapısı Şekil 1.2’de gösterilmiş olup (Al Zoubi vd., 2014), azot atomunda hidrojen dışında bir grubun bağlı olduğu imin bileşikleri olarak da tanımlanabilir.



R₁ ve **R₂**: alkil yada hidrojen olabilir
R₃: alkil olabilir

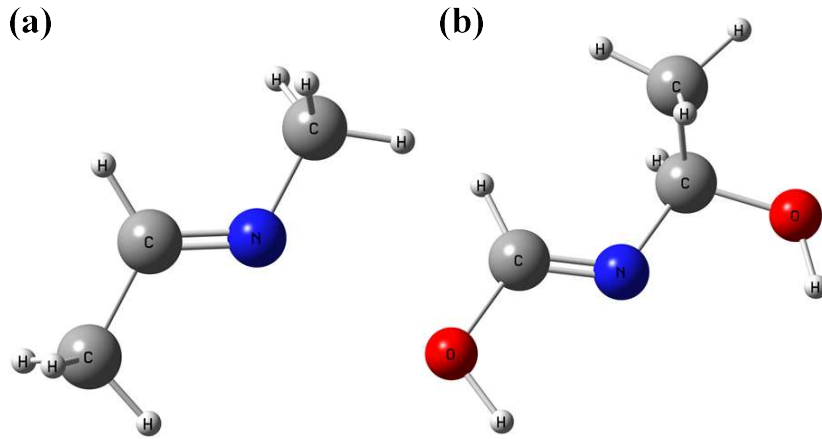
Şekil 1.2. Schiff bazlarının genel yapısı

Schiff bazları, alifatik yada aromatik amin ile karbonil bileşiğinin imin oluşturmak üzere girdikleri tepkime sonucunda elde edilebilir. Schiff bazların yapılarında bulunan fonksiyonel grupların çeşitli yollarla bağ oluşturulabilmesinden dolayı, bu bileşik sınıfı araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Schiff bazların oluşum tepkimesi Şekil 1.3’de gösterildi (Meena vd., 2023).



Şekil 1.3. Schiff baz bileşiklerinin oluşum tepkime mekanizması.

Schiff bazları organik bileşikler olup, koordinasyon kimyası konusunda oldukça yoğun bir şekilde araştırılmakta ve kullanılmaktadır. Bu yapılar d-bloğu metal iyonları ile tek dişli, iki, üç veya çok dişli kompleksleri oluşturabildiği bilinmektedir (Şekil 1.4).



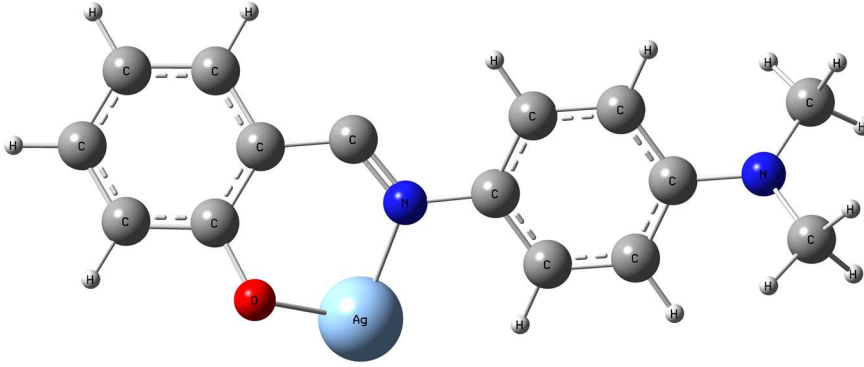
Şekil 1.4. Tek (a) ve çok (b) dişli Schiff bazlara örnek yapılar

Schiff bazların ve onların metal komplekslerinin hazırlanmasında uygulanan teknikler aşağıda maddeler halinde verildi (Dalia vd., 2018; Jain & Singh, 2023; Jeevadason vd., 2014; Mohamed vd., 2006):

- Doğrudan Ligand Sentezi ve Kompleksleşme: Kompleksleşme öncesi, bu teknik Schiff bazının elde edilmesi ve saflaştırmasını içerir. Daha sonrasında metal iyonu ile Schiff bazı kompleks oluşturması amacıyla bir araya getirilir.
- Tek Kapta Sentezi: Bu yaklaşımda, kompleks tek basamakta sentezlenir. Sentez balonuna aldehit, amin ve metal iyonu aynı kaba konulur ve Schiff baz izole edilmeden tepkime gerçekleştirilir.
- Heterosikliklerin Yeniden Düzenlenmesi: Tepkenlerden birisine ait metal kompleksinin diğer tepken ile bir araya getirilmesiyle hedef kompleksin elde edilmesi.

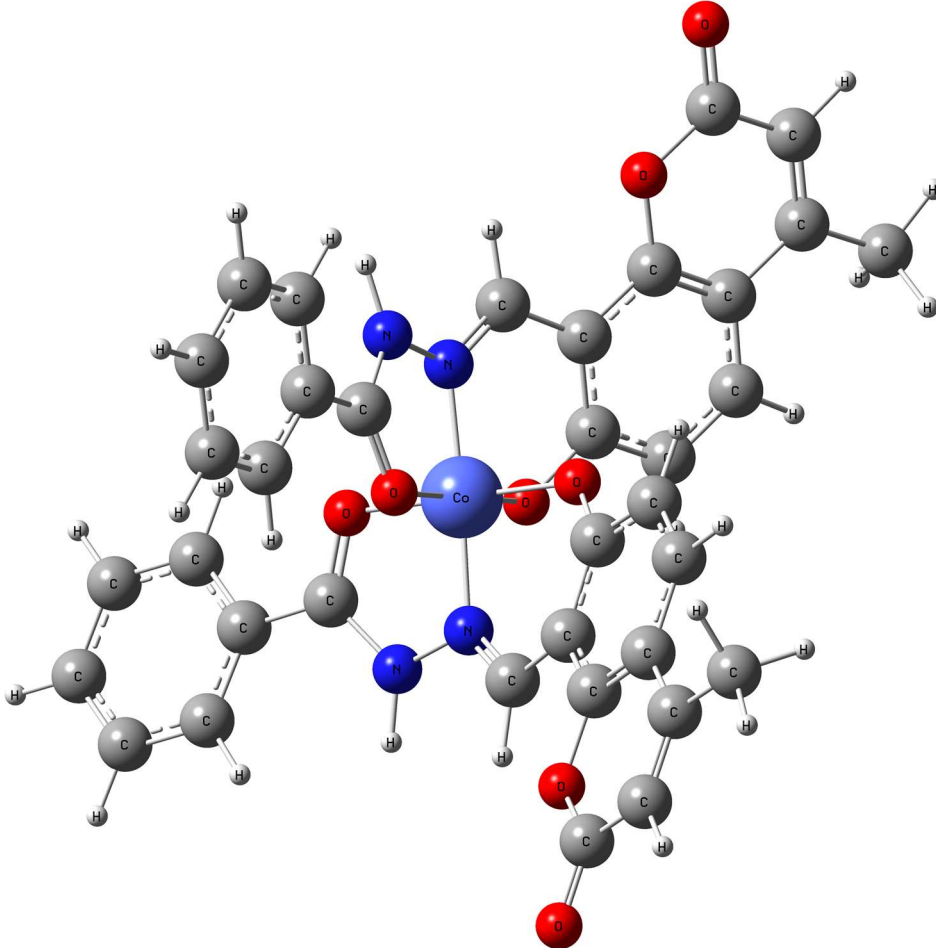
Şekil 1.4'den de anlaşılacağı üzere donör ucun varlığı, Schiff bazın dişliliğini etkilemektedir. Schiff bazlarında donör atom olarak azot atomu bulunur. Ayrıca bu moleküllerde azot atomu dışında da donör atom bulunabilir ve bunun sonucu olarak Schiff baz molekülü çok dişli ligand olarak da davranabilir. Schiff baz kompleksleri incelendiğinde Schiff bazlar aşağıdaki gibi gruplandırılabilir. Söz konusu bu gruplandırma Schiff baz molekülündeki donör atomlar dikkate alındı. Her bir gruba ait Schiff baz kompleks örneği de aşağıda gösterildi (Subasi, 2022).

➤ N-O tipi Schiff Baz Kompleksi



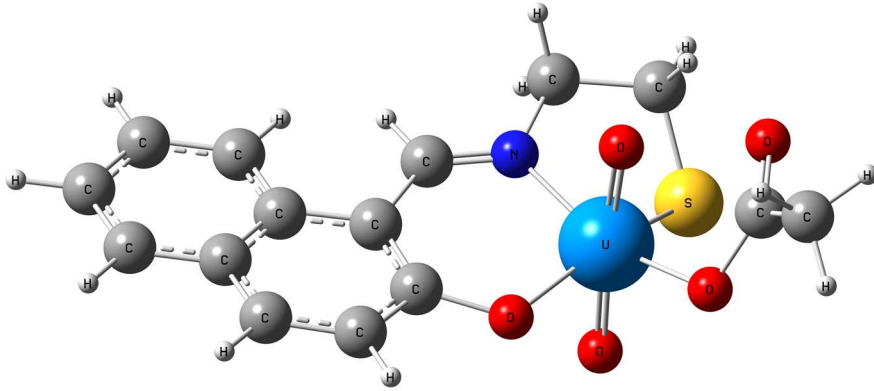
Şekil 1.5. (E)-2-(((4-(dimetilamino)fenil)imino)metil)fenol ile Ag(I) arasında oluşan kompleks bileşiğin yapısı (Subasi, 2022).

➤ O-N-O tipi Schiff Baz Kompleksi



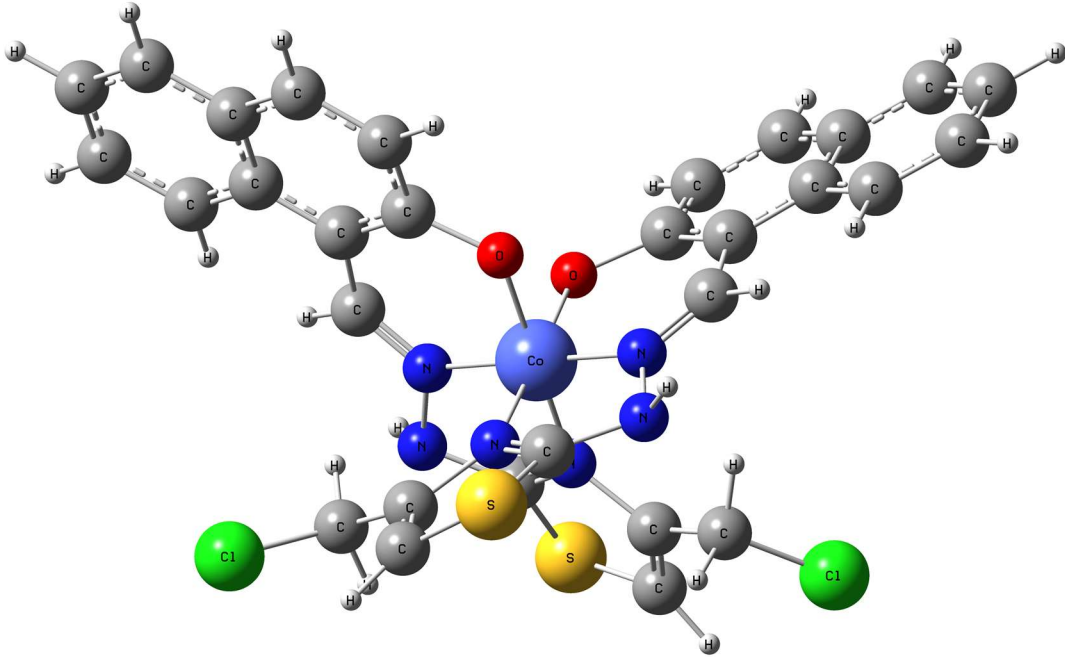
Şekil 1.6. 2014 yılında Naik ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenen O-N-O tipi Schiff bazı metal kompleksi (Naik vd., 2014).

➤ O-N-S tipi Schiff Baz Kompleksi



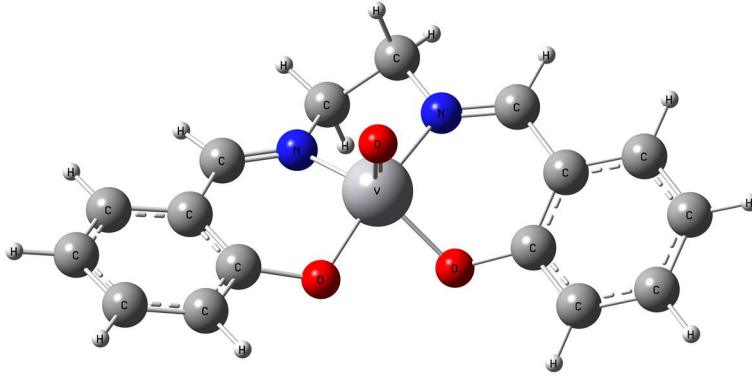
Şekil 1.7. 1981 yılında Syamal ve Singhal tarafından sentezlenen O-N-S tipi Schiff bazı metal kompleksi (Syamal & Singhal, 1981).

➤ N-N-O tipi Schiff Baz Kompleksi



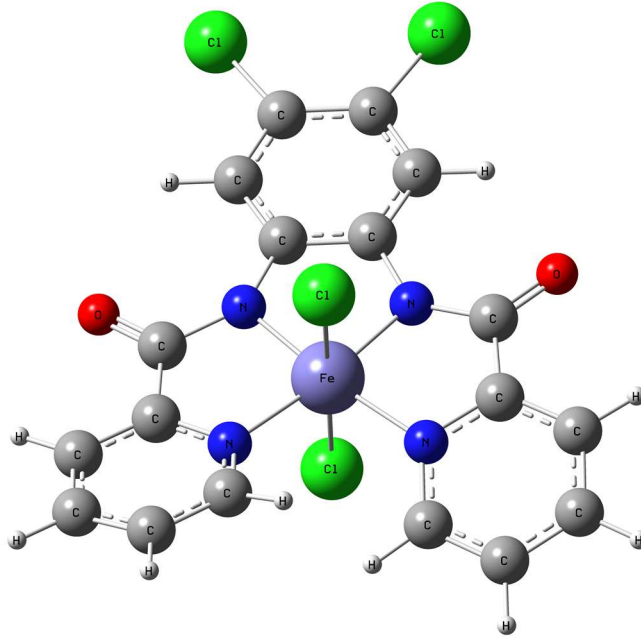
Şekil 1.8. 2005 yılında Saydam ve Yılmaz tarafından sentezlenen N-N-O tipi Schiff bazı metal kompleksi (Saydam & Yılmaz, 2006).

➤ O-N-N-O tipi Schiff Baz Kompleksi



Şekil 1.9. 2006 yılında Baleizao ve Garcia tarafından sentezlenen O-N-N-O tipi Schiff bazı metal kompleksi (Baleizao & Garcia, 2006).

➤ N-N-N-N tipi Schiff Baz Kompleksi



Şekil 1.10. N-N-N-N tipi Schiff bazının demir kompleks bileşiği (Subasi, 2022).

Schiff baz molekülleri, asit katalizörü, indirgenme ve yükseltgenme katalizörü olarak birçok uygulama alanı vardır. Bu moleküller, katalitik reaksiyonlarında, kristal mühendisliğinde, ayrıca optik özelliklerinden dolayı biyolojik sistemlerde foto- ve kemodetektör olmak üzere geniş bir uygulama alanına sahiptir. Genellikle, Schiff bazları sağlık alanında da kullanılmaktadır. Özellikle sağlık alanında söz konusu bu moleküllerin

anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-viral, anti-tümör, anti-inflamatuar, anti-piretik, anti-maleryal, anti-kanser ve anestetik özelliğe sahiptir (Al Zoubi & Ko, 2016; Ali vd., 2012; Ou vd., 2016; Singh & Barman, 2021). Özellikle Schiff bazlarının, tirozin fosfataz 1B (PTP1B), SHP-1 tirozin fosfataz ve histon deasetilaz (HDAC) genlerine karşı seçici olduğu da bildirilmiştir (Damercheli vd., 2019; Jia vd., 2017; Zhu vd., 2013).

Piridin halkasının kendine has özellikleri ve biyolojik sistemde önemli bir role sahip olmasından dolayı, bu halkanın Schiff bazlarında olması istenir. Piridin sadece doğal olan moleküllerde değil aynı zamanda farmasötik ilaç tasarımı da yaygın olarak kullanılan, tarım kimyasallarında olması istenen heterosiklik bir bileşendir. Özellikle piridin içeren Schiff bazlarının güçlü bağlanma kabiliyeti olduğu, kompleksleşme eğiliminin yüksek olduğu ve biyolojik olarak aktifliklerinin daha iyi olduğu rapor edilmektedir (Thomas & ShingáChan, 1994). Günümüze kadar sentezlenmiş Schiff bazları ve uygulamalarına ait literatürlerden bazıları aşağıda verildi.

El-Wahab ve El-Sarrag 2004 yılında fosfat Schiff baz ligandları ve onların metal kompleksinin sentezi, karakterizasyonu ve biyolojik aktifliklerini incelemişlerdir. Metal komplekslerinde metal iyonu olarak Ag^+ , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} ve Fe^{3+} kullanılmıştır. Sentezlenen komplekslerden bazılarının 4 koordinasyonlu bazılarının 6 koordinasyonlu bileşik olduğu belirlendi. IR, 1H -NMR, ^{31}P -NMR, MS ve UV-Vis spektral tekniklerle bileşikler üzerine spektral incelemelerde bulunulmuş ve yapısal karakterizasyonları da gerçekleştirilmiştir. Söz konusu bu bileşiklerin 7 farklı bakteri ve mantar hücrelerine karşı antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir. Yapılan araştırmalar neticesinde de sadece ligandın ve çinko(II) kompleksinin eşdeğer etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (Abd El-Wahab & El-Sarrag, 2004).

2005 yılında Golcu ve arkadaşları çok dişli Schiff baz ligandlarının kadmiyum(II) ve bakır(II) kompleksleri üzerine çalışmışlardır. Yaptıkları bu çalışmada 4 farklı Schiff baz molekülü sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin spektral karakterizasyonu FT-IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR ve MS spektrumları ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca söz konusu bu moleküllerin Cd(II) ve Cu(II) kompleksleri de sentezlenmiş olup, tüm moleküllerin antimikrobiyal etkinlikleri *Bacillus Megaterium* ve *Candida Tropicalis*'e karşı araştırılmıştır (Golcu vd., 2005).

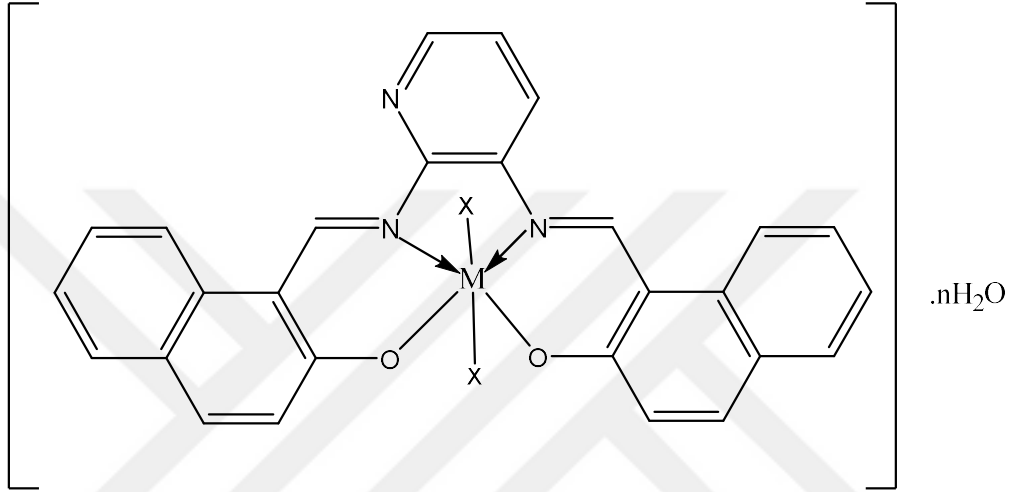
2006 yılında Nair ve arkadaşları tarafından, asetofenondan türetilen 2 farklı Schiff bazı ve onların bakır, nikel, demir ve çinko kompleksleri sentezlenerek onların antibakteriyel etkinlikleri 5 farklı türe karşı incelenmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında en iyi sonucu çinko komplekslerinin olduğu rapor edilmiş olup en iyi sonuçlarında *Proteus Vulgaris*'e karşı elde edilmiştir (Nair vd., 2006).

2009 yılında Dhanaraj ve Nair, 3-nitrobenziliden-4-aminoantipirin ve çeşitli anilin türevleri ile hazırlanan Schiff bazlarının nötral Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerini sentezlemişler ve IR, UV-Vis, ¹H-NMR, Mass ve ESR gibi tekniklerle spektral çalışmalar gerçekleştirildi. Biyolojik çalışmalara gelindiğinde, antibakteriyel çalışmalar *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* ve *Pseudomonas aeruginosa* karşı; antifungal çalışmaları da *Aspergillus niger*, *Rhizopus stolonifer*, *Aspergillus flavus*, *Rhizoctonia bataicola* ve *Candida albicans*'a karşı gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak kompleks bileşiklerin ligandları olan Schiff bazlarına göre daha iyi sonuç sergilediği rapor edilmiştir (Justin Dhanaraj & Sivasankaran Nair, 2009).

Zafar ve arkadaşları 2015 yılında Schiff baz ve komplekslerinin sentezi ve antimikrobiyal etkinlikleri üzerine yaptıkları çalışmaları yayınlamışlardır. Yapılan bu çalışmada Schiff bazlarının beş farklı metal iyonu ile oluşturmuş olduğu kompleksleri sentezlemişler ve bunların karakterizasyonu elementel analiz, ESI-MS, NMR, IR, XRD, manyetik süsseptibilite, molar iletkenlik teknikleri ile gerçekleştirilmiştir. Söz konusu bu bileşiklerin antibakteriyel etkinlikleri incelenmiş olup, sentezlenen bakır(II) kompleksinin en iyi etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (Zafar vd., 2015).

2016 yılında Seth ve arkadaşları piridin ve pirol temelli Cu(II) Schiff baz kompleksi üzerine çalışma yapmışlardır. Söz konusu bileşiklerin sitotoksik, apoptoz, temel ve uyarılmış durumda DNA bağlanma etkileri incelenmiştir. Suda çözünebilen piridin temelli kompleks bileşiklerin pirol temelli komplekslerden daha sitotoksik oldukları rapor edilmiştir. Apoptoz ve DNA bağlanma özelliklerinde piridin içeren komplekslerde daha iyi sonuç sergiledikleri rapor edilmiştir (Seth vd., 2016).

2017 yılında Abdel-Rahman ve çalışma arkadaşları ONNO verici Schiff bazları ve onların metal kompleksleri üzerine çalışma yapmışlardır. Yaptıkları çalışmada Schiff bazlarını ve metal komplekslerini sentezlemiş olup ayrıca bunların DFT hesaplamalarını da yapmışlardır. Söz konusu bileşiklerin antimikrobiyal etkisi, kolon ve karaciğer kanseri hücre hatlarına karşı da antikanser özellikleri incelenmiştir (Abdel-Rahman vd., 2017). Sentezledikleri bileşiklerin genel yapısı Şekil 1.11’de gösterilmiştir.



Şekil 1.11. Abdel-Rahman ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenen komplekslerin (M: metal atomu, X: halojen atomu) genel yapıları (Abdel-Rahman vd., 2017) .

2019 yılında Wyss ve arkadaşları 5 dişli Schiff bazı ve onun çinko kompleksi üzerine araştırma yapmışlardır. Sentezledikleri kompleksin ve ligandın floresans özellikleri incelenmiş olup, özellikle çinko kompleksinin floresans özelliğinin arttığı rapor edilmiştir. Ayrıca söz konusu bileşiklerin biyolojik olarak önem arz eden potasyum, kalsiyum ve magnezyum iyonlarının varlığında da aynı özelliği segilediği vurgulanmıştır (Wyss vd., 2019).

2020 yılında Kurt ve arkadaşları yeni bir Schiff baz ligandını sentezlemişlerdir. Ayrıca söz konusu Schiff baz ligandının Cu(II), Fe(II) ve Pb(II) komplekslerini de sentezlemişlerdir. Sözü edilen bileşiklerin DNA bağlanma özellikleri hem deneysel hem de moleküler doking analizleri ile araştırılmış olup Cu(II) kompleksinin daha iyi özellik sergilediği vurgulanmıştır (Kurt vd., 2020).

Jiang ve arkadaşları 2021 yılında kobalt(II) Schiff baz kompleksi sentezlemişlerdir. Sentezlenen kompleksin hesaplamalı kimya analizleri ve antimikrobiyal çalışmaları da yapılmıştır. Yapısal karakterizasyonun tek kristal X ışını difraksiyonu, IR, ESI-MS, elementel analiz ile tamamlanan bileşiğin antimikrobiyal çalışmalarında da kompleksin Schiff baz ligandından daha iyi etki gösterdiği rapor edilmiştir (Jiang vd., 2021).

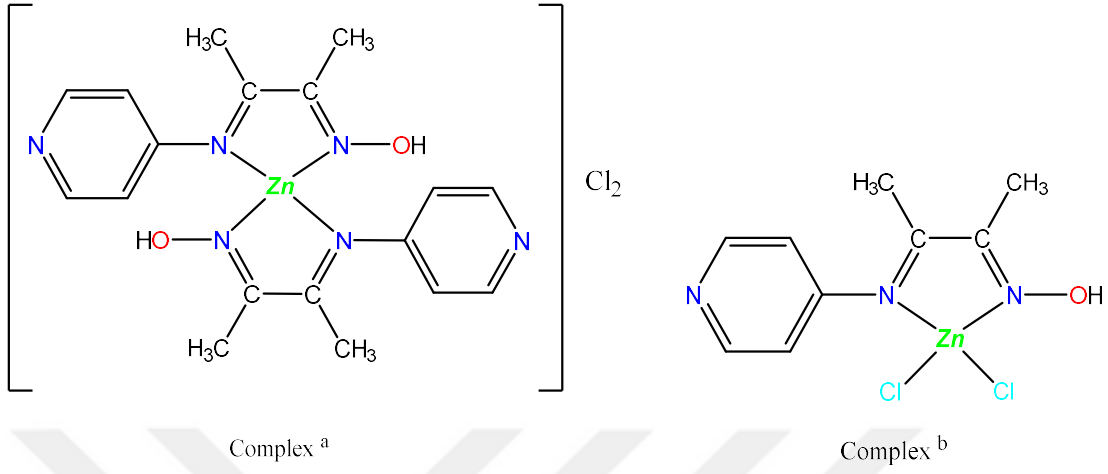
2021 yılında Elangovan ve arkadaşları piridin içeren yeni Schiff bazını sentezlemişlerdir. Söz konusu bileşiğin yapısal araştırmaları, hesaplamalı çalışması ve antimikrobiyal çalışmaları da ayrıca tamamlanmıştır. Son olarak moleküler doking hesaplamaları da yapılan bileşiğin referans olarak değerlendirilebilecek maddelere göre daha iyi antimikrobiyel ve antifungal etki gösterdiği vurgulanmıştır (Elangovan vd., 2021).

2021 yılında Sadia ve çalışma arkadaşları piridin içeren Schiff bazı sentezlemişlerdir. Yaptıkları çalışmaların devamında söz konusu bileşiğin antikanser ve antidepresan özellikleri incelenmiştir. Antikanser özellikleri akciğer (H-460) ve meme kanseri (MCF-7) hücre hatlarına karşı gerçekleşmiştir. Sonuç olarak sentezi ve spektral karakterizasyonu tamamlanan bileşiğin iyi bir antikanser ve antidepresan özellik sergilediği rapor edilmiştir (Sadia vd., 2021).

Naureen ve arkadaşları 2021 yılında Tek dişli Schiff bazı molekülün Fe(III) ve Zn(II) komplekslerini çalışmışlardır. Yapılan bu çalışmada yazarlar 2 adet Schiff baz molekülü ve onların metal komplekslerini sentezlemişlerdir. Söz konusu moleküllerin antimikrobiyal etkinlikleri ve antioksidan çalışmaları da yazarlar tarafından gösterilmiştir (Naureen vd., 2021).

2021 yılında Shahraki ve çalışma arkadaşları tarafından 2 piridin türevi Schiff baz ve onların çinko kompleksleri sentezlenmiş ve antioksidan özellikleri incelenmiştir. Söz konusu bileşiklerin sıgır karaciğer katalazı ile olan etkileşimleri de incelenmiş olup aynı zamanda moleküler doking hesaplamaları da yapılmıştır. Yapılan çalışmalar neticesinde etkileşimin kendiliğinden ve ekzotermik bir süreç ile gerçekleştiği rapor edilmiş olup

etkileşimde de van der Waals ve hidrojen bağlarının etkili olduğu rapor edilmiştir (Shahraki vd., 2021). Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapıları Şekil 1.12 de gösterilmiştir.

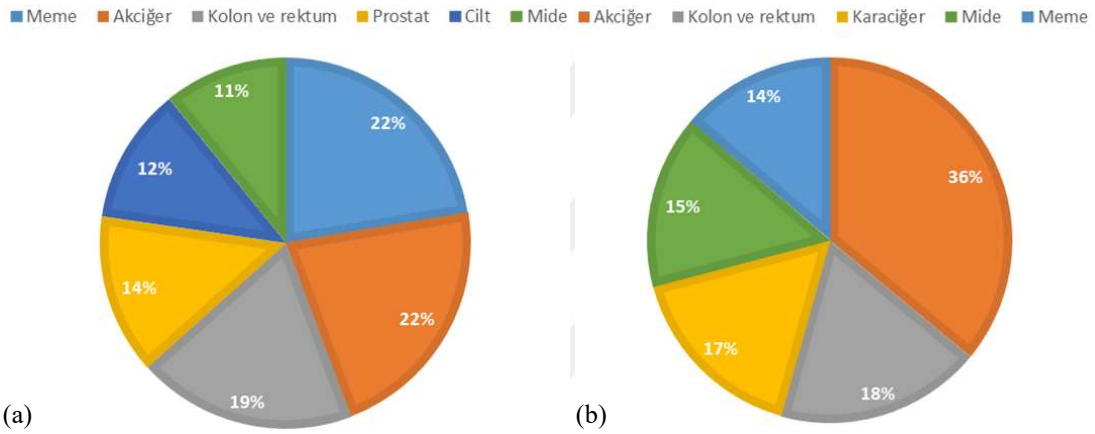


Şekil 1.12. Shahraki ve çalışma arkadaşları tarafından sentezlenen komplekslerin yapıları (Shahraki vd., 2021).

2022 yılında Salehzadeh ve arkadaşlarının yayınlanan çalışmada piridin halkası içeren 7 dişli tripodal Schiff baz ligandlarının Nikel kompleksleri incelenmiştir. Söz konusu yapıların X-Ray ve teorik çalışmaları yapılmıştır. Kompleks bileşiklerin elementel analizi ve IR spektrumları da değerlendirilmiş olup DFT hesaplamaları bp86/def2-tzvp seviyesinde gerçekleştirilmiştir (Salehzadeh vd., 2022).

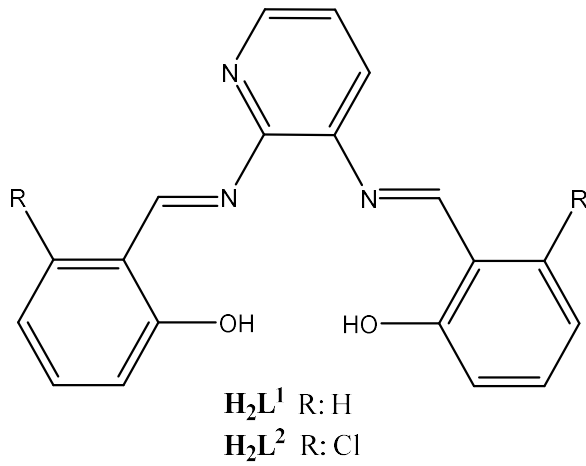
Özellikle Schiff bazları ve metal komplekslerinin biyolojik olarak aktif oldukları yukarıda da detaylı bir şekilde bahsedilmiştir. Söz konusu moleküllerin hücre proliferasyonunu engellediği, antikanser özellik sergilediği belirtilmiştir. Kanser hücrelerinin proliferasyonunda, hücre DNA'sına etkisi olduğu özellikle bildirilmiştir. Fakat özellikle söz konusu bu bileşik grubunun COX-2, p53, TDO ve HDAC gibi genlerin inhibitörü olma potansiyelinin olduğu da söylenmektedir. Söz konusu bu terapötik hedeflerin kanser hücrelerinin proliferasyonunda, kemoterapiye direnç kazanmasında, kanser hücrelerinin metastazında ve hücre ölümüne direnç kazanmasında etkili oldukları da bilinmektedir. Dolayısıyla, Schiff bazları ve metal komplekslerinin de kanser hücrelerinde benzer etki gösterebilir.

Dünya genelinde 2020 yılında kanserden vefat edenlerin sayısının tahminen 10 milyon kişi olduğu, 6 ölümden birisinin de kanser olduğu bilinmektedir (WHO, 2023). Dünyada ölüm nedenleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. En sık karşılaşılan kanser türleri sırasıyla meme, akciğer, kolon ve rektum, prostat, melanom dışı cilt kanseri ve mide kanseri olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 1.13a). Ölüm oranlarına bakıldığında akciğer, kolon ve rektum, karaciğer, mide ve meme kanseri ilk beş sırayı doldurmaktadır (Şekil 1.13b).

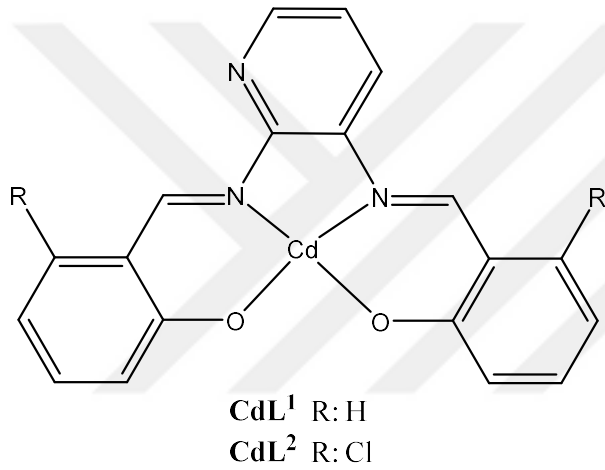


Şekil 1.13. 2020 yılı verilerine göre en sık görülen kanser türleri (a) ve mortalite oranı en yüksek kanser türleri (b) (WHO, 2023).

Bu çalışmada, piridin içeren yeni iki adet ONNO tipi Schiff bazı (Şekil 1.14) ve onların Cd(II) komplekslerinin hesaplamalı kimya, in siliko, sentez, karakterizasyon ve in vitro hücre canlılığı analizleri gerçekleştirildi.



Şekil 1.14. Sentezlenen Schiff bazlarının yapısı



Şekil 1.15. Sentezlenen Cd(II) komplekslerinin yapısı

Bu çalışmada Şekil 1.14 ve 1.15’de gösterilen bileşikler optimize edildi. Optimizasyonu tamamlanan bileşiklerin IR ve NMR spektrumları hesaplanarak, anabandın dalga boyları belirlendi. Sentezleri gerçekleştirilen moleküllerin spektral karakterizasyonu IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve LC-QTOF-MS spektrumlarıyla gerçekleştirildi. Deneysel olarak elde edilen sonuçlar hesaplamalı sonuçlar ile karşılaştırıldı. Son olarak sentezi gerçekleştirilen moleküllerin 6 farklı derişimde, mide, meme ve kolon kanserine karşı hücre canlılığı testleri gerçekleştirildi. Sentezlenen Cd(II) komplekslerinin genel olarak ligandlara göre daha iyi sonuç sergilediği gözlemlendi.

2. MATERYAL ve METOT

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Kimyasal ve Çözücüler

Bu tez çalışmasının yapımında kullanılan kimyasal ve çözücülerin listesi Çizelge 2.1’de verildi.

Çizelge 2.1. Tez çalışmasının gerçekleştirilmesinde kullanılan kimyasallar

Sıra No	Kimyasal Adı	CAS No	Marka
1	5-klorosalisil aldehit	635-93-8	ThermoScientific
2	Salisil aldehit	90-02-8	Boston Chem
3	2,3-diamino piridin	452-58-4	TCI
4	Kadmiyum nitrat tetra hidrat	10022-68-1	Boston Chem
5	Etanol (Analitik)	-	Supelco
6	Kloroform	-	Supelco
7	Kloroform-D1	865-49-6	Sigma-Aldrich

2.1.2. Kullanılan Cihazlar ve Bilgisayar Programları

Bu tez çalışmasında kullanılan cihazlar Çizelge 2.2’de verildi.

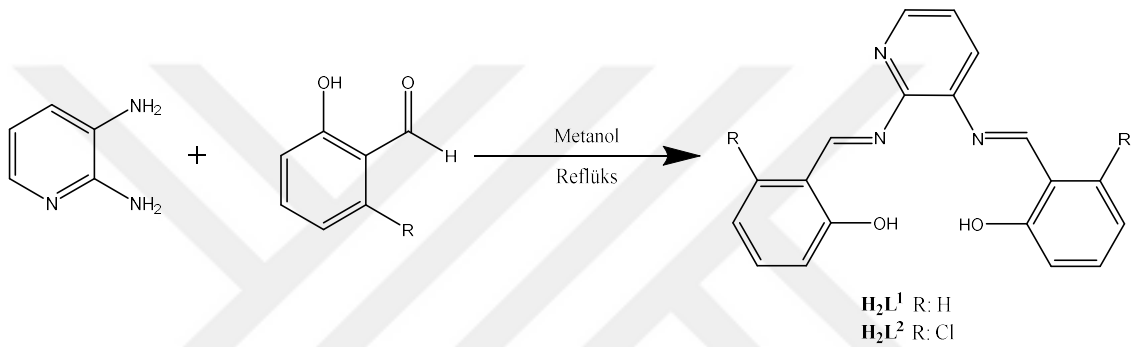
Çizelge 2.2. Tez çalışmasında kullanılan cihazlar ve bilgisayar programları

Sıra No	Cihaz/Program Adı	Versiyon	Bulunduğu Yer
1	Bruker SMART APEX II Tek Kristal X-ışını Difraktometresi	-	Gebze Teknik Üniversitesi
2	Bruker Tensor II FT-IR Spektrometresi	-	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
3	Electrothermal IA9100	-	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
4	JEOL (400 MHz) JNM-ECZ400S/L1 NMR Cihazı	-	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
5	Agilent Q-TOF LC/MS Zorbax SB-C18 Kolonlu	-	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
6	GaussView	6.0	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
7	Gaussian16	B01	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
10	Maestro	13.7	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

2.2. Metot

2.2.1. Schiff Baz Moleküllerin Sentezi

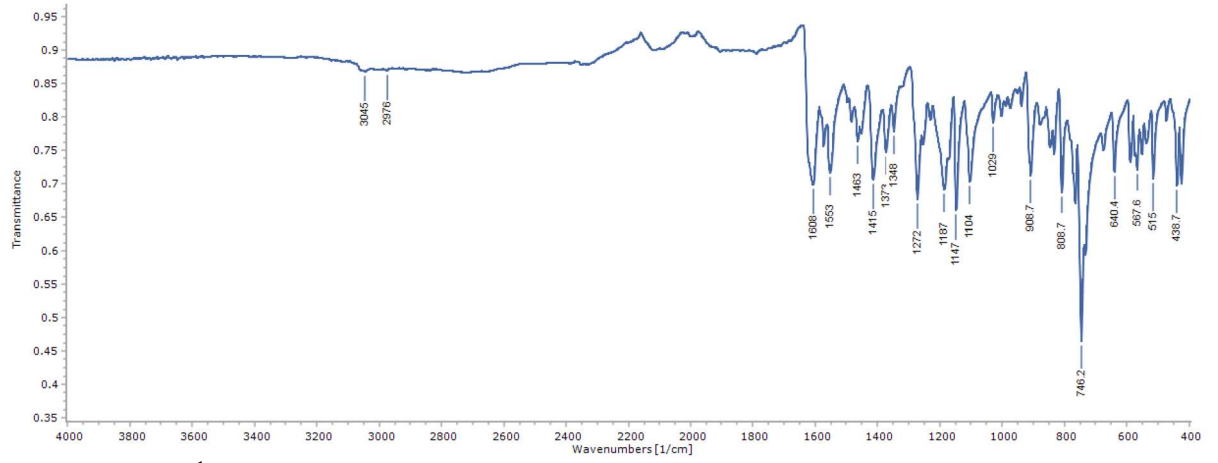
2,3-diaminopiridin ve benzaldehit türevleri 1:2 oranında reaksiyon balonuna alındı (Şekil 2.1) ve reflükse konuldu (Abdel-Rahman vd., 2017). Tepkime başlangıç reaktifler TLC’de gözükme-yene kadar devam ettirildi ve 2 saat sonra tepkime durduruldu. Tepkime oda sıcaklığına getirildi ve çözücü evapore edildi. Elde edilen ham ürün kloroform:etanol (1:1) çözücü karışımı içerisinde tekrardan kristallendirilerek saflaştırıldı.



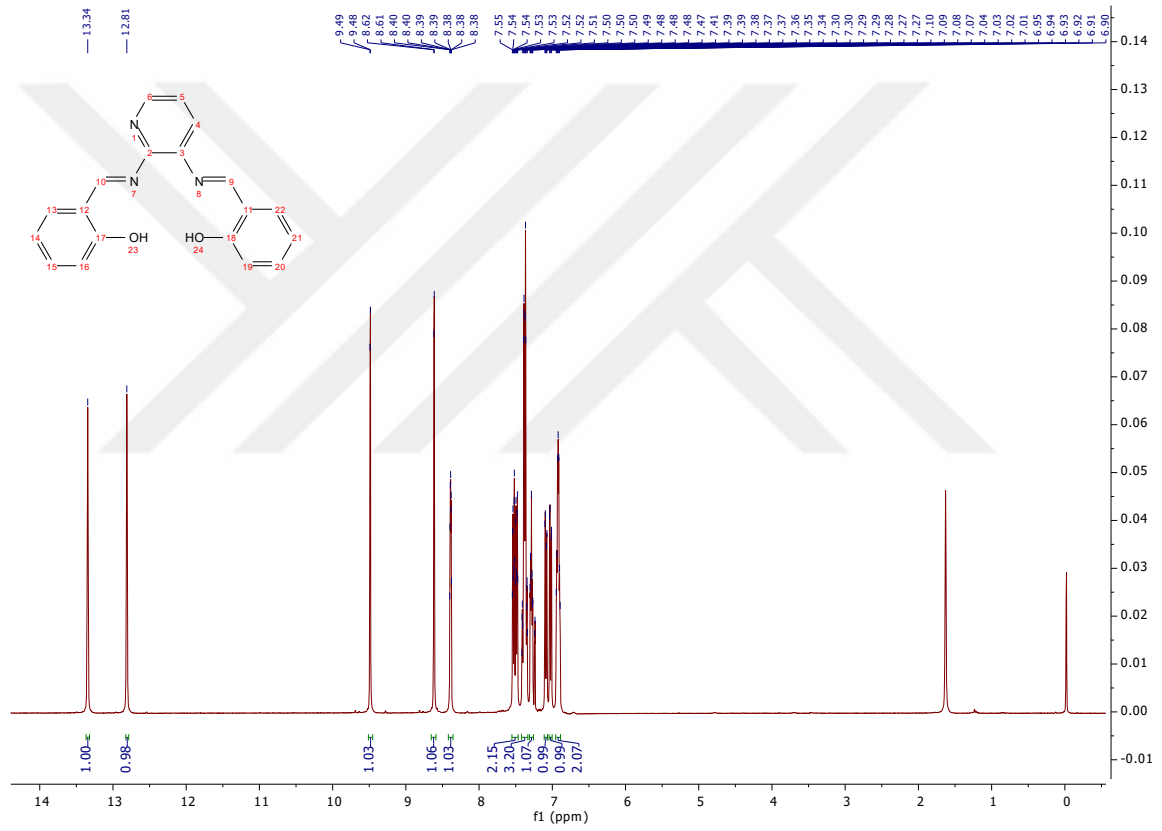
Şekil 2.1. Piridin içeren Schiff baz moleküllerin sentez şeması

2,2'-((1E,1'E)-(piridin-2,3-diylbis(azaneliliden))bis(metanililiden))difenol (H_2L^1):

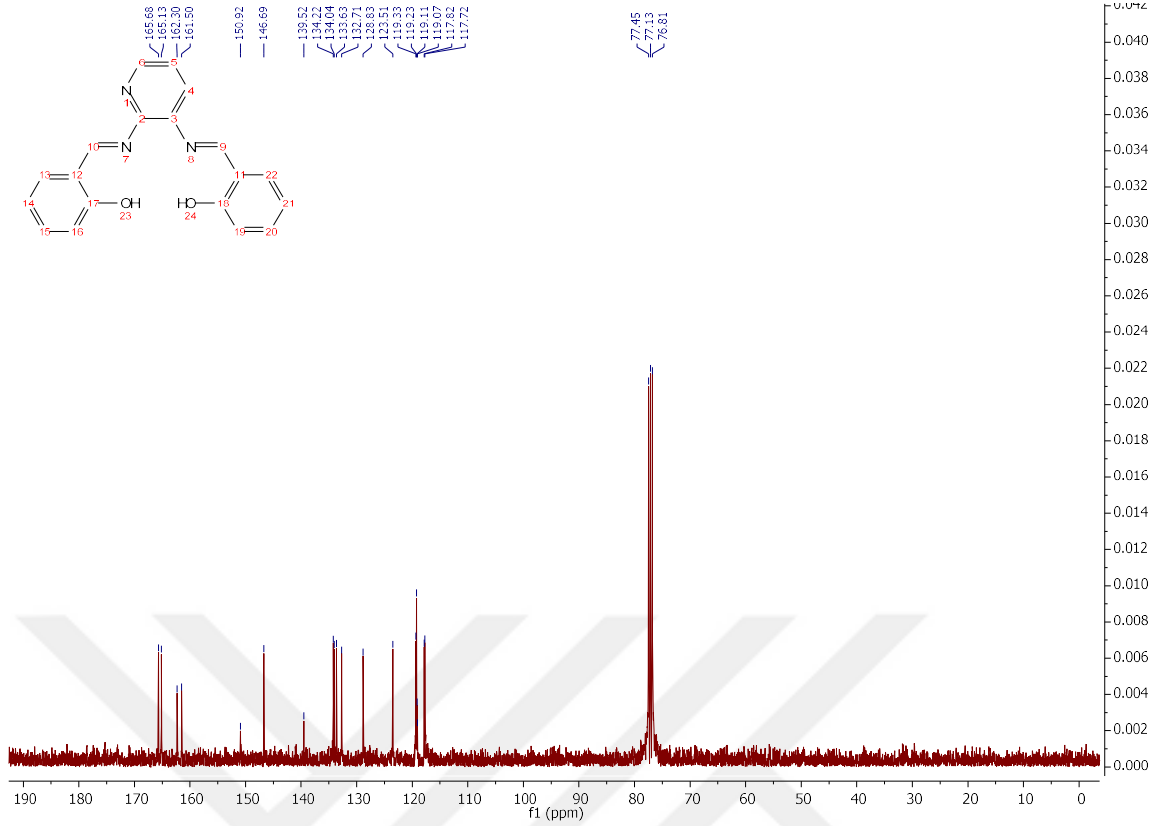
Sarı renkli toz madde, Verim %72, Erime Noktası: 146 – 149°C. IR (ATR, cm^{-1}) 3045, 2976, 1608, 1553, 1463, 1415, 1373, 1348, 1272, 1187, 1147, 1104, 1029, 908, 808, 746, 640, 567, 515, 438. ^1H NMR (400 MHz, $\text{CHLOROFORM-}D$) δ 13.34, 12.81, 9.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (tt, J = 3.1, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (ddq, J = 16.7, 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.28 (ddd, J = 7.6, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (tt, J = 7.3, 2.9 Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{CHLOROFORM-}D$) δ 165.68, 165.13, 162.30, 161.50, 150.92, 146.69, 139.52, 134.22, 134.04, 133.63, 132.71, 128.83, 123.51, 119.33, 119.23, 119.11, 119.07, 117.82, 117.72, 77.45, 77.13, 76.81. LC-QTOF-MS (m/z) $[\text{M-H}]^-$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$): hesaplanan 316.1092; bulunan 316.1088.



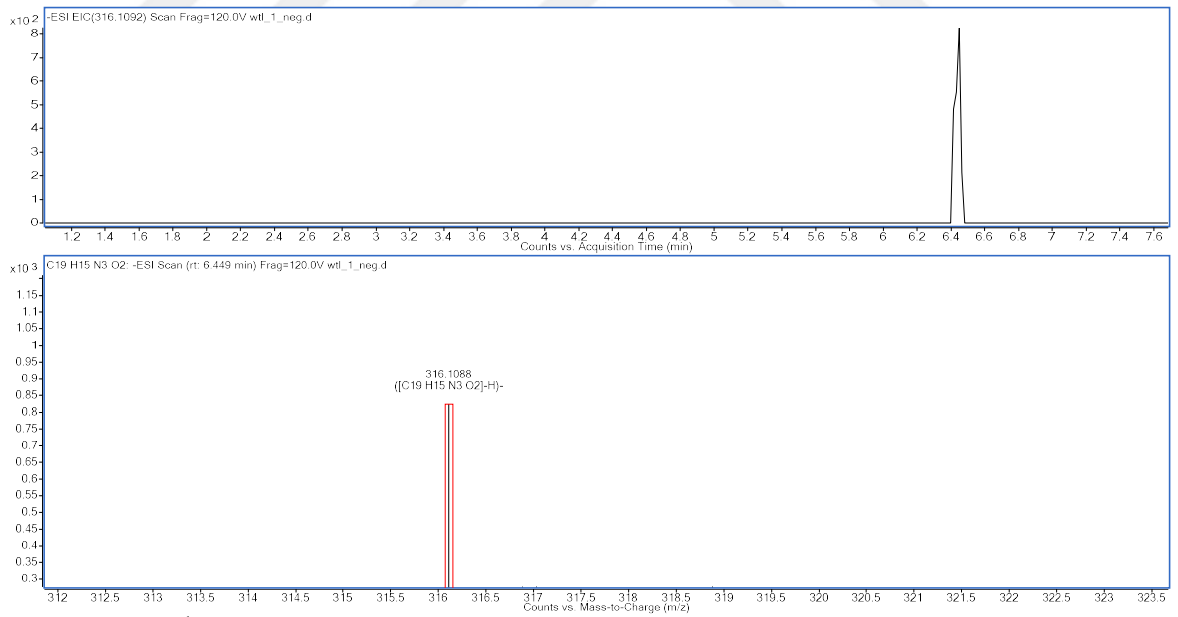
Şekil 2.2. H₂L¹ etiketli bileşiğin IR spektrumu.



Şekil 2.3. H₂L¹ etiketli bileşiğin ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 2.4. H₂L¹ etiketli bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu.

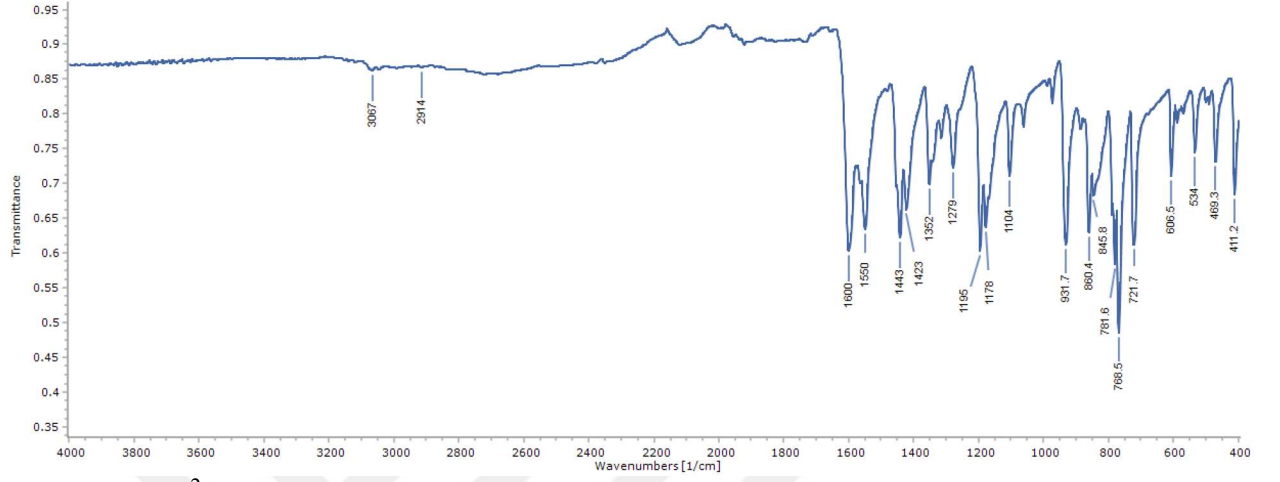


Şekil 2.5. H₂L¹ etiketli bileşiğin için LC-QTOF-MS Spektrumu.

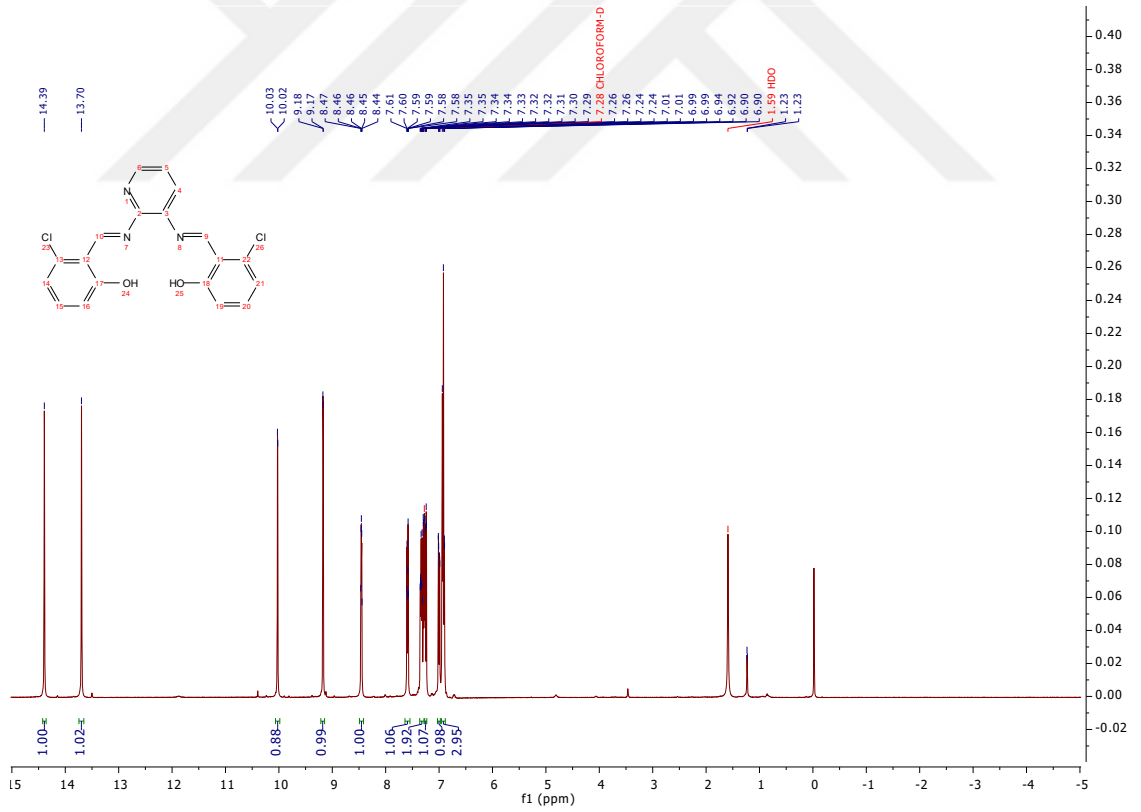
2,2'-((1E,1'E)-(piridin-2,3-diilbis(azaneliliden))bis(metanililiden))bis(3-klorofenol) (H₂L²):

Limon sarısı renkli toz madde, Verim %62, Erime Noktası: 203 – 205°C. IR (ATR, cm⁻¹) 3067, 2914, 1600, 1550, 1443, 1423, 1352, 1279, 1195, 1178, 1104, 932, 860, 846, 782, 769, 722, 607, 534, 469, 411. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 14.39, 13.70, 10.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.46 (dt, *J* = 4.6, 2.1 Hz, 1H),

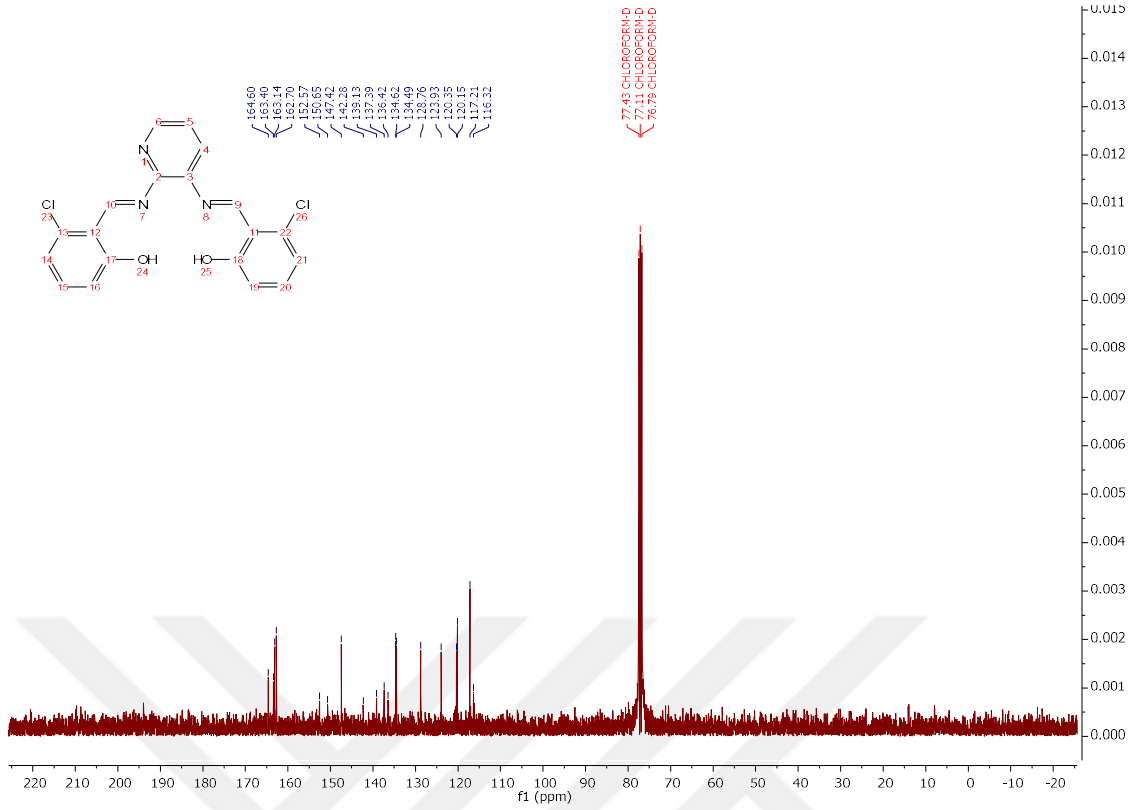
7.59 (dt, $J = 7.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.25 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CHLOROFORM- D) δ 164.60, 163.40, 163.14, 162.70, 152.57, 150.65, 147.42, 142.28, 139.13, 137.39, 136.42, 134.62, 134.49, 128.76, 123.93, 120.35, 120.15, 117.21, 116.32. LC-QTOF-MS (m/z) $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$): hesaplanan 384.0312; bulunan 384.0306.



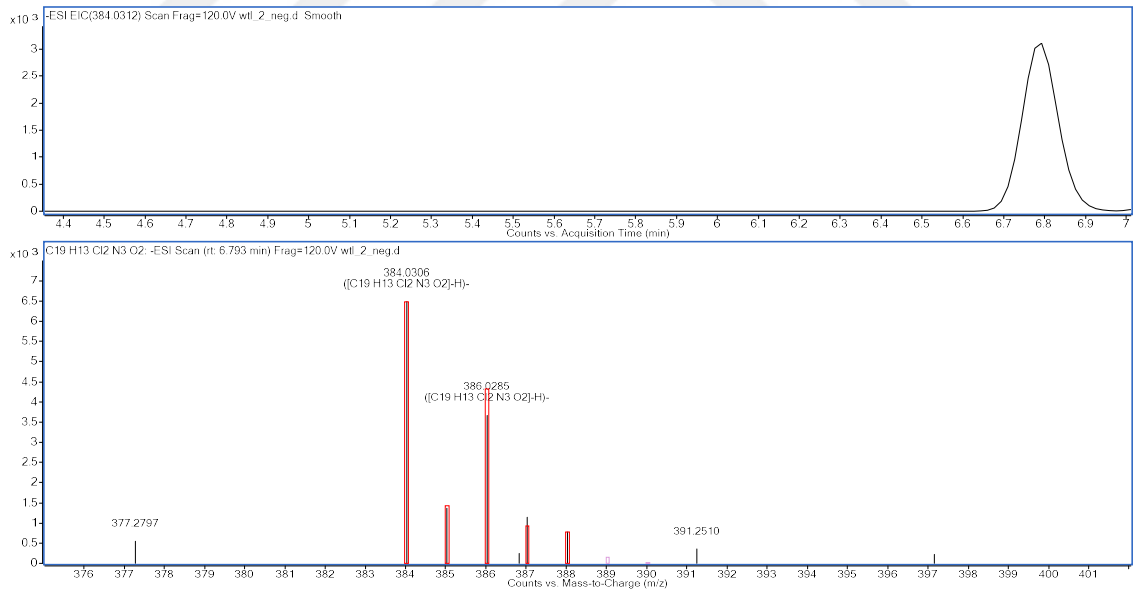
Şekil 2.6. H_2L^2 etiketli bileşiğin IR spektrumu.



Şekil 2.7. H_2L^2 etiketli bileşiğin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 2.8. H₂L² etiketli bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu.



Şekil 2.9. H₂L² etiketli bileşiğin için LC-QTOF-MS Spektrumu.

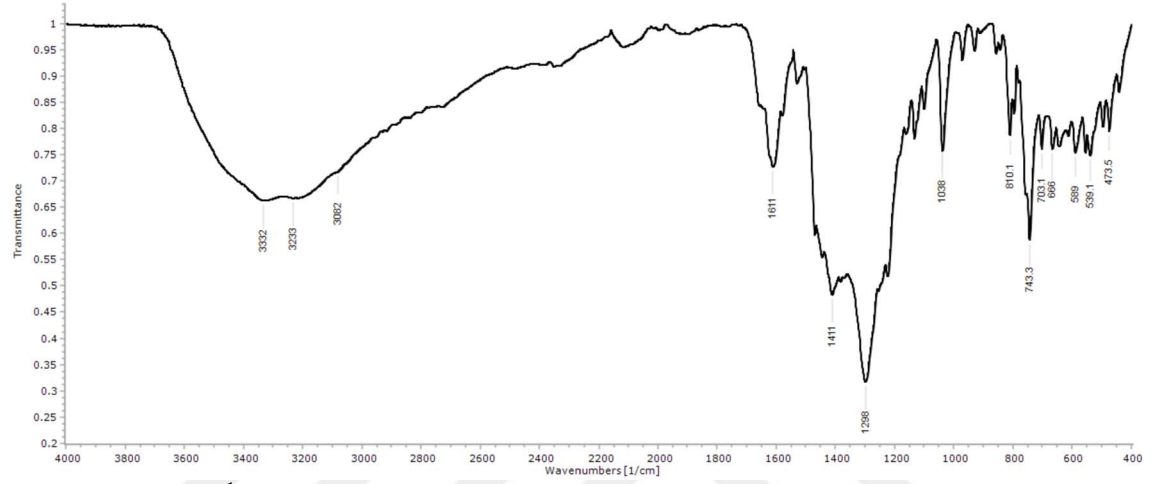
2.2.2. Cd(II) Komplekslerinin Sentezi

Schiff baz molekülü olarak sentezlenen ligand ve Cd(NO₃)₂.4H₂O molekülü 1:1 oranında ayrı ayrı tepkime kabına alındı. Ligandın bulunduğu kaba etanol, metal tuzunun bulunduğu reaksiyon kabına kloroform eklenerek her iki çözelti ısıtıldı. Ilık bir şekilde

kadmiyum(II) çözeltisi, diğer çözeltiye damla damla eklendi ve reflükse konuldu. 3 saat sonra tepkime durduruldu ve son çözeltideki çözücü evapore edildi. Ürün tekrardan etil asetat:metanol (4:1) çözücü karışımında tekrardan saflaştırıldı.

[CdL¹] Kompleksi:

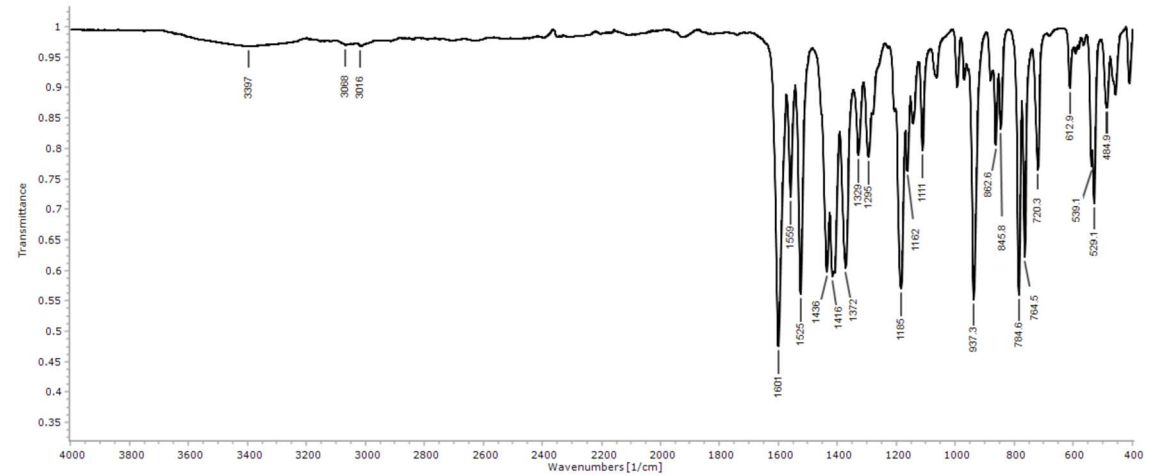
Kahverengi toz madde, Verim %55, Bozunma Sıcaklığı: 365 – 367°C. IR (ATR, cm⁻¹) 3332, 3233, 3082, 1611, 1411, 1298, 1038, 810, 743, 703, 666, 589, 539, 473.



Şekil 2.10. [CdL¹] kompleksinin IR spektrumu.

[CdL²] Kompleksi:

Turuncu renkli toz madde, Verim %45, Bozunma Sıcaklığı: 384 – 386°C. IR (ATR, cm⁻¹) 3397, 3086, 3016, 1601, 1559, 1525, 1436, 1416, 1372, 1329, 1295, 1185, 1162, 1111, 937, 862, 845, 784, 764, 720, 612, 539, 529, 484.



Şekil 2.11. [CdL²] kompleksinin IR spektrumu.

2.2.3. Tek Kristal XRD Analizi

X-ışını analizleri, 296(2) K'de grafit monokromlu MoKa radyasyonu ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) ile donatılmış bir Bruker SMART APEX II Tek Kristal X-ışını Difraktometresi (Bruker, Karlsruhe, Almanya) üzerinde gerçekleştirildi. Kristal yapısı doğrudan yöntemlerle çözüldü ve Bruker'in SHELXTL-97'si (Sheldrick, 1997) kullanılarak tam matris en küçük kareler ile F2 üzerinde iyileştirildi. Kristal yapıya ait elde edilen bilgiler Çizelge 2.3'de verildi. Kristalografik veriler, CCDC 2297053 erişim numarası altında Cambridge Kristalografik Veri Merkezi'ne depolandı. Kristale ait yapı OLEX2 programı yardımıyla çözüldü (Dolomanov vd., 2009).

Çizelge 2.3. H₂L¹ etiketli molekülün kristal verileri.

Empirical formula	4 (C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂)
formula weight	1269.36
Temperature	296.15 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁
Unit cell dimensions	a = 6.2026(5) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 17.6222(15) Å $\beta = 91.7070(10)^\circ$ c = 14.7296(12) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume (Å ³)	1609.3(2)
Z	1
Density (Calculated) (mg/m ³)	1.310
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.087
Crystal size (mm ³)	0.289 x 0.229 x 0.124
Reflections collected	30837
Independent reflections	7351 [R _{int} = 0.0381]
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0392, wR ₂ = 0.0856
R indices (all data)	R ₁ = 0.0600, wR ₂ = 0.0949
CCDC	2297053

2.2.4. Hirshfeld Yüzey Analizi

Tek kristal XRD analizi yapılan molekülün Hirshfeld yüzey analizi ve iki boyutlu görüntüler Crystal Explorer21 (v.21.5) programı ile elde edildi (Spackman vd., 2021). 2,2'-((1E,1'E)-(piridin-2,3-diylbis(azaneliliden))bis(metanililiden))difenol molekülünün Hirshfeld yüzey analizi Eşitlik (2.1) de verilen eşitlik doğrultusunda normalize edilmiş temas mesafesi (d_{norm}) üzerinden görüldü.

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_e^{vdW}}{r_e^{vdW}} \quad (2.1)$$

Yukarıda verilen denklemdeki d_i Hirshfeld yüzeyi ile yüzey içinde en yakın çekirdek arasındaki mesafeyi, d_e ise Hirshfeld yüzeyi ile yüzey dışındaki en yakın çekirdek arasındaki mesafeyi tanımlar. r^{vdW} ise ilgili atomun van der Waals yarıçapını temsil etmektedir.

2.2.5. Hesaplamalı Kimya Analizleri

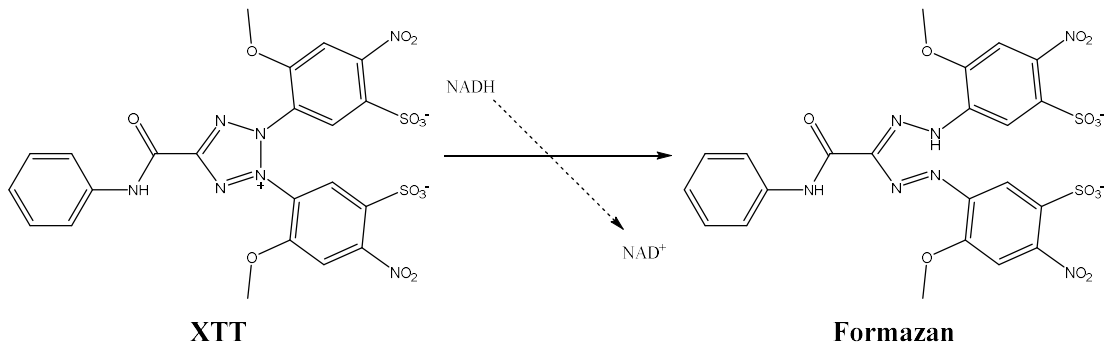
Bu çalışmada Schiff baz molekülleri ve onların Cd(II) kompleksleri GaussView programı ile çizildi (Dennington vd., 2016). Tüm yapılarda optimizasyon hatası ile karşılaşılması ve hesaplamaların kısa sürmesi amacıyla universal kuvvet alanı (UFF) metodunda ön optimizasyonu gerçekleştirildi (Rappé vd., 1992). Söz konusu moleküllerden organik olan Schiff bazlar B3LYP/6-31G(d) seviyesinde su fazında optimize edildi (Becke, 1992; Binning Jr & Curtiss, 1990; Blaudeau vd., 1997; Ditchfield vd., 1971; Franci vd., 1982; Gordon, 1980; Hariharan & Pople, 1974; Hariharan & Pople, 1973; Hehre vd., 1972; Petersson vd., 1988; Petersson & Al-Laham, 1991; Rassolov vd., 1998; Rassolov vd., 2001). Cd(II) komplekslerinde ise hesaplama seviyesi olarak B3LYP/6-31G(d)(LANL2DZ) seviyesi kullanıldı (Dunning vd., 1977; Hay & Wadt, 1985a, 1985b; Wadt & Hay, 1985). Bu optimizasyon hesaplamalarında Cd atomu için LANL2DZ, diğer atomlar için 6-31G(d) temel seti kullanıldı. Tüm hesaplamalar su fazında gerçekleştirildi. Çözücü – çözünen etkileşimin hesaplamalarda dikkate alınması amacıyla çözücü modeli olarak iletken benzeri-polarize sürekli modeli (C-PCM) kullanıldı (Cancès & Mennucci, 2001; Chipman, 2000; Tomasi vd., 2005). UFF yöntemiyle ön optimizasyon işlemi Gaussian 16 windows programı ile gerçekleştirilirken, diğer optimizasyon hesaplamaları Gaussian16 Linux programıyla TR-Grid yüksek kapasiteli bilgisayar servislerinde gerçekleştirildi (Frisch vd., 2016). Ayrıca söz konusu moleküllere ait moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası ve öncü moleküler orbitallerin kontur diyagramları da hesaplamalı kimya yöntemleriyle elde edildi.

2.2.6. Moleküler Doking

In siliko araştırmaların hepsi Maestro 13.7 programıyla gerçekleştirildi (Schrödinger, 2023). Optimize yapılar sdf uzantılı olarak GaussView 6.0 programıyla kaydedildi ve Maestro programına alındı. Söz konusu yapılar OPLS4 metodunda pH=7±2 koşullarında tekrardan minimize edildi. Sentezlenen moleküllerin HDAC1 proteinine karşı etkinleri incelenmek istendiği için “Protein Data Bank” web aracından 4BKX (Millard vd., 2013) kodlu protein indirildi ve OPLS4 metodunda minimize edildi. Söz konusu proteinlerin reseptör bağlanma bōlgeleri “Grid Generation” modōlō ile tanımlandı. Sentezlenen moleküller ile hedef proteinler arasında moleküler doking analizi “LigandDocking” modōlō kullanılarak gerçekleştirildi. Doking hesaplamaları sonucunda doking puanı (DS), van der VdWs enerjisi (E_{vdw}), coulomb enerjisi (E_{Coul}), toplam etkileşim enerjisi (E_{Int}) ve etkileşim haritaları elde edildi ve sonuçlar birbiri içerisinde karşılaştırıldı.

2.2.7. Hōcre Canlılığı Testi

Söz konusu bileşiklerin sitotoksik etkileri XTT testi yapılarak belirlendi. Yeni bileşiklerin artan konsantrasyonlarının 24 ve 48 saat boyunca hōcre canlılığı üzerine etkisi XTT (2,3-bis (2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5-[(phenylamino) carbonyl]-2H-tetrazolium hydroxide) testi ile araştırıldı. Yōntem, metabolik olarak aktif olan hōcrelerin bir tetrazolyum tuzu olan XTT’yi turuncu formazan bileşenlerine indirgemeleri prensibine dayanmaktadır (şekil 2.12).



şekil 2.12. XTT’ nin formazana dōnōřōmō

Oluşan boya suda ōzōnebilir ۆzellikte olmakla birlikte boya yoğunluğu bir spektrofotometre yardımıyla verilen dalga boylarında okutulabilmektedir. Boya yoğunluğu (turuncu renk), metabolik olarak aktif hōcrelerin sayısı ile orantılıdır.

Sitotoksosite için öncelikle her kuyuda 10×10^3 hücre olacak şekilde ilgili kanser hücreleri alındı, steril 96 kuyucuklu mikro plakaya ekildi. Sentezlenen bileşiklerinin artan konsantrasyonlarda hücrelere uygulanarak 24 ve 48 saat inkübasyon gerçekleştirildi. İnkübasyon süresi sonunda her bir kuyucuğa 50 μ L XTT çözeltisi eklenerek CO₂'li etüvde 4 saat inkübe edildi. Daha sonra optik dansite (OD) değeri mikropilaka okuyucuda 450 nm'de okundu. Kontrol grubunun hücre canlılık oranı %100 olarak kabul edilip, hücre canlılığı Eşitlik (2.2) yardımıyla hesaplandı:

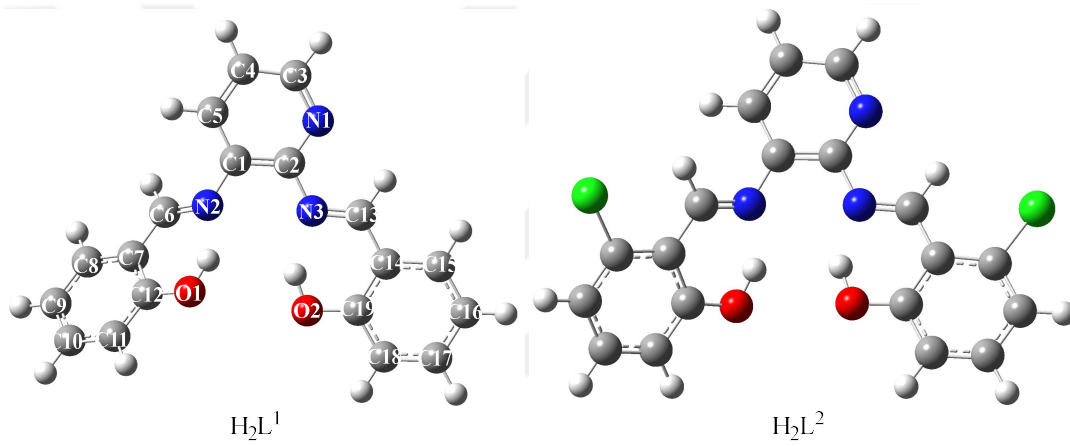
$$\%Hücre\ Canlılığı = \frac{Konsantrasyon\ OD}{Kontrol\ OD} \times 100 \quad (2.2)$$

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1 Moleküler Yapı

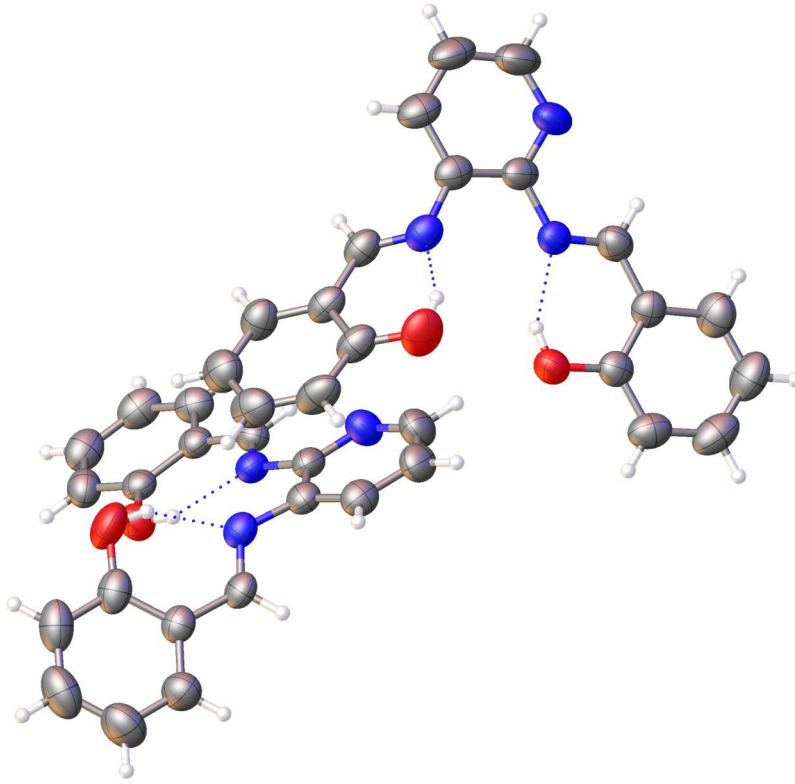
3.1.1. ONNO Tipi Schiff Baz Moleküllerinin Yapısı

2,2'-((1E,1'E)-(piridin-2,3-diylbis(azaneliliden))bis(metanililiden))difenol (H_2L^1) ve 2,2'-((1E,1'E)-(piridin-2,3-diilbis(azaneliliden))bis(metanililiden))bis(3-klorofenol) (H_2L^2) molekülleri B3LYP/6-31G(d) seviyesinde su fazında optimize edildi. Optimizasyon hesabı sonucunda titreşim spektrumunda bulunan frekanslar incelendi ve negatif değere sahip herhangi bir sonuç olmadığı yani hayali frekansın olmadığı gözlemlendi. Hayali frekansın olmayışı, optimizasyon sonucu elde edilen yapıların temel seviyede kararlı yapılar olduğu belirlendi. Söz konusu moleküller için elde edilen optimize yapılar Şekil 3.1'de gösterildi.



Şekil 3.1. Sentezlenen ONNO tipi Schiff baz moleküllerinin su fazında B3LYP/6-31G(d) seviyesinde elde edilen optimize yapısı.

Şekil 3.1'de gösterilen yapılar incelendiğinde, düzlemsel bir yapıya sahip olduğu söylenebilir. Ayrıca O1 ve O2 atomuna bağlı olan hidrojenlerin sırasıyla N2 ve N3 atomlarıyla molekül içi hidrojen bağı yaptığı gözlemlendi. H_2L^1 etiketli molekülün tek kristal XRD analizi gerçekleştirildi. Kristale ait verilen Çizelge 2.3'te verilmişti. Elde edilen kristal yapıdaki molekül yapısı Şekil 3.2'de gösterildi. Ayrıca sözü edilen H_2L^1 ve H_2L^2 etiketli moleküllere ait bazı bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açıları Çizelge 3.1'de verildi.



Şekil 3.2. H₂L¹ etiketli bileşiğin ORTEP diyagramı

Çizelge 3.1. Sentezlenen yapılara ait yapısal parametreler

Etiketleme	H ₂ L ¹		H ₂ L ²
	Deneysel	Hesapsal	Hesapsal
Bağ Uzunluğu (Å)			
C1-C2	1.390 (3)	1.421	1.420
C1-N2	1.421 (3)	1.400	1.401
C2-N1	1.326 (3)	1.339	1.338
C2-N3	1.412 (3)	1.401	1.402
C4-C5	1.378 (4)	1.392	1.391
C6-N2	1.277 (3)	1.294	1.294
C6-C7	1.441 (3)	1.447	1.450
C7-C8	1.386 (4)	1.411	1.416
C12-O1	1.354 (4)	1.340	1.336
Bağ Açısı (°)			
C1-C2-N1	122.9 (2)	122.2	122.3
C1-C2-N3	117.2 (2)	117.7	117.8
N2-C6-C7	121.9 (2)	122.6	122.0
C6-C7-C12	122.3 (2)	121.4	120.6
C8-C7-C12	118.6 (3)	118.9	117.2
C7-C12-O1	120.9 (2)	122.4	122.0
C1-N2-C6	119.5 (2)	120.8	120.6
Dihedral Açısı (°)			
N2-C1-C2-N3	-6.3 (3)	4.4	-4.5
N1-C2-N3-C13	-2.2 (3)	8.2	-8.0
C1-N2-C6-C7	177.5 (2)	-175.6	175.6
N2-C6-C7-C12	-5.8 (4)	1.1	-1.1

Çizelge 3.1’de H_2L^1 etiketli bileşik için verilen deneysel ve hesaplamalı sonuçlar karşılaştırıldı ve regresyon katsayısı (R^2) 0.9991 olarak bulundu. Bu değer her iki sonucun birbiri ile oldukça uyumlu olduğunu göstermektedir. Söz konusu bu molekülde 2 adet molekül içi hidrojen bağı vardır. Bu bağa ait yapısal parametreler Çizelge 3.2’de verildi.

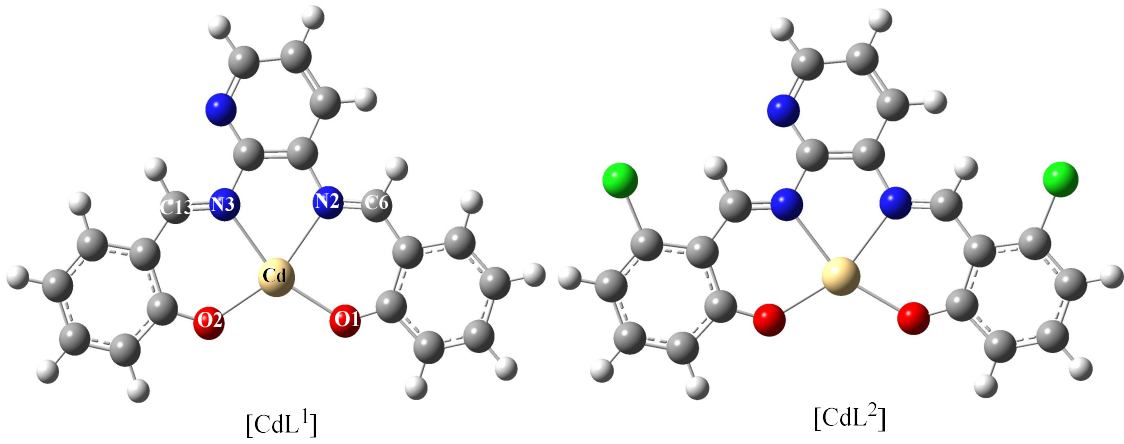
Çizelge 3.2. Sentezlenen yapılarda bulunan hidrojen bağlarına ait yapısal parametreler

Etiketleme	H_2L^1		H_2L^2
	Deneysel	Hesapsal	Hesapsal
Bağ Uzunluğu (Å)			
O1–H···N2	1.876 (19)	1.767	1.713
O2–H···N3	1.833 (19)	1.733	1.680
Bağ Açısı (°)			
O1–H···N2	147.4 (15)	146.1	146.7
O2–H···N3	146.7 (13)	146.8	147.4

Çizelge 3.2’de verilen hidrojen bağ uzunluklarına ait veriler incelendiğinde deneysel sonuçlar ile hesapsal sonuçların birbiri ile uyum içinde olduğu belirlendi.

3.1.2. Cd(II) Komplekslerinin Yapısı

Ligand olarak sentezlenen Schiff bazları ile kadmiyum(II) nitrat bileşikleri tepkimeye konularak Cd(II) kompleksleri sentezlendi. Bu tez çalışmasında kullanılan sentez yöntemi 2016 yılında Abdel-Rahman ve arkadaşları tarafından da kullanılmış olup sentezlenen kadmiyum(II) komplekslerinin 4 koordinasyonlu bileşik olduğu ve koordinasyon küresi dışından da 4 adet su molekülünün bağlı olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada sentezi gerçekleştirilen Cd(II) komplekslere ait kristal elde edilememesinden dolayı yapısı aydınlatılamamış olsa da kompleks yapıları hesaplamalı kimya yöntemleriyle araştırıldı. Yapı B3LYP/6-31G(d)(LANL2DZ) seviyesinde optimize edildi ve optimize yapılar Şekil 3.3’te gösterildi. Ayrıca söz konusu bu bileşiklere ait bazı yapısal parametreler Çizelge 3.3’te verildi.



Şekil 3.3. Sentezlenen Cd(II) kompleks bileşiklerin su fazında B3LYP/6-31G(d)(LANL2DZ) seviyesinde optimize edilen yapısı

Çizelge 3.3. Sentezlenen kompleks yapılara ait yapısal parametreler

Etiketleme	[CdL ¹]	[CdL ²]
Bağ Uzunluğu (Å)		
Cd–N2	2.324	2.312
Cd–N3	2.292	2.284
Cd–O1	2.128	2.125
Cd–O2	2.131	2.126
N2–C6	1.309	1.309
N3–C13	1.313	1.312
Bağ Açısı (°)		
N2–Cd–O1	84.7	83.3
N2–Cd–O2	158.6	157.9
N2–Cd–N3	73.3	74.0
O1–Cd–O2	116.6	118.7
O1–Cd–N3	157.9	157.2
O2–Cd–N3	85.3	83.9
Dihedral Açısı (°)		
C6–N2–N3–C13	-8.9	-0.3
C6–N2–Cd–O1	-14.2	-16.0
C6–N2–Cd–O2	160.0	158.9
C13–N3–Cd–O1	-172.1	-169.6
C13–N3–Cd–O2	2.9	4.5

Çizelge 3.3'te verilen yapısal parametreler incelendiği zaman Cd–N arasındaki bağ uzunluğunun 2.28 – 2.32 Å arasında olduğu, Cd–O arasındaki bağ uzunluğunun da yaklaşık 2.12 Å civarında olduğu bulundu. Özellikle ligand yapılarındaki C=N bağ uzunluğunun, kompleks bileşiklerde uzadığı gözlemlendi. Şekil 3.3 ve Çizelge 3.3'e göre kompleks bileşiklerdeki merkez atom çevresinin kare düzlem geometriye yakın bir yapıya

sahip olduğu belirlendi. Son olarak kompleks bileşiklerde düzlemsel yapının baskın olduğu gözlemlendi.

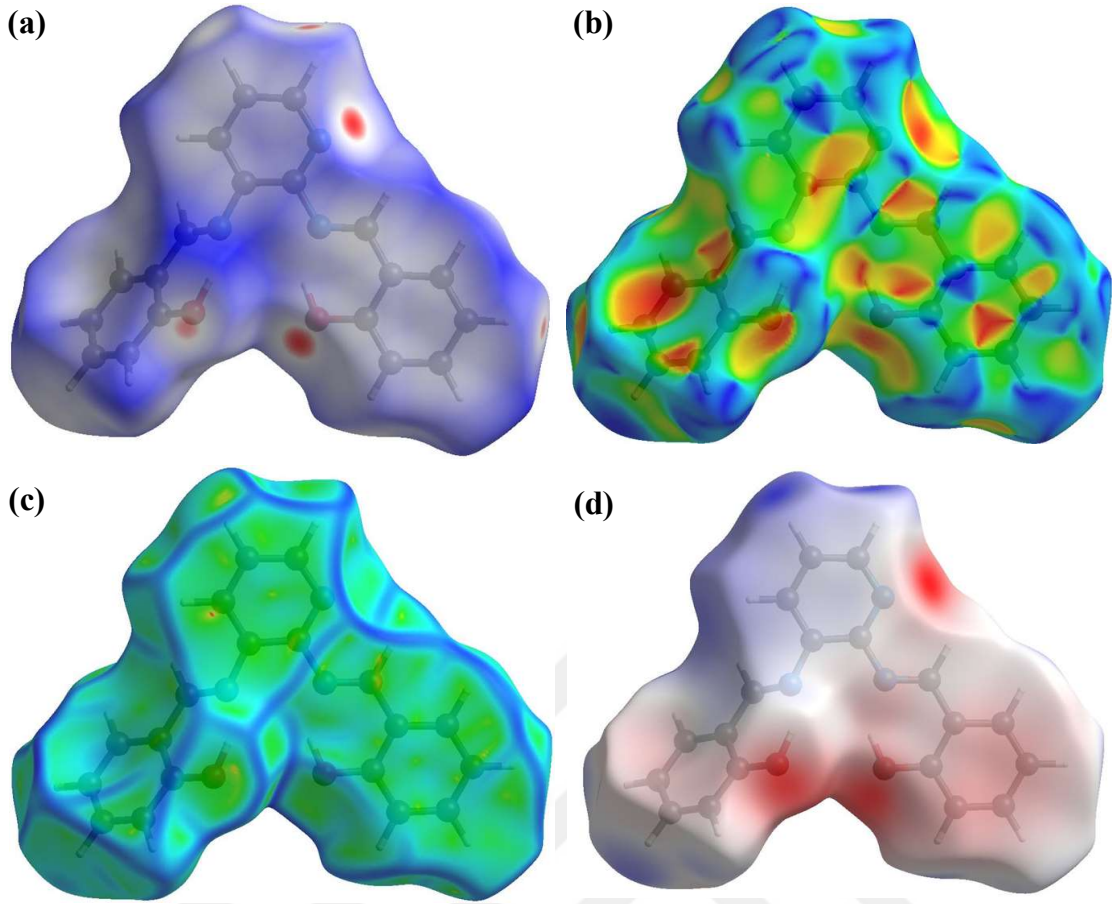
3.2 Hirshfeld Yüzey Analizi ve Hesaplanmış Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Haritası

2,2'-((1E,1'E)-(piridin-2,3-diylbis(azaneliliden))bis(metanililiden))difenol molekülü için Hirshfeld yüzey analizi gerçekleştirildi ve bu analizin özellikleri olan hacim (V), alan (A), küresellik (G) ve asferiklik (Asp) ait veriler Çizelge 3.4'de verildi.

Çizelge 3.4. Oluşturulan Hirshfeld yüzey analizine ait özellikler

V (Å ³)	A (Å ²)	G	Asp
397.74	364.27	0.718	0.164

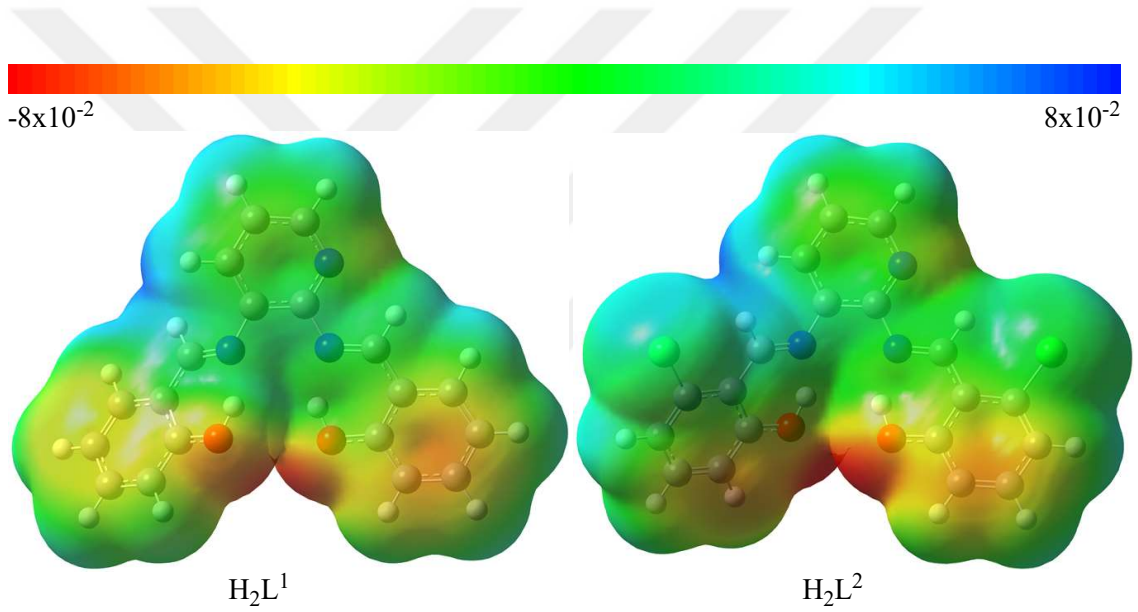
İlgili molekülün d_{norm} özelliği, van der Waals yarıçaplarının toplamına göre moleküler arası temas mesafesi kırmızı, beyaz, mavi renk şemasına göre hesaplandı. İlgili kristalin d_{norm} şeması Şekil 3.4a'da gösterildi. Söz konusu H_2L^1 molekülüne ait şekil-indeksi haritası da hesaplandı. Söz konusu bu harita kırmızı, yeşil ve mavi renkler ile tanımlandı ve Şekil 3.4b'de gösterildi. İlgili molekülde aromatik – aromatik etkileşimin olup olmayacağını belirlebilmesi için kristalin kavislilik grafiği de hesaplandı. Elde edilen bu grafik mavi, yeşil ve kırmızı renkler ile tanımlandı ve Şekil 3.4c'de gösterildi. Son olarak söz konusu kristalin elektrostatik haritası da hesaplandı ve Şekil 3.4d'de gösterildi.



Şekil 3.4. H_2L^1 molekülünün d_{norm} grafiği (a) [renk skalası: -0.1880 (kırmızı) – 1.4572 (mavi)], şekil-indeks grafiği (b) [renk skalası: -1.0 (kırmızı) – 1.0 (mavi)], kavislilik grafiği (c) [renk skalası: -4.000 (kırmızı) – 0.4000 (mavi)] ve elektrostatik haritası (d) [renk skalası: -0.0644 (kırmızı) – 0.0505 (mavi)].

Şekil 3.4’de verilen kristalin d_{norm} grafiğinde azot ve oksijen atomlarının üstlerinde kırmızı noktalar bulunmaktadır. Ayrıca imin karbonunda bulunan hidrojenin üstünde de kırmızı noktalar gözlenmektedir. Bu kısımlar hidrojen bağı kurabilecekleri yerleri göstermektedir. Aynı görselde beyaz rengin baskın olduğu bu bölgelerde de zayıf etkileşimler yapabileceği belirlendi. Kristalin şekil-indeks grafiği incelendiğinde molekül yüzeyinde kırmızı ile gösterilen bölgelerin çukur olduğu mavi ile temsil edilen bölgelerinde çıkıntı olduğu gözükmetedir. Kırmızı moleküler arası kısa mesafe etkileşimlerini, mavi ise uzun mesafe etkileşimleri ima etmektedir. Yani bu haritaya bakıldığında molekülün ne tür ve hangi bölgeler etkileşime girebileceği de net bir şekilde gözükmetedir. Benzen halkalarının üstünde görünen kırmızı üçgen de benzen halkalarındaki π elektronlarının etkileşime girebileceğini ima etmektedir. Kristalin kavislilik grafiğine göre köşeler mavi ile gösterilirken, çukurlar kırmızı ile temsil

edilmektedir. Yeşil olan bölgeler ise düzlemsel bölgeleri göstermektedir. Kavislilik grafiği kristalin π - π etkileşim bölgelerinin tanımlanmasında oldukça etkilidir. Yeşil bölgelerin varlığı söz konusu etkileşimin olabileceği en iyi bölgeleri temsil etmektedir. Bu grafiğe göre, kristalin sağ kısmındaki benzen halkası ile piridin halkasının π - π etkileşimi için en uygun olan kısımlar olarak belirlendi. Son olarak kristalin elektrostatik haritası da elde edildi. Elektrostatik harita moleküler yüzeyindeki elektron yoğunluğu temsil etmekte olup hetero atom çevresinde elektronların oldukça yoğun olduğu görünmektedir. Ayrıca, benzen halkası üzerinde hafif kırmızılığın varlığı bu kısımlarda bulunan π elektronlarının etkileşime girmeye yatkın oldukları belirlendi. Ayrıca, sentezlenen Schiff bazlarının B3LYP/6-31G(d) seviyesinde moleküler elektrostatik potansiyel haritaları da hesaplandı ve Şekil 3.5’te gösterildi.



Şekil 3.5. Sentezlenen Schiff bazlarının B3LYP/6-31G(d) seviyesinde hesaplanan MEP haritaları.

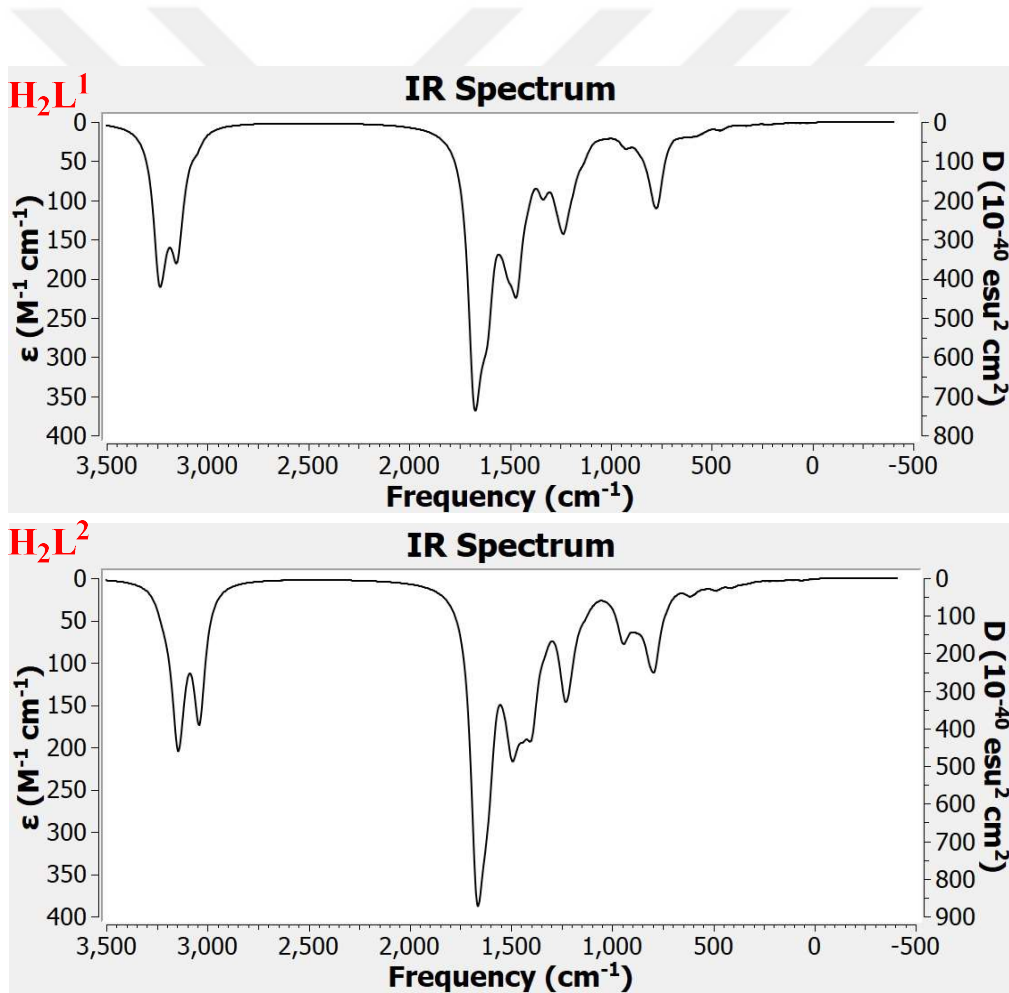
Şekil 3.5’e göre, moleküllerdeki oksijen atomlarının çevresinde kırmızı renklerin ve devamında da sarı rengin baskın olduğu görünmektedir. Bu durum bu bölgelerde elektronların yoğun olduğu anlamına gelmektedir ve bu kısımların elektrofilik saldırı için uygun olduğu anlamına gelmektedir. Ayrıca molekülerde bulunan benzen halkalarının üstünde sarı renklerin bu bölgede bulunan π elektronlarından delokalizasyonundan olduğu belirlendi.

3.3 Spektral Sonuçlar

3.3.1. IR Spektrumu

Tez çalışmasında sentezlenen Schiff baz moleküllerinin ve Cd(II) komplekslerinin IR spektrumları alındı ve karakteristik gerilme frekansları belirlendi. Bileşiklere ait IR spektrumları ve frekans değerleri Materyal Metot kısmında sunuldu. Ayrıca söz konusu bu bileşiklerin IR spektrumları Schiff baz molekülleri için B3LYP/6-31G(d) seviyesinde; Cd(II) kompleksi için B3LYP/6-31G(d)(LANL2DZ) seviyesinde de hesaplandı.

H_2L^1 ve H_2L^2 molekülleri için hesaplanan IR spektrumları Şekil 3.6’da gösterildi. Ayrıca bu moleküllerdeki bazı fonksiyonel gruplara ait elde edilen ve hesaplanan gerilme frekansları Çizelge 3.5’te verildi.



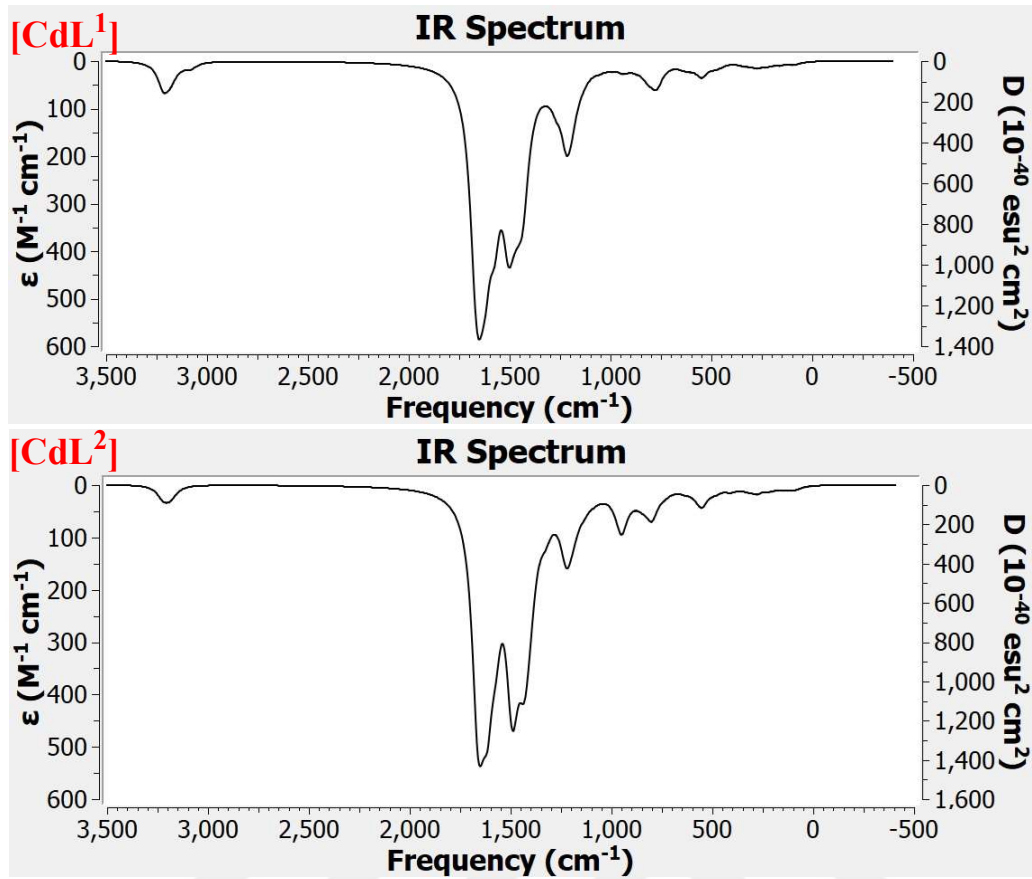
Şekil 3.6. H_2L^1 ve H_2L^2 molekülleri için B3LYP/6-31G(d) seviyesinde hesaplanan IR spektrumları.

Çizelge 3.5. Schiff baz bileşiklerindeki bazı fonksiyonel gruplara ait gerilme frekansları (cm^{-1})

Etiketleme	H_2L^1		H_2L^2	
	Deneysel	Hesapsal	Deneysel	Hesapsal
ν_{OH}	3045	3240, 3149	3067	3146, 3040
ν_{CH}	2976	3213 – 3174	2914	3215 – 3178
$\nu_{\text{CH (imin)}}$	-	3115, 3053	-	3170, 3121
$\nu_{\text{C=N}}$	1608	1678, 1607	1600	1667, 1605
$\nu_{\text{C-O}}$	1348	1337	1352	1372

Çizelge 3.5'e bakıldığında hem hesapsal hem de deneysel O-H bağ gerilme frekansının olması gereken değerden düşük değerlerde pik verdiği görülmektedir. Bu durum doğrudan hidroksil grubundaki protonun hidrojen bağı yapmasından kaynaklanmaktadır. Hesapsal olarak imin grubuna ait C-H bağ gerilme tespit edilmiş olsada bu durum deneysel olarak tespit edilemedi. C=N bağına ait gerilme frekansları H_2L^1 ve H_2L^2 molekülleri için deneysel olarak sırasıyla 1608 ve 1600 cm^{-1} olarak gözlemlendi. Bu bağa ait gerilme frekansları H_2L^1 için 1678 ve 1607 olarak; H_2L^2 için 1667 ve 1605 olarak hesaplandı. Son olarak C-O bağına ait gerilme frekansların H_2L^1 ve H_2L^2 molekülleri için deneysel olarak sırasıyla 1348 ve 1352 cm^{-1} de pik gözlemlendi. Bu bağa ait gerilme frekansı da hesapsal olarak sırasıyla 1337 ve 1372 cm^{-1} dir. Hesapsal ve deneysel sonuçlara bakıldığında hesapsal sonuçların genellikle deneysel sonuçlardan büyük olduğu görülmektedir. Çünkü Çizelge 3.5'te verilen hesapsal sonuçlar harmonik frekanslarken, deneysel sonuçlar anharmonik değerlerdir. Söz konusu bu moleküllerin hesapsal ve deneysel sonuçların birbiriyle uyum içinde olduğu görülmektedir.

$[\text{CdL}^1]$ ve $[\text{CdL}^2]$ kompleks bileşikleri için hesaplanan IR spektrumları Şekil 3.7'de gösterildi. Ayrıca bu moleküllerdeki bazı fonksiyonel gruplara ait elde edilen ve hesaplanan gerilme frekansları Çizelge 3.6'te verildi.



Şekil 3.7. $[CdL^1]$ ve $[CdL^2]$ molekülleri için B3LYP/6-31G(d)(LANL2DZ) seviyesinde hesaplanan IR spektrumları.

Çizelge 3.6. Cd(II) komplekslerine ait bazı fonksiyonel grupların gerilme frekansları (cm^{-1})

Etiketleme	$[CdL^1]$		$[CdL^2]$	
	Deneysel	Hesapsal	Deneysel	Hesapsal
ν_{OH}	3332	-	3397	-
ν_{CH}	3233, 3082	3217	3086, 3016	3223
$\nu_{CH} (imin)$	-	3125, 3079	-	3181, 3157
$\nu_{C=N}$	1611	1655, 1647	1601	1661, 1645
ν_{C-O}	1411	1417, 1378	1436	1426, 1397
ν_{Cd-O}	589	547	539	553
ν_{Cd-N}	473	472	484	477

Çizelge 3.6'ya göre hidroksil piki deneysel olarak gözlenmektedir. Bu durum koordinasyon küresine bağlanan sudan kaynaklanmaktadır. Aromatik C-H gerilme frekansları yaklaşık 3230 cm^{-1} civarında gözlenmiştir. Ayrıca C=N bağ gerilme frekansı her iki kompleks bileşiği için yaklaşık 1600 cm^{-1} civarında gözlemlendi. Ayrıca Cd-O ve Cd-N bağ gerilme frekansları da gözlemlendi. Deneysel olarak ligandların ve onların komplekslerine ait IR spektrumları ve gözlenen gerilme frekansları incelendiği zaman

kompleksleşmenin olduğu görünmektedir. Ayrıca kompleks bileşiklerdeki Cd-N ve Cd-O bağları için tespit edilen gerilme frekansları literatürdeki bilgiler ile uyumludur (Abdel-Rahman vd., 2017).

3.3.2. NMR Spektrumu

Sentezlenen Schiff baz bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları döterokloroform çözücüsünde alındı. Elde edilen veriler ve ilgili spektrumlar Bölüm 2 de verildi. Ayrıca söz konusu bileşiklerin ilgili hesaplama seviyesinde ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları hesaplandı. H_2L^1 etiketli bileşikte hidroksil grubundaki (OH) proton 13.34 ve 12.81 ppm de singlet olarak gözlenirken aynı protonlar hesaplama kimya yöntemleriyle 12.10 ve 11.42 ppm de hesaplandı. Ayrıca imin karbonundaki proton ($\text{N}=\text{CH}$) 9.49 ve 8.62 ppm de doublet olarak pik verirken hesapsal olarak da bu protonlar 9.56 ve 8.13 ppm de bulundu. Benzen halkasındaki protonların da 8.39 – 6.92 aralığında pik verdikleri gözlemlendi. Hesaplama kimya yöntemleriyle benzen halkalarındaki protonların kimyasal kayma değerleri 7.27 – 6.67 ppm de bulundu. Söz konusu bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerlerine gelindiğinde imin karbonunun ($\text{N}=\text{CH}$) 165.7 ve 165.1 ppm de pik verirken hesapsal olarak da bu karbonlar 156.5 ve 156.2 ppm de bulundu. Hidroksil grubunun bağlı olduğu karbonlar ($\text{C}_{\text{Aromatik-OH}}$) 162.3 ve 161.5 ppm de pik verirken hesapsal olarak bu pikler 156.7 ve 155.7 ppm’de bulundu. Benzen halkasındaki karbonlarında 150.9 – 117.7 ppm aralığında pik verdikleri gözlemlendi. Hesapsal olarak benzen halkası ve piridin halkasındaki karbon atomların kimyasal kayma değerleri 146.1 – 111.3 ppm’de gözlemlendi.

H_2L^2 etiketli bileşik için hidroksil grubundaki (OH) proton 14.39 ve 13.70 ppm de singlet olarak gözlenirken aynı protonlar hesapsal olarak 12.80 ve 12.10 ppm de hesaplandı. Ayrıca imin karbonundaki proton ($\text{N}=\text{CH}$) 10.02 ve 9.17 ppm de doublet olarak pik verirken hesapsal olarak 10.08 ve 8.66 ppm de bulundu. Benzen ve piridin halkalarındaki protonların da 8.46 – 6.92 aralığında pik verdikleri gözlemlendi. Söz konusu bu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerlerine gelindiğinde imin karbonunun ($\text{N}=\text{CH}$) 164.6 ve 163.4 ppm de pik verirken hesapsal olarak da bu karbonlar 164.7 ve 164.3 ppm de bulundu. Hidroksil grubunun bağlı olduğu karbonlar ($\text{C}_{\text{Aromatik-OH}}$) 163.1 ve 162.7 ppm de pik verirken hesapsal olarak bu pikler 158.2 ve 157.3 ppm’de bulundu.

Benzen halkasındaki karbonlarında 152.6 – 116.3 ppm aralığında; hesaplamalı kimya yöntemleriyle 145.8 – 110.7 ppm de pik verdikleri gözlemlendi.

3.4 Hücre Canlılığı Testi

Shiff bazları ve metal komplekslerinin anti-proliferatif ve anti-kanser etkinliklerinin olduğu bilinmektedir. Söz konusu moleküllerin meme, kolon ve mide kanserine karşı hücre canlılığı analizi XTT yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Bu analizde önce tüm sentezlenen bileşiklerin 1mM derişiminde stok çözeltileri hazırlandı. 3 farklı kanser hücresine karşı 6 farklı derişimde (100 µM, 50 µM, 25 µM, 10 µM, 1 µM ve 0.1 µM) ve 3 tekrarlı çalışma ile araştırıldı. Hücre canlılık yüzdesi uygulamadan 24 saat sonrasında XTT kolorimetrik yöntemle belirlendi. Sentezlenen bileşiklerin MCF-7, HT-29 ve SNU-16 hücrelerine karşı elde edilen hücre canlılık yüzdeleri Çizelge 3.7’de verildi. Elde edilen veriler AAT Bioquest web aracına yüklendi ve IC₅₀ değerleri hesaplandı. Sözü edilen kanser hücrelerine karşı elde edilen IC₅₀ değerleri Çizelge 3.8’de verildi.

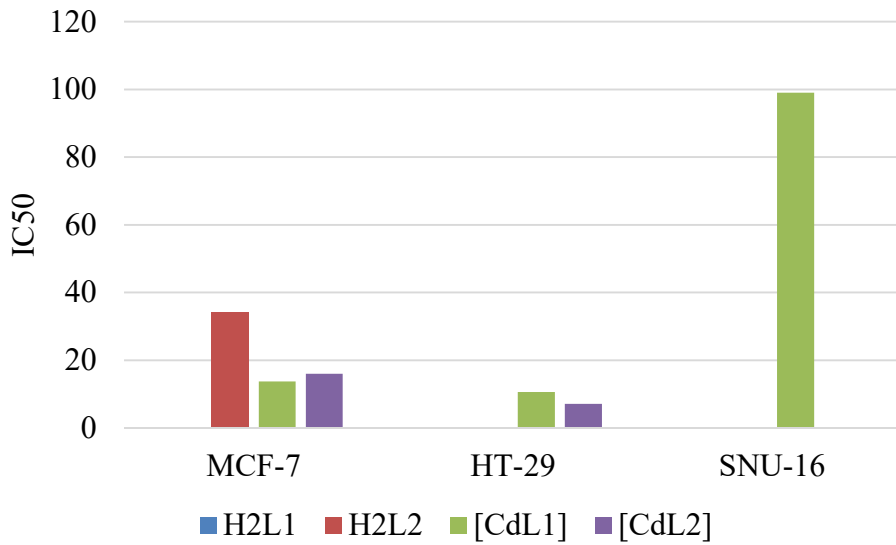
Çizelge 3.7. Farklı derişimlerde sözü edilen kanser hücreleri üzerindeki hücre canlılık yüzdeleri

Bileşik	100 µM	50 µM	25 µM	10 µM	1 µM	0.1 µM
Meme Kanseri Hücre Hattı (MCF-7, ATCC Kodu: HTB-22)						
H ₂ L ¹	49.69	58.04	57.21	66.76	67.06	72.32
H ₂ L ²	29.87	40.31	55.78	63.60	55.41	66.71
[CdL ¹]	31.03	29.98	38.12	54.67	68.07	51.75
[CdL ²]	30.45	31.26	44.71	54.69	57.26	65.93
Kolon Kanseri Hücre Hattı (HT-29, ATCC Kodu: HTB:38)						
H ₂ L ¹	81.95	74.87	82.31	81.90	84.38	87.43
H ₂ L ²	73.89	74.65	77.78	81.45	82.38	88.52
[CdL ¹]	15.70	20.49	33.61	49.13	117.10	106.72
[CdL ²]	18.01	29.77	39.51	37.46	116.88	123.34
Mide Kanseri Hücre Hattı (SNU-16, ATCC Kodu: CRL-5974)						
H ₂ L ¹	57.74	67.44	67.66	77.46	84.20	73.20
H ₂ L ²	62.14	65.44	82.91	83.99	95.25	68.17
[CdL ¹]	49.22	100.37	123.28	154.88	134.46	125.47
[CdL ²]	58.30	83.40	143.63	147.00	159.78	113.10

Çizelge 3.8. Elde edilen IC₅₀ değerleri

Bileşik	MCF-7	HT-29	SNU-16
H ₂ L ¹	-	-	-
H ₂ L ²	34.2	-	-
[CdL ¹]	13.7	10.6	99.0
[CdL ²]	16.0	7.1	-

Çizelge 3.7 ve 3.8 incelendiğinde genel olarak metal komplekslerinin ligandlarına göre daha iyi sonuç sergilediğini yani hücre çoğalmasını daha iyi baskılamaktadır. Kanser türüne göre incelendiğinde meme ve kolon kanserinde daha iyi sonuç alınmaktadır. Meme kanserinde ligandlardan H₂L¹ etkisiz bulunurken H₂L²'nin 34.2 µM derişim de 24 saat sonra hücrelerin %50'sini öldürdüğü tespit edilmiştir. Bu durum [CdL¹] ve [CdL²] için sırasıyla 13.7 ve 16 µM'dır. Kolon kanserine gelindiğinde ligandlar etkisiz bulunurken komplekslerden [CdL¹]'in 10.6 µM [CdL²]'nin de 7.1 µM'da hücrelerin %50'sini öldürdüğü tespit edildi. Mide kanserindeki sonuçlara bakıldığında [CdL¹]'in IC₅₀ değeri 99 µM olarak tespit edilse de bu değer oldukça yüksek bir değerdir. Bu yüzden çalışılan bileşiklerin mide kanserine karşı etkisiz bulundu. Elde edilen bu sonuçlar görsel olarak Şekil 3.8'de gösterildi.



Şekil 3.8. Sentezlenen bileşiklerin sözü edilen hücreler için elde edilen IC₅₀ dozları.

3.5 Moleküler Doking

Sentezlenen moleküllerin hedef proteinlere karşı etkinliklerinin araştırılmasında in siliko yöntemlere başvurulmaktadır. İn siliko yöntemlerle tasarlanan moleküller ile hedef protein arasındaki etkileşimleri bilgisayar üzerinden araştırılarak gerçekleştirilmektedir. Bu amaç doğrultusunda birçok program bulunmaktadır. Bu çalışmada sentezlenen H_2L^1 , H_2L^2 , $[CdL^1]$ ve $[CdL^2]$ moleküllerin HDAC1 proteinine karşı etkinliği Maestro 13.7 programıyla OPLS4 metodu kullanılarak araştırıldı. HDAC1 proteini Protein Data Bank web aracından 4BKX kodlu protein olarak indirildi. Ligand olarak düşünülen sentez molekülleri öncelikle OPLS4 metodu yardımıyla minimize edildi. Bu esnada metal komplekslerinde Cd atomu yerine Özel Dummy atomu kullanıldı. Daha sonra 4BKX proteini Protein Preparation modülü ile minimize edildi. Minimizasyon işleminden sonra Receptor Grid Generation modülü ile söz konusu proteinin reseptör bağlanma bölgesinin x-y-z koordinatları (-49.96)-(28.87)-(9.49) olarak tanımlandı. Ligand Docking modülü kullanılarak doking hesaplamaları gerçekleştirildi. Söz konusu proteinin reseptör bağlanma bölgesi Şekil 3.9'da gösterildi.



Şekil 3.9. Hedef proteinin reseptör bağlanma bölgesi.

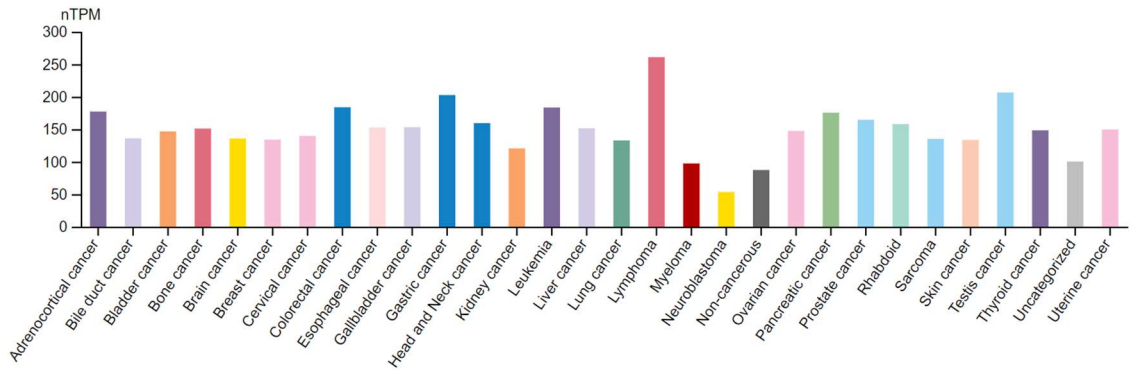
Yapılan doking hesaplamaları sonrasında ligand ile protein arasında etkileşim olduğu bulundu. Elde edilen etkileşime ait doking puanı (DS), van der Walls etkileşim enerjisi (E_{vdW}), Coulomb etkileşim enerjisi (E_{Coul}) ve toplam etkileşim enerjisi (E_{Total}) verileri Çizelge 3.9’da verildi.

Çizelge 3.9. 4BKX’e karşı elde edilen doking sonuçları

Bileşik	DS ^a	E_{vdW} ^a	E_{Coul} ^a	E_{Total} ^a
H ₂ L ¹	-4.585	-29.248	-8.449	-37.697
H ₂ L ²	-5.361	-22.364	-15.238	-37.601
[CdL ¹]	-5.379	-27.044	-12.897	-39.940
[CdL ²]	-6.006	-24.422	-13.528	-37.950

^a kcal/mol biriminde

Çizelge 3.9’a göre HDAC1’i en iyi inhibe eden molekül [CdL²] olarak görünmektedir. Bu çizelge de verilen doking puanı inhibitör ile protein arasındaki anahtar kilit uyumunu göstermektedir. van der Walls enerjisi inhibitör ile reseptör arasındaki ikincil kimyasal etkileşimlerin toplam enerjisini verirken Coulomb etkileşim enerjisi de yapılarda bulunan yüklerden kaynaklanan etkileşim enerjisini vermektedir. Toplam etkileşim enerjisi de van der Walls ve Coulomb etkileşim enerjisinin toplamını sunmaktadır. Bu parametrelerden ilk sırada öneme sahip olan doking puanıdır. Anahtar kilit uyumunun yüksek olması istenir. Bu yüzden elde edilen sonuçlarda en iyi molekül [CdL²]’dir. Bu çalışmada HDAC1 proteinini hedef olarak seçildi ve farklı kanser türlerindeki ekspresyon seviyeleri Şekil 3.10’da; in vitro araştırmaların yapıldığı MCF-7, HT-29 ve SNU-16 hücre hatlarındaki ekspresyon seviyeleri de Şekil 3.11’de gösterildi.



Şekil 3.10. HDAC1 proteinin farklı kanser türlerindeki ekspresyon seviyeleri



Şekil 3.12. $[\text{CdL}^2]$ ile 4BKX arasındaki kompleks yapı.

4. SONUÇLAR

Bu çalışmada piridin içeren 2 Schiff baz ligandı ve onların Cd(II) kompleksleri üzerine deneysel ve hesapsal çalışmalar yapıldı. İlgili moleküllerden Schiff baz ligandları öncelikle sentezlendi ve IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-QTOF-MS spektral yöntemleriyle karakterize edildi. Ayrıca sentezlenen moleküllerden H₂L¹ etiketli bileşiğin tek kristal XRD analizi gerçekleştirildi ve yapısal özellikleri ortaya konuldu. Söz konusu bu moleküllerin B3LYP/6-31G(d) seviyesinde tam optimizasyon hesaplamaları gerçekleştirildi. Yapılan bu hesaplamalar neticesinde söz konusu moleküllerin elde edilen deneysel sonuçları hesaplama sonuçları ile desteklendi. Hesaplama kimya yöntemleriyle Schiff baz moleküllerine ait yapısal özellikler belirlendi. IR ve NMR spektrumları da hesaplanarak deneysel sonuçlar ile karşılaştırıldı. H₂L¹ etiketli bileşiğin hirshfeld yüzey analizi gerçekleştirildi ve aynı zamanda hesaplama kimya yöntemleriyle de MEP haritaları hesaplanarak birbirleriyle karşılaştırıldı. Sentezlenen Schiff baz moleküllerine ait deneysel ve hesapsal sonuçların birbiri ile uyum içerisinde olduğu belirlendi.

Schiff bazların Cd(II) kompleksleri sentezlendi ve söz konusu moleküllerin IR spektrumları alınarak pikler değerlendirildi. Ayrıca sözü edilen bu kompleks bileşiklerin B3LYP/6-31G(d)(LANL2DZ) seviyesinde hesaplama kimya analizleri gerçekleştirildi. Hesaplama kimya analiziyle söz konusu moleküllerin yapısal özellikleri ortaya kondu ve deneysel IR spektrumu hesaplama kimya sonuçlarıyla desteklendi. Sentezlenen moleküllerin deneysel ve hesapsal sonuçların birbiriyle uyum içinde olduğu tespit edildi.

Bu çalışmada sentezlenen tüm moleküllerin antikanser özellikleri *in vitro* yöntemlerle araştırıldı. XTT testleri kullanılarak hücre canlılığı analizi gerçekleştirildi. Bu analizde 3 farklı kanser hücre hattı kullanıldı. Meme kanseri için MCF-7; kolon kanseri için HT-29 ve mide kanseri için SNU-16 hücre hatları kullanıldı. Sentezlenen tüm bileşiklerin hücre hatlarına karşı etkinlikleri 6 farklı dozda incelendi. Yapılan deneysel çalışma sonucunda en iyi sonuç kolon kanserine karşı elde edilirken söz konusu moleküllerin mide kanserine karşı neredeyse etkisiz olduğu belirlendi. Kolon kanserine karşı en etkin molekül [CdL²] etiketli bileşik olarak belirlendi ve söz konusu bu bileşiğin IC₅₀ değeri 7.1 µM olarak tespit edildi. Meme kanserinde [CdL¹] ve [CdL²] etiketli bileşiklerin etkinlikleri birbirine

yakın olsada [CdL¹] bileşigi daha etkin bulundu. Söz konusu bu molekülün meme kanserine karşı IC₅₀ değeri 13.7 µM olarak bulundu. Yapılan bu denemeleri desteklemek için söz konusu moleküllerin moleküler doking analizleri HDAC1 proteinine karşı gerçekleştirildi. HDAC1 proteini 4BKX olarak protein data bank web aracından indirildi. Yapılan denemeler sonucunda sentezlenen moleküllerin HDAC1 proteinini inhibe ettiği in siliko yöntemlerle belirlendi. Moleküler doking hesaplamalarında elde edilen sonuçların *in vitro* sonuçlarla uyum içinde olduğu birbirini destekleyici nitelikte olduğu belirlendi.



KAYNAKLAR

- Abd El-Wahab, Z., & El-Sarrag, M.** (2004). Derivatives of phosphate Schiff base transition metal complexes: synthesis, studies and biological activity. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 60(1-2), 271-277.
- Abdel-Rahman, L. H., Ismail, N. M., Ismael, M., Abu-Dief, A. M., & Ahmed, E. A.-H.** (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.
- Al Zoubi, W., Kandil, F., & Chebani, K.** (2014). Active transport of metal ions by using Schiff bases. *Physical Sciences Research International*, 2(1), 12-23.
- Al Zoubi, W., & Ko, Y. G.** (2016). Organometallic complexes of Schiff bases: Recent progress in oxidation catalysis. *Journal of Organometallic Chemistry*, 822, 173-188.
- Ali, S. M. M., Azad, M. A. K., Jesmin, M., Ahsan, S., Rahman, M. M., Khanam, J. A., Islam, M. N., & Shahriar, S. M. S.** (2012). In vivo anticancer activity of vanillin semicarbazone. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 2(6), 438-442.
- Baleizao, C., & Garcia, H.** (2006). Chiral salen complexes: an overview to recoverable and reusable homogeneous and heterogeneous catalysts. *Chemical reviews*, 106(9), 3987-4043.
- Becke, A. D.** (1992). Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction. *The Journal of chemical physics*, 96(3), 2155-2160.
- Bensaude-Vincent, B.** (1986). Mendeleev's periodic system of chemical elements. *The British Journal for the History of Science*, 19(1), 3-17.
- Binning Jr, R., & Curtiss, L.** (1990). Compact contracted basis sets for third-row atoms: Ga–Kr. *Journal of Computational Chemistry*, 11(10), 1206-1216.
- Blaudeau, J.-P., McGrath, M. P., Curtiss, L. A., & Radom, L.** (1997). Extension of Gaussian-2 (G2) theory to molecules containing third-row atoms K and Ca. *The Journal of chemical physics*, 107(13), 5016-5021.

- Cancès, E., & Mennucci, B.** (2001). Comment on “Reaction field treatment of charge penetration”[J. Chem. Phys. 112, 5558 (2000)]. *The Journal of chemical physics*, 114(10), 4744-4745.
- Chipman, D. M.** (2000). Reaction field treatment of charge penetration. *The Journal of chemical physics*, 112(13), 5558-5565.
- Constable, E. C., & Housecroft, C. E.** (2013). Coordination chemistry: the scientific legacy of Alfred Werner. *Chemical Society Reviews*, 42(4), 1429-1439.
- Dalia, S. A., Afsan, F., Hossain, M. S., Khan, M. N., Zakaria, C., Zahan, M.-E., & Ali, M.** (2018). A short review on chemistry of schiff base metal complexes and their catalytic application. *Int. J. Chem. Stud*, 6(3), 2859-2867.
- Damercheli, M., Mahdi, M., Mehravi, B., & Ardestani, M. S.** (2019). Bioactive salen-type Schiff base transition metal complexes as possible anticancer agents. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 18(4), 2055.
- Dennington, R., Keith, T. A., & Millam, J. M.** (2016). *GaussView, Version 6.1*. In
- Ditchfield, R., Hehre, W. J., & Pople, J. A.** (1971). Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. *The Journal of chemical physics*, 54(2), 724-728.
- Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J., Howard, J. A., & Puschmann, H.** (2009). OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of applied crystallography*, 42(2), 339-341.
- Dunning, T. H., Hay, P. J., & Schaefer, H.** (1977). Methods of electronic structure theory. *Modern theoretical chemistry*, 3, 1-28.
- Elangovan, N., Sowrirajan, S., Manoj, K., & Kumar, A. M.** (2021). Synthesis, structural investigation, computational study, antimicrobial activity and molecular docking studies of novel synthesized (E)-4-((pyridine-4-ylmethylene) amino)-N-(pyrimidin-2-yl) benzenesulfonamide from pyridine-4-carboxaldehyde and sulfadiazine. *Journal of Molecular Structure*, 1241, 130544.
- Francl, M. M., Pietro, W. J., Hehre, W. J., Binkley, J. S., Gordon, M. S., DeFrees, D. J., & Pople, J. A.** (1982). Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. *The Journal of chemical physics*, 77(7), 3654-3665.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G. A., Nakatsuji, H.,**

- Li, X., Caricato, M., Marenich, A. V., Bloino, J., Janesko, B. G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H. P., Ortiz, J. V., ... Fox, D. J.** (2016). *Gaussian 16 Rev. C.01*. In
- Golcu, A., Tumer, M., Demirelli, H., & Wheatley, R. A.** (2005). Cd (II) and Cu (II) complexes of polydentate Schiff base ligands: synthesis, characterization, properties and biological activity. *Inorganica Chimica Acta*, 358(6), 1785-1797.
- Gordon, M. S.** (1980). The isomers of silacyclopropane. *Chemical Physics Letters*, 76(1), 163-168.
- Hariharan, P., & Pople, J. A.** (1974). Accuracy of AH n equilibrium geometries by single determinant molecular orbital theory. *Molecular Physics*, 27(1), 209-214.
- Hariharan, P. C., & Pople, J. A.** (1973). The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theoretica chimica acta*, 28, 213-222.
- Hay, P. J., & Wadt, W. R.** (1985a). Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. *The Journal of chemical physics*, 82(1), 299-310.
- Hay, P. J., & Wadt, W. R.** (1985b). Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg. *The Journal of chemical physics*, 82(1), 270-283.
- Hehre, W. J., Ditchfield, R., & Pople, J. A.** (1972). Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of Gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. *The Journal of chemical physics*, 56(5), 2257-2261.
- Jain, P., & Singh, P.** (2023). *Structural and Biological Applications of Schiff Base Metal Complexes*. CRC Press.
- Jeevadason, A. W., Murugavel, K. K., & Neelakantan, M.** (2014). Review on Schiff bases and their metal complexes as organic photovoltaic materials. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 36, 220-227.
- Jia, Y., Lu, L., Zhu, M., Yuan, C., Xing, S., & Fu, X.** (2017). A dioxidovanadium (V) complex of NNO-donor Schiff base as a selective inhibitor of protein tyrosine phosphatase 1B: Synthesis, characterization, and biological activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 128, 287-292.

- Jiang, J.-H., Lei, Y.-H., Li, X., Pi, Y., Zhu, H., Li, Q.-G., & Li, C.-H.** (2021). New cobalt (II) Schiff base complex: Synthesis, characterization, DFT calculation and antimicrobial activity. *Inorganic Chemistry Communications*, 127, 108350.
- Justin Dhanaraj, C., & Sivasankaran Nair, M.** (2009). Synthesis, characterization, and antimicrobial studies of some Schiff-base metal (II) complexes. *Journal of Coordination Chemistry*, 62(24), 4018-4028.
- Kauffman, G. B.** (2013). *Alfred Werner: founder of coordination chemistry*. Springer Science & Business Media.
- Kaya, C.** (2015). *İnorganik Kimya 1*. Palme Yayınevi.
- Kurt, B., Temel, H., Atlan, M., & Kaya, S.** (2020). Synthesis, characterization, DNA interaction and docking studies of novel Schiff base ligand derived from 2, 6-diaminopyridine and its complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1209, 127928.
- Marçalo, J., & De Matos, A. P.** (1989). A new definition of coordination number and its use in lanthanide and actinide coordination and organometallic chemistry. *Polyhedron*, 8(20), 2431-2437.
- Meena, R., Meena, P., Kumari, A., Sharma, N., & Fahmi, N.** (2023). Schiff Bases and Their Metal Complexes: Synthesis, Structural Characteristics and Applications.
- Millard, C. J., Watson, P. J., Celardo, I., Gordiyenko, Y., Cowley, S. M., Robinson, C. V., Fairall, L., & Schwabe, J. W.** (2013). Class I HDACs share a common mechanism of regulation by inositol phosphates. *Molecular cell*, 51(1), 57-67.
- Mohamed, G. G., Omar, M. M., & Hindy, A. M.** (2006). Metal complexes of Schiff bases: preparation, characterization, and biological activity. *Turkish Journal of Chemistry*, 30(3), 361-382.
- Naik, K. K., Selvaraj, S., & Naik, N.** (2014). Metal complexes of ONO donor Schiff base ligand as a new class of bioactive compounds; Synthesis, characterization and biological evolution. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 131, 599-605.
- Nair, R., Shah, A., Baluja, S., & Chanda, S.** (2006). Synthesis and antibacterial activity of some Schiff base complexes. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 71(7), 733-744.
- Naureen, B., Miana, G., Shahid, K., Asghar, M., Tanveer, S., & Sarwar, A.** (2021). Iron (III) and zinc (II) monodentate Schiff base metal complexes: Synthesis,

- characterisation and biological activities. *Journal of Molecular Structure*, 1231, 129946.
- Ou, H.-W., Lo, K.-H., Du, W.-T., Lu, W.-Y., Chuang, W.-J., Huang, B.-H., Chen, H.-Y., & Lin, C.-C.** (2016). Synthesis of sodium complexes supported with NNO-tridentate Schiff base ligands and their applications in the ring-opening polymerization of l-lactide. *Inorganic chemistry*, 55(4), 1423-1432.
- Petersson, a., Bennett, A., Tensfeldt, T. G., Al-Laham, M. A., Shirley, W. A., & Mantzaris, J.** (1988). A complete basis set model chemistry. I. The total energies of closed-shell atoms and hydrides of the first-row elements. *The Journal of chemical physics*, 89(4), 2193-2218.
- Petersson, G., & Al-Laham, M. A.** (1991). A complete basis set model chemistry. II. Open-shell systems and the total energies of the first-row atoms. *The Journal of chemical physics*, 94(9), 6081-6090.
- Rappé, A. K., Casewit, C. J., Colwell, K., Goddard III, W. A., & Skiff, W. M.** (1992). UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *Journal of the American chemical society*, 114(25), 10024-10035.
- Rassolov, V. A., Pople, J. A., Ratner, M. A., & Windus, T. L.** (1998). 6-31G* basis set for atoms K through Zn. *The Journal of chemical physics*, 109(4), 1223-1229.
- Rassolov, V. A., Ratner, M. A., Pople, J. A., Redfern, P. C., & Curtiss, L. A.** (2001). 6-31G* basis set for third-row atoms. *Journal of Computational Chemistry*, 22(9), 976-984.
- Sadia, M., Khan, J., Naz, R., Zahoor, M., Shah, S. W. A., Ullah, R., Naz, S., Bari, A., Mahmood, H. M., & Ali, S. S.** (2021). Schiff base ligand L synthesis and its evaluation as anticancer and antidepressant agent. *Journal of King Saud University-Science*, 33(2), 101331.
- Salehzadeh, S., Golbedaghi, R., & Adams, H.** (2022). Nickel (II) complexes of two potentially heptadentate (N7) Tripodal Schiff-base ligands; X-ray crystal structure and theoretical studies. *Journal of Molecular Structure*, 1247, 131359.
- Saydam, S., & Yilmaz, E.** (2006). Synthesis, characterization and thermal behavior of 4-chloromethyl-2-(2-hydroxybenzylidenehydrazino) thiazole and its complexes with Cr (III), Co (II), Ni (II) and Cu (II). *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 63(2), 506-510.

- Schiff, H.** (1864). Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: eine neue Reihe organischer Basen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 131(1), 118-119.
- Schrödinger.** (2023). *Maestro* 13.7.125. In
- Seth, B. K., Saha, A., Haldar, S., Chakraborty, P. P., Saha, P., & Basu, S.** (2016). Structure dependent selective efficacy of pyridine and pyrrole based Cu (II) Schiff base complexes towards in vitro cytotoxicity, apoptosis and DNA-bases binding in ground and excited state. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 162, 463-472.
- Shahraki, S., Delarami, H. S., Mansouri-Torshizi, H., & Nouri, H.** (2021). Investigation of kinetics and thermodynamics in the interaction process between two pyridine derived Schiff base complexes and catalase. *Journal of Molecular Liquids*, 334, 116527.
- Sheldrick, G.** (1997). SHELXTL V5. 1 software reference manual. *Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.*
- Singh, A., & Barman, P.** (2021). Recent advances in Schiff base ruthenium metal complexes: synthesis and applications. *Topics in Current Chemistry*, 379, 1-71.
- Spackman, P. R., Turner, M. J., McKinnon, J. J., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., Jayatilaka, D., & Spackman, M. A.** (2021). CrystalExplorer: A program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals. *Journal of applied crystallography*, 54(3), 1006-1011.
- Subasi, N. T.** (2022). Overview of Schiff Bases. In *Schiff Base in Organic, Inorganic and Physical Chemistry*. IntechOpen.
- Syamal, A., & Singhal, O.** (1981). Syntheses and characterisation of new dioxouranium (VI) complexes with tridentate sulfur donor ligands. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 43(11), 2821-2825.
- Thomas, C., & ShingáChan, K.** (1994). Synthesis of novel dinickel (II) and nickel (II)–copper (II) bimetallic complexes derived from an acyclic dinucleating Schiff base–pyridine ligand. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*(21), 2439-2440.
- Tomasi, J., Mennucci, B., & Cammi, R.** (2005). Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical reviews*, 105(8), 2999-3094.

- Wadt, W. R., & Hay, P. J.** (1985). Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for main group elements Na to Bi. *The Journal of chemical physics*, 82(1), 284-298.
- WHO.** (2023). *Cancer*. World Health Organization (WHO). Retrieved 17.11.2023 from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Wyss, K. M., Hardy, E. E., & Gorden, A. E.** (2019). An example of enhanced emission of a pyridine containing schiff base zinc²⁺ complex. *Inorganica Chimica Acta*, 492, 156-160.
- Zafar, H., Ahmad, A., Khan, A. U., & Khan, T. A.** (2015). Synthesis, characterization and antimicrobial studies of Schiff base complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1097, 129-135.
- Zhu, R., Lu, L., Zhu, M., Han, H., Yuan, C., Xing, S., & Fu, X.** (2013). Synthesis and evaluation of copper complexes of Schiff-base condensates from 5-substituted-2-hydroxybenzaldehyde and 2-substituted-benzenamine as selective inhibitors of protein tyrosine phosphatases. *Inorganica Chimica Acta*, 405, 91-97.