

**T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İSATİN VE TİYOKARBOHİDRAZON İÇEREN SHİFF
BAZLARININ SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Jamal Bashir Masaud LAWAG

**Danışman
Jüri Üyesi
Jüri Üyesi**

**Dr. Öğr. Üyesi Temel Kan BAKIR
Dr. Öğr. Üyesi Hasan YAKAN
Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Serdar ÇAVUŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

KASTAMONU – 2019

TEZ ONAYI

Jamal Bashir Masaud LAWAG tarafından hazırlanan “İsatin ve Tiyokarbohidrazon İçeren Schiff Bazlarının Sentezi, Karakterizasyonu ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve oy birliği ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı**’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Temel Kan BAKIR
Kastamonu Üniversitesi



Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Hasan YAKAN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi



Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Serdar ÇAVUŞ
Kastamonu Üniversitesi



01/08/2019

Enstitü Müdür

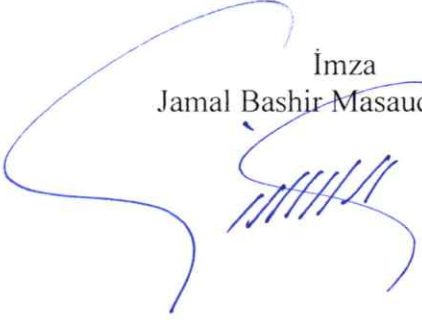
Doç. Dr. Nur BELKAYALI



TAAHHÜTNAME

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildirir ve taahhüt ederim.

İmza
Jamal Bashir Masaud LAWAG



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İSATİN VE TİYOKARBOHİDRAZON İÇEREN SHİFF BAZLARININ SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Jamal Bashir Masaud LAWAG
Kastamonu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Temel Kan BAKIR

Bu tez çalışmasında yedi yeni Schiff bazı, monotiyokarbohidrazonlardan ve 5-kloro isatinden hazırlandı. Monotiyokarbohidrazonlar, reaksiyon tiyokarbohidrazit ve süstitüe edilmiş aldehitler ile geri soğutucu altında etanol varlığında sentezlendi. Sentezlenen benzotiyokarbohidrazon, 4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon, 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon, 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon ve 4-*N,N*, dimetil benzotiyokarbohidrazon moleküllerinin 5- kloro isatin ile asidik ortamda geri akış altında reaksiyonundan *NI*-(5-Kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) Shiff bazları elde edildi. Ürünlerin kimyasal yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR ve elementel analiz ile doğrulandı. Erime noktası, renk ve çözünürlük gibi fizikokimyasal özellikleri belirlendi. Tüm bileşiklerin in vitro antioksidan aktivitesi, 1,1-Difenil-2-Pikril Hidrazil (DPPH) serbest radikal temizleme metoduyla belirlendi. Moleküllerin ve kullanılan standardın antioksidan aktiviteleri Gallik asit > 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon > 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon > 4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon > Benzotiyokarbohidrazon > *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 4-*N,N*, dimetil benzotiyokarbohidrazon > *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon > 4-*N,N*, dimetil benzotiyokarbohidrazon > *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon > *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 4, hidroksi benzotiyokarbohidrazon > *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) benzotiyokarbohidrazon sıralamasını izledi.

Anahtar Kelimeler: *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) benzotiyokarbohidrazon, Antioksidan Aktivite, DPPH metod, NMR spektroskopileri.

2019, 51 Sayfa
Bilim Kodu: 201

ABSTRACT

MSc. Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF SHIFF BASES CONTAINING ISATIN AND THIOCARBOHYDRAZONE

Jamal Bashir Masaud LAWAG
Kastamonu University
Institute of Science
Department of Chemistry

Supervisor: Assit. Prof. Dr. Temel Kan BAKIR

In this thesis, seven new Schiff bases were prepared from monothiocarbohydrazones and 5-chloro isatin. The monothiocarbohydrazones were synthesized in the presence of ethanol under reflux with the reaction thiocarbohydrazide and substituted aldehydes. The reaction of synthesized benzothiocarbohydrazone, 4-hydroxy benzothiocarbohydrazone, 3-ethoxy-4-hydroxyl benzothiocarbohydrazone, 3,5-dimethoxy-4-hydroxyl benzothiocarbohydrazone and 4-*N,N*,dimethyl benzothiocarbohydrazone with 5-chloro isatin in acidic medium under reflux with *NI*-(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) Schiff bases were obtained. The chemical structures of the products were confirmed by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR and elemental analysis. Physicochemical properties such as melting point, color and solubility were determined. In vitro antioxidant activity of all compounds was determined by 1,1-Diphenyl-2-Picril Hydrazil (DPPH) free radical scavenging method. Antioxidant activities of molecules and standard used gallic acid> 3,5-dimethoxy-4-hydroxyl benzothiocarbohydrazone> 3-ethoxy-4-hydroxyl benzothiocarbohydrazone> 4-hydroxy benzothiocarbohydrazone> benzothiocarbohydrazone> *NI*- (5-chloro-2-oxoindolin-3-ylidene)) 4-*N,N*, dimethyl benzothiocarbohydrazone> *NI*- (5-chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 3, ethoxy-4-hydroxyl benzothiocarbohydrazone> 4-*N,N*, dimethyl benzothiocarbohydrazone> *NI*- (5-chloro-) 2-oxoindolin-3-ylidene) 3,5-dimethoxy-4-hydroxyl benzothiocarbohydrazone> *NI*- (5-chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 4, hydroxy benzothiocarbohydrazone> *NI*- (5-chloro-2-oxoindoline- 3-ylidene) benzothiocarbohydrazone.

Key Words: *NI*-(5-chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) benzothiocarbohydrazone, Antioxidant Activity, DPPH method, NMR spectroscopy.

2019, 51 Pages

Science Code: 201

TEŞEKKÜR

Her şeyden önce, araştırma kariyerim boyunca sürekli bilimsel ve ahlaki desteğinden dolayı danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Temel Kan Bakır'a içten saygı ve şükranlarımı sunmak isterim. Onun rehberliği ve derin bilgisi, araştırmamdaki birçok engelin üstesinden gelmeme yardımcı oldu. Sadece mükemmel bir danışman olmadı, aynı zamanda öğretim görevim için mükemmel bir eğitmen oldu. Araştırma ve öğretim görevlendirmedeki rehberliği, yüksek lisans öğrencisi olarak başarımın temel nedenlerinden biriydi.

Dr.Öğr.Üyesi Halit Muğlu'ya laboratuvar deneyleri hazırlanırken laboratuvarında bizimle birlikte çalıştığı ve her zaman bize bilimsel tavsiyeler sağladığı için teşekkür ediyorum.

En önemlisi, sevgili aileme tüm yaşamı boyunca verdikleri destek ve okula devam etme hayalimi sürdürmemi teşvikleri için teşekkür etmek istiyorum. Son olarak eşime çalışmalarım boyunca beni desteklediği için özel bir teşekkür etmek istiyorum.

Jamal Bashir Masaud LAWAG
Kastamonu, Ağustos, 2019

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ ONAYI.....	ii
TAAHHÜTNAME.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
FOTOĞRAFLAR DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
GRAFİKLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Schiff Bazlarının Sınıflandırılması.....	2
1.1.1. İki Asidik Grup İçerenler.....	2
1.1.2. Oksijen Ligandların Metal Şelatları	2
1.1.3. Azot Ligandların Metal Şelatları	2
1.2. Schiff Bazlarının Önemi.....	3
1.3. Schiff Bazlarının Biyolojisi.....	3
1.4 Schiff Bazlarının Sentezi.....	4
1.5. Schiff Bazlarının Farmakolojisi.....	6
1.5.1. Anti-malarya Aktivite.....	7
1.5.2. Antibakteriyel Aktivite	7
1.5.3. Antiviral Aktivite	8
1.5.4. Anti-kanser Aktivite	9
1.5.5. Antioksidan Aktivite	10
1.5.6 Antifungal Aktivite.....	10
1.6. Modern Teknolojilerdeki Uygulama	11
1.7. Sentez ve Kimyasal Analizlerde Uygulama	12
2. MATERYAL VE METOD	13
2.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar	13
2.2. DPPH Radikali Giderme Metodu.....	19
2.3. Antioksidan Aktivite Ölçümleri	20
2.4. Blank [Ethanol + DPPH) Sistem Çözeltilisi Hazırlanması	20
2.5. Örnek [Bileşik çözeltisi + Ethanol + DPPH) Sistem Çözeltilisi Hazırlanması.....	20
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	22
3.1. Sentezlenmiş Thiocarbohidrazone Schiff Bazlarının Karakterizasyonu..	22
3.2. Antioksidan Aktivitelerin Değerlendirilmesi	36

4. TARTIŞMA	40
5. SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	49



SİMGE VE KISALTMALAR

IR	Kızılötesi
UV-Spectroscopy	Morötesi Spektroskopi
FTIR	Fouirer Transform Infrared Spektrofotometre
¹ H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C-NMR	Carbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
MP	Erime Noktası
h	Saat
g	Gram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
mM	Milimolar
μL	Mikrolitre
(DPPH)	1,1-Difenil-2-Pikril Hidrazil
DMSO-d6	Dimetil sulfoksit-d6

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Schiff bazı (imin)	5
Şekil 1.2. Karbinol Amin Oluşumu ile Schiff Bazlarının Sentezi	5
Şekil 1.3. Asit Katalizli Ortamda Schiff Bazlarının Sentezi	6
Şekil 1.4. Farmakolojik olarak aktif Schiff bazları	7
Şekil 2.1. Benzothiocarbohidrazone sentezi	15
Şekil 2.2. N1-(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) Benzothiocarbohidrazone sentezi.....	16
Şekil 2.3. 4-Hidroksi Benzothiocarbohidrazone Sentezi	16
Şekil 2.4. N1-(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 4-Hidroksi Benzothiocarbohidrazone Sentezi	16
Şekil 2.5. 3, etoksi, 4, hidroksi benzothiocarbohidrazone sentezi	17
Şekil 2.6. N1-(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 3, etoksi, 4-hidroksi Benzothiocarbohidrazone sentezi.....	17
Şekil 2.7. 3,5, metoksi, 4, hidroksi benzothiocarbohidrazone sentezi	18
Şekil 2.8. N1-(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 3,5, metoksi, 4-hidroksi Benzothiocarbohidrazone sentezi.....	18
Şekil 2.9. N,N, dimetil Benzothiocarbohidrazone sentezi	19
Şekil 2.10. N1-(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) N,N, dimetil Benzothiocarbohidrazone sentezi	19
Şekil 3.1. Sentezlenen bileşiklerin genel yapıları	22

FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

	Sayfa
Fotoğraf 2.1. Sentezlenen Yarı Ürünler	14
Fotoğraf 2.2. Sentezlenen Son Ürünler	15



TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Sentezlenen Bileşiklerin Listesi (Yarı Ürün).....	14
Tablo 2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Listesi (Son Ürün).....	14
Tablo 3.1. Sentezlenen Bileşiklerin (Yarı Ürün) Fizikokimyasal Parametreleri	35
Tablo 3.2. Sentezlenen Bileşiklerin (Son Ürün) Fizikokimyasal Parametreleri .	35
Tablo 3.3. Sentezlenen bileşiklerin hesaplanan ve deneysel elementel analizleri ((N),(C) ve (H)%).....	36
Tablo 3.4. Sentezlenen yarı ve son ürünlerin DPPH metodu kullanılarak hesaplanan konsantrasyon eşitlikleri ve IC ₅₀ değerleri.....	39



GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa
Grafik 3.1. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) Benzothiocarbohidrazone FTIR spektrumu	23
Grafik 3.2. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) Benzothiocarbohidrazone ¹ H-NMR spektrumu	23
Grafik 3.3. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) Benzothiocarbohidrazone ¹³ C-NMR spektrumu	24
Grafik 3.4. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 4, hydroxy Benzothiocarbohidrazone FTIR spektrumu.....	24
Grafik 3.5. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 4, hydroxy Benzothiocarbohidrazone ¹ H-NMR spektrumu.....	25
Grafik 3.6. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 4, hydroxy Benzothiocarbohidrazone ¹³ C-NMR spektrumu.....	26
Grafik 3.7. 3-ethoxy-4-hydroxyl Benzothiocarbohidrazone FTIR spektrumu .	26
Grafik 3.8. 3-ethoxy-4-hydroxyl Benzothiocarbohidrazone ¹ H-NMR spektrumu	27
Grafik 3.9. 3-ethoxy-4-hydroxyl Benzothiocarbohidrazone ¹³ C-NMR spektrumu	27
Grafik 3.10. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 3,ethoxy-4-hydroxyl Benzothiocarbohidrazone FTIR spektrumu	28
Grafik 3.11. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 3,ethoxy-4-hydroxyl Benzothiocarbohidrazone ¹ H-NMR spektrumu	29
Grafik 3.12. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 3,ethoxy-4-hydroxyl Benzothiocarbohidrazone ¹³ C-NMR spektrumu	29
Grafik 3.13. 3,5-dimethoxy-4-hydroxyl Benzothiocarbohidrazone FTIR spektrumu	30
Grafik 3.14. 3,5-dimethoxy-4-hydroxyl Benzothiocarbohidrazone ¹ H-NMR spektrumu	30
Grafik 3.15. 3,5-dimethoxy-4-hydroxyl Benzothiocarbohidrazone ¹³ C-NMR spektrumu	31
Grafik 3.16. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 3,5-dimethoxy-4-hydroxyl Benzothiocarbohidrazone FTIR spektrumu.....	32
Grafik 3.17. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 3,5-dimethoxy-4-hydroxyl Benzothiocarbohidrazone ¹ H-NMR spektrumu.....	32
Grafik 3.18. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 3,5-dimethoxy-4-hydroxyl Benzothiocarbohidrazone ¹³ C-NMR spektrumu	33
Grafik 3.19. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 4- <i>N,N</i> , dimethly Benzothiocarbohidrazone FTIR spektrumu	34
Grafik 3.20. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 4- <i>N,N</i> , dimethly Benzothiocarbohidrazone ¹ H-NMR spektrumu	34
Grafik 3.21. <i>NI</i> -(5-Chloro-2-oxoindolin-3-ylidene) 4- <i>N,N</i> , dimethly	

Benzothiocarbohydrazone ¹³ C-NMR spektrumu	35
Grafik 3.22. DPPH kalibrasyon grafiği.....	36
Grafik 3.23. Gallik asit kalibrasyon grafiği	37
Grafik 3.24. Yarı ürünlerin % inhibisyon grafiği.....	38
Grafik 3.25. Son ürünlerin % inhibisyon grafiği.....	38



1. GİRİŞ

Schiff bazları ilk olarak 1864 yılında Nobel ödüllü Alman kimyager Hugo Schiff tarafından bildirildi. Hugo Schiff iminler ve aldehitler üzerindeki araştırmaları sonunda Schiff bazlarını sentezledi. Schiff bazlarının genel formülü $R_1R_2C=NR_3$ şeklindedir. Burada R organik yan zincirdir ve azot atomunun hidrojene değil, bir aril veya alkil grubuna bağlı olduğu bir karbon-azot çift bağı içerir. Bu tanıma göre bazı araştırmacılar Schiff bazını, karbonun bir hidrojen atomuna bağlı olduğu azometinler ile dolayısıyla $RCH = NR$ genel formülüyle sınırlamaktadır [1,2]. Schiff bazlarında -C = N - imin bağı bu bileşiklere geniş bir spektrumda biyolojik aktiviteler kazandırır. İmin bağındaki elektrofilik karbon ve nükleofilik azot farklı nükleofiller ve elektrofillerle mkemmelenme bağlanma sağlayarak bazı hastalıklarda enzimleri veya DNA replikasyonunu inhibe eder. Schiff bazları tüm d blok metalleriyle ve lantanitlerle kompleks oluşturdukları ve bazı metal iyonlarının koordine edilmesi için çok yönlü ligandlar olarak da işe yaradıkları bildirilmiştir. Bunlar arasında sülfonamid Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri tıbbi kimyada özel bir yer tutarlar [3].

Sulfa guanidin, sulfa tiyazol ve sulfametoksazol gibi moleküllerin antibakteriyel ve antifungal özellikleri yanı sıra bazı sülfonamid Schiff bazlarının ve bunların metal komplekslerinin karbonik anhidraz enziminin inhibitörleri olduğu bildirilmiştir [4]. Schiff bazlarında azot gibi potansiyel donör bölgeler ve yapısal çeşitlilikleri olması nedeniyle faydalı şelatrlerdir [5,6]. Bir Schiff bazı C=O grubunun yerine C=N-R grubunun geçtiği, genelde bir aldehit veya ketonun bir birincil aminle kondenzasyonu ile oluşur. Burada R alkil veya aril grubu olabilir. Aril sübstitüentler içeren Schiff bazları önemli derecede daha karardır ve daha kolay sentezlenir, alkil sübstitüentler içerenler ise nispeten kararsızdır. Alifatik aldehitlerin Schiff bazları nispeten kararsızdır ve kolayca polimerize olabilir [7].

Schiff bazları çoğunlukla organik çözücülerde çözünen kristal formda zayıf bazlardır. Bunlar, anhidrz ortamda asitlerle tuz oluştururlar ve sulu ortamlarda hidrolize uğrayarak amin ve aldehit verirler. Bazı Schiff bazları asetat ve sentetik fiberlerin boyanmasında ve aynı zamanda renkli fotoğrafçılıkta kullanılırlar [8]. Salisil

aldehitlerden türetilen azometinlerle bir dizi Schiff bazında kantitatif yapı ile antitümör aktivite arasındaki ilişkinin incelendiği araştırmalar bildirilmiştir [9, 10].

1.1. Schiff Bazlarının Sınıflandırılması

Schiff bazları ve metallerle yaptıkları kompleks ligandlar üzerindeki donör atomlara göre sınıflandırılırlar ve metal iyonuyla kovalent bağların kurulabileceği ikiden fazla pozisyon bulundurlar. Şelasyon yapılabilecek iki veya üç pozisyonu olan bu moleküllere sırasıyla bi- veya tridentat ligandlar denir. Schiff bazları moleküllerin tipi ve fonksiyonel gruplarına göre sınıflandırılabilir. Buna göre, O, N, S, v.s. gibi donör atomları içeren çok sayıda organik ve inorganik ligandlar mevcuttur.

1.1.2. Oksijen Ligandlarının Metal Şelatları

Oksijen atomları üzerinden koordine olan Schiff bazları oksi-anyonları, alkanetleri, dikarboksilatları, O-hidroksil karbonil bileşiklerini v.s. içerir. Nispeten nadir olan dört üyeli şelatların komplekslerde (M - C = O) şeklinde bulunduğu kabul edilir. Elektronik ve kızılötesi spektrum çalışmaları dikarboksilik asitlerin metal komplekslerinde beş üyeli halka yapısı bulunduğunu düşündürmektedir. Altı, yedi veya sekiz üyeli halka yapısı da bildirilmiştir [11].

1.1.3. Azot Ligandlarının Metal Şelatları

Azot içeren ligandları olan Schiff bazları alkil ve aril diaminler, süstitüe 1, 10-fenantrolin ve 2, 2' bipiridil türevleri, biguanid ve bunların türevlerini v.s. içerir. Bu tip kompleksler (A) alkil-ve aril-amin metal kompleksleri ve (B) aromatik heterosiklik baz kompleksler olarak iki ana gruba ayrılabilir.

1. 2. Schiff bazlarının önemi

Schiff bazlarının doğal biyolojik maddelerle yapısal benzerlik ve uygun yapısal özelliklerin tasarlanmasını mümkün kılan sentez esnekliği gibi mükemmel avantajları vardır [12-13]. Schiff bazlarının gıda endüstrisi, boya endüstrisi, analitik kimya,

kataliz, fungusid, agrokimya ve biyolojik aktiviteler, farmasötik endüstriler ve tıbbi tedaviler gibi geniş bir yelpazede kullanım alanları vardır [14]. Önemli sayıda Schiff bazı kompleksleri modern koordinasyon kimyasının gelişiminde ufuk açıcı bir rol oynamakla kalmamışlar, aynı zamanda inorganik biyokimya, kataliz ve optik materyallerin gelişiminde de kilit rol oynamışlardır [15]. Özellikle oksijen ve azot gibi donörlerle şelasyon yapmış olan Schiff bazları bakteriler, mantarlar ve bazı tümör tiplerine karşı geniş bir çeşitlilikte biyolojik aktiviteleri olduğu ve ayrıca birçok biyokimyasal, klinik ve farmakolojik özellikleri de olabileceği bildirilmiştir [16-19].

Schiff bazları birincil aminlerin ve karbonil bileşiklerinin kondansasyon reaksiyonları yoluyla analitik tayinlerde, pH ve çözücü değişiklikleri üzerine spektroskopik analizler ile yaygın olarak kullanılmaktadır [20]. Hala bir çok araştırmada hidroksil grubuyla orto-sübstitüsyon sonunda aromatik aldehit kaynaklı Schiff bazlarının bidentat ligand olarak hareket edebilme yeteneği dikkat çekmektedir. Günümüzde Schiff bazlarının koordinasyon kimyasıyla ilgili araştırma alanı son derece genişlemiş, biyo-inorganik kimya, biyomedikal uygulamalar, kataliz ve materyal bilimlerinde önemli bir yer tutmuştur. [21].

1.3. Schiff Bazlarının Biyolojisi

Schiff bazlarının bir çok bilimsel yayında antimikrobiyel, antibakteriyel, antifungal, anti-inflamatuar, antikonvülzan, antitümör ve anti-HIV aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [22]. Schiff bazı yapısının biyolojik açıdan bir başka önemi ökaryotik hücrelerin mitokondrilerinde ve sitosollerinde gerçekleşen transaminasyon reaksiyonlarıdır [23]. Schiff bazı oluşumu 11-cis-retinal aldehit grubuyla amino grubu arasında gerçekleşen görme kimyasında da yer alır [24]. Özellikle A vitamininden türetilen aldehit ile göz retinasının opsin proteini arasındaki imin bağı görme kimyasında önemli rol oynar.

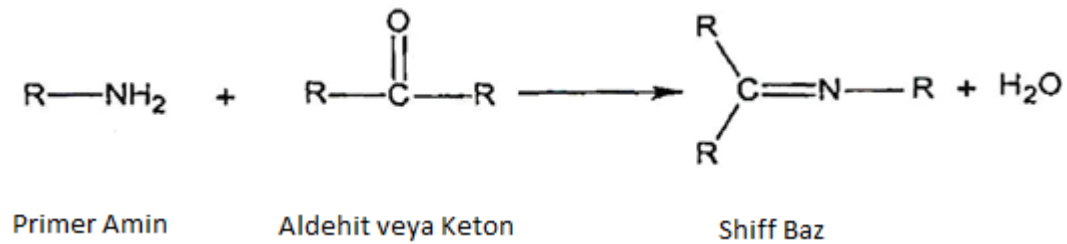
Schiff bazlarının nitro ve halo türevlerinin antibakteriyel ve antitümör aktivitelerinin bulunduğu bildirilmiştir. Nitro ve fenil sübstitüe Schiff bazlarının daha aktif oldukları ama standart ilaç aktivitesinden daha düşük olduğu bilinmektedir. Çoğu heterosiklik halkalardan türetilen Schiff bazlarının geniş bir yelpazede farmakolojik aktiviteye

sahip oldukları, anti-inflamatuar, alerji inhibitörleri üzerinde azaltıcı aktivite, radikal temizleme, analjezik ve antioksidan etkileri bildirilmiştir [25].

Yeni güçlü aktiviteye sahip kemoterapötik Schiff bazlarının geliştirilmesi ilaç kimyagerlerinin son günlerde ilgisini çekmektedir. Ayrıca Schiff bazlarının rapor edilen metal komplekslerinin kanser hedeflemesi yapan radyofarmasötikler olarak geçiş metallerinin koordinasyon kimyasında şelasyon aracı olarak kullanıldığı bildirilmiştir [26]. Schiff bazları imin grubuyla, transaminasyon ve rasemizasyon reaksiyonlarındaki mekanizmanın açıklanmasına yardım eder [27]. Bunlar aynı zamanda diyabet, AIDS ve kanser tedavisinde ilaç direncine de katılırlar ve anti-malarya tedavisinde de sıklıkla denenmektedir [28]. Ayrıca Schiff bazları enzimlerin immobilizasyonu içinde, amino veya karbonil substratlarıyla etkileşimini içeren enzimatik reaksiyonlarda önemli bir ara ürün olarak görülmektedir. Schiff bazları bazı endüstriyel ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin halka kapanması yoluyla, siklo-adisyon ve yer değiştirme reaksiyonları yoluyla hazırlanmasında sentol olarak kullanılmıştır [29]. Schiff bazları organik bileşiklerin önemli bir sınıfıdır ve analitik, biyolojik ve inorganik kimya gibi birçok alanda uygulama alanları vardır [30].

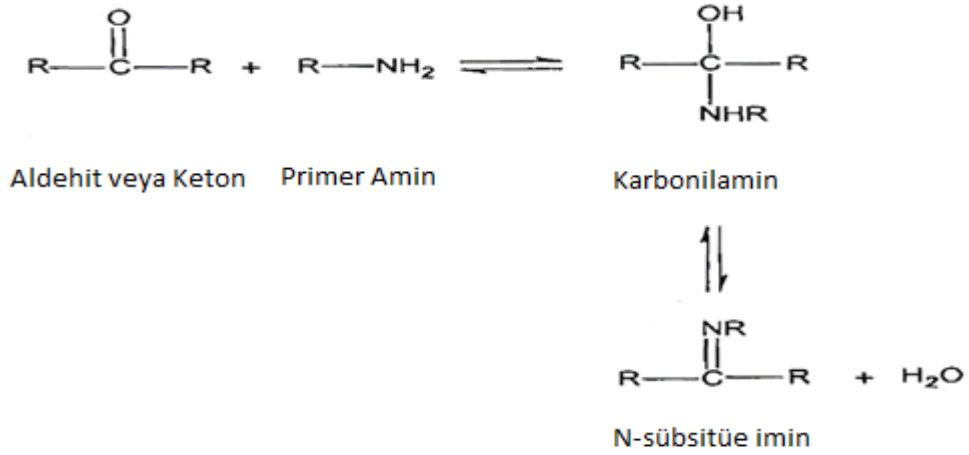
1.4. Schiff Bazlarının Sentezi

Schiff bazı bir aldehit veya ketonun grubunun aşağıdaki şemaya göre bir birincil aminle kondansasyonu ile oluşur:



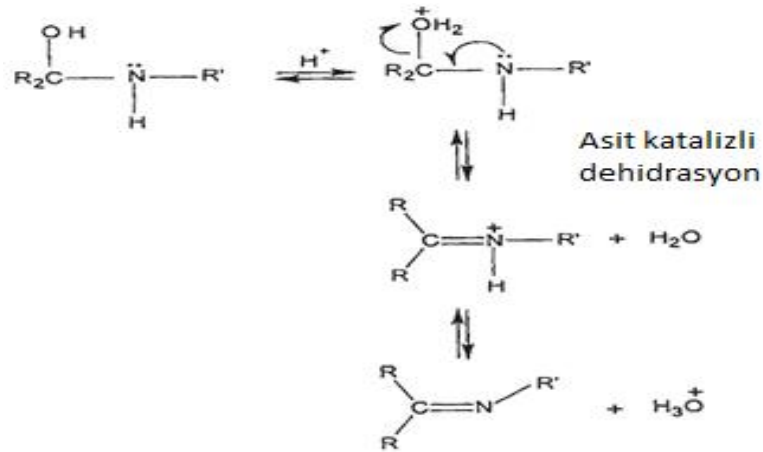
Şekil 1.1 Schiff Bazlarının Sentezi

Burada R alkil veya aril grubu olabilir. Bir Schiff bazının aldehitlerden veya ketonlardan oluşturulması tersinir bir reaksiyondur ve genellikle asit veya baz kataliziyle ısıtarak yapılır.



Şekil 1.2. Karbinol Amin Oluşumu ile Schiff Bazlarının Sentezi

Oluşum genellikle ürünün ayrılması veya suyun uzaklaştırılması ya da her ikisiyle tamamlanır. Birçok Schiff bazı aldehitler veya ketonlar oluşacak şekilde sulu asit ve bazlarla geri hidrolizlenebilir. Schiff bazı oluşum mekanizması karbonil grubuna nükleofilik temasın bir başka türüdür. Nükleofil amindir ve mekanizmanın birinci kısmında aldehit veya ketonla reaksiyon vererek karbinol amin denen kararsız bir bileşik verir. Karbinol amin bir alkol olduğundan, asit veya baz katalizli yollarla dehidratasyona girer. Aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi Schiff bazı oluşumu aslında iki tipte reaksiyonun sıralanmasıdır, yani adisyon ardından eliminasyon gelir.



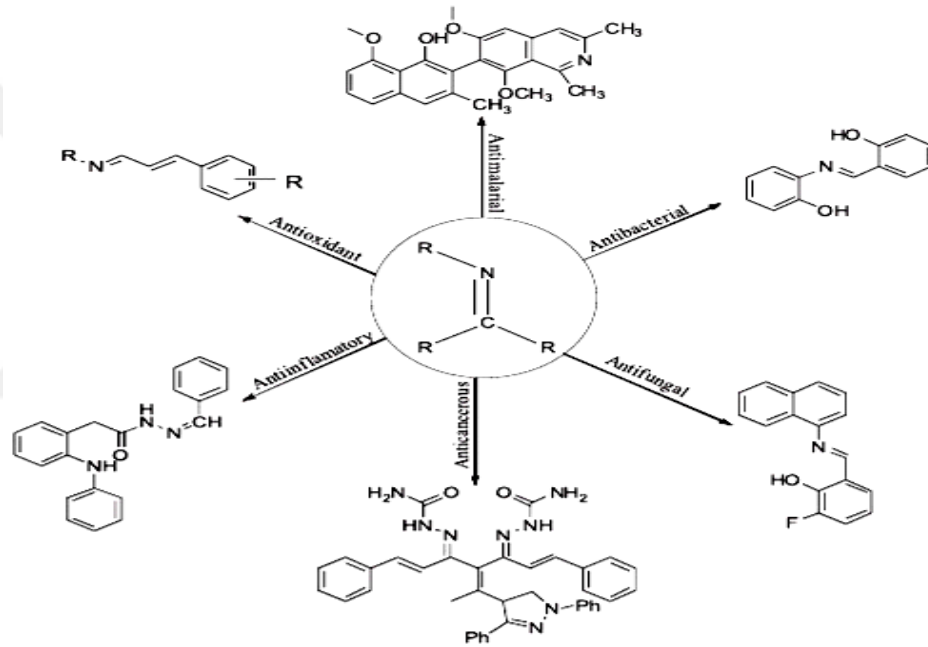
Şekil 1.3 Asit Katalizli Ortamda Schiff Bazlarının Sentezi

Tipik olarak karbinol amin dehidratasyonu Schiff bazı oluşumunda hız belirleyici adımdır ve reaksiyonun asitlerle katalizlenmesinin nedeni de budur. Aminler bazik bileşikler olduğundan asit konsantrasyonu çok yüksek değildir. Amin protonlanır ve

non-nükleofilik hale gelirse denge sola kayar ve karbinol amin oluşmaz. Bu yüzden çoğu Schiff bazının sentezi en iyi şekilde hafif asidik pH ortamında olur. Karbinol aminlerin dehidratasyonu bazlar tarafından da katalizlenir. Bu reaksiyon uyumlu bir reaksiyon olmamasının dışında, bir anlamda alkil halojenürlerin eliminasyonu reaksiyonudur ve anyonik bir ara ürün üzerinden iki adımda yürür.

1.5. Schiff Bazlarının Farmakolojisi

Biyolojik olarak aktif moleküller olan Schiff bazlarının çeşitli farmakolojik aktiviteleri olduğu gösterilmiştir [31,32].



Şekil 1.4 Farmakolojik olarak aktif Schiff bazları

1.5.1. Anti-malarya Aktivite

İlaça dirençli malarya pestisitlerin yaygınlaşması ve mevcut anti-malarya ilaçların toksisitesi nedeniyle dünya nüfusunun %40'ından fazlası malarya parazitlerine maruz kalmakta, bu yüzden etki mekanizmaları farklı olan daha yenilikçi ve daha az toksik etkin anti-malarya ilaçların geliştirilmesi gerekmektedir. Azometin (C=N) içeren bileşikler ilaç direnci sorununu hafifletme potansiyeli olan moleküllerdir. Sulfonamid türevi Schiff bazlarının ve türevlerinin ve tiyosemikarbazon türünün iyi anti-malaryal özellikleri olduğunu bildirilmiştir [33,34].

1.5.2. Antibakteriyel Aktivite

Enfeksiyöz hastalıklarla ilişkili mortalite artışı antibiyotiklere karşı çoklu direnci olan bakterilerle doğrudan ilişkilidir [35,36]. Yeni ve daha etkin etki mekanizmaları olan yeni antibakteriyel ajanların geliştirilmesi kesinlikle acil bir tıbbi ihtiyaçtır [37].

Schiff bazları umut veren antibakteriyel ajanlar olarak görülmektedir. Örneğin N-(salisiliden)-2-hidroksianilin Mycobacterium tuberculosis H37Rv'ye karşı etkilidir, MIC değeri 8 µg/mL'dir. Bu bileşiğin selektifliği 1774 makrofaj deneyiyle kontrol edilmiştir. 1000 µg/mL gibi yüksek konsantrasyonlarda test edildiğinde bile 1774 makrofaj üzerinde sitotoksik etki gözlenmemiştir. İlgili deney şartlarında makrofajların %80'inden fazlası canlı kalmıştır, bu da bileşiğin selektifliğinin yüksek olduğunu göstermektedir. 5-kloro-salisilaldehit ve birincil aminlerin kondenzasyonu ile türetilen bir dizi Schiff bazının sentezi ve antimikrobiyel aktiviteleri kısa süre önce bildirilmiştir [38].

Eldeki antibiyotik ilaçlara karşı direnç de modern dünyanın gelecekte karşılaşacağı ve hızla büyümekte olan sorunlardan biridir. Bu sorun kendi öncül Schiff bazlarından daha yüksek antifungal aktivitesi olduğu bildirilen N,N etilen (bis 1-siklopropil-6-floro-4-okso-7- (piperazin-1-il)-kinolin-3-karboksilik asitten türetilen Schiff bazlarının metal kompleksleriyle hafifletilebilir [39]. Schiff bazlarının oksovanadyum (IV) kompleksleri ligandlarına kıyasla daha büyük aktivite göstermektedir [40]. Ayrıca, şitozan Schiff bazlarının Colletotric humlagenarium ve Botrytis cinerea gibi birçok mantar suyunun üremesini engellediği bildirilmiştir [41].

Ayrıca, isatin tabanlı Schiff bazlarının Microsporum gypseum ve Microsporum audouinii gibi bazı mantar sujlarına karşı kayda değer antifungal aktivite gösterdiği ve isatin Schiff bazı türevlerinin de Cryptococcus neoformans (C. neoformans), Epidermophyton floccosum (E. floccosum) ve Candida albicans (C. albicans) türlerine karşı anti-fungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir [42].

1.5.3. Antiviral Aktivite

Günümüzde çok sayıda viral hastalık ya aşılama yaklaşımını benimseyerek ya da antiviral ilaçlarla tedavi edilmektedir. Viral hastalıklarda bildirilen ilaç direnci insanlık açısından ciddi bir konudur; bu yüzden yeni terapötik moleküllere sürekli olarak ihtiyaç duyulmaktadır [43]. İnfluenza, rubella, suçiçeği ve polio gibi sık görülen bazı viral hastalıklar aşılama ile kontrol edilebilirken hepatit gibi bazı viral hastalıklar için halen aşı araştırmaları yapılmaktadır [44,45]. Bu yüzden Schiff bazları bildirilen antiviral etkileri nedeniyle hayati roller oynayabilirler. İsatın ve bisatinden türetilen Schiff bazlarının çeşitli virüs suşlarına karşı aktivite gösterdiği bildirilmiştir [46]. Ayrıca, ön ilaç olan abacavir'den (Ziagen) türetilen Schiff bazlarının iyi antiviral aktivite gösterdikleri bildirilmiş ve deneyler bunların daha sonra klinikte anti-HIV tedavisinde kullanılacak güçlü öncü moleküller olduğunu göstermiştir [47]. Ayrıca, 2-fenilkinazolin-4(3H)-on Schiff bazları kedi coronavirus, influenza virüsleri ve Herpes simplex tip 1 ve 2 gibi bazı suşlara karşı antiviral aktivite gösterdiği bildirilmiştir [48]. Bu Schiff bazlarının antiviral potansiyeli literatürdeki yayınlardan anlaşılmaktadır ve bu yüzden daha hedefli araştırmalar ilaç adayı olarak kullanılacak yeni öncü bileşiklerin geliştirilmesine yardım edebilir. 5- amino-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol'den türetilen bir dizi Schiff bazı ligandları ve bunların metal kompleksleri sentezlenmiş ve antiviral özellikleri değerlendirilmiştir [49].

1.5.4. Anti-kanser Aktivite

Kanser kuşkusuz toplumumuzun karşı karşıya olduğu ana sağlık sorunlarından. İnsan vücudunda 200'den fazla kanser tipi bildirilmiştir. Kumarin ve pirazol aldehitten elde edilen Schiff bazları kanserli hücre soyları üzerinde test edilmiş ve hafif anti-kanser etkileri olduğu görülmüştür. Aldoz grubu içeren bazların da anti-inflamatuar aktiviteleri olduğu bildirilmiştir [50].

Yeni tip kanser ilaçlarının keşfi için çalışmalar devam etmektedir ve bu ilaçların DNA ile etkileşim mekanizmaları da araştırılmaya devam etmektedir. Bu amaçla çeşitli Schiff bazlarının metal kompleksleri ilaç olarak kullanılmıştır. Bakır (II) kompleksleri içeren ve *S*-benzilde tiyokarbamat ve sakkarinat'tan türetilen Schiff bazları anti-kanser

özellikler göstermektedir. Bu kompleksler lösemik hücre soyuna (HL-60) karşı aktiftir. Bu aktivite standart kanser ilacı Doksorubisin aktivitesinden yüksektir [51].

Schiff bazlarının yüksek antitümör aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir. Tümör hücrelerinde *N*-hidroksi- *N'*-aminoguanidin imin türevleri ribonükleotid redüktazı inhibe ettiğinden, bunlar lösemi tedavisinde kullanılabilir [52]. Özaslan ve ark. PDH [*N*-(1-fenil-2-hidroksi-2-fenil etilidin)-2,4-dinitrofenilhidrazin], PHP [*N*-(1-fenil-2-hidroksi-2-fenil etilidin)-2'-hidroksi fenil imin] ve HHP [*N*-(2-hidroksi benzilidin)-2-hidroksi fenil imin] Schiff bazlarının fare EAC hücrelerinde ortalama tümör ağırlığını ve kanser hücrelerinin çoğalmasını düşürdüğünü bildirdiler. Ayrıca, bunlar düşmüş hemoglobin, eritrosit (RBC) ve akyuvar (WBC) gibi hematolojik parametreleri de doğru değerlere yükseltebilmektedirler. Bunlar hematopoietik sistem üzerinde koruyucu etki de göstermektedirler [53].

1.5.5. Antioksidan Aktivite

Yaşlanma insanların yüzleşmek zorunda oldukları bir fenomendir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi zamanın geçmesiyle birlikte artar ve insan vücudunda kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok fizyolojik bozukluğa yol açar. Schiff bazları ve metal kompleksleri ROS üretimi üzerinde önemli bir rol oynayarak antioksidan özellikler gösterebilirler. Örnek olarak yakın bir zamanda doğal fenil propenden metoksillenmiş sinnamil aldehitlerle türetilen Schiff bazlarının ve kalay metal komplekslerinin antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır [54].

Timol ve karvakrol Schiff bazı türevleri üzerinde 5 µg/mL konsantrasyonla yapılan yeni bir çalışmada % 60-90 inhibisyonla antioksidan aktivite gözlenmiştir [55]. Ayrıca, 2-oksokinolin-3-karbaldehid Schiff bazlarının mükemmel antioksidan ajanlar oldukları ve aktivitelerinin standart olarak kullanılan askorbik asitle karşılaştırılabilir düzeyde antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir [56].

Yüksek serbest radikal düzeyleri hücrelerde lipidler, proteinler, enzimler ve DNA gibi biyomoleküllerde hasara neden olabilir. Oksidatif stres kaynaklı DNA hasarı kanserin ana nedeni olarak kabul edilmektedir [57]. Oksidatif hasarın en aza indirilmesi bu

hastalıkların önlenmesinde veya tedavisinde önemli bir yaklaşım olabilir. Çünkü antioksidanlar birçok hastalıkta profilaktik ve terapötik ajanlar olarak serbest radikal oluşumunu durdurabilir veya oksitlenme zincir reaksiyonunu kesintiye uğratabilir [58].

1.5.6. Antifungal aktivite

Literatürde yaşamı tehdit eden sistemik fungal enfeksiyonlar bildirilmiştir [59]. Bunun temel nedeni ileri yaşta olanlar, büyük cerrahi operasyonlar geçirenler, immünyüpresif tedavi, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), kanser tedavisi ve solid organ ve hematopoietik kök hücre nakli gibi nedenlerle risk altındaki hastaların sayısındaki artıştır [60]. Daha etkili antifungal ajanların araştırılması bazı Schiff bazlarının umut veren antifungal ajanlar olduğu da göstermiştir.

Funguslar bitkisel patojenlerdir, geniş bir yelpazede hastalık yaparlar ve mikotoksinler gibi ikincil metabolitlerin ana kaynaklarıdır [61]. Gıdaların funguslarla kontaminasyonu ve birlikte bulunan mikotoksinler insan ve hayvan sağlığı için tehdit oluşturur ve ekonomiyi de ciddi derecede bozar. Yakın bir zamanda Maddila ve ark. benzotiyazol pirimidin türevlerinden elde edilen yeni Schiff bazlarının sentezini ve antifungal aktivitelerini bildirdiler [62]. Schiff bazları umut veren antifungal ilaçlar olarak görülmekte ve daha etkin antifungal ajanların araştırılması devam etmektedir [63].

1.6. Modern Teknolojilerdeki Uygulama

Schiff bazlarının fotokromik ve termokromik özellikleri yanında biyolojik aktiviteleri bunların modern teknolojide uygulanabilir olmasını sağlamaktadır. Bunlar diğer alanların yanında optik bilgisayarlar, radyasyon ölçümü ve kontrolü, görüntüleme sistemleri ve moleküler hafıza depolama, organik materyaller olarak tersinir optik hafızalar ve biyolojik sistemlerdeki fotodetektörlerdir [64,65].

Schiff bileşikleri fotokromik özellikleri sayesinde fotostabilizörler, güneş enerjisi kolektörleri ve solar filtreler olarak davranabilirler ve ayrıca optik-ses kayıt

teknolojisinde de kullanılabilirler [66]. Schiff bazlarının dikkate değer özellikleri arasında sıvı kristal özellikleri, şelasyon yeteneği, termal stabilite ve optik nonlineerlikte vardır [67,68]. Schiff bazlarının termal stabilitesi sayesinde, gaz kromatografisinde durağan faz olarak da kullanılabilir [69]. Bu bileşiklerin optik nonlineerliği bunların elektronik materyallerde, optik anahtarlarda ve fotonik bileşenlerde kullanılmasını sağlar [70]. Schiff bazları elektriksel iletkenler olarak, fotoelektrokimyasal süreçlerde katalizör olarak, elektronik materyallerde ve mikroelektronik ekipmanlarda, organik pillerde ve elektrokromik gösterge aygıtlarında geniş kullanım alanları vardır [71].

Schiff bazları korunacak yüzey üzerinde spontan olarak tekli bir tabaka oluşturma yetenekleri nedeniyle etkin korozyon inhibitörleri olarak kullanılırlar. Schiff bazlarında imin grubunun, aromatik halkanın ve elektronegatif azot, oksijen ve kükürt atomlarının elektron bulutları sayesinde bu bileşikler hafif çelik, bakır, alüminyum ve çinkonun korozyonunu etkin bir şekilde önler [72].

Schiff bazları deri sanayi, gıda ambalajları ve tekstilde solmaz boya olarak kullanılırlar. Mükemmel ışık direnci ve depolama yeteneklerine sahiptir ve asidik gazlar (CO₂) içinde bile parçalanmazlar.

1.7. Sentez ve Kimyasal Analizlerde Uygulama

Schiff bazları bir organik ara ürün grubudur ve sıklıkla sentez ve kimyasal analizlerde kullanılır. Bunlar farmasötik ve agrokimya endüstrisinde üretim için kullanılmaktadır. Schiff bazları hidrojen siyanür reaksiyonunda aminoasit öncüllerini oluşturabilirler (Strecker sentezi). Şiral Schiff bazları ayrıca aminoasitlerin asimetric sentezinde başlangıç substratın olarak ve asimetric sentezde katalizör olarak da kullanılmaktadır [73].

Diğer açılardan, Schiff bazları ultraviyole ışıkta oksidatif halka kapanması geçirerek kinolin ve izokinolin polisiklik türevlerinin hazırlandığı reaksiyonun öncülleridir. Bunlar aynı zamanda kriptatlar, koronatlar ve podatlar gibi asiklik ve makrosiklik bileşiklerin hazırlanmasında da kullanılır [74]. Bu bileşikler parmak izlerinin tespitine

yardım eden Ruhemann mor boyasının oluşumunu da sağlar (aminoasit ve ninhidrin arasındaki reaksiyon) [71].



2. MATERYAL VE METOD

2.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

5-kloro isatin, tiyokarbohidrazon ve aldehitler Sigma-Aldrich Co. LLC. firmasından sağlanmıştır. Her aşamada deiyonize saflıktaki su kullanıldı. C, H ve O elementel analizleri ve FTIR analizleri Kastamonu Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında yapıldı. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR analizleri ise Bolu Abant Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Bütün çözücüler analitik saflıkta kullanılmıştır. Absorbanslar, SHIMADZU UVmini-1240 UV-Visible spektrofotometre (Schimadzu Corp., Kyoto, Japan manufactures) ile 517 nm de, 1cm kalınlığında bir çift denk kuartz küvet kullanılarak ölçüldü.

Çalışmada sentezlenen bileşikler iki aşamada incelendi. Birinci aşamada yarı ürünlerin sentezi yapıldı ve sentezlenen bileşikler Tablo 2.1’de verildi. İkinci aşamada son ürünlerin sentezi yapıldı ve sentezlenen bileşikler Tablo 2.2 ‘de verildi.

Bu çalışmada kullanılan kimyasal malzemeler aşağıdaki gibidir:

- 1) Tiyokarbohidrazon
- 2) Benzaldehit
- 3) 4, hidroksi benzaldehit
- 4) 3,5 dimetoksi-4-hidroksi –benzaldehit
- 5) 3,etoksi-4-hidroksi –benzaldehit
- 6) *NI*- 5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin
- 7) 4-*N,N*, dimetil benzaldehit

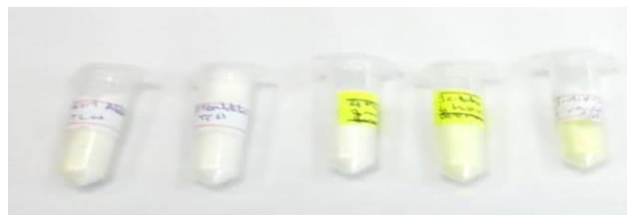
Tablo 2.1. *Sentezlenen Bileşiklerin Listesi (Yarı Ürün)*

Bileşik Numarası	Bileşik Adı (Yarı Ürün)	Molekül Yapısı
1*	Benzotiyokarbohidrazon	
2*	4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon	
3	3-etoksi-4- hidroksi benzotiyokarbohidrazon	
4	3,5-dimetoksi-4- hidroksi benzotiyokarbohidrazon	
5*	4-N,N-dimetil benzotiyokarbohidrazon	

*Bu bileşikler daha önce sentezlenmiş ve literatürde mevcuttur.

Tablo 2.2. *Sentezlenen Bileşiklerin Listesi (Son Ürün)*

Bileşik Numarası	Bileşik Adı (Son Ürün)	Molekül Yapısı
1	NI-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) benzotiyokarbohidrazon	
2	NI-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 4, hidroksi benzotiyokarbohidrazon	
3	NI-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon	
4	NI-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon	
5	NI-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 4-N,N-dimetil benzotiyokarbohidrazon	



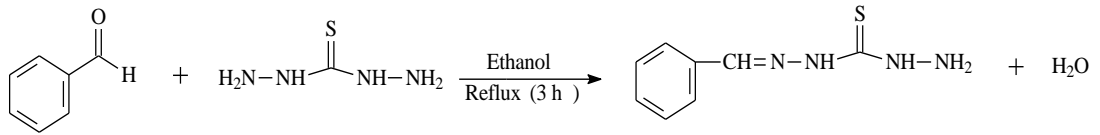
Fotoğraf 2.1. Sentezlenen Yarı Ürünler



Fotoğraf 2.2 Sentezlenen Son Ürünler

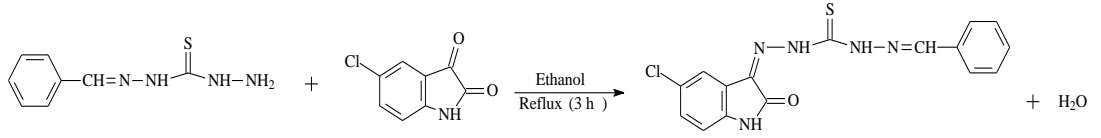
N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) benzotiyokarbohidrazon shiff bazının sentezi:

20 mL Alkol içinde tiyokarbohidrazon çözeltisi, benzaldehit ile muamele edildi. Reaksiyon ortamına 2 damla asetik asit ilavesi yapıldı. Reaksiyon için tiyokarbohidrazon (0.5 g) ve benzaldehit (2.50 mmol) kullanıldı. Reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında 90 °C de ısıtıldı ve soğumaya bırakıldı. Reaksiyon başladıktan sonra beyazdan sarımsı beyaza 6 dakika sonra rengi değişti. Bu şekilde oluşan katı ürün süzüldü ve yeniden kristalize edildi. Elde edilen ara ürün % 75 lik sıcak alkol çözeltisi ile yıkandı. Reaksiyon şeması Şekil 2.1’de verildiği gibidir.



Şekil 2.1. Benzotiyokarbohidrazon sentezi

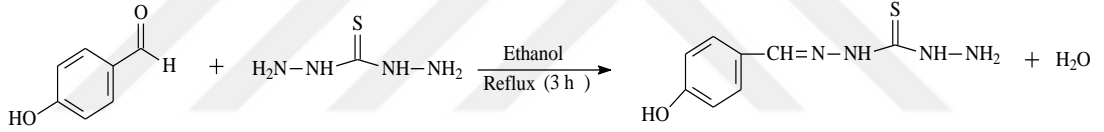
Daha sonra ara ürün (tiyokarbohidrazon’un shiff bazları) 20 mL alkol içinde *N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin)* ile muamele edildi. Reaksiyon ortamına 1 damla derişik H_2SO_4 ilavesi yapıldı. Reaksiyon karışımı için ara ürün olarak elde edilen thioarbohidrazon’un shiff bazlarından (0.70 mmol) ve *N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin)* (0.131 g, 0.70 mmol) kullanıldı. Reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında 90 °C de ısıtıldı ve soğumaya bırakıldı. Elde edilen son ürün % 75 sıcak alkol çözeltisi ile yıkandı. Böylece katı ürün süzüldü ve yeniden kristalize edildi. Son ürün için reaksiyon şeması Şekil 2.2’de verildiği gibidir.



Şekil 2.2. *N1*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) benzotiyokarbohidrazon sentezi

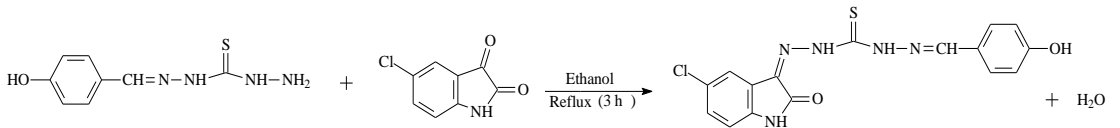
N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon schiff bazının sentezi

20 mL Alkol içinde tiyokarbohidrazon çözeltisi, 4-hidroksi benzaldehit ile muamele edildi. Reaksiyon ortamına 2 damla asetik asit ilavesi yapıldı. Reaksiyon için tiyokarbohidrazon (0.32 g, 3.00 mmol) ve 4-hidroksi benzaldehit (2.50 mmol) kullanıldı. Reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında $90\text{ }^\circ\text{C}$ de ısıtıldı ve soğumaya bırakıldı. Bu şekilde oluşan katı ürün süzüldü ve yeniden kristalize edildi. Elde edilen ara ürün % 75 lik sıcak alkol çözeltisi ile yıkandı. Reaksiyon şeması Şekil 2.3'de verildiği gibidir.



Şekil 2.3. 4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon sentezi

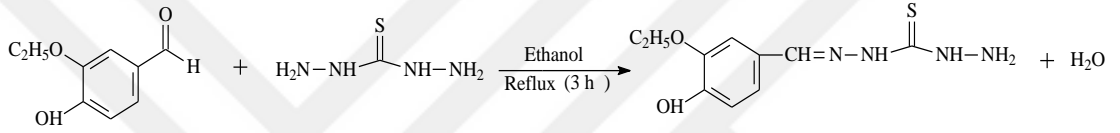
Daha sonra 4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon shiff bazı 20 mL Alkol içinde *N1*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) ile muamele edildi. Reaksiyon ortamına 1 damla H_2SO_4 ilavesi yapıldı. Reaksiyon karışımı için ara ürün olarak elde edilen 4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon shiff bazından (0.70 mmol) ve *N1*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) (0.131 g, 0.70 mmol) kullanıldı. Reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında $90\text{ }^\circ\text{C}$ de ısıtıldı ve soğumaya bırakıldı. Elde edilen son ürün% 75 sıcak alkol çözeltisi ile yıkandı. Böylece katı ürün süzüldü ve yeniden kristalize edildi. Son ürün için reaksiyon şeması şekil 2.4'de verildiği gibidir.



Şekil 2.4. *N1*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon sentezi

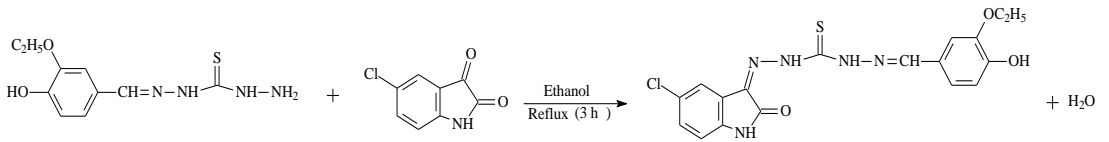
N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3-etoksi -4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon shiff bazının sentezi

20 mL Alkol içinde tiyokarbhidrazon çözeltisi, 3-etoksi-4-hidroksi benzaldehit ile muamele edildi. Reaksiyon ortamına 2 damla asetik asit ilavesi yapıldı. Reaksiyon için tiyokarbhidrazon (0.32 g, 3.00 mmol) ve 3-etoksi-4-hidroksi benzaldehit (2.50 mmol) kullanıldı. Reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında 90 °C de ısıtıldı ve soğumaya bırakıldı. Bu şekil 2.5’de oluşan katı ürün süzüldü ve yeniden kristalize edildi. Elde edilen ara ürün % 75 lik sıcak alkol çözeltisi ile yıkandı. Reaksiyon şeması Şekilde verildiği gibidir.



Şekil 2.5. 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon sentezi

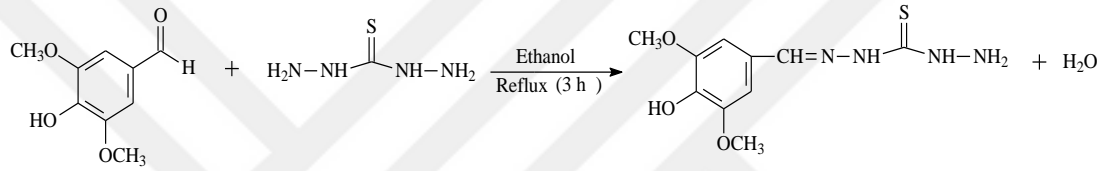
Daha sonra 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon shiff bazı 20 mL Alkol içinde *N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin)* ile muamele edildi. Reaksiyon ortamına 1 damla H₂SO₄ ilavesi yapıldı. Reaksiyon karışımı için ara ürün olarak elde edilen 3- etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon shiff bazından (0.70 mmol) ve *N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin)* (0.131 g, 0.70 mmol) kullanıldı. Reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında 90 °C de ısıtıldı ve soğumaya bırakıldı. Elde edilen son ürün% 75 sıcak alkol çözeltisi ile yıkandı. Böylece katı ürün süzüldü ve yeniden kristalize edildi. Son ürün için reaksiyon şeması şekil 2.6’da verildiği gibidir.



Şekil 2.6. *N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon sentezi*

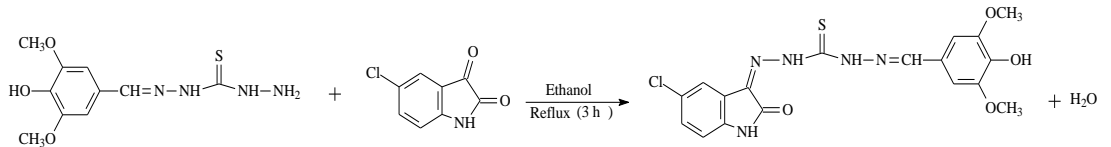
N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon schiff bazının sentezi

20 mL Alkol içinde tiyokarbohidrazon çözeltisi, 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzaldehit ile muamele edildi. Reaksiyon ortamına 2 damla asetik asit ilavesi yapıldı. Reaksiyon için tiyokarbohidrazon (0.32 g, 3.00 mmol) ve 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzaldehit (2.50 mmol) kullanıldı. Reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında 90 °C de ısıtıldı ve soğumaya bırakıldı. Bu şekilde oluşan katı ürün süzüldü ve yeniden kristalize edildi. Elde edilen ara ürün % 75 lik sıcak alkol çözeltisi ile yıkandı. Reaksiyon şeması Şekil 2.7'de verildiği gibidir.



Şekil 2.7. 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon sentezi

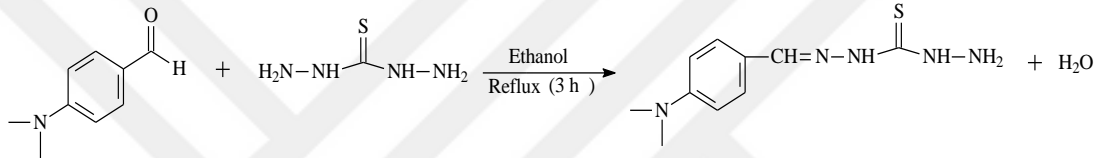
Daha sonra 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon shiff bazı 20 mL Alkol içinde *N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin)* ile muamele edildi. Reaksiyon ortamına 1 damla H₂SO₄ ilavesi yapıldı. Reaksiyon karışımı için ara ürün olarak elde edilen 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon shiff bazından (0.70 mmol) ve *N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin)* (0.131 g, 0.70 mmol) kullanıldı. Reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında 90 °C de ısıtıldı ve soğumaya bırakıldı. Elde edilen son ürün % 75 sıcak alkol çözeltisi ile yıkandı. Böylece katı ürün süzüldü ve yeniden kristalize edildi. Son ürün için reaksiyon şeması şekil 2.8'de verildiği gibidir.



Şekil 2.8. *N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon sentezi*

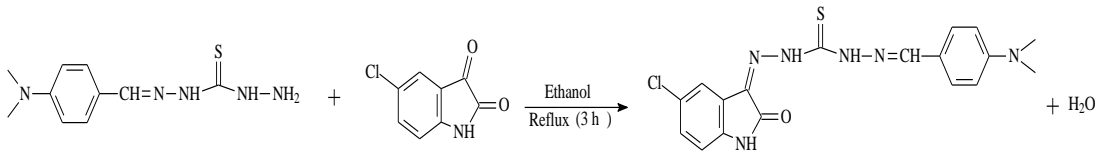
NI-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) N,N-dimetil benzotiyokarbohidrazon shiff bazının sentezi

20 mL Alkol içinde tiyokarbohidrazon çözeltisi, *N,N*-dimetil benzaldehit ile muamele edildi. Reaksiyon ortamına 2 damla asetik asit ilavesi yapıldı. Reaksiyon için tiyokarbohidrazon (0.32 g, 3.00 mmol) ve *N,N*-dimetil benzaldehit (2.50 mmol) kullanıldı. Reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında 90 °C de ısıtıldı ve soğumaya bırakıldı. Bu şekilde oluşan katı ürün süzüldü ve yeniden kristalize edildi. Elde edilen ara ürün % 75 lik sıcak alkol çözeltisi ile yıkandı. Reaksiyon şeması Şekil 2.9'da verildiği gibidir.



Şekil 2.9. *N,N*-dimetil benzotiyokarbohidrazon sentezi

Daha sonra ara ürün *N,N*-dimetil benzotiyokarbohidrazon 20 mL Alkol içinde *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) ile muamele edildi. Reaksiyon ortamına 1 damla H₂SO₄ ilavesi yapıldı. Reaksiyon karışımı için ara ürün olarak elde edilen *N,N*-dimetil benzotiyokarbohidrazon shiff bazlarından (0.70 mmol) ve *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) (0.131 g, 0.70 mmol) kullanıldı. Reaksiyon karışımı 3 saat geri soğutucu altında 90 °C de ısıtıldı ve soğumaya bırakıldı. Elde edilen son ürün % 75 sıcak alkol çözeltisi ile yıkandı. Böylece katı ürün süzüldü ve yeniden kristalize edildi. Son ürün için reaksiyon şeması şekil 2.10'da verildiği gibidir.



Şekil 2.10. *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) *N,N*-dimetil benzotiyokarbohidrazon sentezi

2.2. DPPH Radikali Giderme Metodu

DPPH radikali ticari olarak bulunan, antioksidan kapasite ve aktivite tayinlerinde kullanılan kararlı radikallerden biridir. Etanoldeki çözeltisi mor renklidir ve 515-517 nm'de maksimum absorbanı verir. Antioksidanlar tarafından indirgenğinde rengi açılır ve reaksiyonun ilerlemesi spektrofotometre ile izlenebilir. Antioksidan konsantrasyonu arttıkça DPPH radikalinin rengi daha fazla solar ve böylece antioksidan konsantrasyon tayini yapılabilir. Başlangıçtaki ilk DPPH konsantrasyonunu %50 azaltmak için gerekli antioksidan miktarı antiradikal etkinliği ifade eder ve IC₅₀ (mg/mL) olarak isimlendirilir [75]. IC₅₀ değeri antioksidan aktiviteyi ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir parametredir.

2.3. Antioksidan Aktivite Ölçümleri

Yeni sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivitesinin değerlendirilmesi için öncelikle 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) çözeltisi hazırlandı. Bunun için $4,75 \times 10^{-5}$ mol DPPH 250 mL etanol içinde çözüldü ve stok olarak $1,90 \times 10^{-4}$ M konsantrasyonda kullanıldı. Daha sonra sentezlenen bileşiklerden farklı konsantrasyonlardaki (0.25 µM, 0.50 µM, 1.00 µM, 2.50 µM, 5.00 µM) çözeltileri dimetil sülfoksit (DMSO) içinde hazırlandı.

2.4. Blank (Ethanol + DPPH) Sistem Cözeltisi Hazırlanması

Bu çözelti şu şekilde hazırlandı: 4 mL (stok $1,90 \times 10^{-4}$ M) DPPH + 1 mL etanol ; toplam hacim= 5 mL reaksiyon karışımı.

2.5. Örnek (Bileşik çözeltisi + Ethanol + DPPH) Sistem Cözeltisi Hazırlanması

Bu çözelti şu şekilde hazırlandı: 4 mL (stok $1,90 \times 10^{-4}$ M) DPPH + X mL Bileşik çözeltisi + (1-X) mL etanol; toplam hacim = 5 mL reaksiyon karışımı.

Daha sonra etanol ile hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki DPPH kalibrasyon çözeltilerinin 30 dakika oda sıcaklığı ve karanlıkta inkübe edildikten sonra etanolden

oluşan blank'a karşı 517 nm'de absorbanları kaydedildi. Yüzde radikal sönümleme aktivitesi aşağıdaki formül ile hesaplandı:

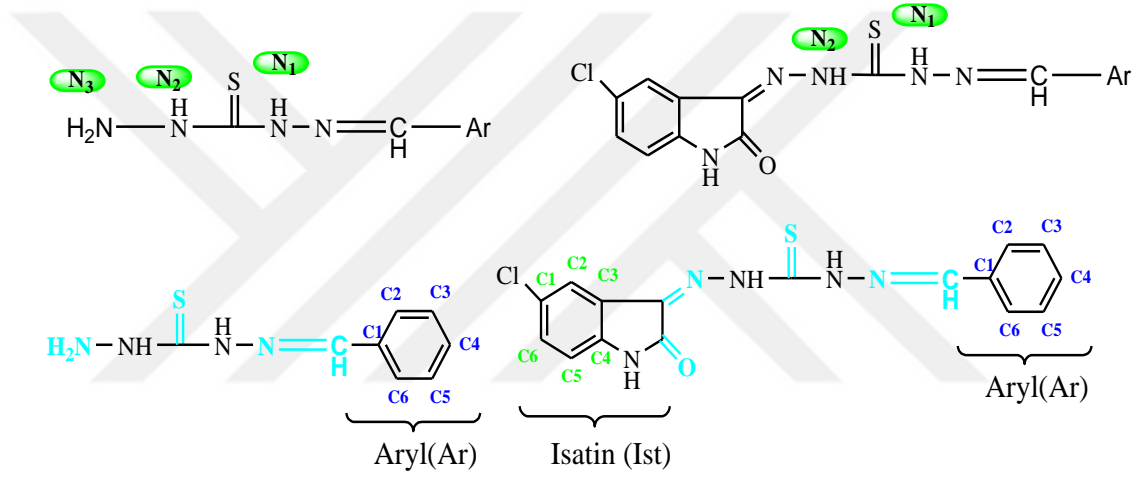
$$\% \text{ inhibisyon} = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100$$

A_0 kontrol solüsyonunun absorbanı (antioksidan ilave edilmemiştir) ve A_1 numune çözeltisinin absorbanı ise (antioksidan olduğunda) [76]. DPPH konsantrasyonunu % 50 oranında azaltmak için gerekli olan antioksidan miktarı, antioksidan aktiviteyi ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir parametredir ve IC_{50} olarak adlandırılır. IC_{50} değeri, sentezlenmiş bileşikler için inhibisyon (%) - konsantrasyon grafiğinden elde edilen " $y = mx + c$ " formül eğrisinden belirlendi [77].

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Sentezlenmiş Thiocarbohidrazone Schiff Bazlarının Karakterizasyonu

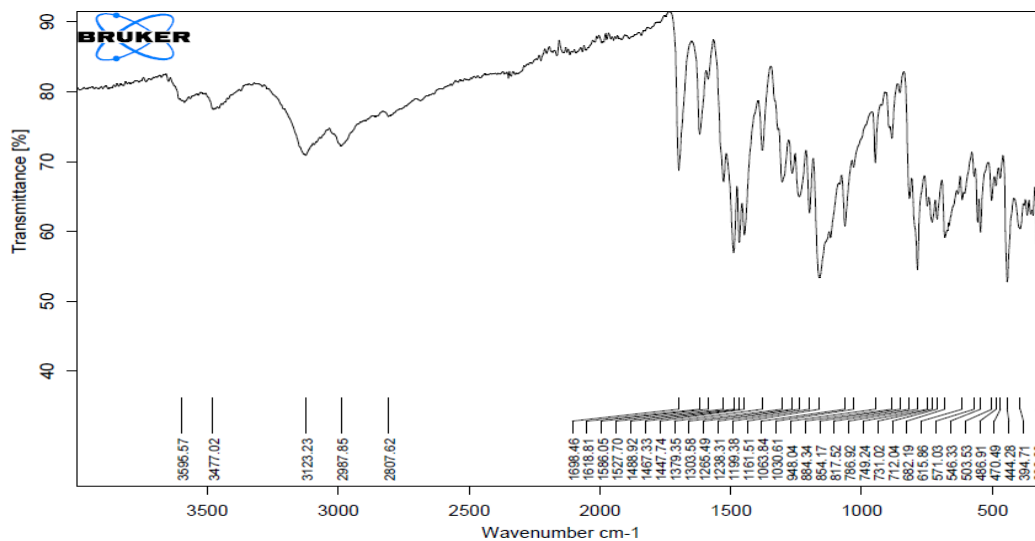
Yeni literatüre kazandırılan 2 adet ara ürün ve 5 adet son ürün olmak üzere toplam 7 adet bileşiğin FTIR ve ¹H-NMR ve ¹³C-NMR analizleri aşağıda verildi. Bu bileşiklerin spektroskopik analizlerinde kullanılan genel yapıları şekil 3.1’de verildiği gibi numaralandırılmıştır;



Şekil 3.1. Sentezlenen bileşiklerin genel yapıları

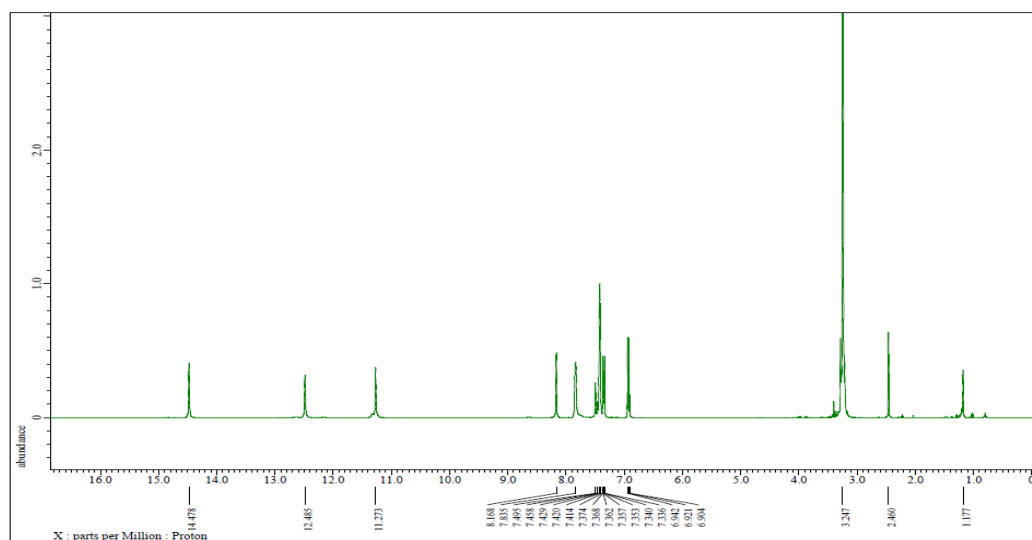
N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) benzotiyokarbohidrazon yapı analizleri

IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 3477 (ν N¹-H), 3595 (ν N²-H), 3035 (ν C-H (Ar.)), 1379 (ν C=S), 1586 (ν C=N), 1199 (ν C-N), 3123 (ν NH (ist)), 817 (ν C-Cl), 1698 (ν C=O (ist)).



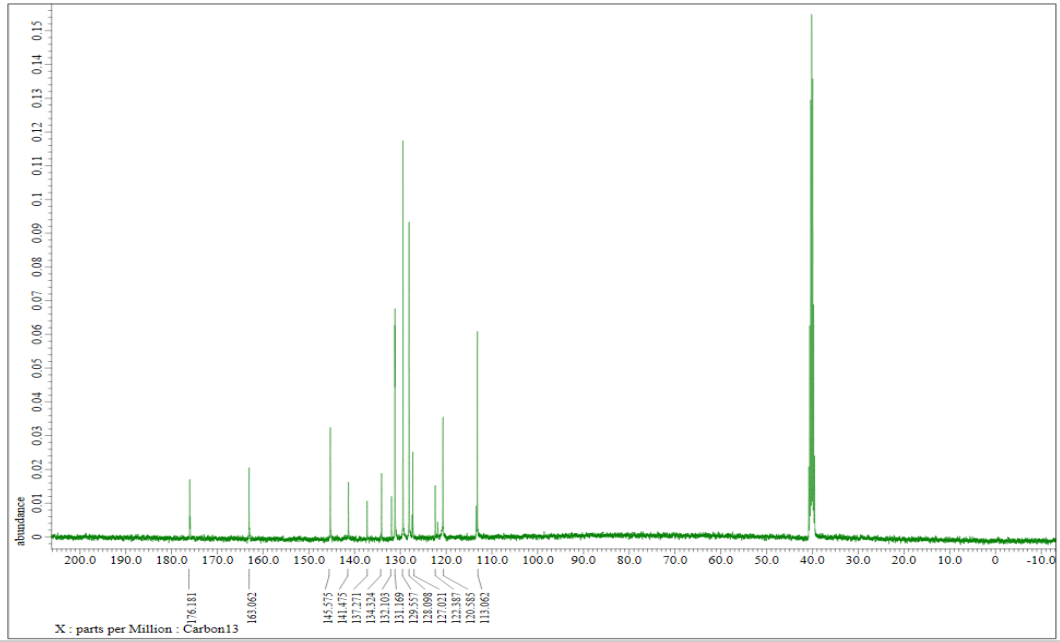
Grafik 3.1. *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) benzotiyokarbohidrazon FTIR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)(ppm): 8.17 ($-\text{CH}=\text{N}$), 12.49 ($-\text{N}^2\text{H}-\text{N}$), 11.27($=\text{N}-\text{N}^1\text{H}$), 7.46-7.34(1H) 6.94- 6.92(4H) ($-\text{Ar H}$), 7.85- 7.80 (2H), 7.49(1H), (Isatin ArH), 14.48 (Isatin NH).



Grafik 3.2. *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) benzotiyokarbohidrazon $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

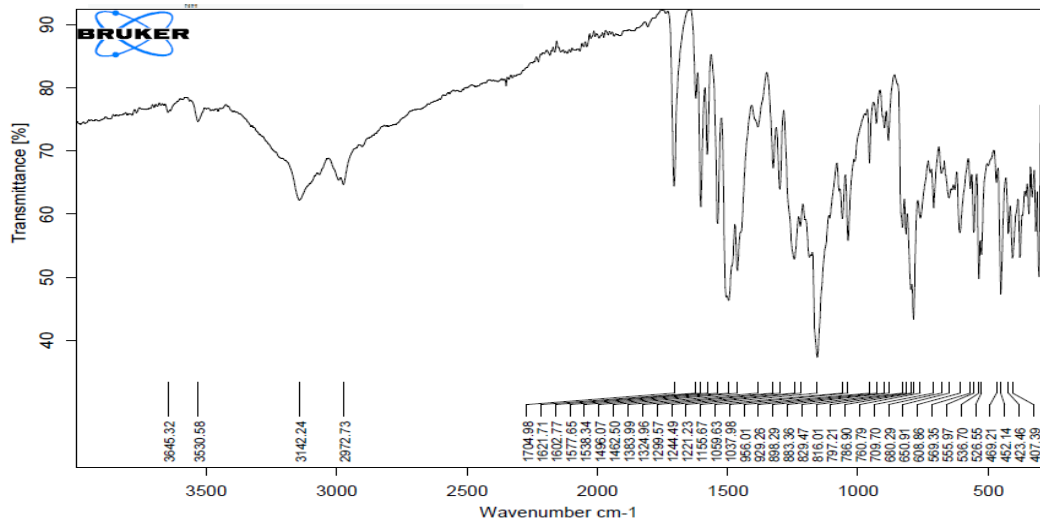
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6)(ppm): 176.2 ($\text{C}=\text{S}$), 141.5 ($\text{CH}=\text{N}$), 134.3 (Ar C1), 129.6(Ar C2), 128.1(Ar C3), 127,0(Ar C4), 128.1(Ar C5),129.6 (Ar C6), 145.6($\text{C}=\text{N}$), 163.1 ($\text{C}=\text{O}$), 132.1 (Ist C1), 120.6 (Ist C2), 122.4 (Ist C3), 137.3 (Ist C4), 113.1 (Ist C5), 131.2 (Ist C6).



Grafik 3.3. *N1*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) benzotiyokarbohidrazon ^{13}C -NMR spektrumu

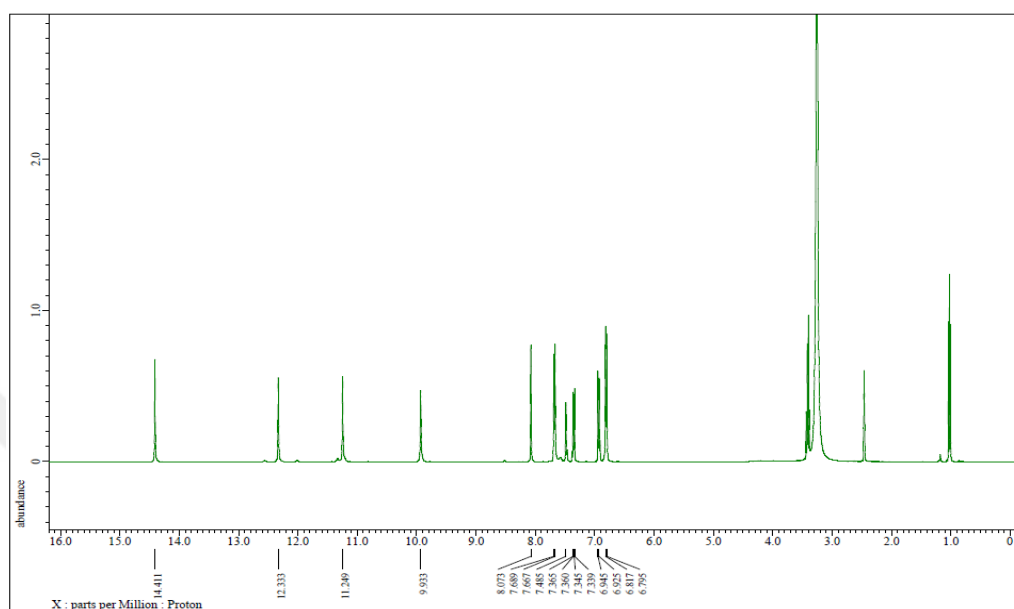
N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon yapı analizleri :

IR (cm^{-1}) ν_{max} : 3530 ($\nu \text{N}^1\text{-H}$), 3645 ($\nu \text{N}^2\text{-H}$), 3035 ($\nu \text{C-H (Ar.)}$), 1384 ($\nu \text{C=S}$), 1578 ($\nu \text{C=N}$), 1221 ($\nu \text{C-N}$), 3142 (νOH), 3187 ($\nu \text{NH (ist)}$), 883 ($\nu \text{C-Cl}$), 1704 ($\nu \text{C=O (ist)}$).



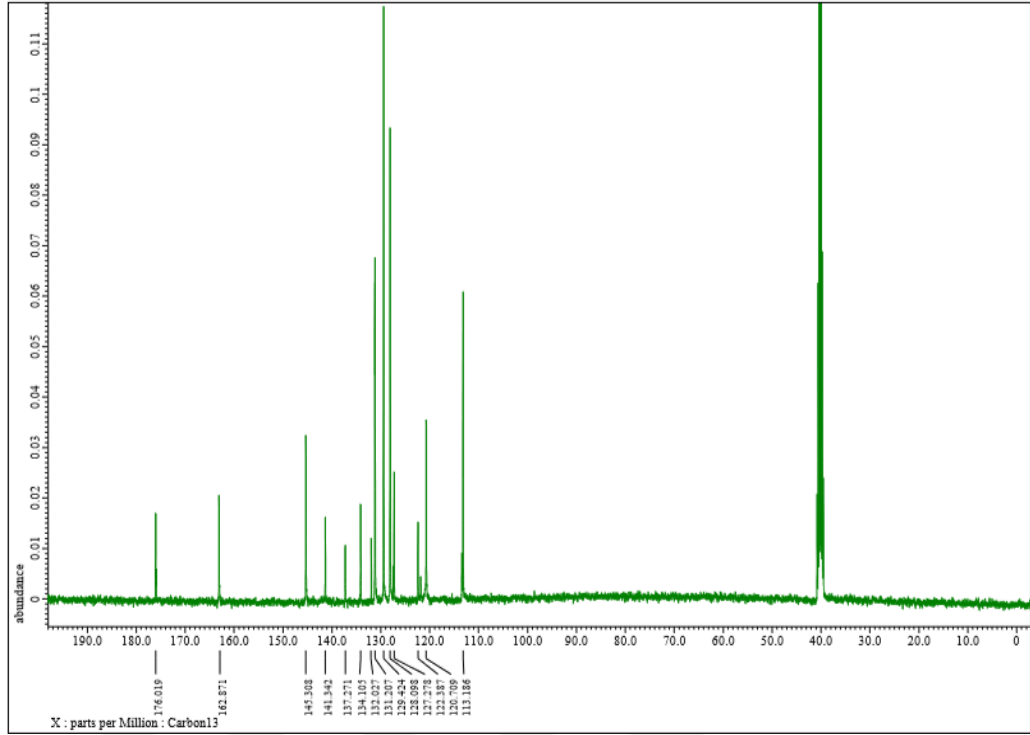
Grafik 3.4. *N1*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon FTIR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)(ppm): 8.03 ($-\text{CH}=\text{N}$), 12.33 ($-\text{N}^2\text{H-N}$), 11.25 ($=\text{N}-\text{N}^1\text{H}$), 7.69-7.67 (2H), 6.82-6.80 (2H), 7.85-7.80 (2H) ($-\text{Ar H}$), 9.93 ($-\text{OH}$), 7.49 (1H), 7.36- 7.34 (1H), 6.95- 6.93 (1H), (Isatin ArH), 14.41 (Isatin NH).



Grafik 3.5. NI-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 4-hidroksi benzoiyokarbohidrazon $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

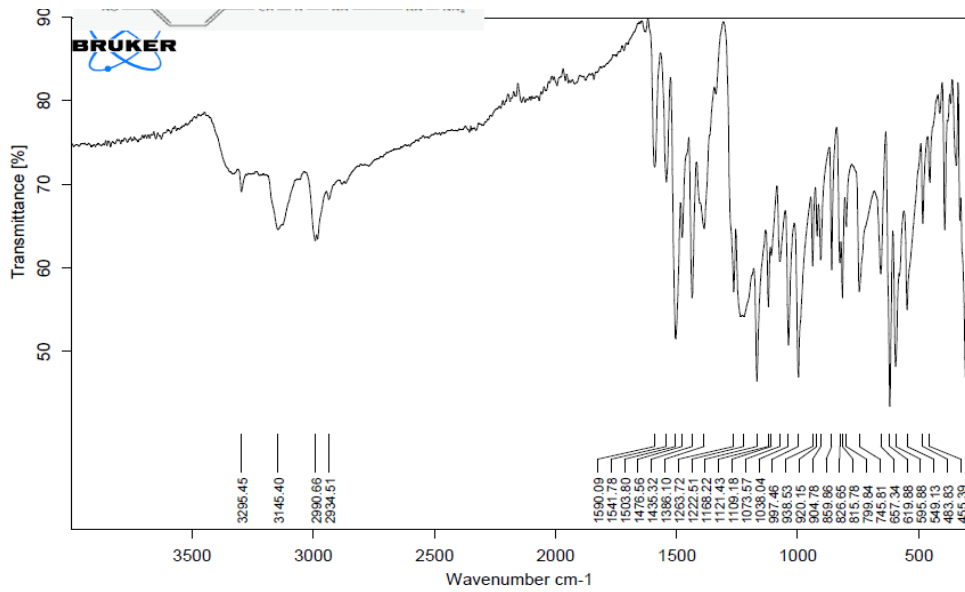
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) (ppm): 176.0 ($\text{C}=\text{S}$), 141.3 ($\text{CH}=\text{N}$), 120.7 (Ar C1), 128.1(Ar C2), 129.4(Ar C3), 145.3(Ar C4), 129.4(Ar C5),128.1 (Ar C6), 137.3($\text{C}=\text{N}$), 162.9 ($\text{C}=\text{O}$), 132.0 (Ist C1), 122.4 (Ist C2), 127.3 (Ist C3), 134.1 (Ist C4), 113.1 (Ist C5), 131.2 (Ist C6).



Grafik 3.6. NI-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon ^{13}C -NMR spektrumu

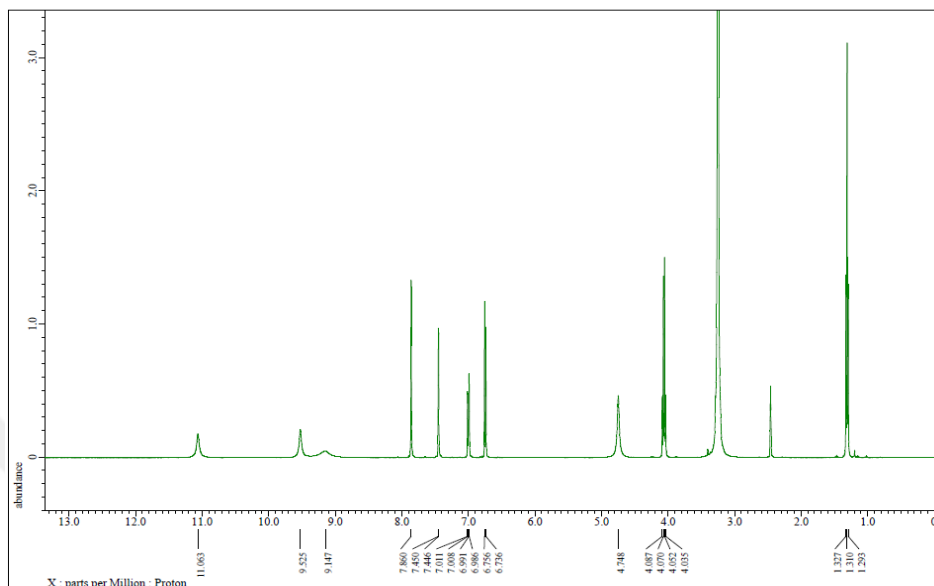
3-etoksi-4-hidroksi benzothiocarbohidrazone yapı analizleri :

IR (cm^{-1}) ν_{max} : 3183 ($\nu \text{N}^1\text{-H}$), 3295 ($\nu \text{N}^2\text{-H}$), 3145-3120 ($\nu \text{N}^3\text{-H}$), 3030 ($\nu \text{C-H}$ (Ar.)), 1386 ($\nu \text{C=S}$), 1590 ($\nu \text{C=N}$), 1168 ($\nu \text{C-N}$), 3315 (νOH).



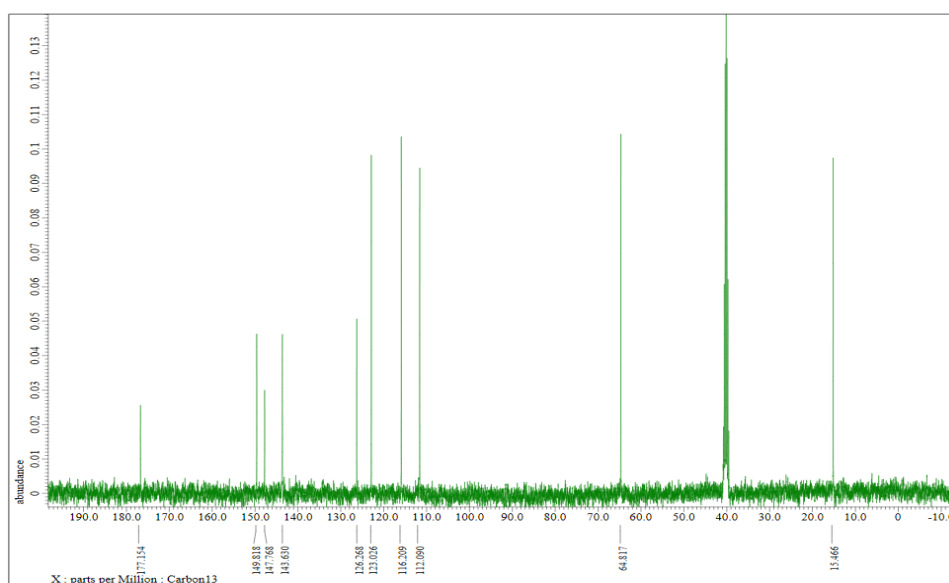
Grafik 3.7. 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon FTIR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)(ppm): 7.86 ($-\text{CH}=\text{N}$), 11.06 ($-\text{N}^2\text{H-N}$), 9.53($=\text{N}-\text{N}^1\text{H}$), 4.75($-\text{N}^3\text{H}_2$), 7.45-7.44 (1H) 7.01-6.98 (1H) 6.76-6.74 (1H) ($-\text{Ar H}$), 9.15 ($-\text{OH}$), 4.09-4.04 ($-\text{OCH}_2$), 1.33-1.29 ($-\text{CH}_3$).



Grafik 3.8. 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

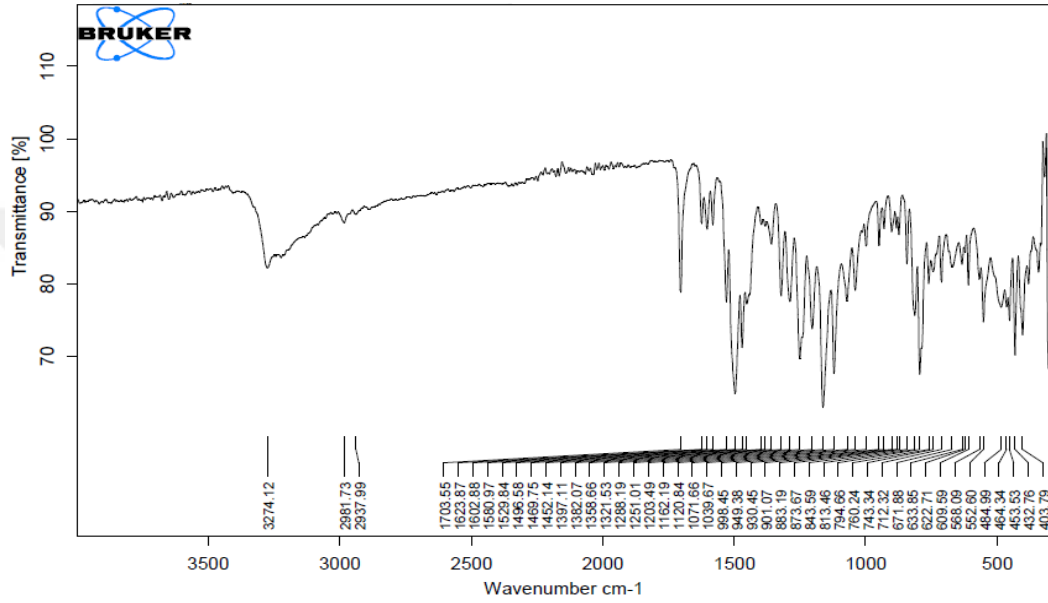
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6)(ppm): 177.2 ($\text{C}=\text{S}$), 143.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 126.3 (Ar C1), 112.1 (Ar C2), 149.8 (Ar C3), 147,8 (Ar C4), 116.2 (Ar C5), 123.0 (Ar C6), 64.8 (OCH_2), 15.5 (CH_3).



Grafik 3.9. 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

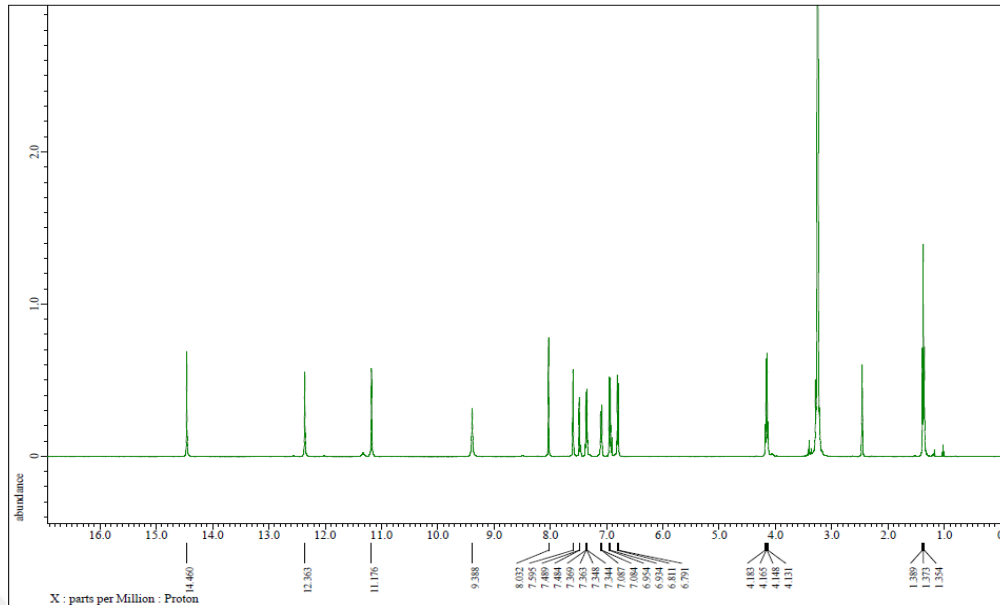
N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon yapı analizleri :

IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 3315 (ν N¹-H), 3423 (ν N²-H), 3035 (ν C-H (Ar.)), 1382 (ν C-S), 1580 (ν C=N), 1203 (ν C-N), 3274 (ν OH), 3083 (ν NH (ist)), 883 (ν C-Cl), 1703 (ν C=O (ist)).



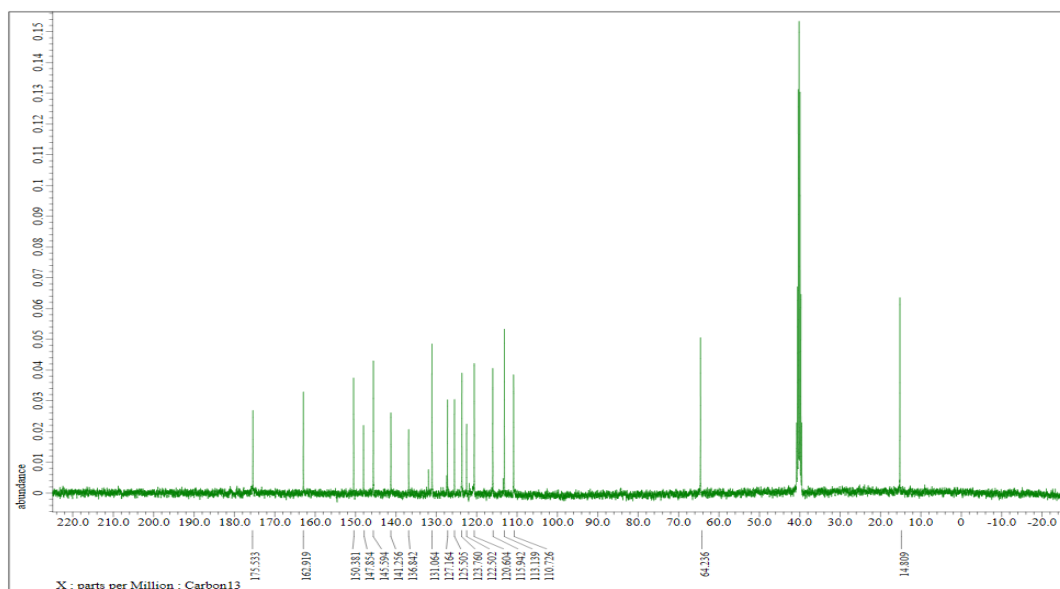
Grafik 3.10. *N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon FTIR spektrumu*

¹H-NMR (DMSO-d₆)(ppm): 8.03 (-CH=N), 12.36 (-N²H-N), 11.18(=N-N¹H), 7.59 (1H), 7.11-7.08 (1H) 6.81-6.79 (1H) (-Ar H), 9.39 (- OH), 4.18- 4.1 (-OCH₂), 1.39- 1.35 (-CH₃), 7.49-7.48 (1H), 7.37-7.34 (1H), 6.95-6.93 (1H), (Isatin ArH), 14.46 (Isatin NH).



Grafik 3.11. *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon ^1H -NMR spektrumu

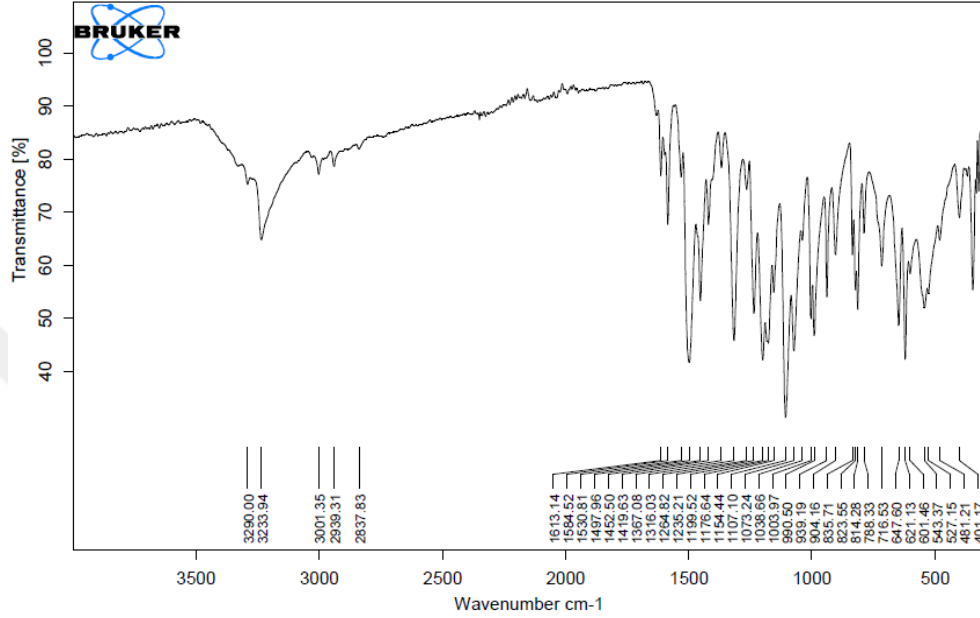
^{13}C -NMR (DMSO- d_6)(ppm): 175.5 (C=S), 141.2 (CH=N), 123.8 (Ar C1), 113.1 (Ar C2), 147.9 (Ar C3), 150,4 (Ar C4), 115.9 (Ar C5), 125.5 (Ar C6), 64.2 (OCH₂), 14.8 (CH₃), 127.2 (C=N), 162.9 (C=O), 136.8 (Is C1), 120.6 (Ist C2), 122.5 (Ist C3), 145.6(Ist C4), 110.7 (Ist C5), 131.0 (Ist C6).



Grafik 3.12. *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon ^{13}C -NMR spektrumu

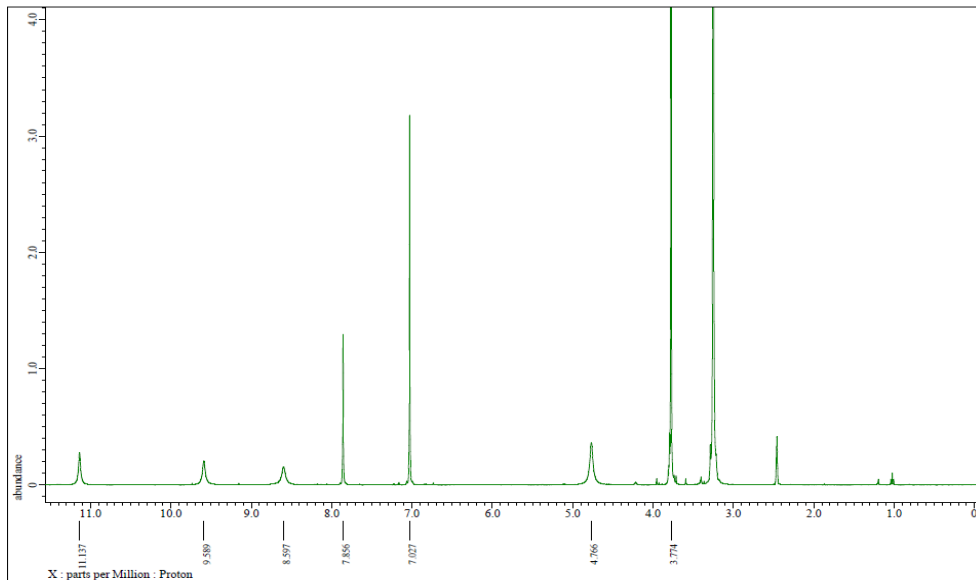
3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon yapı analizleri :

IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 3290 (ν N¹-H), 3315 (ν N²-H), 3001 (ν C-H (Ar.)), 1367 (ν C=S), 1584 (ν C=N), 1176 (ν C-N), 3233 (ν OH).



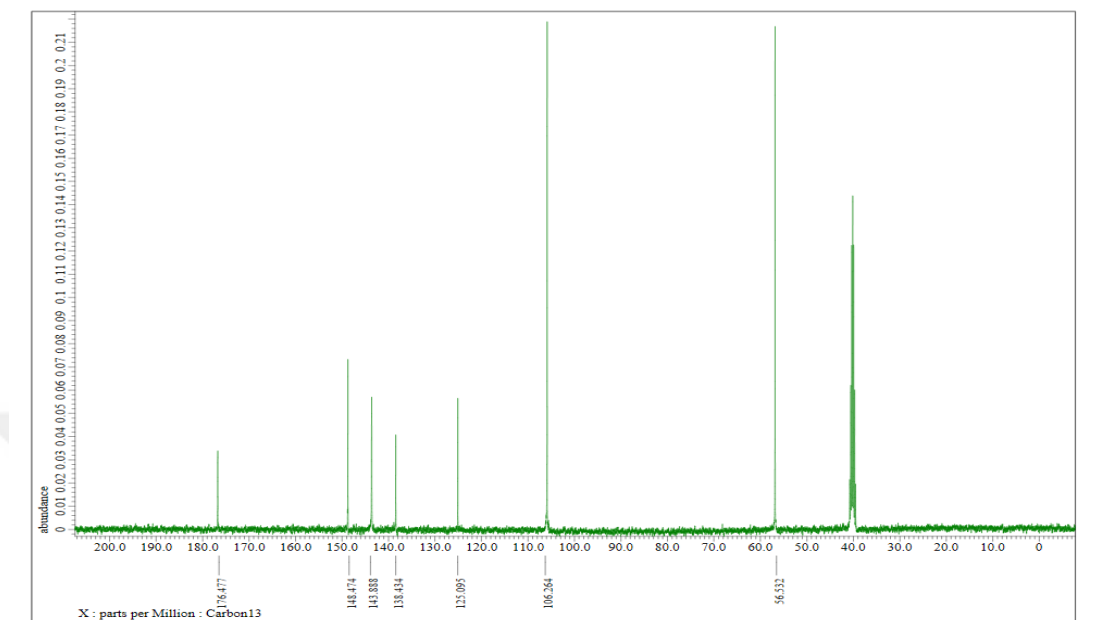
Grafik 3.13. 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon FTIR spektrumu

¹H-NMR (DMSO-d₆)(ppm): 7.86 (-CH=N), 11.04 (-N²H-N), 9.59 (=N-N¹H), 4.77 (-N³H₂), 7.03(2H) (-Ar H), 8.60 (-OH), 3.77 (-OCH₃).



Grafik 3.14. 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon ¹H-NMR spektrumu

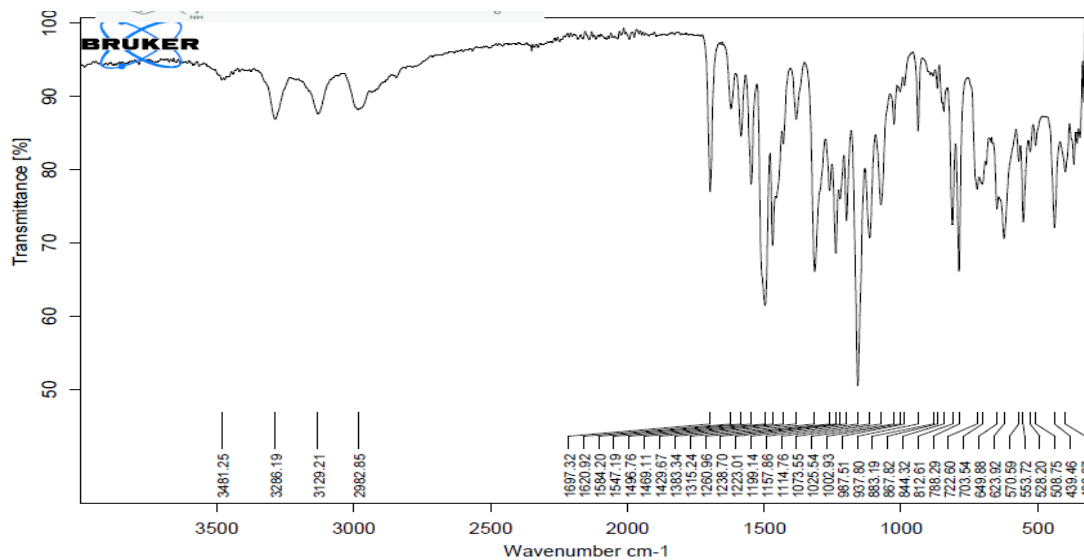
^{13}C -NMR (DMSO- d_6)(ppm): 176.5 (C=S), 138.4 (CH=N), 125.1 (Ar C1), 106.3 (Ar C2), 148.5 (Ar C3), 143,9 (Ar C4), 148.5 (Ar C5),106.3 (Ar C6), 56.5 (CH₃).



Grafik 3.15. 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon ^{13}C -NMR spektrumu

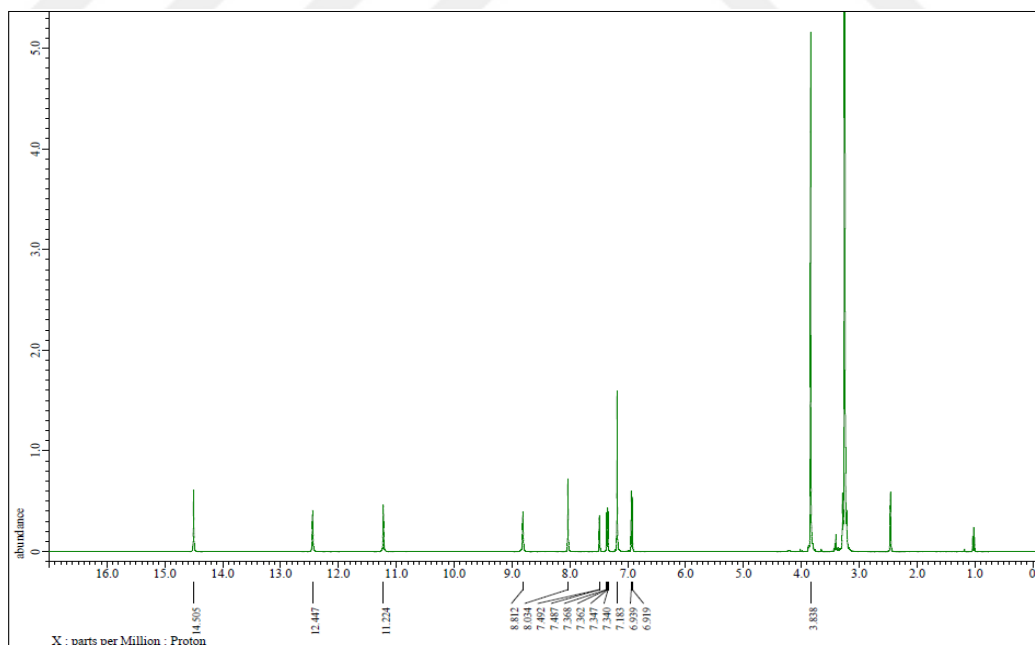
N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3,5,metoksi,4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon yapı analizleri :

IR (cm^{-1}) ν_{max} : 3374 (ν N¹-H), 3481 (ν N²-H), 2983 (ν C-H (Ar.)), 1383 (ν C=S), 1584 (ν C=N), 1199 (ν C-N), 3286 (ν_{OH}), 3129 (ν_{NH} (ist)), 883 ($\nu_{\text{C-Cl}}$), 1697 ($\nu_{\text{C=O}}$ (ist)).



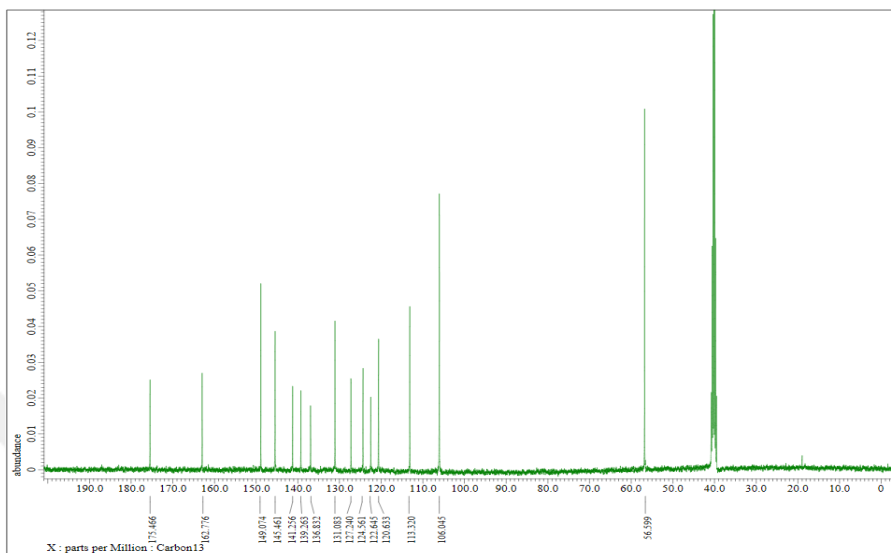
Grafik 3.16. *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon FTIR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)(ppm): 8.03 ($-\text{CH}=\text{N}$), 12.45 ($-\text{N}^2\text{H-N}$), 11.22 ($=\text{N}-\text{N}^1\text{H}$), 7.18 (2H) ($-\text{Ar H}$), 8.81 ($-\text{OH}$), 3.84 ($-\text{OCH}_3$), 7.49-7.48 (1H), 7.37-7.34 (1H), 6.94-6.92 (1H), (*Isatin ArH*), 14.51 (*Isatin NH*).



Grafik 3.17. *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbhidrazon $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

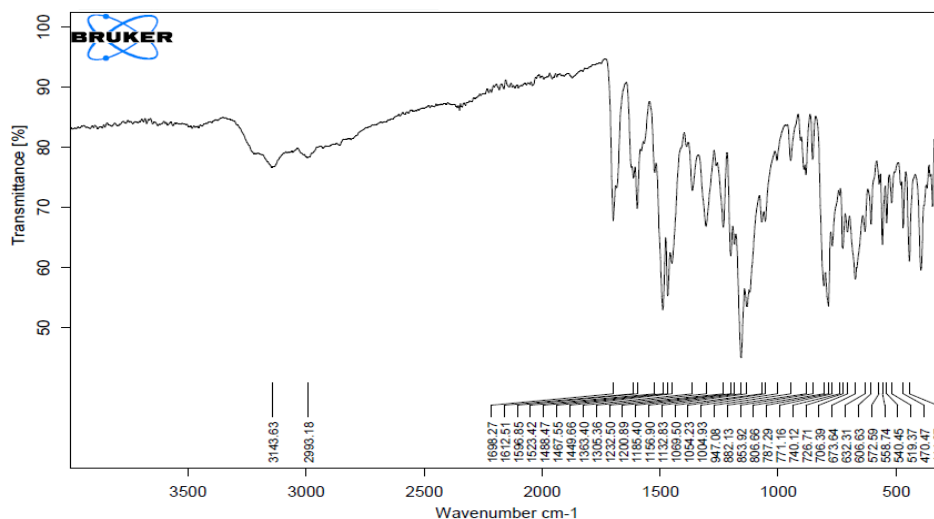
^{13}C -NMR (DMSO- d_6)(ppm): 175.5 (C=S), 149.1 (CH=N), 124.6 (Ar C1), 106.1 (Ar C2), 149.1 (Ar C3), 139.3 (Ar C4), 106.0 (Ar C5), 124.2 (Ar C6), 56.3 (CH₃), 136.8 (C=N), 162.8 (C=O), 136.8 (Is C1), 120.6 (Ist C2), 122.6 (Ist C3), 141.3 (Ist C4), 113.3 (Ist C5), 131.1 (Ist C6).



Grafik 3.18. *N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzoiyokarbohidrazon* ^{13}C -NMR spektrumu

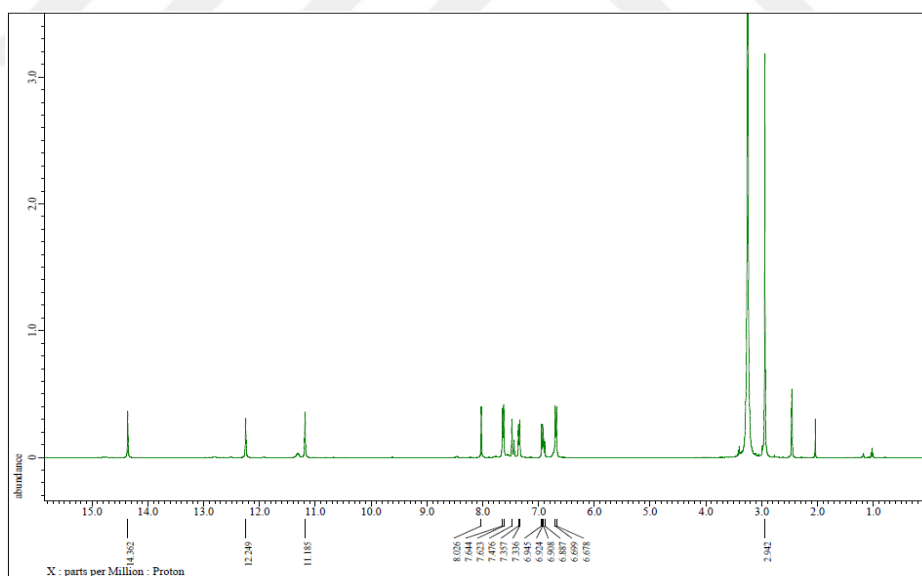
N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) N,N-dimetil benzoiyokarbohidrazon yapı analizleri

IR (cm^{-1}) ν_{max} : 3421 ($\nu \text{N}^1\text{-H}$), 3584 ($\nu \text{N}^2\text{-H}$), 2993 ($\nu \text{C-H (Ar.)}$), 1364 ($\nu \text{C=S}$), 1597 ($\nu \text{C=N}$), 1185 ($\nu \text{C-N}$), 3144 (νOH), 3183 ($\nu \text{NH (ist)}$), 882 ($\nu \text{C-Cl}$), 1698 ($\nu \text{C=O (ist)}$).



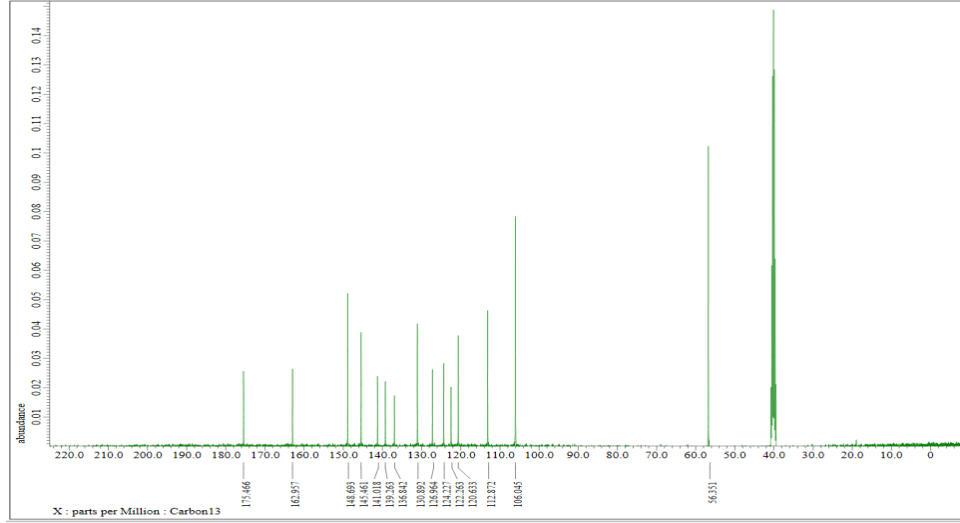
Grafik 3.19. *NI-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 4-N,N-dimetil benzotiyokarbhidrazon* FTIR spektrumu

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)(ppm): 8.03 ($-\text{CH}=\text{N}$), 12.25($-\text{N}^2\text{H-N}$), 11.19($=\text{N}-\text{N}^1\text{H}$), 7.64-7.62 (2H), 6.70-6.68 (2H) ($-\text{ArH}$), 2.93 ($-\text{CH}_3$), 7.48 (1H), 7.36- 7.34 (1H), 6.95- 6.89 (1H), (Isatin ArH), 14.36 (Isatin NH).



Grafik 3.20. *NI-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 4-N,N-dimetil benzotiyokarbhidrazon* $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6)(ppm): 175.5 ($\text{C}=\text{S}$), 145.5 ($\text{CH}=\text{N}$), 130.9 (Ar C1), 124.2 (Ar C2), 106.0 (Ar C3), 148.7 (Ar C4), 145.5 (Ar C5), 106.1 (Ar C6), 56.6 (CH_3), 127.2 ($\text{C}=\text{N}$), 162.9 ($\text{C}=\text{O}$), 139.3 (Is C1), 120.6 (Ist C2), 122.3 (Ist C3), 141.0 (Ist C4), 112.9 (Ist C5), 127.0 (Ist C6).



Grafik 3.21. *NI-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 4-N,N-dimetil benzotiyokarbohidrazon* ^{13}C -NMR spektrumu

Tablo 3.1. *Sentezlenen Bileşiklerin (Yarı Ürün) Fizikokimyasal Parametreleri*

Bileşik (Yarı Ürün)	Molekül ağırlığı	Erime Noktası (°C)	Renk	Çözünürlük	Verim (%)
1	194,27	184	Beyaz	DMSO (+)	75
2	210,27	214	Açık krem rengi	DMSO (+)	75
3	254,32	206	Açık sarı	DMSO (+)	77
4	270,32	226	Açık sarı- krem rengi	DMSO (+)	80
5	237,34	198	Yeşilimsi sarı	DMSO (+)	-

Tablo 3.2. *Sentezlenen Bileşiklerin (Son Ürün) Fizikokimyasal Parametreleri*

Bileşik (Son Ürün)	Molekül ağırlığı	Erime Noktası (°C)	Renk	Çözünürlük	Verim (%)
1	357,85	234	Kahverengi-Sarı	DMSO (+)	57
2	373,85	254	Açık turuncu	DMSO (+)	83
3	417,90	248	Mat sarı	DMSO (+)	76
4	433,90	267	Turuncu-sarı	DMSO (+)	91
5	400,92	238	Koyu Kahverengi	DMSO (+)	50

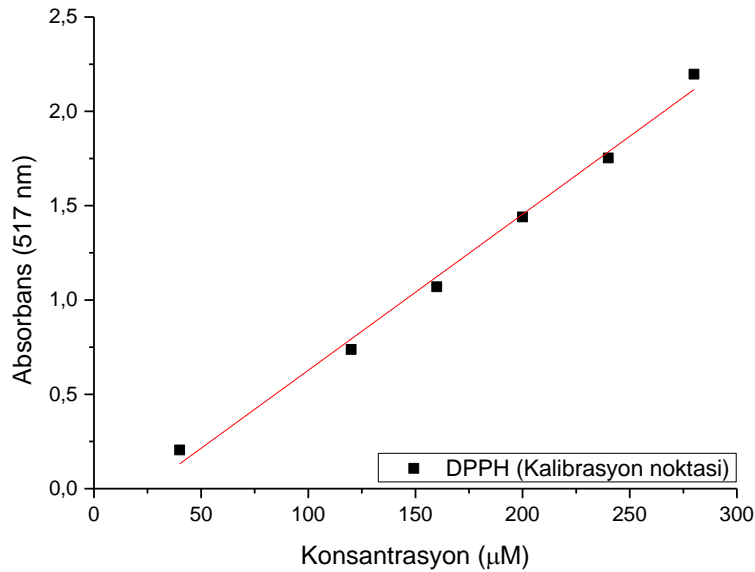
Tablo 3.3. Sentezlenen bileşiklerin hesaplanan ve deneysel elementel analizleri ((N),(C) ve (H)%)

Bileşikler	Hesaplanan			Deneysel		
	%N	%C	%H	(N) %	(C) %	(H) %
Son Ürünler 1	19,561	53,653	3,380	18,998	52,769	3,219
Son Ürünler 2	18,724	51,357	3,235	18,312	50,829	3,193
Son Ürünler 3	16,750	51,687	3,859	16,374	50,730	3,813
Son Ürünler 4	16,132	49,781	3,716	15,897	48,153	3,676
Son Ürünler 5	20,951	53,876	4,274	20,615	51,973	4,236
*Yarı Ürünler 1	28,825	49,415	5,188	-	-	-
*Yarı Ürünler 2	26,632	45,655	4,793	-	-	-
Yarı Ürünler 3	22,019	47,184	5,548	21,387	46,417	5,447
Yarı Ürünler 4	20,716	44,391	5,220	20,375	42,926	5,131
*Yarı Ürünler 5	29,49355	50,560	6,370	-	-	-

*Bu bileşikler daha önce sentezlenmiş ve literatürde mevcuttur.

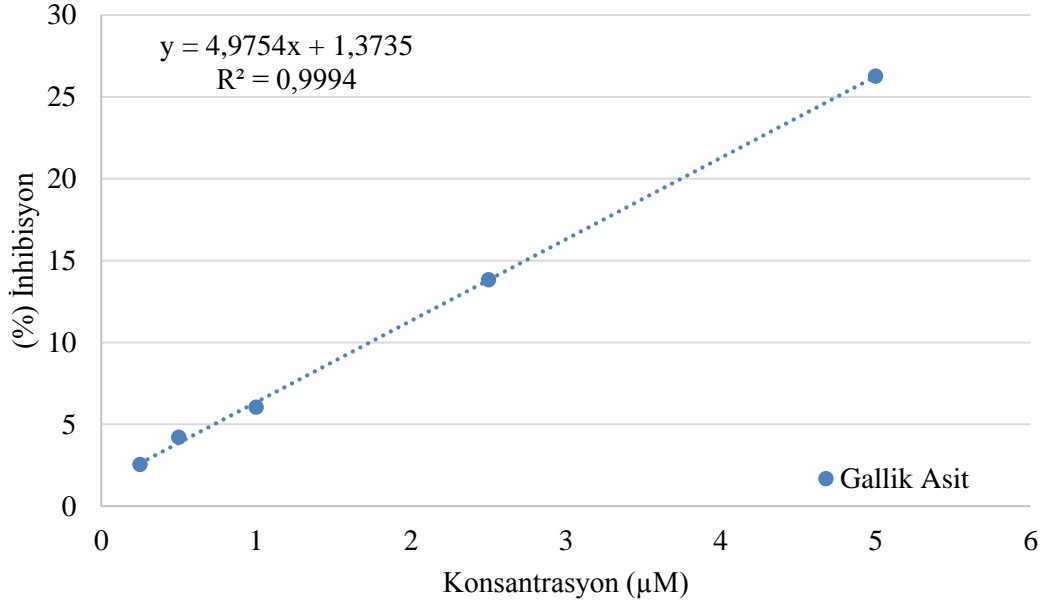
3.2. Antioksidan Aktivitelerin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada DPPH radikal giderme yöntemi ve suda çözünür bir antioksidan olan gallik asit standart olarak kullandık. Çalışmaya başlamadan önce farklı DPPH konsantrasyonlarına karşı absorbanlar grafiklendirildi (Grafik 3.22). Grafikten elde edilen kalibrasyon denklemi $y = 7.58 \times 10^{-3}c - 0.01$ ($R^2 = 0.989$) olarak bulundu. Bu kalibrasyon denklemini gallik asit ve sentezlenen bileşiklerin hesaplanan inhibisyon yüzdelерinin kontrolü için kullanıldı.



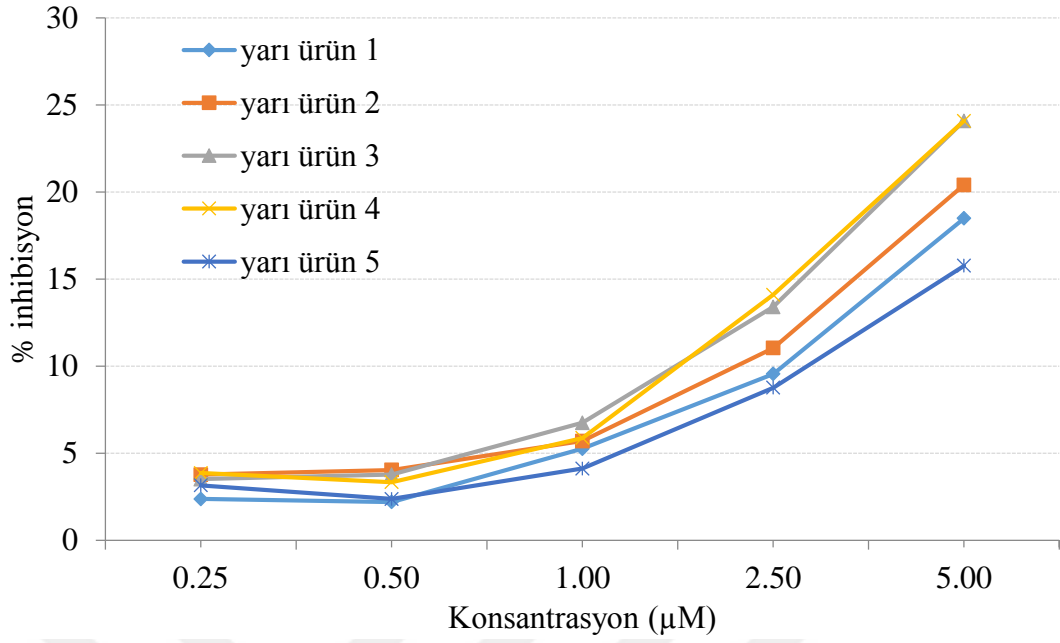
Grafik 3.22 DPPH kalibrasyon grafiği

Ayrıca gallik asit ve sentezlenen moleküllerin serbest radikal temizleyici etkileri kıyaslanabilmesi amacı ile gallik asit kalibrasyon grafiği elde edildi (Grafik 3.23).



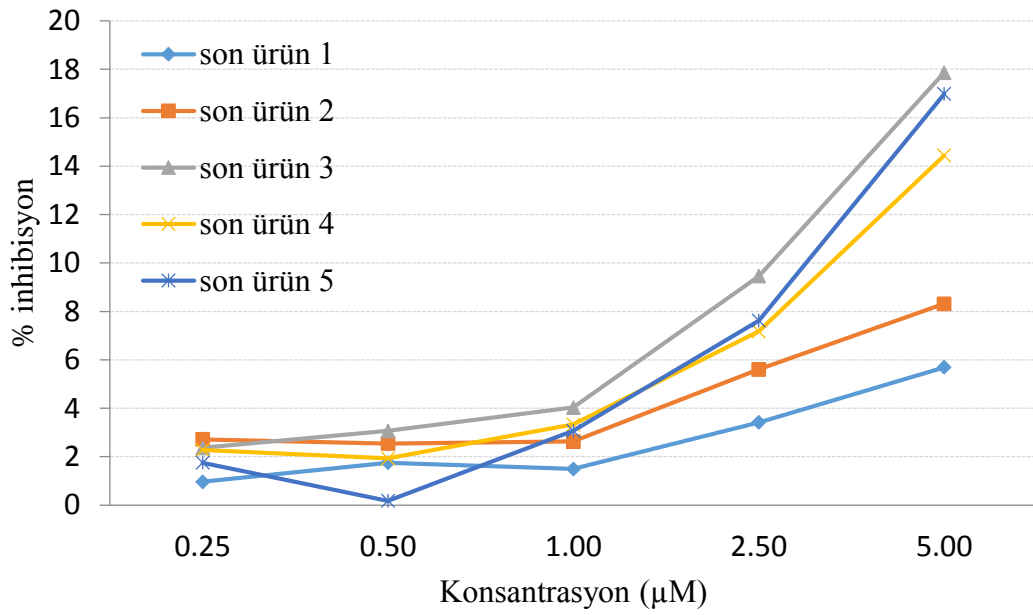
Grafik 3.23. Gallik asit kalibrasyon grafiği

Bu çalışmada sentezlediğimiz ürünler yarı ürün ve son ürün olarak isimlendirildi. Öncelikle aldehit türevleri ile oluşturduğumuz shiff bazları yarı ürün olarak verildi. Burada elde ettiğimiz bileşiklerin antioksidan inhibisyon yüzdelerini konsantrasyon değişimini yarı ürünler için grafik 3.24'de verdik. Tüm bileşikler konsantrasyon artışı ile doğru orantılı olarak düzenli bir artış gösterdi. Yarı ürünlerden özellikle 3 ve 4 nolu bileşikler en yüksek inhibisyon yüzdelerini sergilediler.



Grafik 3.24. Yarı ürünlerin % inhibisyon grafiği

Yarı ürünlerin 5-kloroisatin ile oluşturdukları son ürünler ise grafik 3.25'te kendi aralarında kıyaslandılar. Aynı yarı ürünlerde olduğu gibi konsantrasyon artışı ile yüzde inhibisyon artışı 1,2,3 ve 4 nolu son ürünler için düzenli olduğunu söyleyebiliriz. 2 nolu bileşik ise artan konsantrasyonla daha yüksek bir yüzde inhibisyon artışı göstermiştir.



Grafik 3.25. Son ürünlerin % inhibisyon grafiği

Tüm bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin düzenli olarak kıyaslanabilmesi için IC₅₀ değerleri hesaplandı. Başlangıçtaki ilk DPPH konsantrasyonunu % 50 azaltmak için gerekli antioksidan miktarı antiradikal etkinliği ifade eder ve IC₅₀ (mg/mL) olarak isimlendirilir [75]. IC₅₀ değeri antioksidan aktiviteyi ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir parametredir. Bu çalışmada DPPH yöntemi ile galik asit, son ürün 1-5 ve yarı ürün 1-5'in doğrusal regresyon denklemleri ve IC₅₀ değerleri tablo 3.4'de özetlendi.

Tablo 3.4. *Sentezlenen yarı ve son ürünlerin DPPH metodu kullanılarak hesaplanan konsantrasyon eşitlikleri ve IC₅₀ değerleri*

	Konsantrasyon Eşitliği (0.25-5.0)x10⁻⁶ M	R²	IC₅₀ (µM)
Gallik Asit	$y = 4,975x + 1,374$	0,999	9,773
Yarı Ürün 1	$y = 3,443x + 1,195$	0,992	14,173
Yarı Ürün 2	$y = 3,569x + 2,382$	0,997	13,342
Yarı Ürün 3	$y = 4,411x + 2,138$	0,998	10,851
Yarı Ürün 4	$y = 4,490x + 1,938$	0,989	10,703
Yarı Ürün 5	$y = 2,823x + 1,609$	0,987	17,144
Son Ürün 1	$y = 0,969x + 0,868$	0,971	50,677
Son Ürün 2	$y = 1,284x + 1,985$	0,961	37,386
Son Ürün 3	$y = 3,306x + 1,240$	0,997	14,750
Son Ürün 4	$y = 2,661x + 0,909$	0,990	18,450
Son Ürün 5	$y = 3,419x - 0,405$	0,976	14,743

DPPH metodu ile hesaplanan IC₅₀ değerleri gallik asit için IC₅₀ : 9,773 µM bulundu. Buna göre yarı ürünler için IC₅₀ değerleri büyükten küçüğe doğru yarı ürün 5>1>2>3>4 sırasını izledi. Bu sıra son ürünler için ise 1>2>4>3>5 olarak bulundu. IC₅₀ değerleri dikkate alındığında, değer ne kadar küçükse antioksidan aktivitesi de o kadar fazladır denilebilir. Bunun anlamı aynı miktar serbest radikali en düşük konsantrasyon da süpürülebilen maddeler daha kuvvetli antioksidan aktivite göstermesi demektir. Bu sonuçlara göre yarı ürünlerden en yüksek antioksidan aktivite gösteren bileşik 4 nolu bileşik, son ürünlerden ise en yüksek antioksidan aktiviteyi 5 nolu bileşik göstermiştir. Bu bileşiklerin hiçbiri doğal bir antioksidan olan gallik asit kadar yüksek antioksidan aktivite göstermemiştir.

4. TARTIŞMA

Sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatılmak amacı ile FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR tayinleri yapıldı. Thiocarbohidrazone shiff bazlarının karakterizasyonu bulgular kısmında 5 adet son ürün (*NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) benzotiyokarbohidrazon, *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon, *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon, *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon ve *NI*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) *N,N*, dimetil benzotiyokarbohidrazon) ve 2 adet yarı ürün (3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon ve 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon) için değerlendirildi.

Elde edilen bileşiklerin iskelet yapılarına bakıldığında, özellikle C=S, C-N, C=N, O-H ve N-H ve aromatik C-H işlevsel gruplarına ait titreşimlerin gözlenmesi beklenir. Bunun dışında ara ürünlerin dışında kalan moleküllerde isatine bağlı N-H ve C=O, isatin grubuna bağlı benzen halkasında C-Cl substitüe gruba bağlı titreşim absorpsiyonları gözlenmesi beklenmektedir. Buna göre FTIR sonuçları Grafik 3.1, 3.4, 3.7, 3.10, 3.13, 3.16 ve 3.19'da verildiği gibi; 1 nolu N' a bağlı N-H gerilme titreşim bandları 3183 -3530 cm⁻¹ aralığında, 2 nolu N' a bağlı N-H gerilme titreşim bandları 3295 -3645 cm⁻¹ aralığında, aromatik C-H gerilme titreşim bandlarının 2983-3035 cm⁻¹ aralığında, C=S bağının gerilme titreşimleri 1364-1386 cm⁻¹ aralığında, C=N bağına ait gerilme titreşimlerinin 1578-1597 cm⁻¹ aralığında, C-N bağına ait gerilme titreşimlerinin 1168-1221 cm⁻¹ aralığında, O-H bağına ait gerilme titreşimlerinin 3144-3315 cm⁻¹ aralığında, isatine bağlı N-H gerilme titreşim bandları 3123-3315 cm⁻¹ aralığında, isatine bağlı C-Cl gerilme titreşimlerinin 817-883 cm⁻¹ aralığında ve isatine bağlı C=O gerilme titreşimlerinin 1697-1704 cm⁻¹ aralığında geldiği görülmektedir.

Bileşiklerin NMR spektrumları 400 MHz Bruker NMR spektrometresi ile DMSO içerisinde çekilmiş ve ¹H-NMR sonuçlar Grafik 3.2, 3.5, 3.8, 3.11, 3.14, 3.17 ve 3.20'de verilmiştir. Buna göre 3-etoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon bileşiğine ait aromatik gruba bağlı -CH=N yapısındaki H atomları 7,86-8,07 ppm aralığında,

yine $-\text{CH}=\text{N}$ yapısına bağlı benzen halkasındaki H2-H6 protonları 7.45-7.44 ppm ; H3 ve H5 protonları 7.01-6.98 ppm, H4 protonları 6.76-6.74 ppm aralığında gözlenmiştir. (N1-(5-kloro-2-oksoindolin-3-ylidin) benzotiyokarbohidrazon bileşiğinde benzen halkasına ait özdeş H2-H6 ve H3-H5 ait protonlar 7,34-7,46 ppm arasında sırasıyla ikili pik ve üçlü pik, H4'e bağlı proton 6,92-6,94 ppm arasında ikili pik verdiler. 3,5-dimetoksi-4-hidroksi benzotiyokarbohidrazon bileşiğinde ise benzen halkasındaki H2-H6 protonları 7.03 ppm olarak benzene bağlı $-\text{OCH}_3$ grubundaki protonlar ise 3.77 ppm olarak kaydedildi. Bu bileşiklerdeki $-\text{OH}$ grubuna ait protonlar ile sırası ile 9.15 ve 8.60 ppm olarak bulunmuştur. Ara ürünlerde $=\text{N}-\text{N}^1\text{H}$ grubuna ait protonlar 9,53-9,59 ppm arasında değişirken, son ürünlerde bu gruba ait protonlar 11,18-11,27 ppm arasında singlet verdiler. Sentezlenen son ürünlerde isatin gruplarına bağlı olan NH yapısına bağlı protonlar 14,36-14,51 ppm arasında tekli pik olarak bulundu.

Bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları Grafik 3.3, 3.6, 3.9, 3.12, 3.15, 3.18 ve 3.21'de verilmiştir. Son ürünlerin isatin gruplarına bağlı olan benzen halkasının C atomları (C1 karbonu 132,1-139,3 ppm aralığında, C2 karbonu 120,6 ppm, C3 karbonu 122,3-122,6 ppm, C4 karbonu 137,3-145,6 ppm, C5 karbonu 110,7-113,3 ppm, C6 karbonu 127,0-131,2 ppm aralığında belirlenmiştir. Tüm bileşikler için C1 karbonuna bağlı piklerin klor atomunun elektronegatif etkisinden dolayı daha aşağı alanda gözlenmiştir. Benzer şekilde C4 karbonu da daha aşağı alanda pik vermiştir. Isatin üzerinde oksijene bağlı C atomları tüm bileşiklerde 162,8-163,1 ppm aralığında bulundu. Üzerinde sübstitüentlerin değişimi ile benzen halkasına ait karbon atomlarının yerleri önemli ölçüde değişmiştir. Elektron verici $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{NCH}_3\text{CH}_3$ ve $-\text{OCH}_3$ gruplarının varlığında ise elektron yoğunluğunun artması karbonun yerinin aşağı alana kaymasına neden olmuştur. $-\text{OC}_2\text{H}_5$ grubuna bağlı C3 atomu 147.9 ppm'de, $-\text{OCH}_3$ grubuna bağlı C3 ve C5 atomuna ait pikler sırası ile 149.1 ppm ve 145.5 ppm de , $-\text{NCH}_3\text{CH}_3$ grubuna bağlı C4 ise 148,7 ppm'de bulunmuştur. Özellikle 3 ve 4 nolu bileşiklerdeki $-\text{OH}$ grubunun varlığı elektron yoğunluğunu arttırarak C4 karbonuna ait pikler 3 ve 4 nolu bileşiklerde sırasıyla 150.4 ve 139,3 ppm olarak bulundu. Bütün bileşiklerde $-\text{CH}=\text{N}$ grubunda N atomunun bağlı olan C atomunun elektron yoğunluğu indüktif etki ile azaldığı için biraz daha aşağı alanda 138,4-149,1 ppm aralığında gelmektedir. Son ürünlerin isatin grubunda bulunan $\text{C}=\text{N}$ bağına ait C atomu pikleri ise 127,2-145,6 ppm aralıklardında gelmiştir. Sentezlenen ürünlerin bazı fizikokimyasal parametreleri yarı

ürünler için tablo 3.1’de ve son ürünler için tablo 3.2’de verildi. Ayrıca yapı tayinlerine ek olarak bileşiklerin hesaplanan ve deneysel elementel analizleri ((N),(C) ve (H)%) gerçekleştirildi ve tablo 3.3’te verildi.

Yapı tayinleri yapılan bileşiklerin incelenen radikal sönmleme yüzdelerinin konsantrasyonla değişimleri bulgular kısmında grafik 3.24 ve 3.25’te verildi. DPPH metodu ile ölçülen antioksidan aktivite tayinleri ise tablo 3.4’de sıralandı. Son ürünlerde isatin grubunda bulunan aromatik halkanın C1 pozisyonunda klorür gibi bir elektronegatif atom bulundurmasından dolayı moleküllerin lipofilikliğinin artması ve yarı ürünlere göre antioksidan aktivitesinin daha düşük olmasına neden olabilir [78]. Ayrıca yarı ürünlerde aromatic halkaya elektron veren metoksi süstitüentinin varlığı, fenolik yapıların antioksidan aktivitesinde bir artışa neden olduğu bilinmektedir [79]. Tablo 3.4’de görüldüğü gibi 3 ve 4 nolu yarı ürünlerde IC₅₀ değerlerinin diğer moleküllerden daha düşük bulunması bu tezi doğrulamaktadır.

5. SONUÇLAR

Farmasötik alanda birçok biyolojik aktivite gösterdiği bilinen isatin ve türevleri önemli bir hetero-bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Bu çalışmada ara ürün olarak sentezlenen farklı aldehitlere bağlı azometin grublu (-C = N-) Schiff baz bileşikleri ve 5-kloro isatin ile oluşturdukları son ürün bileşikleri antioksidan aktiviteleri yönünden incelendi. Yarı ürünlerin antioksidan aktivitelerinin sadece aromatik halka üzerinde bulunan substitüentten değil, aynı zamanda azometin grubuna bağlı H donör gruplardan sağlandığı ve bu nedenle isatin içeren son ürünlerden daha yüksek aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Yarı ürünler % 75-80, son ürünler ise % 50-91 verim ile sentezlenmiştir. 3 ve 4 nolu yarı ürünler standart olarak kullanılan gallik aside en yakın IC₅₀ değerlerini göstermiştir. Sentezlenen tüm moleküller doğal bir antioksidan olan gallik aside göre daha düşük bir aktivite sergilemelerine karşın, özellikle metoksi ve etoksi gruplarına sahip ara ürünler toksikolojik ve biyolojik araştırmalar sonunda alternatif bir endüstriyel ürün olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

- [1] URL-1. https://en.wikipedia.org/wiki/Schiff_base
- [2] IUPAC, Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book") (1997). Online corrected version: (2006–) "Schiff base".
- [3] Chohan ZH, Hernandez MZ, Sensato FR, et al. Sulfonamide–metalcomplexes endowed with potent anti-Trypanosoma cruzi activity. *JEnzyme Inhib Med Chem.* 2014;29(2):230–236.6.
- [4] Eroglu E. Some QSAR studies for a group of sulfonamide Schiff base ascarbionic anhydrase CA II inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2008;9(2):181–197
- [5] Eman T., S. (2016).Preparation and Characterization of new Schiff base Derived from Pyridineand its metal complexes.*Int. J. Curr. Res. Chem. Pharm. Sci.* 3(4):118-123.
- [6] Abu-Khadra, A. S., Farag, R. S., & Abdel-Hady, A. E. D. M. (2016). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of Schiff base (E)-N-(4-(2-hydroxybenzylideneamino) phenylsulfonyl) acetamide metal complexes. *American Journal of Analytical Chemistry*, 7(3).
- [7] URL-2. https://shodhganga.inflibnet.ac.in/bitstream/10603/8812/6/06_chapter%201.pdf
- [8] Da Silva CM, Da Silva DL, Modolo LV, Rosemeire B Alves, Maria A de Resende, et al. (2011) Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *J of adv res* 2(1): 1-8.
- [9] Hodnett, E. M., & Dunn, W. J. (1970). Structure-antitumor activity correlation of some Schiff bases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 13(4), 768-770.
- [10] Hodnett, E. M., & Mooney, P. D. (1970). Antitumor activities of some Schiff bases. *Journal of medicinal chemistry*, 13(4), 786-786.
- [11] Urbach, F. L. (1981). *The properties of binuclear copper centers in model and natural compounds* (Vol. 13, p. 73). Dekker: New York.
- [12] Patai S Ed., "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond", J. Wiley & Sons, 1970, London.
- [13] Jungreis E and Thabet S, "Analytical Applications of Schiff bases", Marcell Dekker, 1969, New York
- [14] S.Gaur, Assian *J. Chem.* 15(1), 250 (2003). (b) M.J.Gemi, C.Biles, B.J.Keiser, S.M.Poppe, S.M. Swaney, W.G.Tarapley, D.L.Romeso, Y.Yage, *J.Med.Chem.* 43(5), 1034 (2000)..
- [15] Tisato, F., Refosco, F., & Bandoli, G. (1994). Structural survey of technetium complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 135, 325-397.

- [16] Balsells, J., Mejjorado, L., Phillips, M., Ortega, F., Aguirre, G., Somanathan, R., & Walsh, P. J. (1998). Synthesis of chiral sulfonamide/Schiff base ligands. *Tetrahedron: Asymmetry*, 9(23), 4135-4142.
- [17] Isloor, A. M., Kalluraya, B., & Shetty, P. (2009). Regioselective reaction: synthesis, characterization and pharmacological studies of some new Mannich bases derived from 1, 2, 4-triazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 44(9), 3784-3787.
- [18] Krishnaraj, S., Muthukumar, M., Viswanathamurthi, P., & Sivakumar, S. (2008). Studies on ruthenium (II) Schiff base complexes as catalysts for transfer hydrogenation reactions. *Transition Metal Chemistry*, 33(5), 643.
- [19] S. Eswaran, A. V. Adhikari and N. S. Shetty, "Synthesis and Antimicrobial Activities of Novel Quinoline Derivatives Carrying 1,2,4-Triazole Moiety," *European Journal of Medicinal Chemistry*.
- [20] Cimerman, Z., Miljanić, S., & Galić, N. (2000). Schiff bases derived from aminopyridines as spectrofluorimetric analytical reagents. *Croatica Chemica Acta*, 73(1), 81-95.
- [21] Pfeifer P, Breith E, Llobe E, Tsumaki.T. Tricyclische ortho kondensierte Nebenvalenzringe. *Justus Liebigs Ann. Chem.* (1933), 503(1): 84-130.
- [22] Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G., & De Clercq, E. (1999). Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives. *Pharm. Acta Helv*, 74(11).
- [23] G.H. Schmid, *Organic Chemistry*, New York, 1996.
- [24] Carey, F. A., & Giuliano, R. (1992). Aldehydes and ketones. Nucleophilic addition to the carbonyl group. *Organic Chemistry. McGraw-Hill, Inc., New York*, 689-693.
- [25] Anand, P., Patil, V. M., Sharma, V. K., Khosa, R. L., & Masand, N. (2012). Schiff bases: A review on biological insights. *Int. J. Drug Des. Discov*, 3, 851-868.
- [26] Ershad S, Sagathforoush LA, Nezhad G K, and Kangari S.[2009].*Int. J. Electrochem. Sci.* 4 ,846.
- [27] Ashraf, M. A., Mahmood, K., Wajid, A., Maah, M. J., & Yusoff, I. (2011). Synthesis, characterization and biological activity of Schiff bases. *IPCBE*, 10, 1-7.
- [28] Prashanthi, Y., Kiranmai, K., & Subhashini, N. J. P. (2008). Synthesis, potentiometric and antimicrobial studies on metal complexes of isoxazole Schiff bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 70(1), 30-35.
- [29] Şakıyan, İ., Özdemir, R., & Öğütçü, H. (2014). Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activities of New N-(2-hydroxy-1-naphthalidene)-amino Acid (L-Tyrosine, L-Arginine, and L-Lysine) Schiff Bases and Their Manganese

(III) Complexes. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 44(3), 417-423.

- [30] B. S. Sathe, E. Jaychandran, V. A. Jagtap, and G. M. Sreenivasa, Synthesis characterization and anti-inflammatory evaluation of new fluorobenzothiazole schiff's bases, *International Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 2011; 3(3): 164–169.
- [31] Shanmugam, M., Narayanan, K., Mahalakshmi, M., Kabilan, S., & Chidambaranathan, V. (2013). Synthesis, characterization and biological studies of some novel 3-fluorosalicylaldehyde based amine derivatives. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 116, 394-400.
- [32] Aslam, S., Zaib, S., Ahmad, M., Gardiner, J. M., Ahmad, A., Hameed, A., ... & Iqbal, J. (2014). Novel structural hybrids of pyrazolobenzothiazines with benzimidazoles as cholinesterase inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 78, 106-117.
- [33] Supuran, C. T., & Scozzafava, A. (2007). Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(13), 4336-4350.
- [34] Katwal, R., Kaur, H., & Kapur, B. K. (2013). Applications of copper—Schiff's base complexes: a review. *Sci Rev Chem Commun*, 3, 1-15.
- [35] Baquero, F. (1997). Gram-positive resistance: challenge for the development of new antibiotics. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 39(suppl_1), 1-6.
- [36] Alekshun, M. N., & Levy, S. B. (2007). Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, 128(6), 1037-1050.
- [37] Rice, L. B. (2006). Unmet medical needs in antibacterial therapy. *Biochemical pharmacology*, 71(7), 991-995.
- [38] Shi, L., Ge, H. M., Tan, S. H., Li, H. Q., Song, Y. C., Zhu, H. L., & Tan, R. X. (2007). Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chloro-salicylaldehyde. *European journal of medicinal chemistry*, 42(4), 558-564.
- [39] Shanmugam, M., Narayanan, K., Mahalakshmi, M., Kabilan, S., & Chidambaranathan, V. (2013). Synthesis, characterization and biological studies of some novel 3-fluorosalicylaldehyde based amine derivatives. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 116, 394-400.
- [40] Sumrra, S. H., & Chohan, Z. H. (2013). In vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of some triazole Schiff bases and their oxovanadium (IV) complexes. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 28(6), 1291-1299.
- [41] Da Silva, C. M., da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., de Resende, M. A., Martins, C. V., & de Fátima, Â. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced research*, 2(1), 1-8.

- [42] Aboul-Fadl, T., Bin-Jubair, F. A., & Aboul-Wafa, O. (2010). Schiff bases of indoline-2, 3-dione (isatin) derivatives and nalidixic acid carbohydrazide, synthesis, antitubercular activity and pharmacophoric model building. *European journal of medicinal chemistry*, 45(10), 4578-4586.
- [43] Marschall, M., Niemann, I., Kosulin, K., Bootz, A., Wagner, S., Dobner, T., ... & Stamminger, T. (2013). Assessment of drug candidates for broad-spectrum antiviral therapy targeting cellular pyrimidine biosynthesis. *Antiviral research*, 100(3), 640-648.
- [44] Da Silva, C. M., da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., de Resende, M. A., Martins, C. V., & de Fátima, Â. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced research*, 2(1), 1-8.
- [45] Abbas, S. Y., Farag, A. A., Ammar, Y. A., Atrees, A. A., Mohamed, A. F., & El-Henawy, A. A. (2013). Synthesis, characterization, and antiviral activity of novel fluorinated isatin derivatives. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 144(11), 1725-1733.
- [46] Jarrahpour, A., Sheikh, J., El Mounsi, I., Juneja, H., & Hadda, T. B. (2013). Computational evaluation and experimental in vitro antibacterial, antifungal and antiviral activity of bis-Schiff bases of isatin and its derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 22(3), 1203-1211.
- [47] De Clercq, E. (2005). Antiviral drug discovery and development: where chemistry meets with biomedicine. *Antiviral research*, 67(2), 56-75.
- [48] Kumar, K. S., Ganguly, S., Veerasamy, R., & De Clercq, E. (2010). Synthesis, antiviral activity and cytotoxicity evaluation of Schiff bases of some 2-phenyl quinazoline-4 (3) H-ones. *European journal of medicinal chemistry*, 45(11), 5474-5479.
- [49] Al-Masoudi, N. A., Aziz, N. M., & Mohammed, A. T. (2009). Synthesis and In vitro anti-HIV activity of some new Schiff base ligands derived from 5-Amino-4-phenyl-4 H-1, 2, 4-triazole-3-thiol and their metal complexes. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 184(11), 2891-2901.
- [50] Iqbal, M. S., Khurshid, S. J., & Muhammad, B. (2013). Anti-inflammatory and selective COX-2 inhibitory activities of metal complexes of Schiff bases derived from aldoses. *Medicinal Chemistry Research*, 22(2), 861-868.
- [51] Xiao, Y., Bi, C., Fan, Y., Cui, C., Zhang, X., & Dou, Q. P. (2008). L-glutamine Schiff base copper complex as a proteasome inhibitor and an apoptosis inducer in human cancer cells. *International journal of oncology*, 33(5), 1073-1079.
- [52] Jesmin, M., Ali, M. M., & Khanam, J. A. (2010). Antitumour activities of some schiff bases derived from benzoin, salicylaldehyde, amino phenol and 2, 4 dinitrophenyl hydrazine. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 34(1).
- [53] Ozaslan, M., Karagoz, I. D., Kilic, I. H., & Guldur, M. E. (2011). Ehrlich ascites carcinoma. *African Journal of Biotechnology*, 10(13), 2375-2378.

- [54] Sharma, U. K., Sood, S., Sharma, N., Rahi, P., Kumar, R., Sinha, A. K., & Gulati, A. (2013). Synthesis and SAR investigation of natural phenylpropene-derived methoxylated cinnamaldehydes and their novel Schiff bases as potent antimicrobial and antioxidant agents. *Medicinal Chemistry Research*, 22(11), 5129-5140.
- [55] Kumar, D., & Rawat, D. S. (2013). Synthesis and antioxidant activity of thymol and carvacrol based Schiff bases. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(3), 641-645.
- [56] Zhang, Y., Fang, Y., Liang, H., Wang, H., Hu, K., Liu, X., ... & Peng, Y. (2013). Synthesis and antioxidant activities of 2-oxo-quinoline-3-carbaldehyde Schiff-base derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(1), 107-111.
- [57] Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, 82(1), 47-95.
- [58] Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M. M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1), 1-40. Chem.
- [59] Sundriyal, S., Sharma, R. K., & Jain, R. (2006). Current advances in antifungal targets and drug development. *Current medicinal chemistry*, 13(11), 1321-1335.
- [60] Nucci, M., & Marr, K. A. (2005). Emerging fungal diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 41(4), 521-526.
- [61] Njobeh, P. B., Dutton, M. F., Koch, S. H., Chuturgoon, A., Stoev, S., & Seifert, K. (2009). Contamination with storage fungi of human food from Cameroon. *International Journal of Food Microbiology*, 135(3), 193-198.
- [62] Maddila, S., Gorle, S., Seshadri, N., Lavanya, P., & Jonnalagadda, S. B. (2016). Synthesis, antibacterial and antifungal activity of novel benzothiazole pyrimidine derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 9(5), 681-687.
- [63] Rehman, W., Baloch, M. K., Muhammad, B., Badshah, A., & Khan, K. M. (2004). Characteristic spectral studies and in vitro antifungal activity of some Schiff bases and their organotin (IV) complexes. *Chinese Science Bulletin*, 49(2), 119-122.
- [64] Tanaka, K., Shimoura, R., & Caira, M. R. (2010). Synthesis, crystal structures and photochromic properties of novel chiral Schiff base macrocycles. *Tetrahedron Letters*, 51(2), 449-452.
- [65] Gegiou, D., Lambi, E., & Hadjoudis, E. (1996). Solvatochromism in N-(2-Hydroxybenzylidene) aniline, N-(2-Hydroxybenzylidene) benzylamine, and N-(2-Hydroxybenzylidene)-2-phenylethylamine. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(45), 17762-17765.
- [66] Issa, Y. M., Sherif, O. E., & Abbas, S. M. (1998). Chelation behaviour of Ce (III), Th (IV), and UO₂ (VI) with 5, 7-dihydroxy-6-formyl-2-

methylbenzopyran-4-one Schiff bases. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, 129(10), 985-998.68.

- [67] Atta, A. M., Shaker, N. O., & Maysour, N. E. (2006). Influence of the molecular structure on the chemical resistivity and thermal stability of cured Schiff base epoxy resins. *Progress in organic coatings*, 56(2-3), 100-110.
- [68] Jia, J. H., Tao, X. M., Li, Y. J., Sheng, W. J., Han, L., Gao, J. R., & Zheng, Y. F. (2011). Synthesis and third-order optical nonlinearities of ferrocenyl Schiff base. *Chemical Physics Letters*, 514(1-3), 114-118.
- [69] Ibrahim, A. M. (1992). Electrical and thermal behaviour of some Schiff bases and their charge transfer complexes with acidic acceptors. *Thermochimica acta*, 197(1), 211-217.
- [70] Emregül, K. C., Düzgün, E., & Atakol, O. (2006). The application of some polydentate Schiff base compounds containing aminic nitrogens as corrosion inhibitors for mild steel in acidic media. *Corrosion Science*, 48(10), 3243-3260.
- [71] Mastalerz P., 1996. Podręcznik chemii organicznej. Wyd. Chemiczne, Wrocław, 209-216
- [72] Grünes, R., & Sawodny, W. (1985). Polymeric schiff base complexes as solid phases in gas chromatography. *Journal of Chromatography A*, 322, 63-69.
- [73] Ashraf, M. A., Wajid, A., Mahmood, K., Maah, M. J., & Yusoff, I. (2011). Spectral Investigation of the Activities of AminoSubstituted Bases. *International Journal of Chemical Engineering and Applications*, 2(4), 252.
- [74] Tanaka, K., Shimoura, R., & Caira, M. R. (2010). Synthesis, crystal structures and photochromic properties of novel chiral Schiff base macrocycles. *Tetrahedron Letters*, 51(2), 449-452.
- [75] Frankel, E. N., & Meyer, A. S. (2000). The problems of using one dimensional methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80(13), 1925-1941.
- [76] Huang, D., Ou, B., & Prior, R. L. (2005). The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(6), 1841-1856.
- [77] Mukherjee, S., Pawar, N., Kulkarni, O., Nagarkar, B., Thopte, S., Bhujbal, A., & Pawar, P. (2011). Evaluation of free-radical quenching properties of standard Ayurvedic formulation Vayasthapana Rasayana. *BMC complementary and alternative medicine*, 11(1), 38.
- [78] Gudipati, R., Reddy Anreddy, R. N., & Manda, S. (2011). Synthesis, anticancer and antioxidant activities of some novel N-(benzo [d] oxazol-2-yl)-2-(7-or 5-substituted-2-oxoindolin-3-ylidene) hydrazinecarboxamide derivatives. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 26(6), 813-818.

[79] Rajan, P., Vedernikova, I., Cos, P., Berghe, D. V., Augustyns, K., & Haemers, A. (2001). Synthesis and evaluation of caffeic acid amides as antioxidants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11(2), 215-217.



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Jamal Bashir Masaud LAWAG
Doğum Yeri : Tripoli, Libya
Medeni Hali : Evli
Yabancı dili : İngilizce
E-posta : elawaj@yahoo.com



Eğitim Geçmişi

Lise : Tripoli
Lisans : Tripoli Üniversitesi

Mesleki Deneyim

İşyeri : Tripoli Medical Centre, Tripoli-Libya