



**T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**2,4-DİHİDROKSİASETOFENON TÜREVİ SCHİFF BAZLARININ  
ANTİOKSİDAN VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**FEHİME HAZAL RİFAİOĞLU**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**HATAY  
HAZİRAN-2019**



T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

2,4-DİHİDROKSİASETOFENON TÜREVİ SCHİFF BAZLARININ  
ANTİOKSİDAN VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN  
ARAŞTIRILMASI

FEHİME HAZAL RİFAİOĞLU

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATAY  
HAZİRAN-2019

19.06.2019

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını ve tez üzerinde Yükseköğretim Kurulu tarafından hiçbir değişiklik yapılamayacağı için tezin bilgisayar ekranında görüntülendiğinde asıl nüsha ile aynı olması sorumluluğunun tarafıma ait olduğunu beyan ederim.

İmza

**FEHİME HAZAL RİFAİOĞLU**

## ÖZET

### 2,4-DİHİDROKSİASETOFENON TÜREVİ SCHIFF BAZLARININ ANTIOKSİDAN VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu çalışmada, üç yeni Schiff bazı bileşiminin antioksidan ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Schiff bazları, 2,4-dihidroksi asetofenonun m-ksilendiamin, 1,3-sikloheksanbis-metilamin ve 1,3-diaminopropan ile tepkimelerinden ayrı ayrı hazırlanmıştır. Schiff bazlarının antioksidan aktivitelerini belirlemek için serbest radikal süpürme (DPPH), demir indirgeme gücü (FRAP) ve bakır indirgeme (CUPRAC) metotları kullanılmıştır. Sonuçlar standart antioksidanlarla (BHA, BHT) karşılaştırılmıştır.

DPPH ve FRAP metotlarının sonuçlarına göre 2,4-dihidroksiasetofenon-1,3-diaminopropan Schiff bazının en güçlü antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir. CUPRAC metoduna göre ise incelenen üç Schiff bazının birbirine yakın antioksidan aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Schiff bazı bileşiklerinin antibakteriyel aktiviteleri, bir gram pozitif bakteri (*Staphylococcus aureus*) ve üç gram negatif bakteriye karşı (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) mikrodilüsyon broth metodu ile incelenmiştir.

2019, 33 sayfa

**Anahtar Sözcükler:** Schiff bazı, antioksidan, antibakteriyel, DPPH, FRAP, CUPRAC,

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF ANTIOXIDANT AND ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF 2,4-DIHYDROXYACETOPHENONE DERIVATIVE SCHIFF BASES

In this study, antioxidant and antibacterial activities of three new Schiff base compounds were investigated. Schiff bases were prepared separately from there actions of 2,4-dihydroxyacetophenone with m-xylenediamine, 1,3-cyclohexanebis-methylamine and 1,3-diaminopropane. Free radical scavenging (DPPH), iron reduction (FRAP) and copper reduction (CUPRAC) methods were used to determine the antioxidant activity of Schiff bases. The results were compared with standard antioxidants (BHA, BHT).

According to the results of DPPH and FRAP methods, 2,4-dihydroxyacetophenone-1,3-diaminopropane Schiff base showed the strongest antioxidant activity. According to the CUPRAC method, it was found that the three Schiff bases examined showed antioxidant activity close to each other. The antibacterial activities of Schiff base compounds were in vestigated by a microdilution broth method against one gram positive bacteria (*Staphylococcus aureus*) and three gram negative bacteria (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*).

2019, 33 pages

**Key Words:** Schiff base, antioxidant, antibacterial, , DPHH, FRAP, CUPRAC

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim sırasında, tez çalışmalarımın yürütülmesi ve değerlendirilmesinde yardım ve desteğini hiç esirgemeyen bana yol gösteren danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Sezer GÖYCİNCİK'a katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarım süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen eşim Fatih RİFAİOĞLU'na ve aileme çok teşekkür ederim.



## İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ.....	1
2.ÖNCEKİÇALIŞMALAR.....	3
3.MATERYAL ve YÖNTEM.....	8
3.1.1.ÇALIŞMADA KULLANILAN BİLEŞİKLER.....	8
3.1.2.ÇALIŞMADA KULLANILANILAN CİHAZLAR.....	9
3.2.Yöntem.....	9
3.2.1. DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) Radikal Süpürme Etkisi.....	9
3.2.2. FRAP İndirgeme Gücü.....	10
3.2.3. CUPRAC Metodu ile Antioksidan Aktivite Tayini.....	11
3.2.4. Antibakteriyel Aktivite Tayin Yöntemi.....	12
4.ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	13
4.1.Antioksidan Aktivite Analiz Sonuçları.....	13
4.1.1. DPPH Radikal Süpürme Deney Sonuçları.....	13
4.1.2. İndirgeme Gücü ( FRAP Metodu ) Deney Sonuçları.....	17
4.1.3. CUPRAC Metodu ile Antioksidan Aktivite Tayini Deney Sonuçları.....	19
4.1.4. ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTE ANALİZ SONUÇLARI.....	20
4.4.1. Schiff bazlarının <i>Proteus mirabilis</i> 'e karşı gösterdiği MİK değeri.....	21
4.4.2. Schiff bazlarının <i>Escherichia coli</i> ' ye karşı gösterdiği MİK değeri.....	22
4.4.3. Schiff bazlarının <i>Klebsiella pneumoniae</i> ' ye karşı gösterdiği MİK değeri.....	24
4.4.4 Schiff bazlarının <i>Staphylococcus aureus</i> ' a karşı gösterdiği MİK değeri.....	25
5.SONUÇVEÖNERİLER.....	29
KAYNAKLAR.....	30
ÖZGEÇMİŞ.....	33

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. BHA % inhibisyon-derişim grafiği.....	13
Şekil 4.2. BHT % inhibisyon-derişim grafiği.....	14
Şekil 4.3. 2,4-dihidroksiasetofenon- m-ksilendiamin Schiff bazı % inhibisyon-derişim grafiği.....	14
Şekil 4.4. 2,4-dihidroksiasetofenon-1,3-sikloheksanbismetilamin Schiff bazı % inhibisyon derişim grafiği.....	15
Şekil 4.5. 2,4-dihidroksiasetofenon-1,3-diaminopropan Schiff bazı % inhibisyon-derişim grafiği.....	15
Şekil 4.6. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının IC <sub>50</sub> değerleri.....	16
Şekil 4.7. Askorbik asit standart eğrisi.....	17
Şekil 4.8. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının FRAP değerleri.....	18
Şekil 4.9. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının troloks eşdeğeri antioksidan kapasiteleri.....	20
Şekil 4.10. A bazının <i>Proteus mirabilis</i> 'e karşı gösterdiği MİK değeri .....	21
Şekil 4.11. B bazının <i>Proteus mirabilis</i> 'e karşı gösterdiği MİK değeri .....	21
Şekil 4.12. C bazının <i>Proteus mirabilis</i> 'e karşı gösterdiği MİK değeri .....	22
Şekil 4.13. A bazının <i>Escherichia coli</i> ' ye karşı gösterdiği MİK değeri .....	22
Şekil 4.14. B bazının <i>Escherichia coli</i> ' ye karşı gösterdiği MİK değeri .....	23
Şekil 4.15. C bazının <i>Escherichia coli</i> ' ye karşı gösterdiği MİK değeri .....	23
Şekil 4.16 A bazının <i>Klebsiella pneumoniae</i> ' ye karşı gösterdiği MİK değeri .....	24
Şekil 4.17. B bazının <i>Klebsiella pneumoniae</i> ' ye karşı gösterdiği MİK değeri .....	24
Şekil 4.18. C bazının <i>Klebsiella pneumoniae</i> ' ye karşı gösterdiği MİK değeri .....	25
Şekil 4.19. A bazının <i>Staphylococcus aureus</i> ' a karşı gösterdiği MİK değeri .....	25
Şekil 4.20. B bazının <i>Staphylococcus aureus</i> ' a karşı gösterdiği MİK değeri .....	26
Şekil 4.21. C bazının <i>Staphylococcus aureus</i> ' a karşı gösterdiği MİK değeri. ....	26



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının IC <sub>50</sub> değerleri.....	16
Çizelge 4.2. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının FRAP değerleri.....	18
Çizelge 4.3. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının troloks eşdeğeri antioksidan kapasiteleri.....	19
Çizelge 4.4. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının MİK değerleri.....	27



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

A	: 2,4-dihidroksiasetofenon- m-ksilendiamin Schiff bazı
AA	: Askorbik Asit
B	: 2,4-dihidroksiasetofenon-1,3-sikloheksanbis-metilamin Schiff bazı
BHA	: Bütillenmiş hidroksianisol
BHT	: Bütillenmiş hidroksitoluen
C	: 2,4-dihidroksiasetofenon-1,3-diaminopropan Schiff bazı
CUPRAC	: Bakır İndirgeme Kapasitesi
DPPH	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
FRAP	: Demir İndirgeme Gücü
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
TEAC	: Troloks eşdeğeri antioksidan kapasitesi
UV-VIS	: Ultraviyole- Görünür Bölge

## 1. GİRİŞ

Schiff bazı Alman kimyager Hugo Schiff tarafından ilk defa 1860 yılında sentezlenmiştir(Schiff, 1869). 1930'lu yıllarda Pfeiffer ise ligand olarak kullanmıştır ( Pfeifer, 1932). Günümüzde Schiff bazlarının koordinasyon bileşikleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

Schiff bazları ketonların primer amin grupları yada aldehitlerin kondenzasyonu reaksiyonu ile oluşan bileşiklerdir. Kondenzasyon sonunda meydana gelen karbon azot çift bağına imin ya da azometin grubu adı verilir (Schiff, 1869).

Ligandların metal iyonu ile koordinasyon bileşiği oluşturabilmesi için azometin grubuna oldukça yakın ve yer değiştirebilir hidrojen atomuna sahip ikinci bir fonksiyonel grubun olması gerekir. Bu grubun hidroksil grubu olması istenir ( Köksal 1999; Patai,1970).

Bir azol halka sistemi ve fenol türevi bulunduran heterosiklik yapıların, antifungal , antioksidan , antibakteriyel , antitümör gibi araştırmalarının büyük bir biyolojik uygulamaya sahip oldukları bilinmektedir (Rakeshve ark.,2015).

Schiff bazlarının çok iyi şelatlama ajanları olması sebebiyle iyi antioksidan bileşikleri olduklarını belirten birçok çalışma vardır (Zhang ve ark.,2013).

Antioksidan aktiviteleri , metal iyonlarını kenetleyebilen Schiff bazı bileşikleri ve belirli özelliklerini göstermektedirler (Choudhary ve ark., 2017).

Serbest radikaller, radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom ya da moleküle bir elektron ilavesiyle oluşurlar(Öztan, 2006).

Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron tutan moleküllerdir ve kısa yarı ömre , düşük kararlılığa ve yüksek kimyasal tepkiye sahiptir (Wangve ark., 2017).

Serbest radikaller doğal olarak ya da fagositoz , hücre çoğalmasının düzenlenmesi , maddelerin sentezi ve hücreler arası sinyal verme ile ilgili bazı biyolojik işlevler sebebiyle ortaya çıkmaktadır (Martinezve ark.,2017 ).

Antioksidanlar gıdalarda ya da vücutta düşük derişimlerde bulunduğu bir hedef molekülün oksidatif hasarını geciktiren, önleyen ya da ortadan kaldıran maddeler olarak tanımlanmaktadır (Halliwell,2009).

Antioksidanlar serbest radikaller ve bu radikallerden sebep olan hasarları engelleyen maddelerdir. Oksidatif stres koşulları altındaki çokça reaktif oksijen ve azot türleri ile reaksiyona girerek hücre yaşlanması, mutajenik değişiklikler ve kanserli tümör büyümesini engelleyen sağlık açısından yararlı bileşiklerdir. Antioksidanlarla ilgili yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda biyolojik yöntemlerde ateroskleroz, diyabet, kronik inflamasyon, nörolojik bozukluklar ve kanserin bazı türlerine sebep olan oksidatif strese karşı savaşmak için antioksidanların miktarının etkisinin önemli olduğu belirtilmiştir (Karadağ ve ark, 2009).

Doğal antioksidanlar çoğu bitki, sebze ve meyve türlerinde, mikroorganizmalarda, mantarlarda ve hayvansal dokularda bulunmaktadır ve bunlar genellikle polifenolik yapıdaki maddelerdir. Birçok bitkisel infüzyonlar fenolik bileşiklerden özellikle fenolik asitler ve flavonoidlerden ötürü antioksidan ve farmakolojik özelliklere sahiptir. Bitkisel fenolik maddeler insan sağlığı açısından olduğu kadar bitkiler için de önem taşır. Bitkilerin mikrobiyal hücumlara karşı koymasında bu bileşikler önem taşır. (Bennick, 2002. )

Metal türevli antioksidanların reaktif oksijen türlerinin sebep olduğu hasaroksidatif stres ile ilişkili hastalıklar ve çeşitli bozukluklar ile ilgili serbest radikalleri temizlenmesi ve yüksek kapasiteye sahip bileşiklerin tanımlanması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Şimdi bile sentetik antioksidanlar kullanılmaktadır sebebi ise doğal antioksidanlardan daha etkili ve ucuz olmasıdır ( Irena ve Luciano, 2013).

Antimikrobiyal maddeler enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde çok önemli rol oynamaktadır. Antimikrobiyal büyümeyi engelleyen kimyasal veya biyolojik maddelere antimikrobiyal maddeler denmektedir. Antimikrobiyal maddeler mikroorganizma ya da canlılardan elde edebildiği gibi yapay olarak da üretilmektedir ( Sevgi, 2010 ).

Bu çalışmada ilk defa sentezi yapılmış 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının antioksidan ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır.

## 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Tepe ve arkadaşları (2003) *Salviatomentosa* türünün türlü ekstraktlarının ve uçucu yağlarının antimikrobiyal ve antioksidan aktivitesini araştırmışlardır. Örneklerin antioksidan kapasite miktarları da DPPH ve  $\beta$ -karoten-linoleik asit yöntemleri ile belirlenmiştir. Sulu metanolik ekstraktın serbest radikal süpürücü etkisi (IC<sub>50</sub> ¼18.7µg/ml) tüm diğer türlere göre üstün geldiği tespit edilmiştir. Polar ekstraktların apolar ekstraktlara göre daha baskın antioksidan etki gösterdiği bulunmuştur. Linolenik asit yönteminde ise metanol ekstraktının % 90,6 inhibisyon oranı ile sentetik antioksidan BHT' ye çok yakın bir antioksidan özellik gösterdiği belirtilmiştir

Singh ve ark.' nın yaptıkları (2005), çalışmada aktif ligandlardan bazı metal kompleksleri sentezlenmiştir. Komplekslerin yapısı, manyetik ölçümleri, spektroskopik verileri incelenmiştir. Bu metal kompleksleri anti bakteriyel aktiviteleri in vitro olarak incelenmiştir. Heterosiklik iki dişli Schiff bazları bazı ticari antibiyotiklerden önemli ölçüde daha yüksek antibakteriyel aktivitelerle ilişkilendirilmiştir.

Zhanyong ve ark. (2005), yaptıkları çalışmada 5 çeşit Schiff bazı kitosan ve karboksimetilkitosanı (CMCTS) hazırlamıştır. Antioksidan aktivitesi, süperoksit ve hidroksil radikal temizleme gibi genel bir sistem kullanarak çalışmıştır. Schiff bazları ve CMCTS' nin kitosan ile molekül zincirde ki hidroksil ve amino gruplarının içeriği ile ilgili farklılıklar görüldüğünü söylemiştir.

Mülazımoğlu (2009), literatürde verilen metotlardan faydalanarak 2((2hidroksietilimino)metil) benzen 1,4-diol-4-((2hidroksietilimino)metil)benzen-1,3-diol-(4-benziloksi-benziliden)-piridin-2-il-amin,N,N'-tetrakis-(2,5-dihidroksi-benziliden) 3,3-diaminobenzidin-N, N-tetrakis (3,4dibenziloksibenziliden) 3,3-diaminobenzidin), 4-((2-hidroksifenilimino)metil) benzen-1,3-diol ve 2-((4-benziloksi-benziliden)-amino)-fenol sentezlemiştir. Sentezlenen Schiff bazları içerisinde, 4-((2-hidroksifenilimino)metil) benzen-1,3-diol, 4-((2-hidroksietilimino)metil) benzen-1,3-diol ve 2- ((2-hidroksietilimino)metil) benzen-1,4-diol'ün dönüşümlü voltametri tekniği ile camı karbon elektrot yüzeyine modifikasyonu ve yüzey karakterizasyonu yaparak elektrokimyasal davranışlarını incelemiştir. Sentezlenen Schiff bazlarının anti bakteriyel aktivitelerini tespit etmiştir.

Zeydan (2009), 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bazı Schiff bazlarının sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve antimikrobiyal etkinlikleri üzerine bir araştırma yapmıştır. Reaksiyonların ilk basamağında benzokain ve benzoiklorürden, etil p-(benzoilamino) benzoat sentezlemiş, p-(Benzoilamino) benzoatın hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucunda da p-(benzoilamino) benzoil hidrazin elde etmiştir. Fenil izotiyosiyanatın, p-(Benzoilamino) benzoilhidrazine katılımı sonucunda ise 1-[p-(benzoilamino) benzoil]-4-feniltiyosemikarbazid sentezlemiştir. Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri mikrodilüsyon yöntemiyle saptanmıştır. Bileşikleri kıyasladığında, Schiff bazlarının antimikrobiyal aktivite bakımından üstünlük göstermediğini belirtmiştir.

Satyananayana ve ark. (2010), 2-[(4-Metil-2-okso-2H-kromen-7-il) oksi] asetohidrazit ve aril heteroaromatik aldehitlerin tepkimesini araştırmışlardır. Yeni Schiff bazı bileşiği 2 - [(4-metil-2-okso-2H-kromen-7-il) oksi] N-asetohidrazitleri sentezlemişler ve kütle spektrumu ve IR, H-NMR analizleri ile bileşikleri karakterize etmişlerdir. Sentezlenen bileşikleri antimikrobiyal aktivite bakımından taramışlardır ve *E. coli*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'ye karşı MİK değerlerini bularak aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir. Kumarin türevi Schiff bazının antioksidan aktivitesini DPPH radikal süpürme yöntemini kullanarak incelemişlerdir. Sonuç olarak bütün bu türevlerin UV-VIS spektrofotometrik analizlerini yapmışlardır.

Bozic ve ark. (2011), kitosanı lakaz kullanarak kafeik asit veya gallik asit ile türevlendirmek için yeni bir yöntemi ilk kez bulmuşlardır ve böylelikle antioksidan ve antimikrobiyal özelliklere sahip bir ürün ortaya çıkarmışlardır. Ayrıca, pH ayarlı reaksiyonları lakazın okside olmuş o-kinonlar ile kitosanın nükleofilik amino grupları arasındaki katalizini FTIR ve <sup>1</sup>H-NMR spektroskopisi ile belirlemişlerdir. En yüksek antioksidan aktivitenin pH değeri 4,5'da *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes*'e karşı da artan bir antimikrobiyal aktivite olduğunu belirlemişlerdir.

Ahmed (2011), yaptığı çalışmada V (IV), Cr (III), Mn (II), Co (II), Ni (II) ve Cu (II) komplekslerinin oluşumu için (E) -3 - ((5-fenil-1, 3,4-oksadiazol-2-ilimino) metil) naftalen-2-ol sentezlemiştir. Kimyasal yapıları farklı spektroskopik metotlar kullanarak ayırıcı özellikleri belirlemiştir. Hazırlanan komplekslerin kararlılığı, yoğunluk teorisini kullanarak teorik olarak incelemiştir. Kompleksler için toplam enerjiyi hesaplayarak en kararlı kompleksin bakır kompleksi olduğunu göstermiştir. Komplekslerin

antimikrobiyal etki gösterdiğini bulmuştur. Metal komplekslerin serbest radikal temizleyicisi olduğunu söylemiştir.

Beana ve ark. (2012), kekik ve bitki özütlerinde bulunan iyi bir antioksidan olan timol ve carvacrol incelemiştir. DPPH'da 2-izo-propil-5-metil-fenol (timol / la), 2-tert-bütil-5-metil-fenol ve 5-izo-propil-2-metil-fenolün (carvacrol / Schiff) timol ve carvacrol'den daha iyi antioksidan aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Referans bileşiği olan askorbik asit ile karşılaştırıldığında daha iyi ve benzer aktivite gösterdiğini söylemişlerdir. En aktif yirmi dört bileşik de ABTS yöntemiyle taranmış ve 5 lg / da% 60-90 oranında inhibisyon gösterdiğini belirtmişlerdir.

Harinath ve ark. (2012), yeni bir Schiff bazı çift dişli ligand (L), 5-metil tiyofen-2-karboksaldehitkarbonhidrazon ve onun metal (Cu (II), Cd (II), Ni (II) ve Zn (II)) ile metal komplekslerini sentezlemişlerdir. Ligand ve metal komplekslerin temel analizleri, IR, H NMR, ESR spektral analizleri ve molar iletkenlik çalışmalarının ayırıcı özelliklerini ortaya koymuşlardır. Ayrıca ligandın ve komplekslerin antioksidan aktivitesini hidroksil radikal temizleyici DPPH yöntemiyle belirlemişlerdir. *Staphylococcus aureus*, *Escherichiacoli*, *Rhizocotonibataticola* ve *Alternaria alternata*'ya karşı metal komplekslerin antimikrobiyal deneylerini yaparak bakır kompleksinin diğer komplekslerden daha yüksek etki gösterdiğini belirtmişlerdir.

Irena ve Luciano (2013), metal türevli antioksidanların reaktif türlerin neden olduğu hasar ve oksidatif hasar ile ilişkili hastalıkları ve çeşitli bozukluklar ile ilgili serbest radikalleri temizlemekte yüksek kapasiteye sahip bileşiklerin tanımlanmasını araştırmışlardır. Antioksidan aktivitelerin metal iyonlarını kenetleyebilen Schiff bazı bileşikleri ve bunların özelliklerini vurgulamışlardır.

Ahmad ve ark. (2013), antranilik asitten türetilmiş sentetik kinazolinonların aktivitelerini antioksidan ve antimikrobiyal olarak çalışmışlardır. Yeni bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini tıbbi olarak bir dizi bakteri ve mantara karşı incelemiştir. Tüm bileşiklerin önemli antimikrobiyal aktivite gösterdiğini söylemişlerdir. Bu bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin askorbik asitten daha üstün olduğunu belirtmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin teorik hesaplamaları uygun hale getirilmiştir. En yüksek engellenen moleküler orbitalin enerjisi ile en düşük boş orbitalin enerjileri ve bileşiklerin yapılarını göstermişlerdir.

Sharma ve ark.'nın (2013), yaptıkları çalışmada insan patojenlerini mantar ve bakterilerin antimikrobiyal aktiviteleri için broth mikrodilüsyon yöntemi ile değerlendirmiş ve birkaç sinnamil bileşiği yeteri kadar metoksi ile fenilpropenlerden sentezlemişlerdir. Metilendioksisinomaldehitin test edilen mikroorganizmalara karşı geniş ölçüde aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir bu sebeple mikrodalga ışıması altında yeni Schiff bazlarını heterosiklik bileşiklerini sentezlemekte öncü olarak kullanmışlardır. Ayrıca bileşiklerin DPPH yöntemi kullanılarak antioksidan aktivitelerini ve % inhibisyon değerlerini belirlemişlerdir.

Sökmen ve ark. (2014), etil N-furan-2-karbonil benzohidrozanat adlı açilhidrazon bileşiğini etil benzimidathidrokloridin ve furan-2-karbonhidrazitin tepkimesinden sentezlemişlerdir. Açıl hidrazonun hidrasyonu sonucu 4-amino-3 furan-2-il-5-fenil-1,2,4-triazol verdiğini söylemişlerdir. Elde edilen ürünleri FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ile tanımlamışlar ve antibakteriyel, antiureaz ve antioksidan aktiviteleri için bileşikleri değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak sentezlenen yeni bileşiklerin etkili antiürez ve antioksidan aktiviteye sahip olduğunu söylemişlerdir.

Gümürkçüoğlu (2016);Beş üyeli 1, 2, 4 triazol halkası içeren heterosiklik bileşiklerin üstünde çalışmıştır. Bu çalışmada 1, 2, 4-triazol halkası taşıyan bileşiklerin farmakolojik aktivite gösterdiğini belirtmiştir. Öncelikle, imino ester hidroklorürlerin açilhidrazinlerle reaksiyonundan açilhidrazonlar incelemiştir. Yeni (3,5-diaril-4-il)-4-(arilmetilenamino)-1, 2, 4-triazol, 4-amino-1, 2, 4-triazoller'in bazı aldehitlerle reaksiyonlarından yüksek verimlerle elde etmiştir. Bu çalışmada 8 yeni bileşik sentezlenmiştir. Bileşik serilerinin antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmiş ve sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteye sahip olduklarını rapor etmiştir.

Ammar ve ark. (2016), üç dişli Schiff bazı (HL) ligandı, salisil aldehit ve 3-hidroksipridin-2-iliminometin-4H-kromen-4-on komplekslerinin bunlara karşılık gelen Mn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II) , Zn(II)'nin yoğunlaştırılması ile sentezlemiştir. Tüm bileşiklerin antioksidan aktivitelerini incelemiştir. İncelenen ligand ve metal komplekslerinin farklı mantar ve bakteri tiplerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri açısından taranmıştır. Elde edilen verilere göre kontrol edilen bileşiklerin bakteriler ve mantarlara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Kontrol edilen tüm bileşiklerin antitümör aktivitelerini insan karaciğerine karşı değerlendirmişlerdir.



Laila ve ark. (2016), sentetik küçük ilaçların DNA amacına yönelik nano boyutlu Schiff bazı komplekslerinin N, N, O içeren yeni metal bazlı kemoteröpatik ajanları donör sistemiyle incelemiştir. Cr(III), Fe(II) ve Co(II) komplekslerin redoks davranışlarını döngüsel voltmetre kullanılarak elektrokimyasal yöntemle araştırmışlardır. Ayrıca yeni nanolaşmış bileşiklerin antioksidan aktivitelerini ABTS yöntemiyle yapmışlardır. Kullanılan bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi farklı bakteri ve mantar türlerine karşı taramış ve tüm metal komplekslerin serbest liganddan daha üstün aktiviteye sahip olduğunu söylemişlerdir.

Zengin (2017), sinnamaldehitten 9 yeni Schiff bazı sentezlemiş ve bu bileşiklerin 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikal süpürmeaktivitesi (DPPH), ABTS radikal giderme aktivitesi ve bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasitesi (CUPRAC) olmak üzere üç farklı yöntemle antioksidan aktivite özelliklerini incelemiştir. Bu bileşiklerin her üç yöntemle göre oldukça etkin bir şekilde antioksidan özellik gösterdiğini belirtmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin yapı aktivite ilişkisini inceleyerek bileşiklerin sahip oldukları grupların antioksidan aktiviteyi hangi yönde etkilediğini ortaya koymuştur.

Karatepe ve ark.(2018), hidroksiüre türevi Schiff bazı Cu, Cd ve Zn metal komplekslerinin antimikrobiyal aktivitelerini *in vitro* olarak araştırmışlardır. *In vitro* denemelerde mikrodilüsyon broth metodunu uygulamışlardır. Sonuç olarak *in vitro* çalışmada hidroksiüre Schiff bazı metal komplekslerinin etkili bir antimikrobiyal aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir.

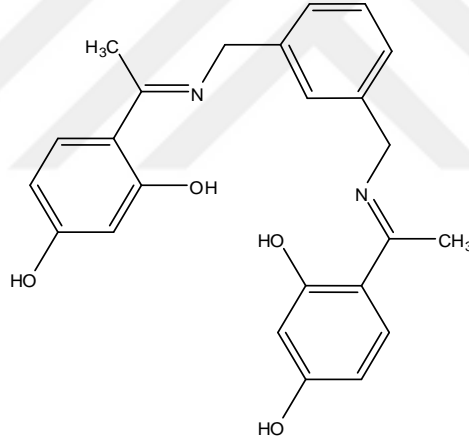
### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 2.1. Materyal

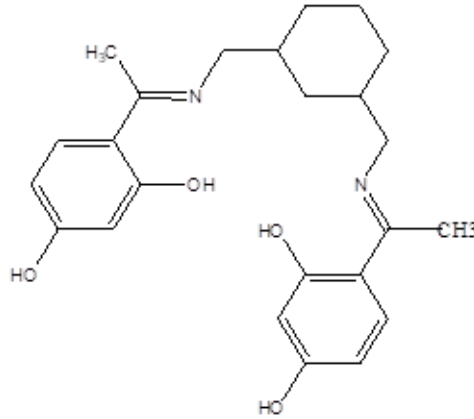
##### 2.1.1. Çalışmada Kullanılan Bileşikler

Bu çalışmada Hüseyin SIKAR tarafından ilk defa sentezlenerek literatüre kazandırılan üç adet yeni Schiff bazının antioksidan ve antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir (Sıkar,2017).

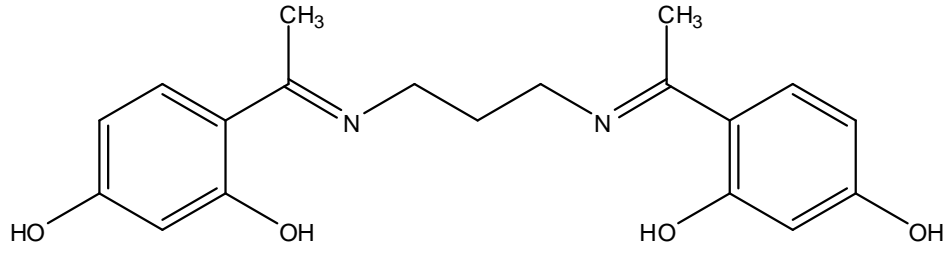
Deneylerde kullanılan bileşikler şunlardır: 2,4-dihidroksiasetofenon- m-ksilendiamin Schiff bazı, 2,4-dihidroksiasetofenon- 1,3-sikloheksanbismetilamin Schiff bazı, 2,4-dihidroksiasetofenon- 1,3-diaminopropan Schiff bazı. Bu bileşiklerin açık yapı formülleri Şekil 3.1, 3.2 ve 3.3’de sırasıyla verilmiştir.



Şekil3.1.2,4-dihidroksiasetofenon- m-ksilendiamin Schiff bazı (A)



Şekil 3.2. 2,4-dihidroksiasetofenon-1,3-sikloheksanbismetilamin Schiff bazı (B)



Şekil 3.3. 2,4-dihidroksiasetofenon- 1,3-diaminopropan Schiff bazı (C)

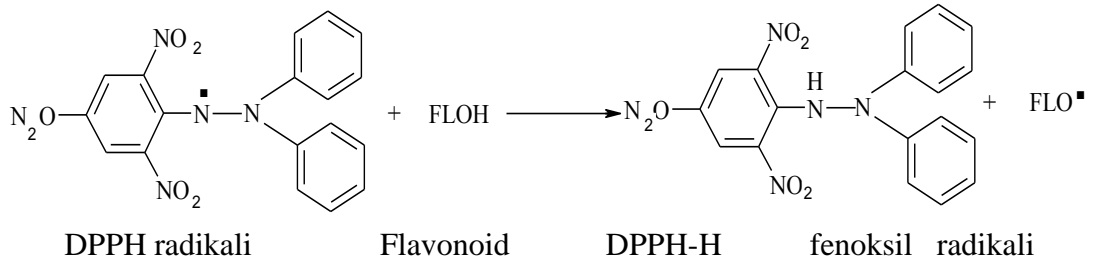
### 3.1.2.Çalışmada Kullanılan Cihazlar

Hitachi U-1900 UV-VIS spektrofotometre, su banyosu (JSR, Korea), santrifüj (Hettich EBA 8S, Germany), mikrolaka okuyucu (BioTek, µQuant), hassas terazi (Precisa XB 220A), vorteks (Nüve), güvenlik kabini (Nüve LN120), etüv (Nüve FN400), otoklav (Nüve OT4060), inkübatör (Nüve, EN120) çalışmada kullanılan cihazlardır.

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) Radikal Süpürme Etkisi

1958 yılında Blois tarafından ilk olarak geliştirilmiş bu yöntem antioksidanların kararlı bir serbest radikalı olan DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil)'ı süpürme etkilerini göstermeye yarayan bir yöntemdir. Serbest radikal olan DPPH molekülünün hidrojen atomu verme eğilimi olan bir molekül (antioksidan ) ile bağ kurması sağlanır. DPPH radikalinin mor renkli çözeltisi 517 nm'de maksimum absorpsiyon verir. DPPH'ın metanol veya etanol çözeltisine antioksidan eklendiğinde DPPH indirgenir ve çözeltinin renginin sarıya dönmesiyle absorbansta düşüş meydana gelir. Absorbansın düşmesi yüksek radikal aktivitesini gidermesinin belirtisidir. DPPH metodu antioksidanların radikal süpürme aktivitesini belirleyen bir metottur.



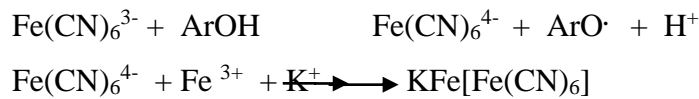
Numunelerin ve sentetik antioksidanlar BHT ve BHA'nın 1 mg/ml konsantrasyonundaki stok çözeltileri seyreltilerek 5 farklı konsantrasyonda çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerden 1,25 mL alınarak üzerlerine konsantrasyonu  $6 \times 10^{-5}$  M olan DPPH çözeltilerinden 3,75 mL eklenmiştir. Yarım saat oda sıcaklığında, karanlıkta bekletilen karışımların 517 nm demetanol körüne karşı absorpsiyonları ölçülmüş ve % inhibisyon değerleri aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanmıştır (Williams ve ark., 1995).

$$I (\%) = (A_0 - A_{\text{numune}} / A_0) \times 100$$

DPPH serbest radikalinin yarısının süpürülmesi için gerekli olan numune konsantrasyonları ( $IC_{50}$  değerleri) % inhibisyon değerlerinden yararlanılarak hesaplandıktan sonra sentetik antioksidanlar BHA ve BHT'nin sonuçlarına göre karşılaştırma yapılmıştır.

### 3.2.2. FRAP İndirgeme Gücü Yöntemi

Bu yöntemde,  $Fe(CN)_6^{3-}$  indirgenir ve oluşan  $Fe(CN)_6^{4-}$ ,  $Fe^{3+}$  ile tepkimeye girerek 700 nm'de maksimum absorpsiyon veren  $Fe[Fe(CN)_6]$  kompleksini meydana getirir. (Hue, 2012) Reaksiyon sonucu oluşan kompleks koyu mavi renk verir ve kompleksin absorpsiyonu ne kadar yüksekse indirgeme gücü de o kadar kuvvetlidir.



Örneklerin 5 farklı derişimde çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerden deney tüplerine 2,5 mL alınarak üzerlerine 0,2 M 2,5 mL fosfat tamponu ve %1'lik potasyum ferrisyonür çözeltileri ilave edilmiştir. Çözeltiler 50°C'de 20 dakika boyunca su

banyosunda inkübe edildikten sonra karışımlara % 10'luk trikloro asetik asit (TCA) çözeltisinden 2,5 mL eklenmiş ve 10 dakika santrifüj işlemi gerçekleştirilmiştir. Alınan 2,5 mL'lik süpernatantlara 2,5 mL saf su ilave edilmiştir. %1'lik FeCl<sub>3</sub> eklenen çözeltilerin absorbansları 700 nm dalga boyunda okunmuştur (Oyaizu, 1986). Örneklerin ve sentetik antioksidan olan BHT ile BHA' nın FRAP değerleri hesaplanmıştır. Deneylerde askorbik asit standart olarak kullanılmıştır.

### 3.2.3. CUPRAC Metodu ile Antioksidan Aktivite Tayini

Bakır(II) ve neokuprin (2,9-dimetil-1,10-fenantrolin) reaktifleri kullanılarak polifenolik bileşiklerin antioksidan kapasitelerinin spektrofotometrik olarak tayin edilmesi esasına dayanır. İndirgen olan polifenolik bileşikler, Cu(II)-Nc kompleksini, Cu(I)-Nc kompleksine dönüştürür. Cu(I)-Nc kompleksinin maksimum absorpsiyon verdiği 450 nm'de absorbans ölçülerek antioksidan kapasite tayin edilir.



Tüplere 1 mL  $1 \times 10^{-2}$  M CuCl<sub>2</sub>, 1 mL  $7,5 \times 10^{-3}$  M neocuproine ve 1 mL amonyum asetat tamponu ilave edilerek üzerlerine toplam hacim 4,1 mL olacak kadar x ml örnek çözeltisi ve (1,1-x) mL saf su eklenmiştir. Aynı işlemler farklı hacimlerde (50-250  $\mu$ L)  $1,0 \times 10^{-3}$  M troloks çözeltisinden içeren tüplere de uygulanarak toplam hacim 4,1 mL olacak kadar saf su ve reaktif ilavesi yapılmıştır. Oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyondan sonra reaktifleri içeren köre karşı 450 nm' de absorbanslar belirlenmiştir. Troloks eşdeğeri antioksidan kapasiteleri örneklerin absorbanslarının Troloksun molar absorplama katsayısına ( $\epsilon=1.67 \times 10^4$  L mol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>) bölünmesi yoluyla hesaplanmıştır (Güçlü ve ark., 2006).

### 3.2.4. Antibakteriyel Aktivite Tayin Yöntemi

Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri bulunarak örneklerin antibakteriyel etkileri araştırılmıştır. MİK değerleri mikrodilüsyon broth yöntemine göre 96 kuyucuklu mikrotitrasyon plakalarında spektrofotometrik olarak belirlenmiştir.

Schiff bazı bileşiklerinin antibakteriyel aktiviteleri, bir gram pozitif bakteri (*Staphylococcus aureus*) ve üç gram negatif bakteriye karşı (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) mikrodilüsyon broth metodu ile incelenmiştir.

Eğrilerde absorbansın keskin bir düşüşle sabitlendiği ilk derişim MİK değeri olarak kabul edilmiştir. MİK değeri ne kadar küçükse antimikrobiyal etki o kadar yüksektir (Kang, ve ark. 2008).

Mikrodilüsyon Broth yöntemi ile MİK tayini için; 96 kuyucuklu steril mikrotitrasyon plakalarının bütün kuyucuklarına 100 µL Nutrient Broth besiyeri eklenmiştir. Plakaların ilk kuyucuklarına örneklerin stok çözeltilerinden 100 µL eklenmiştir. İlk kuyucuktaki maddelerden 8 kanallı mikropipet yardımı ile 100'er µL alınarak 8. kuyucuğa kadar ½ oranında seyreltme yapılmıştır. Ayrıca pozitif kontrol kuyucuklarına besiyeri ve mikroorganizma, negatif kontrol kuyucuklarına ise sadece besiyeri eklenmiştir. Daha sonra mikrotitrasyon plakalarının negatif kontrol kuyucukları hariç bütün kuyucuklara stok bakteri kültürlerinden 100 µL ilave edilmiştir. Aynı işlemler kontrol standardı olarak kullanılan gentamisin için de uygulanmıştır. 24 saat süreyle 37°C de inkübe edilen plakaların mikropilaka okuyucu ile 620 nm dalga boyundaki absorbansları belirlenmiştir. Her bir kuyucuğun absorbansının kuyucuktaki madde konsantrasyonuna karşı grafiğe geçirilmesiyle elde edilen eğrilerden MİK değerleri bulunmuştur. Grafiklerde üremenin olduğu kuyucukların absorbansları yüksek iken üremenin olmadığı kuyucukların absorbansları ise negatif kontrol ile karşılaştırılabilir derecede düşüktür. Eğrilerde bu durumu gösteren ve absorbansın keskin bir düşüşle sabitlendiği ilk kuyucuğun konsantrasyonu MİK değeri olarak alınmıştır.

## 4.ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

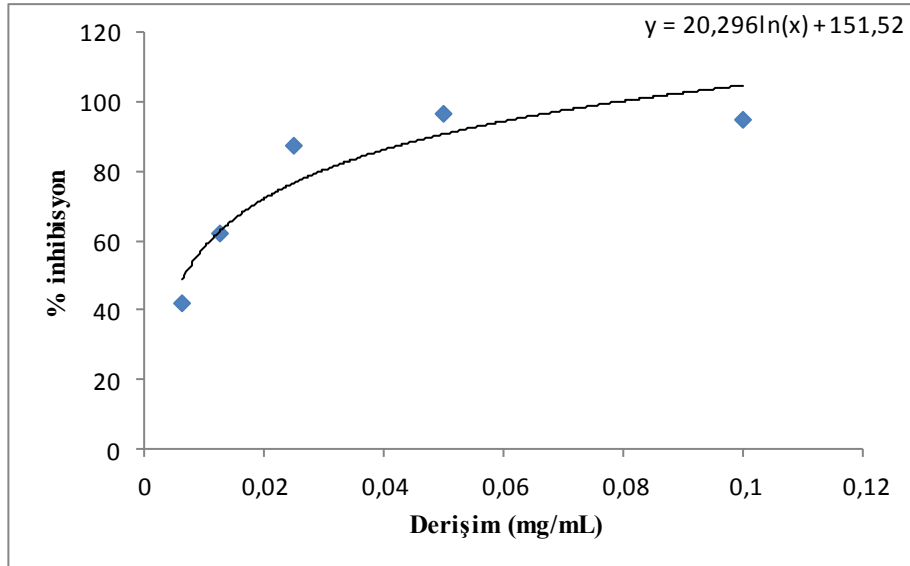
### 4.1. Antioksidan Aktivite Analiz Sonuçları

#### 4.1.1. DPPH Radikal Süpürme Deney Sonuçları

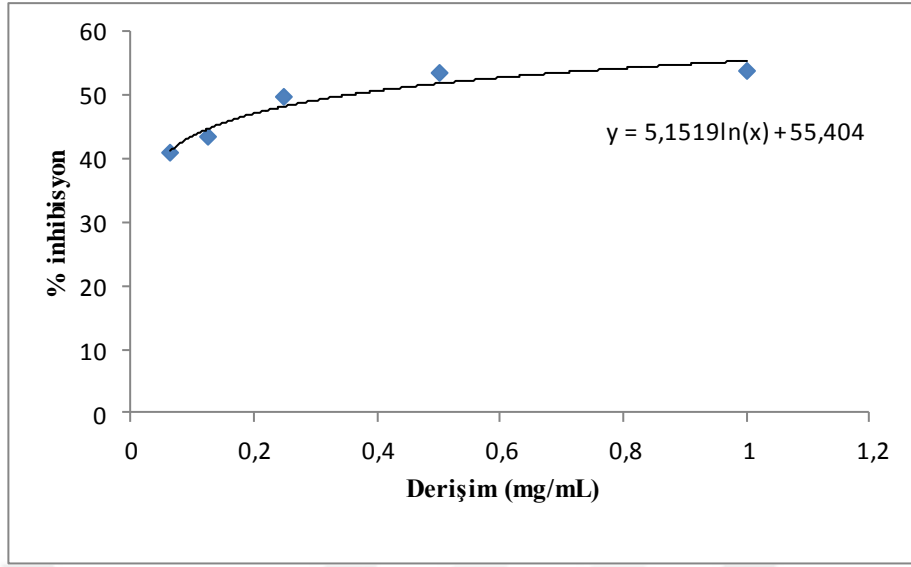
DPPH çeşitli antioksidan maddelerin serbest radikal süpürme aktivitelerini belirlemede kapsamlı kullanımı olan bir metottur (Özçelik ve ark., 2003). Kararlı bir radikal olan DPPH bir elektron ya da hidrojen radikali alarak kararlı bir moleküle dönüşür. Bu yöntem antioksidan moleküllerin varlığında alkollü DPPH çözeltisinin hidrojen verici radikal olmayan DPPH-H formuna dönüşmesi esasına dayanır (Soares ve ark.,1997).

Aşağıdaki eşitliğe göre sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının % inhibisyon değerleri hesaplanmış ve derişime karşı grafiğe geçirilmiştir. Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 ve 4.5'te sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksi asetofenon türevi Schiff bazlarının bu grafikleri görülmektedir.

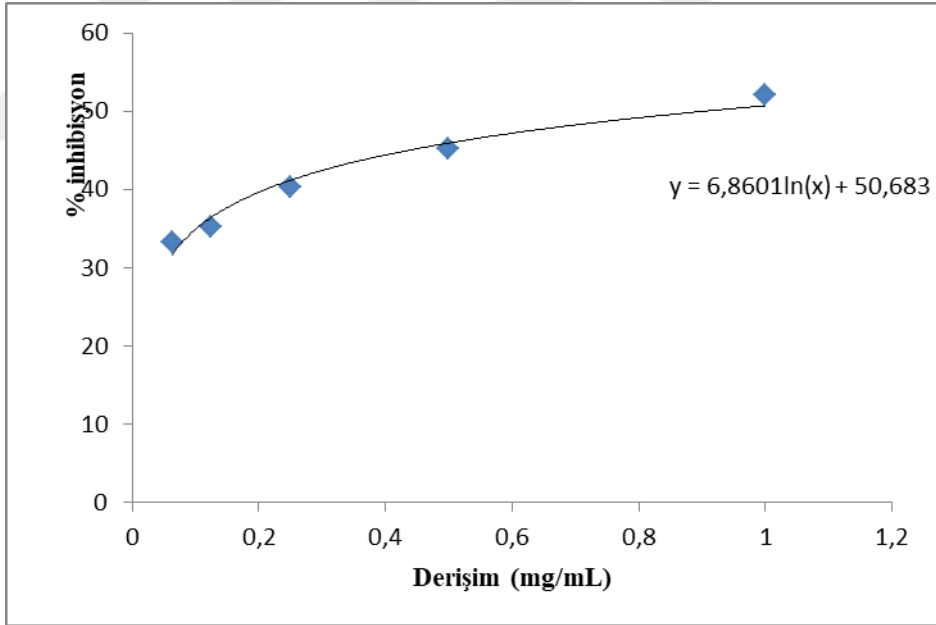
$$I (\%) = (A_0 - A_{\text{numune}} / A_0) \times 100$$



Şekil 4.1. BHA % inhibisyon-derişim grafiği

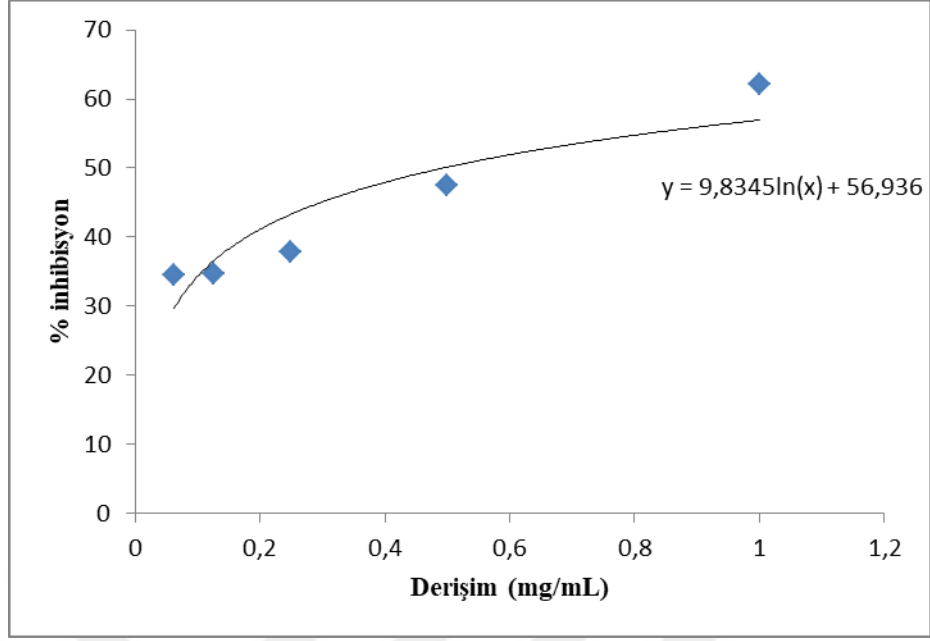


Şekil 4.2. BHT % inhibisyon-derişim grafiği

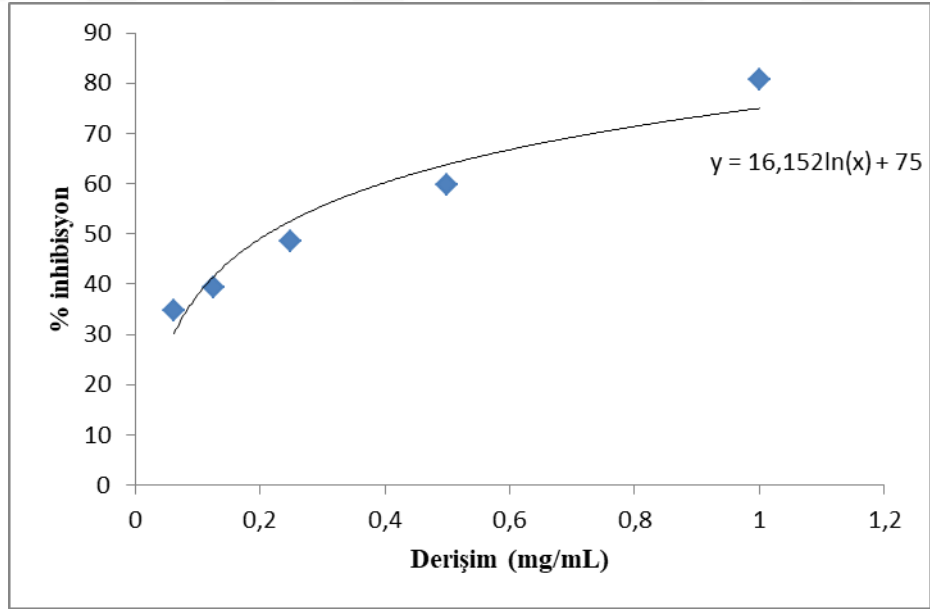


Şekil 4.3. 2,4-dihidroksiasetofenon- m-ksilendiamin Schiff bazı % inhibisyon-derişim grafiği





Şekil 4.4. 2,4-dihidroksiasetofenon-1,3-sikloheksanbismetilamin Schiff bazı % inhibisyon-derişim grafiği

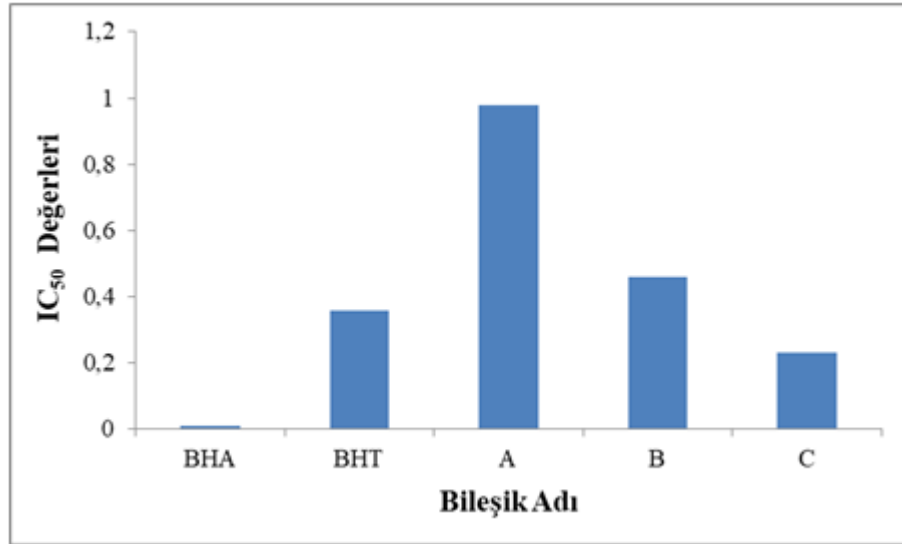


Şekil 4.5. 2,4-dihidroksiasetofenon-1,3-diaminopropan Schiff bazı % inhibisyon-derişim grafiği

Derişim-% inhibisyon grafik denklemlerinden %50 inhibisyonu sağlayan IC<sub>50</sub> değerleri bulunmuştur. IC<sub>50</sub> değerinin küçük olması antioksidan aktivitenin güçlü olduğunun bir belirtisidir. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının IC<sub>50</sub> değerleri Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının IC<sub>50</sub> değerleri

Bileşik adı	IC <sub>50</sub>
<i>BHA</i>	7,34± 0,87 (µg/ml)
<i>BHT</i>	0,36 ± 0,01 (mg/ml)
<i>A</i>	0,98 ± 0,10 (mg/ml)
<i>B</i>	0,46 ± 0,05 (mg/ml)
<i>C</i>	0,23 ± 0,03 (mg/ml)

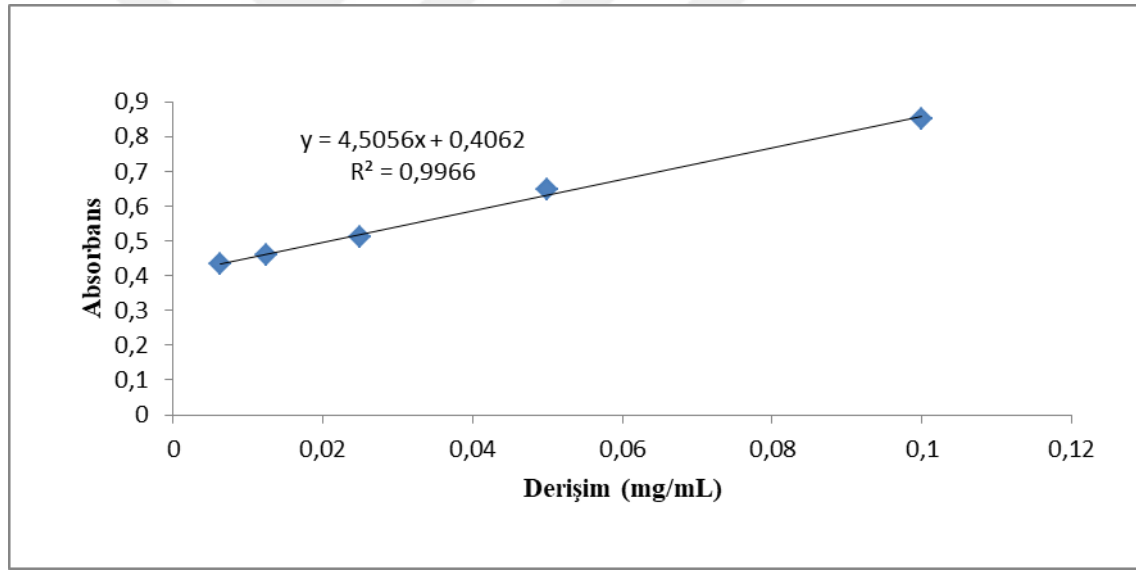


Şekil 4.6. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının IC<sub>50</sub> değerleri

Şekil 4.6. ve çizelge 4.1’de görüldüğü gibi A Schiff bazının sentetik antioksidanlar BHT ve BHA’den ve diğer bileşiklerden daha yüksek, B Schiff bazının BHT’ ye çok yakın ve C Schiff bazının ise hem BHT’ den daha düşük hem de incelenen Schiff bazları arasında en düşük IC<sub>50</sub> değerine sahip olduğu görülmektedir. DPPH metodunun sonuçlarına göre C bileşiğinin diğerlerinden daha güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu söylenebilir.

#### 4.1.2. FRAP Metodu (İndirgeme Gücü) Deney Sonuçları

Bileşiklerin demir iyonu indirgeme özelliğinin belirlenebilmesi için FRAP değerleri hesaplanmış ve sentetik antioksidanlar BHA ve BHT ile kıyaslanmıştır. Bu amaçla standart olarak askorbik asit kullanılmıştır.



Şekil.4.7. Askorbik asit standart eğrisi

$$A = \epsilon \cdot b \cdot C$$

A: Absorbans

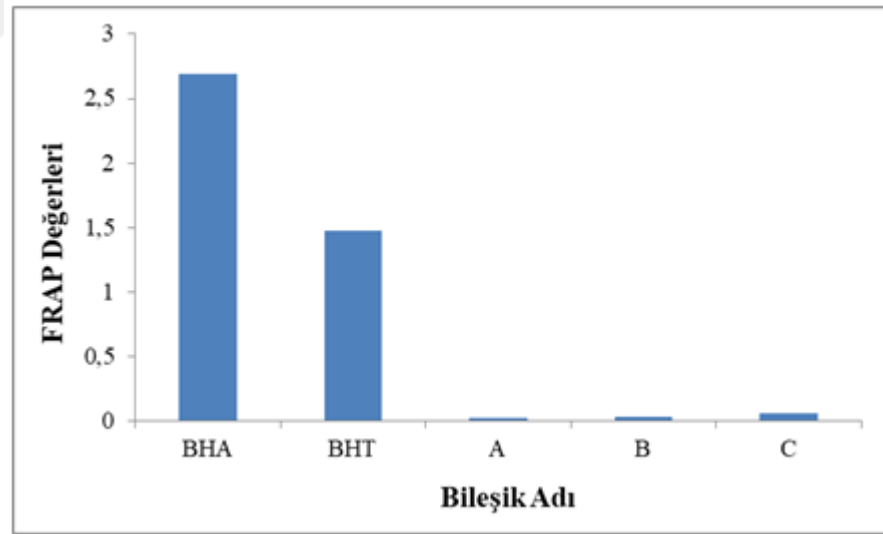
$\epsilon$  : Molar absorplama katsayısı

C: Konsantrasyon

Örneklerin ve sentetik antioksidanlar BHA ve BHT'nin molar absorplama katsayıları hesaplanmıştır. Örneklerin molar absorplama katsayılarının, askorbik asidin molar absorplama katsayısına bölünmesiyle FRAP değerlerine ulaşılmıştır.

Çizelge 4.2. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının FRAP değerleri

Bileşik adı	FRAP Değerleri
<i>BHA</i>	2,695 ± 0, 311
<i>BHT</i>	1, 479 ± 0,234
<i>A</i>	0,020 ± 0.004
<i>B</i>	0,033± 0,001
<i>C</i>	0,061± 0,002



Şekil 4.8. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının FRAP değerleri

Şekil 4.8 ve çizelge 4.2'de görüldüğü gibi kullanılan Schiff bazlarının BHA ve BHT den düşük olduğu görülmüştür. Bileşikler kendi aralarında kıyaslandığında C bileşiğinin en yüksek FRAP değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Öte yandan A

bileşiminin FRAP değerinin ise en düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazları arasında en yüksek FRAP değerine sahip C bileşiminin en güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğunu söyleyebiliriz.

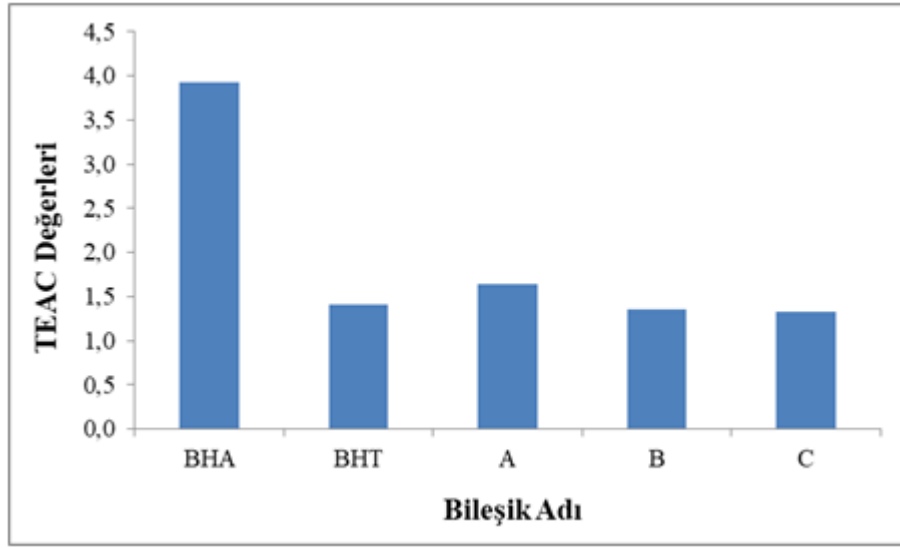
#### 4.1.3. CUPRAC Metodu ile Antioksidan Aktivite Tayini Deney Sonuçları

Bu yöntemde, 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin (Neocuproin-Nc)'in Cu(II) ile oluşturduğu bakır(II)-neokuproinkompleksinin (Cu(II)-Nc), 450 nm'de maksimum absorbans veren bakır(I)-neokuproin'e [Cu(I)-Nc] indirgenme özelliğinden faydalanılarak antioksidan kapasitesi hesaplanmıştır.

CUPRAC metoduna göre türlerin troloks eşdeğeri antioksidan kapasiteleri (TEAC), numunelerin absorbansları troloksün molar absorplama katsayısına ( $\epsilon=1.67 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) bölünerek hesaplanmıştır.

Çizelge 4.3. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının troloks eşdeğeri antioksidan kapasiteleri

Bileşik adı	TEAC Değerleri ( $\mu\text{mol troloks/g örnek}$ )
<i>BHA</i>	$3,93 \pm 0,18$
<i>BHT</i>	$1,41 \pm 0,25$
<i>A</i>	$1,64 \pm 0,11$
<i>B</i>	$1,35 \pm 0,03$
<i>C</i>	$1,33 \pm 0,05$



Şekil 4.9. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının troloks eşdeğeri antioksidan kapasiteleri

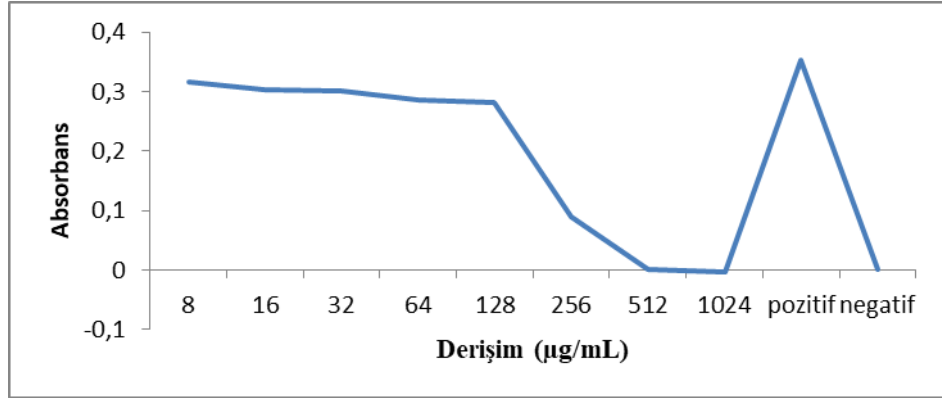
2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının troloks eşdeğeri antioksidan kapasitelerinin(TEAC) değerlerine paralel olarak BHA'dan düşük olmakla birlikte BHT ve birbirlerine yakın oldukları Şekil 4.9 ve çizelge 4.3' de görülmektedir.

#### 4.2.Antibakteriyel Aktivite ve Analiz Sonuçları

Eğrilerde absorbansın keskin bir düşüşle sabitlendiği ilk derişim MİK değeri olarak kabul edilmiştir. MİK değeri ne kadar küçükse antimikrobiyal etki o kadar yüksektir (Kang ve ark 2008).

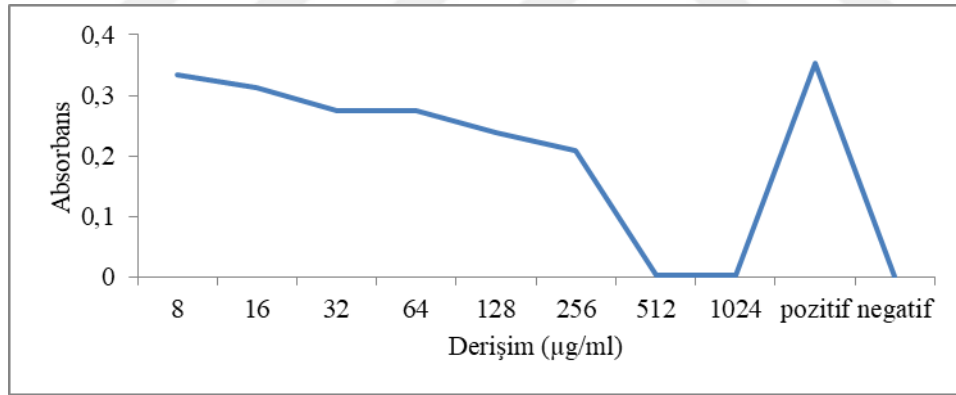
Mikrodilüsyon Broth yöntemi ile MİK tayini için; 96 kuyucuklu steri mikrotitrasyon plakalarının bütün kuyucuklarına 100 µL Nutrient Broth besiyeri ilave edilmiştir. Plakaların ilk kuyucuklarına numunelerin stok çözeltilerinden 100 µL ekleme yapılmıştır. İlk kuyucuktaki maddelerden 8 kanallı mikro pipet yardımı ile 100'er µL alınarak 8. kuyucuğa kadar ½ seri oranında seyreltme yapılmıştır. Ayrıca pozitif kontrol oranlarına besiyeri ve mikroorganizma, negatif kontrol kuyucuklarına ise sadece besiyeri eklenmiştir. Daha sonra mikrotitrasyon plakalarının negatif kontrol kuyucukları hariç bütün kuyucuklara stok bakteri kültürlerinden 100 µL ekleme yapılmıştır. Aynı işlemler kontrol standardı olan gentamisin için de yapılmıştır.

#### 4.4.1.Schiff bazlarının *Proteus mirabilis*'e karşı gösterdikleri MİK değerleri



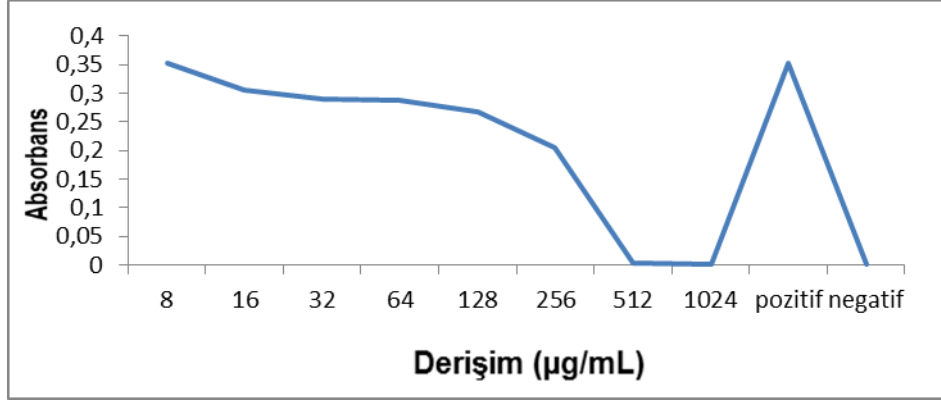
Şekil 4. 10. A bileşğinin *Proteus mirabilis*'e karşı gösterdiği MİK değeri

Şekil 4.10. den elde edilen sonuca göre A bazının *Proteus mirabilis*'e karşı gösterdiği MİK değeri 512 µg/mL'dir.



Şekil 4.11. B bileşğinin *Proteus mirabilis*'e karşı gösterdiği MİK değeri

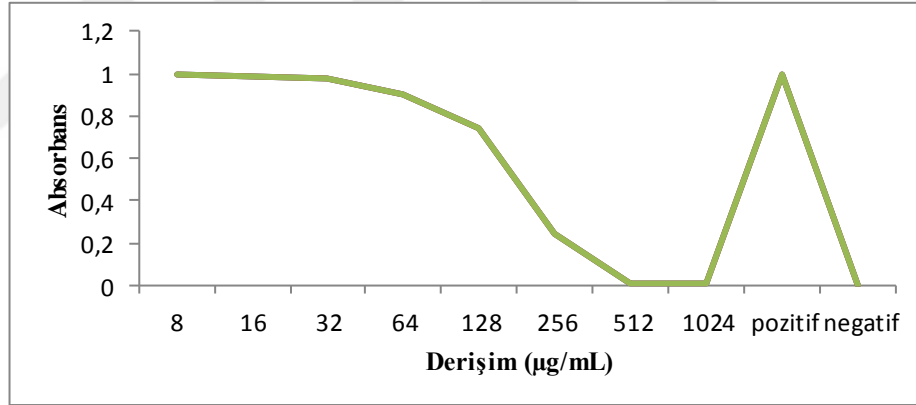
Şekil 4.11 den elde edilen sonuca göre B bileşğinin *Proteus mirabilis*'e karşı gösterdiği MİK değeri 512 µg/mL'dir.



Şekil 4.12. C bileşiminin *Proteus mirabilis*'e karşı gösterdiği MİK değeri

Şekil 4.12'den elde edilen sonuca göre C bileşiminin *Proteus mirabilis*'e karşı gösterdiği MİK değeri 512 µg/mL'dir.

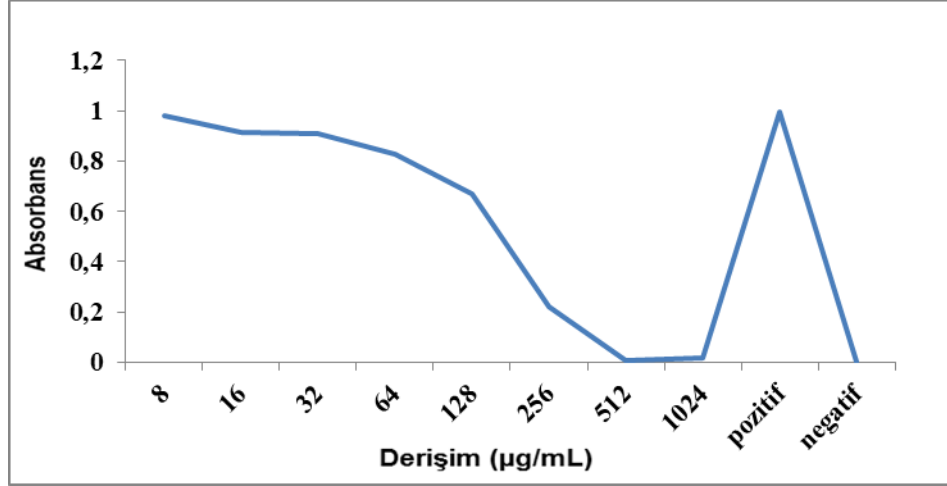
#### 4.4.2. Schiff bazlarının *Escherichia coli*'ye karşı gösterdikleri MİK değerleri



Şekil 4.13. A bileşiminin *Escherichia coli*'ye karşı gösterdiği MİK değeri

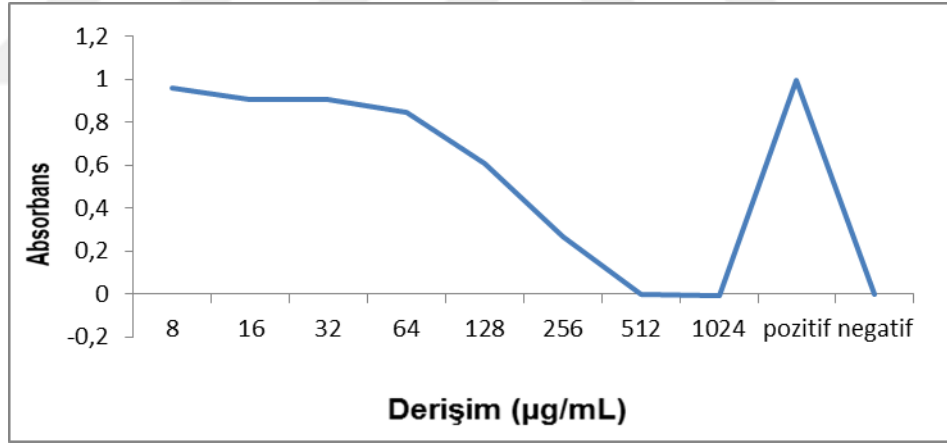
Şekil 4.13. den elde edilen sonuca göre A bileşiminin *Escherichia coli*'ye karşı gösterdiği MİK değeri 512 µg/mL'dir.





Şekil 4.14. B bileşığının *Escherichia coli*' ye karşı gösterdiği MİK değeri

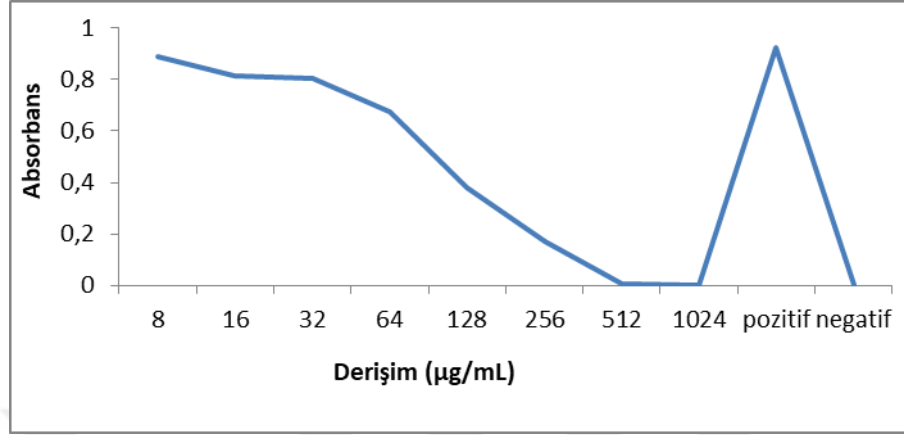
Şekil 4.14'den elde edilen sonuca göre B bileşığının *Escherichia coli*' ye karşı gösterdiği MİK değeri 512 µg/mL'dir.



Şekil 4.15. C bileşığının *Escherichia coli*' ye karşı gösterdiği MİK değeri

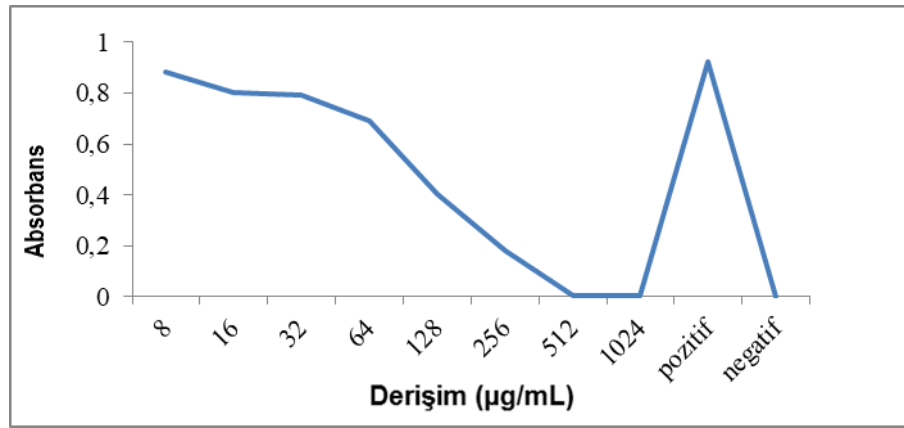
Şekil 4.15. den elde edilen sonuca göre C bileşığının *Escherichia coli*' ye karşı gösterdiği MİK değeri 512 µg/mL'dir.

#### 4.4.3.Schiff bazlarının *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı gösterdikleri MİK değerleri



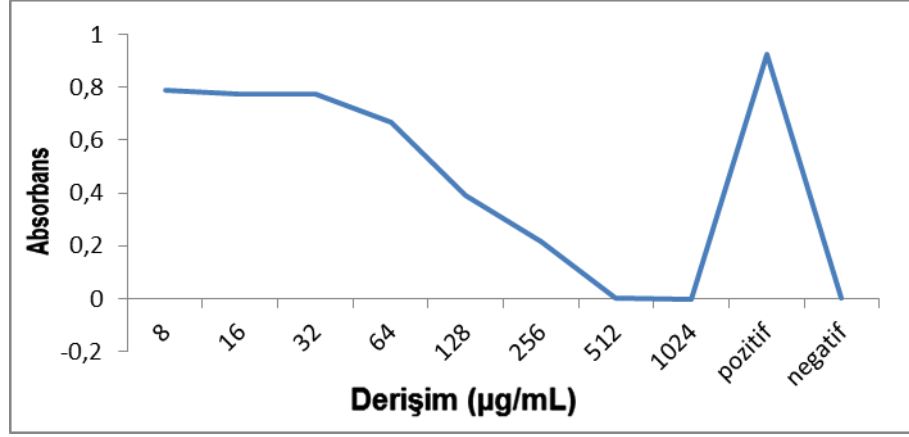
Şekil 4.16 A bileşğinin *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı gösterdiği MİK değeri

Şekil 4.16. elde edilen sonuca göre A bileşğinin *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı gösterdiği MİK değeri 512 µg/mL'dir.



Şekil 4.17. B bileşğinin *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı gösterdiği MİK değeri

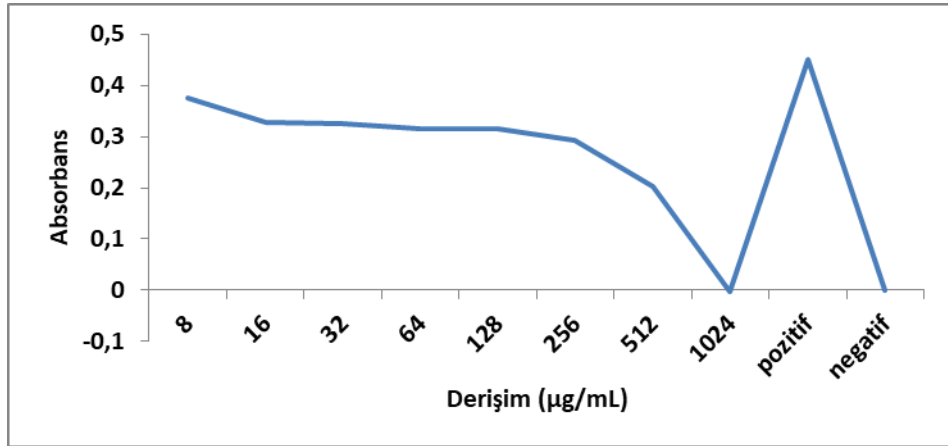
Şekil 4.17. elde edilen sonuca göre B bileşğinin *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı gösterdiği MİK değeri 512 µg/mL'dir



Şekil 4.18. C bileşğinin *Klebsiella pneumoniae*' ye karşı gösterdiği MİK değeri

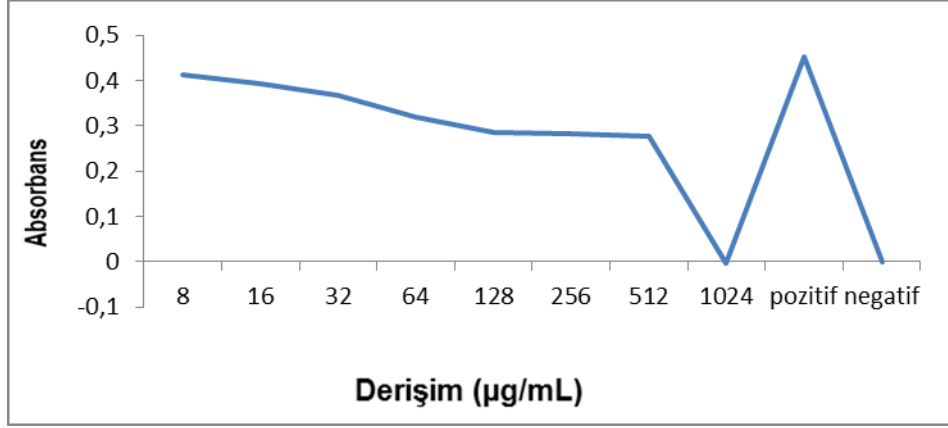
Şekil 4.18. elde edilen sonuca göre C bileşğinin *Klebsiella pneumoniae*' ye karşı gösterdiği MİK değeri 512 µg/mL'dir

#### 4.4.4 Schiff bazlarının *Staphylococcus aureus*' a karşı gösterdikleri MİK değeri



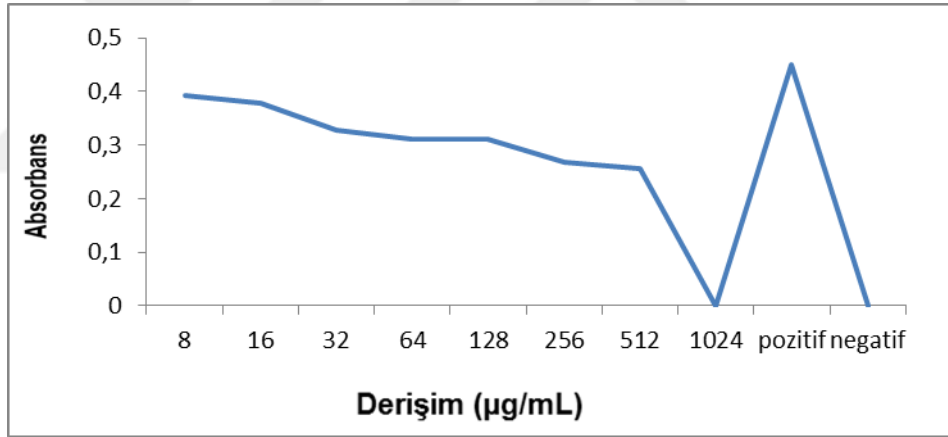
Şekil 4.19. A bileşğinin *Staphylococcus aureus*' a karşı gösterdiği MİK değeri

Şekil 4.19.den elde edilen sonuca göre A bileşğinin *Staphylococcus aureus*' a karşı gösterdiği MİK değeri 1024 µg/mL'dir



Şekil 4.20. B bileşğinin *Staphylococcus aureus*' a karşı gösterdiği MİK değeri

Şekil 4.20.den elde edilen sonuca göre B bileşğinin *Staphylococcus aureus*' a karşı gösterdiği MİK değeri 1024 µg/mL'dir



Şekil. 4.21. C bileşğinin *Staphylococcus aureus*' a karşı gösterdiği MİK değeri

Şekil 4.21.den elde edilen sonuca göre C bileşğinin *Staphylococcus aureus*' a karşı gösterdiği MİK değeri 1024 µg/mL'dir.

Çizelge 4.4. Sentetik antioksidanların ve 2,4-dihidroksiasetofenontürevi Schiff bazlarının MİK değerleri

Bileşik adı	MİK Değerleri (µg/ml)		
	A	B	C
<i>Proteus mirabilis</i>	512	512	512
<i>Escherichia coli</i>	512	512	512
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	512	512	512
<i>Staphylococcus aureus</i>	1024	1024	1024

Çizelge 4.4'e göre MİK değerlerine bakıldığında 2,4-dihidroksiasetofenontürevi Schiff bazlarının hepsi tüm bakterilere karşı bir direnç göstermektedir. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus mirabilis* bakterilerine karşı 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının hepsinin 512 µg/mL derişiminde aktif oldukları görülmektedir. 2,4-di hidroksi asetofenon türevi Schiff bazlarının hepsinin *Staphylococcus aureus*'a karşı MİK değerleri 1024 µg/mL'dir. Bu yüzden 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının *Staphylococcus aureus*'a karşı daha az aktif oldukları görülmüştür.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Schiff bazı bileşikler koordinasyon kimyasında çalışılan ligandların önemli bir çeşididir. Bu yüzden farklı fonksiyonel gruplar içeren Schiff bazlarının sentezi konusunda birçok çalışma mevcuttur. Yapılan ileri araştırmalarda da bu bileşiklerin çeşitli özelliklerinin yanısıra antioksidan ve antimikrobiyal aktivite gösterdikleri anlaşılmaktadır.

Bu çalışmada, üç yeni Schiff bazı bileşiğinin antioksidan ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Schiff bazları, 2,4-dihidroksi asetofenonun m-ksilendiamin, 1,3-sikloheksan bis-metilamin ve 1,3-diaminopropan ile tepkimelerinden ayrı ayrı hazırlanmıştır. Schiff bazlarının Antioksidan özelliklerini belirlemek için DPPH serbest radikal süpürme, FRAP demir indirgeme ve CUPRAC bakır indirgeme olmak üzere üç farklı metot kullanılmıştır

Serbest radikal süpürme etkisi (DPPH) metoduna göre Schiff bazı örneklerinin % inhibisyonu ve  $IC_{50}$  değerleri hesaplanarak sentetik antioksidanlar olan BHA ve BHT ile karşılaştırılmıştır. % İnhibisyon değeri yüksek ve  $IC_{50}$  değeri düşük olan antioksidanca daha zengindir. Elde edilen sonuçlarda A Schiff bazının sentetik antioksidanlar BHT ve BHA'den ve diğer bileşiklerden daha düşük, B Schiff bazının BHT' ye çok yakın ve C Schiff bazının ise hem BHT' den daha düşük hem de incelenen Schiff bazları arasında en düşük  $IC_{50}$  değerine sahip olması DPPH metoduna göre bu bileşiğin diğerlerinden daha güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.

FRAP metoduna göre elde edilen FRAP değerlerine bakıldığında incelenen Schiff bazlarının FRAP değerlerinin BHA ve BHT'den düşük olduğu görülmüştür. Bileşikler kendi aralarında kıyaslandığında C bileşiğinin en yüksek FRAP değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca A bileşiğinin FRAP değerinin ise en düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara göre 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazları arasında en yüksek FRAP değerine sahip C bileşiğinin en güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

CUPRAC metoduna göre türlerin troloks eşdeğeri antioksidan kapasiteleri karşılaştırıldığında BHA ve BHT 'nin antioksidan kapasitelerinden elde edilen sonuçlara göre numunelerin TEAC değerlerinin BHT' ye ve birbirlerine yakın olduğu

gözenmiştir. Bu sonuçlar ise A,B ve C bileşiklerinin BHT kadar antioksidan aktiviteye sahip olduklarını göstermektedir.

2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının antibakteriyelaktivitelerini belirlemek için Mikrodilüsyon Broth yöntemi ile MİK değerleri bulunmuştur. Bileşiklerin hepsinin çalışmada kullanılan bütün bakterilere etkili oldukları tespit edilmiştir. *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı incelenen Schiff bazı bileşiklerinin hepsinin antibakteriyel etkisi aynı olup MİK değerleri 512 µg/mL olarak belirlenmiştir. Bunun yanında bileşiklerin hepsinin *Staphylococcus aureus*'a karşı da etkili olduğu ve MİK değerlerinin 1024 µg/mL olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre üç Schiff bazının da *Staphylococcus aureus*'a karşı daha düşük *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*' ye karşı ise daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği anlaşılmıştır. Benzer şekilde çeşitli Schiff bazları ile metal komplekslerinin antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları literatürde yer alan çalışmalarda da belirtilmiştir (Satyanarayana ve ark., 2011; Sökmen ve ark., 2015).

Bu çalışmada bulunan sonuçlara bakıldığında 2,4-dihidroksiasetofenon türevi Schiff bazlarının antioksidan ve antibakteriyel aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Bu bulgular ışığında özellikle benzer yapıdaki sentetik bileşikler ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılarak bunların doğal bileşiklere alternatif bir şekilde sağlık alanında kullanılması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Ahmad. A., 2011., Antimicrobial and antioxidant activities of new metal complexes derived from (E)-3-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-ylimino)methyl) naphthalen-2-ol **Med. Chem. Res.** (2012) 21:3204–3213.
- Ahmad. A., 2013.,Antioxidant and antimicrobial activities of novel quinazolinones., **Med .Chem. Res**(2014) 23:236–242.
- Ammar A., 2016 Synthesis, spectroscopic, molecular structure, antioxidant, antimicrobial and antitumor behavior of Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes of O2N typetridentate chromone-2-carboxaldehyde Schiff base ligand **Journal of Molecular Structure**1141 (2017) 368-381.
- Birbiçer N. 1998. Suda Çözünülebilir Boyar Maddelerin Metal Komplekslerinin Sentezi ve Boyar Madde Özelliklerinin İncelenmesi. Çukurova Üniversitesi, **Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi**, 69s, Adana.
- Bennick, A., 2002. Interaction of Plant Polyphenols with Salivary Proteins. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 13: 184.
- Beena, 2012,Synthesis and antioxidant activity of thymol and carvacrol based Schiff bases, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**,23 (2013) 641-645.
- Bozic Mojca., 2011.,Laccase-mediated functionalization of chitosan by caffeic and gallic acids formodulating antioxidant and antimicrobial properties., **Carbohydrate Polymers**87 (2012): 2388-2398.
- Choudhary, A.;Sharma, R.; Nagar, M.; Mohsin,N.; Meena, H.S. Synthesis, characterization and antioxidant activity of some transition metal complexes with terpenoid derivatives. **J. Chil. Chem.Soc.**,2001, 56(4), 911-917.).
- G. Y. Wang, M. Jia, X. L. Niu, H. Q. Tian, Y. R. Liu, X. F. Chen, L.Li, Y. H.Zhang, andG.F.Shi,“Total free radical species andoxidati one quiva lentin pollute dair,”**Sci.Total Environ.**,vol. 609, pp. 1103-1113, Dec 31, 2017S.
- Harinath. Y., 2012., Synthesis, spectral characterization and antioxidant activity studies of a bidentate Schiff base, 5-methyl thiophene-2-carboxaldehyde-carbohydrazone anditsCd(II),Cu(II), Ni(II) andZn(II) complexes **Spectrochimica ActaPart A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**101 (2013):264-272.
- Hue,S.M.,Boyce,A.N.,Somasundram,C.,2012. Antioxidant activity, phenolic and flavonoid conents in theleaves of different varieties of sweet potato (Ipomoeabatatas). **Australian Journals of Crop Science** 6(3):375-380.
- Karadağ, A., Özçelik, B., Saner, S., 2009. Review of Methods to Determine Antioxidant Capacities. **Food Analitic Methods**, 2:41–60.
- Kang,C.H., Hong, C.R., Youm, H.S., Choi, S.I., Heo, T.R., 2008. Growth inhibitory activities of Sieges beckiaeglabrescens against food born epathogens. **Journal of Biotechnology**, 136(1):733.
- Karatepe, M. Karatepe, A., Ataş, M., Daştan, T. ve Telçeken, H **Physical Sciences (NWSAPS)**, 3A0083, 2018; 13(2): 24-30.
- Köksal H. 1999. Yeni İmin-Oksim Ligandlarının ve Metal Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. **Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi**, 105s, Elazığ.
- Kiran Singh , Manjeet Singh Barwa Parikshit Tyagi Synthesis, characterization and biological studies of Co(II), Ni(II),Cu(II) and Zn(II) complexes with bidentate Schiff bases derived by heterocyclicketone **INDIA** 2005.



- K. P. Rakesh, H. M. Manukumar, and D.C. Gowda, "Schiff bases of quinazolinone derivatives: Synthesis and SAR studies of a novel series of potential anti-inflammatory and antioxidants," **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, vol. 25, no. 5, pp. 1072-1077, Mar 1, 2015.
- Laila H., 2016,. Some new nano-sized Cr(III),Fe(II),Co(II),and Ni(II)complexes incorporating 2-((E)-(pyridin-2-ylidene)methyl) naphthalen-1-ylidene ligand: Structural characterization, electro chemical, antioxidant antimicrobial, antiviral assessment and DNA interaction, **Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology** 160 (2016) 18-31.
- Marck, H. F., 1980, Kirk-Othmer **Encyclopedia of Chemical Technology**, 3, 468.
- Martinez, A and M. Reina, "Copper or free radical scavenger?," **Comput. Theor. Chem.**, vol. 1104, pp. 1-11, Mar 15, 2017 )
- Mülazimoğlu, A.D., 2009., bazı Schiff bazlarının sentezi, antibakteriyel aktivitelerin ve elektrokimyasal davranışlarının incelenmesi., **Selçuk Üniversitesi**.
- Gümrükçüoğlu Nurhan Synthesis of New 3, 5-Disubstituted-1, 2, 4-Triazoles and Evaluation of Antimicrobial Activities Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Trabzon, TÜRKİYE 2016
- Öztan, T., 2006. Mor havuç, konsantresi, şalgam suyu, nar suyu ve nar ekşisi ürünlerinde antioksidan aktivitesi tayini ve fenolik madde profilinin belirlenmesi. Yüksek lisans tezi, (Basılmamış), İstanbul Teknik Üniversitesi, 108 s, İstanbul.
- Pfeifer, 1932, Tricyclische or thokondensierte Nebenvalenzringe, **Ann. Chem.**, (492):81.)
- Patai S. 1970. *The Chemistry of Carbon-Nitrogen Double Bond*. **Interscience Publisher**, 360p, London.
- Schiff, H., 1869, Untersuchungen Über Salicinderivate, *Ann. Chem.*, 150-197.).
- Satrayanaya V.S.V. 2010 Synthesis and Spectrophotometric Determination of 7-Hydroxy-4-methyl Coumarin Containing Schiff Base Derivatives with Potential Antimicrobial and Antioxidant Activities., **Asian Journal of Chemistry**; Vol. 23, No. 3 (2011), 1295-1301.
- Sharma, S., 2013. Upendra Synthesis and SAR investigation of natural phenyl propene-derived methoxylated cinnamaldehydes and the novel Schiff bases as potent antimicrobial and antioxidant agents **Med. Chem. Res.** (2013) 22:5129–5140.
- Sevgi, F., 2010. İndollerin Bazı Dioksim Türevlerinin Sentezi, Mikrodalga ile Furazanlara Dönüştürülmesi ve Antimikrobiyal Etkilerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya.
- Sıkar, H., 2017. Yeni Benzoksazin Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Termal Davranışlarının İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Antakya.
- Sökmen, Bahar Bilgin 2014 Synthesis, Antibacterial, Antiurease, and Antioxidant Activities of Some New 1,2,4-Triazole Schiff Base and Amine Derivatives **Appl. Biochem. Biotechnol.** (2015) 175:705–714 DOI 10.1007/s12010-014-1307-2.
- Tepe, B., Daferera, D., Sokmen, A., Sokmen, M., Polissiou, M., 2003, Antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil and various extracts of *Salvia mentosa* Miller (Lamiaceae), **Food Chemistry**, 333–340.
- Y. Zhang, Y. L. Fang, H. Liang, H. S. Wang, K. Hu, X. X. Liu, X. H. Yi, and Y. Peng, "Synthesis and antioxidant activities of 2-oxo-quinoline-3-carbaldehyde Schiff

- base derivatives,” **Bioorg. Med. Chem. Lett.**,vol. 23, no. 1, pp. 107-111, Jan 1,2013.
- Zeydan, Cengiz 2009., 1,2,4, triazol-3-tiyonlardan elde edilen Schiff bazlarının sentezi ve biyolojik aktivitelerin incelenmesi., **Marmara üniversitesi Açık arşiv sistemi.**
- ZhanyongGuo, The synthesis and antioxidant activity of the Schiff bases of chitosan and carboxymethylchitosan, **Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters**, 15,(2005), 4600-4603.



## ÖZGEÇMİŞ

Yazar, 1992 yılından Antakya'da doğdu. İlkokul, Ortaokul ve Lise öğrenimini Antakya'da tamamladı. Çukurova Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü 2009 yılında kazandı ve Ocak 2015 yılında bu bölümden mezun oldu. Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında 2016 yılında Yüksek Lisansa başladı.

