

T.C
KİLİS 7 ARALIK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VANİLİNİN 4- AMİNOMORFOLİN SCHİFF BAZI TÜREVİ VE BAZI METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE SİTOTOKSİK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Mehmet ÇAVUŞOĞLU

DANIŞMAN: Prof. Dr. Ahmet ÇAKIR

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI

EYLÜL-2014

KİLİS

KABUL VE ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Ahmet ÇAKIR danışmanlığında, Mehmet ÇAVUŞOĞLU tarafından hazırlanan “Vanilin 4-aminomorfolin schiff bazı türevi ve bazı metal komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve sitotoksik etkilerinin araştırılması” adlı tez çalışması 23/09/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Kilis 7 Aralık Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı**’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı, Adı Soyadı (Kurumu)	İmza
Başkan	Prof. Dr Ahmet ÇAKIR Kilis 7 Aralık Üniversitesi	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Işık Didem KARAGÖZ Gaziantep Üniversitesi	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Metin AÇIKYILDIZ Kilis 7 Aralık Üniversitesi	

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun/...../201... tarih ve/..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Tez No:

Doç. Dr. Şükrü ÇAKMAKTEPE
Enstitü Müdür Vekili

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

VANİLİNİN 4- AMINOMORFOLİN SCHIFF BAZI TÜREVİ VE BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Mehmet ÇAVUŞOĞLU

Kilis 7 Aralık Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ahmet ÇAKIR

Yıl: 2014

Sayfa: 68

Mevcut çalışmada, doğal metabolit olan *p*-vanilinin, 4-aminomorfolin ile Schiff bazı türevi ve bu schiff bazının Cu(II), Co(II), Ni(II), Mn(II), Zn(II) ve Ag(I) metal tuzları kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm ligand ve metal tuzları komplekslerinin kimyasal yapıları ¹H-, ¹³C-NMR, 1D- ve 2D-NMR, FT-IR, elementel analiz yöntemleri ve kullanılarak karakterize edilmiştir. Elementel analiz sonuçlarına göre metal tuzlarının ligand ile kompleks oluşturmadığı sadece ligand tarafından adsorbe edildiği belirlenmiştir. Komplekslerin sentezlenememesinin nedeni *p*-vanilinin *orto* pozisyonunda –OH grubu içermemesine atfedilmiştir. Sentezlenen ligand ve metal iyonları adsorbe etmiş ligand örneklerinin ehrlich ascites tumor hücre hatlarında 5, 10, 15, 20 ve 25 µg/ml konsantrasyonlarda sitotoksik özellikleri araştırılmış ve sitotoksik özellikleri kanser ilacı fluorouracil (5µg/ml) ile mukayese edilmiştir. Sitotoksik aktivite çalışma sonuçları sentezlenen ligand ve metal iyonları adsorbe etmiş ligandın ehrlich kanser hücrelerini önemli oranda inhibe ettiğini göstermiştir. En yüksek sitotoksik aktivite L-Cu ve L-Ag örneklerinde gözlenmiş ve bu örneklerin kanser hücrelerini %83,82–97,50 oranında inhibe ettiği belirlenmiştir. Ligandın çalışılan tüm konsantrasyonları kanser hücrelerinin çoğalmasını %60,00–87,34 oranında azaltırken, fluorouracil (5µg/ml) ise kanser hücrelerinin çoğalmasını %92,38 oranında azaltmıştır. Bu sonuçlar *p*-vanilinden sentezlenen yeni yarı sentetik ligandın ve metal tuzları adsorbe etmiş ligandın ehrlich kanser hücrelerinin çoğalmasına karşı inhibe edici reaktif olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: *p*-Vanilin, Schiff bazı, Metal kompleksleri, Ehrlich ascites tümör, Sitotoksik

ABSTRACT

Msc. Thesis

THE SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF THE SCHIFF BASE DERIVATIVE OF VANILIN WITH 4- AMINOMORPHOLIN AND ITS METAL COMPLEXES AND THEIR CYTOTOXIC ACTIVITIES

Mehmet ÇAVUŞOĞLU

Kilis 7 Aralık University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Ahmet ÇAKIR

Year: 2014

Page: 68

In the current study, Schiff base (L) of *p*-vaniline with 4-aminomorpholine and Cu(II), Co(II), Ni(II), Mn(II), Zn(II) and Ag(I) complexes of this ligand were synthesized. The chemical structures of the ligand and their metal complexes were characterized, by ¹H, ¹³C-NMR, 1D and 2D NMR, FT-IR, elemental analyses. According to the elemental analyses results of the complexes, it was determined that there were no coordination compounds of the ligand, whereas the metal ions were absorbed by the ligand. This can be attributed to *p*-vanillin is not contain –OH group in *orto*- position for coordination. Cytotoxic effects of 5, 10, 15, 20 and 25 µg/ml concentrations of the ligand and metal ions-absorbed ligand samples were investigated and their cytotoxic effects were compared with fluorouracil (5µg/ml), a reference anticancer drug. The cytotoxic assays showed that the ligand and metal ions-absorbed ligand samples inhibited the growth of Ehrlich cancer cells. The highest cytotoxic activities were found for L-Cu and L-Ag samples and they inhibited the growth of Ehrlich cancer cells with %83.82–97.50. All concentrates of the ligand inhibited the growth of cancel lines % 60.00–87.34, whereas fluorouracil (5µg/ml) suppressed the proliferation of the cancer lines with %92.38. These results indicated that hemisynthetic new ligand of *p*-vanillin with 4-aminomorpholin and metal ions-absorbed ligand samples can be used as inhibiting agents on proliferation of the Ehrlich cancer lines.

Key Words: *p*-Vanillin, Schiff base, Metal complexes, Ehrlich ascites tumor, Cytotoxic

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez konusunun belirlenmesinde literatür taraması, araştırılması ve çalışmanın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini benden esirgemeyem, bilgi birikiminden, tecrübe ve hoş görülerinden yararlandığım, insanlığıyla örnek bir şahsiyet olan ve her zaman kendime örnek alacağım değerli hocam Prof. Dr. Ahmet ÇAKIR'a sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlenen ligand ve ligandın metal komplekslerinin sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesine yönelik katkılarından dolayı Gaziantep Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Işık Didem KARAGÖZ ve ekibine teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında benden maddi ve manevi katkılarını esirgemeyen ve her daim yanımda olan Babam Abdulaziz ÇAVUŞOĞLU'na ayrıca manevi olarak her zaman desteğini benden esirgemeyen eşim Zeynep ÇAVUŞOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Mehmet ÇAVUŞOĞLU

Kilis, Eylül 2014

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
1.1.Vanilin ve Vanilla Cinsi.....	1
1.1.1.Vanilya Bitkisinin Genel Özellikleri.....	2
1.1.2.Vanilin Schiff Bazlarının Ligand Olarak Davranışı.....	4
1.1.3.Vanilin Schiff Bazlarının ve Metal Komplekslerinin Kullanım Alanları	5
1.2.Schiff Bazları	5
1.2.1.Schiff Bazlarının Sentezi	7
1.2.2.Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri	10
1.2.2.1.Schiff Bazlarının Metal Komplekslerinin Genel Özellikleri	10
1.2.2.2.Schiff Bazları-Metal Komplekslerinin Uygulama Alanları	14
1.2.2.3.Schiff Bazların Biyolojik Aktiviteleri.....	16
1.3.Kanser	19
1.4.Çalışmanın Amacı.....	23
2.MATERYAL VE YÖNTEM	24
2.1.Kullanılan Kimyasal Maddeler	24
2.2.Kullanılan Cihazlar	24
2.3.Yöntem.....	25
2.3.1.Ligand ve Metal Komplekslerinin Sentezi.....	25
3.BULGULAR	29
3.1.Sentezlenen Ligandların ve Metal Komplekslerine ait Spektral Bulgular ve Yapı	

Karakterizasyonu.....	29
3.1.1.Ligandların ve Metal Komplekslerin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	29
3.1.2.Ligandın NMR Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	34
3.1.3.Ligandın ve Metal Komplekslerin Elementel Analizi	42
3.1.4.Ligand ve Metal Komplekslerinin Sitotoksik Aktiviteleri.....	42
4.SONUÇLAR VE TARTIŞMA	48
5.KAYNAKLAR.....	54
6.ÖZGEÇMİŞ	69

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

1. Simgeler

^{13}C	: Karbon-13 izotopu
^1H	: Hidrojen-1 izotopu
ppm	: Milyonda bir kısım
nm	: Nanometre
$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece
-o	: Orto
-p	: Para
sn	: Saniye
g	: Gram
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mmol	: Milimol
μM	: Mikrometre

2. Kısaltmalar

ATR	: Attenuated total reflectance
<i>d</i>	: Dublet
EAC	: Ehrclih ascites carcinoma
E.N	: Erime Noktası
FT	: Fourier Dönüşüm
IR	: Infrared (Kızıl ötesi)
<i>m</i>	: Multiplet
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
MS	: Kütle Spektroskopisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
<i>s</i>	: Singlet
<i>t</i>	: Triplet
UV	: Ultraviöle (Morötesi)
5' fu	: fluorouracil (5 µg/ml)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. <i>p</i> -Vanilin'in kimyasal yapısı.....	1
Şekil 1.2. <i>o</i> -Vanilin'in kimyasal yapısı.....	2
Şekil 1.3. <i>o</i> -Vanilin schiff baz ligandı sentezi	4
Şekil 1.4. Aminler'in karbonil bileşikleriyle verdiği kondenzasyon tepkimesi.....	6
Şekil 1.5. Aldimin ve Ketimine birer örnek.....	6
Şekil 1.6. Karbonil bileşiklerinin primer aminlerle reaksiyonu.....	8
Şekil 1.7. Schiff bazlarının sentezi	9
Şekil 1.8. Elektron çekici grupların schiff bazları sentezi üzerine etkisi.....	9
Şekil 1.9. Transaminasyon reaksiyonu	18
Şekil 1.10. Pridoksal (B6 Vitamini).....	18
Şekil 2.1. Ligandın sentezi.....	25
Şekil 3.1. Ligandın FT-IR spektrumu	30
Şekil 3.2. Ligand-Ag kompleksinin FT-IR spektrumu	30
Şekil 3.3. Ligand-Co kompleksinin FT-IR spektrumu	31
Şekil 3.4. Ligand-Cu kompleksinin FT-IR spektrumu	31
Şekil 3.5. Ligand-Mn kompleksinin FT-IR spektrumu	32
Şekil 3.6. Ligand-Ni kompleksinin FT-IR spektrumu	32
Şekil 3.7. Ligand-Zn kompleksinin FT-IR spektrumu	33
Şekil 3.8. Ligandın ¹ H NMR spektrumu CDCl ₃	34
Şekil 3.9. Ligandın ¹³ C NMR spektrumu CDCl ₃	35
Şekil 3.10. Ligandın ¹ H, ¹ H-COSY NMR spektrumu CDCl ₃ Açılmış ve Açılmamış.....	36
Şekil 3.11. Ligandın ¹ H, ¹ H-COSY NMR spektrumu CDCl ₃	37

Şekil 3.12. Ligandın ^1H , ^1H -COSY NMR spektrumu	38
Şekil 3.13. Ligandın ^1H , ^1H -COSY NMR spektrumu	38
Şekil 3.14. Ligandın HMBC spektrumu	39
Şekil 3.15. Ligandın HMBC spektrumu	40
Şekil 3.16. Ligandın HMBC spektrumu	40
Şekil 3.17. Ligandın iki veya üç bağ üzerinden heteronükleer (H→C) bağ korelasyonları.	41
Şekil 3.18. Örneklerin 5 µg/ml konsantrasyonda sergiledikleri sitotoksik etkiler.....	45
Şekil 3.19. Örneklerin 10 µg/ml konsantrasyonda sergiledikleri sitotoksik etkiler.....	46
Şekil 3.20. Örneklerin 15 µg/ml konsantrasyonda sergiledikleri sitotoksik etkiler.....	46
Şekil 3.21. Örneklerin 20 µg/ml konsantrasyonda sergiledikleri sitotoksik etkiler.....	47
Şekil 3.22. Örneklerin 25 µg/ml konsantrasyonda sergiledikleri sitotoksik etkiler.....	47

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.1. Vanilya çiçeğinin boyuna kesiti	3
---	---

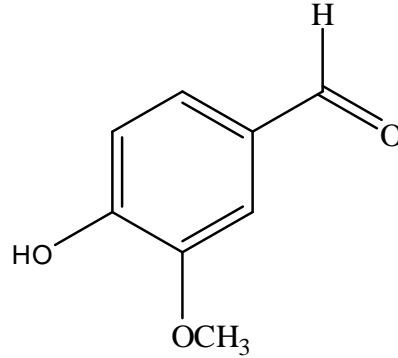
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Kanser türleri ve yaygınlığı	22
Çizelge 3.1. Ligand ve komplekslerin karakteristik FT-IR absorbands verileri (cm^{-1})	29
Çizelge 3.2. CDCl_3 içerisinde ligandın (L) ^{13}C -ve ^1H -NMR verileri (δ , ppm)	41
Çizelge 3.3. Ligandın ve metal komplekslerinin fiziksel özellikleri ve elementel analiz sonuçları	42
Çizelge 3.4. Ligand ve metal kompleks'lerinin EAC hücre hatlarında sitotoksik etkileri ..	44

1.GİRİŞ

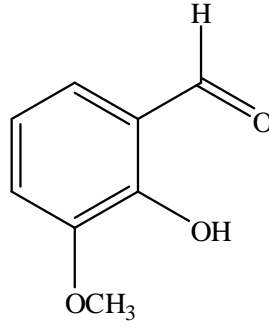
1.1. Vanilin ve *Vanilla* Cinsi

Vanilla, Orchidaceae familyasına bağlı bir bitki türü olup, 50 farklı türe sahip vanilla orkidi mevcuttur. Bununla beraber, ticari olarak kullanılan türler sadece *Vanilla planifolia* (Meksika veya Bourbon vanilyası), *Vanilla tahitiensis* (Tahiti vanilyası) ve *Vanilla pompona*'dır. Bourbon vanilyası; Madagaskar, Komoros gibi Hint okyanusu adalarında yetiştirilen bitkilerden elde edilen vanilyalara verilen bir genel addır. Madagaskar'da yetiştirilen vanilya tanelerinden elde edilen Bourbon tipi vanilya, endüstrinin altın standardı kabul edilip, bu tanelerin kalitesi son 20 yılda bu bölgelerde yaşanan politik ve ekonomik dolayı düşmüştür. Ekonominin küçülmesi ile birlikte, tanelerin olgunlaşma (3-4 yıllık bir olgunlaşma süresi) ile daha iyi bir aroma profiline sahip olduğu bilinmesine rağmen günümüzde bölgedeki çiftçiler artık yıllık stoklar yapmaktadır. Vanilya türlerinin karakteristik maddesi şüphesiz aromatik karakterli *p*-vanilin maddesidir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. *p*-Vanilin'in kimyasal yapısı

Vanilinin diğer doğal bir türe olan *o*-Vanilin (Şekil 1.2), 3-metoksisalisilaldehit, 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit, 2-hidroksi-*m*-anisilaldehit gibi isimlerle de bilinir. *o*-Vanilinin sudaki çözünürlüğü oldukça düşüktür. Bunun yanında etil alkol, asetonitril, metanol gibi organik çözücülerde iyi çözünen açık sarı renkli bir maddedir. Erime noktası ise 40–42 °C olup, gözlere, solunum sistemine ve cilt üzerine zararlı etkileri olduğundan, solunmamalı ve cilde temas ettirilmemelidir. *o*-Vanilinin, çok fazla cilde temas ettirilmesi durumunda tahriş edici etkiye neden olduğu bildirilmektedir. *o*-Vanilin bazı bitki ekstrelerinde ve bitkilerin uçucu yağlarında bulunan doğal bir bileşiktir.

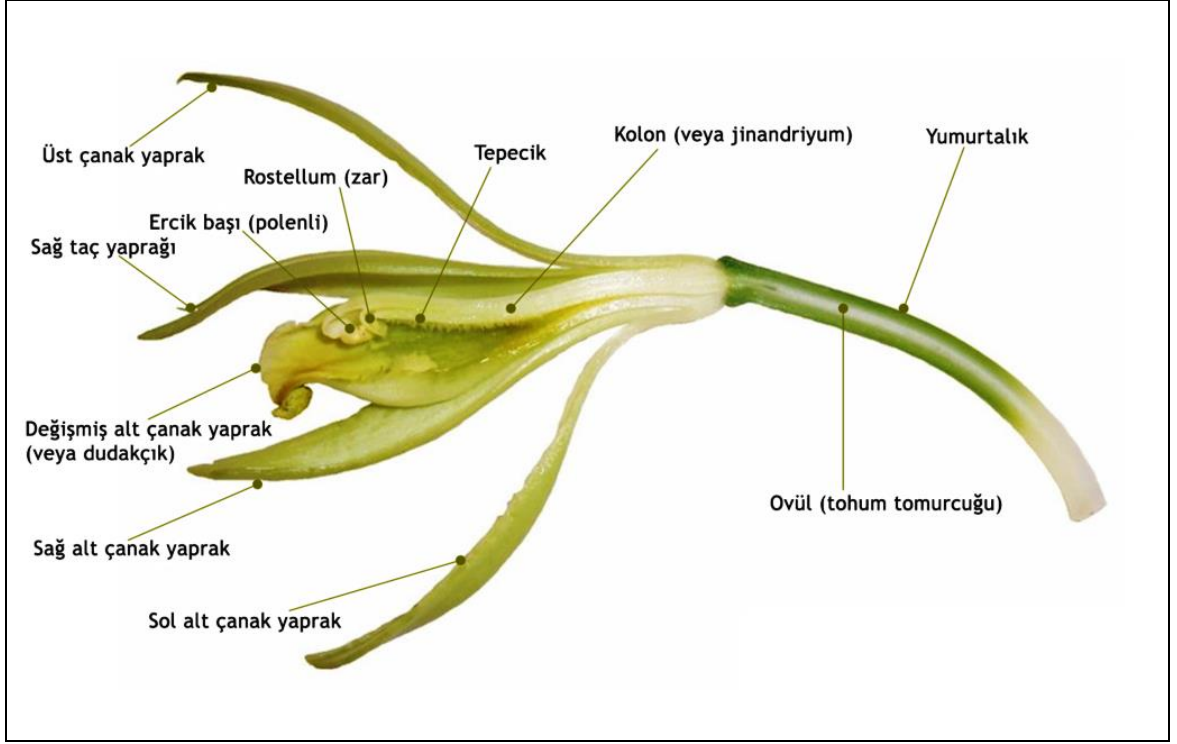


Şekil 1.2. *o*-Vanilin'in kimyasal yapısı

1.1.1. Vanilya Bitkisinin Genel Özellikleri

Resim 1.1. deki gibi Vanilya bitkisinin yaprakları sapsız, yassı ve etlidir. Meyveleri 15-20 cm uzunlukta, yassı, iki uca doğru incelmış, parlak siyahımsı renkli bir kapsüldür. Kokusu özel ve tadı acıdır. Vanilya asıl olarak bir bağ bitkisidir. Vanilya ekolojik olarak Güney Amerika'nın kuzeydoğusunda Meksika'nın Atlantik okyanusuna bakan bölgelerde yetiştirilmektedir. Vanilya önceleri tapınaklarda Meksikalılar tarafından koku vermek veya kötü ruhları uzak tutmak için, sonraları içeceklere tat vermek amacı ile kullanılmıştır.

Doğal ortamında vanilya bitkisi Karayip'lerden ekvatorun pasifik kıyılarına kadar kendisine yerleşim alanı bulmuştur. Günümüzde ise ekvatorun her iki tarafında yaklaşık 20 derecelik bir alanda yetiştirilebilmektedir. Dünya üzerinde yaklaşık 150 vanilya türü vardır. Ancak, Bourbon, Tahiti ve Hint Vanilyası ticari olarak yetiştirilmektedir. Madagaskar vanilya tanelerindeki vanilin düzeyleri, bazı durumlarda % 40'a kadar düşmüştür. Bununla beraber, son 20 yılda Endonezya'da yetişen vanilya tanelerinin kalitesi artmıştır. Fransız (french) vanilyası; güçlü vanilya aromasına sahip olup, preparatların hazırlanmasında kullanılmaktadır. Vanilin, vanilya orkitlerinin tohum-tohum zarflarından hazırlanan bir aroma esansı olup, vanilya tanelerinin (bean) ezilmesiyle veya alkol-su karışımı ile ekstrakte edilen karışımlardan artık maddelerin uzaklaştırılmasıyla elde edilmektedir.

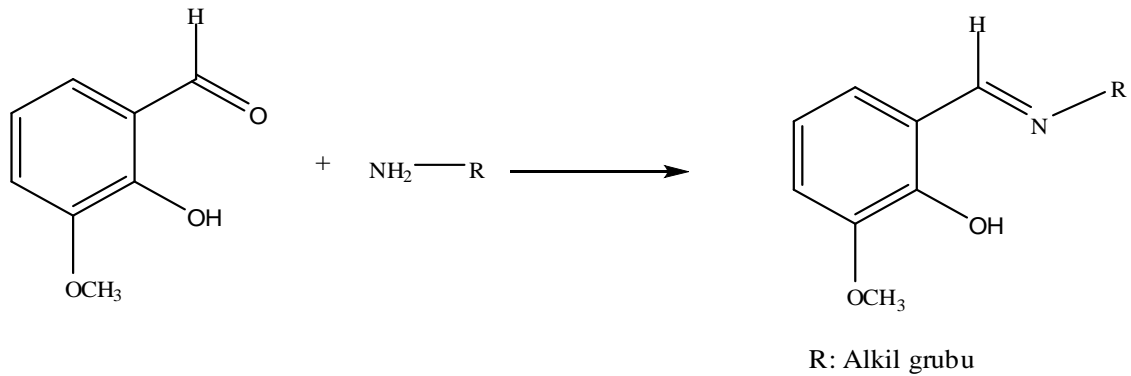


Resim. 1.1. Vanilya çiçeğinin boyuna kesiti

Avrupa'da vanilya'nın tanınması ise Amerika kıtasının keşfinden sonra 1520 yılında kakao bitkisi ile beraber İspanyollar tarafından getirilmesi ile başlamıştır. Ancak tüm çabalara rağmen çok uzun bir süre Meksika dışında yetiştirilememiştir. Vanilya'nın polenizasyonunun 1837 yılında, o yöreye özgün bir arı cinsi tarafından gerçekleştirildiği anlaşılmış ve bundan 4 yıl sonra Bourbon adalarında yaşayan Edmond Albuissier tarafından elle polenize etme yöntemi bulunmuştur. Vanilya ekiminden sonra ilk ürünü yaklaşık 3 yıl sonra veren bir türdür ve bu çok fazla işçilik gerektiren bir süreçtir. Çubuk yeşil meyve halindeyken yaklaşık 9 ay boyunca tadını alması için bekler. Meyve koparıldıktan sonra hala yeşildir ve henüz tam anlamıyla tadı ve aroması oluşmamıştır. Bu tat ancak kurutma işleme sürecinden sonra oluşur. Meyve koparıldıktan sonra güneşte kurutulur. Ancak günümüzde pek çok ülkede meyveler sıcak suda bekletildikten sonra güneşe konular. Bu kuruma sürecinde meyve yaklaşık % 20 oranında küçülür. İşleme bittikten sonra ürünler ayrıştırılır ve 1-2 ay boyunca dinlenmeye bırakılır. Özel kokulu vanilin maddesi ancak fermentatif bir kurutma sonucunda meydana gelmektedir. Vanilin meyvede glikosid ile bağlı durumdadır. Ancak böyle bir kurutma esnasındaki mayalanma ile serbest hale geçmektedir.

Diğer taraftan, evlerde kullanılan vanilya genellikle doğal kaynaktan elde edilmiş vanilya değildir. Evlerde ve gıda endüstrisinde, tat ve aroma verici olarak kullanılan vanilya çoğunlukla sentetik yolla üretilmektedir. Vanilya; pasta, çikolata, dondurma, şekerleme, kahve, kakao, kola ve likör gibi pek çok ürüne tat katmak için kullanılır. Vanilya, mide ve sinir sistemi üzerinde uyarıcı etkilere sahiptir. Koku verici olarak gıda ve parfüm sanayinde kullanılmaktadır. Ülkemizde ise vanilyanın belki de en fazla kullanıldığı alan dondurma ve sütlü tatlılardır. Ayrıca kozmetik sektörü de vanilya'nın yoğun kullanıldığı alanlardan biridir.

1.1.2. Vanilin Schiff Bazlarının Ligand Olarak Davranışı



Şekil 1.3. *o*-Vanilin Schiff baz ligandı sentezi

o-Vanilin ve diğer vanilin türevleri taşıdığı aldehit karbonil grubundan dolayı primer bir aminle ile schiff bazı türevi vermek üzere kolayca tepkimeye girebilir (Şekil 1.3). Schiff bazları yapısında bulundurduğu hidroksil grubuna ait oksijen atomunun kompleksleşmeye uygun olmasından dolayı, hidroksil grubu oksijeni ve imin grubu azotu üzerinden metale koordine olarak ON tipi ligand davranışı sergileyebilmektedir. Ayrıca bu tür schiff bazları, amin grubuna bağlı elektron verici atomların türüne ve sayısına bağlı olarak ONO, ONS, N₂O₂ tipi ligand özelliği gösterebilmekte ve farklı atomlar üzerinden metale koordine olarak kararlı kompleksler oluşturabilmektedir (Saxena ve ark., 1985; Clarke ve ark., 1998).

1.1.3. Vanilin Schiff Bazlarının ve Metal Komplekslerinin Kullanım Alanları

o-Vanilinin alkil aminler ve aromatik aminlerle oluşturduğu schiff bazlarının ve metal komplekslerinin fotokromik ve termokromik etki gösteren maddelerin sentezinde kullanılması (Dey ve ark., 2001), anti bakteriyel, anti fungal ve anti tümör gibi biyolojik aktiviteler göstermesi bu tür ligand ve komplekslerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi yönündeki çalışmaları hızlandırmıştır (Wiswanathamuthi ve ark., 1998; Collinson ve ark., 1996).

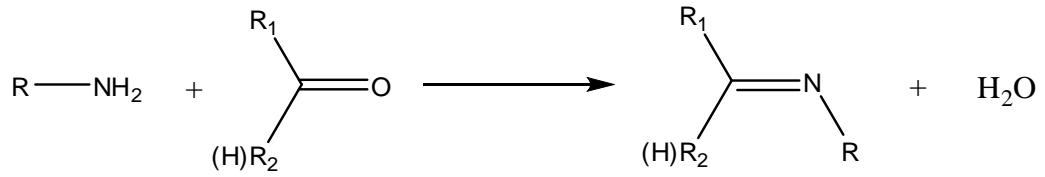
o-Vanilin ve diğer vanilin türevi bileşikler içerdikleri aldehit grubundan dolayı aminlerle kolayca kondenzasyon tepkimeleri vererek imin bazlarına dönüşebilirler. Bu imin bazları ise molekül yapılarında hidroksil grubu bulundurduklarından dolayı kolaylıkla kararlı kompleksler veya koordinasyon bileşikleri oluşturabilmektedirler (Maurya ve ark., 2003).

o-Vanilinin değişik aminlerle yapmış olduğu ligandlar ve ligand kompleksleri üzerine literatürde oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır (Guler ve ark., 2012; Pasatoiu ve ark., 2012; Patel ve ark., 2012; Xiang ve ark., 2012; Kaur ve ark., 2013). Bununla beraber, *p*-vanilinin schiff bazı türevleri üzerine yapılan literatür taramasında sadece tek bir çalışmaya rastlanmıştır (Uppiah ve ark., 2009). Ancak, 4-aminomorfolin ile *p*-vanilinden türeyecek olan schiff bazı, metal kompleksleri ve sitotoksik aktiviteleri üzerine herhangi bir kayda rastlanmamıştır.

1.2. Schiff Bazları

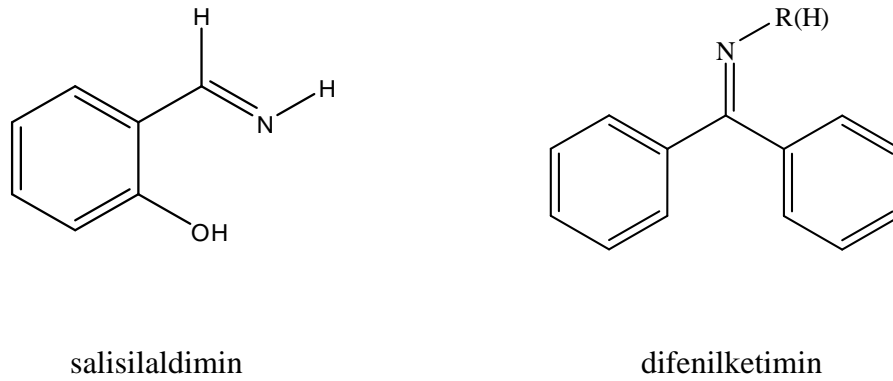
İlk olarak 1869 yılında Alman kimyacı H. Schiff tarafından sentezlenen schiff bazları primer aminlerin aldehit veya ketonlarla kondenzasyon tepkimesi sonucu oluşan ve imin bağı (N=CH) içeren bileşikleridir (Şekil 1.4) (Turgut, 1997). İmin bağları oldukça ilginç bağlardır, maddenin geometrik izomeri ve spektral özelliklerini çok fazla etkilerler (Kale, 2004). İçinde azometin (-C=N) grubu bulunan schiff bazlarının koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılması ise ilk defa 1931 yılında Pfeiffer ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Pfeiffer ve ark., 1993). Schiff bazları merkez atomuna yapısında bulunan verici atomları ile bağlanır ve iyi bir azot verici ligandı olarak bilinirler. Bu ligandlar koordinasyon bileşiğinin oluşumu sırasında metal iyonuna bir

veya daha çok elektron çifti verirler (Us, 2006; Li-Juan ve ark., 2009; Dolaz ve ark., 2010).



Şekil 1.4. Aminler'in karbonil bileşikleriyle verdiği kondenzasyon tepkimesi

Schiff bazları, reaksiyona giren karbonil bileşiğinin aldehit veya keton olmasına bağlı olarak aldimin veya ketimin olarak adlandırılabilir (Şekil 1.5) (Turgut, 1997).



Şekil 1.5. Aldimin ve Ketimine birer örnek

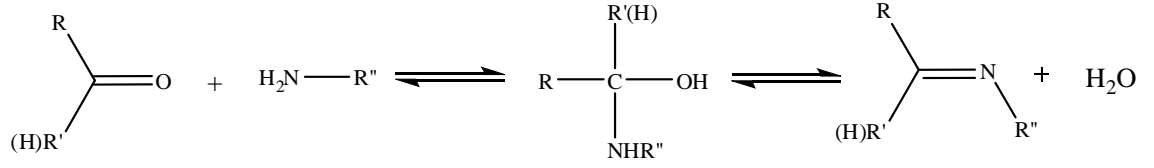
Schiff bazlarının oluşturduğu koordinasyon bileşikleri günümüzde kimyacılar tarafından çok çalışılan bir konudur. Yüklü veya yüksüz grupların meydana getirdiği ligandlar merkez atomuna donör atomlarla bağlanarak koordinasyon bileşiklerini oluştururlar ve schiff bazı ligandları, yapılarında bulunan donör atomların sayısına bağlı olarak etkin bir şelat grubu oluştururlar. Bu özellikler kompleks bileşikler vermelerini kolaylaştırır. Bunun yanında, schiff bazları hazırlanırken, ligand olarak azometin bağına komşu, *orto* pozisyonunda -OH, -SH, -NH₂ gibi grupların bulunmasına dikkat edilir. Bu gruplar kationla birlikte altılı halkalar oluşturdukları için dayanıklı kompleksler meydana getirirler (Patai, 1970; Li-Juan ve ark., 2009; Dolaz ve ark., 2010).

Bu bileşiklerin oluşum mekanizmaları ve kompleks oluşturma özellikleri oldukça geniş çaplı incelenmiştir. Schiff bazları, aminotiyoller, aminofenoller, aminoasitler ve aminoalkollere asetilaseton veya salisilaldehit katılmasından türetilir (Şener, 1999). Schiff bazları iyi bir azot donör ligandı ($-C=N$) olarak da bilinmektedir. Bu ligandlar koordinasyon bileşiğinin oluşumu sırasında metal iyonuna bir veya daha çok elektron çifti vermektedir. Schiff bazlarının oldukça kararlı 4, 5 veya 6 koordinasyonlu kompleksler oluşturabilmesi için, azometin grubuna mümkün olduğu kadar yakın ve yer değiştirebilir hidrojen atomuna sahip ikinci bir fonksiyonel grubun bulunması gereklidir. Bu grup tercihen hidroksil grubudur (Patai, 1970). Schiff bazları $RCH=NR_1$ genel formülüyle de gösterilebilir, bu formülde R ve R_1 alkil veya aril süstitüentleridirler. Aldehitlerin primer aminlerle reaksiyona girmesiyle oluşan *N*-süstitüe iminler kararsızdır. Ancak azometin veya schiff bazları denilen ve aromatik aldehitlerden oluşan *N*-süstitüe iminlerde ikili bağ içeren karbon atomu üzerinde bir veya iki aril grubu bulunduğundan, bu bileşikler rezonans nedeniyle kararlıdır. Azot atomu üzerinde alkil grubu yerine aril grubu içeren azometinler daha da kararlıdır (Oskay, 1990).

Schiff bazlarının ve metal komplekslerinin kullanım sahası oldukça geniştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda bazı bakterilere karşı antimikrobiyel aktivitelerinin olduğu Mn ve Ru şelatlarının özel koşullar altında suyun fotolizini katalizlediği, Fe(II) iyonunun schiff bazı şelatlarının katalizör olarak katodik oksijen indirgenmesinde başarı ile kullanılabileceği tespit edilmiştir (Birbiçer, 1998).

1.2.1. Schiff Bazlarının Sentezi

Aldehit veya ketonların eşdeğer miktarı kadar primer aminlerle çözücü ortamında ya da çözücü kullanmadan sıcakta veya soğukta etkileştirilmesi sonucu sentezlenebilir. Genelde ketonlar aldehitlere göre daha yavaş tepkimeye girdiklerinden ısıtma anında çinkoklorür ($ZnCl_2$) ve toryumdioksit (ThO_2) gibi ısıtılmış bir katalizör üzerinden buhar fazındaki reaktantların geçirilmesiyle tepkime gerçekleştirilir.

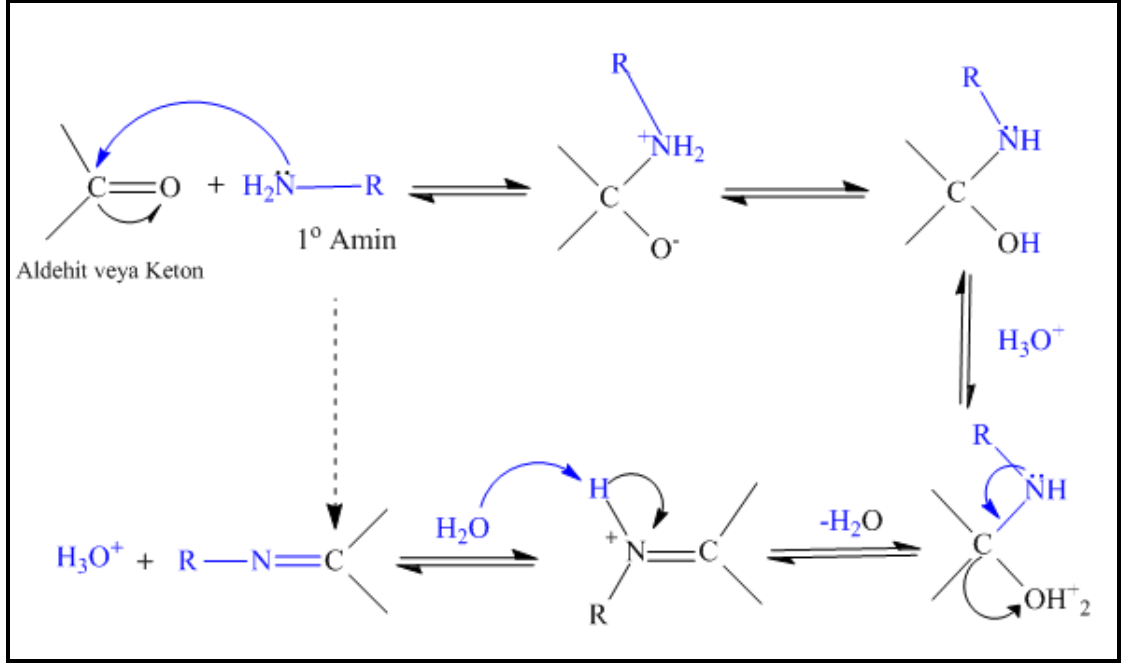


Şekil 1.6. Karbonil bileşiklerinin primer aminlerle reaksiyonu

Aldehit ile primer amin etkileştirildiğinde ilk adımda bir hidroksilamin, daha sonra suyun uzaklaşması ile schiff bazı oluşur. Genelde hidroksilamin oluşmadan su kaybı kendiliğinden meydana gelir (Şekil 1.6). Schiff bazlarının sentezinde aminin fazlası kullanıldığında, alkilinden-bisamin $\text{RR}'\text{C}(\text{NHR}'')_2$ oluşumuna yol açar. Oluşan bisamin kararlı olmadığından amini kaybederek ve aldehitle etkileşerek schiff bazına dönüşür (Kırk, 1954; Karaer,1997).

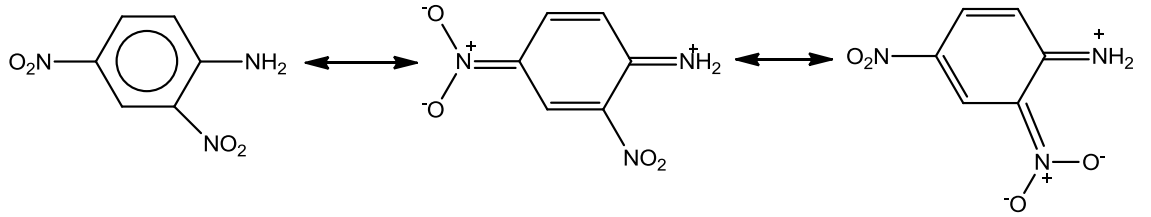
Schiff bazları primer amin grubu içeren bileşiklere aromatik veya alifatik aldehit bileşiklerinin katılarak su ayrılması sonucu elde edilebilirler. Örneğin aminotioller, *o*-aminofenoller, α -amino asitler ve amino alkollere asetilaseton veya salisilaldehit ve benzerlerinin katılması ile elde edilebilir.

Karbonil bileşikleriyle primer aminlerin reaksiyonundan elde edilen schiff bazlarının oluşumunun mekanizması iki basamaklıdır. Birinci basamakta, primer aminle karbonil grubunun kondenzasyonundan bir karbinolamin ara bileşiği meydana gelir. İkinci basamakta ise bu karbinolamin ara bileşiğinin dehidratasyonu sonucunda schiff bazı oluşur (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. Schiff bazlarının sentezi

Aromatik aminlerin *para* pozisyonunda NO_2 gibi elektron çekici sübstitüentler taşıması aromatik aldehitlerle reaksiyon hızını düşürür. Çünkü azot üzerindeki ortaklanmamış elektronlar halkaya dağılır.



Şekil 1.8. Elektron çekici grupların schiff bazları sentezi üzerine etkisi

Aynı şey aromatik aldehitlerle olursa reaksiyon hızı yükselir. Aromatik aldehitler ve ketonlar oldukça kararlı azometin bağı teşkil edebilirler (Greenwod ve Earnshaw, 1997). Aromatik aminlerde ise $-\text{OH}$ grubu gibi halkaya bağlı elektron verici gruplar tepkime hızını yükseltirler.

1.2.2. Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri

1.2.2.1. Schiff Bazlarının Metal Komplekslerinin Genel Özellikleri

Schiff bazlarının diğeri adıyla iminlerin en karakteristik özelliklerinden birisi mevcut C=N grubunun metal iyonlarıyla kompleks oluşturmasıdır. C=N grupları zayıf bazik karakterli olduklarından metallerle kararlı kompleksler oluşturamazlar. Bu nedenle schiff bazlarının daha kararlı bir kompleks oluşturabilmesi için molekülde kolayca hidrojen atomu verebilecek bir grubun bulunması gerekmektedir. Bu grupta tercihen bir hidroksil grubudur. Koordinasyon bileşiklerindeki sentezinde ligand olarak kullanılan schiff bazları üzerine birçok bilim adamı yoğunlaşmış ve birçok schiff bazı türevinin değişik metal tuzları kullanarak metal komplekslerini sentezlemişlerdir. Schiff bazlarının yapılarında oksokrom grupları bulunduğu takdirde, bunlardan elde edilen metal kompleksleri renkli maddeler olduklarından boya endüstrisinde, özellikle tekstil boyacılığında pigment boyar maddesi olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda bazı schiff bazı komplekslerinin antikanser özellik göstermesinden dolayı tıp dünyasındaki önemi giderek artmaya başlamış ve kanserle mücadelede alternatif reaktif olarak kullanılması üzerine araştırmalar ilgi görmeye başlamıştır (Scovill ve ark., 1982; West ve ark., 1989; You and Zhu, 2004).

Amin ve/veya karbonil bileşiklerindeki beşli veya altılı şelat halkası oluşturabilecek bir yapıya sahip iseler, metal iyonu ile kararlı bileşik yapabilirler (Busch, 1967; Us, 2006; Li-Juan ve ark., 2009; Dolaz ve ark., 2010). Kompleks bileşiklerinin özellikleri kullanılan ligand ve metal iyonuna bağlı olarak değişmektedir. Kompleks oluşumunda kullanılan metal iyonunun büyüklüğü, yükü ve iyonlaşma gerilimi kompleksin kararlılığını etkilemektedir (Wasiak, 1997).

Kompleks bileşiklerin teşekkülü esnasında kullanılan schiff bazı ligandlarında eğer iki veya daha fazla koordinasyona giren grup var ise, “şelat” denilen halkalı kompleks bileşikler meydana gelmektedir. Metal-şelat teşekkülü birçok önemli biyolojik işlevlerde yer almaktadır. Aromatik aminlerin schiff bazı kompleksleri özellikle kemoterapi alanında, bazı kimyasal reaksiyonlarda çeşitli substratlara oksijen taşıyıcı olarak kullanılmaktadır (Trafder ve Miah, 1986; Grama, 2002). Ayrıca bunların kompleksleri tarım sahasında, polimer teknolojisinde, polimerler için anti-statik madde

olarak ve yapılarındaki bazı grupların özelliklerinden dolayı da boya endüstrisinde kullanılmaktadır (Allan ve McCloy, 1992; Wei ve ark., 2004). Yapılan çalışmalarda üreaz enzimi ve bazı hidrogenaz enzimleri içerisinde çok az miktarda schiff bazı Ni(II) komplekslerine rastlanmıştır (Costmanga ve ark., 1992; El-Sonbati, 2002).

Ligandlar; merkezi atoma elektron çiftleri verebilen Lewis bazlarıdır. İmin bağındaki azot atomu çiftleşmemiş elektron bulundurduğu için elektron verici olup bazik karakterdedir. Azometin azotu olarak da tanımlanabilen bu atom bir schiff bazı için öncelikli koordinasyon noktasıdır. Azot atomunun bir çift bağ ile bağlanmış olduğu azometin sisteminin π orbitalleri, geri bağlanmaya uygun *d*-metal iyonları için koordinasyon bölgesidir. Sonuçta; azot atomunun da bulunduğu bu grup hem δ donör hem de π donör akseptör fonksiyonu gösterebilmektedir. Bu durum ayrıca schiff bazlarının oluşturduğu metal komplekslerinin yüksek kararlılıklarının da bir nedenidir. Azometin grubunun ligand olarak kararlı kompleksler oluşturabilmesinde ikinci önemli faktör; molekülde hidrojen atomunun kolay uzaklaştırılabildiği azometin bağına yakın bir fonksiyonel grubun (tercihen fenolik -OH grubu) bulunmasıdır. Böylece meydana gelen beşli veya altılı şelat halkaları ortaya çıkar ki, bu kompleksler metalin kantitatif bağlandığı yapılardır (Patai, 1970; Li-Juan ve ark., 2009; Dolaz ve ark., 2010; Paşa, 2010).

Schiff bazı-metal kompleksleri ile ilgili ilk çalışmalar spektrofotometrik olarak yapılmıştır (Metzler ve ark., 1980). Bu çalışmalar incelendiğinde schiff bazlarının metal iyonları ile 1:1 veya 1:2 oranlarında kompleksler oluşturduğu belirlenmiştir (Helmut, 1976). Amin veya karbonil bileşikleri beşli veya altılı şelat halkası oluşturabilecek bir yapıya sahip iseler, metal iyonu ile kararlı koordinasyon bileşikleri oluşturabilirler (Bush, 1967).

Kompleks bileşiklerinin özellikleri kullanılan ligand ve metal iyonuna bağlı olarak değişmektedir. Kompleks oluşumunda kullanılan metal iyonunun büyüklüğü, yükü ve iyonlaşma gerilimi kompleksin kararlılığını etkilemektedir (Paşa, 2010).

Metal komplekslerinin sentezinde üç yöntem kullanılabilir. Bunlar metal tuzu ile schiff bazının doğrudan etkileşmesi; aldehit, amin ve metal tuzunun beraber etkileştirilerek kondenzasyonu; ve aldehit komplekslerinin aminlerle kondenzasyonudur (Krygowski

ve ark., 1997; Fernandez ve ark., 2001).

Alkoldeki çözünlüklerinden ve ortamda zayıf asit tuzu oluşturduklarından dolayı metal asetatlar en uygun reaktantlardır. Metalnitrit ve klorürlerinin kullanımı, ligandın önce NaOH veya KOH ile etkileştirilmesinden sonra mümkün olmaktadır. Bilinen yöntemler arasında en etkili olanı ligandı sentezleme ve izole etmekle başlar. İki değerlikli metal iyonları (Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} ve VO^{+2}) yaygın olarak kullanılır. Schiff bazları uygun metal tuzlarıyla metanol veya etanol çözeltisi içinde tepkimeye sokulur. Genellikle ligandı deprotonlandırmak için asetat veya hidroksit tuzları kullanılır (McCarthy ve ark., 1955; Hovey ve ark., 1959).

Schiff bazlarının metallerle oluşturduğu kompleks bileşiklerinin çoğu boyar madde özelliği göstermektedir. Örneğin, 2-piridinkarbaldehit ve 2-hidroksianilinden meydana gelen (2-piridilmetilenamino) fenolün Ni^{+2} ve Cr^{+3} ile oluşturduğu kompleksler boyar madde özelliği gösteren bileşiklerdir.

Uluçam (2005) bazı ağır ve geçiş metal iyonlarının kontrol ettiği schiff-baz kondenzasyonu, çeşitli karbonil ve amin gruplu bileşiklerden yeni makro halkalı ve açık zincirli koordinasyon bileşikleri elde etmiştir. Elde edilen bu bileşiklerin yapısal aydınlatılması uygun spektrofotometrik yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca binaftol ile çeşitli piridin bazlı bromo bileşiklerinin reaksiyonu sonucunda makro halkalı ve açık zincirli yeni ligandlar sentezlenmiş ve sentezlenen bu bileşiklerin, çeşitli metallerin perklorat, nitrat ve klorür tuzlarıyla reaksiyonundan yeni kompleksler elde edilmiştir. Elde edilen bu ligandların ve koordinasyon bileşiklerinin yapıları IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, MS, elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

Aykanat (2007) çalışmanın ilk aşamasında 3-aminometil piridin bileşiği ile salisilaldehit, 5-klorosalisilaldehit ve 5-bromosalisilaldehit bileşiklerinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu üç adet schiff bazları sentezlemiştir. İkinci aşamada ise sentezlenen bu bileşikler, bakır(II)klorürdihidrat ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) tuzu ile reaksiyona sokularak metal kompleksleri elde etmiştir. Sentezlenen schiff bazları ve metal komplekslerinin UV-VIS spektroskopik yöntemi ile tautomerik özellikleri incelenmiş, schiff bazlarının yapıları; elementel analiz, FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektroskopisi, termal analiz yöntemleri ile komplekslerin yapıları ise elementel

analiz, FT-IR spektroskopisi, manyetik duyarlılık ve termal analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

Tekerek (2005) çalışmasında, çeşitli amino ve karbonil bileşiklerinden Schiff baz ligandları elde etmiştir. Etil alkollü ortamda, schiff baz ligandlarına dietilfosfit katılmıştır. Dietilfosfit içeren ligandların Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Fe(III) metal kompleksleri elde edilmiştir. Tüm bileşiklerin yapıları analitik ve spektroskopik yöntemler ile karakterize etmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin antimikrobiyal aktivite çalışmaları yapmıştır.

o-Vanilin ve diğer vanilin türevi bileşikler içerdikleri aldehit grubundan dolayı kolayca birincil aminlerle kondenzasyon tepkimeleri vererek imin bazlarına dönüşebilirler. Bu imin bazları ise molekül yapılarında hidroksil grubu bulduklarından dolayı kolaylıkla kararlı kompleksler veya koordinasyon bileşikleri oluşturabilmektedirler (Maurya ve ark., 2003).

Şenyüz (2008) çalışmasında, *o*-vanilin ve etilendiaminden oluşan L₁H₂ ligandının tek merkezli Co(II), Cu(II) ve UO₂(VI) kompleksleri ve hetero çift merkezli Co-La, Ni-La, Cu-La kompleksleri sentezlemiştir. Aynı araştırmada *o*-vanilin ve 2-aminoetanolden oluşan L₂H₂ ligandının Co(II), Ni(II) ve Mn(II) kompleksleri de sentezlemiştir. L₁H₂ ligandının tek merkezli Cu(II) ve UO₂(VI) kompleksleri ve hetero çift merkezli Cu-La kompleksinin kimyasal yapıları; elementel analiz, IR, UV-Vis spektroskopisi, manyetik moment ölçümü, X-Ray analizi teknikleri ile aydınlatıldı. L₁H₂ ligandının Co(II), Co-La ve Ni-La komplekslerinin, L₂H₂ ligandının tüm komplekslerinin kimyasal yapıları, elementel analiz, IR, UV-Vis spektroskopisi, manyetik moment ölçümü, termal analiz teknikleri ile aydınlatıldı. L₁H₂ ligandının UO₂(VI) kompleksi ve L₁H₂ ligandının Ni-La hetero çift merkezli kompleksinin diyamanyetik, diğer komplekslerin ise paramanyetik özellik gösterdikleri gözlemlendi. Metal-Ligand oranı, L₁H₂ ligandının bütün komplekslerinde 1:1, L₂H₂ ligandının bütün komplekslerinde 1:2 olarak belirlendi. L₁H₂ ligandının Cu(II) kompleksinin kare düzlem, UO₂(VI) kompleksinin pentagonal biprimal geometriye sahip oldukları belirlenmiştir. L₁H₂ ligandının Co(II) kompleksi ve L₂H₂ ligandının Co(II), Mn(II) ve Ni(II) kompleksleri için oktahedral yapı önermiştir.

Bu konuda yapılan farklı bir çalışmada Mohamed ve Sharaby (2007) *o*-vanilin ile sulfometrol tipli bileşiklerin kondenzasyonu sonucu yeni schiff bazı türevlerini, bu türevlerin Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) ve Cd(II) koordinasyon bileşiklerini sentezlemişler ve sentezledikleri koordinasyon bileşiklerinin oktahedral yapıda olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ligand ve metal tuzlarının *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus terreus* ve *Aspergillus flavus*'a karşı antimikrobiyal özellikleri test edilmiş ve metal komplekslerin ligandlara nazaran çok daha antimikrobiyal olduğu belirlenmiştir.

Diğer taraftan, Jami ve ark. (2013) *o*-vanilin ve trietilaminin kondenzasyonu ile türevlenen schiff bazının Tb, Dy ve Ho gibi lantanit tuzları ile metal komplekslerini sentezlemiş ve katı kristal yapıları X-Ray ile aydınlatmıştır. Bu kompleksler üzerinde yapılan manyetizma çalışmaları Dy komplekslerinin düşük sıcaklıklarda düşük manyetik durulma gösterdiği belirlenmiştir.

Schiff bazı ligandı ve bu ligandların kompleksleri ve biyolojik ve katalitik uygulamaları üzerine de birçok araştırma yapılmıştır (Mukherjee ve ark., 2006; Silva ve ark., 2006; Li-Juan ve ark., 2009; Dolaz ve ark., 2010; Urus ve ark., 2010). Bu konuda, Urus ve ark. (2010) çalışmalarında, 4-((5-formil-2,4-dihidroksifenil)diazenil) benzilfosfonikasit (FPABP) ligandı sentezlenmiş ve sentezlenen bu ligand, 3-aminopropiltrietoksisilan (APTES) ile aktive edilen silika-jele bağlanmıştır. Daha sonra silika-destekli bu ligandın, Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Mn(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen kompleksler katalizör olarak kullanılmış ve sikloheksanın mikrodalga güç altında seçici oksidasyonu araştırılmış, en iyi oksidatif katalitik etkiyi SiO₂-FDPDABP-Cu(II) kompleksinin verdiği rapor edilmiştir. Katı destekli bu kompleksin katalizörlüğünde ve mikrodalga gücü altında; sikloheksan %99,79 dönüşümle, %35,61 sikloheksanol ve %7,74 sikloheksanon'a oksitlenmiştir.

1.2.2.2. Schiff Bazları-Metal Komplekslerinin Uygulama Alanları

Koordinasyon bileşiklerinin endüstride ve biyolojik sistemlerdeki önemi her geçen gün giderek artmaktadır. Schiff bazlarının yapılarında bulunan gruplardan dolayı elde edilen metal kompleksleri renkli maddeler olduklarından boya endüstrisinde, özellikle tekstil boyacılığında, pigment boyar maddesi olarak kullanılmaktadır (Zeishen ve ark., 1990).

Ayrıca polimer teknolojisinde, ilaç sanayinde, tıpta, tarım alanında, roket yakıtı hazırlanmasında, biyolojik olayların açıklanmasında ve daha bir çok alanda bu bileşiklerden büyük ölçüde yararlanılmakta ve yeni sentezlerin yapılması yönündeki çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir (Zeishen ve ark., 1987; Dığrak ve ark., 1997).

Günümüzde hekimler bazı bakteriyel enfeksiyonların tedavi süresinin uzamasından dolayı endişe duymaktadırlar. Bu nedenle bilim insanları yeni antibakteriyel maddeleri keşfetmeye yönelik bilimsel araştırmalara yönelmişlerdir. Bu amaçla bir çok schiff bazının ve bunların metal komplekslerinin sentezi yapılmış ve antimikrobiyel, antifungal ve antiviral özellikleri rapor edilmiştir (Juhasz ve ark., 2000; Higasio ve Shoji, 2001; Kumar ve Ramesh, 2004; Amin ve Ark., 2010). Schiff bazları ve koordinasyon bileşikleri, sahip oldukları çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı dikkat çekmektedirler (Sing ve ark., 1993; Mohand ve ark.,1995; Campbell ve Nguyen, 2001; Kumar ve Ramesh, 2004)

Schiff bazı ve onun metal kompleksleri, kataliz ve enzimatik reaksiyonların geliştirilmesinde önemli rol oynarlar (Archer 1993; Kaliyappan ve Kanan 2000; Ziesel 2001). Özellikle komplekslerin bilinen birçok uygulama alanı bulunmaktadır. Elektron çekici grup içeren ligandların oluşturduğu metal komplekslerinin biyolojik aktivitelerinin fazla olduğu, bütün bakır komplekslerinin antibakteriyel aktivite gösterdiği, özellikle hidroksi substitue schiff bazı ve komplekslerinin daha fazla aktivite gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca birçok schiff bazı komplekslerinin değişik uygulama alanları bulunmaktadır. Örneğin, Cu^{+2} ve Gd^{+2} komplekslerinin pozitron-emisyon tomografisi ve görüntüleme de kullanıldığı (Blower, 1998; Reichert ve ark. 1999), Pt komplekslerinin antitümör aktivite gösterdiği, Co komplekslerinin oksijen ayrılması-taşınması reaksiyonları için, oksijen taşıyıcı model olarak kullanıldığı, Mn ve Ru komplekslerinin suyun fotolizini katalizlediği (Salman ve ark. 1991), yine Ru komplekslerinin, oksijen atomlarıyla alkollerin oksidasyonunu katalizlediği (Hendawy ve Alkubaisi. 1993), Al komplekslerinin, etilen (Cameron ve ark. 1999), metakrilat (Cameron ve ark. 2000), kaktid (Hormnirun ve ark. 2004) ve diğer heterosiklik monomerlerin polimerizasyonunda kullanıldığı (Munoz-Hernandez ve ark., 2002) bilinmektedir.

Schiff bazları ve bunların farklı metal iyonları ile oluşturdukları koordinasyon bileşikleri ziraat, kozmetik, ilaç ve endüstriyel kimya gibi çok farklı alanlarda yaygın bir kullanıma sahiplerdir (Blower, 1998; Vanco ve ark., 2004; Li ve ark., 2006; Kumar ve ark., 2009).

1.2.2.3. Schiff Bazların Biyolojik Aktiviteleri

Bazı temel metaller vardır ki yaşayan organizmalar, onlarsız fonksiyonlarını sürdüremezler. Bu metaller arasında, “yaşam metalleri” de denilen Na, Mg, K ve Ca dörtlüsü bir ‘ado’ oluşturmaktadır. Geçiş metalleri arasındanda V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu ve Zn eser miktarda bulunmakta ve canlılar sisteminde moleküler seviyede hayati rol oynamaktadırlar. Jorensen ve Werne’in çalışmasından sonra Schiff bazlarının metal kompleksleri, koordinasyon kimyasının gelişmesinde merkezi bir yer almıştır (Basolo ve Jahnson, 1964).

Biyolojik sistemlerde koordinasyon bileşikleri çok önemlidir. Kanda O₂ taşımada büyük öneme sahip hemoglobin, yeşil bitkilerin O₂ üretmesinde klorofil, ayrıca miyoglobin, ftalosiyanın ve vitamin B₁₂ biyolojik sistemlerdeki önemli koordinasyon bileşikleridir (Dığrak 1996). Schiff bazları da koordinasyon bileşikleri sentezinde ligand olarak kullanılmakta ve serbest oksijen, askorbik asit, katekol ve aminoasitler gibi biyolojik açıdan önemli moleküllerin oksidasyonunda rol oynamaktadır (Niederhoffer ve ark., 1984; Karlin ve ark., 1993).

Son zamanlarda bazı metal kompleksleri, ilaç sanayiinde, hastalıkların teşhis ve tedavisinde de önem kazanmaya başlamıştır. Özellikle kükürt içeren schiff bazı metal komplekslerinin antikanser özelliğinin ortaya çıkarılmasından sonra bu komplekslere olan ilgi daha da artırmıştır (Klayman ve ark., 1983; Scovill ve ark., 1984; Mirabelli ve ark., 1987; Patel ve ark., 1989; Kim ve Lee, 1992; Amirkhanov ve ark., 1999; Zeishen ve ark., 1990). Ayrıca schiff bazlarının ve bazı metal komplekslerinin organizmalar için önemli α -aminoasitlerin elde edilmesi sırasındaki rolü, sahip olduğu antitümör ve antimikrobiyal aktiviteleri nedeni ile çok geniş biyolojik öneme sahiptirler (Grabaric ve ark., 1993). Bunların yanı sıra schiff bazı komplekslerinin antikanser aktivitesine sahip olmasından dolayı da tıp dünyasındaki önemi giderek artmakta ve kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılması araştırılmaktadır (Mutterties ve ark., 1979).

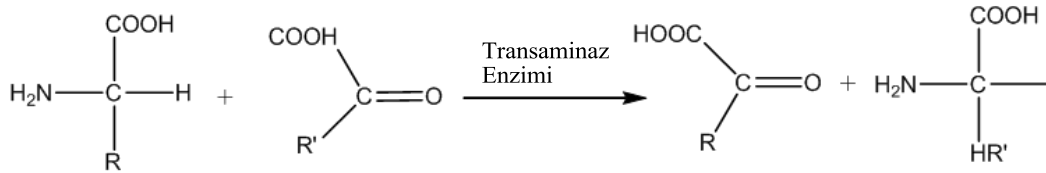
Ayrıca fareler üzerinde yapılan *in vivo* araştırmalar ise schiff bazlarının Ascites Carcinoma hücrelerine karşı antikanser aktivitesinin oldukça yüksek olduğunu göstermiştir (Patel ve ark., 1989). Özellikle schiff bazlarının platin komplekslerinin antitümöral aktivite (Kuduk ve Trynda, 1994), nitro ve halo türevlerinin hem antimikrobiyal hem de antitümöral aktivite gösterdiği bilinmektedir (Zishen ve ark., 1990; Desai ve ark., 2001; Shivarama ve ark., 2003; Adsule ve ark., 2006; Baulve rak., 2009; Shahabadi ve ark., 2010).

Organizmada bulunan başlıca elementler C, H, O ve N'tur. Bu elementlerin dışında birçok metal atomu da organizmada görev yapmaktadır. Bu metal atomları vücutta bulunan ve ligand özelliği gösteren çeşitli biyolojik olarak aktif metallere kompleksler oluştururlar. Örneğin fizyolojik rolleri ve yapıları ilk incelenen proteinlerden birisi olan miyoglobinin, kandaki oksijen basıncının düştüğü durumlarda depoladığı oksijeni serbest bırakarak gerekli ihtiyacı karşılar. Dolayısıyla büyük hayati önem arz etmektedir. Miyoglobinin yapısı incelendiğinde, depoladığı oksijen moleküllerinin merkezdeki demir atomuna koordine olduğu görülmektedir. Bu yüzden çoğu biyokimyasal reaksiyonun açıklanmasında ve aydınlatılmasında N, S, O donör atomu içeren ligandların geçiş elementleri ile verdiği kompleksler model olarak seçilmekte ve incelenmektedir. Biyolojik aktivitenin ligandın yapısının yanı sıra metal donör atom bağ uzunlukları, bağ açıları ve metal kompleksinin kararlılığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Aminoasitlerden elde edilen pek çok schiff bazının Sn kompleksinin antitümör ve antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Çelebier, 2004).

Transaminasyon, dekarboksilasyon, deaminasyon, rasemizasyon, gibi birçok biyolojik reaksiyonun oluşum mekanizmasını açıklayabilmek, bu reaksiyonlar hakkında daha ayrıntılı bilgi elde edebilmek için aminoasitlerin aldehitler ile reaksiyonu sonucunda oluşan schiff bazlarının incelenmesi önemlidir. Metabolizmada gerçekleşen birçok reaksiyonda vitamin B₆'nın koenzim olarak görev aldığı bilinmektedir. Vitamin B₆ koenziminin ise yapısal olarak pridoksal (PL) ve pridoksal-5-fosfat'a (PLP) benzer bileşikler içerdiği ve schiff bazı oluşumunda daha çok pridoksal-5-fosfat'ın aktif olarak rol aldığı ifade edilmektedir. Bu aldehitin fonksiyonel gruplarının fazla olması schiff bazı oluşum mekanizmasının aydınlatılmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle schiff bazı oluşum mekanizmasının incelendiği birçok çalışmada pridoksal-5-fosfat'a benzer bir

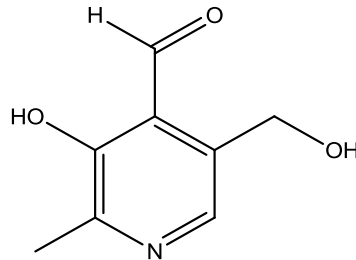
yapıda olan salisilaldehitten türeyen schiff bazları çalışılmış ve salisilaldehitin, vitamin B₆ tipi reaksiyonların anlaşılmasına yardım edeceği ifade edilmiştir (Demirelli, 2001).

Schiff bazları α -aminoasitlerin, $RCH(NH_2)COOH$ biyosentezinde önemli ara bileşiklerdir. α -Aminoasitler organizmada proteinlerin sentezinde kullanılan önemli organik bileşiklerdir. Yiyeceklerin yeterli miktarda alınması zorunlu aminoasit içermemesi halinde organizma bazı durumlarda ihtiyaç fazlası bir aminoasiti bir transaminasyon tepkimesiyle gereksinim duyduğu aminoasite dönüştürür. Bu işlemde ihtiyaç fazlası aminoasitin amino grubu, bir keto-aside taşınır (Şekil 1.9).



Şekil 1.9. Transaminasyon reaksiyonu

Organizma çok önemli olan bu transaminasyon reaksiyonunun bir dizi ara ürün üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir (Fessenden ve Fessenden, 1992). Ayrıca schiff bazı verebilen *N*-alkil salisilaldehit yapısı pridoksal için önemli özellikleri olan temel moleküllere ışık tutmuştur (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. Pridoksal (B₆ Vitamini)

Pridoksal, fosfat ile birleşerek pridoksal fosfatı oluşturur. Bu pridoksal fosfat aldehit grubu ile enzim içindeki lizin asiti schiff bazı meydana getirir. Ayrıca fosfat grubu da

enzimin başka bir yerine bağlanır. Bu şekilde bir enzim sistemine bir aminoasit etki ederek schiff bazı bağını açar ve kendisi bağlanır. Böylece yeni bir schiff bazı oluşur. Oluşan schiff bazı hidroliz olarak pridoksamini oluşturur (Tekman ve Öner, 1994).

1.3. Kanser

Kanser, hücrelerde DNA'nın hasarı sonucu hücrelerin kontrolsüz veya anormal bir şekilde büyümesi ve çoğalmasındır. Vücudumuzdaki DNA moleküllerinde günde, yaklaşık olarak 10.000 mutasyon olmasına rağmen immün sistemimiz her milisaniye vücudumuzu tarar ve kanserli hücreleri yok eder (Parkin ve ark., 2002; Bray ve ark., 2004; Aydın ve Topuz, 2007; Kürkçü, 2008).

Sağlıklı vücut hücreleri bölünebilme yeteneğine sahiptirler. Ölen hücrelerin yenilenmesi ve yaralanan dokuların onarılması amacıyla bu yeteneklerini kullanırlar. Fakat bu yetenekleri de sınırlıdır ve sonsuz bölünemezler. Her hücrenin hayatı boyunca belli bir bölünebilme sayısı vardır. Sağlıklı bir hücre ne zaman ve nerede bölünebileceğini bilme yeteneğine sahiptir. Buna karşın kanser hücreleri, bu bilinci kaybeder, kontrolsüz bölünmeye başlar ve çoğalırlar. Kanser hücreleri toplanarak urları (tümörleri) oluştururlar, tümörler normal dokuları sıkıştırabilirler, içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler. Eğer kanser hücreleri oluştukları tümörden ayrılırsa, kan ya da lenf dolaşımı aracılığı ile vücudun diğer bölgelerine gidebilirler. Gittikleri yerlerde tümör kolonileri oluşturur ve büyümeye devam ederler. Kanserin bu şekilde vücudun diğer bölgelerine yayılması olayına metastaz adı verilir (Parkin ve ark., 2002; Bray ve ark., 2004; Aydın ve Topuz, 2007; Kürkçü, 2008; <http://www.kanserdesifresi.com/beyin-tumoru/>).

Kanserler oluşmaya başladıkları organ ve mikroskop altındaki görünüşlerine göre sınıflandırılırlar. Farklı tipteki kanserler, farklı hızlarda büyürler, farklı yayılma biçimleri gösterirler ve farklı tedavilere cevap verirler. Bu nedenle kanser hastaları için, kanser türüne göre farklı tedaviler uygulanır. Her kanser aynı yapıya sahip değildir.

Vücutta mutasyona uğrayan hücrelerin ancak çok küçük bir kısmı kansere yol açar. Bunun birçok nedeni vardır. Bu nedenler;

1. Mutasyon gösteren hücrelerin yaşama kabiliyetleri normal hücrelere göre daha azdır. Bu yüzden ölürlür.
2. Mutasyon gösteren hücrelerin pek çoğunda bile hâlâ aşırı büyümeyi önleyen normal geri dönüşüm kontrol düzeneği (Tümör baskılayıcı genler) bulunur. Bu yüzden hayatta kalabilen mutant hücrelerin çok azı kanserli hücreye dönüşür.
3. Sıklıkla, kanser potansiyeli taşıyan bu hücreler büyüyüp kanser oluşturmadan önce vücudun bağışıklık sistemi tarafından yok edilirler.

Mutant hücrelerin çoğu, değişikliğe uğramış genleri nedeniyle kendi içlerinde anormal protein oluştururlar. Bu anormal proteinler vücudun bağışıklık sistemini uyararak antikor yapımına veya kanserli hücreye karşı duyarlılık kazanmış lenfositlerin oluşmasına neden olarak kanserli hücrenin yok edilmesini sağlarlar. Bu olayı destekleyen bir gerçek de organ transplantasyonu nedeniyle immünsupresif tedavi gören hastalarda kanser riskinin beş kat artmasıdır.

Bağışıklık sisteminin etkinliğini bozan durumlar kanseri hazırlayıcı etmenler (predispozan) olarak bilinir. Bağışıklık sistemi tarafından yok edilmemiş olan bu hücreler kontrolsüz biçimde üreyerek buldukları dokuyu işgal ederler. Sadece o dokuyla sınırlı kalmayıp komşu dokulara da yayılırlar (invazyon). Kan ve lenf dolaşımı yoluyla vücudun ilgisiz bölgelerine de taşınabilirler (metastaz).

Kanser başlangıcı olan alanda en önemli özellik, kitlenin çevre dokulara girift, yapışık olmasıdır. İyi huylu (benign) tümörler genellikle sınırları belirgin kitlelerdir. Ancak kötü huylu (malign) tümörler, sınırları belirsiz ve çevre dokuya sıkıca yapışık halde bulunurlar. İlk evrelerde genellikle ağrısızdırlar. Vücudumuzda kontrolsüz olarak büyüyen bu kötü huylu tümörlere kanser denir. Kanserler iyi huylu ve kötü huylu olmak üzere iki kısma ayrılır. İyi huylu (benign) tümörler kanser değildir. Komşu bölgelere yayılmazlar ve bu tümörlerin sınırları belirgindir. İyi huylu tümörler komşu dokuları eritmezler. Bu hücreler mutasyon ile farklılaşmışlardır yine de orijinlerini tahmin etmek mümkündür. İyi huylu tümörler tamamen vücuttan operasyon ile uzaklaştırıldıktan sonra genellikle tekrarlamazlar. Kötü huylu (malign) tümörler başka dokulara ve organlara yayılma (Metastaz) özelliğine sahip tümörler olup kanser olarak adlandırılır. Komşu organ ve dokulara yayılırlar, kemik doku ile karşılaştıklarında dahi bu dokuyu eritirler

(rezorbsiyon). Sınırları belirsiz olup bu tümörü oluşturan hücreler o kadar farklılaşmışlardır ki orijinlerinin ne olduğunu söylemek neredeyse imkânsızdır. Lenf ve kan yoluyla uzak organlara dahi yayılabilirler (Parkin ve ark., 2002; Bray ve ark., 2004; Aydın ve Topuz, 2007; Kürkçü, 2008; <http://www.kanserdesifresi.com/beyin-tumoru/>).

Kanserin esas nedeni hücre bölünmesi esnasında DNA replikasyonunun (eşlenmesi) hatalı olması sonucu hücrenin farklılaşmasıdır. DNA replikasyonunun anormalisine sebep olan birçok faktör mevcuttur. Canlı sistemlerde hücre bölünmesi, doku tamiri ve yenilenmesi amacıyla doğal olarak gerçekleşen bir süreçtir. Doku tamiri ve yenilenmesini hızlandıran tüm etmenler aslında bir kanser hazırlayıcısı da olabilmektedir. Bu faktörler:

- X-ışınları, gama ışınları, radyoaktif maddelerden yayılan partikül radyasyonları ve ultraviyole ışınları gibi iyonize edici radyasyonlar kansere zemin hazırlayan faktörlerdir. Bu radyasyonların etkisi altında doku hücrelerinde oluşan iyonlar yüksek derecede reaktif özelliklerinden dolayı DNA zincirlerini kopararak mutasyona sebep olurlar.
- Gürültü ve çevre kirliliği, yoğun trafik, dar sokaklar, kentleşme ozon ve oksijen kontaminasyonu gibi faktörlerde bu kanserli doku oluşumunu tetikleyen faktörlerdir.
- Bazı kimyasal maddelerin mutasyon potansiyeli yüksektir. Mutasyona neden olan kimyasal maddelere kanserojen maddeler denir. Anilin boya türevleri, sigara dumanındaki benzopirenler, metilmetakrilat, asbest, silika tozları, kömür ve alçı tozu bunlara verilebilecek örneklerden sadece bir kaçıdır. Yapılan araştırmalar en önemli ve yaygın kanserojen maddelerin sigara dumanında bulunduğunu ve günümüzde sigara içiminin birçok kanser vakasında birinci etken olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan, fiziksel olarak tahriş edici maddeler de kansere neden olmaktadır. Dokuda oluşan harabiyet hızlı bir mitoz faaliyetiyle tahrip olan hücrelerin yerine yeni hücreler oluşturur. Mitoz ne kadar fazla ve hızlı olursa mutasyon riski o kadar artar. Bu tür fiziksel etmenler arasında (dudak ısırma, saçla oynama, ben (nevus) koparma), yara kabuklarıyla oynama, bazı tahriş edici gıdaların aşırı ve sık tüketimi sayılabilir.

- Birçok ailede kansere yakalanmaya karşı güçlü bir kalıtsal eğilim vardır. Bu olay belki de birçok kanser tipinde kanserin oluşmasından önce birden fazla mutasyona ihtiyaç olduğu gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Kansere özellikle yatkınlığı olan bu ailelerin kalıtsal genomlarında bir veya daha fazla mutasyona uğramış gen bulunmaktadır. Bu yüzden böyle şahıslarda kanser büyümeye başlamadan önce çok daha az sayıda ilave mutasyon olması, kanseri başlatmak için yeterlidir.
- Viral enfeksiyonlar ve uzun süreli tedavi edilmeyen enfeksiyonlar kanser oluşumunu tetikleyen önemli faktörler arasında yer alırlar.

Yapılan bilimsel araştırmalar ve istatistiksel veriler kadınlarda en fazla meme, rahim ve kalın bağırsak kanserinin; erkeklerde ise en fazla akciğer, prostat, mide ve kalın bağırsak kanserleri görüldüğünü göstermektedir. Tüm kanser türlerinin arasında görülme sıklığı açısından % 16'sını akciğer kanseri teşkil etmektedir. Tüm kanser ölümlerinin ise % 28'i akciğer kanserinden kaynaklanırken, akciğer kanserinden ölüm oranı erkeklerde % 35, kadınlarda % 19 civarındadır. Akciğer kanserinin oluşumu ve yayılması ise büyük ölçüde sigara kullanımı ile yakından ilişkilidir. Kanser vakaları ve görülme sıklıkları Çizelge 1.1. de özetlenmiştir (Parkin ve ark., 2002; Aydınтуğ, 2004; Bray ve ark., 2004; Aydıner ve Topuz, 2007; Kürkçü, 2008; <http://www.kanserdesifresi.com/beyin-tumoru/>).

Çizelge 1.1. Kanser türleri ve yaygınlığı (<http://www.kanserdesifresi.com/beyin-tumoru/>).

Tür	Yaygınlık (%)
Sindirim sistemi kanserleri	25
Genital bölge kanserleri	28
Meme kanseri	14
Cilt kanseri	10
Solunum yolları kanserleri	5
Karaciğer ve safra kesesi kanserleri	3
Beyin ve omurilik kanseri	1
Diğer kanserler	8

Şüphesiz tüm hastalıkların tedavisinde esas rolü canlıların bağışıklık sistemi üstlenmektedir. Bu nedenle, bağışıklık sistemini zayıflatan etmenlerin ortadan

kaldırılması tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Kanser tedavisi gören hastaların bağışıklık sistemlerinin güçlendirilmesi de kanser tedavisinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (Kürkçü, 2008; <http://www.kanserdesifresi.com/beyin-tumoru/>).

Bununla beraber kanser hastalığının tedavisi modern tıpta 4 farklı yolla yapılır. Bunlar;

1. Radyoterapi (ışın) tedavisi: Uygun dozda ve frakanslarda ışın uygulayarak kanser hücrelerinin öldürülmesi esasına dayanan bir yöntemdir.
2. Kemoterapi: Bazı kimyasal moleküllerin ilaç olarak alınması esasına dayanır. Bu yöntemde kullanılan kimyasal ajanların seçici özelliğe sahip olması önemlidir. Kemoterapi kanserli hücreleri öldürdüğü gibi vücudun bağışıklık sisteminde önemli diğer hücreleri de öldürebilmektedir. Bu nedenle antikanser ajanların seçici olarak kanser hücrelerini öldürmesi diğer hücreleri öldürmemesi bu yöntemde çok önemlidir.
3. Cerrahi tedavi: Bu yöntemde kanserli dokuyu ve çevresindeki invazyon riski taşıyan bir miktar sağlıklı doku cerrahi yöntemle çıkarılır. Ancak bazı durumlarda kanserli dokuyu cerrahi müdahale ile çıkartmak imkânsız olabilmektedir. Bu durumda radyoterapi (ışın tedavisi) veya kemoterapi uygulanır.
4. Alternatif tıp: Bağışıklık sistemini güçlendirmeyi, asıl tedaviye destek olmayı amaçlayan ancak, güvenilirliği ve etkinliği kontrollü deneylerle ispatlanmamış yöntemlerdir.

1.4. Çalışmanın Amacı

Literatürde schiff bazları ve metal komplekslerinin sentezi ile ilgili birçok araştırma mevcuttur. Fakat yapılan literatür taramasında bir *p*-vanilin 4-aminomorfolin schiff bazı, schiff bazları metal kompleksleri ile bu ligand ve komplekslerin sitotoksik aktiviteleri üzerine herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, *p*-vanilin, 4-aminomorfolin ile schiff bazı türevinin ve bunun Ag(I), Cu(II), Co(II), Ni(II), Mn(II) ve Zn(II) metal komplekslerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Sentezlenen ligand ve metal komplekslerinin kimyasal yapılarının ¹H-, ¹³C-NMR, 1D- ve 2D-NMR, FT-IR, elemental analiz gibi teknikler kullanılarak karakterize edilmesi amaçlanmıştır. Doğal bir maddenin schiff bazı türevi ve metal komplekslerinin sentezi ve sentezlenen tüm ligand ve metal komplekslerinin ehrlich ascites tümör hücre hatlarında sitotoksik etkileri ilk defa bu çalışmada belirlenecek olmasıda çalışmayı orijinal kılmaktadır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sentezlerde ticari olarak Sigma'dan temin edilen *p*-vanilin (% 99 saflıkta), Delta Kimyadan (Türkiye) temin edilen 4-aminomorfolin (% 99 saflıkta) kullanılmıştır. Metal komplekslerinin sentezinde kullanılan metal tuzları ise AgNO₃ (Sigma-Aldrich, Almanya, %99,5), ZnCl₂ (Tekkim Kimya, Bursa), CuCl₂.2H₂O(Kimetsan Kimya, Ankara, %98), CoCl₂.6H₂O(Bereket Kimya, İstanbul), Mn(II) asetat tetrahidrat (Sigma-Aldrich, Almanya, %99) ve NiCl₂.6H₂O (Merc, %98)'dir.

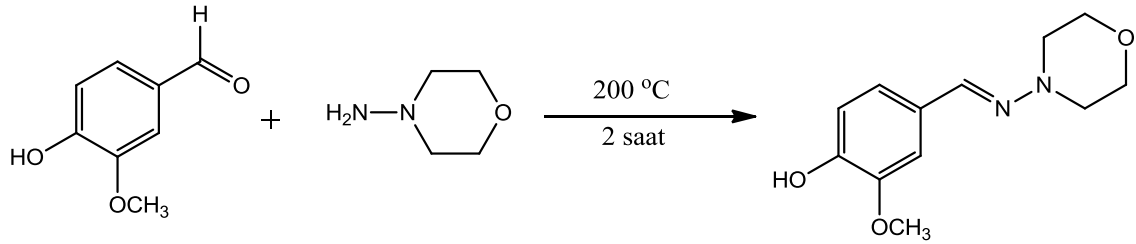
2.2. Kullanılan Cihazlar

Hassas Terazı	: Precisa, Series XB
Magnetik Karıştırıcılar	: WiseTis,
Kompresör	: KNF lab Laborport
Döner Buharlaştırıcı (Evaporatör)	: He-i-Vap Advantage Heidolp
Buzdolabı	: Beko No Frost D29459 NME
Saf Su Cihazı	: GFL-2001/4
UV Lambası 254 nm–366 nm	: Model Mineralight
IR Spektrofotometresi	: Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR
¹ H- ve ¹³ C-NMR Spektrometresi	: Bruker 400 Spektrometre
Erime Noktası Tayini	: Thermo Scientific 9200

2.3. Yöntem

2.3.1. Ligand ve Metal Komplekslerinin Sentezi

Vanilin (10,00 g, 65,73 mmol) 500 ml'lik bir cam balon içerisinde 300 ml etil alkol ile 75 °C sıcaklıkta geri soğutucuda çözüldü ve üzerine 100 ml etil alkolde çözülmüş 4-aminomorfolin (6,70 g, 65,73 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Tepkime karışımı 200 °C sıcaklıkta 2 saat reflüks edildi (Şekil 2.1). Geri soğutucu altında ısıtma işlemi sırasında açık beyaz-lila renkli bir ürünün balon dibinde ve kenarlarında kristallendiği gözlemlendi. Tepkime karışımı süzüldü ve kristaller etil alkol ile birkaç kez yıkandı. Kristalden bir miktar alındı, metilen klorürde çözüldü ve İTK da hekzan:etilasetat (6:4) hareketli fazda yürütüldü ve saf olduğu gözlemlendi (14,73 g verim: %88,20).



Şekil 2.1. Ligandın sentezi

Bakır(II) Kompleksinin Sentezi (L-Cu):

Sentezlenen ligandın 1,0 g (4,23 mmol) alındı ve 250 ml'lik bir cam balonda 30 ml etil alkol içerisinde 70 °C de çözüldü. Daha sonra üzerine 30 ml etil alkolde çözülmüş olan CuCl₂.2H₂O çözeltisi 0,72 g, (4,23 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 70 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin sonunda çözelti evaporatörde konsantre hale getirildi, karışımı saf su üzerinden üç kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (açık kahve renkli, 0,52 g, verim: %30,23).

Kobalt(II) Kompleksinin Sentezi (L-Co):

Ligandan 1,0 g (4,23 mmol) tartıldı ve 250 ml' lik bir cam balonda, 30 ml etil alkol içerisinde 70 °C sıcaklıkta çözüldü. Üzerine daha sonra 30 ml etil alkol içerisinde çözülmüş olan $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1,01 g, 4,23 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 70 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin sonunda çözelti evaporatörde konsantre hale getirildi, karışımı saf su üzerinden üç kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (Grimsi renkli, 0,84 g, verim: % 41,79).

Mangan(II) Kompleksinin Sentezi (L-Mn):

Ligandan 1,00 g (4,23 mmol) alındı ve 250 ml' lik bir cam balonda 30 ml etil alkol içerisinde 70 °C sıcaklıkta çözüldü. Daha sonra üzerine 30 ml etil alkolde çözülmüş olan $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1,04 g, 4,23 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 75 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin sonunda çözelti evaporatörde konsantre hale getirildi, karışımı saf su üzerinden üç kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (koyu kahverengi renkli, 0,72 g, verim: % 35,29).

Nikel(II) Kompleksinin Sentezi (L-Ni):

Ligand örneğinden 2,00 g (8,46 mmol) tartıldı ve 250 ml'lik bir cam balonda, 30 ml etil alkol içerisinde, 70 °C de çözüldü. Çözülmüş olan ligandın üzerine 30 ml etil alkolde çözülmüş olan $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2,00 g, 8,46 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 70 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin sonunda çözelti evaporatörde konsantre hale getirildi, karışımı saf su üzerinden üç kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (lila renkli, 1,53 g, verim: % 38,25).

Gümüş(I) Kompleksinin Sentezi (L-Ag):

Ligand örneğinden 2,00 g (8,46 mmol) tartıldı ve 250 ml'lik bir cam balonda, 30 ml etil alkol içerisinde, 70 °C de çözüldü. Karışımın üzerine daha sonra 30 ml etil alkolde çözülmüş olan AgNO_3 (1,44 g, 4,23 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 70 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Çözelti evaporatörde konsantre hale getirildi, karışımı saf su üzerinden üç kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (sütlü kahverenkli, 1,59 g, verim: % 46,22).

Çinko(II) Kompleksinin Sentezi (L-Zn):

Ligand örneğinden 1,00 g (4,23 mmol) tartıldı ve 250 ml'lik bir cam balonda, 30 ml etil alkol içerisinde 70 °C de çözüldü. Karışımın üzerine daha sonra 30 ml etil alkolde çözülmüş olan ZnCl₂ (0,58 g, 4,23 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 70 °C sıcaklıkta, 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin sonunda çözelti evaporatörde konsantrale hale getirildi, karışımı saf su üzerinden üç kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (açık kahverenkli, 0,57 g, verim: %36,08).

Sitotoksik Etkilerinin Belirlenmesi

Sentezlenen ligand ve ligandın Zn(II), Mn(II), Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Ag(I) komplekslerinin sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesine yönelik biyolojik aktivite çalışmaları Gaziantep Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Laboratuvarında Yrd. Doç. Dr. Işık Didem KARAGÖZ ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla aşağıda yöntemler izlendi.

Hücre kültürü: Sentezlenen ligand ve metal komplekslerinin sitotoksik aktivitesini test etmek üzere fare meme adenokarsinomundan türetilmiş deneysel tümör modeli olan ehrlich ascites tumor hücreleri kullanılmıştır. Hücreler %10 luk fetal sığır serumu ve % 1 lik penisilin-streptomisin ve % 1 lik L-Glutamin içeren NCTC-135 besiyerinde 37 °C'de ve %5 lik CO₂ ortamında çoğaltılmıştır. Hücreler %80 konfluent olunca farklı konsantrasyonlar da ligand ve metal kompleksleri muamele edilmiştir.

***In vitro* Sitotoksik Aktivite:** *in vitro* sitotoksik aktivite Tryphan Blue (Roche) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu amaçla, ligand ve ligand kompleksleri fosfat tamponunda (Phosphota buffered saline; PBS) içerisinde çözülerek konsantrasyonu 1000 µg/ml olacak şekilde stok çözeltiler hazırlandı. Bu çözeltilerden yine PBS içerisinde 5-25 µg/ml dilasyonlar hazırlandıktan sonra her birinden 200 µl alınarak tüplerin içerisine konuldu. Her bir test tüpünün toplam hacmi PBS ile 800 µl'e tamamlandı. EAC den (1 x 10⁶ hücre/fare) 100 µl alınarak tüplerin üzerine eklendi. Aynı miktarlarda PBS ve EAC den (1 x 10⁶ hücre/fare) içeren tüpler negatif kontrol olarak kullanıldı. Pozitif kontrol olarak kemoterapotik bir ilaç olan 5-florourasil (5-FU) kullanılmıştır. Ayrıca hücreler üzerine maksimum inhibisyonu göstermek amacıyla tween 20 kullanılmıştır. Tüpler 37 °C'de 3 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra

üzerlerine 100 µl tryphan blue eklendi. Tümörlü hücre sayıları tryphan blue ile boyama yöntemine göre Hücre Sayım Makinesi (Cedex, Roche) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar % inhibisyon olarak aşağıdaki formüle göre değerlendirilmiştir.

$$\% \text{ Inhibisyon} = \frac{\text{Ölü Hücre Sayısı}}{\text{Toplam Hücre Sayısı}} \times 100$$

3. BULGULAR

3.1. Sentezlenen Ligandların ve Metal Komplekslerine ait Spektral Bulgular ve Yapı Karakterizasyonu

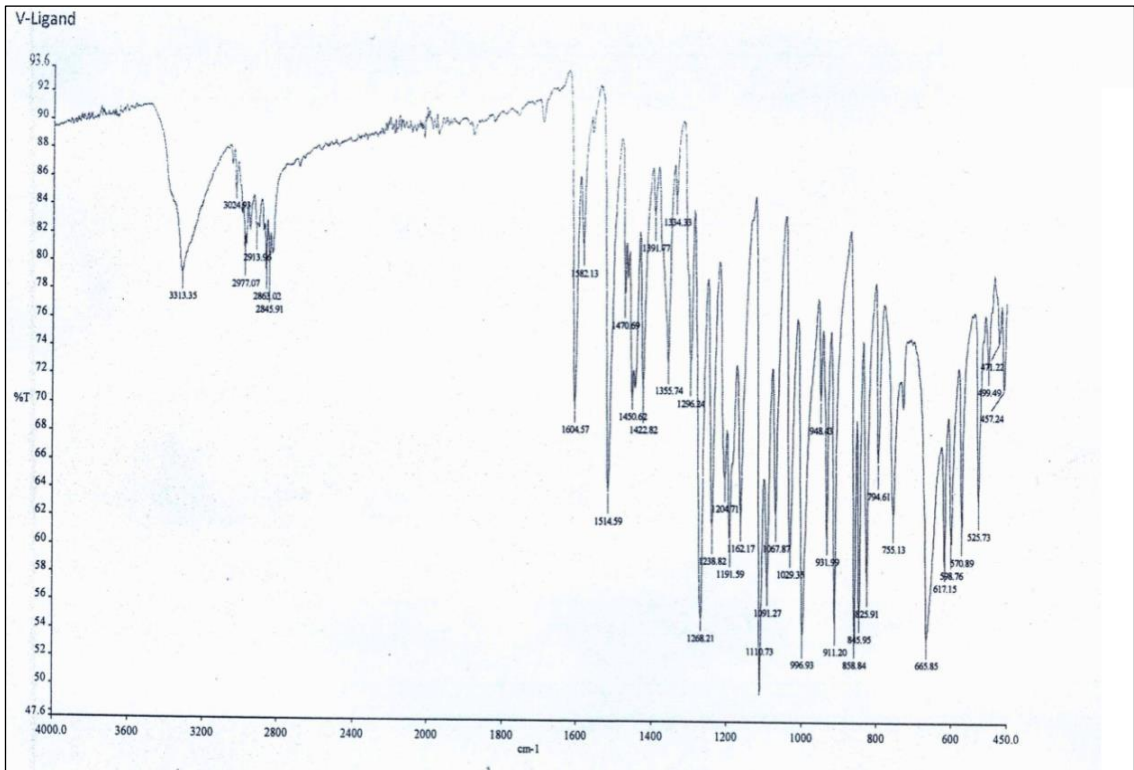
3.1.1. Ligandların ve Metal Komplekslerin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen ligand ve komplekslerin FT-IR spektrumları 450-4000 cm^{-1} aralığında ATR tekniği ile taranmıştır. Sentezlenen ligandın FT-IR spektrumu Şekil 3.1. de verilmiştir. Ayrıca, sentezlenen ligandın metal komplekslerinin FT-IR spektrumları ise Şekil 3.2-3.7’de verilmiştir. Ligandın FT-IR spektrumu incelendiğinde 3313 cm^{-1} ’de keskin bir absorbands bandı gözlenmiş olup moleküldeki –OH grubuna ait titreşim bandıdır. Moleküldeki aromatik ve olefinik C=C ile C=N titreşim bandları 1400-1600 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Moleküldeki C-O ve C-N titreşim bandları 1111 cm^{-1} , 1091 cm^{-1} ve 1067 cm^{-1} ’de gözlenmiştir. Alifatik C-H titreşim bandları 2977 cm^{-1} ve 2846 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir (Solomons, 1990; Fessenden ve Fessenden, 1992; Erdik, 1998; Vollhardt ve Schore, 2011).

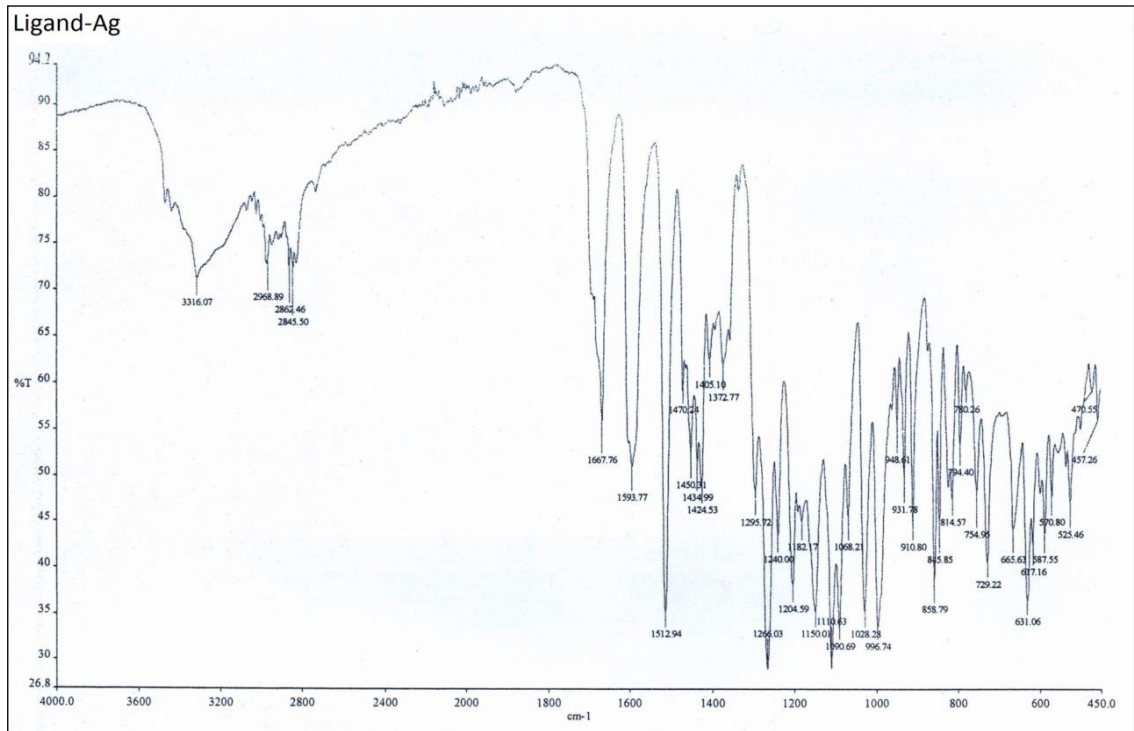
Sentezlenen metal tuzları komplekslerinin FT-IR spektrumları incelendiğinde (Şekil 3.2-3.7) ligandın FT-IR spektrumuna çok benzediği görülmektedir. Karakteristik FT-IR absorbands bandları Çizelge 3.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 3.1. Ligand ve komplekslerin karakteristik FT-IR absorbands verileri (cm^{-1})

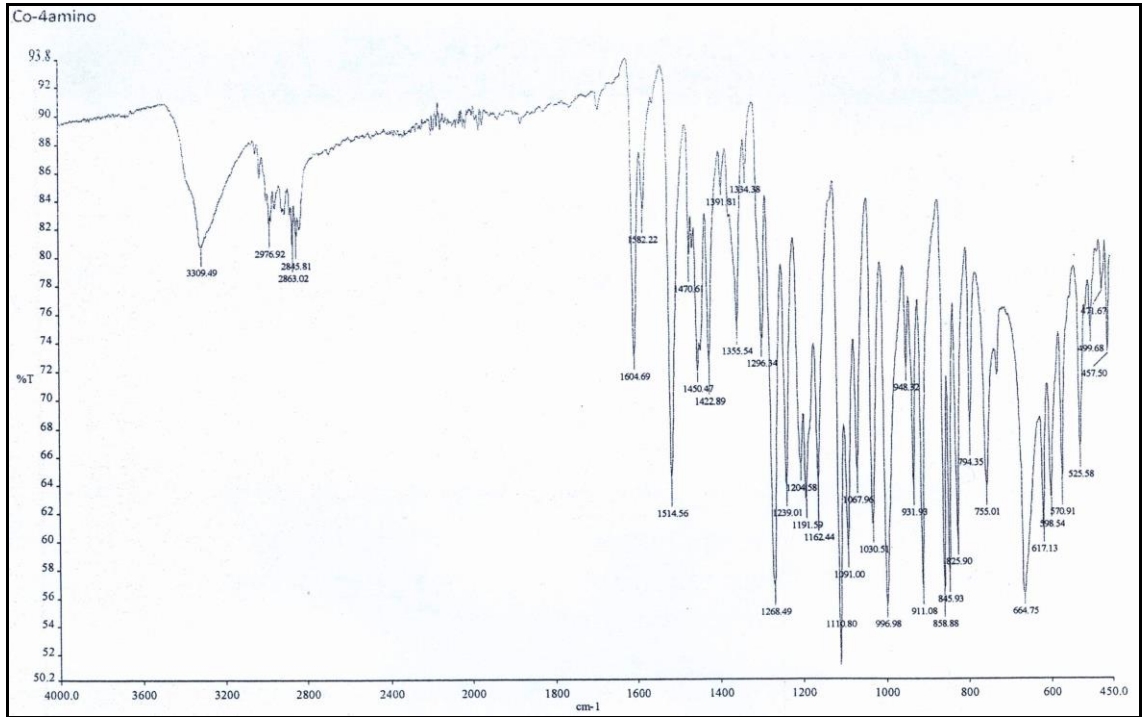
Örnek	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{Ar-C-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{CH=N})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C-O ve C-N})$
L	3313	2977	2863	1604	1515-1423	1110, 1091
L-Ag	3316	2969	2862	1668	1513-1425	1266,1240
L-Co	3309	2977	2863	1604	1515-1423	1110,1091
L-Cu	3161	2975	2944	1662	1586-1428	1263,1296
L-Mn	3308	2969	2863	1605	1514-1424	1271,1111
L-Ni	3313	2977	2863	1604	1515-1423	1110,1091
L-Zn	3313	2977	2863	1605	1515-1423	1110,1091



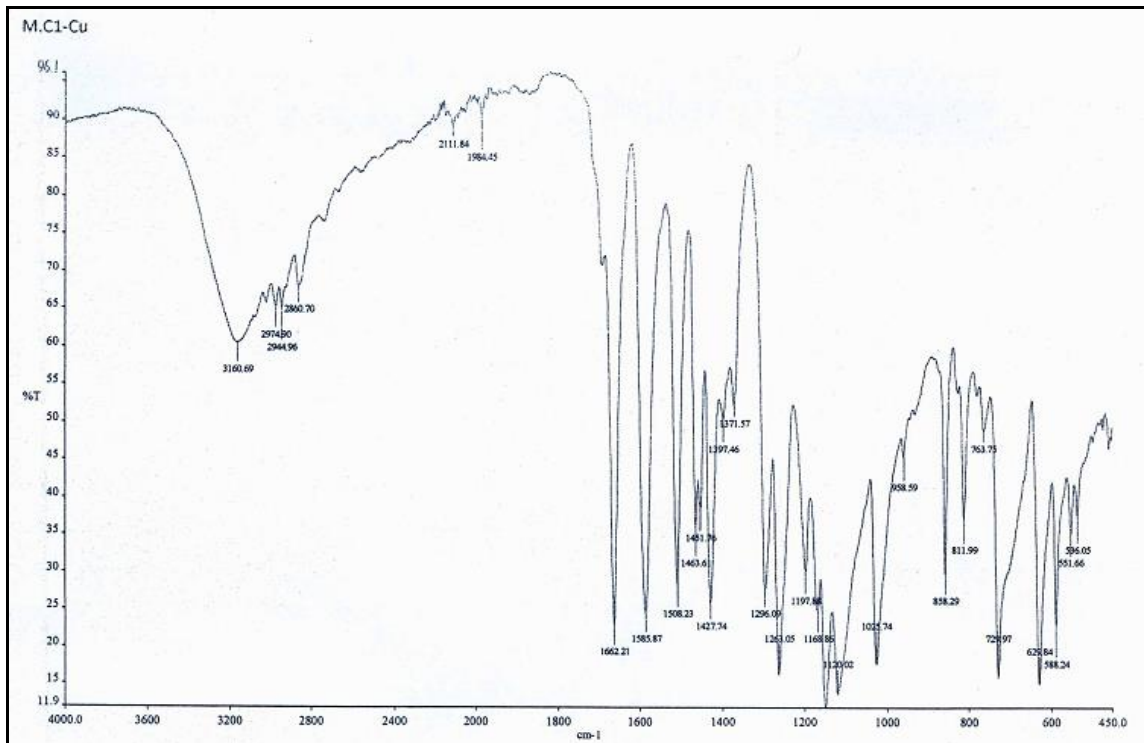
Şekil 3.1. Ligandın FT-IR spektrumu



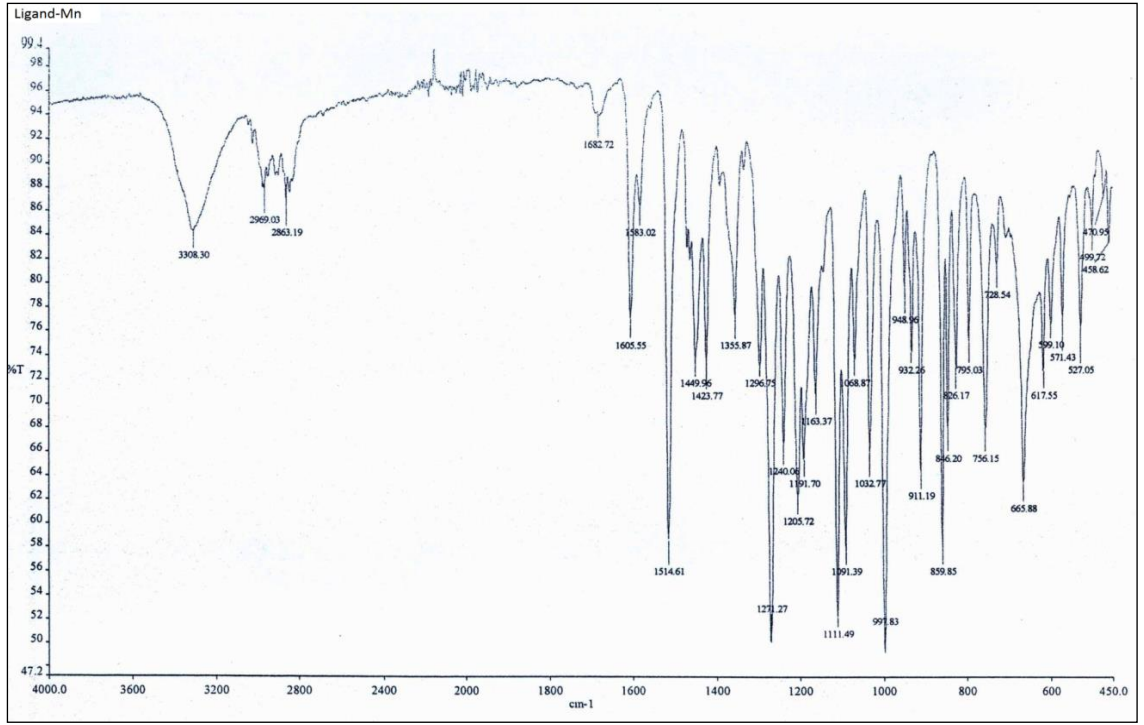
Şekil 3.2. Ligand-Ag kompleksinin FT-IRspektrumu



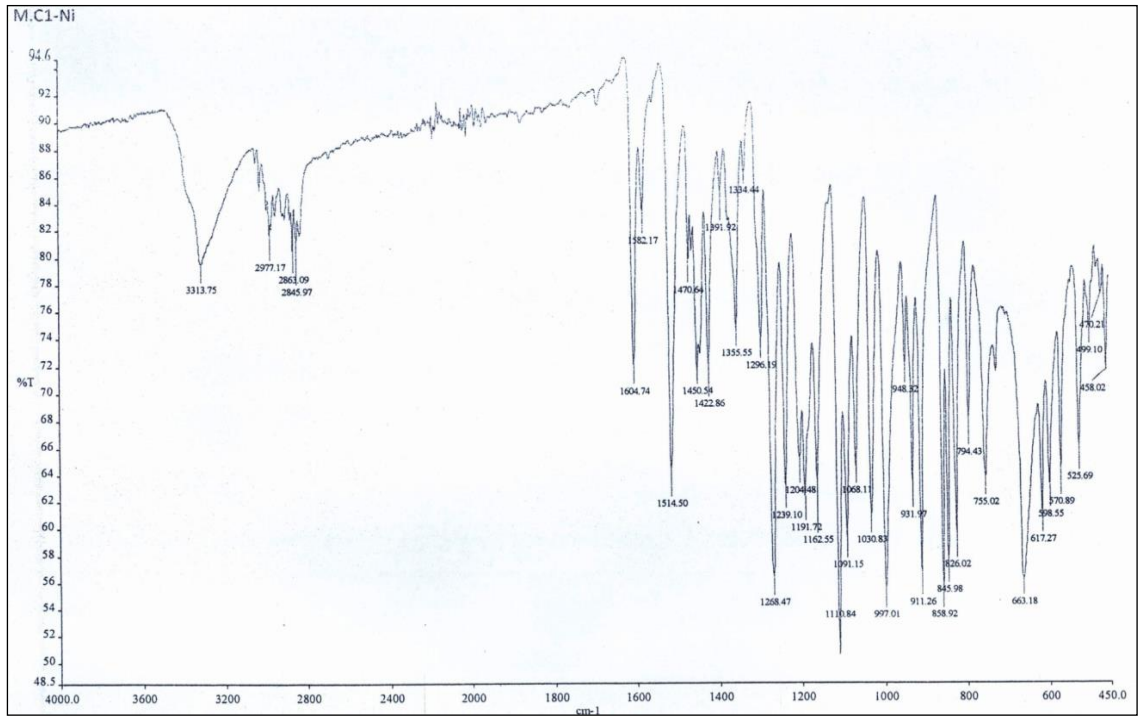
Şekil 3.3. Ligand-Co kompleksinin FT-IR spektrumu



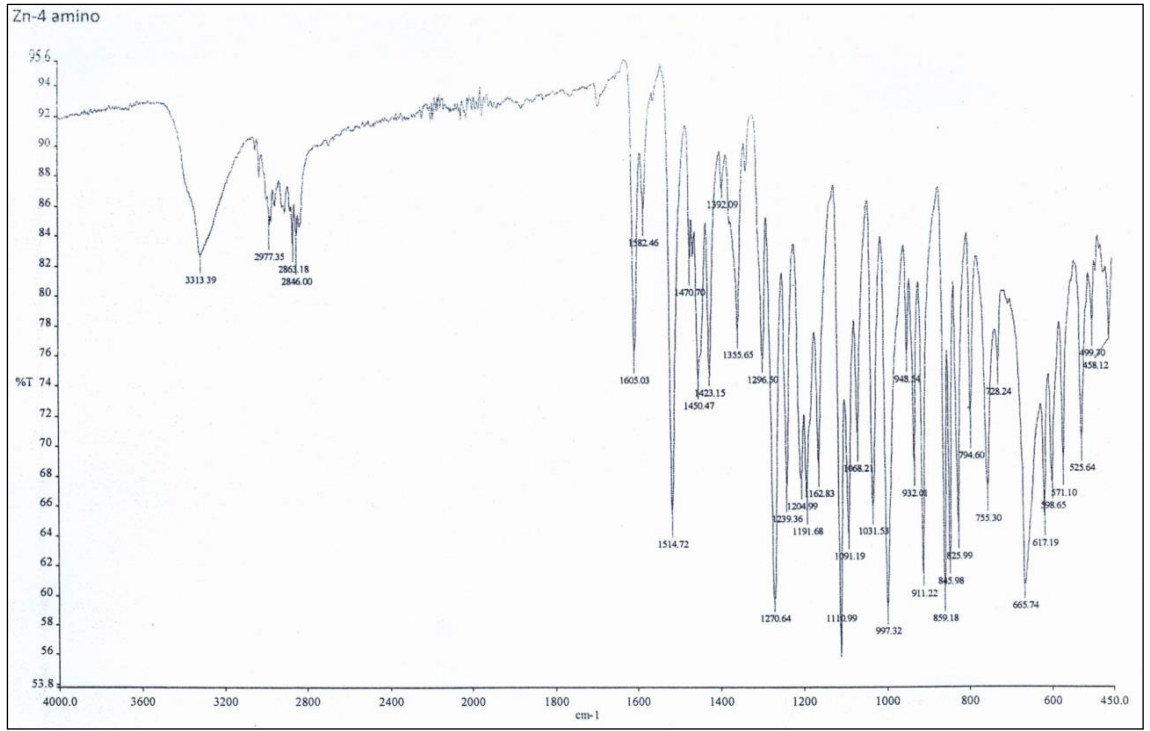
Şekil 3.4. Ligand-Cu kompleksinin FT-IR spektrumu



Şekil 3.5. Ligand-Mn kompleksinin FT-IR spektrumu



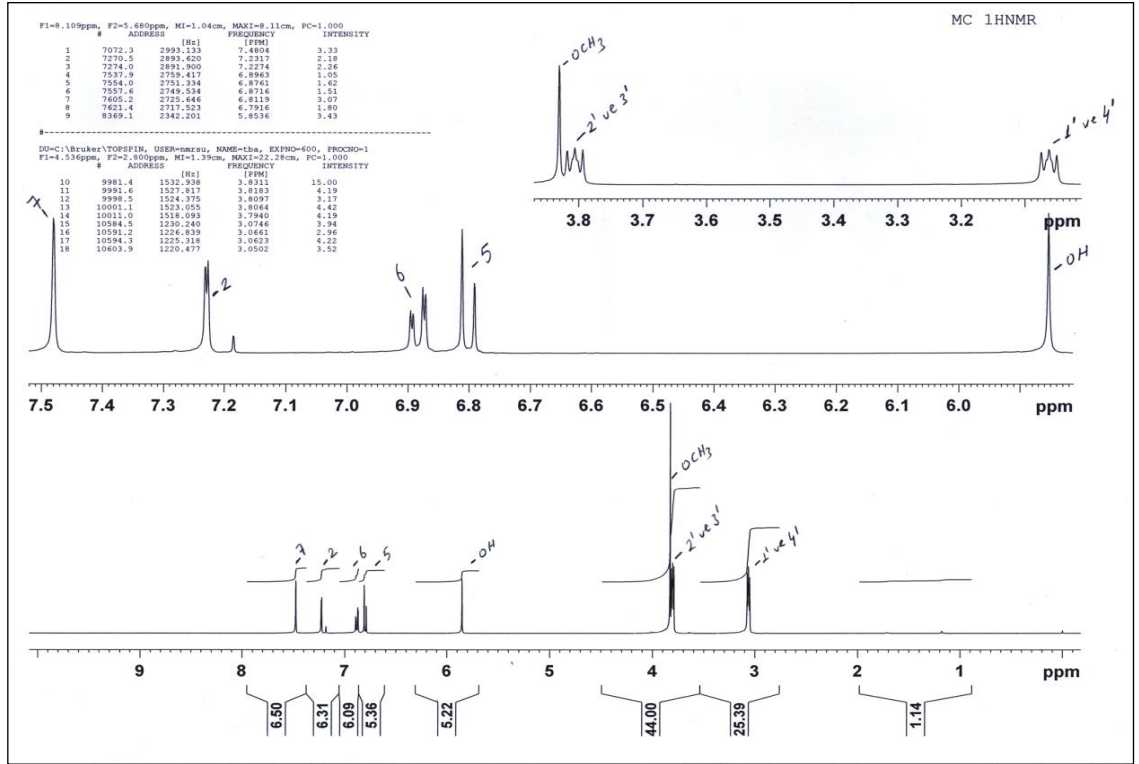
Şekil 3.6. Ligand-Ni kompleksinin FT-IR spektrumu



Şekil 3.7. Ligand-Zn kompleksinin FT-IR spektrumu

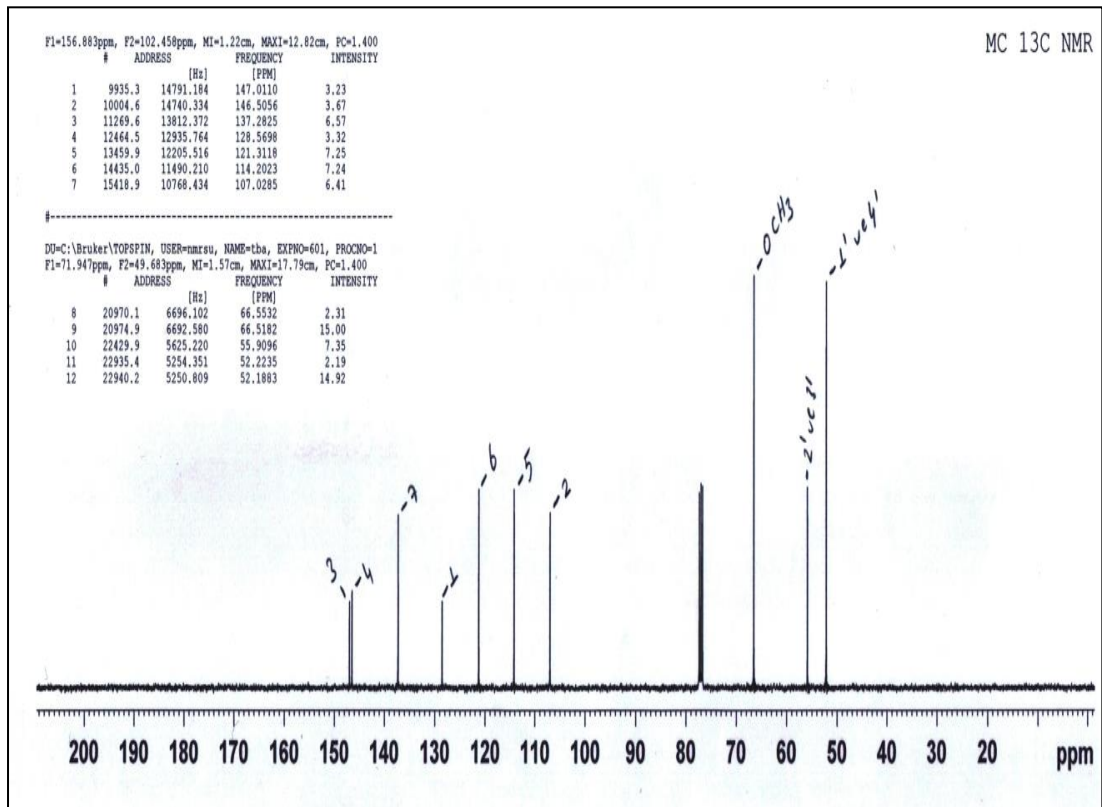
3.1.2. Ligandın NMR Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

Sentezlenen ligandın ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.8) incelendiğinde hedeflenen molekülün başarılı bir şekilde sentezlendiği açıkça görülmektedir. Spektrumda 7 numaralı H'ne ait sinyal $\delta=7,48$ ppm'de *s* olarak gözlenmiştir. Beklenildiği gibi H-2 $\delta=7,23$ ppm'de H-5 ile meta etkileşerek ($J=1,72$ Hz) *d* vermiştir. Birbirleriyle *o* etkileşen H-5 ve H-6 sırasıyla $\delta=6,80$ ppm *d* ($J=8,10$ Hz) ve $\delta=6,88$ ppm'de *dd* ($J_1=8,10$ Hz, $J_2= 1,80$ Hz) sinyalleri vermiştir. Moleküldeki metoksi grubuna ait metil hidrojenlerinin kimyasal kaymaları $\delta=3,83$ ppm'de *s* sinyali olarak gözlenmiştir. Molekülün 2-aminomorfolin kısmındaki hidrojenler moleküldeki simetriden dolayı iki farklı bölgede iyi karakterize edilemeyen *dd* sinyalleri vermiştir. H-2' ve H-3' $\delta=3,81$ ppm'de *dd* ($J_1=5,52$ Hz, $J_2= 3,44$ Hz ve $J_2=4,96$ Hz) sinyalleri, H-1' ve H-4' ise $\delta=3,06$ ppm'de *dd* ($J_1=5,64$ Hz, $J_2= 3,40$ Hz ve $J_2=4,84$ Hz) sinyalleri vererek rezonans olmuşlardır. Ligand'taki OH- hidrojenin sinyali $\delta=6,80$ ppm'de *s* olarak gözlenmiştir (Solomons, 1990; Erdik, 1998; Fessenden ve ark., 2001; Balcı, 2000; Vollhardt ve Schore, 2011).



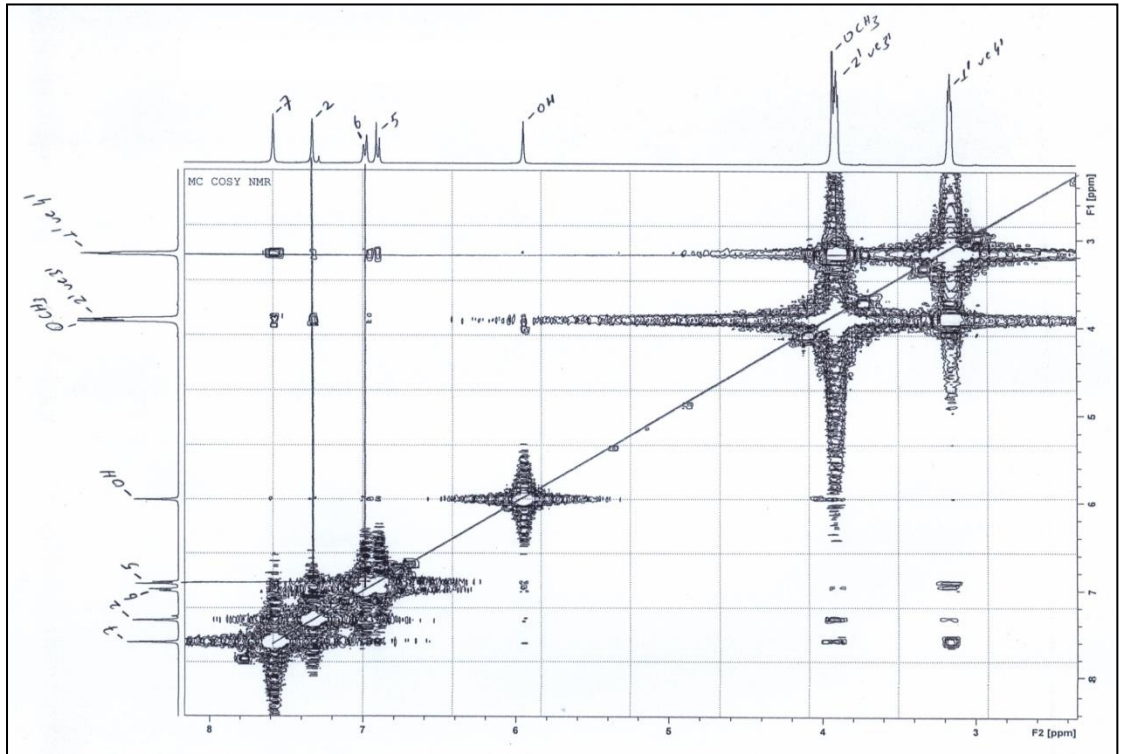
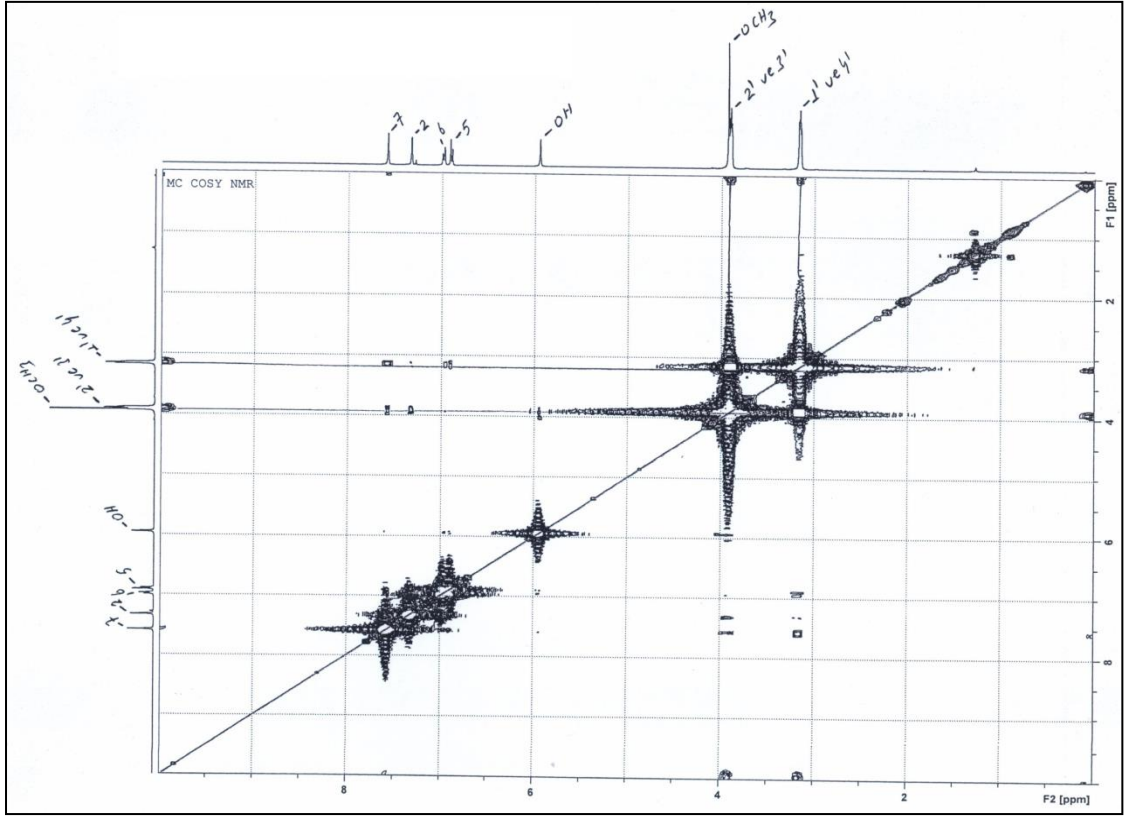
Şekil 3.8. Ligandın ^1H NMR spektrumu (CDCl_3)

Ligandın decouplet ^{13}C -NMR spektrumudanda (Şekil 3.9)'da görüleceği üzere yapıyla uyumlu olarak 10 C sinyali gözlenmiştir. ^{13}C -NMR spektrumunda olefinik bölgede ($\delta=95\text{-}150$ ppm) toplam 7 adet C sinyali gözlenmiştir. Metoksi grubunun C sinyali $\delta=66,5$ ppm'de gözlenmiştir. Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda gözlenen simetrik sinyaller ^{13}C -NMR spektrumunda da gözlenmiştir. Bu simetriden dolayı C-2' ve C-3' $\delta=55,9$ ppm'de, C-1' ve C-4' ise $\delta=52,2$ ppm'de rezonans olmuşlardır (Solomons, 1990; Erdik, 1998; Fessenden ve ark., 2001; Balcı, 2000; Vollhardt ve Schore, 2011).



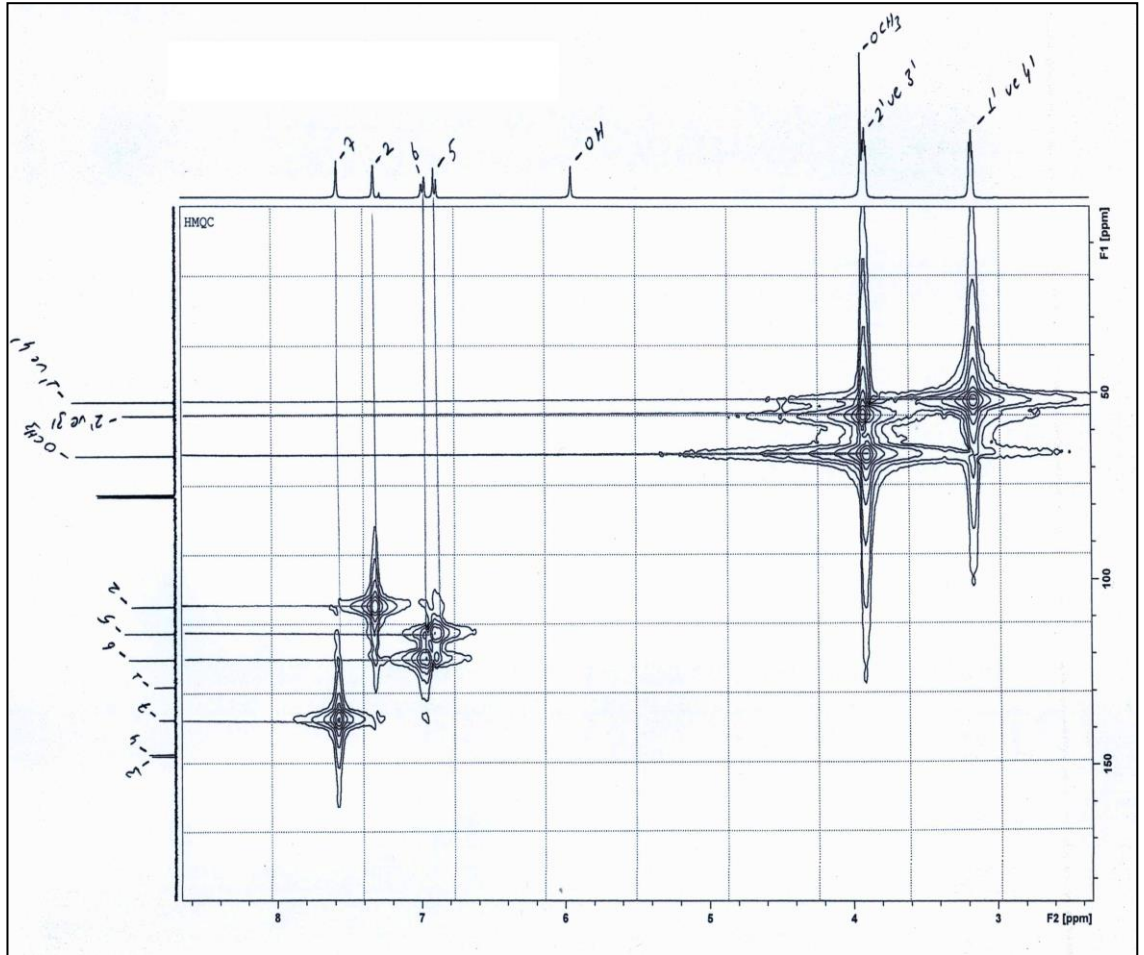
Şekil 3.9. Ligandın ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3)

Ligandın ^1H , ^1H -COSY spektrumu (Şekil 3.10)'da kimyasal yapısı ile tam bir uyum içerisindedir. Bu spektruma göre H-1' ve H-4'ne ait rezonans sinyalleri ($\delta=3,06$ ppm) $\delta=3,81$ ppm'deki H-2' ve H-4''ye ait hidrojen sinyalleriyle korele olmuştur. Benzer korelasyon H-6 ve H-5 hidrojenlerine ait sinyallerde de gözlenmiş ve $\delta=6,80$ ppm'deki *d* sinyal (H-5'e ait) $\delta=6,88$ ppm'deki *dd* sinyaliyle (H-6'ya ait) korele olmuştur (Balcı, 2000; Aydın, 2012; Kocer, 2012; Kocer ve ark., 2014).

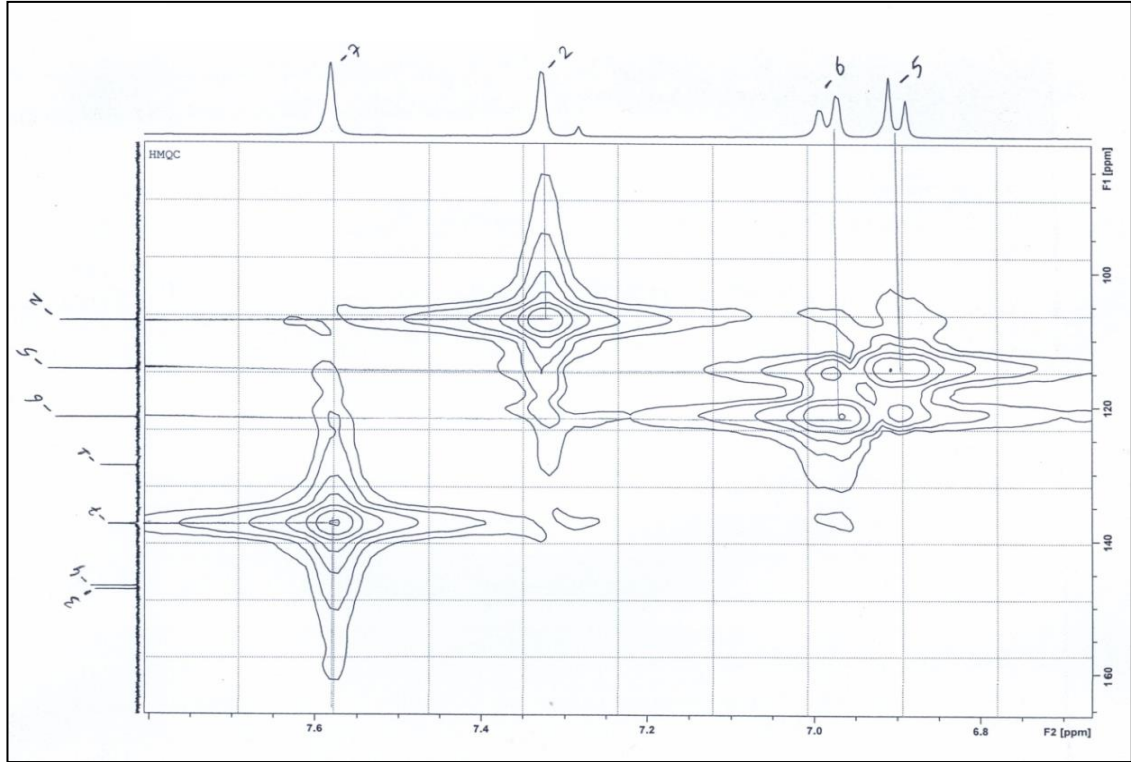


Şekil 3.10. Ligandın ^1H , ^1H -COSY NMR spektrumu (CDCl_3) (Açılmış ve Açılmamış)

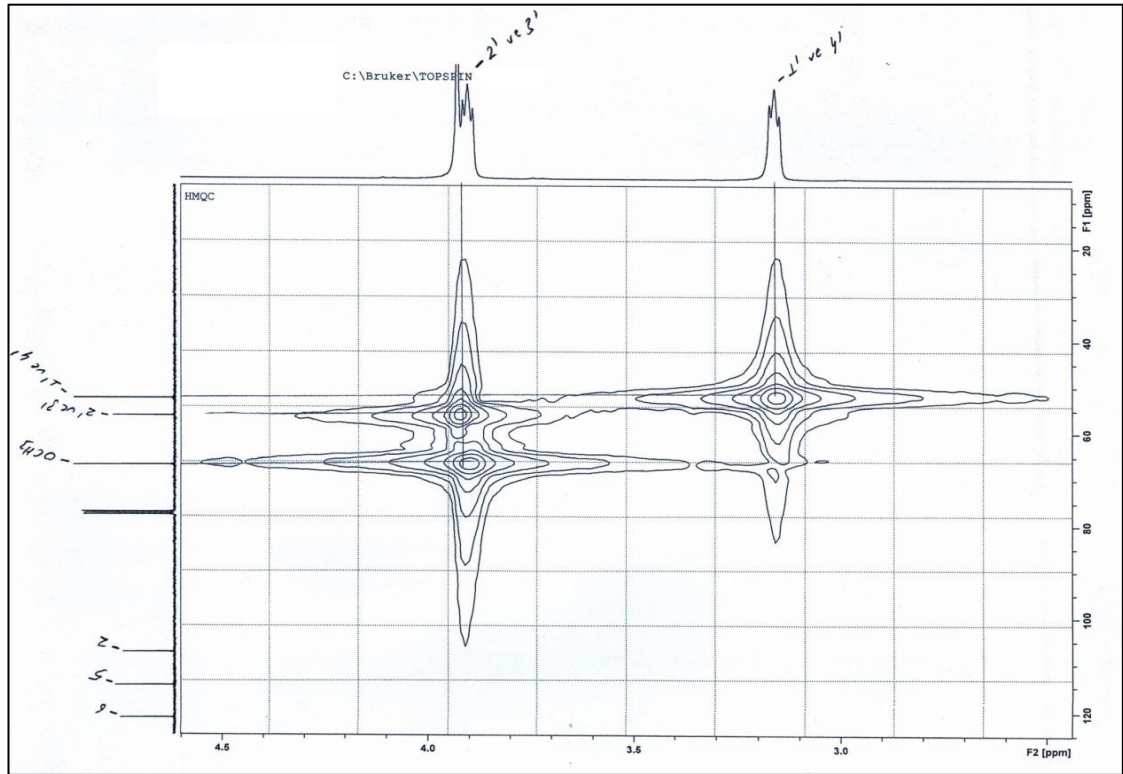
Sentezlenen ligandın ^1H , ^{13}C -COSY spektrumu (Şekil 3.11-3.13) ligandın kimyasal yapısını doğrulamaktadır. Ligandın spektrumundan elde edilen verilere göre $\delta=7,23$ ppm'deki H-2'ye ait *d* sinyali $\delta=107,0$ ppm'deki C sinyaliyle $\delta=7,48$ ppm'deki H-7'ye ait *s* sinyal $\delta=137,3$ ppm'deki C sinyaliyle $\delta=6,88$ ppm'deki H-6'ya ait *dd* sinyali $\delta=121,3$ ppm'deki C sinyaliyle; $\delta=6,80$ ppm'deki H-5'e ait *d* sinyali $\delta=114,2$ ppm'deki C sinyaliyle; $\delta=3,81$ ppm'deki H-2' ve H-3''ne ait *dd* sinyali $\delta=55,9$ ppm'deki C sinyaliyle; $\delta=3,06$ ppm'deki H-1' ve H-4' hidrojenlerine ait *dd* sinyali $\delta=52,2$ ppm'deki C sinyaliyle; $\delta=3,83$ ppm'deki $-\text{OCH}_3$ 'e ait *s* sinyali $\delta=66,5$ ppm'deki C sinyaliyle korele olmuştur. $\delta=5,85$ ppm'de gözlenen *s* sinyal herhangi bir C sinyaliyle korele olmamıştır. Bu veri bu sinyalin moleküldeki $-\text{OH}$ hidrojenine ait sinyal olduğu göstermektedir. (Balcı, 2000; Aydın, 2012; Koçer, 2012; Kocer ve ark., 2014).



Şekil 3.11. Ligandın ^1H , ^{13}C -COSY NMR spektrumu (CDCl_3)

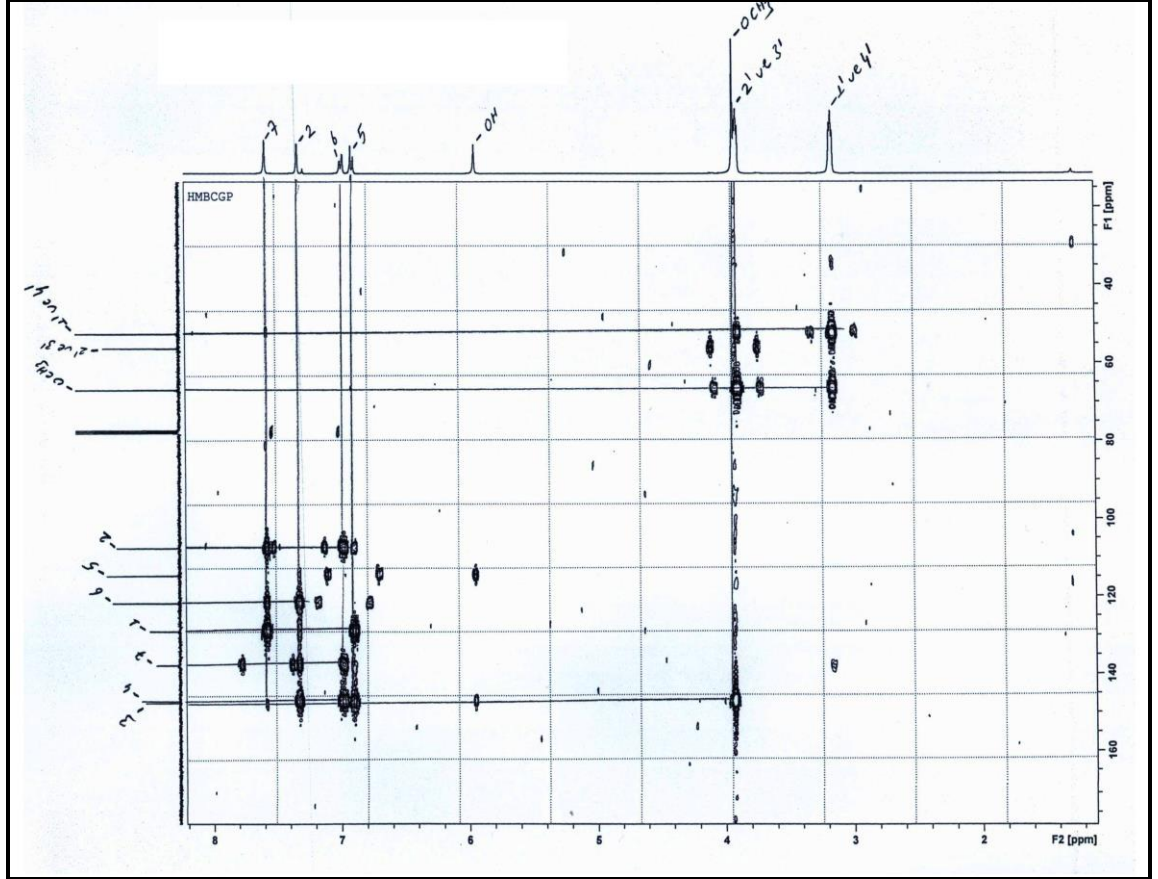


Şekil 3.12. Ligandın ^1H , ^1H -COSY NMR spektrumu (açılmış) (CDCl_3)

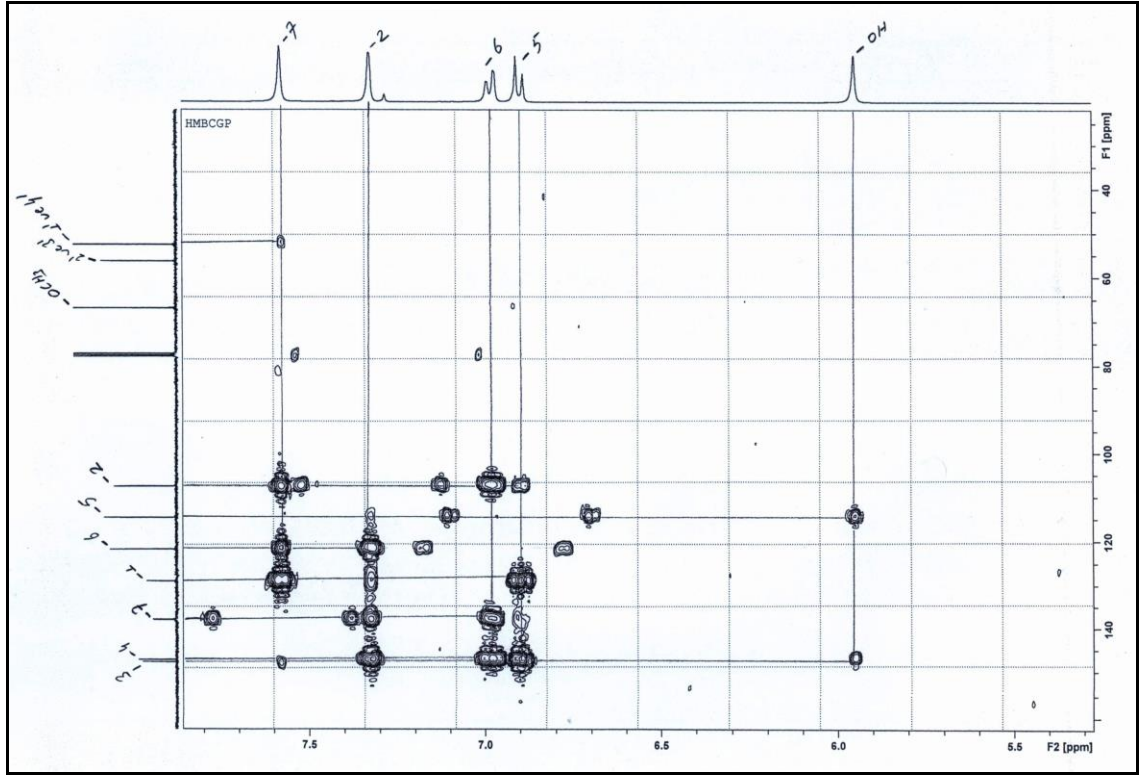


Şekil 3.13. Ligandın ^1H , ^1H -COSY NMR spektrumu (açılmış) (CDCl_3)

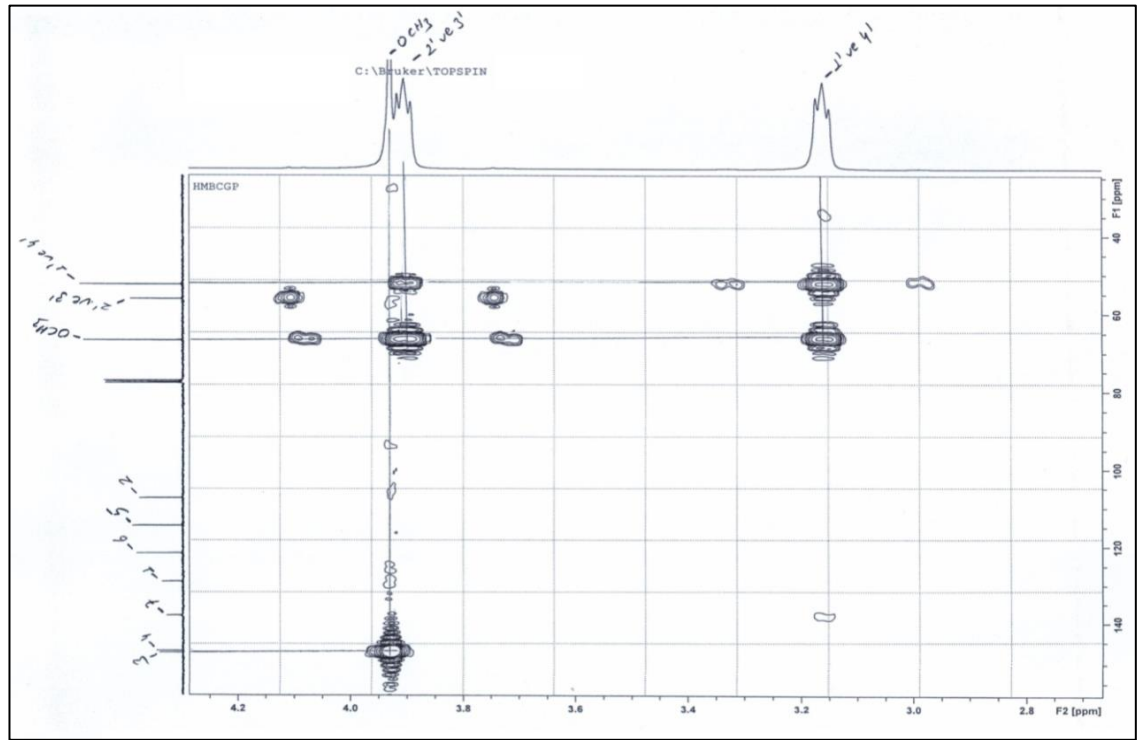
Sentezlenen ligandın HMBC spektrumundan (Şekil 3.14–3.16) elde edilen spektral verilerle tüm sinyaller çözümlenmiş ve ligandın kimyasal yapısı doğrulanmıştır. Moleküldeki iki veya üç bağ üzerinden heteronükleer bağ korelasyonları (Şekil 3.17) gösterilmiştir.



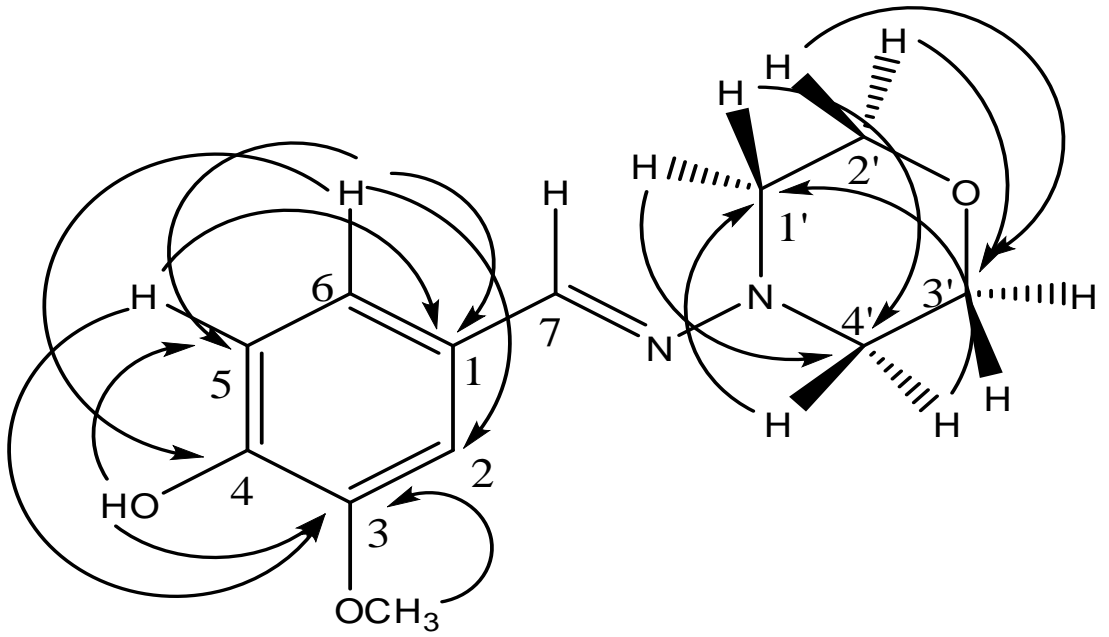
Şekil 3.14. Ligandın HMBC spektrumu (CDCl₃)



Şekil 3.15. Ligandın HMBC spektrumu (açılmış) (CDCl_3)



Şekil 3.16. Ligandın HMBC spektrumu (açılmış) (CDCl_3)



3.17. Ligandın iki veya üç bağ üzerinden heteronükleer (H→C) bağ korelasyonları (CDCl₃)

Ligandın 1D- ve 2D-NMR spektrumlarından elde edilen verilere dayanarak tüm ¹H-NMR ve ¹³C-NMR verileri Çizelge 3.2’de özetlenmiştir.

Çizelge 3.2. CDCl₃ içerisinde ligandın (L) ¹³C- ve ¹H-NMR verileri (δ, ppm)

C(no)	¹³ C(δ)	¹ H(δ)
1	128,6	-
2	107,0	7,23 <i>d</i> (<i>J</i> =1,72 Hz)
3	147,0	-
4	146,5	-
5	114,2	6,80 <i>d</i> (<i>J</i> =8,10 Hz)
6	121,3	6,88 <i>dd</i> (<i>J</i> ₁ =8,10 Hz, <i>J</i> ₂ = 1,80 Hz)
7	137,3	-
1'	52,2	3,06 <i>dd</i> (<i>J</i> ₁ =5,64 Hz, <i>J</i> ₂ = 3,40 ve <i>J</i> ₂ =4,84 Hz)
2'	55,9	3,81 <i>dd</i> (<i>J</i> ₁ =5,52 Hz, <i>J</i> ₂ = 3,44 ve <i>J</i> ₂ =4,96 Hz)
3'	55,9	3,81 <i>dd</i> (<i>J</i> ₁ =5,52 Hz, <i>J</i> ₂ = 3,44 ve <i>J</i> ₂ =4,96 Hz)
4'	52,2	3,06 <i>dd</i> (<i>J</i> ₁ =5,64 Hz, <i>J</i> ₂ = 3,40 ve <i>J</i> ₂ =4,84 Hz)
	OCH ₃	-OH,5,85 <i>s</i>

Veriler HMQC-HMBC ve 1H-1H-COSY spektral veriler ile doğrulandı.

3.1.3. Ligandın ve Metal Komplekslerin Elementel Analizi

Sentezlenen ligandların ve metal komplekslerinin elementel analiz sonuçları Çizelge 3.3'de verildi. Bileşiklerin elementel analiz sonuçları ile hesaplananlar karşılaştırıldığında elde edilen elementel analiz sonuçlarının ligandın elementel analiz sonuçlarına yakın olduğunu göstermektedir. Bu verilere dayanarak *orto*- pozisyonda -OH grubu içermeyen ligandın metal tuzları ile kompleksler oluşturmadığı belirlenmiştir. Ancak komplekslerin elementel analiz sonuçları ile ligandın elementel analizleri mukayese edildiğinde bazı küçük farklılıkların olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar bize metal iyonlarının liganda küçük farklı oranlarda adsorbe olduğunu göstermektedir. Adsorbsiyonun varlığı Çizelge 3.3.'den de görüleceği üzere sentezlenen komplekslerin renklerinin farklı olmasından da anlaşılmaktadır.

Çizelge 3.3. Ligandın ve metal komplekslerinin fiziksel özellikleri ve elementel analiz sonuçları

Bileşikler	Renk	%C	%H	%N	%O
L	Beyaz(lilamsı)	60,63	7,03	11,86	20,48
L-Cu	Açık Kahve	62,73	5,50	10,32	21,45
L-Co	Grimsi	61,14	6,85	11,98	20,03
L-Mn	Koyu Kahve	66,24	5,34	12,93	15,49
L-Ni	Lila	60,87	6,94	11,89	20,30
L-Ag	Sütlü Kahve	60,67	6,72	9,83	22,78
L-Zn	Açık Kahve	60,91	7,21	11,97	19,91

3.1.4. Ligand ve Metal Komplekslerinin Sitotoksik Aktiviteleri

Ehrlich kanser hücre hatlarında *in vitro* şartlarda, sentezlenen ligand ve metal iyonları adsorbe etmiş ligand örneklerinin 5, 10, 15, 20 ve 25 µg/ml konsantrasyonlarda sitotoksik özellikleri araştırıldı ve sitotoksik özellikleri kanser ilacı 5'fu (5µg/ml) ile mukayese edildi. Sitotoksik aktivite çalışma sonuçları Çizelge 3.4.'de özetlenmiştir. Örneklerin ayrıca aynı dozlarda gösterdikleri inhibisyon etkileri Şekil 3.18-3.22'de grafik olarak sunulmuştur. Bu çizelge ve grafiklerde sunulan araştırma bulguları bize

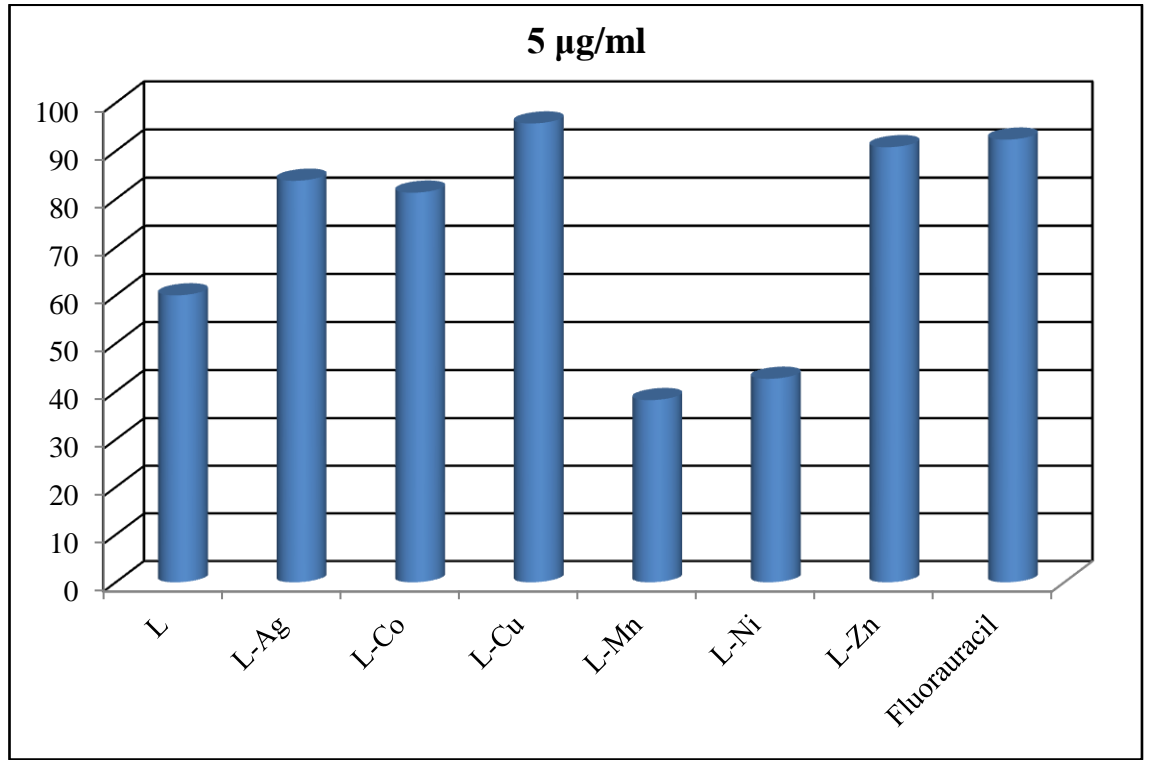
sentezlenen ligand ve metal adsorbe etmiş ligandın ehrlich kanser hücrelerini önemli oranda inhibe ettiğini göstermektedir. Ag, Co, Cu ve Zn metal iyonlarını adsorbe etmiş ligand örnekleri ligand ile mukayese edildiğinde daha yüksek sitotoksik etki sergilemiştir. Bu örneklerin arasında en yüksek sitotoksik aktivite L-Cu ve L-Ag örneklerinde gözlenmiş olup bu örnekler kanser hücrelerini %83,82-97,50 oranında inhibe etmişlerdir. Ligand çalışılan tüm konsantrasyonlarda kanser hücrelerinin çoğalmasını %60,00-87,34 oranında azaltırken, 5'fu (5µg/ml) kanser hücrelerinin çoğalmasını %92,38 oranında azaltmıştır. Hatta L-Ag'in 15 ve 20 µg/ml konsantrasyonları ile L-Cu'ın 5 µg/ml konsantrasyonları pozitif kontrolden daha yüksek inhibisyon etkisi sergilemiştir. Diğer taraftan Mn ve Ni iyonları ligandın sitotoksik özelliğini azaltmıştır. Örneğin çalışılan örnekler arasında L-Ni'in 25 µg/ml'lik konsantrasyonu kanser hücreleri üzerine herhangi bir inhibisyon etkisi göstermemiştir.

Çizelge 3.4. Ligand ve metal kompleks'lerinin EAC hücre hatlarında sitotoksik etkileri

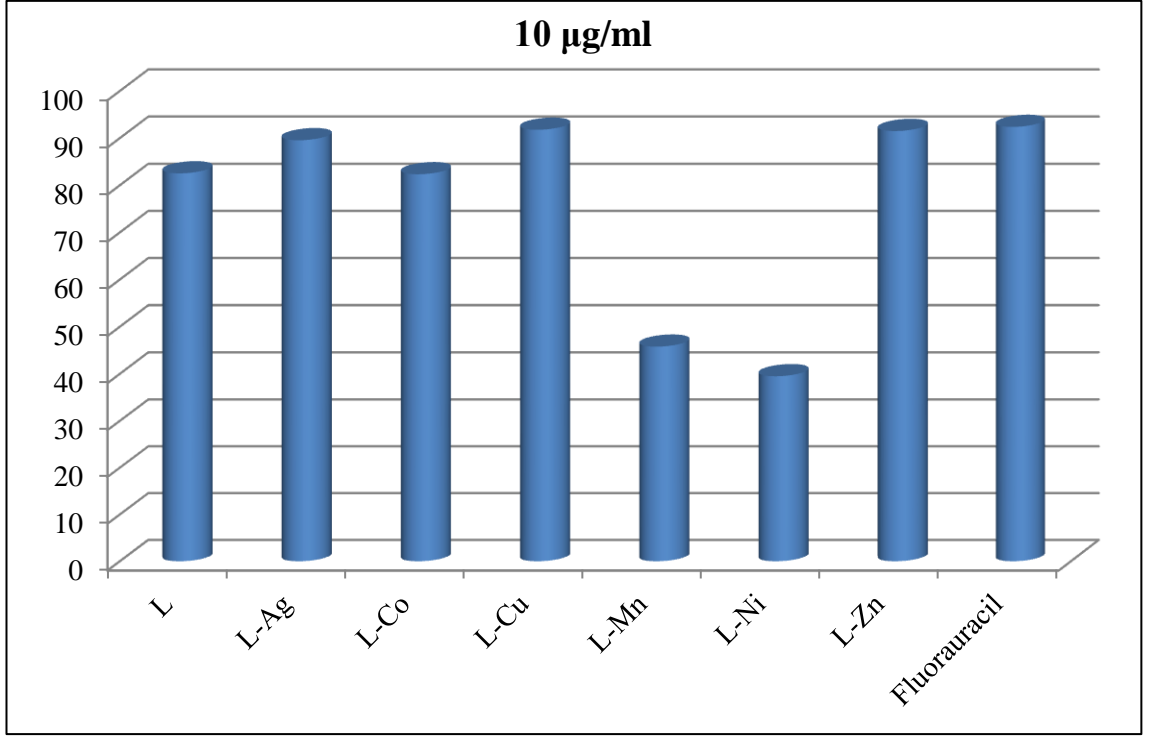
Uygulama	Konsatrasyon (µg/ml)	Canlı hücre sayısı	Ölü hücre sayısı	İnhibisyon (%)
Ligand (L)	5	12	18	60,00
	10	80	378	82,53
	15	39	269	87,34
	20	102	455	81,69
	25	2	13	86,67
L-Ag	5	66	342	83,82
	10	30	257	89,55
	15	2	78	97,50
	20	5	106	95,50
	25	96	556	85,28
L-Co	5	72	314	81,35
	10	139	648	82,34
	15	82	254	75,59
	20	99	356	78,24
	25	50	280	84,85
L-Cu	5	5	112	95,73
	10	13	145	91,77
	15	3	45	93,75
	20	17	289	94,44
	25	32	260	89,04
L-Mn	5	727	450	38,23
	10	776	655	45,77
	15	359	356	49,79
	20	523	560	51,71
	25	232	245	51,36
L-Ni	5	203	151	42,66
	10	688	449	39,49
	15	194	233	45,43
	20	307	432	58,46
	25	7526	491	6,12
L-Zn	5	53	523	90,80
	10	42	452	91,50
	15	39	258	86,87
	20	571	826	59,13
	25	811	857	51,38
Pozitif Kontrol (Fluorouracil)	5	16	194	92,38
Negatif Kontrol	-	1709	371	17,84

Mevcut sonuçlar ligand ve metal absorbe etmiş ligand örneklerinin çoğu kez konsantrasyona bağlı olmayan inhibisyon etkisine sahip olmadığını göstermektedir. Örneğin ligand 5-15 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarda konsantrasyona bağlı bir aktivite sergilerken, 20 $\mu\text{g/ml}$ 'lik konsantrasyonun aktivitesi 15 $\mu\text{g/ml}$ 'e göre daha düşüktür. Benzer sonuçlar L-Ag, L-Co, L-Cu ve L-Zn için de geçerlidir. Konsantrasyon artışı sonrası inhibisyon etkisinin en fazla azaldığı uygulama L-Zn uygulaması olup inhibisyon %86,87'den %59,13'e düşmüştür. Konsantrasyona bağımlı aktivite sadece en iyi L-Mn'da gözlemlenmiştir. L-Mn uygulamalar içerisinde en düşük aktivite göstermesine karşın, konsantrasyon artışı ile beraber aktivite artmıştır.

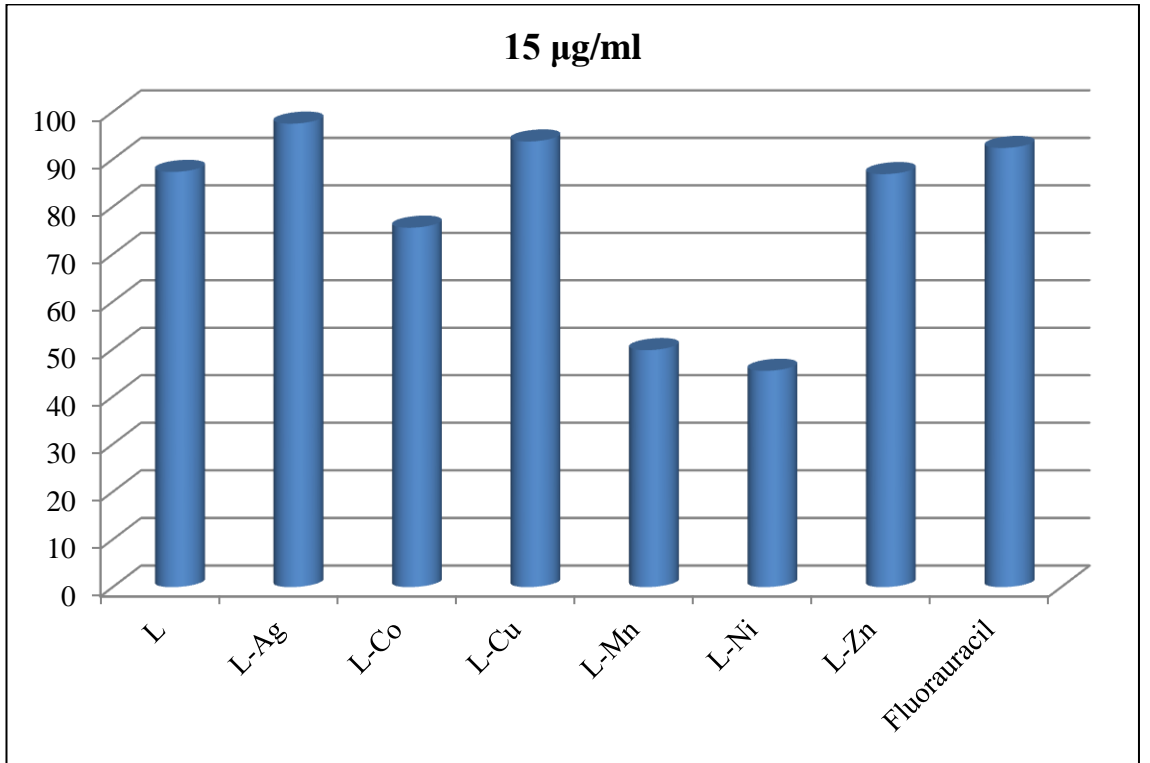
Bu çalışmada ulaşılan deneysel bulgular bize *p*-vanilinden sentezlenen yeni yarı sentetik ligandın ve metal tuzları komplekslerinin ehrlich kanser hücrelerinin çoğalmasına karşı inhibe edici reaktif olarak kullanılabilceğini göstermektedir.



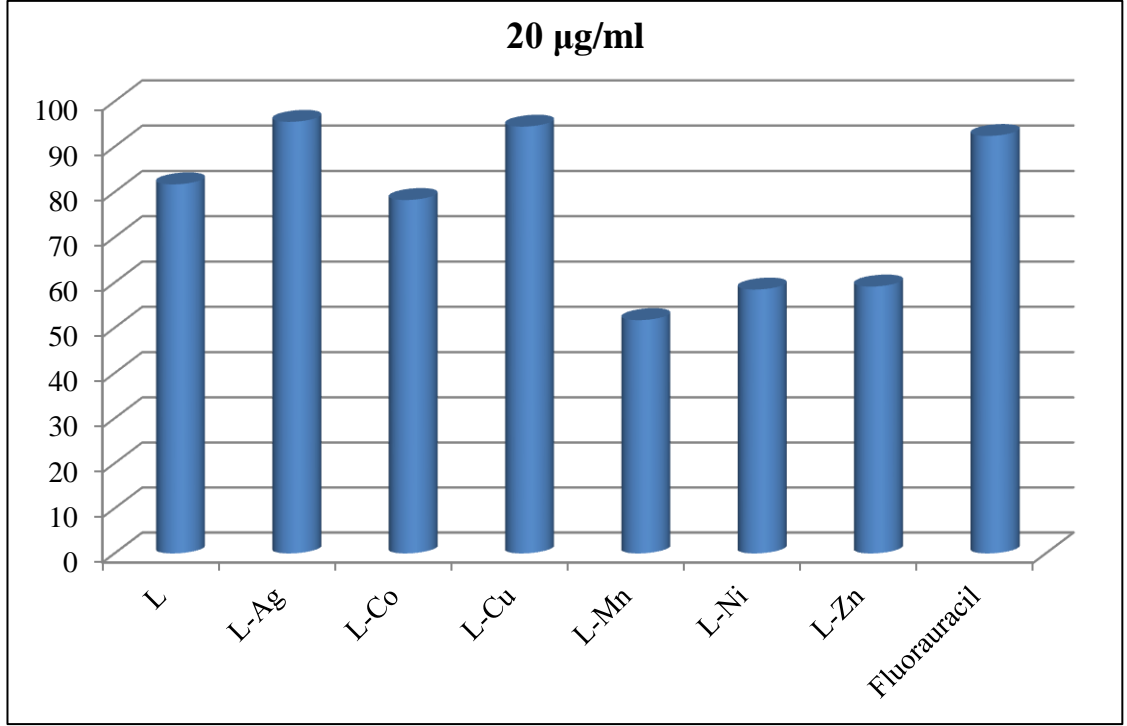
Şekil 3.18. Örneklerin 5 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonda sergiledikleri sitotoksik etkiler



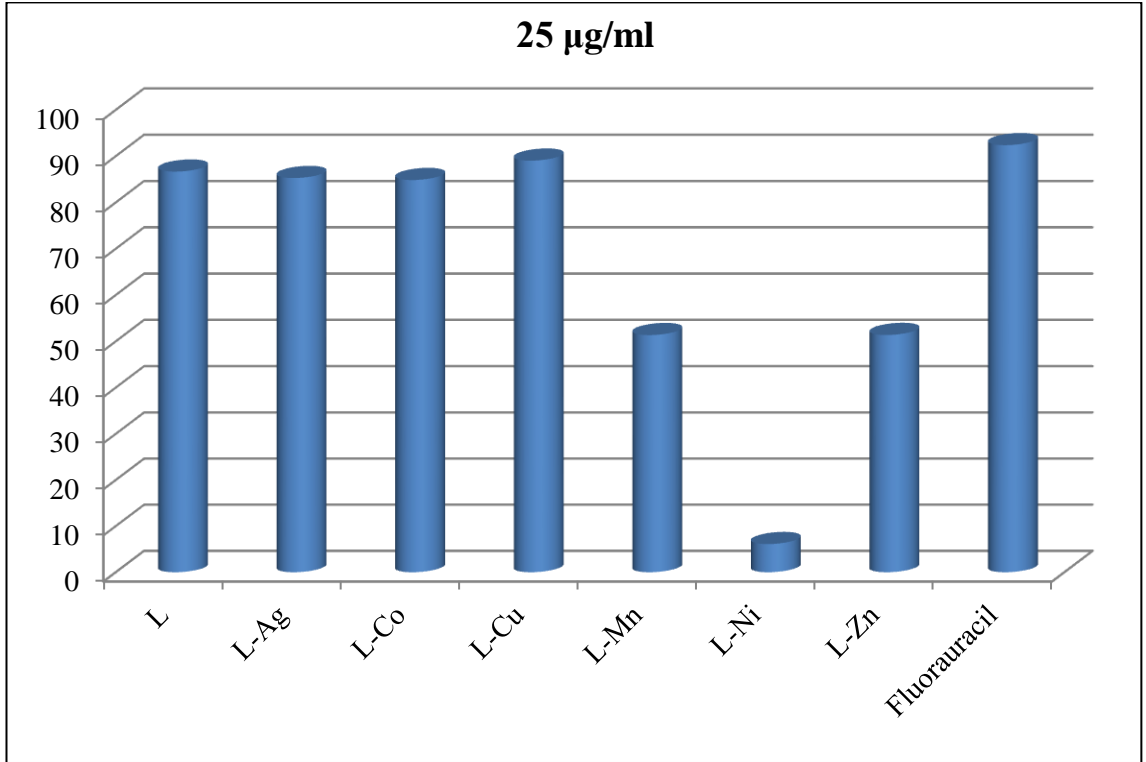
Şekil 3.19. Örneklerin 10 µg/ml konsantrasyonda sergiledikleri sitotoksik etkiler



Şekil 3.20. Örneklerin 15 µg/ml konsantrasyonda sergiledikleri sitotoksik etkiler



Şekil 3.21. Örneklerin 20 µg/ml konsantrasyonda sergiledikleri sitotoksik etkiler



Şekil 3.22. Örneklerin 25 µg/ml konsantrasyonda sergiledikleri sitotoksik etkiler

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Kanser, dünya çapında ölümün en önde gelen nedenlerindedir. 2007 yılında 7,9 milyon kişinin kanser nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Bu ölüm oranı bütün ölümlerin yaklaşık %13'üne tekabül etmektedir. En fazla ölüme yol açan kanser türleri akciğer, mide, karaciğer, kalın bağırsak ve meme kanseridir. En sık görülen kanser tipleri erkek ve kadınlarda farklılıklar göstermektedir. Kanserın başlıca nedenlerinden birisi sigara kullanımınıdır. Bununla beraber kansere bağlı ölümlerin yaklaşık % 30'u önlenmektedir. Kanser, tek bir hücredeki bir değişimden türemektedir (WHO, 2008). Kanserli hücreler vücudun herhangi bir kısmını etkileyebildiği gibi, olağan sınırlarını aşacak şekilde hızla büyüyerek komşu doku ve organlara da yayılabilmektedir. Bu süreç metastaz olarak adlandırılır. Metastazlar, kanserden ölümün ana nedeni olarak gösterilmektedir (WHO, 2008).

Schiff bazları ve türevlerinin çok geniş bir kullanım alanına sahip olması araştırmacıları bu bazların türevlerini sentezlemeye yöneltmiştir. Literatürde değişik ligandlar ve bunların koordinasyon bileşikleri üzerine çok fazla sayıda bilimsel çalışma raporları yayınlanmıştır (West ve Panel, 1989; Zishen ve ark., 1990; Chohan, 2001, 2002a,b; Takani ve ark., 2002; Mukherjee ve ark., 2006; Silva ve ark., 2006; Li-Juan ve ark., 2009; Reiss ve ark., 2009; Shayma ve ark., 2009; Dolaz ve ark., 2010; Mounika ve ark., 2010; Uruş ve ark., 2010; Tataru ve ark., 2010; Prashanthi ve Raj, 2010; Ceyhan ve ark., 2011; Chavan ve Mehta, 2011). Schiff bazlarının hemen hemen tüm metallerle kompleksleri veya şelatları sentezlenebilir. Bununla beraber, ligandlarda metal ile birleşebilen donör atomların sayısı azdır. Bunların en çok bilinenleri ve geniş ölçüde incelenmiş olanları azot, oksijen ve kükürt atomlarıdır. Schiff bazları ve kompleksleri, tersinir olarak oksijen bağlamaları, olefinlerin hidrojenlenmesindeki katalitik aktiviteleri, elektrokimyasal elektron transferi, fotokromik özellikleri bakımından önemli maddelerdir (Gündüz, 1998).

Koordinasyon bileşikleri canlı yapılarda da hayati öneme sahip bileşiklerdir. Koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılan schiff bazları, bunların değişik metallerle oluşturdukları kompleksler, biyolojik ve katalitik uygulamaları bir çok bilimsel çalışmanın temelini oluşturmuş ve oluşturmaya da devam etmektedir (West ve

Pannel, 1989; Zishen ve ark., 1990; Chohan, 2001, 2002a,b; Takani ve ark., 2002; Mukherjee ve ark., 2006; Silva ve ark., 2006; Li-Juan ve ark., 2009; Reiss ve ark., 2009; Shayma ve ark., 2009; Dolaz ve ark., 2010; Mounika ve ark., 2010; Uruş ve ark., 2010, 2014; Tataru ve ark., 2010; Prashanthi ve Raj, 2010; Ceyhan ve ark., 2011; Chavan ve Mehta, 2011). Schiff bazı komplekslerinin antikanser aktivite göstermesi özelliğinden dolayı tıp dünyasındaki önemi de giderek artmakta ve kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılması üzerine araştırmalar her geçen gün artarak devam etmektedir (Scovil ve ark., 1982; West ve Pannell, 1989; Zishen ve ark., 1990; Desai ve ark., 2001; Shivarama ve ark., 2003; Adsule ve ark., 2006; Baulve rak., 2009; Shahabadi ve ark., 2010). Aromatik aminlerden sentezlenmiş bazı schiff bazı kompleksleri kemoterapide tedavi edici olarak kullanılmalarının yanı sıra (Singh ve Rana, 1986), bazı kimyasal reaksiyonlarda çeşitli substratlara oksijen taşıyıcı olarak da kullanılmaktadır (Trafder ve Miah, 1986).

o-Vanilin alkil, aromatik aminlerle oluşturduğu schiff bazlarının ve metal komplekslerinin fotokromik ve termokromik etki gösteren maddelerin sentezinde kullanılması (Dey ve ark., 2001), antibakteriyel, antifungal ve antitümör gibi biyolojik aktiviteler göstermesi bu tür ligand ve komplekslerinin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi yönündeki çalışmaları hızlandırmıştır (Wiswanathamuthi ve ark., 1998; Collinson ve Ferton, 1996). *o*-Vanilin değişik aminlerle yapmış olduğu ligandlar ve ligand kompleksleri üzerine literatürde oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır (Maurya ve ark., 2003; Guler ve ark., 2012; Pasatoiu ve ark., 2012; Patel ve ark., 2012; Xiang ve ark., 2012; Kaur ve ark., 2013). *p*-Vanilin de *o*-vanilin gibi kimyasal yapısında bir adet asetoksi grubu içeren doğal bir metabolittir. Bununla beraber, *p*-vanilinin schiff bazı türevleri üzerine yapılan literatür taramasında sadece tek bir çalışmaya rastlanmıştır (Uppiah ve ark., 2009). Ancak, 4-aminomorfolin ile *p*-vanilinden türeyecek olan schiff bazı, metal kompleksleri ve sitotoksik aktiviteleri üzerine herhangi bir kayda rastlanmamıştır.

Bu kapsamda, mevcut tezdeki çalışmalar, *p*-vanilin 4-aminomorfolin ile schiff bazı ve metal komplekslerini sentezlemek, kimyasal yapılarını aydınlatmak ve sitotoksik etkilerini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Sentezlenen schiff bazı ve metal tuzları komplekslerinin sitotoksik etkileri ilk defa mevcut çalışmada ortaya konması bu

yönüyle daha özgün hale gelmesini sağlamaktadır. Bu amaçla *p*-vanilin 4-aminomorfolin ile etkileştirilerek schiff bazı ligandı ve bu ligandın Ag(I), Co(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II) ve Zn(II) metal tuzları kompleksleri sentezlendi. Metal kompleksleri 1:1 oranında ligand ve metal tuzunun geri soğutucu altında 70 °C’de, 6 saat geri soğutucu altında karıştırılarak sentezlendi. Sentezlenen ligand ve tüm metal tuzları komplekslerinin değişik renkli olduğu gözlemlendi. Ayrıca, sentezlenen ligandın oda sıcaklığında kararlılığı olduğu ve bozunmadan uzun bir müddet saklanabildiği gözlemlendi. Metal tuzları komplekslerin çözünürlüğü incelendiğinde ise ligandın çözünürlüğü ile metal tuzları kompleksleri hemen hemen aynı doğrultuda olduğu belirlendi. Ayrıca ligandın ve metal tuzları komplekslerinin kloroform, diklormetan, etanol gibi çözücülerde iyi çözüldükleri gözlemlendi.

Sentezlenen ligandın FT-IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.1) 3313 cm⁻¹’de keskin bir absorbans bandı gözlenmiş olup moleküldeki –OH grubuna ait titreşim bandıdır. Moleküldeki aromatik ve olefinik C=C ile C=N titreşim bandları 1400-1600 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. Moleküldeki C-O ve C-N titreşim bandları 1111 cm⁻¹, 1091 cm⁻¹ ve 1067 cm⁻¹’de gözlenmiştir. Alifatik C-H titreşim bandları 2977 cm⁻¹ ve 2846 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. 3024 cm⁻¹’de gözlenen titreşim bandı ise C=N karbonuna bağlı hidrojen atomuna aittir (Solomons, 1990; Fessenden ve Fessenden, 1992; Fessenden ve ark., 2001; Erdik, 1998; Vollhardt ve Schore, 2011). Sentezlenen ligandın ¹H-NMR spektrumu (Şekil 3.8) incelendiğinde hedeflenen molekülün başarılı bir şekilde sentezlendiği açıkça görülmektedir. Spektrumda 7 numaralı H’ne ait sinyal δ=7,48 ppm’de *s* olarak gözlenmiştir. Beklenildiği gibi H-2 δ=7,23 ppm’de H-5 ile meta etkileşerek (*J*=1,72 Hz) *d* vermiştir. Birbirleriyle *o* etkileşen H-5 ve H-6 sırasıyla δ=6,80 ppm *d* (*J*=8,10 Hz) ve δ=6,88 ppm’de *dd* (*J*₁=8,10 Hz, *J*₂= 1,80 Hz) sinyalleri vermiştir. Moleküldeki metoksi grubuna ait metil hidrojenlerinin kimyasal kaymaları δ=3,83 ppm’de *s* sinyali olarak gözlenmiştir. Molekülün 2-aminomorfolin kısmındaki hidrojenler moleküldeki simetriden dolayı iki farklı bölgede iyi karakterize edilemeyen *dd* sinyalleri vermiştir. H-2’ ve H-3’ δ=3,81 ppm’de *dd* (*J*₁=5,52 Hz, *J*₂= 3,44 Hz ve *J*₂=4,96 Hz) sinyalleri, H-1’ ve H-4’ ise δ=3,06 ppm’de *dd* (*J*₁=5,64 Hz, *J*₂= 3,40 Hz ve *J*₂=4,84 Hz) sinyalleri vererek rezonans olmuşlardır. Ligand’taki OH- hidrojenin sinyali δ=6,80 ppm’de *s* olarak gözlenmiştir (Solomons, 1990; Erdik, 1998; Fessenden ve ark., 2001; Balcı, 2000; Vollhardt ve Schore, 2011). Ligandın decouplet ¹³C-NMR

spektrumundanda (Şekil 3.9)'da görüleceği üzere yapıyla uyumlu olarak 10 C sinyali gözlenmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda olefinik bölgede ($\delta=95-150$ ppm) toplam 7 adet C sinyali gözlenmiştir. Metoksi grubunun C sinyali $\delta=66,5$ ppm'de gözlenmiştir. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda gözlenen simetrik sinyaller ¹³C-NMR spektrumunda da gözlenmiştir. Bu simetriden dolayı C-2' ve C-3' $\delta=55,9$ ppm'de, C-1' ve C-4' ise $\delta=52,2$ ppm'de rezonans olmuşlardır (Solomons, 1990; Erdik, 1998; Fessenden ve ark., 2001; Balcı, 2000; Vollhardt ve Schore, 2011). Sentezlenen ligandın ¹H-NMR, ¹³C-NMR, 1D ve 2D NMR yöntemleri, FT-IR ve elementel analiz yöntemleri yorumlandığında ligandın başarılı bir şekilde sentezlendiği gözlenmektedir.

Sentezlenen ligandın metal komplekslerinin elementel analiz sonuçları (Çizelge 3.9) ile hesaplananlar karşılaştırıldığında elde edilen elementel analiz sonuçlarının ligandın elementel analiz sonuçlarına yakın olduğunu göstermektedir. Bu verilere dayanarak *orto*- pozisyonda -OH grubu içermeyen ligandın metal tuzları ile kompleksler oluşturmadığı belirlenmiştir. Ancak komplekslerin elementel analiz sonuçları ile ligandın elementel analizleri mukayese edildiğinde bazı küçük farklılıkların olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar bize metal iyonlarının liganda küçük farklı oranlarda adsorbe olduğunu göstermektedir. Adsorbsiyonun varlığı Çizelge 3.3.'den de görüleceği üzere sentezlenen komplekslerin renklerinin farklı olmasından da anlaşılmaktadır.

Sentezlenen ligand ve metal iyonları adsorbe etmiş ligand örneklerinin 5, 10, 15, 20 ve 25 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarda sitotoksik özellikleri fare meme adenokarsinomundan türetilmiş deneysel tümör modeli olan ehrlich ascites tümör hücreleri kullanılarak *invitro* şartlarda Tryphan Blue (Roche) kullanılarak gerçekleştirildi. Ehrlich kanser hücre hatlarında *invitro* şartlarda belirlenen ligand ve metal iyonları adsorbe etmiş ligand örneklerinin sitotoksik özellikleri kanser ilacı fluorouracil (5 $\mu\text{g/ml}$) ile mukayese edildi (Çizelge 3.4 ve Şekil 3.17–3.21). Çizelge ve grafiklerde sunulan araştırma bulguları bize sentezlenen ligand ve metal adsorbe etmiş ligandın ehrlich kanser hücrelerini önemli oranda inhibe ettiğini göstermektedir. Ag, Co, Cu ve Zn metal iyonlarını adsorbe etmiş ligand örnekleri ligand ile mukayese edildiğinde daha yüksek sitotoksik etki sergilemiştir. Bu örneklerin arasında en yüksek sitotoksik aktivite L-Cu ve L-Ag örneklerinde gözlenmiş olup bu örnekler kanser hücrelerini % 83,82–97,50

oranında inhibe etmişlerdir. Ligand çalışılan tüm konsantrasyonlarda kanser hücrelerinin çoğalmasını % 60,00–87,34 oranında azaltırken, 5'fu (5µg/ml) kanser hücrelerinin çoğalmasını % 92,38 oranında azaltmıştır. Hatta L-Ag'in 15 ve 20 µg/ml konsantrasyonları ile L-Cu'nun 5 µg/ml konsantrasyonları pozitif kontrolden daha yüksek inhibisyon etkisi sergilemiştir. Diğer taraftan Mn ve Ni iyonları ligandın sitotoksik özelliğini azaltmıştır. Örneğin çalışılan örnekler arasında L-Ni'nin 25 µg/ml lik konsantrasyonu kanser hücreleri üzerine herhangi bir inhibisyon etkisi göstermemiştir. Buradan hareketle gümüş ve bakırın ligandın etkisini arttırdığı yorumu yapılabilir. Özellikle bakır metal iyonu absorbe etmiş ligand örneğinin tüm dozlarda sitotoksik etki göstermesi birden fazla insan kanser hücre hatları üzerine sitotoksik etkisinin çalışılmasının ümit vari olduğunu düşünmekteyiz.

Ayrıca mevcut sonuçlar ligand ve metal absorbe etmiş ligand örneklerinin konsantrasyona bağlı olmayan inhibisyon etkisine sahip olmadığını göstermektedir. Örneğin ligand 5–15 µg/ml konsantrasyonlar arası doza bağımlı bir aktivite sergilerken 20 µg/ml lik konsantrasyonun aktivitesi 15 µg/ml'e göre daha düşüktür. Benzer sonuçlar L-Ag, L-Co, L-Cu ve L-Zn için de geçerlidir. Konsantrasyon artışı sonrası inhibisyon etkisinin en fazla azaldığı uygulama L-Zn uygulaması olup inhibisyon %86,87 den %59,13'e düşmüştür. Konsantrasyona bağımlı aktivite sadece en iyi L-Mn da gözlemlenmiştir. L-Mn uygulamalar içerisinde en düşük aktivite göstermesine karşın, konsantrasyon artışı ile beraber aktivite artmıştır.

Bu çalışmada ulaşılan deneysel bulgular bize *p*-vanilinden sentezlenen yeni yarı sentetik ligandın ve metal absorbe etmiş ligand örneklerinin ehrlich kanser hücrelerinin çoğalmasına karşı inhibe edici reaktif olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Diğer taraftan yapılan sitotoksik deneylerin; kısa zamanlı test sistemlerinden hiçbirinin tek başına yeterli olmaması, bu testlerden elde edilen sonuçların uzun zamanlı test sistemleri ile doğrulanmasını gerektirmektedir. Bu doğrultuda, çalışmamızdan elde edilen bulgular, *in vivo* test sistemleri kullanılarak yapılacak ileriki çalışmalar ile de desteklenmelidir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile bilime önemli üç katkı sağlanmıştır. Bunlar:

1. Doğal bir metabolit olan ve gıda endüstrisinde tat ve aroma verici olarak yaygın bir

kullanıma sahip olan *p*-vanilinden ilk defa 4-aminomorfolin ile yeni bir Schiff bazı türevi sentezlenmiş ve kimyasal yapısı karakterize edilmiştir.

2. Sentezlenen Schiff bazı ligandların ilk defa Ag(I), Cu(II), Co(II), Mn(II) ve Ni(II) kompleksleri sentezlenmiş ancak elementel analiz sonuçlarına göre *p*-vanilinin *o*-pozisyonunda –OH grubu içermediğinden metal tuzları ile kompleks oluşturmadığı belirlenmiştir. Diğer taraftan yine elementel analiz sonuçlarına dayanarak ligandın bir miktar metal iyonlarını adsorbe ettiği belirlenmiştir.

3. Sentezlenen tüm ligand ve metal absorbe etmiş ligand örneklerinin Ehrlich kanser hücrelerini önemli oranda inhibe ettiğini tespit edilmiştir. Bu örneklerin arasında en yüksek sitotoksik aktivite L-Cu ve L-Ag örneklerinde gözlenmiş olup bu örnekler kanser hücrelerini %83,82–97,50 oranında inhibe etmişlerdir. Ligand çalışılan tüm konsantrasyonlarda kanser hücrelerinin çoğalmasını %60,00–87,34 oranında azaltırken, 5'fu (5µg/ml) ise kanser hücrelerinin çoğalmasını %92,38 oranında baskılamıştır.

5. KAYNAKLAR

Adsule, S., Barve, V., Chen, D., Ahmed, F., Dou, Q.P., Padhye, S., Sarkar, F.H., 2006. Novel schiff base copper complexes of quinoline-2carboxaldehyde as proteasome inhibitors in human prostate cancer cells. *Journal of Medicinal Chemistry* 49, 7246-7249.

Allan, J.R. ve McCloy, B., 1992. Thermal, spectral and magnetic studies of the chloro complexes of manganese, cobalt, nickel and copper with 3-pyridinealdoxime. *Thermochimica Acta* 211, 85–91.

Amin, R., Krammer, B., Abdel Kader, N., Verwanger, T., El-Ansary, A., 2010. Antibacterial effect of some benzopyrone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45, 372–378.

Amirkhanov, V.M., Bundya E.A., Trush V.A., Ovchynnikov V.A. and Zaitsev V.N., 1999. Coordination compounds of Co(II), Ni(II), Mn(II), and Zn(II) with new representative of carbacylamidophosphates–potential anticancer drugs. 5th International symposium on Applied Bioinorganic chemistry. Corfu 13–17, Greece.

Archer, R.D., 1993. Coordination chemistry from monomers to copolymers. *Coordination Chemistry Reviews* 128, 49–68.

Aydın, T., “*Veratrum album* Bitkisinin Rizomlarından İnsektisit Aktivite Gösterebilecek Sekonder Metabolitlerin İzolasyonu ve Kimyasal Yapılarının Belirlenmesi”, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2012.

Aydiner A, Topuz E., 2007. Meme kanseri tanı tedavi takip. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Aydıntuğ, S., 2004. Meme kanserinde erken tanı. *Sted* 13, 226–228.

Aykanat, Ö.Y., “Piridin Türevli Schiff Bazlarından Bakır Komplekslerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması”, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 2007.

Balcı, 2000. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi. METU Yayınları, Ankara.

Balcı, M., 2008. Reaksiyon Mekanizmaları Organik Kimya. ISBN: 9789944252188, Tuba Yayınları, 2. Baskı, Ankara.

Basolo, F., Janhson, R.C., 1964. Coordination Chemistry: The Chemistry of Metal Complexes, W. A. Benjamin. Inc.

Baul, T.S.B., Basu, S., Vos, D. de, Linden, A., 2009. Amino acetate functionalized schiff base organotin (IV) complexes as anticancer drugs: synthesis, structural characterization, and in vitro cytotoxicity studies. Investigational New Drugs 27, 419-431.

Birbiçer, N., “Suda Çözünülebilir Boyar Maddelerin Metal Komplekslerinin Sentezi ve Boyar Madde Özelliklerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana, 1998.

Blower, P.J., 1998. Small coordination complexes as radiopharmaceuticals for cancer targeting. Transition Metal Chemistry 23, 109–116.

Boubaker, J., Bhourri, W., Sghair, M.B., Bouhleb, I., Skandrani, I., Ghedira, K., Chekir-Ghedira, L., 2011. Leaf extracts from *Nitraria retusa* promote cell population growth of human cancer cells by inducing apoptosis. Cancer Cell International 11, 37–25.

Bray F, Mc Carron P, Parkin M., 2004. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Breast Cancer Research 6, 229–239.

Busch, D.H., 1967. Transition metal complexes of the new synthetic macrocyclic ligands. Helvetica Chimica Acta 50, 174–206.

Cameron, P.A., Gibson, V.C., Redshaw, C., Segal, J.A., Bruce, M.D., White, A., Williams, D., 1999. Pendant arm schiff base complexes of aluminium as ethylene polymerisation catalysts Chemical Communications 18, 1883–1884.

- Cameron, P.A., Gibson, V.C., Irvine, D.J., 2000. Nickel-catalyzed generation of schiff base aluminum enolate initiators for controlled methacrylate polymerization. *Angewandte Chemie International Edition in English* 39, 2141–2144.
- Campbell, E.J., Nguyen, S.T., 2001. Unsymmetrical salen-type ligands: high yield synthesis of salen-type Schiff bases containing two different benzaldehyde moieties. *Tetrahedron Letters* 42, 1221.
- Ceyhan, G., Çelik, C., Uruş, S., Demirtaş, G., Elmastas, M., Tümer, M., 2011. Antioxidant, electrochemical, thermal, antimicrobial and alkane oxidation properties of tridentate schiff base ligands and their metal complexes. *Spectrochimica Acta Part A* 81, 184–198.
- Chavan, V.L., Mehta B. H., 2011. X-ray, Thermal and biological studies of Ru(III), Rh(III) and Pd(II) schiff base metal complexes. *Research Journal of Chemistry and Environment* 15, 57–61.
- Chohan, Z.H., Praveen, M., 2001. Synthesis, characterization, coordination and antibacterial properties of novel asymmetric 1,1'-disubstituted ferrocene-derived schiff-base ligands and their Co(II), Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes. *Applied Organometallic Chemistry* 15, 617–625.
- Chohan, Z.H., Rau, A., Noreen, S., Scozzafava, A. and Supuran, C.T., 2002a. Antibacterial cobalt(II), nickel(II) and zinc(II) complexes of nicotinic acid-derived Schiff bases. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 17, 101–106.
- Chohan, Z.H., Rauf, A., Supuran, C.T., 2002b. Antibacterial role of $(\text{SO}_4)_2^-$, NO_3^- , $(\text{C}_2\text{O}_4)_2^-$ and $((\text{CH}_3)\text{CO}_2)^-$ anions on Cu(II) and Zn(II) complexes of a thiadiazole-derived pyrrolyl Schiff base. *Metal-Based Drugs* 8, 287–291.
- Clarke, B., Clarke, N., Cunningham, D., Higgins, T., McArdle, P., Cholchuin, M. N., O'Gara, M., 1998. Transition-Metal Schiff Base Complexes as Ligands in tin Chemistry. Part 7. *Journal of Organometallic Chemistry* 559, 55–64.
- Collinson, R.S., Ferton, D.E., 1996. Metal complexes of bibracchial schiff base macrocycles. *Coordination Chemistry Reviews* 148, 19–40.

Costmanga, J.J., Vargas, A., Latorre, G., Mena, M., 1992. Coordination compounds of copper, nickel and iron with schiff bases derived from hydroxynaphthaldehydes and salicylaldehydes. *Coordination Chemistry Reviews* 119, 67–88.

Çelebier, M., “Schiff Bazlarının Organokalay(IV) Komplekslerinin Sentezi ve Spektroskopik Olarak İncelenmeleri”, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, 2004).

Demirelli, H., 2001. Glisin ve salisilaldehyden oluşan schiff bazının oluşum ve protonasyon dengelerinin spektrofotometrik ve potansiyometrik metotla incelenmesi. *G.Ü. Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi* 21, 103–111.

Desai, S.B., Desai, P.B., Desai, K.R., 2001. Synthesis of some schiff bases, thiazolidinones and azetidinones derived from 2,6-diaminobenzo[1,2-d:4,5-d'] bisthiazole and their anticancer activities. *Heterocyclic Communications* 7, 83-90.

Dey, D.K., Dey, S.P., Elmali, A. and Elerman, Y., 2001. Molecular Structure and Conformation of N-2-[3'-(methoxysalicylideneimino)benzyl]-3''-methoxysalicylidene imine, *Journal of Molecular Structure* 562, 177-184.

Dığrak, M., Cansız, A., Ahmedov, M. A. ve Bağcı, E., “Bazı tetrahydrofran türevlerinin antimikrobiyal etkisi üzerinde *invitro* araştırmalar”, XIII. Ulusal Biyoloji Kongresi, İstanbul, 1996.

Dığrak, M., Selvi, S., Ahmedov, M.A. ve Bağcı, E., “1,5-dien-3ol'lerin antimikrobiyal etkilerinin incelenmesi” XII. Ulusal Kimya Kongresi, Van, 1997.

Dolaz, M., McKee, V., Uruş, S., Demir, N., Sabik, A.E., Golcu, A., Tumer, M., 2010. Synthesis, structural characterization, catalytic, thermal and electrochemical investigations of bidentate schiff base ligand and its metal complexes. *Spectrochimica Acta A* 76, 174–181.

El-Sonbati, A.Z., EL-Bindary, A. A. ve Shoair, A.F., 2002. Stereochemistry of new nitrogen containing heterocyclic aldehyde. VIII. Spectral and coordination modes of mixed-ligand of novel ruthenium(III) complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 58, 3003–3009.

- Erdik, E., 1998. Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Kitabevi Yayınları, 2. Baskı, Ankara.
- Fernandez-G, J.M., delRio-Portillo,F., Quiroz-García,B., Toscano,R.A., Salcedo,R., 2001. The structures of some orto-hydroxy schiff base ligands. Journal of Molecular Structure 561,197–207.
- Fessenden, R.J. and Fessenden, J.S., 1992. Organik Kimya. Güneş Kitabevi (Çeviri Editörü: Uyar, T.), Dördüncü Baskı, Ankara., s.98-103.
- Fessenden, R.J., Fessenden, J.S., Logue, M.W., 2001. Organik Kimya Güneş Kitabevi, Ankara.
- Grabaric, Z., Lazarevic, Z., Koprivanac, N., 1993. Simultaneous first-derivative spectrophotometric determination of nickel and manganese complexes with 2-(2-pyridylmethyleneamino) phenol. Analytical Letters 26, 2455–2471.
- Grams, A., Flores-Lopez, L.Z., Aguirre, G., Parra-Hake, M., Somanathan, R., Walsh, P.J., 2002. Steric effects in the design of chiral schiff base-titanium complexes: new catalysts for asymmetric trimethylsilylcyanation of aldehydes. Tetrahedron: Asymmetry 13, 149–154.
- Greenwood, N.N., Earnshaw, A., 1997. Chemistry of the Elements, Pergamon Press, Elmford, N.Y., 1077 p.
- Guler, H., Hayvali, Z., Dal, H., Hoekel, T., 2012. Syntheses, spectroscopic and structural characterizations and metal ion binding properties of schiff bases derived from 4'-aminobenzo-15-crown-5. Polyhedron 31, 688-696.
- Gündüz, T., 1998. Koordinasyon Kimyası, Gazi Kitabevi, Ankara.
- Helmut, S., 1976. Metal Ions Biological Systems. Marcel Dekker Inc., New York, 18: 240-245.

Hendawy, A.M.E., Alkubaisi, A.H.,1993. Ruthenium(II) complexes of O,N-donor schiff base ligands and their use as catalytic organic oxidants. *Polyhedron* 12, 2343–2350.

Higasio, Y.S., Shoji, T., 2001. Heterocyclic compounds such as pyrroles, pyridines, pyrrolidins, piperdines, indoles, imidazol and pyrazins. *Applied Catalysis A: General* 221, 197–207.

Hormnirun, P., Marshall, E.L., Gibson, V.C., White, A.J.P., Williams, D.J., 2004. Remarkable stereocontrol in the polymerization of racemic lactide using aluminum initiators supported by tetradentate aminophenoxide ligands. *Journal of American Chemical Society* 126, 2688–2689.

Hovey, R.J., O’ConnellJ.J., Martell, A.E., 1959. Inner complex chelates.II.Analogs and polar substituted analog sof bisacetylacetonethylenedi imine and its metal chelates. *Journal of the American Chemical Society* 81, 3189–3192.

<http://www.vanilyadunyasi.com/> (Erişim tarihi: Mart 2013)

<http://www.kanserdesifresi.com/beyin-tumoru/> (Erişim Tarihi: 23.07.2014).

Jami, A.K., Baskar, V., Sanudo, E.C., 2013. New structural form of a tetranuclear lanthanide hydroxo cluster: Dy-4 analogue display slow magnetic relaxation. *Inorganic Chemistry* 52, 2432–2438.

Juhasz, L., Dinya, Z., Antus, S., Gunda, T.E., 2000. A new approach for the synthesis of naturally occurring dihydrobenzo[b]furan-type neolignans of potential biological activity. *Tetrahedron Letters* 41, 2491–2494.

Kale, C., “ON Tipindeki Schiff bazlarının Susuz Çözücülerde Bazı Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2004.

Kaliyappan, T., Kannan, P., 2000. Co-ordination polymers. *Progress in Polymer Science* 25, 343–370.

Karlin, K.D., Tyekkerz, L., 1993. Bioorganic Chemistry of Cupper. Chapman and Hill, NewYork.

Karaer, H., “Schiff Bazlarına Diazonyum Tuzlarının Kenetlenmesi ile Oluşan Bazı Azo-Azometin Boyar maddelerinin Sentezi ve Yapılarının Spektroskopik Tekniklerle İncelenmesi”, Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, 1997.

Kaur, H., Puri, J.K., Kapila, A., Singla, A., 2013. Synthesis and characterization of some new di- and triorganotin(IV) complexes of Schiff base derived from *o*-vanillin and acetazolamide using microwaves. Main Group Metal Chemistry 36, 35–39.

Kim, J.C., Lee, Y.H., 1992. Synthesis and evaluation of uracil-6-carboxaldehyde Schiff bases as potential antitumor agents. Korean Journal of Medicinal Chemistry 2, 64–69.

Kırk, R. E., Othmer, D. F., 1954. Encyclopedia of Chemical Tecnology. ABD, Vol. 12.

Klayman, D.L., Scovill, J.P., Bartosevich, J.F. and Bruce, J., 1983. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 5.1-[1-(2-Pyridyl)ethyl]-3-thiosemicarbazides as potential antimalarial agents. Journal of Medicinal Chemistry 26, 35–39.

Koçer, S, “Likin Metaboliti Usnik Asitin Bazı Aril-Aminofenoller ile Schiff Bazları Türevleri ve Metal Komplekslerinin Sentezi, Antimutajenik ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2012.

Koçer, S., Uruş, S., Çakır, A., Güllüce, M., Dığrak, M., Alan, Y., Aslan, A., Tümer, M., Karadayı, M., Kazaz, C., Dal, H., 2014. The synthesis, characterization, antimicrobial and antimutagenic activities of hydroxyphenylimino ligands and their metal complexes of usnic acid isolated from *Usnea longissima*. Dalton Transactions 43, 6148–6164.

Krygowski, T.M., Woźniak, K., Anulewicz, R., Pawlak, D., Kolodziejcki, W., Grech, E., Szady, A., 1997. Through-resonance ionic hydrogen bonding in 5-nitro-N-salicylideneethylamine. Journal Physical Chemistry A 101, 9399–9404.

- Kuduk, J., Trynda, L., 1994. Impact of K_2PtCl_6 on the structure of human serum albumin and its binding ability of heme and bilirubin. *Journal of Inorganic Biochemistry* 53, 249–260.
- Kumar, K.N., Ramesh, R., 2004. Synthesis, characterization, redox property and biological activity of Ru(II) carbonyl complexes containing O,N-donor ligands and heterocyclic bases. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 60, 2913–2918.
- Kumar, S., Dhar, D. N., Saxena, P.N., 2009. Applications of metal complexes of schiff bases-A review. *Journal of Scientific and Industrial Research* 68, 181–187.
- Kürkçü, E., “Deneysel Olarak Oluşturulmuş Meme Tümörlerinde Curcumin’in Arginaz Enzim Aktivitesi, Ornitin ve Nitrik Oksit Düzeylerine Etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 2008.
- Li, Y., Yang, Z., Wang, B., 2006. Synthesis, characterization and the antioxidative activity of zinc(II), copper(II) and nickel(II) schiff-base complexes. *Transition Metal Chemistry* 31, 598–602.
- Li-Juan, C., Fu-Ming, M., Guang-Xing, L., 2009. Co(II) Schiff base complexes on silika by sol-gel method as heterogeneous catalysts for oxidative carbonylation of aniline. *Catalysis Communication* 10, 981–985.
- Maurya, R. C., Patel, P., Rajput, S., 2003. Synthesis and characterization of N-(*o*-vanillinidene)-*p*-anisidine and N,N'-bis(*o*-vanillinidene)ethylenediamine and Their Metal Complexes. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry* 33, 817–836.
- McCarthy, P.J., Ueno, K., Martell, A.E., 1955. Innercomplexchelates. I. Analogs of bisacetylacetonate ethylenediimine and its metal chelates. *Journal of American Chemical Society* 77, 5820.
- Metzler, C. M., Cahill, A., Metzler, D. E., 1980. Equilibriums and absorption spectra of schiff bases. *Journal of American Chemical Society* 102, 6075–6082.

- Miller, S.A., Dykes, D.D., Polesky, H.F., 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* 16, 1215–1215.
- Mirabelli, C.K., Hill D.T., Faucette L.F., McCabe F.L., Girard G.R., Bryan D.B., Sutton, B.M., Bartus, J.O., Crooke, S.T., Johnson, R.K., 1987. Antitumor activity of bis(diphenylphosphino)alkanes, their gold(I) coordination complexes, and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry* 30, 2181–2190.
- Mohamed, G.G., Sharaby, C.M., 2007. Metal complexes of schiff base derived from sulphametrole and *o*-vanilin-Synthesis, spectral, thermal characterization and biological activity. *Spectrochimica Acta Part A-Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 66, 949–958.
- Mohand, S.A., Levina, A., Muzart, J., 1995. Pyridinium dichromate-assisted oxidative cleavage of alpha-functionalized benzylic alcohols by sodium percarbonate under phase-transfer conditions. *Synthetic Communications* 25, 2051–2059.
- Mounika, K., Anupama, B., Pragathi, J., Gyanakumari C., 2010. Synthesis, characterization and biological activity of a schiff base derived from 3-ethoxy salicylaldehyde and 2-amino benzoic acid and its transition metal complexes, *Journal of Scientific Research* 2, 513-524.
- Mukherjee, S., Samanta, S., Roy, B.C., Bhaumik, A., 2006. Efficient allylicoxidation of cyclohexene catalyzed by immobilized Schiffbase complex using peroxides as oxidants. *Applied Catalysis A: General* 301, 79–88.
- Munoz-Hernandez, M.A., Mckee, M.L., Keizer, T.S., Yearwood, B.C., Atwood, D.A., 2002. Six-coordinate aluminium cations: characterization, catalysis, and theory. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 410–414.
- Muetterties, E.L., Rhodin, T.N., Band, E., Brucker, C.F., Pretzar, W.R., 1979. Clusters and surfaces. *Chemical Reviews* 79, 91–137.
- Niederhoffer, E.C, Timmons, J.H., Martel, A.G., 1984. Thermodynamics of oxygen binding in natural and synthetic dioxygen complexes. *Chemical Reviews* 84, 137–203.

Oskay, E. ,1990. Organik Kimya. Hacettepe Üniversitesi Yayınları A-42, Ankara.

Öztürk, N.S., “Değişik Piridin Aldehitler ile Çesitli Anilinlerden Türeyen Schiff Bazlarının Sentezi ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Hazırlanması”, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 1998.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2005, 55, 74–108.

Pasatoiu, T.D., Madalan, A.M., Zamfirescu, M., Tiseanu, C., Andruh, M., 2012. One- and two-photon induced emission in heterobimetallic Zn-II-Sm-III and Zn-II-Tb-III complexes with a side-off compartmental ligand. Physical Chemistry Chemical Physics 14, 11448–11456.

Paşa, S., “Tiyo Schiff Bazları ve Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Katalitik Etkilerinin İncelenmesi ve Diyot Uygulamaları” Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2010.

Patai, S., 1970, Chemistry' of the Carbon-Nitrogen Double Bond. Wiley, New York, USA.

Patel, V.K., Vasanwala, A.M., Jejurkar, C.R., 1989. Synthesis of mixed schiff base complexes of Cu (II) and Ni (II) and their spectral, magnetik and antifungal studies. Indian Journal of Chemistry 28A, 719–721.

Patel, R.V., Panchal, J.G., Mistry, B.R., Menon, S.K., 2012. Synthesis and study of binuclear calix[4]arene Schiff base Mn(II) complexes as catalyst in the presence of PhIO for the catalytic oxidation of olefin. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 74, 473–480.

Pfeiffer, P., Breith, E., Lübbe, E., Tsumaki, T., 1993. Tricyclische orthokondensierte nobenvolen zringe. Liebigs Annalen der Chemie 503, 84–127.

Prashanthi, Y., Raj, S., 2010. Synthesis and characterization of transition metal complexes with N,O; N,N and S,N-donor Schiff base ligands. Journal of Scientific Research 2, 114–126.

- Reichert, D.E., Lewis, J.S., Anderson, C.J., 1999. Metal complexes as diagnostic tools. *Coordination Chemistry Reviews* 184, 3–66.
- Reiss, A., Florea, S., Caproiu, T., Stanica, N., 2009. Synthesis, characterization, and antibacterial activity of some transition metals with the schiff base N-(2-furanylmethylene)-3-aminodibenzofuran. *Turkish Journal of Chemistry* 33, 775 – 783.
- Roy, S., Besra, S., De, T., Banarjee, B., Mukherjee, J., Vedasiromoni, J.R., 2008. Induction of apoptosis in human leukemic cell lines U937, K562 and HL-60 by *Litchi chinensis* leaf extract via activation of mitochondria mediated caspase cascades. *The Open Leukemia Journal* 1, 1–14.
- Salman, S.R., Forront, R.D., Lindon, J.C., 1991. Studies of tautomerism in 2-hydroxynaphthaldehyde schiff bases by multinuclear magnetic resonance. *Spectroscopy Letters* 24, 1071–1078.
- Saxena, A., Tandon, J.P., Crowe, A.J., 1985. Synthesis and Spectroscopic Studies on Orgonotin Derivatives of Biologically Active Schiff Base. *Polyhedron* 4, 1085–1089.
- Scovill, J. P., Klayman, D. L., Franchino, F., 1982. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 4. Complexes with transition metal as antimalarial and antileukemic agents. *Journal of Medicinal Chemistry* 25, 1261–1264.
- Scovill, J.P., Klayman, D.L., Lambos, C., Childs, G.E. and Nortsch, J.P., 1984. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 9. Derivatives of 2-acetylpyridine 1-oxide as potential antimalarial agents. *Journal of Medicinal Chemistry* 27, 87–91.
- Shahabadi, N., Kashanian, S., Darabi, F., 2010. DNA binding and DNA cleavage studies of a water soluble cobalt(II) complex containing dinitrogen schiff base ligand: The effect of metal on the mode of binding. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45, 4239–4245.
- Shivarma Holla, B., Veerendra, B., Shivananda, M.K., Poojery, B., 2003. Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry* 38, 4759–767.

Solomons, T.W.G., 1990. Fundamentals of Organic Chemistry. John Wiley & Sons, USA, 3th. Edition, 967p.

Şener K., “Bazı Tridentat Schiff Bazları ve Geçiş Metal Şelat Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ocak 1999.

Şenyüz, N., “Yeni Schiff Baz Ligandları ve Bunların Bazı Metal Komplekslerinin Sentezlenerek Yapılarının Aydınlatılması” Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008.

Shayma A. S., Yang F., Abbas A. S., 2009. Synthesis and characterization of mixed ligand complexes of 8-hydroxyquinoline and *o*-hydroxybenzylidene-1-phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-3-pyrazolin-5-on with Fe(II), Co(II), Ni(II) and Cu(II) ions. European Journal of Scientific Research 33, 702–709.

Singh, D.P., Rana, V.B., 1986. Dinuclear Trivalent Chromium, Manganese, Iron and Cobalt Complexes Bridges by Aromatic Diamines. Transition Metal Chemistry 11, 23–26.

Singh, K., Dubay, S.D., Tandon, J.P., 1993. Synthesis and structural studies of Tin(IV) complexes with bifunctional tridentate semi- and thiosemicarbazones. Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry 23, 1251–1258.

Silva, A.R., Wilson, K., Clark, J.H., Freire, C., 2006. Covalent attachment of chiral manganese(III) salen complexes onto functionalised hexagonal mesoporous silica and application to the asymmetric epoxidation of alkenes. Microporous and Mesoporous Materials 91, 128–138.

Takani, M., Yajimab, T., Masudac, H., Yamauchi, O., 2002. Spectroscopic and structural characterization of copper(II) and palladium(II) complexes of a lichen substance usnic acid and its derivatives. Possible forms of environmental metals retained in lichens. Journal of Inorganic Biochemistry 91, 139–150.

Tataru, L., Maluian, C., Rusu, M.G., 2010. Synthesis and characterization of Cu(II), Ni(II) metal complexes of some bis schiff bases. Publicat de Universitatea Tehnică, Gheorghe Asachi din Iasi Tomul LVI (LX), Fasc. 4.

Tekerek, A., “Dietilfosfit İçeren Ligandların Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Özellikleri” Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2005.

Tekman, S., Öner N., 1994. Genel Biyokimya Dersleri Fakülteler Matbaası, s. 341-356, İstanbul.

Trafder, M.T.H., Miah, M.A.L., 1986. Novel peroxo complexes of zirconium containing organic-ligands. Inorganic Chemistry 25, 2265–2268.

Turgut, G., “Amino ve Azo Yan Grubu Taşıyan Bazı Ariloksisiklotrifosfazenlerin Sentezi ve Özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 1997.

Uluçam, G., “Yeni Schiff Bazı Ligandlarının ve Çeşitli Metal Komplekslerinin Sentezleri”, Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi, 2005.

Uppiah, D.J.N., Bhowon, M.G., Lalloo, S.J., 2009. Solventless synthesis of imines derived from diphenyldisulphide diamine or *p*-vanillin. E-Journal of Chemistry 6, 195–200.

Uruş,S., Dolaz, M., Tümer, M., 2010. Synthesis and catalytic activities of silica-supported multifunction alazo-containing schiff base complexes with Cu(II), Co(II), Ni(II) and Mn(II). Journal of Inorganic and Organometalic Polymers and Materials 20, 706–713.

Us, S., “Çok Dişli Ligandların Yeni Koordinasyon Bilesiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Fiziksel Özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006.

Vanco, J., Svajlenova, O., Racanska, E., Muselik, J., Valentova, J., 2004. Antiradical activity of different copper(II) schiff base complexes and their effect on alloxan-induced diabetes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 18, 155–161.

Vollhardt, P., Schore, N., 2011. *Organik Kimya Yapı ve İşlev*. (Çeviri Editörleri: Uyar, T., Sevin Düz, F.). ISBN:9786054414659, Palme Yayıncılık, 6. Baskı, Ankara.

Wasiak, W., Urbaniak, W., 1997. Chemically bonded chelates as selective complexing sorbents for gas chromatography V. Silica chemically modified by Cu(II) complexes via amino groups. *Journal of Chromatography A* 757, 137- 143.

Wei, Y., Ning, G., Hai-Qian, Z., Jian-Guo, W., Yi-Hong, W., Wesche, K. D. 2004. Microarray preparation based on oxidation of agarose-gel and subsequent enzyme immunoassay *Sensors and Actuators B; Chemical* 98, 83-91.

West, D.X., Pannel, L.K., 1989. Transition metali on complexes of thiosemi carbazones derivedfrom 2-acetylpyridine N-oxide.II. The ⁴N-dimethylderivative. *Transition Metal Chemistry*14, 457–462.

WHO (Dünya Sağlık Örgütü), Kanser, Fact sheet No 297, Temmuz 2008.

Wiswanathamuthi, P., Dharmaraj, N., Anuradha, S. and Natarajan, K., 1998. Ruthenium (III) Complexes with Tetradentate Schiff Bases Containing Triphenylphosphine or Triphenylarsine. *Transition Met. Chem.* 23, 337–341.

Xiang, H., Li, H.Y., Zheng X.D., J.L., Li, Y., 2012. Synthesis, Structure and CD Spectra of a Chiral Tetranuclear Copper(II) Complex. *Chinese Journal of Inorganic Chemistry* 28, 1763–1768.

You, Z.L., Zhu, H.L., 2004. Syntheses, crystalstructures, and antibacterial activities of four schiff base complexes of copperandzinc. *Zeitschriftfür Anorganische und Allgemeine Chemie* 630, 2754–276

Zeishen, W., Huixia, W., Zhenhuan, Y. and Changhai, H. 1987. XXV. International Conference on Coordination Chemistry, Book of Abstracts, pp. 663.

Zeishen, W., Zigi, G. and Zhenhuan, Y. 1990. Synthesis, characterization and anticancer activity of L-alanin schiff base complexes of cooper (II), zinc(II), and cobalt(II). *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry* 20, 335–344.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet ÇAVUŞOĞLU
Doğum Yeri : Mardin
Doğum Tarihi : 12.07.1986
E posta : mehmet__cavusoglu@hotmail.com.tr
Yabancı Dili : İngilizce-Arapça
Lisans : Fırat Üniversitesi, 2009, Elazığ