

**T.C.  
KİLİS 7 ARALIK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**LİKEN METABOLİTİ USNİK ASİTİN BAZI ARİL-AMİNOFENOLLER İLE  
SCHIFF BAZLARI TÜREVLERİ VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,  
ANTİMUTAJENİK VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**SİBEL KOÇER**

**DANIŞMAN: Prof. Dr. Ahmet ÇAKIR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**EYLÜL 2012  
KİLİS**

## KABUL VE ONAY SAYFASI


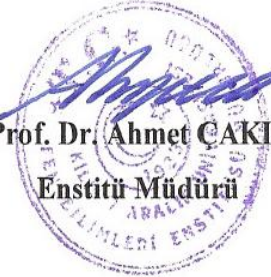
Prof. Dr. Ahmet ÇAKIR danışmanlığında, Sibel KOÇER tarafından hazırlanan “Liklen Metaboliti Usnik Asitin Bazı Aril-Aminofenoller ile Schiff Bazları Türevleri ve Metal Komplekslerinin Sentezi, Antimutajenik ve Antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması” adlı tez çalışması 07/09/2012 tarihinde aşağıdaki 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 Üniv. Fen-Edebiyat Fak. Kimya ABD)	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Serhan URUŞ (Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv. Fen-Edebiyat Fak Kimya ABD)	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Şemistan KARABUĞA (Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv. Fen-Edebiyat Fak Kimya ABD)	

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun *13..09..*/2012 tarih ve *22..03* sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Tez No: *YL.kim/004*

Bu tez çalışması, TÜBİTAK tarafından Hızlı Destek Projesi (111T647) olarak finansal olarak desteklemiştir.

  
Prof. Dr. Ahmet ÇAKIR  
Enstitü Müdürü  


## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### LİKEN METABOLİTİ USNİK ASİTİN BAZI ARİL-AMİNOFENOLLER İLE SCHİFF BAZLARI TÜREVLERİ VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, ANTİMUTAJENİK VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Sibel KOÇER

Kilis 7 Aralık Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ahmet ÇAKIR

Yıl: 2012

Sayfa: 131

Mevcut çalışmada, *Usnea longissima* liken türünden yeterli miktarda izole edilen usnik asitin, 2-aminofenol, 3-aminofenol ve 4-aminofenol ile sırasıyla L1, L2 ve L3 olarak kodlanan Schiff bazları türevleri ve bunların Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Mn(II) metal kompleksleri ilk defa sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm ligand ve metal tuzları komplekslerinin kimyasal yapıları <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-NMR, 1D ve 2D NMR, FT-IR, MS, elementel analiz, TGA spektroskopik yöntemleri ve teknikleri kullanılarak karakterize edildi. Sentezlenen tüm ligand ve metal kompleksler on adet önemli patojene karşı test edildi ve tüm maddelerin 11-32 mm inhibisyon zonu aralığında, değişik oranda antimikrobiyal etki sergilediği belirlendi. Metal komplekslerinin ligandlara nazaran daha güçlü ve geniş spektrumlu antimikrobiyal etkilerinin olduğu gözlenirken, en güçlü ve geniş spektrumlu antimikrobiyal etki L3-Cu ve L3-Mn için belirlendi. Ayrıca, üç farklı bakteri suşunda tüm maddelerin antimutajenik etkileri belirlenmiş ve maddelerin değişik oranlarda, dikkate değer antimutajenik etki gösterdiği belirlenmiştir. Genelde üç ligandın da Co ve Mn komplekslerinin güçlü antimutajenik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar bize özellikle usnik asitten türevlendirilen ligandların metal komplekslerinin hem antimikrobiyal olarak hem de kanser tedavi edici olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Usnik asit, Schiff bazı, Metal kompleksleri, Antimutajenik, Antimikrobiyal

## ABSTRACT

MSc. Thesis

### SYNTHESIS OF SCHIFF BASES OF USNIC ACID ISOLATED FROM LICHEN METABOLITE WITH SOME ARYL-AMINOPHENOLS AND THEIR METAL COMPLEXES: INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

Sibel KOÇER

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

Supervisor: Prof. Dr. Ahmet ÇAKIR

Year: 2012

Page: 131

In the current study, Schiff bases derivatives (L1, L2 and L3, respectively) and their Cu(II), Co(II), Ni(II) and Mn(II) complexes of usnic acid isolated from *Usnea longissima* lichen species with 2-aminophenol, 3-aminophenol and 4-aminophenol were synthesized. The chemical structures of all ligands and their metal complexes were characterized, for the first time by  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR, 1D and 2D NMR, FT-IR, MS, elemental analyses and TGA. All ligands and their complexes were tested against 10 important pathogen microorganisms and it was determined that they exhibited various antimicrobial activities with 11-32 mm inhibition zones. The metal complexes of the ligands were more active against all microorganisms tested with a broad spectrum than the ligands. Whereas, strongest and with broad spectrum antimicrobial activity was determined for L3-Mn and L3-Cu. In addition, the antimutagenic activities of all ligands and their metal complexes were determined using three different strains of microorganisms and they showed various and remarkable antimutagenic effects. In general, it has been found that Co and Mn complexes of L1, L2 and L3 possess potent antimutagenic activity. In the view of these results, it can be concluded that some metal complexes can be used as antimicrobial and anticancer agent.

**Key Words:** Usnic acid, Schiff base, Metal complexes, Antimutagenic, Antimicrobial

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren, akademik çalışma, azim ve kararlılığı veren, geniş hoşgörü ve yardımlarıyla iyi bir çalışma ortamı sağlayan, tezimin gerek bilimsel gerekse biçimsel açıdan düzenlenmesinde katkıda bulunan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet ÇAKIR'a teşekkür ederim.

Tez aşamasında çalışmalarına destek veren, görüş ve önerileri ile katkıda bulunan Sayın Yrd. Doç. Dr. Serhan URUŞ'a, likenlerin temin eden ve desteğini sağlayan Sayın Doç. Dr. Ali ASLAN'a, NMR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Tuba AYDIN'a ve Prof. Dr. Cavit KAZAZ'a, antimutajenik çalışmalarında emeği geçen Sayın Prof. Dr. Medine GÜLLÜCE ve ekibine, antimikrobiyal aktivite çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Metin DIĞRAK ve ekibine,

Deneysel çalışmalarım sırasında benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her aşamasında bilgisiyle yol gösterip tezimin tamamlanmasında büyük katkısı olan değerli arkadaşım, Sayın Arş. Gör. Evrim BARAN'a, ayrıca çalışmalarda yardımcı olan sevgili arkadaşlarım, Çiğdem KÜÇÜKTÜRKMEN'e, Şengül ÇALIŞKAN'a ve Gonca GÖKDEMİR'e

Finansal olarak bu tezin tamamlanmasında desteği bulunan TÜBİTAK'a, Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'ndeki eğitimde katkıda bulunan saygıdeğer hocalarıma ve diğer çalışan bütün personele sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca yaşamım boyunca ve eğitimimin her aşamasında maddi ve manevi destek sağlayan, sabır ve yol gösteren, her zaman hoşgörüsüne sığındığım sevgili aileme ve biricik ağabeyim Ferudun KOÇER'e,

Yürekten teşekkürlerimi sunarım.

Sibel KOÇER

Kilis, Eylül 2012

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Likenler .....	2
1.1.1. Likenlerin Genel Özellikleri .....	2
1.2. Liken Metabolitleri ve Biyolojik Aktiviteleri .....	5
1.3. <i>Usnea longissima</i> L.....	8
1.4. Usnik Asit .....	11
1.5. Schiff Bazları .....	13
1.5.1. Schiff Bazlarının Yapısı ve Genel Özellikleri .....	13
1.5.2. Schiff Bazlarının Biyolojik Aktiviteleri.....	14
1.5.3. Schiff Bazlarının Kullanım Alanları .....	15
1.5.4. Schiff Bazlarının Sentezi .....	16
1.6. Metal Kompleks Oluşumu .....	17
<b>2. MATERYAL ve YÖNTEM</b> .....	<b>21</b>
2.1. Materyal .....	21
2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	21
2.1.2. Kullanılan Cihazlar .....	21
2.1.3. Kromatografik Çalışmalarda Kullanılan Adsorbanlar .....	21
2.2. Yöntem.....	22
2.2.1. Liken Örneği .....	22
2.2.2. Liken Örneğinin Ekstraksiyonu ve Usnik Asitin İzolasyonu.....	22

2.2.3. Usnik Asitin Ligandlarının ve Metal Komplekslerinin Sentezi.....	22
2.2.3.1. 2-Aminofenol ile Usnik Asitin Oluşturduğu Ligand (L1) ve Metal Komplekslerinin Sentezi.....	22
2.2.3.2. 3-Aminofenol ile Usnik Asitin Oluşturduğu Ligand (L2) ve Metal Komplekslerinin Sentezi.....	24
2.2.3.3. 4-Aminofenol ile Usnik Asitin Oluşturduğu Ligand (L3) ve Metal Komplekslerinin Sentezi.....	26
2.2.4. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları .....	27
2.2.4a. Mikroorganizma Kültürlerinin Hazırlanışı.....	28
2.2.5. Antimutajenik Aktivite Çalışmaları .....	29
2.2.5a. Çalışmada Kullanılan Mutant Bakteri Suşları.....	29
2.2.5b. Pozitif Mutajenler ve Kimyasal Maddeler .....	29
2.2.6. Çalışmada Kullanılan Mutant Organizmaların Genetik Özelliklerinin Kontrolü.....	30
2.2.6a. Histidin/Biyotin Gereksinimi .....	30
2.2.6b. Triptofan Gereksinimi.....	30
2.2.6c. <i>uvrA</i> ve <i>uvrB</i> Mutasyonları .....	30
2.2.6d. <i>rfa</i> Mutasyonu .....	31
2.2.7. Kendiliğinden Geri Dönen Koloni Sayılarının Belirlenmesi .....	31
2.2.8. Pozitif Mutajenlerin ve Test Materyallerinin Uygulama Konsantrasyonlarının Belirlenmesi .....	32
2.2.9. Test Suşlarının Saklanması ve Gecelik Kültürlerin Hazırlanması.....	33
2.2.10. Mutajenite ve Antimutajenite Deneyleri.....	33
2.2.11. Sonuçların Değerlendirilmesi .....	34
<b>3. BULGULAR</b> .....	36
3.1. Saflaştırılan Usnik Asit'e ait Spektral Bulgular.....	36
3.2. Sentezlenen Ligandların ve Metal Komplekslerine ait Spektral Bulgular ve Yapı Karakterizasyonu.....	45
3.2.1. Ligandların ve Metal Komplekslerin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi .....	45
3.2.2. L1'in X-Işınımı Kırınımı Değerlendirilmesi.....	48

3.2.3. Ligandların ve Metal Komplekslerin ve NMR Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi.....	52
3.2.3.1. L1 ve Metal Kompleksleri .....	52
3.2.3.2. L2 ve Metal Kompleksleri .....	66
3.2.3.3. L3 ve Metal Kompleksleri .....	76
3.2.4. Ligandların ve Metal Komplekslerin Elementel Analizi .....	87
3.2.5. Ligandların ve Metal Komplekslerin Termal (TG-DTA) Analizi Değerlendirilmesi	88
3.2.6. LC-MS Spektrumlarının Değerlendirilmesi.....	90
3.2.7. Ligandların ve Metal Komplekslerin Antimikrobiyal Aktivite Bulguları .....	92
3.2.8. Ligandların ve Metal Komplekslerin Antimutajenik Aktivite Bulguları.....	96
<b>4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA</b> .....	106
<b>5. KAYNAKLAR</b> .....	115



## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

### 1. Simgeler

$^{13}\text{C}$	: Karbon-13 izotopu
$^1\text{H}$	: Hidrojen-1 izotopu
C	: Karbon
O	: Oksijen
Cu	: Bakır
Co	: Kobalt
Ca	: Kalsiyum
Cr	: Krom
Mg	: Magnezyum
Mn	: Mangan
Ni	: Nikel
Na	: Sodyum
Sn	: Kalay
K	: Potasyum
S	: Kükürt
Fe	: Demir
Pd	: Palladyum
Zn	: Çinko
<i>o-</i>	: Orto
<i>p-</i>	: Para
<i>J</i>	: Etkileşme (jiromanyetik) sabiti
ppm	: Milyonda bir kısım
nm	: Nanometre
<i>m/z</i>	: Kütle
MHz	: Mega Hertz
$\text{M}^+$	: Moleküler İyon
%	: Yüzde

°C	: Santigrat derece
sn	: Saniye
g	: Gram
mg	: Miligram
kg	: Kilogram
ml	: Mililitre
µl	: Mikrolitre
µM	: Mikromolar
mm	: Milimetre
mmol	: Milimol
rpm	: Dakikada devir sayısı

## 2. Kısaltmalar

A.B.D.	: Amerika Birleşik Devletleri
COSY	: Two Dimensional <sup>1</sup> H- Correlation Spectroscopy
2-D	: 2-boyutlu
<i>d</i>	: Dublet
<i>dd</i>	: Dubletin dubleti
E.N.	: Erime noktası
FAR	: Far-infrared
FT	: Fourier Dönüşüm
HETCOR	: Heteronuclear Correlation Spectroscopy
IR	: Infrared (Kızıl ötesi)
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry
İTK	: İnce Tabaka Kromatografi
KK	: Kolon Kromatografi
<i>m</i>	: Multiplet
MIR	: Mid-infrared (yakın kırmızı ötesi)
M.Ö.	: Milattan önce
M.S.	: Milattan sonra
MS	: Kütle Spektroskopisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
PVC	: Polivinil klorür
<i>s</i>	: Siglet
<i>t</i>	: Triplet
TGA	: Termal Gravimetrik Analiz
<i>U.</i>	: <i>Usnea</i>
UV	: Ultraviole (mor ötesi)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. <i>Usnea longissima</i> liken türünde belirlenen bazı metabolitlerin kimyasal yapısı.	10
Şekil 1.2. Usnik asitin molekül yapısı.....	11
Şekil 1.3. Schiff bazı oluşum tepkimesi.....	14
Şekil 1.4. Transaminasyon tepkimesi .....	15
Şekil 2.1. Sentezlenen L1 ligandı.....	23
Şekil 2.2. Sentezlenen L2 ligandı.....	24
Şekil 2.3. Sentezlenen L3 ligandı.....	26
Şekil 3.1. Usnik asitin FT-IR spektrumu .....	37
Şekil 3.2. Usnik asitin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	38
Şekil 3.3. Usnik asitin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	39
Şekil 3.4. Usnik asitin DEPT135 ve DEPT90 <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	39
Şekil 3.5. Usnik asitin HMQC spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	40
Şekil 3.6. Usnik asitin HMQC spektrumu (açılmış spektrumlar) (CDCl <sub>3</sub> ).....	41
Şekil 3.7. Usnik asitin HMBC spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ) .....	42
Şekil 3.8. Usnik asitin HMBC spektrumu (açılmış spektrumlar) (CDCl <sub>3</sub> ).....	43
Şekil 3.9. Usnik asitin uzun farklı çekirdekler için uzun bağ etkileşimleri .....	44
Şekil 3.10. L1'in FT-IR spektrumu.....	45
Şekil 3.11. L2'in FT-IR spektrumu.....	46
Şekil 3.12. L3'in FT-IR spektrumu.....	46
Şekil 3.13. L1'in ORTEP-3 <sup>3</sup> diyagramı. ....	49
Şekil 3.14. L1'in kristal istiflenme diyagramı ve birim hücre görünümü.....	50
Şekil 3.15. L1'in negatif mod ESI-MS spektrumu .....	52
Şekil 3.16. L1'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	53
Şekil 3.17. L1'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	54
Şekil 3.18. L1'in DEPT135 ve DEPT90 <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	55
Şekil 3.19. L1'in <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	55
Şekil 3.20. L1'in <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY spektrumu (açılmış spektrum) (Piridin-d <sub>5</sub> ) .....	56
Şekil 3.21. L1'in HMQC spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ) .....	56
Şekil 3.22. L1'in HMQC spektrumu (açılmış spektrum) (Piridin-d <sub>5</sub> ) .....	57
Şekil 3.23. L1'in HMBC spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	58
Şekil 3.24. L1'in HMBC spektrumu (açılmış spektrum) (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	59
Şekil 3.25. L1'in HMBC spektrumu (açılmış spektrum) (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	60
Şekil 3.26. L1'in farklı çekirdekler için uzun bağ etkileşimleri .....	61
Şekil 3.27. L1-Cu'in <sup>1</sup> H-NMR ve <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	62
Şekil 3.28. L1-Co'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	63
Şekil 3.29. L1-Co'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	63
Şekil 3.30. L1-Mn'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (aseton-d <sub>6</sub> ).....	64
Şekil 3.31. L1-Mn'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (aseton-d <sub>6</sub> ).....	64
Şekil 3.32. L1-Ni'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	65
Şekil 3.33. L1-Ni'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ) .....	65
Şekil 3.34. L2'in pozitif mod ESI-MS spektrumu .....	66
Şekil 3.35. L2'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	67
Şekil 3.36. L2'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	68

Şekil 3.37. L2'in DEPT135 ve DEPT90 <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	69
Şekil 3.38. L2'in <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	70
Şekil 3.39. L2'in <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY spektrumu (açılmış spektrum) (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	70
Şekil 3.40. L2'in HMQC spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	71
Şekil 3.41. L2'in HMQC spektrumu (açılmış spektrumlar) (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	72
Şekil 3.42. L2'in HMBC spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	73
Şekil 3.43. L2'in HMBC spektrumu (açılmış spektrumlar) (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	74
Şekil 3.44. L2'in farklı çekirdekler için uzun bağ etkileşimleri.....	75
Şekil 3.45. L3'in pozitif mod ESI-MS spektrumu.....	76
Şekil 3.46. L3'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	77
Şekil 3.47. L3'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	78
Şekil 3.48. L3'in DEPT135 ve DEPT90 <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	79
Şekil 3.49. L3'in <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY spektrumu (açılmış spektrum) (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	80
Şekil 3.50. L3'in HMQC spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	81
Şekil 3.51. L3'in HMQC spektrumu (açılmış spektrumlar) (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	82
Şekil 3.52. L3'in HMBC spektrumu (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	83
Şekil 3.53. L3'in HMBC spektrumu (açılmış spektrumlar) (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	84
Şekil 3.54. L3'in HMBC spektrumu (açılmış spektrumlar) (Piridin-d <sub>5</sub> ).....	85
Şekil 3.55. L3'in uzun farklı çekirdekler için uzun bağ etkileşimleri.....	86
Şekil 3.56. L1 ve metal komplekslerinin TGA eğrileri.....	89
Şekil 3.57. L2 ve metal komplekslerinin TGA eğrileri.....	89
Şekil 3.58. L3 ve metal komplekslerinin TGA eğrileri.....	89
Şekil 3.59. L1'in pozitif mod ESI-MS spektrumu.....	90
Şekil 3.60. L2'in pozitif mod ESI-MS spektrumu.....	91
Şekil 3.61. L3'in pozitif mod ESI-MS spektrumu.....	91
Şekil 3.62. Ligand ve ligandların metal komplekslerinin <i>S. typhimurium</i> TA1535'de antimitojenik etkileri.....	103
Şekil 3.63. Ligand ve ligandların metal komplekslerinin <i>S. typhimurium</i> TA1537'de antimitojenik etkileri.....	104
Şekil 3.64. Ligand ve ligandların metal komplekslerinin <i>E.coli</i> WP2uvrA' de antimitojenik etkileri.....	105
Şekil 4.1. Sentezlenen ligandların kimyasal yapısı (L1, L2, L3).....	108
Şekil 4.2. Sentezlenen metal komplekslerinin muhtemel yapıları.....	109

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.1. <i>Usnea longissima</i> liken türünün tallusları .....	8
---	---

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. $\text{CDCl}_3$ içerisinde usnik asitin $^{13}\text{C}$ - ve $^1\text{H}$ -NMR verileri ( $\delta$ , ppm).....	44
Çizelge 3.2. Ligand ve komplekslerin karakteristik FT-MIR ve FT-FAR absorbands pikleri ( $\text{cm}^{-1}$ ).....	48
Çizelge 3.3. L1'in kristal yapısına ait kristalografik veriler .....	50
Çizelge 3.4. L1'in Hidrojen bağı geometrisi ( $\text{Å}$ , $^\circ$ ).....	51
Çizelge 3.5. L1'in kimyasal bağ uzunlukları ( $\text{Å}$ ).....	51
Çizelge 3.6. Piridin- $d_5$ içerisinde L1'in $^{13}\text{C}$ - ve $^1\text{H}$ -NMR verileri ( $\delta$ , ppm) .....	61
Çizelge 3.7. Piridin- $d_5$ içerisinde L2'in $^{13}\text{C}$ - ve $^1\text{H}$ -NMR verileri ( $\delta$ , ppm) .....	75
Çizelge 3.8. Piridin- $d_5$ içerisinde L3'in $^{13}\text{C}$ - ve $^1\text{H}$ -NMR verileri ( $\delta$ , ppm) .....	86
Çizelge 3.9. Ligandların ve komplekslerinin fiziksel özellikleri ve elementel analiz sonuçları .....	87
Çizelge 3.10. Ligandların kütle yarıma piklerinin bağlı yüzdeleri .....	91
Çizelge 3.11. L1 ve komplekslerinin (L1, L1-Co, L1-Cu, L1-Mn, L1-Ni) antimikrobiyal aktiviteleri .....	93
Çizelge 3.12. L2 ve komplekslerinin (L2, L2-Co, L2-Cu, L2-Mn, L2-Ni) antimikrobiyal aktiviteleri .....	94
Çizelge 3.13. L3 ve komplekslerinin (L3, L3-Co, L3-Cu, L3-Mn, L3-Ni) antimikrobiyal aktiviteleri .....	95
Çizelge 3.14. Sentezlenen ligandların (L1, L2 ve L3) antimitojenite aktiviteleri .....	96
Çizelge 3.15. Sentezlenen ligandların bakır komplekslerinin (L1-Cu, L2-Cu ve L3-Cu) antimitojenik aktiviteleri .....	97
Çizelge 3.16. Sentezlenen ligandların kobalt komplekslerinin (L1-Co, L2-Co ve L3-Co) antimitojenik aktiviteleri .....	98
Çizelge 3.17. Sentezlenen ligandların Mangan komplekslerinin (L1-Mn, L2-Mn ve L3-Mn) antimitojenik aktiviteleri .....	100
Çizelge 3.18. Sentezlenen ligandların Nikel komplekslerinin (L1-Ni, L2-Ni ve L3-Ni) antimitojenik aktiviteleri .....	101

## 1. GİRİŞ

Günümüzde tıbbi bitkiler ve bu bitkilerden elde edilen sekonder metabolitler üzerine yapılan bilimsel çalışmalar tedavi alanına giren bu doğal maddelerin yan etkilerinin bazı sentetik ilaçlara göre nispeten daha az olduğunu göstermiştir (Baytop, 1999). Genellikle tek bir etkiye sahip olan sentetik ilaçlara nazaran bitkisel drogların ve doğal ilaçların birkaç etkiye birden sahip olmaları da bitkisel droglarla ve doğal ilaçlarla yapılan tedavilerin gün geçtikçe yaygınlaşması sonucunu doğurmuştur. Yeterli düzeyde bir kimya endüstrisine sahip olmayan, kalkınma yolundaki ülkelerin, ülke florasında yetişen bitkilerden yararlanarak, kolay ve ucuz tedavi olanağı elde etmek istemeleri de bitkisel droglarla olan tedavinin yanı sıra, etnofarmakoloji alanındaki bilimsel çalışmaları artırmıştır (Aboolenein, 1982; Baytop, 1984). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %80'i sağlık gereksinmelerini ilk etapta geleneksel olarak bitkilerden sağlamaktadır. Dünya nüfusunun %80'nin gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı düşünülürse toplam dünya nüfusunun %64'ünün bitkileri tedavi amaçlı olarak kullandığı düşünülebilir (Farnsworth, 1990). Gelişmiş ülkelerde ise artık reçete ile satılan ilaçların yaklaşık olarak %25'i bitkisel kökenli kimyasal olduğu tahmin edilmektedir (Principe, 1991).

Bitkilerin sağlık alanındaki tedavi amaçlı kullanımı önceleri morfolojik görünümüne dayanılarak başlamıştır. İlk olarak bitkilerin antimikrobiyal özellikleri araştırılmış ve 1940'lı yıllarda penisilinin ve mantarlardan elde edilen diğer antibiyotiklerin keşfinden sonra araştırmacılar liken sekonder maddelerinin biyolojik aktiviteleri üzerinde bilimsel çalışmalara ağırlık vermişlerdir. Liken maddelerinin bu özelliği günümüzde alternatif antibiyotiklerin eldesi konusunda hala güncelliğini korumaktadır (Ingolfsdottir ve ark., 2000; Katz, 2002; Rankovic ve ark., 2007).

Dünyanın her yerindeki çeşitli ekosistemlerin temel taşları durumunda olan likenler üzerinde yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır. Biyoçeşitlilik açısından yapılan çalışmaların diğerleri için temel oluşturduğu düşünülürse, öncelikle ülkelerin sahip oldukları varlıkları kullanmaları ve araştırma yapmaları büyük önem taşır.



## 1.1. Likenler

Likenler, bitkiler ve mantarlardan farklı olarak tek bir organizma değil, mantarlar ile alglerin veya siyanobakterilerin beraberliğinden ve bütünlüğünden oluşmuş simbiyotik canlılardır. Likenler kendilerini oluşturan mantar ve alglere benzemeyen yeni bir morfolojik ve fizyolojik yapı kazanırlar ve bu nedenle onlardan farklı türler olarak kabul edilirler. Yeryüzünde son derece geniş yayılım alanına sahip likenlerin 18. yüzyıldan bu yana 1700'den fazla türünün tespit edildiği ve 2000'den fazla türünün ise kuzey Amerika'da tanımlandığı bildirilmektedir (Handel-Mazzetti, 1909).

Gerçek anlamda liken terimi, ilk kez M.Ö. 371-284 yılları arasında yaşayan Theophrastus tarafından kullanılmıştır. Fakat Theophrastus' un liken olarak adlandırdığı bu canlılar liken olmayıp ciğer otları (*Hepatices*) grubuna ait canlılardı. Likenler hakkındaki bilgilere M.S. 68 de Dioscorides ve 512 yılında ise Byzantine tarafından yayınlanmış eserlerde rastlanmıştır (Henderson, 1963).

1753 yılında Linne likenleri bir cinsten toplamış, morfolojik yapılarına göre de 7 bölüme ayırmıştır. Daha sonra İsveçli Botanikçi Acharyus "Lichenography universalis" adlı eserinde üreme organlarına dayanarak yaptığı sınıflandırmada cins sayısını 41'e çıkarmıştır (Henderson ve Prentice, 1966).

Likenler kayalar, ağaçların gövde, dalları ve hatta yaprakları, toprak, kiremit, beton, cam, ahşap materyal, deri, kumaş gibi doğal ve yapay çok değişik substratlar üzerinde kolayca büyüebilmektedirler. Deniz seviyesinden yüksek dağlara, çöllerden arktik bölgelere, tropiklere kadar dünyanın hemen hemen her yerinde ise yayılış gösterirler (Nash, 1996).

### 1.1.1. Likenlerin Genel Özellikleri

Likenler başlı başına birer organizma değildir. Mantarlar ile alglerin birleşerek, morfolojik ve fizyolojik bir bütün halinde meydana getirdikleri simbiyotik birliklerdir. Şekil ve yaşayış bakımından likenler kendilerini oluşturan alg ve mantarlardan tamamen ayrı bir yapı gösterirler. Renksiz bir mantar hifinden oluşan tallusun yapısına algin katılması sonucu ortaya renkli, klorofili olan yepyeni ototrof bir bitki çıkar (Güner ve ark., 1992). Likenlerin yapısına katılan algler *Cyanobacteria* (mavi-yeşil algler) ve

*Clorophyta* (yeşil algler) grubu, mantarlar ise *Phycomycetes* (algimsi mantarlar), *Ascomycetes* (askuslu mantarlar) ve daha ender olarak da *Bacidiomycetes* (bazidli mantarlar) grubu üyelerdir. Mantar hiflerinden oluşan tabakaya 'Medulla', alg hücrelerinden oluşan tabakaya ise 'Gonidia' tabakası denir. Medullayı meydana getiren renksiz mantar hifleri, renkli alg hücreleri ile bir araya gelerek liken tallusunu oluşturur (Öztürk, 1995). Mantar ile fotosentetik partner liken yapısı içinde birlikte yaşam süresince çeşitli morfolojik adaptasyon için çeşitli sekonder metabolitler sentezlerler. Likeni meydana getiren organizmaların bu sayede farklı ortamlara adaptasyon başarısı da artmaktadır (Nash, 1996; Blanco ve ark., 2006).

Tabiatta, bazı kayaların, ağaç gövde ve dallarının üzerinde yosunlara benzeyen köksüz, gövdesiz ve yapraksız bitkiler görülür, bunlar talluslu bitkilerin özel bir grubu olan likenlerdir. Likenler, zengin bir canlı grubudur. Dünya'nın hemen her bölgesine yayılmış olarak çok farklı yetişme şartlarında yaşarlar. Kutuplardan-Ekvatora, deniz kıyısından, ovalardan, dağların yüksek yerlerine kadar hemen her yerde, diğer organizmaların yaşayamayacağı şartlarda kolayca yetişebilmektedirler. Hatta likeni meydana getiren gerek alg'in ve gerekse mantar'ın her birinin ayrı ayrı olarak yaşayamayacağı en çetin yetişme yerlerinde dahi yaşayabilen simbiyotik canlılardır. Likenler çok ekstrem yetişme yerlerine kızgın güneş altında sıcağa, çok düşük dereceli soğuğa, haftalarca süren kuraklığa dayanabilirler. Likenlerin, çoğunluğu epifit olarak ağaçların gövde ve dal kabukları üzerinde, nemli topraklarda yaşarlar. Çıplak kayaların üzerini örten öncü organizmalardır. Kayaların üzerinde yerleşmiş likenlerin ölümünden sonra kalan artıkları ve kayaların parçalanması ile oluşan ilk ince toprak tabakası üzerine, likenlerden sonra kara yosunları gelmeğe başlar. Bunları da diğer bitkiler izler. Bundan dolayı likenler öncül (Piyonir) canlılardır.

Likenlerin besin maddelerine olan ihtiyaçları azdır. Yalnız havası temiz olan yerlerde yaşayabilirken, kirli havaya karşı oldukça duyarlı canlılardır. Bu nedenle endüstri bölgelerinde ve büyük şehirlerin yakınlarında liken florası çok fakirdir. Buna karşılık havası temiz olan bölgelerde kayaların, ağaç gövde ve dallarının üzerini çeşitli renk ve şekilde örterler. Onun için likenler bir bölgenin havasının temiz olup olmadığını belirten iyi bir göstericidir. Likenler hava kirliliğinin belirlenmesinde ve izlenmesindeki kullanımları ile ilgili çalışmalar da mevcuttur. Likenler, havadaki SO<sub>2</sub> ve diğer kirlenici

gazlara karşı hassas olmaları nedeniyle, hava kirliliğinin çeşitli türlerini belirlemede belirteç olarak da kullanılmaktadırlar (Huneck ve Yoshimura, 1996). Bu amaçla uygulanan yöntemlerden birinde hava kirliliğine dayanıklı veya hemen ortadan kalkan türlerin dağılışı izlenir. Elde edilen sonuçlara göre şehir gelişim planları belli aralıklarla gözden geçirilir. Ayrıca havanın temizlenmesi ve hava kalitesinin iyileştirilmesi ile ilgili çalışmalarda pek çok ülkede yerel yönetimler likenlerin dağılışı kanıt olarak kullanılmaktadırlar. Belli liken türlerinin yayılış alanını genişletmesi, çalışmaların başarıya ulaştığını göstermektedir (Galun, 1988; Nash, 1996).

Ülkemiz de hava kirliliğine ilişkin çalışmalarda, John (1989) İzmir'de sülfürdioksit konsantrasyonuna bağlı olarak epifitik liken türlerinin dağılımını rapor etmiştir. Akçay ve Kesercioğlu (1990) ise bazı liken türlerinin radyoaktif element analizlerinden yola çıkarak atmosferdeki radyoaktif kirliliği belirlemişlerdir. Benzer şekilde Yazıcı ve Aslan (2006) Trabzon'da epifitik likenlerin dağılımı ve hava kirliliği, Çiçek ve ark. (2008) ise kentsel alandaki motorlu araçlardan kaynaklanan ağır metal kirliliği ile liken florası arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Likenlerin uzun ömürlü olmaları nedeniyle küresel ısınma ile liken gelişimi arasında ilişkiyi açıklamaya çalışan bilimsel raporlara da son zamanlarda rastlanmaya başlanmış olup bu konuda Avrupa ormanlarını kapsayan projeler geliştirilmiştir (Nimis ve ark., 2000).

Likenler buldukları ortama ve beraber yaşadıkları bitkilerin durumlarına göre değişik şekillerde olabilirler. Bu biçimlerine göre de kabuksu, yapraksı ve dalsı olmak üzere üç farklı tipe ayrılırlar (Güner ve ark., 1992). Likenlerin çoğalması eşeyli eşeysiz biçimde olmaktadır. Eşeysiz üreme izidium ve sorediumlarla olmaktadır (Henderson,1963). Eşeyli üreme sadece mantarda gerçekleşmektedir.

İnsanlar çok eski dönemlerden bu yana likenleri besin, boya kaynağı, ilaç, süs eşyası gibi pek çok amaç için kullanmışlardır. Kıtık dönemlerinde una karıştırılıp yenmelerinin yanında likenler, baharatlara karıştırılarak yada asitleri özel işlemlerle uzaklaştırılarak besin olarak tüketilmişlerdir (Galun, 1988). Boya kaynağı olarak kullanımları günümüzde geleneksel bir yöntem olarak nitelendirilmekle birlikte, parfümeride fiksatif olarak kullanımları halen çok yaygındır (Galun, 1988, Dobson, 2000).

## 1.2. Liken Metabolitleri ve Biyolojik Aktiviteleri

Likenler, hava kirliliğinin belirlenmesinde biyolojik indikatörler olarak kullanılmalarının yanı sıra çeşitli hastalıkları tedavi edici özellikleri ile de uzun zamandan beri dikkatleri üzerine çekmişlerdir (Tamer, 1991). Likenlerin tedavi edici etkilerinin sentezledikleri çeşitli asidik karakterli liken metabolitlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Vartia, 1973).

Fungus ve alglerin simbiyotik birlikteliğinin ürünü olan likenler, ‘liken maddeleri’ adı verilen ve pek çoğu likenlere özgü olan çeşitli metabolitler sentezlemektedirler (Huneck, 1999). Huneck (1999) ile Huneck ve Yoshimura (1996)’ın bildirdiklerine göre, günümüzde yapısı bilinen liken metabolitlerinin sayısı 800’e ulaşmıştır. Liken metabolitlerinin aminoasit türevleri, şeker alkoller, alifatik asitler,  $\gamma$ ,  $\delta$ - ve makrosiklik laktonlar, monosiklik aromatik yapılu bileşikler, kinonlar, kromonlar, ksantonlar, dibenzofuranlar, depsidler, depsidonlar, depsonlar, terpenoidler, steroidler ve karotenoidler gibi değişik bileşik sınıfına dahil oldukları rapor edilmiştir (Huneck ve Yoshimura, 1996; Huneck, 2001; Oran, 2006).

Alglerin ve mantarların ayrı ayrı yaşamalarının mümkün olmadığı ortamlarda bir araya gelerek likenin mantarı tarafından sentezlenen sekonder metabolitler sayesinde yaşarlar. Bu metabolitler “liken bileşikleri” olarak da bilinirler. Bu sayede bu iki farklı organizma yan yana gelerek kendilerine hiç benzemeyen ve diğer canlılar için yaşanması imkansız çevre şartlarında bile gelişebilen bir birlik meydana getirirler (Dobson, 2000).

Liken maddeleri çoğu kez kristal yapıda olup, liken yapısında önemli ölçüde sabit ve kalıcıdır. Likenlerde likenin mantar kısmı bu metabolitlerin bazılarını büyük miktarlarda, çoğunlukla toplam ağırlığın %5’ine kadar üretebilirken tallustaki algden ayrı gelişen izole edilmiş mantarlar bu maddeleri az miktarda üretebilmektedir (Culberson, 1969; Brodo, 2001; Hauck, 2008). Oran (2006)’ın bildirdiğine göre, liken maddeleri tallus ve fruktifikasyon yapılarında homojen olarak dağılmazlar. Tallus korteksinde bulunan usnik asit, atranorin ile ksantonlar ve pulvinik asit türevleri gibi pigmentler hem liken tallusunda bulunan ışığa duyarlı algleri yoğun ışıktan korurlar hem de hoş olmayan tatları ile tallusun omurgasız hayvanlar tarafından yenilmesine engel olurlar. Depsidler, depsidonlar ve yağ asitleri ise çoğunlukla medulla içinde yer

alan metabolitlerdir (Brodo Sharnoff ve Sharnoff, 2001). Liken maddeleri metabolik orijinlerine göre primer metabolitler (intraselüler) ve sekonder metabolitler (ekstraselüler) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Hücre duvarı ve protoplastlarda sınırlanan, proteinler, aminoasitler, polioller, karotenoidler, polisakkaritler ve vitaminler gibi likenlerde yaygın olarak bulunan primer metabolitler çoğunlukla suda çözünebilir ve sıcak su ile ekstre edilebilirler. Bu ürünlerin bazıları mantar, bazıları da alg tarafından sentezlenir. Liken tallusu yapısında iki farklı organizma yer aldığından bu birlikteliğin oluşturduğu metabolitlerin yerini tayin etmek oldukça zordur. Likenler tarafından sentezlenen primer metabolitlerin pek çoğu serbest yaşayan mantarlar, alglar ve yüksek yapıllı bitkiler tarafından da sentezlenebilmektedir (Nash, 1996). Likenlerde bulunan organik bileşiklerin büyük bir bölümü, mantar hücresi içinde veya hiflerin yüzeyinde depolanan sekonder metabolitlerdir. Bu bileşikler genelde suda çözünmez sadece organik çözücülerle ekstre edilirler (Nash, 1996). Alg tarafından salınan ve mantara verilen karbonhidratın tipi fotobiyont tarafından belirlenir. Eğer liken tallusu mavi-yeşil alg içeriyorsa, mantara transfer edilen karbonhidrat glukozdur. Yeşil alg içeren likenlerde ise bu karbonhidratlar ribitol, eritritol ya da sorbitol gibi şeker alkolleridir. Likenlere özgü polisakkaritlerin başında “Likenin” ve “İzolikenin” gelir. Bunlar mantar hiflerinin hücre çeperi yapımında kullanılır (Zeybek ve John, 1992).

Uzun zamandır hastalıkların tedavisinde kullanılan likenlerin iyileştirici özelliklerinin yapılarında bulunan asidik, çoğu fenolik karakterli depsit ve depsidon türevi liken metabolitlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Vartia, 1973). Asidik karakterli olmalarından dolayı bu metabolitlere “Liken asitleri” de denmektedir. Likenlerin tanısında önemli olan bu asitlerin yanı sıra likenlerin önemli boyar maddeleri ihtiva etmeleri ve güçlü antimikrobiyal özellikleri de likenlerin önemini artırmaktadır (Güner ve ark., 1992). Liken metabolitlerinin değişik mikroorganizmalar, mayalar ve alglar üzerine antibiyotik etki gösterdiği uzun yıllardan beri bilinmektedir (Burkholder ve ark., 1944). Denenen liken örneklerinin %50’sinden fazlasının antibiyotik etki gösterdiği, en etkili maddelerin ise usnik asit, pulvunik asit türevleri (örneğin; vulpinik asit) ve alifatik asitler olduğu ve bu maddelerin de özellikle Gram-pozitif bakterilere ve bazı funguslara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Vartia, 1973). Bunlara ilaveten likenlerin herbisit (Lawrey, 1984, 1986), antitümör (Takai ve ark., 1979) ve antioksidan (Thadhani, 2011) aktivite göstermeleri de diğer önemli özelliklerdendir. Ülkemizde

liken florasına yönelik çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmasına karşılık, likenlerin kimyası veya mikrobiyolojisi ile ilgili çalışmalar az sayıdadır.

Oran (2006)'ın bildirdiğine göre, liken kimyası ile ilgili çalışmalar 1831 yıllarında Bebert tarafından vulpinik asitin izolasyonu ile başlamıştır. Daha sonra Alms (1832) pikrolikenik asit'i, Knopp (1844) ise usnik asit'i izole etmiştir. Vulpinik asit ve lekanorik asit (Hesse, 1900) kimyasal yapıları açıklanan ilk liken metabolitleridir. Daha sonra bu maddeler laboratuvarlarda sentezlenmişlerdir (Huneck ve Yoshimura, 1996). Yapısı bilinen liken maddelerinin sayısı yaklaşık 800 civarındadır. Liken maddelerinin belirlenmesi, izolasyonu ve kimyasal yapılarının aydınlatılması için kullanılan kromatografik, spektroskopik yöntemler ve teknikler; mikrokristallendirme, ince tabaka kromatografisi (İTK), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), gaz kromatografisi (GC), UV Spektroskopisi, IR Spektroskopisi, NMR Spektroskopisi, Kütle Spektrometresi (MS), Optik Rotasyon (ORD), X-ışını Analizleri, Lazer Mikrouçlu Kütle Spektrometresi (LAMMA) ve türevlendirmelerdir (Huneck ve Yoshimura, 1996; Huneck, 1999).

Likenler üzerine yaygın olarak yapılan çalışmalar şüphesiz total ekstre ve bu ekstrlerden saflaştırılan maddelerin antimikrobiyal aktiviteleri üzerinedir. Bu konuda literatürde yapılmış birçok çalışma mevcuttur (Dülger ve ark., 1988; Coşar ve ark., 1988; Tamer ve ark., 1991; Öztürk ve Güvenç, 1995; İlçim ve ark., 1998; Aslan ve ark., 1999). Türk ve ark., (2003) yayınladıkları bir raporda *Cetraria aculeata*'ın ekstresi ve ekstreten elde edilen protolikesterinik asitin antimikrobiyal aktivitesini belirlemişlerdir. Tay ve ark., (2004) ise *Ramalina farinacea* liken türünün ham ekstresinin ve ekstreten izole ettikleri (+)-usnik, norstiktik ve protosetrarik asitin güçlü antimikrobiyal aktivitesini rapor etmişlerdir. Benzer şekilde *Cladonia foliacea* türünden (-)-usnik asit, atranorin, fumarprotosetrarik asitin ve *Pseudevernia furfuracea* türünden elde edilen fisodik asit, kloroatranorin, atranorin, olivetorik asitin antimikrobiyal aktiviteleri iki ayrı bilimsel çalışmada rapor edilmiştir (Yılmaz ve ark., 2004, 2005; Türk ve ark., 2006). Diğer taraftan, Candan ve ark. (2007) *Parmelia sulcat*'nın total ekstresi ve ekstreten elde edilen salazinik asitin antimikrobiyal aktivitesini bildirmişlerdir. Bunlara ilave olarak, Zeybek ve John (1992) likenlerin kimyasal bileşimi ve tıbbi kullanımlarıyla ilgili bir derleme yayınlamışlardır.

Likenlerin diğer biyolojik aktivitelerini de konu alan yayınlar vardır. etin ve ark. (2008) *Cladonia foliaceae*'dan elde edilen (-)-usnik asit ile (+)-usnik asitin sivrisinek larvaları üzerindeki insektisit etkisini yayınlamışlardır. Son zamanlarda ise Yıldırım ve ark. (2012), yaptıkları çalışmalarda *Usnea longissima* liken türünün insektisit etkisi üzerine çalışmaları da mevcuttur.

### 1.3. *Usnea longissima* L.

*Usnea longissima* Ach. tallusu asılı durur, oldukça uzundur. Ağaçlar üzerinde bulunur (epifit). Genellikle gölge ve nemli blgeleeri seven hava kirliliğine karşı en duyarlı liken trlerinden biridir. Bu liken türünün varlığı temiz havaya, yokluğu veya populusyonunun azlığı ise hava kalitesinin düşük olduğuna işaret etmektedir. Konifer yağmur ormanları gibi bolca bulunduğu blgeleerde geleneksel olarak ocuk bezi imalatında kullanılmıştır. Ayrıca kadınlara yönelik sağlık ürünlerinin yapımında ve çeşitli ilaçların terkininde de yer almıştır. in ve Hindistan'da ekspektoran, Avrupa'da ise saçları güçlendirmek için kullanılmıştır (Brodo, 1999).

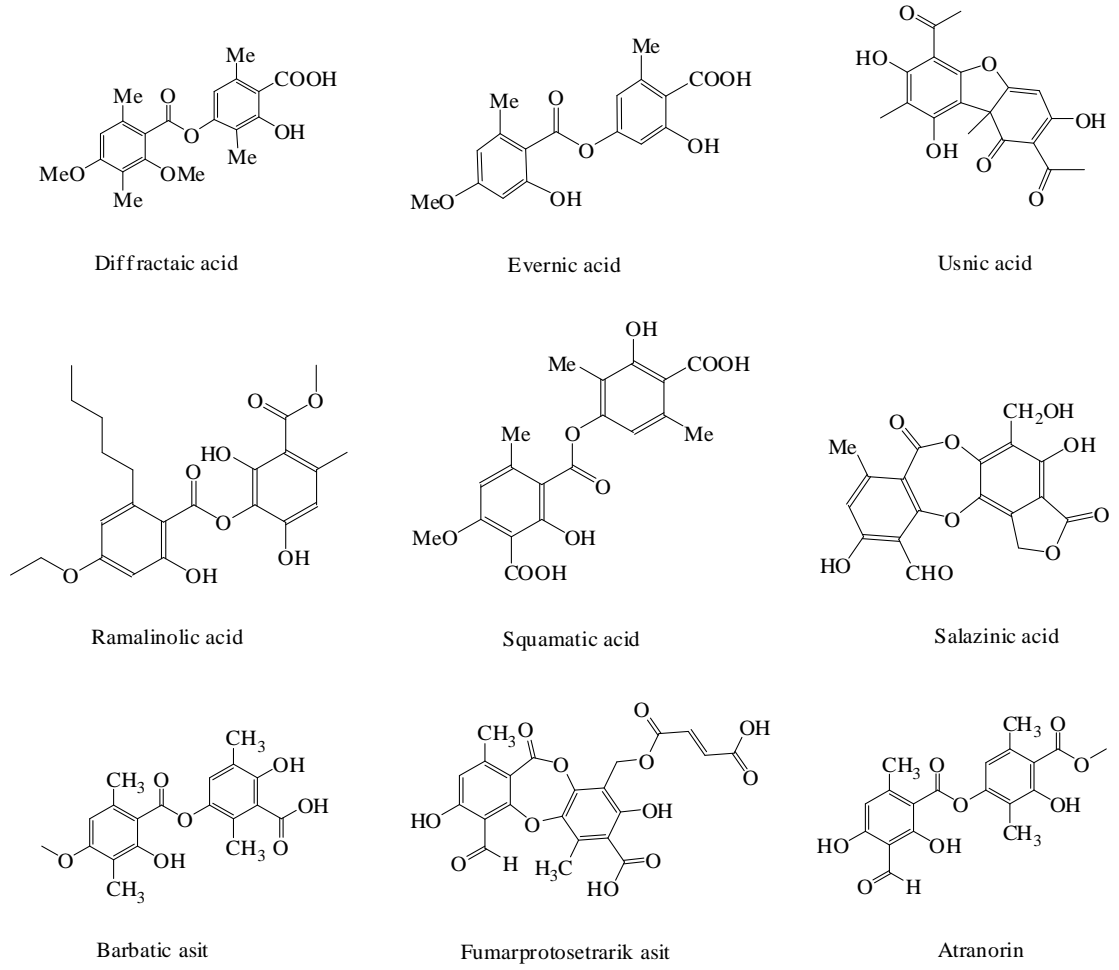


**Resim 1.1.** *Usnea longissima* liken türünün tallusları

Hindistan'da yerliler tarafından bazen astım oluşturdukları dűřünűlen yastık ve minderlerin doldurulmasında kullanılan maddelere alternatif olarak kullanılmıştır (Brij ve Upreti, 1995). Ayrıca bu liken türünün İngiliz Kolombiyası'n da, Queen Charlotte Adaları yerlileri tarafından sıcak katranın ilaç olarak kullanılmadan önce katrandaki bazı safsızlıklarının giderilmesinde ve mevsimlik kamplarda, hijyenik yatak amacıyla kullanıldığı da bildirilmiştir (Turner, 1979). Vancouver Adası'nın batı kıyısında Nitinanht yerlileri tarafından absorban özelliği dolayısıyla bebek bezi, kadınlar için sağlık ürünleri (hijyenik ped) yapımında ve som balığının temizlenmesinde kullanılırken, Hindistan'da ise kemik kırıklarının tedavisinde kullanıldığı rapor edilmiştir (Turner ve Thomas, 1983; Brij, 1995). *U. longissima* Ach. liken türünün halk arasında balgam sökücü, terlemeyi, bař dönmesini ve ağrıyı azaltmak amacıyla kullanılmasının yanı sıra üriner sistem rahatsızlığının tedavisinde de kullanıldığı bildirilmiştir (Hu ve Kong, 1980). *U. longissima* liken türünün solunum yolu rahatsızlıkları ve ülser tedavisinde kullanıldığı konusunda da bazı kayıtlara rastlanmıştır (Chopra, 1958). Bu liken türünün, bu liken türünden izole edilen usnik asidin ve difraktaik asidin sıçanlarda antiülser ve antioksidan etkilere sahip olduğu bilimsel olarak da ortaya konmuştur (Halici ve ark., 2005; Bayir ve ark., 2006; Odabasođlu ve ark., 2006).

*U. longissima* liken türünden izole edilen bazı bileşikler; usnik asit, barbatik asit, difraktaik asit, evernik asit, orsinol, squamatic asit, atronorin, salazirik asit, fizot asit, fizodal asit, fumarprotocetrarik asit, ramalinolic asit ve bazı serbest yağ asitleri olarak sıralanabilir (Huneck, 1980,1981,1991,1994b,1996b; Sundholm ve Huneck, 1981; Elix, 1996) (şekil 1.1).



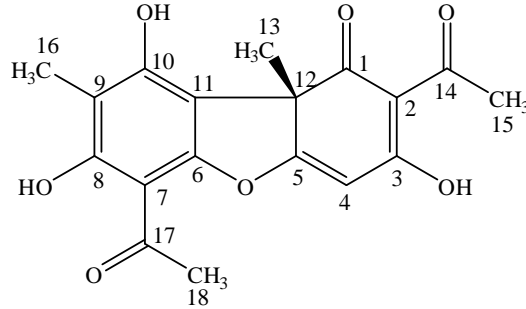


**Şekil 1.1.** *Usnea longissima* liken türünde belirlenen bazı metabolitlerin kimyasal yapısı

İkinci Dünya Savaşı 'ndan sonra ilkel funguslardan elde edilen antibiyotiklerin kıtlığı, likenler üzerinde benzer araştırmaların yapılmasına yol açmıştır. Likenlerde bulunan antimikrobiyal etki, yapılarında bulunan liken asitlerinden ileri gelmektedir. Farklı liken türlerinden izole edilmiş olan protolikesterinik asit, pulvinik asit türevleri, depsid grubundan evernik, olivetorik asit, tridepsid grubundan giroforik asit, depsidon grubundan fisodik, lobarik, fumarprotosetrarik asitlerin ve bir dibenzofuran türevi olan usnik asitin değişik mikroorganizmalara karşı güçlü antimikrobiyal etkileri belirlenmiştir (Vartia, 1950). Özellikle *Usnea* cinsinde bol miktarda bulunan usnik asidin antibiyotik özelliği ticari anlamda karlı olması için yeterlidir ve Avrupa'da yüzeysel enfeksiyonların tedavisinde, tek başına veya diğer antibiyotiklerle birlikte, hala kullanılmaktadır (Baytop, 1999).

Nanoteknoloji çağı olarak nitelendirilen 21. yüzyılda, liken sekonder metabolitleri de ilgi görmektedir. Bu çalışmaların birinde Shahi ve Patra, *Usnea longissima*'nın mikobiyontunu kültür ortamında yetiştirmişler, usnik asit nanopartikülleri üretmesini sağlamışlar ve elde edilen nanopartiküllerin insan mantar hastalıklarına karşı antifungal etki gösterdiğini ortaya koymuşlardır (Shahi, 2003).

#### 1.4. Usnik Asit



Şekil 1.2. Usnik asitin molekül yapısı

Usnik asit ilk kez 1844 yılında Alman bilim adamı Knopp tarafından izole edilmiş bir liken sekonder metabolitidir. Dibenzofuran türevi olup, IUPAC ismi 2,6-diasetil-7,9-dihidroksi-8,9b-dimetil-1,3( H,9bH)dibenzofurandion (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>)'dur. Usnik asit *Usnea*, *Alectoria*, *Cladonia*, *Ramalina*, *Lecanora*, *Parmelia*, *Rhizoplaca* ve *Evernia* cinsine ait liken türlerinde nispeten fazla miktarda sentezlendiği rapor edilmesine karşın, hemen hemen her liken türünde bu maddeye az veya çok oranda rastlanmıştır. Özellikle *Usnea* ve *Alectoria* türleri usnik asitçe oldukça zengindir ve ağırlıklarının yaklaşık %6'sı kadar usnik asit sentezlerler. *Usnea longissima* usnik asit bakımından oldukça zengin bir liken türüdür. Oda sıcaklığında katı, sarı renkli ve acı tatlı kortikal bir pigmenttir. Usnik asit molekül yapısında bir kiral merkez içerdiği için doğada D- veya L- formlarında ya da rasemik karışım olarak bulunur. Sodyum usniyat tuzu şeklinde A.B.D. ve diğer bazı ülkelerde zayıflama preparatlarının içine eklenmektedir (Ingolfsdottir, 2002). Usnik asitin likenleri güneş ışığının olumsuz etkilerine karşı likenleri koruduğu düşünülmektedir. Bu özelliğinden dolayı kozmetikte güneş kremlerinde UV ışınlarından korunmak amaçlı olarak kullanılmaktadır ([http://en.wikipedia.org/wiki/Usnic\\_acid](http://en.wikipedia.org/wiki/Usnic_acid)). Acı tadından dolayı liken türlerinin otoburlara karşı kendilerini korumak için usnik asiti sentezledikleri de düşünülmektedir (Knopp, 1844).

Usnik asit içeren birçok medikal veya kozmetik amaçlı ürün kullanılmaktadır ve krem, deodorant, diş macunu, ağız suyu ve güneş koruyucularının içinde usnik asit bulunmaktadır. Usnik asit Asya, Afrika ve Avrupa'da değişik amaçlarla kullanılmıştır. Ağrı kesici, ateş düşürücü, yara iyileştirici ve ekspektoran olarak kullanıldığı belirtilmektedir (Shibata, 1948; Scirpa, 1999). Bu maddenin aynı zamanda antitüberküloz, antibakteriyel, antiprotzoal, antimikotik, antiviral, antiproliferatif, antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkinliklerini incelemek için yapılan çalışmalar mevcuttur (Odabasoglu, 2006). Usnik asidin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, sıçan karaciğer mitokondrilerinde yapılan bir çalışmada 1 µM konsantrasyonda oksidatif fosforilasyonda kenetsizleyici ajan olarak davrandığı bulunmuştur. Usnik asidin adenozin trifosfat (ATP) sentezini inhibe ettiği ve Mg<sup>2+</sup>-ATPaz aktivitesini artırdığı belirtilmiştir. Bu nedenle laktik asidoza dek giden bir tablo oluşturabilir. Ayrıca antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkinliklerini prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterdiği bildirilmiştir. Usnik asidin insanlardaki toksisitesiyle ilgili yeteri kadar veri bulunmamaktadır. Bugüne dek dermatolojide kullanımıyla ilişkili olarak rapor edilen etkiler lokal irritasyon, alerjik temas dermatiti ve konjunktivitidir.

Likenler düşük besleyici değerleri ve iştah azaltıcı etkileri nedeniyle herbivor hayvanlar tarafından tüketilmemektedirler. Emmerich ve ark.'nın (1993) yaptığı bir çalışmada usnik asidin *Spodoptera littoralis* larvalarında büyüme geriliğine ve ciddi mortaliteye neden olduğu belirtilmiştir. Diğer hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ise usnik asidin yüksek dozlarda toksik olabileceğini göstermiştir. *Parmelia molliuscula* likenini tüketen sığır ve koyunlarda görülen ve ekstremiteler paralizi ile sonuçlanan ataksinin nedeninin usnik asit olduğu belirtilmiştir. Correche ve ark.'nın (1998) yaptığı bir çalışmada ise usnik asidin in vitro mikrobik aktiviteyi azalttığı, sitotoksositeye neden olduğu ve dalak lenfosit büyümesini tamamen inhibe ettiği gösterilmiştir. İn vitro araştırmalarda usnik asidin lökotrien sentezini inhibe ettiği ve serbest radikal oluşturduğu bildirilmiştir (Kumar ve Muler, 1999). Usnik asidin enantiomeri belirtilmemekle birlikte Ames testinde mutajenik olmadığı belirtilmiştir.

Biyolojik aktivite açısından en yaygın bir şekilde çalışılan liken metaboliti şüphesiz usnik asit olup analjezik, antibakteriyel, antiprotzoal, anti-inflamatuvar, antiülser,

hepatotoksik ve antiproliferatif özelliklerinin olduğu belirlenmiştir (Okuyama ve ark., 1995; Yamamoto ve ark., 1995; Kumar ve Muller, 1999a,b; Ingolfsdottir, 2002; Pramyothin ve ark., 2004; Odabasoglu ve ark., 2006; Hanug ve ark., 2008; Giray, 2009; Honda ve ark., 2010). Usnik asidin ayrıca meme kanseri, genital organ kanseri ve akciğer kanseri inhibitörleri olduğu da rapor edilmiştir (Mayer ve ark., 2005; Burlando ve ark., 2009; O'Neill ve ark., 2010). Özellikle *Usnea* cinsinde bol miktarda bulunan usnik asidin antibiyotik özelliği ticari anlamda karlı olması için yeterlidir ve Avrupa'da yüzeysel enfeksiyonların tedavisinde, tek başına veya diğer antibiyotiklerle birlikte, hala kullanılmaktadır (Baytop, 1999). Ancak birçok insanda usnik asit alerjisi vardır ve bu maddenin kullanımı uzun yıllardır sorgulanmaktadır. Yapılmış en etkili antibiyotiklerden biri "usno" ismiyle bilinir. Finlandiyalı bilim adamları tarafından geliştirilmiş bir usnik asit türevidir. Usnik asit kendi başına dahi son derece etkili bir antibiyotiktir ancak suda çözünmez veya çok az çözünür. Bu sebeple ticari kullanımı sınırlıdır. Bu sınırlılığı aşmak isteyen Fin bilim insanları usnik aside benzildimetil-{2-[-(p-1,1,3,3-tetrametilbütülfenoksi)-etoksi]-etil}-amonyum klorür grubu eklemiştir. Usno moleküler formülünün ihtişamına yakışan etkiye sahiptir. Tirotrisin ve bakitrasin moleküllerinden daha etkilidir. Hatta tetrasiklin antibiyotiklerin etkisiz kaldığı bir vakada pozitif sonuçlar vermiştir. Ekstrem bir vakada da antiserum ve geleneksel antibiyotiklerin işe yaramadığı bir tetanos enfeksiyonunu tedavi etmiştir. Etken maddesi usno olan çeşitli ilaçlar impetigo, ektima, dermatit, enfeksiyonlu ekzema, dermatomikoz ve monializ hastalıklarının yanı sıra sığırlarda görülen mastitin tedavisi için pazarlanmıştır. 1967–1972 yılları arasında yılda 24 kg usno üretilmiş ve ortalama yıllık 5 kg ihraç edilmiştir. Nihayetinde artan işçilik maliyetleri ve azalan liken miktarı sebebiyle üretim durdurulmuştur. Rusya'da usnik asidin sodyum tuzu belirli hastalıkların tedavisi için hala reçetelere yazılmaktadır. Bu hastalıklar arasında bir protozoan olan *Trichomonas* tarafından meydana getirilen uterin serviks enfeksiyonu da vardır.

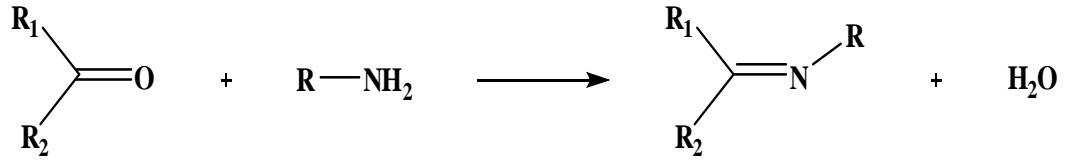
## **1.5. Schiff Bazları**

### **1.5.1. Schiff Bazlarının Yapısı ve Genel Özellikleri**

İlk kez 1864'te Schiff tarafından bir primer amin ve bir aktif karbonil grubunun kondenzasyonundan elde edilen ve azometin grubu içeren bileşiklere "Schiff

Bazları”denir (Orgel, 1960). İçinde azometin grubu bulunan bu tür bileşiklerin ligand olarak kullanılması ilk defa 1831 yılında Pfeiffer ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Yine aynı grup çeşitli Schiff bazı yapısında ligandlar ve ligandların bakır komplekslerini de sentezlemeyi başarmışlardır. Schiff bazları iyi bir azot donör ligandı (-C=N-) olarak da bilinmektedir. Bu ligantlar koordinasyon bileşiğinin oluşumu sırasında metal iyonuna bir veya daha çok elektron çifti vermektedir. Schiff bazlarının oldukça kararlı 4, 5 veya 6 halkalı 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; Köksal, 1996).

Schiff bazı oluşum tepkimesi karbonil bileşiklerinin kondenzasyon (nükleofil katılma-ayrılma) tepkimesidir.



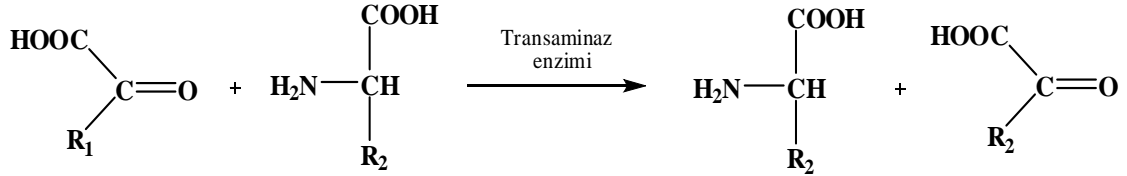
**Şekil 1.3.** Schiff bazı oluşum tepkimesi

Koordinasyon bileşiklerinin sentezinde ligand olarak kullanılan Schiff bazları konusuyla birçok bilim adamı ilgilenmiş ve çeşitli kompleksler elde etmişlerdir. Schiff bazlarının yapılarında bulunan gruplardan dolayı bunlardan elde edilen metal kompleksleri renkli maddeler olduğundan boya endüstrisinde özellikle tekstil boyacılığında pigment olarak kullanılmaktadır (Serin, 1980). Schiff bazı komplekslerinin antikanser aktivitesi göstermesi özelliğinden dolayı tıp dünyasındaki önemi giderek artmaktadır ve kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılması araştırılmaktadır (Scovill ve ark., 1982; West ve Panel, 1989).

### 1.5.2. Schiff Bazlarının Biyolojik Aktiviteleri

Schiff bazlarının en ilgi çekici biyolojik aktivitelerinden biri aminoasit biyosentezinde oynadıkları roldür.  $\alpha$ -Amino asitlerin ( $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ ) biyosentezinde önemli ara bileşiklerdir.  $\alpha$ -Amino asitler, organizmada proteinlerin sentezinde kullanılır. Yiyeceklerin yeterli miktarda amino asit içermemesi halinde organizma ihtiyaç fazlası

bir amino asidi transaminasyon tepkimesiyle gereksinim duyduğu amino aside dönüştürür. Bu işlemde ihtiyaç fazlası amino asidin amino grubu bir keto-aside taşınır. Organizma için çok önemli olan bu transaminasyon tepkimesinin bir dizi Schiff baz ara ürünü üzerinden yürüdüğü düşünülür.



**Şekil 1.4.** Transaminasyon tepkimesi

Organizmada bulunan başlıca elementler C, H, O ve N' tur. Bu elementlerin yanı sıra birçok metal atomu da organizmada görev yapmaktadır. Bu metal atomları vücutta bulunan ve ligand özelliği gösteren çeşitli biyolojik olarak aktif metallerle kompleksler oluştururlar. Örneğin fizyolojik rolleri ve yapıları ilk incelenen proteinlerden birisi olan miyogloblin, kandaki oksijen basıncının düştüğü durumlarda depoladığı oksijeni serbest bırakarak gerekli ihtiyacı karşılar. Dolayısıyla büyük hayati önem arz etmektedir. Miyogloblinin 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 da bilinmektedir. Amino asitlerden elde edilen pek çok Schiff bazının bazı metal komplekslerinin antitümör ve antibakteriyel aktivite gösterdiği ayrıca bildirilmiştir (Çelebier, 2004).

### 1.5.3. Schiff Bazlarının Kullanım Alanları

Schiff bazları biyolojik aktivitelerinden dolayı kimyanın çeşitli alanları ve biyokimya açısından önemlidir. Ayrıca, fotokromizm (ışığa ile etkileşince renk değiştirme) özelliğine sahip olmaları radyasyon şiddetini kontrol etme ve ölçme, görüntü sistemleri ve optik bilgisayarlar gibi değişik alanlarda kullanılmalarına yol açmıştır. Genelde renksiz katılar olmalarına rağmen bazıları renklidir. Bu özelliklerinden yararlanılarak

boya endüstrisinde kullanılabilirler (fenilen mavisi ve naftol mavisi gibi). Ayrıca parfüm ve ilaç endüstrisinde de oldukça yaygın kullanıma sahiptirler. Bu bileşiklerin sentetik oksijen taşıyıcı, enzimatik reaksiyonlarda ara ürün oluşturucu gibi özelliklerinin yanında bazı metal iyonlarına karşı seçici ve spesifik reaksiyon vererek spektrofotometrik reaktif olarak analitik kimyada kullanımları da önem taşımaktadır. Bunun dışında elektronik gösteri sistemleri içinde sıvı kristal olarak, kauçuk hızlandırıcı ve kimyasal aracı olarak da kullanılabilirler. Schiff bazları ayrıca gungisid (mantar öldürücü) ve insektisit (böcek öldürücü) ilaçların bileşimine de katılmaktadırlar. Schiff bazları birçok önemli bileşiğin (arendiazonyum nitratları, Narilarenkarboksiamidler, aminler ve siyanoaminler,  $\beta$ -lactamlar, vb.) hazırlanmasında ara üründür. Schiff bazları hem katalitik hidrojenasyon hem de kimyasal reaktiflerle istenilen aminlere indirgenebilirler. Böylece daha komplike aminler elde edilebilir.

Salisilaldehidin etilendiamin ve propilendiamin gibi alkilen diaminlerle kondensasyonu sonucu meydana gelen Schiff bazları gazolin içinde metal deaktivatörü olarak kullanılır. Polisiloksan ve PVC'nin stabilizasyonu için disalisilidenpropilendiamin kullanılmaktadır. Aynı zamanda bu Schiff bazının nikel şelatının termoplastik reçineler için ışık stabilizatörü olarak kullanılmasının uygun olduğu bildirilmiştir.

#### **1.5.4. Schiff Bazlarının Sentezi**

Karbonil bileşikleri ile primer aminlerin kondenzasyonundan oluşan N-alkil veya aril süstitüe imin yapısındaki schiff bazlarının kondenzasyon dengesi sulu veya kısmen sulu çözeltilerde büyük ölçüde hidrolize kaymaya yatkındır. Kondenzasyonlar genellikle suyun azeotrop teşkili ile destilasyon yoluyla ortamdan uzaklaştırılabildiği çözücülerde yapılır.  $\alpha$ -Pozisyonunda bir süstitüent taşımayan aldehitler çoğu zaman aminlerle başarılı kondenzasyon yapamazlar. Çünkü başlangıçta oluşan iminler daha sonra dimerik veya polimerik kondenzasyona kadar giderler. Tersiyer alkil gruplarına sahip aminlerle alifatik aldehitler başarılı kondenzasyona uğrarlar.  $\alpha$ -Pozisyonunda dallanmış bulunan alifatik aldehitler aminlerle iyi bir verimle kondense olurlar. Tersiyer alifatik aldehitler oda sıcaklığında hemen hemen eser miktarda imin verirler. Aromatik aldehitler düşük sıcaklıklarda ve uygun bir çözücü ortamında aminlerle reaksiyona girerler ve reaksiyonda oluşan suyun çoğu kez uzaklaştırılması gerekmeksizin bile çok kolay kondenzasyon yapabilirler. Aromatik aldehitlerin aromatik aminlerle

kondensasyonunda aldehitte para konumunda elektron çekici bir süstitüentin bulunmasının reaksiyon hızını artırdığı görülürken, bu grubun aromatik aminlerin para pozisyonunda bulunması halinde ise reaksiyon hızının azaldığı görülmüştür.

Aldehitler çok kolay bir şekilde primer aminlerle reaksiyon verip Schiff bazlarını oluştururken, bu işlem ketonlarda o kadar kolay değildir ve çok sayıda faktöre bağlıdır. Schiff bazı elde etmek için katalizör seçimi, uygun pH aralığı, reaksiyonda oluşacak su ile azeotrop karışım oluşturulacak bir çözücünün seçilmesi ve uygun reaksiyon sıcaklığı gibi birçok faktörün göz önüne alınması gerekmektedir. İmin vermek konusunda ketonların aldehitlerden daha az reaktif oluşları, ketonlardaki sterik engelin daha fazla oluşuyla açıklanır.

Schiff bazlarının elde edilmesinde reaksiyon şartlarının olduğu kadar, kullanılan reaktif oranlarının da önemi vardır. Örneğin *o*-nitroanilin, aşırı benzaldehit ile tepkimeye girdiğinde *N*-benziliden-*o*-nitroanilin Schiff bazı oluşur. Oysa aynı reaksiyon *o*-nitroanilinin aşırısı ile yapılırsa Schiff bazı değil, başka bir nitro bileşiği meydana gelir. Güçlü elektron çekici olan nitro grubu karbon-azot çift bağındaki karbon atomunu elektron bakımından zayıflatır. Başka bir amin molekülü (aşırısı) bu bağa kolaylıkla saldırır.

## 1.6. Metal Kompleks Oluşumu

Metal komplekslerinin sentezinde üç yöntem kullanılabilir. Bunlar metal tuzu ile Schiff bazının doğrudan etkileşmesi aldehit, amin ve metal tuzunun template olarak kondensasyonu aldehito komplekslerinin aminlerle kondenzasyonudur (Krygowski, 1997; Fernandez, 2001). Alkoldeki çözünlüklerinden ve ortamda zayıf asit tuzu oluşturduklarından dolayı metal asetatlar en uygun reaktantlardır. Metal nitrür 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 ( $\text{Co}^{+2}$ ,  $\text{Ni}^{+2}$ ,  $\text{Cu}^{+2}$ ,  $\text{Zn}^{+2}$  ve  $\text{VO}^{+2}$ ) yaygın olarak kullanılır. Schiff bazları uygun metal tuzlarıyla metanol veya etanol çözeltisi içinde tepkimeye sokulur. Genellikle ligandı deprotonlandırmak için asetat veya hidroksit tuzları kullanılır (Hovey, 1959; McCarthy, 1955).



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

Schiff bazlarının metallerle oluşturduğu kompleks bileşiklerinin çoğu boyarmadde özelliği göstermektedir. Örneğin, 2-piridin karbaldehit ve 2-hidroksi anilinden meydana gelen (2-piridil metilen amino) fenolün  $Ni^{+2}$  ve  $Cr^{+3}$  ile oluşturduğu kompleksler boyarmadde özelliği gösteren bileşiklerdir.

Schiff bazlarının sterik ve elektronik özelliklerinin çok yönlülüğü, bu bileşiklerin metal kompleks oluşumlarında uygun birer ligand olarak davranabilmelerini sağlamaktadır. Schiff bazı komplekslerinin antikanser aktivitesi göstermesi özelliğinden dolayı tıp dünyasındaki önemi giderek artmaktadır ve kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılması araştırılmaktadır (Scovill ve ark., 1982; West ve Panel, 1989).

Zishen ve arkadaşları (1990) 4- hidroksisalisilaldehit ve L-alaninden oluşan schiff bazının Cu(II), Zn(II), Ni(II) ve Co(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin *E. ascities* Carcinoma virüsüne karşı antikanser aktivitesinin oldukça yüksek olduğu fareler üzerinde yapılan deneylerle bildirilmiştir.

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) son yıllarda yaptığı bir çalışmada, 4-((5-formil-2,4-dihidroksifenil) diazenil) benzil fosfonik asit (FPABP) ligandı sentezlenmiş ve sentezlenen bu ligand, 3-aminopropiltrietoksi silan (APTES) ile aktive edilen 60 mesh 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  $SiO_2$ -FDPDABP-Cu(II) kompleksi nin verdiği rapor edilmiştir. Katı destekli bu

kompleksin katalizörlüğünde ve mikrodalga gücü altında; siklohekzan %99,79 dönüşümle, %35,61 siklohekzanol ve %7,74 siklohekzanona oksitlenmiştir.

Yapılan literatür taramalarından, Natic ve ark. (2004), usnik asit ile bazı hidrazinleri etkileştirerek açilhidrazonları ve bu açilhidrazonların Pd(II) ve Cu(II) komplekslerini sentezlenmiş, kimyasal yapılarını IR, <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR spektroskopik yöntemleri ile karakterize etmişlerdir. Komplekslerin monomerik, kare-düzlem yapıda olduğu ve metale üç dişli olarak bağlandığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada sentezlenen komplekslerin in-vitro olarak *Aspergillus niger*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Bacillus subtilis* mikroorganizmalarına karşı etkili olduğu rapor edilmiştir. Bunlara ilaveten aynı çalışmada insan Cervix carcinoma HeLa hücreleri üzerine yapılmış sitotoksikite çalışmalarında komplekslerin sitotoksik etki gösterdiği (IC<sub>50</sub> değerleri 1.8-86.0 µM arasında) belirlenmiştir.

Takani ve ark. (2002) usnik asitden asetil ve enamin türevlerini (9-O-asetilusnik asit (MAUA), 7,9-di-O-asetilusnik asit (DAUA), D -enaminousnik asit (EUA), ve N-substitue formlarını sentezlemiş ve bunların Cu(II) ve Pd(II) komplekslerini elde etmişlerdir. Sentezlenen maddelerin kimyasal yapıları X-Ray difraksiyonu ile karakterize edilmiş ve Cu(II) in usnik asite 4 koldan bağlandığı tespit edilmiştir.

Literatürde Schiff bazları ve metal komplekslerinin sentezi ile ilgili birçok araştırma mevcuttur. Fakat yapılan literatür taramasında bir liken metaboliti olan usnik asitin arilamino fenollerle Schiff bazları, Schiff bazları metal kompleksleri ile bu ligand ve komplekslerin antimikrobiyal ve antimitojenik aktiviteleri üzerine herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, *Usnea longissima* liken türünden yeterli miktarda izole edilen usnik asitin, 2-aminofenol, 3-aminofenol ve 4-aminofenol ile Schiff bazları türevlerinin ve bunların Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Mn(II) metal komplekslerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Sentezlenen tüm ligand ve metal komplekslerinin kimyasal yapıları <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-NMR, 1D ve 2D NMR, FT-IR, elementel analiz, TGA gibi teknikler kullanılarak karakterize edilmesi amaçlanmıştır. Doğal bir maddenin Schiff bazı türevleri ve bunların metal kompleksleri sentezinin ilk kez bu çalışmada yapılacak olması mevcut çalışmayı daha da orijinal kılmaktadır. Bunlara ilave olarak, sentezlenen tüm ligandların ve metal komplekslerinin patojen bakterilere ve mantarlara karşı *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri Kahramanmaraş Sütçü İmam

Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümünde, antimitojenik aktiviteleri ise Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümünde test edilmiştir. Bu çalışmanın amacı özellikle organik, anorganik, analitik ve biyokimyada büyük önem sahip olan çeşitli alanlarda kullanılan bu tür ligand ve komplekslerin yenilerini sentezlemek ve bunların özelliklerini incelemektir.

## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. Materyal

#### 2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Tekkim ve Aldrich gibi firmalardan temin edilmiştir.

#### 2.1.2. 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
<sup>1</sup> H- ve <sup>13</sup> C-NMR Spektrometresi	: Bruker 400 MHz Spektrometre
Erime Noktası Tayini	: Thermo Scientific 9200
TG/DTA	: Perkin Elmer TGA 4000
X-Ray	: Bruker Kappa APEXII CCD area-detector diffractometer using MoK $\alpha$ radiation.
LC-MSMS	: Zivak Tandem Gold.

#### 2.1.3. Kromatografik Çalışmalarda Kullanılan Adsorbanlar

Kromatografik yöntemlerle yapılan fraksiyonlama, izolasyon ve saflaştırma çalışmalarında kullandığımız adsorbanlar şunlardır:

Kolon Kromatografisi için; Silika jel (Kieselgel 60, 70-230 mesh, Merck).

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK); Silika jel (Hazır plaka, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, 0,2 mm, Merck).

İTK da ayrılmış olan maddelere ait lekeler ayrıca UV<sub>254</sub> ve UV<sub>366</sub> nm de belirlendi.

## 2.2. Yöntem

### 2.2.1. Liken Örneği

Bu araştırmada çalışma materyali olarak *Usnea longissima* Ach. isimli liken türü tercih edildi. Liken örnekleri, 2009-2010 yıllarının Haziran-Eylül aylarında muhtelif zaman aralıklarıyla Artvin, Erzurum, Trabzon ve Giresun illeri ve çevresinden Dr. Ali ASLAN tarafından toplandı ve tür teşhisi yapıldı (Aslan, 2000; Aslan ve ark., 2002). Liken türünün herbaryum örneği Atatürk Üniversitesi, Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Herbaryumu'nda depolanmaktadır.

### 2.2.2. Liken Örneğinin Ekstraksiyonu ve Usnik Asitin İzolasyonu

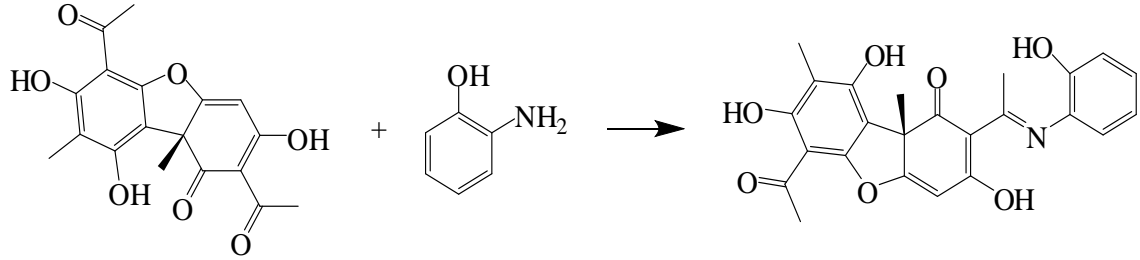
Öğütülmüş liken örneği (1500 g) çalkalayıcılı bir su banyosunda beş gün süreyle geri soğutucu altında  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ile ekstrakte edildi. (25-50 °C, 1000 ml x 6). Ekstreler süzüldü, birleştirildi ve  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  döner buharlaştırıcıda, düşük sıcaklık ve basınçta buharlaştırıldı ve bu işlemin 110,5 g ham ekstre (verim: %7,4) elde edildi. Ham ekstre üzerine dietil eter üzerinden yıkamak üzere üzerine 250 ml dietileter ilave edildi. Dietil eter ilavesi sonucunda balonun dibinde usnik asite ait sarı renkli kristaller olduğu gözlemlendi. Sıvı kısım dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldı ve katı kısım birkaç kez dietil eter üzerinden yıkandı. Kristallerin İTK da yapılan kontrolünde saf olduğu gözlemlendi. Bu işlemin sonucunda 43,6 g usnik asit elde edildi. Süzüntü kısmın İTK ile yapılan kontrolünde bazı safsızlıklarla beraber majör olarak usnik asit içerdiği gözlemlendi. Süzüntüdeki usnik asiti saflaştırmak üzere silika jel kolon kromatografisi yapıldı ve bu işlem sonunda 20,7 g daha usnik asit saflaştırıldı (verim: %42,8).

### 2.2.3. Usnik Asitin Ligandlarının ve Metal Komplekslerinin Sentezi

#### 2.2.3.1. 2-Aminofenol ile Usnik Asitin Oluşturduğu Ligand (L1) ve Metal Komplekslerinin Sentezi

Usnik asit 10,08 g (29,52 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 2-aminofenol (3,23 g, 29,52 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Tepkime karışımı 200 °C sıcaklıkta 2 saat reflüks edildi. Reflüks işlemi sonrası açık sarı renkli berrak çözelti 1 gün buz banyosunda bekletildi ve açık sarı renkli ürünün kristallendiği gözlemlendi.

Kristaller etil alkol-saf su karışımı (1:1) üzerinden birkaç kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (7,80 g verim: %61, E.N.: 259)



Şekil 2.1.Sentezlenen L1 ligandı

### Bakır(II) Kompleksinin Sentezi (L1-Cu):

L1 ligandı 1,50 g (3,44 mmol) 250 ml' lik bir cam balonda 90 ml etil alkol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> karışımı (2:1) ile 100 °C sıcaklıkta çözüldü ve üzerine 30 ml etil alkolde çözülmüş olan CuCl<sub>2</sub> çözeltisi 0,46 g, (3,44 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 75 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin sonunda koyu kahve renkli halinde olan çözelti evaporatör ile konsantre hale getirildi, saf su karışımı üzerinden 3 kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (1,20 g, verim: %37, E.N.:>250).

### Kobalt(II) Kompleksinin Sentezi (L1-Co):

L1 ligandı 1,50 g (3,44 mmol) 250 ml' lik bir cam balonda 90 ml etil alkol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> karışımı (2:1) ile 100 °C sıcaklıkta çözüldü ve üzerine 30 ml etil alkolde çözülmüş olan CoCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (0,81 g, 3,44 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 75 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin sonunda krem renkli halinde olan çözelti evaporatör ile konsantre hale getirildi, saf su karışımı üzerinden 3 kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (1,15 g, verim: %35, E.N.:>250).

### Mangan(II) Kompleksinin Sentezi (L1-Mn):

L1 ligandı 1,50 g (3,44 mmol) 250 ml' lik bir cam balonda 90 ml etil alkol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> karışımı (2:1) ile 100 °C sıcaklıkta çözüldü ve üzerine 30 ml etil alkolde çözülmüş olan Mn(OAc)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O (0,84 g, 3,44 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 75 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin

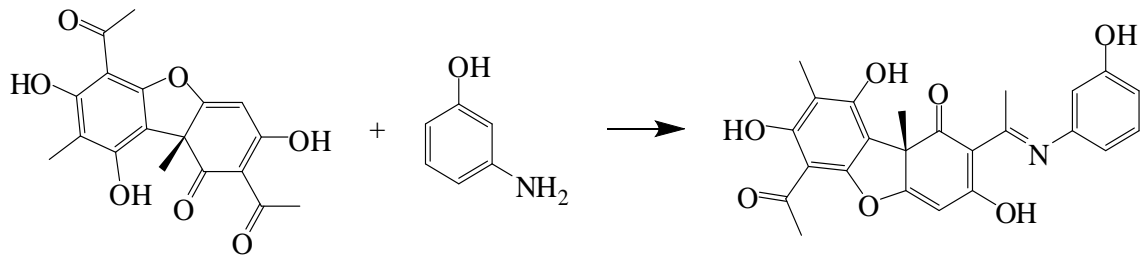
sonunda turuncu renkli berrak halinde olan çözelti evaporatörde konsantre hale getirildi, saf su karışımı üzerinden 3 kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (1,52 g, verim: %46, E.N.:>250).

### **Nikel(II) Kompleksinin Sentezi (L1-Ni):**

L1 ligandı 1,50 g (3,44 mmol) 250 ml' lik bir cam balonda 90 ml etil alkol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> karışımı (2:1) ile 100 °C sıcaklıkta çözüldü ve üzerine 30 ml etil alkolde çözülmüş olan NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (0,81 g, 3,44 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 75 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin sonunda açık yeşil berrak renkli halinde olan çözelti evaporatörde konsantre hale getirildi, saf su karışımı üzerinden 3 kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (1,60 g, verim: %49, E.N.:>250).

### **2.2.3.2. 3-Aminofenol ile Usnik Asitin Oluşturduğu Ligand (L2) ve Metal Komplekslerinin Sentezi**

Usnik asit 10,12 g (29,37 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 3-aminofenol (3,20 gr, 29,37 mmol) yavaş yavaş eklendi. Tepkime karışımı 200 °C sıcaklıkta 2 saat reflüks edildi. Reflüks işlemi sonrası açık sarı renkli berrak çözelti 1 gün buz banyosunda bekletildi ve krem renkli ürünün kristallendiği gözlemlendi. Kristaller etil alkol-saf su karışımı (1:1) üzerinden birkaç kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (6,76 g, verim: %53, E.N.:220).



**Şekil 2.2.**Sentezlenen L2 ligandı

**Bakır(II) Kompleksinin Sentezi (L2-Cu):**

L2 ligandı 1,50 g (3,44 mmol) 250 ml' lik bir cam balonda 90 ml etil alkol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> karışımı (2:1) ile 100 °C sıcaklıkta çözüldü ve üzerine 30 ml etil alkol çözülmüş olan CuCl<sub>2</sub> çözeltisi (0,46 g, 3,44 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 75 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin sonunda koyu kahve renkli halinde olan çözelti evaporatör ile konsantre hale getirildi, saf su karışımı üzerinden 3 kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (1,32 g, verim: %40, E.N.:>250).

**Kobalt(II) Kompleksinin Sentezi (L2-Co):**

L2 ligandı 1,50 g (3,44 mmol) 250 ml' lik bir cam balonda 90 ml etil alkol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> karışımı (2:1) ile 100 °C sıcaklıkta çözüldü ve üzerine 30 ml etil alkol çözülmüş olan CoCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (0,81 g, 3,44 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 75 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin sonunda koyu mavi renkli berrak halinde olan çözelti evaporatör ile konsantre hale getirildi, saf su karışımı üzerinden 3 kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (1,45 g, verim: %44, E.N.:>250).

**Mangan(II) Kompleksinin Sentezi (L2-Mn):**

L2 ligandı 1,50 g (3,44 mmol) 250 ml' lik bir cam balonda 90 ml etil alkol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> karışımı (2:1) ile 100 °C sıcaklıkta çözüldü ve üzerine 30 ml etil alkol hazırlanmış olan Mn(OAc)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O (0,84 g, 3,44 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 75 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin sonunda açık kahve renkli halinde olan çözelti evaporatörde konsantre hale getirildi, saf su karışımı üzerinden 3 kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (1,44 g, verim: %44, E.N.:>250).

**Nikel(II) Kompleksinin Sentezi (L2-Ni):**

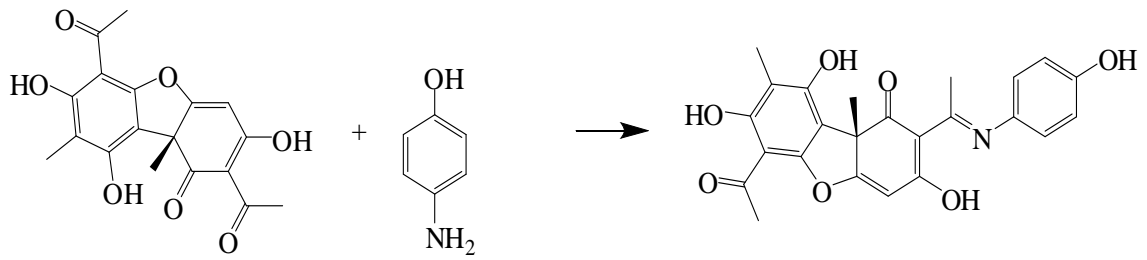
L2 ligandı 1,50 g (3,44 mmol) 250 ml' lik bir cam balonda 90 ml etil alkol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> karışımı (2:1) ile 100 °C sıcaklıkta çözüldü ve üzerine 30 ml etil alkol hazırlanmış olan NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (0,81 g, 3,44 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 75 °C sıcaklıkta 6 saat karıştırılarak geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu



işlemin sonunda açık yeşil berrak renkli halinde olan çözelti evaporatörde konsantre hale getirildi, saf su karışımı üzerinden 3 kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (1,38 g, verim: %42, E.N.:>250).

### 2.2.3.3. 4-Aminofenol ile Usnik Asitin Oluşturduğu Ligand (L3) ve Metal Komplekslerinin Sentezi

Usnik asit 10,04 g (29,14 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-aminofenol (3,18 g, 29,14 mmol) yavaş yavaş ilave edildi. Tepkime karışımı 200 °C sıcaklıkta 2 saat reflüks edildi. Reflüks işlemi sonrası açık sarı renkli berrak çözelti 1 gün buz banyosunda bekletildi ve krem renkli ürünün kristallendiği gözlemlendi. Kristaller etil alkol-saf su karışımı (1:1) üzerinden birkaç kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (10,7 g, verim: %84, E.N.:255).



Şekil 2.3.Sentezlenen L3 ligandı

### Bakır(II) Kompleksinin Sentezi (L3-Cu):

L3 ligandı 1,50 g (3,44 mmol) 250 ml' lik bir cam balonda 90 ml etil alkol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> karışımı (2:1) ile 100 °C sıcaklıkta çözüldü ve üzerine 30 ml etil alkol çözülmüş olan CuCl<sub>2</sub> çözeltisi (0,46 g, 3,44 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 75 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin sonunda koyu mavi renkli halinde olan çözelti evaporatör ile konsantre hale getirildi, saf su karışımı üzerinden 3 kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (1,60 g, verim: %48, E.N.:>250).

### **Kobalt(II) Kompleksinin Sentezi (L3-Co):**

L3 ligandı 1,50 g (3,44 mmol) 250 ml' lik bir cam balonda 90 ml etil alkol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> karışımı (2:1) ile 100 °C sıcaklıkta çözüldü ve üzerine 30 ml etil alkol çözülmüş olan CoCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (0,81 g, 3,44 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 75 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin sonunda mavi renkli halinde olan çözelti evaporatör ile konsantre hale getirildi, saf su karışımı üzerinden 3 kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (1,44 g, verim: %44, E.N.:>250).

### **Mangan(II) Kompleksinin Sentezi (L3-Mn):**

L3 ligandı 1,50 g (3,44 mmol) 250 ml' lik bir cam balonda 90 ml etil alkol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> karışımı (2:1) ile 100 °C sıcaklıkta çözüldü ve üzerine 30 ml etil alkol hazırlanmış olan Mn(OAc)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O (0,84 g, 3,44 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 75 °C sıcaklıkta 6 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Bu işlemin sonunda kahve renkli halinde olan çözelti evaporatörde konsantre hale getirildi, saf su karışımı üzerinden 3 kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (1,32, verim: %40, E.N.:>250).

### **Nikel(II) Kompleksinin Sentezi (L3-Ni):**

L3 ligandı 1,50 g (3,44 mmol) 250 ml' lik bir cam balonda 90 ml etil alkol-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> karışımı (2:1) ile 100 °C sıcaklıkta çözüldü ve üzerine 30 ml etil alkol hazırlanmış olan NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (0,81 g, 3,44 mmol) yavaş yavaş eklendi. Ekleme işlemi sonrası tepkime karışımı 75 °C sıcaklıkta 6 saat karıştırılarak geri soğutucu karıştırıldı. Bu işlemin sonunda yeşil berrak renkli halinde olan çözelti evaporatörde konsantre hale getirildi, saf su karışımı üzerinden 3 kez yıkandı ve vakumda kurutuldu (1,35 g, verim: %41, E.N.:>250).

### **2.2.4. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları**

Sentezlenen tüm ligand ve metal komplekslerinin antimikrobiyal aktivite çalışmaları Sütçü İmam Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Laboratuvarlarında Prof. Dr. Metin DIĞRAK ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan mikroorganizma suşları, *Candida albicans* Klinik izolat, *Saccharomyces cerevisiae* WET 136, *Enreobacter aerogenes* ATCC 27859, *Bacillus brevis* FMC3, *Micrococcus*

*luteus* LA2971, *Staphylococcus aureus* 6538, *Bacillus megaterium* DSM 32, *Pseudomonas aeruginosa* 9027, *Enterobacter cloacae* ATCC 13047, *Escherichia coli* ATCC25922 mayaları kullanılmıştır (Collins, 1989; Bradshaw, 1992; Anonymous, 1999).

Sentezlenen maddelerin antimikrobiyal aktivitesi Disk Diffüzyon ya da Oyuk agar Metoduna göre yapıldı. Mikroorganizmaların gelişmesini inhibe etmeyen organik çözücülerde (metanol gibi) çözünen kimyasal maddeler oyuk agar metoduna göre, mikroorganizmaların gelişmesini inhibe eden organik çözücülerde (kloroform, etil alkol, aseton gibi) çözünen kimyasal maddeler Disk difüzyon metoduna göre belirlendi. Uygun konsantrasyonda hazırlanan kimyasal madde çözeltileri değişen konsantrasyonlarda oyuk içerisine dolduruldu veya kağıt disklerle emdirildi (Anonymous, 1999).

#### **2.2.4a. Mikroorganizma Kültürlerinin Hazırlanışı**

Çalışmada kullanılan olan ve 4 °C de muhafaza edilen test bakterileri Nutrient buyyon besi yerine aşılandı ve 37 °C de 24 saat süre ile aktivasyonu sağlamak üzere inkübe edildi. Maya suşları ise Sabouraud Dekstroz buyyon besi yerine aşılandı ve 25 °C' de 48 saat süre ile aktivasyonu sağlamak üzere inkübe edildi. Daha sonra deney tüplerinde sterilize edilen ve 45-50 °C ye kadar soğutulan Müeller Hinton agar, yukarıda belirtildiği şekilde hazırlanan bakteri suşlarının 24 saatlik (0,1 ml de  $10^8$  adet/ml), Sabouraud dekstroz agar besiyerine de maya suşları (0,1 ml x  $10^8$  adet/ml) ile 48 saatlik buyyondaki kültürü ile aşılansak (Seeley ve Van Demark, 1981) Vortex tüp karıştırıcıda iyice çalkalandıktan sonra 9,0 cm çapındaki steril petri kutularına 15'er ml dağıtılarak ve besi yerinin homojen bir şekilde petri kabı içinde dağılması sağlandı. Daha sonra çözeltileri hazırlanan örnekler ya besi yeri üzerinde açılan oyuklara dolduruldu ya da hazırlanan çözelti emdirilmiş diskler bakteri ve maya aşılansak petri kaplarının üzerine konuldu (Collins ve ark., 1989; Bradshaw, 1992). Bu şekilde hazırlanan petri kapları 4 °C de 2 saat bekletildikten sonra bakteri aşılansak plaklar  $35 \pm 0,1$  °C de 18 saat, maya aşılansak plaklar ise  $25 \pm 1$  °C de 24 saat süre ile inkübe edildi. Süre sonunda petri kutularında oluşan inhibisyon zonları kompasla ölçüldü ve sonuçlar mm olarak kaydedildi. Kimyasal madde diskinin hazırlanışında çözücü olarak

kullanılan organik çözümler kontrol grubu olarak kullanıldı ve tüm antimikrobiyal testler üç paralel deney halinde yürütüldü.

### **2.2.5. Antimutajenik Aktivite Çalışmaları**

Sentezlenen ligand ve metal komplekslerinin antimutajenik etkileri Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarlarında Prof. Dr. Medine Güllüce ve ekibi tarafından yapıldı.

#### **2.2.5a. Çalışmada Kullanılan Mutant Bakteri Suşları**

Bu çalışmada kullanılan *Salmonella typhimurium* TA1535 (ATTC® Numarası: 29629) ve TA1537 (ATTC® Numarası: 29630) mutant bakteri suşları ATTC® (The American Type Culture Collection – Georgetown University, Bacteria Department, Washington, U.S.A.)’den; *Escherichia coli* WP2uvrA (ATTC® Numarası: 49979) mutant bakteri suşu da LGC Standards (Middlesex, U.K.)’tan sağlanmıştır.

#### **2.2.5b. Pozitif Mutajenler ve Kimyasal Maddeler**

Mutajenite ve antimutajenite deneylerinde pozitif kontrol olarak kullanılan ve doğrudan etki gösterme potansiyeline sahip mutajenik ajanlardan etil metan sülfat (EMS), (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S), akridin (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N), sodyum azid (NaN<sub>3</sub>) Sigma-Aldrich®’ten ve 9-Aminoakridin (9-AA) Merck®’ten, N-Metil-N’-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG) ABCR GmbH & Co. KG®’den temin edilmiştir. Özütlelerinin elde edilmesinde kullanılan çözümler; etil asetat, kloroform, metanol, n- + 4HO), D-biyotin, L-histidin HCl, kristal viyole, sitrik asit monohidrat (HOC(COOH)(CHCOOH)+ HO), sodyum klorür (NaCl), sodyum fosfat monobazik (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) ve petrol eteri Riedel-de Haën®’den; dimetil sülfoksit (DMSO) ise Merck®’ten sağlanmıştır. Mikrobiyal mutajenite ve antimutajenite uygulamalarının çeşitli aşamalarında kullanılan kimyasal maddelerden D-glukoz (dekstroz) ve Nutrient Broth No.2 Oxoid®’ten; Nutrient Agar ve Bacto Agar Difco®’dan; yeast extract-peptone-dekstroz (YPAD) Fluka®’dan; L-triptofan MgSO<sub>4</sub> ve potasyum fosfat dibazik (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) Merck®’ten; Amonyum sodyum fosfat dibazik tetrahidrat (NaNH<sub>4</sub>PO<sub>4</sub>.4.H<sub>2</sub>O), sodyum fosfat dibazik (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), Sigma-Aldrich®’ten temin edilmiştir.

## **2.2.6. Çalışmada Kullanılan Mutant Organizmaların Genetik Özelliklerinin Kontrolü**

### **2.2.6a. Histidin/Biyotin Gereksinimi**

Bu test, Ames deneylerinde kullanılan *S. typhimurium* TA1535 ve TA1537 mutant bakteri ırklarının histidin ve biyotin oksotrofu olduklarının gösterilmesi amacıyla yapılmıştır. Gecelik kültürleri hazırlanan bakteriler minimal glukoz agar, histidinli minimal glukoz agar (1000 ml MGA + 8 ml %0,5'lik Histidin çözeltisi), biyotinli minimal glukoz agar (1000 ml MGA + 8 ml %0,01'lik Biyotin çözeltisi) ve histidin/biyotinli minimal glukoz agar (1000 ml MGA + 8 ml %0,5'lik Histidin çözeltisi + 8 ml %0,01'lik Biyotin çözeltisi) içeren petrilere ekilmiştir. 37 °C' de 24 saat inkübasyonun ardından petrilereki üreme durumu kontrol edilmiştir. Deney örneklerinden sadece histidin/biyotinli minimal glukoz agar petrilere üreme görülmesi, kullanılan test bakterilerinin histidin/biyotin oksotrofu olduğunu gösterir (Mortelmans ve Zeiger, 2000).

### **2.2.6b. Triptofan Gereksinimi**

Bu test, *E. coli* WP2 deneylerinde kullanılan *E. coli* WP2*uvrA* mutant bakteri ırkının triptofan oksotrofu olduğunun gösterilmesi amacıyla yapılmıştır. Gecelik kültürü hazırlanan bakteri minimal glukoz agar ve triptofanlı minimal glukoz agar (1000 ml MGA + 8 ml %0,4'lük Triptofan çözeltisi) içeren petrilere ekilmiştir. 37 °C' de 24 saat inkübasyonun ardından petrilereki üreme durumu kontrol edilmiştir. Deney örneklerinden sadece triptofanlı minimal glukoz agar petrilere üreme görülmesi kullanılan test bakterisinin triptofan oksotrofu olduğunu göstermektedir (Mortelmans ve Riccio, 2000).

### **2.2.6c. *uvrA* ve *uvrB* Mutasyonları**

Kullanılan test organizmalarından *E. coli* mutant bakteri ırkı *uvrA*, *S. typhimurium* ırkları ise *uvrB* mutasyonu taşımaktadır. Bu mutasyonların varlığı ultra viyole ışınlar duyarlılık testi ile ölçülmüştür. Bu testte, gecelik kültürleri hazırlanan bakteriler nutrient agar besiyeri içeren petrilere tüm yüzeye yayılacak şekilde ekilmişlerdir. Steril kabin içerisinde kapakları açılan petrilere %50'lik kısımları UV ışınlarına karşı geçirgen

olmayan alüminyum folyo ile kaplanmış ve bu haldeki petriker 30 watt gücündeki UV lambası altında 10 saniye boyunca ışınlar maruz bırakılmıştır. Bu işlemin ardından kapakları yeniden kapatılan petriker 37 °C’ de 24 saat inkübasyona bırakılmış ve daha sonra bakterilerin üreme durumları kontrol edilmiştir. UV ışınlarına maruz kalan bölgede üreme olmamasına karşın, alüminyum folyo ile kapatılan bölgelerde üremenin görülmesi test bakterilerinin *uvrA* ve *uvrB* mutasyonlarını taşıdıklarını göstermektedir (Mortelmans ve Riccio, 2000; Mortelmans ve Zeiger, 2000).

#### **2.2.6d. *rfa* Mutasyonu**

Bu test, Ames deneylerinde kullanılan *S. typhimurium* TA1535 ve TA1537 mutant bakteri ırklarının *rfa* mutasyonu taşıdıklarını gösterilmesi amacıyla yapılmıştır. Bu testte, gecelik kültürleri hazırlanan bakteriler nutrient agar besiyeri içeren petrilere tüm yüzeye yayılacak şekilde ekilmişlerdir. Aynı zamanda filtre kağıdından diskler hazırlanmış ve her bir diske 10 µl %0,1’lik kristal viyole çözeltisi emdirilmiştir. Daha sonra bu diskler petrikerin ortalarına yerleştirilmiş ve petriker 37 °C’ de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Sürenin sonunda disklerin etrafında görülen bakteri üremesi olmayan şeffaf alan test bakterilerinin *rfa* mutasyonu taşıdığını göstermektedir (Mortelmans ve Zeiger, 2000).

#### **2.2.7. Kendiliğinden Geri Döner Koloni Sayılarının Belirlenmesi**

Kültürlerin canlandırılması esnasında çok düşük oranlarda kendiliğinden meydana gelen mutasyonlar (spontan mutasyon) kültür içerisindeki bazı bakterilerin oksotrof formdan (*S. typhimurium* için  $his^-$ , *E. coli* için  $trp^-$ ) prototrof forma (*S. typhimurium* için  $his^+$ , *E. coli* için  $trp^+$ ) dönüşmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle mutajenite ve antimutajenite çalışmalarından elde edilen sonuçlarda meydana gelebilecek sapmaların önlenmesi için her deneyden önce kullanılan çalışma kültürlerindeki kendiliğinden geri döner koloni sayılarının belirlenmesi gerekmektedir. Bunu sağlamak amacıyla 45 °C sıcaklığında 2 ml eritilmiş histidin/biyotin çözeltili top agar içeren deney tüplerinin her birine gecelik bakteri kültürlerinden (O.D.<sub>540</sub>–0,1–0,2) 100 µl ilave edilmiş ve iyice karıştırıldıktan sonra minimal glukoz agar petrikerine dökülmüştür. Karışımın petri yüzeyine iyice yayılması sağlandıktan sonra petriker 37 °C’de 48 saat inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin ardından petrikerde gelişen kolonilerin sayılmasıyla her bir bakteri

ırkı için “kendiliğinden geri dönen koloni sayısı” belirlendi (Mortelmans ve Riccio, 2000; Mortelmans ve Zeiger, 2000).

### **2.2.8. Pozitif Mutajenlerin ve Test Materyallerinin Uygulama Konsantrasyonlarının Belirlenmesi**

Bu çalışmada kullanılan *E. coli* WP2uvrA, *S. typhimurium* TA1535 ve TA1537 mutant bakteri suşları için pozitif mutajenler olarak sırasıyla *N*-Metil-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidin (MNNG), sodyum azid (NaN<sub>3</sub>) ve 9-Aminoakridin (9-AA) maddeleri kullanılmıştır. Yapılan mutajenite ve antimutajenite deneylerinden elde edilecek sonuçların sağlıklı değerlendirilebilmesi için pozitif mutajen uygulamalarından 48 saat sonra bu petrielerde 300-700 geri dönen koloni gözlenmesi gerekmektedir. Belirtilen miktarda etkiye sahip pozitif mutajen konsantrasyonlarının belirlenmesi amacıyla çeşitli yoğunluklarda mutajen çözeltileri hazırlanmış ve test bakterileri üzerine uygulanmıştır. Bu deneylerde 45 °C sıcaklığında 2 ml eritilmiş histidin/biyotin çözeltili top agar içeren deney tüplerinin her birine gecelik bakteri kültürlerinden (540nm–0,1-0,2) 100µl ve 50µl değişik konsantrasyonlardaki mutajen çözeltileri ilave edildi. Karıştırıldıktan sonra minimal glukoz agar petrilere dökülen karışımın petri yüzeyine iyice yayılması sağlandı ve petrieler 37 °C’ de 48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresinin ardından kolonilerin sayılmasıyla her bir mutajen madde için uygun konsantrasyon belirlendi.

Ayrıca mutajenite ve antimutajenite deneylerinde kullanılmadan önce ligand ve ligandların metal komplekslerinin test mikroorganizmaları üzerine olan sitotoksik etkilerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu maddelerin deney koşullarında uygulanabilecek en uygun dozlarını araştırmak amacıyla sitotoksik etki belirleme deneyleri yapılmıştır. Bu deneylerde gecelik bakteri kültürleri her bir petriye yaklaşık 1000 koloni düşecek şekilde seyreltilmiştir. İçerisinde 45 °C sıcaklığında 2 ml eritilmiş histidin/biyotin çözeltili top agar bulunan deney tüplerinin her birine bu kültürlerden 100µl ve değişik konsantrasyonlardaki test materyali (ligand ve ligandın metal kompleksleri) çözeltilisi ilave edildi. Bu karışım nutrient agar petrilere döküldükten sonra yüzeye iyice yayılması sağlandı ve 37 °C’ de 48 saat inkübasyona bırakıldı. Bu test sisteminde deneylerden elde edilecek sonuçların değerlendirmek amacıyla test materyalinin ortama eklenmediği negatif kontrol grupları hazırlandı ve 48 saatlik

inkübasyonun ardından deney gruplarında ve kontrol gruplarında gelişen kolonilerin sayılması ve birbiri ile kıyaslanması sonucunda test materyalinin uygulanan konsantrasyonlarda bakteriler üzerine olan sitotoksik etkileri belirlendi. Negatif kontroldeki koloni sayısının %80'inden daha az koloni gelişmesine olanak sağlayan test maddesi konsantrasyonları sitotoksik olarak tanımlanmış ve çalışmalarda kullanılmamıştır (Edenharder ve Grünhage, 2003).

### **2.2.9. Test Suşlarının Saklanması ve Gecelik Kültürlerin Hazırlanması**

*E. coli* ve *S. typhimurium* mutant bakteri suşlarının uzun dönem saklanması onların uygun yöntemlerle -87 °C'de dondurulmaları ile sağlanmaktadır. Genetik özellikleri doğrulanan bakteriler nutrient broth besiyerinde  $1-2 \times 10^9$  bakteri/ml (O.D.<sub>540</sub>-0,1-0,2) yoğunluk olacak şekilde geliştirildi. Daha sonra ortama son konsantrasyonu %10 olacak şekilde gliserol eklendi ve iyice karışması sağlandı. Kültür 1 ml hacimlerde bölünerek steril eppendorf tüplerine aktarıldı. Bu tüpler kuru buz içerisinde dondurulduktan sonra -87 °C'de saklandı.

Mutajenite ve antimutajenite deneylerinde kullanılacak olan gecelik kültürler -87 °C'deki stoklardan hazırlandı. Bu işlem oda sıcaklığında çözülmüş olan stok kültürün nutrient broth besiyeri içerisine inoküle edilmesiyle yapıldı. İnokülasyonun ardından taze kültürler oda sıcaklığında, karanlıkta 4 saat bekletildi. Daha sonra 37 °C'de 120 rpm hızda yaklaşık bir gece (11-14 saat) çalkalamalı inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin ardından inkübatörden çıkarılan kültürler deney zamanına kadar oda ısısında karanlıkta bekletildi (Mortelmans ve Riccio, 2000; Mortelmans ve Zeiger, 2000).

### **2.2.10. Mutajenite ve Antimutajenite Deneyleri**

*S. typhimurium* mutant bakteri suşları ile yapılan mutajenite deneylerinde; 45 °C sıcaklığında 2 ml histidin/biyotin çözeltili top agar içeren deney tüplerine 50 µl test materyali, 500 µl sodyum fosfat tamponu (0,1mM-pH 7,4), 100 µl gecelik bakteri kültürü (O.D.<sub>540</sub>-0,1-0,2) eklendi ve 3 sn düşük hızda vortex uygulanarak karışması sağlandı. Hazırlanan bu karışım minimal glukoz agarlı petrilere dökülerek tüm yüzeye iyice yayılması sağlandı. 37 °C'de 48 saatlik inkübasyonun ardından bu petrilere oluşan koloniler sayılarak sonuçlar değerlendirildi.



Aynı bakteri suşları ile yapılan antimutajenite deneylerinde benzer şekilde 45 °C sıcaklıkta 2 ml histidin/biyotin çözeltili top agar içeren deney tüplerine 50 µl test materyali, 50 µl test suşuna spesifik mutajen madde çözeltisi, 500 µl sodyum fosfat tamponu (0,1 mM-pH 7,4), 100 µl gecelik bakteri kültürü (O.D.<sub>540</sub>-0,1-0,2) eklendi ve 3 saniye düşük hızda vortex uygulanarak karışması sağlandı. Hazırlanan bu karışım minimal glukoz agarlı petrilere dökülerek tüm yüzeye iyice yayılması sağlandı ve 37 °C' de 48 saatlik inkübasyonun ardından bu petrilere oluşan koloniler sayılarak sonuçlar değerlendirildi (Mortelmans ve Zeiger, 2000).

Yukarıda Ames/*Salmonella* testi için tanımlanan mutajenite ve antimutajenite deney protokollerinin tamamı *E. coli* WP2 test sistemi için de uygulanabilir niteliktedir (Mortelmans ve Riccio, 2000). Bu test suşu ile yapılan mutajenite ve antimutajenite araştırmalarındaki tek deneysel fark, Ames/*Salmonella* testinde kullanılan histidin/biyotin çözeltili top agar yerine triptofan çözeltili top agar kullanılmıştır.

Yapılan tüm testlerde deney materyalinin minimal glukoz agarlı petrilere yüzeylerine homojen olarak yayılması amacıyla karıştırma, dökme ve yayma işlemlerinin tümü 20 saniyeden daha az bir sürede yapılmıştır. Bu çalışmaların negatif kontrolleri test materyalinin yerine aynı miktarda bu materyalin çözücüsünün eklenmesiyle, pozitif kontrolleri ise test materyalinin yerine aynı miktarda kullanılan bakteri suşuna spesifik olan mutajen madde çözeltisinin eklenmesiyle hazırlanmıştır.

### **2.2.11. Sonuçların Değerlendirilmesi**

Çalışmamızda denemeler üç tekrarlı olarak yapılmış ve elde edilen sonuçların istatistik önemleri SPSS 17,0 istatistik programı kullanılarak ANOVA ve Tukey testleri ile analiz edilmiştir. Maya delesyon ve Ames/*Salmonelle* test sistemleri kullanılarak yapılan antimutajenite çalışmalarında % inhibisyon oranlarının hesaplanması için aşağıdaki formül kullanılmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (1 - T/M) \times 100$$

T : Mutajen ve test materyali varlığında oluşan koloni sayısı (Deney gurubu)

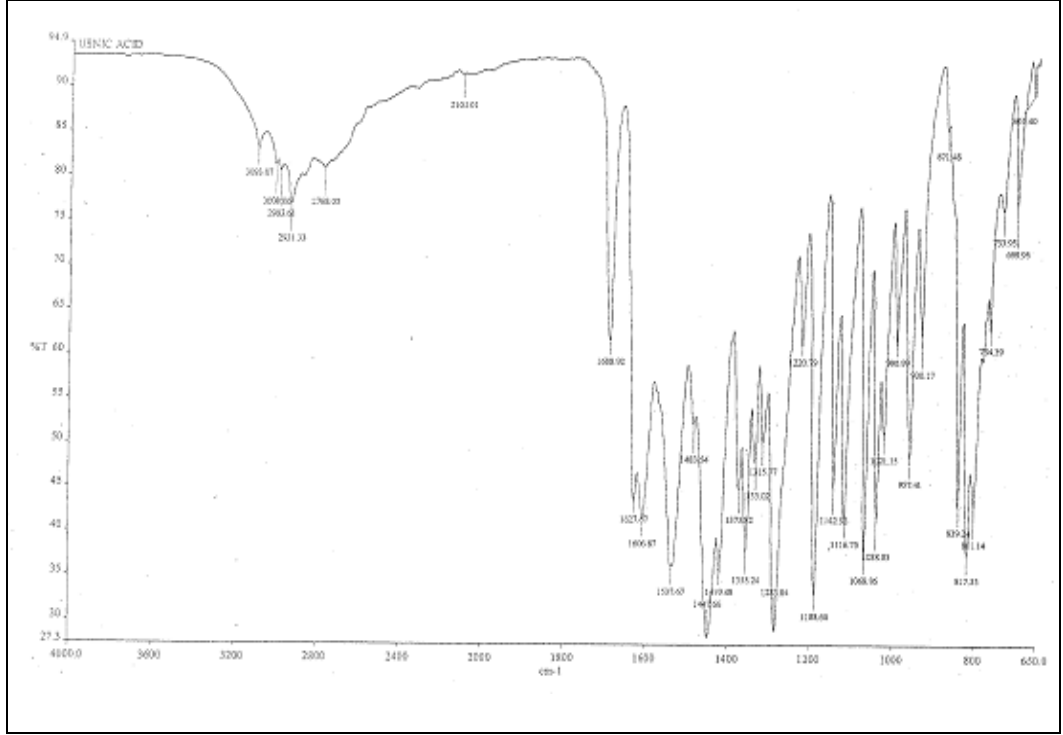
M : Sadece mutajen varlığında oluşan koloni sayısı (Pozitif kontrol)

İnhibisyon oranları %25-40 arası olanlar orta dereceli, %40'tan daha yüksek olanlar güçlü antimutajenik olarak değerlendirilmiştir. İnhibisyon oranları %25 den daha az olan uygulamalar antimutajenik olarak kabul edilmemiştir (Özbek, 2006; Gulluce ve ark., 2010).

### 3. BULGULAR

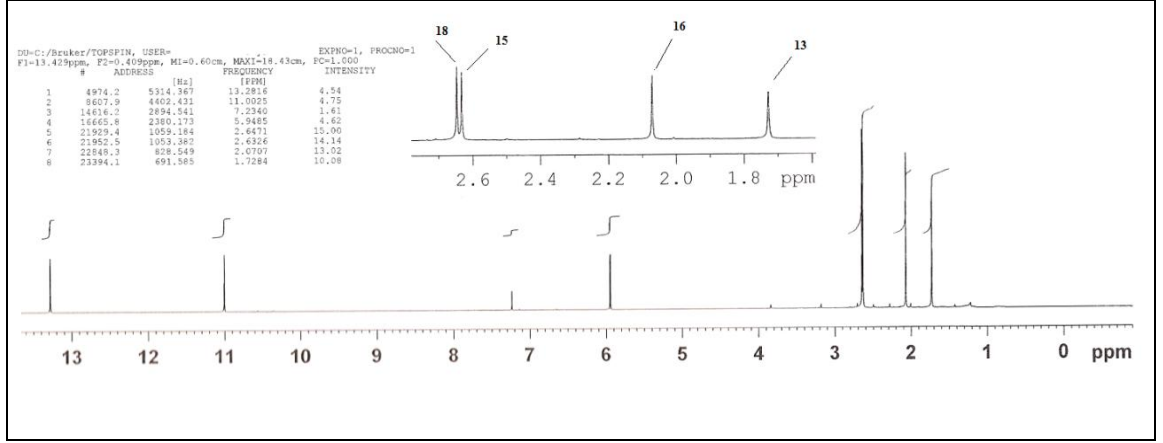
#### 3.1. Saflaştırılan Usnik Asit'e ait Spektral Bulgular

*U. longissima* liken örneğinin (1500 g) dietileter ekstresinden 64,3 g usnik asit %42,8 verimle, koyu sarı, iğnemsî kristaller halinde saflaştırıldı. Usnik asit İTK da usnik asit'e ait leke UV<sub>254</sub> nm ve UV<sub>365</sub> nm de mor renkli olduğu görüldü. UV<sub>254</sub> nm de mor renk vermesi maddenin fenolik karakterli olduğunu gösterir (Erdik, 1998; Tanker ve Sakar, 1991). Usnik asit UV-Visible spektrumunda bir fenolik karakterli maddelerden beklenildiği gibi kloroform-metanol (9:1) çözücü sisteminde, 247 ve 287 nm de maksimum absorbanlar vermiştir (Erdik, 1998; Tanker ve Sakar, 1991). Usnik asitin kimyasal yapısı FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT <sup>13</sup>C-NMR, HMQC, HMBC yöntemleri ile doğrulandı. Usnik asitin spektral verileri daha önceki literatür bilgileri ile doğrulanmıştır (Culberson, 1969; Huneck ve Yoshimura, 1996; Halıcı, 2005,2008). Usnik asitin IR spektrumunda (Şekil 3.1) 2931 cm<sup>-1</sup> titreşim bandı moleküldeki az sayıdaki -CH<sub>3</sub> gruplarındaki C-H titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Moleküldeki -OH titreşim bantları molekül içi hidrojen bağlarından dolayı daha aşağı alana kaymış ve 2950 cm<sup>-1</sup> civarında zayıf olarak gözlenmiştir. Moleküldeki üç adet karbonil grubuna ait titreşim bandları 1689 cm<sup>-1</sup>, 1628 cm<sup>-1</sup> ve 1607 cm<sup>-1</sup> de gözlenmiştir. 1200-1538 cm<sup>-1</sup> dalga boyu aralığındaki çok fazla sayıdaki kuvvetli absorbanları moleküldeki aromatik ve olefinik C=C titreşimlerinden ileri gelmektedir. Moleküldeki C-O bağlarına ait titreşim bantları 1069 cm<sup>-1</sup>, 1117 cm<sup>-1</sup>, 1143 cm<sup>-1</sup> de gözlenmiştir (Fessenden, 1990,2001; Erdik, 1998; Vollhard ve Schore, 2011).



**Şekil 3.1.** Usnik asitin FT-IR spektrumu

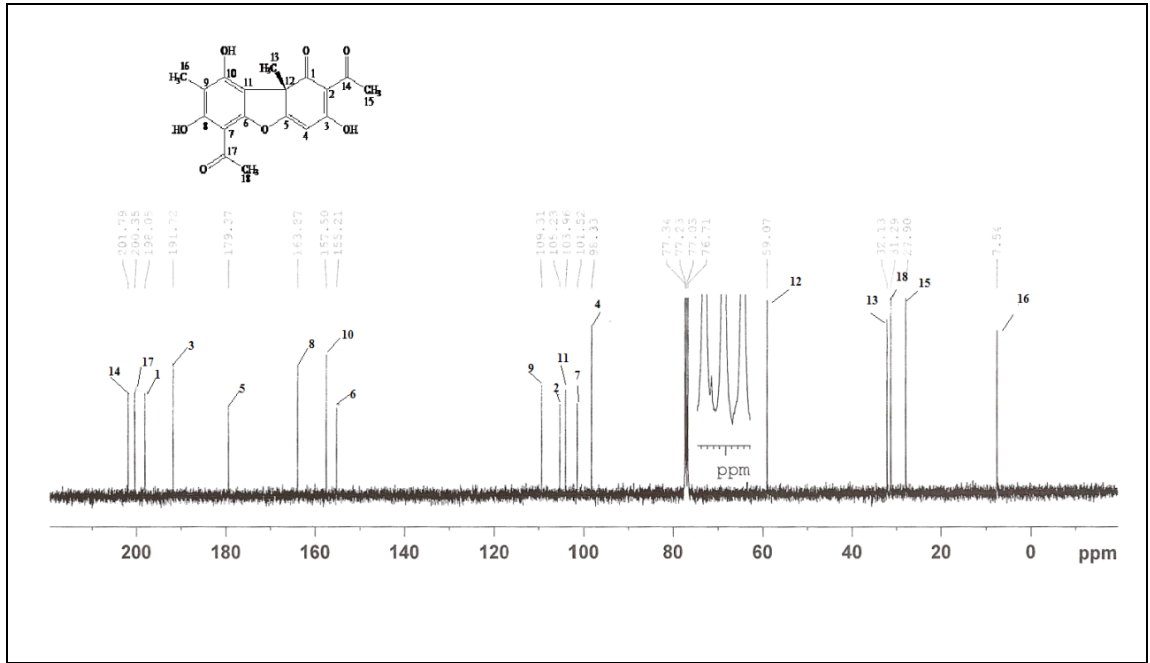
Usnik asitin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (Şekil 3.2) toplam beş farklı singlet, proton sinyali gözlenmiştir. Bu bilgiler bize tüm protonların başka protonlarla etkileşmediğini göstermektedir. Spektrumda  $\delta=2,65$  ppm ( $\text{CH}_3$ -18),  $\delta=2,63$  ppm ( $\text{CH}_3$ -15),  $\delta=2,07$  ppm ( $\text{CH}_3$ -16) ve  $\delta=1,74$  ppm de ( $\text{CH}_3$ -13) gözlenen dört adet singlet sinyal moleküldeki - $\text{CH}_3$  protonlarına aittir. İntegrasyon ile altı protona ait olduğu belirlenmiş olan  $\delta=2,65$  ve  $\delta=2,60$  ppm'deki protonlara ait sinyallerin karbonil gruplarına bağlı - $\text{CH}_3$  sinyalleri olduğu belirlenmiştir. Bu bilgiler molekülde toplam dört metil grubunun olduğunu göstermektedir. Olefinik H-2' protonu  $\delta=5,96$  ppm de rezonans olmuştur. Aromatik -OH hidrojenlerine ait sinyaller ise  $\delta=11,00$  ppm ve  $\delta=13,28$  ppm de gözlenmiştir.



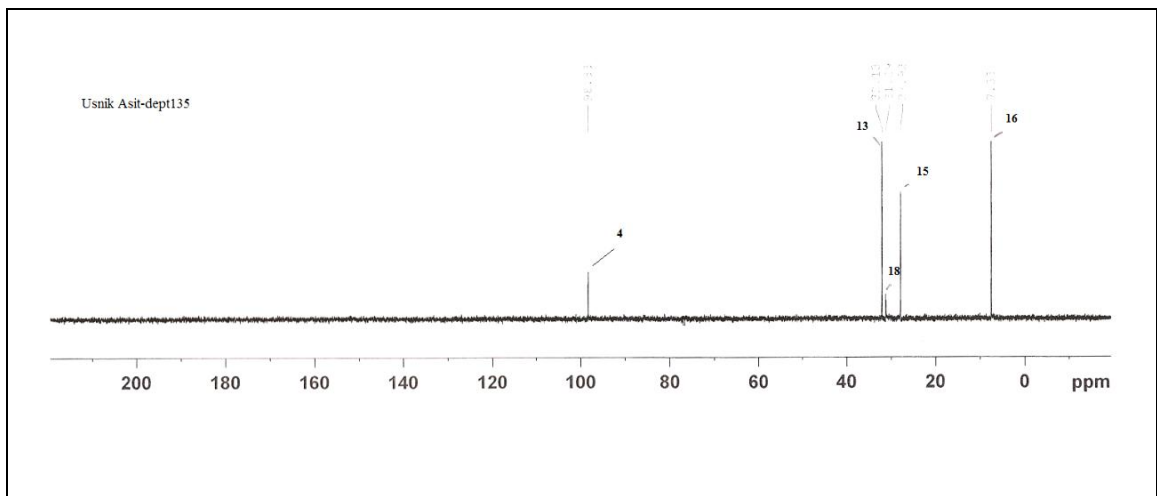
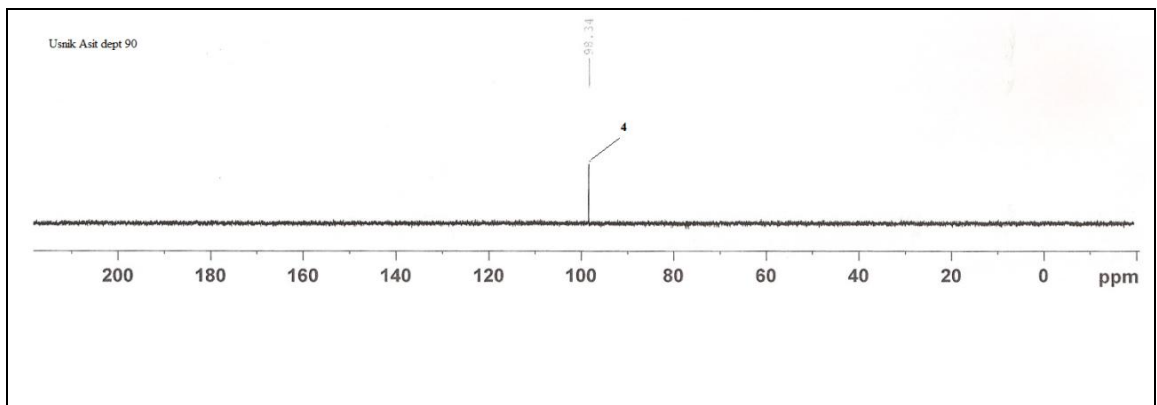
**Şekil 3.2.** Usnik asitin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

Usnik asitin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (Şekil 3.3) toplam on sekiz adet C sinyali gözlenmiştir.  $\delta=5-40$  ppm arasında gözlenen 4 adet C sinyali moleküldeki metil grupları karbonlarına ait sinyallerdir. C-12 karbon sinyali ise  $\delta=61,1$  ppm de rezonans olmuştur. Moleküldeki 3 adet, C-14, C-17 ve C-1 karbonil karbonlarına ait sinyaller sırasıyla  $\delta=201,8$  ppm,  $\delta=200,4$  ppm ve  $\delta=198,1$  ppm de gözlenmiştir. Molekülde 3, 5, 8, 10 ve 6 numaralı aromatik ve olefinik C atomlarına ait sinyaller oksijen atomunun indüktif etkisinden dolayı, aşağı alanda  $\delta=155-195$  ppm arasında gözlenmiştir. C-4 tersiyer C atomu ise  $\delta=98,3$  ppm de rezonans olmuştur. Diğer karbon sinyalleri de usnik asitin kimyasal yapısıyla tam bir uyum halindedir. Usnik asitin  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri Çizelge 3.1 de verilmiştir.

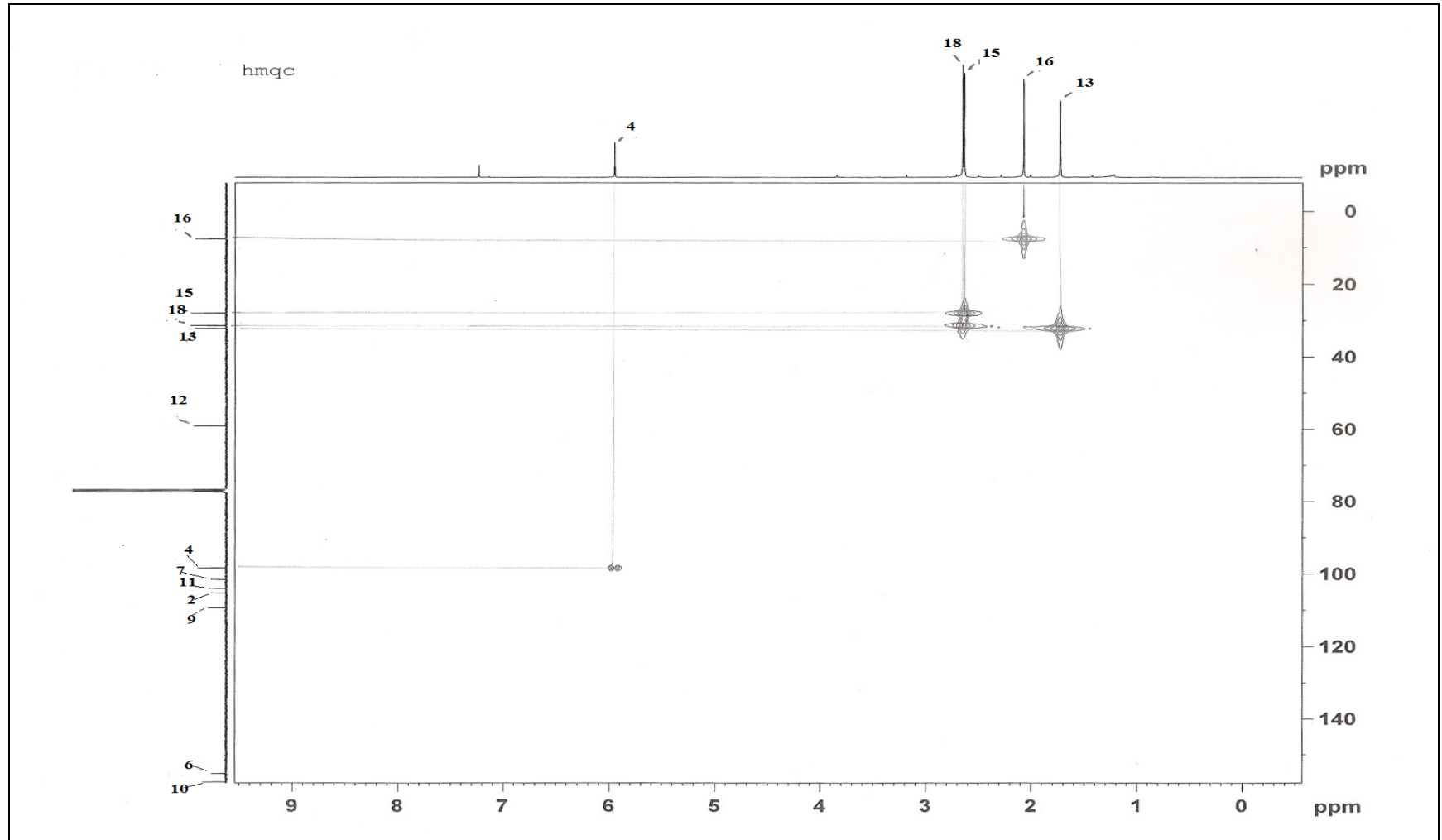
Bileşiğin DEPT  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Şekil 3.4) da usnik asitin kimyasal yapısı ile uyum halindedir. Spektrumdan görüleceği üzere DEPT135 spektrumunda hidrojen taşıyan 13, 18, 15 ve 16 numaralı  $-\text{CH}_3$  karbon sinyalleri ile C-4' e ait  $-\text{CH}$  karbon sinyali gözlenmiştir. DEPT90 spektrumundan molekülün sadece bir adet  $-\text{CH}$  karbonu (C-4) taşıdığı açıkça görülmektedir. Bileşiğin HMQC (Şekil 3.5 ve 3.6) ve HMBC (Şekil 3.7 ve 3.8) spektrumları da usnik asitin kimyasal yapısını doğrulamaktadır. Bu spektral verilerin yorumlanması ile bileşikteki her bir protonun ve karbonun kimyasal kayma değerleri ayrıntılı olarak saptanmıştır (Çizelge 3.1). Ayrıca bileşiğin HMBC spektrumunun yorumlanması ile elde edilen heteronükleer uzun bağ etkileşimleri Şekil 3.9 da gösterilmiştir.



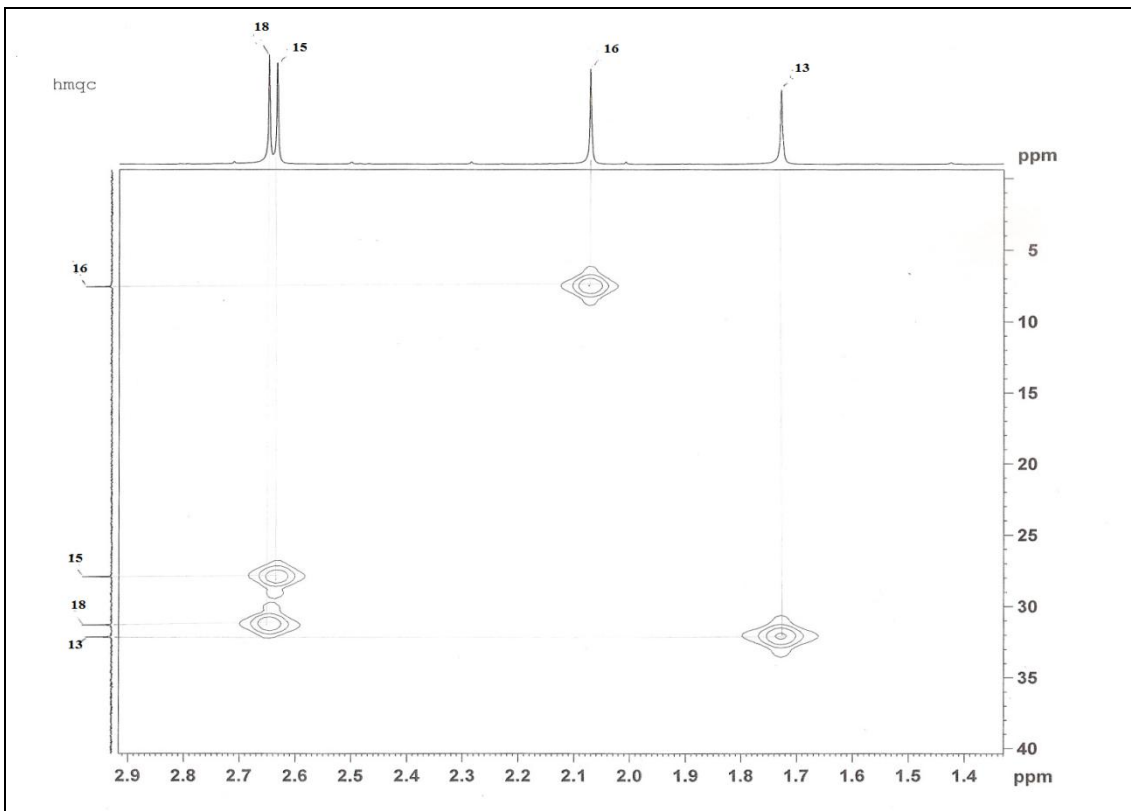
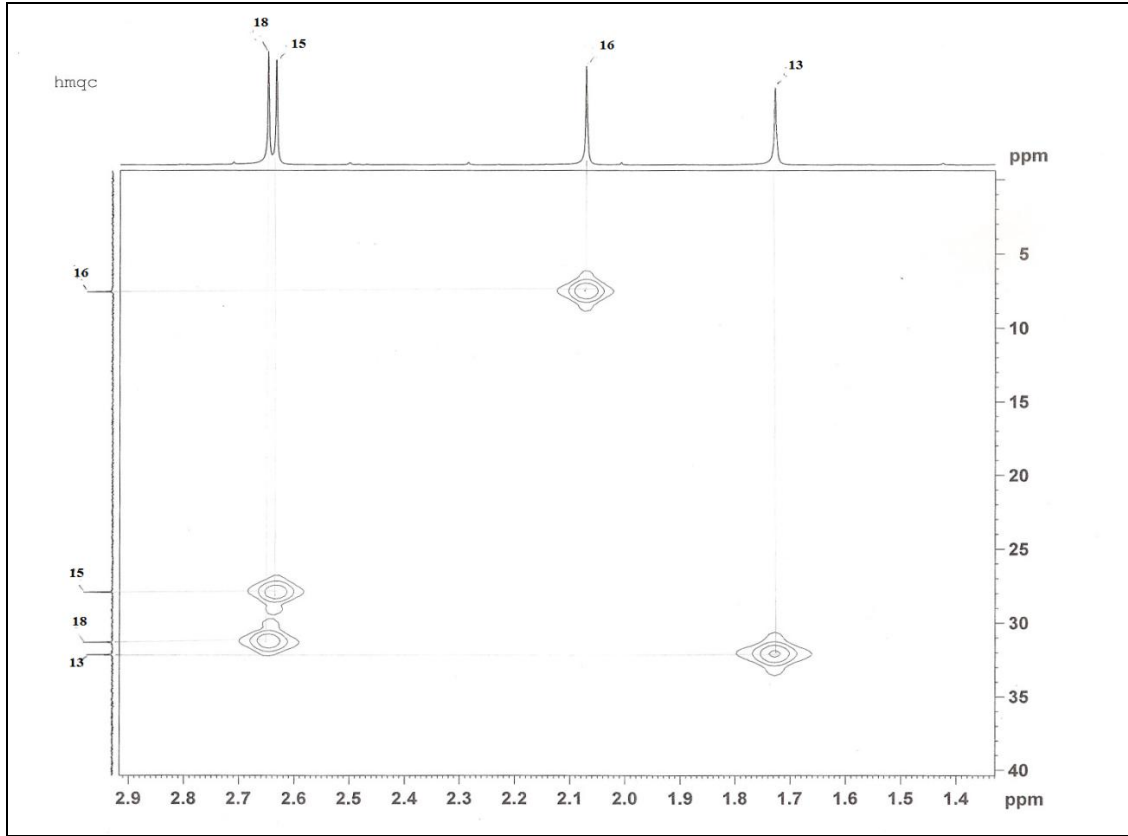
Şekil 3.3. Usnik asitin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



Şekil 3.4. Usnik asitin DEPT135 ve DEPT90  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

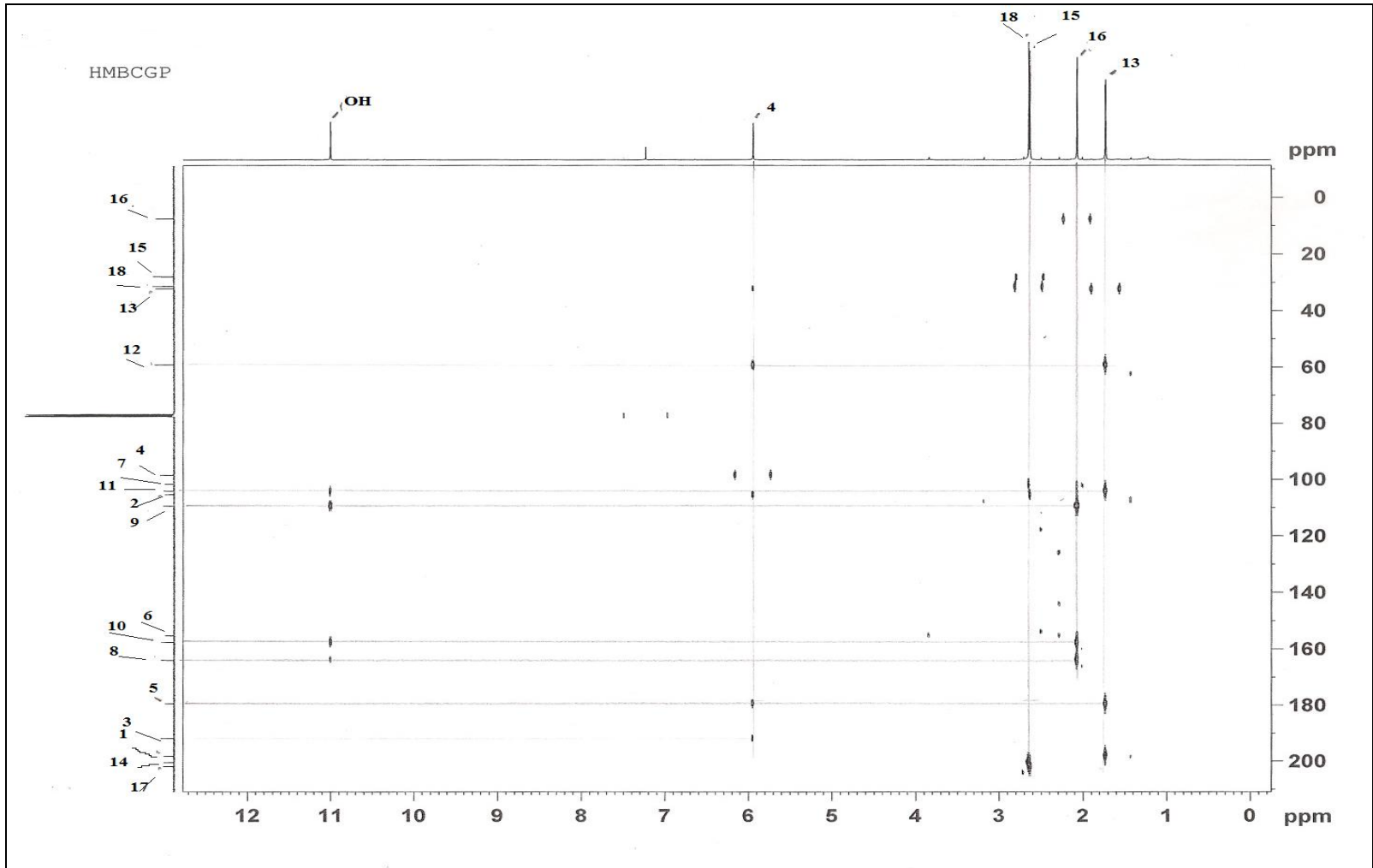


Şekil 3.5. Usnik asitin HMQC spektrumu (CDCl<sub>3</sub>)

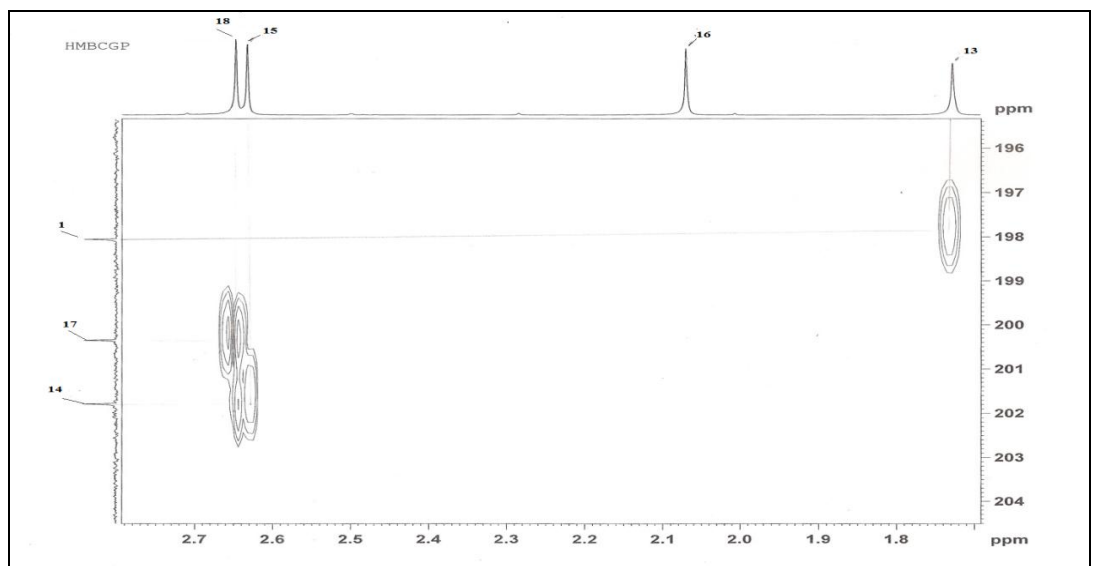
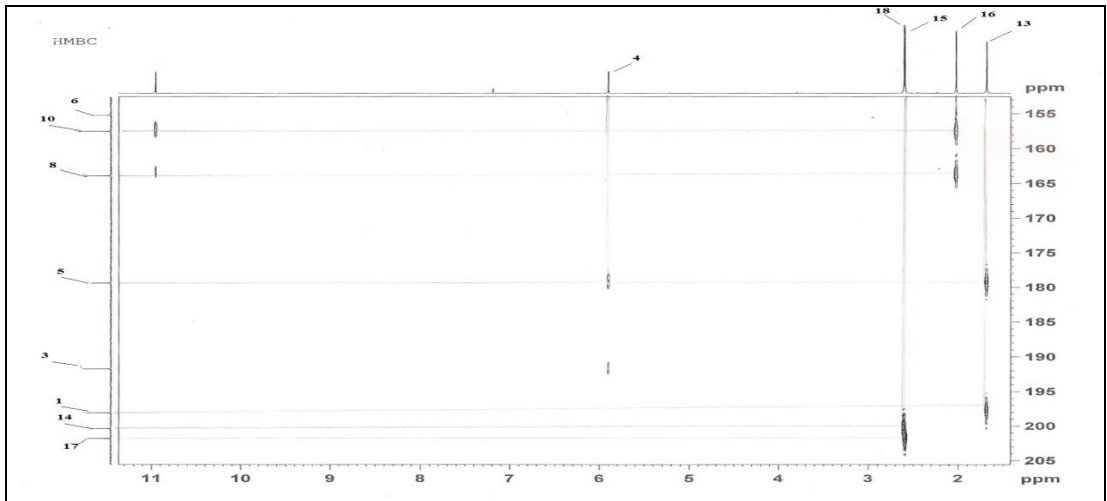
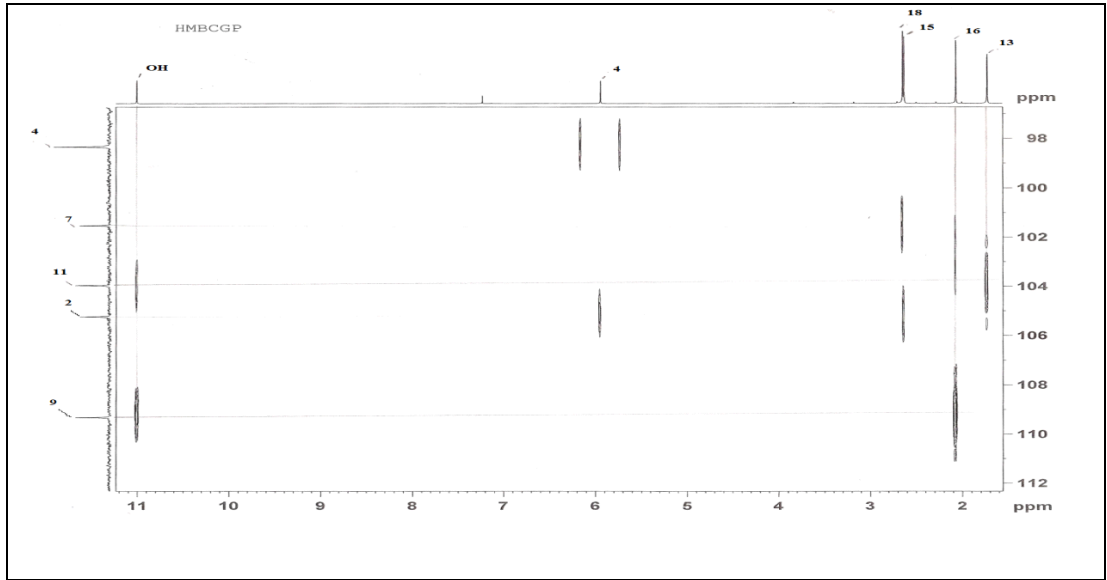


Şekil 3.6. Usnik asitin HMQC spektrumu (açılmış spektrumlar) ( $\text{CDCl}_3$ )





Şekil 3.7. Usnik asitin HMBC spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )

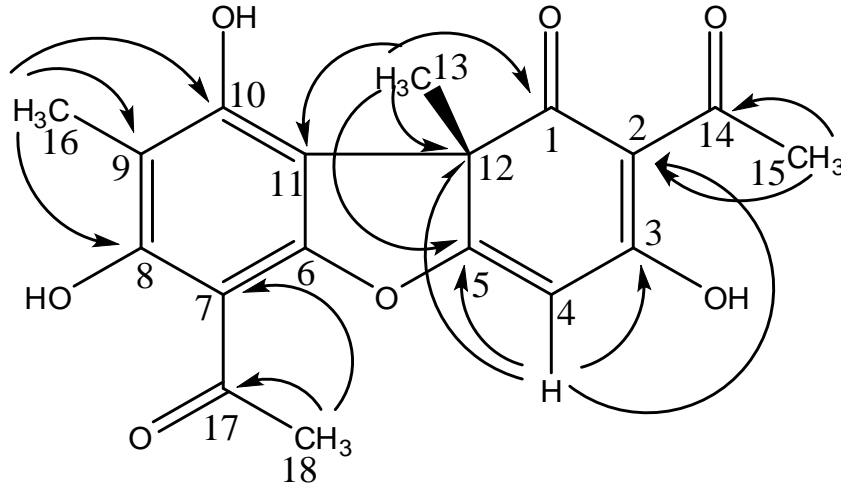


Şekil 3.8. Usnik asitin HMBC spektrumu (açılmış spektrumlar) (CDCl<sub>3</sub>)

**Çizelge 3.1.** CDCl<sub>3</sub> içerisinde usnik asitin <sup>13</sup>C- ve <sup>1</sup>H-NMR verileri (δ, ppm)

C (no)	<sup>13</sup> C (δ)	<sup>1</sup> H (δ)
1	198,0	-
2	105,2	-
3	191,7	-
4	98,3	5,94 <i>s</i>
5	179,3	-
6	155,2	-
7	101,5	-
8	163,8	-
9	109,3	-
10	157,4	-
11	103,9	-
12	59,0	-
13	32,1	1,74 <i>s</i>
14	201,7	-
15	27,8	2,63 <i>s</i>
16	7,5	2,07 <i>s</i>
17	200,3	-
18	31,2	2,65 <i>s</i>

Veriler HMQC, HMBC ve <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY deneysel verileri ile belirlendi.

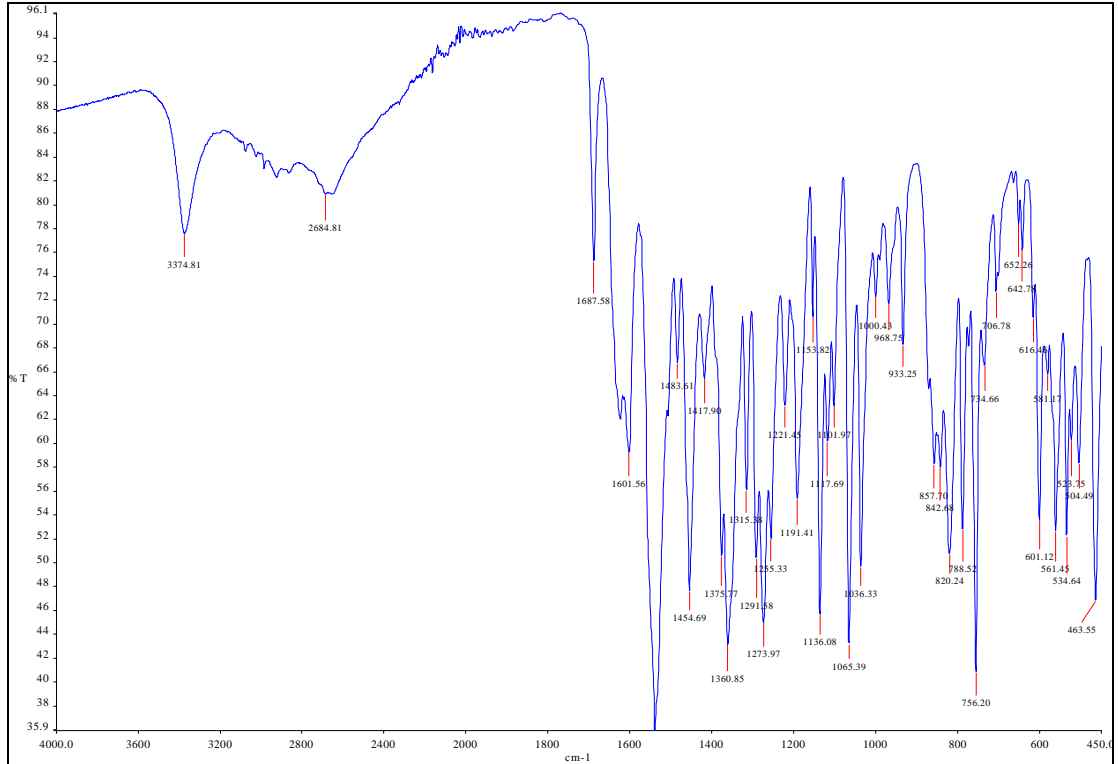


**Şekil 3.9.** Usnik asitin farklı çekirdekler için uzun bağ etkileşimleri

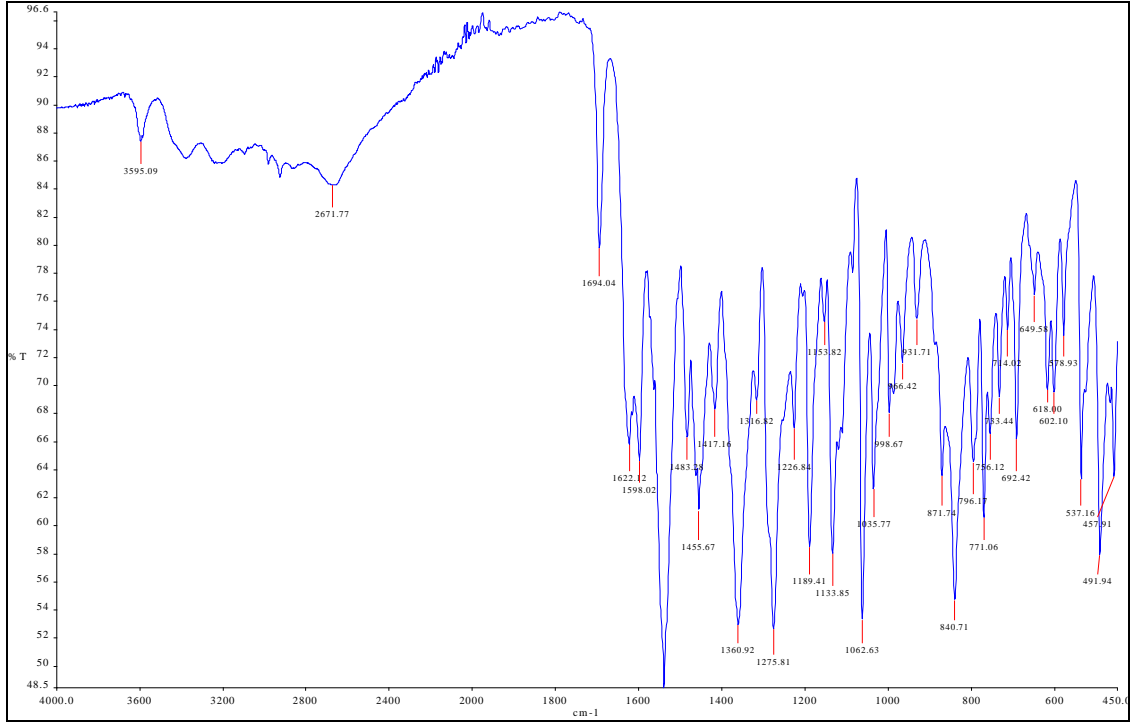
## 3.2. Sentezlenen Ligandların ve Metal Komplekslerine ait Spektral Bulgular ve Yapı Karakterizasyonu

### 3.2.1. Ligandların ve Metal Komplekslerin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

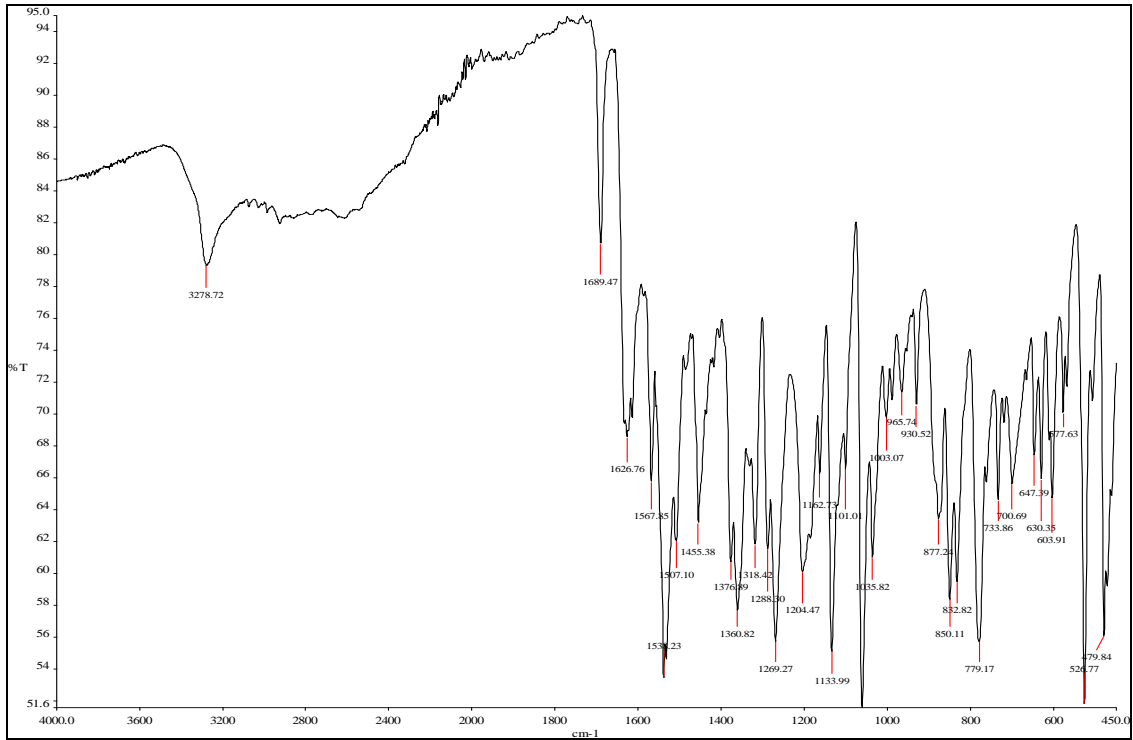
Sentezlenen tüm bileşiklerin FT-MIR spektrumları 450-4000  $\text{cm}^{-1}$  aralığında, metal komplekslerinin FT-FAR spektrumları ise 700-30  $\text{cm}^{-1}$  aralığında taranmıştır. L1, L2 ve L3 ün FT-IR spektrumları Şekil 3.10-3.12 de ve karakteristik FT-IR pikleri de Çizelge 3.2 de verilmiştir. Ayrıca, sentezlenen tüm ligandların ve metal komplekslerinin FT-MIR ve FT-FAR spektrumları ise Ek-1 ve Ek-2 de sunulmuştur. L1, L2 ve L3 ligandlarının FT-MIR ve FT-FAR spektrumları incelendiğinde, karakterizasyonda gerekli olan gerilmeler dikkate alınmış ve yorumlanmıştır. Bunlar, FT-IR spektrumlarında bulunan, aromatik O-H gerilmeleri, aromatik ve alifatik C-H gerilmeleri, aromatik C=C gerilmeleri, C=N gerilmeleri, aromatik C-O gerilmeleri ve FT-FAR spektrumlarında incelediğimiz M-N ve M-O gerilmeleridir.



Şekil 3.10. L1'in FT-IR spektrumu



Şekil 3.11. L2'in FT-IR spektrumu



Şekil 3.12. L3'ün FT-IR spektrumu

Ligandlara ait fenolik -OH gerilmeleri 3270-3580  $\text{cm}^{-1}$  aralığında bir bant olarak gözlenmiştir. Moleküllerde bulunan -OH grubu hidrojeni ile grubun orto pozisyonundaki karbonil oksijeni arasında molekül içi hidrojen bağı oluşması nedeniyle -OH titreşim bandı 2600  $\text{cm}^{-1}$  civarında gözlenmiştir (Erdik, 1998). Aromatik ve alifatik C-H gerilmeleri ise 3080-3000  $\text{cm}^{-1}$  ve 2960-2830  $\text{cm}^{-1}$  civarlarında görünmektedir. 1685  $\text{cm}^{-1}$  civarlarında gözlemlenen orta şiddetteki pik C=O, 1625  $\text{cm}^{-1}$  civarlarında gözlemlenen keskin pik ise C=N titreşimine aittir. Hemen C=N gerilmesinin yanında çatallanmış olan pik ise aromatik C=C gerilmesinden kaynaklanmaktadır. Spektrumda 1560  $\text{cm}^{-1}$  deki keskin bant ise C=C gerilme titreşimine aittir. Moleküldeki C-O bağ titreşimleri, 1290-1100  $\text{cm}^{-1}$  dalga boyu aralığındaki kuvvetli bantları olarak gözlenmiştir.

Metal komplekslerinin FT-FAR spektrumlarında, azometin üzerinden metal koordinasyonundan dolayı, C=N gerilme titreşimlerine ait frekansların ortalama olarak 3-8  $\text{cm}^{-1}$  kadar daha yüksek frekansa kaydığı gözlemlenmiştir. Metal kompleksleri için 700-30  $\text{cm}^{-1}$  aralığında aldığımız FT-FAR spektrumlarında karakteristik olan absorban bantları M-N ve M-O gerilmelerine ait titreşim bantlarıdır (Ek-1, Ek-2). Komplekslerde azometin-metal koordinasyonundan kaynaklanan 460  $\text{cm}^{-1}$  civarındaki bantlar M-N gerilmesine, 420  $\text{cm}^{-1}$  civarında gözlenen ve literatür verileri ile de desteklenen bantlar ise metal-oksijen koordinasyonundan kaynaklanan M-O gerilme titreşimlerine işaret etmektedir. Bu verilerden, azometin azotunun ve orto-konumundaki komşu fenolik oksijen atomunun metal iyonuna koordine olduğu sonucuna varılmıştır.

**Çizelge 3.2.** Ligand ve komplekslerin karakteristik FT-MIR ve FT-FAR absorbands pikleri (cm<sup>-1</sup>)

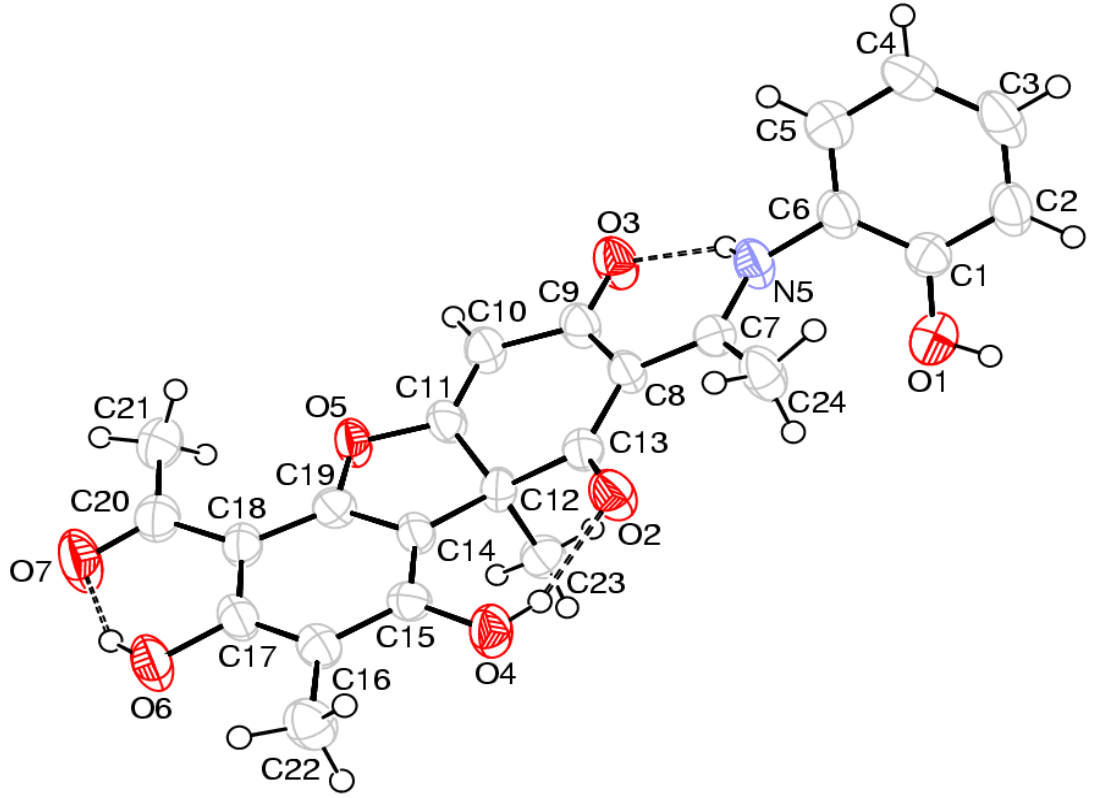
Bileşikler	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{Ar-C-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{CH=N})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C-OH})$	$\nu(\text{M-N})^*$	$\nu(\text{M-O})^*$
<b>L1</b>	3374	2918	2684	1687	1551	1273	-	-
<b>L1-Cu</b>	3376	3002	2655	1687	1542	1274	417	521
<b>L1-Co</b>	3374	2972	2671	1687	1538	1274	418	465
<b>L1-Mn</b>	3366	2923	2586	1688	1550	1274	469	526
<b>L1-Ni</b>	3375	2991	2570	1687	1538	1274	462	519
<b>L2</b>	3595	2930	2671	1694	1575	1275	-	-
<b>L2-Cu</b>	3565	2928	2689	1695	1580	1271	422	518
<b>L2-Co</b>	3475	2924	2699	1695	1576	1270	424	492
<b>L2-Mn</b>	3278	2924	2601	1689	1538	1269	474	525
<b>L2-Ni</b>	3012	2924	2782	1694	1574	1274	473	521
<b>L3</b>	3278	2798	2546	1689	1538	1269	-	-
<b>L3-Cu</b>	3273	2850	2585	1689	1537	1268	418	516
<b>L3-Co</b>	3264	2915	2532	1689	1538	1268	432	478
<b>L3-Mn</b>	3264	2922	2541	1689	1537	1267	479	512
<b>L3-Ni</b>	3263	3075	2555	1689	1538	1269	475	511

\*M-N ve M-O gerilmeleri FT-FAR spektrumlarından alınmıştır.

### 3.2.2. L1'in X-Işınımı Kırınımı Değerlendirilmesi

L1'in sarı kristalleri etanol ile soğutularak kristallendirildi. Seçilmiş bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 3.5 de, kristalografik dataları ise Çizelge 3.3 de verilmiştir. Çizelge 3.4 de ise hidrojen bağları verilmektedir. Kristalografik veri Bruker Kappa APEXII CCD (Mo K<sub>α</sub> radiation ( $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$ ) at T=100(2) K) cihazı ile alınmıştır. Tüm Hidrojen olmayan atomlar anizotropik olarak arıtılmıştır (Sheldrick, 2008; Farrugia, 1997). Hidrojen atomları ise izotropik olarak arıtılmıştır [N-H=0.88(6)  $\text{\AA}$ , U<sub>iso</sub>(H)=0.07(2)  $\text{\AA}^2$ ]. Diğer H atomlarının pozisyonları geometrik olarak 0.93  $\text{\AA}$  (aromatik) ve 0.96  $\text{\AA}$  (CH<sub>3</sub>) olarak hesaplandı.

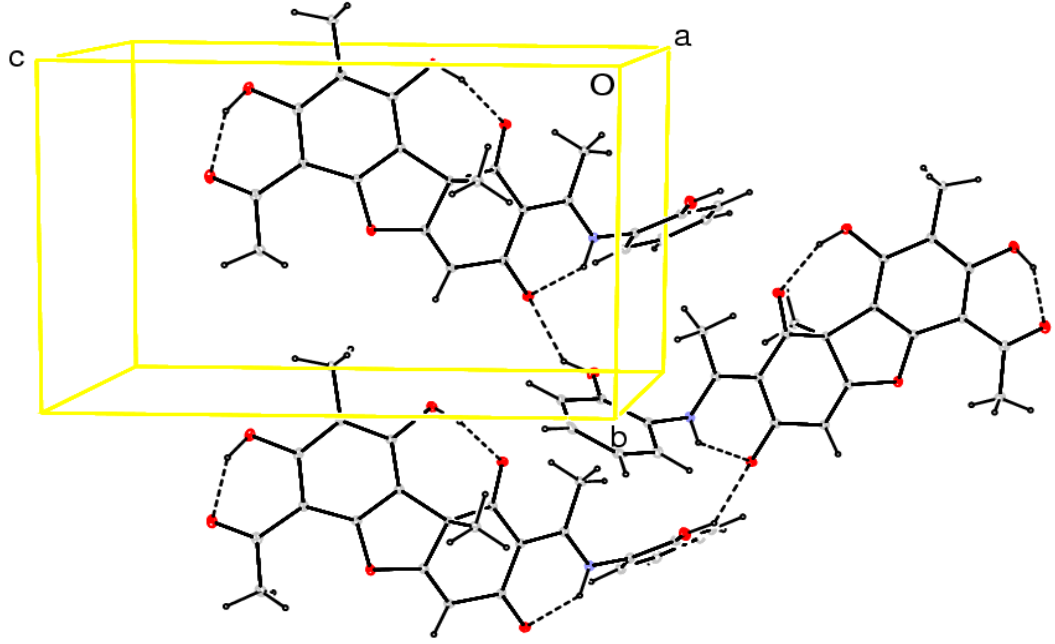
L1'in X-ışını kırınımından elde edilen yapı, spektroskopik ve diğer karakterizasyon verilerini doğrulanmaktadır. L1'in numaralandırılmış kristal moleküler yapısı ve kristal istiflenme diyagramı Şekil 3.13-3.14 de verilmiştir. Benzen halkaları A (C1-C6) ve D (C14-C19) düzlemseldir ve aralarındaki dihedral açı 71.07(18)<sup>o</sup> 'dır. Diğer taraftan B (C8-C13) düzlemini oluşturan atomlar zarf konformasyonuna sahiptir.



**Şekil 3.13.** L1'in ORTEP-3<sup>3</sup> diyagramı. (Elipsoidler %50 olasılık sınırında çizilmiştir. Molekül içi hidrojen bağları, noktalı çizgiler ile belirtilmiştir).

Molekül içi O-H...O ve N-H...O hidrojen bağları altı- ve yedi-üyelî halkaların E (O3/N5/H5A/C7-C9), G (O7/O6/H6/C17/C18/C20) ve F (O2/O4/H4/C12-C15) (Şekil 3.13) bir sonucudur. Altı-üyelî halkalar E ve G genel olarak düzlemsel iken (maksimum sapmalar  $-0.042(5)$  Å (C9 için) ve  $-0.037(6)$  Å (C20 için)), yedi üyelî halka F ise düzlemsel değildir ( $Q_T$ , of  $1.484(11)$  Å). Kristal içerisindeki moleküller arası O-H...O hidrojen bağları b-axis boyunca sonsuz sayıda zincirler oluşturarak, molekülleri H-köprüleri ile birbirine bağlamıştır (Şekil 3.14). Belki de bunun kristal yapısının stabilizasyonuna etkisi olabilir. Ayrıca, kristalde zayıf C-H...  $\pi$  etkileşimleri oluşmaktadır.





**Şekil 3.14.** L1'in kristal istiflenme diyagramı ve birim hücre görünümü. (Molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağları noktalı çizgilerle belirtilmiştir.)

**Çizelge 3.3.** L1'in kristal yapısına ait kristaglorafik veriler

	Veriler ait	
Kapalı Formül	$C_{24}H_{21}NO_7$	
Molekül Ağırlığı (akb)	435.42	
Kristal sistemi	Monoklinik	
Uzay Grubu	$P 2_1$	
Birim Hücre boyutları (Å, °)	$a(\text{Å}) = 7.782(3)$	$\alpha(^{\circ}) = 90.00$
	$b(\text{Å}) = 9.277(3)$	$\beta(^{\circ}) = 100.13(6)$
	$c(\text{Å}) = 14.065(5)$	$\gamma(^{\circ}) = 90.00$
Birim Hücre Hacmi(V) (Å <sup>3</sup> )	999.6(6)	
Birim Hücredeki Molekül Sayısı(Z)	2	
$\mu$ (cm <sup>-1</sup> )	1,07 (Mo K $\alpha$ )	
Yoğunluk $\rho$ (Hesaplanan) (g/cm <sup>-1</sup> )	1,447	
Toplam yansıma sayısı	9667	
Özgün yansıma sayısı	4617	
$R_{\text{int}}$	0,0842	
$2\theta_{\text{max}}$ (°)	57,10	
$T_{\text{min}} / T_{\text{max}}$	0,9696 / 0,9925	
Toplam parametreler	298	
R [ $F^2 > 2\sigma(F^2)$ ]	0,0602	
wR	0,1685	

**Çizelge 3.4.** L1'in Hidrojen bağı geometrisi (Å, °)

<b>D-H...A</b>	<b>D-H</b>	<b>H...A</b>	<b>D...A</b>	<b>D-H...A</b>
O1-H1...O3 <sup>i</sup>	0,82	2,00	2,692(6)	141
O4-H4...O2	0,82	1,85	2,614(5)	155
N5-H5A...O3	0,88(6)	1,83(6)	2,565(6)	139(5)
O6-H6...O7	0,82	1,76	2,504(6)	149
C21-H21B...Cg4 <sup>ii</sup>	0,96	2,95	3,815(6)	150

Symmetry codes: (i)  $1 - x, y - 1/2, -z$ ;  
(ii)  $-x, y + 1/2, 1 - z$ . Cg4 is the centroid of the ring D (C14-C19).

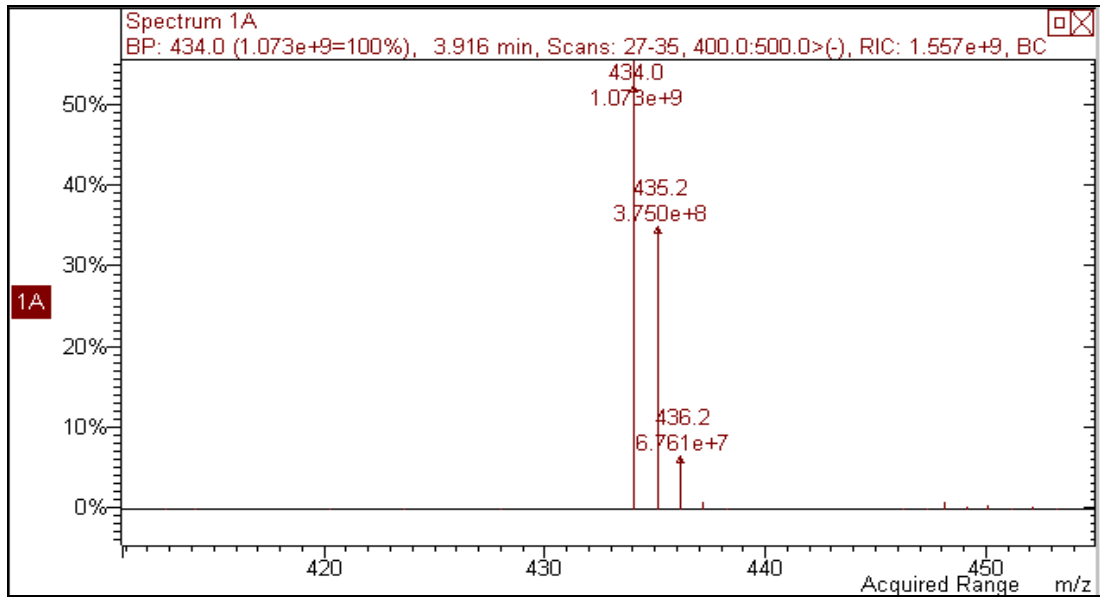
**Çizelge 3.5.** L1' in kimyasal bağ uzunlukları (Å°)

<b>Atom no</b>	<b>Bağ Uzunluğu</b>	<b>Atom no</b>	<b>Bağ Uzunluğu</b>	<b>Atom no</b>	<b>Bağ Uzunluğu</b>
O1-H1	0,820	C3-H3	0,930	C12-C23	1,555 (6)
O2-C13	1,246 (6)	C3-C4	1,370 (8)	C14-C12	1,508 (6)
O3-C9	1,240 (6)	C4-H4A	0,930	C14-C15	1,378 (7)
O4-H4	0,820	C5-C4	1,376 (7)	C14-C19	1,369 (7)
O4-C15	1,359 (6)	C5-H5	0,930	C16-C15	1,99 (7)
O5-C11	1,376 (5)	C6-C1	1,375 (7)	C16-C17	1,389 (7)
O5-C19	1,397 (6)	C6-C5	1,368 (8)	C16-C22	1,491 (7)
O6-H6	0,820	C7-C8	1,429 (6)	C17-C18	1,430 (7)
O6-C17	1,343 (5)	C7-C24	1,483 (7)	C18-C19	1,407 (6)
N5-H5A	0,880 (6)	C8-C9	1,465 (7)	C18-C20	1,454 (7)
N5-C6	1,447 (6)	C8-C13	1,423 (7)	C20-O7	1,251 (6)
N5-C7	1,330 (6)	C9-C10	1,461 (6)	C20-C21	1,468 (8)
C1-O1	1,363 (6)	C10-H10	0,930	C21-H21A,B,C	0,960
C1-C2	1,395 (7)	C11-C10	1,323 (7)	C22-H22 A,B,C	0,960
C2-H2	0,930	C12-C11	1,483 (7)	C23-H23 A,B,C	0,960
C2-C3	1,386 (8)	C12-C13	1,521 (6)	C24-H24 A,B,C	0,960

### 3.2.3. Ligandların ve Metal Komplekslerin NMR Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

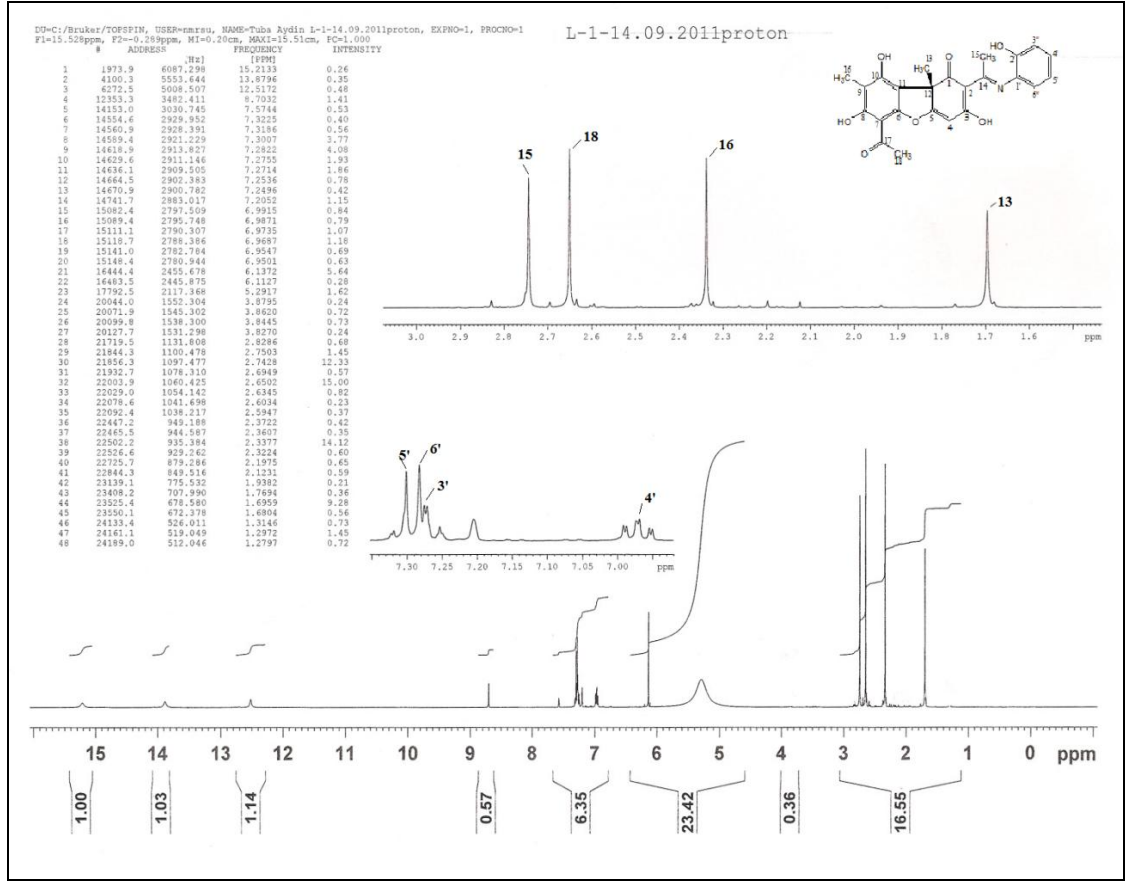
#### 3.2.3.1. L1 ve Metal Kompleksleri

L1' in kütle spektrumunda (negatif iyon modu)(Şekil 3.15)  $m/z=434$ , 435 ve 436 piklerinin gözlenmesi 2-aminofenol molekülünün usnik asit molekülünün karbonil karbonlarından sadece birine bağlanarak Schiff bazı oluşturduğunu açıkça göstermektedir.



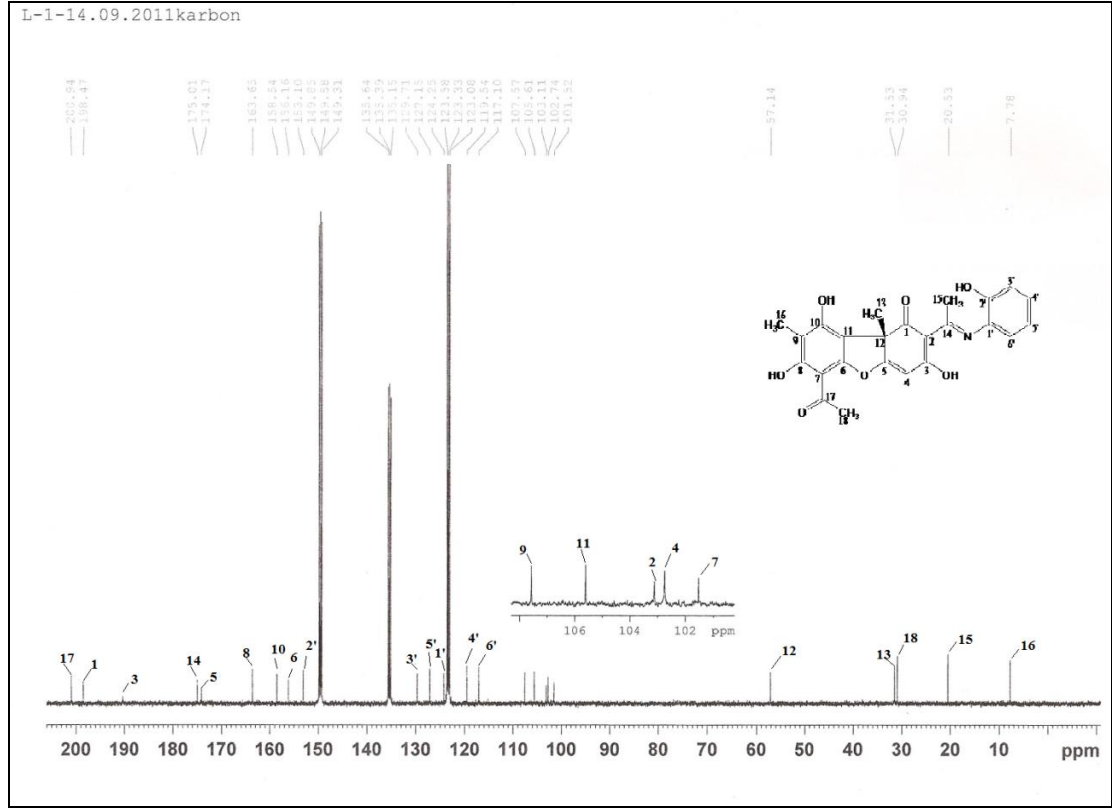
Şekil 3.15. L1'in negatif mod ESI-MS spektrumu

Sentezlenen ligandın  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (Şekil 3.16)  $\delta=7,00-7,40$  ppm arasında gözlenen ilave proton sinyalleri bize 2-aminofenol molekülünün usnik asit molekülüne bağlandığını göstermektedir. Spektrumda  $\delta=6,16$  ppm de H-4 protonuna ait sinyalin integrasyon değerine göre  $\delta=7,00-7,40$  ppm aralığındaki ilave proton sinyallerinin toplam 4 protona tekabül etmesi de 2-aminofenolün usnik aside tek bir karbonil karbonu üzerinden bağlanarak bir Schiff bazı oluşturduğunu göstermektedir. Bu protonlardan H-4' protonu  $\delta=6,97$  ppm de *td* sinyali vermiştir ( $J_1=7,38\text{Hz}$ ,  $J_2=1,84$  Hz). Molekülün 2-aminofenol kısmındaki H-5', H-6' ve H-3'e ait sinyaller birbiri ile karıştığı için tam olarak çözümlenememiştir. Moleküldeki metil gruplarına ait sinyaller  $\delta=1,73$  ppm (H-13),  $\delta=2,37$  ppm (H-16),  $\delta=2,67$  ppm (H-18) ve  $\delta=2,78$  ppm (H-15) gözlenmiştir. OH gruplarına ait sinyaller ise  $\delta=15,26$  ppm,  $\delta=13,91$  ppm ve  $\delta=12,55$  ppm de gözlenmiştir.



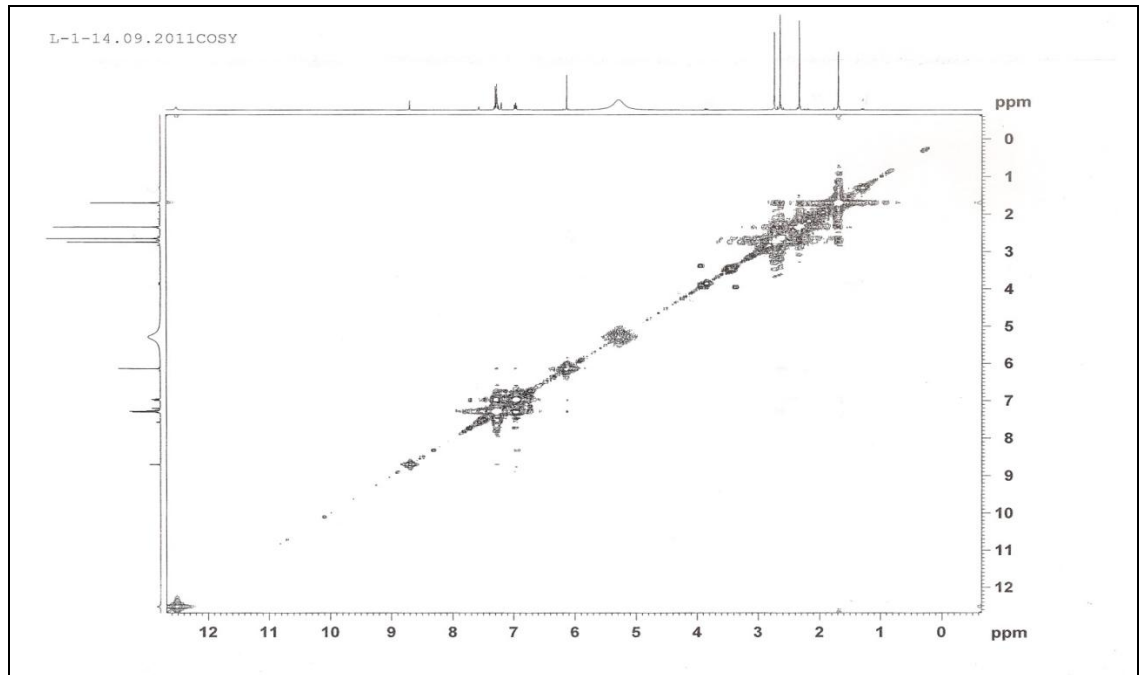
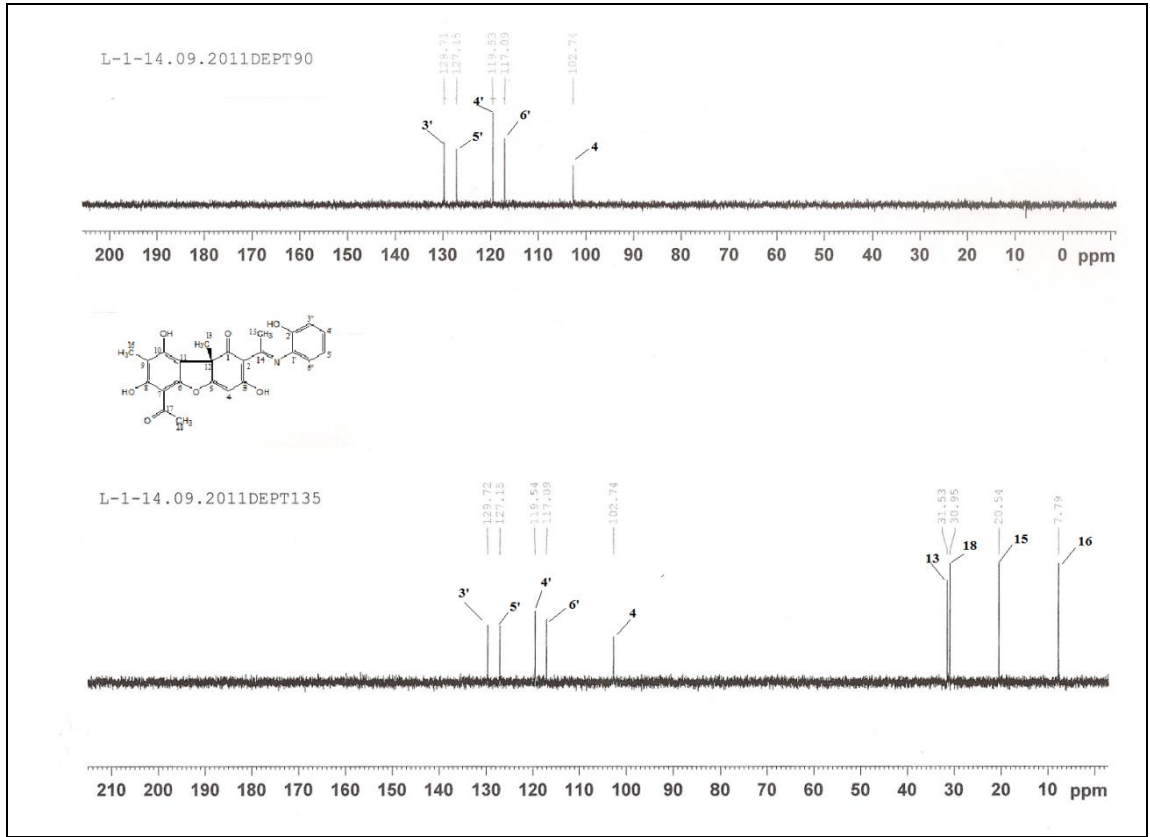
Şekil 3.16. L1' in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Piridin- $\text{d}_5$ )

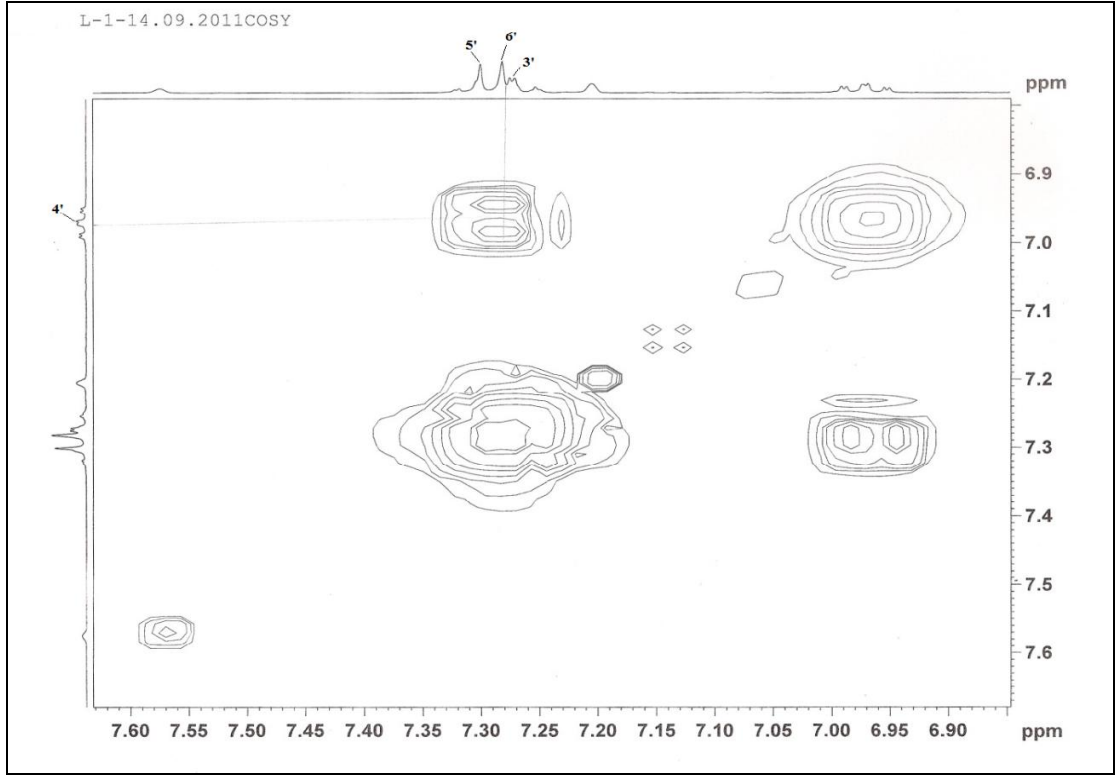
Sentezlenen ligandın  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (Şekil 3.17) toplam 24 adet C sinyali gözlenmiştir. Usnik asitin molekül yapısına uygun olarak 18 karbona ilave olarak 6 C sinyalinin daha gözlenmesi 2-aminofenol, usnik asit'e tek yerden bağlandığı işaret etmektedir. Usnik asit  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (Şekil 3.3)  $\delta=202,26$  ppm'deki C-14'e ait sinyal ligandın  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda daha yukarı alanda,  $\delta=175,0$  ppm de rezonans olması 2-aminofenol'ün C-14 karbonuna bağlandığını göstermektedir. L1'in DEPT  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (Şekil 3.18) 4 adet  $\text{CH}_3$ , 5 adet CH karbon sinyalinin gözlenmesi de L1'in kimyasal yapısı ile tam bir uyum halindedir. İlginçtir ki L1' in  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (Şekil 3.17) ile usnik asitin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu ile (Şekil 3.3) mukayese edildiğinde  $\delta=191,7$  ppm de rezonans olan C-3 atomunun sinyalinin şiddetinde belirgin bir azalma olmuştur. Bu durumda bağlanmanın C-14 karbonu üzerinden olduğuna ayrıca işaret etmektedir.



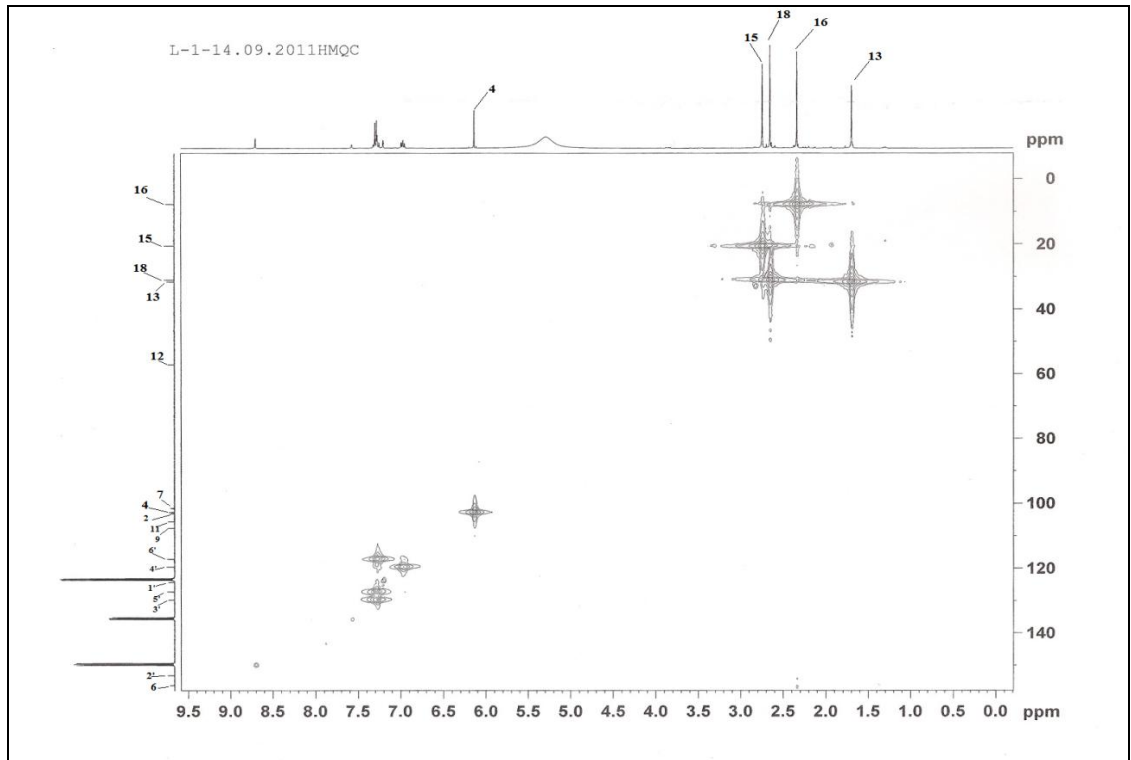
Şekil 3.17. L1' in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Piridin- $\text{d}_5$ )

Bileşiğin  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY (Şekil 3.19-3.20), HMQC (Şekil 3.21-3.22) ve HMBC NMR spektrumları da (Şekil 3.23-3.25) önerilen yapıyı doğrulamaktadır. Bu spektral verilerin yorumlanması ile bileşikteki her bir protonun ve karbonun kimyasal kayma değerleri ayrıntılı olarak saptanmıştır (Çizelge 3.6). Ayrıca bileşiğin HMBC spektrumunun yorumlanması ile elde edilen heteronükleer uzun bağ etkileşimleri Şekil 3.26 da gösterilmiştir.

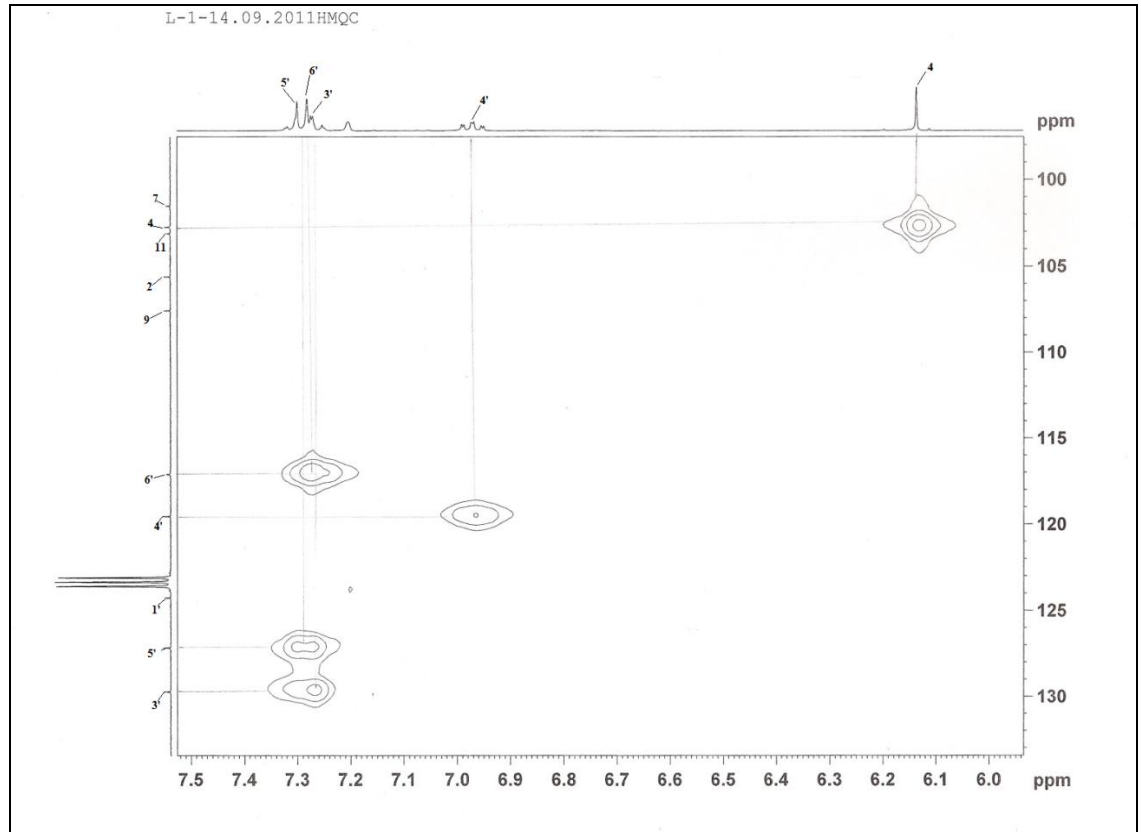
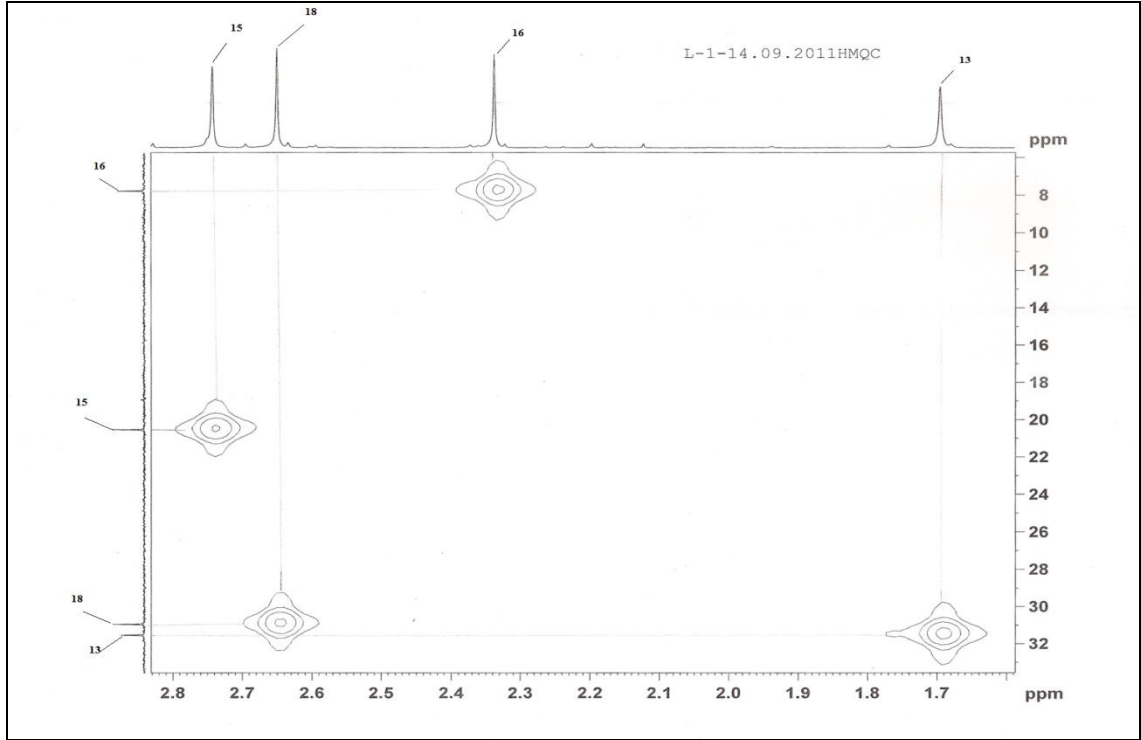




Şekil 3.20. L1' in  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY spektrumu (açılmış spektrum) (Piridin- $\text{d}_5$ )

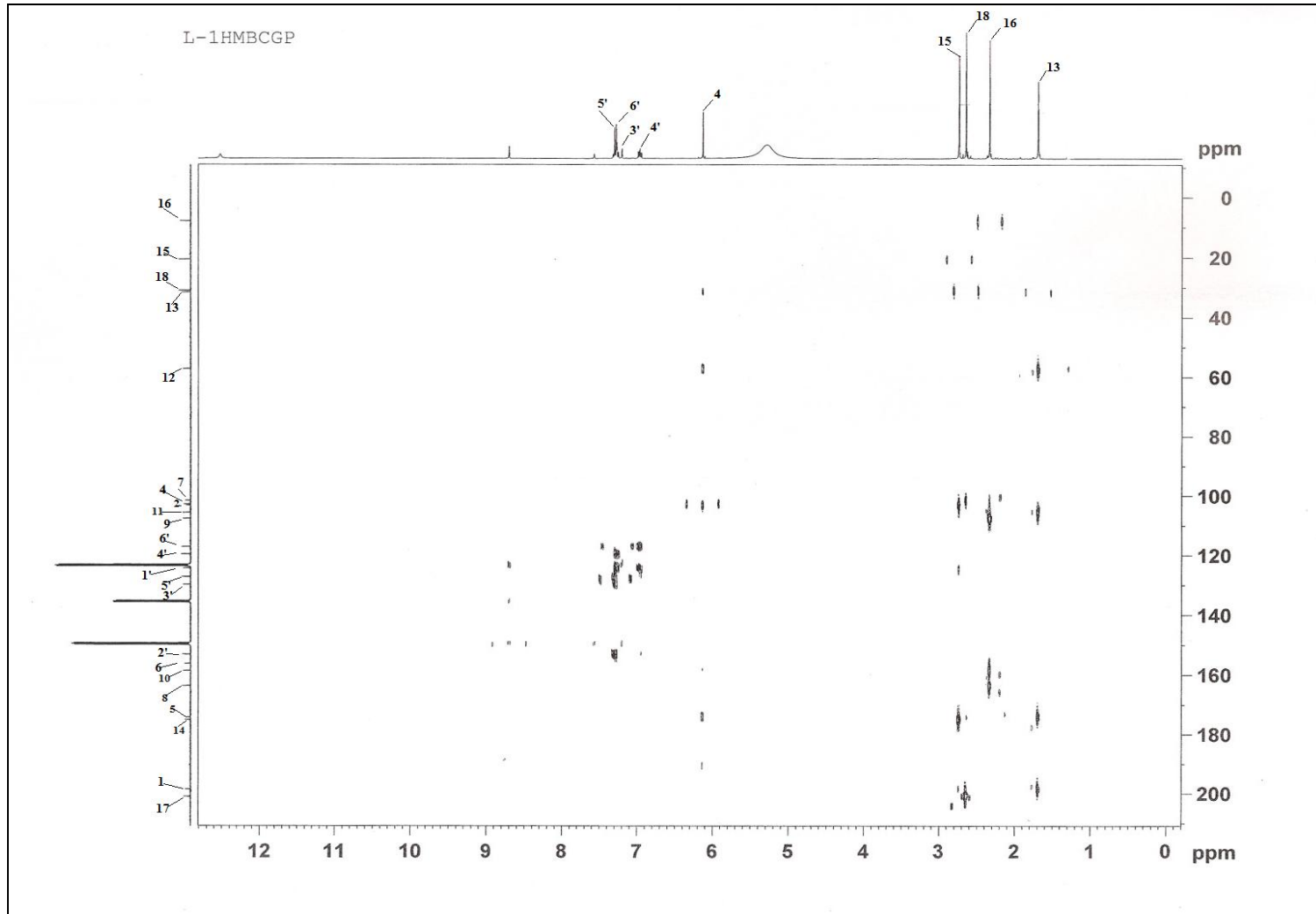


Şekil 3.21. L1' in HMBC spektrumu (Piridin- $\text{d}_5$ )

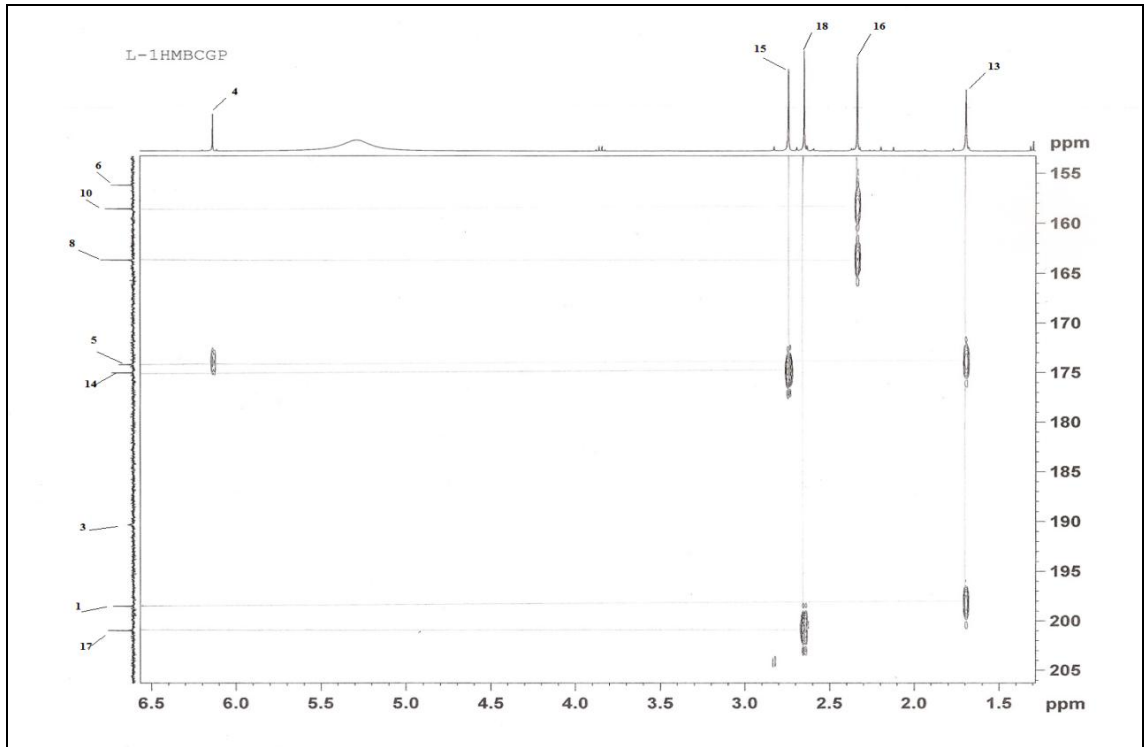
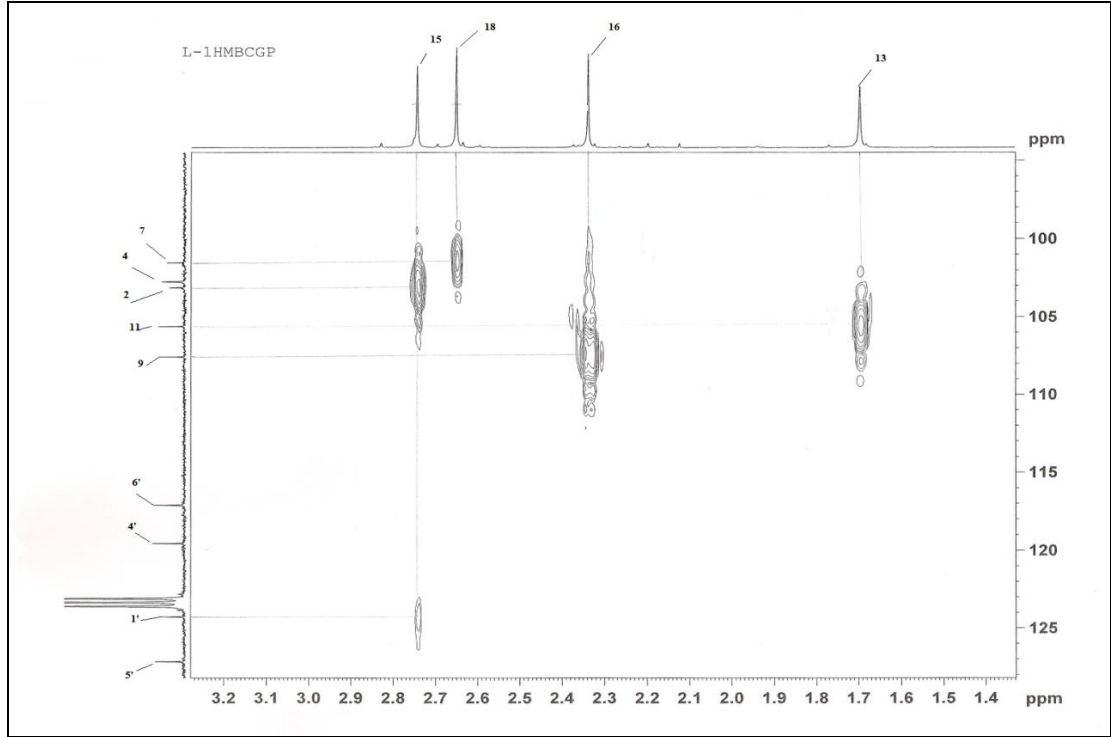


Şekil 3.22. L1' in HMQC spektrumları (açılmış spektrum) (Piridin-d<sub>5</sub>)

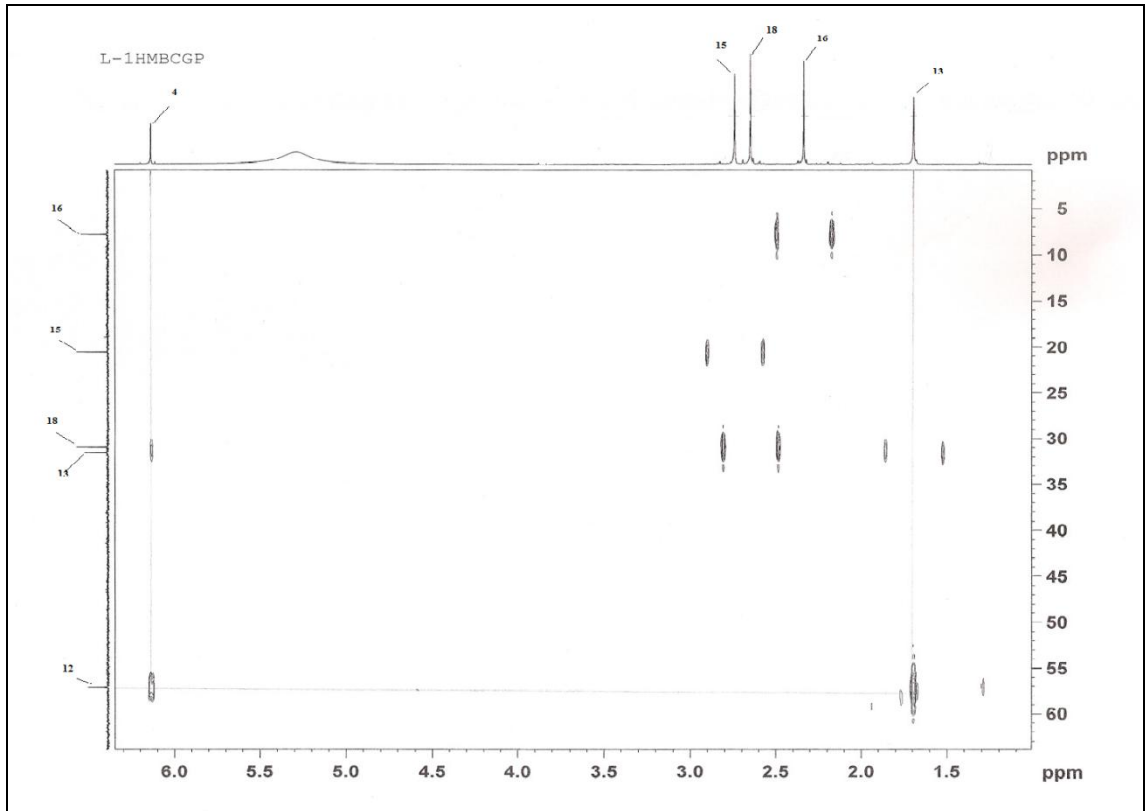
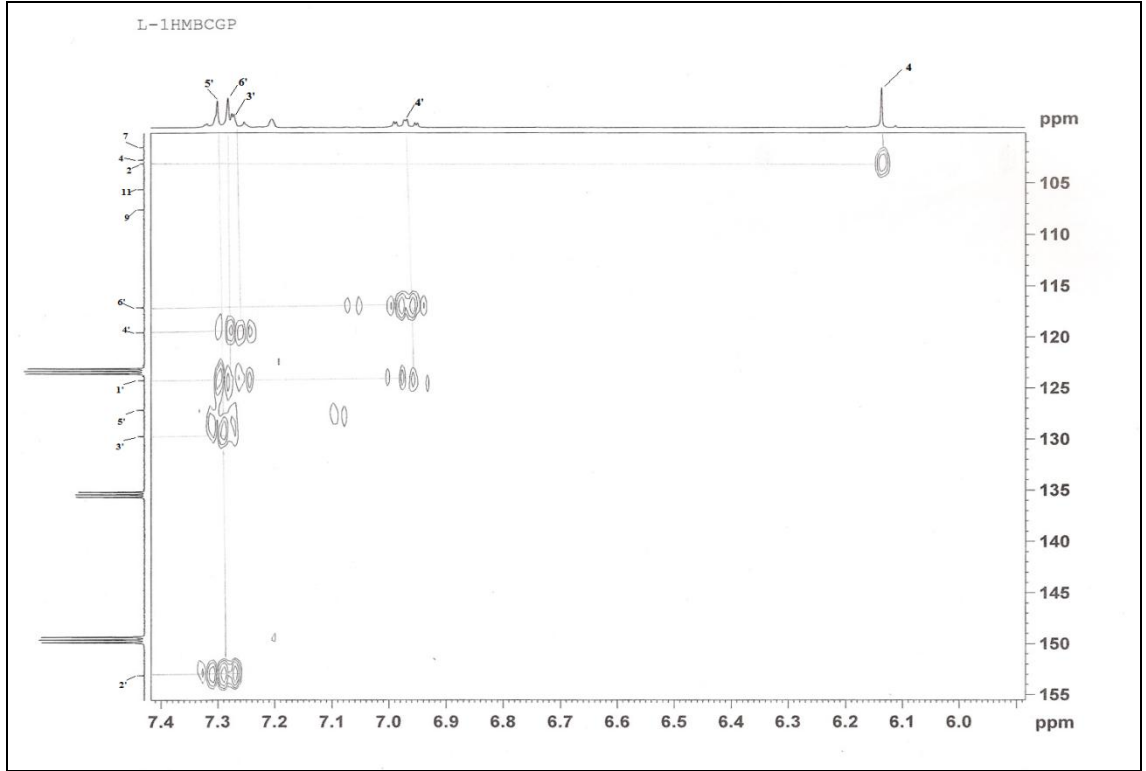




Şekil 3.23. L1' in HMBC spektrumu (Piridin-d<sub>5</sub>)



Şekil 3.24. L1' in HMBC spektrumları (açılmış spektrumlar) (Piridin- $\text{d}_5$ )

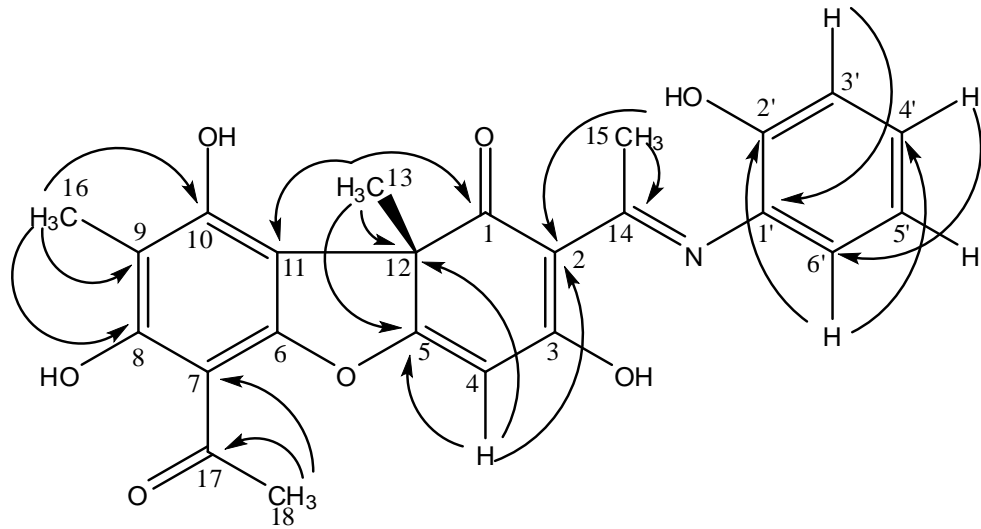


Şekil 3.25. L1' in HMBC spektrumları (açılmış spektrumlar) (Piridin-d<sub>5</sub>)

**Çizelge 3.6.** Piridin-d<sub>5</sub> içerisinde L1'in <sup>13</sup>C- ve <sup>1</sup>H-NMR verileri (δ, ppm)

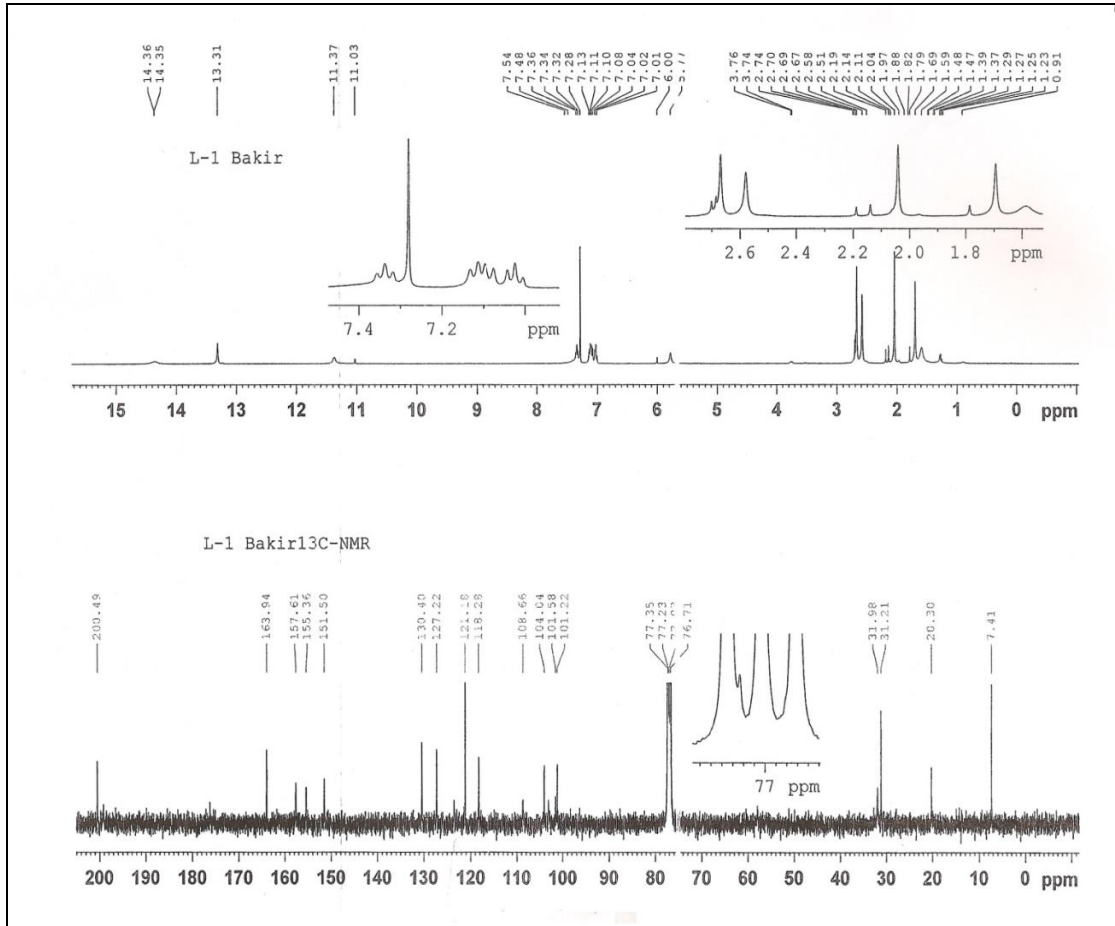
C (no)	<sup>13</sup> C (δ)	<sup>1</sup> H (δ)
1	198,5	-
2	103,1	-
3	190,4	-
4	102,7	6,14 <i>s</i>
5	174,2	-
6	156,2	-
7	101,5	-
8	163,6	-
9	107,6	-
10	158,5	-
11	105,6	-
12	59,7	-
13	31,5	1,70 <i>s</i>
14	175,0	-
15	20,5	2,74 <i>s</i>
16	7,8	2,34 <i>s</i>
17	200,9	-
18	30,9	2,65 <i>s</i>
1'	124,3	-
2'	153,1	-
3'	129,7	7,27 <i>m</i>
4'	119,5	6,97 <i>td</i> ( $J_1=7,38\text{Hz}$ , $J_2=1,84\text{ Hz}$ )
5'	127,2	7,31 <i>m</i>
6'	117,1	7.29 <i>m</i>

Veriler HMQC, HMBC ve <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY deneysel verileri ile belirlendi.

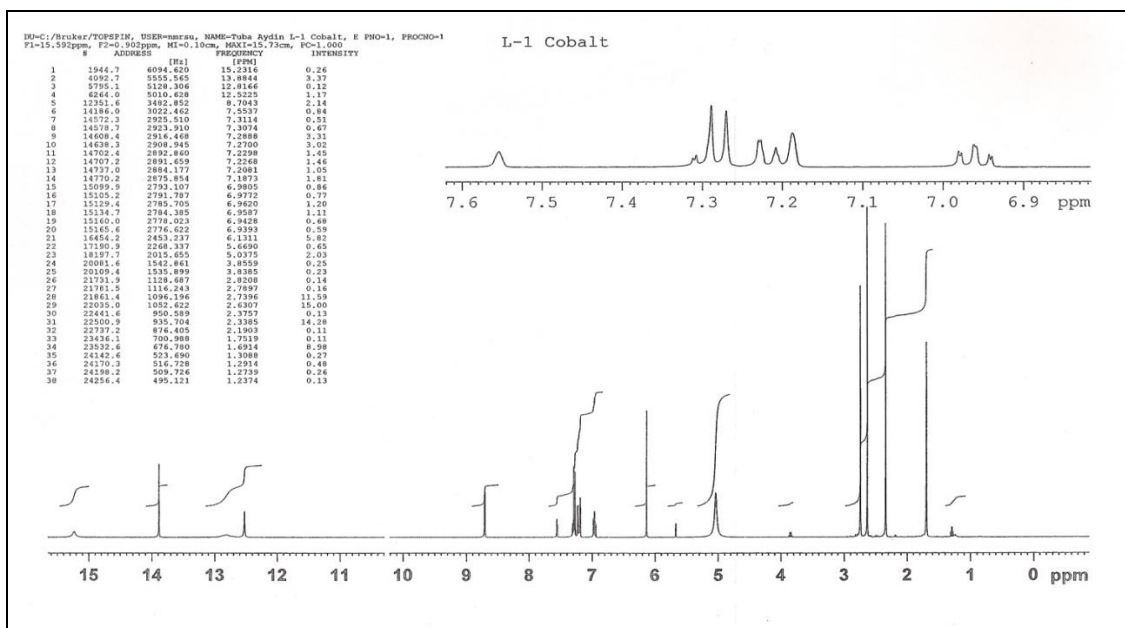


**Şekil 3.26.** L1'in farklı çekirdekler için uzun bağ etkileşimleri

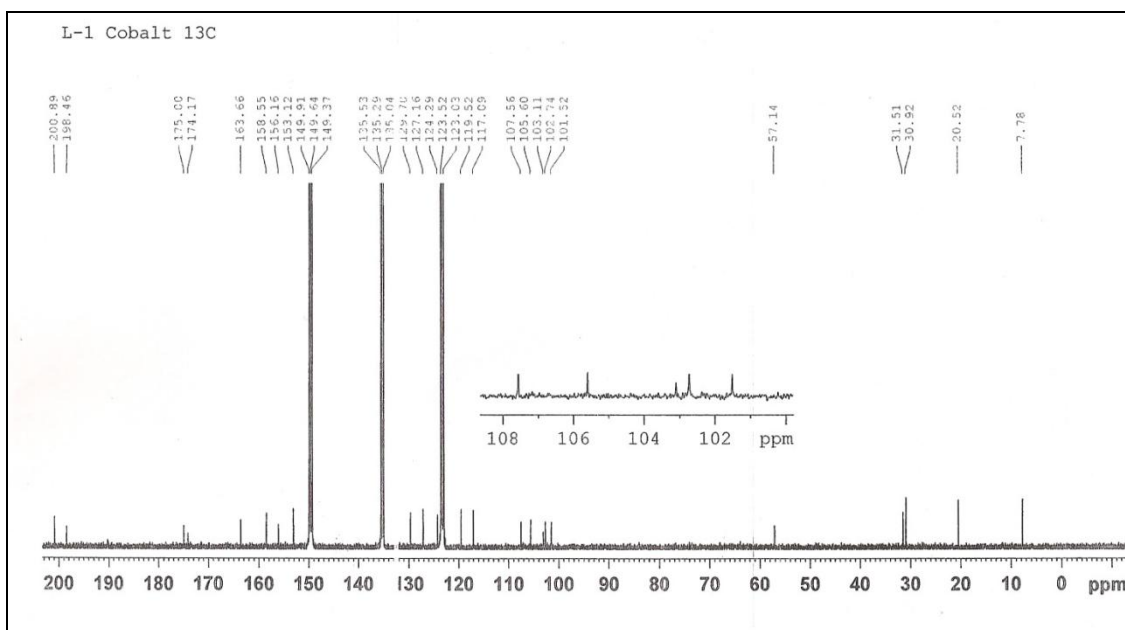
L1 ligandının metal komplekslerinin değişik çözücülerde  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları alındı. Ancak komplekslerin  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları arasında beklenildiği gibi çok belirgin farklılıklar gözlenemedi. Metal komplekslerin  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları Şekil 3.27-3.33’ de verilmiştir.



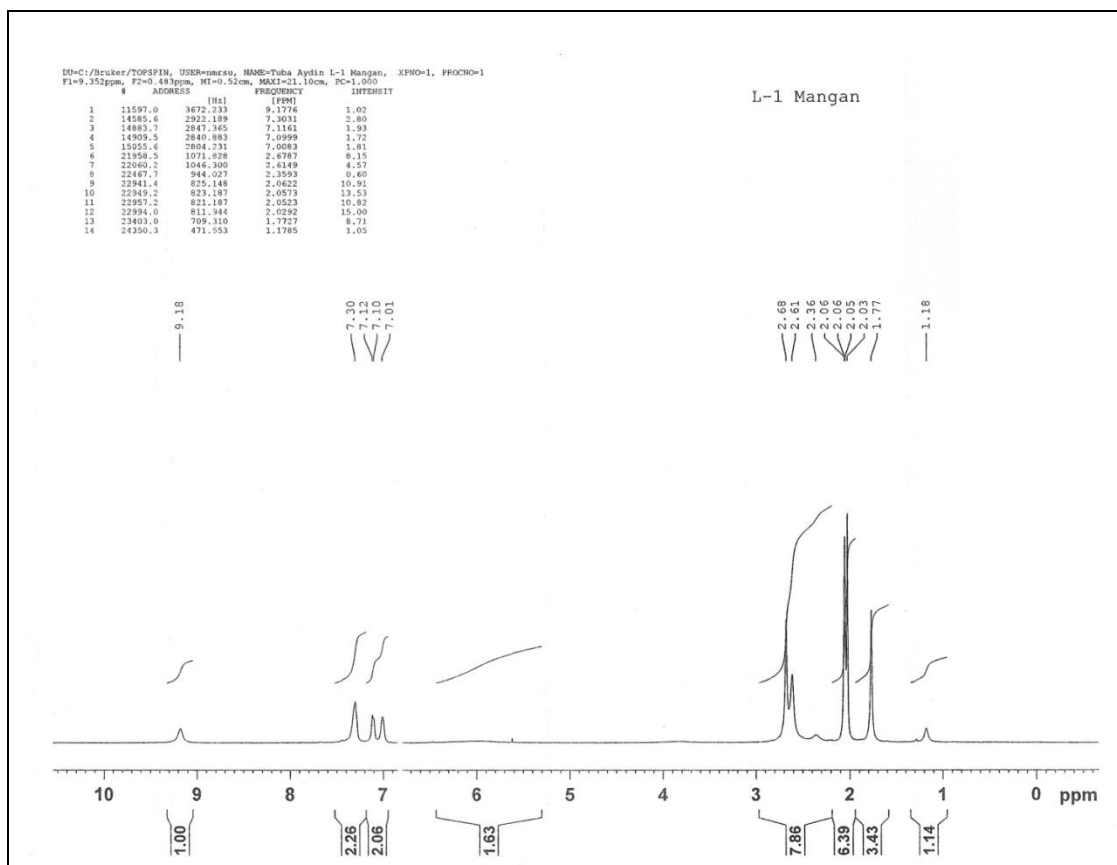
Şekil 3.27. L1-Cu’in  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ )



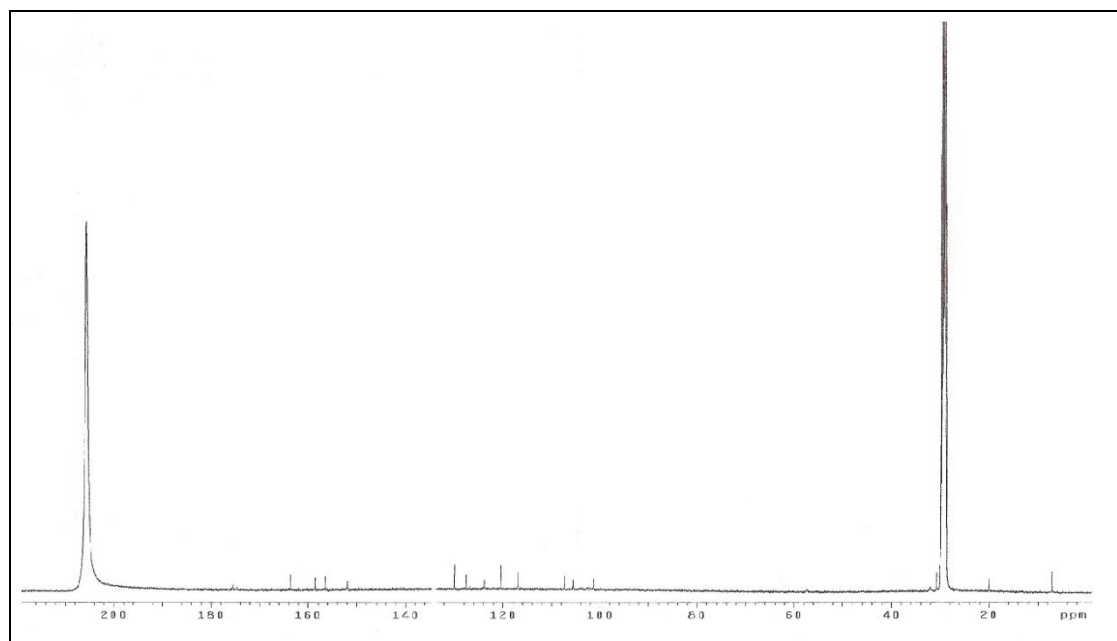
Şekil 3.28. L1-Co' in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Piridin- $\text{d}_5$ )



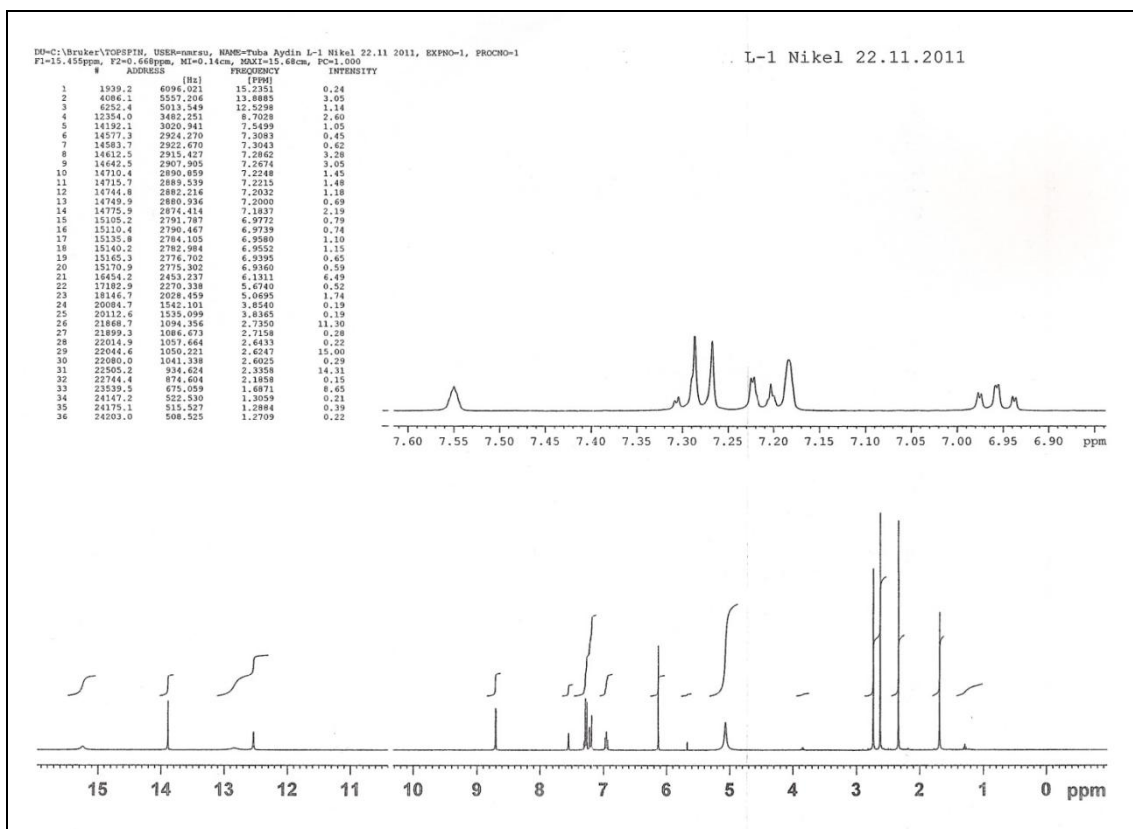
Şekil 3.29. L1-Co' in  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu (Piridin- $\text{d}_5$ )



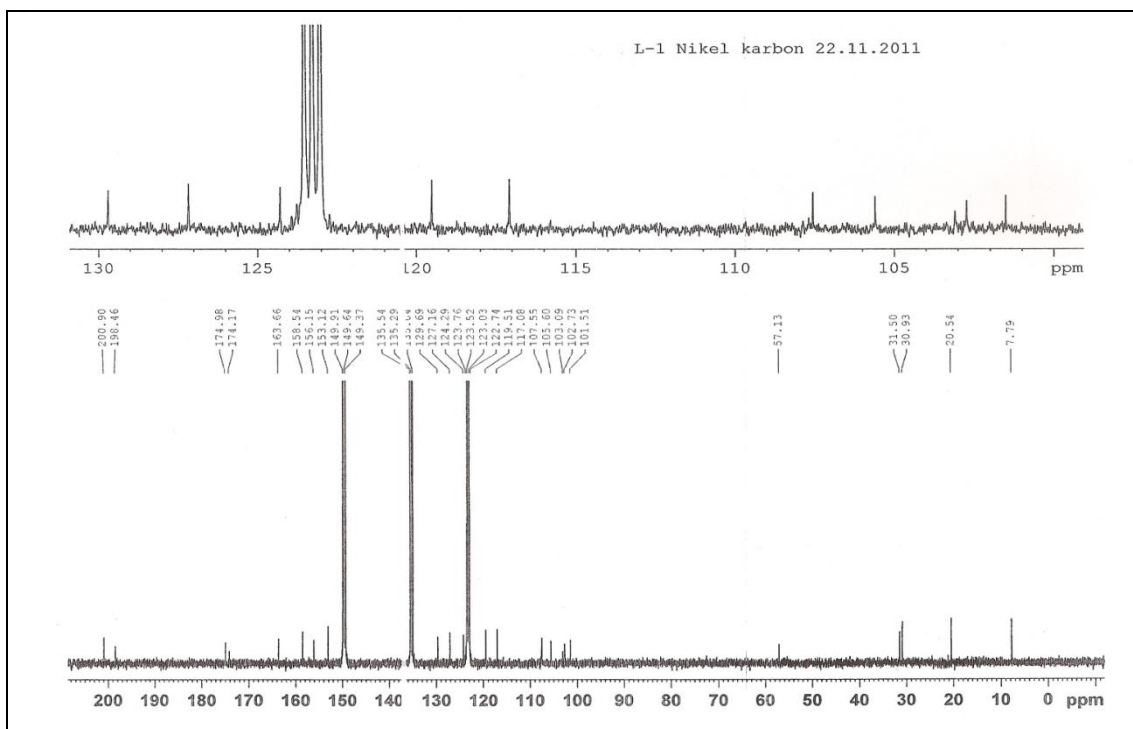
Şekil 3.30. L1-Mn' in  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (aseton- $\text{d}_6$ )



Şekil 3.31. L1-Mn' in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (aseton- $\text{d}_6$ )



Şekil 3.32. L1-Ni' in  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (Piridin- $d_5$ )

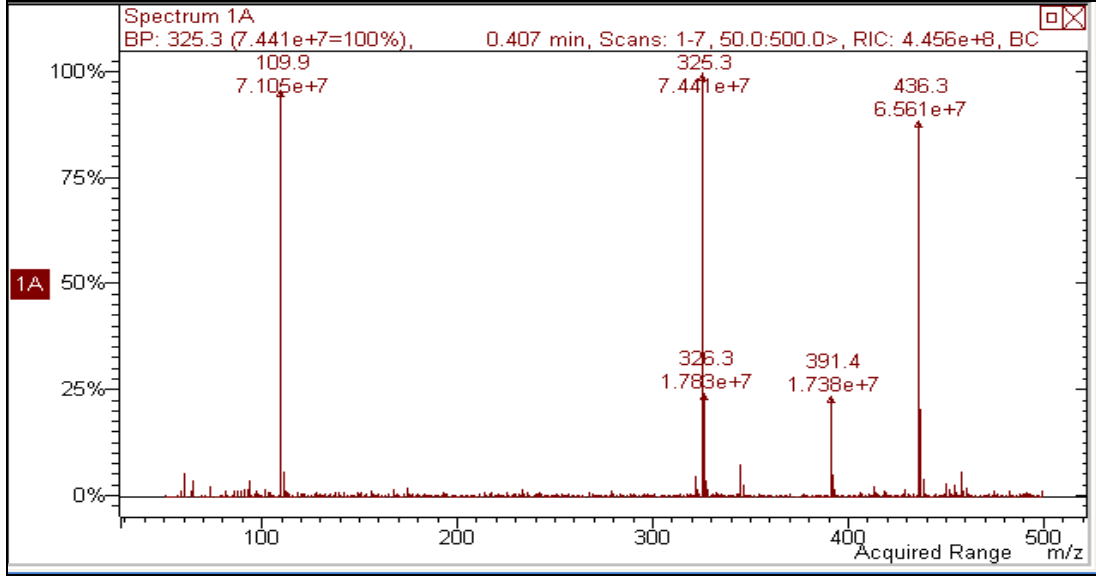


Şekil 3.33. L1-Ni' in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Piridin- $d_5$ )



### 3.2.3.2. L2 ve Metal Kompleksleri

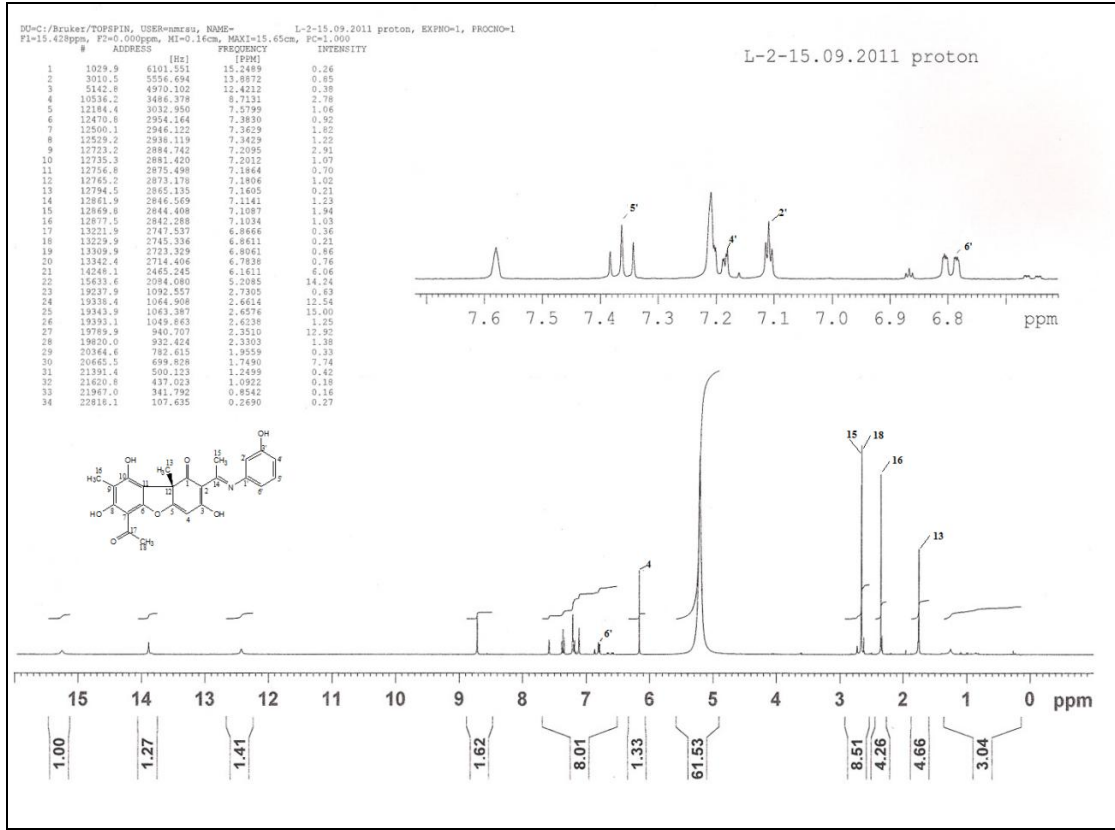
L2' in kütle spektrumunda (pozitif iyon modu)(Şekil 3.34)  $m/z=436$   $M^++1$  pikinin gözlenmesi 3-aminofenol molekülünün L1 ligandında olduğu gibi, usnik asit molekülünün karbonil karbonlarından sadece birine bağlanarak Schiff bazı oluşturduğunu açıkça göstermektedir.



Şekil 3.34. L2' in pozitif mod ESI-MS spektrumu

Sentezlenen L2 ligandının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (Şekil 3.35)  $\delta=6,78-7,40$  ppm arasında gözlenen ilave proton sinyalleri bize 3-aminofenol molekülünün usnik asit molekülüne bağlandığını göstermektedir. Spektrumda  $\delta=6,16$  ppm de H-4 protonuna ait sinyalin integrasyon değerine göre  $\delta=6,78-7,40$  ppm aralığındaki ilave proton sinyallerinin toplam 4 protona tekabül etmesi ayrıca L1 ligandın da olduğu gibi 3-aminofenol'ün usnik asit'e tek bir karbonil karbonu üzerinden bağlanarak bir Schiff bazı oluşturduğunu göstermektedir. Bu protonlardan H-4' protonu  $\delta=7,20$  ppm civarında *m* sinyal verirken, H-6' ise H-5' ile orto, H-2' ile de meta etkileşerek  $\delta=6,81$  ppm de *dd* ( $J_1=8,92$  Hz,  $J_2=2,20$  Hz) sinyali vererek rezonans olmuştur. H-2' aynı anda H-6' ve H-4' ile meta etkileşim ile *dd* vermesi gerekirken orta çizgilerin birleşiminden dolayı  $\delta=7,11$  ppm de *t* ( $J=2,12$  ve  $2,16$  Hz) sinyal vermiştir. Spektrumda  $\delta=7,36$  ppm civarında gözlenen *t* rezonans sinyali ( $J=8,02$  Hz) ise H-5' hidrojenine ait sinyallerdir.

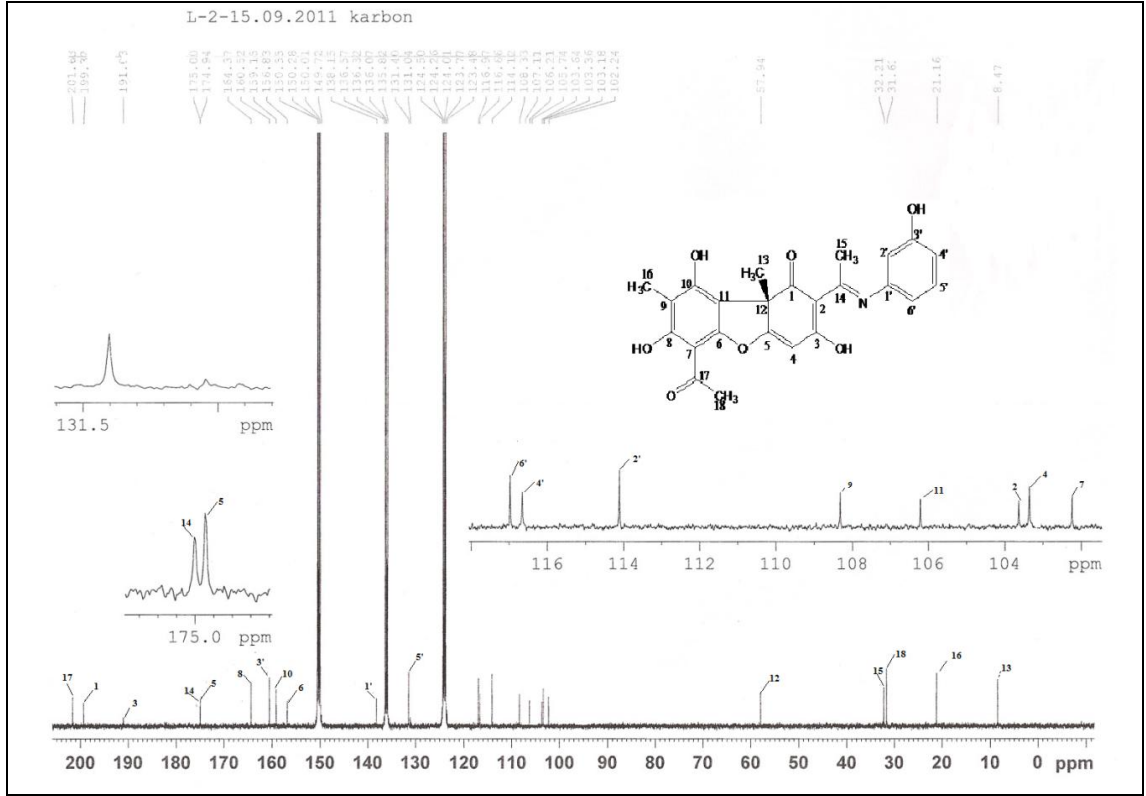
OH gruplarına ait sinyaller ise  $\delta=15,25$  ppm,  $\delta=13,89$  ppm ve  $\delta=12,42$  ppm de gözlenmiştir.



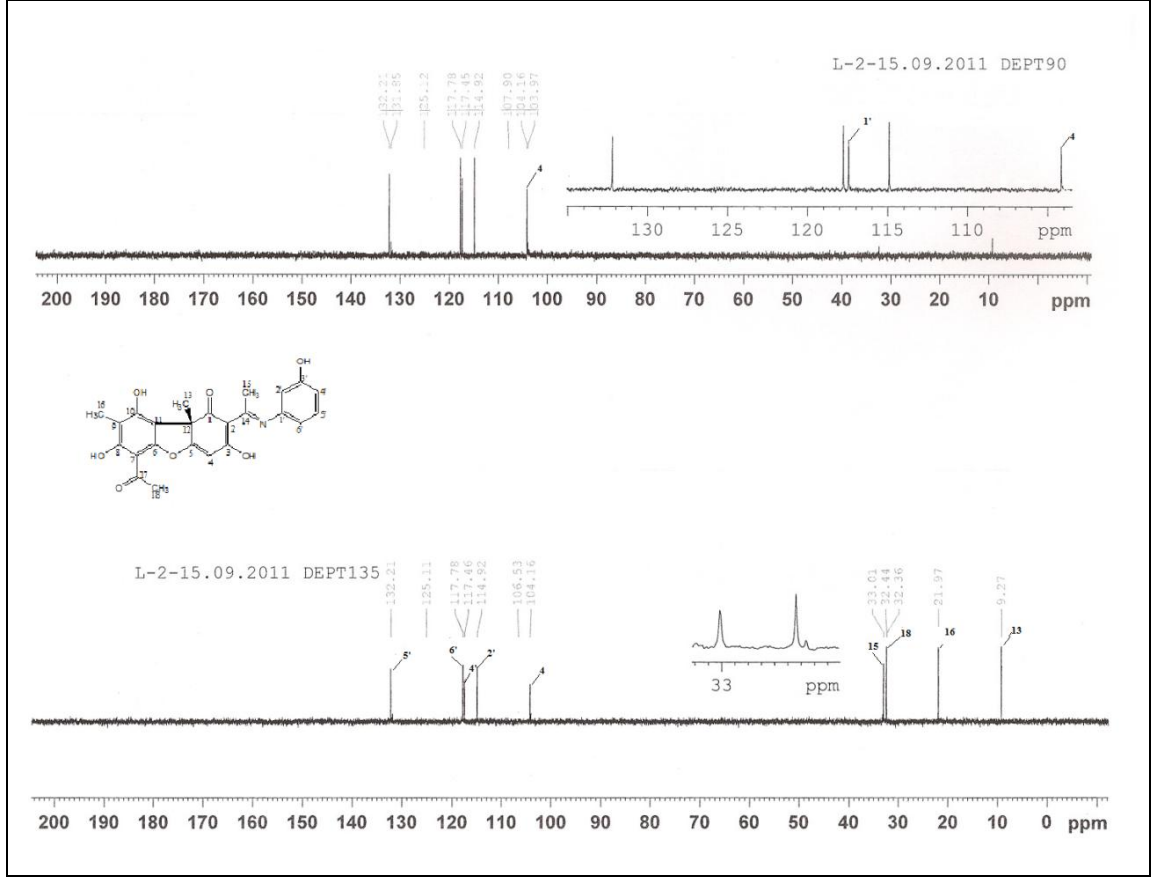
Şekil 3.35. L2' in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Piridin-d<sub>5</sub>)

Sentezlenen L2 ligandının <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (Şekil 3.36) toplam 24 adet C sinyali gözlenmiştir. Usnik asitin molekül yapısına uygun olarak 18 karbona ilave olarak 6 C sinyalinin daha gözlenmesi L1 ligandında olduğu gibi 3-aminofenol'ün, usnik asitde tek karbonil grubu üzerinden bağlandığına işaret etmektedir. Usnik asit <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (Şekil 3.36)  $\delta=202,3$  ppm'deki C-14'e ait sinyal ligandın <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda daha yukarı alanda,  $\delta=175,0$  ppm rezonans olması 3-aminofenol'ün C-14 karbonuna bağlandığını göstermektedir. Bununla beraber, L2'in <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda C-3 karbonunun sinyal şiddeti usnik asitin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu ile mukayese edildiğinde (Şekil 3.3) bariz bir azalma gözlenmektedir. Bu durum moleküle yeni bağlanan grubun bu atomun rölaksasyon süresini artırdığını göstermektedir (Balci, 2008). L2'in alifatik 4 adet CH<sub>3</sub> karbon sinyali  $\delta=8,5$  (C-16),  $\delta=21,2$  (C-15),  $\delta=31,6$  (C-18) ve  $\delta=32,2$  (C-13) ppm de ve bir adet kuarterner alifatik C atomu (C-12) ise

$\delta=57,9$  ppm de rezonans olmuşlardır. L2'in DEPT135 ve DEPT90  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (Şekil 3.37) 4 adet  $\text{CH}_3$ , 5 adet CH karbon sinyalinin gözlenmesi de L2'in kimyasal yapısı ile tam bir uyum halindedir.

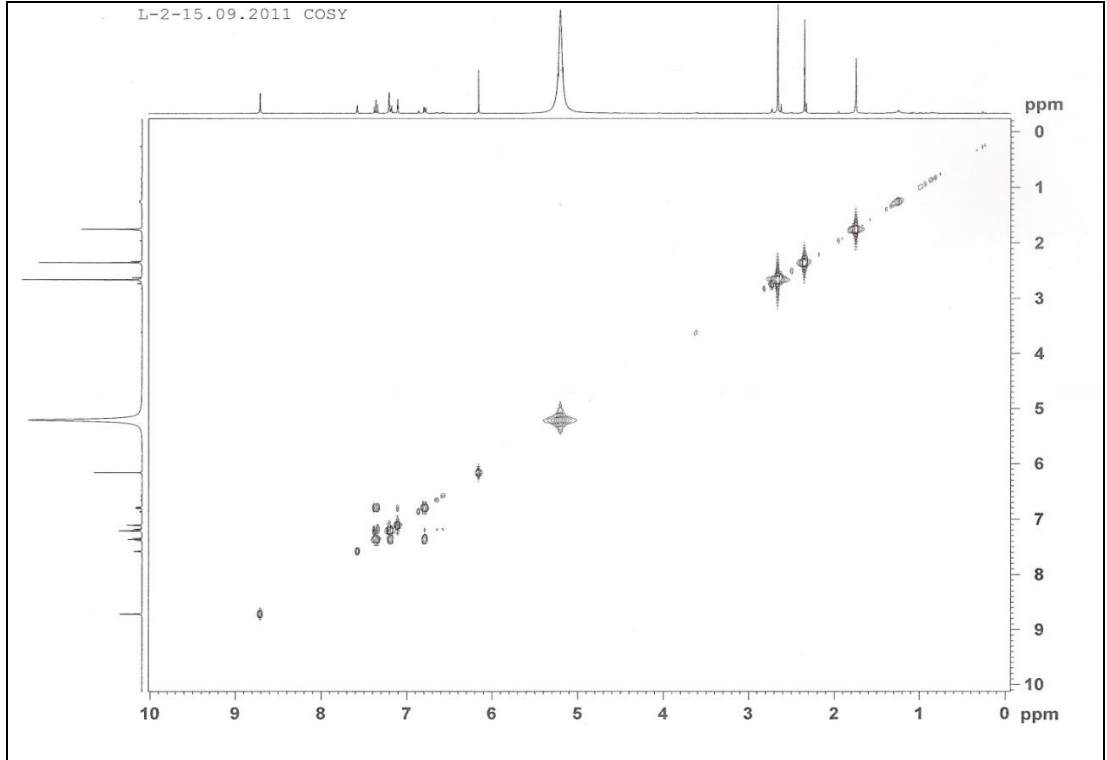


Şekil 3.36. L2' in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Piridin- $\text{d}_5$ )

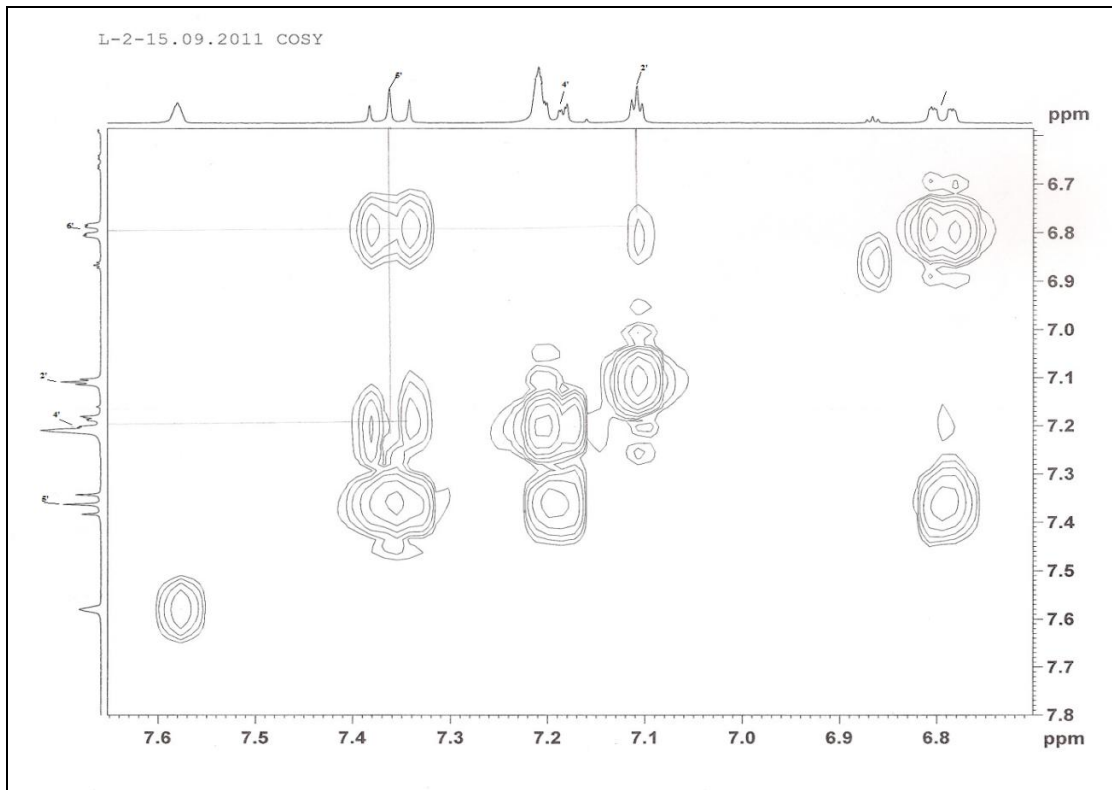


**Şekil 3.37.** L2'in DEPT135 ve DEPT90  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Piridin- $\text{d}_5$ )

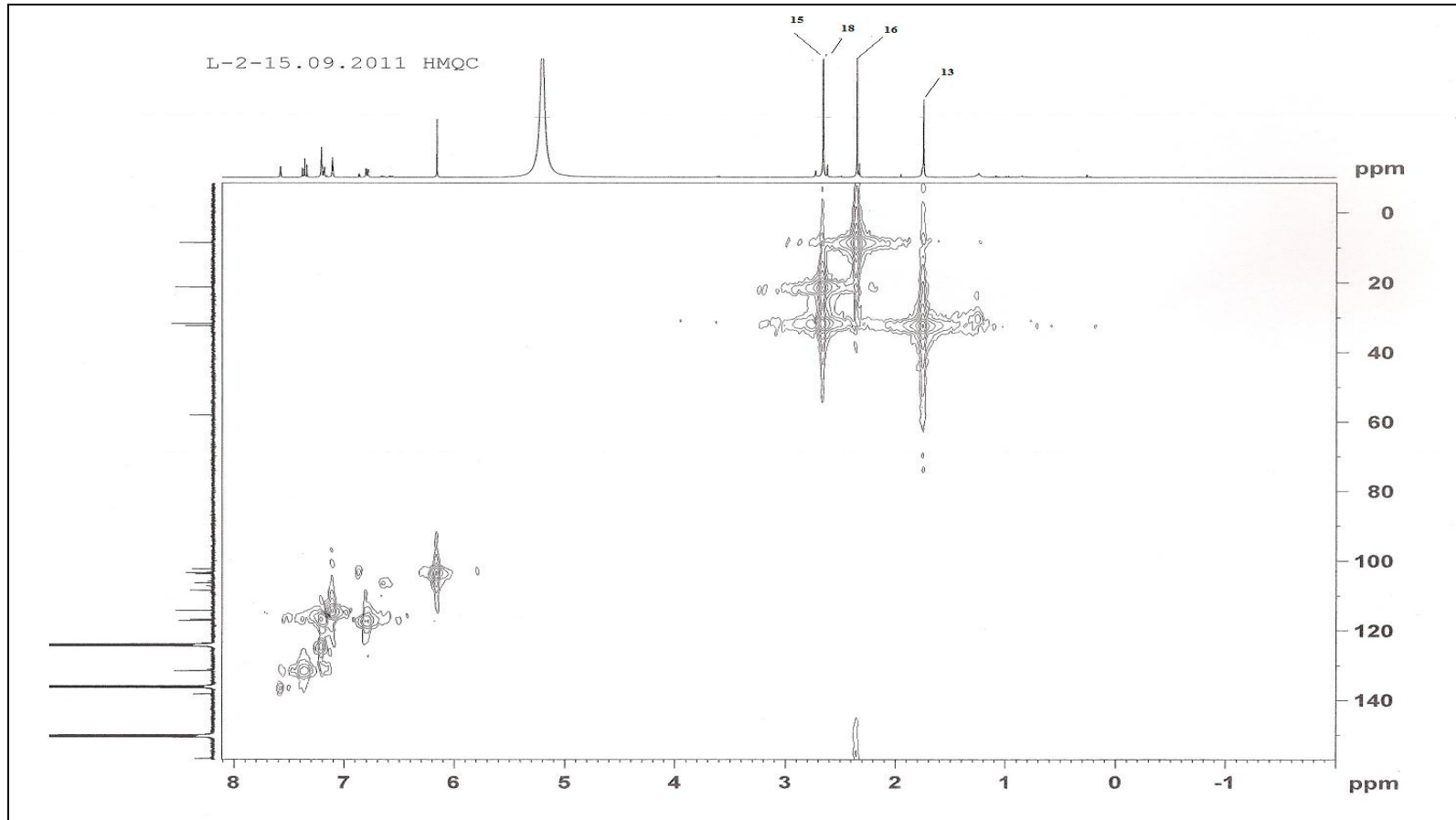
L2 ligandının  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY (Şekil 3.38-3.39), HMQC (Şekil 3.40-3.41) ve HMBC NMR spektrumları da (Şekil 3.42-3.43) önerilen yapıyı doğrulamaktadır. Bu spektral verilerin yorumlanması ile bileşikteki her bir protonun ve karbonun kimyasal kayma değerleri ayrıntılı olarak saptanmıştır (Çizelge 3.7). Bunlara ilave olarak bileşiğin HMBC spektrumunun yorumlanması ile elde edilen heteronükleer uzun bağ etkileşimleri Şekil 3.44 de gösterilmiştir.



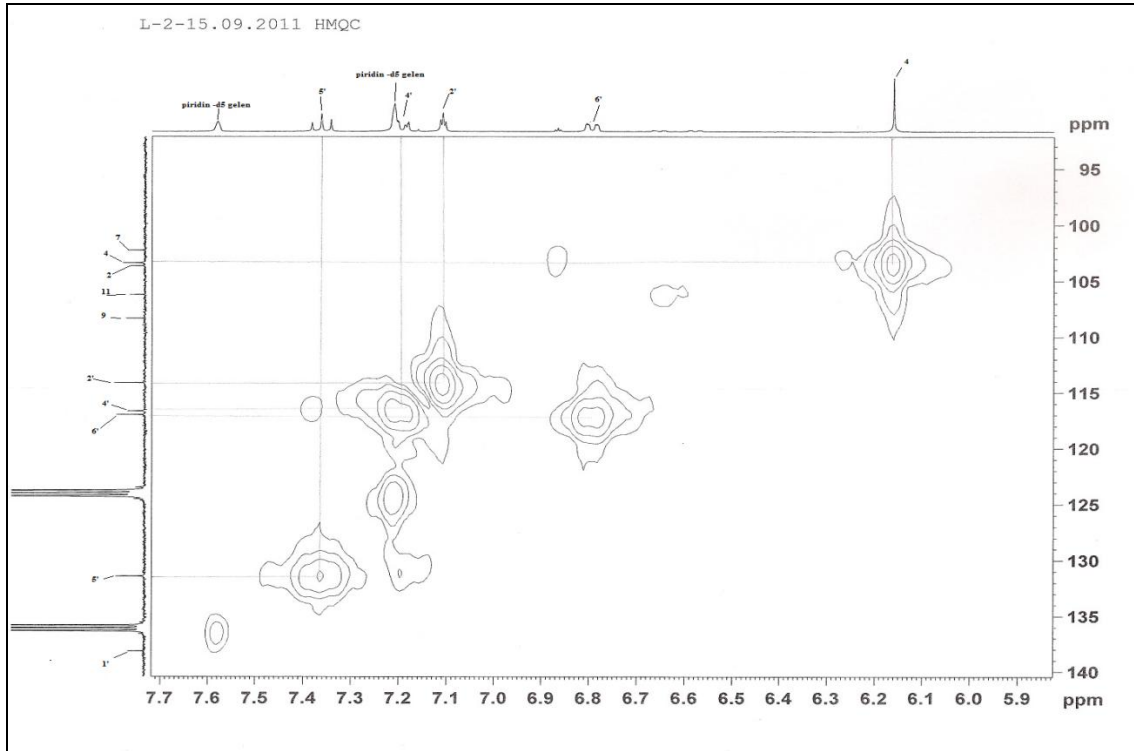
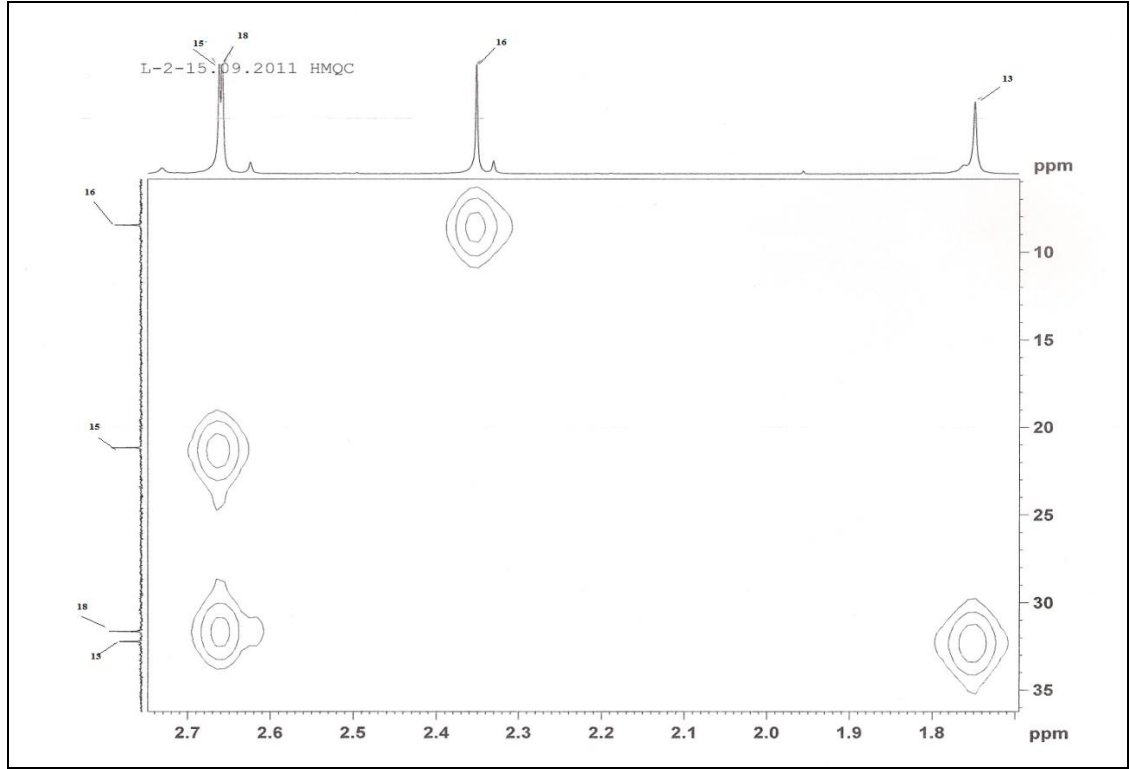
Şekil 3.38. L2' in  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY spektrumu (Piridin- $\text{d}_5$ )



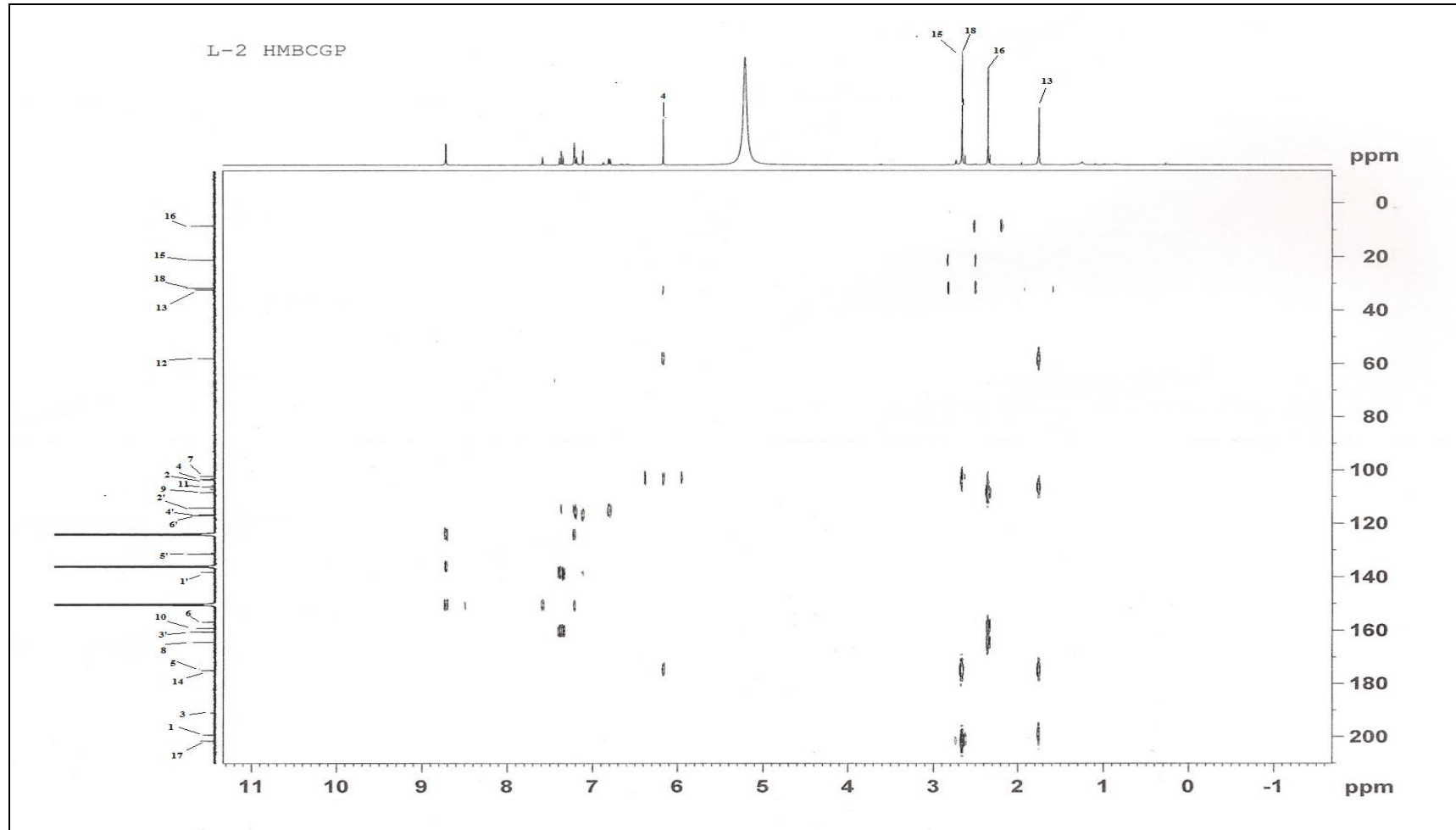
Şekil 3.39. L2' in  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY spektrumu (açılmış spektrum) (Piridin- $\text{d}_5$ )



Şekil 3.40. L2' in HMQC spektrumu (Piridin-d<sub>5</sub>)

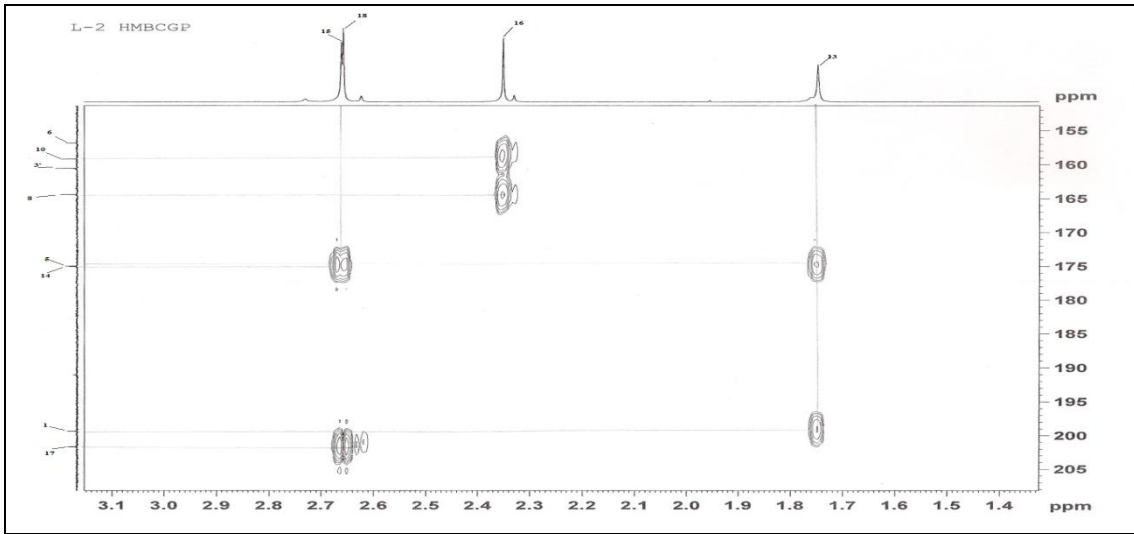
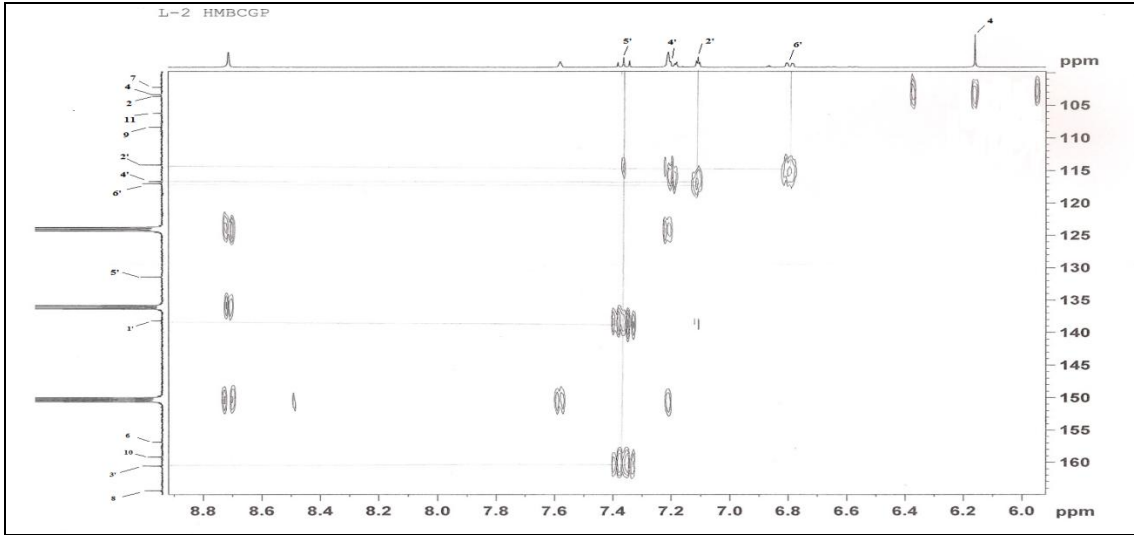
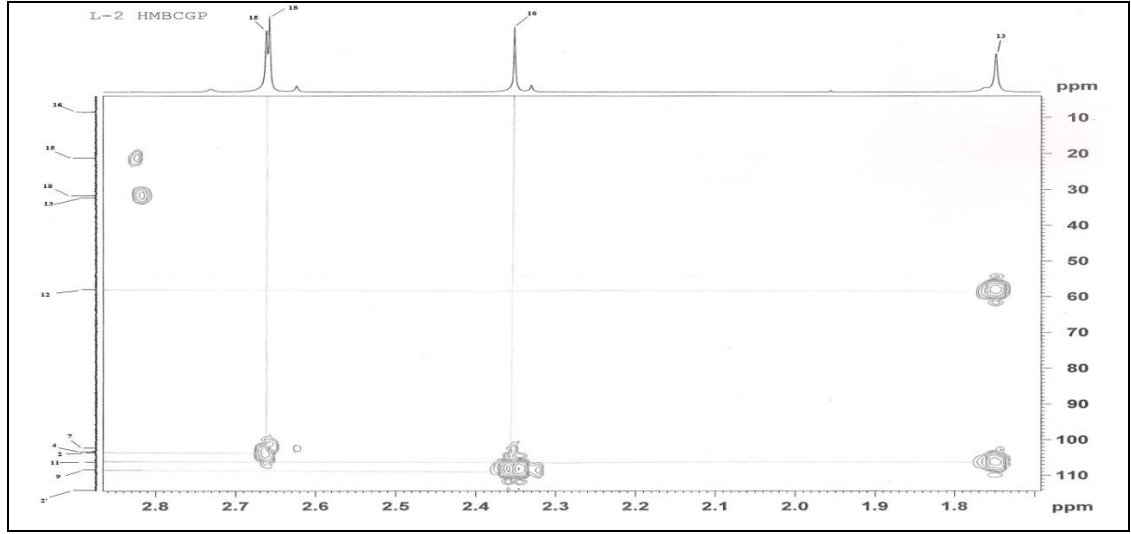


Şekil 3.41. L2' in HMQC spektrumu (açılmış spektrumlar) (Piridin-d<sub>5</sub>)



Şekil 3.42. L2' in HMBC spektrumu (Piridin-d<sub>5</sub>)



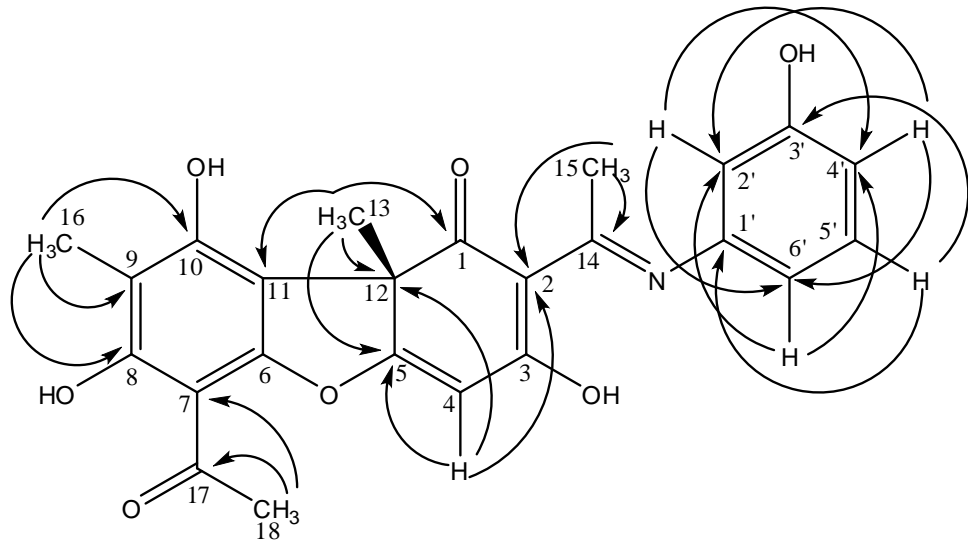


Şekil 3.43. L2' in HMBC spektrumu (açılmış spektrumlar) (Piridin-d<sub>5</sub>)

**Çizelge 3.7.** Piridin-d<sub>5</sub> içerisinde L2'in <sup>13</sup>C- ve <sup>1</sup>H-NMR verileri (δ, ppm)

C (no)	<sup>13</sup> C (δ)	<sup>1</sup> H (δ)
1	199,3	-
2	103,6	-
3	191,0	-
4	103,4	6,16 s
5	174,9	-
6	156,8	-
7	102,2	-
8	164,3	-
9	108,3	-
10	159,1	-
11	106,2	-
12	57,9	-
13	32,2	1,74 s
14	175,0	-
15	21,1	2,66 s
16	8,4	2,35 s
17	201,6	-
18	31,6	2,65 s
1'	138,2	-
2'	114,1	7,11 dd ( $J=2,12$ ve $2,16$ Hz)
3'	160,5	-
4'	116,6	7,20 m
5'	131,4	7,36 dd ( $J=8,02$ Hz)
6'	116,9	6,81 dd ( $J_1=8,92$ Hz, $J_2=2,20$ Hz)

Veriler HMQC, HMBC ve <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY deneysel verileri ile belirlendi.

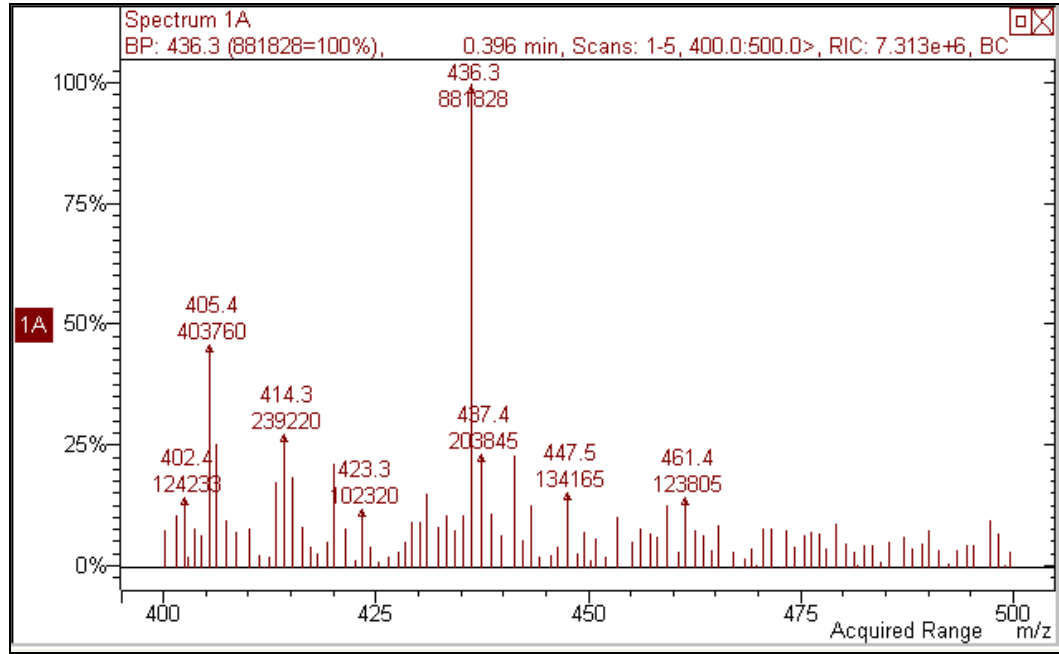


**Şekil 3.44.** L2'in farklı çekirdekler için uzun bağ etkileşimleri

L1 ligandının metal komplekslerinin değişik çözücülerde  $^1\text{H}$ - ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları alınmış ancak L1 ligandının  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları ile mukayese edildiğinde, beklenildiği gibi aralarında çok belirgin farklılıklar gözlenmemiştir. NMR spektrumları metal komplekslerinin yapı analizinde önemli bilgiler vermediği için, L2' in metal komplekslerinin  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları alınmamıştır.

### 3.2.3.3. L3 ve Metal Kompleksleri

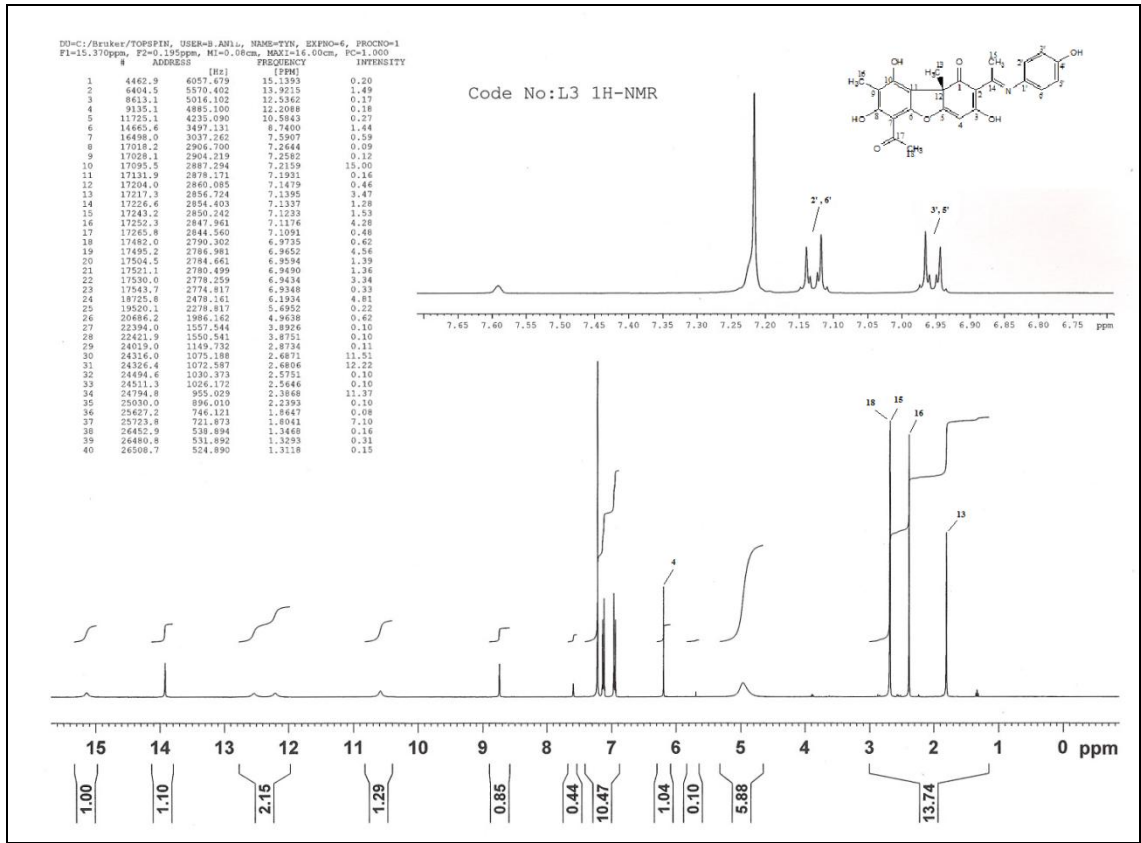
L3'in kütle spektrumunda (pozitif iyon modu) (Şekil 3.45)  $m/z=436$   $M^++1$  pikinin gözlenmesi L3 sentezlenirken 4-aminofenol molekülünün diğer ligandlarda olduğu gibi, usnik asit molekülünün karbonil karbonlarından sadece birine bağlanarak Schiff bazı oluşturduğunu göstermektedir.



Şekil 3.45. L3' in pozitif mod ESI-MS spektrumu

Sentezlenen L3 ligandının  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda (Şekil 3.46)  $\delta=7,13$  ppm ve  $\delta=6,95$  ppm de gözlenen 4-aminofenol molekülüne ait *dd* sinyalleri bize 4-aminofenol molekülünün usnik asit molekülüne bağlandığını göstermektedir. Yukarıda da bahsedildiği gibi, L3'ün 4-aminofenol kısmındaki 4 adet proton,  $\delta=7,13$  ppm ve  $\delta=6,95$  ppm de bir AA'BB' sistemi vermiştir. Bu sistemin AA' kısmını H-2' ve H-6' oluştururken BB' kısmını ise H-3' ve H-5' oluşturmaktadır. Bu sistemin etkileşme sabitleri AA' için  $J_1=8,76$  ve  $J_2=2,28$ , BB' için  $J_1=8,72$  ve  $J_2=2,28$  Hz olarak

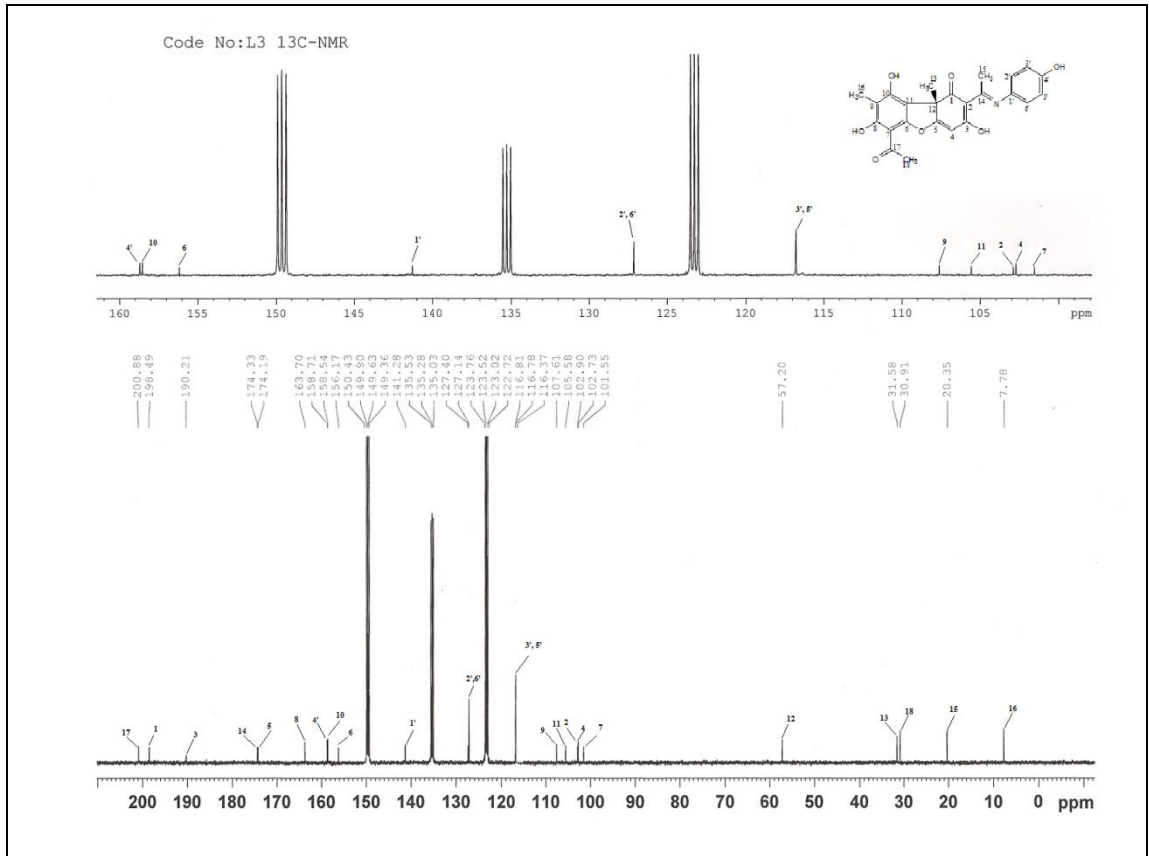
belirlenmiştir. Spektrumda  $\delta=6,16$  ppm de H-4 protonuna ait sinyalin integrasyon değerine göre bu proton sinyallerinin toplam 4 protona tekabül etmesi ayrıca diğer ligandlarda olduğu gibi 4-aminofenolün usnik aside tek bir karbonil karbonu üzerinden bağlanarak bir Schiff bazı oluşturduğunu göstermektedir. Spektrumda H-4' ün rezonans sinyali  $\delta=6,19$  ppm de gözlenirken, dört adet metil hidrojenlerine ait sinyalleri ise  $\delta=2,69$  ppm (CH<sub>3</sub>-18),  $\delta=2,68$  ppm (CH<sub>3</sub>-15),  $\delta=2,39$  ppm (CH<sub>3</sub>-16) ve  $\delta=1,80$  ppm de (CH<sub>3</sub>-13) gözlenmiştir.



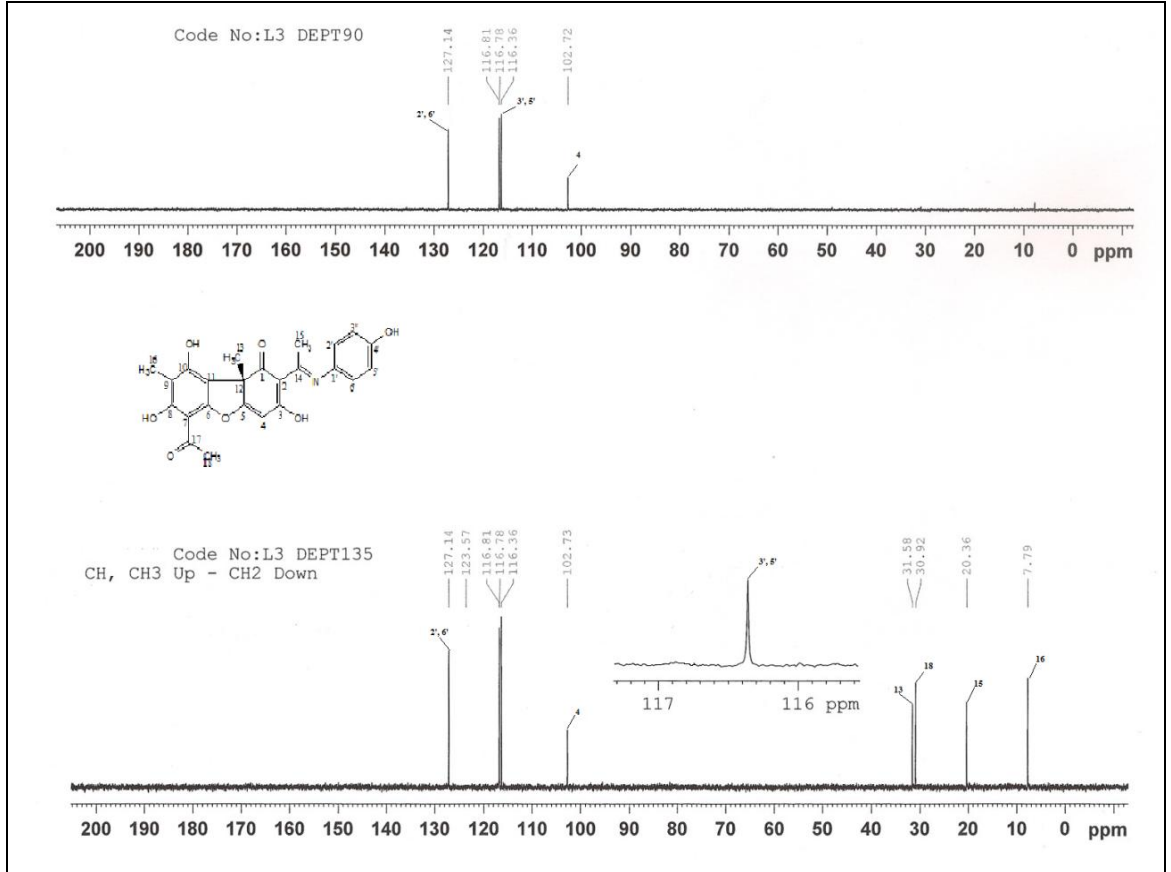
Şekil 3.46. L3' in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (Piridin-d<sub>5</sub>)

Sentezlenen L3 ligandının <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (Şekil 3.47) toplam 22 adet C sinyali gözlenmiştir. Usnik asitin molekül yapısına uygun olarak 18 karbona ilave olarak 4 C sinyalinin daha gözlenmesi diğer ligandlar da olduğu gibi 4-aminofenol'ün, usnik asit de tek karbonil grubu üzerinden bağlandığına işaret etmektedir. İki adet karbon sinyalinin az gözlenmesinin nedeni ise L3' ün 4-aminofenol kısmındaki C-2' ve C-6' ile C-3' ve C-5' ün aynı yerde rezonans olmasından kaynaklanmaktadır. Usnik asit <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (Şekil 3.3)  $\delta=202,3$  ppm'deki C-14'e ait sinyal ligandın <sup>13</sup>C-

NMR spektrumunda daha yukarı alanda,  $\delta=174,3$  ppm rezonans olması 4-aminofenol'ün C-14 karbonuna bağlandığını göstermektedir. Diğer ligandların spektrumlarında gözleendiği gibi, L3'ün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda da C-3 karbonunun sinyal şiddeti usnik asitin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ile mukayese edildiğinde (Şekil 3.3) bariz bir azalma gözlenmiştir. L3'ün alifatik 4 adet  $-\text{CH}_3$  karbon sinyali  $\delta=7,8$  ppm (C-16),  $\delta=20,4$  ppm (C-15),  $\delta=30,9$  ppm (C-18) ve  $\delta=31,6$  ppm (C-13) ppm de ve bir adet kuarterner alifatik C atomu (C-12) ise  $\delta=57,2$  ppm de rezonans olmuşlardır. L3'ün DEPT135 ve DEPT90  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (Şekil 3.48) 4 adet  $\text{CH}_3$  ve 3 adet  $-\text{CH}$  karbon sinyalinin gözlenmesi de L3'in kimyasal yapısı ile tam bir uyum halindedir.

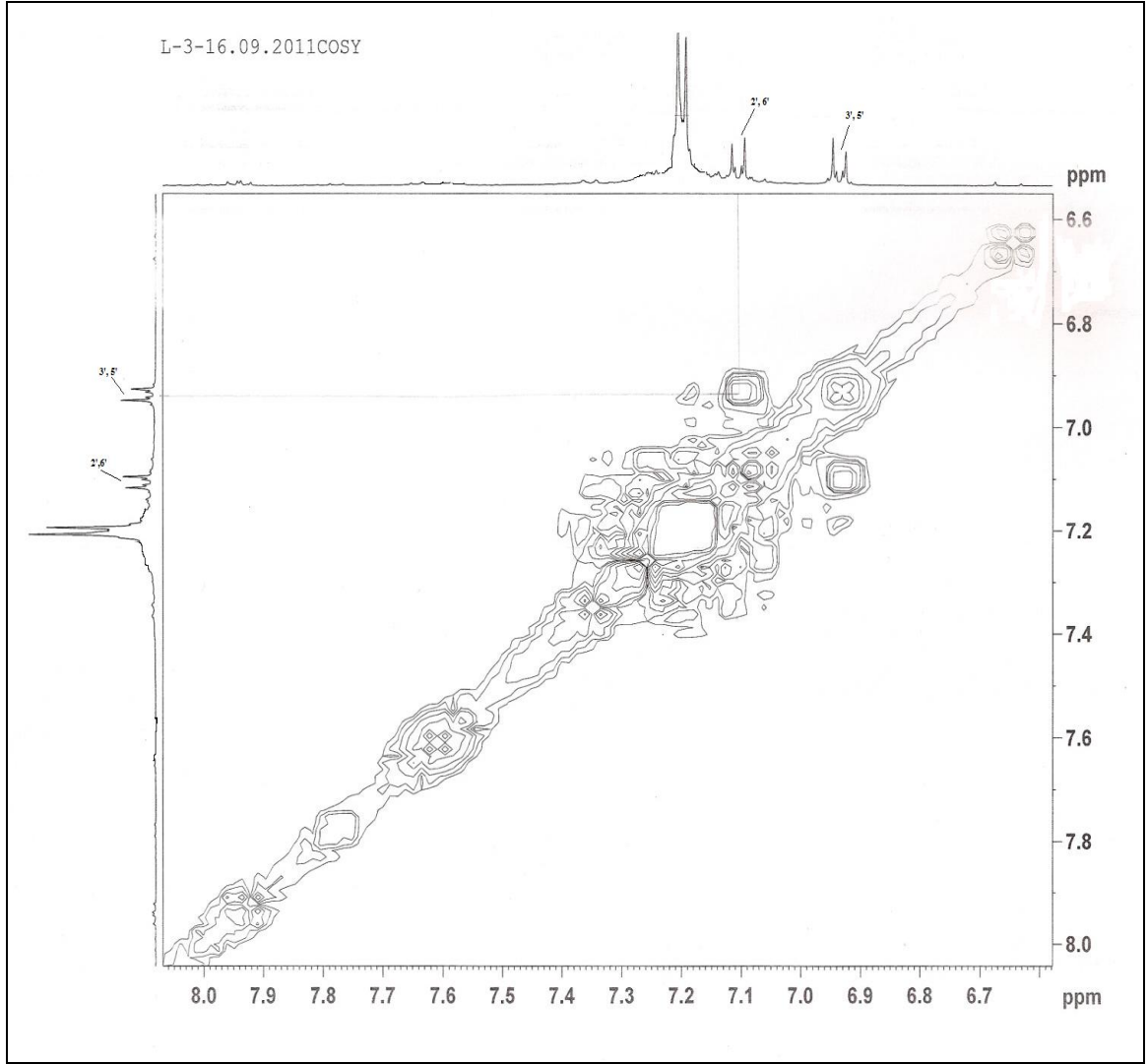


Şekil 3.47. L3'ün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Piridin-d<sub>5</sub>)

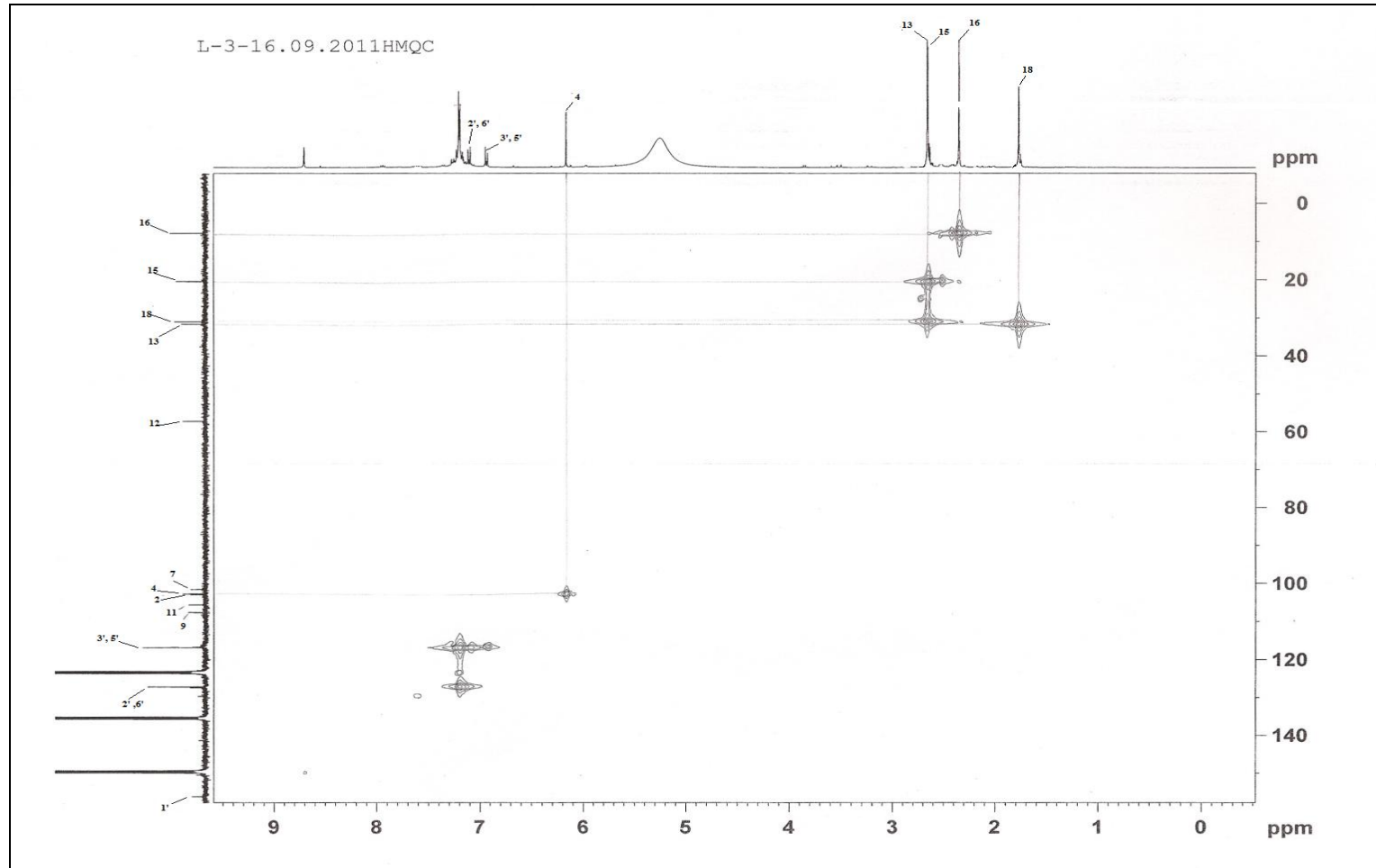


**Şekil 3.48.** L3'ün DEPT135 ve DEPT90  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (Piridin- $d_5$ )

L3 ligandının  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY (Şekil 3.49), HMQC (Şekil 3.50-3.51) ve HMBC NMR spektrumları da (Şekil 3.52-3.54) önerilen yapıyı doğrulamaktadır. Bu spektral verilerin yorumlanması ile bileşikteki her bir protonun ve karbonun kimyasal kayma değerleri ayrıntılı olarak saptanmıştır (Çizelge 3.8). Bunlara ilave olarak bileşiğin HMBC spektrumunun yorumlanması ile elde edilen heteronükleer uzun bağ etkileşimleri Şekil 3.55 de gösterilmiştir.

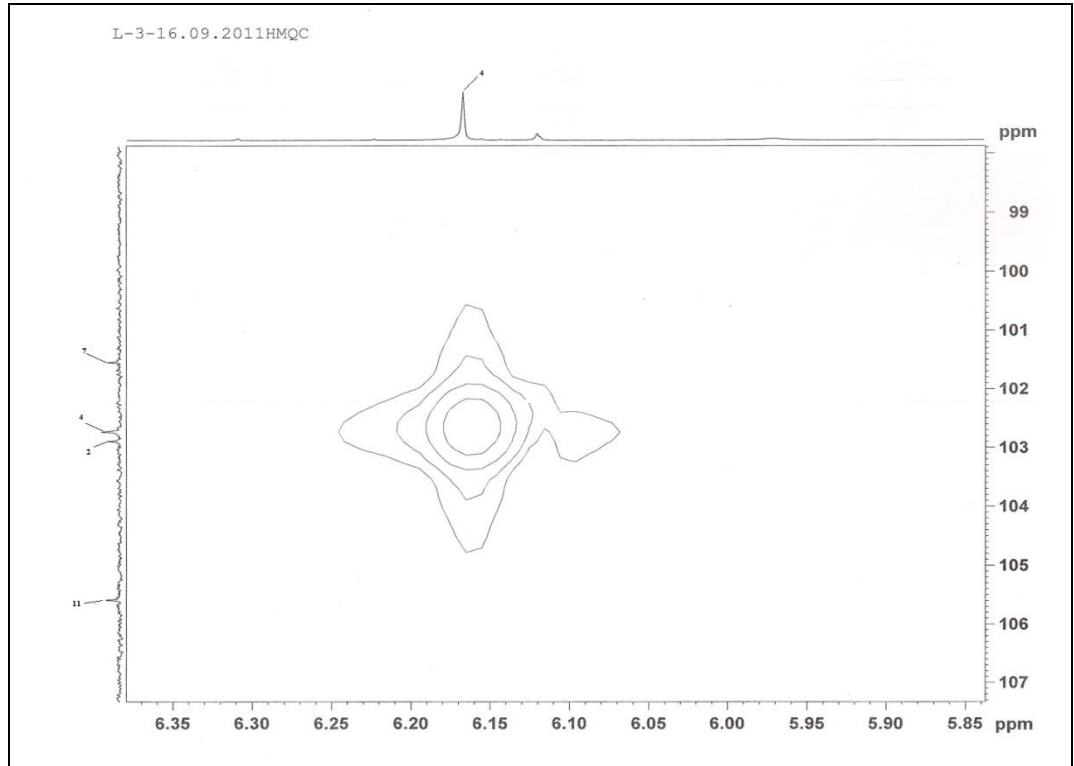
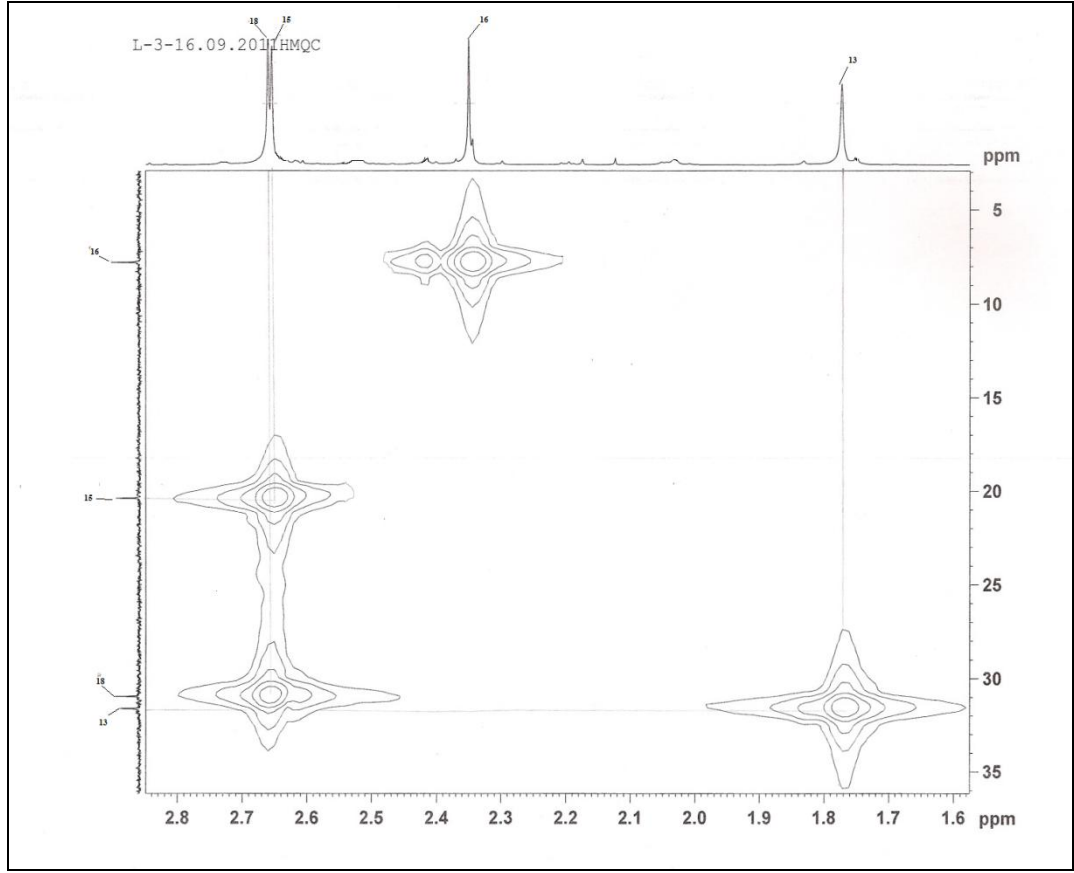


Şekil 3.49. L3' in  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY spektrumu (açılmış spektrum) (Piridin- $\text{d}_5$ )

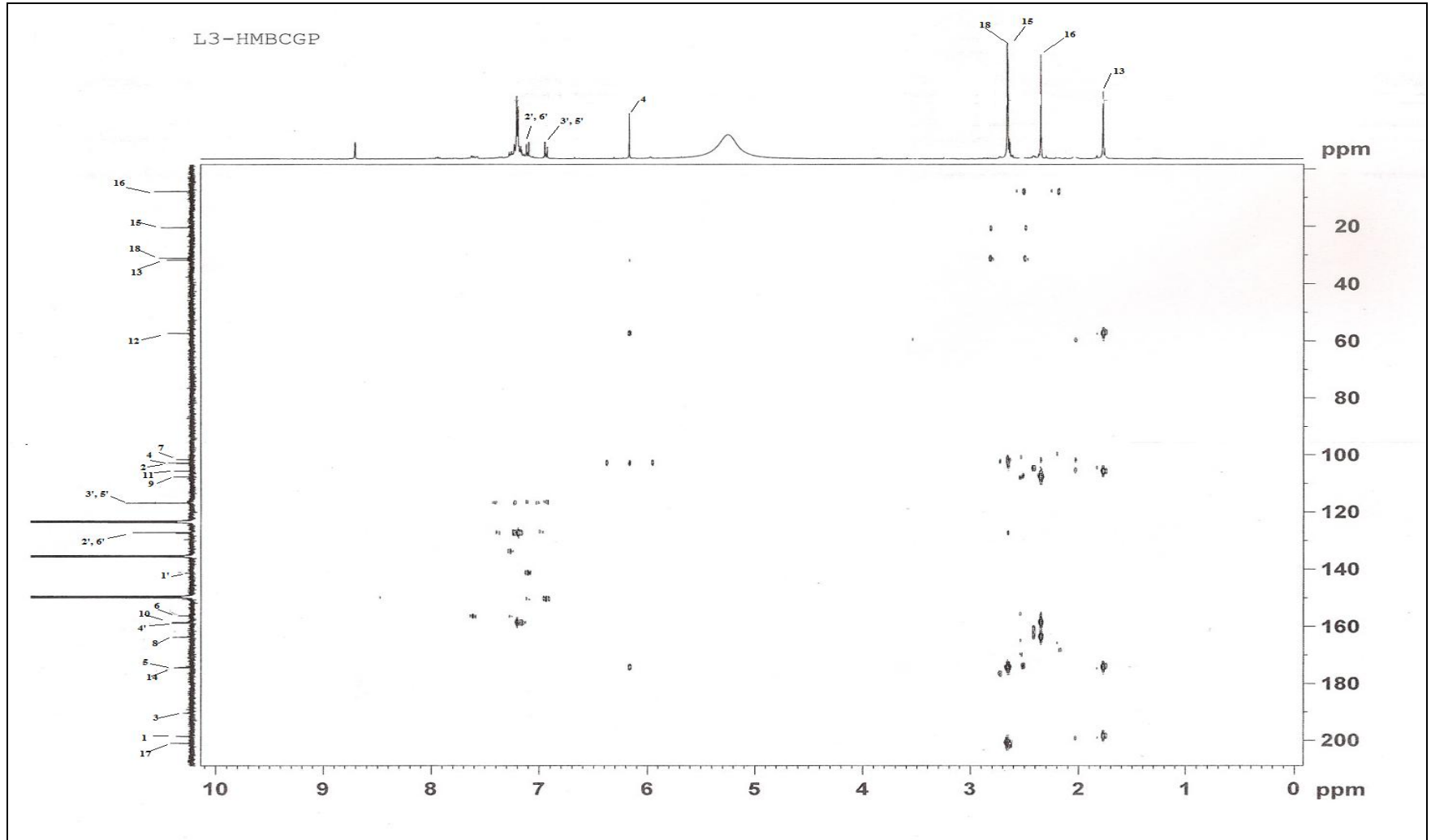


Şekil 3.50. L3' in HMQC spektrumu (Piridin-d<sub>5</sub>)

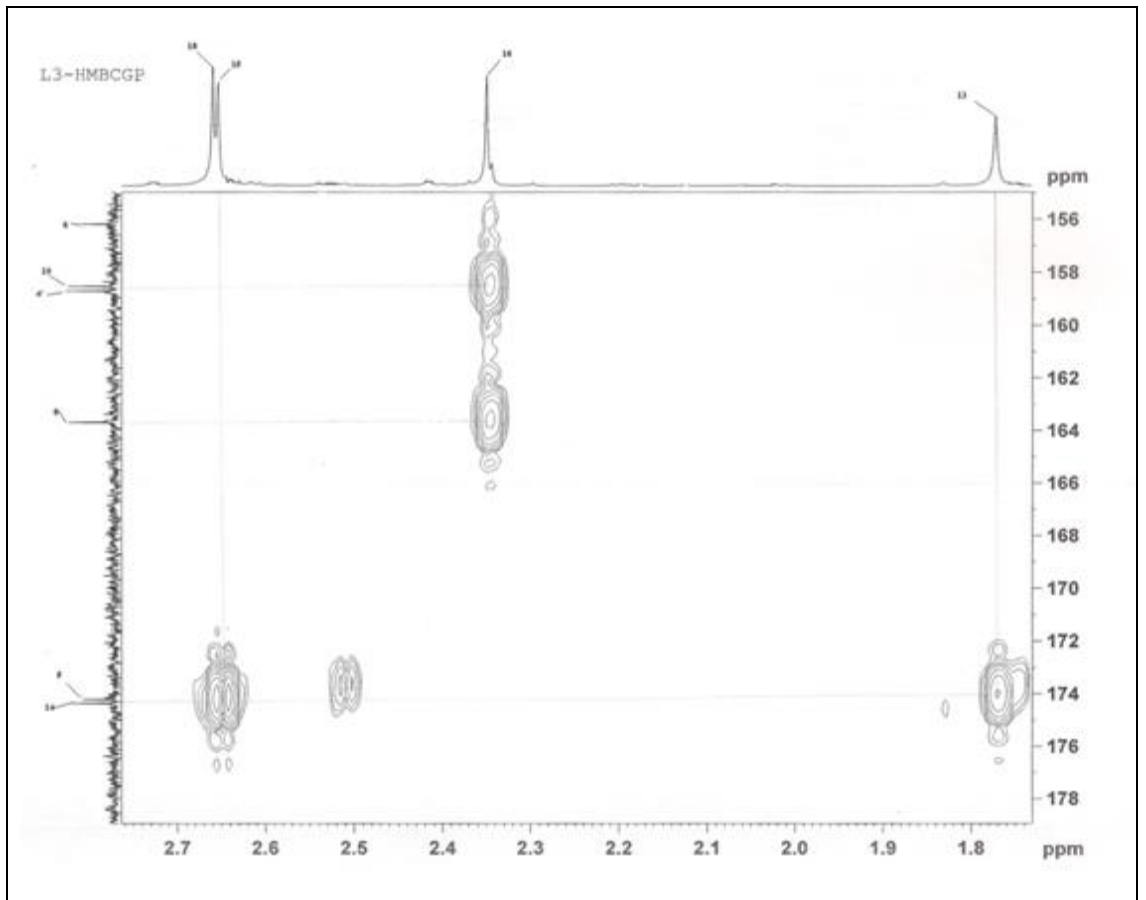
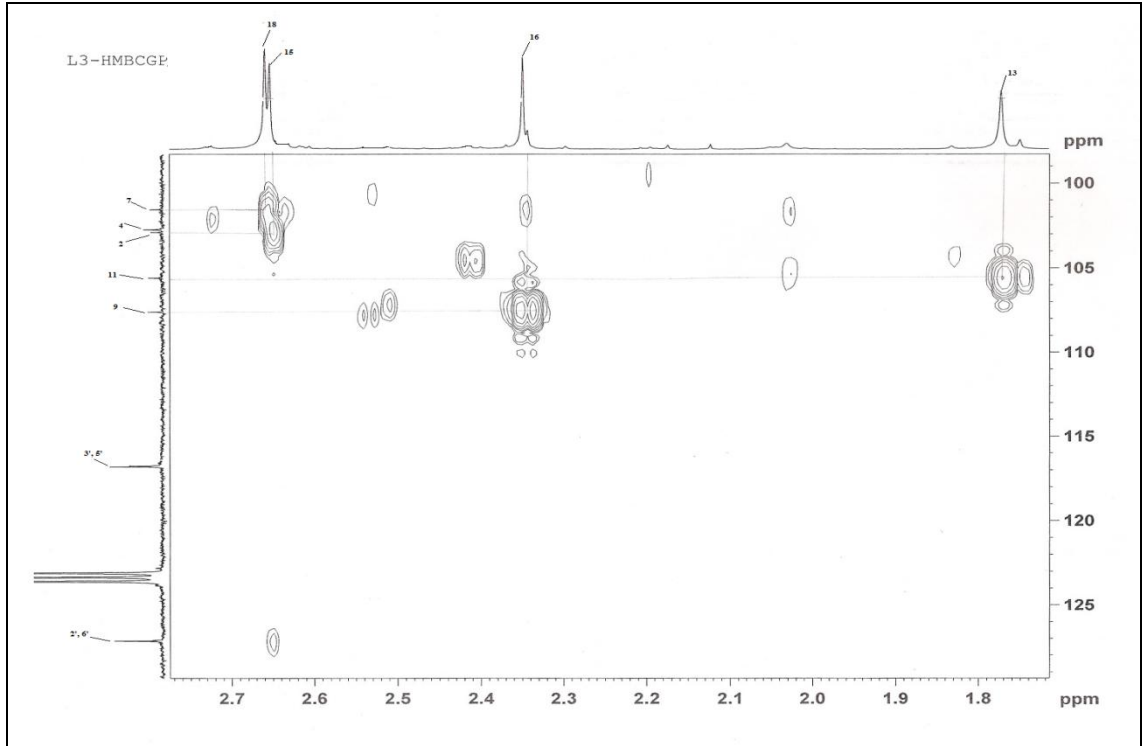




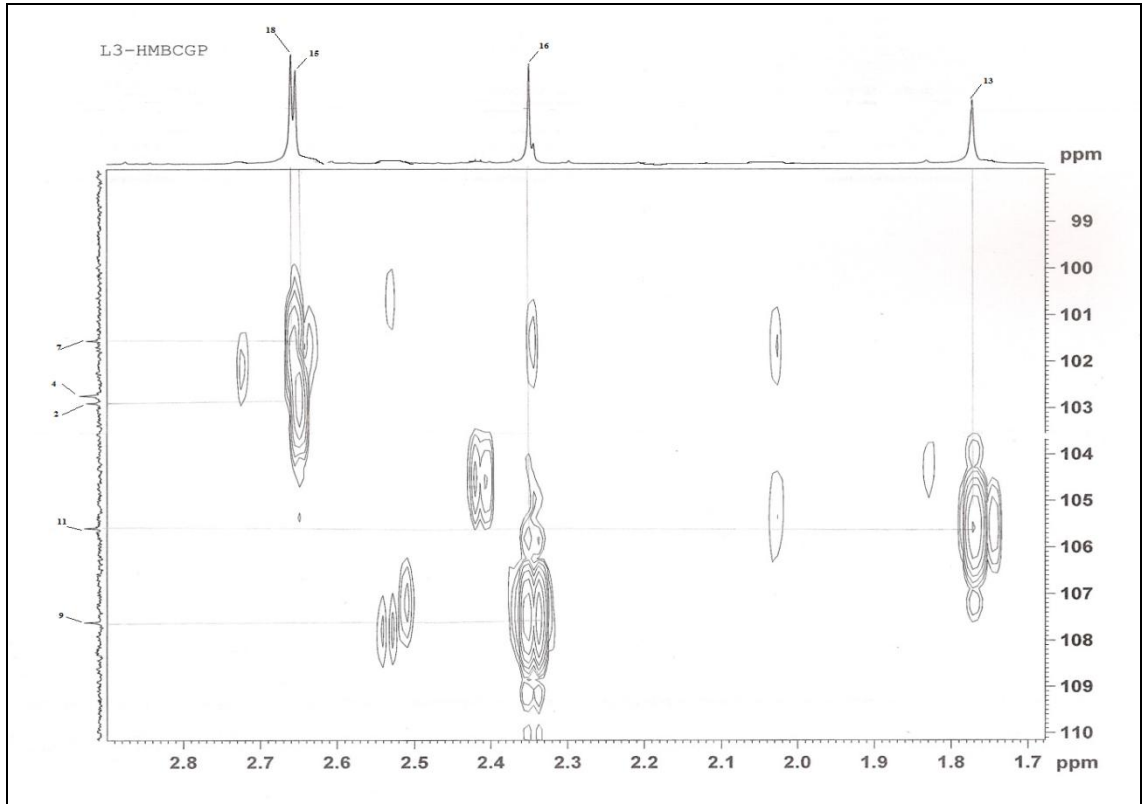
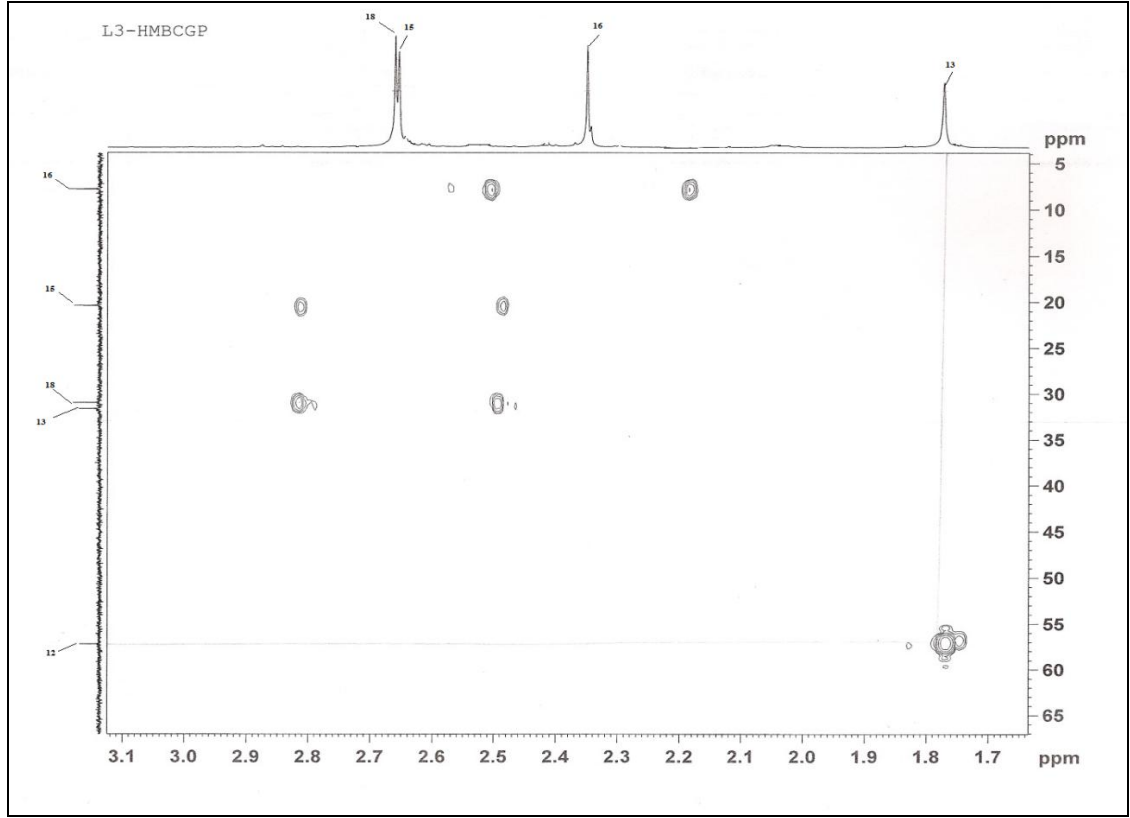
Şekil 3.51. L3' in HMQC spektrumu (açılmış spektrumlar) (Piridin-d<sub>5</sub>)



Şekil 3.52. L3'in HMBC spektrumu (Piridin-d<sub>5</sub>)



Şekil 3.53. L3'in HMBC spektrumu (açılmış spektrumlar) (Piridin-d<sub>5</sub>)

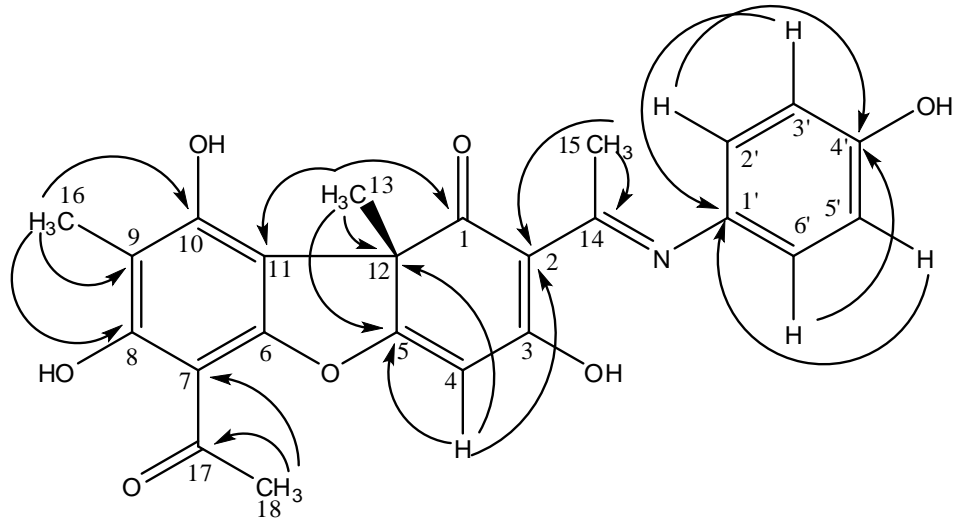


Şekil 3.54. L3'in HMBC spektrumu (açılmış spektrumlar) (Piridin-d<sub>5</sub>)

**Çizelge 3.8.** Piridin-d<sub>5</sub> içerisinde L3'in <sup>13</sup>C- ve <sup>1</sup>H-NMR verileri (δ, ppm)

C (no)	<sup>13</sup> C (δ)	<sup>1</sup> H (δ)
1	198,5	-
2	102,9	-
3	190,2	-
4	102,7	6,19 <i>s</i>
5	174,2	-
6	156,2	-
7	101,6	-
8	163,7	-
9	107,6	-
10	158,5	-
11	105,6	-
12	57,2	-
13	31,6	1,80 <i>s</i>
14	174,3	-
15	20,4	2,68 <i>s</i>
16	7,8	2,39 <i>s</i>
17	200,9	-
18	30,9	2,69 <i>s</i>
1'	141,3	-
2'	127,1	7,23 <i>dd</i> ( $J_1=8,76$ Hz, $J_2=2,30$ Hz)
3'	116,8	6,95 <i>dd</i> ( $J_1=8,72$ Hz, $J_2=2,28$ Hz)
4'	158,7	-
5'	116,8	6,95 <i>dd</i> ( $J_1=8,72$ Hz, $J_2=2,28$ Hz)
6'	127,1	7,23 <i>dd</i> ( $J_1=8,76$ Hz, $J_2=2,30$ Hz)

Veriler HMQC, HMBC ve <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY deneysel verileri ile belirlendi.



**Şekil 3.55.** L3'ün farklı çekirdekler için uzun bağ etkileşimleri

Daha önce bahsedildiği gibi, L1 ligandının metal komplekslerinin değişik çözücülerde <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları alınmış ancak L1 ligandının <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları ile mukayese edildiğinde, beklenildiği gibi aralarında çok belirgin farklılıklar gözlenmemiştir. Bu nedenle L3' ün metal komplekslerinin de <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları alınmamıştır.

### 3.2.4. Ligandların ve Metal Komplekslerin Elementel Analizi

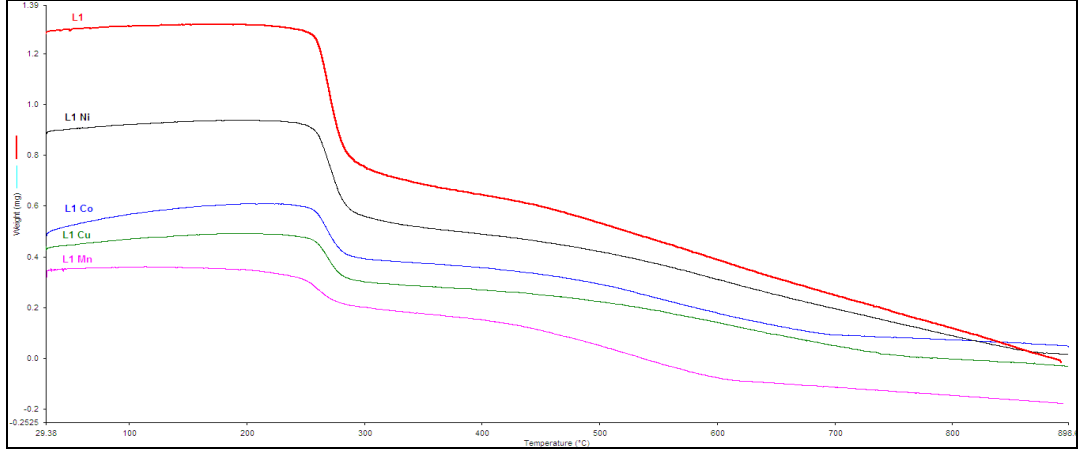
Sentezlenen ligandların ve metal komplekslerinin elementel analiz sonuçları Çizelge 3.9' da verildi. Bileşiklerin elementel analiz sonuçları ile hesaplananlar karşılaştırıldığında hata payı sınırları içinde, bileşikler için önerilen yapıları doğruladığı görülmektedir.

**Çizelge 3.9.** Ligandların ve metal komplekslerinin fiziksel özellikleri ve elementel analiz sonuçları

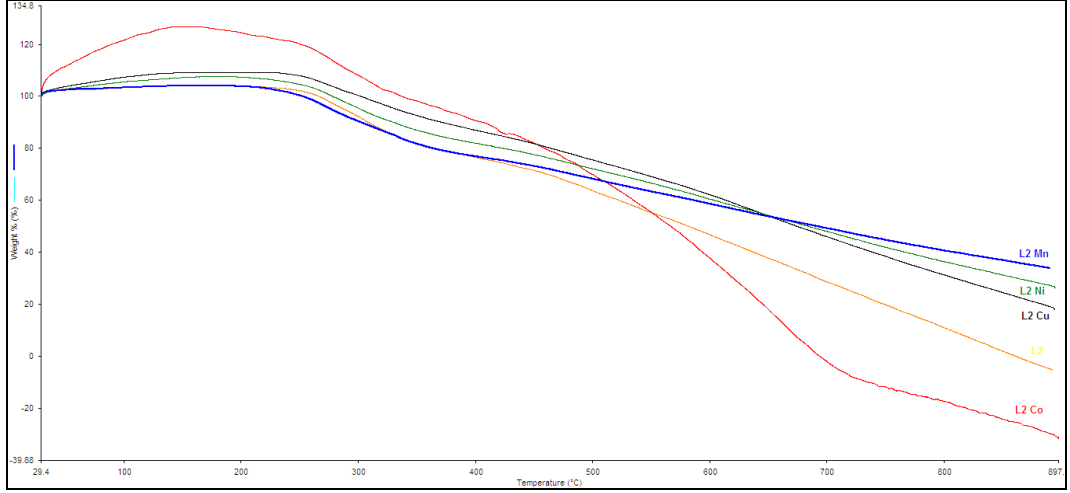
Bileşikler	Kapalı Formül	Renk	Elementel Analiz % Bulunan (% Hesaplanan )		
			% C	% H	% N
<b>L1</b>	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>7</sub>	Açık Sarı	65,83(66,20)	4,95(4,86)	3,09(3,22)
<b>L1-Cu</b>	C <sub>50</sub> H <sub>46</sub> CuN <sub>2</sub> O <sub>14</sub>	Koyu Kahve	62,97(62,40)	4,85(4,82)	3,03(2,91)
<b>L1-Co</b>	C <sub>50</sub> H <sub>46</sub> CoN <sub>2</sub> O <sub>14</sub>	Krem	62,85(62,70)	4,54(4,84)	2,79(2,92)
<b>L1-Mn</b>	C <sub>50</sub> H <sub>46</sub> MnN <sub>2</sub> O <sub>14</sub>	Turuncu	63,71(62,96)	4,89(4,86)	3,00(2,94)
<b>L1-Ni</b>	C <sub>50</sub> H <sub>46</sub> NiN <sub>2</sub> O <sub>14</sub>	Açık Sarı	63,96(62,71)	4,75(4,84)	3,11(2,93)
<b>L2</b>	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>7</sub>	Krem	65,18(63,20)	4,97(4,86)	3,14(3,22)
<b>L2-Cu</b>	C <sub>50</sub> H <sub>46</sub> CuN <sub>2</sub> O <sub>14</sub>	Koyu Kahve	63,07(62,40)	4,87(4,82)	3,22(2,91)
<b>L2-Co</b>	C <sub>50</sub> H <sub>46</sub> CoN <sub>2</sub> O <sub>14</sub>	Koyu Kahve	62,97(62,70)	4,90(4,84)	2,86(2,92)
<b>L2-Mn</b>	C <sub>50</sub> H <sub>46</sub> MnN <sub>2</sub> O <sub>14</sub>	Açık Kahve	63,56(62,96)	4,94(4,86)	3,06(2,94)
<b>L2-Ni</b>	C <sub>50</sub> H <sub>46</sub> NiN <sub>2</sub> O <sub>14</sub>	Açık Sarı	63,76(62,71)	4,92(4,84)	3,05(2,93)
<b>L3</b>	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>7</sub>	Krem	65,56(66,20)	4,89(4,86)	3,18(3,22)
<b>L3-Cu</b>	C <sub>50</sub> H <sub>46</sub> CuN <sub>2</sub> O <sub>14</sub>	Koyu Kahve	63,01(62,40)	4,79(4,82)	3,10(2,91)
<b>L3-Co</b>	C <sub>50</sub> H <sub>46</sub> CoN <sub>2</sub> O <sub>14</sub>	Açık Sarı	62,89(62,70)	4,96(4,84)	2,98(2,92)
<b>L3-Mn</b>	C <sub>50</sub> H <sub>46</sub> MnN <sub>2</sub> O <sub>14</sub>	Metalik Yeşil	63,49(62,96)	4,91(4,86)	3,01(2,94)
<b>L3-Ni</b>	C <sub>50</sub> H <sub>46</sub> NiN <sub>2</sub> O <sub>14</sub>	Açık Sarı	64,46(62,96)	4,89(4,86)	3,08(2,94)

### 3.2.5. Ligandların ve Metal Komplekslerin Termal (TG-DTA) Analizi Değerlendirilmesi

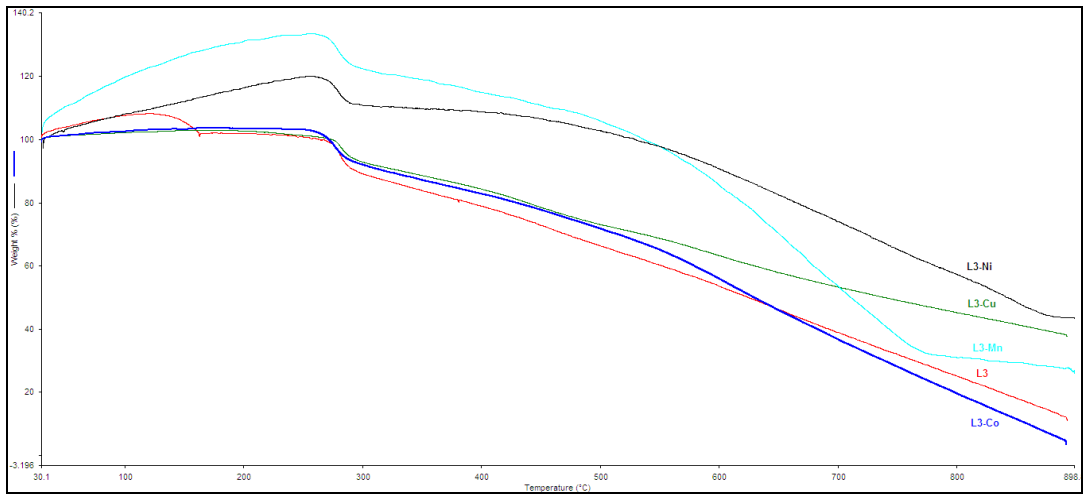
Tüm ligandların ve metal komplekslerinin termal davranışları 30-900 °C arasında incelenmiştir. L1 ve L2 ligandları ve metal komplekslerinin TG/DTA eğrilerine bakıldığında, 200-230 °C kadar hiçbir pik görülmemektedir (Şekil 3.56-3.58). Fiziksel ve hidratize su hiçbir TGA eğrisinde görülmemektedir. L1 ve L2'den istisnai olarak, L3'ün TGA eğrisinde 150 °C civarlarında tek bir endotermik pik, %3,17 lik bir kayıp, L3'deki para konumundaki hidroksi gruplarının degradasyonu ile oluşan endotermik pik olduğu düşünülebilir. L1, L2 ve L3'ün ana ve major degradasyonu endotermik birer pik olarak 200-400 °C aralığında gerçekleşmiştir. Bu bilgiler L2 ve L3 ün 200 °C civarına kadar termal olarak kararlı olduğunu gösterirken, 200-400 °C aralığında ise aromatik yapı ile birlikte, hidroksi ve azometin grupları degrade olması muhtemel görünmektedir. TGA sonuçlarından ligandların ortalama %40-55'lik kaybı 200-400 °C arasında gerçekleştiği açıkça görülmektedir. Metal komplekslerinin TGA eğrilerine bakıldığında (Şekil 3.56-3.58), metal komplekslerinin 200-400 °C aralığında, sentezlendikleri ligandlar da olduğu gibi, organik yapılarının bozunduğu tespit edilirken, 400-800 °C aralığında ise metal-oksitlerin (MO/M<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/M<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) oluşumu endotermik bantlar halinde gözlenmiştir. Metal komplekslerinin TG/DTA eğrilerinde ligandlardan farklı olarak oluşan endotermik metal-oksit oluşum piki ve organik grupların degradasyon yüzdelерinin bir miktar azalması, beklenen yapıların elde edildiğine delil oluşturmaktadır (Ceyhan, 2011; Kurşunlu, 2009).



Şekil.3.56. L1 ve metal komplekslerinin TGA eğrileri



Şekil.3.57. L2 ve metal komplekslerinin TGA eğrileri

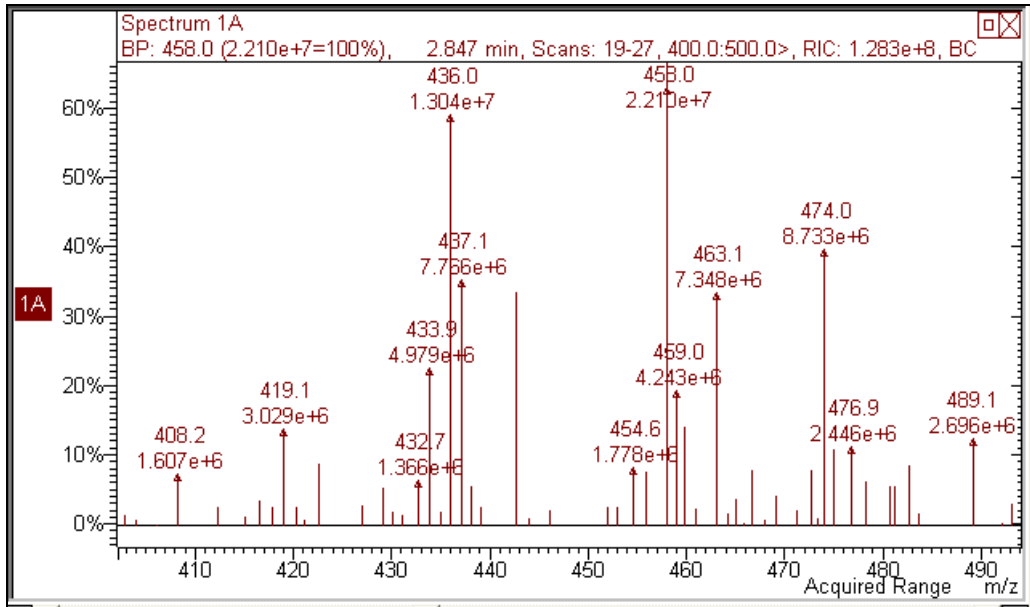


Şekil.3.58. L3 ve metal komplekslerinin TGA eğrileri

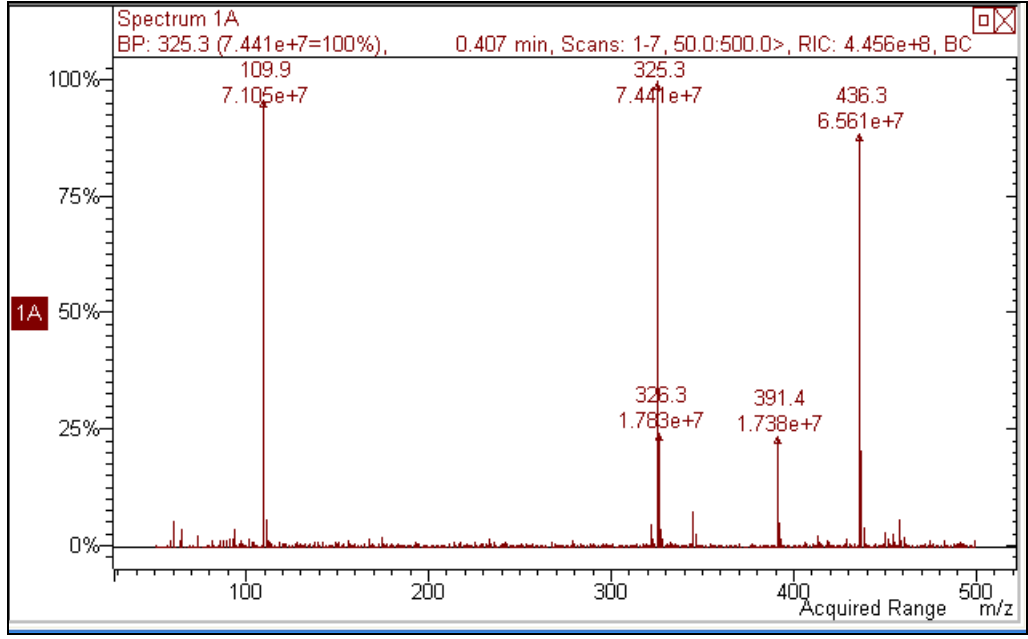


### 3.2.6. LC-MS Spektrumlarının Değerlendirilmesi

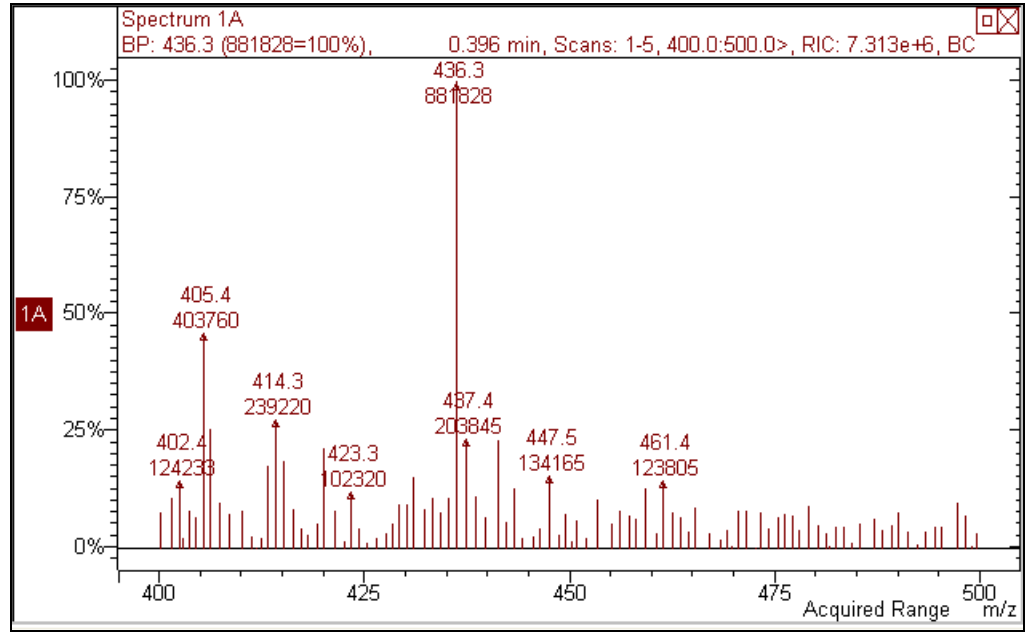
Sentezlenen ligandların geniş taramalı MS spektrumlarına bakıldığında, pozitif iyon modunda, moleküler iyon piklerinin çoğunlukla kaybolduğu, pozitif yüklü çeşitli fragmentlerin oluştuğu görülmektedir. L1, L2 ve L3 ün ESI-MS spektrumlarında, çeşitli radikalik amin iyonları, pozitif yüklü aromatik radikalik hidrazo iyonları ve diğer aromatik parçalanma ürünleri görülmektedir.  $[M]^+$ ,  $[M-H]^+$ ,  $[M-2H]^+$ ,  $[M-3H]^+$ ,  $[M+H]^+$ ,  $[M+2H]^+$ ,  $[M+3H]^+$  fragmentleri Şekil 3.59-3.61'deki spektrumlarda ve Çizelge 3.10'da bu bağli yüzdeleri görülmektedir. ESI-MS spektrumları yapıların başarılı bir şekilde sentezlendiğini doğrulamaktadır.



Şekil 3.59. L1'in pozitif mod ESI-MS spektrumu



Şekil.3.60. L2'in pozitif mod ESI-MS spektrumu



Şekil. 3.61. L3'in pozitif mod ESI-MS spektrumu

Çizelge 3.10. Ligandların kütle yarıлма piklerinin bağıl yüzdeleri

Bileşikler	% Bağıl Intensity				
	$[M-2H]^+$	$[M-H]^+$	$[M]^+$	$[M+H]^+$	$[M+2H]^+$
L1	8	23	100	59	36
L2	5	10	100	90	20
L3	8	12	100	100	25

### 3.2.7. Ligandların ve Metal Komplekslerin Antimikrobiyal Aktivite Bulguları

Bu çalışmada, *in vitro* şartlarda, bütün ligand ve metal komplekslerin 0,25-2,00 mg/ml konsantrasyonlarda, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Enreobacter aerogenes*, *Bacillus brevis*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus megaterium*, *Pseudomonas aeroginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Eschericha coli* insan patojeni mikroorganizma türlerine karşı inhibisyon etkisi gösterip göstermedikleri incelenmiştir. Sentezlenen Schiff bazı ligandları ve metal kompleksleri üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmasından elde edilen sonuçlar Çizelge 3.11-3.13'de verilmiştir. Test edilen liganlar ve metal kompleksleri genellikle mikroorganizmalara karşı 11-32 mm aralığında inhibisyon zonu oluşturarak konsantrasyona bağlı olmayan antimikrobiyal aktivite göstermişlerdir. Test edilen ligand ve ligandların metal kompleksleri mikroorganizmalara karşı genellikle geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteye sahip maddeler olduğu bu araştırma ile ortaya konmuştur.

L1, L2 ve L3 ligandlarının mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkileri mukayese edildiğinde L2'in hiçbir mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal aktivite göstermediği belirlenmiştir. Diğer taraftan ligand ve ligand komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri karşılaştırıldığında metal komplekslerinin ligandına göre daha güçlü antimikrobiyal oldukları gözlenmiştir. *E. cloacae* ve *S. cerevisiae* mikroorganizma türlerinin L1 ve L1-metal komplekslerine karşı daha dirençli türler olduğu tespit edilmiştir. Mikroorganizmalar arasında test edilen maddelere karşı en hassas mikroorganizma türü ise, genelde *B. brevis* ve *B. megaterium* bakteri türleridir. Çizelge 3.11'de görüleceği üzere L1-Mn kompleksinin test edilen 10 mikroorganizma türüne karşı güçlü inhibisyon etki göstermiştir. Çizelge 3.13'den görüleceği üzere test edilen mikroorganizmalara karşı en yüksek inhibisyon zonları L3-Cu ve L3-Mn için ölçülmüştür. Ayrıca bu kompleksler tüm mikroorganizmaların büyümesini güçlü bir şekilde, tüm dozlarda engellemiştir. Mikroorganizmalara karşı 32 mm inhibisyon zonu değeri ile en yüksek antimikrobiyal etkiyi *B. megaterium* bakteri türüne karşı L3-Cu kompleksinin 1 ve 2 mg/ml konsantrasyonları sergilemiştir. Bu sonuçlar bize L3-Cu, L3-Mn ve de L2-Mn komplekslerinin antimikrobiyal madde olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir.

**Çizelge 3.11.** L1 ve metal komplekslerinin (L1, L1-Co, L1-Cu, L1-Mn, L1-Ni) antimikrobiyal aktiviteleri

		İnhibisyon zonu (mm)									
		Test suşları									
Ligand/Metal kompleksleri	Konsantrasyon (mg/mL)	<i>E. aerogenes</i>	<i>B. brevis</i>	<i>M. luteus</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. megaterium</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
L1	0,25	12	13	12	-	14	-	-	16	-	-
	0,50	12	17	13	-	14	-	-	16	-	-
	1,00	12	17	-	-	16	-	-	16	-	-
	2,00	13	17	-	-	16	-	-	-	-	-
L1-Co	0,25	15	15	14	14	14	-	-	15	-	-
	0,50	16	16	16	15	16	16	-	18	-	-
	1,00	17	19	15	15	16	16	-	16	-	-
	2,00	17	22	13	16	18	18	-	19	-	-
L1-Cu	0,25	12	12	12	-	13	-	-	14	14	-
	0,50	13	12	16	13	13	-	-	14	21	-
	1,00	15	17	14	15	17	16	-	14	26	-
	2,00	19	18	18	16	20	20	-	20	33	-
L1-Mn	0,25	22	21	22	20	22	20	-	22	-	-
	0,50	22	23	22	22	22	20	-	23	-	16
	1,00	25	26	23	22	24	23	-	23	-	16
	2,00	28	26	23	24	27	25	-	23	-	17
L1-Ni	0,25	13	16	13	14	15	16	-	16	-	-
	0,50	13	18	13	15	15	16	-	16	-	-
	1,00	15	18	15	14	17	16	-	18	-	-
	2,00	17	20	15	18	21	19	-	18	-	-

-: Etki yok

**Çizelge 3.12.** L2 ve metal komplekslerinin (L2, L2-Co, L2-Cu, L2-Mn, L2-Ni) antimikrobiyal aktiviteleri

Ligand/Metal kompleksleri	Konsantrasyon (mg/mL)	İnhibisyon zonu (mm)									
		Test suşları									
		<i>E. aerogenes</i>	<i>B. brevis</i>	<i>M. luteus</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. megaterium</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
L2	0,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0,50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L2-Co	0,25	15	15	18	12	16	20	13	15	16	-
	0,50	15	15	16	12	16	15	15	16	13	-
	1,00	16	19	17	13	17	15	13	16	14	-
	2,00	16	17	18	13	18	17	13	16	13	-
L2-Cu	0,25	11	11	-	-	-	-	-	-	-	-
	0,50	11	11	-	-	-	-	-	-	-	-
	1,00	-	15	11	-	13	-	-	-	-	-
	2,00	12	-	13	18	15	-	13	-	-	-
L2-Mn	0,25	20	19	18	18	16	22	17	18	21	13
	0,50	20	19	18	18	20	21	18	21	19	-
	1,00	17	21	18	18	18	18	16	18	16	-
	2,00	19	19	18	18	22	18	17	18	18	-
L2-Ni	0,25	20	20	20	15	18	20	18	16	17	11
	0,50	20	15	18	17	17	17	18	17	18	-
	1,00	17	18	18	16	17	18	16	17	13	-
	2,00	18	18	18	16	18	14	13	18	14	-

-: Etki yok

**Çizelge 3.13.** L3 ve metal komplekslerinin (L3, L3-Co, L3-Cu, L3-Mn, L3-Ni) antimikrobiyal aktiviteleri

Ligand/Metal kompleksleri	Konsantrasyon (mg/mL)	İnhibisyon zonu (mm)									
		Test suşları									
		<i>E. aerogenes</i>	<i>B. brevis</i>	<i>M. luteus</i>	<i>E. coli</i>	<i>B. megaterium</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. cerevisiae</i>
L3	0,25	-	-	-	-	13	-	-	-	-	-
	0,50	-	12	12	-	-	-	-	-	-	-
	1,00	-	18	12	12	13	-	-	15	-	-
	2,00	12	16	20	12	20	20	17	16	13	18
L3-Co	0,25	14	-	-	-	-	-	-	-	12	-
	0,50	16	-	12	13	12	-	13	-	12	-
	1,00	13	12	12	-	17	-	-	13	-	-
	2,00	20	19	19	-	21	15	16	18	16	12
L3-Cu	0,25	25	25	23	23	23	25	17	25	20	15
	0,50	25	25	23	25	23	25	22	25	23	15
	1,00	27	28	28	21	32	30	27	30	27	20
	2,00	28	29	29	30	32	30	27	30	27	17
L3-Mn	0,25	16	15	16	16	17	22	18	16	16	13
	0,50	22	19	17	17	20	18	18	24	18	-
	1,00	23	22	21	18	20	20	20	22	19	13
	2,00	24	25	22	18	22	22	20	24	19	13
L3-Ni	0,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0,50	16	14	12	12	-	13	15	16	14	-
	1,00	18	19	18	17	17	18	17	20	19	12
	2,00	20	23	21	17	22	20	18	22	20	12

-: Etki yok

### 3.2.8. Ligandların ve Metal Komplekslerin Antimutajenik Aktivite Bulguları

**Çizelge 3.14.** Sentezlenen ligandların (L1, L2 ve L3) antimutajenite aktiviteleri

Test Materyali	Kons. (µg/petri)	Geri dönen koloni sayısı					
		<i>E. coli</i> WP2uvrA		<i>S. typhimurium</i> TA1535		<i>S. typhimurium</i> TA1537	
		Ort. ± S.H.	% İnh.	Ort. ± S.H.	% İnh.	Ort. ± S.H.	% İnh.
MNNG**	1	372,00±11,29	-				
NaN <sub>3</sub> **	1			453,00±13,31	-		
9-AA**	40					240,50±5,86	-
DMSO** (µl/petri)	100	25,50±1,28	-	22,33±0,95	-	13,50±1,17	-
L1	20	288,00±6,25	22,58	357,00±10,43	21,19	121,50±6,25	<b>49,48*</b>
	40	315,50±8,78	15,19	318,00±8,12	<b>29,80*</b>	116,50±7,84	<b>51,56*</b>
	60	343,50±11,33	7,66	262,50±9,05	<b>42,05*</b>	221,00±7,37	8,11
	80	351,00±12,15	5,65	299,00±9,15	<b>34,00*</b>	212,50±6,67	11,64
	100	316,50±8,31	14,92	360,50±10,98	20,42	205,00±12,41	14,76
L2	20	250,50±12,29	<b>32,66*</b>	264,50±9,68	<b>41,61*</b>	220,00±13,36	8,52
	40	337,00±12,18	9,41	258,00±7,97	<b>43,05*</b>	215,00±10,47	10,60
	60	348,50±8,64	6,32	304,50±6,73	<b>32,78*</b>	243,50±7,70	-
	80	324,50±9,64	12,77	328,00±7,22	<b>27,59*</b>	248,00±8,23	-
	100	271,00±11,40	<b>27,15*</b>	349,50±11,43	22,85	226,00±10,08	6,03
L3	20	241,00±7,26	<b>35,22*</b>	328,50±6,64	<b>27,48*</b>	248,00±10,85	-
	40	236,00±11,10	<b>36,56*</b>	318,50±9,65	<b>29,69*</b>	201,50±9,42	16,22
	60	242,50±13,17	<b>34,81*</b>	228,50±6,68	<b>49,56*</b>	190,50±14,22	20,79
	80	223,00±14,40	<b>40,05*</b>	246,50±8,49	<b>45,58*</b>	188,50±6,62	21,62
	100	241,50±8,95	<b>35,08*</b>	269,00±10,17	<b>40,62*</b>	199,50±9,84	17,05

\*İstatiksel olarak kontrolden farklı ( p<0,05)

\*\* MNNG, NaN<sub>3</sub> ve 9-AA sırasıyla *E. coli* WP2uvrA, *S. typhimurium* TA1535 ve 1537 suşları için pozitif mutajen, DMSO ise negatif kontrol olarak kullanılmıştır.

Çizelge 3.14'de sentezlenen ligandların üç adet bakteri şusunda antimutajenik etkileri özetlenmiştir. Çizelgeden görüleceği üzere ligandlar değişik antimutajenik etki sergilemişlerdir. Tüm ligandlar özellikle *S. typhimurium* TA1535 türünde daha geniş spektrumlu antimutajenik etki sergilemişlerdir. Ligandlar kendi arasında mukayese edildiğinde en etkili ligandın L3 olduğu dikkat çekmektedir. Liganlar %51,56-27,15 inhibisyon aralığında istatiksel olarak anlamlı antimutajenik etki sergilemişlerdir. Çizelgedeki mevcut sonuçlar ayrıca antimutajenik etkinin konsantrasyona bağlı olmadığını göstermektedir.

**Çizelge 3.15.** Sentezlenen ligandların bakır komplekslerinin (L1-Cu, L2-Cu ve L3-Cu) antimutajenik aktiviteleri

Test Materyali	Kons. (µg/petri)	Geri dönen koloni sayısı					
		<i>E. coli</i> WP2uvrA		<i>S. typhimurium</i> TA1535		<i>S. typhimurium</i> TA1537	
		Ort. ± S.H.	% İnh.	Ort. ± S.H.	% İnh.	Ort. ± S.H.	% İnh.
MNNG**	1	372,00±11,29	-				
NaN <sub>3</sub> **	1			453,00±13,31	-		
9-AA**	40					240,50±5,86	-
DMSO** (µl/petri)	100	25,50±1,28	-	22,33±0,95	-	13,50±1,17	-
L1-Cu	20	285,50±10,82	23,25	332,00±8,33	<b>26,71*</b>	202,50±3,27	15,80
	40	278,00±9,10	<b>25,27*</b>	342,00±7,54	24,50	245,00±10,39	-
	60	283,00±9,53	23,92	326,00±9,17	<b>28,04*</b>	235,00±8,74	2,29
	80	336,50±10,42	9,4	361,50±23,12	20,20	188,00±5,87	21,83
	100	351,50±10,92	5,51	320,00±8,95	<b>29,36*</b>	221,00±7,16	8,11
L2- Cu	20	226,50±9,21	<b>39,11*</b>	354,50±12,38	21,74	132,00±4,17	<b>45,11*</b>
	40	250,50±11,24	<b>32,66*</b>	255,00±11,05	<b>43,71*</b>	162,00±6,80	<b>32,64*</b>
	60	245,50±8,35	<b>34,01*</b>	257,50±12,31	<b>43,16*</b>	175,00±7,71	<b>27,23*</b>
	80	246,50±8,37	<b>33,74*</b>	256,50±14,44	<b>43,38*</b>	200,00±4,85	16,84
	100	348,50±8,54	6,32	340,00±14,86	24,94	203,50±5,36	15,38
L3-Cu	20	288,50±5,77	22,45	395,00±7,94	12,80	189,50±9,00	21,21
	40	265,50±9,01	<b>28,63*</b>	385,00±6,61	15,01	101,50±4,56	<b>57,80*</b>
	60	255,00±7,30	<b>31,45*</b>	257,00±13,32	<b>43,27*</b>	99,00±4,03	<b>58,84*</b>
	80	264,50±6,19	<b>28,90*</b>	333,00±8,79	<b>26,49*</b>	90,50±3,21	<b>62,37*</b>
	100	285,50±12,81	23,25	327,00±8,19	<b>27,81*</b>	99,00±2,85	<b>58,84*</b>

\*İstatiksel olarak kontrolden farklı ( p<0,05)

\*\* MNNG, NaN<sub>3</sub> ve 9-AA sırasıyla *E. coli* WP2uvrA, *S. typhimurium* TA1535 ve 1537 suşları için pozitif mutajen, DMSO ise negatif kontrol olarak kullanılmıştır.

Sentezlenen ligandların Cu komplekslerinin üç adet bakteri şusunda antimutajenik etkileri Çizelge 3.15'de özetlenmiştir. Bu çizelgeden görüleceği üzere ligand kompleksleri tüm bakteri türlerinde değişik, konsantrasyona bağlı olmayan antimutajenik etki sergilemişlerdir. Ligand kompleksleri kendi arasında mukayese edildiğinde hiçbir etki bakımından ön plana çıkmadığı dikkat çekmektedir. Bununla beraber, L3-Cu kompleksi *S. typhimurium* TA1537 bakteri türünde %62,37-57,80 inhibisyon ile dikkate değer antimutajenik etki sergilemiştir. Oysa L3 bu bakteri türünde herhangi bir antimutajenik etki göstermemiştir. Bu sonuçlara göre antimutajenik etki de



Cu elementin etkisinin olduğu söylenebilir. Çizelgedeki mevcut sonuçlar ayrıca antimutajenik etkinin konsantrasyona bağlı olmadığını göstermektedir.

**Çizelge 3.16.** Sentezlenen ligandların kobalt komplekslerinin (L1-Co, L2-Co ve L3-Co) antimutajenik aktiviteleri

Test Materyali	Kons. (µg/petri)	Geri dönen koloni sayısı					
		<i>E. coli</i> WP2uvrA		<i>S. typhimurium</i> TA1535		<i>S. typhimurium</i> TA1537	
		Ort. ± S.H.	% İnh.	Ort. ± S.H.	% İnh.	Ort. ± S.H.	% İnh.
MNNG**	1	372,00±11,29	-				
NaN <sub>3</sub> **	1			453,00±13,31	-		
9-AA**	40					240,50±5,86	-
DMSO** (µl/petri)	100	25,50±1,28	-	22,33±0,95	-	13,50±1,17	-
L1-Co	20	270,50±10,45	<b>27,28*</b>	299,00±9,70	<b>34,00*</b>	90,00±3,17	<b>62,58*</b>
	40	284,50±15,61	23,52	265,50±14,06	<b>41,39*</b>	90,00±5,13	<b>62,58*</b>
	60	348,00±11,50	6,45	276,00±11,51	<b>39,07*</b>	77,00±5,73	<b>67,98*</b>
	80	273,00±11,28	<b>26,61*</b>	321,50±8,73	<b>29,03*</b>	71,00±3,54	<b>70,48*</b>
	100	308,50±08,92	17,07	332,50±8,83	<b>26,60*</b>	88,00±5,24	<b>63,41*</b>
L2-Co	20	332,50±11,90	10,62	390,00±8,41	13,91	82,50±2,72	<b>65,70*</b>
	40	385,00±9,29	-	290,00±7,59	<b>35,98*</b>	92,00±5,59	<b>61,75*</b>
	60	326,50±12,85	12,23	282,00±12,57	<b>37,75*</b>	82,00±3,03	<b>65,90*</b>
	80	257,00±7,33	<b>30,91*</b>	335,00±11,98	<b>26,05*</b>	87,00±4,41	<b>63,83*</b>
	100	248,00±6,14	<b>33,33*</b>	248,50±8,99	<b>45,14*</b>	85,00±5,04	<b>64,66*</b>
L3-Co	20	344,50±14,45	7,39	312,00±8,94	<b>31,13*</b>	103,00±2,60	<b>57,17*</b>
	40	348,00±11,27	6,45	244,50±14,23	<b>46,03*</b>	97,00±7,42	<b>59,67*</b>
	60	401,50±9,34	-	284,00±10,61	<b>37,89*</b>	100,00±2,59	<b>58,42*</b>
	80	341,00±9,73	8,33	304,00±8,74	<b>32,89*</b>	94,00±3,95	<b>60,91*</b>
	100	351,00±6,87	5,65	298,50±6,47	<b>34,11*</b>	102,00±3,26	<b>57,59*</b>

\*İstatiksel olarak kontrolden farklı ( p<0,05)

\*\* MNNG, NaN<sub>3</sub> ve 9-AA sırasıyla *E. coli* WP2uvrA, *S. typhimurium* TA1535 ve 1537 suşları için pozitif mutajen, DMSO ise negatif kontrol olarak kullanılmıştır.

Sentezlenen ligandların Co komplekslerinin üç adet bakteri şusunda antimutajenik etkileri Çizelge 3.16'da özetlenmiştir. Bu çizelgeden görüleceği üzere ligand kompleksleri tüm bakteri türlerinde değişik, konsantrasyona bağlı olmayan antimutajenik etki sergilemişlerdir. Ligandların Cu metal kompleksleri ile mukayese edildiğinde Co komplekslerinin çok daha güçlü antimutajenik etki gösterdiği çizelgede görülmektedir. Her üç ligandın Co kompleksleri özellikle *S. typhimurium* TA1535 ve *S.*

*typhimurium* TA1537 türlerinde dikkate değer antimutajenik etki sergilemişlerdir. Özellikle komplekslerin *S. typhimurium* TA1537 bakteri türünde % inhibisyon değerleri (%57,17-70,48 inhibisyon) daha yüksek bulunmuştur. Diğer taraftan L1-Co ve L2-Co komplekslerinin bazı dozları *E. coli* WP2*uvrA* bakteri türünde zayıf antimutajenik aktivite gösterirken, bu bakteride L3-Co herhangi bir antimutajenik etki göstermemiştir. Çizelgedeki mevcut sonuçlar ayrıca antimutajenik etkinin konsantrasyona bağlı olmadığını da göstermektedir.

**Çizelge 3.17.** Sentezlenen ligandların Mangan komplekslerinin (L1-Mn, L2-Mn ve L3-Mn) antimutajenik aktiviteleri

Test Materyali	Kons. (µg/petri)	Geri dönen koloni sayısı					
		<i>E. coli</i> WP2uvrA		<i>S. typhimurium</i> TA1535		<i>S. typhimurium</i> TA1537	
		Ort. ± S.H.	% İnh.	Ort. ± S.H.	% İnh.	Ort. ± S.H.	% İnh.
MNNG**	1	372,00±11,29	-				
NaN <sub>3</sub> **	1			453,00±13,31	-		
9-AA**	40					240,50±5,86	-
DMSO** (µl/petri)	100	25,50±1,28	-	22,33±0,95	-	13,50±01,17	-
L1- Mn	20	27000±15,76	<b>27,42*</b>	319,00±7,62	<b>29,58*</b>	76,00±7,90	<b>68,40*</b>
	40	267,00±11,61	<b>28,23*</b>	335,00±10,74	<b>26,05*</b>	86,00±7,86	<b>64,24*</b>
	60	347,00±8,01	6,72	339,00±11,52	<b>25,17*</b>	79,50±6,60	<b>66,94*</b>
	80	318,00±12,16	14,52	311,50±8,85	<b>31,24*</b>	78,00±6,66	<b>67,57*</b>
	100	272,00±8,49	<b>26,88*</b>	317,50±7,01	<b>29,91*</b>	69,00±4,53	<b>71,31*</b>
L2- Mn	20	199,50±10,71	<b>46,37*</b>	301,00±8,41	<b>33,55*</b>	86,50±3,59	<b>64,03*</b>
	40	219,00±9,34	<b>41,13*</b>	288,50±8,65	<b>36,31*</b>	71,00±3,90	<b>70,48*</b>
	60	227,50±10,80	<b>38,84*</b>	382,00±9,24	15,67	63,50±2,59	<b>73,60*</b>
	80	241,50±7,12	<b>35,08*</b>	377,00±9,05	16,78	78,50±5,91	<b>67,36*</b>
	100	233,00±8,08	<b>37,37*</b>	368,00±12,25	18,76	112,00±4,57	<b>53,43*</b>
L3- Mn	20	337,00±13,45	9,41	397,00±13,56	12,36	113,00±5,27	<b>53,01*</b>
	40	314,00±6,98	15,59	332,50±10,98	<b>26,60*</b>	95,50±2,32	<b>60,29*</b>
	60	281,00±9,52	24,46	278,50±13,55	<b>38,52*</b>	67,50±3,14	<b>71,93*</b>
	80	102,00±4,50	<b>72,45*</b>	344,50±14,31	23,95	75,00±6,05	<b>68,81*</b>
	100	65,00±5,57	<b>82,53*</b>	328,50±11,68	<b>27,48*</b>	98,00±2,58	<b>59,25*</b>

\*İstatiksel olarak kontrolden farklı ( p<0,05)

\*\* MNNG, NaN<sub>3</sub> ve 9-AA sırasıyla *E. coli* WP2uvrA, *S. typhimurium* TA1535 ve 1537 suşları için pozitif mutajen, DMSO ise negatif kontrol olarak kullanılmıştır.

Sentezlenen ligandların Mn komplekslerinin üç adet bakteri şusunda antimutajenik etkileri Çizelge 3.17’de özetlenmiştir. Bu çizelgeden görüleceği üzere ligand kompleksleri tüm bakteri türlerinde, değişik, konsantrasyona bağlı olmayan antimutajenik etki sergilemişlerdir. Ligandların Mn metal komplekslerinin Co kompleksleri gibi güçlü ve daha geniş spektrumlu antimutajenik etki sergilemişlerdir. *S. typhimurium* TA1537 bakteri türünde tüm ligandların Mn kompleksleri, Co komplekslerinde olduğu gibi tüm konsantrasyonlarında güçlü antimutajenik etki göstermişlerdir. Bu etki %70,63-53,01 aralığındadır. Bununla beraber *E. coli* WP2uvrA

bakteri türünde antimutajenik etki bakımından Mn komplekslerinin genelde Co komplekslerinden daha etkili olduğu da gözlenmiştir. Çizelgedeki mevcut sonuçlar ayrıca bize antimutajenik etkinin konsantrasyona bağlı olmadığını da göstermektedir.

**Çizelge 3.18.** Sentezlenen ligandların Nikel komplekslerinin (L1-Ni, L2-Ni ve L3-Ni) antimutajenik aktiviteleri

Test Materyali	Kons. (µg/petri)	Geri dönen koloni sayısı					
		<i>E. coli</i> WP2uvrA		<i>S. typhimurium</i> TA1535		<i>S. typhimurium</i> TA1537	
		Ort. ± S.H.	% İnh.	Ort. ± S.H.	% İnh.	Ort. ± S.H.	% İnh.
MNNG**	1	372,00±11,29	-				
NaN <sub>3</sub> **	1			453,00±13,31	-		
9-AA**	40					240,50±5,86	-
DMSO** (µl/petri)	100	25,50±1,28	-	22,33±0,95	-	13,50±1,17	-
L1-Ni	20	247,50±10,14	<b>33,60*</b>	295,00±6,83	<b>34,88*</b>	280,00±5,65	-
	40	257,00±9,58	<b>30,91*</b>	294,50±9,94	<b>34,99*</b>	205,50±5,98	14,55
	60	261,00±8,16	<b>29,84*</b>	241,00±9,14	<b>46,80*</b>	237,50±7,81	1,25
	80	261,50±10,04	<b>29,70*</b>	311,00±13,94	<b>31,35*</b>	203,50±9,49	15,38
	100	250,00±8,88	<b>32,80*</b>	348,50±13,20	23,07	299,00±5,47	-
L2- Ni	20	138,50±6,27	<b>62,77*</b>	266,00±12,95	<b>41,28*</b>	259,00±4,23	-
	40	99,00±6,12	<b>73,39*</b>	250,00±14,11	<b>44,81*</b>	256,50±7,86	-
	60	110,00±14,53	<b>70,43*</b>	261,50±13,18	<b>42,27*</b>	111,50±6,19	<b>53,64*</b>
	80	275,00±13,18	<b>26,08*</b>	259,50±6,88	<b>42,72*</b>	252,00±7,34	-
	100	310,00±7,21	16,67	270,00±9,12	<b>40,40*</b>	195,50±6,88	18,71
L3-Ni	20	276,00±7,40	<b>25,81*</b>	323,00±8,58	<b>28,70*</b>	165,00±8,53	<b>31,39*</b>
	40	332,00±16,56	10,75	329,00±6,99	<b>27,37*</b>	161,50±8,75	<b>32,35*</b>
	60	394,50±10,26	-	295,50±9,64	<b>34,77*</b>	190,00±7,77	21,00
	80	375,50±9,90	-	308,50±10,09	<b>31,90*</b>	181,50±5,27	24,53
	100	383,00±8,78	-	327,00±7,52	<b>27,81*</b>	195,50±5,62	18,71

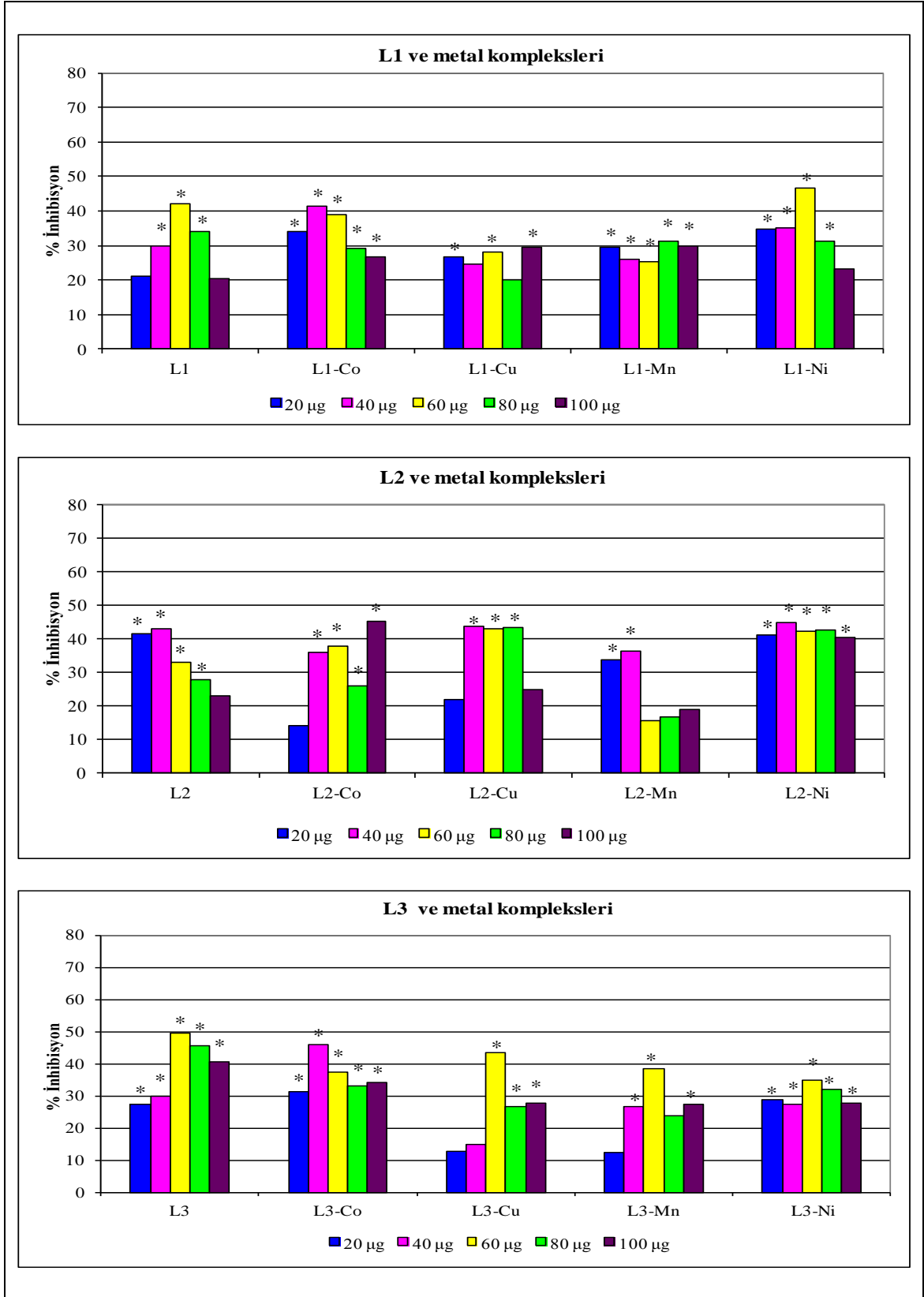
\*İstatiksel olarak kontrolden farklı ( p<0,05)

\*\* MNNG, NaN<sub>3</sub> ve 9-AA sırasıyla *E. coli* WP2uvrA, *S. typhimurium* TA1535 ve 1537 suşları için pozitif mutajen, DMSO ise negatif kontrol olarak kullanılmıştır.

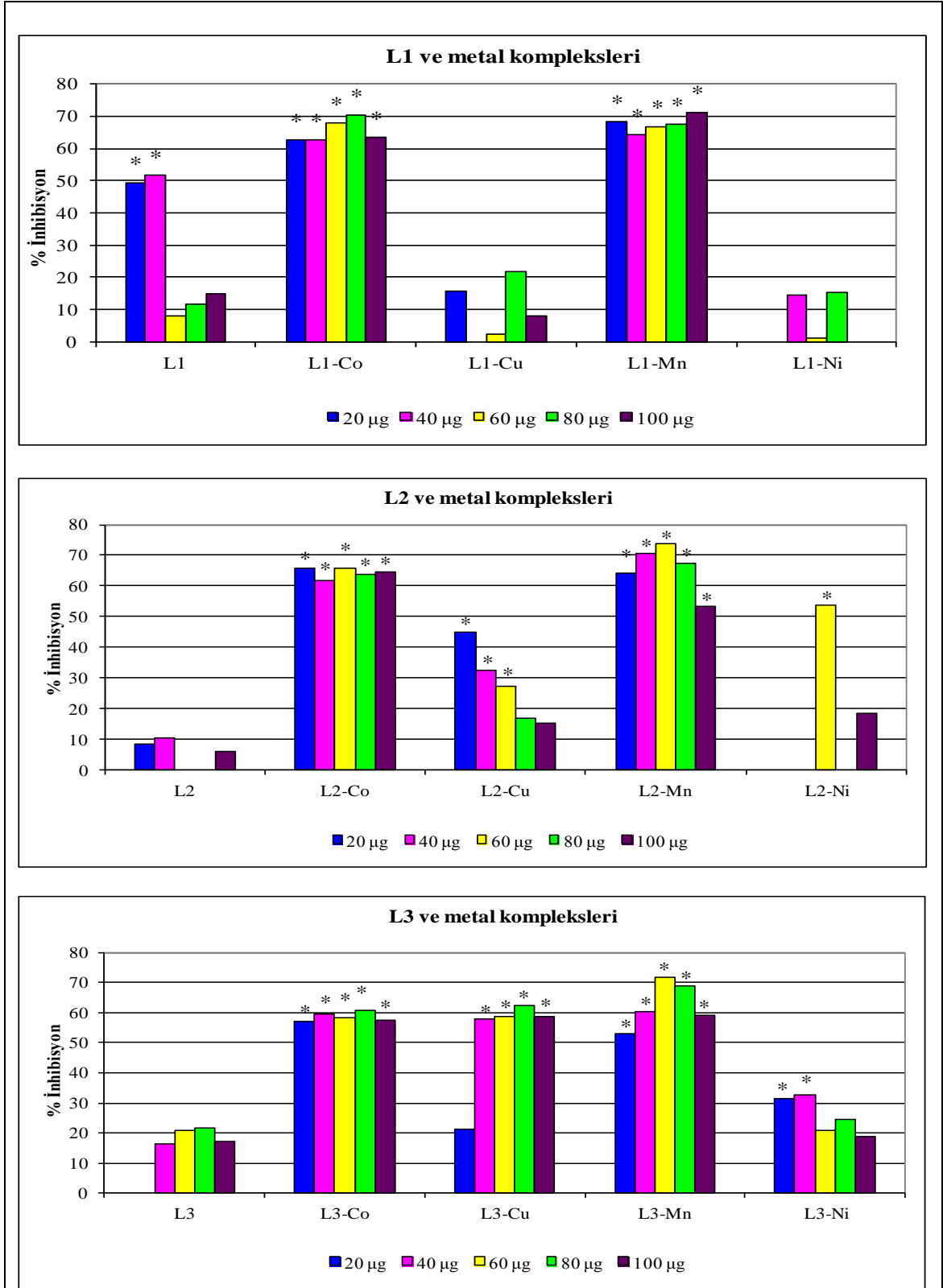
Sentezlenen ligandların Ni komplekslerinin üç adet bakteri suşunda antimutajenik etkileri Çizelge 3.18'de verilmiştir. Bu çizelgeden görüleceği üzere ligand kompleksleri tüm bakteri türlerinde, konsantrasyona bağlı olmayan antimutajenik etki sergilemişlerdir. Ligandların Ni metal komplekslerinin diğer metal kompleksleri ile mukayese

edildiğinde bir farklılık sergilediği gözlenmektedir. Diğer metal kompleksleri *E. coli* WP2*uvrA* bakteri türünde genellikle zayıf ve dar spektrumlu antimutajenik etkiye sahipken, özellikle L1-Ni ve L2-Ni kompleksleri bu bakteri türünde geniş spektrumlu antimutajenik etki göstermiştir. Diğer taraftan Ni kompleksleri diğer komplekslere göre *S. typhimurium* TA1537 türünde zayıf antimutajenik etki sergilemiştir. Bu türde sadece L2-Ni'in 60 µg/petri konsantrasyonu ile L2-Ni' in 20 ve 40 µg/petri konsantrasyonlarda zayıf antimutajenik etkiye sahiptir.

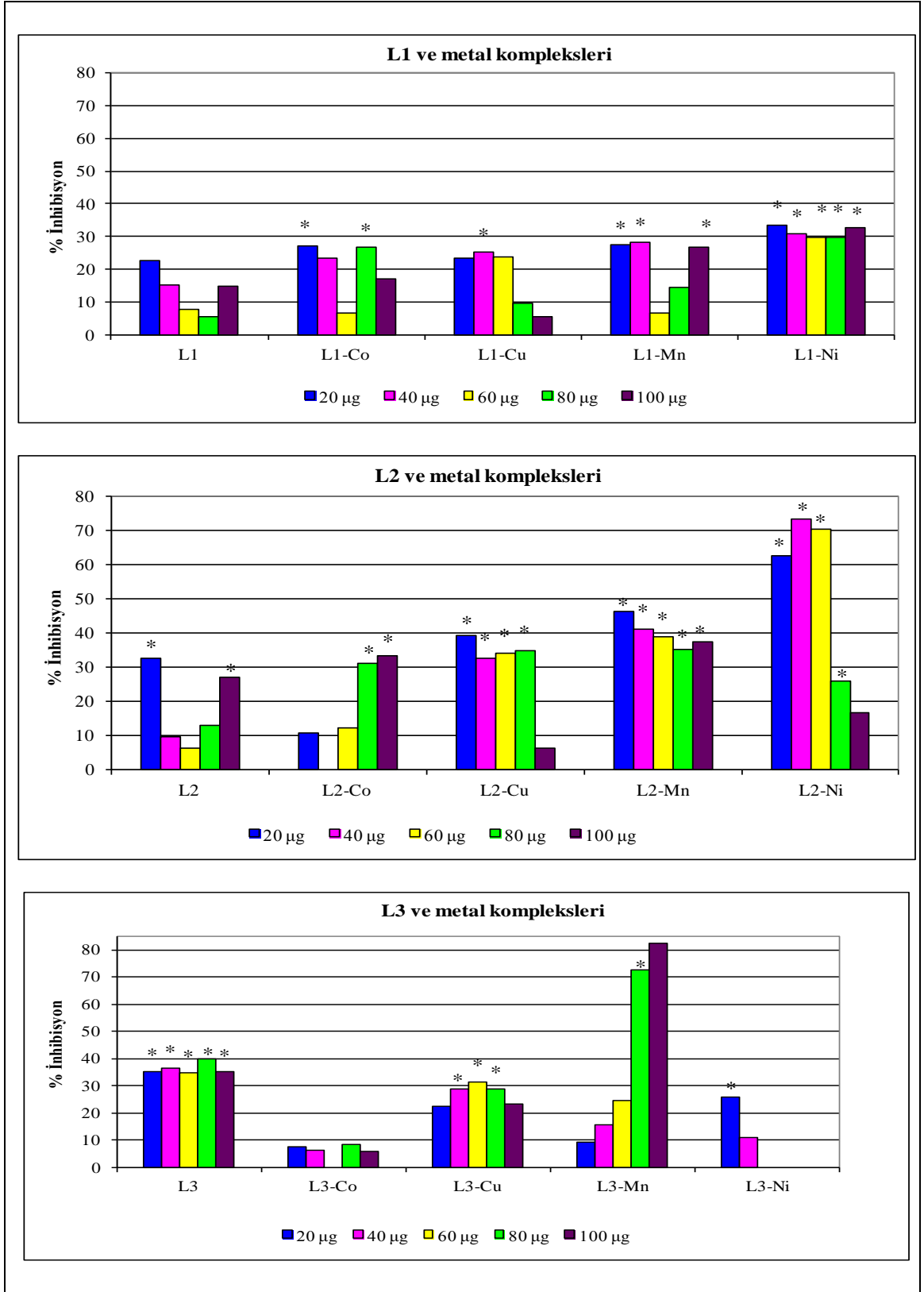
Antimutajenik aktivite sonuçlarının açık ve anlaşılmasına yönelik olarak her bir ligandın ve ligand komplekslerinin değişik konsantrasyonlarda antimutajenik etkileri ayrıca grafik haline getirilmiş ve Şekil 3.62 ile 3.64'de sunulmuştur.



**Şekil.3.62.** Ligand ve ligandların metal komplekslerinin *S. typhimurium* TA1535’de antimutajenik etkileri



Şekil 3.63. Ligand ve ligandların metal komplekslerinin *S. typhimurium* TA1537’de antimutajenik etkileri



**Şekil 3.64.** Ligand ve ligandların metal komplekslerinin *E. coli* WP2uvrA' de antimutajenik etkileri



#### 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Likenlerin görsel muhteşemliği tarih boyunca insanlığın ilgisini çekmiş ve pek çok alanda likenlerin araştırılmasına yol açmıştır. Günümüzde likenlerin büyük ölçüde ikili simbiyotik canlılar olmasına karşın, bazı likenlerin üç ya da daha fazla canlı içeren simbiyotik canlılar olduğu da bilinmektedir (Handel-Mazzetti, 1909; Nash & Thomas, 1996; Aslan ve ark., 1998).

Likenler bitki türlerinden farklı olarak kendilerine özgü bir veya birkaç metabolite fazla miktarda sentezleyen canlılardır. Bu özelliklerinden dolayı son yıllarda bilim adamları liken ekstraları ve bunların metabolitleri üzerine yoğunlaşmışlardır. Bunun sonucunda birçok liken metabolitinin yapısı karakterize edilmiş ve bu metabolitlerin ve de değişik organik solventlerle elde edilen ekstraların değişik biyolojik aktiviteleri ortaya konmuştur (Vartia, 1973; Farnsworth, 1990; Güner ve ark., 1992; Baytop, 1999; Huneck, 1999; Bayır, 2004; Boustie ve Grube, 2005; Rankovic ve ark., 2007; Halıcı, 2008 ). Bu kapsamda, günümüze kadar yapılan çalışmalarda likenlerin antibakteriyel, antiviral, antioksidan, antitümör, antimutajenik, enzim inhibitör etkileri, antiülserojen ve antioksidan etkileri araştırılmıştır (Takai ve ark., 1979; Beljanski, 1998; Huneck, 1999; Bayır, 2004; Boustie ve Grube, 2005; Odabasoğlu, 2006; Halıcı, 2008; Honda ve ark., 2010; Atalay ve ark., 2011; Thadhani, 2011). Yapılan bu tip çalışmaların yaygınlaştırılarak liken türlerinin, liken türlerinden izole edilecek metabolitlerin biyolojik aktivitelerinin belirlenerek tıp, farmakoloji ve endüstriyel alanda kullanılabilme imkanlarının araştırılması doğal ürünlerden gerektiği gibi yararlanmamızı mümkün kılacaktır.

Şüphesiz en çok araştırılan, değişik biyolojik aktivitelere sahip, liken metaboliti usnik asitdir (Güner ve ark., 1992; Vartia, 1973 ). Usnik asit, *Alectoria*, *Cladonia*, *Ramalina*, *Lecanora*, *Parmelia*, *Rhizoplaca* ve *Evernia* gibi liken cinsleri tarafından sentezlenmesine karşın en iyi kaynağı şüphesiz *Usnea* türleridir (Ingolfsdottir, 2002). Bu çalışmada yeterli miktarda usnik asit izole etmek üzere ormanlık alanlarda geniş bir yayılıma sahip olan *Usnea longissima* liken türü tercih edildi ve liken türünün dietil eter ekstresinden kristallendirme ve silika jel KK yöntemleri kullanılarak, %42,8 verim ile toplam 64,3 g usnik asit elde izole edildi. Saflaştırılan usnik asitin kimyasal yapısı <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-NMR, 1D ve 2D NMR, FT-IR, yöntemleri ile doğrulandı. Usnik asitin spektral

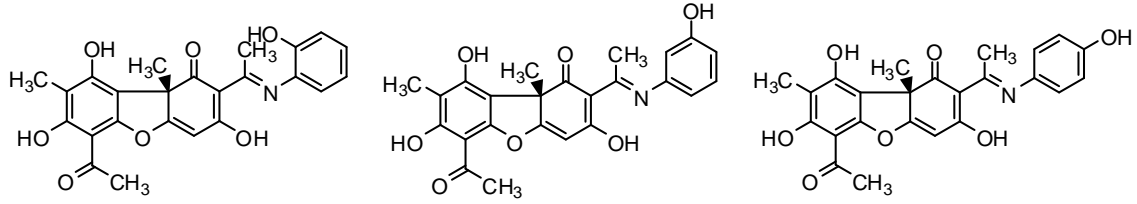
verileri daha önceki literatür bilgileri ile de desteklendi (Culberson, 1969; Huneck ve Yoshimura, 1996; Halıcı, 2003,2005,2008; Odabaşoğlu, 2004).

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 (Black ve Hartshorn, 1972,1973). 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 Panel, 1989; Chohan, 2001, 2002; Takani ve ark., 2002; Mukherjee ve ark., 2006; Silva ve ark., 2006; Li-Juan ve ark., 2009; Reiss, 2009; Shayma, 2009; Dolaz ve ark., 2010; Mounika ve ark., 2010; Uruş ve ark., 2010; Tataru, 2010; Prashanthi, 2010; Ceyhan ve ark., 2011; Chavan, 2011). Schiff bazı komplekslerinin antikanser aktivite göstermesi özelliğinden dolayı tıp dünyasındaki önemi giderek artmaktadır ve kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılması üzerine araştırmalar devam etmektedir (Scovil ve ark., 1982; West ve Pannell, 1989). Aromatik aminlerden sentezlenmiş Schiff bazı kompleksleri özellikle kemoterapi olarak (Singh ve Rana, 1986) ve bazı kimyasal reaksiyonlarda çeşitli substratlara oksijen taşıyıcı olarak (Trafder ve Miah, 1986) kullanılmaktadır. Usnik asit kimyasal yapısında iki adet asetoksi grubu içeren doğal bir liken metabolittir. Literatürde usnik asitin bazı aminlerle oluşturduğu Schiff bazları ve bunların koordinasyon bileşikleri üzerine bir kaç çalışmaya rastlanmış olmasına karşın, usnik asitin aril-amino fenollerle oluşturduğu Schiff bazları ve bunların biyolojik aktiviteleri üzerine herhangi bir kayda rastlanmamıştır. Bu kapsamda, bu tezdeki çalışmalar, usnik asitin bazı aril-aminofenollerle ile schiff bazları türevlerini ve metal komplekslerini sentezlemek, kimyasal yapılarını aydınlatmak, antimikrobiyal ve antimitojenik etkilerini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Sentezlenen Schiff bazları ve bunların koordinasyon bileşiklerinin sentezi ve bunların antimikrobiyal ve antimitojenik

etkilerinin ilk defa mevcut çalışmada ortaya konması bu çalışmayı şüphesiz orijinal kılmaktadır.

Bu amaçla, usnik asit belirli şartlarda 2-aminofenol, 3-aminofenol ve 4-aminofenol ile muamele edilerek L1, L2 ve L3 Schiff bazları türevleri ve bu ligandların Co(II), Cu(II), Mn(II) ve Ni(II) metal tuzları kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen ligandların kimyasal yapıları karakterizasyonları  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , 1D ve 2D NMR yöntemleri, FT-IR, MS, TGA ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatıldı. Tüm ligandların  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda genellikle  $\delta=7,00-7,40$  ppm arasında gözlenen ilave proton sinyallerinin integrasyon değerleri ve de HMBC NMR spektrumundaki bağ korelasyonları bize amino fenol moleküllerinin usnik asite C-14 karbonil karbonu üzerinden bağlanarak Schiff bazları oluşturduğunu göstermektedir (Şekil 4.1). Ligandların pozitif iyon modunda alınan kütle spektrumlarında da  $m/z=436$  molekül iyon piklerinin gözlenmesi ( $[\text{M}+1]^+$ ) tek karbonil karbonu üzerinden bağlanmayı doğrulamaktadır.

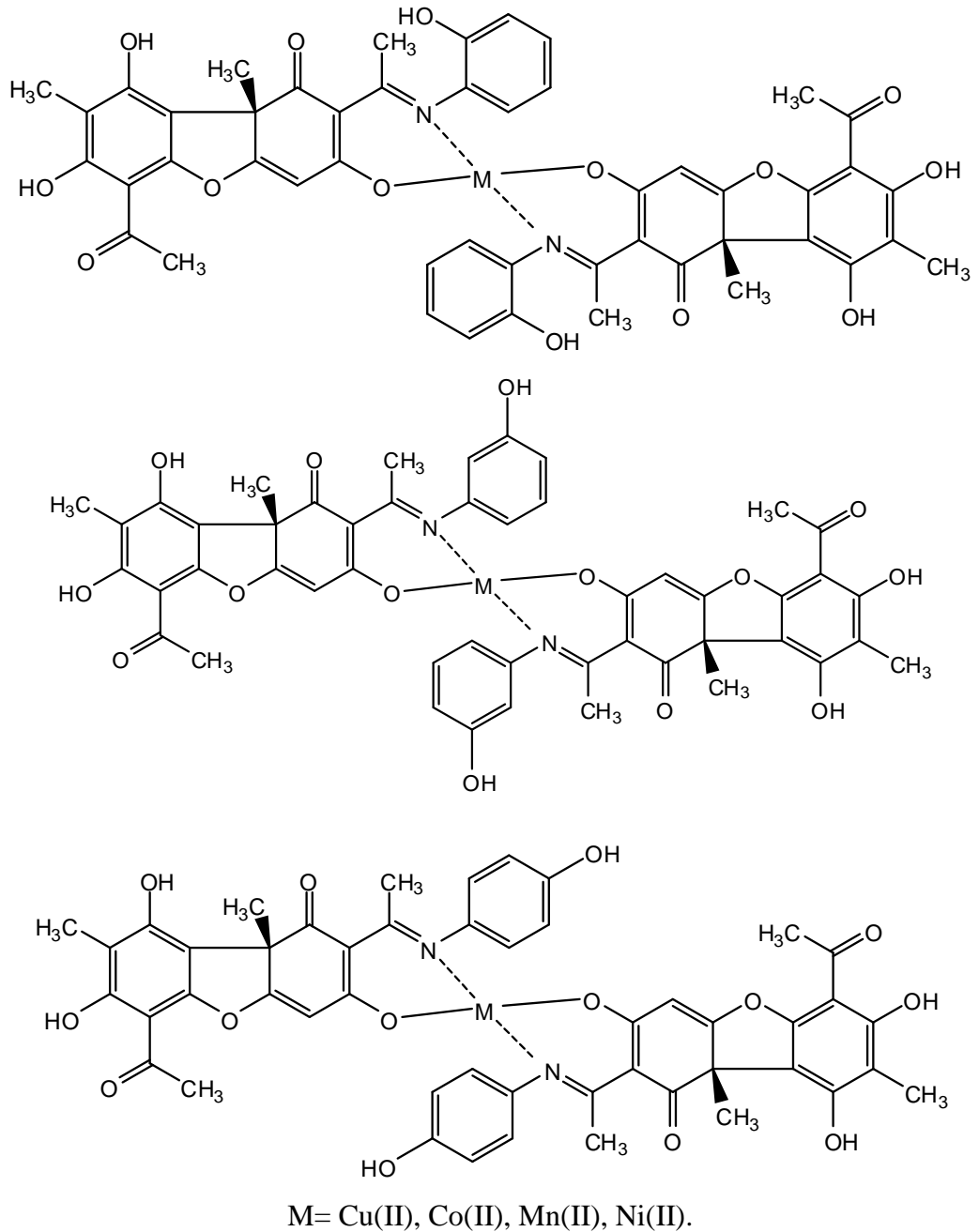


**Şekil 4.1.** Sentezlenen liganların kimyasal yapısı (L1, L2, L3)

Ligandların ve metal komplekslerin termal davranışları 30-900 °C aralığında değişimleri incelenmiş (Şekil 3.56 ve 3.58) ve kimyasal yapılarıyla uyumlu olarak artan sıcaklıkla birlikte bileşiğin bozunarak etkileştiği gözlenmiştir.

Metal kompleksleri 2:1 oranında ligand ve metal tuzunun geri soğutucu altında 80 °C de, 6 saat karıştırılarak sentezlendi ve tüm komplekslerin değişik renkli olduğu gözlendi. Ayrıca, sentezlenen ligandların oda sıcaklığında kararlılığı olduğu ve bozunmadan uzun bir müddet saklanabildiği gözlendi. Komplekslerin çözünürlüğü incelendiğinde ise ligandların çözünürlüğü ile kompleksler arasında bir paralellik olduğu belirlendi ve hem ligandların hem de komplekslerin kloroform, diklormetan, piridin gibi orta derecede polar çözücülerde daha iyi çözüldükleri gözlendi. Sentezlenen metal komplekslerinin karakterizasyonları  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , FT-IR, ICP-OES, elementel analiz, TG/DTA ve LC-MS teknikleri kullanılarak yapıldı. NMR ve FT-IR yorumlarını pekiştirmek için

alınan TG/DTA eğrilerinde komplekslerin hiçbirinde fiziksel adsorbe su veya koordinasyon küresine dahil olan yani metale koordine olmuş suya rastlanmamıştır. Elemental analiz tekniği ile yapılan karakterizasyon sonucu metal:ligand oranının 1:2 olduğu desteklendi. Elde edilen kompleks yapıları literatür ile de uyum içerisindedir (Takani ve ark., 2002; Natic` ve ark., 2004; Chollet-Krugler, 2008). Bu bilgilerden ligandların metal iyonları ile Şekil 4.2 de gösterildiği şekilde koordinasyon bileşikleri oluşturduğu sonucuna varıldı.



Şekil 4.2. Sentezlenen metal komplekslerinin muhtemel yapıları

Liken metabolitlerinin mikroorganizmalar, mayalar ve algler üzerine antibiyotik etki gösterdiği uzun yıllardan beri bilinmektedir (Burkholder ve ark., 1944). 1940'lı yıllarda penisilin ve mantarlardan elde edilen diğer antibiyotiklerin keşfinden sonra araştırmacılar liken sekonder metabolitlerinin biyolojik aktiviteleri hakkındaki çalışmalara ağırlık vermişlerdir (Ingolfsdottir ve ark., 2000; Katz, 2002; Rankovic ve ark., 2007). Değişik Schiff bazı ve bu Schiff bazı metal komplekslerinin değişik mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal özellikleri konusunda literatürde fazla sayıda araştırma sonuçları yayınlanmıştır (Takani ve ark., 2002; Natic ve ark. 2004; Uruş ve ark., 2010). Bu düşüncelerden yola çıkarak mevcut çalışmada sentezlenen tüm ligand ve metal komplekslerinin dört farklı konsantrasyonda (0,25; 0,5; 1 ve 2 mg/ml), on adet önemli patojene karşı *in vitro* olarak antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon metodu ile test edildi. Tüm ligand ve metal komplekslerinin, 11-32 mm inhibisyon zonu ile değişik oranlarda antimikrobiyal etki sergilediği belirlendi. Ligandlar kendi aralarında kıyaslandığında değişik mikroorganizmalara karşı en etkili olan L3 ligandı olduğu belirlendi. Ligand ve metal komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri karşılaştırıldığında ise metal komplekslerinin ligandına göre daha güçlü antimikrobiyal oldukları gözlemlendi. Bunun da nedeni olarak lipid zarlardan pozitif yüklü metal iyonlarının geçerek enzimleri bloke etmesi gösterilmektedir (Raman, 2003). Diğer taraftan, çalışmamızda kullanılan mikroorganizmalardan *E.cloacae* ve *S. cerevisiae* bakteri türlerinin L1 ve L1-metal tuzları komplekslerine karşı en yüksek dirençli türler olduğu belirlendi. Mikroorganizmalara karşı 32 mm inhibisyon zonu ile en yüksek antimikrobiyal etkiyi *B. megaterium* bakteri türüne karşı L3-Cu kompleksinin 1 ve 2 mg/ml konsantrasyonları göstermiştir. Bununla beraber, mevcut sonuçlara göre mikroorganizma türlerine karşı L1-Mn ve L2-Mn kompleksleri geniş spektrumlu antimikrobiyal etki sergilemişlerdir. Özellikle metal kompleksleri arasında en güçlü ve geniş spektrumlu antimikrobiyal etki L3-Cu ve L3-Mn için belirlenmiştir.

İncelenen bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerindeki farklılıklar içerdikleri aktif unsurlardan değişikliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Farklı maddelerin komplekslerinin farklı mikroorganizmalara karşı gösterdiği aktivitesindeki bu değişiklik, mikroorganizmaların hücrelerinin impermeabilitesine veya mikrobiyal hücrelerin ribozomlarındaki farklılıklarına bağlı olabilir (Sengupta ve ark., 1998). Örneğin, Dığrak ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada antibiyotiklerin sentezinde kullanılan 1,5-dien-3-

ol'lerin antibakteriyel etkilerinin Schiff bazlarının etkilerinden daha fazla olduğunu rapor etmişler ve bu etkinin, 1,5-dien-3-ol'lerin yapısında alkol bulunmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Elektron çekici grup içeren ligandların metal komplekslerinin antimikrobiyal aktivitelerinin fazla olduğu, özellikle bakır komplekslerinin antibakteriyel aktivite gösterdiği, ayrıca hidroksi sübtitüe Schiff bazı ve komplekslerinin daha fazla aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (Reddy, 2000). Elde edilen sonuçlar literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir. Fakat toksisite testlerinin çelişkili sonuçlar ortaya koyması nedeni ile *in vivo* çalışmalardan çok, bu tür bileşiklerin *in vitro* çalışmalarda özellikle mikroorganizmaların üremesine karşı kullanılması düşünülmekte, metal komplekslerinin sitotoksik özellikte olduğunda birleşmektedirler (Treshchalina, 1979; Kelland, 1994; Rho, 2002). Mevcut araştırma bulgularımız ile uyumlu olarak, 4-hidroksi salisilaldehit ve L-alaninden oluşan Schiff bazının Cu(II), Zn(II), Ni(II) ve Co(II) komplekslerinin *E. coli*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa* üzerinde antibakteriyel etkilerinin serbest Schiff bazlarına oranla daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (Chohan, 2002). Mevcut çalışmamızda da ligand komplekslerinin *E. coli*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa* mikroorganizmalarına karşı etkili olduğu belirlenmiştir.

Canlı sistemlerde enzimler oldukça önemli yer tutan biyomoleküllerdir. Bu biyomoleküllerin birçoğu kofaktör olarak metal iyonu ihtiva ederler. Bu nedenle enzimler metal iyonlarından kolayca etkilenen moleküllerdir ve birçok metal iyonu belirli konsantrasyonda bir enzimin inhibitörü veya aktivatörü olarak davranabilmektedir. Modern tıpta birçok hastalığın tedavisi bazı enzimlerin inhibisyonu veya aktivasyonu üzerinden gerçekleşmektedir. Bu nedenle koordinasyon bileşikleri farmakolojide önemli yer tutmaktadır. Bu kapsamda bazı komplekslerin biyolojik aktivitesi üzerine yapılacak çalışmalar yeni ilaçların sentezi ve bazı hastalıkların tedavisi açısından oldukça önemlidir (Dominguez-Vera ve ark., 1998; Chohan, 2000,2002; You ve Zhu, 2004; Xu ve ark., 2005; Peralta ve ark., 2006; Chu ve Huang, 2007; Wang ve Zheng, 2007). Örneğin, bazı ligandların dinükleer Cu(II) komplekslerinin antitümör, antiviral ve antiinflamatuvar ajanlar olarak davrandığı ortaya konmuştur (Zishen, 1990). Farklı Schiff bazlarının Cu(II) kompleksleri, biyolojik sistemlerin fiziksel ve kimyasal davranışlarının incelenmesinde önemli bir model oluşturmuştur (Reddy, 2000). Ayrıca heteronükleer komplekslerle ilgili biyolojik aktiviteleri üzerine yapılan araştırmalarda da ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Schiff

bazılarının polinükleer komplekslerinin biyokimyasal özelliklerinin incelenmesi ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Sağlam, 2002,2004; Mathur ve Tabassum, 2006).

İlaçlar, radyasyon, stres ve çevre kirliliği gibi faktörler hücre çekirdeğinde mutasyon olarak bilinen, DNA molekülünde kalıcı bir hasara neden olabilir. Mutasyon yapıcı maddelere mutajenik maddeler denir. Hücre DNA'daki mutasyon kanser olarak bilinen kontrolsüz hücre çoğalmasını beraberinde getirir. Bu nedenle mutajenik ajanların çoğu aynı zamanda karsinojenik (karsinoma; kanser yapıcı) ve teratojenik maddelerdir (Kerr ve ark., 1994; Mercangöz ve Ayaz Tüylü, 2000; Mopp, 2010; Şekeroğlu ve Şekeroğlu, 2011). Son zamanlarda canlılar üzerinde yapılan antikanser çalışmalar hem maliyet hem de etik unsurlar açısından sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle in vitro şartlarda yapılan sitotoksik ve antimutajenik testler daha yaygın olarak tercih edilir hale gelmiştir (Kaya, 2003; Ahmed, 2008; Şekeroğlu ve Şekeroğlu, 2011). Araştırmacılar tıbbi bitkilerin ve değişik kimyasalların mutajenik-antimutajenik özelliklerinin belirlenmesinde, esas olabilecek kısa zamanda sonuç verebilen ve düşük maliyetli test sistemleri geliştirmişlerdir. Bahsi geçen test sistemlerinin başında Ames *Salmonella*, WP2 ve Yeast DEL assay testleri gelmektedir. Son yıllarda ise bakteriyel test sistemlerine ilave olarak *S. cerevisiae* test sistemi de mutajenik antimutajenik maddelerin araştırılmasında kullanılmaya başlanmıştır. *S. cerevisiae*'nin D7 straini başlangıçta çevresel kirleticilerin mutajenik ve kanserojenik özelliklerinin tespiti için kullanılmıştır (Bakkali, 2006). Çalışmamızda da kullandığımız Ames mutajenite test sistemi çeşitli mutajen ve kanserojenlerin aktiviteleri üzerinde antioksidanlar başta olmak üzere çeşitli ajanların inhibitör etkilerinin izlendiği, çok önemli kısa zamanlı test sistemidir. Bu sistem aynı zamanda, kimyasalların mutajen veya kanserojen etkilerini ortadan kaldıran, bu kimyasalların DNA ile etkileşimlerini önleyen anti-mutajenlerin ve anti-kanserojenlerin tayininde de kullanılmaktadır (Özbek, 2006, 2008).

Bu çalışmada *E. coli* WP2uvrA, *S. typhimurium* TA1535 ve TA1537 mutant bakteri suşları için pozitif mutajenler olarak sırasıyla *N*-Metil-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidin (MNNG), sodyum azid (NaN<sub>3</sub>) ve 9-Aminoakridin (9-AA) maddeleri kullanıldı. Üç farklı bakteri suşunda ligandlar ve metal komplekslerinin antimutajenik etkileri belirlenmiş ve maddelerin değişik oranlarda, antimutajenik etki gösterdiği gözlenmiştir (Çizelge 3.14-3.18). Liganlar %51,56-27,15 inhibisyon aralığında istatikselsel olarak

anlamli antimutajenik etki sergilerken, hicbiri mutajen olarak da davranmamistir. Tum ligandlari ozellikle *S. typhimurium* TA1535 turunde daha genis spektrumlu antimutajenik etki gosterdigi belirlenmistir. Ligandlar kendi arasin da mukayese edildiğinde en etkili ligandin L3 olduğu dikkat çekmektedir. Çizelgedeki mevcut sonuclar ayrica antimutajenik etkinin konsantrasyona bagli olmadigini gostermektedir. Ligandlari antimutajenik etkileri kendi aralarinda mukayese edildiğinde Co ve Mn komplekslerinin guclu antimutajenik etkiye sahip olduğu acikca gorulmektedir. Bu sonuclar bize ozellikle usnik asitten turevlendirilen ligandlari metal komplekslerinin hem antimikrobiyal olarak hem de kanser tedavi edici olarak kullanilabilecegini gostermektedir. Son zamanlarda koordinasyon bileşiklerinin kanser tedavisinde kullanimlarina yonelik arastirmalar hizla artmaktadır (Mori ve ark., 1991; Vikse ark., 1993; Kasprzak, 2000; Mercangöz ve Ayaz Tuylü, 2000; Chohan, 2002; Neelakantan, 2008; Mopp, 2010; Neelakantan ve ark., 2010). Guo ve Sadler (2000) yaptiklari bir arastirmada salisaldehitin Cu(II) kompleksinin birçok tümör hücresinde sitotoksik aktivite gosterdigi rapor etmişlerdir. Bununla beraber, bizim bulgularimizda, L1, L2 ve L3 ligandlari Cu(II) komplekslerinin değişik konsantrasyonlarda zayıf antimutajenik etki gosterdigi gözlenmiştir. Diğer taraftan, Gölcü ve ark., (2005) hidroksisalisaldehit ve amin analoglarından turevlenen Schiff bazlari metal komplekslerinin Ehrlich kanser türlerinde guclu antikanser aktiviteye sahip olduğunu belirlemişlerdir. Benzer şekilde, 2,4-dihidroksibenzaldehitin L-arginin ile hidrasyonu sonucu sentezlenen Schiff bazı ligandinin Zn(II), Ni(II) ve Cu(I) komplekslerinin sirasiyla %32,2, %51,7 ve %53,3 oraninda kanser hücrelerinin çoğalmasini inhibe ettiği rapor edilmiştir (Chunhua ve ark., 1993).

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

1. Doğal bir liken metaboliti olan usnik asitten ilk defa aril-amino fenol ile yeni üç adet Schiff bazı türevi sentezlenmiş ve kimyasal yapısı karakterize edilmiştir. Sentezlenen Schiff bazı ligandlari ilk defa Cu(II), Co(II), Mn(II) ve Ni(II) kompleksleri sentezlenmiş ve kimyasal yapısı aydınlatılmıştır.
2. Sentezlenen tüm ligand ve komplekslerin antimikrobiyal etkileri araştırılmış ve bazı komplekslerin önemli insan patojeni mikroorganizmalara karşı guclu ve genis spektrumlu antimikrobiyal etkileri gözlenmiştir. Özellikle bazı metal



komplekslerinin antimikrobiyal ajan olarak değerlendirilebilecek potansiyele sahiptir.

3. Sentezlenen tüm ligand ve metal komplekslerin antimitojenik etkileri araştırılmış ve her üç ligandın da özellikle Co(II) ve Mn(II) komplekslerinin güçlü antimitojenik etki gösterdikleri bulunmuştur. Bu komplekslerin güçlü antimitojenik etki göstermeleri, başta kanser olmak üzere mutasyonlarla ilişkilendirilen birçok hastalığın önlenmesine yönelik yapılacak ileriki çalışmalar için kaynak oluşturabilecek niteliktedir.

Bununla beraber, yapılan mitojenite ve antimitojenite deneylerinde; kısa zamanlı test sistemlerinden hiçbirinin tek başına yeterli olmaması, bu testlerden elde edilen sonuçların uzun zamanlı test sistemleri ile doğrulanmasını gerektirmektedir. Bu noktada, çalışmamızdan elde edilen bulgular, *in vivo* test sistemleri kullanılarak yapılacak ileriki çalışmalar ile desteklenebilir. Bu konuda Gaziantep Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü laboratuvarlarında *in vivo* antikanser araştırma çalışmaları başlatılmış ve ön denemelerde ümit verici sonuçlar alınmıştır. Ayrıca sentezlenen ligand ve kompleksleri elektrokimyasal ve katalitik özelliklerini belirlemek üzere yapılacak bilimsel çalışmalara da kaynak oluşturacaktır. Böylece doğal bir bileşiğin yarı sentetik türevleri için hem sağlık hem de endüstriyel alanda değerlendirme fırsatı oluşacaktır.

## 5. KAYNAKLAR

- Aboolenein, A.A., 1982. Back to medicinal plants therapy. *Hamdard* 25, 1-4.
- Ahmed, H.J., Ezer, N., 2008. *Prunella* L. türlerinin kimyasal bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* 28, 93-113.
- Akçay, H., Kesercioğlu, T., 1990. A systematic study on the West Anatolia lichens related to Chernobyl Fallout. *Doğa Mühendislik Çevre Bilimleri Dergisi* 14, 28-38.
- Alms, I., 1832. Bitter acidic principle of crustose lichen, *Pertusaria amara* (Ach.) Nyl., *Pertusariaceae*. *Anneles Pharacetiques* 1, 61.
- Anonymous, 1999. NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. The 9th International Supplement, M100-S9, Villanova, PA, p. 93.
- Aslan, A., Öztürk, A., Kaya, E., 'Likenlerin ekonomik önemi ve Oltu bölgesinden tesbit edilen önemli liken türleri,' Geçmişten geleceğe Oltu ve Çevresi Sempozyumu, Erzurum, 1-3 Temmuz 1998.
- Aslan, A., Güllüce, M., Ögütçü, H., 1999. Bazı likenlerin antimikrobial aktiviteleri üzerine bir araştırma. *Biyoteknoloji (Kükem) Dergisi* 22, 19-26.
- Aslan, A., 2000. Lichens from the regions of Artvin, Erzurum, and Kars, Turkey. *Israel Journal of Plant Sciences* 48, 143-155.
- Aslan, A., Yazıcı, K., Karagoz, Y., 2002. Lichen flora of the Murgul district Artvin, Turkey. *Israel Journal of Plant Science* 50, 77-81.
- Atalay, F., Halici, M., Mavi, A., Cakir, A., Odabasoglu, F., Kazaz, C., Aslan, A., Kufrevioglu, O.I. 2011. Antioxidant phenolics from *Lobaria pulmonaria* (L.) Hoffm. and *Usnea longissima* lichen species. *Turkish Journal of Chemistry* 35, 647-661.
- Bakkali, F., Averbek, S., Averbek, D., Zhiri, A., Baudoux, D., Idaomar, M., 2006. Antigenotoxic effects of three essential oils in diploid yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) after treatments with UVC radiation, 8-MOP plus UVA and MMS. *Mutation Research* 606, 27-38.
- Balcı, M., 2008. Reaksiyon Mekanizmaları Organik Kimya. ISBN: 9789944252188, Tuba Yayınları, 2. Baskı, Ankara.

- Basolo, F. and Janhson, R. C., 1964. Coordination Chemistry: The chemistry of metal complexes, W. A. Benjamin. inc., 8p.
- Bayır, Y., “*Usnea Longissima Ach.* Liken Türünden İzole Edilen Difraktaik Asit'in İndometazin Ülseri Üzerine Koruyucu Etkisi ve İn-Vivo Antioksidan Özelliklerinin Araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2004.
- Bayır, Y., Odabasoglu, F., Cakir, A., Aslan, A., Suleyman, H., Halici, M., Kazaz, C., 2006. The inhibition of gastric mucosal lesion, oxidative stress, and neutrophil-infiltration in rats by the lichen constituent diffractaic acid. *Phytomedicine* 13, 584-590.
- Baytop, T., 1984. Therapy with Medicinal Plants in Turkey. No: 3255. Istanbul Univ. Press, Turkey.
- Baytop, T., 1999. Türkiye’ de Bitkiler ile Tedavi: Geçmişte ve Bugün. Nobel Tıp Kitabevleri Baskısı, 2. baskı, İstanbul.
- Beljanski, V., Andelkovic, K., Poleti, D., Tesi. Z., Urceski. I., Sladi. D., 1998. Copper(II) complexes of usnic acid condensation products and their antibacterial activities. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry* 28, 1607-1617.
- Blanco, O., Crespo, A., Ree, R.H. ve Lumbsch, H.T. 2006, Major clades of parmelioid lichens (*Parmeliaceae, Ascomycota*) and their evolution of their morphological and chemical diversity. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 39, 52-69.
- Boustie, J., Grube, M., 2005. Lichens-a promising source of bioactive secondary metabolites. *Plant Genetic Resources: Characterization and Utilization* 3, 273-275.
- Bradshaw, L.J., 1992. Laboratory Microbiology, 4th ed., Saunders College Publishing, U.S.A., p. 436.
- Brij, L., Upreti, D.K., 1995. Ethnobotanical notes on three Indian lichens. *Lichenologist* 27, 77-79.
- Brodo, M.I., Sharnoff, S.D., Sharnoff, S., 1999. Lichens of North America, ISBN: 9780300082494, Yale University Pres, New Haven, London, 721-723.
- Brodo, I.M., Sharnoff, S.D., Sharnoff, S., 2001. Lichens of North America. ISBN: 0300082495, Yale University Press, New Haven, London, 795.

- Burkholder, P.R., Evans, A.W., Mcveigh, I., Thornton, H.K., 1944. Antibiotic activity of lichens. *Botany* 30, 250-255.
- Burlando, B., Ranzato, E., Volante, A., Appendino, G., Pollastro, F., Verotta, L., 2009. Antiproliferative effects on tumour cells and promotion of keratinocyte wound healing by different lichen compounds. *Planta Medica* 75, 607-613.
- Candan M., Yılmaz, M., Tay, T., Erdem M., Özdemir Türk, A., 2007. The antimicrobial activity of the extracts of the lichen *Parmelia sulcata* and its salazinic acid constituent. *Zeitschrift für Naturforschung* 62, 619-621.
- Ceyhan, G., Çelik, C., Uruş, S., Demirtaş, İ., Elmastaş, 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., Mushtaq, S., 2000. Antibacterial cobalt(II) and zinc(II) complexes of pyrazine-derived nno and nnn donor schiff-bases. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 13, 21-27.
- 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., 2002. 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., 2002. Antibacterial role of  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$  and  $\text{CH}_3\text{CO}^-$  anions on Cu(II) and Zn(II) complexes of a thiadiazole-derived pyrrolyl Schiff base. *Metal-Based Drugs* 8, 287-291.
- Chollet-Krugler, M. Tomasi, S., Uriac, P., Toupet L., Weghe P., 2008. Preparation and characterization of copper(II) and nickel(II) complexes of a new chiral salen ligand derived from (+)-usnic acid. *Dalton Transactions* 46, 6524–6526.

- Chopra R.N., Chopra I.C., Handa K.L., Kapur L.D., 1958. Indigenous Drugs of India. ISBN:81-85086-80-X, Academic Publishers, India. s.645.
- Chu, Z., Huang, W., 2007. Syntheses and structures of two new bis-N,O-bidentate schiff base ligands and their respective copper(II) complexes with dinuclear double-helical configuration. *Journal of Molecular Structure* 837, 15-22.
- Chunhua, C., Zishen, W., Zhenhuan, Y., 1993. Synthesis, characterization and anticancer activity of copper (II), nickel (II) and zinc (II) complexes derived from L-arginine. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry* 23, 1725-33.
- Collins C. H., Lyne P. M., Grange J. M., "Microbiological Methods," Butterworths & Co. Ltd., London, 1989, p. 410.
- Correche, E.R, Carrasco, M., Escudero, M.E., Velaquez, L., Guzman, A.M.S., Giannini, F., Enriz, R.D., Jauregui, E.A, Cenal, J.P., Giordano, O.S. 1998. A study on the cytotoxic and antimicrobial activities of usnic acid and derivatives. *Fitoterapia* 69, 493.
- Coşar, G., Tumay E., Zeybek, N., Özer, A. 1988. The antibacterial and antifungal effect of some lichens growing in Turkey, Part I. *Evernia prunasti*, *Pseudevernia furfuracea* and *Alectoria capillaris*. *Fitoterapia* LIX 6, 505-507.
- Culberson, C.F., 1969. Chemical and Botanical Guide to Lichen Products. The University of North Carolina Press, Chapel Hill.
- Çelebier, M., "Schiff Bazlarının Organokalay(IV) Komplekslerinin Sentezi ve Spektroskopik Olarak İncelenmeleri" Ankara Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, 2004.
- Çetin, H., Çetin, Ö.T., Özdemir Türk, A., Tay, T., Candan, M., Yanıkoğlu, A., Sümbül, H., 2008. Insecticidal activity of major lichen compounds, (-) and (+) usnic acid against the larvae of house Mosquito, *Culex pipiens* L. *Parasitologic Research* 102, 1277-1279.
- Çiçek, A., Kopalal, AS., Aslan, A., Yazıcı, K., 2008. Accumulation of heavy metals from motor vehicles in transplanted lichens in an urban area. *commun. Communications in Soil Science and Plant Analysis* 39, 168-176.
- Dığrak, M., Selvi, S., Ahmedov, M.A., Bağcı, E. 1997. 1,5-Dien-3ol'lerin antimikrobiyal etkilerinin incelenmesi. XII. Ulusal Kimya Kongresi, Y.Y

Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Kongre Özetler Kitabı,  
677 s., Van

- Dobson, F.S., 2000. Lichens: An Illustrated Guide to the British and Irish Species, The Richmond Publishing Co. Ltd., England.
- 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.
- Dominguez-Vera, J.M., Galvez, N., Moreno, J.M., Colacio, E., 1998. Copper(II) complexes of two new oxamidate bis-tetradentate schiff-base ligands. *Polyhedron* 17, 2713-2718.
- Dülger, B., Gücin, F., Aslan, A., 1998, *Cetraria islandica (L.) Ach.* likenlerinin antimikrobiale aktivitesi. *Turkish Journal of Biology* 22, 111-118.
- Edenharder, R., Grünhage, D., 2003. Free radical scavenging abilities of flavonoids as mechanism of protection against mutagenicity induced by tert-butyl hydroperoxide or cumene hydroperoxide in *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutation Research* 540, 1-18.
- Elix, J.A., Adler, M.T., Wardlaw J.H., 1996. A Further Three New Lichen Depsidones. *Australian Journal of Chemistry* 49, 1175-1178.
- Emmerich, R., Giez, I., Lange, O.L., Proksch, P., 1993. Toxicity and antifeedant activity of lichen compounds against the polyphagous herbivorous insect *Spodoptera littoralis*. *Phytochemistry* 33, 1389.
- Erdik, E., 1998. Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Kitabevi Yayınları, 2. Baskı, 531 s. Ankara.
- Farnsworth, N.R., 1990. The role of ethnopharmacology in drug development, p. 2-11. In: D.J. Chadwick and J. Marsh (eds.). Bioactive compounds from plants. Ciba Foundation Symposium 154. Wiley, Chichester, UK.
- Farrugia, L.J., 1997. ORTEP-3 for Windows - a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI). *Journal of Applied Crystallography* 30, 565.
- Fernandez-G, J.M., del Rio-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., Fessenden, J.S., 1990. Organic Chemistry, 4th edition, Cole Publishing, California, USA.
- Fessenden, R.J., Fessenden, J.S., Logue, M.W., 2001. Organik Kimya Güneş Kitabevi, Ankara 1170s.
- Galun, M., 1988, CRC Handbook of Lichenology Volume III, CRC Press Inc., Florida, A.B.D.
- Giray, B., Erkekoğlu, P., Şahin, G., 2009. Zayıflama amacıyla kullanılan çok etken maddeli bazı preparatların toksikolojik açıdan değerlendirilmesi: Fen-Phen ve usnik Asit Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi 29, 131-148
- Gölcü, A., Tümer, M., Demirelli, H., Wheatley, R.A., 2005. Cd(II) and Cu(II) complexes of polydentate Schiff base ligands: synthesis, characterization, properties and biological activity. Inorganica Chimica Acta 358, 1785-1797.
- Gulluce, M., Agar, G., Baris, O., Karadayi, M., Orhan, F., Sahin, F., 2010. Mutagenic and antimutagenic effects of hexane extract of some *Astragalus* species grown in the Eastern Anatolia region of Turkey. Phytotherapy Research 24, 1014-1018.
- Guo, Z., Sadler, P.J., 2000. "Medicinal Inorganic Chemistry" In Advances in Inorganic Chemistry. Sykes, A.G. (ed.). Academic Press. New York. 183-303.
- Gündüz, T., 1998. Koordinasyon Kimyası, Gazi Kitabevi, Ankara.
- Güner, H., Aysel, V., Sukatar, A., 1992. Tohumuz Bitkiler Sistematiği II (Mantarlar ve Likenler). Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova-İzmir, V. Baskı, II. Cilt, No. 138, 139-142.
- Halici, M., Odabasoğlu, F., Suleyman, H., Aslan, A., Cakir, A., Gocer, F., Yucel, O., Bayir, Y., "An Investigation of the Effects of Water Extract of *Usnea longissima* on the antiulcerogenic, and some antioxidant Enzyme Activities on the Model of Indomethacin-Induced Ulcer in Rats" 13 th Balkan Biochemical Biophysical Days, Kuşadası, p.174, 12-15 October, 2003.
- Halici M., Odabasoglu, F., Suleyman H., Cakir, A., Aslan, A., Bayir Y., 2005. Effects of water extract of *Usnea longissima* on antioxidant enzyme activity and mucosal damage caused by indomethacin in rats. Phytomedicine 12, 656-662.

- Halıcı, B., "Bazı Likenlerden İzole Edilen Maddelerin Sıçanlarda İndometazin ile Oluşturulan Ülser Modelinde Antiülserojen Mekanizmalarının Araştırılması", Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008.
- Handel-Mazetti, H.M., 1909. Ergebnisse einer botanische Reise in des Pontische Randgebrige in Sandschac Trapezunt. Ann. K.K. Hofmus., Wien 23, 124-212.
- Hanug, L.O., Temina, M., Dembitsky, V.M., 2008. Antibacterial and antifungal activities of some phenolic metabolites isolated from the lichenized ascomycete *Ramalina lacera*. Natural Product Communications 3, 233-236.
- Hauck, M., Jürgens, S.-R., 2008 Usnic acid controls the acidity tolerance of lichens. Environmental Pollution 156, 115-122
- Henderson, D.M. & Prentice, H.T. 1966. Contributions to the Bryophyte Flora of Turkey VIII, Notes R.B.G. Edinburgh, 29, 235-262.
- Henderson, D.M., 1963. Contributions to the Bryophyte Flora of Turkey VI, Notes R.B.G. Edinburgh, 25, 279-291.
- Hesse, R., 1900. Untersuchungen über die Organe der Lichtempfindung bei neideren Thieren. VI. Die Augen einiger Mollusken, Z. wiss. Zool. 68, 379-477.
- Honda, N.K., Pavan, F.R., Coelho, R.G., de Andrade Leite, S.R., Micheletti, A.C., Lopes, T.I.B., Misutsu, M.Y., Beatriz, A., Brum, R.L., Leite, C.Q.F., 2010. Antimycobacterial activity of lichen substances. Phytomedicine 17, 328-332.
- Hovey, R.J., O'Connell J.J., Martell, A.E., 1959. Inner complex chelates. II. Analogs and polar substituted analogs of bisacetylacetonediimine and its metal chelates. Journal of the American Chemical Society 81, 3189.
- [http://en.wikipedia.org/wiki/Usnic\\_acid](http://en.wikipedia.org/wiki/Usnic_acid) ( Erişim tarihi Kasım 2011).
- Huneck, S., Akinniyi, J.A., Cameron, A.F., Connolly, J.D., Mulholland, A.G., 1981. The absolute configurations of (+)-usnic and (+)-isousnic acid. X-ray analyses of the (-)- $\alpha$ - phenylethylamine derivative of (+)-usnic acid and of (-)-pseudoplacodiolic acid, a new dibenzofuran, from the lichen *Rhizoplaca chrysoleuca*. Tetrahedron Letters 22, 351-352.
- Huneck, S. 1991. New results in the chemistry of lichens. Symbiosis 11, 225-248.
- Huneck, S., Yoshimura, I., 1996. Identification of Lichen Substances: 3-9. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York.



- Huneck, S. 1999. The significance of lichens and their metabolites. *Naturwissenschaften* 86, 559–570.
- Huneck, S., 2001. New results on the chemistry of lichen substances. *Fortschr-Chem-Org-Naturst* 81, 1-276.
- Hu-S-Y., Kong, Y.C., But P.P-H. 1980. An Enumeration of the Chinese Materia. The Chinese University Press, Hong Kong. 112.
- Ingolfssdottir, K., 2002. Usnic acid. *Phytochemistry* 61, 729-736.
- Ingolfssdottir, K., Lee, S.K., Bhat, K.P.L., Lee, K., Chai, H.B., Kristinsson, H., Song, L.L., Gills, J., Gudmundsdottir, J.T., Mata-Greenwood, E., Jang, M.S. ve Pezzuto, J.M. 2000, Evaluation of selected lichens from Iceland for cancer chemopreventive and cytotoxic activity. *Pharmaceutical Biology* 38, 313-317.
- İlçim, A., Dıǧrak, M., Baǧcı, E. 1998, Bazı bitki ekstraktlarının antimikrobiyal etkilerinin araştırılması. *Turkish Journal of Biology* 22, 119-125.
- John, V., 1989. Epiphytic Lichens, Climate and Air Pollution in İzmir. In: Öztürk, M.A. (ed.) *Plants and Pollutants in Developed and Developing Countries. International Symposium İzmir 22, 28.08.1988, İzmir.*
- Kasprzak, K.S., Bialkowski, K., 2000. Inhibition of antimutagenic enzymes, 8-oxo-dGTPases, by carcinogenic metals. Recent developments. *Journal of Inorganic Biochemistry* 79, 231-236.
- Katz, S., 2002. Beneficial uses of plant pathogens: Anticancer and drug agents derived from plant pathogens. *Canadian Journal of Plant Pathology* 24, 10-13.
- Kaya, B., 2003. Anti-Genotoxic Effect of Ascorbic Acid on Mutagenic Dose of Three Alkylating Agents. *Turkish Journal of Biology* 27, 241-246.
- Kelland, L.R., Barnard, C.F., Mellish, K.J., Jones, M., Goddard, P.M., Valenti M., Bryant, A., Murrer, B.A., Harap, K.R., 1994. A novel trans-platinum coordination complex possessing in vitro and in vivo antitumor activity. *Cancer Research* 54, 5618-5622.
- Kerr, F.R.J., Harmon V.B., 1994. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer Therapy. *Cancer* 73, 2013-2026.
- Knopp, W., 1844. Chemisch-physiologische Untersuchung u"ber die flechten. *Annalen der Chemie und Pharmazie* 49, 103-124.

- Köksal, H., “Geçiş metallerrinin naftilsalisilaldiminlerle kompleks bileşiklerinin sentezi, yapı ve spektral özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü., K.Maraş, 1996.
- 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.
- Kumar, S., Muller, K., 1999b. Depsides as non-redox inhibitors of leukotriene B-4 biosynthesis and HaCaT cell growth: Novel analogues of barbatic and diffractaic acid. *European Journal of Medicinal Chemistry* 34, 1035-1042.
- Kumar, S., Müller, K., 1999a. Lichen metabolites 2. Antiproliferative and cytotoxic-activity of grophoric, usnic and diffractaic acid on human keratinocyte growth. *Journal of Natural Products* 62, 821.
- Kurşunlu, A.N., Güler, E., Dumrul, H., Koçyiğit, Ö., Gubbuk, İ. H., 2009. Chemical Modification of silica gel with synthesized new Schiff base derivatives and sorbtion studies of cobalt (II) and nickel(II). *Applied Surface Science* 255, 8798-8803.
- Lawrey, J.D., 1986. Biological role of lichen substances. *Bryologist* 89, 111.
- Lawrey, J.D., 1984: *Biology of Lichenized Fungi*, Praeger Scientific, ISBN: 0030600472. New York, 408.
- 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.
- Mathur, S., Tabassum, S., 2006. New homodi- and heterotrinnuclear metal complexes of Schiff base compartmental ligand: Interaction studies of copper complexes with Calf *Thymus* DNA. *Central European Journal of Chemistry* 4, 502-522.
- Mayer, M., O'Neill, M.A., Murray, K.E., Santos-Magalhaes, N.S., Carneiro-Leao, A.M.A., Thompson, A.M., Appleyard, V.C.L., 2005. Usnic acid: a non-genotoxic compound with anti-cancer properties. *Anti-cancer Drugs* 16, 805-809.

- McCarthy, P.J., Ueno, K., Martell, A.E., 1955. Inner complex chelates. I. Analogs of bisacetylacetonediimine and its metal chelates. *Journal of American Chemical Society* 77, 5820.
- Mercangöz, A., Ayaz Tüylü, B., 2000. 2, 4, 5-Tri (süstitüe) fenil imidazol ve türevlerinin mutajenik etkilerinin Ames/*Salmonella* test sisteminde saptanması. *Turkish Journal of Biology* 24, 57–64.
- Mopp, E., ‘A bioinorganic investigation of some metal complexes of the Schiff base, N,N'-bis(3-methoxysalicylaldimine)propan-2-ol’, Master of Science of Rhodes University, 2010.
- Mori, Y., Nii, H., Masuda, A., Mizumoto, K., Konishi, Y., Une, M., Hoshita, T., 1991. Absence of mutagenic action of 5 $\beta$ -cholan-24-oic acid derivatives in the bacterial fluctuation and standard Ames tests. *Mutation Research Letters* 262, 267-274.
- Mortelmans, K., Riccio, E.S., 2000. The bacterial tryptophan reverse mutation assay with *Escherichia coli* WP2. *Mutation Research* 455, 61-69.
- Mortelmans, K., Zeiger, E., 2000. The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. *Mutation Research* 455, 29-60.
- 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 allylic oxidation of cyclohexene catalyzed by immobilized Schiff base complex using peroxides as oxidants. *Applied Catalysis A: General* 301, 79-88.
- Nash, III., Thomas, H., 1996. *Lichen Biology*. Cambridge University Press 304p, UK.
- Natic, M., Tesic, Z., Andelkovic, K., Brceski, I., Radulovic, S., Manic, S., Sladic, D., 2004. Synthesis and biological activity of Pd(II) and Cu(II) Complexes with acylhydrazones of usnic acid. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry* 34, 101-113.
- Neelakantan, M. A., Esakkiammal, M., Mariappan, S.S., Dharmaraja, J., Jeyakumar, T., 2010. Synthesis, characterization and biocidal activities of some Schiff base metal complexes. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 72, 216-222.

- Neelakantan, M.A., Rusalraj, F., Johnsonraja S., Jeyakumar, T., Pillai, M.S., 2008. Spectral characterization, cyclic voltammetry, morphology, biological activities and DNA cleaving studies of amino acid Schiff base metal(II) complexes. *Spectrochimica Acta Part A* 71, 1599–1609.
- Nimis, P.L., Scheidegger, C., Wolseley, P.A., 2000. Monitoring with Lichens - Monitoring Lichens, IV. Earth and Environmental Sciences Vol. 7, NATO Science Series, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Hollanda.
- Odabaşoğlu, F., Halıcı, M., Süleyman, H., Aslan, A., Bayır, Y., Çakır, A., Kazaz, C. "The Effects of Olive Oil, Usnic Acid and Diffractaic acid on both Indomethacine-induced Ulcer and Some Enzyme Activities in Rats" 19 th European Workshop on drug Metabolism, Antalya, p.164 (P-87), 03-08 October 2004.
- Odabasoğlu, F., Cakir, A., Suleyman, H., Bayir, Y., Aslan, A., 2006. Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Journal of ethnopharmacology* 103, 59-65.
- Okuyama, E., Umeyama, K., Yamazaki, M., Kinoshita, Y., Yamamoto, Y., 1995. Usnic acid and diffractaic acid as analgesic and antipyretic components of *Usnea diffracta*. *Planta Medica* 61, 113-115.
- O'Neill, M.A., Mayer, M., Murray, K.E., Rolim-Santos, H.M.L., Santos-Magalhaes, N.S., Thompson, A.M., Appleyard, V.C.L., 2010. Does usnic acid affect microtubules in human cancer cells? *Brazilian Journal of Biology* 70, 659-664.
- Oran, S., Öztürk, Ş., 2006. Lichens of Gemlik, İznik, Mudanya and Orhangazi districts in Bursa province (Turkey). *Turkish Journal of Botany* 30, 231-250.
- Orgel, L. E., 1960. An Introduction to The Transition-Metal Chemistry Ligand Field. pp.300.
- Özbek, T., "Doğu Anadolu Tıbbi Bitkilerine Ait Bazı Türlerin Ames/Salmonella Mikrozom Testi Kullanılarak Antimutajenik Özelliklerinin Saptanması", Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2006.
- Özbek, T., Güllüce, M., Şahin, F., Özkan, H., Sevsay, S. and Barış, Ö., 2008. Investigation of the antimutagenic potentials of the methanol extract of

- Origanum vulgare* L. subsp. *vulgare* in the Eastern Anatolia region of Turkey. Turkish Journal of Biology 32, 271-276.
- Öztürk Ş, Güvenç F., 1995. Farklı bölgelerden toplanan liken örneği *Pseudevernia furfuracea* (L.) Zopf var. *furfuracea*'nin antimikrobiyal etkisinin karşılaştırılması. Turkish Journal of Botany 19, 145-148.
- Öztürk, Ş., Güvenç, Ş., 2003. Lichens from the western part of the Black Sea Region of Turkey. Acta Botanica Hungarica 45, 169-182.
- Patai, S., 1970. Chemistry of the carbon-nitrogen double bond, Wiley, New York.
- Peralta, R.A., Neves, A., Bortoluzzi, A.J., dos Anjos, A., Xavier, F.R., Szpoganicz, B., Terenzi, H., Oliveira, M.C.B., Castellano, E., G.R., Friedermann, Mangrich, A.S., Novak, M.A., 2006. New unsymmetric dinuclear Cu(II)Cu(II) complexes and their relevance to copper(II) containing metalloenzymes and DNA cleavage. Journal of Inorganic Biochemistry 100, 992-1004.
- Pramyothin, P., Janthasoot, W., Pongnimitprasert, N., Phrukudom, S., Ruangrunsi, N., 2004. Hepatotoxic effect of (+)-usnic acid from *Usnea siamensis* Wainio in rats, isolated rat hepatocytes and isolated rat liver mitochondria. Journal of Ethnopharmacology 90, 381-387.
- 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.
- Principe, P., 1991. Monetizing the pharmacological benefits of plants, in: Cracraft, J., Grifo, T. F., (Eds.), Medicinal Resources of the Tropical Forest. Columbia University Press New York, pp.191-236.
- Raman, N., Muthuraj, V., Ravichandran, S. and Kulandaisamy, A. 2003. Synthesis, characterisation and electrochemical behaviour of Cu(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes derived from acetylacetone and p-anisidine and their antimicrobial activity. Proceedings of the Indian Academy of Science (Chemical Science) 115, 161-167.
- Rankovic, B., Misic, M., Sukdolak, S., 2007. Antimicrobial Activity of extracts of the lichens *Cladonia furcata*, *Parmelia caperata*, *Parmelia pertusa*, *Hypogymnia physodes* and *Umbilicaria polyphylla*. British Journal of Biomedical Science 64, 1-6.

- Reddy, K.H., Reddy, P.S., 2000. Nuclease activity of mixed ligand complexes of copper(II) with heteroaromatic derivatives and Picoline. *Transition Metal Chemistry* 25, 505-510.
- 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.
- Rho, Y.S., Kim S.A., Jung J.C., Shin C.C. and Chang S.G. 2002. Anticancer cytotoxicity and nephro- toxicity of the new platinum (II) complexes containing diaminocyclohexane and glycolic acid. *International Journal of Oncology* 20, 929-35.
- Sağlam, N., Çolak, A., Serbest, K., Dülger, S., Güner, S., Karaböcek, S., Beldüz, A.O., 2002. Oxidative cleavage of DNA by homo- and heteronuclear Cu(II)-Mn(II) complexes of an oxime-type ligand. *Biometals* 15, 357- 365.
- Sağlam, N., Çolak, A., Serbest, K., Karaböcek, S., Güner, S., 2004. DNA hydrolysis by homo- and heteronuclear Cu(II)-Ni(II) complexes of two diester-type ligands. *Monatshefte für Chemie* 135, 1023–1031.
- Scirpa, P., Scambia, G., Masciullo, V., Battaglia, F., Foti, E., Lopez, R., Villa, P., Malecore, M., Mancuso, S., 1999. A zinc sulphate and usnic acid preparation used as post-surgical adjuvant therapy in genital lesion by human papillomavirus. *Minerva Ginekol* 51, 255–260.
- Scovill, J. P., Klayman, D.L., Franchino, F., 1982. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 4. Complexes with transition metals as antimalarial and antileukemic agents. *Journal of Medicinal Chemistry* 25, 1261.
- Seeley W.H., VanDemark P.J., 1981. *Microbes in Action a Laboratory Manuel of Microbiology*, Third Edition, W.H. Freeman and Company, New York, 385s.
- Sengupta, S.K., Pandey, O.P., Srivastava, B.K., Sharma, V.K. 1998. *Transition Metal Chemistry* 23, 349.
- Serin,S.,“1,3-difenil-2-tio-4,5-bis(hidroksimino)-1,2,4,5-tetrahidroimidazol Eldesi, Geometrik İzomerleri, Geçiş Metalleri ile Kompleks Formasyonları”, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 1980.

- Shahi, S.K., Patra, M., 2003. Microbially synthesized bioactive nanoparticles and their formulation against human pathogenic fungi. *Reviews on Advanced Materials Science* 5, 501-509.
- 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
- Sheldrick, G.M., 2008. A short history of SHELX. *Acta Crystollography A* 64, 112-122.
- Shibata, S., Miura, Y., 1948. Antibacterial effects of lichen substances. I. Comparative studies of various lichen substances. *Japanese Medicinal Journal* 1, 518-521.
- 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.
- Singh, D.P., Rana, V.B., 1986. Dinuclear Trivalent Chromium, Manganese, Iron and Cobalt Complexes Bridges by Aromatic Diamines. *Transition Metal Chemistry*, 23-26.
- Sundholm, E.G., Huneck, S., 1981. C NMR-spectra of lichen depsides, depsidones and depsones. *Chemica Scripta* 18, 233-236.
- Şekeroğlu, Z. A., Şekeroğlu, V., 2011. Genetik toksisite testleri. *Tübvav Bilim Dergisi* 4, 221-229.
- Şekeroğlu, Z. A., Şekeroğlu, V., 2011. The in vitro alkaline comet assay in genetic toxicology. *The Journal of Applied Behavioral Science* 5, 49-54.
- Takai, M., Uehara, Y., Beisler, J.A., 1979. Usnic acid derivatives as potential antineoplastic agents. *Journal of Medicinal Chemistry* 22, 1380-1383.
- 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.
- Tamer, A.Ü., Özdemir, A., Türe, C., 1991. Likenlerin antimikrobiyal aktivitesi üzerine bir araştırma. *Anadolu Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Dergisi* 3, 49-54.

- Tanker, M. Ve Sakar, M.K., 1991. Fitokimyasal Analizler: Tanım, miktar tayini ve izolasyon. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara.
- Tătaru, L., Măluian, 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.
- Tay, T., Özdemir Türk, A., Yılmaz, M., Türk, H., Kıvanç, M., 2004. Evaluation of the antimicrobial activity of the acetone extract of the lichen *Ramalina farinacea* and its (+)-usnic acid, norstictic acid, and protocetraric acid constituents. Zeitschrift für Naturforschung 59c, 384-388.
- Thadhani M. V., M. Choudhary, I. M., Ali, S., Omar, I., Siddique, H., Karunaratne, V., 2011. Antioxidant activity of some lichen metabolites. Natural Product Research 25, 1827-1837.
- Trafder, M.T.H., Miah, M.A.L., 1986. Novel peroxo complexes of zirconium containing organic-ligands. Inorganic Chemistry 25, 2265-2268.
- Treshchalina, E.M., Konovalova, A.L., Presnov, M.A., Chapurina, L.F. and Belichuk, N.I., 1979. Antitumor properties of mixed coordination compounds of copper (II) and alpha-amino acids. Doklady Akademii Nauk 248, 1273-6
- Turner, N.J., 1979. Plants in British Columbia India Technology. Handbook No. 38, British Columbia Provincial Museum 4, 47.
- Turner, N.J., Thomas, J., Carlson, R.T., 1983. Ethnobotany of the Nitinaht Indians of Vancouver Island. British Columbia Provincial Museum 24, 165.
- Türk, A.Ö., Yılmaz, M., Kıvanç, M., Türk, H., 2003. The antimicrobial activity of the extracts of the lichen *Cetraria aculeata* and its protolichesterinic acid constituent. Zeitschrift für Naturforschung 58, 850-854.
- Türk, H., Yılmaz, M., Tay, T., Özdemir Türk, A., Kıvanç, M., 2006. Antimicrobial activity of chemical races of the lichen *Pseudevernia furfuracea* and their physodic acid, chloroatranorin, atranorin and olivetoric acid constituents. Zeitschrift für Naturforschung 61c, 499-507.
- Uruş, S., Dolaz, M., Tümer, M., 2010. Synthesis and catalytic activities of silica-supported multifunctional azo-containing Schiff base complexes with Cu(II), Co(II), Ni(II) and Mn(II). Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials 20, 706-713.

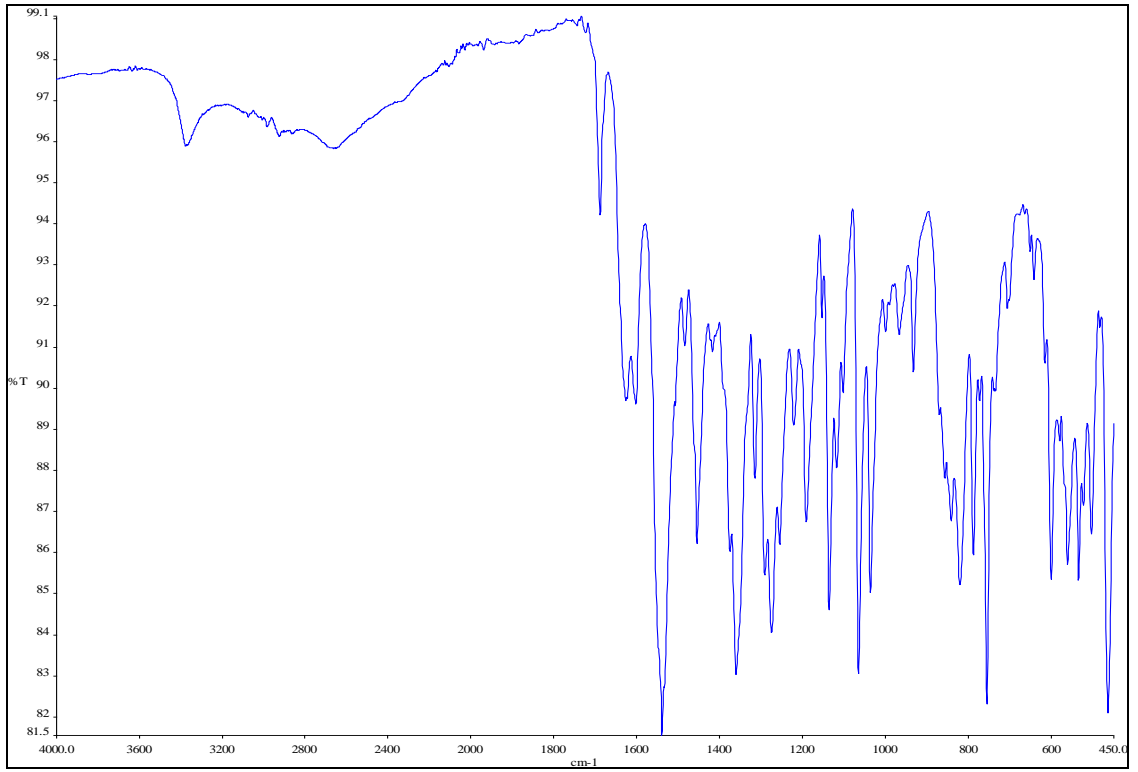


- Vartia, K., Antibiotics in lichens. Academic Press, 547-561, New York, 1973.
- Vartia, K.O., 1950. Antibiotics in lichens. *Annals of Medical Experimental Biology Fennia* 27, 46-54.
- Vikse, R., Knapstad, A., Klungsøyr L., Grivas, S., 1993. Mutagenic activity of the methyl and phenyl derivatives of the food mutagen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoxaline (IQx) in the Ames test. *Mutation Research* 298, 207-214.
- Vollhardt, P., Schore, N., 2011. *Organik Kimya Yapı ve İşlev*. ISBN:9786054414659, Palme Yayıncılık, 6. Baskı, Ankara.
- Wang, X.W., Zheng Y.Q., 2007. A dinuclear copper(II) complex and a zigzagchain iron(II) polymer based on the 4-antipyrine derived Schiff base ligands: The hydroxylation and redox occurred under the solvothermal conditions. *Inorganic Chemistry Communication* 10, 709-712.
- West, D.X., Pannel, L.K., 1989. Transition metal ion complexes of thiosemicarbazones derived from 2-acetylpyridineN-oxide. II. The <sup>4</sup>N-dimethyl derivative. *Transition Metal Chemistry* 14, 457-462.
- Xu, G.J., Yan, S.P., Liao, D.Z., Jiang, Z.H., Cheng, P., 2005. A New Schiff Base Copper (II) Complex: Bis[N-(4-hydroxysalicylidene)-N,N-diethylethylenediamine-K 2 N,O]bis[(oxalato- K 2O,O)copper(II)]dihydrate. *Acta Crystallographica E*61, 933-935.
- Yamamoto, Y., Miura, Y., Kinoshita, Y., Higuchi, M., Yamada, Y., Murakami, A., Ohigashi, H., Koshimizu, K., 1995. Screening of tissue-cultures and thalli of lichens and some of their active constituents for inhibition of tumor promoter-induced epstein-barr-virus activation. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 43, 1388-1390.
- Yazıcı, K., Aslan, A., 2006. Distribution of epiphytic lichens and air pollution in the city of Trabzon, Turkey. *Buletin of Environmental Contamination and Toxicology* 77, 838-845.
- Yılmaz, M., Özdemir Türk, A., Tay, T., Kıvanç, M., 2004. The antimicrobialactivity of the lichen *Cladonia foliacea* and its (-)-usnic acid, atranorin and fumarprotocetraric acid constituents. *Zeitchrift für Naturforschung* 59c, 249-254.

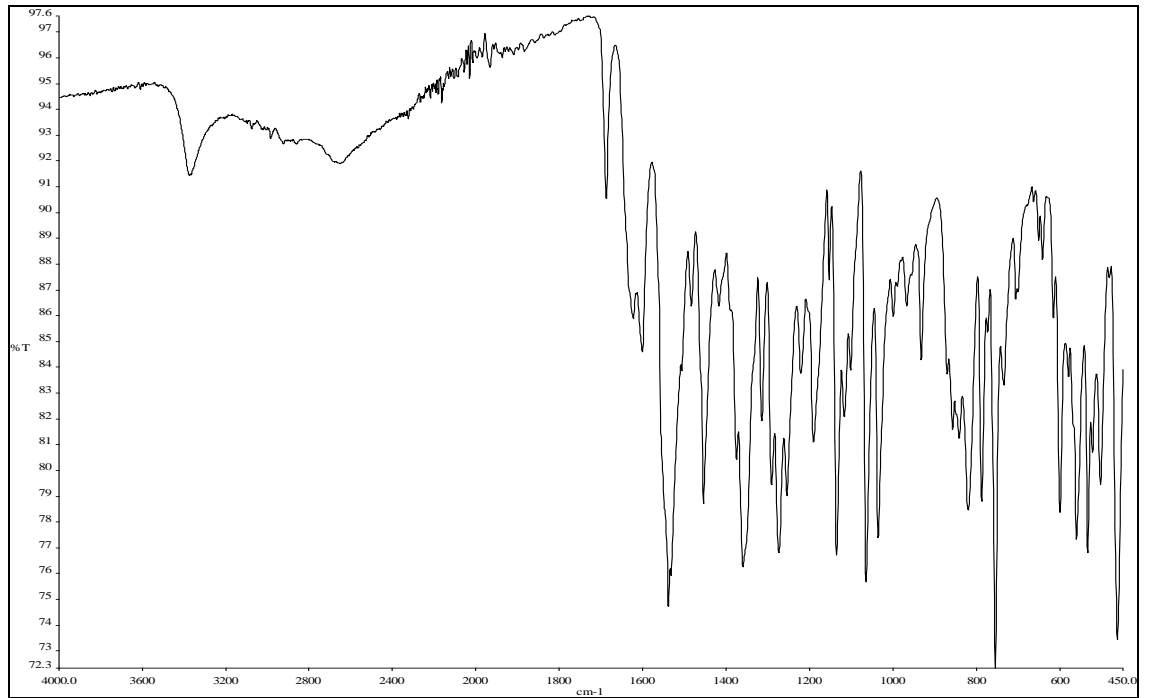
- Yılmaz, M., Tay, T., Kıvanç, M., Türk, H., Özdemir Türk, A., 2005. The antimicrobial activity of extracts of the lichen *Hypogymnia tubulosa* and its 3-hydroxyphysodic acid constituent. *Zeitschrift für Naturforschung* 60c, 35-38.
- Yildirim, E., Aslan, A., Emsen, B., Cakir, A., Ercisli, S., 2012. Insecticidal effect of *Usnea longissima* (Parmeliaceae) extract against *Sitophilus granarius* (Coleoptera: Curculionidae). *International journal of Agriculture & Biology* 14, 303-306.
- You, Z.L., Zhu, H.L., 2004. Syntheses, crystal structures, and antibacterial activities of four Schiff base complexes of copper and zinc. *Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie* 630, 2754-2760.
- Zeybek, U., John, V., 1992. Likenler Kimyasal Bileşikleri ve Tıbbi Kullanımları. *Pharmacia JTPA* 32, 37-48.
- Zishen, W., Zigi, G., Zhenhuan, Y., 1990. Synthesis, characterization and anticancer activity of L-alanin Schiff base complexes of copper(II), zinc(II), nickel(II) and cobalt(II). *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry* 20, 335-344.

**EKLER**

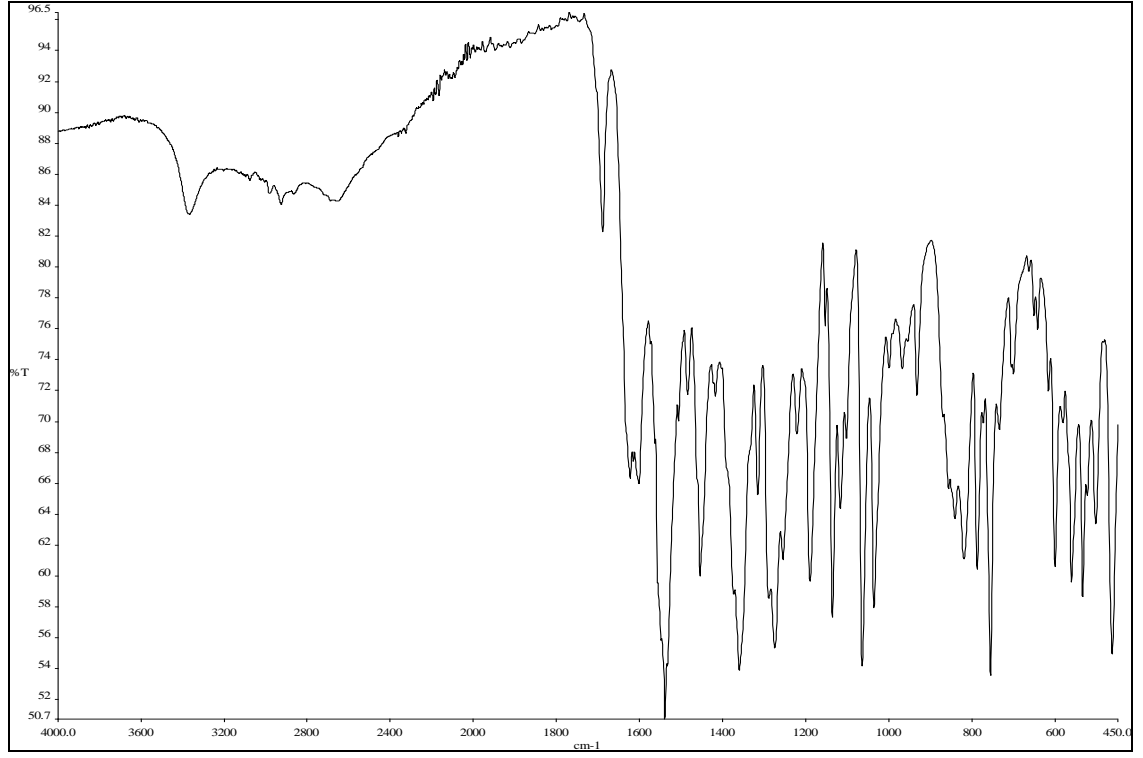
## EK-1



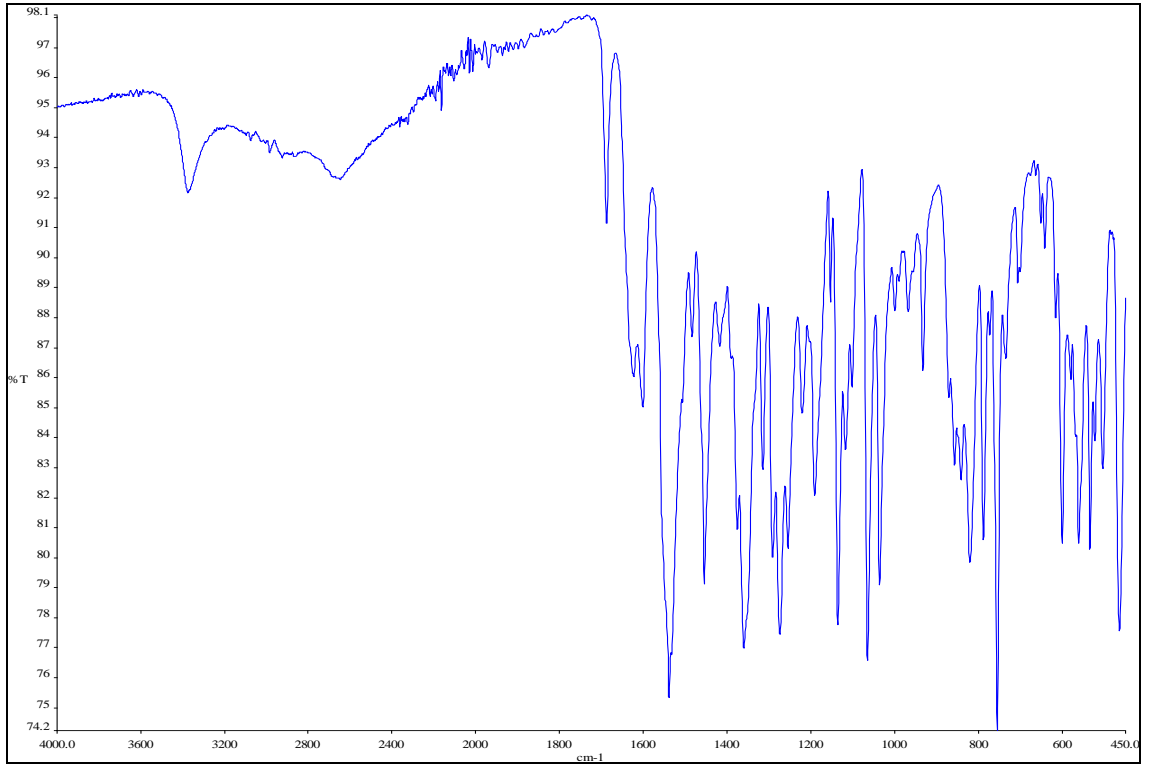
Şekil 1.1. L1-Cu' in FT-IR spektrumu



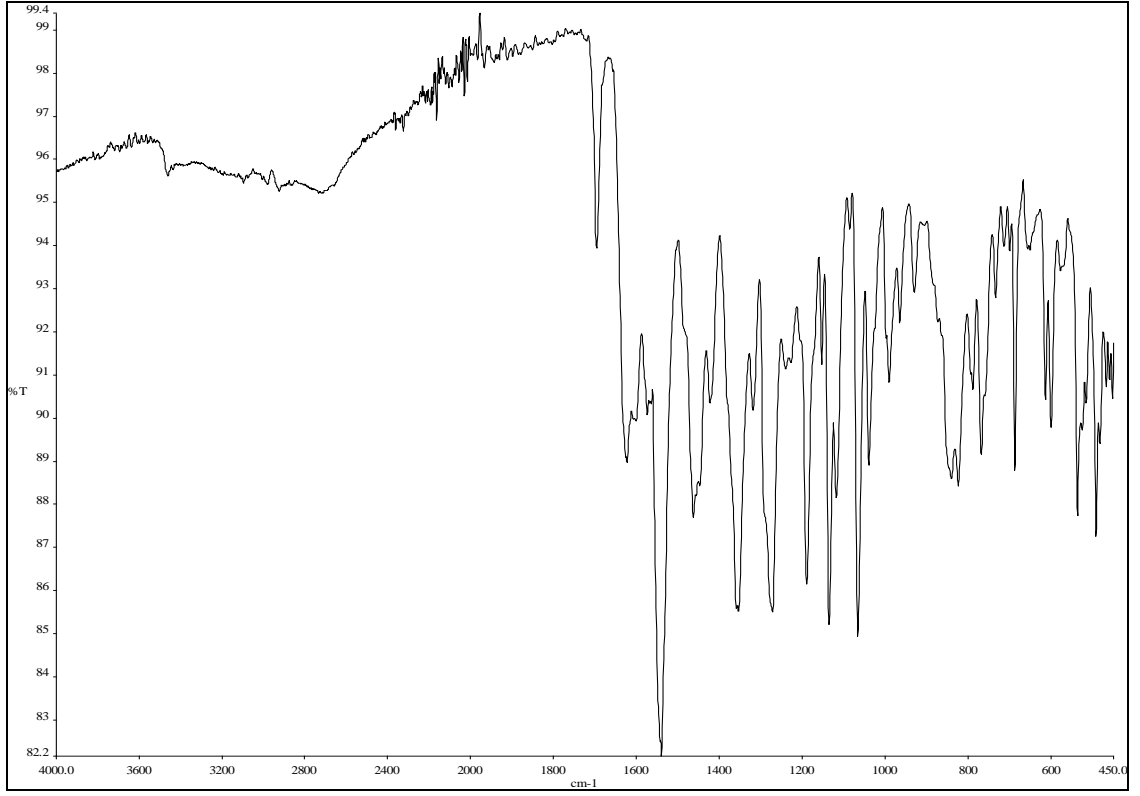
Şekil 1.2. L1-Co' in FT-IR spektrumu



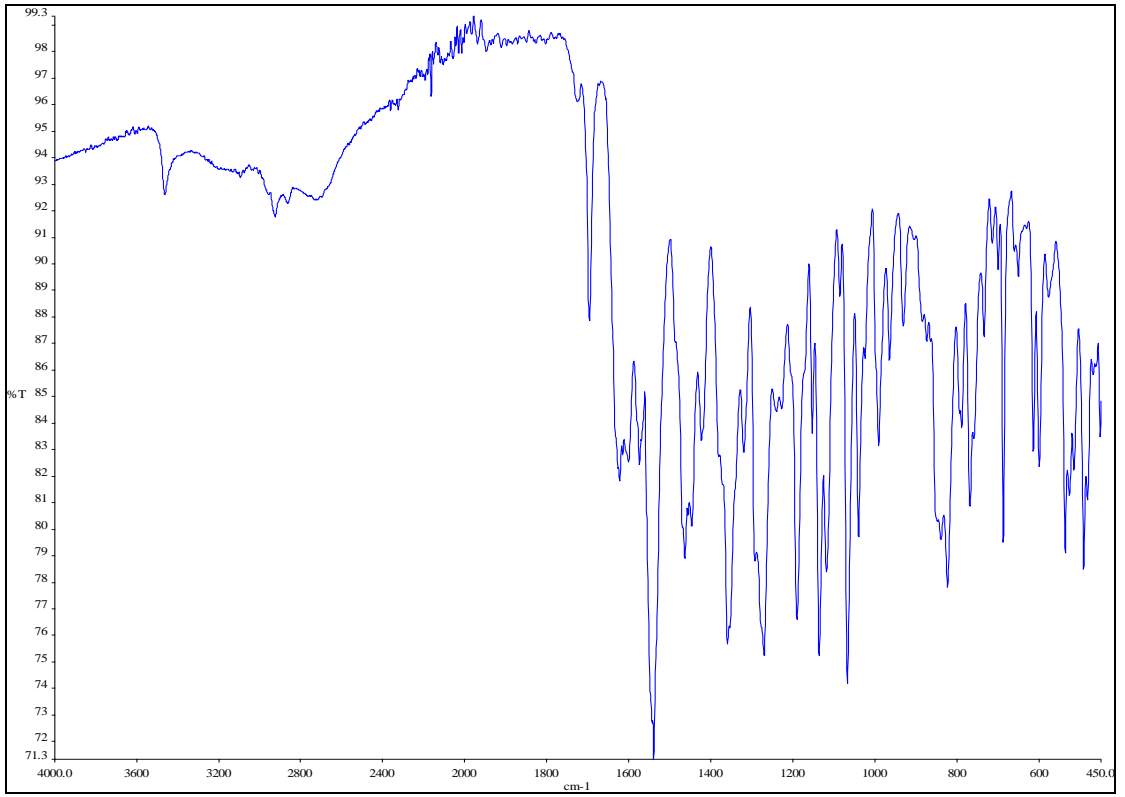
Şekil 1.3. L1-Mn<sup>3+</sup> in FT-IR spektrumu



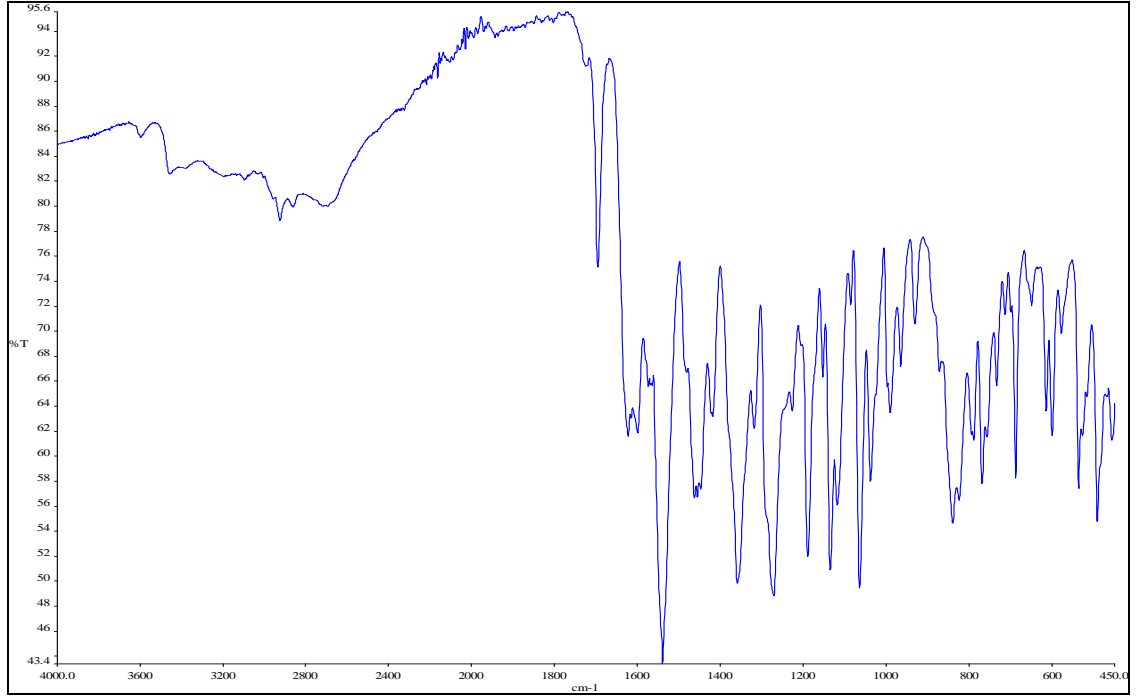
Şekil 1.4. L1-Ni<sup>3+</sup> in FT-IR spektrumu



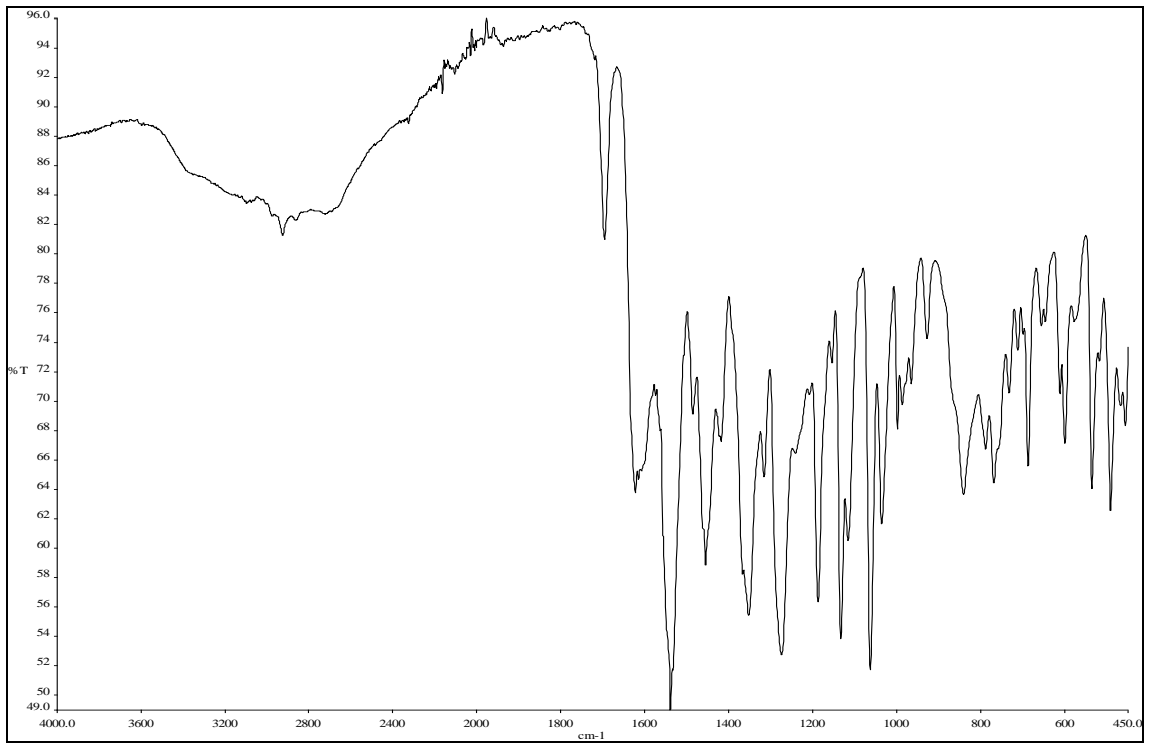
Şekil 1.5. L2-Cu' in FT-IR spektrumu



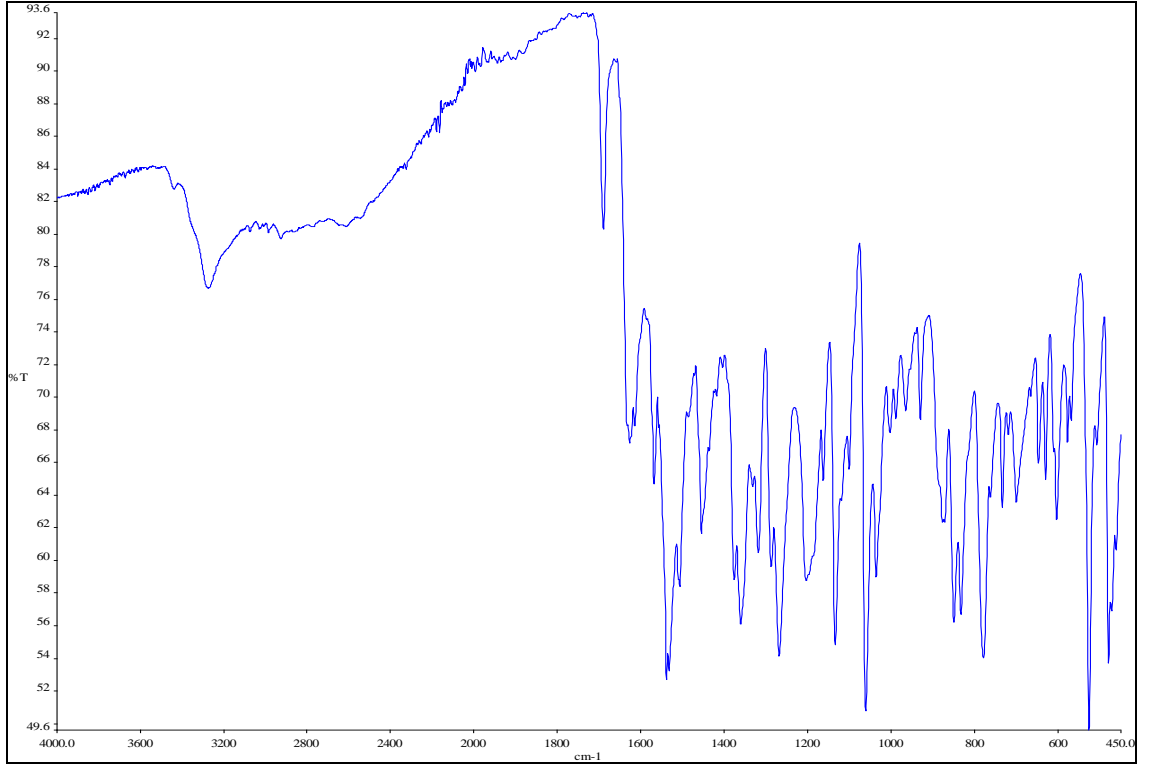
Şekil 1.6. L2-Co' in FT-IR spektrumu



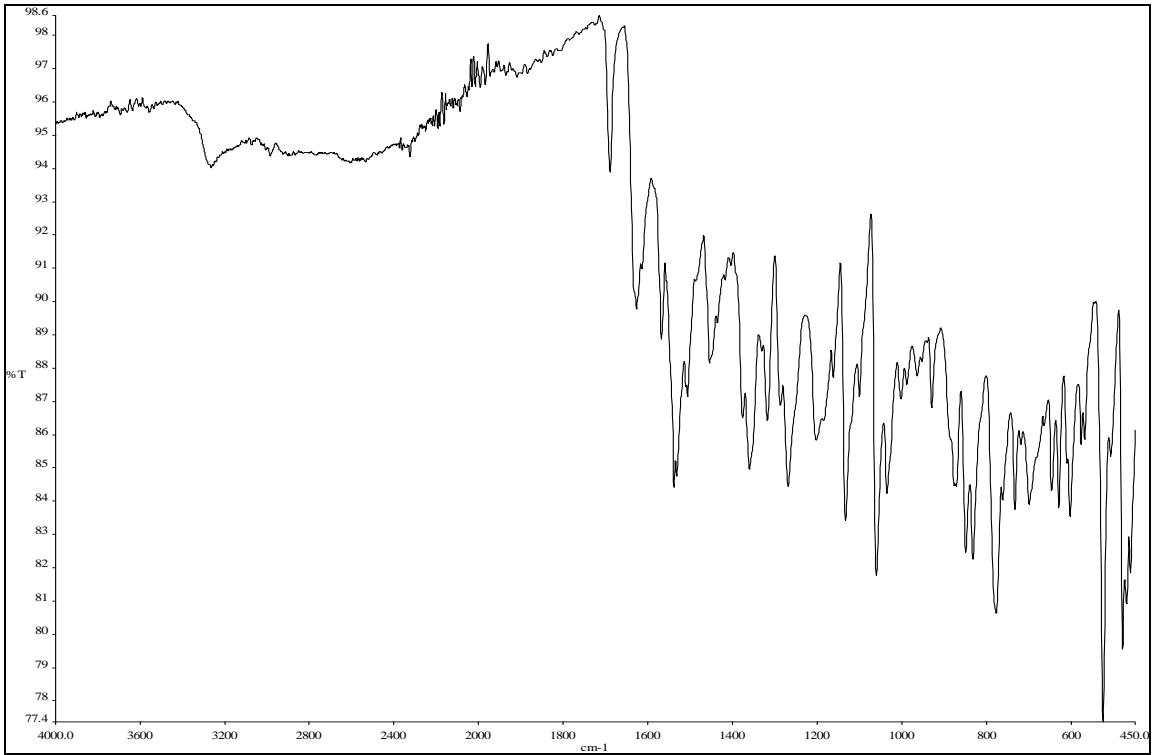
Şekil 1.7. L2-Mn<sup>3+</sup> in FT-IR spektrumu



Şekil 1.8. L2-Ni<sup>3+</sup> in FT-IR spektrumu

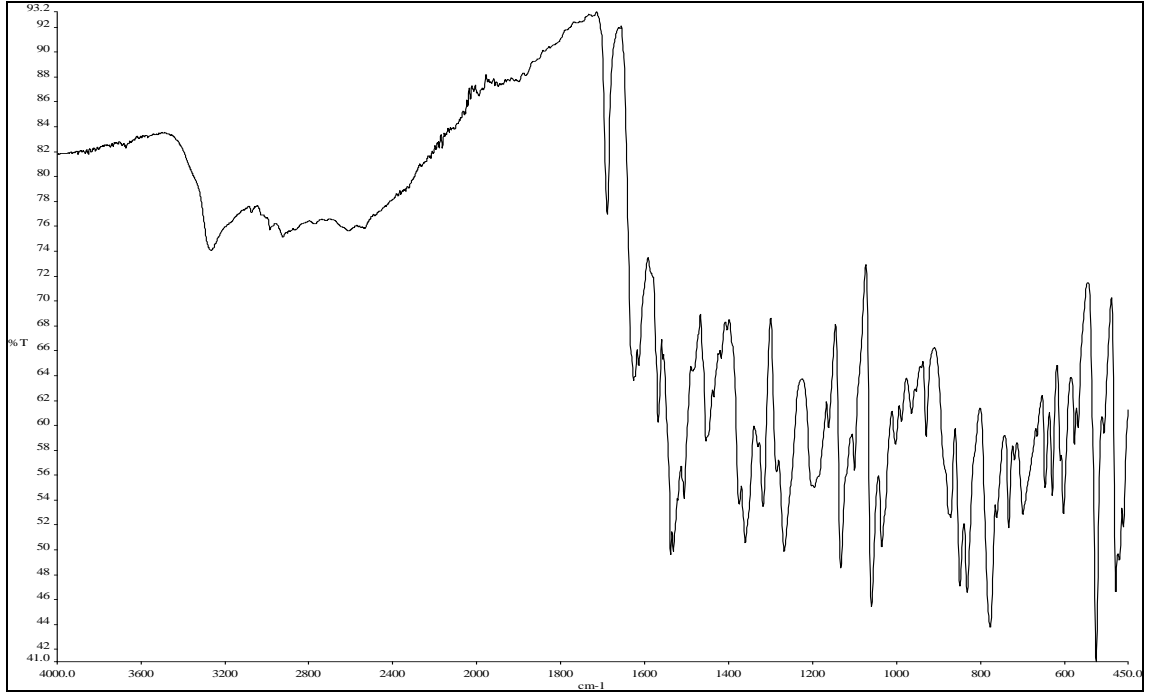


Şekil 1.9. L3-Cu' in FT-IR spektrumu

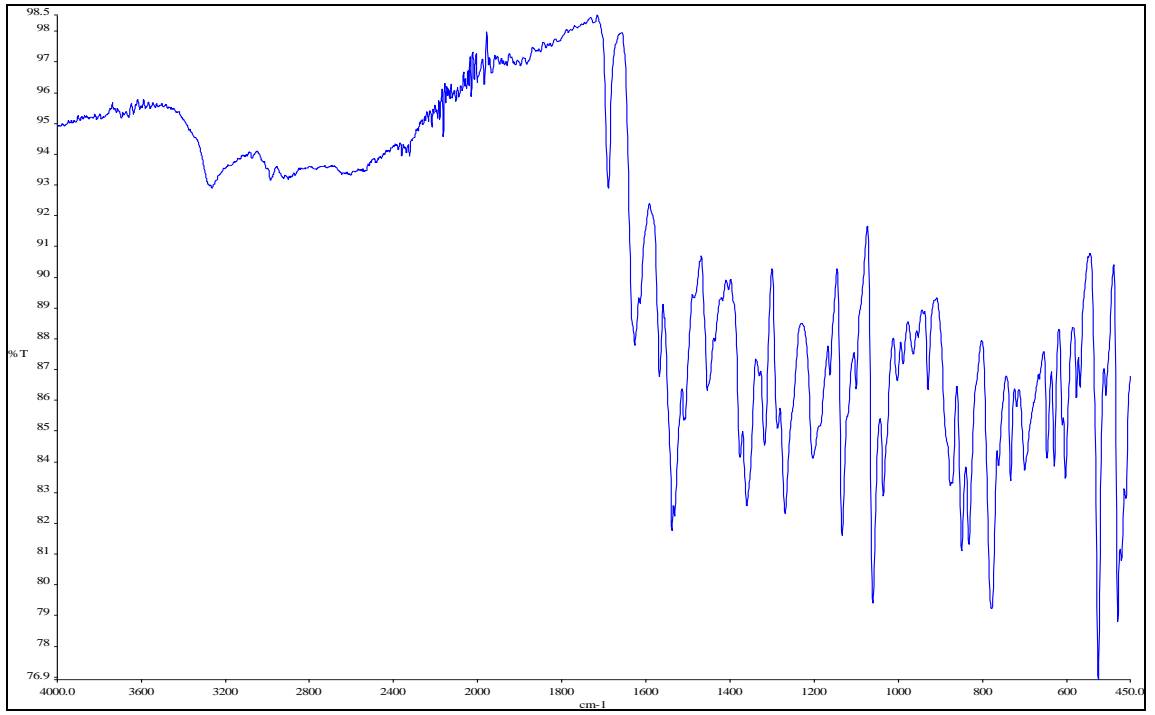


Şekil 1.10. L3-Co' in FT-IR spektrumu



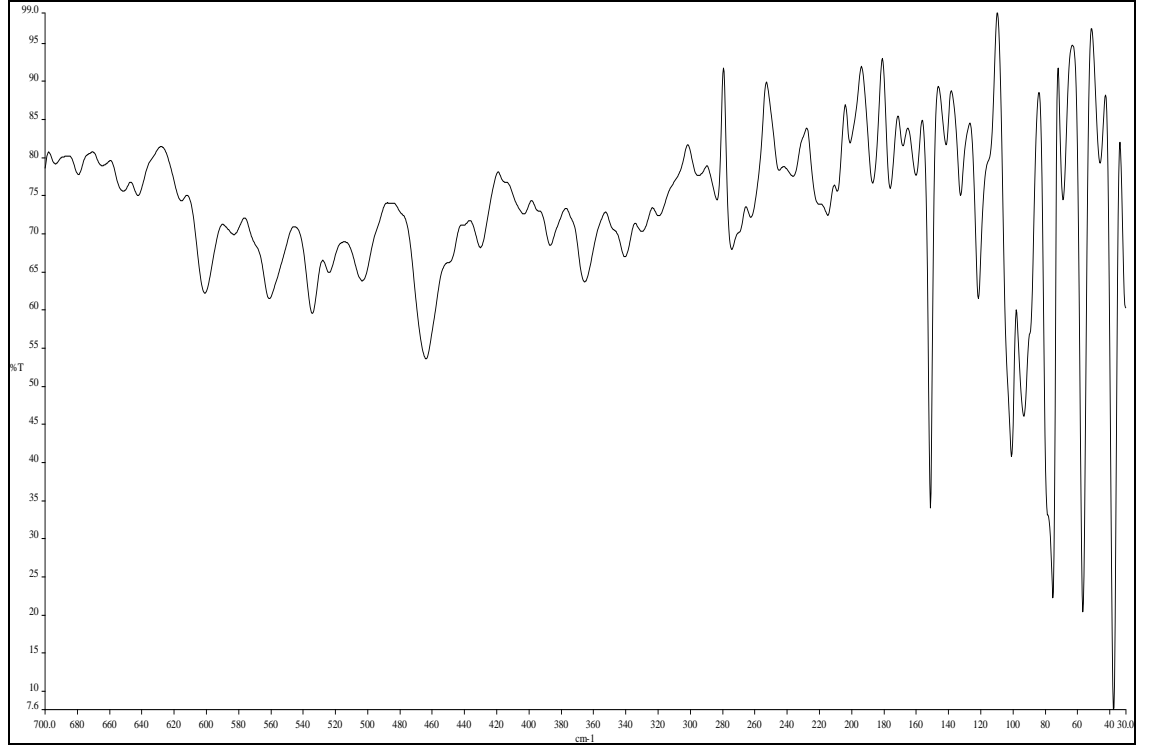


Şekil 1.11. L3-Mn' in FT-IR spektrumu

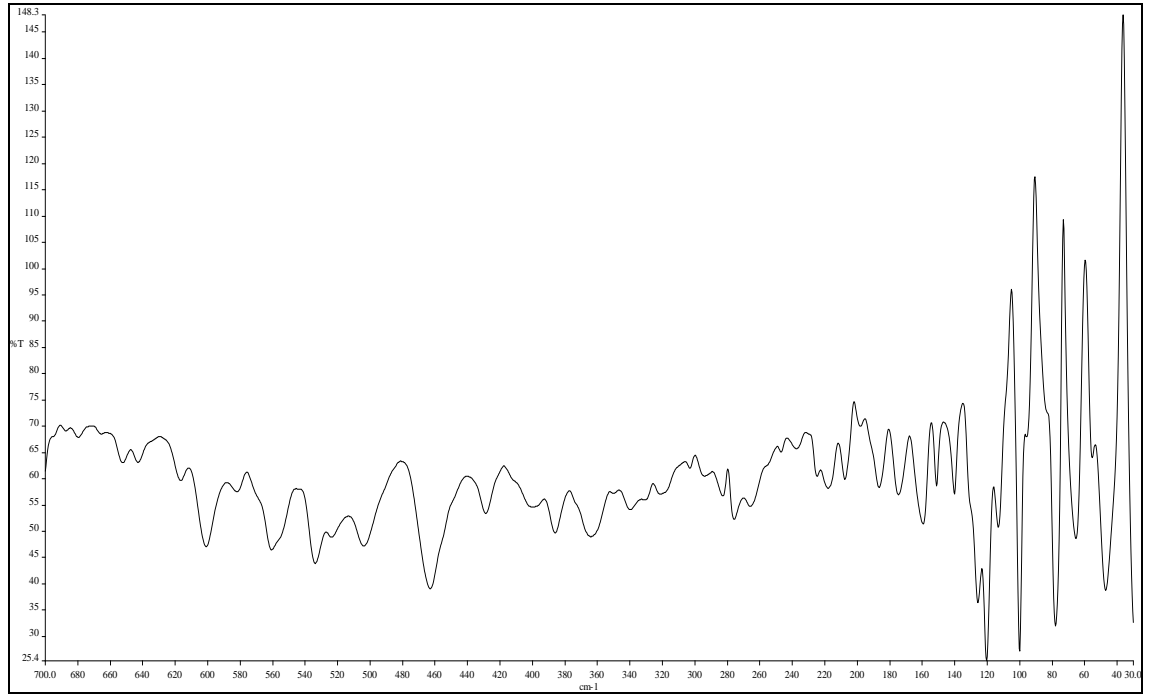


Şekil 1.12. L3-Ni' in FT-IR spektrumu

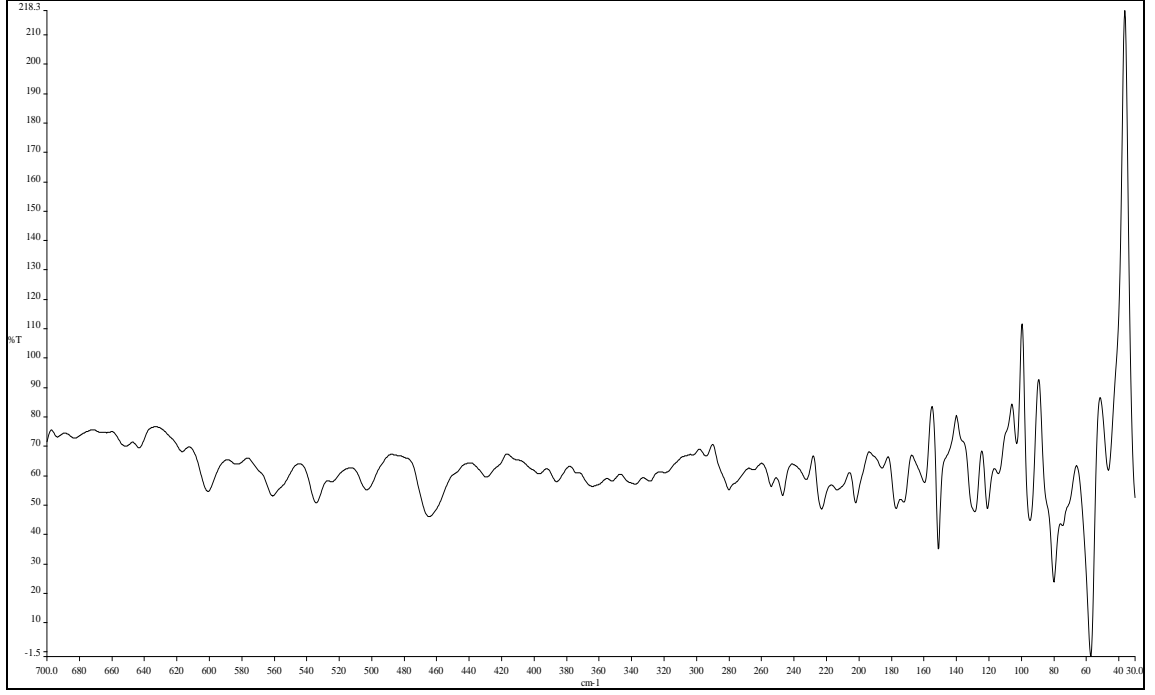
**EK-2**



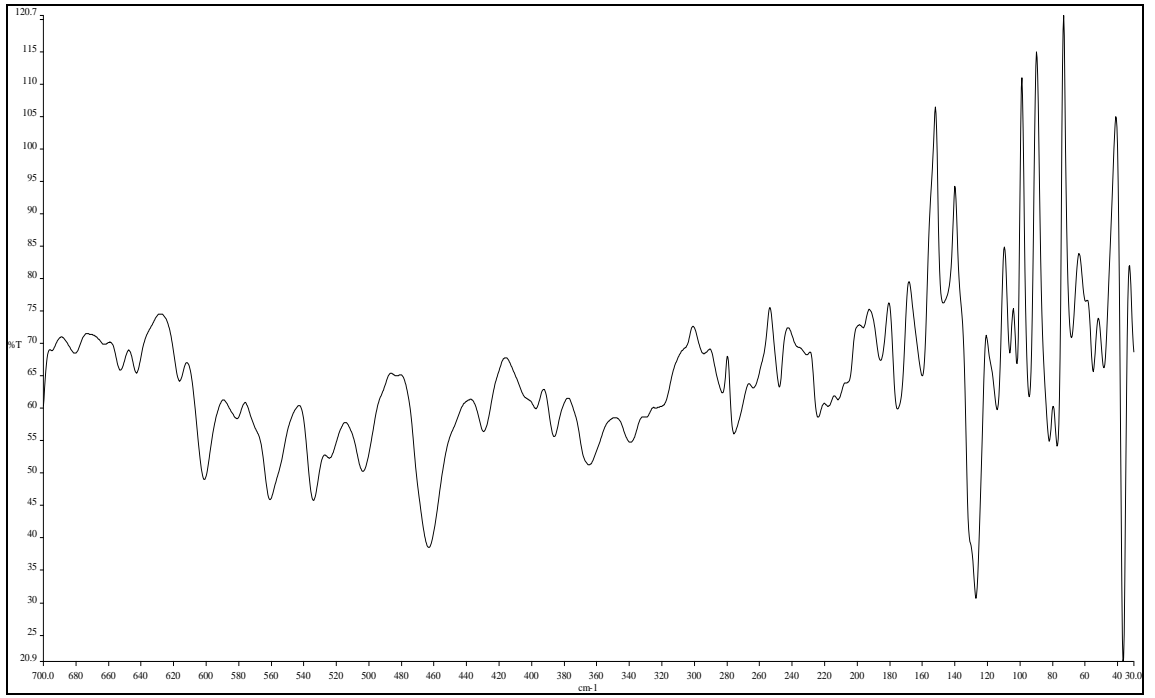
**Şekil 2.1.** L1-Cu' in FT-FAR spektrumu



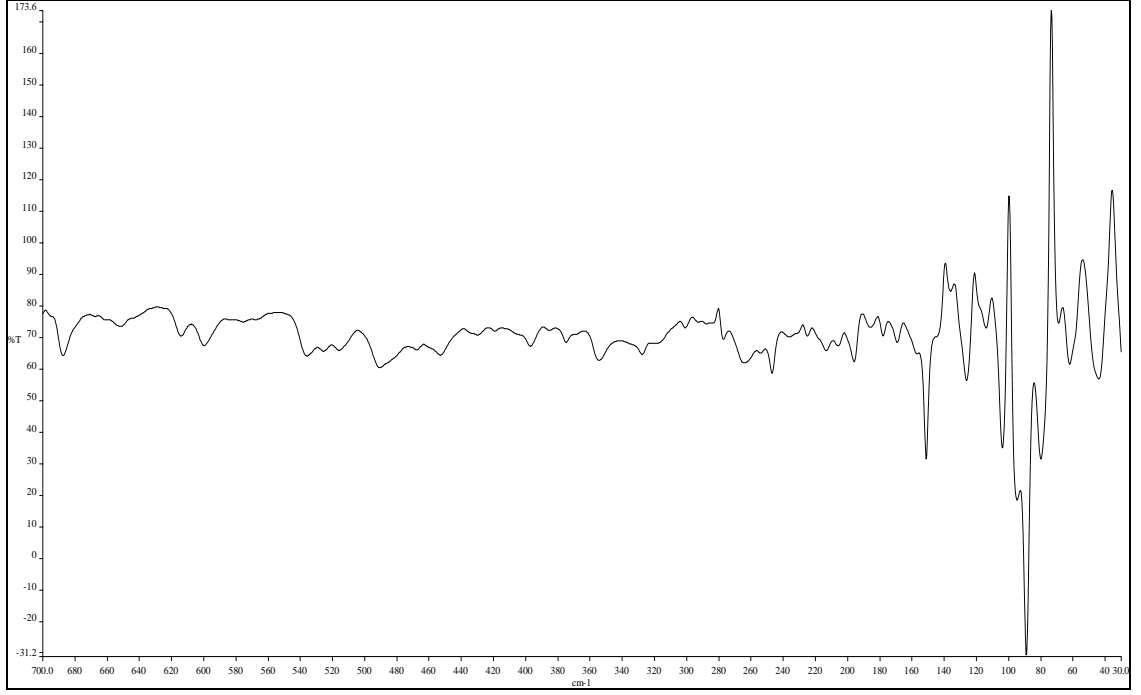
**Şekil 2.2.** L1-Co' in FT-FAR spektrumu



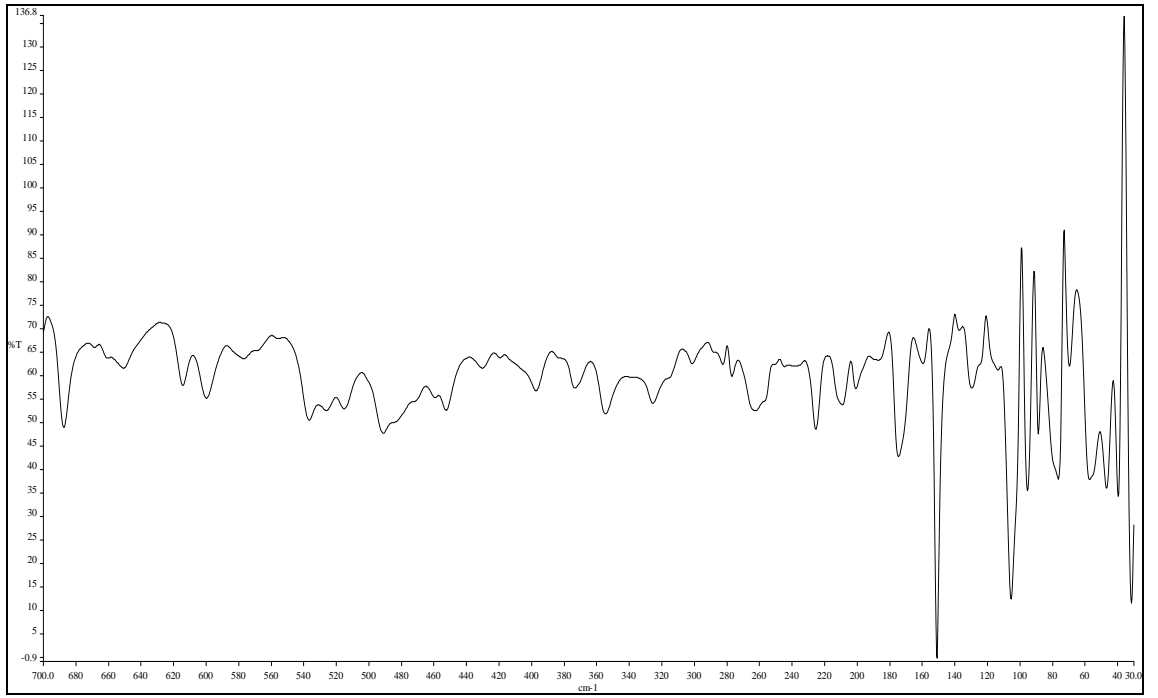
Şekil 2.3. L1-Mn' in FT-FAR spektrumu



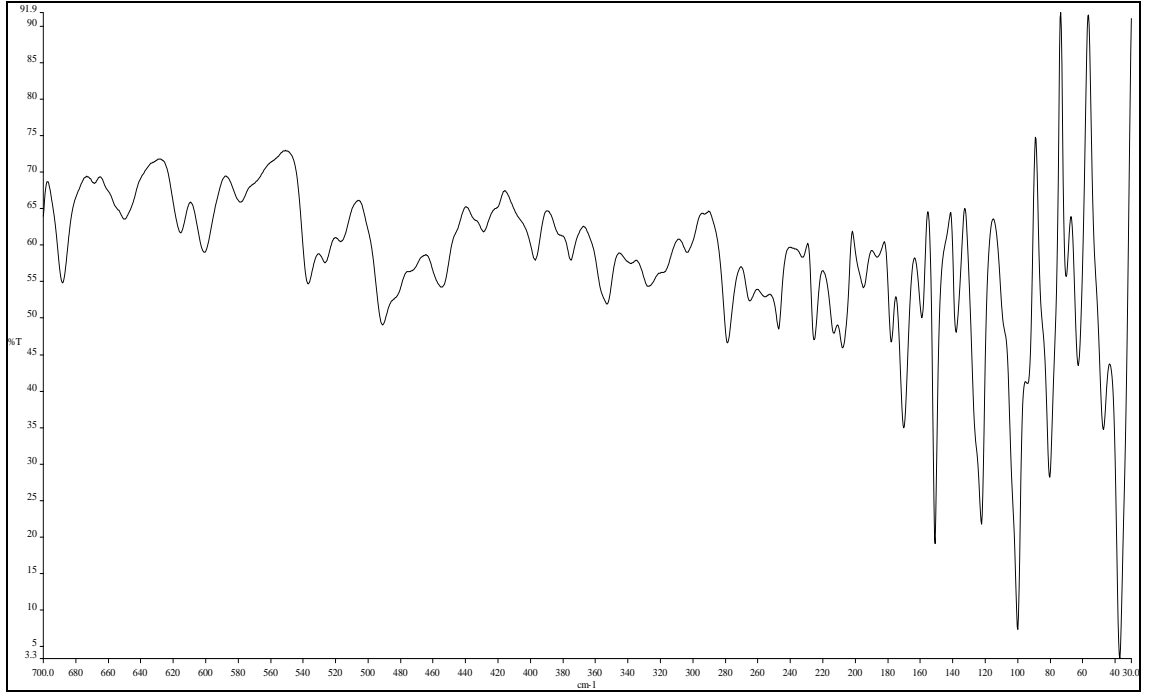
Şekil 2.4. L1-Ni' in FT-FAR spektrumu



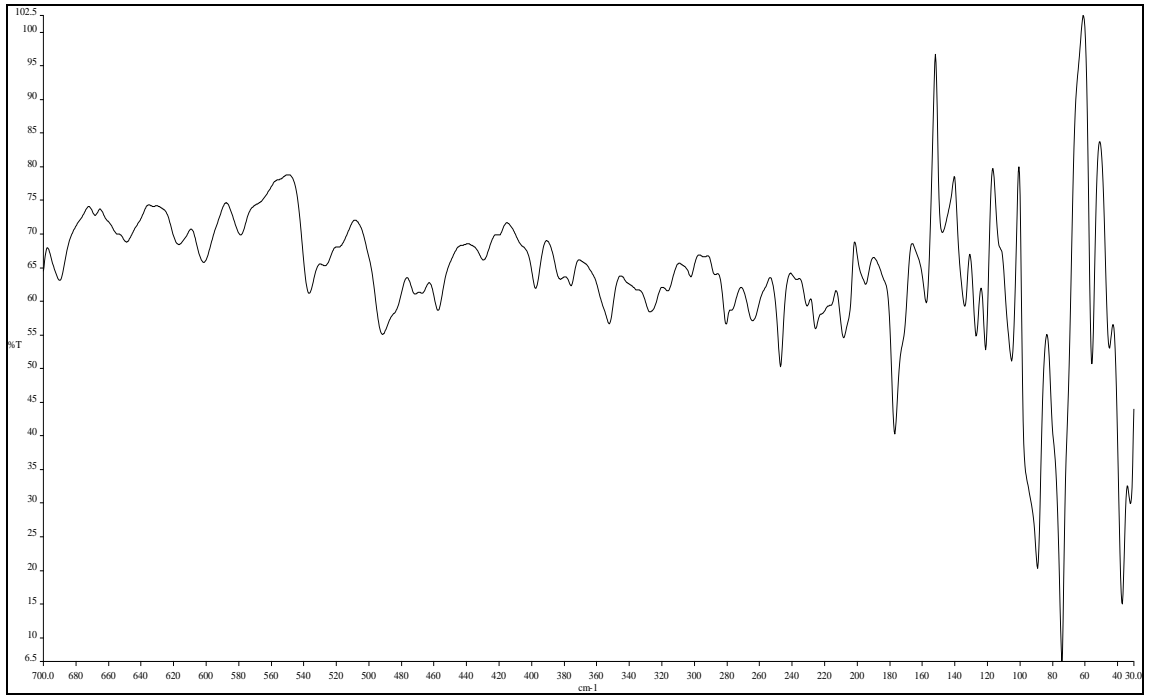
Şekil 2.5. L2-Cu' in FT-FAR spektrumu



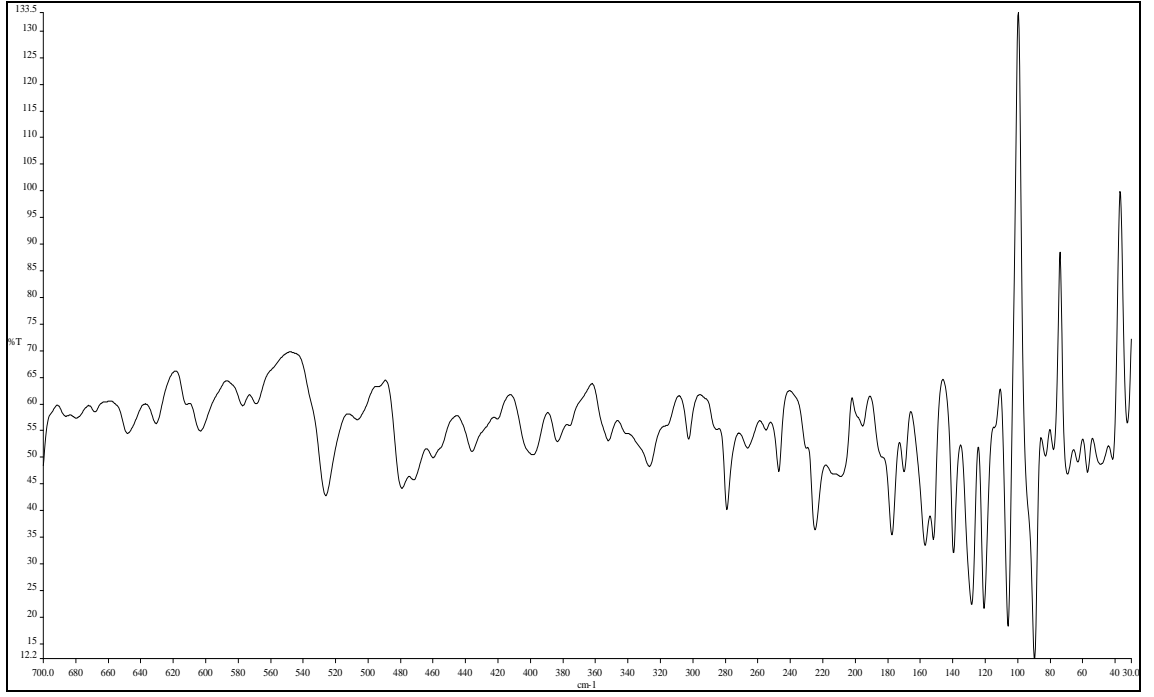
Şekil 2.6. L2-Co' in FT-FAR spektrumu



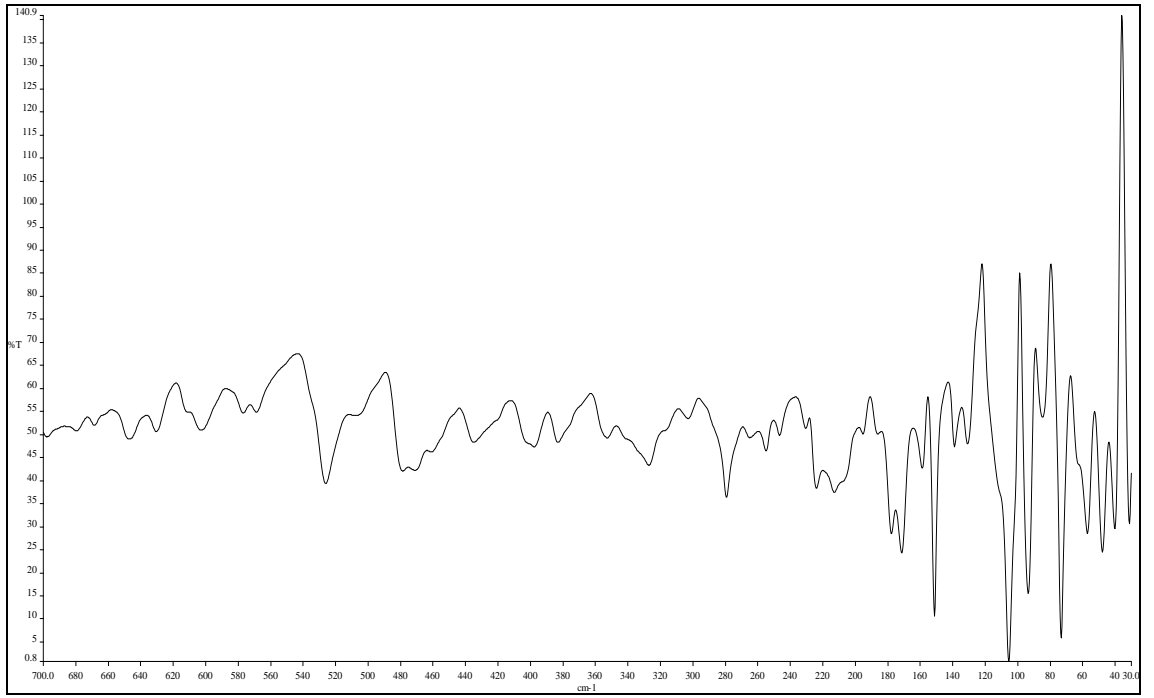
Şekil 2.7. L2-Mn' in FT-FAR spektrumu



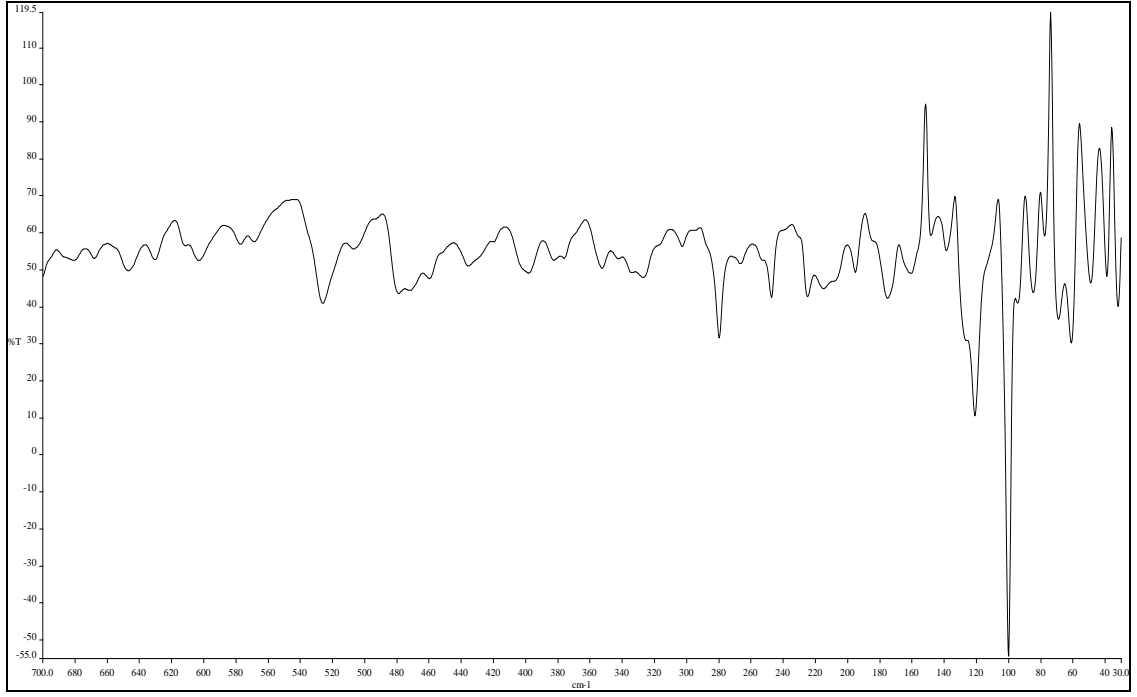
Şekil 2.8. L2-Ni' in FT-FAR spektrumu



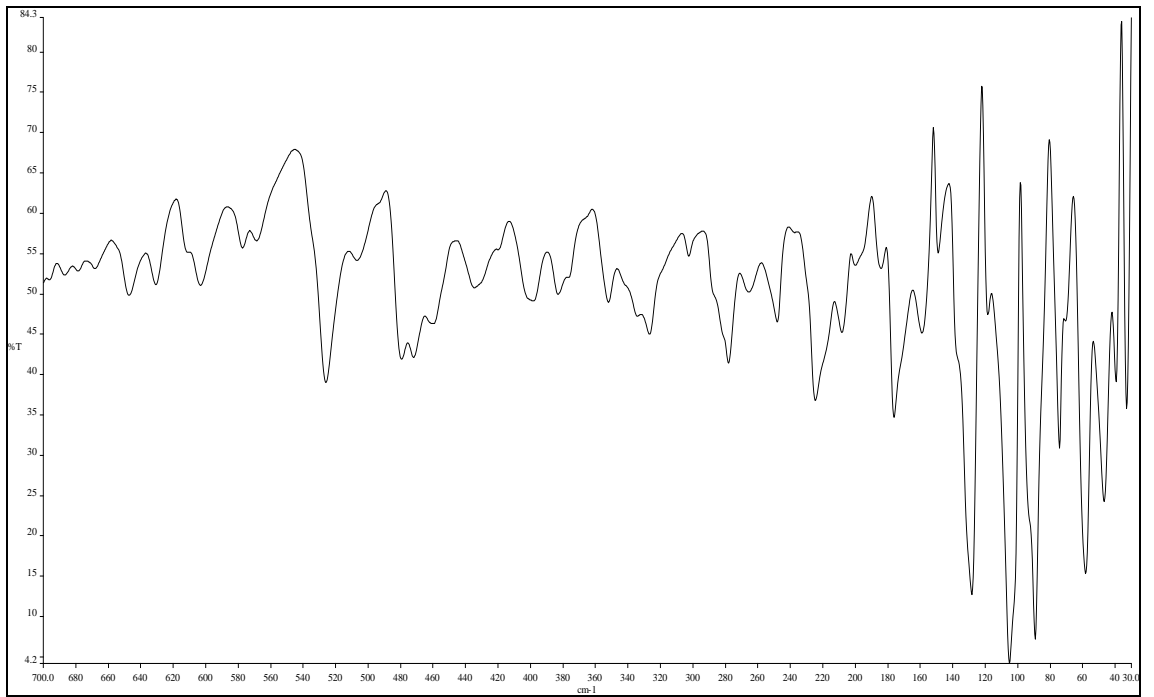
Şekil 2.9. L3-Cu' in FT-FAR spektrumu



Şekil 2.10. L3-Co' in FT-FAR spektrumu



Şekil 2.11. L3-Mn' in FT-FAR spektrumu



Şekil 2.12. L3-Ni' in FT-FAR spektrumu

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Sibel KOÇER  
**Doğum Yeri** : Afşin  
**Doğum Tarihi** : 15.05.1985  
**E posta** : kocersibel@hotmail.com.tr  
**Yabancı Dili** : İngilizce

### **Eğitim Durumu (Okul, başlama ve mezuniyet yılı, şehir) :**

**Lisans** :Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, 2006-2010, K.Maraş  
**Yüksek Lisans** : Kilis 7 Aralık Üniversitesi, 2010-2012, Kilis

### **Yayın ve/veya Bildiriler:**

- 1.
- 2.

### **Diğer:**