



T.C.

**BATMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**4-AMİNOANTİPİRİN TÜREVİ HETEROHALKALI SCHIFF
BAZLARININ SENTEZİ, KAREKTERİZASYONU VE
ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİ**

Hakan KIZILKAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

**AĞUSTOS-2019
BATMAN
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL VE ONAYI

Hakan KIZILKAYA tarafından hazırlanan “4-Aminoantipirin Türevi Heterohalkalı Schiff Bazlarının Sentezi, Karakterizasyonu ve Antioksidan Aktiviteleri” adlı tez çalışması 05/08/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Prof. Dr. Ramazan ERENLER



Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Beşir DAĞ



Üye

Doç. Dr. Tarık ARAL



Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Şahmaz TİGREK

FBE Müdürü



TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Hakan KIZILKAYA

26/08/2019

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

4-AMİNOANTİPİRİN TÜREVİ HETEROHALKALI SCHIFF BAZLARININ SENTEZİ, KAREKTERİZASYONU VE ANTIOKSİDAN AKTİVİTELERİ

Hakan KIZILKAYA

**Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Beşir DAĞ

2019, 70 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Ramazan ERENLER

Dr. Öğr. Üyesi Beşir DAĞ

Doç. Dr. Tarık ARAL

Bu çalışmada, 4-aminoantipirin türevi beş adet Schiff bazı sentezlendi: 4-(2-Piridilmetilen)amino-1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazol-on (1), (E)-1,5-dimetil-4-((2-metil-1H-indol-3-il)metilenamino)-2-fenil-1H-pirazol-3(2H)-on (2), (4Z)-4-((tiofen-2-il)metilenamino)-1,2-dihidro-2,3-dimetil-1-fenilpirazol-5-on (3), (4E)-4-((1H-indol-3-il)metilenamino)-1,2-dihidro-2,3-dimetil-1-fenilpirazol-5-on (4) ve (E)-1,5-dimetil-2-fenil-4-(kinolin-2-il-metilenamino)-1H-pirazol-3(2H)-on (5). Sentezlenen bu Schiff bazlarının yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve FTIR ile aydınlatıldı. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri incelendi ve ABTS^{•+} (2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)diamonyum katyonu) radikal katyonu giderme aktivitesi, DPPH[•] (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) radikal giderme aktivitesi ve indirgenme gücü aktivitesi yöntemleri kullanıldı. Trolox, BHT ve BHA standart olarak kullanıldı. Bileşik 1'in en yüksek antioksidan aktivite gösterdiği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Sentez, Schiff bazı, aktivite, antioksidan, spektroskopi

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF HETEROCYCLE SCHIFF BASES DERIVED FROM 4-AMINOANTIPYRINE

Hakan KIZILKAYA

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
BATMAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

Advisor: Dr. Öğr. Üyesi Beşir DAĞ

2019, 70 Pages

Jury

Prof. Dr. Ramazan ERENLER

Dr. Öğr. Üyesi Beşir DAĞ

Doç. Dr. Tarık ARAL

In this thesis, five Schiff bases of 4-aminoantipyrine derived were synthesized: 4-(2-Pyridylmethylene) amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazol-one (1), (E)-1,5-dimethyl-4-((2-methyl-1H-indol-3-yl) methyleneamino)-2-phenyl-1H-pyrazol-3(2H)-one (2), (4Z) -4 - ((thiophen-2-yl) methylenethino) -1,2-dihydro-2,3 -dimethyl-1-phenylpyrazol-5-one (3), (4E) -4 - ((1H-indol-3-yl) methyleneamino) -1,2-dihydro-2,3-dimethyl-1-phenylpyrazol-5-one (4) and (E) -1,5-dimethyl-2-phenyl-4- (quinolin-2-ylmethyleneamino) -1H-pyrazol-3 (2H) -one (5). The structures of these synthesized Schiff bases were elucidated by ¹H NMR, ¹³C NMR and FTIR. The antioxidant activities of synthesised compounds were carried out using different antioxidant assays such as 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) radical scavenging, 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl free radical (DPPH) scavenging, and reducing power. Trolox, BHT and BHA were used as standards. The compound 1 revealed the most antioxidant activity.

Keywords: Synthesis, Schiff base, activity, antioxidant, spectroscopy.

ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanmasında büyük desteklerini gördüğüm çok değerli ve kıymetli hocam tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Beşir DAĞ'a en içten duygularıyla sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Ailesi ile huzurlu bir hayat sürdürmesini ve her daim başarılarının devamını diliyorum.

Schiff bazlarının sentezlenmesinde ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübeleriyle yardımlarını benden esirgemeyen Batman Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Tarık ARAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Sentezlenen schiff bazlarının spektroskopik analizlerinde ve bu bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin araştırılmasında her türlü yardımlarını esirgemeyen Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ramazan ERENLER'e tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca antioksidan çalışmalarındaki katkılarından dolayı Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Dr. Öğr. Görevlisi Nusret GENÇ'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dualarını her zaman yanımda hissettiğim sevgili annem ve babama da sonsuz saygılarımı ve minnetlerimi sunuyorum. Allah'ın onlardan razı olması temennisinde bulunuyor ve onları çok seviyorum.

Hakan KIZILKAYA
BATMAN-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Schiff Bazları Genel Bilgiler	2
1.2. Schiff Bazlarının Kullanım Alanları	3
1.3. Schiff Bazlarının Sentezi	3
1.4. Schiff Bazı Tepkime Mekanizması.....	5
1.5. Schiff Bazların İndirgenmesi	5
1.6. Schiff Bazların Biyolojik Önemi	6
1.7. İnfrared (IR) Spektroskopisi	7
1.8. Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi	7
1.9. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller	8
1.10. Antioksidanlar	9
1.10.1. Antioksidanların sınıflandırılması	9
1.10.2. Antioksidan analiz yöntemleri	10
1.10.2.1. TEAC veya ABST yöntemi	11
1.10.2.2. DPPH radikal söndürücü kapasite yöntemi	12
1.10.2.3. FRAP yöntemi	12
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	14
2.1. Literatür Araştırması	14
2.1.1. Genel Schiff bazları ve metal kompleksleri.....	14
2.1.2. Heterosiklik schiff bazları.....	20
2.1.3. 4-Aminoantipirin türevi schiff bazları	23
3. MATERYAL VE YÖNTEM	28
3.1. Materyal	28
3.1.1. Kullanılan kimyasallar	28
3.1.2. Kullanılan cihazlar	29
3.2. Yöntem.....	29
3.2.1. Schiff bazlarının sentezi.....	29
3.2.1.1. 4-(2-Piridilmetilen)amino-1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazol-on (1) sentezi	29

3.2.1.2. (E)-1,5-dimetil-4-((2-metil-1H-indol-3-il)metilenamino)-2-fenil-1H-pirazol-3(2H)-on (2) sentezi	30
3.2.1.3. (4Z)-4-((tiyofen-2-il)metilenamino)-1,2-dihidro-2,3-dimetil-1-fenilpirazol-5-on (3) sentezi.....	31
3.2.1.4. (4E)-4-((1H-indol-3-yl)metilenamino)-1,2-dihidro-2,3-dimetil-1-fenilpirazol-5-on (4) sentezi.....	32
3.2.1.5. (E)-1,5-dimetil-2-fenil-4-(kinolin-2-il-metilenamino)-1H-pirazol-3(2H)-on (5) sentezi.....	32
3.2.2. Antioksidan deneyleri	33
3.2.2.1. ABTS ⁺⁺ radikal giderme deneyi	33
3.2.2.2. DPPH [*] serbest radikal giderme deneyi.....	33
3.2.2.3. İndirgenme gücü	33
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	35
4.1. Sentezlenen Schiff Bazlarının Fiziksel Özellikleri	36
4.2. Sentezlenen Schiff Bazlarının Karakterizasyonları	37
4.2.1. 4-(2-Piridilmetilen)amino-1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazol-on (1) karakterizasyonu	37
4.2.2. (E)-1,5-dimetil-4-((2-metil-1H-indol-3-il)metilenamino)-2-fenil-1H-pirazol-3(2H)-on (2) karakterizasyonu.....	37
4.2.3. (4Z)-4-((tiyofen-2-yl)metilenamino)-1,2-dihidro-2,3-dimetil-1-fenilpirazol-5-on (3) karakterizasyonu	38
4.2.4. (4E)-4-((1H-indol-3-yl)metileneamino)-1,2-dihidro-2,3-dimetil-1-fenilpirazol-5-on (4) karakterizasyonu	38
4.2.5. (E)-1,5-dimetil-2-fenil-4-(kinolin-2-il-metileneamino)-1H-pirazol-3(2H)-on (5) karakterizasyonu	39
4.3. Antioksidan aktivite sonuçları	40
4.3.1. ABTS ⁺⁺ radikal giderme sonuçları	40
4.3.2. DPPH [*] serbest radikal giderme sonuçları	41
4.3.3. İndirgenme gücü sonuçları.....	42
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
5.1 Sonuçlar	43
5.2 Öneriler	43
KAYNAKLAR	45
EKLER	55
ÖZGEÇMİŞ	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

°C	Santigrat derece
µg	Mikrogram
Hz	Hertz
mg/mL	Miligram/mililitre
MHz	Megahertz
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mmol	Milimol
nm	Nanometre
pH	Power of hydrogen (hidrojen gücü)
ppm	Milyonda bir kısım
δ	Kimyasal kayma
ν/cm ⁻¹	Dalga sayısı

Kısaltmalar

BHA	Bütünlenmiş Hidroksi Anilin
BHT	Bütünlenmiş Hidroksi Toluen
CDCl ₃	Dötero kloroform
CW	Devamlı Dalga
DCM	Diklorometan
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DPPH	1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
E.N.	Erime Noktası
EA	Etil Asetat
H	Hekzan
FT NMR	Fourier dönüşümlü Nükleer Manyetik Rezonans
IC ₅₀	Maksimum aktivitenin yarısını gösteren konsatrasyon
IR	Kızıl ötesi
MeOH	Metanol
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
TEA	Trietilamin
THF	Tetrahidrofuran
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
UV-VIS	Ultraviyole-Görünür Bölge
EtOH	Etanol

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. İmin reaksiyon denklemleri: a) birincil amin ile b) NH ₃ ile.....	4
Şekil 1.2. İmin reaksiyon denklemi. (E) ve (Z) izomeri.....	4
Şekil 1.3. Aromatik yapılı imin reaksiyon denklemleri.....	4
Şekil 1.4. Schiff bazı tepkime mekanizması.....	5
Şekil 1.5. Vitamin B ₆ ile aminoasitten imin oluşumu.....	6
Şekil 1.6. Schiff bazı indirgenmesi ile 2° amin oluşumu tepkime denklemi.....	6
Şekil 1.7. Schiff bazı indirgenmesi ile 3° amin oluşumu tepkime denklemi.....	7
Şekil 1.8. Antioksidanların sınıflandırılması.....	10
Şekil 1.9. ABTS ^{•+} radikal katyonu.....	12
Şekil 1.10. DPPH serbest radikal ile antioksidan reaksiyonu 1: DPPH serbest radikali, 2: DPPH indirgenmiş formu.....	12
Şekil 2.1. H ₂ L sentezi reaksiyon denklemi.....	14
Şekil 2.2. TMPOL, BMPOL, PMPOL sentezi reaksiyon denklemi.....	15
Şekil 2.3. 2-((merkaptofenil)imino)-1,2-difeniletan-1-ol sentezi reaksiyon denklemi.....	16
Şekil 2.4. H ₂ L ve Cu (II), Co (II), Ni (II), Zn (II) sentezi reaksiyon denklemi.....	17
Şekil 2.5. Schiff baz ligandı H ₂ L'nin ve H ₂ L metal (II) komplekslerinin (1-4) antibakteriyel aktivitesi.....	18
Şekil 2.6. 2-hidroksi-5-[(2-hidroksi-1-naftil) metilidenamino] benzoik asit (H ₃ L) sensörünün sentez yolu.....	18
Şekil 2.7. HL sentezi reaksiyon denklemi.....	20
Şekil 2.8. H ₁ -H ₇ Schiff bazları sentez yolları.....	21
Şekil 2.9. Schiff baz ve metal komplekslerinin sentetik elde etme yolu R= Glisin/Alanin/Valin M= Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II).....	24
Şekil 2.10. 1,4-diformilpiperazin bis (4-imino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on)..	25
Şekil 2.11. M(L)X ₂] komplekslerinin yapısı, burada M = Co(II), Ni(II) ve Cu(II) ve X = NO ₃ ⁻ ve Cl ⁻	25
Şekil 3.1. Schiff bazlarının süzülmesi.....	30
Şekil 4.1. 4-aminoantipirin türevi heterosiklik Schiff bazları için sentez şeması.....	35
Şekil 4.2. Bileşik 1-5 katı toz görünüşleri.....	36
Şekil 4.3. Trolox, BHT, BHA standartları ile 1-5 bileşiklerinin ABTS radikal giderme aktiviteleri.....	40

Şekil 4.4. Trolox, BHT, BHA standartları ile 1-5 bileşiklerinin DPPH serbest radikal giderme aktiviteleri.....41

Şekil 4.5. BHT, BHA standartları ile 1-5 bileşiklerinin indirgenme gücü aktiviteleri..42



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. H ₁ -H ₇ Schiff bazlarının ve BHA'nın DPPH serbest radikalini temizleme kapasiteleri (IC ₅₀).....	22
Çizelge 4.1. 1-5 Schiff bazlarının fiziksel özellikleri.....	36
Çizelge 4.2. Bileşik 1-5 ve standartların antioksidan aktivite değerleri.....	40



1. GİRİŞ

Günümüzde geniş uygulama alanları nedeniyle Schiff bazları büyük ilgi görmektedir. Schiff bazları azometin ($-C=N-$) fonksiyonel gruplarına sahip küçük moleküllerdir (Thota ve ark., 2019). İlk olarak Hugo Schiff tarafından sentezlenmiştir; birincil aminlerin aldehit veya ketonlarla olan kondenzasyon tepkimesi sonucu elde edilirler (Salehi ve ark., 2019; Chakraborty ve ark., 1994). Elektron verme kabiliyeti nedeniyle, Schiff bazları koordinasyon kimyası alanında yoğun olarak kullanılmaktadırlar (Reddy ve ark., 2011). Schiff bazları elektrominesans etkileri (Burlov ve ark., 2018), floresan özellikleri (Satapathy ve ark., 2019), doğrusal olmayan optik özellikler (Mohan ve ark., 2019), kemosensör (Zhang ve ark., 2019) gibi çok çeşitli uygulamaları ortaya çıkaran en yaygın kullanılan organik bileşikler arasındadır. Schiff bazı kompleksleri, birçok organik dönüşüm için önemli katalitik faaliyetler ortaya koymaktadır (Das ve Linert, 2016). Esnek ve stero-elektronik yapılar nedeniyle, çoğu Schiff bazları, çoğu geçiş metaliyle stabil kompleksler oluşturmak için çekici ligantlardır (Clarke ve Storr, 2014). Metal Schiff baz kompleksleri, kimyasal ve fiziksel özellikleri bakımından ve çok sayıda bilimsel alandaki geniş uygulama alanlarından dolayı büyük ilgi alanı haline gelen bir bileşikler sınıfıdır (Zhang ve ark., 2018). Metal iyonları bu bileşikler ile güçlü bağlanma yeteneğine sahiptir (Gondia ve Sharma, 2019). Kükürt içeren Schiff bazlarının metal kompleksleri, antitümör, antibakteriyel ve antiviral özelliklerinden dolayı büyük ilgi görmüştür. Schiff bazı ve kompleksleri aktif gruplarına göre değişken uygulamalara sahiptir. Endüstriyel uygulamalarda; farmakoloji, biyolojik aktiviteler, antimikrobiyal, antibakteriyel, antikanser aktiviteleri ve metalik enzim preparatları vardır (Taha ve ark., 2019). Schiff bazlarının ve metal komplekslerinin biyolojik sistemlerde güçlü farmakolojik aktif bileşikler olarak etki ettiği bulunmuştur (Pervaiz ve ark., 2019). Ayrıca Schiff bazları ve metal kompleksleri, tıbbi ve farmasötik alanlarda, antiinflamatuvar (Kumar ve ark., 2016; Sondhi ve ark., 2006; Ali ve ark., 2019), analjezik (Sondhi ve ark., 2006; Chinnasamy ve ark., 2010), antimikrobiyal (Kumar ve ark., 2016; Adam ve Elsayy, 2018; Sumrra ve ark., 2018), antioksidan (Adam ve Elsayy, 2018; Sumrra ve ark., 2018; Pasa ve ark., 2019), antifungal (Sumrra ve ark., 2018), DNA bağlanması (Adam ve Elsayy, 2018; Dehkhodaei ve ark., 2018), antitüberküler (Kirubavathy ve ark., 2017; Aboul-Fadl ve ark., 2003), antikanser (Dehkhodaei ve ark., 2018; Ali ve ark., 2012), antelmintik (Avaji

ve ark., 2009), insülin arttırıcı özellikler (Mukherjee ve ark., 2011) ve benzerleri gibi çeşitli biyolojik etkileri nedeniyle önem kazanmıştır (Raouf ve ark., 2019).

Reaktif oksijen türleri (ROS) oksidatif metabolizma sırasında üretilen serbest radikallerdir. ROS, nükleik aside, lipidlere, proteinlere, çoklu doymamış yağ asitlerine ve karbonhidratlara saldırabilir ve protein değişimi, fonksiyon bozukluğu, enzimatik inaktivasyon ve DNA suşlarının kopması gibi oksidatif hasara yol açabilecek oksidasyonlarını indükleyebilir. Bu nedenle, ROS hücrenel bileşenler tarafından temizlenmelidir. Bir antioksidan, diğer moleküllerin oksidasyonunu inhibe edebilir veya geciktirebilir. Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu inhibe edebilir ve ayrıca işleme ve depolama aşamasında gıda ve farmasötik ürünlerin bozulmasına yol açan lipit peroksidasyonunu geciktirebilir. Antioksidanlar insan vücudunu ROS'tan koruyabilir. Antioksidanlar, gıdaların bozulmasına neden olan radikal zincir reaksiyonlarını önlemek için gıdalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Erenler ve ark., 2017; Erenler ve ark., 2016; Erenler ve ark., 2014).

Bu çalışmada 4-aminoantipirinden başlanarak bazı heterohalkalı aldehitler kullanılarak beş adet Schiff bazı sentezlendi. 4-Aminoantipirin başlangıç maddesi 2-piridin karboksialdehit, 2-Metilindol-3-karboksialdehit, 2-Tiyofen karboksialdehit, İndol-3- karboksialdehit ve 2-Kinolin karboksialdehit ile ayrı ayrı metanol içerisinde reaksiyona sokularak beş adet heterohalkalı Schiff bazı sentezlendi. Sentez prosedürü klasik yöntemden farklı olarak, aldehit reaksiyon karışımına azar azar 2 saat süreyle eklendi ve bir gün süreyle riflaks edildi. Böylece aldehitin heterohalkasından kaynaklı yan ürün oluşumu engellenmiş oldu. Elde edilen ürün karışımları oda sıcaklığına getirilip vakum pompası altında süzöldükten sonra soğuk metanol ile yıkandı ve kurutuldu. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve FTIR ile aydınlatıldı. Sentezlenen Schiff bazlarının antioksidan aktivitelerine, ABTS⁺ radikal katyonu giderme yöntemi, DPPH[•] radikal giderme yöntemi ve indirgenme gücü yöntemi ile bakıldı.

1.1. Schiff Bazları Genel Bilgiler

Schiff bazları, ilk olarak 1864'te Hugo Schiff tarafından rapor edildi; bir primer aminin bir aktif karbonil bileşiği ile kondenzasyon sonucu oluşan ve genellikle asit, baz katalizörü veya ısı altında gerçekleşen azometin grubu (-HC=N-) içeren bileşiklerdir (Anacona ve Pineda, 2016). Schiff bazları, hazırlanma kolaylıkları, yapısal çeşitlilikler,

yapılarında sterik ve elektronik kontrolleri hafiflettiği için faydalı şelatörlerdir (Eman, 2016). Schiff bazları azot ve diğer donörler gibi potansiyel bölgelere sahiptir ve kararlıdır; birçok alandaki uygulamaları bundan dolayıdır (Abu-Khadra ve ark., 2016). “Ayrıcalıklı ligandlar” olarak kabul edilirler ve çok yönlü sentezleri ve ortak solventlerde iyi çözünürlükleri nedeniyle en yaygın şekilde kullanılırlar (Ummer ve ark., 2016). Azometin türevlerinde, C=N bağlantısı biyolojik aktivite için esastır. Azometin azot atomu, bileşenlerin oluşumunda rol oynayabilir ve normal hücre işlemlerine müdahale edebilir (Shanty ve ark., 2017).

1.2. Schiff Bazlarının Kullanım Alanları

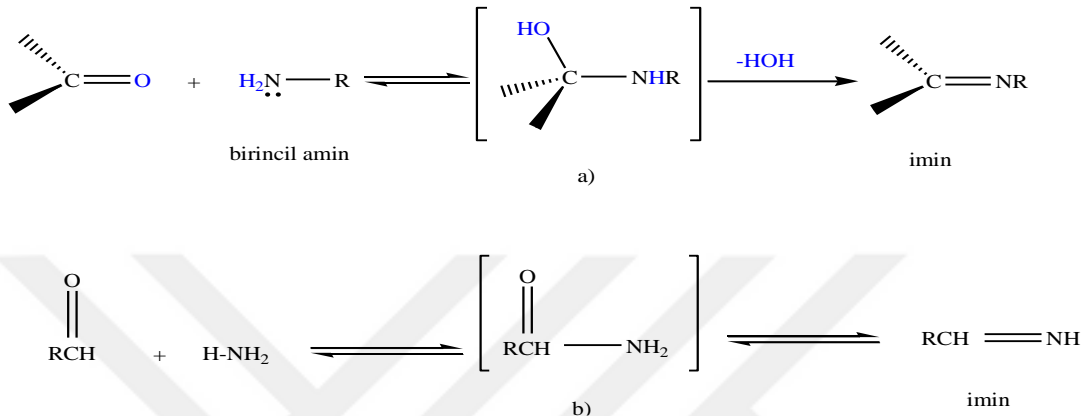
Schiff bazları, çeşitli biyolojik, farmakolojik, antitümör aktiviteleri nedeniyle tıbbi inorganik kimyada yaygın olarak kullanıldığı için inorganik kimyacılar için çok önemli bir malzemedir. Schiff bazları biyomimetik modelleme uygulamalarında, moleküler mıknatıs moleküllerini tasarlamada ve sıvı kristaller açısından çok büyük önem kazanmıştır (Nath ve Saini, 2011). Bir azol halka sistemi ve fenol türevleri içeren heterosiklik yapı iskelelerinin, antifungal (Grace ve ark., 2015), antioksidan (Abd-Elzaher ve ark., 2016), antibakteriyel (Shuvaev ve ark., 2010), antitümör (Pandey ve ark., 2011), anti-enflamatuar (Chandramouli ve ark., 2012) ve antipiretik uygulamalar (Chinnasmy ve ark., 2010) gibi geniş bir biyolojik uygulama yelpazesine sahip olduğu bilinmektedir. Schiff bazları genellikle mükemmel şelatlama ajanlarıdır. Schiff bazları ayrıca katalizörler, organik sentezdeki ara maddeler, boyalar (Abuamer ve ark., 2014), pigmentler, polimer stabilizatörler ve korozyon inhibitörleri (Sunitha ve ark., 2012) olarak kullanılır (Shanty ve ark., 2017). Al-Amiery ve ark., (2012), Thangadurai ve ark., (2002) ve Kadhum ve ark., (2011) atıfta bulunarak Schiff'in baz kompleksleri, sentetik ve doğal oksijen taşıyıcıları ile ilgili metal komplekslerinin tasarlanmasında önemli bir rol oynadığını belirtmiştir.

1.3. Schiff Bazlarının Sentezi

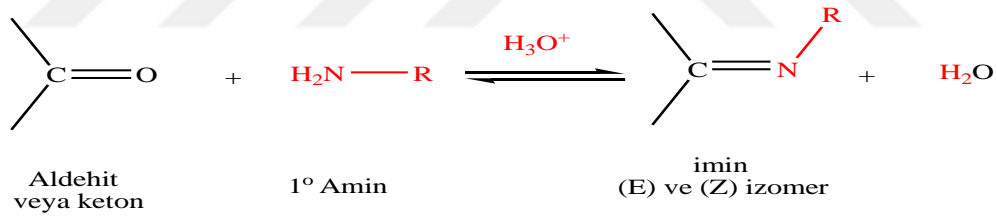
NH_3 (amonyak), bazı bileşikler ve aminlerin yapısındaki azot atomlarında ortaklaşmamış elektron çifti bulunur ve bu bileşikler karbonil karbonuna karşı nükleofil olarak davranırlar. Amonyak veya birincil aminler aldehit veya ketonlardaki karbonil karbonuna nükleofil olarak katılırlar, sonra proton kaybederler ve oksijene proton

katılır. H₂O ayrılmasıyla imin de denilen Schiff bazı oluşur. Amonyak ile elde edilen schiff bazıları birincil aminlerle elde edilenlere oranla daha kararsız olup bekletildiklerinde polimerleşirler (Graham Solomons ve ark., 2016; Fessenden ve ark., 2001; Hart ve ark., 2011; Graham Solomons ve Fryhle, 2002; Yıldırım, 2014).

Şekil 1.1. İmin reaksiyon denklemleri: a) birincil amin ile b) NH₃ ile

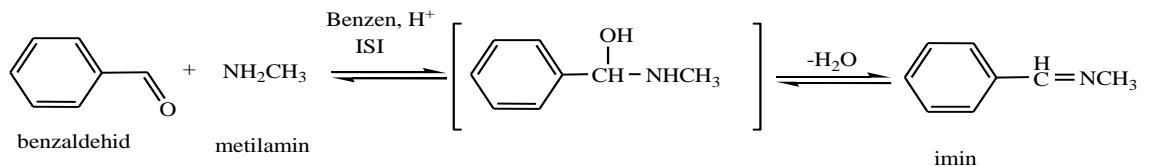


Ayrıca asit katalizinde birincil aminlerin aldehit veya ketonlarla oluşturduğu iminler (E) ve (Z) izomerleri karışımıdır.



Şekil 1.2. İmin reaksiyon denklemleri. (E) ve (Z) izomeri

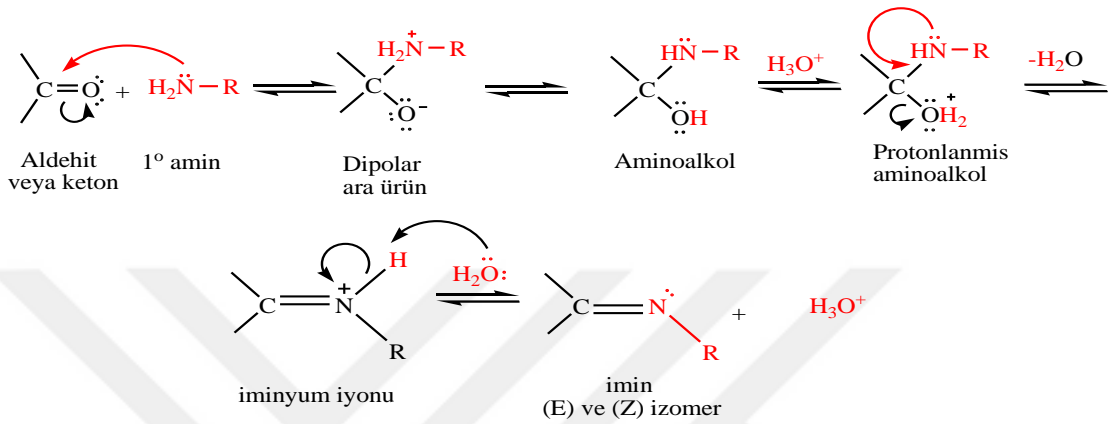
Aromatik yapıya sahip aldehitler ve aril aminler daha dayanıklı Schiff bazıları (iminler) oluştururlar (Fessenden ve ark., 2001).



Şekil 1.3. Aromatik yapılı imin reaksiyon denklemleri

1.4. Schiff Bazı Tepkime Mekanizması

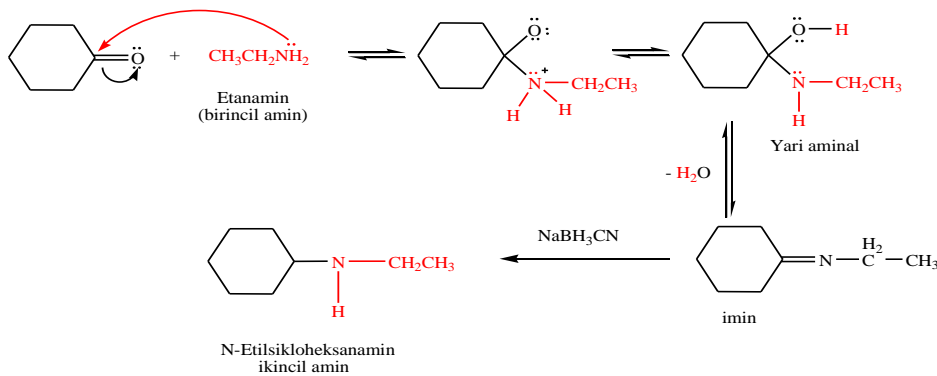
Katılma-ayırılma tepkimesi olup pH 4 ve 5 arasında en hızlı şekilde gerçekleşir. Daha yüksek ve daha düşük pH'larda tepkime oldukça yavaştır. Tepkime mekanizması aşağıdaki gibidir (Graham Solomons ve ark., 2016; Graham Solomons ve Frhyhle, 2002).



Şekil 1.4. Schiff bazı tepkime mekanizması

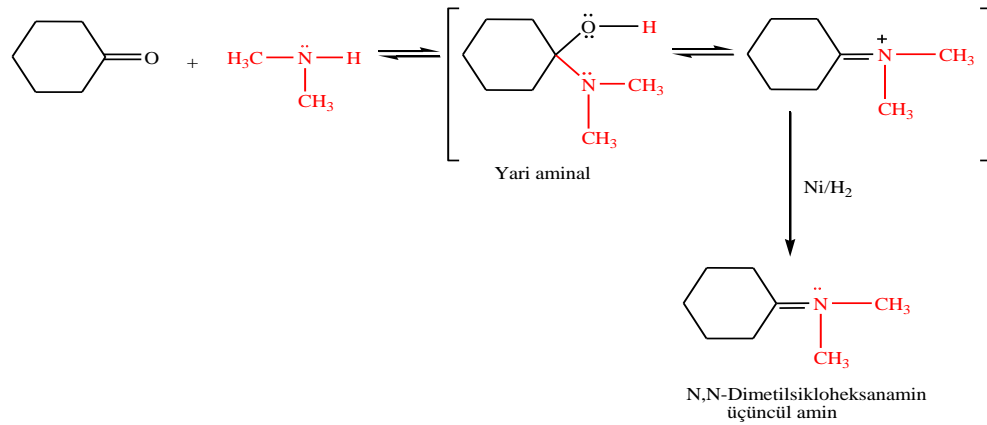
1.5. Schiff Bazların İndirgenmesi

Schiff bazları indirgenğinde 1°, 2° ve 3° aminler elde edilebilir. Ancak bunun oluşması için Schiff bazlarını oluşturan birincil aminler veya amonyak ile aldehit veya ketonun indirgen maddelerle aynı anda tepkime ortamında olması gerekir. Tepkime yarı aminalin (yarı-asetala benzer) ya da iminin doğrudan indirgenmesi ile gerçekleşir. İndirgen olarak katalizör/hidrojen (Ni/H₂) ya da güçlü indirgen olan sodyum siyanoborhidrür (NaBH₃CN) veya lityum siyanoborhidrür (LiBH₃CN) kullanılır (Yıldırım, 2014).



Şekil 1.6. Schiff bazı indirgenmesi ile 2° amin oluşumu tepkime denklemi

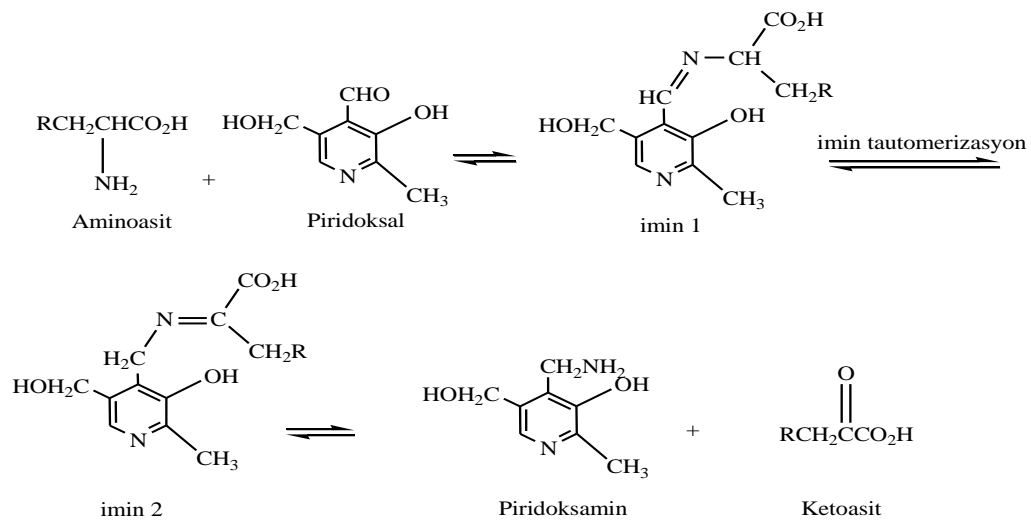
Eğer ikincil amin kullanılmış olsaydı yarı-aminalden sonra iminyum iyonu oluşacaktı ve üçüncül amin elde edilecekti.



Şekil 1.7. Schiff bazı indirgenmesi ile 3° amin oluşumu tepkime denklemi

1.6. Schiff Bazların Biyolojik Önemi

Aldehit ve ketonlarla tepkimeye giren enzimler birçok kez -NH₂ grubunu kullanırlar. Bu biyokimyasal tepkimelerde çoğu zaman Schiff bazı oluşmasına neden olur (Graham Solomons ve ark., 2016). Schiff bazları proteinlerin yapı taşları olan amino asitlerin (2-aminokarboksilli asitler gibi) biyolojik dönüşümlerinde önemli bir yere sahiptirler. Piridoksal ve piridoksaminin (Vitamin B₆ türevleri) birbirine dönüşümlerine yardımcı olurlar. Aminoasitlerin katabolizmaları sonucu oluşan bu dönüşümlerde Schiff bazları önemli ara ürünlerdir. Bu dönüşümler aşağıdaki gibidir (Vollhardt ve Schore, 2011).



Şekil 1.5. Vitamin B₆ ile aminoasitten imin oluşumu

1.7. İnfrared (IR) Spektroskopisi

Titreşim spektroskopisi de denilen infrared adsorpsiyon spektroskopisinde spektrumlar cihaz ve uygulama alanları bakımından üç bölgeye ayrılır:

1. Yakın İnfrared Bölgesi: (780-2500 nm). Endüstriyel ve zirai maddeler ile proses kontrolündeki nicel analizlerde kullanılır.
2. Orta İnfrared Bölgesi: (2500-50000 nm). Atmosferik kirleticilerin ve gazların bileşiminin belirlenmesinde kullanılan girişim filtreli fotometrelerde kullanılır. Organik yapı tayinlerinde ve karmaşık numunelerin nicel analizlerinde kullanılır.
3. Uzak İnfrared Bölgesi: (50000-1000000 nm). Kullanım alanı sınırlıdır.

İnsanlardaki parmak izi gibi her maddenin kendine has bir spektrumu vardır. Her bakımdan iki maddenin spektrumu aynı olamaz. Ancak optik izomerler istisnadır. Optik izomerlerin infrared spektrumları aynıdır (Skoog ve ark., 2000; Gündüz, 2012).

1.8. Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

Nükleer manyetik rezonans spektroskopisinin teorik temelleri ilk olarak 1924 yılında W. Pauli tarafından atılmıştır. Pauli'ye göre bazı atomik çekirdekler spin özelliğinden dolayı manyetik alana sahiptir. Manyetik alanda bu spinler enerji düzeylerine yarılr. Bu teori on yıl sonra deneylerle ispatlandı. Ancak ilk defa Felix Bloch ve Edward Purcell 1946 yılında birbirinden bağımsız olarak çekirdeklerin elektromanyetik ışınları absorladığını gösterdiler. Devamlı dalga (CW) veya frekans taramalı, Pulsu veya Fourier dönüşümlü (FT NMR) spektrometre olmak üzere iki türlü NMR çalışmaları vardır. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) maddelerdeki iki seviye arasındaki enerji farkını ölçmek için geliştirilmiş bir metotlar topluluğudur. NMR spektrumları bazı atom çekirdeklerinin elektromagnetik ışınmayı radyo dalgaları bölgesinde soğurması sonucu oluşur. NMR spektroskopisi biyokimyasal moleküllerin, organik maddelerin, koordinasyon bileşikleri yapılarının aydınlatılmasında, elementel analizde ve kantitatif (karboksilik asitler, olefinler, aldehytler, asetilenik hidrojenler, amidler, fenollerdeki ve alkollerdeki hidroksil grupları ve aminler gibi) tayinlerde kullanılır. Bundan dolayı inorganik, biyokimya ve organikçiler tarafından çok kullanılır. ^1H NMR ve ^{13}C NMR ölçümleri birbirini

tamamlar. Bunları birbirinden ayrı düşünmek olamaz (Skoog ve ark., 2000; Balcı, 2004; Erdik, 2008; Gündüz, 2012).

1.9. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasında potansiyel olarak hasara neden olan bir dengesizlik olarak tanımlanır. Oksidatif stres, hücrelere ve dokulardaki lipitlere, proteinlere, enzimlere, karbonhidratlara ve DNA'ya zarar verebilir, bu da DNA, enzimler ve yapısal proteinler gibi moleküllerin zar hasarı, parçalanması veya rastgele çapraz bağlanmasıyla sonuçlanabilir ve hatta DNA parçalanması ve lipid peroksidasyonu ile indüklenen hücre ölümüne yol açabilir. Oksidatif stresin bu sonuçları, kanser, nörodejeneratif bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve otoimmün bozuklukların gelişiminde moleküler temeli oluşturur (Ratnam ve ark., 2006; Sies, 1997; Beckman ve Ames, 1998).

Dış kaynaklı faktörler ya da metabolik yollar sonucu vücutta oluşan hidroksil radikali (OH^\cdot), hidrojen peroksit (H_2O_2) süperoksit anyonu ($\text{O}_2^{\cdot-}$) gibi reaktif oksijen türleri (ROS) ile enzimatik ya da enzimatik olmayan antioksidan bileşikler arasındaki dengesizlik oksidatif strese neden olur (Yavaşer, 2011). ROS üretimi ve nötralizasyonu ile antioksidanlar arasındaki denge çok hassastır ve eğer bu denge ROS'un aşırı üretimine meyilli ise, hücreler oksidatif stresin sonuçlarına maruz kalmaya başlar (Carocho ve Ferreira, 2013; Wiernsperger, 2003).

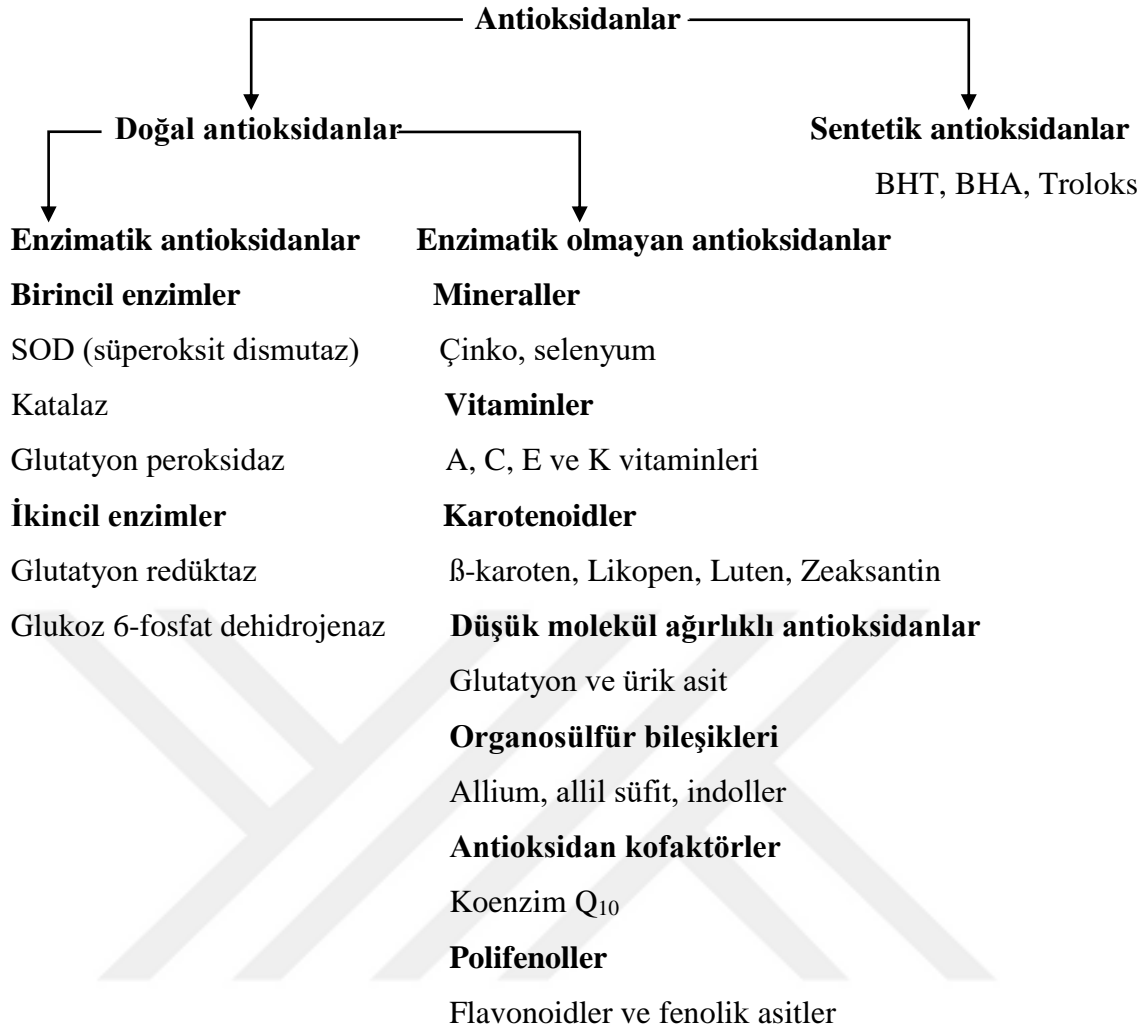
Serbest radikaller, eşleşmemiş elektronlar içeren yüksek oranda reaktif moleküller veya kimyasal türlerdir (Ratnam ve ark., 2006; Sies, 1997). Ayrıca serbest radikaller düşük aktivasyon enerjisine sahip, kısa ömürlü ve küçük moleküller olarak tanımlanır. Küçük boyutlu olmaları hücre membranlarından kolaylıkla geçmelerini sağlar (Yavaşer, 2011; Jensen, 2003). Sigara, çevresel kirlenmeler, radyasyon, ilaçlar, böcek ilaçları, endüstriyel çözücüler ve ozon gibi dış etkenler serbest radikallerin oluşmasında önemli rol oynar (Carocho ve Ferreira, 2013; Lobo ve ark., 2010). Serbest radikallerin kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, yaşlanma ve diğer hastalıklardaki rolünün keşfi, yeni bir sağlık paradigması vaat eden tıbbi bir devrime yol açtı (Ratnam ve ark., 2006).

1.10. Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest radikallere karşı koyan ve bunların neden olduğu hasarı önleyen maddelerdir. Bunlar, biyolojik hedeflerle reaksiyona girmeden önce onları parçalayarak, zincir reaksiyonlarını önleyerek veya oksijenin yüksek reaktif ürünlere aktivasyonunu önleyerek oksidanlardan kaynaklanan olumsuz hasarı büyük ölçüde azaltabilir (Ratnam ve ark., 2006; Azzi ve ark., 2004). İnsan antioksidan savunmasında çeşitli maddeler önemli rol oynar. Bunlar: süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz gibi enzimatik temizleyiciler, ürate, askorbat, glutatyon ve flavonoidler gibi hidrofilik temizleyiciler, tokoferoller, karotenoidler ve ubikinol gibi lipofilik radikal temizleyicileri, glutatyon redüktaz, dehidroaskorbat redüktazda bulunan ve okside olmuş molekülleri tekrar eski formlarına dönüştüren enzimler ve NADPH (Nikotinamit Adenin Dinükleotit Fosfat)'nin yenilenmesini sağlayan glikoz-6-fosfat dehidrojenazdır. Hastalık koşullarında, ROS'a karşı savunma zayıflar, hasar görür ve oksidan yükü artar. Dolayısıyla insan antioksidan savunma sistemi diyet antioksidanları olmadan eksik kalır. Bu gibi durumlarda, oksidatif stresin zararlı sonuçlarını telafi etmek için harici antioksidan tedariki esastır. Bunlar: bitki ve gıdalarla alınan bazı vitaminler, askorbik asit, lipoik asit, polifenoller ve karotenoidler gibi doğal antioksidanlar ile sentetik antioksidanlardır (Ratnam ve ark., 2006). Sentetik antioksidanlar gıda oksidasyonunu, özellikle de yağ asitlerinin önlenmesi amacıyla gıdalara çok az ilave edilir ve gıdaların raf ömrünü uzatır. Bazı çalışmaların aksini göstermesine rağmen, bugün neredeyse tüm işlenmiş gıdalardaki sentetik antioksidanların güvenli olduğunu belirten çalışmalar vardır (Carocho ve Ferreira, 2013).

1.10.1. Antioksidanların sınıflandırılması

Antioksidanlar doğal ve sentetik antioksidanlar olarak iki gruba ayrılırlar. Doğal antioksidanlar ise iki ana grupta, yani enzimatik (endojen) ve enzimatik olmayan (eksojen) antioksidanlar olarak sınıflandırılabilir. Antioksidanların ayrıntılı sınıflandırılması aşağıdaki gibidir: (Ratnam ve ark., 2006).



Şekil 1.8. Antioksidanların sınıflandırılması

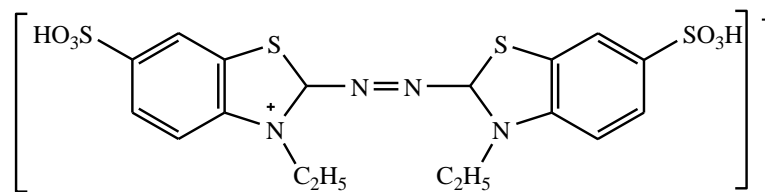
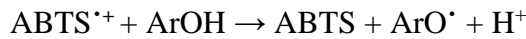
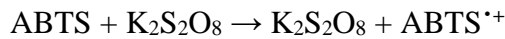
1.10.2. Antioksidan analiz yöntemleri

Toplam antioksidan kapasite ölçüm yöntemleri, hidrojen atomu transfer (HAT) analiz yöntemleri ve elektron transfer (ET) analiz yöntemleri olmak üzere ikiye ayrılır. HAT analiz yöntemlerin birçoğu azobileşiklerin bozulması ile oluşan peroksil radikalleri için antioksidan ve substratın rekabetine dayanan yarışmacı reaksiyonlardır. HAT analiz yöntemleri Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi (ORAC) Yöntemi, Toplam Radikal Yakalayıcı Parametre (TRAP) Yöntemi ve Krosin Beyazlatma Yöntemleri olarak sınıflandırılır. Elektron transfer (ET) analiz yöntemlerinin temeli renk değişimine dayanır. Yani antioksidanın oksidantı indirgeme gücünü renk değişimi ile ölçer. ET analiz yöntemleri ise Toplam Oksiradikal Söndürme Kapasite (TOSC) Yöntemi, Diklorofloresin-diasetat (DCFH-DA) Yöntemi, Cu(II) İyonu İndirgeyici

Antioksidan Kapasite (CUPRAC) Yöntemi, 2,2-Difenil-1-pikrihidrazil (DPPH) Radikal Söndürücü Kapasite Yöntemi, Troloks Eşiti Antioksidan Kapasite (TEAC veya ABTS) Yöntemi ve Demir (III) İyonu İndirgeyici Antioksidan Gücü (FRAP) Yöntemi olarak sınıflandırılır (Okan ve ark., 2013; Albayrak ve ark., 2010; Somogy ve ark., 2007). Biz burada sadece TEAC veya ABST yöntemi, DPPH radikal söndürücü kapasite yöntemi, ve FRAP yöntemlerine değineceğiz.

1.10.2.1. TEAC veya ABST yöntemi

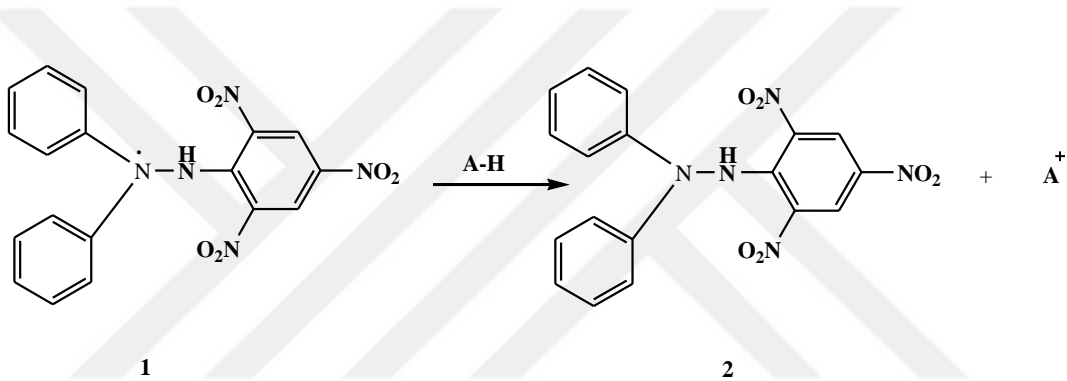
Gıda örneklerinin antioksidan kapasitelerinin belirlenmesi için yaygın olarak kullanılan TEAC yöntemini ilk olarak Miller ve arkadaşları geliştirmiştir. (Albayrak ve ark., 2010; Lichtenthaler ve ark., 2003; MacDonald-Wicks ve ark., 2006; Prior ve Cao, 1999; Huang ve ark., 2005). ABST yöntemi 660, 734 ve 820 nm’de maksimum olan karakteristik absorpsiyon spektrumu gösteren ABST^{•+} radikal katyon absorpsiyonunun antioksidan tarafından inhibisyonuna dayanmaktadır (Albayrak ve ark., 2010; Prior ve Cao, 1999). Orijinal yöntemde H₂O₂ (hidrojen peroksit) ile metmiyoglobinin aktivasyonu sonucu ferrilmiyoglobin oluşur. Bu bileşik daha sonra ABTS’den ABTS^{•+} radikal katyonunun oluşmasına neden olur. ABTS yönteminde test edilecek örnek ABTS^{•+} radikal katyonları oluşmadan önce eklenir. Re ve arkadaşları tarafından modifiye edilen bu yöntemde ABTS ile potasyum persülfat reaksiyona sokulur ve mavi/yeşil renkte ABTS^{•+} radikal katyonu oluşur. Daha sonra sisteme antioksidan ilave edilir. ABTS^{•+} radikal katyon oluşum mekanizması ve antioksidan ilavesi ile oluşan reaksiyon mekanizması aşağıdaki gibidir (Yavaşer, 2011; Apak ve ark., 2007).



Şekil 1.9. ABTS^{•+} radikal katyonu

1.10.2.2. DPPH serbest radikal söndürücü kapasite yöntemi

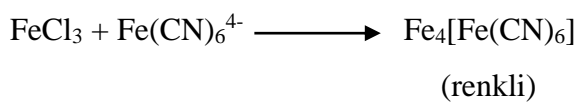
Bir çok araştırmacı tarafından yaygın olarak kullanılan bu yöntem ile bitkiler ve gıdalardan elde edilen ekstratlar ya da bileşiklerdeki serbest radikal söndürücü aktivite belirlenir. Bu yöntem şu şekilde gerçekleşir: DPPH molekülündeki serbest bir elektronun yer değiştirmesi sonucu menekşe rengi oluşur. Bu formda antioksidan ile karıştırıldığı zaman koyu menekşe rengin kaybı ile indirgenmiş form oluşur. Bu reaksiyonda DPPH serbest radikale antioksidan (A-H) tarafından H (proton) transferi 517 nm'de absorbanın azalmasına neden olur. Bu işlem görünür alanda spektrofotometre ile absorban sabitlenene kadar izlenir (Albayrak ve ark., 2010; Lichtenthaler ve ark., 2003; Scalzo, 2008).



Şekil 1.10. DPPH serbest radikal ile antioksidan reaksiyonu. 1: DPPH serbest radikali, 2: DPPH indirgenmiş formu

1.10.2.3. FRAP yöntemi

Fe^{3+} iyonunun Fe^{2+} iyonuna indirgenmesine dayanan bir yöntemdir. İndirgenme düşük pH'ta gerçekleşir ve renk değişimi olur. Renk değişimi sırasında 700 nm'de absorban ölçülmesi ile antioksidan kapasitesi belirlenir (Albayrak ve ark., 2010; Yılmaz, 2012).



Antioksidan ne kadar güçlü indirgense oluşan renkli kompleksin konsantrasyonu da bir o kadar yüksektir. Dolayısıyla absorbans ile indirgenme gücü doğru orantılıdır.

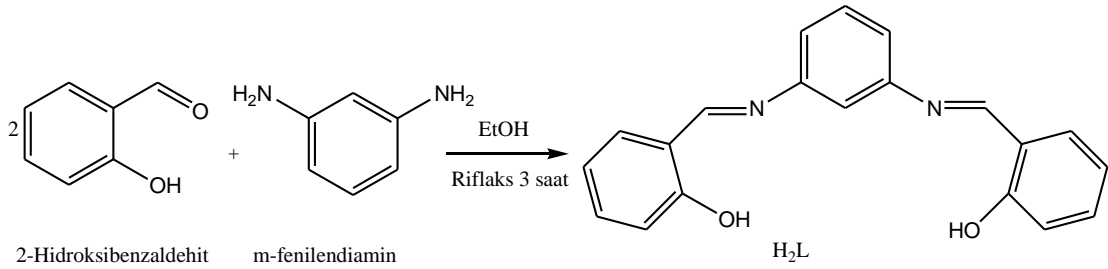


2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Literatür Araştırması

2.1.1. Genel Schiff bazları ve metal kompleksleri

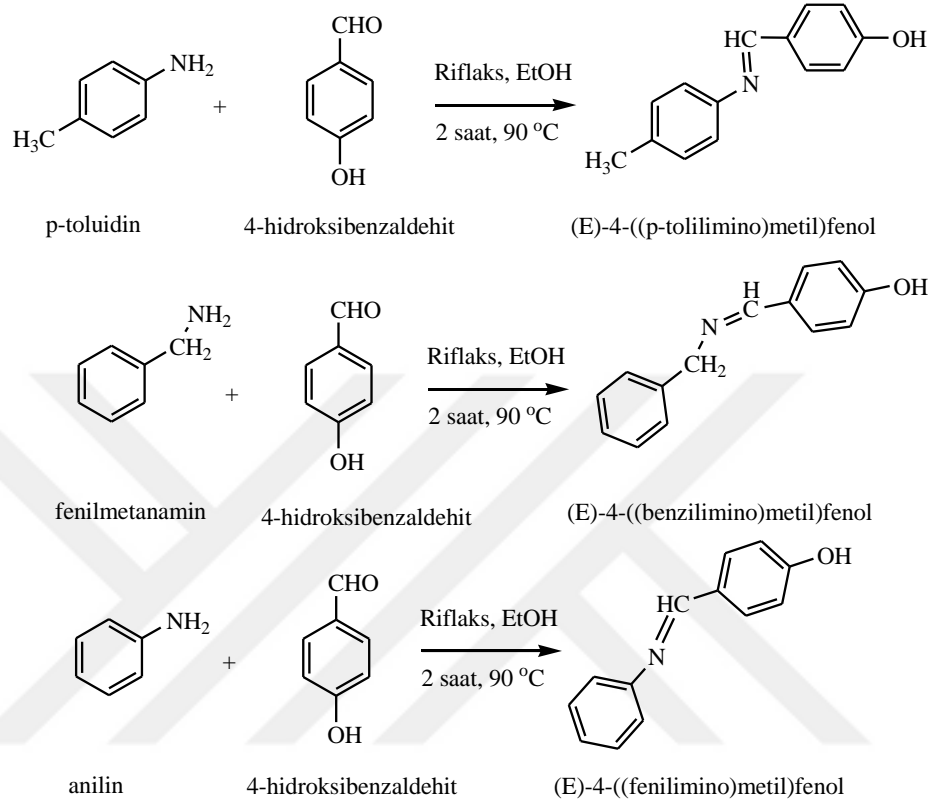
Mohamed ve ark. (2019): 2-hidroksibenzaldehit ve m-fenilendiamin ayrı ayrı etanolde çözüldü. 2-hidroksibenzaldehit çözeltisi reflaks edilen m-fenilendiamin çözeltisine damla damla ilave edildi ve 3 saat süre ile reflaks edildi. Oluşan turuncu katılar yeniden kristalize edildi, vakum altında süzöldü ve dietileter ile yıkandı. Elde edilen yeni Schiff bazı (H₂L) verimi % 52.33 olup E.N. 130 ° C'dir. Rengi ise sarımsı yeşildir. H₂L'den başlanarak Cr (krom), Mn (mangan), Fe (demir), Co (kobalt), Ni (nikel), Cu (bakır), Zn (çinko) ve Cd (kadmiyum) metal kompleksleri de sentezlendi. Bunların antibakteriyel aktivitelerine bakıldı. Hazırlanan bileşiklerin patojenik bakterilere karşı taranan antibakteriyel çalışmaları, bu bileşiklerin seçici antibakteriyel aktivite gösterdiğini kanıtlamıştır. Komplekslerin serbest ligandlarına göre daha aktif olduğu ispatlanmıştır. Bu, antibakteriyel aktivitede koordinasyonla bir artış anlamına gelir.



Şekil 2.1. H₂L sentezi reaksiyon denklemi

Elemike ve ark. (2019): 4-hidroksibenzaldehit ile 4-metilanilin, fenilmetanamin ve anilin ayrı ayrı etanol içinde (2-3 damla asetik asit ilave edilerek) 90 °C'de 2 saat boyunca reflaks edildi. Böylece üç yeni Schiff bazı elde edildi: (E)-4-((p-tolilimino)metil)fenol (TMPOL) (%59,25 verim), (E)-4-((benzilimino)metil)fenol (BMPOL) (%59,41 verim), ve (E)-4-((fenilimino)metil)fenol (PMPOL) (%17,04 verim). Sentezlenen Schiff bazları diklorometan (DCM), etanol ve kloroform içinde çözüldü, fakat suda çözünmedi. BMPOL ve TMPOL izomerlerdir ve PMPOL'in düşük

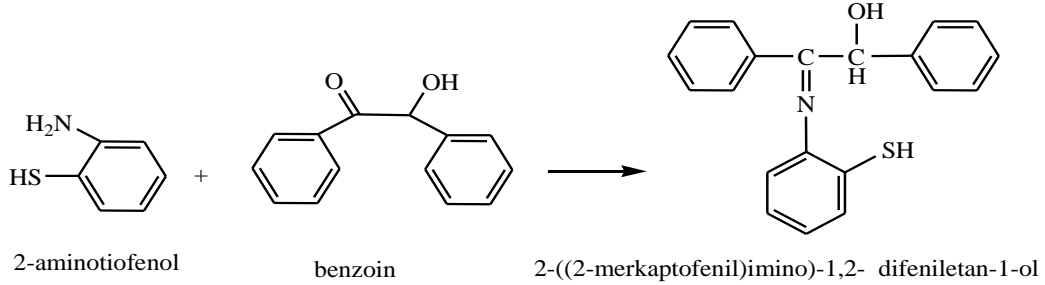
verimine kıyasla neredeyse aynı ılımlı verimi verdi. Elde edilen Schiff bazlarının yapıları FTIR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR ile aydınlatıldı. Korozyon etkilerine bakıldı. BMPOL ve TMPOL'un daha iyi anti-korozyon performansı, diğer faktörlerin yanı sıra sırasıyla bir metilen grubu ve metil alkil zincirinin varlığına bağlanabilir.



Şekil 2.2. TMPOL, BMPOL, PMPOL sentezi reaksiyon denklemi

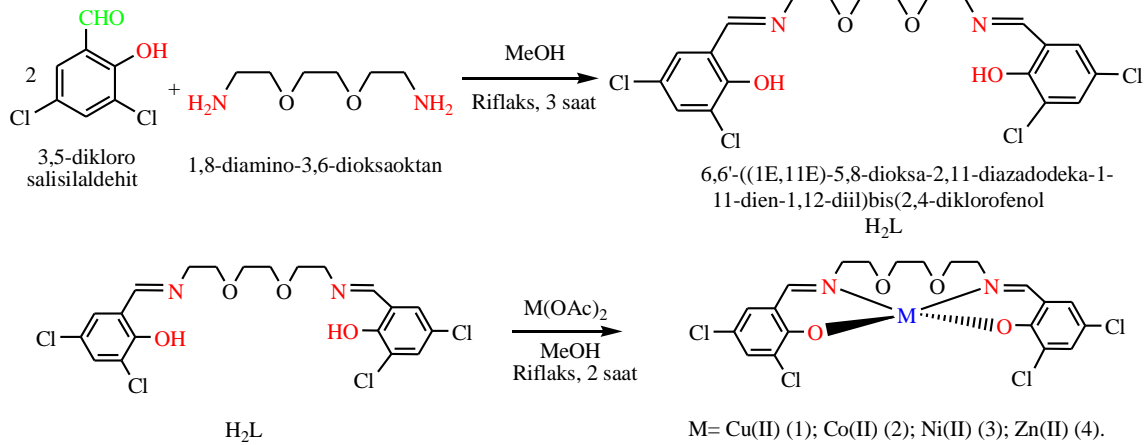
Taha ve ark. (2019), Vinay Kumar ve ark.'nın, (2017) sentez yolunu izleyerek etanoik asitte çözdükleri benzoin ve 2-amino tiyofenol çözeltilerini karıştırıp 4 saat riflaks ettikten sonra oluşan ürünü süzüp, birkaç kez etanol ve dietileter ile yıkadı. % 80.99 verimle elde edilen 2-((2-merkapt)imino)-1,2-difeniletan-1-ol Schiff bazı ligandı ile etanoik asitte çözülen $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CdCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, ve $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tuzlarının çözeltileriyle ayrı ayrı 1/1 oranlarında 2 saat süre ile riflaks edilerek metal kompleksleri sentezlendi. Schiff bazı ve kompleksleri elementel analiz, ^1H NMR, IR, kütle spektroskopisi, UV-VIS spektrumları, termal analiz, iletkenlik ölçümleri ve manyetik momentler ile tanımlandı. Serbest ligandın farklı ağır metalleri uzaklaştırma kabiliyetini incelendi. Cd (II) kompleks sing MTT (Hücre Proliferasyonu Ölçüm Yöntemi) yönteminin sitotoksosite etkisi, Vero, Caco-2 (epitel hücre) ve MCF-7 hücreleri üzerinde serbest ligandın kendisinden daha belirgin bir toksik olmayan

davranış ve daha yüksek hücre canlılığı sergiledi. Sitotoksosite sonuçları, Cd (II) kompleksinin Vero, Caco-2 ve MCF-7 hücreleri için antikanser ajan olarak kullanılmasının güvenli olabileceğini ortaya koydu. Farmakolojik aktivitesi incelenerek yeni ve seçici antikanser tespit edilebildi.



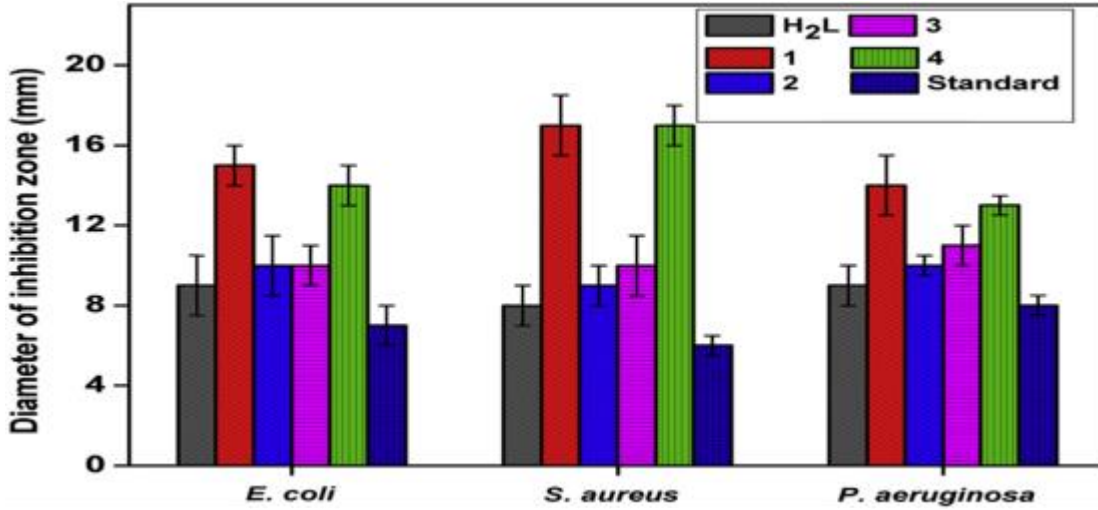
Şekil 2.3. 2-((merkaptofenil) imino)-1,2-difeniletan-1-ol sentezi reaksiyon denklemi

Amali ve ark. (2019): 1,8-diamino-3,6-dioksaoktan metanol içinde çözüldü ve ısıtıcı-karıştırıcı cihazı üzerine bırakılıp karıştırıldı. Bu çözeltiye 2 katı kadar 3,5-dikloro salisilaldehit damla damla ilave edilip 3 saat riflaks edildi. Daha sonra reaksiyonun tamamlanması TLC ile takip edildi ve reaksiyon karışımından elde edilen ürün etil asetat ile ekstre edilip organik tabaka buharlaştırılarak istenen ürün (Schiff baz ligand H₂L) sarı renkli katı olarak elde edildi. Son olarak, sarı renkli katı ürün soğuk metanolde yıkandı, susuz CaCl₂ üzerinde vakumda kurutuldu. Bütün metal-II ((Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II)) kompleksleri 1-4 olarak numaralandırıldı. Schiff bazı ve metallerin asetat tuzları 1/1 oranlarında karıştırılarak 2 saat boyunca riflaks edildi ve reaksiyon karışımlarının sıcaklığı oda sıcaklığına getirildi. Elde edilen renkli metal (II) kompleksleri çöktürmeleri filtre edilip, soğuk metanolde yıkandı ve susuz CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Schiff baz ligandı ve metal (II) komplekslerinin yapıları ¹H NMR, FTIR, X-ray (X-ışını, röntgen) ve ESI-MS (Elektro Sprey İyonizasyonu/Kütle spektroskopisi) ile aydınlatıldı.



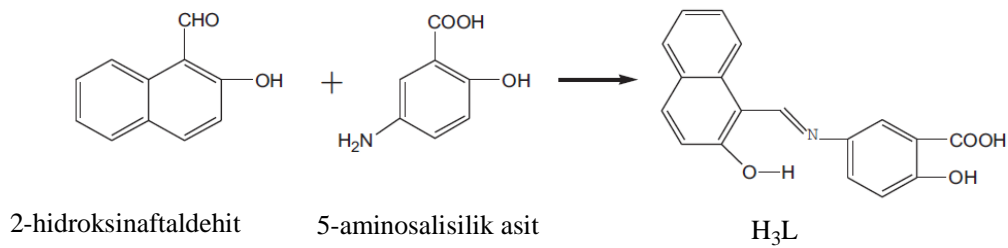
Şekil 2.4. H_2L ve Cu (II), Co (II), Ni (II), Zn (II) sentezi reaksiyon denklemi

İn vitro antimikrobiyal çalışmalar şu şekilde olmuştur: Schiff baz ligandı H_2L 'nin ve bundan türetilmiş metal (II) komplekslerinin (1-4) antibakteriyel aktivitesi, Kumar ve ark.'na, (2018) atf yapılarak agar kuyusu difüzyon deneyinin kullanılmasıyla incelendi. Schiff baz ligandı H_2L 'nin ve bundan türetilmiş metal (II) komplekslerinin (1-4) antibakteriyel aktivitesi, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı çalışıldı. Schiff baz ligandı H_2L 'nin ve bundan türetilmiş metal (II) komplekslerinin (1-4) antibakteriyel aktivitesi, inhibisyon bölgesinin (mm cinsinden) çapı ve standart Amoksisilin ilacı ile karşılaştırılan sonuçlar ölçülerek belirlendi. Sonuç olarak Schiff baz ligand H_2L ve 1-4 metal (II) kompleksleri türevleri basit sentez yöntemi ile elde edildi ve fiziko-kimyasal özellikleri, geleneksel spektroskopik ve analitik tekniklerle doğrulandı. Kompleks 1 ve 4, yüksek ROS üretim etkinlikleri nedeniyle diğerlerinden daha fazla antimikrobiyal yetenek gösterdi. Bunun yanı sıra, kompleks 1, MCO-7 kanser hücreleri ve AO/EB (Çift akridin turuncu/Etidyum bromür) lekeli floresan hücre görüntüleme çalışması ile takip edilen kanser hücresi öldürme için apoptoz mekanizması üzerinde süper sitotoksik etki gösterdi. Bu nedenle, kompleks 1'in geleneksel bir antikanser ajanı olarak potansiyel olarak kullanılabileceğine inanıyor, ancak antikanser etkinliğini kanıtlamak için daha kapsamlı in vivo deneylerin yapılması gerektiği düşünülüyor.



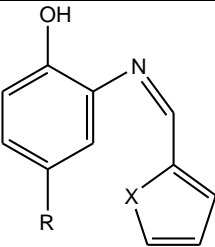
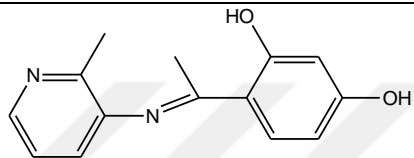
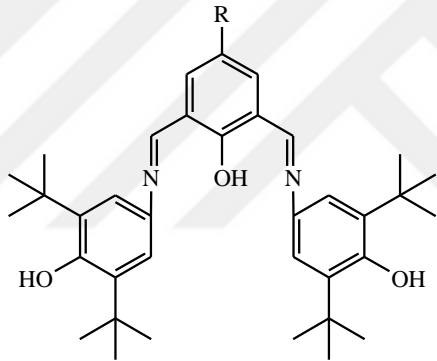
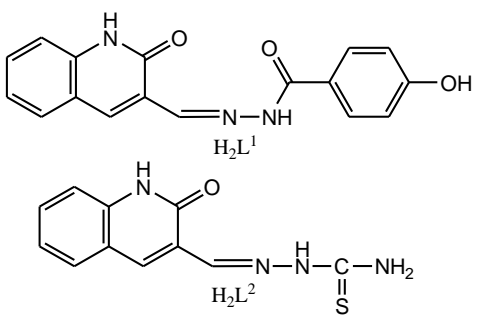
Şekil 2.5. Schiff baz ligandı H₂L'nin ve H₂L metal (II) komplekslerinin (1-4) antibakteriyel aktivitesi

Zhang ve ark. (2019): Cr³⁺, Cu²⁺, Fe³⁺ ve Al³⁺ iyonlarını saptamak için floresan kolorimetrik kemosensör olarak yeni bir Schiff bazı sentezlendi. Etanolde (5 mL) 2-hidroksi 1-naftaldehit (0.1 mmol, 0.0173 g) ve 5 aminosalisilik asit (0.1 mmol, 0.0153 g) karışımı, 70 ° C'de 25 mL'lik bir teflon kaplı paslanmaz çelik otoklavda 24 saat boyunca kapatıldı. Sonra çözelti yavaşça oda sıcaklığına soğutuldu. Sarı iğne benzeri H₃L kristalleri süzülerek elde edildi. Verim% 80,24 oldu. Yapısı klasik spektroskopik yöntemler ile tanımlandı. Sonuç olarak, aynı anda Cr³⁺, Cu²⁺, Fe³⁺ ve Al³⁺ iyonlarını saptamak için yüksek seçicilik ve hassasiyet sergileyen amulti-iyon floresan kolorimetrik sonda H₃L tasarlandı ve sentezlendi. Cr³⁺, Cu²⁺ veya Fe³⁺ iyonlarının eklenmesiyle, H₃L probu çözeltisi sırasıyla farklı renk değişiklikleri gösterdi. Al³⁺ veya Fe³⁺ iyonları eklendiğinde, H₃L çözeltisinin floresanı 49 nm mavi kaymaya sahiptir veya tamamen söndürülmüştür. Deneyler, H₃L probunun Cr³⁺, Cu²⁺, Fe³⁺ ve Al³⁺ iyonlarını 4 ila 10 arasında geniş bir pH aralığında etkili bir şekilde saptayabildiğini göstermektedir.



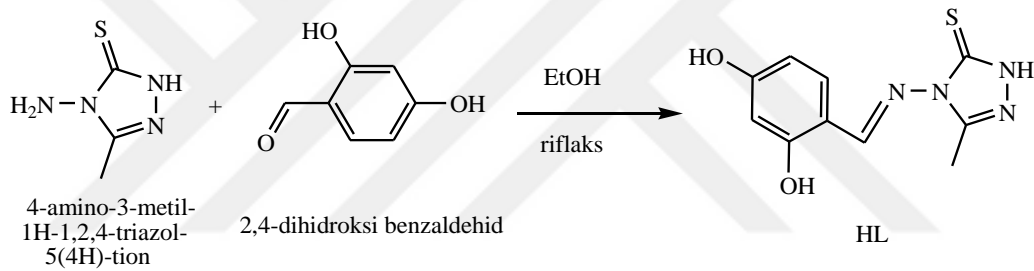
Şekil 2.6. 2-hidroksi-5-[(2-hidroksi-1-naftil) metilidenamino] benzoik asit (H₃L) sensörünün sentez yolu

Aşağıdaki tabloda yer alan Schiff bazları ve metal kompleksleri araştırmacılar tarafından sentezlenmiş olup antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır.

Yazarlar	Schiff baz yapıları	Schiff baz metal kompleksleri
Shanty ve Mohanan, (2018)	 <p>TA: X= S TNA X= S R= NO₂ TMA X= S R= CH₃ PA X= NH PNA X= NH R= NO₂ PMA X= NH R= CH₃</p>	-
Chithiraikumar ve ark., (2017)	 <p>(E)-4-(1-((2-metil piridin-2-ilmetil) imino) etil) benzen-1, 3-diol (L)</p>	-
Ceyhan ve ark., (2011)	 <p>R:4- izo-propil (HL¹), 4-ter-bütül (HL²)</p>	<p>Co₂(L¹)(Cl)₃·4H₂O Cu₂(L¹)(Cl)₃·5H₂O Ni₂(L¹)(Cl)₃·3H₂O Ru(L¹)(Cl)₂·6H₂O Pd₂(L¹)(AcO)₃·4H₂O Co₂(L²)(Cl)₃·4H₂O Cu₂(L²)(Cl)₃·4H₂O Ni₂(L²)(Cl)₃·5H₂O Ru(L²)(Cl)₂·6H₂O Pd₂(L²)(AcO)₃·5H₂O</p>
Liu ve ark., (2009)	 <p>H₂L¹ H₂L²</p>	-

2.1.2. Heterosiklik schiff bazları

Raouf ve ark. (2019): 4-amino-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tionu etanolde çözüldü ve etanolde çözülen 2,4-dihidroksi benzaldehit çözeltisine ilave edildi, 80 dakika boyunca reflaks edildi, yeni bir Schiff bazı (HL) % 80 verim ile elde edildi. E.N. 291 °C. Çeşitli spektroskopik yöntemlerle yapısı aydınlatıldı. (Titreşim spektroskopisi, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve Natural Bağ Orbital (NBO) Analizi yöntemi). Teorik ve deneysel olarak karakterizasyonunu karşılaştırdı. Olası dört tatomerlerinin enerjileri hesaplanıp kararlılıkları karşılaştırıldı. Raouf ve ark. (2019), Padmavathi ve ark., (2008) ile Tyagi ve ark.'larına, (2015) atıf yaparak 1,2,4-triazollerin antimikrobiyal, analjezik, antienflamatuar, antileşmaniyel, sitotoksiste, antikanser ve antioksidan özelliklerinin geniş çapta araştırıldığını belirtilmiştir.

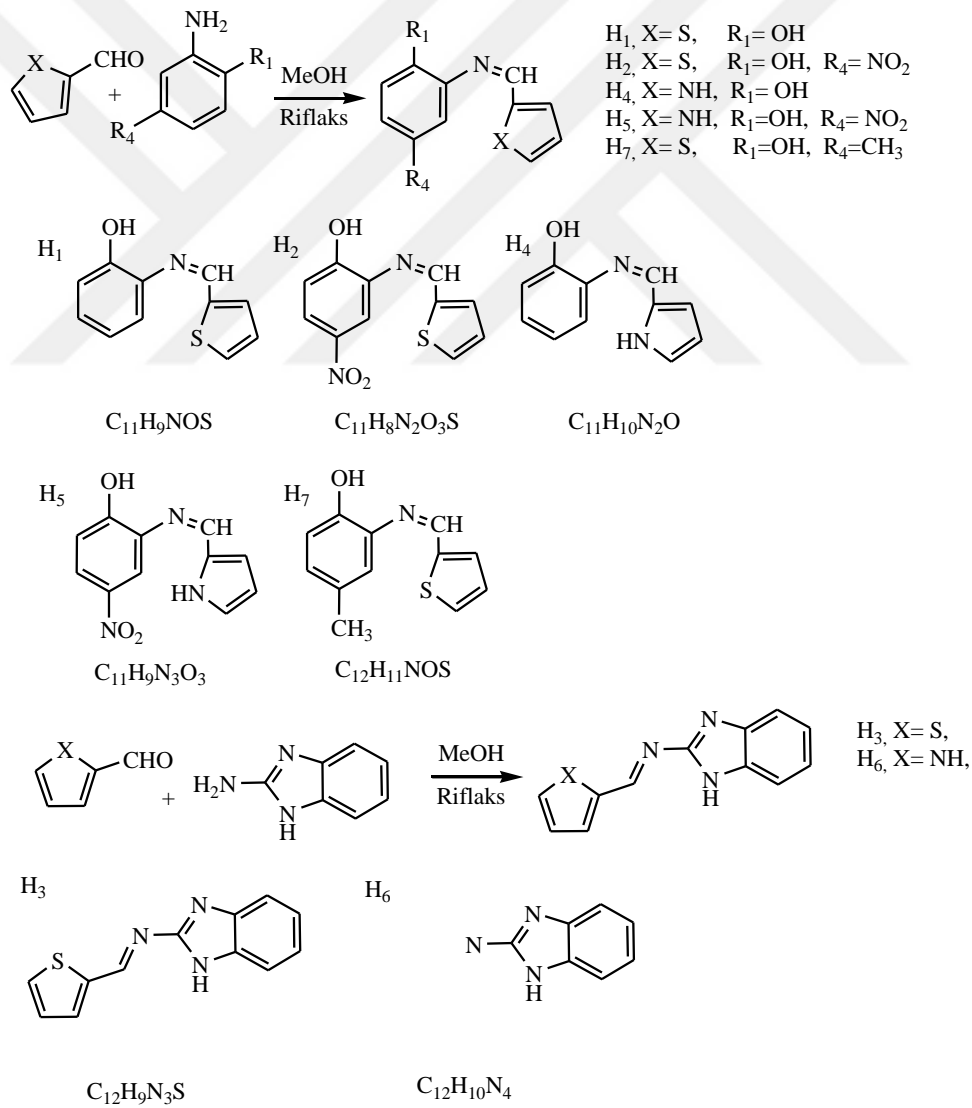


Şekil 2.7. HL sentezi reaksiyon denklemi

Shanty ve ark. (2017): tiyofen-2-karboksaldehit ve pirol-2-karboksaldehitin 2-aminofenol, 2-amino-4-nitrofenol, 2-aminobenzimidazol ve 2-amino-4-metilfenol ile yoğunlaştırılmasından türetilen Schiff bazlarının yapısal bir yaklaşımı ve yapısal karakterizasyonu araştırıldı. Sentezlenen bileşiklerin yapıları elementel analiz, FT-IR, ^1H NMR, UV-VIS ve tek kristal X-ışını kristalografisi ile karakterize edildi. Schiff bazları, anti-bakteriyel ve antioksidan özellikleri bakımından araştırıldı. Genel olarak amin ve aldehitler ayrı ayrı metanolde çözülüp karıştırıldı. 6-8 saat arası reflaks edildikten sonra reaksiyonun sıcaklığı oda sıcaklığına getirildi ve vakum altında süzülde. Son olarak petrol eterinde yeniden kristallendirildi:

- Tiyofen-2-karboksaldehit ve 2-aminofenol (**H₁**), (sarı renkli, %70 verim, E.N. 130 °C).
- Tiyofen-2-karboksaldehit ve 2-amino 4 nitrofenol (**H₂**), (sarı renkli, %80 verim, E.N. 180 °C).

- Tiyofen-2-karboksaldehit ve 2-amino benzimidazol (**H3**), (sarı renkli, %68 verim, E.N. 155 °C).
- Pirol-2-karboksaldehit ve 2-aminofenol (**H4**), (koyu kahverengi, %75 verim, E.N. 137 °C).
- Pirol-2-karboksaldehit ve 2-amino 4 nitrofenol (**H5**), (turuncu renkli, %76 verim, E.N. 198 °C).
- Pirol-2-karboksaldehit ve 2-amino benzimidazol (**H6**), (sarı renkli, %70 verim, E.N. 150 °C).
- Pirol-2-karboksaldehit ve 2-amino 4-metilfenol (**H7**), (sarı renkli, %74 verim, E.N. 120 °C).



Şekil 2.8. H₁-H₇ Schiff bazları sentez yolları

Sentezlenmiş Schiff bazlarının antioksidan aktivitesi sentezlenen yedi Schiff bazından beş bileşik (H₁, H₂, H₄, H₅, H₇) için radikal temizleme aktivitesi gösterdi. H₃ ve H₆, DPPH'nin radikal temizleyici aktivitesini göstermedi. Sentezlenen Schiff bazlarının IC₅₀ değeri hesaplandı ve standart BHA ile karşılaştırıldı H₁ H₄, H₅, H₇ bileşikleri, BHA'nınkinden (3.468 µg/ml) yüksek aktivite sergiledi. Bu bileşiklerin antioksidan aktivitesinin nedeni, bu bileşiklerin yapısına bakılarak açıklanabilir. Sentezlenen bileşiklerin kuvvetli aktivitesi, yapısındaki OH gruplarının varlığı nedeniyledir (Leopoldini ve ark., 2011). Ayrıca DPPH radikaline karşı elde edilen sonuçlardan, bileşiklerin DPPH radikallerinin oluşumunu durdurmada daha etkili olduğu ve antioksidan analizlerinde gözlemlenen düşük IC₅₀ değerlerinin, bu bileşiklerin temizleyici radikal için farklı ve seçici etkiler sergilediğini gösterdi.

Çizelge 2.1. H₁-H₇ Schiff bazlarının ve BHA'nın DPPH serbest radikalini temizleme kapasiteleri (IC₅₀)

Bileşik	IC ₅₀ değerleri (µg/ml)
H ₁	1.8473
H ₂	6.0016
H ₃	-
H ₄	2.7528
H ₅	2.2561
H ₆	-
H ₇	1.5933
BHA	3.468

Sinha ve ark. (2008) tarafından indol 3-karboksaldehitin farklı L-amino asitlerle (histidin, glutamik asit, aspartik asit, lösin, valin) ve bazı aminofenollerle (2-aminofenol, 2 aminofenol-4-sülfonik asit, 1-amino-2-nafto-4-sülfonik asit) kondansasyon reaksiyonlarından türetilen sekiz yeni heterosiklik Schiff bazı sentezlendi ve çeşitli spektroskopik yöntemlerle (IR, ¹H NMR, MS) karakterize edildi. Elde edilen Schiff bazları:

- 3- (3H-İmidazol-4-il) -2 - [(1 H-indol-3-ilmetlen) -amino] -propiyonik asit (1)
- 2 - [(1 H-Indol-3-ilmetlen) -amino] -pentandioik asit (2)
- 2 - [(1 H-Indol-3-ilmetlen) -amino] -süksinik asit (3)
- 2 - [(1 H-Indol-3-ilmetlen) -amino] -4-metil-pentanoik asit (4)
- 2 - [(1 H-Indol-3-ilmetlen) -amino] -3-metil-bütirik asit (5)
- 2 - [(1 H-Indol-3-ilmetlen) -amino] -fenol (6)
- 3-Hidroksi-4 - [(1 H-indol-3-ilmetlen) -amino] -naftalen-1-sülfonik asit (7)
- 2 - [(1 H-indol-3-ilmetlen) -amino] -fenol-1-sülfonik asit (8)

Schiff bazları, *B. subtilis*, *P. fluorescence*, *S. aureus*, *A. niger*, *C. albicans* ve *T. rubrum*'a karşı antimikrobiyal aktivite açısından test edildi. Mikrobiyal aktivite, bileşik 1 ve bileşik 2'nin, *P. fluorescence*, *S. aureus*'a karşı çok iyi bir aktiviteye sahip olduğunu gösterirken, bileşik 3, amino asit analoglarında ilave polariteden kaynaklanan tüm türlere karşı iyi aktivite gösterir. Sentezlenen bileşiklerde, ilave asidik / bazik kısımlara sahip üç amino asit iyi aktivite göstermiştir. Diğer bileşiklerden daha yüksek aromatikliğe sahip bir naftalen türevi olan bileşik 7, *B. subtilis*, *P. floresan*, *S. aureus*'a karşı iyi aktivite göstermiştir.

Aşağıdaki tabloda araştırmacılar tarafından sentezlenen bazı heterosiklik Schiff bazları bulunmaktadır.

Yazarlar	Schiff baz yapıları
Asiri ve ark., (2013)	<p>R:</p> <p>N- [4- (dimetilamino) fenil metiliden] -1,3-benzotiyazol-2-amin (1)</p> <p>2- [4- (Dimetilamino) fenilmetiliden] amino] -4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-3-karbonitril (2)</p> <p>4 - [(4-Dimetilamino-benziliden) -amino] -1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-on (3)</p> <p>(N, N-Dimetil amino-benziliden) - (3,4-dimetil-izoksazol-5-il) -amin (4)</p> <p>2-[4-(Dimetilamino) phenylmethylidene amino]-4-methyl-5-propanoylthiophene-3-carbonitrile (5)</p> <p>Schiff baz</p>
Nair ve ark., (2012)	<p>L</p>
Arjmand ve ark., (2011)	<p>2-amino-3 - ((2-hidroksi-1-phenylethylimino) metil) -4H-kromen-4-on</p>

2.1.3. 4-Aminoantipirin türevi schiff bazları

Raman ve ark. (2014), 1/1 oranında 4-aminoantipirin ve furfuralı etanol içinde karıştırıp 3 saat süre ile reflaks ettikten sonra oluşan sarı renkli ürünü süzüp etanolde

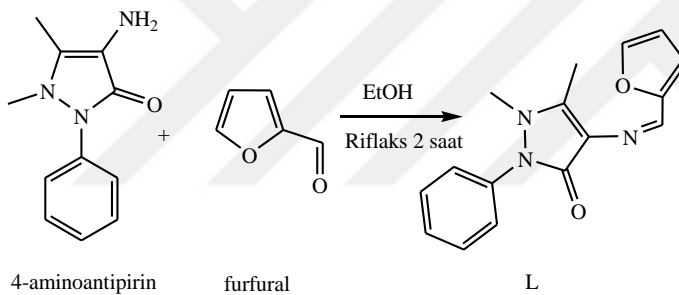
yeniden kristallendirdi. Bundan sonra metal (II) kompleksleri, uygun molar miktarda ligand ve metal tuzunun, aşağıdaki prosedür kullanılarak karıştırılmasıyla hazırlandı.

Etanolik ligant çözeltisi (10 mM), 3 saat boyunca etanolik metal (II) klorür çözeltisi (10 mM) ile riflaks edildi.

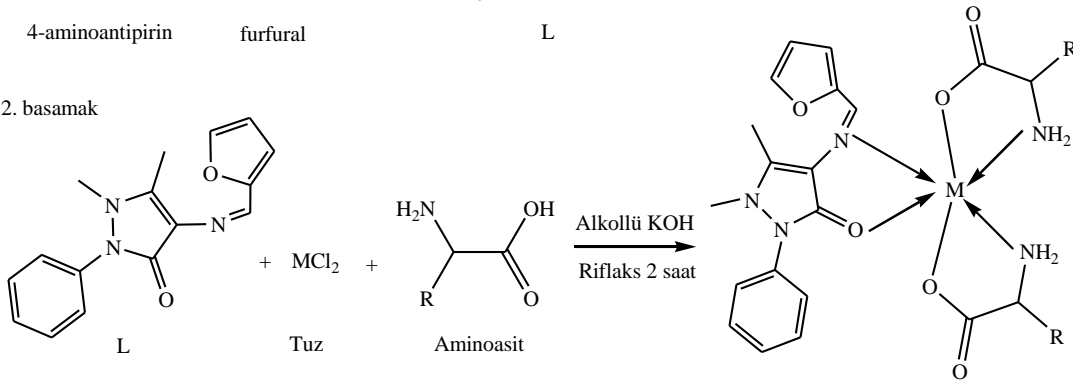
Yukarıdaki karışıma, alkollü potas içindeki amino asit (glisin / alanin / valin) (20 mM) ilave edildi ve 1 saat daha riflaks devam ettirildi. Oluşan katı ürün süzülde, tekrar deiyonize su ile yıkandı ve susuz CaCl_2 üzerinde vakum altında kurutuldu.

Elde edilen Schiff bazı ve metal komplekslerinin DNA bağlama kapasiteleri ile antimikrobiyal etkileri incelendi. Antimikrobiyal aktivite çalışmaları, komplekslerin ligand ve standartlara göre farklı organizmalara karşı iyi biyolojik aktivite gösterdiğini göstermektedir. Bu çalışmalar, geçiş metali komplekslerinin DNA'ya bağlanmasının ve yeni nesil DNA bağlayıcı ve antikanser ilaçların geliştirilmesinin anlaşılmasını sağladıkları için önem kazanmaktadır.

1. basamak



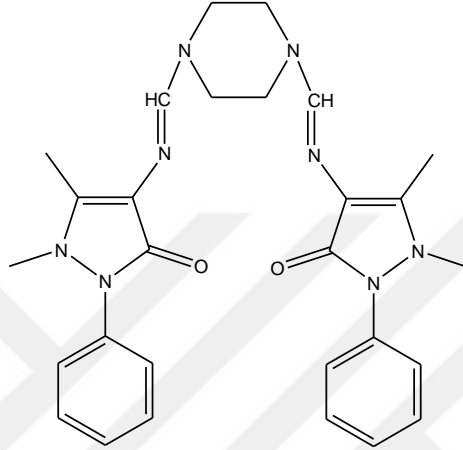
2. basamak



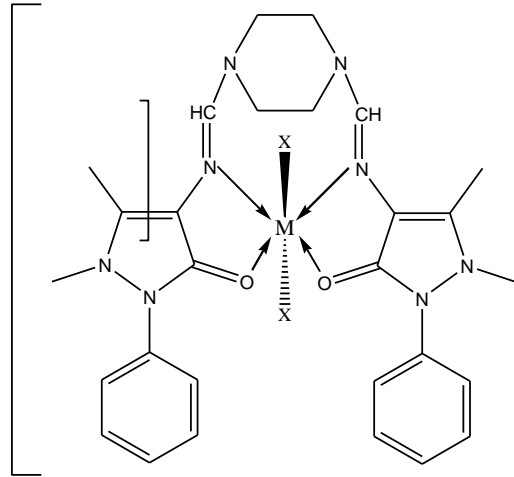
Şekil 2.9. Schiff baz ve metal komplekslerinin sentetik elde etme yolu R= Glisin/Alanin/Valin
M= Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II)

Sharma ve Chandra (2011), 4-aminoantipirin türevi Schiff bazı ve Co(II), Ni(II), Cu(II) komplekslerini sentezleyip spektroskopik ve mikolojik etkileri üzerine çalışmışlardır. Asetonitril içinde (25 ml) 2/1 oranında 4-aminoantipirin ile 1,4-diformilpiperazin (birkaç damla asetik asit ilavesi ile) 85 °C'de 5 saat riflaks edildi ve karışımın sıcaklığı oda sıcaklığına getirildi. Bir gün buzdolabında bekletildikten sonra

çöken beyaz parlak mikro kristalli ürün süzüldü, birkaç kez asetonitril ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Elde edilen ligant [1,4-diformilpiperazin bis (4-imino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on)] 15 ml asetonitrilde çözüldü ve üzerine 10 ml asetonitrilde çözülen metallerin nitrat ve klorür tuzları azar azar ilave edildi. 8-10 saat boyunca reflaks edilen karışım bir gece 0 °C bekletildi. Elde edilen renkli ürünler süzülüp asetonitril ile yıkandı ve kurutuldu. Ürün $[M(L)X_2]$ olarak belirlendi.



Şekil 2.10. 1,4-diformilpiperazin bis (4-imino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on)

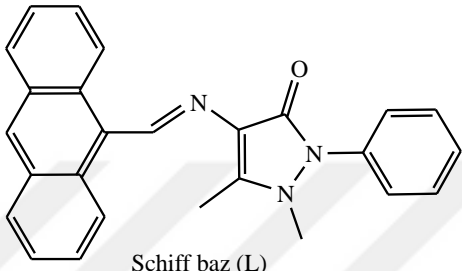
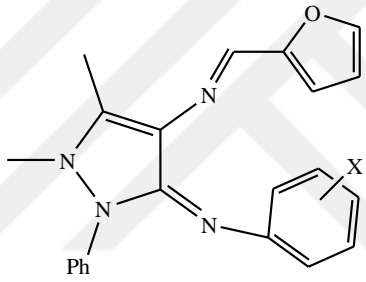
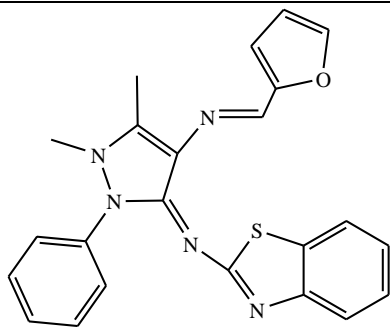
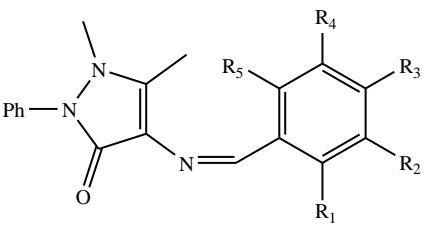


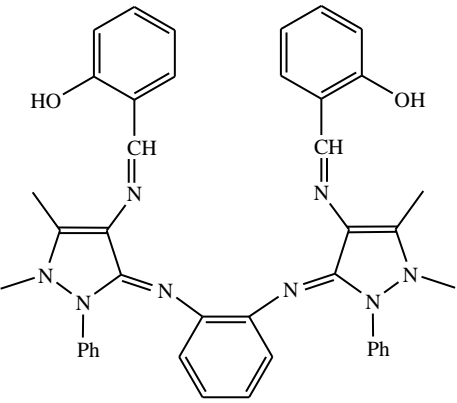
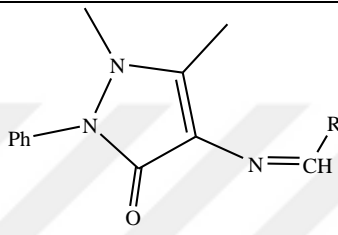
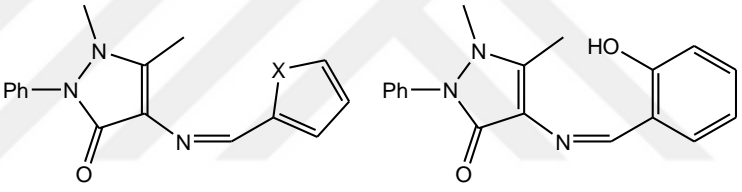
Şekil 2.11. $[M(L)X_2]$ komplekslerinin yapısı, burada $M = Co(II)$, $Ni(II)$ ve $Cu(II)$ ve $X = NO_3^-$ ve Cl^-

Schiff'in baz ligandı $Ni(II)$ için oktahedral geometriye, $Co(II)$ ve $Cu(II)$ kompleksleri için tetragonal geometriye sahip olan altı eşgüdümlü kompleksler oluşturur.

Bileşiklerin mikolojik çalışmaları, birkaç fırsatçı patojene, yani *Alternaria brassicae*, *Aspergillus niger* ve *Fusarium oxysporum*'a karşı incelenmiştir. Cu(II) komplekslerinin çoğu mantar öldürücü davranışa sahip olduğu bulundu.

Aşağıdaki tabloda araştırmacılar tarafından sentezlenen 4-aminoantipirin türevi bazı Schiff bazları bulunmaktadır.

Yazar	Schiff baz yapıları																																																																																				
Fathima ve ark., (2019)	 <p>Schiff baz (L)</p>																																																																																				
Joseph ve ark., (2013)	 <p>X= H (L¹), p-NO₂ (L²) p-OH (L³).</p>																																																																																				
Leelavathy ve Antony, (2013)	 <p>Schiff baz ligand</p>																																																																																				
Alam ve ark., (2012)	 <table border="1" data-bbox="925 1635 1388 1993"> <thead> <tr> <th>Kompleks Numarasi</th> <th>R₁</th> <th>R₂</th> <th>R₃</th> <th>R₄</th> <th>R₅</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3a</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>3b</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>Cl</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>3c</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>NMe₂</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>3d</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>3e</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>OMe</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>3f</td> <td>H</td> <td>OH</td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>3g</td> <td>H</td> <td>OMe</td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>3h</td> <td>H</td> <td>OMe</td> <td>OMe</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>3i</td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>3j</td> <td>OMe</td> <td>H</td> <td>OMe</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>3k</td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>OH</td> <td>H</td> <td>OH</td> </tr> <tr> <td>3l</td> <td>H</td> <td>OMe</td> <td>OH</td> <td>OMe</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>3m</td> <td>H</td> <td>Me</td> <td>OMe</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> </tbody> </table>	Kompleks Numarasi	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	3a	H	H	H	H	H	3b	H	H	Cl	H	H	3c	H	H	NMe ₂	H	H	3d	H	H	OH	H	H	3e	H	H	OMe	H	H	3f	H	OH	OH	H	H	3g	H	OMe	OH	H	H	3h	H	OMe	OMe	H	H	3i	OH	H	OH	H	H	3j	OMe	H	OMe	H	H	3k	OH	H	OH	H	OH	3l	H	OMe	OH	OMe	H	3m	H	Me	OMe	H	H
Kompleks Numarasi	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅																																																																																
3a	H	H	H	H	H																																																																																
3b	H	H	Cl	H	H																																																																																
3c	H	H	NMe ₂	H	H																																																																																
3d	H	H	OH	H	H																																																																																
3e	H	H	OMe	H	H																																																																																
3f	H	OH	OH	H	H																																																																																
3g	H	OMe	OH	H	H																																																																																
3h	H	OMe	OMe	H	H																																																																																
3i	OH	H	OH	H	H																																																																																
3j	OMe	H	OMe	H	H																																																																																
3k	OH	H	OH	H	OH																																																																																
3l	H	OMe	OH	OMe	H																																																																																
3m	H	Me	OMe	H	H																																																																																

devam ediyor.	
<p>Raman ve ark., (2008)</p>	 <p>Schiff Baz Ligand (L)</p>
<p>Issa ve ark., (2005)</p>	 <p>R= Ph (1a), o-OH-Ph (1b), p-OCH₃-Ph (1c), p-OH-Ph (1d), 2-OH-1-naftaldehid (1e)</p>
<p>E1-Dissouky ve ark., (1996)</p>	 <p>X= NH, PYAAP S, TAAP O, FAAP</p> <p>SAAP</p>

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasallar

Bu tez çalışmasında kullanılan kimyasallar Sigma Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiş olup aşağıda sıralanmıştır.

1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH)	Etil asetat
2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)diamonyum tuzu (ABTS)	FeCl ₃
2-kinolin karboksialdehit	Hekzan
2-metilindol-3-karboksialdehit	İndol-3-karboksialdehit
2-piridin karboksialdehit	Kloroform
2-tiyofen karboksialdehit	Metanol
4-aminoantipirin	Potasyum dihidrojen fosfat (KH ₂ PO ₄)
Amonyum asetat (NH ₄ CO ₂ CH ₃)	Potasyum ferrisiyanür [K ₃ Fe(CN) ₆]
Bakır (II) klorür (CuCl ₂)	Potasyum hidroksit (KOH)
Butillenmiş hidroksi anisol (BHA)	Potasyum persülfat (K ₂ S ₂ O ₈)
Butillenmiş hidroksi toluen (BHT)	Trietilamin
Etanol	Trikloroasetik asit
	Trolox

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Bu tezde kullanılan cihazların listesi aşağıda verilmiştir.

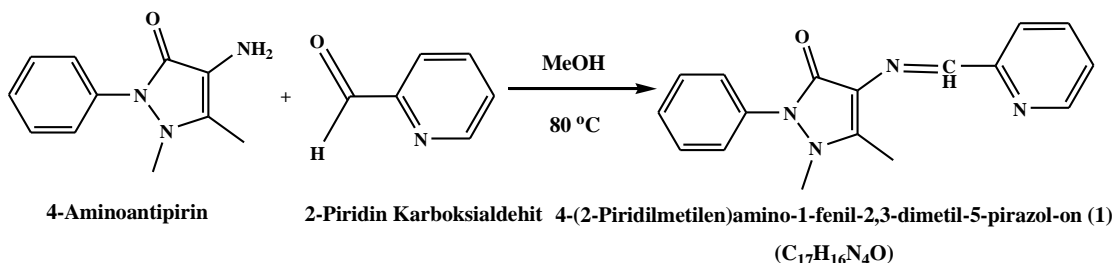
Cihaz Adı	Markası
Rotaroy evaporatör	Heidolph Heizbad Hei-VAP
İnfrared spektroskopisi	FT/IR-4700 type A
NMR	Bruker Avance III 400 MHz ¹ H ve 100 MHz ¹³ C NMR
Erime noktası tayin cihazı	Electrothermal
UV spektrofotometre	Jasco V-530
Isıtıcı-karıştırıcı	Heidolph MR Hei-Standart
UV lamba	UVP (UVGL-58 Handheld UV Lamp)
Etüv	WiseVen
Geri soğutucu	WiseCircu

3.2. Yöntem

Sentez prosedürü klasik yöntemden farklı olarak, aldehit reaksiyon karışımına azar azar ilave edildi. Sentezlenen Schiff bazları 1-5 olarak numaralandırıldı.

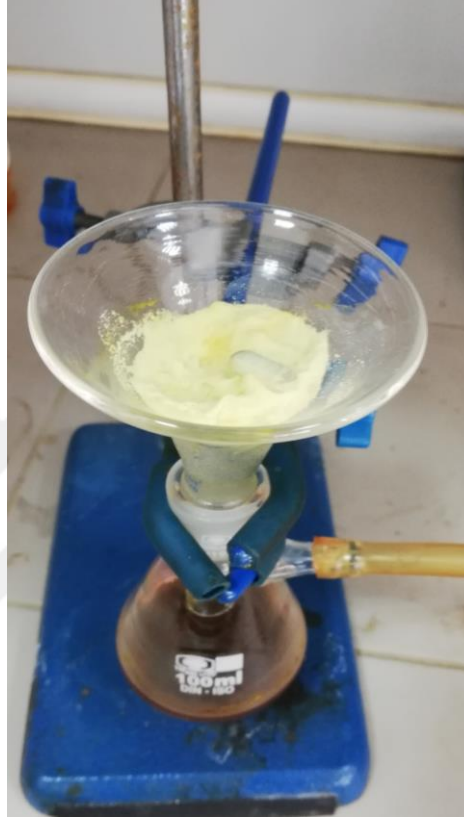
3.2.1. Schiff bazlarının sentezi

3.2.1.1. 4-(2-Piridilmetilen)amino-1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazol-on (1) sentezi



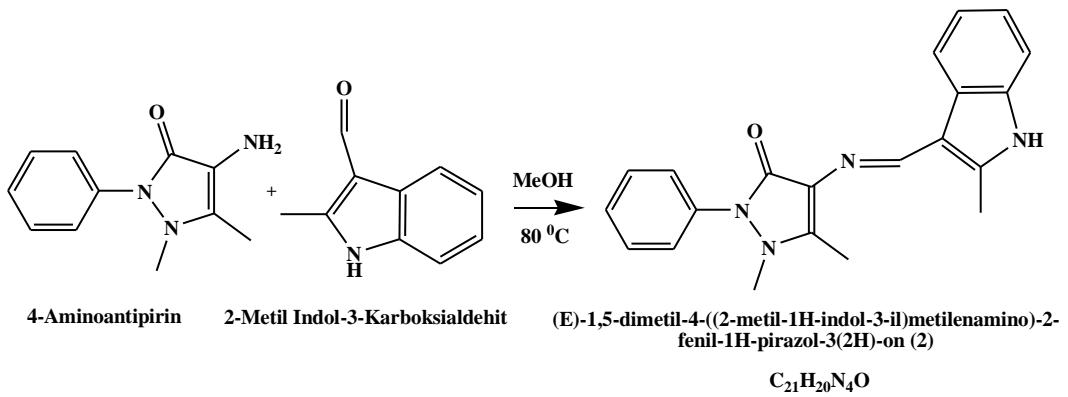
18,7 mmol (3,8 g) 4-aminoantipirin 100 ml cam balon içinde 10 ml metanolde çözülüp riflaks edildi. 18,7 mmol (2 g) 2-piridin karboksialdehit 10 ml metanolde çözülüp riflaks edilen balona 4'er dakika aralıklarla damla damla 120 dakika içinde ilave edildi. Reaksiyonun gidişatı TLC (İnce Tabaka Kromatografisi, silika jeli 60 F₂₅₄)

ile 3/1 (H/EA) yürütücüsünde yürütülerek UV ışığı altında izlendi. 19 saat sonra reaksiyon sonlandırılıp oda sıcaklığına getirildi. Çöken sarı renkli katılar vakum altında süzüldü, soğuk metanol ile yıkandı ve kurutuldu. Bu yöntem ile aynı miktarlarda başlangıç maddeleri kullanılarak tekrar sentez yapıldı. Sarı renkteki saf katılar 10.51 g olup verim % 96'dır.



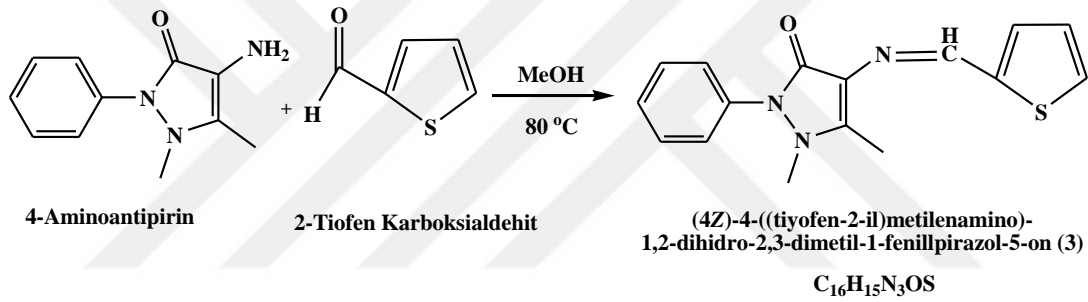
Şekil 3.1. Schiff bazlarının süzülmesi

3.2.1.2. (E)-1,5-dimetil-4-((2-metil-1H-indol-3-il)metilenamino)-2-fenil-1H-pirazol-3(2H)-on (2) sentezi



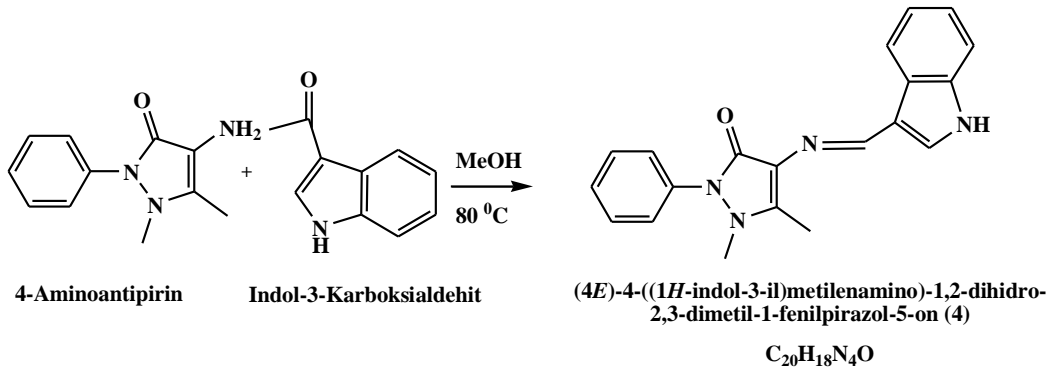
10 mmol (2,0324 g) 4-aminoantipirin 100 ml cam balon içinde 20 ml metanolde çözülüp reflaks edildi. 10 mmol (1.5919 g) 2-metil indol-3-karboksialdehit reflaks edilen balona 4'er dakika aralıklarla azar azar 100 dakika içinde ilave edildi. Reaksiyon başladıktan 90 dakika sonra açık sarı renkte katılar oluştu. Reaksiyonun gidişatı TLC (İnce Tabaka Kromatografisi, silika jeli 60 F₂₅₄) ile 5/1/0,2 (EA/H/TEA) yürütücüsünde yürütülerek UV ışığı altında izlendi. 20 saat sonra reaksiyon sonlandırılıp oda sıcaklığına getirildi. Çöken açık sarı renkli katılar vakum altında süzülde, soğuk metanol ile yıkandı ve kurutuldu. Açık sarı renkteki saf katılar 2,824 g olup verim % 82'dir.

3.2.1.3. (4Z)-4-((tiyofen-2-il)metilenamino)-1,2-dihidro-2,3-dimetil-1-fenilpirazol-5-on (3) sentezi



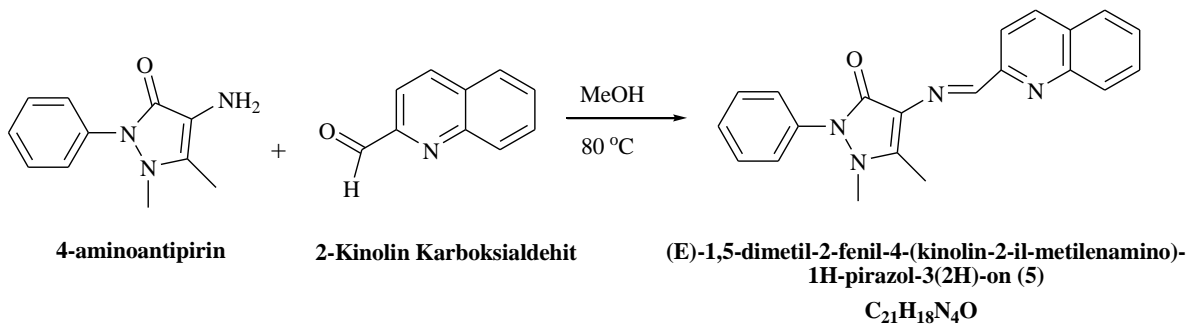
10 mmol (2,0324 g) 4-aminoantipirin 100 ml cam balon içinde 10 ml metanolde çözülüp reflaks edildi. 10 mmol (1,1215 g) 2-Tiofen karboksialdehit 10 ml metanolde çözülüp reflaks edilen balona 4'er dakika aralıklarla damla damla 80 dakika içinde ilave edildi. Reaksiyon başladıktan 10 dakika sonra sarı renkli katılar oluştu. Reaksiyon gidişatı TLC (İnce Tabaka Kromatografisi, silika jeli 60 F₂₅₄) ile 1/1/0,1 (EA/H/TEA) yürütücüsünde yürütülerek UV ışığı altında izlendi. 18 saat sonra reaksiyon sonlandırılıp oda sıcaklığına getirildi. Çöken sarı renkli katılar vakum altında süzülde, soğuk metanol ile yıkandı ve kurutuldu. Sarı renkteki saf katılar 2,60 g olup verim % 87'dir.

3.2.1.4. (4E)-4-((1H-indol-3-yl)metilenamino)-1,2-dihidro-2,3-dimetil-1-fenilpirazol-5-on (4) sentezi



10 mmol (2,0324 g) 4-aminoantipirin 100 ml cam balon içinde 20 ml metanolde çözülüp reflaks edildi. 10 mmol (1.4516 g) İndol-3-karboksialdehit reflaks edilen balona 4'er dakika aralıklarla azar azar 72 dakika içinde ilave edildi. Reaksiyon başladıktan 15 dakika sonra açık sarı renkte katılar oluştu. Reaksiyonun gidişatı TLC (İnce Tabaka Kromatografisi, silika jeli 60 F₂₅₄) ile 1/1 (EA/H/) yürütücüsünde yürütülerek UV ışığı altında izlendi. 18 saat sonra reaksiyon sonlandırılıp oda sıcaklığına getirildi. Çöken açık sarı renkli katılar vakum altında süzüldü, soğuk metanol ile yıkandı ve kurutuldu. Açık sarı renkteki saf katılar 2,65 g olup verim % 80'dir.

3.2.1.5. (E)-1,5-dimetil-2-fenil-4-(kinolin-2-il-metilenamino)-1H-pirazol-3(2H)-on (5) sentezi



10 mmol (2,0324 g) 4-aminoantipirin 100 ml cam balon içinde 20 ml metanolde çözülüp reflaks edildi. 10 mmol (1.5717 g) 2-Kinolin karboksialdehit reflaks edilen balona 4'er dakika aralıklarla azar azar 100 dakika içinde ilave edildi. Reaksiyon başladıktan 50 dakika sonra açık sarı renkte katılar oluştu. Reaksiyonun gidişatı TLC (İnce Tabaka Kromatografisi, silika jeli 60 F₂₅₄) ile 5/1/0,2 (EA/H/TEA) yürütücüsünde

yürütülerek UV ışığı altında izlendi. 21 saat sonra reaksiyon sonlandırılıp oda sıcaklığına getirildi. Çöken hardal sarısı katılar vakum altında süzüldü, soğuk metanol ile yıkandı ve kurutuldu. Hardal sarısı saf katılar 1,91 g olup verim % 56'dır.

3.2.2. Antioksidan deneyleri

3.2.2.1. ABTS^{•+} radikal giderme deneyi

ABTS (2 mM) ile potasyum persülfat (2.45 mM) etkileştirilip oda sıcaklığında 6 saat karanlıkta tutularak ABTS radikal katyonunun oluşumu sağlandı. Her bileşiğin farklı konsantrasyonları (3 ml, 2.0-60 µg/mL) ile ABTS^{•+} (1.0 mL) radikal katyonu karıştırılıp 734 nm'de bir spektrofotometrede absorbansları ölçüldü. İnhibisyon, referans bir absorbansa göre her konsantrasyon için hesaplandı.

ABTS^{•+} kapasite verilen denklem ile hesaplanacak: ABTS^{•+} temizleme etkisi (%) = $[(A1 - A2) / A1] \times 100$ ki burada A1 ABTS^{•+} başlangıç konsantrasyonu ve A2 örnekte kalan ABTS^{•+} konsantrasyonudur.

Sonuçlar IC₅₀ olarak hesaplandı.

3.2.2.2. DPPH• serbest radikal giderme deneyi

DPPH• Bileşiklerin temizleyici etkisi literatürde yapılmıştır (Blois, 1958). DPPH• çözeltisi (0.26 mM, 1.0 mL), her bileşiğin farklı konsantrasyonlarıyla (3 ml, 2.0-60 µg/mL) karıştırıldı. Reaksiyon oda sıcaklığında 30 saniye sürdürüldü. Absorbans ölçümü, bir spektrofotometre üzerinde 517 nm'de yapıldı. DPPH• temizleme aktivitesi denklem kullanılarak hesaplandı:

$$\text{DPPH}^{\bullet} \text{ temizleme etkisi (\%)} = [(A1 - A2) / A1] \times 100$$

A1, kontrolün absorbansı ve A2, numunenin absorbansıdır. Sonuçlar IC₅₀ olarak hesaplandı.

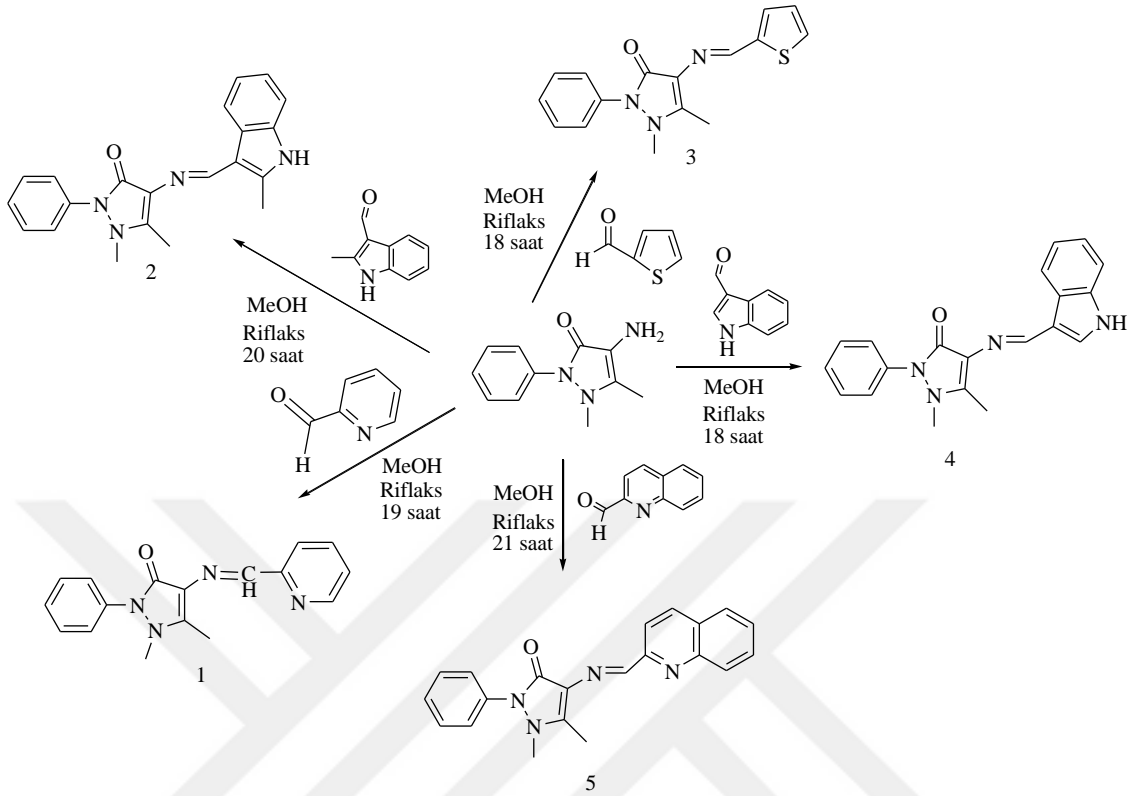
3.2.2.3. İndirgenme gücü

İlk olarak, Sodyum fosfat tamponu (0.2 M, pH 6.7) hazırlandı. Potasyum ferrisiyanür [K₃Fe(CN)₆] (1.25 mL, %1), 50 dakika boyunca 50 °C'de farklı konsantrasyonlarda (2.0-60 µg/mL) bileşiklerle reaksiyona sokuldu ve toplam hacim,

sodyum fosfat tampon çözeltisi ile 2.5 mL'ye tamamlandı. Reaksiyon karışımı, 20 dakika boyunca karıştırıldı. Reaksiyon balonuna trikloroasetik asit (1.25 mL, %10) ve FeCl_3 (0.25 mL, %0.1) ilave edildi. Absorbans ölçümü, bir spektrofotometre ile 700 nm'de yapıldı. Reaksiyon karışımının yüksek absorbans değeri, yüksek indirgeme kapasitesine işaret etmiştir (Elmastas ve diğerleri, 2018).



4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA



Şekil 4.1. 4-aminoantipirin türevi heterosiklik Schiff bazları için sentez şeması

Bu tez çalışmamız 2 aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada Schiff bazları sentezlendi. İkinci aşamada ise sentezlenen Schiff bazlarının antioksidan aktiviteleri ölçüldü. 1-5 bileşikleri; herbir bileşik için 4-aminoantipirin metanolde çözüldü ve üzerine heterosiklik aldehytler azar azar ilave edilerek sentezlendi. Bileşik 2 hariç diğerleri daha önce farklı kişilerce sentezlenmiş olup çeşitli alanlarda kullanılmışlardır: Bileşik 1, sentez (Ali ve ark., 2017; Diab ve ark., 2017; Radhakrishnan ve Indrasenan, 1990), yapısal analiz, DNA bağlama, antikanser (Sathiyaraj ve ark., 2013), moleküler yapısı (Montalvo-Gonzalez, ve Ariza-Castolo, 2003), Cu ve Ni kompleksleri (Koprınavac ve ark., 1995), bileşik 3, nanometre oksitleri ve Ni (II) kompleksi (El-Megharbel ve ark., 2016), antikanser (Bensaber ve ark., 2014), sentezi ve Cu (II) kompleksi (Maria ve ark., 2010; Ismail ve ark., 1997), bileşik 4, kristal yapısı (Wang ve ark., 2012), seçici olarak Fe (III) iyonunun tanınması (Ta ve ark., 2017), bileşik 5, sentezi (Manns ve Pfeifer, 1958), Cu (II) ve Ni (II) metal kompleksleri (Grabarić ve ark., 1992). 1-5 bileşiklerinin antioksidan aktiviteleri ABTS radikal katyon giderme

yöntemi, DPPH serbest radikal giderme yöntemi ve indirgenme gücü yöntemi ile ölçüldü.

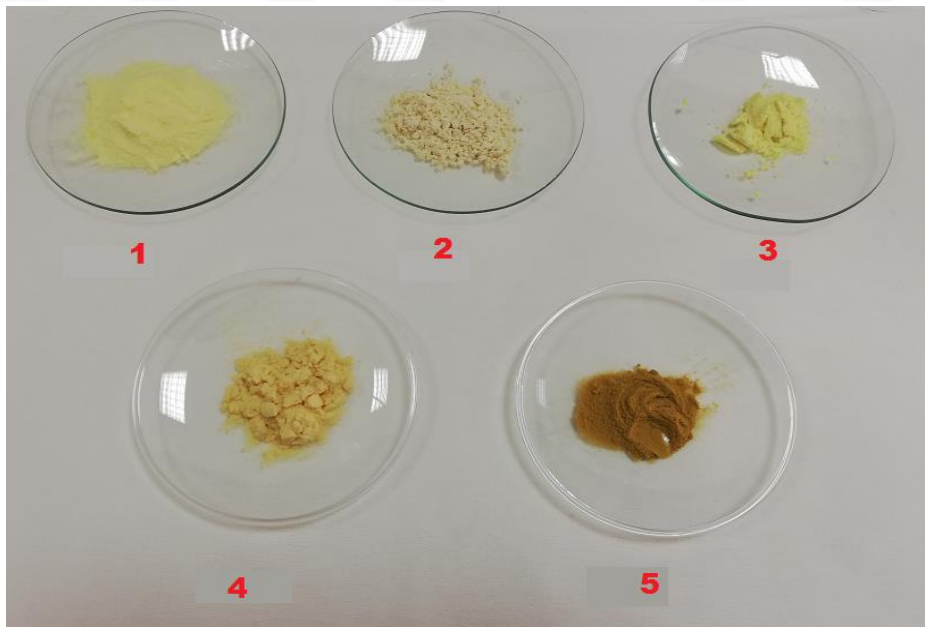
4.1. Sentezlenen Schiff Bazlarının Fiziksel Özellikleri

Sentezlediğimiz beş adet Schiff bazlarının bazı fiziksel özellikleri aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir. Bileşik 1 oda sıcaklığında metanolde çözünmezken sıcakta metanolde çözünüyor. Bileşik 2-5 metanolün kaynama sıcaklığında bile çözünmüyor.

Çizelge 4.1. 1-5 Schiff bazlarının fiziksel özellikleri

Schiff Baz Bileşikleri	Renk	Erime Noktası(°C)	Verim	Metanol*	EA*	Kloroform*	THF*
1	Sarı	207-209	%96	-	+	+	+
2	Açık sarı	267-268	%82	-	Kısmen	Kısmen	Kısmen
3	Sarı	170-171	%87	-	Kısmen	+	Kısmen
4	Açık sarı	280-282	%80	-	Kısmen	Kısmen	Kısmen
5	Hardal sarısı	220-221	%56	-	Kısmen	+	+

*: Çözünürlük (oda sıcaklığında (25 °C))



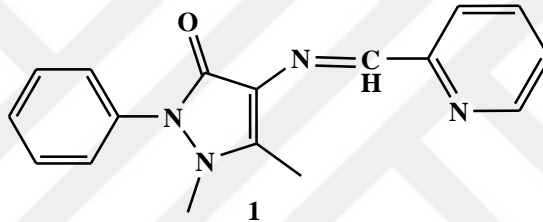
Şekil 4.2. Bileşik 1-5 katı toz görünümleri

4.2. Sentezlenen Schiff Bazlarının Karakterizasyonları

Sentezlenen Schiff bazlarının yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS ve FTIR gibi klasik spektroskopik yöntemler ile tanımlandı. Sonuçlar aşağıdaki gibidir.

NMR spektrumları, ^1H için 400 MHz'de ve ^{13}C NMR için 100 MHz'de bir spektrometrede kaydedildi. Kimyasal kaymalar Hz olarak ppm (δ ölçek), bağlanma sabiti (J) olarak verildi. Kısaltmalar, s: singlet, d: çift, t: üçlü, q: dörtlü, m: çoklu, br: geniş olarak belirtmek için kullanıldı. IR ölçümü, FT / IR-4700 tip A'da gerçekleştirildi. Reaksiyonlar, TLC (İnce tabaka kromatografisi, silika jel 60 F₂₅₄ plakası) ile izlendi.

4.2.1. 4-(2-Piridilmetilen)amino-1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazol-on (1) karakterizasyonu

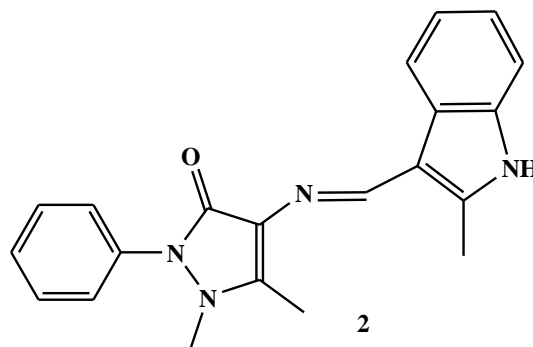


EN: 207-209 °C. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.80 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.4, 156.8, 156.2, 152.5, 149.8, 136.2, 134.7, 129.3, 127.1, 124.7, 123.9, 121.7, 118.3, 35.6, 10.3.

IR: ν/cm^{-1} (FTIR-4700 type A) 3042, 2960, 2924, 1638, 1563, 1484, 1411, 1380, 1339, 1304, 1134, 1041, 1020, 989, 957, 763, 694.

4.2.2. E)-1,5-dimetil-4-((2-metil-1H-indol-3-il)metilenamino)-2-fenil-1H-pirazol-3(2H)-on (2) karakterizasyonu

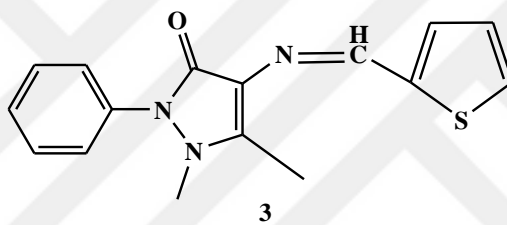


EN: 267-268 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.49 (s, 1H, NH), 9.85 (s, 1H), 8.35 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 4.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 4$ Hz, $J = 8$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.0, 152.2, 151.2, 141.6, 136.3, 135.5, 129.5, 126.7, 126.3, 124.3, 122.1, 121.6, 120.9, 119.5, 111.9, 111.3, 36.5, 12.0, 10.5.

IR: ν/cm^{-1} 3240, 3053, 2900, 1636, 1591, 1571, 1491, 1469, 1452, 1432, 1360, 1347, 1279, 1243, 1132, 1099, 1068, 1018, 962, 928, 903, 870, 851, 764, 745, 720, 692.

4.2.3. (4Z)-4-((tiyofen-2-yl)metilenamino)-1,2-dihidro-2,3-dimetil-1-fenilpirazol-5-on (3) karakterizasyonu

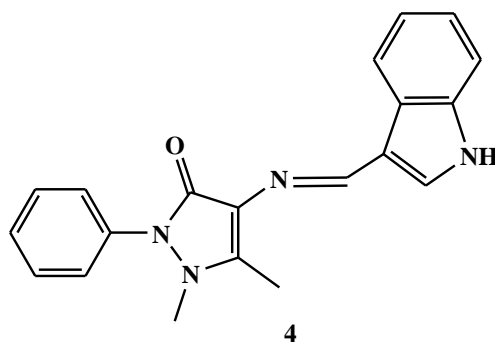


EN: 170-171 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.88 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.38 (d, 3.6 Hz, 1H), 7.33 (t, 7.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 3.6$ Hz, 4.9 Hz), 3.15 (s, 3H, N- CH_3), 2.47 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160.9, 151.7, 150.8, 145.1, 134.8, 130.4, 129.2, 128.4, 127.7, 126.9, 124.4, 118.4, 35.9, 10.1.

IR: ν/cm^{-1} 3066, 2958, 1898, 1814, 1636, 1573, 1560, 1514, 1485, 1454, 1422, 1410, 1376, 1340, 1306, 1211, 1126, 1074, 1048, 1024, 950, 932, 915, 867, 849, 765, 754, 743, 704, 691.

4.2.4. (4E)-4-((1H-indol-3-yl)metileneamino)-1,2-dihidro-2,3-dimetil-1-fenilpirazol-5-on (4) karakterizasyonu

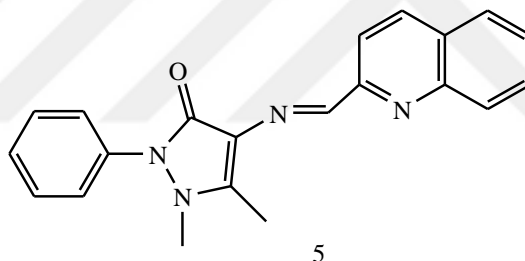


EN: 280-282 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.60 (s, 1H, NH), 9.78 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 160.9, 152.9, 151.4, 137.8, 135.5, 132.0, 129.5, 126.8, 125.2, 124.4, 123.0, 122.6, 121.1, 119.0, 116.4, 112.3, 36.5, 10.5.

IR: ν/cm^{-1} 3135, 3104, 3037, 2976, 2920, 2878, 1624, 1599, 1583, 1571, 1524, 1496, 1482, 1455, 1437, 1378, 1359, 1303, 1284, 11244, 1141, 1115, 1003, 962, 934, 884, 862, 785.

4.2.5. (E)-1,5-dimetil-2-fenil-4-(kinolin-2-il-metileneamino)-1H-pirazol-3(2H)-on (5) karakterizasyonu



EN: 220-221 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.75 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 159.6, 156.8, 154.4, 152.9, 148.0, 136.8, 134.8, 130.4, 129.7, 129.5, 128.5, 128.4, 127.9, 127.6, 125.8, 117.6, 115.9, 35.4, 10.2.

IR: ν/cm^{-1} 3040, 2929, 1948, 1650, 1588, 1563, 1481, 1453, 1411, 1376, 1356, 1300, 1231, 1131, 1113, 1072, 1037, 1020, 954, 891, 863, 826, 763, 700.

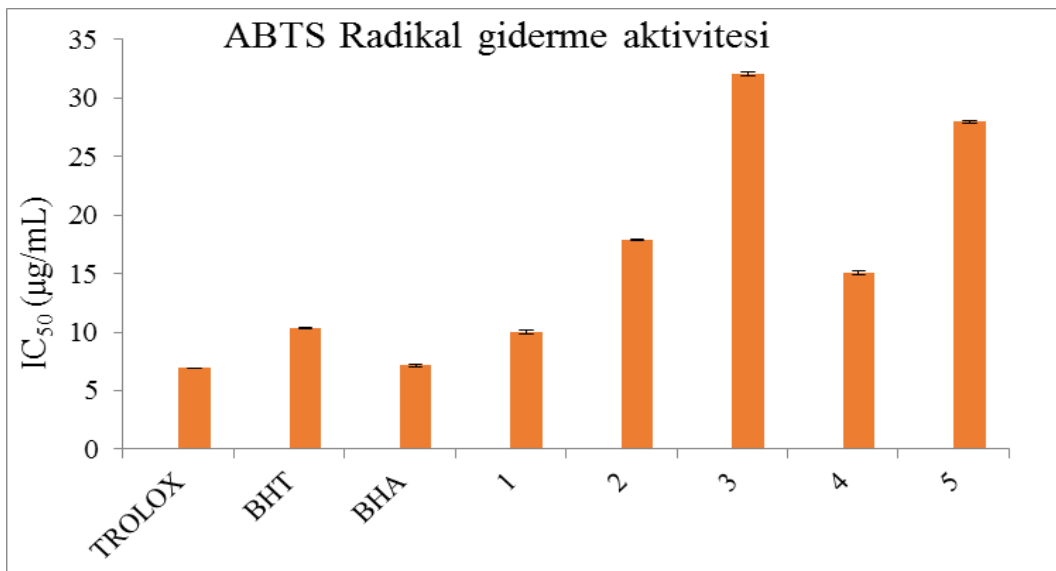
4.3. Antioksidan aktivite sonuçları

Çizelge 4.2. Bileşik 1-5 ve standartların antioksidan aktivite değerleri

Bileşik 1-5 ve Standartlar	ABTS ⁺ Radikal Giderme [IC ₅₀ (µg/mL)]	DPPH [•] Radikal Giderme [IC ₅₀ (µg/mL)]	İndirgeme Gücü (µmol TE/mL ekstre)
Trolox	6,92 ± 0,04	5,34 ± 0,06	
BHT	10,34 ± 0,07	11,81 ± 0,42	5,288 ± 0,187
BHA	7,14 ± 0,09	5,19 ± 0,08	9,035 ± 0,186
1	10,03 ± 0,16	61,79 ± 0,43	4,862 ± 0,07
2	17,89 ± 0,1	91,83 ± 0,28	3,355 ± 0,024
3	32,03 ± 0,16	725,42 ± 1,32	4,55 ± 0,02
4	15,09 ± 0,15	48,49 ± 0,13	4,084 ± 0,015
5	27,97 ± 0,15	724,79 ± 2,06	3,535 ± 0,204

Çizelge 4.2. incelendiğinde bileşik 3 ve bileşik 5'in DPPH serbest radikal giderme aktivitesi göstermediği, bileşik 1'in ise ABTS⁺ radikal giderme aktivitesinin en yüksek olduğu, DPPH[•] radikal giderme aktivitesinin orta düzeyde olduğu görülmektedir.

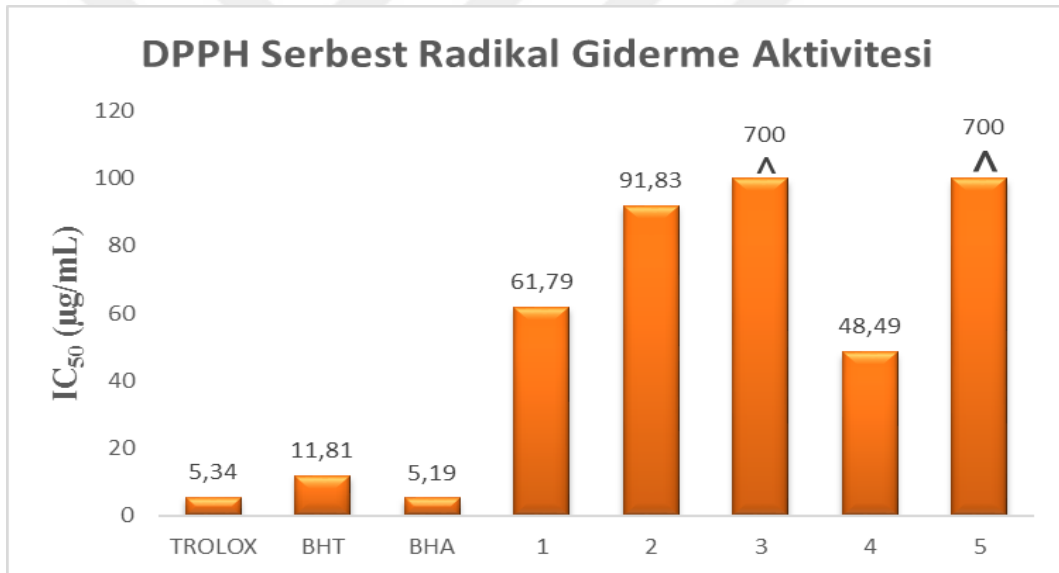
4.3.1. ABTS⁺ radikal giderme sonuçları



Şekil 4.3. Trolox, BHT, BHA standartları ile 1-5 bileşiklerinin ABTS radikal giderme aktiviteleri

ABTS radikal giderme yönteminde ilk olarak mavi/yeşil renkte ABTS⁺ radikal katyonu oluşturulur. Antioksidan olarak kullanılmak istenen bileşiğin ilavesi ile bileşikten ABTS⁺ radikal katyonuna elektron geçişi olur ve renk giderek açılır. Dolayısıyla antioksidan olarak kullanılan bileşik ne kadar güçlü ise sistemin rengi o kadar açılır. UV spektrofotometresi ile 734 nm’de ölçüm yapılır; absorbans değeri ile antioksidan gücü ters orantılıdır. Bu bilgiler ışığında Şekil 4.3. şu şekilde yorumlanabilir. Sentezlenen 1-5 bileşikleri kendi aralarında kıyaslanacak olursa; ABTS⁺ radikal giderme aktivitesi en yüksek olan bileşik 1, en düşük olan ise bileşik 3’tür. Standartlar ile kıyaslandıklarında ABTS⁺ radikal giderme aktivite sıralaması: trolox > BHA > BHT > 1 > 4 > 2 > 5 > 3 şeklinde sıralanır.

4.3.2. DPPH[•] serbest radikal giderme sonuçları

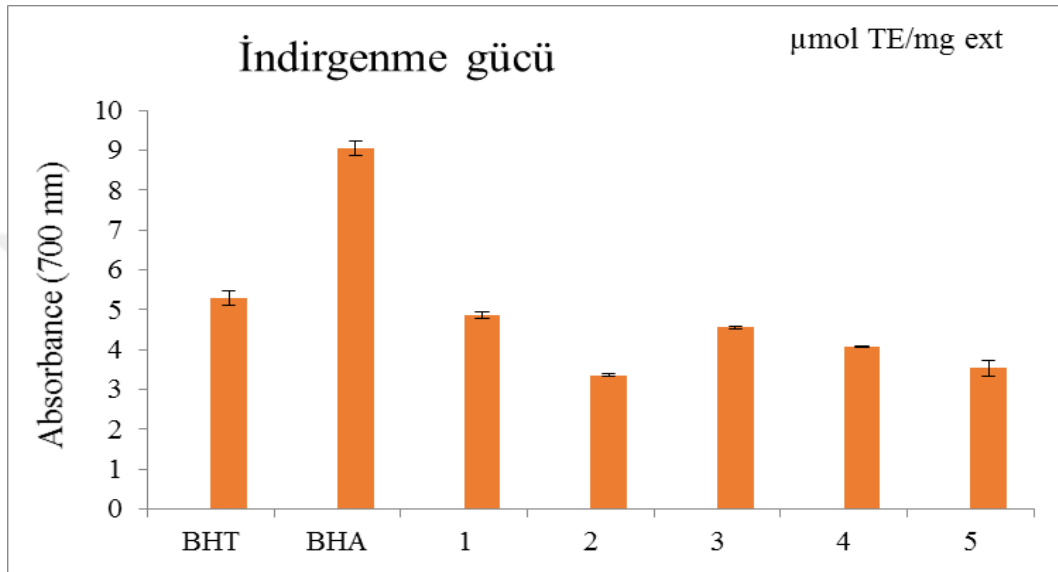


Şekil 4.4. Trolox, BHT, BHA standartları ile 1-5 bileşiklerinin DPPH serbest radikal giderme aktiviteleri

DPPH radikal söndürücü kapasite yönteminde; DPPH[•] serbest radikal varlığı sistemin koyu menekşe renginde olmasına neden olur ve antioksidan ilavesi ile antioksidandan DPPH[•] serbest radikale elektron geçişi olur. Antioksidan ne kadar güçlü ise elektron geçişi ile koyu menekşe rengi o oranda kaybolur. 517 nm’de UV spektrofotometresi ile ölçüm yapıldığında, absorbans değeri ile antioksidan gücü arasında ters orantılı bir değişim gözlenir. Bu bilgilerden yola çıkılarak Şekil 4.4. aşağıdaki gibi yorumlanabilir.

1-5 bileşikleri kendi aralarında kıyaslanacak olursa, bileşik 3 ve bileşik 5'in antioksidan aktivite göstermediği, bileşik 4'ün en yüksek ve bileşik 2'in en düşük aktivite gösterdiği söylenir. Standartlar ile kıyaslandığında antioksidan aktivite gücü BHA > trolox > BHT > 4 > 1 > 2 > şeklinde sıralanır

4.3.3. İndirgenme gücü sonuçları



Şekil 4.5. BHT, BHA standartları ile 1-5 bileşiklerinin indirgenme gücü aktiviteleri

İndirgenme gücü yönteminde $K_3[Fe(CN)_6]$ ile antioksidan bir sistem içinde karıştırıldığında Fe^{3+} iyonu Fe^{2+} iyonuna indirgenir ve $Fe(CN)_6^{4-}$ iyonu oluşur. $FeCl_3$ ilavesi ile renkli $Fe_4[Fe(CN)_6]$ kompleksi oluşur. Dolayısıyla antioksidanın gücü arttıkça renkli kopleksin konsantrasyonu artar. UV spektrofotometresi ile 700 nm'de ölçüm yapıldığında kullanılan antioksidanın gücü ile ölçülen absorbans değeri arasında doğru orantılı bir artış gözlenmektedir. Bu bilgilerden yola çıkılarak Şekil 4.5.'de yer alan standartlar ile 1-5 bileşikleri arasındaki indirgenme gücü aşağıdaki gibi sıralanır.

İndirgenme gücü; BHA > BHT > 1 > 3 > 4 > 5 > 2

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

4-Aminoantipinden yola çıkılarak 2-piridin karboksialdehit ile 4-(2-piridilmetilen)amino-1-fenil-2,3-dimetil-5-on (1), 2-metil indol-3-karboksialdehit ile (E)-1,5-dimetil-4-((2-metil-1H-indol-3-il)metileneamino)-2-fenil-1H-pirazol-3(2H)-on (2), 2-Tiofen karboksialdehit ile (4Z)-4-((tiyofen-2-yl)metileneamino)-1,2-dihidro-2,3-dimetil-1-fenilpirazol-5-on (3), İndol-3-karboksialdehit ile (4E)-4-((1H-indol-3-yl)metileneamino)-1,2-dihidro-2,3-dimetil-1-fenilpirazol-5-on (4) ve 2-Kinolin karboksialdehit ile de (E)-1,5-dimetil-2-fenil-4-(kinolin-2-il-metileneamino)-1H-pirazol-3(2H)-on (5) Schiff bazları saf olarak sentezlendi. Sentez aşamasında aldehitler amin üzerine azar azar ilave edildiğinden dolayı yan ürün oluşmadı. Sentezlenen 1-5 bileşiklerinden 1-4 bileşikleri yüksek verimde elde edilirken, bileşik 5 düşük verimde elde edildi. Tamamen saf ürün elde edinilmek istenildiğinden reaksiyon karışımında sadece çöken kısım ayrıştırılıp saflaştırıldı. Reaksiyon karışımında çözünen kısım ile ilgili işlem yapılmadı. Dolayısıyla bileşik 5'in verimi düşüktür.

Sentezlenen 1-5 bileşiklerinin antioksidan aktiviteleri şu şekildedir: Bileşik 1 kuvvetli ABTS katyon radikalı giderme aktivitesi ve indirgeme gücü aktivitesi gösterirken, orta derecede DPPH radikal giderme aktivitesi gösterdi. Bileşik 2 orta derecede ABTS radikal katyon giderme aktivitesi ve indirgeme gücü aktivitesi gösterdi. Bileşik 3 orta derecede indirgeme gücü aktivitesi gösterdi. Bileşik 4 iyi derecede ABTS ve indirgeme gücü aktivitesi gösterdi. Bileşik 5 ise orta derecede indirgeme gücü aktivitesi gösterdi.

5.2 Öneriler

Yayınlarda, sentezlenen Schiff bazları ve metal komplekslerinin antioksidan, antibakteriyel, antifungal, antikanser, antimikrobiyal ve bunlara benzer alanlarda çalışıldığını görmekteyiz. Schiff bazları ve metal kompleksleri ile bu alanlarda yapılan çalışmalarda genellikle olumlu sonuçlar elde edildiği belirtiliyor. Ayrıca metal komplekslerinin Schiff bazlarından daha fazla aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Şayet Schiff bazının yapısında heterohalkalı yapı bulunuyorsa metal ile daha kuvvetli bağlanma gösterir. Bu da aktivitenin artmasını sağlar. Tüm bunları göz önünde

bulundurduğumuzda elde ettiğimiz Schiff bazlarının metal kopleksleri de sentezlenebilir, antioksidan ve diğer biyolojik alanlarda aktivite etkileri araştırılabilir.



KAYNAKLAR

- Abd-Elzaher, M.M., Labib, A.A., Mousa, H.A., Moustafa, S.A., Ali, M.M., El-Rashedy, A.A., 2016, Synthesis, anticancer activity and molecular docking study of Schiff base complexes containing thiazole moiety, *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 5 (1), 85-96.
- Aboul-Fadl, T., Mohammed, F.A., Hassan, E.A., ,2003, Synthesis, antitubercular activity and pharmacokinetic studies of some schiff bases derived from 1-alkylisatin and isonicotinic acid hydrazide (inh), *Archives of Pharmacal Research*, 26 (10), 778-784.
- Abuamer, K.M., Maihub, A.A., El-Ajaily, M.M., Etorki, A.M., Abou-Krisha, M.M., Almagani, M.A., 2014, The Role of Aromatic Schiff Bases in the Dyes Techniques, *International Journal of Organic Chemistry*, 04 (01), 7-15.
- Abu-Khadra, A.S., Farag, R.S., Abdel-Hady, A.E., 2016, Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Schiff Base (E)-N-(4-(2-Hydroxybenzylideneamino)Phenylsulfonyl) Acetamide Metal Complexes, *American Journal of Analytical Chemistry*, 07 (03), 233-245.
- Adam, M. S., Elsayy, H., 2018, Biological potential of oxo-vanadium salicylediene amino-acid complexes as cytotoxic, antimicrobial, antioxidant and DNA interaction, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 184, 34-43.
- Alam, M. S., Choi, J., Lee, D., 2012, Synthesis of novel Schiff base analogues of 4-amino-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazol-3-one and their evaluation for antioxidant and anti-inflammatory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(13), 4103-4108.
- Al-Amiery, A.A., Al-Majedy, Y.K., Ibrahim, H.H., Al-Tamimi, A.A., 2012, Antioxidant, antimicrobial, and theoretical studies of the thiosemicarbazone derivative Schiff base 2-(2-imino-1-methylimidazolidin-4-ylidene)hydrazinecarbothioamide (IMHC), *Organic and Medicinal Chemistry Letters*, 2 (1), 1-7.
- Albayrak, S., Sağdı, O., Aksoy, A., 2010, Bitkisel ürünlerin ve gıdaların antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler, *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 26(4):401-409.
- Ali, B., Shakir, M. R., Iqbal, M. A., 2017, Techniques in the synthesis of mononuclear manganese complexes: A review. *Reviews in Inorganic Chemistry*, 37(3-4).
- Ali, S.M.M., Azad, M.A.K., Jesmin, M., Ahsan, S., Rahman, M.M., Khanam, J.A., Islam, M.N., Shahriar, S.M.S., 2012, In vivo anticancer activity of vanillin semicarbazone, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2 (6) 438-442.
- Ali, S.S., Kenawy, E., Sonbol, F.I., Sun, J., Al-Etewy, M., Ali, A., El-Zawawy, N.A. 2018, Pharmaceutical Potential of a Novel Chitosan Derivative Schiff Base with Special Reference to Antibacterial, Anti-Biofilm, Antioxidant, Anti-

- Inflammatory, Hemocompatibility and Cytotoxic Activities, *Pharmaceutical Research*, 36 (1), 1-18.
- Amali, I.B., Kesavan, M.P., Vijayakumar, V., Gandhi, N.I., Rajesh, J., Rajagopal, G., 2019, Structural analysis, antimicrobial and cytotoxic studies on new metal(II) complexes containing N₂O₂ donor Schiff base ligand, *Journal of Molecular Structure*, 1183, 342-350.
- Anacona, J., Pineda, Y., 2016, Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of a Tridentate Schiff Base Derived from Cephalexin and 1,6-Hexanediamine and its Transition Metal Complexes, *Medicinal Chemistry*, 6 (7), 467-473.
- Apak R., Güçlü K., Demirata B., Özyürek M., Çelik S.E., Bektaşoğlu B., Berker K.I., Özyurt, D., 2007, Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the CUPRAC assay. *Molecules*, 12: 1496-1547.
- Arjmand, F., Sayeed, F., Muddassir, M., 2011, Synthesis of new chiral heterocyclic Schiff base modulated Cu(II)/Zn(II) complexes: Their comparative binding studies with CT-DNA, mononucleotides and cleavage activity, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 103(2), 166-179.
- Asiri, A. M., Khan, S. A., Marwani, H. M., Sharma, K., 2013, Synthesis, spectroscopic and physicochemical investigations of environmentally benign heterocyclic Schiff base derivatives as antibacterial agents on the bases of in vitro and density functional theory, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 120, 82-89.
- Avaji, P. G., Kumar, C. V., Patil, S. A., Shivananda, K., Nagaraju, C., 2009, Synthesis, spectral characterization, in-vitro microbiological evaluation and cytotoxic activities of novel macrocyclic bis hydrazone, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (9), 3552-3559.
- Azzi, A., Davies, K. J., Kelly, F., 2004, Free radical biology - terminology and critical thinking, *FEBS Letters*, 558(1-3), 3-6.
- Balcı, M. 2004, Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi, 2.baskı, *ODTÜ*, Ankara, 241-242.
- Beckman, K. B., and Ames, B. N., 1998, The Free Radical Theory of Aging Matures, *Physiological Reviews*, 78(2), 547-581.
- Bensaber, S. M., Allafe, H. A., Ermeli, N. B., Mohamed, S. B., Zetrini, A. A., Alsabri, S. G., Gbaj, A. M., 2014, Chemical synthesis, molecular modelling, and evaluation of anticancer activity of some pyrazol-3-one Schiff base derivatives, *Medicinal Chemistry Research*, 23(12), 5120-5134.
- Blois, M.S., 1958, Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical, *Nature*, 181 (4617), 1199-1200.

- Burlov, A., Vlasenko, V., Koshchienko, Y., Makarova, N., Zubenko, A., Drobin, Y., Garnovskii, D., 2018, Synthesis, characterization, luminescent properties and biological activities of zinc complexes with bidentate azomethine Schiff-base ligands, *Polyhedron*, 154, 65-76.
- Carocho, M., Ferreira, I. C., 2013, A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives, *Food and Chemical Toxicology*, 51, 15-25.
- Ceyhan, G., Çelik, C., Uruş, S., Demirtaş, I., 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: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 81(1), 184-198.
- Chakraborty, H., Paul, N., Rahman, M.L., 1994, Catalytic activities of Schiff base aquocomplexes of copper(II) towards hydrolysis of amino acid esters, *Transition Metal Chemistry*, 19 (5), 524-526.
- Chandramouli C., Shivanand M.R., Nayanbhai T.B., Bheemachari B., Udupi R.H., 2012, Synthesis and biological screening of certain new triazoleschiff bases and their derivatives bearing substituted benzothiazole moiety, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 4, 1151-1159.
- Chinnasamy, R., Sundararajan, R., Govindaraj, S., 2010, Synthesis, characterization, and analgesic activity of novel schiff base of isatin derivatives, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 1 (3), 342-347.
- Chithiraikumar, S., Gandhimathi, S., Neelakantan, M., 2017, Structural characterization, surface characteristics and non covalent interactions of a heterocyclic Schiff base: Evaluation of antioxidant potential by UV–visible spectroscopy and DFT, *Journal of Molecular Structure*, 1137, 569-580.
- Clarke, R.M., Storr, T., 2014, The Chemistry and Applications of Multimetallic Salen Complexes, *Dalton Transactions*, 43, 9380-9391.
- Das, P., Linert, W., 2016, Schiff base-derived homogeneous and heterogeneous palladium catalysts for the Suzuki–Miyaura reaction. *Coordination Chemistry Reviews*, 311, 1-23.
- Dehkhodaei, M., Sahihi, M., Rudbari, H.A., Ariaeefar, M., Gharaghani, S., Azadbakht, R., Kajani, A. A., 2018, Multi experimental and computational studies for DNA and HSA interaction of new nano-scale ultrasound-assisted synthesized Pd(II) complex as a potent anticancer drug, *Journal of Molecular Liquids*, 264, 386-397.
- Diab, M., El-Sonbati, A., Shoair, A., Eldesoky, A., El-Far, N., 2017, Synthesis, structural, spectroscopic and biological studies of Schiff base complexes, *J. Mol. Struct.* 1141, 710–739.

- El-Dissouky, A., Shehata, A. K., El-Mahdey, G., 1997, Synthesis and characterization of oxovanadium(IV) and dichlorovanadium(IV) complexes of biologically active 4-aminoantipyrine derivatives, *Polyhedron*, 16(7), 1247-1253.
- El-Megharbel, S. M., Megahed, A. S., Refat, M. S., 2016, Preparation, physical and chemical studies on metal complexes of Schiff bases as a nucleus key to prepare nanometer oxides have catalytic applications: Nickel (II) complexes derived from 4-aminoantipyrine derivatives, *Journal of Molecular Liquids*, 216, 608–614.
- Elemike, E.E., Nwankwo, H.U., Onwudiwe, D.C., 2019, Synthesis and comparative study on the anti-corrosion potentials of some Schiff base compounds bearing similar backbone, *Journal of Molecular Liquids*, 276, 233-242.
- Elmastas, M., Celik, S.M., Genc, N., Aksit, H., Erenler, R., Gulcin, İ., 2018. Antioxidant activity of an anatolian herbal tea—*Origanum minutiflorum*: isolation and characterization of its secondary metabolites. *International Journal of Food Properties*, 21, 374-384.
- Eman T.S., 2016, Preparation and Characterization of new Schiff base Derived from Pyridine and its metal complexes, *International Journal of Current Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences*, 3 (4), 118-123.
- Erdik, E., 2008, Organik kimyada spektroskopik yöntemler, 5. Baskı, *Gazi Büro Kitabevi*, Ankara, 317.
- Erenler, R., Meral, B., Sen, O., Elmastas, M., Aydin, A., 2017, Bioassay-guided isolation, identification of compounds from *Origanum rotundifolium* and investigation of their antiproliferative and antioxidant activities, *Pharmaceutical Biology*, 55, 1646-1653.
- Erenler, R., Sen, O., Aksit, H., Demirtas, I., Yaglioglu, A.S., 2016, Isolation and identification of chemical constituents from *Origanum majorana* and investigation of antiproliferative and antioxidant activities, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96, 822-836.
- Erenler, R., Telci, I., Ulutas, M., Demirtas, I., Gul, F., 2015, Chemical Constituents, Quantitative Analysis and Antioxidant Activities of *Echinacea purpurea* (L.) Moench and *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt, *Journal of Food Biochemistry*, 39, 622-630.
- Fathima, S. S., Paulpandiyan, R., Nagarajan, E., 2019, Expatriating biological excellence of aminoantipyrine derived novel metal complexes: Combined DNA interaction, antimicrobial, free radical scavenging studies and molecular docking simulations, *Journal of Molecular Structure*, 1178, 179-191.
- Fessenden, R.J., Fessenden, J.S., Logue, M.W., 2001, Organik kimya, 1. Baskı, Uyar, T., *Güneş kitabevi*, Ankara, 565.
- Gondia, N., Sharma, S., 2019, Comparative optical studies of naphthalene based Schiff base complexes for colour tunable application, *Materials Chemistry and Physics*, 224, 314-319.

- Grace, E.I., Terungwa, I. Olajire, S.O., Dooshima, S., Mabel Iyuana, K., 2015, Synthesis, characterization and antimicrobial studies of Mn(II), Co(II) and Zn(II) schiff base complexes derived from glycine and 2-hydroxy-1-naphthaldehyde, *International Journal of Innovation and Scientific Research*, 18 (1) 117–121.
- Graham Solomons, T.W., Fryhle, C.B., Snyder, S.A., 2016, Organik kimya, 1. Baskı, Uyanık, C., *Literatür*, İstanbul, 741-742.
- Graham Solomons, T.W., Fryhle C.B., 2002, Organik kimya, 7. Baskı, Okay, G., Yıldırım, Y., *Literatür*, İstanbul, 738-739.
- Gündüz, T., İnrümentel analiz, 2012, 11. Baskı, *Gazi Kitabevi*, Ankara, 321-322, 459-502.
- Hart, H., Craine, D.J., Hart, D.J., Hadad, C.M., 2011, Organik kimya, 12. Baskı, Uyar, T., İnam, R., *Palme yayıncılık*, Ankara, 269.
- Huang, D., Ou, B., Prior, R.L., 2005, The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays, *J. Agric. Food Chem.*, 53, 1841-1856.
- Ismail, K. Z., El-Dissouky, A., Shehada, A. Z., 1997, Spectroscopic and magnetic studies on some copper (II) complexes of antipyrine Schiff base derivatives, *Polyhedron*, 16(17), 2909-2916.
- Issa, R. M., Khedr, A. M., Rizk, H. F., 2005, UV–vis, IR and ¹H NMR spectroscopic studies of some Schiff bases derivatives of 4-aminoantipyrine, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 62(1-3), 621-629.
- Jensen, S. J., 2003, Oxidative stress and free radicals, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 666-667, 387-392.
- Joseph, J., Nagashri, K., Rani, G. A., 2013, Synthesis, characterization and antimicrobial activities of copper complexes derived from 4-aminoantipyrine derivatives, *Journal of Saudi Chemical Society*, 17(3), 285-294.
- Kadhun, A.A., Mohamad, A.B., Al-Amiery, A.A., Takriff, M.S., 2011, Antimicrobial and Antioxidant Activities of New Metal Complexes Derived from 3-Aminocoumarin, *Molecules*, 16 (8), 6969-6984.
- Kirubavathy, S. J., Velmurugan, R., Karvembu, R., Bhuvanesh, N., Enoch, I. V., Selvakumar, P. M., Chitra, S., 2017, Structural and molecular docking studies of biologically active mercaptopyrimidine Schiff bases, *Journal of Molecular Structure*, 1127, 345-354.
- Koprivanac, N., Grabarić, Z., Papić, S., Grabarić, B. S., Aćamović-Doković, G., 1995, Complexing properties of Schiff bases with copper and nickel ions, *Monatshfte Für Chemie Chemical Monthly*, 126(1), 23–34.

- Kumar, G., Devi, S., Kumar, D., 2016, Synthesis of Schiff base 24-membered trivalent transition metal derivatives with their anti-inflammation and antimicrobial evaluation, *Journal of Molecular Structure*, 1108, 680-688.
- Kumar, S.M., Kesavan, M.P., Kumar, G.G., Sankarganesh, M., Chakkaravarthi, G., Rajagopal, G., Rajesh, J., 2018, New heteroleptic Zn(II) complexes of thiosemicarbazone and diimine Co-Ligands: Structural analysis and their biological impacts, *Journal of Molecular Structure*, 1153, 1-11.
- Leelavathy, C., Antony, S. A., 2013, Synthesis, spectral characterization and biological activity of metal(II) complexes with 4-aminoantipyrine derivatives, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 113, 346-355.
- Leopoldini, M., Russo, N., Toscano, M., 2011, The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants, *Food Chemistry*, 125 (2), 288-306.
- Lichtenthaler, R., Marx, F., Kind, O.M., 2003, Determination of antioxidative capacities using an enhanced total oxidant scavenging capacity (TOSC) assay, *Eur. Food Res. Technol.*, 216,166–173.
- Liu, Z., Wang, B., Yang, Z., Li, Y., Qin, D., Li, T., 2009, Synthesis, crystal structure, DNA interaction and antioxidant activities of two novel water-soluble Cu(2+) complexes derivated from 2-oxo-quinoline-3-carbaldehyde Schiff-bases, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(11), 4477-4484.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., Chandra, N., 2010, Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health, *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118.
- MacDonald-Wicks, L.K., Wood L.G., Garg, M.L., 2006, Methodology for the determination of biological antioxidant capacity in vitro: a review, *J. Sci. Food Agric.*, 86, 2046–2056.
- Manns, O., and Pfeifer, S., 1958, Nachweis und quantitative Erfassung eyklischer Aldehyde mit 4-Aminoantipyrin, *Mikrochimica Acta*, 46(5), 630–637.
- Maria, N., Simona, P., Tudor, R., Rodica, Georgescu, Constantin D., 2010, Synthesis and Characterisation of Complex Cu(II) Combinations with Schiff base Ligands derived from 4-amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-3-pyrazole-5-one (4-aminoantipyrine) and Pentaatomic Heterocyclic Aldehydes, *Revista de Chimie (Bucharest, Romania)*, 61(8), 762-766.
- Mohamed, G., Mahmoud, W., Diab, M., El-Sonbati, A., Abbas, S., 2019, Synthesis, characterization, theoretical study and biological activity of Schiff base nanomaterial analogues, *Journal of Molecular Structure*, 1181, 645-659.
- Mohan, B., Jana, A., Das, N., Bharti, S., Choudhary, M., et al, 2019. A dual approach to study the key features of nickel (II) and copper (II) coordination complexes: Synthesis, crystal structure, optical and nonlinear properties. *Inorg. Chim. Acta*, 484: 148-159.

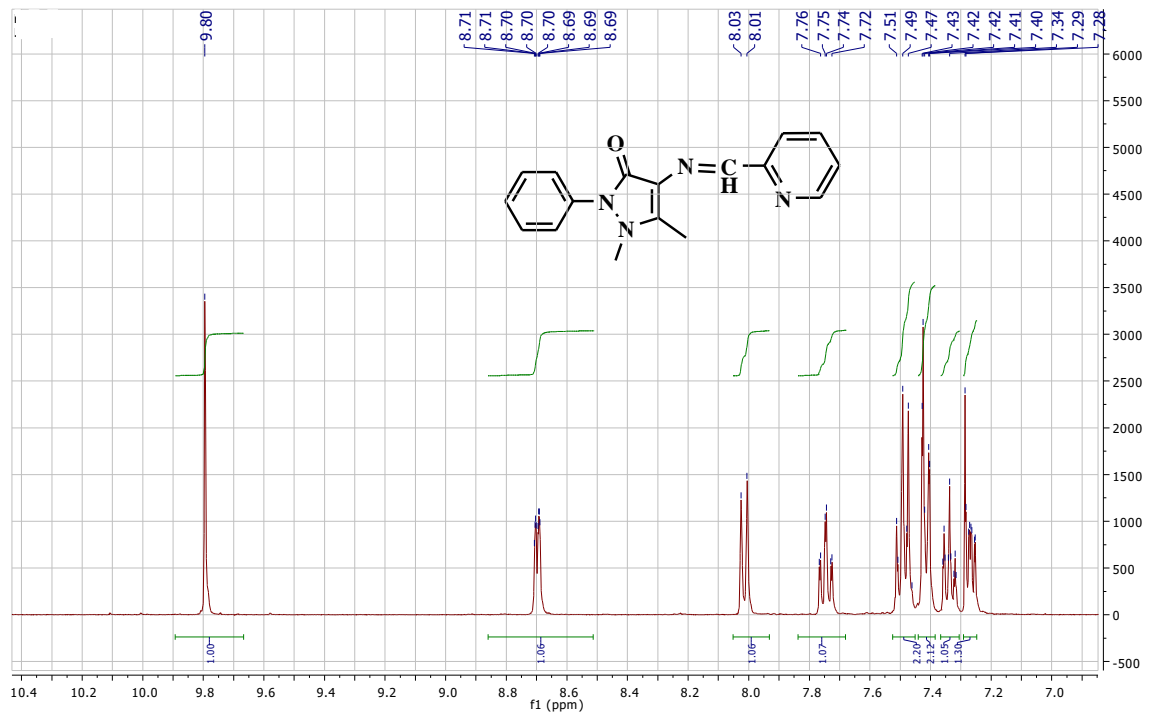
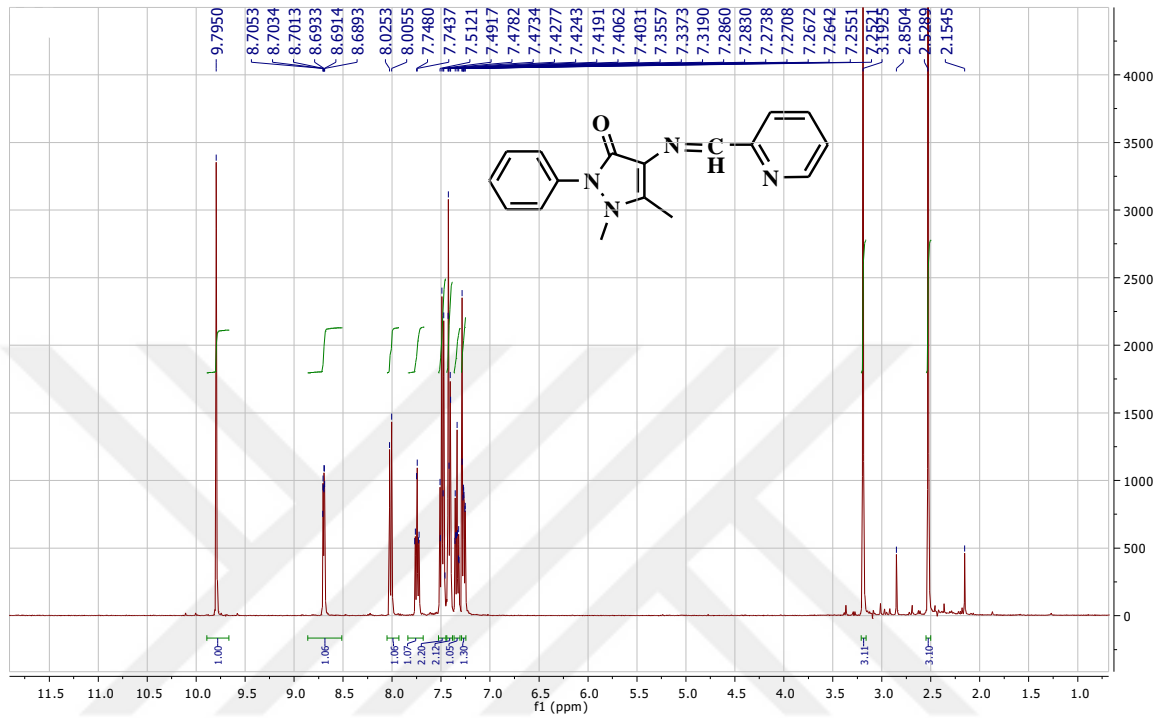
- Montalvo-González, R., and Ariza-Castolo, A., 2003, Molecular structure of di-aryl-aldimines by multinuclear magnetic resonance and X-ray diffraction, *Journal of Molecular Structure*, 655(3), 375–389.
- Mukherjee, T., Pessoa, J. C., Kumar, A., Sarkar, A.R., 2011, Oxidovanadium(IV) Schiff Base Complex Derived from Vitamin B6, Synthesis, Characterization, and Insulin Enhancing Properties, *Inorganic Chemistry*, 50 (10), 4349-4361.
- Nair, M. S., Arish, D., Joseyphus, R. S., 2012, Synthesis, characterization, antifungal, antibacterial and DNA cleavage studies of some heterocyclic Schiff base metal complexes, *Journal of Saudi Chemical Society*, 16(1), 83-88.
- Nath, M., Saini, P.K., 2011, Chemistry and Applications of Organotin (IV) Complexes of Schiff Bases, *Chem Inform*, 40 7077-7121.
- Okan, O. T., Varlıbaş, H., Öz, M., Deniz, İ., 2013, Antioksidan analiz yöntemleri ve Doğu Karadeniz Bölgesinde antioksidan kaynağı olarak kullanılabilir odun dışı bazı bitkisel ürünler, *Kastamonu Üniversitesi, Orman Fakültesi Dergisi*, 13 (1): 48-59.
- Padmavathi, V., Thriveni, P., Reddy, G. S., Deepti, D., 2008, Synthesis and antimicrobial activity of novel sulfone-linked bis heterocycles, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (5), 917-924.
- Pandey, A., Verma, D.S., Mishra, A., Dubey, R.D., 2011, Synthesis of schiff bases of 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazole and its analgesic, anti-inflammatory, antibacterial and antitubercular activity, *International Journal of ChemTech Research*, 178–184.
- Pasa, S., Erdogan, O., Yenisey, C., 2019. Synthesis and structural identification of boron based Schiff compounds with Ishikawa endometrial cancer and antioxidant activity. *J. Mol. Struct.*, 1186: 458-467.
- Pervaiz, M., Ahmad, I., Yousaf, M., Kirn, S., Munawar, A., Saeed, Z., Rashid, A., 2019, Synthesis, spectral and antimicrobial studies of amino acid derivative Schiff base metal (Co, Mn, Cu, and Cd) complexes, *Spectrochimica Acta Part A. Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 206, 642-649.
- Prior, R.L. and Cao, G., 1999, In vivo Total Antioxidant Capacity: Comparison of Different Analytical Methods, *Free Radical Bio. Med.*, 27, 1173–1181.
- Radhakrishnan, P.S. and Indrasenan, P., 1990, Synthesis and characterisation of some lanthanide nitrate and perchlorate complexes of 4-(pyridine-2'-carboxalidene) aminoantipyrine, *Journal of the Indian Chemical Society*, 67(3), 243-245.
- Raman, N., Sakthivel, A., Selvaganapathy, M., Mitu, L., 2014, Effect of DNA interaction involving antioxidative 4-aminoantipyrine incorporating mixed ligand complexes having alpha-amino acid as co-ligand, *Journal of Molecular Structure*, 1060, 63-74.

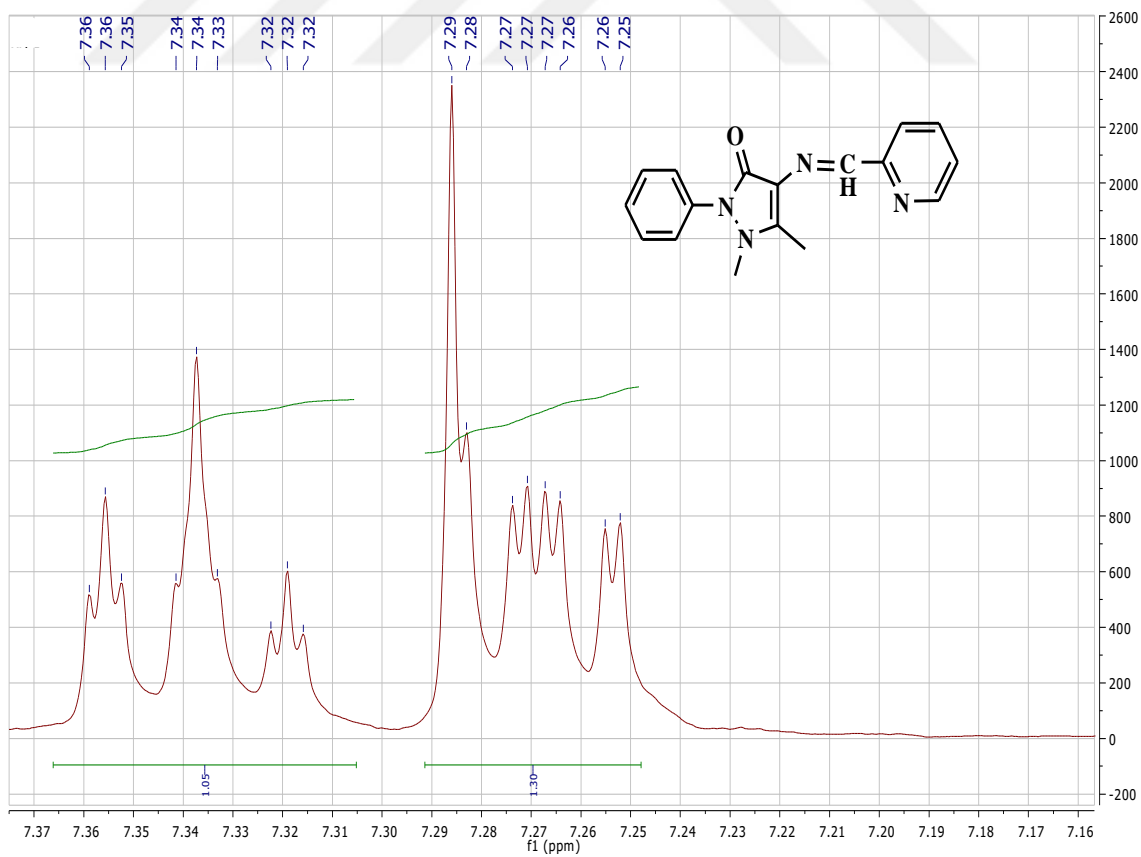
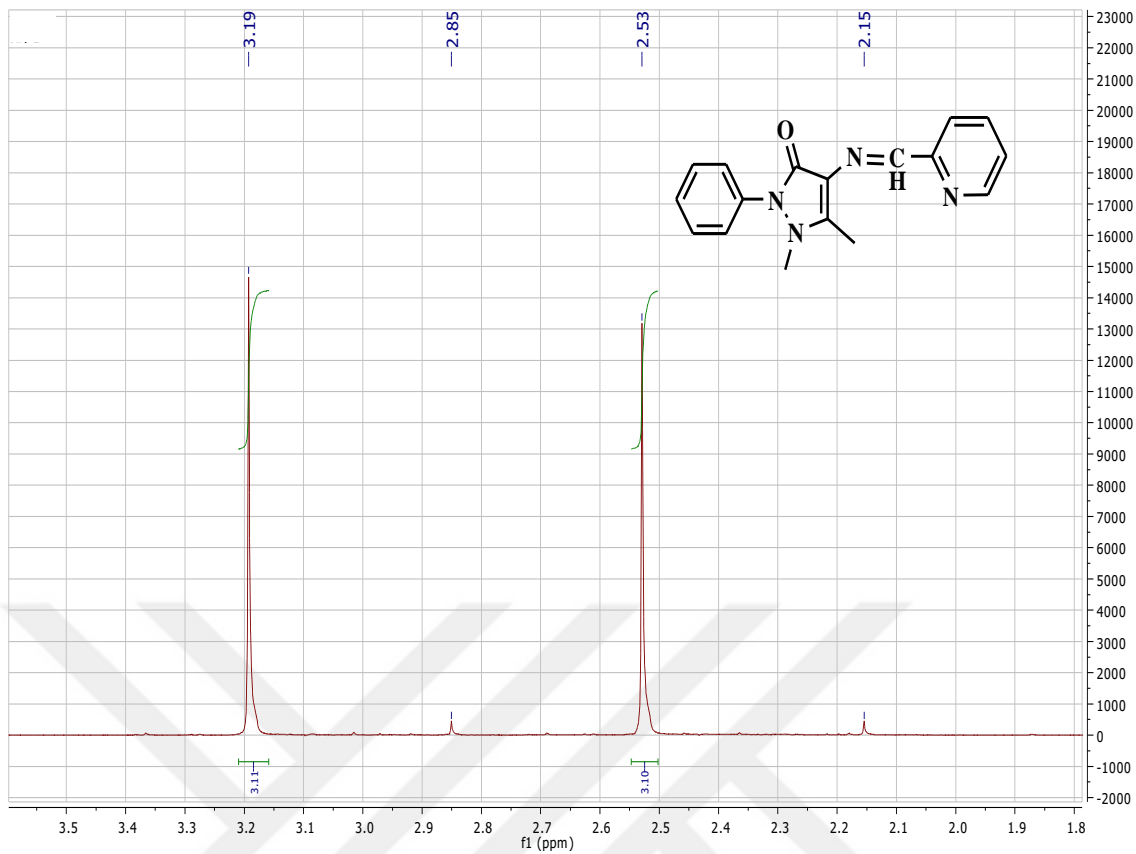
- Raman, N., Thalamuthu, S., Dhaveethuraja, J., Neelakandan, M., Banerjee, S., 2008, Dna Cleavage And Antimicrobial Activity Studies On Transition Metal(Ii) Complexes Of 4-Aminoantipyrine Derivative, *Journal of the Chilean Chemical Society*, 53(1).
- Raouf, H., Beyramabadi, S.A., Allameh, S., Morsali, A., 2019, Synthesis, experimental and theoretical characterizations of a 1,2,4-triazole Schiff base and its nickel(II) complex, *Journal of Molecular Structure*, 1179, 779-786.
- Ratnam, D. V., Ankola, D., Bhardwaj, V., Sahana, D., Kumar, M. R., 2006, Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective, *Journal of Controlled Release*, 113(3), 189-207.
- Reddy, P.R., Shilpa, A., Raju, N., Raghavaiah, P., 2011. Synthesis, structure, DNA binding and cleavage properties of ternary amino acid Schiff base-phen/bipy Cu (II) complexes. *J Inorg Biochem*, 105: 1603-1612.
- Salehi, M., Kubicki, M., Galini, M., Jafari, M., Malekshah, R.E., 2019, Synthesis, characterization and crystal structures of two novel sulfa drug Schiff base ligands derived sulfonamide and molecular docking study, *Journal of Molecular Structure*, 1180, 595-602.
- Satapathy, A.K., Behera, S.K., Yadav, A., Mahour, L.N., Yelamaggad, C.V., et al, 2019. Tuning the fluorescence behavior of liquid crystal molecules containing Schiff-base: Effect of solvent polarity. *J. Lumines.*, 210: 371-375.
- Sathiyaraj, S., Sampath, K., Butcher, R. J., Pallegogu, R., Jayabalakrishnan, C., 2013, Designing, structural elucidation, comparison of DNA binding, cleavage, radical scavenging activity and anticancer activity of copper(I) complex with 5-dimethyl-2-phenyl-4-[(pyridin-2-ylmethylene)-amino]-1,2-dihydro-pyrazol-3-one Schiff base ligand, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 81-89.
- Scalzo, R.L., 2008, Organic acids influence on DPPH scavenging by ascorbic acid, *Food Chem.*, 107, 40-43.
- Shanty, A. A., Mohanan, P. V., 2018, Heterocyclic Schiff bases as non toxic antioxidants: Solvent effect, structure activity relationship and mechanism of action, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 192, 181-187.
- Shanty, A.A., Philip, J. E., Sneha, E.J., Kurup, M.R., Balachandran, S., Mohanan, P.V., 2017, Synthesis, characterization and biological studies of Schiff bases derived from heterocyclic moiety, *Bioorganic Chemistry*, 70, 67-73.
- Sharma, A. K., and Chandra, S., 2011, Spectroscopic and mycological studies of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with 4-aminoantipyrine derivative. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 81(1), 424-430.

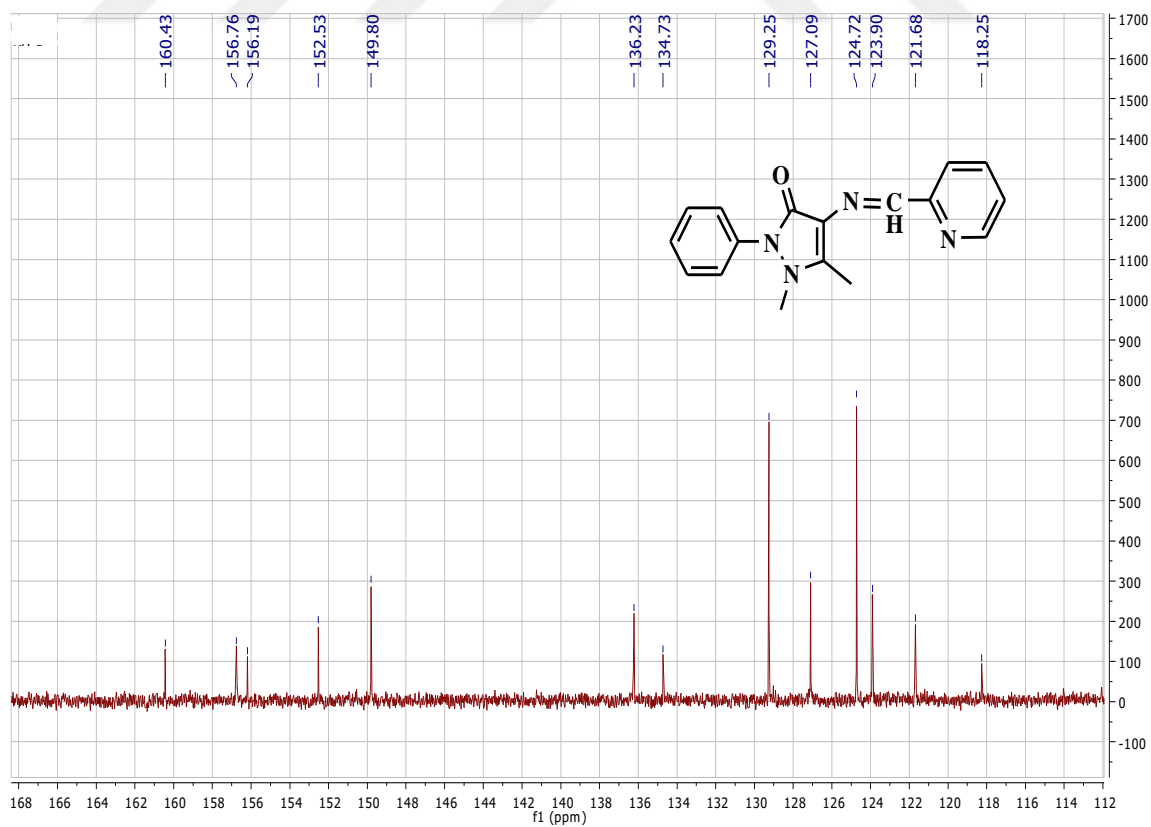
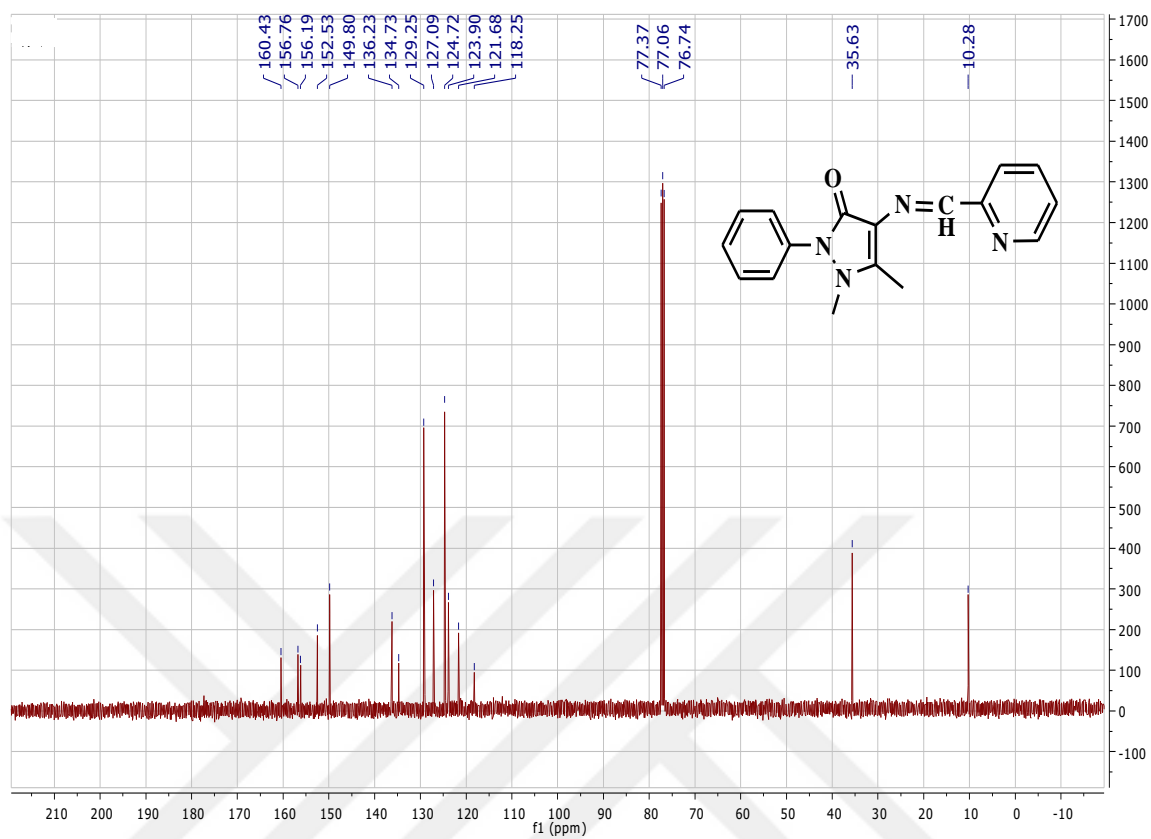
- Shuvaev, K.V., Dawe, L.N., Thompson, L.K., 2010, A Mn^{II}_{12} Supramolecular Array with Four Independent Spin-Coupled Subunits, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 29, 4583-4586.
- Sies, H., 1997, Oxidative stress: Oxidants and antioxidants, *Experimental Physiology*, 82(2), 291-295.
- Sinha, D., Tiwari, A. K., Singh, S., Shukla, G., Mishra, P., Chandra, H., Mishra, A. K., 2008, Synthesis, characterization and biological activity of Schiff base analogues of indole-3-carboxaldehyde, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(1), 160-165.
- Skoog, D.A., Holler, F.J., Nieman, T.A., 2000, Enstrümantal analiz ilkeleri, 6. Baskı, Kılıç, E., Köseoğlu, F., Yılmaz, H., *Bilim Yayıncılık*, Ankara, 430, 498-529.
- Somogyi, A., Rosta, K., Pusztai, P., Tulassay, Z., Nagy, G., 2007, Antioxidant measurements, *Physiological Measurement*, 28(4).
- Sondhi, S. M., Singh, N., Kumar, A., Lozach, O., Meijer, L., 2006, Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) inhibition activity evaluation of benzimidazole/benzoxazole derivatives and some Schiff's bases, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14 (11), 3758-3765.
- Sumrra, S.H., Kausar, S., Raza, M.A., Zubair, M., Zafar, M.N., Nadeem, M.A., Mughal, E.U., Chohan, Z.H., Mushtaq, F., ve Rashid, U., 2018, Metal based triazole compounds: their synthesis, computational, antioxidant, enzyme inhibition and antimicrobial properties, *J. Mol. Struct*, 1168, 202-211.
- Sunand, K., Kumar, K.V., Ashwini, K., Kumar, P.S., Vishnu, S., Samala, A., 2017, Synthesis characterization and antibacterial studies of 4-aminoantipyrine schiff's bases, *International Journal of Applied Pharmaceutical Sciences and Research*, 2 (1), 8-14.
- Sunita, M., Padmaja, M., Anupama, B., Kumari, C.G., 2012, Synthesis, Characterization, DNA Binding and Cleavage Studies of Mixed-Ligand Cu(II) Complexes of 2,6-bis(benzimidazol-2-yl)pyridine, *Journal of Fluorescence*, 22 (3), 1003-1012.
- Taha, R.H., El-Shafiey, Z. A., Salman, A.A., El-Fakharany, E.M., Mansour, M.M., 2019, Synthesis and characterization of newly synthesized Schiff base ligand and its metal complexes as potent anticancer. *Journal of Molecular Structure*, 1181, 536-545.
- Thangadurai, T.D., Gowri, M., Natarajan, K., 2002, Synthesis And Characterisation Of Ruthenium(III) Complexes Containing Monobasic Bidentate Schiff Bases And Their Biological Activities, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 32 (2), 329-343.

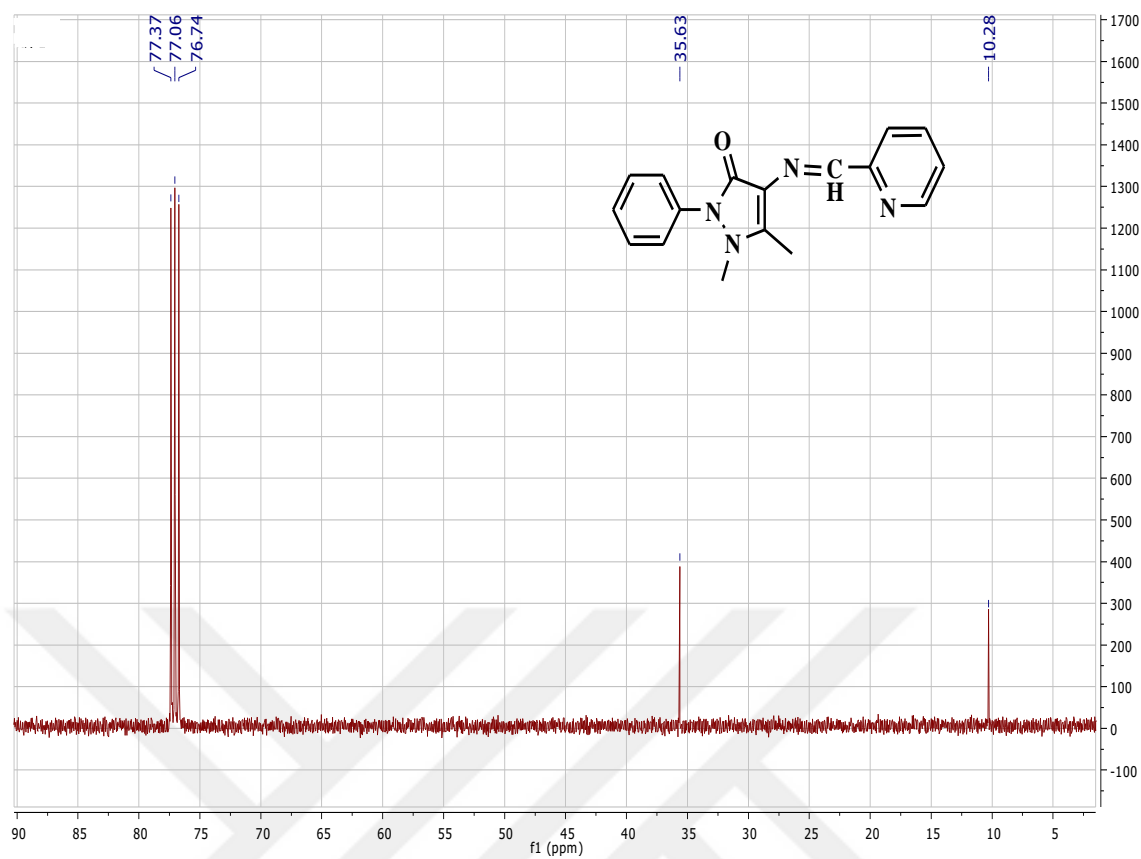
- Thota, A., Boga, K., Arukula, R., Narayan, R., Rao, C.R. 2019, Dianiline conjugated Schiff base molecule, *Electrical and electrochemical properties, Synthetic Metals*, 247, 240-247.
- Tyagi, P., Chandra, S., Saraswat, B., Yadav, D., 2015, Design, spectral characterization, thermal, DFT studies and anticancer cell line activities of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes of Schiff bases derived from 4-amino-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 145, 155-164.
- Ummer M.R., Dharmasivam M., Azees K.H., Rakesh P.N., Mukesh D., Aziz K.R., 2016, New pyridazine-based binuclear nickel (II), copper (II) and zinc (II) complexes as prospective anticancer agents, *New Journal of Chemistry*, 40, 2451-2465.
- Vollhardt, P., Schore, N., 2011, Organik kimya, 6. Baskı, Uyar, T., Düz, F.S., *Palme yayıncılık*, Ankara, 799-800.
- Wang, J.-L., and Al., E., 2012, Crystal structure of 1,5-dimethyl-4-[(3-indoleyl)-methyleneamino]-2-phenyl-1H-pyrazol-3(2H)-one, *C₂₀H₁₈N₄O*, *Zeitschrift Für Kristallographie - New Crystal Structures*, 227(3), 383–384.
- Wiernsperger, N., 2003, Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes: *Revisiting the controversy*, *Diabetes & Metabolism*, 29(6), 579-585.
- Yavaşer, R., 2011, Doğal ve sentetik antioksidan bileşiklerin antioksidan kapasitelerinin karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Aydın, 2, 30-32.
- Yıldırım, Y., 2014, Organik kimya, 2. Baskı, *Bilim yayıncılık*, Ankara, 676-677, 856-857.
- Yılmaz, S., 2012, Echinops orientalis Trautv. bitkisindeki sekonder metabolitlerin izolasyonu, yapı tayini, antioksidan aktivitelerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Tokat, 25.
- Zhang, J., Xu, L., Wongb, W.Y., 2018, Energy materials based on metal Schiff base complexes, *Coordination Chemistry Reviews*, 355, 180–198.
- Zhang, M., Gong, L., Sun, C., Li, W., Chang, Z., Qi, D., 2019, A new fluorescent-colorimetric chemosensor based on a Schiff base for detecting Cr³⁺, Cu²⁺, Fe³⁺ and Al³⁺ ions, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 214, 7-13.
- Ta, S., Nandi, S., Ghosh, M., Banerjee, S., and Das, D., 2017, Pyridine–antipyrene appended indole derivative for selective recognition of Fe³⁺: Concentration dependent coloration, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 173, 196–200.

EKLER

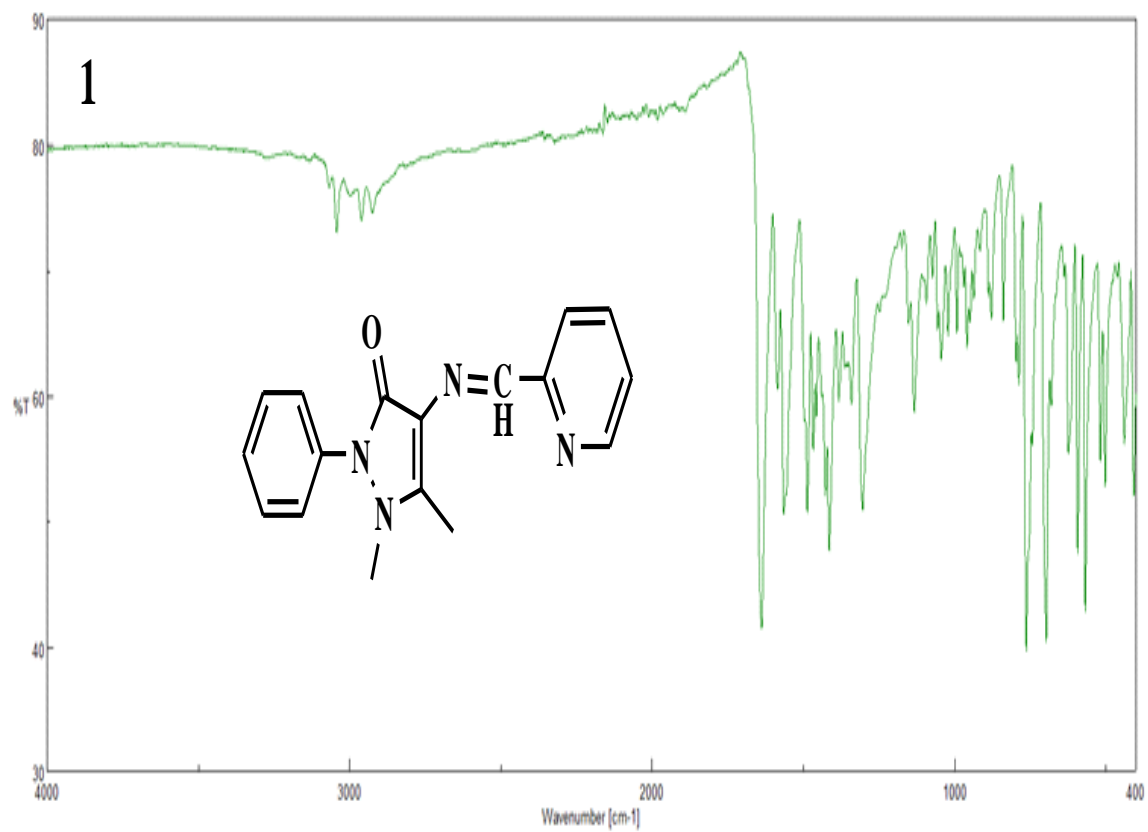
EK-1 4-(2-Pyridylmethylene)amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazol-one (1)
karakterizasyonu spektrumları ^1H NMR



^{13}C NMR

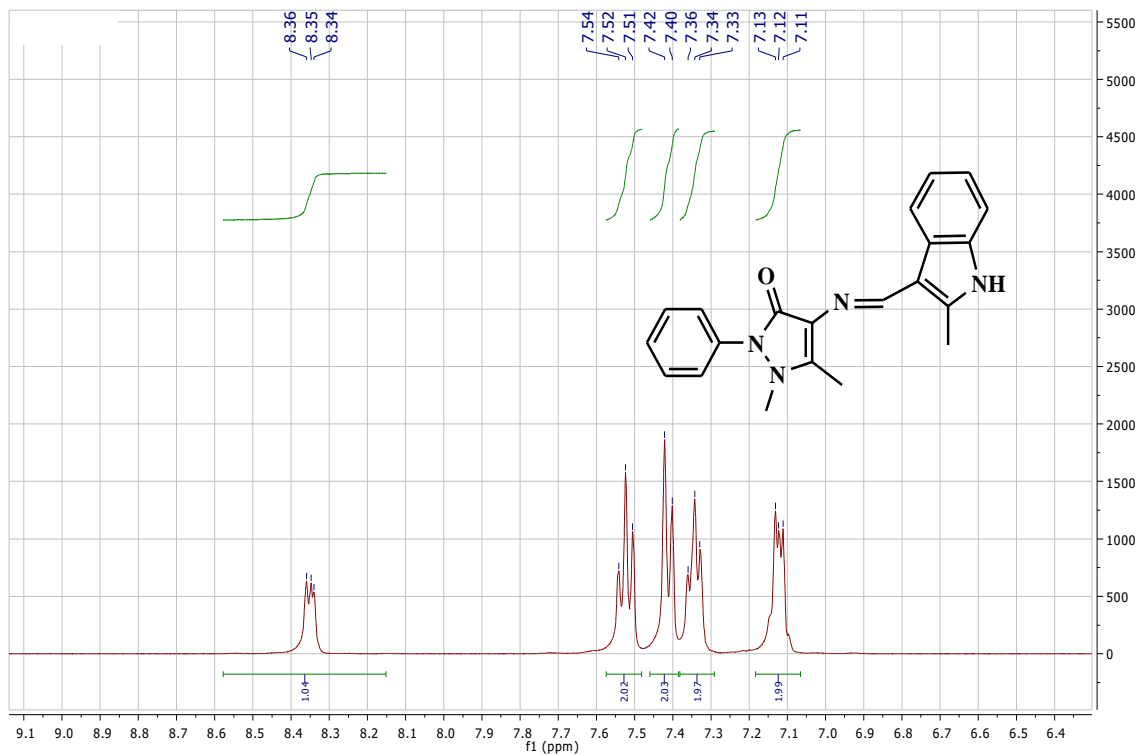
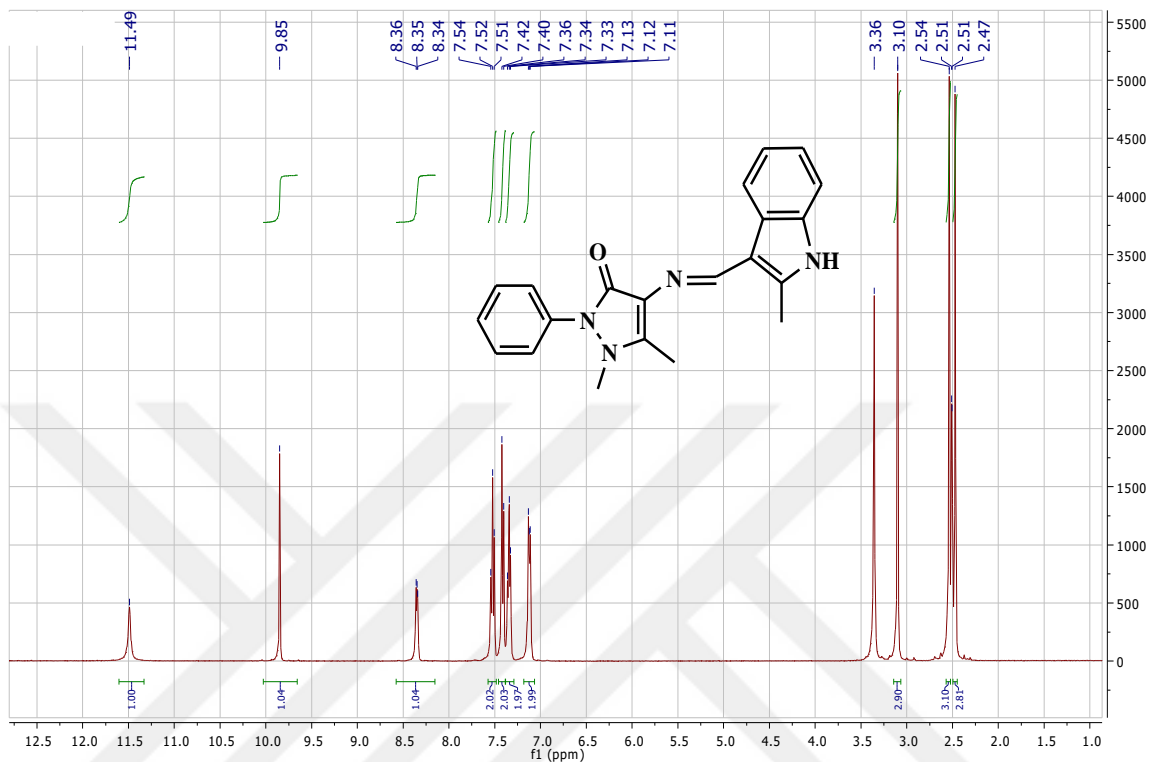


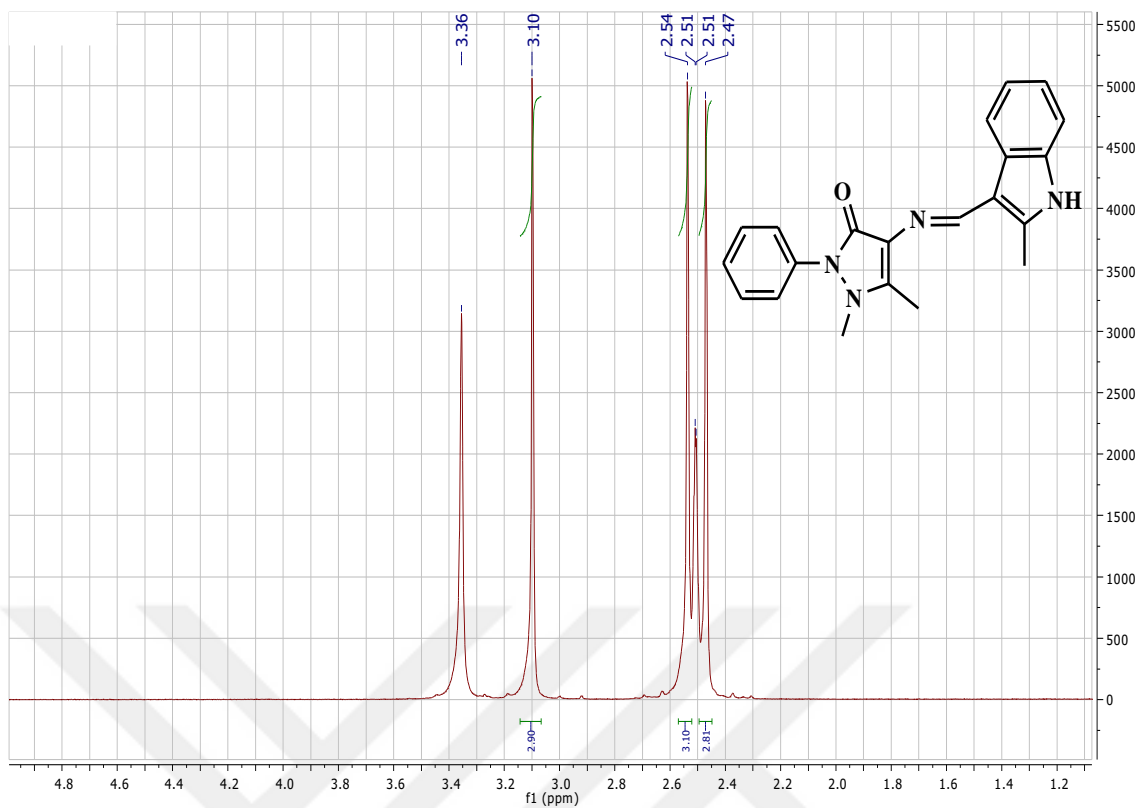
FTIR



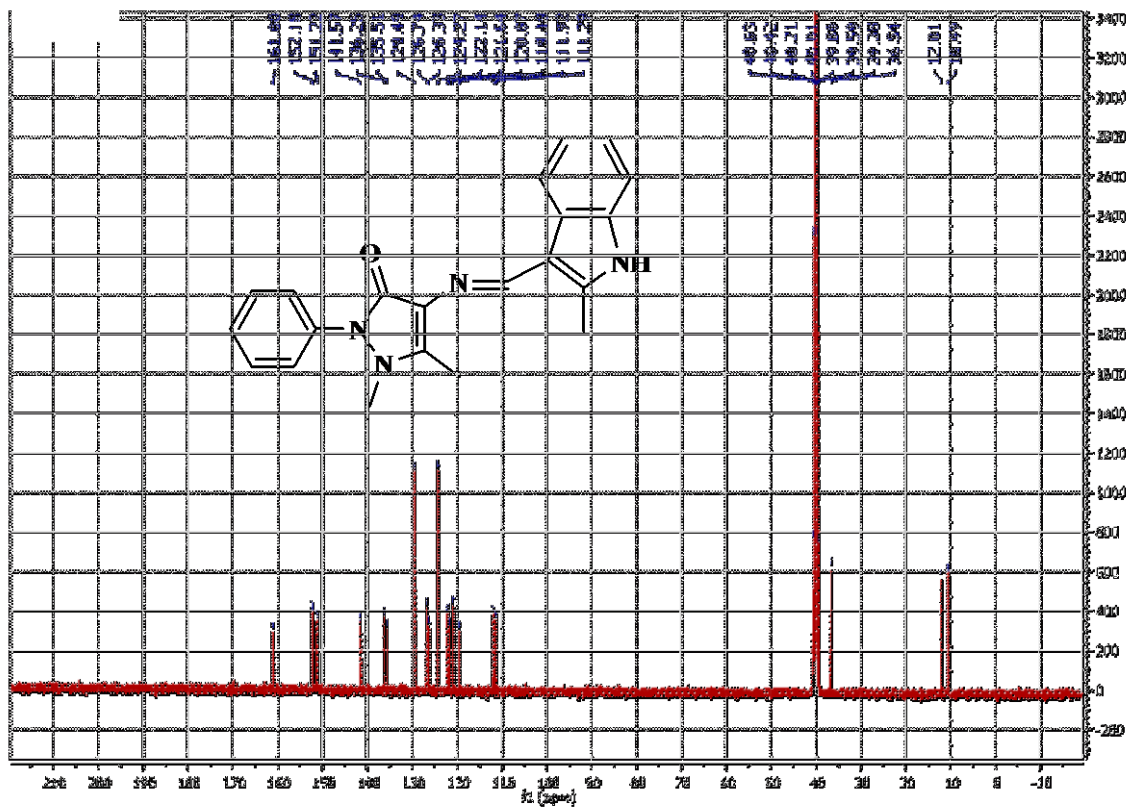
EK-2 E)-1,5-dimethyl-4-((2-methyl-1H-indol-3-yl)methyleneamino)-2-phenyl-1H-pyrazol-3(2H)-one (2) karakterizasyonu

^1H NMR

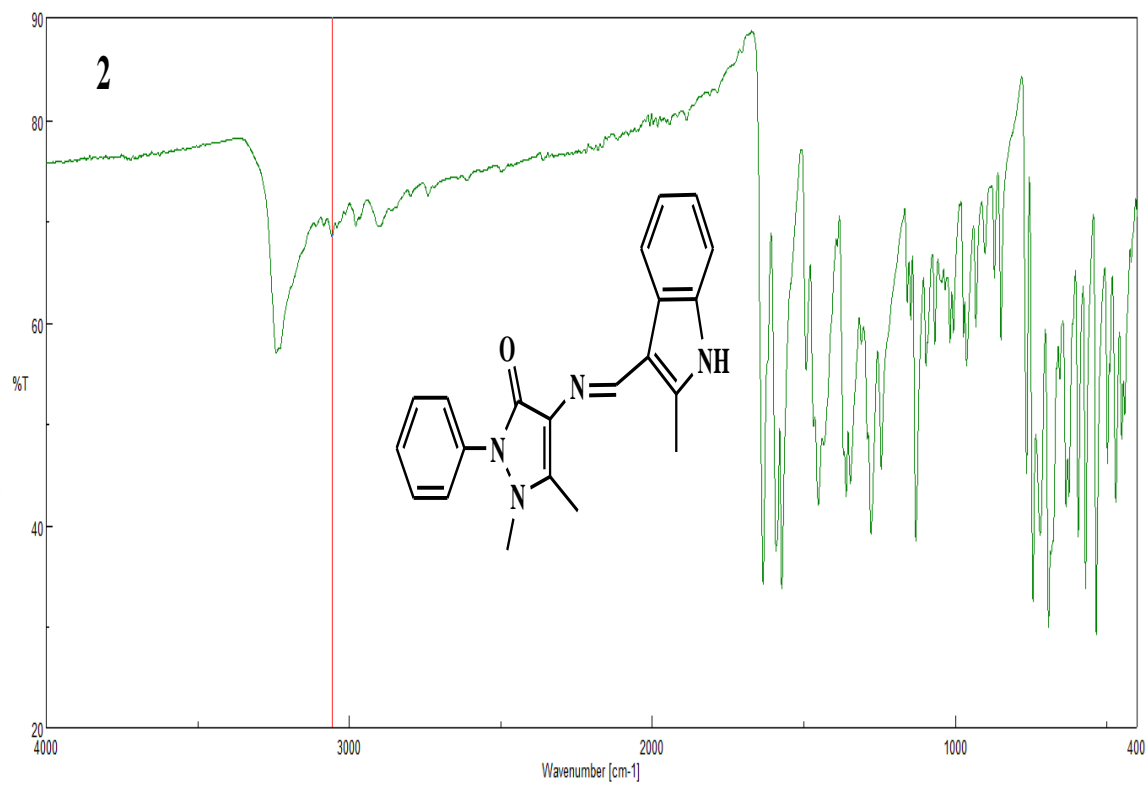




^{13}C NMR

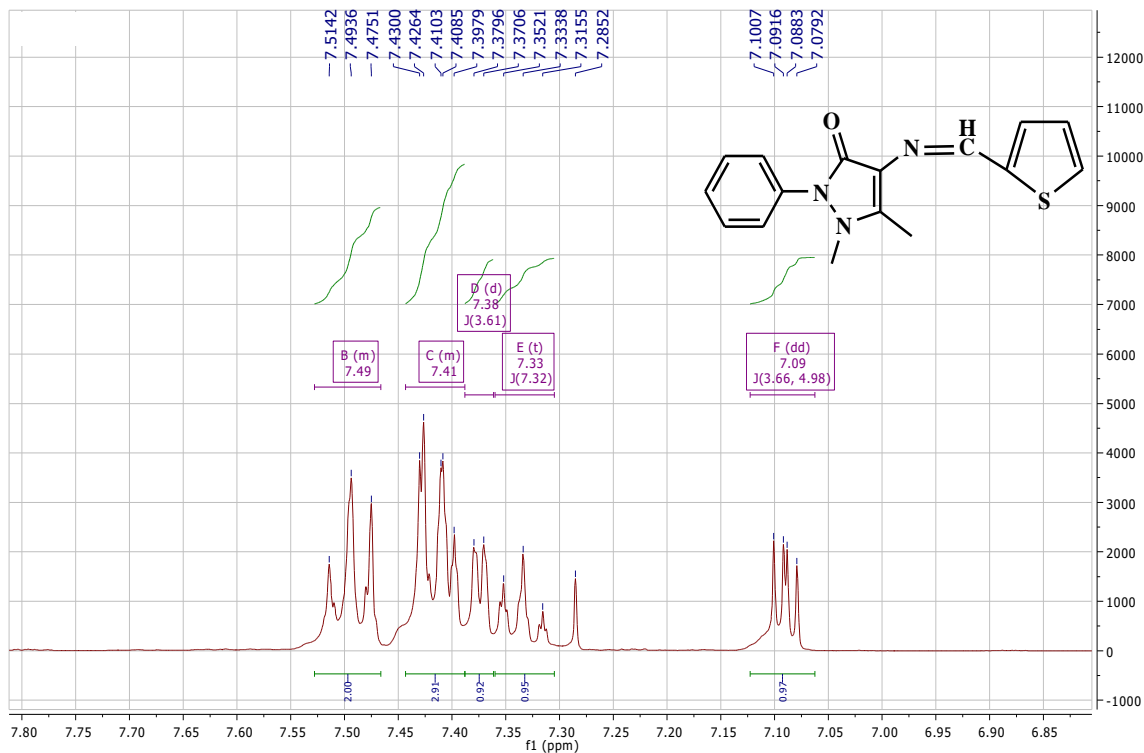
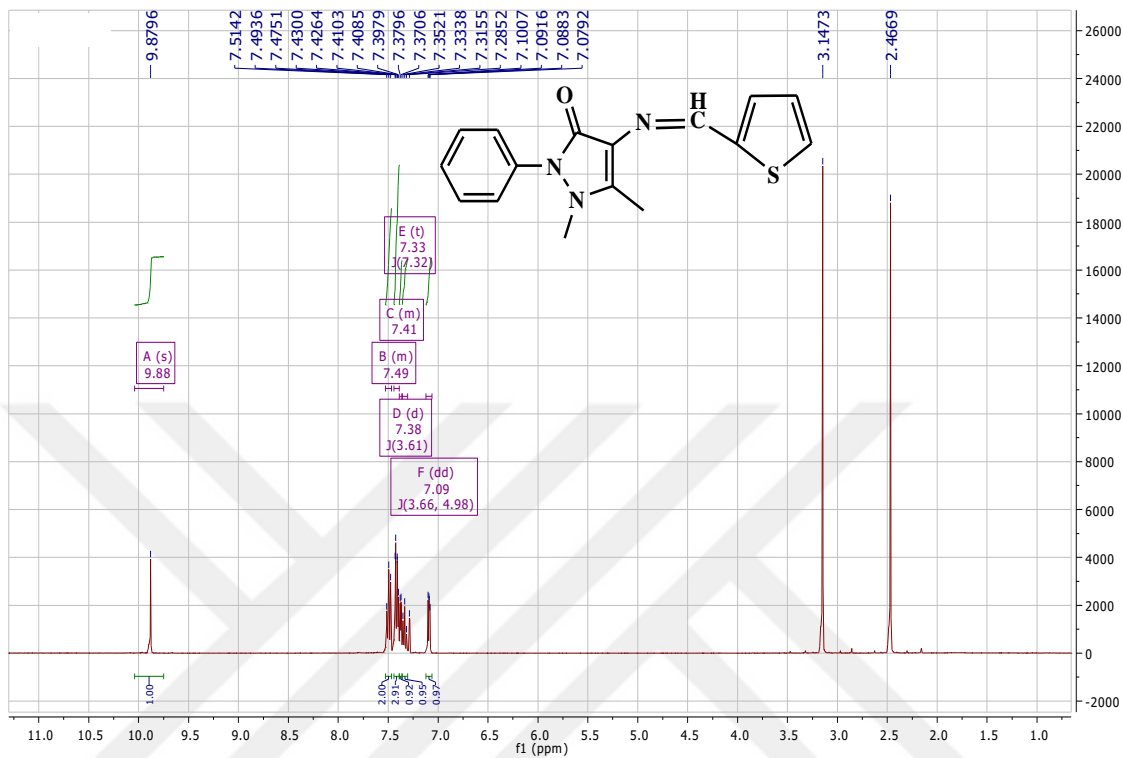


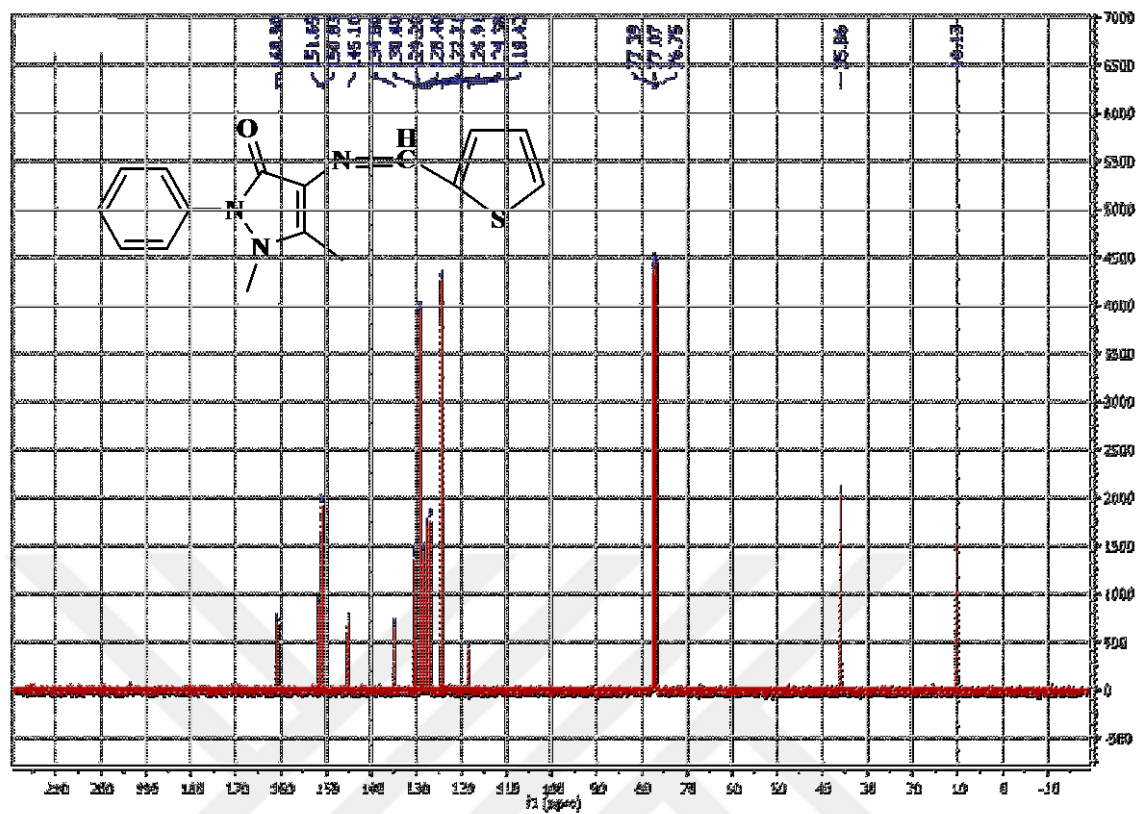
FTIR



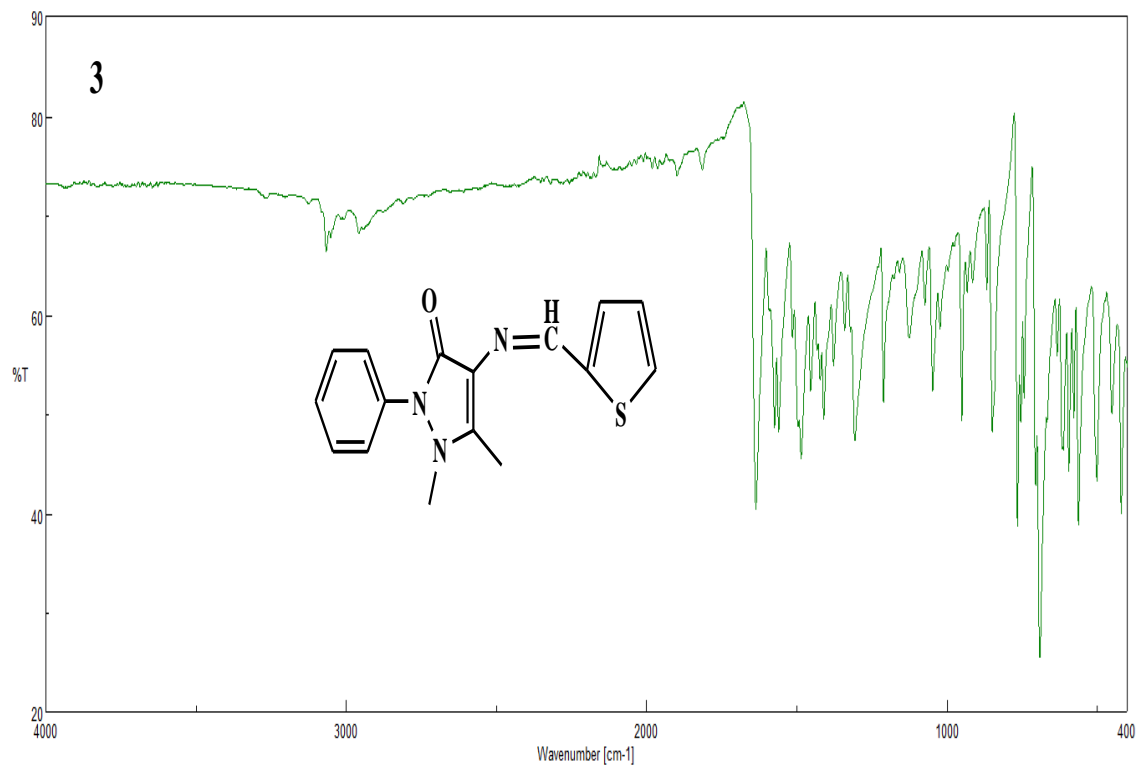
EK-3 (4Z)-4-((thiophen-2-yl)methyleneamino)-1,2-dihydro-2,3-dimethyl-1 phenylpyrazol-5-one (3) karakterizasyonu

^1H NMR



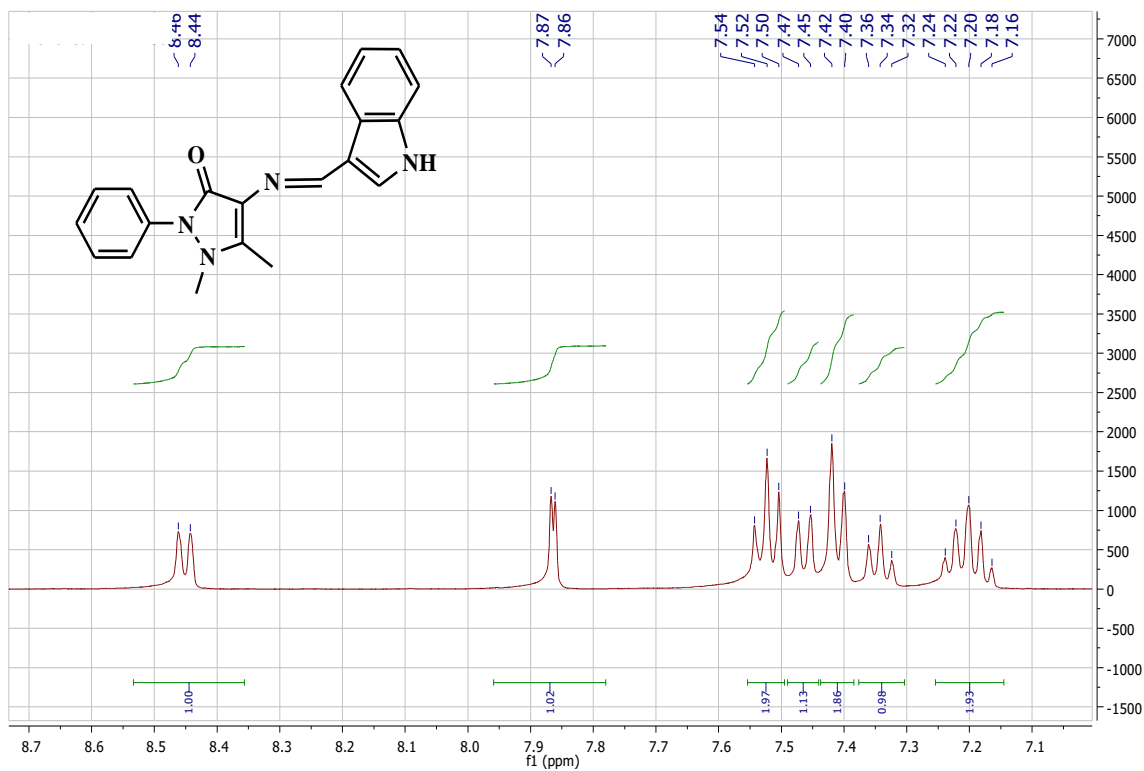
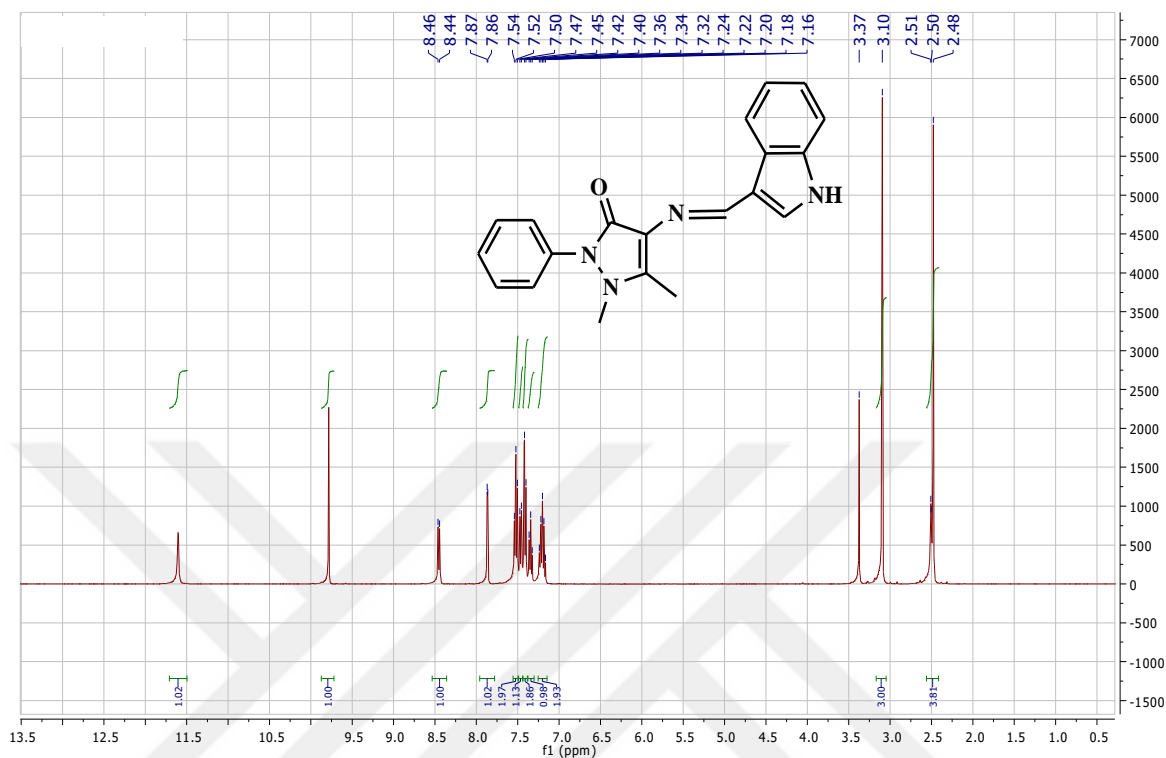
^{13}C NMR

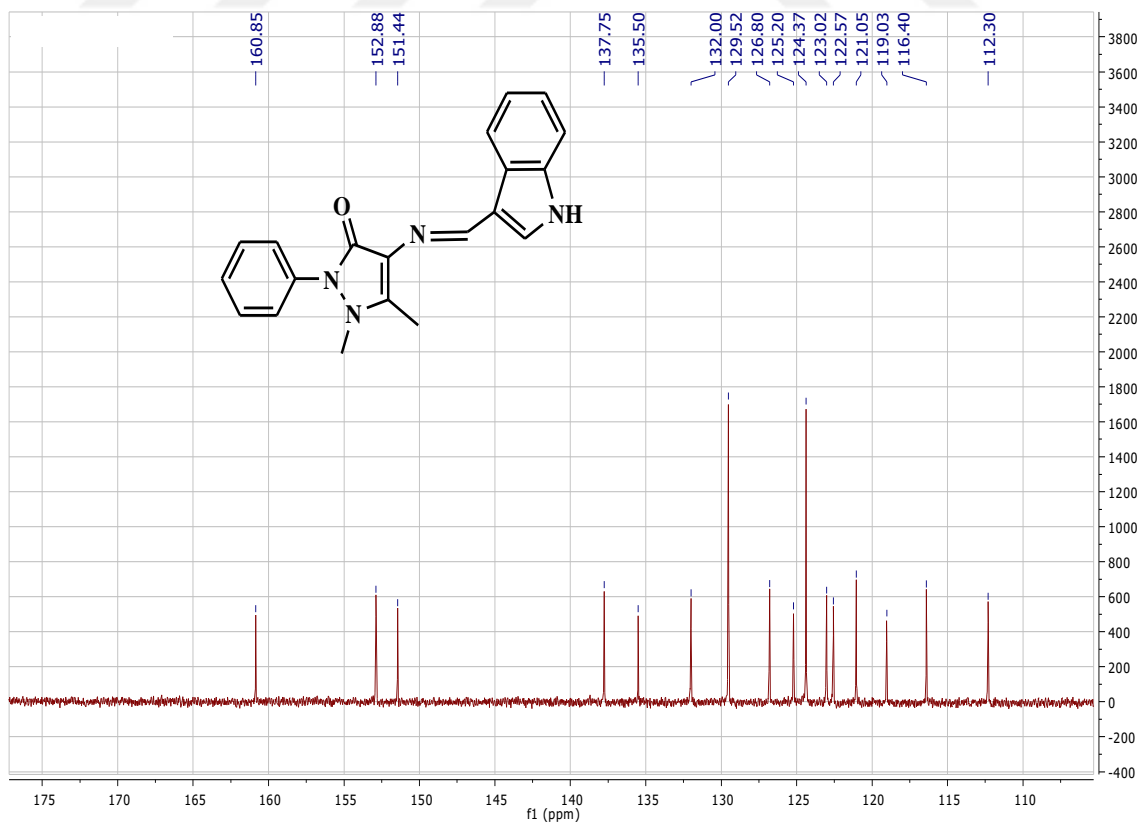
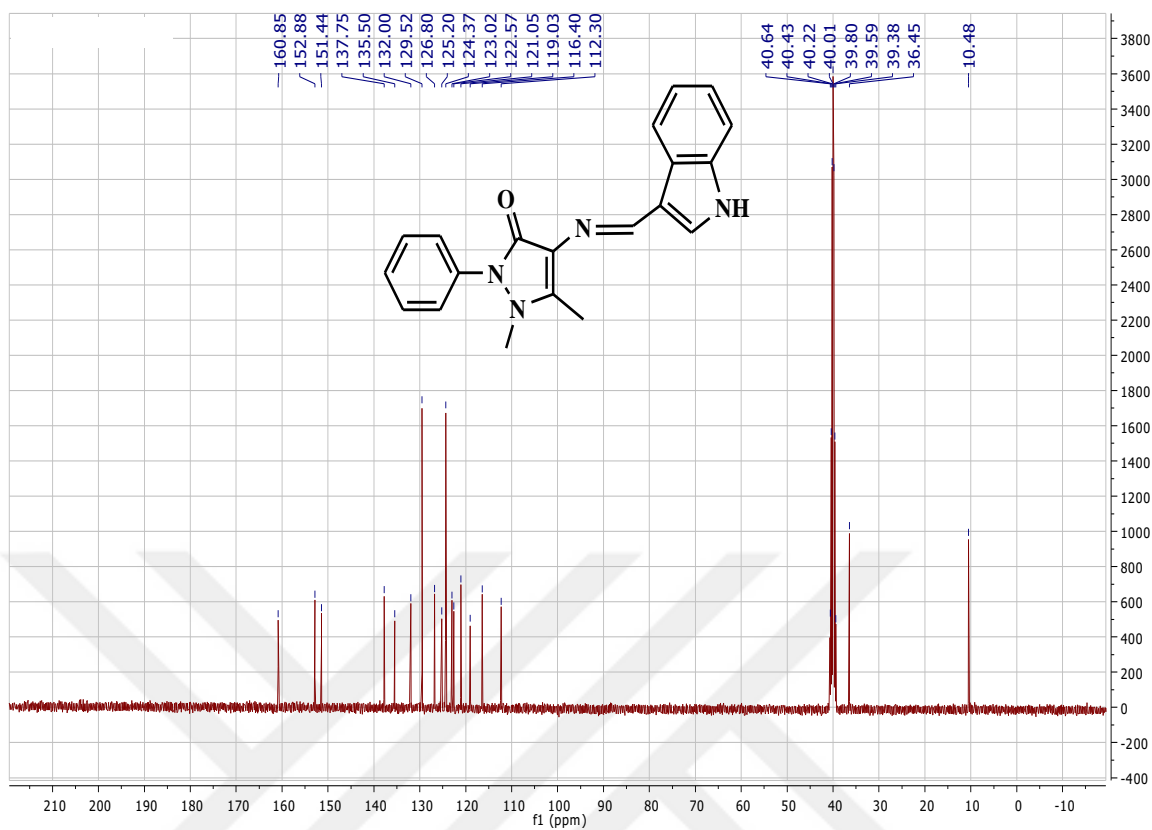
FTIR



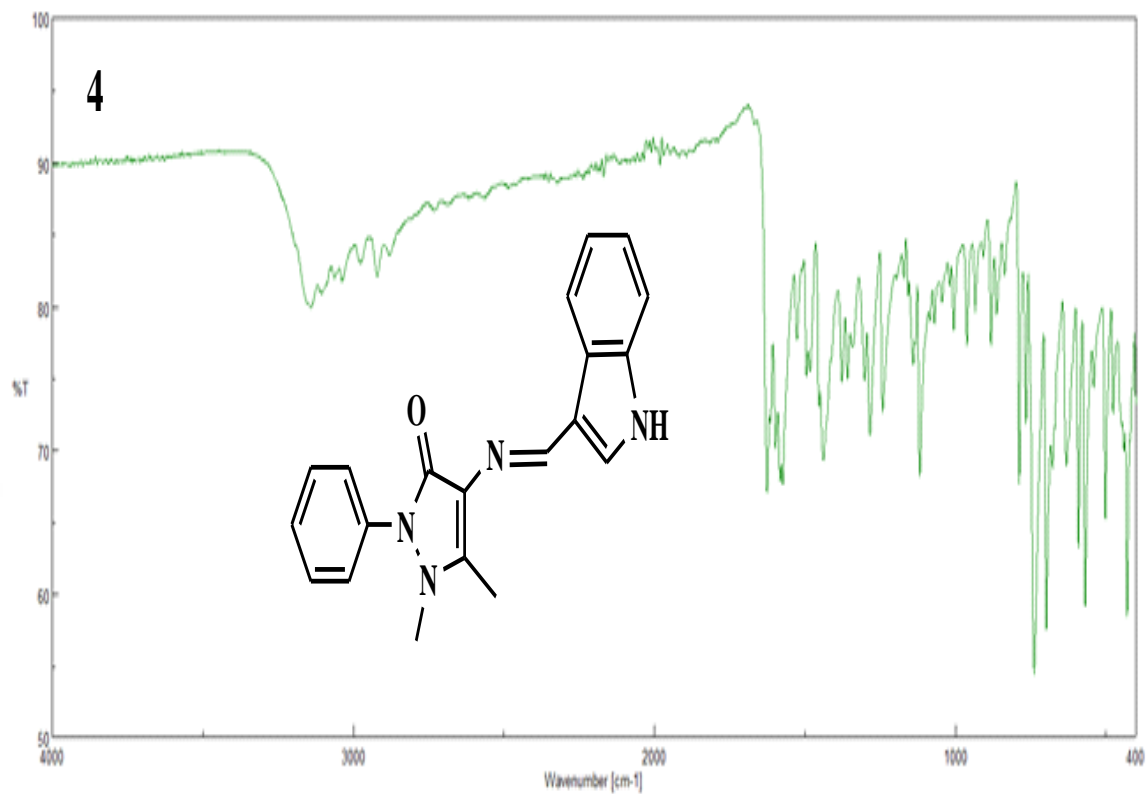
EK-4 (4E)-4-((1H-indol-3-yl)methyleneamino)-1,2-dihydro-2,3-dimethyl-1-phenylpyrazol-5-one (4) karakterizasyonu

^1H NMR



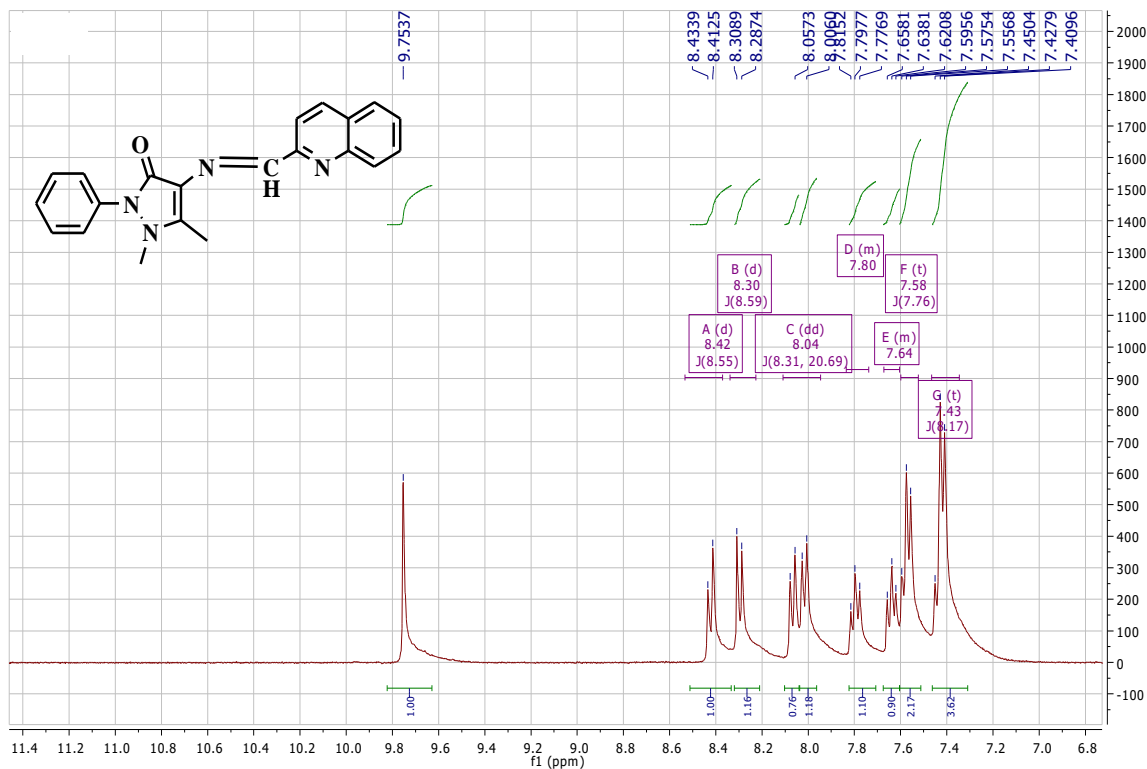
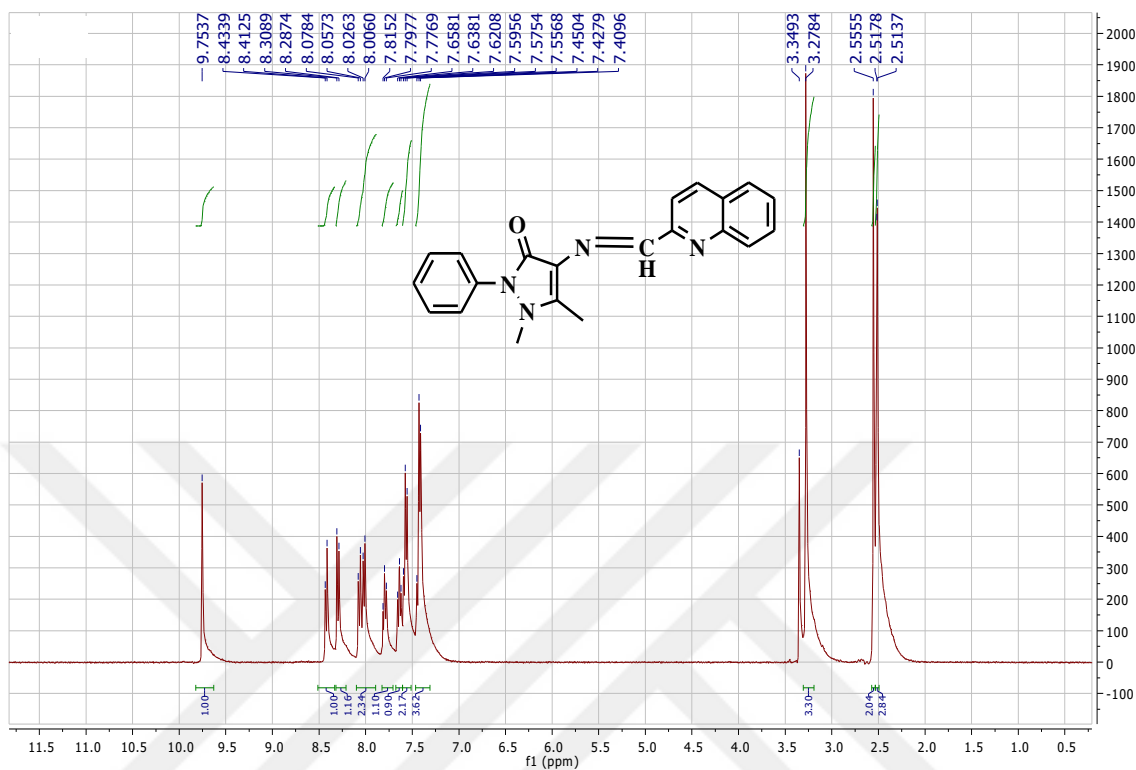
^{13}C NMR

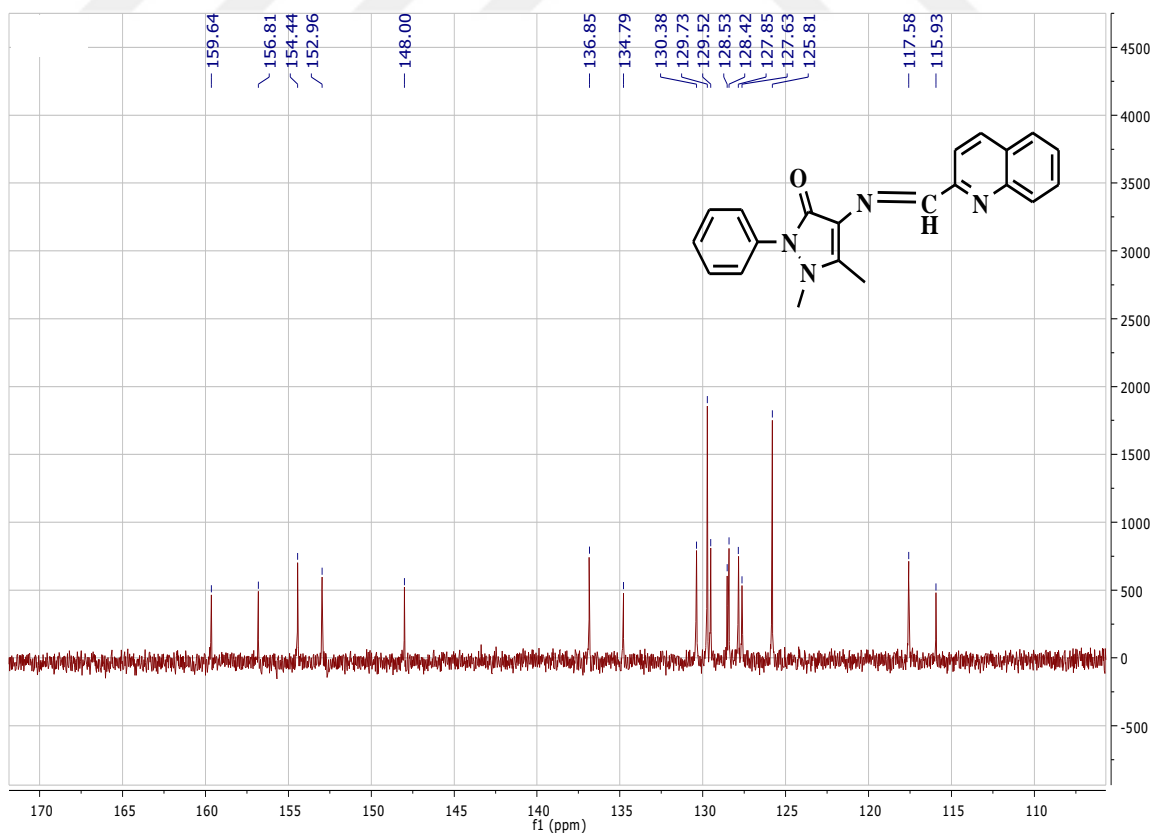
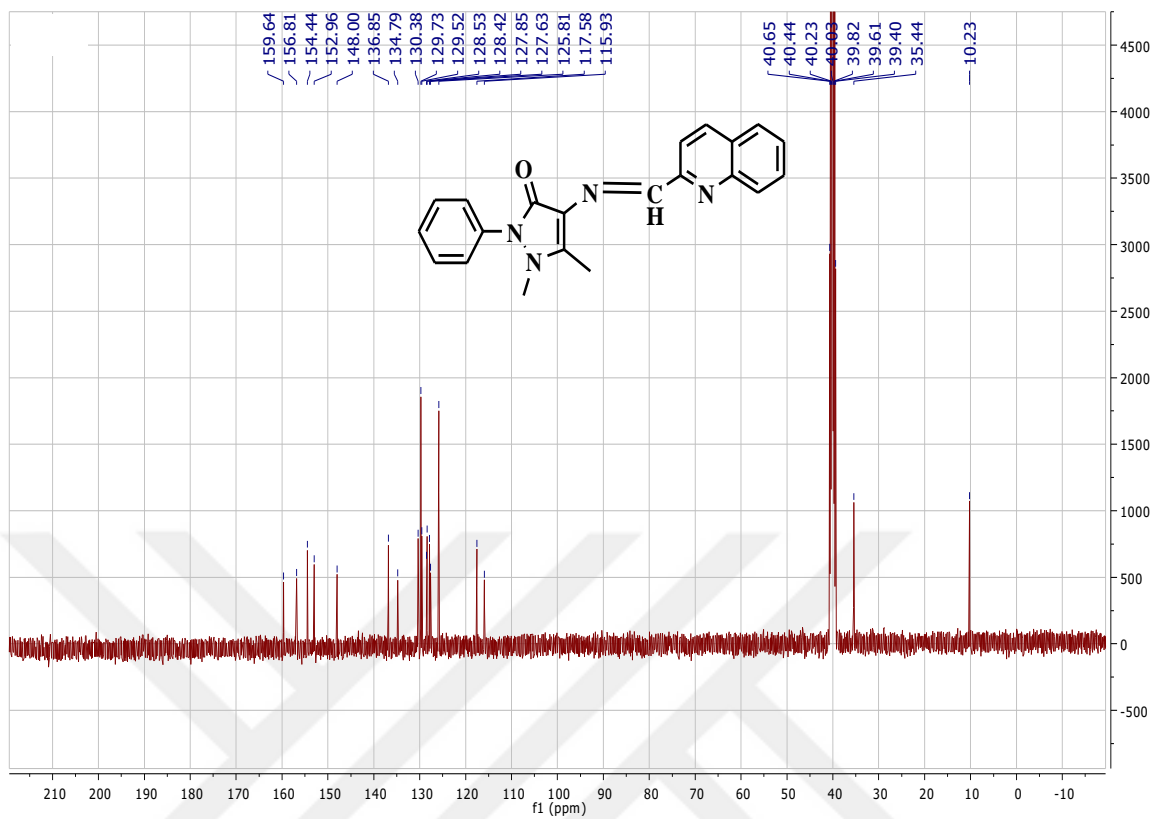
FTIR



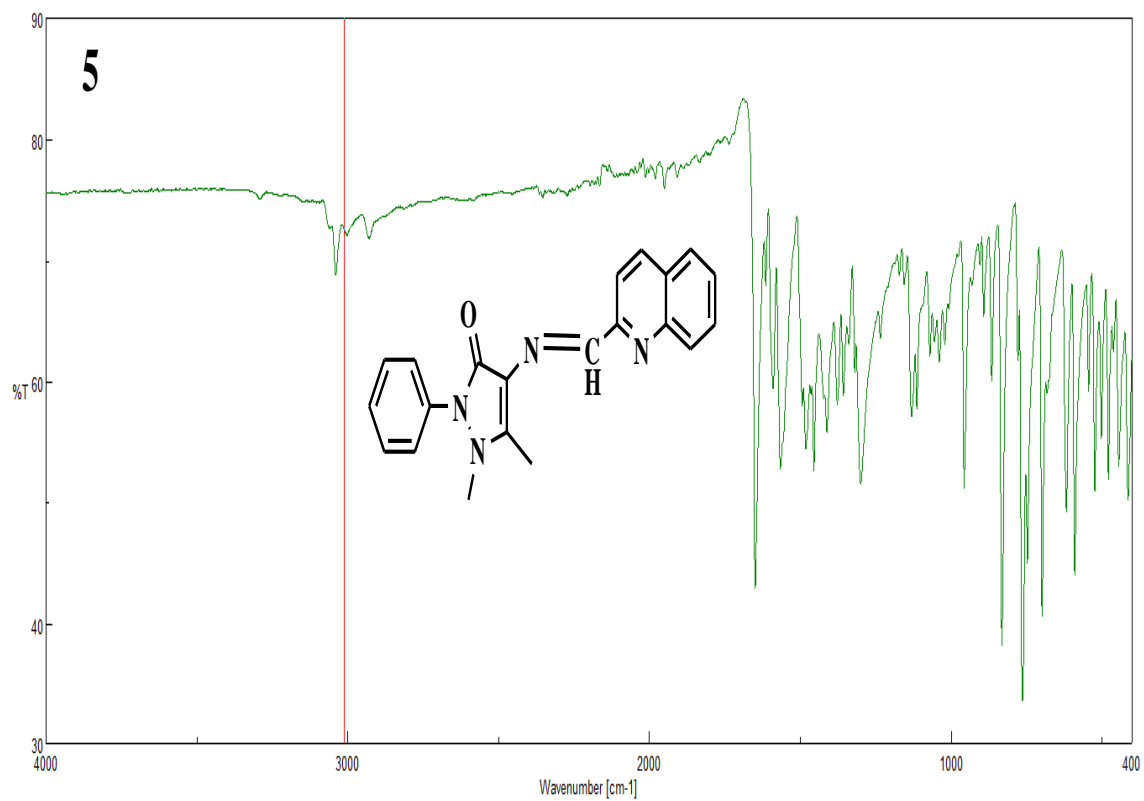
EK-5 ((E)-1,5-dimethyl-2-phenyl-4-(quinolin-2-ylmethyleamino)-1H-pyrazol-3(2H)-one sentezi (5) karakterizasyonu

$^1\text{H NMR}$



^{13}C NMR

FTIR



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Hakan KIZILKAYA
Uyruğu : T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi : Siverek/1984
Telefon : 05354014741
e-mail : 84hakan84@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Siverek Lisesi/Siverek/Ş. URFA	2003
Üniversite	: Batman Üniversitesi/Batman	2014

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2018-2019	: Batman Merkez Cumhuriyet Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi	Öğretmen
2018	: Özel BOSB Bilim Teknik Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi	Öğretmen
2017-2018	: Batman Merkez Cumhuriyet Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi	Öğretmen

YABANCI DİLLER

Fransızca ve İngilizce