



T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ PİRİDİN-KARBOKSAMİD SCHİFF BAZI VE Nİ(II), CU(II)
VE CD(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTRAL
KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTE
ÇALIŞMALARI**

Olca AYDIN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Mayıs-2024

MUŞ
Her Hakkı Saklıdır



T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ PİRİDİN-KARBOKSAMİD SCHİFF BAZI VE Nİ(II), CU(II)
VE CD(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTRAL
KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTE
ÇALIŞMALARI**

Olca AYDIN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nevin TURAN ÖZEK

**Jüri Üyesi: Doç. Dr. Abdülmelik ARAS
Jüri Üyesi: Doç. Dr. Kenan BULDURUN
Jüri Üyesi: Prof. Dr. Nevin TURAN ÖZEK**

Mayıs-2024

**MUŞ
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL ve ONAYI

Olca AYDIN tarafından hazırlanan “Yeni piridin-karboksamid Schiff bazı ve Ni(II), Cu(II) ve Cd(II) komplekslerinin sentezi, spektral karakterizasyonu ve antioksidan aktivite çalışmaları” adlı tez çalışması 02/05/2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Doç. Dr. Abdulmelik ARAS
İğdır Üniversitesi,
Fen Edebiyat Fakültesi,
Biyokimya Bölümü

.....

Danışman

Prof. Dr. Nevin TURAN ÖZEK
Muş Alparslan Üniversitesi,
Fen Edebiyat Fakültesi,
Kimya Bölümü

.....

Üye

Doç. Dr. Kenan BULDURUN
Muş Alparslan Üniversitesi,
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

.....

Yukarıdaki sonuç;
Enstitü Yönetim Kurulu/...../..... Tarih ve/..... nolu kararı
ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Selçuk SAĞIR
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Muş Alparslan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından BAP-22-FEF-4902-08 nolu proje ile desteklenmiştir.

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.

Olca AYDIN
02/05/2024

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ PİRİDİN-KARBOKSAMİD SCHIFF BAZI VE Ni(II), Cu(II) VE Cd(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTRAL KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Olca AYDIN

Muş Alparslan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nevin TURAN ÖZEK

Schiff bazı kompleksleri, ilginç kimyasal ve fiziksel özelliklerinin yanı sıra çeşitli bilimsel alanlardaki farklı uygulanabilirlikleri nedeniyle büyük ilgi uyandıran bir molekül sınıfıdır. Schiff bazları ve piridin-3-karboksamid (nikotinamid) yapı sistemi, ilaç ve biyoaktif bileşikler olarak yaygın kullanılmakta ve sürekli araştırılmaktadır. Fakat hala daha özellikli yeni ligand ve kompleks bileşikler sentezlemeye ihtiyaç vardır. Sunulan tez çalışmasında yeni bir Schiff bazı ligandı ve metal komplekslerinin hazırlanması, elde edilen bileşiklerin karakterize edilmesi ve çeşitli metodlar kullanarak antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. İlk aşamada 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-*c*]piridin-3-karboksamid başlangıç maddesinin sentezi yapıldıktan sonra 5-bromo-2-hidroksibenzenaldehit ile reaksiyona sokularak Schiff bazı (H_2L) elde edilmiştir. Komplekslerin hazırlanmasında $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ ve $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ metal tuzları kullanılmıştır. Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin yapıları elementel analiz, FT-IR, 1H NMR, ^{13}C NMR, LC-MS, UV-Vis, manyetik süszeptibilite, termogravimetrik analiz teknikleri kullanılarak belirlenmiştir. Son olarak DPPH serbest radikal giderme aktivitesi, ABTS⁺ katyon radikali giderme aktivitesi ve CUPRAC indirgeme kuvveti analiz metodları kullanılarak ligand ve komplekslerin antioksidan aktiviteleri in vitro olarak incelenmiştir.

Elde edilen Ni^{+2} ve Cd^{+2} kompleksleri için oktahedral, Cu^{+2} kompleksi için ise kare düzlem yapı önerilmiştir. Antioksidan aktivite sonuçları değerlendirildiğinde bazı kompleks bileşiklerin Schiff bazı ligandından daha iyi antioksidan etki gösterdikleri bulunmuştur.

2024, 76 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Schiff bazı, Metal(II) kompleksler, Spektroskopik yöntemler, DPPH, ABTS, CUPRAC, Antioksidan aktivite.

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS, SPECTRAL CHARACTERIZATION AND ANTIOXIDANT ACTIVITY STUDIES OF NEW PYRIDINE-CARBOXAMIDE SCHIFF BASE AND ITS NI(II), CU(II) AND CD(II) COMPLEXES

Olca AYDIN

**Muş Alparslan University
Natural and Applied Science
Department of Chemistry**

Advisor: Prof. Dr. Nevin TURAN ÖZEK

Schiff base complexes are a class of molecules of great interest due to their interesting chemical and physical properties as well as their diverse applicability in various scientific fields. Schiff bases and the pyridine-3-carboxamide (nicotinamide) structure system are widely used and continuously investigated as drugs and bioactive compounds. However, there is still a need to synthesize new ligand and complex compounds with better properties. In the present thesis, it was aimed to prepare a new Schiff base ligand and metal complexes, characterize the compounds obtained and determine their antioxidant activities using various methods. In the first step, 2-amino-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine-3-carboxamide was synthesized as starting material and then reacted with 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde to obtain Schiff base (H_2L). The metal salts $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$, and $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ were used to prepare the complexes. The structures of all synthesized compounds were determined using elemental analysis, FT-IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS, UV-Vis, magnetic susceptibility, thermogravimetric analysis techniques. Finally, the antioxidant activities of the ligand and complexes were investigated in vitro using DPPH free radical scavenging activity, ABTS⁺ cation radical scavenging activity and CUPRAC reducing power assay methods.

Octahedral structure is proposed for Ni^{+2} and Cd^{+2} complexes and square plane structure for Cu^{+2} complex. When the antioxidant activity results were evaluated, it was found that some of the complex compounds showed better antioxidant effect than the Schiff base ligand.

2024, 76 Pages

Key Words: Schiff base, Metal(II) complexes, Spectroscopic methods, DPPH, ABTS, CUPRAC, Antioxidant activity.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde danışmanım olarak bana her konuda yardımcı olan, bilgisinden ve tecrübesinden yararladığım, tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen çok kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Nevin TURAN ÖZEK'e şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım sırasındaki ilgi ve desteğinden dolayı Sayın Doç. Dr. Kenan BULDURUN'a, Sayın Prof. Dr. Ercan BURSAL'a, Dr. Öğr. Üyesi Serap KIZILKAYA'ya ve tez çalışmamda kullandığım başlangıç maddesinin sentezinde yardımlarını esirgemeyen Hitit Üniversitesinden Sayın Prof. Dr. Naki ÇOLAK'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim eşim Kezban AYDIN'a ve çocuklarımla eğitim hayatlarında başarılı olmalarına rol model olmak dileğiyle kızım Beyza AYDIN'a ve oğlum Berat Battal AYDIN'a sevgilerimi sunarım.

Bu tez çalışmam sırasında maddi açıdan destek olan Muş Alparslan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (Proje No: BAP-22-FEF-4902-08) ve personeline teşekkür ederim.

Olca AYDIN

MUŞ-2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
TEŞEKKÜR	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
TABLolar LİSTESİ	xiii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Schiff Bazları	3
1.2. Schiff Bazı Metal Kompleksleri.....	4
1.3. Antioksidan Özellikler	7
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	11
3. MATERYAL VE METOT.....	33
3.1 Kullanılan Alet ve Cihazlar.....	33
3.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler	33
3.3 Başlangıç Maddesinin Sentez ve Karakterizasyonu	34
3.4 Schiff Bazı Ligandının (H ₂ L) Sentez ve Karakterizasyonu	34
3.4.1 Ni ⁺² kompleksinin sentez ve karakterizasyonu	35
3.4.2 Cu ⁺² kompleksinin sentez ve karakterizasyonu	36
3.4.3 Cd ⁺² kompleksinin sentez ve karakterizasyonu	37
3.5 Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanması	39
3.5.1. DPPH [•] serbest radikal giderme aktivitesi tayininde kullanılan çözeltiler	39
3.5.2. CUPRAC metoduna göre indirgeme kuvveti tayininde kullanılan çözeltiler ..	39
3.5.3. ABTS [•] radikal giderme aktivitesi tayininde kullanılan çözeltiler	39
3.6. Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemleri	40
3.6.1. DPPH [•] serbest radikal giderme aktivitesi tayini	40
3.6.2. CUPRAC metoduna göre indirgeme kuvveti tayini.....	40
3.6.3. ABTS [•] radikal giderme aktivitesi tayini.....	41
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	42
4.1 Karakterizasyon.....	42
4.2 Antioksidan Çalışmalar	47
4.2.1. DPPH [•] serbest radikal giderme aktivitesi.....	47
4.2.2 CUPRAC metoduna göre indirgeme kapasitesi tayini.....	49
4.2.3 ABTS katyon radikali giderme aktivitesi tayini.....	51

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR	56
EKLER	65



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1 Schiff bazı sentezi genel şeması.....	3
Şekil 1.2 ABTS'nin persülfatla oksidasyon yapısı.....	9
Şekil 1.3 DPPH radikali.....	10
Şekil 1.4 CUPRAC yöntemi.....	10
Şekil 2.1 Schiff bazı metal komplekslerinin sentezi.....	11
Şekil 2.2 Tiyofen-3-karboksilat türevlerinin sentezi	12
Şekil 2.3 (OV-AZO) ve metal komplekslerinin önerilen moleküler yapıları.....	13
Şekil 2.4 3a-3j bileşiklerinin genel sentez prosedürü	14
Şekil 2.5 Ligand ve kompleksinin sentezi	15
Şekil 2.6 Kompleks bileşiklerin kimyasal yapıları.....	16
Şekil 2.7 Ligandın sentezi, 2-(fenil(piridin-2-il) metilen) hidrazin-1-karbotiyoamid (HL) ve tiyon-tiyol tautomerizmi	17
Şekil 2.8 Kompleks bileşikler için önerilen yapılar	17
Şekil 2.9 Azo bileşiğinin sentez şeması ve önerilen yapısal formül	18
Şekil 2.10 İzoftalamid ligandının metal komplekslerinin yapısı.....	19
Şekil 2.11 Kalkon ve 2-amino-4-(süstitüe-fenil)tiyazol türevlerinin sentezi	20
Şekil 2.12 Ligand ve onun Cu(II) ve Rh(III) komplekslerinin sentez şeması.....	21
Şekil 2.13 ABTS radikal katyonunun absorpsiyon spektrumu.....	22
Şekil 2.14 Schiff bazı, H ₄ La ve H ₂ L _b ligandlarının oluşum reaksiyonları	23
Şekil 2.15 2-Hidroksi-5-metoksibenzaldehit içeren metal komplekslerin önerilen yapıları	24
Şekil 2.16 Schiff bazı ve metal komplekslerinin önerilen yapıları.....	25
Şekil 2.17 Ligand ve komplekslerin önerilen yapıları.....	26
Şekil 2.18 (a) 1-14 arasındaki komplekslerin genel yapısı. (b) 15-32 arasındaki komplekslerin genel yapısı.	27
Şekil 2.19 CHMPMBS'nin sentezi.....	29
Şekil 2.20 Ligand ve M(II) komplekslerinin kimyasal yapıları	29
Şekil 2.21 Ligand ve Fe(II) ve Zn(II) komplekslerinin sentezi.....	30
Şekil 2.22 Schiff bazının sentez şeması.....	31
Şekil 2.23 Schiff bazı ve metal komplekslerinin sentez şeması	32
Şekil 3.1 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karboksamid.....	34
Şekil 3.2 Schiff bazı ligandının (H ₂ L) sentezi	35

Şekil 3.3 Ni^{+2} kompleksinin yapısı.....	36
Şekil 3.4 Cu^{+2} kompleksinin yapısı	37
Şekil 3.5 Cd^{+2} kompleksinin yapısı	38
Şekil 3.6 Çözeltilerin hazırlanma aşaması.....	40
Şekil 4.1 DPPH serbest radikal giderme aktivitesi.....	49
Şekil 4.2 Kuprak (CUPRAC) metoduna göre indirgeme aktivitesi grafiği.....	51
Şekil 4.3 ABTS katyon radikali giderme aktivitesi grafiği	53



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1 Ni^{+2} , Cu^{+2} ve Cd^{+2} iyonu metal komplekslerinin TGA analiz sonuçları	39
Tablo 4.2 DDPH metodu için kimyasal maddelerin derişimlerinin hazırlanması	48
Tablo 4.3 DPPH serbest radikal giderme aktivitesi absorbens değeri	48
Tablo 4.4 CUPRAC metodu için kimyasal maddelerin derişimlerinin hazırlanması	50
Tablo 4.5 CUPRAC metoduna göre indirgeme kapasitesi tayini absorbens değeri ..	50
Tablo 4.6 ABTS metodu için kimyasal maddelerin derişimlerinin hazırlanması	52
Tablo 4.7 ABTS katyon radikali giderme aktivitesi tayini absorbens değeri	52



SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

cm ⁻¹	: Dalga sayısı
°C	: Santigrat derece
d	: Dublet
g	: Gram
mg	: Miligram
m	: Multiplet
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
nm	: Nanometre
o	: Orto
p	: Para
ppm	: Milyonda bir
s	: Singlet
v	: Gerilme frekansı
λ max	: Maksimum dalga boyu
δ	: Kimyasal kayma
%	: Yüzde

Kısaltmalar

ABTS	: 2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)
BHA	: Bütilahidroksianisol
BHT	: Bütilahidroksitoluen
B.M.	: Bohr Magnetonu
CUPRAC	: Bakır(II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite
¹³ C-NMR	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
CV	: Cyclic Voltametri, Döngüsel Voltametri
DCM	: Diklorometan
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DPPH·	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
DTA	: Diferansiyel Termogravimetrik Analiz
EDS	: Enerji Dağılımı X-Işını Spektroskopisi
ESI-MS	: Elektrosprey İyonizasyon-Kütle Spektrometrisi
Et ₂ O	: Dietil Eter
EtOH	: Etanol
E.N	: Erime Noktası
FT-IR	: Fourier Transform İnfrared Spektrofotometre
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
KBr	: Potasyum Bromür
MS	: Kütle Spektroskopisi
NaOH	: Sodyum Hidroksit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
TGA	: Termogravimetrik Analiz

THF	: Tetrahidrofur
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
UV-Vis.	: Ultraviyole-Görünür Bölge
XRD	: X-Işını Kırınım Yöntemi
LC-MS	: Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
HR-MS	: Yüksek Çözünürlüklü-Kütle Spektrometresi



1. GİRİŞ

Schiff bazları, primer aminler ile belirli koşullar altında sentezlenen keton ya da aldehitler arasındaki kondenzasyon reaksiyonlarının ürünleridir. Schiff bazları, çeşitli geçiş metallerini oksidasyon durumlarında stabilize etme yetenekleri, sayısız katalitik ve endüstriyel uygulamalara sahip olmaları ve geniş spektrumlu biyolojik aktiviteleri (antioksidan, antiviral, antimalaryal, antibakteriyel, antifungal, antitüberküler, antimikrobiyal, antiproliferatif, antienflamatuar, antipiretik, antikanser vb.) nedeniyle önemli bir ligand sınıfını oluşturmaktadır (Omid ve Kakanejadifard, 2020; Al-Adilee ve Hasan, 2021; Daravath ve ark., 2022; Vijayan ve ark., 2022; El-Lateef ve ark., 2023; Ma ve ark., 2023; Abdel-Rahman ve ark., 20023; Kumar ve ark., 2023). Schiff bazlarının metal iyonları ile kararlı kompleks oluşturmaları, yapılarındaki azometin ($-N=CH$) bağındaki azotun ortaklanmamış elektron çiftinden kaynaklanmaktadır. Bu kararlı kompleksler birçok önemli biyolojik süreçte, supramoleküler kimyada, biyoinorganikte ve moleküler manyetizmada önemli rol oynamaktadır. Schiff bazı kompleksleri biyolojik aktivite ve biyolojik modelleme uygulamalarında önemli uygulamalar sunarken, çok sayıda Schiff bazı ligandları ve bunların kompleksleri, fotokromik özellikler, tersinir olarak oksijeni bağlama yetenekleri, bazı toksik metallere karşı kompleks oluşturma yetenekleri ve olefinlerin hidrojenasyonunda katalitik aktivite gibi ilginç ve önemli özellikleri nedeniyle araştırılmıştır. Ayrıca inorganik biyokimyanın ve modern koordinasyon kimyasının gelişmesinde, optik, elektronik ve fotonik malzeme alanlarında önemli bir rol oynamaktadırlar.

Donör atom olarak oksijen, azot ve kükürt içeren heterosiklik Schiff bazı ligandları ile koordinasyon bileşiklerinin kimyası son yıllarda kimyagerlerin büyük ilgisini çekmiştir. Bu hetero atomları içeren Schiff bazı ligandları, metal atomuna farklı şekillerde koordine olur. Schiff bazı ligandları şelatlama özellikleri nedeniyle tıpta, endüstride ve tarımda çok çeşitli uygulamalar gösterirler. Günümüzde ilgi, kanser teşhisi ve tümör tedavisi gibi potansiyel uygulamalarla makrosiklik ligandların ve bunların metal komplekslerinin sentezine kaymıştır. Biyolojik aktiviteler, metal komplekslerinin redoks özellikleri ile ilgili olabilir. Bu özelliklerle ilgili yapılan elektrokimyasal çalışmalarda indirgenme potansiyeli çok düşük olan Cu(II) komplekslerinin biyolojik etkinlikleri incelendiğinde, bu metal komplekslerinin biyolojik aktiviteyi arttırdığı belirtilmektedir. Komplekslerde bulunan metal iyonlarının

ilaç etkisini ve organik terapötik ajanların etkinliğini hızlandırdığı bulunmuştur. Metal komplekslerinin farmakolojik etkinlikleri, metal iyonlarının ve ligandların doğasına bağlıdır.

Antioksidanlar, organizmaları ve hücreleri metabolizma sırasında oksidatif stresin zararlı etkilerinden korur. Oksidasyon reaksiyonu, elektronları bir materyalden oksitleyici bir ajana aktararak hücrelere zarar veren serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Bununla birlikte, hücrelerin çoğu, DNA, proteinler ve lipidler dahil olmak üzere hücresel bileşenleri oksidatif hasardan korumak için birlikte çalışan karmaşık bir antioksidan metabolitler ve enzimler ağı içerir. Antioksidanlar, organizmalarda hücre ve dokulara zarar verebilecek serbest radikalleri yok eden ve metabolik yollarda kimyasal işlemler sırasında meydana gelen oksidasyon işlemlerini önleyen moleküllerdir. Bu nedenle, sentetik maddelerin antioksidan özellikleri kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Önemli bir araştırma alanı, oksidatif stresin hücreler üzerindeki etkilerini önleyebilecek veya azaltabilecek aktif kimyasalların araştırılmasıdır. Ayrıca, serbest radikal oksidatif süreçlerin yaşlanmanın yanı sıra birçok insan hastalığının gelişiminde önemli derecede zararlı bir rolü olduğu bilinmektedir.

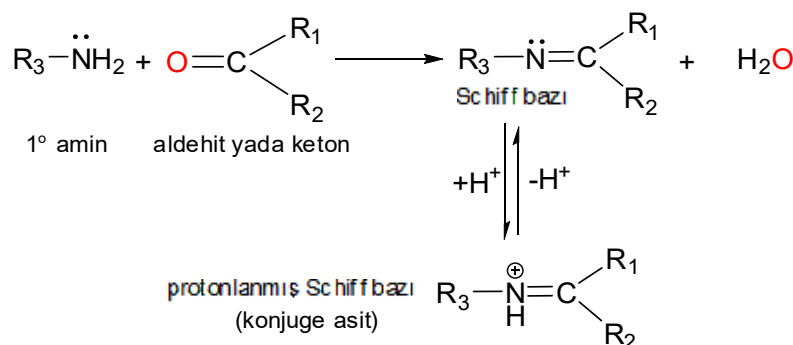
Hazırlanma kolaylıkları ve geniş kapsamlı yapısal çeşitlilikleri sayesinde, geçiş metallerini içeren Schiff bazı kompleksleri, koordinasyon kimyası alanında birincil stereokimyasal modeller olarak sıklıkla önerilmektedir. Biyokimyasal, analitik ve antibakteriyel reaktifler olarak giderek önem kazanmaktadır. Kompleks oluşturma konusundaki olağanüstü kapasiteleri ve analitik kimyada spektrometrik ve gravimetrik reaktifler olarak yaygın kullanımları nedeniyle, N, O ve S donör atomlarına sahip Schiff bazı ligandları yıllar içinde büyük ilgi görmüştür. Ayrıca, bu kimyasalların metal kompleksleri halinde verilmesinin etkilerini arttırdığı ileri sürülmüştür.

Bu çalışmada 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridin-3-karboksamid çıkış maddesinin sentezi yapıldıktan sonra 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit ile Schiff bazı ligandı (H_2L) sentezlenmiştir. Daha sonra $NiCl_2 \cdot 6H_2O$, $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ ve $Cd(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ metal tuzları kullanılarak Schiff bazı ligandının metal kompleksleri hazırlanmıştır. H_2L ligandı ve kompleksleri FT-IR, 1H ve ^{13}C NMR, elementel analiz, LC-MS, UV-Vis, manyetik süsseptibilite, termal analiz metodları kullanılarak karakterize edilmiştir. Son olarak Schiff bazı ve komplekslerinin antioksidan özellikleri in vitro olarak incelenmiştir.

1.1. Schiff Bazları

Schiff bazları, 1869 yılında Alman Kimyacı Hugo Schiff tarafından sentezlenerek literatüre kazandırılmıştır (Schiff, 1869). Schiff bazları, birincil aminlerin belli reaksiyon koşullarında aldehit veya ketonların karbonil grupları ile kondenzasyonu sonucunda elde edilen ve yapılarında imin veya azometin grubu içeren bileşiklerdir (Şekil 1.1). Schiff bazları genel olarak $R_1R_2C=NR'$, $R' \neq H$ şeklinde gösterilir. Formüldeki R, aril, alkil veya alkil sübstitüentleridir. C=N bağı güçlü olarak kabul edilse de, hidrolize karşı hassastır ve bu nedenle sentezin kontrol edilmesi gerekir (Ceramella ve ark., 2022). Schiff bazı reaksiyonlarının verimi yüksek ve kolay gerçekleşen reaksiyonlardır. Schiff bazlarının imin grubundaki azot atomu, yapıda bulunan fenoksil, tiyol ve karboksilat gibi diğer fonksiyonel grupların elektron verici atomları sayesinde hemen hemen tüm metaller ile reaksiyona girerek kompleks oluşturmaya yatkındırlar (Sıku ve ark., 2016; Özkınalı ve ark., 2020; Akdeniz ve Turan, 2023).

Çok sayıda aldehit ve amin bileşiği olmasına rağmen bu aldehit bileşiklerinin reaksiyonundan elde edilen Schiff bazlarının kararlılıkları aynı değildir (Koç, 2006). Schiff bazlarının kararlı heterosiklik kompleksler oluşturabilmesi için orto pozisyonunda yer değiştirebilir hidrojen atomu taşıyan ikinci bir fonksiyonel grup içermesi gerekir. Bu grup genellikle hidroksil grubu olur ($-NH_2$, $-SH$, $-OCH_3$ gibi substitüe gruplarda bağlanabilir) (Ashraf ve ark., 2011). Schiff bazlarının kararlılığı imin grubundaki N atomu üzerinde eşleşmemiş elektron çiftinden dolayı Lewis bazı olmaları ve metal tuzları ile koordine kovalent bağ yaparak kararlı bileşikler oluşturmalarından kaynaklanmaktadır.



Şekil 1.1 Schiff bazı sentezi genel şeması

Schiff bazlarının elde edilmesinde aldehitler çok kolay primer aminlerle reaksiyon verirken, ketonların aminlerle reaksiyonu oldukça zordur. Keton grubu içeren

bileşiklerden Schiff bazları elde etmek için, tepkime sırasında oluşan su ile azeotrop oluşturabilen bir çözücünün belirlenmesi gerekir. Ayrıca uygun reaksiyon sıcaklığı seçimi, tepkimeye uygun ayarlanmış pH aralığı ve katalizör seçimi gibi faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerekir. Aromatik ketonlardan Schiff bazlarının elde edilmesi, yüksek sıcaklıklar, uzun reaksiyon süreleri ve uygun katalizörler gerektirmektedir (Dede, 2007).

1.2. Schiff Bazı Metal Kompleksleri

Schiff bazları yapılarında bulunan ortaklanmamış elektron çifti sunabilen azot, oksijen, kükürt gibi donör atomlar sayesinde kolaylıkla kompleks bileşikler oluşturabilirler. Bu donör atomların türü ve sayısının, kompleksin yapısı ve çeşitliliği üzerine etkisi oldukça fazla olmasına rağmen tek başına yeterli değildir. Komplekslerin yapısını reaksiyona giren ligand, metal tuzları, metal tuzlarının molar oranı ve moleküllerin yapısı gibi birçok faktör etkilemektedir (Kalita ve ark., 2014). Çok dişli ligandlar ile metallerin oluşturduğu komplekslerin kararlılığı artmaktadır (Petrucchi ve ark., 2008).

Son yıllarda, heterosiklik Schiff bazı kompleksleri, geniş potansiyel uygulamaları nedeniyle çok fazla ilgi çekmektedir (Malik ve ark., 2018; Turan ve ark., 2021a). Schiff bazlarının, özellikle O ve/veya N-donör atomları içerenlerin ve bunların metal komplekslerinin, antifungal, antibakteriyel, antioksidan ve antiinflamatuvar, analjezik, antitüberküloz ve antelmintik gibi geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergilediği tespit edilmiştir (Abdel-Rahman ve ark., 2017; Kökbudak ve ark., 2022; Waziri ve ark., 2023). Schiff bazlarının farklı metal atomlarına koordinasyonunun gözlenen biyolojik aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir. Schiff bazlarının ortak yapısal özelliği, biyolojik aktivitelerini etkileyen karakteristik azometin grubunun, $R-HC=N-R'$ nin varlığıdır (Alomar ve ark., 2010). Mikropların ilaçlara karşı artan direnci, bu patojenleri hedef alacak yeni bileşiklerin araştırılmasını zorunlu kılmıştır. Organik moleküllere dahil edilen metal iyonlarına dayalı sistemlerin geliştirilmesinin, bu organik moleküllerin (ilaçların) biyolojik özellikleri iyileştirmesi beklenmektedir (Davies ve Davies, 2010). Karbon-azot çift bağı biyolojik aktiviteler için kritik öneme sahip olsa da, elektron bakımından zengin oksijen ve sülfür türlerine sahip aromatik ve süstitüe aromatik kısımlar gibi çok sayıda yapısal iskelet biyolojik aktiviteleri daha da artırabilir ve ilaç olarak kullanılmalarını sağlayabilir (Daravath ve ark., 2022). Örneğin, modifiye Schiff bazı üzerindeki bir nitro grubu güçlü bir elektron çeken grup görevi görür ve

sterik etkileri nedeniyle asimetric siklopropanasyon ve alilik alkilasyon reaksiyonlarında reaktivitenin ve enantiyo seçiciliğin kontrol edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bir nitro grubunun varlığının yanı sıra, halojenlerin moleküllerin lipofilik doğasını arttırdığı ve lipid membranların penetrasyonunu geliştirdiği, bunun da çekirdek parçaların biyolojik aktivitelerini arttırdığı gösterilmiştir. Schiff bazlarına uygulanan bu modifikasyonlar, hayvan modellerinde önemli *in vivo* sitotoksiste ve anti-depresan aktiviteler göstermelerini sağlamaktadır. Yapı-aktivite ilişkileri ayrıca halojen ve nitro gruplarının süstitüent olarak eklenmesinin antifungal aktiviteleri artırdığını göstermiştir, örneğin (3,5-dikloro-2-hidroksibenziliden)-4-aminobenzen-sülfonik asit sodyum tuzu, halojenlenmemiş muadiline kıyasla yüksek bir biyolojik aktivite göstermektedir.

Geçiş metal kompleksleri mikroorganizmaların içine nüfuz ederek solunumu ve protein sentezini durdurabilir ve böylece mikroorganizma büyümesini engelleyebilir (Zarei ve ark., 2019). Metal kompleksleri, düşük minimum inhibitör konsantrasyon, bakterisidal etki ve geniş bir aktivite aralığı dahil olmak üzere mükemmel antibakteriyel özelliklere sahiptir ve bu da onları ilaç geliştirmenin bir sonraki aşaması için mükemmel adaylar haline getirir. Serbest radikal biyolojik yaşam döngüsüne girer ve hücre ölümüne yol açabilen oksidatif strese, kronik enflamasyona, pro-enflamatuar kimyasallara ve dejeneratif hastalığa neden olur (Evans ve Kavanagh, 2021; Omid ve Kakanejadifard, 2020). Son çalışmalara göre, birçok organik bileşik mükemmel antioksidanlardır. Serbest radikaller, karaciğer sirozu, ateroskleroz, kanser, diyabet ve yaşlanma dahil olmak üzere çeşitli oksidatif hasar bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir (Meeran ve ark., 2022).

Günümüzde, vanadyum bileşikleri diyabetik tedaviyi önlemek için potansiyel terapötik alternatifler olarak önerilmektedir (Banerjee ve ark., 2020). Biyolojik olarak aktif kobalt iyonu, canlı organizmalarda çeşitli metabolik faaliyetlerde yer alır. B12 vitamininde merkezi metal iyonu olarak beyin ve nörolojik sistemin düzenli işleyişini sağlar. Önceki araştırmalara göre, kobalt komplekslerinin çoğu antioksidan, antimikrobiyal, antiproliferatif ve antiviral ilaçlar olarak etki göstermişlerdir (Chen ve ark., 2022). Nikel, hem hayvanlar için faydalı hem de insanlar için zararlı olan ultra eser bir elementtir. Demir emilimine ve kırmızı kan hücresi üretimine yardımcı olabilen temel bir metaldir (Bergagnini ve ark., 2014). Bakır, boyutu nedeniyle redoks özelliklere sahip biyoaktif bir metaldir. Bakır, çok sayıda önemli enzimin normal işleyişine yardımcı olduğu için metabolizmamız için de gereklidir. Birçok bakır

kompleksi farmakolojik ajanlar olarak tanımlanmıştır ve etkili antikanser ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Bu kompleksler, oksidatif bir süreçle hücre DNA'sını parçalayarak hücre bölünmesinin hızlı büyümesini engelledikleri için cis-platin ilaçlarına en büyük alternatiflerdir (Yusuf ve ark., 2021; Valdez-Camacho ve ark., 2020). Çinko, insan sağlığı için hayati önem taşıyan bir eser elementtir. Çinkonun biyolojik sistemlerde kimyasal, yapısal ve düzenleyici işlevleri vardır. Çinko iyonları protein molekülündeki amino asit yan zincirlerine kolayca koordine olur. Kadmiyum(II), patojen mikroorganizmalara karşı çeşitli fiziksel ve biyolojik aktivitelere sahip dört ile altı koordinasyonlu şelat kadmiyum(II) kompleksleri oluşturmak için N, O ve/veya S donör atomları içeren Schiff bazları başta olmak üzere çeşitli organik ligandlarla reaksiyona giren 12. grup katyonlarından biridir. Schiff bazı türevi kadmiyum(II) kompleksleri bağlanma özellikleri, sitotoksite, kolon kanseri, meme kanseri ve antioksidan potansiyeli sergileme kapasitesine sahiptir (Tarafer ve ark., 2001; Gogoi ve ark., 2022).

Uygun yapıya sahip metal kompleksleri, merkez metal iyonu üzerindeki yük, elektron yoğunluğu ve bağlanma bölgeleri DNA ve proteinlerin bağlanma çalışmalarında önemli bir faktördür. Sert oksijen atomları ve yumuşak azot atomları proteinlerde ve DNA'da koordinasyon bölgeleri olarak görev yapar. Çoğu ilaç, hedef molekül olarak DNA molekülünü kullanır. Metal kompleksleri elektrostatik bağlanma, oluk bağlanma, interkalatif bağlanma ve kısmi interkalatif bağlanma gibi kovalent olmayan etkileşimlerle DNA'ya bağlanabilmektedir (Akhter ve ark., 2022). Metal kompleks-DNA etkileşim çalışmaları, biyomoleküllerle ilaç etkileşimlerinin mekanizmasını anlamak için kritik öneme sahiptir. Son klinik çalışmaların çoğundan elde edilen şaşırtıcı bir bulgu, ilaçların (metal kompleksleri) DNA'ya bağlanmanın yanı sıra serum albümin proteinleriyle de önemli ölçüde etkileşime girdiğini göstermektedir.

Schiff bazları ve metal kompleksleri, nispeten basit sentezleri ve yapısal çeşitlilikleri nedeniyle hem sentetik hem de yapısal araştırmalar için umut vaat eden öncüllerdir. Önemli kimyasal özellikleri ve çeşitli alanlardaki uygulamaları (kalitatif ve kantitatif analiz, radyoaktif maddelerin zenginleştirilmesi, ilaç endüstrisi, plastik sanayi, tıp, tarım, kozmetik ve polimer teknolojisi, biyolojik olayların açıklanması ve sıvı kristal teknolojisi) nedeniyle yaygın olarak araştırılmaktadır. Bazı metal komplekslerinde görülen sıvı kristal özelliği; bazı teknolojik aygıtların ekranlarında veya göstergelerinde ve pek çok sanayi dalında kullanılmaktadır (Zoubi ve Ko, 2016;

Wilkinson ve Sheedy, 2016). Metal kompleksleri boyar madde özelliği gösterdiğinden tekstil boyacılığında pigment boyar maddesi olarak kullanılmaktadır. Schiff bazlarının yapısında bulunan benzen halkasındaki grupların yapısına bağlı olarak inhibisyon özelliği gösteren ligandlar inhibitör madde olarak da kullanılmaktadır (Agrawal ve ark., 2004). Schiff bazı liganları metaller ile koordinasyon bileşikleri oluşturarak biyolojik aktivite özelliği gösteren moleküllerin (serbest oksijen, askorbik asit, katekol ve aminoasitler) oksidasyonunda önemli rollerinin olduğu bulunmuştur (Özşahin ve Bozhan, 2018).

1.3. Antioksidan Özellikler

Antioksidanlar, organizmaları ve hücreleri metabolizma sırasında oksidatif stresin zararlı etkilerinden korur. Oksidasyon reaksiyonu, elektronları bir materyalden oksitleyici bir ajana aktararak hücrelere zarar veren serbest radikallerin oluşumuna neden olur (Bjelakovic ve ark., 2007). Bununla birlikte, hücrelerin çoğu, DNA, proteinler ve lipidler dahil olmak üzere hücresel bileşenleri oksidatif hasardan korumak için birlikte çalışan karmaşık bir antioksidan metabolitler ve enzimler ağı içerir. Antioksidanlar, organizmalarda hücre ve dokulara zarar verebilecek serbest radikalleri yok eden ve metabolik yollardaki kimyasal işlemler sırasında meydana gelen oksidasyon işlemlerini önleyen moleküllerdir (Adeleke ve ark., 2021). Bu nedenle, sentetik maddelerin antioksidan özellikleri kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Oksidatif stresin hücreler üzerindeki etkilerini önleyebilen veya azaltabilen aktif kimyasalların araştırılması önemli bir araştırma alanıdır. Ayrıca, serbest radikal oksidatif süreçlerin yaşlanmanın yanı sıra birçok insan hastalığının gelişiminde önemli bir zararlı rolü olduğu bilinmektedir (Liu ve ark., 2009).

Serbest radikaller, normal veya patolojik hücre metabolizmasında üretilen bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içerir. Reaktif oksijen türleri (ROS), bu serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek kendileri de radikal olurlar. Reaktif oksijen türleri, süperoksit anyon (O_2^-) ve hidroksil (OH) radikalleri gibi serbest radikallerin yanı sıra serbest radikal olmayan türler (H_2O_2) ve tekli oksijen (O_2) içeren çeşitli aktif oksijen formlarıdır. Canlı organizmalarda normal oksijenli solunum, uyarılmış polimorfonükleer lökositler, makrofajlar ve peroksizomlar dahil olmak üzere farklı şekillerde oluşurlar. Vücudumuzun metabolizmasının doğal yan ürünleridir. ROS'lar tehlikelidir; ancak fazla miktarda bulunduklarında lipitler, proteinler, enzimler, DNA ve RNA gibi biyolojik moleküllere saldırarak hücre veya doku hasarına yol açabilirler.

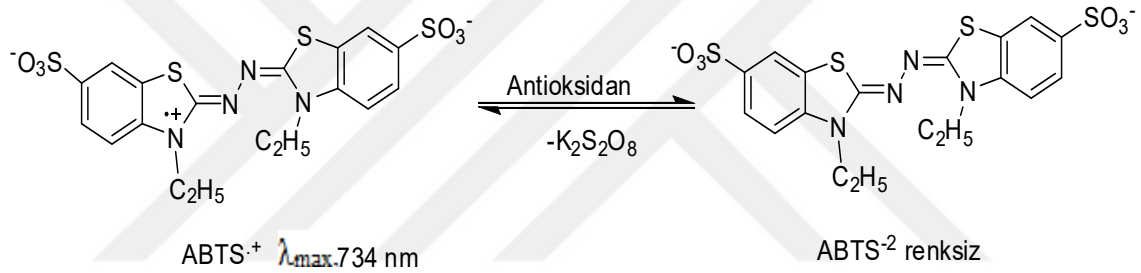
Hücreler, kanser, kalp hastalıkları, multipl skleroz, parkinson hastalığı gibi nörojeneratif hastalıklar, otoimmün hastalık, inme, artrit, iskemi, reperfüzyon hasarı, akut hipertansiyon, hemorajik şok, amfizem, siroz, diabetes mellitus, hepatit, kanser, ateroskleroz ve diğer rahatsızlıklar gibi çeşitli klinik bozukluklara neden olan oksidatif stres yaşarlar. Schiff bazları, çok çeşitli biyolojik özelliklere sahip önemli bir organik bileşik sınıfı oluşturur. Günümüzde yeni kemoterapötik Schiff bazlarının geliştirilmesi tıbbi kimyagerlerin ilgisini çekmektedir. Antikanser, antibakteriyel, antifungal ve herbisit aktiviteleri dahil olmak üzere Schiff bazlarının biyolojik aktiviteleri ile ilgili birçok çalışma yayımlanmıştır.

Antimikrobiyal direnç, tüm dünyada insan sağlığı için büyük bir tehdit oluşturmaktadır (Fair ve Tor, 2014). Son yıllarda, antibakteriyel etki mekanizmalarının bir parçası olarak oksidatif stres oluşturan tedavilerin geliştirilmesine dikkat çekilmiştir (Mourenza ve ark., 2020). Bu nedenle, bakteriyel direnç sorunlarına karşı antioksidan ve antibakteriyel özelliklere sahip antimikrobiyallerin araştırılmasına zorunlu bir ihtiyaç vardır. Moleküler hibridizasyon, iki veya daha fazla aktif farmakoforik birimin artan potansiyele sahip yeni bir hibrit molekül oluşturmak üzere bir araya getirildiği yeni biyolojik moleküllerin tasarımı ve geliştirilmesi için değerli bir yaklaşımdır (Mishra ve ark., 2020; Konidala ve ark., 2021).

Vücut sıvılarının, gıda özlerinin ve saf bileşiklerin toplam antioksidan aktivitesinin ölçümü için bir dizi test geliştirilmiştir (Ghiselli ve ark., 1995; Rice-Evans ve Miller, 1996; Miller ve ark., 1993). Her yöntem, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla hareket eden ve sabit bir zaman noktasında veya bir aralıkta bir dizi uç noktanın ölçülmesiyle farklı bir radikalın elde edilmesi ile ilgilidir. İki tür yaklaşım benimsenmiştir. Birincisi, önceden oluşturulmuş bir serbest radikalın hidrojen veya elektron vermesi ile süpürülme derecesinin antioksidan aktivitenin belirteci olduğu inhibisyon deneyleri, ikincisi radikalın oluşumu sırasında antioksidan sistemin varlığını içeren analizlerdir.

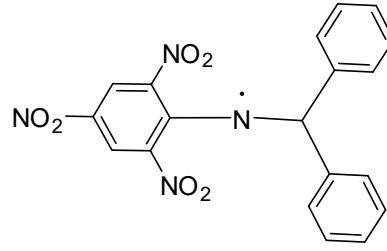
ABTS radikal katyonunun üretimi, saf maddelerin, sulu karışımların ve içecek çözeltilerinin toplam antioksidan aktivitesinin ölçümüne uygulanan spektrofotometrik metotlardan birinin temelini oluşturur (Miller ve ark., 1996). Orijinal ABTS^{•+} deneyi, antioksidanların varlığında veya yokluğunda radikal katyonu üretmek için ABTS varlığında metmiyoglobinin hidrojen peroksit ile aktivasyonuna dayanıyordu. Bu durum, daha hızlı reaksiyon gösteren antioksidanların da ferril miyoglobin radikalının indirgenmesine katkıda bulunabileceği gerekçesiyle eleştirilmiştir. Test için daha uygun

bir format, radikalın varsayılan antioksidanlarla reaksiyona girmeden önce doğrudan stabil bir formda üretildiği bir renk giderme tekniğidir. Burada açıklanan ABTS^{•+} üretimi için geliştirilmiş teknik, ABTS ve potasyum persülfat arasındaki reaksiyon yoluyla mavi/yeşil ABTS^{•+} kromoforunun doğrudan üretimini içerir. Bu, daha önce bildirildiği gibi 645, 734 ve 815 nm dalga boylarında maksimum absorpsiyonlarına ve 415 nm’de daha yaygın olarak kullanılan maksimum absorpsiyona sahiptir (Miller ve ark., 1996a). Önceden oluşturulmuş radikal katyonuna antioksidanların eklenmesi, antioksidan aktivitesine, antioksidan derişimine ve reaksiyon süresine bağlı olarak ABTS’yi bir dereceye kadar ve bir zaman ölçeğinde azaltır. Böylece ABTS^{•+} radikal katyonunun yüzde inhibisyonu olarak renk giderme derecesi, derişim ve zamanın bir fonksiyonu olarak belirlenir ve aynı koşullar altında standart olarak trolox’un reaktivitesine göre hesaplanır. Bu yöntem hem suda çözünen hem de yağda çözünen antioksidanlar, saf bileşikler ve gıda ekstraktlarının çalışılmasına uygulanabilir.



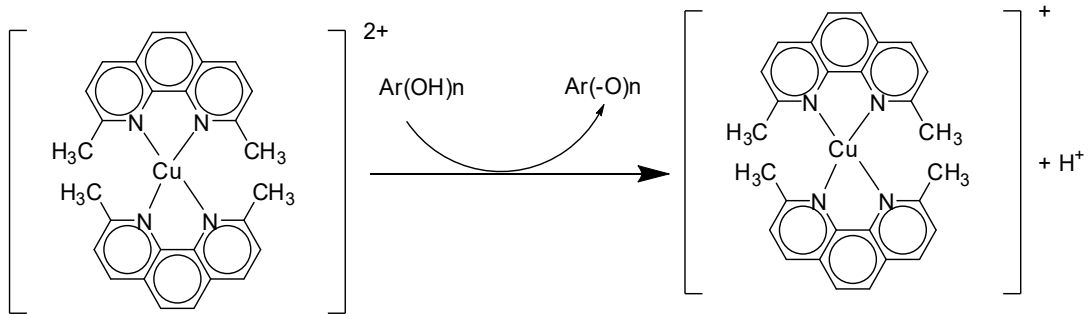
Şekil 1.2 ABTS’nin persülfatla oksidasyon yapısı

Sánchez-Moreno ve ark. (1998) tarafından DPPH yöntemi; koyu menekşe rengine sahip kararlı organik azot DPPH·radikali 515 nm’de maksimum absorbans verir. Bu yöntemle antioksidanlar tarafından DPPH·radikalinin süpürülmesi sonucunda absorbans değeri düşer ve metanol DPPH·çözeltilisinin koyu menekşe rengi indirgenme sonucu sarıya dönüşür. Ancak DPPH çözeltileri elektron transferine dayalı antioksidan maddelerin tespitinde çok tercih edilen kolay ve çabuk sonuç veren yöntemlerden biri olmasına rağmen hazırlanan DPPH çözeltisi ışık, pH ve birçok dış etkenlerden çabuk etkilendiğinden dolayı antioksidanların 515 nm absorbanstaki ölçümleri spektrofotometrede doğru sonuç veremeyeceği düşünülebilir (Küçükçoban, 2009; Büyüktuncel, 2013)



Şekil 1.3 DPPH• radikali

Oksidatif stresin canlı sistemlere verdiği olumsuz etkilerden dolayı bu etkiyi yok edecek veya en az düzeye düşürecek maddeler antioksidanlardır. Oksidatif stresin etkilerine karşı antioksidanların kullanımı, tespiti ve kapasiteleri günümüzde önemli bir araştırma konusudur. Elektron transferine dayalı yöntemlerden biri olan CUPRAC yöntemi antioksidan kapasite tayininde önemli bir yere sahiptir. CUPRAC yöntemi Cu(II) iyonlarının, Cu(I) iyonlarına indirgenmesi neticesinde maddelerdeki renk değişiminin görüldüğü, antioksidan kapasitelerinin tespitinde kullanılan, kolay, maliyeti az ve hızlı sonuç veren yöntemlerden biri olarak kullanılır. Antioksidan içeren maddeler, neocuproin (2,9-dimetil-1,10-fenantrolin) alkol çözeltisi, bakır(II)klorür dihidrat ($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) ve amonyum asetat ($\text{CH}_3\text{COONH}_4$) ($\text{pH}=7$ 'deki tamponu) karıştırılarak hazırlanmış çözeltinin içerisine ilave edilerek yarım saat kadar bekletilir. Daha sonra içerisinde antioksidan bulunmayan referansa karşı 450 nm'de absorbanlarının ölçülmesiyle değerlendirilir. Bu yöntemin diğer yöntemlerden üstünlüğü kısa sürede doğru sonuçlar alınması ve nem, ı ışık, ısı gibi fiziksel etkilerden etkilenmeden ölçümlerinin gerçekleştirilmesidir (Küçükçoban, 2009; Kara, 2011; Büyüktuncel, 2013).

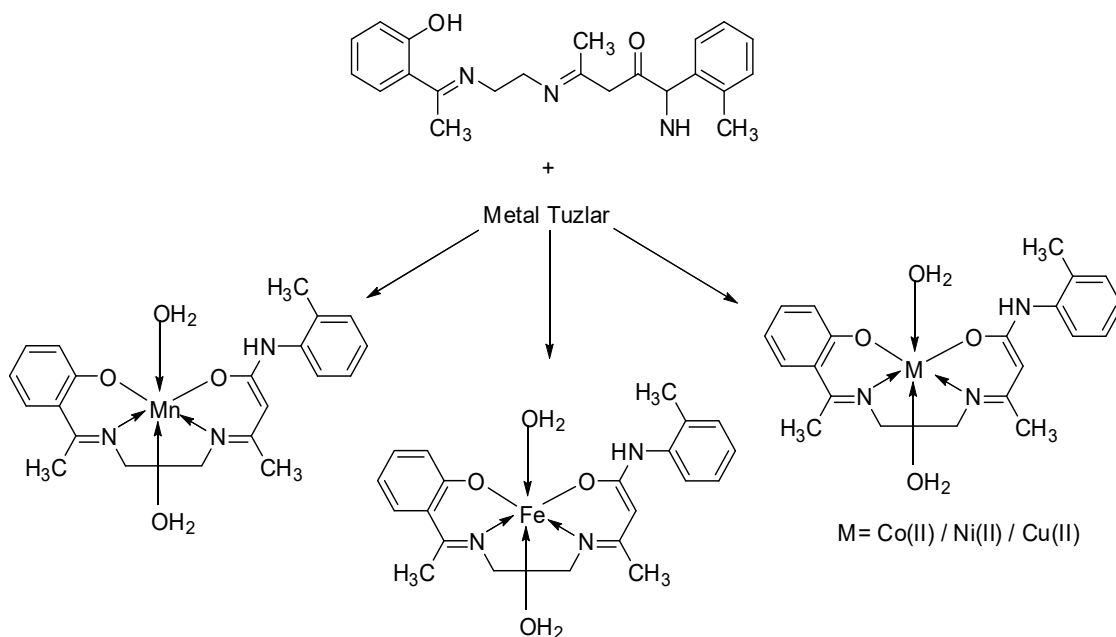


Şekil 1.4 CUPRAC yöntemi

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

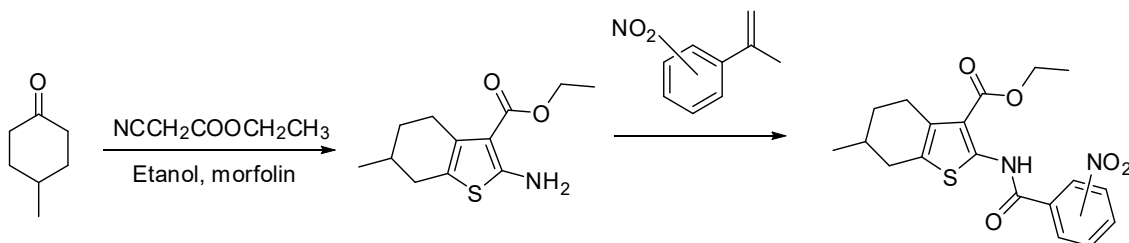
Schiff bazları ve metal kompleksleri üzerine literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Aşağıda Schiff bazları ve metal komplekslerinin sentez, karakterizasyon ve biyolojik aktiviteleri ile ilgili yapılan çalışmalar kısaca özetlenmiştir.

Kumar (2022) yaptığı çalışmada 1,2-etilendiamin, *o*-hidroksiasetofenon ve 2-metilasetoasetanilid'ten elde edilen yeni bir karışık Schiff bazı ligandı (3-((2-((1-(2-hidroksifenil)etiliden)amino)etil)imino)-N-(*o*-tolil)bütanamid) ve onun bazı geçiş metalleri ile Mn(II), Ni(II), Cu(II), Co(II) ve Fe(II) komplekslerini sentezlemiştir (Şekil 2.1). Çok dişli Schiff bazı ligandı ve metal kompleksleri elementel analiz, molar iletkenlik, manyetik duyarlılık gibi fiziko-kimyasal yöntemlere ek olarak, HRMS, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve UV-Vis yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Son olarak, İsviçre Albino dişi farelerde, Earlich Ascites Karsinoma hücresi kaynaklı asit tümörü ve Dalton Lenfoma Asit hücresi kaynaklı katı tümöre karşı metal komplekslerinin sitotoksikite ve in vivo antitümör etkinliği gibi potansiyel uygulamaları araştırılmıştır. Komplekslerin antioksidan radikal giderme aktiviteleri DPPH, süper oksit anyonu, nitrik oksit ve H₂O₂ radikallerine karşı değerlendirilmiştir. MIC yöntemiyle yapılan antimikrobiyal tarama da bazı seçilmiş mikroplar incelenmiştir. Bu çalışmada, ligand ve metal komplekslerinin sitotoksik, antikanser, antioksidan potansiyele sahip olduğu ve antibakteriyel ve antifungal ajanlar olarak kullanılabilecekleri önerilmiştir.



Şekil 2.1 Schiff bazı metal komplekslerinin sentezi

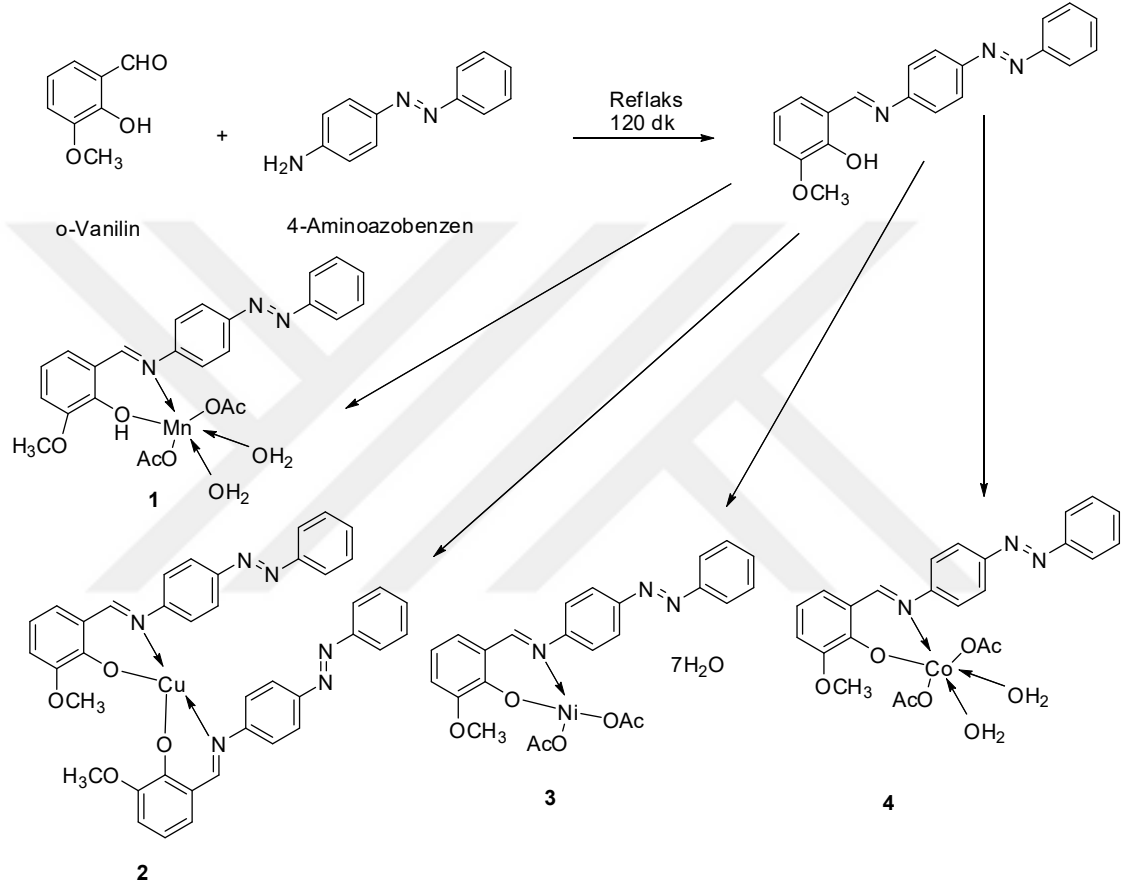
Süstitüe aminotiyofenler farmakolojik özellikleri nedeniyle çok dikkat çekmişlerdir. Süstitüe aminotiyofenler, tıbbi biyolojik olarak aktif farmasötik bileşikler ve antitümör aktivite, antihipertansif alanlarda fonksiyonel süstitüe -NO₂ ile çok sayıdaki farmakolojik olarak aktif heterosiklik bileşiklerdeki yaygınlıkları nedeniyle oldukça değerlidir (Chen ve ark., 2015). Alzheimer hastalığının tedavisinde türevlendirilmiş birçok bileşik kullanılmaktadır (Matsushita ve ark., 1981). Bununla birlikte, tiyofen-2-aminlerin sentezi için literatürde (Uludağ ve ark., 2022) tiyofen türevlerinin sentetik sentez yöntemi bilinmektedir, buna yönelik yeni yaklaşımlar zorlu bir görev olmaya devam etmektedir. Bu bilgiler ışığında Serdaroğlu ve ark. (2023), tiyofen türevleri içeren yeni bir nitro bileşiği sentezlemişlerdir (Şekil 2.2). Tiyofen türevlerinin geniş biyolojik özelliklerine dayanan bu çalışma, yeni tiyofen türevlerinin antioksidan aktivitesini değerlendirmeyi ve CV kullanarak elektrokimyasal özellikleri keşfetmeyi amaçlamaktadır. Yeni benzo[*b*]tiyofon türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu ¹H-¹³C NMR, FT-IR ve UV-vis spektroskopik yöntemleri kullanılarak doğrulanmıştır. DFT ve TD-DFT hesaplamaları, spektroskopik verileri karşılaştırmak ve ardından 1-3 bileşiklerinin moleküler yapılarını doğrulamak için yapılmıştır. Son olarak, her bir bileşiğin insan EGFR kinazı ile olası etkileşimini araştırmak için moleküler doking araştırmaları yapılmıştır.



Şekil 2.2 Tiyofen-3-karboksilat türevlerinin sentezi

Hassan ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada *o*-vanilin ve 4-aminoazobenzenden oluşan bir Schiff bazı ligandı ve Ni(II), Co(II), Zn(II), Cu(II), Mn(II), Zr(IV) geçiş metal komplekslerini geleneksel yöntemle kıyasla yeşil kimya yaklaşımıyla mikrodalga ışıması altında hazırlamışlardır (Şekil 2.3). Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları, elementel ve spektroskopik analizlerle karakterize edilmiş ve aydınlatılmıştır. Ayrıca sentezlenen komplekslerin geometrik yapıları elektronik spektrum, ESR spektrumu ve manyetik moment değerleri kullanılarak açıklanmıştır. Cu(II), Zn(II) ve Zr(IV) komplekslerinin termal kararlılığı TGA ile incelenmiştir. Katı bileşiklerin yüzey morfolojileri, SEM ile görüntülenmiştir. Hazırlanan komplekslerin parçacık boyutu,

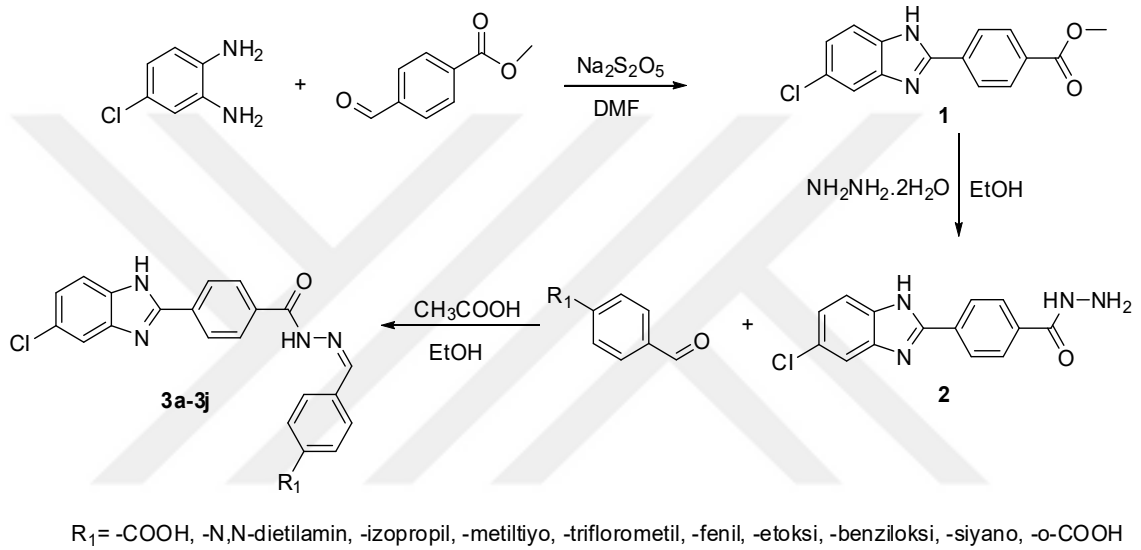
10.9°'lik bir kırınım açısında parçacık boyutu analiz cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Yeni sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Ayrıca, Schiff bazı ligandının ve metal komplekslerinin antikanser aktivitesi, iki hücre hattına (insan kolonu (HCT-116) ve insan karaciğer kanseri hücrelerine (HepG-2)) karşı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, Cu(II) kompleksinin, serbest Schiff bazı ligandına kıyasla en yüksek sitotoksik aktiviteyi (HepG-2 ve HCT için sırasıyla IC₅₀ = 18 ve 22 µg/mL) sergilediğini göstermiştir.



Şekil 2.3 (OV-AZO) ve metal komplekslerinin önerilen moleküler yapıları

Heterosiklik bileşikler insan biyolojik sisteminde önemli bir rol oynamakta ve aynı zamanda antimikrobiyal, antibiyotik, antivirüs ve antikanser gibi çalışmalarda geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip bu bileşikler ilaç endüstrisinde yer almaktadır. Bu nedenle bu sınıf bileşiklerin tasarım, sentez ve aktivite çalışmaları araştırmacılar için oldukça ilgi çekici bir alan haline gelmiştir. Bu kapsamda Işık ve ark. (2022) 4-(6-kloro-1H-benzimidazol-2-il)benzohidrazid başlangıç maddesinden bir dizi yeni benzimidazol-hidrazon türevi (Ja-Jj) sentezlemişlerdir (Şekil 2.4). Sentezlenen bileşikler ¹H-¹³C NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleriyle karakterize edilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin, *in vitro* olarak antimikrobiyal, antikanser ve antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal aktivite, mikro seyreltme yöntemiyle yapılmıştır. Bulgular, bileşiklerin orta düzeyde antimikrobiyal potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. Bileşikler MTT testi kullanılarak kolorektal kanser hücrelerine (HT-29) karşı *in vitro* antikanser aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Sentezlenen 3a-3j bileşiklerinin HT-29 hücrelerine karşı zayıf antiproliferatif aktivite gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca bileşiklerin antioksidan kapasitelerini belirlemek için geliştirilen total oksidan seviyenin (Tos) total antioksidan seviyeye (Tas) yüzde oranı kullanılarak analiz edilmiştir. Bileşik 3d yüksek antioksidatif etki göstermiştir.

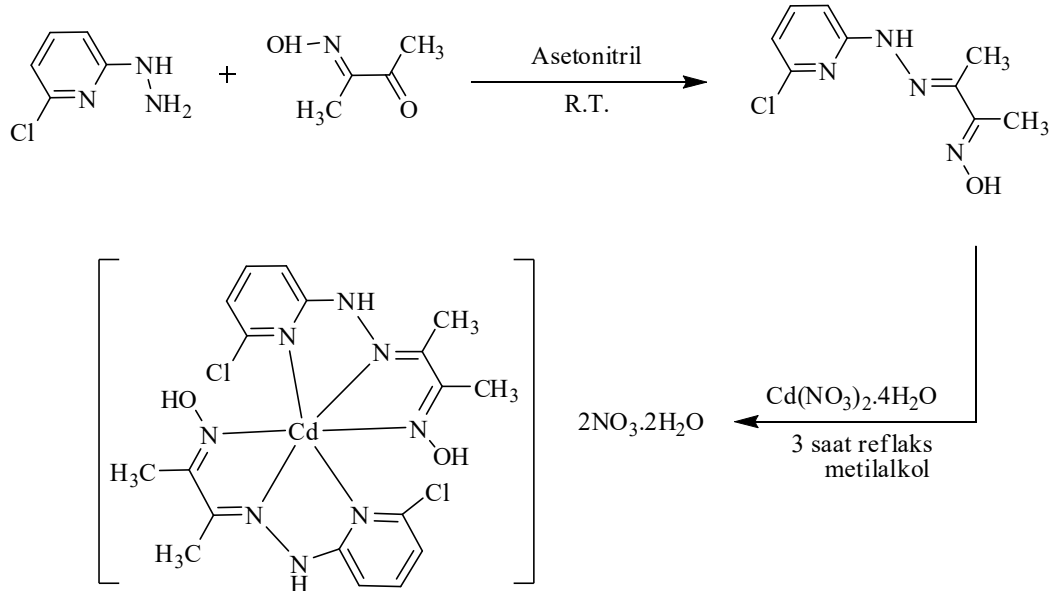


Şekil 2.4 3a-3j bileşiklerinin genel sentez prosedürü

Sentetik kimyagerlerin azometin grupları içeren bileşiklerini incelemelerinin nedeni, bunların biyobozunurluğu, elektriksel iletkenliği, düşük maliyeti ve hazırlanma kolaylığıdır (Singh ve ark., 2015; Topal ve ark., 2021). Birçok organik bileşiğin yapısında piridin grupları bulunur. Onların türevleri, ilginç elektrokimyasal ve fotokimyasal özelliklere neden oldukları için endüstride olduğu kadar biyokimya alanında da önemli bir rol oynamaktadır.

Kuantum kimyasal hesaplamaları, malzemelerin biyolojik, fiziksel ve yapısal özellikleri hakkında bilgi sağlamaktadır. Ayrıca bu hesaplamalar bileşiklerin yapısı hakkında bilgi vermekte ve bu bileşiklerin geometrik yapıları, elektronik özellikleri ve potansiyel reaksiyon mekanizmalarını tahmin etmekte kullanılmaktadır. Bu sayede bileşiklerini stabilize eden etkileşimleri ortaya çıkarmak için moleküler modelleme uygulanabilmektedir. Topal ve ark. (2023) bu teknik sayesinde sentezlenen Cd kompleksinin moleküller arası etkileşimlerini ortaya çıkarmış ve yapısını tartışmışlardır.

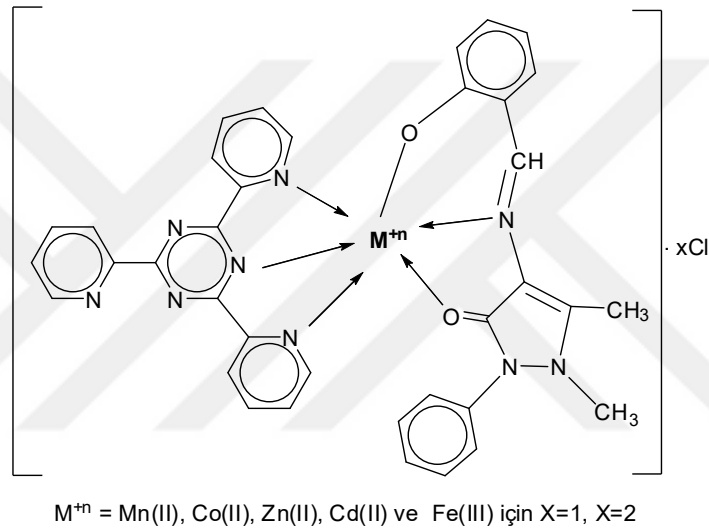
Topal ve ark. (2023) yaptıkları çalışmada bir hidrazon-oksim ligandını ((2*E*,3*E*)-3-(2-(6-kloropiridin-2-il)hidrazono)bütan-2-on oksim (L)) kadmiyum nitrat tetrahidrat ile reaksiyona sokarak yeni bir kadmiyum kompleksi ([Cd(L)₂](NO₃)₂(H₂O)₂) sentezlemişlerdir (Şekil 2.5). Ligand (L) ve Cd kompleksi, elementel analiz, LC/MS-MS, FT-IR, NMR, molar iletkenlik, UV-Vis spektroskopisi ve termal analiz ile karakterize edilmiştir. Cd kompleksinin yapısı ayrıca tek kristal X-ışını kırınım tekniği ile aydınlatılmıştır. Daha sonra kristal bileşiğin saflığını doğrulamak için X-ışını toz kırınım yöntemi kullanılmıştır. Analitik ve spektroskopik verilerin bir sonucu olarak, Cd kompleksindeki metalin bozuk oktahedral geometri sergilediği ortaya konulmuştur. Hirshfeld yüzey analizi (HSA), Cd kompleksinin kristal kafesinde hidrojen bağlarını içeren moleküller arası kuvvetleri değerlendirmek için 2D parmak izi grafikleriyle birlikte kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin termal ve kinetik çalışmaları farklı ısıtma hızları (5, 10 ve 15 °C/dak) ve iki farklı atmosferde (N₂ ve O₂) 30 ve 1000 °C arasında yapılmıştır. Reaksiyonun aktivasyon enerjisi (E_a) değerlerini belirlemek için Kissinger-Akahira-Sunose (KAS) ve Flynn-Wall-Ozawa (FWO) integral yöntemleri kullanılmıştır. E_a değerlerine göre, termodinamik parametreleri, yani serbest enerji değişimi (ΔG), entropi (ΔS) ve entalpi (ΔH) değişimlerini araştırmak için FWO seçilmiştir. Ligand ve kompleksi, O₂ atmosferinde N₂ atmosferine göre daha iyi termal kararlılık ve daha yüksek termodinamik özellik göstermiştir.



Şekil 2.5 Ligand ve kompleksinin sentezi

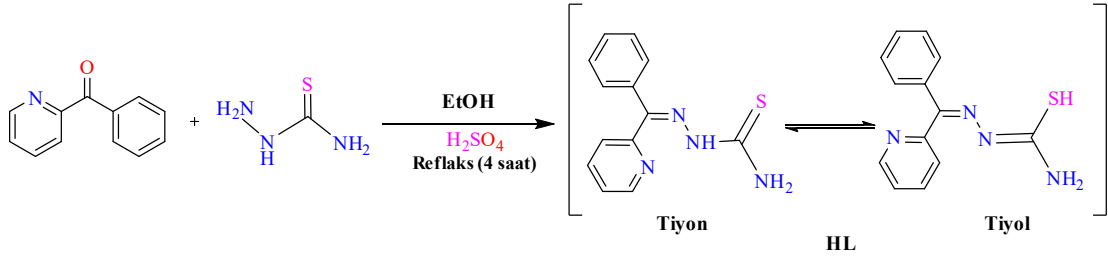
Bennour ve ark. (2023) (*E*)-4-((2-hidroksibenziliden)amino)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-on (L¹) Schiff bazını ve karışık ligand komplekslerini yardımcı

ligand olarak 2,4,6-tri(piridin-2-il)-1,3,5-triazin (L^2) ligandı ve farklı geçiş metal iyonlarıyla (Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Zn(II) ve Cd(II)) sentezlemişlerdir (Şekil 2.6). L^1 'in ^1H NMR spektrumları, X-ışını kristalografisi ile doğrulanan geometrik yapılarını desteklemektedir. L^1 'in paketlenmesine H...H, O...H, H...C, C...C, C...N, C...O ve N...H etkileşimleri etkili olmuştur. Hazırlanan kompleksler, elementel analiz, molar iletkenlik ölçümleri, IR, UV-vis ve ^1H NMR spektroskopi yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Elementel analiz verileri, tüm kompleksler için 1:1:1 [$M:L^1:L^2$] molar oranını önermiştir. Komplekslerin moleküler iletkenlik ölçümleri, çözücü olarak DMSO'daki elektrolitik doğalarını göstermektedir. Elektronik absorpsiyon spektral veriler, tüm kompleksler için oktahedral geometrinin varlığını ortaya koymuştur.

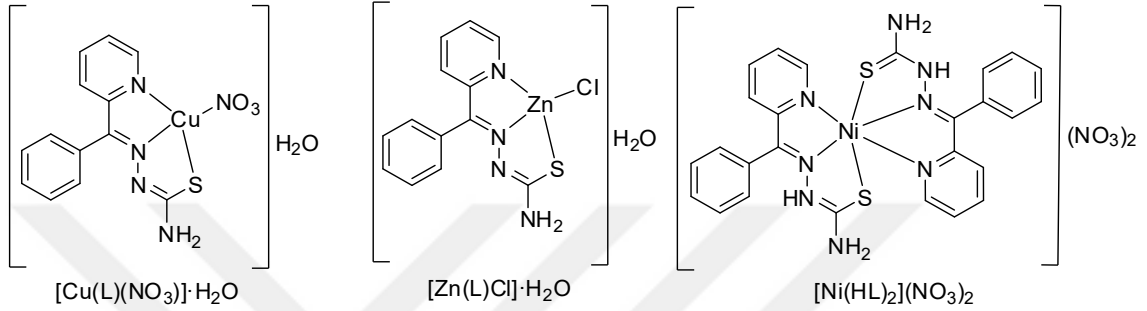


Şekil 2.6 Kompleks bileşiklerin kimyasal yapıları

Ngoudjou ve ark. (2022) tridentat heterosiklik ligandın (2-(fenil(piridin-2-il)metilen)hidrazin-1-karbotioamidin (HL)) nikel, bakır ve çinko komplekslerini sentezlemiş, elementel analiz ve çeşitli spektroskopik teknikler kullanarak karakterize etmişlerdir (Şekil 2.7 ve Şekil 2.8). İnfrared spektroskopisi, ligandın, bir tridentat şelat sistemi oluşturmak için azometin ve piridin azot atomları ve ayrıca tiyoamid grubunun kükürt atomu aracılığıyla metal iyonlarına koordine olduğunu göstermiştir. Metal komplekslerinin dört bakteri suşuna ve dört mantar suşuna karşı in vitro taraması, Cu(II) kompleksinin metisiline dirençli *staphylococcus aureus* (ATCC 33591) üzerinde iyi antibakteriyel aktivite gösterirken, Zn(II) kompleksi, bazı bakteri ve mantar suşlarına karşı orta düzeyde aktivite göstermiştir. Antioksidan çalışmaları, komplekslerin serbest radikalleri ortadan kaldırmak için ligandtan daha güçlü olduğunu ve Ni(II) kompleksinin en iyi serbest radikal süpürücü olduğunu göstermiştir.

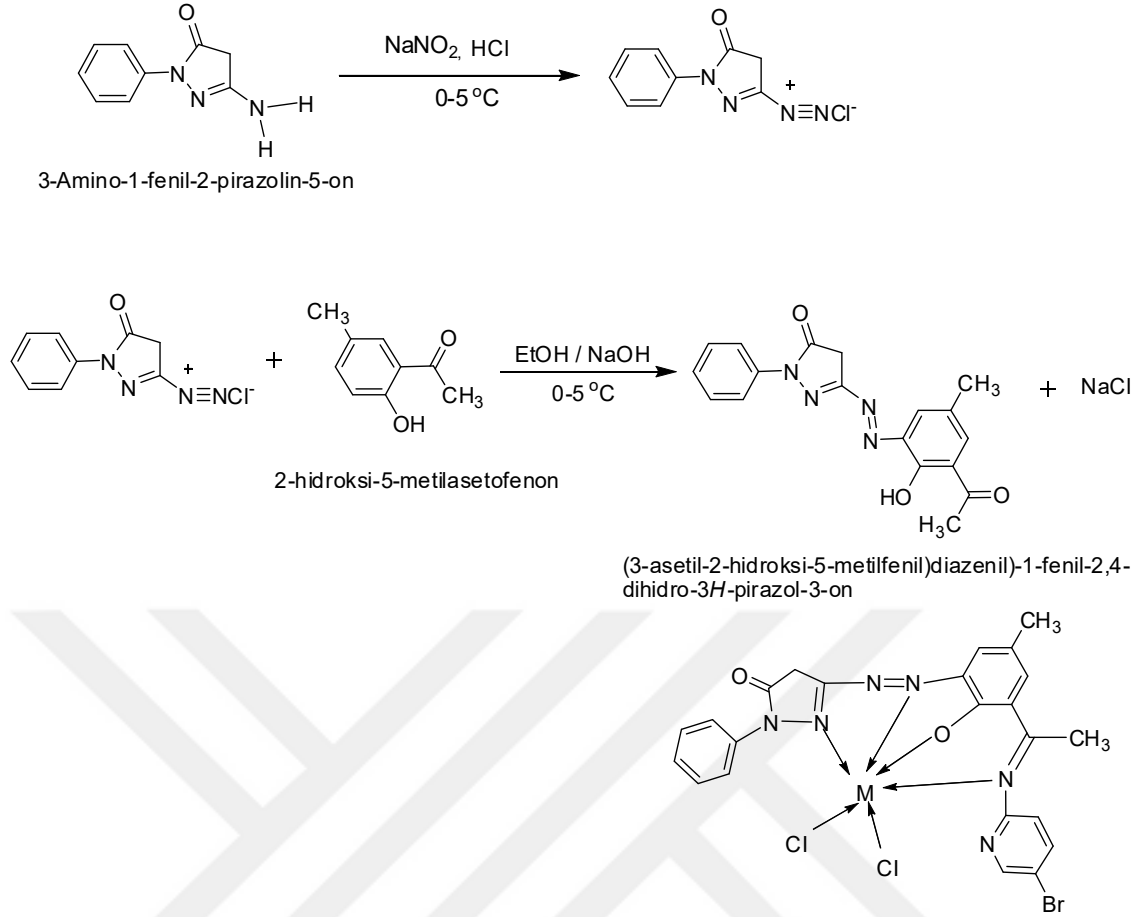


Şekil 2.7 Ligandın sentezi, 2-(fenil(piridin-2-il) metilen) hidrazin-1-karbotiyoamid (HL) ve tiyon-tiyol tautomerizmi



Şekil 2.8 Kompleks bileşikler için önerilen yapılar

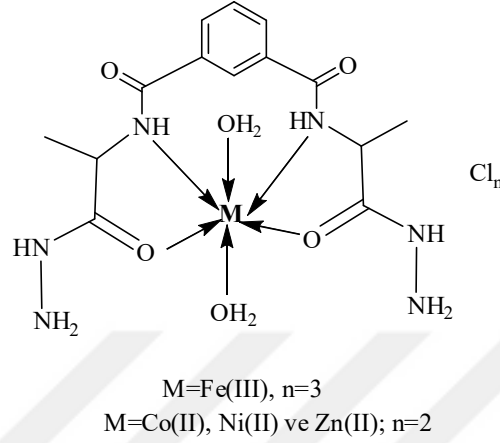
Mizher ve Wadday (2022) 3-amino-1-fenil-2-pirazolin-5-on ve 2-hidroksi-5-metilasetofenonun reaksiyonundan yeni bir azo bileşiği sentezlemiş daha sonra bu bileşiği 2-amino-5-bromopiridin ile reaksiyona sokarak (BHAP) ligandını hazırlamışlardır. BHAP ligandının mononükleer kompleks serisi, Mn(II), Co(II), Zn(II), Cd(II), Pd(II) kompleksleri ($n=1,2,3...$) için genel formülü $[\text{M}(\text{BHAP})\text{ClH}_2\text{O}] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ olan, diğer iyonların kompleksleri için de $[\text{Ag}(\text{BHAP})]$ ve $[\text{Pd}(\text{BHAP})]\text{Cl}$ genel formülüne sahip Mn(II), Co(II), Zn(II), Cd(II), Ag(I), Pd(II) iyonlarıyla hazırlanmıştır (Şekil 2.9). Sentezlenen ligand ve kompleksler kütle, ^1H , ^{13}C -NMR, elementel analiz, FT-IR, UV-Vis, molar iletkenlik, çözünürlük, manyetik süsseptibilite, erime noktası ve TLC ile karakterize edilmiştir. Elde edilen sonuçlar ve önceki ölçümler sonucu Ag(I) kompleksinin tetrahedral, Pd(II) komplekslerinin kare düzlem ve diğer iyonların kompleksleri için oktahedral geometriler önerilmiştir. Komplekslerin kararlılık sabitleri Mole Ratio yöntemi kullanılarak 25 °C'de hesaplanmış, birinci serinin oktahedral iki değerlikli metal iyonları için Irving-Williams serisi ile uyumlu olan veriler: $\text{Mn(II)} < \text{Co(II)} < \text{Zn(II)}$ şeklinde bulunmuştur. Ayrıca hazırlanan kompleksler zamanla yüksek stabilite göstermiş ve iki tür patojenik bakteriye karşı (*Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*) iyi inhibisyon aktivitesi sergilediği bildirilmiştir.



Şekil 2.9 Azo bileşiğinin sentez şeması ve önerilen yapısal formül

Salam ve ark. (2023) izoftalamid ligandını (N^1, N^3 -bis(1-hidrazinil-1-oksopropan-2-il)izoftalamid (L)) ve onun geçiş metal komplekslerini fizikokimyasal, spektroskopik ve termal yaklaşımlar kullanarak incelemişlerdir. İzofthalamid ligandının Fe(III) , Co(II) , Ni(II) ve Zn(II) iyonları ile reaksiyonuyla, 1:1 (metal:ligand) stokiyometriye sahip yeni kompleksler elde etmişlerdir (Şekil 2.10). Spektral veriler, FT-IR ve NMR, izofthalamid ligandının, merkez metal iyonlarını iki karbonil oksijen ve iki amid azot atomu ile dört dişli nötr bir şekilde koordine olduğunu ortaya koymuştur. Komplekslerin oktahedral konfigürasyonu elektronik ve manyetik moment ölçümleri ile aydınlatılmıştır. Molar iletkenlik ölçümleri ile sentezlenen komplekslerin elektrolitik doğası tanımlanmıştır. Bileşiklerin yapısal özellikleri, hesaplanan ve deneysel veriler arasında iyi bir uyumun olduğu kütle spektrumu analizi ve elementel analiz verilerine dayalı olarak araştırılmıştır. Ligand ve komplekslerinin termal bozunma özellikleri, termogravimetrik analiz yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. DFT yöntemine dayalı kuantum kimyasal simülasyonu, önerilen yapıları doğrulamış ve HOMO-LUMO enerjileri hesaplanmıştır. İncelenen ligand için yapısal formülü optimize etmek için

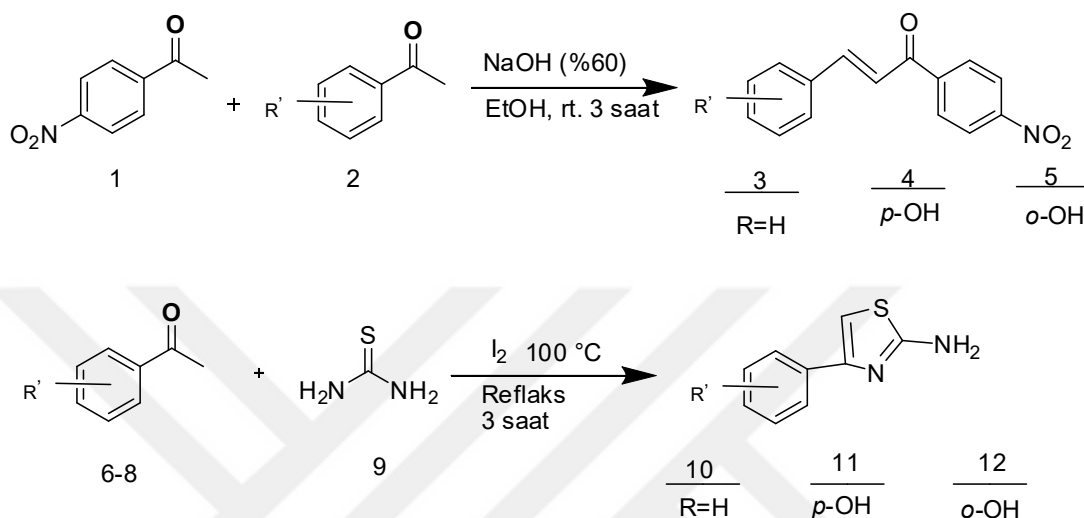
Gaussian09 programı kullanılmıştır. Nanoyapıdaki Fe(III) ve Ni(II) komplekslerinin varlığı, taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılarak doğrulanmıştır. İzofthalamid ligandı ve geçiş metal kompleksleri, iki Gram pozitif bakteri ve iki Gram negatif mikroorganizmaya karşı antibakteriyel özellikleri açısından incelenmiştir. Komplekslerin, ana ligandtan fizyolojik olarak daha aktif olduğu gösterilmiştir.



Şekil 2.10 İzofthalamid ligandının metal komplekslerinin yapısı

Tiyazol-pirazolin Schiff bazı hibritleri, çok sayıda metabolik enzimin aktivitesini kontrol etme yeteneği ile geniş bir farmakolojik potansiyele sahiptir. Zelelew ve ark., (2022), yaptıkları çalışmada ZnO nanoparçacık destekli bir yöntem kullanarak iyi ile mükemmel verimlerde (%78,3-96,9) yeni bir tiyazol-pirazolin Schiff bazı hibrit serisini sentezlemek için daha çevreci ve daha ekonomik bir yaklaşım geliştirmiş ve bunların Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktivitelerinin yanı sıra antioksidan aktivitelerini de incelemişlerdir (Şekil 2.11). 24 kodlu bileşik, 250 $\mu\text{g/mL}$ 'de amoksisilin ile karşılaştırıldığında *P. aeruginosa*'ya karşı daha iyi aktivite gösterirken, 22 ve 24 kodlu bileşikler, 500 $\mu\text{g/mL}$ 'de amoksisilin ile karşılaştırıldığında *E. coli*'ye karşı daha iyi aktivite göstermiştir. Kalan diğer bileşikler, test edilen bakteri suşlarına karşı orta ile zayıf aktivite göstermiştir. 21 kodlu bileşik, askorbik asit ($\text{IC}_{50} = 3.21 \mu\text{g/mL}$) ile karşılaştırıldığında DPPH'yi ($\text{IC}_{50} = 4.63 \mu\text{g/mL}$) önemli ölçüde inhibe ettiği görülmüştür. 21 bileşiği, peroksit oluşumunu 80.01 ± 0.07 oranında inhibe etmiş ve bu da lipid peroksitlerin oluşumunu önleme potansiyelini ortaya koymuştur. In silico farmakokinetik çalışma, 24 kodlu bileşiğin amoksisilin ile karşılaştırıldığında daha iyi bağırsak emilimine sahip olduğunu göstermiştir. In silico toksisite çalışması, sentezlenen tüm bileşiklerin 800 ile 1.000 arasında değişen LD_{50} (mg/kg) değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. İn vitro antibakteriyel aktivite ve moleküler doking çalışmaları, 24 kodlu bileşiğin *P. aeruginosa* ve *E. coli*'ye karşı umut verici bir

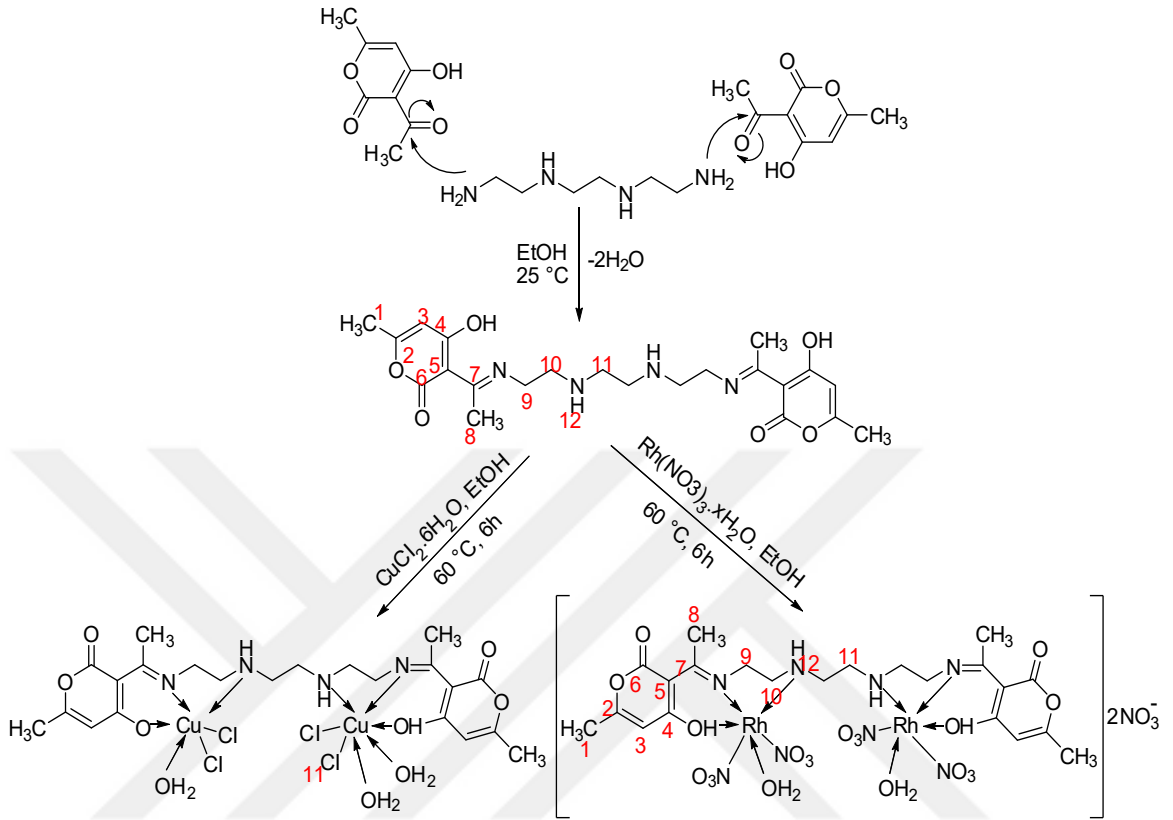
antibakteriyel terapötik ajan olduğunu göstermiş ve 22 bileşiği, *E. coli*'ye karşı umut verici bir antibakteriyel madde iken, 21 bileşiğinin potansiyel bir doğal antioksidan madde olduğu bulunmuştur. Ayrıca, katalizör olarak ZnO nanoparçacık kullanan yeşil sentez yaklaşımının, geleneksel yöntemle karşılaştırıldığında biyolojik olarak aktif tiyazol-pirazolin Schiff bazı hibritlerini sentezlemek için çok uygun bir yöntem olduğu bulunmuştur.



Şekil 2.11 Kalkon ve 2-amino-4-(süstitüe-fenil)tiyazol türevlerinin sentezi

Ait-Ramdane-Terbouche ve ark. (2022) iki yeni çift çekirdekli bakır(II) ve rodyum(III) komplekslerini, bis[4-hidroksi-6-metil-3-((1*E*)-*N*-[2-(etilamino)etil]etanimidol}-2*H*-piran-2] (L) ligandı ile hazırlamış (Şekil 2.12) ve elementel analiz, ESI-MS, iletkenlik, NMR, FT-IR, UV-Vis, floresans, TGA, SEM, EDX ve CV yöntemleri ile karakterize etmişlerdir. Spektral veriler, ligandın metal iyonlarına fenolik grubun oksijen atomu, azometin ve NH gruplarının azot atomları aracılığıyla bağlandığını göstermiştir. Bu karakterizasyonlar, her bir metal iyonu etrafında oktahedral geometriye sahip binükleer komplekslerin oluşumunu desteklemiştir. Komplekslerin biyolojik aktivitelere tepkisinin daha iyi anlaşılması için komplekslerin kararlılık sabitleri, zeta potansiyelleri ve büyüklükleri belirlenmiştir. Sonuçlardan, komplekslerin ligandlardan daha iyi aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivitesi, Cu₂-L kompleksinin önemli miktarda antioksidan aktivite sergilediğini ve Rh(III) kompleksinin çok düşük inhibitör konsantrasyonla (0.3125 mg.mL⁻¹) daha yüksek antibakteriyel aktivite ve antifungal potansiyel sergilediğini göstermiştir. Her iki kompleksin antikanser aktivitesi, Cu(II) kompleksinin K562 ve Hep2 hücre hatlarına karşı ilginç antikanser aktivite gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Rh(III) kompleksi, düşük IC₅₀ değeri (13.77 µM) ile Hep2

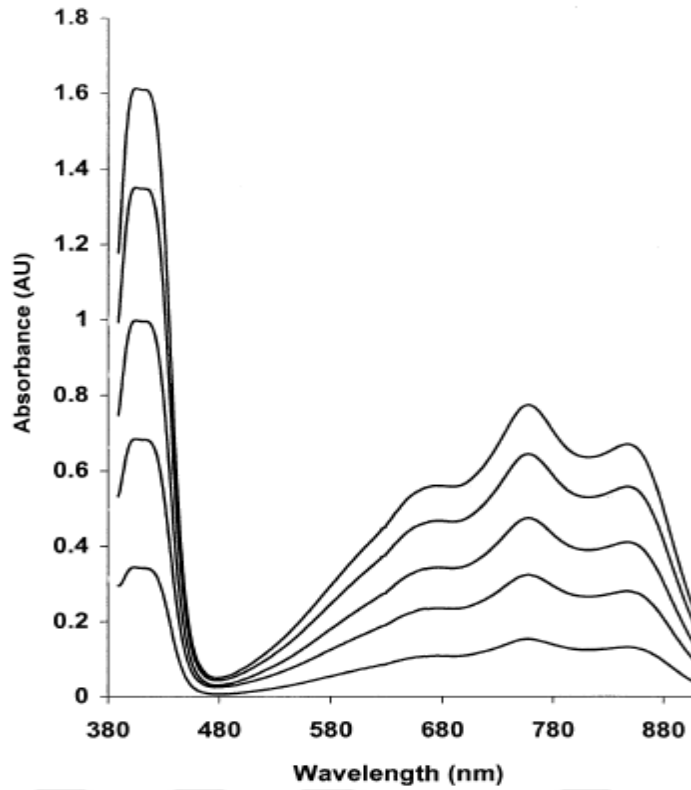
hücrelerine karşı daha iyi aktivite gösterirken, Cu(II) kompleksi ($IC_{50}=28.35 \mu M$) ve literatürde bildirilen diğer komplekslerle kaydedilenlerden daha düşük aktivite göstermiştir.



Şekil 2.12 Ligand ve onun Cu(II) ve Rh(III) komplekslerinin sentez şeması

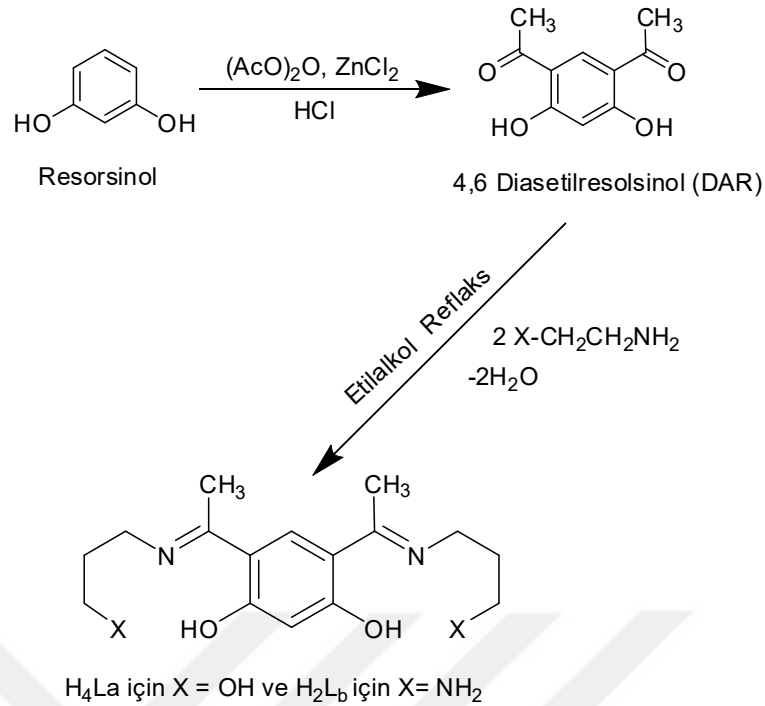
Re ve ark. (1999) antioksidan aktivitenin belirlenmesi için flavonoidler, hidroksisinamatlar, karotenoidler ve plazma antioksidanları içeren hem lipofilik hem de hidrofilik antioksidanlara uygulanabilen bir yöntem bildirmişlerdir. $ABTS^{\bullet+}$ önceden oluşturulmuş radikal monokasyonu, ABTS'nin potasyum persülfat ile oksidasyonu ile elde edilmiş ve bu tür hidrojen veren antioksidanların varlığında indirgenmiştir. Antioksidan aktivite belirlenirken hem antioksidan konsantrasyonunun hem de reaksiyon süresinin radikal kation absorpsiyonunun inhibisyonu üzerindeki etkileri dikkate alınmıştır (Şekil 2.13). Bu test, antioksidan aktivitenin belirlenmesi için orijinal TEAC testini (feril miyoglobin/ABTS testi) çeşitli şekillerde geliştirmektedir. İlk olarak, bir ara radikalın katılımı olmadan doğrudan ABTS radikal monokasyonunun üretilmesini içerir. İkincisi, bir renk giderme deneyidir; bu nedenle radikal kation, antioksidan varlığında sürekli olarak meydana gelen radikal oluşumundan ziyade, antioksidan test sistemlerinin eklenmesinden önce oluşturulur. Bu nedenle, geliştirilmiş

sistemle elde edilen sonuçlar, orijinal TEAC testi kullanılarak elde edilen sonuçlarla her zaman doğrudan karşılaştırılamayabilir. Üçüncüsü, hem sulu hem de lipofilik sistemlere uygulanabilir.



Şekil 2.13 ABTS radikal katyonunun absorpsiyon spektrumu

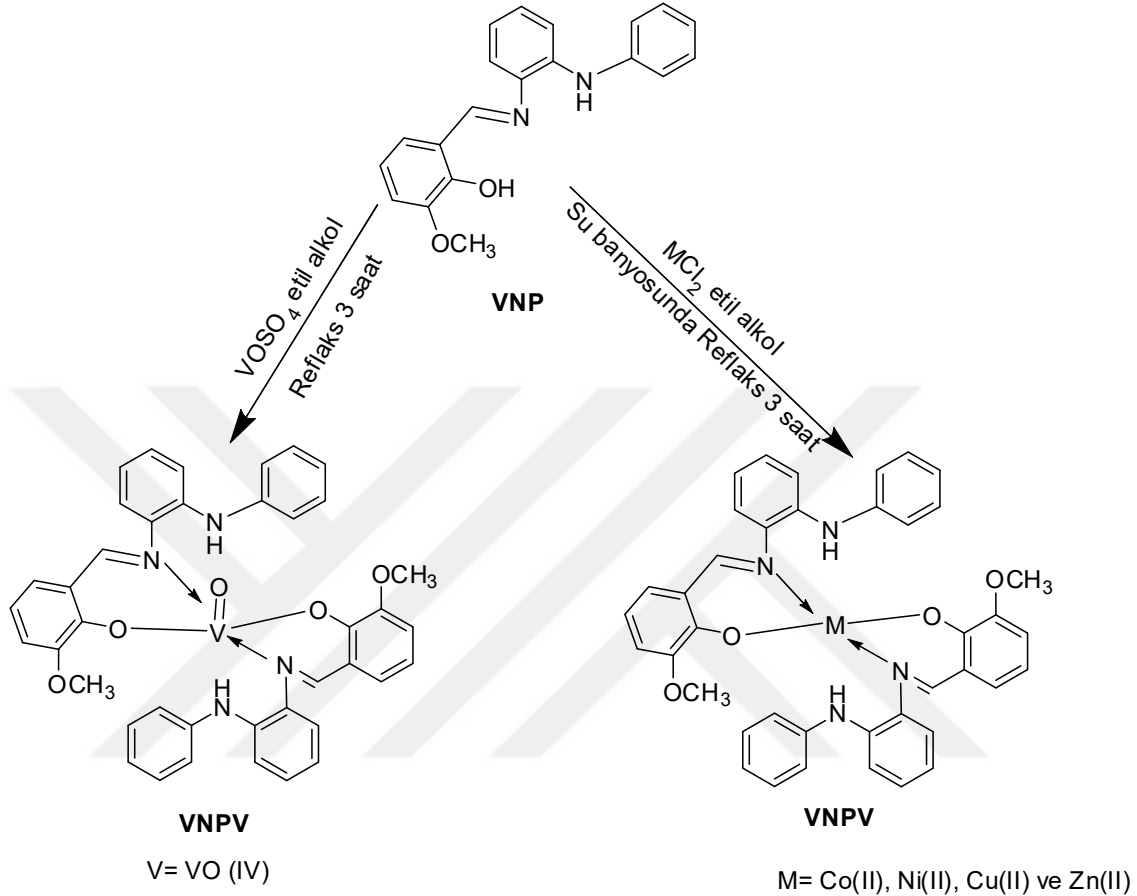
Emara ve ark. (2007) 4,6-diasetilrezorsinolün, 3-amino-1-propanol (3-AP) veya 1,3-diaminopropan (DAP) ile kondenzasyonu sonucu, H₄La ve H₂Lb olarak kısaltılan heksadentat Schiff bazı ligandlarını sentezlemişlerdir (Şekil 2.14). Bu ligandların yapıları elementel analiz, IR, kütle, ¹H NMR ve elektronik spektrumlar ile aydınlatılmıştır. Daha sonra Schiff bazı ligandlarının Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II), Cd(II), Fe(III), Cr(III), VO(IV) ve U(VI) iyonları ile 1:2 mol oranında geçiş metali kompleksleri hazırlanmıştır. Ligandların di- veya tetra-deprotonlanmış formları ile metal kompleksleri için çeşitli binükleer kompleksler elde edilmiştir. Yeni hazırlanan komplekslerin yapıları, elementel analiz, kızılötesi, elektronik, kütle, ¹H NMR ve ESR spektrumlarının yanı sıra manyetik moment ölçümleri ve TGA ile belirlenmiştir. Bağlanma bölgeleri, azometin ve amino azot atomları ile fenolik ve alkolik oksijen atomlarıdır. Metal kompleksleri, kare düzlem, tetrahedral, kare piramit ve oktahedral gibi farklı geometrik yapılar göstermiştir.



Şekil 2.14 Schiff bazı, H₄La ve H₂L_b ligandlarının oluşum reaksiyonları

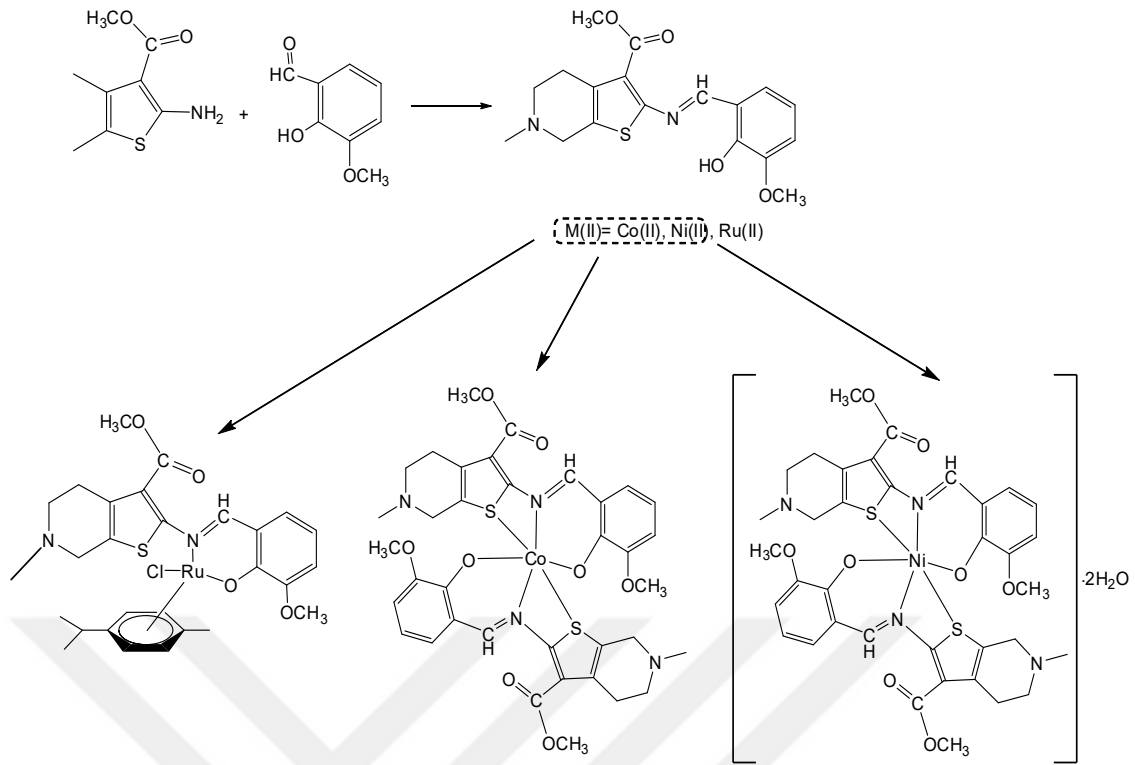
Gurusamy ve ark. (2023) yaptıkları çalışmada, *o*-vanilin içeren bir ligand (VNP) ve metal komplekslerini tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Çeşitli spektral teknikler, sentezlenen metal komplekslerinde *o*-vanilin içeren Schiff bazı ligandlarının varlığını doğrulamaktadır. Elde edilen bulgulara göre VNPV'nin kare piramidal geometriye sahip olduğu, VNPCo, VNPNi, VNPCu ve VNPZn gibi diğer metal komplekslerinin ise kare düzlem geometri sergiledikleri görülmüştür (Şekil 2.15). Ligandın ve metal komplekslerinin *B. amyloliquefaciens*, *B. cereus*, *B. subtilis*, *S. epidermidis* ve *S. aureus* gibi bakterilere karşı in vitro antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmek için oyuk agar difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Diğerleriyle karşılaştırıldığında, VNPCu, VNPV ve VNPNi kompleksleri mükemmel antibakteriyel aktiviteler sergilemiştir. Ayrıca ligand ve metal kompleksleri, diğer bakteri suşlarına kıyasla *S. aureus* bakterisine karşı daha iyi antibakteriyel aktivite göstermiştir, çünkü bunlar, güçlü lipopilisite ve şelatlayıcı etki ile bakteri ile kolayca etkileşime girebilirler. Antioksidan çalışmaları DPPH serbest radikal giderme yöntemi ile yapılmış ve sonuçlardan VNPCu ve VNPV kompleksinin ligand ve diğer metal komplekslerinden daha iyi antioksidan aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, ligand ve metal kompleksleri ile biyomoleküller (DNA ve BSA) arasındaki etkileşimleri incelemek için UV-görünür absorpsiyon, floresans ve moleküler doking yöntemleri gibi spektral teknikler kullanılmıştır. CT DNA ile metal komplekslerinin CT-DNA bölünme

aktiviteleri jel elektroforetik yöntemle incelenmiştir. Sonuçlardan, VNPCu kompleksi, diğer metal komplekslerinden yalnızca DNA moleküllerini parçalamıştır. Araştırmaların sonuçlarına göre, VNPCu metal kompleksi, biyomoleküller ile serbest ligand ve diğer metal komplekslerine göre daha iyi etkileşim sergilemiştir.



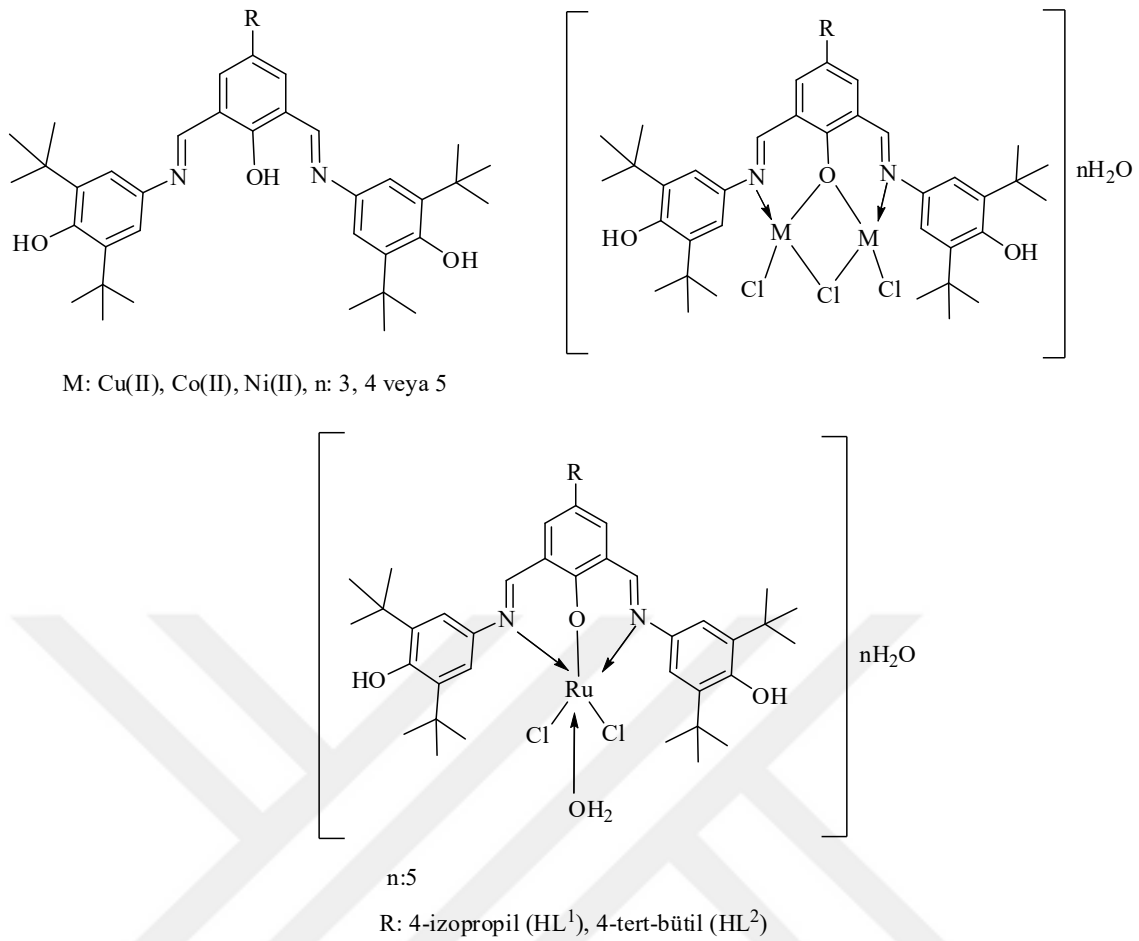
Şekil 2.15 2-Hidroksi-5-metoksibenzaldehit içeren metal komplekslerin önerilen yapıları

Turan ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada yeni bir Schiff bazı ligandı ve bu ligandın Ru(II), Co(II) and Ni(II) komplekslerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.16). Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, elementel analiz, manyetik süsseptibilite, kütle, UV-Vis. and TGA-DTA teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca komplekslerin XRD analizleride yapılmıştır. Daha sonra Schiff bazı ve komplekslerinin antimikrobial, antioksidan ve DNA bağlanma özellikleri araştırılmıştır. Araştırmacılar, Co(II) kompleksinin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri etkisinin Schiff bazından daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yine Ru(II) kompleksinin DPPH, O₂⁻, OH ve ABTS radikalleri üzerinde liganda göre daha yüksek radikal giderme aktivitesine sahip olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte Ni(II) kompleksinin ise bağlanma affinitesinin daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır.



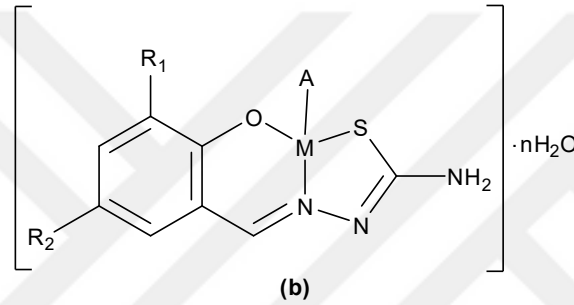
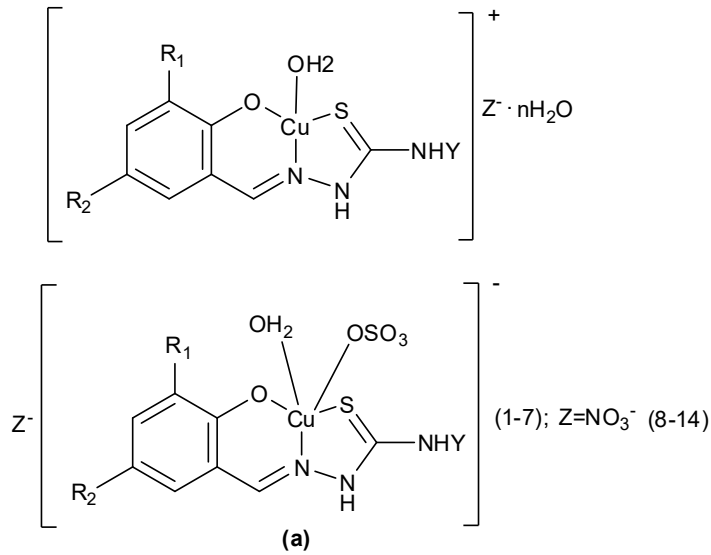
Şekil 2.16 Schiff bazı ve metal komplekslerinin önerilen yapıları

Ceyhan ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada, iki Schiff bazı ligandı (HL^1 ve HL^2) ve $Cu(II)$, $Co(II)$, $Ni(II)$, $Pd(II)$ ve $Ru(III)$ metal komplekslerini sentezlemiş, analitik ve spektroskopik yöntemlerle karakterize etmişlerdir (Şekil 2.17). Metal komplekslerinin alkan oksidasyon aktiviteleri, substrat olarak sikloheksanda çalışılmıştır. Ligand ve metal komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri, çeşitli bakteri türlerine karşı incelenmiştir. Schiff bazı ligandlarının antioksidan özellikleri, bir dizi in vitro testle ($DPPH^{\bullet}$ serbest radikal giderme ve enzimatik olmayan sistemlerin ürettiği süperoksit anyon radikalının indirgeme gücü aktivitesi) değerlendirilmiştir. Bileşiklerin elektrokimyasal ve termal özellikleri incelenmiştir.



Şekil 2.17 Ligand ve komplekslerin önerilen yapıları

Pahontu ve ark. (2013) salisiliden tiyosemikarbazonlar ($H_2L^1-H_2L^{10}$) ile otuz iki yeni Cu(II), Ni(II) ve Zn(II) kompleksi (1-32) sentezlemişlerdir (Şekil 2.18). (X)N-NH-C(S)-NH(Y) genel formülüne sahip salisiliden tiyosemikarbazonlar, 2-hidroksibenzaldehit ve türevlerinin (X) tiyosemikarbazit veya 4-feniltiyosemikarbazitle ($Y = H, C_6H_5$) kondenzasyonu ile hazırlanmıştır. Yeni oluşan bileşiklerin karakterizasyonu 1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR spektroskopisi, elementel analiz, manyetokimyasal, termoanalitik ve molar iletkenlik ölçümleri ile yapılmıştır. Ayrıca X-ışınları kırınım yöntemi ile 5 kodlu kompleksin yapısı belirlenmiştir. Tüm ligand ve metal kompleksleri, insan lösemi (HL-60) hücrelerinin büyümesinin ve antibakteriyel ve antifungal aktivitelerin inhibitörleri olarak test edilmiştir.



M = Cu (15–30), Ni (31), Zn (32); R1 = H (1–19, 30–32), Cl (20), Br (21–29); R2 = H (1, 2, 8, 9, 15, 30–32), CH3 (19), Cl (7, 14, 16, 20), Br (5, 6, 12, 13, 17, 21–29), NO2 (3, 4, 10, 11, 18); Y = H (1, 3, 5, 7, 8, 10, 12, 14–32), C6H5 (2, 4, 6, 9, 11, 13).

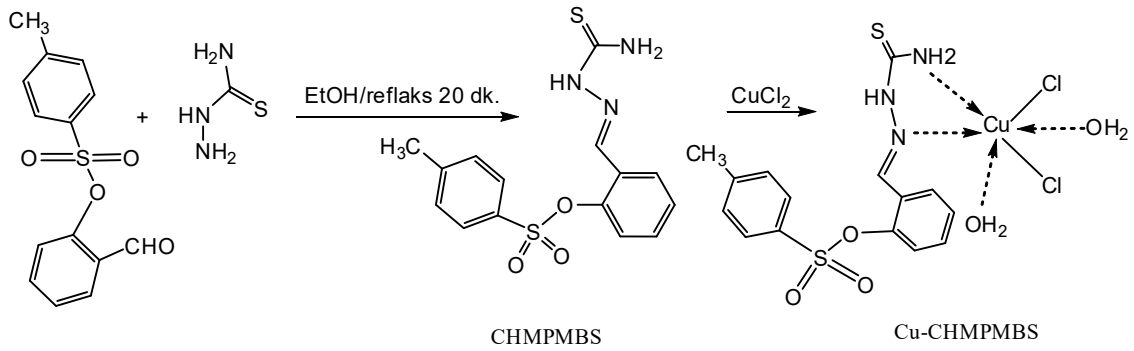
A = py (15–20), H₃N (21), 4-Mepy (22), 3-Mepy (23), 2-Mepy (24), Etz (25, 30–32), Str (26), Sfc (27), Nor (28), Sdm (29)

Şekil 2.18 (a) 1-14 arasındaki komplekslerin genel yapısı. (b) 15-32 arasındaki komplekslerin genel yapısı

Vücutta üçüncü en yaygın geçiş metali olan bakır, birçok fizyolojik fonksiyonda önemli rol oynar. Bu süreçler hemoglobin sentezini, kemiklerin gelişimini, dopamin üretimini, sinir fonksiyonunun düzenlenmesini, genlerin ekspresyonunu ve proteinlerin sentezini içerir (Xu ve ark., 2010). Birçok avantajının yanı sıra, bakır biyolojik ve çevresel açıdan önemli, ekonomik, erişilebilir, dövülebilir, elektriksel ve termal olarak iletken, kimyasal olarak kararlı ve mikrop öldürücüdür. Bakır birçok farklı endüstriyel ve farmasötik uygulamada kullanılmasının yanı sıra alaşımlarda, elektrik hatlarında, makine parçalarında, pillerde, ilaçlarda ve gübrelerde de kullanılmaktadır. Bununla birlikte, Cu(II) aşırı yüklendiğinde canlı organizmalar için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Araştırmalar bu maddeyi enflamatuvar bozukluklar, gastrointestinal problemler, böbrek hasarı, lipid metabolizması ve Alzheimer, Wilson ve Menkes gibi nörolojik hastalıklarla ilişkilendirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, içme

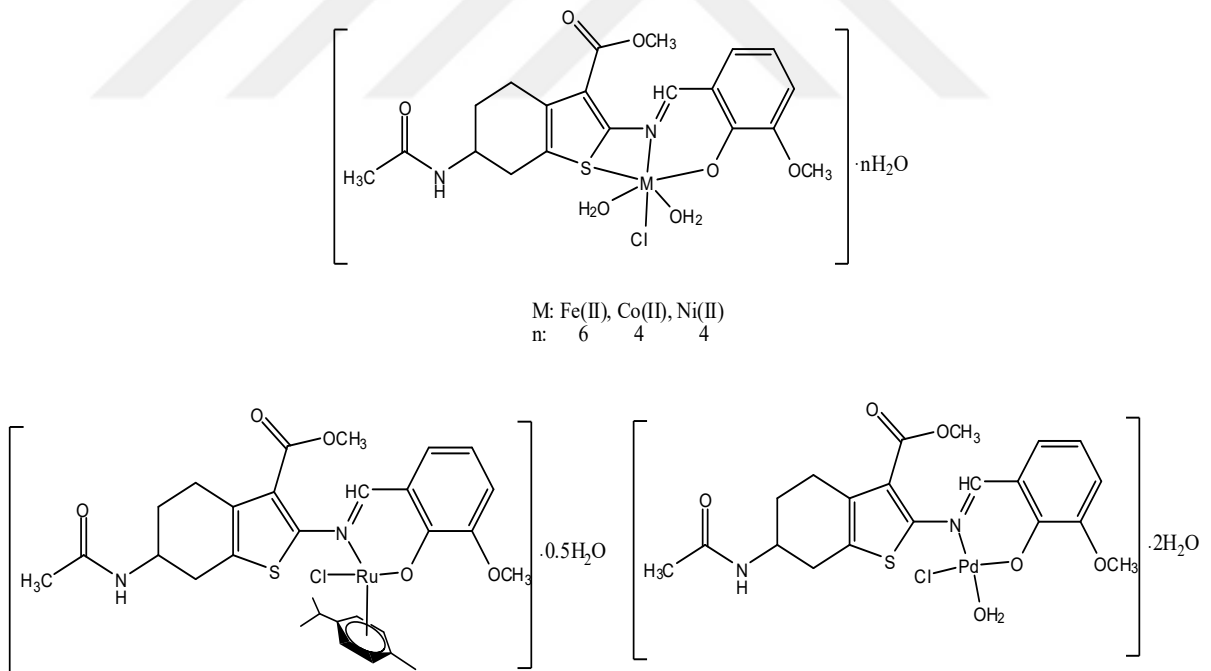
suyunda bakır için maksimum sınır yaklaşık 2 ppm'dir. Normal şartlarda kan bakır seviyesinin 100-150 g dL⁻¹ değerini geçmemesi önerilir. Su boru hatlarında, endüstride, tarımda ve ev aletlerinde bakır kullanımının artması nedeniyle Cu(II) kirliliği küresel olarak daha yaygın hale gelmiştir. Hızlı, kolay ve güvenilir analitik teknikler, içme suyu ve biyolojik numunelerde bakırın kalitatif ve kantitatif tespiti için kritik öneme sahiptir. ICP-MS, ICP-AES, voltametri ve kuantum-nokta tabanlı analizlerin tümü, eser konsantrasyonlarda Cu(II) iyonlarının kalitatif ve kantitatif analizi için geliştirilmiştir. Bu teknikler, Cu(II) iyonlarını seçici ve hassas bir şekilde tespit edebilmesine rağmen, etkili olmaları için gelişmiş ekipman ve kapsamlı numune hazırlama gerektirmektedir. Alternatif olarak, çıplak gözle tespit, pahalı veya özel ekipman kullanmadan mikromolar veya mikromolar altı seviyelerde analitleri tespit edebilir. Bakırın önemi ve oluşturduğu tehlikelerin bir sonucu olarak, saf sulu çözeltilerdeki Cu(II)'yi çıplak gözle tespit edebilen yeni bir kolorimetrik sensör geliştirilmiştir. Hrichi ve ark., (2022), Cu(II) iyonlarının oldukça seçici ve hassas tespiti için 2-[(E)-(karbamotioilhidrazono)metil]fenil-4-metilbensülfonat (CHMPMBS) kullanan kolorimetrik bir kemosensör yapmışlardır.

Hrichi ve ark. (2022) bu çalışmalarında Cu(II) iyonları için seçici kolorimetrik kemosensör özellikler gösteren 2-[(karbamotioilhidrazono)metil-fenil-4-metilbensülfonat (CHMPMBS) sentezlemiş ve NMR, FT-IR spektroskopisi ile karakterize etmişlerdir (Şekil 2.19). CHMPMBS kemosensörü, diğer birçok rakip katyonun (Na(I), Mg(II), Al(III), K(I), Ca(II), Cr(III), Mn(II), Fe(III), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Sr(II), Ag(I), Cd(II), Ba(II) ve Pb(II)) varlığında sulu bir ortamda Cu(II)'ye karşı yüksek hassasiyet ve seçicilik göstermiştir. Cu(II) ile 1:1 stokiyometrik oranlarda (Cu:CHMPMBS) kompleksi oluşturarak geliştirilen kemosensör, soluk sarıdan soluk yeşile belirgin bir renk değişimi göstermiştir. CHMPMBS, Cu(II) iyonlarının çıplak gözle tespiti için 8.12 µM tespit limiti ile hızlı ve doğru bir kolorimetrik test göstermiştir. Ayrıca, CHMPMBS'nin potansiyel uygulaması, hem doğal hem de simüle edilmiş su numunelerinde fonksiyonel geri kazanımla Cu(II) iyonlarını tespit edecek şekilde genişletilmiştir.



Şekil 2.19 CHMPMBS'nin sentezi

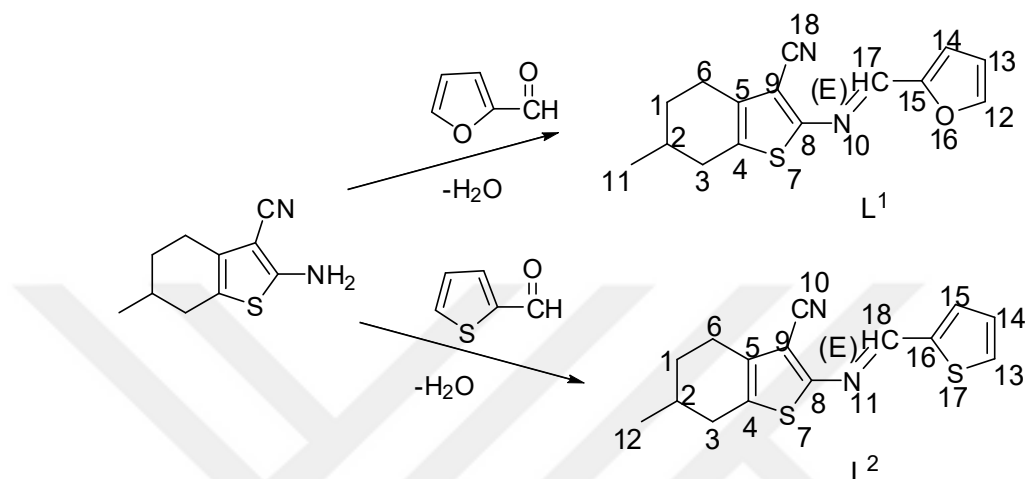
Bingöl ve Turan (2020) asetamit grubu içeren bir 2-aminotiyoferen ligandı ile 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehitten elde etmiş oldukları Schiff bazının Fe(II), Co(II), Ni(II), Ru(II) ve Pd(II) komplekslerinin Blois metoduna göre DPPH serbest radikal süpürme aktivitesi, FRAP metoduna göre Fe^{3+} iyonunu Fe^{2+} iyonuna indirgeme kuvveti ve CUPRAC metoduna göre Cu^{2+} iyonunu Cu^+ iyonuna indirgeme kuvvetinin ligandtan daha etkin olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar Schiff bazının Ru(II) ve Pd(II) komplekslerinin oluşmasında iki dişli, Fe(II), Co(II), Ni(II) komplekslerinde ise üç dişli ligand olarak davrandığını belirtmişlerdir (Şekil 2.20).



Şekil 2.20 Ligand ve M(II) komplekslerinin kimyasal yapıları

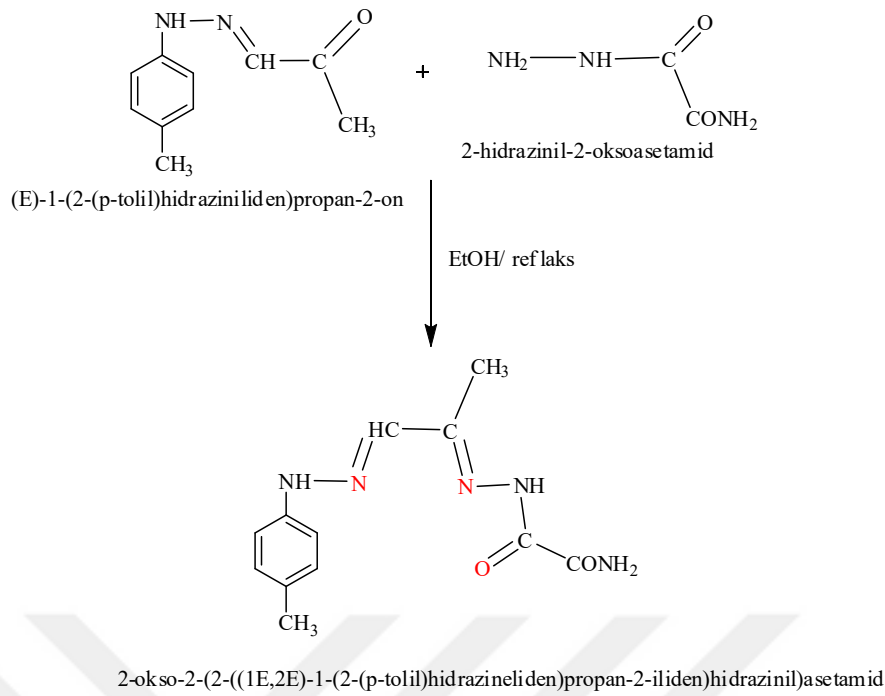
Turan ve ark. (2016) yaptıkları çalışmada iki farklı Schiff bazı ve onların Fe(II) ve Zn(II) komplekslerini sentezlemiş ve yapılarını çeşitli spektroskopik yöntemlerle

belirlemiştirler (Şekil 2.21). Ayrıca sentezlenen ligand ve komplekslerin antiradikal, antimikrobia ve antioksidan özelliklerini incelemiştirler. Karakterizasyon işlemleri sonucunda Fe(II) ve Zn(II) komplekslerinin oktahedral geometriye sahip olduğu görülmüştür. Çalışmada Schiff bazı ve komplekslerinin in vitro analizleri sonucu bazı komplekslerin makul miktarda antimikrobiyal ve antioksidan özellik gösterdiğini tespit etmişlerdir.



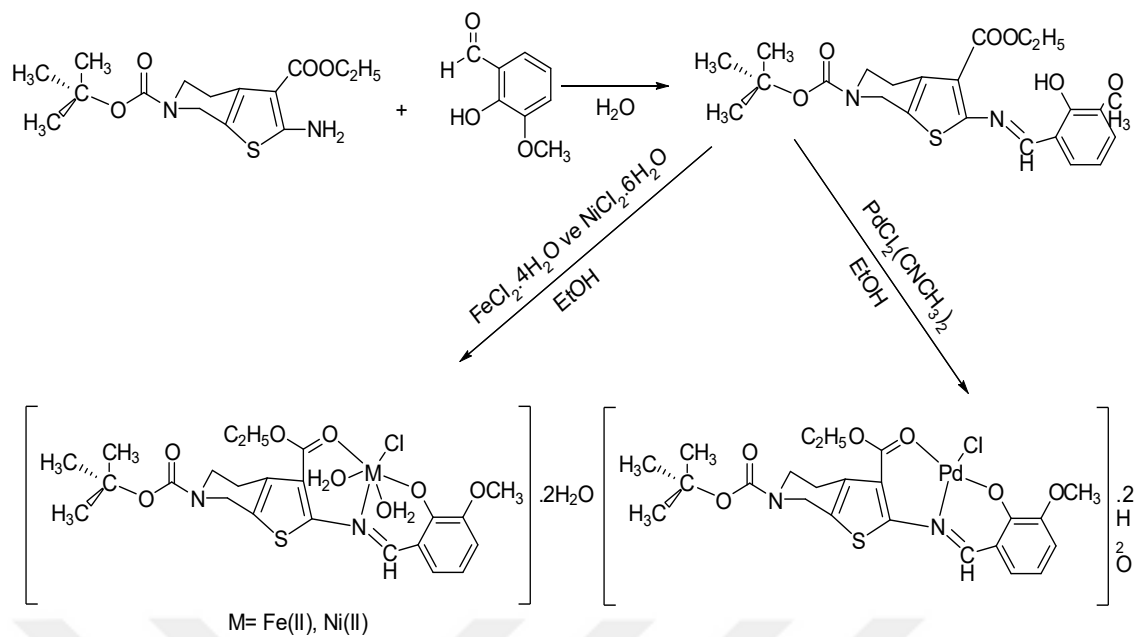
Şekil 2.21 Ligand ve Fe(II) ve Zn(II) komplekslerinin sentezi

Mahmoud ve ark. (2024) yaptıkları çalışmada bir tridentat Schiff bazı ligandı (L) ve onun Co(II), Ni(II) ve Cu(II) komplekslerini başarılı bir şekilde sentezlemiş ve elementel analiz, spektroskopik yöntemler (¹H NMR, FT-IR, kütle, UV-görünür) ve molar iletkenlik dahil olmak üzere çeşitli analitik teknikler kullanarak kapsamlı bir şekilde karakterize etmişlerdir. Bu analizler tutarlı bir şekilde komplekslerde metalin liganda oranının 1:1 olduğunu göstermektedir (Şekil 2.22). Bu çalışmanın önemi, hem ligandın hem de metal komplekslerinin antimikrobiyal özelliklerinin araştırılmasında yatmaktadır. Özellikle, Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Cd(II)'nin Schiff bazı-metal kompleksleri potansiyel biyolojik uygulamaları için araştırılmıştır. Bu araştırmanın temel odak noktası, bunların sentezini, karakterizasyonunu ve in vitro antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini değerlendirmektir. İn vitro değerlendirmeler bağlamında, hazırlanan metal kompleksleri, serbest ligandda kıyasla önemli ölçüde gelişmiş antibakteriyel ve antifungal özellikler sergilemiştir. Özellikle, disk difüzyon yöntemiyle belirlendiği üzere en yüksek antibakteriyel aktivite E. Coli'ye karşı gözlenmiş ve bu aktivite standart antibiyotik ampisilin ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Sonuç olarak, Co(II) kompleksinin hem in vitro antibakteriyel hem de antifungal incelemeler açısından en iyi biyolojik aktivite sergilediği gösterilmiştir.



Şekil 2.22 Schiff bazının sentez şeması

Bursal ve ark. (2021) piridin grubu içeren bir 2-aminotiyofen türevi ligand ile 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehidin kondenzasyon tepkimesi sonucu elde edilen çok dişli Schiff bazı ligandının Fe(II) ve Pd(II) komplekslerini enzim inhibisyonu ve antioksidan aktiviteleri dahil olmak üzere biyokimyasal özellikleri açısından test etmişlerdir (Şekil 2.23). İn vitro olarak DPPH ve FRAP antioksidan metotlarına göre ligand ve Fe(II) ve Pd(II) komplekslerinin BHA, BHT, askorbik asit ve α -tokoferol gibi standartlara karşı birbirine yakın antioksidan aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir. Komplekslerin enzim inhibisyon aktivitelerini incelediklerinde ise en iyi inhibisyon değerini (K_i) 2.63 ± 0.04 μM ile GST'ye karşı Ni(II) kompleksinin gösterdiğini ve AchE'ye karşı Pd(II) kompleksinin 10.17 ± 1.88 μM ile en iyi inhibisyon değerine sahip olduğunu ifade etmişlerdir.



Şekil 2.23 Schiff bazı ve metal komplekslerinin sentez şeması

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Kullanılan Alet ve Cihazlar

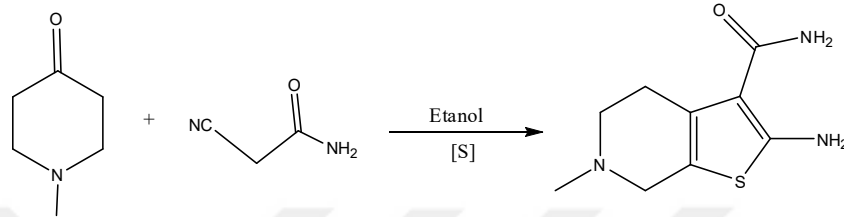
Sentezlenen bileşiklerin elementel analizi Leco CHNS-O model 932 elementel analizör cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları Bruker GmbH DPX-400 MHz FT spektrofotometresi ile kaydedildi. Manyetik süsseptibilite ölçümleri Sherwood Scientific Magnetic Susceptibility Balance MK1 ile yapıldı. Her üç analiz İnönü Üniversitesi, Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde yapıldı. FT-IR spekturumları $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ aralığında Perkin Elmer Precisely Spectrum One FT-IR 65 cihazı kullanılarak kaydedildi. UV-vis. spektrumları Shimadzu 1800 spektrofotometre ile kaydedildi. Bu iki analiz Muş Alparslan Üniversitesi, Kimya Bölümü Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Termogravimetrik analizler Shimadzu DTG-60 AH ve kütle analizleri AGILENT model 1100 MSD kütle spektroskopisi (Çukurova Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı) kullanılarak yapıldı. Bileşiklerin erime noktası tayinleri kapiler tüpler kullanılarak Thermo-9100 (Muş Alparslan Üniversitesi, Kimya Bölümü Araştırma Laboratuvarı) cihazı ile kaydedildi. Ayrıca deneylerin yapılması sırasında ısıtıcılı manyetik karıştırıcı (Heildoph marka), hassas terazi (Radwak AS 220/C/2), rotary evaporatör (Heidolph marka), inkübatör (WiseCube marka cihaz), pH-metre (Ohaus-Starter 2100 marka), saf su cihazı (Elga marka), ultrasonik su banyosu (Termomac marka) gibi laboratuvar cihazları kullanıldı. Değişik boyutlarda cam malzemeler, termometre, havan, piset, damlalık, petri kabı ve süzgeç kağıdı sarf malzeme olarak kullanıldı. Numunelerin pipetlenmesinde Brand (0-100 μL , 100-1000 μL) Eppendorf Research® plus(100-1000 μL) markalı mikropipetler kullanıldı.

3.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

1-metilpiperidin-4-on, 2-siyanoasetamit, sülfür, 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit, glasiyel asetik asit, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ve $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ metal tuzları, DPPH• radikali, ABTS, BHA, BHT, KH_2PO_4 , $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, α - tokoferol (E vitamini), askorbik asit (C vitamini), Neokuproin, HCl (%36.5), NaOH, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CH_3COONa , etil alkol, etil asetat, toluen, trietilamin, DCM, DMSO, DMF, kloroform, aseton, metanol, hekzan, su ve dietil eter.

3.3 Başlangıç Maddesinin Sentez ve Karakterizasyonu

15 mL saf etanol içerisine 1.13 g (10 mmol) 1-metilpiperidin-4-on, 0.84 g (10 mmol) 2-siyanoasetamit, 0.32 g sülfür (10 mmol) ve 1.01 mL (10 mmol) Et₃N eklendi. İnce tabaka kromatografisi ile takip edilerek başlangıç maddelerinin kalmadığı tespit edilene kadar oda sıcaklığında 6 saat boyunca karıştırıldı. Bu süre sonunda karışıma saf su ilave edilerek maddenin çökmesi sağlandı, çöken ham ürün süzülerek alındı. Kurutulan katı etanolden yeniden kristallendirildi.



Şekil 3.1 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karboksamid

Verim: %85

Renk: Tarçın rengi

E.N: 148-150 °C

Molekül ağırlığı: 211.18 g/mol

Elementel Analiz: (C₉H₁₃N₃OS) Hesaplanan (%): C, 51.20; H, 6.15; N, 20.00; S, 15.20. Bulunan (%): C, 51.22; H, 6.18; N, 20.23; S, 15.20.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3390, 3305, 3252 (-NH₂), 3145, 3062 (Ar. -CH), 2971-2853 (Alif. -CH), 1645 (C=O)_{yayvan}, 1573, 1483 (Ar. C=C), 784 (C-S-C, tiyofen).

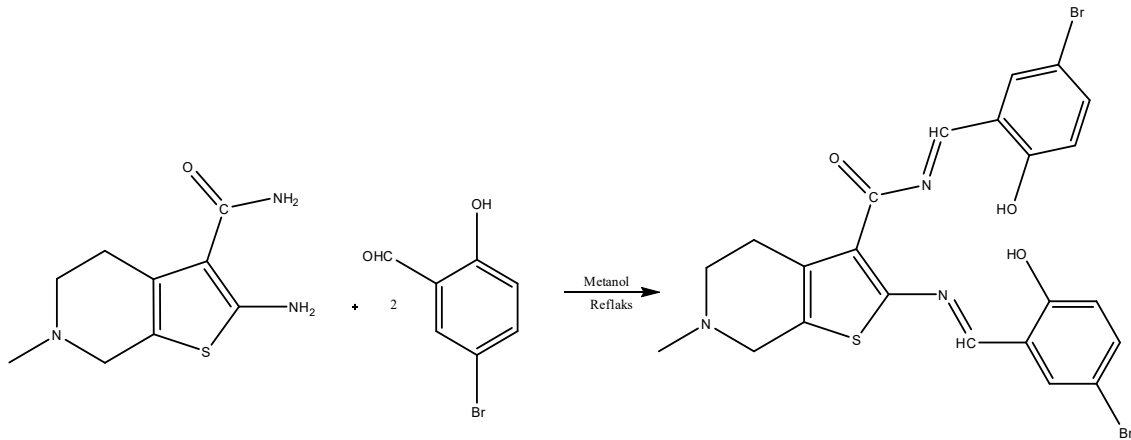
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 7.54 (s, 2H, NH₂), 7.04 (s, 2H, NH₂), 3.78 (s, 2H, CH₂, piridin), 2.67 (t, 2H, CH₂, piridin), 2.54 (t, 2H, CH₂, piridin), 2.30 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 164.55 (C=O), 161.49 (C-NH₂), 130.51-114.72 (C=C tiyofen), 56.66, 51.32, 44.54 (C-C piridin), 26.00 (CH₃).

3.4 Schiff Bazı Ligandının (H₂L) Sentez ve Karakterizasyonu

Bir reaksiyon balonuna 0.50 g (2.36 mmol) amin bileşiği alınarak 15 mL sıcak metil alkolde çözüldü. Bu karışım üzerine 0.95 g (4.73 mmol) 5-bromo-2-hidroksibenzaldehitin 15 mL metil alkoldeki çözeltisi yavaş yavaş eklendi ve birkaç damla glasiyel asetik asit ilave edildi. Karışım geri soğutucu altında 2 saat reflaks edildi. Bu süre sonunda oluşan sarı renkli çökelek süzülerek alındı, metil alkol ve dietil eter ile birkaç kez yıkandı, oda sıcaklığında kurutuldu. (*E*)-2-(5-bromo-2-

hidroksibenzilidenamino)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-*c*]piridin-3-karboksamid Schiff bazı ligandının sentez şeması Şekil 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2 Schiff bazı ligandının (H₂L) sentezi

Verim: %85

Renk: Sarı

E.N: 235 °C

Molekül ağırlığı: 577.12 g/mol

Elementel Analiz: (C₂₃H₁₉Br₂N₃O₃S) Hesaplanan (%): C, 47.86; H, 3.29; N, 7.28; S, 5.55. Bulunan (%): C, 47.88; H, 3.30; N, 7.27; S, 5.56.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3426, 3350 (-OH), 3017 (Ar. -CH), 2979, 2941 (Alif. -CH), 1689, (C=O), 1668, 1609 (CH=N), 1573, 1540, 1505 (Ar. C=C), 1204, 1188 (C-O), 667 (C-Br), 776 (C-S-C).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 9.48 (s, 2H, OH), 8.59 (s, 2H, CH=N), 7.57-6.62 (m, 6H, Ar. -CH), 3.73 (s, 2H, piridin), 2.74 (t, 4H, piridin), 2.27 (s, 3H, -CH₃).

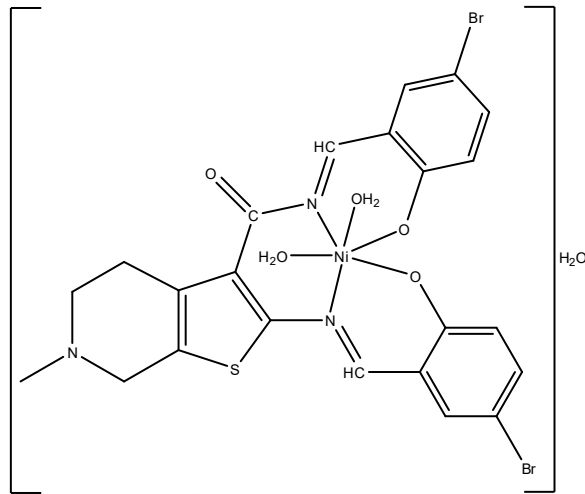
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 169.78 (C=O), 162.34, 159.95 (CH=N), 157.69-112.20 (benzen ve tiyofen halkası), 58.94-44.99 (piridin), 23.34 (-CH₃).

UV-Vis. ($\lambda_{\max}$, nm) (ϵ , M⁻¹ cm⁻¹): $\pi \rightarrow \pi^*$, 197 (3427), 201 (4534), 210 (3647), 225 (10000), 285 (1318); $n \rightarrow \pi^*$, 340 (1497), 368 (1829), 395 (2062).

3.4.1 Ni⁺² kompleksinin sentez ve karakterizasyonu

İki boyunlu 100 mL’lik bir reaksiyon balonu içerisine 0.60 g (1.04 mmol) Schiff bazı alındı ve 15 mL metil alkol ve birkaç damla DMF yardımıyla çözüldü. Daha sonra 0.25 g (1.04 mmol) NiCl₂·6H₂O 15 mL metanolde çözünerek ligand çözeltisine ilave edildi. Karışım 10 saat boyunca geri soğutucu altında reflaks edildi. Bu süre sonunda çökelti oluştu. Koyu bakır renkli çökelti süzüldü, sıcak metanol ile birkaç defa yıkandı

ve oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Önerilen kompleks yapısı Şekil 3.3'te verilmiştir.



Şekil 3.3 Ni⁺² kompleksinin yapısı

Verim: %80

Renk: Koyu bakır rengi

E.N: 300 °C

Molekül ağırlığı: 687.81 g/mol

Elementel Analiz: (C₂₃H₂₃Br₂N₃O₆SNi) Hesaplanan (%): C, 40.16; H, 3.34; N, 6.11; S, 4.66. Bulunan (%): C, 40.17; H, 3.38; N, 6.13; S, 4.67.

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3427 (OH/H₂O)_{yayvan}, 3066 (Ar. -CH), 2963, 2925, 2857 (Alif. -CH), 1689 (C=O)_{yayvan}, 1660, 1628 (CH=N), 1598, 1537, 1514, 1453 (Ar. C=C), 1173, 1158 (C-O), 827 (H₂O), 775 (C-S-C), 586-535 (M-O), 482, 476, 457 (M-N).

UV-Vis. ($\lambda_{\max}$, nm) (ϵ , M⁻¹ cm⁻¹): 205 (3772), 215 (4571), 225 (3237), 235 (4427), 280 (2135), 295 (2217), 325 (1403), 360 (1603), 370 (1582), 395 (1674), 445 (1304), 475 (1493), 652 (60), 715 (23).

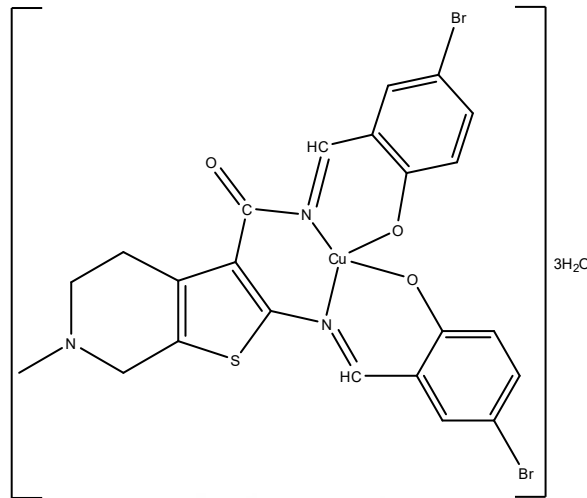
μ_{eff} (B.M.): 3.20

MS [ESI+]: m/z 687.810 (Hesaplanan), 687.085 (Bulunan) [M]⁺.

3.4.2 Cu⁺² kompleksinin sentez ve karakterizasyonu

0.70 g (1.21 mmol) ligand 15 mL metil alkol ve birkaç damla DMF çözeltisi kullanılarak çözüldü. Daha sonra 0.30 g (1.21 mmol) Cu(NO₃)₂·3H₂O'nun metanoldeki çözeltisi (20 mL) ligand çözeltisine yavaş yavaş ilave edildi. 9 saatlik reflaks işleminden sonra karışım soğumaya bırakıldı. Çözücü buharlaştırıldıktan sonra çökelti süzüldü, metanol ve dietileterle yıkandı. Kloroform hekzan karışımında kristallendirildi.

Kristaller süzgeç ile ayrılıp oda sıcaklığında kurutuldu. Cu^{+2} kompleksi için önerilen yapı Şekil 3.4'te verilmiştir.



Şekil 3.4 Cu^{+2} kompleksinin yapısı

Verim: %75

Renk: Toprak rengi

E.N: 280-285 °C

Molekül ağırlığı: 692.67 g/mol

Elementel Analiz: ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{SCu}$) Hesaplanan (%): C, 39.87; H, 3.32; N, 6.07; S, 4.63. Bulunan (%): C, 40.00; H, 3.33; N, 6.10; S, 4.62.

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3415 ($\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$)_{yayvan}, 3134, 3048, 3001 (Ar. -CH), 2922 (Alif. -CH), 1683 ($\text{C}=\text{O}$), 1663, 1622 ($\text{CH}=\text{N}$), 1596, 1537, 1497 (Ar. $\text{C}=\text{C}$), 1179 ($\text{C}-\text{O}$), 816 (H_2O), 777 ($\text{C}-\text{S}-\text{C}$, tiyofen), 554-508 (M-O), 499, 463 (M-N).

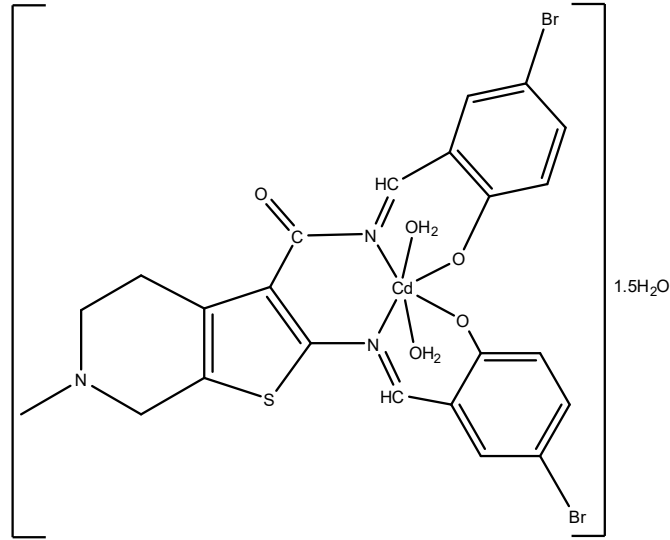
UV-Vis. (λ_{max} , nm) (ϵ , $\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 205 (3564), 215 (3905), 230 (3979), 240 (3864), 255 (10000), 330 (3873), 345 (3334), 352 (3662), 369 (3522), 375 (3124), 663 (169).

MS [ESI+]: m/z 694.670 (Hesaplanan), 694.223 (Bulunan) $[\text{M}+2\text{H}]^+$.

μ_{eff} (B.M.): 1.86.

3.4.3 Cd^{+2} kompleksinin sentez ve karakterizasyonu

0.60 g (1.04 mmol) Schiff bazı ligandının sıcak metanol çözeltisine (15 mL) yine metanolde çözünmüş 0.32 g (1.04 mmol) $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi yavaş yavaş ilave edilerek 10 saat boyunca reflaks edildi. Elde edilen katı ürün süzülerek sıcak metanol ile iyice yıkandı ve oda sıcaklığında kurutuldu. Cd^{+2} kompleksi için önerilen yapı formülü Şekil 3.5'te verilmiştir.



Şekil 3.5 Cd^{+2} kompleksinin yapısı

Verim: %70

Renk: Koyu kırmızı

E.N: 270 °C

Molekül ağırlığı: 750.53 g/mol

Elementel Analiz: ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_{6.5}\text{SCd}$) Hesaplanan (%): C, 36.80; H, 2.53; N, 5.60; S, 4.27. Bulunan (%): C, 36.81; H, 2.55; N, 5.58; S, 4.28.

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3418 ($\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$)_{yayvan}, 3115, 3028 (Ar. -CH), 2952, 2914 (Alif. -CH), 1677 ($\text{C}=\text{O}$)_{yayvan}, 1641, 1618, ($\text{CH}=\text{N}$), 1596, 1556, 1531, 1507 (Ar. $\text{C}=\text{C}$), 1238, 1181 ($\text{C}-\text{O}$), 829 (H_2O), 779 ($\text{C}-\text{S}-\text{C}$), 555, 535, 508 (M-O), 493, 484, 461 (M-N).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , δ , ppm): 8.94 (s, 2H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.00-7.18 (m, 6H, Ar. -CH), 3.91 (s, 2H, piridin), 3.01-2.73 (t, 4H, piridin), 2.28 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ , ppm): 172.99 ($\text{C}=\text{O}$), 165.23 ($\text{CH}=\text{N}$), 158.42-110.47 (benzen ve tiyofen halkası), 59.08-44.99 (piridin), 23.34 ($-\text{CH}_3$).

UV-Vis. (λ_{max} , nm) (ϵ , $\text{M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 205 (3352), 215 (3866), 226 (3808), 239 (3391), 247 (2883), 267 (1649), 320 (373), 340 (405), 365 (325), 410 (521), 715 (4).

MS [ESI+]: m/z 752.530 (Hesaplanan), 752.226 (Bulunan) $[\text{M}+2\text{H}]^+$

μ_{eff} (B.M.): Dia.

Tablo 4.1 Ni⁺², Cu⁺² ve Cd⁺² komplekslerinin termal analiz sonuçları

Bileşik	Basamak	Sıcaklık (°C)	Kütle kaybı (%) Hesaplanan/Bulu nan		Ayrılan Grup
[H ₂ LNi(H ₂ O) ₂].H ₂ O	1	30-800	58.65	57.62	3H ₂ O, C ₁₅ H ₉ B _{r2}
	Kalan	800-	41.41	42.29	C ₈ H ₈ N ₃ O ₂ S+NiO
[H ₂ LCu]3H ₂ O	1	50-160	30.86	31.15	3H ₂ O, 2Br
	2	160-340	39.73	38.58	C ₁₉ H ₁₇ ON
	3	340-760	29.40	26.57	C ₄ ON ₂ S +CuO
	Kalan	760-		2.96	
[H ₂ LCd(H ₂ O) ₂].1.5H ₂ O	1	40-420	29.56	29.42	3.5H ₂ O, 2Br
	2	420-850	38.80	37.07	C ₁₉ H ₁₇ NS
	Kalan	850-	31.50	29.16	C ₄ N ₂ O ₂ + CdO

3.5 Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanması

3.5.1. DPPH• serbest radikal giderme aktivitesi tayininde kullanılan çözeltiler

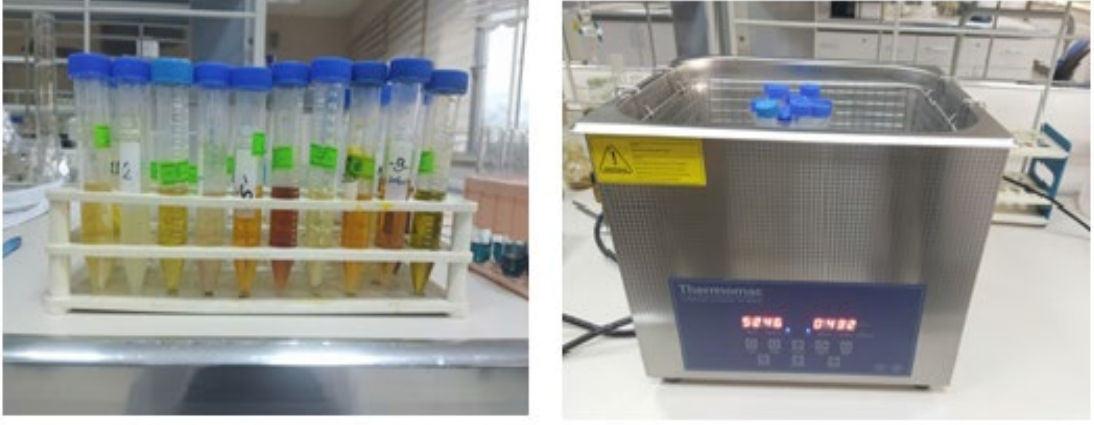
- 1 mM DPPH serbest radikal çözeltisi için alüminyum folyo ile kaplanmış bir beher içerisinde 50 mL etanolde 19 mg DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) tamamen çözününceye kadar manyetik karıştırıcı ile yaklaşık 12 saat boyunca karanlık ortamda karıştırılarak hazırlandı.

3.5.2. CUPRAC metoduna göre indirgeme kuvveti tayininde kullanılan çözeltiler

- 0.01 M'lık CuCl₂ çözeltisini hazırlanmak için 85 mg CuCl₂·H₂O alındı ve 50 mL saf suda çözüldü.
- 7.5 mM'lık etanolik neokuprin çözeltisini hazırlanmak için 78 mg neokuprin alınarak 50 mL etanolde çözüldü.

3.5.3. ABTS• radikal giderme aktivitesi tayininde kullanılan çözeltiler

- 1 mM ABTS çözeltisi hazırlamak için 100 mL saf su içerisine 54 mg ABTS ilave edilerek karanlık ortamda 6 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözelti hazırlandı.
- 2.45 mM potasyum persülfat (K₂O₈S₂) çözeltisi hazırlamak için 66.25 mg K₂O₈S₂ alınarak 50 mL suda çözüldü. Daha sonra 0.1 M fosfat tamponu ilave edilerek pH 7.40 ayarlandı. Bu çözelti manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak saf su ile son hacim 100 mL'ye tamamlanarak hazırlandı.



Şekil 3.6 Çözeltilerin hazırlanma aşaması

3.6. Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemleri

3.6.1. DPPH• serbest radikal giderme aktivitesi tayini

Radikal giderme aktivitelerini ölçmede kullanılan en yaygın ve en temel yöntemlerden biri olan DPPH serbest radikal giderme aktivite tayininde 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH•) kararlı serbest radikali kullanılmaktadır. DPPH• serbest radikal giderme aktivitesi Blois metodunun (Blois, 1958) güncellenmiş bir versiyonu kullanılarak uygulandı (Bursal ve ark., 2019a). 517 nm’de absorbans verebilen organik yapıları DPPH radikali mor renkli bir radikaldır ve antioksidan bileşikler ile reaksiyona girerek, radikal olmayan DPPH-H’a dönüşmektedir. DPPH-H, 517 nm’de absorbans vermediği için, serbest radikal giderme aktivitesi ve antioksidan aktivite azalan absorbans miktarlarından hesaplanır. Bu yöntemde muhtemel antioksidan özelliği olan ligand ve kompleks bileşikler ile DPPH radikalının reaksiyona girmesi sağlanır. Reaksiyon sonucu meydana gelen sarı rengin nedeni DPPH radikallerinin antioksidan maddeleri sarı renkli DPPH-H’a indirgemeleridir. Yöntemin uygulanması sonucu 517 nm’de azalan absorbans değeri reaksiyondan sonra ortamda kalan DPPH (radikal) çözeltisinin miktarını vermekte ve bu değer de serbest radikal giderme aktivitesi olarak tanımlanmaktadır (Bursal ve ark., 2019b).

3.6.2. CUPRAC metoduna göre indirgeme kuvveti tayini

Kuprik iyonu (Cu^{+2}) indirgeme kapasitesi tayinleri, 2008 yılında Apak ve arkadaşlarının literatüre kazandırmış olduğu CUPRAC metoduna göre yapılmıştır. 450 nm’de artan absorbans değerleri reaksiyon karışımının artan kuprik iyon (Cu^{+2}) indirgeme kapasitesini göstermiştir.

3.6.3. ABTS• radikal giderme aktivitesi tayini

ABTS katyon radikali 734 nm’de absorbands veren renkli organik bir bileşiktir. Aras ve arkadaşlarının çalışmasına göre ABTS (2,2-azino-bis-3-etilbenzo-tiyazolin-6-sülfonik asit) radikal giderme aktivitesi tayin yöntemi uygulanmıştır (Aras ve ark., 2016). ABTS radikalinin antioksidan maddeler ile reaksiyonunda bir elektron aktararak radikal olmayan ABTS’ye dönüşür. Reaksiyon sonucu 734 nm dalga boyunda ölçülen absorbands azalması antioksidan miktarının hesaplanmasında kullanılmaktadır.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1 Karakterizasyon

Bu tez çalışmasında ilk olarak amid bileşiği sentezlenip karakterize edilmiş ve 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit ile reaksiyona sokularak yeni bir Schiff bazı ligandı ve bu ligandın Ni^{+2} , Cu^{+2} ve Cd^{+2} kompleksleri $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ve $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ metal tuzları kullanılarak sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları; FT-IR, ^1H - ^{13}C -NMR, elementel analiz, UV-Vis, LC-MS, manyetik süsseptibilite, termogravimetrik analiz teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Analiz sonuçları ve benzer literatür çalışmaları neticesinde Schiff bazları ve kompleksler için uygun yapılar önerilmiş, son aşamada DPPH serbest radikal giderme aktivitesi, ABTS⁺ radikal giderme aktivitesi ve CUPRAC metoduyla indirgeme kapasitesi metodları kullanılarak ligand ve komplekslerin antioksidan aktiviteleri in vitro ortamda incelenmiştir.

Sentezlenen ligand ve komplekslerin fiziksel ve spektral analiz sonuçları materyal metot bölümünde verilmiştir. Kompleks bileşiklerin erime noktaları Schiff bazı ligandının erime noktasından daha yüksek çıkmıştır. Maddelerin renkleri karşılaştırıldığında metal komplekslerinin renklerini, sentezde kullanılan ligand ve metal tuzlarından farklı olduğu görülmüştür.

Komplekslerin çözünürlüğü incelendiğinde genel olarak ligand ve metal kompleksler için aseton, kloroform, tetrahidrofuran, *N,N*-dimetilformamid ve dimetilsülfoksitin iyi çözücüler olduğu görülmüştür. Sentezlenen bileşikler bozunmadan oda koşullarında muhafaza edilebilmektedir. Elementel analiz sonuçları incelendiğinde bulunan ve hesaplanan sonuçların birbiri ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.

Schiff bazı ve komplekslerinin yapısındaki fonksiyonel grupların tayini için FT-IR spektroskopisinden yararlanılmıştır. Elde edilen ligand ve metal komplekslerin IR spektral verileri materyal metot bölümünde ayrı ayrı verilmiştir.

Başlangıç maddesinin FT-IR spektrumu incelendiğinde NH_2 grubuna ait gerilme titreşimleri $3390\text{-}3252\text{ cm}^{-1}$ aralığında (Ngoudjou ve ark., 2022), karbonil ($\text{C}=\text{O}$) grubuna ait gerilme titreşimi 1645 cm^{-1} 'de ve C-S-C gerilme titreşimi 784 cm^{-1} 'de gözlemlenmiştir. Başlangıç maddesinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde $7.54\text{-}7.04\text{ ppm}$ aralığında NH_2 protonlarına ve $3.78\text{-}2.54\text{ ppm}$ aralığında gözlemlenen sinyaller piridin grubuna ait protonların varlığına işaret etmektedir. ^{13}C -NMR spektrumunda gözlemlenen 164.55 ve 161.49 ppm 'deki kimyasal kayma değerleri $\text{C}=\text{O}$ ve C-NH_2

gruplarına ait karbonların varlığını göstermektedir. Ayrıca elementel analiz sonuçları da yapının oluştuğunu desteklemektedir.

Schiff bazı ile başlangıç maddesinin FT-IR spektrumu karşılaştırıldığında Schiff bazında $3426, 3350 \text{ cm}^{-1}$ 'de fenolik OH , 1668 ve 1609 cm^{-1} 'de CH=N ve 1204 cm^{-1} 'de C-O ve 776 cm^{-1} 'de C-S-C gerilme titreşimlerinin gözlemlenmesi ve amid bileşiğinde $3390\text{-}3252 \text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenen NH_2 gerilme titreşimlerinin kaybolması Schiff bazının oluştuğunu desteklemektedir. Ayrıca $3017\text{-}2941 \text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik ve alifatik C-H , 1689 cm^{-1} 'de C=O , $1573, 1540, 1505 \text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik C=C ve 667 cm^{-1} 'de C-Br gerilme titreşimleri gözlemlenmiştir.

Schiff bazının ^1H NMR spektrumu incelendiğinde OH grubuna ait bir protonluk tekli pik 9.48 ppm 'de, CH=N protonuna ait iki protonluk tekli pik olarak gözlemlenen kimyasal kayma 8.59 ppm 'de ve aromatik halkanın protonlarına ait çoklu pikler $7.57\text{-}6.62 \text{ ppm}$ 'de gözlenmiştir (Ceyhan ve ark., 2011; Turan ve ark., 2021b). $\delta = 3.73$ ve 2.74 ppm 'de gözlenen pikler piridin halkasına bağlı protonlara ve 2.27 ppm 'de gözlenen pik $-\text{CH}_3$ protonuna aittir. İntegral oranlarının yapıdaki proton sayıları ile uyumlu olduğu görülmüştür. Schiff bazı ligandının ^{13}C -NMR spektrumuna bakıldığında azometin karbonuna ait karbonların 162.34 ve 159.95 ppm 'de, aromatik halka ve karbonil grubuna ait karbonların ise $157.69\text{-}44.99$ ve 169.78 ppm 'de ortaya çıktığı görülmüştür. FT-IR spektrumunda başlangıç maddesinden farklı olarak gözlemlenen yeni pikler, ^1H NMR spektrumunda NH_2 protonlarının görülmemesi ve ^{13}C -NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri Schiff bazının oluştuğunu göstermektedir. Sonuç olarak infrared, elementel analiz, NMR analiz sonuçları ve deneysel kısımda belirtilen verim, erime noktası, renk gibi fiziksel özellikler ligand için önerilen yapının uygunluğunu desteklemektedir.

Schiff bazı ligandının Ni^{+2} , Cu^{+2} ve Cd^{+2} komplekslerinin FT-IR spektrumlarında dikkate değer değişiklikler azometin grubuna ait CH=N ve fenolik OH gerilme titreşimlerinde gözlenmiştir. Schiff bazı ligandının Ni^{+2} , Cu^{+2} ve Cd^{+2} komplekslerinin infrared spektrumları incelendiğinde ligandta $3426, 3350 \text{ cm}^{-1}$ 'de görülen fenolik OH gerilme titreşiminin kompleks bileşiklerde kaybolduğu görülmüştür (Beigi ve ark., 2018). Bunun yanısıra ligandta 1204 cm^{-1} 'de görülen fenolik C-O gerilme titreşimi Ni^{+2} , Cu^{+2} ve Cd^{+2} komplekslerinde sırasıyla $1170, 1179$ ve 1181 cm^{-1} düşük frekans bölgesine kayma göstermiştir (Bhovi ve ark., 2022; Buldurun ve ark., 2021). Bu kaymalar kompleks oluşumu sırasında protonunu atmış fenolik oksijenin metal iyonları ile koordinasyona girdiğini göstermektedir (Basha ve

ark., 2019; Kargar ve ark., 2022). Ligandta 1668 ve 1609 cm^{-1} 'de görülen $\text{CH}=\text{N}$ gerilme titreşimi Ni^{+2} , Cu^{+2} ve Cd^{+2} komplekslerinin IR spektrumlarında sırasıyla 1660, 1628 cm^{-1} , 1663, 1622 cm^{-1} ve 1641, 1618 cm^{-1} 'ye kaymıştır (Abd El-Halim ve ark., 2011; Gupta ve ark., 2008). Bu kaymalar azometin grubuna ait N atomunun M–N bağının oluşumunda yer aldığını göstermektedir (Reiss, 2021). Yani azot atomu sahip olduğu eşleşmemiş elektronlarını metal iyonuna vererek metal ile koordinasyona girmiştir. Schiff bazı ligandında görülmeyen ancak tüm komplekslerde gözlemlenen M–N (586-508 cm^{-1}) ve M–O (499-457 cm^{-1}) bağlarının varlığı da (Zemede ve ark., 2015; Pahontu ve ark., 2013) koordinasyonun N ve O atomları üzerinden gerçekleştiğini desteklemektedir. Ligandta 1689 cm^{-1} ve 776 cm^{-1} de gözlemlenen $\text{C}=\text{O}$ ve C–S–C gerilme titreşimleri kompleks bileşiklerde önemli bir değişikliğe uğramamıştır. Buda $\text{C}=\text{O}$ ve C–S–C gruplarının metal iyonları ile koordinasyona girmediklerinin göstermektedir. Ni^{+2} kompleksinde 3427 cm^{-1} , Cu^{+2} kompleksinde 3415 cm^{-1} ve Cd^{+2} kompleksinde 3418 cm^{-1} 'de gözlenen yayvan pikler yapıdaki H_2O moleküllerinden kaynaklanmaktadır (Mosa'd ve ark., 2018; Hassan ve ark., 2022; Karthik ve ark., 2024). Schiff bazı ligandının Ni^{+2} , Cu^{+2} ve Cd^{+2} komplekslerinin elementel analiz sonuçları, ligand ile metaller arasında 1:1 oranında kompleksler oluştuğunu ve yapılarında 1, 3 ve 1.5 mol hidrat sularının bulunduğunu göstermiştir. Bu durum termal analiz sonuçları ile de desteklenmektedir. Sentezlenen tüm bileşiklerin IR spektrumları ekler kısmında verilmiştir.

Cd^{+2} kompleksinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında, ligandta 9.48 ppm'de gözlenen OH'a ait tekli pikin kaybolduğu görülmüştür. Ayrıca ligandta 8.59 ppm'de gözlenen $\text{CH}=\text{N}$ 'e ait tekli pik Cd^{+2} kompleksinde 8.94 ppm'de gözlenmiştir. Bu da metale bağlanmanın azometin azotu ve fenol oksijeni üzerinden olduğunu bir kez daha desteklemektedir. Diğer protonların kimyasal kayma değerleride önemsenmeyecek derecede küçük değişiklikler göstererek hemen hemen ligand ile benzer bölgelerde ortaya çıkmıştır. Cd^{+2} kompleksinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda azometin karbonu ve fenolik OH grubunun bağlı bulunduğu karbon atomu bir kaç ppm düşük alana kaymıştır. Bu da bu metal iyonlarının azometin grubunun N atomu ve fenolik O atomu ile şelat oluşturduğunu desteklemektedir (Bingöl ve Turan, 2020). Paramanyetik özellik göstermeleri nedeniyle Ni^{+2} ve Cu^{+2} komplekslerinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları alınamamıştır.

Ni^{+2} , Cu^{+2} ve Cd^{+2} komplekslerinin elementel analiz sonuçlarına bakıldığında metal iyonlarına 1 mol ligandın bağlandığı bulunmuştur. Ni^{+2} kompleksinin manyetik

süsseptibilite değeri (3.20 B.M.) incelendiğinde 2 ortaklanmamış elektrona sahip ve paramanyetik olduğu görülmüştür. Cu^{+2} kompleksinin manyetik süsseptibilite ölçümlerinden (1.86 B.M.) beklendiği gibi bir elektrona karşılık gelecek şekilde paramanyetik olduğu hesaplanmıştır. Buna göre Cu^{+2} kompleksinin karedüzlem (Ngoudjou ve ark., 2022; Gurusamy ve ark., 2023; Téllez ve ark., 2016) ve Ni^{+2} kompleksinin oktahedral yapıda olduğu sonucuna varılmıştır (El-Tabl ve ark., 2013; Alaghaz ve ark., 2013; Bennour ve ark., 2023). Cd^{+2} kompleksinin manyetik süsseptibilite ölçümü beklendiği gibi diamanyetiktir. Tüm bu spektral ve analitik veriler ışığında Cd^{+2} kompleksinin oktahedral yapıda olduğu sonucuna varılmıştır (Shakdofa ve ark., 2018).

Schiff bazı ve metal komplekslerinin UV-Vis spektrumları 10^{-5} M'lık konsantrasyonda etanolde çözeltileri hazırlanarak 190-1100 nm aralığında ölçülmüştür. Schiff bazı ligandının UV-Vis spektrumu incelendiğinde 197-285 nm aralığında $\delta \rightarrow \delta^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$ (Çolak ve ark., 2010) ve 340-395 nm aralığında $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklı pikler gözlenmiştir. Bu pikler aromatik halkalar ve eşleşmemiş elektronlardan kaynaklanan geçişlerdir. Schiff bazı ligandının Ni^{+2} , Cu^{+2} ve Cd^{+2} komplekslerinin elektronik absorpsiyon spektrumları ile ligandın spektrumu karşılaştırıldığında bazı farklılıklar gözlenmektedir. Kompleks bileşiklerde liganda göre sağa kayma (kırmızıya kayma) gözlenmiştir. Bu kaymanın nedeni oksokrom gruplar (OR, halojen.. vs) ve yeni bağlanan gruplarla açıklanabilir. Ni^{+2} kompleksinde 205-295 nm aralığındaki pikler $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerini, 325-395 aralığındaki pikler $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerini göstermektedir. Ni^{+2} kompleksinde 445, 475, 652 ve 715 nm'de gözlemlenen düşük yoğunluklu absorpsiyon bantları metalden liganda yük aktarım (MLCT) ve d-d geçişlerinden kaynaklanmaktadır (Emara ve ark., 2007; Bennour ve ark., 2023; El-Lateef ve ark., 2024). Cu^{+2} kompleksinin UV-Vis spektrumu incelendiğinde 205-255 ve 330-375 nm'de $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklı pikler gözlenmiştir. 685 nm'deki pik ise d-d geçişini göstermektedir (Nongpiur ve ark., 2022; Turan ve ark., 2022; Karthik ve ark., 2024). Cd^{+2} komplekslerinin elektronik absorpsiyon spektrumu incelendiğinde 205-267 ve 330-365 nm'de $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklı pikler gözlenmiştir. 410 ve 715 nm'deki pik ise LMCT geçişlerini göstermektedir (Chai ve ark., 2016; Topal ve ark., 2023; Bennour ve ark., 2023).

Schiff bazı ligandına ait kompleks bileşiklerin kütle spektrumlarından elde edilen sonuçlar moleküler iyon piklerinin ampirik formül ile uyum içinde olduğunu göstermiştir. Diğer pikler moleküler iyondan ayrılan parçalanma ürünlerini

göstermektedir. Komplekslerin molekül ağırlıkları moleküler iyon kütleleri uyum içindedir. Bu değerler komplekslerin yapısını doğrulamakta yani sentezlerin gerçekleştiğini kanıtlamaktadır (Turan ve ark., 2022; Buldurun ve ark., 2021). Ni^{+2} kompleksi kütle spektrumunda temel pik 687.085'de görülmüştür Bileşiğin kütle spektrumunda gözlenen bu pik aynı zamanda moleküler iyon $[M]^+$ pikine karşılık gelmektedir. Cu^{+2} kompleksi kütle spektrumunda temel pik 389.460'ta görülmüştür. Bileşiğin kütle spektrumunda m/z : 685.057'de gözlenen pik $[M+2H]^+$ gibi moleküler iyon karşılık gelmektedir. Cd^{+2} kompleksi kütle spektrumunda temel pik 574.624'te görülmüştür Bileşiğin kütle spektrumunda m/z : 752.226'da gözlenen pik $[M-2H]^+$ moleküler iyon karşılık gelmektedir.

Termal analiz tekniği kullanılarak komplekslerin termal kararlılıkları incelenmiş ve komplekslerde simetrik bir parçalanmanın olduğu gözlenmiştir. Ayrıca kompleks bileşiklerin bozunma sıcaklığı belirlenmiş ve analiz sonunda meydana gelen bozunma ürünleri tespit edilmiştir. Koordinasyon küresi dışındaki hidrat suların sayısı TGA ölçümlerindeki ağırlık kayıplarından bulunmuş sonuçlar elementel analiz sonuçlarıyla da desteklenmiştir. Çalışmada sentezlenen ligand ve komplekslerin formülleri kütle spektrumları, manyetik süsseptibilite, elementel analiz sonuçları ve diğer analitik, spektral ve fiziksel verilerle birlikte değerlendirilmiştir.

Ni^{+2} kompleksinin termal analiz diyagramı incelendiğinde bozunmanın tek basamakta gerçekleştiği görülmektedir. 30-800 °C'de %58.65 (bulunan %57.62) kütle kaybı ile gerçekleşen basamakta 3 mol su (hidrat ve koordinasyon suyu) ve $C_{15}H_9Br_2$ grubu yapıdan ayrılmaktadır (Baldan Junior, 2020; Olar, 2019). 800 °C'nin üzerindeki yaklaşık %41.41 (bulunan %42.9) kalıntının $C_8H_8N_3O_2S$ ve NiO 'ya ait olduğu düşünülmektedir. Cd^{+2} kompleksinin termal eğrisi incelendiğinde bozunmanın 2 basamakta gerçekleştiği görülmüştür. 40-420 °C sıcaklık aralığında %29.54 (bulunan %29.52) kütle kaybı ile 1.5 mol hidrat suyu, 2 mol koordinasyon suyu ve 2 Br atomu yapıdan ayrılmıştır. İkinci basamakta ise 420-850 °C sıcaklık aralığında %38.80 (%37.07) kütle kaybı ile $C_{19}H_{17}NS$ yapıdan ayrılmıştır. Geriye %31.50 (%29.16) kütle kaybı ile $C_4N_2O_2$ ve CdO kalıntısı kalmıştır (Derafa ve ark., 2024). Cu^{+2} kompleksinin termal eğrisi incelendiğinde bozunmanın 3 basamakta gerçekleştiği görülmektedir. İlk basamakta 3 mol hidrat suyu ve 2 Br atomu 50-160 °C sıcaklık aralığında, %30.86 (bulunan %31.15) kütle kaybıyla yapıdan uzaklaştığı gözlemlenmiştir. 160-340 °C sıcaklık aralığında gerçekleşen ikinci basamakta %39.73 (%38.58) kütle kaybı ile $C_{19}H_{17}ON$ organik kısmı ayrılmıştır. 340-760 °C sıcaklık aralığında gerçekleşen üçüncü

basamakta %29.40 (%26.57) kütle kaybı ile C_4ON_2S organik kısım ve CuO ayrılmıştır. Geriye %2.96'lık bir kalıntı kalmıştır. Tüm komplekslerde ayrılan grupların deneysel ve teorik sonuçlarının birbirleri ile uyumlu oldukları görülmüştür. Elde edilen sonuçlar Tablo 4.1'de ve ilgili termogramlar ekler kısmında verilmiştir.

4.2 Antioksidan Çalışmalar

Antioksidan aktivitelerle ilgili çalışmalar günümüzde birçok bilim insanının ilgisini çekmektedir. Antioksidan aktivite tayini için araştırmacılar çok fazla sayıda yöntem geliştirmiştir. Antioksidan aktivite, kullanılan materyalin yapısı, derişimi ve fizikokimyasal özellikleri ile tercih edilen metoda göre değişiklik göstermektedir. Antioksidanların toplam kapasite ölçümleri hidrojen atomu transfer ve elektron transfer reaksiyonlarına dayanan iki farklı yöntemle gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmada en çok tercih edilen elektron transfer reaksiyonuna dayanan yöntemler kullanılmıştır. Elektron transfer yöntemleri antioksidanın indirgeyici yeteneğini renk değişimi ile ölçmektedir. Çalışmamızda yaygın olarak kullanılan ve geçerliliği yüksek olan CUPRAC (Cu(II) iyonlarının neokuproin ile yaptığı kompleks bileşiğin (Cu(II)-Nc), Cu(I)-Nc şelatına indirgenerek 450 nm'deki artan absorbans miktarının ölçüldüğü yöntem), ABTS⁺ (ABTS katyon radikalının antioksidanlar ile reaksiyonu sonucu elde edilen radikal olmayan ABTS'nin 734 nm'de absorbansındaki azalmanın ölçümüne dayanan yöntem), DPPH (DPPH radikalına antioksidanlar ile reaksiyona girerek radikal olmayan DPPH'a dönüşmesi sonucu 517 nm'de azalan absorbans değerinin ölçümüne dayanan yöntem) metodları tercih edilmiştir (Kızılkaya, 2019; Okan ve ark., 2013; Waziri ve ark., 2023). İn vitro olarak BHA, BHT, askorbik asit ve α -tokoferol standartları ile Schiff bazı ve metal komplekslerinin antioksidan kapasiteleri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

4.2.1. DPPH• serbest radikal giderme aktivitesi

Numunelerin serbest radikal giderme aktivitesi DPPH yönteminin geliştirilmiş yeni bir formuna göre gerçekleştirildi. Serbest radikal olarak DPPH'nin 0.1 mM'lık çözeltisi kullanıldı. Bunun için 38 mg DPPH 100 mL etanolde yaklaşık 12 saat boyunca manyetik karıştırıcı ile tamamen çözününceye kadar karıştırıldı. Sentezlenen Schiff bazı ve Ni^{+2} , Cu^{+2} ve Cd^{+2} komplekslerinin 1 mg/mL konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlandı. Küvete sırasıyla DPPH çözeltisinden 250 μ L ve değişik konsantrasyonlarda (10, 20 ve 30 μ g/mL) sentezlenen numune çözeltileri eklenerek absorbansları alındı.

Aynı işlem sentez nümuneleri yerine standart olarak kullanılan antioksidan çözeltileri (BHT, askorbik asit, α -tokoferol) ilave edilerek absorbans ölçümleri yapıldı. Toplam hacimler etanol ile 2000 μ L olacak şekilde tamamlandı. Karanlıkta yarım saat oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra UV-Vis spektrofotometre ile 517 nm’de absorbanslar ölçüldü. 1750 μ L etanol ve 250 μ L DPPH radikali çözeltisi kontrol olarak kullanıldı. Kontrol absorbansının (1.500-2.000) ayarlanması için etanol ile seyreltilme yapılarak ve etanol ile DPPH radikali oranı revize edildi.

Tablo 4.2 DDPH metodu için kimyasal maddelerin derişimlerinin hazırlanması

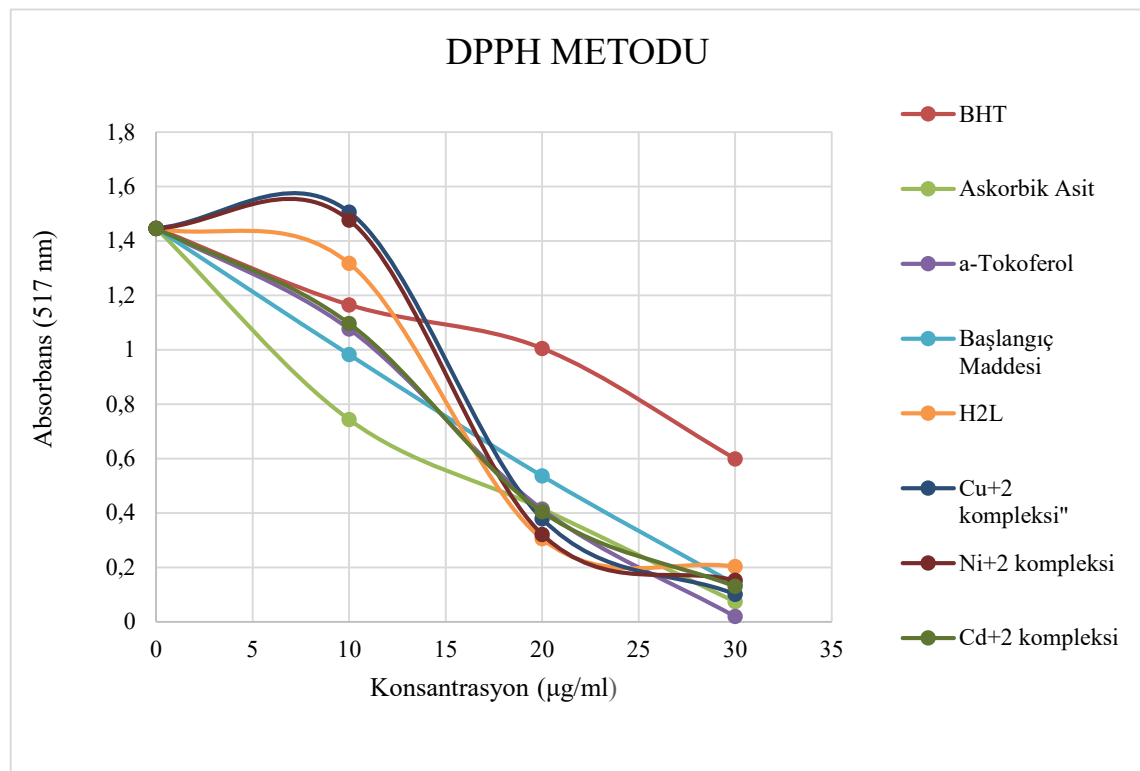
Kimyasal Maddeler	10 μ g/mL	20 μ g/mL	30 μ g/mL
DPPH	250	250	250
Numune	20	40	60
Etil alkol	1730	1710	1690
Toplam Hacim	2000 μ L	2000 μ L	2000 μ L

Tablo 4.3 DPPH serbest radikal giderme aktivitesi absorbans değerleri

Standartlar ve Bileşikler	0	10	20	30
BHT	1.446	1.165	1.005	0.799
Askorbik Asit	1.446	0.743	0.215	0.273
α-Tokoferol	1.446	1.076	0.213	0.219
Başlangıç Maddesi	1.446	0.982	0.5358	0.138
H₂L	1.446	1.318	0.305	0.203
Cu⁺² kompleksi	1.446	1.506	0.378	0.101
Ni⁺² kompleksi	1.446	1.477	0.321	0.152
Cd⁺² kompleksi	1.446	1.096	0.404	0.130

DPPH serbest radikal giderme aktivitesi absorbans (517 nm)-konsantrasyon (μ g/mL) grafiğine göre; DPPH-H, 517 nm’de absorbans vermediği için azalan absorbans miktarından serbest radikal giderme aktivitesi ve antioksidan aktivite belirlenir. Sentezlenen başlangıç maddesi, H₂L, Cu⁺², Ni⁺², Cd⁺² komplekslerinin aktivitesi, α -tokoferol, BHT, C vitamini standartlarının DPPH serbest radikalini giderme aktivitesi ile karşılaştırıldığında standart maddelerin absorbans değerleri, artan konsantrasyon ile azalmıştır. Absorbans değerlerindeki azalma yani antioksidan etki sırasıyla α -tokoferol, C vitamini ve BHT eklinindedir. En yüksek antioksidan etki α -

tokoferol ve C vitamini göstermiştir. Başlangıç maddesi, Cu^{+2} , Ni^{+2} , Cd^{+2} komplekslerinde absorban değerleri artan konsantrasyonlar için azalma göstermiştir ve standart BHT den daha iyi antioksidan özellik göstermişlerdir. Başlangıç maddesi, H_2L , Cd^{+2} , Cu^{+2} ve Ni^{+2} komplekslerinin standart maddelere (C vitamini ve α -tokoferol) yakın antioksidan özellik gösterdiği grafikte görülmektedir. Elde edilen bulgular sonucunda (Tablo 4.3 ve Şekil 4.1), sentezi gerçekleştirilen yeni bileşiklerin DPPH metoduna göre antioksidan özelliklerinin farklı aralıklarda dikkate değer ölçüde olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 4.1 DPPH serbest radikal giderme aktivitesi

4.2.2 CUPRAC metoduna göre indirgeme kapasitesi tayini

Numunelerin kuprik iyonu (Cu^{+2}) indirgeme kapasiteleri CUPRAC metodu kullanılarak hesaplanmıştır. Bunun için mikropate kuyucuklarının her birine sırayla 500 µL, 0.01 M'lık CuCl_2 , 500 µL, 7.5 mM neokuprin çözeltileri ve 500 µL 1 M potasyum asetat tamponundan ilave edildi. Daha sonra, farklı konsantrasyonlarda (10-30 µg/mL) başlangıç maddesi, H_2L , Cu^{+2} , Ni^{+2} , Cd^{+2} kompleksleri ile standart maddeler eklendi. Saf su ile 2000 µL'ye tamamlanan çözeltilerin 30 dakika inkübasyon işleminden sonra UV-Vis spektrofotometrede 450 nm'de absorbanları okunarak kaydedildi (Apak ve ark., 2007).

Tablo 4.4 CUPRAC metodu için kimyasal maddelerin derişimlerinin hazırlanması

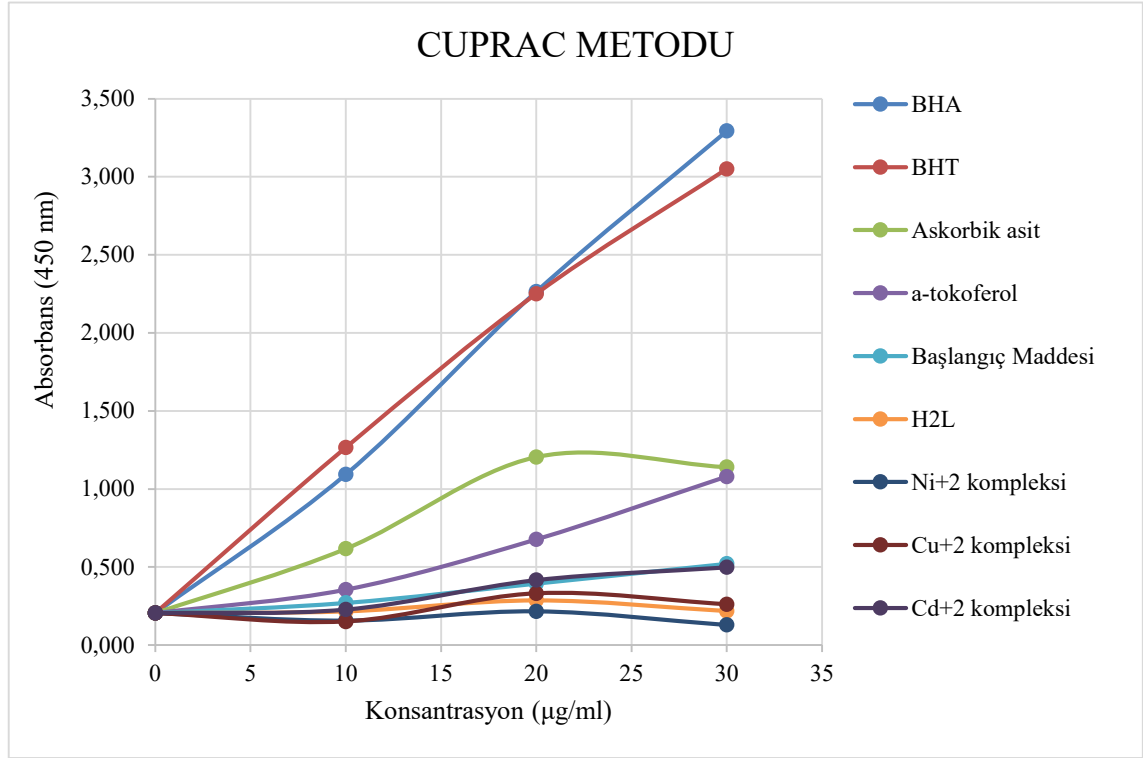
Kimyasal Maddeler	10 µg/mL	20 µg/mL	30 µg/mL
Neocuprin	500	500	500
CuCl₂.2H₂O	500	500	500
Tampon	500	500	500
Numune	20	40	60
Saf su	480	460	440
Toplam Hacim	2000 µL	2000 µL	2000 µL

Tablo 4.5 CUPRAC metoduna göre indirgeme kapasitesi tayini absorbans değerleri

Standartlar ve Bileşikler	0	10	20	30
BHA	0.205	1.093	2.265	3.294
BHT	0.205	1.265	2.250	3.050
Askorbik Asit	0.205	0.617	1.205	1.140
α-Tokoferol	0.205	0.355	0.677	1.08
Başlangıç Maddesi	0.205	0.270	0.394	0.521
H₂L	0.205	0.216	0.287	0.218
Cu⁺² kompleksi	0.205	0.151	0.331	0.261
Ni⁺² kompleksi	0.205	0.157	0.216	0.129
Cd⁺² kompleksi	0.205	0.227	0.416	0.498

Artan absorbans değerleri reaksiyon karışımının artan kuprik iyon (Cu⁺²) indirgeme kapasitesini göstermiştir. CUPRAC metodu indirgeme aktivitesi absorbans (450 nm)-konsantrasyon (µg/mL) grafiğine göre; artan absorbans miktarından serbest radikal giderme aktivitesi ve antioksidan aktivite belirlenmektedir (Tablo 4.5, Şekil 4.2). Sentezlenen başlangıç maddesi, H₂L, Cu⁺², Ni⁺², Cd⁺² kompleks bileşiklerinin aktivitesi, α-tokoferol, BHA, BHT ve C vitamini standartlarının CUPRAC metoduna göre indirgeme aktivitesi ile karşılaştırıldığında standart maddelerin absorbans değerleri, artan konsantrasyon ile artmıştır. Absorbans değerlerindeki artma yani antioksidan etki sırasıyla BHA, BHT, C vitamini (askorbik asit) ve α-tokoferol'dür. En yüksek antioksidan etki BHA ve BHT göstermiştir. Başlangıç maddesi, H₂L, Cu⁺², Ni⁺², Cd⁺² komplekslerinin absorbans değerleri ise artan konsantrasyonlar için küçük değerlerde artış göstermiştir. Başlangıç maddesi ve Cd⁺² kompleksinin absorbans

değerleri standart maddelerden daha düşük ancak diğer maddelerden yüksek olduğu için sentezlenen numunelerden en iyi aktivite gösteren bileşiklerdir. Daha sonra sırasıyla Cu^{+2} kompleksi, H_2L ve Ni^{+2} kompleksi standart maddelerden, başlangıç maddesi ve Cd^{+2} kompleksinden daha az aktivite göstermişlerdir. En az aktivite gösteren Ni^{+2} kompleksidir. Bu durumda sentezi gerçekleştirilen yeni bileşiklerin CUPRAC metodu için iyi düzeyde antioksidan özelliklerinin olmadığı anlaşılmaktadır.



Şekil 4.2 Kuprak (CUPRAC) metoduna göre indirgeme aktivitesi grafiği

4.2.3 ABTS katyon radikali giderme aktivitesi tayini

ABTS yönteminde ilk olarak ABTS katyon radikalleri oluşturuldu. Bunun için ise karanlık bir ortamda, 1:1 oranında 2.45 mM $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ve 2 mM ABTS çözeltileri 6 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Hazırlanan bu radikalik çözeltinin kontrol numunesinin 734 nm’de 1.0 ± 0.2 absorbans değerine ulaşıldı. Küvetlere farklı derişimlerde (10, 20 ve 30 µg/mL) başlangıç maddesi, H_2L , Cu^{+2} , Ni^{+2} , Cd^{+2} kompleksleri veya standart olarak kullanılan antioksidanların (BHA, BHT, askorbik asit, α -tokoferol) kullanıldı. Bunların üzerine 500 µL ABTS radikal çözeltisi ve distile su eklenerek son hacim 2000 µL’ye tamamlandı. 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon işlemi sonunda numunelerin 734 nm’deki absorbansları kaydedildi. Kontrol olarak da 1500 µL saf su üzerine 500 µL ABTS radikali kullanıldı (Bursal ve ark., 2019b).

Tablo 4.6 ABTS metodu için kimyasal maddelerin derişimlerinin hazırlanması

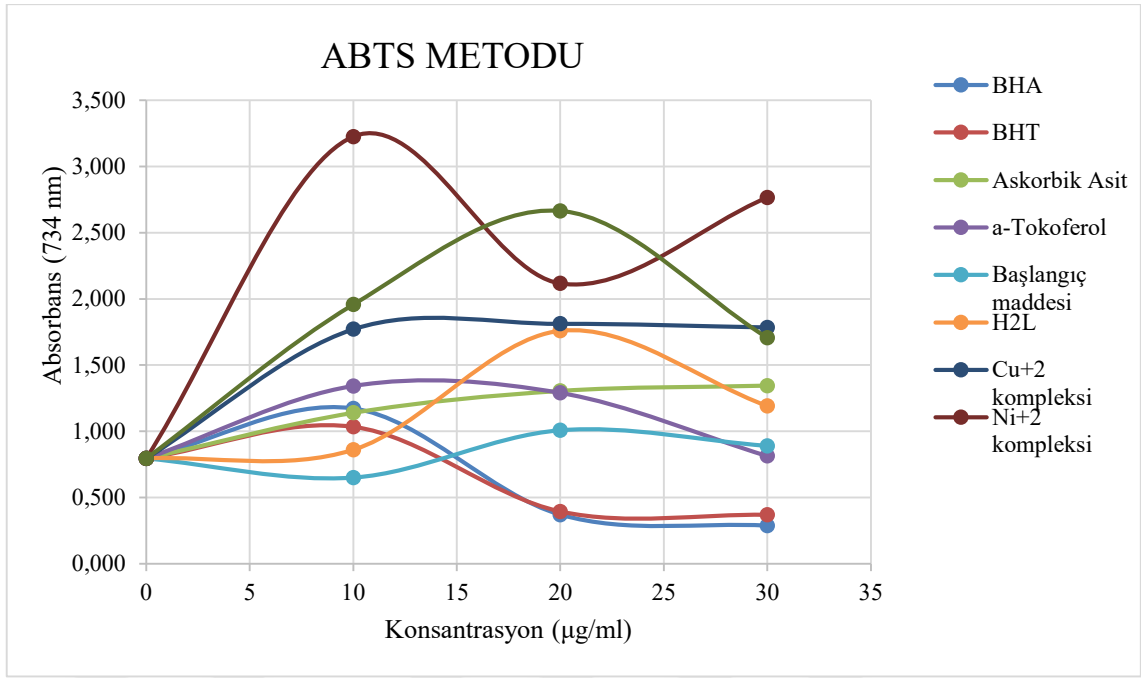
Kimyasal Maddeler	10 µg/mL	20 µg/mL	30 µg/mL
ABTS	500	500	500
numune	20	40	60
Saf su	1480	1460	1440
Toplam Hacim	2000 µL	2000 µL	2000 µL

Tablo 4.7 ABTS katyon radikali giderme aktivitesi tayini absorbans değerleri

Standartlar ve Bileşikler	0	10	20	30
BHA	0.795	1.173	0.371	0.288
BHT	0.795	1.034	0.395	0.370
Askorbik Asit	0.795	1.140	1.305	1.345
α-Tokoferol	0.795	1.342	1.290	0.814
Başlangıç Maddesi	0.795	0.650	1.008	0.890
H₂L	0.795	0.860	1.760	1.191
Cu⁺² kompleksi	0.795	1.771	1.812	1.785
Ni⁺² kompleksi	0.795	3.225	2.117	2.766
Cd⁺² kompleksi	0.795	1.957	2.664	1.707

Antioksidan maddeler ile reaksiyona giren ABTS radikali, bir elektron aktararak radikal olmayan ABTS'ye dönüşür. Reaksiyon sonucu bu dalga boyundaki absorbansın azalması antioksidan aktivitenin hesaplanmasında kullanılmaktadır.

ABTS katyon radikali giderme aktivitesi absorbans (734 nm)-konsantrasyon (µg/ml) grafiğine göre; azalan absorbans miktarından serbest radikal giderme aktivitesi ve antioksidan aktivite belirlenir. Sentezlenen başlangıç maddesi, H₂L, Cu⁺², Ni⁺², Cd⁺² kompleks bileşiklerinin aktivitesi, α-tokoferol, BHA, BHT ve C vitamini standartlarının ABTS katyon radikali giderme aktivitesi ile karşılaştırıldığında standart maddelerin absorbans değerleri, artan konsantrasyon ile azalmıştır (Tablo 4.7, Şekil 4.3). Absorbans değerlerindeki azalma yani antioksidan etki sırasıyla BHA, BHT, α-tokoferol ve C vitamini'dir. En yüksek antioksidan etki BHA ve BHT göstermiştir. Başlangıç maddesi, H₂L, Cu⁺², Ni⁺², Cd⁺² kompleks bileşikler arasında başlangıç maddesinin ABTS metoduna göre antioksidan aktivitesi diğer bileşiklere ve C vitamini standartına göre nispeten daha iyi düzeydedir. Bu durumda sentezi gerçekleştirilen yeni başlangıç maddesi, H₂L, Cu⁺², Ni⁺², Cd⁺² kompleks bileşiklerinin ABTS katyon radikali giderme metoduna göre iyi antioksidan özelliklerinin olmadığı anlaşılmaktadır.



Şekil 4.3 ABTS katyon radikali giderme aktivitesi grafiği

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Son yıllarda, heterosiklik Schiff bazı kompleksleri, geniş potansiyel uygulamaları nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Schiff bazlarının, özellikle O ve/veya N-donör atomları içerenlerin ve bunların metal komplekslerinin, antifungal, antibakteriyel, antioksidan ve antienflamatuar özellikler de dahil olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sergilediği gösterilmiştir. Schiff bazlarının farklı metal atomlarına koordinasyonunun gözlenen biyolojik aktiviteyi arttırdığı bilinmektedir. Schiff bazlarının ortak yapısal özelliği, gözlenen biyolojik aktiviteleri açıkladığı gösterilen karakteristik azometin grubunun (R-HC=N-R') varlığıdır. Mikropların ilaçlara karşı artan direnci, bu patojenleri hedef alacak yeni bileşiklerin araştırılmasını zorunlu kılmıştır. Organik moleküllere koordine edilen metal iyonlarına dayalı sistemlerin geliştirilmesinin, bu organik moleküllerin (ilaçların) biyolojik özelliklerini iyileştirmesi beklenmektedir.

Antioksidanlar, oksidatif strese ve hücrelerde hasara neden olduğu bilinen zararlı serbest radikalleri nötralize ederek vücudumuzda çok önemli bir rol oynar. Serbest radikallerin aşırı üretimi kanser, kardiyovasküler bozukluklar ve nörodejeneratif durumlar gibi çeşitli hastalıklara yol açabilir. Schiff bazları, serbest radikalleri temizleyerek ve oksidatif hasarı önleyerek güçlü antioksidan aktivite gösterir. Bu da onları oksidatif stresle ilişkili hastalıklarla mücadele için yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmede değerli kılmaktadır.

Mevcut çalışma ile yeni bir Schiff bazı (H_2L) ve Ni^{+2} , Cu^{+2} ve Cd^{+2} kompleksleri sentezlenmiştir. Yeni bileşiklerin yapıları elementel analiz, manyetik süsseptibilite, termal analiz ve bazı spektroskopik yöntemlerle değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler ve literatür çalışmaları dikkate alınarak bütün komplekslerde Schiff bazının metal iyonuna imin azotları ve karbonil oksijenlerinden bağlanarak şelat oluşturduğu, ayrıca oluşan Ni^{+2} ve Cd^{+2} komplekslerine 2 mol su molekülünün de bağlandığı ve yine bütün komplekslerde M:L oranının 1:1 olduğu görülmüştür. Son olarak sentezlenen ligand ve komplekslerin antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar neticesinde metal komplekslerin Schiff bazına oranla daha iyi antioksidan etki gösterdikleri bulunmuştur.

Sonuç olarak, amacımız olan, 2-Amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karboksamidten çıkılarak ((E)-2-(5-bromo-2-hidroksibenzilidenamino)-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiyeno[2,3-c]piridin-3-karboksamid) (H_2L) Schiff bazı ligandı ile

$[H_2LNi(H_2O)_2]H_2O$, $[H_2LCu]3H_2O$ ve $[H_2LCd(H_2O)_2]1.5H_2O$ kompleksleri elde edilmiş ve istenilen amaca ulaşarak koordinasyon kimyasına yeni bileşikler kazandırılmıştır. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin antioksidan özellikleri incelenerek biyolojik aktivite ve farklı alanlardaki etkinlikleri çalışacak araştırmacıların hizmetine sunulmuştur.

Bu tez kapsamında elde edilen orijinal bileşikler ileri analiz teknikleri kullanılarak ilaç ve gıda endüstrisinde potansiyel bir antioksidan olarak değerlendirilebilir ve farklı farmakolojik etkinlikleri araştırılabilir. Ayrıca elektrokimyasal, polarografik, kataliz, floresans gibi çalışmalarda kullanılabilirliği araştırılabilir. Tartışılan literatür bilgileri Schiff bazı ve metal komplekslerinin akademik ve pratik açıdan çok önemli olduklarını kanıtlamaktadır.

Bu çalışma kapsamında sentezlenmiş ligand ve komplekslerin farklı özellikleri incelenmek üzere değerlendirilmesi planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abd El-Halim, H.F., Omar, M.M., Mohamed, G.G., El-Ela Sayed, M.A. 2011. Spectroscopic and biological activity studies on tridentate Schiff base ligands and their transition metal complexes, *European Journal of Chemistry*, 2, 178-188.
- Abd El Salam, H.A., Mohamed, G.G., Zayed, E.M. 2023. Synthesis, spectroscopic characterization, biological application and molecular docking studies of some transition metal complexes of isophthalamide ligand, *Journal of Molecular Structure*, 1273, 134231.
- Abdel-Rahman, L.H., Ismail, N.M., Ismael, M., Abu-Dief, A.M., Ahmed, E.A.-H. 2017. Synthesis, characterization, DFT calculations and biological studies of Mn(II), Fe(II), Co(II) and Cd(II) complexes based on a tetradentate ONNO donor Schiff base ligand, *Journal of Molecular Structure*, 1134, 851-862.
- Abdel-Rahman, L.H., Abdelghani, A.A., AlObaid, A.A., El-ezz, D.A., Warad, I., Shehata, M. R., Abdalla, E.M. 2023. Novel bromo and methoxy substituted Schiff base complexes of Mn(II), Fe(III), and Cr(III) for anticancer, antimicrobial, docking, and ADMET studies, *Scientific reports*, 13(1), 3199.
- Adeleke, A.A., Zamisa, S.J., Islam, M.S., Olofinan, K., Salau, V.F., Mocktar, C., Omondi, B. 2021. Quinoline functionalized Schiff base silver(I) complexes: Interactions with biomolecules and in vitro cytotoxicity, antioxidant and antimicrobial activities, *Molecules*, 26, 1205.
- Adeleke, A.A., Oladipo, S.D., Luckay, R.C., Akintemi, E.O., Olofinan, K.A., Onajobi, I.B., Yussuf, S.T., Ogundare, S.A., Adeleke, O.M. and Babalola, K.I. 2024. Synthesis and therapeutic potential of selected Schiff bases: *In vitro* antibacterial, antioxidant, antidiabetic, and computational studies, *ChemistrySelect*, 9, e202304967.
- Agrawal, Y.K., Talati, J.D., Shah, M.D., Desai, M.N., Shah, N.K. 2004. Schiff bases of ethylenediamine as corrosion inhibitors of zinc in sulphuric acid, *Corrosion Science*, 46(3), 633-651
- Ait-Ramdane-Terbouche C., Elazara, Z.S., Terbouche, A., Lakhdari, H., Khalfaoui, M., Boumechhour, A. and Mezaoui, D. 2022. Synthesis, spectral characterization, antioxidant, antimicrobial and anticancer activities of new binuclear copper and rhodium complexes, *ChemistrySelect*, 7, e202202937.
- Akdeniz, A. and Turan, N. 2023. Synthesis, characterization, Suzuki-Miyaura and Mizoroki-Heck cross-coupling reactions of Schiff base-Pd(II) complexes, *Journal of Molecular Structure*, 1287, 135724.
- Akhter, S., Rehman, A., Abidi, S.M.A., Arjmand, F., Tabassum, S. 2022. Synthesis, structural insights, and biological screening of DNA targeted Ru(II)(η^6 -p-cymene) complexes containing bioactive amino-benzothiazole ligand scaffold, *New Journal of Chemistry*, 46, 11462-11473.
- Al-Adilee, K.J., Hasan, S.R. 2021. Synthesis, characterization and biological activity of heterocyclic azo-Schiff base ligand derived from 2-amino-5-methyl thiazol and some transition metal ions, in: *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, IOP Publishing, doi: 10.1088/1755-1315/790/1/012031
- Alaghaz, A.-N.-M.-A., Bayoumi, H.A., Ammar, Y.A., Aldhlmani, S.A. 2013. Synthesis, characterization, and antipathogenic studies of some transition metal complexes with N, O-chelating Schiff's base ligand incorporating azo and sulfonamide moieties, *Journal of Molecular Structure*, 1035 383-399.

- 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.
- Alomar, K., Landreau, A., Kempf, M., Khan, M.A., Allain, M., Bouet, G. 2010. Synthesis, crystal structure, characterization of zinc(II), cadmium(II) complexes with 3-thiophene aldehyde thiosemicarbazone (3TTSCH). Biological activities of 3TTSCH and its complexes, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 104, 397-404.
- 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 (7), 1496-1547.
- Aras, A., Doğru, M., Bursal E. 2016. Determination of antioxidant potential of *Nepeta nuda* subsp. *lydiae*, *Analytical Chemistry Letters*, 6(6), 758-765.
- Ashraf, M., Wajid, A., Mahmood, K., Maah, M., Yusoff, I. 2011. Spectral investigation of the activities of amino substituted bases, *Oriental Journal of Chemistry*, 27, 363-372.
- Baldan Junior, H., Silva, E., Saltarelli, M., Crispim, D., Nassar, E.J., Trujillano, R., Rives, V., Vicente, M.A., Gil, A., Korili, S.A., Fariya, E.H., Ciuffi, K.J. 2020. Inorganic-organic hybrids based on sepiolite as efficient adsorbents of caffeine and glyphosate pollutants, *Applied Surface Science Advances*, 1, 100025
- Banerjee, A., Mohanty, M., Lima, S., Samanta, R., Garribba, E., Sasamori, T., Dinda, R. 2020. Synthesis, structure and characterization of new dithiocarbazate-based mixed ligand oxidovanadium(IV) complexes: DNA/HSA interaction, cytotoxic activity and DFT studies, *New Journal of Chemistry*, 44, 10946-10963.
- Basha, M.T., Alghanmi, R.M., Shehata, M.R., Abdel-Rahman, L.H. 2019. Synthesis, structural characterization, DFT calculations, biological investigation, molecular docking and ONA binding of Co(II), Ni(II) and Cu(II) nanosized Schiff base complexes bearing pyrimidine moiety, *Journal of Molecular Structure*, 1183, 298-312.
- Beigi, Z., Kianfar, A.H., Farrokhpour, H., Roushani, M., Azarian, M.H., 2018. Mahmood, W.A.K. Synthesis, characterization and spectroscopic studies of nickel(II) complexes with sometridentate ONN donor Schiff bases and their electrocatalytic application for oxidation of methanol, *Journal of Molecular Liquids*, 249, 117-125.
- Bennour, H.A.M., Elmagbari, F.M., Hammouda, A.N., EL-Ferjani, R.M., Amera, Y.O.B., Soliman, S.M., Jackson G.E. 2023. Synthesis, characterisation and density functional theory (DFT) studies of a triazine ring with a mixed ligand Schiff base complexes, *Results in Chemistry*, 5, 100775.
- Bergagnini, M., Fukushi, K., Han, J., Shibata, N., Roussel, C., Ellis, T.K., Acena, J.L., Soloshonok, V.A. 2014. NH-type of chiral Ni(II) complexes of glycine Schiff base: design, structural evaluation, reactivity and synthetic applications, *Organic and Biomolecular Chemistry*, 12, 1278-1291.
- Bhovi, V.K., Bharathi, K., Melinmath, S.P., Basavanna, V., Ningaiah, S. 2022. Transition metal(II) complexes of (E)-N-(4-methylbenzylidene)-2-((Z)-(4-methylbenzylidene)amino)benzamides: Synthesis, characterization and their biological evaluation, *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12(3), 3607-3617.
- Bingöl, M., Turan, N. 2020. Schiff base and metal (II) complexes containing thiophene-3-carboxylate: Synthesis, characterization and antioxidant activities, *Journal of Molecular Structure*, 1205, 127542.

- Bjelakovic, G., Nikolova, D., Gluud, L.L., Simonetti, R.G., Gluud, C. 2007. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis, *JAMA*, 297, 842-857.
- Buldurun, K., Turan, N., Bursal, E., Aras, A., Mantarcı, A., Çolak, N., Türkan, F., Gülçin, İ. 2021. Synthesis, characterization, powder X-ray diffraction analysis, thermal stability, antioxidant properties and enzyme inhibitions of M(II)-Schiff base ligand complexes, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(17), 6480-6487.
- Bursal, E., Aras, A., Kılıç, Ö. 2019a. Evaluation of antioxidant capacity of endemic plant *Marrubium astracanicum* subsp. *macrodon*: Identification of its phenolic contents by using HPLC-MS/MS, *Natural Product Research*, 33 (13), 1975-1979.
- Bursal, E., Aras, A., Kılıç, Ö., Taslimi, P., Gören, A.C., Gülçin, İ. 2019b. Phytochemical content, antioxidant activity, and enzyme inhibition effect of *Salvia eriophora* Boiss. & Kotschy against acetylcholinesterase, α -amylase, butyrylcholinesterase, and α -glycosidase enzymes, *Journal of Food Biochemistry*, 43 (3), e12776.
- Bursal, E., Turkan, F., Buldurun, K., Turan, N., Aras, A., Çolak, N., Manikanta M., Yergeri, M.C. 2021. Transition metal complexes of a multidentate Schiff base ligand containing pyridine: Synthesis, characterization, enzyme inhibitions and antioxidant properties, and molecular docking studies, *Biometals*, 34(2), 393-406.
- Büyüktuncel, E. 2013. Toplam fenolik içerik ve antioksidan kapasite tayininde kullanılan başlıca spektrofotometrik yöntemler, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 17(2), 93-103.
- Ceramella, J., Iacopetta, D., Catalano, A., Cirillo, F., Lappano, R., Sinicropi, M.S. 2022. A review on the antimicrobial activity of Schiff bases: Data collection and recent studies, *Antibiotics*, 11, 191.
- Ceyhan, G., Çelik, C., Urus, S., Demirtas, İ., Elmastas, M., Tümer, M. 2011. Antioxidant, electrochemical, thermal, antimicrobial and alkane oxidation properties of tridentate Schiff base ligands and their metal complexes, *Spectrochimica Acta Part A*, 81, 184-198.
- Chai, L.Q., Zhang, Y., Chen, L.C., Li, Y.X., Tang, L.J. 2016. Synthesis, crystal structure, spectroscopic properties and DFT calculations of a new Schiff base-type Zinc(II) complex, *Research on Chemical Intermediates*, 42, 3473-3488.
- Chen, Y.T., Zhang, S.N., Wang, Z.F., Wei, Q.M., Zhang, S.H. 2022. Discovery of thirteen cobalt(II) and copper(II) salicylaldehyde Schiff base complexes that induce apoptosis and autophagy in human lung adenocarcinoma A549/DDP cells and that can overcome cisplatin resistance in vitro and in vivo, *Dalton Transactions*, 51, 4068-4078.
- Chen, Z., Ku, T.C., Seley-Radtke, K.L. 2015. Thiophene-expanded guanosine analogues of Gemcitabine, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(19), 4274-4276.
- Çolak, A.T., Çolak, F., Yeşilel, O.Z., Akduman, D., Yılmaz, F. and Tümer, M. (2010) Supramolecular cobalt(II)-pyridine-2,5-dicarboxylate complexes with isonicotinamide, 2-amino-3-methylpyridine and 2-amino-6-methylpyridine: Syntheses, crystal structures, spectroscopic, thermal and antimicrobial activity studies, *Inorganica Chimica Acta*, 363, 2149-2162.
- Daravath, S., Rambabu, A., Ganji, N., Ramesh, G., Lakshmi, P.A. 2022. Spectroscopic, quantum chemical calculations, antioxidant, anticancer, antimicrobial, DNA binding and photo physical properties of bioactive Cu(II) complexes obtained

- from trifluoromethoxy aniline Schiff bases, *Journal of Molecular Structure*, 1249, 131601.
- Davies, J., Davies, D. 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74, 417–433.
- Dede, B. (2007), “Çok Dişli Dioksimler ve Bunların Bazı Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu”, Doktora Tezi, *Fen Bilimleri Enstitüsü*, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta.
- Derafa, W., Elkanzi, N.A.A., Ali A.M. and Abdou A. 2024. Three Co(II), Ni(II) and Cu(II) Schiff base complexes incorporating 2-[(4-[(4-methylphenyl)sulfonylthio]oxy}phenyl)methylene]amino}benzoic acid: Synthesis, structural, DFT, biological and molecular docking investigation, *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 38(2), 325-346.
- El-Lateef, A., Hany, M., Elbastawesy, M.A., Abdelghani Ibrahim, T.M., Khalaf, M.M., Gouda, M., Morcoss, M.M. 2023. Design, synthesis, docking study, and antiproliferative evaluation of novel Schiff base-benzimidazole hybrids with VEGFR-2 inhibitory activity, *Molecules*, 28(2), 481.
- El-Lateef, H.M.A., Ali, A.M., Khalaf, M.M. and Abdou, A. 2024. New Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) mixed-ligand complexes: structural, DFT, biological, and molecular docking studies, *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, 38(2), 397-416.
- El-Tabl, A.S., Shakhofa, Mohamad M.E., and Herash, B.M. 2013. Antibacterial activities and spectroscopic characterization of synthetic metal complexes of 4-(3-(hydroxyimino)-4-oxopentan-2-ylidene)amino)-1,5-dimethyl-2-phenyl-1h-pyrazol-3(2H)-one, *Main Group Chemistry*, 12(3), 257-274.
- Emara, Adel A.A., Saleh, A.A., Adly, O.M.I. 2007. Spectroscopic investigations of new binuclear transition metal complexes of Schiff bases derived from 4,6-diacetylresorcinol and 3-amino-1-propanol or 1,3-diamino-propane, *Spectrochimica Acta Part A*, 68, 592-604.
- Evans, A., Kavanagh, K.A. 2021. Evaluation of metal-based antimicrobial compounds for the treatment of bacterial pathogens, *Journal of Medical Microbiology*, 70, 001363.
- Fair, R.J. and Tor, Y. 2014. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century, *Perspectives in Medicinal Chemistry*, 6, 25-64.
- Ghiselli, A., Serafini, M., Maiani, G., Azzini, E., Ferro-Luzzi, A. 1995. A fluorescence-based method for measuring total plasma antioxidant capability, *Free Radical Biology and Medicine*, 18, 29-36.
- Gogoi, H.P., Singh, A., Barman, P., Choudhury, D. 2002. A new potential ONO Schiff-base ligand and its Cu(II), Zn(II) and Cd(II) complexes: Synthesis, structural elucidation, theoretical and bioactivity studies, *Inorganic Chemistry Communication*, 146, 110153.
- Gupta, L., Chandra, S. 2008. Spectroscopy: the study of DNA cleavage by newly synthesized polydentate macrocyclic ligand and its copper(II) complexes, *Spectrochim. Acta A*, 71, 496-501.
- Gurusamy, S., Sankarganeshb, M., Revathic, N., Ashad, R.N., Mathavan, A., 2023. Synthesis and structural investigation of o-vanillin scaffold Schiff base metal complexes: Biomolecular interaction and molecular docking studies, *Journal of Molecular Liquids*, 369, 120941.
- Hassan, A.M., Said, A.O., Heakal, B.H., Younis, A., Aboulthana, W.M., Mady, M.F. 2022. Green synthesis, characterization, antimicrobial and anticancer screening of new metal complexes incorporating Schiff base, *ACS Omega*, 7, 32418-32431.

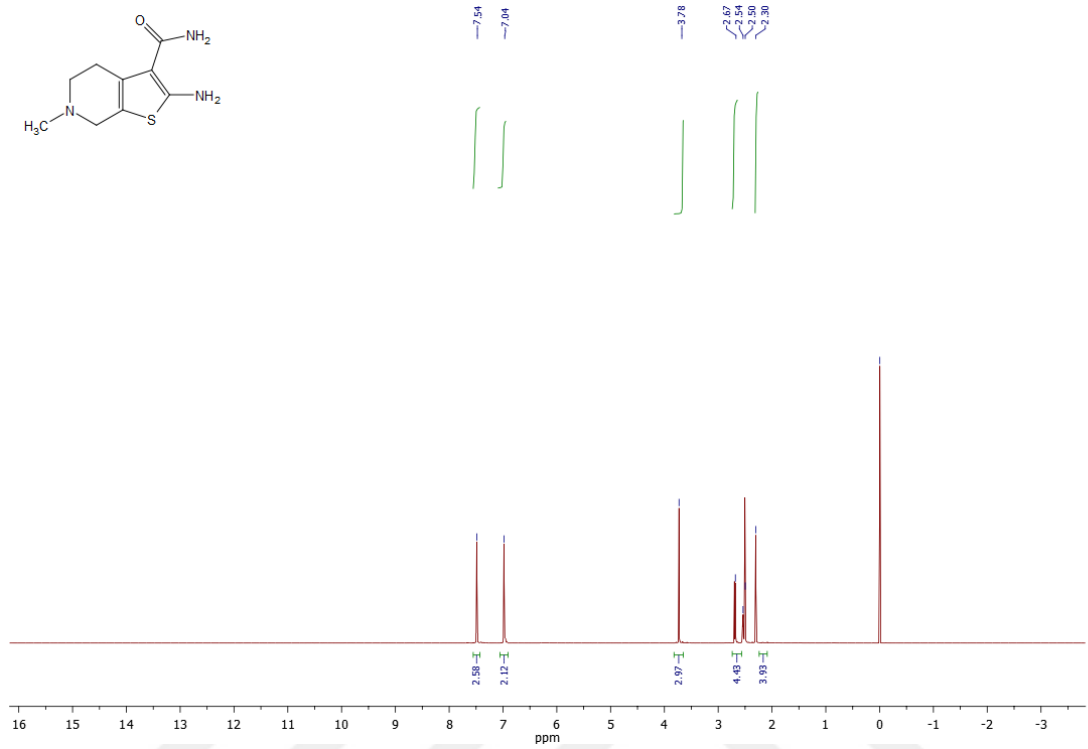
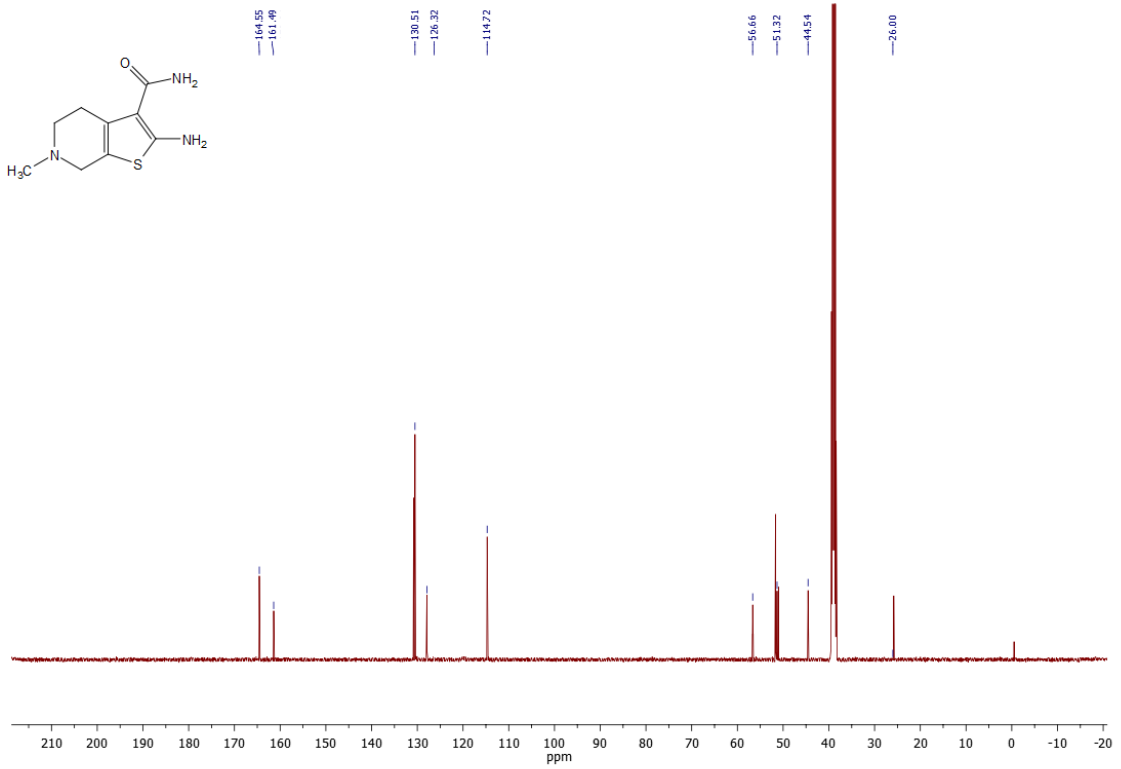
- Hrichi, H., Elkanzi, N.A.A., Ali·A.M., Abdou, A. 2022. A novel colorimetric chemosensor based on 2-[(carbamothioylhydrazono)methyl]phenyl 4-methylbenzenesulfonate (CHMPMBS) for the detection of Cu(II) in aqueous medium, *Research on Chemical Intermediates*, <https://doi.org/10.1007/s11164-022-04905-4>
- Işık, A., Acar Çevik, U., Çelik, I., Bostancı, H.E., Karayel, A., Gündoğdu, G., Ince, U., Koçak, A., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A. 2022. Benzimidazole-hydrazone derivatives: Synthesis, in vitro anticancer, antimicrobial, antioxidant activities, in silico Dff and ADMET studies, *Journal of Molecular Structure*, 1270, 133946.
- Kalita, M., Gogoi, P., Barman, P., Sarma, B., Buragohain, A.K., Kalita, R.D. 2014. A new series of Ni(II), Cu(II), Co(II) and Pd(II) complexes with an ONS donor Schiff base: Synthesis, crystal structure, catalytic properties and bioactivities, *Polyhedron*, 74, 93-98.
- Kara, N. (2011), “Serumda Toplam Antioksidan Kapasitenin Modifiye Cuprac (Bakır(II) İndirgeme Esaslı Antioksidan Kapasite) Metoduyla Belirlenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Kargar, H., Fallah-Mehrjardi, M., Behjatmanesh-Ardakani, R., Bahadori, M., Moghadam, M., Ashfaq, M., Munawar, K.S., Tahir, M.N. 2022. Pd(II) and Ni(II) complexes containing ONNO tetradentate Schiff base ligand: Synthesis, crystal structure, spectral characterization, theoretical studies, and use of PdL as an efficient homogeneous catalyst for Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, *Polyhedron*, 213, 115622
- Karthik, S., Priya P., Gomathi, T. 2024. Synthesis, characterization, antimicrobial, anti-diabetic, anti-inflammatory and anti-cancer studies of Schiff base metal(II) complexes derived from mixed Schiff base ligands, *Indian Journal of Chemistry*, 63, 112-120.
- Kızılkaya, H. (2019), “4-Aminoantipirin Türevi Heterohalkalı Yeni Schiff Bazlarının Sentezi, Karakterizasyonu ve Antioksidan Aktiviteleri”, Yüksek Lisans Tezi, *Fen Bilimleri Enstitüsü*, Batman Üniversitesi, Batman.
- Koç, E. (2006), “Tripodal Schiff Bazlı Ligandların Sentezi ve Metal Komplekslerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, *Fen Bilimleri Enstitüsü*, Selçuk Üniversitesi, Konya.
- Kökbudak, Z., Akkoç, S., Karataş, H., Tüzün, B., Aslan G. 2022. In silico and in vitro antiproliferative activity assessment of new Schiff bases, *ChemistrySelect*, 7(3), e202103679
- Konidala, S.K., Kotra, V., Danduga, R.C.S.R., Kola, P.K., Bhandare, R.R. and Shaik, A.B. 2021. Design, multistep synthesis and in-vitro antimicrobial and antioxidant screening of coumarin clubbed chalcone hybrids through molecular hybridization approach, *Arabian Journal of Chemistry*, 14(6), 103154.
- Küçükçoban, Ç. (2009), “Türkiyede Yetiştirilen Bazı Erik Çeşitlerinin Toplam Antioksidan Kapasitelerinin ve Başlıca Antioksidan Bileşenlerinin Karşılaştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Kumar, K.S. 2022. Design, one-pot synthesis, cytotoxic, in vivo anticancer, antioxidant and antimicrobial evaluation of a novel mixed Schiff base ligand and its metal complexes, *Results in Chemistry*, 4, 100463.
- Kumar, B., Devi, J., Manuja, A. 2023. Synthesis, structure elucidation, antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory and molecular docking studies of transition metal (II) complexes derived from heterocyclic Schiff base ligands, *Research on Chemical Intermediates*, 49(6), 2455-2493.

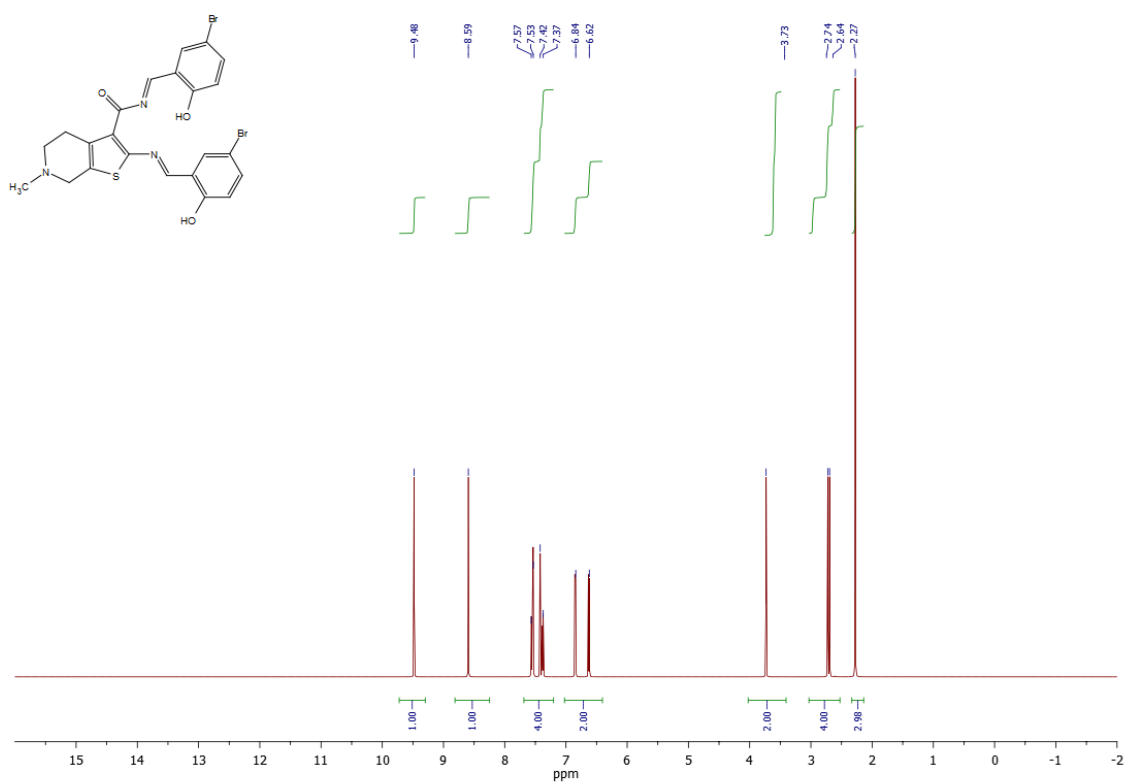
- Liu, Z.C., Wang, B.D., Yang, Z.Y., Li, Y., Qin, D.D., Li, T.R. 2009. Synthesis, crystal structure, DNA interaction and antioxidant activities of two novel water-soluble Cu(2+) com-plexes derivated from 2-oxoquinoline-3-carbaldehyde Schiff-bases, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 4477-4484.
- Ma, B., Tan, W., Zhang, J., Mi, Y., Miao, Q., Guo, Z. 2023. Preparation and characterization of chitosan derivatives bearing imidazole ring with antioxidant, antibacterial, and antifungal activities, *Starch-Stärke*, 75(3-4), 2200204.
- Mahmoud, W.H., Bayomi, M.H., ElMosallamy, M.A.F., El-Sherif, A.A. 2024. Schiff base transition metal (II) complexes: spectral analyses and biological application, *Egyptian Journal of Chemistry*, 67(3), 379-386.
- Malik, M.A., Dar, O.A., Gull, P., Wani, M.Y., Hashmi, A.A. 2018. Heterocyclic Schiff base transition metal complexes in antimicrobial and anticancer chemotherapy, *Medchemcomm*, 9, 409-436.
- Matsushita, T., Ryu, E.K., Hong, C.I., MacCoss, M. 1981. Phospholipid derivatives of nucleoside analogs as prodrugs with enhanced catabolic stability, *Cancer Research*, 41, 1713-2707.
- Meeran, I.S., Raja, T.W., Dusthakeer, V.N.A., Ali, M.M.N., Tajudeen, S.S., Shabeer, T.K. 2022. An insight into antimycobacterial and antioxidant potentials of INH-Schiff base complexes and in silico targeting of MtKasB receptor of M. tuberculosis, *New Journal of Chemistry*, 46, 4620-4633.
- Miller, N.J., Rice-Evans, C., Davies, M.J., Gopinathan, V., Milner, A. 1993. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates, *Clinical Science (London, England: 1979)*, 84(4), 407-412.
- Miller, N.J., Rice-Evans, C.A. 1996a. Spectrophotometric determination of antioxidant activity, *Redox Report*, 2, 161-171.
- Miller, N.J., Sampson, J., Candeias, L.P., Bramley, P.M., Rice-Evans, C.A. 1996. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls, *FEBS Letters*, 384, 240-242.
- Mishra, S., Mishra, S., and Singh, P. 2016. Hybrid molecules: the privileged scaffolds for various pharmaceuticals, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 500-536.
- Mizher, S.K., Wadday, F.Y. 2022. Synthesis and studying biological activity of transition metal complexes with new azo-Schiff ligand, *World Bulletin of Public Health (WBPH)*, 15. <https://www.scholarexpress.net>.
- Mosa'd Jamil, Y., Al-Maqtari, M.A., Al-Azab, F.M., Al-Qadasy, M.K., Al-Gaadbi, A.A. 2018. Synthesis, characterization and com-parative thermal degradation study of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with Asparagine and Urea as mixed ligands, *Eclética Química Journal*, 43(4), 11-24.
- Mourenza, A., Gil, J.A., Mateos, L.M., and Letek, M. 2020. Oxidative stress-generating antimicrobials, a novel strategy to overcome antibacterial resistance, *Antioxidants*, 9(5), 361-377.
- Ngoudjou, L.E.T., Paboudam, A.G., Yepseu, A.P., Kuate, M., Doungmo G. and Ndifon, P.T. 2022. Synthesis, characterization, and biological activity of Cu(II), Ni(II), and Zn(II) complexes of a tridentate heterocyclic Schiff base ligand derived from thiosemicarbazide and 2-benzoylpyridine, *European Journal of Chemistry*, 13(3), 299-306.
- Nongpiur, C.G.L., Ghate, M.M., Tripathi, D.K., Poluri, K.M., Kaminsky, W., Kollipara, M.R. 2022. Study of versatile coordination modes, antibacterial and radical scavenging activities of arene ruthenium, rhodium and iridium complexes

- containing fluorenone based thiosemicarbazones, *Journal of Organometallic Chemistry*, 957, 122148.
- Okan, O.T., Varlıbaş, H., Öz, M., Deniz, İ. 2013. Antioksidan analiz yöntemleri ve Doğu Karadeniz Bölgesinde antioksidan kaynağı olarak kullanılabilecek odun dışı bazı bitkisel ürünler, *Kastamonu Üniversitesi, Orman Fakültesi Dergisi*, 13(1), 48-59.
- Olar, R., Vasile Scaeteanu, G., Danila, G.M., Daniliuc, C.G., Cerc Korosec, R., Celan Korosin, N., Badea, M. 2019. Synthesis and characterization of cobalt acrylate-melamine co-crystals, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 135, 2257-2264.
- Omidi, S., Kakanejadifard, A. 2020. A review on biological activities of Schiff base, hydrazone, and oxime derivatives of curcumin, *RSC advances*, 10, 30186-30202.
- Özkınalı, S., Yavuz, Ş., Tosun, T., Köse, D.A., Gür, M., Kocaokutgen, H. 2020. Synthesis, spectroscopic and thermal analysis and investigation of dyeing properties of o-hydroxy Schiff bases and their metal complexes, *ChemistrySelect*, 5(40), 12624-12634.
- Özşahin, A.D., Bozhan, N. 2018. Bazı Schiff bazlarının *Saccharomyces cerevisiae* BY4741 kültür ortamlarında biyokimyasal parametreler üzerine etkileri. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, 21(2), 131-140.
- Pahontu, E., Fala, V., Gulea, A., Poirier, D., Tapcov, V. and Rosu, T. 2013. Synthesis and characterization of some new Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes with salicylidene thiosemicarbazones: Antibacterial, antifungal and in vitro antileukemia activity, *Molecules*, 18, 8812-8836.
- Petrucchi, R., Harwood, S.W., Herring, G.F., Qin, W., Long, S., Panunzio, M., Biondi, S. 2008. Schiff bases: A short survey on an evergreen chemistry tool, *Molecules*, 18, 12264-12289.
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M. and Rice-Evans, C. 1999. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay, *Free Radical Biology & Medicine*, 26(9/10), 1231-1237.
- Reiss, A., Cioateră, N., Dobritescu, A., Rotaru, M., Carabet A.C., Parisi, F., Gănescu, A., Dăbuleanu, I., Spînu I.C., and Rotaru, P. 2021. Bioactive Co(II), Ni(II), and Cu(II) complexes containing a tridentate sulfathiazole-based (ONN) Schiff base, *Molecules*, 26, 3062.
- Rice-Evans, C.A., Miller, N.J. 1996. Antioxidant activities of flavonoids as bioactive components of food, *Biochemical Society Transactions*, 24, 790-795.
- Sánchez-Moreno, C., Larrauri, J.A., Saura-Calixto, F. 1998. A procedure to measure the antiradical efficiency of polyphenols, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 76(2), 270-276.
- Schiff, H. 1869. Untersuchungen Über Salicinderivate, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 150, 193-200.
- Serdaroğlu, G., Uludag, N., Colak, N., Rajkumar, P. 2023. Nitrobenzamido substitution on thiophene-3-carboxylate: Electrochemical investigation, antioxidant activity, molecular docking, DFT calculations, *Journal of Molecular Structure*, 1271, 134030.
- Shakdofa, M.M.E., Mousa, H.A., Labib, A.A., Abd-El-Ali, A.S., El-Beih, A.A., Abdalla, M.M. 2018. Synthesis and characterization of novel chromone Schiff base complexes as p53 activators, *Applied Organometallic Chemistry*, 32(6), e4345.

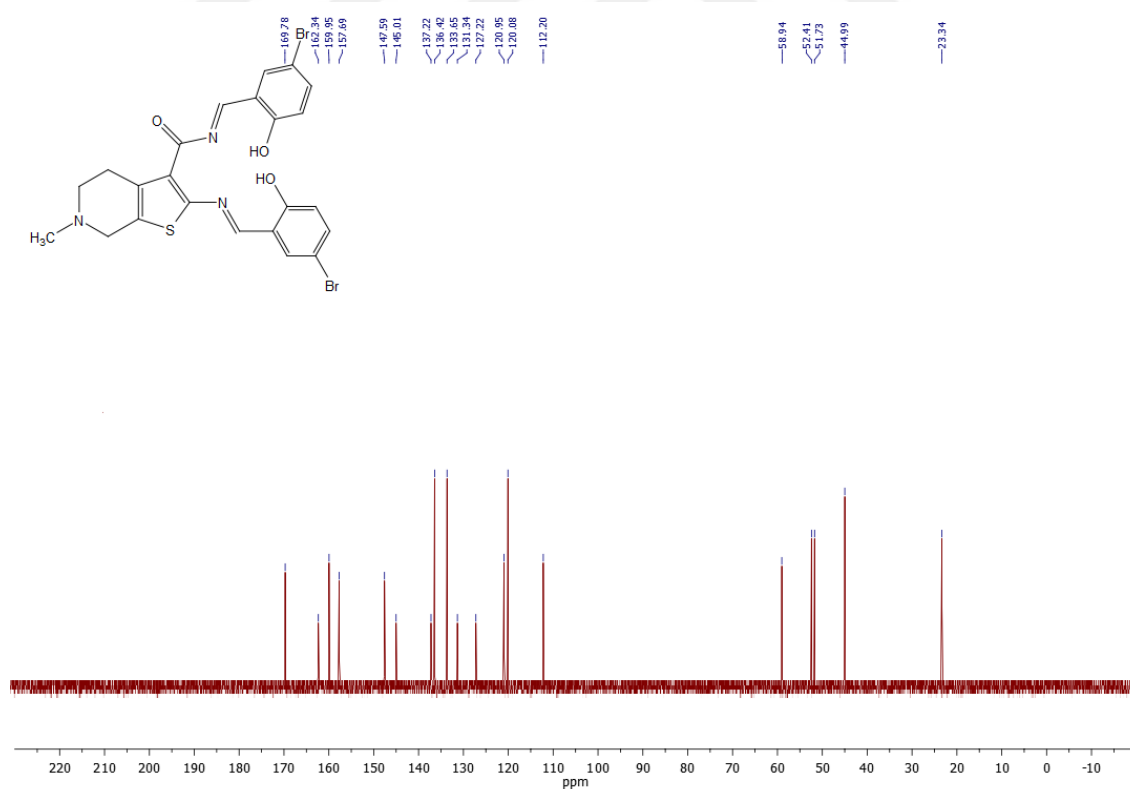
- Silku, P., Özkınalı, S., Öztürk, Z., Asan, A., Köse, D.A. 2016. Synthesis of novel Schiff bases containing acryloyl moiety and the investigation of spectroscopic and electrochemical properties, *Journal of Molecular Structure*, 1116, 72-83.
- Singh, P., Singh, D.P., Tiwari, K., Mishra, M., Singh, A.K., Singh, V.P. 2015. Synthesis, structural investigations and corrosion inhibition studies on Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with 2-amino-benzoic acid (phenyl-pyridin-2-yl-methylene)-hydrazide, *RSC Advances*, 5, 45217-45230.
- Tarafder, M.T.H., Kasbollah A., Crouse K., Ali, A.M., Yamin, B.M., Fun, H.K. 2001. Synthesis and characterization of Zn(II) and Cd(II) complexes of S-benzyl- β -N-(2-pyridyl) methylenedithiocarbamate (HNNS): bioactivity of the HNNS Schiff base and its Zn(II), Cu(II) and Cd(II) complexes and the X-ray structure of the [Zn(NNS)₂] complex, *Polyhedron*, 20(18), 2363-2370.
- Téllez S., Costa A.C., Mondragón M.A., Ferreira G.B., Versiane O., Rangel J.L. and Martin A.A. 2016. Molecular structure, natural bond analysis, vibrational and electronic spectra, surface enhanced Raman scattering and Mulliken atomic charges of the normal modes of [Mn(DDTC)₂] complex, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 169, 95-107.
- Topal, T., Zorlu, Y., Karapınar, N. 2021. Synthesis, X-ray crystal structure, IR and Raman spectroscopic analysis, quantum chemical computational and molecular docking studies on hydrazone-pyridine compound: as an insight into the inhibitor capacity of main protease of SARS-CoV2, *Journal of Molecular Structure*, 1239, 130514.
- Topal, T., Mahmoudi, G., Onac, C., Zangrando, E. 2023. Thermal and kinetic analysis of a new hydrazone-oxime ligand and its cadmium(II) complex: Synthesis, spectral characterization, crystallographic determination and Hirshfeld surface analysis, *Journal of Molecular Structure*, 1271, 133887.
- Tople, M.S., Patel, N.B., Patel, P.P., Purohit, A.C., Ahmad, I., Patel, H. 2023. An in silico-in vitro antimalarial and antimicrobial investigation of newer 7-chloroquinoline based Schiff-bases, *Journal of Molecular Structure*, 1271, 134016.
- Turan, N., Savci, A., Buldurun, K., Alan, Y., Adigüzel, R. 2016. Synthesis and chemical structure elucidation of two Schiff base ligands, their iron(II) and zinc(II) complexes, and antiradical, antimicrobial, antioxidant properties, *Letters in Organic Chemistry*, 13(5), 343-351.
- Turan, N., Buldurun, K., Alan, Y., Savci, A., Çolak, N., Mantarcı, A. 2019. Synthesis, characterization, antioxidant, antimicrobial and DNA binding properties of ruthenium(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes of Schiff base containing o-vanillin, *Research on Chemical Intermediates*, 45, 3525-3540.
- Turan, N., Buldurun, K., Adiguzel, R., Aras, A., Turkan, F., Bursal, E. 2021a. Investigation of spectroscopic, thermal, and biological properties of Fe^{II}, Co^{II}, Zn^{II}, and Ru^{II} complexes derived from azo dye ligand, *Journal of Molecular Structure*, 1244, 130989.
- Turan, N., Tanış, E., Buldurun, K., Çolak, N. 2021b. Synthesis, structure, DFT calculations, and in silico toxic potential of Ni(II), Zn(II), and Fe(II) complexes with a tridentate Schiff base, *Russian Journal of General Chemistry*, 91(8), 1572-1577.
- Turan, N., Buldurun, K., Türkan, F., Aras, A., Çolak, N., Manikanta, M., Bursal, E., Mantarcı, A. 2022. Some metal chelates with Schiff base ligand: synthesis, structure elucidation, thermal behavior, XRD evaluation, antioxidant activity,

- enzyme inhibition, and molecular docking studies, *Molecular Diversity*, 26, 2459-2472.
- Uludağ, N., Serdaroğlu, G., Sugumar, P., Rajkumar, P., Çolak, N., Ercag, E. 2022. Synthesis of thiophene derivatives: Substituent effect, antioxidant activity, cyclic voltammetry, molecular docking, DFT, and TD-DFT calculations, *Journal of Molecular Structure*, 1257, 132607.
- Valdez-Camacho, J.R., Perez-Salgado, Y., Espinoza-Guillen, A., Gomez-Vidales, V., Alberto Tavira-Montalvan, C., Meneses-Acosta, A., Leyva, M.A., Vazquez-Ríos, M.G., Juaristi, E., Hopfl, H., Ruiz-Azuara, L., Escalante, J. 2020. Synthesis, structural characterization and antiproliferative activity on MCF-7 and A549 tumor cell lines of [Cu(*N-N*)(β^3 -aminoacidate)]NO₃ complexes (Casiopeínas®), 2020, *Inorganica Chimica Acta*, 506, 119542.
- Vijayan, T., Kim, J., Azam, M., Al-Resayes, S.I., Stalin, A., Kannan, B.S., Jayamani, A., Ayyakannu, A., Nallathambi, S. 2022. Influence of co-ligand on the biological properties of Schiff base metal complexes: Synthesis, characterization, cytotoxicity, and antimicrobial studies, *Applied Organometallic Chemistry*, 36, e6542.
- Waziri, I., Kelani, M.T., Oyedeji-Amusa, M.O., Oyebamiji, A.K., Coetzee, L-C.C., Adeyinka, A.S., Muller, A.J. 2023. Synthesis and computational investigation of N,N-dimethyl-4-[(*Z*)-(phenylimino)methyl]aniline derivatives: Biological and quantitative structural activity relationship studies, *Journal of Molecular Structure*, 1276, 134756.
- Wilkinson, S.M., Sheedy, T.M. 2016. New, synthesis and characterization of metal complexes with Schiff base ligands, *Journal of Chemical Education*, 93, 351-354.
- Xu, Z., Baek, K.H., Kim, H.N., Cui, J., Qian, X., Spring, D.R., Shin, I., Yoon J. 2010. Zn²⁺-triggered amide tautomerization produces a highly Zn²⁺-selective, cell-permeable, and ratiometric fluorescent sensor, *Journal of the American Chemical Society*, 132(2), 601-610.
- Yusuf, T.L., Oladipo, S.D., Zamisa, S., Kumalo, H.M., Lawal, I.A., Lawal, M.M., Mabuba, N. 2021. Design of new Schiff-base copper(II) complexes: Synthesis, crystal structures, DFT study, and binding potency toward cytochrome P450 3A4, *ACS Omega*, 6, 13704-13718.
- Zarei, L., Asadi, Z., Dusek, M., Eigner, V. 2019. Homodinuclear Ni(II) and Cu(II) Schiff base complexes derived from *o*-vanillin with a pyrazole bridge: Preparation, crystal structures, DNA and protein (BSA) binding, DNA cleavage, molecular docking and cytotoxicity study, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 374, 145-160.
- Zeleeuw, D., Endale, M., Melaku, Y., Kedir, F., Demissie, T.B., Ombito, J.O. and Eswaramoorthy, R. 2022. Synthesis, antibacterial, and antioxidant activities of thiazolyl-pyrazoline Schiff base hybrids: A combined experimental and computational study, *Hindawi Journal of Chemistry*, 19 pages, <https://doi.org/10.1155/2022/3717826>
- Zemedu, Y.B., Nithyakalyani, D., Kumar, S.A. 2015. Synthesis, characterization and antimicrobial properties of some transition metal complexes with NS-chelating Schiff base ligand incorporating thiophene and sulfonamide moieties, *Asian Journal of Chemistry*, 27, 941-948.
- Zoubi, W.A., Ko, Y.G. 2016. Organometallic complexes of Schiff bases: Recent progress in oxidation catalysis, *Journal of Organometallic Chemistry*, 822, 173-188.

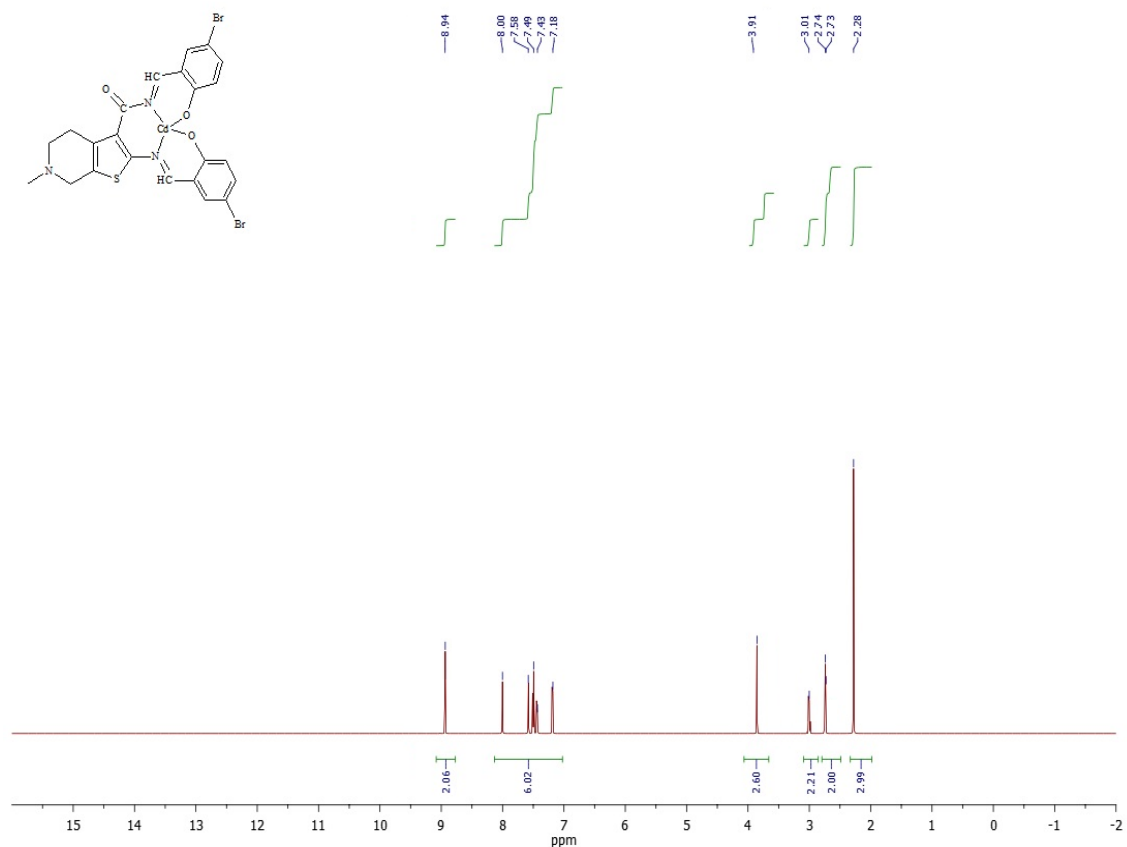
EKLER:**Ek-1. ^1H ve ^{13}C -NMR Spektrumları****S1. Başlangıç maddesinin ^1H NMR spektrumu****S2. Başlangıç maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu**



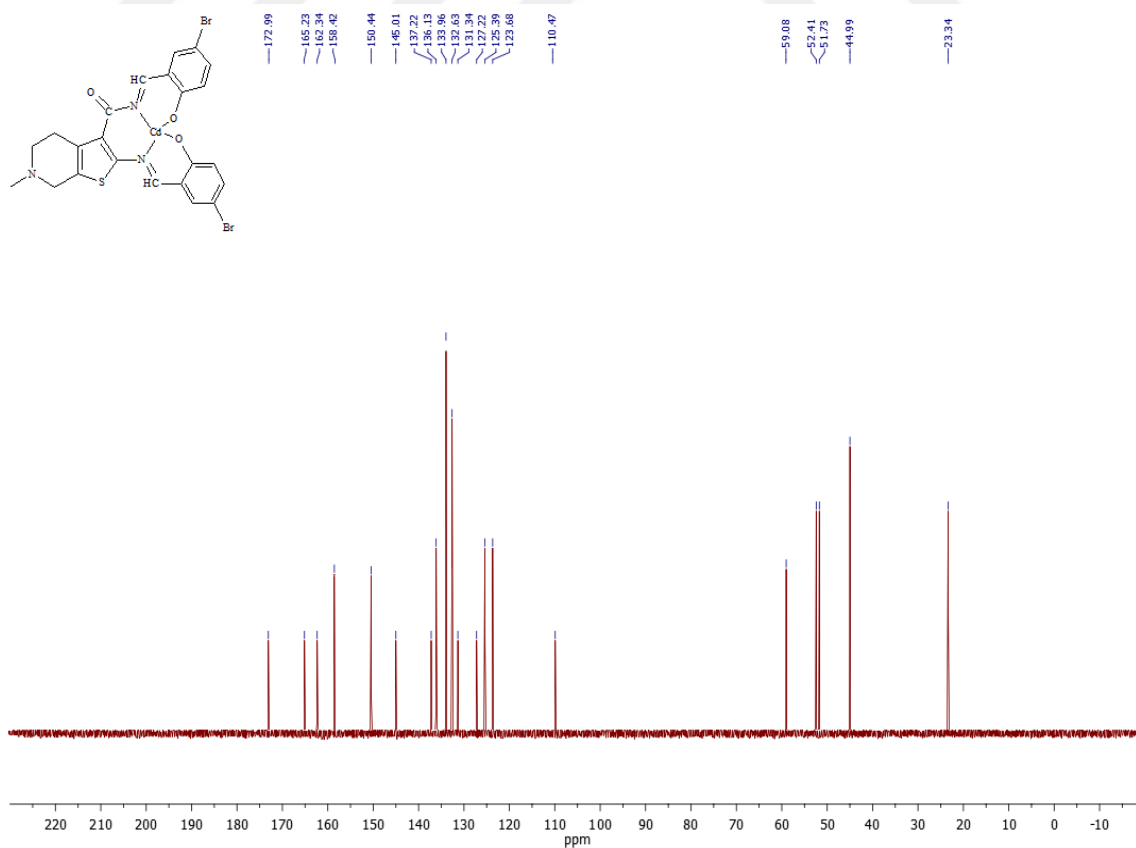
S3. Schiff bazının ^1H -NMR spektrumu



S4. Schiff bazının ^{13}C -NMR spektrumu

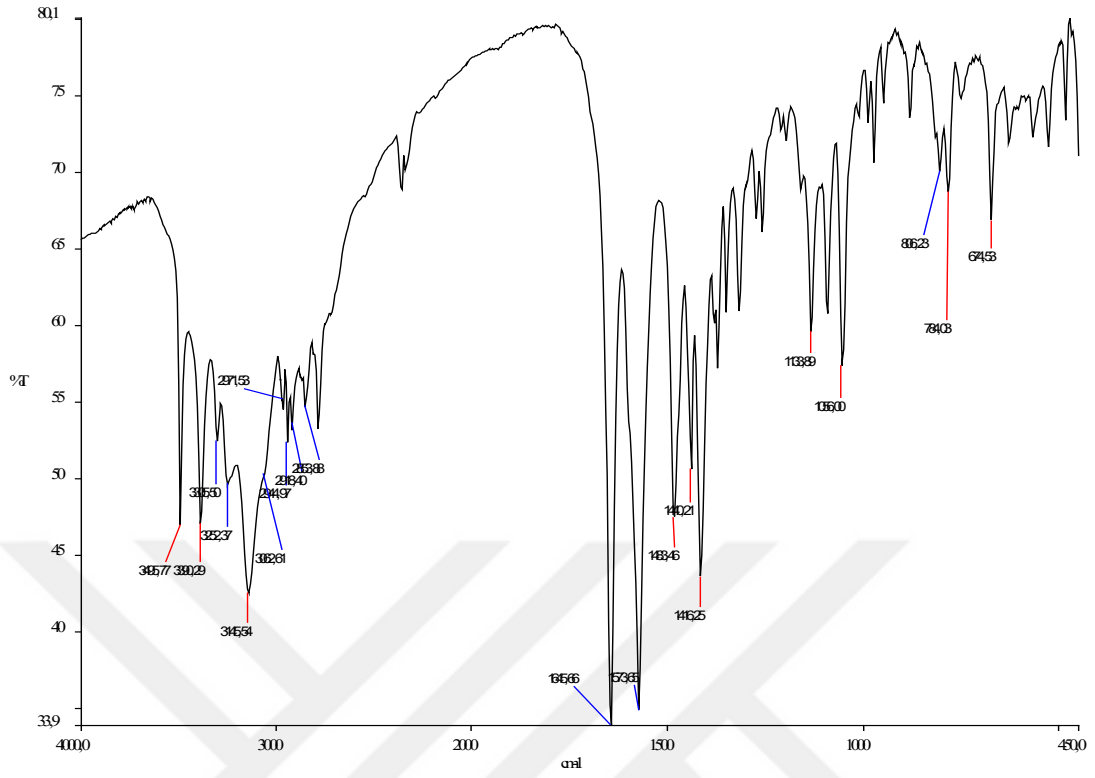


S5. Cd^{2+} kompleksinin ^1H NMR spektrumu

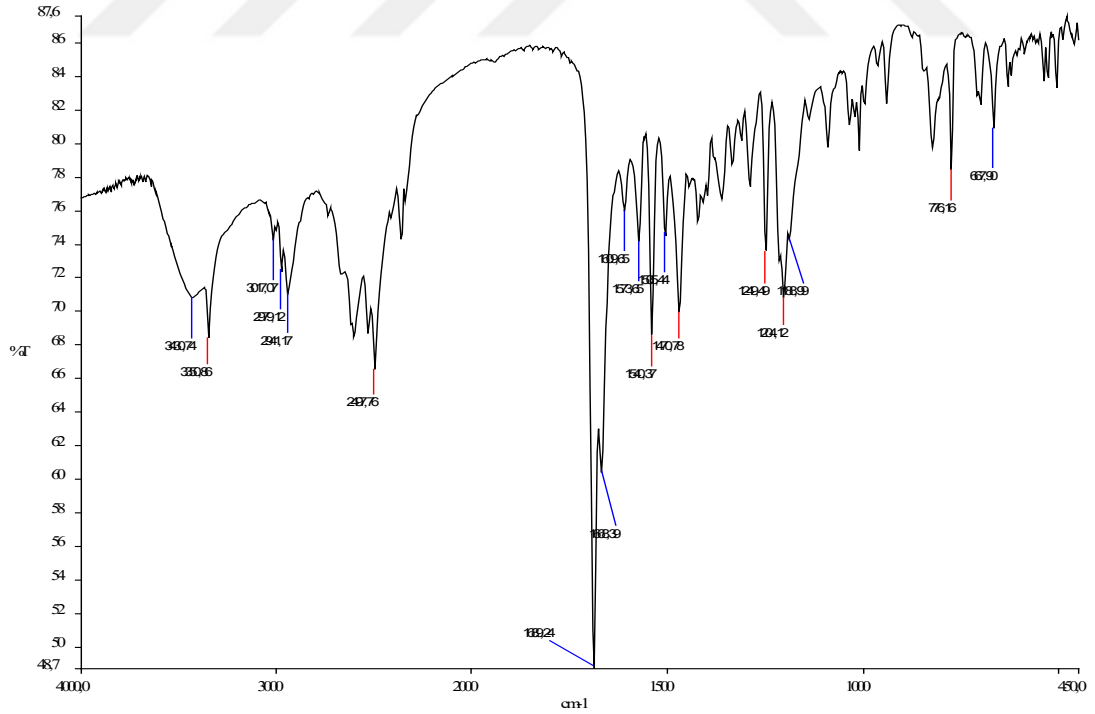


S6. Cd²⁺ kompleksinin ¹³C NMR spektrumu

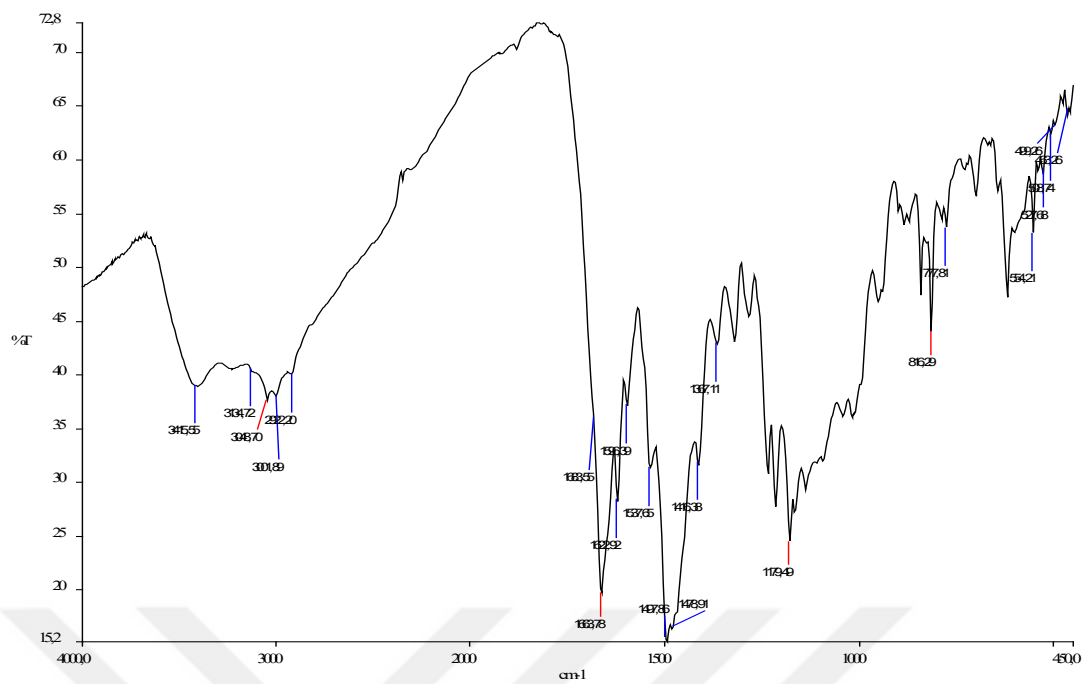
Ek-2. FT-IR Spektrumları



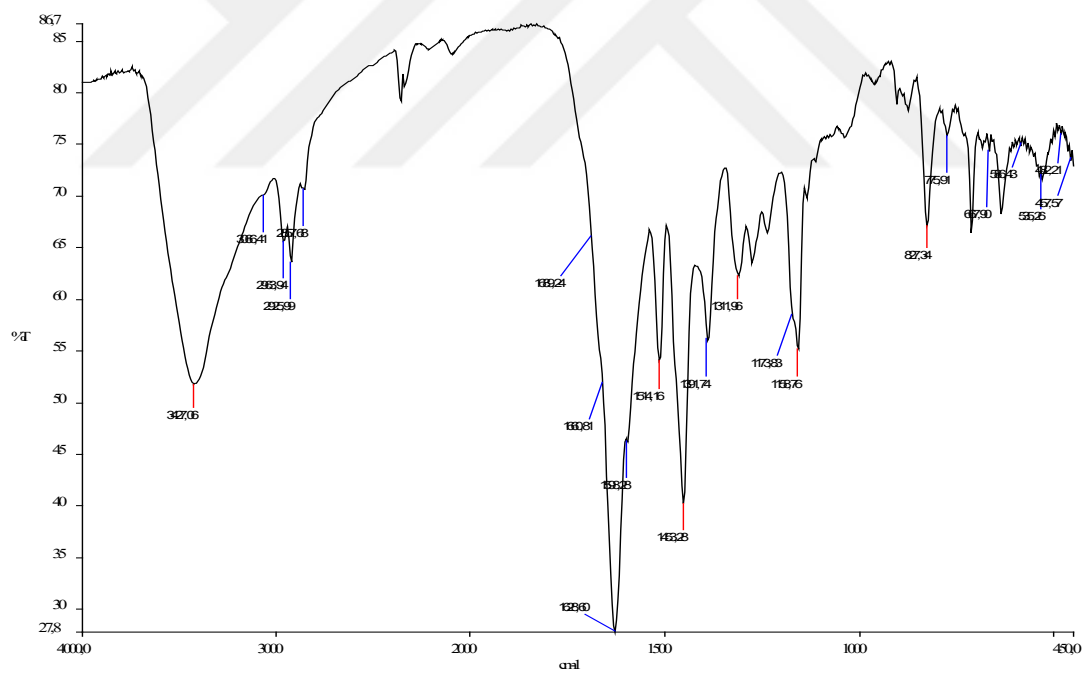
S7. Başlangıç maddesinin FT-IR spektrumu



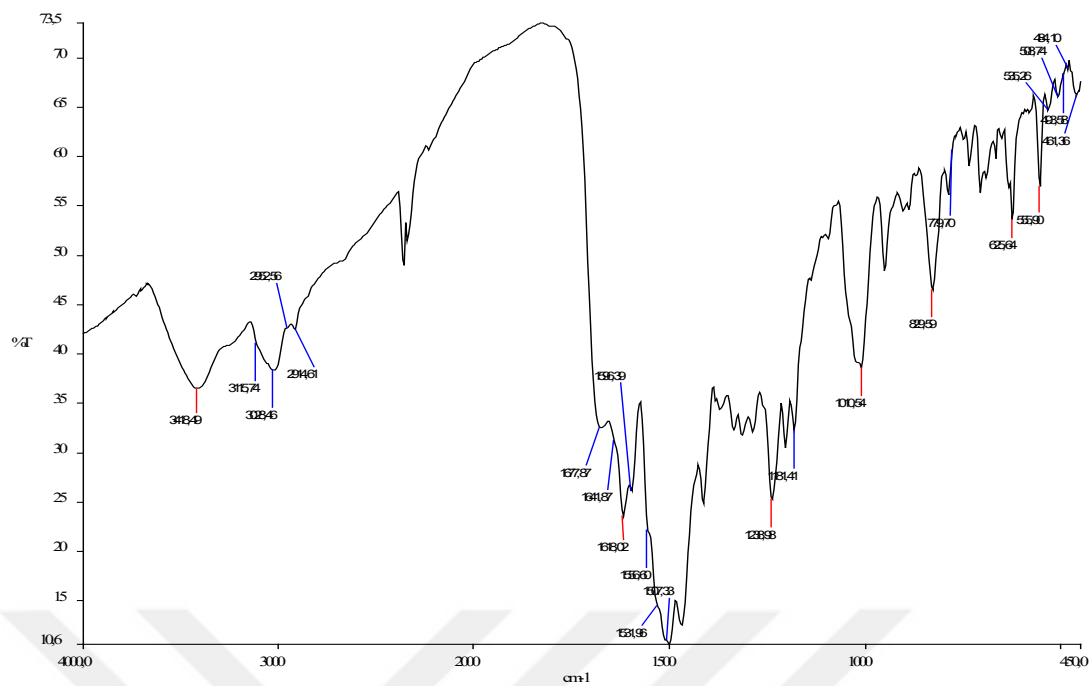
S8. Schiff bazının FT-IR spektrumu



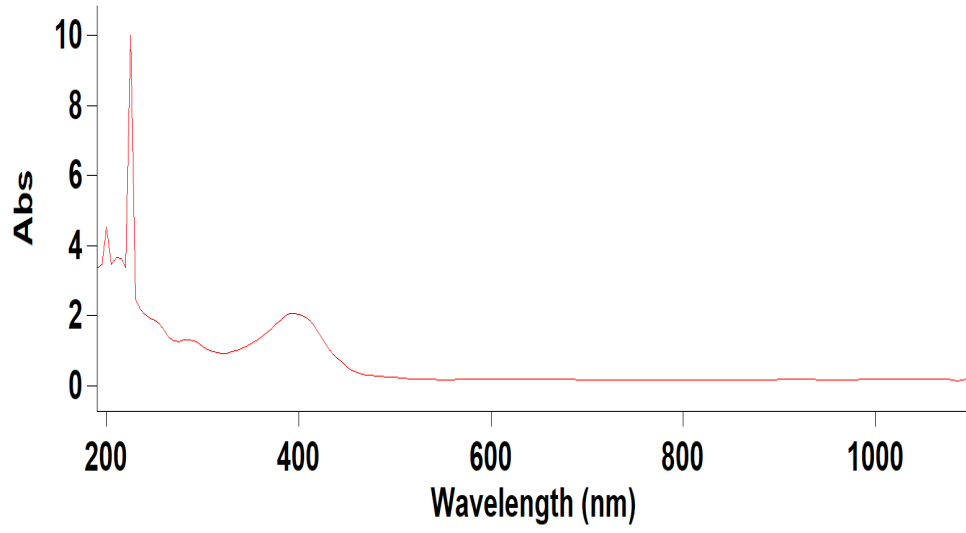
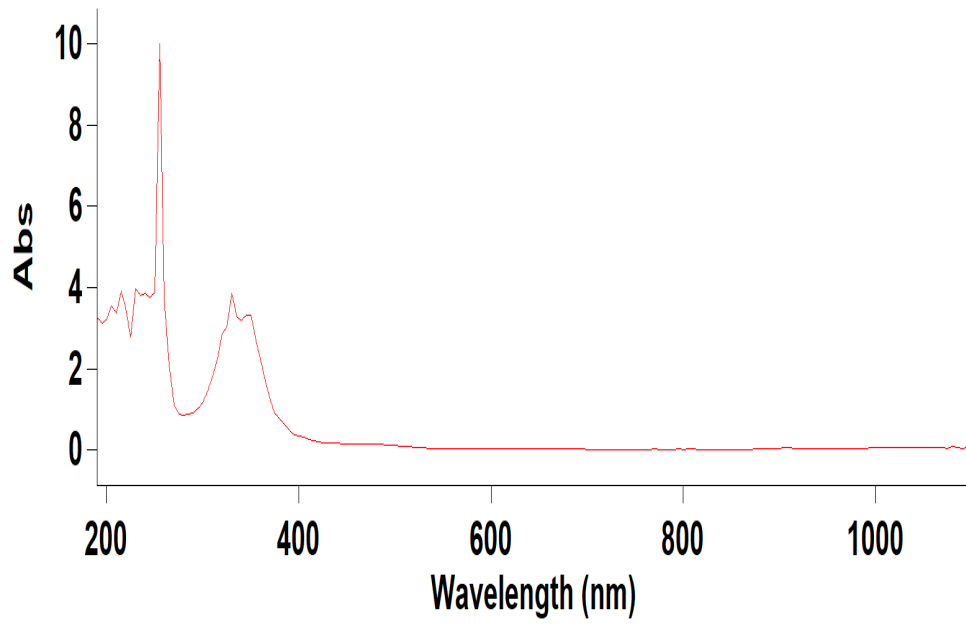
S9. Cu²⁺ kompleksinin FT-IR spektrumu

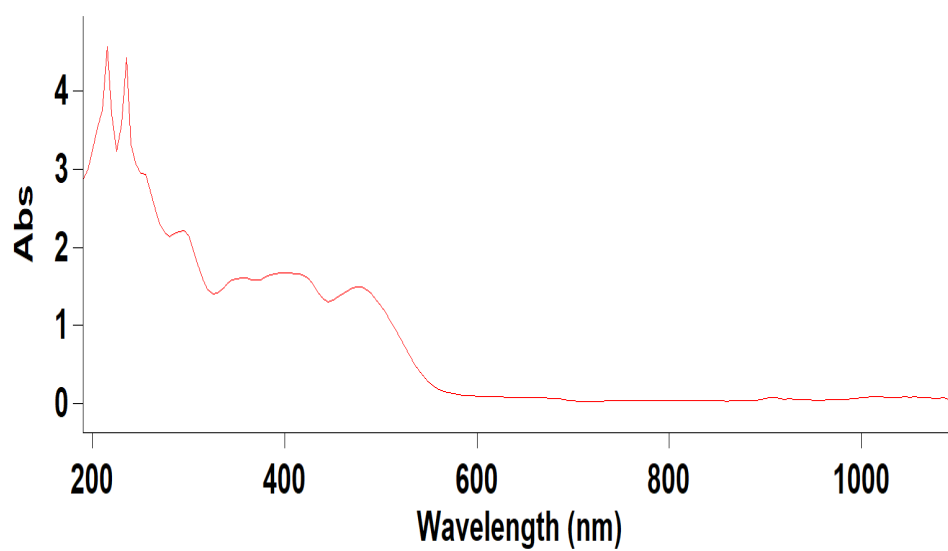


S10. Ni²⁺ kompleksinin FT-IR spektrumu

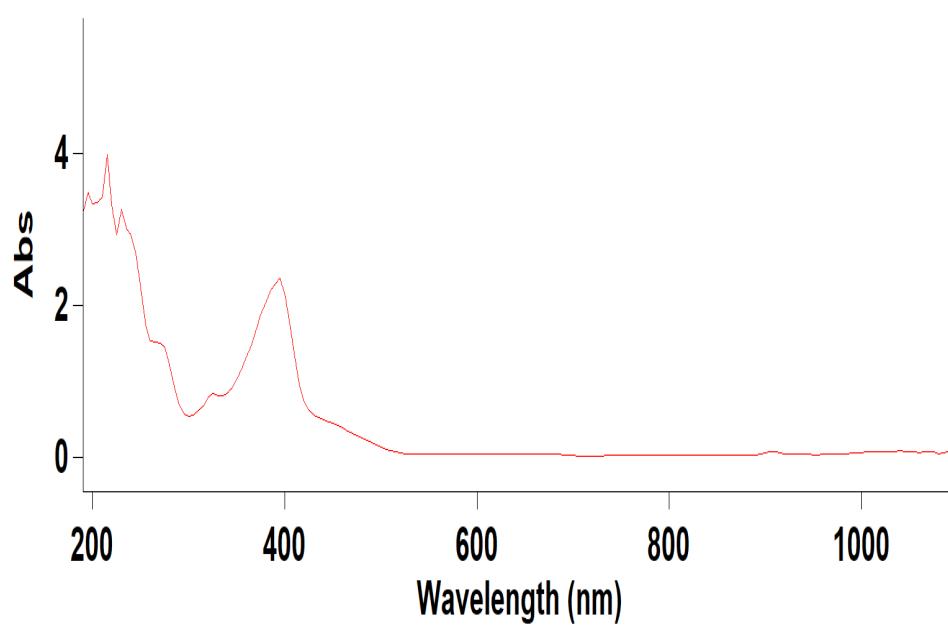


S11. Cd²⁺ kompleksinin FT-IR spektrumu

Ek-3. UV-Vis. Spektrumları**S12.** Schiff bazının UV-Vis. spektrumu**S13.** Cu^{+2} kompleksinin UV-Vis. spektrumu

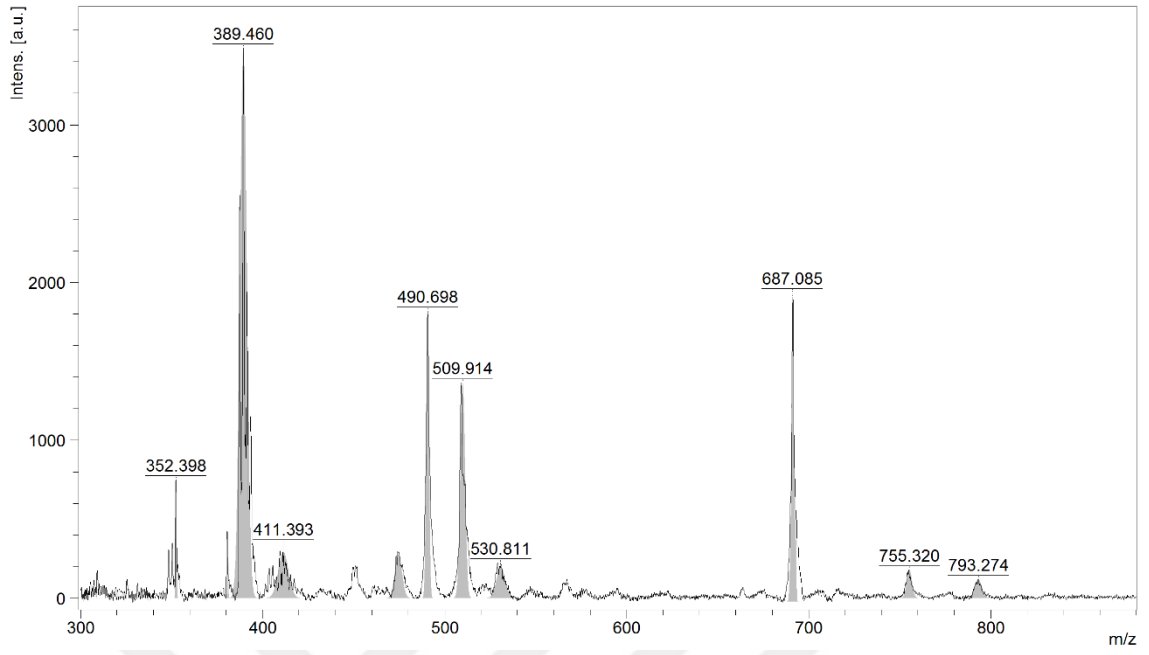


S14. Ni^{+2} kompleksinin UV-Vis. spektrumu

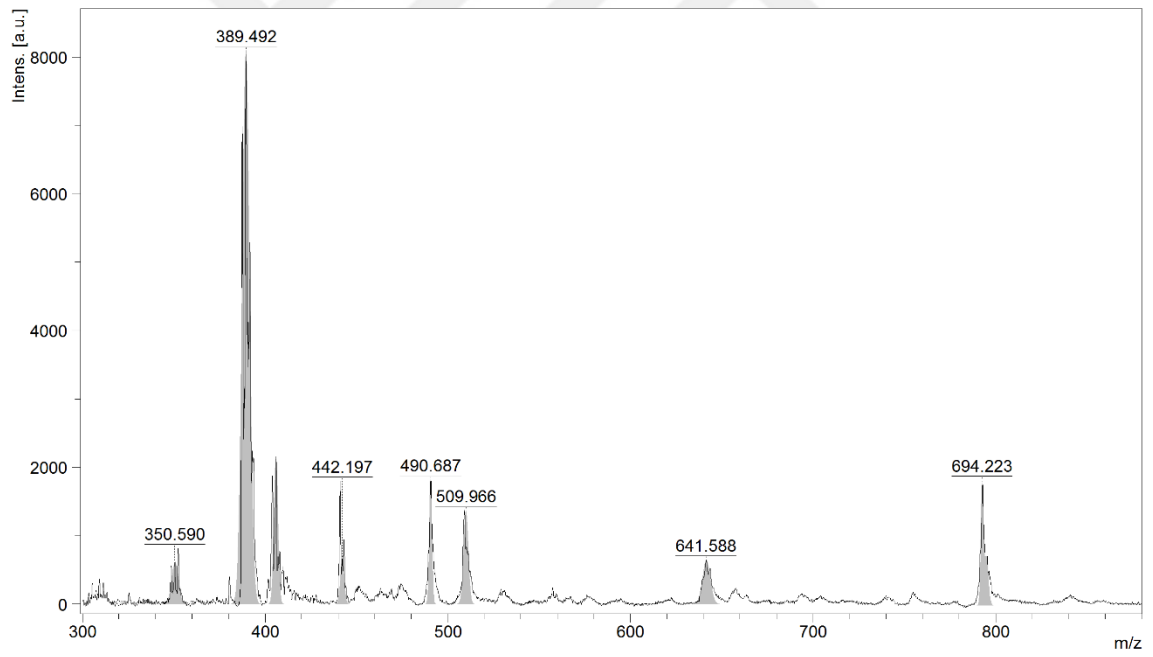


S15. Cd^{+2} kompleksinin UV-Vis. spektrumu

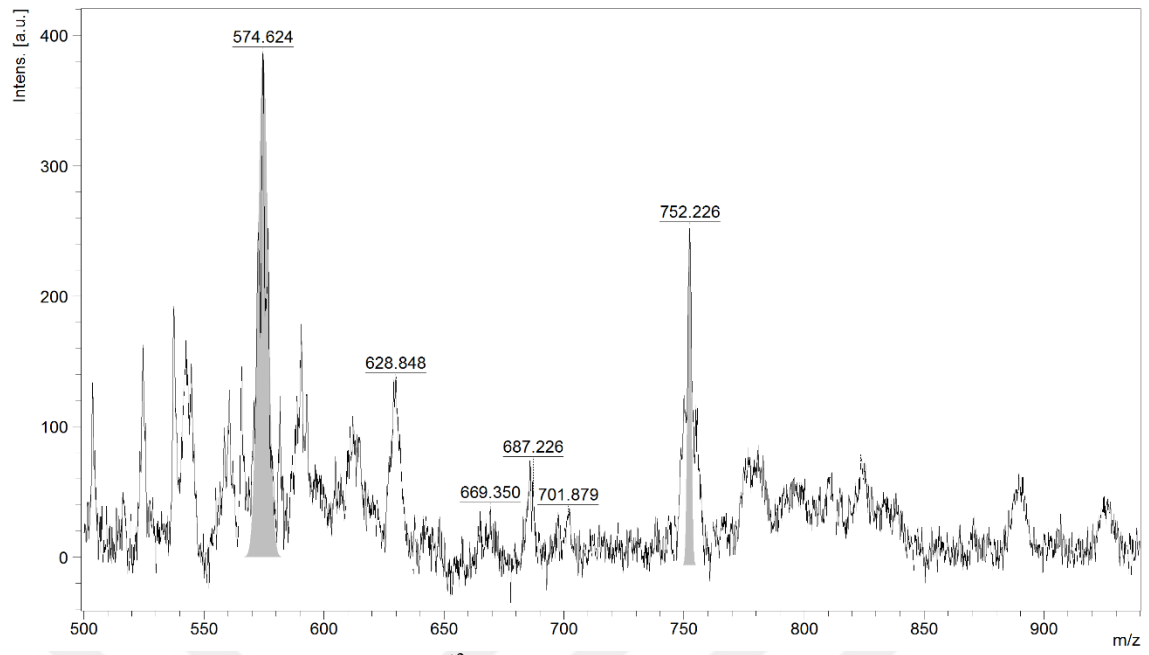
Ek-4. Komplekslerin Kütle Spektrumları



S16. Ni²⁺ kompleksinin kütle spektrumu

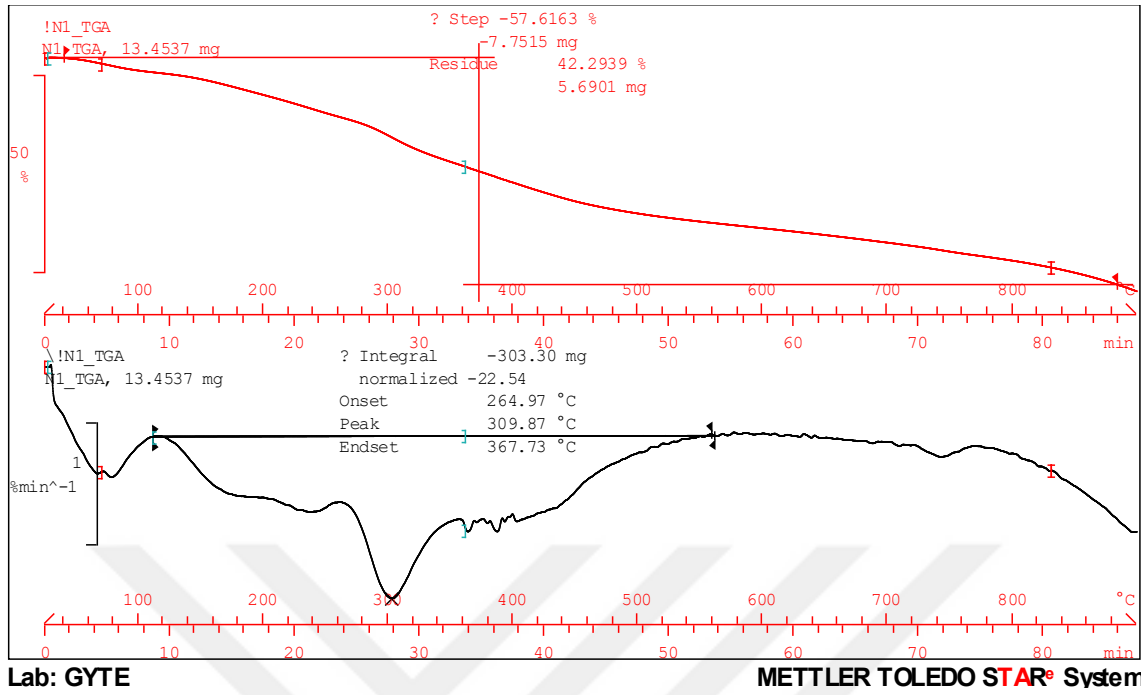


S17. Cu²⁺ kompleksinin kütle spektrumu

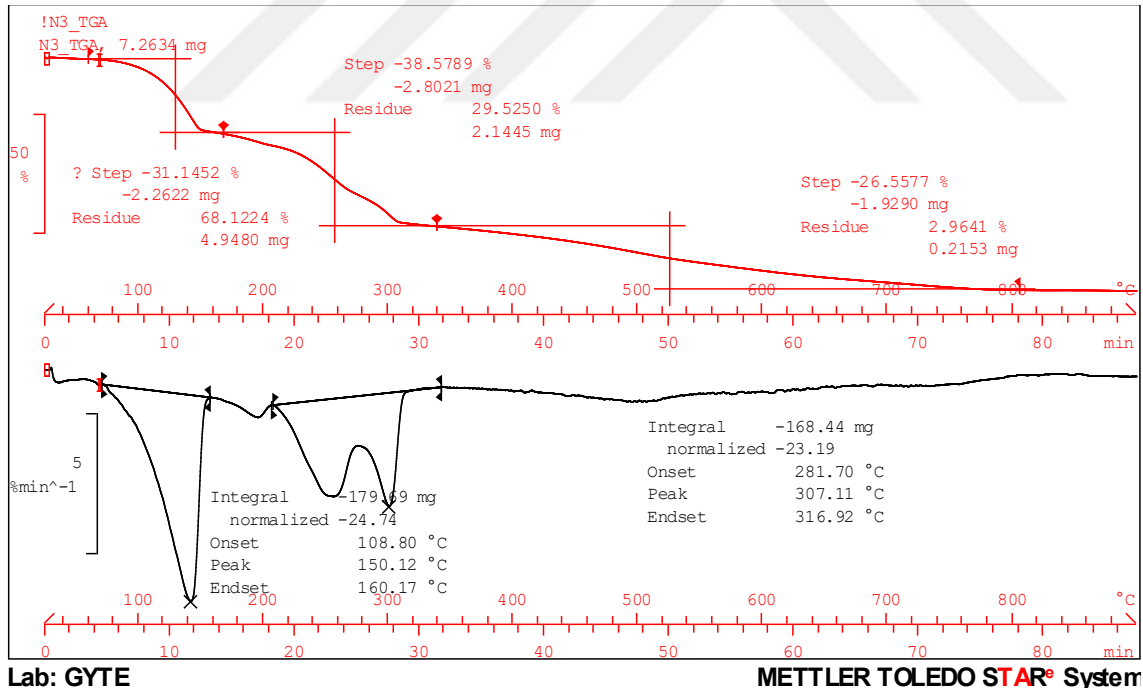


S18. Cd⁺² kompleksinin kütle spektrumu

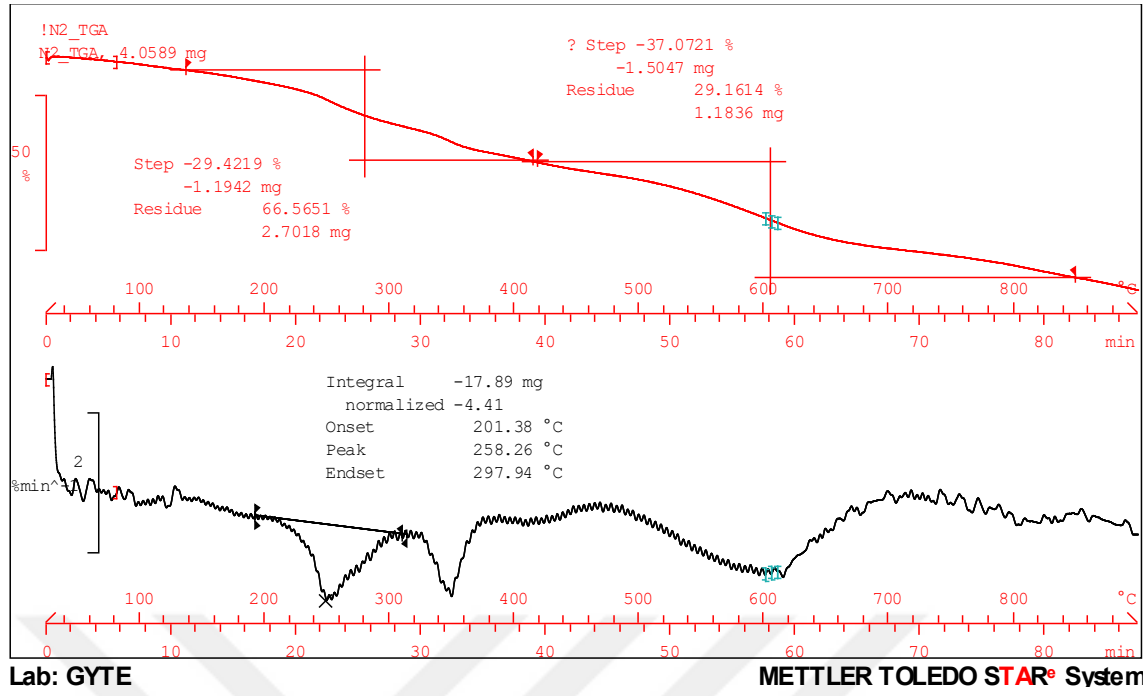
Ek-5. Komplekslerin Termal Analiz Eğrileri



Termogram 1. Ni²⁺ kompleksinin termal bozunma eğrisi



Termogram 2. Cu²⁺ kompleksinin termal bozunma eğrisi



Termogram 3. Cd²⁺ kompleksinin termal bozunma eğrisi