

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**





KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde

Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : / /

Tezin Savunma Tarihi : / /

Tez Danışmanı :

Trabzon

ÖNSÖZ

Doktora çalışmam süresince bilgi ve birikiminden pek çok kez faydalandığım kıymetli danışmanım Prof. Dr. Serdar KARABÖCEK' e, katkılarından dolayı hocalarım Prof. Dr. Nevin KARABÖCEK' e ve Öğr. Gör. Dr. Sinan NOHUT' a, Teknoloji Transferi Uygulama ve Araştırma Merkezi' nden değerli arkadaşım Öğr. Gör. Kerim SÖNMEZ' e, her türlü sıkıntıda destek olan idari personellerimizden sevgili Enstitü Sekreterimiz Ayşe BAYRAKTAR ve lisansüstü öğrenci işleri bürosundan Mustafa ALVER' e çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca en büyük destekçim olmasının yanı sıra tezimin son şeklini almasında da bilişim öğretmeni kimliğiyle de katkıda bulunan sevgili eşim Ali HATİPOĞLU' ya sonsuz teşekkür ederim.

Bana bugün sahip olduğum değerleri katan sırtımda dağım olan canım babam Murat MUHSİR' e, tüm kalbiyle beni destekleyip türlü fedakarlıklar yapan güzel annem Hanife MUHSİR' e, her anımda yanımda olan güzel ablalarım Tuğba MUHSİR YAYLALI ve Şeyda MUHSİR SİVRİKAYA' ya binlerce kez teşekkür ederim.

Son olarak bugün bir kadın olarak bu noktaya kadar gelebilmemde en büyük payın sahibi ulu önder Mustafa KEMAL ATATÜRK' ü saygı ve özlemle anıyor minnetimi sunuyorum.

Seda MUHSİR HATİPOĞLU
Trabzon 2021

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Doktora Tezi olarak sunduğum “Yeni Ditiyoeter-Diamin Grubu İçeren Schiff Bazları ve Bunların Cu(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Glutasyon Redüktaz İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Serdar KARABÖCEK ‘in sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 28/ 05 /2021

Seda MUHSİR HATIPOĐLU

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	IVII
SUMMARY	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ.....	IXVI
SEMBOLLER DİZİNİ	XVII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş	1
1.2. Schiff Bazları ve Özellikleri	4
1.3. Schiff Bazlarının Sentezi ve Oluşum Mekanizmaları	5
1.4. Schiff Bazlarının Fiziksel Özellikleri	9
1.5. Schiff Bazlarının Stereokimyası	9
1.6. Schiff Bazları ile Koordine Kovalent Bağ Oluşumu	13
1.7. Schiff Bazlarının Spektroskopik Özellikleri.....	14
1.8. Schiff Bazlarının Hidrolizi	16
1.9. Schiff Bazlarının Yükseltgenme Reaksiyonları.....	17
1.10. Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri.....	18
1.11. Schiff Bazlarının Metal Komplekslerinde Donör Atom Etkisi	19
1.12. Bakır (II) Bileşikleri	20
1.13. Literatür Özeti.....	21
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	55
2.1. Araç Gereç	55
2.1.1. Saflaştırma	55
2.2. Kimyasallar.....	55
2.3. Cihazlar.....	55
2.4. Deneyler.....	56
2.4.1. 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin(TEDA ₁)	56

2.4.1.1.	2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin(TEDA ₁) Grubu Ligandlarının sentezlenmesi	57
2.4.1.1.1.	2,6-Bis (2-{(Z)-[(2-sülfanilfenil)imino]metil}fenol) piridin (L ₁)	57
2.4.1.1.2.	2,6-Bis (2-{[(1Z)-tiyofen-2-ilmetiliden]amino}benzentiylol)piridin (L ₂).....	57
2.4.1.1.3.	2,6-Bis(2-{[(1Z)-1H-imidazol-4-2-ilmetiliden]amino}benzentiylol)piridin (L ₃)	58
2.4.1.1.4.	2,6-Bis(2-{[(1Z,2E)-2-(hidroksiimino)-1-iminmetilpropiliden]amino}benzentiylol)piridin (L ₄)	60
2.4.1.2.	TEDA ₁ Grubu Ligandların Bakır Kompleksleri	60
2.4.2.	((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin (TEDA ₂)	60
2.4.2.1.	((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin (TEDA ₂) Grubu Ligandların Sentezi.....	62
2.4.2.1.1.	α,α' Bis- (2-{[(2-sülfanilfenil)imino]metil}fenol) α,α' difenilmetan (L ₅).....	62
2.4.2.1.2.	α,α' Bis- (2-[(E)-(tiyofen-2-ilmetiliden)amino]benzenetiylol) α,α' difenilmetan (L ₆)	63
2.4.2.1.3.	α,α' Bis- (2-[(E)-(1H-imidazol-4-ilmetiliden)amino] benzenetiylol) α,α' difenilmetan (L ₇)	63
2.4.2.1.4.	α,α' Bis- (2-{(E)-[(2-sülfanilfenil)imino]metil}naftalin-1-ol) α,α' difenilmetan (L ₈).....	64
2.4.2.2.	TEDA ₂ Grubu Ligandların Bakır Kompleksleri	65
2.4.3.	Bileşiklerin Glutasyon Redüktaz İnhibisyon Aktiviteleri	66
3.	BULGULAR VE TARTIŞMA.....	66
3.1	Schiff Bazlarının Yapılarının Aydınlatılması.....	66
3.1.1	NMR Değerleri	67
3.1.2.	IR Değerleri	73
3.1.3.	Kütle Değerleri	74
3.2.	Bakır (II) Komplekslerinin Yapılarının Aydınlatılması	80
3.3.	Bileşiklerin Glutasyon Redüktaz İnhibisyon Aktiviteleri	82
4.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	86
5.	KAYNAKLAR	88
6.	EKLER	101
ÖZGEÇMİŞ		

Doktora Tezi

ÖZET

YENİ DİTİYOETER-DİAMİN GRUBU İÇEREN SCHIFF BAZLARI ve BUNLARIN
Cu(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU ve GLUTATYON
REDÜKTAZ İNHİBİSYON ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Seda MUHSİR HATİPOĞLU

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Serdar KARABÖCEK
2021, 220 Sayfa, 103 Sayfa Ek

Bu çalışmada, iki adet yeni ditiyoeter-diamin bileşiği sentezlendi. Daha sonra farklı dialdehit ve ditiyoeter-diamin bileşiklerinin katılması ile sekiz farklı yeni O, N, S donör atomlarını içeren Schiff bazları sentezlendi. Schiff bazı ligandları elementel analiz, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, ve kütle spektrum verileri ile karakterize edilmiştir. Bu Schiff bazı ligandlarındaki mevcut N₂S₂O₂ birimleri, Cu(II) metal iyonları ile kompleks oluşturabilecek uygun konumlara sahiptir. Schiff bazlarının Cu(II) kompleksleri hazırlanarak bunların yapıları da elementel analiz, manyetik moment, Uv-Vis, kütle spektrumu ve DFT/B3LYP/6-31G (d, p) metodu ile karakterize edilmiştir. Ayrıca, ligandların ve bunların Cu(II) komplekslerinin glutatyon redüktaz (GR insan eritrositi ve bitki GR'si) inhibitör aktiviteleri test edildi.

Anahtar Kelimeler: Cu(II) kompleksleri, Schiff bazları, Glutatyon Redüktaz İnhibitörleri

PhD. Thesis

SUMMARY

THE NEW SCHIFF BASES and THEIR Cu(II) COMPLEXS SYNTHESIS,
CHARACTERIZATION and INVESTIGATION of GLUTATHIONE REDUCTASE
INHIBITION EFFECTS

Seda MUHSİR HATİPOĞLU

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program

Supervisor: Prof. Dr. Serdar KARABÖCEK
2021, 220 Pages, 103 PagesAppendix

In this study, two new dithioether-diamine compounds synthesized. The compounds are the original starting compounds to be used in the synthesis of many compounds. Then, eight different new Schiff base containing O, N, S donor atoms were synthesized in EtOH by condensation from the different aldehyde and dithioether-diamine compounds. The Schiff base ligands were characterized by Elemental analysis, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, and mass spectral data. The new Schiff base ligands have N₂S₂O₂ units for the complexation of Cu(II), metal ions. The Cu(II) complexes of Schiff bases have been prepared and characterized by Elemental analysis, magnetic moment, UV-Vis, mass spectral data and DFT/B3LYP/6-31G (d, p) method. In addition, inhibitory activities of ligands and their Cu (II) complexes were tested against to the Glutathione Reductase (GR human erythrocytes and plant GR).

KeyWords: Copper (II) complexes, Schiff bases, Glutathione reductase inhibitors.

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Kanser tedavisinde kullanılan bazı Pt(II) bileşikleri	2
Şekil 2. Glutasyon disülfid (GSSG)' in Glutatyona (GSH) indirgenme reaksiyonu.....	2
Şekil 3. Schiff tarafından sentezlenen Schiff bazı oluşum reaksiyonu.....	5
Şekil 4. Schiff bazı oluşumunda asidik (a) ve bazik (b) ortam pH 'ının etkisi	6
Şekil 5. Schiff bazı oluşumunda o-nitroanilin veya benzaldehitin aşırı olduğu reaksiyonlar	8
Şekil 6. α -diketon ile o-amino fenolün metalli ortamda oluşturduğu Schiff bazı	9
Şekil 7. Schiff bazlarının tercih edilen konformasyonu	10
Şekil 8. Schiff bazlarında fenol-imin ve keton-amin tautomeri yapıları	11
Şekil 9. Crown eter içeren ve orto-OH grubuna sahip Schiff bazlarında fenolimin keto-amin tautomer dengesi	12
Şekil 10. Schiff bazlarında oluşan rezonans yapılar	13
Şekil 11. Schiff bazlarının o-aminofenol ve o-aminobenzoik asit ile eldesi	13
Şekil 12. Schiff bazlarının hidroliziyle başlangıç maddelerinin eldesi	16
Şekil 13. Orto ve para metoksi sübtitüentli diaril-ketiminlerin rezonans yapıları	17
Şekil 14. Ketiminlerin azinlere dönüşüm reaksiyonu.....	17
Şekil 15. Kuvvetli ligant özelliği gösteren Schiff bazlarında fonksiyonel grup.....	18
Şekil 16. Bazı tiyoeter grubu içeren Schiff bazları.....	22
Şekil 17. ONS donör grupları içeren Schiff bazı metal kompleksleri	23
Şekil 18. El-Boraey ve El-Din tarafından sentezlenen makro-siklik Schiff bazı ligandının önerilen yapısı.....	23
Şekil 19. Asadi ve Shorkaei tarafından sentezlenen Schiff bazı uranyum kompleksinin önerilen yapısı.....	24
Şekil 20. pH sensörü olarak tasarlanan Schiff bazı ve polimerinin sentez şeması.....	24
Şekil 21. Cu(II) sensörü olarak sentezlenen Schiff bazının (2-HNA) reaksiyon	25
Şekil 22. Dede ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazının mononükleer Cu(II) kompleksi için yapı.....	26
Şekil 23. Dede ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazının homodinükleer Cu(II), heterodinükleer Cu(II)-Mn(II) ve Cu(II)-Co(II) kompleksleri için önerilen yapı	26
Şekil 24. Dede ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazının homotrinükleer Cu(II) kompleksi için önerilen yapı.....	27
Şekil 25. 2,2'-[bis-N(4-kloro benzaldimin)]-1,1'-ditiyo Schiff bazı (BCBD) ligandının sentez şeması	27

Şekil 26. Joseyphus ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı ligandı ve metal kompleksleri için önerilen yapılar	28
Şekil 27. Asadi ve arkadaşları tarafından sentezlenen suda çözünür Schiff bazı metal kompleksleri için önerilen yapı	29
Şekil 28. Raman ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı ligandının metal kompleksleri için önerilen yapı	30
Şekil 29. Singh ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı (Hbpph) ligandının önerilen yapısı.....	31
Şekil 30. Singh ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı $[Ni(bpph)_2] \cdot 2H_2O$ kompleksinin molekül içi ve arası C–H π etkileşimlerinin görünümü.....	32
Şekil 31. Mishra ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı ligandının metal komplekslerinin önerilen yapısı ve kompleks–protein bağlanmasının görünümü	33
Şekil 32. Rashad ve arkadaşlarının sentezlediği 2-((piridin-3-ilmetilen) amino) fenol Schiff bazının önerilen yapısı.....	33
Şekil 33. Muniyandi ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı metal kompleksleri için önerilen yapı	34
Şekil 34. Adly ve Emara tarafından sentezlenen Schiff bazının oluşum mekanizması	35
Şekil 35. Yousef ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazının (H ₂ PHAT) yapısı .	35
Şekil 36. Sönmez ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazının metal Cu(II) kompleksleri için önerilen yapılar	36
Şekil 37. Baykara ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazının metal kompleksleri için önerilen yapılar	37
Şekil 38. Qiu ve arkadaşlarının sentezlediği Schiff bazı ligandı (HL).....	38
Şekil 39. Qiu ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı metal komplekslerinin molekül modelleme metodu ile gösterimi	38
Şekil 40. Hassan ve arkadaşları tarafından sentezlenen, [5-((E)-1-(etilimino) etil)-4,7-dimetoksi benzofuran-6-ol] Schiff bazının reaksiyon şeması	39
Şekil 41. Kumaran ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı metal kompleksleri için önerilen yapı	40
Şekil 42. Kumaran ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı metal komplekslerinin, DNA-metal kompleks etkileşimi moleküler kenetlenme görünümleri	40
Şekil 43. Siddappa ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazının metal kompleksleri için önerilen yapılar	41
Şekil 44. Sumathi ve Halli tarafından sentezlenen Schiff bazının metal.....	42
Şekil 45. Ahmed ve arkadaşları tarafından sentezlenen makrosiklik çok dişli Schiff bazının metal kompleksi.....	43
Şekil 46. El-Aziz ve arkadaşları tarafından sentezlenen N-(piridin-2-ilmetilen) benzo[d]tiyazol-2-amin Schiff bazı	43

Şekil 47. Leelavathy ve Antony tarafından sentezlenen Schiff bazının metal kompleksleri için önerilen yapı	44
Şekil 48. Neubaa ve arkadaşlarının sentezini gerçekleştirdiği (Neubaa vd., 2015) bir grup çok dişli aminotioller ve aminotiyoeterguanidin ligandların sentez şeması	45
Şekil 49. Kim ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği N ₃ S donör setine sahip Cu(II) kompleksi sentez şeması	46
Şekil 50. Maji ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmadan alınan çeşitli Cu(II) komplekslerinin sentezi ve birbirine dönüştürülmesi şeması * ile işaretli adımları UV-Vis spektroskopisi ile izlenmiştir.	47
Şekil 51. Reedijk tarafından sentezlenen ve mavi bakır proteini için model olarak önerilen Cu(I) kompleksi	48
Şekil 52. Birçok mavi bakır proteinindeki Cu(II)'nin koordinasyon geometrisi	49
Şekil 53. Blumenkemper ve arkadaşlarının sentezlediği tiyoeter donör grupları içeren liganlar ve Cu(II) komplekslerinin sentez şeması	49
Şekil 54. Kalita ve arkadaşlarının sentezlediği Schiff bazı ve metal kompleksleri-nin sentez şeması	50
Şekil 55. Lee ve arkadaşlarının sentezlediği tiyoeter grubu içeren bazı Cu(II) komplekslerinin O ₂ bağlanma sentez şeması.....	51
Şekil 56. Jana ve ark. tarafından sentezlenen tiyoeter amin bileşiği	52
Şekil 57. 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin	53
Şekil 58. 3-Nitro-2,6-bis(feniltiyo)piridin	53
Şekil 59. 2,2'-{[3,5-Bis(triflorometil)piridin-2,6- diil]bis(sulfanediil)} dianilin	53
Şekil 60. ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin	54
Şekil 61. TEDA ₁ başlangıç bileşiğinin sentez mekanizması.....	56
Şekil 62. L ₁ ligandının sentez mekanizması.....	57
Şekil 63. L ₂ ligandının sentez mekanizması.....	58
Şekil 64. L ₃ ligandının sentez mekanizması.....	58
Şekil 65. L ₄ ligandının sentez mekanizması.....	59
Şekil 66. TEDA ₁ grubu bakır komplekslerinin genel sentez mekanizması ve önerilen yapıları	60
Şekil 67. TEDA ₂ başlangıç bileşiğinin sentez mekanizması.....	61
Şekil 68. L ₅ ligandının sentez mekanizması.....	61
Şekil 69. L ₆ ligandının sentez mekanizması	62
Şekil 70. L ₇ ligandının sentez mekanizması	63
Şekil 71. L ₈ ligandının sentez mekanizması	63
Şekil 72. TEDA ₂ grubu bakır komplekslerinin genel sentez mekanizması ve önerilen yapıları	64

Şekil 73. TEDA ₁ grubu Schiff bazlarının genel reaksiyon şeması	66
Şekil 74. TEDA ₂ grubu Schiff bazlarının genel reaksiyon şeması	67
Şekil 75. 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin (TEDA ₁) bileşiğinin ORTEP diyagramı.	76
Şekil 76. TEDA ₁ Schiff bazlarının Cu(II) kompleksleri için en düşük enerjili iki geometrisi	80
Şekil 77. TEDA ₂ Schiff bazlarının Cu(II) kompleksleri için en düşük enerjili iki geometrisi	82
Ek Şekil 1. 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin'in (TEDA ₁) ¹ H-NMR spektrumu.....	102
Ek Şekil 2. L ₁ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu.....	103
Ek Şekil 3. L ₁ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu (genişletilmiş aromatik bölge).....	104
Ek Şekil 4. L ₁ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu (D ₂ O Exchange)	105
Ek Şekil 5. L ₁ Ligandının Teorik ¹ H-NMR spektrumu	106
Ek Şekil 6. L ₁ Ligandı Cu(II) kompleksinin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆ da).....	107
Ek Şekil 7. L ₁ Ligandı Cu(II) kompleksinin Teorik ¹ H-NMR spektrumu	108
Ek Şekil 8. L ₂ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu.....	109
Ek Şekil 9. L ₃ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu.....	110
Ek Şekil 10. L ₃ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu (Teorik çizim)	111
Ek Şekil 11. L ₃ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu (D ₂ O Exchange)	112
Ek Şekil 12. L ₄ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu.....	113
Ek Şekil 13. L ₄ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu (genişletilmiş aromatik bölge).....	114
Ek Şekil 14. L ₄ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu (D ₂ O Exchange).....	115
Ek Şekil 15. L ₄ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu (Teorik çizim)	116
Ek Şekil 16. 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin'in (TEDA ₁) ¹³ C-NMR spektrumu	117
Ek Şekil 17. L ₁ Ligandının ¹³ C-NMR spektrumu	118
Ek Şekil 18. L ₂ Ligandının ¹³ C-NMR spektrumu	119
Ek Şekil 19. L ₂ Ligandının ¹³ C-NMR spektrumu (Teorik çizim).....	120
Ek Şekil 20. L ₃ Ligandının ¹³ C-NMR spektrumu	121
Ek Şekil 21. L ₄ Ligandının ¹³ C-NMR spektrumu	122
Ek Şekil 22. L ₄ Ligandının ¹³ C-NMR spektrumu (Teorik çizim).....	123
Ek Şekil 23. ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu ...	124
Ek Şekil 24. L ₅ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu.....	125
Ek Şekil 25. L ₅ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu (D ₂ O Exchange)	126

Ek Şekil 26. L ₅ Ligandının Teorik ¹ H-NMR spektrumu	127
Ek Şekil 27. L ₅ Ligandı Cu(II) kompleksi ¹ H-NMR spektrumu	128
Ek Şekil 28. L ₅ Ligandı Cu(II) kompleksinin Teorik ¹ H-NMR spektrumu	129
Ek Şekil 29. L ₆ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu.....	130
Ek Şekil 30. L ₇ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu.....	131
Ek Şekil 31. L ₈ Ligandının ¹ H-NMR spektrumu.....	132
Ek Şekil 32. ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin (TEDA ₂) bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	133
Ek Şekil 33. L ₅ Ligandının ¹³ C-NMR spektrumu	134
Ek Şekil 34. L ₆ Ligandının ¹³ C-NMR spektrumu.....	135
Ek Şekil 35. L ₇ Ligandının ¹³ C-NMR spektrumu	136
Ek Şekil 36. L ₈ Ligandının ¹³ C-NMR spektrumu	137
Ek Şekil 37. 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin (TEDA ₁)'in IR spektrumu	138
Ek Şekil 38. L ₁ Ligandının IR spektrumu.....	139
Ek Şekil 39. L ₁ Ligandının Cu(II) kompleksinin IR spektrumu.....	140
Ek Şekil 40. L ₂ Ligandının IR spektrumu	141
Ek Şekil 41. L ₂ Ligandının Cu(II) kompleksinin IR spektrumu.....	142
Ek Şekil 42. L ₃ Ligandının IR spektrumu.....	143
Ek Şekil 43. L ₃ Ligandının Cu(II) kompleksinin IR spektrumu.....	144
Ek Şekil 44. L ₄ Ligandının IR spektrumu.....	145
Ek Şekil 45. L ₄ Ligandının Cu(II) kompleksinin IR spektrumu.....	146
Ek Şekil 46. ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin (TEDA ₂)'in IR spektrumu.....	147
Ek Şekil 47. ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin (TEDA ₂)'in Cu(II) kompleksinin IR spektrumu	148
Ek Şekil 48. L ₅ Ligandının IR spektrumu.....	149
Ek Şekil 49. L ₅ Ligandının Cu(II) kompleksinin IR spektrumu	150
Ek Şekil 50. L ₆ Ligandının IR spektrumu	151
Ek Şekil 51. L ₆ Ligandının Cu(II) kompleksinin IR spektrumu.....	152
Ek Şekil 52. L ₇ Ligandının IR spektrumu.....	153
Ek Şekil 53. L ₇ Ligandının Cu(II) kompleksinin IR spektrumu.....	154
Ek Şekil 54. L ₈ Ligandının IR spektrumu.....	155
Ek Şekil 55. L ₈ Ligandının Cu(II) kompleksinin IR spektrumu.....	156
Ek Şekil 56. 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin (TEDA ₁)'in kütle spektrumu...	157
Ek Şekil 57. L ₁ Ligandının kütle spektrumu	158

Ek Şekil 58. L ₂ Ligandının kütle spektrumu.....	159
Ek Şekil 59. L ₃ Ligandının kütle spektrumu	160
Ek Şekil 60. L ₄ Ligandının kütle spektrumu	161
Ek Şekil 61. ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin (TEDA ₂)’in kütle spektrumu	162
Ek Şekil 62. L ₅ Ligandının kütle spektrumu	163
Ek Şekil 63. L ₆ Ligandının kütle spektrumu.....	164
Ek Şekil 64. L ₇ Ligandının kütle spektrumu	165
Ek Şekil 65. L ₈ Ligandının kütle spektrumu	166
Ek Şekil 66. 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin (TEDA ₁) Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu	167
Ek Şekil 67. L ₁ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu.....	168
Ek Şekil 68. L ₂ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu.....	169
Ek Şekil 69. L ₃ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu.....	170
Ek Şekil 70. L ₄ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu.....	171
Ek Şekil 71. TEDA ₂ -Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu.....	172
Ek Şekil 72. L ₅ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu.....	173
Ek Şekil 73. L ₆ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu.....	174
Ek Şekil 74. L ₇ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu.....	175
Ek Şekil 75. L ₈ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu.....	176
Ek Şekil 76. 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin (TEDA ₁)’in Uv-Vis spektrumu. 177	
Ek Şekil 77. 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin (TEDA ₁)’in Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu	177
Ek Şekil 78. L ₁ Ligandının Uv-Vis spektrumu.....	178
Ek Şekil 79. L ₁ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu	178
Ek Şekil 80. L ₂ Ligandının Uv-Vis spektrumu.....	179
Ek Şekil 81. L ₂ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu.....	179
Ek Şekil 82. L ₃ Ligandının Uv-Vis spektrumu.....	180
Ek Şekil 83. L ₃ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu	180
Ek Şekil 84. L ₄ Ligandının Uv-Vis spektrumu.....	181
Ek Şekil 85. L ₄ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu.....	181
Ek Şekil 86. ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin (TEDA ₂)’in Uv-Vis spektrumu ...	182
Ek Şekil 87. ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin (TEDA ₂)’in Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu	182
Ek Şekil 88. L ₅ Ligandının Uv-Vis spektrumu.....	183

Ek Şekil 89. L ₅ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu	183
Ek Şekil 90. L ₆ Ligandının Uv-Vis spektrumu.....	184
Ek Şekil 91. L ₆ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu	184
Ek Şekil 92. L ₇ Ligandının Uv-Vis spektrumu.....	185
Ek Şekil 93. L ₇ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu.....	185
Ek Şekil 94. L ₈ Ligandının Uv-Vis spektrumu.....	186
Ek Şekil 95. L ₈ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu.....	186
Ek Şekil 96. L ₁ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	187
Ek Şekil 97. L ₂ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	188
Ek Şekil 98. L ₃ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	189
Ek Şekil 99. L ₄ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	190
Ek Şekil 100. L ₅ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	191
Ek Şekil 101. L ₆ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	192
Ek Şekil 102. L ₇ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	193
Ek Şekil 103. L ₈ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	194
Ek Şekil 104. CuL ₁ Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	195
Ek Şekil 105. CuL ₂ Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	196
Ek Şekil 106. CuL ₃ Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	197
Ek Şekil 107. CuL ₄ Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	198
Ek Şekil 108. CuL ₅ Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	199
Ek Şekil 109. CuL ₆ Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	200
Ek Şekil 110. CuL ₇ Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	201
Ek Şekil 111. CuL ₈ Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	202
Ek Şekil 112. TEDA ₁ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	203
Ek Şekil 113. TEDA ₂ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri.....	204

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. İmin gruplarının IR titreşim frekansları	15
Tablo 2. N/S/O Donör grubu ihtiva eden Schiff bazlarının ¹ H-NMR spektrum değerleri (δ/p.p.m., TMS /CDCl ₃ veya DMSO-d ₆).	70
Tablo 3. N/S/O Donör grubu ihtiva eden Schiff bazlarının ¹³ C-NMR spektrum değerleri (δ/p.p.m., TMS / CDCl ₃ veya DMSO-d ₆).	72
Tablo 4. N/S/O Donör grubu ihtiva eden Schiff bazları ve Cu(II) komplekslerinin kütle verileri ve karakteristik IR banları (cm ⁻¹)	73
Tablo 5. N/S/O Donör grubu ihtiva eden Schiff bazları ve Cu(II) komplekslerinin karakteristik bazı fiziksel değerleri ve elementel analiz değerleri	75
Tablo 6. Bileşiğin kristal parametreleri	77
Tablo 7. Bazı seçilmiş parametreler	78
Tablo 8. Hidrojen-bağı geometrileri (Å °).....	78
Tablo 9. TEDA ₁ , Schiff Bazları ve bakır (II) komplekslerinin Glutatyon Redüktaz inhibitör aktiviteleri (IC ₅₀ (µM)	84
Tablo 10. TEDA ₂ , Schiff Bazları ve bakır (II) komplekslerinin Glutatyon Redüktaz inhibitör aktiviteleri (IC ₅₀ (µM)	85

SEMBOLLER DİZİNİ

- CDCl₃ : Dötörokloroform
- CuCl₂ : Bakır Klorür (II) Hidrat
- CuL : Ligandların Cu(II) kompleksleri
- DMF : Dimetil Formamit
- DMSO : Dimetilsülfoksit
- EDTA : Etilendiamintetraasetikasit
- EtOH : Etil Alkol
- GR : Glutasyon Redüktaz
- GSH : Glutasyon
- IR : Infrared
- KOH : Potasyum Hidroksit
- L₁ : 2,6-Bis (2-{(Z)-[(2-sülfanilfenil)imino]metil} fenol) piridin
- L₂ : 2,6-Bis (2-{[(1Z)-tiyofen-2-ilmetiliden]amino} benzenetiyol)piridin
- L₃ : 2,6-Bis(2-{[(1Z)-1H-imidazol-4-2-ilmetiliden]amino} benzenetiyol) piridin
- L₄ : 2,6-Bis(2-{[(1Z,2E)-2-(hidroksiimino)-1-iminmetilpropiliden]amino} benzenetiyol)piridin
- L₅ : α,α' Bis- (2-{[(2-sülfanilfenil)imino]metil} fenol) α,α' difenilmetan
- L₆ : α,α' Bis- (2-[(E)-(tiyofen-2-ilmetiliden)amino]benzenetiyol) α,α' difenil metan
- L₇ : α,α' Bis- (2-[(E)-(1H-imidazol-4-ilmetiliden)amino]benzenetiyol)- α,α' difenilmetan
- L₈ : α,α' Bis- (2-{(E)-[(2-sülfanilfenil)imino]metil} naftalin-1-ol) α,α' difenil metan
- MeOH : Metil Alkol
- NADP : Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
- NMR : Nükleer Manyetik Rezonans
- P₂O₅ : Fosfor Pentaoksit
- TEDA₁ : 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin
- TEDA₂ : ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin

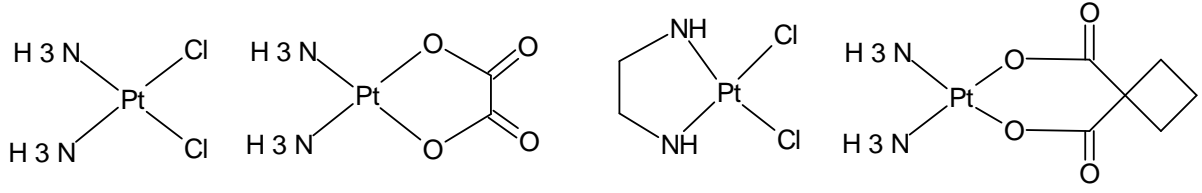
1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Koordinasyon bileşikleri, biyolojik sistemde de hayati öneme sahiptir. Organizmada karbon, hidrojen, oksijen ve azot gibi temel elementlerin yanı sıra birçok metal atomu da görev yapmaktadır. Bu metal atomları vücutta bulunan ve ligand özelliği gösteren çeşitli maddelerle kompleks oluşturmaktadırlar. Yaşam için gerekli olan porfirin bunlardan biridir. Demir içeren porfirin sistemlerine; hemoglobin, miyoglobin, sitokrom örnek olarak gösterilebilir. Hayati öneme sahip diğer bir bileşik, fotosentez olayını katalizleyen klorofildir ve bu bir magnezyum pirrol kompleksidir. Canlı sistemde Hg(II), Fe(II), Ni(II), Sr (II), Cu(II), Cs(I), As(III) zehirlenmelerinde ve metabolizmada biriken zararlı metallerin uzaklaştırılmasında da şelat yapıcılar kullanılır. Örneğin; bal olarak bilinen [HO-CH₂-CH(SH)CH₂-SH] bileşiğindeki SH grubları, Hg(II) ve As(III) ile kuvvetli bağ oluşturarak vücuttan uzaklaştırılmaları sağlanır.

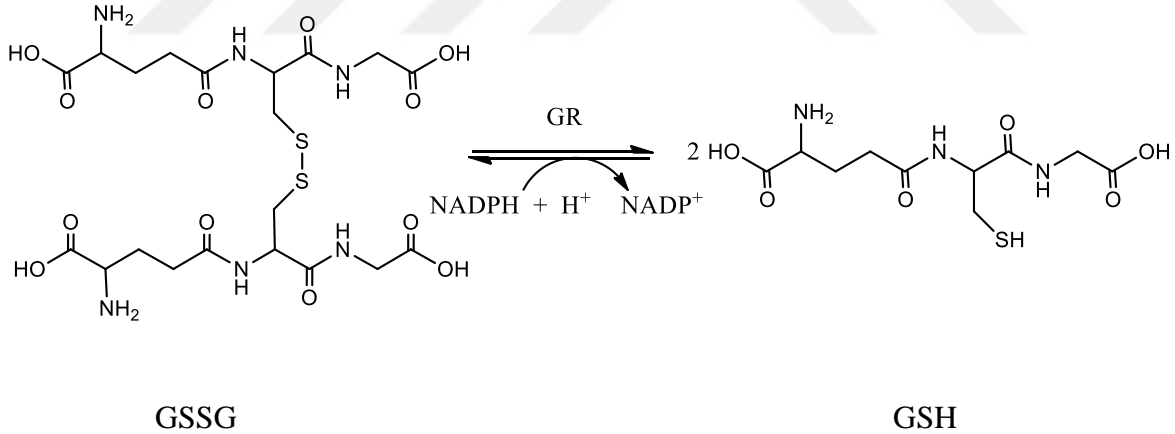
Kurşun hemoglobinin oluşmasına engel olduğundan zararlı bir elementtir, [Ca(edta)]²⁻ kurşun iyonu ile kararlı [Pb(edta)]²⁻ kompleksi oluşturur ve kompleks idrar yoluyla vücudumuzdan atılır. Dokularda birikmiş olan radyoaktif plutonyumun uzaklaştırılması için de EDTA önerilmektedir. Ancak seçimli ligand olmadıklarından, şelat yapıcılar neredeyse (+2) ve (+3) değerlikli bütün katyonlarla kompleks oluşturabilirler. Ancak yüksek oluşum sabiti biyolojik koşullarda yetersizdir; şelat yapıcılar dikkatli kullanılmalıdır (Kurtoğlu, 1999).

Literatürde, Pt(II) içeren bazı koordinasyon bileşiklerinin kanser tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Örneğin; Rosenberg tarafından tesadüfen keşfedilen cis-[PtCl₂(NH₃)₂] bileşiği kemoterapik özellik göstermektedir. Aynı bileşiğin trans izomeri ise az etkilidir. Cis-izomerdeki iki klor atomu şelat yapıcı DNA tarafından kolayca uzaklaştırılabilmektedir. Böylece hücre çoğalmasından sorumlu DNA molekülünün azot atomları Pt(II)'ye bağlanınca çoğalma özelliğini kaybetmektedir (Çetinkaya, 1993).



Şekil 1. Kanser tedavisinde kullanılan bazı Pt(II) bileşikleri

Singlet oksijen, peroksitler, radikaller, reaktif oksijen türleridir ve toksik moleküllerdir. Canlılar bunların etkilerini nötralize eden antioksidan savunma sistemine sahiptir (Blanck vd., 2012; Barber vd., 1994; Yruela, 2005; Chena vd., 2012). Reaktif oksijen türleri ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu “oksidatif stress” meydana gelir, hücre içindeki proteinler, lipitler, yağlar ve nükleik asitlerde hasara neden olurlar (Flikweet vd., 1974; Rafter, 1982). Oksidatif stresin Parkinson ve Alzhemier gibi nörodejeneratif, kanser, kalp yetmezliği, damar tıkanması vs. gibi hastalıkların oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir (Vigouroux, 2004; Willcox vd., 2004) ve son yıllarda araştırmaların odağı haline gelmiştir.



Şekil 2. Glutatyon disülfid (GSSG)' in Glutatyona (GSH) indirgenme reaksiyonu

Glutatyon (GSH) en önemli hücre içi tiyoldür, DNA ve protein sentezinde, amino asitlerin taşınımında, hücrelerin korunmasında önemli rol oynarlar (Meister ve Anderson, 1983; Dolphin vd., 1989). GSH, disülfürlerine (GSSG) yükseltgenerek hücreleri oksidatif strese karşı korur (Pullela vd., 2006; Patsoukis ve Georgiou, 2004; Asmis vd., 2005; Patsoukis ve Georgiou, 2005). Tiyol ve disülfürler arasındaki oran oksidatif stressin göstergesi olarak kullanılmaktadır (Pullela vd., 2006; Hochgrafe vd., 2005). Hücreyi

oksidatif strese karşı korumak için GSH/GSSG oranı insan eritrositlerinde (500:1) ve yarı ömrü 4 gündür. Hücre içindeki GSH seviyesi iki kimyasal yolla muhafaza edilir: (a) GSSG' nin indirgenmesi ile GSH sentezi (b) GSH' ın amino asitlerinden biyosentezi GSSG'nin indirgenmesi için NADPH ve Glutasyon redüktaz (GR) enzimi gerekir. Bu tepkimede NADPH elektron verici olarak rol oynar (Henderson vd., 1987; Fairlamb vd., 1985).

Glutasyon Redüktaz (GR), flavin adenin dinükleotit (FAD)- içeren aktif sitesinde redoks-aktif disülfür bulunan enzimdir, GSSG' nin GSH' a indirgenmesini katalizler ve indirgen olarak NADPH kullanır.

GR inhibitörleri, oksidatif stres ve bununla ilgili hastalıkların araştırılmasında kullanılmaktadırlar. Sıtma tedavisinde GSH/GSSG oranı muhafaza etmek kritik ve hayatidir. Bu nedenle GR inhibitörleri sıtma hastalığının tedavisinde kullanılırlar (Davioud vd., 2001; Bauer vd., 2006; Becker vd., 2003; Biot vd., 2003). GR inhibitörleri oksidatif stresi artırarak tümörlerin çoğalmasını engeller. GSSG birikmesi DNA sentezini inhibe edip, hücre fonksiyonlarını bozduğu için GR inhibitorleri kanser ilacı olarak da kullanılırlar (Dolphin vd., 1989; Karplus vd., 1988). Radyoterapi, radikal üreterek kanser hücrelerini öldürür, GSH ise bunları öldürür ve radyoterapiye karşı direnç gelişir. Bu nedenle, GR inhibitörleri oksidatif stresi arttırılarak radyoterapiye karşı kanser hücrelerinin duyarlılığı arttırılır, bu nedenle radyoterapide duyarlılığı arttırma ajanı olarak kullanılmaktadırlar.

N,N-Bis(2-kloroetil)-N-nitrosoüre (BCNU) yaygın olarak kullanılan tersinmez GR inhibitörüdür (Karplus vd., 1988). Sarımsaktan çıkartılan doğal ürün Adojen tersinmez GR inhibitörüdür, ancak IC₅₀ değeri yüksektir (Gallwitz vd., 1999). Metilen mavisi tersinir, yarışmasız GR inhibitörüdür (Gallwitz vd., 1999; Farber vd., 1998). Son yıllarda geliştirilen en etkin GR inhibitörlerinden biri "altın-fosfol" kompleksidir, insan GR sine karşı IC₅₀ değeri 1 nM' dir.

Ditiyokarbamat tetrametiltiuram disülfür'ün tersinmez GR inhibitörü olduğu iddia edilmektedir (Elskens vd., 1995). Literatürde ayrıca Ferroquin analogları (Natascha vd., 2009; Margaret vd., 2008), S-nitrosoglutasyon (Becker ve Schirmer, 1995), arsenik içeren bileşikler (Cunningham vd., 1994; Styblo vd., 1997; Styblo ve Thomas,1995), 2,4-dihidroksibenzilamin (FitzGerald vd., 1991), merkaptürik asit konjugatları Guan vd., 2002) ve dinitrosil-demir-ditiyolat (Matthias vd, 1997) bileşiklerinin GR inhibitörü oldukları rapor edilmektedir.

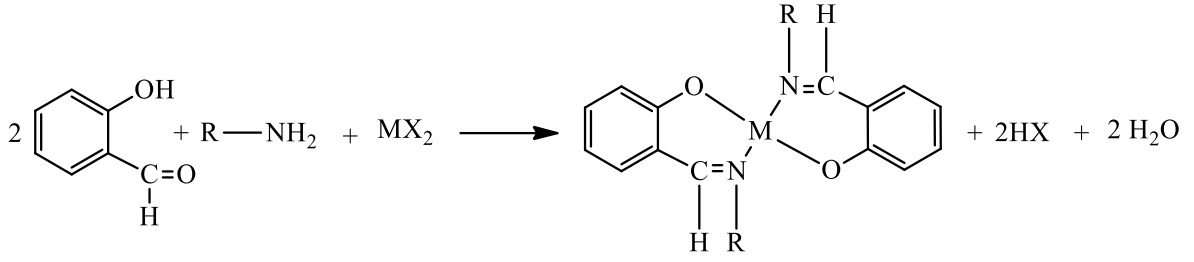
Literatürde, bitkilerdeki GR enzimine etki eden faktörlere (Mg azalması, yüksek ışık şiddeti, Cd fazlalığı gibi) ait çalışmalar mevcuttur (Cakmak ve Marschner, 1992; Çelik ve Atak, 2012; Yannarelli ve Fernandez-Alvarez, 2007; Ding vd., 2009), ancak GR inhibitörü olarak etki eden herbisitlere ait çalışmalar çok azdır (Zhang vd., 1997). Bakır, fotosentetik organizmaların (siyanobakteriler, algler ve bitkiler gibi) metabolik tepkimelerinde önemli rol oynar (Yruela, 2005).

2012 yılında yapılan bir çalışmada metalik bakırın bitkide glutasyonun SH grubu ile etkileşime girdiği ve toksik etkisinin tespit edildiği rapor edilmiştir (Chena vd., 2012).

Cu metali hücrede Cu(II) kationuna yükseltgenmekte ve GSH ile kompleks oluşturarak hücre içindeki GSH/GSSG oranını düşürmekte ve hücreye zarar vermektedir. Bakırın insan glutasyon redüktaz enzimine de etki ettiği bilinmektedir (Flikweet vd., 1974; Rafter, 1982). Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri sentez kimyası ve farmasetik kimyanın araştırdığı önemli konulardan biridir (Kumar vd., 2009; Sadimenko, 2012).

1.2. Schiff Bazları ve Özellikleri

Karbonil bileşiklerinin uygun reaksiyon şartlarında primer aminler ile kondenzasyonu sonucu oluşan ve yapılarında $-C=N$ çift bağı içeren bileşikler Schiff bazları olarak adlandırılır. İlk defa 1860 yılında Alman kimyacı H. Schiff tarafından elde edilmiştir (Schiff, 1869). Bu nedenle Schiff'e adfen Schiff bazları olarak adlandırılırlar (Gündüz, 1994). Bu bileşiklerin özellikleri metal iyonlarına karşı seçici davranmasıdır. İçerdiği aktif uçlardan metale elektron vererek kompleks oluşturmaktadırlar. Ligandlar sayıca çok olmasına rağmen, metal ile bağ oluşturabilen donör atomların sayısı azdır. Bunların en çok bilinenleri ve geniş ölçüde üzerinde çalışılanlar N, O ve S' dür. Schiff bazları iyi bir azot donör ligandı olarak da bilinmektedir. Bu ligandlar metal iyonuna bir veya daha çok elektron çifti verebilmektedir. 80'li yıllara kadar çok çekirdekli komplekslerin yapısı hakkında fazlaca bilgi mevcut değilken, bu yıllardan sonra gelişen X-ışını difraktometreleri sayesinde daha açıklayıcı bilgiler elde edilebilmiştir. (Kurtaran, 2002). Bu bileşiklerin metal kompleksleri ilk kez Schiff tarafından salisilaldehitin alifatik primer aminlerle alkollü ortamda sodyum hidroksit eşliğinde geçiş metalleriyle geri soğutucu altında ısıtılması sonucu elde edilmiştir.



Şekil 3. Schiff tarafından sentezlenen Schiff bazı oluşum reaksiyonu

1.3. Schiff Bazlarının Sentezi ve Oluşum Mekanizmaları

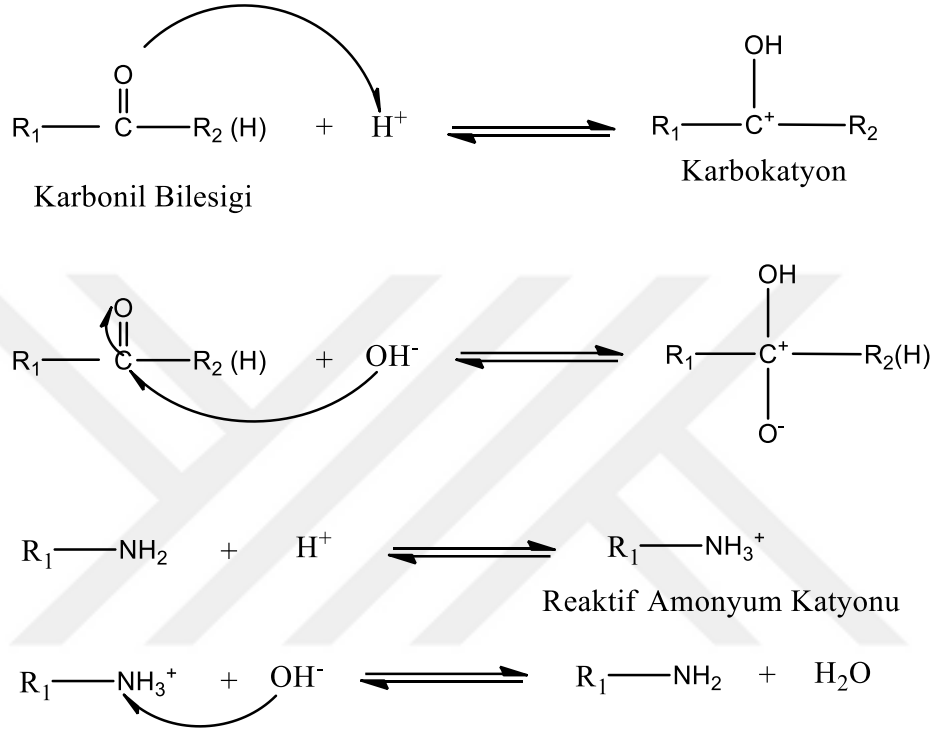
Schiff bazları $R_2C=NR_2$ genel yapısına sahiptirler. Aril süstitüenti içeren Schiff bazları, imin bağının halka konjugasyonu sayesinde elektron verici özelliğinden dolayı daha kararlı ve kolay sentezlenebilirken, alkil süstitüenti içerenler nispeten daha kararsız, uzun sürede sentezlenmekte ve polimerleşirler. Aldehitlerde kondenzasyon tepkimesi daha hızlı gerçekleşir. Bunun nedeni, aldehitlerde karbonil karbonunun siterik olarak ketonlara göre daha az engellenmiş olmasıdır. Ayrıca ketonlarda, karbonil karbonuna bağlı olan R grubu elektron vererek karbonil karbonunun elektrofilik karakterini dolayısıyla reaksiyon eğilimini azaltır ve reaksiyonun daha yavaş gerçekleşmesine sebep olur (Demir, 2013). Reaksiyon iki yönlüdür ve denge genel olarak hızla gerçekleşir. Bu mekanizmaya göre reaksiyon sonucu bir mol su oluşmaktadır ve ortamda bulunan su reaksiyonun yönünü sola kaydırır. Schiff bazlarının kompleks oluşturabilme yeteneği imin bağındaki azot atomunun ortaklanmamış elektronlarına bağlıdır. Ayrıca azometin grubuna mümkün olduğu kadar yakın ve yer değiştirebilir hidrojen atomuna sahip ikinci bir fonksiyonel grubun (genellikle hidroksil grubu) bulunması gerekir. Bu durum, hidrojen atomunun uzaklaştırılmasını sağlayarak kompleksleşmeye yardım etmekte ve kompleksin kararlılığını arttırmaktadır (Patai, 1970).

Schiff bazlarının oluşum mekanizması iki basamaklı olup 1. basamakta nükleofilik özelliğe sahip olan amin karbonil grubuna katılır. Daha sonra azot bir proton kaybederek oksijene bir proton bağlanır. 2. basamakta ise hidroksil grubu hidrojenlenerek H_2O olarak ayrılır.

Schiff bazının oluşumu pH'a bağımlı bir tepkimedir. Düşük pH'larda (<3) aminin tuzu oluşacağından serbest amin derişimi azalır ve hızlı olan katılma basamağı yavaşlayarak tepkime mekanizmasında hızı belirleyen basamak olur. Asitliğin azalması durumunda ise 1. basamak daha hızlı, 2. basamak daha yavaş gerçekleşir. En uygun pH, bu

iki aşırı ucun arasındaki pH'tır (~5). Bu pH hem nükleofilik katılma tepkimesini başlatmak hem de yeterli hızda ayrılmayı gerçekleştirmek için uygundur (Sürücüoğlu, 2008).

Asidik ortamda elektrofilik gücün azalır, nükleofilik gücün artar. Bazık ortamda ise elektrofilik gücün azalır, nükleofilik gücün artar.



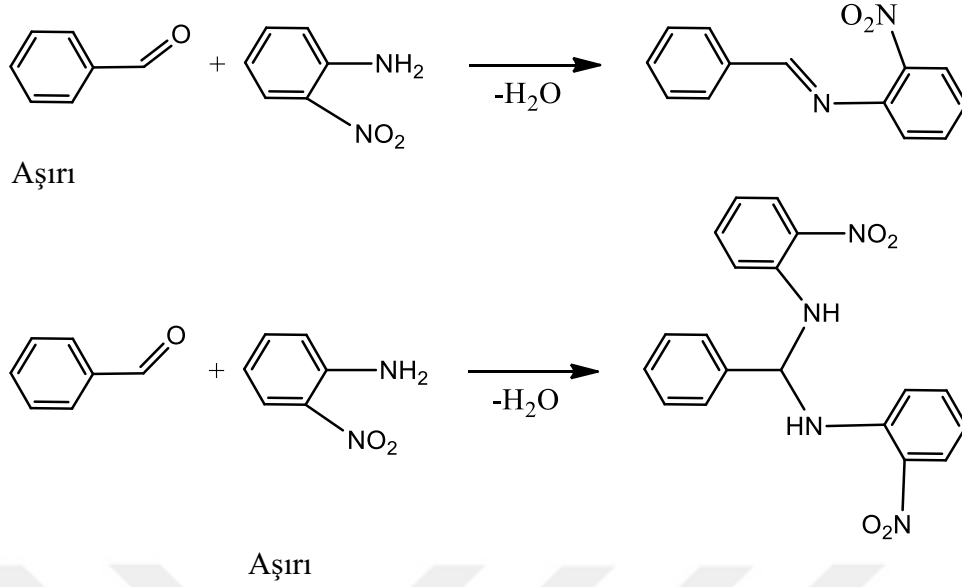
Şekil 4. Schiff bazı oluşumunda asidik (a) ve bazık (b) ortam pH 'ının etkisi

Asidin kondenzasyon hızlarına etkisi, mekanizma hakkında önemli bilgiler verir. Genel olarak kondenzasyon, hidroliz ve aldol kondenzasyonundan kaçınmak için orta bazık çözeltilerde gerçekleştirilir. Orta derecede asidik çözeltilerde hem hidroliz hem de kondenzasyon hızı asiditenin artmasıyla artar. Schiff bazlarının oluşumunda kuvvetli asitlerden kaçınılmalıdır, zayıf asitler ile olumlu sonuçlar alınabilmektedir (Moffet ve Hoehn, 1947; Grewe vd., 1953).

Karbonil bileşiklerinin NH_3 ile tepkimesinden elde edilen iminler kararlı değildir ve bekletildiğinde polimerleşir. Azot atomunda substituenti bulunmayan küçük molekül ağırlıklı alifatik iminler kolaylıkla polimerleşirler ve bu nedenle bu iminler hakkında çok az bilgi mevcuttur. Aromatik aminler ile aldehytlerin reaksiyonuyla oluşan Schiff bazları yüksek kararlılığa sahiptir. Azot atomunun substitüsyonu Schiff bazlarının kararlılığını önemli oranda artırır. Schiff bazlarındaki imin azotunun bazlığı aldehyt ve amin bileşeninde

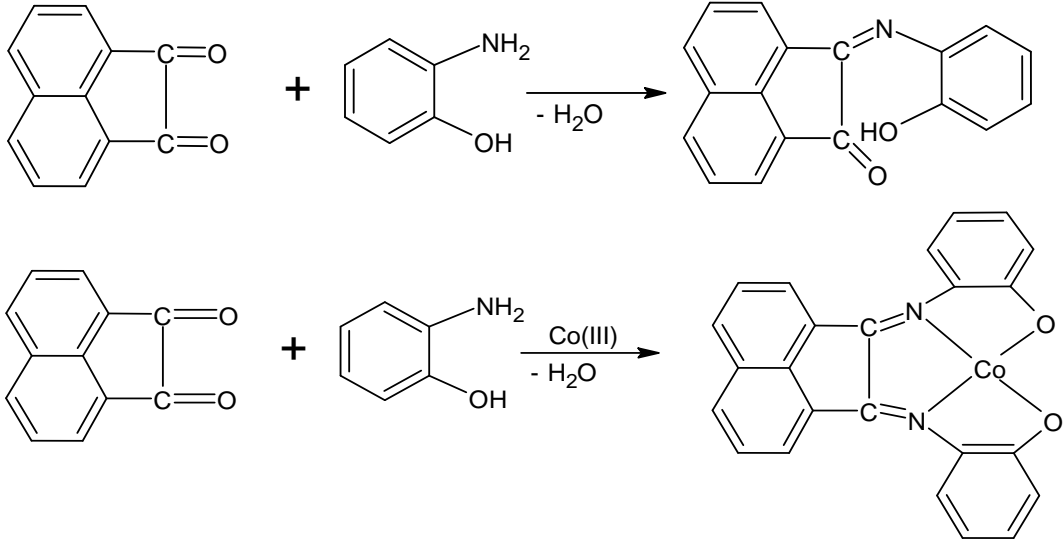
bulunan çeşitli sübstitüentlerin etkisine bağlıdır. İmin oluşumunda aldehitler ketonlara göre daha reaktiftir. Özellikle aromatik ketonlardan Schiff bazlarını elde edebilmek için; yüksek reaksiyon sıcaklığı, katalizör ve uzun reaksiyon süresi gereklidir (Bilman ve Tai, 1958; Patai, 1970). Aromatik aldehitler, aminler ile düşük sıcaklıkta ve uygun çözücü ortamında reaksiyona girerler. Aromatik aldehitler ve ketonlar oldukça kararlı Schiff bazları oluşturabilirler. Aromatik aldehitlerin aromatik aminlerle kondenzasyonunda, aldehitin para pozisyonunda elektron çekici bir sübstitüentin bulunması durumunda reaksiyon hızının arttığı, aminin para pozisyonunda bulunması halinde ise reaksiyon hızının azaldığı belirtilmiştir (Pratt ve Kamet, 1961). Aromatik ketonlardan Schiff bazı elde edilmesinde reaksiyon ortamında oluşan suyun uzaklaştırılması gerekirken, aldehit ve dialkil ketonlardan Schiff bazı sentezinde suyun uzaklaştırılması gerekmemektedir. Aromatik ketiminler hidrolize karşı daha dayanıksızdır (Pratt ve Kamet, 1961). Kondenzasyonlar genellikle su ile azeotropik karışım oluşturabilecek ve destilasyon yoluyla ortamdaki uzaklaştırılabilecek çözücülerde yapılır. α - Pozisyonunda dallanmış olan alifatik aldehitler, aminler ile yüksek verimle ürün oluştururlar. Tersiyer alkil guruplarına sahip aminler ile alifatik aldehitler kondenzasyona daha yatkındırlar. Ancak α -pozisyonunda sübstitüent bulunmayan aldehitler ile aminlerinkatılması çoğu zaman başarıyla sonuçlanmaz. Bu durumda başlangıçta oluşan iminler, daha sonra polimerleşirler.

Aldehit ve aminler çok çeşitli olduğundan çok sayıda Schiff bazı elde edilebilir. Fakat elde edilen her Schiff bazı iyi bir ligand değildir. Schiff bazlarının oluşumunda reaksiyon şartlarının etkisi kadar, kullanılan oranların da önemi vardır. Örneğin o-nitroanilin, aşırı benzaldehit ile reaksiyona sokulursa Schiff bazı oluşurken, aynı reaksiyon o-nitroanilinin aşırısı ile yapıldığında Schiff bazı oluşumu gerçekleşmez (Öztürk, 1998).



Şekil 5. Schiff bazı oluşumunda o-nitroanilin veya benzaldehitin aşırı olduğu reaksiyonlar

Azometin grubunun reaktivitesine etki eden faktörlerden biri indüktif etkidir. Orto ve para sübtitüe diaril ketiminler hidrolize karşı daha dayanıklıdır. Keto–amin halindeki o- ve p- sübtitüe ketiminlerin hidroliz hızının yavaş olması, keto halinin hidrolize dayanıklı olmasından kaynaklanmaktadır. Rezonans oluşturabildikleri için hidrolize karşı dayanıklıdır. Azometin bileşiklerinin hidrolize karşı dayanıklılıklarında sterik etkinin de rolü vardır. Orto pozisyonundaki bir sübtitüent m- ve p- pozisyonlarında buldukları konumlara göre yapıyı hidrolize karşı dayanıklı kılmaktadır. Azometin grubunun içerdiği azotun nükleofil oluşu nedeniyle Schiff bazlarında bir tautomerizm ortaya çıkar. Bu tautomerleşmede bir karbondaki proton diğer karbona aktarılır (Öztürk, 1998). α -diketonlardan Schiff bazlarının elde edilmesi; amin bileşiğinin yapısına, fonksiyonel guruplara ve sterik etkiye de bağlı olduğundan çok daha karmaşıktır (Şekil 6). Bir α -diketon olan asenaftakinon'un metanollü çözeltisinde o-amino fenolle doğrudan reaksiyona sokulduğunda karbonil guruplarından sadece birinin o-amino fenolle azometin bağı oluşturduğunu, aynı reaksiyon Co^{2+} ve UO_2^{2+} iyonları varlığında gerçekleştirildiğinde ise; metal iyonlarının yönlendirici etkisi nedeniyle, asenaftakinonda ki her iki karbonil grubunun azometin bağına dönüştüğü rapor edilmiştir (Bıçak, 1980).



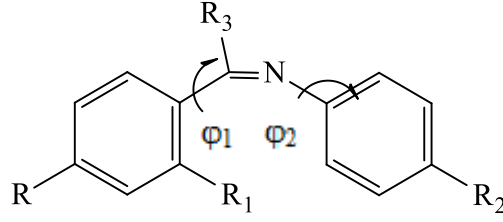
Şekil 6. α -diketon ile o-amino fenolün metalli ortamda oluşturduğu Schiff bazı

1.4. Schiff Bazlarının Fiziksel Özellikleri

Schiff bazları genellikle renkli katılardır. Kesin erime noktalarına sahiptirler ve bu özelliklerinden yararlanılarak karbonil bileşiklerinin tanınmasında ve metal tayininde kullanılmaktadırlar (Yazıcı ve Karabağ, 1988). Formaldimin ($\text{CH}_2=\text{NH}$) elde etmek için yapılan tüm reaksiyonlar aromatik heksametilentetramin bileşiğini oluşturmuştur, bu nedenle kaynaklarda formaldiminle ilgili bilgiye rastlanmamıştır. Asetaldimin ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{NH}$) sıvı olarak elde edilmiştir fakat yüksek sıcaklıklarda katı trimer'e dönüştüğünden kaynama noktası tayin edilememiştir. Benzofenon imin ($\text{Ph}_2\text{C}=\text{NH}$) kararlı bir yapıya sahip iken, benzaldimin ($\text{PhCH}=\text{NH}$) kararsız yağımsı bir bileşiktir.

1.5. Schiff Bazlarının Stereokimyası

Schiff bazları kuvvetli ligand olmakla beraber çözücünün polarlığına bağlı olarak proton tautomerizasyonuna maruz kalabilmekte ve aynı zamanda cis- trans- izomerleri halinde bulunabilmektedirler. Schiff bazlarının yapılarını, tautomerik transformasyonlar ve farklı tiplerde oluşan hidrojen bağları belirlemektedir. Schiff bazlarının kararlılığı yönünden tercih edilen konformasyonu düzlemsel olmayan yapıdır (Şekil 7). Bu konformasyon kuantum mekaniği hesaplamaları ile doğrulanmıştır.



($R_1, R_2 = H, NO_2, CN, N(CH_3)_2, OCF_3$; $R_2 = H, OH$; $R_3 = H, Alk, Ar$)

Şekil 7. Schiff bazlarının tercih edilen konformasyonu

Sterik ve elektronik etkilerin toplamı ile Schiff bazlarının düzlemsel olmayan yapıları hesaplanabilmektedir. Örneğin amin tarafındaki R_2 grubu elektron çekici bir grup ise φ_2 açısı büyümekte, elektron verici ise φ_2 açısı küçülmektedir. o-hidroksi süstitüe olanlarda OH grubunun, molekülün konformasyonuna etkisi azdır. Örneğin; N-fenilbenzaldimin'de ($R=R_1=R_2=R_3=H$) φ_2 açısı 55.2° iken, N-fenilsalisilaldimin de ($R=R_2=R_3=H, R_1=OH$) açı 49° olarak bulunmuştur. Bu açı katı halde ve çözeltide pek değişmemektedir. (Küçükdumlu, 2010)

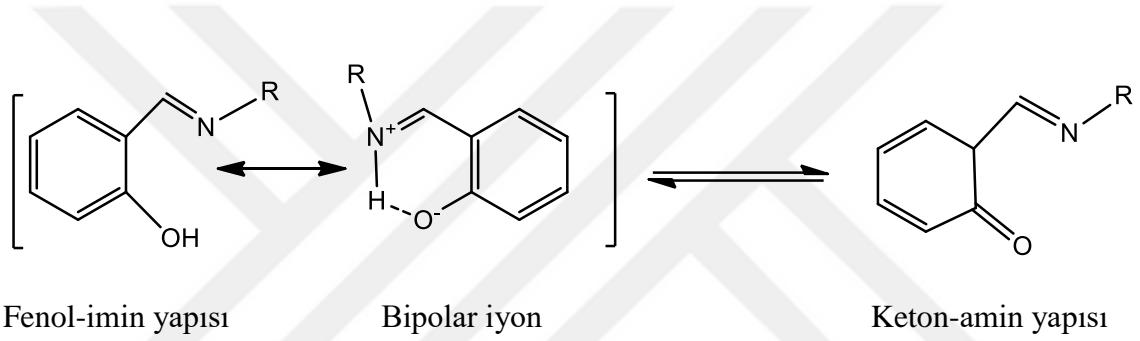
C=N bağı etrafındaki dönmenin C=C bağına göre kolay olması stereoizomerlerinin birbirine dönüşebilmesini sağlar. Bunun nedeni ise; karbon atomuna göre daha elektronegatif olan azot atomunun, azometin bağında bir polarizasyona yol açmasıdır. Eğer azometin grubundaki azot atomunda elektron verici bir grup var ise elektronegatif grubun azot atomunun negatif yüklerini karbona doğru itmesi, polarizasyonun azalmasına ve kovalent çift bağı karakterinin artmasına neden olur. Sonuç olarak, azot atomunda elektronegatif bir grubun bulunması, azometin bağı (C=N) etrafındaki dönmeyi zorlaştırır (Bıçak, 1980).

Salisilaldehit ve türevlerinin primer aminlerle kondenzasyonu ile oluşan Schiff bazları farklı tautomerik yapılar meydana getirmektedir. Pridoksal ve salisilaldehit ile yapılan çalışmalarda, Schiff bazlarının ketoamin ve enolimin formlarının bulunduğu ifade edilmiştir (Metzler ve Christen, 1985). Basit aldehit ve ketonların çoğu öncelikle keto formunda bulunmaktadır.

2-Hidroksi-1-naftaldehit ile bazı aromatik ve alifatik aminlerden (amonyak, metilamin ve fenilamin) hazırlanan Schiff bazları ile yapılan çalışmalarda; kloroform gibi polar çözücülerde keto formun, apolar çözücülerde ise enol formun baskın olduğu gözlenmiştir (Dudek ve Dudek, 1964; Dudek ve Dudek, 1966). Polar çözücüde keto formun baskın olduğu, UV-Vis spetrumunda 400 nm 'den büyük dalga boyunda yeni bir

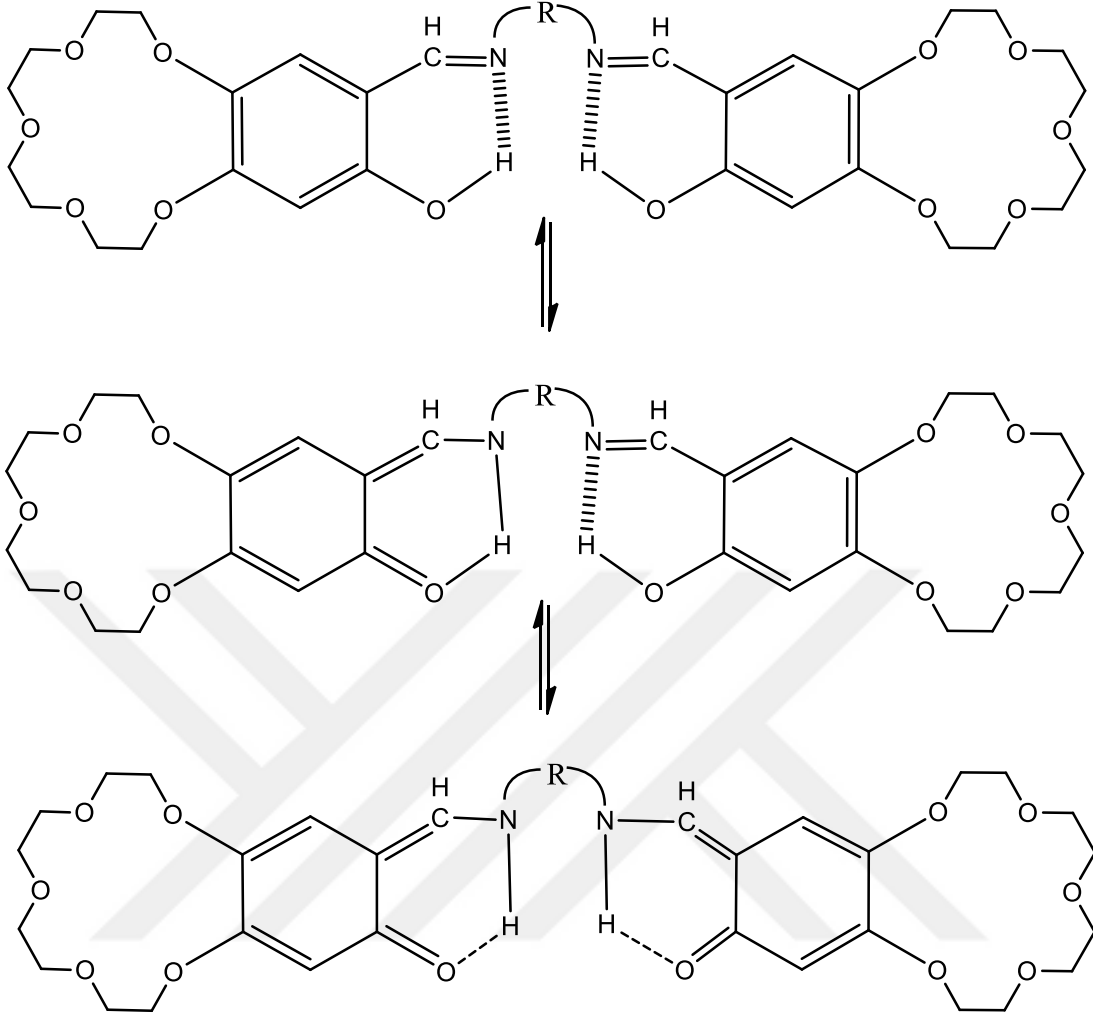
absorpsiyon bandının oluşması ile de gözlenmiştir. (Salman vd., 1990; Dudek ve Dudek, 1966).

1-(N-fenilformimid ol)-2-naftol bileşiğinin mutlak alkolde alınan UV-Vis spektrumunda 430-480 nm arasında absorpsiyon bandı gözlenmiş, sikloheksanda alınan UV-Vis spektrumunda ise; aynı bölgedeki absorpsiyon bandının kaybolduğu ve 350-400 nm arasında yeni bir absorpsiyon bandının oluştuğu gözlenmiştir (Dudek ve Dudek, 1966). Spetrofotometrik olarak yapılan çalışmalarda, ketoamin ve enolimin türleri yüzdesinin çözücü polaritesine bağlı olarak değiştiği ve düşük polaritedeki çözücülerde enoliminin tautomerisinin daha fazla bulunduğu ispatlanmıştır. Su ve dimetilformamid gibi daha yüksek dielektrik sabitine sahip çözücülerde ise ketoamin türleri baskındır (Yılmaz, 2000).



Şekil 8. Schiff bazlarında fenol-imin ve keton-amin tautomeri yapıları

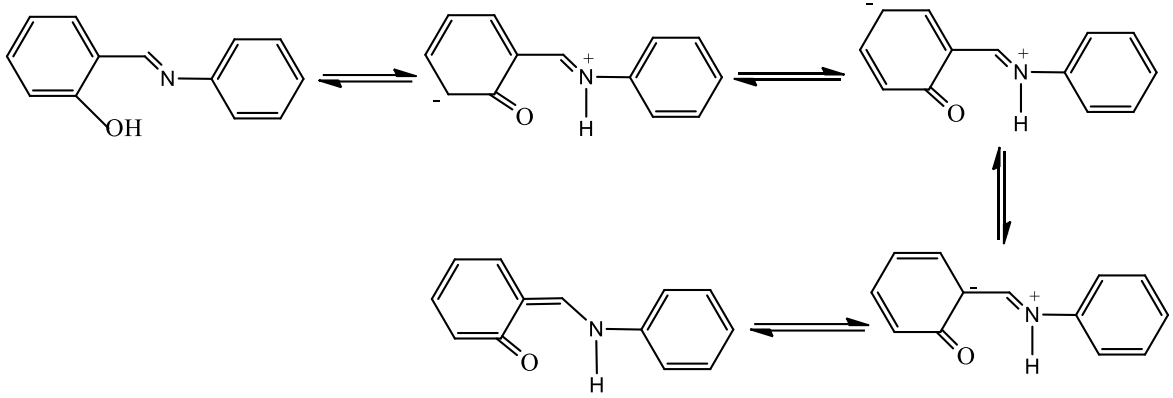
Orto hidroksi grup içeren aldehytlerden elde edilen Schiff bazlarında fenol-imin ve keton-amin olmak üzere iki tip tautomeri mevcuttur. Bu iki tautomerik yapının varlığı ^{13}C -NMR, ^1H -NMR, UV-Vis gibi spektroskopik yöntemleri ve X-ışınları kristalografi yöntemi ile belirlenmiştir. OH grubuna sahip, taç eter içeren Schiff bazlarında fenol-imin, ketoamin tautomerisi incelenmiş ve baskın olan formun fenol-imin olduğu tespit edilmiştir (Şekil 9) (Havyalı vd., 1999).



Şekil 9. Crown eter içeren ve orto-OH grubuna sahip Schiff bazlarında fenolimin keto-amin tautomer dengesi

Çözeltilerdeki tautomerizm çözücü polaritesine ve hidrojen bağı yapma kabiliyetine bağlıdır. Örneğin etanolde keto-amin tautomer oranı, DMSO, CHCl_3 ve C_6H_6 gibi çözeltilerdeki orandan daha fazladır. Buda etanolün diğer çözücülere göre daha fazla hidrojen bağı yapabilme kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Çözelti polaritesinin azalmasıyla keto-amin konsantrasyonu da azalmaktadır ($\text{EtOH} > \text{CHCl}_3 > \text{C}_6\text{H}_6$).

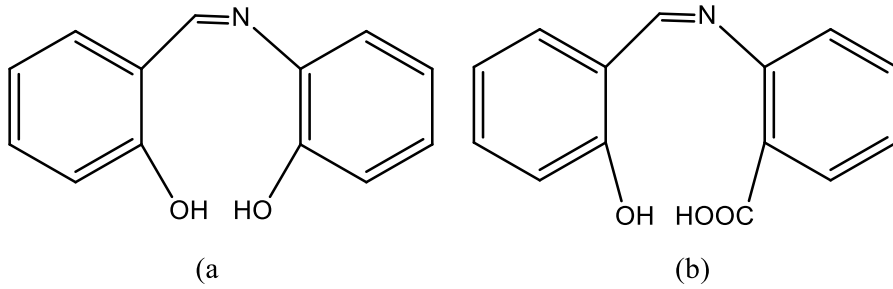
o-Hidroksi Schiff bazlarının fenol halkasındaki süstitüentler hidrojen bağının kuvvetini etkilediği gibi tautomerik dengenin de değişmesine neden olmaktadır (Şekil 10). OH grubuna göre o- ve p- pozisyonunda elektron çekici grupların varlığı asitliğinin artmasını sağlar, keto yapısını rezonans ve indüktif etkiyle kararlı halde tutabildiği için, hidrojenin azot atomuna göçmesine neden olur. Böyle bir proton transferi keto tautomer oranını artırmaktadır (Küçükdumlu, 2010).



Şekil 10. Schiff bazlarında oluşan rezonans yapılar

1.6. Schiff Bazları ile Koordine Kovalent Bağ Oluşumu

C=N grubunun karakteristik özelliği kompleks oluşumunda önemli rol oynamasıdır. Aromatik aldehytlerin orto konumunda asidik grupların varlığı koordinasyon bileşimini kararlı kılmaktadır. Aromatik monoaminlerde, orto konumunda asidik protona sahip gruplar mevcut ise, metale bağlı olarak su molekülü veya diğer iyonların katılması ile nötral kompleksler elde edilebilir. Şekil 11'deki *o*-aminofenol (a) veya *o*-aminobenzoik asit (b) kullanılarak oluşturulan kompleksler örnek olarak gösterilebilir.



Şekil 11. Schiff bazlarının *o*-aminofenol ve *o*-aminobenzoik asit ile eldesi

1.7. Schiff Bazlarının Spektroskopik Özellikleri

¹H-NMR çalışmaları, imin ve bağlı gruplara ait kimyasal kayma değerlerinin tespitine yöneliktir. İmin protonuna ait pik düşük alanda singlet olarak gözlenir ve kimyasal kayma değeri bağlı aromatik gruplardan daha yüksektir. Azometin grubuna bağlı olan proton genellikle 8 ile 9 ppm aralığında gözlenir. Jeong ve arkadaşları sentezledikleri 1,2-bis(naftilidenimino) etan Schiff bazına ait ¹H-NMR spektrumunda imin protonunu 9.16 ppm'de, ¹³C-NMR spektrumunda imin karbonunu 177.6 ppm'de tespit etmişlerdir (Jeong, 1996). Ayrıca Schiff bazlarında donör grup olarak yer alan -OH ve -SH gibi grupların pikleri de oldukça önemlidir. İmin grubunun azot atomu üzerinden koordinasyon gerçekleşmiş olsa bile, azometin protonuna ait pikin yeri neredeyse hiç değişmemekte veya yüksek kimyasal kayma değerine doğru hareket etmektedir. Koordinasyon oksijen atomu üzerinden gerçekleşmiş ve -OH grubuna ait hidrojen atomu ortamdaki ayrılmış ise oluşan kompleksin ¹H-NMR spektrumunda ligandan farklı olarak bu pike rastlanmayacaktır. Schiff bazlarının ligand spektrumu ile kompleks spektrumu karşılaştırılırken, -OH, -SH gibi donör grupların piklerinin kaybolması kompleks oluşumunun ispatıdır (Yardan, 2010).

¹³C-NMR spektroskopisinde kimyasal kaymayı etkileyen temel faktörlerden biri karbon atomunun sahip olduğu hibritleşme türüdür. Hibritleşmeye göre kimyasal kayma değerlerinin sıralaması $\delta_{sp^2} > \delta_{sp} > \delta_{sp^3}$ şeklindedir. Genel olarak sp^3 hibriti yapmış karbon atomları (-10) ile (70) ppm'değerinde rezonans olurken, sp karbon atomları daha dar bölgede (70–90) ppm'değerleri arasında uyarılırlar. sp^2 karbon atomlarının kimyasal kayma değerlerinde, olefinik karbonlar, karbonil karbonları ve imin karbonlarının kimyasal kayma değerlerinin farklı aralıklarda olduğu görülmektedir. Olefinik karbonlar (100–150) ppm'değerleri arasında uyarılır iken, karbonil ve imin karbonları oldukça geniş bir bölgede (160–210 ppm) uyarılmaktadır. ¹³C-NMR spektroskopisinde, elektronik etkiler olarak bilinen; indüktif, mezomerik ve sterik etkinin de önemli bir rolü vardır (Balci, 2004).

Schiff bazlarının IR spektrumları incelendiğinde, başlangıç maddeleri olan aldehit ya da ketona ait karbonil (C=O) frekanslarının kaybolup, yerine imin (C=N-) gerilim frekanslarının gözlenmesi reaksiyonun tamamlandığının göstergesidir. Infrared spektrumunda; konjuge olmamış, asiklik ve karbonil yanında elektronegatif atom bulundurmeyen aldehit ve ketonlara ait karbonil (C=O) titreşim bantları 1710-1720 cm^{-1} bölgesinde gözlenir. Ancak karbonil grubunun halkaya, çift bağa veya üçlü bağa konjuge olması frekansı yaklaşık olarak 30 cm^{-1} kadar düşük frekansa kaydırır. Aldehit veya

ketonların α -karbonuna bağı oksijen ve halojen, frekansı 20 cm^{-1} kadar yüksek frekansa kaydırır. Yalnız bu etki molekülün konformasyonuna bağı olduğundan bu bileşikler, normal ya da yüksek frekansta veya her iki yerde birden band verirler (Erdik, 1998).

Hidrojen bağıının oluşması, O-H ve N-H titreşim bantlarını düşük frekansa kaydırıldığı gibi, bu gruplara komşu bağılara ait titreşim bantlarını da düşük frekansa kaydırır. Bu etki özellikle O-H grubunun C=O grubuna bağı olması durumunda gözlenir ve C=O titreşim frekansı $10\text{-}50 \text{ cm}^{-1}$ azalır ve bandın genişliği artar (Erdik, 1998).

Tablo 1. İmin gruplarının IR titreşim frekansları

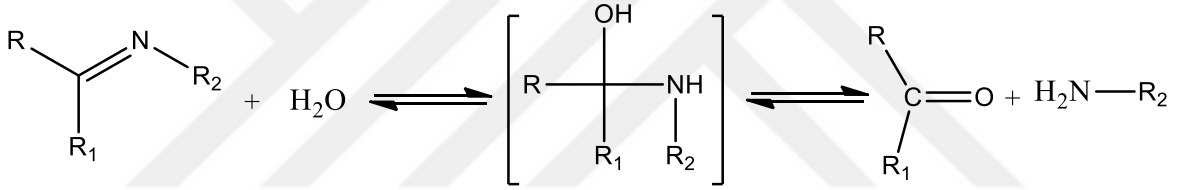
İmin Grubu	Frekans, cm^{-1}	Yorumlama
R-C=N-H	3400-3000 1590-1500	N-H gerilmesi N-H düzlem içi açı bükülmesi
R-C=N-	1670	C=N gerilmesi
Ar-C=N-	1640	C=N gerilmesi
R-C=N- (Konjuge)	1620	C=N gerilmesi

Tablo 1'de yer alan C=N gerilme frekansları, C=C gerilmesine yakın olduğu için belirtilmesi zordur (Erdik, 1998). Schiff bazlarında kompleks oluşumu ile ortaya çıkan titreşimlerin, azometin grubundaki azot atomu ile metal arasındaki bağı ait titreşim piki olduğu, Schiff bazı metal komplekslerinde meydana gelen metal oksijen bağına ait titreşim piklerinin her zaman gözlenemediği bilinmektedir. Schiff bazlarının yapısındaki -N=C- grubunun düzlem içi titreşimlerinden ileri gelen absorpsiyonlar çevresindeki elektronik değişikliklere karşı çok duyarlıdır. Komplekslerde metalin azometin azotuna bağlanması ile donör atom üzerindeki elektron yoğunluğunun azalması çifte bağı zayıflatır ve $\nu(\text{C=N})$ titreşimini düşük frekansa kaydırır. UV-Vis spektrumunda -C=N sistemi zayıf bir kromofordur. Fenil gruplarıyla konjugasyon absorpsiyonu görünür bölgeye kaydırır. Aromatik aldehit ve ketonların anilleri genellikle sarıdır. Schiff bazlarının UV-Vis

spektrumları incelendiğinde 210-400 nm arasında iki pik verdiği gözlenir (Küçükdumlu, 2010).

1.8. Schiff Bazlarının Hidrolizi

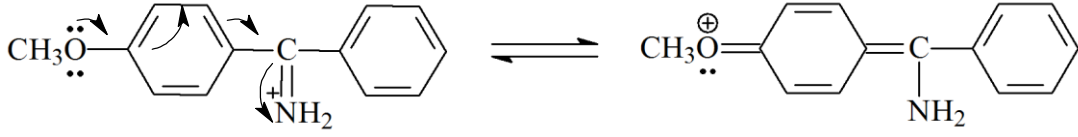
Schiff bazı sentezinde, karbonil bileşikleri ve aminlerin reaksiyonunun tüm basamaklarının tersinir olduğu bilinmektedir. Bu durumun bir sonucu olarak, Schiff bazlarının hidroliziyle başlangıç maddelerinin elde etmek mümkündür. Hidroliz gerçekleşirken ilk basamakta ara ürün olan karbinolamin oluşur ve ikinci basamakta karbinolamin parçalanarak reaksiyon ürünleri olan aldehit veya keton ile amini meydana getirir. Hidroliz reaksiyonlarının genellikle asit katalizörlüğünde gerçekleştiği söylenebilir (Kirk ve Othmer, 1954).



Şekil 12. Schiff bazlarının hidroliziyle başlangıç maddelerinin eldesi

Azot atomunda hidroksil grubu taşıyan oksimler ile -NH gurubu taşıyan fenilhidrazon ve semikarbazonlar, azot atomunda alkil veya aril sübstitüent taşıyan Schiff bazlarına göre hidrolize çok daha dayanıklıdır. Azot atomunda elektronegatif bir sübstitüent bulunduran aminler kullanıldığında, hidroliz gerçekleşmeyeceği için iminler yüksek verimle elde edilir ve bu durum, oluşan iminlerin termodinamik kararlılıklarını hissedilir derecede artırır.

Konjugasyonun azometin bağının termodinamik kararlılığını artırması nedeniyle alkil aril ketiminler, alifatik ketiminlerden diaril ketiminler de alkil aril ketiminlerden daha karardır. Orto ve para metoksi sübstitüentli diaril-ketiminler de rezonans oluşturabilmelelerinden dolayı oldukça yavaş hidrolize olurlar.

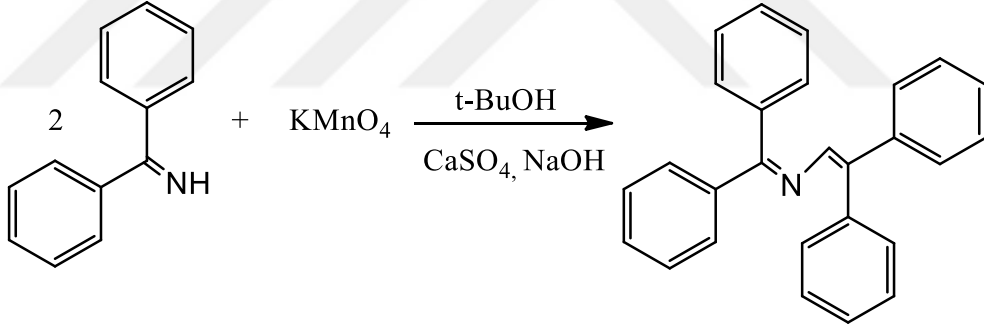


Şekil 13. Orto ve para metoksi sübstitüentli diaril-ketiminlerin rezonans yapıları

Orto pozisyonundaki bir sübstitüent meta ve para pozisyonlarında bulunduğu konumlara göre yapıyı hidrolize karşı daha dayanıklı yapmaktadır.

1.9. Schiff Bazlarının Yükseltgenme Reaksiyonları

Ketiminlerin yükseltgenmesi peroksitler ile gerçekleştirilebilir. Azot atomu substitue olmamış ketiminler, KMnO_4 varlığında azot atomundaki dimerizasyon ile azinlere dönüşebilir (Duman, 2007).

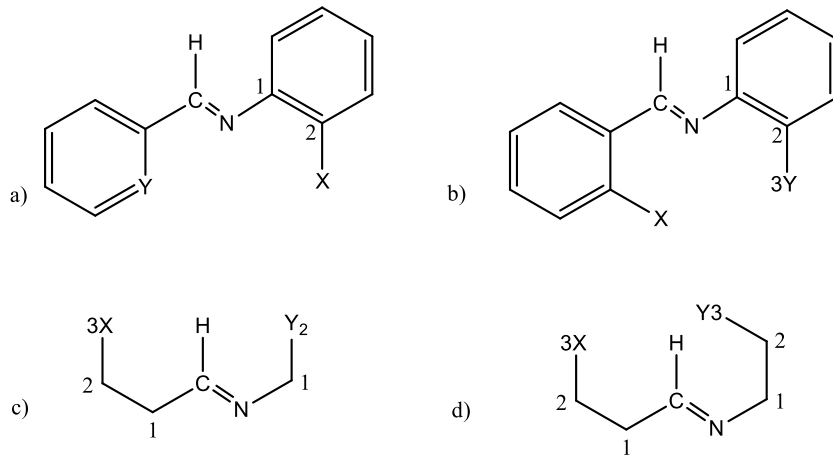


Şekil 14. Ketiminlerin azinlere dönüşüm reaksiyonu

1.10. Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri

Schiff bazları birçok geçiş metali ile kolaylıkla kompleks oluşturabilmeleri, çok dişli yapıda olmaları sebebiyle kimyada tercih edilen ligandlar sınıfındadırlar. Schiff bazı ligandları kompleks oluşumunda metal iyonu ile kazandıkları formal kararlılık sayesinde dikkate değer bir öneme sahiptir. Azot atomunun bulunduğu azometin grubu, hem σ -donör hem de π -akseptör fonksiyonuna sahiptir. Bu durum Schiff bazlarının oluşturduğu metal komplekslerinin yüksek kararlılık göstermelerini sağlar. Schiff bazları beşli veya altılı şelat halkası oluşturabilecek bir yapıya sahip iseler, metal iyonu ile kararlı bileşik yapabilirler. Kompleks oluşumunda kullanılan metal iyonunun; büyüklüğü, yükü ve iyonlaşma gerilimi kompleksin kararlılığını etkilemektedir. Sübstitüentlerin Schiff bazındaki imin azotunun bazlığının değişmesiyle, sübstitüentlere bağlı olarak ligand özelliği de değişir. Bundan dolayı Schiff bazlarının metal komplekslerinin kararlılıkları, yapılarındaki sübstitüentlerden az veya çok etkilenir.

Çok dişli ligant olarak etkili bir şekilde metale bağlanabilmeleri için imin bağına yeterli mesafede bir fonksiyonel grup bulunmalıdır. Şekil 15 (a,b)'de gösterildiği gibi aromatik sübstitüentli Schiff bazlarında imin grubuna aromatik halkada orto pozisyonunda bir fonksiyonel grup, alkil sübstitüentlerde ise Şekil 15 (c,d)'de gösterildiği gibi imin grubuna göre 2 ya da 3 nolu pozisyonunda bir fonksiyonel grup bağlı olması durumunda etkili koordinasyona girebilen kuvvetli ligantlar söz konusu olur (Demir, 2013).



(a,b: Aromatik Schiff bazları; c,d : Alifatik Schiff bazları; X,Y,Z: fonksiyonel gruplar)

Şekil 15. Kuvvetli ligant özelliği gösteren Schiff bazlarında fonksiyonel grup

Schiff bazı metal komplekslerinin sentezinde çok sayıda metod kullanılmasına rağmen, MNO_2 veya MN_4 şeklindeki metal-şelat komplekslerinin sentezinde üç yöntem kullanılmaktadır. Bunlar;

- a) Schiff bazı ile metal tuzunun direkt etkileşmesi
- b) Aldehit, amin ve metal tuzunun template etkisi ile kondenzasyonu
- c) Aldehidato komplekslerinin aminlerle reaksiyonu, şeklinde sıralanabilir.

Ayrıca komplekslerin elektrokimyasal yöntemler kullanılarak, metallerin susuz ortamda anodik yükseltgenmesiyle sentezi de mümkündür (Küçükumlu, 2010). Yöntemlerden en yaygın olanı Schiff bazı ve metal iyonunun uygun çözücü ile geri soğutucu altında reaksiyona sokulmasıdır. Metal olarak genellikle iki değerlikli metal iyonları kullanılmaktadır. Metal asetatlar orta kuvvette zayıf asit tuzu olduklarından ve alkolde çözünebildiklerinden dolayı en uygun reaktantlardır. Ayrıca metal nitrat ve klorürlerin kullanımı da mümkündür. Metal tuzu olarak metal nitrür ve klorürler kullanıldığı takdirde; sentezlenen ligand önce NaOH veya KOH gibi kuvvetli baz ile reaksiyona sokulur, daha sonra metal atomu ile etkileşimi sağlanarak Schiff bazı kompleksi elde edilir. Schiff bazlarının sentezinde çözücü olarak mutlak alkol, aseton, asetonitril, eterler, tetrahidrofuran ve bu çözücülerin karışımları kullanılabilir.

1.11. Schiff Bazlarının Metal Komplekslerinde Donör Atom Etkisi

Schiff bazları, yapılarında bulunan N, S, O gibi donör atomlar vasıtasıyla rahatlıkla kompleks oluşturabilir. Bu donör atomlarının türü ve sayısının, kompleks yapısı ve çeşitliliği üzerine etkisi büyüktür fakat oluşan kompleks sadece donör atomlarına bağlı olarak şekillenmez. Reaksiyona giren ligand, metal tuzu ve metal tuzunun molar oranı gibi etkenler de kompleksin yapısı üzerinde etkilidir (Yardan, 2010). Bulundurdıkları donör atomlarının türüne ve sayısına bağlı olarak karşılaşılan metal komplekslerinin bazıları; N-O, O-N-O, N-N-O, O-N-S, O-N-N-O donör atom sistemine sahip olanlardır.

1.12. Bakır (II) Bileşikleri

Bakır oksijenin varlığında HNO_3 ve H_2SO_4 'te kolayca çözünür (Cotton ve Wilkinson, 1972). Cu(I) bileşikleri katı halde kararlı, çözeltilerinde kararsızdır ve Cu(II) bileşiklerine yükseltgenirler. Cu(II) bileşikleri Cu(II) sülfür hariç genellikle suda çözünürler.

Bakır komplekslerinin koordinasyon sayısı 4, 5 ve 6 olabilmektedir. Bakırın çeşitli ligandlarla yapmış olduğu komplekslerinde sık rastlanan yapı, Jahn-Teller bozunmasına uğramış oktahedral komplekslerdir. Koordinasyon sayısı 5 olan üçgen çift piramit yapısındaki bakır kompleksleri de mevcuttur. Bununla birlikte; Cu(II) kare düzlem veya tetrahedral geometriye sahip kompleksler oluşturabilir. Cu(II)'nin büyük hacimli ligandlarla yaptığı komplekslerde tetrahedral geometri gözlenmiştir. Cu(II), d^9 konfigürasyonuna sahip olduğundan, kompleks her iki durumda da paramanyetiktir. Bu nedenle magnetik süsseptibilite ölçümleri ile geometri kesin olarak belirlenemez (Işıklan, 1997).

Bakır metabolizma için oldukça önemli bir metaldir. Vücudumuzda 100-150 g kadar bakır bulunur. Bunun %10'u karaciğer ve beyinde, geri kalanı ise kandadır. Kanda demir ile beraber hemoglobini meydana getirir. Bakır vücut tarafından oldukça zor emilir ve besinlerdeki bakırın sadece %5'i vücut tarafından alınır. Vücudun günlük bakır ihtiyacı ise 1,5-3 mg arasındadır.

Bakır kompleksleri kanser ve diğer birçok hastalığın tedavisi için umut verici bir potansiyele sahiptir. Eksikliği; kansızlık ve kemiklerde bozuklukla ortaya çıkar, dokularda oksijenlenme bozuklukları ortaya çıkar, büyüme yavaşlar, troid hormonları azalır, kolesterol artışı ile kalp çarpıntılarını ortaya çıkar, sinirlerde iletiler azalır, kan hücreleri etkilendiğinden vücut savunması azalır dolayısıyla hastalıklar daha ağır ve uzun seyredir. Ayrıca halsizlik, ödem oluşur, saç dökülmesi, iştahsızlık, cilt sorunları da bakır eksikliğinde karşılaşılabilecek sorunlardan bazılarıdır. Bakır fazlalığı bakır eksiliğine göre daha çok gözlenir. Vücuttaki bakır fazlalığı; ruhsal sorunlar, hafıza noksanlığı, eklem ağrıları, kekemelik ve çocuklarda hiperaktiflik gibi sebeplerle kendini gösterir (Tezcan ve Tezcan, 2007). Ayrıca, sentetik olarak hazırlanan bakır (II) kompleksleri romatizmal eklem iltihabı olarak bilinen hastalığın tedavisinde de başarılı olmuştur.

Bitki ve hayvanlarda bulunan birçok bakır proteini enzimi izole edilmiştir. Örneğin; bitki ve mikroorganizmalara genişçe dağılmış halde bulunan ve askorbik asidin

oksidasyonunu katalizleyen, askorbik asit oksidaz bunlardan biridir. Salyangoz ve yengeç gibi birçok hayvan, memelilerdeki hemoglobine benzeyen, oksijen taşıyıcı bir bakır proteini bulundurlar. Bilinen bakır proteinleri; ağırlıklı oksidaz ve dönüşümlü oksijen taşıyıcıdır (Cotton ve Wilkinson, 1972).

Bakır (II) şelat oluşturabilme yeteneği ve pozitif redoks potansiyeli sayesinde, biyolojik reaksiyonlara katılım sağlar. Aynı zamanda bakır (II) bir düzineden fazla metalloproteinin aktif merkezini oluşturur (West vd., 1993).

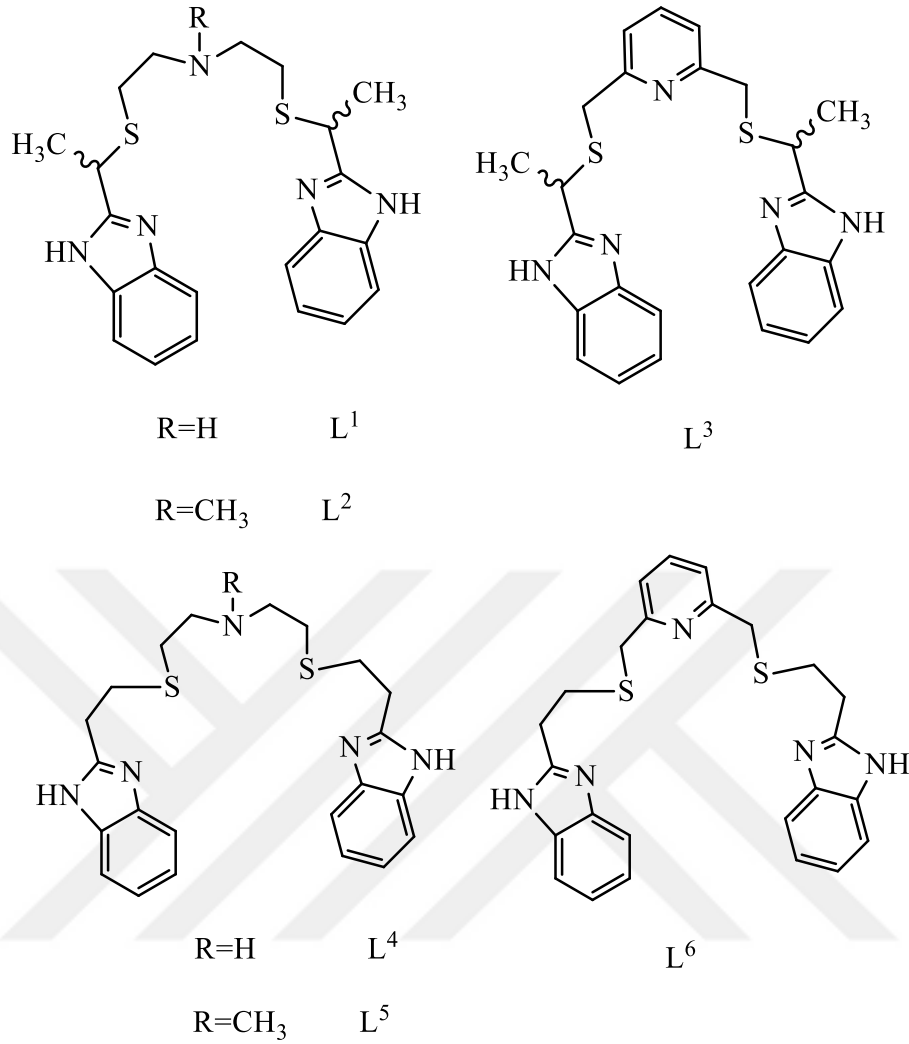
Schiff bazlarından elde edilen bakır komplekslerinin; yapısal zenginliği, elektrokimyasal özellikleri, anti bakteriyel aktivite göstermeleri aynı zamanda bir dizi önemli biyolojik sistem için model oluşturması sebepleri ile son yıllarda önemi oldukça artmıştır. Bakır (II) kompleksleri biyolojik aktivite açısından değerlendirildiğinde, geniş bir yelpazeye sahiptir ve en güçlü antiviral, antitümör ve antienflamatuar ajanlar arasındadır (West vd., 1993).

Tedavi amaçlı kullanılan bakır bileşiklerinin sayısı giderek artmaktadır. Hemosiyanin ve tirozinaz gibi bakır içeren metaloproteinlere benzeyen bakır kompleksi modellerinin hazırlanışı ve özellikleri ile ilgili birçok literatür mevcuttur.

1.13. Literatür Özeti

Schiff-bazlarının bakır kompleksleri üzerine çok fazla çalışma yapılmaktadır, çünkü çeşitli biyolojik sistemlerde katalizör görevi görürler; antitümör, antimikrobiyal, antivirüs v.s. gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir; böcek öldürücü, polimer, boya, bitki büyüme düzenleyici olarak kullanılırlar. Esnek redoks özellikleri, geometrileri ve koordinasyon kimyaları farklı biyolojik özellik göstermelerini sağlar (Katwal, 2013).

Literatürde daha çok N ve O donör atomuna sahip Schiff-bazlı bakır (II) komplekslerinin sentezi ve antikanser özelliklerinin belirlenmesi ile ilgili pek çok çalışma bulunmasına rağmen (Chakraborty vd., 2010; Zheng vd., 2014; Li vd., 2014; Li vd., 2014; Li vd., 2013; Qiao vd., 2011), tioeter grubu içeren Schiff-bazlarının antikanser özelliklerinin incelendiği makale mevcut değildir. Mavi bakır protein aktif merkezine benzer bileşikler sentezlemek için benzimidazol ve tioeter grubu içeren çeşitli Cu(II) kompleksleri sentezlenmiştir (Balamurugan vd., 2004).



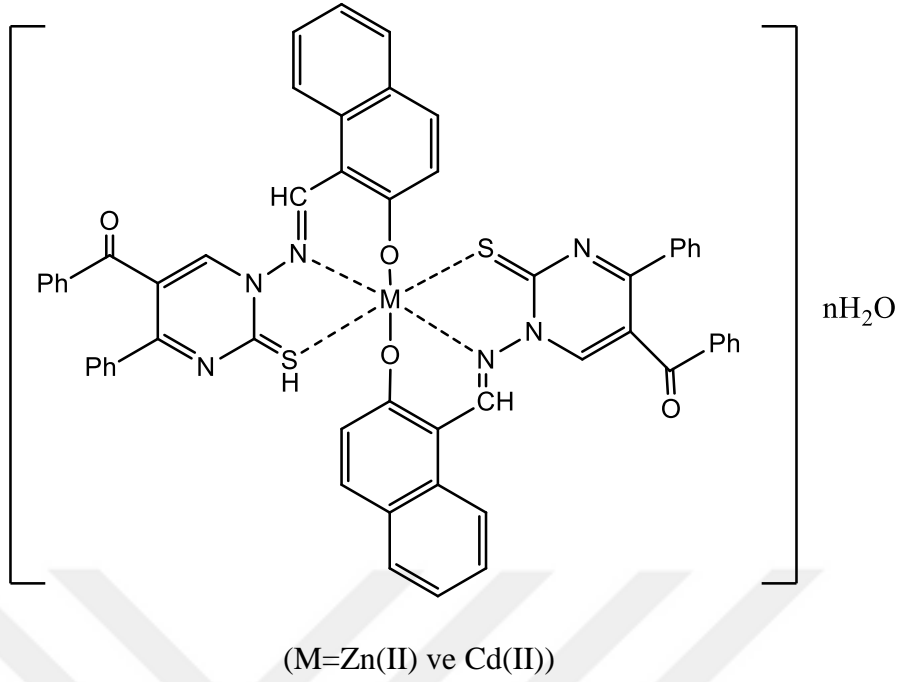
Şekil 16. Bazı tiyoeter grubu içeren Schiff bazları

Literatürde kinonin ve piridin grubu içeren tiyoeterler bakır (II) kompleksleri mevcuttur (Zhang vd., 2011).

Buna karşılık tiyoeter grubu taşıyan Schiff bazları ve bunların Cu(II) komplekslerine ait örnekler literatürde çok azdır (Balamurugan vd., 2006) ve biyolojik aktiviteleri çalışılmamıştır.

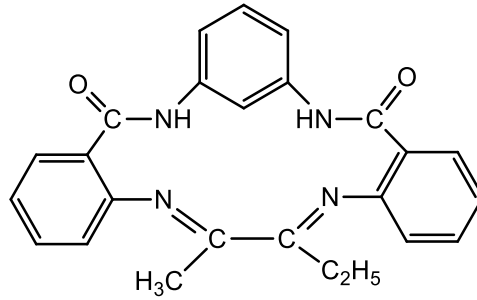
2014 yılında yapılan bir çalışmada ONS seti içeren Cu(II) kompleksleri sentezlenmiş, katalizör etkisi, antifungal ve antibakterial aktiviteleri belirlenmiştir (Kalita vd., 2014).

N-aminopirimidin-2-tio bileşiğinin 2-hidroksinaftaldehit ile reaksiyonu sonucu elde edilen Schiff bazının, Zn(II) ve Cd(II) metal iyonlarıyla tepkimesi sonucu, ONS tipi (Şekil 17) kompleksler sentezlenmiş ve yapıları karakterize edilmiştir (Sönmez vd., 2009).



Şekil 17. ONS donör grupları içeren Schiff bazı metal kompleksleri

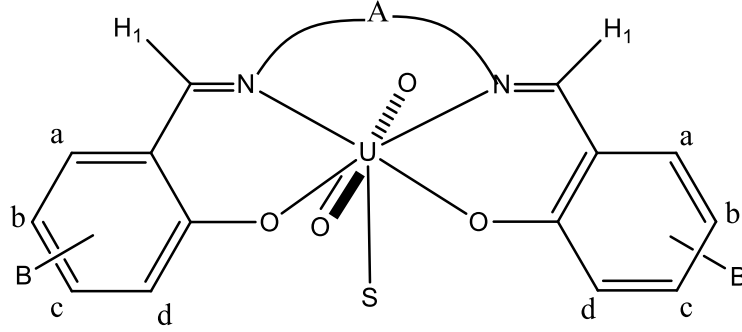
El-Boraey ve El-Din tarafından; 15-üyelik makrosiklik Schiff bazı ligandı, 1,5,8,12-tetraaza-3,4: 9,10-dibenzo-6-etil-7-metil-1,12 (2,6-pirido) siklopentadekan-5,7-dien-2,11-dion sentezlenmiş (Şekil 18) ve bu ligandın mononükleer Co(II), Ni(II), Cu(II), Ru(III) ve Pd(II) kompleksleri elde edilmiştir. (El-Boraey ve El-Din, 2014).



Şekil 18. El-Boraey ve El-Din tarafından sentezlenen makrosiklik Schiff bazı ligandının önerilen yapısı

Bu ligandın ve komplekslerinin, invitro anti-tümör aktivite araştırmaları sonucunda, etkili anti-kanser ajanları olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, komplekslerin serbest liganda göre

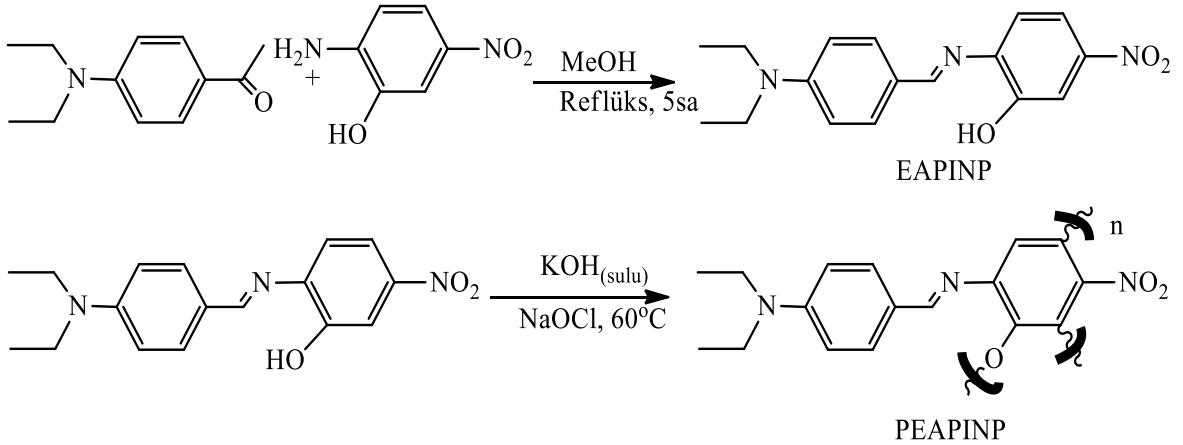
daha aktif olduğu görülmüştür. Bu durum, koordinasyon bileşiklerinde antitümör aktivitesinin arttığı anlamına gelmektedir (El-Boraey ve El-Din, 2014).



Şekil 19. Asadi ve Shorkaei tarafından sentezlenen Schiff bazı uranyum kompleksinin önerilen yapısı

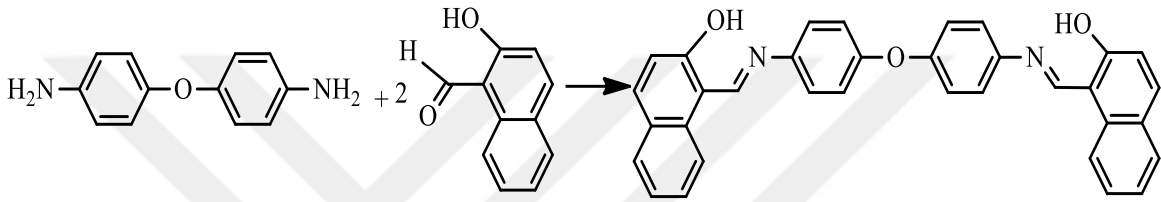
Son yıllarda koordinasyon kimyasında Uranyum'a duyulan ilgi birçok nedenden dolayı artmıştır. Temel nedeni; deniz suyu, yeraltı suyu ve topraktan uranyumun ekstraksiyonu ile nükleer atıkların azaltılmasıdır. Uranyumun ekstraksiyonu için; Schiff bazları, organik fosfor oksitleri ve taç eterler gibi çeşitli ligandlar kullanılmaktadır (Şekil 19) (Asadi ve Shorkaei, 2013).

Asadi ve Shorkaei tarafından, dört dişli salen tipi Schiff bazları ve bunların uranyum kompleksleri sentezlenmiştir (Şekil 19). Salen tipi Schiff bazı ligandları iki oksijen ve iki azot donör grubu içerir. Dört dişli Schiff bazı Uranyum kompleksinin, çözücü molekülünün de yapıya katılmasıyla bozunmuş beşgen bipiramidal geometriye sahip olduğu görülmüştür (Asadi ve Shorkaei, 2013).



Şekil 20. pH sensörü olarak tasarlanan Schiff bazı ve polimerinin sentez şeması

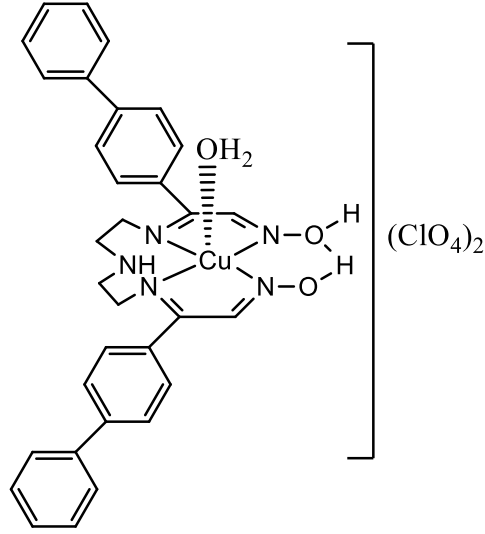
Kaya ve arkadaşları tarafından sentezlenen yeni bir Schiff bazı ile onun polimerinin (Şekil 20) farklı pH aralıklarında spektrofotometrik ve spektrofluorometrik araştırmaları yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda Schiff bazı monomeri ile polimerinin absorpsiyon spektrumlarında farklı pH aralıklarında doğrusal bir değişimin meydana geldiği tespit edilmiştir. Yeni pH sensörü olarak kullanılabilir bu bileşiklerin; asidik ya da nötr ortamda sarı renkli, bazik pH'larda ise kırmızı renkli olduğu açıklanmıştır. Polimerlerin bu sınıfının hem elektroaktif hem de yarı iletken özellik gösteren maddeler olduğu tespit edilmiştir (Kaya vd., 2010).



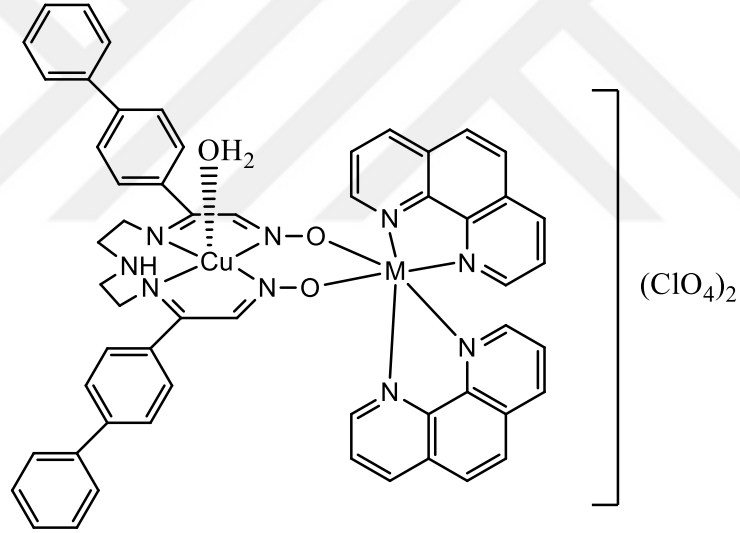
Şekil 21. Cu(II) sensörü olarak sentezlenen Schiff bazının (2-HNA) reaksiyon mekanizması

Yıldırım ve Kaya tarafından çok dişli ligand özelliği gösteren bir Schiff bazı (2-HNA) sentezlenmiştir. Yapılan çalışmada Schiff bazının (Şekil 21), Cu(II) iyonuna karşı oldukça yüksek seçiciliğe sahip olduğu tespit edilmiş ve yeni bir floresan Cu(II) sensörü olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir (Yıldırım ve Kaya 2010).

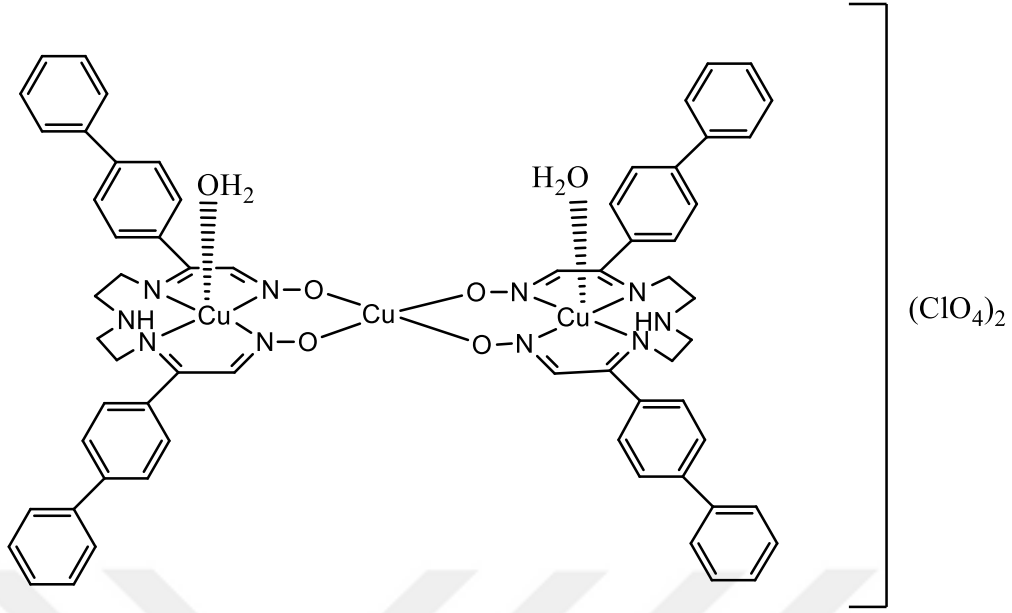
Dede ve arkadaşları tarafından, N4 donör grubu içeren yeni bir Schiff bazı ligandı ve ligandın Cu(II) kompleksleri sentezlenmiştir (Şekil 22-24) (Dede vd., 2009).



Şekil 22. Dede ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazının mononükleer Cu(II) kompleksi için yapı

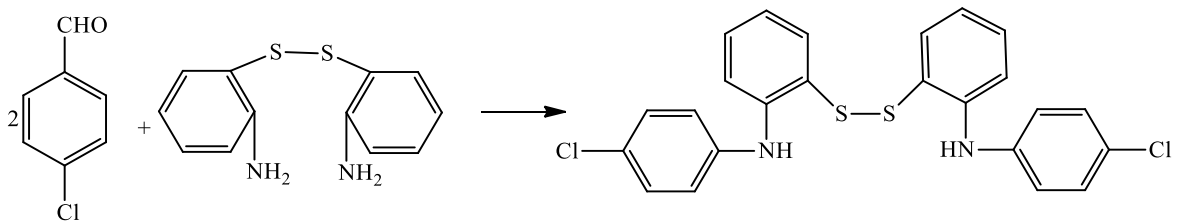


Şekil 23. Dede ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazının homodinükleer Cu(II), heterodinükleer Cu(II)-Mn(II) ve Cu(II)-Co(II) kompleksleri için önerilen yapı



Şekil 24. Dede ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazının homotrimerik Cu(II) kompleksi için önerilen yapı

Metal komplekslerinin bazı türleri DNA ile etkileşerek uygun metotlar vasıtasıyla DNA dizilerinin kırılmasına sebep olur. Kanser geni söz konusu olduğunda DNA çift zinciri kırılır ve kanser geninin replikasyon (yinelenme) yeteneği ortadan kalkar. Birçok bakır kompleksi nükleaz (nükleik asitleri, nükleotidlere parçalayan enzim) aktivitesi gösterir. 1,10-Fenantrolin bileşiğinin Cu(II) kompleksinin etkin nükleaz aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Sentezlenen komplekslerin DNA ile etkileşimi araştırılmış, homo ve heterodinükleer bakır komplekslerinin DNA sarmal zincirini kopardığı Dede ve çalışma arkadaşları tarafından tespit edilmiştir (Dede vd., 2009).

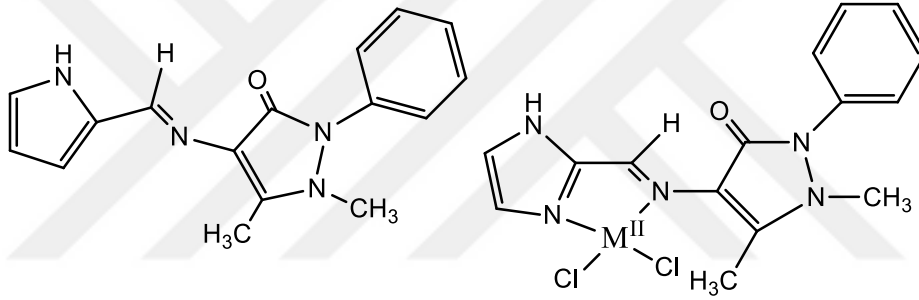


Şekil 25. 2,2'-[bis-N(4-kloro benzaldimin)]-1,1'-ditiyo Schiff bazı (BCBD) ligandının sentez şeması

Asit inhibitörlerinin çoğu azot, kükürt, oksijen ve fosfor içeren organik bileşiklerdir. Hossein ve Azimi, sentezledikleri 2,2'-[bis-N(4-kloro benzaldimin)]-1,1'-ditiyo Schiff bazının (BCBD), sülfürik asit ortamında yumuşak çeliğin korozyonuna etkisini incelemişlerdir (Hossein ve Azimi, 2008).

İki nükleofilik merkeze sahip olan bu Schiff bazının, metal yüzeyinde, asidin metal yüzeye saldırısını önleyen kimyasal bir tabaka oluşturabildiği gözlemlenmiştir. Deneysel sonuçlara göre BCBD ligandının (Şekil 25), yumuşak çelik için iyi bir korozyon önleyicisi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, bu bileşiğin asit çözeltisi içinde karma bir inhibitör gibi davrandığı tespit edilmiştir (Hossein ve Azimi, 2008).

Joseyphus ve arkadaşları tarafından yeni bir Schiff bazı ve onun Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri sentezlenmiştir (Şekil 26).



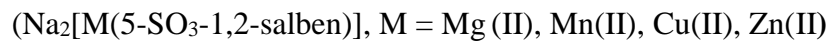
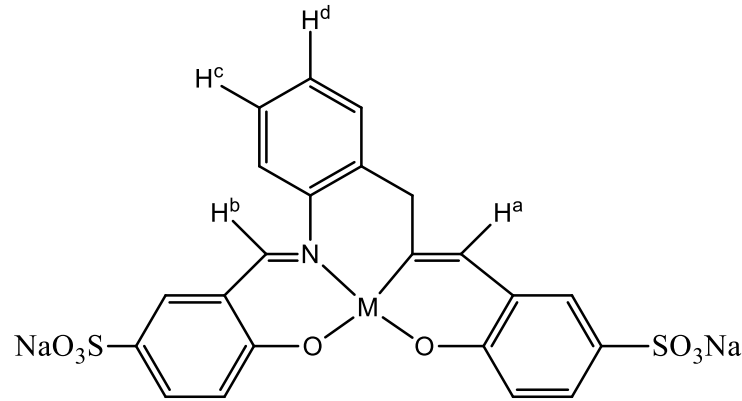
Şekil 26. Joseyphus ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı ligandı ve metal kompleksleri için önerilen yapılar

İmidazol-2-karboksaldehid, 4-aminoantipirin türevlerinin; analjezik, antienflamatuar, antiviral, antibakteriyel, antikanserojen aktivite sergilediği belirtilmiş ayrıca zirai zararlılara karşı da aktivite gösterdiği de bildirilmiştir (Joseyphus vd., 2014). Joseyphus ve arkadaşları tarafından sentezlenen bileşiklerde, metal komplekslerin serbest liganda kıyasla daha büyük antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu, kompleksleşmenin ligandın aktivitesini artırdığı açıklanmıştır. Şelatlaşmanın, ligandı daha güçlü ve potansiyel bir antibakteriyel ajan haline getirdiği bildirilmiştir. Şelatlaşmaya bağlı aktivitedeki bu artışın nedeni, komplekslerde metalin pozitif yükünün ligandın donör atomları ile kısmen paylaşılması ve halka üzerindeki elektron delokalizasyonudur (Joseyphus vd., 2014). Sentezlenen bileşiklerin orta derecede güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Cu(II) kompleksinin, *E.coli* bakterisine karşı bugüne kadar kullanılan standartlara eşdeğer bir

aktivite gösterdiği ve diğer bakteriyel türlere karşı orta derecede aktivite gösterdiği bulunmuştur. Ni(II) kompleksleri bakterilere karşı orta derecede aktivite göstermiştir (Joseyphus vd., 2014). Cu(II) kompleksi standart ilaçlar ile mukayese edildiğinde *A.niger* ve *C.albicans* mantar türlerine karşı belirgin bir aktivite göstermiştir. Diğer komplekslerin, standarda kıyasla orta ve düşük aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Joseyphus vd., 2014).

DNA araştırmaları sonucunda, bütün komplekslerin H₂O₂ varlığında DNA ile etkileşime girdiği görülmüştür. Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri DNA'nın tamamen parçalanmasını sağlarken; ligandın Co(II) ve Zn(II) komplekslerinin DNA'nın kısmi bölünmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (Joseyphus vd., 2014). Ligand, Ni(II), Cu(II), Co(II) ve Zn(II) komplekslerinin kanser hücreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla, HeLa (insan servikal kanser hücresi) ile HCT116 (kolon kanseri hücresi) türleri kullanılarak araştırmalar yapılmıştır. Sonuç olarak ligand ve komplekslerinin, HeLa ve HCT116 kanser hücrelerinin çoğalması üzerinde inhibe edici etki sağladığı tespit edilmiştir (Joseyphus vd., 2014).

Schiff bazı metal kompleksleri genellikle suda çözünmezler. Asadi ve arkadaşları tarafından, suda çözünebilir dört yeni metal Schiff bazı kompleksi (Şekil 27) sentezlenmiştir. Termodinamik parametreler, hidrofobik durumun entropi odaklı etkileşimden kaynaklandığını göstermiştir (Asadi vd., 2014).

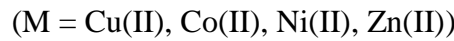
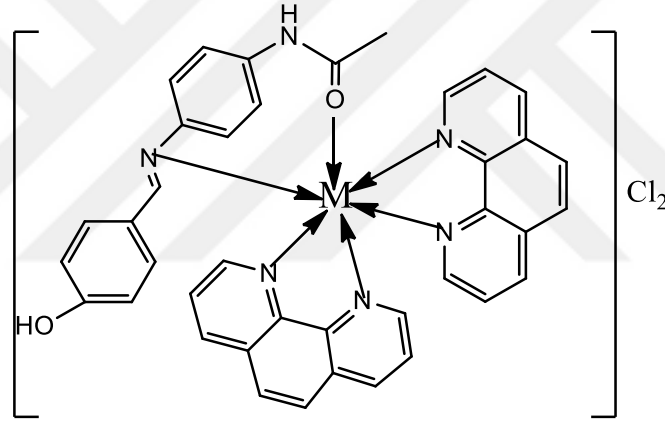


Şekil 27. Asadi ve arkadaşları tarafından sentezlenen suda çözünür Schiff bazı metal kompleksleri için önerilen yapı

Ramadan ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı ligandı ve metal komplekslerinin; *Escherchia coli* ve *S.aureus* bakterileri ve *Aspergillus flavus* ve *Candida*

albicans mantarlarına karşı biyolojik aktiviteleri araştırılmış. Test edilen tüm metal komplekslerinin *E.coli* ve *S.aureus* bakterilerine karşı aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Ramadan vd., 2014).

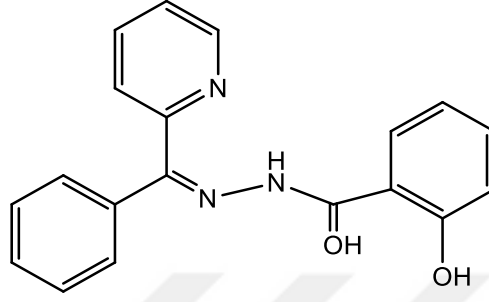
Diğer yandan Ramadan ve arkadaşları tarafından hazırlanan nikel kompleksinin, Amfoterisin B antifungal standardından daha yüksek aktiviteye sahip olduğu ve test edilen mantarlara karşı diğer kompleksler arasında en yüksek aktiviteyi gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca metal iyonu konsantrasyonunun artması ile metal komplekslerin toksisitesinin arttığı gözlemlenmiştir (Ramadan vd., 2014). Raman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, $[M(L)(phen)_2]Cl_2$ bileşimine sahip komplekslerin (Şekil 28), yapılan detaylı analizler sonucunda DNA ile etkileştiği tespit edilmiştir (Raman vd., 2014).



Şekil 28. Raman ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı ligandının metal kompleksleri için önerilen yapı

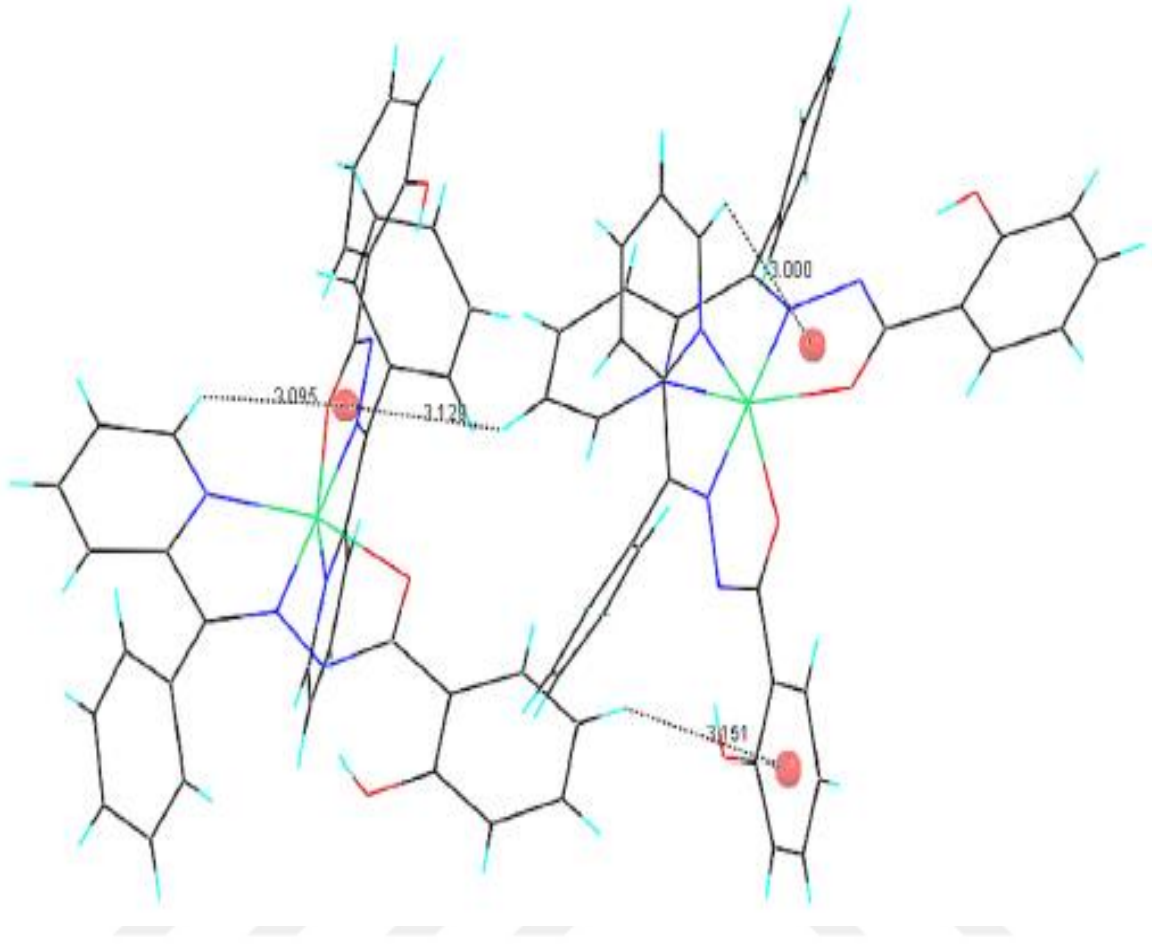
Araştırmalar sonucu metal komplekslerin bağ kuvvetindeki sıralamanın Cu(II)>Ni(II)> Co(II)>Zn(II) şeklinde olduğu açıklanmıştır. Raman ve arkadaşları tarafından metal(II) kompleksleri kullanılarak, DNA bölünmesi etkili bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Bütün metal komplekslerin, patojen inhibisyonu açısından umut verici olduğu görülmüştür. Böylece yan etkisi olmayan yeni tip ilaçların geliştirilebileceği önerisi getirilmiştir. Schiff bazı metal kompleksleri geniş bir alanda aktiviteye sahip olduğundan, klinik olarak yeni ve etkili antimikrobiyal bileşikler sentezlenmesinin önü açılmıştır (Raman vd., 2014).

Singh ve arkadaşları tarafından, 2-hidroksi-benzoik asit (fenil-piridin-2-il-metilen) – hidrazid (Hbpph) ligandı (Şekil 29-30) ile bu ligandın Ni(II), Cu(II), Mn(II) ve Zn(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Ligand ve metal komplekslerinin molekül yapısı, tek kristal X-ışını difraksiyonu ile aydınlatılmıştır (Singh vd., 2014).



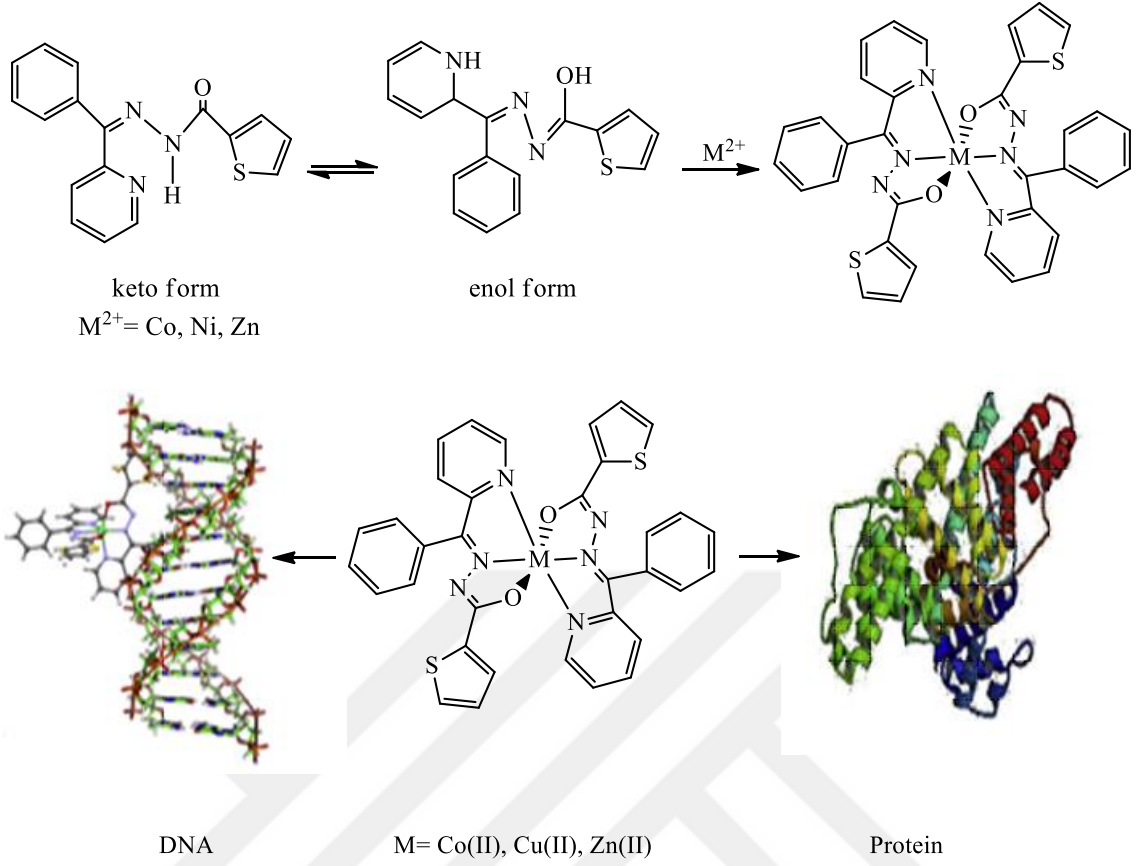
Şekil 29. Singh ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı (Hbpph) ligandının önerilen yapısı

IR ve NMR spektrumlarına göre, Hbpph ligandının mono anyonik üç dişli bir ligant olduğu ve metal iyonu ile, piridil-N, azometin-N ve enolat-O atomları vasıtasıyla kompleks oluşturduğu açıklanmıştır. Manyetik moment ve elektronik spektrumları, kompleksler için altı koordinasyonlu oktahedral geometriyi işaret etmektedir (Singh vd., 2014).



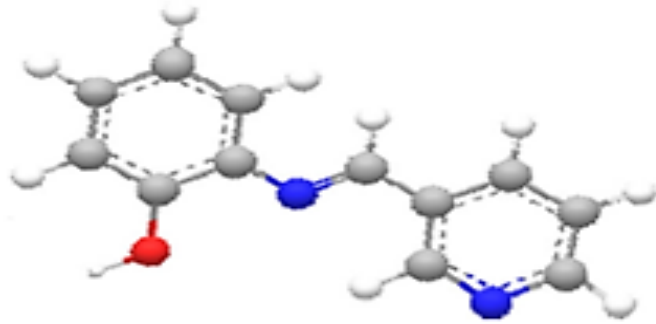
Şekil 30. Singh ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı $[\text{Ni}(\text{bpph})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin molekül içi ve arası C–H π etkileşimlerinin görünümü

Mishra ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı ligandının metal kompleksleri için yapılan tek kristal X-ışını difraksiyon çalışmaları sonucu, tüm komplekslerin metal merkezleri etrafında bozunmuş oktahedral geometri oluşturduğu tespit edilmiştir (Şekil 31). Co(II), Cu(II) and Zn(II) komplekslerinin protein ve DNA'ya bağlanıcı özellikleri, absorpsiyon ve floresans ölçümleri ile araştırılmıştır (Mishra vd., 2014).



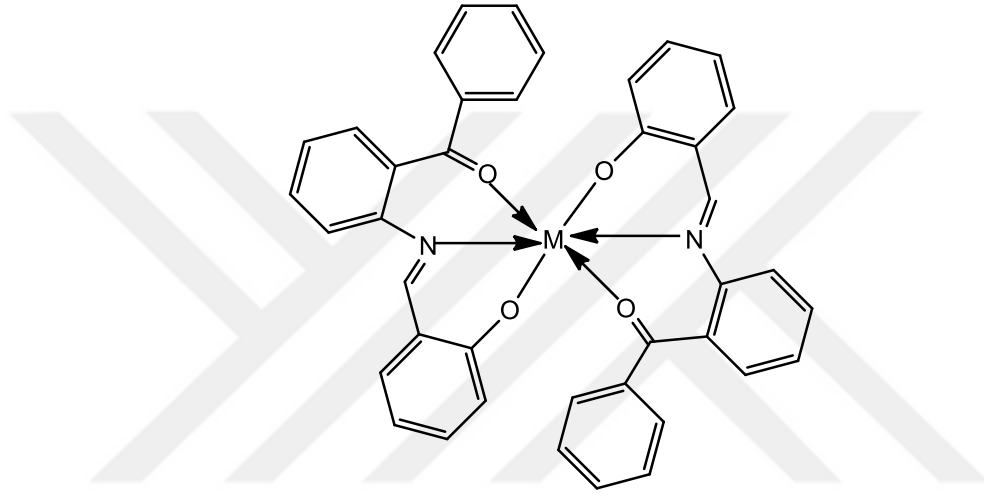
Şekil 31. Mishra ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı ligandının metal komplekslerinin önerilen yapısı ve kompleks–protein bağlanmasının görünümü

Rashad ve arkadaşlarının sentezlediği biyolojik aktiviteye sahip olan Schiff bazı (Şekil 32) ve metal komplekslerin insan göğüs kanseri hücresine karşı sitotoksite aktivitesini artırdığı ispatlanmıştır (Rashad vd., 2014).



Şekil 32. Rashad ve arkadaşlarının sentezlediği 2-((3-piridin-3-iletülen) amino) fenol Schiff bazının önerilen yapısı

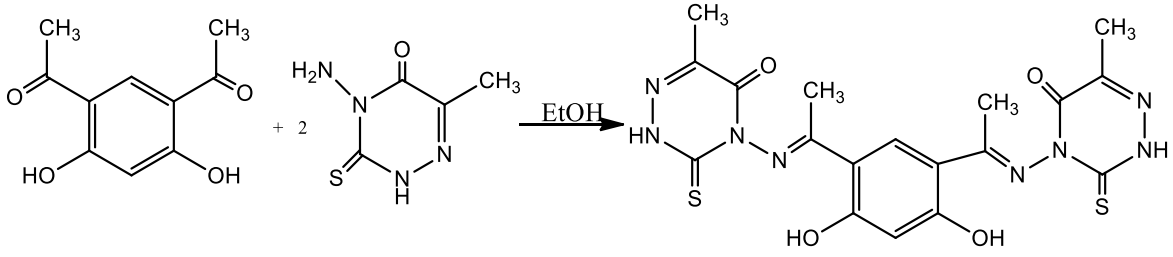
Muniyandi ve arkadaşlarının sentezlenmiş olduğu Schiff bazının metal komplekslerinin oktahedral geometri oluşturduğu rapor edilmiştir (Şekil 33). Tüm komplekslerinin DNA ile etkileşimi incelenmiş ve komplekslerin Zn(II)<Ni(II)<Co(II)<Cu(II) sırasında DNA'ya bağlanma yeteneğine sahip olduğu ortaya konmuştur. Deneysel sonuçlara göre, Cu(II) kompleksinin diğer üç komplekse oranla DNA'ya daha güçlü bağlanma yeteneğine sahip olduğu gözlemlenmiştir (Muniyandi vd., 2014).



(M= Cu(II), Ni(II), Co(II) ve Zn(II))

Şekil 33. Muniyandi ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı metal kompleksleri için önerilen yapı

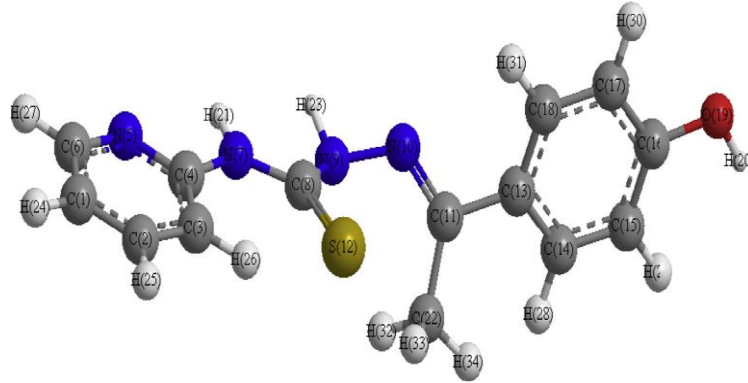
Adly ve Emara tarafından bir başka Schiff bazı ligandı (Şekil 34) ve bu ligandın bakır (II), nikel(II), kobalt(II), çinko(II), kadmiyum(II), seryum(III), demir (III) oksovanadyum(IV) ve dioksouranyum(VI) kompleksleri sentezlenmiştir (Adly ve Emara, 2014).



Şekil 34. Adly ve Emara tarafından sentezlenen Schiff bazının oluşum mekanizması

Hazırlanan metal komplekslerinin geometrik yapılarında, tetrahedral, kare düzlem ve oktahedral yapıyı içeren bir çeşitlilik olduğu görülmüştür. $[[Ni_2(L)(H_2O)_2].0.5CH_3OH$ ve $[Cd_2(L)(NO_3)_2]$ komplekleri gram-pozitif bakteri *B.subtilis* ve Gram-negatif bakteri *S.typhimurium*'a karşı yüksek aktivite gösterirken, $[Ce_2(L)(CH_3OH)_4(NO_3)_2].0.5CH_3OH$ kompleksinin gram-pozitif bakteri olan *B.subtilis*'e karşı yüksek aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Adly ve Emara, 2014).

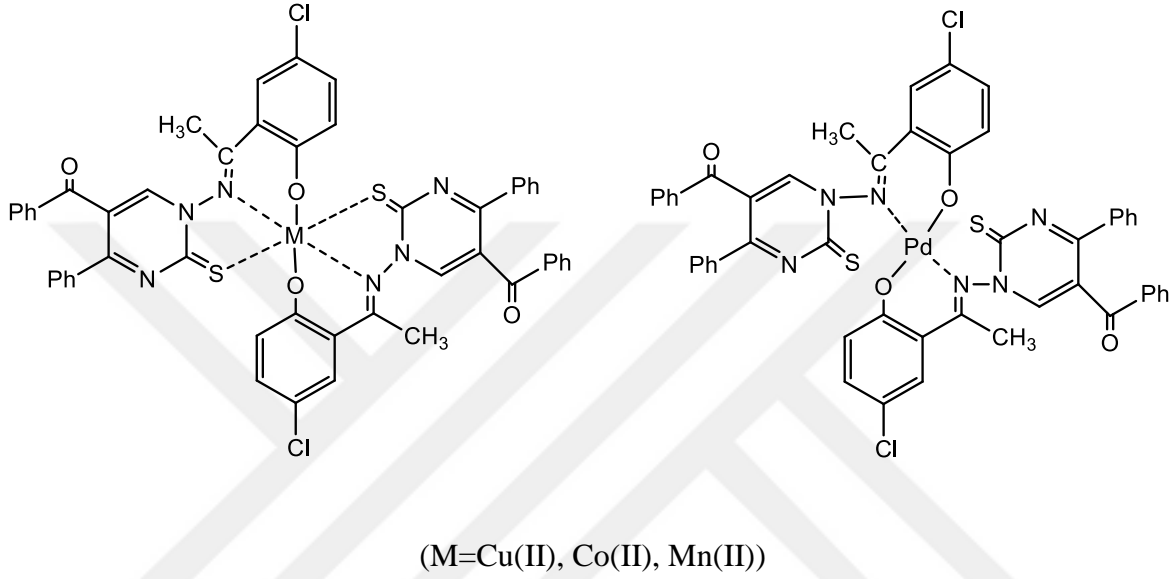
Yousef ve arkadaşları tarafından (E) -2- (1- (4-hidroksifenil) etiliden) -N- (piridin-2-il) hidrazinkarbo tiyoamid (H₂PHAT) (Şekil 35) ve onun Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II), Cd(II), Hg(II) and U(VI)O₂ kompleksleri sentezlenmiştir (Yousef vd., 2014).



Şekil 35. Yousef ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazının (H₂PHAT) yapısı

Cd(II), U(VI)O₂, Ni(II) ve Mn(II) komplekslerinin kanser hücrelerindeki DNA replikasyonunu inhibe ettiği ve tümörün büyümesine izin vermediği tespit edilmiş ve gelecek vaad eden bir anti-tümör ajanı olarak da kullanılabileceği açıklanmıştır (Yousef vd., 2014).

Sönmez ve arkadaşları tarafından, heterosiklik Schiff bazı ve onun Cu(II), Co(II), Mn(II) ve Pd(II) kompleksleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Şekil 36). IR spektrumu, analitik, elektronik veriler ve manyetik susebtibilite ölçümleri sonucu Cu(II), Co(II) ve Mn(II) kompleksleri için oktahedral geometri, Pd(II) kompleksi için kare düzlem yapı önerilmiştir (Sönmez vd., 2014).

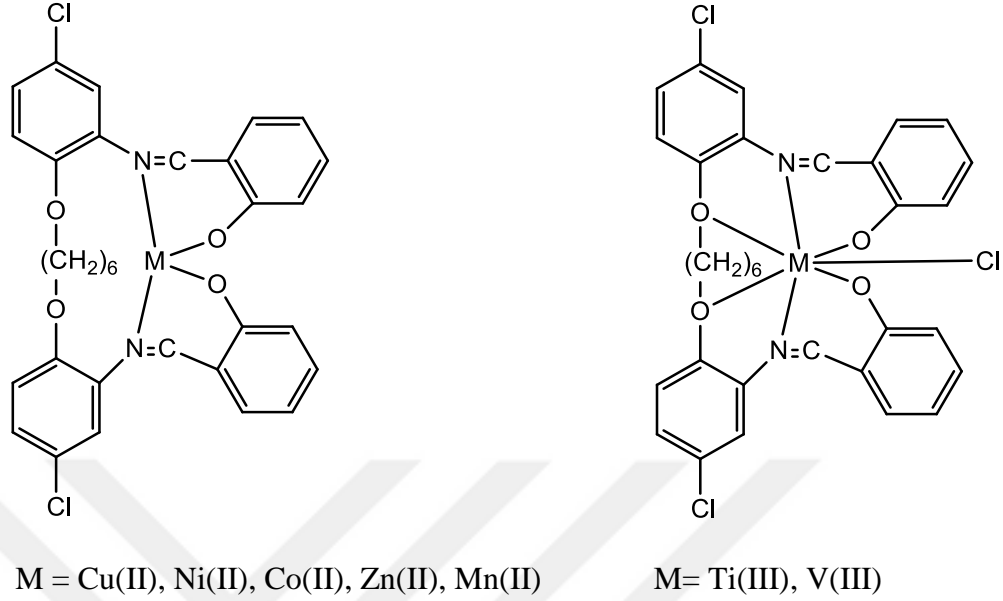


Şekil 36. Sönmez ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazının metal Cu(II) kompleksleri için önerilen yapılar

Kompleksler düşük iletkenlik özelliği gösterdiği açıklanmıştır. Sönmez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar sonucu elde edilen bulgulara göre, $[\text{Co}(\text{L})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{Mn}(\text{L})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ bileşiklerinin bakteri türlerine karşı seçici ve etkili bir antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ortaya konmuştur. Buna ilaveten, $[\text{Co}(\text{L})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ kompleksi standart ilaçlar ve sentezlenen diğer yeni bileşikler ile karşılaştırıldığında, bakteri ve maya türlerine karşı iyi derecede aktivite gösterdiği bulunmuştur. Bu bileşiklerin, bakteri ve mantarlara karşı yeni potansiyel antimikrobiyal maddeler olabileceği sonucuna varılmıştır (Sönmez vd., 2014).

Baykara ve arkadaşları tarafından 1,6-bis(4-kloro-2-aminofenoksi) heksan ile salisilaldehidin reaksiyonuyla yeni bir schiff bazı ve onun metal kompleksleri sentezlenmiştir. Ni(II), Co(II), Mn(II) ve Zn(II) komplekslerinin tetrahedral geometri, Cu(II) kompleksinin kare düzlem geometri, Ti(III) ve V(III) komplekslerinin başlıklı

oktahedral geometri (metal iyonu çevresindeki üçgen yüze yedinci bir ligand eklenmesiyle oluşan geometrik yapı) oluşturduğu ifade edilmiştir (Baykara vd., 2014).

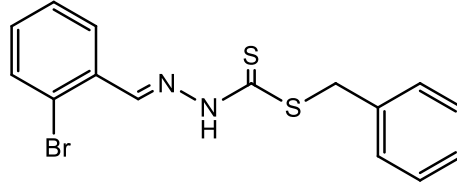


Şekil 37. Baykara ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazının metal kompleksleri için önerilen yapılar

Antimikrobiyal aktivite sonuçları standart ilaç olan amikasin ve tetrasiklin ile karşılaştırılmıştır. Tüm bileşiklerin *B.subtilis* and *M.luteus* bakterilerine karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Ni(II), Ti(III) ve V(III) bileşikleri de sırasıyla, *E.coli*, *M.luteus* ve *S.aureus* bakterilerine karşı önemli derecede aktiflik gösterdiği rapor edilmiştir (Baykara vd., 2014). Tüm bileşiklerin radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğu sonucu çıkarılmıştır (Baykara vd., 2014).

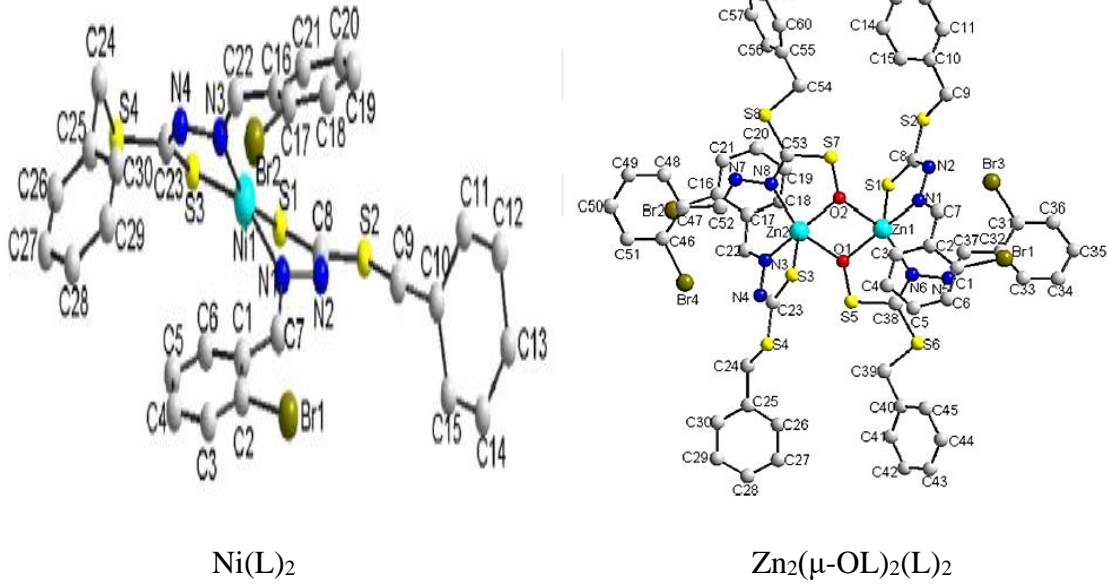
Qiu ve arkadaşları tarafından, (HL= S-benzil-β-N- (2-bromobenziliden) ditiyokarbazat) ligandı ve onun Ni(L)₂ ve Zn₂(μ-OL)₂(L)₂ kompleksleri sentezlenmiş, elementel ve X-ışını tek kristal difraksiyon analizi ile karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 38) (Qiu vd., 2014).

Mononükleer nikel(II) kompleksinde, nikel atomunun N₂S₂ donör atomlarıyla şelatlaşmaya katıldığı ve bozunmuş tetrahedral geometriye sahip olduğu gözlenmiştir. Çinko kompleksinin geometrisinin ise bozunmuş trigonal-bipiramidal yapıya sahip olduğu bildirilmiştir (Qiu vd., 2014).



Şekil 38. Qiu ve arkadaşlarının sentezlediği Schiff bazı ligandı (HL)

Çalışmalar sonucunda $Zn_2(\mu-OL)_2(L)_2$ kompleksinin, insan karaciğer kanser hüresine karşı güçlü sitotoksik aktivite gösterdiğini ispatlanmıştır. Bu çalışma, Schiff bazı ligandı ve metal iyonu kombinasyonunun, anti-kanser ilaç tasarımında önemli bir yeri olduğunu ortaya koymaktadır (Qiu vd., 2014).

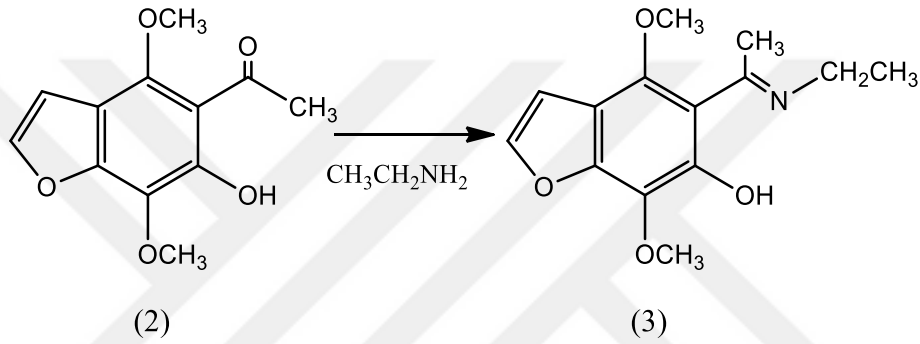


Şekil 39. Qiu ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı metal komplekslerinin molekül modelleme metodu ile gösterimi

Zayed ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar sonucunda sentezlenen Schiff bazı ligandının, ((N,N'Z,N,N'E)-N,N'-(etan-1,2-diilbis(oksi)bis(2,1-fenilen)bis(metanili-den) - bis(1-hidrazinil metantiyoamit)) ve bunun Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Cd(II), ve Zn(II) metal kompleksleri sentezlenmiştir. Bu çalışmada hazırlanan metal kompleksleri ve ligandın biyokimyasal aktivitesi incelenmiş ve Schiff bazı ligandının, Gram-negatif bakterilere kıyasla Gram-pozitif bakterilere karşı daha duyarlı olduğu anlaşılmıştır.

Aktivite sırasının *S.pyogones* > *B.subtilis* > *P.vulgaris* > *E.coli* şeklinde olduğu açıklanmıştır. Kompleksler için bulunan biyolojik aktivite sırası ise; Co(II) > Cu(II) > Fe(III) > Ni(II) > Cd(II) şeklindedir (Zayed vd., 2014).

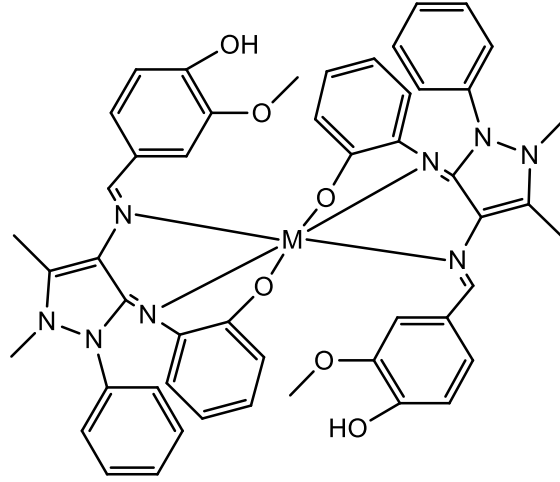
Son birkaç yıl içinde, yüksek toksisite içermesinden dolayı ağır metal iyonlarının sebep olduğu çevre kirliliğine özellikle dikkat çekilmiştir. Metal iyonlarını uzaklaştırmak için; atıkların filtrasyonu, kimyasal çöktürme, kimyasal koagülasyon, iyon değişimi, ters ozmoz, membran teknolojileri ve çözücü ekstraksiyonu gibi prosedürler yaygın olarak kullanılmaktadır (Hassan vd., 2013).



Şekil 40. Hassan ve arkadaşları tarafından sentezlenen, [5-((E)-1-(etilimino) etil)-4,7- dimetoksi benzofuran-6-ol] Schiff bazının reaksiyon şeması

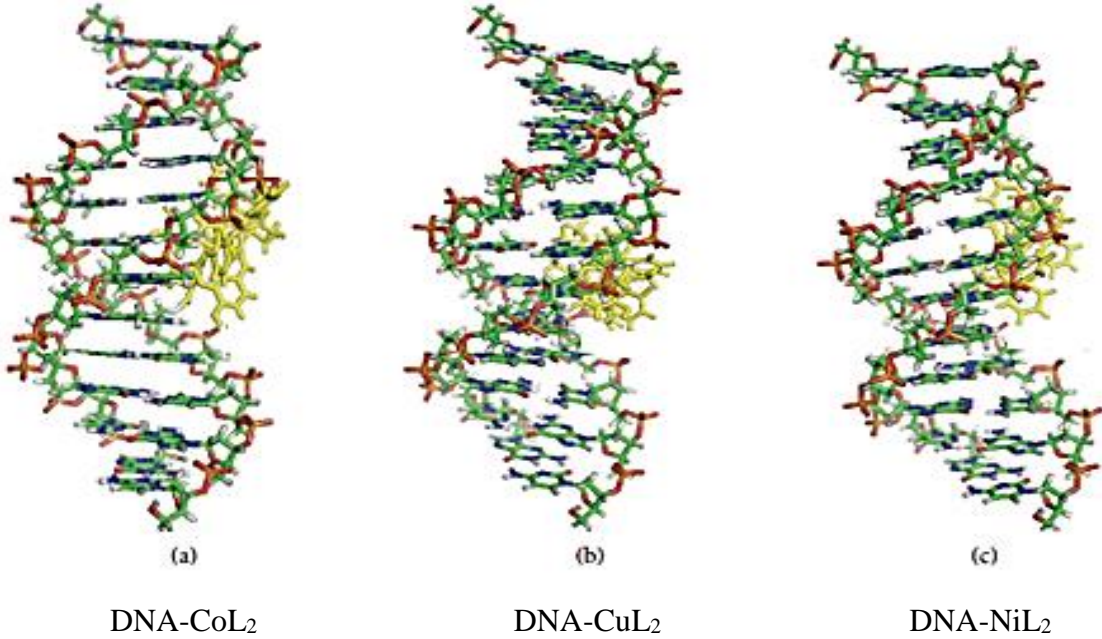
Hassan ve arkadaşları tarafından, [5-((E)-1-(etilimino) etil)-4, 7-dimetoksi benzofuran-6-ol] Schiff bazının (Şekil 40) bir reçinesi hazırlanmış, karakterize edilmiş ve başarılı bir şekilde gerçek su örneklerinden Cu(II) iyonlarının uzaklaştırılması sağlanmıştır. Musluk suyu örneklerinden Cu(II)'nin uzaklaştırılmasında optimum şartları belirlenerek, uzaklaştırma verimliliğinin yaklaşık %82'ye ulaştığı Hassan ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir (Hassan vd., 2013).

Kumaran ve arkadaşları tarafından, 4-hidroksi-3-metoksibenziliden-4-aminoantipirin ve 2-aminofenol bileşikleri kullanılarak bir seri Schiff bazı ve bunun Cu(II), Ni(II), Co(II) ve Zn(II) kompleksleri (Şekil 41-42) sentezlenmiştir. Komplekslerin spektral verileri, merkez metal iyonunun oktahedral geometrik yapı oluşturduğunu ortaya koymuştur (Kumaran vd., 2013).



M = Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II)

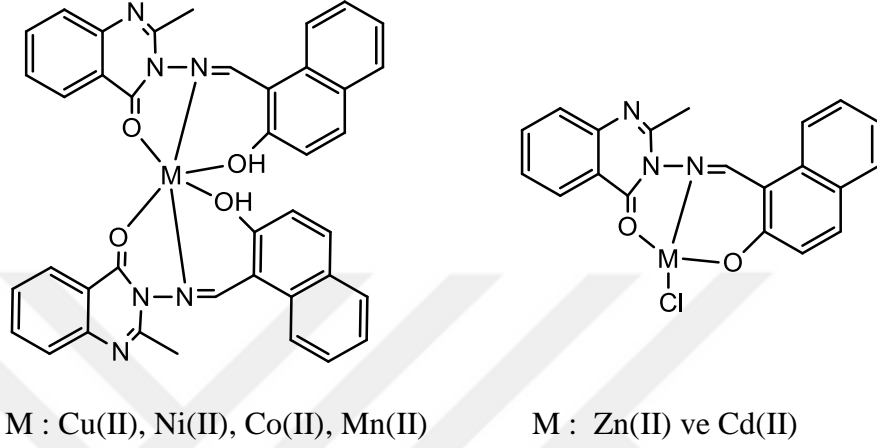
Şekil 41. Kumaran ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı metal kompleksleri için önerilen yapı



Şekil 42. Kumaran ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazı metal komplekslerinin, DNA-metal kompleks etkileşimi moleküler kenetlenme görünümleri

Bütün Schiff bazı metal komplekslerinin, C-H...O ve C-H...N moleküller arası hidrojen bağları vasıtasıyla DNA ile etkileştiği görülmüştür (Kumaran vd., 2013). Antibakteriyel tarama sonuçlarına göre, metal komplekslerin mantarlara kıyasla bakterilere karşı daha aktif olduğunu ortaya konmuştur (Kumaran vd., 2013).

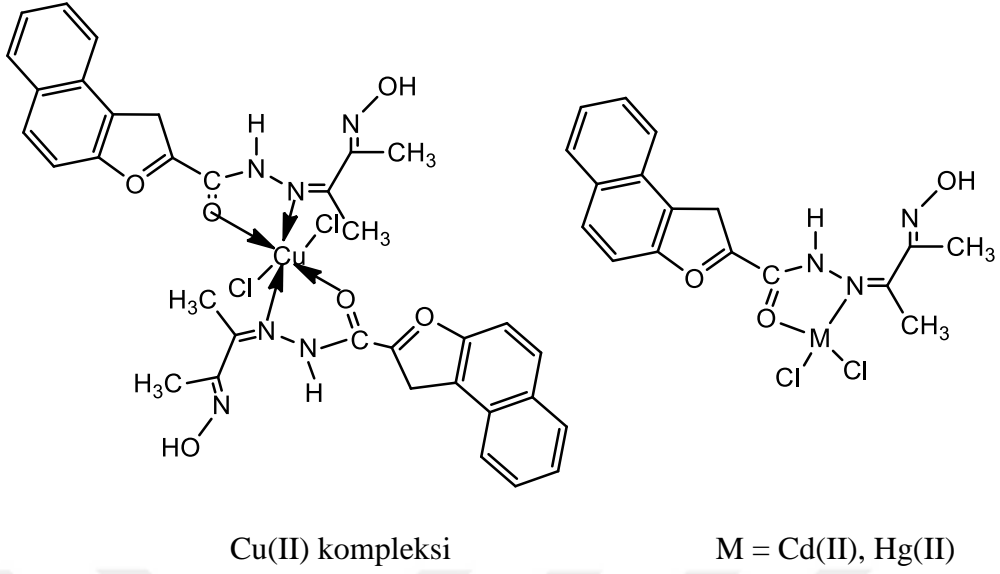
Siddappa ve arkadaşları tarafından 3-amino-2-metilkinazolin-4-on ve 2-Hidroksi-1-naftaldehit bileşikleri kullanılarak, ONO donör atomları içeren, üç dişli Schiff bazı ligandı (HNMAMQ) ve bu ligandın Cu(II), Ni(II), Co(II), Mn(II), Zn(II) ve Cd(II) kompleksleri sentezlenmiştir.



Şekil 43. Siddappa ve arkadaşları tarafından sentezlenen Schiff bazının metal kompleksleri için önerilen yapılar

Cu(II), Ni(II), Co(II) ve Mn(II) komplekslerinin oktahedral geometrik yapıya sahip olduğu, Zn(II) ve Cd(II) komplekslerinde ise tetrahedral geometrik yapının tercih edildiği görülmüştür (Şekil 43) (Siddappa vd., 2014).

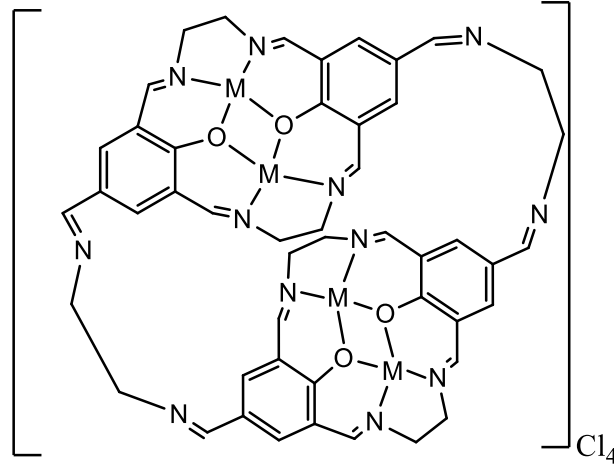
Biyokimyasal çalışmalar neticesinde, tüm metal komplekslerinin DNA bölünmesinde etkin rol oynadığı tespit edilmiştir. Ligand ve komplekslerinin, daha düşük toksisite ve daha yüksek verimle kuvvetli biyolojik maddeler olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (Siddappa vd., 2014). Sumathi ve Halli tarafından, naftofuran-2-karbohidrazid ve diasetilmonoksim kondenzasyonu ile Schiff bazı ve bunun Co(II), Ni(II), Cu(II), Cd(II) ve Hg(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Co(II) ve Ni(II) kompleksleri için polimerik oktahedral geometri, Cu(II) kompleksi için dimerik oktahedral geometri, Cd(II) ve Hg(II) kompleksleri için tetrahedral geometri önerilmiştir (Şekil 44) (Sumathi ve Halli, 2014).



Şekil 44. Sumathi ve Halli tarafından sentezlenen Schiff bazının metal komplekslerini önerilen yapısı

Biyokimyasal aktiflik çalışmaları sonucunda, metal komplekslerinin inhibitör etkisinin Schiff bazı ligandına kıyasla oldukça iyi olduğu gözlenmiştir. Yapılan kapsamlı çalışmalar neticesinde Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin, DNA molekülünü tamamen parçaladığı belirtilmiştir (Sumathi ve Halli, 2014).

Ahmed ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada makrosiklik çok dişli bir Schiff bazı ligandı ve onun tetranükleer Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metal kompleksleri sentezlenmiştir (Şekil 45). Metal komplekslerin gram negatif türlere karşı serbest liganda kıyasla daha yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Kompleksleşmenin, antimikrobiyal aktiviteyi artırdığı görülmüştür (Ahmed vd., 2013).

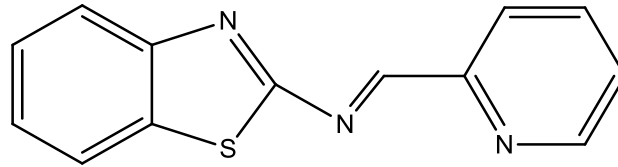


M = Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II)

Şekil 45. Ahmed ve arkadaşları tarafından sentezlenen makrosiklik çok dişli Schiff bazının metal kompleksi

Kompleksleşmenin bir diğer sonucuda, metal atomun pozitif yükünün donör gruplar ile kısmi paylaşımı ve halka üzerinde olası π -elektron delokalizasyonu ile metal atomunun polaritesinin azalmasıdır. Bu durum metal şelat sisteminin lipofilik karakterini artırır, böylece hücre zarının lipid tabakası vasıtasıyla mikroorganizmalara nüfuz etmesi kolaylaşır. Tıbbi uygulamalar için bu durum oldukça önemlidir (Ahmed vd., 2013).

El-Aziz ve arkadaşları tarafından N-(piridin-2-ilmetilen) benzo[d]tiyazol-2-amin Schiff bazı ligandı (Şekil 46) ve ligandın Cu(II), Fe(III), Co(II), Ni(II) ve Zn(II) kompleksleri sentezlenmiştir (El-Aziz vd., 2013).

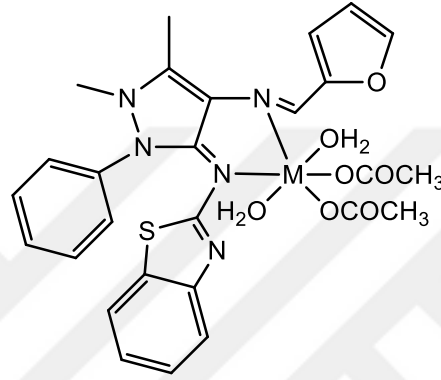


Şekil 46. El-Aziz ve arkadaşları tarafından sentezlenen N-(piridin-2-ilmetilen) benzo[d] tiyazol-2-amin Schiff bazı

Bu bileşiklerden Cu(II) kompleksinin yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Zn(II) kompleksi; karaciğer kanseri, kolon kanseri ve gırtlak kanserine karşı test edilmiş olup, bu üç tür kanser hücrelerine karşı önemli sitotoksik aktiviteye sahip olduğu

tespit edilmiştir. Bu çalışmalara göre, çinko kompleksinin önemli anti-tümör aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (El-Aziz vd., 2013).

Leelavathy ve Antony tarafından, furfuraliden-4-aminoantipirin ve 2-amino benzotiazol'den türetilen iki dişli Schiff bazı ligandı ve bunun Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri sentezlenmiştir (Şekil 47). Tüm metal komplekslerinin oktahedral geometriye sahip olduğu tespit edilmiştir. Ligand ve komplekslerin antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Leelavathy ve Antony, 2013).

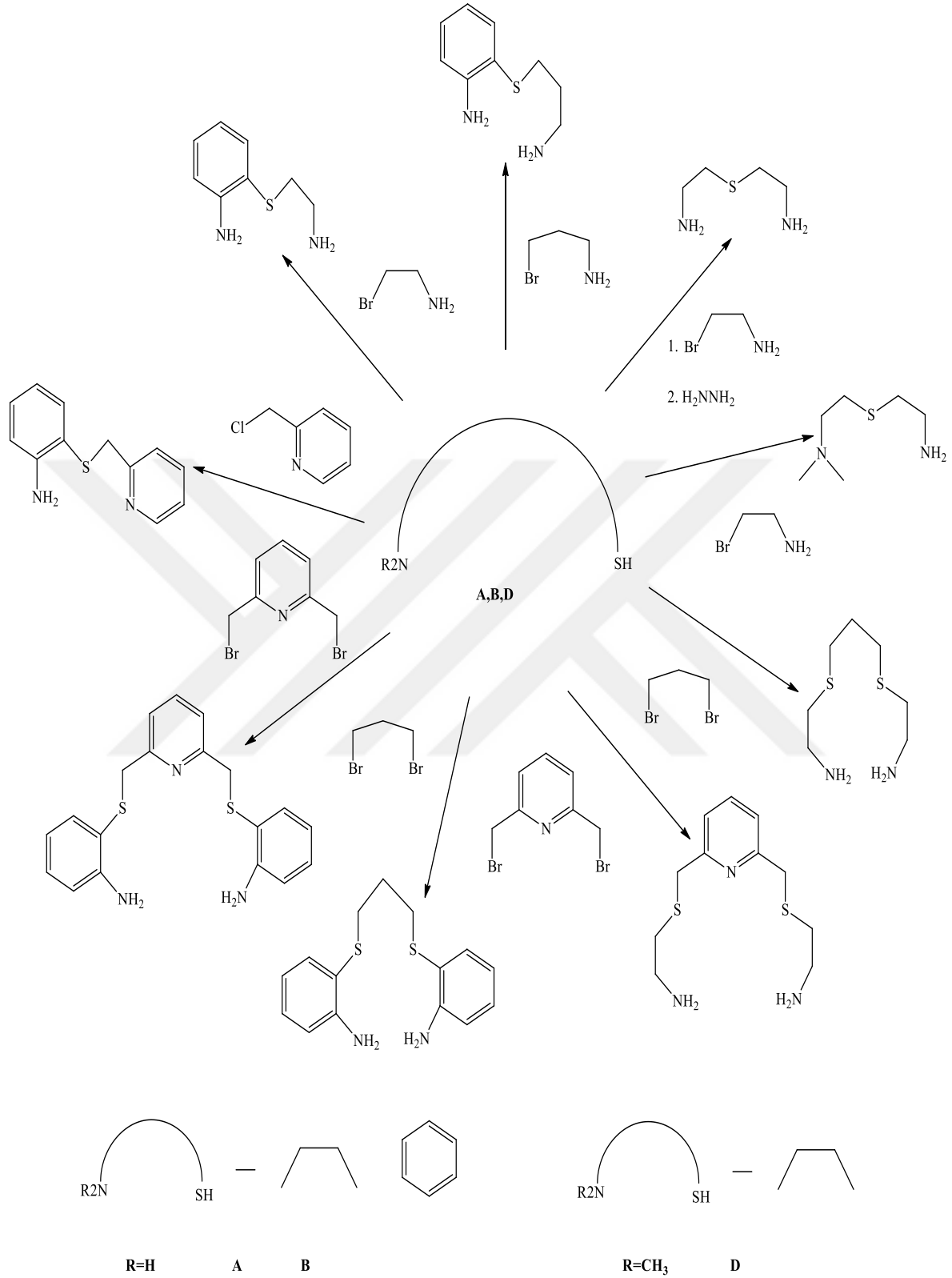


M=Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II)

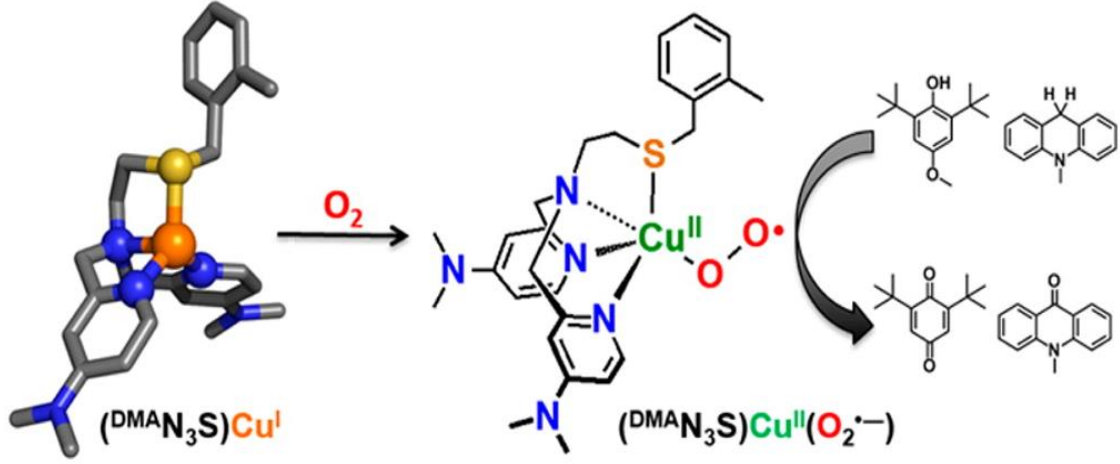
Şekil 47. Leelavathy ve Antony tarafından sentezlenen Schiff bazının metal kompleksleri için önerilen yapı

Tüm kompleksler orta derece süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesine sahipken, Cu(II) komplekslerinin daha yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Dolayısıyla SOD aktivitesi için güçlü bir model olarak önerilmiştir. Kompleks-DNA etkileşimlerinin incelenmesi sonucunda, Cu(II) kompleksinin DNA'ya güçlü bağlanma ilgisine sahip olduğu görülmüştür (Leelavathy ve Antony, 2013).

Neubaa ve arkadaşları 2015 yılında biomimetik koordinasyon kimyasında kullanılmak üzere azot ve kükürt donör grupları içeren peralkil sülfür guanidin tipi baz serisinin sentezini gerçekleştirmişler (Şekil 48) ve yapılarını karakterize etmişlerdir (Neubaa vd., 2015). Kim ve arkadaşları tarafından ise süper okso gubu ile aktifliği geliştirilmiş N₃S donör setine sahip ligand ile süperoksit Cu(II) kompleksi sentezlenmiş karakterize edilmiştir (Şekil 49). Bu çalışmada tiyoeter grubunun kritik öneme sahip olduğu ortaya konmuştur (Kim vd., 2015).

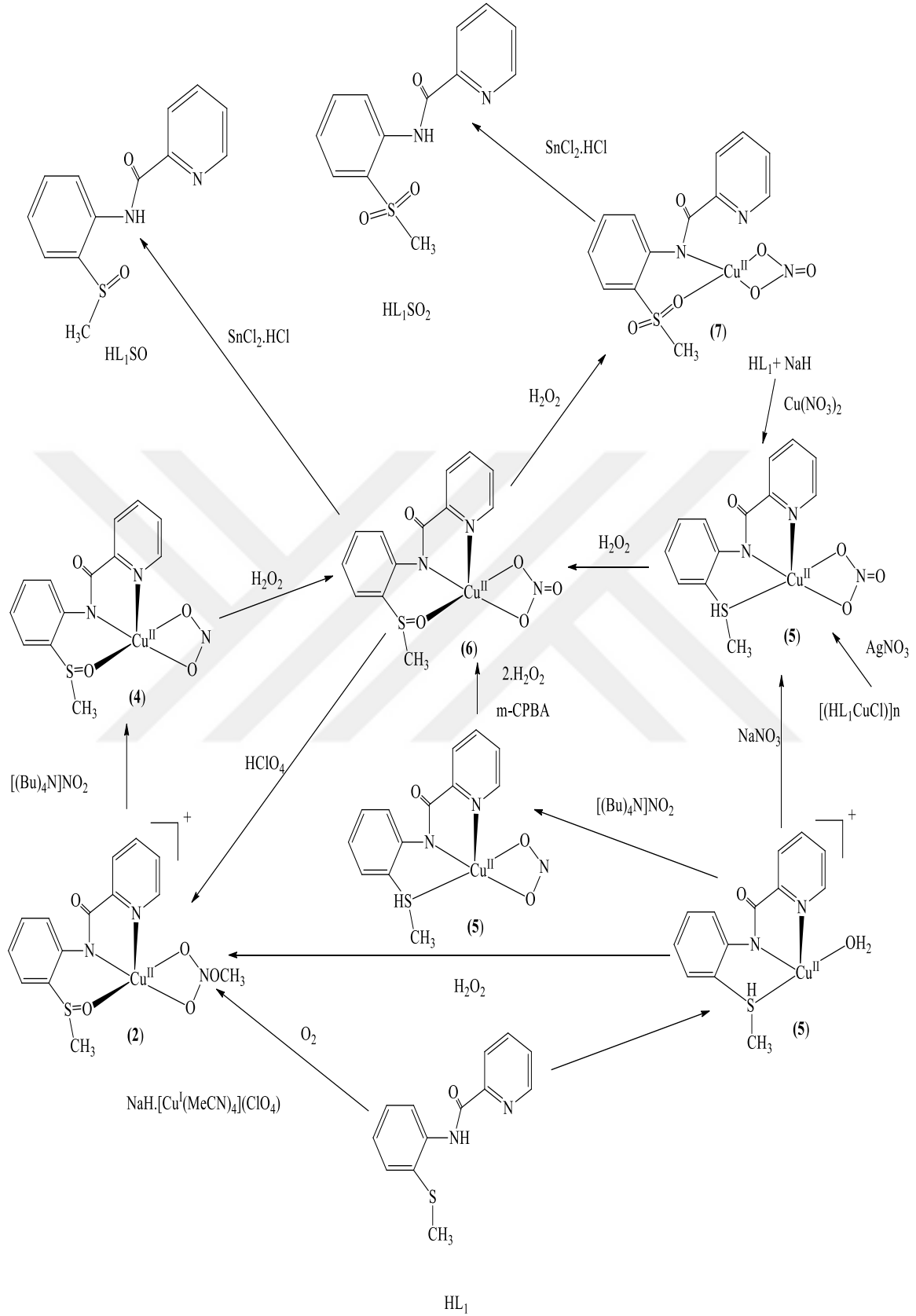


Şekil 48. Neubaa ve arkadaşlarının sentezini gerçekleştirdiği (Neubaa vd., 2015) bir grup çok dişli aminotioller ve aminotiyoeterguanidin ligandların sentez şeması



Şekil 49. Kim ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği N_3S donör setine sahip Cu(II) kompleksi sentez şeması

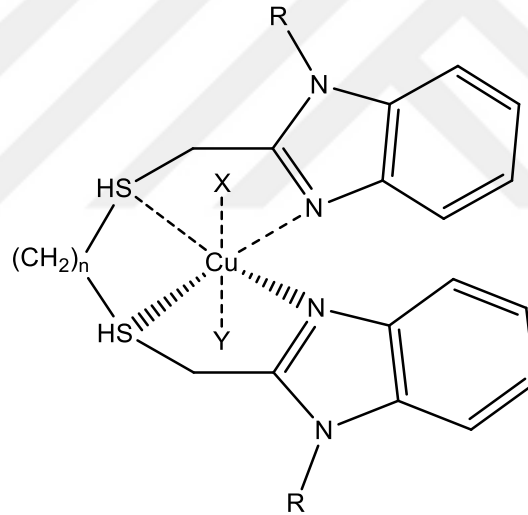
Maji ve arkadaşları 2015 yılında hydroxylases peptidylglycine α -hydroxylli monoksigenaz (PHM), dopamin β -monooksigenaz (D β M)ve triamin β -monooksigenaz (T β M) gibi hidroksilazların aktif koordinasyon bölgesinin ve oksidatif aktivitesi hakkında fikir edinmek için tridentat N_2S tiyoeter, N_2O sulfoksit veya N_2O sulfon donör setleri içeren halkalı bakır kompleksleri sentezlemişler (Şekil 50) ve karakterize etmişlerdir. Bu bileşiklerin oksidatif davranışlarını araştırmışlardır (Maji vd., 2015).



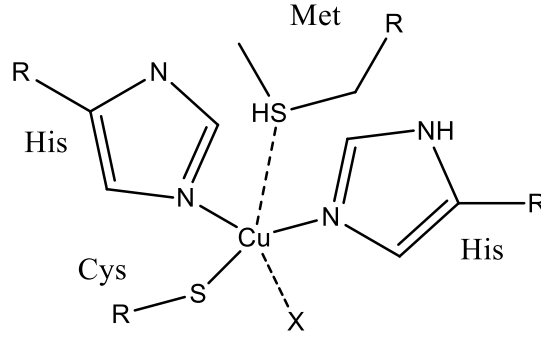
Şekil 50. Maji ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmadan alınan çeşitli Cu(II) komplekslerinin sentezi ve birbirine dönüştürülmesi şeması * ile işaretli adımları UV-Vis spektroskopisi ile izlenmiştir.

Tiyoeter (S) ve NO₂ gruplarının yükseltgenmeleri UV-Vis spektroskopisi ile izlenmiştir. Metal komplekslerinde ligandın sahip olduğu kükürdün oksidasyonu tespit edilmiş ve bu durum elementel analiz, ¹H-NMR, FTIR ve kütle spektrometrisi ile karakterize edilmiştir (Maji vd., 2015).

Literatürlerde Cu(I) iyonlarının tiyoeterlere bağlamak için güçlü bir eğilimi olduğu bilinmektedir. Bu gerçek Reedijk tarafından biyolojik ve biomimetic sistemlerde bakır iyonunun tiyoeterlere bağlanma özellikleri incelenmiş ve bu eğilimin varlığı ispatlanmıştır. Örneğin, metionin gibi ligandların, Cu(I) ile izoelektronik olan Zn (II) iyonlarından daha ziyade Cu(I) iyonlarına karşı daha güçlü bir bağ oluşturma eğiliminde olduğu bulunmuş ve sentezlenen model bakır kompleksindeki Cu-S bağ uzunluklarının mavi bakır proteinindeki Cu-S bağ uzunlukları ile yaklaşık olarak aynı olduğu rapor edilmiştir (Şekil 51-52) (Jeedijk, J.J 2012).

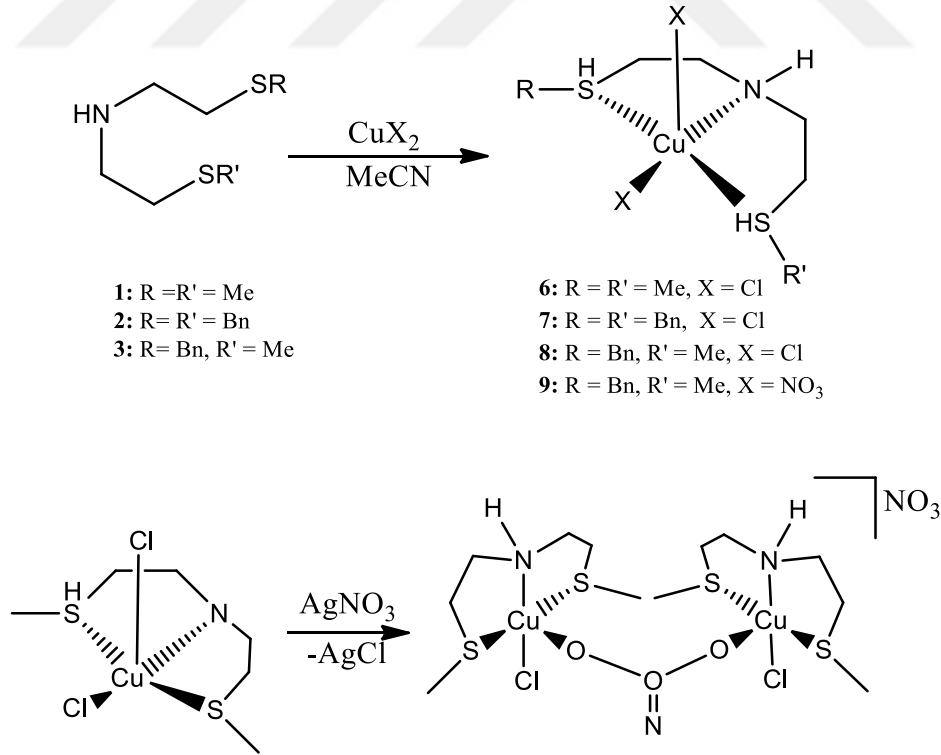


Şekil 51. Reedijk tarafından sentezlenen ve mavi bakır proteini için model olarak önerilen Cu(I) kompleksi



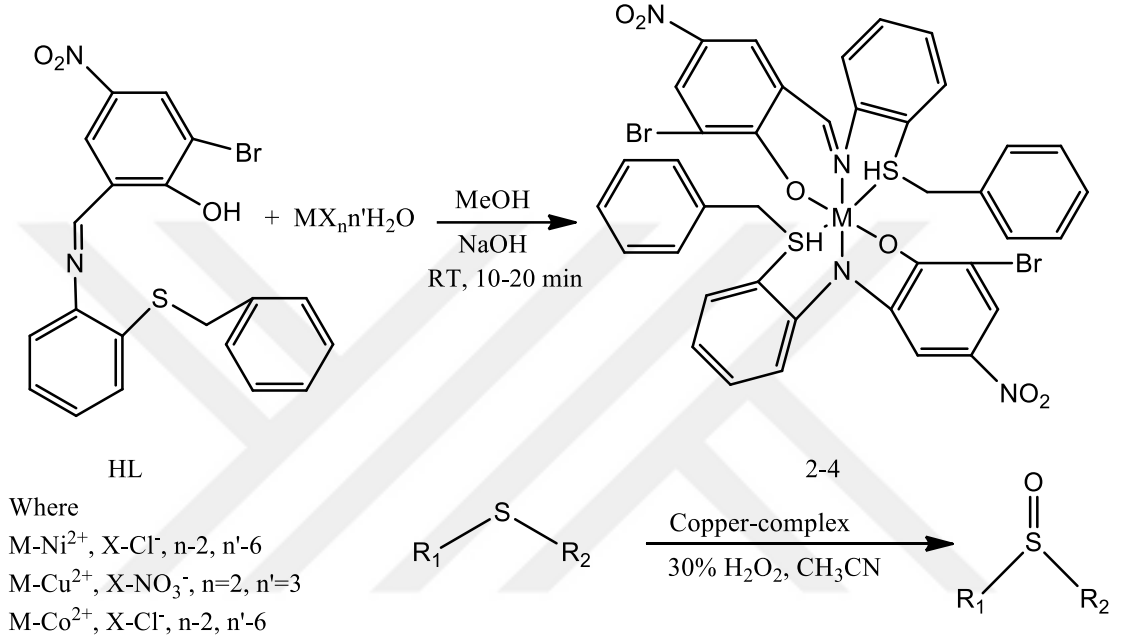
Şekil 52. Birçok mavi bakır proteinindeki Cu(II)'nin koordinasyon geometrisi

Blomenkemper ve arkadaşları üç dişli alifatik amin/ditioeter grupları içeren ligandlar ve bunların bakır (II) komplekslerini sentezlemiş (Şekil 53) ve moleküler yapılarını karakterize etmişlerdir. Bu çalışmada bakır (II) komplekslerin tamamında alkil gruplarının değişimi tiyoeter donör fonksiyonlarında önemli bir değişime sebep olmadığı görülmüştür (Blomenkemper vd., 2012).

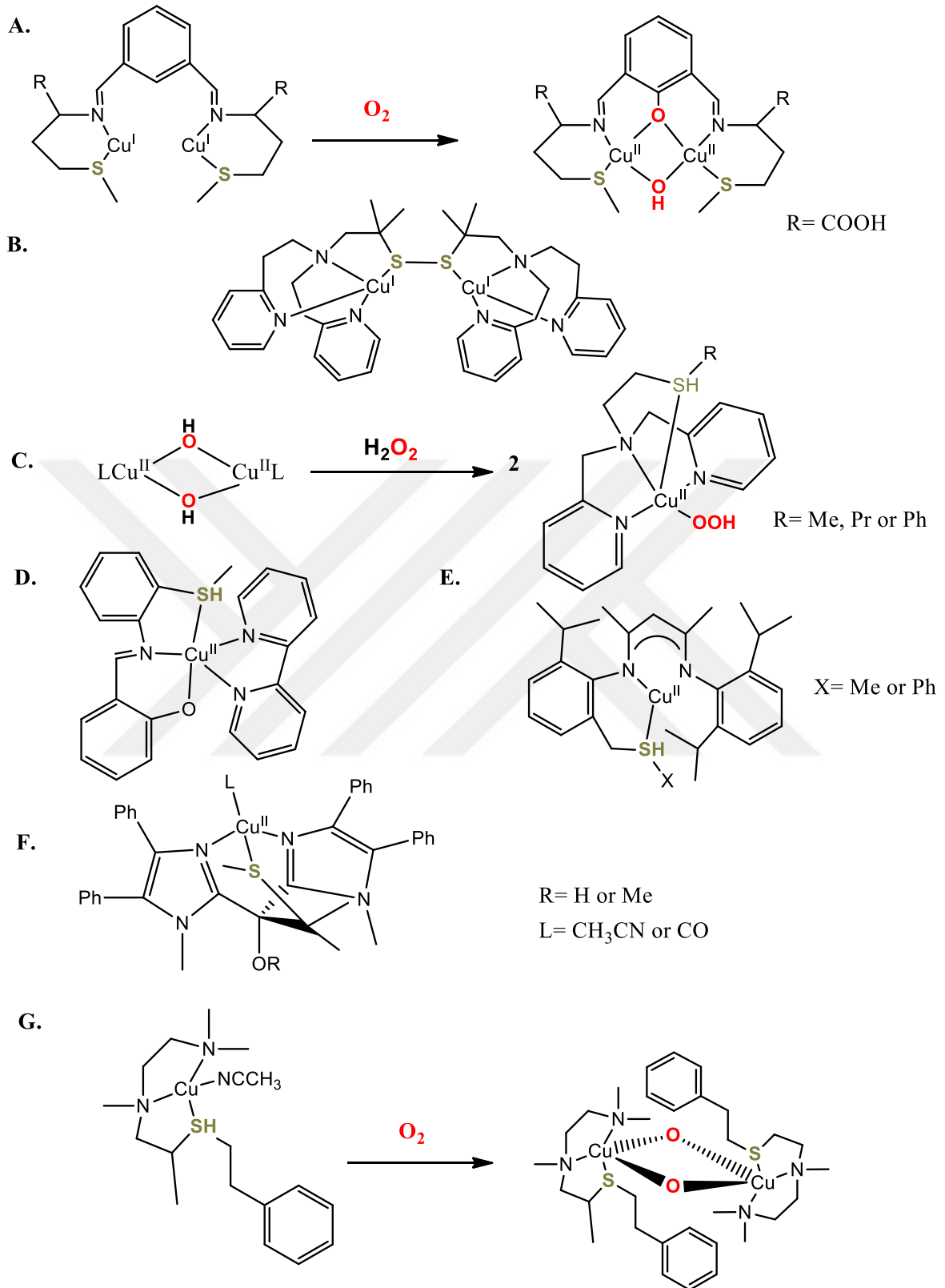


Şekil 53. Blomenkemper ve arkadaşlarının sentezlediği tiyoeter donör grupları içeren ligandlar ve Cu(II) komplekslerinin sentez şeması

Kalita ve arkadaşları ONS donör grubuna sahip Schiff bazları ve bunların Cu(II), Co(II) ve Ni(II) komplekslerini sentezlemişler (Şekil 54). Bu ligandın ve metal komplekslerinin yapılarını spektroskopik yöntemler ile karakterize etmişler ve ayrıca katalitik aktivitelerini araştırmışlardır. Araştırma sonuçları bakır komplekslerinin tiyoeterin oksidasyonuna karşı iyi aktivite gösterdiği bulunmuştur (Kalita vd., 2014).



Şekil 54. Kalita ve arkadaşlarının sentezlediği Schiff bazı ve metal kompleksleri-nin sentez şeması

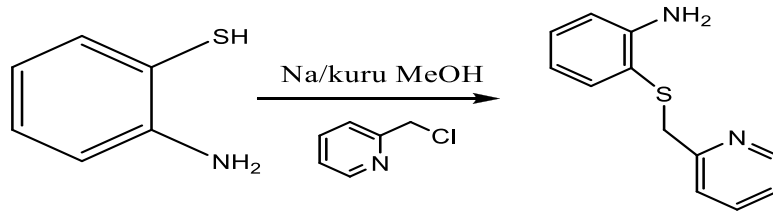


Şekil 55. Lee ve arkadaşlarının sentezlediği tiyoeter grubu içeren bazı Cu(II) komplekslerinin O₂ bağlanma sentez şeması

Lee ve arkadaşları dört dişli N_3S donör grubuna sahip bazı ligandlar (Şekil 55) ile yapılan komplekslerde bakır- O_2 bağına tiyoeter koordinasyonunu etkisini daha iyi açıklayabilmek için bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma sonucunda koordinasyona giren tiyoeter grubunun X-ışını yapısını ve çözelti iletkenliğini etkilediği rapor edilmiştir. Ancak Cu(I)-CO türevlerinde ise tiyoeter grubu ligandlar bakır iyonuna bağlansa da bağlanmasa da C-O gerilim frekansının değişmediği gözlenmiştir. Bu durum ise metal iyonuna CO'in bağlanması durumunda tiyoeter gruplarının kompleksin yapısında etkili olamayacağını göstermektedir (Lee vd., 2010).

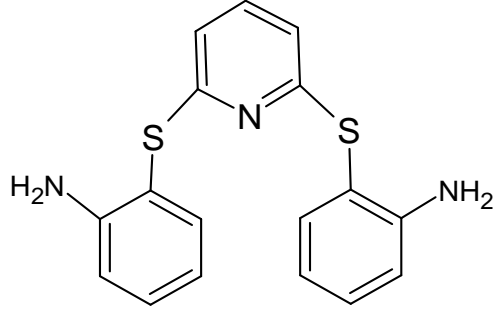
Tiyoeter gruplarının Cu(II)'nin indirgenmesini kolaylaştırdığı bilinmektedir. Literatürdeki bileşiklerden farklı olarak, bu çalışma kapsamında iki tiyoeter grubu içeren iki adet diamin bileşikler ilk kez sentezlenmiştir. Bunlara 4 farklı aldehit katılarak toplam 8 tane yeni Schiff bazı elde edilmiştir. Aldehitlerin seçilmesinde O, N, S gibi farklı donör atomları taşımaları, 5 li ve 6 lı halka ve oksim grubu içermeleri hedeflenmiştir. Amacımız bu Schiff bazlarının ve Cu(II) komplekslerinin Glutasyon Redüktaz (insan eritrositi ve bitkilerden izole edilmiş) aktivitelerini belirlemeye çalışmaktır.

Bu çalışmada önerilen orjinal diamin grubuna en çok benzeyen çalışma Jana ve ark. tarafından yapılmıştır (Şekil 56) (Jana vd., 2014). Burada 2-klorometil Piridin kuru MeOH ortamında Na vasıtasıyla 2-amino tiyofenol katılmıştır, sonar elde edilen amin, $NaNO_2$ ile HCl ortamında diazo bileşiğine dönüştürülmüştür.



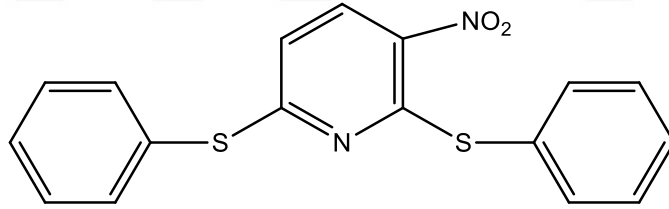
Şekil 56. Jana ve ark. tarafından sentezlenen tiyoeter amin bileşiği

Çalışmamızda 2,6-dikloropiridin 2-aminotiyofenol katılması, çok daha kolay bir şekilde EtOH/su ortamında gerçekleştirilmiştir. Bileşiğin açık yapısı şekil 57 de verilmiştir.

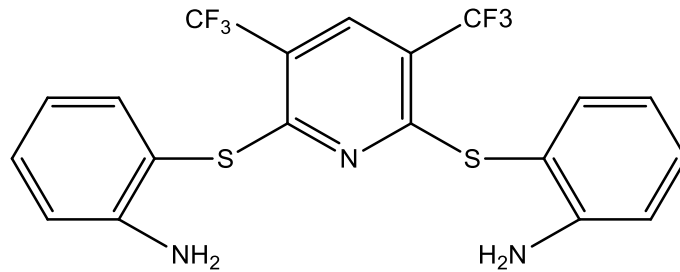


Şekil 57. 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin

2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfan di-il)dianilin bileşiği orjinal bir bileşik olup, literatürde olmamasına rağmen SciFinder web sayfasından araştırıldığında bu bileşiğin iki farklı türevi (CAS registry number 259683-19-7: (Şekil 58) ve CAS registry number 260788-59-8: (Şekil 59) mevcut olup, yine bu iki türev ile ilgili hiç bir bilgi verilmeksizin ticari olarak üretildiği ve mg mertebesinde ticari olarak pazarlandığı görülmektedir. Ticari olarak üretilen 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin bileşiğinin türevlerinin açık yapıları aşağıda verilmiştir.

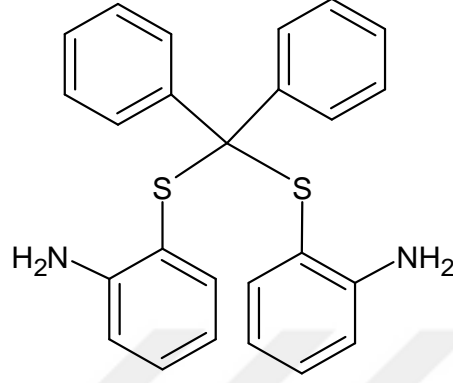


Şekil 58. 3-Nitro-2,6-bis(feniltiyo)piridin



Şekil 59. 2,2'-{[3,5-Bis(triflorometil)piridin-2,6-diil]bis(sulfanediil)} dianilin

Bununla birlikte sentezlemiş olduğumuz ikinci diamin bileşiği, (Şekil 60), hiçbir şekilde çalışılmamış, literatürde mevcut değildir. Bu bileşikler ilk kez tarafımızdan sentezlenmiştir.



Şekil 60. ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Araç Gereç

2.1.1. Saflaştırma

Deneyleerde kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddelerin saflaştırma işlemleri literatürde açıklanan şekilde yapıldı (Oskay, 1979).

2.2. Kimyasallar

Salisilaldehit, diasetilmonoksim, 2-tiyofenkarboksialdehit, 2-imidazolkarboksialdehit, 2-aminotiyofenol, α,α' -diklorodifenilmetan, 2-hidroksi 1-naftaldehit, DMSO-d₆, CDCl₃, KOH, DMF, CuCl₂.2H₂O ve çözücülerin hemen tamamı Merck (Alman) ve Sigma Aldrich (Alman) firmalarından tedarik edilmiştir.

2.3. Cihazlar

- Perkin Elmer FT-IR Spektrofotometresi:
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü
- Perkin Elmer Lambda 25 UV/Vis Spektrofotometresi:
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya
- Micromass Quattro LC-MS/MS Kütle Spektrofotometresi:
Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü
- Agilent 400-NMR DD2 MHz Spektrofotometresi:
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Kimya Bölümü
- PAR/155Manyetik Susebtibilite Cihazı:
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Kimya Bölümü
- Costech Elementel Analysis Combustion System) ECS.4010
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Kimya Bölümü

- WTW Cond 330'i Kondüktometrisi: (İletkenlik ölçümü için)
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Kimya Bölümü

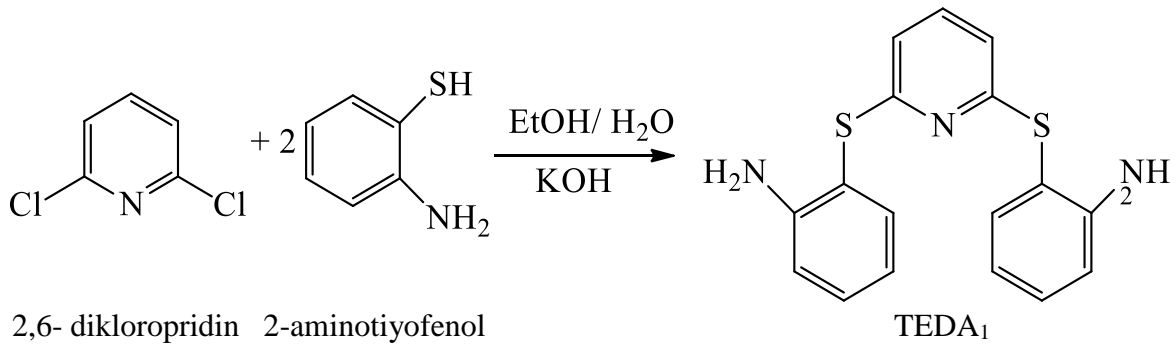
Bütün metal komplekslerinin metal miktarının tayininde, metal komplekslerinin yapısı derişik nitrik asit ile bozuldu, daha sonra karışım 0,1 M amonyak çözeltisi ile nötrleştirildi. Elde edilen çözelti 0.01 M EDTA çözeltisi ile titre edilerek komplekslerdeki metal yüzdeleri tayin edildi.

İletkenlik ölçümleri için komplekslerin DMSO içindeki 1×10^{-3} M çözeltisi hazırlanmıştır. Referans olarak 1×10^{-3} M NaCl çözeltisi kullanılmıştır.

2.4. Deneyler

2.4.1. 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin (TEDA₁)

2,51 g (20mmol) 2-Aminotiyofenol'ün 10 ml etanol'deki çözeltisine 1.12 g (20mmol) KOH ve 20 ml su ilave edildikten sonra 1,48 g (10mmol) 2,6- dikloropiridin eklenip 1gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda çöken açık sarı renkli katı ürün vakumda süzöldükten sonra birkaç kez su ile yıkanıp cam kroze ile vakumla süzöldü. Elde edilen 1,9 g sarı renkli katı TEDA₁ P₂O₅ üzerinde vakum desikatöründe kurutuldu. Saflığı TLC ile kontrol edildi. Çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapısı aydınlatıldı.

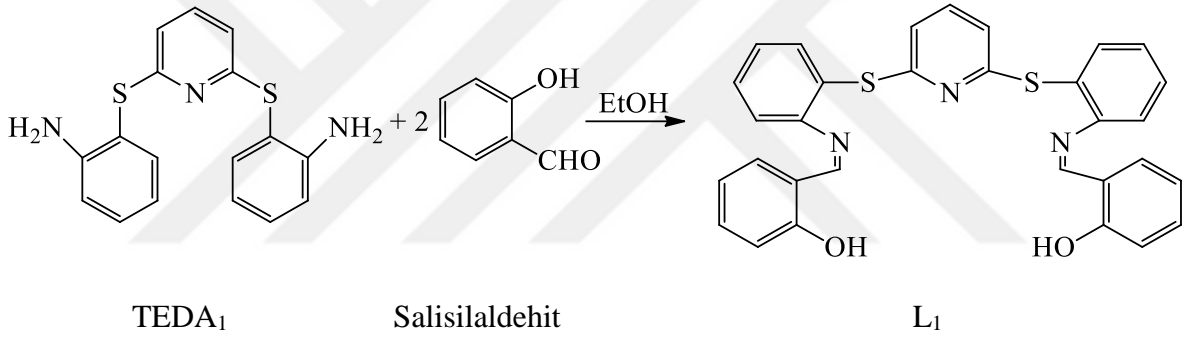


Şekil 61. TEDA₁ başlangıç bileşiğinin sentez mekanizması

2.4.1.1. 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin (TEDA₁) Grubu Ligandlarının sentezlenmesi

2.4.1.1.1. 2,6-Bis (2-{{(Z)-[(2-sülfanilfenil)imino]metil}fenol) piridin (L₁)

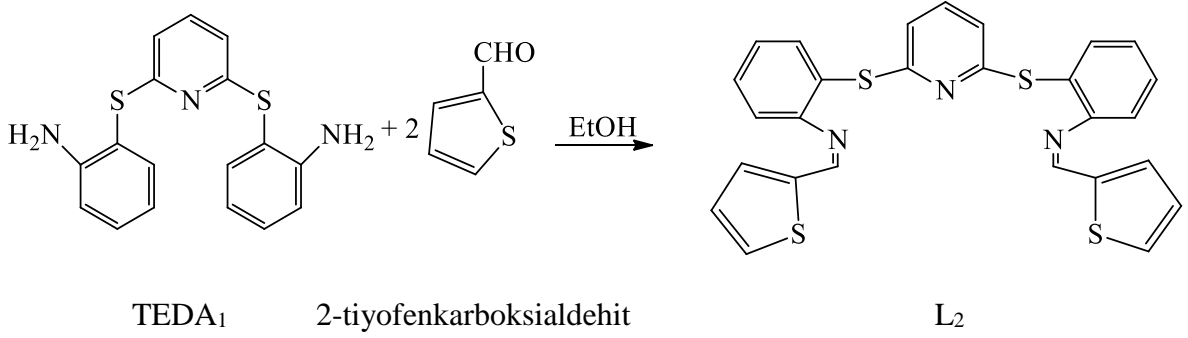
2,44 g (20 mmol) salisilaldehitin 25 mL etanoldeki çözeltisine 1 mL asetik asit ilave edildikten sonra 1,6 g (5 mmol) 2,2'-(Piridin-2,6-dildisülfanidil) dianilinin(TEDA₁) 10 mL etanoldeki çözeltisi ilave edilerek 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda çöken sarı renkli katı ürün vakumda süzöldükten sonra birkaç kez etanol ile yıkanıp asetonda kristallendirildi ve cam kroze ile vakumla süzöldü. Elde edilen 2g sarı renkli katı L₁ ligandı P₂O₅ üzerinde vakum desikatöründe kurutuldu. Saflığı TLC ile kontrol edildi. Çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapısı aydınlatıldı.



Şekil 62. L₁ ligandının sentez mekanizması

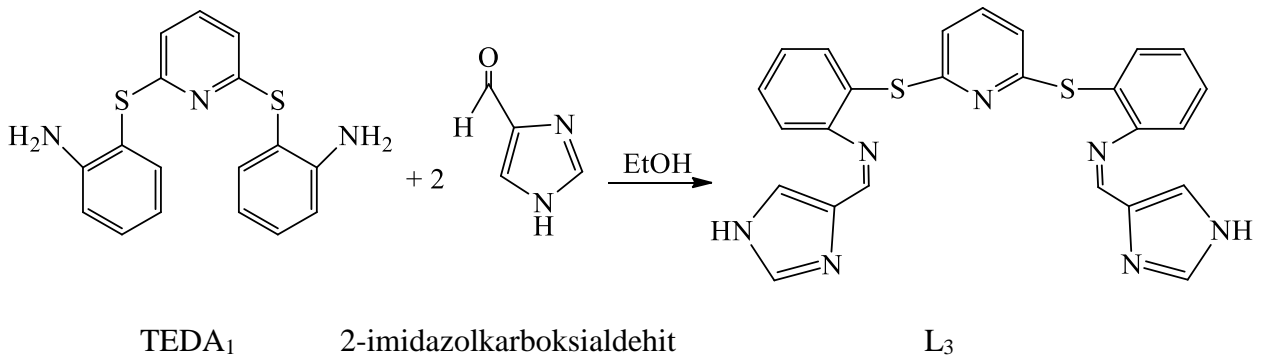
2.4.1.1.2. 2,6-Bis (2-{{(1Z)-tiyofen-2-ilmetiliden}amino}benzentiyo)piridin (L₂)

2,24 g (20 mmol) 2-tiyofenkarboksialdehitin 25 mL etanoldeki çözeltisine 1 mL asetik asit ilave edildikten sonra 1,6 g (5 mmol) 2,2'-(Piridin-2,6-dildisülfanidil) dianilinin(TEDA₁) 10 mL etanoldeki çözeltisi ilave edilerek 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda çöken sarı renkli katı ürün vakumda süzöldükten sonra birkaç kez etanol ile yıkanıp asetonda kristallendirildi ve cam kroze ile vakumla süzöldü. Elde edilen 1.3 g yeşil renkli katı L₂ ligandı P₂O₅ üzerinde vakum desikatöründe kurutuldu. Saflığı TLC ile kontrol edildi. Çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapısı aydınlatıldı.

Şekil 63. L₂ ligandının sentez mekanizması

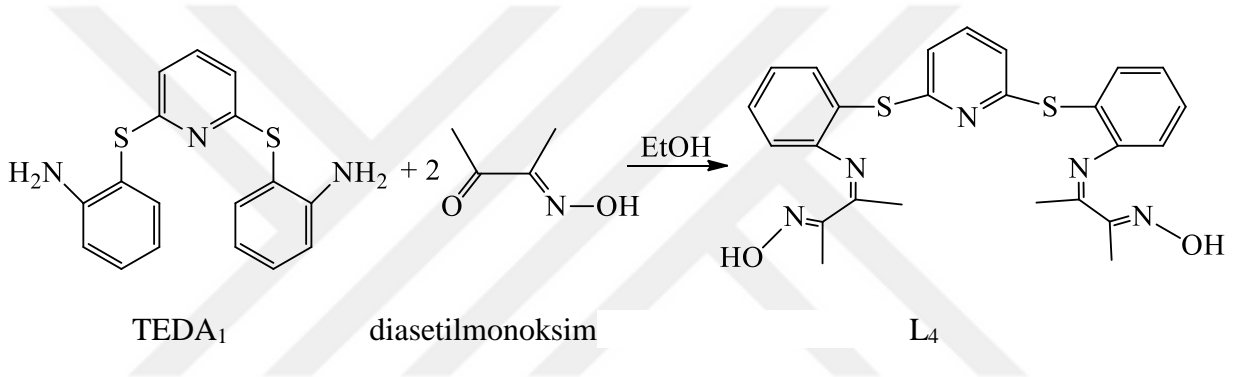
2.4.1.1.3. 2,6-Bis(2-{{(1Z)-1H-imidazol-4-2-ilmetiliden}amino}benzentiylol)piridin (L₃)

0,5 g (5 mmol) 2-imidazolkarboksialdehit 20 mL etanol ve 5 mL DMSO da çözümlenerek üzerine 1 mL asetik asit ilave edildikten sonra 0,8 g (2,5 mmol) 2,2'-(Piridin-2,6-dildisülfanidil) dianilinin (TEDA₁) 5 mL etanoldeki çözeltisi ilave edilerek 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda çöken sarı renkli katı ürün vakumda süzülükten sonra birkaç kez etanol ile yıkanıp asetonda kristallendirildi ve cam kroze ile vakumla süzülük. Elde edilen 0.8 g sarı renkli katı L₃ ligandı P₂O₅ üzerinde vakum desikatöründe kurutuldu. Saflığı TLC ile kontrol edildi. Çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapısı aydınlatıldı.

Şekil 64. L₃ ligandının sentez mekanizması

2.4.1.1.4. 2,6-Bis(2-{{(1Z,2E)-2-(hidroksiimino)-1-iminmetilpropiliden}amino}benzentiylol)piridin (L₄)

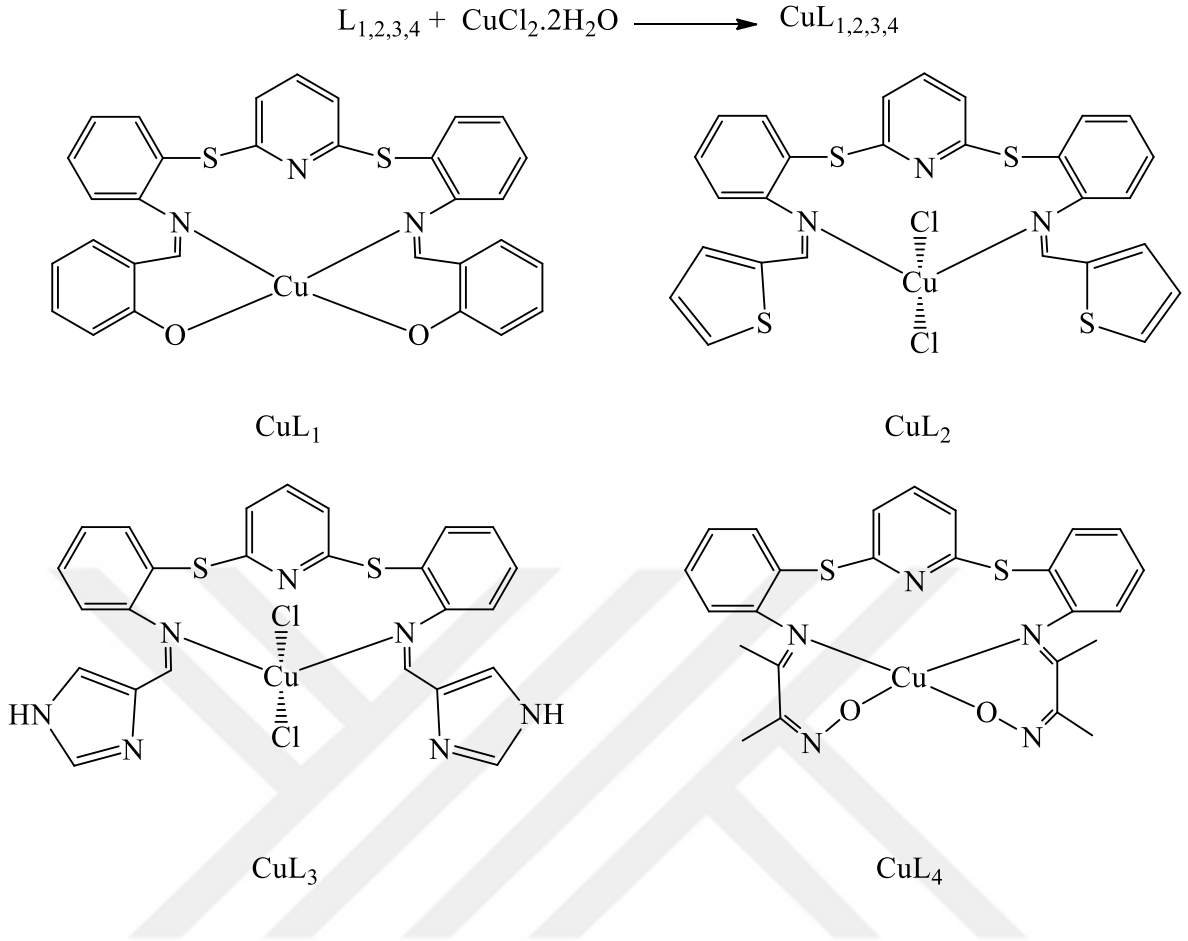
Diasetilmonoksim (0,50 g, 5 mmol) etanoldeki (15 mL) çözeltisi üzerine birkaç damla asetik asit ilave edildi. Sonra etanolde (15 mL) çözülmüş 2,2'-(Piridin-2,6-dildisülfanidil) dianilin (TEDA₁) (0,650 g, 2 mmol) karışıma eklendi. Çözelti 12 saat reflaks edildi. Oluşan 0.8 g beyaz renkli katı ürün vakumda süzildükten sonra birkaç kez etanol ile yıkanıp asetonunda kristallen dirildi. Süzülen katı beyaz katı madde (L₄) P₂O₅ üzerinde vakum desikatöründe kurutuldu. Saflığı TLC ile kontrol edildi. Çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapısı aydınlatıldı.



Şekil 65. L₄ ligandının sentez mekanizması

2.4.1.2. TEDA₁ Grubu Ligandların Bakır Kompleksleri

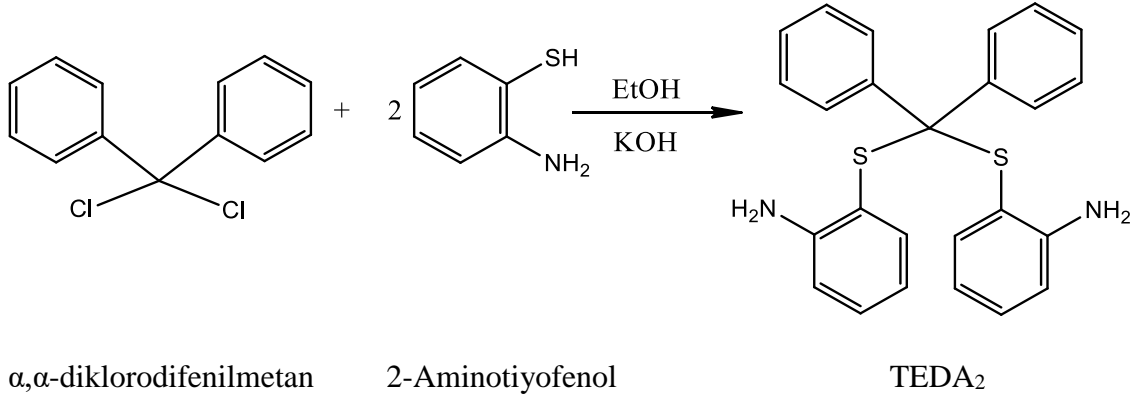
L₁– L₄ ligandlarından ayrı ayrı 1 mmol alınarak asetonunda (10 mL) çözüldü üzerine damla damla asetondaki (10mL) CuCl₂.2H₂O (0,170 g, 1 mmol) çözeltisi ilave edildi. Bundan sonra karışımlar 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ortamında çöken koyu kahve renkli katı ürünler vakumda süzildükten sonra birkaç kez etanol ile yıkanıp asetonunda kristallendirildi ve P₂O₅ üzerinde vakum desikatöründe kurutuldu.



Şekil 66. TEDA₁ grubu bakır komplekslerinin genel sentez mekanizması ve önerilen yapıları

2.4.2. ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin (TEDA₂))

1,12 g (20 mmol) KOH 10 mL etanoldeki çözeltisine 2,6 g (21 mmol) 2-Aminotiyofenol ilave edildi. Reaksiyon ortamı soğutularak damla damla 2,39 g (10mmol) α,α -diklorodifenilmetan eklendi. 5-6 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra gece boyu karıştırılmaya bırakıldı. Üzerine 20 mL su ilave edilip bir süre buzdolabında soğutulduktan sonra su dekante edilerek çöken sarı renkli yağimsı madde ayrıldı. Ayrılan ürün P_2O_5 üzerinde vakum desikatöründe kurutuldu. Saflığı TLC ile kontrol edildi. Çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapısı aydınlatıldı.

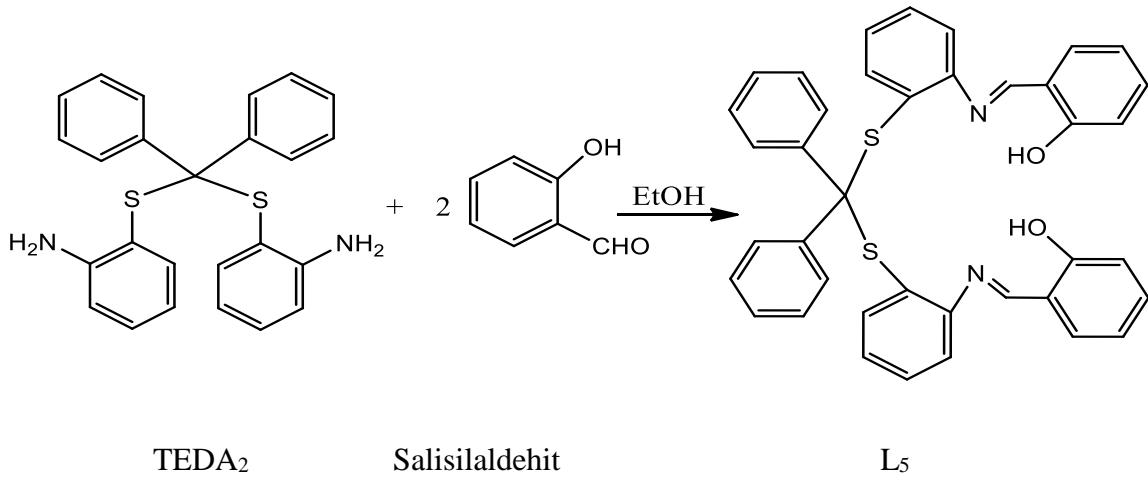


Şekil 67. TEDA₂ başlangıç bileşiğinin sentez mekanizması

2.4.2.1. ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin (TEDA₂) Grubu Ligandların Sentezi

2.4.2.1.1. α,α' Bis- (2-[[2-sülfanilfenil]imino]metil}fenol) α,α' difenilmetan (L₅)

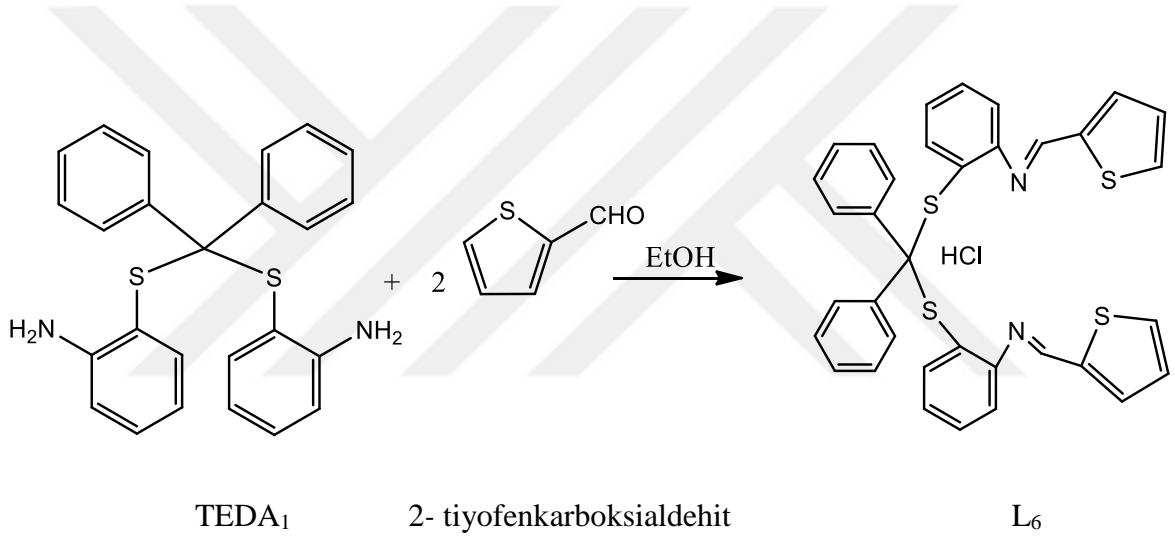
2.1 g (5 mmol) TEDA₂ 10 mL çözeltilisine 1.22 g (10 mmol) salisilaldehitin 10 mL etanoldeki çözeltisi oda sıcaklığında yavaşça karıştırıldı. Karışım 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu esnada sarı renkli çöken katı madde sıcak iken vakumda süzülükten sonra birkaç kez etanol ile yıkandı. Elde edilen 2.2 g sarı renkli katı madde asetonda kristallendirildi. Tekrar cam kroze ile süzülen ürün P₂O₅ üzerinde vakum desikatöründe kurutuldu. Saflığı TLC ile kontrol edildi. Çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapısı aydınlatıldı.



Şekil 68. L₅ ligandının sentez mekanizması

2.4.2.1.2. α,α' Bis- (2-[(E)-(tiyofen-2-ilmetiliden)amino]benzenetiyol) α,α' difenil metan (L₆)

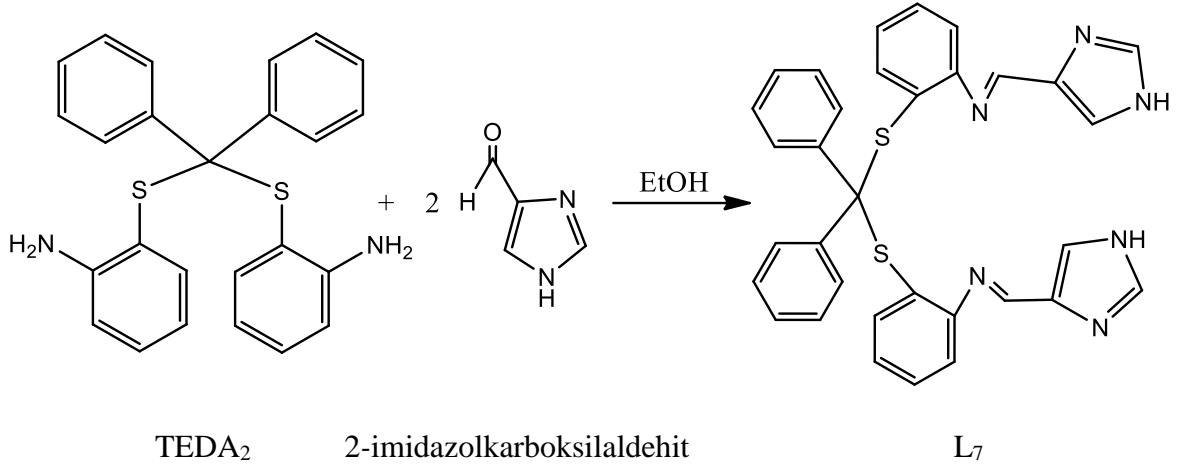
2.1 g (5 mmol) TEDA₂ 10 mL çözeltilisine 1,12 g (10 mmol) 2-tiyofenkarboksialdehitin 10 mL etanoldeki çözeltisi oda sıcaklığında yavaşça karıştırıldı. Karışım 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım soğutulduğunda altda yağimsı vaks bir kütle oluştu. Çözücü dekante edilerek ayrıldı. Yağimsı tabaka 1/9 etil asetat/petroleteri ile kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırılma işlemine tabii tutuldu. Kolon kromatografisi ile saflaştırılan ürünün kırmızımsı renkte yağimsı sıvı halde olduğu gözlemlendi. 1.7 g ürün P₂O₅ üzerinde vakum desikatöründe kurutuldu. Saflığı TLC ile kontrol edildi. Çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapısı aydınlatıldı.



Şekil 69. L₆ ligandının sentez mekanizması

2.4.2.1.3. α,α' Bis- (2-[(E)-(1H-imidazol-4-ilmetiliden)amino]benzenetiyol)- α,α' difenil-metan (L₇)

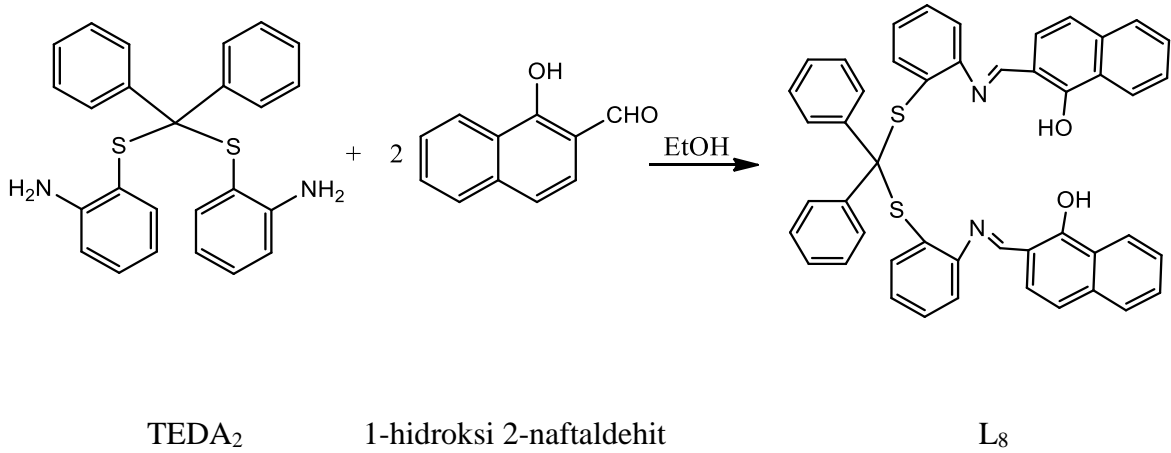
2.1 g (5 mmol) TEDA₂10 mL çözeltilisine 1 g (10 mmol) 2-imidazolkarboksialdehit 20 mL etanoldeki çözeltisi oda sıcaklığında yavaşça karıştırıldı. Karışım 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bundan sonra evaporatörde karışımdan çözücü uzaklaştırıldı. Cam balonda geriye kalan yağimsı ürün aseton ile muamele edildiğinde 2 g katı kahverengi ürün çöktü. Çöken katı madde vakumda süzülükten sonra birkaç kez aseton ile yıkandı ve P₂O₅ üzerinde vakum desikatöründe kurutuldu. Saflığı TLC ile kontrol edildi. Çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapısı aydınlatıldı.



Şekil 70. L_7 ligandının sentez mekanizması

2.4.2.1.4. α,α' Bis-(2-{(E)-[(2-sülfanilfenil)imino]metil}naftalin-1-ol) α,α' difenil metan (L_8)

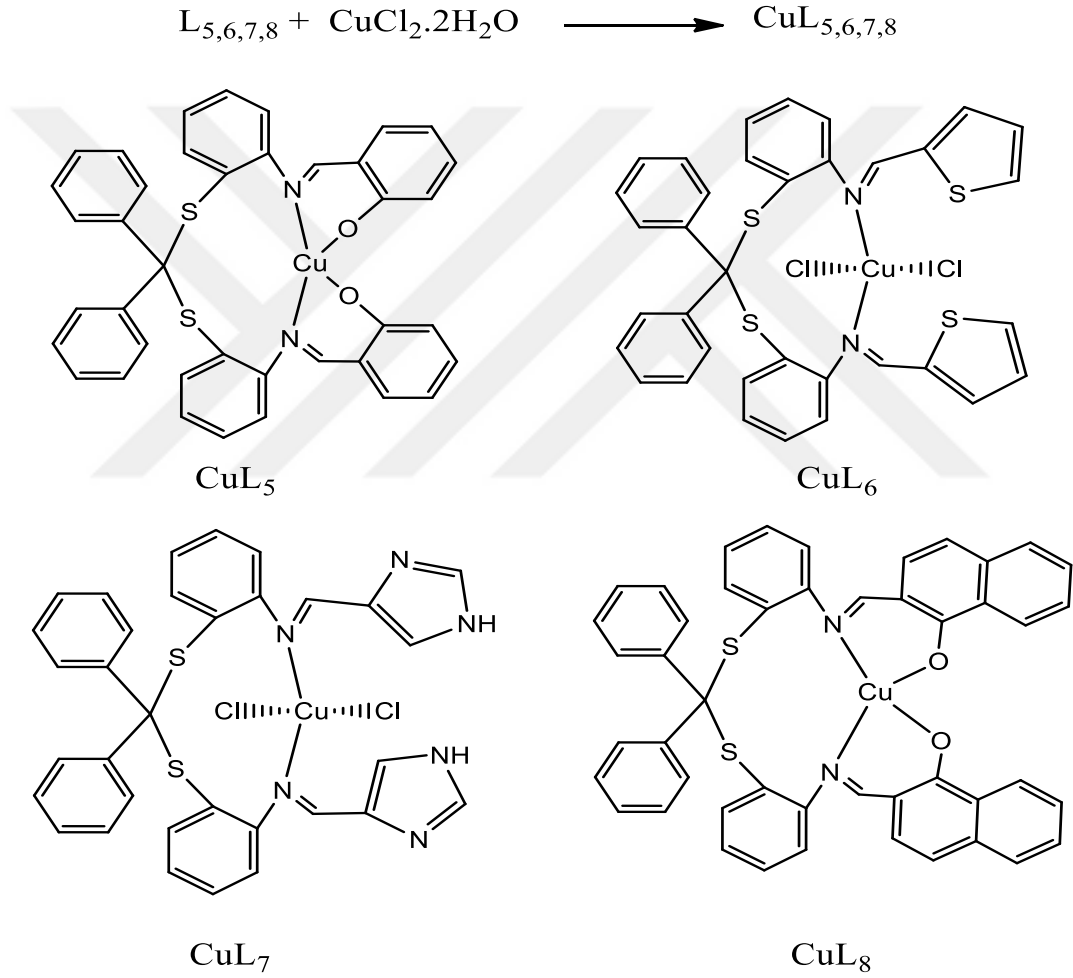
2.1 g (5 mmol) TEDA_2 10 mL çözeltilisine 1.72 g (10 mmol) 1-hidroksi 2-naftaldehitin 10 mL etanoldeki çözeltisi oda sıcaklığında yavaşça karıştırıldı. Karışım 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu esnada turuncu renkli çöken 2.5 g katı madde sıcak iken vakumda süzildükten sonra birkaç kez etanol ile yıkandı. Sonra turuncu katı madde asetonda kristallendirildi. Tekrar cam kroze ile süzülen ürün P_2O_5 üzerinde vakum desikatöründe kurutuldu. Saflığı TLC ile kontrol edildi. Çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak yapısı aydınlatıldı.



Şekil 71. L_8 ligandının sentez mekanizması

2.4.2.2. TEDA₂ Grubu Ligandların Bakır Kompleksleri

L₅–L₈ ligandlarından ayrı ayrı 1 mmol alınarak 20 mL metanolde karıştırılarak üzerine damla damla 10 mL metanolde çözünen CuCl₂.2H₂O (0,341 g, 2 mmol) çözeltisi ilave edildi. Bundan sonra karışımlar 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ortamında çöken katı ürünler vakumda süzildükten sonra birkaç kez su, sonra etanol daha sonrada dietil eter ile yıkandıktan sonra P₂O₅ üzerinde vakum desikatöründe kurutuldu.



Şekil 72. TEDA₂ grubu bakır komplekslerinin genel sentez mekanizması ve önerilen yapıları

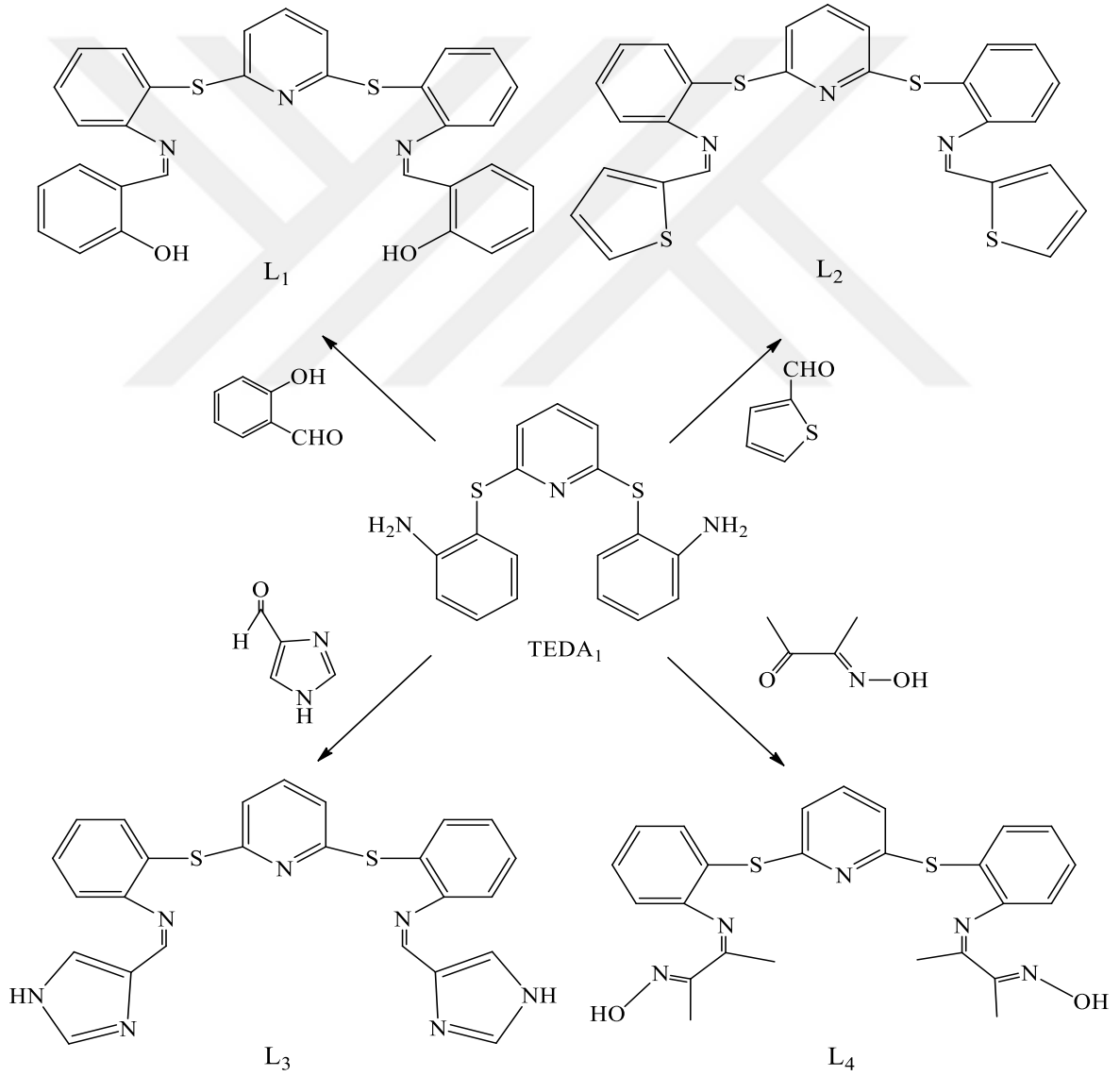
2.4.3. Bileşiklerin Glutatyon Redüktaz İnhibisyon Aktiviteleri

GR enzimi aşağıdaki tepkimeyi katalizlemektedir. İnhibitör ilavesi ile oluşan değişimi belirlemek için 340 nm deki (NADPH'nin maksimum absorbanı) absorbanı değişimi spektrofotometrik olarak takip edilir [106]. Kuarts küvete karışımın toplam hacmi 1 mL olacak şekilde 20.5 mM KH₂PO₄, 26.5 mM K₂HPO₄, 200 mM KCl, 1 mM EDTA, (pH 6.9), GR ürünü (1.0 birim/mL), NADPH (0.2 mM), GSSG (1 mM) konular NADP ilave edilmeden önce karışım 3 dk. inkübe edilir. Ölçümler 25°C'de yapılmıştır. Tepkime NADPH ilavesiyle başlatılır ve 340 nm'deki absorbanı değişimi 1 dk. boyunca izlenir. 10 ölçüm yapılır ve ortalama değerleri alınır. İnhibitör ilave edilmeden belirlenen GR aktivitesi 18 µmol (dk/mg protein) dir. Bu değer %100 olarak kabul edilir. Komplekslerin 1mM derişiminde sulu çözeltileri hazırlanır. Kompleksin suda çözünmemesi durumunda ortama 1-2 damla DMSO ilave edilir. Sonra, komplekslerin % aktivite-derişimi grafikleri çizilir ve grafikten IC₅₀ değerleri belirlenir.

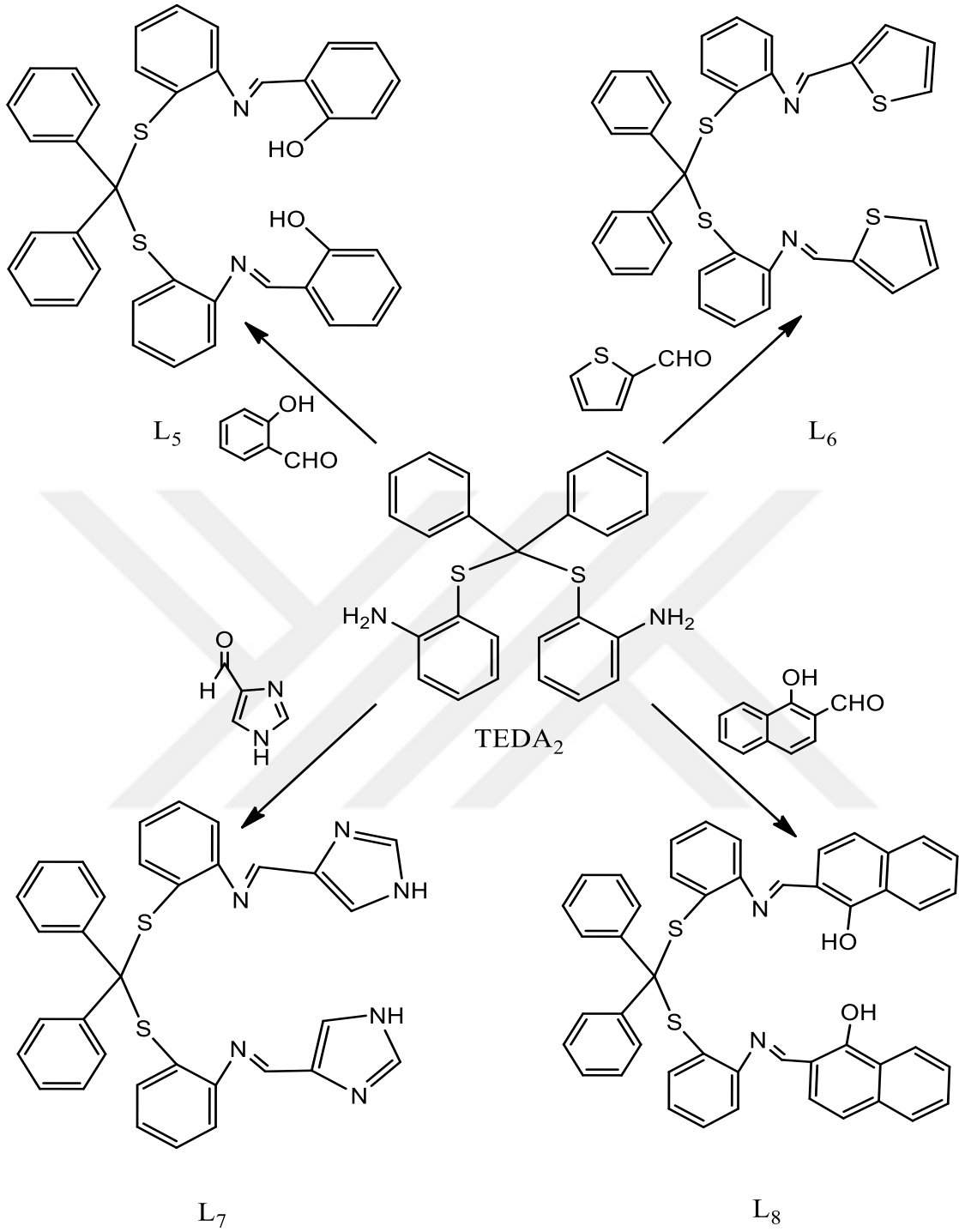
3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Schiff Bazlarının Yapılarının Aydınlatılması

2,2'-(Piridin-2,6-diüldisülfanedi-il)dianilin (TEDA₁) grubu liganların genel reaksiyon şeması Şekil 73' te, ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin (TEDA₂) grubu ligandların genel reaksiyon şeması ise Şekil 74' te verilmiştir.



Şekil 73. TEDA₁ grubu Schiff bazlarının genel reaksiyon şeması



Şekil 74. TEDA₂ grubu Schiff bazlarının genel reaksiyon şeması

3.1.1. NMR Değerleri

2,2'-(Piridin-2,6-diüldisülfanedi-il)dianilin (TEDA₁) ve ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin (TEDA₂) grubu ligandların ¹H-NMR kimyasal kayma değerleri tablo 2'de

verilmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi TEDA₁'in CDCl₃ çözeltilisinde -NH₂ protonlarına ait kimyasal kayma değerleri 4.3 ppm'de yayvan singlet olarak gözlenmiş (Karaca, 2010) ve D₂O ile yer değiştirme yapıldığında 4.3 ppm'deki sinyal gözlenememiştir. TEDA₁'in fenil halkalarına ait kimyasal kayma değerleri ise 6.6-7.6 ppm'de çoklu sinyal olarak gözlenmiştir (Ek Şekil 1) (Karaböcek, 2011). Bu kimyasal kayma değerlerine ait integral verileri moleküle ait hidrojen dağılımının önerilen yapıya uygun olduğu görülmüştür. Ayrıca ¹³C-NMR spektrumunda 9 farklı sinyal gözlenmiş (Ek Şekil 16) ve bu durumda yapıyı doğrulamaktadır.

L₁ ligandının CDCl₃ da alınan ¹H-NMR spektrumunda -N=CH grubu hidrojenlerine ait kimyasal kayma değerleri 8.6 ppm ve -OH'a ait kimyasal kayma değeri 12.6 ppm'de singlet olarak, fenil halkalarına ait kimyasal kayma değerleri ise 6.6-7.9 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir (Ek Şekil 2) (Erşahin 2007). D₂O ile yer değiştirme yapıldığında 12.6 ppm'deki -OH grubuna ait sinyal şiddeti oldukça zayıf olarak gözlenmiştir (Ek Şekil 4). D₂O ile yer değiştirme yapıldıktan sonra 9.8 ppm'de gözlenen sinyalin -N=CH – HN=C grubunun tautomerleşmesine yorumlanmıştır. 1.6 ppm'de gözlenen sinyal CDCl₃'ün su pikidir. Ayrıca L₁ ligandının ¹³C-NMR spektrumunda 16 farklı sinyal gözlenmiştir (Ek Şekil 17). ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri önerilen yapı ile uyumlu gözükmemektedir.

L₂ ligandının CDCl₃ çözücüsünde alınan, ¹H-NMR spektrumunda -N=CH grubu hidrojenlerine ait kimyasal kayma değerleri 9.8 ppm'de singlet olarak gözlenmiş, aromatik halkaya ait kimyasal kayma değerleri ise 6.6-7.6 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir (Ek Şekil 8) (Karaca 2010). 1.6 ppm'de gözlenen zayıf sinyal CDCl₃'ün su piki olarak yorumlanmıştır. L₂ ligandının ¹³C-NMR spektrumunda 18 farklı sinyal gözlenmiştir (Ek Şekil 18). Ancak L₃ ligandında 14 farklı karbon sinyalinden daha fazla sinyal gözlenmiştir. Bu nedenle L₃ ligandı için teorik ¹³C-NMR spektrumu alındığında 14'den fazla sinyal gözlendi (Ek Şekil 19). Bu durum ise C-C spin etkileşmesine yorumlandı. ¹H-NMR spektrumunun integral değerleri de önerilen yapıdaki hidrojen dağılımı ile uyumludur. Sonuç olarak ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri önerilen yapıyı desteklemektedir.

L₃ ligandının DMSO-d₆ da alınan, ¹H-NMR spektrumunda -N=CH grubu hidrojenlerine ait kimyasal kayma değerleri 7.55 ppm'de singlet olarak gözlenmiş (Duman, 2007), heterosiklik halkadaki -NH protonlarına ait kimyasal kayma değerleri ise singlet olarak 9.6 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Ayrıca D₂O ilavesi ile yer değiştirme

(Exchange) yapıldıktan sonra $^1\text{H-NMR}$ spektrumu alındığında N-H hidrojenine ait 9.6 ppm'deki sinyal şiddetinde önemli ölçüde azalma gözlemlendi. Aromatik halkaya ait kimyasal kayma değerleri ise 6.4-7.2 ppm'de multipler olarak gözlemlenmiştir (Ek Şekil 9). L_3 ligandı için ilave olarak teorik $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Ek Şekil 10) da alındığında teorik spektrumunda deneysel $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ile uyumlu olduğu gözlemlendi. L_3 ligandının $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 13 farklı sinyal beklenir iken, 30 farklı sinyal gözlemlenmiştir (Ek Şekil 20). Bu durumda karbonların spin-spin etkileşmesine yorumlandı. L_3 'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun integral değerleri de önerilen yapıdaki hidrojen atomlarının dağılımını desteklemektedir. Bu nedenle $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri önerilen yapı ile uyumlu gözükmektedir.

Tablo 2. N/S/O Donör grubu ihtiva eden Schiff bazlarının $^1\text{H-NMR}$ spektrum değerleri ($\delta/\text{p.p.m.}$, TMS / CDCl_3 veya DMSO-d_6).

Comp.	-CH ₃	-NH ₂	-N=CH	-NH	-OH	Ar-H
TEDA₁	-	4.3	-	-	-	6.6-7.6
L₁	-	-	8.6	-	12.6	6.6-7.9
L₂	-	-	9.80	-	-	6.6-7.6
L₃	-	-	7.55	9.6	-	6.4-7.2
L₄	2.49	-	-	-	-	6.6-7.2
TEDA₂	-	4.0	-	-	-	6.2-7.0
L₅	-	-	8.8	-	12.2	6.8-8.2
L₆	-	-	10.2	-	-	7.2-8.2
L₇	-	-	8.3	9.6	-	6.6-7.6
L₈	-	-	10.5	-	12.7	6.8-8.0

L_4 ligandının DMSO-d_6 da alınan, $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $-\text{CH}_3$ grubu hidrojenlerine ait kimyasal kayma değerleri 2.49 ppm' de singlet olarak gözlemlenmiş (Özdamar, 2005), Aromatik halkaya ait kimyasal kayma değerleri ise 6.6-7.2 ppm'de multipler olarak gözlemlenmiştir (Ek Şekil 12). L_4 Ligandının $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda metil karbon sinyalleri 39-40 ppm olmak üzere toplam 13 farklı sinyal gözlemlenmiştir (Ek Şekil 21). $^1\text{H-NMR}$ spektrumunun integral değerleri de önerilen yapıdaki hidrojen atomlarının dağılımı ile

uyumludur. $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri önerilen yapıyı desteklemektedir.

(TEDA₂) grubu ligandların NMR spektrumlarının TEDA₁ grubuna çok benzer olması nedeni ile spektrumlar TEDA₁ grubundakilerden daha sade olarak verilmiştir.

TEDA₂'nin CDCl_3 daki $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $-\text{NH}_2$ hidrojenlerine ait kimyasal kayma değerleri 4.0 ppm'de yayvan singlet olarak gözlenmiştir (Deligönül, 2006), (Uluçam, 2005), D_2O ile yer değiştirme sonucunda bu sinyal gözlenememiştir. TEDA₂'nin fenil halkalarına ait kimyasal kayma değerleri ise 6.2-7.0 ppm'de çoklu sinyal olarak gözlenmiştir (Ek Şekil 23). Ayrıca $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 13 farklı sinyal gözlenmiş (Ek Şekil 32) ve bu durumda yapıyı doğrular niteliktedir.

L_5 ligandının CDCl_3 de alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $-\text{N}=\text{CH}$ grubu hidrojenlerine ait kimyasal kayma değerleri 8.8 ppm'de singlet olarak gözlenir iken, $-\text{OH}$ 'a ait kimyasal kayma değeri 12.2 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir (Karaböcek, 2011). D_2O ile yer değiştirme sonucunda bu sinyalin şiddeti oldukça küçülmüştür. Aromatik halka protonlarına ait kimyasal kayma değerleri ise 6.8-8.2 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir (Ek Şekil 24). D_2O ile yer değiştirme yapıldığında 12.2 ppm'deki $-\text{OH}$ grubuna ait sinyal şiddeti azalmıştır (Ek Şekil 25). Ayrıca L_5 ligandının $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 20 farklı sinyal gözlenmiştir (Ek Şekil 33) $^1\text{H-}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri önerilen yapıyı doğrulamaktadır (Karaca, 2010).

L_6 ligandının CDCl_3 çözücüsünde alınan, $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $-\text{N}=\text{CH}$ grubu hidrojenlerine ait kimyasal kayma değerleri 10.2 ppm'de singlet olarak gözlenmiş, aromatik halkalara ait hidrojenlerin kimyasal kayma değerleri ise 7.2-8.2 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir (Ek Şekil 29). L_6 ligandının $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 18 farklı sinyal gözlenmiştir (Ek Şekil 34). Bu durum L_6 ligandının yapısı ile uyumludur. $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri önerilen yapıyı desteklemektedir.

L_7 ligandının DMSO-d_6 da alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda $-\text{N}=\text{CH}$ grubu hidrojenlerine ait kimyasal kayma değerleri 8.3 ppm'de singlet olarak gözlenmiş, heterosiklik halkadaki $-\text{NH}$ protonlarına ait kimyasal kayma değerleri ise singlet olarak 9.6 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. D_2O ile yer değiştirme sonucunda bu sinyalin şiddeti zayıflamıştır. Aromatik halkaya ait hidrojenlerin kimyasal kayma değerleri ise 6.6-7.6 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir (Ek Şekil 30). L_7 ligandının $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda

17 farklı sinyal gözlenmiştir (Ek Şekil 35). ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma verileri önerilen yapıyı desteklemektedir (Erşahin, 2007).

L_8 ligandının CDCl_3 de alınan ^1H -NMR spektrumunda $-\text{N}=\text{CH}$ grubu hidrojenlerine ait kimyasal kayma değerleri 10.5 ppm'de singlet olarak gözlenirken, $-\text{OH}$ 'a ait kimyasal kayma değeri 12.7 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. D_2O ile yer değiştirme sonucunda bu sinyalin şiddeti küçülmüştür (Muhsir, 2012). Aromatik halka protonlarına ait kimyasal kayma değerleri ise 6.8-8.0 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir (Ek Şekil 31). L_8 ligandının ^{13}C -NMR spektrumunda 27 farklı sinyal gözlenmiştir (Ek Şekil 36) Bu bileşik için beklenen ^{13}C -NMR sinyal sayısı 24 tür. Bu durumda komşu karbonların spin-spin etkileşiminden kaynaklandığına yorumlandı. Sonuç olarak ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri önerilen yapıyı desteklemektedir.

Tablo 3. N/S/O Donör grubu ihtiva eden Schiff bazlarının ^{13}C -NMR spektrum değerleri ($\delta/\text{p.p.m.}$, TMS / CDCl_3 veya DMSO-d_6).

Bileşik	Çözücü(ppm)	Ligandların ^{13}C -NMR spektrumu kimyasal kayma değerleri
L ₁	CDCl_3	117.6, 118.1, 118.2, 119.1, 119.2, 119.8, 127.3, 127.6, 127.7, 131.1, 131.6, 132.5, 133.6, 146.4, 161.1, 176.8
L ₂	CDCl_3	115.2, 118.2, 118.7, 122.8, 123.4, 131.6, 135.3, 136.8, 140.6, 148.6, 150.6, 154.5, 163.9, 182.1
L ₃	DMSO-d_6	115.1, 116.3, 119.7, 120.3, 121.8, 125.4, 126.7, 127.4, 128.8, 131.5, 148.6, 149.7, 182.5
L ₄	DMSO-d_6	39.3, 40.5, 117.7, 119.9, 120.8, 131.5, 135.3, 145.9, 149.3, 160.6, 161.7, 169.5, 181.5
L ₅	CDCl_3	29.9, 112.5, 114.3, 115.7, 116.6, 117.4, 119.2, 119.4, 120.5, 121.1, 125.5, 126.2, 127.3, 131.1, 132.3, 133.5, 154.3, 161.1, 169.4, 170.7
L ₆	CDCl_3	29.0, 112.1, 121.3, 121.8, 122.5, 122.8, 124.6, 126.9, 128.5, 129.6, 129.8, 131.7, 134.6, 135.9, 150.4, 156.2, 166.9, 178.5
L ₇	DMSO-d_6	29.1, 114.1, 115.2, 115.8, 117.6, 117.9, 118.2, 119.1, 127.2, 127.8, 132.3, 133.5, 134.9, 148.1, 162.4, 163.8, 179.1
L ₈	CDCl_3	34.4, 112.2, 112.8, 113.1, 113.8, 114.7, 120.1, 121.3, 122.8, 123.5, 124.1, 125.6, 126.9, 127.3, 128.1, 128.6, 128.9, 129.2, 131.1, 132.6, 146.5, 149.3, 154.5, 183.4

Tablo 4. N/S/O Donör grubu ihtiva eden Schiff bazları ve Cu(II) komplekslerinin kütle verileri ve karakteristik IR banları (cm^{-1})

Bileşik	Renk	Kütle[M ⁺]	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{OH})$
TEDA₁	açık sarı	326	3374-3295	-	-
CuTEDA₁	mor	459			
L₁	sarı	536	-	1610	-
CuL₁	kahve	594	-	1589	-
L₂	yeşil	514[M+1] ⁺	-	1604	-
CuL₂	kırmızı	645 M ⁺	-	1585	-
L₃	sarı	479[M-2] ⁺	3145	1629	-
CuL₃	koyu yeşil	613 M ⁺	3131	1622	-
L₄	beyaz	497.20 [M+5H] ⁺	-	1605	3200(yv)
CuL₄	koyu yeşil	552	-	1617	
TEDA₂	açık sarı	414	3445-3349	-	-
CuTEDA₂	mor	549	3425-3326	-	-
L₅	sarı	622	-	1609	3420(yv)
CuL₅	koyu kahve	685	-	1560	-
L₆	açık kırmızı	602	-	1656	-
CuL₆	koyu kahve	738[M+1] ⁺	-	1580	-
L₇	açık kahve	570	3361	1606	-
CuL₇	koyu kırmızı	704	3323	1587	-
L₈	turuncu	723[M+1] ⁺	-	1584	3625(yv)
CuL₈	kahve	785	-	1617	3450(yv)

3.1.2. IR Değerleri

2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin (TEDA₁) ve ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin (TEDA₂) grubu ligandların ve Cu(II) komplekslerinin karakteristik IR değerleri tablo 4 de verilmiştir. TEDA₁'in IR spektrumunda $\nu(\text{NH}_2)$ titreşim banları 3374-3295 cm^{-1} de dublet olarak gözlenmiştir. L₁ ligandının $\nu(\text{C}=\text{N})$ titreşim bandı 1610 cm^{-1} de gözlenmiştir. L₂ ligandının $\nu(\text{C}=\text{N})$ titreşim bandı 1604 cm^{-1} de gözlenmiştir (Erşahin 2007;

Duman,2007). L_3 ligandının $\nu(\text{C}=\text{N})$ titreşim bandı 1629 cm^{-1} de (Erşahin 2007) $\nu(-\text{NH})$ titresim bandı ise 3145 cm^{-1} de gözlenmiştir (Karaca, 2010; Iskander vd., 2000).

L_4 ligandının $\nu(\text{C}=\text{N})$ titreşim bandı 1605 cm^{-1} de $\nu(\text{OH})$ titresim bandı ise 3200 cm^{-1} de gözlenmiştir (Karaböcek, vd., 2006; Karaböcek, vd., 2011). TEDA_2 'nin IR spektrumunda $\nu(\text{NH}_2)$ titreşim banları $3445\text{-}3349 \text{ cm}^{-1}$ de dublet olarak gözlenmiştir (Güner ve Karaböcek, 1997). L_5 ligandının $\nu(\text{C}=\text{N})$ titreşim bandı 1609 cm^{-1} de $\nu(\text{OH})$ titreşim bandı ise 3420 cm^{-1} de gözlenmiştir (Erşahin, 2007). L_6 ligandının $\nu(\text{C}=\text{N})$ titreşim bandı 1656 cm^{-1} de gözlenmiştir (Jeragh, 2015). L_7 ligandının $\nu(\text{C}=\text{N})$ titreşim bandı 1606 cm^{-1} de $\nu(-\text{NH})$ titreşim bandı ise 3361 cm^{-1} de gözlenmiştir (Özdamar, 2005). L_8 ligandının $\nu(\text{C}=\text{N})$ titreşim bandı 1584 cm^{-1} de $\nu(\text{OH})$ titreşim bandı ise 3625 cm^{-1} de gözlenmiştir (Karaböcek ve Karaböcek, 1996). Kompleks oluşumundan sonra $\nu(\text{C}=\text{N})$ titreşim bandlarında yaklaşık olarak $5\text{-}20 \text{ cm}^{-1}$ aşağı veya yukarı frekanslara kaydığı gözlenmiştir. Benzer şekilde $\nu(\text{NH}_2)$ ve $\nu(\text{OH})$ titreşim frekanslarında da kaymaların olduğu gözlenmiştir. Bu gözlemler ligandların $\text{Cu}(\text{II})$ komplekslerinin oluştuğuna yorumlanmıştır.

3.1.3. Kütle Değerleri

2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin (TEDA_1) ve ((Difenilmetilen)bis(sülfanediil)dianilin (TEDA_2) grubu ligandların ve $\text{Cu}(\text{II})$ komplekslerinin moleküler iyon piklerine ait değerler tablo 4 de verilmiştir. Kütle spektrumları incelendiğinde TEDA_1 'in $m/z = 326[\text{M}^+]$ da gözlenmiştir. CuTEDA_1 'in kütle spektrumunda $m/z = 459[\text{M}^+]$ da, L_1 için $m/z = 536[\text{M}^+]$ da, CuL_1 için $m/z = 594[\text{M}^+]$ de, L_2 için $m/z = 514[\text{M}+1]^+$ de, CuL_2 'in $m/z = 645 [\text{M}^+]$ de, L_3 için $m/z = 479[\text{M}-2]^+$ da, CuL_3 için $m/z = 613 [\text{M}^+]^+$ da, L_4 için $m/z = 497.20 [\text{M}+5\text{H}]^+$ de, CuL_4 için $m/z = 552 [\text{M}^+]$ de moleküler iyon pikleri gözlenmiştir.

TEDA_2 'nin $m/z = 414[\text{M}^+]$ 'da gözlenmiştir. CuTEDA_2 'in kütle spektrumunda $m/z = 549[\text{M}^+]$ 'da, L_5 için $m/z = 622[\text{M}^+]$ 'da, CuL_5 için $m/z = 685[\text{M}^+]$ 'de, L_6 için $m/z = 602[\text{M}+1]^+$ de, CuL_6 'in $m/z = 738[\text{M}+1]^+$ de, L_7 için $m/z = 570[\text{M}^+]$ 'da, CuL_7 için $m/z = 704 \text{ M}^{++}$ de, L_8 için $m/z = 723[\text{M}+1]^+$ de CuL_8 için $m/z = 785[\text{M}^+]$ 'de moleküler iyon pikleri gözlenmiştir Burada verilen kütle değerleri spektrumlarda doğal bolluklarının küçük olması durumlarında spektrum değerleri daha kısa aralıklarda büyülterek orijinal spektrumların üstünde verilmiştir. Kütle spektrumlarında elde edilen veriler ligandların ve $\text{Cu}(\text{II})$ komplekslerinin oluştuğunu desteklemektedir.

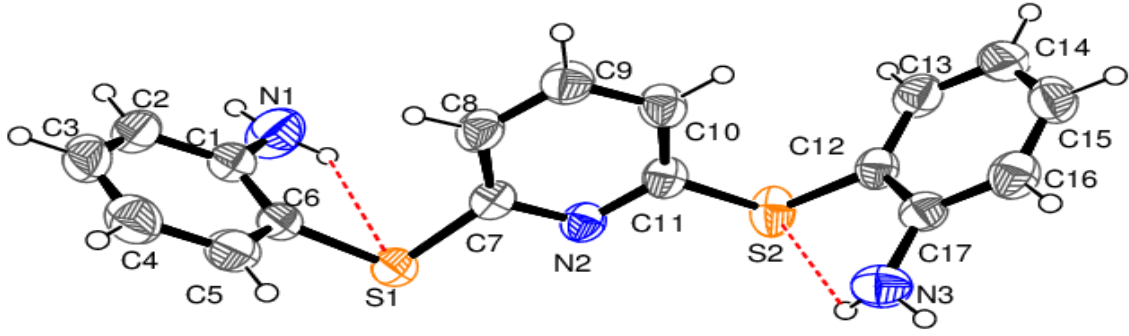
Tablo 5. N/S/O Donör grubu ihtiva eden Schiff bazları ve Cu(II) komplekslerinin karakteristik bazı fiziksel değerleri ve elementel analiz değerleri

Bileşik	%Verim	μ_{eff}^a	$\lambda_{\text{mak}}(\text{nm})$	<u>Elementel; % bulunan (hesaplanan)</u>			
				C	H	N	Cu
TEDA₁	80	-	268- 350	63.1(62.7)	4.4(4.6)	13.3(12.9)	-
CuTEDA₁	70	1.85	267-330- 480	44.0(44.4)	2.9(3.3)	9.8(9.4)	13.3(13.8)
L₁	75	-	275-352	72.4(69.8)	4.1(4.3)	8.3(7.9)	-
CuL₁	70	177	283- 321-544	63.2(62.6)	3.4(3.7)	7.7(7.1)	11..1(10.7)
L₂	50	-	266-307-352	62.8(63.1)	3.5(3.7)	8.4(8.2)	-
CuL₂	55	1.81	266-435- 487	49.5(50.0)	2.7(3.0)	6.9(6.5)	10.3(9.8)
L₃	65	-	274-306	62.1(62.4)	3.9(4.0)	20.7(20.4)	-
CuL₃	60	176	262-318-517	49.2(48.9)	2.6(2.8)	16.5(16.0)	9.7(10.3)
L₄	80	-	265- 349	61.4(61.0)	5.4(5.1)	14.7(14.3)	-
CuL₄	75	1.83	267-320-483	54.8(54.2)	4.8(4.2)	13.0(12.7)	10.9(11.5)
TEDA₂	75	-	269-318	71.8(72.4)	5.0(5.4)	6.4(6.8)	-
CuTEDA₂	70	182	287-326-489	55.1(54.7)	4.3(4.0)	4.8(5.1)	11.1(11.6)
L₅	70	-	271-351	75.4(75.2)	4.6(4.9)	4.7(4.5)	-
CuL₅	65	1.85	284-331-515	69.1(68.5)	3.9(4.1)	4.4(4.1)	10.2(9.3)
L₆	55	-	288-322	70.3(69.7)	4.6(4.4)	4.3(4.7)	-
CuL₆	55	175	282-326-525	56.5(57.0)	3.4(3.6)	4.1(3.8)	8.2(8.6)
L₇	69	-	284-313	70.1(69.4)	4.2(4.5)	14.2(14.7)	-
CuL₇	65	1.85	283-317-551	55.8(56.2)	4.0(3.7)	12.3(11.9)	9.4(9.0)
L₈	69	-	271-328-389	77.6(78.1)	4.4(4.7)	4.2(3.9)	-
CuL₈	65	1.80	284-315-430-497	71.6(72.0)	4.5(4.1)	3.3(3.6)	8.7(8.1)

*UV-Vis Spektrumları DMSO da alınmıştır.

^a297K de her bir atom için (B.M.).

2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin (**TEDA₁**) bileşiğinin tek kristali elde edilmiş ve yapısı X-ışınları kristalografi yöntemi ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin ORTEP diyagramı aşağıda verilmektedir.



Şekil 75. 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin (TEDA₁) bileşiğinin ORTEP diyagramı.

Bileşiğin birim hücre parametreleri şöyledir: $a = 10.2026 (4) \text{ \AA}$, $b = 7.3030 (4) \text{ \AA}$, $c = 21.8564 (12) \text{ \AA}$, $\beta = 94.230 (4)^\circ$ Monoklinik kristalde (uzay grubu $P2_1/n$) simetri merkezi bulunmaktadır, Kristal parametreleri Tablo 6'de verilmektedir. Bileşiğin bazı seçilmiş geometrik parametreleri (bağ uzunluğu, bağ açısı ve torsiyon açısı) Tablo 7'de verilmektedir. Üç halka aynı düzlem üzerinde bulunmaz. Piridin halkası ve fenil halkalarındaki maksimum sapma C11 için 0.0057 \AA , C5 için -0.0029 \AA ve C12 için 0.0027 \AA dir. Piridin halka düzlemi ile A fenil halkası arasındaki torsiyon açısı $85.676 (0.056)^\circ$, B fenil halkası arasındaki torsiyon açısı $85.349 (0.056)^\circ$ dir. İki fenil halkası arasındaki torsiyon açısı $73.637 (0.046)^\circ$ dir. Aromatik C–C bağ uzunluğu $365 (3) \text{ \AA} - 1.399 (2) \text{ \AA}$ arasındadır. Bileşiğin kristal yapısında zayıf molekül içi N—H \cdots S ve moleküller arası N—H \cdots N hidrojen bağları bulunmaktadır (Tablo 8).

Tablo 6. Bileşiğin kristal parametreleri

Kristal Verileri	
CCDC delil no	1507027
Kimyasal kısmi formül	$C_{17}H_{15}N_3S_2$
Kimyasal toplam formül	$C_{17}H_{15}N_3S_2$
M_r	325.44
Kristal sistemi, uzay grubu	Kristal, $P2_1/n$
Sıcaklık (K)	296
a, b, c (Å)	10.2026 (5), 7.3030 (4), 21.8564 (12)
α, β, γ (°)	90, 94.230 (4), 90
V (Å ³)	1624.08 (15)
Z	4
Işınlama tipi	Mo $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.33
Kristal Boyutu (mm)	0.63 × 0.48 × 0.39
Veri Koleksiyonu	
Difraktometre	STOE <i>IPDS 2</i>
Absorpsiyon düzeltme	İntegrasyon (<i>X-RED32</i> ; Stoe & Cie, 2002)
T_{min}, T_{max}	0.865, 0.931
Ölçülen bağımsız ve gözlenen yansıma sayısı [$I > 2\sigma(I)$] reflections	12530, 3583, 2444
R_{int}	0.035
$(\sin \theta/\lambda)_{max}$ (Å ⁻¹)	0.643
Düzeltilme	
H-atom uygulaması	H atomları için düzeltme uygulanmıştır.
$\Delta\rho_{max}, \Delta\rho_{min}$ (e Å ⁻³)	0.27, -0.23
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0.034, 0.089, 0.95

Tablo 7. Bazı seçilmiş parmetreler

Bağ Uzunlukları (Å)			
S1—C7	1.7656 (17)	N2—C11	1.330 (2)
S1—C6	1.7712 (17)	N2—C7	1.341 (2)
S2—C12	1.7684 (17)	N3—C17	1.381 (2)
S2—C11	1.7735 (16)	N1—C1	1.368 (3)
Bağ açıları (°)			
C7—S1—C6	103.58 (8)	N3—C17—C12	122.21 (16)
C12—S2—C11	102.69 (7)	N2—C7—C8	122.65 (15)
C11—N2—C7	118.28 (13)	N2—C7—S1	112.20 (11)
N3—C17—C16	120.33 (17)	N2—C11—S2	112.65 (11)
Bükülme açıları (°)			
C11—N2—C7—S1	-178.85 (12)	C7—N2—C11—S2	-176.85 (12)
C6—S1—C7—N2	-175.38 (12)	C12—S2—C11—N2	-159.90 (12)
N3—C17—C12—S2	-5.1 (2)	C5—C6—C1—N1	177.74 (19)
C16—C17—C12—S2	178.06 (12)	S1—C6—C1—N1	-6.5 (3)

Tablo 8. Hidrojen-bağı geometrileri (Å °)

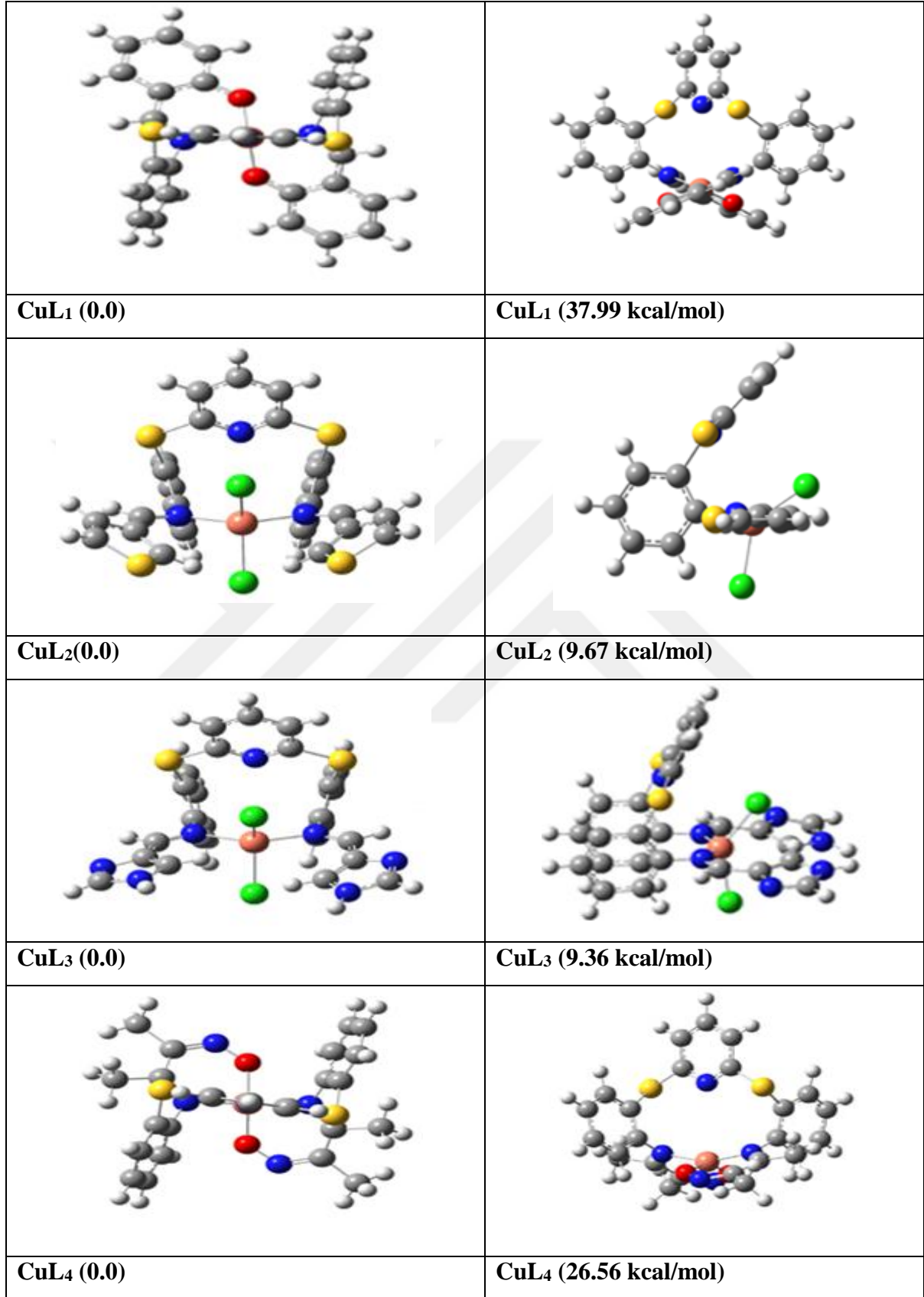
<i>D—H...A</i>	<i>D—H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D—H...A</i>
N3—H3A...S2	0.85 (1)	2.59 (2)	3.023 (2)	113 (2)
N3—H3A...N2 ⁱ	0.85 (1)	2.58 (2)	3.188 (2)	129 (2)
N3—H3B...N2 ⁱⁱ	0.85 (1)	2.58 (1)	3.355 (2)	153 (2)
N1—H1A...S1	0.86 (1)	2.64 (2)	3.049 (2)	111 (2)
N1—H1A...N3 ⁱⁱⁱ	0.86 (1)	2.54 (2)	3.308 (3)	150 (2)

Symmetry codes: (i) $-x, -y+1, -z+1$; (ii) $x, y-1, z$; (iii) $x, y+1, z$.

3.2. Bakır (II) Komplekslerinin Yapılarının Aydınlatılması

Schiff bazlarının Cu(II) komplekslerinin elektroik geçişleri ve manyetik duyarlılık değerleri Tablo 5' te verilmiştir. Cu(II) komplekslerinin oda sıcaklığında ölçülen manyetik moment değerleri 1.77-1.85 B.M. aralığında bulunmuştur. Bu değerler çiftlenmemiş tek spinli d^9 sistemine sahip Cu(II) iyonunu doğrulamaktadır (Serbest vd., 2001; Iskander vd., 2000). Komplekslerin 1×10^{-3} M DMSO çözeltisinin iletkenlik değerleri, komplekslerin “non-elektrolit” olduğunu göstermiştir.

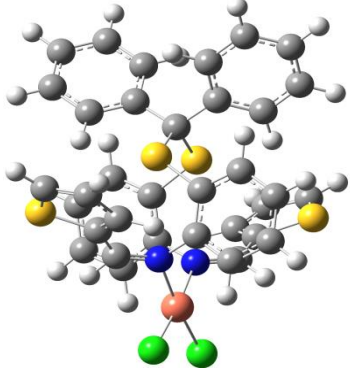
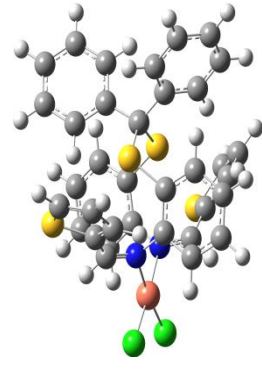
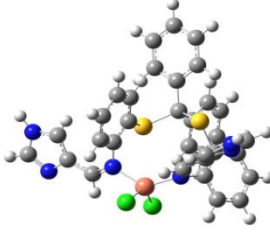
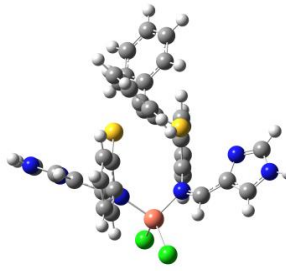
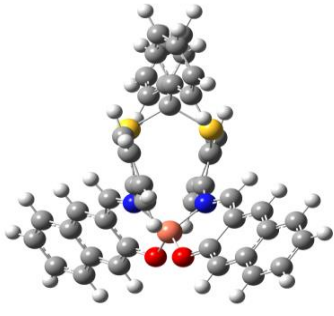
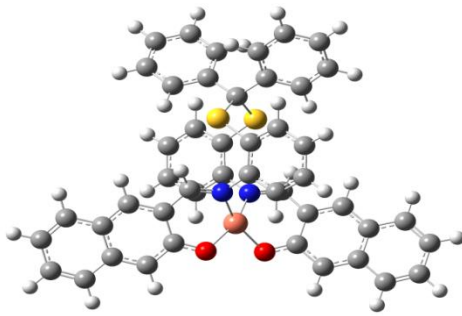
Schiff bazları ve Cu(II) komplekslerinin Uv-Vis spektrumlarında yaklaşık olarak 280 nm'de gözlenen şiddetli bandların $\pi-\pi^*$ geçişlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir; 315-350 nm de gözlenen band ise $n-\pi^*$ geçişlerine atfedilmiştir. (Ekmekcioğlu vd., 2015; Deligönül, 2006). Kompleks oluşumu ile bu bandlarda yüksek dalga boyuna kaymalar gözlenmiştir Cu(II) komplekslerinin Uv-Vis spektrumlarında 480-544 nm deki gözlenen bandlar ise d-d geçişlerinden kaynaklanmaktadır (Canpolat vd., 2007). Bu bandların varlığı komplekslerin sekiz yüzlü olmayıp bakır (II) iyonu çevresinde dörtlü koordinasyon, bozulmuş tetrahedral veya kare düzlem arasında bir geometri öngörmektedir (Deligönül, 2006). Komplekslerin kütle spektrumları, diprotik $H_2L_1^{4,5,8}$ ve $L_2^{3,6,7}$ Schiff bazları ile kapalı formülü CuL ve $CuLCl_2$ olan bakır (II) komplekslerinin elde edildiğini göstermiştir. IR spektrumlarında, ligandlarda $1609-1584 \text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenen ν_{CN} gerilme titreşimlerinin düşük frekansa kayması Schiff bazlarının Cu(II) iyonuna imin azotundan bağlandığını göstermektedir. Bu verilere göre diprotik Schiff bazları, imin azotu ve O donor atomlarını kullanarak -2 yüklü ve dört dişili (N_2O_2) ligand olarak davranmaktadır. Nötür Schiff bazları ise sadece imin azot atomunu kullanarak iki dişli ligand olarak davranmakta ve dörtlü koordinasyonu iki tane ilave Cl atomu ile sağlamaktadır. Denel veriler ile kompleks geometrilerini öngörmek mümkündür, ancak komplekslerin tek kristalleri elde edilemediğinden X-ışınları kristalografi tekniği ile geometrilerini kesin olarak belirlemek mümkün olamamıştır. En kararlı yapılarını belirlemek için hesaplama yöntemine başvurulmuştur. Bunun için gaz fazında DFT/B3LYP/6-31G (d, p) metodu ile Gaussian 03 programı kullanılarak geometri optimizasyonları yapılmıştır. Komplekslerin en düşük enerjili iki konformasyonu Şekil 76 ve Şekil 77' de verilmektedir. İlk sütunda komplekslerin en düşük enerjili geometrileri verilmektedir, ikinci sütunda düşük enerjili ikinci konformasyonlar yer almakta ve bağli enerji farkı parantez içinde verilmektedir.



Şekil 76. TEDA₁ Schiff bazlarının Cu(II) kompleksleri için en düşük enerjili iki geometrisi

CuL₁ ve CuL₄ trans-Cu[N₂O₂] geometrisine sahipken CuL₂ ve CuL₃ trans-Cu[N₂Cl₂] geometrisine sahiptir. Bu dört komplekste de Cu atomları ile donör atomları aynı düzlemde değildirler. Cu metal atomları etrafındaki geometriler bozulmuş kare düzlem geometridir. N-Cu-O açısı CuL₁ 'de 94.33°, CuL₄ 'de 94.73° dür. O-Cu-O ve N-Cu-N açıları CuL₁ 'de sırasıyla 140.28° ve 145.42° iken CuL₄ 'de 145.82° ve 157.28° dir. Diğer yandan Cl-Cu-N, N-Cu-N ve Cl-Cu-Cl açıları CuL₂ 'de 97.22°,143.45° ve 143.29° iken CuL₃ 'te 97.96°, 144.02°and 135.69° dur. Bu durum gösteriyor ki bu dört komplekste bağ açısı 90° olan kare düzlem geometriden önemli ölçüde sapma söz konusudur.

Komplekslerin Cu[N₂O₂] birimlerinin üzerinde yer alan ph-S-py-S-ph bölümü köprüleyici grup olarak rol oynamaktadır. CuL₁ ve CuL₄ 'de fenil halkaları anti periplanar konformasyona sahipken CuL₂ ve CuL₃ sin periplanar konformasyona sahiptir.

CuL₅(0.0)	CuL₅(4.12 kcal/mol)
	
CuL₆(0.0)	CuL₆ (12.35 kcal/mol)
	
CuL₇ (0.0)	CuL₇ (10.36 kcal/mol)
	
CuL₈(0.0)	CuL₈ (6.56 kcal/mol)

Şekil 77. TEDA₂ Schiff bazlarının Cu(II) kompleksleri için en düşük enerjili iki geometrisi

3.3. Bileşiklerin Glutasyon Redüktaz İnhibisyon Aktiviteleri

Schiff bazlarının ve bakır(II) komplekslerinin üç farklı Glutasyon Redüktaz (ekmek Mayası (Baker's Yeast), insan eritrosit ve kloroplast) inhibisyon aktivitesi belirlenmiştir. Aktivasyon-derişim grafikleri Ek Şekil 96 - Ek Şekil 113 de, bu grafiklerden elde edilen IC₅₀ değerleri Tablo 9 ve Tablo 10 de verilmektedir.

TEDA₁, Schiff bazları (L₁^{2,3,4}) ve Schiff bazlarının bakır (II) komplekslerinin (CuL₁^{2,3,4}) IC₅₀ değerleri incelendiğinde (Tablo 10) elde edilen sonuçlar şöyledir:

- ◆TEDA₁ ve Schiff bazları (L₃ hariç) GR inhibitör aktivitesi göstermektedir.
- ◆Schiff Bazlarının inhibitör aktivitesi, TEDA₁ den daha fazladır.
- ◆ GR inhibitör aktivite sırası şöyledir: Bitki kloroplast <insan eritrosit < ekmek mayası.
- ◆ Ligandların inhibitör aktivite sırası şöyledir: L₂>L₄>L₁>TEDA₁
- ◆ Tiofen halkası, yani S donör atomu içeren Schiff bazının aktivitesi O donör atomu taşıyan Schiff bazlarından daha yüksektir.
- ◆L₃ Schiff bazı GR enzimini aktive etmektedir. Bu bulgu oldukça beklenmeyen bir durumdur. Literatür taramasında Schiff bazlarının GR inhibisyon aktivitesinin hiç belirlenmediği gözlenmiştir. Schiff bazlarının farklı enzim etkileşimlerinde de benzer bir bulguya rastlanmamıştır. Bu bulguya şöyle bir yorum getirilebilir: GR kinetik mekanizma çalışmaları GR nin NADPH'a bağlandığını göstermektedir. Bu esnada L₃ Schiff bazı, oluşan GR-NADPH kompleksine bağlanarak GR-NADPH-L₃ ara ürün oluşturabilir, bu ara ürün NADPH nin proton kaybetmesini ve elektronun GSSG ye transferini engellemiş olabilir. Böylece GR nin GSSG yi indirgemesi önlenmiş olur. (Berkholz vd., 2008); (Bashir vd., 1995) (Mannervik, B., 1973); (Pannala, vd., 2013).
- ◆Bakır (II) kompleksleri (CuL₁) nin hepsi GR enzimlerini inhibe etmektedir. Ancak inhibitör aktiviteleri ligandlarından daha düşüktür.
- ◆ Bakır (II) komplekslerinin inhibitör aktivite sırası şöyledir: CuL₂> CuL₃> CuL₄> CuL₁
- ◆ CuLCl₂ tipli kompleksler (CuL₂ ve CuL₃), CuL tipli komplekslerden (CuL₁ ve CuL₄) daha iyi inhibitör aktivitesi göstermektedir. Cu(II) atomuna bağlı iki kloro ligandının varlığı aktiviteyi arttırmaktadır.
- ◆ Imidazol ve tiyofen grupları içeren bakır (II) kompleksleri, oksim ve fenol grubu içeren bakır (II) komplekslerinden daha fazla aktiflik göstermiştir.
- ◆ Bakır (II) komplekslerinin GR inhibitör aktivite sırası şöyledir:
Ekmek mayası >insan eritrositi> kloroplast
- ◆*Plasmodium falciparum* parazitiine karşı kullanılan sıtma ilaçlarında insan glutatyon redüktazı iyi bir hedef enzimdir. Örneğin “metilen mavisi”, insan glutatyon redüktazını inhibe eder ve sıtma ilacı olarak kullanılmaktadır (Schirmer, vd., 2003). Genel olarak, insan GR inhibitörleri sıtma ilacı olarak kullanılma potansiyeline sahiptir (Müller, vd., 2011) (Sarma, vd., 2003). Klorokin sıtma tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır (Famin, vd., 1999) (Dubois, vd., 1995). Sentezlediğimiz bileşikler insan eritrosit GR sine

etki etmektedir. Bunların sıtma ilacı olarak kullanılma potansiyeli hakkında bir öngörü oluşturmak için klorokin etken maddesi referans olarak kullanılmıştır. Tablo 9' da görüldüğü üzere, bileşiklerimiz klorokin'den daha düşük inhibasyon aktivitesi göstermiştir.

Tablo 9. TEDA₁, Schiff Bazları ve bakır (II) komplekslerinin Glutatyon Redüktaz inhibitör aktiviteleri (IC₅₀ (µM))

Bileşikler	Ekmek mayası GR	İnsan eritrosit GR	Kloroplast GR
TEDA₁	135.62±1.00	143.14±1.07	146.19±0.99
L₁	55.23±0.27	66.87±0.36	70.02±0.46
L₂	50.09±0.67	56.12±0.69	58.42±0.49
L₃	15.06±0.58 (AC₅₀)	15.89±0.71 (AC₅₀)	17.24±0.52 (AC₅₀)
L₄	52.42±0.71	63.56±0.25	67.67±0.34
CuL₁	165.28±0.57	196.20±0.57	227.19±0.55
CuL₂	62.17±0.27	101.75±0.89	68.68±0.85
CuL₃	77.16±0.45	120.50±0.75	105.27±0.57
CuL₄	109.98±0.47	139.47±0.69	160.58±0.78
Klorokin	1.25±0.17	1.92±0.19	

TEDA₂, bunun Schiff bazları (L₅) ve Schiff bazlarının bakır (II) komplekslerinin (CuL₅) Gr inhibitör aktiviteleri IC₅₀ değerleri Tablo 11'da verilmektedir: Elde edilen değerlere göre:

- ♦TEDA₂, TEDA₁ den daha düşük aktivite göstermiştir.
- ♦TEDA₂ nin Schiff bazlarının GR inhibitör aktivitesi, TEDA₁ Schiff bazlarından daha düşüktür.
- ♦TEDA₂ nin Schiff Bazlarının inhibitör aktivitesi, TEDA₂'den daha fazladır.
- ♦ GR inhibitör aktivite sırası şöyledir: Bitki kloroplast <insan eritrositi <ekmek mayası.
- ♦ Ligandların hepsi GR enzimini inhibe etmektedir, inhibitör aktivite sırası şöyledir:

L₇>L₆>L₅>L₈>TEDA₂

- ♦ Sürpriz bir şekilde, imidazol grubu içeren Schiff bazı GR enzimini aktive etmemiş, tam tersine en iyi inhibitör etkisi göstermiştir. Tiyofen grubu içeren Schiff bazı ikinci en iyi inhibitör aktivitesi göstermiştir. Üçüncü ve dördüncü olarak salisil ve naftil grubu içeren Schiff bazları gelmektedir. İlave fenil grubu inhibitör aktivitesini düşürmektedir. Molar

hacim artışı aktiviteyi azaltmaktadır. Literatürde Schiff bazlarının glutatyon redüktaz inhibisyon aktivitelerinin rapor edildiği bir makaleye rastlanmamıştır. Bu nedenle bir mukayese yapmak mümkün değildir. Ayrıca, bileşiklerin farklı enzimlerde farklı aktivite göstereceği kolayca öngörülebilir. Çünkü, aynı bileşiğin bir bakterinin farklı suşlarında farklı antibakteriyel etki gösterdiği bilinmektedir.

♦ Bakır (II) kompleksleri (CuL_5) nin hepsi GR enzimlerini inhibe etmektedir. Ancak inhibitör aktiviteleri ligandlarından daha düşüktür.

♦ Bakır (II) komplekslerinin inhibitör aktivite sırası şöyledir: $\text{CuL}_7 > \text{CuL}_6 > \text{CuL}_5 > \text{CuL}_8$

♦ CuLCl_2 tipli kompleksler (CuL_6 ve CuL_7), CuL tipli komplekslerden (CuL_5 ve CuL_8) daha iyi inhibitör aktivitesi göstermektedir. Cu(II) atomuna bağlı iki kloro ligandının varlığı aktiviteyi arttırmaktadır.

♦ Bakır (II) komplekslerinin GR inhibitör aktivite sırası şöyledir:

Ekmek mayası > insan eritrositi > kloroplast

Tablo 10. TEDA_2 , Schiff Bazları ve bakır (II) komplekslerinin Glutatyon Redüktaz inhibitör aktiviteleri (IC_{50} (μM))

Bileşikler	Ekmek mayası GR	İnsan eritrosit GR	Kloroplast GR
TEDA₂	143.87±0.99	149.35±1.10	155.22±1.10
L₅	59.62±0.27	62.64±0.36	74.64±0.45
L₆	58.73±0.67	61.72±0.69	63.77±0.49
L₇	48.19±0.22	49.38±0.61	50.08±0.48
L₈	64.41±0.71	67.18±0.25	73.98±0.34
CuL₅	69.55±0.57	81.88±0.57	86.78±0.55
CuL₆	67.64±0.45	74.56±0.75	78.37±0.57
CuL₇	56.53±0.45	59.08±0.45	59.49±0.45
CuL₈	80.21±0.47	85.01±0.69	94.70±0.78

4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, iki adet yeni ditiyoeter-diamin bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilen bu yeni 2,2'-(Piridin-2,6-diildisülfanedi-il)dianilin (TEDA₁) ve ((difenilmetilen)bis(sülfane-diil)dianilin (TEDA₂) bileşiklerine 4 farklı aldehit katılarak toplam 8 tane yeni Schiff bazı elde edilmiş ve bunların Cu(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Schiff bazı ligandları elementel analiz, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, ve kütle spektrum verileri ile karakterize edilmiştir. Bu Schiff bazı ligandlarında mevcut N₂S₂O₂ birimleri Cu(II) metal iyonları ile kompleks oluşturabilecek uygun konumlara sahiptir. Schiff bazlarının hazırlanan Cu(II) komplekslerinin yapıları da elementel analiz, manyetik moment, Uv-Vis, kütle spektrumu ve DFT/B3LYP/6-31G (d, p) metodu ile karakterize edilmiştir. Ayrıca, ligandların ve bunların Cu(II) komplekslerinin glutasyon redüktaz (GR insan eritrositi ve bitki GR'si) inhibitör aktiviteleri de test edilmiştir.

Söz konusu aldehitlerin seçiminde O, N, S gibi farklı donör atomları bulunması, 5 li ve 6 lı halka ve oksim grubu içermeleri hedeflenmiştir. Tiyoeeter gruplarının Cu(II) nin indirgenmesini kolaylaştırdığı bilindiğinden bu Schiff bazlarının ve Cu(II) komplekslerinin Glutathione Redüktaz (insan eritrositi ve bitkilerden izole edilmiş) aktivitelerinin araştırılması yapılmıştır. Ayrıca sentezlemiş olduğumuz bu Schiff bazı ürünlerinin daha derin biyolojik çalışmalarının tamamlanmasının ardından ilaç sektörünün gelişmesinde katkıda bulunacağına inanmaktayız.

Ayrıca sentezlenen iki adet yeni ditiyoeter-diamin bileşikleri hiçbir şekilde çalışılmamış ve literatürde mevcut değildir. Ancak SciFinder web sayfasından araştırıldığında 2,2'-(pyridine-2,6-diylidysulfanediyl)dianiline bileşiğinin iki farklı türevi (CAS Registry Number 259683-19-7: 3-Nitro-2,6-bis(feniltiyo)piridin ve CAS Registry Number 260788-59-8: 2,2'-{[3,5-Bis(triflorometil)piridin-2,6-diil]bis(sulfanedil)}dianilin mevcut olup bu iki türev ile ilgili hiç bir bilgi verilmeksizin ticari olarak üretildiği ve mg mertebesinde 1200 \$ olarak pazarlandığı görülmektedir. Ticari olarak üretim yapan şirketlerin web adresleri aşağıda verilmiştir.

- 1- <http://www.ambinter.com> (Fransa)
- 2- <http://www.maybridge.com> (İngiltere)
- 3- <http://www.aurorafinechemicals.com> (ABD)
- 4- <http://www.interchim.com> (Fransa)

Ayrıca yapmış olduğumuz bu çalışma TÜBİTAK 3001- Başlangıç Ar-Ge Projeleri Destekleme Programı kapsamında projelendirilmiş (Proje kodu: 115Z017) olup 2019 yılında Journal of Media & Cultural Studies dergisine makale olarak sunulmuştur. Henüz düzeltme aşamasındadır.



5. KAYNAKLAR

- Abu İ., A.A., Baraka, R.M. ve Nasman, O.S.M., 2001. Template synthesis and characterization of mono ve homobinu Cleating mixed dithiatetraazamacrocy Clic complexes, Polyhedron, 20, 455-459.
- Adly, O.M.I. ve Emara, A.A.A., 2014. Spectroscopic and biological studies of new binuclear metal complexes of a tridentate ONS hydrazone ligand derived from 4-amino-6-metil-3-tiyoxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-one and 4,6-diacetylresorcinol, Spectrochimica Acta Part A, 132, 91-101.
- Ahmed, R.M., Yousif, E.I., Hasan, H.A. ve Al-Jeboori, M.J., 2013. Metal Complexes of MacrocyClic Schiff-Base Ligand: Preparation, Characterisation, and Biological Aktivite, Hindawi Publishing Corporation The Scientific World Journal.
- Asadi, M., Asadi, Z., Zarei, L., Sadi, S.B. ve Amirghofran Z., 2014. Affinity to bovine serum albumin and anticancer Aktivite of some new water-soluble metal Schiff base complexes, Spectrochimica Acta Part A, 133, 697-706.
- Asadi, Z. ve Shorkaei, M.R., 2013. Synthesis, X-ray crystallography, thermal studies, spectroscopic and electrochemistry investigations of uranyl Schiff base complexes, Spectrochimica Acta Part A, 105, 344-351.
- Asmis, R., Wang, Y., Xu, L., Ksigati, M., Begley, J. G., and Mieyal, J. J. 2005. "A novel tiyol oxidation-based mechanism for adriamycin-induced cell injury in human macrophages", The Journal of The Federation of American Societies for Experimental Biology, 19, 1866-1868.
- Balamurugan, R., Palaniandavar, M., Gopalan, R. S. ve Kulkarni, G.U. 2004. "Copper (II) complexes of new pentadentate bis(benzimidazolyl)-ditiyoeter ligands: synthesis, structure, spectra and redox properties", Inorganica Chimica Acta, 357, 919-930.
- Balamurugan, R., Palaniandavar, M. ve Halcrow, M. A. 2006. "Copper (II) complexes of sterically hindered Schiff base ligands: Synthesis, structure, spectra and electrochemistry", Polyhedron 25, 1077-1088.
- Balcı, M., 2004. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, İkinci basım, ODTÜ Yayıncılık.
- Barber, D., and Harris, S. 1994. "Oxygen free radicals and antioxidants: a review". Journal of The American Pharmacists, NS34, 26-35.
- Bashir, A., Perham, R.N. ve Scrutton, N.S., 1995. Berrytt, A. Biochem. J., 312, 527.

- Bauer, H., Fritz, W. K. Winzer, A., Kuhner, S., Little, S., Yardley, V., Vezin, H., Palfey, B., Schirmer, R. H., and Davioud C. E. 2006. "A fluoro analogue of the menadione derivative 6-[2-(3-metil)-1,4-naphthoquinolyl] hexanoic acid is a suicide substrate of Glutatyon reductase, Crystal structure of the alkylated human enzyme", Journal of The American Chemical Society, 128, 10784-10794.
- Baykara, H., Ilhan, S., Levent, A., Seyitoglu, M.S., Özdemir, S., Okumuş, V., Öztomsuk, A. ve Cornejo, M., 2014. Synthesis, characterization and experimental, theoretical, electrochemical, antioxidant and antibacterial study of a new Schiff base and its complexes, Spectrochimica Acta Part A, 130, 270–279.
- Becker, K. G., and Schirmer, M. R. H. 1995. "Inhibition of human Glutatyon reductase by S-nitrosoGlutatyon", European Journal Biochemistry, 234, 472-478.
- Becker, K., Rahlfs, S., Nickel, C., and Schirmer, R. H. 2003. "Glutatyon functions and metabolism in the malarial parasite Plasmodium falciparum", The Journal of Biological Chemistry, 384, 551-566.
- Berkholz, D.S., Faber, H.R., Savvides, S.N. ve Karplus, P.A., 2008. J. Mol. Biol., 382, 371-375.
- Bıçak, N., 1980. 1,2-Asenaftedion'un Primer Aminlerle Doğrudan ve Metal İyonları Varlığındaki Reaksiyonları, Doktora Tezi, İ.T.Ü., Kimya Fakültesi, İstanbul.
- Billman, J.H. ve Tai, K.M., 1958. Reduction of Schiff Bases. II. Benzhydrylamines Structurally Related Compounds., J. Org. Chem., 23,4, 535-539.
- Biot, C., Dessolin, J., Grellier, P., Davioud, and Charvet, E. 2003. "Double-drug development."
- Blanck, S., Maksimoska, J., Baumeister, J., Harms, K., Marmorstein, R. ve Meggers, E. 2012. "About the Art of Filling Protein Pockets Efficiently with Octahedral Metal Complexes", Angew. Chem. Int. Ed. 51, 5244-5246.
- Blomenkemper, M., Schröder, H., Pape, T. ve Hahn, F.E. 2012. "Copper (II) complexes of aliphatic tridentate amine/ditiyoeter ligands – Synthesis and molecular structures", Inorg. Chim. Acta, 390, 143-157.
- Cakmak, I. and Marschner, H. 1992. "Magnesium Deficiency and High Light Intensity Enhance Activities of Superoxide Dismutase, Ascorbate Peroxidase and Glutatyon Reductase in Bean Leaves", Plant Physiol. 98, 1222-1227.
- Canpolat, E., Kaya, M. ve Öztürk, Ö.F., 2007. Studies on mononuclear chelates derived from substituted Schiff-base ligands (part 6). Synthesis and characterization of a new 3-ethoxysalicylidene-p-aminoacetophenone oxime and its Complexes with Cobalt(II), nickel (II), zinc(II), J. Coordination Chemistry, 60, 2621-2627.

- Chakraborty, A., Kumar, P., Ghosh, K. ve Roy, P. 2010. "Evaluation of a Schiff base copper complex compound as potent anticancer molecule with multiple targets of action", European Journal of Pharmacology, 647, 1–12.
- Chena, H., Chena, J., Guona, Y., Wena, Y., Liub, J. ve Liub, W. 2012. "Evaluation of the role of the Glutasyon redox cyCle in Cu(II) toxicity to green algae by a chiral perturbation approach", Aquatic Toxicology, 120– 121, 19-26.
- Costa, L.G., Davila, J.C., Lawrence, D.A., Reed, D.J., vd.,2001. Current Protocols in Toxicology, John Wiley& Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.
- Cotton, F.A. ve Wilkinson, G., 1972. Advanced Inorganic Chemistry.
- Cotton, F.A. ve Wilkinson, G., 1988. Advanced Inorganic Chemistry, Wiley, New York.
- Cunningham, M. L., Zvelebil, M. J., and Fairlamb, A. H. 1994. "Mechanism of inhibition of trypanotiyone reductase and Glutasyon reductase by trivalent organic arsenicals", European Journal Biochemistry, 221, 285-295.
- Çakıcı, H. T. 2009. Hidrazon taşıyan oksim türevlerinin metal komplekslerinde yapı aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, A.M.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Çelik, ,O. ve Atak, C. 2012. "The effect of salt stress on antioxidative enzymes and proline content of two Turkish tobacco varieties", Turk J Biol., 36, 339-356.
- Çetinkaya, B., 1993. Kavramlarla Anorganik Kimya, İnönü Üniversitesi Basımevi, Malatya.
- Davioud, C. E., Delarue, S., Biot, C., Schwobel, B., Boehme, C. C., Mussigbrodt, A., Maes, L., Sergheraert, C., Grellier, P., Schirmer, R. H., and Becker, K.2001. "A prodrug form of a Plasmodium falciparum Glutasyon reductase inhibitor conjugated with a 4-anilinoquinoline", Journal of Medicine Chemistry, 44, 4268-4276.
- Dede, B., Ozmen, I.ve Karipcin, F., 2009. Synthesis, characterization, catalase functions and DNA Cleavage studies of new homo and heteronuClear Schiff base copper (II) complexes, Polyhedron, 28, 18, 3967-3974.
- Deligönül, N. 2006. Schiff bazı esaslı polimerik metal komplekslerinin sentezi,karakterizasyonu, katalitik, antimikrobial ve elektriksel özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, K.S.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.
- Demir, S.,2013. İmidazol-4-Karboksaldehit Türevi Schiff Bazlarının Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Kuantum Kimyasal Metotlarla Modellenmesi, Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.

- Ding, S., Lu, Q., Zhang, Y., Yang, Z., Wen, X., Zhang, L. ve Lu, C. 2009. "Enhanced sensitivity to oxidative stress in transgenic tobacco plants with decreased Glutatyon reductase Aktivite leads to a decrease in ascorbate pool and ascorbate redox state", Plant. Mol. Biol., 69, 577–592.
- Dolphin, D., Avramovic, O., and Poulson, R. 1989. "Coenzymes and Cofactors, III", A, John Wiley & Sons, New York.
- Dolphin, D., Avramovic, O., and Poulson, R., 1989. "Glutatyon reductase. In Glutatyon: Chemical, Biochemical, and Medical Aspects. Part A"., Wiley-Interscience: New York, 553-596.
- Dudek, G.O. ve Dudek, E.P., 1964. Spestroscopic Studies of Keto-Enol Equilibria. VII. Nitrogen-15 Substitued Schiff Bases, Journal of the American Chemical Society, 86, 4283-4287.
- Dubois, V.L., Platel, D.F. ve Pauly, G., 1995. Tribouley-Duret, J. Exp. Parasitol., 81, 117.
- Dudek, G.O. ve Dudek, E.P., 1966. Spectroscopic Studies of Keto-Enol Equilibria. IX. N15-Substitued Anilides, Journal of the American Chemical Society, 88, 2407-2412.
- Duman, H., 2007. 1,10-Fenantrolin Türevi Bir Schiff Bazı ve Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi Spektroskopik ve Termal Analizi, Yüksek Lisans Tezi, Y.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Ekmekcioğlu, P., Karaböcek, N., Karaböcek, S. ve Emirik, M., 2015. Synthesis, structural and biochemical Aktivite studies of a new hexadentate Schiff base ligand and its Cu(II), Ni(II), and Co(II) complexes, J. Mol. Struc., 189–196, 1099.
- El-Aziz, D.M.A., Etaiw, S.E.H. ve Ali, E.A., 2013. Synthesis, spectroscopic, cytotoxic aspects and computational study of N-(Piridin-2-ylmetilene) benzo[d]thiazol-2-amine Schiff base and some of its transition metal complexes, Journal of Molecular Structure, 487–499, 1048.
- El-Boraey, H.A. ve El-Din, A.A.S., 2014. Transition metal complexes of a new 15-membered [N5] penta-azamacrocyclic ligand with their spectral and anticancer studies, Spectrochimica Acta Part A, 132, 663–671.
- Elskens, M. T. and Penninckx, M. J. 1995. "In vitro inactivation of yeast Glutatyon reductase by tetrametilthiuram disulphide", European Journal Biochemistry. 231, 667-672.
- Erdik, E., 1998. Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Gazi Kitabevi, 2, Ankara, 106-149.
- Fairlamb, A. H., Blackburn, P., Ulrich, P., Chait, B. T., and Cerami, A. 1985. "Trypanotiyone a novel bis(glutatyonyl)spermidine cofactor for Glutatyon reductase in trypanosomatids", Science, 222, 1485-1487.

- Erşahin, F.,2007. 3-metil salisilaldehitten elde edilen schiff bazları sentezi ve spektroskopik Özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, O.M.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Famin, O., Krugliak, M. ve Ginsburg, H., 1999. Biochem Pharmacol., 58, 59-61.
- Farber, P. M., Arscott, L. D., Williams, C. H., Becker, K., and Schirmer, R. H. 1998. “Recombinant Plasmodium falciparum Glutatyon reductase is inhibited by the antimalarial dye metilene blue”, Federation of European Biochemical Societies Letter, 422, 311-314.
- FitzGerald, G. B., Bauman, C., Hussoin, M. S., and Wick, M. M. 1991. “2,4-Dihydroxybenzylamine: a specific inhibitor of Glutatyon reductase”, Biochemical Pharmacology, 41, 185-190.
- Flikweet, J.P., Hoorn, R.K.J. ve Staal, G.E.J. 1974. “The effect of copper on human erythrocyte Glutatyon reductase”, Journal of Biochemistry, 5, 649-653.
- Gallwitz, H., Bonse, S., Martinez, C. A., Schlichting, I., Schumacher, K., and Krauth, S. R. L. 1999. “Ajoene is an inhibitor and subversive substrate of human Glutatyon reductase and Trypanosoma cruzi trypanotiyone reductase: crystallographic, kinetic, and spectroscopic studies”, Journal of Medicine Chemistry, 42, 364-372.
- Grewe, R., Hamann, R., Jacobsen, G., Nolte, E. ve Riecke. K., 1953. Die Darstellung Von Oktahydro-Isochinolin-Derivaten Durch Ringschluss, Annalen Der Chemie-Justus Liebig, 85-116, 581.
- Guan, X., Hoffman, B. N., McFarland, D. C., Gilkerson, K. K., Dwivedi, C., Erickson, A. K., Bebensee, S., and Pellegrini, J. 2002. “Glutatyon and mercapturic acid conjugates of sulofenur and their Aktivite against a human colon cancer cell line”, Drug Metabolism and Disposition, 30, 331-335.
- Gündüz, T., 1994. Koordinasyon Kimyası, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Ankara.
- Güner, S., Karaböcek, S. ve Kaklıkkaya, İ., 1999. Models for Superoxide Dismutases: Characterization of Mononuclear Cu(II), Fe(III), and Mn(II) Complexes with 4',5'-Bis(salicylideneimino)benzo-15-crown-5, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 7, 329-333.
- Güner, S. ve Karaböcek, S., 1998. Superoxide dismutase-mimicking activities of dinuclear Cu(II) complexes with ligands containing a tetraiyoeter-tetraamino moiety, J. Biochem. Mol. Toxic., 12, 53-59.
- Hassan, R., Arida, H., Montasser, M. ve Latif N.A., 2013. Synthesis of New Schiff Base from Natural Products for Remediation of Water Pollution with Heavy Metals in Industrial Areas, Hindawi Publishing Corporation Journal of Chemistry 78-97.

- Havyalı, Z., Gündüz, N. ve Kılıç, Z., 1999. Synthesis and Characterization of New Bis(crown eter)s of Schiff Base Type Containing Recognition Sites for Sodium and Nickel Guest Cations, Journal für Praktische Chemie, 341, 6, 568-573.
- Henderson, B., Fairlamb, A. H., and Cerami, A. 1987. "Trypanotiyone dependent peroxide metabolism in Crithidia fasciculata and Trypanosoma brucei", Molecular Biochemistry Parasitology, 24, 39-45.
- Hochgrafe, F., Mostertz, J., Albrecht, D., and Hecker, M. 2005. "Fluorescence tiyol modification assay: oxidatively modified proteins in Bacillus subtilis", Molecular Microbiology, 58, 409-425.
- Hossein, S.M.A. ve Azimi A., 2008. The inhibition effect of the new Schiff base, namely 2,2'-[bis-N(4-choloro benzaldimin)]-1,1'-ditiyo against mild steel corrosion, Materials and Corrosion., 59, 1, 41-45.
- Iskander, M.F., Khalil, T.E., Werner, R., Haase, W., Svoboda, I., and Fues, H. 2000. Synthesis, reAktivite and magnetochemical studies on copper (II) complexes derived from N-salicylidenearylhydrazines. X-ray structure of [mononitratoOO (-1) (N-salicylideneatobenzoylhydrazine)-ONO(-1)]copper (II) monohydrate, Polyhedron 19, 949-958.
- Işıklan, M., 1997. 2-Hidroksi-1-Naftaldehitin Primer Aminlerle Schiff Bazlarının Sentezi ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Hazırlanması, Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale.
- Jana, M. S., Pramanik, A. K. ve Mondal, T. K. 2014. "Octahedral Ni(II) and Cu(II) complexes with a new hexadentate (NSN)₂ donor ligand: Synthesis, characterization, X-ray structure and DFT calculations", Polyhedron 29-35, 76.
- Jeong B.G., Rim C.P., Chae H.N., Chjo K.H., Nam K.C. ve Choi Y.K., 1996. Synthesis and Characterization of schiff Base-Cu(II) Complexes Derived from 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyde and Aliphatic Diamines", Bull. Korean. Chem. Soc, 17, 8, 688-693.
- Jeragh, B., Ali, M.S. ve El-Asym, A.A. 2015. Synthesis, crystal structure, characterization and biological Aktivite of 2,5-hexanedione bis(isonicotinyldrazone) and N-(2,5-dimetil-1H-pyrrol-1-yl) isonicotinamide complexes, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 150, 504-513.
- Joseyphus, R.S., Shiju, C., Joseph, J., Dhanaraj, C.J. ve Arish, D., 2014. Synthesis and characterization of metal complexes of Schiff base ligand derived from imidazole-2-carboxaldehyde and 4-aminoantipyrine, Spectrochimica Acta Part A, 133, 149-155.
- Kalita, M., Gogoi, P., Barman, P., Sarma, B., Buragohain, A. K. ve 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.

- Karaböcek, N., Armutcu, A. ve Karaböcek, S. 2006. Synthesis and structural studies of (2E,3E)-3-[(6-[[[(1E,2E)-2-(hydroxyimino)-1-metilpropylidene] amino}pyridin-2-yl)imino] butan-2-one oxime, ligand and its mono-, di- and trinuclear copper (II) complexes, Transition Met. Chem., 31, 938-942.
- Karaböcek, N. 2006. Synthesis and structural studies of tetraaldehyde phenylhydrazone and its complex with copper (II), Transition Met. Chem., 31, 118-122.
- Karaböcek, S. ve Karaböcek, N., 1998. The synthesis and characterization of copper (II) complexes of a novel binuclear tetraoxime ligand, Polyhedron, 17, 319-324.
- Karaböcek, S., Güner, S. ve Karaböcek, N., 1997. Models for copper-proteins: Structure and properties of dimeric copper (I) and (II) complexes of a tetraamino-tetrahydroxy ligand, J. Inorg. Biochem., 66, 1, 57-61.
- Karaböcek, S. ve Karaböcek, N., 1997. Mono- and dinuclear copper (II) complexes of a Schiff base ligand, 4',5'- bis(salicylideneimino)benzo-15-crown-5, Polyhedron, 11, 1771-1774.
- Karaböcek, S., Karaböcek, N. ve Armutcu, A., 2006. Synthesis and Structural Studies of 2-(hydroxyimino)-1-metilpropylideneamino-phenyliminobutan-2-one Oxime, Ligand and its Complexes with Cu(II) and Ni(II). Trans. Met. Chem., 31, 459-464.
- Karaböcek, N., Armutcu, A. ve Karaböcek, S., 2006. Synthesis and structural studies of (2E,3E)-3-[(6-[[[(1E,2E)-2-(hydroxyimino)-1-metilpropylidene] amino} pyridin-2-yl)imino]butan-2-one oxime, ligand and its mono-, di- and trinuclear copper (II) complexes, Trans. Met. Chem., 31, 938-942.
- Karaböcek, N., Armutcu, M., Karaböcek, S., Tanak, H., Işık, Ş. ve Başkan, O., 2011. Synthesis and Structural and Biochemical Activity Studies of Dioxime Ligand and its Mononuclear Cu(II), Ni(II), and Co(II) Complexes, Taylor & Francis Group, LL, 41.1249-1256.
- Karaca, F., 2010. Yeni tip asimetric schiff bazları ve geçiş metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Ç.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Karacan, M.S., Rodionova, M.V., Tunc, T., Venedik, K.B., Mamas, S., Shitov, A.V., Zharmukhamedov, S.K., Klimov, V.V., Karacan, N. ve Allahverdiev, S.I., 2016. Photosynth. Res., 130, 1120.
- Karplus, P. A., Krauth, S. R. L., Schirmer, R. H., and Schulz, G. E. 1988. "Inhibition of human Glutathione reductase by the nitrosourea drugs 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and 1-(2-chloroethyl)-3-(2-hydroxyethyl)-1-nitrosourea. A crystallographic analysis", European Journal. Biochemistry, 171, 52, 193-198.
- Katwal, R., Kaur, H. ve Kapur, B. K. 2013. "Applications of copper-Schiff's base complexes: a review", Scientific Reviews & Chemical Communications, 3, 1, 1-15.

- Kaya, İ., Aydın A. ve Yıldırım M., 2012. Synthesis and Spectrophotometric PH Sensing Applications of Poly-2-[4-(diethylaminofenil) imino]-5-nitro-fenol and its Schiff Base Monomer for Two Different PH Ranges, Journal of Fluorescence, 22, 1, 495-504.
- Kaya, İ. ve Çulhaoğlu, S., 2012. Syntheses and characterizations of oligo (azomethine eter)s derived from 2,2'-[1,4-enylenebis(metileneoxy)]dibenzaldehide and 2,2'-[1,2-phenylenebis(metileneoxy)] dibenzaldehide, Chinese Journal of Polymer Science, 30, 5, 682–693.
- Kim, S., Lee, J.Y., Cowley, R.E., Ginsbach, J.W., Siegler, M.A., Soomon, E.I. ve Karlin, K.D. 2015. “A N₃S(tiyoeeter)-Ligated Cull-Superoxo with Enhanced Reaktivite”, J. Am. Chem. Soc., 137, 2796-2799.
- Kirk, R.E. ve Othmer, D.F.,1954. EncyClopedia Of Chemical Technology, 12, ABD.
- Kumar, S., Dhar, D. N. ve Saxena, P. N., 2009. “Applications of metal complexes of Schiff bases-A review”, Journal of Scientific and Industrial Research. 68, 3, 181-187.
- Kumaran, J.S., Priya, S., Jayachandramani, N. ve Mahalakshmi, S., 2013. Synthesis, Spectroscopic Characterization and Biological Activities of Transition Metal Complexes Derived from a Tridentate Schiff Base, Hindawi Publishing Corporation Journal of Chemistry.
- Kurtaran, R., 2002. Azit Anyonu Yardımı ile Çok Çekirdekli Koordinasyon Bileşiklerinin Hazırlanması ve Analitik Amaçla Kullanılabilirliklerinin Araştırılması, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Kurtoğlu, M., 1999. Noniyonik Grup İçeren Yeni Oksim Bileşiklerinin Bu Bileşiklerin Metal Komplekslerinin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Küçükdumlu, A., 2010. Bazı Oksim ve Schiff Bazları ile Metal Komplekslerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Lee, Y., Lee, D.H., Park, G.Y., Lucas, H.R., Sarjeant, A.A.N., Kieber-Emmons, M.T., Vance, M.A., Milligan, A.E., Solomon, E.I. ve Karlin, K.D., 2010. “Sulfur Donor Atom Effects on Copper (I)/O₂ Chemistry with Tiyoisole Containing Tetradentate N₃S Ligand Leading to μ -1,2-Peroxo-Dicopper (II) Species”, Inorg. Chem, 49, 8873–8885.
- Leelavathy, C. ve Antony, S.A., 2013. Synthesis, spectral characterization and biological Aktivite of metal(II) complexes with 4-aminoantipyrene derivatives, Spectrochimica Acta Part A., 113, 346–355.

- Li, G. Y., Du, K. J., Wang, J. Q., Liang, J. W., Kou, J. F., Hou, X. J., Ji, L. N. ve Chao, H. 2013. "Synthesis, crystal structure, DNA interaction and anticancer Aktivite of tridentate copper (II) complexes", Journal of Inorganic Biochemistry, 43-53. 119.
- Li., Kong, L., Gou, Y., Yang, F. ve Liang, H. 2014. "DNA binding, cytotoxicity and apoptosis induction Aktivite of a mixed-ligand copper (II) complex with taurine Schiff base and imidazole", Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 128, 686–693.
- Li, X., Bi, C. F., Fan, Y., Zhang, X., Meng, X. ve Cui, L. S., 2014. "Synthesis, crystal structure and anticancer Aktivite of a novel ternary copper (II) complex with Schiff base derived from 2-amino-4-fluorobenzoic acid and salicylaldehyde", Inorganic Chemistry Communications 35–41. 50.
- Maji, R.C., Bhandari, A., Singh, R., Roy, S., Chatterjee, S.K., Bowles, F.L., Ghiassi, K.B., Maji, M., Olmstead, M.M., and Patra, A.K. 2015. "Copper coordinated ligand tiyoeter-S and NO₂ oxidation: relevance to the CuM site of hydroxylases", Dalton Trans., 44, 17587-17599.
- Mannervik, B., 1973. Biochem. Biophys. Res. Commun.,53, 1151.
- Margaret, A. L., Blackie, A. S., Alan, H. F., and Kelly, C. 2008. "Inhibition of trypanotiyone reductase and Glutatyon reductase by ferrocenic 4-aminoquinoline ureas", Arkivoc, 6, 52-60.
- Matthias, B., Michael, A., Keese, K. B., Rudi B., and Alexander M. 1997. "Inhibition of Glutatyon Reductase by Dinitrosyl-Iron-Ditiyolate Complex", The Journal of Biological Chemistry, 272, 35, 21767–21773.
- Meister, A., and Anderson, M. E. 1983. "Glutatyon, Annual Reviev of Biochemistry", 52, 711-760.
- Metzler, D.E. ve Christen, P., 1985. Transaminesses, John Wiley, New York.
- Mishra, M., Tiwari, K., Shukla, S., Mishra, R. ve Singh, V.P., 2014. Synthesis, structural investigation, DNA and protein binding study of some 3d-metal complexes with N'-(phenyl-pyridin-2-yl-metilene)-tiyofene-2-carboxylic acid hydrazide, Spectrochimica Acta Part A, 132, 452–464.
- Montero, S., Arriaga, D., Busto, F. ve Soler, J.. Arch., 1990. Biochem Biophys., 52. 278.
- Muhsir, S., 2012. Yeni bir schiff bazı ve Cu(II), Ni(II), Co(II) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Muniyandi, V., Pravin, N. ve Raman N., 2014. Impact of metallonuCleases on DNA interactions: Structural validation and in-vitro antibiogram assay, Inorganic Chemistry Communications, 46, 60-64.

- Müller T., Johann L., Jannack B., Brückner M., Lanfranchi D.A., Bauer H., Sanchez C., Yardley, V., Deregnacourt, C., Schrével, J., Lanzer, M., Schirmer, R.H., Davioud, Charvet, E., 2011. J. Am. Chem. Soc.,133, 11557.
- Natascha, C., Elisabeth, D. C., Xavier, T., Linda, M, Matthias, R., Reto, B., and Christophe, B. 2009. “Antimalarial activities of ferroquine conjugates with either Glutatyon reductase inhibitors or Glutatyon depletors via a hydrolyzable amide linker”, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 17, 8048–8059.
- Neubaa, A., Rohrmüllerb, M., Hölscherb, R., Schmidtb, W.G. ve Henkela, G. 2015. “A panel of peralkylated sulfur–guanidine type bases: Novel pro-ligands for use in biomimetic coordination chemistry”, Inorganica Chimica Acta.225–238.430.
- Özdamar, Ö. 2005. 1,3-dikarbonil bileşiklerinden bazı imin ve hidrazontürevlerinin sentezi, Yüksek Lisans Tezi, O.M.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Öztük, N.S., 1998. Değişik Piridin Aldehitler ile Çeşitli Anilinlerden Türeyen Schiff Bazlarının Sentezi ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Hazırlanması, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Pannala, V.R., Bazil, J.N., Camara, A.K.S. ve Dash, R.K., 2013. Free Radic Biol. Med., 65, 1385.
- Patai S., 1970. Chemistry of the Carbon- Nitrogen Double Bond, Wiley, NewYork.
- Patsukis, N. and Georgiou, C. 2004. “Determination of the tiyol redox state of organisms: new oxidative stress indicators”, Analytical and Bioanalytical Chemistry, 378, 1783-1792.
- Patsukis, N. and Georgiou, C. 2005. “Fluorometric determination of tiyol redox state”, Analytical and Bioanalytical Chemistry, 383, 923-929.
- Pratt E.F. ve Kamet, M.J., 1961. Reaction Rates by Distillation. IX. The Condensation of Anilins with Benzaldehydes, J. Org. Chem.,26,10, 4029-4032.
- Pullela, P., Chiku, T., Carvan, M., and Sem, D. S. 2006. “Fluorescence-based detection of tiyols in vitro and in vivo using ditiyol probes”, Analytical Biochemistry, 265-273.352.
- Rao, M. V., Hale, B. A. ve Ormrod, D.P., 1995. Plant Physiol., 109, 421.
- QiaoX., Ma, Z. Y., Xie, C. Z., Xue, F., Zhang, Y. W., Xu, J. Y., Qiang, Z. Y., Lou, J. S., Chen, G. J. ve Yan, S. P. 2011. “Study on potential antitumor mechanism of a novel Schiff Base copper (II) complex: Synthesis, crystal structure, DNA binding, cytotoxicity and apoptosis induction Aktivite”, Journal of Inorganic Biochemistry, 105, 728-737.

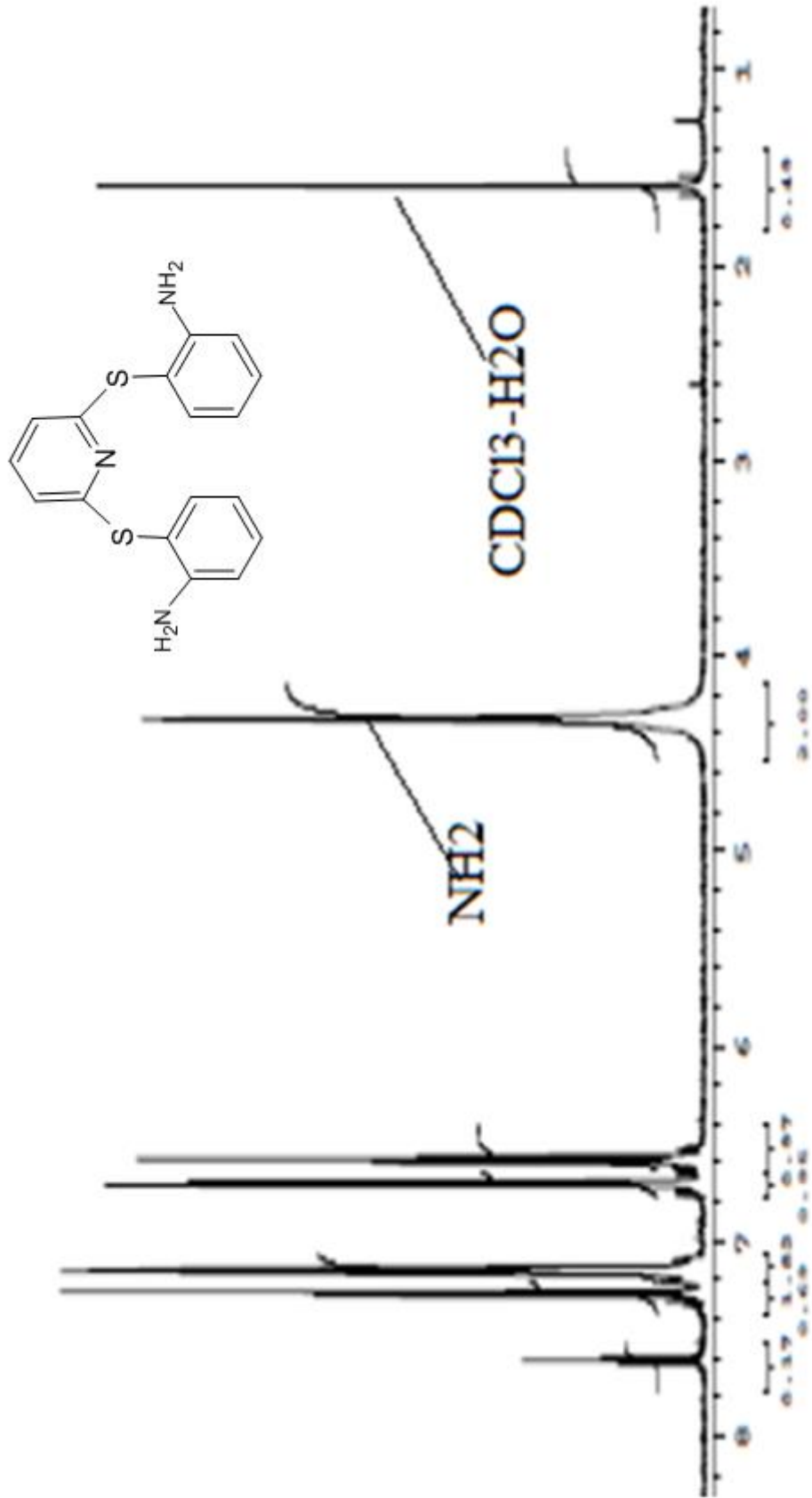
- Qiu, X.Y., Zhang, C., Li, S.Z., Cao, G.X., Qu, P., Zhang, F.Q., Ma, J.G. ve Zhai, B., 2014. Synthesis, crystal structures and cytotoxic Aktivite of mononuclear nickel(II) and dinuclear zinc(II) complexes with ligand derived from S-benzylthiocarbamate, Inorganic Chemistry Communications, 46, 202-206.
- Rafter, G. W. 1982. "Copper inhibition of Glutathione reductase and its reversal with gold thiolates, thiol, and disulfide compounds", Biochemical Medicine, 27, 381-391.
- Ramadan, R.M., Al-Nasr, A.K.A. ve Noureldeen, A.F.H., 2014. Synthesis, spectroscopic studies, antimicrobial activities and antitumor of a new monodentate V-shaped Schiff base and its transition metal complexes, Spectrochimica Acta Part A, 132, 417-422.
- Rashad, M.M., Hassan, A.M., Nassar, A.M., Ibrahim, N.M. ve Mourtada, A., 2014. A new nano-structured Ni(II) Schiff base complex: synthesis, characterization, optical band gaps, and biological Aktivite, Appl. Phys. A, 117, 877-890.
- Reedijk, J.J., 2012. "Plasticity in the copper-thioether bond: Manifestation in blue Cu proteins and in synthetic analogs" J. Inorg. Biochem., 115, 182-185.
- Sadimenko, A. P. Edited by: Katritzky, A. R., 2012. "Organometallic Complexes of Pridil Schiff Bases", Advances in Heterocyclic Chemistry, Book Series: Advances in Heterocyclic Chemistry, 107, 133-218.
- Salman, S.R., Shawkat, S.H. ve Al-Obaidi, G.M., 1990. Tautomerism In Ortho-Hydroxy Schiff-Bases-Effect of Alkyl Group, Canadian J. Of Spectroscopy, 35, 25-27.
- Sarma, G.N., Savvides, S.N., Becker, K., Schirmer, M., Schirmer, R.H. ve Karplus, P.A., 2003. J. Mol. Biol., 328, 893.
- Schirmer, R.H., Coulibaly, B., Stich, A., Scheiwein, M., Merkle, H., Eubel, J., Becker, K., Becher H., Müller, O., Zich, T., Schiek, W. ve Kouyaté, B., 2003. Redox Rep., 8, 272.
- Serbest, K., Karaböcek, S., Değirmenciöglü, I., and Güner, S. 2001. Mono-, di- and trinuclear copper (II) dioxime complexes; 3-{2-[2-(2-hydroxyimino-1-methylpropylideneamino) ethylamino]ethylimino}butan-2-one oxime, Transition Met. Chem., 26, 375-379.
- Schiff, H., 1869. Untersuchungen Über Salicinderivate, Annalen der Chemie, 150-197.
- Siddappa, K., Mane, S.B. ve Manikprabhu D., 2014. Spectral Characterization and 3D Molecular Modeling Studies of Metal Complexes Involving the O, N-Donor Environment of Quinazoline-4(3H)-one Schiff Base and Their Biological Studies, Hindawi Publishing Corporation The Scientific World Journal.
- Singh, P., Singh, D.P. ve Singh, V.P., 2014. Synthesis, spectral and single crystal X-ray diffraction studies on Mn(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with 2-hydroxybenzoic acid (phenyl-pyridin-2-yl-methylene)-hydrazide, Polyhedron, 56-65, 81.

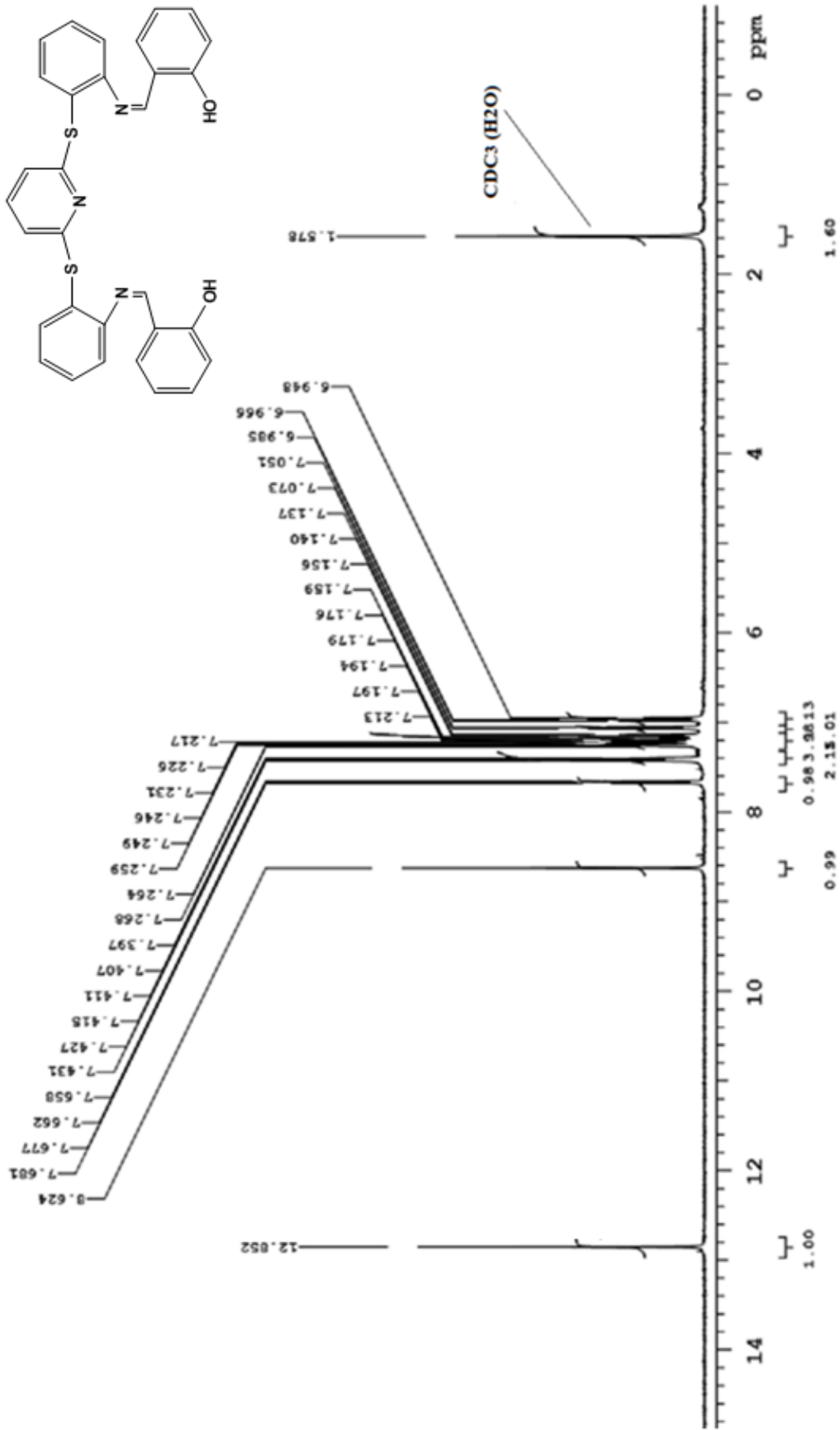
- Sönmez, M., Sogukomerogullari, H.G., Öztemel, F. ve Berber, İ., 2014. Synthesis and biological evaluation of a novel ONS tridentate Schiff base bearing pyrimidine ring and some metal complexes, Med. Chem. Res., 23, 3451–3457.
- Stybło, M. and Thomas, D. J. 1995. “In vitro inhibition of Glutathion reductase by arsenotriGlutathion”, *Biochemical Pharmacology*, 49, 971-977.
- Stybło, M., Serves, S. V., Cullen, W. R., and Thomas, D. J. 1997. “Comparative inhibition of yeast Glutathion reductase by arsenicals and arsenotiyols”, *Chemical Research Toxicology*, 10, 27-33.
- Sumathi, R.B. ve Halli, M.B., 2014. Metal (II) Complexes Derived from Naphthofuran-2-carbohydrazide and Diacetylmonoxime Schiff Base: Synthesis Spectroscopic, Electrochemical, and Biological Investigation, Hindawi Publishing Corporation Bioinorganic Chemistry and Applications, 1-11.
- Sürücüoğlu, K., 2008. Aromatik Nitro Bilesiklerinin İndirgenmesiyle Hazırlanan Aminlerden Yeni Schiff Bazlarının ve Metal Komplekslerinin Sentezi, Potansiyometrik Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Tang, J.K., Si, S.F., Gao, E.Q., Liao, D.Z., Jiang, Z.H., and Yan, S.P. 2002. Heterobinuclear copper (II)-nickel(II) complexes of macrocyclic oxamide with diamines and tetraazacyclam as blocking ligands: synthesis, crystal structure and magnetic properties, Inorg. Chim. Acta, 146-152, 332.
- Tezcan, R. ve Tezcan, H. 2007. *Metaller Kimyası*, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, S; 225-230.
- Uluçam, G. 2005. Yeni schiff bazı ligantlarınınve çeşitli metal komplekslerinin sentezleri Doktora Tezi, T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne.
- Vigouroux, S., Briand, M., and Briand, Y. 2004. “Linkage between the proteasome pathway and neurodegenerative diseases and aging”, *Molecular Neurobiology*, 30, 201-221.
- West, D.X., Liberta, A.E., Padhye, S.B., Chikate, R.C., Sonawane, P.B., Kumbhar, A.S., ve Yerande, R.G., 1993. Tiyosemicarbazone complexes of copper (II): Structural and biological studies, Coord. Chem. Rev., 49-71, 123.
- Willcox, J. K., Ash, S. L. and Catignani, G. L. 2004. “Antioxidants and prevention of chronic disease”, *Critical Reviews in Food Science Nutrition*, 44, 275-295.
- Yannarelli, G. G. ve Fernandez-Alvarez, A. J. 2007. “Glutathion reductase Aktivite and isoforms in leaves and roots of wheat plants subjected to cadmium stress”, *Phytochemistry*, 68, 505–512.

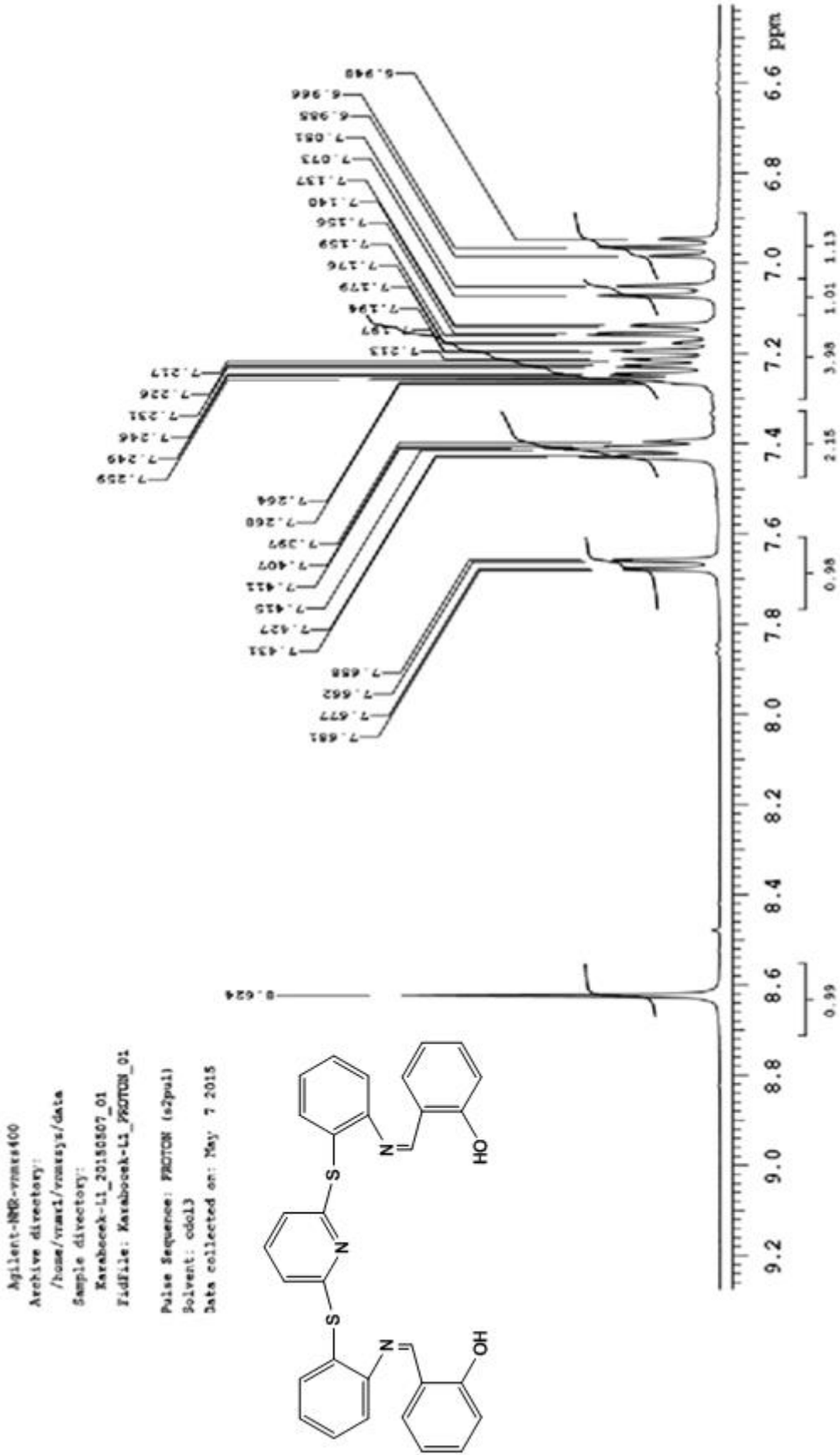
- Yardan, A., 2010. Çok Dişli Schiff Bazlarının Sentezi ve Bazı Geçiş Metalleri ($M=Ni^{2+}$, Zn^{2+} , Cd^{2+} ve Cu^{2+}) ile Yaptığı Koordinasyon Bileşiklerinin Hazırlanması, Yapılarının Aydınlatılması ve Termal Davranışlarının İncelenmesi, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Yıldırım M. ve Kaya İ., 2010. Synthesis of a Novel Fluorescent Schiff Base as a Possible Cu(II) Ion Selective Sensor, Journal of Fluorescence, 20, 3, 771–777.
- Yılmaz, E., 2000. Bazı Birinci Sıra Geçiş Metallerinin Yeni Tiyazol Türevleriyle Verdikleri Komplekslerin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elâzığ.
- Yousef, T.A., El-Reash, G.M.A. ve El-Rakhawy, E.R., 2014. Structural, spectral, thermal and biological studies on (E)-2-(1-(4-hydroxyphenyl) ethylidene)-N-(pyridin-2-yl) hydrazinecarbotiyoamide and its metal complexes, Spectrochimica Acta Part A, 133, 568–578.
- Yruela, I. 2005. “Copper in plants”, Brazilian Journal of Plant Physiology, 17, 145–156.
- Zayed, E.M., Zayed, M.A. ve Hindy, A.M.M., 2014. Thermal and spectroscopic investigation of novel Schiff base, its metal complexes, and their biological activities, J. Therm. Anal. Calorim., 116, 391–400.
- Zhang, J. A., Pan, M., Jiang, J. J., She, Z. G., Fan, Z. J. ve Su, C. Y. 2011. “Syntheses, crystal structures and antimicrobial activities of tiyoeter ligands containing quinoline and Piridin terminal groups and their transition metal complexes”, Inorganica Chimica Acta, 269-277, 374.
- Zhang, K., Yang, E. B., Tang, W. Y., Wong, K, P., and Mack, P. 1997. “Inhibition of Glutatyon reductase by plant polyfenols”. Biochem. Pharmacol. 54, 1047-1053.
- Zheng, K., Jiang, M., Li, Y. T., Wu, Z. Y. ve Yan, C. W. 2014. “Synthesis and crystal structure of a ternary copper (II) complex of 2,20-biPiridin and picrate: Molecular docking, reAktivite towards DNA and in vitro anticancer Aktivite”, Journal of Molecular Structure, 97–105, 1058.

6. EKLER

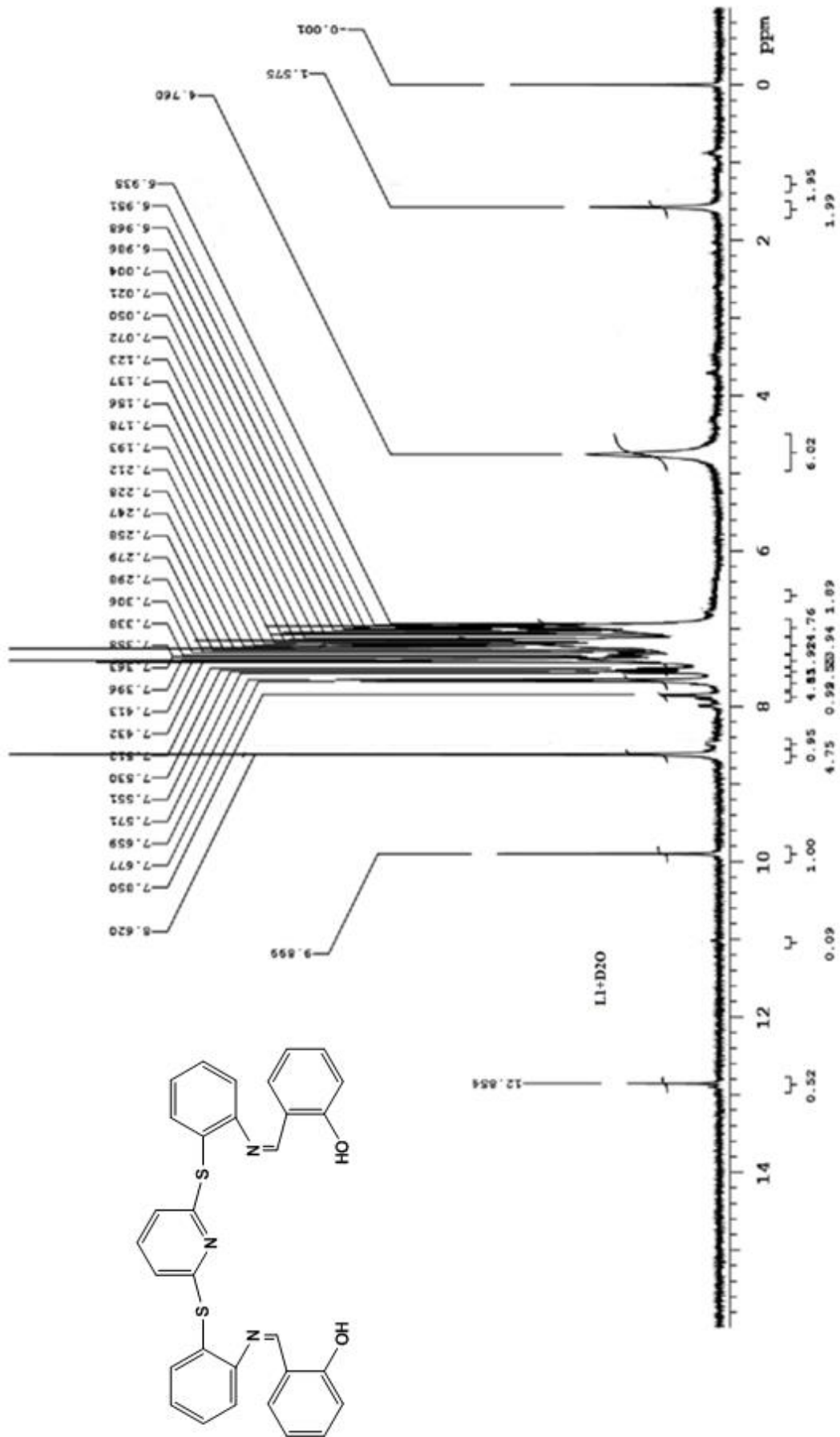


Ek Şekil 1. TEDA₁ bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

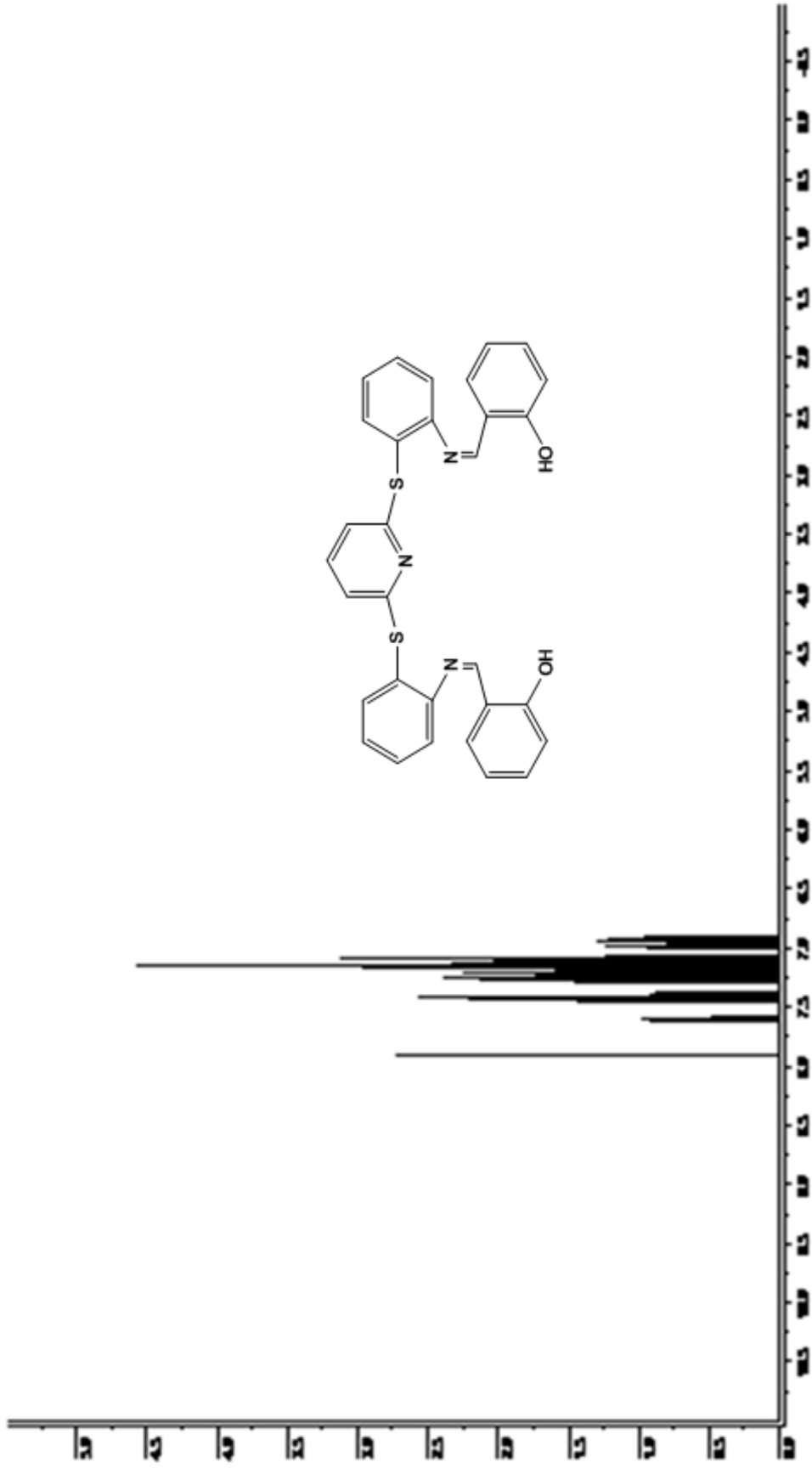
Ek Şekil 2. L_1 Ligandının $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

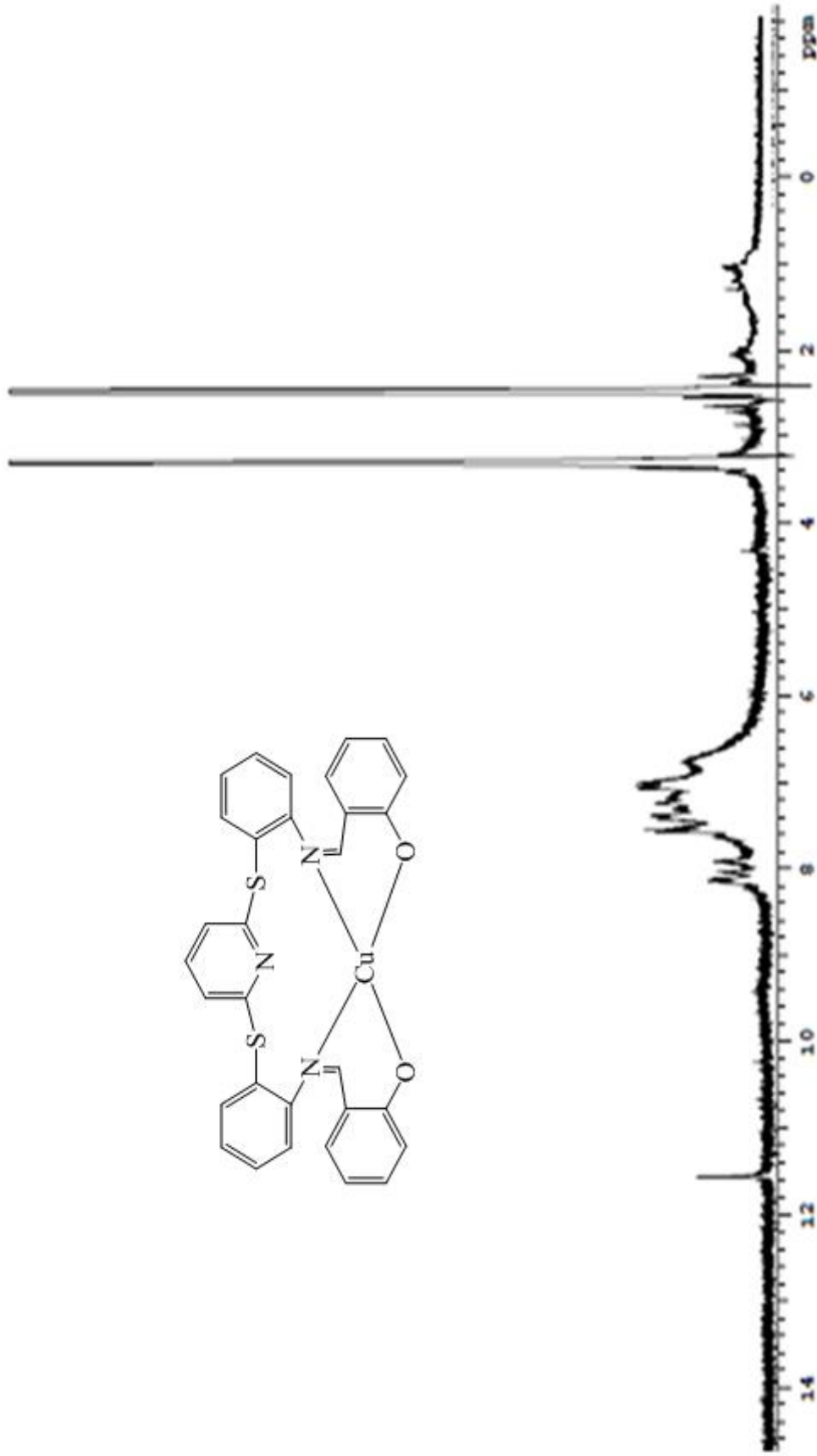


Ek Şekil 3. L₁ Ligandının ¹H-NMR spektrumu (genişletilmiş aromatik bölge)

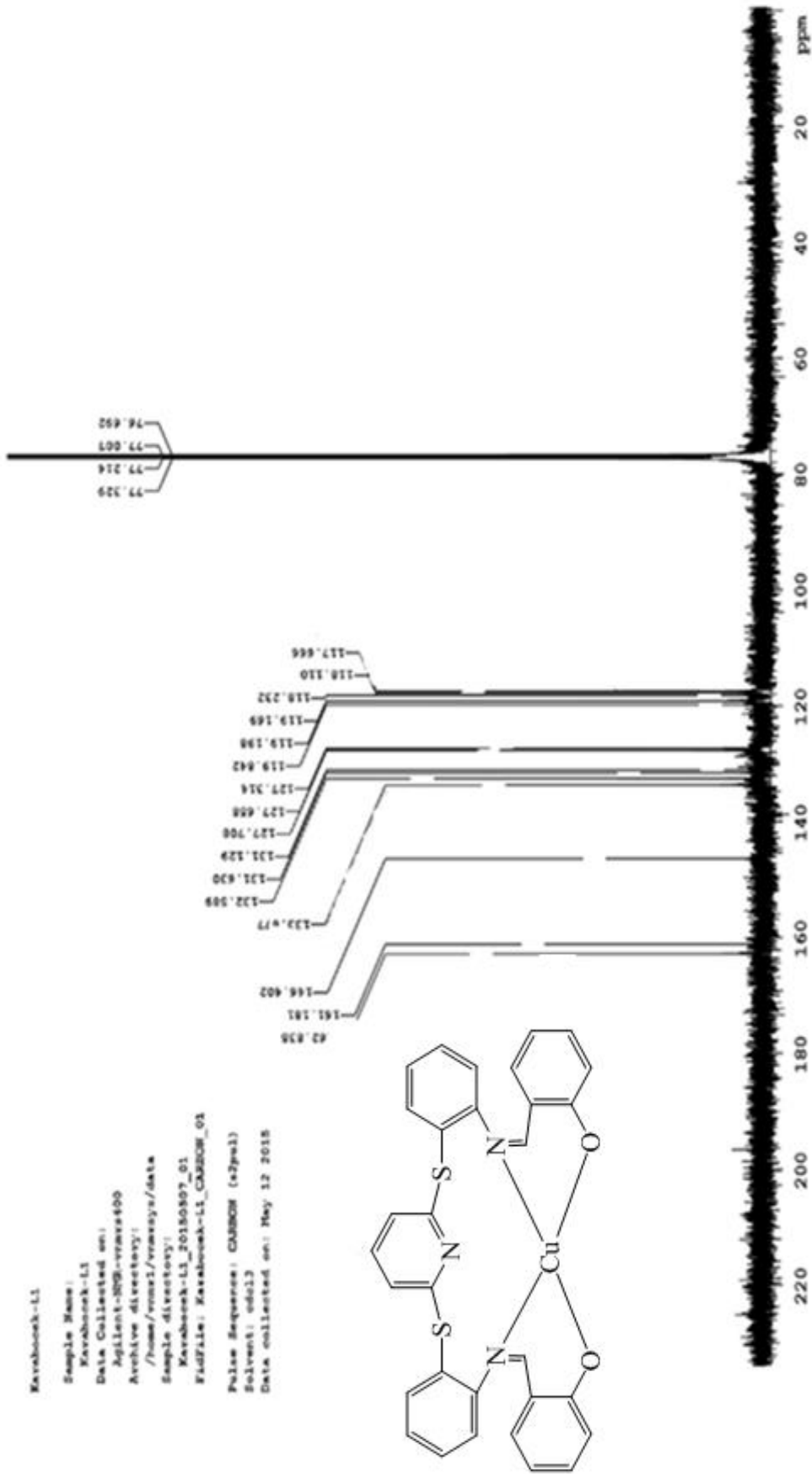


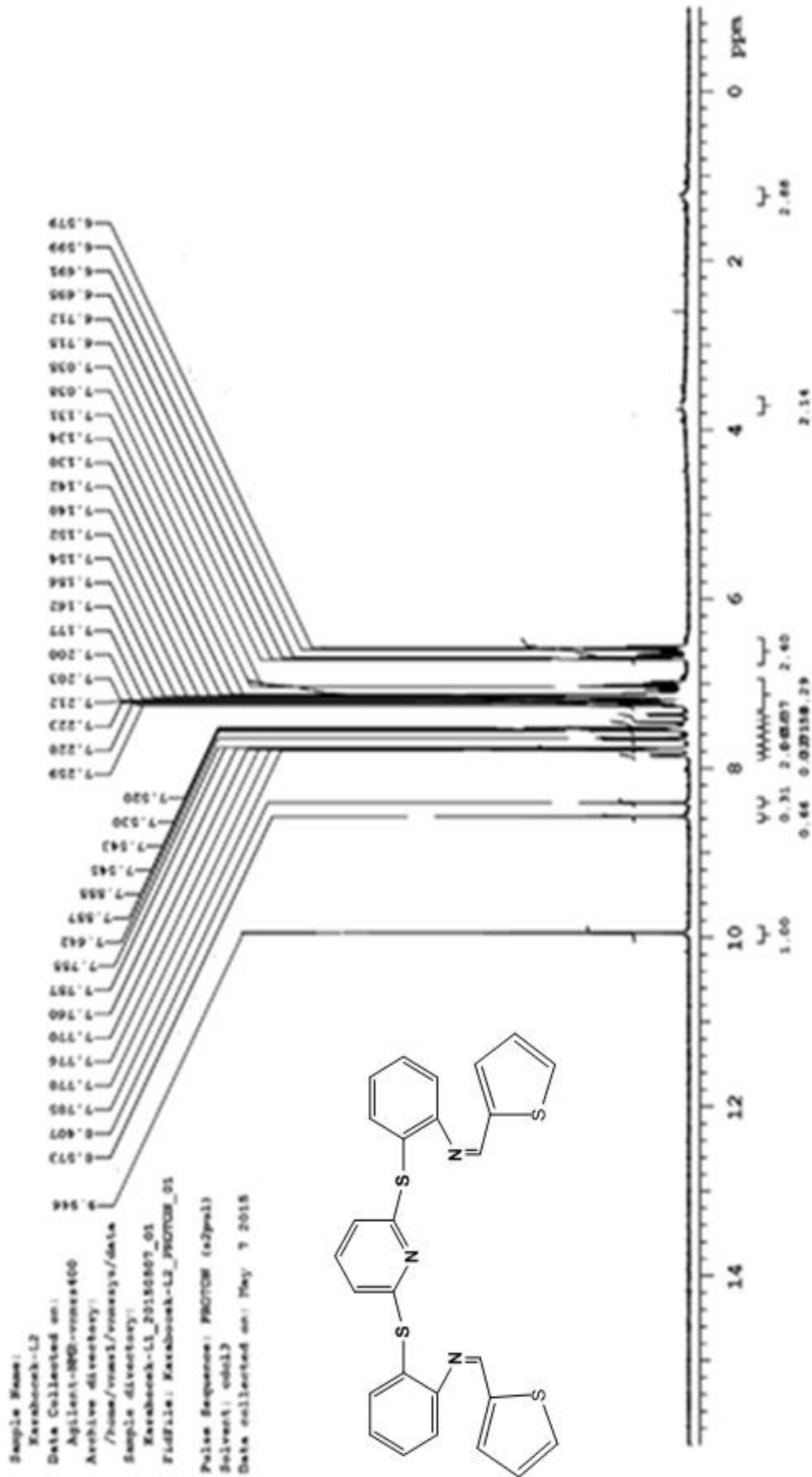
Ek Şekil 4. L_1 Ligandının $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (D_2O Exchange)

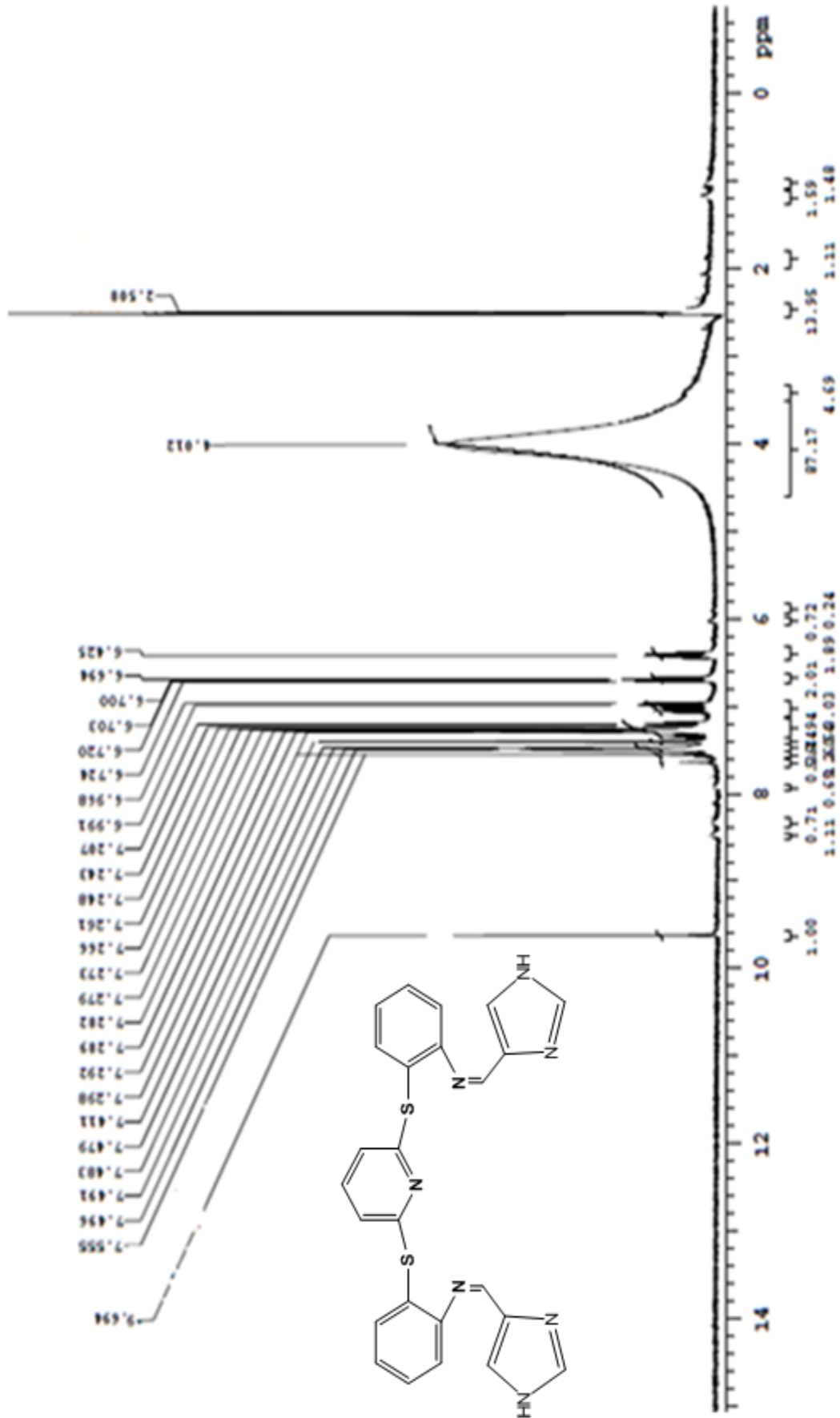
Ek Şekil 5. L_1 Ligandının Teorik $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

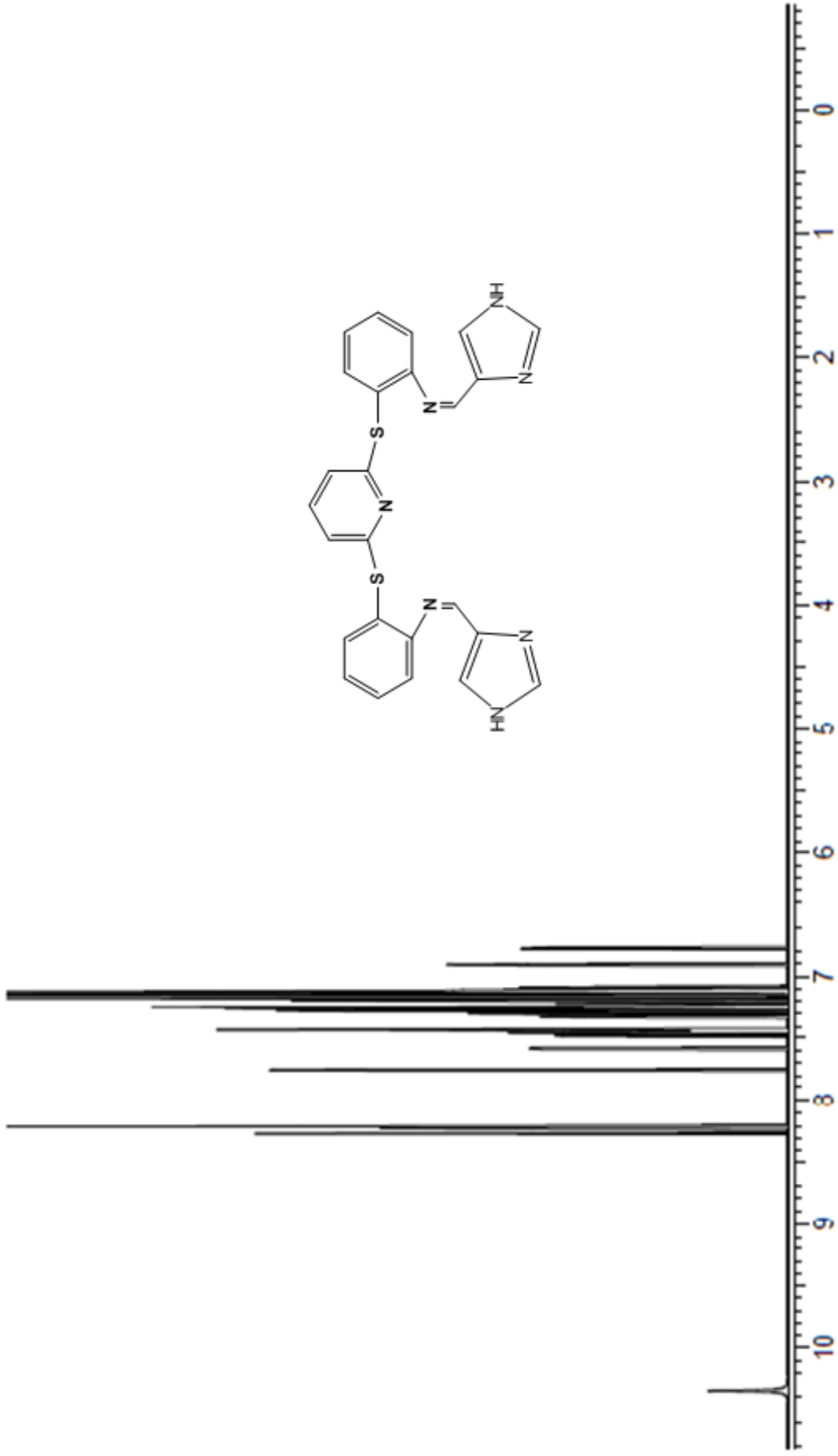


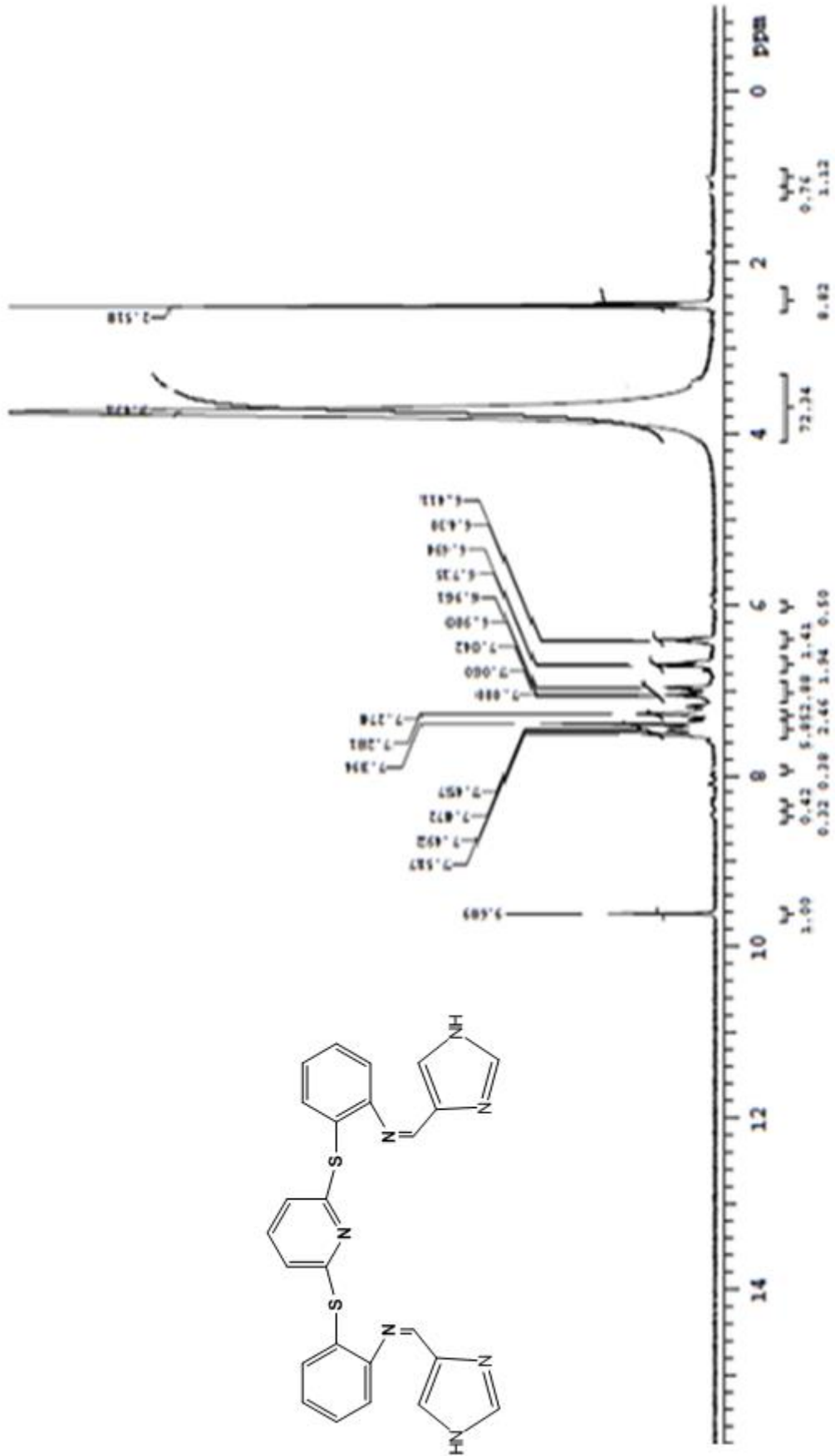
Ek Şekil 6. L₁ Ligandı Cu(II) kompleksinin ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆ da)

Ek Şekil 7. L₁ Ligandının Cu(II) kompleksinin Teorik ¹³C-NMR spektrumu

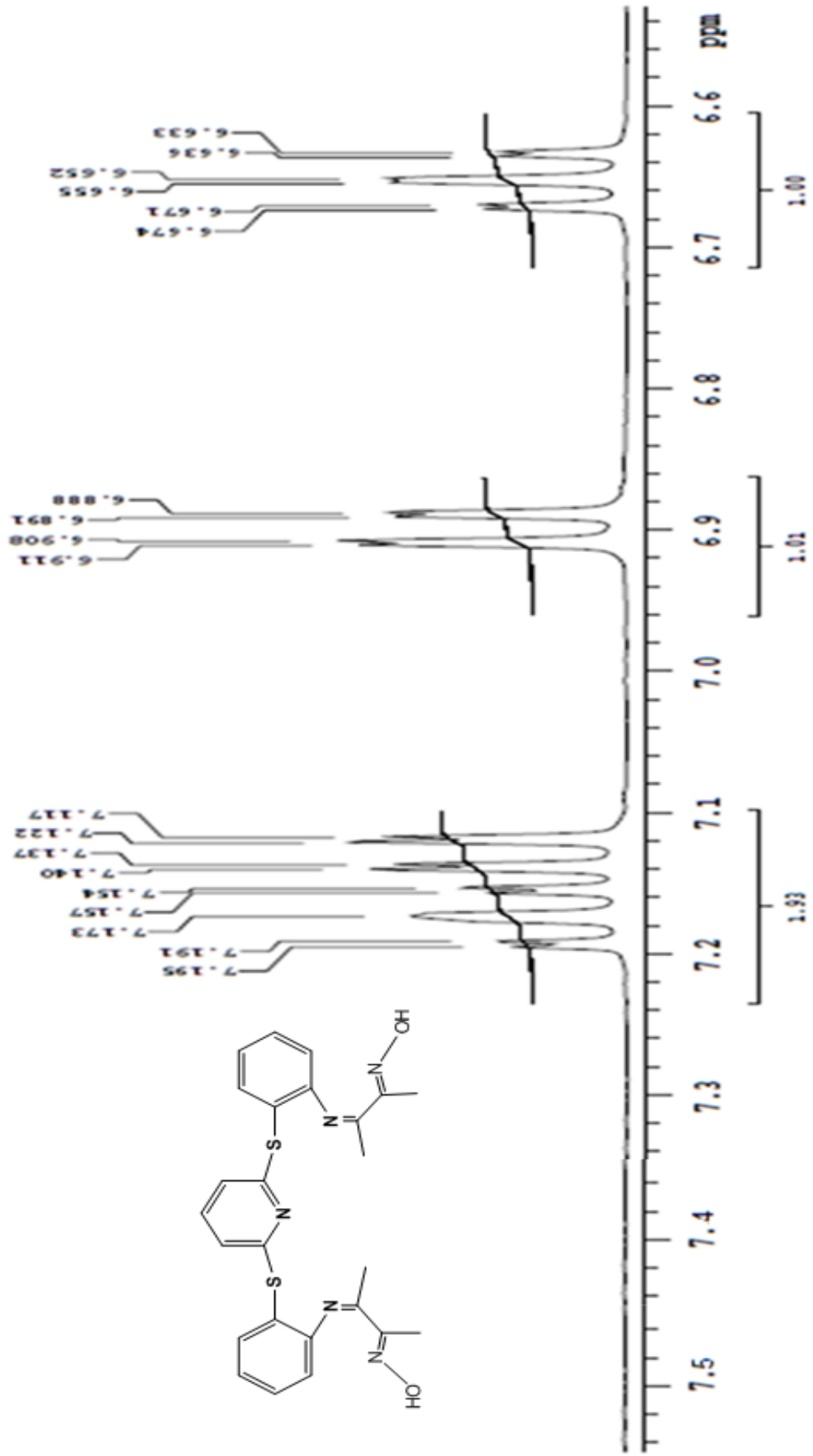
Ek Şekil 8. L₂ Ligandının ¹H-NMR spektrumu

Ek Şekil 9. L₃ Ligandının ¹H-NMR spektrumu

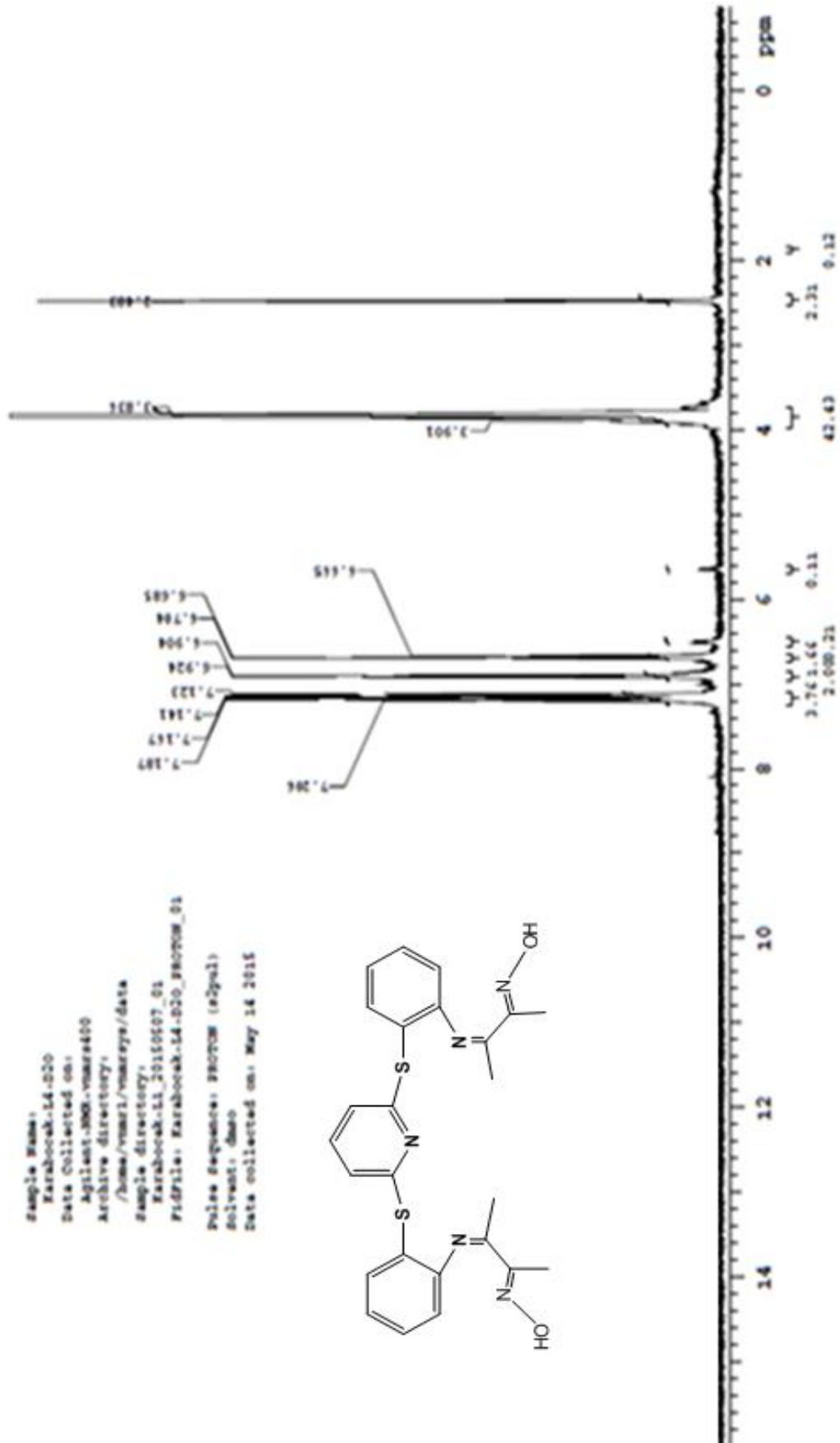
Ek Şekil 10. L₃ Ligandının ¹H-NMR spektrumu (Teorik çizim)

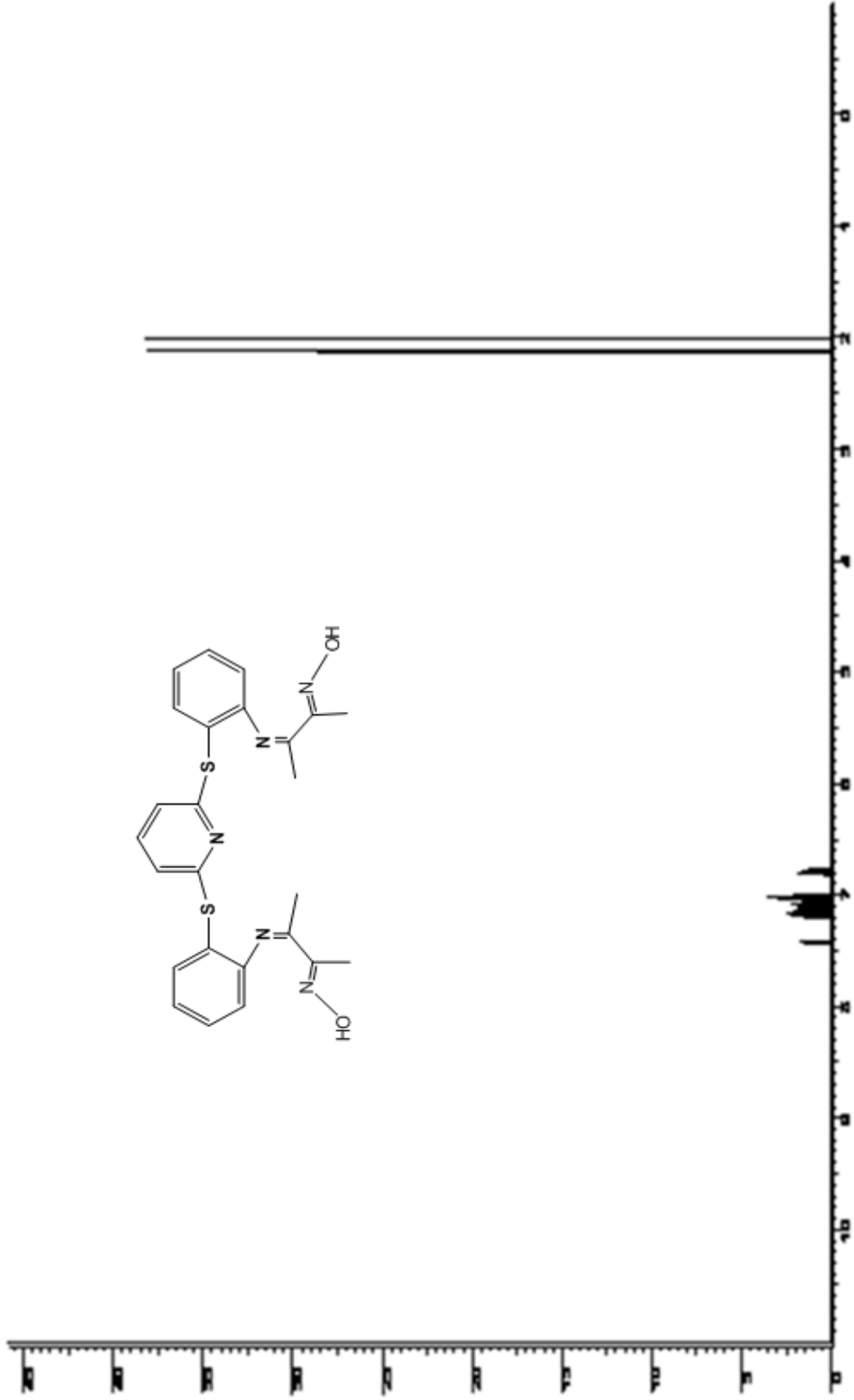


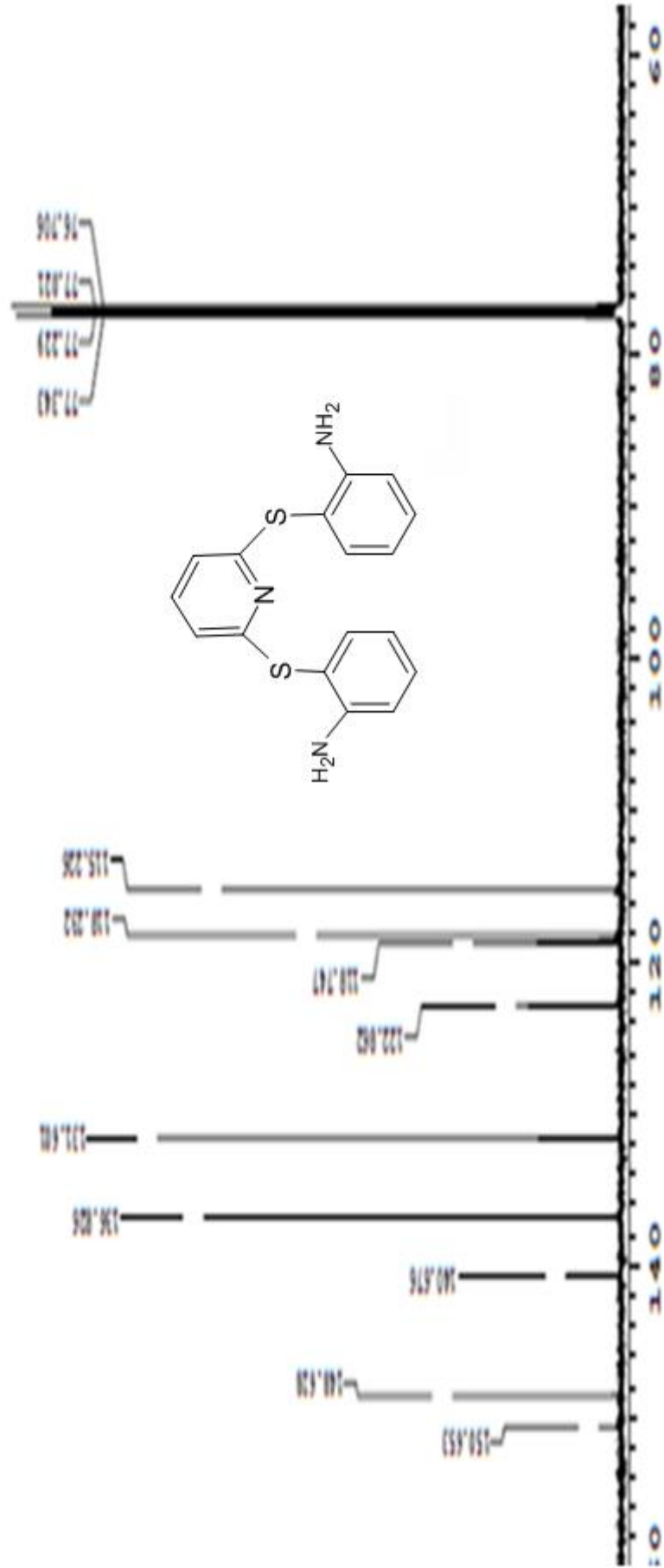
Ek Şekil 11. L_3 Ligandının $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (D_2O Exchange)



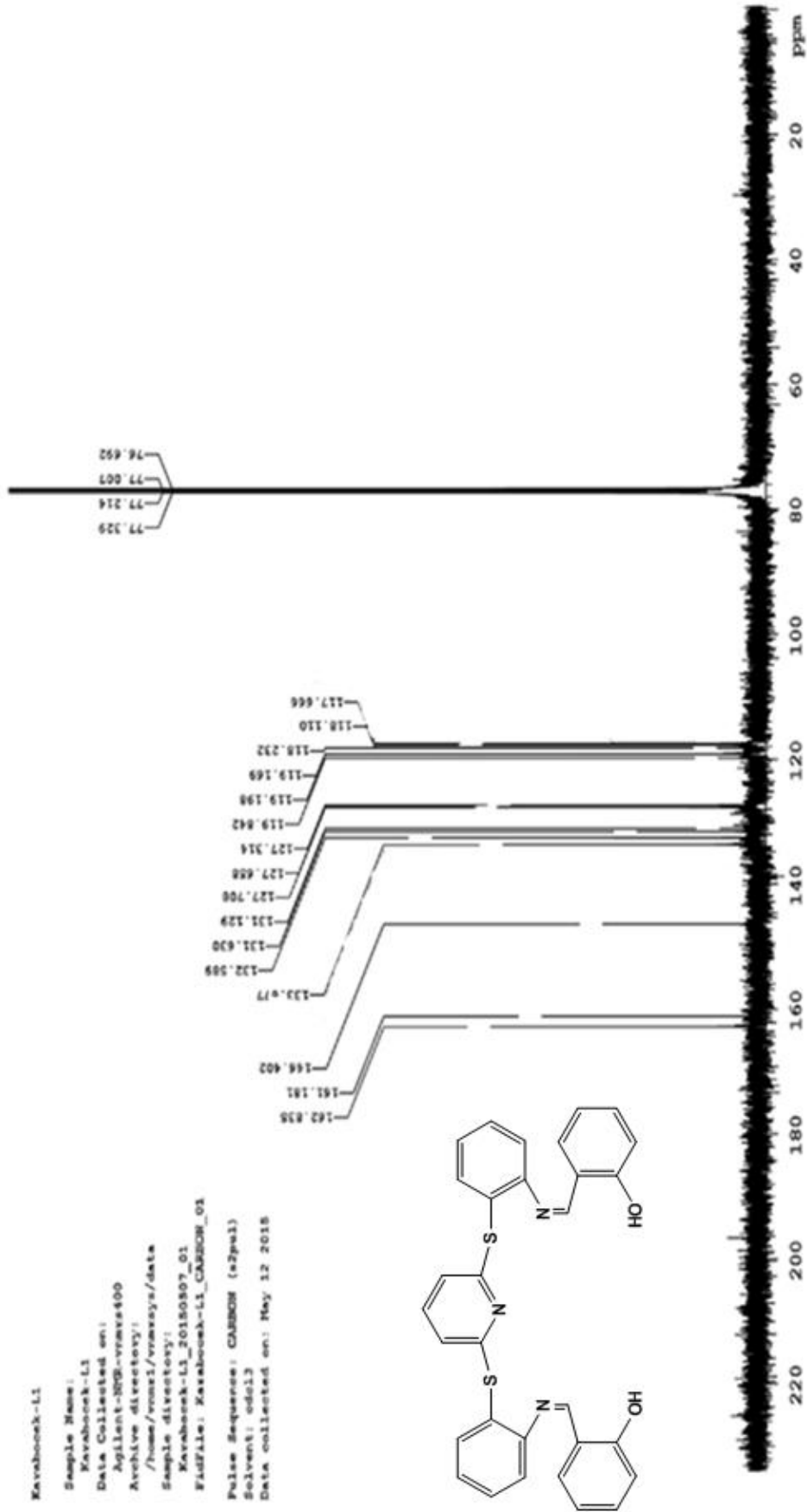
Ek Şekil 13. L₄ Ligandın ¹H-NMR spektrumu (genişletilmiş aromatik bölge)

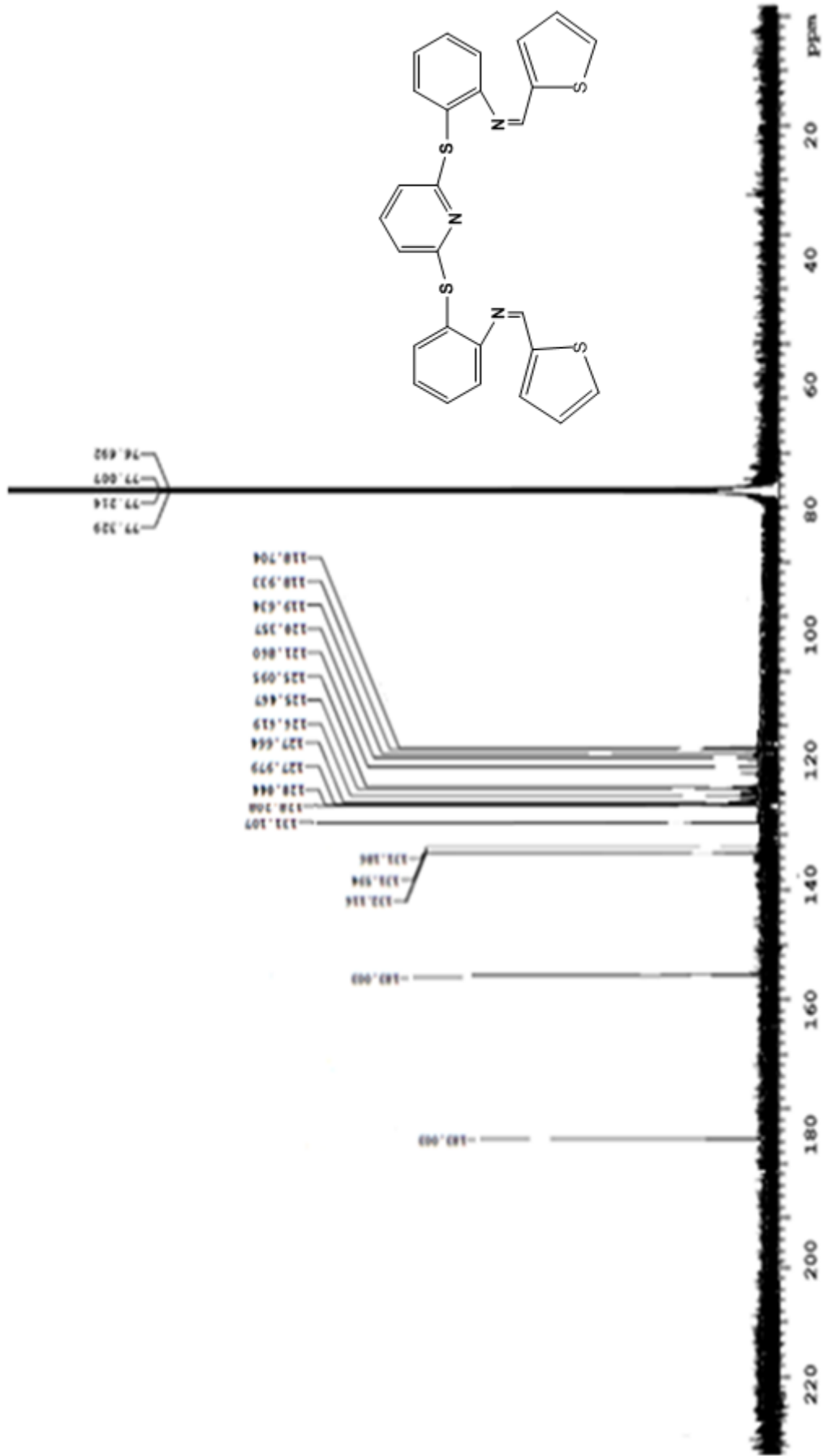

 Ek Şekil 14. L₄ Ligandının ¹H-NMR spektrumu (D₂O Exchange)

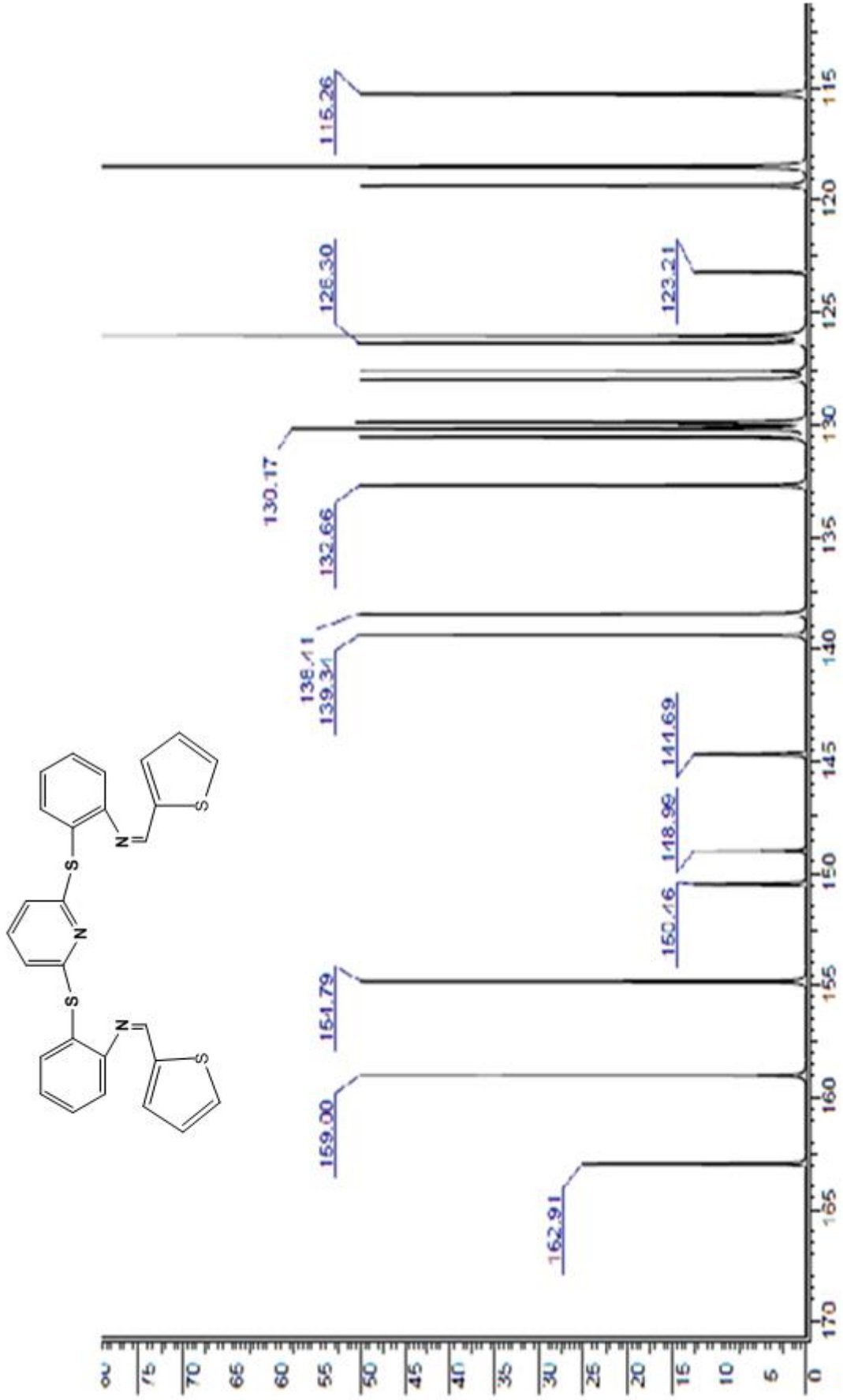
Ek Şekil 15. L₄ Ligandının $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (Teorik çizim)



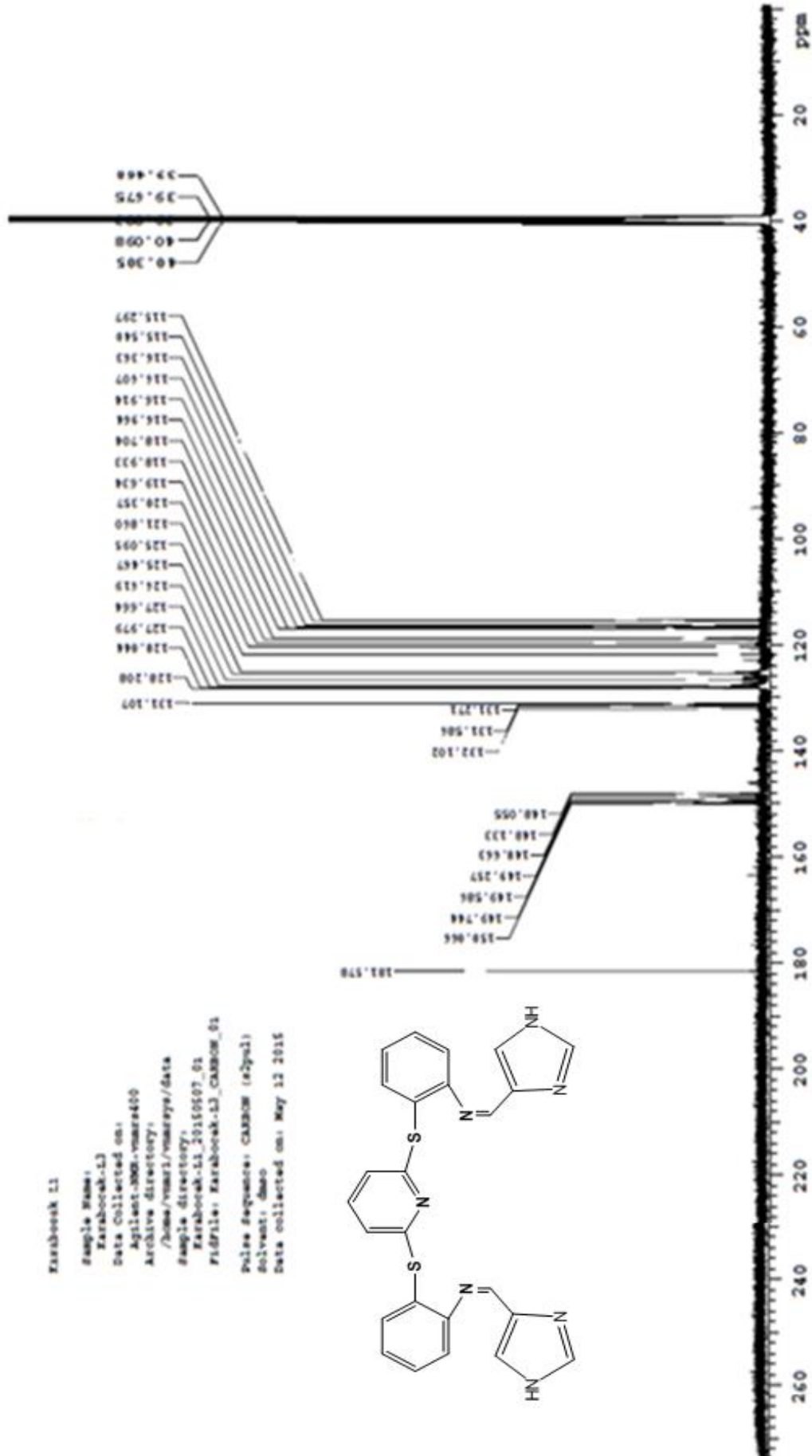
Ek Şekil 16. TEDA₁ bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

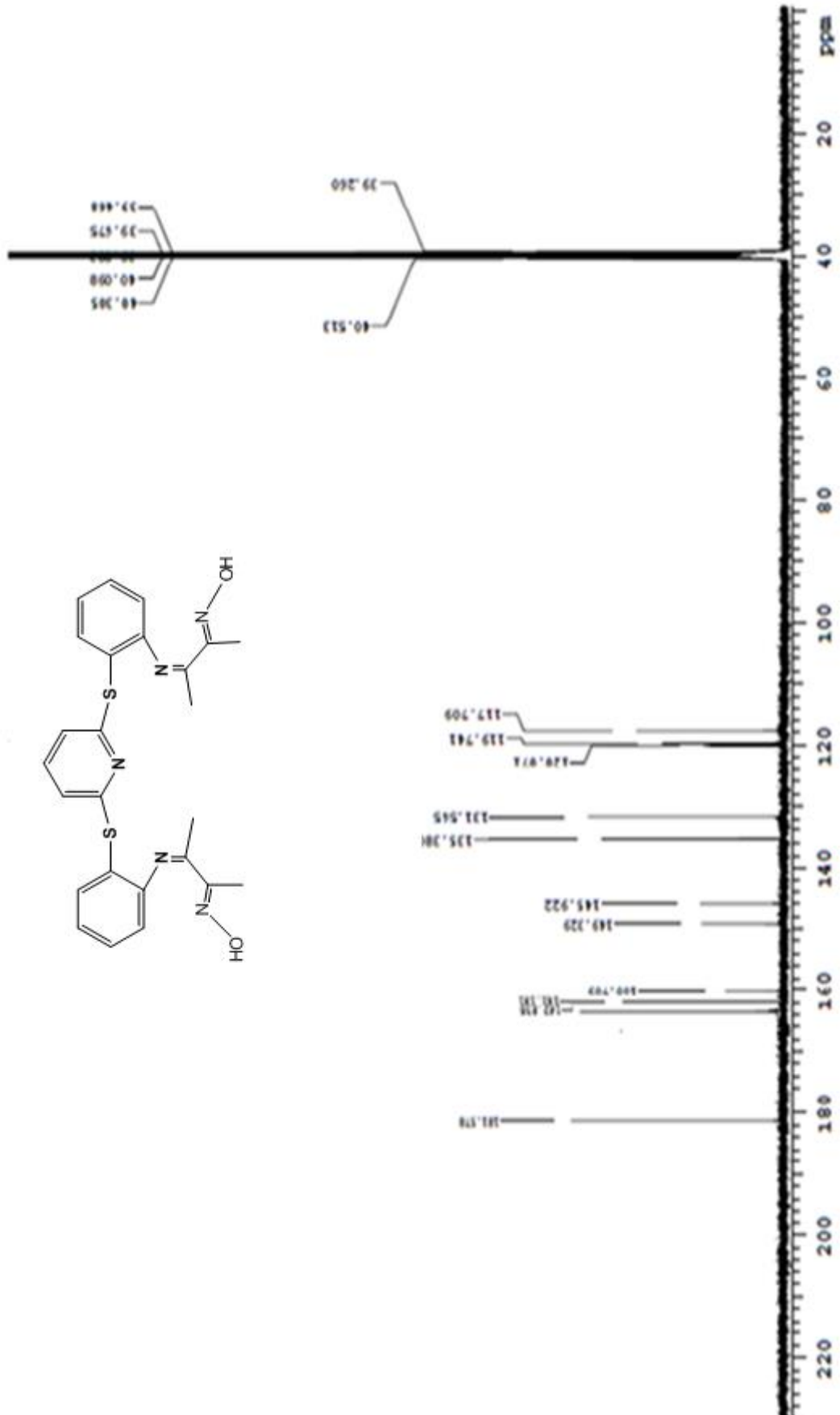
Ek Şekil 17. L₁ Ligandının ¹³C-NMR spektrumu

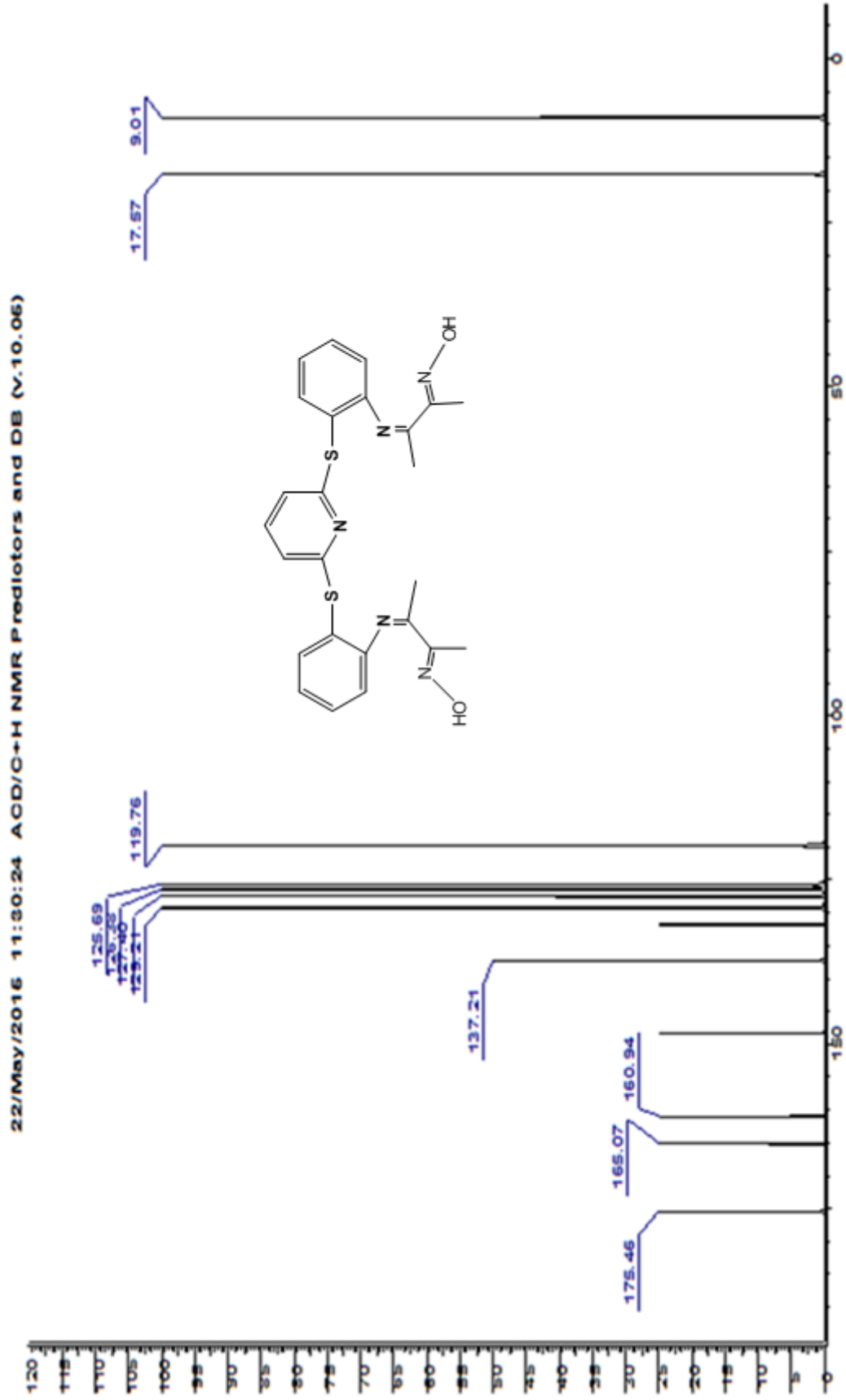
Ek Şekil 18. L₂ Ligandının ¹³C-NMR spektrumu



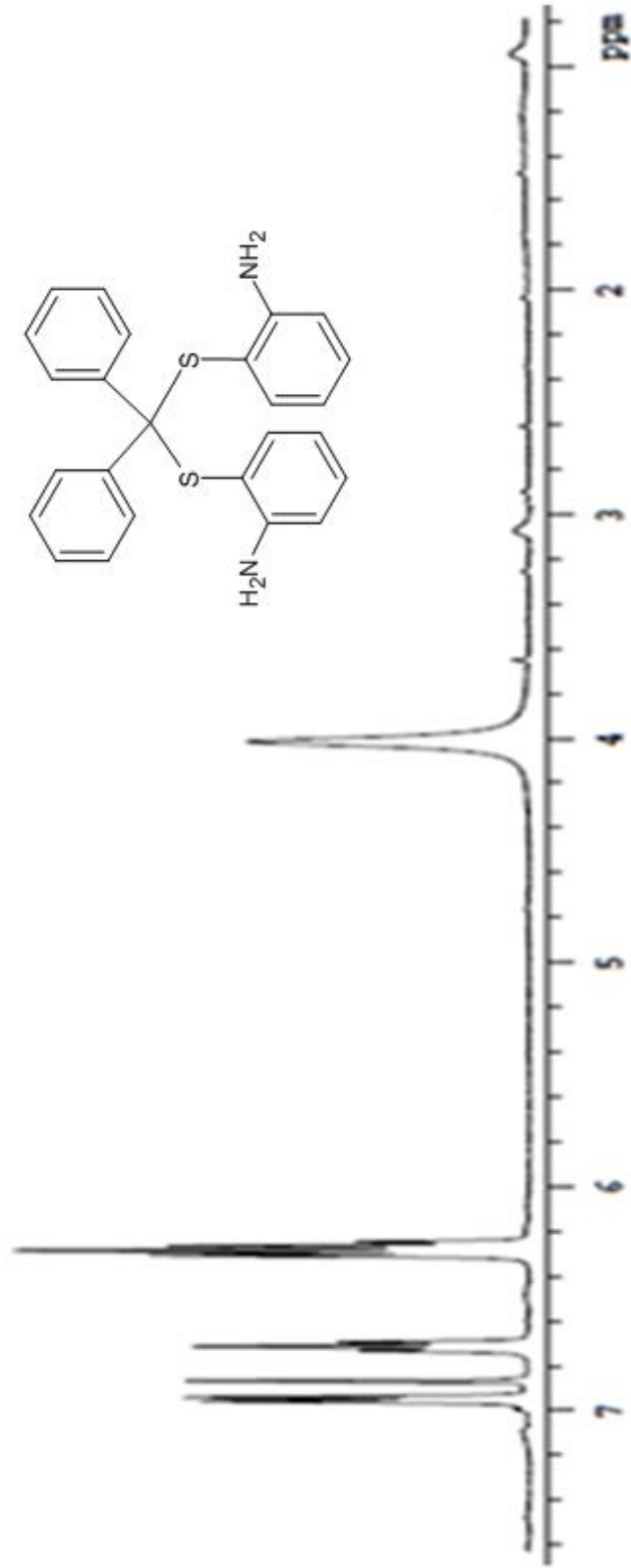
Ek Şekil 19. L₂ Ligandının ¹³C-NMR spektrumu (Teorik çizim)


 Ek Şekil 20. L₃ Ligandının ¹³C-NMR spektrumu

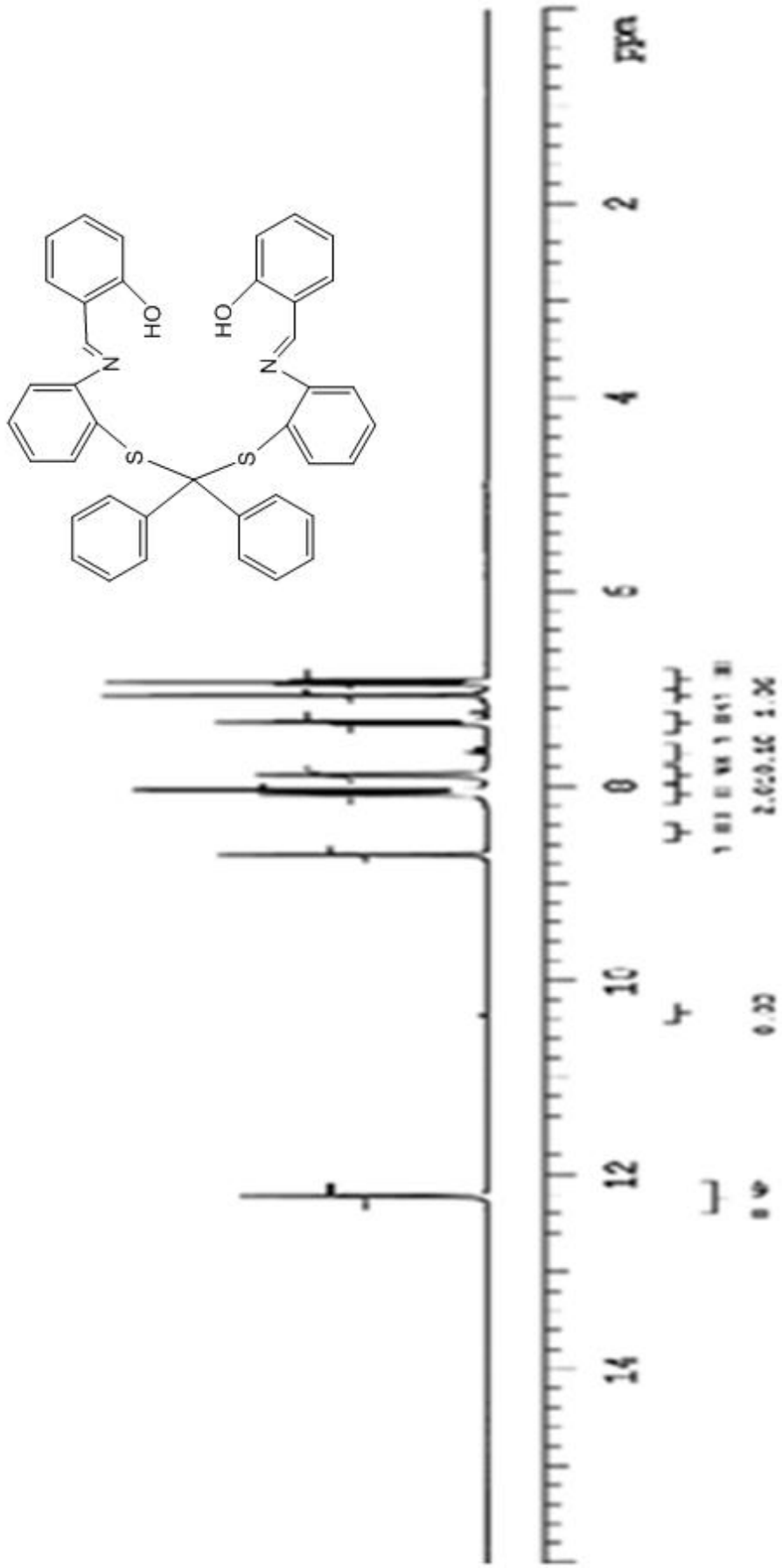
Ek Şekil 21. L₄ Ligandının ^{13}C -NMR spektrumu

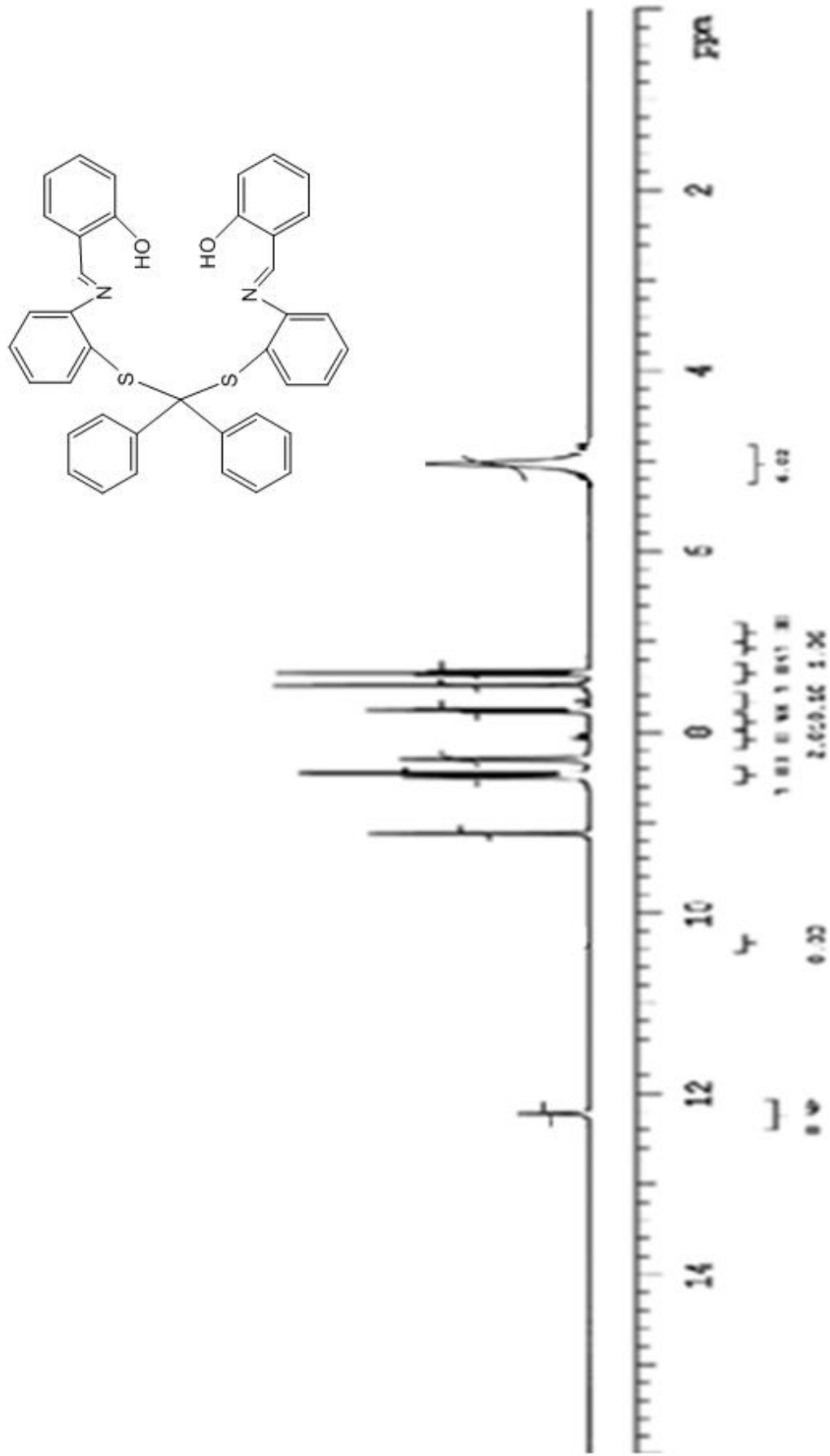


Ek Şekil 22. L4 Ligandının ¹³C-NMR spektrumu (Teorik çizim)

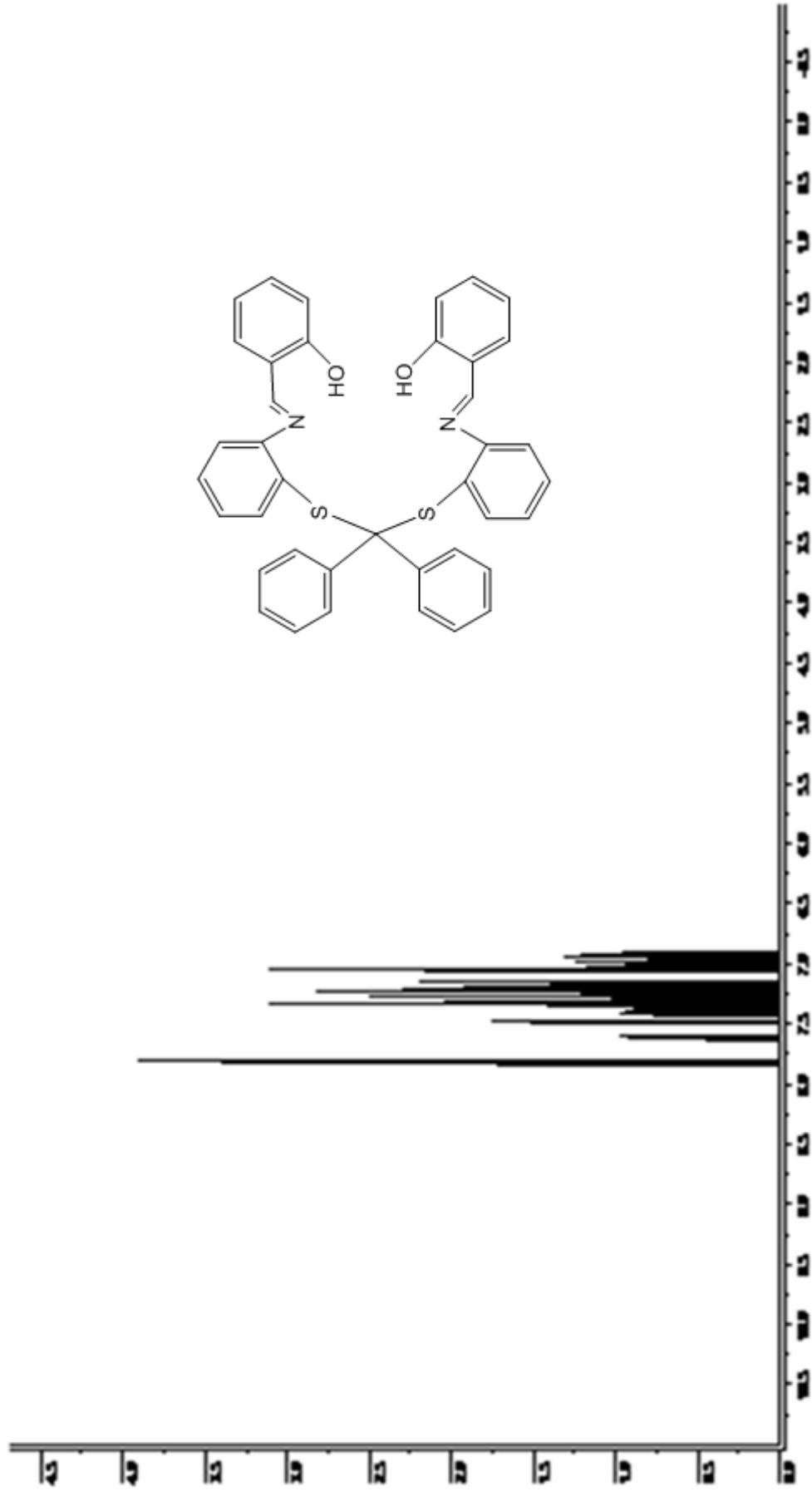


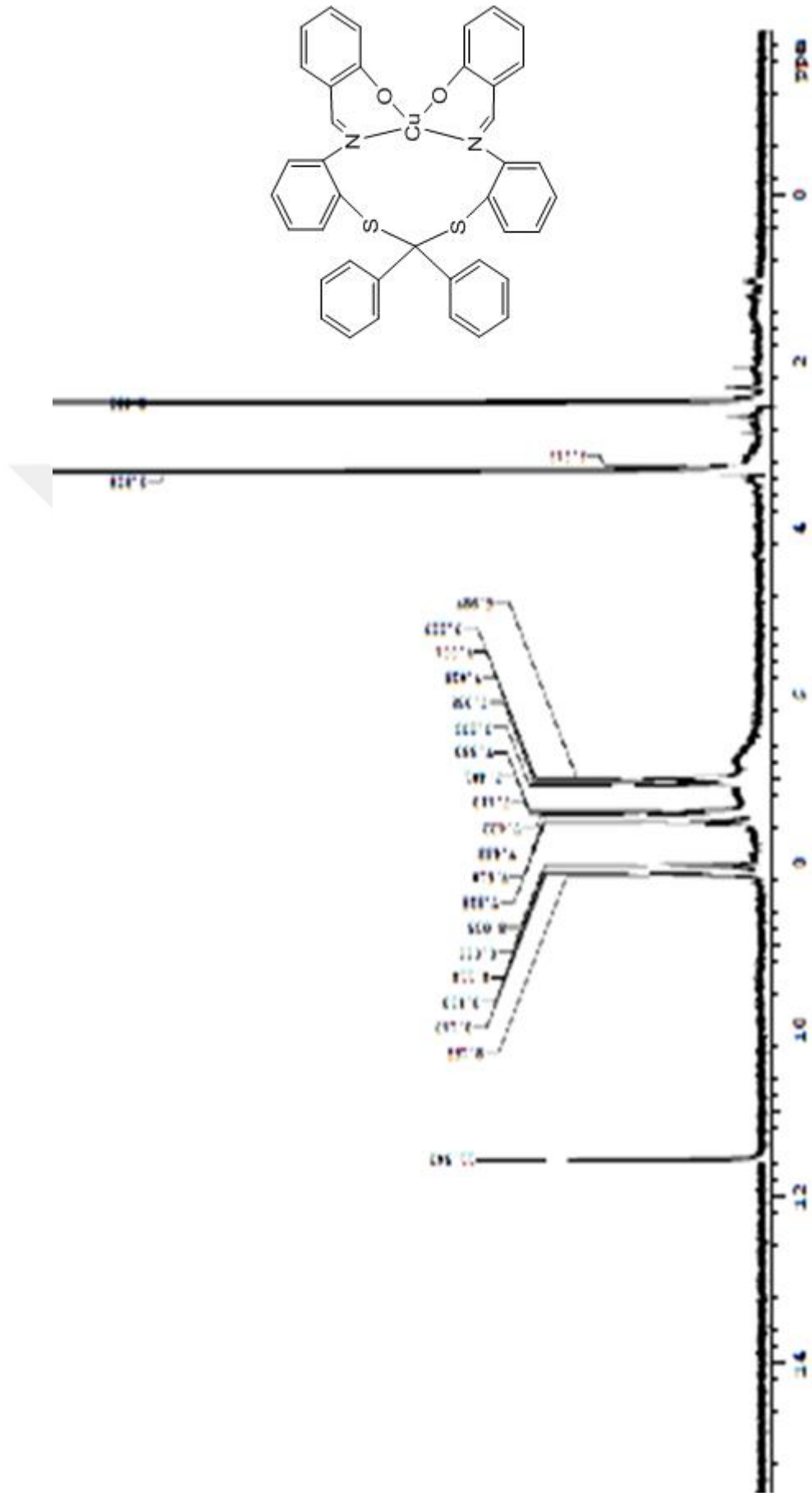
Ek Şekil 23. TEDA₂ bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Ek Şekil 24. L₅ Ligandının ¹H-NMR spektrumu

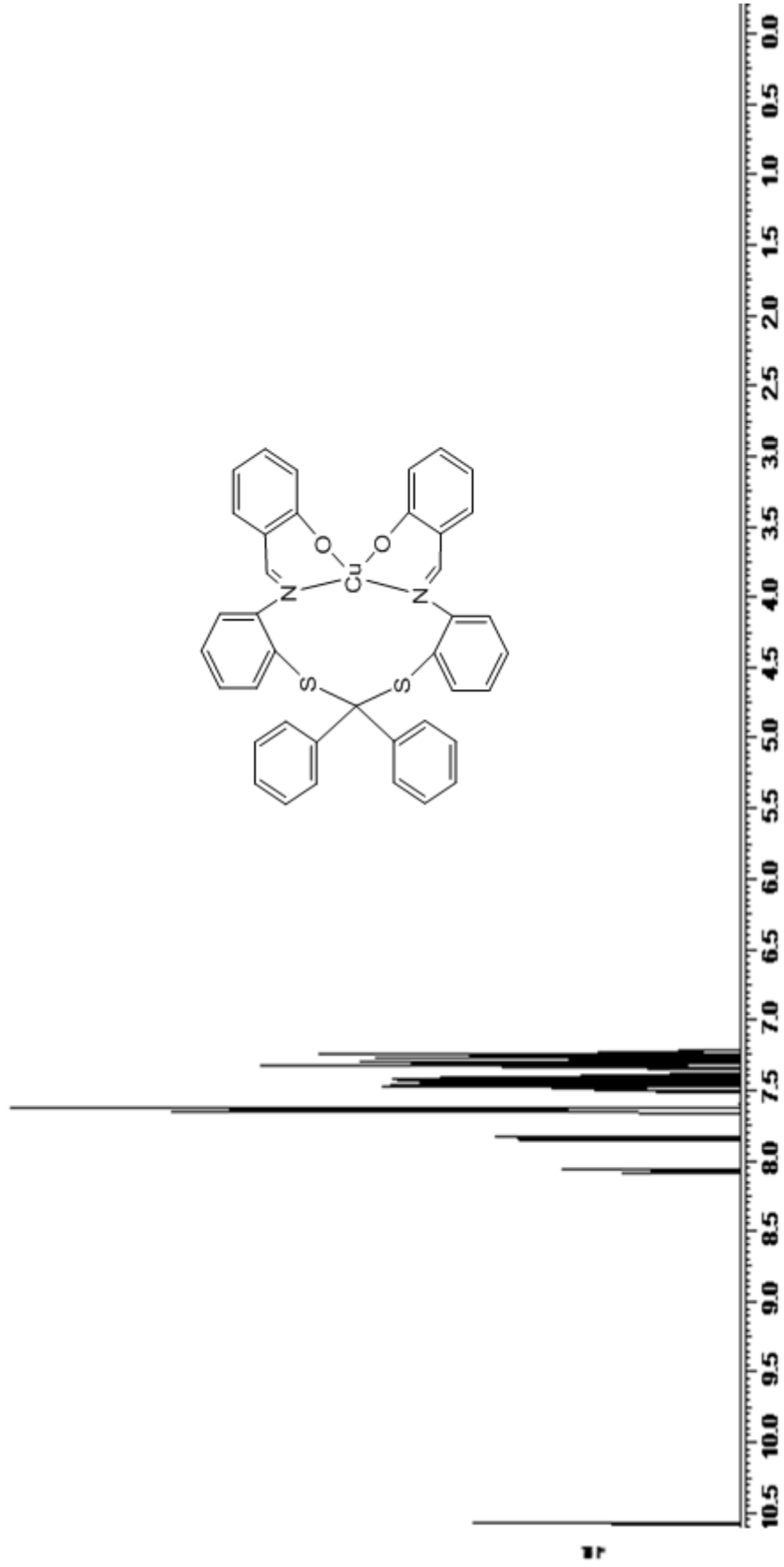


Ek Şekil 25. L₅ Ligandının ¹H-NMR spektrumu (D₂O Exchange)

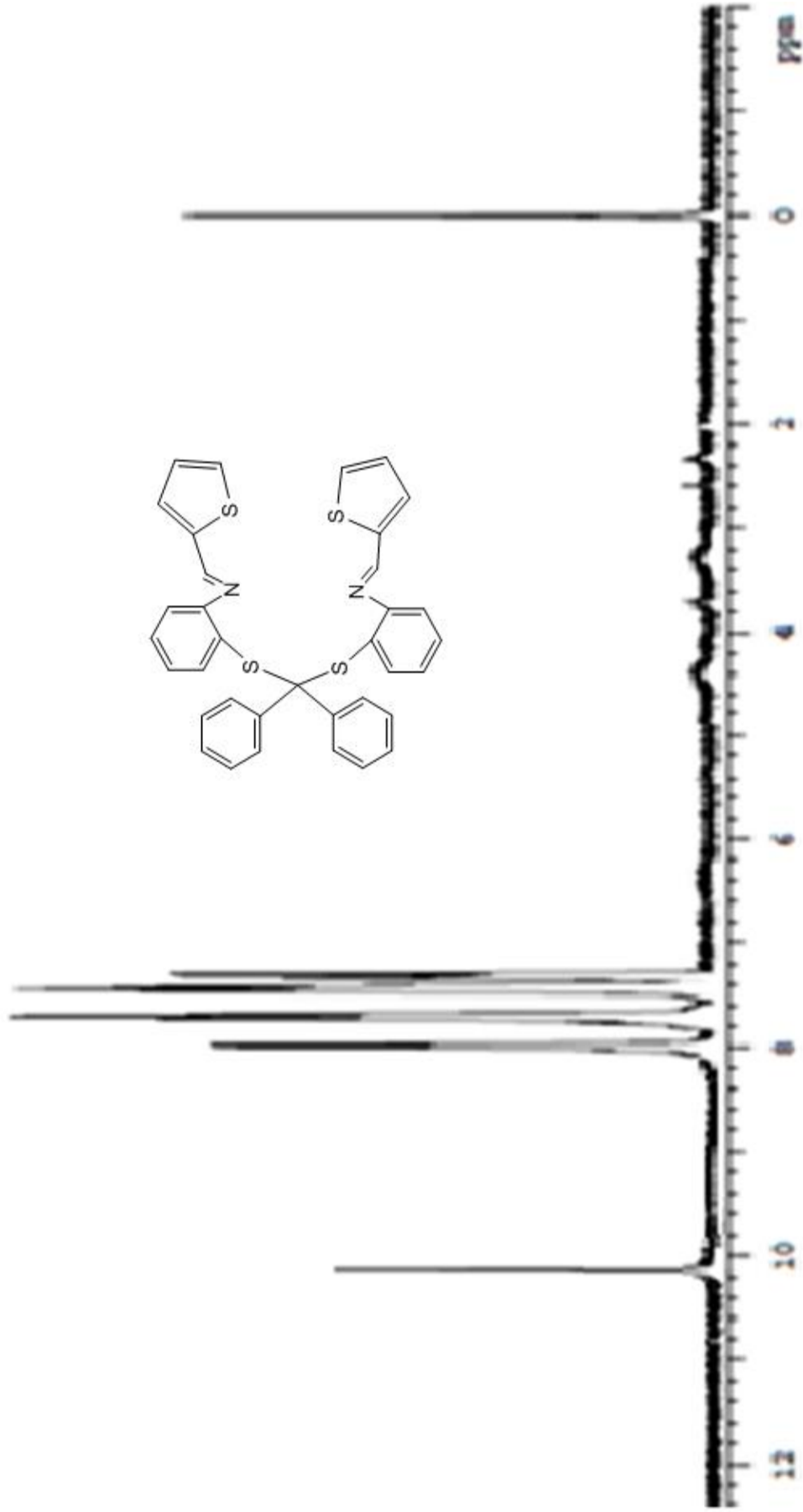
Ek Şekil 26. L₅ Ligandının Teorik ¹H-NMR spektrumu

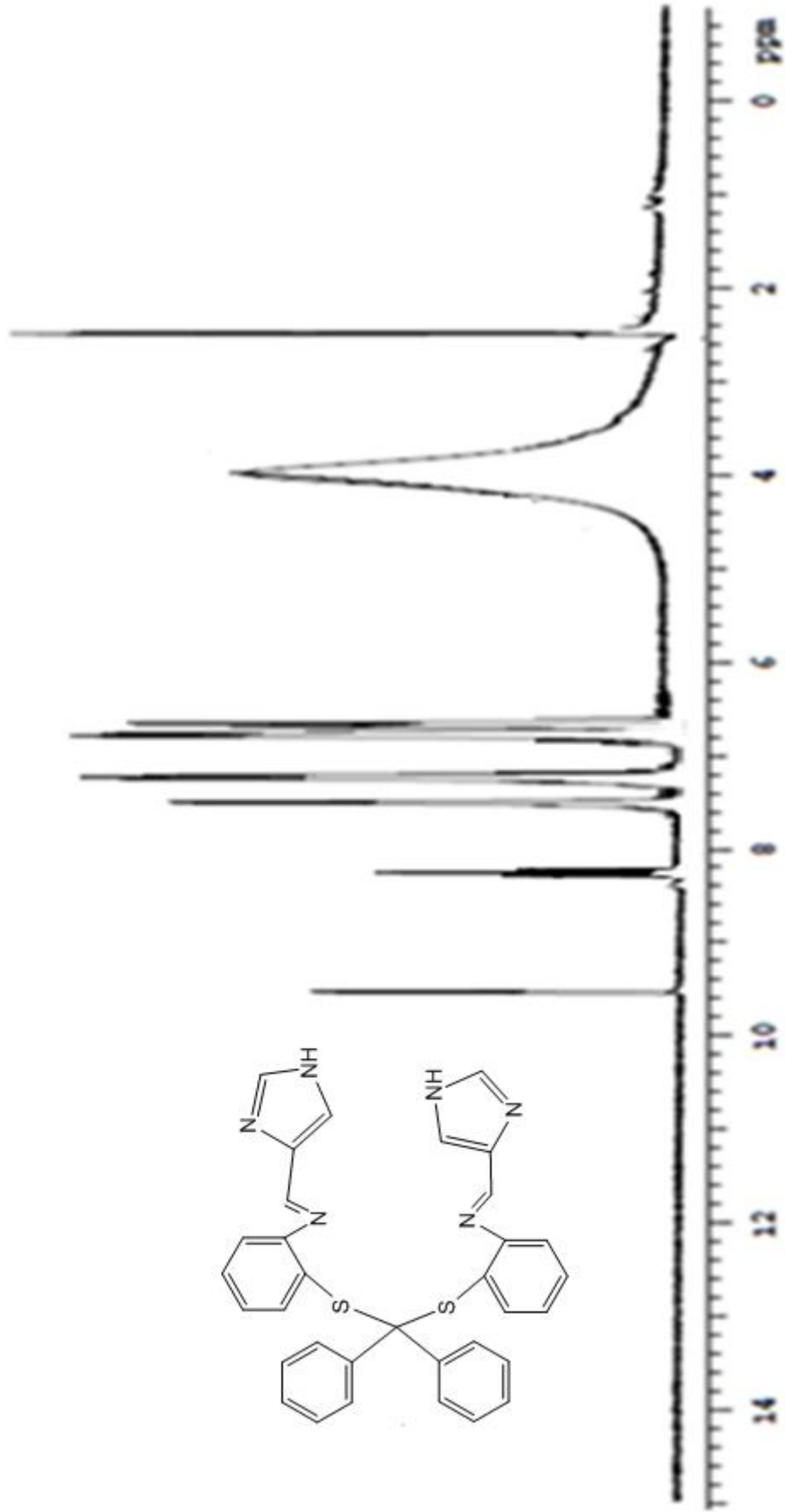


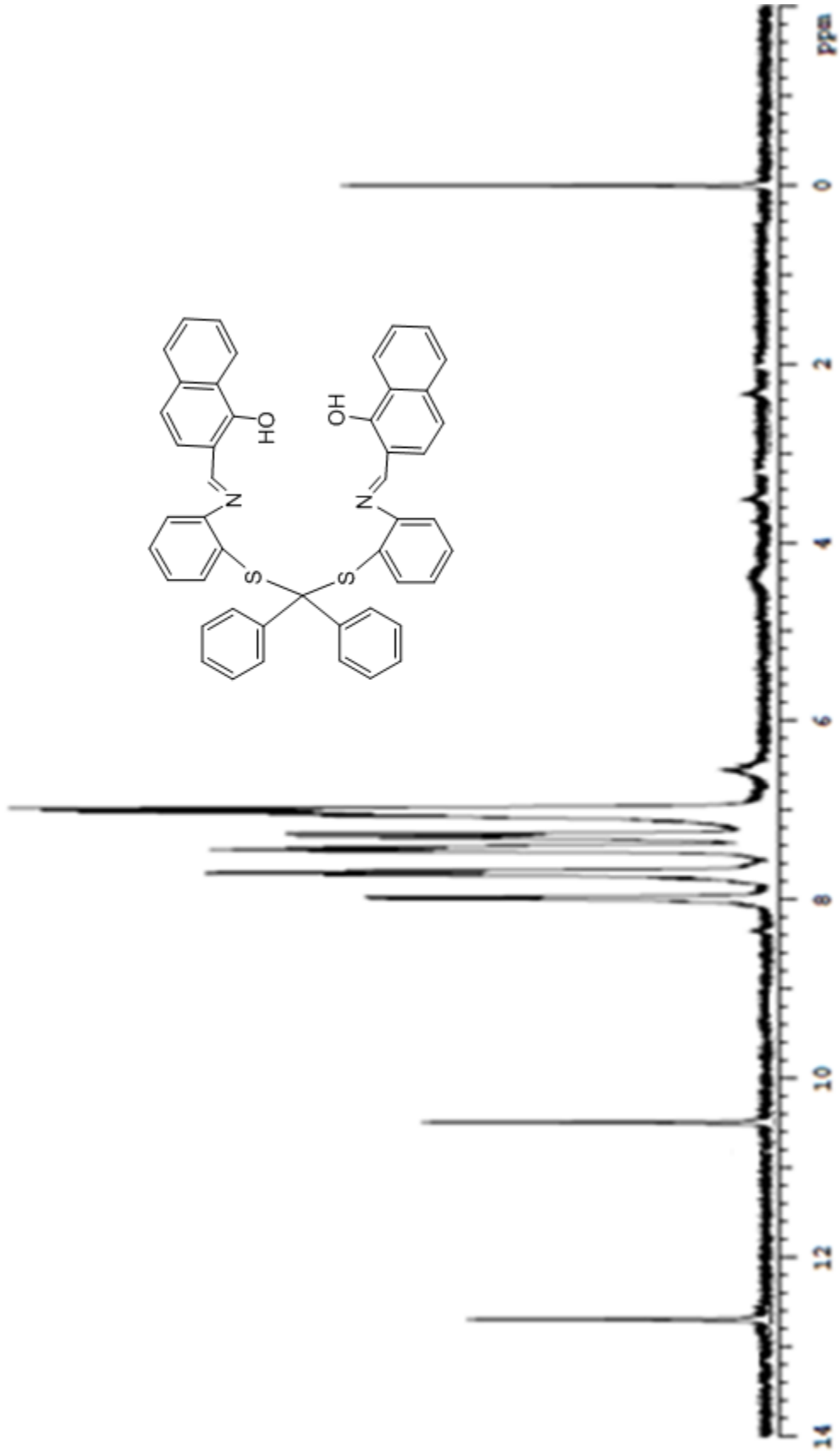
Ek Şekil 27. L₅ Ligandı Cu(II) kompleksi ¹H-NMR spektrumu

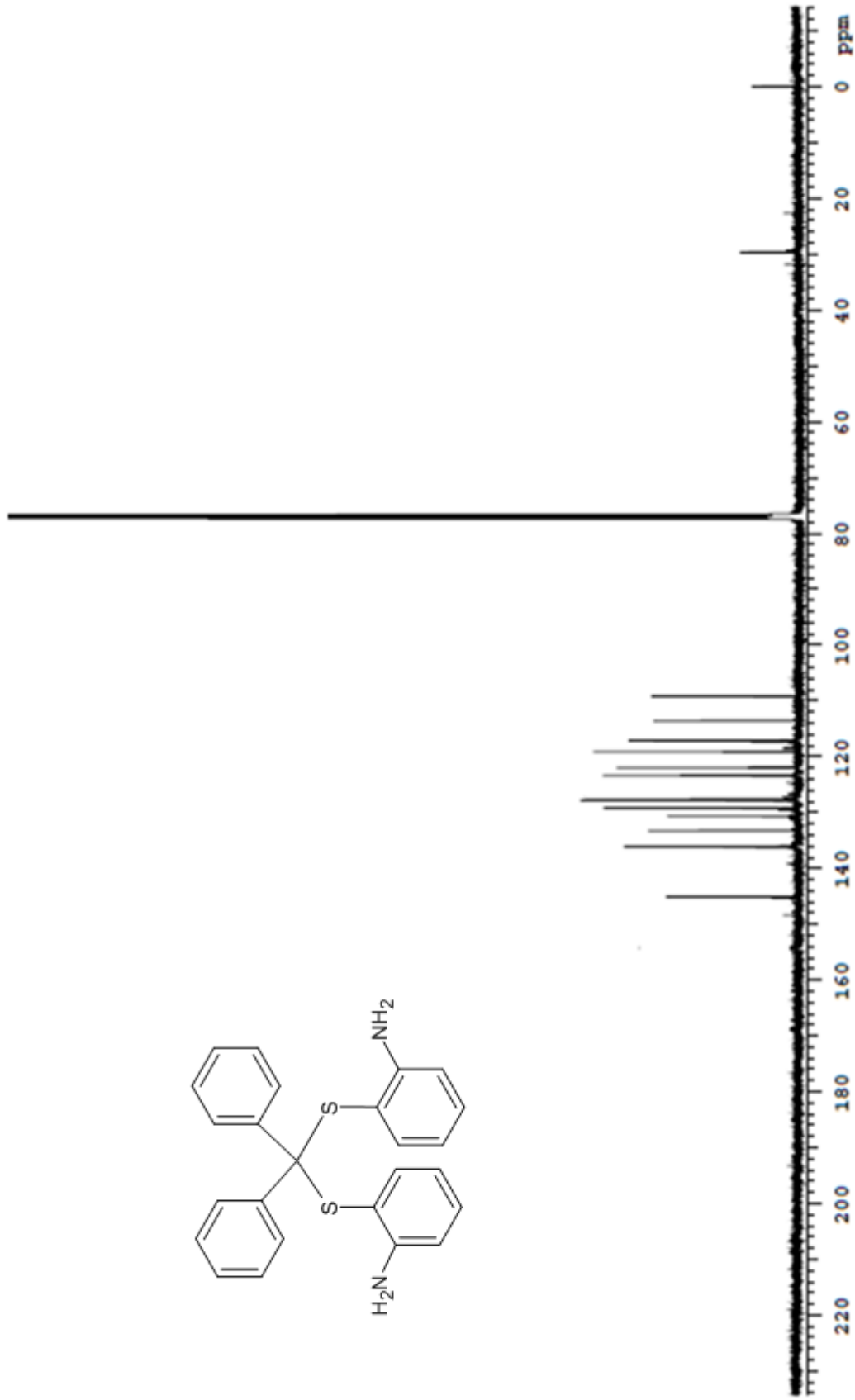


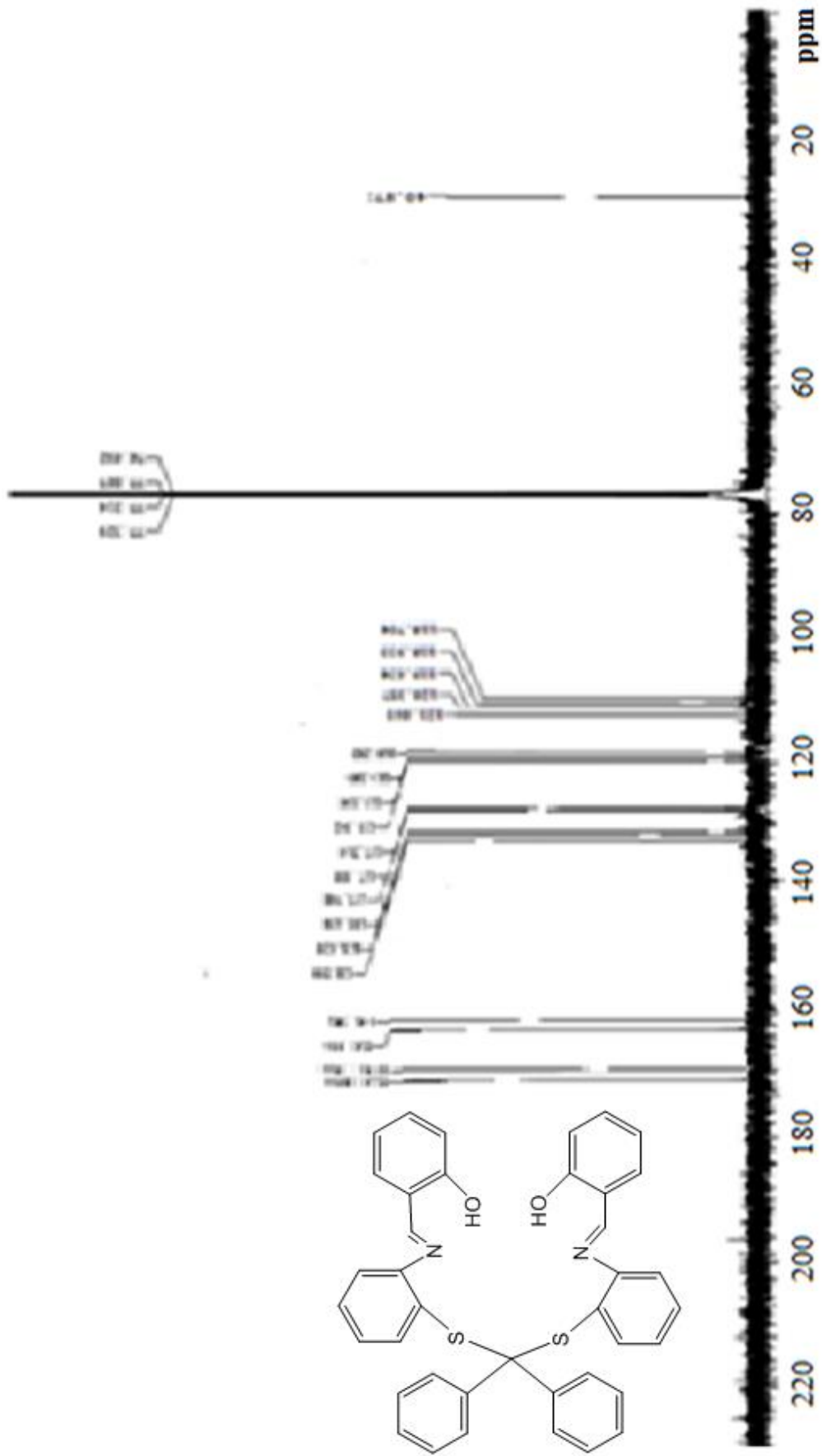
Ek Şekil 28. L₅ Ligandı Cu(II) kompleksinin Teorik ¹H-NMR spektrumu

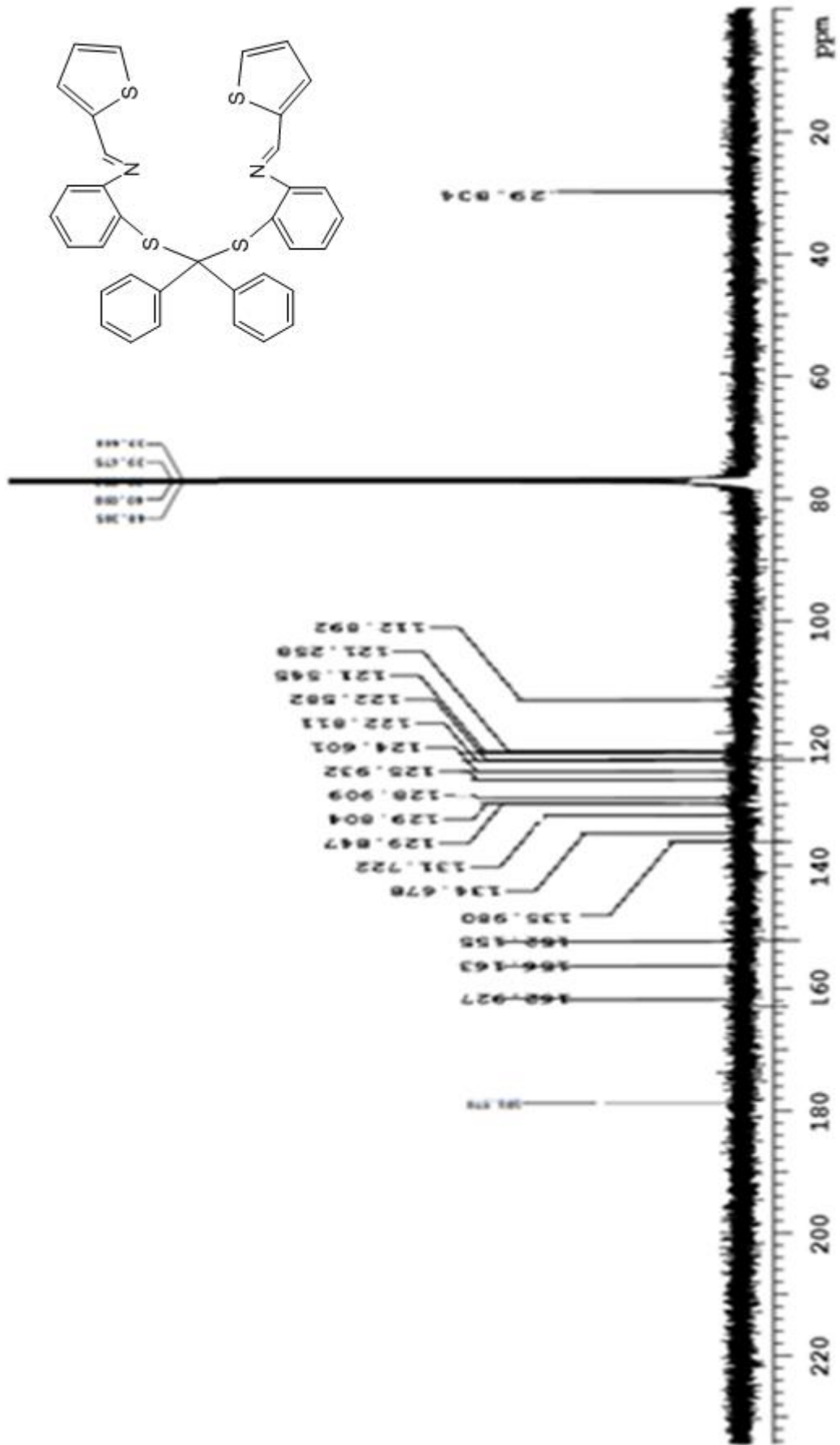
Ek Şekil 29. L_6 Ligandının $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

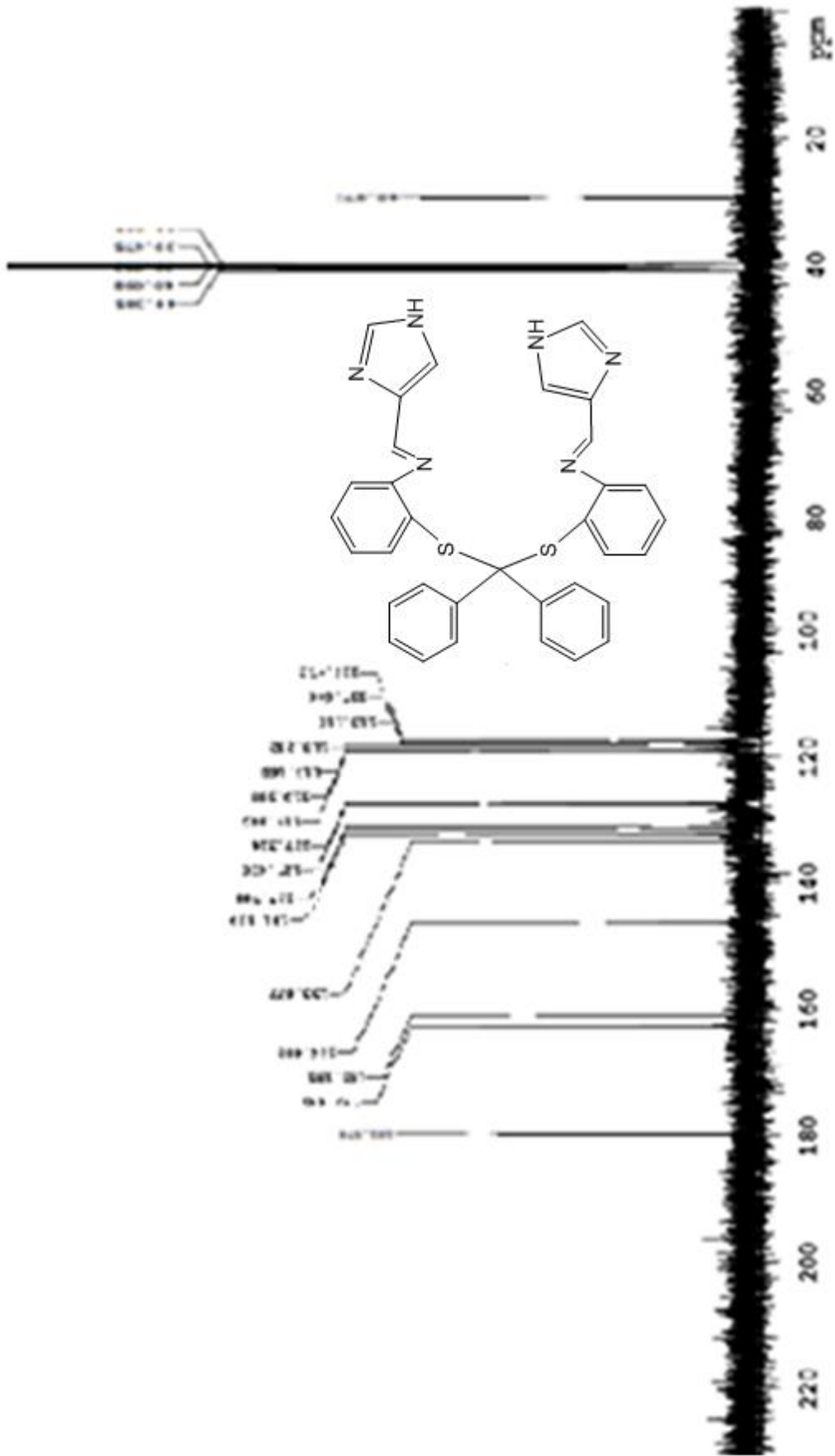
Ek Şekil 30. L₇ Ligandının ¹H-NMR spektrumu

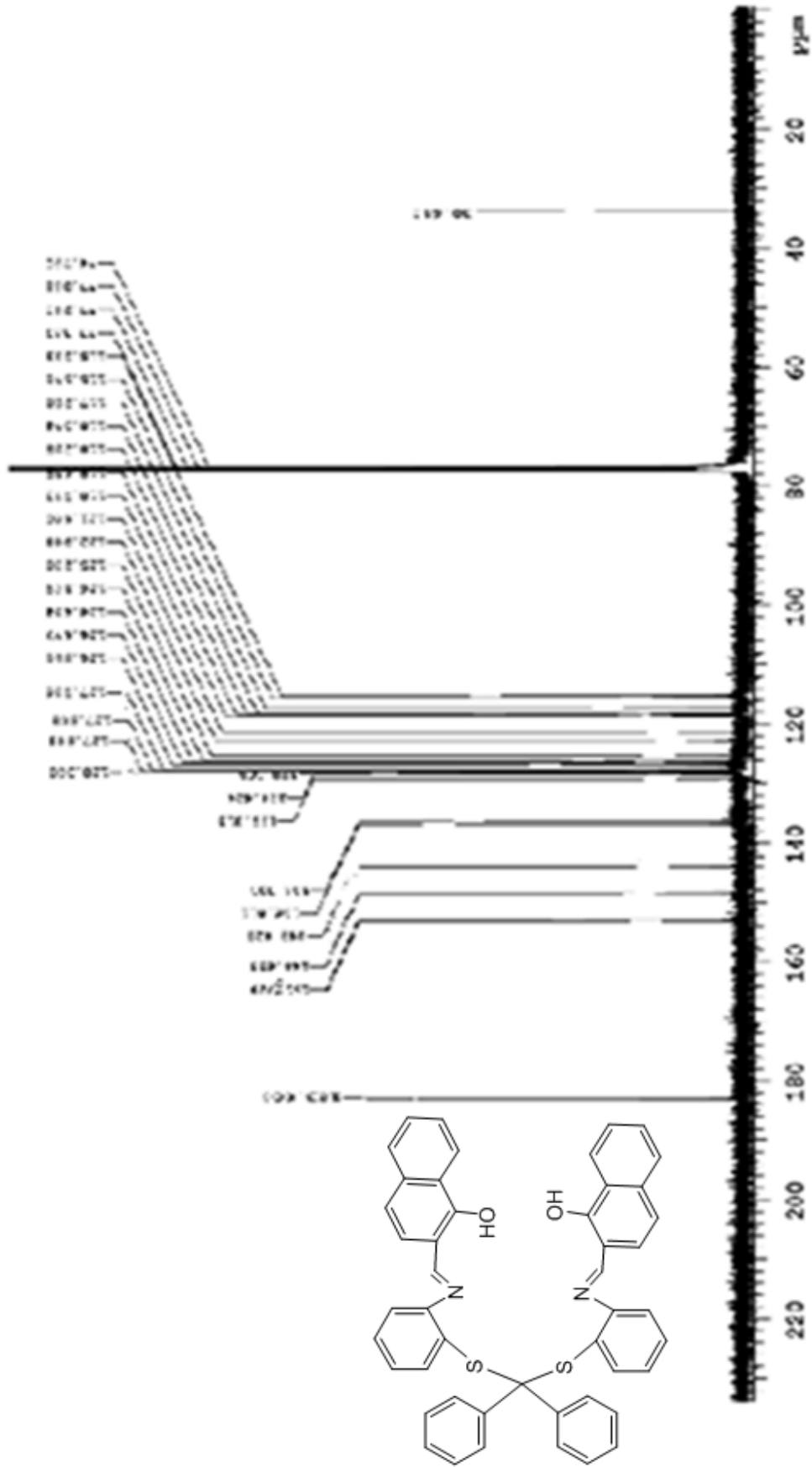
Ek Şekil 31. L₈ Ligandının $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

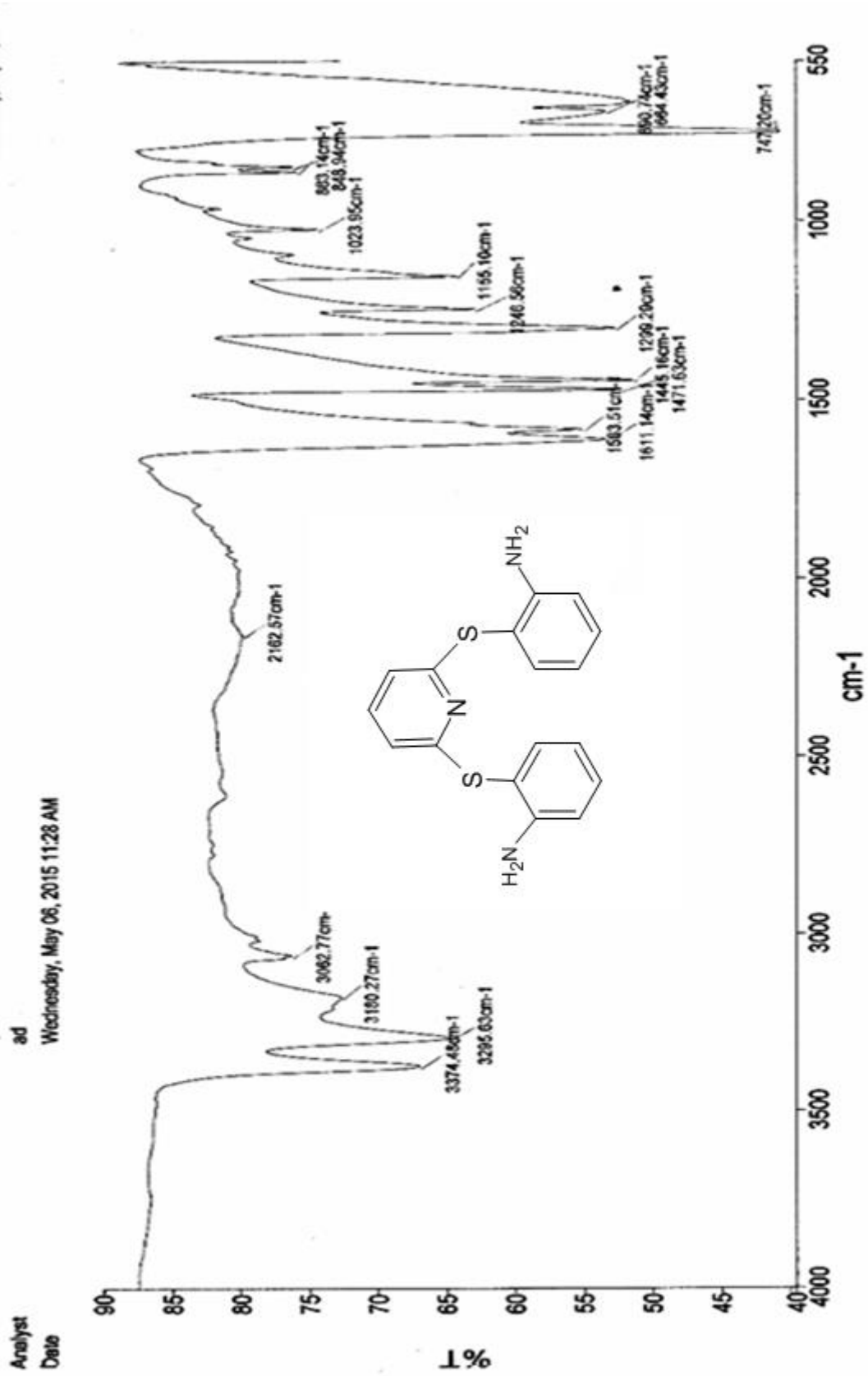
Ek Şekil 32. TEDA₂ bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

Ek Şekil 33. L₅ Ligandının ^{13}C -NMR spektrumu

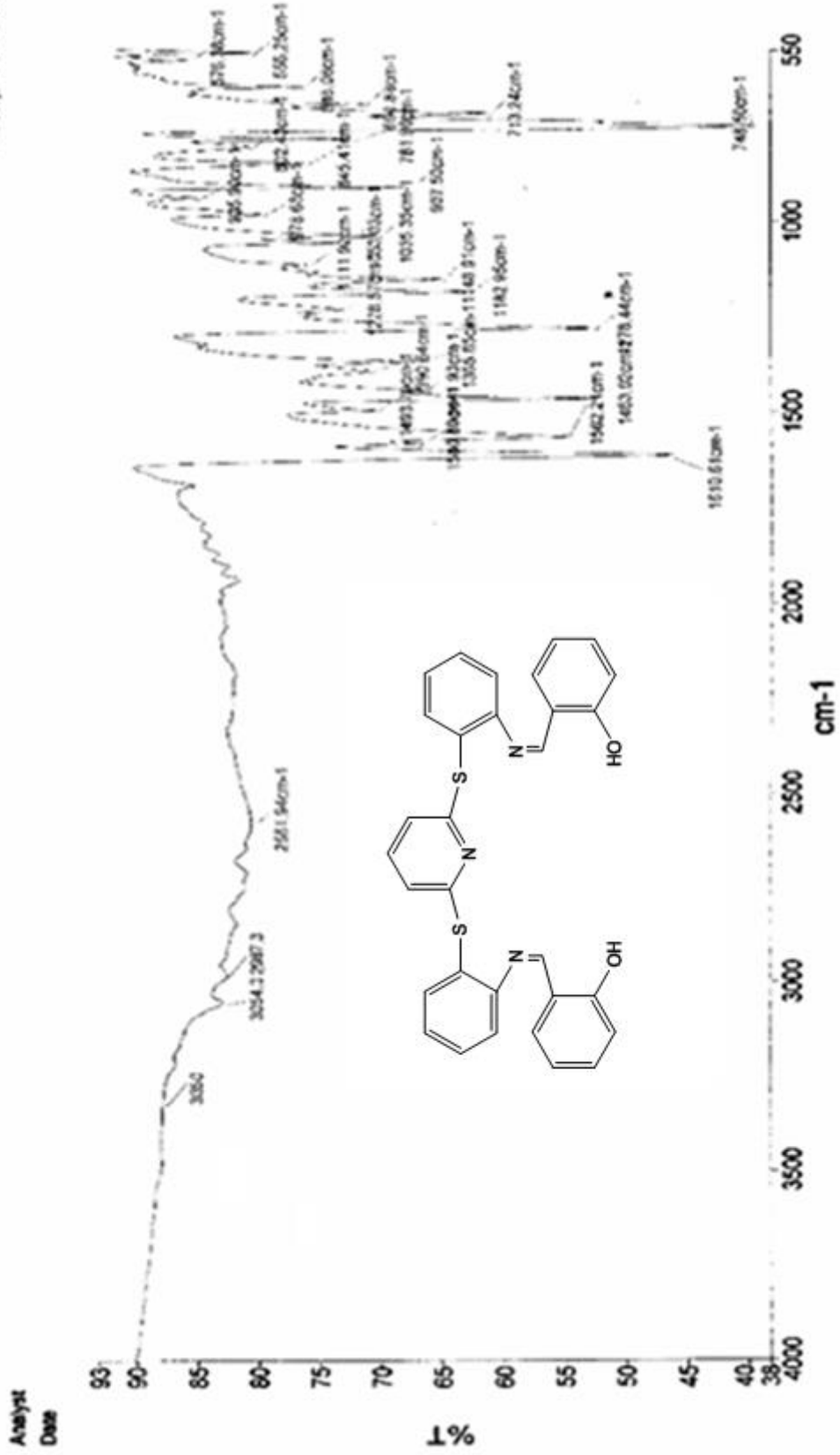
Ek Şekil 34. L₆ Ligandının ¹³C-NMR spektrumu

Ek Şekil 35. L₇ Ligandının ^{13}C -NMR spektrumu

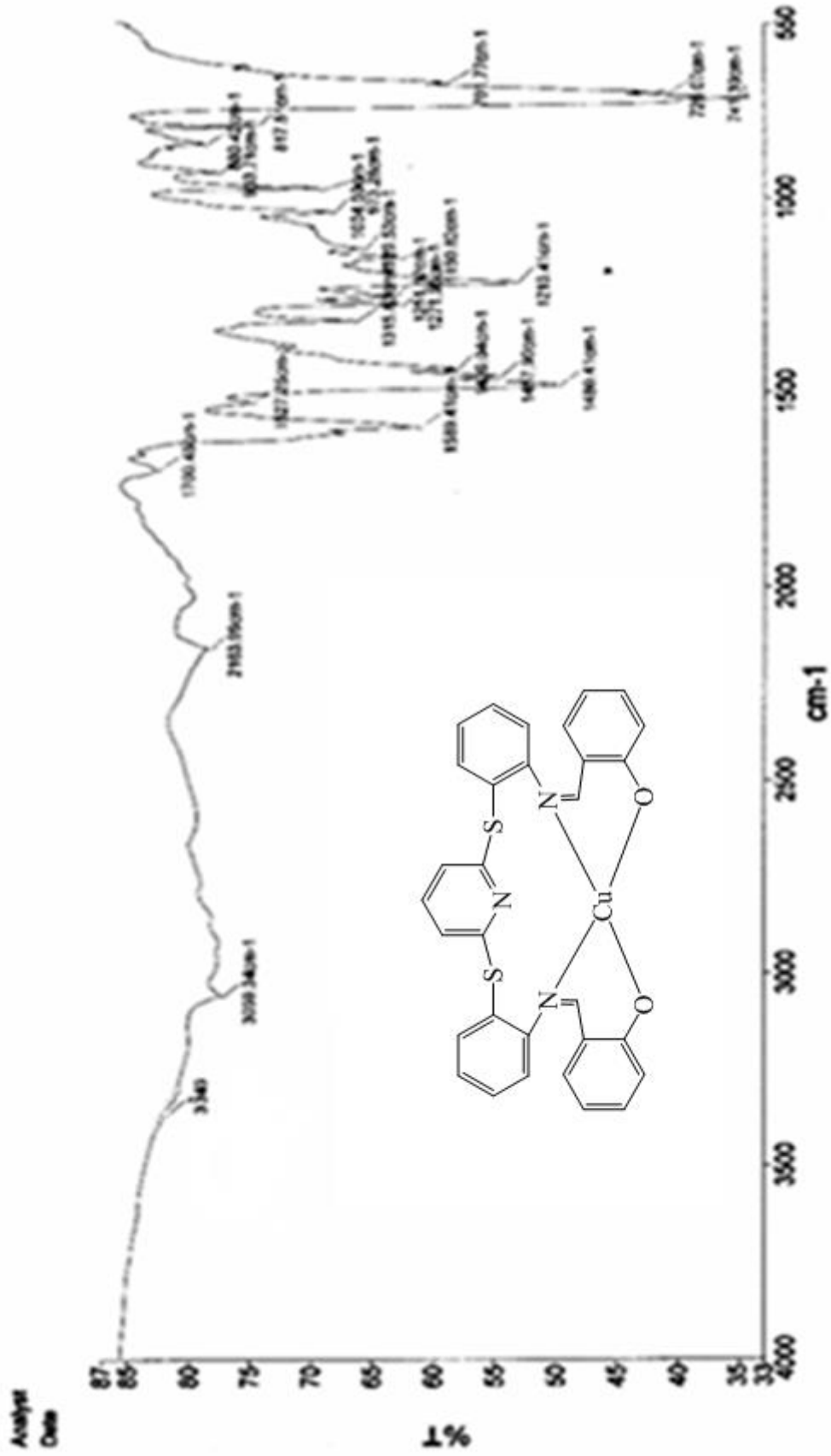


Ek Şekil 37. TEDA₁ bileşiğinin IR spektrumu

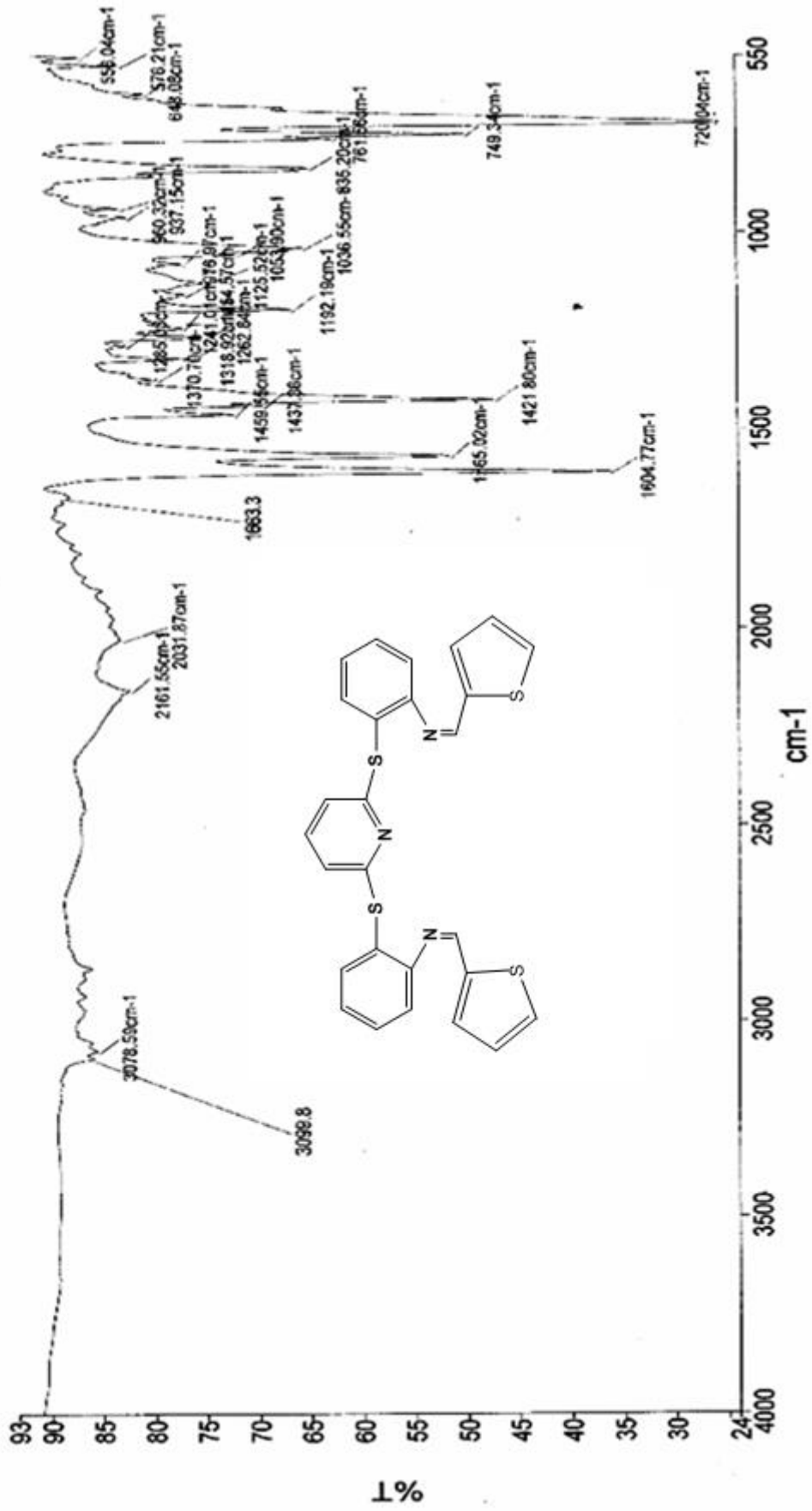
PerkinElmer Spectrum Version 10.02.06
 Thursday, March 26, 2015 2:54 PM

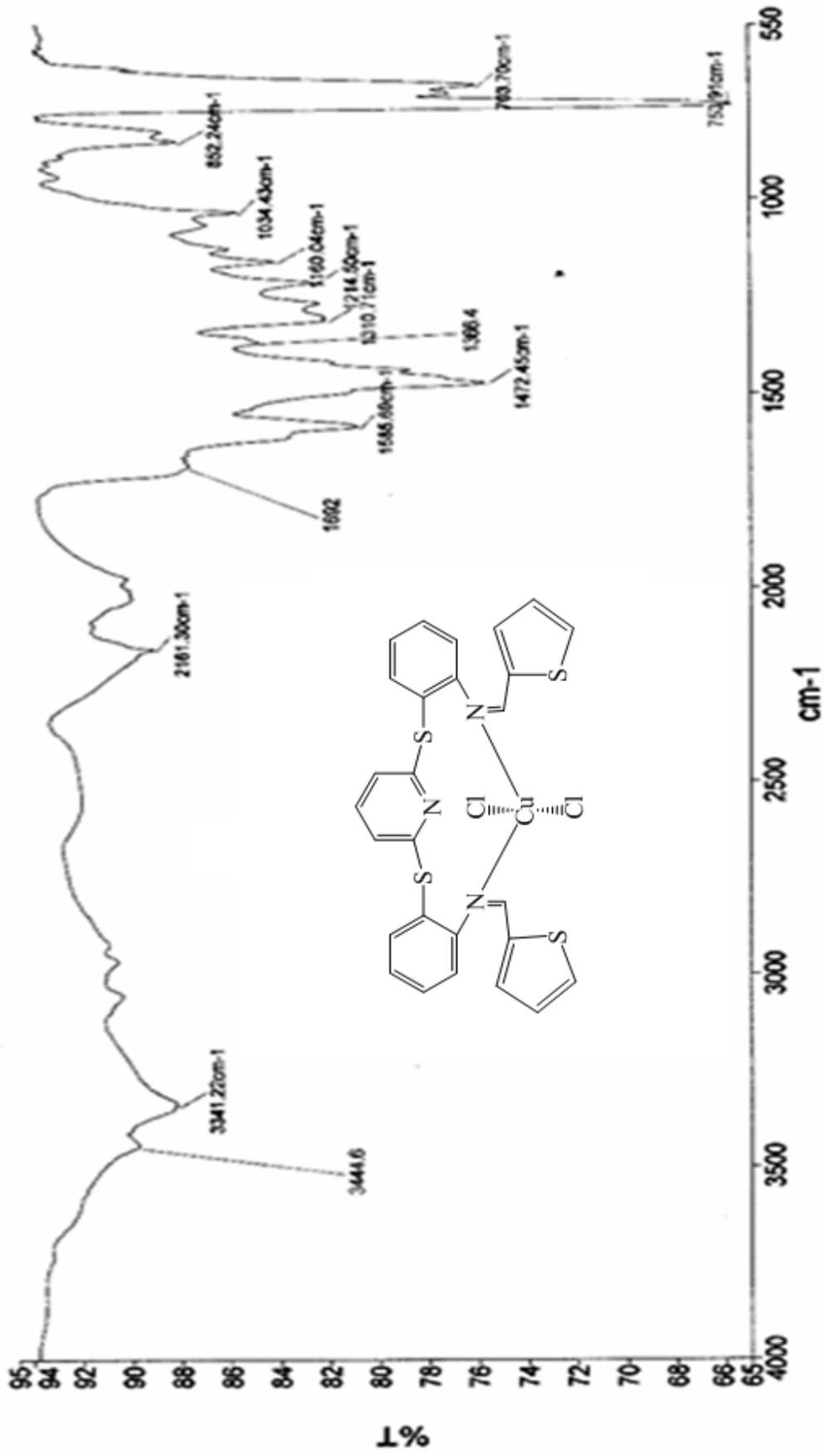


Ek Şekil 38. L₁ Ligandının IR spektrumu

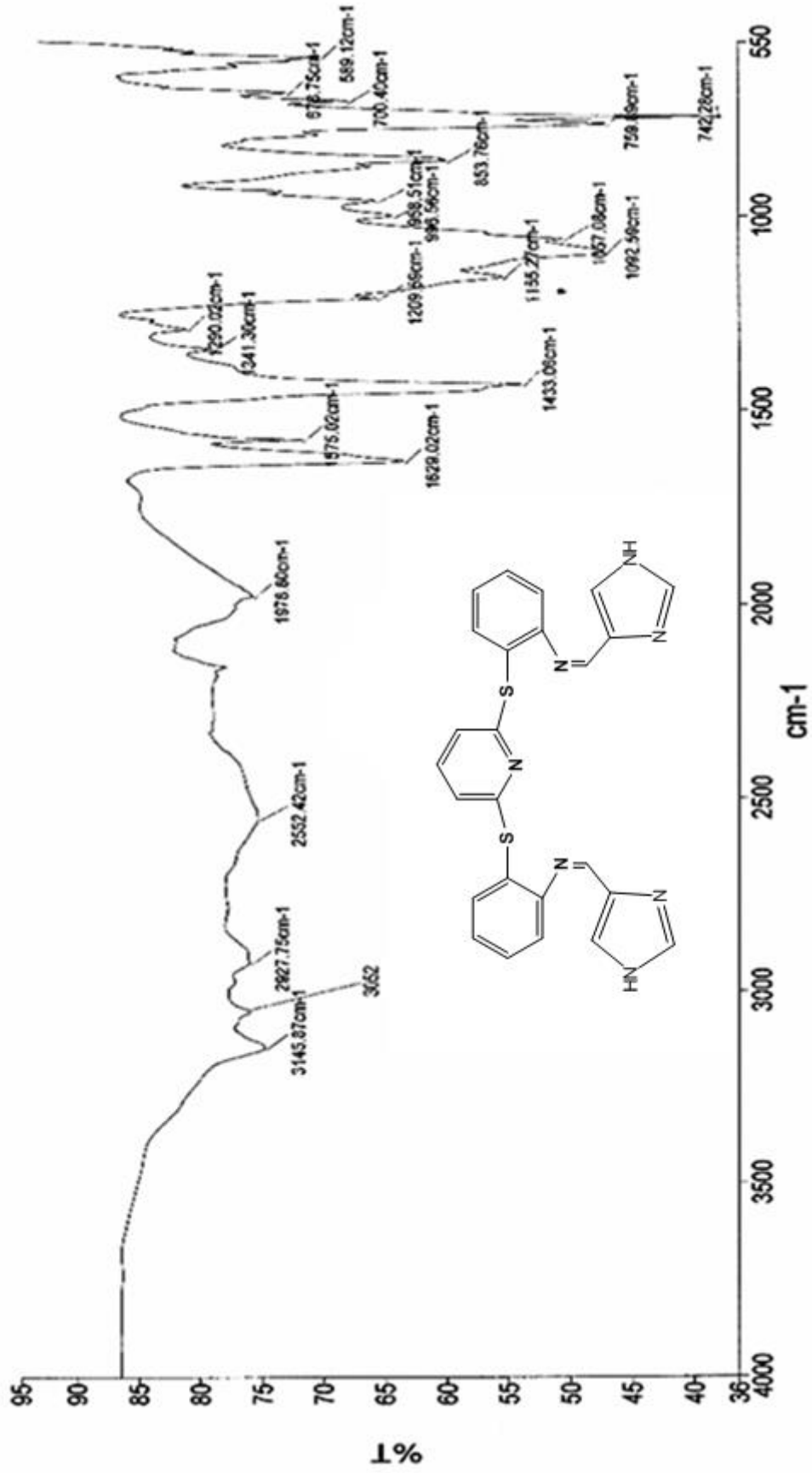


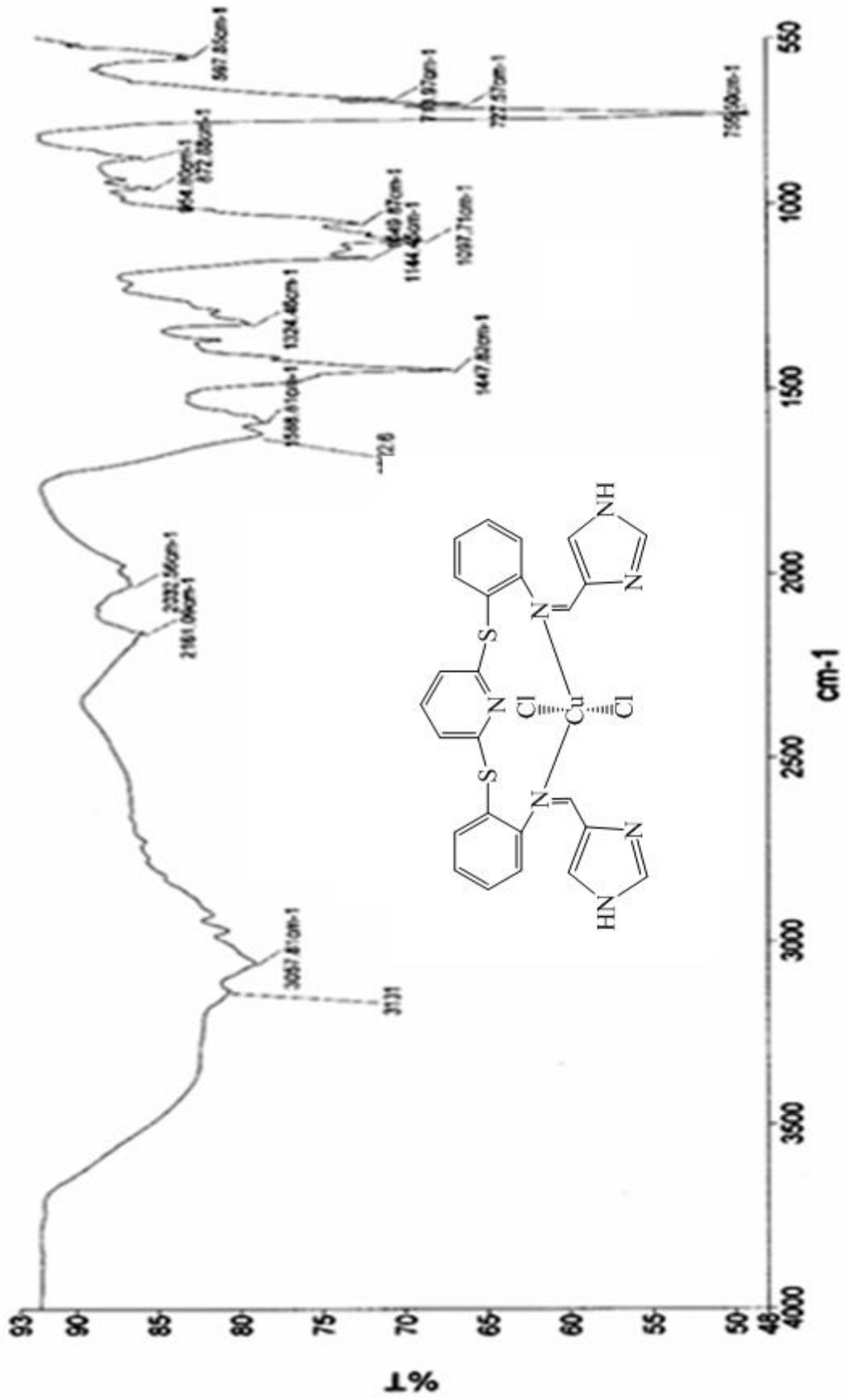
Ek Şekil 39. L₁ Ligandının Cu(II) kompleksinin IR spektrumu

Ek Şekil 40. L₂ Ligandının IR spektrumu

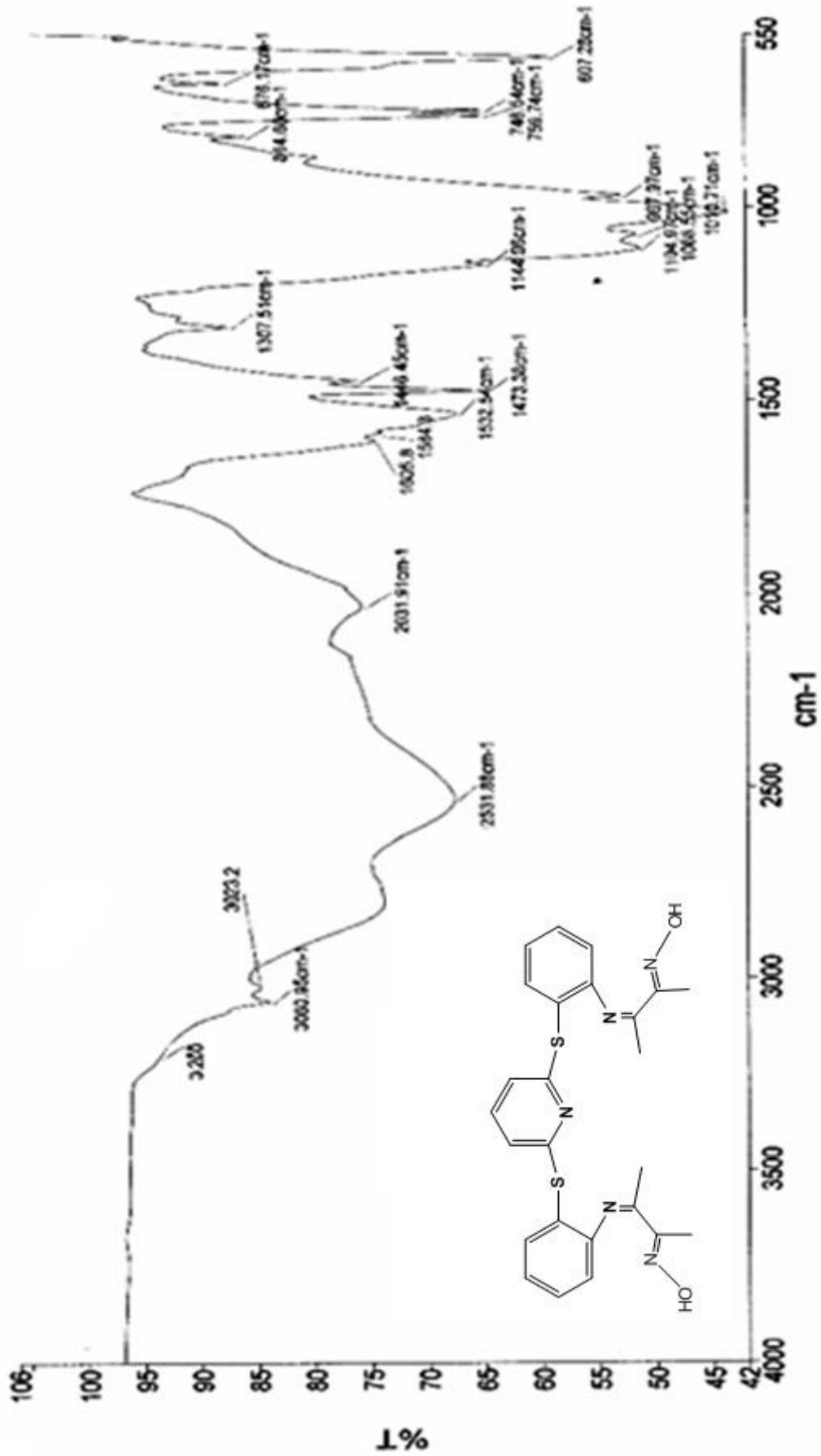


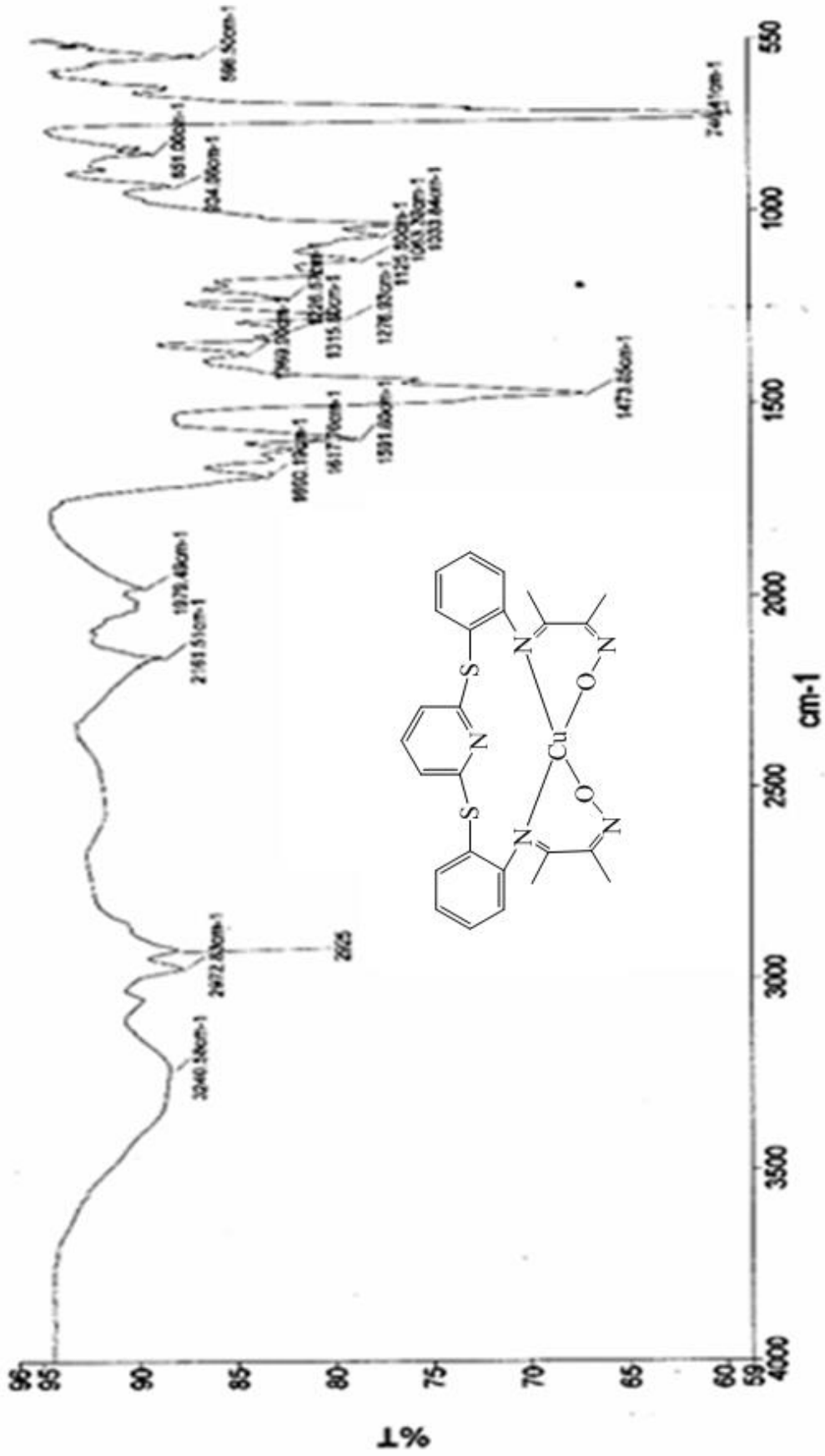
Ek Şekil 41. L₂ Ligandının Cu(II) kompleksinin IR spektrumu

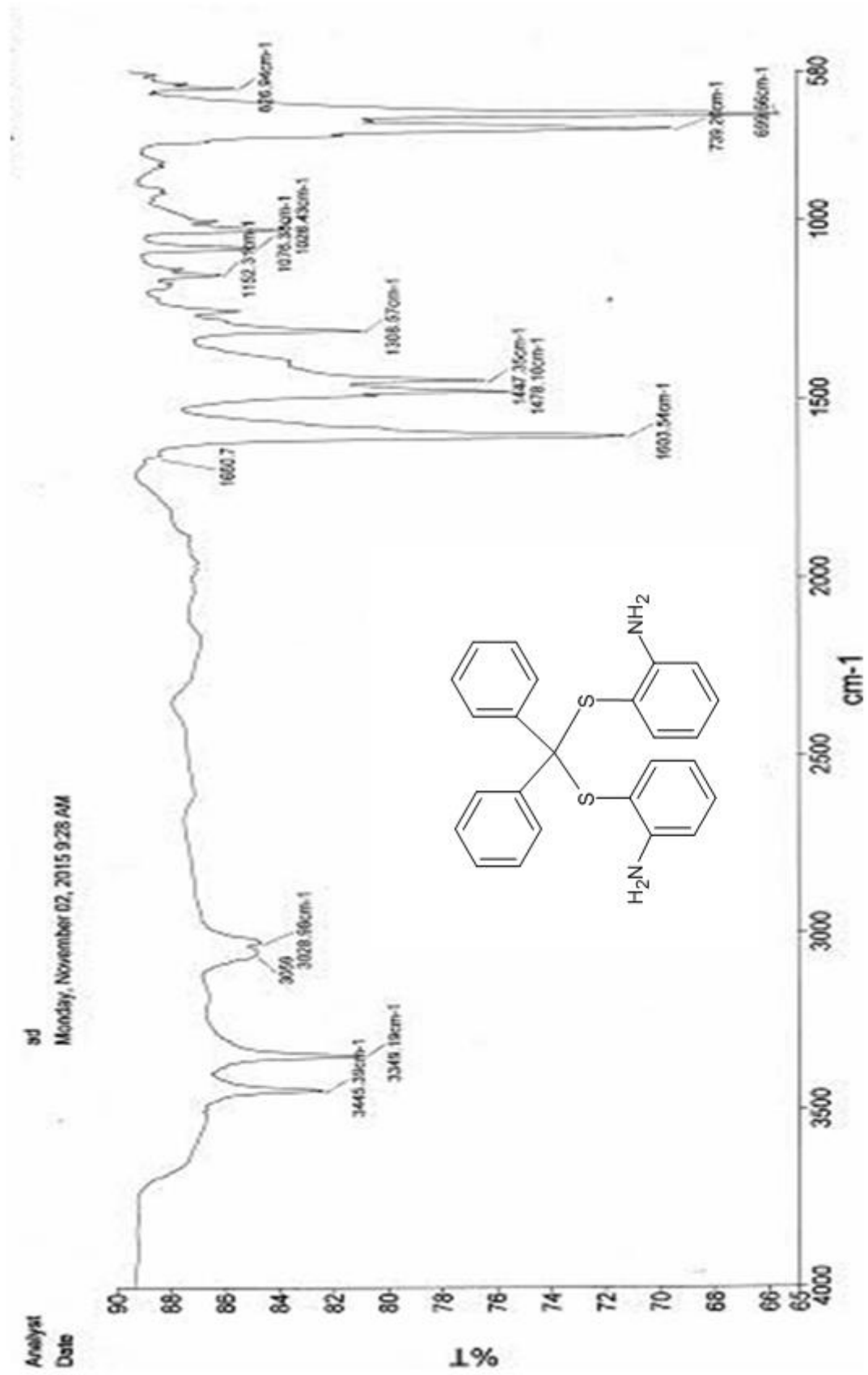
Ek Şekil 42. L₃ Ligandının IR spektrumu

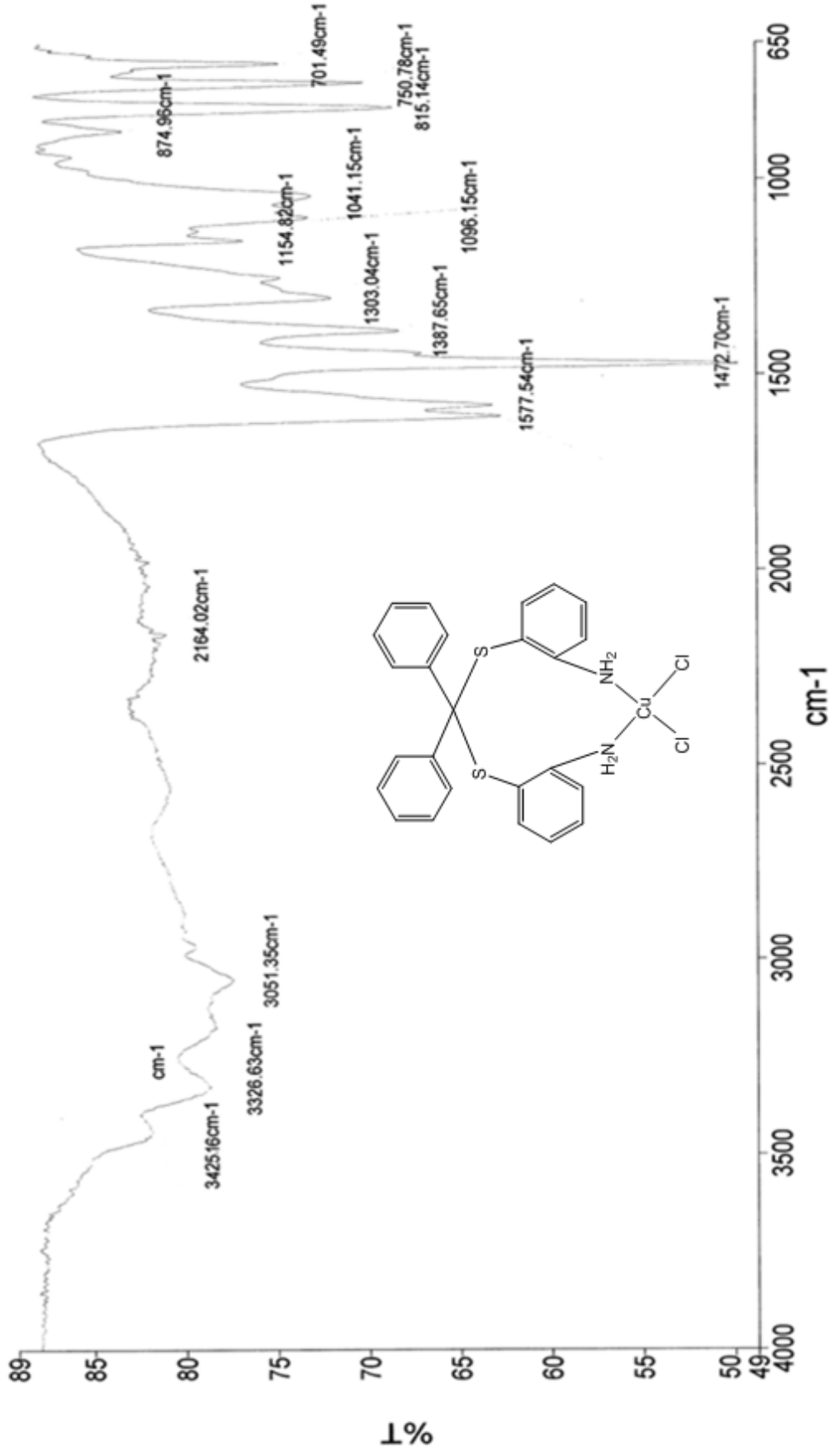


Ek Şekil 43. L₃ Ligandının Cu(II) kompleksinin IR spektrumu

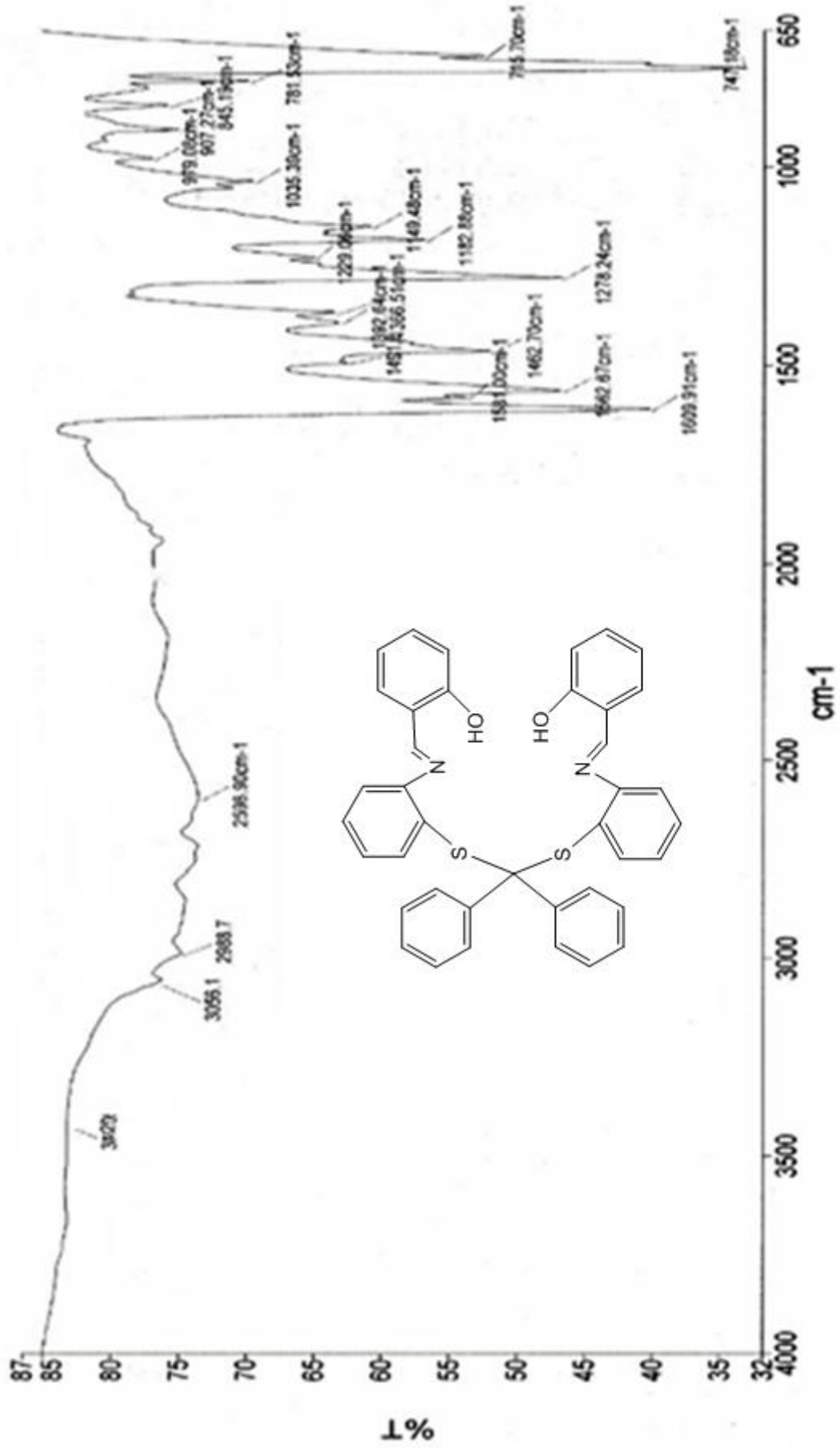
Ek Şekil 44. L₄ Ligandının IR spektrumu

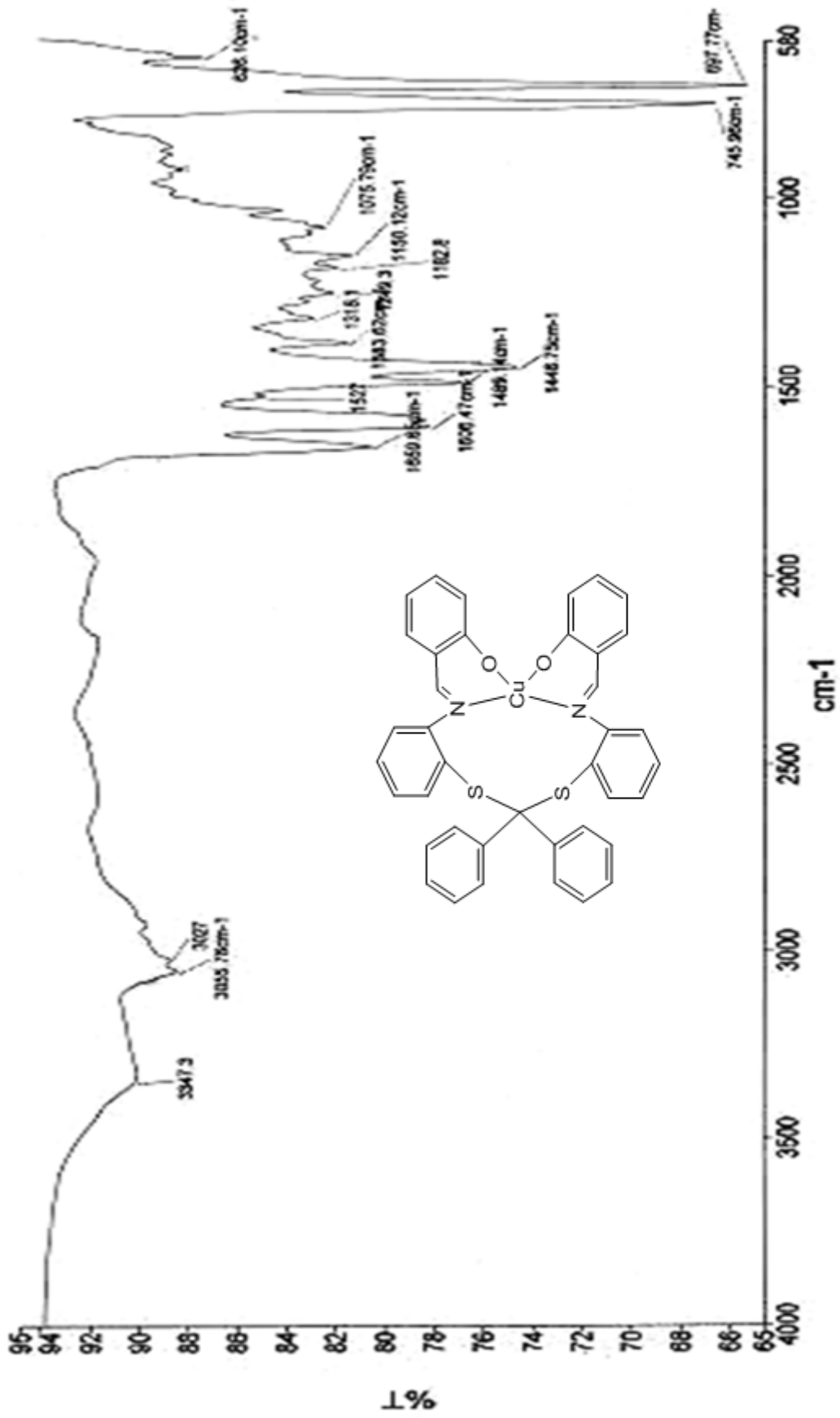
Ek Şekil 45. L₄ Ligandının Cu(II) kompleksinin IR spektrumu

Ek Şekil 46. TEDA₂ bileşiğinin IR spektrumu

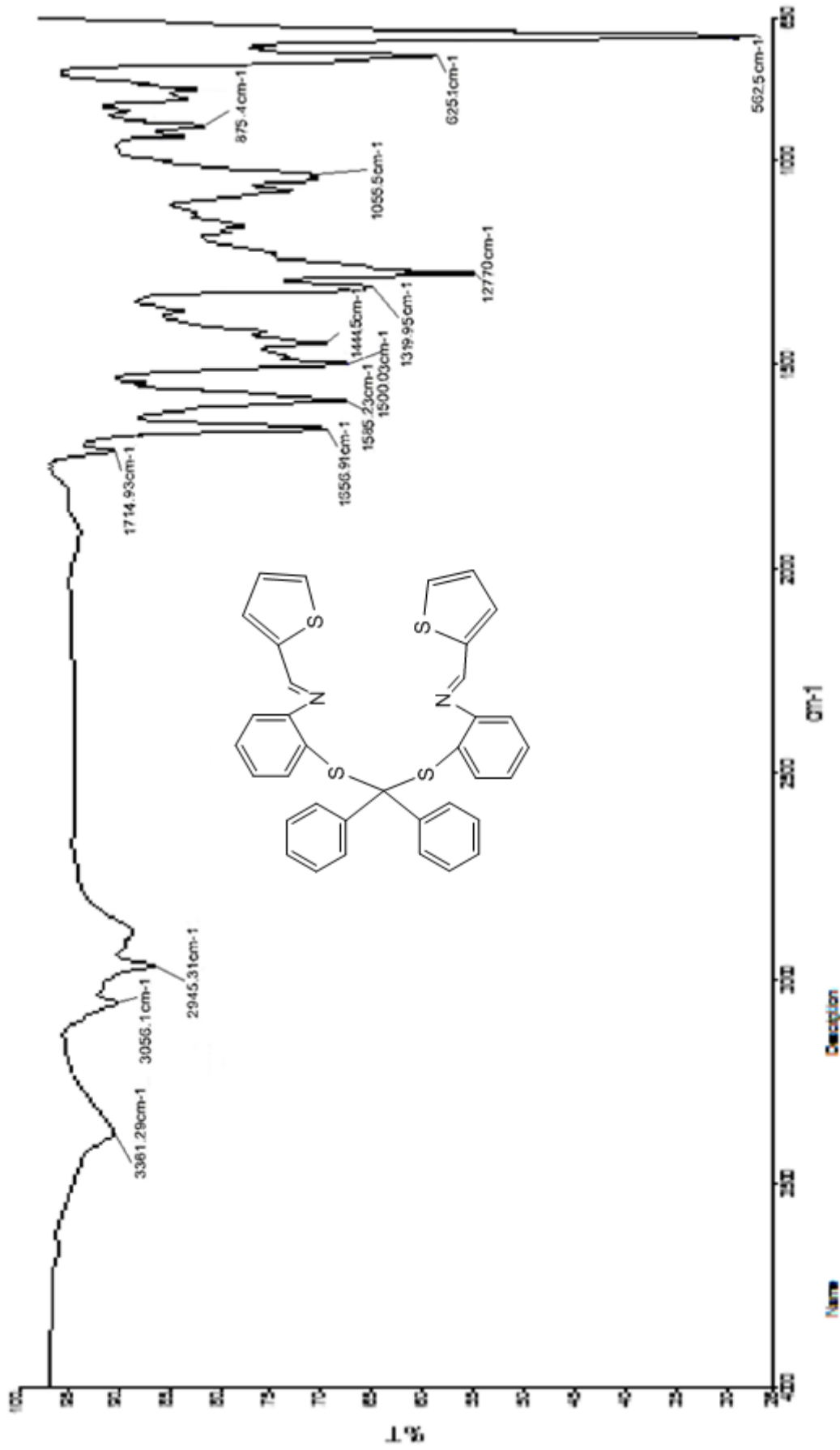


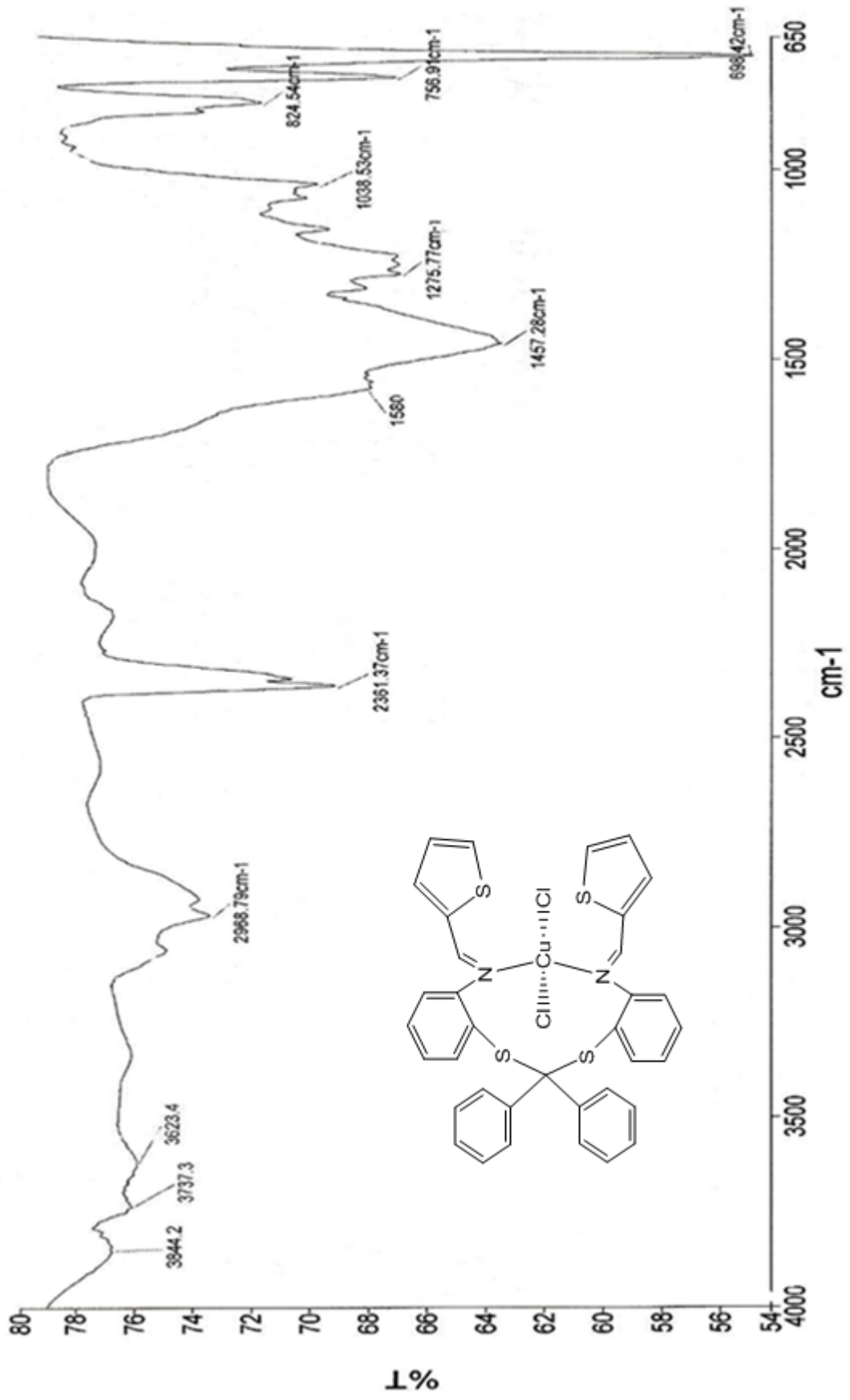
Ek Şekil 47. TEDA₂ bileşiğinin Cu(II) kompleksinin IR spektrumu

Ek Şekil 48. L₅ Ligandının IR spektrumu

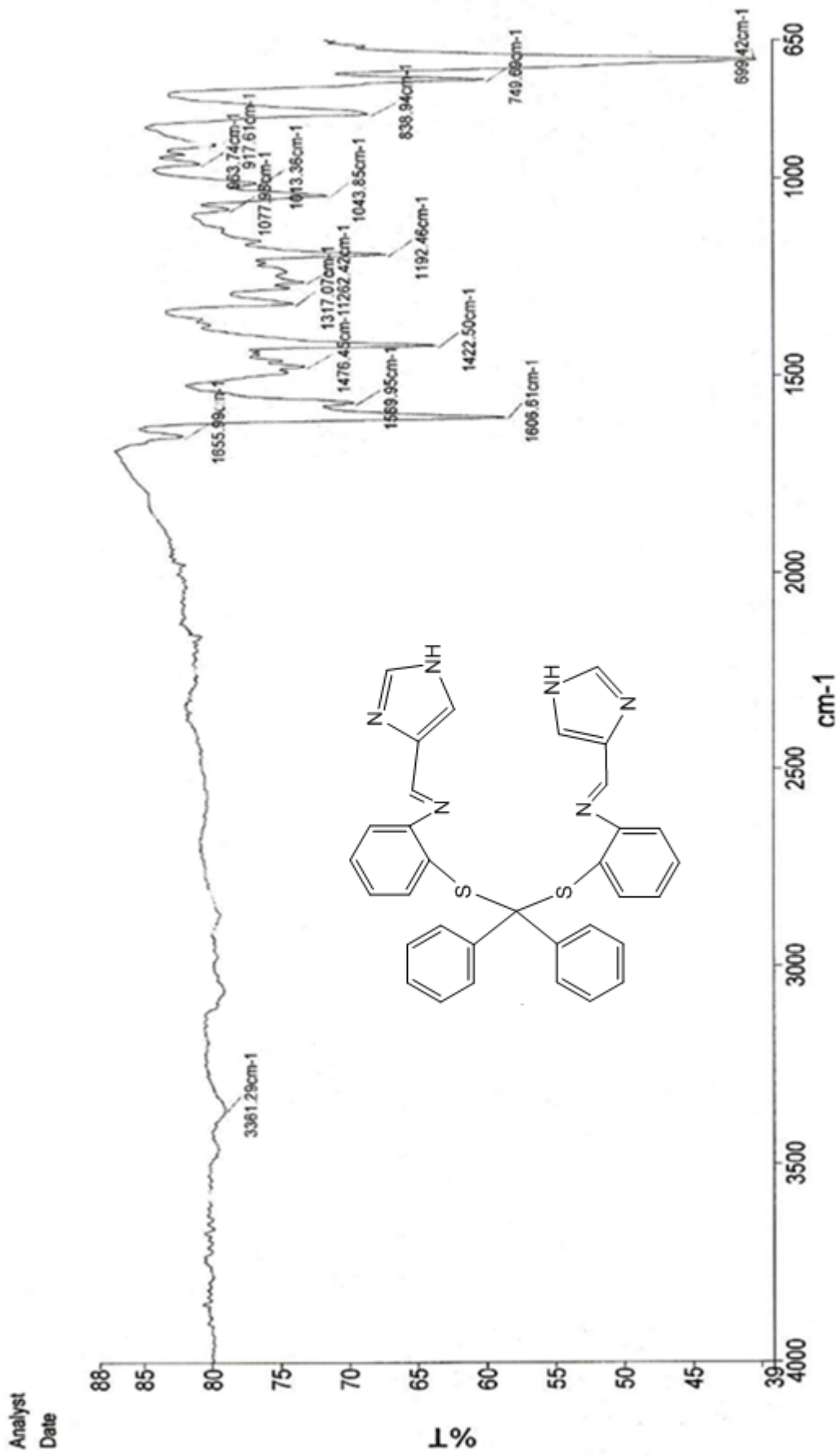


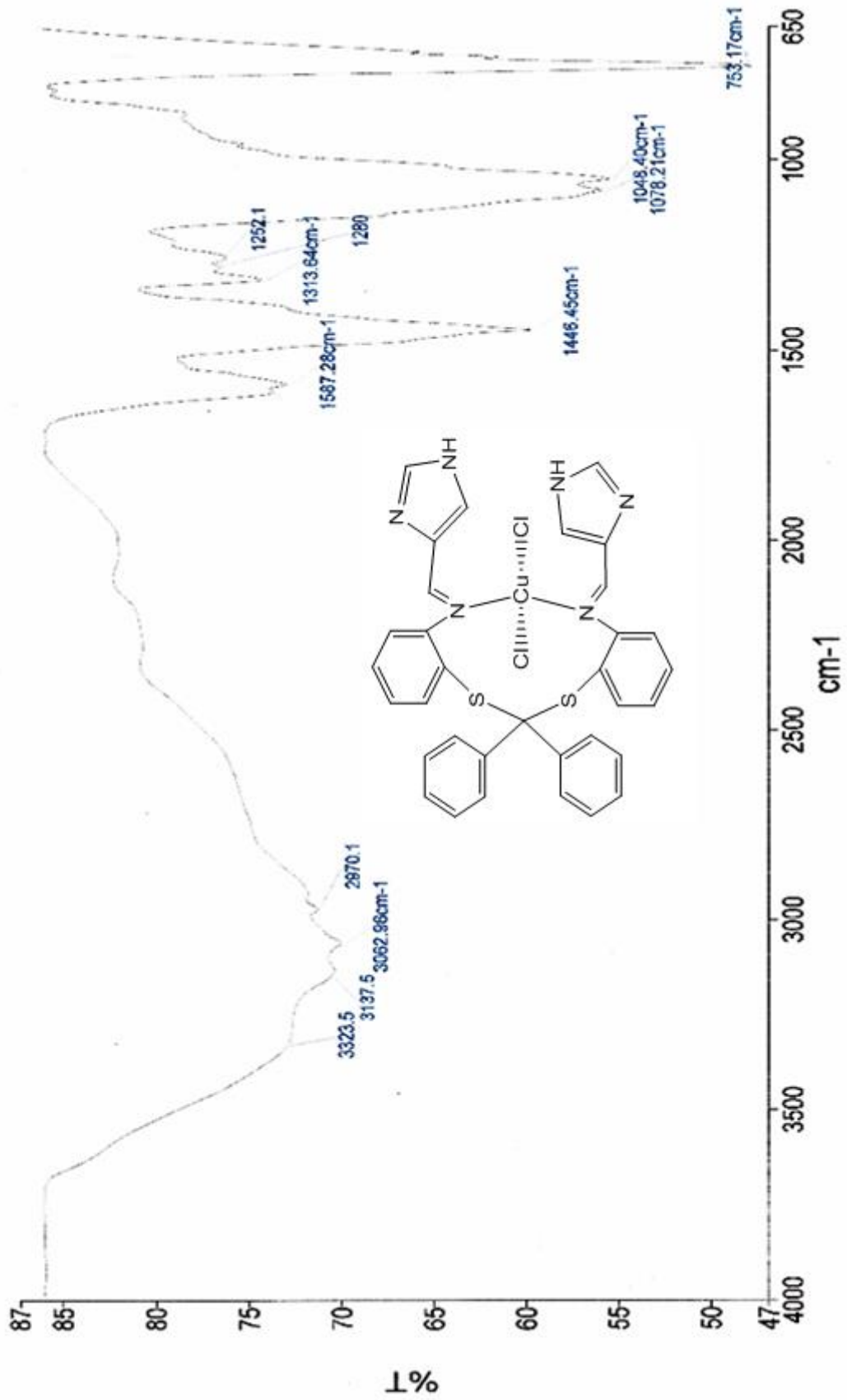
Ek Şekil 49. L₅ Ligandının Cu(II) kompleksinin IR spektrumu

Ek Şekil 50. L₆ Ligandının IR spektrumu

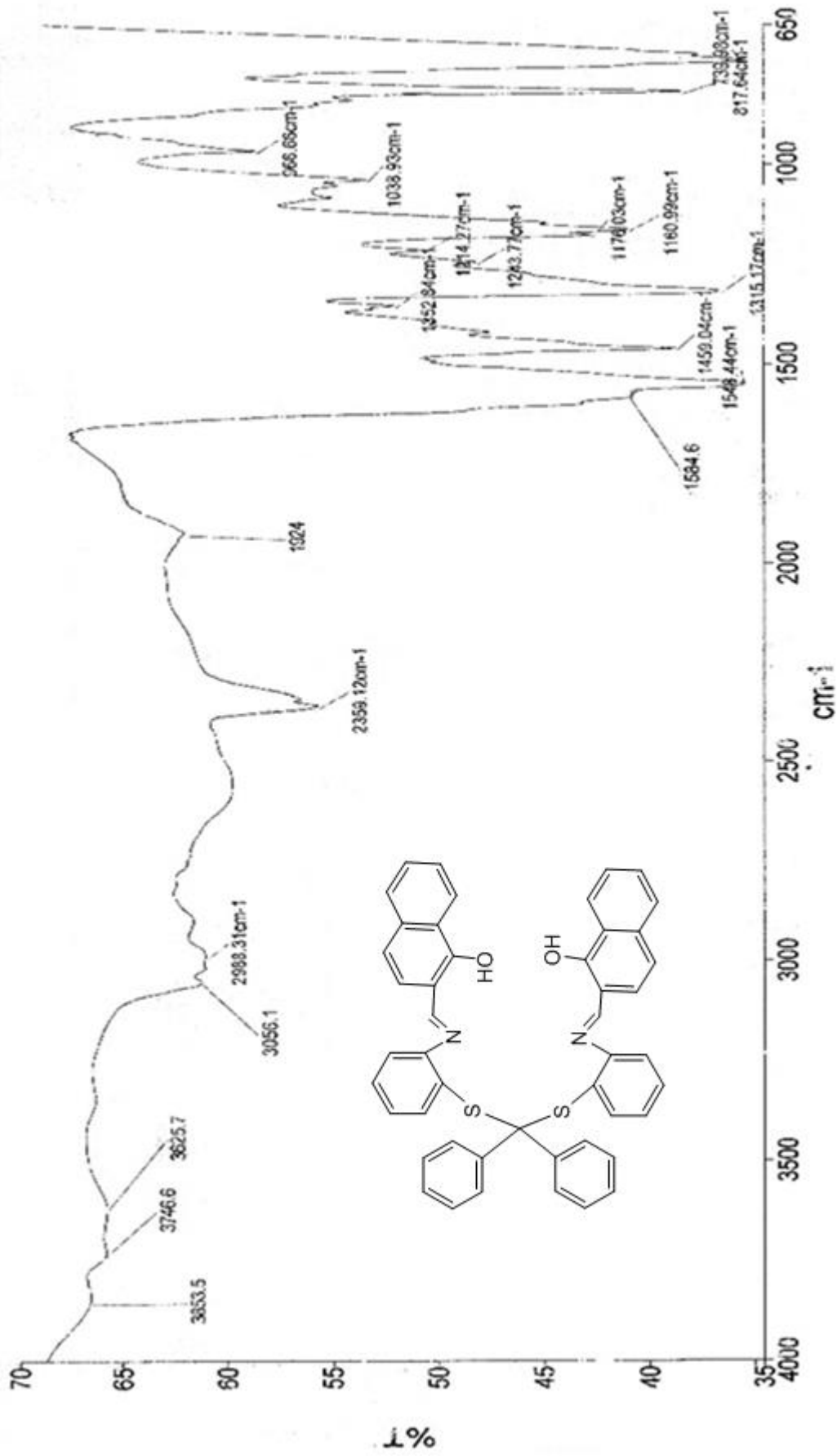


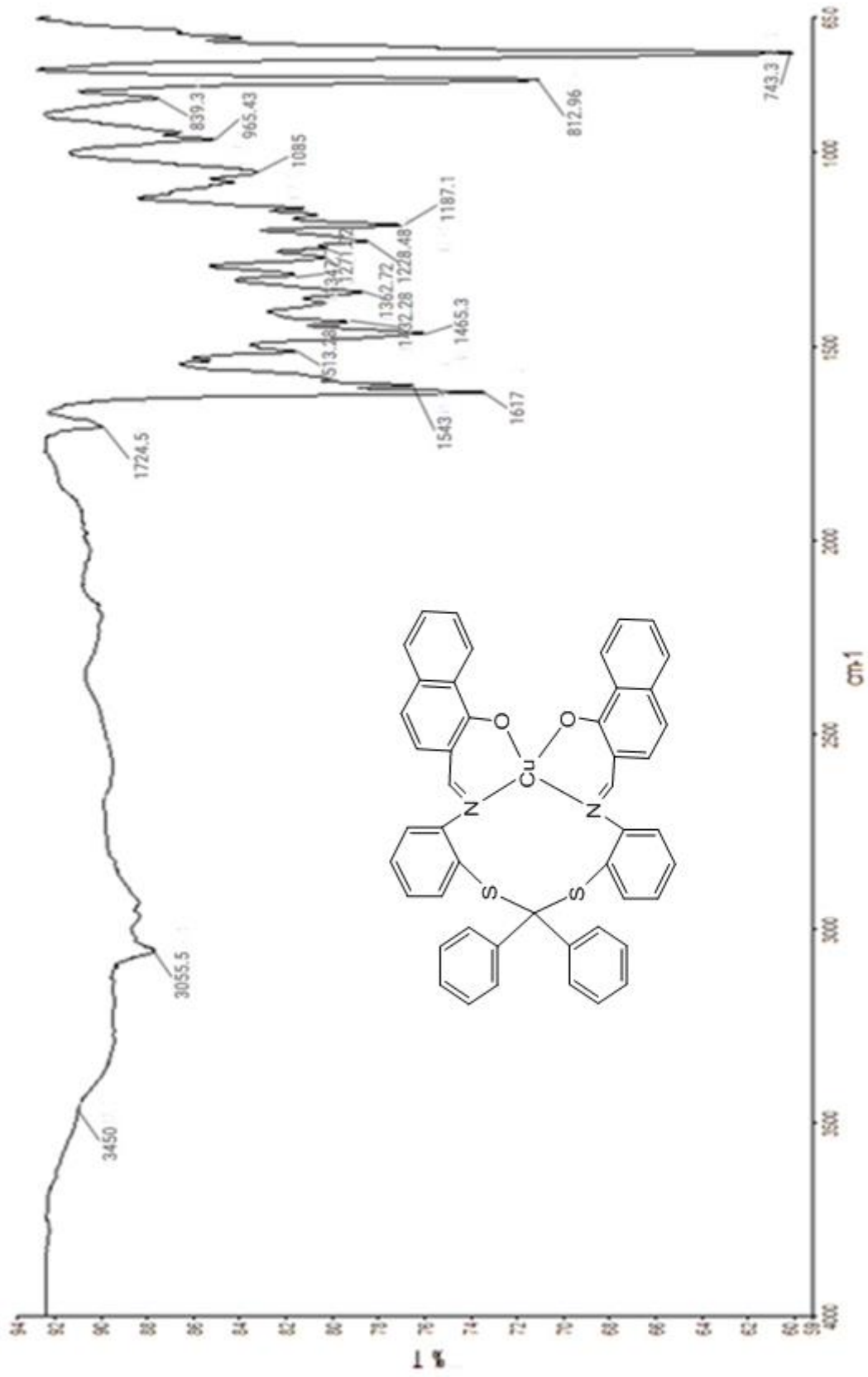
Ek Şekil 51. L₆ Ligandının Cu (II) kompleksinin IR spektrumu

Ek Şekil 52. L₇ Ligandının IR spektrumu

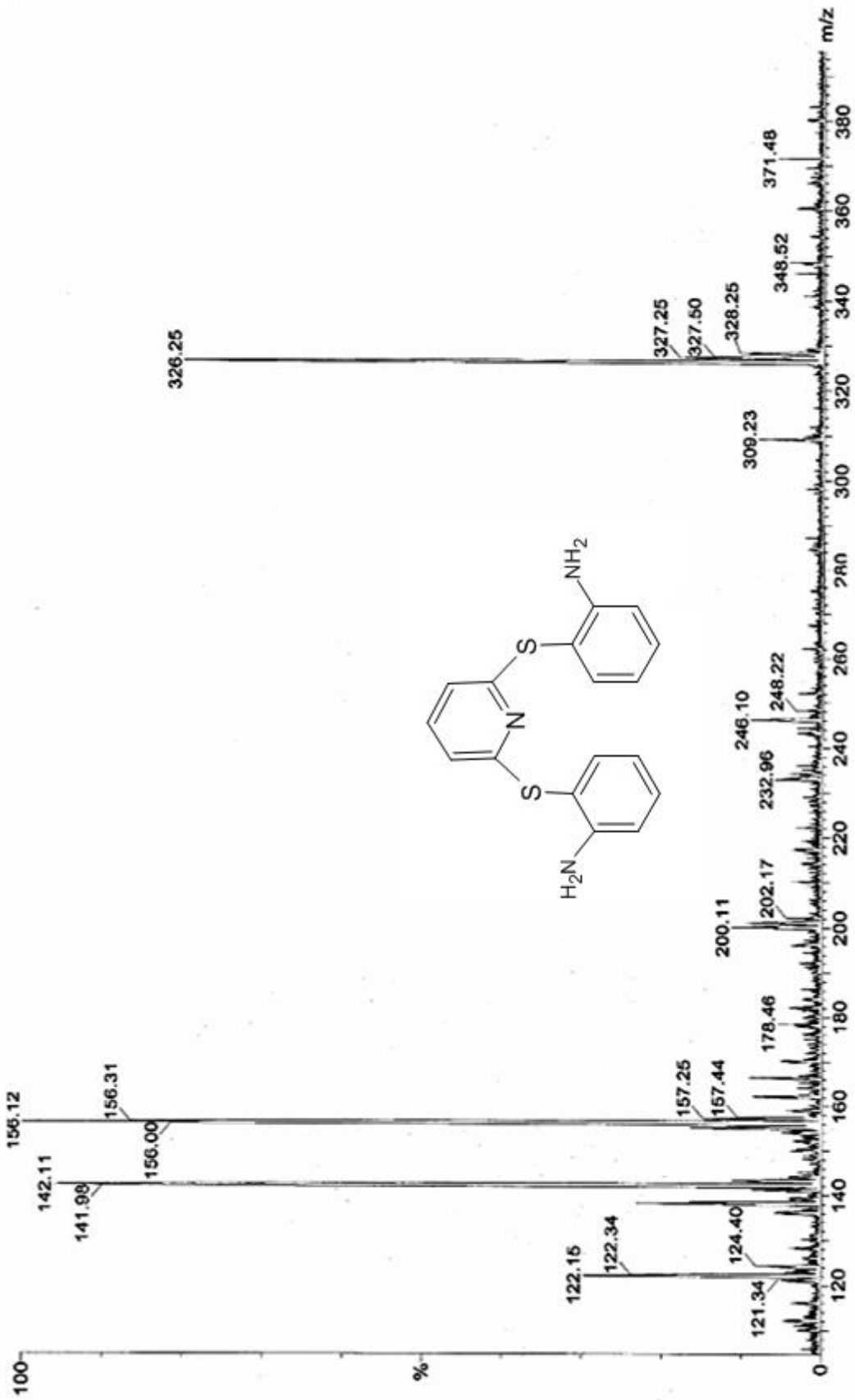


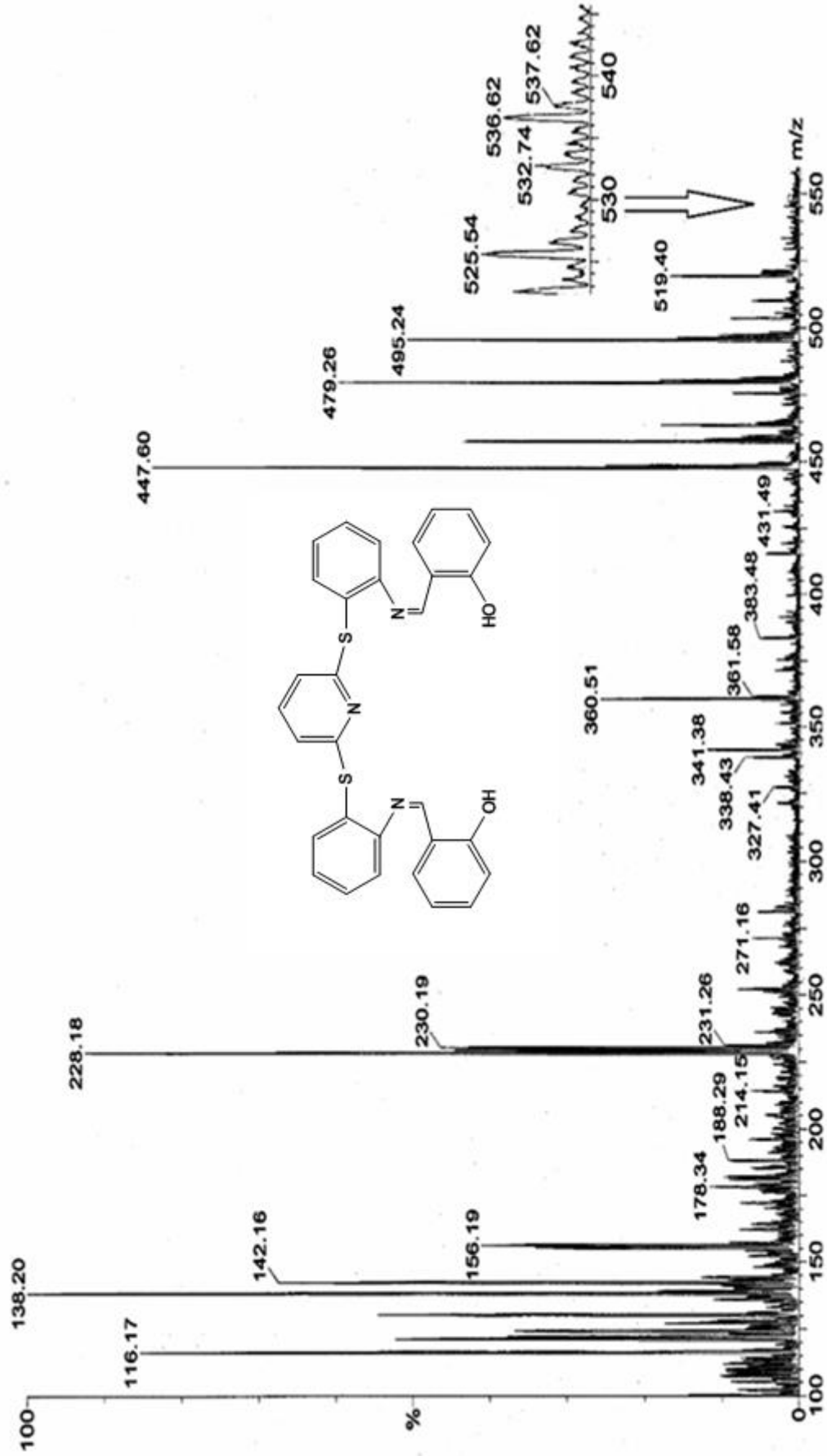
Ek Şekil 53. L₇ Ligandının Cu (II) kompleksinin IR spektrumu

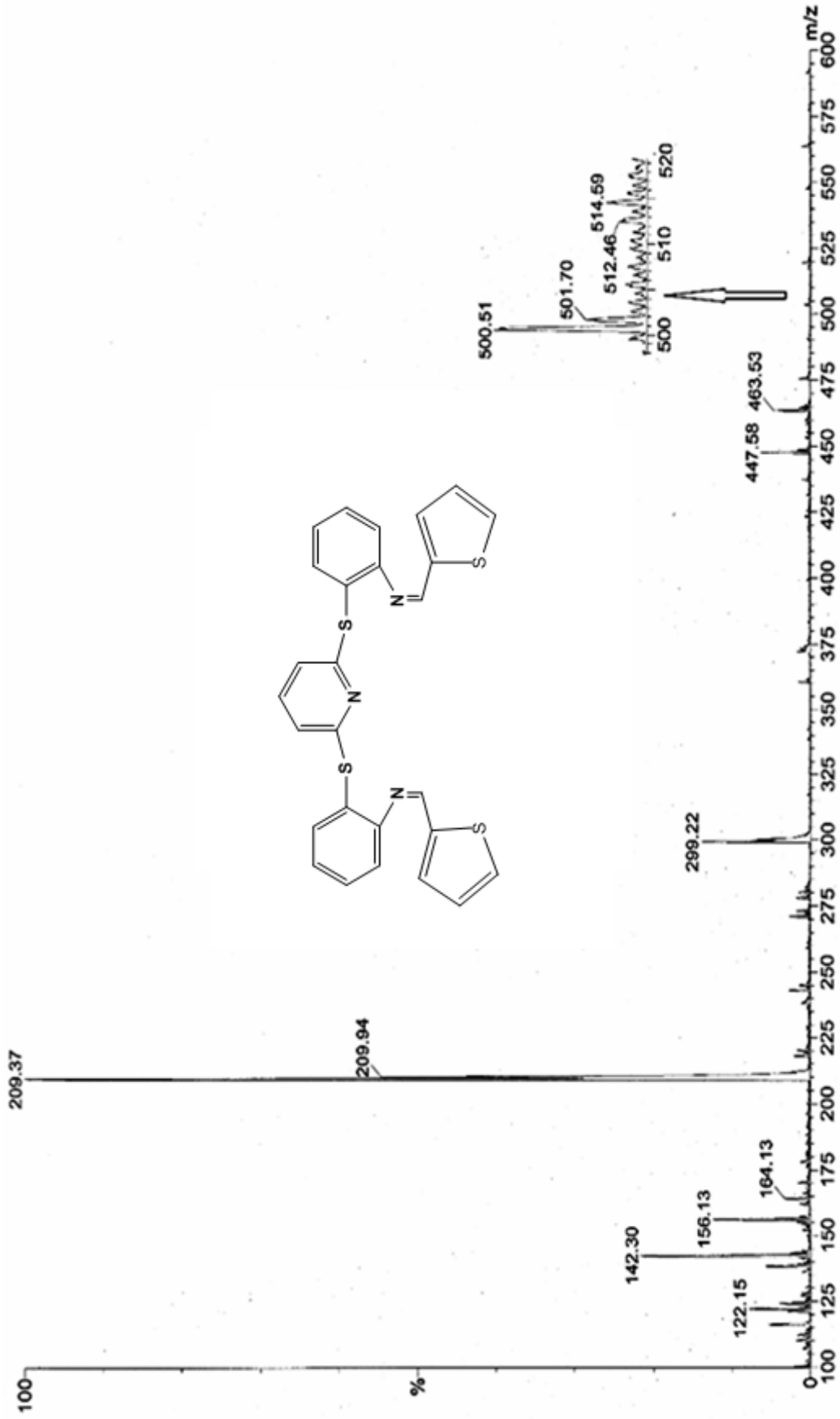
Ek Şekil 54. L₈ Ligandının IR spektrumu

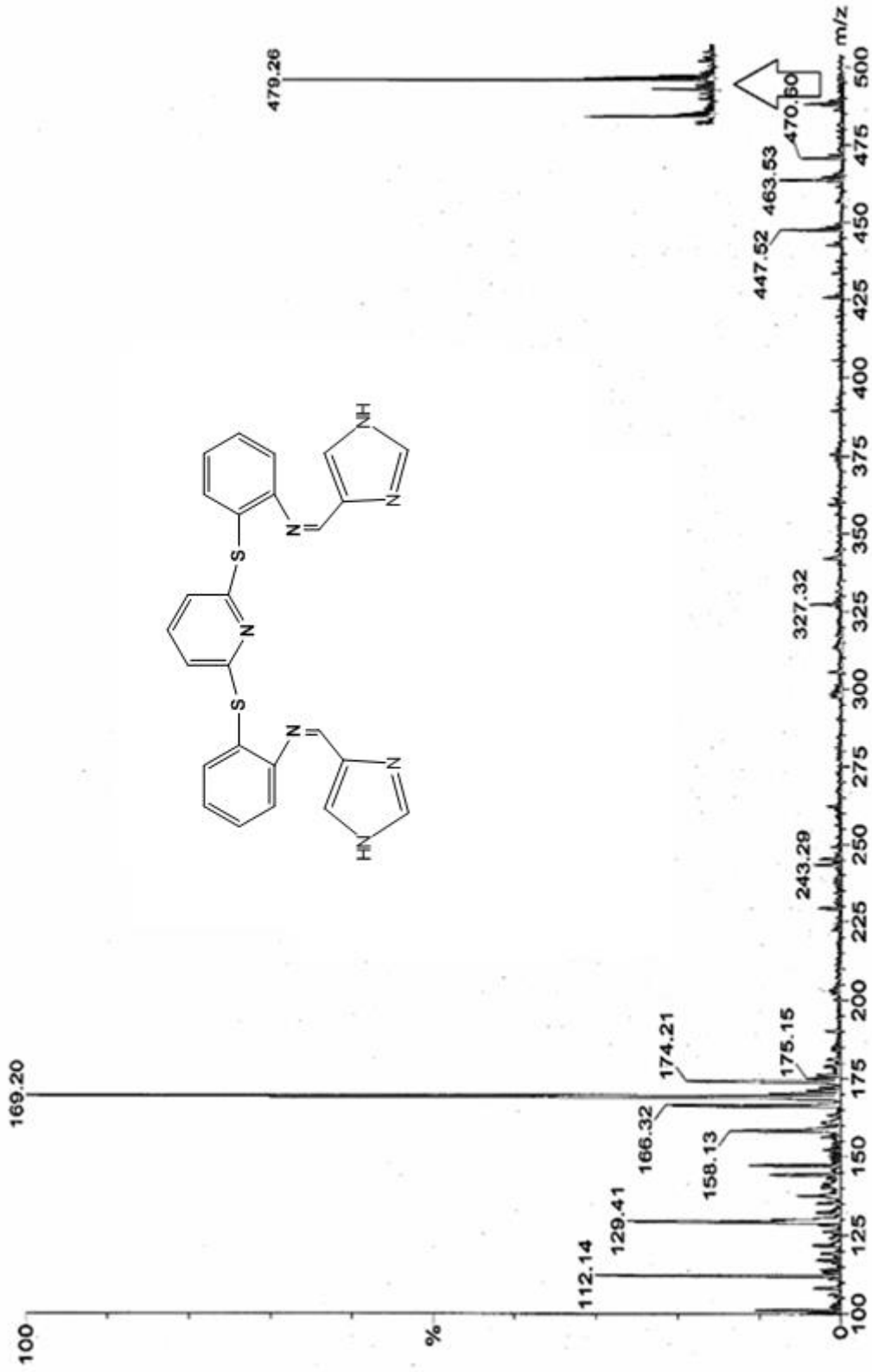


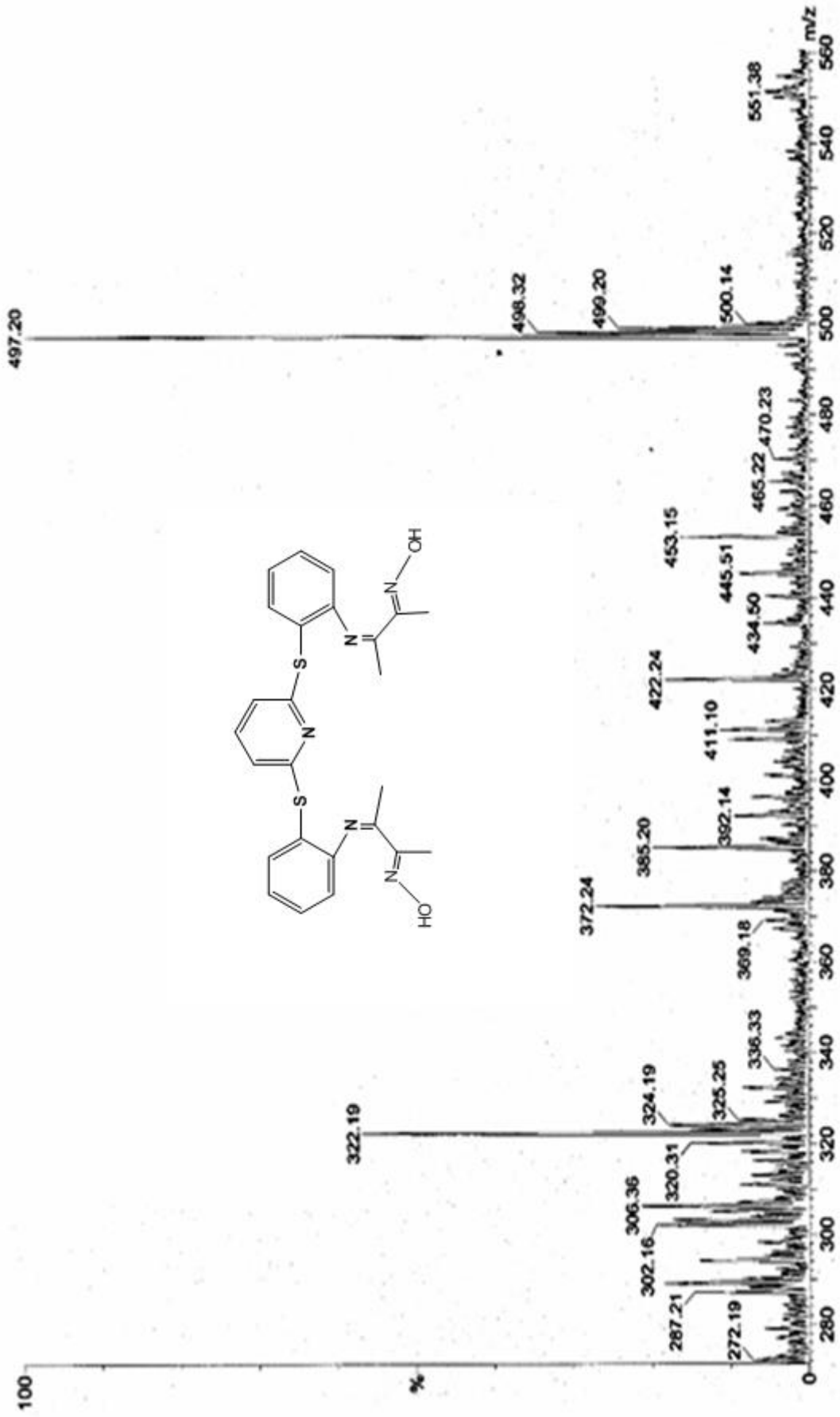
Ek Şekil 55. L₈ Ligandının Cu(II) kompleksinin IR spektrumu

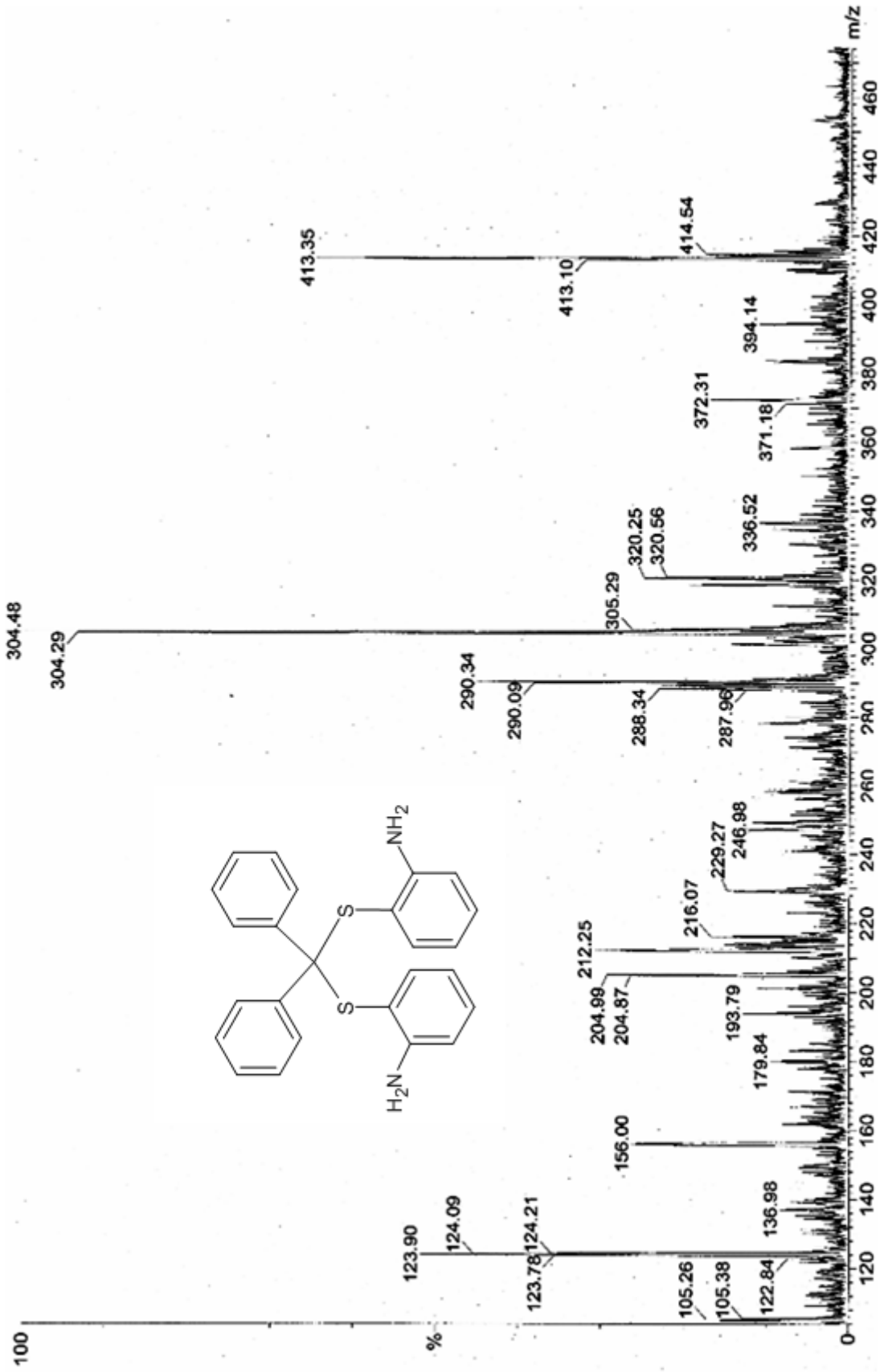
Ek Şekil 56. TEDA₁ bileşiğinin kütle spektrumu

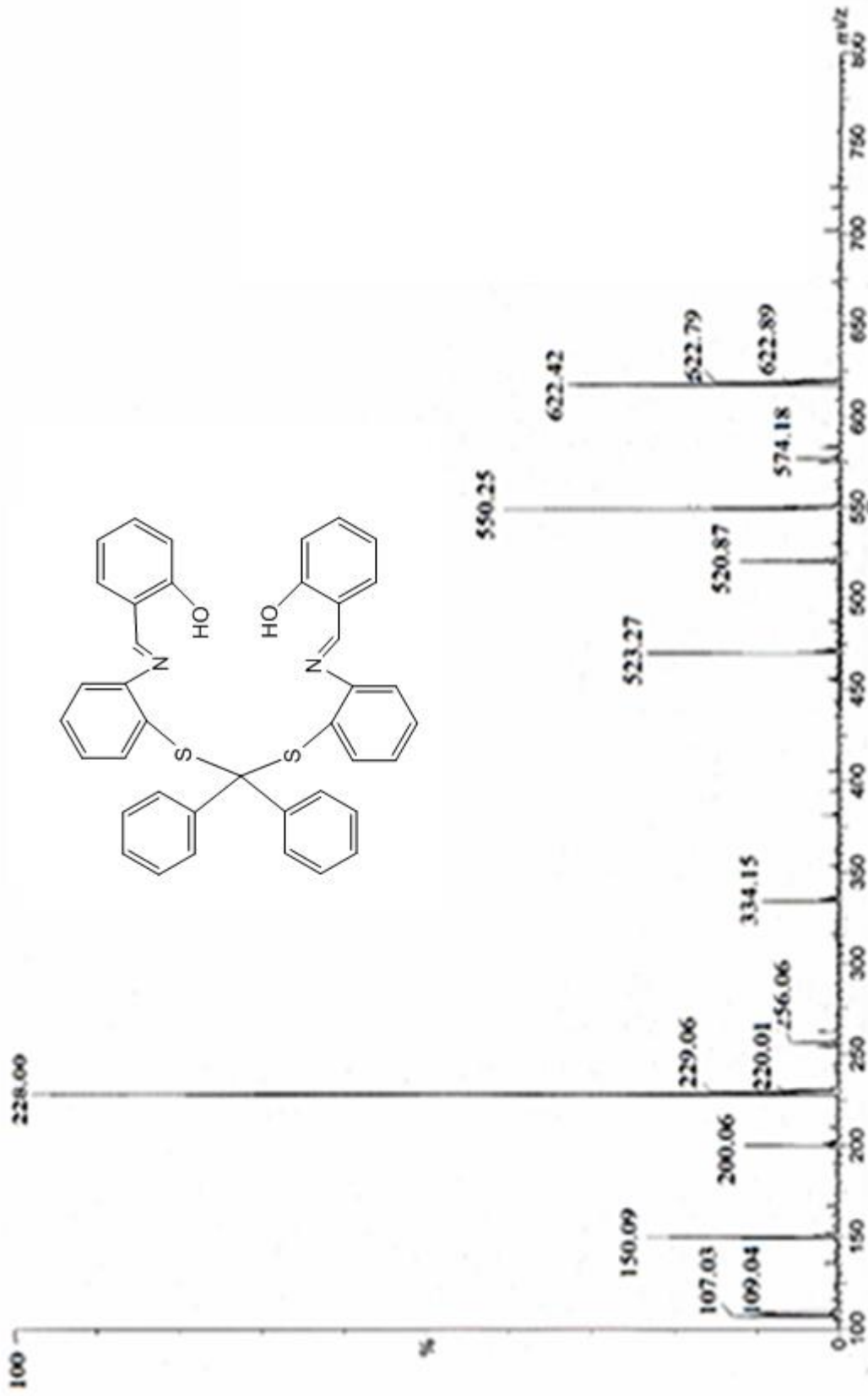
Ek Şekil 57. L₁ Ligandın kütle spektrumu

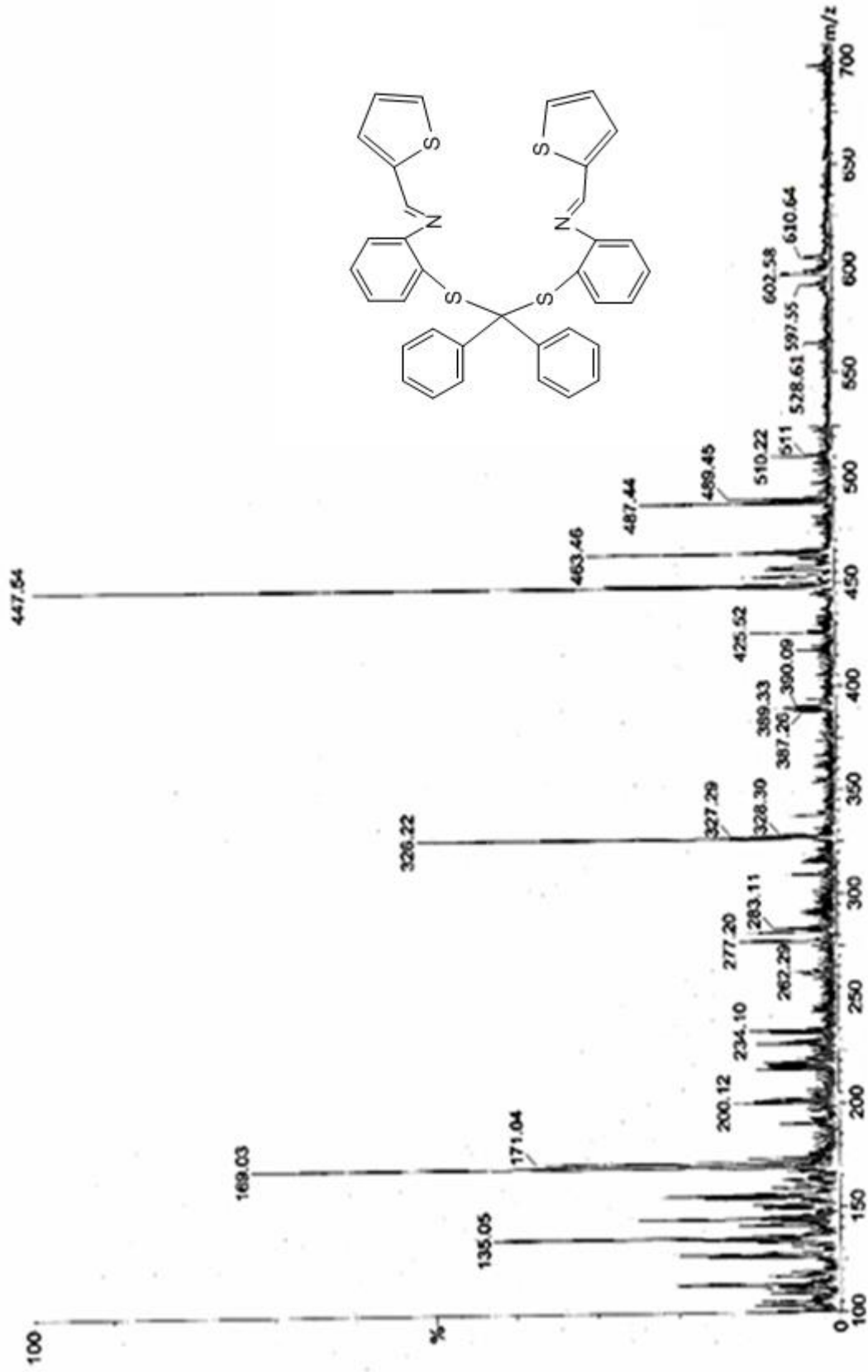
Ek Şekil 58. L₂ Ligandının kütle spektrumu

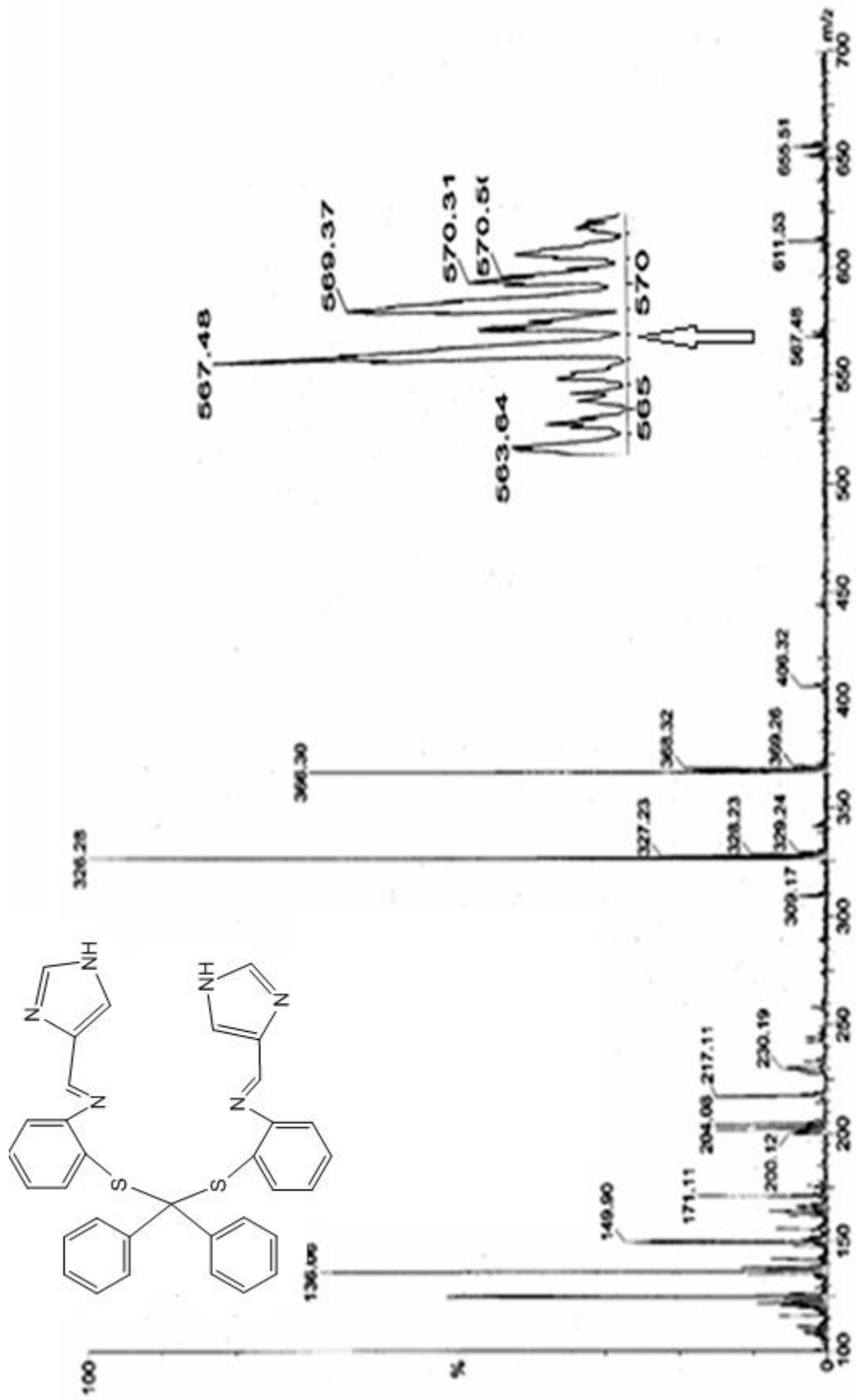
Ek Şekil 59. L₃ Ligandının kütle spektrumu

Ek Şekil 60. L₄ Ligandının kütle spektrumu

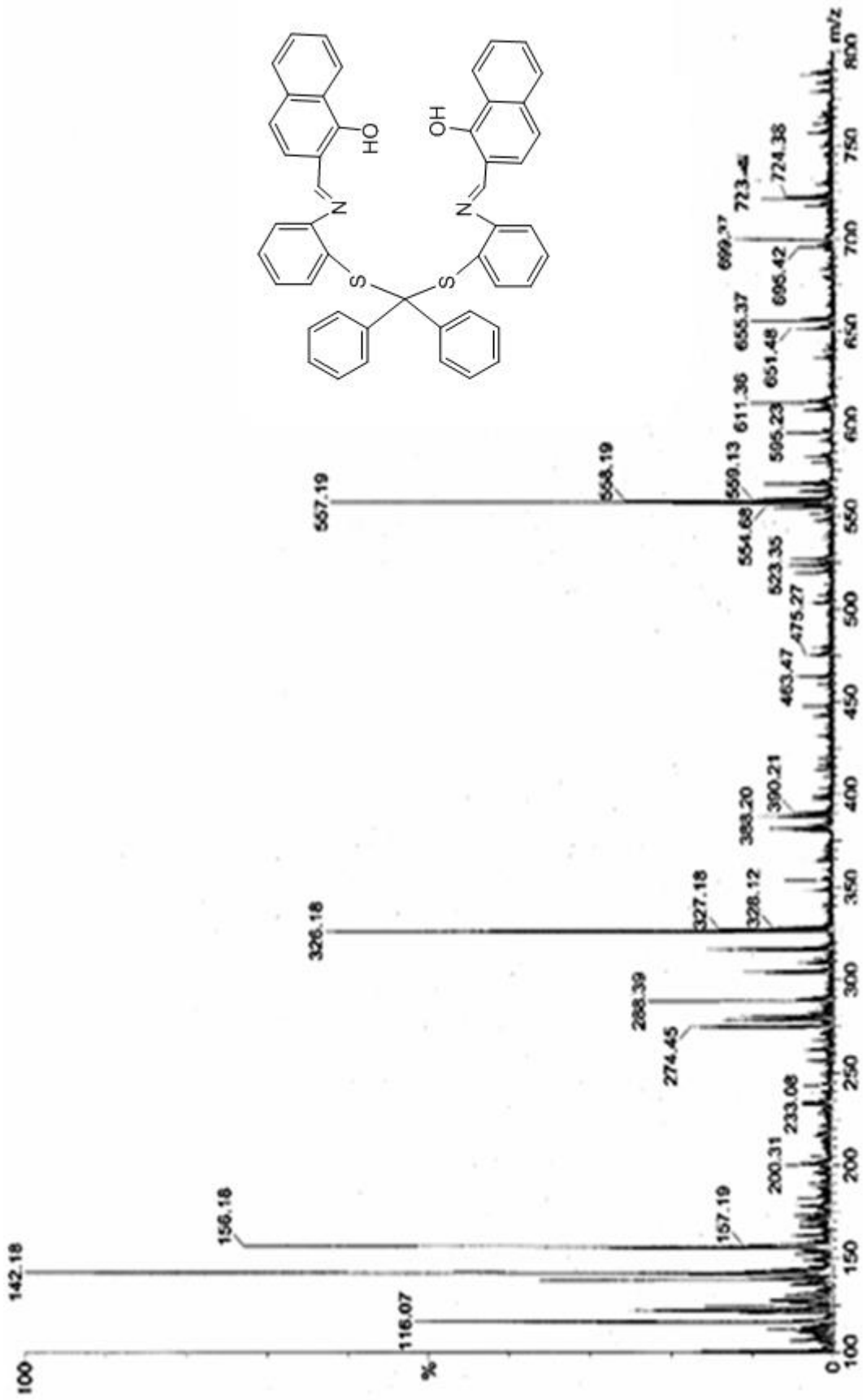
Ek Şekil 61. TEDA₂ bileşiğinin kütle spektrumu

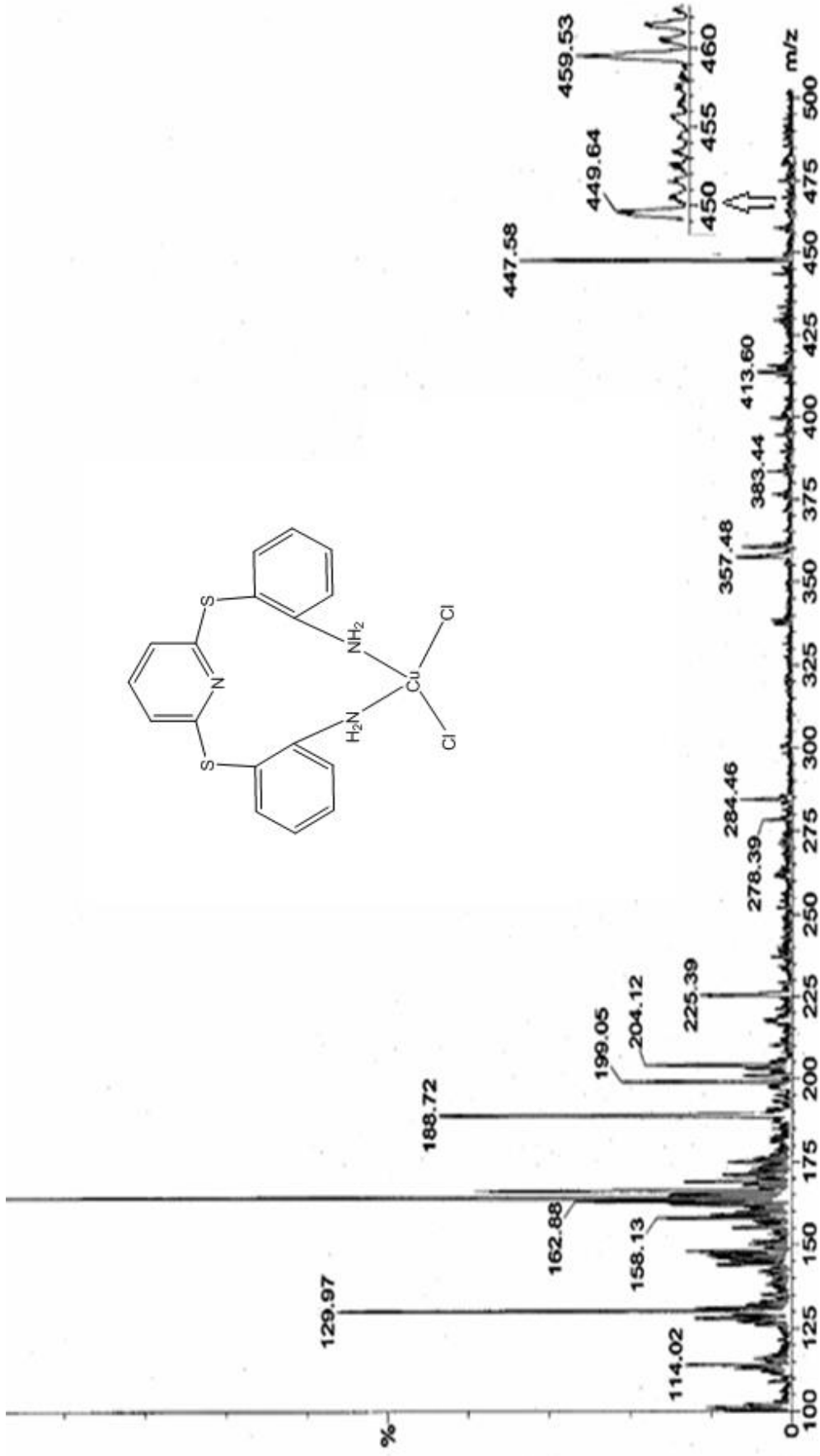
Ek Şekil 62. L₅ Ligandının kütle spektrumu

Ek Şekil 63. L₆ Ligandının kütle spektrumu

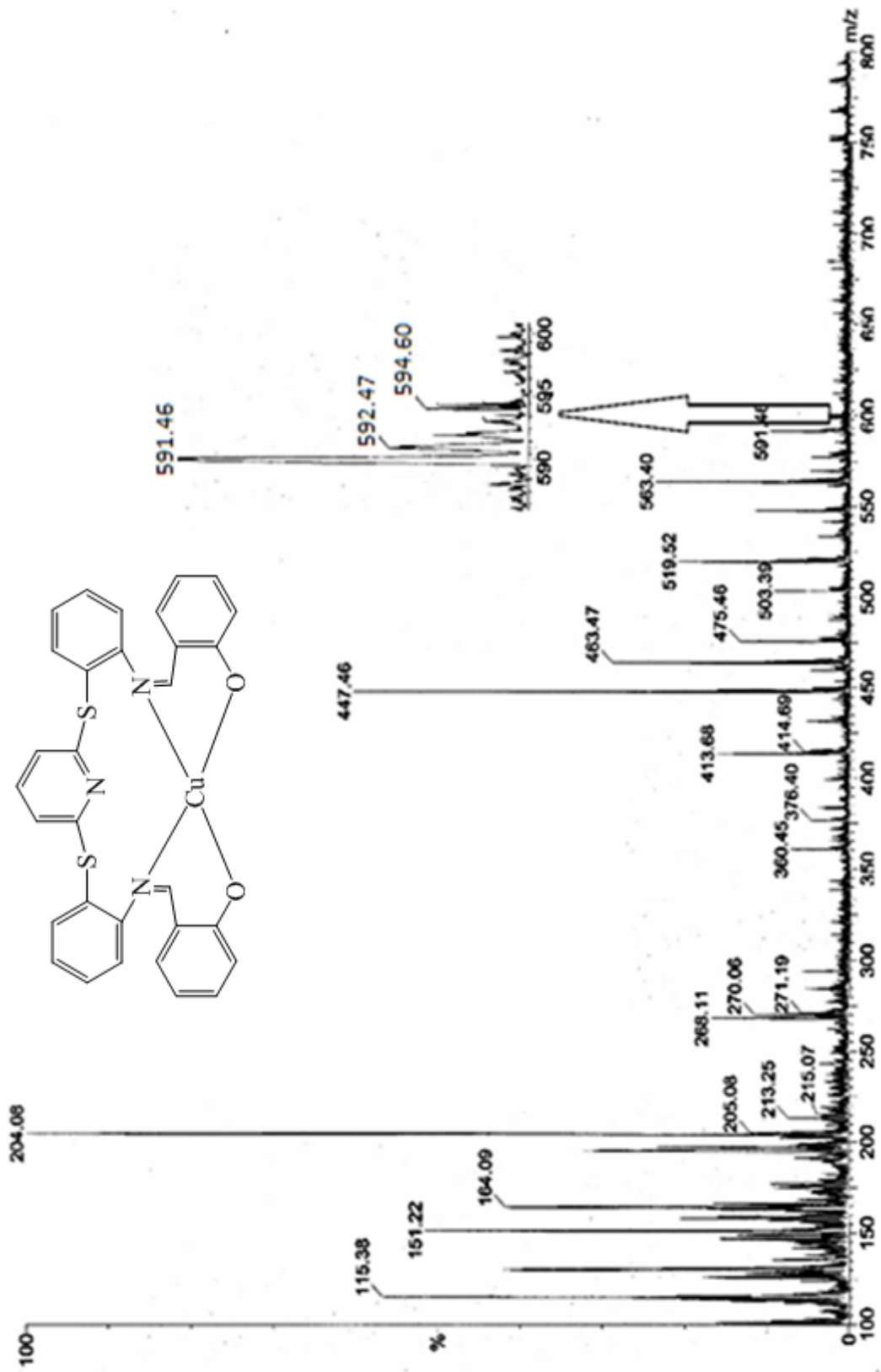


Ek Şekil 64. L7 Ligandının kütle spektrumu

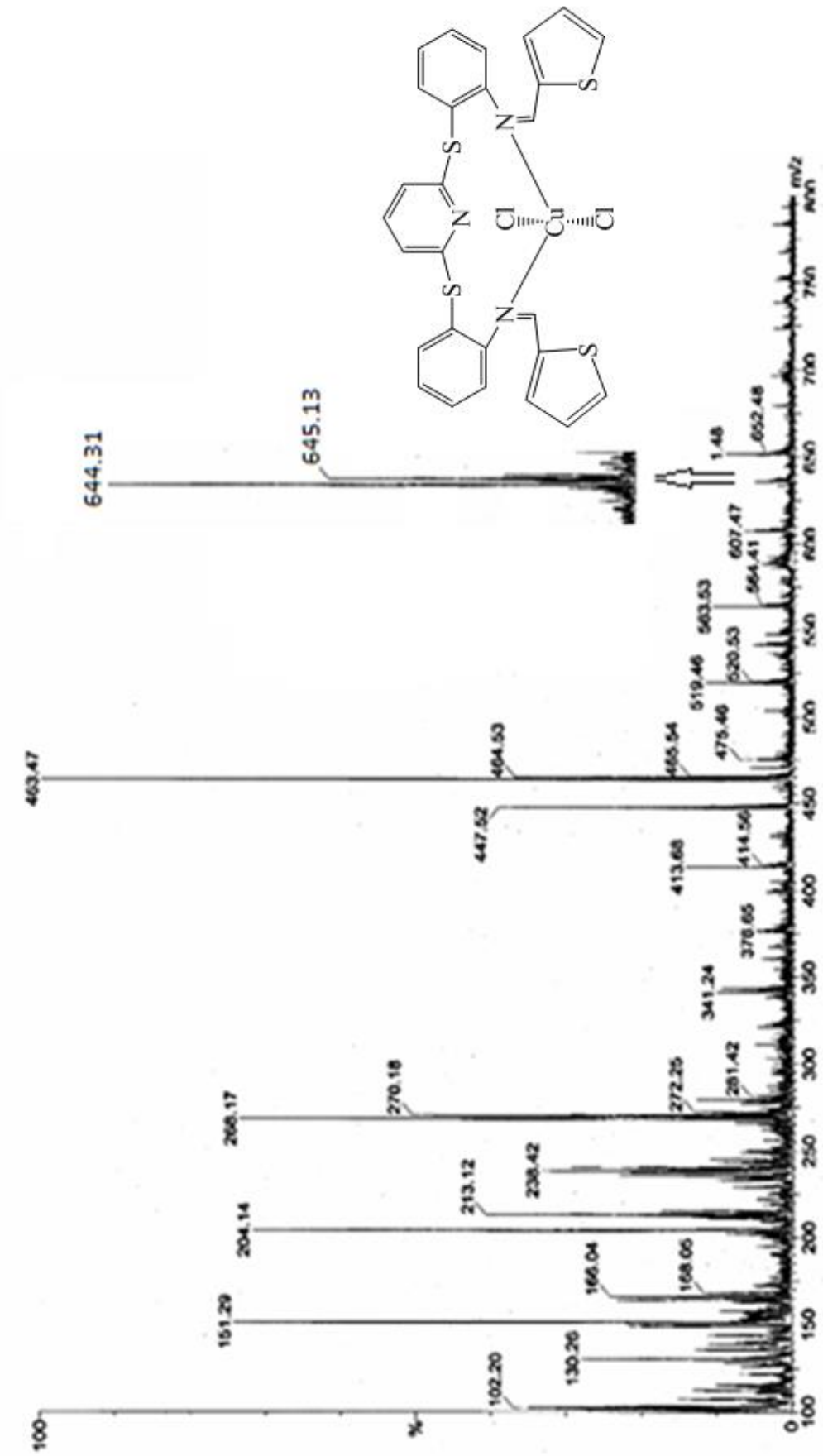
Ek Şekil 65. L₈ Ligandının kütle spektrumu



Ek Şekil 66. TEDA₁ bileşiğinin Cu (II) kompleksinin kütle spektrumu



Ek Şekil 67. L₁ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu



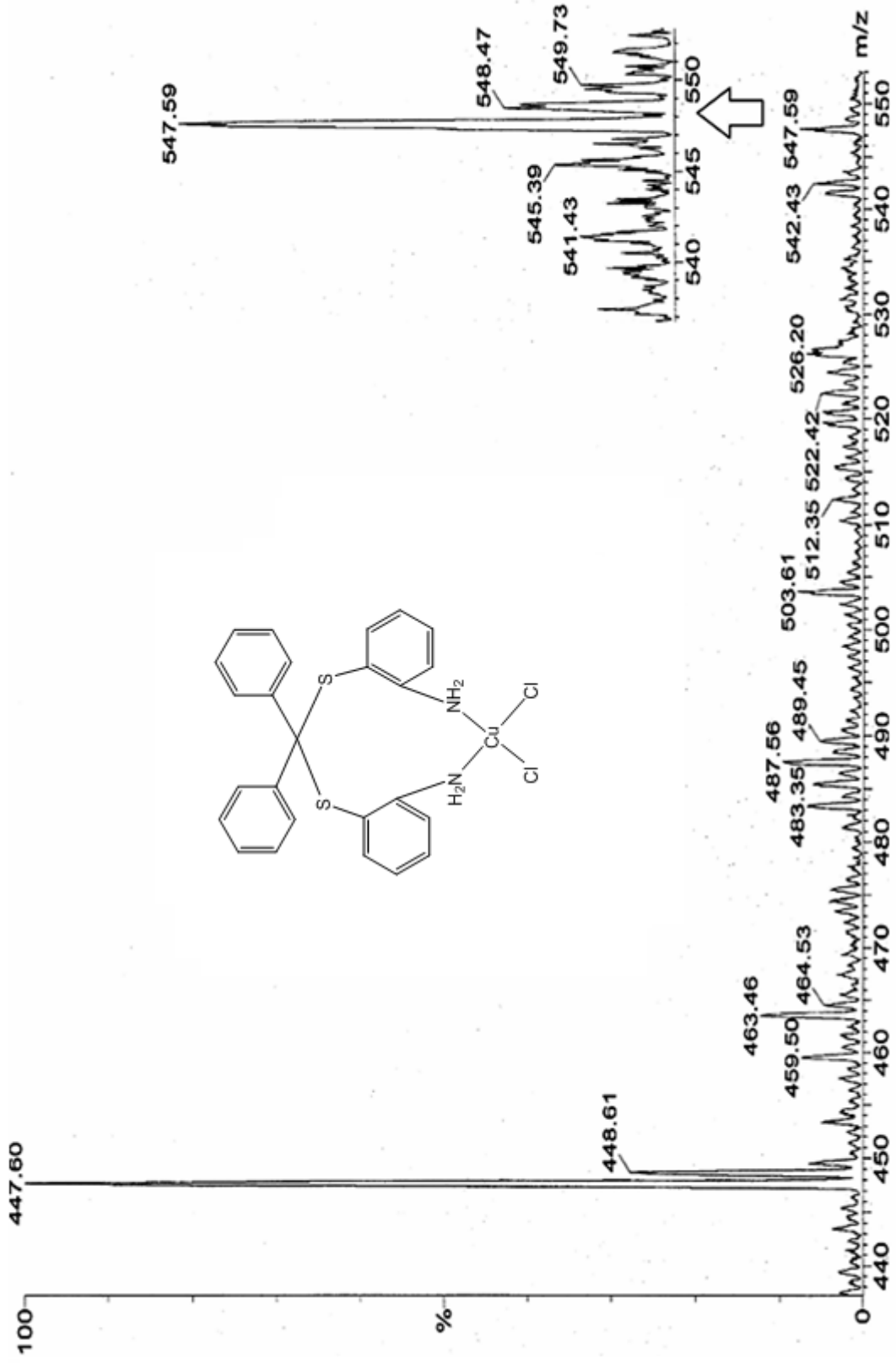
Ek Şekil 68. L₂ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu



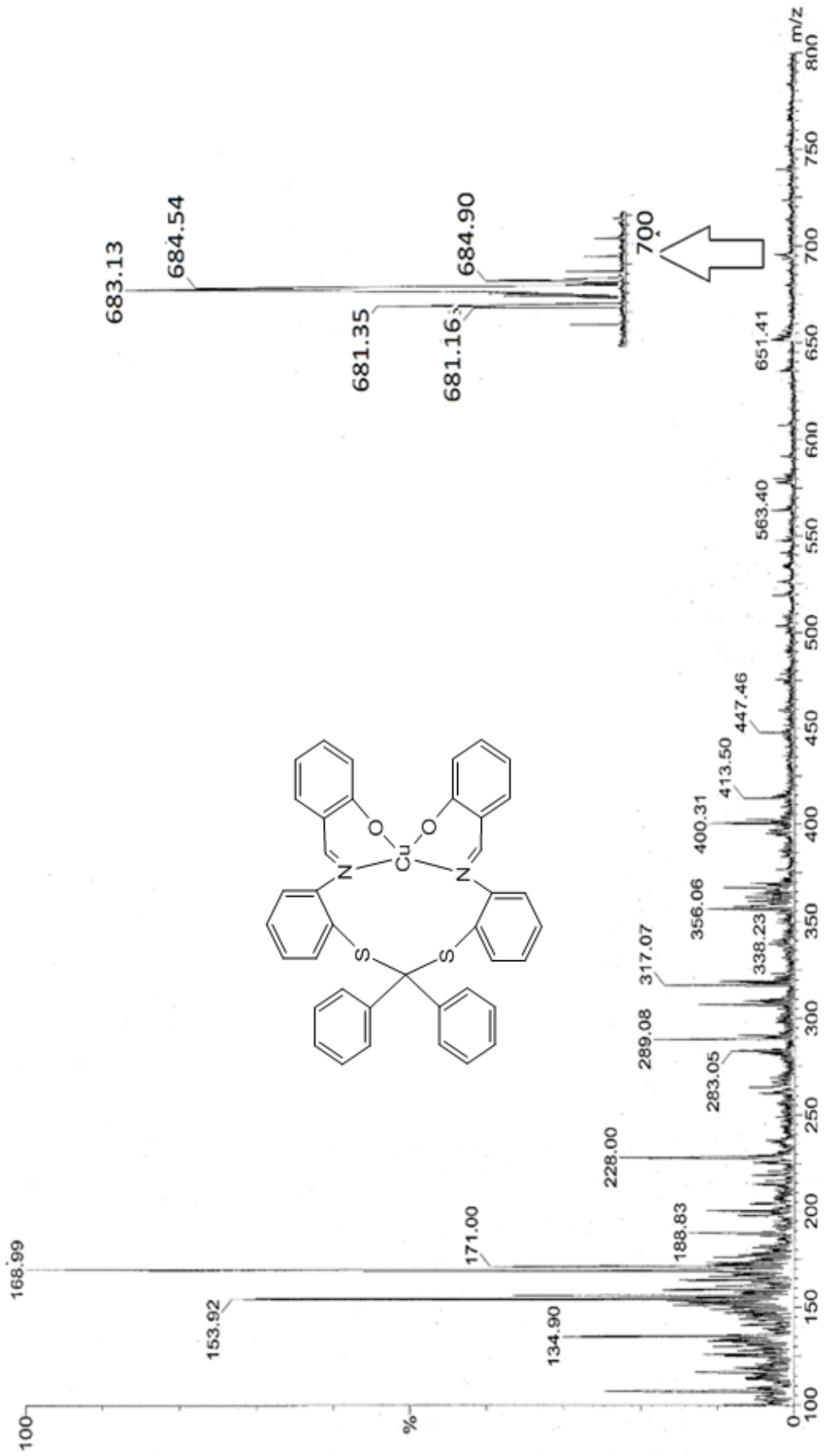
Ek Şekil 69. L₃ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu



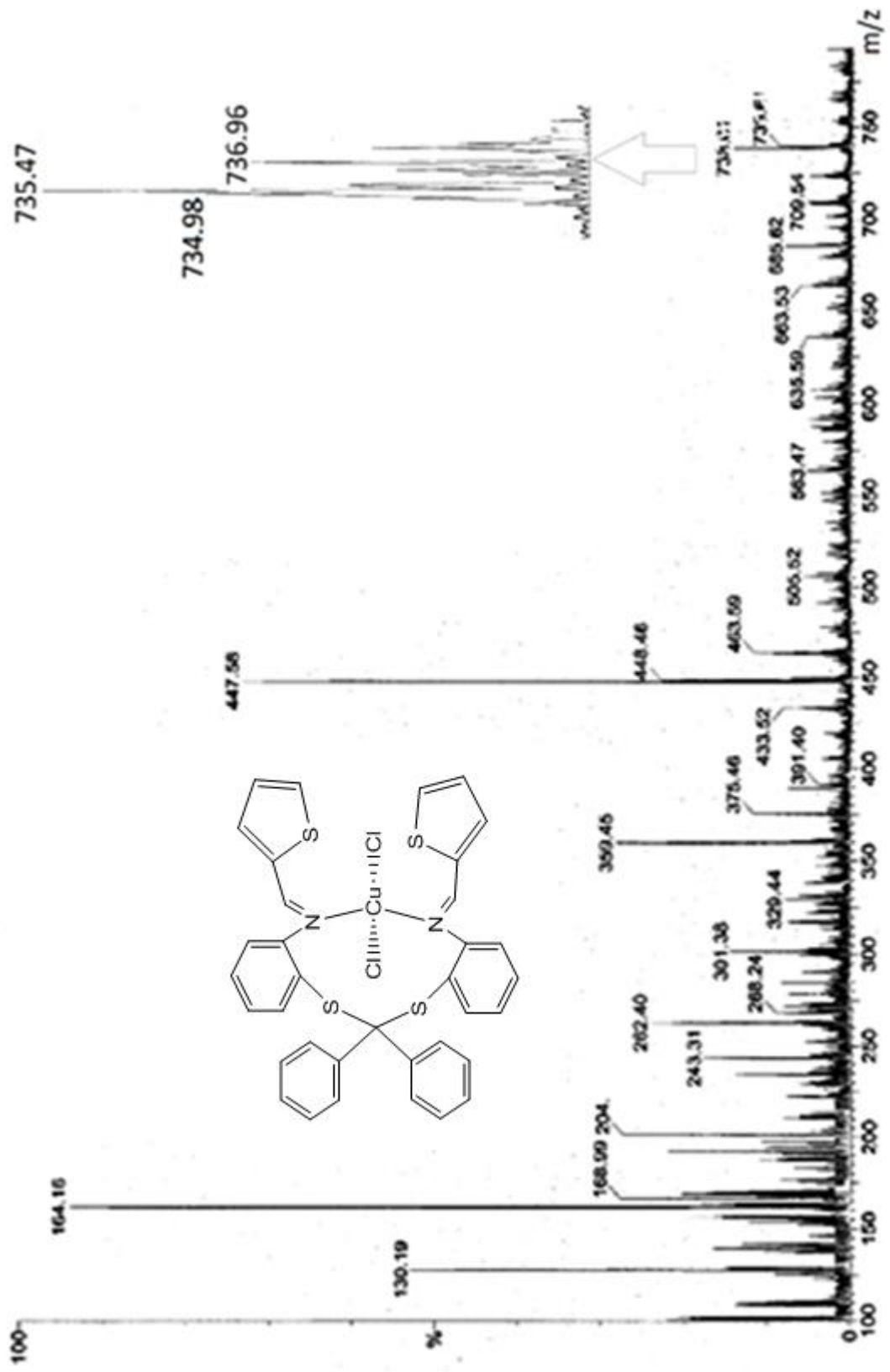
Ek Şekil 70. L₄ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu



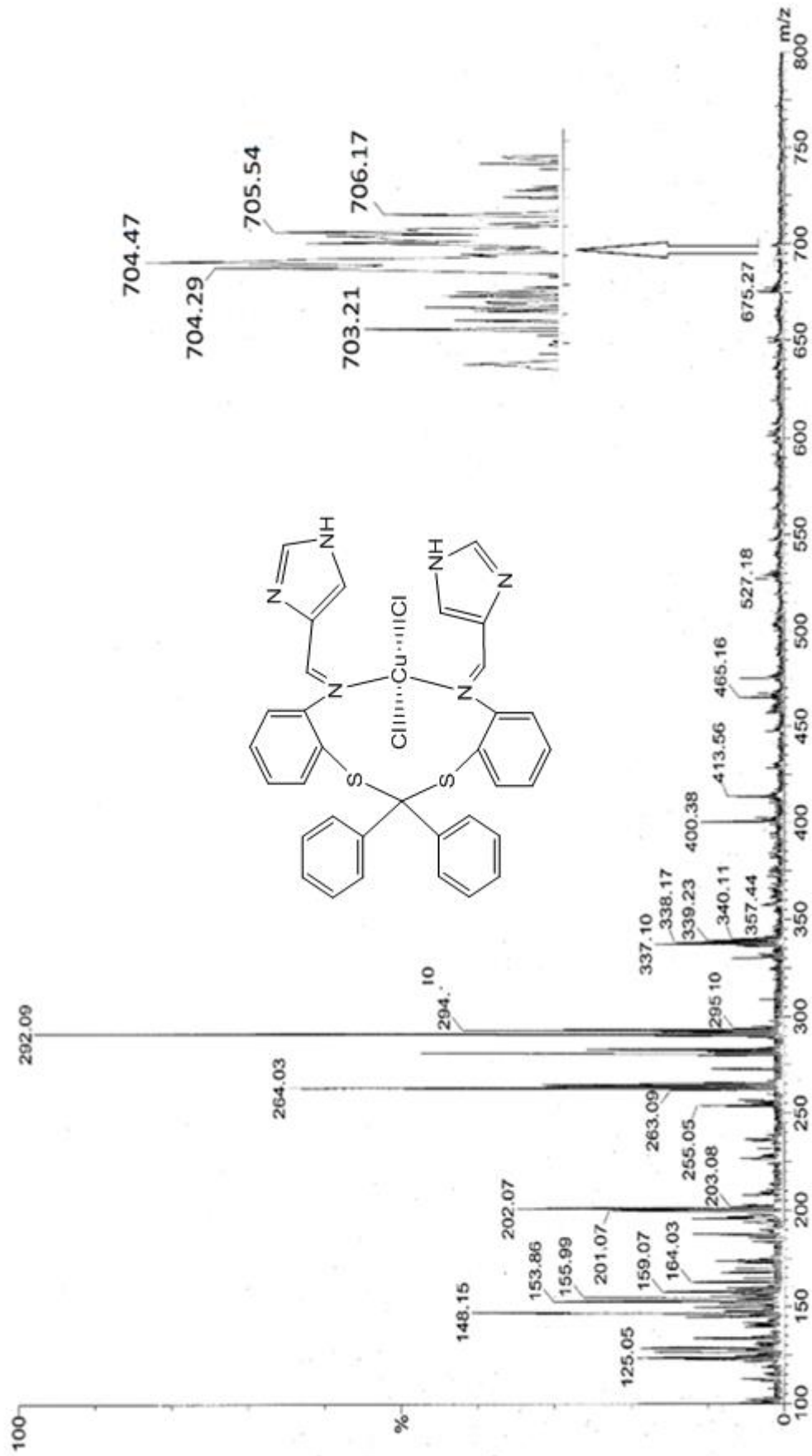
Ek Şekil 71. TEDA₂ bileşiğinin Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu

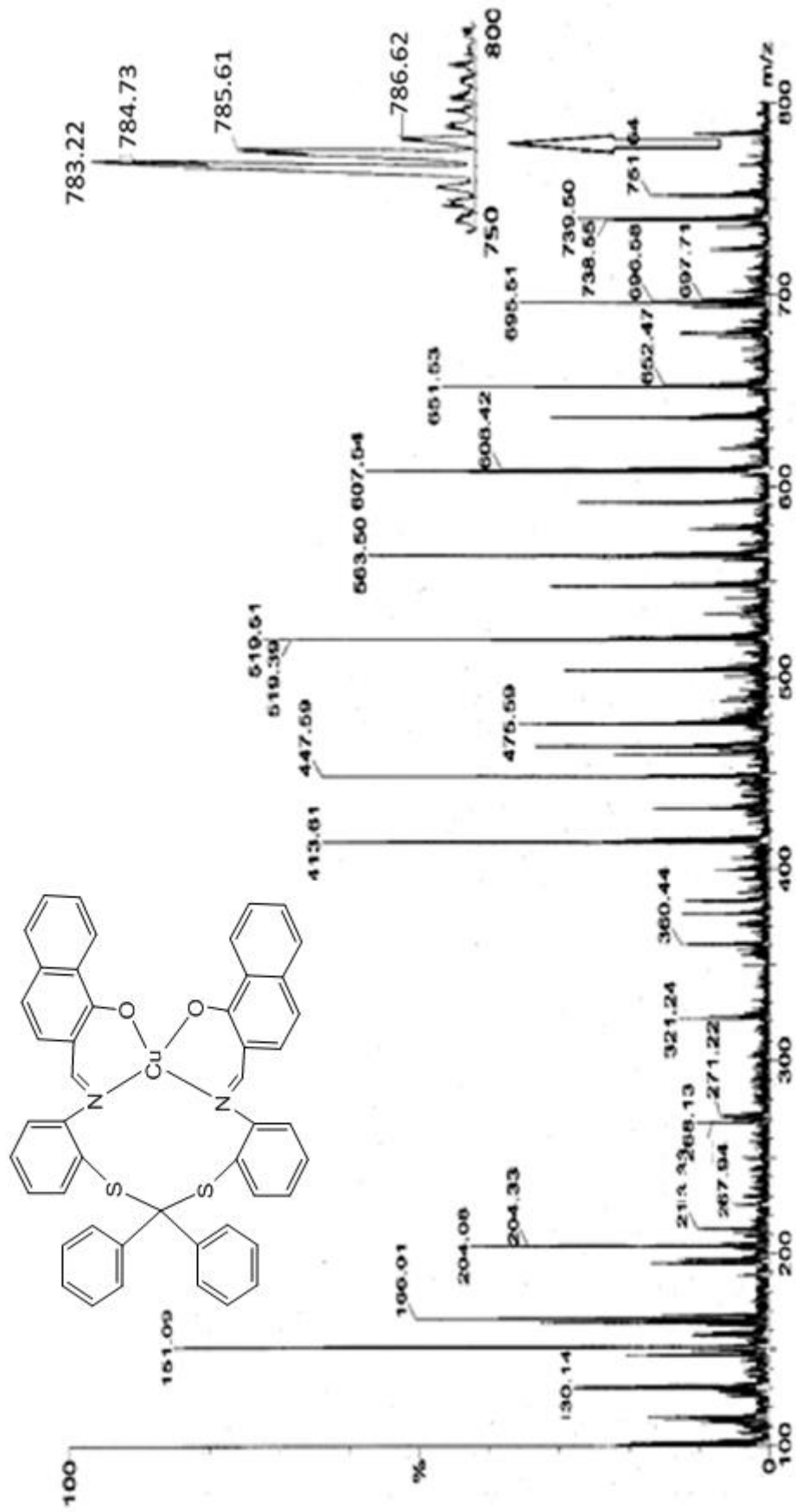


Ek Şekil 72. L₅ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu

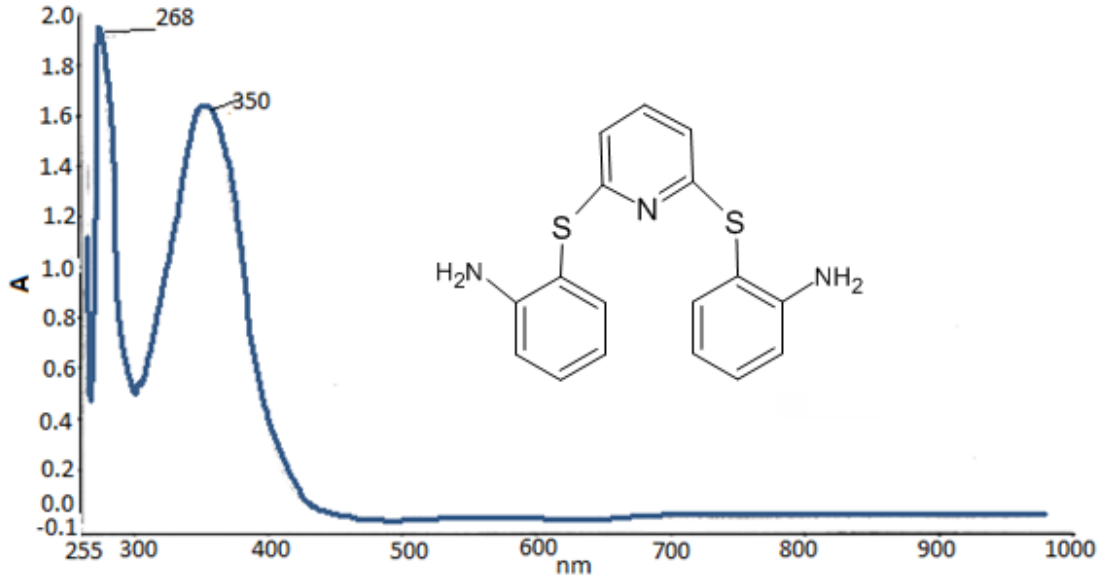


Ek Şekil 73. L₆ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu

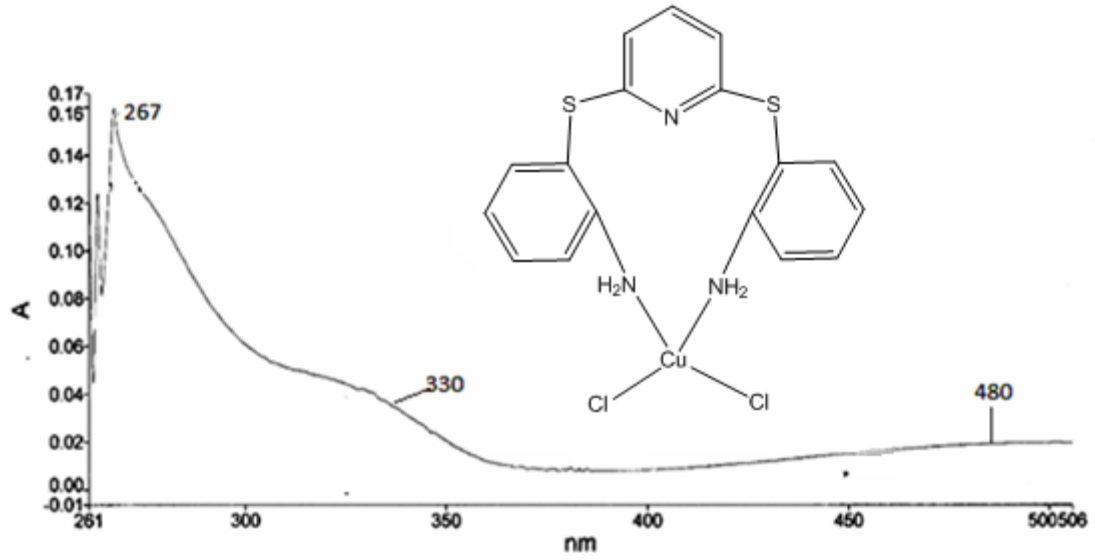
Ek Şekil 74. L₇ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu



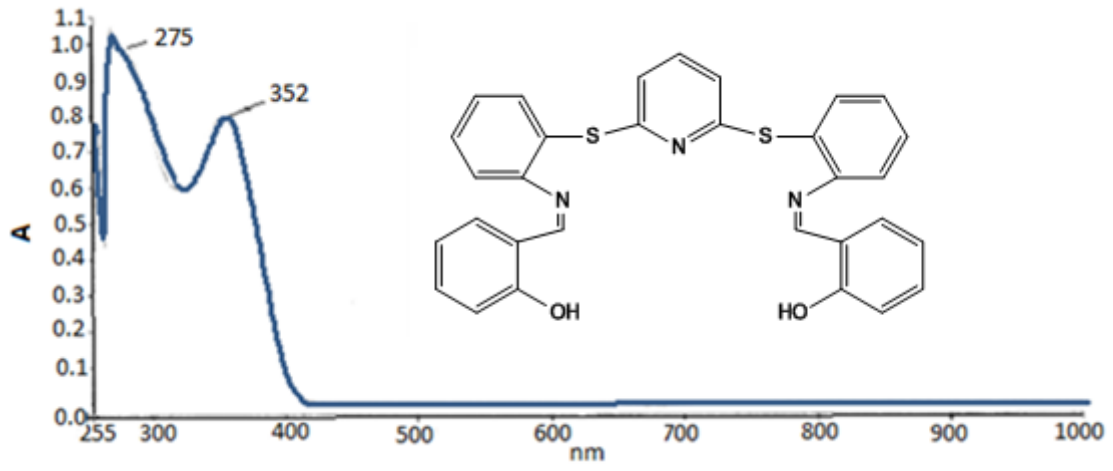
Ek Şekil 75. L₈ Ligandı Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu



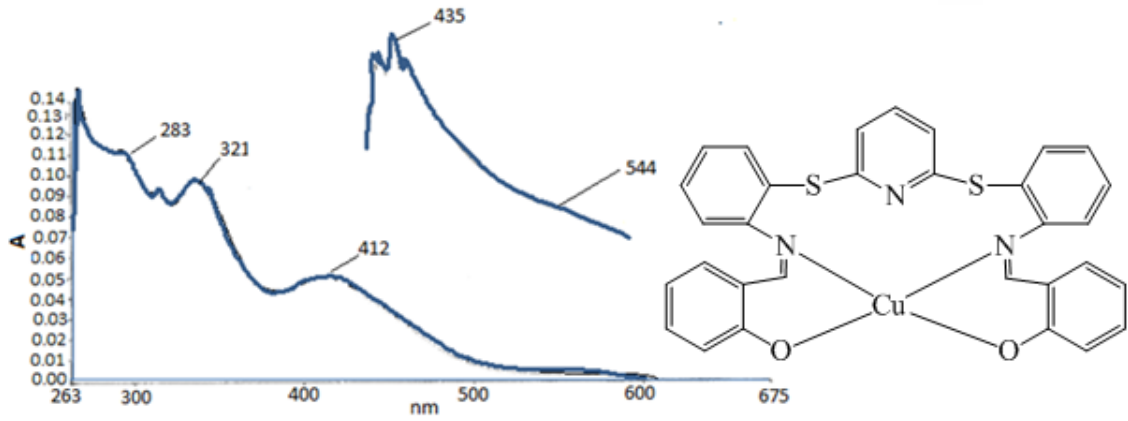
Ek Şekil 76. TEDA₁ bileşiğinin Uv-Vis spektrumu



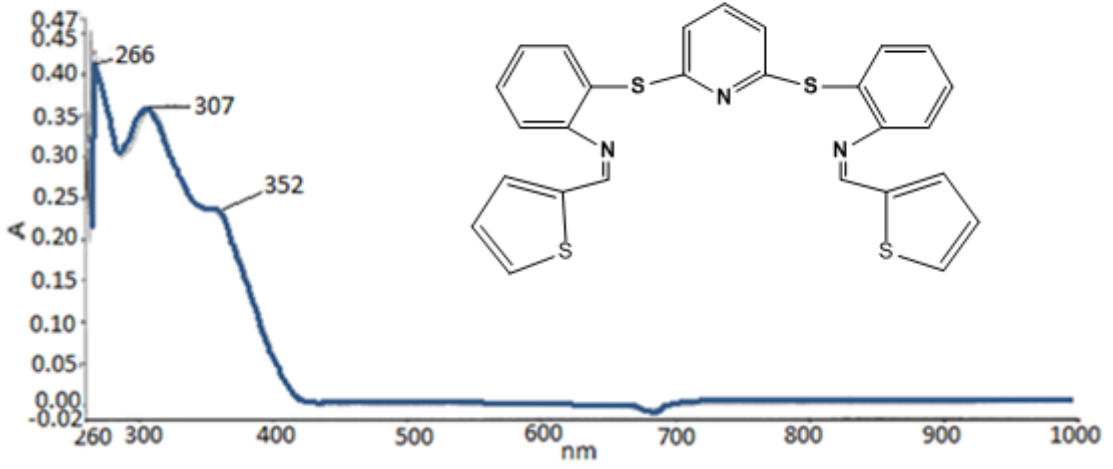
Ek Şekil 77. TEDA₁ bileşiğinin Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu



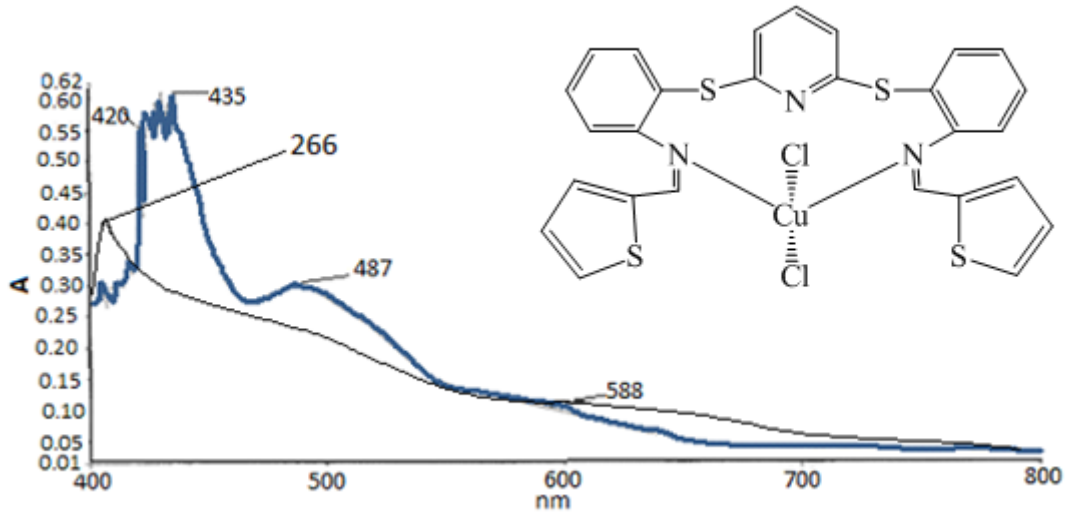
Ek Şekil 78. L₁ Ligandının Uv-Vis spektrumu



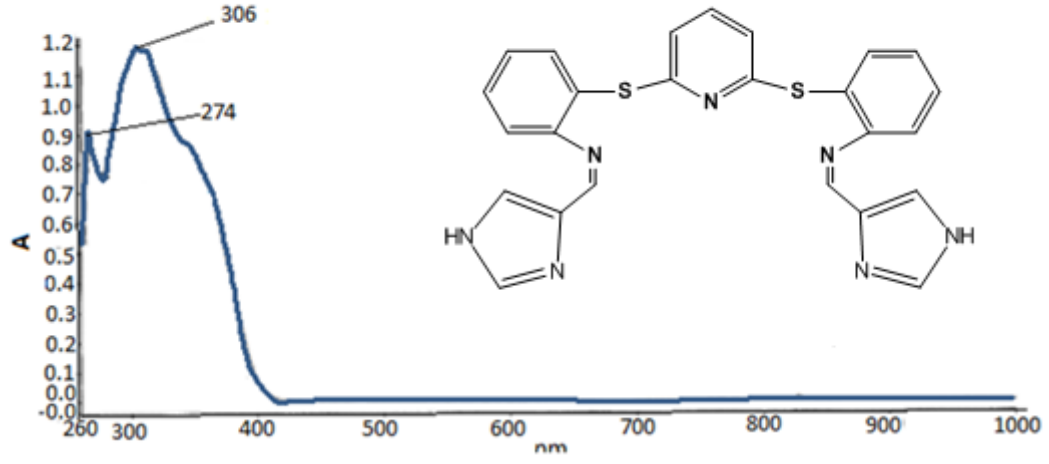
Ek Şekil 79. L₁ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu



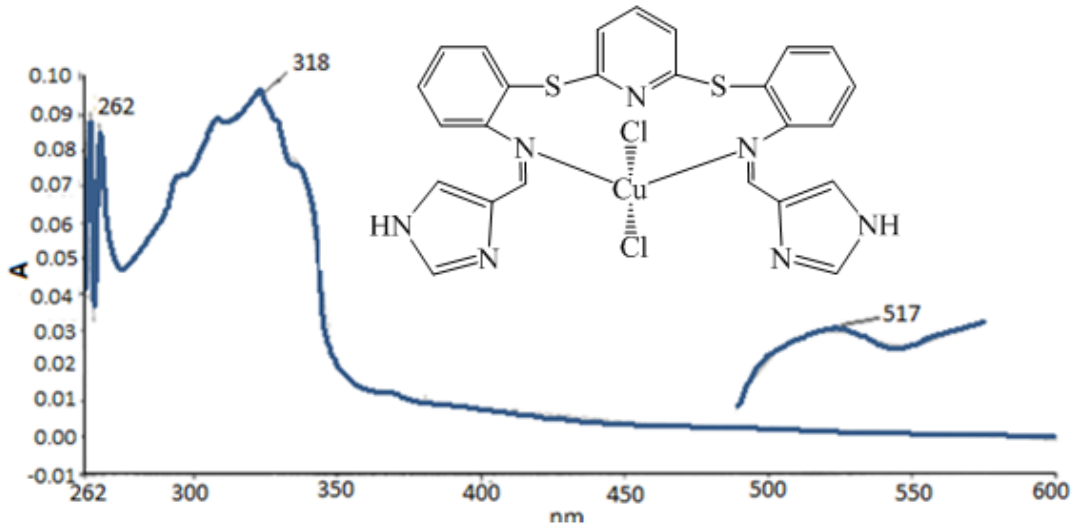
Ek Şekil 80. L₂ Ligandının Uv-Vis spektrumu



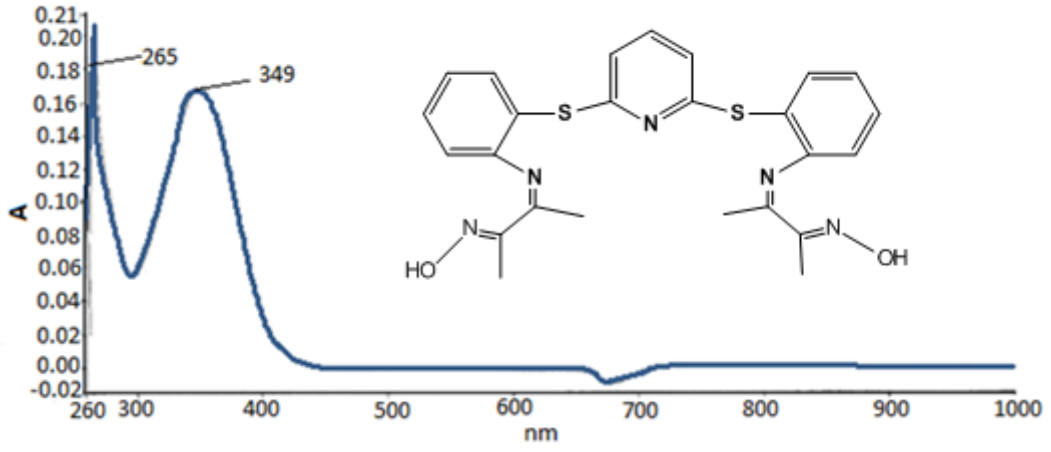
Ek Şekil 81. L₂ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu



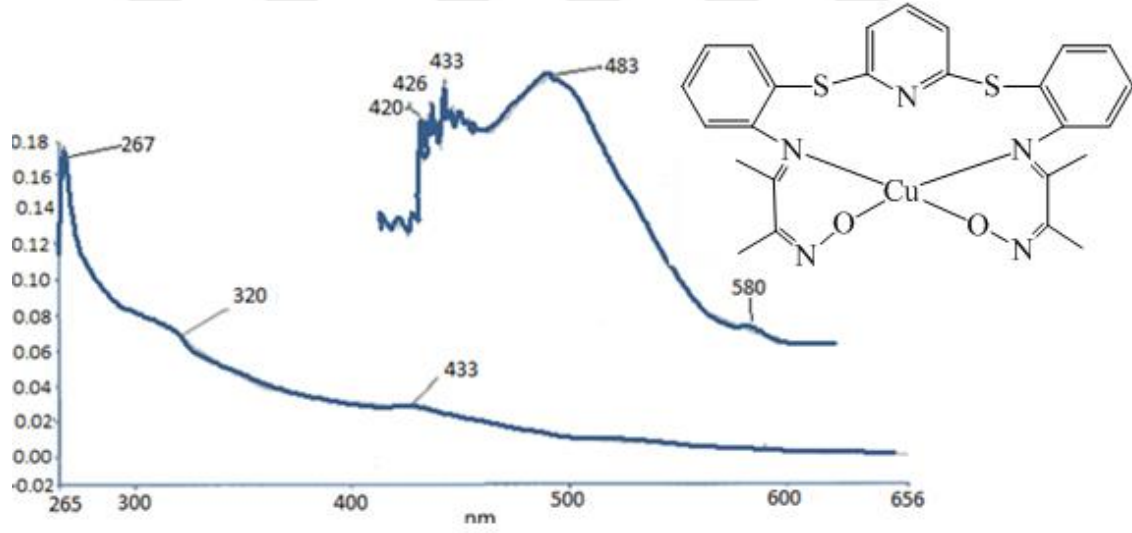
Ek Şekil 82. L₃ Ligandının Uv-Vis spektrumu



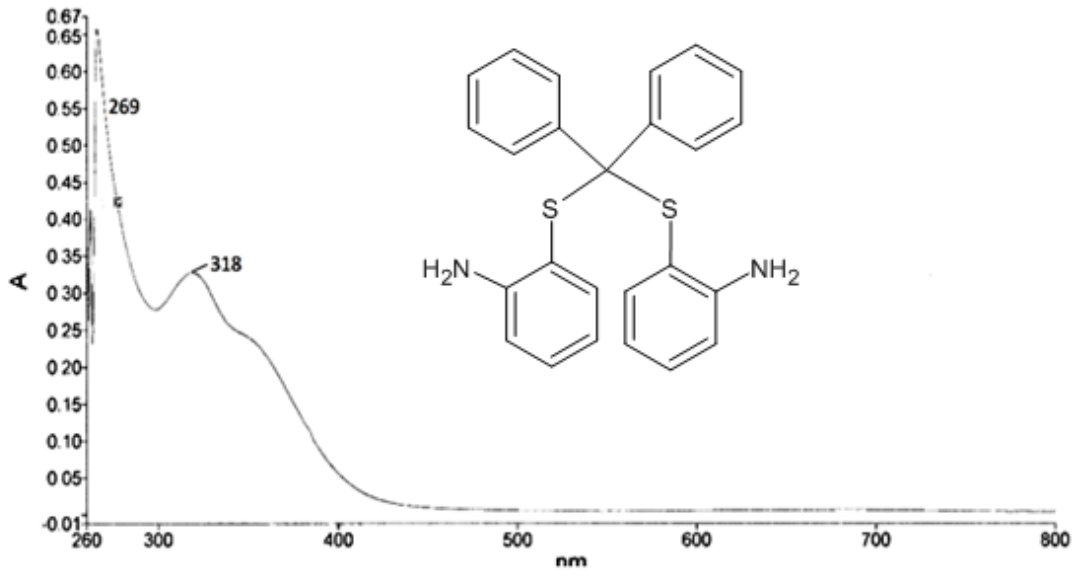
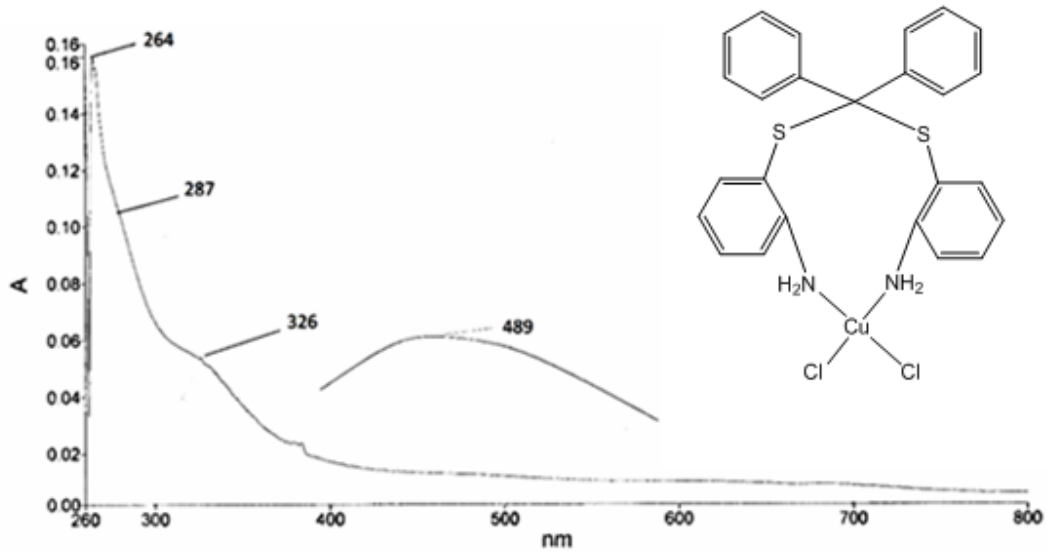
Ek Şekil 83. L₃ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu

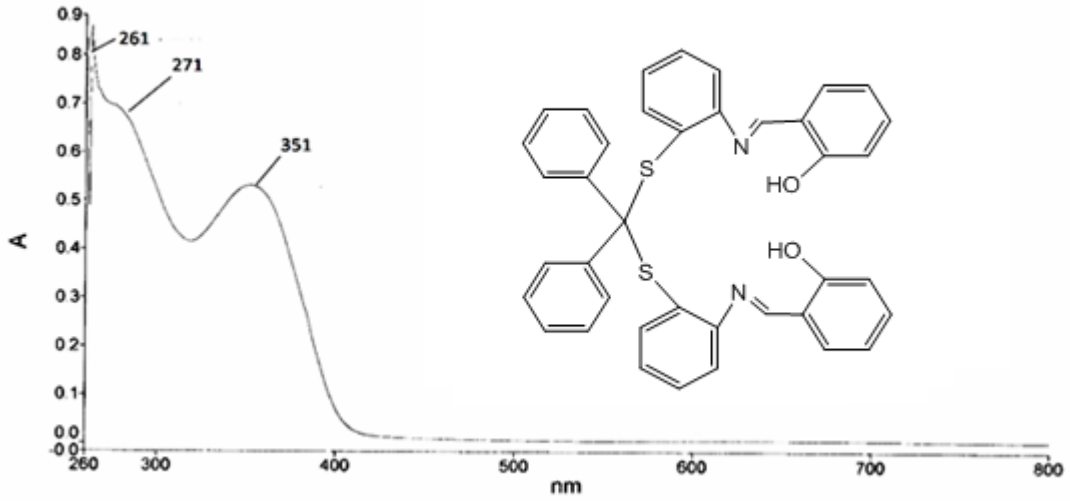


Ek Şekil 84. L₄ Ligandının Uv-Vis spektrumu

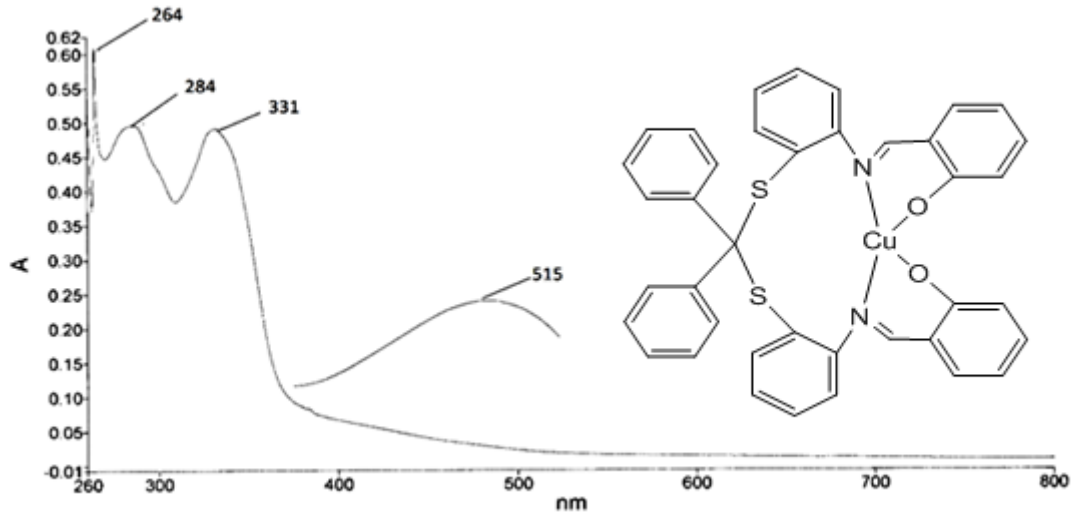


Ek Şekil 85. L₄ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu

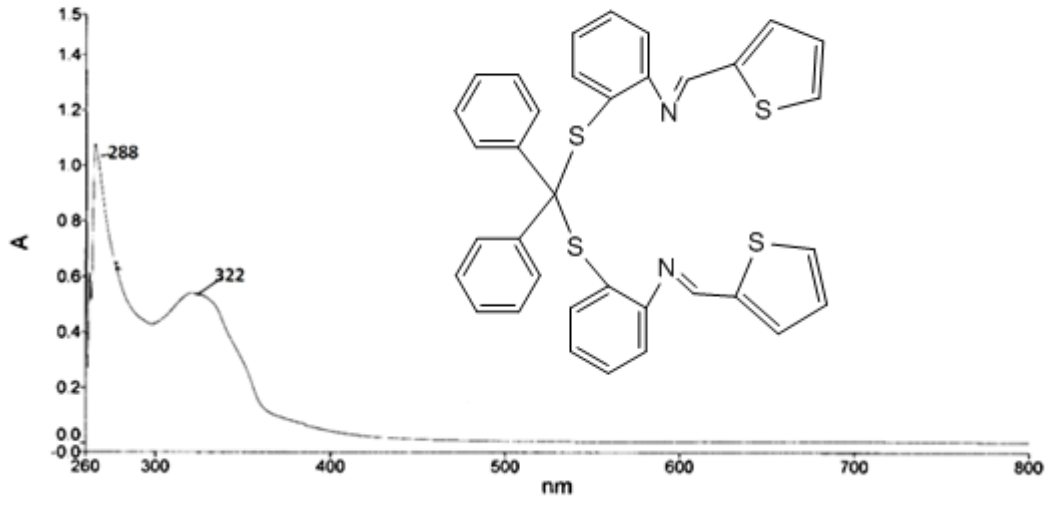
Ek Şekil 86. TEDA₂ bileşiğinin Uv-Vis spektrumuEk Şekil 87. TEDA₂ bileşiğinin Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu



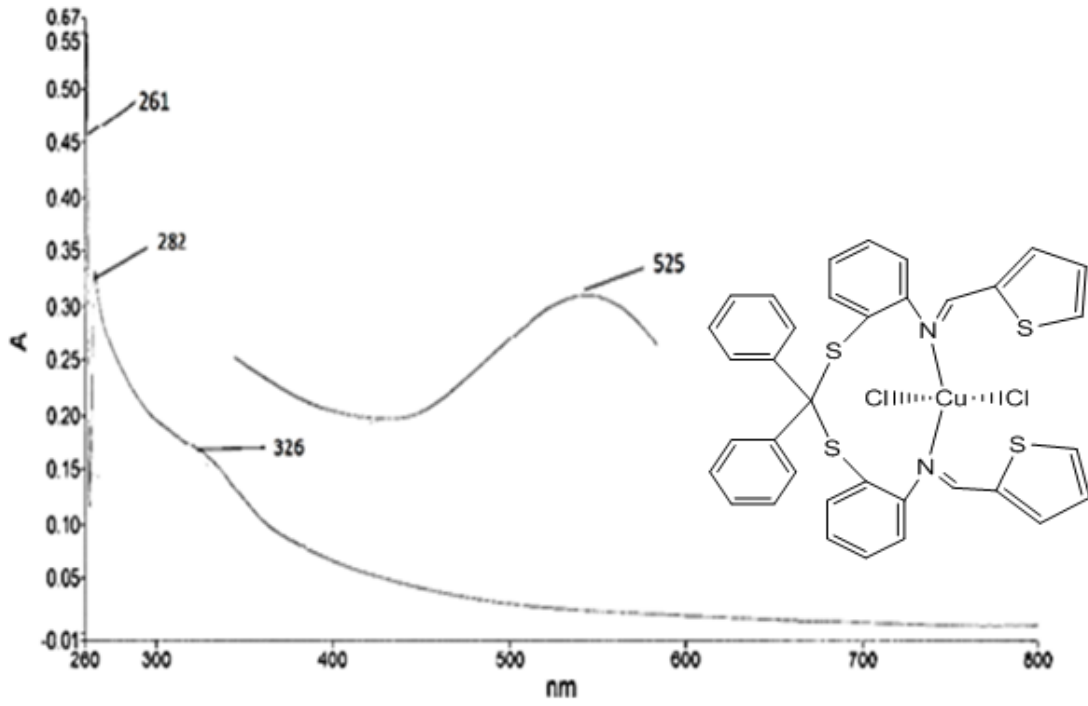
Ek Şekil 88. L₅ Ligandının Uv-Vis spektrumu



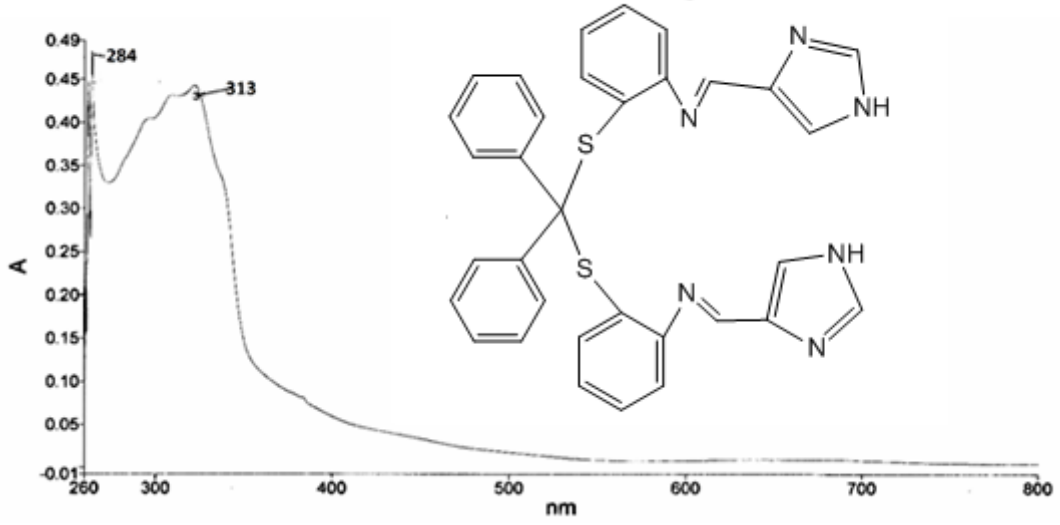
Ek Şekil 89. L₅ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu



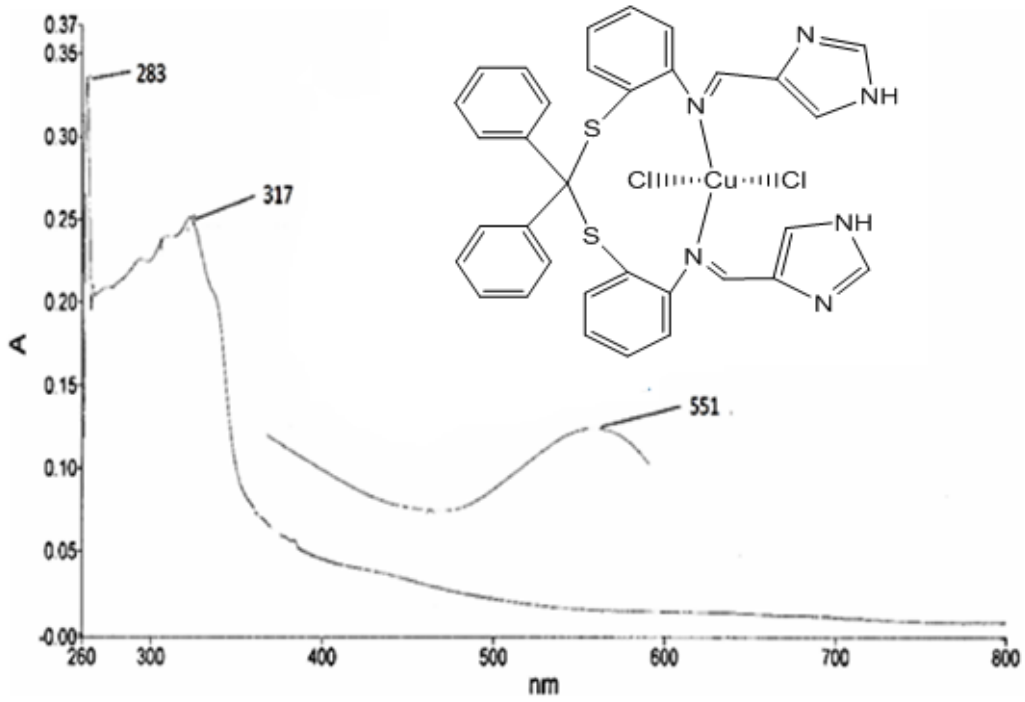
Ek Şekil 90. L₆ Ligandının Uv-Vis spektrumu



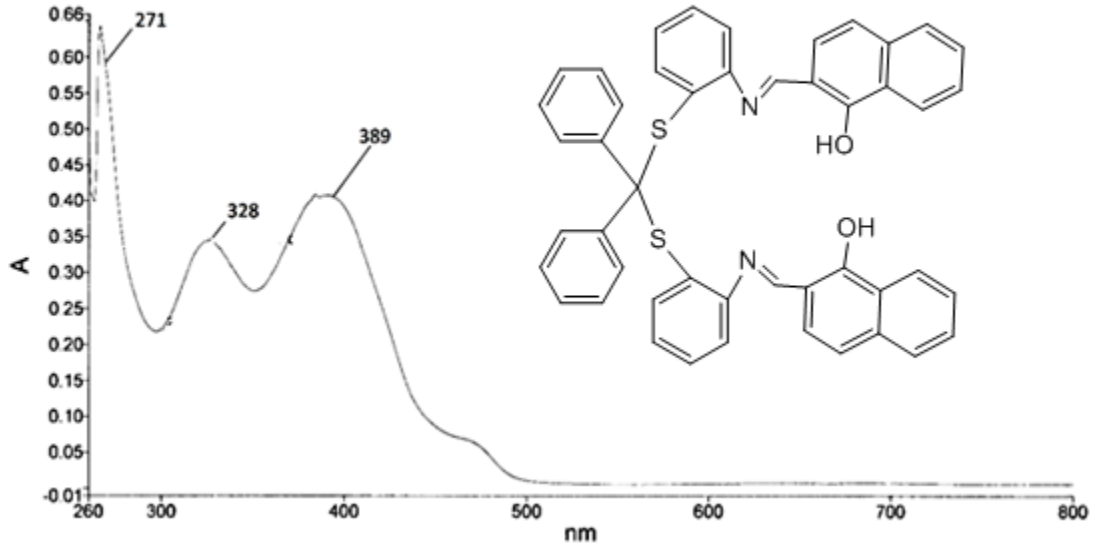
Ek Şekil 91. L₆ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu



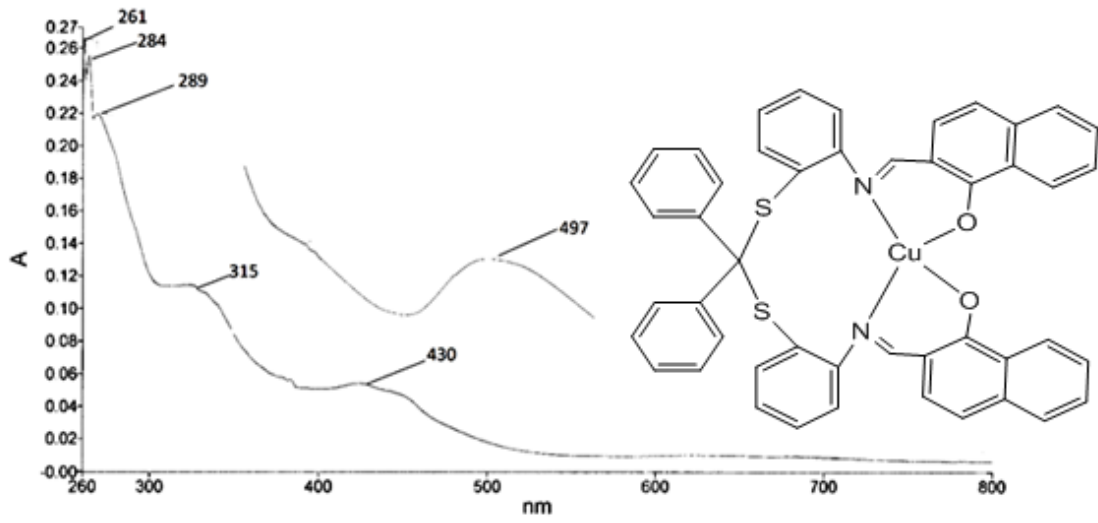
Ek Şekil 92. L₇ Ligandının Uv-Vis spektrumu



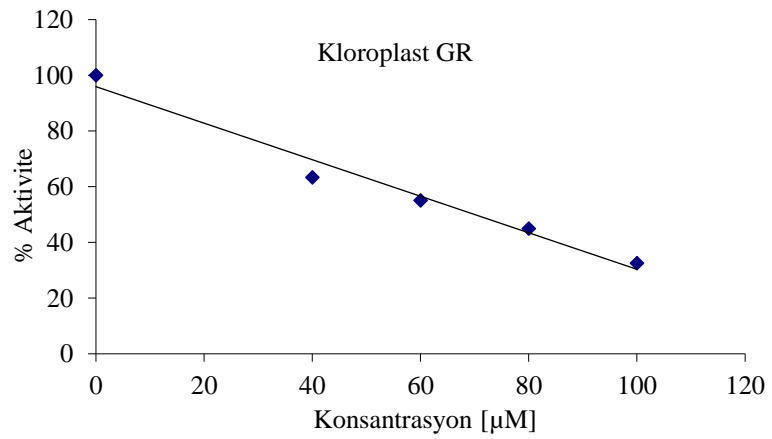
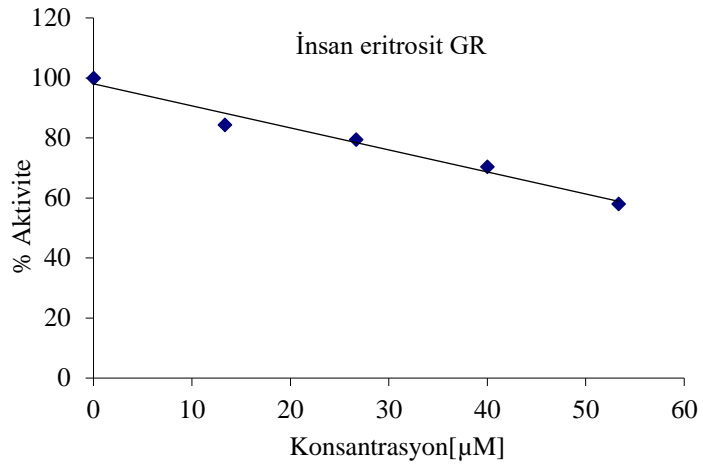
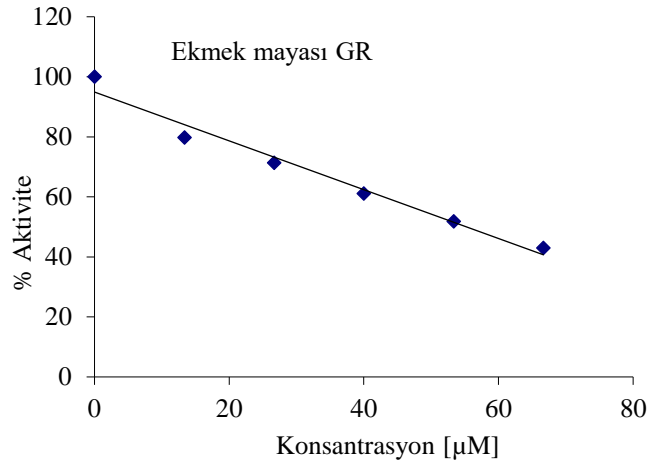
Ek Şekil 93. L₇ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu



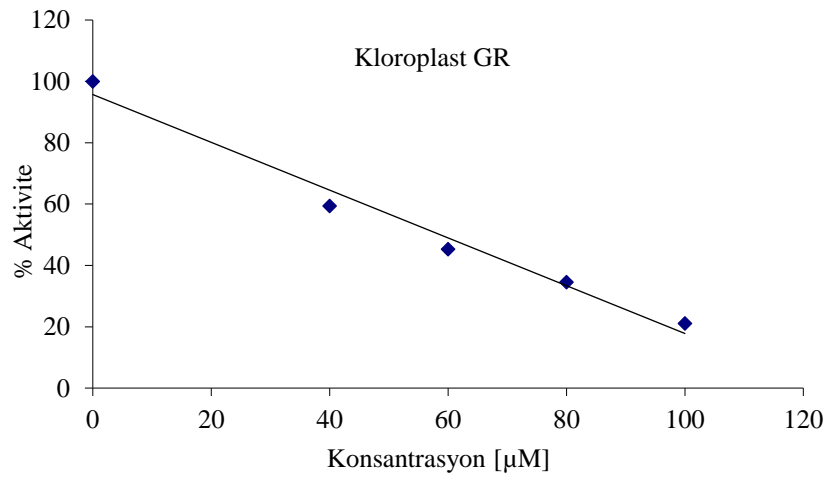
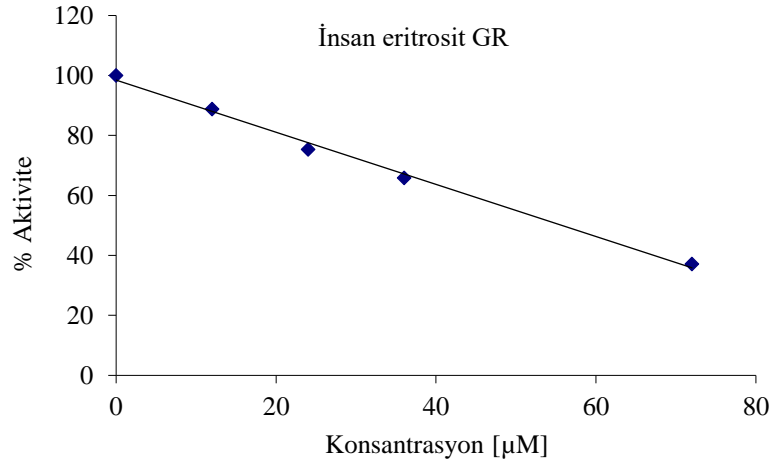
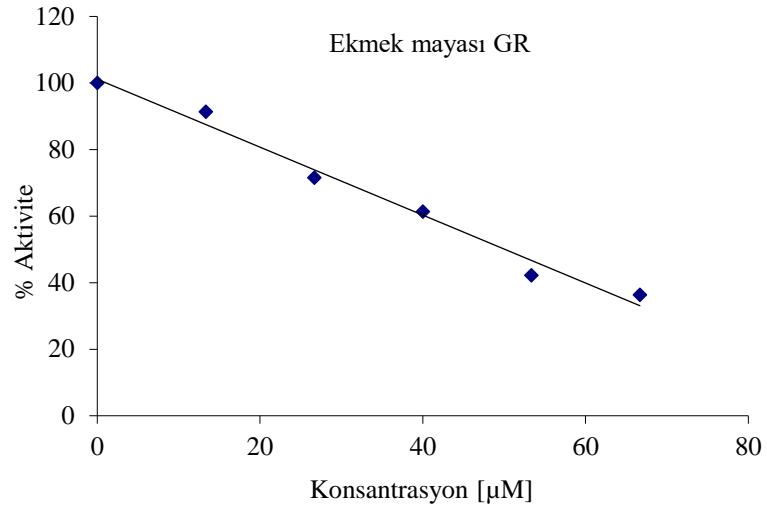
Ek Şekil 94. L₈ Ligandının Uv-Vis spektrumu



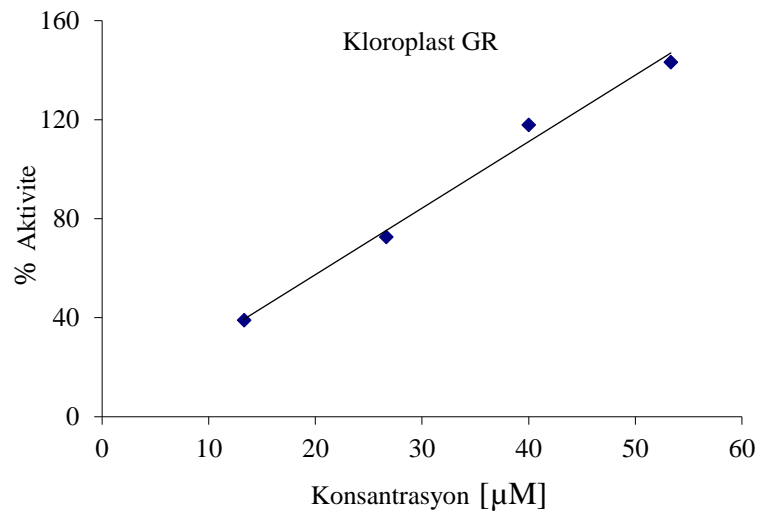
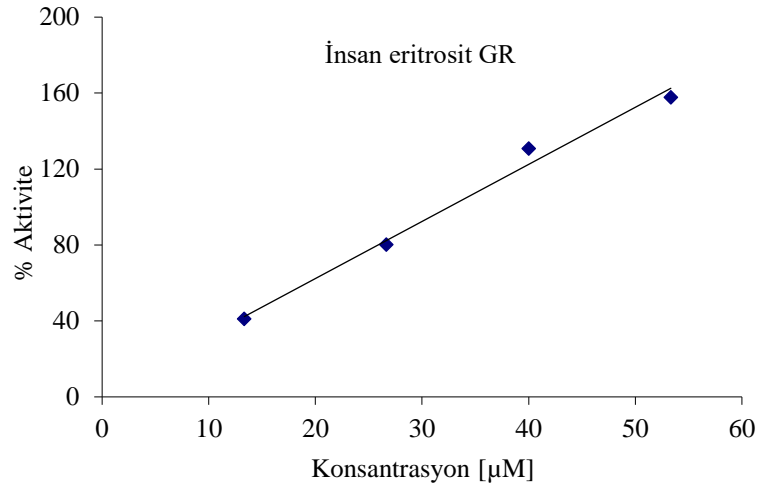
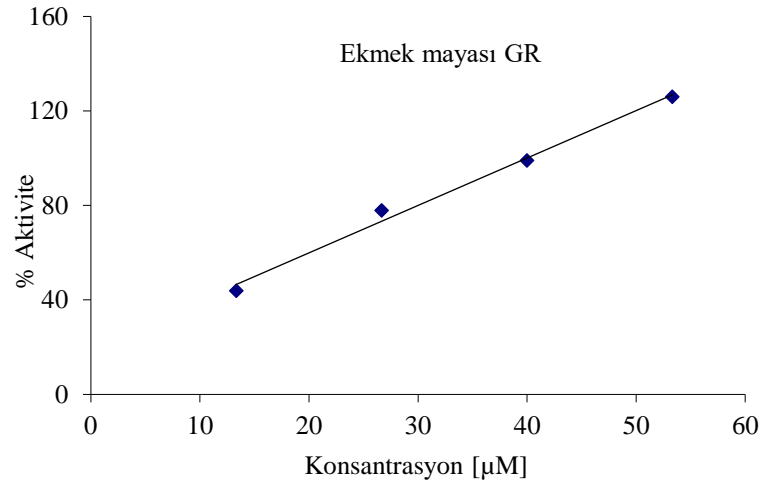
Ek Şekil 95. L₈ Ligandının Cu(II) kompleksinin Uv-Vis spektrumu



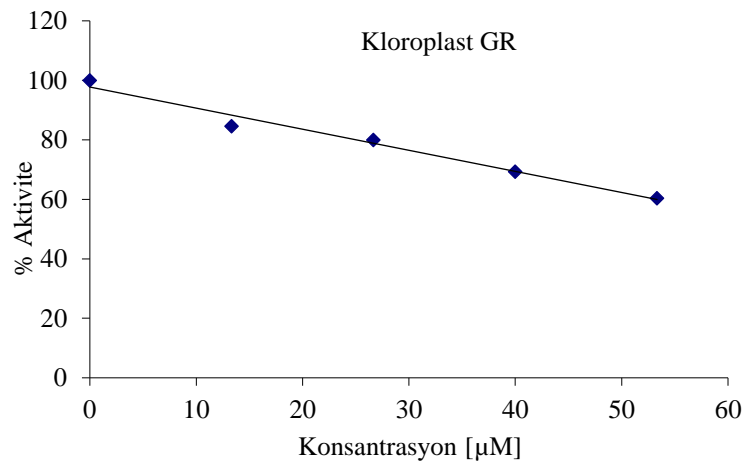
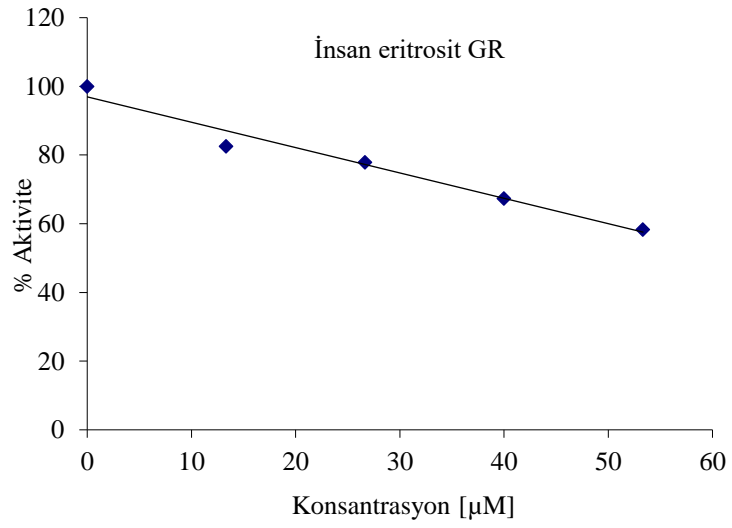
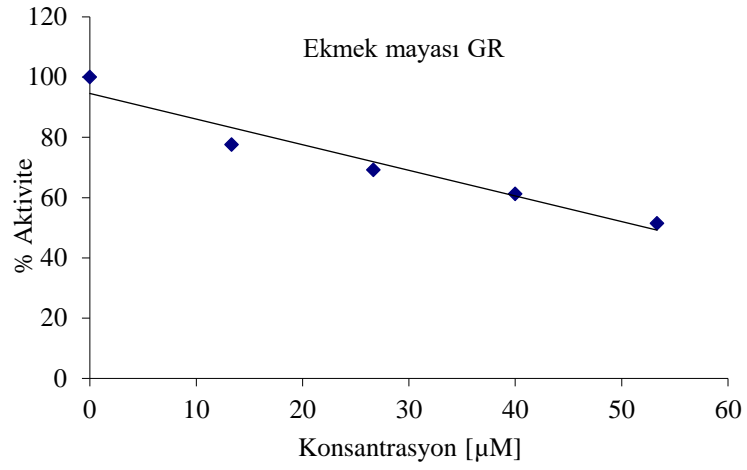
Ek Şekil 96. L_1 Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri



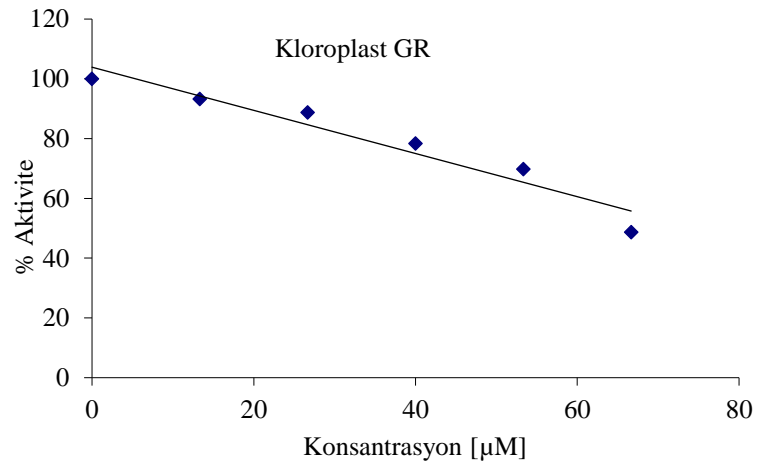
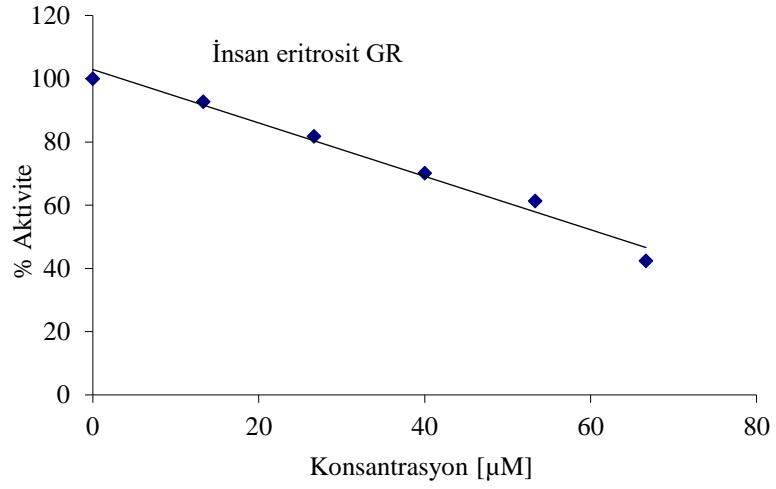
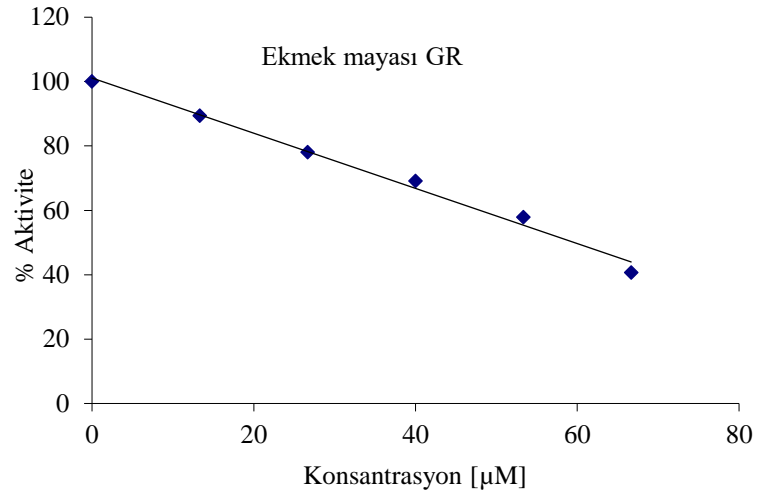
Ek Şekil 97. L₂ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri



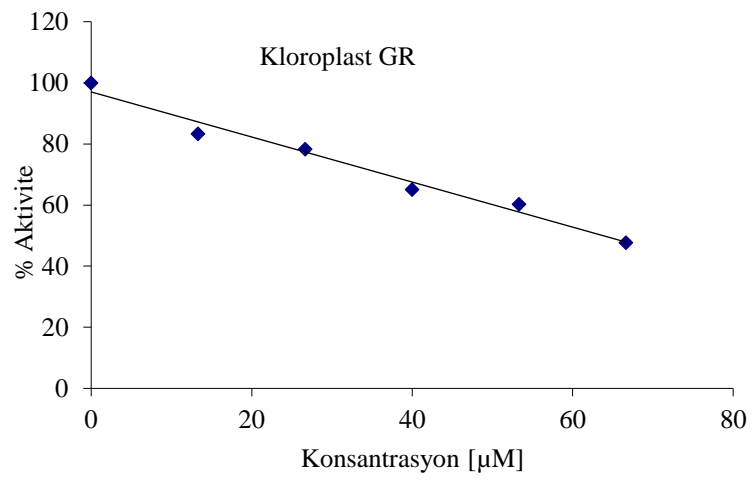
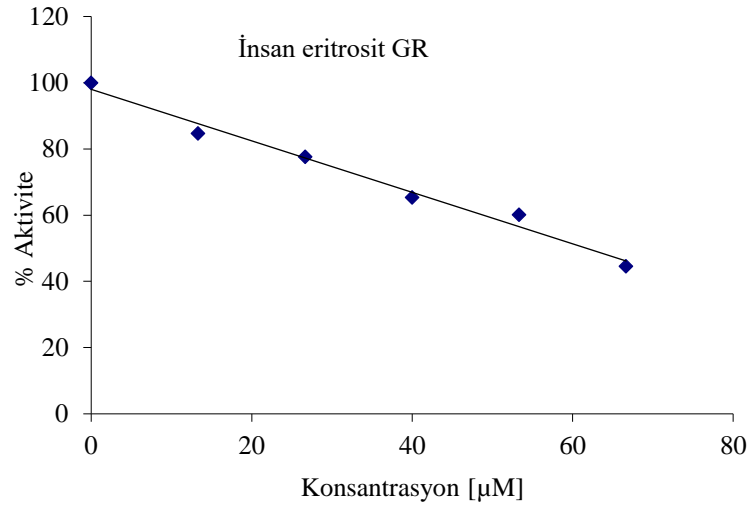
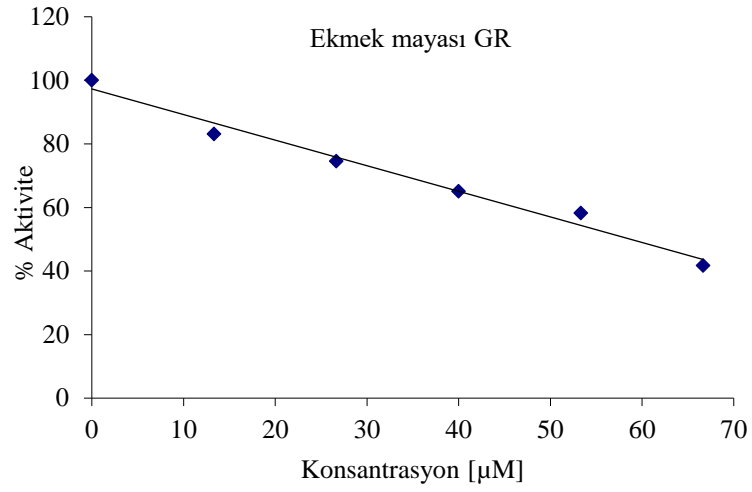
Ek Şekil 98. L₃ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri



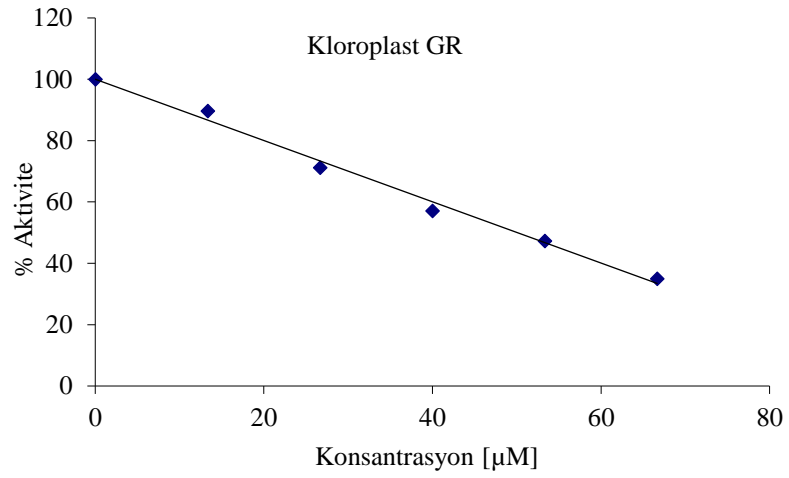
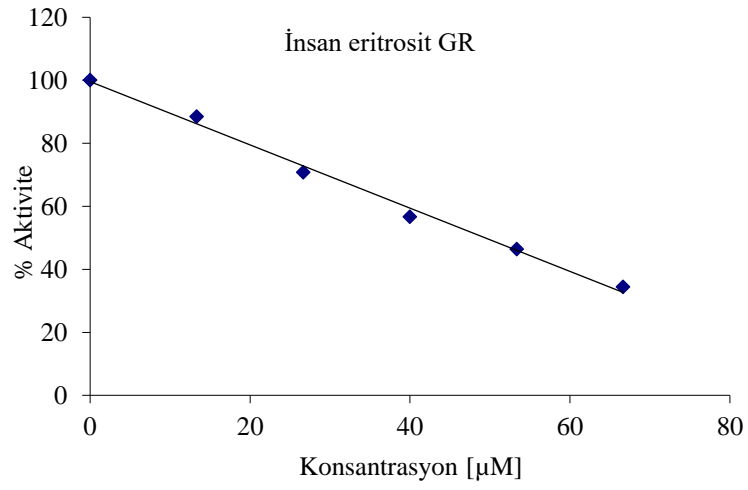
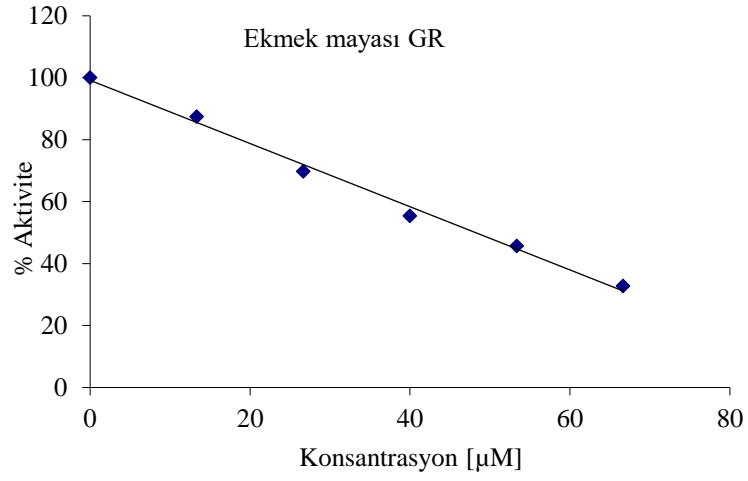
Ek Şekil 99. L₄ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri



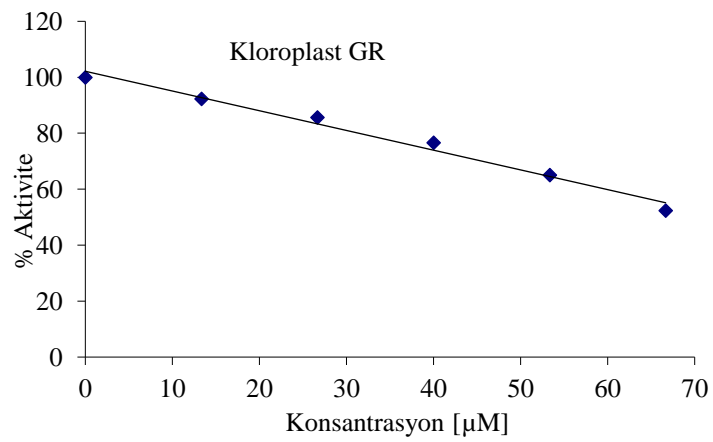
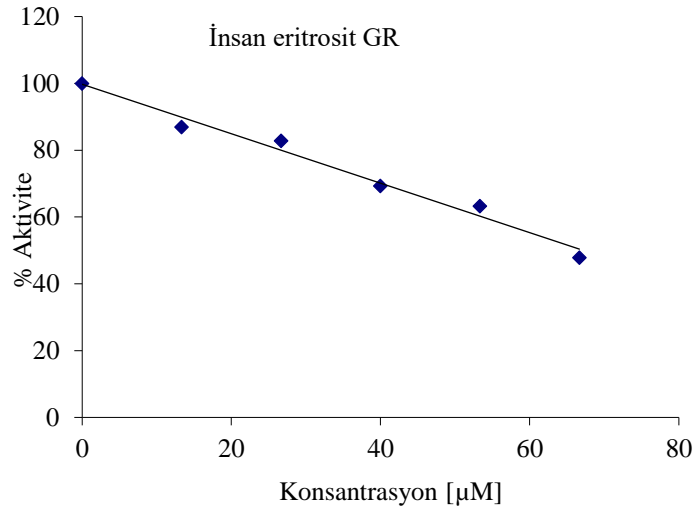
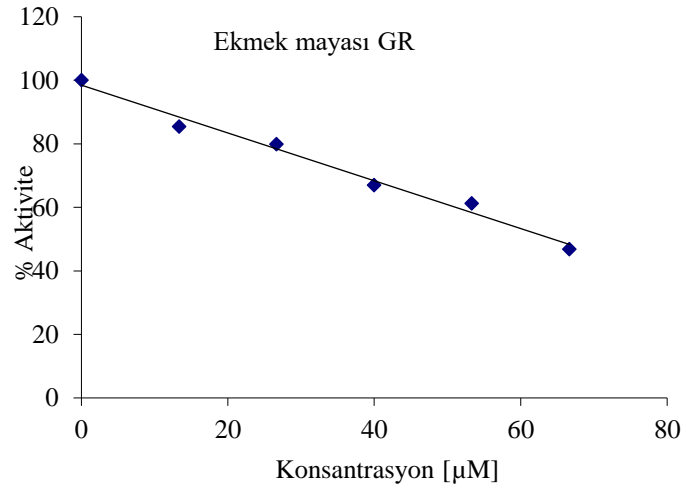
Ek Şekil 100. L₅ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri



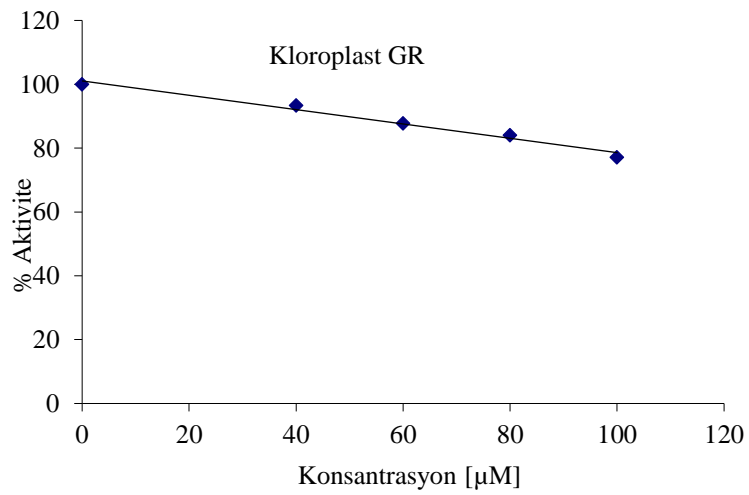
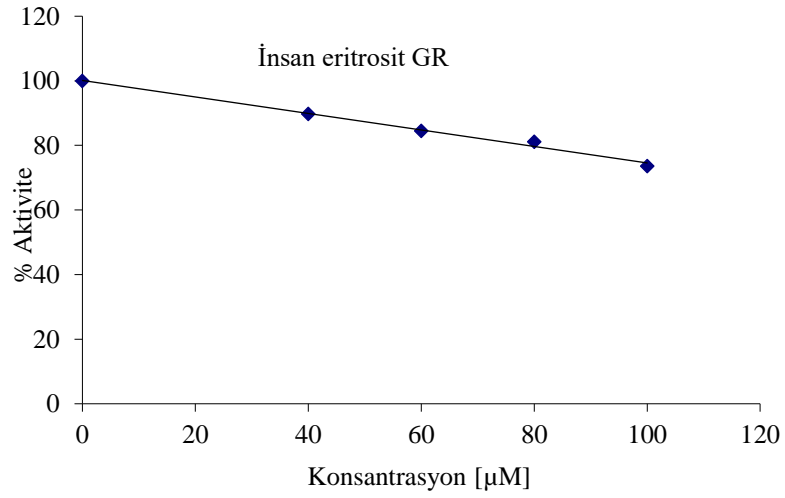
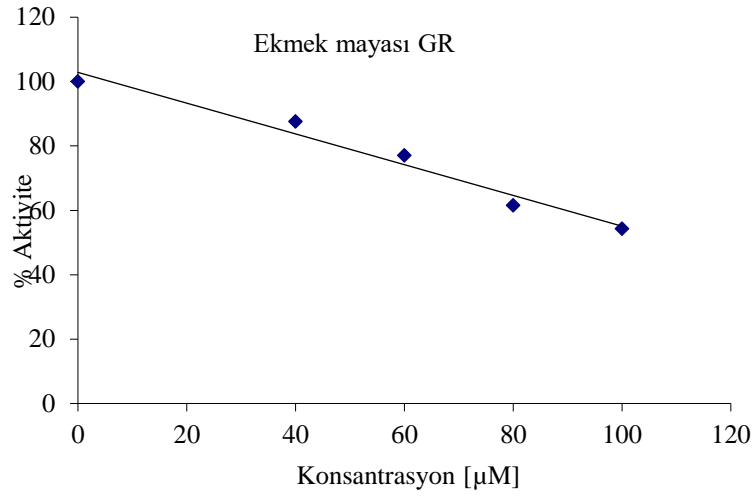
Ek Şekil 101. L₆ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri



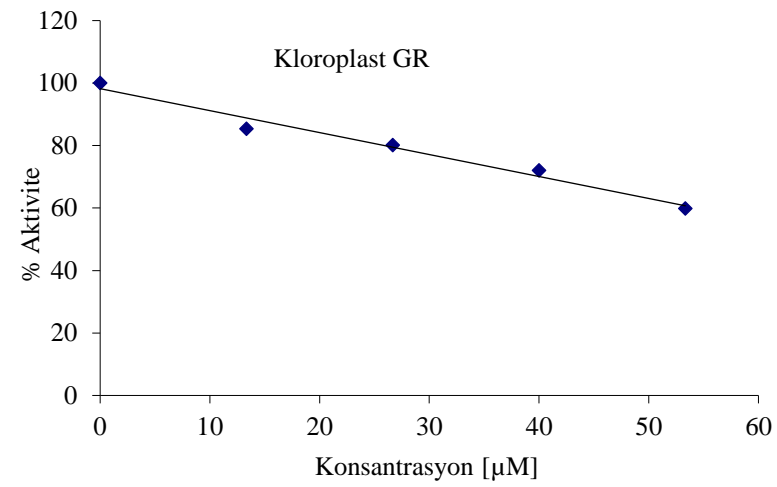
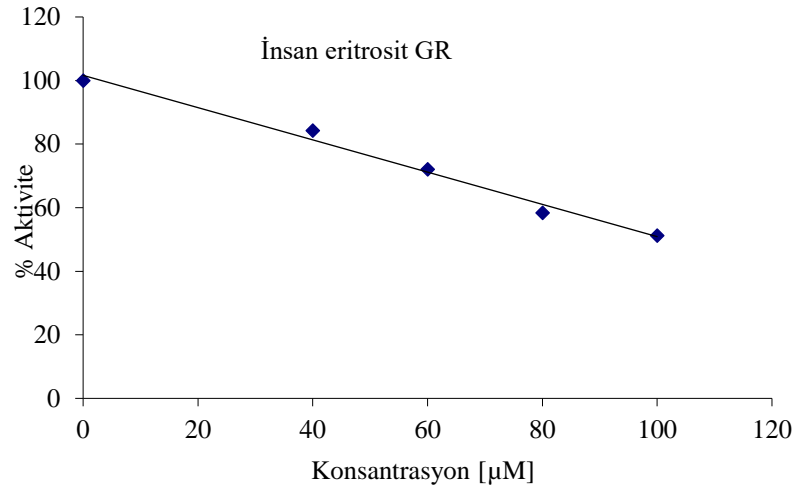
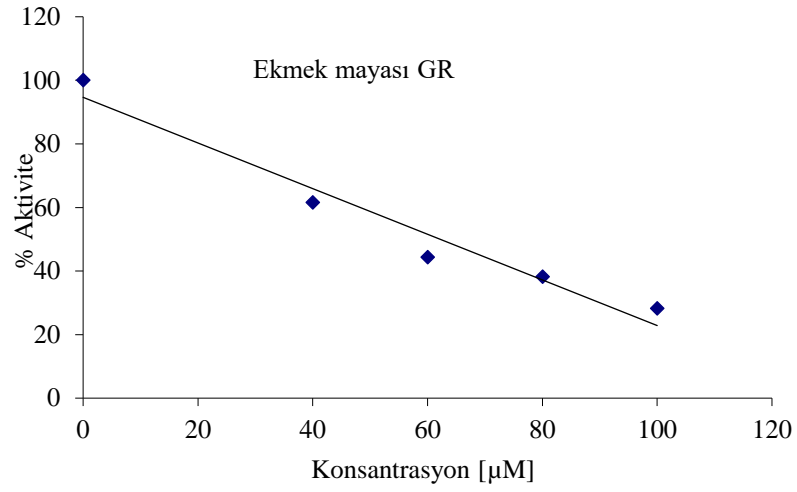
Ek Şekil 102. L₇ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri



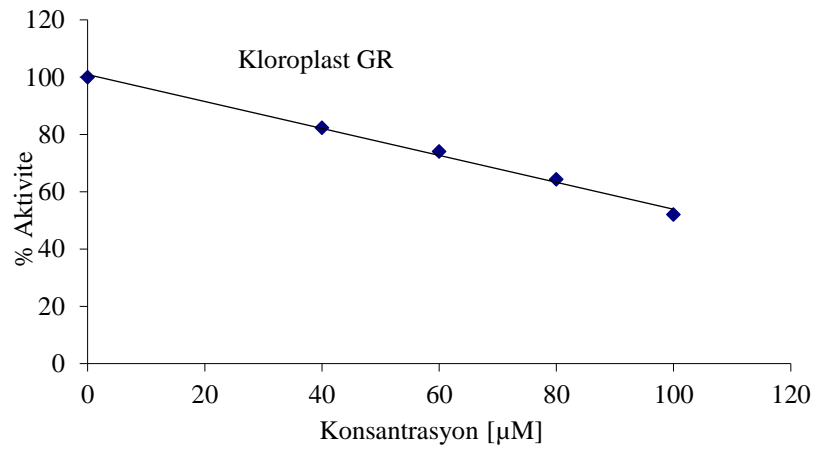
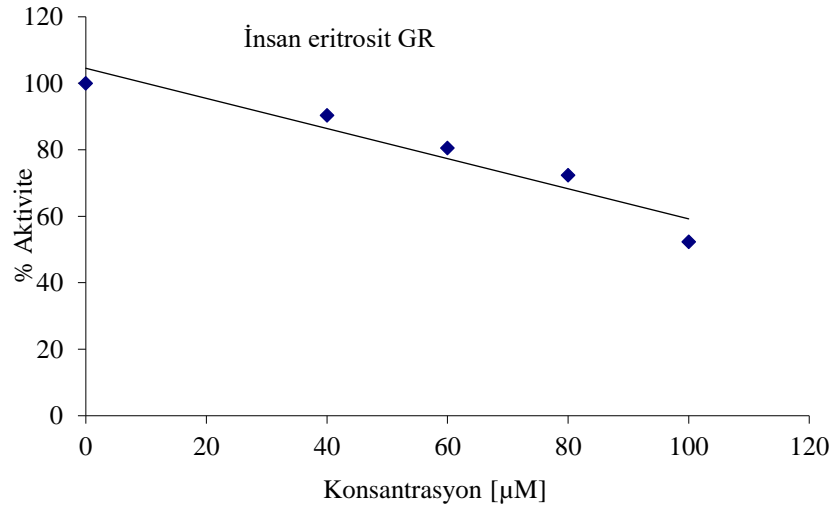
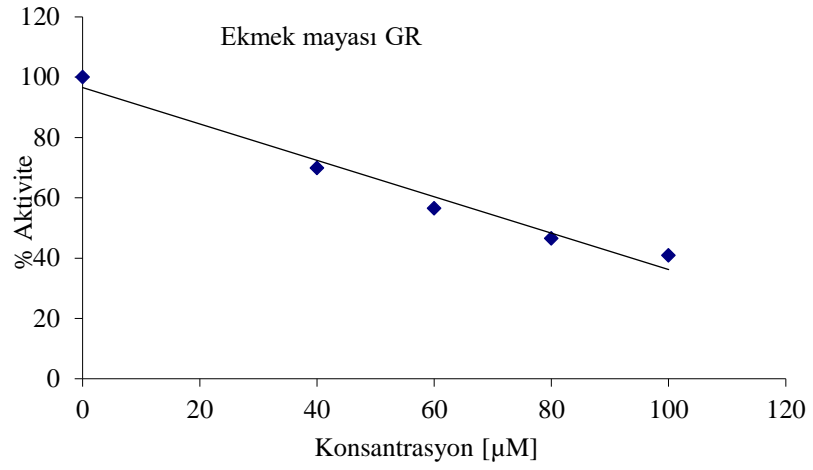
Ek Şekil 103. L₈ Ligandının % aktivite-konsantrasyon grafikleri



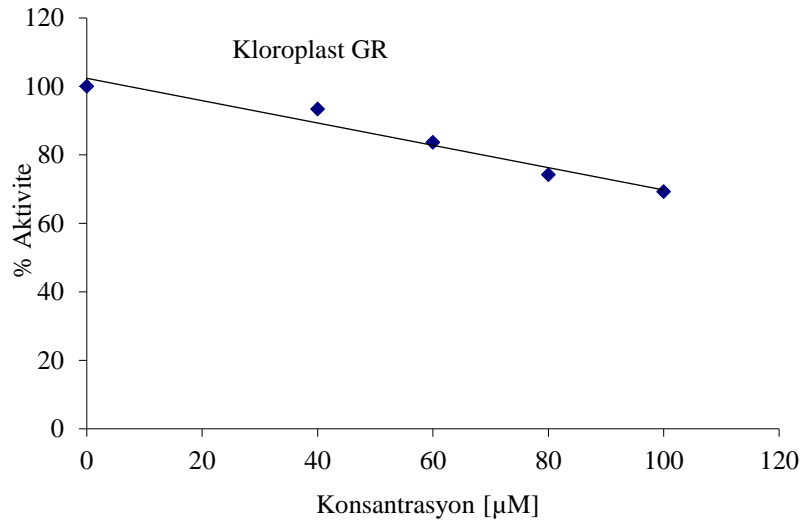
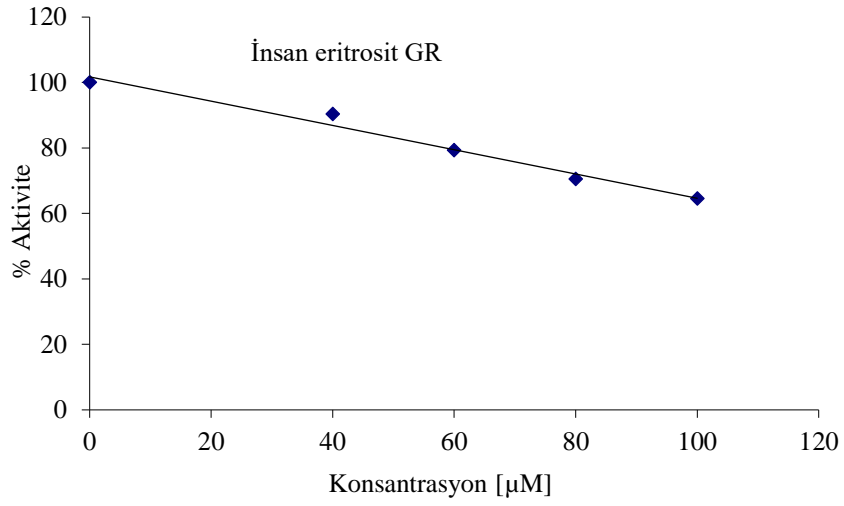
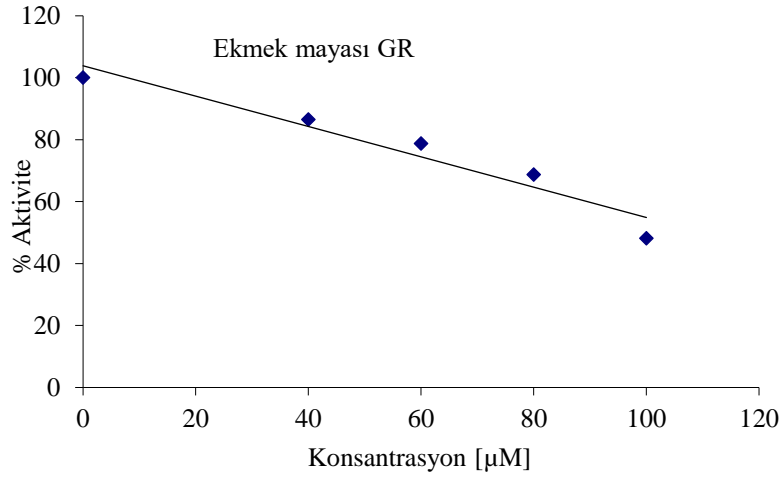
Ek Şekil 104. CuL_1 Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri



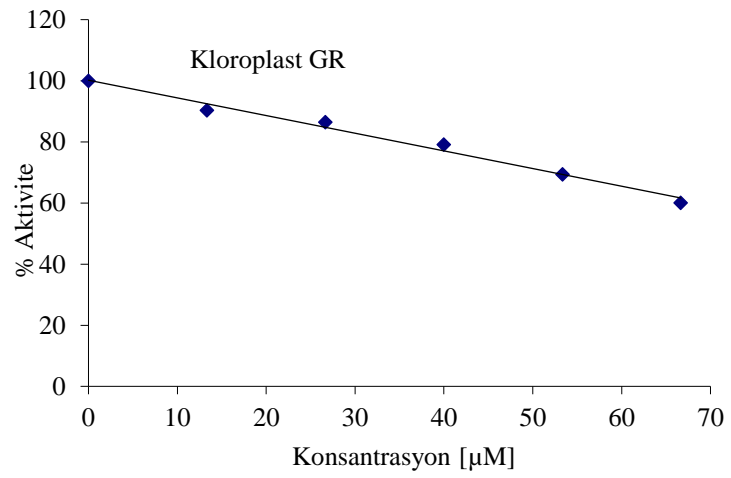
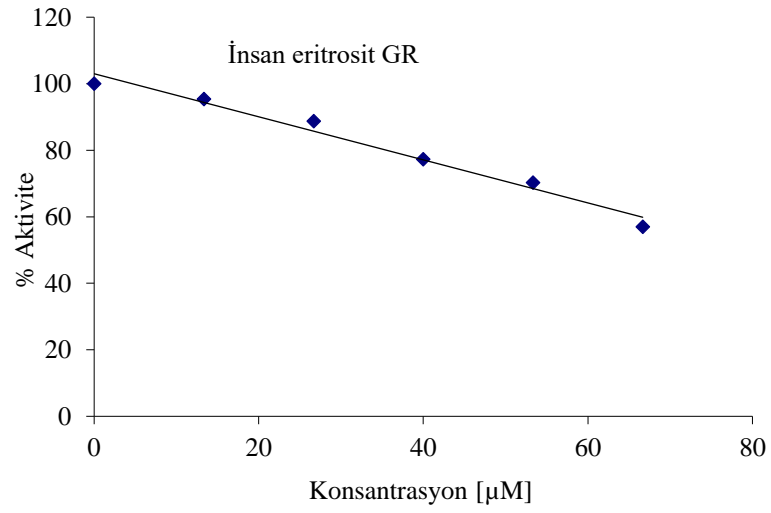
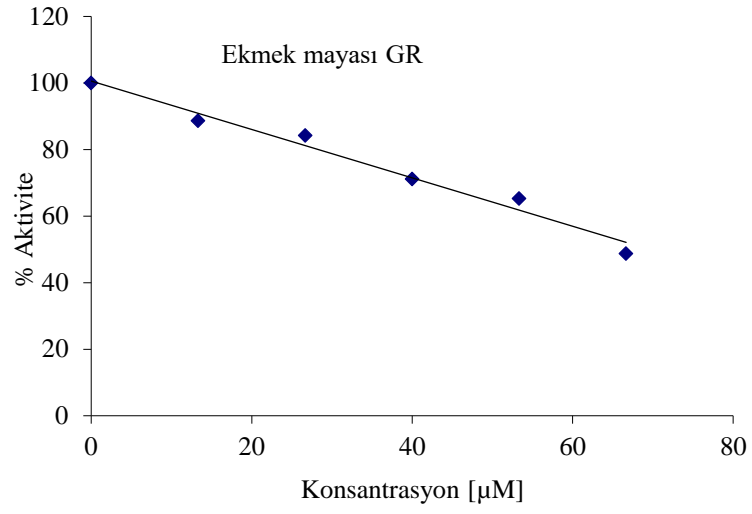
Ek Şekil 105. CuL_2 Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri



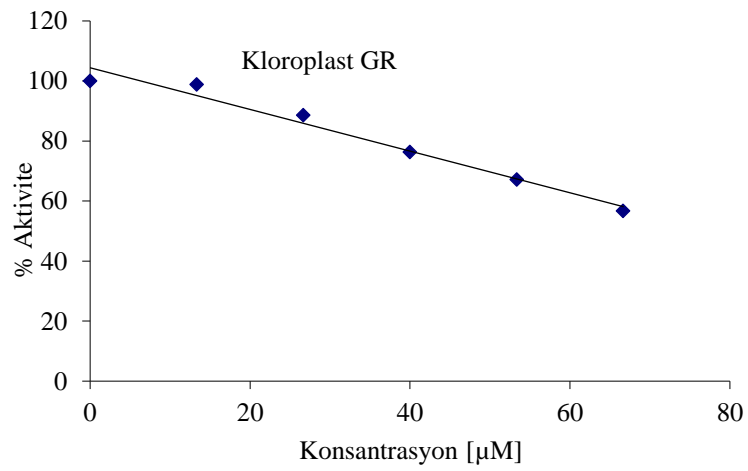
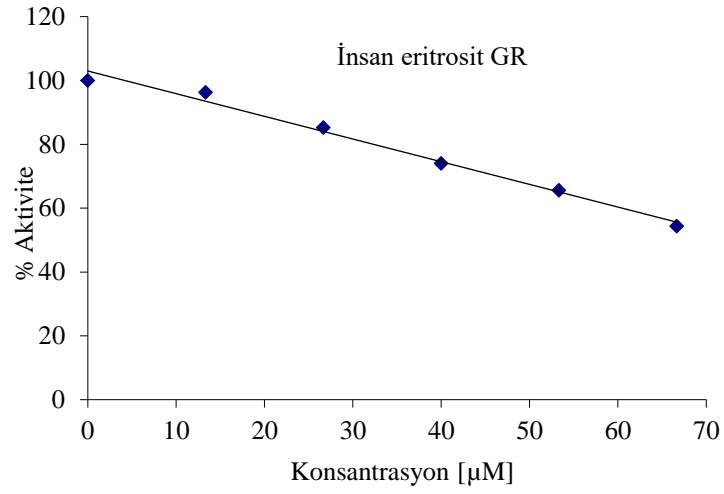
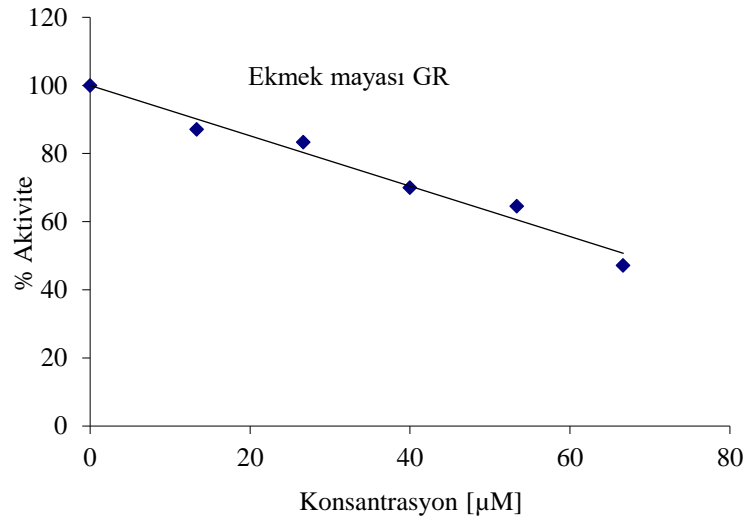
Ek Şekil 106. CuL_3 Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri



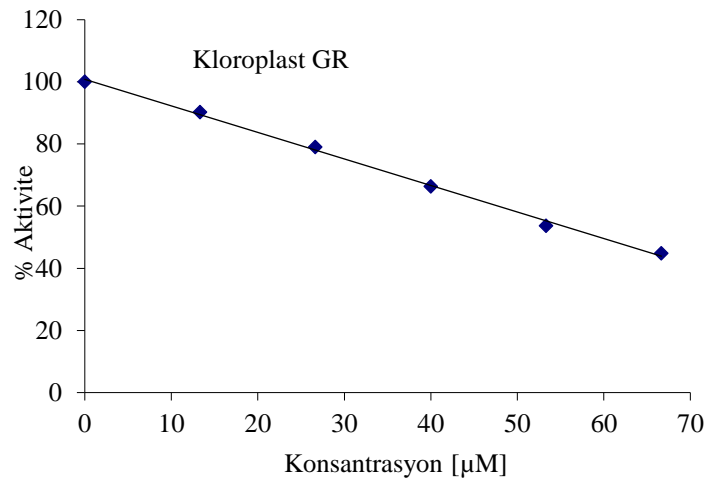
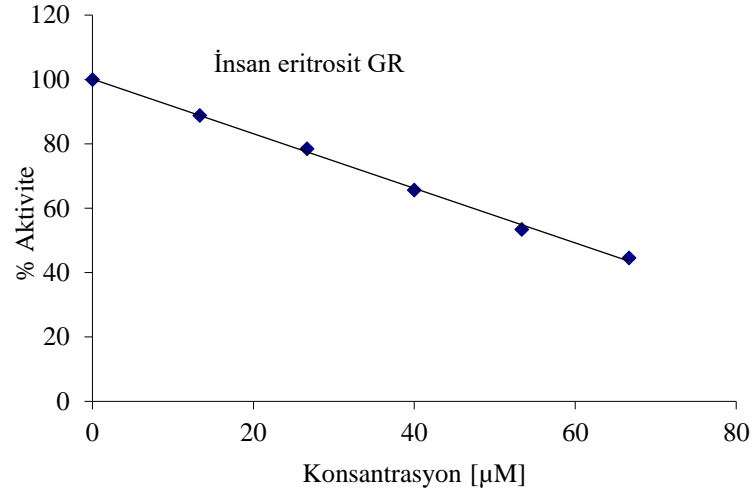
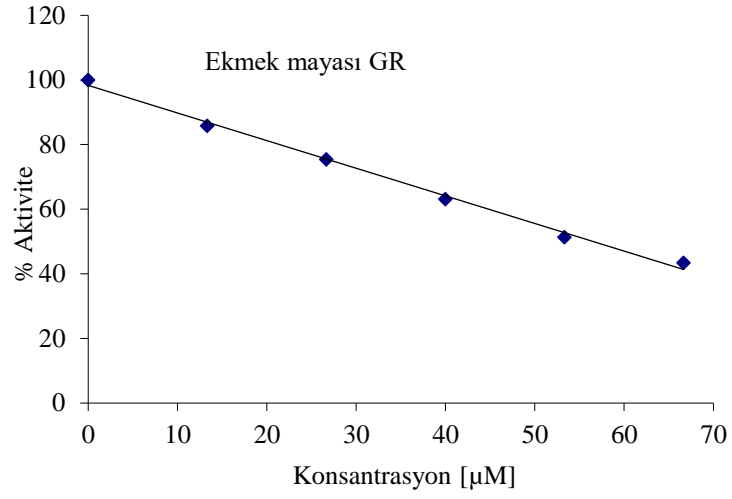
Ek Şekil 107. CuL_4 Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri



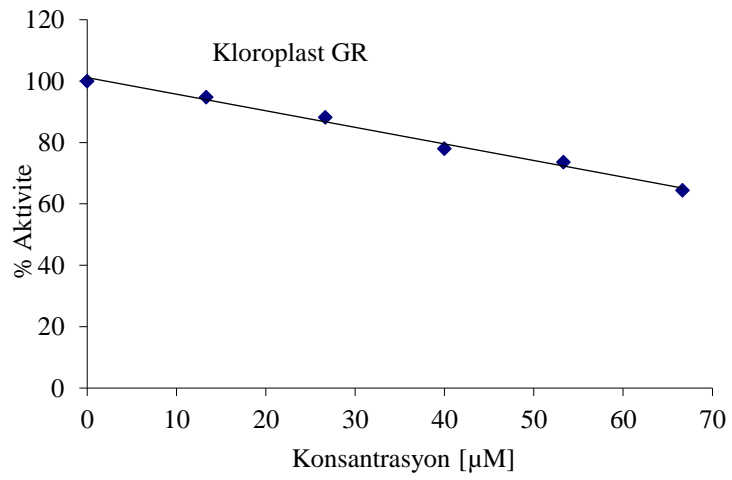
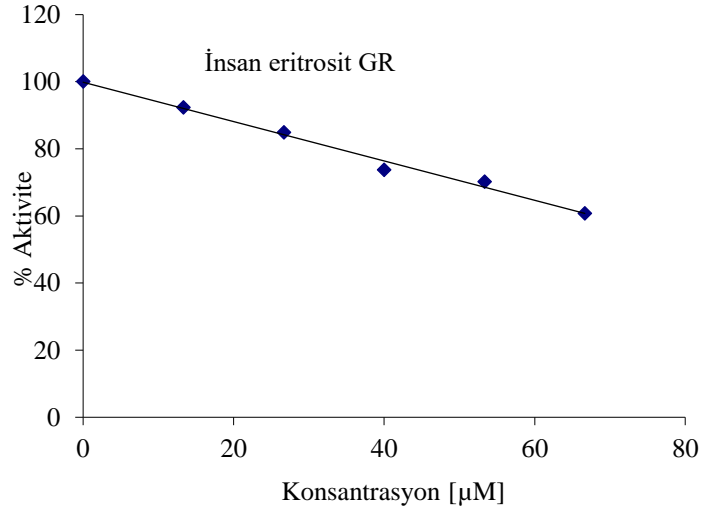
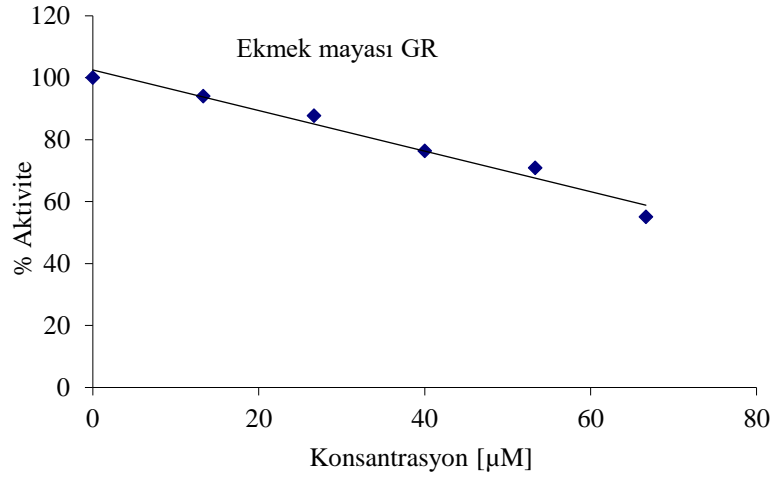
Ek Şekil 108. CuL_5 Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri



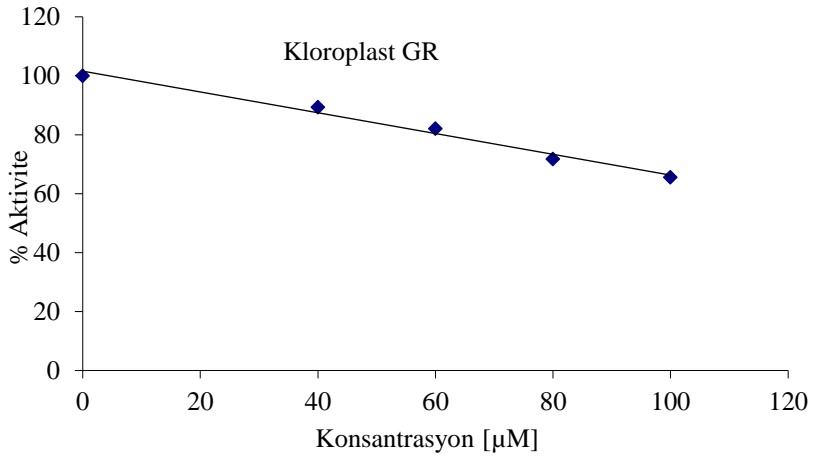
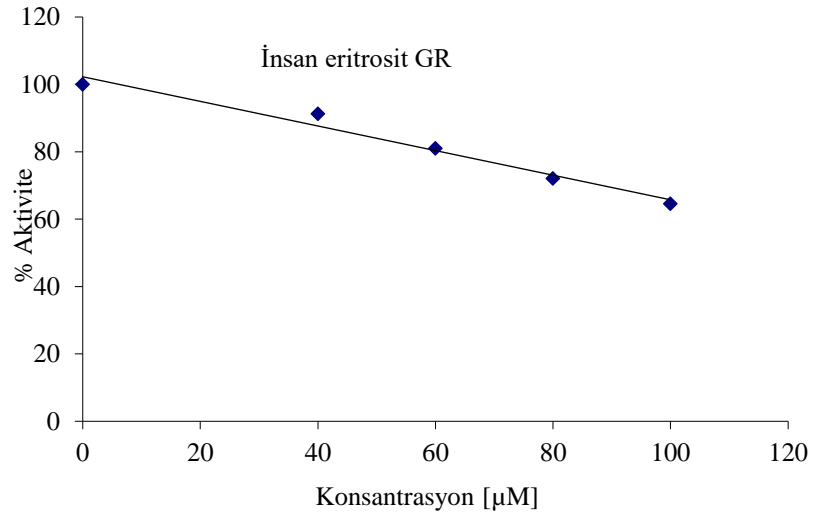
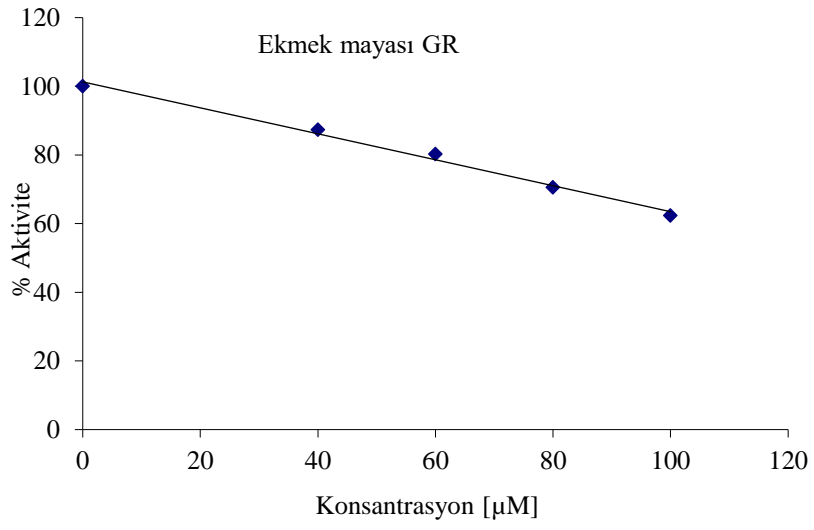
Ek Şekil 109. CuL_6 Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri



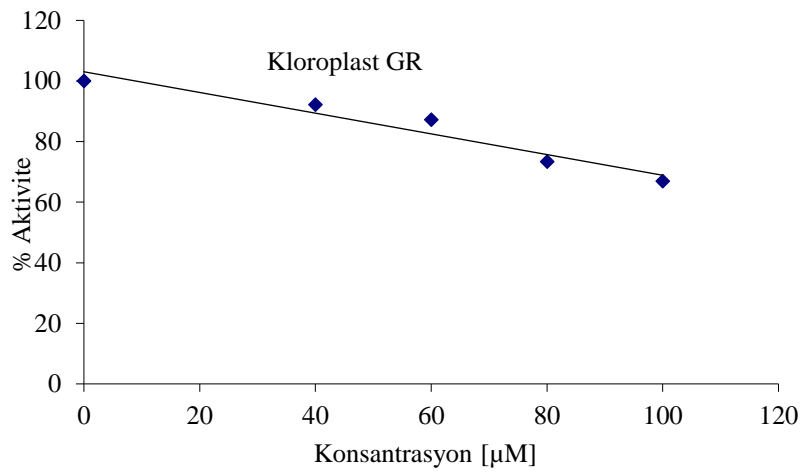
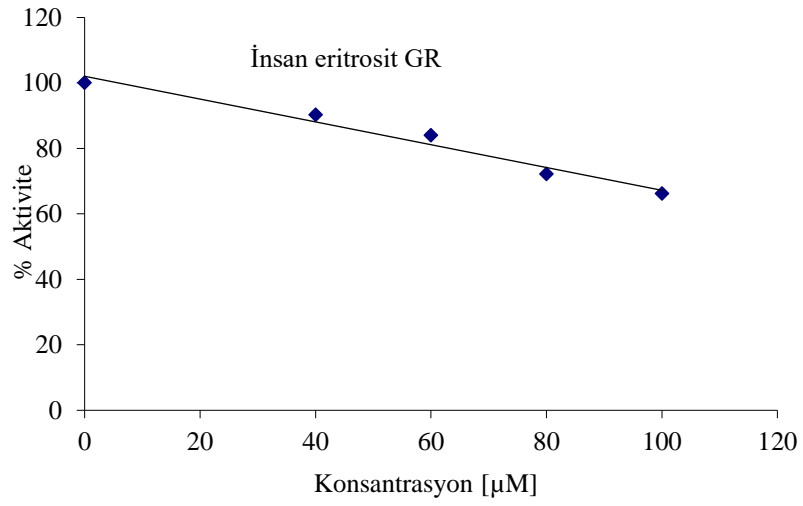
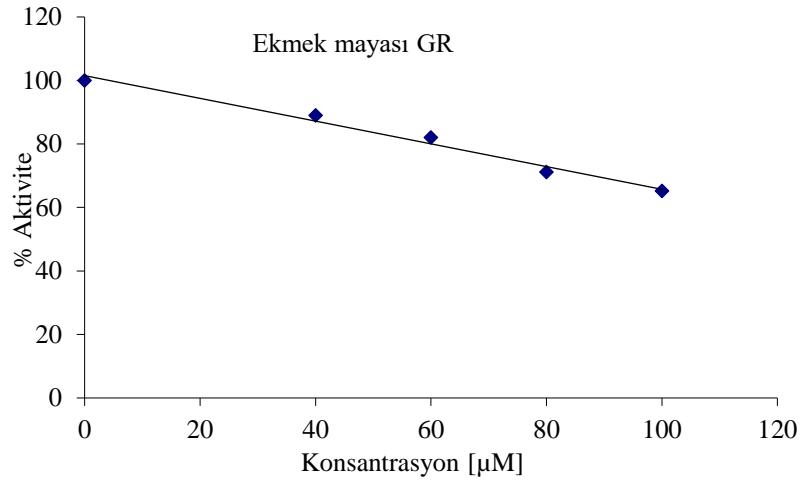
Ek Şekil 110. CuL_7 Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri



Ek Şekil 111. CuL_8 Kompleksinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri



Ek Şekil 112. TEDA₁ bileşiğinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri



Ek Şekil 113. TEDA₂ bileşiğinin % aktivite-konsantrasyon grafikleri

ÖZGEÇMİŞ

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Rize Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden Kimyager Unvanı ile mezun oldu. 2012 yılında, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Anorganik Kimya Dalından Yüksek Kimyager Unvanı ile mezun oldu. 2012 yılında, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Anorganik Kimya Dalında Doktora öğrenimine başladı. İyi derecede İngilizce bilmektedir.

