

T.C.
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



2-AMİNO-6-ETİL-4,5,6,7-TETRAHİDROTİENO[2,3-C]PİRİDİN-3-KARBONİTRİL SENTEZİ, SALİSİLALDEHİT TÜREVLERİ İLE KENETLENMESİ; Ni(II), Cu(II) VE Zn(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPISAL KARAKTERİZASYONU VE BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Berna AĞIRKAYA ODUNCU

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYASAL TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ragıp ADIGÜZEL

TUNCELİ – 2024

T.C.
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

2-AMİNO-6-ETİL-4,5,6,7-TETRAHİDROTİENO[2,3-C]PİRİDİN-3-
KARBONİTRİL SENTEZİ, SALİSİLALDEHİT TÜREVLERİ İLE
KENETLENMESİ; Ni(II), Cu(II) VE Zn(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
YAPISAL KARAKTERİZASYONU VE BAZI BİYOLÖJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ

Berna AĞIRKAYA ODUNCU
(200160004)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYASAL TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ragıp ADIGÜZEL

TUNCELİ – 2024

T.C.
MUNZUR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

2-AMİNO-6-ETİL-4,5,6,7-TETRAHİDROTİENO[2,3-C]PİRİDİN-3-
KARBONİTRİL SENTEZİ, SALİSİLALDEHİT TÜREVLERİ İLE
KENETLENMESİ; Ni(II), Cu(II) VE Zn(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
YAPISAL KARAKTERİZASYONU VE BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ

Berna AĞIRKAYA ODUNCU
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYASAL TEKNOLOJİLER ANABİLİM DALI

Bu tez 12/01/2024 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Mustafa
KARATEPE
(Fırat Üniversitesi)

BAŞKAN

İmza

Prof. Dr. Ragıp
ADIGÜZEL
(Munzur Üniversitesi)

DANIŞMAN

İmza

Dr. Öğr. Üyesi
Esra BARIM
(Munzur Üniversitesi)

ÜYE

Bu tez, Enstitümüz Kimyasal Teknolojiler Anabilim Dalı'nda hazırlanmıştır.

Doç. Dr. Murat KORUNUR
Enstitü Müdürü

Bu çalışma, Munzur Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

Proje No: MFTUB021-26

NOT: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı "Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu"ndaki hükümlere tabidir.

12/01/2024

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tez, tarafımda hazırlanmış özgün bir çalışmadır. Çalışmanın hazırlanması, veri toplama ve analiz aşamaları bilimsel etik ilke ve kurallara tam uyum sağlar. Tüm veri ve bilgiler kaynaklarıyla birlikte doğru şekilde oluşturulmuştur. Çalışmamla ilgili olarak herhangi bir zamanda beyanımın aksine bir durumun tespit edilmesi halinde, ortaya çıkabilecek tüm etik ve yasal sonuçları kabul etme taahhüdünde bulunmaktayım.

İmza

Berna AĞIRKAYA ODUNCU

Danışman

Prof. Dr. Ragıp ADIGÜZEL

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında her koşulda, yapıcı ve yönlendirici olup engin tecrübelerinden yararlanma fırsatı veren danışman hocam Prof. Dr. Ragıp ADIGÜZEL'e teşekkür ederim.

Çalışmam süresince desteğini esirgemeyen canım aileme özellikle sevgili annem Naciye AĞIRKAYA'ya ayrıca canım eşim Hıdır ODUNCU ile biricik oğlumuz Dersim Deman ODUNCU'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmamda organik sentez aşamasında beni yönlendiren Hitit Üniversitesi 'nde görev yapan Prof. Dr. Naki ÇOLAK'a ayrıca biyolojik aktivite çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Muş Alpaslan üniversitesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ercan BURSAL'a , Moleküler doking sonuçlarının değerlendirmesinde bulunduğu katkılardan dolayı Kafkas Üniversitesi'nde görev yapmak olan Dr. Öğr. Üyesi Ümit YILDIKO'ya teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca tez çalışmam süresince karşılıklı fikir alışverişinde bulunduğum Yüksek Lisans Öğrencisi arkadaşım İsmail Devrim DEMİRYÜREK'e teşekkürlerimi sunarım.

Berna AĞIRKAYA ODUNCU
TUNCELİ-2024

İÇİNDEKİLER

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
TABLolar LİSTESİ	VII
SEMBOLLER LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Schiff Bazı	2
1.2. Schiff Bazı Kompleksleri	4
1.3. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	6
1.4. Enzim İnhibitörleri	7
1.5. Moleküler Doking	8
1.6. Literatür Araştırması.....	8
2. MATERYAL VE METOD	13
2.1. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar	13
2.2. Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeler	14
2.2.1. Biyolojik aktivite çalışmasında kullanılan çözeltiler.....	14
2.3. Sentez ve Karakterizasyon Çalışmaları	14
2.3.1. 2-amino-6-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karbonitril (I) bileşiğinin sentezi	14
2.3.2.(2-((3,5-dikloro-2-hidroksibenziliden)amino)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c] piridin-3-karbonitril) SB (L) Ligandının Sentezi	15
2.3.3. Schiff bazı komplekslerinin sentezi.....	17
2.4. Antioksidan Aktivite Tayinleri.....	18
2.4.1. DPPH serbest radikali giderme aktivitesi.....	18
2.4.2. KUPRAK metoduna göre indirgeme kuvveti tayini.....	19
2.5. Enzim İnhibisyon Metotları.....	19
2.5.1. Asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyonu	19
2.5.2. Moleküler doking çalışması.....	19
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	21
3.1. FT-IR Bulgularının Yorumlanması	21
3.2. NMR Bulgularının Yorumlanması.....	24
3.3. Kütle Analizleri	27
3.4. Elektronik Spektra ve Magnetik Özellikler	31
3.5. TGA–DTA Analizi.....	36
3.6. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	39
3.6.1. Antioksidan aktivite.....	39
3.6.1.1. DPPH Serbest radikal giderme aktivitesi bulguları	39
3.6.1.2. KUPRAK Yöntemi ile İndirgeme Kapasitesi Tayini.....	40
3.6.2. Enzim inhibisyonu.....	41
3.6.2.1. Asetil kolinesteraz enzimi.....	41
3.6.2.2. Moleküler doking	43

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	48
5. KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Schiff bazı oluşma mekanizması	3
Şekil 1.2.	Aminotiyofen türevi ve o-vanilinden oluşan Schiff bazı.....	4
Şekil 1.3.	Schiff bazlarında ligand kuvvetini etkileyen fonksiyonel grup konumları	5
Şekil 1.4.	Schiff bazı ligandlarının önerilen yapıları.	9
Şekil 1.5.	İki dişli ve üç dişli ligand olarak davranan schiff bazının kompleks.....	10
Şekil 1.6.	Ligand, metal kompleksleri ve standart antioksidanların dpph radikal süpürme aktiviteleri	11
Şekil 2.1.	Gewald 2-Aminotiyofen türevi (I) bileşiğinin sentez şeması	15
Şekil 2.2.	2-Aminotiyofen bileşiğinin yapısı	15
Şekil 2.3.	SB (L) ligandının sentez şeması	16
Şekil 3.1.	Aminotiyofen bileşiğinin FT-IR spektrumu	23
Şekil 3.2.	SB ligandının FT-IR spektrumu.....	23
Şekil 3.3.	L-Ni(II) kompleksinin FT-IR spektrumu	23
Şekil 3.4.	L-Cu(II) kompleksinin FT-IR spektrumu	24
Şekil 3.5.	L-Zn(II) kompleksinin FT-IR spektrumu	24
Şekil 3.6.	Aminotiyofen bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	25
Şekil 3.7.	Aminotiyofen bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu.....	26
Şekil 3.8.	SB ligandının ¹ H NMR spektrumu	26
Şekil 3.9.	SB ligandının ¹³ C NMR spektrumu.....	27
Şekil 3.10.	L-Ni(II) kompleksinin kütle spektrumu.....	28
Şekil 3.11.	L-Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu.....	29
Şekil 3.12.	L-Zn(II) kompleksinin kütle spektrumu	30
Şekil 3.13.	Schiff bazının UV-görünür bölge spektrumu.....	33
Şekil 3.14.	L-Ni(II) kompleksinin UV-görünür bölge spektrumu	33
Şekil 3.15.	L-Cu(II) kompleksinin UV-görünür bölge spektrumu.....	34
Şekil 3.16.	L-Zn(II) kompleksinin UV-görünür bölge spektrumu.....	34
Şekil 3.17.	SB (L) ligandının önerilen yapısı	35
Şekil 3.18.	L-Ni(II) kompleksinin önerilen yapısı.....	35
Şekil 3.19.	L-Cu(II) kompleksinin önerilen yapısı	35
Şekil 3.20.	L-Zn(II) kompleksinin önerilen yapısı	36
Şekil 3.21.	L-Ni(II) kompleksinin TGA Eğrisi	37
Şekil 3.22.	L-Cu(II) kompleksinin TGA Eğrisi	38
Şekil 3.23.	L-Zn(II) kompleksinin TGA Eğrisi	38
Şekil 3.24.	SB, metal kompleksleri ve standart antioksidanların DPPH radikalini giderme özelliklerinin konsantrasyon artışına bağlı olarak değişimi	40
Şekil 3.25.	Ligand ve komplekslerin DMSO ve su ile hazırlanan ekstrelerinin KUPRAK metoduna göre indirgeme özelliklerinin BHA, BHT, C ve E vitaminleri ile karşılaştırması	41
Şekil 3.26.	Asetilkolinesteraz enzimi aktivitesi üzerine ligand ve komplekslerin DMSO ve su ile hazırlanan ekstrelerinin % aktivite-konstrasyon grafiği	42
Şekil 3.27.	Ligand- AChE (4M0E) enzimlerle etkileşim modu.....	44
Şekil 3.28.	Ligand- AChE (6WUY) enzimlerle etkileşim modu	45

Şekil 3.29. Ligand ilaç adayı renk bölgesi, oral biyoyararlanım için uygun fizikokimyasal alanı.....46



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 3.1. Komplekslere ait TGA sonuçları	39
Tablo 3.2. DPPH radikal giderme yüzdeleri	40
Tablo 3.3. Moleküllerin IC ₅₀ değerleri.....	42
Tablo 3.4. Enzimlerin katalitik bölgelerindeki fenolik bileşiklerin en iyi bağlanma afinite skorları	44
Tablo 3.5. SwissADME yazılımı kullanılarak en aktif bileşiklerin fizikokimyasal ve lipofilitesi.....	47

SEMBOLLER LİSTESİ

B.M.	: Bohr Manyetonu
cm⁻¹	: Dalga sayısı
d	: Dublet
g	: Gram
M	: Molar
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
pH	: Asitlik derecesi
ppm	: Milyonda bir
R²	: Belirleme katsayısı
°C	: Santigrat derece
s	: Singlet
t	: Triplet
δ	: Kimyasal kayma
λ_{max}	: Maksimum dalga boyu
μ_{eff}	: Molar manyetik duyarlılık
v	: Gerilme frekansı
μg/mL	: Mikrogram/mililitre
μM	: Mikromolar
%	: Yüzde

KISALTMALAR LİSTESİ

AChE	: Asetilkolinesteraz
ADME	: Emilim, dağılım, metabolizma ve atılım
BHA	: Bütillenmiş hidroksi anisol
BHT	: Bütillenmiş hidroksi toluen
C	: C Vitamini
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DPPH	: 1,1-difenil-2-pikril hidrazil
DTA	: Diferansiyel termal analiz
E	: E Vitamini
Et₃N	: Trietilamin
EtOH	: Etanol
FT-IR	: Fourier dönüşümlü infrared spektroskopi
IC₅₀	: Enzim aktivitesini yarıya düşüren inhibitör konsantrasyonu
KUPRAK	: Kuprik iyonları indirgeme kapasitesi
L	: Ligand
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
SB	: Schiff bazı
TGA	: Termogravimetrik analiz
UV-Gör.Böl	: Ultraviyole görünür bölge

ÖZET

Bu çalışmada ilk olarak, bir aminotiyofen türevi olan "2-amino-6-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karbonitril" (I) bileşiği literatür yöntemine göre elde edildi. İkinci aşamada, bileşik (I)'in bir salisilaldehit türevi olan "3,5,-dikloro-2-hidroksibenzaldehit" bileşiği ile kondensasyon tepkimesi sonucunda "2-((3,5-dikloro-2)-hidroksibenziliden)amino)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karbonitril" yeni Schiff bazı (L) ligandı elde edildi. Üçüncü adımda, yeni Schiff bazı (L) ligandının orijinal L-Ni(II) L-Cu(II) ve L-Zn(II) kompleksleri sentezlendi. (L) ligandının yapısı FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve elementel analiz metotları ile aydınlatıldı. Komplekslerin kimyasal yapıları ise FT-IR, UV-görünür bölge ve LC-MS kütle analizi gibi spektroskopik yöntemlerin yanı sıra TGA-DTA analizi, magnetik süsseptibilite ve elementel analiz ile karakterize edildi. Schiff bazının (L) tek çekirdekli L-Ni(II) ve L-Zn(II) komplekslerinde iki dişli ligand görevi gördüğü, buna karşın çift çekirdekli L-Cu(II) kompleksinde ise üç dişli ligand görevi gördüğü belirlendi. Buna bağlı olarak, L-Ni(II) ve L-Zn(II) kompleksleri için oktahedral geometri; L-Cu(II) kompleksi için ise kare piramidal geometri önerildi.

Son olarak Schiff bazı (L) ligandı ve komplekslerinin antioksidan aktiviteleri ve AChE enzimine karşı inhibitör etkileri incelendi. Enzim inhibisyonu çalışmalarının deneysel sonuçları, ligandın moleküler doking çalışmasıyla desteklendi.

Anahtar Kelimeler: Salisilaldehit türevi Schiff bazı, Schiff bazı kompleksleri, Antioksidan, Enzim inhibitörü, Moleküler doking

ABSTRACT

2-Amino-6-Ethyl-4,5,6,7-Tetrahydrothieno[2,3-c]Pyridine-3-Carbonitrile Synthesis, Coupling with Salicylaldehyde Derivatives; Synthesis, Structural Characterization of the Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes, and Investigation of their some Biological Activities

In this work firstly, the compound "2-amino-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine-3-carbonitrile" (I), which is an aminothiophene derivative was obtained according to literature method. In the second step, as a result of the condensation reaction of the compound (I) with the compound "3,5-dichloro-2-hydroxybenzaldehyde", a salicylaldehyde derivative, "2-((3,5-dichloro-2-hydroxybenzylidene) amino)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridine-3-carbonitrile" new Schiff base ligand (L) was synthesised. In the third step, the original L-Ni(II), L-Cu(II) and L-Zn(II) complexes of the new Schiff base ligand (L) were synthesized. The structure of the ligand (L) was clarified by FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and elemental analysis methods. The chemical structures of the complexes were characterized by spectroscopic methods such as FT-IR, UV-visible region and LC-MS mass analysis, as well as TGA-DTA analysis, magnetic susceptibility and elemental analysis. It was determined that the Schiff base (L) acts as a bidentate ligand in the mononuclear L-Ni(II) and L-Zn(II) complexes, whereas it acts as a tridentate ligand in the binuclear L-Cu(II) complex. Therefore, the octahedral geometry for the L-Ni(II) and L-Zn(II) complexes; the square pyramidal geometry was proposed for the L-Cu(II) complex.

Finally, the antioxidant activities of Schiff base ligand (L) and it's complexes and the inhibitory effects against the AChE enzyme were examined. The experimental results of enzyme inhibition studies were supported by molecular docking study of the ligand.

Key Words: Salicylaldehyde derivative Schiff base, Schiff base complexes, Antioxidant, Enzyme inhibitor, Molecular docking

1. GİRİŞ

Koordinasyon bileşiği olarak adlandırılan bir metal kompleksi merkezi metal atomunun (M), ligand (L) adı verilen değişik sayıda atom veya atom grupları tarafından koordine edilmesiyle oluşmaktadır. Merkez atom, genel olarak pozitif yüke sahip bir geçiş metalidir. Kompleks bileşik ise nötral ya da iyonik olabilir. Koordinasyon bileşiği meydana gelirken merkezi atoma elektron çifti sağlayarak koordinatif kovalent bağ oluşturan anyonik veya moleküler yapıda olabilen ligandların üzerlerinde en az bir olmak kaydıyla daha çok sayıda yalın elektron çifti bulunur (Ölmez ve Yılmaz, 2010)

Koordinasyon bileşiğinde metal-ligand bağlanması bir Lewis asit-baz tepkimesi sonucunda meydana gelir ve bu esnada merkez atom elektron çifti alıcı, ligandlar ise elektron çifti verici (Lewis bazı) tür olarak davranır (Kaya, 201; Ölmez ve Yılmaz, 2010)

Kayıtlara göre ilk koordinasyon bileşiği olan Prusya mavisi $KFe[Fe(CN)_6]$ bileşiği 18. asır başlarından beri bilinmesine rağmen, koordinasyon bileşiklerinin tepkimelerine ilişkin açıklamaları ve bağ kuramlarını 1893 yılında Werner ortaya atmıştır. (Gündüz, 1998). 1913 yılında koordinasyon teorisi nedeniyle Nobel ödülüne layık görülen Werner, $CoCl_3$ ve NH_3 bileşiklerinin farklı miktarlardaki tepkimeleri sonucunda değişik renklerde üç farklı bileşik elde etmiştir. Werner, elde etmiş olduğu bileşiklerin $AgCl$ çözeltisi ile olan tepkimeleri ile birlikte iletkenlik ölçümlerini karşılaştırması sonucunda Cl^- iyonlarının hem koordinasyon küresi içerisinde hem de küre dışında yer aldığını tespit etmiştir. Elde edilen bileşiklere ait önerilen formüllerden biri olan $[CoCl_2(NH_3)_4]Cl$ ele alındığında koordinasyon küresinde bulunan 2 Cl metal iyonu ile ikincil bağlanmaya küre dışında bulunan bir Cl ise birincil bağlanmaya girmiştir.

Burada köşeli parantez içerisinde yer alan NH_3 ve Cl merkezi atoma koordine kovalent bağlarla bağlı olan ligandlardır. Werner bu çalışmasında metal ile koordine olan atomik veya moleküler yapıya sahip ligand miktarını koordinasyon sayısı olarak adlandırmıştır. Bir koordinasyon bileşiğindeki katyon veya merkezi atoma bağlı olan atomların sayısına söz konusu bileşiğin koordinasyon sayısı adı verilmekte olup koordinasyon kimyası adı da bu sayıdan gelmektedir. Bunun sonucu olarak Werner, bu alanda sergilemiş olduğu başarılarından dolayı 1913 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür (Gündüz, 1998; Miessler ve ark., 2002; Ölmez ve Yılmaz, 2010).

Geçiş metalleri periyodik çizelgenin d bloğunda bulunmaları sebebiyle birden fazla yükseltgenme basamağına sahip olabilirler. Aynı zamanda geçiş metal iyonları, çeşitli

iyonlar ve moleküllerle kompleks oluşturabilmelerinin yanı sıra metalleri veya kompleksleri katalitik etki gösterebilirler (Kaya, 2011; Tunali ve Özkar, 2011).

Koordinasyon kimyasının gelişmesinde önemli bir rol oynayan Schiff bazları adı verilen imin bileşikleri, primer aminlerin, karbonil grubu bileşikler veya aromatik aldehitlerle kondensasyon ürünü olarak meydana gelmektedir. Schiff bazları ilk kez Alman Kimyacı H. Schiff tarafından 1864 yılında literatüre kazandırılmış olup bu bileşik grubuna onun onuruna genellikle Schiff bazları adı verilir (Schiff, 1864). Schiff bazlarının koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılması ise 1930 lu yıllarda P. Pfeiffer tarafından gerçekleştirilmiştir (Pfeiffer ve ark., 1931). Bundan sonra, ilgi çekici fiziksel kimyasal ve biyolojik özelliklerinden dolayı Schiff bazları komplekslerinin sentezlenmesi ve çeşitli biyolojik özelliklerinin araştırılmasına yönelik olan çalışmalar yoğunluk kazanmıştır.

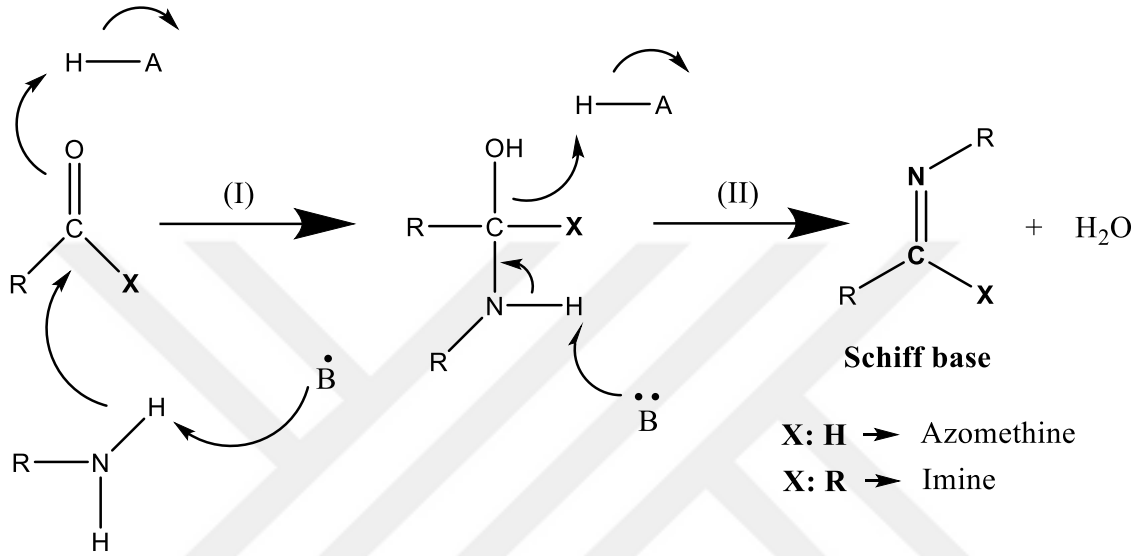
Schiff bazları komplekslerine ait çalışmalar farmakolojide tıbbi alanda ve endüstriyel anlamda birçok sahada geniş kapsamlı olarak sürekli artan bir hızla devam etmektedir. Bu çalışmalardan bazıları antimikrobiyal antifungal ve antioksidan aktivite (Buldurun ve ark., 2022) ve enzim inhibisyonu gibi biyolojik özellikler örnek gösterilir. Bu özellikleri teorik olarak anlamda desteklemek amacıyla moleküler doking çalışması da yapılmaktadır (Bursal ve ark., 2021).

Ayrıca Schiff bazı komplekslerinin antikanserojen/antitümör etkisi üzerindeki çalışmalar da giderek artmaktadır (Sun ve ark., 2021). Bununla birlikte rutenyum, rodyum ve iridyum gibi metallerin Schiff bazı komplekslerinin transfer hidrojenasyon tepkimelerinde önemli ölçüde katalitik etki gösterdiği rapor edilmektedir (Buldurun ve ark., 2019).

1.1. Schiff Bazı

Schiff bazları (SB) ilk kez Alman Kimyacı H. Schiff tarafından 1864 yılında literatüre kazandırılmış olup bu bileşik grubuna onun onuruna genellikle Schiff bazları adı verilir (Schiff, 1864). İmin bileşikleri olarak da bilinen Schiff bazlarının elde edilmesi katılma ve ayrılma basamakları üzerinden gerçekleşir. İlk basamakta primer aminlerle karbonil grubu bileşikler veya aromatik aldehitlerin kondensasyonu sonucu karbonilamin ara ürünü ve ara ürünün dehidratasyonu sonucunda Schiff bazı meydana gelmektedir (Mederos ve ark., 1999). Schiff bazlarının oluşmasına ait mekanizma Şekil 1.1 'de

görülmektedir (Akdeniz, 2022; Sani ve ark., 2017). Kondensasyon reaksiyonu tersinir olduğundan, hidrolizi önlemek için reaksiyon ortamında oluşan suyun uzaklaştırılması gerekir. Suyu uzaklaştırmak için genellikle soxhlet aparatı kullanılır. Ayrıca reaksiyon, sodyum sülfat ve moleküler elek gibi dehidrasyon ajanları kullanılarak da gerçekleştirilebilir (Akitsu, 2023).



Şekil 1.1. Schiff bazı oluşma mekanizması

Yukarıda verilen mekanizmadan da anlaşılacağı üzere imin bileşikleri asit katalizli bir kondensasyon tepkimesi sonucu su eliminasyonu ile meydana gelir. Schiff bazının oluşması pH'a bağlı bir reaksiyondur ve optimum pH (3–4) aralığındadır. Bu pH aralığı nükleofilik katılma reaksiyonunun başlatılması ve eliminasyon reaksiyonunun istenilen düzeyde gerçekleştirilmesi için uygun değerdir. Yüksek pH da H₂O'nun uzaklaşması için ortamda yeteri kadar asit bulunmadığı gibi düşük pH' da ise amin reaktifi amonyum konjuge asidi olarak bağlanacağından dolayı nükleofil olarak davranmayacaktır. Diğer bir ifadeyle asidik ortamda nükleofilik güç azalırken, bazik ortamda artmaktadır (Akitsu, 2023). Azot atomundaki ortaklanmamış elektron çiftleri ve çift bağın elektron verme yatkınlığından dolayı (-CH=N-) grubu içeren bileşikler bazik özelliğe sahiptirler. Bununla birlikte bazlıkları karşılık gelen aminlere göre daha zayıftır. Bunu durum, amin grubundaki azot atomu sp³ hibritleşmesine sahipken imin yapısında sp² hibritleşmesine dönüşmesi ile açıklanabilir (Subasi, 2022).

Schiff bazları yaygın olarak kullanılan ve genellikle renkli ve şeffaf görünüme sahip çok yönlü organik bileşiklerdir. Belirgin erime noktalarına sahip olduklarından dolayı metal

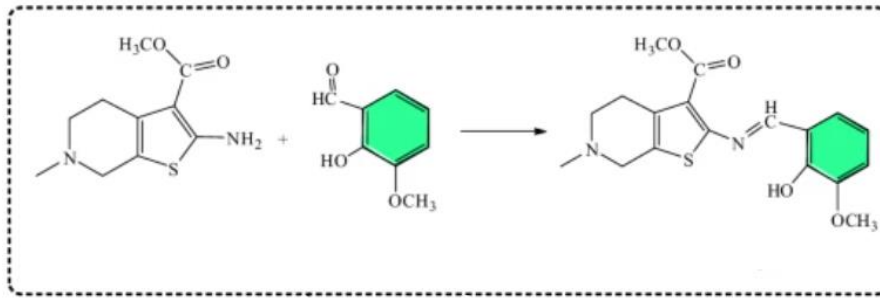
miktarlarının tayin edilmesinde ve karbonil bileşiklerinin tanımlanması amacıyla kullanılmaktadırlar (Yazici ve Karabağ, 1988).

Aldehitler, primer aminler ile çok kolay bir şekilde reaksiyon vermekteler buna karşın ketonların aminlerle reaksiyonu ise o kadar kolay gerçekleşmez. Ketonların Schiff bazı oluşturabilmesi için katalizör ve çözücü seçimi, optimum pH aralığı ve uygun tepkime sıcaklığı gibi spesifik koşullar gerektirirken aldehitlerin tepkimesi ise çok kolay bir şekilde gerçekleşir. Bununla birlikte aromatik aldehitler ile aminlerden oluşan Schiff bazları alifatik olanlardan daha kararlı yapıya sahiptirler (Akdeniz, 2022).

İmin bileşikleri, yapısında bulunan N, S ve O donör atomları üzerinden kompleks oluşturabilir. Donör atomlarının tür ve sayısının kompleks yapısı ve çeşitliliği üzerindeki etkisi büyüktür. İçerdikleri donör atomların türü ve sayısına göre NO, ONO, NS ve ONS tipi Schiff bazları olarak ta tanımlanabilirler (Cozzi, 2004; Uğur, 2018).

İmin bileşiklerinin yapısında bulunan azometin (CH=N) veya imin (C=N) grubu bu bileşiklerin karakteristik fonksiyonel grubudur. İmin grubuna orto konumunda –OH, –SH, NH₂ ve –OCH₃ grupları bağlı olan ligandlar en iyi ligandlar olarak bilinmektedir (Akdeniz, 2022).

Bu özelliklere sahip olan Schiff bazlarının elde edilmesinde kullanılan aldehitlere 5-bromosalisilaldehit ve *o*-vanilin örnek verilebilir. Şekil 2’de *o*-vanilin ile bir aminotiyofen türevinden elde edilen bir Schiff bazı verilmiştir (Turan ve ark., 2019).



Şekil 1.2. Aminotiyofen türevi ve *o*-vanilinden oluşan Schiff bazı (Turan ve ark., 2019).

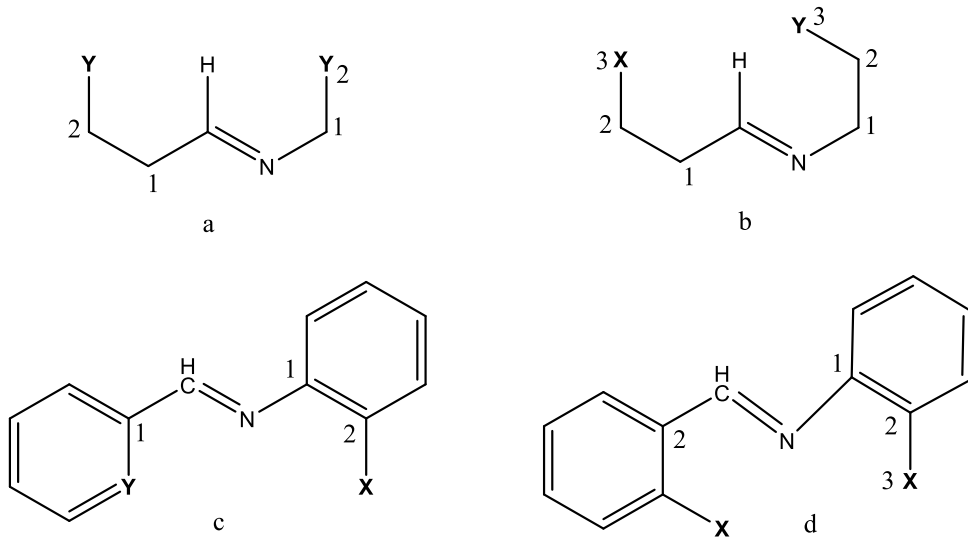
1.2. Schiff Bazı Kompleksleri

Schiff bazı bileşiklerini birçok geçiş metali ile kolay bir şekilde kararlı kompleksler oluşturabilmelerinden dolayı koordinasyon kimyasında önemli bir rol oynarlar. Schiff

bazları azot, oksijen veya kükürt atomu üzerinde bulunan ortaklaşmamış elektronları kullanarak geçiş metalleri ile koordinasyon bileşikleri verebilirler (Jeewoth ve ark., 2000).

Nitrojen atomunun bulunduğu (CH=N) grubu, σ -donör ve aynı zamanda π -akseptör özeliğine sahip olduğundan Schiff bazı komplekslerinin yüksek kararlılık göstermelerini sağlamaktadır. Bununla birlikte, Schiff bazları beş veya altı halkalı şelat oluşturabilecek yapıya sahip ise, metal iyonuyla kararlı kompleks oluşturabilirler. Diğer bir ifadeyle, azometin grubuna olabildiğince yakın yer değiştirebilir hidrojen atomu içeren ikinci bir fonksiyonel grubuna sahip olan Schiff bazları dört, beş veya 6 halkalı kararlı kompleksler oluşturabilirler. Şayet bu bir hidroksil grubu ise, metal iyonu ile beş veya altılı şelat halkası meydana gelir (Bingöl, 2019). Ayrıca metal iyonunun; büyüklüğü, yükü ve iyonlaşma potansiyeli kompleks kararlılığına etki etmektedir Sübstitüentler Schiff bazı imin azotunun bazlığını değiştirdiğinden dolayı ligand özelliği de değişmektedir (Demir, 2013).

Bu nedenle Schiff bazları komplekslerinin kararlılıkları, yapılarındaki sübstitüentlerden etkilenmektedir. Çok dişli ligant olarak etkin bir şekilde metale koordine olabilmeleri için (CH=N) bağına uygun mesafede bir fonksiyonel grubun bulunması gerekir.. Şekil 1.3 (a,b)'de gösterildiği üzere alkil sübstitüentli Schiff bazlarında imin grubuna 2 veya 3 numaralı pozisyonda bir fonksiyonel grup, aromatik sübstitüentlerde ise Şekil 1.3 (c,d)'de görüldüğü gibi (CH=N) grubuna aromatik halkada *orto* pozisyonunda bir fonksiyonel grup bağlı olması durumunda metal iyonu ile etkili koordine olabilen kuvvetli ligantlar söz konusu olmaktadır (Demir, 2013).



Şekil 1.3. Schiff bazlarında ligand kuvvetini etkileyen fonksiyonel grup konumları (a,b: alifatik Schiff bazlarının; c,d: aromatik Schiff bazlarının; X,Y: fonksiyonel grupları) Demir (2013) 'den düzenlenmiştir.

Schiff bazları komplekslerinin biyolojik aktiviteleri imin bileşiğinin yapısına, bağlı grupların konumuna ve kullanılan metal atomuna göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca bu bileşikler termal kararlılık, kompleksleşme, sıvı kristal ve iletkenlik gibi daha birçok özelliğinden dolayı çok sayıda araştırmanın konusu olmuşlardır (Bingöl, 2019). Örneğin, bazı Schiff bazı nikel kompleksleri toksik ve kanserojen özelliğe sahip olmasına rağmen, kemoterapik etki gösterdiğinden dolayı bilim adamlarının dikkatini çekmiştir. Günümüzde tümör hücrelerinin gelişmesini engellemeye yönelik potansiyel uygulamalar bulunmaktadır (Kong ve ark., 2008).

Yine, çok sayıda bakır kompleksi pozitif redoks potansiyeli ve şelat oluşturabilme yeteneğine sahip olmasından dolayı biyolojik aktivite göstermektedir. Bazı bakır komplekslerinin fungusitler, antiviraller ve pestisitler olarak geniş bir yelpazede aktivite gösterdiği rapor edilmektedir (Karaoğlu, 2009). Son zamanlarda Bakır ve zinko Schiff bazı komplekslerinin antitümör uygulamalarına ait çalışmalar da giderek artmaktadır (Matela, 2020; Al-Shboul ve ark., 2022).

Schiff bazı metal komplekslerinin sentezinde çeşitli metotlar kullanılmakla birlikte en yaygın olanı Schiff bazının metal iyonu ile birlikte uygun bir çözücü içerisinde reflüks edilmesidir. Diğer sık kullanılan bir yöntem ise amin bileşiği ile birlikte, seçilen aldehit ve metal tuzunun aynı anda bir araya getirilmesi ile oluşan template kondensasyon tepkimesidir (Mederos ve ark., 1999).

Merkezi metal iyonu olarak genellikle iki değerlikli geçiş metal iyonları kullanılmaktadır. Alkolde çözünebilen ve orta kuvvette zayıf asit tuzu olan metal asetatlar en uygun reaktifler olmakla birlikte metal nitrat, klorür ve sülfat tuzları da tercih edilmektedir. Çözücü olarak mutlak alkol, aseton asetonitril DMF ve bunların karışımı kullanılabilir (Mederos ve ark., 1999).

1.3. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Serbest radikaller, dış yörüngesinde bir veya daha fazla yalın elektron içermekte olup inorganik ya da organik moleküller ile tepkimeye girebilme yeteneğine sahip maddelerdir. Vücut dokularında gerçekleşen bazı kimyasal reaksiyonlar, belirli koşullarda serbest radikal moleküllerini oluşturarak, metabolik sorunlara ve dokuların zarar görmesine sebebiyet verir. Bu moleküllerin hücre bileşenleriyle çok hızlı bir şekilde etkileşime girmesi neticesinde, potansiyel olarak canlı hücrede hasar oluşturabilecek özelliklere sahip hidrojen

peroksit, süperoksit ve singlet oksijen gibi moleküller meydana gelir (Bingöl ve Turan, 2020).

Günümüzde en fazla çalışılan konulardan biri olan serbest radikaller ve antioksidanlar gün geçtikçe daha çok önem kazanmaktadır. Canlı metabolizması sağlıklı iken antioksidanlar ile serbest radikaller denge halinde bulunmaktadır. Bu dengenin serbest radikaller lehine değişmesi halinde, oksidatif stres kaynaklı hastalıklar baş göstermektedir. (Karabulut ve Gülay, 2016) İnsan vücudunun serbest radikaller tarafından oluşturulabilecek oksidatif stresi ortadan kaldırmak için en önemli silahı olan antioksidanlar, serbest radikalleri temizleyebilen ve aynı zamanda hücre hasarını engelleyebilen maddelerdir. (Karabulut ve Gülay, 2016)

Antioksidan aktivite özelliği gösteren bileşikler, vücuttaki antioksidan savunma sistemi eksikliğinden ileri gelen hastalıkların tedavisi veya önlenmesinde kullanılabilirler. Antioksidanlar vücutta sentezlenebilmekle birlikte dışarıdan da alınabilirler. Kimyasal yapıları, çözünürlükleri, yapı ve aktivite ilişkileri ile birlikte doğal kaynaklardan elde edilebilmeleri insan sağlığında kullanılma ve tercih edilme nedenleridir. Antioksidan aktivite belirleme yöntemleri gıda, farmasötik veya tıbbi amaçlı kullanılan biyolojik aktivite gösteren maddelerin, bu özelliklerinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Antioksidan etki gösteren doğal ve sentetik kaynaklı bileşiklerin keşfi konusunda *in vitro* olarak yapılan çeşitli test metotlarının kullanıldığı bilinmektedir (Bingöl, 2019).

1.4. Enzim İnhibitörleri

Enzim inhibitörleri, enzime bağlanmak suretiyle enzim aktivitesini azaltırlar veya yok ederler. Enzimler özgün moleküller ile inhibe edilmektedir. Birçok ilaç, toksik ajan enzimleri inhibe etmektedir. Bir enzimin aktivitesinin engellenmesi ile bir patojen öldürülebilmektedir. Aynı zamanda bir metabolik dengesizliği düzeltbildiğinden dolayı çoğu ilaçlar birer enzim inhibitörü görevi görmektedir (Lokman, 2022).

Enzim inhibisyon çalışmaları hastalıkların tedavisinde kullanılacak ilaçların tasarımına ve farmakolojik uygulamalarına önemli katkılar sağlamaktadır. Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi, metabolizmada asetilkolinin (ACh) hidrolizinde görev alan önemli bir enzimdir. Alzheimer hastalığı (AH) insanlarda öğrenme, hafıza, davranış, duygu ve akıl yürütmeden sorumlu nöronları yok ederek hafıza kaybı ve demans gibi yıkıcı etkilere yol açar.

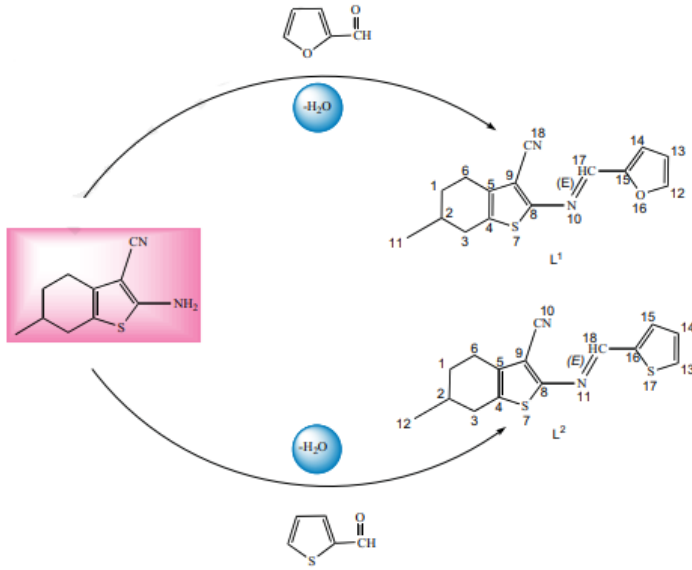
AH semptomlarını tedavi etmek için akılcı ve etkili yaklaşımlardan biri, presinaptik bölgelerde ACh'nin hidrolizinden sorumlu olan asetilkolinesterazın (AChE) inhibisyonu yoluyla ACh'nin yükseltilmesidir (Özkay ve ark., 2014). Bu amaçla (IC_{50}) değerleri ile K_i sabitleri küçük olan moleküller, bileşikler ve ilaçlar enzim inhibitörü olarak kullanılabilir. K_i değeri, inhibitör ile enzim arasındaki bağlanma afinitesini tanımlayan ayrışma sabitidir; IC_{50} ise enzimatik aktiviteyi inhibe edilmemiş değer yarısına inhibe etmek için gereken inhibitör konsantrasyonunu ifade eder (Turan Buldurun ve ark., 2021).

1.5. Moleküler Doking

Moleküler doking çalışması ile deneysel olarak elde edilen enzim inhibisyon sonuçlarının teorik olarak desteklenip desteklenmediği belirlenebilmektedir. Diğer bir tabirle, ligandın protein üzerindeki tam bağlanma bölgesini ve bağlanma mekanizmasını araştırmak için moleküler doking çalışmasından faydalanılmaktadır. Söz konusu bileşiğin Reseptör proteinin C zinciri üzerinde yapılan doking çalışmalarına göre, en iyi bağlanma enerjileri; proteinin aktif kısmı ile olan bağlanma konformasyonu, H-bağı, hidrofobik etkileşim, π - π etkileşimi, π -alkil etkileşimi, van der Waals etkileşimi, C-H bağı, π -sigma etkileşimi ve alkil etkileşimi gibi bağlanma modlarına dayalı olarak elde edilebilir. Reseptör–ligand etkileşimlerinin 2D ve 3D gösterimleri ile proteinin etkileşim yapan kısımları gözlemlenebilir ve aynı zamanda etkileşim türlerinin sahip olduğu enerji değerleri de hesaplanabilir. En düşük enerji pozisyonları, en yüksek bağlanma afinitesini gösterir (Ayşe, 2020).

1.6. Literatür Araştırması

Turan ve ark. (2016) iki farklı Schiff bazı ligandından (Şekil 1.4) oktahedral geometriye sahip Fe(II) ve Zn(II) komplekslerini elde ettikten sonra bunların antiradikal, antimikrobal ve antioksidan özelliklerini incelemiştir. Çalışmada Schiff bazı ve komplekslerinin yapıları genel spektroskopik yöntemlerle belirlendikten sonra *in vitro* analizleri sonucu bazı komplekslerin makul miktarda antimikrobiyal ve antioksidan özellik gösterdiğini tespit etmişlerdir (Turan ve ark., 2016).



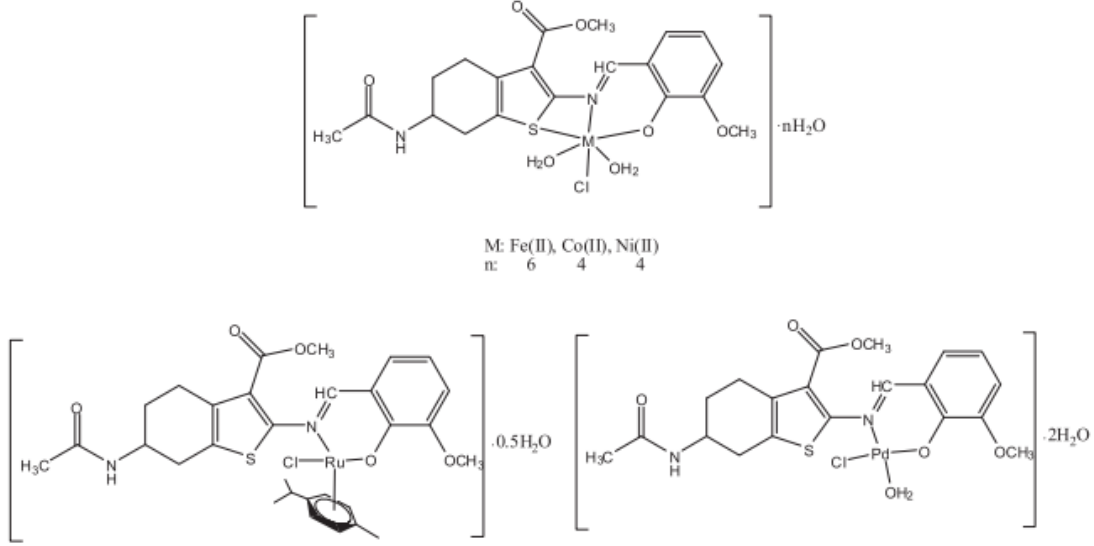
Şekil 1.4. Schiff bazı ligandlarının önerilen yapıları (Turan ve ark., 2016).

Buldurun ve ark. (2019) tarafından iki ayrı aminotiyofen ligandı ile 5-bromo-salisilaldehidin reaksiyonundan elde edilen SB ligandlarının Ni(II), Zn(II) Ru(II) komplekslerini sentezledikten sonra Ru(II) komplekslerinin hidrojen transferi üzerine olan etkilerini incelemiştir ve Ru(II) komplekslerinin etkili katalizör olduğunu bulmuşlardır. Çalışmada komplekslerin Schiff bazlarından daha etkin antioksidan özelliğe sahip olduğunu da belirlemiştir (Buldurun ve ark., 2019).

Turan ve ark. (2019) piridin halkası içeren bir aminotiyofen ligandı ile *o*-vanilinden elde edilen Schiff bazının Ru(II), Co(II) ve Ni(II) komplekslerinin antimikrobal, antioksidan ve DNA bağlanma özelliklerini araştırmışlardır. Araştırmacılar, Co(II) kompleksinin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri etkisinin Schiff bazından daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yine Ru(II) kompleksinin (DPPH \cdot), (O $_2^{\cdot-}$), (OH) ve (ABTS) radikalleri üzerinde liganda göre daha yüksek radikal süpürme potansiyeline sahip olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte Ni(II) kompleksinin ise bağlanma affinitesinin daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmışlardır (Turan ve ark., 2019).

Bingöl ve Turan (2020) Asetamit grubu içeren bir 2-aminotiyofen ligandı ile 2-hidroksi-3-metoksibenzadehitten elde etmiş oldukları Schiff bazının Fe(II), Co(II), Ni(II) Ru(II) ve Pd(II) komplekslerinin Blois metoduna göre DPPH serbest radikal süpürme aktivitesi, FRAP metoduna göre Fe $^{3+}$ iyonunu Fe $^{2+}$ iyonuna indirgeme kuvveti ve KUPRAK metoduna göre Cu $^{2+}$ iyonunu Cu $^{+}$ iyonuna indirgeme kuvvetinin ligandan daha etkin olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar schiff bazının Ru(II) ve Pd(II) komplekslerinin

oluşmasında iki dişli; Fe(II), Co(II), Ni(II) komplekslerinde ise üç dişli ligand olarak davrandığını belirtmişlerdir (Bingöl ve Turan, 2020).



Şekil 1.5. İki dişli ve üç dişli ligand olarak davranan Schiff bazının kompleksleri (Bingöl ve Turan, 2020).

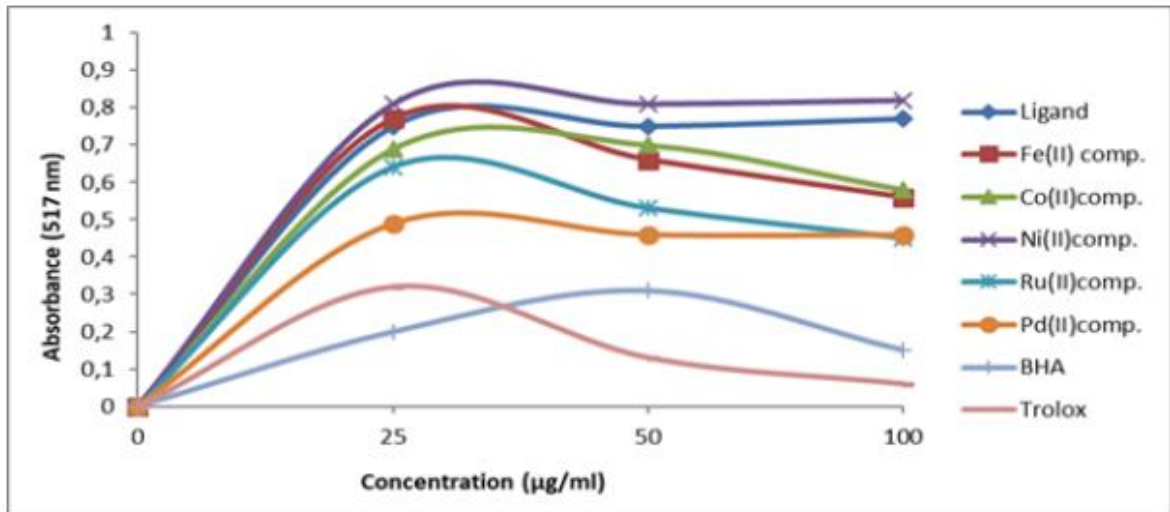
Bursal ve ark. (2021) tarafından piridin grubu içeren bir 2-aminotiyofen türevi ligand ile 2-hidroksi-3-metoksibenzadehidin kondensasyon tepkimesi ile elde edilen çok dişli SB ligandının Fe(II) ve Pd(II) komplekslerini enzim inhibisyonu ve antioksidan aktiviteleri de dahil olmak üzere biyokimyasal özellikleri açısından test etmişlerdir. *In vitro* DPPH ve FRAP antioksidan metodlarına göre ligand ve Fe(II)/Pd(II) komplekslerinin BHA, BHT, askorbik asit ve α -tokoferol gibi standartlara karşı birbirine yakın antioksidan aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir. Komplekslerin enzim inhibisyon aktivitelerini incelediklerinde ise en iyi inhibisyon değerini (K_i) $2.63 \pm 0.04 \mu\text{M}$ ile GST' a karşı Ni(II) kompleksinin gösterdiğini ve AChE' a karşı Pd(II) kompleksinin $10.17 \pm 1.88 \mu\text{M}$ ile en iyi inhibisyon değerine sahip olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca, moleküler doking çalışması ile ilgili enzimlerin aktif ceplerinde önemli etkileşimlerin olduğunu belirlediklerini ve Ni(II) kompleksinin hem BChE hem de GST enzimlerine karşı iyi bağlanma affinitesi gösterdiğini ifade etmişlerdir (Bursal ve ark., 2021).

Turan ve ark. (2021) piridin grubuna sahip bir 2-aminotiyofen türevi ligand ile 5-bromo-2-hidroksi benzadehidin kondensasyonu sonucunda elde etmiş oldukları üç dişli SB bileşiğinin Ni(II), Zn(II) ve Fe(II) komplekslerinin DFT hesaplamalarını ve *In Silico* toksik potansiyellerini çalışmışlardır. Araştırmacılar, 16 hedef proteinli ürünlerin etkileşimlerini

simüle etmeleri sonucu moleküler simülasyon yardımı ile ligand-protein komplekslerinin kinetik stabilitesi, bağlanma affinitesi (IC₅₀) ve toksik potansiyeline (TP) yaklaşıldığını belirterek ligandı, düşük toksisiteli bir bileşik olarak tanımlamışlardır (Turan, Tanış, ve ark., 2021).

Buldurun ve ark. (2021) (E)-6-metil-2-(2,3,4-trimetoksibenzilidenamino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiyofen-3-karbonitril Schiff bazının kobalt(II) ve paladyum(II) komplekslerini sentezleyip bunlara ABTS, DPPH FRAP ve KUPRAK *in vitro* yöntemlerini uygulamak sureti ile antioksidan özelliklerini tanımlamışlardır. Bunun yanı sıra, GST ve AChE/BChE enzimlerine karşı olası inhibisyon kapasitelerini de incelemişlerdir. Elde ettikleri ölçümlere göre, aynı ligandın daha önce sentezlenen Ru(II) kompleksi hem GST hem de BChE enzimini, Fe(II) kompleksinin ise yalnız AChE enzimini inhibe ettiğini tespit etmişlerdir (Buldurun ve ark., 2021).

Turan ve ark. (2021) Karboksilat ve asetamit grubu içeren bir aminotiyofen SB' nin Fe(II) Co(II), Ru(II) ve Pd(II) komplekslerinin antioksidan özelliklerini FRAP, CUBRAC, DPPH ve toplam antioksidan aktivite gibi yöntemler ile test etmeleri sonucunda komplekslerin genel olarak iyi antioksidan aktivite sergilediğini ifade etmişlerdir. Ligandın metal komplekslerinin ve standart antioksidanların DPPH radikal süpürme aktivitelerini gösteren grafik Şekil 2.3 de verilmiştir (Turan, Bingöl ve ark., 2021).



Şekil 1.6. Ligand, metal kompleksleri ve standart antioksidanların DPPH radikal süpürme aktiviteleri (Turan, Bingöl, ve ark., 2021).

Buldurun ve ark. (2022) Piridin azotuna –CH₃ bağlı ve tiyofen halkasında karboksilat grubu içeren bir aminotiyofen ligandı ile salisilaldehid tepkimesinden elde ettikleri SB'nin

Co(II), Fe(II), Pd(II) ve Ru(II) komplekslerinin karakterizasyonundan sonra antimikrobiyal, antioksidan ve antiradikal aktivitelerinin taramasını da yapmışlardır. Ligandın ve metal komplekslerinin antioksidan aktivitesini, toplam antioksidan aktivite yöntemi, toplam indirgeme yöntemi ve DPPH gibi farklı yöntemleri kullanılarak incelemişlerdir. Antimikrobiyal aktiviteleri ise bakteri ve mantar suşları üzerinde araştırmalarıdır. Diğer taraftan aşırı sarmal pBR322 DNA'ya sahip metal komplekslerinin DNA yarılma deneylerini, H₂O₂ varlığında jel elektroforezi ile tespit etmişlerdir. Çalışma sonuçlarını değerlendirdiklerinde ligand ve kompleksler antioksidan aktivite bakımından iyi performans göstermekle birlikte Fe(II) ve Co(II) komplekslerinin en iyi antioksidan etkiye sahip olduğunu bunun yanı sıra en iyi antimikrobiyal aktiviteyi Co(II) kompleksinin sergilediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca, komplekslerin DNA parçalama çalışmalarına göre Fe(II) kompleksinin, bir oksitleyici ajan H₂O₂ varlığında plazmid DNA'yı etkili bir şekilde parçalayabildiğini göstermişlerdir (Buldurun ve ark., 2022).

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

- **Elementel analiz cihazı:** Leco CHNS-O model 932 elementel analizör. İnönü Üniversitesi, Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi, Malatya
- **IR spektrofotometresi:** Jasco ATR- FT/IR 6700 Munzur Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı, Tunceli
- **¹H ve ¹³C NMR spektrofotometresi:** Bruker GmbH DPX-400 MHz FT, Fırat Üniversitesi, Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi, Elazığ
- **UV-görünür bölge spektrofotometresi:** Shimadzu 1800 spektrofotometre Munzur Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı, Tunceli
- **Magnetik süsseptibilite ölçüm cihazı:** Sherwood Scientific Magnetic Susceptibility Balance MK1. İnönü Üniversitesi, Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi, Malatya
- **Termogravimetrik analiz cihazı:** Shimadzu DTG-60 AH. Munzur Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı, Tunceli
- **Kütle spektrofotometresi:** AGILENT model 1100 MSD kütle spektroskopisi, Çukurova Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı, Adana
- **Erime noktası tayin cihazı:** Thermo-9100. Muş Alparslan Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı, Muş
- **Etüv:** Nüve EN 018 model cihaz
- **Isıticılı magnetik karıştırıcı:** Heildoph marka cihaz
- **Elektronik terazi:** Radwak AS 220/C/2
- **İnkübatör:** WiseCube marka cihaz
- **Saf su cihazı:** Elga marka cihaz
- **pH-metre:** Ohaus-Starter 2100 marka cihaz
- **UV- Spektrofotometre Küveti:** Quartz Küvet (3 cm³)

2.2. Kullanılan Kimyasallar ve Sarf Malzemeler

Tez çalışmasında kullanılan kimyasal sarf malzemeler: Sülfür (Sigma-Aldrich), 2-hidroksi-3,5-diklorobenzaldehit(Sigma-Aldrich), malononitril (Sigma-Aldrich), 1-etilpiperidin- 4-on (Sigma-Aldrich) NiCl₂·6H₂O (Sigma-Aldrich), CuSO₄·5H₂O(Sigma-Aldrich) Zn(NO₃)₂·6H₂O(Sigma-Aldrich), Etanol(Merck), DPPH(1,1-difenil-2-pikril-hidrazil) (Sigma-Aldrich), Et₃N (Merck), DMF(Merck), DMSO(Merck), dietil eter(Merck), saf su.

NaH₂PO₄, 4-Nitrophenyl beta-D-glucopyranoside, CuCl₂, askorbik asit, BHA, BHT, asetilkolinesteraz enzimi, saf su ve çözücüler Muş Alparslan Üniversitesi merkezi laboratuvarından sağlandı.

2.2.1. Biyolojik aktivite çalışmasında kullanılan çözeltiler

DPPH radikali giderme çalışmasında kullanılan 10⁻³ M'lık DPPH' çözeltisi ile Kuprak metodu için gerekli olan 0,01 M'lık CuCl₂ çözeltisi, 7,5x10⁻³M'lık etanolik neokuprin çözeltisi, 1 M'lık CH₃COONH₄ tampon çözeltisi, literatürde verilen metoda göre hazırlandı (Bozkurt, 2023).

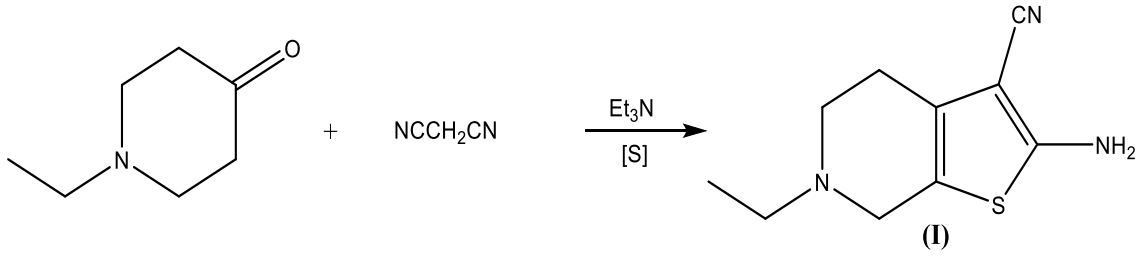
Asetilkolinesteraz enziminin aktivite ölçümlerinde kullanılan Sodyum Fosfat Tamponu da yine aynı şekilde literatür metoduna göre hazırlandı.

SB, L-Ni(II), L-Cu(II) ve L-Zn(II) komplekslerinden 1'er mg hassas terazide tartılarak 1 mL DMSO'da çözülerek çözeltileri hazırlandı.

2.3. Sentez ve Karakterizasyon Çalışmaları

2.3.1. 2-amino-6-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karbonitril (I) bileşiğinin sentezi

50 mL lik EtOH içerisine 1-etilpiperidin-4-on bileşiğinden (1,27 g, 10 mmol) alındı, bu bileşiğe malononitril (0,66 g, 10 mmol), 0,32 g sülfür ve 1 mL Et₃N ilave edildi. Karışım 50 °C ye kadar ısıtıldıktan sonra aynı sıcaklıkta 48 saat karıştırılmaya devam edildi. Bu süre sonunda alınan karışıma su ilave edilip çöken kısım alınarak EtOH içerisinde kristallendirildi.



Şekil 2.1. Gewald 2-Aminotiyofen türevi (I) bileşiğinin sentez şeması

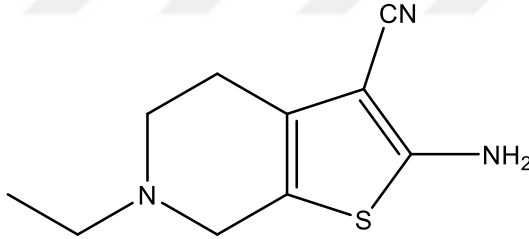
$C_{10}H_{13}N_3S$, **MA:** 207.30 g/mol. **E.N:** 98-100 °C. **Renk:** Açık kahverengi.

Elementel Analiz: Hesaplanan: C: 57.94, H: 6.32, N:20.27, S: 15.47. Bulunan: C, 57.59; H, 6.53; N, 20.45; S, 15.25.

IR (ATR, ν cm^{-1}): 3353, 3315 (-NH₂), 3204 (C=C, Ar tiyofen halkası), 2983, 2853 (-CH, Alif.), 2205 (CN), 1674, 1647 (C=C, Ar.), 1522 δ (NH₂), 762 (C-S-C, tiyofen halkası).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 4.30 (s, 2H, -NH₂ br), 1.20 (t, 3H, -CH₃), 2.52 (DMSO), 3.40 (s, 1H, *H*DO), 3.61 (t, 2H, -CH₂, piridin halkası), 4.07 (q, 2H, -CH₂CH₃), 7.18 (s, 2H, -CH₂),

¹³C APT NMR (DMSO-*d*₆, δ , ppm): 83.17-164.22 (tiyofen halkası ve -CN), 24.38-61.51 (piridin halkası ve CH₂CH₃), 40.18 (DMSO) 15.02 (-CH₂CH₃)

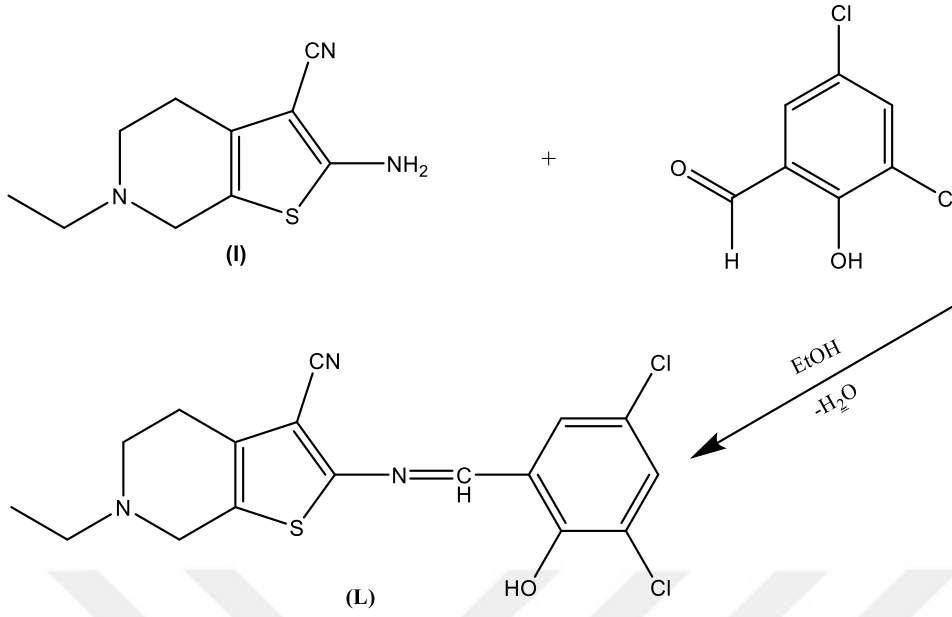


2-amino-6-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karbonitril

Şekil 2.2. 2-Aminotiyofen bileşiğinin yapısı

2.3.2.(2-((3,5-dikloro-2-hidroksibenziliden)amino)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c] piridin-3-karbonitril) SB (L) Ligandının Sentezi

100 mL lik iki boyunlu cam balona eklenen 50 mL EtOH üzerine 2-amino-6-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c]piridin-3-karbonitril (I) (3.80 g, 10 mmol) ve 3,5,-dikloro-2-hidroksibenzaldehyt (1.91 g, 10 mmol) bileşikleri konuldu. Karışım 4 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Oluşan sarı renkli katı süzülerek alındı ve tekrar EtOH içerisinde kristallendirildi. 60 °C da etüvde kurutuldu.



Şekil 2.3. SB (L) ligandının sentez şeması

$C_{17}H_{15}Cl_2N_3OS$, **MA:** 380.29 g/mol. **Verim:** %75. **E.N:** 250-252 °C. **Renk:** Sarı. **Elementel Analiz:** Hesaplanan: C: 53.69, H: 3.98, N: 18.64, S: 8.43. Bulunan: C: 53.21, H: 3.75, N: 10.81; S: 8.13.

IR (ATR, ν cm^{-1}): 3358 (-OH, geniş), 3060 (-CH. Ar.), 2977,2851 (-CH, Alif.), 2220 (CN), 1598 (CH=N), 1554, 1468, 1428 (C=C, Ar), 1273 (C-O, fenolik) 768 (C-S-C, tiyofen halkası), 736, 728 (C-Cl).

1H NMR ($CDCl_3$, δ , ppm): 12.39 (s, 1H, -OH), 8.49 (s, 1H, -CH=N), 7.54-7.36 (Ar-H), 7.29 ($CDCl_3$), 4.23-2.82 (piridin halkası - CH_2 ve CH_2CH_3), 4.67 (s, 1H, **HDO**), 1.60 (s, 2H, - CH_2 , piridin halkası), 1.34 (t, 3H, - CH_2CH_3).

^{13}C APT NMR ($CDCl_3$, δ , ppm): 159.65 (CH=N), 156.83-107.33 (Ar-C-C, tiyofen C-C, -CN), 77.83 ($CDCl_3$), 61.11-14.68 (piridin halkası, CH_2CH_3),

UV-Vis. (EtOH) (λ_{max} , nm): 392, 342, 272, 240, 220, 211

2.3.3. Schiff bazı komplekslerinin sentezi

100 mL'lik iki boyunlu cam balona SB ligandı (0.2 g, 0.53 mmol) eklendi ve sıcak 15 mL EtOH ve 5 mL DMF karışımında çözüldü. Refluks halindeyken çözelti üzerine damlatma hunisi ile 5 mL EtOH'da çözülen yeşil renkli $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.125 g, 0.53 mmol) çözeltisi ilave edildi. Karışım zeytinyağı rengine dönüştü 6 saat refluks edildikten sonra alkolün tamamen uzaklaşması beklendi ve saf su ilave edilerek (1:2) çöktürüldü. Açık sarı yeşil renkli çökelek süzülüp sıcak saf su ve alkol karışımı ve eterle birkaç kez yıkanarak 60 °C da etüvde kurutuldu.

İki boyunlu 100 mL lik cam balona SB ligandı (0.2 g, 0.53 mmol) eklendikten sonra sıcak 15 mL EtOH ve 5 mL DMF karışımında çözüldü. Refluks halindeyken çözelti üzerine damlatma hunisi ile 3 mL DMF'de çözülen mavi renkli $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.132 g, 0.53 mmol) çözeltisi ilave edildi. Karışım rengi kırmızı kahverengine dönüştü 6 saat refluks edildi. Karışımdaki alkol tamamen uzaklaştıktan sonra su ilave edilerek (1:2) çöktürüldü. Kiremit kırmızısı renkli çökelek süzülerek önce sıcak saf su ve alkol karışımı ile daha sonra eter ile birkaç kez yıkanarak 60 °C da etüvde kurutuldu.

100 mL hacmine sahip iki boyunlu cam balona SB ligandı (0.2 g, 0.53 mmol) eklenip sıcak 15 mL EtOH ve 5 mL DMF karışımında çözüldü. Refluks edilirken çözelti üzerine damlatma hunisi ile 5 mL EtOH'da çözülen $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.156 g, 0.53 mmol) ilave edildi. Karışım rengi sarı yeşil kahverengine dönüştü 6 saat refluks edildikten sonra alkolün tamamen uzaklaşması beklendi ve su ilave edilerek (1:2) çöktürüldü. Açık sarı kahve renkli çökelek süzülüp sıcak saf su ve alkol karışımı ve eter ile birkaç kez yıkanarak 60 °C da etüvde kurutuldu.

[NiL₂(H₂O)₂]·Cl₂·0.5DMF: C_{35.5}H_{37.5}Cl₆N_{6.5}O_{4.5}S₂: M_A: 962.75 g/mol). **Verim:** % 74.

E.N: 344 °C Bozunma sıcaklığı. **Renk:** Sarı yeşil.

Elementel Analiz: (Hesaplanan): C: 44.24, H: 3.89, N: 9.45, S: 6.65. (Bulunan): C: 44.38, H: 3.62, N: 9.67, S: 6.32.

IR (ATR, ν cm⁻¹): 3529, 3514, 3504 (-OH/H₂O), 3385 (fenolik -OH), 3076, 3061 (-CH. Ar.), 2973,2857 (-CH, Alif.), 2227 (CN), 1593 (CH=N), 1560, 1470, 1430 (C=C, Ar), 1289 (C-O, fenolik), 808 (koordine OH/H₂O) koordine 758 (C-S-C, tiyofen), 736, 728 (C-Cl), 618, 522 (M-O), 486, 458 (M-N), 432, 417 (M-S). μ_{eff} (B.M.): 3.08.

UV-Vis. (EtOH) (λ_{max} , nm): 432, 410, 399, 364, 351, 335, 323, 312, 300, 283,252, 234

MS [ESI+]: m/z 960.73 (Teorik), 960.47 (Deneysel) [M-2H]²⁺

Elementel Analiz: (Hesaplanan): C: 35.48, H: 3.13, N: 7.30, S: 11.13. (Bulunan): C: 35.38, H: 3.32, N: 7.45, S: 11.28

IR (ATR, ν cm^{-1}): 3568, 3545, 3525 (koordine -OH/H₂O), 3060, (-CH. Ar.), 2980, 2905 (-CH, Alif.), 2221 (CN), 1593 (CH=N), 1572, 1482, 1428 (C=C, Ar), 1298 (C-O, fenolik), 1168, 1114, 1044, 1010, (köprü SO₄²⁻), 758 (C-S-C, tiyofen), 701 (koordine -OH/H₂O), 540, 517 (M-O), 482, 440 (M-N), 431, 417 (M-S). μ_{eff} (B.M.): 1.28.

UV-Vis. (λ_{max} , nm): 491, 471, 463, 414, 359, 336, 322, 295, 241, 218

MS [ESI+]: m/z 1147.70 (Teorik), 1147.69 (Deneysel) [M-2H]²⁺

[ZnL₂(H₂O)₂].2NO₃.H₂O: C₃₄H₃₆Cl₄N₈O₁₁S₂Zn: M_A: 1003.74 g/mol): **Verim:** % 82. **E.N:** 300 °C Bozunma sıcaklığı. **Renk:** Açık sarı kahverengi

Elementel Analiz: (Hesaplanan): C: 40.68, H: 3.59, N: 11.15 S: 6.38. (Bulunan): C: 40.81, H: 3.48, N: 11.25, S: 6.24

IR (ATR, ν cm^{-1}): 3528, 3503, 3495, (-OH/H₂O), 3384(fenolik -OH), 3075, 3061 (-CH. Ar.), 2972, 2861 (-CH, Alif.), 2227 (CN), 1592 (CH=N), 1560, 1470, 1431 (C=C, Ar), 1274 (C-O, fenolik), 808 (koordine OH/H₂O) 761 (C-S-C, tiyofen), 738, 727 (C-Cl), 552 524 (M-O), 453, 442 (M-N), 417 (M-S). μ_{eff} (B.M.): Dia.

UV-Vis. (EtOH) (λ_{max} , nm): 423, 399, 360, 325, 307, 280, 258, 238, 224

MS [ESI+]: m/z 923.96 (Teorik), 923.05 (Deneysel) [M-NO₃]⁺ (Kationik kompleks)

2.4. Antioksidan Aktivite Tayinleri

2.4.1. DPPH serbest radikali giderme aktivitesi

SB ligandı ve komplekslerinin DPPH' radikali giderme aktivitesi çalışmasında Blois metodu üzerinde (1958) birtakım değişiklikler yapılarak uygulandı. Serbest radikal olarak DPPH'ın 1 mM'lık çözeltisi alındı. Numunelerin ise 1 mg/mL'lik konsantrasyona sahip stok çözeltileri hazırlandıktan sonra analiz için farklı derişimlerde (10, 20 ve 30 $\mu\text{g/mL}$) örnekleri alındı. Deney tüplerine alınan çözeltiler 3 mL hacim olacak şekilde DMSO ile tamamlandıktan sonra çözeltilere DPPH' radikalinden 1'er mL eklendi. 25 °C'de ve ışık olmayan ortamda 30 dakika bekletilerek 517 nm' köre karşı absorbanları ölçüldü. Kör olarak DMSO, kontrol olarak 1 mL DPPH' çözeltisi ve 3 mL DMSO kullanıldı. Azalan absorban değerleri ligand ve komplekslerin radikal süpürme aktivitesine sahip olduğunu gösterir.

2.4.2. KUPRAK metoduna göre indirgeme kuvveti tayini

SB ve komplekslerinin DMSO'daki kuprik iyonu (Cu^{2+})'na indirgeme kapasiteleri Apak ve arkadaşlarının (2007) belirlediği Kuprak metodu modifiye edilerek belirlendi (Turan, Bingöl, ve ark., 2021). Bu amaçla hazırlanan deney tüplerine 0,01 M'lık 0,25 mL CuCl_2 çözeltisi ilave edildikten sonra üzerlerine sırası ile 0,25 mL $7,5 \times 10^{-3}$ M'lık etanolik neokuprin çözeltisi ve 1 M'lık $\text{NH}_4\text{CH}_3\text{COO}$ tampon çözeltisi eklendi. Çözelti karıştırıldıktan sonra üzerine farklı derişimlerde (10, 20 ve 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$) SB, kompleksler ve standartlar ilave edildi (Turan, Bingöl, ve ark., 2021). 30 dakika kadar bekletildikten sonra 450 nm'de absorbans değerleri ölçüldü.

2.5. Enzim İnhibisyon Metotları

2.5.1. Asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyonu

Yeni sentezlenen SB ve komplekslerinin asetilkolinesteraz enzimi üzerindeki etkisini belirlemek için Ellman metodunun güncellenmiş bir versiyonu (Turan, Buldurun, ve ark., 2021) kullanıldı. Bu amaçla IC_{50} değerleri bulunacak inhibisyon türleri belirlendi. Bu metot esnasında asetilkolinesteraz enzimi, asetilkolinin tiyokolin ve asetata parçalanması reaksiyonunu katalizler. Ürün olarak açığa çıkan tiyokolin ve DTNB'nin reaksiyonu sonucu oluşan sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit oluşturur. Oluşan bileşiğin renk 412 nm'de verdiği absorbans değeri, örnek ve kör küvetlerinin 412 nm dalga boyunda 5 dakika boyunca absorbansları ölçülmek suretiyle belirlendi.

2.5.2. Moleküler doking çalışması

Ligandın protein üzerindeki tam bağlanma bölgesini ve bağlanma mekanizmasını araştırmak için moleküler doking yapıldı. Moleküler doking çalışmasında Schrödinger, LLC'ye ait Maestro Molecular Modeling platformu (versiyon 11.8) uygulandı. Enzimlerinin yüksek çözünürlüklü ($1.55\text{-}2.10\text{\AA}$) kristal yapıları indirilecek (<http://www.rcsb.org/pdb>). Ligandların yapıları SDF dosya formatında hazırlandı. Tüm bileşikler Ligprep modülü ile önceki çalışmalara göre hazırlandı. Sihirbaz modülü kullanılarak protein preparasyonu dokümantasyona hazır hale getirildi. Bu aşamada kristal yapıdaki tüm su molekülleri

temizlendi. Yine bu modül ile esnek bağlanma için proteinin aktif bölgesi belirlenerek protein iyon dengesi optimize edildi. Reseptör grid oluşturma modülü kullanılarak, proteinin bağlanma bölgeleri üzerinde grid oluşturularak esnek kenetlemeye izin veren ızgara kutuları oluşturuldu. Glide yerleştirme modülü ile ligans-protein yerleştirme çalışmaları yapıldı. En iyi bağlanma enerjileri, ligand protein arasındaki bağlanma konformasyonu hidrojen bağı, π - π etkileşimleri, alkil ve π etkileşimleri vb. etkileşimlere dayalı olarak elde edildi. Elde edilen reseptör modeli, 2D ve 3D etkileşimler Discovery Studio 4.5 versiyonu ile görselleştirildi (Adiguzel ve ark., 2021).



3. BULGULAR VE TARTIŞMA

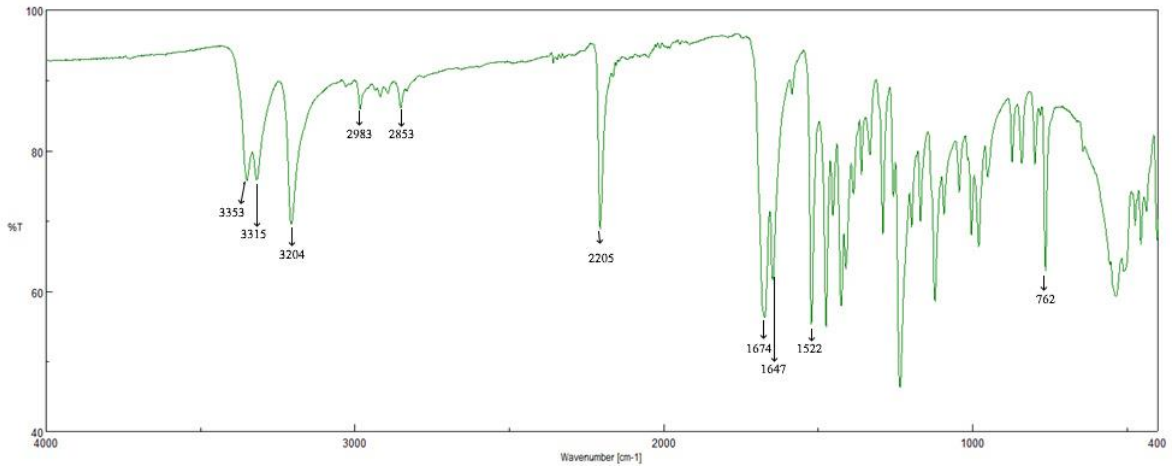
3.1. FT-IR Bulgularının Yorumlanması

Bu çalışmada FT-IR spektrumları ATR tekniği ile 4000-400 cm^{-1} aralığında çekilmiştir. Aminotiyofen türevi (I) bileşiğinin FT-IR spektrumunda (Şekil 3.1.) başlıca spesifik pikler asimetrik ve simetrik ($-\text{NH}_2$) gerilme titreşimleri 3353, 3315 cm^{-1} de, $\delta(\text{NH}_2)$ eğilme titreşimi 1522 cm^{-1} de, tiyofen halkası aromatik C=C gerilme titreşim bandı 3204 cm^{-1} de, (CN) gerilme titreşim bandı 2205 cm^{-1} de ve tiyofen halkasına ait C-S-C bandı ise 762 cm^{-1} de literatüre uygun olarak gözlenmiştir (Adiguzel ve ark., 2011; Altuner, 2015; Erdik, 1993) Schiff bazının IR spektrumunda (Şekil 3.2.) 3353, 3315 cm^{-1} de gözlenen ($-\text{NH}_2$) titreşim bantları kaybolmuş ve bununla birlikte fenolik $-\text{OH}$ piki geniş ve zayıf band halinde 3358 cm^{-1} , Ar-CH piki 3060 cm^{-1} , $-\text{CN}$ gerilme bandı 2220 cm^{-1} , Schiff bazına ait karakteristik C=N bandı 1598 cm^{-1} , fenolik C-O bandı 1273 cm^{-1} ve tiyofen halkası C-S-C bandı ise 768 cm^{-1} de gözlenmiştir. Gözlemlenen IR bulguları literatürde yer alan benzer Schiff bazlarının IR spektral değerleri ile örtüşmektedir. (Altuner, 2015) (Turan ve ark., 2019)

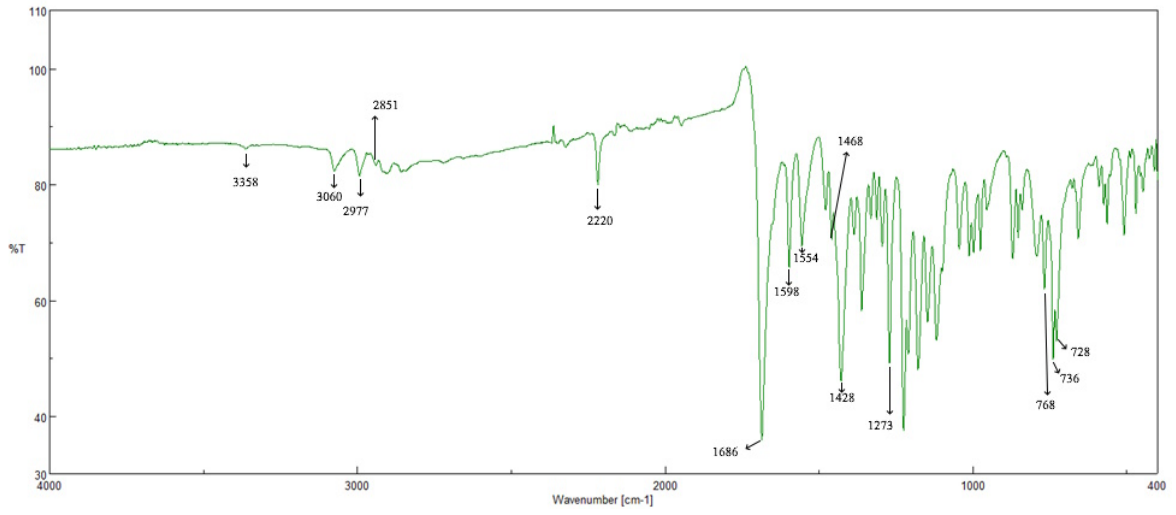
SB, L-Ni(II), L-Cu(II) ve L-Zn(II) komplekslerinin IR spektrumlarında (Şekil 3.2, Şekil 3.3, Şekil 3.4, Şekil 3.5) azometin grubu C=N gerilme titreşimleri düşük frekanslı bölgeye kayarak sırasıyla 1593 1593 ve 1592 cm^{-1} de gözlenmiştir. C=N gerilme titreşimindeki bu değişme imin grubu N dörör atomu ile koordinasyonun gerçekleştiğine delil olarak gösterilebilir. Nikel ve çinko komplekslerinde fenolik C-O bandında değişme gözlenmezken bakır kompleksinde yüksek dalga sayısına kayarak 1298 cm^{-1} de gözlenmiştir. Bu durum Cu(II) kompleksinde ligandda bulunan fenolik hidrojenin ayrılması ile O dörör atomu üzerinden koordinasyonun sağlandığını göstermektedir. Bunların yanı sıra, SB ligandında 768 cm^{-1} de gözlenen C-S-C titreşim bandı L-Ni(II) L-Cu(II) ve L-Zn(II) komplekslerinde düşük frekansa kayarak sırasıyla 758, 758 ve 761 cm^{-1} de gözlenmiştir. Bu sonuç, her üç komplekste SB ligandının tiyofen halkasındaki S dörör atomu üzerinden metal iyonuna koordine olduğunu göstermektedir. Elde edilen sonuçlara göre, L-Cu(II) kompleksinde (Şekil 3.19) Schiff bazının N, S ve O atomları üzerinden koordinasyona girerek üç dişli ligand olarak; L-Ni(II) ve L-Zn(II) komplekslerinde ise, N ve S atomları üzerinden bağlanarak iki dişli ligand olarak davrandığını söylemek mümkündür. (Şekil 3.18 ve Şekil 3.20) (Turan ve ark., 2019). Ayrıca ligandda 3358 cm^{-1} de kaydedilen $-\text{OH}$ pikinin komplekslerde kaybolması fenolik hidrojenin yapıdan ayrıldığına ve koordinasyonun C-O

oksijeni üzerinden gerçekteştiğine delil olarak gösterilebilir. Diğer taraftan L-Ni(II) kompleksinde 618, 522; 486, 458 ve 432, 417 cm^{-1} de ortaya çıkan yeni titreşim bantlarının sırasıyla M-O, M-N ve M-S bağlarına ait olduğu düşünölmektedir. Benzer şekilde L-Cu(II) kompleksinde 540, 517; 482, 440 ve 431, 417 cm^{-1} de gözlenen yeni titreşim piklerinin verilen sıra ile M-O, M-N ve M-S bağlarına ait olduğu öngörölmektedir. L-Zn(II) kompleksinde ise M-S, M-N ve M-O bağlarına karşılık geldiğı tahmin edilen yeni titreşim bantları sırasıyla 414; 453, 442 ve 552, 524 cm^{-1} de gözlenmiştir. Literatürde bu bulguları destekleyen çalışmalara oldukça sık rastlanmaktadır. (Bingöl ve Turan, 2020; Turan ve ark., 2019). Yine koordinasyon suyu ve kristal suyuna ait geniş ve yayvan piklerin nikel bakır ve çinko komplekslerinde sırasıyla 3529, 3504; 3568, 3525 ve 3528, 3495 cm^{-1} de ortaya çıktığı gözlenmiştir. Buna ilave olarak L-Ni(II) ve L-Zn(II) kompleksleri IR spektrumlarında 808 cm^{-1} de ortaya çıkan ve koordinasyon suyuna (-OH/H₂O) ait olduğu düşünölen zayıf ve yayvan pik bu bulguları desteklemektedir.(Adiguzel ve ark., 2011) Bu bantları destekleyen geniş ve yayvan piklerin kristal suyu (-OH/H₂O) bantlarını akla getirmektedir. Literatürde benzer bulgulara rastlanmaktadır., (Bingöl ve Turan, 2020; Turan ve ark., 2016). L-Cu(II) kompleksinde 1168, 1114, 1044 ve 1010 cm^{-1} de ortaya çıkan geniş bantlar köprü konumundan bağılı SO₄²⁻ iyonununun çift dişli ligand olarak etkidiğine delil olarak gösterilebilir.(Chandra ve Gupta, 2005; Nakamoto, 2009)

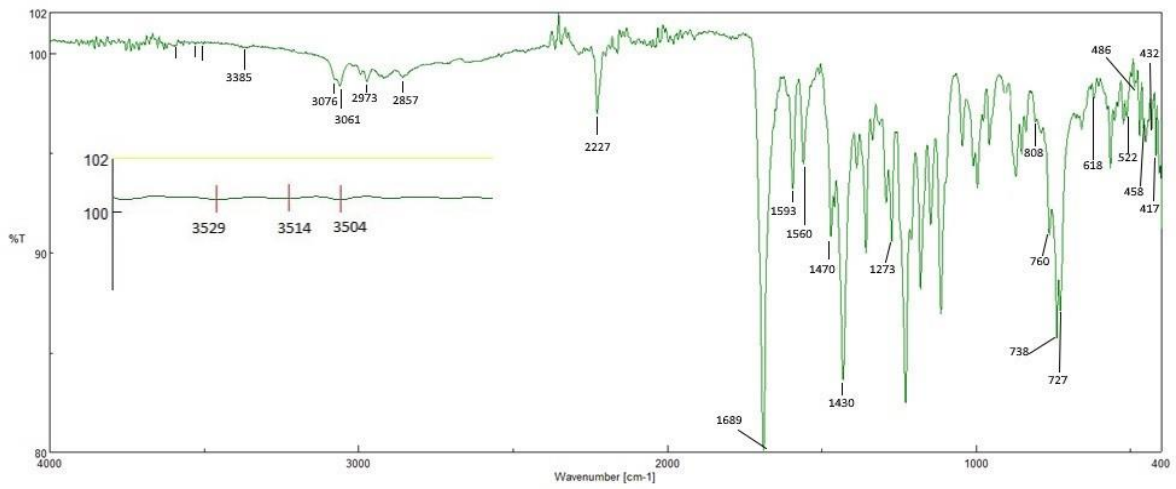
Son olarak L-Zn(II) kompleksinde yaklaşık 1380 cm^{-1} civarında gözlenmesi beklenen NO₃⁻ bandına ait şiddetli pikin, ligandda 1361 ve komplekste 1355 cm^{-1} de gözlenen piklerden dolayı üst üste gelmiş olabileceğı düşünölmektedir. İlhan ve ark. (2007) yaklaşık 1380 cm^{-1} de ortaya çıkan keskin ve şiddetli bandın NO₃⁻ iyonuna ait NO gerilme titreşimine karşılık geldiğini bildirmişlerdir. (Ilhan ve ark., 2007; Nakamoto, 2009) Yine L-Zn(II) kompleksinde NO₃⁻ iyonununun karşıt iyon olarak etki ettiğı düşünölmektedir.



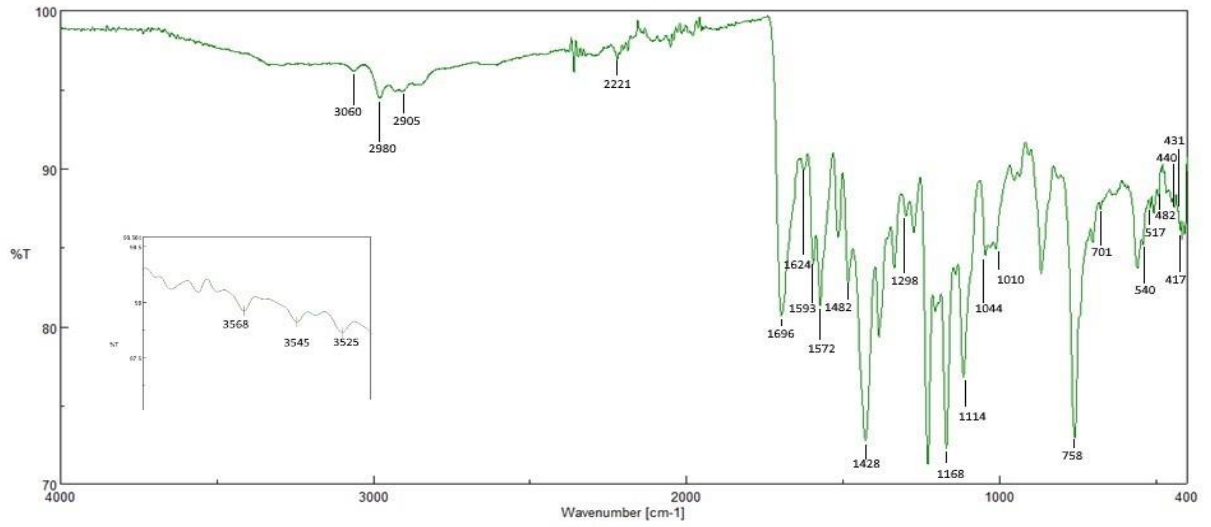
Şekil 3.1. Aminotiyofen bileşiginin FT-IR spektrumu



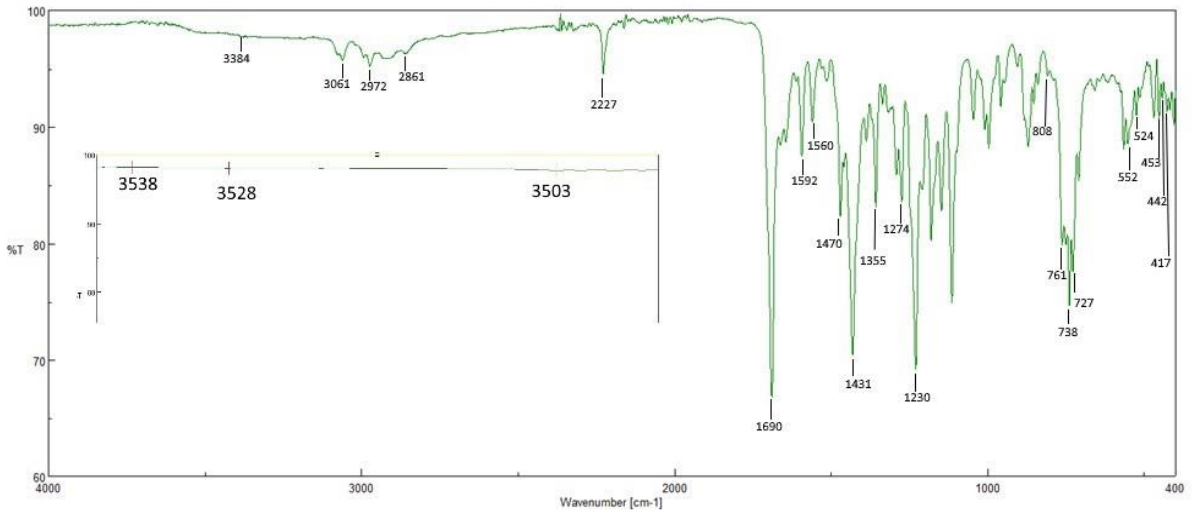
Şekil 3.2. SB ligandının FT-IR spektrumu



Şekil 3.3. L-Ni(II) kompleksinin FT-IR spektrumu



Şekil 3.4. L-Cu(II) kompleksinin FT-IR spektrumu



Şekil 3.5. L-Zn(II) kompleksinin FT-IR spektrumu

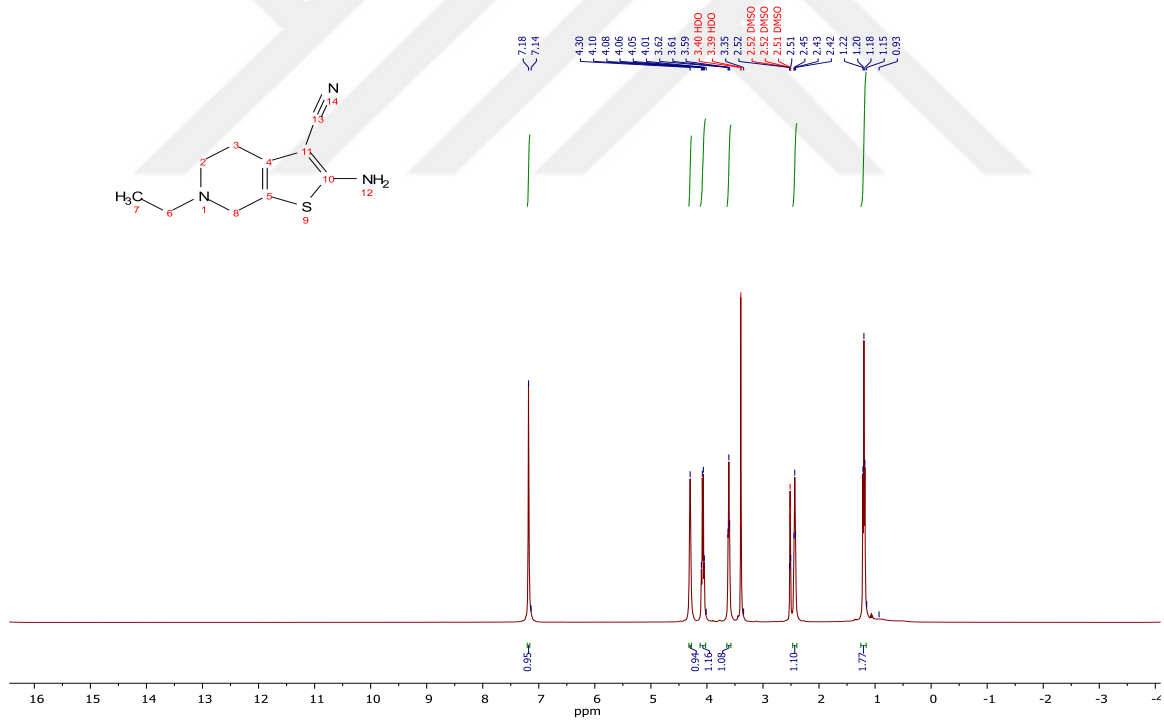
3.2. NMR Bulgularının Yorumlanması

Amin bileşiği olarak alınan 2-amino-6-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karbonitril (I) bileşiği sentezlendikten sonra FT-IR ile birlikte NMR spektrumları çekilerek literatür verileri ile karşılaştırma yapıldı. Bileşiğin (DMSO- d_6) ortamında alınan ^1H NMR spektrumunda NH_2 protonları singlet ve geniş pik olarak 4.30 ppm de, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ grubundaki $-\text{CH}_2$ protonlarına karşılık gelen dörtlü pik 4.07 ppm de ve $-\text{CH}_3$ protonlarına ait üçlü pik ise 1.20 ppm de gözlenen sonuçlar literatürdeki ^1H NMR verileri ile uyumlu olduğu

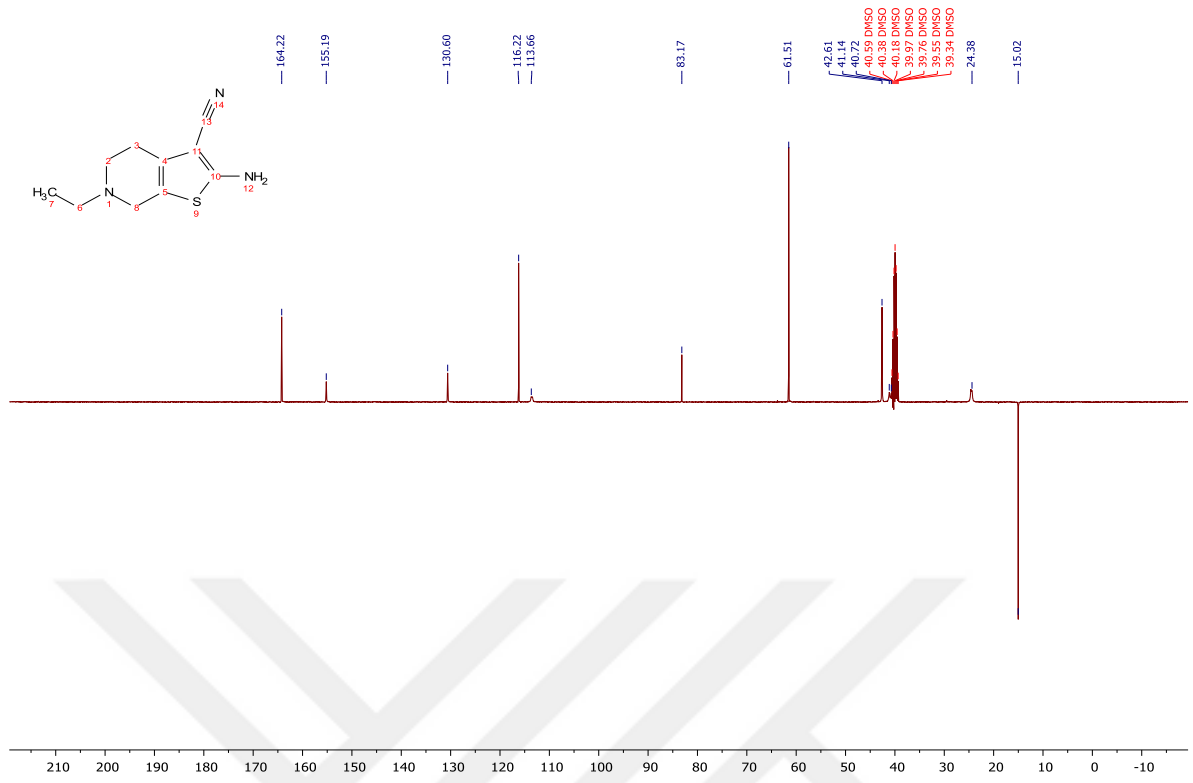
gözlenmiş ve aminotiyofen ligandı yapısal olarak doğrulanmıştır. (Şekil 3.6.) (Altner, 2015). Buna ilave olarak, ^{13}C APT NMR spektrumunda 15.02-164.22 ppm arasında gözlenen 10 adet pikin ligandın içerdiği karbon sayısına karşılık geldiği görülmüştür. (Şekil 3.7.) (Altner, 2015; Erdik, 1993). Sonuçlar deneysel bölümde detaylandırılmıştır.

Aminotiyofen ligandı ile bir salisilaldehit türevi ürünü olan SB ligandının CDCl_3 de alınan proton-NMR spektrumunda NH_2 protonlarına ait pikin kaybolması ile birlikte fenolik protona karşılık gelen tekli pik 12.39 ppm de, ($-\text{CH}=\text{N}$) imin protonuna ait spesifik tekli pik 8.49 ppm de ve (Ar-H) protonları 7.54-7.36 ppm aralığında gözlenmiştir (Turan, Bingöl, ve ark., 2021) (Şekil 3.8.) Deneysel bölümde FT-IR spektrumları da dahil olmak üzere daha detaylı sonuçlar yer almaktadır.(Altner, 2015; Erdik, 1993)

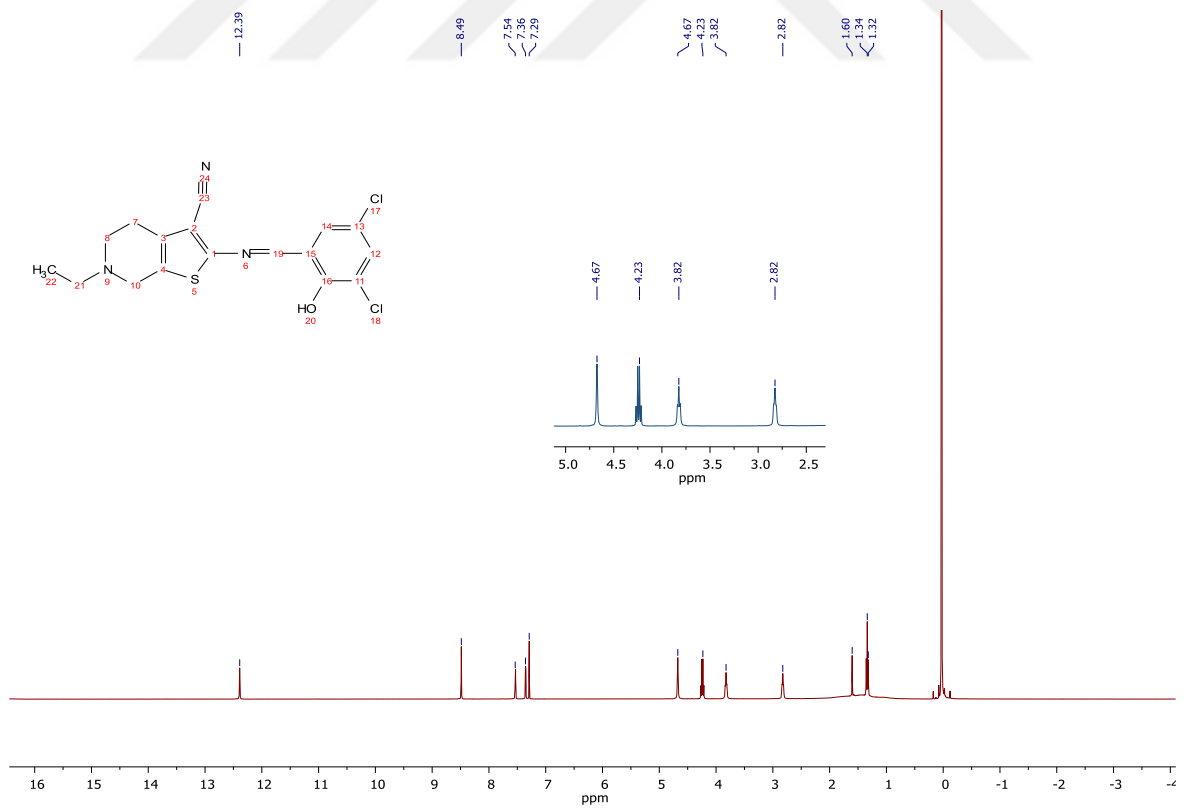
Schiff bazının deneysel kısımda detayları verilen ^{13}C APT NMR spektrumunda ($\text{CH}=\text{N}$) karbonu 159.65 ppm de gözlemlenmiş ve ligandın yapısı literatürdeki benzer yapıda olan Schiff bazlarının spektral sonuçları ile örtüşmektedir (Altner, 2015; Turan, Bingöl, ve ark., 2021) (Şekil 3.9.).



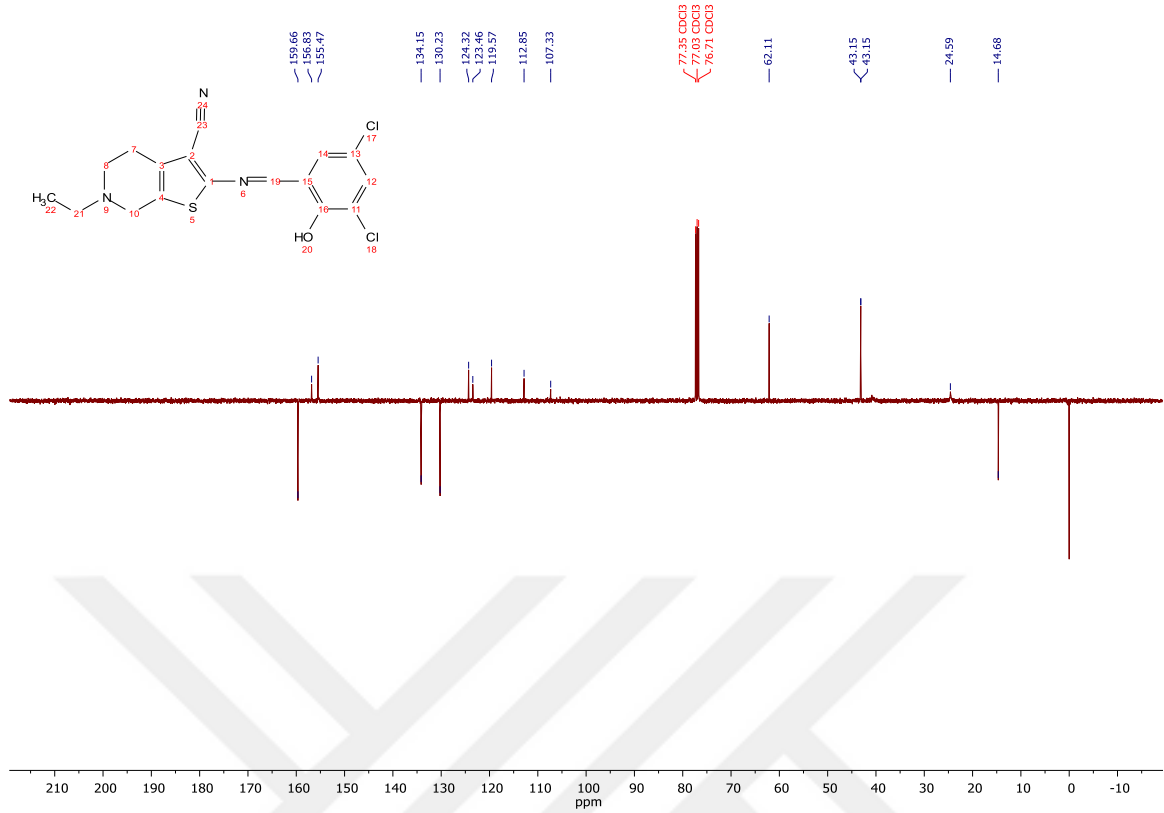
Şekil 3.6. Aminotiyofen bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 3.7. Aminotiyofen bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu



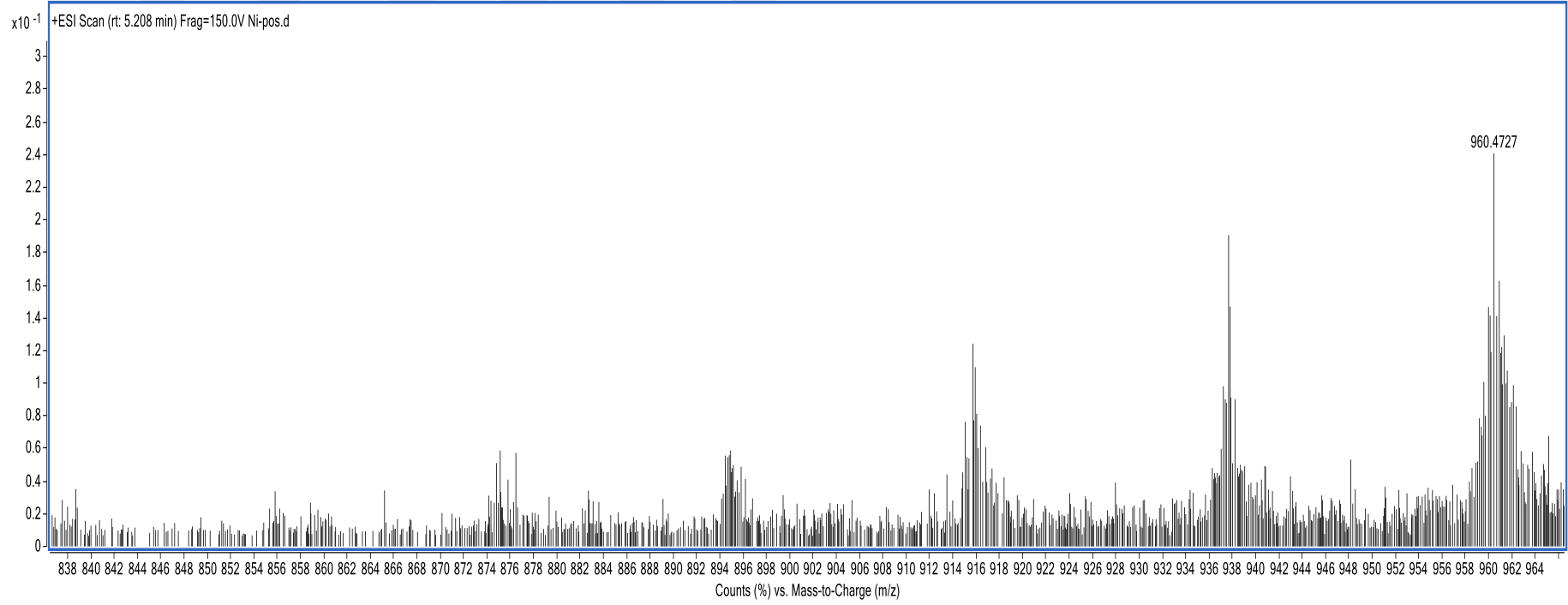
Şekil 3.8. SB ligandının ¹H NMR spektrumu



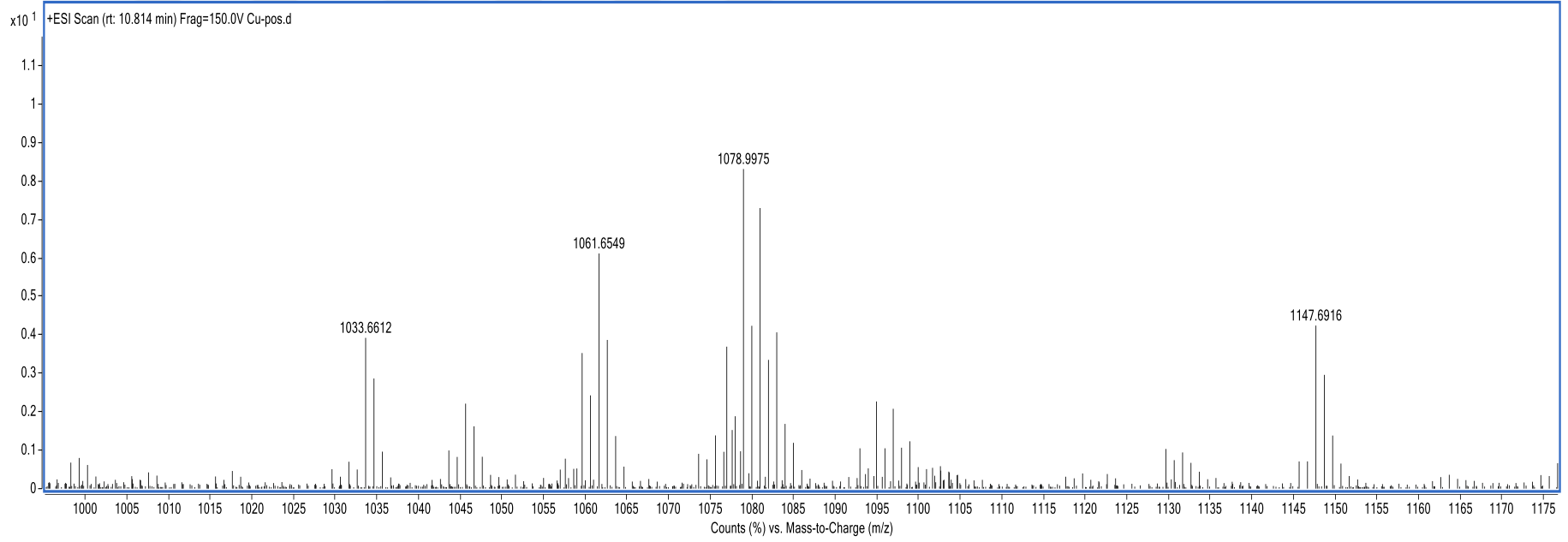
Şekil 3.9. SB ligandının ^{13}C NMR spektrumu

3.3. Kütle Analizleri

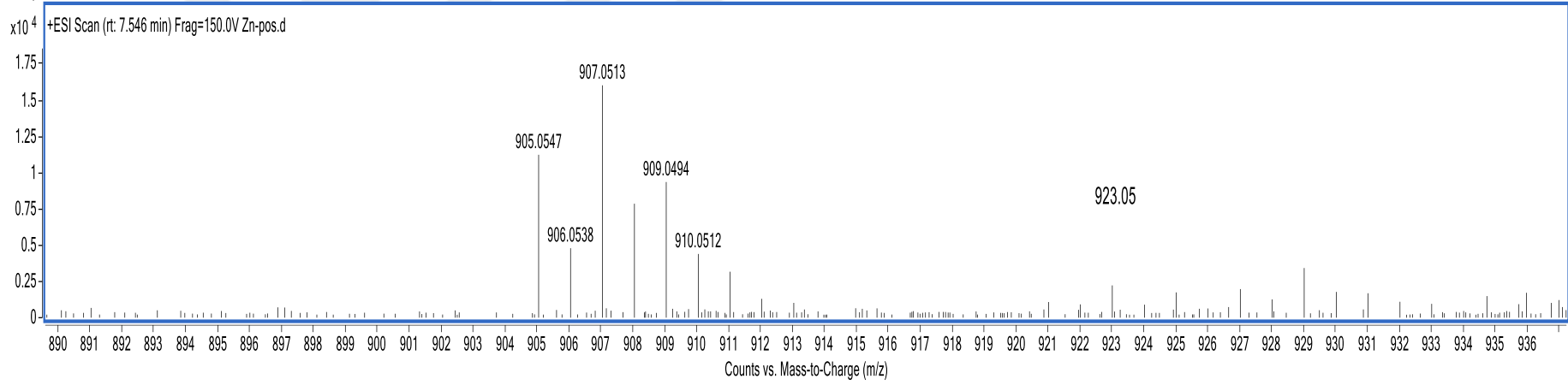
Bu çalışmada sentezlenen kompleks bileşiklerin formülleri LC/MS kütle spektrumları, FT-IR ve elementel analiz ve TGA-DTA analizi sonuçları birlikte değerlendirilerek belirlenmiştir. Kütle spektrumlarında bolluk oranı en yüksek olan pikler dikkate alınmıştır. L-Ni(II) kompleksinin kütle spektrumunda moleküler iyon piki m/z 960.47 (bulunan), 960.73 (hesaplanan) $[\text{M}-2\text{H}]^{2+}$ olarak tespit edilmiştir (Şekil 3.10). Benzer şekilde L-Cu(II) kompleksi kütle spektrumunda (Şekil 3.11.) moleküler iyon piki m/z 1147.69 (bulunan), 1147.70 (hesaplanan), $[\text{M}-2\text{H}]^{2+}$ olarak belirlenmiştir (Buldurun ve ark., 2022). Buna karşın $[\text{ZnL}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ kompleksi kütle spektrumunda (Şekil 3.12) ise moleküler iyon piki yerine kompleksten NO_3^- karşıt iyonunun ayrılmasıyla oluşan katyonik komplekse ait pik m/z 923.05 (bulunan), 923.96 (hesaplanan), $[\text{M}-(\text{H}_2\text{O}+\text{NO}_3^-)]^+$ şeklinde tespit edilmiştir (Turan ve ark., 2015).



Şekil 3.10. L-Ni(II) kompleksinin kütle spektrumu



Şekil 3.11. L-Cu(II) kompleksinin kütle spektrumu



Şekil 3.12. L-Zn(II) kompleksinin kütle spektrumu

Spektrumda 463-491 nm arasında gözlenen absorbans piklerinin izinli d-d geçişlerine ait olduğu düşünülmektedir.

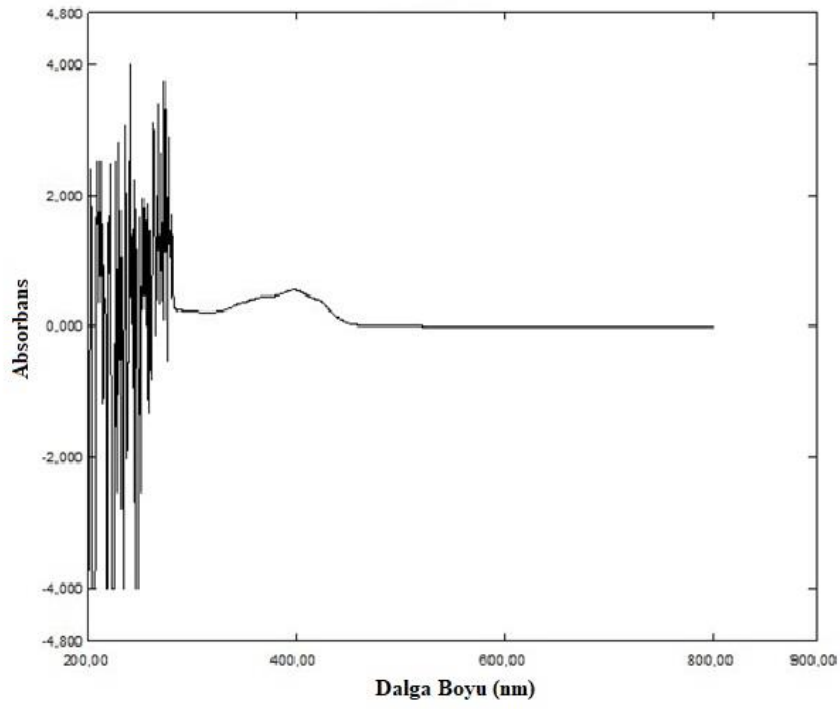
L-Zn(II) kompleksinde (Şekil 3.16) 238-325 nm aralığında gözlenen pikler $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden, 360-399 nm aralığında olan pikler ise $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklanmaktadır. Komplekste 423 nm'de ortaya çıkan belirgin absorbans pikinin ligand ile metal iyonu arasında azometin grubu N atomu üzerinden koordinasyonun gerçekleştiğini işaret etmektedir. (Akdeniz, 2022; Ardakani ve ark., 2018). Zn^{2+} iyonunda d orbitalleri tamamen dolu olduğu için d-d geçişleri gözlenmemektedir. Bununla birlikte Komplekste 423 nm'de ortaya çıkan belirgin absorbans pikinin yük transfer geçişine ait olduğu söylenebilir. Turan ve ark (2014) çalışmalarında oktahedral L-Zn(II) komplekslerinin 351-400 nm aralığında yük aktarım bantlarına ait güçlü absorbans gösterdiğini belirtmişlerdir (Turan ve ark., 2014).

Komplekslerin geometrilerinin belirlenmesinde UV-visible spektroskopi bulguları yanı sıra magnetik süsseptibilite ölçümlerinden faydalanılmıştır. Altı koordinasyonlu L-Ni(II) kompleksi için 3.08 B.M. olarak ölçülen μ_{eff} değeri d^8 -konfigurasyonuna sahip Ni^{2+} iyonunda bulunan iki serbest elektrona karşılık gelen 2.83 B.M değerine yakındır. Bu sonuç L-Ni(II) kompleksinin oktahedral geometriye sahip ve paramagnetik özellikte olduğunu göstermektedir (Adıgüzel, 2008). L-Ni(II) kompleksi için önerilen yapı Şekil 3.18. 'de verilmiştir

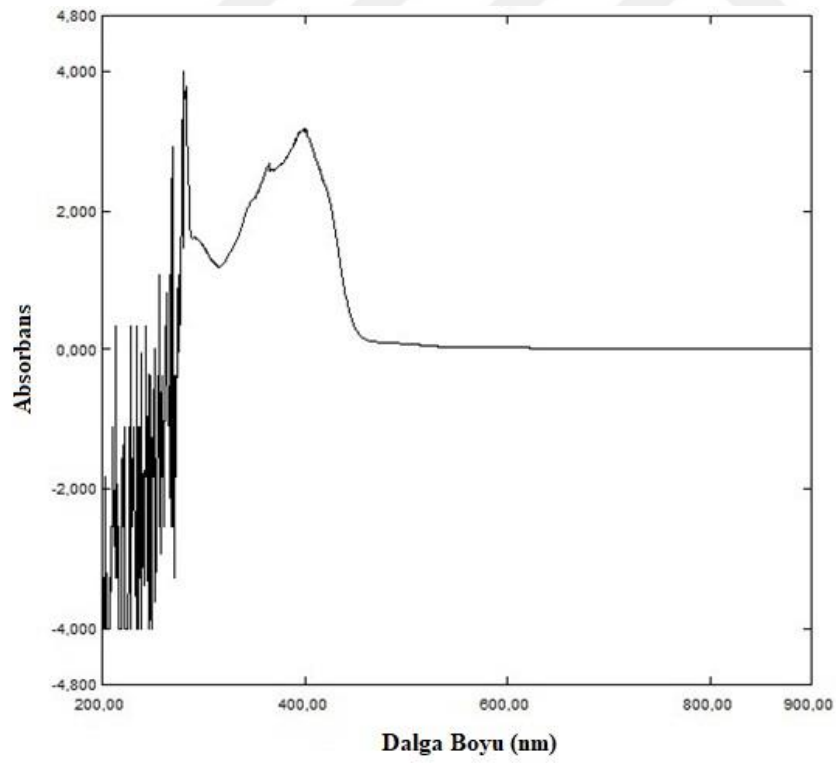
İki çekirdekli ve kare piramidal geometriye sahip olduğu düşünülen L-Cu(II) kompleksinin oda sıcaklığında μ_{eff} değeri 1.28 B.M olarak ölçülmüştür. Bulunan μ değerinin tek elektrona karşılık gelen 1.73 B.M. değerinden küçük olmasının nedeni, metal iyonları arasındaki antiferromanyetik eşleşme ve Cu-Cu arasındaki etkileşim ile açıklanabilir (Wu ve ark., 1999). Bu bulguların değerlendirilmesi sonucunda L-Cu(II) kompleksi için paramanyetik kare piramidal geometri önerilmektedir. L-Cu(II) kompleksi için önerilen yapı Şekil 3.19'da verilmiştir.

Elde edilen deneysel bulgular sonucunda oktahedral geometriye sahip olduğu düşünülen L-Zn(II) kompleksine ait ölçümler kompleksin diamagnetik olduğunu göstermiştir. L-Zn(II) kompleksi için önerilen yapı Şekil 3.20'de verilmiştir

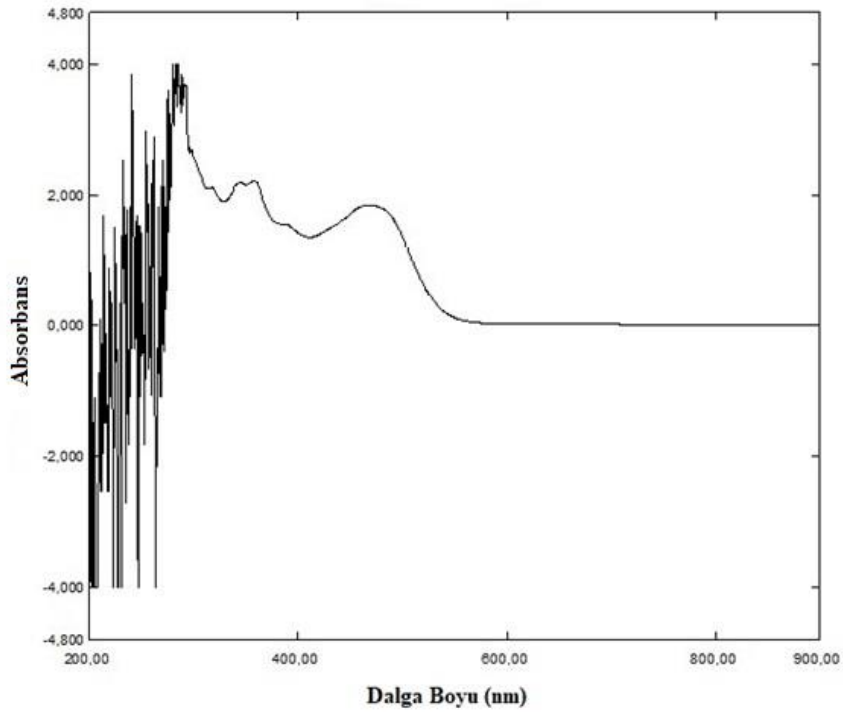
SB komplekslerinin elementel analiz sonuçları ile birlikte spektroskopik sonuçlara göre ligand ile L-Ni(II) (Şekil 3.18) ve L-Zn(II) (Şekil 3.20) merkezi metal iyonları arasında 2:1 oranında, L-Cu(II) (Şekil 3.19) merkezi metal iyonu arasında ise 1:1 oranında bağlanma gerçekleşmiştir.



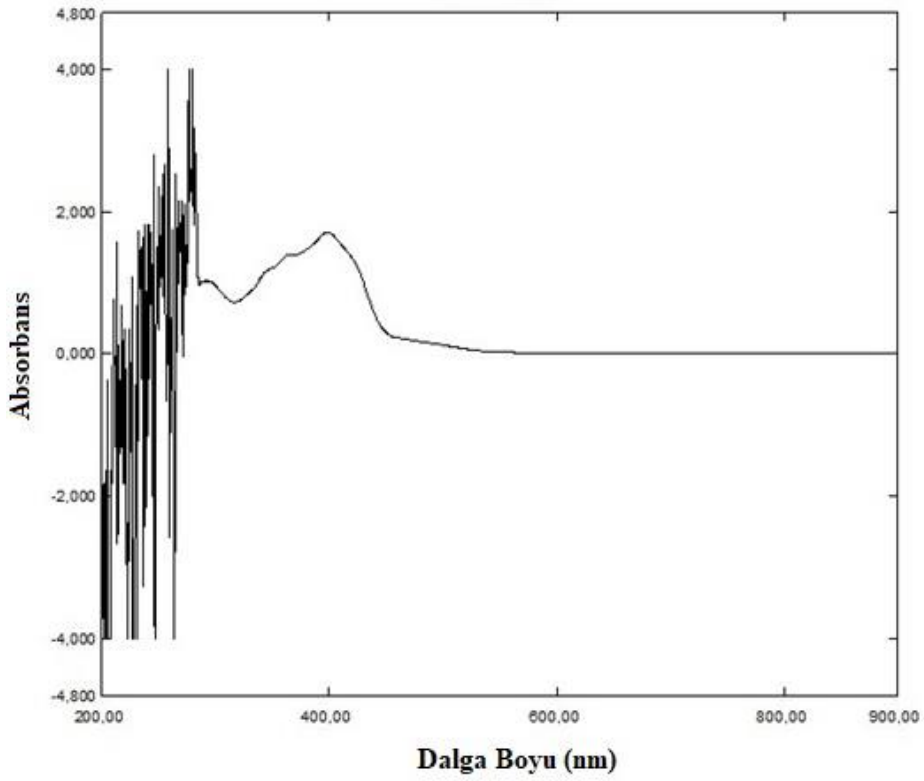
Şekil 3.13. Schiff bazının UV-görünür bölge spektrumu



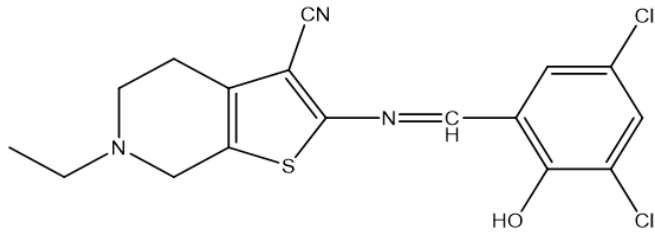
Şekil 3.14 L-Ni(II) kompleksinin UV- görünür bölge spektrumu



Şekil 3.15. L-Cu(II) kompleksinin UV- görünür bölge spektrumu

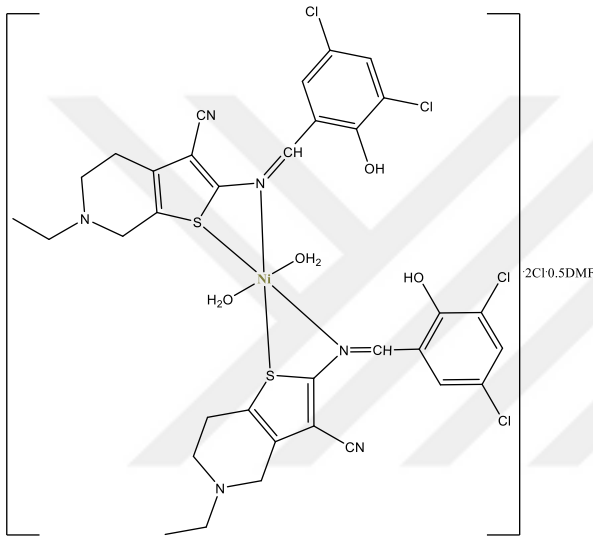


Şekil 3.16. L-Zn(II) kompleksinin UV- görünür bölge spektrumu

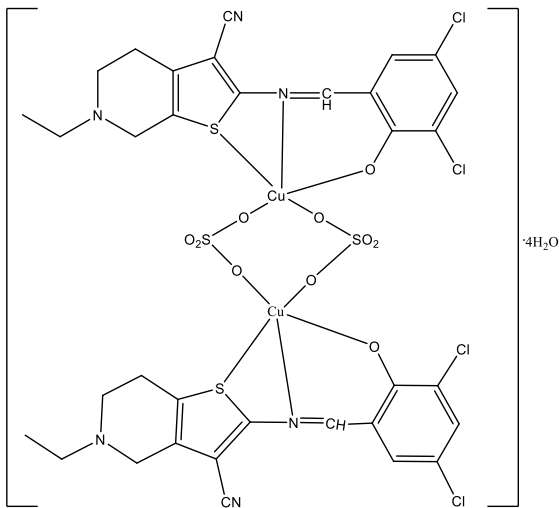


2-((3,5-dikloro-2-hidroksibenziliden)amino)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karbonitril

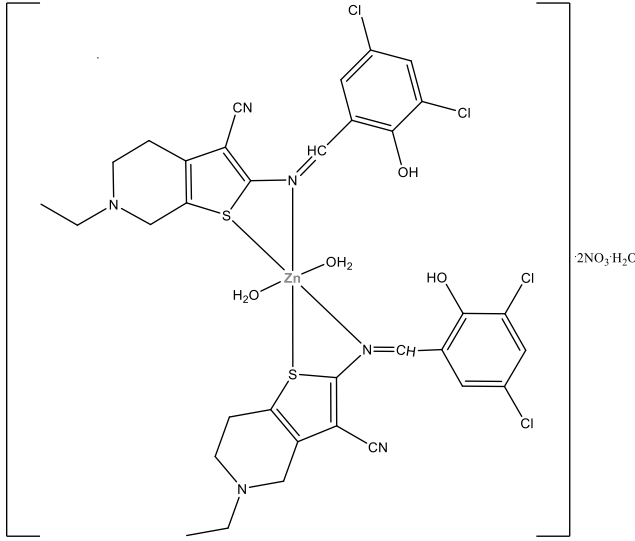
Şekil 3.17. SB (L) ligandının önerilen yapısı



Şekil 3.18. L-Ni(II) kompleksinin önerilen yapısı



Şekil 3.19. L-Cu(II) kompleksinin önerilen yapısı



Şekil 3.20. L-Zn(II) kompleksinin önerilen yapısı

3.5. TGA–DTA Analizi

Komplekslerin 25-1000 °C aralığında dakikada 10 °C lik ısıtma hızı ile azot atmosferi ortamında TGA-DTA eğrileri kaydedildi. Elde edilen analiz sonuçlarına göre, nikel ve bakır kompleksleri tek basamakta bozunurken çinko kompleksi ise iki basamakta bozunmaya uğramıştır (Tablo 3.1).

L-Ni(II) kompleksinin TGA eğrisinde (Şekil 3.21) 248-1000 °C aralığında % 89.30 luk kütle kaybına karşılık gelen (teorik: 90.57) ve yaklaşık 248 °C’ de 0.5 mol DMF, 2 mol koordinasyon H₂O’yu ve 2 mol Cl⁻ iyonunun ayrılmasıyla başlayan bozunma peş peşe devam ederek ligandın yapısında bulunan salisilaldehit türevi kısmına ait 2(C₇H₄NCl₂O), tiyofen ve piridin halkalarını içeren gruplara ait 2C₁₀H₁₁N₂S–(S)) organik yapıların ayrılmasıyla sonuçlanmış ve geriye kalıntı olarak %10.7 değerine karşılık gelen (teorik: 9.43) NiS kalmıştır. Adıgüzel (2008), çalışmasında yapısında DMF bulunan tiadiazol komplekslerinin TGA eğrisinde DMF’ nin 217 °C’ ye kadar uzaklaştığını bildirmiştir. Literatürde tiyofen halkası ile birlikte bağlı grupların 850 °C’ye kadar bozunduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (Bingöl ve Turan, 2020). Buna ilave olarak Turan ve ark. (2021), tiyofen halkası içeren Schiff bazı nikel kompleksinde Cl⁻ nin 210 °C civarında uzaklaştığını bildirmişlerdir (Turan, Bingöl, ve ark., 2021).

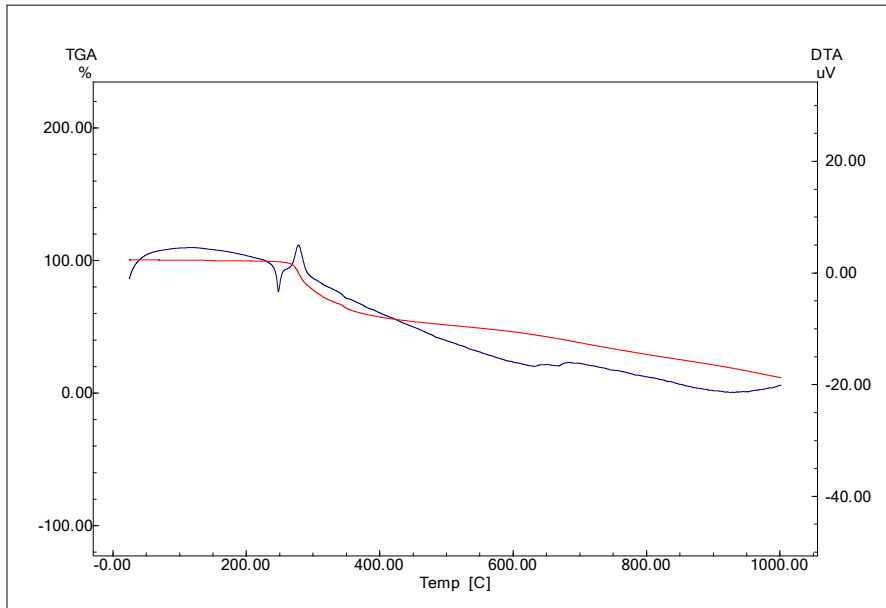
L-Cu(II) kompleksinin TGA eğrisinde (Şekil 3.22) 50-1000 °C aralığında %59.66’lık kütle kaybına karşılık gelen (teorik: 60.70) ve yaklaşık olarak 50 °C’ de 4 mol H₂O(kristal suyu) ve 2 mol SO₄²⁻ iyonu ile birlikte tek basamakta ve peş peşe devam eden bozunmalar

sonucu $2(C_7H_3Cl_2NO)$ ve $2(-C_2H_5)$ gruplarının ayrılması sonucunda geriye kalıntı olarak %40.34 değerine tekabül eden (teorik: 39.30) $2(C_8H_6N_2)$ grupları ile birlikte 2 mol CuS'nin kaldığı tespit edilmiştir (Bingöl ve Turan, 2020). Dönmez (2013), çalışmasında bis(tiyosemikarbazon) türevi ligandın iki çekirdekli Cu(II) kompleksinin TGA eğrisinde 950 °C' ye kadar bozunma sonucunda kalan kararlı yapının CuS olduğunu ifade etmiştir (Dönmez, 2013).

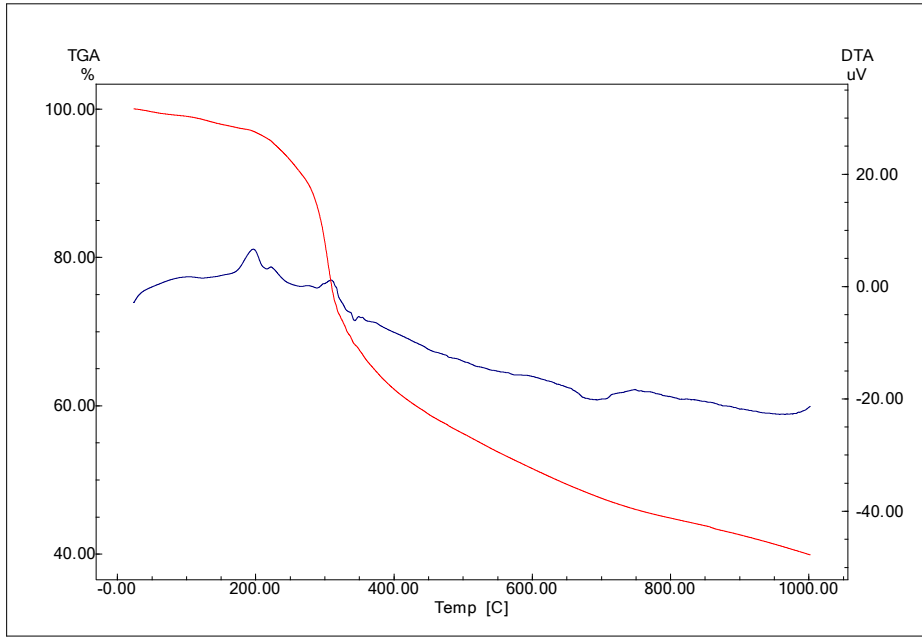
İki aşamada bozunmaya uğrayan L-Zn(II) kompleksinin TGA eğrisinde (Şekil 3.23) birinci basamakta 72-200 °C aralığında 2 mol H_2O (kristal suyu) ve 2 mol NO_3^- iyonuna karşılık gelen %14.16' lık kütle kaybı (teorik: 14.15) gerçekleşmiştir. 200-1000 °C aralığında meydana gelen ikinci basamaktaki bozunma sırasında ise % 80.84' lük kütle kaybına karşılık gelen (teorik: 79.36) 2 mol H_2O (koord.) ile birlikte $2(C_7H_3Cl_2NO)$ ve $2(C_8H_6N_2S)$ organik yapılarının uzaklaştığı tespit edilmiştir (Bingöl ve Turan, 2020). Ayrıca, Adıgüzel (2008) çalışmasında tiadiazol Zn(II) kompleksinin TGA eğrisinde NO_3^- iyonunun 220 °C' ye kadar bununla birlikte, İlhan ve ark. (2007) 350 °C' ye kadar uzaklaştığını bildirmiştir.(Adıgüzel, 2008; Bingöl ve Turan, 2020; İlhan ve ark., 2007)

L-Zn(II) kompleksinin TGA eğrisinde NO_3^- iyonunun 200 °C' ye kadar uzaklaşmış olması komplekste karşıt iyon halinde bulunduğunu desteklemektedir.

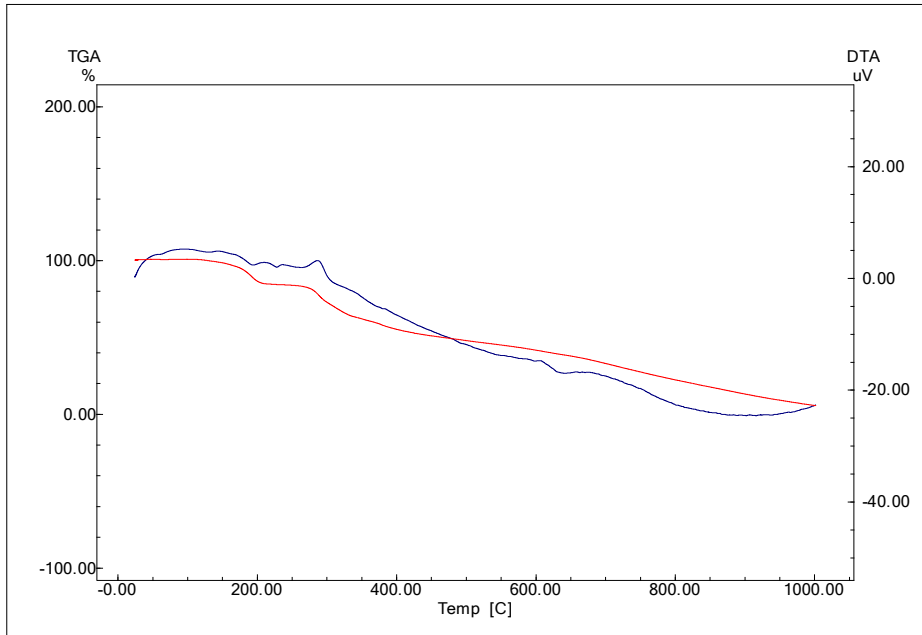
Komplekslerin TGA analizlerinden elde edilen sonuçların element analizi ve kütle spektrumu sonuçları ile birlikte uyumlu olduğu görülmüştür.



Şekil 3.21. L-Ni(II) kompleksinin TGA eğrisi



Şekil 3.22. L-Cu(II) kompleksinin TGA eğrisi



Şekil 3.23. L-Zn(II) kompleksinin TGA eğrisi

Tablo 1.1. Komplekslere ait TGA sonuçları

Kompleks Mol Kütleleri g mol^{-1}	Bozunma Basamağı	Sıcaklık Aralığı	Kütle Kaybı % Deneysel (Teorik)	Ayrılan Grup	Kalıntı %
$[\text{NiL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2 \cdot 0.5\text{DMF}$ 962.75	1	248-1000	89.30(90.57)	$2\text{Cl}^- + 2\text{H}_2\text{O} + 0.5\text{DMF}$ $+ 2(\text{C}_7\text{H}_4\text{NCl}_2\text{O} +$ $2(\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{S} - (\text{S}))$	NiS 10.7 (9.43)
$[\text{Cu}_2\text{L}_2(\text{SO}_4)_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 1149.72	1	50-1000	59.66 (60.70)	$4\text{H}_2\text{O} + 2\text{SO}_4^{2-}$ 2(- $\text{C}_2\text{H}_5)$ $2(\text{C}_7\text{H}_3\text{Cl}_2\text{NO})$	$2(\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2) +$ 2CuS 40.34 (39.30)
$[\text{ZnL}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 1003.74	1 2	72-200 200-1000	14.16 (14.15) 80.84 (79.36)	$\text{H}_2\text{O} + 2\text{NO}_3^-$ $2\text{H}_2\text{O} + 2(\text{C}_7\text{H}_3\text{Cl}_2\text{NO})$ $+$ $2(\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{S})$	Zn 5.00 (6.49)

3.6. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.6.1. Antioksidan aktivite

3.6.1.1. DPPH Serbest radikal giderme aktivitesi bulguları

Schiff bazı ligandı, kompleksler ve standart antioksidanların DPPH radikalini giderme özelliklerinin konsantrasyon artışına bağlı olarak değişim grafiği Şekil 3.24'te verilmiştir.

Elde edilen bulgular sonucunda (Tablo 3.2 ve Şekil 3.24), SB ile komplekslerin DPPH radikal giderme aktivitelerinin standartlardan daha düşük olduğu belirlendi. Bununla birlikte SB, L-Ni(II), L-Cu(II) ve L-Zn(II) komplekslerinin konsantrasyon artışına bağlı olarak ölçülen absorbans değerlerine karşılık gelen DPPH radikal giderme yüzdelerinde artış olduğu görüldü (Buldurun ve ark., 2021).

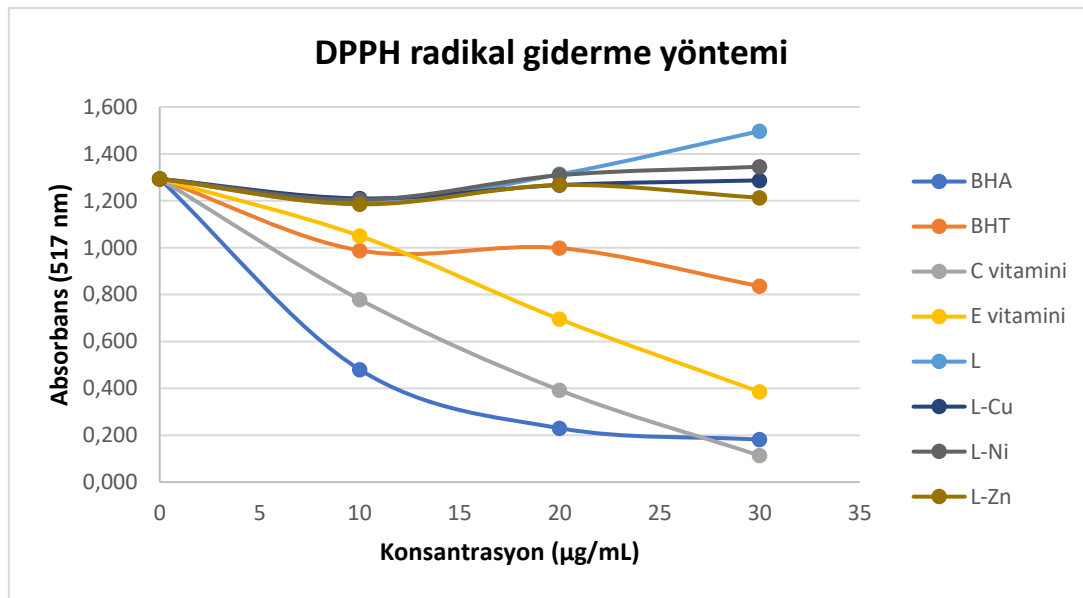
Son olarak, çalışmada ele alınan bileşiklerden radikal giderme aktivitesi en yüksek olan L-Zn(II)'nin standart BHT'e daha yakın olduğu gösterildi. (Şekil 3.21) Bileşiklerin DPPH radikal giderme aktivitelerinin BHT'ye yakınlığına göre kıyaslaması yapıldığında $\text{L} < \text{L-Ni(II)} < \text{L-Cu(II)} < \text{L-Zn(II)}$ sıralaması elde edildi. Ayrıca, 10 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda hemen hemen çakışık durumda olan SB ve komplekslerin absorbans değerlerinin konsantrasyon 20 $\mu\text{g/mL}$ ye çıkarıldığında biraz farklılaştığı ve 30 $\mu\text{g/mL}$ de ise aralarındaki farkın arttığı görüldü (Şekil 3.24).

Bunlara ilaveten SB ligandı ile L-Ni(II) kompleksinin DPPH radikal giderme yüzdelerinin artan konsantrasyonla birlikte negatif değere kayması DPPH radikalinin

bileşiklerle etkileşime girmiş olabileceğini ve bu durumun bileşiklerin serbest radikal giderme aktivitelerini azaltıcı yönde etki etmiş olabileceğini akla getirmektedir.

Tablo 3.2. DPPH radikal giderme yüzdeleri

Konsantrasyon µg/mL	% Radikal Giderme							
	BHA	BHT	C	E	L	L-Cu	L-Ni	L-Zn
10	62,9	23,6	39,8	18,8	8,1	6,4	6,9	8,4
20	82,2	22,8	69,7	46,2	-1,5	2,0	-1,2	2,0
30	86,0	35,3	91,3	70,2	-15,8	0,5	-4,0	6,2



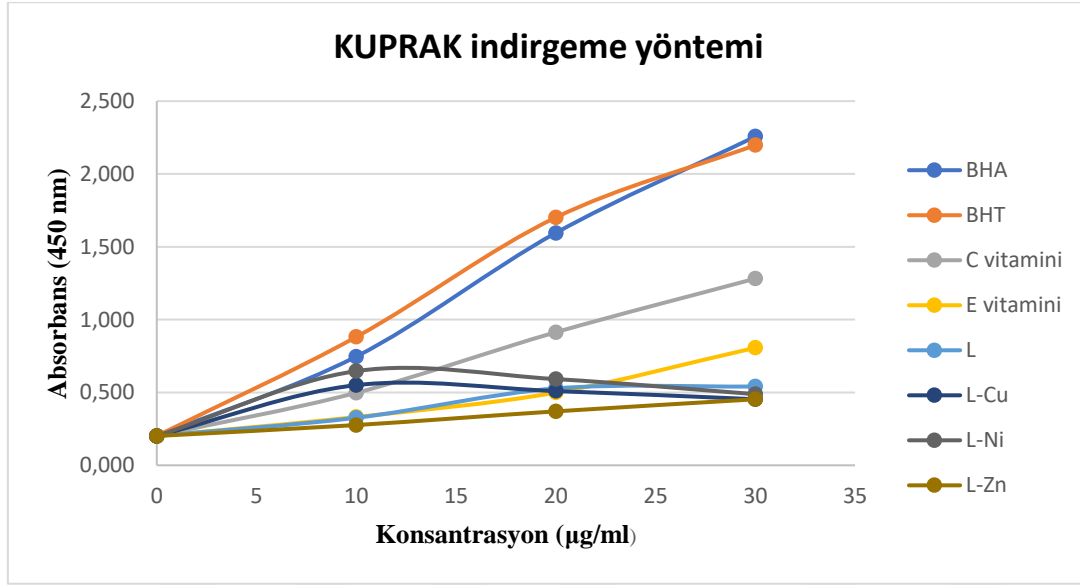
Şekil 3.24. SB, metal kompleksleri ve standart antioksidanların DPPH radikalini giderme özelliklerinin konsantrasyon artışına bağlı olarak değişimi

3.6.1.2. KUPRAK yöntemi ile indirgeme kapasitesi tayini

Reaksiyon çözeltilerinin absorbansındaki artış kuprik iyonunun (Cu^{2+}) indirgeme kapasitesindeki artışı gösterir. SB ve komplekslerin DMSO ile hazırlanan çözeltilerinin KUPRAK metoduna göre indirgeme özelliklerinin BHA, BHT, C ve E vitaminleri ile karşılaştırması Şekil 3.25'te verilmiştir.

SB ve kompleks bileşikler ile standart moleküllerin farklı konsantrasyonlarda (10, 20 ve 30 µg/mL) hazırlanan çözeltilerinin 450 nm'de elde edilen absorbans değerlerine göre sentezlenen SB ve komplekslerinin kuprak iyonuna indirgeme aktivitelerinin standart moleküllerden düşük olduğu belirlendi (Buldurun ve ark., 2021). Bununla birlikte artan

konsantrasyona bağılı olarak E ve C vitaminlerine yakınlığına göre değişim gösterdiği tespit edildi. Gözlenen değişimlere ait sıralama, 10 µg/mL konsantrasyonda, L-Ni(II) > L-Cu(II) > Vitamin C > SB > L-Zn(II); 20 µg/mL konsantrasyonda, Vitamin C > L-Ni(II) > SB > L-Cu(II) > L-Zn(II); 30 µg/mL konsantrasyonda ise Vitamin E > SB > L-Ni(II) > L-Cu(II) > L-Zn(II) şeklinde belirlendi.



Şekil 3.25. Ligand ve komplekslerin DMSO ve su ile hazırlanan ekstralarının KUPRAK metoduna göre indirgeme özelliklerinin BHA, BHT, C ve E vitaminleri ile karşılaştırması

3.6.2. Enzim inhibisyonu

3.6.2.1. Asetil kolinesteraz (AChE) enzimi

Elde edilen bulgulara göre SB ve metal komplekslerinin IC₅₀ değerleri referans olarak baz alınan standart molekül takrin ile kıyaslandığında (Tablo 3.3) SB bileşiği, L-Cu(II) ve L-Ni(II) komplekslerinin IC₅₀ değerlerinin takrin molekülü için 10.66 µM olarak bulunan IC₅₀ değerinden küçük olduğu belirlendi. IC₅₀ değeri ne kadar küçük ise molekülün inhibisyon etkisi o kadar yüksektir. SB ligandı, L-Ni(II) ve L-Cu(II) bileşiklerinin IC₅₀ değerleri sırasıyla 8.058, 7.07 ve 6.53 µM olarak bulundu. L-Zn(II) kompleks bileşiğinin IC₅₀ değeri ise takrin molekülünün değerinden daha büyük bulundu. Ayrıca, standart olarak alınan takrin molekülü ile SB ve kompleks bileşiklerin konsantrasyona karşı yüzde aktivite

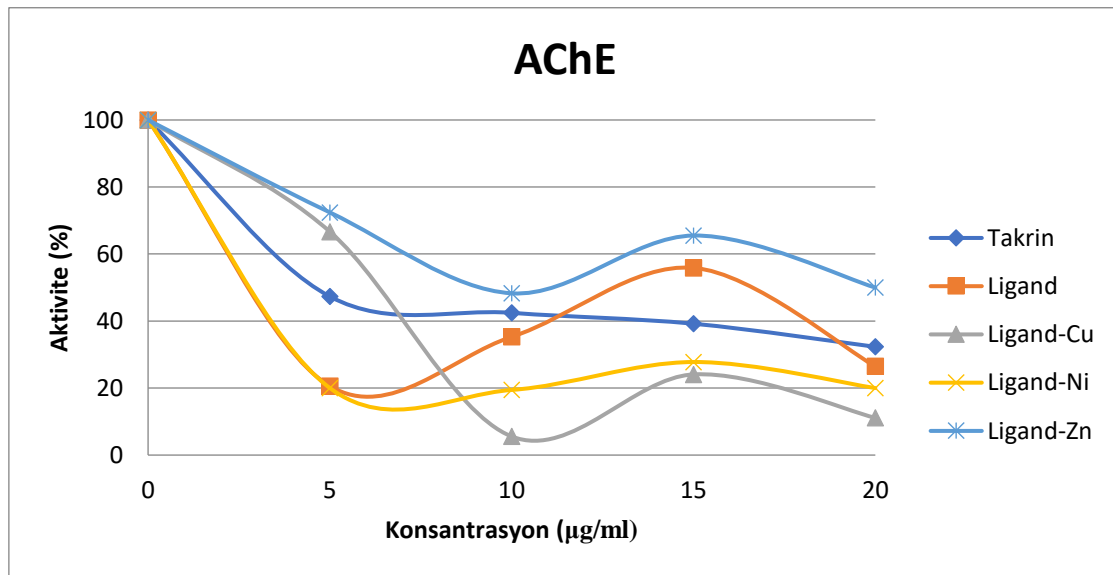
grafığı elde edildiğinde hemen hemen aynı sonuçlara ulaşıldığı görüldü (Şekil 3.26) (Bursal ve ark., 2021).

Bu sonuçlar SB ligandı ile L-Ni(II) ve L-Cu(II) komplekslerinin enzim inhibitör etkilerinin takrin molekülünden daha yüksek olduğunu göstermektedir. En büyük inhibisyon etkisini L-Cu(II) kompleksi göstermiş olup bileşiklerin enzim enzim inhibisyon etkilerinin artışına göre sırlaması; SB < L-Ni(II) < L-Cu(II) şeklindedir. Çalışmada konsantrasyonlar μM düzeyinde alındığı için bulunan inhibisyon sonuçları moleküllerin etkinliği bakımından önem taşımaktadır.

Asetilkolinesteraz enzimi aktivitesi üzerine SB ve komplekslerin DMSO'daki çözeltilerinin % aktivite-konsantrasyon grafığı Şekil 3.20'de moleküllerin IC_{50} değerleri ise (Tablo 3.3.) 'de verilmiştir.

Tablo 3.3. Moleküllerin IC_{50} değerleri

Moleküller	AChE	
	IC_{50} (μM)	R^2
Ligand	8.058	0.9583
L-Ni	7.07	0.9274
L-Cu	6.53	0.4274
L-Zn	16.40	0.919
Takrin	10.66	0.67



Şekil 3.26. Asetilkolinesteraz enzimi aktivitesi üzerine ligand ve komplekslerin DMSO ve su ile hazırlanan ekstrelerinin % aktivite-konstrasyon grafığı

3.6.2.2. Moleküler doking

Bilgisayar kullanılarak veri işleme, yeni ürünlerin gelişimini hızlandırmak için yeni moleküller ve ilaç ürünleri ve geliştirme stratejileri keşfetmek için araştırmayı geliştirmeye yardımcı olan yapay zekanın bir alt kümesidir. Bu yöntem zamandan tasarruf ederek daha önce laboratuvara gitmeden önce klinik süreçler için gelecek vaat eden ilaç geliştirme maliyetini azaltabilir. Yapay zeka ile birçok alanda, ilaç keşfi için moleküler simülasyon kullanır. Moleküler doking, biyolojik reaksiyonların aydınlatılmasında ve ilaçların tasarımı ve geliştirilmesinde önemli bir başarıdır. Bu çalışma otomatik yazılım yardımıyla gerçekleştirilmiştir (Biovia ve ark., 2000).

Moleküler tanıma işlemini simüle etmek için moleküler doking yöntemi kullanılır. Bu simülasyon, bir ilacın işleyiş yönünü öngörür. Doking işleminin ilk çalışması, protein veri tabanından (<http://www.pdb.org>) incelenen farklı protein dizilerini çıkarmaktır. Bu proteinler kristal yapıları, B-zinciri, su molekülleri ve çıkarıldığı ve PDB formatında hazırlanmaktadır. İşlemdeki ikinci adım, DFT hesaplanan ligand yapısını PDB formatında kaydetmektir. Bir reseptör ve ligand arasındaki dokingi gerçekleştirmek için birkaç yazılım paketi mevcuttur. Protein üzerinde ligandın bağlanması için tasarlanan ızgara kutusunun boyutları hazırlanır. Moleküler dokingnin sonuçları, bağlanma işleminde yer alan kuvvetler ve amino asit yeniden verileri hakkında oluşum sağlamak için Discovery Studio Visualizer ile görselleştirildi ve analiz edildi (Biovia ve ark., 2000).

Ligand-Alzheimer reseptör sistemleri için hesaplanan bağlanma afinitesine ve inhibisyon sabitine dayanarak, ligand AChE'ye 6WUY karşı daha aktiftir (Adiguzel ve ark., 2021; Gerlits ve ark., 2019).

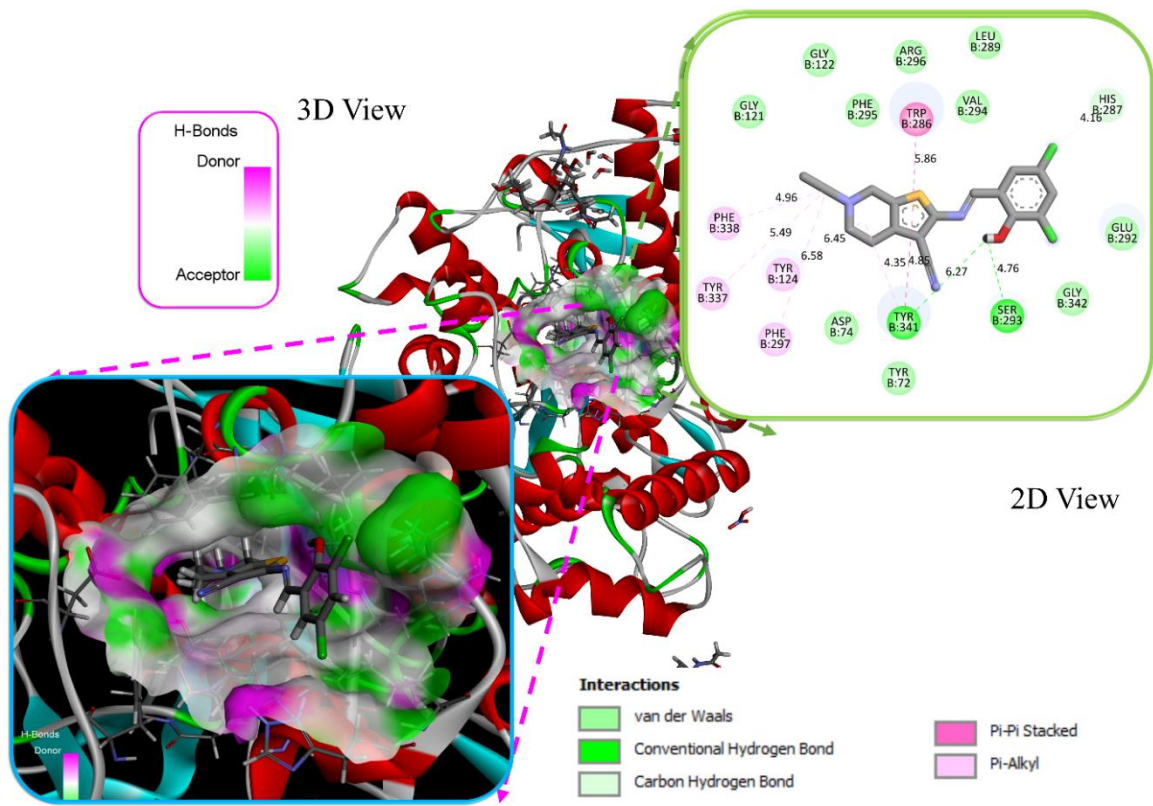
Sonuçlarımız, oluşturulan hidrojen bağlarının sayısı, bağlanma enerjisi ve inhibisyon sabiti ile yansıtılan afinite açısından daha iyi kalır. Bu parametreler, ligandımızın büyük ilgisini terapötik bir bakış açısından göstermemize izin verir. Genellikle, ligandların reseptörleri için bağlanma afinitesi, ligand-reseptör sisteminin bağlanma enerji değeri ile ölçülür (Adiguzel ve ark., 2021).

Schiff bazı Ligandı (L) ve farklı hücre dizileri arasındaki etkileşimin moleküler doking çalışması, özellikle Alzheimer proteinleri ile ilginç bir bağlanma modelini ortaya koymaktadır. Bu etkileşimler, H-bağları, van der Waals, geleneksel hidrojen bağı, karbon hidrojen, π -Donor hidrojen ve π -alkil bağları gibi çeşitli bağ türleri aracılığıyla gerçekleşir. Azometin gruplarının azot atomları ile hidroksil gruplarının oksijen atomları, ligandın fenil

halkası ve farklı reseptörlerin amino asit kalıntıları arasında oluşurlar. Bu nedenle, bu ligand çeşitli hastalıklara karşı umut verici bir adayın başlangıç noktası olarak düşünülebilir.

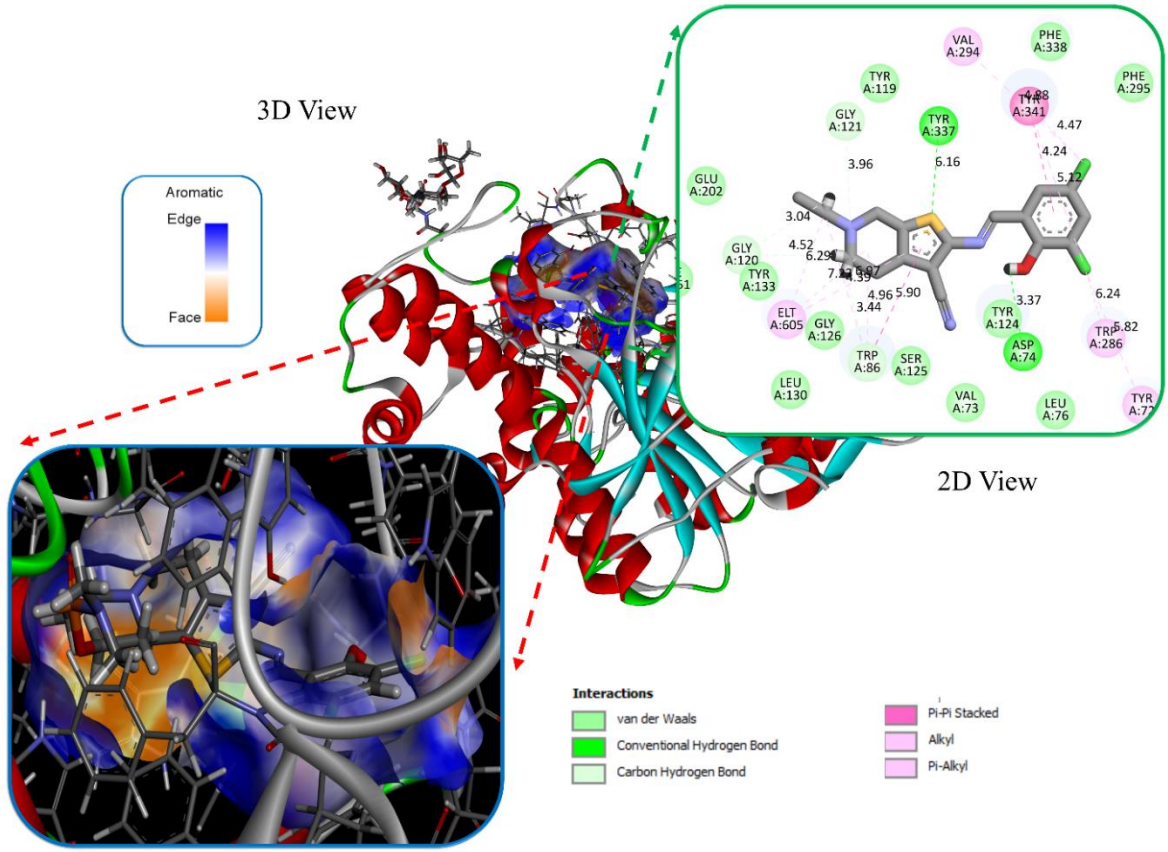
Tablo 3.4. Enzimlerin katalitik bölgelerindeki fenolik bileşiklerin en iyi bağlanma afinite skorları (kcal/mol)

Bileşik	AChE Doking Skoru	
	AChE (4M0E)	AChE (6WUY)
Ligand	-6.702	-8.133



Şekil 3.27. Ligand- AChE (4M0E) enzimlerle etkileşim modu; a) Reseptör üzerindeki hidrojen bağları donör/alıcı yüzeyinin 3 boyutlu görünümü b) Ligand enzim etkileşimlerinin 2 boyutlu görünümü

Burada bağlanma mekanizması van der Waals bağlı hidrojen VAL-294, GLY-121, ASP-74'tür. THR-341 (6,27 Å) ve SER-293 (4,76 Å) geleneksel hidrojen bağlarına hidrojen bağlanmıştır. PHE-338 (4,96 Å) ve TYR-124 (6,58 Å), π -Alkil metilpiperidin bağlanır. TRP-286 (5,86 Å) merkeze bağlı orta altı halka π - π istiflenmiştir (Şekil 3.27).



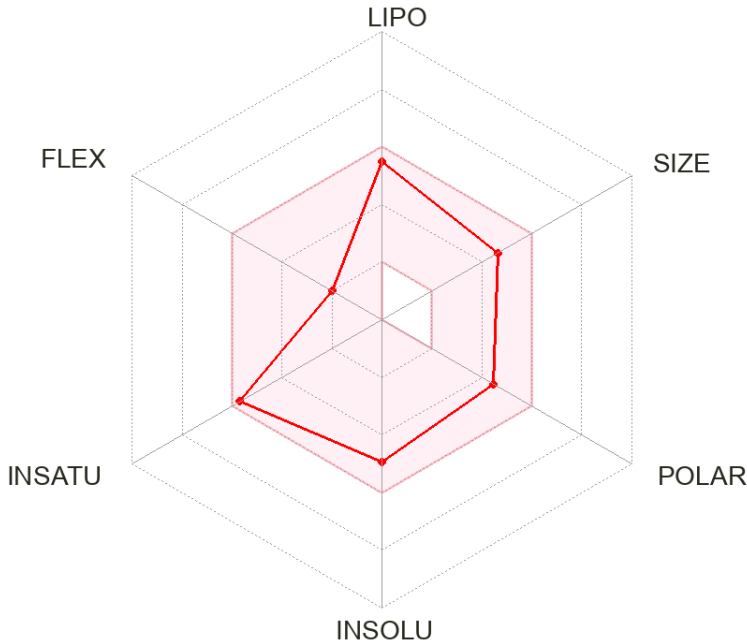
Şekil 3.28. Ligand- AChE (6WUY) enzimlerle etkileşim modu; a) Reseptör üzerindeki aromatik bağları donör/alıcı yüzeyinin 3 boyutlu görünümü b) Ligand enzim etkileşimlerinin 2 boyutlu görünümü

Buradaki bağlanma mekanizmasında; fenil halkasında VAL-294 (4,47 Å) üzerinde alkil bağı, ortadaki fenil halkasında istiflenmiş TYR-286 (4,88 Å) π - π , dallanmış üzerinde TRP-286 (5,82 Å) karbon-hidrojen bağı altı halkalı, TYR-337 (6,16 Å) karbon hidrojen bağı üzerinde oksijene bağlı dallanmış ve fenol halkasında ASP-74 (3,37 Å) geleneksel hidrojen bağlarıdır. Van der Waals bağı hidrojen GLU-202, VAL-73, LEU-130'dir (Şekil 3.28).

Aktif bölgedeki bağlanma afinitesini ve bağlanma etkileşimlerini tahmin etmek için ligand bileşiği için AChE hedef enzimleri ile moleküler kenetlenme hesaplandı ve iyi kenetlenme sonucu elde edildi. Bu yapılar enzimin katalitik aktif bölgesine yerleştirilerek doking sonuçları analiz edildi. En iyi bağlanma afinitesine sahip en aktif bileşiklerin kenetlenmesinde ligand-enzim etkileşimleri için en iyi pozlar olarak seçilmiştir. Sonuç skorlarına göre ligand, Tablo 3.4'de görüldüğü gibi AChE enzimleriyle mükemmel bağlanma afinitesi sergiledi.

3.6.2.2.1. Emilim, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) analizi

ADME analizi, emilim, dağılım, metabolizma ve atılım ile ilgili performans analizinde bir ön çalışma olarak ilaç molekül tasarımı için önemlidir. Geleneksel olarak bu özelliklerin ön çalışma olarak belirlenmesinin ardından bilgisayar destekli çalışmaların ilerlemesiyle ilacın klinik denemeleri gerçekleştirilmektedir. Lipinski Beş Kuralı, ADME analizini değerlendirirken tüm küçük moleküllu ilaçlar için bir rehber olarak biyolojik olarak kullanılabilir ilaçların geliştirilmesine yardımcı olmak üzere tasarlanmıştır. Bu kurala göre molekül ağırlığının <500 g/mol, beşten fazla hidrojen bağı donörü, ondan fazla hidrojen bağı alıcısı ve bölünme katsayısı (log P) değerinin <5 olması beklenir. Bu özellikler, ilacın zardaki zayıf emilimine ve bağırsak bariyerlerini geçme yeteneğine karşılık gelir. Bu çalışmada ADME özelliklerinin belirlenmesinde SwissADME yazılımı kullanılmış olup, sonuçlar Tablo 3.5 ve Şekil 3.29’te sunulmuştur (Adiguzel ve ark., 2021; Turan, Buldurun, ve ark., 2021). Çalışmada kullanılan bileşikler arasında ağırlıkça <500 g/mol, Lipofiliklik konsensüs log P<5 ve diğer özelliklere yakın değerler içermektedir.



Şekil 3.29. Ligand ilaç adayları için uygun fizikokimyasal alanı. LIPO (Lipofilite): $-0.7 < XLOGP3 < +5.0$, SIZE (Boyut): $150\text{g/mol} < MV < 500\text{g/mol}$, POLAR (Polarite): $20\text{Å}^2 < TPSA < 130\text{Å}^2$, INSOLU (Çözünmezlik): $0 < \text{Log S (ESOL)} < 6$, INSATU (Doygunluk): $0.25 < \text{Fraction Csp3} < 1$, FLEX (Esneklik): $0 < \text{Num. Dönel bağlar} < 9$

Tablo 3.5. SwissADME yazılımı kullanılarak en aktif bileşiklerin fizikokimyasal ve lipofilitesi

Kod	Lipofiliklik konsensus log P	Fizikokimyasal özellikler								
		MW ^a g/mol	Ağır Atomlar	Aromatik Ağır atomlar	Rot. bağ	H-akseptör bağ	H-donör bağ	MR ^b	TPSA ^c (Å ²)	% ABS ^d
1 ^e	4.08	380.29	24	11	3	4	1	103.82	87.86	62.36

^aMW, moleküler ağırlık; ^bMR, molar kırılma; ^cTPSA, topolojik kutupsal yüzey alanı; ^d%ABS: emilim yüzdesi;

^eLigand

4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Schiff bazları ve bunların kompleksleri birçok alanda (tıbbi, farmakoloji, biyoteknoloji, kozmetik, tarım, alanları ile plastik, boya ve elektronik endüstrisi v.b.) yoğun bir şekilde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bundan dolayı araştırmacılar Schiff bazı ve komplekslerinin sentezine ve bunların endüstrinin çeşitli alanlarındaki uygulamalarına yönelmişlerdir. Literatürde Schiff bazı ve komplekslerinin bu alanlara ait uygulamaları üzerine çok sayıda bilimsel çalışmanın yer aldığı bilinmektedir. Bununla birlikte son zamanlarda bazı biyolojik aktivite çalışmalarının sonuçlarının moleküler doking çalışması ile teorik olarak desteklenmesine yönelik çalışmaların da giderek yaygınlaştığı ve artış gösterdiği görülmektedir.

Bu çalışmada antioksidan aktivitelerini ve enzim inhibitör etkilerini araştırmak üzere, bir aminotiyofen türevi olan "2-amino-6-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karbonitril" bileşiğinin bir salisilaldehit türevi olan "3,5,-dikloro-2-hidroksibenzaldehit" bileşiği ile kondensasyon tepkimesi sonucunda yeni sentezlenmiş olan "2-((3,5-dikloro-2-hidroksibenziliden)amino)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-karbonitril" Schiff bazı (L) ligandının $[\text{NiL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{Cl}_2\cdot 0.5\text{DMF}$, $[\text{Cu}_2\text{L}_2(\text{SO}_4)_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve $[\text{ZnL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 2\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ kapalı formüllerine sahip yeni L-Ni(II), L-Cu(II) ve L-Zn(II) kompleksleri sentezlendi.

Aminotiyofen türevi bileşiğinin ve Schiff bazı ligandının yapısal karakterizasyonları elemental analiz ile birlikte FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopik yöntemlerle yapıldı.

L-Ni(II), L-Cu(II) ve L-Zn(II) komplekslerinin yapıları FT-IR, kütle ve UV-Görünür bölge spektroskopik yöntemler, TGA-DTA analizi, element analiz ve magnetik süsseptibilite ölçüm yöntemleri ile aydınlatıldı.

Elde edilen SB ve komplekslerin DPPH serbest radikal giderme aktiviteleri ve Kuprak iyonunu (Cu^{2+}) indirgeme kuvveti etkilerinin standartlara göre daha düşük olduğu, buna karşın AChE enzimini inhibe ettikleri tespit edildi.

SB ligandı ile L-Ni(II) ve L-Cu(II) komplekslerinin enzim inhibitör etkilerinin yüksek olduğu bulundu. En büyük inhibisyon etkisini L-Cu(II) kompleksi gösterdi.

Çalışmada ilk olarak elde edilen SB ve metal komplekslerinin antioksidan aktivite ve enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri moleküler doking çalışması ile birlikte incelendi.

SB ligandının moleküler doking çalışması sonucu Alzheimer proteinleri ile ilginç bir bağlanma modeli belirlenmiştir. bu nedenle salisilaldehit türevi Schiff bazının Alzheimer

hastalığı ile çeşitli hastalıklara karşı umut verici bir adayın başlangıç noktası olarak düşünülebilir. Ayrıca daha ileri çalışmalar için farmakoloji alanındaki araştırmacılara önerilebilir.



5. KAYNAKLAR

- Adiguzel, R., Ergin, Z., Sekerci, M., Tascioglu, S.,** 2011. Synthesis and structural characterization of bis (2-amino-1, 3, 4-thiadiazolyl) methane complexes. *Journal of The Chemical Society of Pakistan*, 33:238-244.
- Adiguzel, R., Türkan, F., Yildiko, Ü., Aras, A., Evren, E., Onkol, T.,** 2021. Synthesis and in silico studies of Novel Ru (II) complexes of Schiff base derivatives of 3-[(4-amino-5-thioxo-1, 2, 4-triazole-3-yl) methyl]-2 (3H)-benzoxazolone compounds as potent Glutathione S-transferase and Cholinesterases Inhibitor. *Journal of Molecular Structure*, 1231:129943.
- Adigüzel, R.,** 2008. Heteroatom içeren ligandların metal komplekslerinin sentezi ve kompleksleşmeye yüzey aktif madde misellerinin etkisinin incelenmesi *Doktora Tezi*, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimler Enstitüsü, Ankara.
- Akdeniz, A.,** 2022. Schiff bazları ve geçiş metal komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve katalizör etkisinin araştırılması Investigation of synthesis, characterization and catalytic activities of schiff base ligands and transition metal complexes. *Yüksek Lisans Tezi*, Muş Alparslan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Muş.
- Akitsu, T.,** 2023. Schiff Base in Organic, Inorganic and Physical Chemistry. BoD–Books on Demand.
- Al-Shboul, T. M., El-khateeb, M., Obeidat, Z. H., Ababneh, T. S., Al-Tarawneh, S. S., Al Zoubi, M. S., Alshaer, W., Abu Seni, A., Qasem, T., Moriyama, H.,** 2022. Synthesis, characterization, computational and biological activity of some Schiff bases and their Fe, Cu and Zn complexes. *Inorganics*, 10(8): 112.
- Altner, S.,** 2015. Amino tiyofen bileşiklerinden imin bileşiklerinin sentezlenmesi ve spektroskopik olarak incelenmesi / Synthesis of imine compounds from amino thiophene and spectroscopic investigation *Yüksek Lisans*, Hitit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Çorum.
- Ardakani, A. A., Kargar, H., Feizi, N., Tahir, M. N.,** 2018. Synthesis, characterization, crystal structures and antibacterial activities of some Schiff bases with N₂O₂ donor sets. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 15:1495-1504.
- Ayşe, T.,** 2020. Ksantin oksidaz inhibitörü yeni 1, 2, 3-triazol türevlerinin sentezi, karakterizasyonu ve moleküler doking çalışmaları. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 9(2): 644-654.
- Bingöl, M.,** 2019. Metil 6-asetamid-2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiyofen-3-karboksilat içeren schiff bazı ve geçiş metal kompleksleri: Sentez, karakterizasyon ve biyolojik aktiviteler. *Yüksek Lisans Tezi*, Muş Alparslan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Muş.

- Bingöl, M., Turan, N.,** 2020. Schiff base and metal (II) complexes containing thiophene-3-carboxylate: Synthesis, characterization and antioxidant activities. *Journal of Molecular Structure*, 1205:127542.
- Biovia, D. S., Berman, H., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T., Richmond, T.,** 2000. Dassault systèmes BIOVIA, discovery studio visualizer, v. 17.2, San Diego: Dassault Systèmes, 2016. *J Chem Phys*, 10:21-9991.
- Bozkurt, İ.,** 2023. Lamium garganicum subs lasioclades bitkisinin bazı biyolojik aktivitelerinin incelenmesi ve fenolik bileşik içeriklerinin hplc ile analizi *Yüksek Lisans Tezi*, Iğdır Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Iğdır.
- Buldurun, K., Turan, N., Bursal, E., Aras, A., Mantarcı, A., Çolak, N., Türkan, F., Gülçin, İ.,** 2021. Synthesis, characterization, powder X-ray diffraction analysis, thermal stability, antioxidant properties and enzyme inhibitions of M (II)-Schiff base ligand complexes. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(17):6480-6487.
- Buldurun, K., Turan, N., Savci, A., Alan, Y., Colak, N.,** 2022. Synthesis, characterization, X-ray diffraction analysis of a tridentate Schiff base ligand and its complexes with Co (II), Fe (II), Pd (II) and Ru (II): Bioactivity studies. *Iran. J. Chem. Chem. Eng. Research Article* 41(8):2635-2649.
- Buldurun, K., Turan, N., Savci, A., Colak, N.,** 2019. Synthesis, structural characterization and biological activities of metal (II) complexes with Schiff bases derived from 5-bromosalicylaldehyde: Ru (II) complexes transfer hydrogenation. *Journal of Saudi Chemical Society*, 23(2):205-214.
- Bursal, E., Turkan, F., Buldurun, K., Turan, N., Aras, A., Çolak, N., Murahari, M., Yergeri, M. C.,** 2021. Transition metal complexes of a multidentate Schiff base ligand containing pyridine: synthesis, characterization, enzyme inhibitions, antioxidant properties, and molecular docking studies. *Biometals*, 34:393-406.
- Chandra, S., Gupta, L. K.,** 2005. Spectroscopic, cyclic voltammetric and biological studies of transition metal complexes with mixed nitrogen–sulphur (NS) donor macrocyclic ligand derived from thiosemicarbazide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 62(1-3):453-460.
- Cozzi, P. G.,** 2004. Metal–Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. *Chemical Society Reviews*, 33(7):410-421.
- Demir, S.,** 2013. İmidazol-4-karboksaldehit türevi Schiff bazlarının geçiş metal komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve kuvantum kimyasal metotlarla modellenmesi *Doktora Tezi*, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Samsun.

- Dönmez, M.**, 2013. Yeni tiyosemikarbazon ligandları ve metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu *Doktora Tezi*, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Elazığ.
- Erdik, E.**, 1993. Organik kimyada spektroskopik yöntemler. Gazi Büro Kitabevi, Ankara, 531s
- Gerlits, O., Ho, K.-Y., Cheng, X., Blumenthal, D., Taylor, P., Kovalevsky, A., Radić, Z.**, 2019. A new crystal form of human acetylcholinesterase for exploratory room-temperature crystallography studies. *Chemico-biological interactions*, 309: 108698.
- Gündüz, T.**, 1998. Koordinasyon kimyası. Gazi Kitabevi, Ankara, 335s.
- Ilhan, S., Temel, H., Yılmaz, I., Şekerci, M.**, 2007. Synthesis and characterization of new macrocyclic Schiff base derived from 2, 6-diaminopyridine and 1, 7-bis (2-formylphenyl)-1, 4, 7-trioxaheptane and its Cu(II), Ni(II), Pb(II), Co(III) and La(III) complexes. *Polyhedron*, 26(12):2795-2802.
- Jeewoth, T., Li Kam Wah, H., Bhowon, M. G., Ghoorhoo, D., Babooram, K.**, 2000. Synthesis and anti-bacterial/catalytic properties of Schiff bases and Schiff base metal complexes derived from 2, 3-diaminopyridine. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 30(6):1023-1038.
- Karabulut, H., Gülay, M. Ş.**, 2016. Antioksidanlar. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1(1), 65-76.
- Karaoğlu, K.**, 2009. Bis-N₂O₂ donör düzenlenmesi içeren iki yeni makroasiklik Schiff bazı ligandı ve komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Rize Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Rize
- Kaya, C.**, 2011. İnorganik Kimya Cilt 2. 3. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, 527s
- Kong, D. M., Wang, J., Zhu, L. N., Jin, Y. W., Li, X. Z., Shen, H. X., Mi, H. F.**, 2008. Oxidative DNA cleavage by Schiff base tetraazamacrocyclic oxamido nickel (II) complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102(4):824-832.
- Lokman, D.**, 2022. İnterferon beta-1a ilacının enzim inhibisyon etkilerinin incelenmesi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 12(4): 2331-2339.
- Matela, G.**, 2020. Schiff bases and complexes: a review on anti-cancer activity. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. Formerly Current Medicinal Chemistry Anti Cancer Agents*, 20(16):1908-1917.
- Mederos, A., Domínguez, S., Hernández-Molina, R., Sanchiz, J. N., Brito, F.**, 1999. Coordinating ability of ligands derived from phenylenediamines. *Coordination Chemistry Reviews*, 193:857-911.
- Miessler, G. L., Tarr, D. A., Karacan, N., Gürkan, P.**, 2009. İnorganik Kimya, 3.Baskıdan Çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara, 708s.

- Nakamoto, K.** 2009. Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds, part B: applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry. John Wiley & Sons.
- Ölmez, H., Yılmaz, V. T.** 2010. Anorganik kimya: Temel kavramlar. 5. Baskı, MKM Yayıncılık, Bursa, 516s.
- Özkay, Y., Yurttaş, L., Abu Mohsen, U., Sever, B., Hussein, W., Ozturk, O., Sağlık, B., Acar, U., Erdogan, O., Pekbag, A.,** 2014. Study on thiazolyl-hydrazone derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 4(1):38-42.
- Pfeiffer, P., Buchholz, E., Bauer, O.,** 1931. Innere kompleksalze von oxyaldiminen und oxyketiminen. *Journal Für Praktische Chemie*, 129(1):163-177.
- Sani, U., Na'ibi, H. U., Dailami, S. A.,** 2017. In vitro antimicrobial and antioxidant studies on N-(2-hydroxybenzylidene) pyridine-2-amine and its M(II) complexes. *Nigerian Journal of Basic and Applied Sciences*, 25(1), 81-88.
- Schiff, H.** 1864. The syntheses and characterization of Schiff base. *Ann. Chem. Suppl*, 3: 343-349.
- Sönmez, M., Şekerci, M.,** 2007. The template synthesis, spectral characterization and thermal behavior of new binuclear Schiff base complexes derived from N-aminopyrimidine with 2, 3-butandion. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 72(3): 259-264.
- Subasi, N. T.,** 2022. Overview of Schiff Bases. In Schiff Base in Organic, Inorganic and Physical Chemistry. IntechOpen.
- Sun, Y., Lu, Y., Bian, M., Yang, Z., Ma, X., Liu, W.,** 2021. Pt(II) and Au(III) complexes containing Schiff-base ligands: A promising source for antitumor treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 211:113098.
- Tunali, N., Özkar, S.,** 2011. Anorganik Kimya. Gazi Kitabevi, Ankara, 496s.
- Turan, N., Bingöl, M., Savci, A., Kocpinar, E. F., Colak, N.,** 2021. Synthesis, structural studies and antioxidant activities of M (II) complexes with NOS donor schiff base ligand. *Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences*, 39(3): 279-289.
- Turan, N., Buldurun, K., Adiguzel, R., Aras, A., Turkan, F., Bursal, E.,** 2021. Investigation of spectroscopic, thermal, and biological properties of FeII, CoII, ZnII, and RuII complexes derived from azo dye ligand. *Journal of Molecular Structure*, 1244:130989.
- Turan, N., Buldurun, K., Alan, Y., Savci, A., Çolak, N., Mantarcı, A.,** 2019. Synthesis, characterization, antioxidant, antimicrobial and DNA binding properties of

ruthenium(II), cobalt(II) and nickel(II) complexes of Schiff base containing o-vanillin. *Research on Chemical Intermediates*, 45:3525-3540.

- Turan, N., Gündüz, B., Körkoca, H., Adigüzel, R., Çolak, N., Buldurun, K.**, 2014. Study of structure and spectral characteristics of the Zinc(II) and Copper(II) complexes with 5, 5-Dimethyl-2-(2-(3-nitrophenyl) hydrazono) cyclohexane-1, 3-dione and their effects on optical properties and the developing of the energy band gap and investigation of antibacterial activity. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 58(1): 65-75.
- Turan, N., Körkoca, H., Adigüzel, R., Çolak, N., Buldurun, K.**, 2015. Synthesis, structural characterization and biological activity of novel cyclohexane-1, 3-dione ligands and their metal complexes. *Molecules*, 20(5):9309-9325.
- Turan, N., Savci, A., Buldurun, K., Alan, Y., Adigüzel, R.**, 2016. Synthesis and chemical structure elucidation of two Schiff base ligands, their iron(II) and zinc(II) complexes, and antiradical, antimicrobial, antioxidant properties. *Letters in Organic Chemistry*, 13(5):343-351.
- Turan, N., Taş, E., Buldurun, K., Çolak, N.**, 2021. Synthesis, structure, DFT calculations, and in silico toxic potential of Ni(II), Zn(II), and Fe(II) complexes with a tridentate Schiff base. *Russian Journal of General Chemistry*, 91:1572-1577.
- Uğur, T.**, 2018. Yeni tip Schiff Bazı Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Ağartma Katalitik Özelliklerinin İncelenmesi. Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.
- Vishwakarma, P. K., Mir, J. M., Maurya, R. C.**, 2016. Pyrone-based Cu(II) complexes, their characterization, DFT based conformational drift from square planar to square pyramidal geometry and biological activities. *Journal of Chemical Sciences*, 128:511-522.
- Wu, L. P., Yamagiwa, Y., Ino, I., Sugimoto, K., Kuroda-Sowa, T., Kamikawa, T., Munakata, M.**, 1999. Unique tetranuclear copper (II) cluster and monomeric iron (II),(III) complexes with a tris (imidazolyl) chelating ligand. *Polyhedron*, 18(15): 2047-2053.
- Yazici, A., Karabağ, E.**, 1988. Aminoasitlerden türeyen Schiff bazlarının metal komplekslerinin araştırılması. *Bitirme Projesi*, İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, İstanbul