



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

N₂O₂ TİPİ YENİ SCHİFF BAZI LİGAND VE
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ N MADDESİ
OLARAK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Mustafa TRKMEENOĐLU

Danışman: Dr. ÖĞretim yesi Sümeyra TUNA YILDIRIM

FARMASÖTİK BİLİMLER
ANABİLİM DALI

ERZİNCAN
Şubat 2023
Her Hakkı Saklıdır.

**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**N₂O₂ TİPİ YENİ SCHİFF BAZI LİGAND VE
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
İLAÇ ÖN MADDESİ OLARAK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Mustafa TÜRKMENOĞLU

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM

**FARMASÖTİK BİLİMLER
ANABİLİM DALI**

ERZİNCAN

Şubat 2023

Her Hakkı Saklıdır.

**Bu tez Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2022-839 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Bilimsel Etiğe Uygunluk

“N₂O₂ Tipi Yeni Schiff Bazı Ligand ve Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve İlaç Ön Maddesi Olarak Etkilerinin İncelenmesi” isimli “Yüksek Lisans” tezim tarafımca intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiğı gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 08/02/2023

Mustafa TÜRKMENOĞLU

ÖZET

Yüksek Lisans

N₂O₂ TİPİ YENİ SCHIFF BAZI LİGAND VE KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE İLAÇ ÖN MADDESİ OLARAK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Mustafa TÜRKMENOĞLU

Erzincan Binalı Yıldırım Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Bilimler Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM

Amaç: Bu tez kapsamında yeni Schiff bazı ligandları ve bunların metal komplekslerinin sentezlenmesi, karakterizasyon çalışmalarının yapılması ve sentezlenen bileşiklerin etki mekanizmalarının bilgisayar destekli ilaç tasarımı yönteminde kullanılan moleküler modelleme programı *Schrödinger 2021-2* ile aydınlatılması amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metot: Schiff bazları ve komplekslerinin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV-Vis, SEM, XRD, manyetik süsseptibilite ve termogravimetrik analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılmasında Schrödinger Suite bilgisayar destekli moleküler modelleme programı kullanılarak tanımlayıcı bazı moleküler özellikleri hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışma kapsamında salisilaldehit türevleri olan 5-iodosalisilaldehit ve 3,5-diiodosalisilaldehit ile *o*-aminofenol'ün reaksiyonundan Schiff bazı ligandları ve bu ligandların M(II) asetatlarından da kompleksler sentezlenmiştir. Schiff bazları ile komplekslerinin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmış ve biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Sonuç: Sentezlenen bileşiklerin yapısal karakterizasyonları yapılmıştır. Komplekslerde, Schiff bazlarının metal iyonuna imin azotu ve fenolik oksijenden bağlandığı belirlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin etki mekanizmaları ve kenetlenmenin gerçekleştirileceği aktif bölge belirlenmiştir. Yapı Bazlı İlaç Tasarımı yöntemlerinden biri olan moleküler docking ile sentezlenen olası ilaç molekül adaylarının hedefin aktif bağlanma bölgesi ile etkileşimleri hesaplanmıştır. Schiff bazı ligandları ve komplekslerinin değerlendirilebilecek potansiyele sahip oldukları, bununla birlikte ileri *in vivo* çalışmalara da ihtiyaç duyulduğu görülmüştür.

2023, 54 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Aminofenol, Kompleks, Ligand, Moleküler Modelleme, Schiff bazı

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION OF N₂O₂ TYPE NOVEL SCHIFF BASE LIGANDS AND THEIR COMPLEXES AND INVESTIGATION OF EFFECTS AS DRUG PRECURSOR

Mustafa TÜRKMENOĞLU

Erzincan Binali Yıldırım University
Graduate School of Health Sciences
Department of Pharmaceutical Sciences

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Sümeyra TUNA YILDIRIM

Aim: In this thesis, it is aimed to synthesize new Schiff base ligands and their metal complexes, to perform characterization studies and to elucidate the action mechanisms of the synthesized compounds with the molecular modeling program *Schrödinger* 2021-2 used in computer aided drug design method.

Material and Method: The structures of Schiff bases and complexes were elucidated using IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV-Vis, SEM, XRD, magnetic susceptibility and thermogravimetric analysis methods. In order to elucidate the mechanism of action of the synthesized compounds, some descriptive molecular properties were calculated using the *Schrödinger* Suite computer aided molecular modeling program.

Results: Within the scope of the study, Schiff base ligands and their complexes from M(II) acetates of these ligands were synthesized from the reaction of 5-iodosalicylaldehyde and 3,5-diiodosalicylaldehyde, which are salicylaldehyde derivatives, with *o*-aminophenol. The structures of Schiff bases and their complexes were elucidated by spectroscopic methods and biological activity studies were carried out.

Conclusion: Structural characterizations of the synthesized compounds were made. It has been determined that Schiff bases in the complexes binding to the metal ion from the imine nitrogen and phenolic oxygen. The mechanism of action of the synthesized compounds and the active site where the docked will take place have been determined. The interactions of possible drug molecule candidates synthesized by molecular docking, which is one of the Structure-Based Drug Design methods, with the active binding site of the target were calculated. It has been seen that Schiff base ligands and complexes have the potential to be evaluated, however, further in vivo studies are needed.

2023, 54 Pages

Keywords: Aminophenol, Complex, Ligand, Molecular Modeling, Schiff Base

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince geniş bilgi ve deneyimleri ile her konuda yol gösteren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli danışmanım Sayın Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, tez çalışmam da biyolojik aktivite çalışmalarının yapılmasında desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Ahmet ALTAY'a ve *in siliko* çalışmaların gerçekleştirilmesindeki desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Burçin TÜRKMENOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olup, beni destekleyen kıymetli eşim Burçin TÜRKMENOĞLU'na, kıymetli oğullarım Arda TÜRKMENOĞLU ve Burak Aras TÜRKMENOĞLU'na teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasına TYL-2022-839 projesi ile destek veren Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Mustafa TÜRKMENOĞLU

Şubat, 2023

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay	Error! Bookmark not defined.
Bilimsel Etiğe Uygunluk	ii
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Schiff Bazları	3
2.1.1. Schiff Bazları Hakkında Genel Bilgiler	3
2.1.2. Schiff Bazlarının Sentezi	3
2.1.3. Schiff Bazlarının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	5
2.1.4. Schiff Bazlarının Kullanım Alanları	5
2.2. Schiff Bazları Metal Kompleksleri	6
2.2.1. Schiff Bazları Metal Komplekslerinin Genel Özellikleri	6
2.2.2. Schiff Bazları Metal Komplekslerinin Kullanım Alanları	7
2.3. Schiff Bazlarının Karakterizasyonunda Kullanılan Spektroskopik Yöntemler	8
2.4. Schiff Bazlarının Moleküler Docking Çalışmaları	10
2.5. Literatür Araştırması	10
3. MATERYAL ve METOT	18
3.1. Kullanılan Materyaller	18
3.2. Sentez Çalışmaları	18
3.2.1. 5-Iodosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol (L ¹ H) Ligandının Sentezi	18
3.2.2. 5-Iodosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Kobalt (II) Kompleksinin Sentezi	19
3.2.3. 5-Iodosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Nikel (II) Kompleksinin Sentezi	20
3.2.4. 5-Iodosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Bakır (II) Kompleksinin Sentezi	21
3.2.5. 5-Iodosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Çinko (II) Kompleksinin Sentez	22
3.2.6. 3,5-Diiodosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol (L ² H) Ligandının Sentezi	23
3.2.7. 3,5-Diiodosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Kobalt (II) Kompleksinin Sentezi	23
3.2.8. 3,5-Diiodosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Nikel (II) Kompleksinin Sentezi	24

3.2.9. 3,5-Diiodosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Bakır (II) Kompleksinin Sentezi	25
3.2.10. 3,5-Diiodosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Çinko (II) Kompleksinin Sentezi	26
3.3. Moleküler Docking	27
4. BULGULAR	29
4.1.5-Iodosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Ligandı ve Komplekslerinin Karakterizasyonu	29
4.2.3,5-Diiodosalisiliden- <i>o</i> -aminofenol Ligandı ve Komplekslerinin Karakterizasyonu	33
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	55



ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Schiff Bazının Farmakolojik Etkinlikleri	1
Şekil 2.1. Schiff Bazının Genel Yapısı.....	3
Şekil 2.2. İmin Oluşum Mekanizması	4
Şekil 2.3. Kondenzasyon Reaksiyonlarının pH'a Bağımlılığını Gösteren Mekanizma ...	5
Şekil 2.4. Hidrazid ile 5-Bromosalisilaldehitten Sentezlenen Schiff Bazı Ligandı ve Metal Komplekslerinin Sentezi	11
Şekil 2.5. L1-L3 Schiff Bazlarının Sentezi.....	12
Şekil 2.6. Mononükleer Rutenyum(III) Schiff Bazı Komplekslerinin Yapısı.....	12
Şekil 2.7. Schiff Bazı Ligandı ile Zn(II) Kompleksinin Sentezi ve HAS ve βLG ile Zn(II) Kompleksinin Moleküler Dockingi.....	13
Şekil 2.8. Bazı Yeni Schiff Bazlarının ve Uranil Komplekslerinin Sentezi.....	14
Şekil 2.9. Schiff Bazı Komplekslerinin Yapıları ve DNA Etkileşimi	14
Şekil 2.10. Schiff Bazı Komplekslerinin Yapıları ve Moleküler Kenetlenmesi	15
Şekil 2.11. Metal Komplekslerinin Hazırlanması İçin Sentetik Yol	15
Şekil 2.12. L-Pd(II)'nin Meme Kanseri Proteini ile Kenetlenme Etkileşimlerinin 2D ve 3D Görünümleri	16
Şekil 2.13. ONO Tipi Üç Dişli Schiff Bazlarından Elde Edilen Cu(II) Kompleksleri... ..	16
Şekil 2.14. Schiff Bazlarının ve Bunların Cu(II) Komplekslerinin Sentezi	17
Şekil 3.1. 5-Iodosalisiliden-o-Aminofenol (L ¹ H).....	19
Şekil 3.2. 5-Iodosalisiliden-o-Aminofenol Ligandının Co(II) Kompleksi	20
Şekil 3.3. 5-Iodosalisiliden-o-Aminofenol Ligandının Ni(II) Kompleksi.....	21
Şekil 3.4. 5-Iodosalisiliden-o-Aminofenol Ligandının Cu(II) Kompleksi	22
Şekil 3.5. 5-Iodosalisiliden-o-Aminofenol Ligandının Zn(II) Kompleksi	22
Şekil 3.6. 3,5-Diiodosalisiliden-o-Aminofenol (L ² H)	23
Şekil 3.7. 3,5-Diiodosalisiliden-o-Aminofenol Ligandının Co(II) Kompleksi	24
Şekil 3.8. 3,5-Diiodosalisiliden-o-Aminofenol Ligandının Ni(II) Kompleksi	25
Şekil 3.9. 3,5-Diiodosalisiliden-o-Aminofenol Ligandının Cu(II) Kompleksi	26
Şekil 3.10. 3,5-Diiodosalisiliden-o-Aminofenol Ligandının Zn(II) Kompleksi	26
Şekil 4.1. L ¹ H Ligandının IR Spektrumu	30
Şekil 4.2. Co(L ¹) ₂ , Ni(L ¹) ₂ , Cu(L ¹) ₂ , Zn(L ¹) ₂ IR Spektrumu.....	30
Şekil 4.3. L ¹ H Ligandının ¹ H-NMR Spektrumu.....	31

Şekil 4.4. L ¹ H Ligandının ¹³ C-NMR Spektrumu	31
Şekil 4.5. L ¹ H Ligandı ve Komplekslerinin UV Spektrumu	32
Şekil 4.6. L ¹ H Ligandının SEM Görüntüleri	32
Şekil 4.7 L ¹ H Ligandının XRD Kırınım Desenleri	32
Şekil 4.8. L ² H Ligandının IR Spektrumu	34
Şekil 4.9. Co(L ²) ₂ , Ni(L ²) ₂ , Cu(L ²) ₂ , Zn(L ²) ₂ IR Spektrumu.....	34
Şekil 4.10. L ² H Ligandının ¹ H-NMR Spektrumu.....	35
Şekil 4.11. L ² H Ligandının ¹³ C-NMR Spektrumu	35
Şekil 4.12. L ² H Ligandı ve Komplekslerinin UV Spektrumu	36
Şekil 4.13. L ² H Ligandının SEM Görüntüleri	36
Şekil 4.14. L ² H Ligandının XRD Kırınım Desenleri	36
Şekil 4.15. L ¹ H-(Co) Kompleksinin PDB ID:4IEH Kristal Yapısıyla Etkileşiminin 2D ve 3D Diyagramı.....	38
Şekil 4.16. L ¹ H-(Co) Kompleksinin PDB ID:423D Kristal Yapısıyla Etkileşiminin 2D ve 3D Diyagramı.....	38
Şekil 4.17. L ² H-(Ni) Kompleksinin PDB ID:4IEH Kristal Yapısıyla Etkileşiminin 2D ve 3D Diyagramı.....	39
Şekil 4.18. L ² H-(Ni) Kompleksinin PDB ID:423D Kristal Yapısıyla Etkileşiminin 2D ve 3D Diyagramı.....	39

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. L^1H Ligandı ve Komplekslerinin Analitik ve Fiziksel Verileri.....	29
Tablo 4.2. L^2H Ligandı ve Komplekslerinin Analitik ve Fiziksel Verileri.....	33
Tablo 4.3. <i>In siliko</i> Ortamda L^1H -(Co) ve L^2H -(Ni) Kompleksleriyle Etkileştirilen PDB ID: 4IEH ve PDB ID:423D Kristal Yapılarının Bağlanma Parametre Değerleri	37



SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

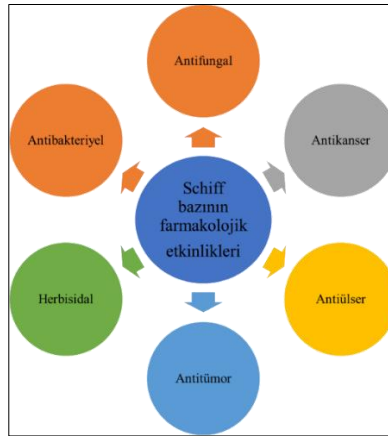
A	Absorbans
α	Alfa
R	Alkil
β	Beta
σ	Delta
d	Dublet
°C	Derece Santigrad
μ_{eff}	Efektiv Manyetik Moment
d ⁿ	Elektron Konfigurasyonu
ϵ	Epsilon
g	Gram
°K	Kelvin
δ	Kimyasal Kayma
λ_{max}	Maksimum Dalga Boyu
L	Litre
m	Meta
mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
ppm	Milyonda Bir
m	Multiplet
nm	Nanometre
n	Ortaklanmamış elektron çifti
o	Orto
p	Para
cm	Santimetre
δ	Sigma
s	Singlet
%	Yüzde

Kısaltmalar

Ar	Aril
Arom.	Aromatik
B.M.	Bohr Magneton
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DMSO-d ₆	Dötero Dimetil Sülfoksit
CDCl ₃	Dötero Kloroform
E.n.	Erime Noktası
EtOH	Etil Alkol
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
IC ₅₀	İnhibisyon Konsantrasyonu
¹³ C-NMR	Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
L	Ligand
M	Metal
Me	Metil
M.A.	Molekül Ağırlığı
Salen	N,N'-etilenbis-salisiledendiimin
¹ H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TGA	Termogravimetrik Analiz
THF	Tetrahidrofuran
XRD	X-Işınları Difraksiyonu
UV-Vis.	Ultraviyole Görünür Bölge Spektroskopisi

1. GİRİŞ

Schiff bazı ligandları ve metal kompleksleri sağlık alanında, bazı ilaçların üretiminde, biyolojik sistemlerde, kozmetik sanayisinde çok fazla kullanılan bileşikler arasında yer almaktadır. Bu bileşikler, yapısal önemleri yüzünden çok çalışılan bileşiklerdendir. Bunlar kataliz ve biyoinorganik kimyada özel bir uygulama ile ilginç koordinasyon kimyalarından dolayı kapsamlı bir şekilde incelenmektedir (Agrahari ve ark. 2018; Mondal ve ark., 2018; Liu ve Hamon, 2019; Silva ve ark., 2022). Ayrıca sentetik erişilebilirlikleri ve zengin koordinasyon kimyasına sahip olmalarından dolayı Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri çok fazla çalışılmaktadır (Ejidike ve Ajibade, 2015; Das ve Linert, 2016). Bunlar, aldehytler veya ketonların aminlerle yoğunlaştırılmasından türetilen fonksiyonel gruplardır ve asit/baz katalizi altında hazırlanmaktadır (Maher ve Mohammed, 2015; Das ve Linert, 2016; Iftikhar ve ark., 2018). Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalarda Schiff bazı komplekslerinin çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2018; Zarei ve ark., 2019; Sharma ve ark., 2022). Şekil 1.1’de gösterildiği gibi Schiff bazları, dikkate değer antibakteriyel, antitümör, antifungal, antikanser, antiülser, diüretik ve herbisidal aktivitelerinden sorumlu kabul edilen imin bağı ile karakterize edilmektedir (Maher ve Mohammed, 2015; Ejidike ve Ajibade, 2015; Das ve Linert, 2016).



Şekil 1.1. Schiff Bazının Farmakolojik Etkinlikleri

Schiff bazlarının sentezi, tersine çevrilebilir bir süreçtir ve verimi maksimize etmek için koşulların optimize edilmesi gerekir ki bu durum genellikle ciddi bir zorluk oluşturmaktadır. Safılaştırma aşamasında Schiff bazlarının degradasyonu meydana

gelebileceğinden, ürünün saflaştırılması ve yeniden kristalleştirilmesi eşit derecede uyarıcıdır (Aliyu ve Sani, 2012; Maher ve Mohammed, 2015; Das ve Linert, 2016).

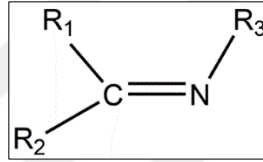
Schiff bazları "ayrıcalıklı ligandlar" olarak kabul edilir çünkü bunlar farklı geçiş metallerini (Aliyu ve Sani, 2012; Ali ve ark., 2013; Maher ve Mohammed, 2015) koordine edebilir ve onları çeşitli oksidasyon durumlarında (Ejidike ve Ajibade, 2015; Maher ve Mohammed, 2015; Das ve Linert, 2016) stabilize edebilir. Biyolojik olarak aktif bileşiklere bağlı metal iyonlarının varlığının aktivitelerini artırdığı da bilinmektedir (Ali ve ark., 2013; Ibrahim ve ark., 2014; Das ve Linert, 2016). Bu ligandlardan kompleks oluşumu, genellikle Schiff bazlarının etkili ve spesifik katalizörleri oksidasyon, indirgenme, hidroliz ile organik ve inorganik kimyanın diğer dönüşümleri için önemlidir (Prakash ve ark., 2010; Ejidike ve Ajibade, 2015). Bu kompleksler esneklik, seçicilik ve çeşitli organizmalara karşı duyarlılıkları nedeniyle kapsamlı bir şekilde incelenmektedir ve bunların oksidasyon katalizi, elektrokimya, analitik kimya, gıda endüstrisi, boya endüstrisi, tarım kimyası, farmasötik ve biyolojik alanlar gibi birçok alanda potansiyel uygulamaları bulunmaktadır (Sobola ve ark., 2014; Maher ve Mohammed, 2015; Das ve Linert, 2016).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Schiff Bazları

2.1.1. Schiff Bazları Hakkında Genel Bilgiler

Hugo Schiff'in adını taşıyan Schiff bazları, herhangi bir birincil aminin ($R-NH_2$), belli koşullar altında bir aldehit veya keton ile reaksiyonundan sentezlenmiş (Schiff, 1864) ve imin olarak da bilinen azometin bileşikleridir (Morley, 1977; Tunalı ve Özkar, 1999). Yapısal olarak, bir Schiff bazı karbonil grubunun ($-C=O$) bir imin veya azometin grubu ile yer değiştirdiği bir aldehit veya ketonun bir nitrojen analogudur. Bu bileşikler, $R_1R_2C=NR_3$ genel formüllerine sahiptir (Şekil 2.1). Bu bağlanma da, R_3 grubunun aril ya da alkil grubu olması durumunda Schiff bazı daha kararlı olmaktadır (Forman, 1964).



Şekil 2.1. Schiff Bazının Genel Yapısı

Schiff bazlarının sentezinde karbonil bileşikler olarak; salisilaldehit türevleri, β -diketonlar, fenonlar, pridoksal, *o*-hidroksi naftaldehit, diasetil piridin pirazolen, diformil fenol tercih edilmektedir. Amin grubu olarak da diaminler, aminopirinler, alkil aminler, aromatik aminler kullanılmaktadır.

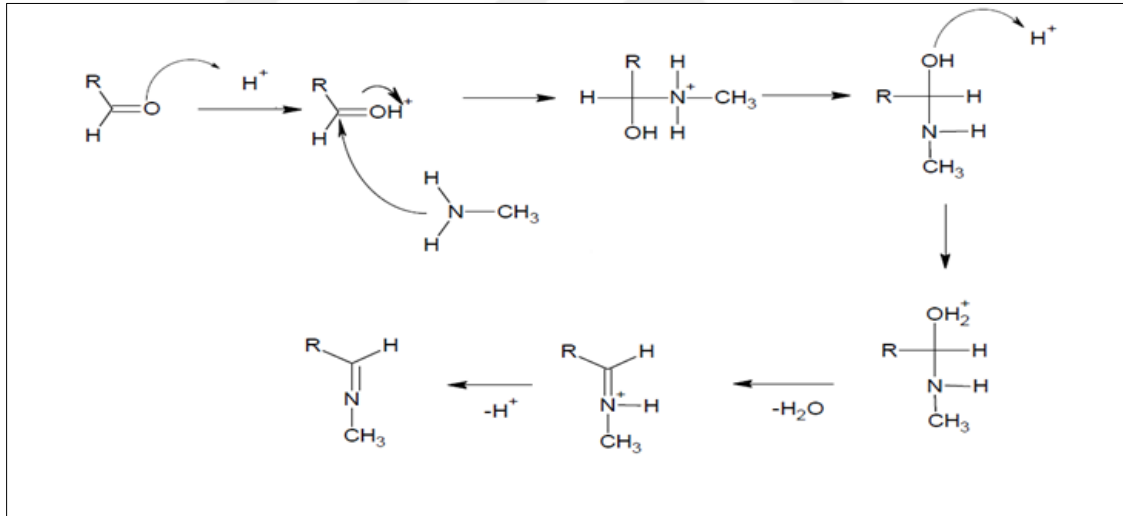
Schiff bazları; ON tipi ligandlar, ONO tipi ligandlar, N_2O_2 tipi ligandlar, NS tipi ligandlar ve ONS tipi gibi ligandlar oluşturabilmektedir.

2.1.2. Schiff Bazlarının Sentezi

Schiff bazları, $-C=N$ grubu içeren bir tür kimyasal bileşiktir. Fonksiyonel grup olarak, azot atomu aril grubuna (Ar) veya alkil grubuna (R) bağlıdır, hidrojene bağlı değildir. Bu tür ligandlar, metal iyonlarını imin azotu ve başka bir grup aracılığıyla koordine edebilmektedir.

İminler, ilk olarak 19. yüzyılda Schiff tarafından bildirilmiş ve günümüze kadar sentezleri için çeşitli yöntemler verilmiştir (Zheng ve ark., 2009). Schiff tarafından bildirilen klasik

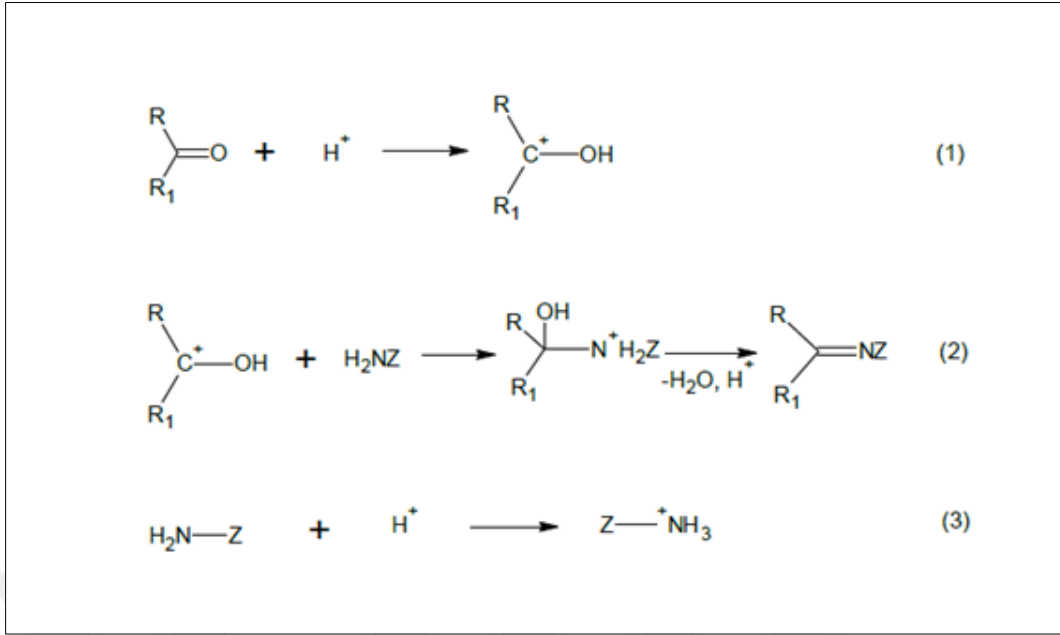
sentez, bir karbonil bileşiğinin bir amin ile yoğunlaştırılmasını içermektedir (Schiff, 1864). 1990'larda, tetrametil ortosilikat veya trimetil ortoformat gibi dehidre edici çözücüler kullanılarak, su giderme için yerinde bir yöntem geliştirilmiştir (Love ve Ren, 1993). Daha sonra, aldehitlerin karbonil grubunu aktive etmek, aminlerin nükleofilik saldırısını katalize etmek ve son adım olarak suyu ortamdan uzaklaştırarak sistemi kurutmak için Brönsted-Lowry veya Lewis asitleri olarak işlev gören maddelerin kullanımı önerilmiş, bu yöntemlerin etkinliğinin yüksek elektrofilik karbonil bileşiklerinin ve güçlü nükleofilik aminlerin kullanımına bağlı olduğu belirlenmiştir (Chakraborti ve ark., 2004). Bu bileşiklerin oluşumu, nükleofilik özellikli aminin karbonil grubuna katılması ve azot atomunun proton kaybederek oksijene bir proton bağlanması ile gerçekleşen birinci basamak ve hidroksil grubunun hidrojenlenerek su olarak ayrılmasının gerçekleştiği ikinci basamaktan oluşmaktadır (Şekil 2.2). Genellikle Schiff bazının oluşumu asit/baz katalizi ve ısı ile gerçekleşmektedir (Fessenden ve ark., 2001; Solomons ve Fryhle, 2002; Hart, 2011; Solomons, 2016).



Şekil 2.2. İmin Oluşum Mekanizması

Katılma ve ayrılma olayı ile gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonlarında azometin bileşiklerinin meydana gelmesi ortamın pH'ı ile ilgilidir, yani düşük ve yüksek pH'larda bu reaksiyonlar yavaş gerçekleşirken pH 4-5 arasında hızlı olmaktadır (Fessenden ve ark., 2001; Solomons ve Fryhle, 2002; Karadeniz, 2008; Hart, 2011; Solomons, 2016).

Reaksiyonun pH'a bağlılığını gösteren mekanizma Şekil 2.3'te verilmiştir.



Şekil 2.3. Kondenzasyon Reaksiyonlarının pH'a Bağımlılığını Gösteren Mekanizma

2.1.3. Schiff Bazlarının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Schiff bazları kristal katılardır. Bunlardan bazıları kuvvetli asitlerle çözünmeyen tuzlar oluşturmaktadır. Ayrıca Schiff bazları kararlı bileşikler olup bu durum da genellikle azot atomunun hidrojen içermemesinden kaynaklanmaktadır.

Bir Schiff bazı, Flexidentat bir ligand gibi davranır ve genellikle ligandın fenolik grubunun oksijen atomu ve azometin grubunun azot atomundan koordine olur. Schiff bazında azometin azotu ve oksijen gibi diğer donör atomlar da önemli rol oynar. Özellikle etkili bir konjugasyon sistemine sahip aromatik aldehytler, kararlı Schiff bazları oluşturur; alifatik aldehytlerden oluşanlar ise daha kararsızdır ve kolayca polimerleşir. Aldehytler, ketonlardan daha kolay Schiff bazı ligandları oluşturur.

2.1.4. Schiff Bazlarının Kullanım Alanları

Schiff bazları, kullanım alanlarından dolayı önemli ligandlardır, kolayca sentezlenebilir ve çeşitli metal iyonları ile koordine edilebilirler (Poonia ve ark., 2016). Bu bileşikler klinik, analitik ve endüstriyel alanlarda kullanım potansiyeline sahiptir. Schiff bazlarının, stabiliteleri ve yapısal çeşitlilikleri nedeniyle yalnızca tıbbi kimyada değil, aynı zamanda bilimin diğer alanlarında da yararlı bileşikler oldukları ile ilgili birçok çalışma mevcuttur

(Bringmann ve ark., 2004; De Souza ve ark., 2007; Guo ve ark., 2007).

Doğal biyolojik sistemdeki yapılara benzeyen bir imin grubunun varlığı nedeniyle, biyolojik sistemlerdeki transformasyon ve rasemizasyon reaksiyon mekanizmasının çalışılmasında kilit rol oynarlar. Bu ligandların antiHIV (Sridhar ve ark., 2001), antifungal (Kumar ve ark., 2010), antipiretik (Chinnasamy ve ark., 2010), antibakteriyel (Maher ve ark., 2013) ve antikanser (Poonia ve ark., 2016) gibi birçok önemli biyolojik aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Metal bazlı antikanser kompleksleri, platin komplekslerinin antikanser ajanlar olarak başarısından bu yana birçok biyoinorganik kimyagerin ilgisini çekmiştir. Son zamanlarda La(III) kompleksleri gibi farklı metal kompleksleri, ligandlarla koordinasyonundan daha sonra fizyolojik aktiviteleri ve daha düşük toksisiteleri nedeniyle yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Bunun belirlenmesiyle La(III) komplekslerinin sentezine, DNA etkileşimine ve antikanser aktivitesine yönelik çalışmalara büyük ilgi gösterilmiştir (Chen ve ark., 2012).

Schiff bazları sağlık alanındaki kullanımlarının yanında katalizör, pigment, boyar madde, organik sentezde ara ürünler ve polimer stabilizatörleri olarak da kullanılmaktadır. Bu ligandlar, katı faz ekstraksiyonunda (Shamsipu ve ark., 2000) ve analitik numunelerdeki anyonların belirlenmesi için iyon seçici elektrotların sentezinde (Alizadeh ve ark., 1999), epoksitlerin enantioselektif (Jacobsen ve ark., 1991) ve bölgesel seçici (Sharghi ve Naeimi, 1999) halka açılmasında, alkenlerin enantioselektif epoksidasyonunda (O'Connor ve ark., 1992) ve metil fenil sülfürün asimetrik oksidasyonunda faydalı bileşiklerdir. Özellikle aromatik Schiff bazlarının redoks ve optik özelliklerinden dolayı elektrokimyasal ve optik sensörlerin hassasiyetini ve seçiciliğini arttırmak için kullanılmaktadır (Kabak ve ark., 1999). Elektrokimyasal (Nourifard ve Payehghadr, 2016) ve membran sensörleri (Gupta ve ark., 2006) gibi çeşitli iyon sensörleri için yüksek verimli ve seçici algılama malzemeleri olarak da başarıyla kullanılmıştır.

2.2. Schiff Bazları Metal Kompleksleri

2.2.1. Schiff Bazları Metal Komplekslerinin Genel Özellikleri

Schiff bazları, geçiş metalleri ile koordinasyon bileşikleri oluşturabilmelerinden dolayı çok fazla tercih edilen ligandlardır. Komplekslerin oluşmasında önemli faktörlerden

biri azot atomu olup molekülde hidrojen atomunun kolay uzaklaştırılabildiği, azometin bağına yakın olan fenolik OH gibi bir fonksiyonel grubun bulunması da diğer önemli bir faktördür (Demirhan, 1997; Dede, 2007; Naeimi ve ark., 2007). Bunun yanı sıra sentezlenen koordinasyon bileşiklerinin kararlılığında bağlanacak metal iyonunun büyüklüğü, yükü ve iyonlaşma gerilimi gibi özellikleri de etkilidir. Kompleksler düzlemsel, tetragonal, tetrahedral veya oktahedral geometrilerde oluşabilmektedir.

Sentezi gerçekleştirilen metal kompleksleri; N-O, O-N-O, O-N-S, N-N-O, O-N-N-O, N-N-N donör atom sistemine sahip olanlarıdır.

2.2.2. Schiff Bazları Metal Komplekslerinin Kullanım Alanları

Antik çağlardan beri, yaygın biyolojik ve farmasötik özelliklerinden dolayı tıp alanında çeşitli metal bazlı tedaviler kullanılmıştır (Mjos ve Orvig, 2014; Budzisz, 2019). Yaklaşık 57 yıl önce cisplatinin keşfi, kanser tedavisi için yeni bir çağ başlatmış ve araştırmacıların inorganik metal bazlı kemoterapötiklere olan ilgisini artırmıştır. Platin kompleksleri, onlarca yıldır birçok kanser türünün tedavisinde uygulanmaktadır (Garufi ve ark., 2001; Martin, 2001). Platin komplekslerinin kanıtlanmış terapötik etkinliğine rağmen, cisplatin ve diğer platin bazlı ilaçlar nefrotoksisite, ototoksisite, nörotoksisite, kanser hücrelerine karşı zayıf seçicilik ve kanser hücrelerinin bunlara karşı direnç geliştirmesi için yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (Dilruba ve Kalayda, 2016). Bundan dolayı araştırmacılar, toksisitesi azaltılmış ve etkinliği artırılmış yeni geçiş metal kompleksleri geliştirmeye dikkat etmiş ve bu amaca ulaşmak için farklı ligandlar ve metal iyonları ile kompleksler sentezleyerek antikanser aktivitelerini *in vitro* ve *in vivo* olarak araştırmaya başlamıştır. Özellikle Co, Cu, Ni, Zn, Pt, Mn gibi metallerle hazırlanmış olan komplekslerin kanser tedavisi ile ilgili çalışmaları bulunmaktadır. Schiff bazı komplekslerinin antikanser aktivite gösterdiğinin belirlenmesinden bu yana tıp dünyasındaki ve ilaç sanayisindeki önemi de giderek artmaktadır (Parashar ve ark., 1990; Li ve ark., 1993). Bunlardan kobalt içeren kompleksler, platin bileşikleri yerine alternatif metal bazlı kemoterapötikler olarak etkili olabilen böyle bir metal kompleksi sınıfıdır (Heffern ve ark., 2013). Gerekli eser element olan kobalt, DNA sentezi, kırmızı kan hücrelerinin oluşumu ve sinirlerin sağlığının korunması dahil olmak üzere biyolojik sistemlerde birçok önemli fizyolojik rol oynamakla birlikte yapılan çalışmalar insan vücut sisteminin aşırı kobalt yükünü tolere edebileceğini göstermiştir. Kobalt iyonları ayrıca kanserli hücrelerde mitokondrinin

aracılık ettiği oksidatif stres kaynaklı apoptozda rol oynamaktadır (Battaglia ve ark., 2009). Kobalt iyonlarının bu katılımı ve kobalt bileşiklerinin DNA ile etkileşimi, iyi kemoterapötikler olarak potansiyellerini destekleyen sitotoksitelerinin temel bir özelliğidir. Kobalt, kanserin ilerlemesi ile ilişkili çinko parmak proteinlerinin sisteinleri ve histidinleri için yüksek bir afiniteye sahip olup özellikle de değiştirilmiş oligonükleotide sahip bir kobalt(III) Schiff bazının *in vitro* çinko parmak proteinini seçici olarak hedeflemek için değerli kanser terapötikleri olduğu kanıtlanmıştır (Harney ve ark., 2009).

Sağlık alanındaki kullanımları dışında tarım alanında (Grabaric ve ark., 1993), malzeme bilimi, kataliz, manyeto kimya, biyoinorganik kimya, biyoinorganik modelleme çalışmaları, polimerler için antistatik madde olarak (Parashar ve ark., 1990), dijital saatlerin göstergelerinde, dayanıklı pil üretiminde (Yazıcı ve Karabağ, 1988), çok elektronlu redoks kimyası ve süper iletkenlik gibi birkaç çift çekirdekli ve çok çekirdekli Schiff bazı geçiş metali komplekslerinin çalışıldığđ da bilinmektedir (Sessler ve Sibert, 1993).

2.3. Schiff Bazlarının Karakterizasyonunda Kullanılan Spektroskopik Yöntemler

Schiff bazı ligand ve komplekslerinin kalitatif ve kantitatif analiz çalışmalarında çeşitli spektroskopik teknikler kullanılmaktadır. Bunlardan en fazla kullanılan teknikler; Elementel Analiz, Infrared Spektroskopisi (IR), Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR), Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi (UV-Vis), Kütle Spektroskopisi (MS), X-ışını kırınım verileri için X-ışını Difraksiyon Yöntemi (XRD), Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), Manyetik Süsseptibilite ve Termogravimetrik Analiz Yöntemleri (TGA, DTA, DSC)'dir.

İmin grubunu ($-C=N$) içeren Schiff bazı ligand ve komplekslerinin, UV-Vis spektroskopisi ile geçiş spektrumları yorumlanabilmektedir. Gözlenebilecek geçişler $\pi-\pi^*$ ve $n-\pi^*$ geçişleridir. Kompleks oluşumu ile bu grubun ($-C=N$) geçişlerinde daha yüksek dalga boyuna kayma, $\log \epsilon$ katsayısında değişim gözlenmektedir. Ligandın $n \rightarrow \pi^*$ geçişleri 260-400 nm'de görülürken, hidrojen bağı 400 nm'de karbon çifte bağ azot geçişleri yani $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri ise 200-280 nm'de gözlenmektedir.

IR spektrumlarında sentezlerde çıkış maddesi olarak kullanılan aldehit veya ketonun -C=O pikinin kaybolup, yerine -C=N pikinin gözlenmesi reaksiyonun tamamlandığının bir göstergesi olup hem reaksiyon takibinde hem de sentez sonrası karakterizasyonda çok fazla kullanılan tekniklerdendir. IR spektrumlarında, Schiff bazlarına ait bazı pikler, -C=N gerilme titreşimi, O-H gerilme-eğilme titreşimi ve aldehit imin karbonundaki C-H titreşimidir.

^1H -NMR ve ^{13}C -NMR çalışmaları, imin ve bağlı gruplara ait kimyasal kayma değerlerinin tespitinde çok fazla kullanılmakla birlikte karakterizasyon çalışmalarında daha ayrıntılı bilgi vermektedir. Schiff bazlarının, ^1H -NMR spektrumlarında azometin protonuna ait -C=N piki karakteristik piklerdendir. Komplekslerin koordinasyonunda hidroksil grubuna ait olan hidrojen atomu ayrılmış ise oluşan kompleksin proton spektrumunda liganda ait olan bu pik gözlenmemektedir (Garnovskii ve ark., 1993).

Ligand ve geçiş metal komplekslerinin yapı analizinde, bağ uzunluklarının belirlenmesinde ve kristal yapının belirlenmesinde X-ışını kırınım verileri için X-Işını Difraksiyon Yöntemi (XRD) ve Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılmaktadır (Kocak ve Bekaroglu, 1984).

Ligand ve komplekslerdeki su oranları ve ayrışma sıcaklıklarının belirlenmesi amacıyla da Termal Analiz yöntemleri kullanılmaktadır (Tuna, 2010).

Komplekslerin elektronik yapısını incelemek için manyetik moment kullanılan tekniklerden biri olup metal komplekslerinin stereokimyası ve bağ yapısı hakkında bilgi vermektedir (Tuna, 2010).

2.4. Schiff Bazlarının Moleküler Docking Çalışmaları

Son zamanlarda Schiff bazlarının sentezlenmesinden sonra sitotoksik aktivitelerinin araştırılması ve etkinliklerinin teorik olarak incelenmesi amacıyla moleküler docking çalışmaları uygulanmaktadır. Moleküler docking çalışmalarıyla aktif bağlanma bölgeleri belirlenerek bağlanma parametre değerleri hesaplanmaktadır. İlaç geliştirme amacıyla Schiff bazları ligandlarının *in vitro* biyolojik aktivitelerinin değerlendirildiği birçok çalışma bildirilmiştir (Tumer ve ark., 2006; Tumer ve ark., 2008). Son zamanlarda bu ligand ailesinin biyolojik aktivitelerine göre deneysel sonuçlarını doğrulamak için teorik çalışmalar da kullanılmaktadır. Moleküler docking, ligandları hızlı ve doğru bir şekilde tahmin etmek, docking skor ve serbest bağlanma enerji değerlerine dayalı olarak ligand-reseptör etkileşiminin, serbest enerjilerin ve oluşan komplekslerin inhibisyon sabitlerinin hesaplanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (Abdeldjebar ve ark., 2022).

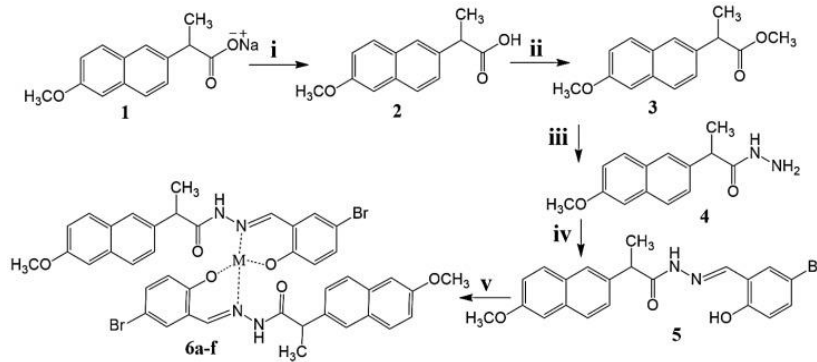
Moleküler docking çalışması, antimikrobiyal aktiviteden elde edilen deneysel değere daha güçlü destek vermek ve ayrıca proteinin bağlanma yerini belirlemek için bakteriyel patojenlerin birincil proteininin biyolojik mekanizmasını ve etkisini çoğaltmak için gerçekleştirilmiştir. Co(II) ve Cu(II) metalleri ile ligandlar arasında daha yüksek biyolojik aktivite yaptığı araştırmacılar tarafından moleküler docking ile desteklenerek gösterilmiştir (Hashem ve ark., 2022). Genellikle antimikrobiyal aktivite gösteren geçiş metali komplekslerinin sentezini içeren çalışmada, amino ve karbonil ligandından türetilen Schiff bazı kullanılarak Zn(II), Hg(II), Pt(II) ve Pd(II) gibi farklı metallerle metal kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin IR, NMR ile kütle spektral verileri ve ayrıca UV-görünür bölge spektrumları incelenmiştir. Bunun yanında, metal komplekslerinin antimikrobiyal aktivitelerine de bakılmıştır. Platin ve palladyum metalli bileşikler 6c ve 6d'nin aktif olduğu bulunmuş, kompleks 6c mükemmel antimikrobiyal aktivite göstermiş ve sonuç moleküler docking ile de doğrulanmıştır (Kouser ve ark., 2022).

2.5. Literatür Araştırması

Schiff bazları ve metal kompleksleri, çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rol oynadığı bildirilen en önemli organik bileşikler sınıfında yer almaktadır. Bu bileşikler, doğal veya doğal olmayan bileşiklerin bir parçasıdır ve biyolojik olarak aktif maddelerin sentezinde

önemli öncü veya çeşitlendirilmiş maddeler ile ara ürünler olarak yer almaktadır (More ve Khanna 2019; El-Gammal ve ark., 2021). Özellikle schiff bazlarının antimalaryal (Ziegler ve ark., 2000), antiproliferatif (Iacopetta ve ark., 2020), analjezik (Chinnasamy ve Govindaraj, 2010), antiinflamatuvar (Ceramella ve ark., 2022), antibakteriyel (Yousif ve ark., 2017), antipiretik (Murtaza ve ark., 2017), antifungal (Ejidike ve Ajibade, 2015), anticovid ajan (Alshammari ve ark., 2021), antimikrobiyal (Shi ve ark., 2007) gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği bilinmektedir. Özellikle schiff bazlarının antikanser aktivitelerinin belirlenmesinden sonra bu alandaki çalışmalar daha da artarak önem kazanmıştır (Malik ve ark., 2018; Tadele ve Tsega, 2019). Literatürde bu alanda çok sayıda çalışma mevcut olup bu bölümde bunlardan birkaç tanesi özet olarak verilecektir.

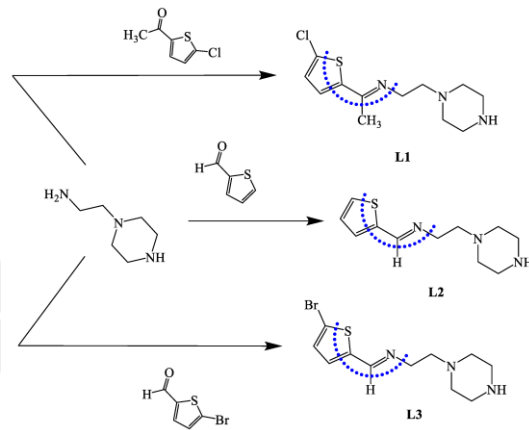
2019 yılında yapılan bir çalışmada naproksen bazlı Schiff bazlarının metal türevleri sentezlenmiş (Şekil 2.4) ve bu bileşiklerin *in vitro* olarak antibakteriyel aktiviteleri çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar bu bileşiklerin, aktif bölgelerine spesifik bağlanma yoluyla siklooksijenaz-1'i inhibe ettiğini göstermektedir. Ayrıca çalışma sonucunda Co(II) ve Cu(II) içeren metal komplekslerinin siprofloksasinden (bir dizi bakteriyel enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılan bir antibiyotik) daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiğini de ortaya koymuştur (Shaheen ve ark., 2019).



Şekil 2.4. Hidrazid ile 5-Bromosalisilaldehitten Sentezlenen Schiff Bazı Ligandı ve Metal Komplekslerinin Sentezi

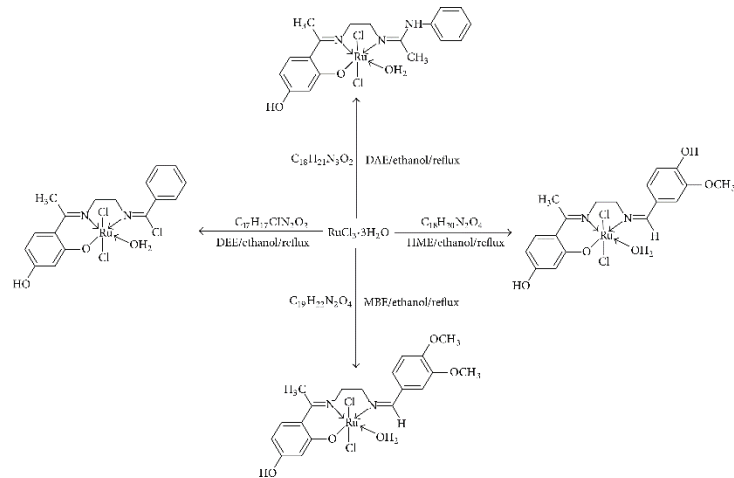
Başka bir çalışmada ise, üç yeni NNNS-Schiff bazı, 2-(piperidin-4-il) etanaminin karşılık gelen karbonil bileşikleri ile yoğunlaştırılmasıyla sentezlenmiştir (Şekil 2.5). Sentez sırasındaki reaksiyon başarılı bir şekilde izlenerek hazırlanan ligandların yapıları spektral ve teorik olarak karakterize edilmiştir. Üç Schiff bazının *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri, çeşitli bakteri türlerine karşı değerlendirilmiş, sonuç umut verici bir

antibakteriyel etkiyi yansıtmış ve L₂ en iyi aday olarak bulunmuştur. Agar disk difüzyon yöntemi kullanılarak ligandların (1 mg/disk) antibakteriyel etkinliği; (IZD) inhibisyon bölgesi çapı incelenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada, sentezlenen ligandların pankreatik domuz lipaz inhibisyonu deneyleri, umut verici antiobezite aktivitesi ortaya çıkarmış ve Schiff bazlarının yeni antilipaz ilaçları olarak daha fazla araştırılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Moleküler yerleştirme analizi ile bu aktivite belirlenmiştir (Warad ve ark., 2020).



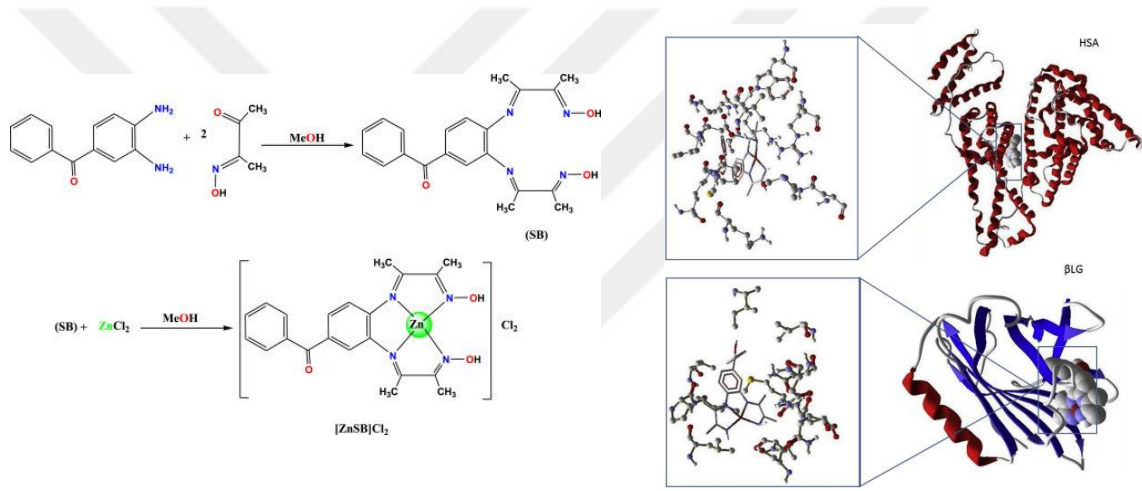
Şekil 2.5. L1-L3 Schiff Bazlarının Sentezi

2016 yılında yapılan bir antikanser çalışmasında, Schiff bazı ligandından sentezlenen Ru(III) komplekslerinin (Şekil 2.6) *in vitro* antiproliferatif çalışmalarında: MCF-7 > UACC-62 > TK-10 aktivite sırası ile çalışılan kanser hücre hatlarına karşı inhibisyonlarını belirlenmiştir (Ejidiye ve Ajibade, 2016).



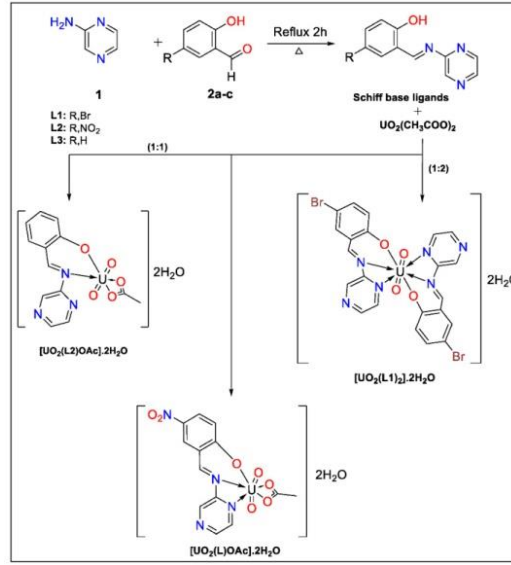
Şekil 2.6. Mononükleer Rutenyum(III) Schiff Bazı Komplekslerinin Yapısı

Başka bir çalışmada ise, sentezlenen Schiff bazı ligandı ve bunun Zn(II) kompleksinin (Şekil 2.7), antikanser ve antioksidan aktivitelerinin *in vitro* olarak MCF-7 hücre hatlarına ve DPPH radikal noktasına karşı değerlendirmeleri yapılmıştır. Sırasıyla askorbik asit ve cisplatine kıyasla Zn(II) kompleksi orta derecede antioksidan ve antikanser aktiviteleri göstermiş, iki model protein ile taşıyıcı protein etkileşimleri, bir moleküler yerleştirme ile kombinasyon halinde spektroskopik tekniklerle karakterize edilmiştir. Çalışılan proteinlerin floresansı, statik mekanizma yoluyla Zn(II) kompleksi tarafından söndürülmüş, FRET tarafından hesaplanan bağlanma sabiti değerleri ve ayrıca Zn(II) kompleksi ile proteinler arasındaki bağlanma mesafesi, Zn kompleksinin afinitesinin β -LG için HSA'dan daha yüksek olduğunu göstermiştir (Shahraki ve Heydari, 2019).



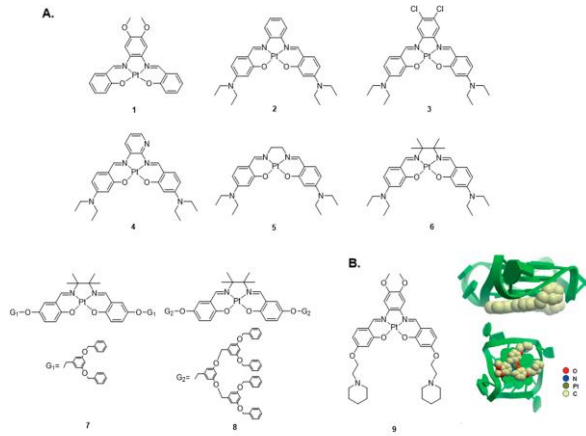
Şekil 2.7. Schiff Bazı Ligandı ile Zn(II) Kompleksinin Sentezi ve HAS ve β LG ile Zn(II) Kompleksinin Moleküler Dockingi

2021 yılında yapılan bir araştırmada, yeni ligandlar ve uranil kompleksleri hazırlanmış (Şekil 2.8), analitik ve spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir. İki tip kanser hücre hattına karşı incelenerek elde edilen veriler, uranil komplekslerinin antikanser aktivitelerinin serbest ligandlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Uranil komplekslerinin birçok farklı hücre hattı için antikanser ajan olarak aktivitelerinin literatür sonuçları ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada hazırlanan Schiff baz uranil komplekslerinin daha etkili ve daha az toksik olduğu (IC₅₀) olduğu bulunmuştur (Howsaui ve ark., 2021).

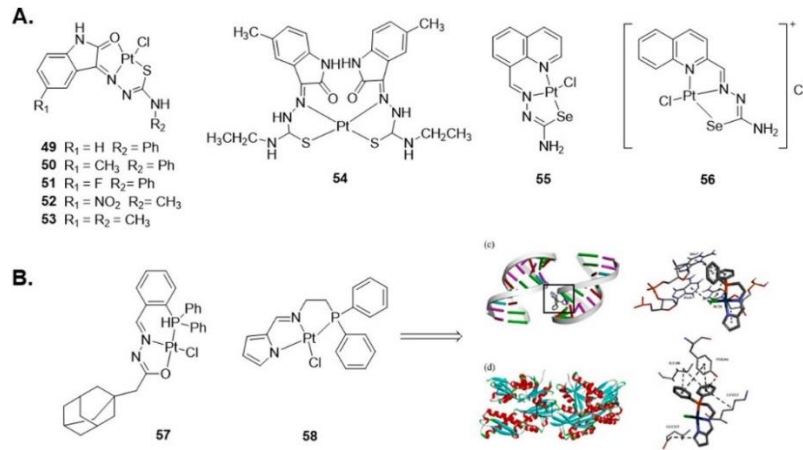


Şekil 2.8. Bazı Yeni Schiff Bazlarının ve Uranil Komplekslerinin Sentezi

Pt(II) komplekslerinin sentezlendiği bir çalışmada, antikanser çalışmaları gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.9 ve Şekil 2.10). Schiff bazı ligandlarında şelasyonun, platin ilaçların moleküler yapısı, özelliklerini iyileştirdiği ve çözünürlük, hücre zarı geçirgenliği ve hücre alım gibi platin kompleksleri ve platin antitümör ajanları için yeni bir strateji sağladığı ve Pt(II) Schiff-bazlı kompleksleri özellikle telomerler, G-dörtlü yapıları içeren telomeraz ve c-myc kanser terapötikleri için önemli hedefler olarak ortaya çıkmıştır. Pt(II) Schiff bazı komplekslerinin çeşitli uygulamalara sahip antikanser ajanlar olduğunu göstermiştir. Özellikle, platin ve altın kompleksleri ilaç olarak kullanılmıştır (Wu ve ark., 2009; Kim ve ark., 2020; Sun ve ark., 2021).

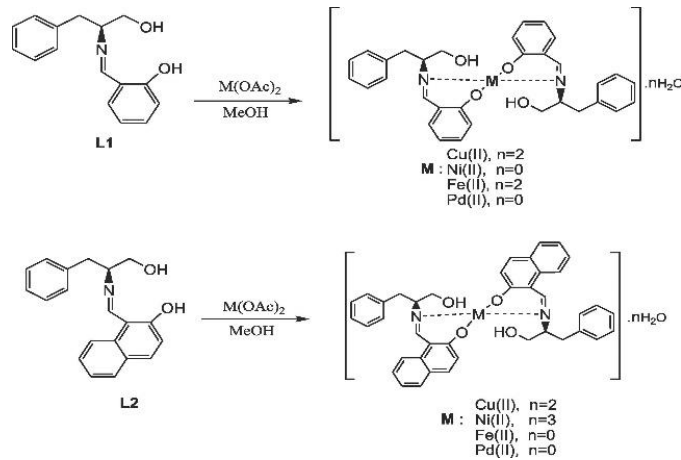


Şekil 2.9. Schiff Bazı Komplekslerinin Yapıları ve DNA Etkileşimi
(A. Pt(II) Komplekslerinin Yapıları; B. Pt(II) Kompleksi THE c-myc ve G-dörtlü DNA Etkileşimleri)

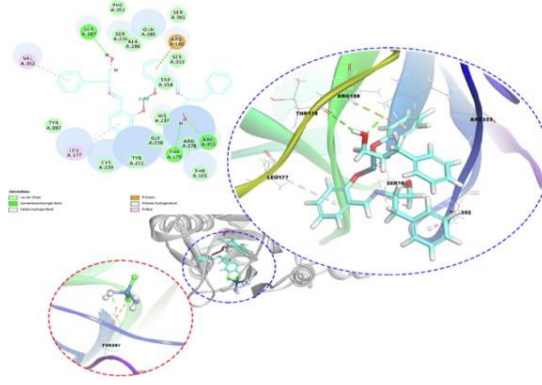


Şekil 2.10. Schiff Bazı Komplekslerinin Yapıları ve Moleküler Kenetlenmesi
 (A. Pt(II) Komplekslerinin Yapıları; B. Pt(II) Kompleksinin Moleküler Kenetlenmesi)

İki kiral Schiff bazı ligandı ve bunların komplekslerinin sentezlendiği bir çalışmada, sentezlenen bileşikler (Şekil 2.11) spektroskopik tekniklerle karakterize edildikten sonra *in vitro* MTT yöntemi kullanılarak DLD-1, MDA-MB-231 ve sağlıklı insan akciğer hücre dizisi W1-38 dahil olmak üzere insan kanser hücre dizilerinin canlılığı üzerindeki *in vitro* sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır. Sonuçta, L1-Pd(II) kompleksinin, pozitif kontrol ilacı cisplatin ile karşılaştırıldığında kanser hücreleri üzerinde önemli ölçüde daha yüksek bir sitotoksik etkiye sahip olduğunu göstermiş ve bu kompleksin sağlıklı hücreler üzerindeki seçiciliği (W1-38) ve uygun bir ilaç aday molekülü olarak değerini arttırdığını göstermiştir (Başaran ve ark., 2022). Ayrıca moleküler modelleme çalışmalarının da deneysel verileri desteklediği görülmüştür (Şekil 2.12).

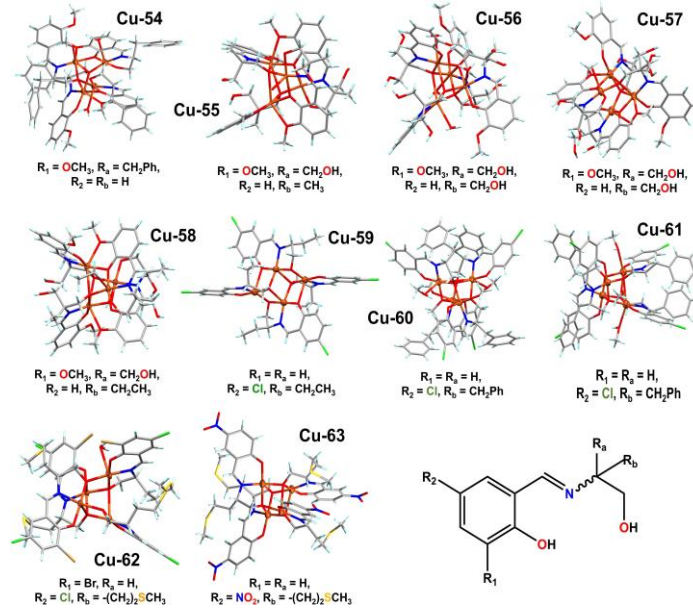


Şekil 2.11. Metal Komplekslerinin Hazırlanması İçin Sentetik Yol



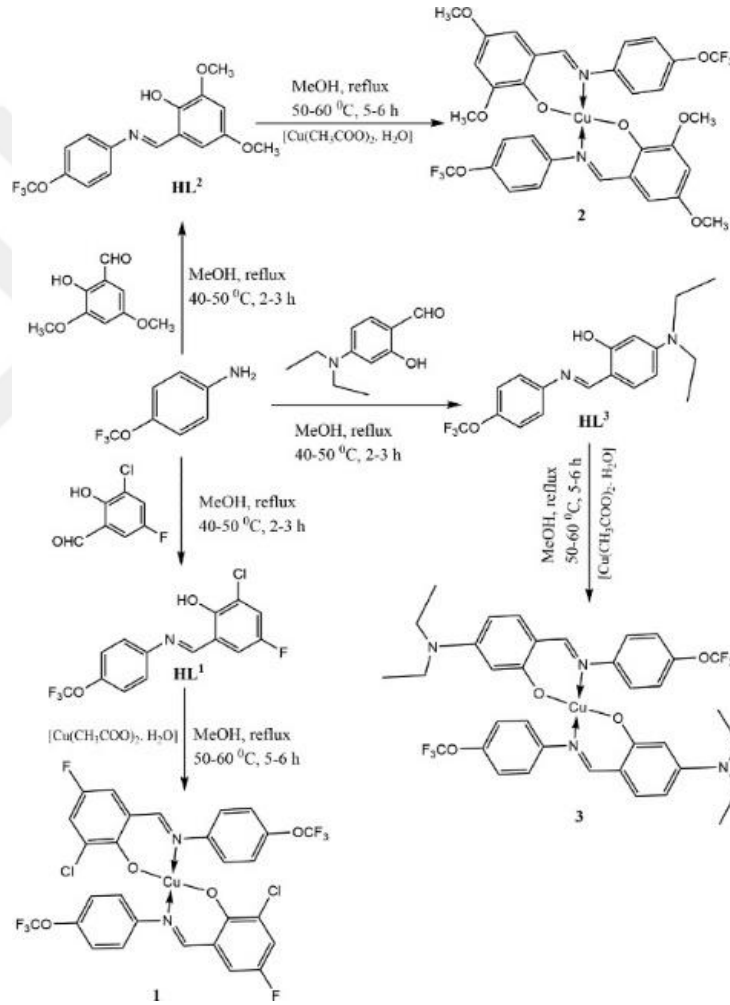
Şekil 2.12. L-Pd(II)'nin Meme Kanseri Proteini ile Kenetlenme Etkileşimlerinin 2D ve 3D Görünümleri

d-blok metalleri ile üç dişli Schiff bazlarından elde edilen koordinasyon komplekslerini araştıran bir grubun yapmış olduğu bir çalışmada ise çeşitli metal komplekslerinin (Şekil 2.13) aktiviteleri incelenmiş, kompleks geometrisinde şu an en iyi antikanser aktivitesi sunan koordinasyon komplekslerinin çoğunun tercihen kare-düzlemsel veya kare-piramidal geometrilere sahip olduğu, geometrinin doğası gereği metalin türü ve oksidasyon durumu ile ilgili olduğu ve nükleerlik, bakır(II)'nin tetranükleer komplekslerinin çoğunlukla mükemmel IC₅₀ değerleri gösterdiği kanıtlanmış, bundan da bunların kanser tedavisi için olağanüstü adaylar olduğunu sonucuna varılmıştır (Alfonso-Herrera ve ark., 2022).



Şekil 2.13. ONO Tipi Üç Dişli Schiff Bazlarından Elde Edilen Cu(II) Kompleksleri

Yapılan başka bir çalışmada ise DNA bölünmesinde Schiff bazlarının herhangi bir bölünme göstermediği ancak komplekslerinin, oksidatif ve fotolitik varlığında süper sarmal pBR322 DNA'sını etkili bir şekilde parçalayabildiği, hidrolitik koşullarda ise orta düzeyde olduğu ortaya çıkarılmış ayrıca antimikrobiyal aktivite, Cu(II) komplekslerinin (Şekil 2.14) seçilmiş patojen bakteri ve mantar suşlarına karşı serbest Schiff bazlarından daha iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır. Bunun yanında *in vitro* hücre canlılığı çalışmalarında, bileşiklerin A549 ve MCF-7 gibi iki insan karsinoma hücre hattına karşı antikanser aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Daravath ve ark., 2022).



Şekil 2.14. Schiff Bazlarının ve Bunların Cu(II) Komplekslerinin Sentezi

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Kullanılan Materyaller

Tez kapsamında deneysel çalışmalar, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi (EBYÜ) Eczacılık Fakültesi Araştırma Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Deneysel çalışmalarda elektronik analitik terazi, pH-metre, manyetik karıştırıcı, etüv, vortex, su banyosu, çalkalayıcı, paralel sentez cihazı, erime noktası tayin cihazı kullanıldı. Ligand ve komplekslerin karakterizasyon çalışmaları, EBYÜ Temel Bilimler Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR Spektrometresi, Shimadzu 1240 model UV-Vis spektrofotometresi, Shimadzu model TGA-50 cihazı, FEI QUANTA FEG 450 model Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), X-ışını kırınım verileri için Panalytical Empyrean X-Işını Difraksiyon Cihazı (XRD), TGA analizleri ise Shimadzu model TGA-50 cihazı ile gerçekleştirildi. Ayrıca ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, Bruker Avance'ın 300 MHz'lik NMR spektrometresinde CDCl_3 ve $\text{DMSO}-d_6$ kullanılarak Orta Doğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ) Merkez Laboratuvarı Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Laboratuvarında alındı. Sentezlenen bileşiklerinin etki mekanizmalarının aydınlatılmasında da EBYÜ Temel Bilimler Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesinde bulunan Schrödinger Suite bilgisayar destekli moleküler modelleme programı kullanıldı.

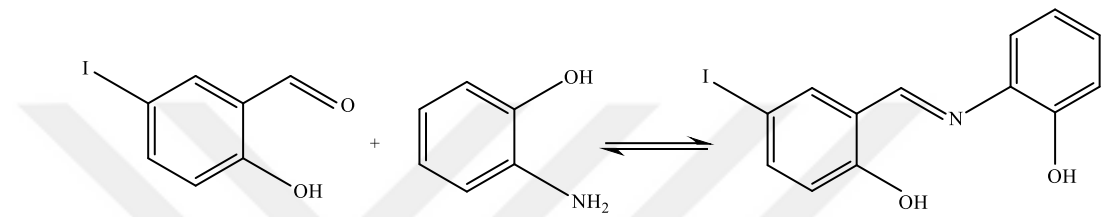
Sentez çalışmalarında 5-iodosalisilaldehit (Sigma-Aldrich, %97), 3,5-diiodosalisilaldehit (Sigma-Aldrich, %98), *o*-aminofenol (Sigma-Aldrich, %99), kobalt(II) asetat tetrahidrat (Merck, %99), nikel(II) asetat tetrahidrat (Sigma-Aldrich, %99.9), bakır(II) asetat monohidrat (Merck, %99), çinko(II) asetat dihidrat (Merck, %99.5), *p*-toluensülfonik asit (Merck, %98), etil alkol (Merck, %99.8), dietil eter (Sigma-Aldrich, %99.9) ve diğer çözücüler (Sigma-Aldrich, %99.0-99.9) temin edildi. Bunların yanı sıra çalışmalarda değişik ebatlarda reaksiyon balonları, beher, erlen, huni, damlatma hunisi, mezür, pipet, baget, damlalık, termometre, piset, süzgeç kâğıdı, saat camı, buharlaştırma kabı, cryo tüp, falkon tüp gibi sarf malzemeler de kullanıldı.

3.2. Sentez Çalışmaları

3.2.1. 5-Iodosalisiliden-*o*-aminofenol (L^1H) Ligandının Sentezi

5-Iodosalisilaldehit (2.48 g, 10 mmol), 20 mL mutlak etil alkolde çözülerek paralel sentez cihazındaki 100 mL'lik bir balona bırakıldı ve 20 mL mutlak etil alkolde çözünmüş olan *o*-aminofenol (1.09 g, 10 mmol) ve (0.01 g) *p*-toluen sülfonik asit yavaş yavaş bu çözeltiye damlatıldı. Reaksiyon 60 °C'de 4 saatte gerçekleştirildi. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı FT-IR spektrometresinde karbonil piki ile takip edildi. Sentezlenen ürün dinlendirildikten sonra sıcak saf su, etil alkol ve dietil eter ile yıkandı, vakum altında kurutuldu (Tuna, 2004; Canpolat ve Kaya, 2005; Tuna, 2010).

$C_{13}H_{10}NO_2I$ (M.A: 339.1279 g/mol), verim: % 78.00, Koyu Sarı

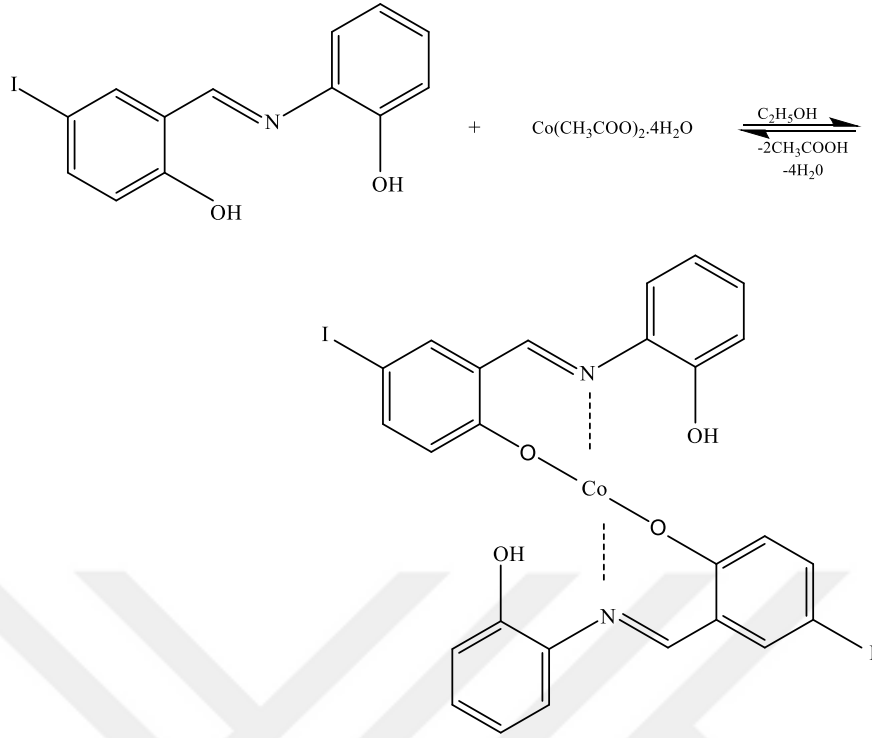


Şekil 3.1. 5-Iodosalisiliden-*o*-aminofenol (L^1H)

3.2.2. 5-Iodosalisiliden-*o*-aminofenol Kobalt (II) Kompleksinin Sentezi

Sentezlenen L^1H ligandı (0.68 g, 1.00 mmol), 10 mL mutlak etil alkolde çözülerek paralel sentez cihazındaki 100 mL'lik bir balona bırakıldı ve bu çözeltiye 10 mL mutlak etil alkolde çözülen kobalt (II) asetattetrahidrat (0.125 g, 0.50 mmol) damlatma hunisiyle damlatılarak karıştırıldı. Reaksiyon 60 °C'de iki saatte gerçekleştirildi ve reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı FT-IR spektrometresiyle takip edildi. Sentezlenen ürün dinlendirildikten sonra sıcak saf su, etil alkol ve dietil eter ile yıkandı, vakum altında kurutuldu (Tuna, 2004; Canpolat ve Kaya, 2005; Tuna, 2010).

$CoC_{26}H_{18}N_2O_4I_2$ (M.A: 735.173 g/mol), verim : % 44.00, Açık Kahverengi

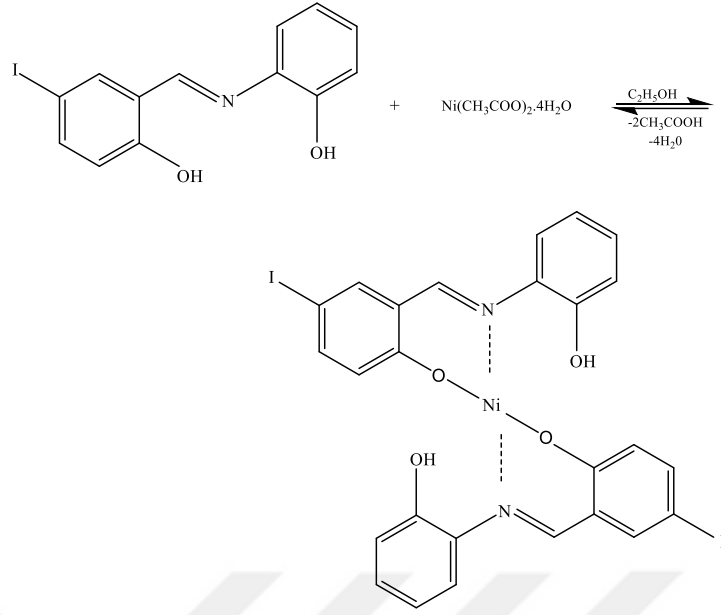


Şekil 3.2. 5-Iodosalisiliden-o-aminofenol Ligandının Co(II) Kompleksi

3.2.3. 5-Iodosalisiliden-o-aminofenol Nikel (II) Kompleksinin Sentezi

Sentezlenen L^1H ligandı (0.68 g, 1.00 mmol), 10 mL mutlak etil alkolde çözülerek paralel sentez cihazındaki 100 mL'lik bir balona bırakıldı ve bu çözeltiye 10 mL mutlak etil alkolde çözülen nikel (II) asetat tetrahidrat (0.124 g, 0.50 mmol) damlatma hunisiyle damlatılarak karıştırıldı. Reaksiyon 60 °C'de iki saatte gerçekleştirildi ve reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı FT-IR spektrometresiyle takip edildi. Sentezlenen ürün dinlendirildikten sonra sıcak saf su ve dietil eter ile yıkandı, vakum altında kurutuldu (Tuna, 2004; Canpolat ve Kaya, 2005; Tuna, 2010).

$NiC_{26}H_{18}N_2O_4I_2$ (M.A: 734.933 g/mol), verim : % 41.00, Yeşil

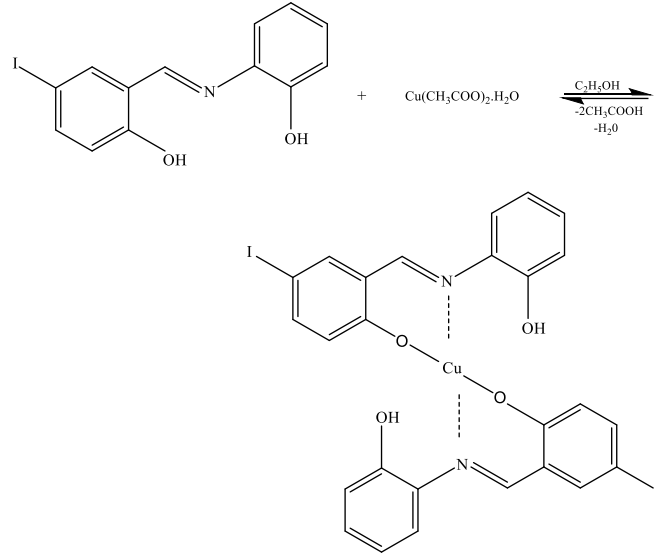


Şekil 3.3. 5-Iodosalisiliden-*o*-aminofenol Ligandının Ni(II) Kompleksi

3.2.4. 5-Iodosalisiliden-*o*-aminofenol Bakır (II) Kompleksinin Sentezi

Sentezlenen L^1H ligandı (0.68 g, 1.00 mmol), 10 mL mutlak etil alkolde çözülerek paralel sentez cihazındaki 100 mL'lik bir balona bırakıldı ve bu çözeltiye 10 mL mutlak etil alkolde çözülen bakır (II) asetatmonohidrat (0.10 g, 0.50 mmol) damlatma hunisiyle damlatılarak karıştırıldı. Reaksiyon 60 °C'de iki saatte gerçekleştirildi ve reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı FT-IR spektrometresiyle takip edildi. Sentezlenen ürün dinlendirildikten sonra sıcak saf su ve dietil eter ile yıkandı, vakum altında kurutuldu (Tuna, 2004; Canpolat ve Kaya, 2005; Tuna, 2010).

$CuC_{26}H_{18}N_2O_4I_2$ (M.A: 739.786 g/mol), verim : % 49.00, Koyu Yeşil

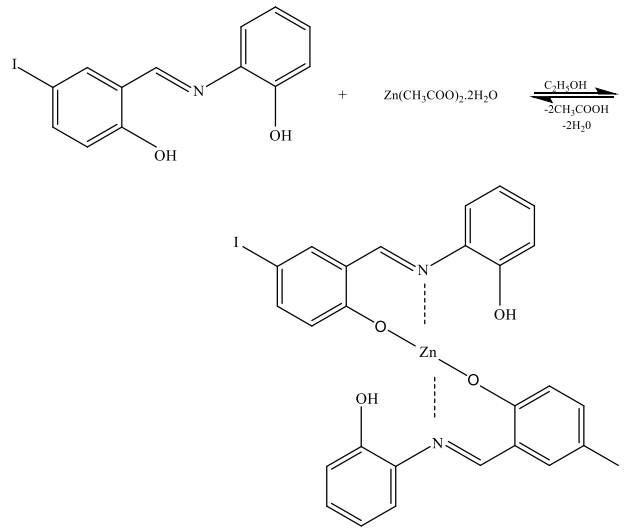


Şekil 3.4. 5-Iodosalisiliden-*o*-aminofenol Ligandının Cu(II) Kompleksi

3.2.5. 5-Iodosalisiliden-*o*-aminofenol Çinko (II) Kompleksinin Sentez

Sentezlenen L¹H ligandı (0.68 g, 1.00 mmol), 10 mL mutlak etil alkolde çözülerek paralel sentez cihazındaki 100 mL'lik bir balona bırakıldı ve bu çözeltiye 10 mL mutlak etil alkolde çözülen çinko (II) asetatdihidrat (0.110 g, 0.50 mmol) damlatma hunisiyle damlatılarak karıştırıldı. Reaksiyon 60 °C'de bir saatte gerçekleştirildi ve reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı FT-IR spektrometresiyle takip edildi. Sentezlenen ürün dinlendirildikten sonra sıcak saf su ve dietil eter ile yıkandı, vakum altında kurutuldu (Tuna, 2004; Canpolat ve Kaya, 2005; Tuna, 2010).

ZnC₂₆H₁₈N₂O₄I₂ (M.A: 741.63 g/mol), verim : % 54.00, Açık Sarı

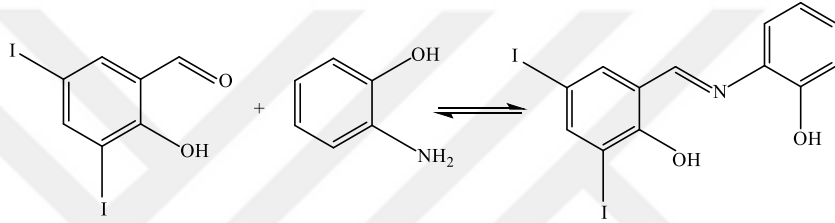


Şekil 3.5. 5-Iodosalisiliden-*o*-aminofenol Ligandının Zn(II) Kompleksi

3.2.6. 3,5-Diiodosalisiliden-*o*-aminofenol (L²H) Ligandının Sentezi

3,5-Diiodosalisilaldehit (3.73 g, 10 mmol), 20 mL mutlak etil alkolde çözülerek paralel sentez cihazındaki 100 mL'lik bir balona bırakıldı ve 20 mL mutlak etil alkolde çözünmüş olan *o*-aminofenol (1.09 g, 10 mmol) ve (0.01 g) *p*-toluen sülfonik asit yavaş yavaş bu çözeltiye damlatıldı. Reaksiyon 60 °C'de 3 saatte gerçekleştirildi. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı FT-IR spektrometresinde karbonil piki ile takip edildi. Sentezlenen ürün dinlendirildikten sonra sıcak saf su, etil alkol ve dietil eter ile yıkandı, vakum altında kurutuldu (Tuna, 2004; Canpolat ve Kaya, 2005; Tuna, 2010).

C₁₃H₉NO₂I₂ (M.A: 465.02 g/mol), verim: % 86.00, Turuncu

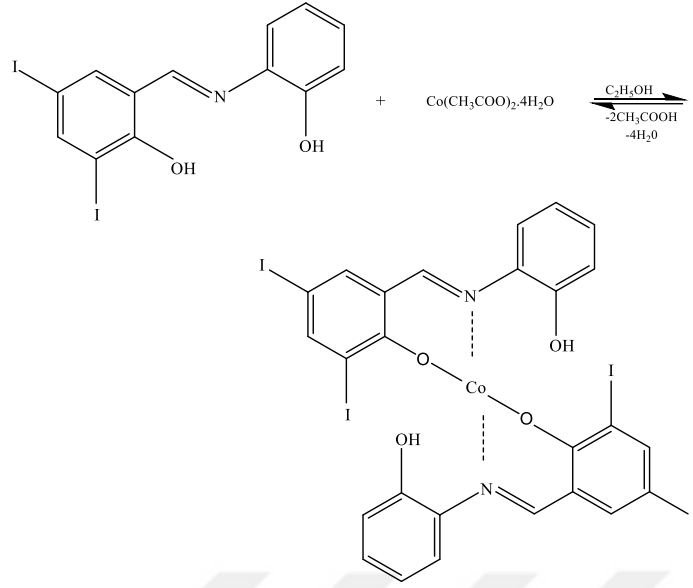


Şekil 3.6. 3,5-Diiodosalisiliden-*o*-aminofenol (L²H)

3.2.7. 3,5-Diiodosalisiliden-*o*-aminofenol Kobalt (II) Kompleksinin Sentezi

Sentezlenen L²H ligandı (0.93 g, 1.00 mmol), 10 mL mutlak etil alkolde çözülerek paralel sentez cihazındaki 100 mL'lik bir balona bırakıldı ve bu çözeltiye 10 mL mutlak etil alkolde çözülen kobalt (II) asetattetrahidrat (0.125 g, 0.50 mmol) damlatma hunisiyle damlatılarak karıştırıldı. Reaksiyon 60 °C'de iki saatte gerçekleştirildi ve reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı FT-IR spektrometresiyle takip edildi. Sentezlenen ürün dinlendirildikten sonra sıcak saf su, etil alkol ve dietil eter ile yıkandı, vakum altında kurutuldu (Tuna, 2004; Canpolat ve Kaya, 2005; Tuna, 2010).

CoC₂₆H₁₆N₂O₄I₄ (M.A: 986.957 g/mol), verim : % 58.00, Kahverengi

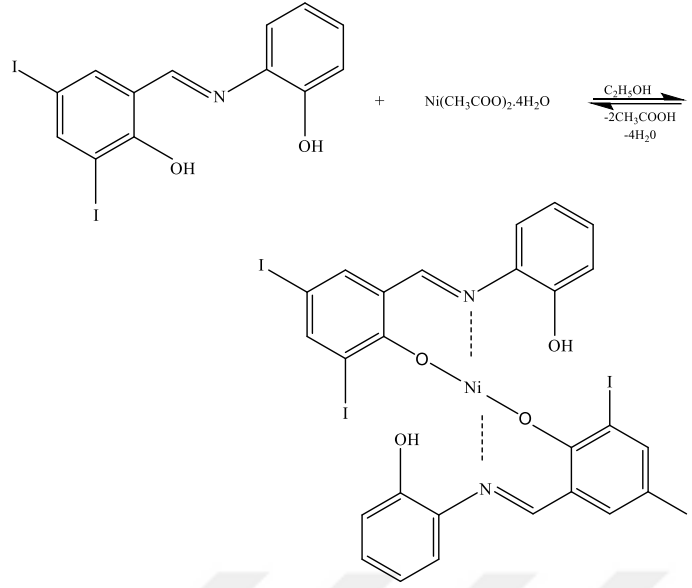


Şekil 3.7. 3,5-Diiodosalisiliden-*o*-aminofenol Ligandının Co(II) Kompleksi

3.2.8. 3,5-Diiodosalisiliden-*o*-aminofenol Nikel (II) Kompleksinin Sentezi

Sentezlenen L^2H ligandı (0.93 g, 1.00 mmol) 10 mL mutlak etil alkolde çözülerek paralel sentez cihazındaki 100 mL'lik bir balona bırakıldı ve bu çözeltiye 10 mL mutlak etil alkolde çözülen nikel (II) asetattetrahidrat (0.124 g, 0.50 mmol) damlatma hunisiyle damlatılarak karıştırıldı. Reaksiyon 60 °C'de iki saatte gerçekleştirildi ve reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı FT-IR spektrometresiyle takip edildi. Sentezlenen ürün dinlendirildikten sonra sıcak saf su ve dietil eter ile yıkandı, vakum altında kurutuldu (Tuna, 2004; Canpolat ve Kaya, 2005; Tuna, 2010).

$NiC_{26}H_{16}N_2O_4I_4$ (M.A: 986.717 g/mol), verim : % 52.00, Koyu sarı

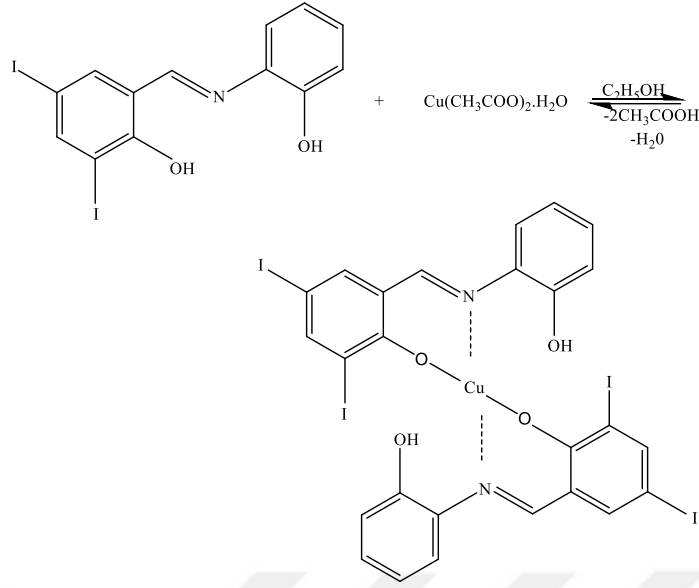


Şekil 3.8. 3,5-Diiodosalisiliden-*o*-aminofenol Ligandının Ni(II) Kompleksi

3.2.9. 3,5-Diiodosalisiliden-*o*-aminofenol Bakır (II) Kompleksinin Sentezi

Sentezlenen L^2H ligandı (0.93 g, 1.00 mmol), 10 mL mutlak etil alkolde çözülerek paralel sentez cihazındaki 100 mL'lik bir balona bırakıldı ve bu çözeltiye 10 mL mutlak etil alkolde çözülen bakır (II) asetatmonohidrat (0.10 g, 0.50 mmol) damlatma hunisiyle damlatılarak karıştırıldı. Reaksiyon 60 °C'de iki saatte gerçekleştirildi ve reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı FT-IR spektrometresiyle takip edildi. Sentezlenen ürün dinlendirildikten sonra sıcak saf su ve dietil eter ile yıkandı, vakum altında kurutuldu (Tuna, 2004; Canpolat ve Kaya, 2005; Tuna, 2010).

$CuC_{26}H_{16}N_2O_4I_4$ (M.A: 991.57 g/mol), verim : % 56.00, Koyu Yeşil

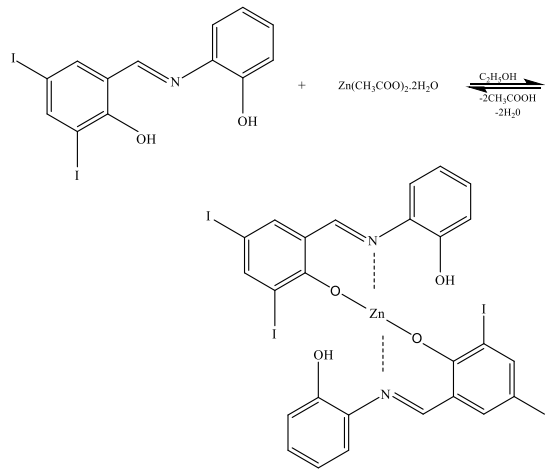


Şekil 3.9. 3,5-Diiodosalisiliden-*o*-aminofenol Ligandının Cu(II) Kompleksi

3.2.10. 3,5-Diiodosalisiliden-*o*-aminofenol Çinko (II) Kompleksinin Sentez

Sentezlenen L²H ligandı (0.93 g, 1.00 mmol), 10 mL mutlak etil alkolde çözülerek paralel sentez cihazındaki 100 mL'lik bir balona bırakıldı ve bu çözeltiye 10 mL mutlak etil alkolde çözülen çinko (II) asetatdihidrat (0.110 g, 0.50 mmol) damlatma hunisiyle damlatılarak karıştırıldı. Reaksiyon 60 °C'de bir saatte gerçekleştirildi ve reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı FT-IR spektrometresiyle takip edildi. Sentezlenen ürün dinlendirildikten sonra sıcak saf su ve dietil eter ile yıkandı, vakum altında kurutuldu (Tuna, 2004; Canpolat ve Kaya, 2005; Tuna, 2010).

ZnC₂₆H₁₆N₂O₄I₄ (M.A: 993.414 g/mol), verim : % 62.00, Açık Sarı



Şekil 3.10. 3,5-Diiodosalisiliden-*o*-aminofenol Ligandının Zn(II) Kompleksi

3.3. Moleküler Docking

Sentezlenen Schiff bazlarından antikanser özelliği *in vitro* olarak incelenilen bileşiklerin *in siliko* yaklaşımlarıyla da deneysel sonuçların desteklenmesi amacıyla moleküler docking çalışmaları gerçekleştirildi. Moleküler docking çalışmaları Bcl-2 kristal yapısı (PDB ID:4IEH) ve DNA tanıma (PDB ID:423D) kristal yapısına karşı uygulandı. Hedeflerin aktif bölgesindeki aminoasit kalıntılarını belirleme, docking skor değerleri ve bağlanma enerjisi gibi parametreleri hesaplamak amacıyla aktif olan Schiff bazı kompleks bileşikleriyle etkileştirildi. Bileşiklerin bağlanma modunu keşfetmek için *Schrödinger 2021-2* (Schrödinger Release 2021-2: Glide, LLC New York, ABD) yazılımı kullanıldı. Sentezlenen ve aktiviteleri belirlenen $L^1H-(Co)$ ve $L^2H-(Ni)$ kompleksleri için *in siliko* ortamda moleküler docking çalışmaları yapılırken sırasıyla aşağıdaki prosedürler izlenmiştir:

Ligandların Hazırlanması: Sentezlenen bileşiklerin *Schrödinger 2021-2* yazılımının “Ligand hazırlama sihirbazı” (Schrödinger Release 2021-2: LigPrep) yardımcı programı kullanılarak optimize edilir. Bu yöntem ile her durumda değişen süstituentlerin net bir negatif değişiklik pH 7.0 ± 2.0 'da olası tautomerik durumlar Epik kullanılarak üretilmiştir.

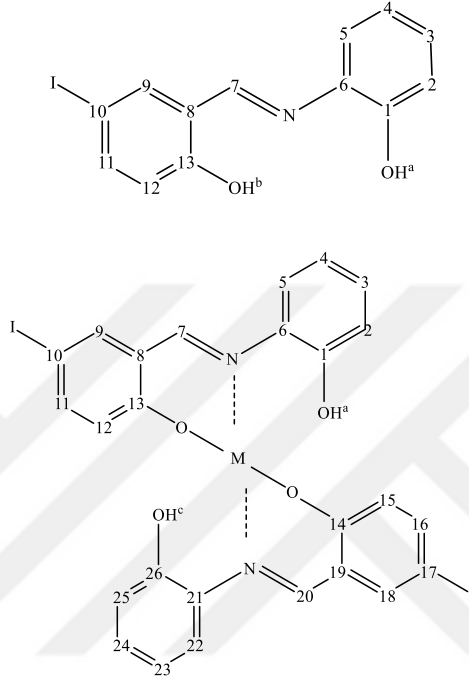
Proteinlerin Belirlenmesi ve Hazırlanması: PDB ID:4IEH ve PDB ID:423D kristal yapıları protein veri bankasından elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin moleküler docking çalışmalarında kullanılan kristal yapılar, *Schrödinger 2021-2* yazılımının “Protein Hazırlama Sihirbazı” ara yüzüyle hazırlanmıştır. Proteinler, su moleküllerinin silinmesi, eksik yan zincirlerin ve hidrojen atomlarının eklenmesi, protonasyon durumları, kısmi yüklerin atanması, optimizasyon ve OPLS-2005 kuvvet alanı kullanılarak minimizasyon dahil olmak üzere işlemler sırasıyla yapılarak hazırlanmış, daha sonra bu komplekslerin reseptör ızgaraları, *Schrödinger* yazılımının *Glide* (Schrödinger Release 2021-2: Glide) modülü ile üretilip ızgara kutuları, kompleksin orijinal ligandında ortalanmış olarak tanımlanmıştır.

***In siliko* ortamda moleküler docking çalışmaları ve MM/GBSA analizi:** Moleküler docking prosedürü, *Schrödinger 2021-2* yazılımında uygulanan standart protokol kullanılarak takip edilerek ve “Ligand hazırlama sihirbazı” kullanılarak hazırlanan ligandlar kullanılır. Daha sonra hazırlanan ligandlar, hedefler için reseptör ızgaralarıyla

hazırlanmış aktif bölgeleriyle etkileştirilmek üzere yerleştirilir. Moleküler docking, varsayılan ayarlar kullanılarak *Glide XP* (ekstra hassasiyet) ile gerçekleştirilmiştir. Yerleştirme ızgarası merkezi, ortak koordinatlar referans alınarak yerleştirilir ve kristalize ligand kübik ızgara kutusunun genişletilmesi her boyut için ayarlanır. *Schrödinger Glide* programıyla moleküler docking hesaplamaları tamamlanarak parametrelere (*Glide* skor, docking skor, bağlanma enerjisi, *Glide* enerjisi) bağlı olarak en iyi pozlar belirlenmiştir. *Schrödinger 2021-2* yazılımının *Prime MM/GBSA* (*Schrödinger Release 2021-2: Prime*) analizi, OPLS_2005 kuvvet alanını, VSGB solvent modelini (Li ve ark., 2011) içeren ligand bağlama enerjilerini tahmin etmek için kullanılır. *Prime MM/GBSA* ile ligand reseptörü arasındaki bağlanmanın toplam enerjisini hesaplamak için yapılır. Moleküler yerleştirme üzerinde çalışılan ligandların bağlanma afinitesini belirlemek için *MM/GBSA* analizi yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. 5-Iodosalisiliden-*o*-aminofenol Ligandı ve Komplekslerinin Karakterizasyonu

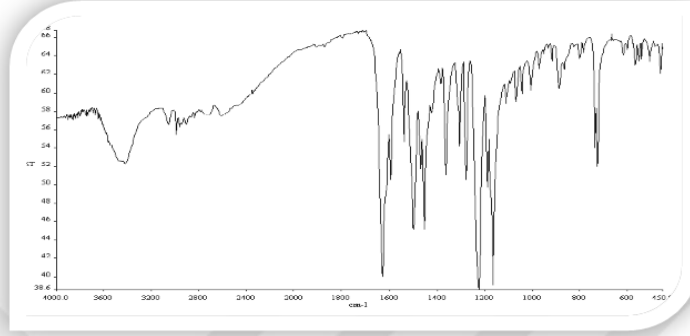


Sentezlenen L^1H ligandı ve komplekslerinin yapıları elementel analiz, IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, UV-Vis, XRD, SEM, manyetik süsseptibilite ve termogravimetrik analiz yöntemleri ile aydınlatıldı (Adamantia ve ark., 2009; Smita ve ark., 2010; Ayman ve ark., 2012). L^1H Ligandı ve komplekslerinin bazı özellikleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

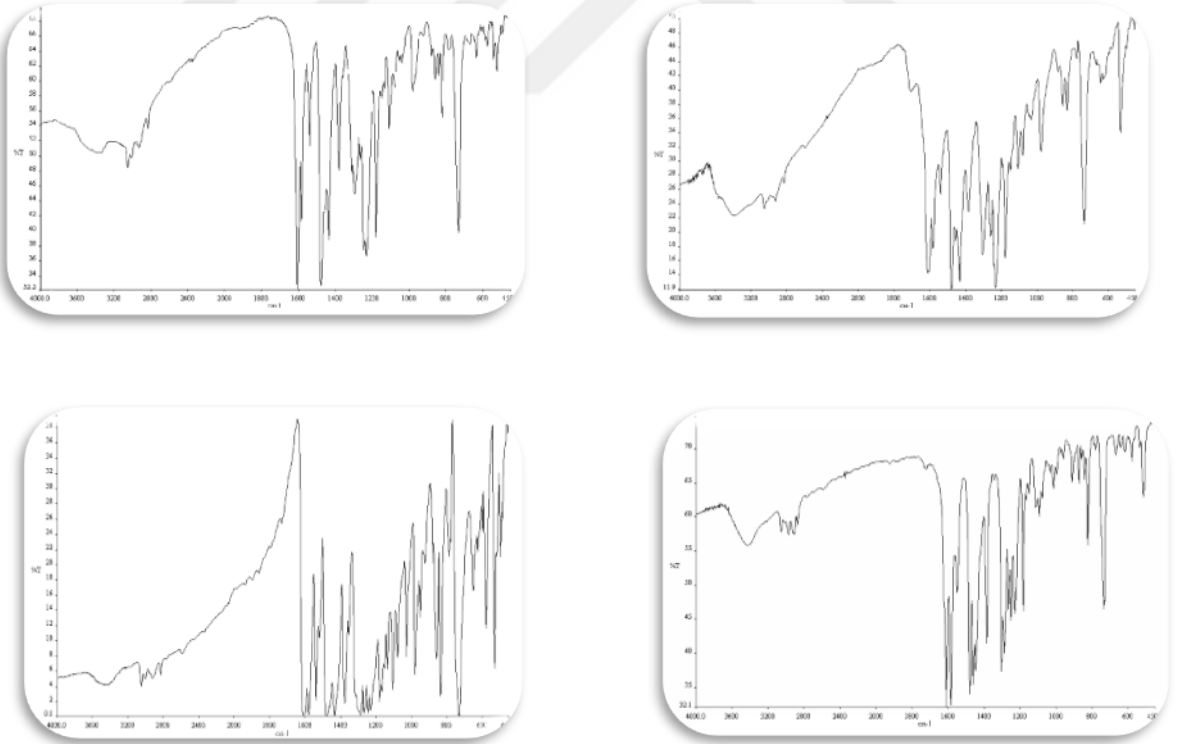
Tablo 4.1. L^1H Ligandı ve Komplekslerinin Analitik ve Fiziksel Verileri

Bileşik	Formül	M.A. (g/mol)	Renk	μ_{eff}	Verim (%)	Elementel Analiz, % Hesaplanan (Bulunan)		
						C	H	N
L^1H	$C_{13}H_{10}NO_2I$	339.1279	Koyu Sarı	-	78.00	46.04 (45.97)	2.97 (2.89)	4.13 (4.06)
$[Co(L^1)_2]$	$CoC_{26}H_{18}N_2O_4I_2$	735.1730	Açık Kahverengi	4.07	44.00	42.48 (42.37)	2.47 (2.36)	3.81 (3.79)
$[Ni(L^1)_2]$	$NiC_{26}H_{18}N_2O_4I_2$	734.9330	Yeşil	2.71	41.00	42.49 (42.41)	2.47 (2.49)	3.81 (3.76)
$[Cu(L^1)_2]$	$CuC_{26}H_{18}N_2O_4I_2$	739.7860	Koyu Yeşil	1.72	49.00	42.21 (42.16)	2.45 (2.38)	3.79 (3.75)
$[Zn(L^1)_2]$	$ZnC_{26}H_{18}N_2O_4I_2$	741.6300	Açık Sarı	Dia.	54.00	42.11 (42.07)	2.45 (2.33)	3.78 (3.74)

L^1H ligandı ile komplekslerinin fonksiyonel grupların belirlenmesi amacıyla FT-IR spektrometresinde $4000-400\text{ cm}^{-1}$ aralığında IR spektrumları alınmıştır. LH ligandının IR spektrumu Şekil 4.1.'de ve bu ligandın $Co(II)$, $Ni(II)$, $Cu(II)$ ve $Zn(II)$ komplekslerinin IR spektrumları ise Şekil 4.2'de verilmiştir.

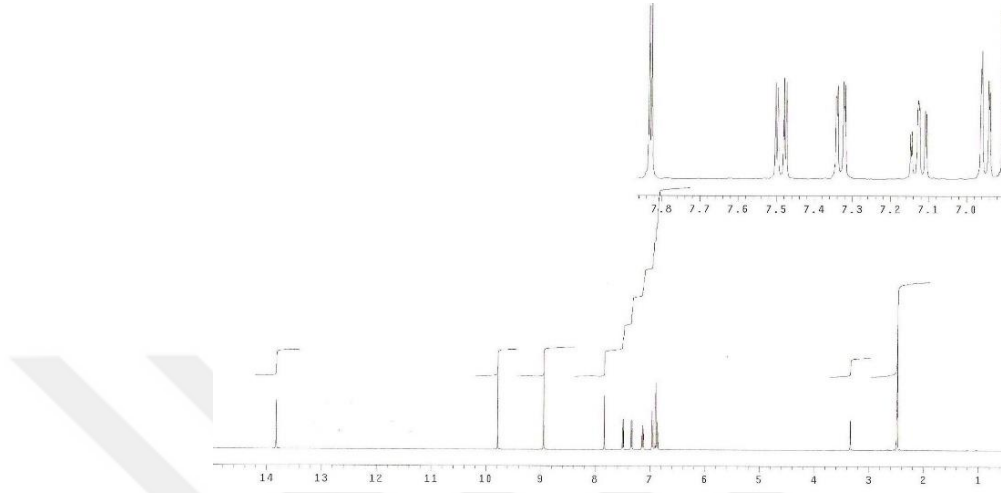


Şekil 4.1. L^1H Ligandının IR Spektrumu

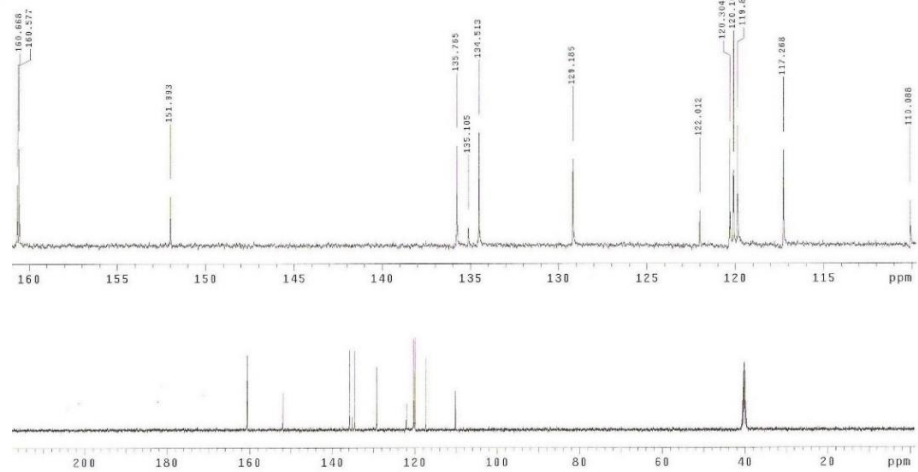


Şekil 4.2. $Co(L^1)_2$, $Ni(L^1)_2$, $Cu(L^1)_2$, $Zn(L^1)_2$ IR Spektrumu

L¹H ligandının DMSO-d₆ ile alınan ¹H-NMR spektrumu ve ¹³C-NMR spektrumlarından ligandın yapısı hakkında daha fazla bilgi edinilmekle birlikte spektrumlar Şekil 4.3 ve Şekil 4.4’de verilmiştir (Canpolat ve Kaya, 2003; Tuna, 2010).

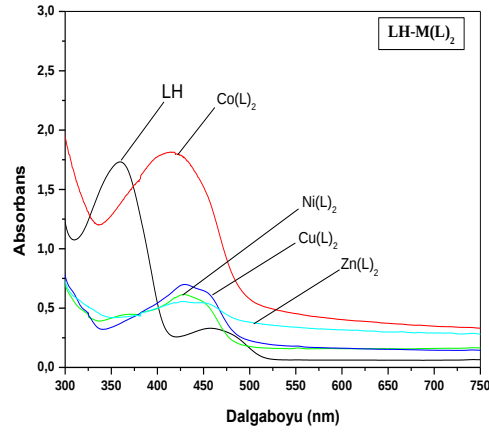


Şekil 4.3. L¹H Ligandının ¹H-NMR Spektrumu



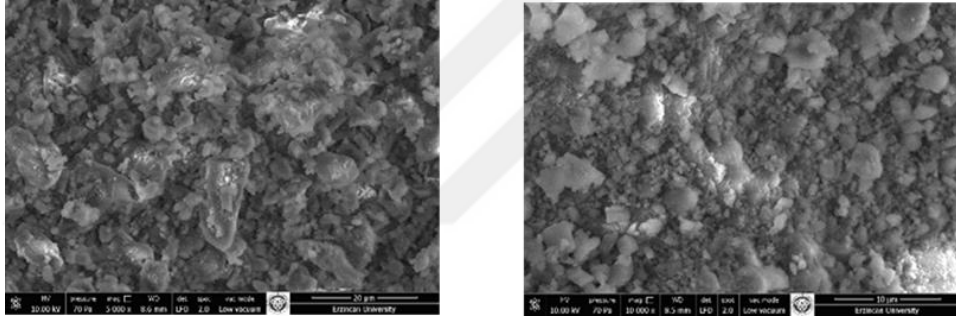
Şekil 4.4. L¹H Ligandının ¹³C-NMR Spektrumu

UV-Vis spektrumlarının alınmasında LH ligandı ile Co(II), Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri için 1×10^{-4} M DMSO çözeltisi kullanılırken, Zn(II) kompleksinin DMSO’da çözünmemesinden dolayı alkol kullanılmıştır (Şekil 4.5).



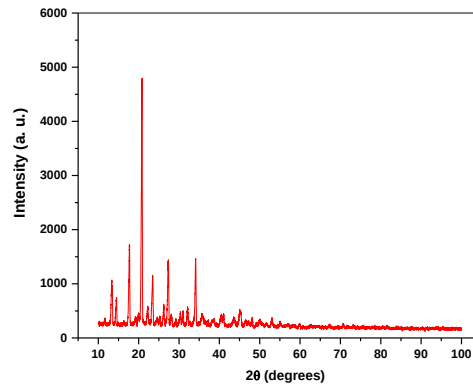
Şekil 4.5. L¹H Ligandı ve Komplekslerinin UV Spektrumu

Sentezlen L¹H ligandının morfolojisinin belirlenmesi için Taramalı Elektron Mikroskobu ile SEM görüntüleri alınmış ve Şekil 4.6’da verilmiştir (Guo ve ark., 2022).



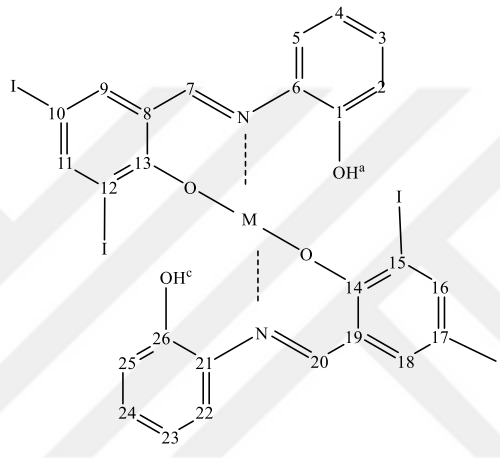
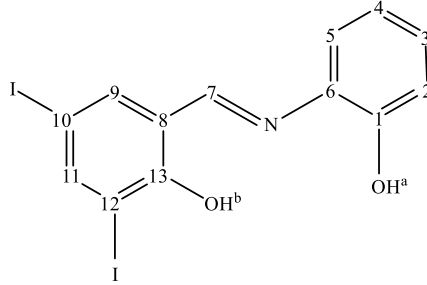
Şekil 4.6. L¹H Ligandının SEM Görüntüleri

Sentezlen L¹H ligandının yapısının ayrıntılı olarak belirlenebilmesi için X-ışını toz kırınımı (Deswal ve ark., 2022) analizi yapılmıştır (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. L¹H Ligandının XRD Kırınım Desenleri

4.2. 3,5-Diiodosalisiliden-*o*-aminofenol Ligandı ve Komplekslerinin Karakterizasyonu

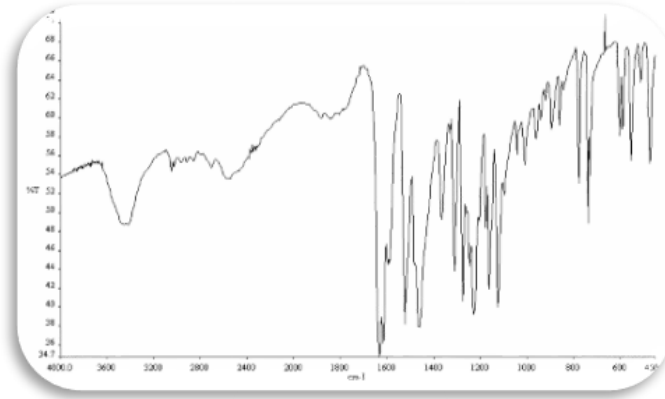


Sentezlenen L^2H ligandı ve komplekslerinin yapıları elementel analiz, IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, UV-Vis, XRD, SEM, manyetik süsseptibilite ve termogravimetrik analiz yöntemleri ile aydınlatıldı (Adamantia ve ark., 2009; Smita ve ark., 2010; Ayman ve ark., 2012). L^2H Ligandı ve komplekslerinin bazı özellikleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

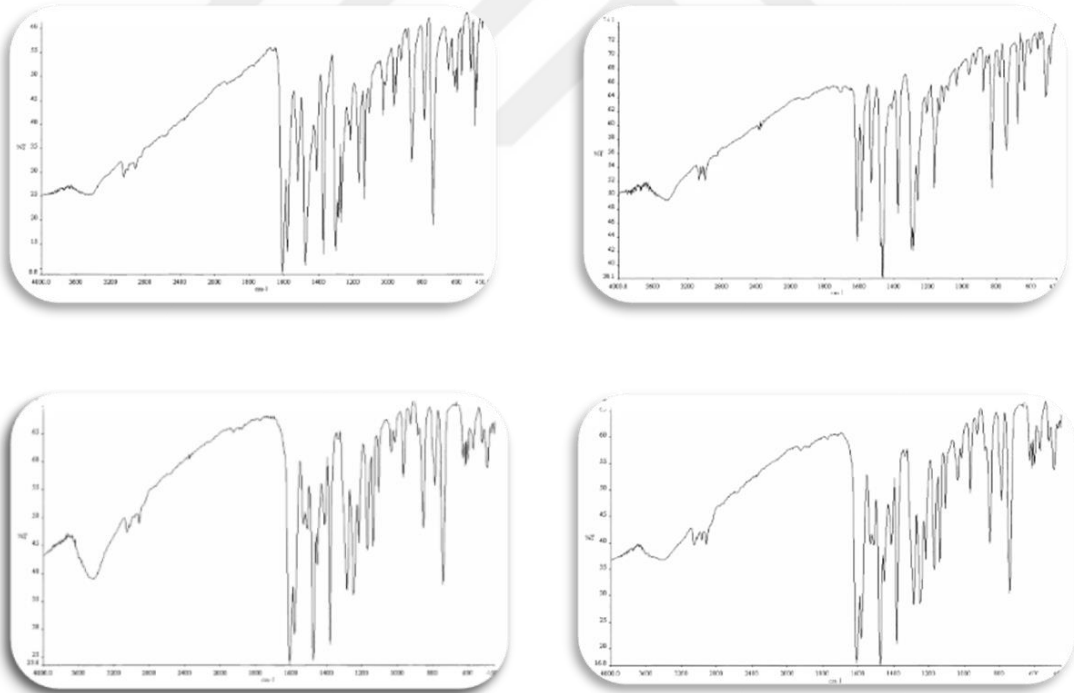
Tablo 4.2. L^2H Ligandı ve Komplekslerinin Analitik ve Fiziksel Verileri

Bileşik	Formül	M.A. (g/mol)	Renk	μ_{eff}	Verim (%)	Elementel Analiz, % Hesaplanan (Bulunan)		
						C	H	N
L^2H	$C_{13}H_9NO_2I_2$	465.0200	Turuncu	-	86.00	33.58 (33.45)	1.95 (1.89)	3.01 (3.04)
$[Co(L^2)_2]$	$CoC_{26}H_{16}N_2O_4I_4$	986.9570	Kahverengi	4.03	58.00	31.64 (31.57)	1.63 (1.60)	2.83 (2.68)
$[Ni(L^2)_2]$	$NiC_{26}H_{16}N_2O_4I_4$	986.7170	Koyu Sarı	2.77	52.00	31.65 (31.51)	1.63 (1.38)	2.84 (2.78)
$[Cu(L^2)_2]$	$CuC_{26}H_{16}N_2O_4I_4$	991.5700	Koyu Yeşil	1.74	56.00	31.49 (31.61)	1.63 (1.65)	2.83 (2.87)
$[Zn(L^2)_2]$	$ZnC_{26}H_{16}N_2O_4I_4$	993.4140	Açık Sarı	Dia.	62.00	31.43 (31.08)	1.62 (1.53)	2.82 (2.69)

Sentezlenen L^2H ligandı ve komplekslerinin yapısındaki fonksiyonel gruplarının belirlenmesi için FT-IR spektrumları alınmıştır (Şekil 4.8-Şekil 4.9).

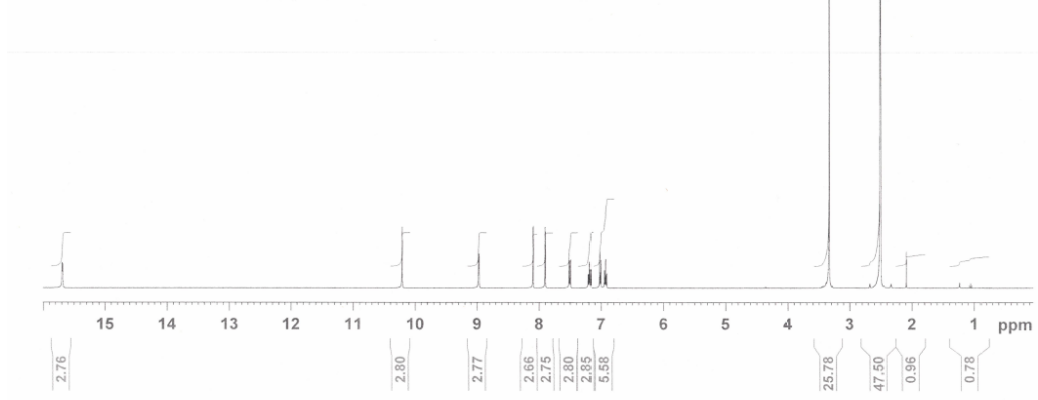


Şekil 4.8 L^2H Ligandının IR Spektrumu

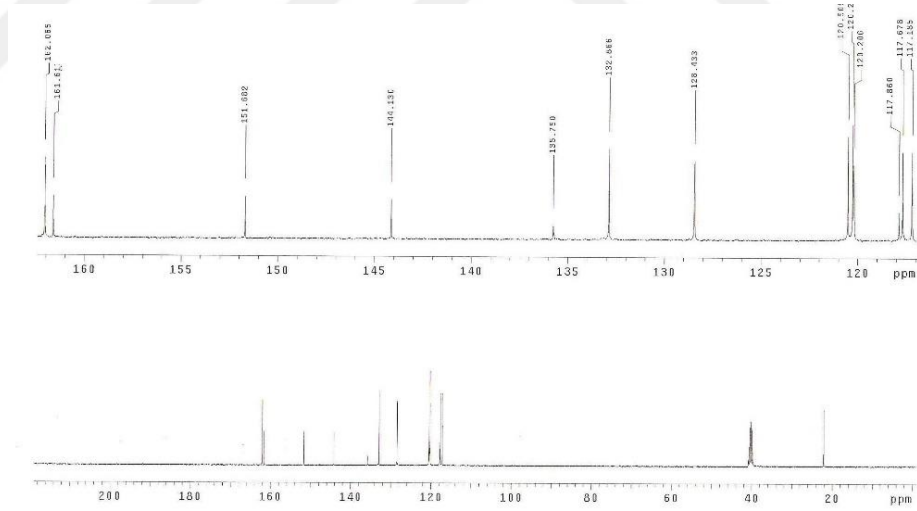


Şekil 4.9. $Co(L^2)_2$, $Ni(L^2)_2$, $Cu(L^2)_2$, $Zn(L^2)_2$ IR Spektrumu

L²H ligandının DMSO-d₆ ile alınan ¹H-NMR spektrumu ve ¹³C-NMR spektrumu Şekil 4.10 ve Şekil 4.11’de verilmiştir (Canpolat ve Kaya, 2003; Tuna, 2010).

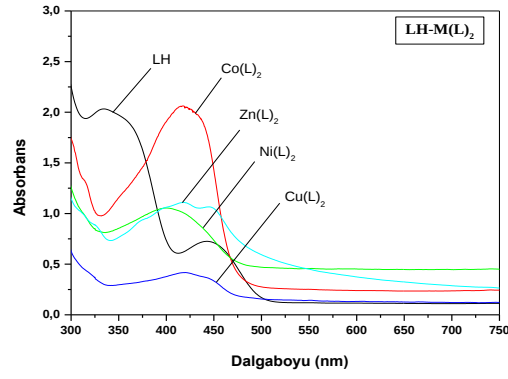


Şekil 4.10. L²H Ligandının ¹H-NMR Spektrumu



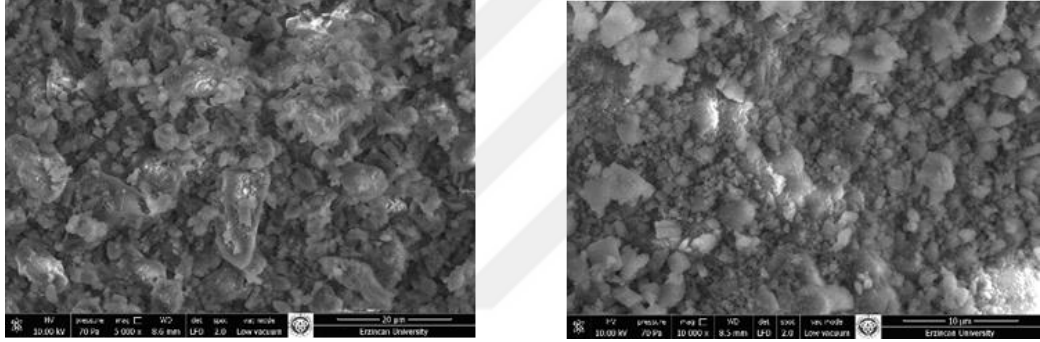
Şekil 4.11. L²H Ligandının ¹³C-NMR Spektrumu

UV-Vis spektrumlarının alınmasında LH ligandı ile Co(II), Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri için 1x10⁻⁴ M DMSO çözeltisi kullanılırken, Zn(II) kompleksinin DMSO’da çözünmemesinden dolayı alkol kullanılmıştır (Şekil 4.12).



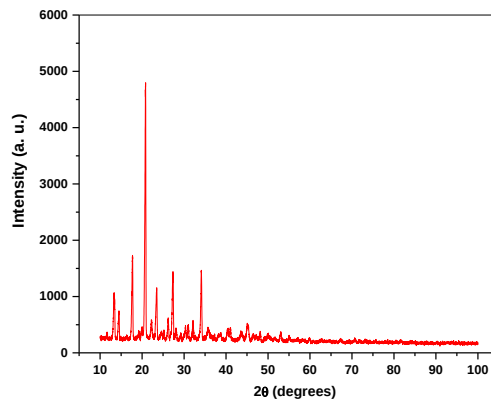
Şekil 4.12. L²H Ligandı ve Komplekslerinin UV Spektrumu

Sentezlen L²H ligandının morfolojisinin belirlenmesi için Taramalı Elektron Mikroskobu ile SEM görüntüleri alınmıştır (Guo ve ark., 2022) ve Şekil 4.13’de verilmiştir.



Şekil 4.13. L²H Ligandının SEM görüntüleri

Sentezlen L²H ligandının yapısının ayrıntılı olarak belirlenebilmesi için X-ışını toz kırınımı (Deswal ve ark., 2022) analizi yapılmıştır (Şekil 4.14).



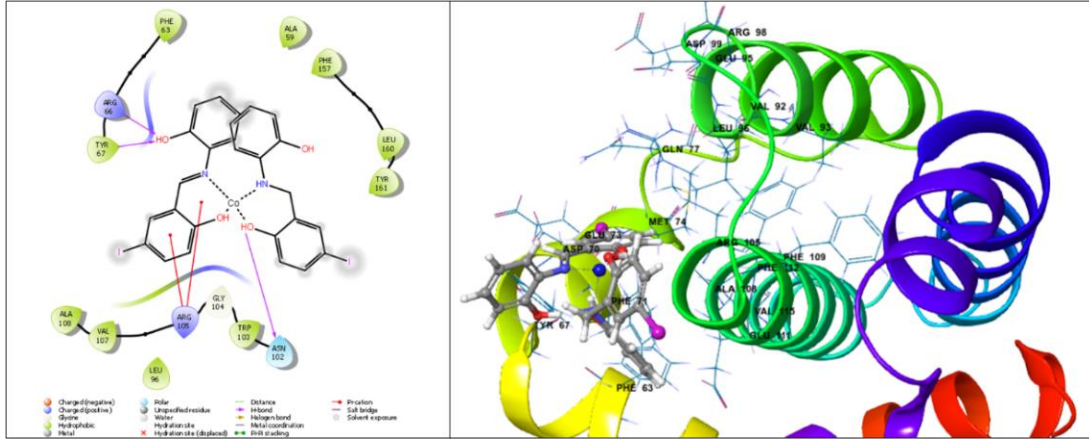
Şekil 4.14. L²H Ligandının XRD Kırınım Desenleri

İlaç adayı olabilecek bileşiklerin araştırılmasında ligand-hedef (reseptör, enzim) etkileşimini belirlemek ve yorumlamak için *in siliko* bir yöntem olan moleküler docking sıkça kullanılmaktadır. Sentezlenen ligandlar ve kompleksler için gerçekleştirilen MCF-7 hücre hattı üzerinde gerçekleştirilen biyolojik aktivite çalışmalarında L^1H ligandı için Co(II) kompleksinin ve L^2H ligandı için Ni(II) kompleksinin aktivitesi belirlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen ve antikanser aktiviteleri deneysel olarak etkin çıkan bileşiklerin protein veri tabanından elde edilen kristal yapılar ile *Schrödinger Maestro* 2021-2 programı kullanılarak yapılan *in siliko* ortamda moleküler docking çalışması sonuçları Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. *İn siliko* Ortamda L^1H -(Co) ve L^2H -(Ni) Kompleksleriyle Etkileştirilen PDB ID: 4IEH ve PDB ID:423D Kristal Yapılarının Bağlanma Parametre Değerleri

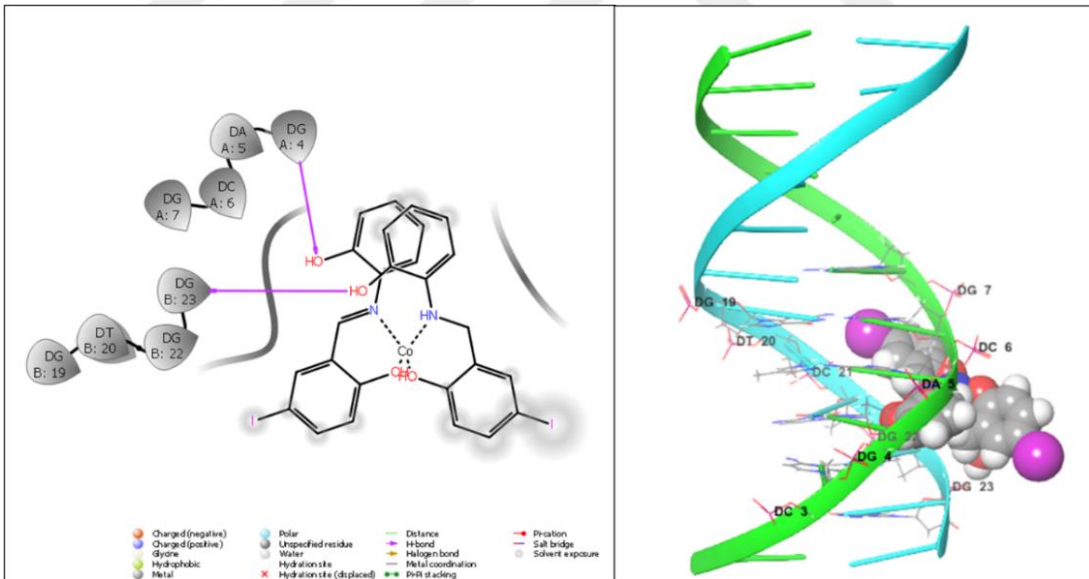
Bağlanma parametre değerleri	L^1H (Co)		L^2H (Ni)	
	PDB ID: 4IEH	PDB ID:423D	PDB ID: 4IEH	PDB ID:423D
Doking Skor Değeri (Kcal/mol)	-5.421	-3.711	-4.455	-4.145
$\Delta G_{Bağlanma}$ (Kcal/mol)	-36.56	0.93	-33.99	1.49
Glide Skor Değeri (Kcal/mol)	-5.421	-3.711	-4.455	-4.145
Glide Enerji Değeri (Kcal/mol)	-31.861	-37.263	-38.747	-34.732

Tablo 4.3'teki bağlanma parametre değerleri incelendiğinde L^1H -(Co) ile ilk kristal yapımızın (PDB ID:4IEH) bağlanma parametre değerleri docking skor, serbest bağlanma enerji değerleri sırasıyla -5.421 kcal/mol, -36.56 kcal/mol'dür. Bu kompleksin hem 2 boyutlu hem 3 boyutlu etkileşim diyagramları Şekil 4.15'te verilmiş olup L^1H -(Co) kompleksinin Asn102, Arg66 ve Tyr67 aminoasit kalıntılarıyla hidrojen bağı yaptığı, Arg106 ile katyon- π etkileşiminde bulunduğu belirlenmiştir. Bu etkileşimlerin 3 boyutlu diyagramı Şekil 4.15'te verilmiştir.



Şekil 4.15. $L^1H-(Co)$ Kompleksinin PDB ID:4IEH Kristal Yapısıyla Etkileşiminin 2D ve 3D Diyagramı

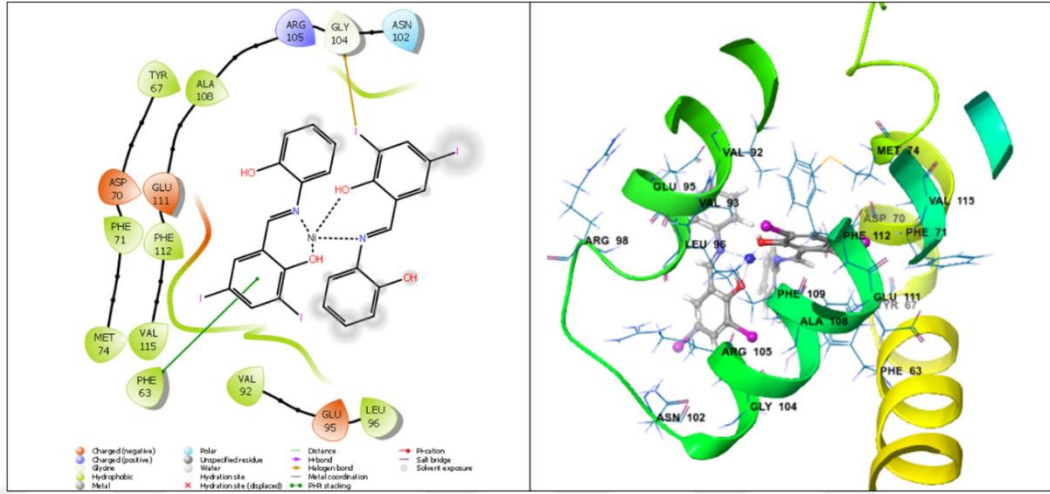
Şekil 4.16’da $L^1H-(Co)$ kompleksinin ikinci hedef olan PDB ID:423D kristal yapısıyla etkileşiminin 2 boyutlu ve 3 boyutlu etkileşim diyagramları sunulmuştur. Bir DNA yapısı olan bu kristal yapıyla $L^1H-(Co)$ kompleksinin etkileştiği belirlenmiştir. DNA yapısının aktif cep bölgesine yerleştiği DG4, DG23 ile hidrojen bağı yaptığı Şekil 4.16 incelendiğinde anlaşılmaktadır.



Şekil 4.16. $L^1H-(Co)$ Kompleksinin PDB ID:423D Kristal Yapısıyla Etkileşiminin 2D ve 3D Diyagramı

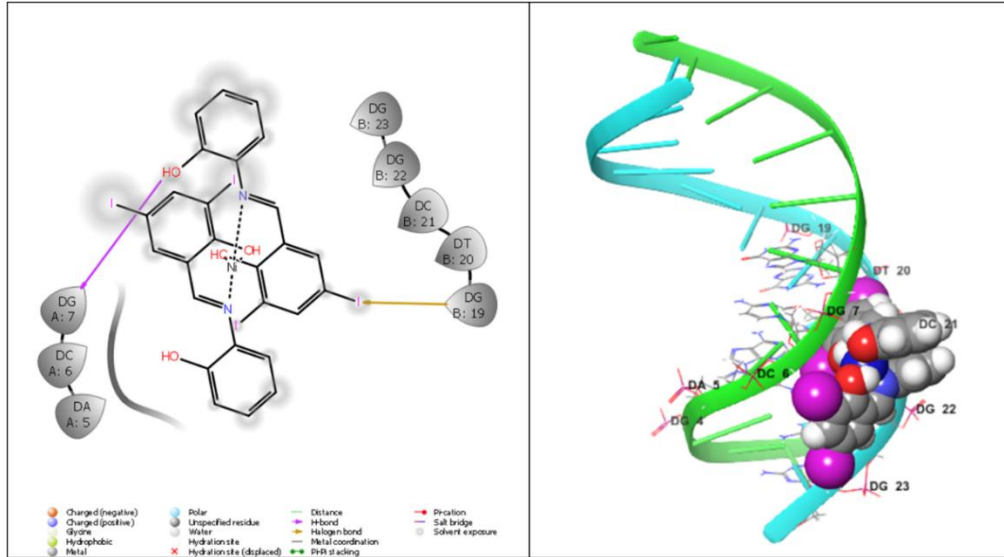
In vitro çalışmalarda etkinliği yüksek çıkan diğer bileşik olan $L^2H-(Ni)$ kompleksinin yine aynı reseptörlerle etkileşimleri de incelenmiştir. Şekil 4.17’de $L^2H-(Ni)$ kompleksinin PDB ID:4EIH kristal yapısıyla 2 boyutlu ve 3 boyutlu etkileşim diyagramları sunulmuştur. $L^2H-(Ni)$ kompleksinin Şekil 4.17’ye göre Gly104, Phe63 aminoasit

kalıntılarının π - π etkileşiminde bulunduğu *in silico* yaklaşımlara göre belirlenmiştir.



Şekil 4.17. L²H-(Ni) Kompleksinin PDB ID:4IEH Kristal Yapısıyla Etkileşiminin 2D ve 3D Diyagramı

L²H-(Ni) kompleksinin DNA kristal yapısıyla (PDB ID:423D) etkileşiminde ise aktif cep bölgesine yerleştiği Şekil 4.18'deki 3 boyutlu diyagram incelendiğinde açıkça görülmektedir. Şekil 4.18'e göre, 2 boyutlu etkileşim diyagramında L²H-(Ni) kompleksinin DG7 ile hidrojen bağı yaptığı, DG19 ile bağı etkileşimine sahip olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.18. L²H-(Ni) Kompleksinin PDB ID:423D Kristal Yapısıyla Etkileşiminin 2D ve 3D Diyagramı

5. TARTIŞMA

Sentezlenen ligandlar ve komplekslerin yapıları çeşitli spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatıldı. Ligandlar ve komplekslerin kapalı formülleri, molekül ağırlıkları, renkleri, sentez verimleri ve elemental analiz sonuçları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de verilmiştir. Tablolardaki verilerden Schiff bazı ligandlarının ve komplekslerinin renklerindeki farklılıklar görülmektedir. Ligandların erime noktalarının, komplekslerinkinden daha düşük olduğu, L¹H ligandının erime noktasının 162-168 °C, L²H ligandının erime noktasının 186-188 °C ve metal komplekslerinin erime noktalarının >300 °C olduğu belirlendi.

Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz sonuçlarından, bulunan ve hesaplanan sonuçların birbiri ile uyumlu olduğu, ligandların Co⁺², Ni⁺², Cu⁺² ve Zn⁺² tuzları ile metal:ligand oranı 1:2 olduğu belirlendi (Adamantia ve ark., 2009).

Sentezlenen ligandlar ve kompleksler oda sıcaklığında kararlı olup, bozunmadan oda şartlarında muhafaza edilebilmektedir. Ligandların ve komplekslerin çözünürlük testi sonuçlarından, ligandlar ve komplekslerin çözünürlükleri arasında benzerlik olduğu, tetrahidrofuran, *N,N*-dimetilformamid ve dimetilsülfoksitte iyi çözündükleri, etil alkol, metil alkol, aseton gibi çözücülerde çözünürlüklerinin çok düşük olduğu ve dietil eter, suda ise çözünmedikleri görüldü.

Ligandların ve metal komplekslerinin termogramlarında 25-250 °C aralığında herhangi bir kütle kaybının olmadığından koordinasyon ve kristal suyunun olmadığı belirlendi ki bu durum elementel analiz sonuçlarını da desteklemektedir (Li ve ark., 1996).

Schiff bazı ligandları ve komplekslerin yapılarındaki fonksiyonel grupların belirlenmesi amacıyla KBr ile hazırlanmış olan pelletlerle IR spektrumları alındı. Ligandların KBr’de alınan IR spektrumları incelendiğinde karakteristik IR piklerinin -CH=N ve O-H gerilme titreşimlerine ait olduğu görülmektedir. Spektrumdaki C=C, C-O gerilme titreşimleri, alifatik C-H ve aromatik C-H gerilme titreşimleri de diğer piklerdendir. Ligandların spektrumunda çıkış maddesi olan aldehitlerdeki -C=O gerilme titreşimine ait olan piklerin kaybolması ve -C=N gerilme titreşimine ait piklerin oluşumu da reaksiyonların

tamamlandığını desteklemektedir. Ligandların metal komplekslerinin IR spektrumlarında ise $\text{C}=\text{N}$ grubuna ait gerilme titreşiminde ve fenolik $\text{O}-\text{H}$ grubuna ait eğilme titreşimlerinde değişim gözlenmiştir. Ligandlarda imin varlığını gösteren karakteristik $\text{C}=\text{N}$ gerilme titreşimi komplekslerde daha düşük frekans bölgesine kaymıştır. Gözlenen bu kayma, kompleks oluşumunda azometin grubundaki azot atomunun ortaklanmamış elektronlarını metal iyonuna vererek koordinasyona girdiğini göstermektedir. Ayrıca ligandlarda OH pikindeki kayma, fenolik OH 'ın protonunu atarak metal iyonu ile koordinasyona girdiğini göstermektedir. Bunlara ek olarak, kompleks yapılarda fenolik $\text{C}-\text{O}$ gerilme titreşimine ait olan bandda kayma gözlenmektedir. Bu durum yapı oluşurken protonunu atmış fenolik oksijenin metal iyonları ile koordinasyona girdiğini desteklemektedir (Canpolat, 2003; Kursunlu ve ark., 2013; González-Hernández ve ark., 2019; Rajimon ve ark., 2023).

L^1H ligandının IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.1), $\text{CH}=\text{N}$ grubuna ait keskin bir pik 1618 cm^{-1} 'de gözlenmektedir ki bu, yapıdaki grubun varlığına işaret etmektedir. Spektrumda aromatik $\text{C}-\text{H}$ gerilme titreşimine ait pik 3015 cm^{-1} 'de, alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilme titreşimine ait pik 2865 cm^{-1} 'de, $\text{C}=\text{C}$ gerilme titreşimine ait pik 1540 cm^{-1} 'de, $\text{Ar}-\text{I}$ gerilme titreşimine ait pik 585 cm^{-1} 'de, fenolik $\text{C}-\text{O}$ gerilme titreşimine ait pik 1279 cm^{-1} 'de gözlenirken OH grubuna ait gerilme titreşimi 3445 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Bunun yanı sıra çıkış maddesi olan 5-iodosalisilaldehit'in IR spektrumunda $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşimine ait 1647 cm^{-1} 'deki pikin kaybolması ve bunun yerine $\text{C}=\text{N}$ gerilme titreşimine ait pikin oluşumu reaksiyonun tamamlandığını desteklemektedir. L^1H ligandında 1618 cm^{-1} 'de gözlenerek imin varlığını gösteren $\text{CH}=\text{N}$ gerilme titreşimi komplekslerde $1608\text{--}1617\text{ cm}^{-1}$ düşük frekans bölgesine kaymıştır (Şekil 4.2). Bunun yanında 1279 cm^{-1} 'de gözlenen pikde de kaymalar olmuştur. Yine $\text{O}-\text{H}$ gerilme titreşimi $3400\text{--}3450\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde yayvan bir pik halindedir (Kursunlu ve ark., 2013; González-Hernández ve ark., 2019; Meenukutty ve ark., 2022; Rajimon ve ark., 2023).

L^2H ligandının IR spektrumunda ise $\text{CH}=\text{N}$ grubuna ait keskin pik 1640 cm^{-1} 'de gözlenmektedir ki bu da, yapıdaki grubun varlığına işaret etmektedir (Şekil 4.8). Spektrumda aromatik $\text{C}-\text{H}$ gerilme titreşimine ait pik 3052 cm^{-1} 'de, alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilme titreşimine ait pik 2887 cm^{-1} 'de, $\text{C}=\text{C}$ gerilme titreşimine ait pik 1605 cm^{-1} 'de, $\text{Ar}-\text{I}$ gerilme titreşimine ait pik 550 cm^{-1} 'de, fenolik $\text{C}-\text{O}$ gerilme titreşimine ait pik 1276 cm^{-1}

¹'de gözlenirken OH grubuna ait gerilme titreşimi 3430 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Bunun yanı sıra çıkış maddesi olan 3,5-diiodosalisilaldehit'in –C=O gerilme titreşimine ait 1660 cm⁻¹'deki pikin kaybolması ve bunun yerine –C=N gerilme titreşimine ait pikin oluşumu reaksiyonun tamamlandığını desteklemektedir. LH ligandında 1640 cm⁻¹'de gözlenerek imin varlığını gösteren CH=N gerilme titreşimi komplekslerde 1605-1610 cm⁻¹ düşük frekans bölgesine kaymıştır (Şekil 4.9). Bunun yanında 1276 cm⁻¹'de gözlenen pikde de kaymalar olmuştur. Yine OH gerilme titreşimi 3400-3450 cm⁻¹ bölgesinde yayvan bir pik halindedir (Kurşunlu ve ark., 2013; González-Hernández ve ark., 2019; Meenukutty ve ark., 2022; Rajimon ve ark., 2023).

L¹H ve L²H ligandlarının DMSO-d₆ ile alınan ¹H-NMR spektrumu ve ¹³C-NMR spektrumlarından ligandların yapısı hakkında daha fazla bilgi edinilmektedir. Spektrumlar bu ligand için önerilen yapının uygunluğunu desteklemektedir. L¹H ve L²H ligandlarının çinko komplekslerinin CDCl₃ ve DMSO-d₆'de iyi çözünmemesi nedeniyle ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları alınamamıştır.

L¹H ligandının DMSO-d₆ ile alınan ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 4.3) 13.86 ppm'de bir protonluk singlet gözlenmiştir, bu fenolik OH grubu (H^b) protonuna aittir. Diğer OH grubunun H^a protonuna ait kimyasal kayma ise 9.81 ppm'de gözlenmiştir. Ligandda –CH=N grubunun H₇ protonuna ait kimyasal kayma 8.92 ppm'de bir protonluk singlet olarak gözlenmiştir. Aromatik halkaya ait protonlar ise multiplet olarak 6.85-7.88 ppm aralığında gözlenmiştir. L¹H ligandının DMSO-d₆ da alınan ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 4.4) ise C₁₃ karbonuna ait kimyasal kayma 160.67 ppm'de gözlenirken C₁ için 151.99 ppm'de gözlenmiştir. 160.58 ppm'de gözlenen kimyasal kayma azometin grubu (C₇) karbonuna aittir. C₆ karbonuna ait kimyasal kayma 135.76 ppm, C₈ karbonu için 119.87 ppm'de ve aromatik halka karbonlarına ait pikler 110.08-134.51 ppm aralığında gözlenmiştir (Canpolat, 2003; Meenukutty ve ark., 2022).

L²H ligandının DMSO-d₆ ile alınan ¹H-NMR spektrumunda (Şekil 4.10), 15.68 ppm'de bir protonluk singlet gözlenmiştir, bu fenolik OH grubu (H^b) protonuna aittir. Diğer OH grubunun H^a protonuna ait kimyasal kayma ise 10.21 ppm'de gözlenmiştir. Ligandda –CH=N grubunun H₇ protonuna ait kimyasal kayma 8.98 ppm'de bir protonluk singlet olarak gözlenmiştir. Aromatik halkaya ait protonlar ise multiplet olarak 6.93-8.10 ppm aralığında gözlenmiştir. L²H ligandının DMSO-d₆ da alınan ¹³C-NMR spektrumunda

(Şekil 4.11) C₁₃ karbonuna ait kimyasal kayma 161.61 ppm’de gözlenirken C₁ karbonuna ait kimyasal kayma ise 151.68 ppm’de gözlenmiştir. 162.06 ppm’de gözlenen kimyasal kayma azometin grubu (C₇) karbonuna aittir. C₆ karbonuna ait kimyasal kayma 135.75 ppm, C₈ karbonu için 117.86 ppm’de ve aromatik halka karbonlarına ait pikler 117.19-132.86 ppm aralığında gözlenmiştir (Canpolat, 2003; Meenukutty ve ark., 2022).

UV-Vis spektrumlarının alınmasında L¹H ve L²H ligandları ile Co(II), Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri için 1x10⁻⁴ M DMSO çözeltisi kullanılırken, ligandların Zn(II) komplekslerinin DMSO’da çözünmemesinden dolayı alkol kullanılmıştır. L¹H ligandının spektrumunda, $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişinden dolayı 286 nm’de bir band gözlenmiştir. İmin grubunun azot atomlarının çiftleşmemiş elektronlarına ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişi 382 nm’de yayvan bir pik olarak gözlenmiştir. Bu iki band –CH=N grubu için karakteristik olan bandlardır. L¹H ligandının komplekslerinin UV-Vis spektrumlarında ise 286 nm’de gözlenen ve $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişine ait olan bu band yaklaşık aynı yerde gözlenmiştir. İmin grubunun azot atomlarının çiftleşmemiş elektronlarına ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan band komplekslerde 380-420 nm dalga boyuna kaymıştır. Bu kayma –CH=N grubu ile metal iyonları arasındaki etkileşimi göstermektedir (Chen ve ark., 2021; Kargar ve ark., 2022).

L²H ligandının spektrumunda, $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişinden dolayı 284 nm’de bir band gözlenmiştir. İmin grubunun azot atomlarının çiftleşmemiş elektronlarına ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişi 395 nm’de yayvan bir pik olarak gözlenmiştir. Bu iki band –CH=N grubu için karakteristik olan bandlardır. L²H ligandının komplekslerinin UV-Vis spektrumlarında ise 284 nm’de gözlenen ve $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişine ait olan bu band yaklaşık aynı yerde gözlenmiştir. İmin grubunun azot atomlarının çiftleşmemiş elektronlarına ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan band komplekslerde 390-435 nm dalga boyuna kaymıştır. Bu kayma –CH=N grubu ile metal iyonları arasındaki etkileşimi göstermektedir (Chen ve ark., 2021; Kargar ve ark., 2022).

Sentezlen L¹H ve L²H ligandlarının morfolojisinin belirlenmesi için Taramalı Elektron Mikroskopu ile SEM görüntüleri alınmıştır (Şekil 4.6, Şekil 4.13) ve yapı daha ayrıntılı karakterize edilebilmiştir (Wang ve ark., 2019; Guo ve ark., 2022).

Sentezlen L¹H ve L²H ligandlarının yapılarının ayrıntılı olarak belirlenebilmesi için X-

ışını toz kırınımı (XRD) analizi yapılmıştır (Şekil 4.7, Şekil 4.14). Alınan XRD spektrumunda bazı keskin pikler gözlemlenmiş ve kristal yapı spektrumla da desteklenmiştir (Deswal ve ark., 2022).

Sentezlenen bileşiklerinin etki mekanizmalarının aydınlatılması ve *in vitro* olarak incelenen bileşiklerin hesaplamalı yöntemlerle desteklenmesi amacıyla Schrödinger Suite programı kullanılmıştır. Moleküler modelleme programlarından bilgisayar destekli ilaç tasarımı yapısı bazlı ilaç tasarımı yöntemlerinden moleküler docking ile bağlanma parametre değerleri hesaplanmıştır. Bu yöntemle ilaç adayı olabilecek bileşikler için bilgisayar destekli ilaç tasarımından destek alınarak öngörülebilir bulunabilmektedir. Ligand-hedef arasındaki aktif bağlanma bölgesindeki aminoasitler belirlenmiş ve Schrödinger 2021-2 Glide, Prime ara yüzleri kullanılarak bağlanma parametre değerleri hesaplanmıştır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Schiff bazları ve komplekslerinin biyolojik sistemlerde, eczacılıkta ilaçların üretiminde, kozmetik, tıp, biyoteknoloji, boya endüstrisi, elektronik endüstrisi, tarım, plastik sanayi gibi birçok kullanım alanına sahip olması araştırmacıları bu bileşikleri sentezlemeye yöneltmiştir. Özellikle sağlık alanında kullanım alanlarının artmasından dolayı bu alandaki sentez ve karakterizasyon çalışmaları ile biyolojik aktivite çalışmaları artmıştır. Bu tez kapsamında da salisilaldehit türevleri olan 5-iodosalisilaldehit ve 3,5-diiodosalisilaldehit ile *o*-aminofenolün reaksiyonundan Schiff bazı ligandları sentezlenerek, bu ligandların M(II) asetatları ile kompleksleri hazırlandı. Schiff bazları ve komplekslerinin yapıları çeşitli spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatıldı. Kompleksler M:L oranının 1:2 olduğu belirlenerek, Schiff bazlarının metal iyonuna imin azotu ve fenolik oksijenden bağlanıp iki dişli şelat olarak davrandığı belirlendi. Sentezlenen bileşiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılmasında Schrödinger Suite bilgisayar destekli moleküler modelleme programı kullanılarak tanımlayıcı bazı moleküler özellikleri hesaplandı ve *Reseptör Grid Generation* modülü kullanılarak kenetlenmenin gerçekleştirileceği aktif bölge belirlenip Structure Based Drug Design yöntemi ile sentezlenen olası ilaç molekül adaylarının hedef reseptör bölgesi ile etkileşimleri hesaplandı. L¹H ligandında Co(II) kompleksinin, L²H ligandında ise Ni(II) kompleksinin en yüksek Docking skorlarına sahip olduğu ve aktivitesinin daha fazla olduğu belirlendi.

Çalışma ile ülkemizin geleceğine katkıda bulunacağına inandığımız sentez maddeler ve kullanım alanları literatüre kazandırılmaya çalışılmıştır. Bu çalışma, Schiff bazları ve metal komplekslerinin inhibisyon potansiyellerinden faydalanarak bileşiklerin referans ilaç olarak kabul edilerek aktiviteyi arttırıp, yan etkileri azaltmak amacıyla yeni ilaç modelleri tasarlanmasına yol açacak ve literatüre ışık tutacak olması nedeniyle önem arz etmektedir. Elde edilen verilere göre Schiff bazı ligandları ve komplekslerinin değerlendirilebilecek potansiyele sahip oldukları, bununla birlikte ileri *in vivo* çalışmalara da ihtiyaç duyulduğu görülmüştür. Schiff bazı ligandları ve metal komplekslerinin ileri çalışmalarla yeni bir ilacın keşfine yönelik gerçekleştirilecek uzun süreçte zincirin ilk halkasını oluşturarak yol göstereceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdeldjebar, H., Ait-Ramdane-Terbouche, C., Terbouche, A., and Lakhdari, H. (2022). Exploring Schiff base ligand inhibitor for cancer and neurological cells, viruses and bacteria receptors by homology modeling and molecular docking. *Computational Toxicology*, 100231.
- Abuamer, K. M., Maihub, A. A., El-Ajaily, M. M., Etorki, A. M., Abou-Krishna, M. M., and Almagani, M. A. (2014). The Role of Aromatic Schiff Bases in the Dyes Techniques. *International Journal of Organic Chemistry*, 4(1), 7-15.
- Adamantia K., Giannis S. P., and Catherine P., (2009). Synthesis and Structure of N-Salicylidene-o-aminophenolato Gallium(III) Complexes, *Polyhedron*, 28, 3279-3283.
- Agrahari, B., Layek, S., Anuradha, Ganguly, R., and Pathak, D. D. (2018). Synthesis, Crystal Structures, and Application of Two New Pincer Type Palladium(II)-Schiff Base Complexes in C-C Cross-Coupling Reactions. *Inorganica Chimica Acta*, 471, 345-354.
- Alfonso-Herrera, L. A., Rosete-Luna, S., Hernández-Romero, D., Rivera-Villanueva, J. M., Olivares-Romero, J. L., Cruz-Navarro, J. A., Soto-Contreras, A., Arenaza-Corona, A., Morales-Morales, D., ve Colorado-Peralta, R. (2022). Transition Metal Complexes with Tridentate Schiff Bases (O N O and O N N) Derived from Salicylaldehyde: An Analysis of Their Potential Anticancer Activity. *ChemMedChem*, 17(20), e202200367.
- Al-Quadawi, S., and Salman, S. R. (2002). Photocatalytic degradation of methyl orange as a model compound. *Journal of Photochemistry and Photobiology a-Chemistry*, 148(1-3), 161-168.
- Ali, A., Abdullah, N., ve Maah, M. J. (2013). Synthesis, Characterization and Antioxidant Studies on 4-Phenyl-1,3,5-triazine-2,6-diamine Schiff Bases and Their Nickel(II), Copper(II) and Zinc(II) Complexes. *Asian Journal of Chemistry*, 25(6), 3105-3108.
- Aliyu, H. N., ve Sani, U. (2012). Synthesis, Characterization and Biological Activity of Manganese(II), Iron(II), Cobalt(II), Nickel(II) and Copper(II) Schiff Base Complexes Against Multidrug Resistant Bacterial and Fungal Pathogens. *International Research Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2, 40-44.
- Alizadeh, N., Ershad, S., Naeimi, H., Sharghi, H., and Shamsipur, M. (1999). Copper (II)-Selective Membrane Electrode Based on a Recently Synthesized Naphthol-Derivative Schiff's Base. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 365, 511-515.
- Alshammari, M. B., Ramadan, M., Aly, A. A., El-Sheref, E. M., Bakht, M. A., Ibrahim, M. A., and Shawky, A. M. (2021). Synthesis of Potentially New Schiff Bases of N-substituted-2-quinolonylaceto-hydrazides as Anti-COVID-19 Agents. *Journal of Molecular Structure*, 1230, 129649.
- Ayman A., Abdel A., Abdel Naby M., Mostafa A., and Sayed Mohamed M., (2012). Synthesis, Structural Characterization, Thermal Studies, Catalytic Efficiency and Antimicrobial Activity of Some M(II) Complexes with ONO Tridentate Schiff Base

- N-salicylidene-o-aminophenol (saphH2), *Journal of Molecular Structure*, 1010, 130–138.
- Basaran, E., Sogukomerogullari, H. G., Cakmak, R., Akkoc, S., Taskin-Tok, T., and Köse, A. (2022). Novel Chiral Schiff Base Palladium (II), Nickel (II), Copper (II) and Iron (II) Complexes: Synthesis, Characterization, Anticancer Activity and Molecular Docking Studies. *Bioorganic Chemistry*, 129, 106176.
- Battaglia, V., Compagnone, A., Bandino, A., Bragadin, M., Rossi, C. A., Zanetti, F., and Toninello, A. (2009). Cobalt Induces Oxidative Stress in Isolated Liver Mitochondria Responsible for Permeability Transition and Intrinsic Apoptosis in Hepatocyte Primary Cultures. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(3), 586-594.
- Bringmann, G., Dreyer, M., Faber, J. H., Dalsgaard, P. W., Staerk, D., Jaroszewski, J. W., and Christensen, S. B. (2004). Ancistrotanine C and Related 5,1'- and 7,3'-Coupled Naphthylisoquinoline Alkaloids from *Ancistrocladus Tanzaniensis*. *Journal of Natural Products*, 67(5), 743-748.
- Budzisz, E. (2019). Role of Metal Ions Complexes and Their Ligands in Medicine, Pharmacy and Cosmetology. *Current Medicinal Chemistry*, 26(4), 578-579.
- Ceramella, J., Iacopetta, D., Catalano, A., Cirillo, F., Lappano, R., and Sinicropi, M. S. (2022). A Review on the Antimicrobial Activity of Schiff Bases: Data Collection and Recent Studies. *Antibiotics*, 11(2), 191.
- Canpolat, E. And Kaya, M., (2003). Synthesis and Characterization of A Novel (E-E)-Dioxime and Its Mononuclear Complexes Containing 1,3-Dioxolane Moieties, *Polish J. Chem.*, 77, 961-968.
- Canpolat, E., 2003, İmin ve Oksim İçeren Ligandların Sentezi, Karakterizasyonu ve Bu Ligandların Bazı Metal Komplekslerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Canpolat, E. and Kaya, M., (2005). Studies on Mononuclear Chelates Derived from Substituted Schiff Bases Ligands (Part 3): Synthesis and Characterization of a new 5-Nitrosalicyliden-p-aminoacetophenoneoxime and its Complexes with Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II), *Russian J. Coord. Chem.*, 31 (6), 415.
- Chakraborti, A. K., Bhagat, S., and Rudrawar, S. (2004). Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones. *Tetrahedron letters*, 45(41), 7641-7644.
- Chen, G. J., Qiao, X., Gao, C. Y., Xu, G. J., Wang, Z. L., Tian, J. L., and Yan, S. P. (2012). Synthesis, DNA Binding, Photo-Induced DNA Cleavage and Cell Cytotoxicity Studies of a Family of Light Rare Earth Complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 109, 90-96.
- Chinnasamy, R. P., Sundararajan, R., and Govindaraj, S. (2010). Synthesis, Characterization, and Analgesic Activity of Novel Schiff Base of Isatin Derivatives. *J Adv Pharm Technol Res*, 1(3), 342-347.
- Daravath, S., Rambabu, A., Ganji, N., Ramesh, G., and Lakshmi, P. A. (2022). Spectroscopic, Quantum Chemical Calculations, Antioxidant, Anticancer, Antimicrobial, DNA Binding and Photo Physical Properties of Bioactive Cu (II)

- Complexes Obtained from Trifluoromethoxy Aniline Schiff Bases. *Journal of Molecular Structure*, 1249, 131601.
- Das, P., and Linert, W. (2016). Schiff Base-Derived Homogeneous and Heterogeneous Palladium Catalysts for the Suzuki-Miyaura Reaction. *Coordination Chemistry Reviews*, 311, 1-23.
- De Souza, A. O., Galetti, F. C. S., Silva, C. L., Bicalho, B., Parma, M. M., Fonseca, S. F., and De Oliveira, M. C. F. (2007). Antimycobacterial and Cytotoxicity Activity of Synthetic and Natural Compounds. *Quimica Nova*, 30(7), 1563-1566.
- Demirhan, F. (1997). *Reactions of Tin(IV) Tetrachloride with Some Transition Metal Ion Schiff Base Complexes*, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- Deswal, Y., Asija, S., Dubey, A., Deswal, L., Kumar, D., Jindal, D. K., and Devi, J. (2022). Cobalt (II), Nickel (II), Copper (II) and Zinc (II) Complexes of Thiadiazole Based Schiff Base Ligands: Synthesis, Structural Characterization, DFT, Antidiabetic and Molecular Docking Studies. *Journal of Molecular Structure*, 1253, 132266.
- Dhar, D. N., and Taploo, C. L. (1982). Schiff-Bases and Their Applications. *Journal of Scientific & Industrial Research*, 41(8), 501-506.
- Dilruba, S., and Kalayda, G. V. (2016). Platinum-Based Drugs: Past, Present and Future. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 77, 1103-1124.
- Ejidike, I. P., and Ajibade, P. A. (2015). Synthesis, Characterization and Biological Studies of Metal(II) Complexes of (3E)-3-[(2-{(E)-[1-(2,4-Dihydroxyphenyl) ethylidene]amino}ethyl)imino]-1-phenylbutan-1-one Schiff Base. *Molecules*, 20(6), 9788-9802. doi:10.3390/molecules20069788
- Ejidike, I. P., and Ajibade, P. A. (2016). Synthesis, Characterization, Anticancer, and Antioxidant Studies of Ru (III) Complexes of Monobasic Tridentate Schiff bases. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2016.
- El-Gammal, O. A., Mohamed, F. S., Rezk, G. N., and El-Bindary, A. A. (2021). Structural Characterization and Biological Activity of A New Metal Complexes Based of Schiff Base. *Journal of Molecular Liquids*, 330, 115522.
- Fessenden, R. J., Fessenden, J. S., and Logue, M. W. (2001). *Organic Chemistry*.
- Forman, S. E. (1964). Synthesis of Oximes. *Journal of Organic Chemistry*, 29, 3323-3327.
- Garnovskii, A. D., Nivorozhkin, A. L., and Minkin, V. I. (1993). Ligand Environment and the Structure of Schiff-Base Adducts and Tetracoordinated Metal-Chelates. *Coordination Chemistry Reviews*, 126(1-2), 1-69.
- Garufi, C., Nistico, C., Brienza, S., Vaccaro, A., D'Ottavio, A., Zappala, A. R., and Terzoli, E. (2001). Single-Agent Oxaliplatin in Pretreated Advanced Breast Cancer Patients: a Phase II study. *Annals of Oncology*, 12(2), 179-182.
- González-Hernández, A., León-Martínez, M., and Barba, V. (2019). Synthesis, Characterization and Structural Analysis of Bis-Schiff Bases Using 3, 3'-methylendianiline and Salicylaldehyde Derivatives. *Journal of Molecular*

Structure, 1182, 308-316.

- Grabaric, Z., Lazarevic, Z., and Koprivanac, N. (1993). Simultaneous 1st-Derivative Spectrophotometric Determination of Nickel and Manganese Complexes with 2-(2-Pyridylmethyleamino)Phenol. *Analytical Letters*, 26(11), 2455-2471.
- Grace, E. I., Terungwa, I., Olajire, S. O., Dooshima, S., and Mabel Iyuna, K. (2015). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Studies of Mn(II), Co(II) And Zn(II) Schiff Base Complexes Derived from Glycine and 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyde. *International Journal of Innovation and Scientific Research*, 18(1), 117-121.
- Guo, Z. Y., Xing, R. E., Liu, S., Zhong, Z. M., Ji, X., Wang, L., and Li, P. C. (2007). Antifungal Properties of Schiff Bases of Chitosan, N-substituted Chitosan and Quaternized Chitosan. *Carbohydrate Research*, 342(10), 1329-1332.
- Guo, Y., Wang, J., Ma, X., Wei, Z., Wang, W., Zhang, C., and Lei, Y. (2022). Preparation and Characterization of Schiff Base Metal Complexes for High Performance Supercapattery. *Journal of Energy Storage*, 48, 103956.
- Gupta, V. K., Singh, A. K., and Gupta, B. (2006). A Cerium (III) Selective Polyvinyl Chloride Membrane Sensor Based on a Schiff Base Complex of N, N'-bis [2-(salicylideneamino) ethyl] ethane-1, 2-diamine. *Analytica Chimica Acta*, 575(2), 198-204.
- Harney, A. S., Lee, J., Manus, L. M., Wang, P., Ballweg, D. M., LaBonne, C., and Meade, T. J. (2009). Targeted inhibition of Snail family zinc finger transcription factors by oligonucleotide-Co (III) Schiff base conjugate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(33), 13667-13672.
- Hart, D. J. (2011). *Organic Synthesis Via Examination of Selected Natural Products*: World Scientific Publishing Company.
- Hashem, H. E., Nath, A., and Kumer, A. (2022). Synthesis, molecular docking, molecular dynamic, quantum calculation, and antibacterial activity of new Schiff base-metal complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1250, 131915.
- Heffern, M. C., Yamamoto, N., Holbrook, R. J., Eckermann, A. L., and Meade, T. J. (2013). Cobalt derivatives as promising therapeutic agents. *Current opinion in chemical biology*, 17(2), 189-196.
- Howsaui, H.B., Basaleh, A.S., Abdellattif, M.H., Hassan, W. and Hussien, M.A. (2021). Synthesis, Structural Investigations, Molecular Docking, and Anticancer Activity of Some Novel Schiff Bases and Their Uranyl Complexes. *Biomolecules*, 11(8), 1138.
- Ibrahim, O. B., Mohamed, M. A., and Refat, M. S. (2014). Nano sized Schiff base complexes with Mn(II), Co(II), Cu(II), Ni(II) and Zn(II) metals: synthesis, spectroscopic and medicinal studies. *Canadian Chemical Transactions*, 2, 108-121.
- Iacopetta, D., Lappano, R., Mariconda, A., Ceramella, J., Sinicropi, M. S., Saturnino, C., and Maggiolini, M. (2020). Newly synthesized imino-derivatives analogues of resveratrol exert inhibitory effects in breast tumor cells. *International journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7797.
- Iftikhar, B., Javed, K., Khan, M. S. U., Akhter, Z., Mirza, B., and Mckee, V. (2018). Synthesis, characterization and biological assay of Salicylaldehyde Schiff base

- Cu(II) complexes and their precursors. *Journal of Molecular Structure*, 1155, 337-348.
- Jacobsen, E. N., Zhang, W., and Guler, M. L. (1991). Electronic tuning of asymmetric catalysts. *Journal of the American Chemical Society*, 113(17), 6703-6704.
- Kabak, M., Elmali, A., and Elerman, Y. (1999). Keto–enol tautomerism, conformations and structure of N-(2-hydroxy-5-methylphenyl), 2-hydroxybenzaldehydeimine. *Journal of Molecular Structure*, 477(1-3), 151-158.
- Karadeniz, Ş., 2008, Yeni Bazı İmin Grubu İçeren Benzocrown Eterlerin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Kargar, H., Ashfaq, M., Fallah-Mehrjardi, M., Behjatmanesh-Ardakani, R., Munawar, K. S., and Tahir, M. N. (2022). Synthesis, crystal structure, spectral characterization, theoretical and computational studies of Ni (II), Cu (II) and Zn (II) complexes incorporating Schiff base ligand derived from 4-(diethylamino) salicylaldehyde. *Inorganica Chimica Acta*, 536, 120878.
- Kim, Y., Lee, J., Son, Y. H., Choi, S. U., Alam, M., and Park, S. (2020). Novel nickel (II), palladium (II), and platinum (II) complexes having a pyrrolyl-iminophosphine (PNN) pincer: Synthesis, crystal structures, and cytotoxic activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 205, 111015.
- Kocak, A., and Bekaroglu, O. (1984). Synthesis of Benzene-1,2-Bis(Aminoglyoxime) and Its Complexes with Nickel(II), Copper(II), Cobalt(II), Cadmium(II), Zinc(II), and Uranyl(VI). *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 14(5), 753-761.
- Kouser, S., Joythi, M., Begum, A. B., Asha, M. S., Al-Ostoot, F. H., Lakshmeesha, D. P., and Khanum, S. A. (2022). Molecular docking, Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Metal Complexes with Schiff Base. *Results in Chemistry*, 100650.
- Kudukjaworska, J. (1994). New Platinum (II) Complexes with Schiff-Base Ligands. *Transition Metal Chemistry*, 19(3), 296-298.
- Kumar, K. S., Ganguly, S., Veerasamy, R., and De Clercq, E. (2010). Synthesis, antiviral activity and cytotoxicity evaluation of Schiff bases of some 2-phenyl quinazoline-4 (3) H-ones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(11), 5474-5479.
- Kumar, G., Kumar, D., Devi, S., Johari, R., and Singh, C. P. (2010). Synthesis, spectral characterization and antimicrobial evaluation of Schiff base Cu (II), Ni (II) and Co (II) complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(7), 3056-3062.
- Kursunlu, A. N., Guler, E., Sevgi, F., and Ozkalp, B. (2013). Synthesis, spectroscopic characterization and antimicrobial studies of Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zn (II) complexes with Schiff bases derived from 5-bromo-salicylaldehyde. *Journal of Molecular Structure*, 1048, 476-481.
- Li, Z. L., Chen, J. H., Zhang, K. C., Li, M. L., and Yu, R. Q. (1993). Preliminary Screening of Nonplatinum Complexes of Schiff-Bases as Antitumor Agents Using Fluorometry. *Science in China Series B-Chemistry*, 36(2), 214-224.
- Li, S.L., Liu, D.X., Zhang, S.Q., Wang, H. and Yang, Z.H. (1996). Determination of Mechanism Function and Kinetic Parameters of Thermodecomposition of Complexes with the Schiff Base Derived From 3-Methoxysalicylaldehyde and

- Diamine with Non-Isothermal TG and DTG Curves, *Thermochim. Acta.*, 275(2), 215-224.
- Liu, X., and Hamon, J. R. (2019). Recent developments in penta-, hexa- and heptadentate Schiff base ligands and their metal complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 389, 94-118.
- Love, B. E., and Ren, J. (1993). Synthesis of sterically hindered imines. *The Journal of Organic Chemistry*, 58(20), 5556-5557.
- Maher, K. M., Basheer, H. A., and Ibrahim, A. A. (2013). Synthesis and Biological Activity of Copper (II), Nickel (II) and Cobalt (II) With Tetradentate Schiff Bases Complexes Derived From 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyde and Aromatic Diamines. *Science Journal of University of Zakho*, 1(1), 246-252.
- Maher, K. A., and Mohammed, S. A. (2015). Metal Complexes of Schiff base from Salicylaldehyde Derivatives– A Review. *International Journal of Multidisciplinary Research Review*, 7, 6-16.
- Malik, M. A., Dar, O. A., Gull, P., Wani, M. Y., and Hashmi, A. A. (2018). Heterocyclic Schiff base transition metal complexes in antimicrobial and anticancer chemotherapy. *MedChemComm*, 9(3), 409-436.
- Martín, M. (2001). Platinum compounds in the treatment of advanced breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, 2(3), 190-208.
- Meenukutty, M. S., Mohan, A. P., Vidya, V. G., and Kumar, V. V. (2022). Synthesis, characterization, DFT analysis and docking studies OFA novel schiff base using 5-bromo salicylaldehyde and β -alanine. *Heliyon*, e09600.
- Mjos, K. D., and Orvig, C. (2014). Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. *Chemical reviews*, 114(8), 4540-4563.
- Mondal, S., Chakraborty, M., Mondal, A., Pakhira, B., Blake, A. J., Sinn, E., and Chattopadhyay, S. K. (2018). Cu(II) complexes of a tridentate N,N,O-donor Schiff base of pyridoxal: synthesis, X-ray structures, DNA-binding properties and catecholase activity. *New Journal of Chemistry*, 42(12), 9588-9597.
- More, M. S., Joshi, P. G., Mishra, Y. K., and Khanna, P. K. (2019). Metal complexes driven from Schiff bases and semicarbazones for biomedical and allied applications: a review. *Materials Today Chemistry*, 14, 100195.
- Morley, J. (1977). Mechanism of action of aspirin in inflammation. *Proc R Soc Med*, 70 Suppl 7, 32-34. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/615314>.
- Murtaza, S., Akhtar, M. S., Kanwal, F., Abbas, A., Ashiq, S., and Shamim, S. (2017). Synthesis and biological evaluation of schiff bases of 4-aminophenazone as an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agent. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21, S359-S372.
- Naeimi, H., Rabiei, K., and Salimi, F. (2007). Rapid, efficient and facile synthesis and characterization of novel Schiff bases and their complexes with transition metal ions. *Dyes and Pigments*, 75(2), 294-297.
- Nourifard, F., and Payehghadr, M. (2016). Conductometric studies and application of new Schiff base ligand as carbon paste electrode modifier for mercury and cadmium

- determination. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 96(6), 552-567
- O'Connor, K. J., Wey, S. J., and Burrows, C. J. (1992). Alkene aziridination and epoxidation catalyzed by chiral metal salen complexes. *Tetrahedron letters*, 33(8), 1001-1004.
- Parashar, R. K., Sharma, R. C., and Mohan, G. (1990). Biological-Activity of Some Schiff-Bases and Their Metal-Complexes. *Biological Trace Element Research*, 23, 145-150.
- Poonia, K., Siddiqui, S., Arshad, M., and Kumar, D. (2016). In vitro anticancer activities of Schiff base and its lanthanum complex. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 155, 146-154.
- Prakash, A., Singh, B. K., Bhojak, N., and Adhikari, D. (2010). Synthesis and characterization of bioactive zinc(II) and cadmium(II) complexes with new Schiff bases derived from 4-nitrobenzaldehyde and acetophenone with ethylenediamine. *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 76(3-4), 356-362.
- Przybylski, P., Huczynski, A., Pyta, K., Brzezinski, B., and Bartl, F. (2009). Biological Properties of Schiff Bases and Azo Derivatives of Phenols. *Current Organic Chemistry*, 13(2), 124-148.
- Rajimon, K. J., Elangovan, N., Khairbek, A. A., and Thomas, R. (2023). Schiff bases from chlorine substituted anilines and salicylaldehyde: Synthesis, characterization, fluorescence, thermal features, biological studies and electronic structure investigations. *Journal of Molecular Liquids*, 370, 121055.
- Schiff, H. (1864). Mittheilungen aus dem universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue reihe organischer basen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 131, 118-119.
- Sessler, J. L., and Sibert, J. W. (1993). On the synthesis of unsymmetrical bis (macrocyclic) ligands. *Tetrahedron*, 49(39), 8727-8738.
- Shaheen, M.A, Feng, S., Anthony, M., Tahir, MN, Hassan, M., Seo, SY, Ahmad, S., Iqbal, M., Saleem, M., and Lu, C. (2019). Naproksen'den Elde Edilen Schiff Bazlarının Metal Esaslı İskeleleri: Sentez, Antibakteriyel Aktiviteler ve Moleküler Yerleştirme Çalışmaları. *Moleküller*, 24(7), 1237.
- Shahraki, S., Majd, M. H., and Heydari, A. (2019). Novel tetradentate Schiff base zinc (II) complex as a potential antioxidant and cancer chemotherapeutic agent: Insights from the photophysical and computational approach. *Journal of Molecular Structure*, 1177, 536-544.
- Shamsipur, M., Ghiasvand, A. R., Sharghi, H., and Naeimi, H. (2000). Solid phase extraction of ultra trace copper (II) using octadecyl silica membrane disks modified by a naphthol-derivative Schiff's base. *Analytica Chimica Acta*, 408(1-2), 271-277.
- Sharghi, H., and Naeimi, H. (1999). Schiff-base complexes of metal (II) as new catalysts in the high-regioselective conversion of epoxides to halo alcohols by means of elemental halogen. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 72(7), 1525-1531.
- Sharma, S., Agnihotri, N., Kumar, K., Sihag, S., Randhawa, V., Kaur, R., and Kaur, V. (2022). Glutamine conjugated organotin(IV) Schiff base compounds: Synthesis,

- structure, and anticancer properties. *Applied Organometallic Chemistry*, 36(2).
- Shi, L., Ge, H. M., Tan, S. H., Li, H. Q., Song, Y. C., Zhu, H. L., and Tan, R. X. (2007). Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chlorosalicylaldehyde. *European journal of medicinal chemistry*, 42(4), 558-564.
- Silva, A. L. R., Oliveira, P. C. F. C., Goncalves, J. M., Morais, V. M. F., and da Silva, M. D. M. C. R. (2022). Metal-ligand binding energies in copper (II) and nickel (II) complexes with tetradentate N2O2 Schiff base ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 535.
- Smita B., Gajendra G., Babulal D., and Mohan R. (2010). Neutral penta coordinated diorganotin (IV) complexes derived from ortho-aminophenol Schiff Bases: *Synthesis, Characterization and Molecular Structures*, 695, 2098-2104.
- Sobola, A. O., Watkins, G. M., and Van Brecht, B. (2014). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Copper(II) Complexes of some Ortho-substituted Aniline Schiff Bases; Crystal Structure of Bis(2-methoxy-6-imino)methylphenol Copper(II) Complex. *South African Journal of Chemistry-Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Chemie*, 67, 45-51.
- Solomons, T. W. G., and Fryhle, G. B. (2002). *Organic Chemistry*: Wiley.
- Sridhar, S. K., Pandeya, S. N., and De Clercq, E. (2001). Synthesis and anti-HIV activity of some isatin derivatives. *Bollettino chimico farmaceutico*, 140(5), 302-305.
- Sun, Y., Lu, Y., Bian, M., Yang, Z., Ma, X., and 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.
- Sunita, M., Padmaja, M., Anupama, B., and Kumari, C. G. (2012). Synthesis, Characterization, DNA Binding and Cleavage Studies of Mixed-Ligand Cu(II) Complexes of 2,6-bis(benzimidazol-2-yl)pyridine. *Journal of Fluorescence*, 22(3), 1003-1012.
- Tadele, K. T., and Tsega, T. W. (2019). Schiff Bases and their metal complexes as potential anticancer candidates: A review of recent works. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 19(15), 1786-1795.
- Tumer, M., Akgun, E., Toroglu, S., Kayraldiz, A., and Donbak, L. (2008). Synthesis and characterization of Schiff base metal complexes: their antimicrobial, genotoxicity and electrochemical properties. *Journal of Coordination Chemistry*, 61(18), 2935-2949.
- Tumer, M., Deligonul, N., Golcu, A., Akgun, E., Dolaz, M., Demirelli, H., and Digrak, M. (2006). Mixed-ligand copper(II) complexes: Investigation of their spectroscopic, catalysis, antimicrobial and potentiometric properties. *Transition Metal Chemistry*, 31(1), 1-12.
- Tuna, S., 2004, Sübstitüe İmin Bileşikleri ve Bunların Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.

- Tuna, S., 2010, Aromatik Amin İçeren Schiff Bazı Ligandlarının Sentezi, Karakterizasyonu ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Tunalı, N. K., and Özkar, S. (1999). Koordinasyon Bileşikleri. In *Anorganik Kimya* (pp. 263-286).
- Wang, Y. A., Liu, T., and Zhong, G. Q. (2019). Synthesis, characterization and applications of copper (II) complexes with Schiff bases derived from chitooligosaccharide and iodosubstituted salicylaldehyde. *Carbohydrate Polymers*, 224, 115151.
- Warad, I., Ali, O., Al Ali, A., Jaradat, N.A., Hussein, F., Abdallah, L., Al-Zaqri, N., Alsalme, A., and Alharthi, F.A., (2020). Y Synthesis and Spectral Identification of Three Schiff Bases with a 2-(Piperazin-1-yl)-N-(thiophen-2-yl methylene)ethanamine Moiety Acting as Novel Pancreatic Lipase Inhibitors: Thermal, DFT, Antioxidant, Antibacterial, and Molecular Docking Investigations *Molecules* , 25 (9), 2253.
- Wu, P., Ma, D. L., Leung, C. H., Yan, S. C., Zhu, N., Abagyan, R., and Che, C. M. (2009). Stabilization of G-Quadruplex DNA with Platinum (II) Schiff Base Complexes: Luminescent Probe and Down-Regulation of c-myc Oncogene Expression. *Chemistry–A European Journal*, 15(47), 13008-13021.
- Yazıcı, A., and Karabağ, E. T. (1988). *Aminoasitlerden Türeyen Schiff Bazılarının Metal Komplekslerinin Araştırılması*. İ.Ü. Mühendislik Fakültesi Bitirme Projesi, İstanbul.
- Yin, L., Zhang, S., Zhou, T., Zhen'guang, H., and Zhang, S. (2023). Synthesis, characterization, and anticancer activity of mononuclear Schiff-base metal complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1275, 134683.
- Yousif, E., Majeed, A., Al-Sammarrae, K., Salih, N., Salimon, J., and Abdullah, B. (2017). Metal complexes of Schiff base: preparation, characterization and antibacterial activity. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S1639-S1644.
- Zarei, L., Asadi, Z., Dusek, M., and Eigner, V. (2019). Homodinuclear Ni (II) and Cu (II) Schiff base complexes derived from O-vanillin with a pyrazole bridge: Preparation, crystal structures, DNA and protein (BSA) binding, DNA cleavage, molecular docking and cytotoxicity study. *Journal of Photochemistry and Photobiology a-Chemistry*, 374, 145-160.
- Zhang, J., Xu, L. L., and Wong, W. Y. (2018). Energy materials based on metal Schiff base complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 355, 180-198.
- Zheng, Y., Ma, K., Li, H., Li, J., He, J., Sun, X., and Ma, J. (2009). One pot synthesis of imines from aromatic nitro compounds with a novel Ni/SiO₂ magnetic catalyst. *Catalysis Letters*, 128, 465-474.
- Ziegler, J., Schuerle, T., Pasierb, L., Kelly, C., Cole, K. A., and Wright, D. W. (2000). The propionate of heme binds Schiff base antimalarial drug complexes. *Inorganic Chemistry*, 39(16), 3731-3733.