



**YENİ AMİNO ASİT ESASLI SCHIFF BAZLARI İLE ZN(II)
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ÇEŞİTLİ
KANSER HÜCRE HATLARINDA ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİ**

NİLAY AKKUŞ TAŞ

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI
Prof. Dr. Ahmet KARADAĞ
Haziran - 2020
Her hakkı saklıdır**

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANA BİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

YENİ AMİNO ASİT ESASLI SCHIFF BAZLARI İLE ZN(II) KOMPLEKSLERİNİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ÇEŞİTLİ KANSER HÜCRE HATLARINDA
ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİ

NİLAY AKKUŞ TAŞ

TOKAT
Haziran - 2020

Her hakkı saklıdır

Nilay AKKUŞ TAŞ tarafından hazırlanan “**Yeni Amino Asit Esaslı Schiff Bazları ile Zn(II) Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Çeşitli Kansere Hücre Hatlarında Antiproliferatif Etkileri**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 25 HAZİRAN 2020 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü KİMYA ANA BİLİM DALI’nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman

Prof. Dr. Ahmet KARADAĞ

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Üye

Doç.Dr. Duran KARAKAŞ

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Nihal DELİGÖNÜL

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Üye

Doç. Dr. Hayreddin GEZEĞEN

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Üye

Doç.Dr. Ercan ÇAÇAN

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

ONAY

.....

Prof. Dr. Çetin ÇEKİÇ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü
---/---/20--

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

NİLAYAKKUŞ TAŞ

25 Haziran 2020

ÖZET

DOKTORA TEZİ

YENİ AMİNO ASİT ESASLI SCHIFF BAZLARI İLE ZN(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ÇEŞİTLİ KANSER HÜCRE HATLARINDA ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİ

NİLAY AKKUŞ TAŞ

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANA BİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AHMET KARADAĞ)
(İKİNCİ DANIŞMAN: ÖĞR. GÖR. DR. AYŞEGÜL ŞENOCAK)

Schiff bazları, çok çeşitli biyolojik aktiviteleri ve birçok reaksiyona yüksek katalitik etkileri sebebiyle yoğun olarak çalışılan elektron verici bileşiklerdir. Bu tezde, biyolojik süreçte önemli özellikler sergileyen üç amino asitle modifiye yeni Schiff bazlarının ve bunların Zn(II) komplekslerinin sentezi, çeşitli tekniklerle karakterizasyonu ve çeşitli kanser hücrelerinde antiproliferatif etkileri araştırıldı.

Araştırmalar kapsamında, öncelikle amino asitler (izolösin, fenilalanin ve metiyonin) SOCl_2 ile muamele edilerek metil esterlerine dönüştürüldü, daha sonra aldehitlerle (2,4-dihidroksibenzaldehit, 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit ve 3-metoksi-2-hidroksi benzaldehit (o-vanilin)) amino asit metil esterlerinin reaksiyonundan yeni Schiff bazları elde edildi. Son aşamada ise bu Schiff bazları ve $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 'ın reaksiyonu ile yeni komplekslerin sentezi gerçekleştirildi ve komplekslerin yapıları elementel analiz, FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, UV-Görünür ve LC-MS/MS spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. Ayrıca, yeni Schiff bazları ve bunların Zn(II) komplekslerinin ısı (termik) özellikleri TG/DTG, DTA teknikleri ile belirlendi.

Karakterizasyon çalışmalarından sonra ise Schiff bazları (**1a-3c**) ve komplekslerin (**1a-Zn(II)-3c-Zn(II)**) antikanser aktiviteleri C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatları kullanılarak araştırıldı.

2020, 123 SAYFA

ANAHTAR KELİMELER: Schiff bazı, Amino asit metil ester, Zn(II) kompleksi, Spektroskopik yöntemler, Antikanser aktivite

ABSTRACT

DOCTORATE THESIS

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW AMINO ACID BASED SCHIFF BASES AND ZN (II) COMPLEXES, AND ANTIPROLIFERATIVE EFFECTS ON VARIOUS CANCER CELL LINES

NİLAY AKKUŞ TAŞ

TOKAT GAZİOSMANPAŞA UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

(SUPERVISOR:PROF. DR. AHMET KARADAĞ)
(CO-SUPERVISOR:LECTURER DR. AYŞEGÜL ŞENOCAK)

Schiff bases are electron donating compounds that have been studied extensively due to their wide range of biological activities and high catalytic effects on many reactions. In this thesis, the synthesis of new Schiff bases and Zn (II) complexes modified with three amino acids that exhibit important features in the biological process, their characterization by various techniques and antiproliferative effects on various cancer cells were investigated.

Within the scope of the study, amino acids (isoleucine, phenylalanine and methionine) were first converted to methyl esters by treatment of SOCl_2 , then new Schiff bases were obtained from the reaction of amino acid methyl esters with aldehydes (2,4-dihydroxybenzaldehyde, 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde and 3-methoxy-2-hydroxybenzaldehyde (o-vanillin)). At the last stage, the synthesis of new complexes were also carried out with the reaction of $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ with these Schiff bases and structural characterization of complexes were elucidated using elemental analysis, FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, UV-Visible and LC-MS/MS spectroscopy techniques. In addition, the thermal properties of new Schiff bases and their Zn (II) complexes were determined by TG / DTG, DTA techniques.

After characterization studies, the anticancer activities of Schiff bases (**1a-3c**) and complexes (**1a-Zn(II)** -**3c-Zn(II)**) were investigated using C6, HeLa, HT29 and Vero cell lines.

2020, 123 PAGE

KEYWORDS: Schiff base, Amino acid methyl ester, Zn(II) complex, Spectroscopic methods, Anticancer activity

ÖNSÖZ

Bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ahmet Karadağ ve Dr. Öğr. Gör. Ayşegül Şenocak yönetiminde hazırlanarak, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'ne Doktora tezi olarak sunulmuştur.

Tez çalışmalarım boyunca tezimin danışmanlığını üstlenen Prof. Dr. Ahmet Karadağ'a, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, laboratuvarında çalışma imkanı sağlayan her an yardımcı olan değerli hocam ve ikinci danışmanım Dr. Öğr. Gör. Ayşegül Şenocak'a teşekkür ederim.

Tez süresince çalışmalarımı izleyen, yönlendiren ve çalışmalarım ile ilgili bilgi ve önerilerinden her zaman faydalandığım, Prof. Dr. Zeynel Kılıç ve Doç. Dr. Nihal Deligönül'e teşekkür ederim. Biyolojik aktivite çalışmalarındaki katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Ali Aydın'a ve Doç. Dr. Ercan Çağan' a teşekkür ederim. Bu süreçte her zaman her konuda yanımda olan Dr. Arş. Gör. Hüseyin Akbaş'a ve Dr. Arş. Gör. Derya Kahraman Döğüşcü'ye teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte her daim yanımda olan, her engeli beraber aştığım, yol arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Recep Taş, evlatlarım Zeynep Beren Taş ve Doruk Taş'a ve son olarak aileme teşekkür ederim.

NİLAY AKKUŞ TAŞ

25 Haziran 2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	3
2.1. Schiff Bazlarının Genel Özellikleri ve Sentezleri	3
2.2. Schiff Bazlarının Karakterizasyonunda Kullanılan Spektroskopik	
Yöntemler	6
2.2.1. UV-Görünür spektroskopisi.....	6
2.2.2. FT-IR spektroskopisi	7
2.2.3. NMR spektroskopisi	7
2.3. Amino Asitler.....	8
2.3.1. İzolösin	10
2.3.2. Fenilalanin	11
2.3.3. Metiyonin.....	11
2.4. Canlı Organizmalarda Yer Alan Önemli Metaller	12
2.4.1. Çinkonun canlı organizmalardaki işlevi	13
2.5. Amino Asitlerin Schiff Bazları ve Çinko Kompleksleri	14
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	29
3.1. Kullanılan Kimyasalar	29
3.2. Ölçümler ve Cihazlar	29
3.3 DeneySEL Bölüm.....	30
3.3.1. Schiff baz metil ester sentezi	30
3.3.2. Amino asit Schiff bazlarının sentezi.....	31
3.3.3. Amino asit Schiff baz metal komplekslerinin sentezi	38

3.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	40
3.4.1. MTT hücre proliferasyon deneyi	40
3.4.2. Hücre görüntüleme	41
4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	42
4.1. Spektral Analiz Yorumları	42
4.1.1. Amino asit Schiff bazlarının elementel analiz sonuçları	42
4.1.2. Amino asit Schiff bazlarının FT-IR spektrumları.....	43
4.1.3. Amino asit Schiff bazlarının ¹ H- ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	46
4.1.4. Amino asit Schiff bazlarının UV-Görünür bölge spektrumları	55
4.1.5. Amino asit Schiff bazı Zn(II) komplekslerinin elementel analiz sonuçları	57
4.1.6. Amino asit Schiff bazı Zn(II) komplekslerinin FT-IR spektrumları	58
4.1.7. Amino asit Schiff bazı Zn(II) komplekslerinin ¹ H- ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	60
4.1.8. Amino asit Schiff baz Zn(II) komplekslerinin UV-Görünür bölge spektrumları.....	69
4.1.9. Amino asit Schiff baz Zn(II) komplekslerinin termal (ısı) analiz çalışmaları	71
4.1.10. Amino asit Schiff baz Zn(II) komplekslerinin LC-MC/MS analizleri	74
4.2. Biyolojik Aktivite Sonuçları	76
4.2.1. Schiff bazlarının hücre proliferasyon ölçümü	76
4.2.1. Schiff bazlarının sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi.....	80
4.2.2. Schiff bazlarının kanser hücrelerinin morfolojileri üzerine etkisi...	82
4.2.3. Komplekslerin hücre proliferasyon ölçümü	83
4.2.4. Komplekslerin sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi.....	85
4.2.5. Komplekslerin kanser hücrelerinin morfolojileri üzerine etkisi.....	88
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	90
6. KAYNAKLAR	92
7. EKLER.....	98
7.1. Amino Asit Schiff Bazlarının FT-IR Spektrumları.....	98
7.2. Amino asit Schiff bazlarının ¹ H-NMR Spektrumları.....	101

7.3. Amino asit Schiff bazlarının ^{13}C -NMR Spektrumları.....	104
7.4. Amino asit Schiff bazlarının UV-Görünür Bölge Spektrumları	107
7.5. Amino asit Schiff bazı Zn(II) Komplekslerinin FT-IR Spektrumları	108
7.6. Amino asit Schiff bazı Zn(II) Komplekslerinin ^1H -NMR Spektrumları .	110
7.7. Amino asit Schiff bazı Zn(II) Komplekslerinin ^{13}C -NMR Spektrumları	112
7.8. Amino asit Schiff bazı Zn(II) Komplekslerinin UV-Görünür Bölge Spektrumları	114
7.9. TG Eğrileri	115
7.10. DTG Eğrileri	116
7.11. Amino asit Schiff baz Zn(II) Komplekslerinin LC-MC/MS Spektrumları	117
8. ÖZGEÇMİŞ.....	119

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

mL

mmol

°C

g

cm

μM

μg

nm

Açıklama

Mililitre

Milimol

Santigrad

Gram

Santimetre

Mikro Molar

Mikro Gram

Nanometre

Kısaltmalar

IR

NMR

TG

DTG

UV-Gör

LC-MS/MS

CDCl₃

DMSO

D₂O

CHCl₃

MgSO₄

SOCl₂

NaOH

THF

TLC

Açıklama

Kızılötesi Spektroskopisi

Nükleer Manyetik Rezonans

Termogravimetri

Türevsel Termogravimetri

Ultraviyole Görünür Bölge Spektroskopisi

Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi

Dötero Kloroform

Dimetil Sülfoksit

Dötero Su

Kloroform

Magnezyum Sülfat

Tiyonil Klorür

Sodyum Hidroksit

Tetrahidrofuran

İnce Tabaka Kromatografisi

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Schiff bazı oluşumuna ait genel reaksiyon	1
Şekil 2.1. Schiff bazlarının genel formülü	3
Şekil 2.2. Schiff bazlarının eldesi için genel şema	4
Şekil 2.3. Schiff bazının asit ve baz katalizli oluşum mekanizmaları	4
Şekil 2.4. Amino asitlerin genel yapısı	8
Şekil 2.5. Amino asitlerin sınıflandırılması	9
Şekil 2.6. İzolösinin yapısı.....	11
Şekil 2.7. Fenilalaninin yapısı.....	11
Şekil 2.8. Metiyoninin yapısı	12
Şekil 2.9. Zn(II)'nin tetrahedral geometrisi ve hibritleşmesi.....	14
Şekil 2.10. Glisin, DL-alanin, DL-metiyonin, L-losin, and L-fenilalanin ve 2,4 dihidroksibenzaldehit ile sentezlenen Schiff bazları.....	16
Şekil 2.11. Amino asit Schiff bazlarının metal asetatlarla kompleksleşme reaksiyonu	16
Şekil 2.12. Schiff bazlarının metal (II) asetatlarla reaksiyonu	16
Şekil 2.13. Ligandların sentezi ve yapısı	17
Şekil 2.14. Schiff Baz kompleksleri için sentez yöntemi ve önerilen yapı	18
Şekil 2.15. Ligandın yapısı (H ₃ L).....	19
Şekil 2.16. La(III), Ce(IV), ve Th(IV) komplekslerinin yapısı	19
Şekil 2.17. Ligand ve kompleksin yapısı	20
Şekil 2.18. Siklohekzenin oksidasyonu ile oluşan ana ürünler.....	20
Şekil 2.19. Üç dişli Schiff bazı ile Zn(II) kompleksinin sentezi.....	21
Şekil 2.20. Bileşiklerin sentez süreci	22
Şekil 2.21. Komplekslerin önerilen yapısı.....	23
Şekil 2.22. Amino asit Schiff baz ligandlarının sentezi.....	24
Şekil 2.23. Gümüş(I) komplekslerinin sentezi.....	24
Şekil 2.24. Sentezlenen Cu(II) kompleksleri	25
Şekil 2.25. HBrS =5-bromosalisilaldehit, AA =amino asit (alanin, fenilalanin, aspartik, histidin veya arjinin), H ₂ L = Schiff baz amino asit ligandı, Fe(HL) ₂ = Fe(II) amino asit Schiff bazı kompleksi.	26

Şekil 2.26. Schiff bazı ve Schiff baz molibden kompleksinin sentezi.....	27
Şekil 2.27. Fe (III) komplekslerinin önerilen yapıları	28
Şekil 3.1. İzolösün metil ester sentez reaksiyonu	30
Şekil 3.2. Fenilalanin metil ester sentez reaksiyonu	31
Şekil 3.3. Metiyonin metil ester sentez reaksiyonu	31
Şekil 3.4. 1a Schiff bazının sentez reaksiyonu	32
Şekil 3.5. 1b Schiff bazının sentez reaksiyonu	32
Şekil 3.6. 1c Schiff bazının sentez reaksiyonu	33
Şekil 3.7. 2a Schiff bazının sentez reaksiyonu	33
Şekil 3.8. 2b Schiff bazının sentez reaksiyonu	34
Şekil 3.9. 2c Schiff bazının sentez reaksiyonu	34
Şekil 3.10. 3a Schiff bazının sentez reaksiyonu	35
Şekil 3.11. 3b Schiff bazının sentez reaksiyonu	35
Şekil 3.12. 3c Schiff bazının sentez reaksiyonu	35
Şekil 3.13. Sentezlenen amino asit Schiff baz Zn(II) komplekslerinin muhtemel yapıları	38
Şekil 4.1. Bileşik 1b 'nin FT-IR spektrumu	44
Şekil 4.2. Bileşik 2b 'nin FT-IR spektrumu	44
Şekil 4.3. Bileşik 3b 'nin FT-IR spektrumu	44
Şekil 4.4. Bileşik 1b 'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	47
Şekil 4.5. Bileşik 2b 'nin ¹ H-NMR spektrumu	48
Şekil 4.6. Bileşik 3b 'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	48
Şekil 4.7. Bileşik 1b 'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.8. Bileşik 2b 'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.9. Bileşik 3b 'nin ¹³ C-NMR spektrumu	50
Şekil 4.10. 1a bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması ..	51
Şekil 4.11. 1b bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması ..	51
Şekil 4.12. 1c bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması...	52
Şekil 4.13. 2a bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması ..	52
Şekil 4.14. 2b bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması ...	53
Şekil 4.15. 2c bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması...	53
Şekil 4.16. 3a bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması ..	54
Şekil 4.17. 3b bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması ..	54

Şekil 4.18. 3c bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması...	55
Şekil 4.19. Bileşik 1b , 2b ve 3b 'nin UV-Görünür bölge spektrumları	56
Şekil 4.20. Bileşik 1b-Zn(II) 'nin FT-IR spektrumu	58
Şekil 4.21. Bileşik 2b-Zn(II) 'nin FT-IR spektrumu	59
Şekil 4.22. Bileşik 3b-Zn(II) 'nin FT-IR spektrumu	59
Şekil 4.23. Bileşik 1b-Zn(II) 'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	61
Şekil 4.24. Bileşik 2b-Zn(II) 'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.25. Bileşik 3b-Zn(II) 'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.26. Bileşik 1b-Zn(II) 'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	63
Şekil 4.27. Bileşik 2b-Zn(II) 'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	64
Şekil 4.28. Bileşik 3b-Zn(II) 'nin ¹³ C-NMR spektrumu.....	64
Şekil 4.29. 1a-Zn(II) bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması	66
Şekil 4.30. 1b-Zn(II) bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması	66
Şekil 4.31. 1c-Zn(II) bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması	67
Şekil 4.32. 2b-Zn(II) bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması	67
Şekil 4.33. 2c-Zn(II) bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması	68
Şekil 4.34. 3b-Zn(II) bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması	68
Şekil 4.35. 3c-Zn(II) bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması	69
Şekil 4.36. Bileşik 1b-Zn(II) , 2b-Zn(II) ve 3b-Zn(II) 'nin UV-görünür bölge spektrumları	70
Şekil 4.37. Bileşik 1b-Zn(II) , 2b-Zn(II) ve 3b-Zn(II) 'nin TG eğrileri	73
Şekil 4.38. Bileşik 1b-Zn(II) , 2b-Zn(II) ve 3b-Zn(II) 'nin DTG eğrileri	73
Şekil 4.39. Bileşik 1b-Zn(II) 'nin LC-MS/MS spektrumu	74
Şekil 4.40. Bileşik 2b-Zn(II) 'nin LC-MS/MS spektrumu	75
Şekil 4.41. Bileşik 3b-Zn(II) 'nin LC-MS/MS spektrumu	75
Şekil 4.42. Schiff bazı bileşiklerinin C6, HeLa, HT29 ve Vero hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkileri.	79

Şekil 4.43. Schiff bazlarının C6, HeLa, HT29 ve Vero hücreleri üzerindeki sitotoksik aktivitesi.	82
Şekil 4.44. 2b Schiff bazının C6 morfolojisi üzerine etkileri.	83
Şekil 4.45. Komplekslerin, C6, HeLa, HT29 ve Vero hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkileri.	85
Şekil 4.46. Komplekslerin C6, HeLa, HT29 ve Vero hücreleri üzerindeki sitotoksik aktivitesi.	87
Şekil 4.47. 2c-Zn(II) kompleksinin C6 morfolojisi üzerine etkileri	88
Şekil 7.1. Bileşik 1a 'nın FT-IR spektrumu.....	98
Şekil 7.2. Bileşik 1c 'nin FT-IR spektrumu.....	98
Şekil 7.3. Bileşik 2a 'nın FT-IR spektrumu.....	99
Şekil 7.4. Bileşik 2c 'nin FT-IR spektrumu.....	99
Şekil 7.5. Bileşik 3a 'nın FT-IR spektrumu.....	100
Şekil 7.6. Bileşik 3c 'nin FT-IR spektrumu.....	100
Şekil 7.7. Bileşik 1a 'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	101
Şekil 7.8. Bileşik 1c 'nin ¹ H-NMR spektrumu	101
Şekil 7.9. Bileşik 2a 'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	102
Şekil 7.10. Bileşik 2c 'nin ¹ H-NMR spektrumu	102
Şekil 7.11. Bileşik 3a 'nın ¹ H-NMR spektrumu.....	103
Şekil 7.12. Bileşik 3c 'nin ¹ H-NMR spektrumu	103
Şekil 7.13. Bileşik 1a 'nın ¹³ C-NMR spektrumu.....	104
Şekil 7.14. Bileşik 1c 'nin ¹³ C-NMR spektrumu	104
Şekil 7.15. Bileşik 2a 'nın ¹³ C-NMR spektrumu.....	105
Şekil 7.16. Bileşik 2c 'nin ¹³ C-NMR spektrumu	105
Şekil 7.17. Bileşik 3a 'nın ¹³ C-NMR spektrumu.....	106
Şekil 7.18. Bileşik 3c 'nin ¹³ C-NMR spektrumu	106
Şekil 7.19. Bileşik 1a , 2a ve 3a 'nın UV-Görünür bölge spektrumları.....	107
Şekil 7.20. Bileşik 1c , 2c ve 3c 'nin UV-Görünür bölge spektrumları.....	107
Şekil 7.21. Bileşik 1a-Zn(II) 'nin FT-IR spektrumu.....	108
Şekil 7.22. Bileşik 1c-Zn(II) 'nin FT-IR spektrumu.....	108
Şekil 7.23. Bileşik 2c-Zn(II) 'nin FT-IR spektrumu.....	109
Şekil 7.24. Bileşik 3c-Zn(II) 'nin FT-IR spektrumu.....	109
Şekil 7.25. Bileşik 1a-Zn(II) 'nin ¹ H-NMR spektrumu.....	110

Şekil 7.26. Bileşik 1c-Zn(II) 'nin ^1H -NMR spektrumu	110
Şekil 7.27. Bileşik 2c-Zn(II) 'nin ^1H -NMR spektrumu	111
Şekil 7.28. Bileşik 3c-Zn(II) 'nin ^1H -NMR spektrumu	111
Şekil 7.29. Bileşik 1a-Zn(II) 'nin ^{13}C -NMR spektrumu.....	112
Şekil 7.30. Bileşik 1c-Zn(II) 'nin ^{13}C -NMR spektrumu	112
Şekil 7.31. Bileşik 2c-Zn(II) 'nin ^{13}C -NMR spektrumu	113
Şekil 7.32. Bileşik 3c-Zn(II) 'nin ^{13}C -NMR spektrumu	113
Şekil 7.33. Bileşik 1a-Zn(II) 'nin UV-Görünür bölge spektrumu	114
Şekil 7.34. Bileşik 1c-Zn(II) , 2c-Zn(II) ve 3c-Zn(II) 'nin UV-Görünür bölge spektrumları	114
Şekil 7.35. Bileşik 1a-Zn(II) 'nin TG eğrisi	115
Şekil 7.36. Bileşik 1c-Zn(II) , 2c-Zn(II) ve 3c-Zn(II) 'nin TG eğrileri	115
Şekil 7.37. Bileşik 1a-Zn(II) 'nin DTG eğrisi	116
Şekil 7.38. Bileşik 1c-Zn(II) , 2c-Zn(II) ve 3c-Zn(II) 'nin DTG eğrileri.....	116
Şekil 7.39. Bileşik 1a-Zn(II) 'nin LC-MC/MC spektrumu.....	117
Şekil 7.40. Bileşik 1c-Zn(II) 'nin LC-MC/MC spektrumu.....	117
Şekil 7.41. Bileşik 2c-Zn(II) 'nin LC-MC/MC spektrumu.....	117
Şekil 7.42. Bileşik 3c-Zn(II) 'nin LC-MC/MC spektrumu.....	118

ÇİZELGE LİSTESİ

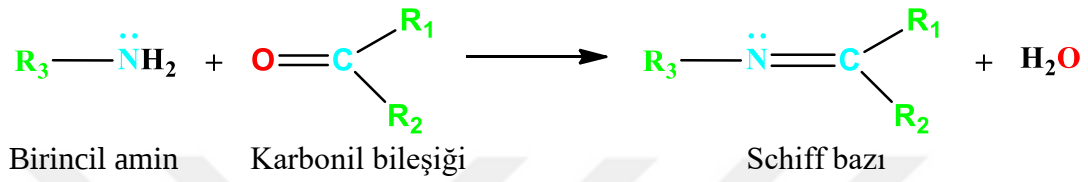
<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. UV Spektrofotometresinde geçişlere denk gelen dalga boyları	7
Çizelge 3.1. Sentezlenen Schiff bazlarının kapalı formülleri, açık yapıları ve adları	36
Çizelge 4.1. Amino asit Schiff bazlarının elementel analiz sonuçları	43
Çizelge 4.2. Schiff bazlarının karakteristik FT-IR bandları (cm ⁻¹).....	45
Çizelge 4.3. Schiff bazların ¹ H-NMR spektrumu kimyasal kayma değerleri (δ:ppm).....	46
Çizelge 4.4. Schiff bazlarının UV-Görünür spektral verileri.....	57
Çizelge 4.5. Amino asit Schiff bazı Zn(II) komplekslerinin elementel analiz sonuçları.....	57
Çizelge 4.6. Sentezlenen komplekslerin karakteristik FT-IR bandları (cm ⁻¹) ..	60
Çizelge 4.7. Sentezlenen komplekslerin ¹ H-NMR spektrumlarına ait kimyasal kayma değerleri (δ:ppm)	60
Çizelge 4.8. Sentezlenen komplekslerin UV-Görünür spektral verileri	70
Çizelge 4.9. Amino asit Schiff baz Zn(II) komplekslerinin termal analiz verileri	72
Çizelge 4.10. Schiff bazlarının C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametresi (TGI) değerleri	77
Çizelge 4.11. Schiff bazlarının C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametresi (TGI) değerleri	78
Çizelge 4.12. Schiff bazlarının C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen IC ₅₀ değerleri.....	78
Çizelge 4.13. Schiff bazlarının C6, HeLa ,HT29 ve Vero hücrelerine karşı % sitotoksitesi.....	81
Çizelge 4.14. Sentezlenen çinko komplekslerinin HT29, Vero, C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametresi (TGI) değerleri	84
Çizelge 4.15. Sentezlenen çinko komplekslerinin HT29, Vero, C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen IC ₅₀ değerleri.....	84

Çizelge 4.16. Komplekslerin C6, HeLa ,HT29 ve Vero hücrelerine karşı % sitotoksitesi.....	86
--	----



1. GİRİŞ

Aldehitler ve ketonlar birincil aminler ile (RNH₂) tepkime vererek imin ya da Schiff bazı olarak adlandırılan karbon-azot çift bağına sahip bazik bileşikler oluştururlar (Şekil1.1) (Wade, 1999). Azometin grubu (-C=N-) içeren bu bileşiklerin ilk örneği Hugo Schiff tarafından 1864' te elde edilmiştir.



Şekil 1.1. Schiff bazı oluşumuna ait genel reaksiyon

Schiff bazları renkli olmalarından dolayı boya endüstrisinde, biyolojik aktivitelerinden dolayı da kimya ve biyokimya alanında önem kazanmıştır. (Garnovskii ve ark., 1993; Lozier, 1975). Örneğin, antitümör (Jia vd., 2016), antifungal (Alias, 2014), antibakteriyel (Gaballa ve ark., 2007), antioksidan (Al-Amiery, 2012), antitüberküloz (Hearn ve ark., 2009) ve anthelmintik (Manjunath ve ark., 2017) gibi çeşitli biyolojik uygulamaları yaygın olarak çalışılmıştır. Ayrıca, bunların dışında fotokromizm, radyasyon yoğunluğunun kontrolü ve ölçümü, görüntüleme sistemleri ve optik bilgisayarlar gibi çeşitli alanlarda kullanımları da mevcuttur (Yeap ve ark., 2003). Ayrıca parfüm ve ilaç sanayisinde de sıklıkla kullanılmaktadırlar. Kemosensörlerde ise bazı metal iyonlarına karşı spesifik olarak seçici olduklarından spektrofotometrik reaktif olarak da kullanımları bilinmektedir (Erturan, 1997). Bunlara ek olarak, elektrokimyasal elektron transferi ve enzimatik reaksiyonlarda ara ürün oluşturma özellikleri de bilinmektedir (Santos ve ark., 2016; O'Donnell, 2004). Bu bileşiklerin dekarboksilasyon, transaminasyon, rasemizasyon ve enzimler tarafından katalize edilen C-C bağ bölünmesi gibi amino asitleri içeren çeşitli metabolik reaksiyonlarda anahtar ara maddeler oldukları rapor edilmiştir (Gudasi ve ark., 2006). Schiff bazları karmaşık aminlerin eldesinde, katalitik hidrojenasyon ve kimyasal reaktiflerle istenilen aminlere indirgenerek kullanılmaktadırlar (Othmer, 1938).

Schiff bazlarının elektronik, sterik, kimyasal ve fiziksel özellikleri molekül oluşturan amin ve karbonil bileşiklerindeki fonksiyonel grupların çeşitlendirilmesi ile kolaylıkla modifiye edilebilmektedir. Bu amaçla kullanılan amin bileşiği sınıflarından bir tanesi de amino asitlerdir. Canlı hücrelerinde gerçekleşen kimyasal süreçlerde önemli görevler alan amino asitler, yer aldıkları Schiff bazlarına yüksek biyolojik aktivite kazandırmaktadırlar. Bunlara ek olarak, aldehit veya ketonların amino asitlerle ile reaksiyonundan türetilen Schiff bazları, mükemmel bir ligand sınıfıdır (Singh, 2010; Singh ve ark., 1999).

Schiff bazlarının eldesi genellikle ısı veya asit ya da baz katalizörlüğünde gerçekleşir. Reaksiyona giren karbonil bileşiği aldehit ise oluşan bağ azometin (aldimin), keton ise imin (ketimin) olarak adlandırılır (Atakol, 2015; Selçuk, 2010).

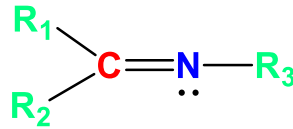
Schiff bazları, koordinasyon kimyasında şelatlayıcı ligand olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Roth ve ark., 2006; Shibuya ve ark., 2008). Bu amaçla kullanılan bakır, nikel, çinko gibi geçiş metalleriyle elde edilen Schiff bazı metal kompleksleri, ilgi çekici kimyasal ve fiziksel özelliklerinden kaynaklanan geniş uygulama yelpazesi nedeniyle yoğun şekilde çalışılmaktadır. Bu yönüyle Schiff bazları koordinasyon kimyasının gelişiminde önemli rol oynamaktadırlar. Aminoasit Schiff bazları da çok etkin metal şelatörleridir ve metal kompleksleri önemli biyolojik sistemler için modeller olarak kullanılmaktadır (Karmakar ve ark., 2005).

Bu çalışmada L-izolösin, L-fenilalanin ve L-metiyonin amino asitlerinden elde edilen metil esterlerinden CHCl_3 ortamında ve trietilamin katalizörlüğünde 2,4-dihidroksibenzaldehit, 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit ve o-vanilin karbonil bileşikleriyle yeni Schiff bazları sentezlenmiştir. Daha sonra bu Schiff bazları ile Zn(II) kompleksleri hazırlanmış ve söz konusu komplekslerin yapıları FT-IR, ^1H - ve ^{13}C -NMR, TG/DTG, LC-MS, elementel analiz ve UV-Görünür spektroskopik yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Ayrıca, sentezlenen amino asit Schiff bazı ve yedi adet Zn(II) kompleksinin antikanser aktiviteleri belirlenerek bunların antikanser ilaç olma potansiyelleri araştırılmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

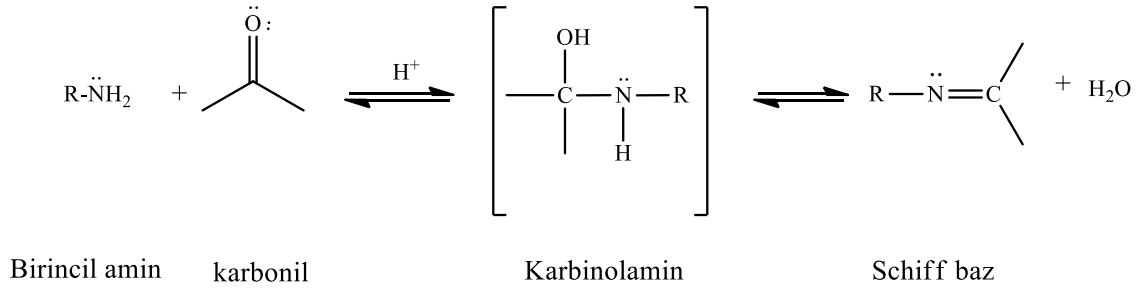
2.1 Schiff Bazlarının Genel Özellikleri ve Sentezleri

İminler veya azometin bileşikler olarak da bilinen Schiff bazları aldehit ve ketonların azot türevleri şeklinde ifade edilebilecek bir bileşik grubudur. C=N fonksiyonel grubuna sahip olan ve ilk defa Hugo Schiff tarafından 1864'te elde edilen moleküller, $R_1R_2CH=NR_3$ genel formülüyle gösterilirler. Verilen genel formülde R_1 , R_2 ve R_3 yan grupları kararlı Schiff bazlarının eldesi için alkil, aril, sikloalkil veya heteroaril olabilir (Şekil 2.1) (Qin ve ark., 2013). Bu gruplar hacimli, elektron çekici ve elektron verici gruplarla çeşitli şekillerde dallandırılarak Schiff bazının kimyasal (elektronik ve sterik) ve fiziksel özellikleri değiştirilebilir (Ceyhan ve ark., 2012; Naik ve ark., 2014; Ray ve ark., 2014). Aril sübstitüentler bulunduran Schiff bazları, alkil sübstitüentler içerenlerden önemli ölçüde daha kararlıdır. Alifatik aldehitlerin Schiff bazları, kolaylıkla polimerleşebildiği için genellikle kararsızken, aromatik aldehitlerin Schiff bazları etkin konjügasyon ve kararlılığa sahiptirler (Cozzi, 2004). Aldehitler ile yapılan Schiff baz reaksiyonları, ketonlar ile olanlara kıyasla daha kolay gerçekleşir. Schiff bazları çok esnek ve farklı yapılara sahip olabilirler (Paquette, 1968).



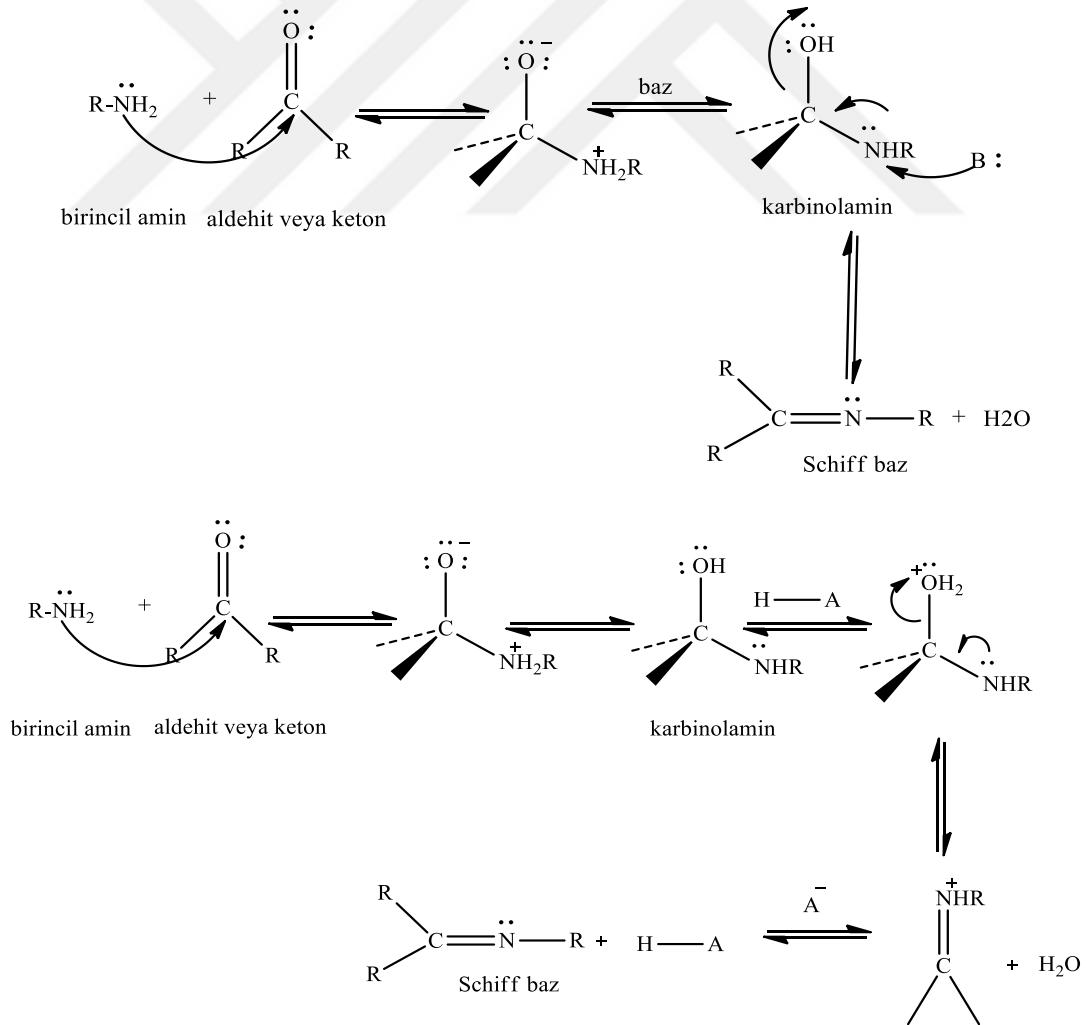
Şekil 2.1. Schiff bazlarının genel formülü

Schiff bazları geleneksel olarak bir karbonil bileşiğinin (aldehit, keton veya ester) birincil bir aminle geri soğutucu altında kaynatılmasıyla elde edilirler. Reaksiyon geri dönüşümlüdür ve genellikle asidik veya bazik bir katalizörün varlığında gerçekleşir (Wade, 1999).



Şekil 2.2. Schiff bazlarının eldesi için genel şema

Schiff bazı oluşum mekanizması asit yada baz katalizli olarak gerçekleşir. Birincil aminin azotu üzerindeki ortaklaşmamış elektron çifti karbonil karbonuna nükleofilik olarak saldırır ve karbinolamin ara bileşiği meydana gelir. Karbinolamin bileşiği asit veya baz katalizli olarak dehidrasyona uğrar ve Schiff bazı oluşur.



Şekil 2.3. Schiff bazının asit ve baz katalizli oluşum mekanizmaları

Schiff bazları hidrolize yatkın oldukları için susuz ortamda çalışmayı gerektirebilirler. Özellikle diaril ketonlardan elde edilen Schiff bazları aldehit ve dialkil ketonlardan elde edilenlere nispeten hidrolize daha yatkındır (Fındık, 2014). Bu sebeple reaksiyon esnasında açığa çıkan suyun, Dean-Stark adaptörü ya da moleküler elek, tetrametil ortosilikat veya trimetil ortoformat gibi su tutucu ajanlar kullanılarak reaksiyon ortamından uzaklaştırılması gerekebilir (Look ve ark., 1995; Love ve Ren, 1993). HCl veya H_2SO_4 gibi mineral asitler, CH_3COOH veya p-toluen sülfonik asit gibi organik asitler, asit reçineleri ve $ZnCl_2$, $TiCl_4$, $SnCl_4$, BF_3 , $MgSO_4$ gibi Lewis asitleri, NaOH, KOH, trietilamin, metal oksitleri (MgO vb.) gibi bazik katalizörler karbonil karbonunu aktive etmek ve reaksiyon hızını arttırmak amacıyla katalizör olarak kullanılabilir (Bing ve Wei, 2019; Chakraborti vd., 2004; Dalpozzo vd., 2006; Naeimi vd., 2006). Suyun tutulması ve katalizör kullanımı, reaksiyon verimini %85-95' e kadar yükseltebilmektedir (Qin ve ark., 2013).

Son yıllarda, imin sentezinde bazı yeni teknikler uygulanmaya başlanmıştır. Bu yöntemler arasında çözücüsüz ortam, mikrodalga, katı hal, moleküler elek ortamında infrared sentezi sayılabilir. Özellikle mikrodalga yöntemi uygulanmasının basit oluşu, reaksiyon hızını ve seçiciliğini büyük ölçüde arttırması, çevre dostu olması gibi sebeplerden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır (Silva, 2011).

Schiff bazları kararlı bileşiklerdir. Ancak, bazı faktörler kararlılıklarını etkileyebilir. Örneğin, $C=N$ imin bağındaki karbon veya azota aril grubu bağlı değilse Schiff bazı bozunabilir ya da polimerleşebilir (Baleizao ve Garcia, 2006). Azometin azotuna elektron verici bir alkil ya da aril grubunun bağlanması (oksimler, fenilhidrazin ve semi karbazonlar) Schiff bazının kararlılığını arttırırken hidrolize olan yatkınlıklarını azaltmaktadır (Fındık, 2014). Ayrıca, Schiff bazları silika jel üzerinden kolon kromatografisiyle saflaştırma esnasında hidrolize uğrayarak da bozunabilir. Bu sebeple Schiff bazını kristallendirerek saflaştırmak daha iyi bir seçenektir. Katı Schiff bazı hekzan ve sikloheksanda çözünmüyorsa ham reaksiyon karışımını bu çözücülerle karıştırarak ve az miktarda polar çözücü (Et_2O , CH_2Cl_2 , $CHCl_3$) ekleyerek kristallendirme yöntemiyle saflaştırılabilirler (Cozzi, 2004).

İmin azotunun sp^2 hibrit orbitalinde bulunan yalın elektron çifti Schiff bazına kimyasal ve biyolojik önem sağlar (Deivanayagam, 2014; Sebastian, 2010). Söz konusu yalın çift Schiff bazının elektron verici özelliğini artırır, hatta azometin grubuna yakın yer değiştirebilir hidrojen atomuna sahip bir ya da daha fazla verici atom varsa Schiff bazına mükemmel şelatlama kabiliyeti kazandırır (Ravikrishna, 2013). Azometin grubunun yakınlarında oksijen, azot ve kükürt gibi verici atomların varlığı Schiff bazının iki, üç, dört veya çok dişli davranmasına imkan sağlar (Dey ve ark., 2003; Scheurer ve ark., 2005; Yu ve ark., 2009).

Schiff bazı ve kompleksleri bazı ilaçların hazırlanmasında, boyar maddelerin üretiminde, elektronik endüstrisinde, plastik sanayinde, tarım alanında, kozmetik ve polimer üretiminde, analitik kimyada ve sıvı kristal teknolojisi gibi çeşitli dallarda gittikçe artan öneme sahip maddelerdir (Birbiçer, 1998).

Schiff bazı komplekslerinin antikanser aktivite göstermesi özelliğinden dolayı tıp dünyasındaki önemi giderek artmakta ve kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılması araştırılmaktadır (Scovill, 1982; West, 1989).

2.2 Schiff Bazlarının Karakterizasyonunda Kullanılan Spektroskopik Yöntemler

2.2.1 UV-Görünür spektroskopisi

Genellikle sarıdan turuncuya değişen renklere sahip olan Schiff bazlarında bulunan azometin grubu zayıf bir kromofordur ve UV bölgede absorpsiyon yapar. Bu sebeple Schiff bazlarının UV spektrumunda genel olarak 210-400 nm arasında pik verdiği gözlemlenir (Çizelge 2.1) (Fındık, 2014).

Çizelge 2.1. UV Spektrofotometresinde geçişlere denk gelen dalga boyları

Geçiş	Dalga boyu (nm)
$n-\pi^*$	280-400
$\pi-\pi^*$	210-272

2.2.2 FT-IR spektroskopisi

Schiff bazlarının FT-IR spektrumları incelendiğinde, azometin grubu gerilme titreşiminin genellikle kimyasal çevresinde bulunan fonksiyonel gruplara bağlı olarak $1689-1471\text{ cm}^{-1}$ gibi geniş bir aralıkta ortaya çıktığı gözlemlenmiştir.

Yapısında hidroksit grubu bulunduran Schiff bazlarında hidroksit ve imin gerilme titreşimleri karakteristik olarak gözlemlenmektedir. Özellikle -OH grubu azometin grubuna orto konumunda yer aldığı anda, azometin grubuyla arasında oluşabilecek potansiyel H-bağlarının varlığı söz konusu grupların gerilme titreşimlerinde oluşan kaymalara dayalı olarak tartışılabilir. Bu gruplar arasında oluşan H-bağı sebebiyle O-H gerilme titreşimi 3500 cm^{-1} civarında yayvan bir band olarak gözlemlenir.

Azometin grubu ve hidroksit grubu dışında ki fonksiyonel gruplarda FT-IR spektrumu ile karakterize edilebilmektedir. Örneğin, yapıda bulunan aromatik C-H gruplarına ait absorpsiyon 3000 cm^{-1} 'in hemen üzerinde orta kuvvette bandlar olarak yer alırken, alifatik C-H grupları ise 3000 cm^{-1} 'in hemen altında ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, aromatik C=C çift bağı ise $1600-1400\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde gözlemlenmektedir. İlaveten $1750-1650\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenen keskin ve şiddetli bandların ise C=O grubuna ait olduğu bilinmektedir.

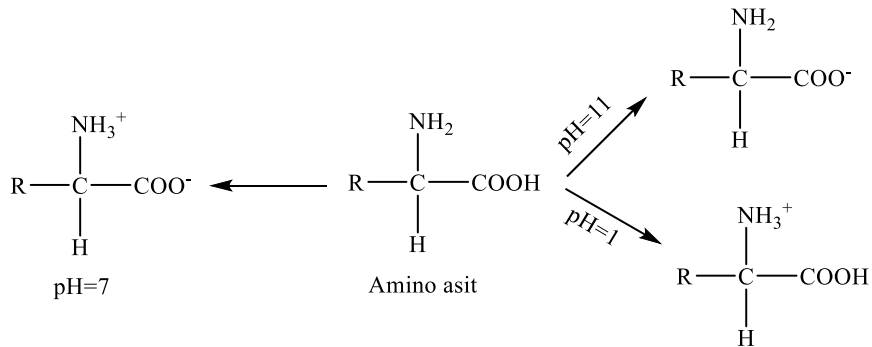
2.2.3 NMR spektroskopisi

Schiff bazlarının ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları bu bileşikler hakkında açıklayıcı bilgiler sunmaktadır. Schiff bazlarının ^1H -NMR spektrumlarında dikkat edilmesi

gereken en önemli pik azometin ($-\text{HC}=\text{N}$) protonuna ait olan piktir. Bu gruba bağlı proton genel olarak $\delta=8-9$ ppm aralığında rezonans olur.

2.3 Amino Asitler

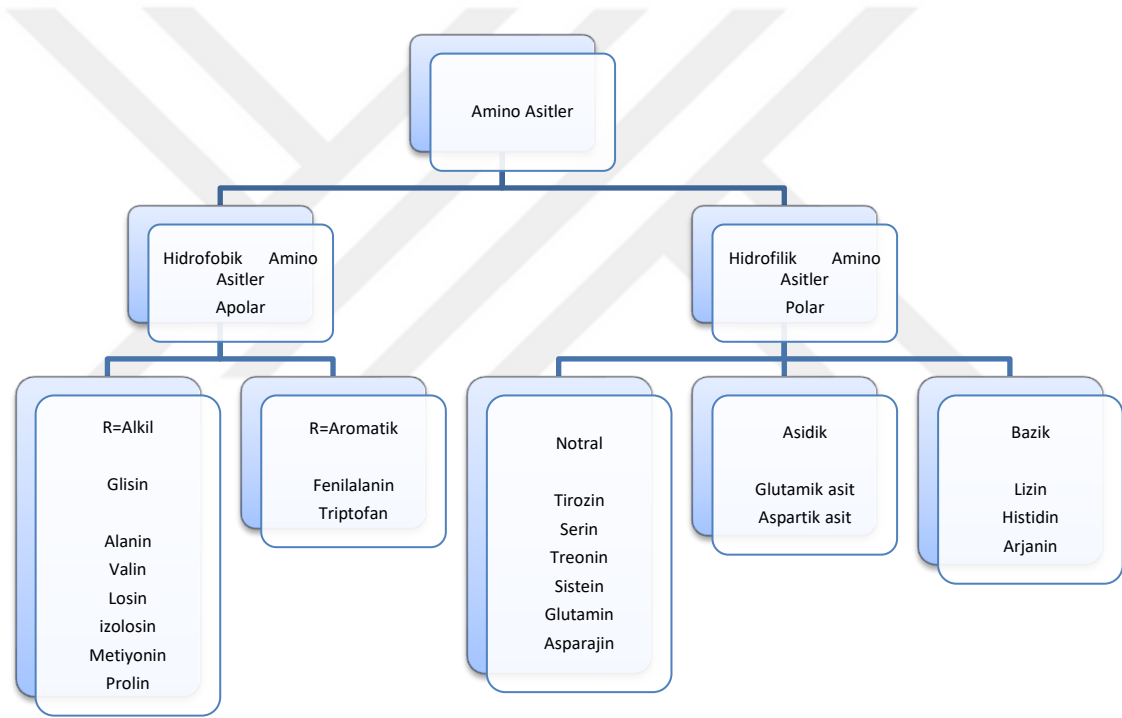
Amino asitler proteinlerin temel yapı taşlarıdır. Bir amino asitte α karbonuna bağlı bir karboksilik asit ($-\text{COOH}$), bir amino ($-\text{NH}_2$) ve bir de R grubu bulunur. Amino asitleri farklı kılan bu R gruplarıdır. Bir amino asidin karbonil grubu ile diğer amino asidin amino grubunun birleşerek 1 mol su çıkartması neticesinde peptit bağı olarak isimlendirilen bağ meydana gelir ve dipeptitler oluşur. Çok sayıda amino asidin bu yolla bir araya gelmesiyle de polipeptit yapıları ortaya çıkar. Amino asitler hem asidik, hem bazik gruplar içerdiklerinden hem kuvvetli asitlerle hem kuvvetli bazlarla tuz oluşturmak üzere reaksiyona girebilirler. Yani amfoter maddelerdir. Ancak, çoğu amino asit, amino ve karboksil gruplarının bazlık ve asitliğinin yaklaşık olarak birbirlerine eşit olması sebebiyle nötrdür (Petrucchi, 1999). Amino asitler pH 7'de zwitter iyon halindedirler, yani iki kutuplu iyon yapısına sahiptirler. Bu yapıda karboksilik asit grubunun protonu amin grubunun azotuna bağlanmış, dolayısıyla her iki fonksiyonel grup da iyon haline dönüşmüştür.



Şekil 2.4. Amino asitlerin genel yapısı

İki kutuplu iyon "iç tuz" yapısına karşılıktır ve gözlenen fiziksel özelliklerin tümü, yani suda çözünme, organik çözücülerde çözünmeme, dipol momentin çok büyük olması, erime ve kaynama noktasının çok yüksek olması, çözündüğü zaman suyun polarlığını arttırması bu yapıdan kaynaklanmaktadır. Gerçek yapı iç tuz şeklinde olmasına rağmen amino asitler genellikle nötral molekül olarak gösterilmektedir (Tüzün, 1991).

Doğada 300 civarında amino asit bulunmaktadır. Ancak bu amino asitlerden 20 tanesi proteinlerin yapısında bulunur ve miktar olarak diğerlerine göre daha fazladır. L-asparajin ilk elde edilen amino asit olup kaynağı ismini de aldığı kuşkonmaz (asparagus) bitkisidir (Vauquelin, 1806). Bitki, hayvan ve mikroorganizma gibi çeşitli canlı türlerindeki proteinlerin yapı taşları hep aynı olup α - amino asitlerdir. İzolosin, losin, lizin, metiyonin, fenilalanin, treonin, triptofan ve valin temel amino asitlerken; aspartik asit, asparajin, glutamik asit, glutamin, pirolin, serin ve tirozin ise temel olmayan ancak vücutta sentezlenebilen amino asitlerdir. Amino asitler α -karbonuna bağlı olan R gruplarına göre de sınıflandırılabilir (Anonim, 2018).



Şekil 2.5. Amino asitlerin sınıflandırılması

Amino asitlerin bazı genel özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- * Amino asitler çözünürlükleri düşük moleküller olup su ile seyreltik asit ve baz çözeltilerinde çözünürken organik çözücülerde çözünmezler.
- * Glisin dışındaki amino asitler asimetrik karbon atomu içerir dolayısıyla optikçe aktiflik gösterirler.
- * Amino asitler amfoter yapıda oldukları için hem kuvvetli asit hem de kuvvetli bazlarla reaksiyon verirler.

- * Amino asitlerin izoelektrik noktalarından yani pozitif ve negatif iyonlarının denge halinde olduğu noktadan faydalanılarak proteinler elektroforez yöntemiyle ayrılabilir.
- * Amino asitler esterlerine, oradan da amidlerine dönüştürülebilirler.
- * Amino asitlerin nitröz asitlerle azot açığa çıkarması proteinlerin miktar tayininin yapılması için kullanılır.

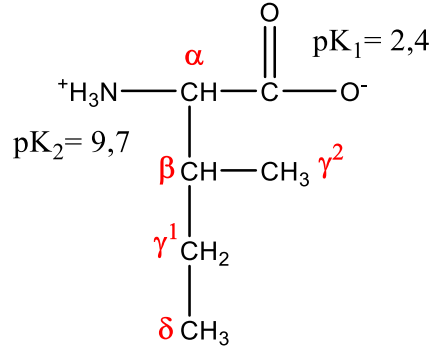
Amino asitler, koordinasyon kimyasında önemli bir yer tutarlar. Metal ve proteinler arasındaki etkileşimi anlamak için amino asitlerin geçiş elementleri ile oluşturdukları komplekslerin yapılarını incelemek gereklidir.

Temel amino asitlerde merkez atomu ile bağ yapan atomlar azot, kükürt ve oksijendir. (Clarke, 1969). Kükürt içeren amino asitlerin metalleri koordine ederken karboksil grubu, amin ve kükürt atomlarını kullandıkları, ancak çoğu zaman kükürt-amin veya kükürt-karboksil gruplarıyla iki dişli ligand gibi davrandıkları görülmüştür (McAuliffe, 1972).

İzolösün, metiyonin ve fenilalanin insan vücudu tarafından üretilmeyen (esansiyel) ve dışarıdan alınması gereken amino asitlerdir. Hidrofobik özelliklerinden dolayı da sudaki çözünürlükleri zayıftır. Bütün doğal amino asitlerde olduğu gibi bu amino asitler de doğada –L izomeri şeklinde bulunur.

2.3.1 İzolösün

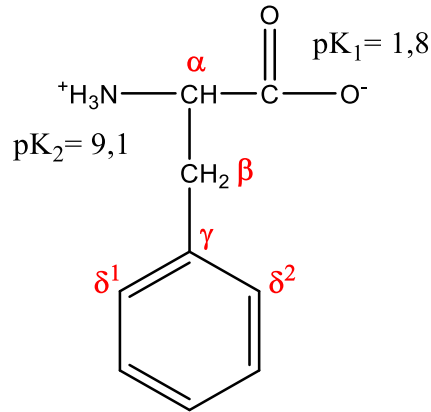
Temel amino asitlerden biri olan izolösün dallanmış hidrokarbon yan zincirine sahiptir. Yan zincirler reaktif olmadığı için enzim aktif merkezlerde herhangi kovalent bağ oluşumuna katılmamaktadırlar. Ancak, bu zincirler proteine ligand bağlanmasında ve protein kararlılığında kritik öneme sahiptir.



Şekil 2.6. İzolösinin yapısı

2.3.2 Fenilalanin

Temel amino asitlerden olan fenilalanin, alaninin β karbonundaki bir hidrojenin fenil grubuyla yer değiştirmiş halidir. Fenilalanin oldukça hidrofobiktir ve serbest amino asitin dahi sudaki çözünürlüğü çok düşüktür. Hidrofobik karakteri yüzünden, neredeyse daima proteinin içine gömülmüş halde bulunur. Fenil halkasının π elektronları diğer aromatik sistemlerle istiflenebilir ve bunun neticesinde kararlılığı yüksek katmanlı proteinlerin oluşumunu sağlar.

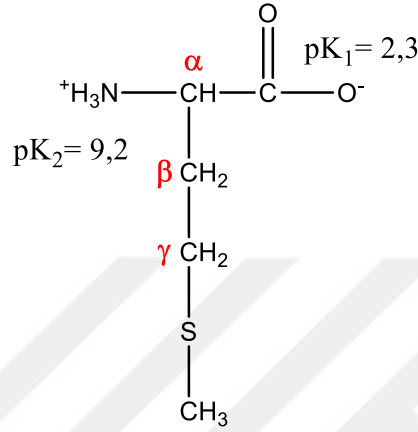


Şekil 2.7. Fenilalaninin yapısı

2.3.3 Metiyonin

Temel amino asitlerden biri olan metiyonin, kükürt içeren iki amino asitten biridir. Yan zinciri oldukça hidrofobik olduğu için metiyonin genellikle proteinin içine gömülmüş

olarak bulunur. Sisteinden farklı olarak, metiyoninde ki kükürt yüksek derecede nükleofilik değildir. Ancak, bazı elektrofilik merkezlerle etkileşebilir. Metiyonin de enzimlerin aktif merkezlerinde meydana gelen kovalent etkileşimlere genellikle katılmaz. Ancak serbest amino asit olarak metabolizmada bazı önemli roller üstlenir (Anonim, 2003).



Şekil 2.8. Metiyoninin yapısı

2.4 Canlı Organizmalarda Yer Alan Önemli Metaller

Ağır metaller biyolojik süreçlere katılma durumlarına göre yaşamsal ve yaşamsal olmayan metaller olarak sınıflandırılırlar. Yaşamsal olarak tanımlanan demir, çinko, bakır, mangan ve kobalt gibi metallerin organizma yapısında belirli bir konsantrasyonda bulunmaları gereklidir ve bu metaller biyolojik reaksiyonlara katıldıklarından dolayı besinler yoluyla düzenli olarak alınmaları zorunludur. Örneğin, bakır hayvanlarda ve insanlarda kırmızı kan hücrelerinin ve birçok yükseltgenme ve indirgenme sürecinin vazgeçilmez parçasıdır (Bjergsø, 1988). Özellikle karaciğer ve dalakta depolanan demirin eksikliğinde anemi ortaya çıkmaktadır. Mangan dokular arasında oksijen taşıyıcı olarak görev yaparken, kobalt ise B12 vitaminin yapısında bulunur. Buna karşın yaşamsal olmayan ağır metaller (civa, kurşun, kadmiyum, talyum, vb.) çok düşük konsantrasyonlarda dahi sağlık problemlerine yol açabilmektedirler. Bu gruba en iyi örnek kükürtlü enzimlere bağlanan civadur (Duffus, 1996). Bir ağır metalin yaşamsal olup olmadığı dikkate alınan organizmaya da bağlıdır. Örneğin, nikel bitkiler açısından toksik etki gösterirken, hayvanlarda iz elementi olarak bulunması gerekir. Bazı

sistemlerde ise ağır metallerin etki mekanizması konsantrasyona bağı olarak değişir. Bu tür organizmalarda metallerin konsantrasyonu dikkate alınmalıdır.

2.4.1 Çinkonun canlı organizmalardaki işlevi

Yer kabuğunda en çok bulunan 23. Element olan çinkonun önemi ilk kez Aspergillus Niger isimli küf mantarı ile ilgili olarak rapor edildi. Çinkonun sıçanlar için yaşamsal bir element olduğunun fark edilmesi 75 yıl, aynı önemin insanlar içinde geçerli olduğunun anlaşılması ise 30 yıl daha aldı (Kaur ve ark., 2014).

Çinko metabolik fonksiyonlar için gerekli olan eser elementlerin başında gelmektedir ve insan vücudunda demirden sonra en çok bulunan ikinci eser elementtir (Siegel ve Lagrone, 1994).

Çinko enzimatik fonksiyonlarda, protein sentezinde, karbonhidrat metabolizmasında rol almaktadır. Çinko, metalloenzim denen ve metal ve proteinin bir arada bulunduğu bir grup enzim içinde yer almaktadır. Metalloenzimlerde metal proteine sıkıca bağıdır ve bu özelliğinden dolayı enziminin saflaştırılması sırasında metal kaybı olmamaktadır (Prasad, 2003). Çinko tüm canlılarda RNA ve DNA sentezi için gereklidir. Çinko eksikliğinde; DNA sentezi, DNA'dan RNA sentezi ve RNA yıkımında duraklama görülmektedir (Kirchgesner, 1996).

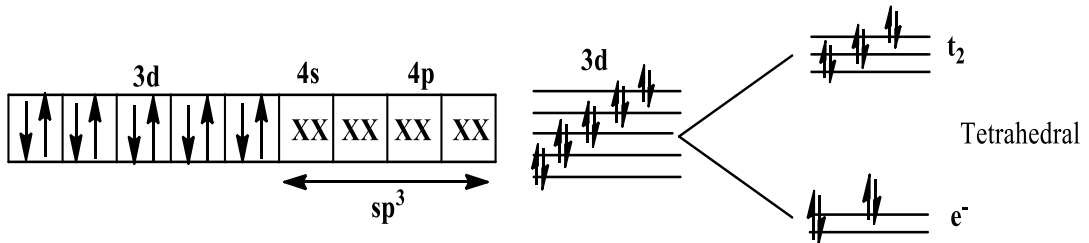
1961 yılında Prasad cücelik, hipogonadizm, hepatosplenomegali, kuru cilt, jeofaji ve demir eksikliği anemisi ile gelen bir hastada çinko eksikliğini tanımlamıştır. 1973' de Barnes ve Moynahan akrodermatitis enteropatikanın çinko takviyesi ile düzeldiğini bildirmişlerdir (Barnes, 1973). 1974' te ise Amerika' daki Gıda ve Beslenme Konseyi tarafından çinko insanlar için esansiyel olarak kabul edilmiş ve daha sonra total parenteral nutrisyon sıvılarına katılması zorunlu hale getirilmiştir (Halsted, 1997). Bugün artık çinkonun 300' den fazla enzimatik reaksiyonda ve gen ekspresyonunda rolü olduğu, 2000'den fazla proteinin yapısında bulunduğu bilinmektedir (Prasad, 2003).

2.5 Amino Asitlerin Schiff Bazları ve Çinko Kompleksleri

Son yıllarda, polimerik ultraviyole stabilizörleri, lazer boyaları ve moleküler anahtar olarak kullanımlarının artan önemlerinden dolayı Schiff bazlarının geçiş metal komplekslerine yükselen bir ilgi vardır (Tıglı, 2004). Schiff bazı kompleksleri biyomoleküllerin yapısını ve biyolojik süreçleri anlamak adına biyomoleküler modeller olarak, ayrıca birçok reaksiyonda katalizör olarak kullanılmaktadır (Kılınç, 2018). Bunun yanında, bazı Schiff bazı metal komplekslerinin tümör büyümesini inhibe ettikleri bilinmektedir (Karaca, 2018). İlaveten, Schiff bazı metal kompleksleri sentetik ve doğal oksijen taşıyıcılar olarak görev yapabilirken; epoksidasyon reaksiyonlarında da geri dönüşümlü olarak oksijen bağlayabilmektedirler (Kılıçaslan, 2013).

Schiff Bazlarının Zn(II) kompleksleri antibakteriyel aktivite gösterdiklerinden dolayı bu komplekslerle ilgili araştırmalar artmaktadır. Zn(II) iyonu birçok biyolojik süreçte çok önemli rol oynamaktadır. Bilinen yaklaşık yirmi tane çinko enzimi vardır. Bunların büyük bir kısmı hidroliz reaksiyonlarında görev yapmaktadırlar. Bu sistemlerde Zn(II) iyonları donör atomlarla (N ve O gibi) dörtlü koordine olur ve koordinasyon geometrileri yalancı tetrahedral (pseudo tetrahedral) yapıdadır.

Zn(II) iyonları d^{10} sistemine sahip olduğu için genellikle sp^3 hibritleşmesi yaparak tetrahedral yapıda ve bazen de sp^3d^2 hibritleşmesi yaparak oktahedral yapıda kompleksler verirler. Hibritleşme türü ve kristal alan yarılımları Şekil 2.9' da verilmiştir (Baran, 2009).

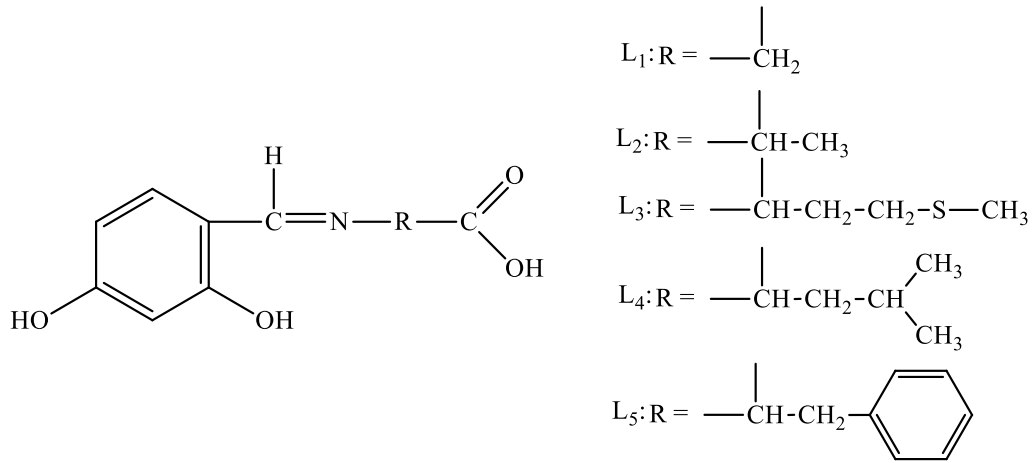


Şekil 2.9. Zn(II)' nin tetrahedral geometrisi ve hibritleşmesi

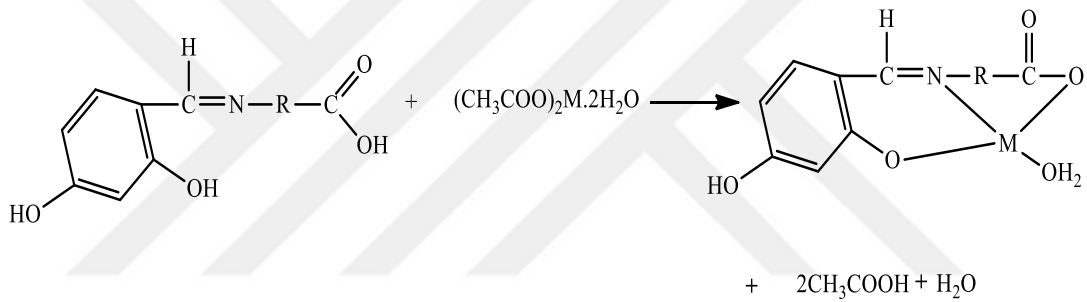
Amino asit Schiff bazları oldukça iyi şelat oluşturuşu ligantlardır ve geçiş metalleriyle oldukça yüksek verimli kompleksler meydana getirirler (Clarke ve ark., 1998; Patti ve ark., 2009). Molekölde bulunan N, O ve S gibi donör atomlar geçiş metallerine koordine olarak kompleks oluşumunda önemli rol oynar (Brown, 1990; Cozzi, 2004). Amino asit Schiff bazı metal kompleksleri endüstri, antikanser, antiviral ve herbisit gibi geniş bir yelpazede çalışılmıştır (Chandra ve Sangeetika, 2004; Wolfgang, 1987).

Antony ve arkadaşları NaOH katalizörlüğünde 3-amino benzoik asit, glisin ve alanin ile salisilaldehitten oluşan bazı yeni Schiff bazlarının sentezi, karakterizasyonu, kompleksleşme davranışı ve antimikrobiyal çalışmaları üzerinde durmuşlardır. Sentezlenmiş Schiff bazı ligandları, Zn(II) ile başarılı bir şekilde kompleks haline getirilmiş ve spektral verileri incelenmiştir. Morfolojik çalışmalar SEM kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Schiff bazları ve Zn(II) komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri kıyaslandığında metal komplekslerinin çok iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir (Antony, 2016).

Wang ve arkadaşlarının 1991 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, 2,4-dihidroksibenzaldehid ile glisin, DL-alanin, DL-metiyonin, L-losin, and L- fenilalaninin kondenzasyon reaksiyonu ile elde edilen Schiff bazları kullanılarak yeni Cu(II) ve Zn(II) kompleksleri sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler elementel analiz, elektrik iletkenliği, elektronik ve IR spektrumları ve termogravimetrik analiz ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen komplekslerde Schiff bazlarının karboksilik asit oksijeni, imin azotu ve fenol oksijeni uçlarından metale koordine olduğu tespit edilmiştir (Wang ve Chang, 1991) .

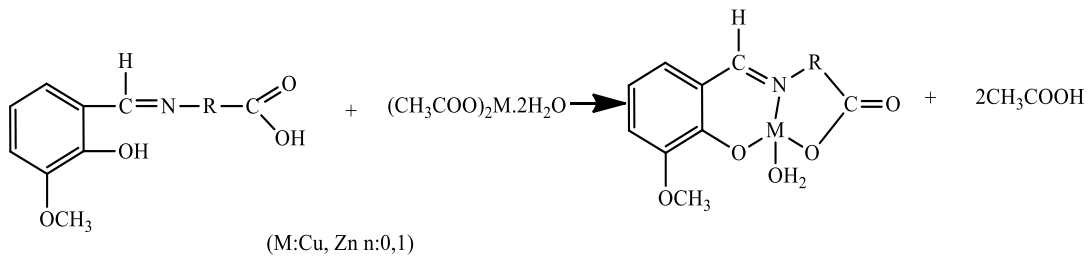


Şekil 2.10. Glisin, DL-alanin, DL-metiyonin, L-losin, and L-fenilalanin ve 2,4 dihidroksibenzaldehit ile sentezlenen Schiff bazları



Şekil 2.11. Amino asit Schiff bazlarının metal asetatlarla kompleksleşme reaksiyonu

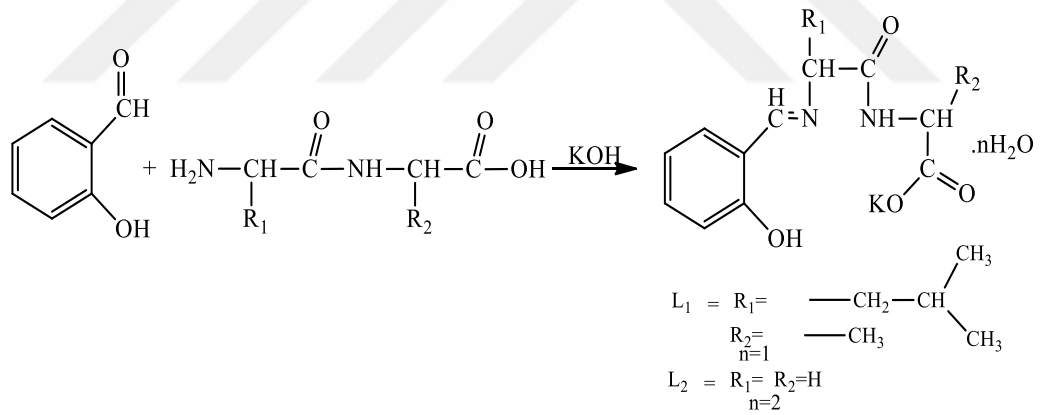
Yine Wang ve arkadaşları 1994 yılında, o-vanilin ile glisin, DL-alanin, DL-valin, DL-metiyonin, L-losin ve L-fenilalanin Schiff bazlarından Cu(II) ve Zn(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen kompleksleri elementel analiz, molar elektriksel iletkenlik, elektronik ve infrared spektroskopi ve termogravimetrik analizler ile karakterize etmişlerdir. Sonuçlar Schiff bazlarının, iki ve üç dişli ligandlar olduğunu ve komplekslerin elektrolit olmadığını göstermiştir (Wang ve Chang, 1994).



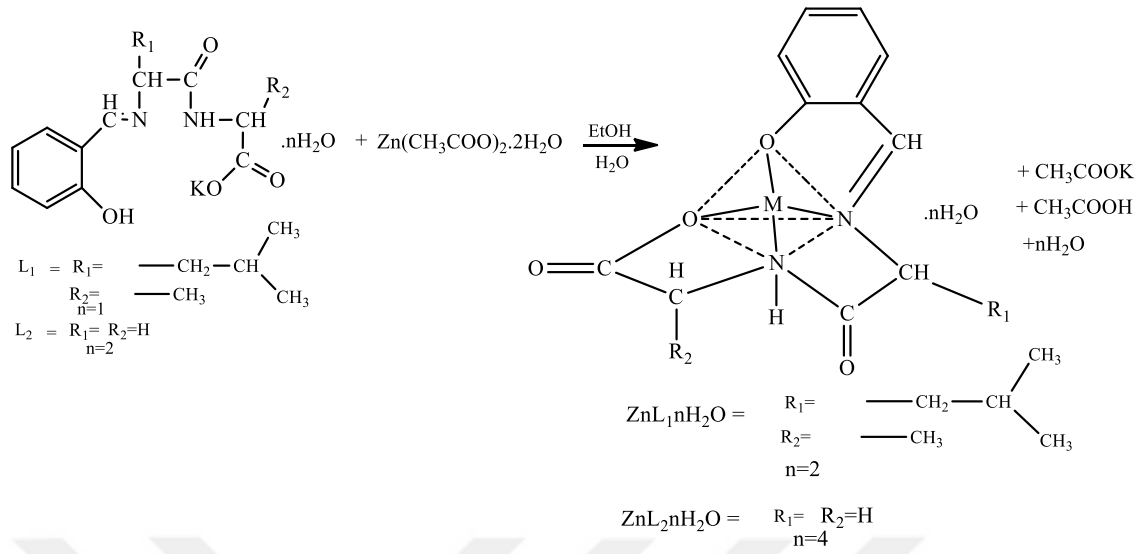
Şekil 2.12. Schiff bazlarının metal (II) asetatlarla reaksiyonu

Zhong ve arkadaşları amino asit Schiff baz metal komplekslerini çözücüsüz ortamda aminoasitler (Lösin ve alanin), aldehit (salisilaldehit ve 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit) ve çinko asetat kullanarak tek basamakta sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler elementel analiz, FTIR, XRD, TG-DSC ile karakterize etmişlerdir. Schiff baz ligandlarının sırasıyla karboksilik asit, fenolik ve imino gruplarından O, O ve N atomlarıyla üç dişli ligand olarak çinko iyonuna koordine olduklarını göstermişlerdir. Aynı zamanda çözücüsüz ortamda gerçekleşen reaksiyonun çözücü ortamında gerçekleşenden daha hızlı olduğunu ve çözücü içermeyen sentez ile daha az kimyasal kirlenme olduğunu ifade etmişlerdir (Zhong ve ark., 2012).

Salisilaldehitin, glisilglisin ve lösilalanin ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu Schiff bazları ve bunların Zn(II) kompleksleri 2011 yılında Redayan tarafından sentezlenmiştir. Ayrıca elementel analiz, iletkenlik ölçümü, IR ve UV-Görünür ölçümleriyle yapıların karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir.



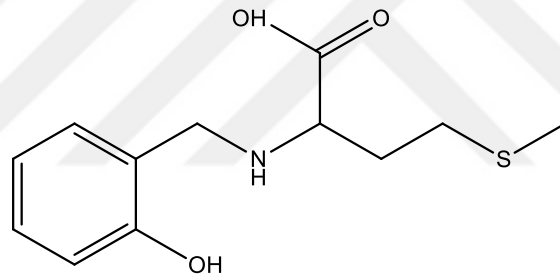
Şekil 2.13. Ligandların sentezi ve yapısı



Şekil 2.14. Schiff Baz kompleksleri için sentez yöntemi ve önerilen yapı

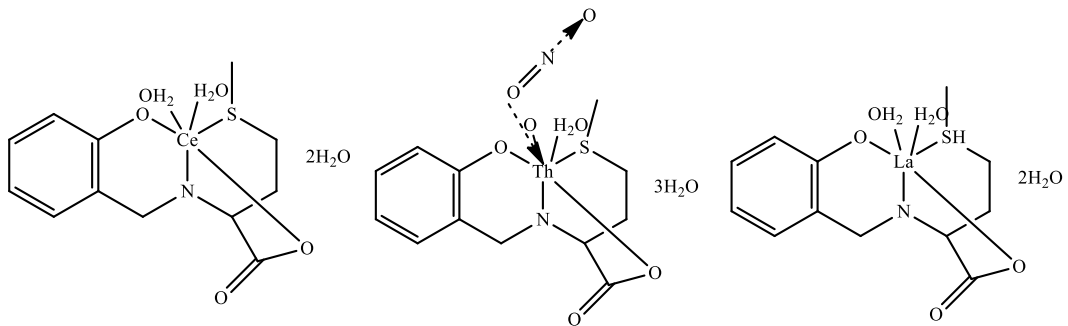
Elde edilen bileşikler, difüzyon metodu ile *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerine karşı test edilmiştir. Schiff bazı ve komplekslerin inhibisyon değerleri kıyaslanması komplekslerin serbest ligantlardan daha yüksek antimikrobiyal aktivite sergilediklerini göstermiştir. Çinko iyonlarının büyüme inhibisyonu için önemli olduğu ve inhibisyon derecesinin, başlangıç hücre yoğunluğu ve büyüme ortamına oldukça bağlı olduğu da rapor edilen gözlemlerdir (Redayan, 2012).

Alghool ve arkadaşları 2013 yılında [N-(2-hidroksibenzil)-L-metiyonin asid] (H_3L) Schiff bazı ile La(III), Ce(IV), ve Th(IV) komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen tüm bileşikler kütle spektrumları, elementel analiz, molar iletkenlik ve spektral analizler (UV-Görünür, IR, 1H -NMR ve ^{13}C -NMR) kullanılarak karakterize edilmiştir. İletkenlik ölçümleri komplekslerin 1:1 oranlarında elde edildiğini ve elektrolitik yapıya sahip olmadığına işaret etmiştir. Termogravimetrik analizden elde edilen veriler komplekslerin ayrışmasının dört veya beş adımda ilerlediğini ve komplekslerin organik kısmının bir veya iki ara basamakta ayrıştığını, tüm komplekslerin ayrışması sona erdiğinde geriye metal oksit ve karbon tortusu kaldığını göstermiştir. Schiff bazları ve komplekslerinin, antibakteriyel (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*) ve antifungal (*Aspergillus flavus* and *Candida Albicans*) aktiviteleri de incelenmiştir (Alghool ve ark., 2013).



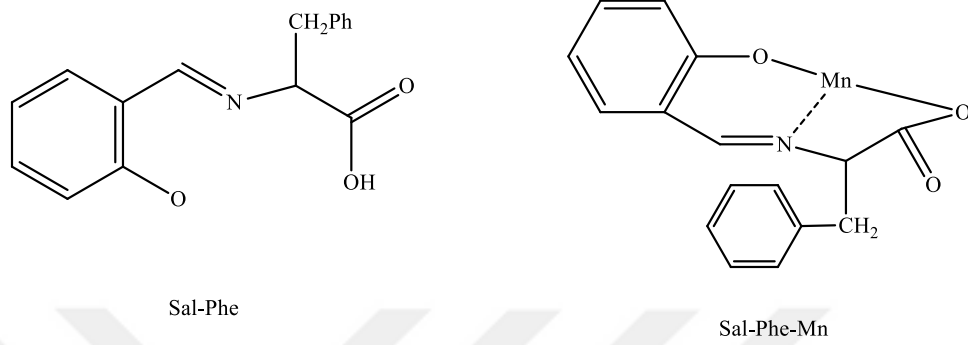
2-(2-hidroksibenzilamino)-4-(metiltiyo)butanoik asit

Şekil 2.15. Ligandın yapısı (H_3L)



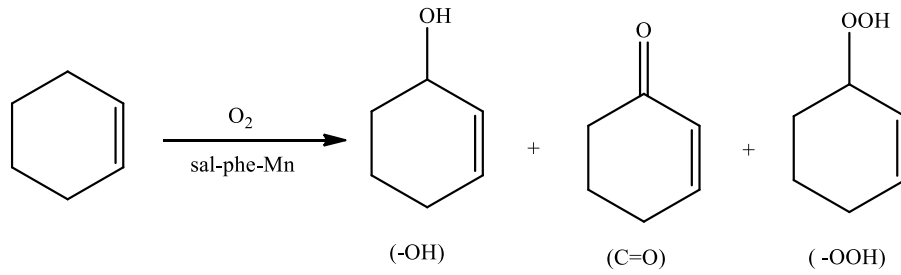
Şekil 2.16. La(III), Ce(IV), ve Th(IV) komplekslerinin yapısı

Wang ve arkadaşları, L-fenilalanin, salisilaldehit ve $Mn(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ ile sentezledikleri mangan kompleksini (Sal-Phe-Mn) ve Schiff bazını IR, X-ışını fotoelektron spektroskopisi ve ICP-AES ile karakterize etmişlerdir (Wang ve ark., 1999).



Şekil 2.17. Ligand ve kompleksin yapısı

Elde edilen mangan kompleksinin sikloheksanın, moleküler oksijenle yükseltgenmesini etkili bir şekilde katalizlediği gözlemlenmiştir. Reaksiyonun ana ürünlerinin ise, 2-sikloheksen-1-ol (–OH), 2-sikloheksen-1-on (C=O) ve 2-sikloheksen-1-hidroperoksit (–OOH) olduğu rapor edilmiştir.

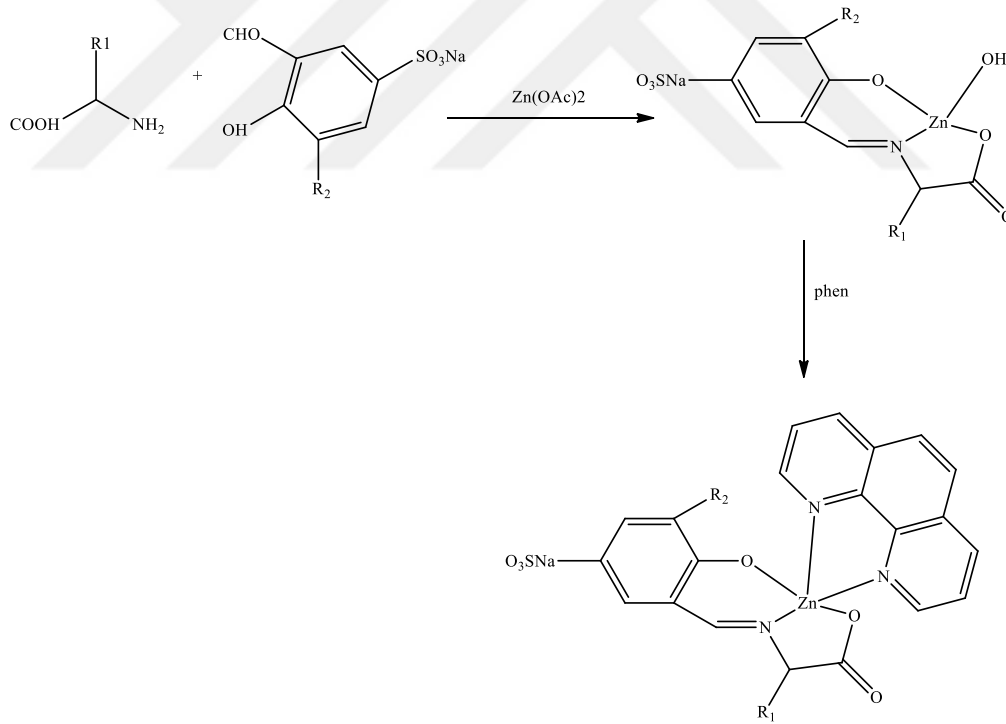


Şekil 2.18. Sikloheksenin oksidasyonu ile oluşan ana ürünler

Gerçekleştirilen reaksiyona sıcaklığın ve yükseltgen maddenin etkisi gözlemlenmiştir. Reaksiyon ortamında 20 mL'den daha fazla oksijen kullanıldığında, ana ürünlerin toplam seçiciliğinin %80'den daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. Sal-Phe-Mn'nin katalitik aktivitesi ise sıcaklığın bir fonksiyonu olarak incelenmiştir. 2 mg Sal-Phe-Mn ile 313, 323, 333 ve 343 K'de zamanın bir fonksiyonu olarak oksijen tüketimini gözlemlemişlerdir ve sıcaklık arttıkça oksijen tüketimi hızla artmıştır. Sıcaklık ve

zamanla arttıkça siklohekzenin dönüşüm hızı da o kadar artmıştır, fakat ana ürün olan 2-siklohekzen-1-hidroperoksitin seçiciliği sıcaklıkla azalmıştır (Wang ve ark., 1999).

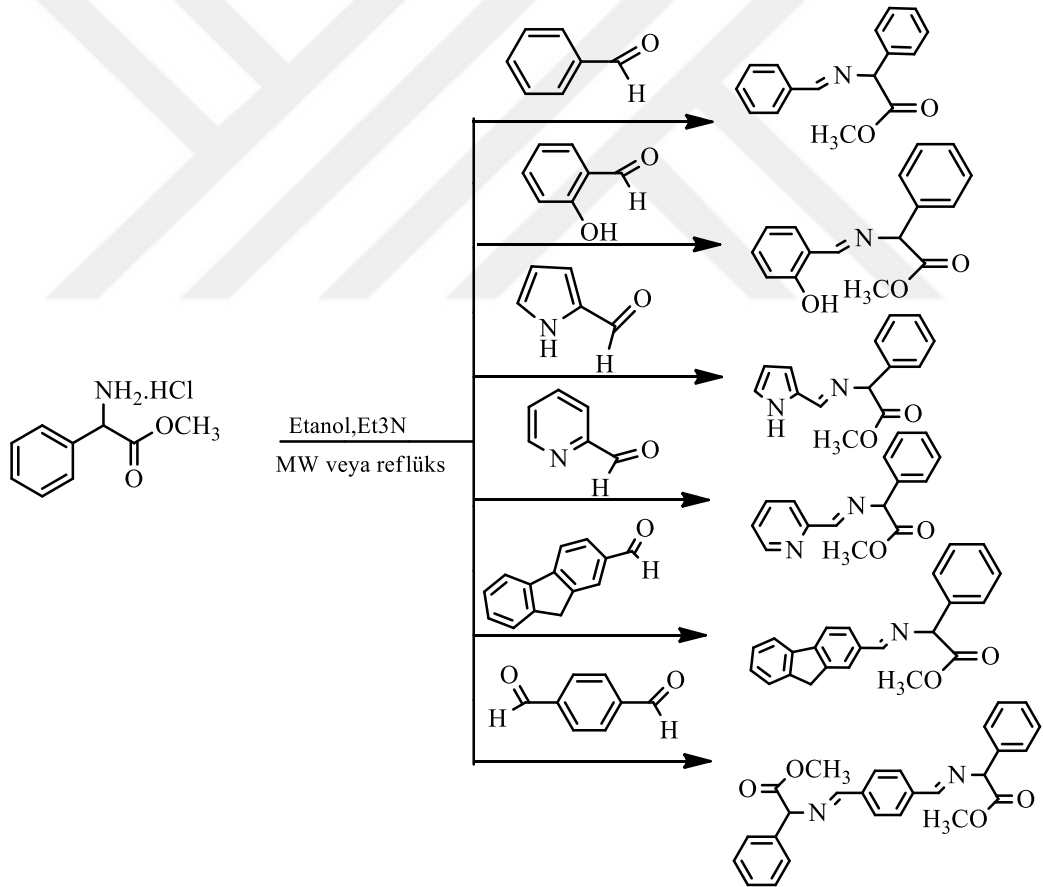
Boghaei ve arkadaşları amino asit (glisin, L-fenilalanin, L-valin, L-alanin ve L-losin) ve salisilaldehit-5-sulfonatların (sodyum salisilaldehit-5-sulfonat ve sodyum 3-metoksi-salisilaldehit -5-sulfonat) kondenzasyonu ile üç dişli Schiff baz ligandları sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bu ligandlar ve 1,10-fenantrolin yardımcı ligandıyla karışık ligantlı $[Zn(L_{1-10})(phen)]$ kompleksleri sentezlenerek IR, UV-Görünür, 1H -NMR ve ^{13}C -NMR yöntemleriyle karakterize edilmiştir. Spektral datalar fenolik oksijenin, imin azotunun ve karboksil oksijeninin metale koordine olduğunu ve Schiff bazının üç dişli ligand olarak davrandığını göstermişlerdir (Boghaei ve Gharagozlou, 2007).



Şekil 2.19. Üç dişli Schiff bazı ile Zn(II) kompleksinin sentezi

Göreci ve çalışma arkadaşları (2016) aromatik aldehytler (benzaldehyt, salisilaldehit, pirol-2-karbaldehyt, piridin-2-karbaldehyt, floren-2-karbaldehyt ve tereftaldehit) ile 2-fenilglisin metil ester hidroklorürün reaksiyonundan dört yeni iki bilinen amino asit

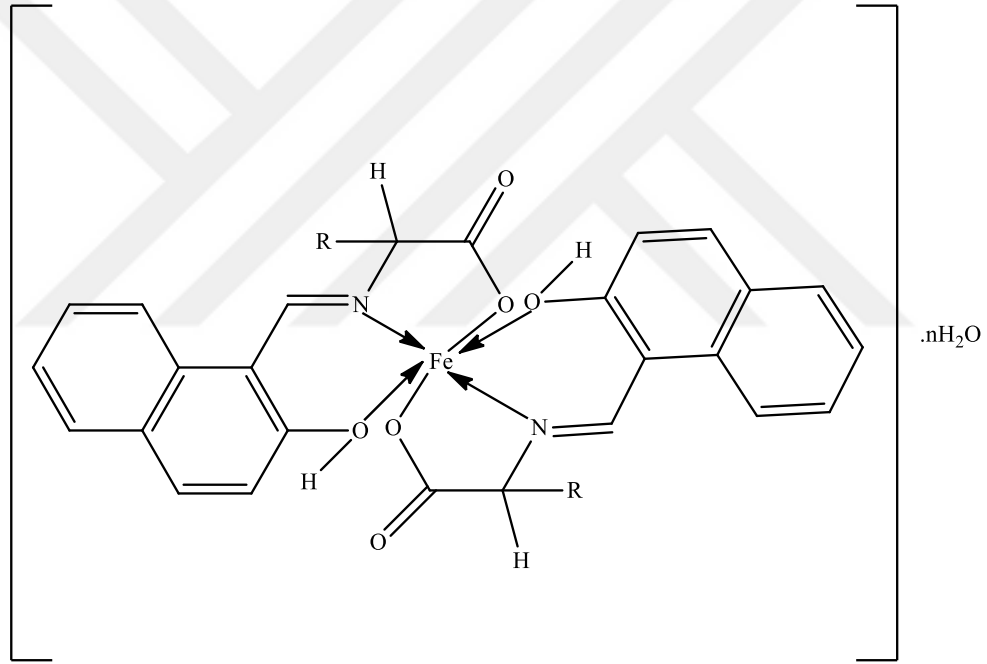
Schiff bazı bileşiklerini mikrodalga ışıması ve geleneksel yöntem ile sentezlemişlerdir. Yeni bileşikler FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, LC-MS ve elektronik spektral çalışmalar ile karakterize edilmiştir. Geleneksel metot ve mikrodalga ışıma ile yapılan çalışmaları kıyaslamışlardır. Buna göre mikro dalga yönteminde geleneksel metoda göre verimin %37'den %97'ye yükseldiğini gözlemlemişlerdir. Mikrodalgada reaksiyonlar 5.5-8.5 dakika içinde tamamlanarak iyi ve yüksek verime sahip ürünler, kısa zaman içinde ilaveten en az atık ve yan ürünle elde edilmişlerdir. Yeni bileşiklerin antioksidan aktivitelerini belirlemek için DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal giderme aktiviteleri incelenmiştir. Tüm bileşiklerin DPPH radikal giderme konusunda önemli aktiviteler sergiledikleri gözlemlenmiştir (Goreci, 2016).



Şekil 2.20. Bileşiklerin sentez süreci

Shaker ve arkadaşları (2003) N-salisiliden ve N-naftilidenamino asitden (H₂L) sentezledikleri Fe(II) komplekslerinin elementel, elektronik, FT-IR spektral analizleri, iletkenlik, manyetik moment ölçümlerini gerçekleştirmiş ve bileşik stokiyometrisini

spektrofotometrik olarak tayin etmişlerdir. Komplekslerin genel formüllerinin $[\text{Fe}(\text{HL})_2]\text{nH}_2\text{O}$ veya $[\text{FeL}(\text{H}_2\text{O})_3]$ şeklinde olduğunu ve bu komplekslerin stokiyometrisini spektrofotometrik molar oran ve sürekli varyasyon yöntemleri uygulayarak belirlediler. Sentezlenen amino asit Schiff bazı Fe(II) komplekslerinin yapısındaki kristal ve koordine olmuş suyu tespit etmek için termogravimetrik analizden faydalandılar. Hazırlanan Fe(II) komplekslerinin DMF veya metanolik çözeltilerindeki ölçülen molar iletkenlik değerlerinin, komplekslerin elektrolit olmadığını gösterdiler. Ayrıca, araştırılan Schiff bazlarının tek, iki ve üç dişli koordinasyon sağladıkları gözlemlendi (Shaker ve ark., 2003).

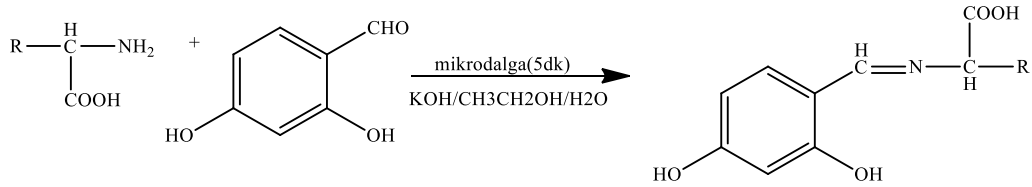


1:2 Fe(II)-hidroksinaftaliden amino asit kompleksi
 $\text{R}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (1) $n=3$; $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (2), $n=2$

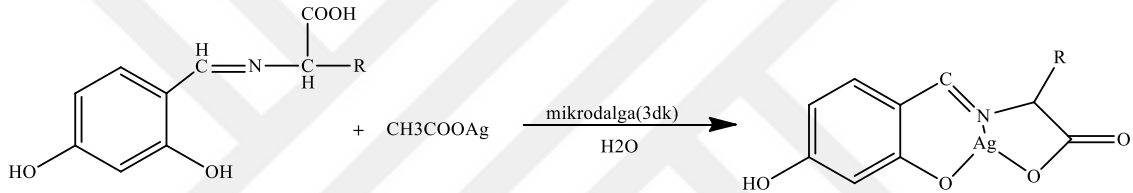
Şekil 2.21. Komplekslerin önerilen yapısı

Zheng ve arkadaşları 2,4-dihidroksibenzaldehid-amino asit Schiff bazlarının bir dizi gümüş (I) kompleksini, α -glukosidaz inhibisyonu için test etmişlerdir. Sonuçlar bütün gümüş komplekslerinin $\mu\text{mol/L}$ seviyesinde güçlü inhibitör etki gösterdiğini özellikle glutamin ve histidin Schiff baz gümüş(I) komplekslerinin $0.01 \mu\text{mol/L}$ 'den daha az IC_{50} değeri sergilediğini gözlemlemişlerdir. Bu bileşiklerin kinetik çalışmalarda rekabetçi olmayan (noncompetitive) inhibisyon sergilediğini belirlemişlerdir. Ayrıca,

amino asit Schiff bazı gümüş komplekslerinin inhibisyon mekanizmasını ve yapı-aktivite ilişkilerini araştırmışlardır. Schiff bazı gümüş komplekslerinin α -glukosidaz inhibitörlerinin alternatifleri olarak terapötik potansiyelleri için araştırılabileceğini göstermektedir (Zheng ve Ma, 2015).



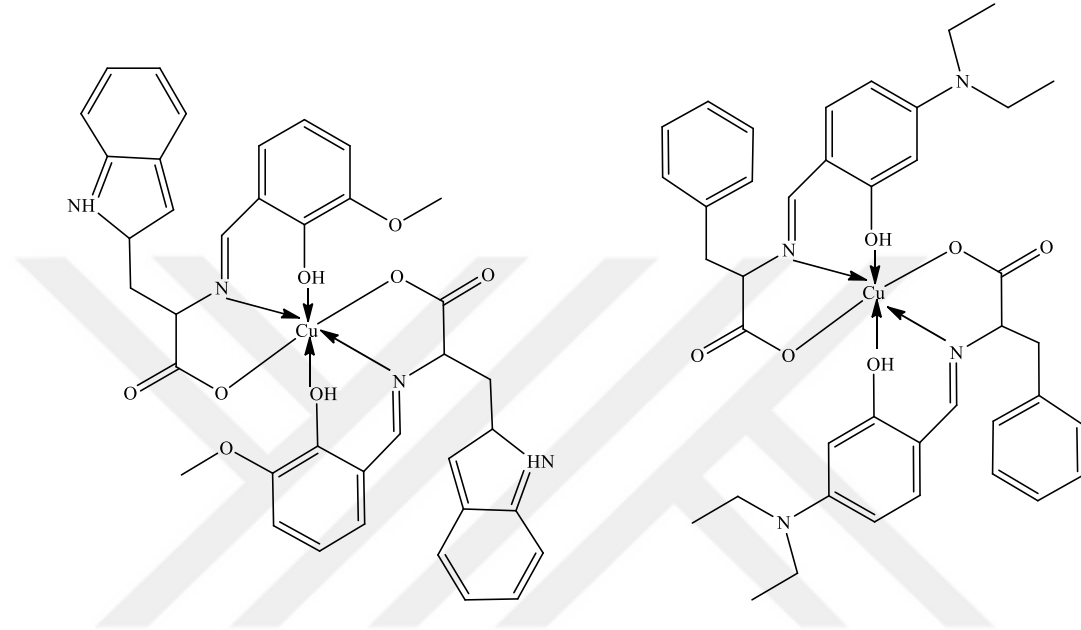
Şekil 2.22. Amino asit Schiff baz ligandlarının sentezi



Şekil 2.23. Gümüş(I) komplekslerinin sentezi

Abdel-Rahman ve arkadaşları (2016), 3-metoksisalisilaldehit ve 4-dietilaminosalisilaldehit ile α -amino asitlerin (L-fenilalanin, L-histidin ve DL-tiriptofan) kondenzasyonu neticesinde üç dişli amino asit Schiff bazı ligantlarını sentezlediler. Hazırlanan amino asit Schiff bazlarının erime noktası, element analizi, ^1H NMR, ^{13}C -NMR, IR, UV-Görünür spektrumları, iletkenlik ve manyetik ölçüm analizleri ile karakterize etmişlerdir. Sentezlenen ligandların Cu(II) kompleksleri elde edilmiş ve termal analiz, elementel analiz, FT-IR ve UV-Görünür bölge spektroskopisi ile yapıları aydınlatılmıştır. Amino asit Schiff bazı ve Cu(II) komplekslerinin tespit edilen molar iletkenlik değerlerine göre bu bileşiklerin elektrolitik olmayan yapıya sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca manyetik duyarlılık incelemeleri ile amino asit Schiff bazı ligandlarının paramanyetik ve diyamanyetik özelliklerini de incelemişlerdir. Buna ek olarak spektrometrik metot ile komplekslerin 1:2 (M:L) stokiyometriye sahip olduğunu bulmuşlardır. 3-metoksisalisilaldehit ve 4-dietilaminosalisilaldehit amino asit Schiff bazlarının üç dişli (ONO) ligand olarak davrandığı ve oktahedral geometride kompleks oluşturdularını belirtmişlerdir. Schiff bazı ve komplekslerin *Bacillus subtilis*,

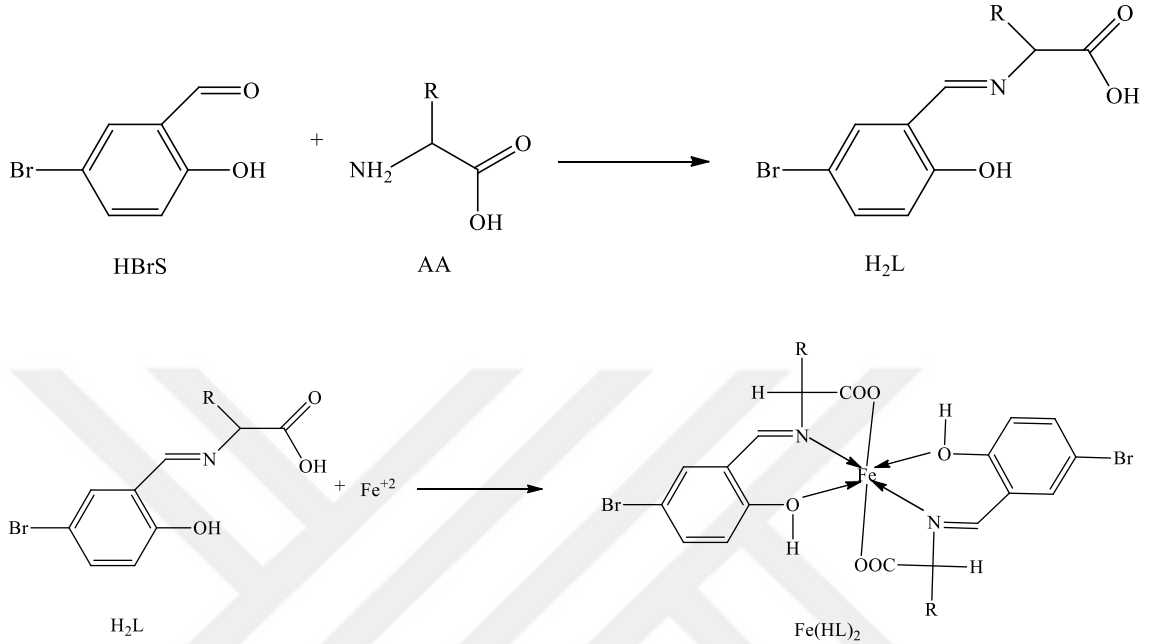
Escherichia coli, *Micrococcus luteus* gibi bakteri türleri ve *Aspergillus niger*, *Candida glabrata* ve *Saccharomyces cerevisiae* gibi mantar türlerine karşı aktivitelerini incelemişlerdir. Bu çalışmalara göre komplekslerin ligandlara kıyasla daha fazla antibakteriyel ve antifungal aktivite sergilediğini gözlemlemişlerdir (Abdel-Rahman ve ark., 2016).



Şekil 2.24. Sentezlenen Cu(II) kompleksleri

2017 yılında Abdel-Rahman ve arkadaşları, 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit ve α -amino asitlerin (L-alanin, L-fenilalanin, L-aspartik asit, L-histidin ve L-arjinin) kondenzasyonuyla amino asit Schiff bazları ve onların Fe(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu komplekslerin yapısını aydınlatmak için UV-Görünür, elementel analiz, IR spektrumlarının yanı sıra iletkenlik ve manyetik duyarlılık ölçümlerini yapmışlardır. Ayrıca, hazırlanan komplekslerin stokiyometrisi ve kararlılık sabitleri spektrofotometrik olarak belirlemişlerdir. Sonuçlar, amino asit Schiff bazı ligandlarının üç dişli (ONO) ligand olarak davrandığı ve Fe komplekslerin genel formülünün $[\text{Fe}(\text{bs:aa})_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ olduğu oktahedral geometriye sahip olduğunu göstermiştir. Bu komplekslerin DNA etkileşimleri, pH=7.2'de elektronik absorpsiyon spektrumları ve viskozite ölçümleri kullanılarak test etmişlerdir. Deneysel sonuçlar, incelenen komplekslerin interkalasyon mod yoluyla DNA'ya bağlanabileceğini göstermiştir. Ayrıca, hazırlanan bileşikler, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Bacillus*

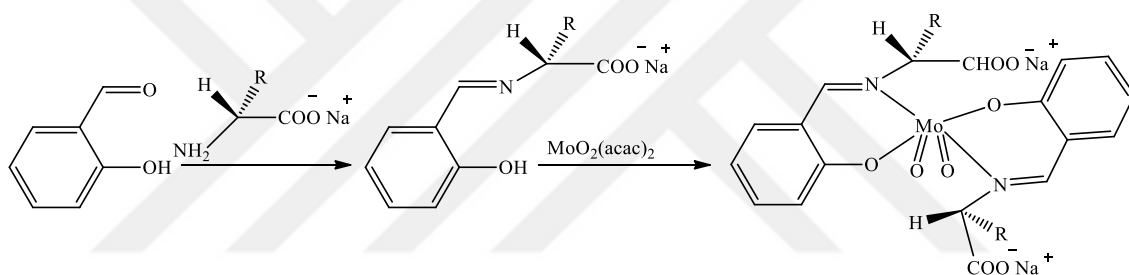
cereus bakterilerine karşı test edilmiş ve komplekslerin Schiff bazlarına göre daha reaktif olduğunu göstermişlerdir (Abdel-Rahman ve ark., 2017).



Şekil 2.25. HBrS =5-bromosalisilaldehit, AA =amino asit (alanin, fenilalanin, aspartik, histidin veya arjinin), H₂L = Schiff baz amino asit ligandı, Fe(HL)₂= Fe(II) amino asit Schiff bazı kompleksi.

Adam ve arkadaşları 3-metoksisalisilaldehit ile 4-dietilaminosalisilaldehit ve amino asitleri (L-fenilalanin, L-histidin, DL-tiriptofan) kullanarak hazırladıkları Schiff bazlarından 2,4'-bipiridil yardımcı ligandıyla Cu(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Cu(II) komplekslerinin benzil alkolün sulu H₂O₂ ile oksidasyonu reaksiyonundaki katalitik etkinliği, farklı reaksiyon koşullarında çalışmışlardır. Cu(II) kompleksinin varlığında hazırlanan katalitik sistemde bazı yan ürünlerin yanında yüksek ölçekte ana ürün elde edilirken, Cu(II) kompleksi ortamda bulunmadığında oksidasyonun gerçekleşmediğini gözlemlemişlerdir. Schiff bazları ve onların üçlü komplekslerinin çeşitli mantar ve bakteri tiplerindeki antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Cu(II) kompleksleri ve CT-DNA arasındaki etkileşim viskozite, spektral ve jel elektroforez çalışmaları dahil olmak üzere çeşitli teknikler kullanılarak incelendiğinde komplekslerin DNA ile kuvvetli şekilde etkileştiği ve bu sebeple yeni torepantik reaktiflerin geliştirilmesinde kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (Adam ve ark., 2020).

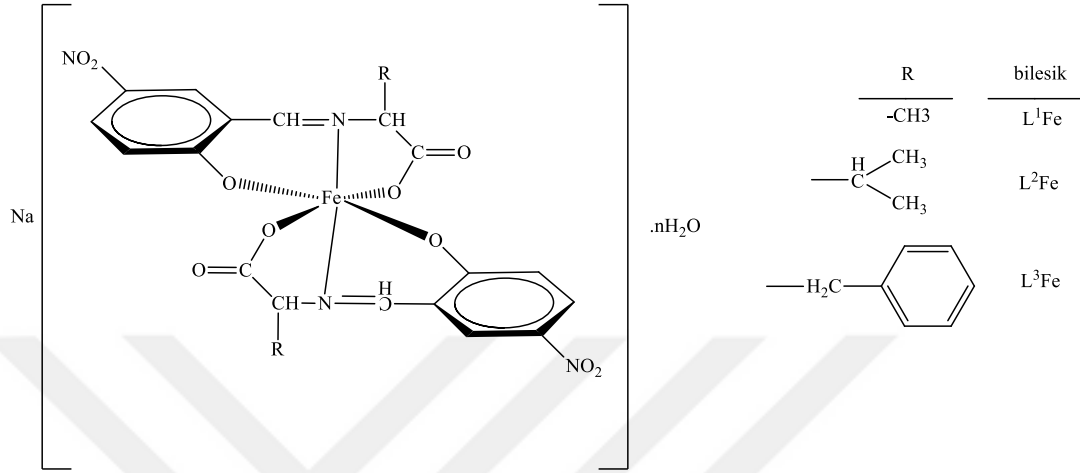
Farahani ve arkadaşları 2019 yılında salisilaldehit ve amino asitler ile Schiff bazları sentezleyerek bunların molibden(VI) komplekslerini yapmışlardır. Elde edilen kompleksin SBA-16 nanoparçacığına immobilizasyonu ve ardından silillenmesiyle heterojen molibden katalizörü oluşturmuşlardır. Hazırlanan SBA-16 nanoparçacığının FT-IR ve indüktif eşleşmiş plazma optik emisyon (ICP-OES) spektroskopileri ile molibden kompleksini içerdiğini belirlemişleridir. X-ışını kırınımı (XRD) ve azot adsorpsiyon-desorpsiyon (BET yöntemi) analizlerinin sonuçları, SBA-16'nın yüzey özelliklerinin molibden komplekslerinin dahil edilmesiyle korunduğunu göstermişlerdir. Hazırlanan katalizörlerin, olefinlerin ter-bütil hidroperoksit (TBHP) ile epoksidasyonunda yüksek aktivite ve mükemmel seçicilik (>%99) sergilemişlerdir (Masteri-Farahani ve ark., 2019).



Şekil 2.26. Schiff bazı ve Schiff baz molibden kompleksinin sentezi

2015 yılında yapılan bir çalışmada N-(2-hidroksi-5-nitrobenziliden)alaninat, N-(2-hidroksi-5-nitrobenziliden), N-(2-hidroksi-5-nitrobenziliden)valinat ve N-(2-hidroksi-5-nitrobenziliden)fenilalaninat) monosodyum tuzları sentezlenerek yapıları, elementel analizi, iletkenlik ölçümleri, UV-Görünür, FT-IR ve 2D NMR (HMQC) spektroskopileri ile doğrulanmışlardır. İlaveten alanin Schiff bazının yapısı tek-kristal X-ışını kırınımı ile belirlemişlerdir. Molekülün salisiliden kısmının amino N(2)-H ve fenolat O(1) arasındaki hidrojen bağının, zwitter iyon kristal yapısında önemli rol oynadığı ve D – H... A açıları ile H... A ve D... A mesafelerine göre yapıda kısa hidrojen bağlarının var olduğunu gözlemlemişlerdir. Monosodyum tuzlarının antioksidan özelliklerinin incelenmesi neticesinde metanolik çözeltide orta derecede antioksidan aktivite gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Son olarak, demir(III) klorür ile ligantların 2:1 oranında reaksiyona sokulmasıyla elde edilen Fe(III) kompleksleri elementel ve termal analiz, iletkenlik ve manyetik duyarlılık ölçümleri, UV-Görünür,

FT-IR ve X-ışını fotoelektron spektroskopi yöntemleri ile karakterize etmişlerdir (Ozdemir ve ark., 2015).



Şekil 2.27. Fe (III) komplekslerinin önerilen yapıları

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Kullanılan Kimyasalar

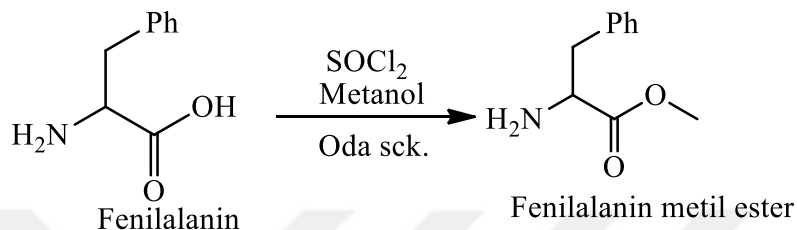
Bu çalışmada amino asit olarak L-izolösin, L-fenilalanin, L-metiyonin, aldehit olarak 2,4-dihidroksibenzaldehit, 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit, 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (o-vanilin); ayrıca, SOCl_2 , NaOH ve trietilamin; metal tuzu olarak $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; çözücü olarak metanol, kloroform, eter, hekzan, CDCl_3 , DMSO-d_6 kullanıldı. Kullanılan kimyasallar Merck, Alfa Aesar ve Sigma-Aldrich'ten yüksek saflıkta temin edilmiş ve ileri bir saflaştırma işlemine tabii tutulmamıştır.

3.2 Ölçümler ve Cihazlar

- Infrared (FT-IR) Spektroskopisi: FT-IR spektrumları KBr diskleri (pellet) üzerinden Jasco FT/IR 340 FTIR spektrometresi ile $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ aralığında kaydedilmiştir (Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarı).
- UV-Görünür Spektroskopisi: Schiff bazlarının ve komplekslerin UV-gör. bölge spektrumları: Perkin-Elmer Lambda-35 UV-vis. spektrofotometresiyle $200\text{-}800\text{ nm}$ aralığında metanol içerisinde ölçülmüştür (Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü).
- Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Analizi: ^1H - (600 MHz, SiMe_4 iç standart) ve ^{13}C -NMR (151 MHz, SiMe_4 iç standart) spektrumları Agilent marka 600 MHz' lik frekansta, 14.1 Tesla alan gücüne sahip Premium Compact NMR cihazı ile kaydedilmiştir (Çankırı Karatekin Üniversitesi, Fen Fakültesi Araştırma Laboratuvarı Binası, NMR).
- Termik Analiz: TG ve DTG eğrileri HITACHI STA7300 TG/DTA model termik analiz cihazıyla, seramik kroze içerisinde, 5-10 mg örnek kullanılarak, $10\text{ }^\circ\text{C/dak}$ ısıtma hızında ve azot atmosferinde eş zamanlı olarak kaydedilmiştir (Bartın Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı).

Fenilalanin Metil Ester Sentezi

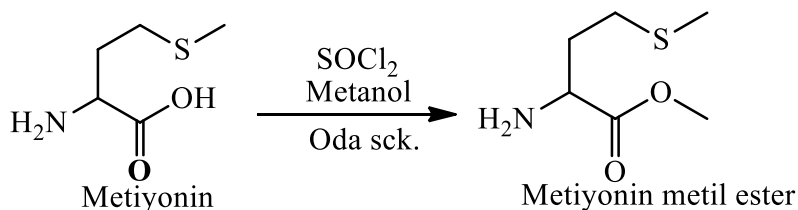
İzolösün metil esterin eldesi için kullanılan yöntem bu kez L-izolösün yerine L-fenilalain (42 mmol) kullanılarak uygulandı. Elde edilen katı bu kez metanol ve eter sisteminden yeniden kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.2. Fenilalanin metil ester sentez reaksiyonu

Metiyonin Metil Ester Sentezi

İzolösün metil esterin eldesi için kullanılan yöntem bu kez izolösün yerine L-metiyonin (42 mmol) kullanılarak uygulandı. Elde edilen katı bu kez metanol ve eter sisteminden yeniden kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 3.3. Metiyonin metil ester sentez reaksiyonu

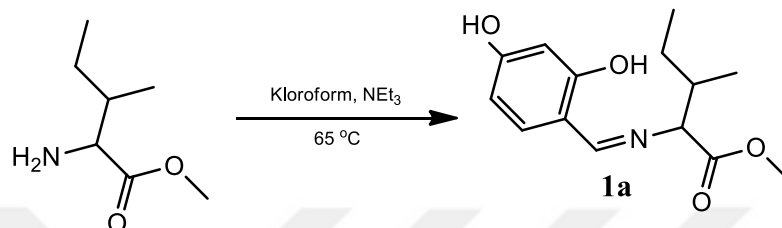
3.3.2 Amino asit Schiff bazlarının sentezi

İzolösün Schiff Bazlarının Sentezi

Metil 2-((2,4-dihidroksibenziliden)amino)-3-metilpentanoat (1a)

İzolösün metil ester hidroklorür (1.0 g, 5.51 mmol), 2,4-dihidroksibenzaldehit (0.51 g, 3.69 mmol) ve trietilamin (0.37 g, 3.66 mmol) CHCl_3 içerisinde 24 saat boyunca

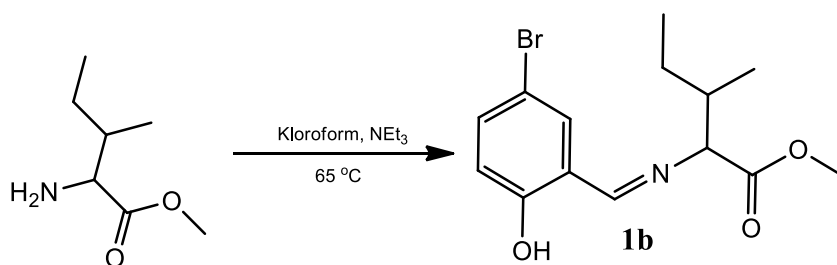
kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandığı nokta ince tabaka kromatografisi (TLC) kontrolüyle belirlendi. Karıştırma işlemi sonlandırıldıktan sonra elde edilen ham ürün birkaç kez CHCl_3 ve su ile ekstraksiyon yapıldı, MgSO_4 ile kurutuldu ve evaporatör ile çözücüsü uzaklaştırıldı. Schiff bazı sarı renkte bir katı olarak elde edildi (Albert ve ark., 2010).



Şekil 3.4. **1a** Schiff bazının sentez reaksiyonu

Metil 2-((5-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)-3-metilpentanoat (1b)

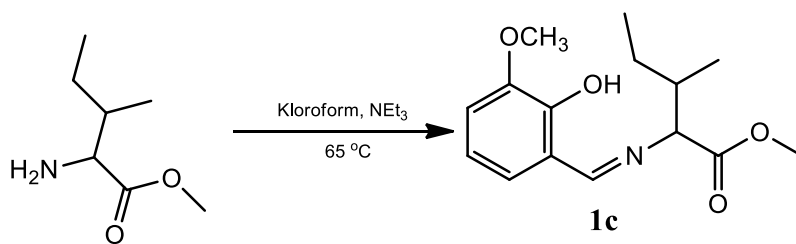
Bileşik **1a** için belirtilen sentez yöntemi esas alınarak, izolösün metil ester hidroklorürün (1.0 g, 5.51 mmol), 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit (0.74 g, 3.68 mmol) ile trietilamin bazı (0.37 g, 3.68 mmol) varlığındaki reaksiyonu sonucu bileşik **1b** sarı renkte katı olarak elde edilmiştir.



Şekil 3.5. **1b** Schiff bazının sentez reaksiyonu

Metil 2-((2-hidroksi-3-metoksibenziliden)amino)-3-metilpentanoat (1c)

Bileşik **1a** için belirtilen sentez yöntemi esas alınarak, izolösün metil ester hidroklorürün (1.0 g, 5.51 mmol), o-vanilin (0.56 g, 3.68 mmol) ile trietilamin bazı (0.37 g, 3.68 mmol) varlığındaki reaksiyonu sonucu bileşik **1c** sarı renkte viskoz bir madde olarak elde edilmiştir.

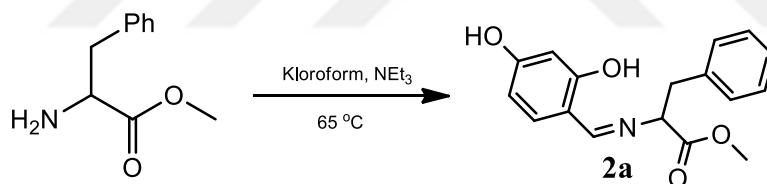


Şekil 3.6. **1c** Schiff bazının sentez reaksiyonu

Fenilalanin Schiff Bazlarının Sentezi

Metil 2-((2,4-dihidroksibenziliden)amino)-3-fenilpropanoat (2a)

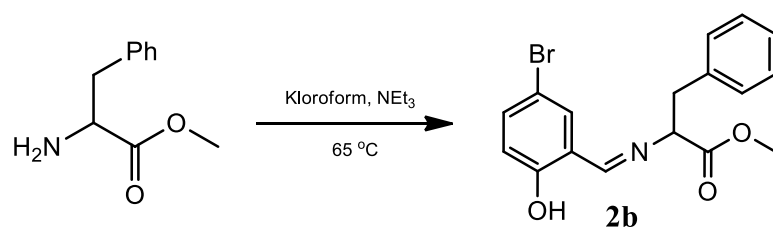
Bileşik **1a** için belirtilen sentez yöntemi esas alınarak, fenilalanin metil ester hidroklorürün (1.0 g, 4.64 mmol), 2,4-dihidroksibenzaldehyt (0.43 g, 3.11 mmol) ile trietilamin bazının (0.32 g, 3.11 mmol) varlığındaki reaksiyonu sonucu bileşik **2a** sarı renkte bir katı olarak elde edilmiştir.



Şekil 3.7. **2a** Schiff bazının sentez reaksiyonu

Metil 2-((5-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)-3-fenipropanoat (2b)

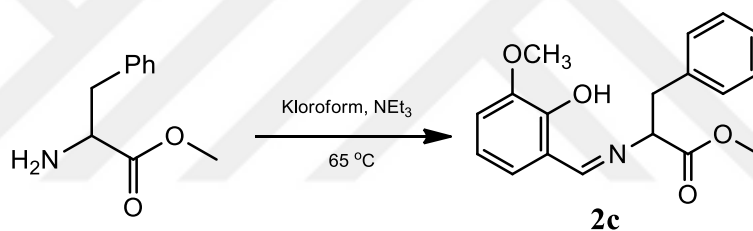
Bileşik **1a** için belirtilen sentez yöntemi esas alınarak, fenilalanin metil ester hidroklorürün (1.0 g, 4.64 mmol) 5-bromo-2-hidroksibenzaldehyt (0.62 g, 3.09 mmol) ile trietilamin bazının (0.31 g, 3.09 mmol) varlığındaki reaksiyonu sonucu bileşik **2b** sarı renkte bir katı olarak elde edilmiştir.



Şekil 3.8. **2b** Schiff bazının sentez reaksiyonu

Metil 2-((2-hidroksi-3-metoksibenziliden)amino)-3-fenilpropanoat (2c)

Bileşik **1a** için belirtilen sentez yöntemi esas alınarak, fenilalanin metil ester hidroklorürün (1.0 g, 4.64 mmol), o-vanilin (0.47 g, 3.09 mmol) ile trietilamin bazının (0.31 g, 3.09 mmol) varlığındaki reaksiyonu sonucu bileşik **2c** sarı renkte viskoz bir madde olarak elde edilmiştir.

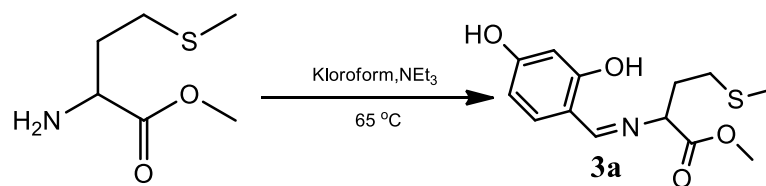


Şekil 3.9. **2c** Schiff bazının sentez reaksiyonu

Metiyonin Schiff Bazlarının Sentezi

Metil 2-((2,4-dihidroksibenziliden)amino)-4-(metiltiyo)bütanoat (3a)

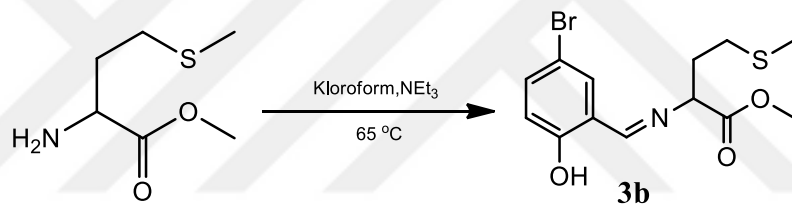
Bileşik **1a** için belirtilen sentez yöntemi esas alınarak, metiyonin metil ester hidroklorürün (1.0 g, 5.01 mmol), 2,4-dihidroksibenzaldehit (0.46 g, 3.34 mmol) ile trietilamin bazının (0.33 g, 4.64 mmol) varlığındaki reaksiyonu sonucu bileşik **3a** turuncu-sarı renkte bir katı olarak elde edilmiştir.



Şekil 3.10. **3a** Schiff bazının sentez reaksiyonu

*Metil 2-((5-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)-4-(metiltiyo)bütanoat (**3b**)*

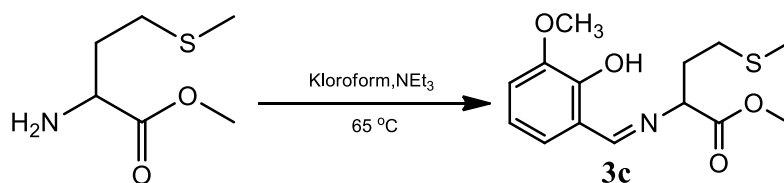
Bileşik **1a** için belirtilen sentez yöntemi esas alınarak, metiyonin metil ester hidroklorürün (1.0 g, 5.01 mmol), 5-bromo-2- hidroksibenzaldehyt (0.67 g, 3.34 mmol) ile trietilamin bazının (0.34 g, 3.34 mmol) varlığındaki reaksiyonu sonucu bileşik **3b** koyu sarı renkte viskoz bir madde olarak elde edilmiştir.



Şekil 3.11. **3b** Schiff bazının sentez reaksiyonu

*Metil 2-((2-hidroksi-3-metoksibenziliden)amino)-4-(metiltiyo)bütanoat (**3c**)*

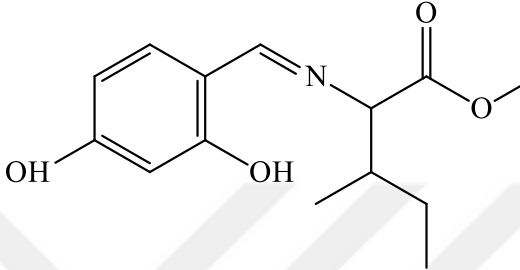
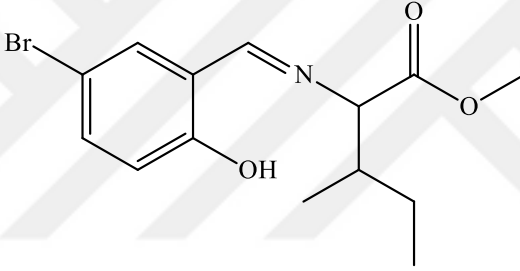
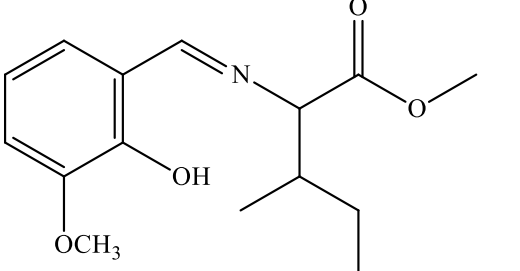
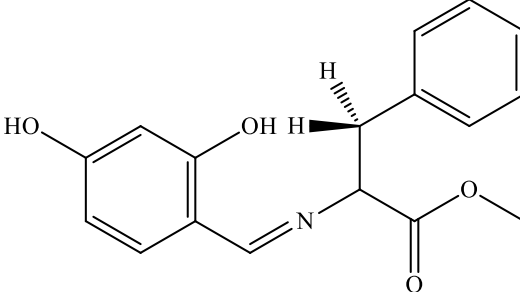
Bileşik **1a** için belirtilen sentez yöntemi esas alınarak, metiyonin metil ester hidroklorürün (1.0 g, 5.01 mmol), o-vanilin (0.51 g, 3.34 mmol) ile trietilamin bazının (0.34 g, 3.34 mmol) varlığındaki reaksiyonu sonucu bileşik **3c** sarı renkte viskoz bir madde olarak elde edilmiştir.



Şekil 3.12. **3c** Schiff bazının sentez reaksiyonu

Sentezlenen tüm bileşikler IUPAC sistemine göre adlandırılmıştır (Çizelge 3.1).

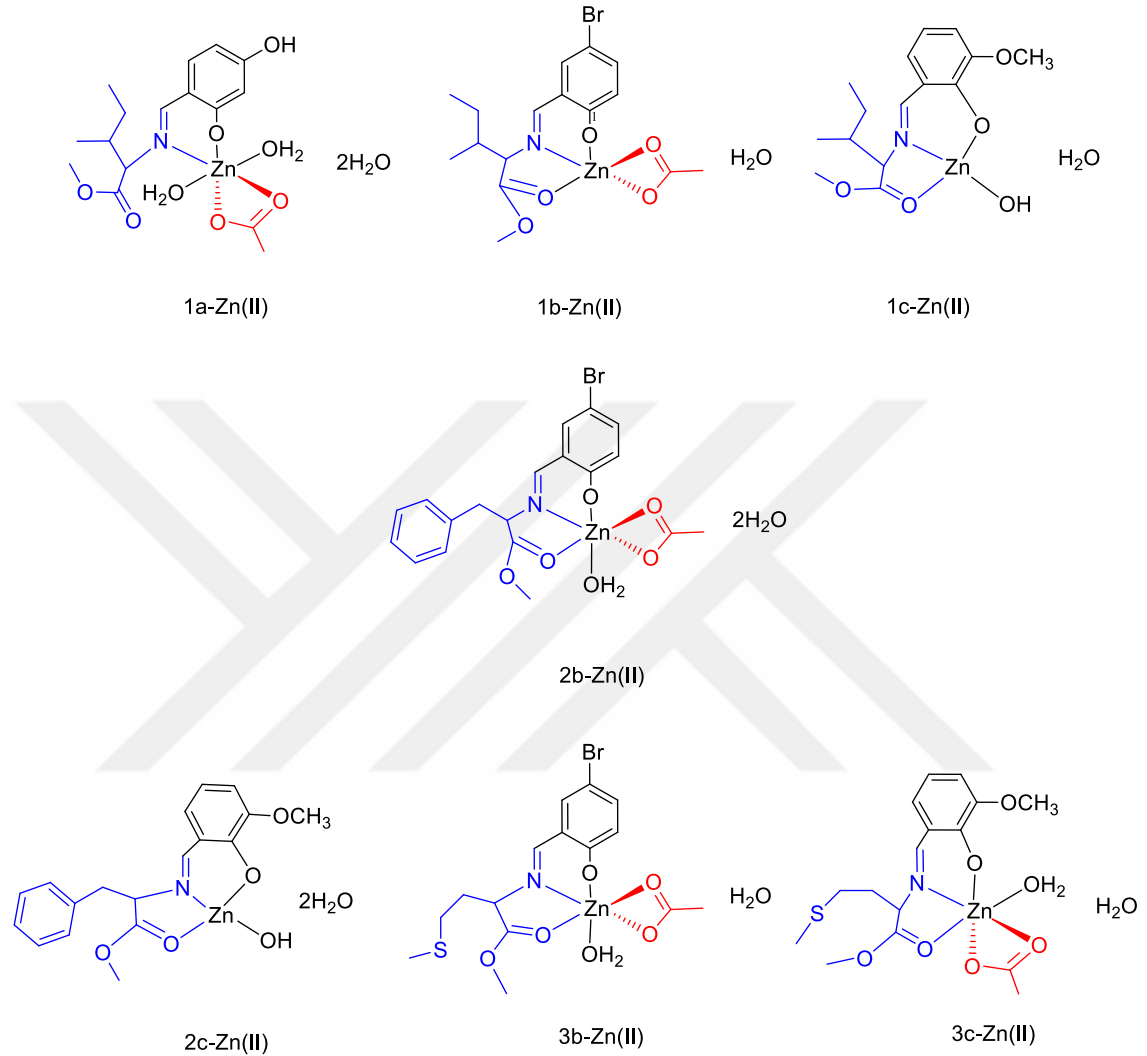
Çizelge 3.1. Sentezlenen Schiff bazlarının kapalı formülleri, açık yapıları ve adları

Kapalı Formül (Bileşik No)	Açık yapısı	Adı
C₁₄H₁₉NO₄ (1a)		Metil 2-((2,4-dihidroksibenziliden)amino)-3-metilpentanoat
C₁₄H₁₈BrNO₃ (1b)		Metil 2-((5-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)-3-metilpentanoat
C₁₅H₂₁NO₄ (1c)		Metil 2-((2-hidroksi-3-metoksibenziliden)amino)-3-metilpentanoat
C₁₇H₁₇NO₄ (2a)		Metil 2-((2,4-dihidroksibenziliden)amino)-3-fenilpropanoat

Çizelge 3.1. (devamı) Sentezlenen Schiff bazlarının kapalı formülleri, açık yapıları ve adları

Kapalı Formül (Bileşik No)	Açık yapısı	Adı
C₁₇H₁₆BrNO₃ (2b)		Metil 2-((5-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)-3-fenilpropanoat
C₁₈H₁₉NO₄ (2c)		Metil 2-((2-hidroksi-3-metoksibenziliden)amino)-3-fenilpropanoat
C₁₃H₁₇NO₄S (3a)		Metil 2-((2,4-dihidroksibenziliden)amino)-4-(metiltiyo)bütanoat
C₁₃H₁₆BrNO₃S (3b)		Metil 2-((5-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)-4-(metiltiyo)bütanoat
C₁₄H₁₉NO₄S (3c)		Metil 2-((2-hidroksi-3-metoksibenziliden)amino)-4-(metiltiyo)bütanoat

3.3.3 Amino asit Schiff baz metal komplekslerinin sentezi



Şekil 3.13. Sentezlenen amino asit Schiff baz Zn(II) komplekslerinin muhtemel yapıları

İzolösün Schiff Baz Zn(II) Komplekslerinin Sentezi

(Metil 2-((2,4-dihidroksibenziliden)amino)-3-metilpentanoat) κ^2 N,O-asetato κ^2 O,O'-çinko(II) 6-su (**1a-Zn(II)**)

Metanolde çözülen **1a** (0.23 g, 0.76 mmol) Schiff bazına NaOH (0.03 g, 0.75 mmol) eklenerek 10 dakika boyunca karıştırıldı. Elde edilen berrak çözelti, Zn(OAc)₂.2H₂O (0.08 g, 0.36 mmol) ilavesinden sonra geri soğutucu altında kaynama sıcaklığında 48

saat boyunca karıştırıldı. TLC kontrolü yapılarak Schiff bazının bittiği gözlemlendiğinde reaksiyon sonlandırılarak çözücü çektilirdi. Elde edilen katı eter ve asetonitrille yıkandı ve turuncu renkte katı elde edildi.

(Metil 2-((5-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)-3-metilpentanoat) κ^2N,O -asetato κ^2O,O' -çinko(II) 2-su (**1b-Zn(II)**)

Bileşik **1a-Zn(II)** için belirtilen sentez yöntemi esas alınarak, **1b** Schiff bazı (0.33 g, 0.90 mmol), NaOH (0.03 g, 0.75 mmol) ve Zn(OAc)₂.2H₂O (0.1 g, 0.46 mmol)'ın reaksiyonundan bileşik **1b-Zn(II)** sarı renkte katı olarak elde edildi.

(Metil 2-((2-hidroksi-3-metoksibenziliden)amino)-3-metilpentanoat) κ^2N,O -hidrokso κ^1O -çinko(II)-su (**1c-Zn(II)**)

Bileşik **1a-Zn(II)** için belirtilen sentez yöntemi esas alınarak **1c** Schiff bazı (0.13 g, 0.41 mmol), NaOH (0.02 g, 0.50 mmol) ve Zn(OAc)₂.2H₂O (0.05 g, 0.23 mmol)'ın reaksiyonundan bileşik **1c-Zn(II)** sarı renkte katı olarak elde edildi.

Fenilalanin Schiff Baz Zn(II) Komplekslerinin Sentezi

(Metil 2-((5-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)-3-fenipropanoat) κ^2N,O -asetato κ^2O,O' -çinko(II) 2-su (**2b-Zn(II)**)

Bileşik **1a-Zn(II)** için belirtilen sentez yöntemi esas alınarak, **2b** Schiff bazı (0.35 g, 0.88 mmol), NaOH (0.03 g, 0.75 mmol) ve Zn(OAc)₂.2H₂O (0.1 g, 0.46 mmol)'ın reaksiyonundan bileşik **2b-Zn(II)** sarı renkte katı olarak elde edildi.

(Metil 2-((2-hidroksi-3-metoksibenziliden)amino)-3-fenilpropanoat) κ^2N,O -hidrokso κ^1 O-çinko(II)-su (**2c-Zn(II)**)

Bileşik **1a-Zn(II)** için belirtilen sentez yöntemi esas alınarak, **2c** Schiff bazı (0.35g, 1.0 mmol), NaOH (0.02 g, 0.50 mmol) ve Zn(OAc)₂.2H₂O (0.11 g, 0.50 mmol)'ın reaksiyonundan bileşik **2c-Zn(II)** açık kahverengi renkte katı olarak elde edildi.

Metiyonin Schiff Baz Zn(II) Komplekslerinin Sentezi

(Metil 2-((5-bromo-2-hidroksibenziliden)amino)-4-(methylthio)bütanoat) κ^2N,O -asetato κ^2O,O' - çinko(II) 2-su (**3b-Zn(II)**)

Bileşik **1a-Zn(II)** için belirtilen sentez yöntemi esas alınarak, **3b** Schiff bazı (0.4 g, 0.83 mmol), NaOH (0.03 g, 0.83 mmol) ve Zn(OAc)₂.2H₂O (0.09 g, 0.41 mmol)'ın reaksiyonundan bileşik **3b-Zn(II)** sarı renkte katı olarak elde edildi.

(Metil 2-((2-hidroksi-3-metoksibenziliden)amino)-4-(methylthio)bütanoat) κ^2N,O -asetato κ^2O,O' - çinko(II) 2-su (**3c-Zn(II)**)

Bileşik **1a-Zn(II)** için belirtilen sentez yöntemi esas alınarak, **3c** Schiff bazı (0.3 g, 0.90 mmol), NaOH (0.07 g, 0.90 mmol) ve Zn(OAc)₂.2H₂O (0.1 g, 0.45 mmol)'ın reaksiyonundan bileşik **3c-Zn(II)** sarı renkte katı olarak elde edildi.

3.4 Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.4.1 MTT hücre proliferasyon deneyi

HT29 (İnsan kolorektal adenokarsinomu, ATCC® HTB-38™), HeLa (İnsan serviks adenokarsinomu, ATCC® CCL-2™) ve C6 (Sıçan beyin glioması, ATCC® CCL-107™) kanser hücreleri ve Vero (Afrika yeşil maymun böbreği) normal epitelyal, ATCC® CCL-81™) normal hücreleri, fetal sıgır serumu ve antibiyotik çözeltisi içeren uygun bir ortamda muhafaza edildi. Bir hücre süspansiyonu, 10 mL' de 1×10^6 hücre olarak

ayarlandı ve kültür plakalarının her oyuğuna 100 µL aktarıldı. Bileşikler, 10-200 µg / mL nihai konsantrasyonlarda steril DMSO içerisinde çözündürüldü ve hücreleri gece boyunca % 5 CO₂ ile 37 °C' de transfer edildi. Bileşiklerin potansiyel antitümör aktivitesi, MTT hücre proliferasyon deneyi kullanılarak belirlendi. MTT analizlerinde sonuçlar, test ve kontrol moleküllerinin yüzde inhibisyonu olarak kaydedildi. İnhibisyon yüzdesi % inhibition $[1 - (\text{muamele edilen absorbans} / \text{DMSO absorbansı}) \times 100]$ 'e eşittir. Bileşiklerin yarı maksimum önleyici konsantrasyonu (IC₅₀), Excel yazılımı kullanılarak elde edildi ve % 95 güven aralıklarında µg / mL cinsinden not edildi. TGI tepki parametresi, bir Excel yazılımı kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı. Toplam büyüme inhibisyonu (TGI) ile sonuçlanan ilaç konsantrasyonu $T_i = T_z$ den hesaplandı.

3.4.2 Hücre görüntüleme

HeLa ve C6 hücreleri, kuyucuk başına 5.000 hücre yoğunluğunda 96 kuyucuklu plakalara yerleştirildi ve 24 saat inkübasyona bırakıldı. Konsantrasyona bağlı bir şekilde bileşikler ilave edildi ve hücrelerin morfolojisi her 6 saatte bir 24 saat boyunca faz kontrast mikroskopisi ile tarandı. Kontrol görüntüleri ve muamele edilen bileşikler, işlemin sonunda, ters bir mikroskoba bağlı bir dijital kamera kullanılarak fotoğraflandı.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

Bu çalışmada, çıkış maddesi amino asitler (L-izolösin, L-fenilalanin ve L-metiyonin) SOCl_2 kullanılarak amino asit metil esterlerine (izolösin metil ester, fenilalanin metil ester, metiyonin metil ester) dönüştürüldü. Elde edilen esterler ile bazı aromatik aldehytlerin (2,4-dihidroksibenzaldehyt, 5-bromo-2- hidroksibenzaldehyt ve o-vanilin) reaksiyonundan yeni Schiff bazı ligandları literatürde verilen yöntemler kullanılarak sentezlendi. Sentezlenen ligandlardan yola çıkarak bu ligandların Zn(II) kompleksleri hazırlandı. Sentez aşaması tamamlandıktan sonra tüm ürünlerin yapıları, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR, LC/LC-MC, UV-Görünür, elementel analiz ve termik analiz spektroskopik yöntemleriyle aydınlatıldı. Bunun yanı sıra elde edilen Schiff bazları ve komplekslerin anti kanser aktiviteleri araştırılmış olup sonuçlar oldukça önemli bulgular içermektedir.

4.1 Spektral Analiz Yorumları

4.1.1 Amino asit Schiff bazılarının elementel analiz sonuçları

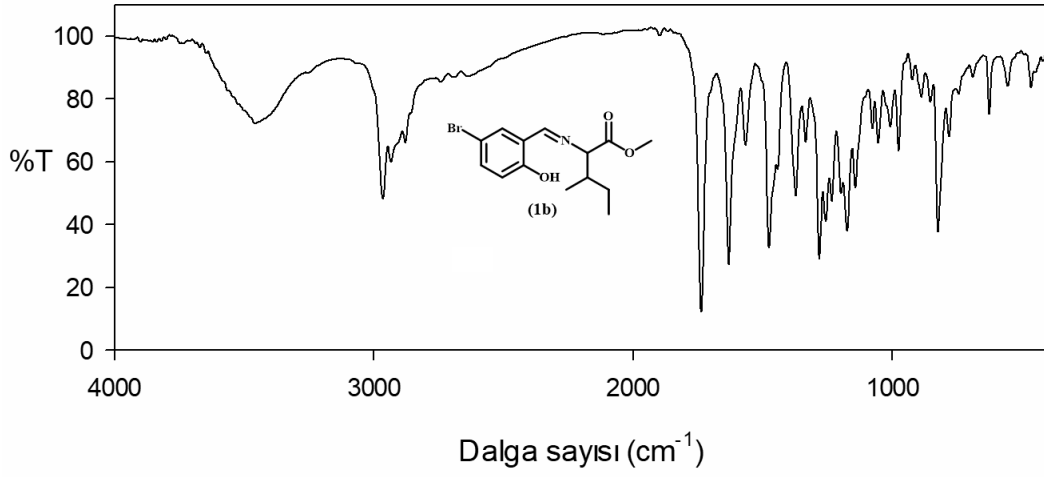
Amino asit Schiff bazılarının (**1a-3c**) elementel analiz sonuçları Çizelge 4.1’de verilmiştir. Elementel analiz ile amino asit Schiff bazılarındaki C, H ve N içeriği belirlenmiştir. FT-IR ve NMR verileri ile literatür bilgisi de göz önünde bulundurulduğunda teorik ve deneysel element analiz değerlerinin beklendiği gibi uyumlu olduğu ortaya çıkmıştır.

Çizelge 4.1. Amino asit Schiff bazlarının elementel analiz sonuçları

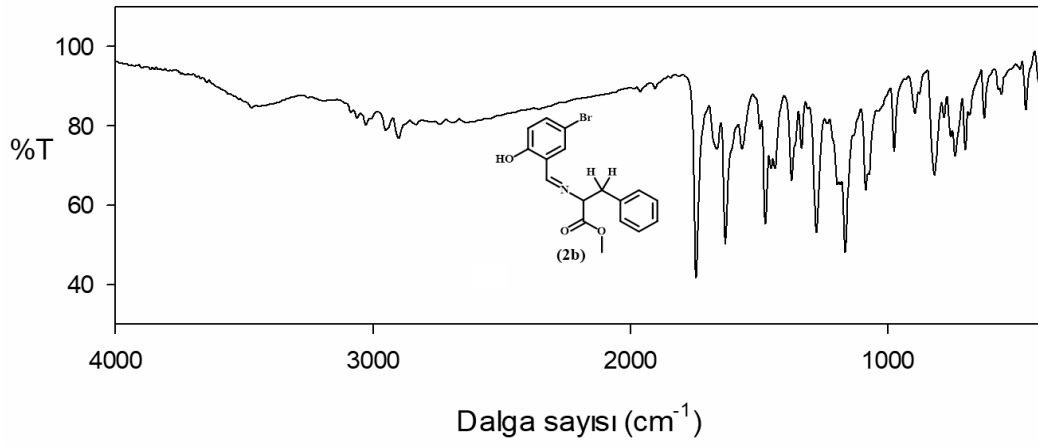
Bileşik	Kapalı Formül (Mol kütlesi)	% Bulunan/(Hesaplanan)		
		C	H	N
1a	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ (265.30)	63.51/(63.38)	7.26/(7.22)	4.87/(5.28)
1b	C ₁₄ H ₁₈ BrNO ₃ (328.20)	51.68/(51.23)	6.27/(5.53)	4.96/(4.27)
1c	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄ (279.33)	64.86/(64.50)	8.01/(7.58)	5.52/(5.01)
2a	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄ (299.32)	(68.16)/(68.21)	(5.91)/(5.72)	(4.44)/(4.68)
2b	C ₁₇ H ₁₆ BrNO ₃ (362.22)	56.97/(56.37)	4.63/(4.45)	3.51/(3.87)
2c	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄ (313.35)	69.71/(68.99)	6.82/(6.11)	4.64/(4.47)
3a	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ S (283.34)	55.80/(55.11)	6.63/(6.05)	5.71/(4.94)
3b	C ₁₃ H ₁₆ BrNO ₃ S (346.24)	45.38/(45.10)	5.54/(4.66)	4.73/(4.05)
3c	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ S (297.37)	57.28/(56.55)	6.89/(6.44)	5.00/(4.71)

4.1.2 Amino asit Schiff bazlarının FT-IR spektrumları

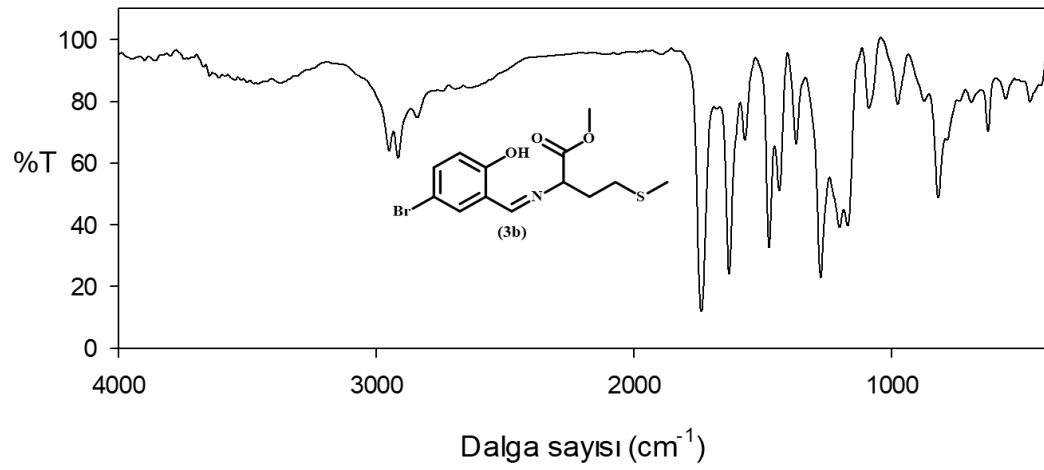
Schiff bazlarına ait FT-IR spektrumları, KBr pelletleri hazırlanarak 4000-400 cm⁻¹ aralığında ölçülmüştür. Spektrumlarda, bileşiklerdeki belirleyici gruplara ait pikler tespit edilerek bu piklerin konumlarındaki kaymaların yardımıyla beklenen yapılar doğrulanmaya çalışılmıştır. Tüm Schiff bazlarının FT-IR spektrumlarında karakteristik piklerin gerilme titreşimlerinde kaymalar olduğu gözlemlenmiştir. Bileşik **1b**, **2b** ve **3b**'nin FT-IR spektrumları Şekil 4.1-4.3'de verilmiş; diğer bileşiklere ait spektrumlar ise Ek 7.1'de bulunmaktadır.



Şekil 4.1. Bileşik **1b**'nin FT-IR spektrumu



Şekil 4.2. Bileşik **2b**'nin FT-IR spektrumu



Şekil 4.3. Bileşik **3b**'nin FT-IR spektrumu

Sentezlenen Schiff bazlarının FT-IR analizleri incelendiğinde gözlenen karakteristik FT-IR titreşim bandları toplu halde Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. Schiff bazlarının karakteristik FT-IR bandları (cm⁻¹)

Bileşikler	(O-H)	(C-H _{alif})	(C=O)	(C=N)	(C=C _{arom})
1a	3444	2965 2935 2878	1740	1629	1539
1b	3458	2965 2934 2878	1736	1630	1565
1c	3458	2962 2877 2838	1740	1630	1513
2a	3428	2952 2920 2851	1743	1631	1543
2b	3472	2951 2900 2832	1744	1630	1566
2c	3383	2951 2898 2837	1738	1629	1584
3a	3407	2954 2917 2845	1743	1633	1545
3b	3459	2951 2915 2842	1739	1631	1570
3c	3461	2951 2916 2837	1740	1628	1586

Elde edilen Schiff bazlarının (**1a-3c**) FT-IR titreşim bandları incelendiğinde, 2832-2965 cm⁻¹ aralığında gözlenen pikler alifatik C-H titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 3000 cm⁻¹’in üzerinde gözlemlenmesi gereken aromatik C-H gerilmeleri ise sadece iki fenil halkası içeren fenilalanin Schiff bazlarında gözlemlenebilecek şiddete ulaşarak 3029-3066 aralığında ortaya çıkmıştır. Normalde Schiff bazı oluşumuyla kaybolması gereken

C=O gerilme titreşimleri de amino asit yapısında da bulunmasından dolayı varlığını sürdürerek C=N gerilme titreşimine ($1628-1633\text{ cm}^{-1}$) komşu pozisyonda $1738-1744\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenmiştir. Ayrıca Schiff bazlarının yapılarında bulunan diğer gruplarda beklenen dalga sayılarında gerilme titreşimleri sergilemişlerdir.

4.1.3 Amino asit Schiff bazlarının ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları

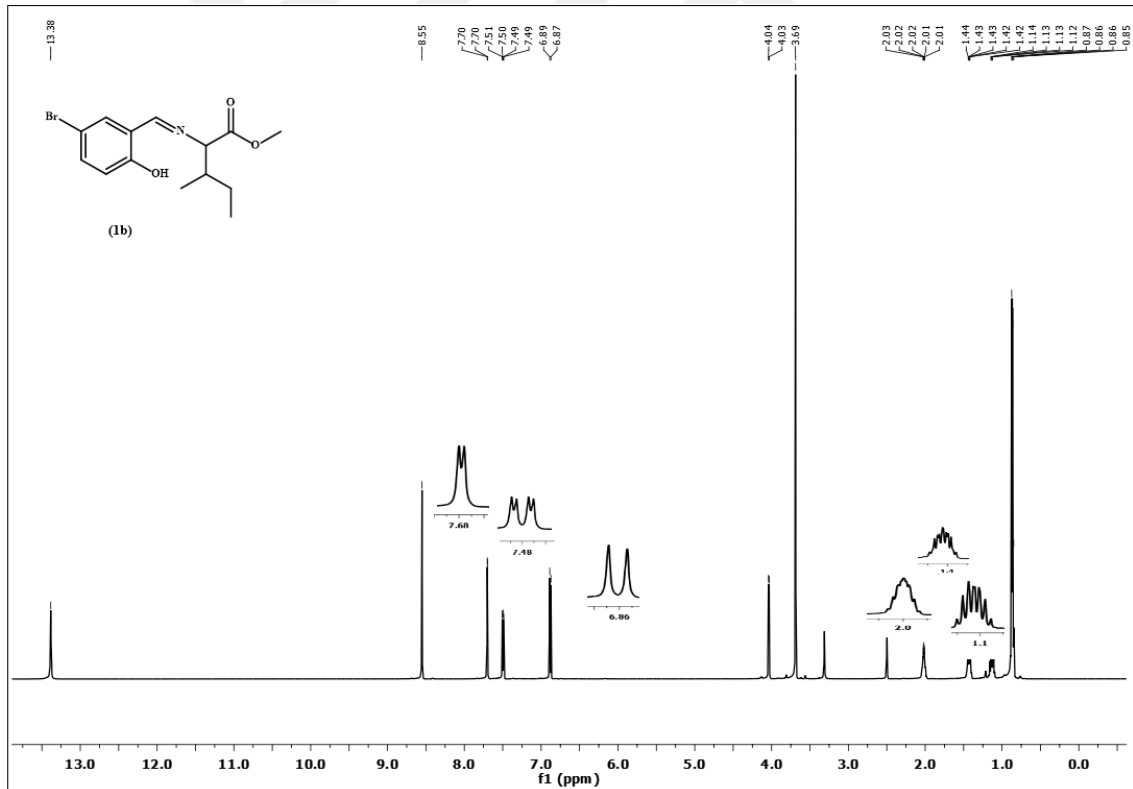
Bileşik **1b**, **2b** ve **3b**'nin DMSO- d_6 içerisinde ölçülen ^1H -NMR spektrumları Şekil 4.4-4.6'da, diğer bileşiklerin spektrumları ise Ek 7.2'de gösterilmiştir. Bileşiklerin kimyasal kayma değerlerinin bir kısmı Çizelge 4.3'de, tamamı bölüm sonunda verilmiştir.

Çizelge 4.3. Schiff bazların ^1H -NMR spektrumu kimyasal kayma değerleri (δ :ppm)

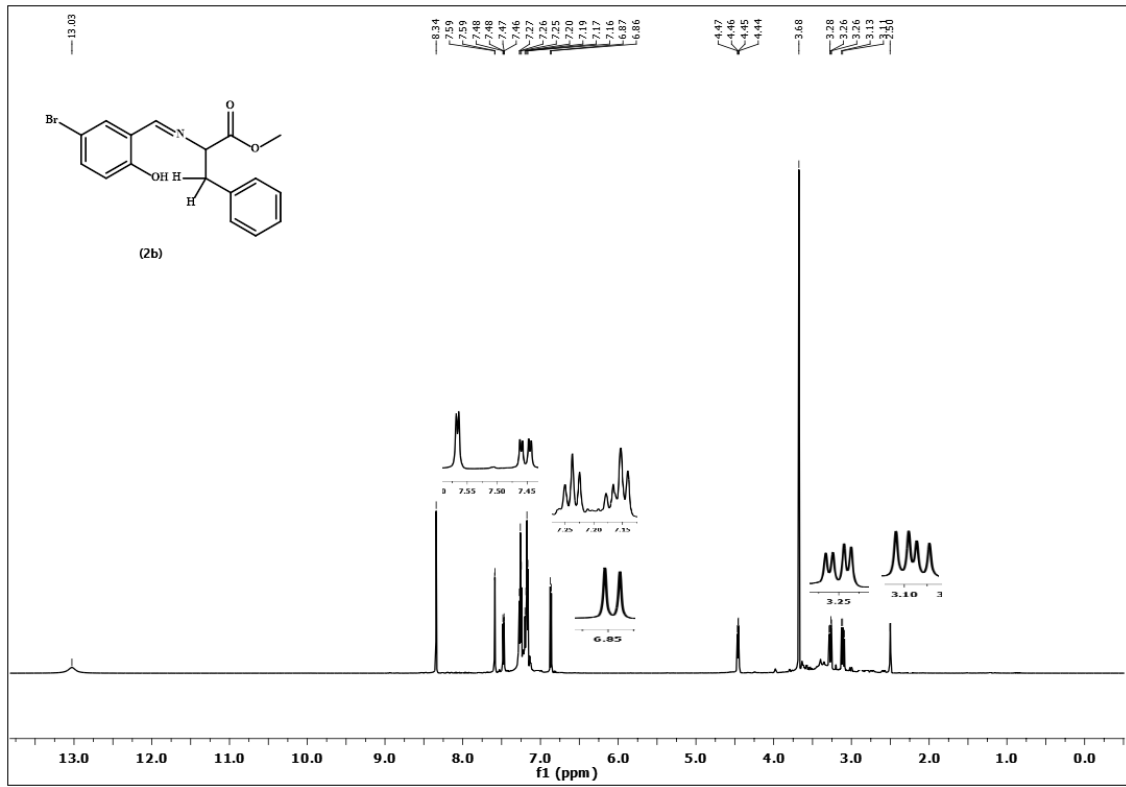
Bileşik	O-H	CH=N	O-CH ₃
1a	13.64 (s, 2H)	8.37 (s, 1H)	3.65 (s, 3H)
1b	13.39 (s, 2H)	8.53 (s, 1H)	3.67 (s, 3H)
1c	13.51 (s, 1H)	8.53 (s, 1H),	3.67 (s, 3H)
2a	13.29 (s, 2H)	8.15 (s, 1H)	3.64 (s, 3H)
2b	13.01 (s, 1H)	8.32 (s, 4H)	3.65 (s, 3H)
2c	13.40 (s, 1H)	8.32 (s, 1H)	3.66 (s, 3H)
3a	13.20 (s, 2H)	8.40 (s, 1H)	3.66 (s, 3H)
3b	12.9 (s, 1H)	8.57 (s, 1H)	3.68 (s, 3H)
3c	13.12 (s, 1H)	8.58 (s, 1H)	3.67 (s, 3H)

Amino asit Schiff bazlarına (**1a-3c**) ait ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde, aromatik halkaya bağlı olan -OH protonuna ait tekli pik $\delta=13.01-13.64\text{ ppm}$ aralığında

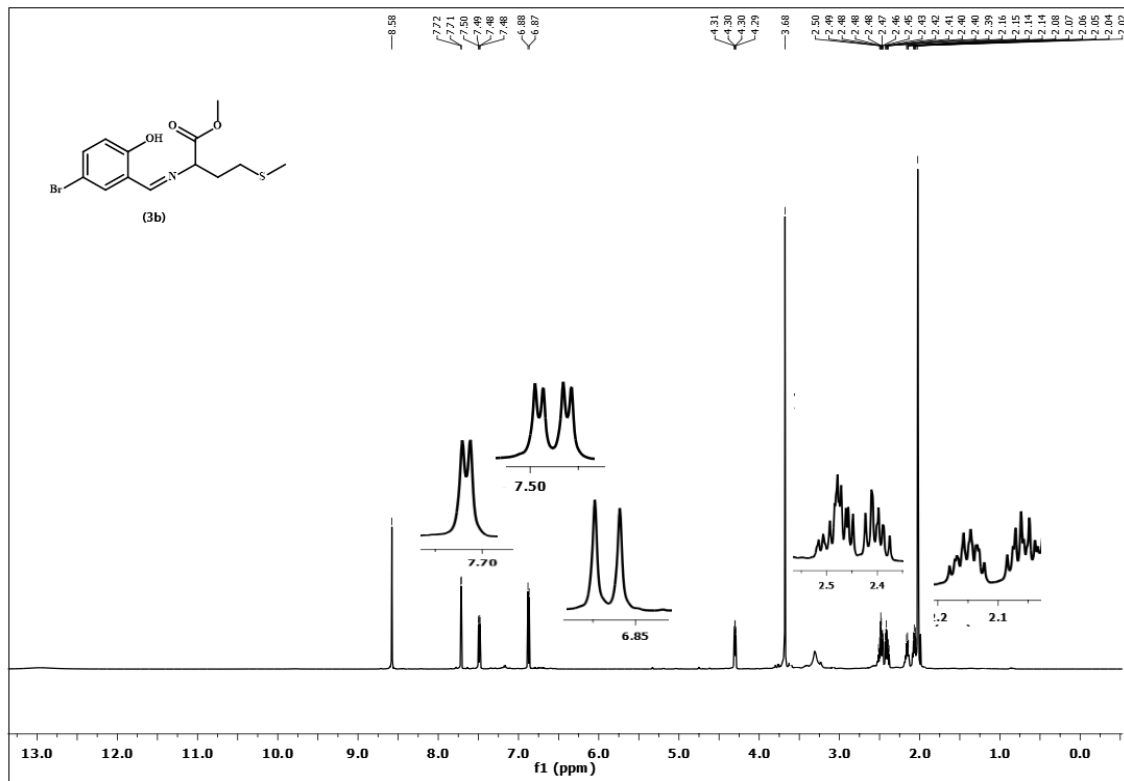
gözlenmektedir. İmin protonuna (-CH=N) ait tekli pik ise $\delta=8.15-8.58$ ppm'de bir protona karşılık olarak rezonans olmuştur. Aromatik halkada bulunan protonlar $\delta=7.70-6.21$ ppm aralığında ikili ve çoklu pikler olarak ortaya çıkmaktadır. Schiff bazı bileşiklerinde imin grubuna komşu alifatik -CH protonun $\delta=3.91-4.46$ ppm'de rezonansa geldiği gözlenmektedir (Şekil 4.4-4.6). **1c-3c** Schiff bazlarına ait aromatik halkada bulunan O-CH₃ protonları $\delta=3.77-3.78$ ppm, **1a-3c**'ye ait alifatik O-CH₃ grubuna ait 3 adet proton $\delta=3.64-3.68$ ppm aralığında tekli pik vermektedir (Şekil 4.4-4.6). **1a-1c** Schiff bazlarına ait alifatik -CH protonu $\delta=1.98-2.03$ ve -CH₂ protonları $\delta=1.04-1.39$ ppm, **2a-2c** bileşiklerine ait alifatik -CH₂ protonları $\delta=3.04-3.27$ ppm ve **3a-3c**'ye ait ikişer -CH₂ protonları ise sırasıyla $\delta=2.02-2.18$ ve $\delta=2.38-2.50$ ppm aralığında gözlenmiştir. **1a-1c** bileşiklerine ait -CH₃ protonları $\delta=0.83-0.87$ ppm'de rezonansa uğramaktadır.



Şekil 4.4. Bileşik **1b**'nin ¹H-NMR spektrumu



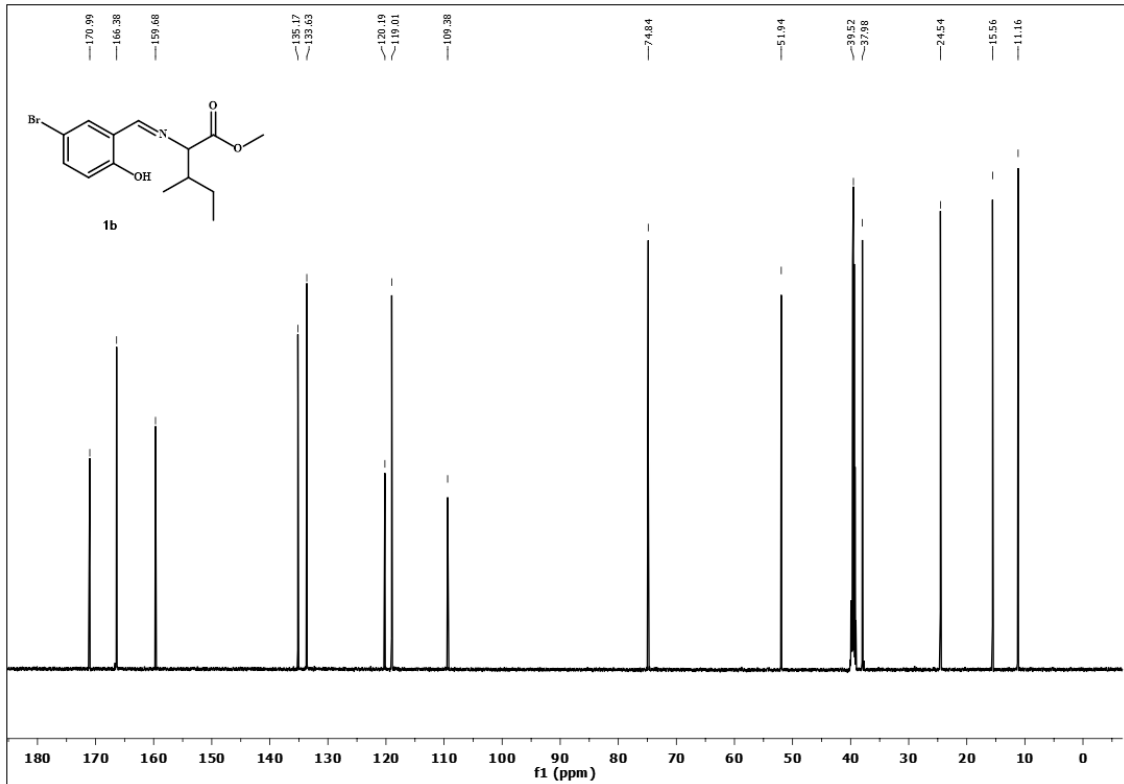
Şekil 4.5. Bileşik **2b**'nin ^1H -NMR spektrumu



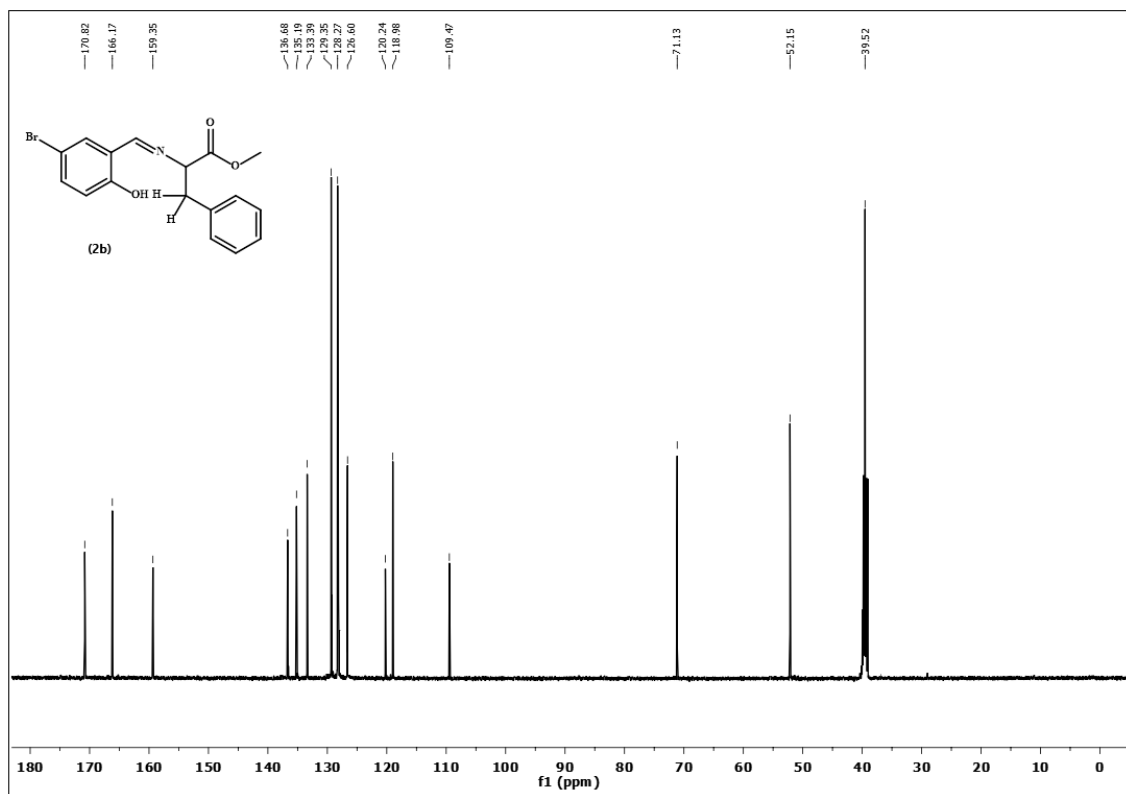
Şekil 4.6. Bileşik **3b**'nin ^1H -NMR spektrumu

Bileşik **1b**, **2b** ve **3b**'ye ait DMSO- d_6 içinde alınan ^{13}C -NMR spektrumları Şekil 4.7-4.9'da, diğer bileşiklerin spektrumları ise Ek 7.3'de gösterilmiştir. Kimyasal kayma değerleri bölüm sonunda verilmiştir.

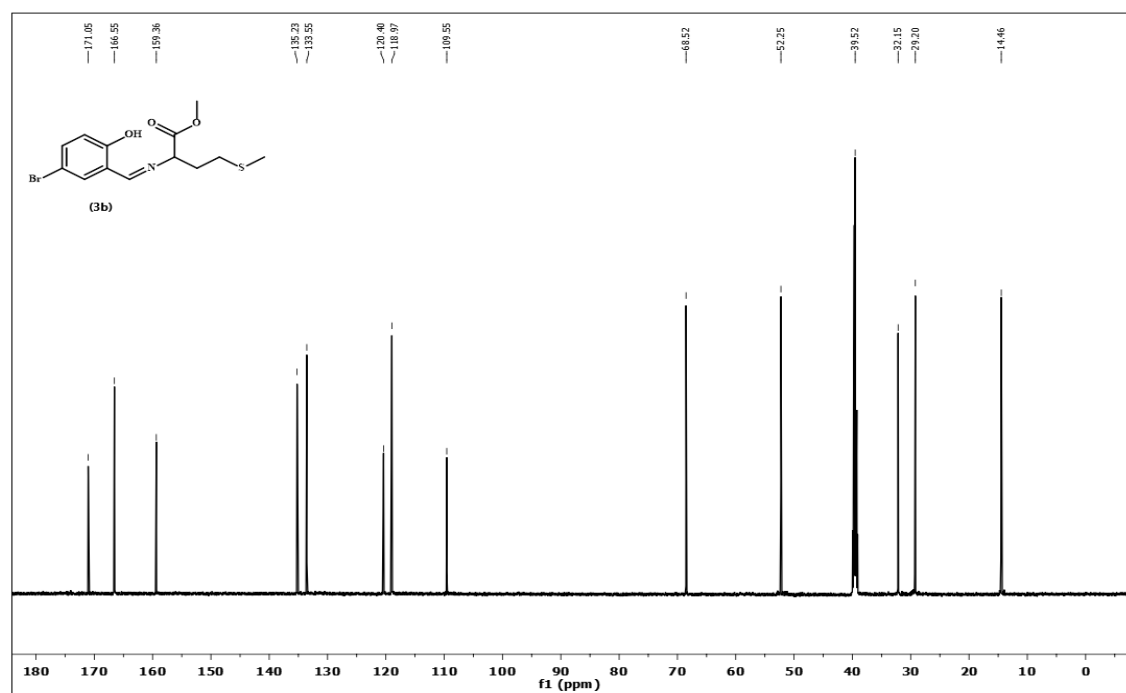
Schiff bazlarına (**1a-3c**) ait ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde karbonil grubuna ait karbon $\delta=170.82-171.49$ ppm'de pik vermektedir. Ayrıca imin bağına ait karbon atomunun $\delta=166.17-168.34$ ppm aralığında rezonans olduğu gözlenmiştir. $\delta=51.83-70.74$ ppm'de ki pik $-\text{OCH}_3$ 'e ait karbonu temsil etmektedir (Şekil 4.7-4.9). **1a-1c** Schiff bazlarında bulunan iki tane $-\text{CH}_3$ grubuna ait karbonlar sırasıyla $\delta=15.56-15.63$ ve $\delta=11.16-11.20$ ppm'de gözlenmektedir. $\delta=14.48-14.50$ ppm aralığında gözlemlenen pikler ise **3a-3c** bileşiklerine ait $-\text{SCH}_3$ karbonuna ait piktir. ^{13}C spektrumunda gözlemlenen bütün pikler ^1H -NMR'ına dayalı olarak belirlenen yapıyı desteklemektedir.



Şekil 4.7. Bileşik **1b**'nin ^{13}C -NMR spektrumu

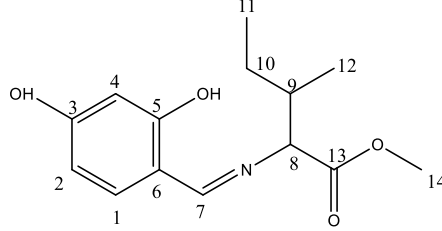


Şekil 4.8. Bileşik **2b**'nin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.9. Bileşik **3b**'nin ^{13}C -NMR spektrumu

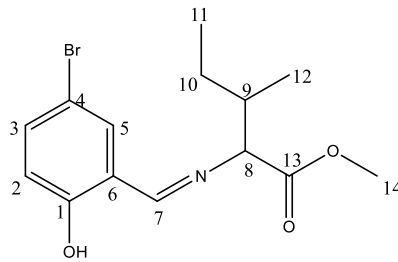
Aşağıda tüm amino asit Schiff bazlarının ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumlarına ait kimyasal kayma değerleri toplu olarak verilmiştir:



Şekil 4.10. **1a** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 1a: δ_{H} (600 MHz, DMSO, ppm): 13.43 (s, Ar-OH), 8.37 (s, 1H, **H**₇), 7.21 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, **H**₁), 6.33 (dd, 1H, $J=8.5-2.5$ Hz, **H**₂), 6.22 (d, 1H, $J=2.2$ Hz, **H**₄), 3.91 (d, 1H, $J=5.6$ Hz, **H**₈), 3.67 (s, 3H, **H**₁₄), 1.98 (m, 1H, **H**₉), 1.39-1.10 (m, 2H, **H**₁₀), 0.86 (t, 3H, $J=7.7$ Hz, **H**₁₁), 0.83 (d, 3H, $J=6.7$ Hz, **H**₁₂)

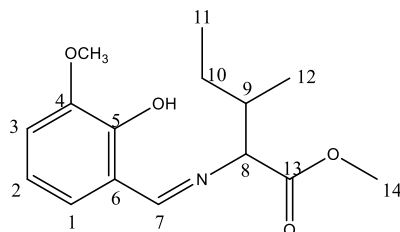
δ_{C} (150 MHz, DMSO, ppm): 171.48 (C13), 166.77 (C7), 163.44 (C5), 161.97 (C3), 133.57 (C1), 111.19 (C6), 107.22 (C2), 102.40 (C4), 74.43 (C8), 51.83 (C14), 37.91 (C9), 24.54 (C10), 15.63 (C12), 11.16 (C11).



Şekil 4.11. **1b** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 1b: δ_{H} (600 MHz, DMSO, ppm): 13.38 (s, Ar-OH), 8.55 (s, 1H, **H**₇), 7.70 (d, 1H, $J=2.47$ Hz, **H**₅), 7.48 (dd, 1H, $J=8.8-2.5$ Hz, **H**₃), 6.88 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, **H**₂), 4.04 (d, 1H, $J=5.47$ Hz, **H**₈), 3.69 (s, 3H, **H**₁₄), 2.02 (m, 1H, **H**₉), 1.40-1.04 (m, 2H, **H**₁₀), 0.86 (t, 3H, $J=7.3$ Hz, **H**₁₁), 0.84 (d, 3H, $J=1.5$ Hz, **H**₁₂)

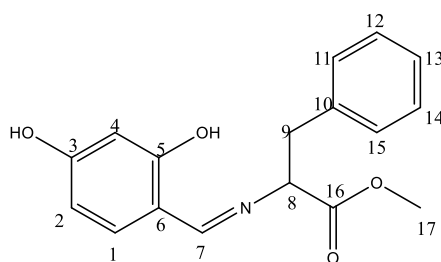
δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 170.99 (C13), 166.38 (C7), 159.68 (C1), 135.17 (C3), 133.63 (C5), 120.19 (C6), 119.01 (C2), 109.38 (C4), 74.84 (C8), 51.94 (C14), 37.98 (C9), 24.54 (C10), 15.56 (C12), 11.16 (C11).



Şekil 4.12. **1c** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 1c: δ_H (600 MHz, DMSO, ppm): 13.53 (s, 1H, Ar-OH), 8.56 (s, 1H, **H**₇), 7.06 (d, 1H, $J=7.9$ Hz, **H**₁), 7.03 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, **H**₃), 6.82 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, **H**₂), 4.05 (d, 1H, $J=5.4$ Hz, **H**₈), 3.77 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.67 (s, 3H, **H**₁₄), 2.03 (m, 1H, **H**₉), 1.41-1.12 (m, 2H, **H**₁₀), 0.87 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, **H**₁₁), 0.84 (d, 3H, $J = 7.7$ Hz, **H**₁₂).

δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 171.19 (C13), 167.93 (C7), 151.04 (C5), 147.95 (C4), 123.34 (C1), 118.28 (C6), 118.11 (C2), 115.25 (C3), 74.55 (C8), 55.81 (Ar-OCH₃), 51.91 (C14), 37.94 (C9), 24.56 (C10), 15.62 (C12), 11.20 (C11).

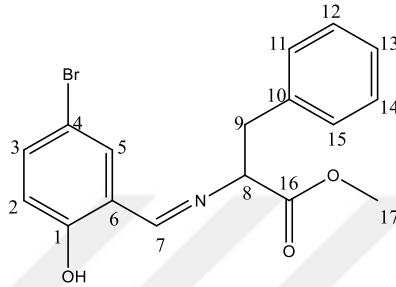


Şekil 4.13. **2a** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 2a: δ_H (600 MHz, DMSO, ppm): 13.29 (s, Ar-OH), 10.09 (s, Ar-OH), 8.18 (s, 1H, **H**₇), 7.27-7.24 (m, 3H, **H**₁, **H**₁₂ ve **H**₁₄), 7.20-7.17 (m, 2H, **H**₁₁, **H**₁₅), 7.13-7.11 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, **H**₁₃), 6.29 (dd, 1H, $J=8.4-2.2$ Hz, **H**₂), 6.21 (d, 1H, $J=2.2$ Hz, **H**₄), 4.35

(dd, 1H, $J=8.2-5.4$ Hz, H_8), 3.65 (s, 3H, H_{17}), 3.21 (dd, 1H, $J=5.4-13.6$ Hz, H_9), 3.04 (dd, 1H, $J=8.2-13.6$ Hz, H_9).

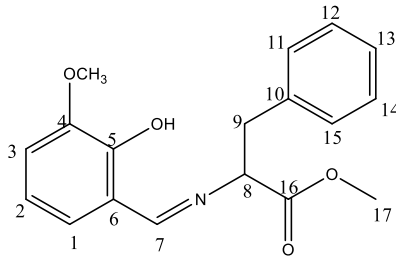
δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 171.27 (C16), 166.88 (C7), 162.96 (C5), 161.90 (C3), 136.97 (C10), 133.53 (C1), 129.35 (C12,14), 128.23 (C11,15), 126.50 (C13), 111.15 (C6), 107.26 (C2), 102.34 (C4), 79.16 (C8), 70.74 (C17), 52.03 (C9).



Şekil 4.14. **2b** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 2b: δ_H (600 MHz, DMSO, ppm): 13.01 (s, Ar-OH), 8.34 (s, 1H, H_7), 7.59 (d, 1H, $J=2.5$ Hz, H_5), 7.48 (dd, 1H, $J=8.8-2.5$ Hz, H_3), 7.27-7.25 (m, 2H, H_{12} ve H_{14}), 7.20-7.15 (m, 3H, H_{11} , H_{15} ve H_{13}), 6.87 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, H_2), 4.45 (dd, 1H, $J=8.2-5.3$ Hz, H_8), 3.68 (s, 3H, H_{17}), 3.25 (dd, 1H, $J=5.3-13.6$ Hz, H_9), 3.09 (dd, 1H, $J=8.2-13.6$ Hz, H_9).

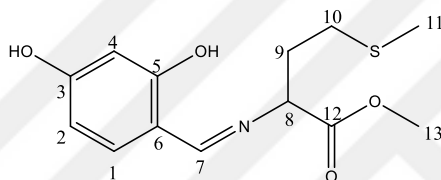
δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 170.82 (C16), 166.17 (C7), 159.35 (C1), 136.68 (C10), 135.19 (C3), 133.39 (C5), 129.35 (C12,14), 128.27 (C11,15), 126.60 (C6), 126.31 (C13), 120.24 (C2), 118.98 (C4), 71.13 (C8), 52.15 (C17), 51.39 (C9).



Şekil 4.15. **2c** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 2c: δ_H (600 MHz, DMSO, ppm): 8.34 (s, 1H, **H**₇), 7.27-7.24 (m, 2H, **H**₁₁ ve **H**₁₅), 7.20-7.17 (m, 3H, **H**₁₂, **H**₁₃ ve **H**₁₄), 7.05 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, **H**₁), 6.93 (d, 1H, $J=7,9$ Hz, **H**₃), 6.80 (t, 1H, $J=7.9$ Hz, **H**₂), 4.46 (dd, 1H, $J=8.3-5.3$ Hz, **H**₈), 3.78 (s, 3H, Ar-O**H**₃), 3.68 (s, 3H, **H**₁₇), 3.27 (dd, 1H, $J=13.5-5.3$ Hz, **H**₉), 3.10 (dd, 1H, $J = 13.5-8.3$ Hz, **H**₉).

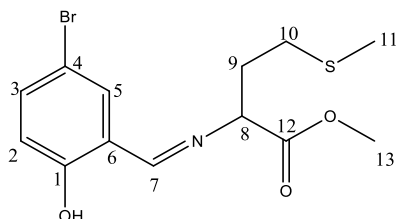
δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 170.99 (C16), 167.94 (C7), 150.58 (C5), 147.83 (C4), 136.78 (C10), 129.37 (C11,15), 129.09 (C12,14), 128.26 (C13), 128.08 (C1), 123.20 (C6), 118.19 (C2), 115.16 (C3), 70.97 (C8), 55.73 (Ar-O**H**₃), 52.11 (C17), 51.29 (C9).



Şekil 4.16. **3a** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 3a: δ_H (600 MHz, DMSO, ppm): 13.3 (s, Ar-O**H**), 8.42 (s, 1H, **H**₇), 7.26 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, **H**₁), 6.32 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, **H**₂), 6.21 (s, 1H, **H**₄), 4.21 (s, 1H, **H**₈), 3.68 (s, 3H, **H**₁₃), 2.50-2.42 (m, 2H, **H**₁₀), 2.13 (m, 2H, **H**₉), 2.04 (s, 3H, **H**₁₁).

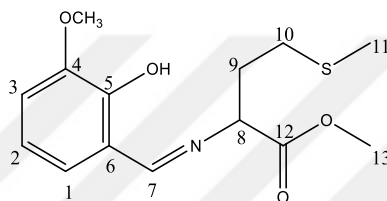
δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 171.49 (C12), 167.28 (C7), 162.96 (C5), 162.04 (C3), 133.66 (C1), 111.20 (C6), 107.37 (C2), 102.35 (C4), 68.08 (C8), 52.14 (C13), 32.33 (C9), 29.30 (C10), 14.50 (C11).



Şekil 4.17. **3b** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 3b: δ_H (600 MHz, DMSO, ppm): 12.9 (s, Ar-OH), 8.58 (s, 1H, **H**₇), 7.71 (d, 1H, J=2.5 Hz, **H**₅), 7.49 (dd, 1H, J=8.8-2.5 Hz, **H**₃), 6.87 (d, 1H, J=8.8 Hz, **H**₂), 4.30 (dd, 1H, J=7.9-5.0 Hz, **H**₈), 3.68 (s, 3H, **H**₁₃), 2.50-2.38 (m, 2H, **H**₁₀), 2.16-2.02 (m, 2H, **H**₉), 2.02 (s, 3H, **H**₁₁).

δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 171.05 (C12), 166.55 (C7), 159.36 (C1), 135.23 (C3), 133.55 (C5), 120.40 (C6), 118.97 (C2), 109.55 (C4), 68.52 (C8), 52.25 (C13), 32.15 (C9), 29.20 (C10), 14.46 (C11).



Şekil 4.18. **3c** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 3c: δ_H (600 MHz, DMSO, ppm): 13.12 (s, Ar-OH), 8.58 (s, 1H, **H**₇), 7.06 (d, 1H, J=7.9 Hz, **H**₁), 7.05 (d, 1H, J=8.0 Hz, **H**₃), 6.83 (t, 1H, J=7.8 Hz, **H**₂), 4.3 (dd, 1H, J=7.9-5.0 Hz, **H**₈), 3.77 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.68 (s, 3H, **H**₁₃), 2.50-2.39 (m, 2H, **H**₁₀), 2.18-2.06 (m, 2H, **H**₉), 2.02 (s, 3H, **H**₁₁).

δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 171.19 (C12), 168.31 (C7), 150.63 (C5), 147.89 (C4), 123.36 (C6), 118.41 (C1), 118.27 (C2), 115.33 (C3), 68.36 (C8), 55.82 (Ar-OCH₃), 52.21 (C13), 32.23 (C9), 29.25 (C10), 14.48 (C11).

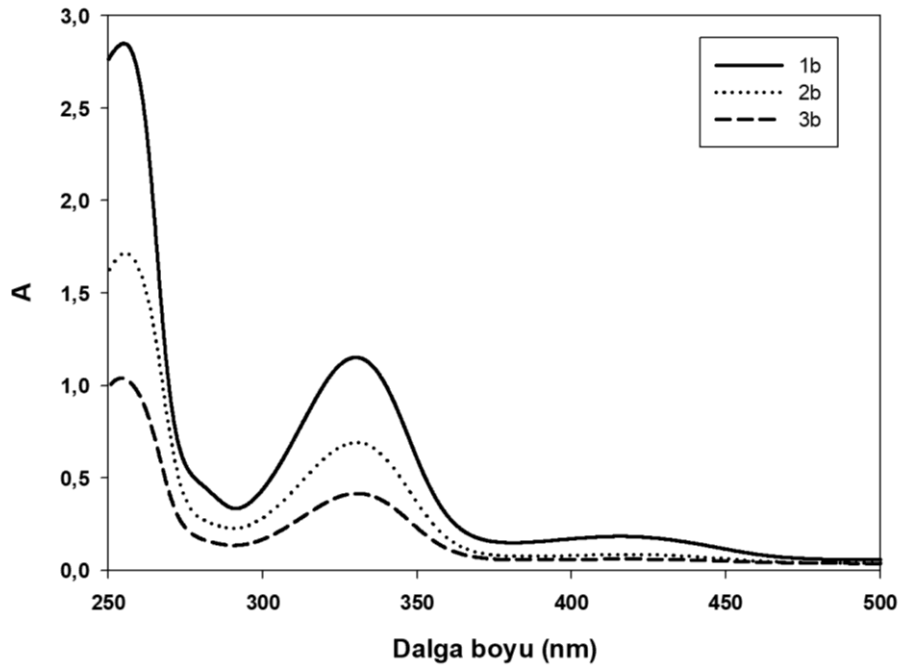
4.1.4 Amino asit Schiff bazlarının UV-Görünür bölge spektrumları

UV-Görünür Bölge Spektroskopisi, UV ışığın (160-780 nm) b ışın yolundan geçerken çözeltinin geçirgenliğinin (T) ve absorpsiyonunun (A) ölçümüne dayanan bir yöntemdir. Bu yöntem, absorpsiyon ile elektronun başka bir enerji seviyesine uyarılması ile moleküle bağlı fonksiyonel grupların belirlenmesi ve bu grupları içeren bileşiklerin nicel tayininde kullanılmaktadır. En sık $n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ (200-700 nm) geçişleri

gözlenir. Bu geçişlerin her ikisinde π^* orbitalleri içerdiğinden doymamış fonksiyonel grup içeren organik bileşiklerde görülmektedir.

UV-görünür bölge çalışmaları tüm Schiff bazları metanol içinde çözülerek 200-800 nm dalga boyu aralığında gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.19'da **1b**, **2b** ve **3b** bileşiklerine ait UV-görünür bölge spektrumları verilmiştir. Diğer bileşiklerin UV-Görünür bölge spektrumları ise Ek 7.4'de gösterilmiştir. UV-Görünür spektrumlarından elde edilen ve tüm bileşikler için üç bant olarak gözlemlenen spektral veriler ise Çizelge 4.4'de listelenmiştir

Schiff bazlarının tamamında 300 nm'nin altında gözlemlenen bant aromatik halkalardan kaynaklanan $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerine aittir. 307-330 nm aralığında ortaya çıkan ikinci band ise Schiff bazlarının C=N kromoforuna ait lokalize π orbitalleri arasında ki elektronik geçişleri göstermektedir. Son bandı ise o-hidroksil Schiff bazlarında gözlemlenen, azometin grubu ile hidroksil grubu arasındaki güçlü molekül içi hidrojen bağından kaynaklanan ve tüm Schiff bazına yayılan yük transferi ortaya çıkarmaktadır (Şekil 4.19) (Çizelge 4.4) (Abdel-Rahman ve ark., 2016).



Şekil 4.19. Bileşik **1b**, **2b** ve **3b**'nin UV-Görünür bölge spektrumları

Çizelge 4.4. Schiff bazlarının UV-Görünür spektral verileri

Bileşik	Dalga boyu (nm)		
1a	282	307	376
1b	255	330	416
1c	265	327	423
2a	282	310	379
2b	255	330	418
2c	264	328	423
3a	282	310	376
3b	255	330	410
3c	265	330	424

4.1.5 Amino asit Schiff bazı Zn(II) komplekslerinin elementel analiz sonuçları

Amino asit Schiff bazı Zn(II) komplekslerinin (**1a-Zn(II)**- **3c-Zn(II)**) elementel analiz sonuçları Çizelge 4.5’de verilmiştir. Elementel analiz ile komplekslerdeki C, H ve N içeriği belirlenmiştir. Analiz sonuçları, tüm komplekslerin 1:1 metal/ligand oranlarına sahip olduğunu; ayrıca yük denkliliğini sağlamak amacıyla bazı komplekslerde asetat iyonunun bazı komplekslerde de su ve hidroksil ligantlarının yapıya dahil olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Çizelge 4.5. Amino asit Schiff bazı Zn(II) komplekslerinin elementel analiz sonuçları

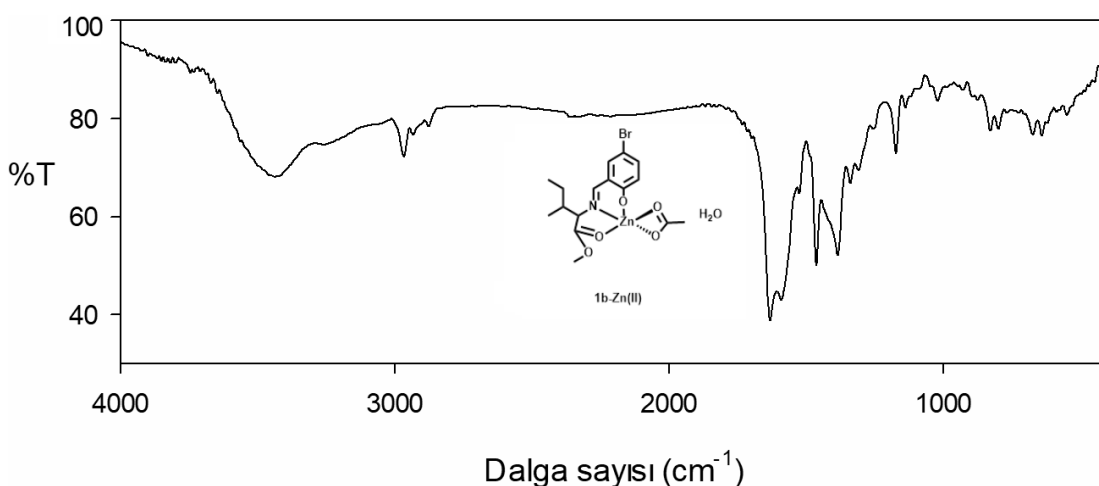
Bileşik	Kapalı Formül (Mol kütlesi)	% Bulunan/(Hesaplanan)		
		C	H	N
1a-Zn(II)	C ₁₅ H ₃₁ NO ₁₂ Zn (482.79)	37.20/(37.32)	6.15/(6.47)	2.23/(2.90)
1b-Zn(II)	C ₁₆ H ₂₄ BrNO ₇ Zn (487.65)	39.01/(39.41)	4.28/(4.96)	2.55/(2.87)
1c-Zn(II)	C ₁₅ H ₂₅ NO ₇ Zn (396.74)	44.98/(45.41)	6.11/(6.35)	3.08/(3.53)
2b-Zn(II)	C ₁₉ H ₂₂ BrNO ₇ Zn (521.66)	43.81/(43.75)	4.42/(4.25)	2.51/(2.69)

Çizelge 4.5. (Devamı) Amino asit Schiff bazı Zn(II) komplekslerinin elementel analiz sonuçları

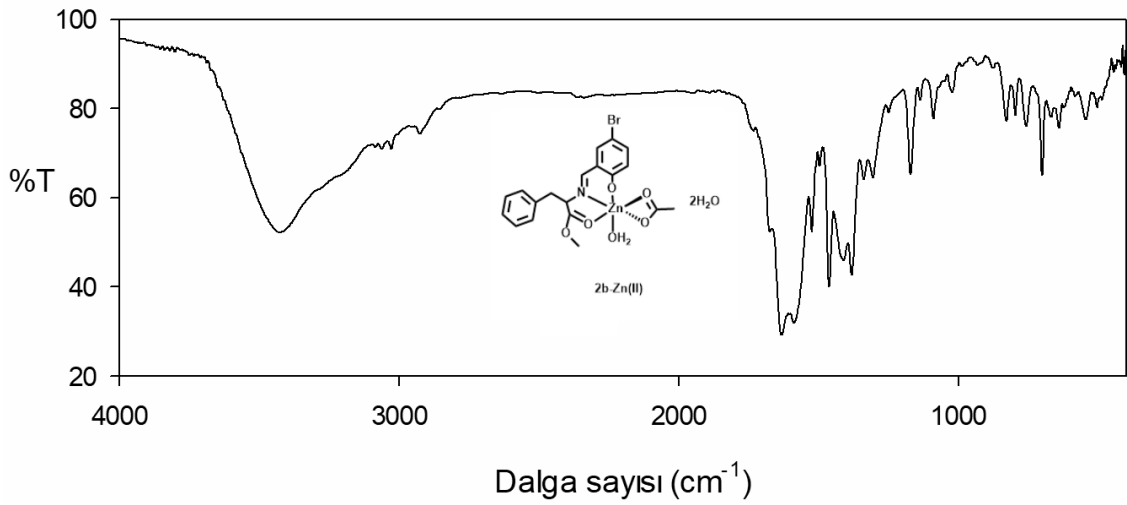
Bileşik	Kapalı Formül (Mol kütlesi)	% Bulunan/(Hesaplanan)		
		C	H	N
2c-Zn(II)	C ₁₈ H ₂₃ NO ₇ Zn (430.76)	50.80/(50.19)	5.12/(5.38)	3.41/(3.25)
3b-Zn(II)	C ₁₅ H ₂₂ BrNO ₇ SZn (505.69)	35.21/(35.63)	4.16/(4.39)	2.60/(2.77)
3c-Zn(II)	C ₁₆ H ₂₅ NO ₈ SZn (456.82)	42.46/(42.07)	5.68/(5.52)	3.32/(3.07)

4.1.6 Amino asit Schiff bazı Zn(II) komplekslerinin FT-IR spektrumları

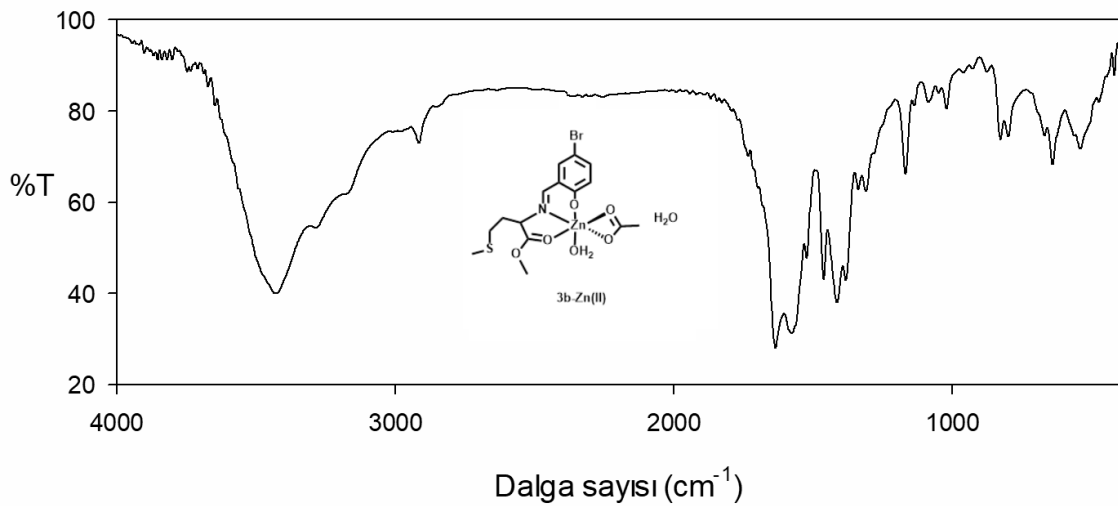
Zn(II) komplekslerine ait FT-IR spektrumları KBr pelletleri hazırlanarak 4000-400 cm⁻¹ aralığında elde edilmiştir. Bileşik **1b-Zn(II)**, **2b-Zn(II)** ve **3b-Zn(II)**'nin IR spektrumları Şekil 4.20-4.22'de verilmiş, diğer bileşiklere ait FT-IR spektrumlar ise Ek 7.5'de bulunmaktadır. Spektrumlarda, bileşiklerdeki belirleyici gruplara ait pikler tespit edilerek beklenen yapılar doğrulanmaya çalışılmıştır.



Şekil 4.20. Bileşik **1b-Zn(II)**'nin FT-IR spektrumu



Şekil 4.21. Bileşik **2b-Zn(II)**'nin FT-IR spektrumu



Şekil 4.22. Bileşik **3b-Zn(II)**'nin FT-IR spektrumu

Schiff baz komplekslerinin FT-IR spektrumu incelendiğinde $3700\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ aralığında geniş bir band olarak gözlemlenen nemden kaynaklı O-H gerilme titreşimleri ayrıca aromatik halkaya ait C-H gerilme titreşimleriyle de örtüştüğü gözlemlenmiştir. Yine koordinasyon sonucunda komplekslere ait C=N gerilme titreşimleri de daha düşük dalga sayılarında ortaya çıkmıştır (Şekil 4.11-4.13). Sentezlenen Zn(II) komplekslerinin FT-IR spektrumları incelendiğinde gözlenen karakteristik FT-IR titreşim bandları toplu halde Çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.6. Sentezlenen komplekslerin karakteristik FT-IR bandları (cm⁻¹)

Bileşikler	(O-H)	(C-H _{alif})	(C=O)	(C=N)	(C=C _{arom})
1a-Zn(II)	3425	2964, 2931, 2878	1617	1550	1413
1b-Zn(II)	3437	2966, 2931, 2878	1632	1590	1462
1c-Zn(II)	3438	2964, 2935, 2875	1636	1593	1455
2b-Zn(II)	3423	2925, 2855	1630	1586	1459
2c-Zn(II)	3449	2933, 2846	1622	1599	1446
3b-Zn(II)	3430	2914, 2845	1634	1575	1459
3c-Zn(II)	3426	2915, 2834	1628	1602	1471

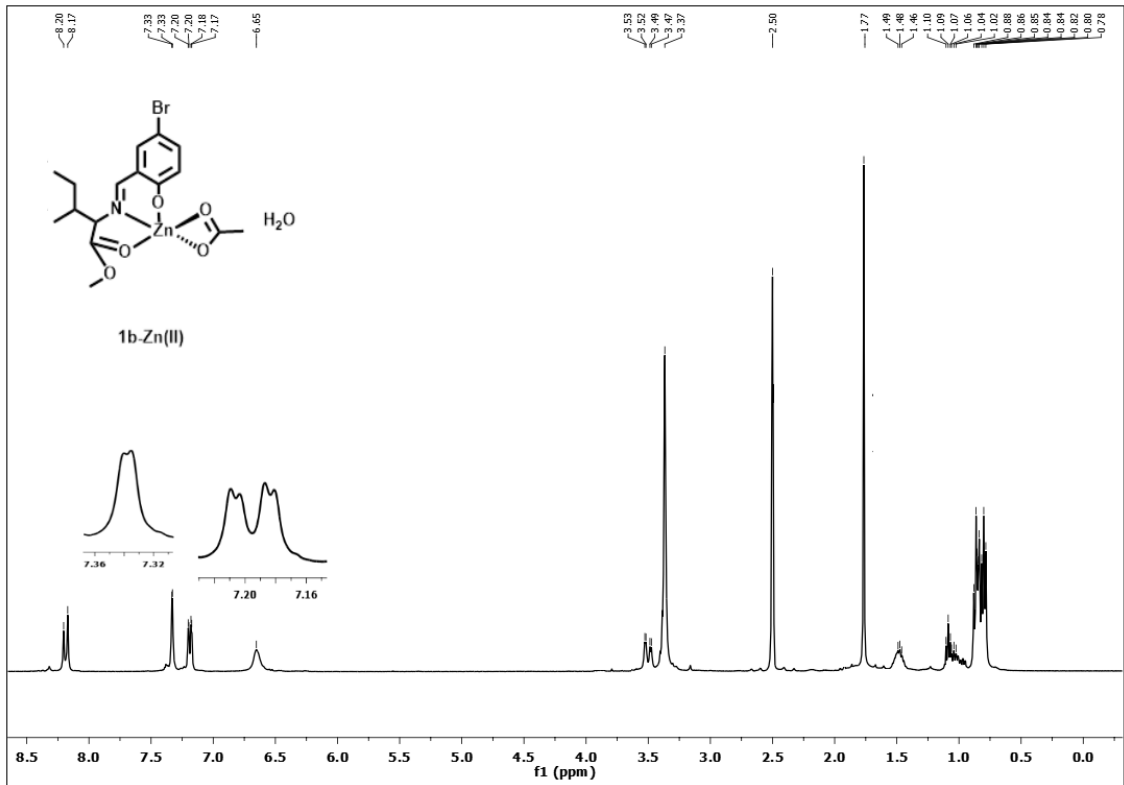
4.1.7 Amino asit Schiff bazı Zn(II) komplekslerinin ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları

1b-Zn(II), **2b-Zn(II)** ve **3b-Zn(II)** komplekslerinin DMSO-*d*₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumları Şekil 4.23-4.25’de, kalanlar ise Ek 7.6’da gösterilmiştir. Bileşiklerin kimyasal kayma değerlerinin bir kısmı Çizelge 4.7’da, tamamı bölüm sonunda verilmiştir.

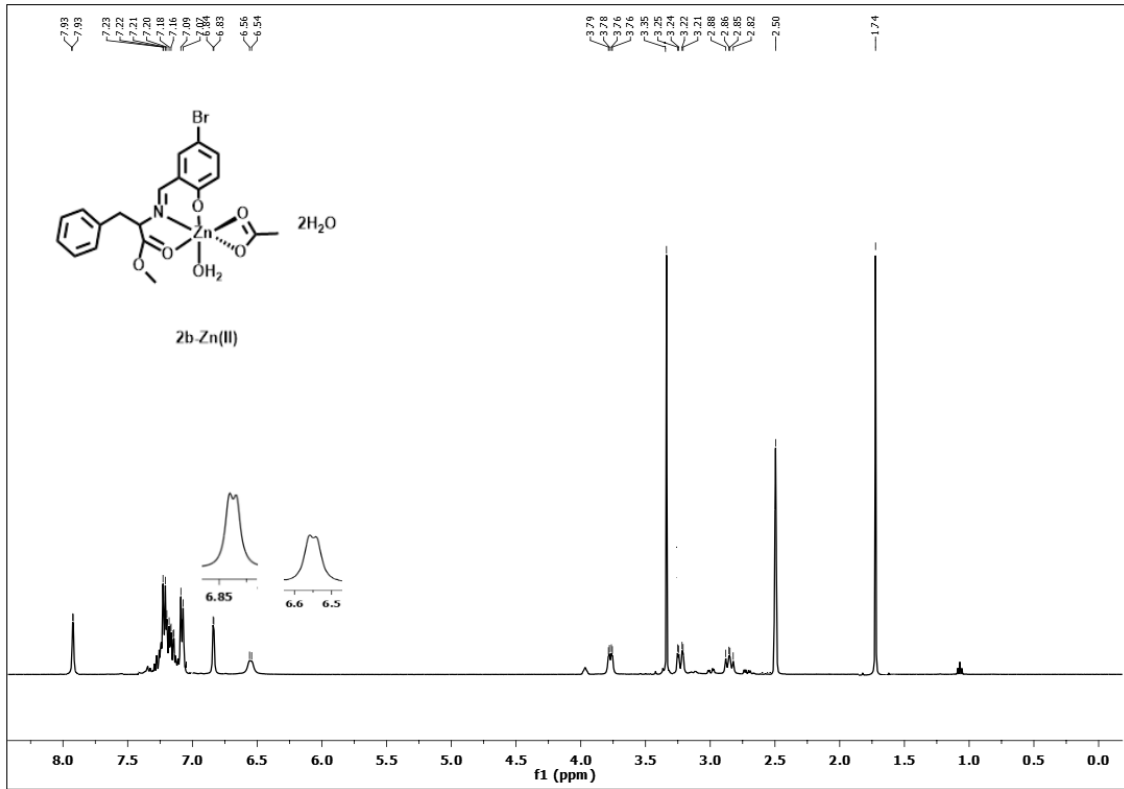
Çizelge 4.7. Sentezlenen komplekslerin ¹H-NMR spektrumlarına ait kimyasal kayma değerleri (δ:ppm)

Bileşik	-CH=N	O-CH ₃
1a-Zn(II)	8.11 (s, 1H)	3.43 (s, 3H)
1b-Zn(II)	8.18 (s, 1H)	3.37 (s, 3H)
1c-Zn(II)	8.23 (s, 1H)	3.36 (s, 3H)
2b-Zn(II)	7.93 (s, 4H)	3.35 (s, 3H)
2c-Zn(II)	7.40 (s, 1H)	3.37 (s, 3H)
3b-Zn(II)	8.30 (s, 1H)	3.37 (s, 3H)
3c-Zn(II)	8.19 (s, 1H)	3.40 (s, 3H)

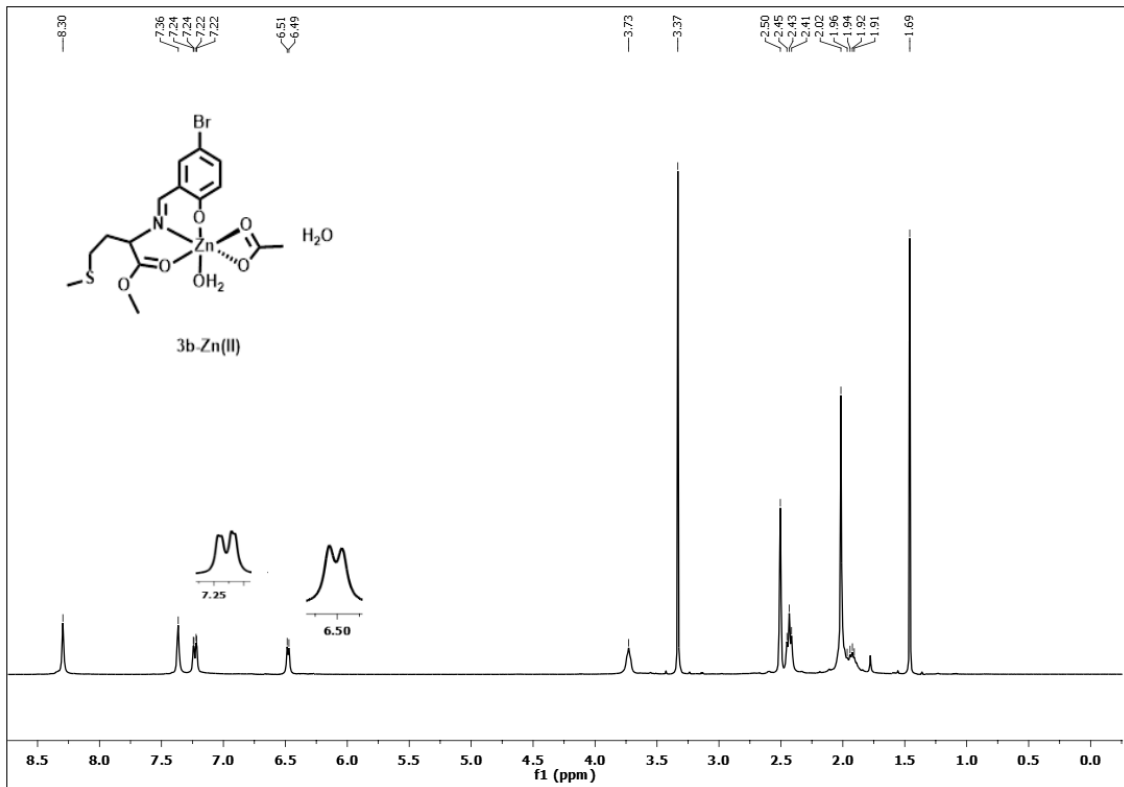
Zn(II) komplekslerine ait NMR spektrumları incelendiğinde $\delta=7.93\text{-}8.30$ ppm aralığında $-\text{CH}=\text{N}$ protonuna ait pik görülmektedir. Komplekslerin bünyesinde yer alan aromatik halka protonları ise Schiff bazına oranla meydana gelen kaymalarla yaklaşık $\delta=6.5\text{-}7.5$ ppm aralığında rezonans olmuşlardır. İmin grubuna komşu alifatik $-\text{CH}$ protonun $\delta=3.54\text{-}3.77$ ppm’de rezonansa geldiği gözlenmektedir. $\text{O}-\text{CH}_3$ protonlarına ait tekli pik ise $\delta=3.35\text{-}3.43$ ppm’de ortaya çıkmaktadır (Şekil 4.23-4.25). **2b-Zn(II)**, **2c-Zn(II)** bileşiklerine ait benzilik $-\text{CH}_2$ protonları $\delta=2.83\text{-}3.24$ ppm ve **3b-Zn(II)**, **3c-Zn(II)**’ye ait ikişer $-\text{CH}_2$ protonları ise sırasıyla $\delta=2.01\text{-}2.45$ ve $\delta=1.91\text{-}2.04$ ppm aralığında gözlenmiştir. **1a-Zn(II)**, **1b-Zn(II)**, **1c-Zn(II)** bileşiklerine ait alifatik $-\text{CH}$ protonu $\delta=1.04\text{-}1.48$ ppm’de, $-\text{CH}_2$ protonları $\delta=0.98\text{-}1.83$ ppm, **1a-Zn(II)**, **1b-Zn(II)**, **1c-Zn(II)** komplekslerin de izolösin kısmına ait metil grupları $\delta=0.80\text{-}0.89$ ppm’de çoklu pikler olarak görülmektedir.



Şekil 4.23. Bileşik **1b-Zn(II)**’nin ^1H -NMR spektrumu

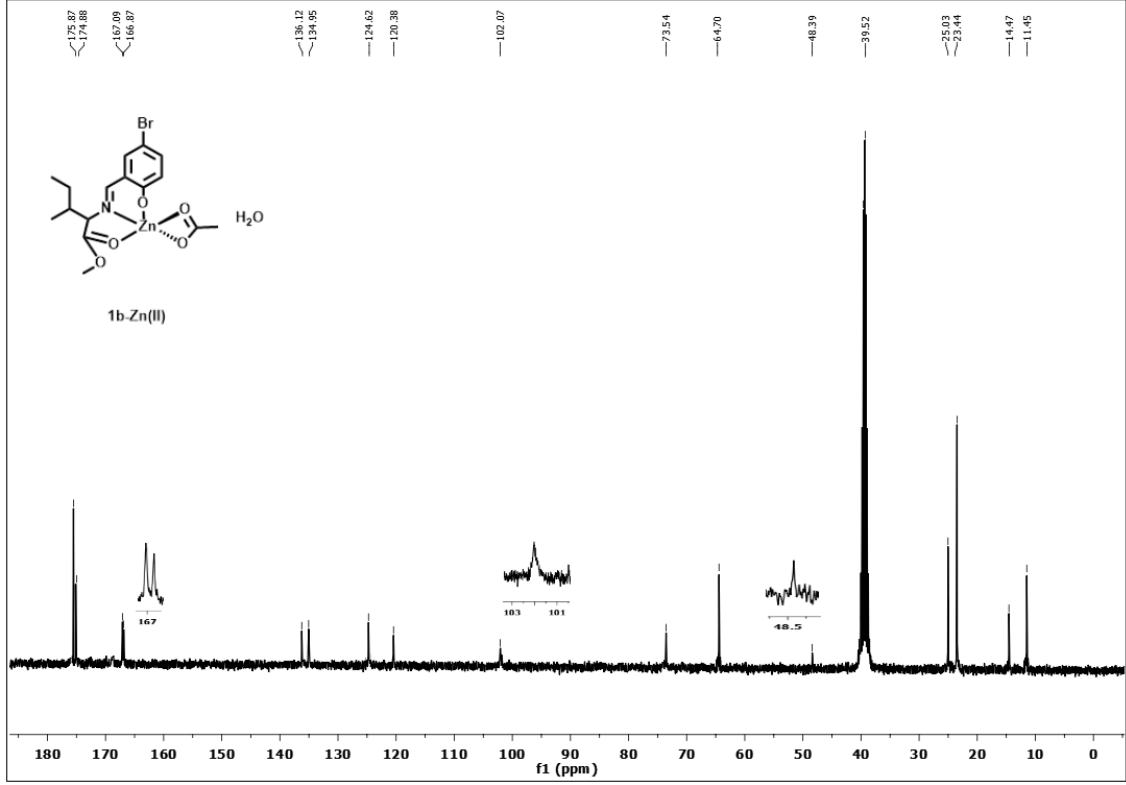


Şekil 4.24. Bileşik **2b-Zn(II)**'nin ^1H -NMR spektrumu

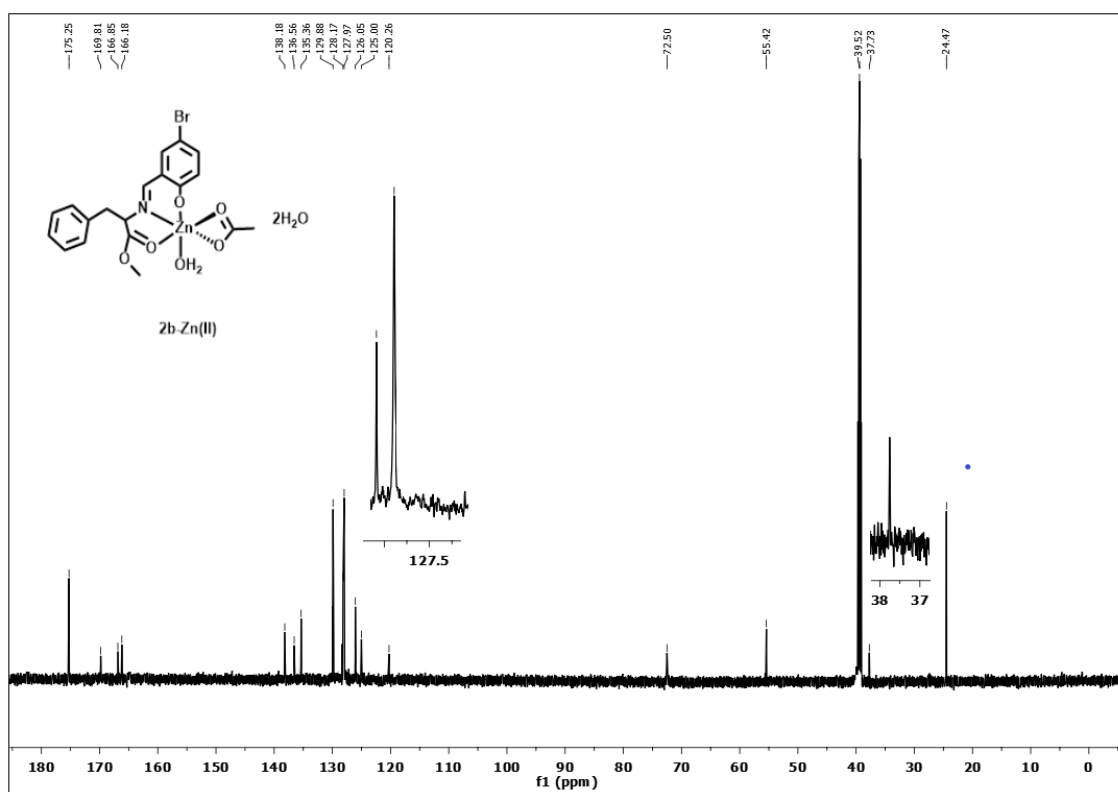


Şekil 4.25. Bileşik **3b-Zn(II)**'nin ^1H -NMR spektrumu

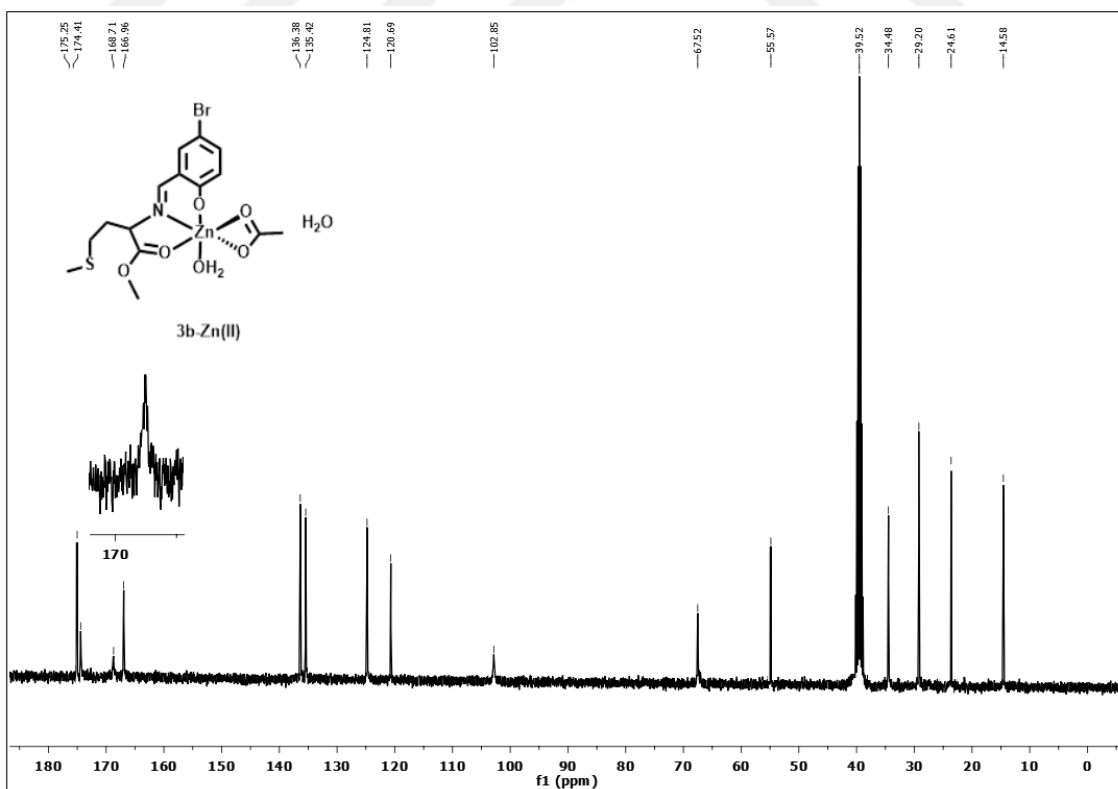
Bileşik **1b-Zn(II)**, **2b-Zn(II)** ve **3b-Zn(II)**'nin DMSO- d_6 içinde alınan ^{13}C -NMR spektrumları Şekil 4.26-4.28'de, diğer bileşiklerin ise Ek 7.7'de gösterilmiştir. Kimyasal kayma değerleri bölüm sonunda verilmiştir.



Şekil 4.26. Bileşik **1b-Zn(II)**'nin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.27. Bileşik **2b-Zn(II)**'nin ¹³C-NMR spektrumu

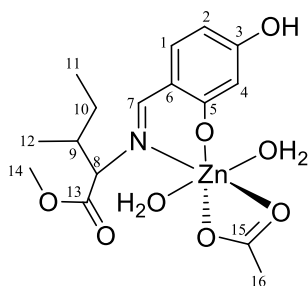


Şekil 4.28. Bileşik **3b-Zn(II)**'nin ¹³C-NMR spektrumu

Zn(II) komplekslerine (**1a-Zn(II)**-**3c-Zn(II)**) ait ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde, **1a-Zn(II)**, **1b-Zn(II)**, **2b-Zn(II)**, **3b-Zn(II)** ve **3c-Zn(II)** komplekslerinde asetat grubuna ait iki tane karbon sırasıyla $\delta=175.25$ - 176.23 ppm ve $\delta=24.01$ - 24.61 ppm'de kimyasal kayma değerleri göstermiştir. Karbonil grubuna ait karbon $\delta=167.02$ - 172.65 ppm'de pik vermektedir. Ayrıca imin grubuna ait karbon atomunun $\delta=166.17$ - 168.34 ppm aralığında rezonans olduğu gözlenmiştir. Komplekslerin tamamına ait aromatik karbon pikleri $\delta=102.07$ - 172.02 ppm aralığında pik vermektedir. (**1a-Zn(II)**-**3c-Zn(II)**) komplekslerinde imin bağına komşu karbon atomu $\delta=63.35$ - 73.54 ppm'de bulunmakta, $\delta=49.24$ - 64.70 ppm'de ki pik ise metoksi grubuna ait karbonu temsil etmektedir (Şekil 4.26-4.28). **2b-Zn(II)**, **2c-Zn(II)**' de ki benzilik $-\text{CH}_2$ karbonu $\delta=37.73$ - 41.64 ppm'de gözlenmektedir. **3b-Zn(II)**, **3c-Zn(II)** bileşiklerine ait alifatik $-\text{CH}_2$ grubuna ait ikişer tane karbon atomu $\delta=29.20$ - 34.60 ppm'de, **1a-Zn(II)**, **1b-Zn(II)**, **1c-Zn(II)** komplekslerinde bulunan $-\text{CH}_2$ grubuna ait karbon $\delta=24.98$ - 25.30 ppm ve iki tane $-\text{CH}_3$ grubuna ait karbonlar sırasıyla $\delta=15.23$ - 15.35 ve $\delta=11.10$ - 11.70 ppm'de gözlenmektedir. $\delta=14.48$ - 14.50 ppm aralığında gözlemlenen pikler ise **3b-Zn(II)**, **3c-Zn(II)** bileşiklerine ait $-\text{SCH}_3$ karbonuna ait piktir.

Komplekslerin (**1a-Zn(II)**-**3c-Zn(II)**) spektrumları Schiff bazlarının spektrumlarıyla (**1a-3c**) karşılaştırıldığında, Schiff baz ligandının spektrumunda 12.9 - 13.64 ppm'de ortaya çıkan aromatik halkaya bağlı $-\text{OH}$ sinyalinin, $-\text{OH}$ 'ın Zn(II) iyonuna bağlanmasıyla komplekslerin spektrumunda tamamen kaybolduğu görülmektedir. **1a-Zn(II)**, **1b-Zn(II)**, **2b-Zn(II)**, **3b-Zn(II)**, **3c-Zn(II)** komplekslerinin ^1H -NMR spektrumuna bakıldığında $\delta=1.69$ - 1.77 ppm aralığında görülen tekli pik asetat bileşiğinden kaynaklanan $-\text{CH}_3$ protonlarına ait olup Zn(II)'ye bağlandığı düşünülebilir. Diğer yandan Ek 7.6'da yer alan **1c-Zn(II)** ve **2c-Zn(II)** komplekslerinin ^1H -NMR spektrumlarında $\delta=2.01$ - 2.03 ppm'de görülen tekli piklerin Zn(II)'ye koordine durumda bulunan $-\text{OH}$ piki olduğu görülmektedir.

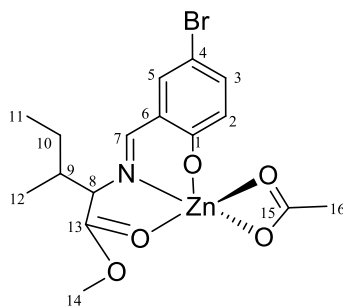
Amino asit Schiff bazı Zn(II) komplekslerinin ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumlarında gözlemlenen tüm pikler aşağıda verilen numaralandırma baz alınarak özetlenmiştir:



Şekil 4.29. **1a-Zn(II)** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 1a-Zn(II): δ_H (600 MHz, DMSO, ppm): 8.11 (s, 1H, **H**₇), 6.95 (d, 1H, $J=11.2$ Hz, **H**₁), 5.99(br, 2H, **H**₂ ve **H**₄), 3.65 (d, 1H, $J=9.5$ Hz, **H**₈), 3.43 (s, 3H, **H**₁₄), 1.76 (s, 3H, **H**₁₆), 1.47-1.39 (m, 1H, **H**₉), 1.10- 0.98 (m, 2H, **H**₁₀), 0.87 (t, 3H, $J=7.7$ Hz, **H**₁₁), 0.81 (d, 3H, $J=6.7$ Hz, **H**₁₂)

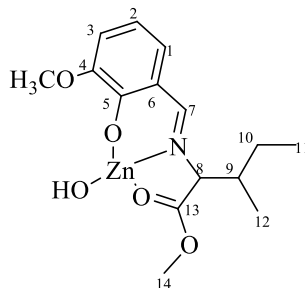
δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 176.23 (C15), 173.41 (C13), 172.65 (C7), 172.02 (C5), 171.79 (C3), 138.46 (C1), 112.33 (C6), 107.02 (C2), 104.92 (C4), 65.35 (C8), 52.38 (C14), 38.09 (C9), 24.98 (C10), 24.01 (C16), 15.35 (C12), 11.10 (C11).



Şekil 4.30. **1b-Zn(II)** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 1b-Zn(II): δ_H (600 MHz, DMSO, ppm):8.18 (s, 1H, **H**₇), 7.33 (d, 1H, $J=2.01$ Hz, **H**₅), 7.19 (dd, 1H, $J=8.93-2.46$ Hz, **H**₃), 6.65 (br, 1H, **H**₂), 3.50 (d, 1H, $J=4.75$ Hz, **H**₈), 3.37 (s, 3H, **H**₁₄), 1.77 (s, 3H, **H**₁₆), 1.48 (m, 1H, **H**₉), 1.06 (m, 2H, **H**₁₀), 0.85 (t, 3H, $J=4.61$ Hz, **H**₁₁), 0.80 (d, 3H, $J=6.56$ Hz, **H**₁₂).

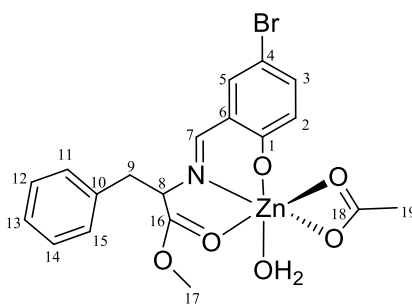
δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 175.87 (C15), 174.88 (C13), 167.09 (C7), 166.87 (C1), 136.12 (C3), 134.95 (C5), 124.62 (C6), 120.38 (C2), 102.07 (C4), 73.54 (C8), 64.70 (C14), 48.39 (C9), 25.03 (C10), 23.44 (C16), 14.47 (C12), 11.45 (C11).



Şekil 4.31. **1c-Zn(II)** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 1c-Zn(II): δ_H (600 MHz, DMSO, ppm): 8.23 (s, 1H, **H**₇), 6.80 (d, 1H, $J=7.78$ Hz, **H**₁), 6.77 (br, 1H, **H**₃), 6.35 (t, 1H, **H**₂), 3.69 (s, 3H, Ar-OCH₃) 3.54 (d, 1H, $J=6.30$ Hz, **H**₈), 3.36 (s, 3H, **H**₁₄), 2.01 (s, 1H, -OH), 1.83-1.73 (m, 1H, **H**₁₀), 1.53-1.48 (m, 1H, **H**₁₀) 1.13-1.04 (m, 1H, **H**₉), 0.88 (t, 3H, $J = 6.97$ Hz, **H**₁₁), 0.83 (d, 3H, $J = 6.08$ Hz, **H**₁₂).

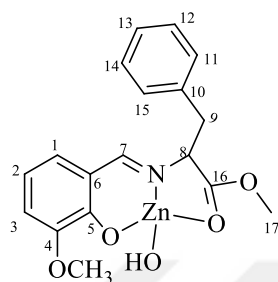
δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 168.17 (C13), 167.98 (C7), 152.04 (C5), 149.38 (C4), 126.54 (C1), 118.13 (C6), 113.78 (C2), 111.30 (C3), 72.48 (C8), 55.57 (Ar-OCH₃), 52.17 (C14), 40.80 (C9), 25.30 (C10), 15.23 (C12), 11.70 (C11).



Şekil 4.32. **2b-Zn(II)** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 2b-Zn(II): δ_H (600 MHz, DMSO, ppm): 7.93 (s, 1H, **H**₇), 7.23-7.07 (m, 6H, **H**₅, **H**₁₁, **H**₁₂, **H**₁₃, **H**₁₄ ve **H**₁₅), 6.84 (d, 1H, $J=2.25$ Hz, **H**₃), 6.55 (d, 1H, $J=6.54$ Hz, **H**₂), 3.77 (dd, 1H, $J=6.06-9.09$ Hz, **H**₈), 3.35 (s, 3H, **H**₁₇), 3.23 (dd, 1H, $J=9.8-13.34$ Hz, **H**₉), 2.85 (dd, 1H, $J=3.9-13.12$ Hz, **H**₉), 1.74 (s, 3H, **H**₁₉).

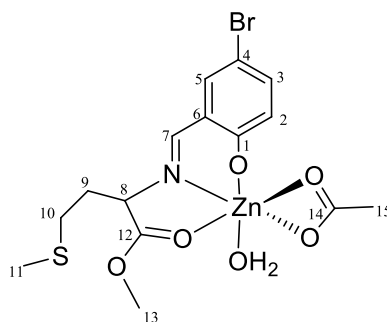
δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 175.25 (C18), 169.81 (C16), 166.85 (C7), 166.18 (C1), 138.18 (C10), 136.56 (C3), 135.36 (C5), 129.88 (C11,15), 128.17 (C13), 127.97 (C12,14), 126.05 (C6), 125.00 (C2), 120.26 (C4), 72.50 (C8), 55.42 (C17), 37.73 (C9), 24.47 (C19).



Şekil 4.33. **2c-Zn(II)** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 2c-Zn(II): δ_H (600 MHz, DMSO, ppm): 7.40 (s, 1H, **H**₇), 7.21-7.17 (m, 3H, **H**₁₂, **H**₁₃ ve **H**₁₄), 7.10-7.09 (m, 2H, **H**₁₁ ve **H**₁₅), 6.73 (br, 1H, **H**₁), 6.26 (br, 2H, **H**₂ ve **H**₃), 3.75 (d, 1H, J=10.28 Hz, **H**₈), 3.67 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.37 (s, 3H, **H**₁₇), 3.24 (d, 1H, J=12.13 Hz, **H**₉), 2.83 (br, 1H, **H**₉), 2.03 (s, 1H, -OH).

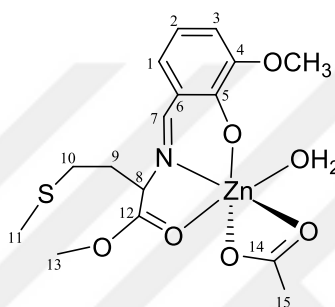
δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 175.31 (C16), 167.79 (C7), 152.48 (C5), 149.31 (C4), 138.40 (C10), 130.55 (C11,15), 128.73 (C12,14), 126.86 (C13), 126.61 (C1), 118.40 (C6), 113.93 (C2), 111.87 (C3), 70.87 (C8), 56.05 (Ar-OCH₃), 49.24 (C17), 41.64 (C9).



Şekil 4.34. **3b-Zn(II)** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

Bileşik 3b-Zn(II): δ_H (600 MHz, DMSO, ppm): 8.30 (s, 1H, **H**₇), 7.36 (s, 1H, **H**₅), 7.24 (dd, 1H, J=8.93 Hz, **H**₃), 6.50 (1H, d, J=8.65 Hz, **H**₂), 3.73 (1H, dd, **H**₈), 3.37 (s, 3H, **H**₁₃), 2.45-2.41 (m, 2H, **H**₁₀), 2.02 (s, 3H, **H**₁₁). 1.96-1.91 (m, 2H, **H**₉), 1.69 (s, 3H, **H**₁₅).

δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 175.25 (C14), 174.41 (C12), 168.71 (C7), 166.96 (C1), 136.38 (C3), 135.42 (C5), 124.81 (C6), 120.69 (C2), 102.85 (C4), 67.52 (C8), 55.57 (C13), 34.48 (C10), 29.20 (C9), 24.61 (C15), 14.50 (C11).



Şekil 4.35. **3c-Zn(II)** bileşiğinin proton ve karbon atomlarının numaralandırılması

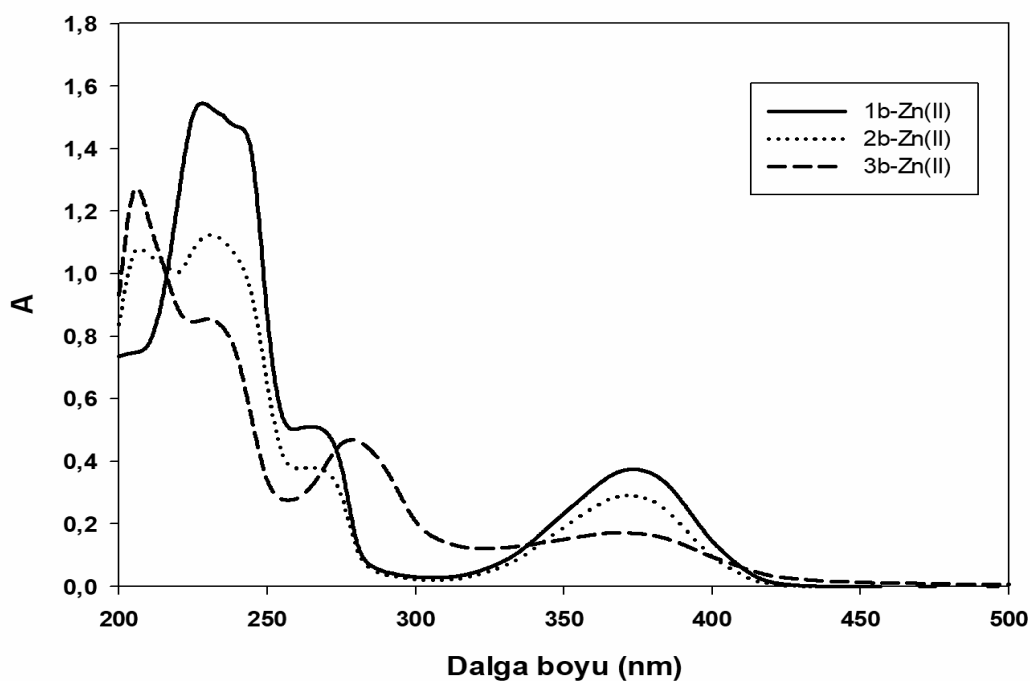
Bileşik 3c-Zn(II): δ_H (600 MHz, DMSO, ppm): 8.19 (s, 1H, **H**₇), 6.77-6.74 (m, 2H, **H**₁ ve **H**₃), 6.31 (t, 1H, J=7.77 Hz, **H**₂), 3.72 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.63 (t, 1H, J=6.48 Hz, **H**₈), 3.40 (s, 3H, **H**₁₃), 2.55-2.42 (m, 2H, **H**₁₀), 2.04-1.97 (m, 2H, **H**₉), 2.01 (s, 3H, **H**₁₁). 1.73 (s, 3H, **H**₁₅).

δ_C (150 MHz, DMSO, ppm): 175.25 (C14), 174.90 (C12), 166.77 (C7), 160.85 (C5), 151.14 (C4), 126.06 (C1), 117.77 (C6), 111.81 (C2), 110.83 (C3), 69.32 (C8), 64.92 (Ar-OCH₃), 55.11 (C13), 34.60 (C10), 29.34 (C9), 24.16 (C15), 14.48 (C11).

4.1.8 Amino asit Schiff baz Zn(II) komplekslerinin UV-Görünür bölge spektrumları

Amino asit Schiff baz Zn(II) komplekslerinden **1b-Zn(II)**, **2b-Zn(II)** ve **3b-Zn(II)**'nin UV-görünür bölge spektrumları Şekil 4.36'da verilmiştir. Ayrıca bu komplekslerin metanol içinde kaydedilen elektronik spektrum verileri Çizelge 4.8'de listelenmiştir. Komplekslerin metanol çözeltisinde alınan elektronik absorpsiyon spektrumları ile

ligandın spektrumu karşılaştırıldığında bazı farklılıklar gözlenmektedir. Komplekslerin UV-görünür bölge spektrumu incelendiğinde dört farklı bölgede bantlar dikkat çekmektedir. d^{10} elektronik konfigürasyonu nedeniyle d-d geçişleri görülmeyen Zn(II) komplekslerinde sadece ligant içi geçişler gözlenmiştir. Bunlardan 300 nm'nin altında gözlemlenen çoklu geçişler ligandın aromatik halkalarındaki elektronlardan kaynaklanan $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerdir. 300 nm'nin üzerinde ortaya çıkan bantlar, C=N kromoforuna ait $n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişlerini göstermektedir. Bu sonuç Zn(II) amino asit Schiff bazı kompleksleri ile ilgili literatürde bildirilen sonuçlar ile birebir uyum içerisindedir (Casella ve Gullotti, 1981; Ramanujam ve Sivasankar, 1981).



Şekil 4.36. Bileşik 1b-Zn(II), 2b-Zn(II) ve 3b-Zn(II)'nin UV-görünür bölge spektrumları

Çizelge 4.8. Sentezlenen komplekslerin UV-Görünür spektral verileri

Bileşik	Dalga boyu (nm)			
1a-Zn(II)	205	247	292	350
1b-Zn(II)		228	267	373

1c-Zn(II)	205	237	278	376
2b-Zn(II)	207	231	266	372

Çizelge 4.8. (devamı) Sentezlenen komplekslerin UV-Görünür spektral verileri

Bileşik	Dalga boyu (nm)			
2c-Zn(II)	206	232	278	376
3b-Zn(II)	206	232	278	371
3c-Zn(II)	205	235	279	374

4.1.9 Amino asit Schiff baz Zn(II) komplekslerinin termal (ısı) analiz çalışmaları

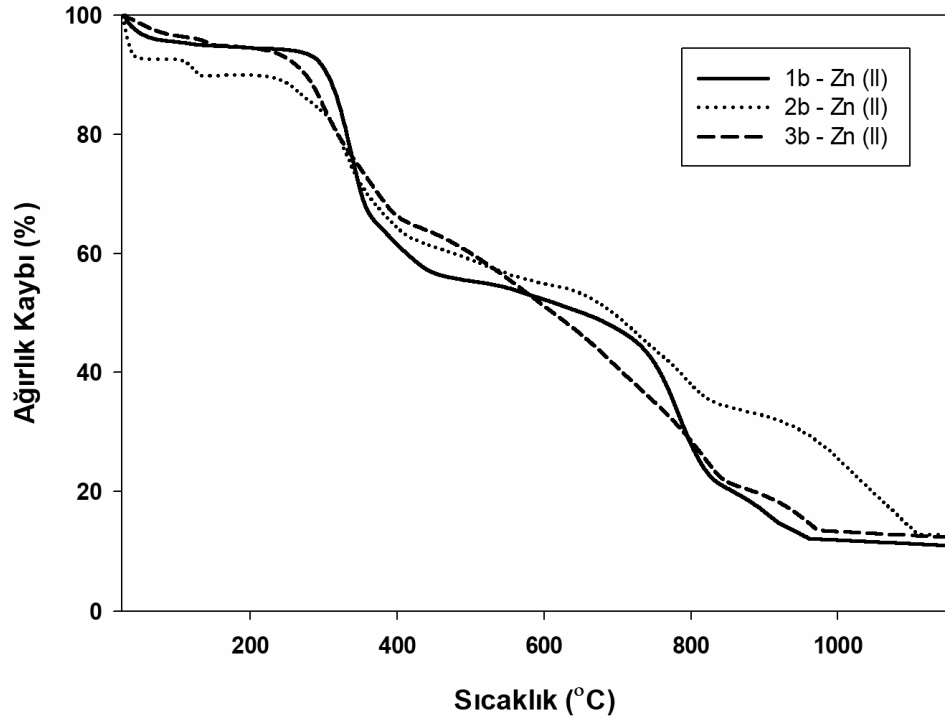
Termal analiz, kontrollü bir sıcaklık programı uygulanırken bir maddede meydana gelen fiziksel ve kimyasal değişimlerin zamanın veya sıcaklığın bir fonksiyonu olarak kaydedildiği bir grup yöntemin adıdır.

Termik analiz çalışmaları, HITACHI STA7300 TG/DTA model termik analiz cihazıyla inert azot atmosfer altında, seramik kroze içerisinde, 5-10 mg örnek kullanılarak, 10 °C/dak ısıtma hızında eş zamanlı olarak kaydedilmiştir. TGA sonuçları irdelenirken numune ve referans arasındaki ağırlık kaybı hızının belirlendiği teknik olan TG'nin türevi DTG eğrilerinden de yararlanıldı. DTG tekniği ile art arda gerçekleşen termal ayrışma basamakları daha kolay ayırt edilebildiği gibi her bir basamağın kütle kaybı daha kolay ve daha doğru hesaplanabilmektedir.

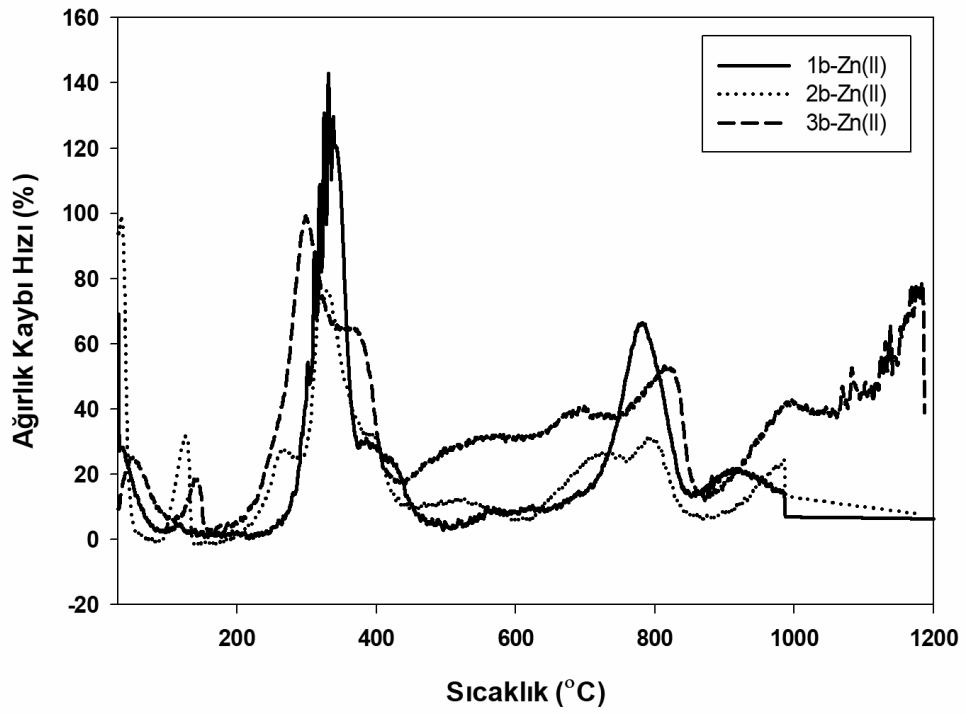
Amino asit Schiff bazı Zn(II) komplekslerinin (**1b-Zn(II)**, **2b-Zn(II)** ve **3b-Zn(II)**) TG ve DTG eğrileri sırasıyla Şekil 4.37 ve 4.38'de verilmiştir. Diğer komplekslere ait TG ve DTG eğrileri sırasıyla Ek 7.7 ve 7.8'de verilmiştir. Sentezlenen bileşikler genel olarak üç, dört ve beş bozunma basamağına sahip benzer termik analiz eğrileri sergilemiştir. (Şekil 4.37-4.38). İlk basamakta yapıdan su uzaklaşırken, ikinci ve üçüncü bozunma aşamalarında metale bağlı tüm ligantlar uzaklaşarak geriye Zn bırakmaktadır (Çizelge 4.9). Kaydedilen termik analiz spektrumları önerilen kompleks yapılarına destek olur niteliktedir.

Çizelge 4.9. Amino asit Schiff baz Zn(II) komplekslerinin termal analiz verileri

Bileşik	Basamak	Sıcaklık aralığı/°C	DTG _{max.} (°C)	Kütle kaybı %	Toplam kütle kaybı %
1a-Zn (II)	1	30-110	69	7,80	2H ₂ O
	2	110-229	201	8,38	2H ₂ O
	3	229-632	368	42,00	
	4	632-968	802	28,13	86,31
1b-Zn (II)	1	30-98	35	3,86	H ₂ O
	2	98-515	330	40,29	
	3	515-855	782	35,72	
	4	855-955	910	7,39	87,26
1c-Zn (II)	1	30-151	67	4,56	H ₂ O
	2	151-633	296	46,16	
	3	633-1005	800	33,44	84,16
2b- Zn(II)	1	30-75	35	7,20	2H ₂ O
	2	75-221	127	2,82	H ₂ O
	3	221-466	325	28,57	
	4	466-869	796	27,49	
	5	869-1159	983	20,84	86,92
2c- Zn(II)	1	30-183	44	7,30	2H ₂ O
	2	183-682	322	56,20	
	3	682-1170	975	21,19	84,69
3b-Zn (II)	1	30-108	51	3,50	H ₂ O
	2	108-236	143	3,34	H ₂ O
	3	236-438	299	29,36	
	4	438-873	818	43,63	
	5	873-1030	995	7,17	87,00
3c-Zn (II)	1	30-126	101	3,89	H ₂ O
	2	126-209	183	4,11	H ₂ O
	3	209-571	266	37,95	
	4	571-998	808	40,03	85,98



Şekil 4.37. Bileşik **1b-Zn(II)**, **2b-Zn(II)** ve **3b-Zn(II)**'nin TG eğrileri

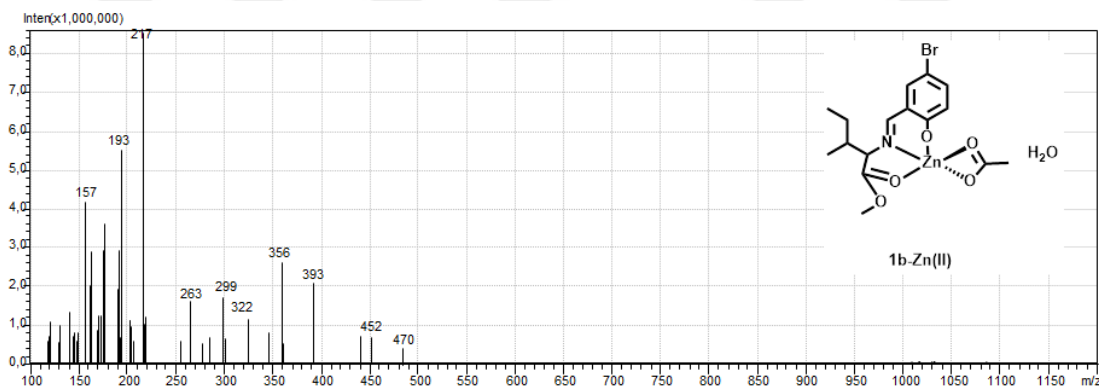


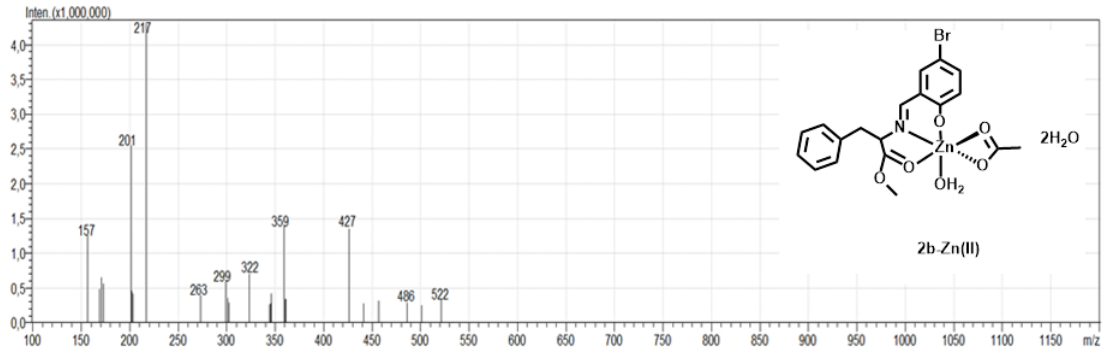
Şekil 4.38. Bileşik **1b-Zn(II)**, **2b-Zn(II)** ve **3b-Zn(II)**'nin DTG eğrileri

4.1.10 Amino asit Schiff baz Zn(II) komplekslerinin LC-MC/MS analizleri

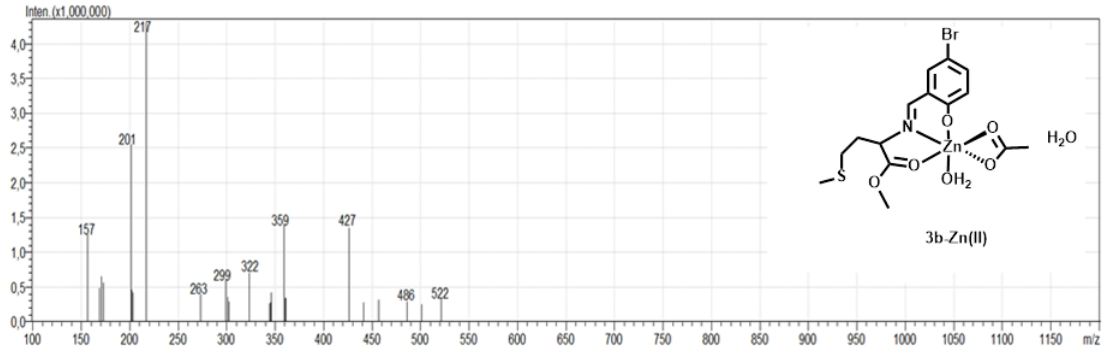
LC-MS yöntemi, sıvı kromatografisi ve kütle spektrometresinin birlikte çalıştırılarak yapı aydınlatması ve miktar tayinin yapıldığı analitik bir yöntemdir. Sıvı kromatografisinde karışımlar bileşenlerine ayrıldıktan sonra kütle spektrometresi ile analiz edilmektedir. LC ve MS cihazları temel olarak uyumsuzdur. Bir LC sistemindeki mobil faz basınçlı bir sıvı iken, MS analizörleri genellikle yüksek vakum altında çalışır. Bu nedenle, ayrılan bileşenleri LC kolonundan doğrudan pompalamak mümkün değildir. Ayrılan bileşenleri LC kolonundan MC kolonuna aktarmak için bir ara yüz gerekir. Ara yüz genel olarak LC-MC sisteminin mekanik bir parçasıdır ve bileşenleri maksimum şekilde aktaran, LC’deki mobil fazı uzaklaştıran bir sistemdir.

Amino asit Schiff baz Zn(II) komplekslerinin (**1b-Zn(II)**, **2b-Zn(II)** ve **3b-Zn(II)**) LC-MS/MS spektrumları sırasıyla Şekil 4.39, Şekil 4.40 ve 4.41’de gösterilmiştir. Diğer komplekslere ait LC-MS spektrumları sırasıyla Ek 7.9’da verilmiştir.





Şekil 4.40. Bileşik **2b-Zn(II)**'nin LC-MS/MS spektrumu



Şekil 4.41. Bileşik **3b-Zn(II)**'nin LC-MS/MS spektrumu

1b-Zn(II)-**3b-Zn(II)** komplekslerinin spektrumuna bakıldığında (Şekil 4.39-4.41), bileşiklerin molekül ağırlığına denk gelen moleküler iyon pikleri sırasıyla; m/z; 470, 522, 506'de gözlenmiştir. Komplekslerde yer alan koordine ve koordine olmayan kristal örgü sularının LC-MS/MS iyonizasyon koşulları altında uzaklaştığı ve m/z sırasıyla 452, 486, 470'de temel iyon pikleri verdiği saptanmıştır. **1b-Zn(II)** için 322 ve 263'de, **2b-Zn(II)** için 322 ve 263'de ve **3b-Zn(II)** için 322 ve 263'de gözlenen pikler komplekse ait amino ve asetat gruplarının ayrıldığını ve elde edilen verilerin belirlenen yapılarla uyum içinde olduğunu göstermektedir.

4.2 Biyolojik Aktivite Sonuçları

Bu çalışmada sentezlenen Schiff bazları ve komplekslerin hücre proliferasyonuna olan etkileri ve NCI (Uluslararası Kanser Enstitüsü) tarafında formüle edilen TGI (Büyümeyi %100 oranında azaltan konsantrasyon değeri) yaşam parametre değerini ölçmek amacıyla MTT [3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür] testi kullanılmıştır. Test maddeleri ile kanser hücre hatları 24 saat inkübe edildikten sonra bu test protokolü uygulanmıştır. Sonuçlar % hücre inhibisyonu olarak rapor edilerek, çözücü (DMSO) ile muamele edilmiş ve hücrelerin optik yoğunluğu % 100 olarak kabul edilmiştir. Buna göre % inhibisyon aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ inhibisyon} = [1 - (A \text{ test maddesi} / A \text{ çözücü kontrol})] \times 100 \quad (4.1)$$

Test maddelerinin IC₅₀ konsantrasyonlarının (ortamdaki hücrelerin %50'sinin proliferasyonunu inhibe eden konsantrasyon) belirlenmesi için her bir test maddesinin belirli bir aralıkta artan konsantrasyonlarının (20, 40, 60, 80, 100, 150 ve 200 µg/mL) hücreler üzerinde MTT yöntemiyle test edilmesi sonrasında absorbans değerleri elde edilmiş ve bu absorbans değerlerinden hazırlanan eğri üzerinden Excel® programı yardımıyla logaritmik fonksiyon kullanılarak analiz edilmiştir. NCI-60 tarama metodolojisine göre TGI ölçümü için $T_i \geq T_z$ ise (sitositatik etki) Eşitlik 4.2, $T_i < T_z$ ise (sitosidal ya da sitotoksik etki) Eşitlik 4.3 (T_z ; sıfır noktası, C; kontrol büyüme, T_i ; test maddesinin neden olduğu inhibisyon):

$$\text{Hücre proliferasyonu: } [(T_i - T_z) / (C - T_z)] \times 100 \quad (4.2)$$

$$\text{Hücre proliferasyonu: } [(T_i - T_z) / T_z] \times 100 \quad (4.3)$$

4.2.1. Schiff bazlarının hücre proliferasyon ölçümü

Sentezlenen Schiff bazlarının (1a-3c) tümör hücreleri ve normal hücrelerin (Vero) çoğalması üzerine olan etkileri ve seçiciliği MTT kullanılarak gerçekleştirilen hücre proliferasyonu yöntemine göre değerlendirilmiştir. Deneylerin sonucunda, bileşiklerin, kanser hücre hatlarına karşı genellikle duyarlı oldukları görülmüştür (Çizelge 4.9-4.10).

Sentezlenen Schiff bazları ile anti kanser kontrol ilaçları olan cisplatin ve 5-florourasilin IC₅₀ değerleri incelendiğinde bileşik **1a** tüm kanser hatlarında yüksek antiproliferatif özellik sergilediği hatta HeLa ve C6 hücre hatlarında pozitif kontrollerden daha düşük IC₅₀ değerine sahip olduğu gözlemlenmiştir (Çizelge 4.10). Ayrıca yine bileşik **1a** normal hücre hattında (Vero) kontrol ilaçlarına kıyasla sergilediği daha yüksek IC₅₀ değerleri bu bileşiğin yüksek antikanser özelliğini ve ileri faz çalışmalarına aday potansiyelini ortaya koymaktadır. Bileşik **1b** ve **2b**'ye gelindiğinde, her üç kanser hattında (HeLa, HT29 ve C6) cisplatin ve 5-florourasil pozitif kontrollerinden düşük IC₅₀ değerlerine sahip olmaları yüksek antiproliferatif özellik sergilediklerine işaret etmektedir. Bununla birlikte bu bileşiklerin normal hücre hattında da oldukça düşük IC₅₀ değerleri sergilemeleri normal hücreler üzerinde fazla hasara sebep olduklarını göstermektedir. Bu durum ise antikanser ilaçlarda istenmeyen bir durumdur. Benzer bir durum HT29 ve HeLa hücre hatlarında iki antikanser ilaçtan daha düşük IC₅₀ değerine sahip **2c** bileşiğinde ve HeLa hücre hatlarında iki antikanser ilaçtan daha düşük IC₅₀ değerine sahip bileşik **3b**'de gözlemlenmektedir. Söz konusu bileşiklerin normal hücre hatlarında da oldukça düşük IC₅₀ sergilemesi normal hücreler üzerinde toksik etki gösterdiğine işaret etmektedir. Hazırlanan Schiff bazlarından **1c**'nin HeLa, **2a**'nın HT29 ve **3a** ile **3c**'nin C6 kanser hatları üzerinde her iki kontrol antikanser ilaçlara kıyasla daha düşük (**3c** sadece 5-florourasilden daha düşük) ve Vero hücre hattı üzerinde yüksek IC₅₀ değerleri sergileyerek daha düşük toksik etki gösterdikleri için söz konusu kanser hücre hatlarında kuvvetli antiproliferatif özellik sergiledikleri sonucu çıkarılabilir.

Çizelge 4.10. Schiff bazlarının C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametresi (TGI) değerleri

Bileşikler ($\mu\text{g/mL}$)	TGI			
	C6	HeLa	HT29	Vero
<i>1a</i>	7.59 $\pm$ 0.76	12.70 $\pm$ 0.64	115.02 $\pm$ 7.9	115.33 $\pm$ 5.6
<i>1b</i>	5.63 $\pm$ 0.46	2.80 $\pm$ 0.08	28.39 $\pm$ 1.3	10.55 $\pm$ 0.98
<i>1c</i>	5675.32 $\pm$ 71.4	44.24 $\pm$ 3.7	3613.74 $\pm$ 54.6	248.67 $\pm$ 17.9
<i>2a</i>	>10000	108.90 $\pm$ 9.1	28.19 $\pm$ 0.93	100.54 $\pm$ 8.7

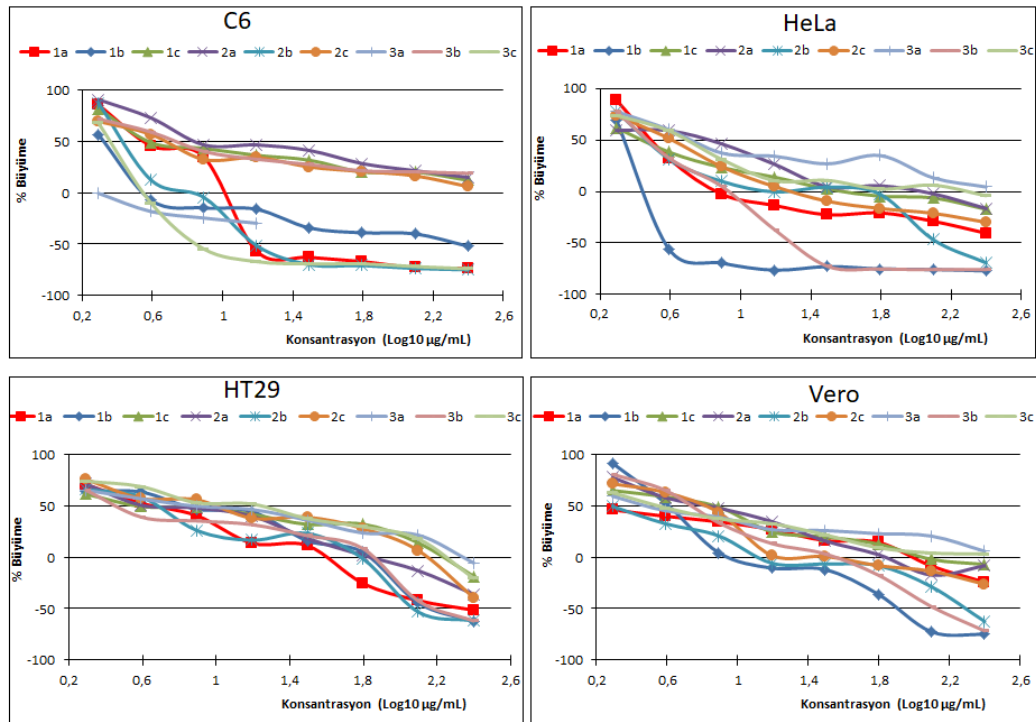
Çizelge 4.11. Schiff bazlarının C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametresi (TGI) değerleri

Bileşikler ($\mu\text{g/mL}$)	TGI			
	C6	HeLa	HT29	Vero
2b	5.81 $\pm$ 0.37	13.63 $\pm$ 0.49	14.97 $\pm$ 0.41	12.43 $\pm$ 0.42
2c	2897.4 $\pm$ 62.7	22.56 $\pm$ 0.87	36.87 $\pm$ 0.93	36.31 $\pm$ 0.99
3a	38.70 $\pm$ 1.6	3123.2	>10000	>10000
3b	>10000	6.31 $\pm$ 57.8	160.88 $\pm$ 15.2	17.57 $\pm$ 1.7
3c	3.75 $\pm$ 0.19	116.36 $\pm$ 5.4	1193.61 $\pm$ 14.9	647.63 $\pm$ 13.5
Cisplatin	30.76 $\pm$ 4.1	46.21 $\pm$ 5.1	51.67 $\pm$ 5.9	51.27 $\pm$ 5.8
5FU	102.72 $\pm$ 5.4	60.91 $\pm$ 6.4	94.23 $\pm$ 6.7	93.73 $\pm$ 6.8

Çizelge 4.12. Schiff bazlarının C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen IC₅₀ değerleri

Bileşikler ($\mu\text{g/mL}$)	IC ₅₀			
	C6	HeLa	HT29	Vero
1a	7.49 $\pm$ 0.33	12.49 $\pm$ 0.71	64.17 $\pm$ 4.3	92.31 $\pm$ 5.32
1b	5.42 $\pm$ 0.18	2.79 $\pm$ 0.07	23.31 $\pm$ 0.89	10.26 $\pm$ 0.34
1c	3796.80 $\pm$ 65.4	41.99 $\pm$ 3.1	702.60 $\pm$ 28.3	195.66 $\pm$ 15.8
2a	7380.55 $\pm$ 51.0	102.28 $\pm$ 5.7	18.58 $\pm$ 1.1	86.56 $\pm$ 5.9
2b	5.72 $\pm$ 0.19	13.39 $\pm$ 0.77	12.01 $\pm$ 0.63	11.61 $\pm$ 0.23
2c	1962.94 $\pm$ 21.3	21.98 $\pm$ 0.88	26.59 $\pm$ 0.87	32.89 $\pm$ 1.1
3a	36.33 $\pm$ 1.1	2708.12 $\pm$ 59.2	>10000	>10000
3b	>10000	6.27 $\pm$ 0.43	89.89 $\pm$ 11.4	16.84 $\pm$ 0.49
3c	3.69 $\pm$ 0.55	108.75 $\pm$ 9.8	268.47 $\pm$ 10.1	452.61 $\pm$ 12.7
Cisplatin	33.08 $\pm$ 4.8	50.29 $\pm$ 8.3	40.39 $\pm$ 5.6	56.20 $\pm$ 5.3
5FU	54.30 $\pm$ 7.3	61.59 $\pm$ 7.1	65.19 $\pm$ 5.3	65.35 $\pm$ 5.9

Genel olarak, bu bileşiklerin sahip oldukları yüksek anti tümör aktiviteler, taşıdıkları sübstitüe gruplardan kaynaklanan benzersiz üç boyutlu yapılarıyla ilişkili olabilir. Özelde bakıldığında ise yapılarında brom atomu içeren **1b**, **2b** ve **3b** Schiff bazlarının ve özellikle ilk ikisinin kanser hücrelerine karşı yüksek farmakolojik aktivite gösterdiği gözlemlenmektedir. Bu sebeple bu yüksek aktiviteden muhtemelen brom atomlarının sorumlu olabileceği söylenebilir. Ancak bu kuvvetli aktivitelerin normal hücreler üzerinde de devam etmesi söz konusu bileşiklerin antikanser ilaç olarak adaylıklarını olumsuz yönde etkilemektedir. Tüm anti kanser hücre hatlarında yüksek aktivite sergileyen **1a** Schiff bazının yapısında ise diğer Schiff bazlarından farklı olarak hidrosit grupları ve izolösün amino asidinden gelen düz alkil zincirleri öne çıkmaktadır. Bu bileşiğin yüksek aktivitesinin muhtemel sebebinin ise bu gruplar olabileceği düşünülmektedir. Genel olarak metiyonin Schiff bazlarının (**3a**, **3b** ve **3c**) diğer Schiff bazlarına kıyasla çok yüksek bir antikanser aktivite sergileyemediği de IC₅₀ değerleri incelendiğinde karşımıza çıkan sonuçlardan biridir.



Şekil 4.42. Schiff bazı bileşiklerinin C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatlarının proliferasyonu üzerindeki etkileri.

Büyüme eğrilerinin oluşturulması amacıyla log fazında eksponansiyel büyüme gösteren C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatları kullanılmış ve inkübasyon süresi 24 saat olarak sınırlandırılmıştır (Şekil 4.42).

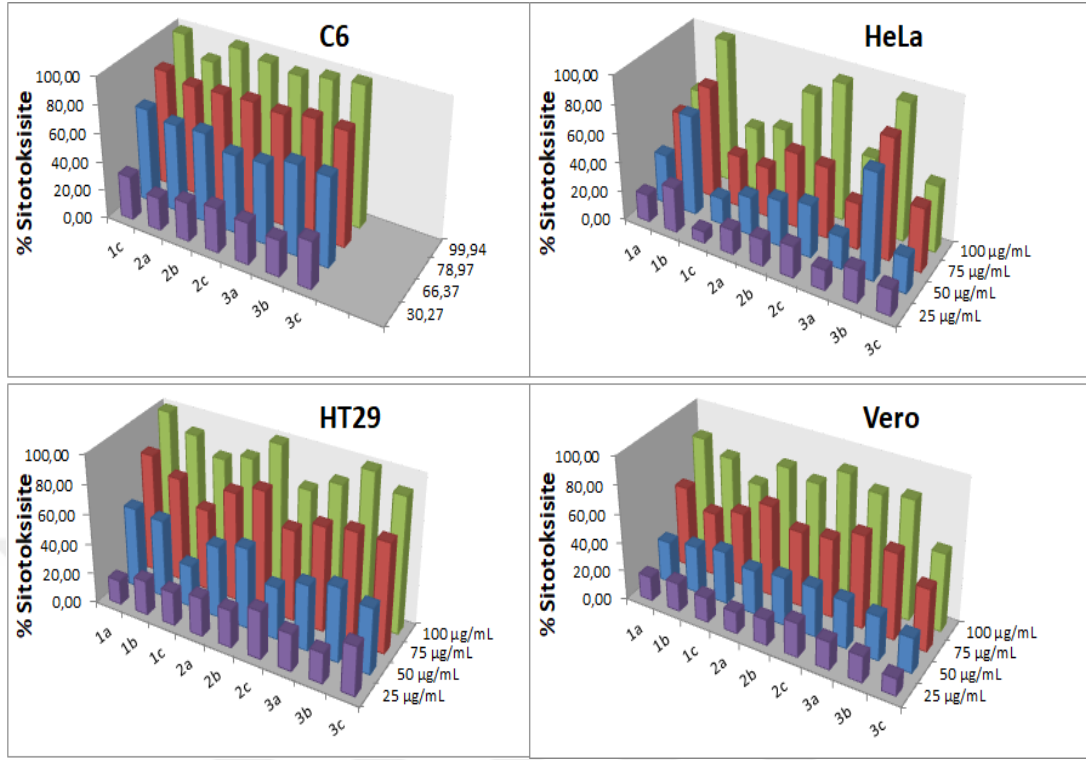
4.2.1 Schiff bazlarının sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi

Schiff bazlarının (25, 50, 75 ve 100 µg/mL) hücre hatları üzerindeki sitotoksik aktiviteleri LDH sitotoksisite kiti kullanılarak ölçüldü. Testler log fazında eksponansiyel büyüme gösteren C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatları kullanılarak yapılmış olup inkübasyon süresi 24 saat olarak sınırlandırılmıştır.

Schiff bazlarının 25 µg/mL konsantrasyonundaki % sitotoksisite değerleri tüm hücre hatlarına karşı % 6.21 -% 34.74 aralığındadır. Bileşik **1a**, C6 hücresine karşı diğer bileşikler ve hücre hatları ile karşılaştırıldığında en güçlü sitotoksik etkiye (% 34.71, $p < 0.05$) neden olurken bileşik **2a**, % 23.31 (C6) ile en düşük sitotoksisite yüzdesine sahiptir (Çizelge 4.12) (Şekil 4.43). Ayrıca bileşik **1c**'nin HeLa (% 8.11) hücresi için en küçük yüzde sitotoksisiteye sahip olduğu görüldü. Metionin metil ester ve o-vanilin reaksiyonu ürünü olan bileşik **3c**, HT29 hücresi (% 32.68) için oldukça yüksek derecede toksik iken, Vero hücreleri (% 11.91) için daha az toksik olduğu bulundu (Çizelge 4.12) (Şekil 4.43). Benzer şekilde, izolösin metil ester ve 2,4-dihidroksibenzaldehitten oluşan **1a**, C6 (% 34.71) için çok toksik iken, HT29 (% 16.34) için daha az toksiktir. Bununla birlikte, **3c** ve **1a**, aynı etki mekanizmaları yoluyla sitotoksik etkiye neden olabilir. Fenilalanin metil ester ve o-vanilin içeren bileşik **2c**'nin benzer sitotoksik aktiviteye sahip diğer bileşiklerden Vero' ya (%23,69) karşı biraz yüksek toksisiteye sahip olması dikkat çekicidir. Bileşiklerin geri kalanlarından **1b** HeLa (% 31.22) hücrelerine karşı en yüksek sitotoksik değere sahiptir (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.13. Schiff bazlarının C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatlarına karşı % sitotoksisiteeleri

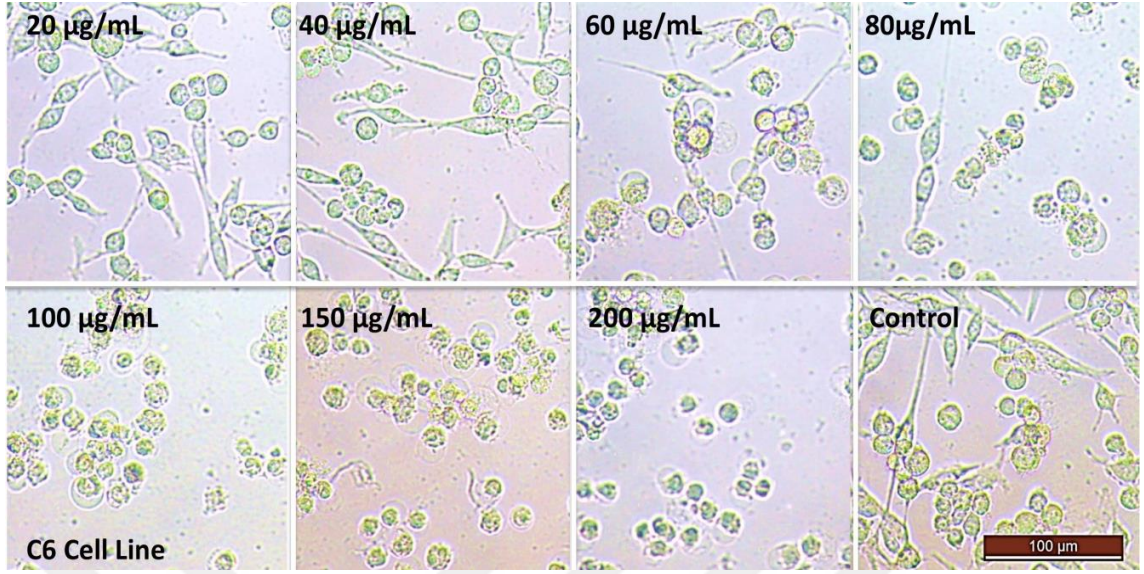
C6					HeLa				
	25	50	75	100		25	50	75	100
Bileşik	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	Bileşik	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL
1a	34.71	64.47	82.08	96.20	1a	18.94	34.96	53.07	58.45
1b	30.27	66.37	78.97	99.94	1b	31.22	68.90	77.71	103.86
1c	30.91	67.00	82.96	99.11	1c	8.11	18.43	36.10	44.52
2a	23.31	62.57	78.28	85.18	2a	17.16	26.60	35.02	50.28
2b	27.68	63.84	79.42	104.75	2b	18.62	31.92	52.06	81.06
2c	31.54	55.60	80.56	96.45	2c	21.72	36.16	49.40	93.79
3a	29.64	56.87	78.72	93.60	3a	14.00	22.42	31.86	50.73
3b	25.84	63.84	82.46	97.21	3b	22.23	72.70	82.77	93.98
3c	33.44	63.20	81.13	101.01	3c	18.05	24.70	43.64	45.60
HT29					Vero				
	25	50	75	100		25	50	75	100
Bileşik	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	Bileşik	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL
1a	16.34	54.34	80.24	100.63	1a	16.85	29.32	56.87	81.63
1b	23.12	52.44	70.22	89.74	1b	19.76	32.93	44.97	73.46
1c	22.55	28.37	54.97	79.16	1c	17.23	36.67	51.61	60.99
2a	25.97	48.01	72.70	85.18	2a	14.95	30.91	63.77	79.16
2b	25.21	53.70	80.11	102.47	2b	17.99	33.38	52.56	74.48
2c	32.17	34.91	60.67	76.12	2c	23.69	34.33	54.65	87.71
3a	24.89	43.57	69.54	85.81	3a	19.25	32.74	64.28	80.30
3b	20.39	49.27	72.70	100.13	3b	18.11	30.40	59.66	83.09
3c	32.68	43.57	72.70	90.63	3c	11.91	24.13	43.19	54.02



Şekil 4.43. Schiff bazlarının C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatları üzerindeki sitotoksik aktivitesi.

4.2.2 Schiff bazlarının kanser hücrelerinin morfolojileri üzerine etkisi

Muamele edilmiş ve kontrol (muamele edilmemiş) hücrelerin morfolojik değişiklikleri, ters faz kontrast mikroskopi teknikleri kullanılarak izlenmiştir. Şekil 4.44’de gösterildiği gibi, muamele edilmiş hücrelerde muamele edilmemiş hücrelere kıyasla, sitoplazmik kabarcıklar, anormal küresel yapı, hücre kalitesinde azalma ve hücre sayısında azalma gibi gözle görülür morfolojik değişiklikler gözlenmiştir.



Şekil 4.44. **2b** Schiff bazının C6 morfolojisi üzerine etkileri.

4.2.3 Komplekslerin hücre proliferasyon ölçümü

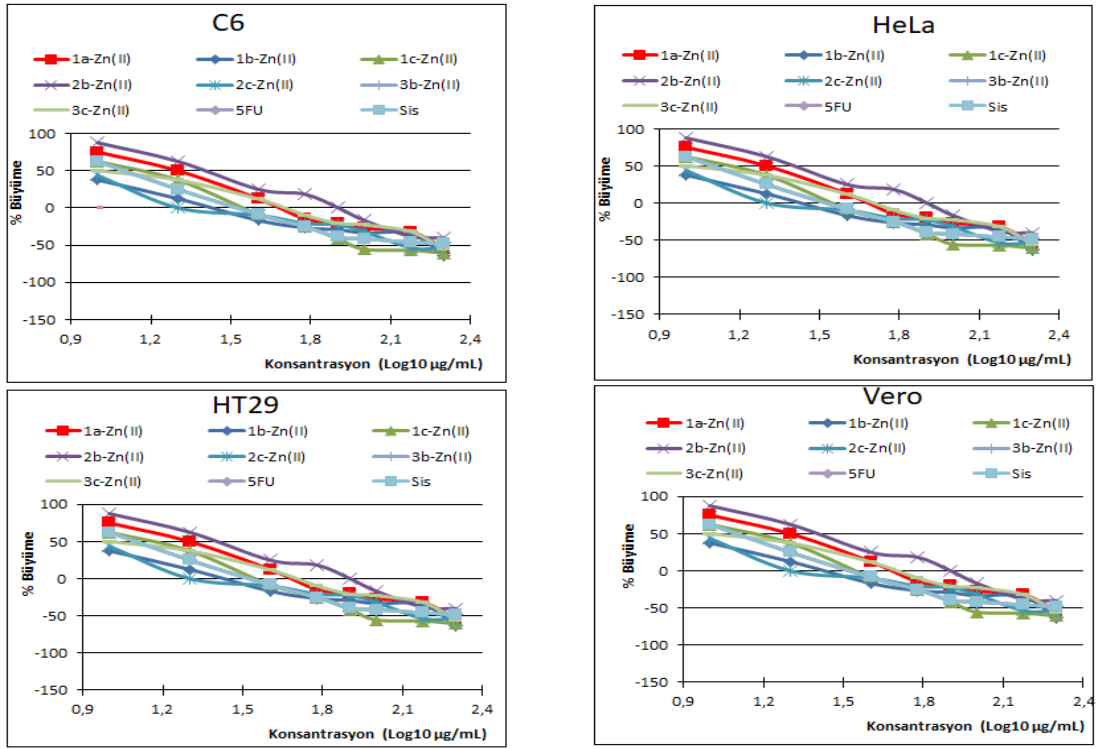
Metal temelli toplam 7 yeni molekülün, hücre proliferasyonuna olan etkileri NCI-60 yaşam parametresi olan TGI ve IC_{50} değerlerini ölçmek amacıyla MTT testi yapıldı. Test edilen moleküllerin tamamı kanser hücre hatlarında kontrol anti kanser ilaç olan 5-fluorourasil ve cisplatinden (HT-29 hücre hattı üzerinde **1c-Zn(II)**, **2b-Zn(II)** ve **3b-Zn(II)** hariç) daha düşük IC_{50} değerlerine sahip olmuştur (Çizelge 4.14) Test moleküllerinin normal hücre hattı (Vero) üzerindeki etkileri incelendiğinde ise **1a-Zn(II)**, **1c-Zn(II)**, **2b-Zn(II)** ve **3b-Zn(II)** nolu maddelerin IC_{50} değerlerinin kontrol anti kanser ilaç olan 5-fluorourasilden daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum bu moleküllerin normal hücreler üzerinde daha az hasara neden olduğunu gösterir. Bu moleküllerin sergilediği bu önemli biyolojik aktiviteden dolayı ADME/Tox ve ileri faz çalışmalarına aday olabilecekleri düşünülmektedir.

Çizelge 4.14. Sentezlenen çinko komplekslerinin HT29, Vero, C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen NCI-60 yaşam parametresi (TGI) değerleri

Bileşikler ($\mu\text{g/mL}$)	TGI			
	HT29	HeLa	C6	Vero
<i>1a-Zn(II)</i>	58.81 $\pm$ 4.9	17.81 $\pm$ 1.6	21.12 $\pm$ 1.9	93.13 $\pm$ 8.1
<i>1b-Zn(II)</i>	42.37 $\pm$ 3.9	26.60 $\pm$ 2.2	23.51 $\pm$ 2.8	43.35 $\pm$ 4.5
<i>1c-Zn(II)</i>	92.54 $\pm$ 9.0	31.51 $\pm$ 2.7	30.81 $\pm$ 2.7	156.17 $\pm$ 13.1
<i>2b-Zn(II)</i>	196.08 $\pm$ 15.9	43.31 $\pm$ 4.0	40.32 $\pm$ 4.1	957.43 $\pm$ 88.9
<i>2c-Zn(II)</i>	53.50 $\pm$ 5.0	27.34 $\pm$ 2.4	22.58 $\pm$ 2.0	53.47 $\pm$ 4.8
<i>3b-Zn(II)</i>	81.22 $\pm$ 7.4	41.91 $\pm$ 3.6	36.89 $\pm$ 3.2	125.09 $\pm$ 11.8
<i>3c-Zn(II)</i>	63.32 $\pm$ 5.4	28.60 $\pm$ 2.5	22.90 $\pm$ 2.0	66.96 $\pm$ 5.8
<i>5FU</i>	75.43 $\pm$ 7.0	60.56 $\pm$ 5.6	58.52 $\pm$ 5.2	81.93 $\pm$ 7.4
<i>Cisplatin</i>	62.23 $\pm$ 6.8	52.49 $\pm$ 5.1	48.50 $\pm$ 4.3	69.97 $\pm$ 6.5

Çizelge 4.15. Sentezlenen çinko komplekslerinin HT29, Vero, C6 ve HeLa hücre hatları üzerinde MTT testiyle belirlenen IC₅₀ değerleri

Bileşikler ($\mu\text{g/mL}$)	IC ₅₀			
	HT29	HeLa	C6	Vero
<i>1a-Zn(II)</i>	52.82 $\pm$ 5.1	16.41 $\pm$ 1.4	23.16 $\pm$ 2.8	88.29 $\pm$ 7.4
<i>1b-Zn(II)</i>	40.49 $\pm$ 3.8	25.28 $\pm$ 2.3	24.56 $\pm$ 2.8	42.26 $\pm$ 3.6
<i>1c-Zn(II)</i>	80.50 $\pm$ 7.4	29.35 $\pm$ 2.7	33.48 $\pm$ 2.7	145.17 $\pm$ 12.9
<i>2b-Zn(II)</i>	152.72 $\pm$ 13.4	42.84 $\pm$ 2.5	43.73 $\pm$ 4.1	780.28 $\pm$ 55.3
<i>2c-Zn(II)</i>	50.30 $\pm$ 4.3	25.99 $\pm$ 2.3	24.17 $\pm$ 2.8	51.73 $\pm$ 4.9
<i>3b-Zn(II)</i>	70.24 $\pm$ 6.3	40.16 $\pm$ 3.8	39.01 $\pm$ 3.8	114.72 $\pm$ 12.3
<i>3c-Zn(II)</i>	57.38 $\pm$ 5.1	26.99 $\pm$ 2.4	24.59 $\pm$ 2.8	63.17 $\pm$ 6.8
<i>5FU</i>	69.92 $\pm$ 6.5	80.81 $\pm$ 7.8	63.84 $\pm$ 5.3	72.20 $\pm$ 6.3
<i>Cisplatin</i>	58.92 $\pm$ 5.2	47.72 $\pm$ 5.9	54.25 $\pm$ 5.0	59.41 $\pm$ 5.3



Şekil 4.45. Komplekslerin, C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatlarının proliferasyonu üzerindeki etkileri.

Testler log fazında eksponansiyel büyüme gösteren C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatları kullanılarak yapılmış olup inkübasyon süresi 24 saat olarak sınırlandırılmıştır.

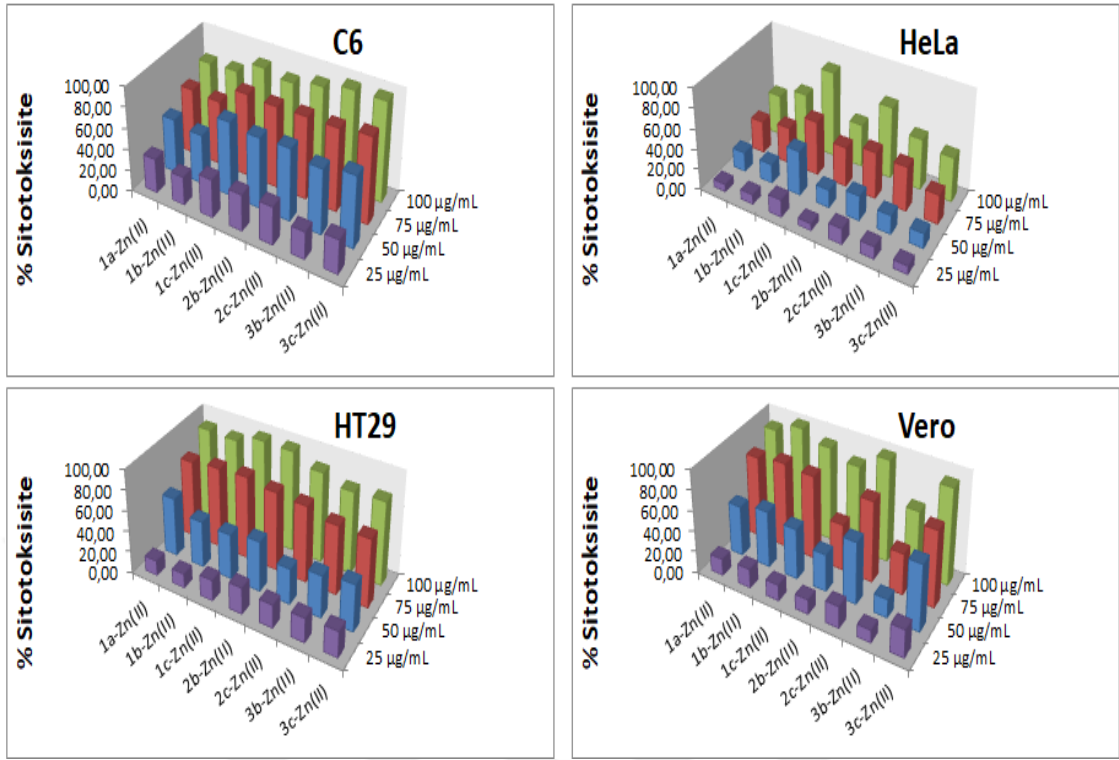
4.2.4 Komplekslerin sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi

Hücre hatları üzerindeki Schiff bazlarının (25, 50, 75 ve 100 µg/mL) sitotoksik aktiviteleri LDH sitotoksikite kiti kullanılarak ölçüldü. Bu bileşiklerin 25 µg/mL konsantrasyonundaki % sitotoksikite değerleri tüm hücre hatlarına karşı % 6.84 -% 36.61 aralığındadır. Bileşik **1c-Zn(II)**, C6 hücresine karşı diğer bileşikler ve hücre hatları ile karşılaştırıldığında en güçlü sitotoksik etkiye (% 36.61, $p < 0.05$) neden olmuştur (Çizelge 4.15). Bileşik **3b-Zn(II)**, % 25.84 (C6) değerleri ile en düşük sitotoksikite yüzdesine sahiptir (Çizelge 4.15) (Şekil 4.46). Ayrıca bileşik **2b-Zn(II)** HeLa (% 6.84) hücresi için en küçük yüzde sitotoksikiteye sahip olduğu görüldü. Bileşik **2b-Zn(II)**, HT29 hücresi (% 25.14) için oldukça yüksek derecede toksik iken, Vero hücreleri (% 13.81) için daha az toksik olduğu bulundu. Bileşik **1a-Zn(II)**, C6

hücresi (% 32,81) için oldukça yüksek derecede toksik iken, Vero hücreleri (% 15,90) için daha az toksik özellik sergilediği görüldü (Çizelge 4.15) (Şekil 4.46).

Çizelge 4.16. Komplekslerin C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatlarına karşı % sitotoksitesi

C6					HeLa				
	25	50	75	100		25	50	75	100
Bileşik	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	Bileşik	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL
<i>1a-Zn(II)</i>	32.81	52.44	64.47	74.54	<i>1a-Zn(II)</i>	7.47	19.00	31.48	40.41
<i>1b-Zn(II)</i>	27.11	48.01	62.57	75.81	<i>1b-Zn(II)</i>	9.37	18.62	35.85	51.61
<i>1c-Zn(II)</i>	36.61	71.44	79.86	88.35	<i>1c-Zn(II)</i>	16.85	43.38	52.82	83.72
<i>2b-Zn(II)</i>	34.71	67.64	78.28	83.47	<i>2b-Zn(II)</i>	6.84	17.42	38.63	41.86
<i>2c-Zn(II)</i>	35.97	68.90	79.16	89.61	<i>2c-Zn(II)</i>	15.33	24.19	45.22	69.79
<i>3b-Zn(II)</i>	25.84	61.94	79.29	96.14	<i>3b-Zn(II)</i>	11.91	18.18	43.00	49.65
<i>3c-Zn(II)</i>	32.17	67.64	82.77	96.20	<i>3c-Zn(II)</i>	8.11	14.25	28.50	43.19
HT29					Vero				
	25	50	75	100		25	50	75	100
Bileşik	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	Bileşik	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL
<i>1a-Zn(II)</i>	14.21	55.69	74.12	89.46	<i>1a-Zn(II)</i>	15.90	48.01	78.47	89.61
<i>1b-Zn(II)</i>	13.50	43.98	77.49	88.39	<i>1b-Zn(II)</i>	18.11	53.70	82.33	104.62
<i>1c-Zn(II)</i>	19.75	42.79	79.09	96.78	<i>1c-Zn(II)</i>	15.20	48.01	80.11	90.50
<i>2b-Zn(II)</i>	25.14	47.61	75.02	96.45	<i>2b-Zn(II)</i>	13.81	35.34	44.21	82.01
<i>2c-Zn(II)</i>	22.07	33.79	72.82	86.23	<i>2c-Zn(II)</i>	20.65	58.77	77.26	97.91
<i>3b-Zn(II)</i>	23.05	39.77	65.60	78.34	<i>3b-Zn(II)</i>	11.91	17.67	39.33	59.97
<i>3c-Zn(II)</i>	24.61	44.08	64.74	79.70	<i>3c-Zn(II)</i>	26.09	62.57	72.70	92.40

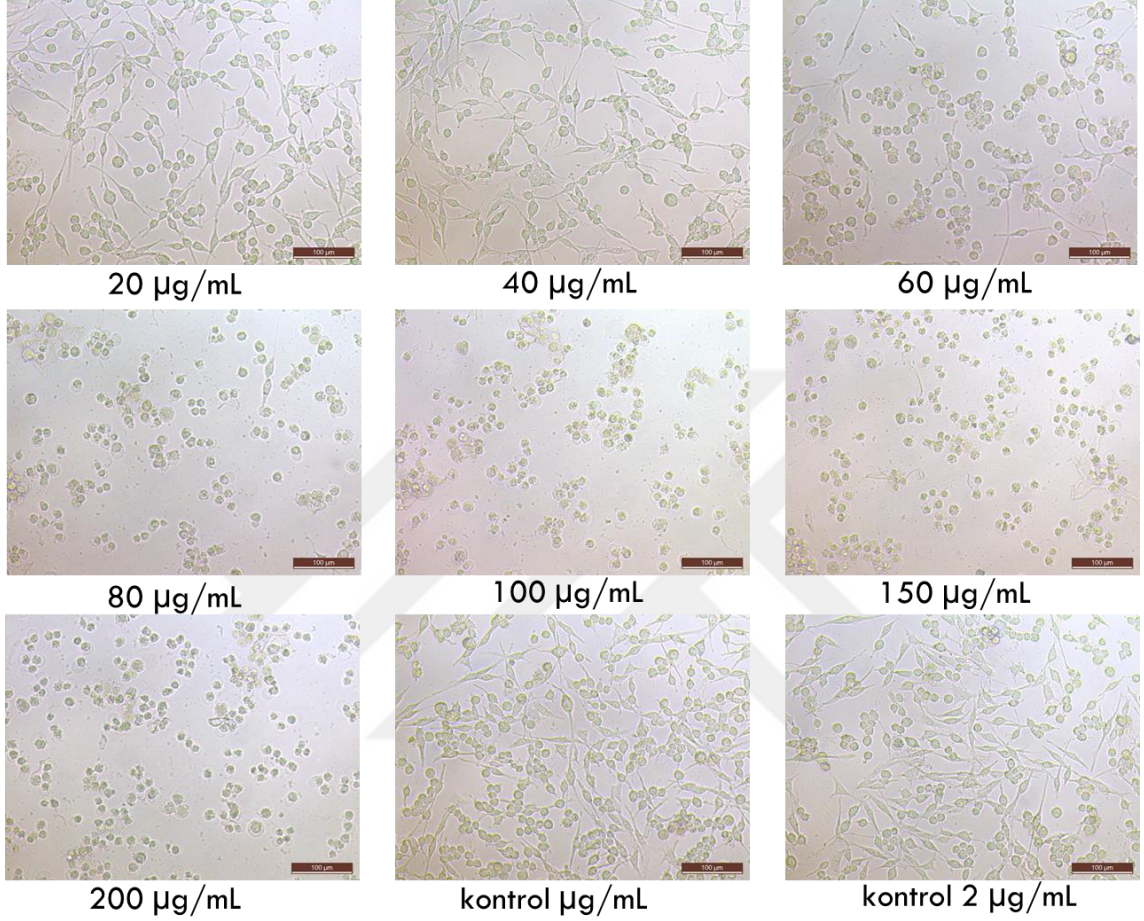


Şekil 4.46. Komplekslerin C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatları üzerindeki sitotoksik aktivitesi.

Testler log fazında eksponansiyel büyüme gösteren C6, HeLa, HT29 ve Vero hücre hatları kullanılarak yapılmış olup inkübasyon süresi 24 saat olarak sınırlandırılmıştır.

Diğer bir kontrol anti kanser ilaç olan cisplatin ile mukayese edildiğinde, test moleküllerinin nerdeyse tamamı kanser hücre hatları üzerinde cisplatinden daha düşük IC_{50} değerleri sergilemiştir (HT-29 hücre hattı üzerinde **1c-Zn(II)**, **2b-Zn(II)** ve **3b-Zn(II)** hariç). Ayrıca, **1a-Zn(II)**, **1c-Zn(II)**, **2b-Zn(II)**, **3b-Zn(II)** ve **3c-Zn(II)** nolu moleküllerin antikanser ilaç olan cisplatine göre, Vero normal hücre hattı üzerinde sahip olduğu yüksek IC_{50} değerleri bu moleküllerin normal hücrelere karşı toksik etkilerinin daha az olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada elde edilen komplekslerin ve her iki kontrol bileşiğinin anti kanser aktivite sonuçları incelenerek kıyaslandığında özellikle **1a-Zn(II)** ve **3c-Zn(II)** kodlu moleküllerin tüm kanser hatlarında; **1c-Zn(II)**, **2b-Zn(II)** ve **3b-Zn(II)** kodlu moleküllerin ise HeLa ve C6 kanser hatları üzerinde yüksek antiproliferatif etki sergilediği ve ileri faz çalışmalarına aday olabileceği söylenebilir. Söz konusu moleküllerin Vero hücre hattında sergiledikleri yüksek IC_{50} değerleri de bu düşüncüyü desteklemektedir.

4.2.5 Komplekslerin kanser hücrelerinin morfolojileri üzerine etkisi



Şekil 4.47. **2c-Zn(II)** kompleksinin C6 morfolojisi üzerine etkileri

Komplekslerin hücre morfolojisi üzerindeki etkisi kameralı faz-kontrast mikroskobu ile görüntülenmiştir. Görüntüler (Şekil 4.47) farklı konsantrasyonlarda test molekülü ile muamele edilmiş hücrelerin morfolojilerinin ilgili kontrollerle karşılaştırıldığı faz-kontrast görüntülerini göstermektedir. Test molekülleri ile muamele edilmiş hücrelerin morfolojileri orta ve yüksek konsantrasyonlarda ($\geq 60 \mu\text{g/mL}$) çeşitli oluşumlarla farklılaşmıştır. Bu değişimler hücrenin yuvarlak hale gelmesi ve sonrasında zeminden ayrılarak hücre ölümünün bir belirtisi olan yüzen hücrelerin oluşumlarını içerir. Test maddelerinin düşük konsantrasyonlarda (20, 40 ve $60 \mu\text{g/mL}$) hücre morfolojisi üzerinde çok fazla bir değişimine neden olmadığı gözlemlenmiştir. Fakat, bu dozlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, düşük doz uygulanan hücreler membran

bütünlüğünü nispeten korumuş fakat huzursuz bir görüntü sergilemiştir. Özellikle 20 µg/mL ve altı dozlarda kontrol hücrelerine benzer şekilde, test maddeleriyle muamele edilmiş hücrelerin büyük çoğunluğu epiteloid ya da normal fibroblast benzeri görünümünü sürdürmeye devam etmiştir.

Schiff bazlarının ve Zn(II) komplekslerinin tüm kanser hatları üzerinde sergilediği IC₅₀ değerleri kıyaslandığında, kompleksleşmenin Schiff bazlarının antiproliferatif özelliği üzerinde düzenli bir etkisinin olduğu söylenemez. C6 kanser hattı söz konusu olduğunda, kompleksleşme genel olarak Schiff bazlarının IC₅₀ değerlerinin yükselmesine sebep olmuştur (**2c** ve **3b** hariç). HT29 hücre hattında ise, kompleksleşmenin genel olarak Schiff bazlarının IC₅₀ değerlerini düşürdüğü gözlemlenmiştir (**1b** ve **2b** hariç). Genel olarak kompleksleşmenin Schiff bazlarının antikanser aktivitesi üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu söylenebilir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, başlangıç maddesi olarak kullanılan amino asitler (izolösin, fenilalanin ve metiyonin) metil esterlerine çevrilerek, elde edilen amino asit metil esterleri (izolösin metil ester, fenilalanin metil ester, metiyonin metil ester) ile bazı aromatik aldehytlerin {2,4-dihidroksibenzaldehit, 5-bromo-2-hidroksibenzaldehit ve 3-metoksi-2-hidroksibenzaldehit (o-vanilin)} reaksiyonundan yeni Schiff bazı ligandları literatürde verilen yöntemler kullanılarak sentezlenmiştir. Sentez aşamasının son basamağında ise Schiff bazı ligandlarından yola çıkılarak Zn(II) kompleksleri hazırlanmıştır. Çalışmada hazırlanan Schiff bazlarının sık kullanılan organik çözücülerde (CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3OH ,...vb.) çözündüğü, Zn(II) komplekslerinin ise sadece DMSO'da (ve sınırlı oranda metanolde) çözündüğü saptanmıştır. Sentezlenen ligandların yapısı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR ve UV-Görünür spektroskopileri, komplekslerin yapısı ise $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR, UV-Görünür, LC-MC, termik analiz ve elementel analiz yöntemleriyle karakterize edilmiştir. Analiz sonuçları ve literatür bulguları dikkate alınarak bileşikler için yapısal formüller önerilmiştir.

Schiff bazlarının $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında, $-\text{CH}=\text{N}$ gurubuna ait protonlar 8.58-8.15 ppm aralığında, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında $-\text{CH}=\text{N}'\text{e}$ bağlı karbonlar, 161.90-168.31 ppm aralığında gözlenmiştir. Gözlenen pikler Schiff bazının oluştuğunun kanıtı olmuştur. Sentezlenen amino asit Schiff bazı komplekslerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında, 7.40-8.30 ppm, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda ise 166.85-172.65 ppm aralığında $-\text{CH}=\text{N}'\text{a}$ ait proton ve karbon pikleri gözlemlenmiştir. Bu ve diğer karakteristik Schiff bazı piklerinin konumlarında meydana gelen kaymalar ve $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda O-H protonuna ait pikin kaybolması hedeflenen Zn(II) komplekslerinin oluşumuna delil olarak kabul edilmiştir.

FT-IR spektrumunda Schiff bazı oluşumunun en büyük delili 1700 cm^{-1} civarında gözlemlenen $-\text{C}=\text{N}$ gerilme titreşimlerinin varlığıdır. Bu çalışmada hazırlanan Schiff bazlarının FT-IR spektrumlarında da $1628-1633\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlemlenen gerilme titreşimleri hedeflenen bileşiklerin oluştuğunu kanıtlamıştır. Bu ($1550-1602\text{ cm}^{-1}$) ve diğer

karakteristik piklerin konumlarında oluşan kaymalar Zn(II) komplekslerinin varlığını kanıtlamıştır.

Schiff bazlarının UV-görünür bölge spektrumunda **1a**, **2a** ve **3a** bileşiklerinin 307-310 ve 376-379 nm'de, **1b**, **2b** ve **3b'** deki Schiff bazlarının 330 ve 410-416-418 nm'de, **1c**, **2c** ve **3c'** de ise 327-328-330 ve 423-424 nm aralığında C=N kromoforuna ait $n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişleri görülmektedir. Komplekslerin UV-görünür bölge spektrumunda ise 4 farklı bölgede bantlar gözlenmektedir. Bunlardan 300 nm'nin altında gözlemlenen çoklu geçişler yine ligandın aromatik halkalar ve ortaklanmamış elektronlardan kaynaklanan $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerdir. 371-372-373 nm'de vermiş olduğu bant, C=N kromoforuna ait $n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişini göstermektedir. Zn(II) komplekslerinin spektrumları incelendiğinde Zn(II) iyonunun d^{10} elektronik konfigürasyonu nedeniyle d-d geçişleri gözlenememiştir.

Amino asit Schiff baz Zn(II) komplekslerinin termal analiz çalışmalarında benzer kütle kayıpları gözlemlenmiştir. Sentezlenen kompleksler genel olarak üç, dört ve beş bozunma basamağına sahiptir. İlk basamakta yapıdan su uzaklaşırken, ikinci ve üçüncü bozunma aşamalarında metale bağlı tüm ligantlar uzaklaşarak geriye Zn kalmaktadır.

Zn(II) komplekslerinin LC-MS/MS spektrumlarında gözlemlenen m/z değerleri, diğer analizlere dayalı olarak tahmin edilen moleküler yapıları destekler niteliktedir.

Bu tez çalışmasında dokuz farklı Schiff bazı ve yedi farklı Zn(II) kompleksinin antikanser potansiyelleri belirlenerek literatüre kazandırılmıştır. Yapılan biyolojik aktivite testleri sonucunda özellikle, **1a** Schiff bazı ve **1a-Zn(II)** kompleksinin kanser hücre hatları üzerinde düşük ve normal hücre hattı üzerinde sergiledikleri yüksek IC_{50} değerleri bu bileşiklerin yüksek antiproliferatif ve düşük toksik etkilerine işaret ederek ileri kanser araştırmalarına aday bileşikler olduklarını göstermektedir. Ayrıca sentezlenen komplekslerin başlangıç Schiff bazlarına kıyasla genellikle daha yüksek IC_{50} değerlerine sahip olmaları, çinkoya koordine olmalarının bu Schiff bazlarının antiproliferatif özelliği üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Al-Amiery, Y.K., Ibrahim, H.H. ve Al-Tamimi, A.A., 2012. Antioxidant, antimicrobial, and theoretical studies of the thiosemicarbazone derivative Schiff base 2-(2-imino-1-methylimidazolidin-4-ylidene)hydrazinecarbothioamide (IMHC). *Organic and Medicinal Chemistry Letters*, 2(4), 14-27.
- Alias, M. ve Shakir, H.K., 2014. Synthesis, physical characterization and biological evaluation of Schiff base M(II) complexes. *J. Assoc. Arab Univ. Basic Appl. Sci.*, 15, 28-34.
- Abdel-Rahman, L.H., Abu-Dief, A.M., Ismael, M., Mohamed, M.A.A. ve Hashem, N.A., 2016. Synthesis, structure elucidation, biological screening, molecular modeling and DNA binding of some Cu(II) chelates incorporating imines derived from amino acids. *Journal of Molecular Structure*, 1103, 232-244.
- Abdel-Rahman, L.H., El-Khatib, R.M., Nassr, L.A.E. ve Abu-Dief, A.M., 2017. DNA binding ability mode, spectroscopic studies, hydrophobicity, and in vitro antibacterial evaluation of some new Fe(II) complexes bearing ONO donors amino acid Schiff bases. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, 1835-1846.
- Adam, M.S.S., Abdel-Rahman, L.H., Abu-Dief, A.M. ve Hashem, N.A., 2020. Synthesis, catalysis, antimicrobial activity, and DNA interactions of new Cu(II)-Schiff base complexes. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, 50(3), 136-150.
- Albert, J., Crespo, M., Granell, J., Rodriguez, J., Zafrilla, J., Calvet, T., Font-Bardia, M. ve Solans, X., 2010. Cyclopalladation of Schiff Bases from Methyl Esters of alpha-Amino Acids. Unexpected Activation of the O-Me Bond with Formation of a Dianionic Tridentate Metallacycle. *Organometallics*, 29(1), 214-225.
- Alghool, S., Abd El-Halim, H.F., Abd El-Sadek, M.S., Yahia, I.S. ve Wahab, L.A., 2013. Synthesis, thermal characterization, and antimicrobial activity of lanthanum, cerium, and thorium complexes of amino acid Schiff base ligand. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 112(2), 671-681.
- Antony A.F.F., Ajil P.A. ve Varkey J.T., 2016. Amino Acid based Schiff Bases and its Zn (II) Complexes. *Research & Reviews: Journal of Chemistry*, 5(2), 37-44.
- Atakol, A., 2015. ONNO tipinde hetero-nükleer Schiff bazı komplekslerinde ikinci metal iyonunun etkisinin deneysel ve teorik incelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi), Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Bigersson, O.S. ve Zimerson, E., 1988. Eine verständliche Einführung in die Toxikologie: VCH Verlagsgesellschaft.
- Baleizao, C. ve Garcia, H., 2006. Chiral salen complexes: An overview to recoverable and reusable homogeneous and heterogeneous catalysts. *Chemical Reviews*, 106(9), 3987-4043.
- Baran, T., 2009. Heterosiklik Ve Amino Asit Turevi İki Yeni Schiff Bazı Ligandı Ve Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu. (Yüksek Lisans Tezi), Rize Üniversitesi.
- Barnes P.M., 1973. Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica: multiple dietary intolerance treated with synthetic zinc. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 66, 327-329.
- Bing, W.H. ve Wei, M., 2019. Recent advances for solid basic catalysts: Structure design and catalytic performance. *Journal of Solid State Chemistry*, 269, 184-194.

- Birbiçer, N., 1998. Suda Çözünülebilir Boyar Maddelerin Metal Komplekslerinin Sentezi ve Boyar Madde Özelliklerinin İncelenmesi. (Doktora Tezi), Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Boghaei, D.M. ve Gharagozlou, M., 2007. Spectral characterization of novel ternary zinc(II) complexes containing 1,10-phenanthroline and Schiff bases derived from amino acids and salicylaldehyde-5-sulfonates. *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 67(3-4), 944-949.
- Brown D.H., 1990. *Enzyme Chemistry-Impact and Applications*. London: Chapman and Hall.
- McAuliffe, S.G.M., 1972. Metal complexes of sulphur-containing amino acids. *Inorganica Chimica Acta Reviews*, 6, 103-121.
- Casella, L. ve Gullotti, M., 1981. Coordination Modes of Histidine .2. Stereochemistry of the Reaction between Histidine Derivatives and Pyridoxal Analogs - Conformational Properties of Zinc(II) Complexes of Histidine Schiff-Bases. *Journal of the American Chemical Society*, 103(21), 6338-6347.
- Ceyhan, G., Kose, M., McKee, V., Urus, S., Golcu, A. ve Tumer, M., 2012. Tetradentate Schiff base ligands and their complexes: Synthesis, structural characterization, thermal, electrochemical and alkane oxidation. *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 95, 382-398.
- Chakraborti, A.K., Bhagat, S. ve Rudrawar, S., 2004. Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones. *Tetrahedron Letters*, 45(41), 7641-7644.
- Chandra, S. ve Sangeetika., 2004. EPR and electronic spectral studies on copper(II) complexes of some N-O donor ligands. *Journal of the Indian Chemical Society*, 81(3), 203-206.
- Goreci, Ç.Y. ve Altas, N., 2016. Green Synthesis of New Amino Acid Schiff Bases and Their Biological Activities. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 3(3), 15-26.
- Clarke, B., Clarke, N., Cunningham, D., Higgins, T., McArdle, P., Cholchuin, M.N. ve O'Gara, M., 1998. Transition-metal Schiff-base complexes as ligands in tin chemistry. Reactions of organotin(IV) Lewis acids with [M(L)](2) [M = Ni, Cu and Zn; H₂L = N,N '-bis(3-methoxysalicylidene)benzene-1,3-diamine and its -1,4-diamine analog]. *Journal of Organometallic Chemistry*, 559(1-2), 55-64.
- Clarke, E.R. ve Martell, A.E., 1969. Metal Chelates of Arginine and Related Ligands. *The Journal of the Chemical Society*, 911-925.
- Cleiton M.S., Modolo, L.V., Alves, R.B., Resende, M.A., Martins, V.B., Fátima, Â., 2011. Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, 2(1), 1-8.
- Cozzi, P.G., 2004. Metal-Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. *Chemical Society Reviews*, 33(7), 410-421.
- Dalpozzo, R., De Nino, A., Nardi, M., Russo, B. ve Procopio, A., 2006. Erbium(III) triflate: A valuable catalyst for the synthesis of aldimines, ketimines, and enamines. *Synthesis-Stuttgart*(7), 1127-1132.
- Deivanayagam, R.P.B. ve Thanikaikarasan, S., 2014. Synthesis, characterization, antimicrobial, analgesic and CNS studies of Schiff base cu(II) complex derived from 4-choro-o-phenylene Diamine. *International Journal of Advanced Chemistry*, 2(2), 166-170.

- De los Santos, Z.A., Ding, R.S. ve Wolf, C., 2016. Quantitative chirality sensing of amines and amino alcohols via Schiff base formation with a stereodynamic UV/CD probe. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14(6), 1934-1939.
- Dey, M., Rao, C.P., Saarenketo, P.K., Rissanen, K., Kolehmainen, E. ve Guionneau, P., 2003. Mn(IV) and Co(III)-complexes of -OH-rich ligands possessing O₂N, O₃N and O₄N cores: syntheses, characterization and crystal structures. *Polyhedron*, 22(27), 3515-3521.
- Erturan S., Cankurtaran, H. ve Kunt, G., 1997. Paper presented at the XI. Kimya Kongresi, Van, Turkey.
- Fındık, M., 2014. Organometalik Ferrosen Uçlu Schiff Bazlarının Sentezi Ve Karakterizasyonu. (Doktora tezi), Selçuk Üniversitesi, Konya.
- Gaballa, A.S., Asker, M.S., Barakat, A.S. ve Teleb, S.M., 2007. Synthesis, characterization and biological activity of some platinum(II) complexes with Schiff bases derived from salicylaldehyde, 2-furaldehyde and phenylenediamine. *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 67(1), 114-121.
- Garnovskii, A.D., Nivorozhkin, A.L. ve 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.
- Gudasi, K.B., Patil, M.S., Vadavi, R.S., Shenoy, R.V., Patil, S.A. ve Nethaji, M., 2006. X-ray crystal structure of the N-(2-hydroxy-1-naphthalidene)phenylglycine Schiff base. Synthesis and characterization of its transition metal complexes. *Transition Metal Chemistry*, 31(5), 580-585.
- Halsted J.A. ve Irwin M.I., 1997. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. *Journal of Nutrition*, 104(3), 345-378.
- Hearn, M.J., Cynamon, M.H., Chen, M.F., Coppins, R., Davis, J., Kang, H.J.O., Noble, A., Tu-Sekine, B., Terrot, M.S., Trombino, D., Thai, M., Webster, E.R. ve Wilson, R., 2009. Preparation and antitubercular activities in vitro and in vivo of novel Schiff bases of isoniazid. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(10), 4169-4178.
- Jia, L., Xu, J., Zhao, X.L., Shen, S.S., Zhou, T., Xu, Z. Q., Zhu, T.F., Chen, R.H., Ma, T.L., Xie, J., Dong, K. ve Huang, J.C., 2016. Synthesis, characterization, and antitumor activity of three ternary dinuclear copper (II) complexes with a reduced Schiff base ligand and diimine coligands in vitro and in vivo. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 159, 107-119.
- John H. ve Duffus, H.G., 1996. *Fundamental toxicology for chemists*. Cambridge, UK Royal Society of Chemistry Information Services.
- Karaca, E.Ö., 2018. Yeni Schiff Bazı Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması,. *Politeknik Dergisi*, 21(1), 245-249.
- Karmakar, R., Choudhury, C.R., Mitra, S. ve Dahlenburg, L., 2005. One novel Cu(II)-amino acid Schiff base complex derived from salicylaldehyde and L-serine: Identification of unusual monodentate 4,4 '-bipyridine. *Structural Chemistry*, 16(6), 611-616.
- Kaur, K., Gupta, R., Saraf, S.A. ve Saraf, S.K., 2014. Zinc: The Metal of Life. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(4), 358-376.
- Kılıçaslan, H., 2013. Değişik Uçlu Schiff Bazlarının Sentezi Ve Metal Komplekslerinin İncelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi), Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.

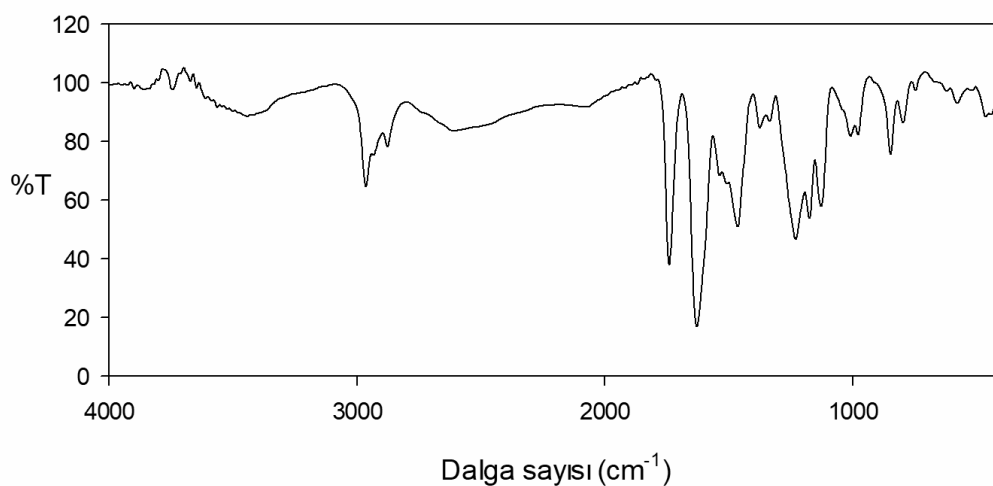
- Kılınç, D., 2018. Silika Destekli Ni(II)-Salisilaldimin Kompleksinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Hidrojen Üretimindeki Katalitik Etkisinin İncelenmesi. Balıkesir Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü Dergisi, 20(1), 296-310.
- Kirchgesner M.R.H. ve Weigend E., 1996. Biochemical Changes in Zinc Deficiency. In P. AS (Ed.), Trace Elements in Human Health and Disease (Vol. 1, pp. 189-219): New York Academic Press.
- Look, G.C., Murphy, M.M., Campbell, D.A. ve Gallop, M.A., 1995. Trimethylorthoformate - a Mild and Effective Dehydrating Reagent for Solution and Solid-Phase Imine Formation. Tetrahedron Letters, 36(17), 2937-2940.
- Love, B.E. ve Ren, J.H., 1993. Synthesis of Sterically Hindered Imines. Journal of Organic Chemistry, 58(20), 5556-5557.
- Manjunath, M., Kulkarni, A.D., Bagihalli, G.B., Malladi, S. ve Patil, S.A., 2017. Bio-important antipyrine derived Schiff bases and their transition metal complexes: Synthesis, spectroscopic characterization, antimicrobial, anthelmintic and DNA cleavage investigation. Journal of Molecular Structure, 1127, 314-321.
- Masteri-Farahani, M., Eghbali, P. ve Sahin, E., 2019. SBA-16 supported amino acid Schiff base complexes of molybdenum as new heterogeneous molybdenum catalysts. Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects, 570, 347-353.
- Naeimi, H., Salimi, F. ve Rabiei, K., 2006. Mild and convenient one pot synthesis of Schiff bases in the presence of P_2O_5/Al_2O_3 as new catalyst under solvent-free conditions. Journal of Molecular Catalysis a-Chemical, 260(1-2), 100-104.
- Naik, K.H.K., Selvaraj, S. ve Naik, N., 2014. Metal complexes of ONO donor Schiff base ligand as a new class of bioactive compounds; Synthesis, characterization and biological evolution. Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 131, 599-605.
- O'Donnell, M.J., 2004. The enantioselective synthesis of alpha-amino acids by phase-transfer catalysis with achiral Schiff base esters. Accounts of Chemical Research, 37(8), 506-517.
- Othmer, K., 1938. Encyclopedia of Chemical Technology (Vol. 16): Wiley.
- Ozdemir, O., Gurkan, P., Sari, M. ve Tunc, T., 2015. Synthesis of monosodium salts of N-(5-nitro-salicylidene)-D-amino acid Schiff bases and their iron(III) complexes: spectral and physical characterizations, antioxidant activities. Journal of Coordination Chemistry, 68(14), 2565-2585.
- Patti, A., Pedotti, S., Ballistreri, F.P. ve Sfrazzetto, G.T., 2009. Synthesis and Characterization of Some Chiral Metal-Salen Complexes Bearing a Ferrocenophane Substituent. Molecules, 14(11), 4312-4325.
- Paquette, L.A., 1968. Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (318), 24-85.
- Ravikrishna, V.S., Kasinath, K. ve Ravinde, V., 2013. Synthesis and spectral characterization of Ni(II) complexes with N_2O_2 and N_2O_4 Schiff base Ligands. International Journal of Research in Inorganic Chemistry, 2(1).
- Prasad, A.S., 2003. Zinc deficiency: Has been known of for 40 years but ignored by global health organisations. The BMJ, 326, 409-410.
- Qin, W. L., Long, S., Panunzio, M. ve Biondi, S., 2013. Schiff Bases: A Short Survey on an Evergreen Chemistry Tool. Molecules, 18(10), 12264-12289.
- Lozier, R.H. ve Stoeckenius, W., 1975. Bacteriorhodopsin: a light-driven proton pump in Halobacterium Halobium. Biophysical Journal, 15(9), 955-962.

- Petrucchi, R.H., Herring, F.G., 1999. General Chemistry: Principles and Modern Applications: Prentice Hall.
- Ramanujam, V.V. ve Sivasankar, B., 1981. Schiff-Base Complexes of Copper(II) and Zinc(II). Journal of the Indian Chemical Society, 58(12), 1152-1153.
- Ray, S., Konar, S., Jana, A., Das, K., Dhara, A., Chatterjee, S. ve Kar, S.K., 2014. Syntheses, crystal structure, spectroscopic and photoluminescence studies of mononuclear copper(II), manganese(II), cadmium(II), and a 1D polymeric Cu(II) complexes with a pyrimidine derived Schiff base ligand. Journal of Molecular Structure, 1058, 213-220.
- Redayan, M.A., 2012. Synthesis, Spectroscopic and Antibacterial Studies of Zinc(II) Complexes Derived from Salicylaldehyde, Leucylalanine and Glycylglycine. Baghdad Science Journal, 9(3).
- Roth, A., Becher, J., Herrmann, C., Gorls, H., Vaughan, G., Reiher, M., Klemm, D. ve Plass, W., 2006. Trinuclear copper(II) complexes derived from schiff-base ligands based on a 6-amino-6-deoxyglucopyranoside: Structural and magnetic characterization. Inorganic Chemistry, 45(25), 10066-10076.
- Scheurer, A., Maid, H., Hampel, F., Saalfrank, R.W., Toupet, L., Mosset, P., Puchta, R. ve Hommes, N.J.R.V., 2005. Influence of the conformation of salen complexes on the stereochemistry of the asymmetric epoxidation of olefins. European Journal of Organic Chemistry(12), 2566-2574.
- Scovill J.P. ve Franchino F.F., 1982. 2-Acetylpyridine Thiosemicarbazones. 4. Complexes with Transition Metals as Antimalarial and Antileukemic Agents. Journal of Medicinal Chemistry, 25(10), 1261-1264.
- Sebastian, M., 2010. Transition metal complexes of quinoxaline based Schiff base ligands: Synthesis, characterization and catalytic activity study. (PhD Thesis), Cochin University of Science and Technology, Kochi.
- Selçuk, S., 2010. Bazı schiff bazı türevleri ve metal komplekslerinin antioksidan ve antitümör özelliklerinin incelenmesi. (Yüksek Lisans), Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Shaker, A.M., Awad, A.M. ve Nassr, L.A.E., 2003. Synthesis and characterization of some novel amino acid Schiff base Fe(II) complexes. Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry, 33(1), 103-117.
- Shibuya, Y., Nabari, K., Kondo, M., Yasue, S., Maeda, K., Uchida, F. ve Kawaguchi, H., 2008. The copper(II) complex with two didentate Schiff base ligands. The unique rearrangement that proceeds under alcohol vapor in the solid state to construct noninclusion structure. Chemistry Letters, 37(1), 78-79.
- Siegel, R.M. ve Lagrone, D.H., 1994. The Use of Zinc Protoporphyrin in Screening Young-Children for Iron-Deficiency. Clinical Pediatrics, 33(8), 473-479.
- Singh, H.L., 2010. Synthesis and characterization of tin(II) complexes of fluorinated Schiff bases derived from amino acids. Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 76(2), 253-258.
- Singh, H.L., Sharma, M., Gupta, M.K. ve Varshney, A.K., 1999. Coordination behaviour of biologically active Schiff bases of amino acids towards stannous ion. Bulletin of the Polish Academy of Sciences-Chemistry, 47(2), 103-110.
- Tıglı, S., Küçükislamoğlu, M., SalTek, N. ve Yıldız, S., 2004. Schiff Bazı ve Makrosiklik Halka İçeren, Polimer-Metal Komplekslerinin Hazırlanması ve Yapılarının Aydınlatılması. Sau Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 8(1).
- Tüzün, C., 1991. *Biyokimya*. Ankara: Palme Yayınları.

- Vauquelin, L.N. ve Robiquet, P.J., 1806. La découverte d'un nouveau principe végétal dans le suc des asperges. *Annales de Chimie* (in French), 57, 88-93.
- Wade, L.G., 1999. *Organic Chemistry*: Wiley, New York.
- Wang, G. ve Chang, J.C., 1991. Synthesis And Characterization Of Copper(II) And Zinc(II) Complexes Of Schiff Bases Derived From Amino Acids And 2,4-Dihydroxybenzaldehyde. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, 21(5), 897-902.
- Wang, G.B. ve Chang, J.C., 1994. Copper(II) and Zinc(II) Complexes of Schiff-Bases Derived from Amino-Acids and O-Vanillin. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 24(4), 623-630.
- Wang, R.M., Hao, C.J., Wang, Y.P. ve Li, S.B., 1999. Amino acid Schiff base complex catalyst for effective oxidation of olefins with molecular oxygen. *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical*, 147(1-2), 173-178.
- West D.X., 1989. Transition-Metal Ion Complexes of Thiosemicarbazones Derived from 2-Acetrypyridine N-oxide 2. the N-4- Dimethyl Derivative. *Transition Metal Chemistry*, 14(6), 457-462.
- Wolfgang, K., 1987. The transition metal coordination chemistry of anion radicals. *Coordination Chemistry Reviews*, 76, 187-235.
- Yeap, G.Y., Ha, S.T., Ishizawa, N., Suda, K., Boey, P.L. ve Mahmood, W.A.K., 2003. Synthesis, crystal structure and spectroscopic study of para substituted 2-hydroxy-3-methoxybenzalideneanilines. *Journal of Molecular Structure*, 658(1-2), 87-99.
- Yu, Z., Kuroda-Sowa, T., Kume, H., Okubo, T., Maekawa, M., Munakata, M., 2009. Effects of Metal Doping on the Spin-Crossover Properties of an Iron(II) Complex with Extended pi-Conjugated Schiff-Base Ligand Having an N₄O₂ Donor Set. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 82(3), 333-337.
- Zheng, J.W. ve Ma, L., 2015. Silver(I) complexes of 2,4-dihydroxybenzaldehyde-amino acid Schiff bases-Novel noncompetitive alpha-glucosidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(10), 2156-2161.
- Zhong, W., Zhong, G.Q., Zhang, Y. ve Zhong, Q., 2012. Solvent-Free Synthesis and Characterization of the Zn(II) Complexes with Amino Acid Schiff Base. *Future Material Research and Industry Application*, Pts 1 and 2, 455-456, 740-745.
- Zhou, Y.J., Zhao, M., Wu, Y.T., Li, C.Y., Wu, J.H., Zheng, M.Q., Peng, L. ve Peng, S.Q., 2010. A class of novel Schiff's bases: Synthesis, therapeutic action for chronic pain, anti-inflammation and 3D QSAR analysis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(6), 2165-2172.

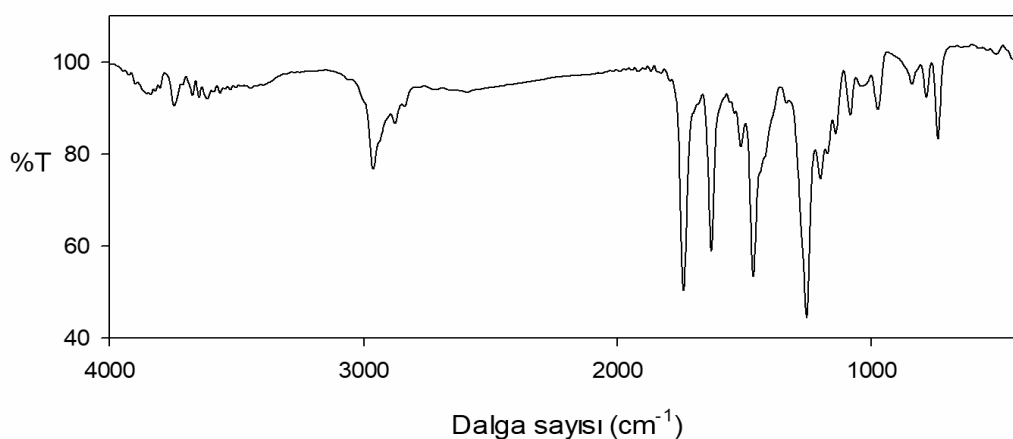
7. EKLER

7.1 Amino Asit Schiff Bazlarının FT-IR Spektrumları



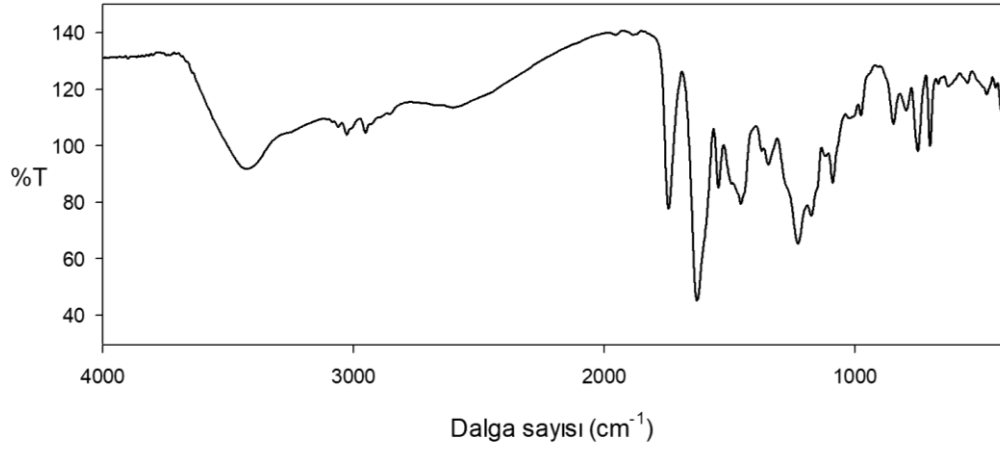
Şekil 7.1. Bileşik **1a**'nın FT-IR spektrumu

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3444 (-OH); 2965, 2935, 2878 (C-H alif.); 1740 (C=O); 1629 (C=N)
1539 (C=C arom.).



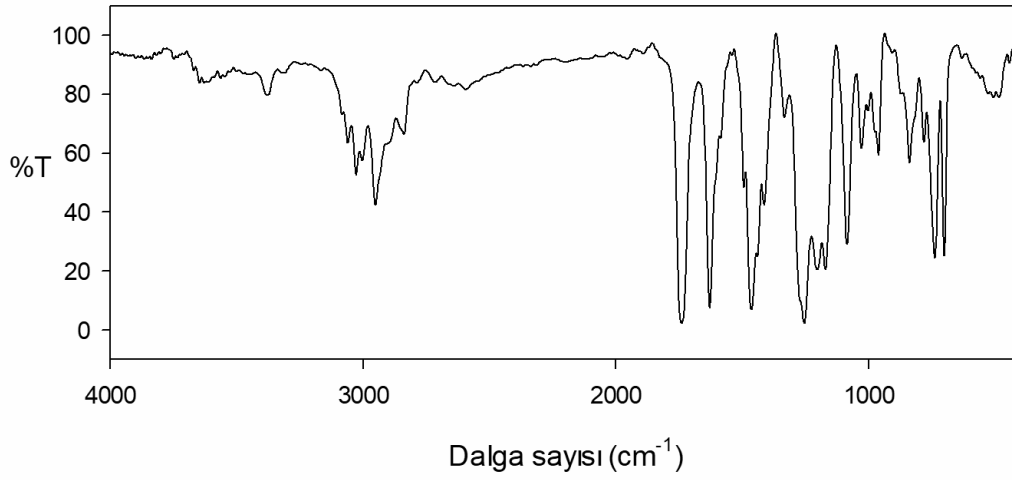
Şekil 7.2. Bileşik **1c**'nin FT-IR spektrumu

FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3458 (-OH); 2962, 2877, 2838 (C-H alif.); 1740 (C=O); 1630 (C=N)
1513 (C=C arom.).



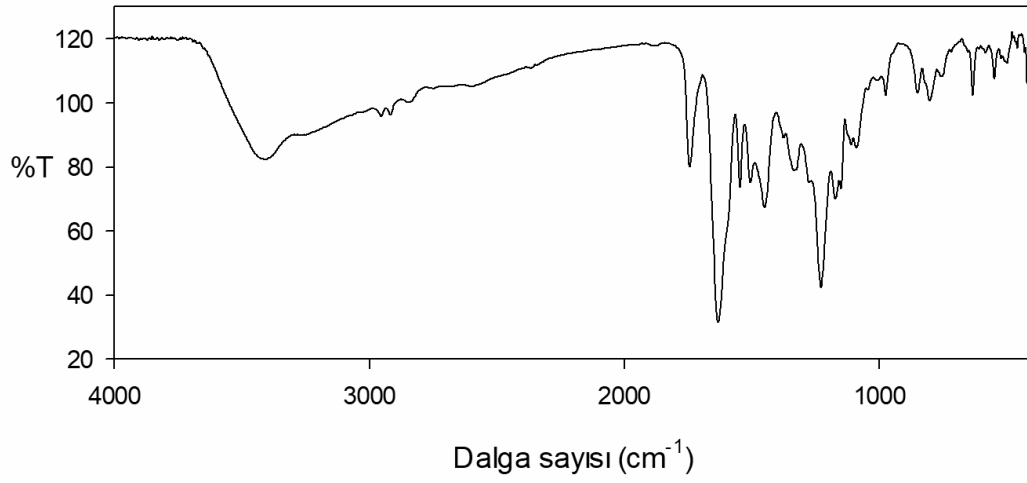
Şekil 7.3. Bileşik **2a**'nın FT-IR spektrumu

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3428 (-OH); 2952, 2920, 2851 (C-H alif.); 1743 (C=O); 1631 (C=N)
1543 (C=C arom.).



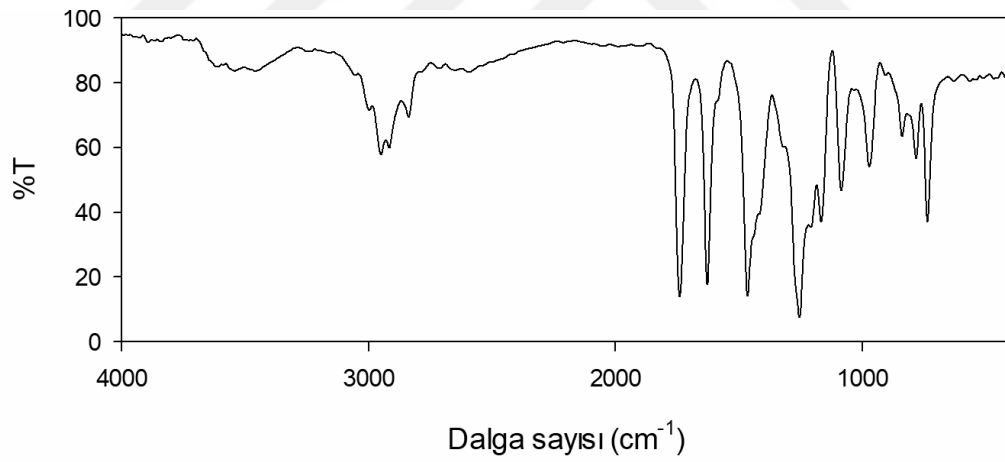
Şekil 7.4. Bileşik **2c**'nin FT-IR spektrumu

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3383 (-OH); 2951, 2898, 2837 (C-H alif.); 1738 (C=O); 1629 (C=N)
1584 (C=C arom.).



Şekil 7.5. Bileşik **3a**'nın FT-IR spektrumu

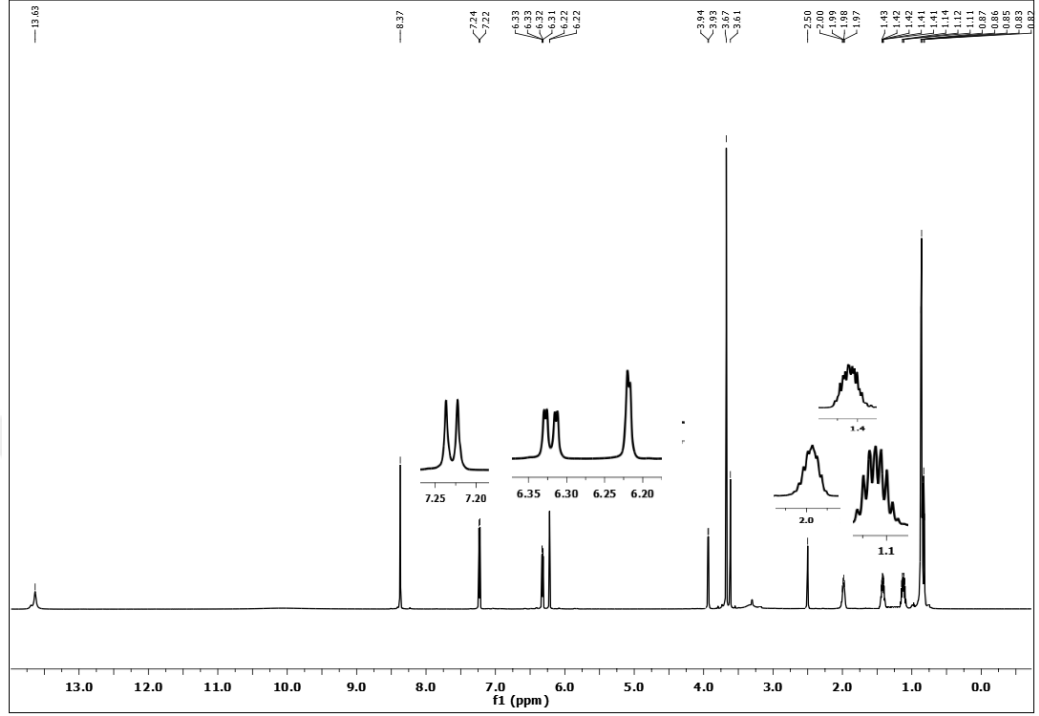
FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3407 (-OH); 2954, 2917, 2845 (C-H alif.); 1743 (C=O); 1633 (C=N)
1545 (C=C arom.).



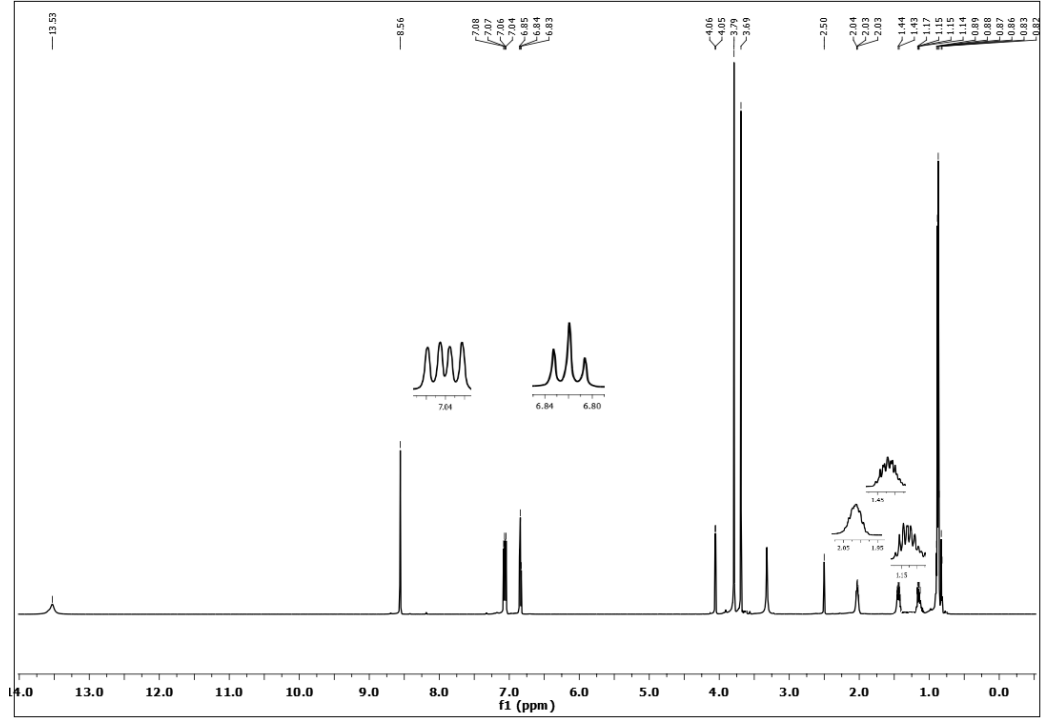
Şekil 7.6. Bileşik **3c**'nin FT-IR spektrumu

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3461 (-OH); 2951, 2916, 2837 (C-H alif.); 1740 (C=O); 1628 (C=N)
1586 (C=C arom.).

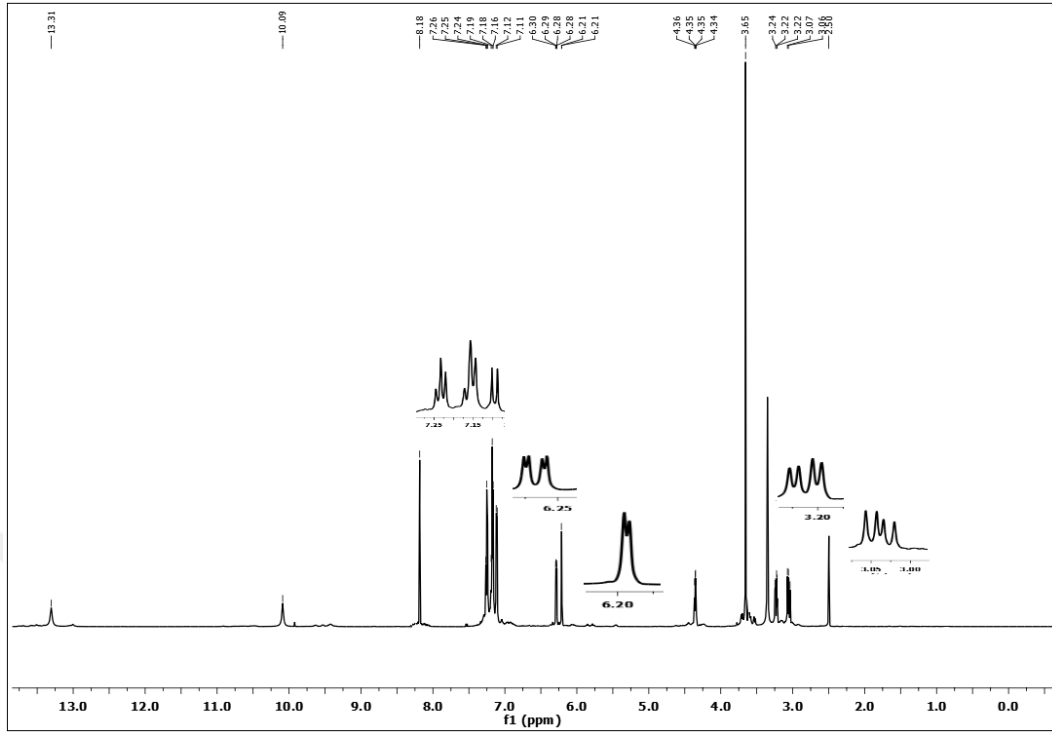
7.2 Amino asit Schiff bazlarının ^1H -NMR Spektrumları



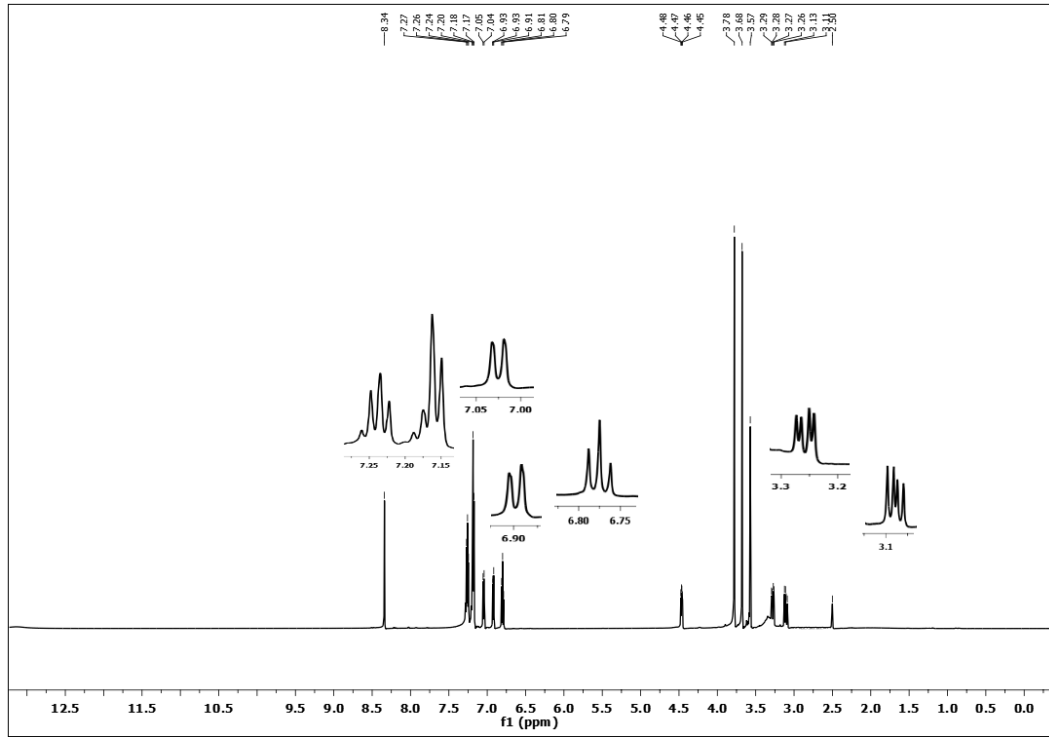
Şekil 7.7. Bileşik **1a**'nin ^1H -NMR spektrumu



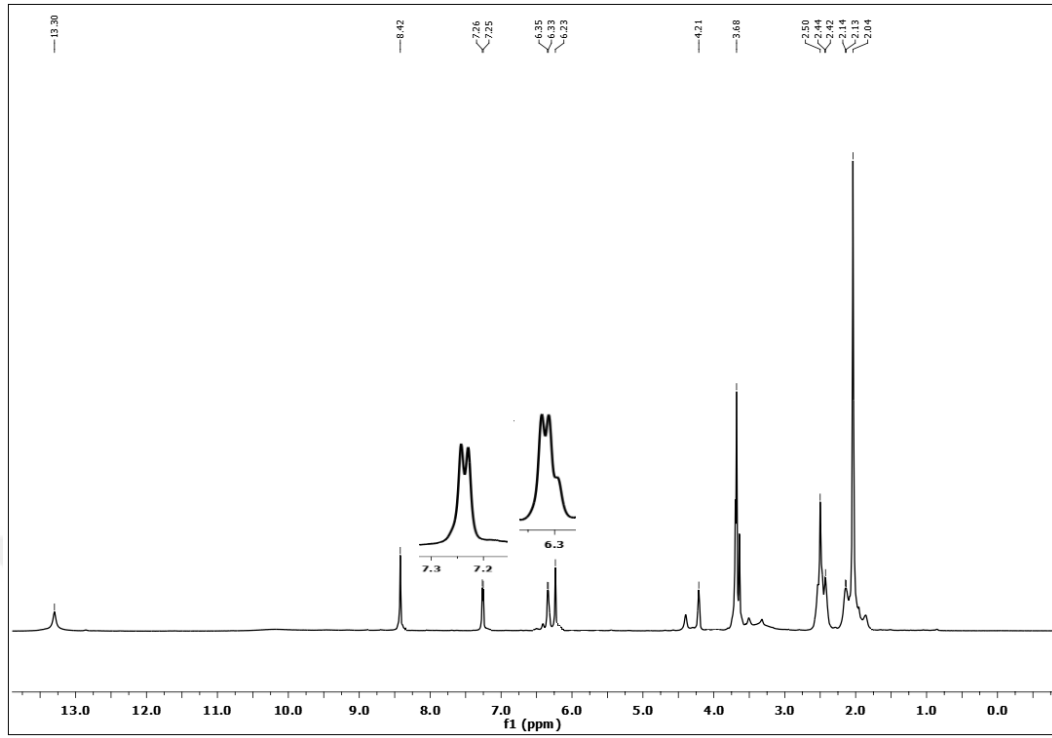
Şekil 7.8. Bileşik **1c**'nin ^1H -NMR spektrumu



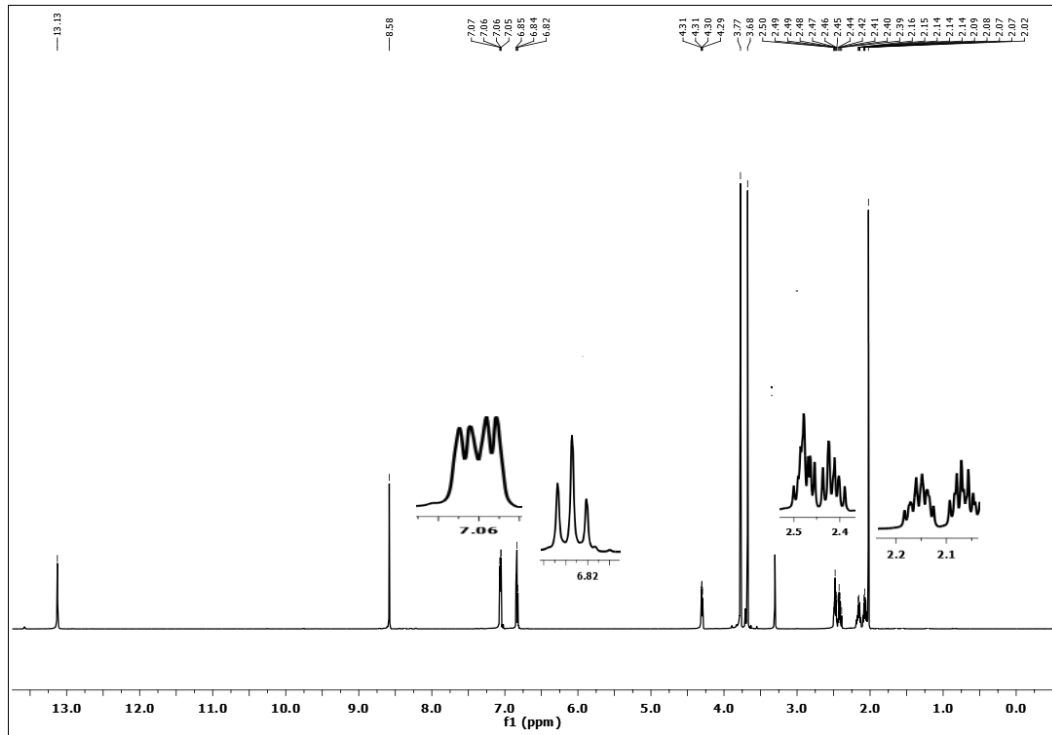
Şekil 7.9. Bileşik 2a'nın ^1H -NMR spektrumu



Şekil 7.10. Bileşik 2c'nin ^1H -NMR spektrumu

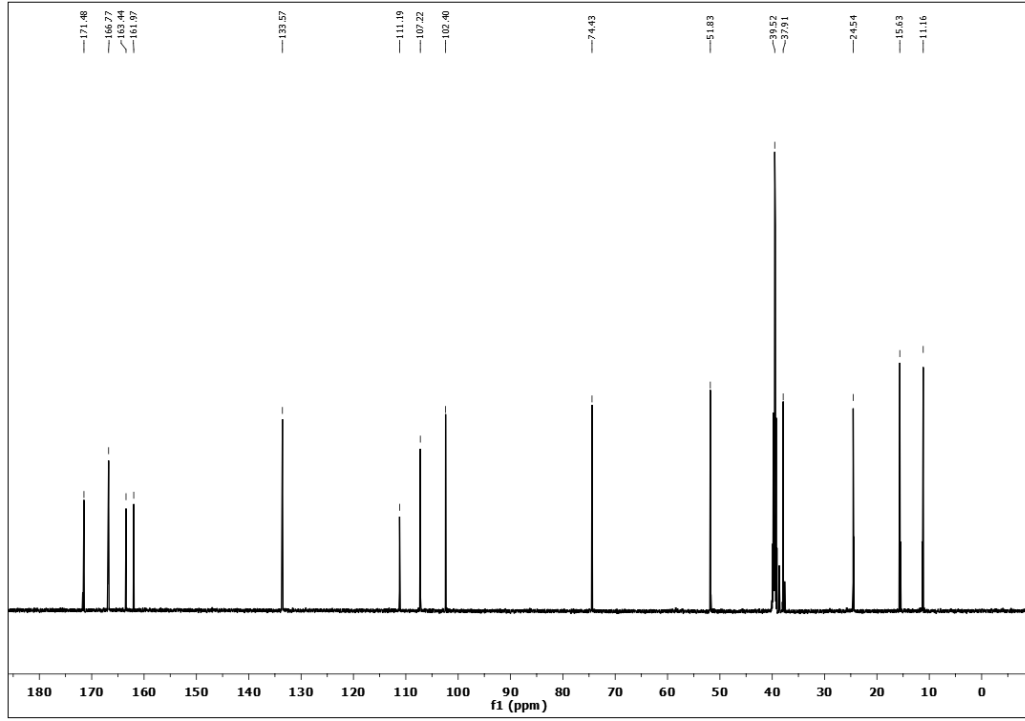


Şekil 7.11. Bileşik 3a'nın ^1H -NMR spektrumu

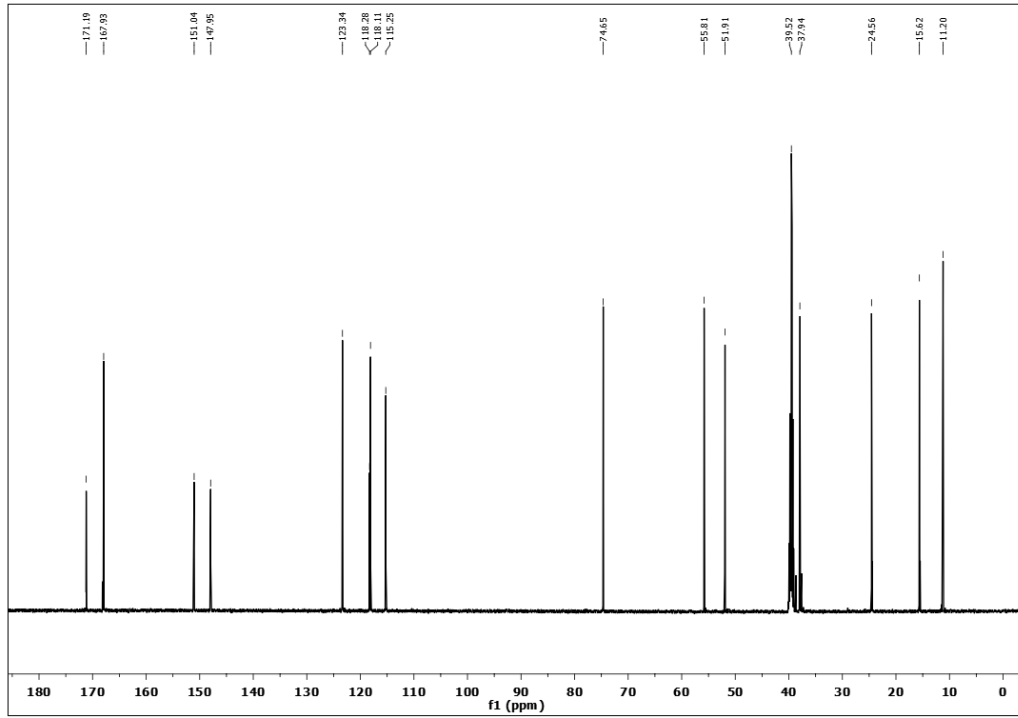


Şekil 7.12. Bileşik 3c'nin ^1H -NMR spektrumu

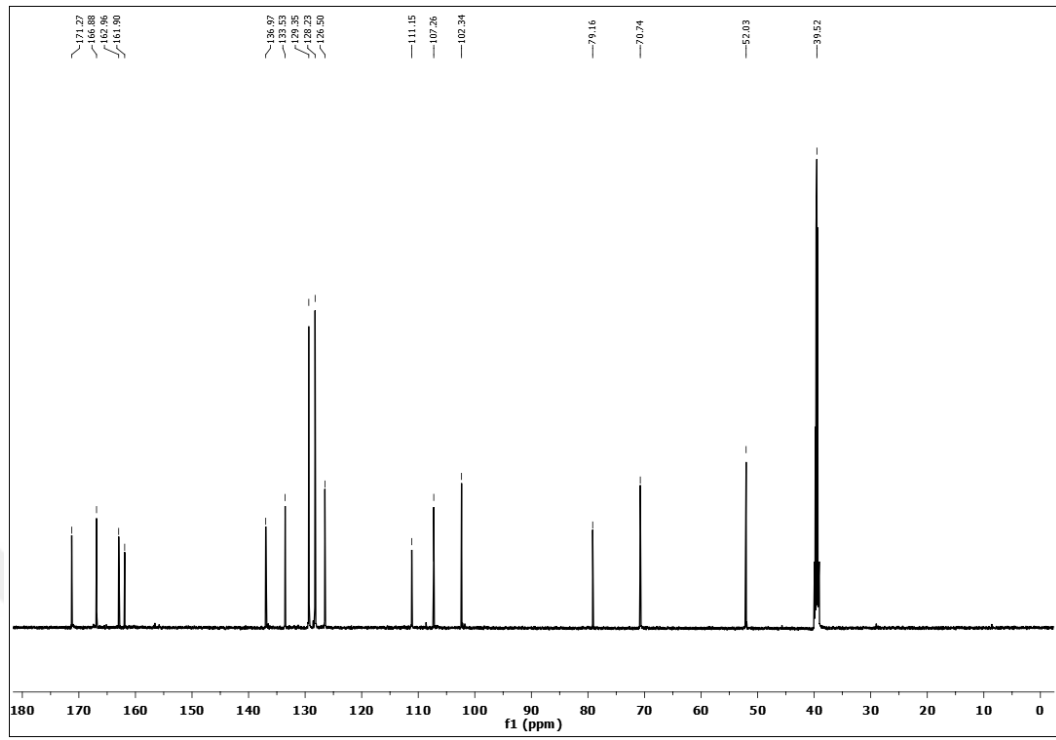
7.3 Amino asit Schiff bazlarının ^{13}C -NMR Spektrumları



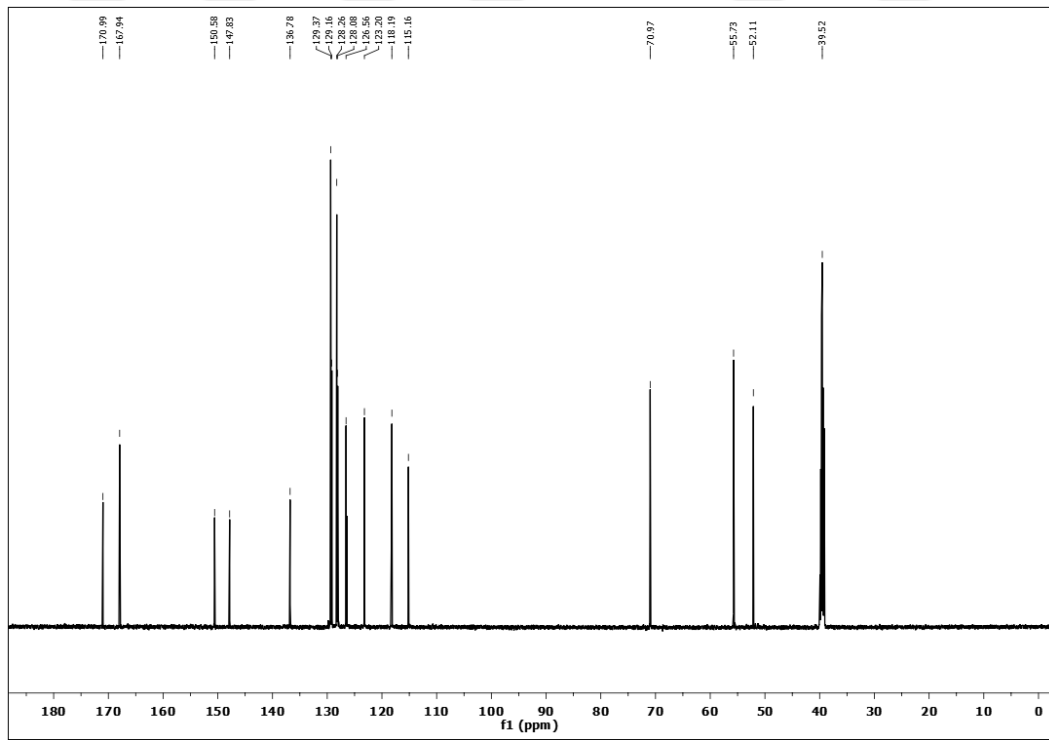
Şekil 7.13. Bileşik **1a**'nin ^{13}C -NMR spektrumu



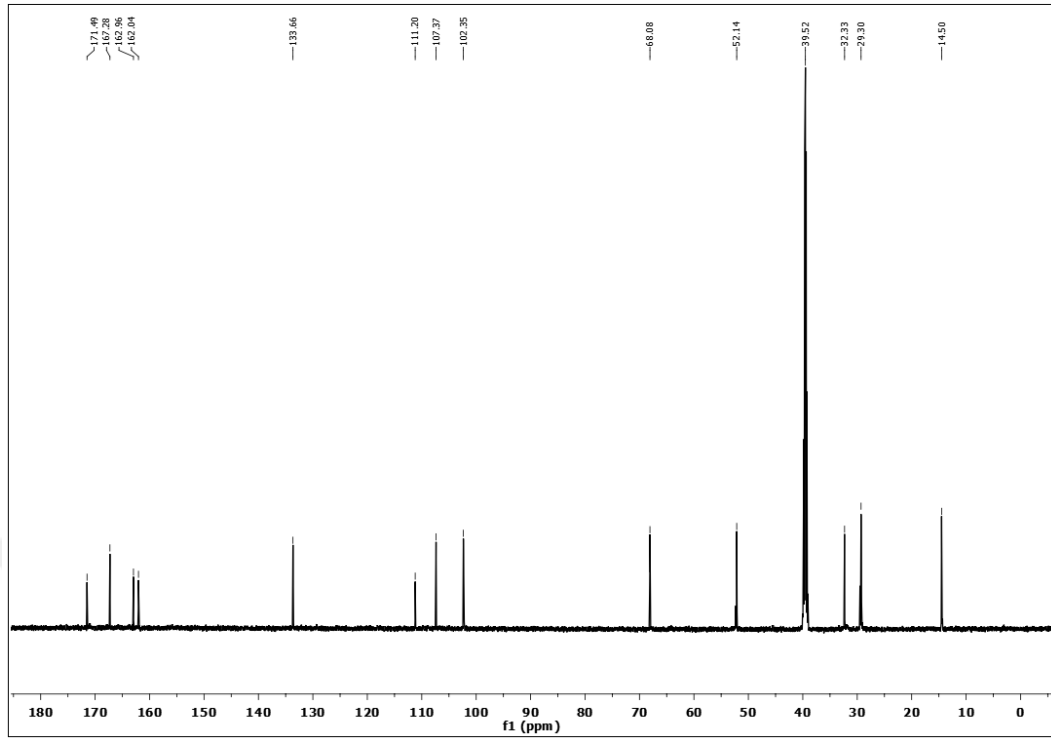
Şekil 7.14. Bileşik **1c**'nin ^{13}C -NMR spektrumu



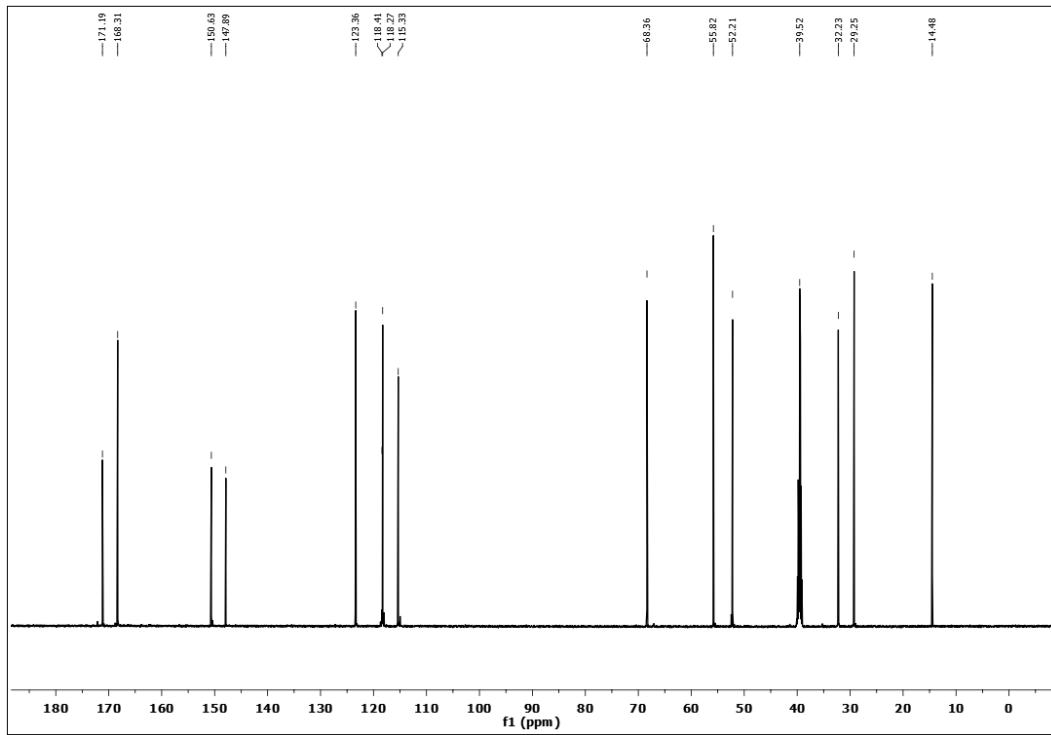
Şekil 7.15. Bileşik 2a'nın ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 7.16. Bileşik 2c'nin ^{13}C -NMR spektrumu

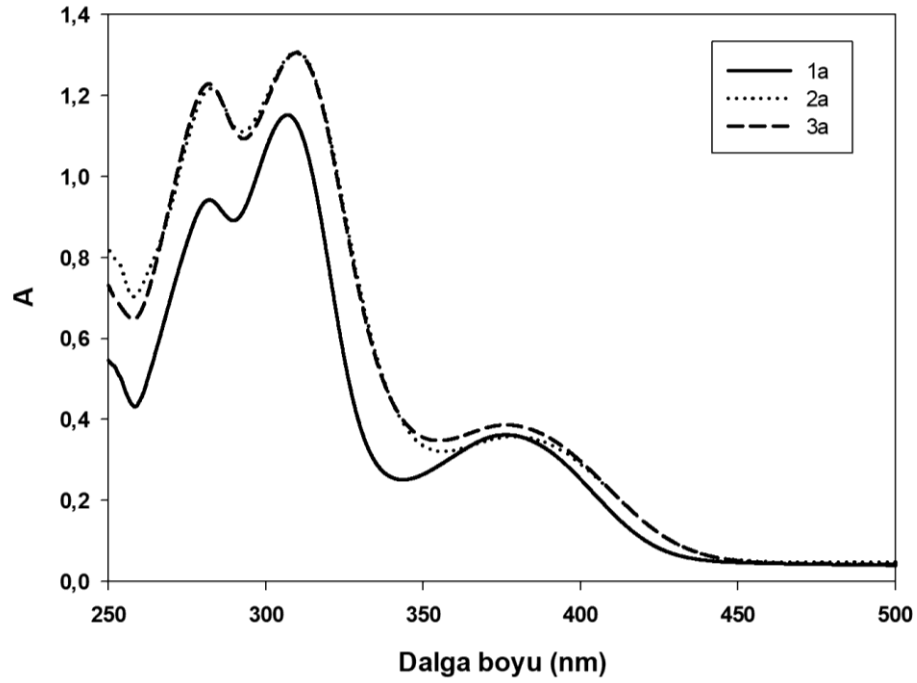


Şekil 7.17. Bileşik **3a**'nin ^{13}C -NMR spektrumu

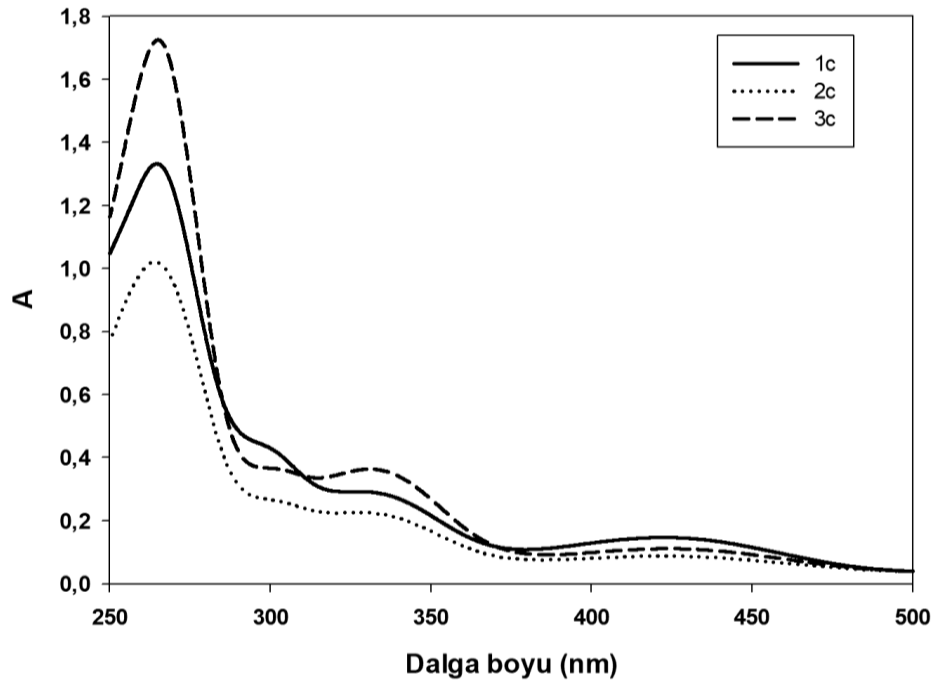


Şekil 7.18. Bileşik **3c**'nin ^{13}C -NMR spektrumu

7.4 Amino asit Schiff bazlarının UV-Görünür Bölge Spektrumları

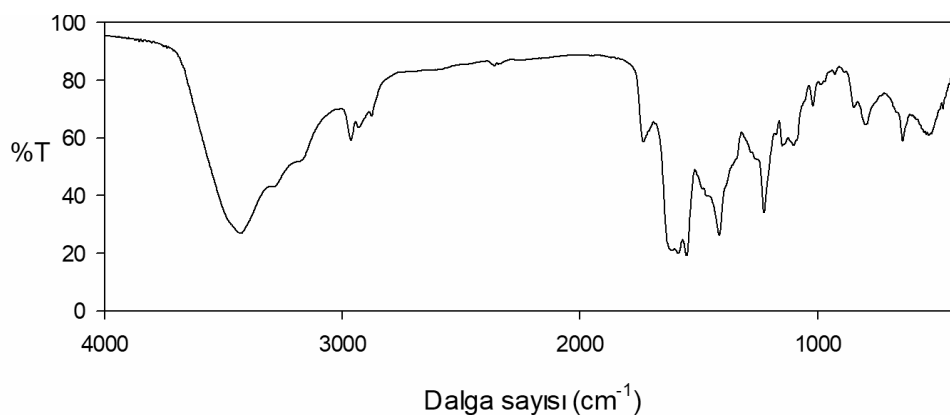


Şekil 7.19. Bileşik 1a, 2a ve 3a'nın UV-Görünür bölge spektrumları



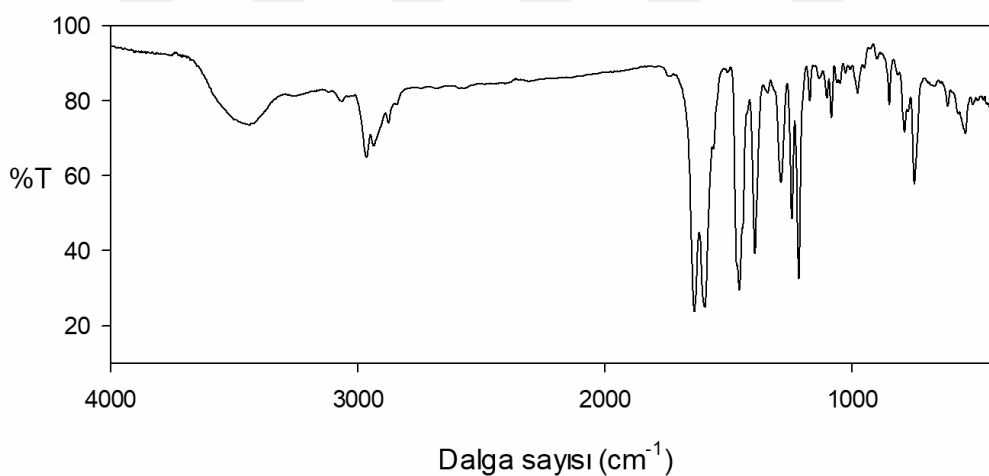
Şekil 7.20. Bileşik 1c, 2c ve 3c'nin UV-Görünür bölge spektrumları

7.5 Amino asit Schiff bazı Zn(II) Komplekslerinin FT-IR Spektrumları



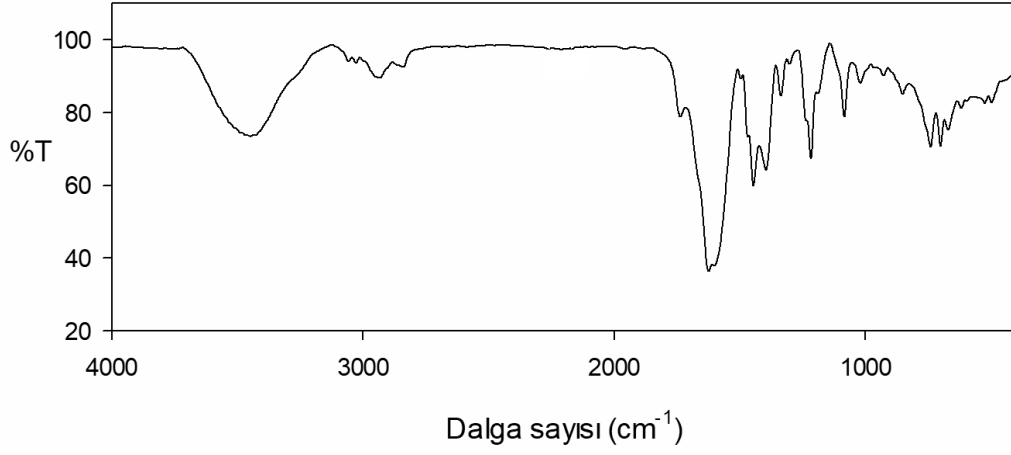
Şekil 7.21. Bileşik **1a-Zn(II)**'nin FT-IR spektrumu

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3425 (-OH); 2964, 2931, 2878 (C-H alif.); 1617 (C=O); 1550 (C=N) 1413 (C=C arom.).



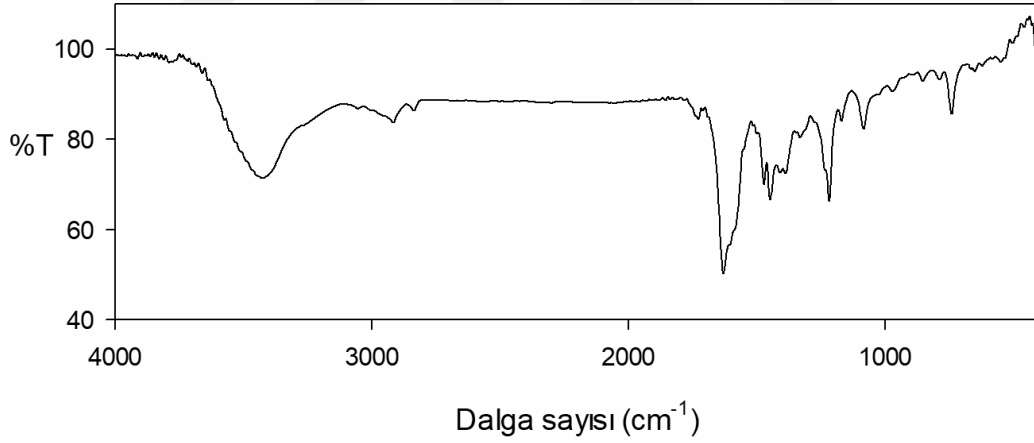
Şekil 7.22. Bileşik **1c-Zn(II)**'nin FT-IR spektrumu

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3438 (-OH); 2964, 2935, 2875 (C-H alif.); 1636 (C=O); 1593 (C=N) 1455 (C=C arom.).



Şekil 7.23. Bileşik **2c-Zn(II)**'nin FT-IR spektrumu

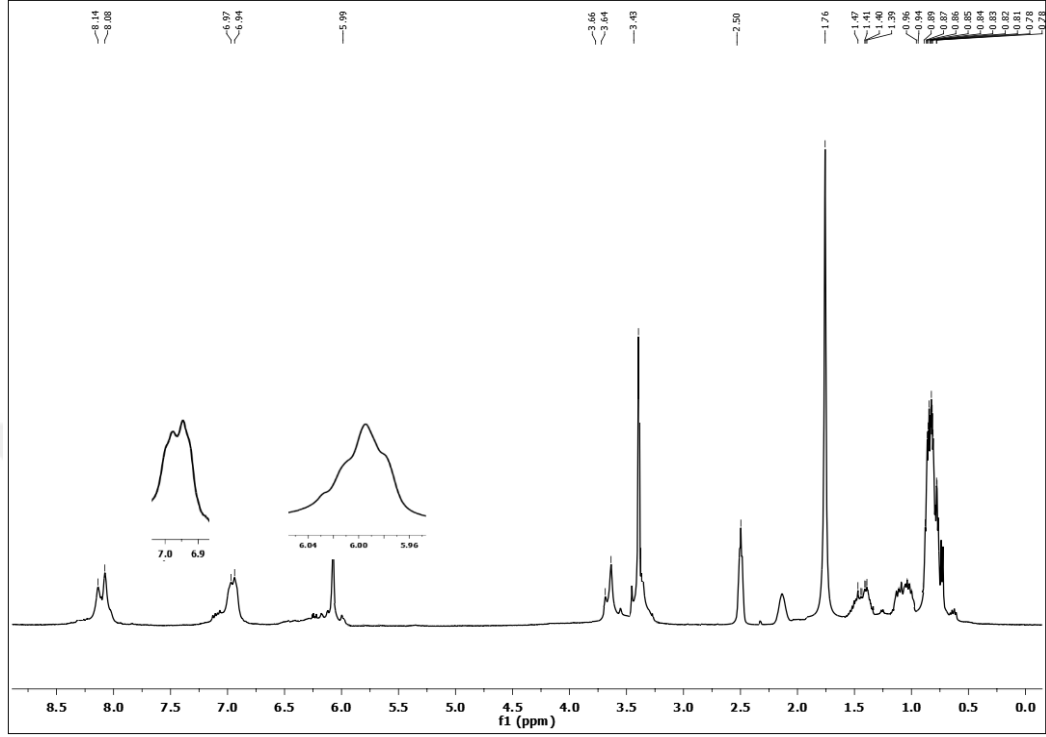
FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3449 (-OH); 2925, 2846 (C-H alif.); 1626 (C=O); 1599 (C=N) 1446 (C=C arom.).



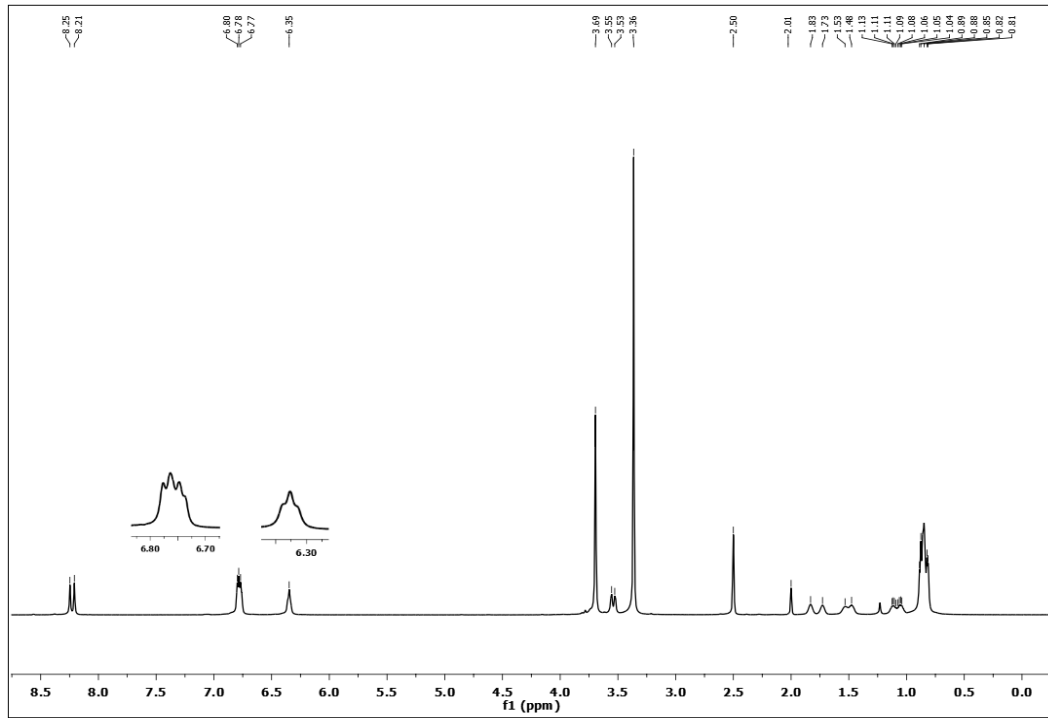
Şekil 7.24. Bileşik **3c-Zn(II)**'nin FT-IR spektrumu

FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3426 (-OH); 2915, 2834 (C-H alif.); 1628 (C=O); 1602 (C=N) 1471 (C=C arom.).

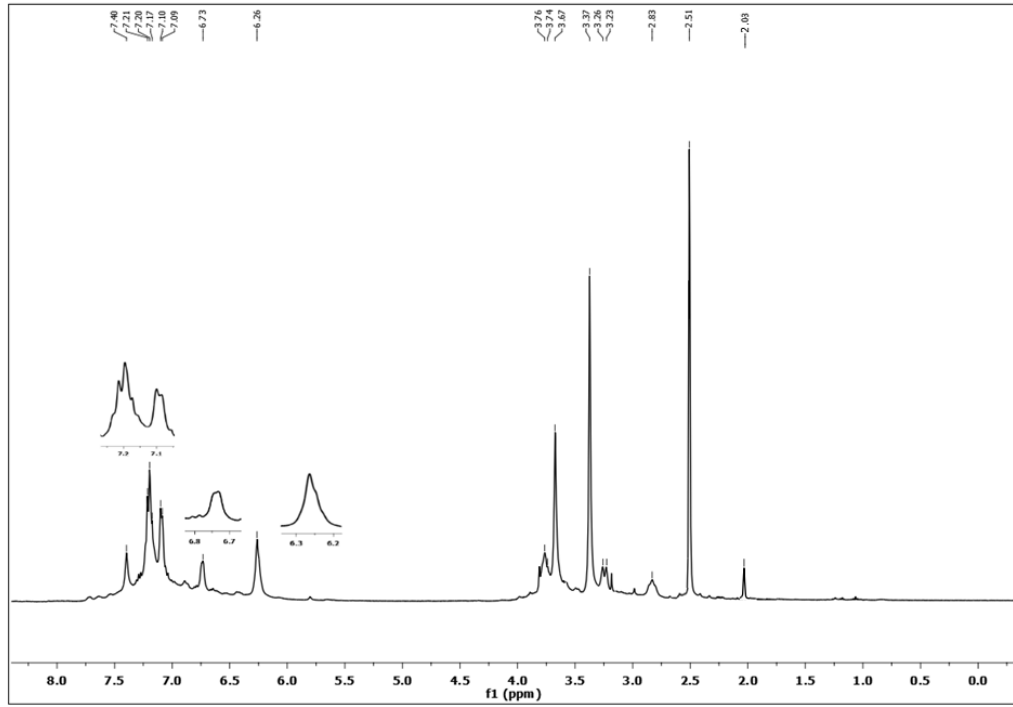
7.6 Amino asit Schiff bazı Zn(II) Komplekslerinin ^1H -NMR Spektrumları



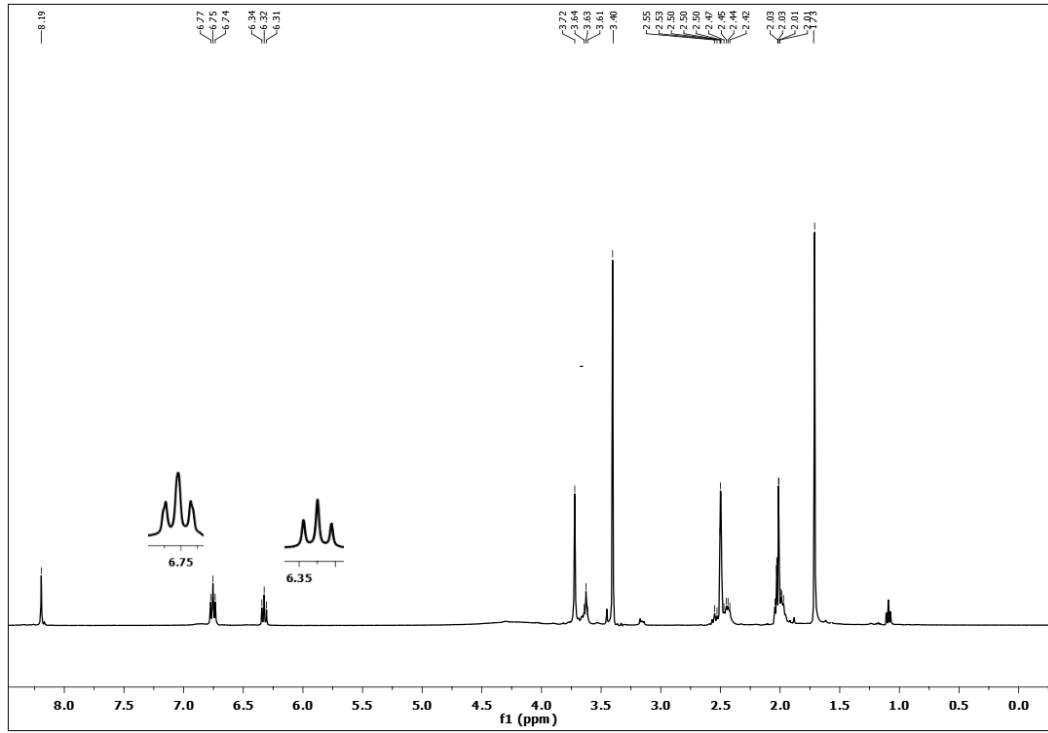
Şekil 7.25. Bileşik **1a-Zn(II)**'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 7.26. Bileşik **1c-Zn(II)**'nin ^1H -NMR spektrumu

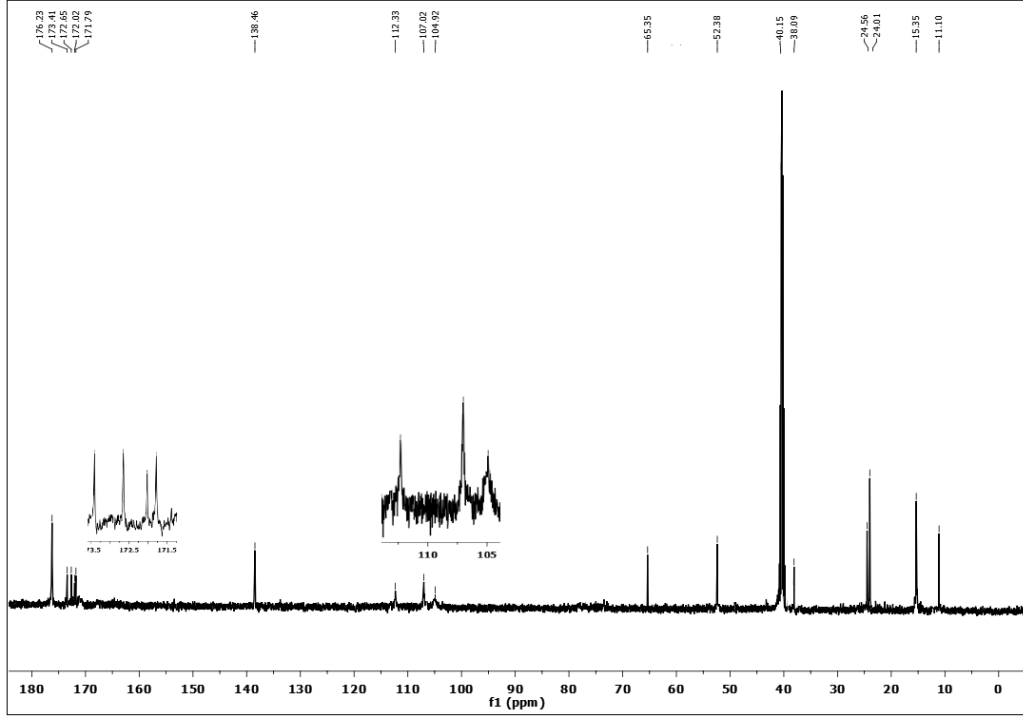


Şekil 7.27. Bileşik **2c-Zn(II)**'nin ¹H-NMR spektrumu

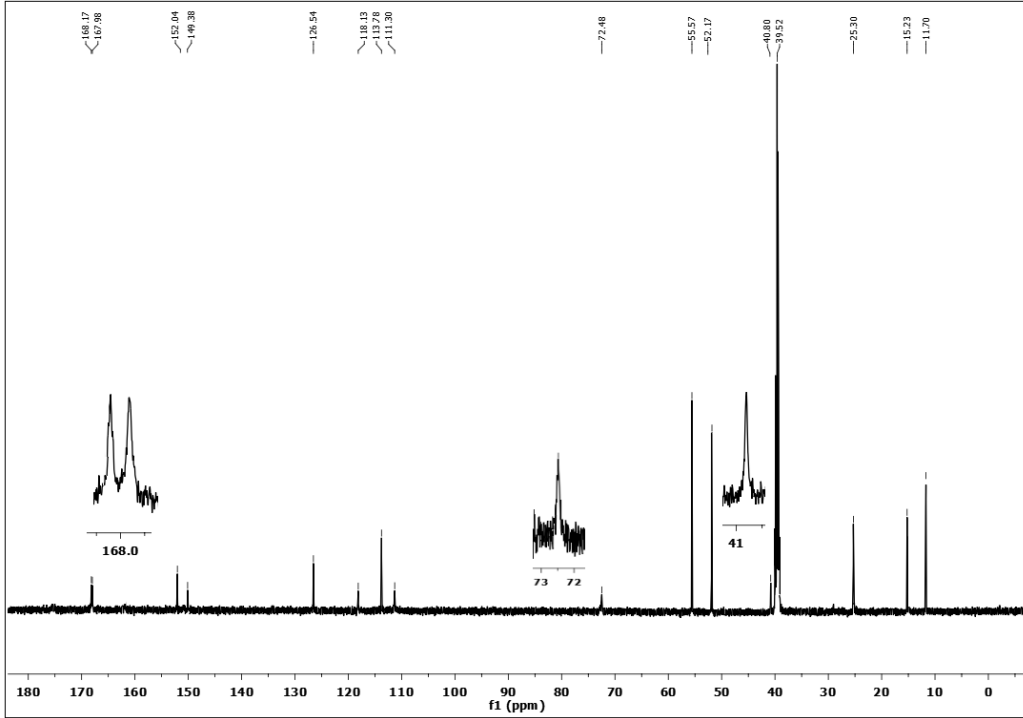


Şekil 7.28. Bileşik **3c-Zn(II)**'nin ¹H-NMR spektrumu

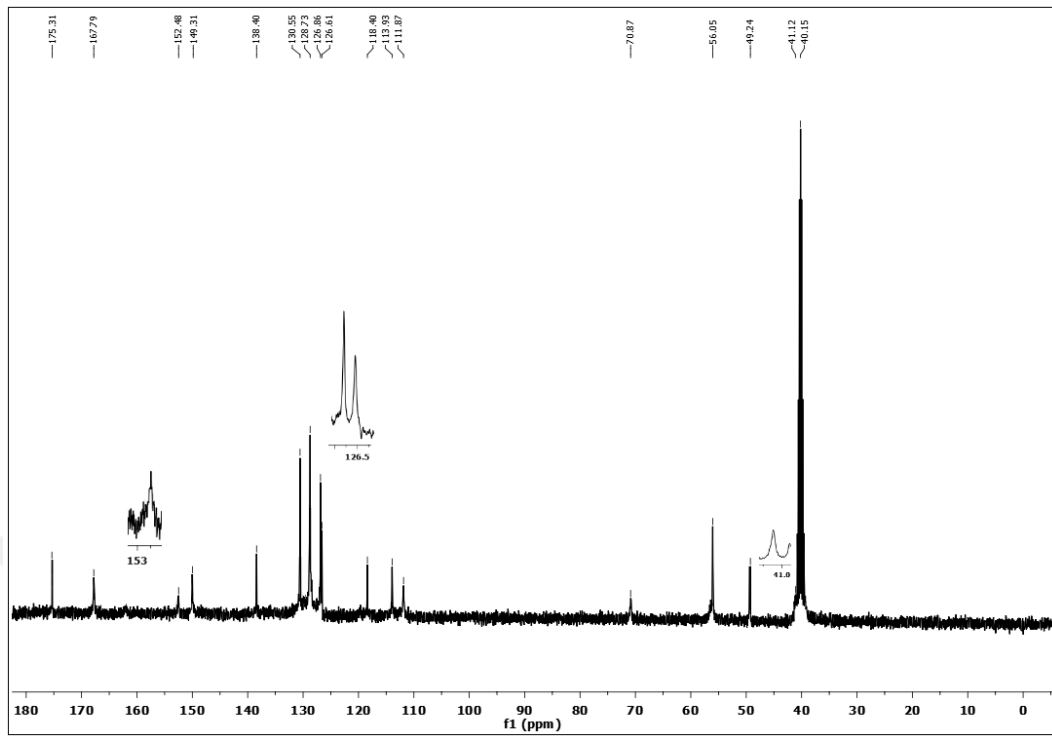
7.7 Amino asit Schiff bazı Zn(II) Komplekslerinin ^{13}C -NMR Spektrumları



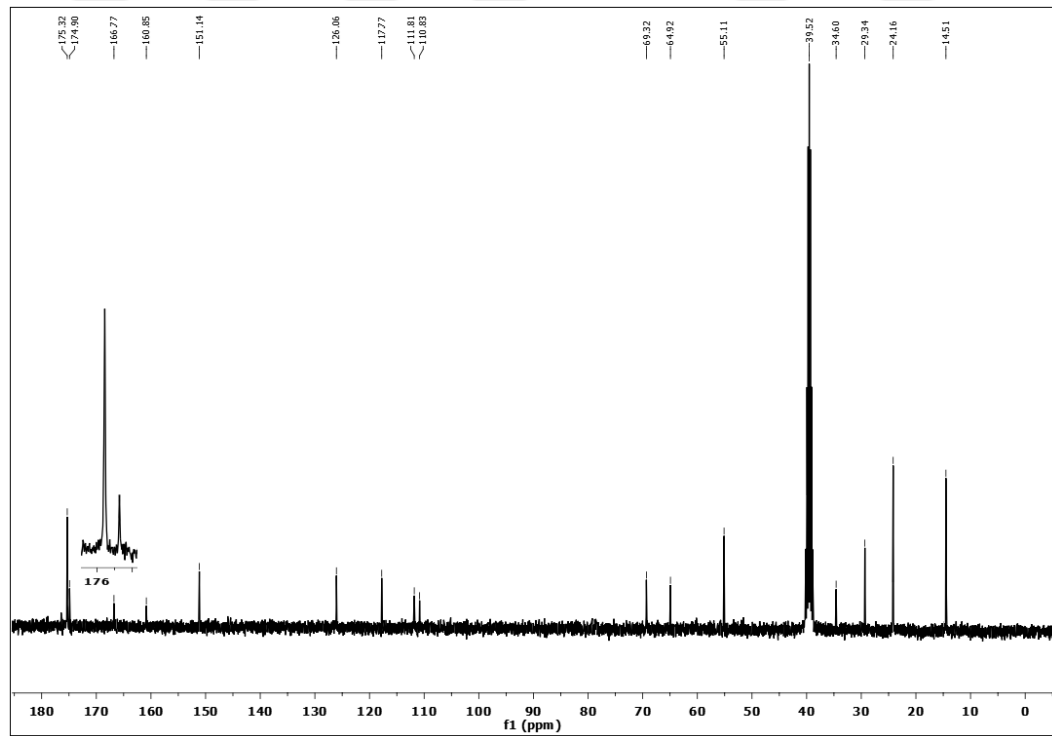
Şekil 7.29. Bileşik **1a-Zn(II)**'nin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 7.30. Bileşik **1c-Zn(II)**'nin ^{13}C -NMR spektrumu

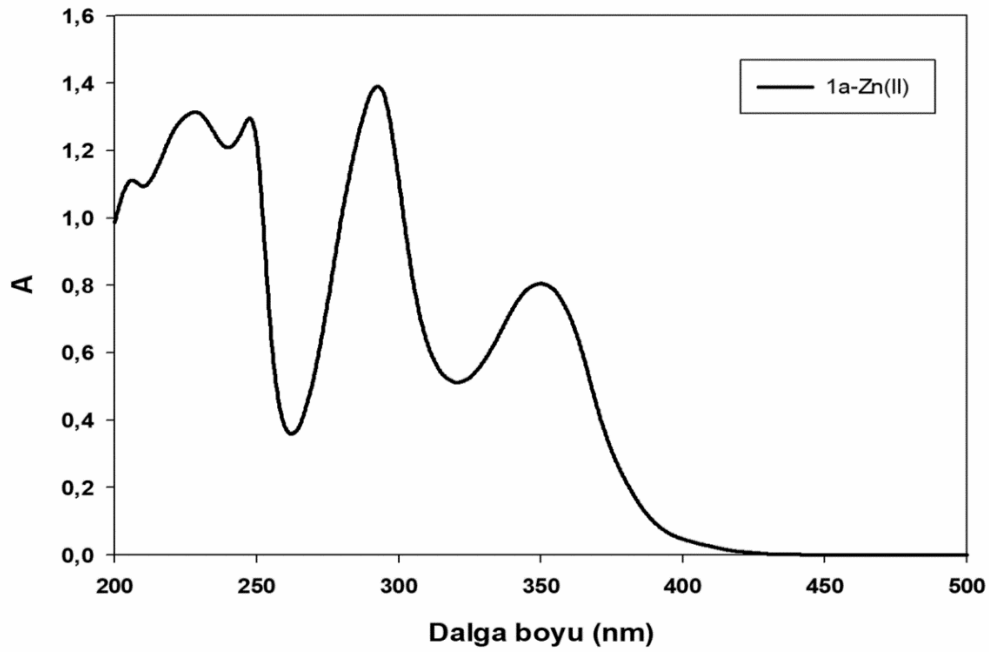


Şekil 7.31. Bileşik **2c-Zn(II)**'nin ^{13}C -NMR spektrumu

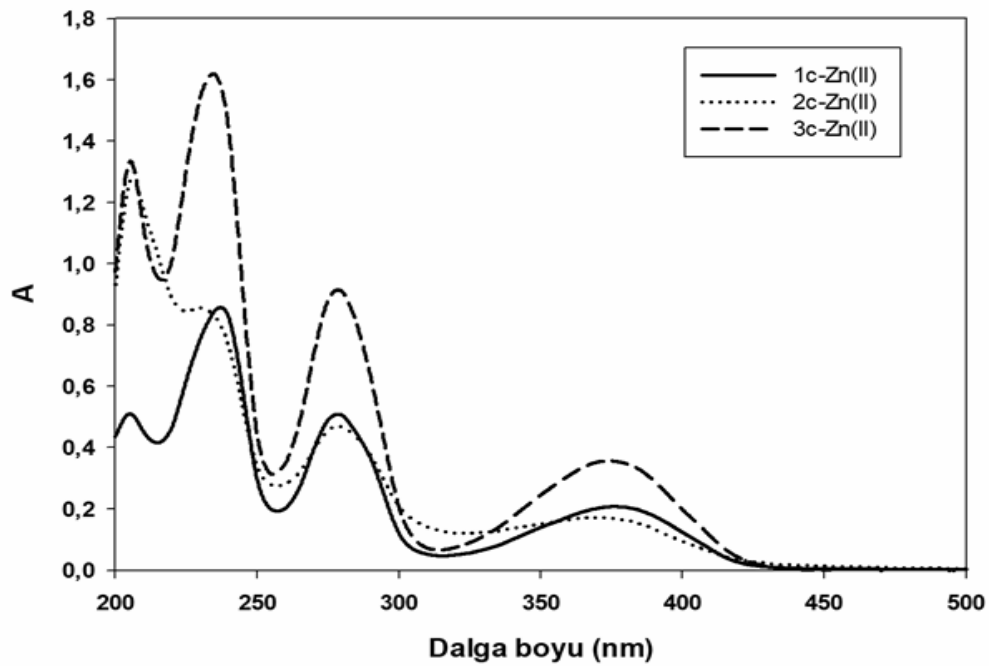


Şekil 7.32. Bileşik **3c-Zn(II)**'nin ^{13}C -NMR spektrumu

7.8 Amino asit Schiff bazı Zn(II) Komplekslerinin UV-Görünür Bölge Spektrumları

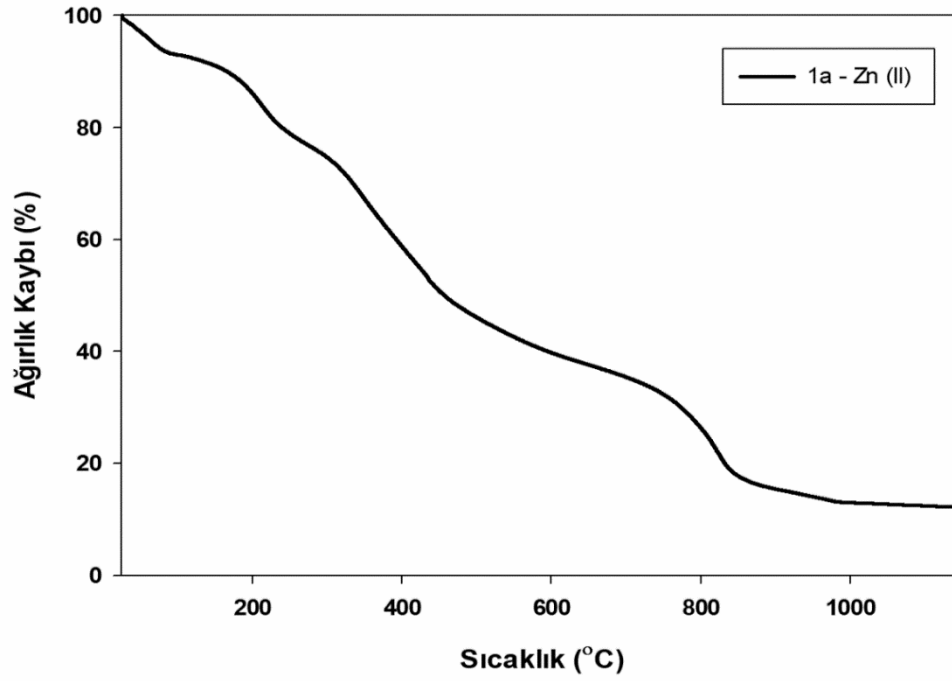


Şekil 7.33. Bileşik **1a-Zn(II)**'nin UV-Görünür bölge spektrumu

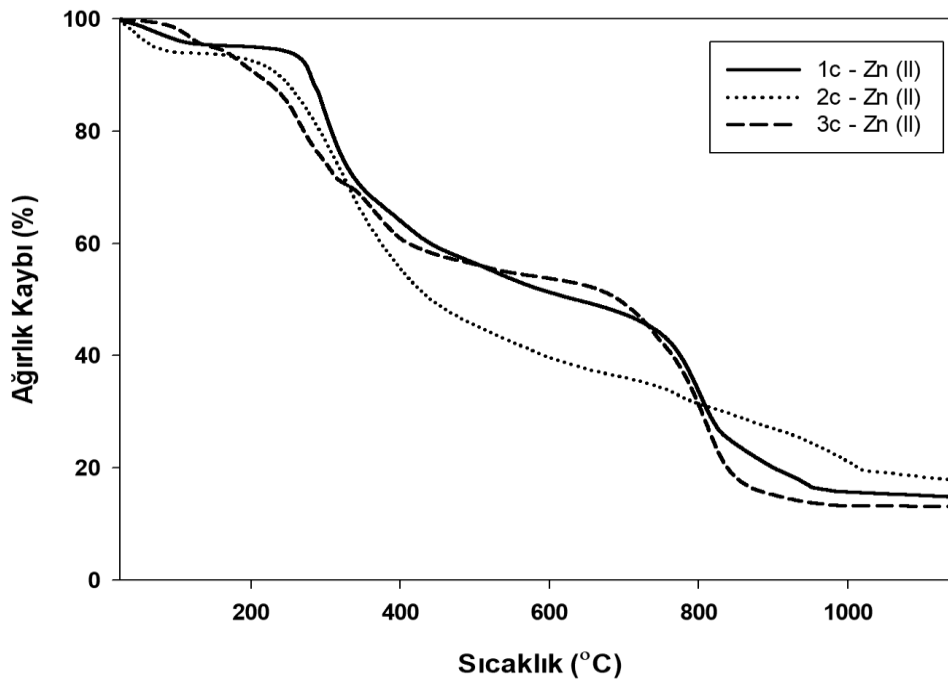


Şekil 7.34. Bileşik **1c-Zn(II)**, **2c-Zn(II)** ve **3c-Zn(II)**'nin UV-Görünür bölge spektrumları

7.9 TG Eğrileri

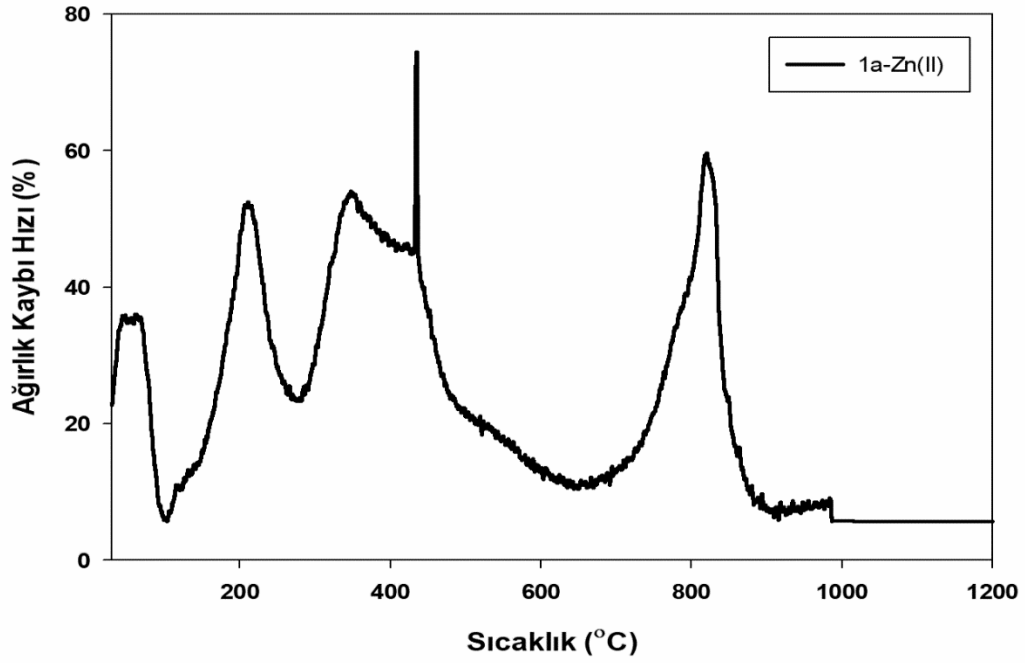


Şekil 7.35. Bileşik **1a-Zn(II)**'nin TG eğrisi

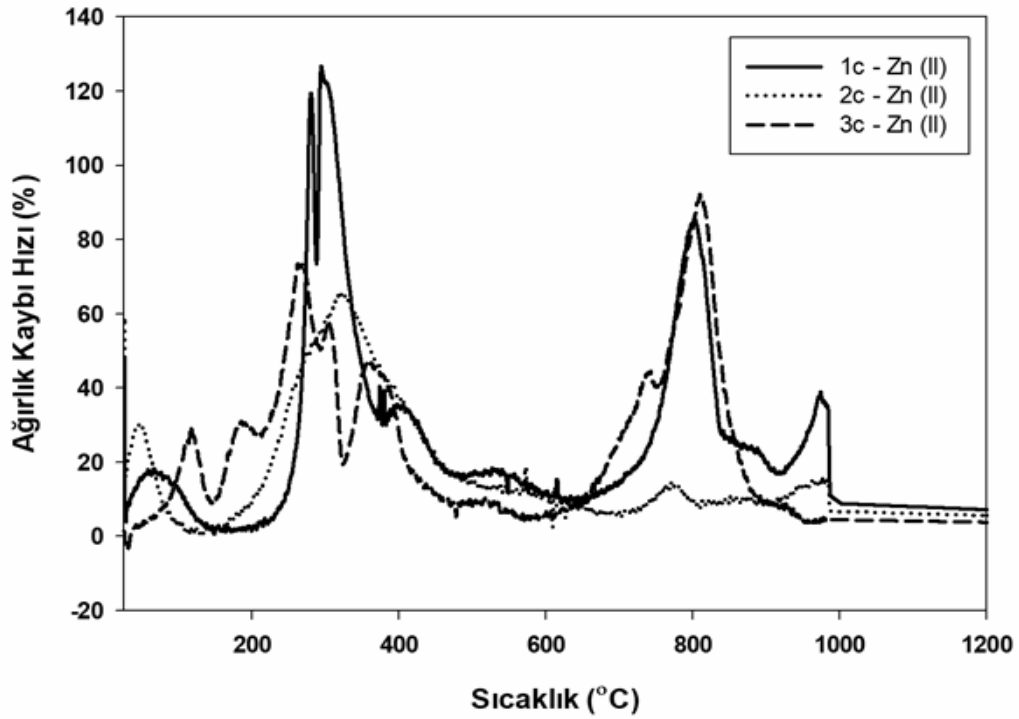


Şekil 7.36. Bileşik **1c-Zn(II)**, **2c-Zn(II)** ve **3c-Zn(II)**'nin TG eğrileri

7.10 DTG Eğrileri

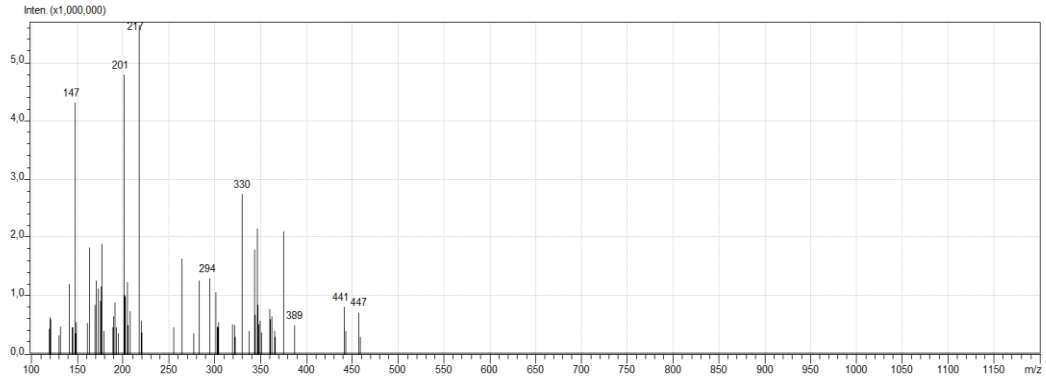


Şekil 7.37. Bileşik **1a-Zn(II)**'nin DTG eğrisi

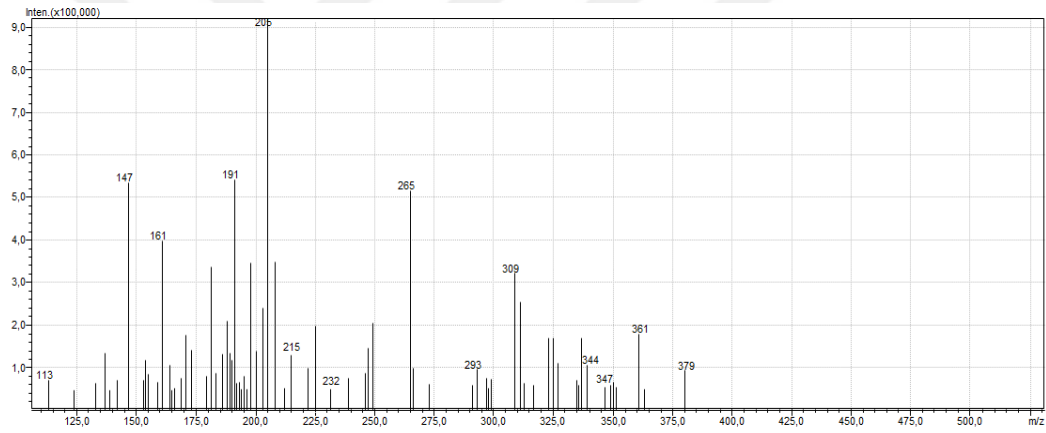


Şekil 7.38. Bileşik **1c-Zn(II)**, **2c-Zn(II)** ve **3c-Zn(II)**'nin DTG eğrileri

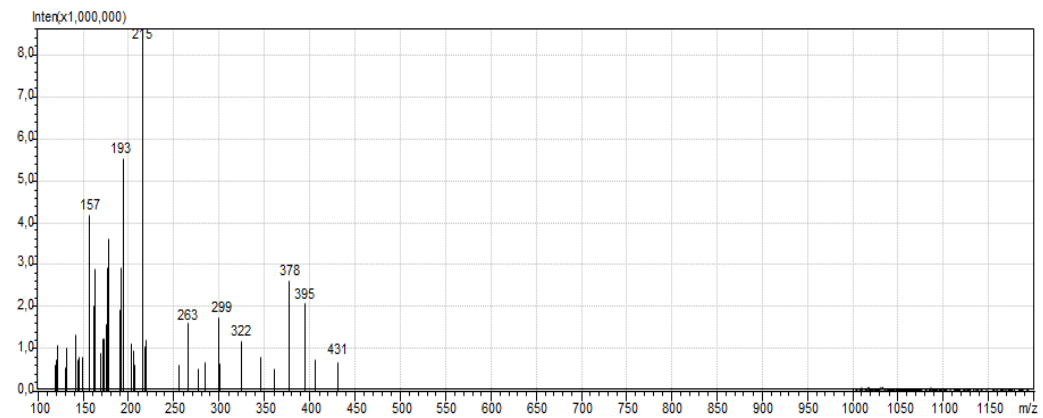
7.11 Amino asit Schiff baz Zn(II) Komplekslerinin LC-MC/MS Spektrumları



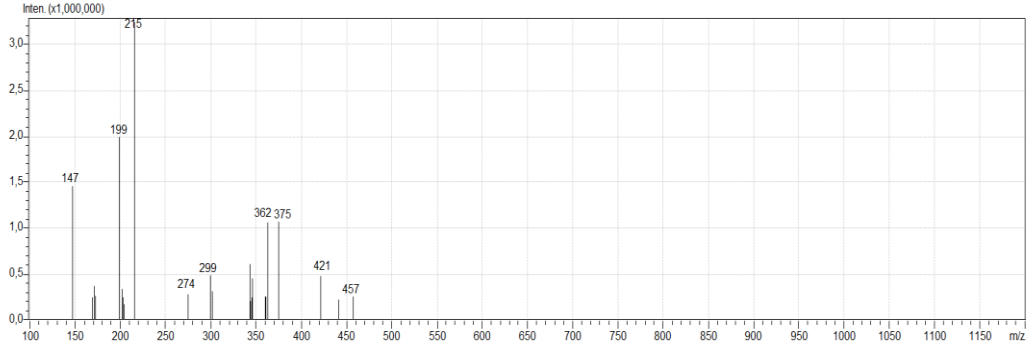
Şekil 7.39. Bileşik 1a-Zn(II)'nin LC-MC/MC spektrumu



Şekil 7.40. Bileşik 1c-Zn(II)'nin LC-MC/MC spektrumu



Şekil 7.41. Bileşik 2c-Zn(II)'nin LC-MC/MC spektrumu



Şekil 7.42. Bileşik **3c-Zn(II)**'nin LC-MC/MC spektrumu

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyad : Nilay AKKUŞ TAŞ
Adres : Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Tokat
e-mail : nilayakkus@gmail.com
Doğum Tarihi : 16.08.1984

Öğrenim Durumu

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Kimya	Gaziosmanpaşa Üniversitesi	2003-2007
Yüksek Lisans	Kimya (Anorganik Kimya)	Erciyes Üniversitesi Tokat	2008-2011
Doktora	Kimya (Anorganik Kimya)	Gaziosmanpaşa Üniversitesi	2011-

Yüksek Lisans Tezi: Şarj Edilebilir Lityum Bataryalarda Katot Aktif Madde Olarak Kullanılan LiMn_2O_4 Bileşiğinin Çoklu Katyon Katkılama ile Döngü Performansının İyileştirilmesi

Uzmanlık Alanları: Lityum-iyon Bataryalar, Nanomalzeme Üretimi, Anorganik Kimya, Kataliz, Amino Asit Schiff Bazları, Antikanser Aktiviteleri

Yayınlar

Uluslararası dergilerde yayınlanan yayınlar

1. S. Yaşar, S. Çekirdek, **N. Akkuş Taş**, S. Yıldırım, İ. Özdemir, An efficient ligand-free method for the transfer hydrogenation of ketones and aldehydes catalyzed by different complexes, Turkish Journal of Chemistry, (2013) 37: 292-298.
2. F. Kılıç Dokan, H. Şahan, S. Veziröğlu, **N. Akkuş Taş**, A. Aydın and Ş. Patat, The Effect of Multiple Cation (Al, Si, Ti, Co) Doping on Electrochemical Performance of LiMn_2O_4 Cathode Active Material, Acta Physica Polonica A, 123 (2013), 365-367.
3. **N. Akkuş Taş**, A. Şenocak, A. Aydın, Preparation and Cytotoxicity Evaluation of Some Amino Acid Methyl Ester Schiff Bases, JOTCSA. 2018;5(2): 585-606.

Uluslararası/Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (proceedings) basılan bildiriler

Poster bildirileri

1. **N. Akkuş**, H. Şahan, M. Ateş, F. Kılıç and Ş. Patat, Enhancement of electrochemical performance of spinel LiMn_2O_4 cathode material for lithium ion batteries, 8th International Electrochemistry Meeting in Side (Antalya), 2009
2. H. Göktepe, H. Şahan, F. Kılıç, M. Ateş, **N. Akkuş** and Ş. Patat, Synthesis and electrochemical properties of carbon-mixed $\text{LiEr}_{0.02}\text{Fe}_{0.98}\text{PO}_4$ cathode material for lithium ion batteries, 23. Ulusal Kimya Kongresi Sivas, 2009
3. M. Ateş, H. Şahan, H. Göktepe, F. Kılıç, **N. Akkuş** ve Ş. Patat, Li-iyon Bataryalar İçin Alternatif Katot Aktif Madde Üretimi, VIII. Ne Üretelim? Proje Yarışması, İzmir, 2009
4. Abdulhamit Aydın, **Nilay Akkuş**, Halil Şahan, Fatma Kılıç Dokan, Şaban Patat, Lityum İyon Bataryalarda Katot Aktif Madde Olarak Kullanılan LiMn_2O_4 ' in Üçlü Metal Katkılaması ile Kapasite Kaybının Azaltılması, III. Ulusal Anorganik

Kimya Kongresi, 19-21 Mayıs 2011, Çakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale, 2011

5. Recep TAŞ, Gülten EROL, Muzaffer CAN, **Nilay AKKUŞ TAŞ**, Polipirol/SnO₂ Katalizörler İle Uv-Işını Altında Fotokatalitik Aktivitesinin İncelenmesi, V.Ulusal Polimer Bilim ve Teknoloji Kongresi, 1-4 Eylül 2014, Tokat
6. **Nilay AKKUŞ TAŞ**, Ayşegül ŞENOC AK, Synthesis and Characterization of a Novel Amino Acid Schiff Base, International Symposium On Molecular Chemistry, İstanbul, 2014

Tam metin bildiriler

1. Halil Şahan, Hüseyin Göktepe, Fatma Kılıç, **Nilay Akkuş** ve Şaban Patat, Fe₂O₃ Kaplama ile Katot Aktif LiMn₂O₄ Spinelinin Döngü Performansının İyileştirilmesi, 9.Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi, 22-25 Haziran 2010, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2010
2. **Nilay Akkuş**, Halil Şahan, Hüseyin Göktepe, Fatma Kılıç ve Şaban Patat, Şarj Edilebilir Lityum İyon Bataryalarda Katot Aktif Madde Olarak Kullanılan LiMn₂O₄ Bileşiğine Değişik Metal Katkılamasının Elektrokimyasal Performansa Etkisi, 9.ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi, 22-25 Haziran 2010, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2010

Sözlü bildiriler

1. Fatma Kılıç Dokan, **Nilay Akkuş**, Halil Şahan, Şaban Patat, Lityum İyon Bataryalarda Katot Aktif Madde Olarak Kullanılan LiMn₂O₄' in İkili Metal Katkılama ile Kapasite Kaybının Azaltılması, III. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, 19-21 Mayıs 2011, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale, 2011
2. Halil Şahan, Hüseyin Göktepe, Fatma Kılıç, **Nilay Akkuş** ve Şaban Patat, Fe₂O₃ Kaplama ile Katot Aktif LiMn₂O₄ Spinelinin Döngü Performansının

İyileştirilmesi, 9.Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi, 22-25 Haziran 2010, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2010

Projeler

1. Şarj edilebilir Lityum Bataryalarda Katot Aktif Madde Olarak Kullanılan LiMn_2O_4 Bileşiğinin Çoklu Katyon Katkılama İle Döngü Performansının İyileştirilmesi, TÜBİTAK TBAG-109T811, 2010.
2. Kelat Özelliğe Sahip N-Heterosiklik Karben Öncülleri ve Komplekslerinin Sentezi, Medikal ve Katalitik Aktivitelerinin Araştırılması, Gaziosmanpaşa üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, 2012.
3. Isoksazol, İsoindol ve Pirazol Birimleri İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi ve Yapı-Biyolojik Aktivite Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi, TÜBİTAK TBAG-111T990, 2012.
4. Aminoasit Türevi Yeni Schiff Bazları ile Renyum Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu: Didehidroksilasyon Tepkimesi İçin Yeni Katalizörler, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, 2016.

Katıldığı çalıştaylar ve kurslar

1. Haccp Gıda Güvenliği Kriterleri Başarı ve Katılım Sertifikası-2007
2. 9.Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi, 22-25 Haziran 2010, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2010
3. VIII. Ne Üretelim? Proje Yarışması, İzmir, 2009
4. 8th International Electrochemistry Meeting in Side (Antalya), 2009
5. 23.Ulusal Kimya Kongresi Sivas,2009
6. II. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, **Elazığ, 2009**
7. Yıldızlı Projeler Yarışması, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul, 2010
8. TS EN ISO 17025 Eğitimi Programı, Ankara, 2012
9. Kromatografi2012 Kongresi, 6-9 Haziran 2012, Tokat
10. IV. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi 30 Mayıs–2 Haziran 2013, Tokat
11. III. Eser Analiz Çalıştayı, 15-18 Mayıs 2014, Tokat

12. V.Ulusal Polimer Bilim ve Teknoloji Kongresi, 1-4 Eylül 2014, Tokat

Ödüller

1. Türkiye'de Üretilmeyen ve Şarj Edilebilir Li-İyon Pillerde Katot Aktif Madde Olarak Kullanılan LiMn_2O_4 Bileşiğinin Üretilmesi ve Performansının Artırılması (Referans No: 112), Orta Anadolu Kalkınma Birliği (ORAKAB) Proje Yarışması, **Proje Birincilik Ödülü**, Kayseri, 2009
2. Li-ion Bataryalar İçin Alternatif Katot Aktif Madde Üretimi, VIII. Ne Üretelim Proje Yarışması, **Proje Birincilik Ödülü**, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Kimya Mühendisliği Bölümü İzmir, 2009
3. Şarj edilebilir Lityum Pillerde Katot Aktif Madde Olarak Kullanılan LiMn_2O_4 Bileşiğine CaCO_3 Kaplamanın Elektrokimyasal Performansa Etkisi, Yıldız Teknik Üniversitesi IEEE Kulübü Yıldızlı Projeler Proje Yarışması, **Proje Üçüncülük Ödülü**, YTÜ, İstanbul, 2010
4. Başarı Teşvik Ödülü, Erciyes Üniversitesi Rektörlüğü, 2011