



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ İMİN BİLEŞİKLERİ İLE BUNLARIN BAZI METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU
VE FARKLI KANSER HÜCRE HATLARI ÜZERİNDEKİ
ANTİPROLİFERATİF AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Kadir MERKİT

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM
İkinci Danışman : Doç. Dr. Ahmet ALTAY

FARMASÖTİK BİLİMLER
ANABİLİM DALI

ERZİNCAN
Temmuz 2025
Her Hakkı Saklıdır.

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YENİ İMİN BİLEŞİKLERİ İLE BUNLARIN BAZI METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
FARKLI KANSER HÜCRE HATLARI ÜZERİNDEKİ
ANTİPROLİFERATİF AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Kadir MERKİT

**Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM
İkinci Danışman : Doç. Dr. Ahmet ALTAY**

**FARMASÖTİK BİLİMLER
ANABİLİM DALI**

**ERZİNCAN
Temmuz 2025
Her Hakkı Saklıdır**

Bilimsel Etiğe Uygunluk

“Yeni İmin Bileşikleri ile Bunların Bazı Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Farklı Kansere Hücre Hatları Üzerindeki Antiproliferatif Aktivitelerinin İncelenmesi” isimli “Yüksek Lisans” tezimi tarafımdan intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiğı gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 07/07/2025

Kadir MERKİT

ÖZET

Yüksek Lisans

YENİ İMİN BİLEŞİKLERİ İLE BUNLARIN BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE FARKLI KANSER HÜCRE HATLARI ÜZERİNDEKİ ANTİPROLİFERATİF AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Kadir MERKİT

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Bilimler Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM
İkinci Danışman : Doç. Dr. Ahmet ALTAY

Amaç: Bu tez kapsamında bir Schiff bazı ligandı ile metal komplekslerinin sentezi, yapısal karakterizasyonu ve insan kolon kanseri hücre hattı (HT-29), meme kanseri hücre hattı (MCF-7) ile akciğer kanseri (A549) hücre hatlarında biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirildi.

Materyal ve Metot: Sentezlenen bileşiklerin yapısal karakterizasyonunda elemental, spektroskopik ve termal analiz teknikleri kullanılırken biyolojik aktivite çalışmaları MTT metodu ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Bir salisilaldehit türevi olan 2,4-dihidroksibenzaldehit ile 2-amino-4-klorofenol'ün reaksiyonundan bir Schiff bazı ligandı ve bu ligandın metal asetatları ile uygun şartlarda gerçekleştirilen reaksiyonundan metal kompleksleri sentezlendi. Bileşiklerin yapıları enstrümental analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatıldı ve biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirildi.

Sonuç: Schiff bazı ligandı ve metal komplekslerinin sentezleri gerçekleştirildikten sonra yapısal karakterizasyon çalışmaları yapıldı. A549, HT-29 ve MCF-7 hücre hatlarında hücre kültürü çalışmaları gerçekleştirildi ve ligandın geçiş metalleriyle oluşturduğu komplekslerin, hücrelere karşı ligandın tek başına oluşturduğundan çok daha güçlü bir sitotoksik etkiye sahip olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlarla Schiff bazı ligand ve metal komplekslerinin biyolojik olarak metalleri içermesi durumunda, antikanser ajan olarak kullanılma potansiyelini destekleyerek *in vivo* çalışmalarla desteklenmesi gerektiği de belirlendi.

2025, 105 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Aminofenol, Antiproliferatif Aktivite, Ligand, Metal Kompleks, Schiff Bazı

ABSTRACT

MSc Thesis

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITIES ON DIFFERENT CANCER CELL LINES OF NEW IMINE COMPOUNDS AND SOME OF THEIR METAL COMPLEXES

Kadir MERKİT

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

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Sümeyra TUNA YILDIRIM
Second Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet ALTAY

Aim: Within the scope of this thesis, synthesis of metal complexes with a Schiff base ligand, structural characterization and biological activity studies in human colon cancer cell line (HT-29), breast cancer cell line (MCF-7) and lung cancer (A549) cell lines are carried out.

Material and Method: Elemental, spectroscopic and thermal analysis techniques were used in the structural characterization of the synthesized compounds and biological activity studies were carried out by the MTT method.

Results: A Schiff base ligand was synthesized from the reaction of 2,4-dihydroxybenzaldehyde, a salicylaldehyde derivative, with 2-amino-4-chlorophenol, and metal complexes were synthesized from the reaction of this ligand with metal acetates under appropriate conditions. The structures of the compounds were elucidated using instrumental analysis methods and biological activity studies were carried out.

Conclusion: After the synthesis of Schiff base ligand and metal complexes, structural characterization studies were performed. Cell culture studies were performed on A549, HT-29 and MCF-7 cell lines and it was observed that the complexes formed by the ligand with transition metals had a much stronger cytotoxic effect against cells than the ligand formed alone. These results also determined that if the Schiff base ligand and metal complexes contain metals biologically, their potential to be used as anticancer agents should be supported by *in vivo* studies.

2025, 105 Pages

Keywords: Aminophenol, Antiproliferative Activity, Ligand, Metal Complex, Schiff Base

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesinde bilgi birikimi, rehberliği ve her daim yanımda hissettirdiği desteğiyle en büyük paya sahip olan kıymetli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Sümeyra TUNA YILDIRIM'a en içten teşekkürlerimi sunmak isterim.

Bu süreçte katkı ve destekleriyle çalışmamı zenginleştiren Doç. Dr. Ahmet ALTAY, Dr. Esmâ Kübra KAĞAN YENİÇERİ ve değerli ekibine teşekkür ederim. Onların yapıcı görüşleri ve yönlendirmeleri, çalışmanın bilimsel derinliğine önemli katkılar sunmuştur.

Ayrıca birlikte üretmenin heyecanını ve sorumluluğunu paylaştığım tez ekibi arkadaşlarıma, sürecin zorluklarını kolaylaştıran ve desteklerini daima yanımda hissettiğim dostlarıma ve sevdiklerime teşekkür ederim. Varlıkları, bu yolculuğu daha anlamlı ve sürdürülebilir kılmıştır.

Hayatım boyunca olduğu gibi bu süreçte de sabırları, inançları ve karşılıksız destekleriyle her zaman yanımda olarak bu çalışmanın arkasındaki en büyük güç olan sevgili aileme de teşekkürlerimi sunuyorum.

Sürecin her aşamasında katkı sunan tüm kişi ve kurumlara gönülden teşekkür ederim.

Kadir MERKİT

Temmuz, 2025

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Tez Kabul ve Onay.....	i
Bilimsel Etiğe Uygunluk	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Schiff Bazları (İminler).....	3
2.1.1.Schiff Bazlarının Tarihçesi.....	4
2.1.2.Schiff Bazlarının Sınıflandırılması.....	6
2.1.2. Schiff Bazlarının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	8
2.1.3. Schiff Bazlarının Biyolojik Aktivitesi.....	11
2.1.4. Schiff Bazlarının Sentez Yöntemleri.....	11
2.1.5. Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizmaları.....	16
2.1.6. Schiff Bazlarının Reaksiyonları.....	19
2.2. Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri.....	24
2.3. Schiff Bazları ve Metal Komplekslerinin Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	32
2.4. Kanser	32
2.5.Schiff Bazları ve Komplekslerinin Karakterizasyonunda Kullanılan Bazı Teknikleri	45
2.5.1. Infrared Spektroskopisi.....	45
2.5.2. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi.....	46
2.5.3. UV-Görünür Bölge Moleküler Spektroskopisi.....	47
2.5.4. Termal Analiz.....	48
2.5.5. Elementel Analiz.....	50
2.5.6. Manyetik Moment.....	50
2.5.7. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM).....	51

2.5.8. X-Işını Toz Kırınımı (XRD).....	52
2.6. Literatür Araştırması.....	53
3. MATERYAL ve METOT.....	62
3.1. Kullanılan Materyaller.....	62
3.2. Sentez Çalışmaları.....	63
3.2.1.4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Sentezi.....	63
3.2.2.4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Kobalt(II) Kompleksinin Sentezi.....	63
3.2.3.4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Nikel(II) Kompleksinin Sentezi.....	64
3.2.4.4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Bakır(II) Kompleksinin Sentezi.....	65
3.2.5.4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Çinko(II) Kompleksinin Sentezi.....	66
3.3. In Vitro Antikanser Çalışmaları.....	67
4. BULGULAR.....	70
4.1.4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligand ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu.....	70
5. TARTIŞMA.....	76
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	81
KAYNAKLAR.....	83
ÖZGEÇMİŞ.....	92

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Schiff Bazının Genel Yapısı	3
Şekil 2.2. Alman Kimyager Hugo Schiff'in Araştırma Laboratuvarı.....	5
Şekil 2.3. Fuchsine Schiff Bazı'nın Kimyasal Yapısı	5
Şekil 2.4. Schiff Bazlarının Oluşum Mekanizması.....	16
Şekil 2.5. Asidik Ortamda Elektrofilik Gücün Artışı, Nükleofilik Gücün Azalışı	17
Şekil 2.6. Bazik Ortamda Elektrofilik Gücün Azalışı, Nükleofilik Gücün Artışı	18
Şekil 2.7. Dört Dışlı N,N'-etilenbis(salisilideniminato)salen Kompleksi.....	26
Şekil 2.8. N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksi.....	26
Şekil 2.9. O-N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksi	27
Şekil 2.10. N-N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksi	29
Şekil 2.11. O-N-S Tipi Schiff Bazı Kompleksi	30
Şekil 2.12. O-N-N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksi	31
Şekil 2.13. N-N-N-N Tipi Schiff Bazı Kompleksi	32
Şekil 2.14. Tümör Hücresinin Dolaşım Sistemi Aracılığıyla Organlara Göç Etmesi....	36
Şekil 2.15. Kanser Hücresinin Özellikleri.....	36
Şekil 2.16. Sağlıklı Hücre ile Kanser Hücresi	37
Şekil 2.17. Kanser Dokusunun Metastaz Kitlelerini Oluşturmaları	39
Şekil 2.18. Kanser Hücre Anjiogenezi	40
Şekil 2.19. Kanser Tedavisinde Yeni Nesil Dizileme Yöntemi	43
Şekil 2.20. Car-T Hücre Terapisi.....	45
Şekil 2.21. Xipamide-Salisilaldimin Schiff Bazı	55
Şekil 2.22. H ₂ L Ligandı ile Cr(III) ve Cu(II) Komplekslerinin Sentezi	56
Şekil 2.23. H ₂ L, [CrL ₂ (H ₂ O) ₂].H ₂ O ve CuL ₂ 'nin Karaciğer Kanseri Protein Reseptörünün Aktif Bölgesi ile Etkileşimlerinin ve COVID-19 Ana Proteaz Viral Proteininin Reseptörünün Aktif Bölgesi ile Etkileşimleri	56
Şekil 2.24. Farklı Dört Metal Kompleksinin Sentezi.....	57
Şekil 2.25. Farklı Metal Kompleksinin Sentezi Moleküler Docking Analizleri	58

Şekil 2.26. LN Bileşiğinin Çeşitli Bakteriyel Proteinlerle Gerçekleştirilen Moleküler Docking Analizleri	60
Şekil 2.27. SARS-Cov-2'ye Karşı Yapılan Moleküler Docking Çalışmaları.....	61
Şekil 2.28. Bileşiklerin Karaciğer Kanseri Proteini (PDB ID: 5A19) ile Bağlanma Mekanizmaları	62
Şekil 3.1. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol (LH)	64
Şekil 3.2. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Co(II) Kompleksi ..	65
Şekil 3.3. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Ni(II) Kompleksi ...	66
Şekil 3.4. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Cu(II) Kompleksi...	67
Şekil 3.5. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Zn(II) Kompleksi ..	68
Şekil 3.6. Hücre Sayımının Yapıldığı Thoma Lamı	70
Şekil 4.1. Ligandının IR Spektrumu	72
Şekil 4.2. [Co(L) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu	72
Şekil 4.3. [Ni(L) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu	72
Şekil 4.4. [Cu(L) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu	73
Şekil 4.5. [Zn(L) ₂] Kompleksinin IR Spektrumu	73
Şekil 4.6. Ligandın ¹ H-NMR Spektrumu	74
Şekil 4.7. Ligandın ¹³ C-NMR Spektrumu	74
Şekil 4.8. Ligandın UV-Vis. Spektrumu	75
Şekil 4.9. Ligandın SEM Görüntüleri	75
Şekil 4.10. Ligandın XRD Kırınım Desenleri	75

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1. Ligand ve Metal Komplekslerinin Analitik ve Fiziksel Verileri	71
Tablo 4.2. Sentezlenen Bileşiklerin İnsan Kolon Kanseri Hücre Hattı (HT-29), Meme Kanseri Hücre Hattı (MCF-7) ve Akciğer Kanseri (A549) Hücre Hatlarına Karşı İnhibisyon Konsantrasyonları (IC ₅₀ : µM)	76



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

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

Kısaltmalar

Ar	Aril
Arom.	Aromatik
B.M.	Bohr Magneton
DMF	Dimetil Formamid
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DMSO-d₆	Dötero Dimetil Sülfoksit
CDCl₃	Dötero Kloroform
E.n.	Erime Noktası
EtOH	Etil Alkol
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
IC₅₀	İnhibisyon Konsantrasyonu
¹³C-NMR	Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
L	Ligand
M	Metal
Me	Metil
M.A.	Molekül Ağırlığı
Salen	N,N'-etilenbis-salisiledendiimin
¹H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TGA	Termogravimetrik Analiz
XRD	X-Işınları Difraksiyonu
UV-Vis.	Ultraviyole Görünür Bölge Spektroskopisi

1. GİRİŞ

Schiff bazları, bir karbon atomu ile bir azot atomu arasında yer alan karakteristik çift bağ ($C=N$) içermeleriyle tanımlanan, geniş bir organik bileşik grubunu oluşturmaktadır. Bu bileşikler, aldehit veya ketonların primer aminlerle kondenzasyonu sonucu oluşmakla birlikte hem doğada bulunan hem de sentetik olarak sentezlenebilen yapıları ile dikkat çekmektedir. Schiff bazlarının kimyasal yapısı, farklı alkil veya aril gruplarının bağlanmasına olanak tanıyan esnek bir iskelet sunmakta ve bu durum, bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerini, reaktivitesini ve biyolojik aktivitelerini önemli ölçüde çeşitlendirmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, Schiff bazlarının antimikrobiyal, antifungal, antiviral, antikanser ve antioksidan gibi çok yönlü biyolojik aktiviteler sergilediğini ortaya koymuştur. Bu bileşiklerin bakteri, mantar ve virüs türlerine karşı gösterdiği inhibitör etkiler, kanser hücre hatları üzerinde gözlenen antiproliferatif aktiviteleri ve serbest radikallere karşı sahip oldukları antioksidan kapasiteleri, onları farmasötik araştırmalar ve ilaç geliştirme çalışmaları için değerli adaylar haline getirmiştir. Özellikle kanser tedavisine yönelik çalışmalarda, Schiff bazlarının hem serbest formda hem de metal kompleksleri oluşturarak biyolojik aktivitelerini artırabildikleri gösterilmiştir.

Schiff bazları, yalnızca biyolojik aktiviteleri ile değil, aynı zamanda endüstriyel ve teknolojik uygulamaları ile de büyük önem taşımaktadır. Bu bileşikler, tarımda pestisit ve fungusit ajanların geliştirilmesinde, boyar madde üretiminde ve tekstil sanayisinde, kozmetik ürün formülasyonlarında, polimerlerin sentezinde ve plastik sanayisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Ayrıca elektronik endüstrisinde yarı iletken materyallerin üretiminde, uçak sanayisinde hafif ve dayanıklı malzeme geliştirme çalışmalarında, analitik kimyada metal iyonlarının tayininde ve sıvı kristal teknolojisinde görüntüleme sistemleri için önemli bileşenler olarak değerlendirilmektedir. Schiff bazlarının bu kadar geniş bir uygulama alanına sahip olması, onların sentezinin kolaylığı, yapısal modifikasyonlara açık olmaları ve çeşitli fonksiyonel gruplarla zenginleştirilebilmeleri ile doğrudan ilişkilidir.

Bununla birlikte, Schiff bazlarının metal iyonları ile kompleks oluşturabilme yetenekleri, biyolojik aktivitelerini ve kimyasal stabilitelerini daha da artırmaktadır. Koordinasyon bileşiği olarak Schiff bazları, geçiş metalleri ile stabil ve çoğunlukla kare düzlemsel veya oktahedral geometrilere kompleksler oluşturabilmekte; bu kompleksler, kemoterapiye dirençli kanser hücrelerine karşı alternatif tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde, antibakteriyel ve antifungal ajanların tasarımında önemli bir araştırma alanı sunmaktadır. Ayrıca, bu komplekslerin enzim inhibisyonu, DNA etkileşimi ve hücresel sinyal yollarını düzenleme gibi biyolojik mekanizmalar üzerinde etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Günümüzde moleküler docking çalışmaları ve *in vitro* biyolojik testler, Schiff bazlarının moleküler hedeflerle olan spesifik etkileşimlerinin daha detaylı incelenmesine olanak sağlamış, bu da söz konusu bileşiklerin farmasötik biyoteknoloji, biyomedikal araştırmalar ve nanoteknoloji gibi alanlardaki kullanım potansiyelini daha da artırmıştır. Bu tez çalışması ile gerçekleştirilen sentezlerle ülkemizin geleceğine katkıda bulunacağına inandığımız yeni maddelerin biyolojik aktivite çalışmalarıyla kazandırılması amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Schiff Bazları (İminler)

Schiff bazları, karbonil bileşikleri ve birincil aminlerin reaksiyonu sonucunda oluşan, imin veya azometin grupları içeren kimyasal bileşikler olup ilk kez Alman kimyager Hugo Schiff tarafından 1864 yılında sentezlenmiştir (Schiff, 1864). Schiff bazlarının genel yapısı Şekil 2.1’de verilmiş olup bu bileşikler alkil, aril ve heteroaril grupları içeren, -C=O ve -C=N- gibi çeşitli aktif donör bölgelere ev sahipliği yapmaktadır. Schiff bazları, geçiş metalleri ve iç geçiş metalleri ile koordinasyon kompleksleri oluşturma yetenekleri sayesinde geniş bir yapısal çeşitlilik sergileyebilir. Bu kompleks oluşturma özellikleri, Schiff bazlarını çok yönlü ligandlar haline getirerek, bu alanda çalışan birçok araştırmacının ilgisini çekmektedir (Lakshmi vd., 2011).



Şekil 2.1. Schiff Bazının Genel Yapısı

Schiff bazları, yapılarındaki bağlı grupların sayısına göre değişen ligand işlevselliği sergileyebilmektedir; mono-, di-, tri- veya tetradentat ligandlar olarak tanımlanmaktadır. Bu moleküler yapılar, içlerinde bulunan koordinatif atomlar aracılığıyla, metal iyonları ile etkileşime girdiklerinde, tipik olarak beş veya altı üyeli stabil şelat halkalarını oluşturma eğilimindedir. Bu halkalar, metal iyonlarının etrafında, kimyasal bağların özel bir düzenlemesiyle meydana gelmekte ve bu düzenleme, kompleksin genel stabilitesini ve reaktivitesini etkileyen temel faktörler arasında yer almaktadır (Alim vd., 2015).

Schiff bazlarından hazırlanan metal komplekslerinin katalizör olarak biyokimyasal süreçlere müdahil olma, polimer ve boyar maddelerde fonksiyonel olarak katkıda bulunma, antimikrobiyal ve antifungal yetenekleri sergileme, antiviral ve anti-inflamatuar etkiler gösterme, radikallerle savaşıma, bitki büyüme süreçlerini düzenleme, enzimatik işlevleri teşvik etme, insektisidal özelliklere sahip olma, tümör oluşumunu engelleme ve hücre toksisitesi gibi birçok önemli özelliği bulunmaktadır. Bu bileşikler, aynı zamanda analitik kimyada sensör olarak, tarımsal kimyasalların geliştirilmesinde ve farmasötik bileşenler olarak geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir. Bu özellikler, Schiff bazı içeren komplekslerini multidisipliner araştırma alanlarında arzu edilen adaylar haline getirmekte ve bu da bilimsel ilgiyi sürekli canlı tutmaktadır (Rathod vd., 2016).

2.1.1. Schiff Bazlarının Tarihçesi

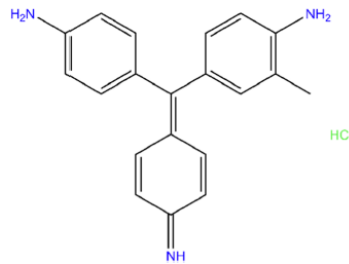
Modern kimyanın kurucusu ve Schiff bazlarının mucidi olan Ugo (Hugo) Joseph Schiff, 26 Nisan 1934'te Frankfurt'ta dünyaya gelmiş, çalışmalarına Frankfurt'ta başlamış, daha sonra Göttingen'de devam ederek Profesör Wöhler'in gözetiminde diplomasını almıştır. Profesör Wöhler de Berzelius'un öğrencisi olan Schiff, inorganik bileşiklerden başlayarak organik bir molekül olan üreyi sentezleyen ilk kimyagerdir. Modern organik kimyanın doğuşunun, organik ve inorganik maddeler arasında metafiziksel bir fark olmadığını gösteren "vis-vitalis" in (organik maddede bulunan yaşamsal güç) varlığını kesin olarak dışlayan bu deneyden başladığı düşünülmektedir (Qin vd., 2013). Hugo, ilgisini organik ve inorganik kimya, fiziksel ve analitik kimya, mineraloji ve doğal maddelerle çalışmalara adanmıştır (Şekil 2.2). Schiff bazları üzerine yaptığı çalışmalar da çok popülerdir. Mart 1864'te Hugo Schiff, Pisa Üniversitesi Laboratuvarı'nda yaptığı çalışmalar üzerine "*A New Series of Organic Bases*" (*Eine neue Reihe organischer Basen*) başlıklı bir makale yayınlamıştır. Çalışma, Schiff'in araştırmasının farklı alanlarına odaklanan iki bölüme ayrılmıştır. Araştırmanın ilk bölümü kinolin ve metal türevleri ile ilgili çalışmaları içermektedir. Schiff, bu türevler üzerinde derinlemesine bir çalışma yürütmüş kimyasallar ve bunların özellikleri ve davranışları hakkında fikirler sunmuştur. Makalenin ikinci bölümünde de Schiff'in aldehit ve ketonların birincil aminlerle nasıl reaksiyona girdiğine dair araştırması ele alınmıştır. Schiff, bu reaksiyonun "*Schiff bazları*" adını verdiği tamamen yeni bir bileşik kategorisi ürettiğini

fark etmiştir. Schiff bazı ligandları tipik olarak primer aminler, aldehit veya ketonlarla reaksiyona girdiğinde üretilmektedir (Pathan ve Patel, 2023). Bu bileşiklerin baz olarak adlandırılması, geleneksel anlamda baz olarak kullanılmamalarına rağmen günümüze kadar devam etmiştir. Ayrıca Hugo'nun Schiff bazıyla ilgili yaptığı çalışmalar "*Organic Bases*" başlıklı bir diğer makalede de yer almaktadır (Qin vd., 2013). Bu arada borik eterler, glukozitler, arbutin, tanen ve gallik asit, aromatik karboksilik asitler ve asparajin, üre ve türevleri de Schiff tarafından incelenmiştir. Daha sonra idrarda amino asitleri belirlemek için kullanılan analitik metodolojiyi geliştirmiş ve günümüzde hala kullanılan Schiff Fuchsine aldehit testini tasarlamıştır. Ayrıca tiyonil klorür de onun önemli keşiflerinden biri olarak gösterilmelidir.



Şekil 2.2. Alman Kimyager Hugo Schiff'in Araştırma Laboratuvarı

1866 yılında Schiff, Fuchsine'i Schiff reaktifi olarak kullanarak çeşitli aldehit-fuchsinleri analiz etmiştir. Bu bileşikler, iki boya molekülü ve üç aldehit molekülüne sahiptir. Schiff'in önerilerine göre, benzer renklendirme özellikleri asetaldehit-fuksin ve Gomori'nin aldehit-Fuksin'i tarafından sergilenmiştir. Buna ek olarak, Fuchsine'in 19. yüzyılın son yıllarında endüstriyel boyalar için yaygın olarak uygulandığı bildirilmiştir. Temel Fuchsin Schiff bazının kimyasal yapısı Şekil 2.3'te verilmiştir (Boulechfar vd., 2023).



Şekil 2.3. Fuchsine Schiff Bazı'nın Kimyasal Yapısı

İlk olarak 1933 yılında, en çok çalışılan Schiff bazı ligandlarından biri olan Salen ligandı, Pfeiffer ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Salisilaldehit bileşiklerinin diamin türevleri ile yoğunlaştırılması iki azot ve hidroksil grubu molekülü üreterek Salen Schiff bazı bileşiklerini meydana getirir. Bu kimyasallar tetradentat koordinasyon biçimleri sergiledikleri için Salen ligandları olarak kategorize edilirler. Ayrıca, Salen Schiff bazıları çeşitli oksitlenme durumlarında metalik iyonları stabilize edebilir ve potansiyel katalizör adayları olarak umut vaat etmektedir (Boulechfar vd., 2023).

2.1.2. Schiff Bazlarının Sınıflandırılması

Schiff bazıları adını, kendilerini yaklaşık bir asır önce keşfeden Alman kimyager Hugo (Ugo) Schiff'ten almaktadır. Schiff bazıları, karbon çift bağ azot içeren bileşikler olup azot atomuna genelde bir alkil ya da aril grubu bağlıdır. Genel gösterimi, $R_1R_2C=NR_3$ olan Schiff bazlarının R_3 grubu aril ya da alkil fonksiyonel grubu taşımasıyla Schiff bazını daha kararlı bir imin yapmaktadır (Forman, 1964).

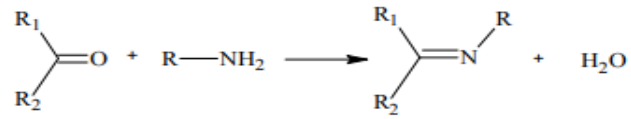
Schiff bazı oluşumunda en fazla kullanılan karbonil bileşikleri;

- Salisilaldehit ve türevleri,
- β -diketonlar,
- Fenonlar,
- Pridoksal,
- o-hidroksi naftaldehit,
- Piridin-2-aldehit,
- Diasetil piridin,
- Diformal fenol
- Piruvik asit'dir.

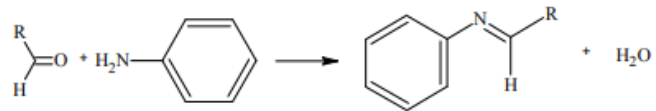
Sentezlerinde kullanılan amin bileşikleri ise;

- Diaminler,
- Aminopirinler,
- Alkil aminler,
- Amino asitler'dir.

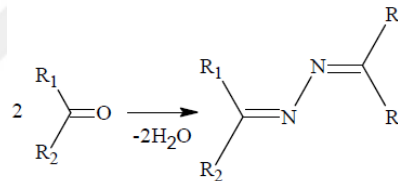
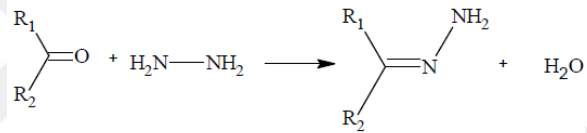
Primer Bir Aminden Meydana Gelen İminler



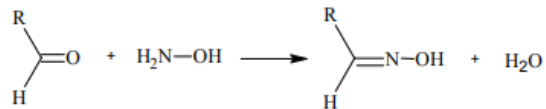
Anilinden Meydana Gelen Aniller



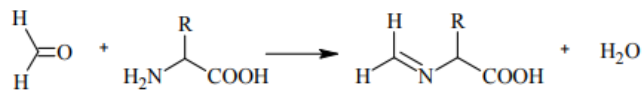
Hidrazinden Meydana Gelen Hidrazon ve Azinler



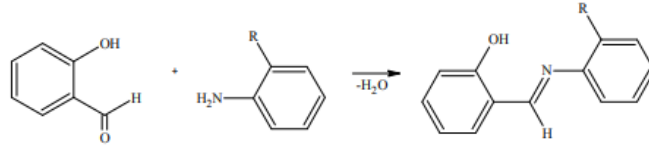
Hidroksil Aminden Meydana Gelen Oksimler (Oksi-iminler)



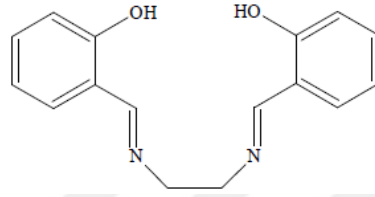
Aminoasitlerden Meydana Gelen İminler



Süstitüe Aromatik Aminlerden Türeyenler



Diaminlerden Türeyenler



2.1.2. Schiff Bazlarının Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Schiff bazları genellikle renkli, saydam, katı halinde ve kesin erime noktasına sahip bileşiklerdir. Schiff bazları, genellikle alkalilere karşı dayanıklı olmalarına karşın, asidik ortamlarda kolayca hidroliz olur ve kendilerine özgü karbonil ve amin bileşiğine dönüşürler. Bu reaksiyon genellikle azot atomunda elektronegatif bir atom bulunan aminlerde etkin bir şekilde gerçekleşir ve yüksek verimle izole edilebilecek tümüyle tanımlanabilir bir hidroliz reaksiyonu ortaya çıkar.

H₂N-Z türü karbonil bileşiklerinden türetilen karbonil-imin yapıları genellikle oldukça kararlıdır. Bu bileşiklerin çoğu kolaylıkla kristalleşebilir ve net bir erime noktasına sahiptir. Bu özellikleri sayesinde, aldehit ve ketonların tanımlanması ve karakterizasyonu için kullanışlıdır. Karbonil-imin bileşikleri, hem fiziksel özelliklerinin belirginliği hem de kimyasal yapılarının istikrarı nedeniyle analitik kimyada sıklıkla tercih edilir. Ayrıca, bu bileşiklerin kristal yapıları ve erime noktaları, karbonil bileşiğinin türü hakkında bilgi sağlayarak analitik doğruluk sağlar (Taşpınar, 2023).

-C=N çift bağında diğer karbon-karbon çift bağlarına kıyasla daha kolay bir şekilde dönüşebilmesi stereoizomerler arasındaki dönüşümü sağlar. Bunun nedeni, azot atomunun üzerinde bulunan ortaklanmamış elektron çiftinin, C=N bağında polarizasyondur. Bu polarizasyon bağın esnekliğini artırır ve stereoizomerler arasında

geçiş kolaylaşmış olur. Eğer azometin grubundaki azot atomuna daha elektronegatif bir grup bağlanırsa, bu grup azot üzerindeki elektron çiftlerini karbon atomuna doğru iter. Bu itme, C=N bağındaki polarizasyonu azaltır ve bağın kovalent karakterini güçlendirmiş olur. Bu durum, stereoizomerlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini etkiler. Elektronegatif gruplar içeren stereoizomerler, polarizasyonun azalması ve bağ karakterinin artması nedeniyle birbirlerinden daha kolay ayrılabilir ve izole edilebilir hale gelir. Bu özellikler, izomerlerin ayrımı ve tanımlanmasında önemli avantajlar sağlar ve organik kimyada stereoizomerlerle yapılan çalışmalarda yaygın olarak kullanılır (Öztürk, 1998).

Schiff bazlarındaki azometin grubunda bulunan azot atomunun hidrojen taşımaması bu bileşiğin kararlılığına katkıda bulunur. Azot atomunun bağlanmış olduğu karbon atomu ile oluşturduğu çift bağın kovalent yapısı, hidrojen atomu olmadığında daha az reaktif hale gelir. Bu durum, Schiff bazlarının kimyasal dayanıklılığını ve termodinamik kararlılığını artırır (Gavranić vd., 1996).

Azot atomu, ortaklanmamış bir elektron çifti içerdiği için donör ligand olarak işlev görür. Bu özellik, azot atomunun bir koordinasyon bileşiği oluşturmaya olanak tanır. Koordinasyon bağları, azot üzerindeki bu serbest elektron çifti aracılığıyla metal iyonlarına bağlanarak oluşur. Ancak, koordinasyon bileşiğinin stabilitesini artırmak için azometin grubuna yakın bir konumda bulunan ve hidrojen atomu ile yer değiştirebilen bir fonksiyonel grubun varlığı gereklidir. Bu tür bir grup genellikle hidroksil grubu olmaktadır. Hidroksil grubu, hem hidrojen bağlarının oluşumuna olanak tanır hem de ligandın koordinasyon yeteneğini artırır, böylece bileşiğin genel kararlılığı sağlanır. Bu yapı, Schiff bazlarının metal iyonları ile kompleks oluşturma kabiliyetini artırır ve bu bileşiklerin kimyasal ve biyolojik uygulamalarda kullanılabilirliğini destekler (Patai, 1970).

Schiff bazları, optoelektronik özellikleri nedeniyle hem günümüzde hem de gelecekte dikkat çekecek önemli bileşikler arasında yer almaktadır. Bu bileşiklerin optoelektronik alanda ilgi görmesinin temel nedenlerinden biri fotokromizm özellikleri ile bağlantılıdır. Özellikle Schiff bazlarının orto konumunda hidroksil grubu bulunuyorsa hem termokromik hem de fotokromik özellikler sergileyebilirler. Bu özellikler, ısı ve ışık etkisiyle gerçekleşen proton transferi sonucunda Schiff bazının renk değiştirmesine

dayanır. Ancak bu özelliklerin etkinliği büyük ölçüde molekülün yapısına bağlıdır. Termokromizm için daha düzlemsel ve sıkı bir şekilde istiflenmiş moleküler yapılar tercih edilirken, fotokromizm için daha gevşek istiflenmiş yapıların tercih edildiği bilinmektedir. Ayrıca, bu farklı özellikler yapının izomerik durumlarıyla ilişkilidir: Termokromik türler genellikle cis-keto yapı ile fotokromik türler ise trans-keto yapı ile ilişkilendirilir. Bu nedenle Schiff bazlarının kimyasal yapısındaki küçük değişiklikler bile onların optoelektronik davranışlarını önemli ölçüde etkileyebilir. Bu özellikler, optoelektronik cihazlar, sensörler ve akıllı malzemeler gibi ileri teknolojik uygulamalarda kullanılmalarını mümkün kılar (Hadjoudis vd., 1987; Taşpınar, 2023).

Schiff bazları, kimyasal olarak zayıf bazik özellik gösterirler, bu nedenle güçlü asitlerle kolayca çözünebilirler. Bununla birlikte, bu bileşiklerin tuz oluşturma kapasiteleri oldukça düşüktür. Aromatik aminler, fenoller, su ve alkoller gibi bileşiklerle kolaylıkla reaksiyon verebilirler. Bu reaksiyonlar, genellikle Schiff bazlarının geniş bir yelpazede kimyasal uygulamalarda kullanılmasını sağlar (Kirk ve Othmer, 1951).

Aldehitler ve primer aminler reaksiyona girerek N-sübstitüe iminler oluşturur. Ancak, bu iminler aromatik aldehitlerden türeyen azometin bileşiklerine kıyasla daha düşük kararlılığa sahiptir.

Schiff bazları, katalitik hidrojenasyon veya uygun kimyasal reaktifler kullanılarak hedeflenen aminlere indirgenebilir. Bu yöntemle daha karmaşık aminler de sentezlenebilir (Kroschwitz vd., 1996).

Aromatik aminlerin para pozisyonunda bulunan elektron çekici sübstitüentler (örneğin NO_2 grupları), aromatik aldehitlerle gerçekleşen reaksiyon hızını azaltır. Bunun nedeni, amin azotunun üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftinin, halkaya doğru dağılmasıdır. Bu durum, amin grubunun reaktifliğini düşürerek reaksiyonu yavaşlatır (Klanberg vd., 1968).

Aromatik aminlerde halkaya elektron veren grupların bulunması (örneğin -OH grubu gibi), reaksiyon hızını artırır. Elektron veren gruplar, amin grubunun elektron yoğunluğunu artırarak, reaksiyona daha hızlı girmesini sağlar. Bu, amin grubunun daha reaktif hale gelmesine yol açar (Greenwood ve Earnshaw, 2012).

2.1.3. Schiff Bazlarının Biyolojik Aktivitesi

1930’lu yıllarda Pfeiffer tarafından ligand olarak ilk defa kullanıma sunulan Schiff bazları, günümüzde ligand çeşitliliği içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Modern teknolojik gelişmeler sayesinde biyokimyasal süreçlerin detayları aydınlatılmakta ve Schiff bazlarının canlı organizmalarda yürüttükleri kritik reaksiyonlardaki rolleri anlaşılmaktadır. Schiff bazlarının, geniş bir yelpazedeki metallerle stabil kompleksler oluşturabilme yetenekleri; oksijen, kükürt ve fosfor gibi çeşitli donör atomlar içerebilme özellikleri, biyolojik sistemlerde uyumlu olmaları ve metal şelatlarının DNA yapısı ile etkileşim gösterebilme kapasitesi, bunların tanı ve tedavi alanlarında yeni yaklaşımlar geliştirilmesine olanak tanımış ve bu sebeple Schiff bazları üzerine yapılan araştırmaları yoğunlaştırmıştır (Ekmekçioğlu, 2015).

2.1.4. Schiff Bazlarının Sentez Yöntemleri

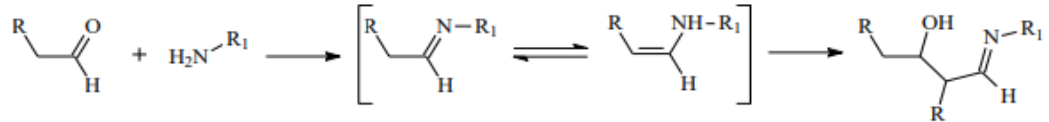
Amonyak ve aldehit bileşiklerinin tepkimesiyle elde edilen ilk Schiff bazlarının oldukça dengesiz ve dayanıksız yapıda olduğu keşfedilmiştir. Buna karşılık, primer aminler ile aldehitlerin reaksiyonundan oluşan Schiff bazları, ammonyaga dayalı olanlara göre daha stabil ve dayanıklı niteliktedir (Öztürk, 1998; Solomons, 2002; Akıncı, 2022).

Aldehit ve primer aminlerin kondenzasyon reaksiyonları ile kolaylıkla meydana gelirken, ketonlarla Schiff bazlarının sentezi daha meşakkatli bir süreçtir. Bu reaksiyonların başarıyla gerçekleşebilmesi için özel pH ayarlamaları, katalizör seçimi ve uygun sıcaklık koşullarının titizlikle sağlanması gerekmektedir. Öte yandan, düşük sıcaklıklarda ve seçkin çözücüler kullanarak, aromatik aldehitlerle yüksek verimli tepkimeler yürütmek mümkündür. Schiff bazlarının oluşumuna aracılık eden bu tepkimeler genelde asit katalizörlüğünde ilerlemektedir (Öztürk, 1998; Solomons, 2002).

Aldehit ve Ketonların Aminler ile Reaksiyonuyla Schiff Bazı Sentezleme Yöntemi

Aldehit bileşiklerinin karbonil grubu ile birincil aminlerin amino grubu arasında gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonu sonucunda, bir molekül su açığa çıkar ve karbon ile azot arasında bir çift bağın ($C=N$) olduğu imin grubu içeren bir Schiff bazı meydana gelir. Oluşan Schiff bazı, tautomerizm özelliği göstererek keto-enol dengesine

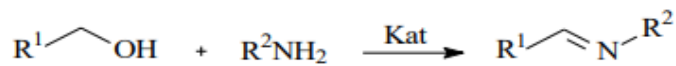
girebilir. Bu denge, imin grubundaki azot atomu ile aldehitin α -pozisyonundaki karbon atomu arasında gerçekleşen proton transferi yoluyla sağlanır. Bu proton transferi sonucunda, C=N çift bağı azot atomundan uzaklaşarak oksijen atomuna yönelir ve bir hidroksil grubu (-OH) oluşur. Böylece Schiff bazı, enol formuna tautomerize olur. Bu yapı değişimi, Schiff bazlarının kimyasal reaktivitesini ve biyolojik etkinliğini etkileyen önemli bir özelliktir.



Bu mekanizma, Schiff bazlarının keto ve enol formları arasında gerçekleşen tautomerik dönüşümü açıklamaktadır. Tautomerizm, bir molekülün yapısal izomerlerinin birbirine dönüşebilme yeteneğini ifade eder ve bu dönüşüm, özellikle çevresel faktörler, çözücü türü ve pH gibi, tarafından belirgin şekilde etkilenir. Aldehit ve keton bileşikleri, birincil aminlerle reaksiyona girerek su molekülünün ayrılmasıyla Schiff bazlarını oluştururlar. Bu kondenzasyon reaksiyonu, asidik ortamda ve uygun katalizör varlığında kinetik olarak hızlanabilir. Reaksiyon kinetiği açısından, aromatik aldehitlerin aminlerle reaksiyona girme hızı en yüksektir; bunu sırasıyla alifatik aldehitler, alifatik ketonlar ve en yavaş olarak aromatik ketonlar takip etmektedir.

Aerobik Oksidatif ile Schiff Bazı Sentezleme Yöntemi

Aldehitin karbonil grubu ($\text{R}^1\text{-C=O}$), birincil aminin amino grubu ($\text{R}^2\text{-NH}_2$) ile kondenzasyon reaksiyonuna girerek, bir su molekülünün açığa çıkmasına ve sonuç olarak R^1 ile R^2 yan zincirlerine bağlı yeni bir imin (C=N) bağının oluşmasına yol açar ($\text{R}^1\text{-C=N-R}^2$).



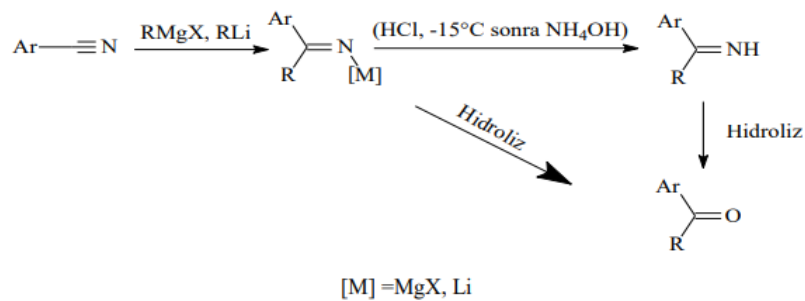
Burada "Kat" terimi, bir reaksiyonun katalizör varlığında hızlandırıldığını ifade eder. Katalizörler genellikle asidik veya bazik karakterde olup, Schiff bazı sentezinde çoğunlukla asidik katalizörler tercih edilmektedir. Asidik katalizörler, karbonil grubunun oksijen atomunu protonlayarak elektrofiliğini artırır; bu durum, birincil

aminin nükleofilik saldırısını kolaylaştırır ve reaksiyonun kinetiğini iyileştirir. Bu tür kondenzasyon reaksiyonları, organik sentezde yaygın olarak kullanılmakta olup, farmasötik, boya ve polimer endüstrileri başta olmak üzere birçok endüstriyel uygulamada kritik öneme sahiptir. Ayrıca, alkol ve aminler kullanılarak Schiff bazlarının sentezlenmesinde oksidatif reaksiyonlar da uygulanabilmektedir. Bu yöntem, daha stabil bileşiklerin sentezinde alternatif ve tamamlayıcı bir yaklaşım sunmaktadır (Eroğlu, 2024).

Siyanürlere Organometalik Reaktiflerin Katılması ile Schiff Bazı Sentezleme Yöntemi

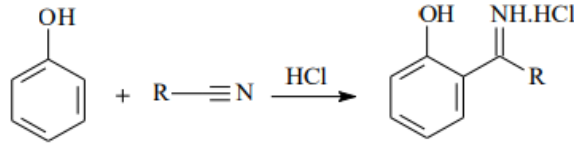
Reaksiyon, imin (Ar-N=NR') bileşiğinin Grignard reaktifi (RMgX) veya lityum reaktifi gibi metalik reaktiflerle indirgenmesiyle başlar. Bu etkileşim sonucunda, imin grubundaki azot-karbon çift bağı kırılır ve metaloimin olarak adlandırılan ara ürün oluşur. Metaloimin ara ürünü, iki farklı yoldan reaksiyona girebilir: Birinci yol, metaloiminin hidrojen klorür ile işlenip ardından amonyakla nötrale edilmesi sonucu birincil amin (Ar-NH-R') elde edilmesidir. İkinci yol ise metaloiminin hidroliz reaksiyonu ile keton (Ar-CO-R') oluşumudur; bu süreçte azot atomu oksijenle yer değiştirir.

Grignard ve benzeri metal reaktifleri, organik bileşiklerin yapısını modifiye etmek için etkin araçlar sunmakta olup, fonksiyonel grup dönüşümlerinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntemler, özellikle farmasötik, boya ve plastik endüstrilerinde önemli uygulamalara sahiptir.



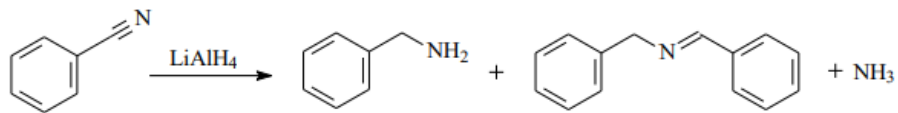
Fenol ve Fenol-Eterlerin Nitriller ile Reaksiyonu ile Schiff Bazı Sentezleme Yöntemi

Reaksiyon, fenol ile alifatik nitril ($R-C\equiv N$) arasındaki hidroklorik asit varlığında gerçekleşir. Bu reaksiyon sonucunda, fenol halkasına R grubunun bağlandığı ve içinde imin grubu ($C=N$) bulunan bir türev ile birlikte bir hidroklorür tuzu ($NH.HCl$) oluşur. Söz konusu süreç, tipik bir iminasyon reaksiyonudur. Reaksiyonda, nitrilin karbon atomu fenolün hidroksil grubuna komşu pozisyonda bağlanmaktadır. İmin bileşikler, organik sentezde hem ara ürün hem de hedef bileşik olarak önemli bir yer tutar; özellikle farmasötik ve boya endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır



Karbon Azot Bileşiklerinin İndirgenmesi ile Schiff Bazı Sentezleme Yöntemi

Nitril grubu ($-C\equiv N$) içeren aromatik bir bileşiğin lityum alüminyum hidrit ($LiAlH_4$) ile indirgenmesini göstermektedir. İndirgenme sonucunda, nitrilin üçlü bağına iki hidrojen atomunun eklenmesiyle birincil amin elde edilir. $LiAlH_4$, nitrilleri aminlere dönüştürmek için yaygın olarak kullanılan güçlü bir indirgeyici ajandır. Reaksiyon mekanizmasında, nitril grubundaki karbon atomuna dört hidrojen atomu eklenir; bunlardan iki hidrojen azota bağlanarak birincil amin oluştururken, kalan iki hidrojen serbest amonyak şeklinde açığa çıkar. Bu indirgeme işlemi, nitril içeren organik bileşiklerin farmasötik ve agrokimyasal bileşiklere dönüştürülmesinde önemli bir rol oynar.



Aromatik nitriller, LiAlH_4 'ün tetrahidrofuran içindeki çözeltisinde indirgenerek amin ve imin türevleri oluşturur. Bu reaksiyon sırasında yan ürün olarak amonyak açığa çıkmaktadır.

Oksim grubu içeren bir organik bileşiğin hidrojen gazı varlığında indirgenmesi ise amin ve su oluşumunu sağlar. Bu reaksiyon aşağıdaki adımlarla gerçekleşir:

1. Oksim ($\text{R}_2\text{C}=\text{NOH}$), hidrojen gazı ile reaksiyona girer ve karbon-azot çift bağı, hidrojen eklenmesiyle kırılır.
2. Karbon-azot çift bağı doymuş bir bağ haline dönüşürken, oksijen atomu hidrojenlerden biri ile birleşerek su oluşturur.
3. Sonuç olarak, oksim grubu, azot atomuna bağlı bir hidrojen içeren amin grubuna dönüşür.

Bu tür indirgeme reaksiyonları genellikle nikel veya platin gibi metal katalizörlerin varlığında ve yüksek basınç altında gerçekleştirilir. Organik sentezde, aldehit veya ketonlardan türetilen oksimler, aminlere dönüştürülmek üzere yaygın olarak kullanılır. Özellikle farmasötik kimya alanında, amin türevlerinin sentezinde bu yöntem kritik öneme sahiptir.

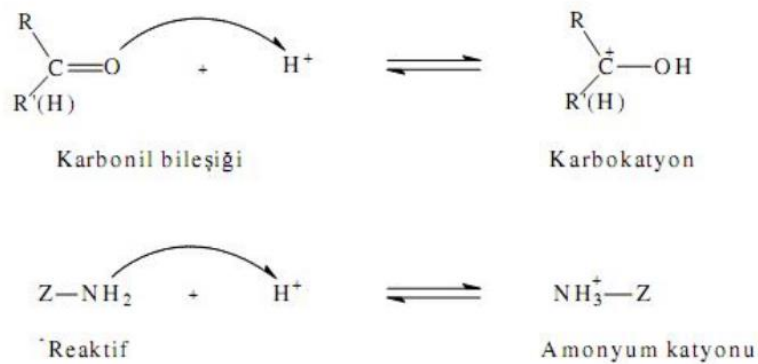
Aminlerin Yükseltgenmesi ile Schiff Bazı Sentezleme Yöntemi

Bu reaksiyon, bir keton ($\text{R}_2\text{R}_3\text{C}=\text{O}$) ile bir birincil amin (R^1-NH_2) arasında transimin (veya aldimin) sentezini göstermektedir. Reaksiyon aşağıdaki adımlarla gerçekleşir:

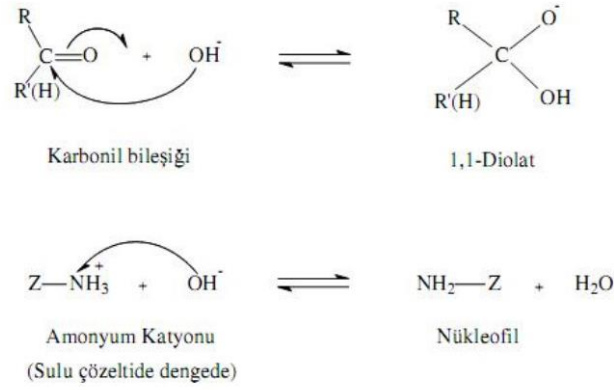
1. Ketonun karbonil grubu ($\text{C}=\text{O}$), birincil aminin amino grubu ($-\text{NH}_2$) tarafından nükleofilik olarak hedeflenir; böylece aminin karbonil karbonuna saldırısı ile reaksiyon başlar.
2. Karbonil grubundaki oksijen protonlanarak hidroksil grubuna dönüşür ve ardından su molekülü ayrılır.
3. Karbonil karbonu ile amino grubu arasında yeni bir çift bağ ($\text{C}=\text{N}$) oluşur ve böylece transimin ($\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{NR}$) bileşiği meydana gelir.

karbonil grubu reaktifleri genellikle amonyak türevi olan bileşiklerdir. Bu bileşikler, primer aminler, hidrazin, fenilhidrazin, semikarbazid ve hidroksilamin gibi bileşenleri içerebilir. Bu reaksiyonlar, organik kimyada birçok uygulama için temel oluşturur ve biyokimyasal süreçlerde de önemli bir yer tutar.

İmin oluşumu, ortamın pH'ı ile doğrudan ilişkilidir. Kondenzasyon reaksiyonlarında, karbonil bileşiği genellikle elektrofilik bir özellik gösterirken, reaktif molekül nükleofilik bir özelliğe sahiptir. Reaksiyonun ne kadar kolay gerçekleşeceği, güçlü bir elektrofil ve güçlü bir nükleofil arasındaki etkileşimle doğrudan bağlantılıdır; yani, ne kadar güçlü bir elektrofil ile nükleofil reaksiyona girerse, reaksiyon o kadar hızlı ve verimli olur. Asidik bir ortamda, karbonil bileşiğinin elektrofilik gücü artar, bu da onun daha fazla reaksiyona girmesini sağlar. Öte yandan, aynı ortamda reaktifin nükleofilik gücü azalır, çünkü asidik koşullar, reaktifin elektron alabilme kapasitesini düşürerek onun nükleofilik etkinliğini zayıflatır (Şekil 2.5). Bu denge, imin oluşumunun verimliliğini etkileyen önemli bir faktördür. Bazik ortamda ise durum farklıdır. Böyle bir ortamda baz, karbonil karbonuna katılarak karbonil bileşiğinin elektrofilik gücünü azaltır. Bu, karbonil grubunun elektron yoğunluğunun artmasıyla, elektrofilik özelliklerinin zayıflaması anlamına gelir (Şekil 2.6). Aynı zamanda, bazik ortamda reaktif, su ile etkileşime girerek bir dengeye ulaşır. Bu etkileşim, amonyum katyonunun proton kaybetmesine yol açar, böylece reaktifin nükleofilik gücü artar. Bu artan nükleofilik güç, reaktifin karbonil bileşiğiyle daha kolay etkileşime girmesine ve imin oluşumunun daha verimli hale gelmesine olanak tanır. Bu mekanizma, bazik ortamın imin oluşumu üzerindeki etkilerini açıkça ortaya koyar. (Fessenden, 1992; Solomons, 2002).



Şekil 2.5. Asidik Ortamda Elektrofilik Gücün Artışı, Nükleofilik Gücün Azalışı



Şekil 2.6. Bazik Ortamda Elektrofilik Gücün Azalışı, Nükleofilik Gücün Artışı

İmin bileşiklerinin oluşumunda kuvvetli asitlerden kaçınılmalı, zayıf asitler tercih edilmelidir. Kuvvetli asitler, karbonil bileşiğinin elektrofilik gücünü artırarak nükleofilik gücü azaltabilir. Schiff bazları, özellikle N-R veya N-Ar sübstitüe yapısında olanlar, sulu çözeltilerde hidrolize yatkındır. Her Schiff bazının optimum bir pH değeri vardır; bu pH'dan uzaklaşıldığında baz hidrolize uğrayarak bileşenlerine ayrışabilir (Solomons, 2002).

Kondenzasyon, sıcaklık ve nem gibi çevresel faktörlerden etkilenen karmaşık bir süreçtir. Örneğin, bir çalışmada yüzey pürüzlülüğü ve heterojenliğinin su buharı yoğunlaşmasını etkilediği gösterilmiştir (Sang vd., 2020). Başka bir çalışmada, güçlü elektrik alanlarının nanometre ölçeğinde su yoğunlaşma dinamiklerini etkilediği bulunmuştur (Wang vd., 2023).

Kondenzasyon reaksiyonları, çevresel faktörlerin ve pH değişimlerinin büyük bir rol oynadığı, oldukça dinamik ve karmaşık bir süreçtir. Schiff bazları gibi imin bileşiklerinin oluşumu, kullanılan reaktiflerin karakterine ve ortamın koşullarına bağlı olarak değişiklik gösterir. Asidik veya bazik ortamlarda elektrofilik ve nükleofilik güçlerin nasıl etkileştiği, bu bileşiklerin verimli şekilde sentezlenmesinde önemli bir etkiye sahiptir. Ayrıca, çevresel faktörler, yüzey pürüzlülüğü, heterojenlik ve elektrik alanları gibi değişkenler de kondenzasyon süreçlerinin dinamiğini etkileyebilir. Bu nedenle, Schiff bazı gibi bileşiklerin sentezinde optimum koşulların sağlanması, hem kimyasal verimlilik hem de stabilite açısından kritik öneme sahiptir.

2.1.6. Schiff Bazlarının Reaksiyonları

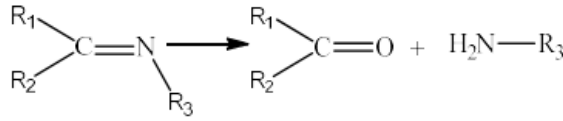
Hidroliz Tepkimeleri

Hidroliz reaksiyonunda, karbinolamin adı verilen ara ürün oluşmakta ve ardından aldehit veya keton ile birincil amin serbest bırakılmaktadır. Bu iki aşamalı süreç, karbinolaminin karbonil yapısına ve amine ayrışmasının tipik bir örneğini temsil eder (Taşdoğan, 2019).

Reaksiyonun adımları aşağıdaki şekildedir;

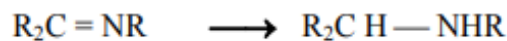
1. İmin grubundaki karbon ile azot arasındaki çift bağ, su molekülü etkisiyle kırılır.
2. Su molekülünün hidrojen atomu azot atomuna, oksijen atomu ise karbon atomuna bağlanır.
3. Sonuç olarak, karbonil grubu (C=O) ve protonlanmış birincil amin (H_2NR_3) oluşur.

Bu tür hidroliz reaksiyonları, iminleri karbonil bileşikleri ve aminlere dönüştürmek için organik kimyada yaygın olarak kullanılmaktadır.



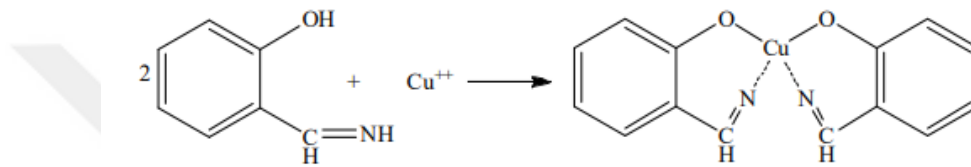
İndirgenme Tepkimeleri

İminler, hidrazonlar ve C=N çift bağı içeren diğer bileşikler, sodyum borhidrit ($NaBH_4$), sodyum etoksit ($Na-EtOH$), hidrojen gazı ve çeşitli katalizörler gibi indirgeyici ajanlarla etkin bir şekilde indirgenebilir. Özellikle nikel katalizörlüğünde gerçekleştirilen hidrojenasyon reaksiyonu ile iminlerden sekonder aminlerin sentezi mümkün olmaktadır. Bu reaksiyon, organik kimya alanında kritik bir fonksiyonel grup dönüşüm yöntemi olup, genellikle indirgeyici koşullar altında C=N çift bağının hidrojen atomlarıyla doymun hale getirilmesi yoluyla gerçekleşir (Taşdoğan, 2019).



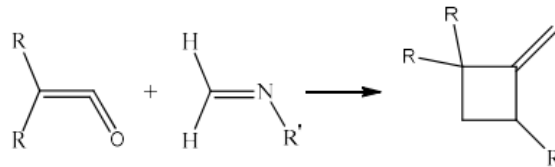
Kompleks Oluşum Reaksiyonları

Schiff bazı metal komplekslerinin sentezinde üç temel strateji kullanılmaktadır. Bunlar; doğrudan Schiff bazı ile metal tuzunun reaksiyona girmesi, aldehit-amin bileşenlerinin metal tuzunun şablonlu kondenzasyonuna tabi tutulması ve aldehit-metal komplekslerinin aminlerle kondenzasyon reaksiyonuna sokulmasıdır. Metal tuzları, alkollerdeki çözünürlükleri ve reaksiyon ortamında zayıf asit tuzları oluşturma eğilimleri nedeniyle, bu sentez yöntemlerinde tercih edilen reaktanlar olarak öne çıkarlar.



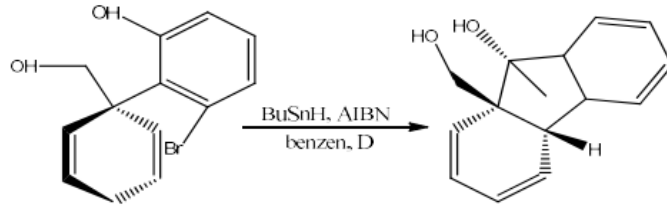
Siklokatılma Tepkimeleri

Siklo katılma tepkimeleri, karmaşık polisiklik ve heterosiklik yapıların sentezinde etkili ve güçlü bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu tepkimeler, moleküller arasında yeni halka yapılarının oluşumunu sağlayan elektronların yeniden düzenlenmesini içeren perisiklik reaksiyonlar kapsamında değerlendirilir (Taşdoğan, 2019).



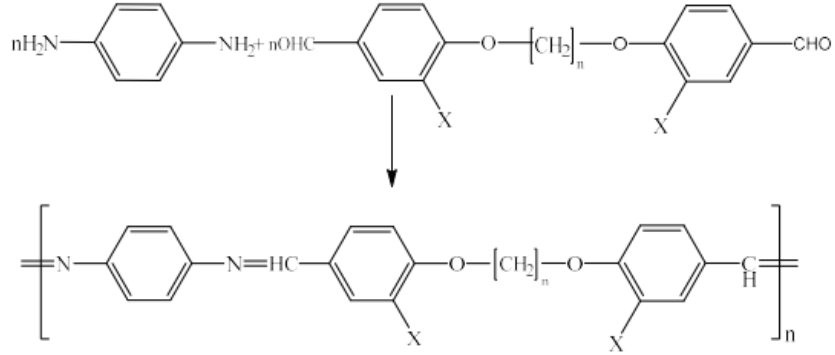
Halka Kapanma Tepkimeleri

Schiff bazları, tiyoglikolik asit veya tiyolaktik asitle gerçekleştirdikleri halka kapanma reaksiyonları sonucunda tiyazolidinon yapılarına dönüşürler. Ayrıca, siklohekza-1,4-diendiol radikallerinin halka kapanma tepkimesiyle beş üyeli yeni bir halkalı bileşik elde edilmiştir. Bu bileşiğin üzerinde yapılan fonksiyonel grup modifikasyonları sayesinde, son ürünün verimliliği artırılmıştır (Taşdoğan, 2019).



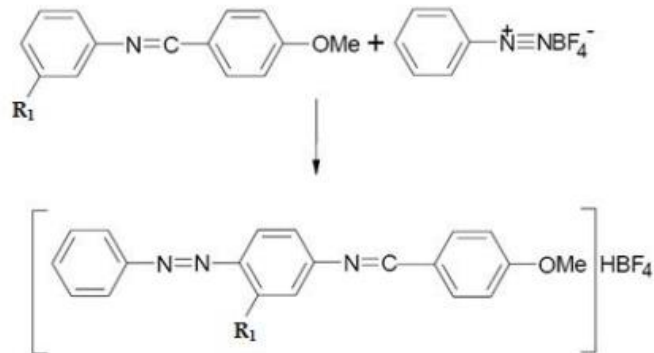
Polimerleşme Reaksiyonu

Dialdehitler ile diaminlerin reaksiyona girmesi sonucunda poli-Schiff bazları oluşur. Bu süreç, aldehit gruplarının amin gruplarıyla kondenzasyonu yoluyla gerçekleşir ve ortaya çıkan moleküler yapılar, çeşitli endüstriyel uygulamalarda kullanılan polimerik ağ yapılarının temelini oluşturur (Tuna, 2010).



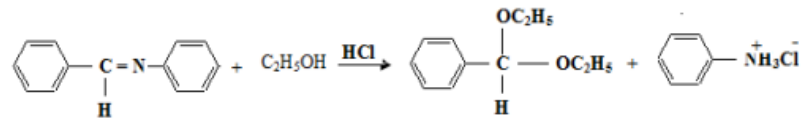
Kenetlenme Reaksiyonları

Schiff bazları, diazonyum tetrafloroborat tuzları ile reaksiyona girdiklerinde azo-azometin yapılarını oluştururlar. Bu süreçte, diazonyum grubunun Schiff bazındaki imin grubuna bağlanması sonucunda meydana gelen bileşikler, hem azo ($-N=N-$) bağı hem de azometin ($-C=N-$) fonksiyonel grubunu bünyelerinde barındırır.



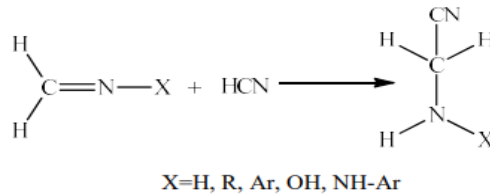
Alkollerle Reaksiyonları

Schiff bazları ile alkoller arasındaki reaksiyonlar, organik kimyada fonksiyonel moleküller ve malzemelerin sentezinde kritik bir öneme sahiptir. Bu tepkimelerde alkoller, asidik ortamda Schiff bazlarının azometin gruplarına eklenerek önce yarı kararlı asetaller, ardından ise kararlı asetaller oluştururlar. Asidik katalizörlerin etkisiyle alkollerin hidroksil grupları protonlanarak etkili bir çıkış grubuna dönüşür ve bu durum alkoksilyum iyonunun imin grubuna bağlanmasını kolaylaştırır. Süreç, ilk olarak yarı asetat oluşumuyla başlar; ardından ikinci bir alkoksil grubunun eklenmesi ve su molekülünün uzaklaştırılması ile tamamlanır. Bu reaksiyonlar, hem koruyucu grup kimyasında hem de polimer, farmasötik ve ince kimyasalların geliştirilmesinde temel bir rol oynar (Taşdoğan, 2019).



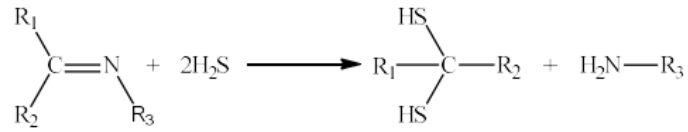
HCN ile Tepkimeleri

Schiff bazlarının hidrojen siyanür (HCN) ile reaksiyonu, hızlı ilerleyen bir süreç olup amino nitril yapıların sentezine olanak sağlar. Bu tepkimede, Schiff bazının imin grubu (C=N) hidrojen siyanürün siyanür iyonu (CN⁻) ile birleşerek amino nitril ürünlerinin oluşumuna yol açar. Söz konusu süreç, nitril grubunun birincil amin fonksiyonel grubuna dönüştürülebilme potansiyeli nedeniyle organik sentezde önemli bir yapıtaşı niteliğindedir (Taşdoğan, 2019).



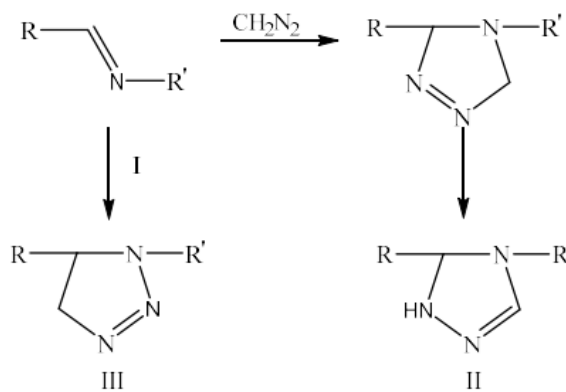
H₂S ile Tepkimeleri

Schiff bazlarının hidrojen sülfür ile reaksiyonu sonucunda geminal ditiyoller oluşur. Bu kimyasal dönüşüm, Schiff bazlarının, hidrojen sülfürün sülfürhidril (–SH) grupları ile etkileşimiyle gerçekleşir ve aynı karbon atomuna bağlı iki sülfürhidril grubunu içeren bileşiklerin sentezlenmesini sağlar. Söz konusu bileşikler, kükürt kimyasında önemli bir yere sahip olup, biyolojik sistemlerde kükürt taşınması, metal iyonlarıyla kompleks oluşturma ve kataliz gibi çeşitli işlevlerde rol oynar (Taşdoğan, 2019).



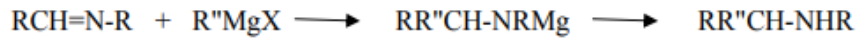
Diazometanla Tepkimeleri

Dioksan ve su karışımı içerisinde, nikel dioksit katalizörünün varlığında diazometanın Schiff bazları ile reaksiyona girmesi, 1,2,3-triazolin bileşiklerinin oluşumunu tetikler. Elde edilen 1,2,3-triazolin türevleri, üçüncül-bütülamonyum klorür ve potasyum permanganat içeren benzen-su karışımında, yaklaşık dört saat süreyle geri soğutucu altında kaynatıldığında 1,2,3-triazollere dönüşür. Bu dönüşüm, organik sentezlerde heterosiklik bileşiklerin sentezlenmesi için kritik bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Taşdoğan, 2019).



Organometalik Bileşiklerle Reaksiyonlar

Aldiminlerin Grignard reaktifleriyle reaksiyona girip ardından hidrolize uğraması, sekonder aminlerin oluşumuna yol açar. Öte yandan, ketiminler katılma tepkimelerinden ziyade genellikle indirgenme reaksiyonları sonucunda reaktif ürünler verirler. Bu farklılık, aldimin ve ketimin yapılarına bağlı olarak reaktivite farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Aldiminler, genellikle birincil aminlerin aldehitlerle kondenzasyonu sonucu oluşurken, ketiminler aminlerin ketonlarla kondenzasyonu sonucu meydana gelir. Ketiminlerin aldehitlere kıyasla daha düşük reaktivitesi, Grignard reaktifleriyle daha kolay indirgenmelerine olanak sağlar; bu da tipik olarak birincil veya tersiyer aminler yerine sekonder aminlerin oluşumunu teşvik eder (Tuna, 2010).



2.2. Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri

Schiff bazları günümüzde ligand olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. İmin bağındaki azot atomu, eşleşmemiş elektron çiftine sahip olması nedeniyle Schiff bazları elektron verici özellik gösterir ve karakter olarak baziktir. Bu yapı, Schiff bazlarının hemen hemen tüm geçiş metalleri ile kompleksler oluşturabilmesini sağlar. Azometin azotu olarak da adlandırılan bu atom, Schiff bazlarının birincil bağlanma noktasıdır. Ayrıca, azot atomunun çift bağ ile bağlı olduğu azometin sistemi, π -orbitalleri aracılığıyla geri bağlanmaya uygun d-metal iyonları için önemli bir koordinasyon alanı oluşturur. Bu bağlamda, azometin grubundaki azot atomu hem σ -donör hem de π -alıcı özellikler taşır. Bu özellikler, Schiff bazları tarafından oluşturulan metal komplekslerinin yüksek kararlılık göstermesine katkıda bulunur (Öztürk, 1998).

Azometin grubunun bazik özelliklerinin yanı sıra, ligand olarak kararlı metal kompleksleri oluşturabilmesi için, azometin bağına yakın konumda, hidrojen atomunun kolaylıkla ayrılabilceği fonksiyonel grupların bulunması gerekmektedir. Özellikle azometin bağına komşu olan orto pozisyonunda yer alan hidroksil ($-OH$) veya tiyol ($-SH$) gruplarına sahip Schiff baz ligandları, metal iyonu ile altı üyeli halkalar oluşturarak yüksek stabiliteye sahip komplekslerin oluşmasını sağlar. Bu tür bileşiklerin

fizikokimyasal özellikleri, kullanılan ligand ve metal iyonunun türüne bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

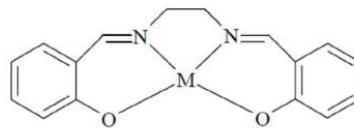
Kompleks oluşumunda kullanılan metal iyonunun boyutu, yükü ve iyonizasyon potansiyeli, kompleksin kararlılığı üzerinde belirleyici rol oynar. Ayrıca, Schiff bazlarının imin azotundaki bazik özellik, ligand yapısındaki ikame gruplar tarafından etkilenebilir; bu da ligandın koordinasyon yeteneğini ve kompleksin genel stabilitesini değiştirir. Dolayısıyla, Schiff bazlarından oluşan metal komplekslerinin kararlılığı, yapısal ikame gruplarının doğasına ve konumuna bağlı olarak artabilir veya azalabilir.

Schiff bazlarının metal komplekslerini sentezlemek için genellikle üç yöntem kullanılır. Bu yöntemler; metal tuzunun Schiff bazıyla doğrudan etkileşimi (March, 1972); aldehit, amin ve metal tuzunun şablon etkisiyle yoğunlaşması (Fernández vd., 2001) ve aldehit komplekslerinin aminlerle yoğunlaşmasıdır (Krygowski vd., 1997).

Schiff bazı metal kompleksleri üzerine yapılan ilk çalışmalar, spektrofotometrik teknikler kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Metzler vd., 1980). Bunu takiben, potansiyometrik analizler Leussing ve arkadaşları tarafından başlatılmıştır. Yapılan bu çalışmalar doğrultusunda, Schiff bazlarının metal iyonlarıyla genellikle 1:1 ve 1:2 oranlarında kompleksler oluşturduğu tespit edilmiştir.

Schiff bazları metal komplekslerinin sınıflandırılması, bileşiğin donör atomları dikkate alınarak yapılır. İçerdikleri donör atomların türüne ve sayısına bağlı olarak, karşılaşılan metal komplekslerinden bazıları; NO, O-N-O, N-N-O, O-N-S, O-N-N-O donör atom sistemine sahip olanlardır.

İlk olarak çalışılan Schiff bazı metal komplekslerinden biri olarak N,N'-etilenbis(salisilideniminato), yani kısaca salen kompleksi örnek verilebilir (Şekil 2.7). Bu kompleks, Schiff bazı ligandlarının metal iyonlarıyla oluşturduğu yapıların temel örneklerinden biridir ve literatürde oldukça geniş bir şekilde incelenmiştir (Castineiras vd., 1989).



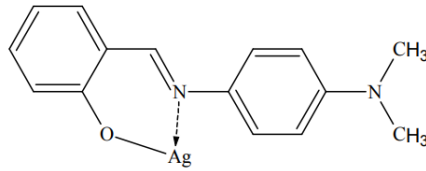
Şekil 2.7. Dört Dişli N,N'-etilenbis(salisilideniminato)salen Kompleksi

Schiff bazlarının metal kompleksleri, yapılarında bulunan donör atomlara göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırma, ligandın metale hangi atomlarla bağlandığını temel alır. En yaygın olarak karşılaşılan Schiff bazı metal kompleksleri; N-O, O-N-O, O-N-S, N-N-O, O-N-N-O ve N-N-N-N gibi donör atom düzenlerine sahip olanlardır. Bu sistemler, kompleksin kararlılığı ve özelliklerini doğrudan etkileyen temel faktörlerden biridir (Çelik, 1999, Fontaine vd., 1994)..

N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksleri

N-O tipi Schiff bazı kompleksleri, azometin azotu ve fenolik oksijen üzerinden metal iyonlarına koordine olan ligandlar içerir (Tümer vd., 1999). Bu kompleksler genellikle oktahedral veya kare piramidal geometriye sahiptir.

Salisilaldehit ile *p*-N,N'-dimetilanilin arasındaki kondenzasyon tepkimesi sonucunda, azometin grubunu ve fenolik oksijen atomunu içeren, N,O-bağlanma bölgelerine sahip bidentat bir Schiff bazı oluşur. Bu ligand, gümüş iyonları (Ag⁺) ile 1:1 molar oranında kompleksleşerek kararlı bir metal-ligand kompleksi meydana getirir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksi

N-O tipi Schiff bazı kompleksleri çeşitli geçiş metalleriyle sentezlenebilir. Örneğin, bakır(II), kobalt(II), nikel(II), oksovanadyum(IV) ve çinko(II) kompleksleri rapor edilmiştir (Tümer vd., 1999; Tofiq vd., 2021). Bu kompleksler genellikle antibakteriyel özellikler gösterir ve bazıları katalitik uygulamalarda kullanılabilir (Jeewoth vd., 1999; Zhou vd., 2007).

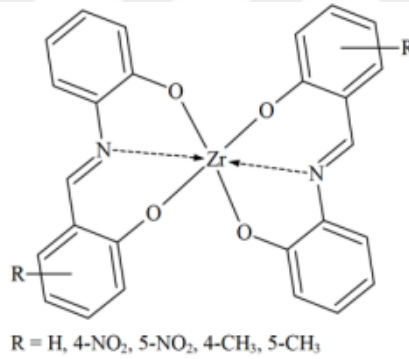
Çok çekirdekli kompleksler de oluşturulabilir. Örneğin, Zn₂Ln (Ln = Nd, Yb, Er veya Gd) üç çekirdekli kompleksler sentezlenmiş ve bu komplekslerin NIR lüminesans özellikleri incelenmiştir (Bi vd., 2009). Ayrıca, altı çekirdekli 3d-4f Ni-Eu ve Cu-Eu kompleksleri de rapor edilmiştir (Yang vd., 2012).

Sonuç olarak, N-O tipi Schiff bazı kompleksleri, çeşitli metal iyonlarıyla farklı geometrilerde ve nükleeritede kompleksler oluşturabilir. Bu kompleksler, antibakteriyel aktivite, kataliz ve lüminesans gibi çeşitli uygulama alanlarında potansiyel göstermektedir.

O-N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksleri

O-N-O tipi Schiff bazı kompleksleri, metal iyonlarıyla koordinasyon bağları oluşturabilen çok dişli ligandlardır. Bu kompleksler, salisilideniminato türevi ligandların metal iyonlarıyla reaksiyonu sonucu oluşur (Johnson vd., 2006).

Salisilaldehit ile o-hidroksianilin'in kondenzasyon tepkimesi sonucunda oluşan Schiff bazı, üç farklı koordinasyon bölgesi içeren çok dişli (polidentat) bir ligand özelliği göstermektedir. Bu yapı, Zr(IV) iyonlarıyla 2:1 molar oranında kompleksleşerek kararlı bir koordinasyon bileşiği oluşturur (Şekil 2.9). Bu tür komplekslerde ligandın hem azot hem de fenolik hidroksil grupları üzerinden metal merkezine bağlanması, yapının termodinamik ve kinetik açıdan stabilitesini artırır (Nath ve Yadav, 1995)



Şekil 2.9. O-N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksi

Bu tür komplekslerin sentezi ve yapısal özellikleri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, Ti(OiPr)₄ ile bir dizi Schiff bazı ligandının reaksiyonu incelenmiş ve oktahedral bis(ariloksi-imin)Ti(OiPr)₂ kompleksleri elde edilmiştir (Johnson vd., 2006).

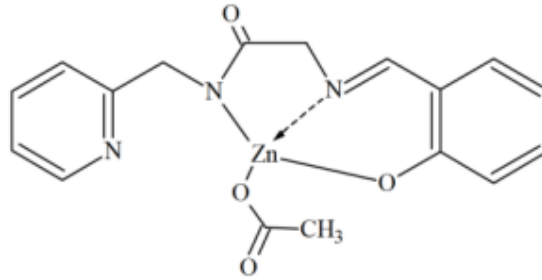
Ligandların sterik hacmi arttıkça, komplekslerin yapısı ve reaktivitesi değişmektedir. Örneğin, daha hacimli imin sübstitüentleri, bidentat koordinasyonu engelleyebilmekte veya dimerik mono Schiff bazı komplekslerinin oluşumuna yol açabilmektedir (Johnson vd., 2006). Ayrıca, bu komplekslerin fotokatalitik ve manyetik özellikler gibi çeşitli uygulamalarda potansiyel gösterdiği de belirtilmiştir (Wang vd., 2009; Wu vd., 2011).

Sonuç olarak, O-N-O tipi Schiff bazı kompleksleri, yapısal çeşitlilik ve fonksiyonel özellikler açısından zengin bir araştırma alanı sunmaktadır. Ligand tasarımı ve metal seçimi ile bu komplekslerin özellikleri kontrol edilebilmekte ve çeşitli uygulamalar için özelleştirilebilmektedir.

N-N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksleri

N-N-O tipi Schiff bazı kompleksleri, metal iyonlarına azometin azotu ve fenol oksijeni üzerinden koordine olan ligandlar içerir (Şekil 2.10) (Tümer vd., 1999). Bu tür kompleksler genellikle geçiş metalleriyle oluşturulur ve çeşitli uygulama alanlarına sahiptir.

2-Hidroksi-1-naftaldehit ile 2-aminoetantiol arasında gerçekleşen tepkime sonucunda bir Schiff bazı oluşur. Bu bileşik, yapısında üç farklı bağlanma noktası bulundurduğu için ‘tridentat’ olarak adlandırılır. Aynı zamanda iki proton verebildiği için ‘dibazik’ özellik taşır. Bu Schiff bazı, uranil (VI) iyonu (UO_2^{+2}) ile 1:1 oranında birleşerek kararlı bir kompleks oluşturur. Kompleksin yapısı, bir ligand molekülü ve bir asetat iyonu (CH_3COO^-) içerir. Bu kompleksin kimyasal formülü ise $\text{UO}_2\text{L}\cdot\text{CH}_3\text{COO}$ şeklinde gösterilir (Syamal ve Singhal, 1981).



Şekil 2.10. N-N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksi

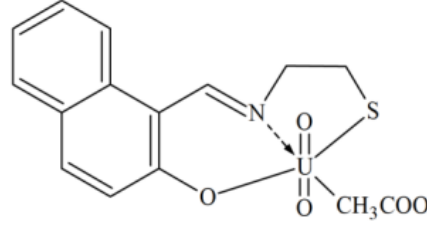
Vanilin, 4-dimetilaminobenzaldehit ve 3,5-di-t-butyl-4-hidroksibenzaldehitten türetilen Schiff bazı ligandları ve bunların Cu(II), Co(II), Ni(II), VO(IV) ve Zn(II) komplekslerinin sentezi de buna örnek olarak verilebilir (Tümer vd., 1999). Benzer şekilde, Ni(II) Schiff bazı kompleksleri de sentezlenmiş ve kare düzlem geometriye sahip oldukları önerilmiştir (Maurya vd., 2015).

Bu kompleksler genellikle antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterirler. Örneğin, Cu(II), Co(II) ve Ni(II) kompleksleri çeşitli bakteri ve mantar türlerine karşı test edilmiş

ve iyi aktivite göstermişlerdir (Saranya vd., 2020). Ayrıca, metal komplekslerinin bakterisidal aktivitesinin serbest ligandlara kıyasla arttığı gözlemlenmiştir (Maurya vd., 2015). Bu bulgular, N-N-O tipi Schiff bazı komplekslerinin potansiyel antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

O-N-S Tipi Schiff Bazı Kompleksleri

O-N-S tipi Schiff bazı kompleksleri, çeşitli geçiş metalleriyle oluşturulan koordinasyon bileşikleridir. Bu kompleksler, oksijen, azot ve kükürt donör atomları içeren Schiff bazı ligandlarının metal iyonlarıyla etkileşimi sonucu oluşur (Şekil 2.11). N-(salisilideniminoasetat)- α -picolil Schiff bazı ligandı, çinko iyonlarıyla koordinasyon kompleksleri oluşturarak şelat tipi bağlar kurar. Böylece, Schiff bazlarının çok dişli (polidentat) ligandlar olarak metal iyonlarıyla kararlı kompleksler oluşturma yetenekleri açıkça görülür. Bu özellikleri sayesinde, Schiff bazı türevleri inorganik kimyada geniş bir uygulama alanı bulur. Ayrıca, bu tür bileşikler hem yapısal çeşitlilikleri hem de fonksiyonel grupları sayesinde önemli kimyasal özellikler gösterir ve birçok sentezde stratejik ara ürün olarak kullanılırlar (Yüksel ve Bekaroğlu, 1982)



Şekil 2.11. O-N-S Tipi Schiff Bazı Kompleksi

Bu tür komplekslerin sentezi ve karakterizasyonu üzerine yapılan çalışmalar, farklı yapısal özellikler ve uygulamalar ortaya koymaktadır. Örneğin, Ni(II) Schiff bazı kompleksleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Maurya vd., 2015). Bu kompleksler, elementel analiz, spektroskopik yöntemler ve termal analizler kullanılarak incelenmiştir. Teorik hesaplamalarla desteklenen deneysel çalışmalar sonucunda, Ni(II) kompleksleri için kare düzlem geometri önerilmiştir.

Bazı Schiff bazı ligandları metiltrioksenyum(VII) (MTO) ile kompleksler oluşturabilmektedir (Zhou vd., 2007). Bu kompleksler oda sıcaklığında karardır ve havada saklanabilmektedir. Katı halde bozulmuş trigonal bipiramidal yapılar

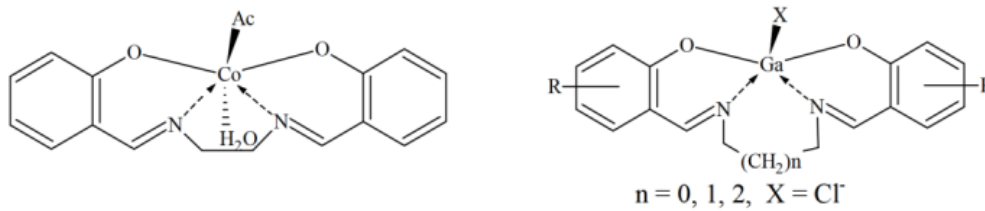
sergilerken, çözeltide farklı davranışlar göstermektedirler. Bu komplekslerin katalitik davranışları, koordine olan Schiff bazlarından önemli ölçüde etkilenmektedir.

Sonuç olarak, O-N-S tipi Schiff bazı kompleksleri, çeşitli geçiş metalleriyle farklı geometrilerde oluşturulabilmekte ve geniş bir uygulama alanına sahip olmaktadır. Bu kompleksler, antibakteriyel aktivite (Maurya vd., 2015; Saranya vd., 2020), katalitik özellikler (Zhou vd., 2007) ve fotokatalitik uygulamalar (Wu vd., 2011) gibi alanlarda potansiyel göstermektedir. Komplekslerin yapısal özellikleri ve reaktiviteleri, ligand tasarımı ve metal seçimi ile kontrol edilebilmektedir.

O-N-N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksleri

O-N-N-O tipi Schiff bazı kompleksleri, metal iyonlarıyla koordine olan çok dişli ligandlar olarak önemli bir rol oynamaktadır. Bu kompleksler genellikle salisilik aldehit türevleri ve diaminler arasındaki kondenzasyon reaksiyonlarıyla sentezlenir (Johnson vd., 2006; Durr ve Williams, 2018).

Etilendiamin ile salisilaldehitin kondenzasyon tepkimesi sonucu oluşan ‘salen’ adlı Schiff bazı, kimya literatüründe yaygın olarak bilinen bir ligandır. Salen, kobalt(II) iyonları ile etkileşerek N,N'-etilenbis(salisilideniminato) kobalt(III) kompleksini oluşturur (Şekil 2.12). Bu kompleksin yapısında asetohidrato kümeleri bulunur. Sahip olduğu kimyasal ve yapısal özellikler sayesinde, bu tür kompleksler metaloenzimlerin yapılarının modellenmesinde ve çeşitli katalitik süreçlerde yaygın olarak incelenmektedir (Valderrama vd., 1985).



Şekil 2.12. O-N-N-O Tipi Schiff Bazı Kompleksi

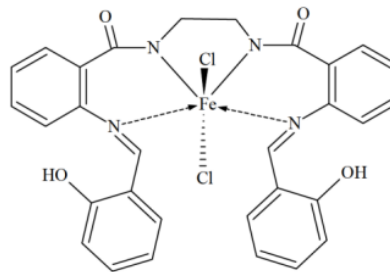
Bu komplekslerin yapısal özellikleri ve koordinasyon modları, ligandların sterik hacmine ve metal iyonunun özelliklerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Örneğin, Ti(IV) komplekslerinde, ligandların sterik hacmi arttıkça farklı koordinasyon modları gözlemlenmiştir. Daha az sterik hacimli ligandlarla oktahedral bis(aryloksi-

imin)Ti(OiPr)₂ kompleksleri oluşurken, sterik hacim arttıkça ligand düzenlemesinde değişiklikler meydana gelmiştir (Johnson vd., 2006). Bu komplekslerin birçok kullanım alanı bulunmaktadır. Örneğin, bazı bis(alkoksi)bis(fenoksi-imin)titanyum(IV) katalizörleri, ϵ -kaprolakton ve ω -pentadecalaktonun halka açılma polimerizasyonunda iyi aktivite ve kontrol göstermiştir (Durr ve Williams, 2018). Ayrıca, Zn-Ln komplekslerinde, Schiff bazı ligandları Ln(III) iyonlarına enerji transferi sağlayarak yakın kızılötesi lüminesans özelliklerini geliştirmiştir (Bi vd., 2009). Bu kompleksler ayrıca antibakteriyel aktivite gibi biyolojik uygulamalarda da potansiyel göstermiştir (Tümer vd., 1999; Neelakantan vd., 2010; Maurya vd., 2015).

N-N-N-N Tipi Ligand Kompleksleri

N-N-N-N tipi Schiff bazı ligand kompleksleri, dört azot atomu içeren çok dişli ligandlarla oluşturulan metal kompleksleridir. Bu kompleksler, çeşitli geçiş metalleriyle sentezlenebilir ve farklı uygulama alanlarında kullanılabilir.

N,N'-bis(2-aminobenzoyl)etilendiamin ile salisilaldehitin reaksiyonu sonucunda, N,N'-bis(2-salisilideniminobenzoyl)etilendiamin adlı Schiff bazı elde edilir. Bu çok dişli ligand, demir(II) iyonlarıyla kompleksleşerek, özellikle katalizör tasarımı ve biyomimetik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan Fe⁺² kompleksini oluşturur (Şekil 2.13). Elde edilen bu kompleks, Schiff bazlarının geçiş metalleriyle olan etkileşimlerini anlamak açısından önemli bir örnek teşkil eder. Aynı zamanda yapısal özelliklerinin detaylı biçimde analiz edilebilmesi, bu kompleksleri bilimsel araştırmalarda değerli hâle getirmektedir (Fontaine, 1994).



Şekil 2.13. N-N-N-N Tipi Schiff Bazı Kompleksi

Bu tür komplekslere bir örnek de $[L_3Cu(NNN)]ClO_4$ kompleksidir. Bu komplekste, ligandı dört azot atomu içeren tetradentate bir Schiff bazı ligandır ve bakır(II) iyonu ile kompleks oluşturur (Samanta vd., 2007). X-ışını kristalografisi analizleri, bu kompleksin beş koordinasyonlu bakır merkezine sahip monomerik birimler içerdiğini ve oldukça bozulmuş kare piramidal geometriye sahip olduğunu göstermiştir.

N-N-N-N tipi Schiff bazı ligandları sadece geçiş metalleriyle değil, aynı zamanda lantanit iyonlarıyla da kompleksler oluşturabilir. Örneğin, Zn_2L_n dizilimli üç çekirdekli kompleksler, Salen tipi Schiff bazı ligandlarının kullanımıyla elde edilmiştir. Bu kompleksler, yakın kızılötesi bölgede güçlü ve karakteristik luminesans özellikler göstermiştir (Bi vd., 2009).

Sonuç olarak, N-N-N-N tipi Schiff bazı ligand kompleksleri, çeşitli metal iyonlarıyla oluşturulabilir ve farklı geometrilere sahip olabilir. Bu kompleksler, antimikrobiyal aktivite (Samanta vd., 2007) ve luminesans özellikleri (Bi vd., 2009) gibi çeşitli uygulamalarda potansiyel göstermektedir. Ayrıca, bu tür komplekslerin sentezi ve karakterizasyonu, koordinasyon kimyası alanında önemli bilgiler sağlamaktadır.

2.3. Schiff Bazları ve Metal Komplekslerinin Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Schiff bazları, bir primer amin ile bir karbonil bileşiğinin kondenzasyonu sonucu oluşan ve yapısında karakteristik bir azometin ($-C=N-$) bağı taşıyan organik bileşiklerdir (Cimerman vd., 2000). Bu yapısal özellik, Schiff bazlarının kimyasal esneklik, koordinasyon kabiliyeti ve biyolojik aktiviteler açısından son derece önemli bileşikler olmasını sağlamaktadır.

Schiff bazı yapıları yalnızca sentetik sistemlerde değil, aynı zamanda biyolojik süreçlerde de temel roller üstlenmektedir. Özellikle görme kimyasında, vitamin A türevi olan retinal molekülü ile opsin proteini arasında bir imin bağı oluşmakta, bu bağ ışığa maruz kalınca cis-trans izomerleşmesi yoluyla sinir sinyallerinin iletimini tetiklemektedir (Lau vd., 1999). Ayrıca vitamin B6'nın aktif formu olan piridoksal fosfat, amino asit metabolizmasında amin grupları ile Schiff bazı oluşturarak transaminasyon reaksiyonlarında koenzim görevi üstlenmektedir (Ashraf vd., 2011).

Antimikrobiyal Aktivite

Antimikrobiyal ajanlar, modern tıpta en etkili tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmekteyse de, antibiyotiklere dirençli patojenlerin artışı bu ajanların etkinliğini önemli ölçüde sınırlamaktadır. İsatın ile glisin, valin, fenilalanin, sistein, lösin ve alanin gibi basit amino asitlerin kondensasyon reaksiyonu sonucu elde edilen amino asit bazlı Schiff bazlarının belirgin antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Öte yandan, *p*-aminofenol ile aldehit grupları arasında gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda sentezlenen selüloz temelli Schiff bazlarının ise *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı antimikrobiyal etki gösterdiği belirlenmiştir (Xu vd., 2020).

Antimalaryal Aktivite

Sıtma, en yaygın olarak *Plasmodium falciparum* türü olmak üzere *Plasmodium* cinsine ait parazitlerin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Bazı bileşiklerin yapısında bulunan kinolin halkası, özellikle *P. falciparum* türüne karşı belirgin antiplazmodiyal aktivite göstermektedir (Sekar vd., 2022).

(E)-2-(2-(4-bromobenziliden)hidrazinil)-N-(4-((7-klorokinolin-4-il)amino)fenil)-2-oksoasetamid ve 2-((2E)-2-[(4-bromofenil)metiliden]hidrazinil)-N-{4-[(7-klorokinolin-4-il)amino]fenil}-2-oksoasetamid adlı bileşikler, *P. falciparum*'un 3D-7 suşuna karşı test edilmiştir ve etkili antimalaryal özellikler sergilemiştir (Sekar vd., 2022).

Antiinflamatuvar Aktivite

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar ateş düşürücü, analjezik ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı FDA onaylı ilaçlardır. Bu farmakolojik etkileri sayesinde kas ağrısı, dismenore, artrit türleri, ateş, gut, migren gibi pek çok rahatsızlığın tedavisinde kullanılabilir; bazı ağır travma durumlarında ise opioid kullanımını azaltıcı ajanlar olarak tercih edilebilmektedir (Sekar vd., 2022). Söz konusu bileşikler, pirazol türevlerinin aromatik aldehitlerle kondenzasyonu ile sentezlenmiş ve COX-1 ile COX-2 enzimlerine karşı anlamlı düzeyde antiinflamatuvar aktivite göstermiştir. COX-2 enzimine karşı güçlü inhibitör etki 2-(2-anilino)fenil-N'-[(Z)-fenilmetiliden]asetohidrazid bileşiğinin gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, 2-benzil-4-

{(E)-[(3,4-dihidroksifenil)metiliden]amino}-1,5-dimetil-1,2-dihidro-3H-pirazol-3-on, LPS ile uyarılmış hücrelerde COX-2 mRNA düzeylerini baskılayarak antiinflamatuvar etki göstermiştir (Sekar vd., 2022).

Antikanser Aktivite

Kanser, vücutta kontrolsüz şekilde çoğalan anormal hücrelerin varlığıyla karakterize edilen bir hastalıktır. Normal şartlarda yaşam döngüsünü tamamlayarak ölen hücreler, kanser geliştiğinde ölmez ve kontrolsüz biçimde bölünerek yeni, işlevsiz hücrelerin oluşmasına neden olurlar. Bu yapısal bozukluk, DNA'nın hızlı bir şekilde çoğalmasına yol açarken, sağlıklı hücrelerin protein sentezinin de baskılanmasına neden olur. Dünya genelinde en sık karşılaşılan maligniteler arasında akciğer, meme, rahim ağzı ve prostat kanserleri yer almaktadır. Bununla birlikte, antikanser ilaçların vücutta hedeflenmemiş şekilde dağılması sonucu ortaya çıkan sistemik toksisite, bu tedavi yöntemlerinin etkinliğini büyük ölçüde kısıtlamaktadır (Sekar vd., 2022).

Nitro, halojen ve dimetoksi grupları ile süstitüe edilmiş Schiff bazlarının, mikromolar düzeylerde dahi anlamlı antikanser aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Çeşitli Schiff bazı bileşikler, MCF-7 (meme kanseri) ve H-460 (akciğer kanseri) hücre hatlarına karşı biyolojik etkinlik sergilemiştir. Özellikle 2,5-dihidroksibenzaldehit ile 4-aminobenzoik asit arasındaki kondensasyon yoluyla elde edilen bazı bileşiklerin, MCF-7 ve SkBr-3 meme kanseri hücre hatlarında antiproliferatif etki gösterdiği belirlenmiştir (Sekar vd., 2022).

Antioksidan Aktivite

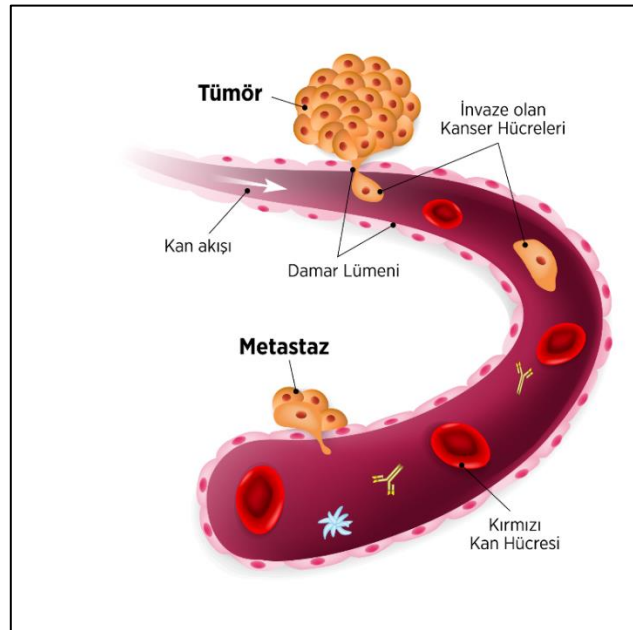
Antioksidanlar, diğer moleküllerin oksidasyon yoluyla hücrelere zarar vermesini engelleyen kimyasal maddelerdir. Oksidasyon süreci, bir molekülden oksitleyici bir maddeye elektron transferi ile gerçekleşen kimyasal bir reaksiyondur. Bu reaksiyonlar sırasında, serbest radikaller olarak bilinen, son derece reaktif yapılar ortaya çıkar. Serbest radikallerin en dış kabuğunda bir ya da birden fazla eşleşmemiş elektron bulunur ve bu durum onların yüksek reaktivite göstermesine neden olur. Bu tür reaktif türlerin oluşmasıyla birlikte zincirleme reaksiyonlar başlar. Antioksidan moleküller, serbest radikallerle etkileşime girerek bu ara radikalleri ortadan kaldırır ve kendilerini

oksitleyerek oksidasyon zincirini sonlandırır, böylece yeni oksidatif reaksiyonların önüne geçer (Sekar vd.,2022).

Oksidatif stresin, hücrel nekroz, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörolojik bozukluklar, Parkinson demansı, Alzheimer hastalığı ve enflamatuvar hastalıklar gibi birçok insan hastalığının gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Aromatik halkada para konumunda hidroksil grubu içeren bileşikler, diğer konumlardaki hidroksil gruplarına sahip bileşiklere kıyasla daha güçlü serbest radikal temizleme kapasitesine sahiptir. Ayrıca, yapısında pirazol halkası taşıyan çeşitli bileşikler yüksek düzeyde antioksidan aktivite göstermektedir (Sekar vd., 2022).

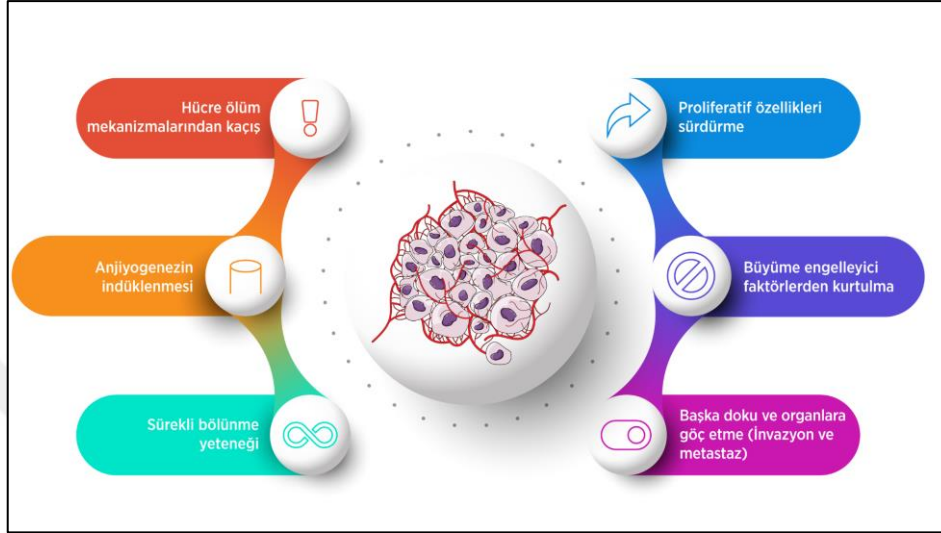
2.4. Kanser

Sağlıklı bireylerde hücreler görevlerini yerine getirdikten sonra kontrollü bir biçimde işlevsiz hale gelip ölmekte ve yeni hücreler oluşmaktadır. Yaşamın devamı için bu sirkülasyon sürekli olarak devam etmelidir. Kanser hastalığı döngünün korunması için çalışan ve devamında görev alan genlerde genetik, çevresel veya farklı faktörlerin etkisiyle oluşan değişiklikler sonucunda kontrollü bölünme yeteneklerini kaybederek kontrolsüz olarak bölünmeye devam ederek çevre ve uzak dokulara yayılıp metastaz yaparak ortaya çıkar (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Tümör Hücresinin Dolaşım Sistemi Aracılığıyla Organlara Göç Etmesi (Metastaz)

Kanser hücreleri birçok yönden normal hücrelerden farklıdır. Örneğin; kanserli hücreler büyümelerini tetikleyen moleküler sinyaller olmadan da çoğalıp büyüebilirler, ancak normal hücreler bu tür sinyalleri almadıkları sürece büyüüp çoğalamazlar (Şekil 2.15).

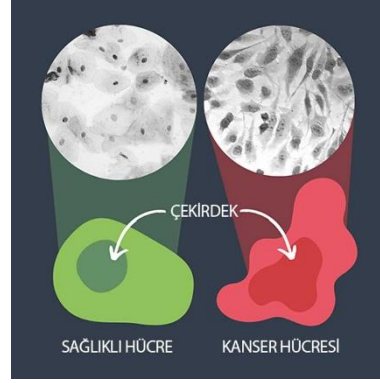


Şekil 2.15. Kanser Hücresinin Özellikleri

Sağlıklı hücreler genellikle birbirine benzer bir görünüme sahiptir (Şekil 2.16). Belirgin şekilleri vardır ve mikroskop altında incelendiğinde, bir hücrenin nerede başlayıp nerede bittiği kolayca ayırt edilebilir. Buna karşın kanser hücreleri, hem sağlıklı hücrelerden hem de kendi aralarında önemli farklılıklar gösterir. Genellikle;

- Düzensiz ve tuhaf şekillere sahiptirler,
- Hücre sınırları belirgin değildir, bu nedenle hücrelerin birbirinden ayrımı zordur,
- Yoğunlukları, boyutları ve şekilleri sağlıklı hücrelerden farklılık gösterir.
- En dikkat çekici farklardan biri de çekirdek yapısı ile ilgilidir.
- Sağlıklı hücrelerin çoğunda tek ve düzenli bir çekirdek bulunur.
- Kanser hücrelerinde ise çekirdek oldukça büyümüş olabilir, hatta bazı hücrelerde birden fazla çekirdek yer alabilir.

Bu anormal çekirdek yapısı, DNA'nın kontrolsüz çoğalmasını ve hücrenin düzensiz bölünmesini kolaylaştırır. Bu yapısal bozukluklar, kanser hücrelerinin normal büyüme ve farklılaşma sinyallerine tepki vermemesine ve kontrolsüzce çoğalmasına neden olur.



Şekil 2.16. Sağlıklı Hücre ile Kanser Hücresi

Kanser hücrelerinin birincil (başlangıç) tümörden ayrılarak vücudun başka bölgelerine yayılması süreci, metastaz olarak adlandırılır. Bu oldukça karmaşık ve zaman içinde ilerleyen bir süreçtir. Basitçe şu aşamaları içerir:

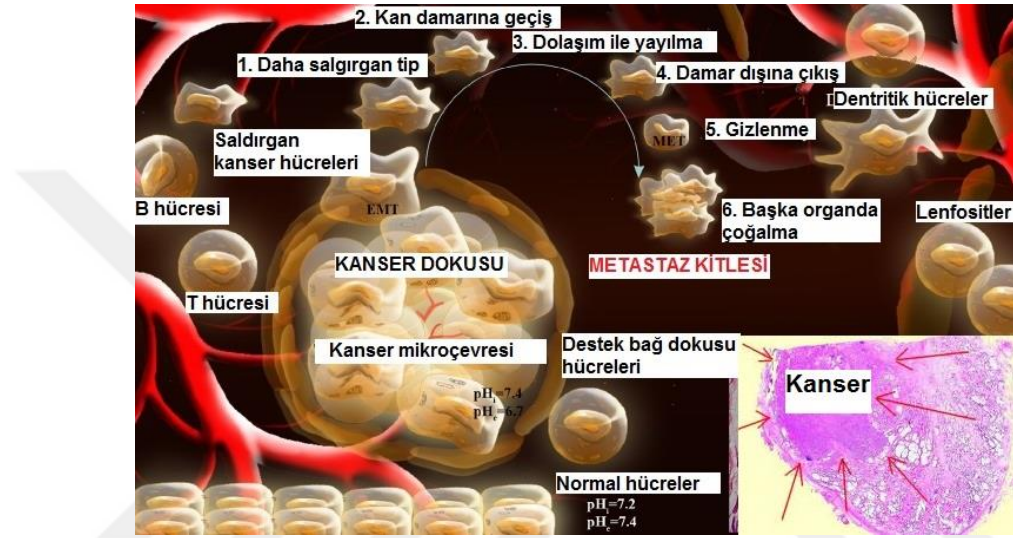
- Tümörden ayrılma; Kanser hücreleri, ilk oluştuğu dokudan ayrılarak çevresine yayılmaya başlar.
- Kan damarına giriş (intravasasyon); Bu hücreler, kan damarlarının içine girerek dolaşım sistemine katılır.
- Bağışıklık sisteminden kaçış; Dolaşım sırasında, bağışıklık sistemi tarafından tanınıp yok edilmemek için çeşitli stratejiler geliştirirler (immün kaçış mekanizmaları).
- Yeni dokuya ulaşım ve yerleşim (ekstravazasyon); Kanser hücreleri, hedefledikleri yeni dokuya ulaştıklarında damar dışına çıkar ve burada bir süre pasif olarak gizlenebilirler.
- İkincil tümör oluşumu (metastatik kitle); Uygun ortam oluştuğunda bu hücreler tekrar çoğalmaya başlar ve metastatik tümör kitlesini oluştururlar. Bu süreç genellikle yıllar sürebilir, ancak bazı agresif kanser türlerinde aylar içinde tamamlanabilir.

Kanser hücreleri yalnızca çoğalmakla kalmaz, aynı zamanda çevre dokularda bir dizi biyokimyasal değişikliğe de neden olur (Şekil 2.17). Bunlar;

- Kanser hücrelerinin metabolik faaliyetleri; hücre dışı sıvının pH'ını düşürerek asidik bir ortam yaratır. Bu durum normal hücreleri baskılar, ancak kanser hücrelerinin invazyon yeteneğini artırır.
- Destek hücreleri manipülasyonu (fibroblast köleleştirilmesi); kanser hücreleri, çevredeki fibroblastları kendi ihtiyaçları doğrultusunda kullanarak tümörün büyümesini destekleyen bir mikroçevre oluşturur.

➤ Bağışıklık sisteminden kaçış (immün escape); normalde anormal hücreleri tanıyıp yok etmesi gereken bağışıklık sistemi, kanser hücrelerinin geliştirdiği savunma mekanizmaları nedeniyle etkisiz kalır.

➤ Yeni damar oluşturma (anjyogenez); kanser hücreleri, yeni kan damarları oluşturarak oksijen ve besin ihtiyaçlarını karşılar, bu sayede hem hayatta kalır hem de büyümeye devam eder.



Şekil 2.17. Kanser Dokusunun Metastaz Kitlesini Oluşturmaları

Kanserli Hücrelerin Temel Özellikleri

1. Hücre Ölümünü Engelleme (Apoptoz Direnci):

Kanserli hücreler, normalde hücrelerin bölünmesini durduran veya onları programlanmış hücre ölümüne (apoptoz) yönlendiren moleküler sinyalleri görmezden gelir. Bu da ölümsüzleşmelerine neden olur.

2. Kontrolsüz Yayılma ve Doku İstilasası:

Normal hücreler, çevre dokulara temas ettiklerinde büyümeyi durdurur ve vücutta yer değiştirmezler. Ancak kanserli hücreler, çevre dokulara nüfuz edebilir ve dolaşım yoluyla vücudun diğer bölgelerine yayılabilir (metastaz yapabilirler).

3. Anjiyogenez (Yeni Damar Oluşumu):

Tümörler, büyümeleri için gerekli oksijen ve besin maddelerini alabilmek amacıyla yeni kan damarlarının kendilerine yönelmesini sağlayan kimyasal sinyaller üretirler. Bu süreç "anjiyogenez" olarak adlandırılır. Aynı damarlar, atıkların uzaklaştırılmasına da yardımcı olur.

4. Bağışıklık Sisteminden Saklanma:

Bağışıklık sistemi genellikle anormal hücreleri tanır ve yok eder. Ancak bazı kanserli hücreler bağışıklık sisteminden gizlenebilir ya da bağışıklık hücrelerinin onları tanımasını engelleyebilir.

5. Bağışıklık Sistemini Yanıltma:

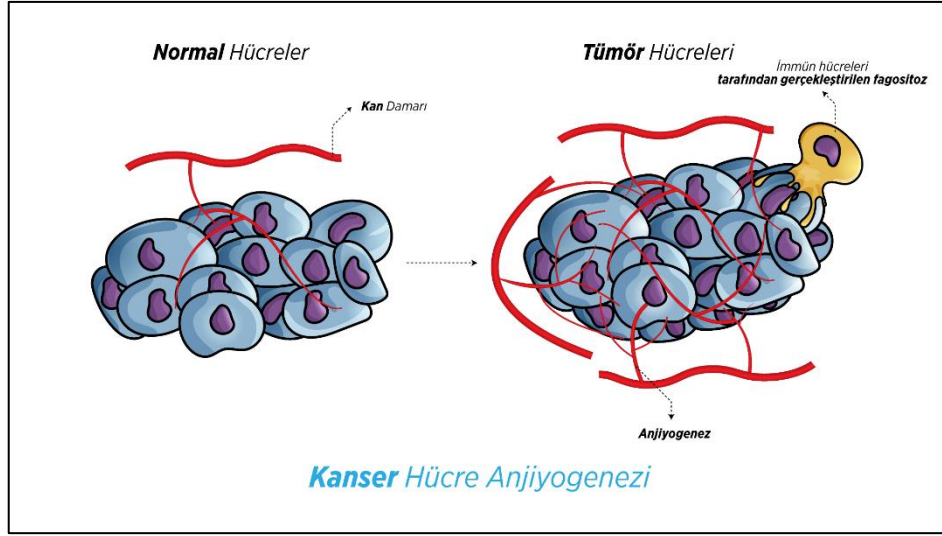
Bazı kanser hücreleri, bağışıklık sistemini kandırarak tümöre saldırmak yerine onu korumaya yönlendirebilir. Bu sayede bağışıklık sistemi, kanserli hücrelere karşı etkisiz hale gelir.

6. Genetik ve Kromozomal Değişiklikler:

Kanser hücreleri zamanla çok sayıda genetik değişiklik biriktirir. Bu değişiklikler, kromozomlarda bazı bölgelerin silinmesine, artmasına ya da kromozom sayısında anormalliklere (anöploidi) neden olabilir.

7. Farklı Beslenme ve Enerji Üretimi:

Kanserli hücreler, normal hücrelere kıyasla farklı besin türlerine bağımlıdır. Ayrıca enerjiyi üretme biçimleri de farklıdır. Bu sayede daha hızlı büyüme ve çoğalma yeteneğine sahip olurlar. Tümör dokusu büyükçe gelişen yeni damarlar ile artan besin ihtiyacı karşılanır (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Kanser Hücre Anjiyogenezi

Kanser, normal hücrelerin büyüme kontrolünü kaybederek anormal biçimde çoğalması sonucunda oluşur. En kritik aşamalardan biri, kanser hücrelerinin sayısının, bağışıklık sistemi hücrelerinin baş edebileceği düzeyi aşınca kadar çoğalmaya devam etmesidir. Bağışıklık sisteminin baskılandığı durumlar; yaşlanma, yetersiz beslenme, antibiyotikler, analjezikler ve kortikosteroidler gibi ilaçların uygunsuz kullanımı ile birlikte çok düşük ya da çok yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) gibi çeşitli etkenler, bireylerin kansere yakalanma riskini artırmaktadır.

Kanser oluşumunda genetik faktörlerin yanı sıra çevresel etkenler de önemli rol oynamaktadır. Özellikle sigara ve alkol kullanımı, bazı viral enfeksiyonlar, hava kirliliği, sağlıklı beslenme alışkanlıkları, radyasyona maruz kalma ve karsinojen maddelere maruziyet, hastalığın gelişiminde etkili olabilmektedir (Momenimovahed ve Salehiniya, 2019).

Kanser tanıdan tedaviye oldukça karmaşık bir süreci kapsamaktadır. Hem içsel hem dış faktörlerin çeşitli etkileri sonucunda kanserleşmenin meydana geldiği bilinmektedir (Courtney vd., 2015). Her ne kadar kanser hücrelerinin esas özelliğinin kontrolsüz çoğalma olduğu bilinse de bunun dışında birçok farklı biyolojik özellikleri de bulunmaktadır.

Kanserli hücreleri normal hücrelerden ayıran başlıca özellikler;

- Hücre kültürlerinde kontak inhibisyonundan kaçabilme,

- Bölünebilmek için dış uyaranlara gereksinim göstermeme,
- Çoğalmayı baskılayıcı sinyallere duyarsızlık,
- Apoptozisten kaçabilme,
- Anjiyogenezi uyarabilme,
- Metastaz yapabilme,
- Bağışıklık sisteminden kaçabilme şeklinde sıralanabilir.

Kanserin tanısında çok sayıda yöntemden yararlanılmaktadır. Kan testleri, aile öyküsü, biyokimyasal incelemeler, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), histopatolojik analizler, endoskopi, bilgisayarlı tomografi (BT), röntgen, radyoizotop taramaları, fiziksel muayene, ultrasonografi, sitolojik değerlendirmeler ve biyopsi gibi tanı teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır (Kutluk ve Kars, 1992).

Tedavi süreci ise kanserin türü, evresi ve hastanın genel sağlık durumu göz önünde bulundurularak planlanmaktadır. Bu bağlamda, cerrahi müdahaleler, kemoterapi, radyoterapi, hormon tedavileri, hedefe yönelik tedaviler ve gen tedavileri gibi çeşitli yöntemler kullanılabilmektedir (Baykara, 2016).

Kanser, küresel ölçekte ölümlerin başlıca nedenlerinden birini teşkil etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2022 yılına ilişkin güncel verilerine göre, dünya genelinde yeni kanser vaka sayısı yaklaşık 20 milyon olarak bildirilmiş, kanser kaynaklı ölüm sayısı ise yaklaşık 9,7 milyon olarak rapor edilmiştir. Aynı yıl içerisinde en sık teşhis edilen kanser türleri sırasıyla; akciğer kanseri (%12,4), meme kanseri (%11,5), kolorektal kanserler (%9,6), prostat kanseri (%7,3), mide kanseri (%4,8), karaciğer kanseri (%4,3) ve diğer kanser türleri (%49,9) olmuştur.

Ölüm oranları açısından değerlendirildiğinde, akciğer kanseri %18,7 ile en fazla ölüme yol açan kanser türü olmuştur. Bunu kolorektal (%9,3), karaciğer (%7,8), meme (%6,8), mide (%6,8) ve pankreas kanserleri (%4,8) takip etmiştir. Diğer kanser türleri ise %45,9 oranında ölüm ile toplam istatistik içerisinde yer almıştır.

Dünyada kanser görülme sıklığı ve kansere bağlı ölümlerin öngörülen toplam sayıları, cinsiyete ve yıllara bağlı olarak dağılımı verilmiştir. 2050 yılında öngörülen toplam kanser vaka sayısı yaklaşık 36 milyon ve kanser kaynaklı toplam ölüm sayısı ise yaklaşık 18 milyon olarak tahmin edilmiştir. Cinsiyete göre değerlendirme göz önüne

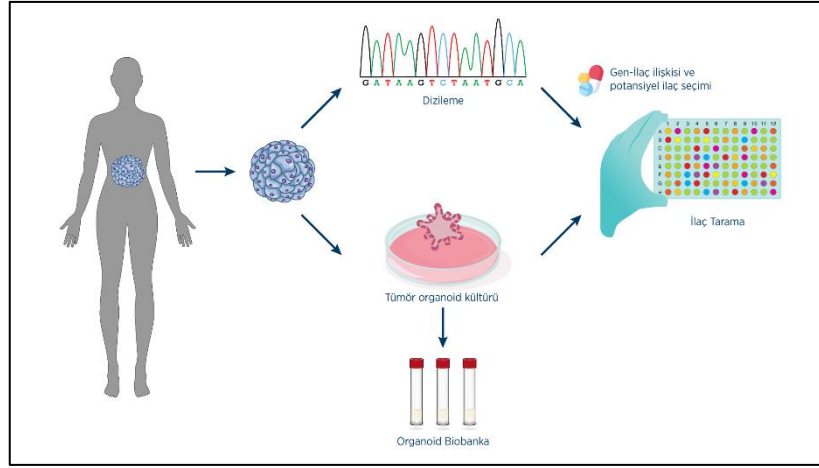
alındığında, 2050 yılında kadınlarda ve erkeklerde beklenen kanser vaka sayıları sırasıyla 16,3 ve 19 milyon, kansere bağlı ölüm sayıları ise 8 ve 10,5 milyon olarak öngörülmüştür.

Kişiselleştirilmiş kanser tedavisi, her hastaya özel olarak geliştirilen tedavi yöntemlerini ifade eder. Bu yaklaşımda, hastanın kendine özgü genetik ve biyolojik özellikleri dikkate alınır. Bu tedavi yönteminde kullanılan en yeni yaklaşımlardan biri, kişiye özel tümör modellerinin oluşturulmasıdır. Özellikle, hastanın kendi dokusundan elde edilen tümör organoidleri bu alanda önemli bir yere sahiptir. Organoidler, laboratuvar ortamında büyütülen ve hastadaki gerçek tümörün moleküler ve hücresel özelliklerini büyük ölçüde koruyan üç boyutlu modellerdir.

Bu modeller sayesinde:

- Hangi ilaçların hastada daha etkili olacağı daha doğru tahmin edilebilir,
- Klinik öncesi ilaç testleri daha gerçekçi bir ortamda yapılabilir,
- Tedaviye hastanın vereceği tepki önceden öngörülebilir.
- Tümör organoidlerinin bu avantajları, kişiselleştirilmiş kanser tedavisinin geleceğinde önemli bir yer tutmakta ve daha etkili, hasta odaklı yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

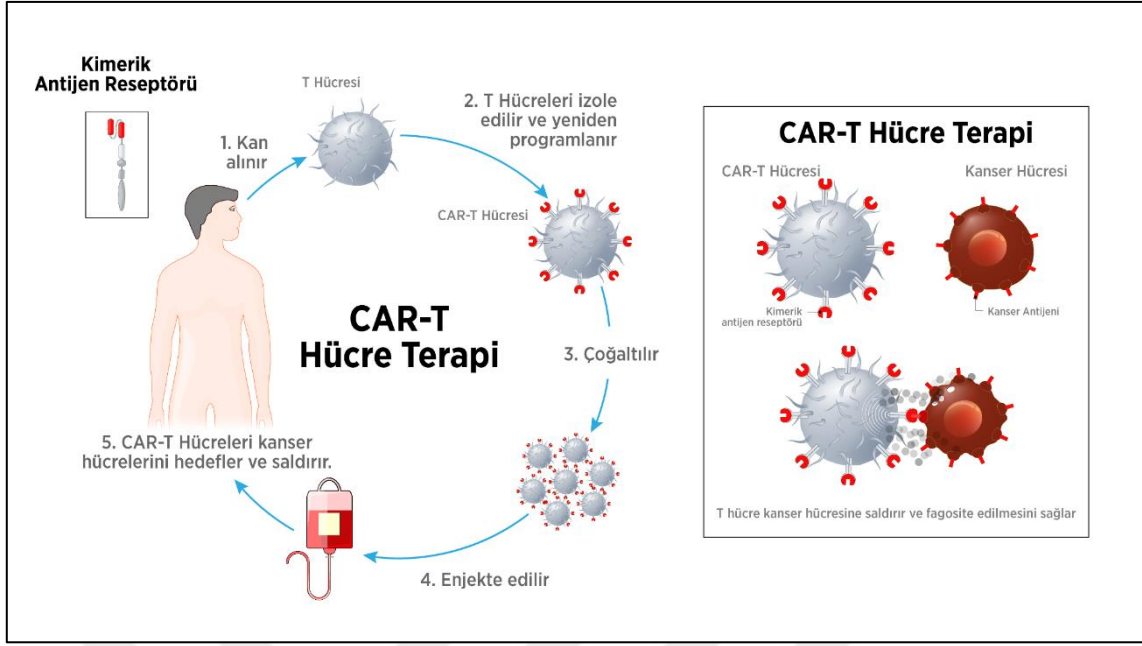
Bu kişiselleştirilmiş yaklaşım, öncelikle hastadan alınan tümör biyopsilerinin veya disseke edilmiş örneklerin yeni nesil dizileme (next-generation sequencing, NGS) teknolojisi ile genetik olarak analiz edilmesiyle başlar. Ardından bu tümör örneklerinden hasta kaynaklı tümör organoidleri (PDO'lar) oluşturulur. Bu üç boyutlu kültür sistemleri, dizileme öncesinde veya sonrasında; primer tümörle histolojik ve patolojik olarak karşılaştırılır, tümörün orijinal yapısını ve özelliklerini yansıttığından emin olunur. Bu sürecin bir parçası olarak, elde edilen organoidlerin bir kısmı biyobankalarda saklanarak ileri analizlerde kullanılmak üzere korunur. Elde edilen genetik veri ile organoid modeller birleştirilerek, Gen-ilaç etkileşimleri analiz edilir ve hasta için en uygun tedavi seçeneklerini belirlemek amacıyla yüksek verimli ilaç taramaları yapılır. Bu taramalar; standart kemoterapi ajanlarını, hedefe yönelik tedavi bileşenlerini içerir ve tekrarlanabilir bir sistematik süreç içinde gerçekleştirilir. Bu sayede hastaya özel en etkili terapötik stratejiler belirlenebilir (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. Kanser Tedavisinde Yeni Nesil Dizileme Yöntemi

İmmünoterapi, hastanın kendi bağışıklık hücrelerinin, kanserli hücreleri tanıyıp yok edebilmesi amacıyla programlandığı bir tedavi yaklaşımıdır. Bu kapsamda geliştirilen en yenilikçi yöntemlerden biri, kimerik antijen reseptörü taşıyan T hücreleri (CAR-T hücreleri) kullanılarak uygulanan tedavilerdir. CAR-T tedavisinde, hastadan alınan T lenfositleri genetik olarak değiştirilerek, kanser hücrelerine özgü yüzey proteinlerini (antijenleri) tanıyabilen kimerik antijen reseptörleri (CAR) ile donatılır. Bu şekilde programlanan hücreler, hastaya geri verildiklerinde doğrudan tümör hücrelerine saldırabilir hale gelir. Bu yöntem, özellikle ileri evre lösemi ve lenfoma gibi hematolojik kanser türlerinde büyük başarılar göstermiştir. Uzun süreli remisyon sağlama potansiyeli nedeniyle, CAR-T hücreleri son yıllarda kanser tedavisinde en dikkat çekici ve umut verici gelişmelerden biri olarak kabul edilmektedir. Mevcut CAR-T tedavi protokolü genellikle "ex vivo" olarak adlandırılan yöntemle gerçekleştirilir. Bu süreçte, hastanın kendi (otolog) T hücreleri alınır, laboratuvar ortamında genetik olarak modifiye edilerek tümör antijenine özgü CAR'lar eklenir, bu hücreler çoğaltılır ve yeniden hastaya damar yoluyla verilir. CAR-T tedavisi hematolojik kanserlerde etkili olsa da, solid (katı) tümörlerde henüz benzer başarı düzeyine ulaşamamıştır. Bu nedenle, tedavinin solid tümörlere uyarlanması üzerine araştırmalar yoğun şekilde devam etmektedir.

Son dönem araştırmalar, hastanın vücudu içinde (*in vivo*) doğrudan CAR-T hücrelerinin üretimi üzerine yoğunlaşmıştır (Şekil 2.20). Bu yeni yaklaşımda, CAR genleri ve gen düzenleme sistemleri ile yüklü nanotaşıyıcılar kullanılarak hastanın T hücreleri, doğrudan vücut içinde genetik olarak programlanır (Smith vd., 2017).



Şekil 2.20. Car-T Hücre Terapisi

Kemoterapi (aynı zamanda "kemo" olarak da bilinir) kanseri tedavi etmek için kullanılan bir ilaç grubudur. Kanser hücrelerini öldürmek için çok belirli bir alanı hedeflemek yerine tüm vücutta çalışması bakımından cerrahi müdahaleden ve radyasyondan farklıdır. Genellikle kanser hücreleri orijinal tümör bölgesinden vücudun diğer bölgelerine yayıldığında (metastaz yaptığında) bir kanser tedavi programının parçası olarak kullanılır. Kemoterapi, kanser hücrelerinin büyümesini, yavaş veya hızlı büyümelerine bakılmaksızın durdurarak veya yavaşlatarak çalışır. Davranışlarına göre belirli kanser hücresi türlerini hedef alan birkaç farklı kemoterapi ilacı mevcuttur. Hastanın durumuna bağlı olarak, kemoterapi üç hedeften bir veya daha fazlasını elde etmek için reçete edilebilir; remisyon, kontrol altına alma veya semptomları hafifletmedir. Neoadjuvan kemoterapi, tümörü küçültmek amacıyla cerrahi veya radyoterapiden önce uygulanır. Ameliyattan sonra kalan kanser hücrelerini öldürmek için adjuvan kemoterapi verilir. Ameliyattan sonra radyasyon tedavisiyle birlikte de verilebilir. Kemoterapi tedavisi kanserli ve sağlıklı hücreleri öldürebildiğinden, çoğu hastanın tedaviden yan etkiler yaşaması yaygındır. Yan etkiler, verilen kemoterapi türüne ve vücudun buna nasıl tepki verdiğine göre değişir.

Platin grubu ilaçlarla kanser tedavisi en yaygın kullanılan tedavi yöntemidir. Sisplatin ilk olarak 1844 yılında İtalyan kimyager Dr. Michele Peyrone tarafından sentezlenmiştir ve 'Peyrone klorür' ($PtCl_2NH_3$) olarak bilinmektedir (Peyrone, 1844). Sisplatinin antitümör özelliği, 1960'ların başında Rosenberg ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Rosenberg, inert platin elektrotlar kullanılarak manyetik alanın ökaryotik hücre bölünmesi üzerindeki etkisini inceleyen araştırmasında, elektrik alanı varlığında tamponlu amonyum klorür çözeltisinde *Escherichia coli* (*E. coli*)'nin bölünmesinin durduğunu, bununla birlikte büyümeye devam ettiğini ve uzun filamentli hücreler (normal uzunluklarının 200-300 katı) oluştuğunu gözlemlemiştir (Rosenberg vd., 1965). Nötr yüklü olan bu moleküllerdeki yapısal özellikler, merkezi olarak yerleştirilmiş platin ile kare düzlemsel geometride yer alan iki cis-amin ligandı ve iki cis anyonik ligandın koordinasyonunu içerir. Anyonik kısım kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivitesinin gücünü belirleyen, gevşek bağlı ayrılan gruplardır ve bu kısmın platine bağlanması ilacın toksisitesini veya aktivitesini belirler. FDA tarafından onaylanan cis-diaminsiklobütan-dikarboksilatoplatinum (II) veya karboplatin ve R,R-sikloheksan-1,2-diaminoksalatoplatinum (II) veya okzaliplatin olan şelatlayıcı dikarboksilat veya diamin ile değiştirilir. Sisplatin ile karşılaştırıldığında, karboplatin ve okzaliplatin daha düşük reaktiviteye sahiptir ve toksik yan etkileri de azdır. Sisplatin, karboplatin, oksaliplatin gibi platin bazlı tedavi veya bu ilaçların kombinasyonu çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Sisplatin (cis-diamminedikloroplatinum), tümörlerin tedavisinde kullanılan kemoterapetik bir ajandır. Sisplatin, DNA'nın çapraz bağlanmasını ve sonuçta kanser hücrelerinde apoptozu tetikleyen DNA eklentilerinin oluşumunu indükler. Klinik etkinliğine rağmen sisplatin, spesifik olmayan etki mekanizmaları nedeniyle hem kanser hücrelerini hem de sağlıklı dokuları hedef alarak ciddi yan etkilere (ototoksosite, nefrotoksosite, nörotoksosite, hepatotoksosite, gastrointestinal toksosite ve retinal toksosite) neden olabilir.

2.5. Schiff Bazları ve Komplekslerinin Karakterizasyonunda Kullanılan Bazı Teknikler

2.5.1. Infrared Spektroskopisi

Infrared (IR) spektroskopisi, moleküllerin infrared (kızılötesi) bölgedeki elektromanyetik ışınları absorplama özelliklerine dayanan bir analiz yöntemidir. Bu

teknik, özellikle moleküllerin fonksiyonel gruplarını tanımak ve moleküler yapı hakkında bilgi elde etmek amacıyla yaygın olarak kullanılır. IR ışınları, moleküllerle etkileşime girdiğinde, molekül içindeki bağların titreşim frekanslarına karşılık gelen belirli dalga boylarında absorplanır. Bu absorpsiyonlar, bir IR spektrumu üzerinde tepe noktaları (pikler) olarak gözlemlenir. Her fonksiyonel grup, karakteristik bir absorpsiyon frekansına sahiptir; bu sayede spektrum incelenerek molekül yapısı hakkında bilgi edinilebilir (Silverstein ve Bassler, 1962).

Moleküllerin 0,78-1000 μm dalga boylu ışınları absorplamasını esas alan bir yöntem olan infrared spektroskopisi, Schiff bazları ve metal komplekslerinin karakterizasyonunda yaygın olarak kullanılan önemli bir tekniktir. Bu yöntem, bileşiklerin fonksiyonel gruplarını ve yapısal özelliklerini belirlemede etkilidir (Anaconda vd., 2018; Suyambulingam vd., 2020; Hashem vd., 2021).

IR spektroskopisi, Schiff bazlarının oluşumunu doğrulamak için kullanılır. Örneğin, C=N bağının karakteristik gerilme bandı gözlemlenir. Metal komplekslerinde ise, ligand-metal bağlanmasını göstermek için IR spektrumlarındaki kaymalar incelenir. Örneğin, azometin grubunun (C=N) gerilme frekansındaki değişiklikler, metalin azot atomuna koordinasyonunu gösterir (Jeewoth vd., 1999; Anaconda vd., 2018).

Bazı çalışmalarda IR spektroskopisi, termal analiz (TGA) ve X-ışını kırınımı (XRD) gibi diğer tekniklerle birlikte kullanılarak, bileşiklerin yapısal özellikleri ve termal kararlılıkları hakkında daha kapsamlı bilgiler elde edilmiştir (Anuradha vd., 2017; Hashem vd., 2021). Ayrıca, teorik hesaplamalarla (DFT) desteklenen IR analizleri, bileşiklerin moleküler yapılarını ve elektronik özelliklerini anlamada yardımcı olmuştur (Mahmoud vd., 2016; Vikneshvaran ve Velmathi, 2019).

2.5.2. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi, manyetik alana yerleştirilen atom çekirdeklerinin radyo frekans (RF) ışınlarını absorplaması ve yeniden yayması esasına dayanan güçlü bir yapısal analiz yöntemidir. Bu teknik, özellikle hidrojen (^1H) ve karbon (^{13}C) atomları başta olmak üzere çekirdeğe sahip izotopların çevresindeki kimyasal ortamı belirlemek için kullanılır (Claridge, 2016).

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi, Schiff bazları ve bunların metal komplekslerinin karakterizasyonunda yaygın olarak kullanılan önemli bir tekniktir. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR, bu bileşiklerin yapısal özelliklerini aydınlatmada kritik rol oynamaktadır (Yin vd., 2012; Mahmoud vd., 2016; Al-Qadisy vd., 2020).

^1H -NMR, azometin protonlarının varlığını doğrulamak ve ligandın metal iyonlarına bağlanma modunu belirlemek için kullanılır. Örneğin, Zn(II) ve Cd(II) komplekslerinin ^1H -NMR spektral verileri, önerilen yapılarla uyumlu bulunmuştur (Mahmoud vd., 2016). ^{13}C -NMR ve DEPT-NMR teknikleri de Schiff bazlarının karakterizasyonunda kullanılmıştır (Yin vd., 2012). Bazı çalışmalarda iki boyutlu NMR teknikleri kullanılmaktadır. Örneğin, COSY ve NOESY gibi iki boyutlu NMR teknikleri, vanadyum komplekslerinin yapısal özelliklerini aydınlatmak için uygulanmıştır (Romanowski vd., 2023). Ayrıca, ^{51}V -NMR spektroskopisi de vanadyum komplekslerinin karakterizasyonunda kullanılmıştır.

Sonuç olarak, NMR spektroskopisi Schiff bazları ve metal komplekslerinin yapısal karakterizasyonunda vazgeçilmez bir tekniktir. ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, DEPT ve iki boyutlu NMR teknikleri, bu bileşiklerin yapısal özelliklerini aydınlatmada, bağlanma modlarını belirlemede ve kompleks oluşumunu doğrulamada önemli bilgiler sağlamaktadır.

2.5.3. UV-Görünür Bölge Moleküler Spektroskopisi

UV-Görünür spektroskopisi (UV-Vis.), moleküllerin ultraviyole (200–400 nm) ve görünür (400–800 nm) bölgelerde elektromanyetik ışınları absorplama kapasitelerine dayanan bir analiz tekniğidir. Bu yöntem, özellikle konjugasyon düzeyini, elektron geçiş türlerini ($\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$, d-d) ve metal-ligand etkileşimlerini incelemek için kullanılır (Pavia vd., 2009).

UV-görünür moleküler spektroskopisi, Schiff bazları ve metal komplekslerini karakterize etmek için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bu yöntem, bu bileşiklerin elektronik yapısı ve koordinasyon geometrisi hakkında değerli bilgiler sağlar.

Schiff bazlarında, UV-Vis. spektroskopisi tipik olarak azometin grubunun $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelen karakteristik absorpsiyon bantlarını ortaya çıkarır (Issa

vd., 2008). Metal kompleksleri için, d-d geçişleri ve ligand-metal yük transferi (LMCT) işlemleri nedeniyle ek bantlar görünür. Bu spektral özellikler, metal merkezi etrafındaki koordinasyon ortamını açıklamaya yardımcı olur. Örneğin, bakır (II) kompleksleri genellikle kare düzlemsel veya oktahedral geometriyi gösteren D-D geçişleri sergiler (Sheela vd., 2010; Anacona vd., 2018).

UV-Vis. spektroskopisi, bazı Schiff baz komplekslerinin çözeltideki toplama davranışı hakkında da bilgi sağlayabilir. Örneğin, kiral trans-1,2-diaminosikloheksandan türetilen çinko (II) kompleksleri, ısıtma veya ayakta durma üzerine UV-Vis. spektrumlarında değişiklikler göstererek dimerik yapıların oluşumunu gösterdi (Consiglio vd., 2016).

Özetle, UV-görünür spektroskopisi, Schiff bazları ve metal komplekslerini karakterize etmek için önemli bir araçtır. Bu bileşiklerin yapılarını açıklamada IR ve NMR gibi diğer spektroskopik teknikleri tamamlayan elektronik geçişler, koordinasyon geometrisi ve hatta çözelti davranışı hakkında bilgi sunmaktadır.

2.5.4. Termal Analiz

Termal analiz, maddelerin sıcaklıkla değişen fiziksel ve kimyasal özelliklerinin incelendiği bir dizi tekniktir. Bu teknikler arasında Termogravimetrik Analiz (TGA), Diferansiyel Termal Analiz (DTA) ve Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) yer alır. Termal analiz, özellikle bileşiklerin ısı kararlılığı, bozunma mekanizmaları, hidrasyon durumları ve koordinasyon geometrilerinin anlaşılması açısından önemli bilgiler sunar (Skoog vd., 2019).

Schiff bazları ve metal komplekslerinin karakterizasyonunda termal analiz önemli bir teknik olarak kullanılmaktadır. Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) ve termogravimetrik analiz (TGA) en yaygın kullanılan termal analiz yöntemleridir (Nejati ve Rezvani, 2003; Maurya vd., 2015; Elgueta vd., 2016).

DSC, bileşiklerin faz geçişlerini ve sıvı kristal özelliklerini incelemek için kullanılırken, TGA komplekslerin termal kararlılığını ve bozunma basamaklarını belirlemek için kullanılmaktadır (Nejati ve Rezvani, 2003; Elgueta vd., 2016; Hashem vd., 2021). Örneğin, bir çalışmada TGA analizi, metal komplekslerinin Schiff bazı ligandlarına göre daha yüksek termal kararlılığa sahip olduğunu ortaya koymuştur (Hashem vd.,

2021). Başka bir çalışmada, Fe(III) ve Ru(III) komplekslerinin termal bozunma basamakları TGA ile ayrıntılı olarak incelenmiştir (Deligönül vd., 2006).

Sonuç olarak, termal analiz teknikleri Schiff bazları ve komplekslerinin karakterizasyonunda önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu teknikler, bileşiklerin termal davranışları, faz geçişleri, sıvı kristal özellikleri ve termal kararlılıkları hakkında değerli veriler sunmaktadır. Ayrıca, komplekslerin yapısında bulunan su moleküllerinin varlığı, sayısı ve konumu gibi özelliklerin belirlenmesinde de termal analiz yöntemleri kullanılmaktadır (El-Sonbati vd., 2019).

2.5.5. Elementel Analiz

Elementel analiz, bir bileşiğin içerdiği karbon (C), hidrojen (H), azot (N), kükürt (S) gibi temel elementlerin yüzdesel miktarlarının belirlenmesini sağlayan analitik bir tekniktir. Özellikle organik ve koordinasyon bileşiklerinin empirik formüllerinin doğrulanmasında yaygın olarak kullanılır (Skoog vd., 2019).

Schiff bazları ve bunların metal komplekslerinin sentezinde, elementel analiz (CHN analizi olarak da bilinir), hedef bileşiğin formülüne uygun olup olmadığını kontrol etmek amacıyla uygulanır. Örneğin, deneysel olarak elde edilen C, H, ve N yüzdeleri ile teorik değerlerin karşılaştırılması, bileşiğin beklenen yapıda olup olmadığını doğrulamada kritik rol oynar (Chandra vd., 2010).

Schiff bazları ve metal kompleksleri tipik olarak analitik tekniklerin bir kombinasyonu kullanılarak karakterize edilir ve element analiz önemli bir yöntemdir. Elemental analiz, empirik formüllerini doğrulayan bileşiklerin bileşimi hakkında bilgi sağlar (Mahmoud vd., 2016; Anacona vd., 2018; Lal vd., 2018).

Elemental analizin yanında birkaç spektroskopik teknik kullanılır. Bunlar arasında fonksiyonel grupların ve bağlanma paternlerinin tanımlanmasına yardımcı olan Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisini (FT-IR) içerir (Lal vd., 2016; Lal vd., 2018). Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, özellikle ¹H-NMR, kitosanın deasetilasyon derecesini ve Schiff bazlarındaki ikame derecesini belirlemek için kullanılır (Lal vd., 2016; Lal vd., 2018). UV-Vis. spektroskopisi, metal komplekslerinde elektronik geçişleri ve yük transfer bantlarını incelemek için kullanılır (Anacona vd.,

2018; Gradinaru vd., 2007). Bazı çalışmalar, yapısal belirleme için X-ışını kırınımı (Gradinaru vd., 2007; Jiménez-Pérez vd., 2015) ve paramanyetik kompleksler için elektron spin rezonansı (ESR) gibi ileri teknikler kullanır (Mahmoud vd., 2016; Anacona vd., 2018). Termogravimetri (TG) ve diferansiyel termal analizi (DTA) gibi termal analiz teknikleri, bu bileşiklerin termal stabilite ve ayrışma paternlerini incelemek için kullanılır (Mahmoud vd., 2016; Lal vd., 2018).

Sonuç olarak, elemental analiz karakterizasyonun temelini oluştururken, spektroskopik, termal ve yapısal yöntemleri içeren çok teknisyen bir yaklaşım, Schiff bazlarının ve metal komplekslerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlar. Bu teknik kombinasyonu, araştırmacıların bu bileşiklerin yapısal özelliklerini, bağlanma modellerini ve fizikokimyasal özelliklerini açıklamalarını sağlar.

2.5.6. Manyetik Moment

Manyetik moment ölçümleri, özellikle geçiş metali komplekslerinin manyetik özelliklerini ve bu komplekslerin elektron konfigürasyonlarını anlamak için kullanılan temel karakterizasyon yöntemlerinden biridir. Bu teknik, bir metal kompleksindeki eşleşmemiş elektron sayısının belirlenmesine olanak sağlar ve bu sayede kompleksin geometrisi, spin durumu ve koordinasyon çevresi hakkında önemli ipuçları sunmaktadır (Lever, 1969). Manyetik moment ölçümleri, Schiff bazları ve bunların metal komplekslerinin karakterizasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu teknik, komplekslerin geometrisi ve metal iyonlarının elektronik konfigürasyonu hakkında değerli bilgiler sağlar.

Birçok çalışmada, manyetik moment ölçümleri komplekslerin geometrisini belirlemek için kullanılmıştır. Örneğin, bir çalışmada elektronik spektra ve manyetik moment verileri, çinko kompleksi hariç diğer komplekslerin oktahedral geometriye sahip olduğunu göstermiştir (Reshma vd., 2022). Başka bir çalışmada, manyetik duyarlılık ölçümleri Schiff bazı komplekslerinin karakterizasyonunda kullanılmıştır (Jeewoth vd., 1999). Manyetik moment verileri ayrıca komplekslerin trigonal bipiramidal veya oktahedral geometriye sahip olduğunu belirlemek için de kullanılmıştır (Mahmoud vd., 2016).

Manyetik moment ölçümleri, komplekslerin yapısal özelliklerini aydınlatmada önemli bir rol oynamaktadır. Bu teknik, diğer spektroskopik ve analitik yöntemlerle birlikte kullanıldığında, Schiff bazı komplekslerinin yapısı ve özellikleri hakkında kapsamlı bilgiler elde edilmesini sağlar. Sonuç olarak, manyetik moment ölçümleri Schiff bazları ve metal komplekslerinin karakterizasyonunda vazgeçilmez bir araç olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.5.7. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), bir maddenin yüzey morfolojisini ve mikroyapısal özelliklerini yüksek çözünürlükle görüntülemek için kullanılan güçlü bir mikroskopi tekniğidir. Bu yöntemde, numune üzerine odaklanan bir elektron demeti yüzeyi tarar ve ortaya çıkan ikincil elektronlar, geri saçılan elektronlar veya karakteristik X-ışınları gibi sinyaller analiz edilerek yüzeyin detaylı bir görüntüsü elde edilir (Goldstein vd., 2017). Taramalı elektron mikroskopisi, Schiff bazları ve metal komplekslerini karakterize etmek için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir ve morfolojileri ve yüzey özellikleri hakkında değerli bilgiler sağlar.

SEM, nikel (II) Schiff baz komplekslerinden türetilen nikel oksit nanopartiküllerinin kristal yapılarını ve morfolojisini incelemek için kullanılmıştır (Khalaji, 2013). Ayrıca, çekirdek kabuk manyetik Fe_3O_4 nanoparçacıkları üzerinde hareketsizleştirilmiş Cu (II) Schiff-baz komplekslerinin yapısal özelliklerini incelemek için de kullanılmıştır (Mahmoudi-GomYek vd., 2019). Ek olarak, silika kaplı Fe_3O_4 nanoparçacıkları üzerinde hareketsizleştirilmiş nikel schiff-baz komplekslerini karakterize etmek için alan emisyon tarama elektron mikroskopisi (FE-SEM) kullanılmıştır (Maleki vd., 2020).

SEM karakterizasyon için yaygın bir teknik olsa da, genellikle diğer yöntemlerle birlikte kullanılır. Örneğin, iletim elektron mikroskopisi (TEM), nanoparçacık boyutu ve morfoloji hakkında tamamlayıcı bilgi sağlamak için sıklıkla SEM ile eşleştirilir (Khalaji, 2013; Al-Saeedi vd., 2018; Mahmoudi-GomYek vd., 2019). Ayrıca, enerji dağıtıcı X-ışını spektroskopisi (EDX veya EDS), örneklerin elementel analizini sağlamak için genellikle SEM ile birleştirilir (Mahmoudi-GomYek vd., 2019; Maleki vd., 2020). Sonuç olarak, SEM, özellikle nanoparçacık morfolojisi ve yüzey özelliklerinin incelenmesinde, schiff bazlarının ve metal komplekslerinin

karakterizasyonunda önemli bir rol oynar. TEM ve EDX gibi diğer tekniklerle birlikte kullanımı, bu bileşiklerin yapısal ve bileşimsel özellikleri hakkında kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlar.

2.5.8. X-Işını Toz Kırınımı (XRD)

X-ışını toz kırınımı (XRD), kristal yapıya sahip katı örneklerin faz analizi, kristal yapıları, örgü parametreleri ve kristal boyutları hakkında bilgi sağlayan güçlü bir karakterizasyon tekniğidir. Bu yöntemde, düzenli atomik dizilime sahip kristal yapılara yönlendirilen X-ışınları, Bragg yasası doğrultusunda belirli açılarda kırınımına uğrar ve bu kırınım desenleri kullanılarak maddenin kristal yapısı belirlenebilir (Cullity ve Smoluchowski, 1957).

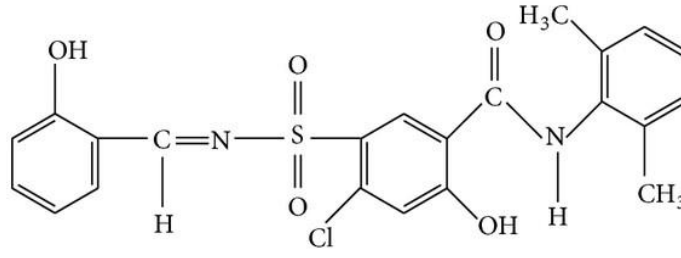
X-ışını kırınımı, kristal yapıları ve özellikleri hakkında değerli bilgiler sağlayarak Schiff bazları ve komplekslerini karakterize etmek için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Schiff bazı bileşiklerinin kristal sistemlerini ve boşluk gruplarını belirlemek için XRD analizi kullanılmıştır. Örneğin, aminobenzotiazolden türetilen bir Schiff bazının, uzay grubu P_{121}/N_1 ile monoklinik kristal sisteminde kristalleştiği bulunmuştur (Suyambulingam vd., 2020). Tek kristal XRD, μ -phenoxo köprülerine sahip bir çinko (II) Schiff baz kompleksinin sentrosimetrik dimerik yapısı gibi metal komplekslerinin yapılarını keşfetmek için de kullanılmıştır (Kargar vd., 2021). Ek olarak, kalsine nanozize schiff baz komplekslerinden hazırlanan metal oksit nanoparçacıklarını karakterize etmek için toz XRD kullanılmıştır (Al-Saeedi vd., 2018).

XRD ölçümleri, Schiff baz ligandları ve metal kompleksleri arasındaki kristallikte farklılıklar ortaya koymuştur. Bir çalışmada, XRD verileri heterosiklik schiff bazlarının metal komplekslerinin kristal yapılara sahip olduğunu, ana Schiff baz ligandlarının amorf olduğunu göstermiştir (Hashem vd., 2021). Bu, metal koordinasyonunun bu bileşiklerin katı hal özellikleri üzerindeki etkisini vurgular. Tek kristal ve toz XRD dahil XRD teknikleri, Schiff bazları ve komplekslerinin yapısal özelliklerini açıklamada önemli bir rol oynamaktadır. Bu yöntemler kristal sistemleri, uzay grupları, moleküler düzenlemeler ve kristallik hakkında temel bilgiler sağlar ve bu önemli bileşiklerin karakterizasyonuna ve anlaşılmasına önemli ölçüde katkıda bulunur.

2.6. Literatür Araştırması

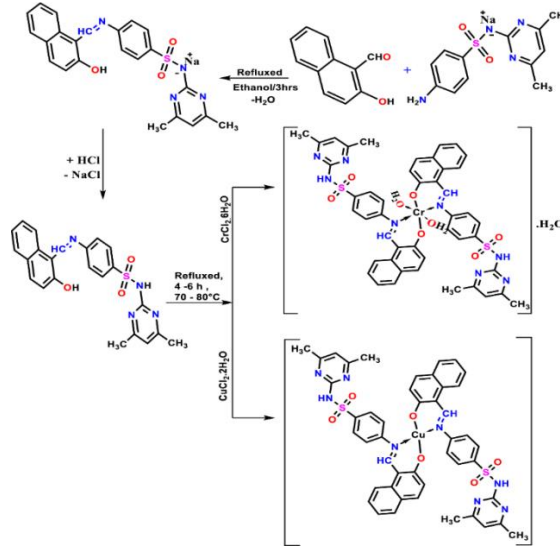
Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri, özellikle sağlık alanı başta olmak üzere birçok alanda geniş uygulama potansiyeline sahip bileşiklerdir. Bu bileşiklerin çeşitli biyolojik, katalitik ve optoelektronik özellikler göstermesi, onları hem temel bilimlerde hem de uygulamalı çalışmalarda önemli kılmaktadır. Literatürde, Schiff bazlarının ve metal komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve kullanım alanlarına yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar, söz konusu bileşiklerin yapısal özellikleri ile fonksiyonel özellikleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymakta ve yeni uygulama olanaklarını araştırmaktadır.

Malik ve arkadaşlarının diüretik bir ilaç olan xipamid'den türetilen Schiff bazının metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu ile ilgili çalışmasında bidentat ligand, 5-aminosülfonil-4-kloro-N-2,6-dimetil fenil-2-hidroksibenzamid'in (Xipamid) 1:1 mol oranında salisilaldehit ile kondensasyonundan türetilmiştir (Şekil 2.21). Bu bidentat ligand kullanılarak, genel formülü ML_2 olan Hg(II), Zn(II) ve VO(IV) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen kompleksler molar iletkenlik, element analizi, manyetik duyarlılık, FT-IR spektroskopisi, elektronik spektrumlar, kütle spektrumları ve parçacık boyutu analizi kullanılarak çeşitli tekniklerle karakterize edilmiştir. Element analizi verileri, stokiyometrinin 1:2 [M:L] olduğunu göstermektedir. Molar iletkenlik ölçümlerinin önerdiği gibi tüm kompleksler elektrolitik olmayan yapıdadır. Kızılötesi spektral veriler, fenolik oksijen ve azometin grubunun azot atomları aracılığıyla ligand ile merkezi metal iyon arasındaki koordinasyonu göstermektedir. Spektral çalışmalar Hg(II) ile Zn(II) kompleksleri için tetrahedral geometri ve VO(IV) kompleksi için kare piramidal geometri önermektedir. Saf ilaç, sentezlenen ligand ve metal kompleksleri, *Aspergillus niger* ve *Aspergillus flavus*'a karşı antifungal aktiviteleri açısından taranmıştır. Ligand ve Hg(II) ile VO(IV) kompleksleri de diüretik aktiviteleri açısından incelenmiştir. Komplekslerin, ilgili ligand ve ana ilaca kıyasla daha yüksek biyolojik aktivitelere sahip olduğu bulunmuştur (Malik vd., 2013).

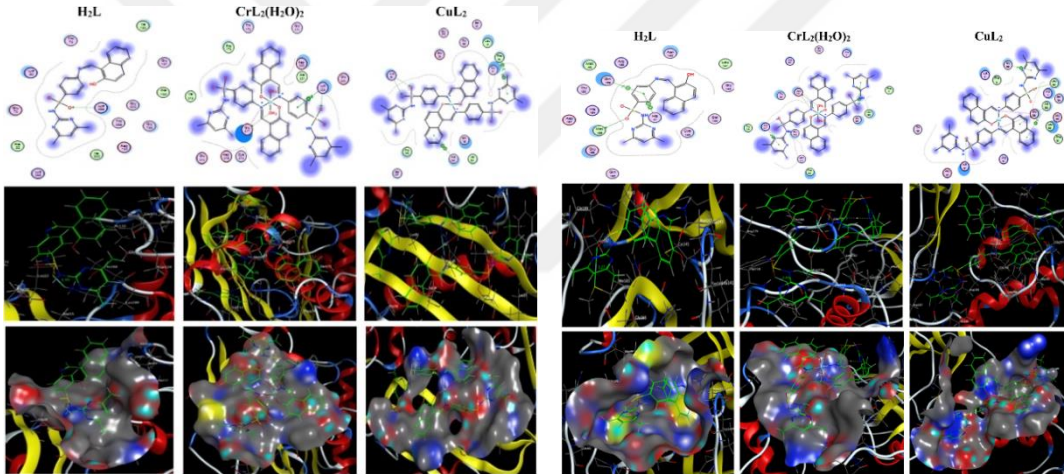


Şekil 2.21. Xipamide-Salisilaldimin Schiff Bazı

Hosny ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, sülfadimidin sodyum ve 2-hidroksi-1-naftaldehitten yeni bir ligand sentezlenmiş ve çeşitli fizikokimyasal, spektral analizlerle karakterize edilen yeni mikro ve nano kompleksler üretmek için Cr(II) ve Cu(II) ile koordine edilmiştir (Şekil 2.22). XRD ve TEM sonuçları, nano boyutlu Cr(III) ve Cu(II) komplekslerinin alt nano ölçekte olduğunu ve sıcaklık değişimlerinin nano komplekslerin boyutu üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Teorik çalışmadan elde edilen sonuçların deneysel sonuçlarla iyi bir uyum içinde olduğu gözlenmiştir. Cr(III) ve Cu(II) nanokompleksleri üzerindeki antitümör çalışmaları, HEPG-2 hücre hattının inhibisyonunu göstermiş ve nanokomplekslerin antitümör aktivitesi, 200 °C'de ısıtıldıktan sonra iyileşmiştir. Elde edilen sonuçlar Cu(II) nanokompleksinin iyi bir aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca moleküler yerleştirme çalışması, Cr(III) nanokompleksinin karaciğer kanseri ve COVID-19'da sırasıyla (PDB ID: 5A19) ve (PDB ID: 6lu7) reseptörleriyle en yüksek aktiviteye sahip olduğunu ortaya koyulmuştur (Şekil 2.16) (Hosny vd., 2023). H_2L , $[CrL_2(H_2O)_2].H_2O$ ve CuL_2 'nin karaciğer kanseri protein reseptörünün aktif bölgesi ile etkileşimlerinin (sol) PDB Kimliği: 5A19, COVID-19 ana proteaz viral proteininin reseptörünün aktif bölgesi ile etkileşimlerinin (sağ) (PDB Kimliği: 6lu7) iki ve üç boyutlu çizimleri Şekil 2.23'da verilmiştir.



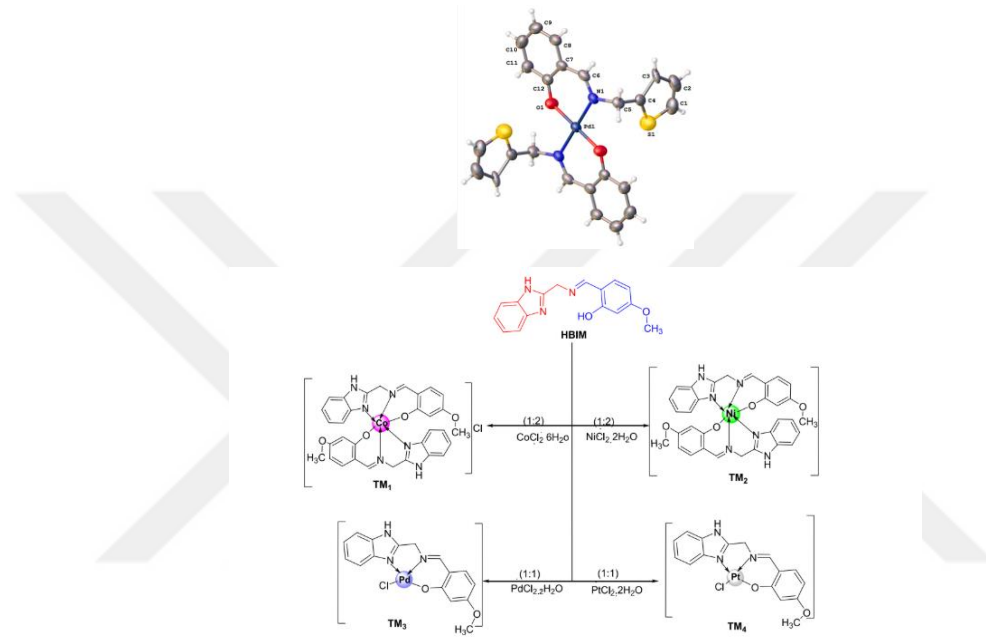
Şekil 2.22. H₂L Ligandı ile Cr(III) ve Cu(II) Komplekslerinin Sentezi



Şekil 2.23. H₂L, [CrL₂(H₂O)₂].H₂O ve CuL₂'nin Karaciğer Kanseri Protein Reseptörünün Aktif Bölgesi ile Etkileşimlerinin ve COVID-19 Ana Proteaz Viral Proteininin Reseptörünün Aktif Bölgesi ile Etkileşimleri

Al-Azzawi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, heterosiklik yapıya sahip üç farklı Schiff bazı ligandının platin(II) ve paladyum(II) ile oluşturduğu koordinasyon kompleksleri sentezlenmiş (Şekil 2.24) ve detaylı biçimde karakterize edilmiştir. Çalışmada nötr trans-[ML₂] formülasyonuna sahip olan altı farklı kompleksin anti-kanser ve antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır. Elde edilen veriler, sentezlenen komplekslerin genel olarak kanser hücre hatları üzerinde toksik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle meme kanseri hücreleri üzerinde gerçekleştirilen MTT analizlerinde, bazı komplekslerin mevcut kemoterapötik ajanlardan daha yüksek antikanser etkinlik sergilediği gözlemlenmiştir. Sağlıklı hücreler üzerinde önemli bir

toksosite oluşturmamaları da bu bileşiklerin seçiciliği açısından dikkat çekici bulunmuştur. Akış sitometrisi analizleri de bu bulguları desteklemiş ve ilgili komplekslerin kanser hücrelerinde apoptotik süreçleri tetiklediğini göstermiştir. Antioksidan aktiviteler incelendiğinde ise, sentezlenen bileşiklerin belirgin bir antioksidan kapasite göstermediği belirlenmiştir. Bu sonuçlar, antikanser etkili bileşiklerin sıklıkla düşük antioksidan özellik sergilediği yönündeki literatür bilgisi ile uyumlu bulunmuştur (Al-Azzawi vd., 2025).

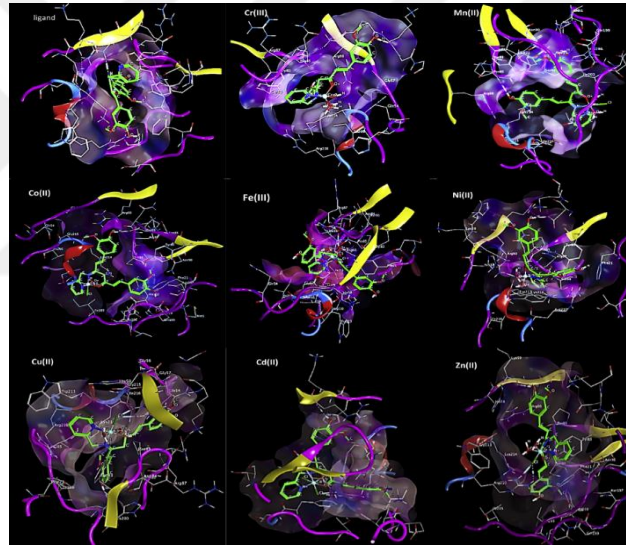


Şekil 2.24. Farklı Dört Metal Kompleksinin Sentezi

Ahmed ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, yeni bir Schiff bazı ve onun çeşitli metal kompleksleri sentezlenmiş, yapısal ve biyolojik özellikleri detaylı şekilde araştırılmıştır. Elementel analiz sonuçlarına göre, komplekslerin genel formüllerinin $[\text{M}(\text{H}_2\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}]\text{Cl}_n \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ve benzer türevler şeklinde olduğu belirlenmiştir. Burada Cu(II) ve Zn(II) için $n = x = 1$; Fe(III) için $n = 2$, $x = 1$; Mn(II) için $n = 1$, $x = 0$; Cd(II) için $[\text{M}(\text{H}_2\text{L})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$; Co(II) için $[\text{M}(\text{H}_2\text{L})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]$; Ni(II) ve Cr(III) kompleksleri için ise $[\text{M}(\text{H}_2\text{L})(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Cl}_n$ ($n=2$ veya 3) formülasyonları önerilmiştir. IR spektrumları, ligandın N-azometin, karbonil oksijeni ve piridin halkası azotu üzerinden bağlandığını ve nötr tridentat bir davranış sergilediğini göstermiştir. Spektroskopik veriler ve manyetik moment ölçümleri, tüm kompleksler için oktahedral geometriyi desteklemiştir. İletkenlik ölçümlerine göre Cd(II) ve Co(II) kompleksleri non-elektrolit özellik gösterirken, diğer kompleksler elektrolit davranışı sergilemiştir.

Kütle spektrometrisi ve UV-görünür bölge spektroskopisi çalışmaları, sentezlenen ligandın ve metal komplekslerinin yapısal karakterizasyonunu desteklemiştir. Biyolojik aktiviteler açısından değerlendirildiğinde, bazı komplekslerin iyi düzeyde antimikrobiyal etkinlik sergilediği ve özellikle $[M(H_2L)(H_2O)Cl_2] \cdot H_2O$ kompleksinin farklı bakteri türlerine karşı en yüksek biyolojik aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

Antioksidan etkinlik analizlerinde ise $[Fe(H_2L)(H_2O)_2Cl]Cl_2 \cdot H_2O$ kompleksinin en düşük IC_{50} değerine sahip olduğu ve dolayısıyla en yüksek antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmanın teorik kısmında DFT hesaplamaları ve moleküler docking analizleri gerçekleştirilmiş (Şekil 2.25) ve bu analizler, bileşiklerin yapısal özelliklerini ve biyolojik aktivitelerini destekler nitelikte sonuçlar vermiştir (Ahmed vd., 2025).



Şekil 2.25. Farklı Metal Kompleksinin Sentezi Moleküler Docking Analizleri

2025 yılında İbrahim ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, yeni bir Schiff bazı ve onun $Zn(II)$ ile $Cu(II)$ kompleks nanoparçacıkları sentezlenmiş ve çeşitli yöntemlerle karakterize edilmiştir. Karakterizasyon sürecinde Elementel analiz, FT-IR, UV-Vis., 1H -NMR, molar iletkenlik, ESI-MS ve manyetik duyarlılık ölçümleri gibi teknikler kullanılmıştır. Elde edilen veriler, komplekslerin metal:ligand oranının 1:2 olduğunu ve tüm komplekslerin non-elektrolit özellik gösterdiğini ortaya koymuştur. FT-IR verilerine göre, Schiff bazının azometin nitrojeni ve kükürt atomları üzerinden merkez metale tetradentat bağlandığı belirlenmiştir. Çözünürlük testleri, hem ligandın hem de komplekslerin DMF ve DMSO'da yüksek çözünürlük gösterdiğini, asetonda ve

etanolda orta düzeyde çözünebildiğini, su ve n-heksanda ise çözünmediğini göstermiştir.

Antioksidan aktivite, askorbik asit ile karşılaştırıldığında umut verici bulunmuş ve komplekslerin serbest radikal giderme potansiyeli taşıdığı tespit edilmiştir. Antibakteriyel testler, sentezlenen komplekslerin Schiff bazına göre daha yüksek biyolojik aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmada ayrıca CuO ve ZnO nanoparçacıklarının antikanser etkinlikleri karşılaştırılmıştır. CuO nanoparçacıklarının MCF-7, SW620 ve A549 hücre hatları üzerinde ZnO nanoparçacıklarına ve doksorubisine kıyasla daha düşük IC₅₀ değerleri sergileyerek daha güçlü bir sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Öte yandan, ZnO nanoparçacıklarının UV ışığı altında Malakit Yeşili boyasını etkili bir şekilde bozduğu ve bu süreçte sıcaklık artışıyla birlikte daha uygun termodinamik özellikler sergilediği saptanmıştır.

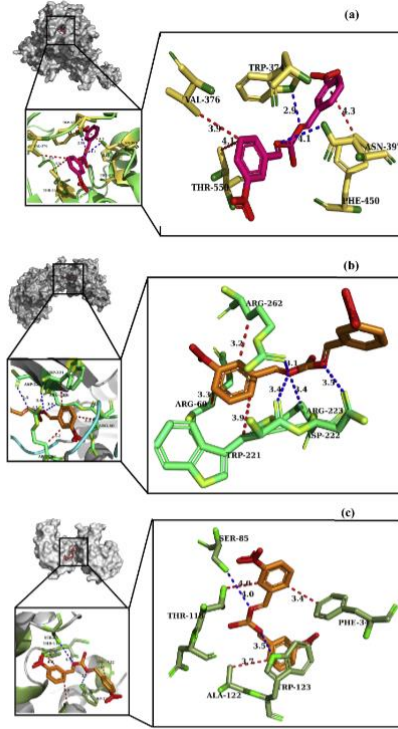
Sonuç olarak, sentezlenen Zn(II) ve Cu(II) kompleks nanoparçacıklarının antioksidan, antibakteriyel ve antikanser potansiyelleri umut verici bulunmuş, ilerleyen çalışmalarda bu bileşiklerin etki mekanizmalarının *in vivo* ortamda detaylı olarak araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (İbrahim vd., 2025).

LN bileşiğinin çeşitli bakteriyel proteinlerle gerçekleştirilen moleküler docking analizleri (Şekil 2.26) şu şekilde özetlenmiştir:

(a) *S. aureus* kaynaklı, kırmızı renkle gösterilen penisilin bağlayıcı protein 2X'in (zincir B, PDB ID: 1PYY) yapısı ile yapılan moleküler docking analizi,

(b) *S. aureus* kaynaklı, turuncu renkle gösterilen penisilin bağlayıcı protein 2A'nın (zincir B, PDB ID: 2WAE) yapısı ile gerçekleştirilen moleküler docking analizi,

(c) *E. coli* kaynaklı, turuncu renkle temsil edilen beta-laktamaz Toho-1 enziminin (zincir A, PDB ID: 1IYS) yapısı ile yapılan moleküler docking analizidir.



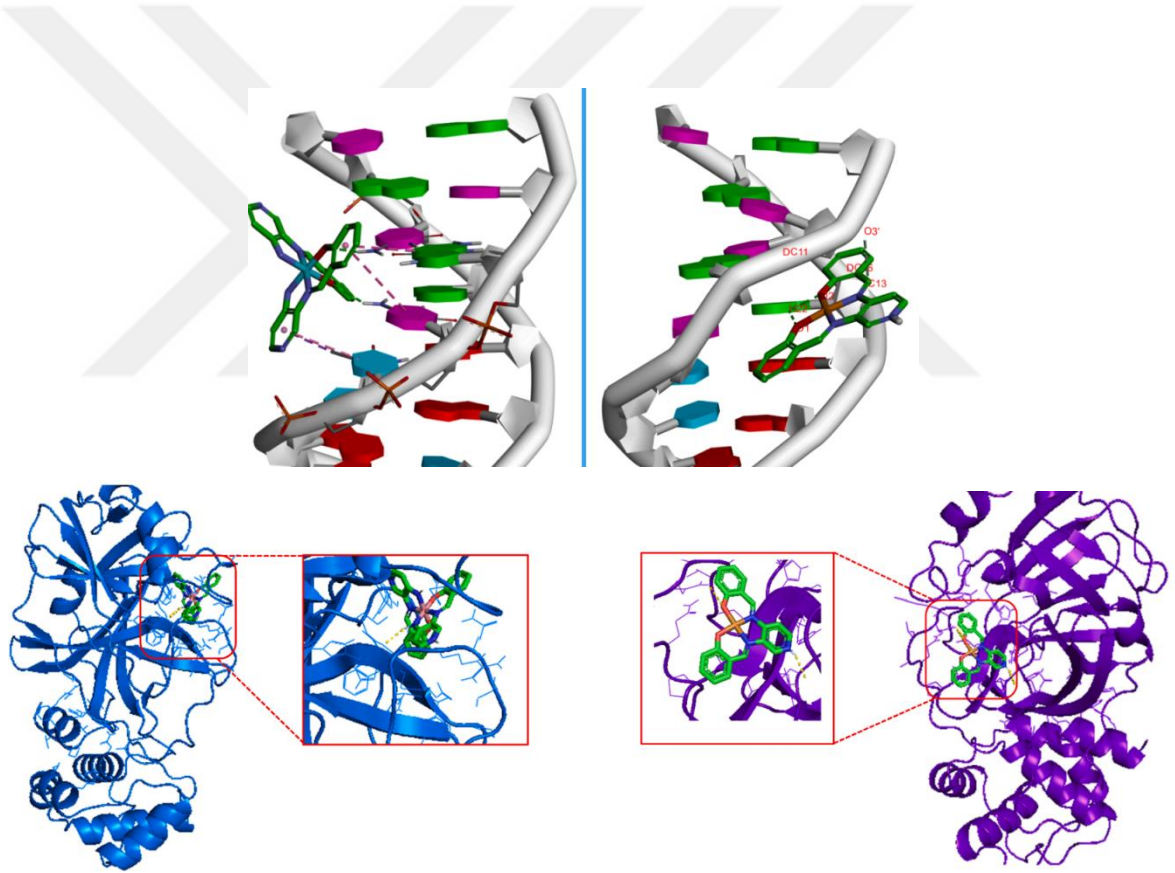
Şekil 2.26. LN Bileşiğinin Çeşitli Bakteriyel Proteinlerle Gerçekleştirilen Moleküler Docking Analizleri

Hajibabaei ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, amifampridin (AMP) temelli iki yeni Co(III) ve Cu(II) Schiff bazı kompleksi sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Sentezlenen bu komplekslerin biyolojik aktiviteleri hem deneysel hem de hesaplamalı yöntemlerle değerlendirilmiştir. MTT sitotoksikite testleri kapsamında, komplekslerin MCF-7 (meme kanseri) ve HEK-293 (insan embriyonik böbrek) hücre hatlarına karşı toksik etkileri araştırılmış ve sonuçlar, metal bazlı standart ilaç olan cisplatin ile karşılaştırılmıştır. Çalışmadan elde edilen bulgular, HEK-293 hücre hattı üzerinde kompleksler ile cisplatin arasında anlamlı bir fark bulunmadığını ortaya koymuştur. Buna karşın, MCF-7 hücre hattı üzerinde cisplatinin komplekslere kıyasla daha yüksek bir sitotoksik etki gösterdiği ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Schiff bazı komplekslerinin tıbbi uygulamalardaki önemi ve bu komplekslerin bilinen bir ilaca dayandırılması dikkate alındığında, ileri düzeyde *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır.

DNA etkileşim çalışmalarında, her iki kompleksin de DNA'nın küçük oluk bölgesine bağlandığı (PDB ID: 1BNA) belirlenmiş, ayrıca hesaplanan bağlanma enerjilerinin literatürde bildirilen bazı metal komplekslerinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Ek olarak, SARS-CoV-2'ye karşı yapılan moleküler docking çalışmaları, sentezlenen komplekslerin AMP, AMP dimeri ve diğer bilinen AMP komplekslerinin yanı sıra, favipiravir (FAV), hidroksiklorokin (HCQ) ve remdesivir (RDV) gibi klinikte kullanılan antiviral ajanlara göre daha yüksek bağlanma afinitesi sergilediğini ortaya koymuştur (Şekil 2.27)

Sonuç olarak, sentezlenen Co(III) ve Cu(II) Schiff bazı kompleksleri; düşük maliyetleri, kolay sentezlenebilirlikleri, tanınan bir ilaç molekülü üzerinden türetilmeleri, sitotoksik etkilerinin umut verici olması ve DNA/protein hedeflerine güçlü bağlanma afiniteleri nedeniyle, potansiyel antikanser veya anti-COVID-19 adayları olarak değerlendirilmeye açık bulunmuştur (Hajibabaei vd., 2025).



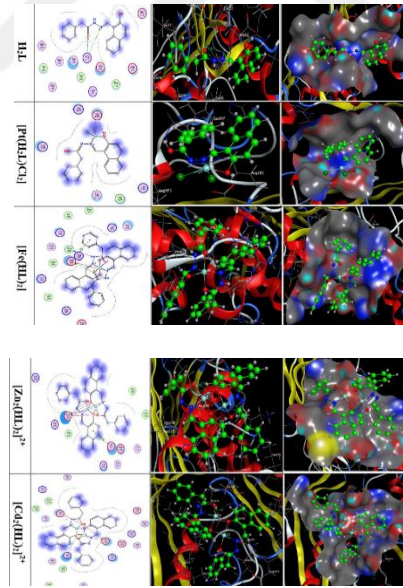
Şekil 2.27. SARS-Cov-2'ye Karşı Yapılan Moleküler Docking Çalışmaları

Afifi ve arkadaşları çalışmada, yeni bir Schiff bazı türevi olan N'-((2-hidroksinaftalen-1-il)metilen)-2-fenilasetohidrazid (H₂L) ve buna dayalı Fe(II), Zn(II), Cd(II) ve Pt(II) komplekslerinin sentezini gerçekleştirmiştir. Yapısal karakterizasyonlar IR, ¹H-NMR, molar iletkenlik, elementel analiz, manyetik ölçüm ve termal analiz yöntemleriyle

desteklenmiştir. Spektroskopik bulgular, Fe(II) kompleksinin oktahedral, Pt(II) kompleksinin kare planar geometriye sahip olduğunu; Zn(II) ve Cd(II) komplekslerinin ise dimerik yapı sergilediğini göstermiştir.

Biyolojik aktiviteler kapsamında, sentezlenen bileşiklerin normal ve kanser hücre hatlarında antiproliferatif etkileri araştırılmıştır. Cd(II) kompleksinin, özellikle kolorektal (HCT119) ve karaciğer kanseri (HEPG2) hücrelerinde en yüksek sitotoksik etkiyi ve seçiciliği gösterdiği belirlenmiştir. Diğer komplekslerin de test edilen hücre hatlarında anlamlı biyolojik aktivite sergilediği rapor edilmiştir.

Moleküler docking çalışmaları, bileşiklerin karaciğer kanseri proteini (PDB ID: 5A19) ile olan bağlanma mekanizmalarını ortaya koymuş ve Cd(II) kompleksinin en yüksek bağlanma afinitesine sahip olduğu bulunmuştur (Şekil 2.28). Ayrıca, komplekslerin moleküler yapıları DFT-B3LYP/LANL2DZ düzeyinde optimize edilmiştir. Çalışmanın genel sonuçları, bu Schiff bazı türevli metal komplekslerinin, özellikle Cd(II) kompleksinin, güçlü antikanser potansiyele sahip olduğunu ve ileri biyolojik çalışmalar için umut vaat ettiğini ortaya koymuştur (Afifi vd., 2025).



Şekil 2.28. Bileşiklerin Karaciğer Kanseri Proteini (PDB ID: 5A19) ile Bağlanma Mekanizmaları

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Kullanılan Materyaller

Deneyisel çalışmalar, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı ile EBYÜ Temel Bilimler Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarlarında yürütülmüştür.

Çalışmalarda elektronik analitik terazi, pH metre, manyetik karıştırıcı, etüv, vortex, su banyosu, çalkalayıcı, paralel sentez cihazı, erime noktası tayin cihazı, buzdolabı, -80 °C dondurucu, CO₂ inkübatör, mikroskop, ELISA plaka okuyucusu ve çeşitli kimyasal/sarf malzemelerden yararlanıldı. Hücre kültürü uygulamalarında inkübasyon işlemleri, %95 nem ve %5 CO₂ içeren atmosferde, 37 °C’de çalışan inkübatörler kullanılarak gerçekleştirildi. Hücre ile ilgili tüm işlemler Class II biyogüvenlik kabini içerisinde yapıldı.

EBYÜ Temel Bilimler Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde bulunan Thermo Scientific Nicolet 6700 FT-IR Spektrometresi, Shimadzu 1240 model UV-Vis spektrofotometresi, FEI Quanta FEG 450 model Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), Panalytical Empyrean X-Işını Difraksiyon Cihazı (XRD) ligand ve komplekslerin karakterizasyonunda kullanıldı. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, Bruker Avance’ın NMR spektrometresinde DMSO-*d*₆ kullanılarak Ortadoğu Teknik Üniversitesi Merkez Laboratuvarı Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi Laboratuvarında alındı.

Sentez çalışmalarında 2,4-dihidroksibenzaldehit (Sigma-Aldrich, %98), 2-amino-4-klorofenol (Sigma-Aldrich, %97), kobalt(II) asetat tetrahidrat (Merck, %99), nikel(II) asetat tetrahidrat (Sigma-Aldrich, %99,9), bakır(II) asetat monohidrat (Merck, %99), çinko(II) asetat dihidrat (Merck, %99,5), *p*-toluensülfonik asit (Merck, %98), etil alkol (Merck, %99,8), dietil eter (Sigma-Aldrich, %99,9) ve diğer çözücüler (Merck, %90,0-99,9) kullanıldı.

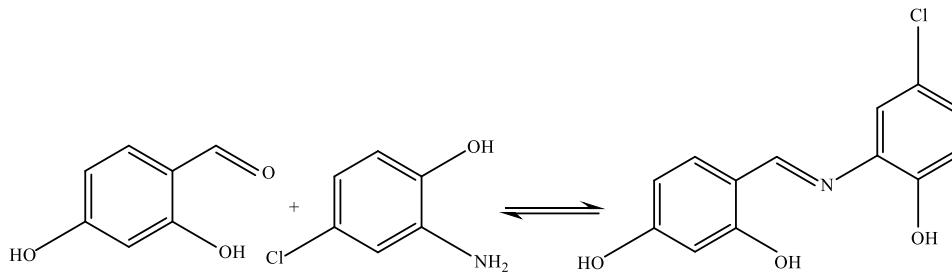
Bunların yanında değişik ebatlarda reaksiyon balonları, beher, erlen, huni, damlatma hunisi, otomatik pipet, mezür, pipet, baget, damlalık, termometre, piset, süzgeç kâğıdı, saat camı, petri kutusu, buharlaştırma kabı, cryo tüp, falkon tüp, pipet ucu, serolojik pipetler, T-25 Flask (filtreli, steril), T-75 Flask (filtreli, steril), 6 kuyucuklu plaka gibi sarf malzemeler de kullanıldı.

3.2. Sentez Çalışmaları

3.2.1. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Sentezi

2,4-dihidroksibenzaldehit (1,38 g, 10 mmol), 10 mL mutlak etil alkolde çözüldü ve paralel sentez cihazında 50 mL'lik bir balona bırakıldı. Bir beherde 2-amino-4-klorofenol (1,23 g, 10 mmol) *p*-toluen sülfonik asit katalizörlüğünde 10 mL mutlak etil alkolde çözüldü ve 2,4-dihidroksibenzaldehit'in üzerine yavaş yavaş damlatılarak paralel sentez cihazında 60 °C'de 4 saat karıştırıldı. FT-IR Spektrometresi ile aldehit'in karbonil piki takip edildi. Reaksiyon sonucunda elde edilen ürün bir gece boyunca bekletildikten sonra süzöldü (Şekil 3.1). Ürün sıcak saf su, etil alkol ve dietil eter ile birkaç defa yıkandı, vakum altında kurutuldu ve desikatörde muhafaza edildi (Canpolat vd., 2005; Abdel-Latif vd., 2007; Shi vd., 2007; Tuna, 2010, Yıldırım 2024).

$C_{13}H_{10}NO_3Cl$ (M.A: 263,680 g/mol); Verim: % 86,00; Koyu kırmızı



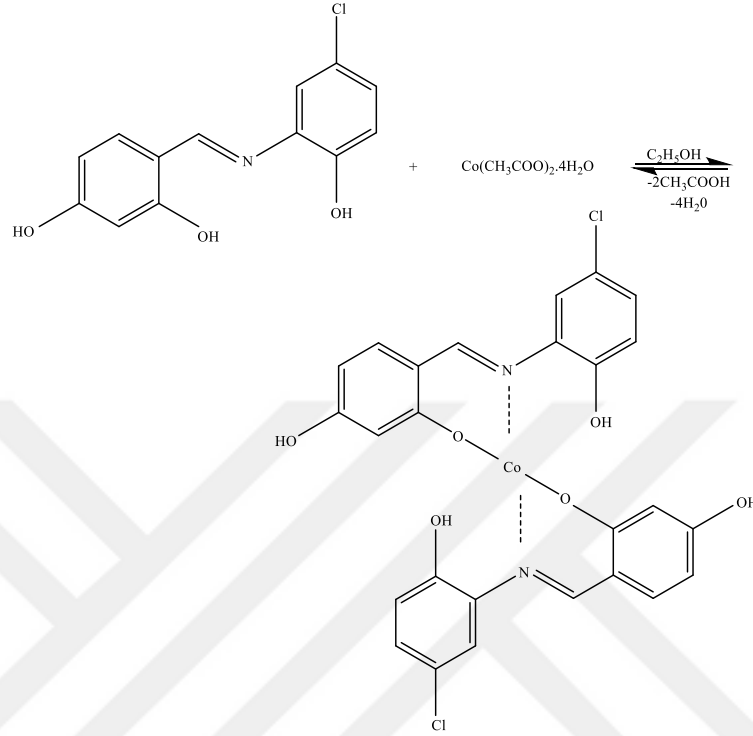
Şekil 3.1. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol (LH)

3.2.2. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Kobalt(II) Kompleksinin Sentezi

Paralel sentez cihazının 50 mL'lik balonuna 10 mL etil alkolde çözülen ligand (0,53 g, 1,00 mmol) bırakıldı ve üzerine 10 mL etil alkolde çözülen kobalt (II) asetat tetrahidrat (0,125 g, 0,50 mmol) damla damla ilave edilerek 60 °C'de iki saat karıştırıldı (Şekil 3.2). Kahverengi rengindeki kobalt (II) kompleksi dinlendirildi, süzöldükten sonra sıcak

saf su ve dietil eter ile yıkandı ve kurutuldu (Canpolat vd., 2005; Abdel-Latif vd., 2007; Shi vd., 2007; Tuna, 2010, Yıldırım 2024).

$\text{CoC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$ (M.A: 584,277 g/mol); Verim: % 60,00; Koyu kahverengi

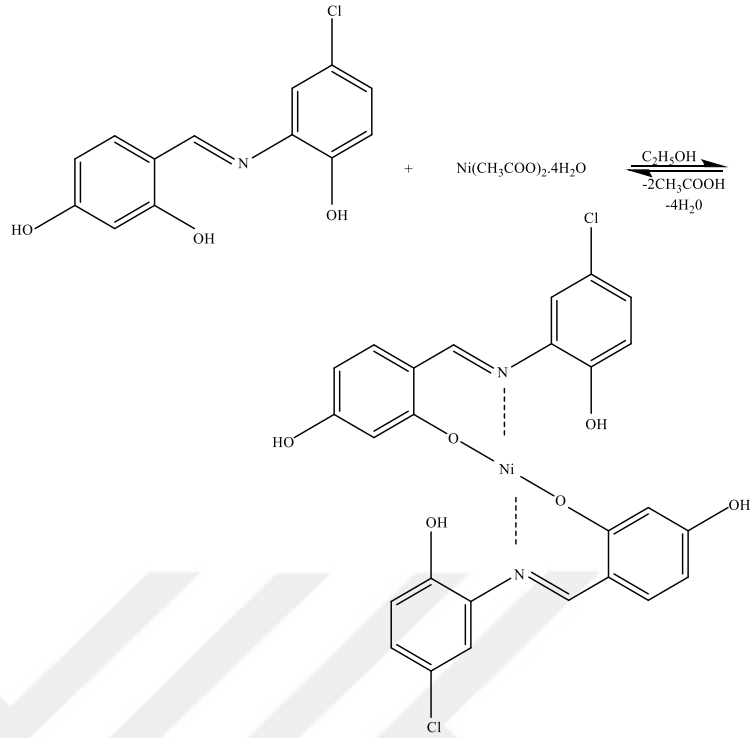


Şekil 3.2. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Co(II) Kompleksi

3.2.3. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Nikel(II) Kompleksinin Sentezi

Paralel sentez cihazının 50 mL'lik balonuna 10 mL etil alkolde çözülen ligand (0,59 g, 1,00 mmol) bırakıldı ve üzerine 10 mL etil alkolde çözülen nikel (II) asetat tetrahidrat (0,124 g, 0,50 mmol) damla damla ilave edilerek 60 °C'de üç saat karıştırıldı (Şekil 3.3). Açık kahverengindeki nikel (II) kompleksi dinlendirildi, süzildükten sonra sıcak saf su ve dietil eter ile yıkandı ve kurutuldu (Canpolat vd., 2005; Abdel-Latif vd., 2007; Shi vd., 2007; Tuna, 2010, Yıldırım 2024).

$\text{NiC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$ (M.A: 584,037 g/mol); verim : % 52,00; Açık kahverengi

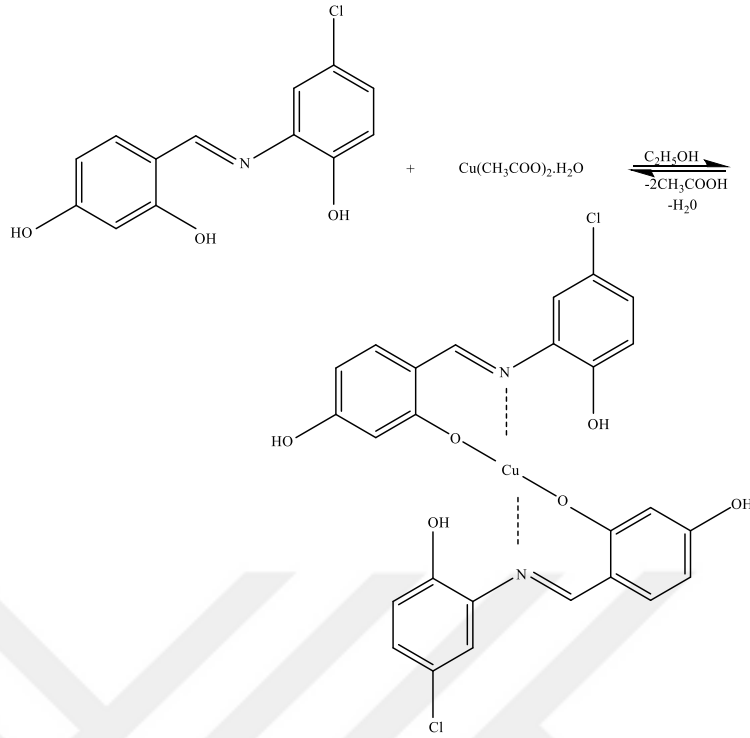


Şekil 3.3. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Ni(II) Kompleksi

3.2.4. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Bakır(II) Kompleksinin Sentezi

Paralel sentez cihazının 50 mL'lik balonuna 10 mL etil alkolde çözülen ligand (0,59 g, 1,00 mmol) bırakıldı ve üzerine 10 mL etil alkolde çözülen bakır (II) asetatmonohidrat (0,10 g, 0,50 mmol) damla damla ilave edilerek 60 °C'de iki saat karıştırıldı (Şekil 3.4). Koyu yeşil rengindeki bakır (II) kompleksi dinlendirildi, süzüldükten sonra sıcak saf su ve dietil eter ile yıkandı ve kurutuldu (Canpolat vd., 2005; Abdel-Latif vd., 2007; Shi vd., 2007; Tuna, 2010, Yıldırım 2024).

$\text{CuC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$ (M.A: 588,890 g/mol); Verim : % 45,00; Koyu yeşil

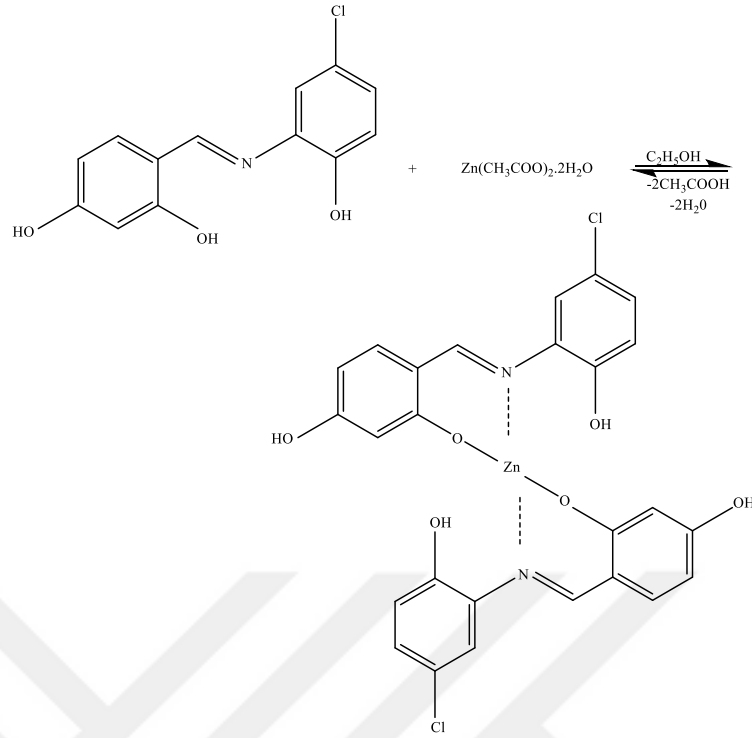


Şekil 3.4. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Cu(II) Kompleksi

3.2.5. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Çinko(II) Kompleksinin Sentezi

Paralel sentez cihazının 50 mL'lik balonuna 10 mL etil alkolde çözülen ligand (0,59 g, 1,00 mmol) bırakıldı ve üzerine 10 mL etil alkolde çözülen çinko (II) asetatdihidrat (0,110 g, 0,50 mmol) damla damla ilave edilerek 60 °C'de bir saat karıştırıldı (Şekil 3.5). Açık sarı rengindeki çinko (II) kompleksi dinlendirildi, süzöldükten sonra sıcak saf su ve dietil eter ile yıkandı ve kurutuldu (Canpolat vd., 2005; Abdel-Latif vd., 2007; Shi vd., 2007; Tuna, 2010, Yıldırım 2024).

$\text{ZnC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$ (M.A: 590,734 g/mol); verim : % 61,00; Sarı



Şekil 3.5. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligandının Zn(II) Kompleksi

3.3. *In Vitro* Antikanser Çalışmaları

Tez çalışması kapsamında insan kolon kanseri hücre hattı (HT-29), meme kanseri hücre hattı (MCF-7) ve akciğer kanseri (A549) hücre hattında biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirildi. Medium ortamında hücre kültürü çalışmaları gerçekleştirildi. Çalışmalarda 37 °C’de su banyosunda bekletilen medium (hücre büyüme ortamı) hücre kültür kabinindeki T-75 flask içerisine 10 mL olacak şekilde bırakıldı, cryotüpte donmuş halde bulunan hücreler sıvı azot içerisinden alınarak 37 °C’deki su banyosunda çözündürülüp hızlı bir şekilde T-75 flask içerisindeki büyüme ortamına aktarıldı. T-75 flask içerisine alınan hücreler, 37 °C’de ve %5 CO₂ ihtiva eden inkübatör içerisinde inkübe edildi. Yirmi dört saat sonunda T-75 flask içerisindeki medium uzaklaştırılarak yeni medium ilave edildi (Caglar vd., 2021; Kalın vd., 2022).

T-75 flask içerisindeki hücrelerin %85-90 oranında konfluense ulaşmasından sonra içerisindeki medium ortamdan uzaklaştırıldı. Hücreler 4 mL fosfat tamponu (PBS) ile yıkandıktan sonra 4 mL tripsin/EDTA ilave edilerek flask tabanına yapışarak gelişen hücrelerin tabandan ayrılması sağlandı. Yaklaşık 5-10 dk kadar inkübe edildikten sonra flask içerisine tripsinin aktivasyonu için 10 mL medium eklenerek pipet yardımıyla

2-3 kez karıştırıldı. 15 mL'lik falkon tüpe alınan hücreler 5 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant kısım ortamdan uzaklaştırıldı ve üzerine 10 mL medium ilave edilerek yeni T-75 flask içerisine eşit miktarlarda dağıtıldı. Son olarak pasajlanan hücre kültürleri 37 °C, %5 CO₂ ve %95 nem ihtiva eden inkübatör içerisinde inkübe edildi.

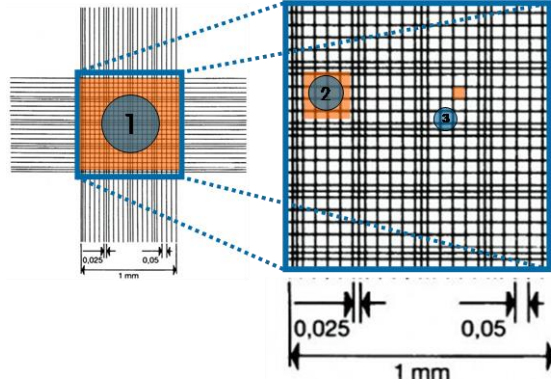
T-75 flask içerisinde bulunan pasajlanan hücreler %80 doluluk oranına ulaştıktan sonra flask içerisindeki medium uzaklaştırılarak 4 mL PBS tamponuyla yıkandı. 4 mL tripsin/EDTA ilave edilerek flask tabanına yapışarak gelişen hücrelerin tabandan ayrılması sağlandı. Yaklaşık 5-10 dk. kadar inkübe edildikten sonra flask içerisine tripsinin aktivasyonu için 10 mL medium eklenerek pipet yardımıyla 2-3 kez karıştırıldıktan sonra 15 mL'lik falkon tüpe alınan hücreler 5 dk. santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant kısım ortamdan dikkatli bir şekilde uzaklaştırılarak pellet üzerine büyüme ortamı (% 10 DMSO içeren besiyeri ortamı) ilave edildi. Süspanse edilen hücreler cryotüplere aktararak vakit geçirmeksizin -80 °C'deki dondurucuya kaldırıldı ve bir hafta sonra uzun süreli depolama için cryotüplerin yaklaşık -196 °C'deki sıvı azot tankına aktarımı gerçekleştirildi.

Hücre sayımı için hücre süspansiyonlarından 100 µL alınarak 2 mL'lik ependorf tüpüne aktararak üzerine 100 µL tripan mavisi konularak karıştırıldı. Elde edilen hücre süspansiyondan 10 µL alınarak hemositometrenin her iki odacığına ilave edilerek inverted mikroskop ile canlı hücre sayısını tespit etmek amacıyla canlı ve cansız hücreleri birbirinden ayırt edilerek hücre sayımı gerçekleştirildi. Mikroskop altında cansız hücreler boyayı absorbe ederek mavi renkte görünürken, canlı hücreler boyayı absorbe etmediklerinden dolayı parlak olarak gözlemlendi (Şekil 3.6). Hücrelerin sayımı sonrasında, iki odacık ortalaması alınarak mL başına düşen hücre sayısı aşağıdaki şekilde hesaplandı.

$$\text{Hücre sayısı / mL} = \text{İki odacık ortalama hücre sayısı} \times \text{SF} \times 10^4$$

SF = Trypan Blue ile yapılan seyreltme faktörü

10^4 = mm³ deki sayım sonrası 1 mL'ye karşılık gelen hücre sayısını dönüştürmek için kullanılan sabit değer.



Şekil 3.6. Hücre Sayımının Yapıldığı Thoma Lamı

Thomalama işleminde saydığımız hücre miktarı kadar 96 well plate için her bir well, 200 mikrolitre olacak şekilde hücre ekimi yapıldı. Mikroskop yardımıyla hücre yoğunlukları hesaplandı. Ekilen hücreler 37 °C’de ve %5 CO₂ ihtiva eden inkübatör içerisinde bir gece bekletildi.

Sentezlenen Schiff bazı ligand ve metal kompleksleri 50 mikrolitre DMSO kullanılarak çözüldükten sonra üzerine 950 mikrolitre besi yeri olan RPMI eklendi. Çözülmesi için eppendorflar vortekslendikten sonra her ligand ve metal kompleksi için M₁. V₁= M₂. V₂’ye göre ayarlanan stok çözeltiden alınıp 1000 ml tamamlanacak şekilde besi yeri ilave edilerek alt-stok hazırlandı. Hücreler hazırlanan alt-stok çözeltiden seyreltilerek (100-50-25-10-1) eppendorflara konuldu. Bir gece besi yerinde bekletilen hücrelerden besi erleri atıldıktan sonra dozlanan ilaçlar hücrelere uygulandı. İlaçlanan hücreler 37 °C’de ve %5 CO₂ ihtiva eden inkübatör içerisinde 24 saat bekletildi.

Hücrelerdeki antiproliferatif etkinin tespiti için MTT metodu kullanıldı. Bunun için 5 mg/mL olacak şekilde MTT tartıldı ve ilaçlanan hücrelerden ilaçlar atıldıktan sonra hücrelerin bulunduğu kuyulara eklendi. 4 saat 37 °C’de ve %5 CO₂ ihtiva eden inkübatörde inkübe edildi. İnkübasyon işlemi sonrasında 570 nm’de Elizada absorbans değerleri alındı. Elizada ölçülen absorbans değerlerine göre yüzde canlılık ve IC₅₀ değerleri hesaplandı ve yorumlandı (Türkmenoglu vd., 2024).

4. BULGULAR

4.1. 4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol Ligand ve Metal Komplekslerinin Karakterizasyonu

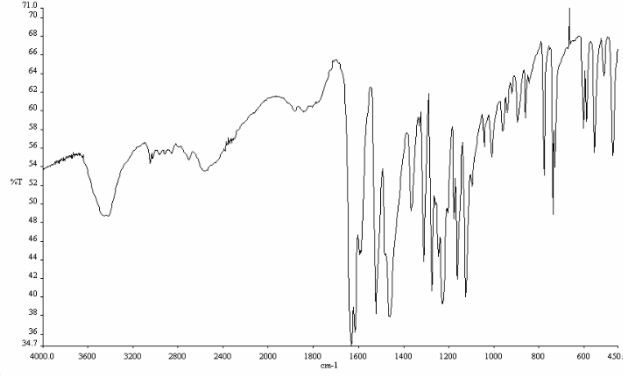
Sentezlenen 4-hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol ligandı ile bunun metal komplekslerinin yapılarının aydınlatılmasında çeşitli elemental, spektroskopik ve termal analiz teknikleri kullanıldı (Dos Santos, 2005; Maity, 2010).

Ligand ve Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin formül, molekül ağırlığı, renk, erime noktası, verim gibi bilgileri ile elemental analiz sonuçları Tablo 4.1’de verilmiştir.

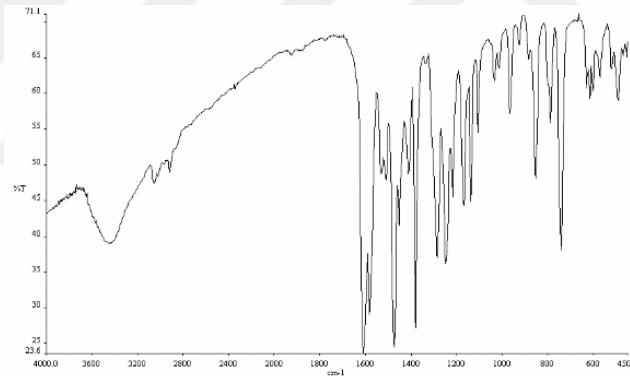
Tablo 4.1. Ligand ve Metal Komplekslerinin Analitik ve Fiziksel Verileri

Bileşik	Formül	MA (g/mol)	Renk	m.p (°C)	μ_{eff}	Verim (%)	Elementel Analiz, % Hesaplanan (Bulunan)		
							C	H	N
Ligand	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{Cl}$	263,680	Koyu Kırmızı	132-134	-	86,00	59,22 (58,96)	3,82 (3,79)	5,31 (5,22)
[Co(L)₂]	$\text{CoC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$	584,277	Koyu Kahverengi	>300	4,09	60,00	53,45 (53,37)	3,10 (3,02)	4,79 (4,61)
[Ni(L)₂]	$\text{NiC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$	584,037	Açık Kahverengi	>300	2,71	52,00	53,47 (53,29)	3,11 (3,02)	4,80 (4,71)
[Cu(L)₂]	$\text{CuC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$	588,890	Koyu Yeşil	>300	1,70	45,00	53,03 (52,94)	3,08 (3,01)	4,76 (4,49)
[Zn(L)₂]	$\text{ZnC}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Cl}_2$	590,734	Sarı	>300	Dia.	61,00	52,86 (52,71)	3,07 (3,03)	4,74 (4,56)

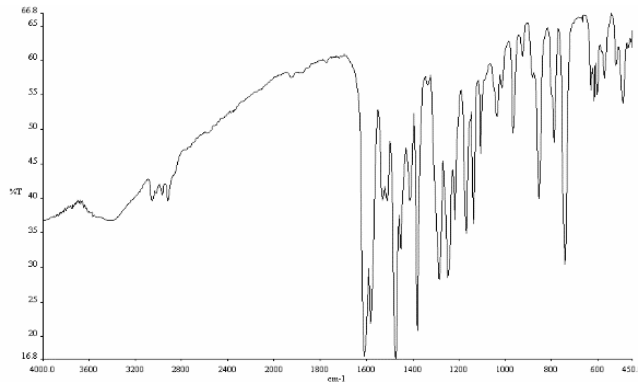
4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol ligandı ile metal komplekslerin yapısındaki fonksiyonel grupların belirlenmesi amacıyla FT-IR spektrometresinde 4000-400 cm^{-1} aralığında IR spektrumları ve Ligandın IR spektrumu Şekil 4.1.'de, bu ligandın metal komplekslerinin IR spektrumları ise Şekil 4.2-Şekil 4.5'de verilmiştir.



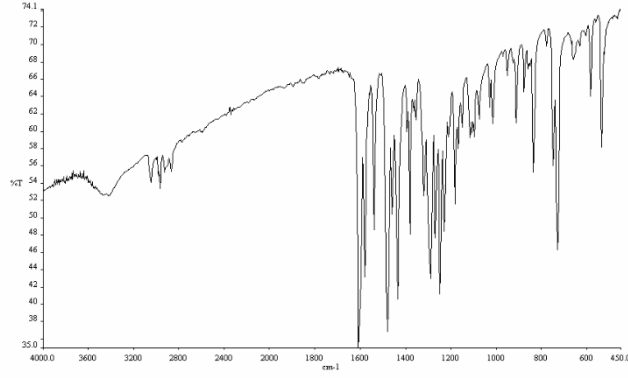
Şekil 4.1. Ligandının IR Spektrumu



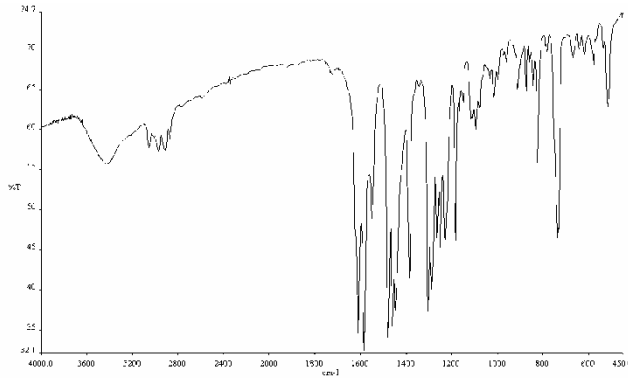
Şekil 4.2. [Co(L)₂] Kompleksinin IR Spektrumu



Şekil 4.3. [Ni(L)₂] Kompleksinin IR Spektrumu



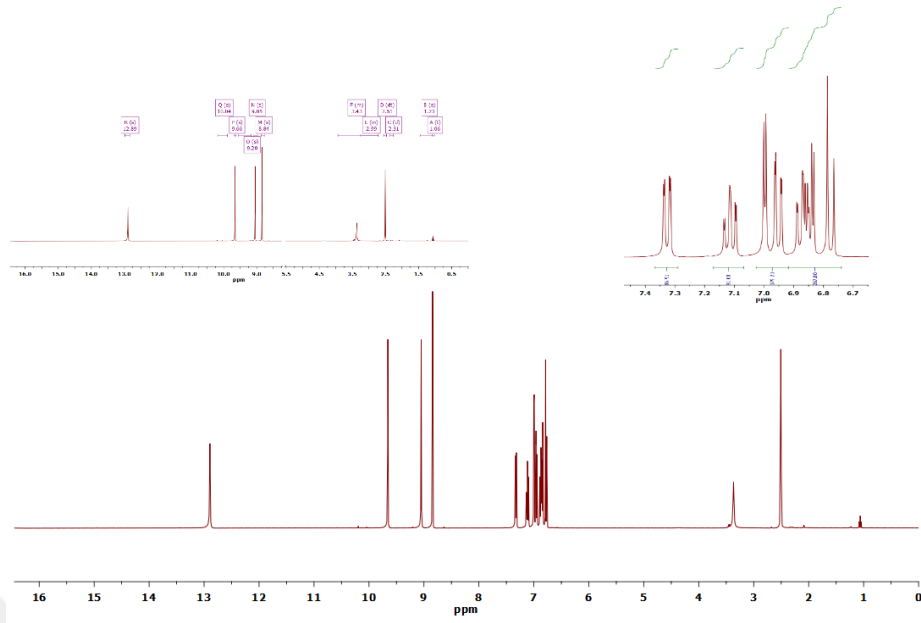
Şekil 4.4. [Cu(L)₂] Kompleksinin IR Spektrumu



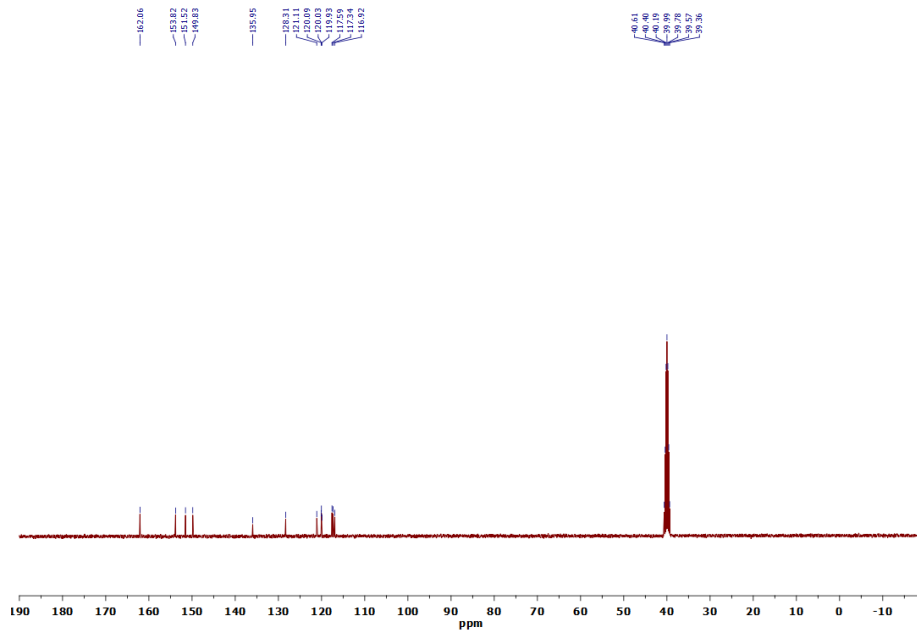
Şekil 4.5. [Zn(L)₂] Kompleksinin IR Spektrumu

4-Hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol'ün yapısı hakkında daha fazla bilgi edinilmek amacıyla DMSO-d₆ ile ¹H-NMR ¹³C-NMR spektrumları alınarak Şekil 4.6 ve Şekil 4.7'de verilmiştir (Tuna, 2010).

Bunun yanında ligandın Zn(II) kompleksinin CDCl₃ ve DMSO-d₆'de iyi çözünmemesinden dolayı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları alınamamıştır.

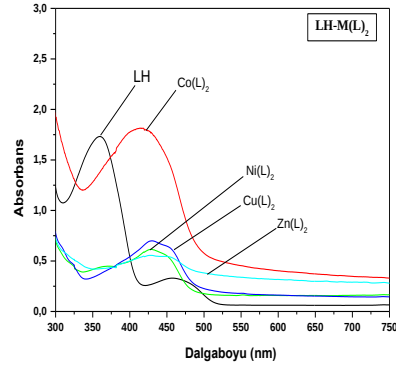


Şekil 4.6. Ligandın $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



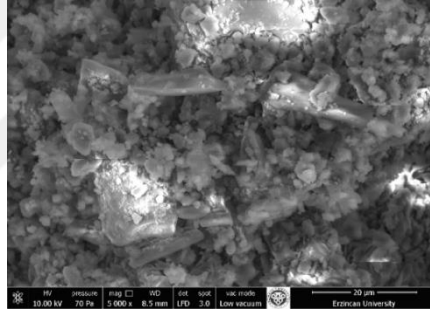
Şekil 4.7. Ligandın $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumu

UV-Vis. spektrumlarının alınmasında ligand ile Co(II), Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri için 1×10^{-4} M DMSO çözeltisi kullanılmıştır. Ligandın Zn(II) kompleksinin DMSO'da çözünmemesinden dolayı spektrum alınırken alkol kullanılmıştır (Şekil 4.8).

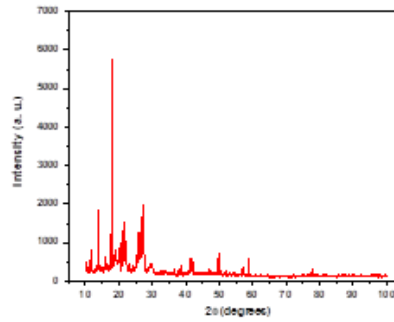


Şekil 4.8. Ligandın UV-Vis. Spektrumu

Sentezlenen ligandın yüzey morfoloji çalışmaları amacıyla Taramalı Elektron Mikroskobu ile SEM görüntüleri alınmış (Şekil 4.9) ve yapısının ayrıntılı olarak belirlenebilmesi için X-ışını toz kırınımı analizi yapılmıştır (Şekil 4.10).



Şekil 4.9. Ligandın SEM Görüntüleri

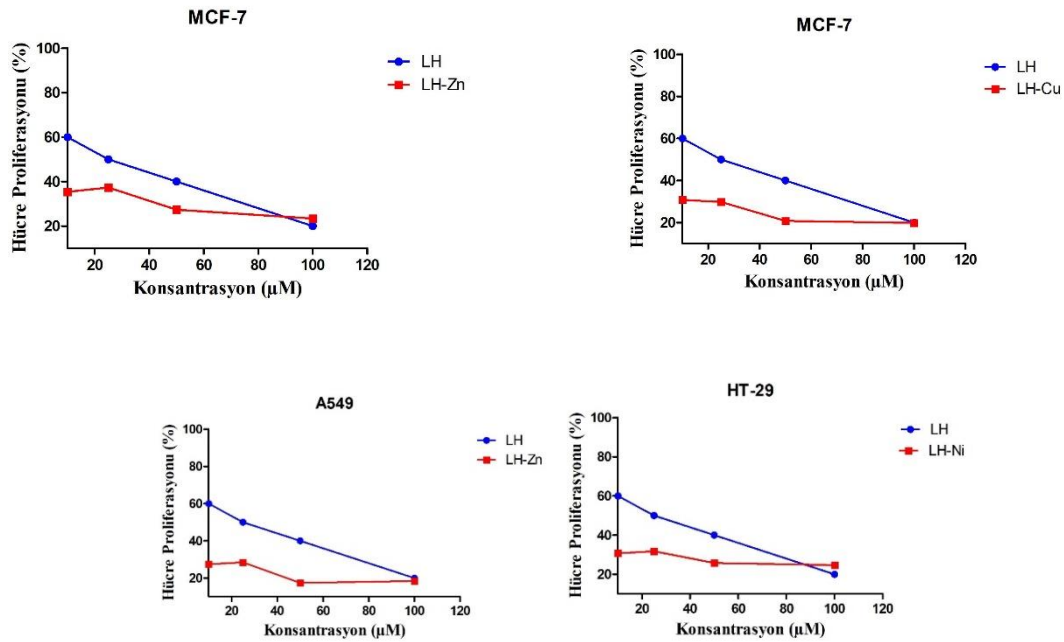


Şekil 4.10. Ligandın XRD Kırınım Desenleri

Kanser tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen birçok kemoterapötik ilaç için, *in vivo* testlerden önce sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi önemlidir. Bu amaçla, sentezlenen Schiff bazı ligandı ve farklı metallerle komplekslerinin [Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II)] sitotoksik aktiviteleri, insan kolon kanseri hücre hattı (HT-29), meme kanseri hücre hattı (MCF-7) ve akciğer kanseri (A549) hücre hattında hatlarında 24 saat boyunca test edilmiş ve sonuçlar kanser tedavisinde kullanılan karboplatin ile karşılaştırılmıştır. Test bileşiklerinin ve kemoterapötik bir ilaç olan karboplatinin yarı-maksimum inhibitör konsantrasyonları (IC₅₀) Tablo 4.2’de verilmiş olup grafikler Şekil 4.11’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Sentezlenen Bileşiklerin İnsan Kolon Kanseri Hücre Hattı (HT-29), Meme Kanseri Hücre Hattı (MCF-7) ve Akciğer Kanseri (A549) Hücre Hatlarına Karşı İnhibisyon Konsantrasyonları (IC₅₀: µM)

Bileşikler	A549 (µM)	HT-29(µM)	MCF-7(µM)
Ligand	77,015	55,994	58,488
[Co(L) ₂]	74,722	42,854	59,444
[Cu(L) ₂]	77,828	52,439	56,508
[Ni(L) ₂]	79,443	63,092	58,814
[Zn(L) ₂]	78,540	65,898	58,768
Carboplatin	53,15	47,16	23,50



Şekil 4.11. Schiff Bazı Ligandı İle Metal Komplekslerinin Hücre Hatları Üzerindeki Doza Bağlı Antiproliferatif Aktiviteleri

5. TARTIŞMA

Sentezlenen ligand ile bunun Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metal komplekslerinin yapılarının aydınlatılmasında çeşitli elemental, spektroskopik ve termal analiz teknikleri kullanıldı. Bileşiklerin formülleri, molekül ağırlıkları, renkleri, sentez verimleri ve elemental analiz sonuçları Tablo 4.1’de verilmiştir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin oda sıcaklığında kararlı oldukları gözlemlenmiştir. Yapılan çözünürlük testleri sonucunda, ligandlar ile komplekslerin çözünürlük özelliklerinin büyük ölçüde benzer olduğu, ancak çinko (II) kompleksinde bu durumdan sapma görüldüğü belirlenmiştir. Bileşiklerin dimetilsülfoksit, tetrahidrofuran ve dimetilformamid gibi aprotik çözücülerde iyi çözündükleri; etanol, metanol ve aseton gibi çözücülerde ise yalnızca yüksek sıcaklıklarda çözündükleri tespit edilmiştir. Buna karşılık, dietil eter ve suda çözünürlük göstermedikleri saptanmıştır.

Ligand ve metal komplekslerinin 25–270 °C sıcaklık aralığında herhangi bir kütle kaybı göstermemesi, yapılarında koordinasyon ya da kristal suyunun bulunmadığını ortaya koymuştur. Bu durum, elementel analiz sonuçlarıyla da uyumludur (Avşar, 2010; Bouzerafa, 2017).

Sentezlenen ligandın yapısı incelendiğinde, IR spektrumunda karakteristik olarak –CH=N (imin), O–H, C=C, C–O gerilme titreşimleri ile birlikte alifatik ve aromatik C–H gerilme titreşimlerine ait piklerin gözlenmesi beklenmektedir. Spektrum analizi (Şekil 4.1) sonucunda, 1612 cm⁻¹’de gözlenen keskin pik, moleküldeki –HC=N grubunun varlığını doğrulamaktadır. 3056 cm⁻¹’de gözlenen pik, aromatik C–H gerilme titreşimine karşılık gelirken, 2942–2910 cm⁻¹ aralığında yer alan bantlar alifatik C–H gerilme titreşimlerine işaret etmektedir.

Ayrıca, 1528-1420 cm^{-1} 'de aralığında gözlenen pikler C=C gerilme titreşimlerine, 1283 cm^{-1} 'deki pik ise fenolik C–O gerilme titreşimine karşılık gelmektedir. Elde edilen bu veriler, ligandın başarıyla sentezlendiğini ve yapısal oluşumun tamamlandığını göstermektedir (Shi vd., 2007; Adesibikan vd., 2023).

Ligandın Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) komplekslerinin IR spektrumları incelendiğinde, imin grubuna ait gerilme titreşimi ile fenolik O–H grubuna ait eğilme titreşimlerinde belirgin kaymalar gözlenmiştir (Şekil 4.2–4.5). Serbest ligandda 1612 cm^{-1} 'de gözlenen imin grubuna (–C=N) ait karakteristik gerilme titreşimi, komplekslerde 1604–1619 cm^{-1} aralığında düşük frekanslara kaymıştır. Bu kayma, imin grubundaki azot atomunun metal iyonlarıyla koordinasyona girerek bağ yapması sonucunda bağ kuvvetinin zayıflamasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, ligandın IR spektrumunda gözlenen fenolik O–H grubuna ait gerilme titreşimi komplekslerde kayma göstermiştir. Bu durum, fenolik hidroksil grubunun protonunu kaybederek metal iyonuna bu bölgeden bağlandığını, yani koordinasyonun bu oksijen üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir. Aynı şekilde, serbest ligandda 1272 cm^{-1} 'de gözlenen fenolik C–O gerilme titreşimi de komplekslerde kayma göstermiştir. Bu kayma da, fenolik oksijenin protonunu kaybederek metal merkezle koordinasyon oluşturduğunu desteklemektedir (Abdel-Latif vd., 2007; Meenukutty vd., 2022).

Ligandın DMSO- d_6 çözeltisinde alınan ^1H -NMR spektrumu, integral oranlarının her gruptaki beklenen proton sayılarıyla uyumlu olduğunu göstermektedir. Spektrumda 12,8 ppm'de, bir protonluk singlet şeklinde bir sinyal gözlenmiştir (Şekil 4.6). Ayrıca 8,84 ppm'de yine bir protonluk singlet olarak gözlenen sinyalin, yapıda bulunan –HC=N grubuna ait protondan kaynaklandığı belirlenmiştir. Aromatik halkaya ait protonlar ise 7,34–6,76 ppm aralığında multipletler şeklinde gözlenmiştir. Bunun yanı sıra, yapıda bulunan diğer bir OH grubuna ait protonun kimyasal kayması 9,66 ppm'de tespit edilmiştir.

Ligandın ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde ligandın yapısı hakkında daha ayrıntılı bilgi edinilebilmektedir (Şekil 4.7). Spektrumda dietilamino grubuna komşu olan –OH grubunun karbonuna ait kimyasal kayma 153,82 ppm'de gözlenmiştir (Shi, 2007; Iftikhar, 2018). 162,06 ppm'de gözlenen kimyasal kayma imin grubu karbonuna aittir. C–N grubunun karbonuna ait kimyasal kayma 135,95 ppm'de iken aromatik halka

karbonlarına ait kimyasal kaymalar 128,31-116,92 ppm aralığında gözlenmiştir (Rajasekar vd., 2010).

Ligand ile Co(II), Ni(II) ve Cu(II) komplekslerinin UV-Vis. spektrumları, 1×10^{-4} M DMSO çözeltisinde alınırken, Zn(II) kompleksi DMSO'da çözünmediğinden dolayı UV-Vis. spektrumu etil alkolde alınmıştır. Ligandının UV-Vis spektrumunda yaklaşık 302 nm'de bir band gözlenmiştir. Bu band $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişinden kaynaklanmaktadır. İmin grubunun azot atomlarının çiftleşmemiş elektronlarına ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişi 396 nm'de yayvan bir pik olarak gözlenmiştir. Bu iki band $-\text{CH}=\text{N}$ grubu için karakteristik olan bandlardır (Liu vd., 2006; Taha vd., 2011).

Metal komplekslerinin UV-Vis. spektrumlarında ise, ligandda $\pi \rightarrow \pi^*$ elektronik geçişine ait olan band yaklaşık aynı yerde gözlenirken 396 nm'de gözlenen $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden kaynaklanan band komplekslerde 390-435 nm dalga boyuna kaymıştır. Bu durum, imin grubunun azot atomlarının çiftleşmemiş elektronlarına ait $n \rightarrow \pi^*$ geçişi komplekslerin oluşumu sırasında dalga boyunda kaymaya neden olmuştur. Bu kayma $\text{HC}=\text{N}-$ grubu ile metal iyonları arasındaki etkileşimi göstermektedir. Komplekslerde 410-470 nm aralığında görülen absorpsiyon bantları yük transfer geçişlerini işaret etmektedir (Liu vd., 2006; Taha vd., 2011).

Metal komplekslerinin yapısal karakterizasyonu, sadece spektroskopik ve kristalografik verilerle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda manyetik duyarlılık ölçümleriyle de desteklenmiştir. Bu bağlamda, elde edilen μ_{eff} (etkin manyetik moment) değerleri, komplekslerin elektron konfigürasyonları ve geometrik düzenlenmeleri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Co(II) kompleksinin ölçülen μ_{eff} değeri 4,09 B.M. olup, bu değer yüksek spin konfigürasyonuna sahip, üç eşleşmemiş elektronu içeren bir sistemle uyumludur. Bu manyetik moment, tetrahedral geometri ile tutarlıdır; çünkü tetrahedral ortamlar genellikle μ_{eff} metal iyonları için yüksek spin durumunu destekler. Benzer şekilde, Ni(II) kompleksinde gözlemlenen 2,71 B.M. değeri, iki eşleşmemiş elektronun varlığına işaret etmekte olup, yine tetrahedral geometriyle uyum göstermektedir. Cu(II) kompleksinde ölçülen 1,70 B.M. değeri, bir eşleşmemiş elektronun varlığını doğrulamakta ve bu durum da μ_{eff} elektron konfigürasyonuna sahip bakır(II) iyonları için beklenen paramanyetik davranışla örtüşmektedir. Bu kompleksin de diğerleri gibi

tetrahedral geometri sergilediği düşünülmektedir. Zn(II) kompleksi ise d_{10} konfigürasyonuna sahip olup, tüm elektronları eşleşmiş durumdadır. Bu nedenle Zn(II) kompleksi diyamanyetiktir ve deneysel olarak herhangi bir manyetik moment gözlemlenmemiştir, bu kompleksin de tetrahedral geometriyi benimsemiş olması, ligand alanlarının Zn(II) üzerinde yönlendirici bir etkisinin bulunduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, manyetik moment verileri ile elde edilen yapısal bilgiler arasında önemli bir tutarlılık bulunmaktadır (Chandrave vd., 2005; Maxim vd., 2008).

Sentezlenen ligandın yüzey morfolojisinin belirlenmesi amacıyla FEI Quanta FEG 450 model Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) kullanılarak görüntüleri alınmıştır (Şekil 4.9). SEM analizleri sonucunda ligandın nanorod yapısında olduğu gözlemlenmiştir (Neelakantan vd., 2008; Deswal vd., 2022). Ayrıca, ligandın kristal yapısını incelemek amacıyla X-ışını toz kırınımı (XRD) analizi gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.6). Elde edilen difraktogramda, Schiff bazı ligandına ait karakteristik iki önemli tepe, imin grubunun varlığına bağlı olarak $2\theta = 18.06^\circ$ ve 21.24° açılarında gözlenmiştir (Deswal vd., 2022).

Farklı hücre hatlarında gerçekleştirilen biyolojik aktivite çalışmalarıyla ligand ve metal komplekslerinin aktivite karşılaştırmaları yapılabilmektedir. LH ligandına ait A549 hücre hattı üzerindeki IC_{50} değerleri incelendiğinde, referans bileşik olan ligandın IC_{50} değeri $67,457 \mu M$ olarak belirlenmiştir. CoL_2 ($67,484 \mu M$) ve CuL_2 ($67,885 \mu M$) bileşikler bu değere oldukça yakın sonuçlar göstermiş ve liganda benzer bir antiproliferatif profil sergilemişlerdir. Bununla birlikte, NiL_2 ($66,329 \mu M$) kompleksi daha düşük IC_{50} değerleriyle, referansa göre daha etkili inhibisyon kapasitesi sunmuştur. En çarpıcı sonuç ise ZnL_2 bileşiğiyle elde edilmiş; $58,793 \mu M$ 'lik IC_{50} değeri ile çinko kompleksinin ligandın antiproliferatif etkisini anlamlı şekilde güçlendirdiği görülmüştür. Bu bulgular, Zn(II) ile kompleksleşmenin ligandın biyolojik etkinliğini en fazla artıran metal türü olduğunu düşündürmektedir. Genel anlamda değerlendirildiğinde, ligand ve metal kompleksleri serisinin A549 hücre hattında daha düşük IC_{50} değerleri göstermesi, bu serinin daha güçlü antiproliferatif etki sunduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle ZnL_2 bileşiği, dikkat çeken güçlü inhibisyon etkisiyle öne çıkmaktadır. Ayrıca NiL_2 bileşiğinin de referansa göre daha etkili bulunması, ligandın metal katkılarına daha duyarlı bir yapı sergilediğini göstermektedir. Bu sonuçlar, A549

hücre hattında ligand ve metal komplekslerinin, özellikle çinko kompleksleşmesiyle avantajlı bir antikanserprofil sunduğunu göstermektedir.

HT-29 hücre hattında LH ligandı 64,574 μM 'lik IC_{50} değeriyle değerlendirildiğinde, bu değerin tüm metal kompleksleri tarafından aşıldığı ve dolayısıyla ligandın metal komplekslerinin daha etkili olduğu görülmektedir. CuL_2 bileşiği, 47,974 μM ile en düşük IC_{50} değerini sergileyerek bakır kompleksinin ligandın inhibisyon gücünü belirgin biçimde artırdığını göstermektedir. NiL_2 (52,979 μM) kompleksi de referansa göre anlamlı düzeyde daha güçlü inhibisyon etkisi göstermiştir. ZnL_2 (54,134 μM) ve CoL_2 (58,118 μM) bileşikler ise daha etkili olmakla birlikte, diğer metal komplekslerine göre daha ılımlı bir artış sunmuştur. Bu veriler, HT-29 hücre hattında ligandın metal katkılarıyla biyolojik aktivitesinin genel olarak arttığını ve özellikle Cu(II) ve Ni(II) komplekslerinin terapötik potansiyeli yüksek bileşikler olduğunu göstermektedir. Ayrıca, ligandın metal komplekslerine yüksek duyarlılığı, bu hücre hattı için umut vaat eden bir ilaç adayı olabileceğini düşündürmektedir. Ligand ve metal komplekslerinde bazı komplekslerinin daha güçlü inhibitör etkinlik sunduğu görülmektedir. Bu bulgular, HT-29 hücrelerinde ligand serisinin belirli komplekslerinin daha güçlü antiproliferatif potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

LH ligandı için MCF-7 hücre hattında 57,369 μM 'lik IC_{50} değeriyle değerlendirildiğinde, türevlerinin büyük çoğunluğunun daha düşük IC_{50} değerlerine sahip olduğu görülmektedir. CuL_2 bileşiği 49,841 μM ile en etkili bileşik olarak öne çıkmakta, bakır katkısının ligandın antiproliferatif gücünü anlamlı düzeyde artırdığını göstermektedir. ZnL_2 (51,826 μM) ve NiL_2 (53,997 μM) bileşenleri de liganda göre daha etkili bulunmuş; bu bileşiklerin inhibisyon potansiyelleri dikkat çekicidir. CoL_2 (58,831 μM) ise referansla benzer değer göstererek karbonil kompleksinin etkisinin sınırlı kaldığını ortaya koymaktadır. Genel olarak, MCF-7 hücre hattında CuL_2 , ZnL_2 ve NiL_2 bileşikler ligandın antiproliferatif etkinliğini anlamlı biçimde artırmakta; bu da metal komplekslerinin, özellikle bakır ve çinko katkılarının terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son zamanlarda ciddi bir sorun olan malign neoplazm veya kanser; bir grup hücrenin kontrolsüz büyümesi, invazyonu bazen de metastaz gösterdiği önemli bir hastalık sınıfıdır. Tedavi yöntemi cerrahi ve kemoterapiyi içermektedir ancak mevcut tedavi yöntemleri ağırlı süreçlerdir ve birçok yan tesiri bulunmakta hatta bu durum hastayı ölüme kadar götürebilmektedir. Kemoterapi tedavisindeki sınırlamaların üstesinden gelebilecek gelişmiş özelliklere sahip etkili, güvenli ve seçici yeni antikanser ajanların geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. 1942 yılından günümüze kadar kemoterapi, kanser tedavisinde ana alternatiflerden biri olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte antikanser metallodrug'ların kullanımı, sisplatinin terapötik uygulamasının tesadüfen keşfedildiği 1965 yılına kadar araştırılmıştır. Kanser tedavisinde çok sayıda ilaç mevcut olup küçük moleküllerin antikanser ajanları olarak geliştirilmesi önemli bir potansiyele sahiptir. Ancak, kanserde çoklu ilaçlara karşı direncin yaygınlığı, çoklu ilaç direnci sorununu aşabilecek ideal özelliklere sahip yeni ve umut verici bileşikler keşfetmenin gerekli olduğunu göstermektedir. Metallo-ilaçların kullanımı, üretken bir antikanser kemoterapötik yöntemi olarak hizmet etmektedir ve bu yaklaşım çoklu dirençli tümörlerle daha başarılı bir şekilde mücadele etmek için uygulanabilmektedir. Son yıllarda, bilim insanları daha etkili ve seçici, ancak daha az yan etkiye sahip yeni metallodrug'lar geliştirmeyi başarabilmiştir. Günümüzde platin, paladyum ve rutenyum bazlı metallodrug'lar orta ve ileri klinik araştırma aşamalarına ulaşmış olup bazıları (karboplatin, heptaplatin, lobaplatin, miriplatin, nedaplatin, oksaliplatin, vb. gibi) kullanılmaya başlanmıştır. Geçiş metallerine dayalı metal kompleksleri, özellikle azot veya oksijen içeren organik ligandlarla koordine edildiğinde yüksek antikanser aktivite göstermektedir.

Özellikle fenolik Schiff bazı ligandları, çok yönlü davranışı ve biyolojik önemi nedeniyle tıbbi kimya alanında büyük ilgi görmüş ve yeni kemoterapötik bileşiklerin tasarlanmasında önemli bir rol oynamıştır. Schiff bazlı metalo-ilaçlar, yeni antikanser ve kemoterapi ajanlarının geliştirilmesi amacıyla araştırılmaya başlanmış, özellikle heterosiklik Schiff bazlarının belirli bir hastalığı hedef alabilecek istenen molekülü elde etmek için yapısal olarak değiştirilebildiği çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Bu tez çalışması kapsamında bir salisilaldehit türevi ile 2-amino-4-klorofenol'ün reaksiyonundan tetradentat bir Schiff bazı ligandı 4-hidroksisalisiliden-2-amino-4-klorofenol sentezlenerek, bu ligandın Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) asetatları ile metal kompleksleri hazırlanmıştır. Schiff bazları ve metal komplekslerinin yapıları elementel, spektroskopik ve termal analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Schiff bazlarının metal iyonuna imin azotu ve fenolik oksijenden bağlanıp iki dişli şelat olarak davrandığı belirlenmiştir. Tez çalışması kapsamında A549, HT-29 ve MCF-7 hücre hatlarında hücre kültürü çalışmaları gerçekleştirilmiş ve ligandın geçiş metalleriyle oluşturduğu komplekslerin, hücrelere karşı ligandın tek başına oluşturduğundan çok daha güçlü bir sitotoksik etkiye sahip olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar, Schiff bazı ligand ve metal komplekslerinin biyolojik olarak aktif metalleri içermesi durumunda, antikanser ajan olarak kullanılma potansiyelini desteklemektedir.

İleriki dönemlerde daha ileri *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarıyla aktivite çalışmalarının da tamamlanması planlanmaktadır. Sentezlenen bu Schiff bazı ligand ve metal komplekslerinin daha kapsamlı çalışmalarla yeni bir ilacın keşfine yönelik gerçekleştirilecek uzun süreçte zincirin ilk halkasını oluşturarak yol göstereceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Latif, S. A., Hassib, H. B. and Issa, Y. M. (2007). Studies on some salicylaldehyde Schiff base derivatives and their complexes with Cr (III), Mn (II), Fe (III), Ni (II) and Cu (II). *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 67(4), 950-957.
- Adesibikan, A.A. and EmmanueL, S. S., (2023). Synthesis and Characterization of Co(II) Complex with a Schiff Base Ligand Derived from Salicylaldehyde and 4-chloroaniline. *International Journal of Novel Research in Physics Chemistry and Mathematics*, 10(2), 12-17.
- Akıncı Betül, A. (2022). *Aromatik Schiff Bazları Ve Co(II), Ni(II) ve Cu(II) Komplekslerinin Sentezi: Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş.
- Al-Qadisy, I., Saeed, W. S., Al-Odayni, A. B., Ahmed Saleh Al-Faqeeh, L., Alghamdi, A. A. and Farooqui, M. (2020). Novel metformin-based schiff bases: synthesis, characterization, and antibacterial evaluation. *Materials*, 13(3), 514.
- Anacona, J. R., Mago, K. And Camus, J. (2018). Antibacterial activity of transition metal complexes with a tridentate NNO amoxicillin derived Schiff base. Synthesis and characterization. *Applied Organometallic Chemistry*, 32(7), e4374.
- Anuradha, Layek, S., Agrahari, B. and Pathak, D. D. (2017). Chitosan-Supported Copper (II) Schiff Base Complexes: Applications in Synthesis of 5-Substituted 1H-Tetrazoles and Oxidative Homo-Coupling of Terminal Alkynes. *ChemistrySelect*, 2(23), 6865-6876.
- Ashraf, M. A., Mahmood, K., Wajid, A., Maah, M. J. and Yusoff, I. (2011). Synthesis, characterization and biological activity of Schiff bases. In *Proceedings of the International Proceedings of Chemical, Biological and Environmental Engineering (IPCBE)*, 1(10), 185-189.
- Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.
- Bi, W., Wei, T., Lü, X., Hui, Y., Song, J., Zhao, S. and Jones, R. A. (2009). Hetero-trinuclear near-infrared (NIR) luminescent Zn 2 Ln complexes from Salen-type Schiff-base ligands. *New Journal of Chemistry*, 33(11), 2326-2334.
- Boulechfar, C., Ferkous, H., Delimi, A., Djedouani, A., Kahlouche, A., Boubli, A. and Benguerba, Y. (2023). Schiff bases and their metal Complexes: A review on the history, synthesis, and applications. *Inorganic Chemistry Communications*, 1(150), 110451.

- Bouzerafa, B., Aggoun, D., Ouennoughi, Y., Ourari, A., Ruiz-Rosas, R., Morallon, E. and Mubarak, M. S. (2017). Synthesis, spectral characterization and study of thermal behavior kinetics by thermogravimetric analysis of metal complexes derived from salicylaldehyde and alkylamine. *Journal of Molecular Structure*, 1142, 48-57.
- Canpolat, E. and Kaya, M. (2005). Studies on Mononuclear Chelates Derived from Substituted Schiff Bases Ligands (Part 3): Synthesis and Characterization of a new 5-Nitrosalicyliden-p-aminoacetophenoneoxime and its Complexes with Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II), *Russian Journal Coord. Chem.*, 31(6), 415.
- Castineiras, A., Castro, J. A., Duran, M. L., Garcia-Vazquez, J. A., Macias, A., Romero, J. and Sousa, A. (1989). The electrochemical synthesis of neutral copper (II) complexes of schiff base ligands: The crystal structures of bis-{n-[2-(3- 80 methylpyridyl)]-5-methoxysalicylideneiminato} copper (II) and bis-{n-[2-(6-metrylpyridyl)]-salicylideneiminato} copper (II). *Polyhedron*, 8(21), 2543-2549.
- Cimerman, Z., Miljanić, S. and Galić, N. (2000). Schiff bases derived from aminopyridines as spectrofluorimetric analytical reagents. *Croatica Chemica Acta*, 73(1), 81-95.
- Claridge, T. D. (2016). High-resolution NMR techniques in organic chemistry, *Elsevier* 1(1), 27.
- Consiglio, G., Oliveri, I. P., Failla, S. and Di Bella, S. (2016). Supramolecular aggregates of defined stereochemical scaffolds: aggregation/deaggregation in schiff-base Zinc (II) complexes derived from enantiopure trans-1,2-diaminocyclohexane. *Inorganic Chemistry*, 55(20), 10320-10328.
- Çelik, C. (1999). *2-Amino Pridin Esaslı Schiff Bazları İle Onların Geçiş Metal Şelat Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Termal Özelliklerinin İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş.
- Deswal, Y., Asija, S., Dubey, A., Deswal, L., Kumar, D., Jindal, D. K. and Devi, J. (2022). Cobalt (II), nickel (II), copper (II) and zinc (II) complexes of thiadiazole based Schiff base ligands: Synthesis, structural characterization, DFT, antidiabetic and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1(1253), 132266.
- Deligönül, N., Tümer, M. and Serin, S. (2006). Synthesis, characterization, catalytic, electrochemical and thermal properties of tetradentate Schiff base complexes. *Transition Metal Chemistry*, 31(7), 920-929.
- Durr, C. B. and Williams, C. K. (2018). New coordination modes for modified Schiff base Ti (IV) complexes and their control over lactone ring-opening polymerization activity. *Inorganic Chemistry*, 57(22), 14240-14248.
- Dos Santos, J. E., Dockal, E. R. and Cavalheiro, É. T. (2005). Synthesis and characterization of Schiff bases from chitosan and salicylaldehyde derivatives. *Carbohydrate Polymers*, 60(3), 277-282.

- Ekmekçioğlu, P. (2015). *Altı Dişli Yeni Schiff Bazları ile Cu(II), Ni(II) ve Co(II) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu*. Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon.
- Elgueta, E. Y., Parra, M. L., Barberá, J., Vergara, J. M., Dahrouch, M. and Díaz, E. W. (2016). New polycatenar Schiff bases derived from 1, 3, 4-thiadiazole: synthesis, mesomorphism and luminescence behaviour. *Liquid Crystals*, 43(11), 1649-1658.
- El-Sonbati, A. Z., Mahmoud, W. H., Mohamed, G. G., Diab, M. A., Morgan, S. M. And Abbas, S. Y. (2019). Synthesis, characterization of Schiff base metal complexes and their biological investigation. *Applied Organometallic Chemistry*, 33(9), e5048.
- Eroğlu, O., (2024). *Yeni Schiff Bazı Ligand ve Bazı Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Erzincan.
- Fernández-G, J.M., Del Rio-Portillo F., Quiroz-García, B., Toscano, R.A., Salcedo, R. (2001). The structures of some orto-hydroxy Schiff Base ligands. *Journal of Molecular Structure*, 561, 197-207.
- Fontaine, B., Danielle, F. And Christen, G. (1994). USA, 5, 281-CI.514-6; 37/14.
- Forman, S. E. (1964). Synthesis of Oximes. *The Journal of Organic Chemistry*, 29(11), 3323-3327.
- Gavrančić, M., Kaitner, B. and Meštrović, E. (1996). Intra molecular N– H... O hydrogen bonding, quinoid effect, and partial π -electron delocalization in N-aryl Schiff bases of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde: The crystal structures of planar N-(α -naphthyl)-and N-(β -naphthyl)-2-oxy-1-naphthaldimine. *Journal of Chemical Crystallography*, 26, 23-28.
- Goldstein, J. I., Newbury, D. E., Michael, J. R., Ritchie, N. W., Scott, J. H. J. and Joy, D. C. (2017). Scanning electron microscopy and X-ray microanalysis. *Springer*, 2017.
- Hadjoudis, E., Vittorakis, M. ve Moustakali-Mavridis, I., 1987, Photochromism and thermochromism of schiff bases in the solid state and in rigid glasses, *Tetrahedron*, 43(7), 1345-1360.
- Hashem, H. E., Mohamed, E. A., Farag, A. A., Negm, N. A. and Azmy, E. A. (2021). New heterocyclic Schiff base-metal complex: Synthesis, characterization, density functional theory study, and antimicrobial evaluation. *Applied Organometallic Chemistry*, 35(9), 6322.
- Issa, R. M., Khedr, A. M. and Rizk, H. (2008). ¹H NMR, IR and UV/VIS Spectroscopic Studies of Some Schiff Bases Derived from 2-Aminobenzothiazole and 2-Amino-3-Hydroxypyridine. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 55(4), 875-884.
- Jeewoth, T., Bhowon, M. G. and Wah, H. L. K. (1999). Synthesis, characterization and antibacterial properties of Schiff bases and Schiff base metal complexes derived from 2, 3-diamino-pyridine. *Transition Metal Chemistry*, 24(4), 445-448.

- Jeewoth, T., Li Kam Wah, H., Bhowon, M. G., Ghoorohoo, D. and Babooram, K. (2000). Synthesis and anti-bacterial/catalytic properties of Schiff bases and Schiff base metal complexes derived from 2, 3-diaminopyridine. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 30(6), 1023-1038.
- Jiménez-Pérez, V. M., García-López, M. C., Muñoz-Flores, B. M., Chan-Navarro, R., Berrones-Reyes, J. C., Dias, H. R. and Chavez-Reyes, A. (2015). New application of fluorescent organotin compounds derived from Schiff bases: synthesis, X-ray structures, photophysical properties, cytotoxicity and fluorescent bioimaging. *Journal of Materials Chemistry B*, 3(28), 5731-5745.
- Johnson, A. L., Davidson, M. G., Lunn, M. D. and Mahon, M. F. (2006). Synthesis, Isolation and Structural Investigation of Schiff-Base Alkoxytitanium Complexes: Steric Limitations of Ligand Coordination, *Coord. Chem.*, 1(1), 3088-3098.
- Iftikhar, B., Javed, K., Khan, M. S. U., Akhter, Z., Mirza, B. and McKee, V. (2018). Synthesis, characterization and biological assay of Salicylaldehyde Schiff base Cu (II) complexes and their precursors. *Journal of Molecular Structure*, 1155, 337-348.
- Khalaji, A. D. (2013). Preparation and characterization of NiO nanoparticles via solid-state thermal decomposition of nickel (II) Schiff base complexes [Ni (salophen)] and [Ni (Me-salophen)]. *Journal of Cluster Science*, 24(1), 209-215.
- Kirk, R. E. and Othmer, D. F. (Eds.). (1951). Encyclopedia of Chemical Technology: Explosives (cont'd) to furfural. *Interscience Encyclopedia*, 1(6), 10.
- Klanberg, F., Muetterties, E. ve Guggenberger, L. J., 1968, Metalloboranes. I. Metal complexes of B₃, B₉, B₉S, B₁₀, and B₁₁ borane anions, *Inorganic Chemistry*, 7 (11), 2272-2278.
- Krygowski, T.M., Woźniak, K., Anulewicz, R., Pawlak, D., Kolodziejski, W., Grech, E. (1997). Through-resonance ionic hydrogen bonding in 5-nitro-salicylideneethylamine. *The Journal of Physical Chemistry A*, 101, 9399-9404.
- Lakshmi, B., Avaji, P. G., Shivananda, K. N., Nagella, P., Manohar, S. H. and Mahendra, K. N. (2011). Synthesis, spectral characterization and in vitro microbiological evaluation of novel glyoxal, biacetyl and benzil bis-hydrazone macrocyclic Schiff bases and their Co (II), Ni (II) and Cu (II) complexes. *Polyhedron*, 30(9), 1507-1515.
- Lal, S., Arora, S. and Sharma, C. (2016). Synthesis, thermal and antimicrobial studies of some Schiff bases of chitosan. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 1(124), 909-916.
- Lal, S., Arora, S., Kumar, V., Rani, S., Sharma, C. and Kumar, P. (2018). Thermal and biological studies of Schiff bases of chitosan derived from heteroaryl aldehydes. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 132, 1707-1716.
- Lau, K. Y., Mayr, A. and Cheung, K. K. (1999). Synthesis of transition metal isocyanide complexes containing hydrogen bonding sites in peripheral locations. *Inorganica Chimica Acta*, 285(2), 223-232.

- Lever, A. B. P. and Rice, S. A. (1969). Inorganic electronic spectroscopy, *Inor. Chem.* 77(1), 77.
- Liu, J., Wu, B. W., Zhang, B. and Liu, Y. (2006). Synthesis and characterization of metal complexes of Cu (II), Ni (II), Zn (II), Co (II), Mn (II) and Cd (II) with tetradentate Schiff bases. *Turkish Journal of Chemistry*, 30(1), 41-48.
- Mahmoud, W. H., Deghadi, R. G. and Mohamed, G. G. (2016). Novel Schiff base ligand and its metal complexes with some transition elements. Synthesis, spectroscopic, thermal analysis, antimicrobial and in vitro anticancer activity. *Applied Organometallic Chemistry*, 30(4), 221-230.
- Mahmoud, W. H., Deghadi, R. G. and Mohamed, G. G. (2016). Spectroscopic and thermal characterization of biologically and anticancer active novel Schiff base metal complexes. *Research on Chemical Intermediates*, 42, 7869-7907.
- Mahmoudi-GomYek, S., Azarifar, D., Ghaemi, M., Keypour, H. and Mahmoudabadi, M. (2019). Fe₃O₄-supported Schiff-base copper (II) complex: A valuable heterogeneous nanocatalyst for one-pot synthesis of new pyrano [2, 3-b] pyridine-3-carboxamide derivatives. *Applied Organometallic Chemistry*, 33(6), e4918.
- Maity, D., Drew, M. G., Godsell, J. F., Roy, S. and Mukhopadhyay, G. (2010). Synthesis and characterization of Cu (II) complexes of tetradentate and tridentate symmetrical Schiff base ligands involving o-phenylenediamine, salicylaldehyde and diacetylmonoxime. *Transition Metal Chemistry*, 35, 197-204.
- Maleki, H., Rakhtshah, J. and Shaabani, B. (2020). Effective one-pot synthesis of tetrahydrobenzo [b] pyran derivatives using nickel Schiff-base complex immobilized on iron oxide nanoparticles. *Applied Organometallic Chemistry*, 34(8), e5683.
- March J., (1972). *Advanced Organic Chemistry*, NY, USA: Wiley, 1, 1.
- Maurya, R. C., Malik, B. A., Mir, J. M., Vishwakarma, P. K., Rajak, D. K. and Jain, N. (2015). Nickel (II) complexes of ONS donor Schiff base ligands: synthesis, combined DFT-experimental characterization, redox, thermal, and in vitro biological investigation. *Journal of Coordination Chemistry*, 68(16), 2902-2922.
- Maxim, C., Pasatoiu, T. D., Kravtsov, V. C., Shova, S., Muryn, C. A., Winpenny, R. E. and Andruh, M. (2008). Copper (II) and zinc (II) complexes with Schiff-base ligands derived from salicylaldehyde and 3-methoxysalicylaldehyde: Synthesis, crystal structures, magnetic and luminescence properties. *Inorganica Chimica Acta*, 361(14-15), 3903-3911.
- Meenukutty, M. S., Mohan, A. P., Vidya, V. G. and Kumar, V. V. (2022). Synthesis, characterization, DFT analysis and docking studies of a novel Schiff base using 5-bromo salicylaldehyde and β -alanine. *Heliyon*, 8(6).
- Metzler C.M., Cahill, A., Metzler, D.E. (1980). Equilibriums and absorption spectra of Schiff bases. *Journal of the American Chemical Society*, 102(19) :6075-6082.

- Momenimovahed, Z. and Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 151-164.
- Nath, M. and Yadav, R. (1995). Synthesis, spectral and thermal studies of Fe (III), Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zn (II) complexes of Schiff bases derived from o-aminobenzyl alcohol. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 25(9), 1529-1547.
- Neelakantan, M. A., Rusalraj, F., Dharmaraja, J., Johnsonraja, S., Jeyakumar, T. and Pillai, M. S. (2008). Spectral characterization, cyclic voltammetry, morphology, biological activities and DNA cleaving studies of amino acid Schiff base metal (II) complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 71(4), 1599-1609.
- Nejati, K. ve Rezvani, Z. (2003). Syntheses, characterization and mesomorphic properties of new bis (alkoxyphenylazo)-substituted N, N' salicylidene diiminato Ni (II), Cu (II) and VO (IV) complexes. *New Journal of Chemistry*, 27(11), 1665-1669.
- Öztürk, N. S. (1998). *Değişik Piridin Aldehitler ile Anilinlerden Türeyen Schiff Bazılarının Sentezi ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin Hazırlanması*. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Qin, W., Long, S., Panunzio, M. and Biondi, S. (2013). Schiff bases: A short survey on an evergreen chemistry tool. *Molecules*, 18(10), 12264-12289.
- Pathan, I. R. and Patel, M. K. (2023). A comprehensive review on the synthesis and applications of Schiff base ligand and metal complexes: A comparative study of conventional heating, microwave heating, and sonochemical methods. *Inorganic Chemistry Communications*, 1(1), 111464.
- Patai, S. (1970). The chemistry of the carbon-nitrogen double bond, *Epub Ahead of Print*, 80046-2.
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S. and Vyvyan, J. R. (2009). *Cole Cengage Learning*. 4th. Brooks Cole, USA. Introduction to spectroscopy, 691-695.
- Peyrone, M. (1844). Ueber die einwirkung des ammoniaks auf platinchlorür. Justus *Liebigs Annalen der Chemie*, 51(1), 1-29.
- Rajasekar, M., Sreedaran, S., Prabu, R., Narayanan, V., Jegadeesh, R., Raaman, N. and Kalilur Rahiman, A. (2010). Synthesis, characterization, and antimicrobial activities of nickel (II) and copper (II) Schiff-base complexes. *Journal of Coordination Chemistry*, 63(1), 136-146.
- Rathod, R. V., Bera, S., Singh, M. and Mondal, D. (2016). A colorimetric and fluorometric investigation of Cu (II) ion in aqueous medium with a fluorescein-based chemosensor. *RSC Advances*, 6(41), 34608-34615.
- Reshma, R., Selwin Joseyphus, R., Arish, D., Reshmi Jaya, R. J. and Johnson, J. (2022). Tridentate imidazole-based Schiff base metal complexes: Molecular docking, structural and biological studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(18), 8602-8614.

- Romanowski, G., Budka, J. and Inkielewicz-Stepniak, I. (2023). Synthesis, spectroscopic characterization, catalytic and biological activity of oxidovanadium (V) complexes with chiral tetradentate schiff bases. *Molecules*, 28(21), 7408.
- Rosenberg, B., Van Camp, L. and Krigas, T. (1965). Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205(4972), 698-699.
- Roy, P. S. and Saikia, B. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. *Indian Journal of Cancer*, 53(3), 441-442.
- Saranya, J., Jone Kirubavathy, S., Chitra, S., Zarrouk, A., Kalpana, K., Lavanya, K. and Ravikiran, B. (2020). Tetradentate Schiff Base complexes of transition metals for antimicrobial activity. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 45(6), 4683-4695.
- Schiff, H. (1864). Announcements from the university laboratory in Pisa: A new series of organic bases. *Eur J. Org Chem*, 131, 118-9.
- Sekar, P., Kumar, S. and Raju, S. K. (2022). Biological applications of Schiff bases: An overview. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 21(3), 48–54.
- Sheela, C. D., Anitha, C., Tharmaraj, P. and Kodimunthri, D. (2010). Synthesis, spectral characterization, and antimicrobial studies of metal complexes of the Schiff base derived from [4-amino-N-guanylbenezene sulfonamide] and salicylaldehyde. *Journal of Coordination Chemistry*, 63(5), 884-893.
- Shi, L., Ge, H. M., Tan, S. H., Li, H. Q., Song, Y. C., Zhu, H. L. and Tan, R. X. (2007). Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chlorosalicylaldehyde. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42(4), 558-564.
- Silverstein, R. M. and Bassler, G. C. (1962). Spectrometric identification of organic compounds. *Journal of Chemical Education*, 39(11), 546.
- Skoog, D. A., Holler, F. J. and Crouch, S. R. (2019). Principles of instrumental analysis. *Cengage Learning*, 6, 1.
- Solomons, T. W. G. and Fryhle, G. B. (2002). Organic Chemistry: Wiley.
- Smith, T. T., Stephan, S. B., Moffett, H. F., McKnight, L. E., Ji, W., Reiman, D. and Stephan, M. T. (2017). In situ programming of leukaemia-specific T cells using synthetic DNA nanocarriers. *Nature Nanotechnology*, 12(8), 813-820.
- Suyambulingam, J. K., Karvembu, R., Bhuvanesh, N. S., Enoch, I. V. M. V., Selvakumar, P. M., Premnath, D. and Chung, I. M. (2020). Synthesis, structure, biological/chemosensor evaluation and molecular docking studies of aminobenzothiazole Schiff bases. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 34(23), 2590-2612.
- Syamal, A. and Singhal, O. P. (1981). Syntheses and characterisation of new dioxouranium (VI) complexes with tridentate sulfur donor ligands. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 43(11), 2821-2825.
- Taha, M., Gilani, S. J., Kazmi, I., Rahim, F., Adalat, B., Ullah, H. and Khan, K. M. (2024). Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of indazole

- based schiff base analogues as new anti-diabetic inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1300, 137189.
- Taşpınar, N. (2023). *Benzotiyazol İçeren Yeni Schiff Bazlarının Sentezi Ve Bazı Metal İyonları Varlığında Florimetrik Davranışlarının Araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya.
- Tofiq, D. I., Hassan, H. Q. and Abdalkarim, K. A. (2021). Preparation of a novel Mixed-Ligand divalent metal complexes from solvent free Synthesized Schiff base derived from 2, 6-Diaminopyridine with cinnamaldehyde and 2, 2'-Bipyridine: Characterization and antibacterial activities. *Arabian Journal of Chemistry*, 14(12), 103429.
- Tuna, S. (2010). *Aromatik Amin İçeren Schiff Bazı Ligandlarının Sentezi, Karakterizasyonu Ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin İncelenmesi*. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Elazığ.
- Tümer, M., Çelik, C., Köksal, H. and Serin, S. (1999). Transition metal complexes of bidentate Schiff base ligands. *Transition Metal Chemistry*, 24(5), 525-532.
- Türkmenoğlu, M., Yıldırım, S. T., Altay, A. ve Türkmenoğlu, B. (2024). Synthesis, Characterization, Investigation of Anticancer Activity and Molecular Docking Studies of N₂O₂ Type Schiff Base Ligand and Metal Complexes. *ChemistrySelect*, 9(4), e202303519.
- Wang, H., Zhang, D., Ni, Z. H., Li, X., Tian, L. and Jiang, J. (2009). Synthesis, crystal structures, and luminescent properties of phenoxo-bridged heterometallic trinuclear propeller-and sandwich-like Schiff-base complexes. *Inorganic Chemistry*, 48(13), 5946-5956.
- Wu, Q., Chen, W. L., Liu, D., Liang, C., Li, Y. G., Lin, S. W. and Wang, E. (2011). New class of organic-inorganic hybrid aggregates based on polyoxometalates and metal-Schiff-base. *Dalton Transactions*, 40(1), 56-61.
- Xu, Y., Shi, Y., Lei, F. and Dai, L. (2020). A novel and green cellulose-based Schiff base-Cu(II) complex and its excellent antibacterial activity. *Carbohydrate Polymers*, 230, 115671.
- Vikneshvaran, S. and Velmathi, S. (2019). Schiff Bases of 2, 5-Thiophenedicarboxaldehyde as Corrosion Inhibitor for Stainless Steel under Acidic Medium: Experimental, Quantum Chemical and Surface Studies. *ChemistrySelect*, 4(1), 387-392.
- Yang, X., Chan, C., Lam, D., Schipper, D., Stanley, J. M., Chen, X. and Chen, Q. (2012). Anion-dependent construction of two hexanuclear 3d-4f complexes with a flexible Schiff base ligand. *Dalton Transactions*, 41(37), 11449-11453.
- Yıldırım, S. T. (2024). Synthesis and Characterization of N₂O₂ Type Schiff Base Ligand with Salicylaldehyde Derivate and Its Metal Complexes. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 11(3), 1091-1098.
- Yıldırım, S. T. (2019). Salisilaldehit Türevinden Schiff Bazı Ligandının Sentezi, Karakterizasyonu ve Bazı Geçiş Metal Komplekslerinin İncelenmesi. *Erzincan University Journal of Science and Technology*, 12(3), 1329-1340.

- Yin, X., Chen, J., Yuan, W., Lin, Q., Ji, L. and Liu, F. (2012). Preparation and antibacterial activity of Schiff bases from O-carboxymethyl chitosan and para-substituted benzaldehydes. *Polymer Bulletin*, 68, 1215-1226.
- Yüksel, M. ve Bekaroğlu, Ö. (1982). Some Transition Metal Complexes of N-(Glycyl)- α -Picolyamine and Its Schiff Base. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 12(7), 911-922.
- Zhou, M. D., Zhao, J., Li, J., Yue, S., Bao, C. N., Mink, J. and Kühn, F. E. (2007). MTO Schiff-Base Complexes: Synthesis, Structures and Catalytic Applications in Olefin Epoxidation. *Chemistry—A European Journal*, 13(1), 158-166.



ÖZGEÇMİŞ

İlkokul ve ortaokulu Şanlıurfa'nın Viranşehir ilçesinde bulunan Sakarya İlkokulunda, lise eğitimini ise Viranşehir Fen Lisesinde tamamladı. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu ve Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Bilimler Ana Bilim Dalı'nda yüksek lisans başladı. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Ağız ve Diş Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Hastane Eczacısı olarak çalışmaktadır.

